

• 论 著 •

粪便 SDC2 基因甲基化检测联合结肠镜在早期结直肠癌筛查中的意义

伍文 李锦 梁霞

作者单位: 518102 广东深圳, 深圳市宝安区中心医院 / 深圳大学第五附属医院消化内科

通信作者: 伍文, Email: 33126746@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.01.007

【摘要】 目的 探讨粪便 SDC2 基因甲基化检测联合结肠镜在早期结直肠癌(CRC)筛查中的意义。**方法** 选择 2018 年 1 月—2019 年 10 月在深圳市宝安区中心医院体检的 1 000 例体检者作为研究对象, 使用试剂盒分别检测粪便 SDC2 基因甲基化和血浆 SEPT9 基因甲基化, 对两者任一结果为阳性者再行结肠镜检查。比较 SDC2 和 SEPT9 基因甲基化检测的阳性率以及两者联合结肠镜对进展性腺瘤和 CRC 的检出率。**结果** 在 1 000 例筛查对象中, 粪便 SDC2 基因甲基化检测阳性率明显高于血浆 SEPT9 基因甲基化[18.10% (181/1 000) 比 9.80% (98/1 000)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 粪便 SDC2 基因甲基化检测联合结肠镜对进展性腺瘤和 CRC 的检出率均明显高于血浆 SEPT9 基因甲基化检测联合结肠镜筛查[进展性腺瘤检出率: 2.50% (25/1 000) 比 1.00% (10/1 000), CRC 检出率: 1.50% (15/1 000) 比 0.50% (5/1 000)], 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。**结论** 粪便 SDC2 基因甲基化检测是一种简单无创的 CRC 筛查新技术, 患者接受程度更高, 能够避免大规模肠镜筛查带来的弊端, 联合结肠镜检测可作为 CRC 早期筛查的首选策略。

【关键词】 SDC2 基因; SEPT9 基因; 粪便; 结肠镜; 结直肠癌; 筛查

基金项目: 深圳市宝安区科技计划项目 (2019JD421)

Significance of fecal SDC2 gene methylation detection combined with colonoscopy in screening for early colorectal cancer

Wu Wen, Li Jin, Liang Xia. Department of Gastroenterology, Shenzhen Bao'an Central Hospital / the Fifth Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518102, Guangdong, China

Corresponding author: Wu Wen, Email: 33126746@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the significance of stool SDC2 gene methylation detection combined with colonoscopy for early screening of colorectal cancer (CRC). **Methods** The 1 000 medical examiners in Shenzhen Bao'an Central Hospital from January 2018 to October 2019 were selected as the research objects. The stool SDC2 and plasma SEPT9 gene methylation tests were performed using test kit, and colonoscopy was performed for those who were positive for either test. The positive rates of SDC2 and SEPT9 gene methylation tests and the detection rates for progressive adenoma and CRC of the two methods combined with colonoscopy were compared. **Results** Among the 1 000 medical examiners, the positive rate of fecal SDC2 gene methylation was significantly higher than that of plasma SEPT9 gene methylation [18.10% (181/1 000) vs. 9.80% (98/1 000), $P < 0.05$]. The detection rates of stool SDC2 gene methylation combined with colonoscopy for progressive adenoma and CRC were significantly higher than those of plasma SEPT9 gene methylation [progressive adenoma: 2.50% (25/1 000) vs. 1.00% (10/1 000), CRC: 1.50% (15/1 000) vs. 0.50% (5/1 000)], with significant difference (all $P < 0.05$). **Conclusion** Fecal SDC2 gene methylation detection is a simple and non-invasive new CRC screening technique, with higher acceptance for patients, can avoid the disadvantages of large-scale enteroscopy screening, and fecal SDC2 gene methylation combined with colonoscopy can be the preferred strategy for early screening of CRC.

【Key words】 SDC2 gene; SEPT9 gene; Stool; Colonoscopy; Colorectal cancer; Screening

Fund program: Science and Technology Project of Bao'an District, Shenzhen City (2019JD421)

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是我国比较常见的消化道恶性肿瘤,其发病率和病死率呈现快速增长趋势^[1]。CRC 新发病例约占全部恶性肿瘤的 10%, CRC 死亡病例约占全部恶性肿瘤死亡病例的 10%^[2]。CRC 的转归及预后与病变分期紧密相关,在我国早期 CRC 的诊断比例较低,大多数 CRC 患者确诊时已处于中晚期^[3]。CRC 不能早发现、早诊断和早干预是不能提高生存率的主要原因^[4]。本研究采用粪便 SDC2 基因甲基化检测联合结肠镜对早期 CRC 进行筛查,旨在明确其对 CRC 筛查的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 随机选择 2018 年 1 月—2019 年 10 月本院 1 000 例体检者作为研究对象,其中男性 715 例,女性 285 例;年龄 50~85 岁,平均(72.2±18.6)岁。排除既往确诊 CRC 者、炎症性肠病患者以及近 1 个月有肉眼血便者。

