中华医学会系列杂志

ISSN 1007-5232
CN 32-1463/R

中华消化内镜杂志®

ZHONGHUA XIAOHUA NEIJING ZAZHI

2023年7月 第40卷 第7期

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

Volume 40 Number 7
July 2023

中华医学会
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION

ISSN 1007-5232



cma cma cma

·综述·

DNA甲基化在结直肠癌及癌前病变早期诊断中的研究进展

方琦雯[1,2]　黄鑫鑫[3]　王智杰[1,2]　李兆申[1,2,3]　柏愚[1,2,3]　王树玲[1,2,3]

[1]海军军医大学第一附属医院消化内科，上海 200433；[2]海军军医大学第一附属医院消化内镜中心，上海 200433；[3]国家消化病临床医学研究中心，上海 200433

通信作者：柏愚，Email：baiyu1998@hotmail.com；王树玲，Email：wangshuling0000@126.com

【提要】 结直肠癌预后取决于诊断时的肿瘤分期，因此早诊早治显得尤为重要，目前应用较多的结直肠癌筛查手段存在不同程度的局限性。在结直肠癌的发展过程中伴随DNA异常甲基化，DNA甲基化检测特别是多基因联合检测在相关研究中显示出不俗的筛查潜力，有望成为结直肠癌早期筛查的新型无创检测手段。本文综述了DNA甲基化在结直肠癌及其癌前病变早期筛查中的研究进展。

【关键词】 DNA甲基化；　生物标志物；　结直肠癌；　筛查

基金项目：国家自然科学基金面上项目（81873546，82170567）；国家自然科学基金青年项目（82100587）；上海市青年科技英才杨帆计划（21YF1458700）

Research progress of DNA methylation in the early diagnosis of colorectal cancer and precancerous lesions

Fang Qiwen[1,2], Huang Xinxin[3], Wang Zhijie[1,2], Li Zhaoshen[1,2,3], Bai Yu[1,2,3], Wang Shuling[1,2,3]

[1] Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; [2] Digestive Endoscopy Center, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; [3] National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Bai Yu, Email: baiyu1998@hotmail.com; Wang Shuling, Email: wangshuling0000@126.com

结直肠癌作为全球第3大常见癌症，也是全球癌症相关死亡的主要原因之一。2020年国际癌症研究机构估计全球约有190万新发结直肠癌病例和超过93万例与结直肠癌相关的死亡，约占所有癌症的10%，且发展中国家的病死率明显高于发达国家[1]。根据我国国家癌症中心提供的最新统计数据[2]，2016年我国新发癌症患者约406.4万例，癌症死亡患者241.35万例，其中结直肠癌占所有新发癌症的10.04%，占所有癌症死亡患者的8.10%；此外，不论在男性还是女性患者中，结直肠癌发病率或病死率都位居前五，仍呈现出逐年上升的趋势，疾病负担十分沉重。

结直肠癌早期发现的治愈率可达90%以上，晚期癌则不足10%。因此，早诊早治是改善患者预后的关键所在。目前结直肠癌筛查的金标准仍然是结肠镜检查，但往往因为其繁琐的肠道准备及侵入性检查带来的不适而影响患者依从性[3]。而非侵入性检查主要以粪便隐血试验和粪便免疫化学试验应用最为广泛，二者虽然均可用于结直肠癌人群的筛查，但对于早期结直肠癌及进展期腺瘤的诊断敏感度较低，使其应用受到限制[4-5]。近年来不少研究结果表明DNA甲基化标记物在结直肠癌早期筛查中具有不俗潜力[6-7]。现就DNA甲基化在结直肠癌及癌前病变早期诊断中的研究进展作一综述。

一、DNA甲基化与结直肠癌及癌前病变

DNA甲基化是指DNA甲基转移酶催化甲基共价结合到嘧啶环的第5个碳原子上，产生5-甲基-胞嘧啶的过程。基因组序列中大约70%的胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤（CpG）位点是甲基化的，其余未甲基化的CpG通常聚集出现，这部分长度至少为200个碱基且CG含量至少为50%的碱基序列被称为CpG岛[8]。CpG岛的甲基化改变会影响DNA的三维结构，抑制DNA与转录因子的相互作用，从而沉默基因表达[9]。

根据结直肠癌多阶段癌变理论，结直肠癌在形态上发生从正常黏膜增生、腺瘤形成、癌变到浸润转移的阶段性改

DOI：10.3760/cma.j.cn321463-20220725-00304

收稿日期　2022-07-05　　**本文编辑**　许文立　唐涌进

引用本文：方琦雯，黄鑫鑫，王智杰，等. DNA甲基化在结直肠癌及癌前病变早期诊断中的研究进展[J]. 中华消化内镜杂志，2023，40(7)：575-580. DOI：10.3760/cma.j.cn321463-20220725-00304.

