

结直肠癌患者肠道菌群及粪便 SDC2 基因甲基化检测意义及其关系研究

钟莉华¹, 张德文¹, 朱喜丹², 刘霞¹, 胡家业¹

1. 四川省自贡市第三人民医院检验科, 四川 自贡 643000; 2. 西南医科大学附属医院检验科, 四川 泸州 646000

【摘要】 目的 探讨粪便 Syndecan-2 (SDC2) 甲基化与肠道菌群失调在结直肠癌 (CRC) 中的意义。方法 将 70 例 CRC 患者 (CRC 组)、65 例结直肠腺瘤性息肉 (CAP) 患者 (CAP 组) 及 50 例健康志愿者 (对照组) 作为研究对象, 检测其粪便 DNA SDC2 甲基化与肠道菌群失调情况, 实时荧光定量 PCR 法定量分析粪便菌群, Spearman 相关系数分析 CRC 患者粪便 SDC2 甲基化与其定量分析结果之间的相关性。结果 实时荧光定量 PCR 法在分析粪便菌群中的稳定性及特异性良好, CRC 组粪便 SDC2 甲基化阳性率及肠道菌群失调率均高于对照组与 CAP 组 ($P < 0.05$); 与对照组相比, CRC 组及 CAP 组有益菌定量分析水平降低, CRC 组肠道菌群中有害菌水平上升 ($P < 0.05$)。CRC 患者粪便 SDC2 甲基化与肠道乳酸杆菌、双歧杆菌定量水平呈负相关 ($P < 0.05$), 与大肠杆菌、粪肠球菌以及脆弱拟杆菌定量分析水平呈正相关 ($P < 0.05$)。结论 CRC 患者存在明显的肠道菌群紊乱表现及高水平 SDC2 甲基化阳性率, 肠道菌群可能通过影响 SDC2 甲基化参与 CRC 发生与发展。

【关键词】 结直肠癌; SDC2 甲基化; 肠道菌群失调

【中图分类号】 R735.3+7, R735.3+5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)03-0116-05

The significance and relationship of detection of gut microbiota and fecal SDC2 gene methylation in colorectal cancer patients ZHONG Li-hua¹, ZHANG De-wen¹, ZHU Xi-dan², LIU Xia¹, HU Jia-ye¹ 1. Department of Clinical Laboratory, Zigong Third People's Hospital, Zigong 643000, Sichuan, China; 2. Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

【Corresponding author】 HU Jia-ye

【Abstract】 **Objective** To investigate the significance of fecal Syndecan-2 (SDC2) methylation and intestinal flora disorder in patients with colorectal cancer (CRC). **Methods** Seventy patients with CRC were selected as a CRC group. Sixty-five patients with colorectal adenomatous polyp (CAP) were selected as a CAP group. Another 50 healthy volunteers were selected as a control group. The fecal DNA SDC2 methylation and intestinal flora disorder were detected. Real-time fluorescence quantitative PCR was used to quantitatively analyze the fecal flora. Spearman correlation coefficient was used to analyze the correlation between fecal SDC2 methylation and quantitative analysis results of fecal flora in the CRC patients. **Results** Real-time fluorescence quantitative PCR method had good stability and specificity in quantitative analysis of fecal flora. The positive rate of fecal SDC2 methylation and intestinal flora disorder rate in the CRC group were higher than those in the control group and the CAP group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the quantitative analysis levels of beneficial bacteria in the CRC group and the CAP group were decreased, and the levels of pernicious bacteria were risen in the CRC group ($P < 0.05$). The fecal SDC2 methylation was negatively correlated with quantitative levels of intestinal *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in the CRC group ($P < 0.05$). However, it was positively correlated with quantitative levels of *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* and *Bacteroides fragilis* ($P < 0.05$). **Conclusions** CRC patients have obvious intestinal flora disorder and high positive rate of SDC2 methylation. Intestinal flora may participate in the occurrence and development of CRC by affecting SDC2 methylation.

blockage[J]. FEBS Open Bio, 2021, 11(3):782-792.

[20] Bel'skaya LV, Sarf EA, Loginova AI, et al. Potential Diagnostic Value of Salivary Tumor Markers in Breast, Lung and Ovarian Cancer: A Preliminary Study[J]. Curr Issues Mol Biol, 2023, 45(6):5084-5098.

[21] Wang J, Lu S, Yu X, et al. Tislelizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone as first-line treatment for advanced squamous non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2021, 7(5):709-717.

[22] Lu S, Yu Y, Barnes G, et al. Examining the Impact of tislelizumab added to chemotherapy on health-related quality-of-life outcomes in previously untreated patients with nonsquamous non-small cell lung cancer[J]. Cancer J, 2022, 28(2):96-104.

[23] Tang WF, Xu W, Huang WZ, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant tislelizumab and chemotherapy for pancreatic tumor: a case report[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(8):1256-1259.

[24] Yu R, Wang W, Li T, et al. RATIONALE 311: tislelizumab plus concurrent chemoradiotherapy for localized esophageal squamous cell carcinoma[J]. Future Oncol, 2021, 17(31):4081-4089.

[25] Lu S, Wang J, Yu Y, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): a randomized phase 3 trial [J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(9):1512-1522.