1.2 伦理学 本研究符合医学伦理学要求,经本院伦理委员会批准(审批号:S2020-01-01-05),所有对患者的检测均已获得过患者或家属的知情同意。

1.3 检测方法

1.3.1 仪器与试剂 XZ-5 医用低速离心机(长沙湘智离心机仪器有限公司提供), FYL-YS-128 医用冰箱(北京福意联医疗设备有限公司提供), 血浆 SEPT9 基因甲基化检测试剂盒由赫澎(上海)生物科技有限公司提供,粪便 SDC2 基因甲基化检测试剂盒由广州市康立明生物科技有限责任公司提供。

1.3.2 样本采集 ① 血浆标本:于早晨 6:00—9:00 采集所有研究对象空腹肘静脉血 5 mL,以 3 500 r/min(离心半径为 13.5 cm)离心 30 min,离取血浆,置于 -20℃ 医用冰箱,保存备用。② 粪便标本:用采样杆采集 4.5 g 新鲜粪便置于收集管,完全浸泡于 20 mL 采集液中,密封收集管,保存备用。

1.3.3 基因检测 粪便 SDC2 基因甲基化检测和血浆 SEPT9 基因甲基化检测均严格按照试剂盒说明书操作,其主要步骤包括裂解、DNA 结合、DNA 洗涤、DNA 洗脱、亚硫酸盐转化、聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测分析。

1.3.4 结肠镜检查 对粪便 SDC2 基因甲基化和血浆 SEPT9 基因甲基化检测任一结果为阳性者再行结肠镜检查,在检查之前患者应先服用聚乙二醇和电解质清洁肠道,患者一般采取屈膝屈髋侧卧位,使用润滑剂润滑肛门和结肠镜(CV-170 奥林巴斯电子胃肠镜系统),经肛门缓缓插入结肠镜循肠道进

镜,在进镜过程中注入少量空气扩张肠腔。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。计数资料以例(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种基因甲基化检测阳性率比较 1 000 例筛查对象中,粪便 SDC2 基因甲基化检测的阳性率为 18.10%(181/1 000),明显高于血浆 SEPT9 基因甲基化检测[9.80%(98/1 000)],差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 粪便 SDC2 基因与血浆 SEPT9 基因甲基化检测的阳性率比较

指标	例数(例)	阳性例数(例)	阳性率(%)
SDC2 基因甲基化	1 000	181	18.10
SEPT9 基因甲基化	1 000	98	9.80
χ^2 值			36.54
P 值			0.012

2.2 两种基因甲基化检测联合结肠镜筛查阳性率比较 1 000 例筛查对象中,粪便 SDC2 基因甲基化检测联合结肠镜对进展性腺瘤和 CRC 的阳性率均明显高于血浆 SEPT9 基因甲基化检测联合结肠镜,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2 粪便 SDC2 基因与血浆 SEPT9 基因甲基化检测联合结肠镜筛查的阳性率比较

方法	例数(例)	进展性腺瘤		CRC	
		阳性数(例)	阳性率(%)	阳性数(例)	阳性率(%)
SDC2 + 结肠镜	1 000	25	2.50	15	1.50
SEPT9 + 结肠镜	1 000	10	1.00	5	0.50
χ^2 值			21.54		27.86
P 值			0.024		0.021

3 讨论

近年来,随着我国国民经济的发展,人民生活习惯及饮食结构日益西方化, CRC 发病率总体呈现上升趋势,现已成为消化系统发病率首位的恶性肿瘤,致死率较高^[5]。CRC 早期无明显的典型临床表现,病程发展较慢,早期诊断缺乏有效手段,大部分患者出现明显症状就诊时已处于中晚期,对于中晚期 CRC 或有远处转移的患者,手术根治和化疗治疗效果较差。CRC 的病死率仅次于肝癌和肺癌,严重威胁我国人民的生命健康,给患者带来沉重的经济负担^[6-7]。目前我国 CRC 的 5 年生存率远低于欧美各国,如何降低我国 CRC 的病死率和发病率已成为

亟待解决的问题,而加强 CRC 早期筛查也已成为防治 CRC 的关键手段^[8]。对 CRC 高危人群的早期筛查和诊断主要依赖于结肠镜,但是结肠镜操作复杂,且患者要承受一定的痛苦,因此该项检查作为早期筛查 CRC 高危人群的首选手段接受程度较低,用于 CRC 的早期筛查和诊断较难实现^[9]。