www.zhxhnjzz.com

变[10]。我国绝大部分结直肠癌是在结直肠上皮内瘤变的基础上发生的，具体包括结直肠腺瘤、腺瘤病（息肉病伴异型增生）、无蒂锯齿状病变、传统锯齿状腺瘤以及炎症性肠病相关异型增生等[11]，这些被统称为结直肠癌癌前病变。在结直肠癌癌前病变演变过程中，DNA 甲基化等表观遗传变化起到重要的病理生理学作用。

在结直肠癌高易感性人群的结肠组织中可以发现异常甲基化基因，这表明异常 DNA 甲基化可能是启动结直肠癌进程的最早分子事件之一[12]。随后，研究者进一步发现 DNA 异常甲基化始于结直肠癌早期，包括 DNA 低甲基化和 DNA 高甲基化两种模式，二者同时参与结直肠癌发展的全部过程[13]。几乎在所有结直肠癌及其癌前病变中都可观察到 CpG 位点内 5-甲基-胞嘧啶数量普遍减少[14]，不论是在非进展或进展期腺瘤、腺癌还是转移瘤中都观察到低甲基化，其低甲基化程度随疾病进展显著增加，全基因组低甲基化也被证实是结直肠癌及癌前病变发生的早期共同事件[15]。高甲基化则通常发生在基因启动子未甲基化的 CpG 岛中，尤其在一些重要肿瘤抑制基因（如 CDKN2A、MLH1 和 APC）的启动子区域[16-17]；此外，在晚期癌症中发现相较于癌前病变更高的甲基化水平，这表明基因启动子特异性高甲基化导致关键肿瘤抑制基因的表达下调，从而促进结直肠癌发生[18]。因此可以通过检测敏感基因的异常甲基化水平识别病变。

二、DNA 甲基化检测在结直肠癌及癌前病变诊断中的应用

随着甲基化研究的深入，在肿瘤组织[19]、粪便[20]和血液[21]中都可检测出异常甲基化标记物。部分标记物已实现商业化并应用于当前临床实践，甚至进入临床指南。但从早期检测的角度来看，不同来源的样本检测效能亦有差别。肿瘤组织 DNA 通常需要切除标本后获取，大多用于辅助诊治，不适用于健康人群筛检。血液检测则缺乏组织特异性，即便血液中的游离循环 DNA 直接来源于肿瘤组织，但随着时间推移循环肿瘤 DNA 容易发生降解，从而影响其诊断效能[22]。粪便 DNA 由于脱落的肿瘤细胞直接混在粪便中，不仅组织特异性强，通过粪便样本收集的肿瘤 DNA 量较血液样本也明显更高，更利于病变检出，是 DNA 甲基化筛查的首选途径[23]。

（一）单基因检测

1. 胞裂蛋白 9（septin 9，SEPT9）

SEPT9 作为首个且唯一被美国食品和药物管理局批准的基于单基因甲基化的生物标记物，具有广泛研究基础。SEPT9 通过编码 GTP 结合蛋白，参与肌动蛋白动力学、细胞骨架重塑、囊泡运输和胞吐作用[24]。在健康组织中甲基化 SEPT9（mSEPT9）水平低，而在结直肠癌等病变组织中显著升高，因此可通过检测血浆中的 mSEPT9 水平识别结直肠癌患者[25]。在 Warren 等[26]的回顾性病例对照研究中，血浆 SEPT9 诊断结直肠癌的敏感度和特异度分别达到 90% 和 88%。但 Church 等[27]进行的包括 1 516 例受试者在内的前瞻性临床研究却对其诊断效能提出质疑，尽管血浆 SEPT9 的诊断特异度依然有 91.5%，但敏感度仅有 48.2%，尤其对于腺瘤等癌前病变的敏感度更是仅有 11.2%。巨大的敏感度差异或许与研究人群有关，Church 等[27]的前瞻性研究主要纳入 50~75 岁的平均风险人群，而此前的回顾性研究则纳入了有症状的确诊病例，甚至有部分研究是对结直肠癌高危人群进行机会性筛查，可能由于部分无症状患病人群的相关数据缺失从而导致敏感度差异。

除了样本因素，近年 Song 等[28]纳入 25 项研究的荟萃分析表明敏感度差异或许还和检测方法有关。此前采用 Epi proColon test 1.0 和 PCR 进行检测，而检测方法改为 Epi proColon test 2.0 后，在保持 81.5%~99% 较高特异度的同时敏感度得以提升（71.1%~95.6%）。另一项纳入 600 例结直肠癌高风险受试者和 50 例结直肠癌术前患者的临床研究表明，SEPT9 用于结直肠癌检测的敏感度和特异度分别达到 73% 和 94.5%，曲线下面积（area under the curve，AUC）为 0.835[29]。此外，该研究中结直肠癌组的阳性检出率随恶性程度升高而增加，升高的 mSEPT9 也与增加的 TNM 分期及 Dukes 分期显著相关，这说明 SEPT9 可能有助于明确结直肠癌病理及分期诊断。Hu 等[30]的荟萃分析除肯定其诊断效能之外，还发现左半与右半结直肠癌的 mSEPT9 水平差异无统计学意义，表明 SEPT9 甲基化水平与结肠病变部位无关。

而在癌前病变的筛查方面，SEPT9 的检测效果一直不尽如人意，部分研究提出新的发现。Song 等[31]纳入包括结直肠癌及癌前病变在内的 1 361 例受试者，除发现血浆 SEPT9 在结直肠癌患者检测中依然表现出 87.1% 的高敏感度外，相较于无绒毛腺瘤亚组中 28.5% 的低敏感度，SEPT9 在管状绒毛腺瘤（53.7%）和绒毛状腺瘤（83.3%）亚组中展现出更高的敏感度。研究者认为可能是由于非进展期腺瘤等早期病变中细胞再生和凋亡不活跃，导致异常甲基化 DNA 无法释放至循环中从而难以被检测到，而在含有绒毛成分的进展期腺瘤中则发生更加活跃的细胞凋亡损伤。该研究表明 SEPT9 具有一定识别进展期腺瘤的潜力。

目前关于 SEPT9 的检测主要基于血液样本，也有部分研究对其他类型样本的检测性能进行评估。Liu 等[32]对比 184 份血浆样本及 160 份粪便样本，结果显示二者特异度没有明显差异（血浆 90.1%，粪便 92.1%），但粪便 SEPT9 检测对进展期腺瘤和Ⅰ~Ⅱ期结直肠癌的敏感度分别为 66.7% 和 90.1%，相较于血浆 SEPT9 检测分别高 35.9% 和 7.9%，AUC 为 0.935，表明粪便 SEPT9 可能具有更优的诊断效能。然而这一结论还需后续的大样本量临床研究加以佐证。

2. 多配体聚糖 2（syndecan 2，SDC2）

SDC2 是一种涉及细胞增殖、迁移、细胞-基质相互作用和血管生成的跨膜蛋白。Oh 等[33]在组织、血液和粪便中发现 SDC2 CpG 岛的异常甲基化。Park 等[34]检测 190 例肠道灌洗液的 SDC2 甲基化情况，其中 65.7% 的结直肠癌及癌前病变观察到甲基化 SDC2，而正常黏膜样本中比例极低（11.1%），表明 SDC2 甲基化是结直肠癌及癌前病变中的常

www.zhxhnjzz.com

见事件，可作为结直肠癌的检测标志物。

近年来，关于SDC2的大部分研究着重于粪便甲基化检测，相关研究表明SDC2对腺瘤及结直肠癌的诊断敏感度分别为27.3%~50%及68.6%~90.2%，特异度分别达到89.7%~90.9%及90.2%~98.0%，总体AUC为0.902~0.939[35-39]。通过对比不同样本特征，发现敏感度变化与肿瘤分期、位置、性别或年龄等因素无关[36,38]。Wang等[36]在得出SDC2对结直肠癌和进展期腺瘤的总体敏感度为79.9%，总体特异度为98.0%的研究结果后，为排除其他疾病干扰，还额外对103例与结直肠癌不相关疾病患者进行独立研究，SDC2依然显示出98%的出色特异度。Ma等[37]分别检测SDC2两个片段（SDC2-A和SDC2-B）的甲基化，结果显示二者对结直肠癌的敏感度分别为85.29%和83.33%，特异度分别为96.15%和97.69%，AUC分别为0.874和0.906。而将两者联合检测时，敏感度则提高到87.25%，特异度为94.62%，AUC为0.939，进一步肯定了SDC2甲基化检测对结直肠癌的检测能力，并提供了联合不同基因片段进行检测的思路。

除了粪便样本的检测，Barták等[40]通过分析47例结直肠癌及37例腺瘤患者的血浆样本，发现SDC2对结直肠癌及腺瘤的敏感度分别为87.2%和73%，特异度达到100%和94.6%，表明SDC2在血液检测中对腺瘤的敏感度较粪便检测更高，但由于样本量有限，诊断效能需再进一步评估。

3.其他甲基化基因

分泌卷曲相关蛋白2（secreted frizzled related protein 2，SFRP2）通过与卷曲膜结合受体竞争结合Wnt-5配体，抑制致癌Wnt通路，其启动子甲基化改变可引发基因沉默导致Wnt通路激活，从而促进结直肠癌发生[41]。一项纳入69例结直肠癌、34例腺瘤患者的研究，在91.3%的结直肠癌患者及79.4%的腺瘤患者中观察到SFRP2启动子甲基化明显增加，相比之下，在正常对照组的黏膜组织中并未检测到甲基化SFRP2基因，因此证明可将其用于识别结直肠癌[42]。Gachabayov等[43]纳入12项有关SFRP2研究的荟萃分析显示，SFRP2诊断结直肠癌的总体敏感度为71.8%，特异度为90.1%，AUC为0.91，具有较为良好的诊断效能。研究还发现SFRP2与其他高甲基化基因一样，在诊断结直肠癌时与性别、年龄、肿瘤分期等临床病理特征之间无显著相关性。在腺瘤检测方面，相关研究显示单基因SFRP2仅有25%~59.7%的诊断敏感度，特异度也仅有55%~72%[39,44-46]。尽管如此，相比检测敏感度仅有31.8%的粪便隐血试验，Zhang等[46]研究表明SFPR2在腺瘤的诊断上似乎仍有一些优势。