近年来临床研究表明, DNA 甲基化是 CRC 发生发展中的一个重要早期事件,因此 DNA 异常甲基化可以作为 CRC 早期诊断的分子标记物^[10]。SDC2 甲基化和 SEPT9 甲基化基因是研究比较成熟并被证实具有较好检测性能的两个 CRC 甲基化标记物^[11-12]。SEPT9 可通过 Rho 信号通路影响肿瘤细胞的侵袭和转移,促进 CRC 癌变的过程^[13]。SEPT9 基因甲基化检测是当前 CRC 筛查应用较为广泛的方法,具有操作简便和非侵入性等优点,对早期 CRC 的发现具有重要应用价值,但仍存在灵敏度不足等缺陷。SDC2 基因参与细胞分裂和迁移,在结肠间充质细胞中表达,据报道, CRC 组织中 SDC2 目标区域的甲基化水平要显著高于成对相邻非 CRC 组织中的 SDC2 目标区域,因此, SDC2 基因甲基化改变可作为 CRC 早期诊断和预后分析等方面的肿瘤标志物^[14]。本研究结果显示,粪便 SDC2 基因甲基化检测阳性率高于血浆 SEPT9 基因甲基化检测;粪便 SDC2 基因甲基化检测联合结肠镜对 CRC 和进展性腺瘤的检出率均明显高于血浆 SEPT9 基因甲基化检测联合结肠镜。

有研究显示,我国国民的 CRC 筛查率低于 50%,肠镜受检率低于 15%^[15-16]。患者对无创采集粪便进行 SDC2 基因甲基化检测的依从性明显高于有创采集外周血进行 SEPT9 基因甲基化检测,无创的粪便 SDC2 基因甲基化检测作为一种高灵敏度的 CRC 筛查技术,能够有效避免盲目大规模肠镜筛查带来的弊端和可行性较差等缺点,同时提高肠镜检查阳性率,节约了医疗资源。本研究显示,粪便 SDC2 基因甲基化检测联合结肠镜对 CRC 和进展期腺瘤的灵敏度明显高于血浆 SEPT9 基因甲基化检测联合结肠镜。

综上所述,粪便 SDC2 基因甲基化检测是一种简单无创的 CRC 筛查新技术,联合结肠镜使用对 CRC 和进展性腺瘤的检出率明显高于血浆 SEPT9 基因甲基化检测联合结肠镜,且该检查仅需无创采集粪便即可进行,相比抽血检测患者接受程度更高。

因此粪便 SDC2 甲基化检测联合结肠镜可作为 CRC 早期筛查的首选策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- 2 王宁,孙婷婷,郑荣寿,等. 中国 2009 年结直肠癌发病和死亡资料分析 [J]. 中国肿瘤, 2013, 22 (7): 515-520. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2013.07.A001.
- 3 韩洁,王俊平,张姣兰,等. 太原市迎泽区大肠癌筛查结果及分析 [J]. 中国药物与临床, 2015, (10): 1504-1506. DOI: 10.11655/zgzywl.2015.10.054.
- 4 克迪雅·艾海提,徐怡,穆朝东. 血清肿瘤标志物在直肠癌诊断中的应用 [J]. 新疆医科大学学报, 2013, (9): 1301-1303. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2013.09.021.
- 5 刘任林,周录平,邓文胜,等. 益气健脾汤对腹腔镜直肠癌术后患者炎症反应和免疫功能以及营养状态的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (4): 448-451. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.04.018.
- 6 潘宝龙,黄尤光,林明,等. 结直肠癌患者 RASSF1A 基因启动子区甲基化及表达缺失的研究 [J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6 (4): 202-206. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.04.003.
- 7 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41 (1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- 8 Zheng R, Zeng H, Zhang S, et al. National estimates of cancer prevalence in China, 2011 [J]. Cancer Lett, 2016, 370 (1): 33-38. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.10.003.
- 9 Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes [J]. Gut, 2015, 64 (10): 1637-1649. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-309086.
- 10 韩发银. 直肠癌患者肿瘤标记物检测及其意义 [J]. 医学信息 (下旬刊), 2011, 24 (1): 13.
- 11 中国抗癌协会大肠癌专业委员会中国结直肠肿瘤早诊筛查策略制订专家组. 中国结直肠肿瘤早诊筛查策略专家共识 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21 (10): 1081-1086. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.10.001.
- 12 Oh TJ, Oh HI, Seo YY, et al. Feasibility of quantifying SDC2 methylation in stool DNA for early detection of colorectal cancer [J]. Clin Epigenetics, 2017, 9: 126. DOI: 10.1186/s13148-017-0426-3.
- 13 Song L, Li Y. SEPT9: A specific circulating biomarker for colorectal cancer [J]. Adv Clin Chem, 2015, 72: 171-204. DOI: 10.1016/bs.acc.2015.07.004.
- 14 刘志永,徐心. Septin9 基因与结直肠癌相关性研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22 (17): 3390-3393. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.17.017.
- 15 Oh T, Kim N, Moon Y, et al. Genome-wide identification and validation of a novel methylation biomarker, SDC2, for blood-based detection of colorectal cancer [J]. J Mol Diagn, 2013, 15 (4): 498-507. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2013.03.004.
- 16 赵君,王亚东,王贵齐,等. 结直肠癌筛查方案的应用与优化 [J]. 中国全科医学, 2014, (30): 3541-3544. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.30.004.

(收稿日期: 2019-12-25)

(本文编辑: 邵文 张耘菲)