波形蛋白（vimentin，VIM）编码一种Ⅲ型中间丝蛋白，与微管和肌动蛋白微丝共同构成细胞骨架。尽管既往研究表明其在结直肠癌组织中高度甲基化且与正常组织水平有明显差异，且在粪便样本中的检测敏感度和特异度高达81%和95%[47]，甚至作为ColoSure测试进行商业化筛查，但VIM在随后研究中的诊断表现似乎并不理想。Lu等[48]纳入56例结直肠癌患者的研究显示粪便样本VIM甲基化诊断敏感度仅有41.07%。Gachabayov等[43]对8项有关VIM的研究进行荟萃分析，结果表明其诊断结直肠癌的总体敏感度仅有54.6%，特异度为88.5%，AUC为0.67，诊断效能差强人意。这或许和部分样本假阳性以及检测方法差异有关，但VIM作为结直肠癌单基因检测标记物的价值需要重新进行评估。

N-myc下游调节基因4（NDRG family member 4，NDRG4）在不同癌症进展中的作用尚不清楚，但有研究表明NDRG4在结直肠癌中通过抑制PI3K-AKT活性调控细胞增殖、凋亡和分化[49-50]。一项研究对肠道组织、血液、粪便中的NDRG4甲基化情况进行分析，肠道组织中检测敏感度和特异度最高，分别为81%和91.7%；其次是粪便，为76.2%和89.1%；在血液样本中二者仅有54.8%和78.1%[51]。Jin等[52]进一步评估粪便中甲基化NDRG4并证实其具有良好的诊断效能。Liu等[53]的荟萃分析表明，NDRG4在粪便标本中对于腺瘤检测的敏感度和特异度均超过70%。因此NDRG4或可成为腺瘤检测的候选生物标志物。不可否认的是，关于NDRG4的单基因检测研究并不多，证据力度依然有限。

（二）联合多基因检测

结直肠癌发生发展过程中受到多种基因的调控，应用单一基因诊断存在一定局限性。如上所述，尽管已有大量关于单基因甲基化的检测，但真正在各项研究中均保持较高诊断效能的基因并不多。因此，研究人员将目光转向多基因检测，虽然可能导致特异度有所下降，但稳定的诊断敏感度使其成为研究热点。

2014年，Cologuard试剂盒成为第1个被美国食品和药物管理局批准用于结直肠癌筛查的多靶点生物标记物组合，旨在通过联合检测粪便中甲基化NDRG4和BMP3诊断结直肠癌。在一项包括近10 000例受试者的大型临床研究中[54]，研究者发现该联合检测的敏感度明显高于粪便免疫化学试验（92.3%比73.8%），对进展期腺瘤的检测敏感度更是几乎达到粪便免疫化学试验检测的2倍（42.4%比23.8%），从此打开了多标志物联合检测的大门。

此后，Chen等[55]纳入包括111例结直肠癌患者的研究应用qPCR检测结直肠癌中SEPT9和SDC2甲基化情况，结果显示单独检测二者粪便甲基化对结直肠癌敏感度分别为73.0%和71.2%，特异度均为95.6%，而二者联合检测时敏感度提高到86.5%，特异度仍有92.1%，体现出联合检测的优势。另一项研究表明两者联合检测对结直肠癌的总体敏感度及特异度分别达到88.9%和92.8%，使其诊断效能得到进一步验证[56]。此外该研究还发现，相较于SEPT9和SDC2分开检测时对进展期腺瘤和Ⅰ期结直肠癌分组的低敏感度（12.1%和65.0%比43.5%和55.0%），二者联合检测时47.8%和80.0%的敏感度虽提升有限但仍值得引起研究人员注意。

一项纳入420例受试者的研究通过训练集和验证集评估联合甲基化SFRP2和SDC2在粪便检测中的可行性，结果显示联合检测对进展期腺瘤的诊断敏感度为53.8%~61.5%，对Ⅰ~Ⅱ期结直肠癌的敏感度达到88.5%~89.1%，特异度分别为89.5%和93.5%，展现出作为结直肠癌早期检测

www.zhxhnjzz.com

工具的出色潜力[57]。除基于粪便样本的基因组合外，基于血液样本的多基因组合也不在少数。一项研究证实在血浆中二者联合检测对Ⅰ~Ⅱ期结直肠癌的敏感度和特异度能达到76.2%和87.9%，用于诊断进展期腺瘤时同样有58.3%的敏感度[58]。两项研究结果表明，联合SFRP2和SDC2通过血液或粪便对结直肠癌进行早期检测都具有相当的可行性。

研究者们不仅把目光着眼于两种基因联合检测，关于更多基因联合检测的研究也在同时进行。Barták等[40]的研究除了对每个基因的诊断效能进行分析外，还进一步评估SFRP1、SFRP2、SDC2和PRIMA1在血浆样本中的联合检测效能，结果表明这一组合在诊断结直肠癌时敏感度和特异度分别达到91.5%和97.3%，AUC为0.978；在检测腺瘤时也有89.2%的敏感度和86.5%的特异度，AUC达到0.937，显示出极高的诊断效能。更重要的是，该组合虽然增加了更多基因靶点但并未导致检测特异度的大幅下降，在一定程度上打消了研究者对多基因检测特异度的担忧。

此外，还有许多基于粪便或血液样本的不同基因组合（如SDC2/TFPI2[59]、SFRP2/GATA5/NDRG4/VIM[48]等），在对结直肠癌及癌前病变的检测中都显示出较为可观的诊断效能，但这并不意味着联合越多基因诊断效能一定越好，Sun等[39]对粪便中被证实存在一定诊断效能的甲基化基因SDC2、SFRP2、BMP3、NDRG4进行进一步分析，发现SDC2联合SFRP2的组合对结直肠癌的诊断敏感度达到91.4%，对腺瘤敏感度为60%，特异度均为86.1%，相较于单基因检测以及4种基因联合检测，均表现出更好的总体敏感度及特异度。此外，由于粪便DNA甲基化需要专门的试剂盒，越多的基因靶点意味着试剂盒的设计难度上升，在检测技术没有得到进一步优化之前，多基因联合检测用于大样本的人群筛查时成本效益会大打折扣。仅从现有研究来看，将其真正应用于临床检测还有很多亟需解决的问题。

三、小结

结直肠癌是由基因突变和表观遗传改变逐步积累的过程，包括多种原癌基因激活和抑癌基因失活。其中基因启动子区域甲基化可导致抑癌基因失活，故DNA甲基化在总体表观遗传变化中具有重要意义。我们通过各项研究逐步明确了其中存在的表观遗传学变化，并发现DNA甲基化标记物在结直肠癌检测中具有一定的敏感度和特异度，通过检测血液及粪便中的甲基化标志物识别结直肠癌确实可行。尽管粪便免疫化学试验和结肠镜联合检查仍是目前结直肠癌筛查的首选方案，但DNA甲基化检测有助于克服传统方法的一些局限性，为结直肠癌早期诊断提供新思路，另外也为不愿接受结肠镜等侵入性检查的患者提供一种新选择。

目前单基因标记物在结直肠癌及癌前病变的检测中展现出不错的诊断效能，但其敏感度并不稳定。而多基因联合检测可在特异度不受明显影响的前提下保持相对稳定的诊断敏感度，近年来已受到广泛关注和研究，但后续仍需进一步研究以验证其诊断效能。此外，目前DNA甲基化检测对进展期腺瘤等癌前病变的诊断敏感度仍有很大的提升空间，包括成本效益在内都是制约其临床应用的重要问题，需要研究者付出更多努力。

总而言之，相较于已被广泛认可的结肠镜检查、粪便隐血试验和粪便免疫化学试验检测，实现DNA甲基化检测在临床中的广泛应用还有很长的路要走。随着更为高效的新靶点的发现以及检测技术的不断改进，相信在不久的将来，DNA甲基化检测定会成为结直肠癌早期诊断的一把利器。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et.al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Center, 2022, 2(1): 1-9. Doi:10.1016/j.jncc.2022.02.002.

[3] Kanth P, Inadomi JM. Screening and prevention of colorectal cancer[J]. BMJ, 2021, 374:n1855. DOI: 10.1136/bmj.n1855.

[4] Sano Y, Byeon JS, Li XB, et al. Colorectal cancer screening of the general population in East Asia[J]. Dig Endosc, 2016, 28(3):243-249. DOI: 10.1111/den.12579.

[5] Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, et al. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population[J]. Gastroenterology, 2005, 129(2):422-428. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.056.

[6] Kadiyska T, Nossikoff A. Stool DNA methylation assays in colorectal cancer screening[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(35):10057-10061. DOI: 10.3748/wjg.v21.i35.10057.

[7] Yokoi K, Yamashita K, Watanabe M. Analysis of DNA methylation status in bodily fluids for early detection of cancer [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(4): 735. DOI: 10.3390/ijms18040735.

[8] Kanai Y, Hirohashi S. Alterations of DNA methylation associated with abnormalities of DNA methyltransferases in human cancers during transition from a precancerous to a malignant state[J]. Carcinogenesis, 2007, 28(12): 2434-2442. DOI: 10.1093/carcin/bgm206.

[9] Goel A, Boland CR. Epigenetics of colorectal cancer[J]. Gastroenterology, 2012, 143(6):1442-1460.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.032.

[10] Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, molecular features, epidemiology, and management of serrated colorectal neoplasia [J]. Gastroenterology, 2019, 157(4):949-966.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.041.

[11] Conteduca V, Sansonno D, Russi S, et al. Precancerous colorectal lesions (review) [J]. Int J Oncol, 2013, 43(4): 973-984. DOI: 10.3892/ijo.2013.2041.

[12] Shen L, Kondo Y, Rosner GL, et al. MGMT promoter methylation and field defect in sporadic colorectal cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(18):1330-1338. DOI: 10.1093/jnci/dji275.

[13] Baylin SB, Jones PA. A decade of exploring the cancer epigenome - biological and translational implications[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(10):726-734. DOI: 10.1038/nrc3130.

[14] Goelz SE, Vogelstein B, Hamilton SR, et al. Hypomethylation

www.zhxhnjzz.com

of DNA from benign and malignant human colon neoplasms[J]. Science, 1985, 228(4696): 187-190. DOI: 10.1126/science.2579435.

[15] Hur K, Cejas P, Feliu J, et al. Hypomethylation of long interspersed nuclear element-1 (LINE-1) leads to activation of proto-oncogenes in human colorectal cancer metastasis[J]. Gut, 2014, 63(4):635-646. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304219.

[16] Liang TJ, Wang HX, Zheng YY, et al. APC hypermethylation for early diagnosis of colorectal cancer: a meta-analysis and literature review[J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 46468-46479. DOI: 10.18632/oncotarget.17576.

[17] Bihl MP, Foerster A, Lugli A, et al. Characterization of CDKN2A(p16) methylation and impact in colorectal cancer: systematic analysis using pyrosequencing[J]. J Transl Med, 2012, 10:173. DOI: 10.1186/1479-5876-10-173.

[18] Hawkins N, Norrie M, Cheong K, et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability[J]. Gastroenterology, 2002, 122(5): 1376-1387. DOI: 10.1053/gast.2002.32997.

[19] Esteller M. Relevance of DNA methylation in the management of cancer[J]. Lancet Oncol, 2003, 4(6):351-358. DOI: 10.1016/s1470-2045(03)01115-x.

[20] Petko Z, Ghiassi M, Shuber A, et al. Aberrantly methylated CDKN2A, MGMT, and MLH1 in colon polyps and in fecal DNA from patients with colorectal polyps[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(3):1203-1209.

[21] Chen X, Gole J, Gore A, et al. Non-invasive early detection of cancer four years before conventional diagnosis using a blood test[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3475. DOI: 10.1038/s41467-020-17316-z.

[22] Keller L, Belloum Y, Wikman H, et al. Clinical relevance of blood-based ctDNA analysis: mutation detection and beyond [J]. Br J Cancer, 2021, 124(2): 345-358. DOI: 10.1038/s41416-020-01047-5.

[23] Berger BM, Ahlquist DA. Stool DNA screening for colorectal neoplasia: biological and technical basis for high detection rates[J]. Pathology, 2012, 44(2): 80-88. DOI: 10.1097/PAT.0b013e3283502fdf.

[24] Hall PA, Russell SE. The pathobiology of the septin gene family[J]. J Pathol, 2004, 204(4): 489-505. DOI: 10.1002/path.1654.

[25] deVos T, Tetzner R, Model F, et al. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer[J]. Clin Chem, 2009, 55(7): 1337-1346. DOI: 10.1373/clinchem.2008.115808.

[26] Warren JD, Xiong W, Bunker AM, et al. Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer [J]. BMC Med, 2011, 9:133. DOI: 10.1186/1741-7015-9-133.

[27] Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer[J]. Gut, 2014, 63(2):317-325. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304149.

[28] Song L, Jia J, Peng X, et al. The performance of the SEPT9 gene methylation assay and a comparison with other CRC screening tests: a meta-analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):3032. DOI: 10.1038/s41598-017-03321-8.

[29] Sun J, Fei F, Zhang M, et al. The role of ^{m}SEPT9 in screening, diagnosis, and recurrence monitoring of colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 450. DOI: 10.1186/s12885-019-5663-8.

[30] Hu J, Hu B, Gui YC, et al. Diagnostic value and clinical significance of methylated SEPT9 for colorectal cancer: a meta-analysis[J]. Med Sci Monit, 2019, 25:5813-5822. DOI: 10.12659/MSM.915472.

[31] Song L, Peng X, Li Y, et al. The SEPT9 gene methylation assay is capable of detecting colorectal adenoma in opportunistic screening[J]. Epigenomics, 2017, 9(5):599-610. DOI: 10.2217/epi-2016-0146.

[32] Liu Y, Zhao G, Miao J, et al. Performance comparison between plasma and stool methylated SEPT9 tests for detecting colorectal cancer[J]. Front Genet, 2020, 11:324. DOI: 10.3389/fgene.2020.00324.

[33] 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.

[34] Park YS, Kim DS, Cho SW, et al. Analysis of syndecan-2 methylation in bowel lavage fluid for the detection of colorectal neoplasm[J]. Gut Liver, 2018, 12(5):508-515. DOI: 10.5009/gnl17357.

[35] 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.

[36] Wang J, Liu S, Wang H, et al. Robust performance of a novel stool DNA test of methylated SDC2 for colorectal cancer detection: a multicenter clinical study[J]. Clin Epigenetics, 2020, 12(1):162. DOI: 10.1186/s13148-020-00954-x.

[37] Ma L, Qin G, Gai F, et al. A novel method for early detection of colorectal cancer based on detection of methylation of two fragments of syndecan-2 (SDC2) in stool DNA[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 191. DOI: 10.1186/s12876-022-02264-3.

[38] Han YD, Oh TJ, Chung TH, et al. Early detection of colorectal cancer based on presence of methylated syndecan-2 (SDC2) in stool DNA[J]. Clin Epigenetics, 2019, 11(1):51. DOI: 10.1186/s13148-019-0642-0.

[39] Sun M, Liu J, Hu H, et al. A novel panel of stool-based DNA biomarkers for early screening of colorectal neoplasms in a Chinese population[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(10):2423-2432. DOI: 10.1007/s00432-019-02992-2.

[40] Bartúk BK, Kalmár A, Péterfia B, et al. Colorectal adenoma and cancer detection based on altered methylation pattern of SFRP1, SFRP2, SDC2, and PRIMA1 in plasma samples[J]. Epigenetics, 2017, 12(9): 751-763. DOI: 10.1080/15592294.2017.1356957.

[41] Suzuki H, Watkins DN, Jair KW, et al. Epigenetic inactivation of SFRP genes allows constitutive WNT signaling in colorectal cancer[J]. Nat Genet, 2004, 36(4): 417-422. DOI: 10.1038/ng1330.

[42] Wang DR, Tang D. Hypermethylated SFRP2 gene in fecal DNA is a high potential biomarker for colorectal cancer noninvasive screening[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(4): 524-531. DOI: 10.3748/wjg.14.524.

[43] Gachabayov M, Lebovics E, Rojas A, et al. Performance evaluation of stool DNA methylation tests in colorectal cancer screening: a systematic review and meta-analysis[J]. Colorectal Dis, 2021, 23(5): 1030-1042. DOI: 10.1111/codi.15521.

[44] Xiao Z, Li B, Wang G, et al. Validation of methylation-sensitive high-resolution melting (MS-HRM) for the detection of stool DNA methylation in colorectal neoplasms

www.zhxhnjzz.com

[J]. Clin Chim Acta, 2014, 431: 154-163. DOI: 10.1016/j.cca.2014.01.044.

[45] Park SK, Baek HL, Yu J, et al. Is methylation analysis of SFRP2, TFPI2, NDRG4, and BMP3 promoters suitable for colorectal cancer screening in the Korean population? [J]. Intest Res, 2017, 15(4): 495-501. DOI: 10.5217/ir.2017.15.4.495.

[46] Zhang H, Zhu YQ, Wu YQ, et al. Detection of promoter hypermethylation of Wnt antagonist genes in fecal samples for diagnosis of early colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(20):6329-6335. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6329.

[47] Jung G, Hernández-Illán E, Moreira L, et al. Epigenetics of colorectal cancer: biomarker and therapeutic potential[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(2): 111-130. DOI: 10.1038/s41575-019-0230-y.

[48] Lu H, Huang S, Zhang X, et al. DNA methylation analysis of SFRP2, GATA4/5, NDRG4 and VIM for the detection of colorectal cancer in fecal DNA[J]. Oncol Lett, 2014, 8(4): 1751-1756. DOI: 10.3892/ol.2014.2413.

[49] Melotte V, Lentjes MH, van den Bosch SM, et al. N-Myc downstream-regulated gene 4 (NDRG4): a candidate tumor suppressor gene and potential biomarker for colorectal cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(13):916-927. DOI: 10.1093/jnci/djp131.

[50] Chu D, Zhang Z, Zhou Y, et al. NDRG4, a novel candidate tumor suppressor, is a predictor of overall survival of colorectal cancer patients[J]. Oncotarget, 2015, 6(10): 7584-7596. DOI: 10.18632/oncotarget.3170.

[51] Xiao W, Zhao H, Dong W, et al. Quantitative detection of methylated NDRG4 gene as a candidate biomarker for diagnosis of colorectal cancer[J]. Oncol Lett, 2015, 9(3): 1383-1387. DOI: 10.3892/ol.2014.2815.

[52] Jin S, Ye Q, Hong Y, et al. A systematic evaluation of stool DNA preparation protocols for colorectal cancer screening via analysis of DNA methylation biomarkers[J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 59(1):91-99. DOI: 10.1515/cclm-2020-0300.

[53] Liu R, Su X, Long Y, et al. A systematic review and quantitative assessment of methylation biomarkers in fecal DNA and colorectal cancer and its precursor, colorectal adenoma[J]. Mutat Res Rev Mutat Res, 2019, 779:45-57. DOI: 10.1016/j.mrrev.2019.01.003.

[54] Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening[J]. N Engl J Med, 2014, 370(14): 1287-1297. DOI: 10.1056/NEJMoa1311194.

[55] Chen Y, Wang Z, Zhao G, et al. Performance of a novel blood-based early colorectal cancer screening assay in remaining serum after the blood biochemical test[J]. Dis Markers, 2019, 2019:5232780. DOI: 10.1155/2019/5232780.

[56] Zhao G, Li H, Yang Z, et al. Multiplex methylated DNA testing in plasma with high sensitivity and specificity for colorectal cancer screening[J]. Cancer Med, 2019, 8(12): 5619-5628. DOI: 10.1002/cam4.2475.

[57] Zhao G, Liu X, Liu Y, et al. Methylated SFRP2 and SDC2 in stool specimens for colorectal cancer early detection: a cost-effective strategy for Chinese population[J]. J Cancer, 2021, 12(9):2665-2672. DOI: 10.7150/jca.52478.

[58] Zhao G, Ma Y, Li H, et al. A novel plasma based early colorectal cancer screening assay base on methylated SDC2 and SFRP2[J]. Clin Chim Acta, 2020, 503: 84-89. DOI: 10.1016/j.cca.2020.01.010.

[59] Zhang L, Dong L, Lu C, et al. Methylation of SDC2/TFPI2 and its diagnostic value in colorectal tumorous lesions[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 706754. DOI: 10.3389/fmolb.2021.706754.

www.zhxhnjzz.com

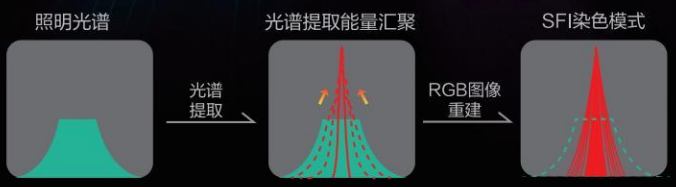
SonoScape 开立

广告

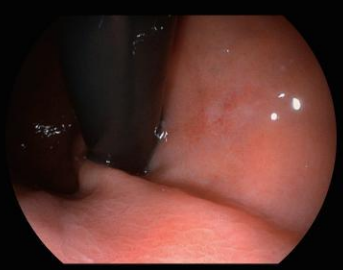


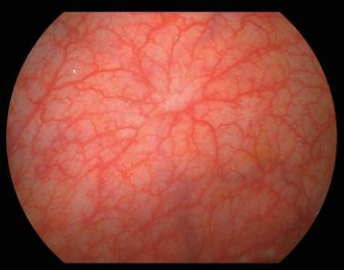
多光谱技术 聚谱成像

VLS-55系列四波长LED光源，助力消化道早期疾病诊断



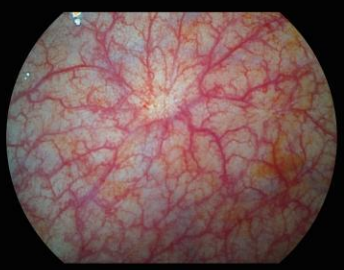

白光图像


白光图像


白光图像


SFI图像


SFI图像


SFI图像

深圳开立生物医疗科技股份有限公司
SONOSCAPE MEDICAL CORP.
地址：深圳市南山区科技中二路深圳软件园二期12栋2楼
电话：86-755-26722890

网站：www.sonoscape.com
邮箱：sonoscape@sonoscape.net
禁忌内容或者注意事项详见说明书
粤械广审（文）第231218-06842号

注册证编号
医用内窥镜图像处理器 粤械注准20182061081
医用内窥镜冷光源 粤械注准20192061100
电子上消化道内窥镜 国械注准20193060037
电子下消化道内窥镜 国械注准20193060046

OLYMPUS

广告

EndoTherapy™



DualKnife J™

实现ESD*术中注水功能，缩短手术时间

- 切开黏膜后无需更换附件，即可实现术中流畅注水。
- 一款刀即可完成标记、切开、注水、剥离、止血等环节。
- 提供两种刀丝长度及三种鞘管长度规格，分别适用上、下消化道。

一次性使用黏膜切开刀

KD-655L/Q/U

*ESD：Endoscopic Submucosal Dissection内镜下黏膜剥离术

奥林巴斯(北京)销售服务有限公司

北京总部：北京市朝阳区新源南路1-3号平安国际金融中心A座8层　代表电话:010-58199000

国械注进20193010097
禁忌内容或注意事项详见说明书
沪械广审(文)第240311-03624号
AD0048SV V02-2008

ISSN 1007-5232　CN 32-1463/R　邮发代号：28-105　国内定价：25.00 元