(收稿日期:2023-11-08;修回日期:2024-01-25)

(本文编辑:侯晓林)

【Key words】 Colorectal cancer; SDC2 methylation; Intestinal flora disorder

结肠直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 的发病机制复杂,有研究表明,饮食习惯、生活环境、免疫炎症、肠道菌群、表观遗传等多种因素与 CRC 发生及发展之间均具有联系^[1,2]。其中肠道菌群及表观遗传学与 CRC 之间的关系是当前研究的热点。有研究发现,CRC 患者肠道中有益菌减少,致病菌增加,菌群多样性及其功能代谢均发生了改变^[3]。DNA 甲基化异常将影响基因转录,导致细胞分化及增殖异常,是促进 CRC 发生的重要机制^[4]。Syndecan-2 (SDC2) 是导致 CRC 细胞迁移的重要物质^[5]。当前,较多的研究表明粪便 SDC2 甲基化检测在 CRC 筛查中具有良好的临床应用价值^[6]。而关于其是否与肠道菌群之间存在联系尚不清楚。本研究探讨 CRC 患者 SDC2 甲基化状况与肠道菌群之间的关系,有助于 CRC 致病机制的探究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 四川省自贡市第三人民医院 2020 年 6 月至 2022 年 6 月收治的 70 例 CRC 患者纳为 CRC 组,65 例结肠腺瘤性息肉 (colon adenomatous polyps, CAP) 患者纳为 CAP 组,50 例健康志愿者纳为对照组。纳入标准:①CRC 及 CAP 患者均经肠镜检查发现病灶,结合病理学或经病理学检查确定;②健康志愿者为体检合格,无胃肠道疾病及手术史者;③所有研究对象参与研究前 6 个月内未服用抗生素。排除标准:①合并其他胃肠道疾病史者;②不能耐受肠镜检查者;③合并其他恶性肿瘤者;④

粪便标本采集前行肠镜治疗、手术或放化疗者。其中 CRC 组中男 39 例,女 31 例,年龄 46 ~ 78 岁 [(63.15±11.45) 岁],肿瘤直径 1 ~ 5 cm [(2.64±0.56) cm], TNM 分期: I ~ II 期 29 例, III ~ IV 期 41 例,低分化 19 例,中高分化 51 例,16 例出现远处转移;CAP 组中男 35 例,女 30 例,年龄 48 ~ 80 岁 [(64.87±10.15) 岁],腺瘤直径 1 ~ 6 cm [(2.91±0.61) cm],发生部位:盲肠-升结肠 16 例,横结肠 10 例,降乙结肠 26 例,直肠 13 例;对照组中男 28 例,女 22 例,年龄 49 ~ 81 岁 [(65.78±9.48) 岁]。三组年龄及性别比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 粪便 SDC2 甲基化检测 ①粪便采集:定量粪便采集装置采集 4.5 g 粪便。②样本预处理:进行粪便均质化与离心处理后收集其上清液。③DNA 提取转化及荧光 PCR:磁珠捕获法提取粪便样本中 SDC2 与 β -肌动蛋白 (β -actin, ACTB) 基因,亚硫酸盐转化未发生甲基化的 DNA。使用双重荧光 PCR 法,在同一个反应孔中检测甲基化 SDC2 基因及 ACTB 基因保护序列,检测仪器为 Roche Light Cycler 480 II 仪,扩增条件:95 °C 5min 变性,95 °C 15s,58 °C 30s,72 °C 30s,循环 48 次,40 °C 30s 冷却。甲基化 SDC2 的 TaqMan 探针互补链用于计算标记性能 (引物序列见表 1)。④结果判定:根据试剂盒相关标准见表 2。

表 1 SDC2 基因甲基化检测引物序列

基因名称	引物(5'-3')	片段长度(bp)
SDC2 上游引物	GAGGAGGGCGTAGTCGC	18
SDC2 下游引物	CCGCGCGACTAAAACCTCCGA	20
ACTB 上游引物	TTTGTTTTTTGATTAGGTGTTTAAGA	27
ACTB 下游引物	CACCAACCTCATAACCTTATC	21

表 2 结果判定

判定结果	ACTB 基因 Ct 值	甲基化 SDC2 基因 Ct 值
阳性	≤36	≤38
阴性	≤36	>38
样本不合格	>36 或无	—

1.2.2 肠道菌群检测 ①粪便涂片:将收集到的新鲜粪便涂抹在滴有等渗盐水的清洁载玻片上,推片将样本推成厚薄如血膜样,大小为 1.5 cm×2.0 cm

左右,待干燥后置于酒精灯上固定。②粪便革兰染色。③使用油镜观察每个视野下各病原菌占比,观察 5 个视野。④结果判断:参照《肠道菌群粪便涂片检查图谱》^[7]分为正常、I、II 及 III 度失调。

1.2.3 肠道菌群定量分析 采集受试者新鲜大便 3 g,置于无菌离心管内,-80 °C 冰箱内保存,试验仪器有 9700 型 PCR 扩增仪 (美国 ABI 公司),核酸蛋白检测仪,电泳仪 Power PAC 3000,ABI 7300 荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司)。试验试剂包括 DNA 提取试剂盒、DNA 产物纯化试剂盒、RNA 酶抑制剂、Oligo dNTPs 等均购自中国天根公司。引物设计与合成参照等 Rinttila 等^[8]设计的肠道菌株特异性引

【基金项目】自贡市科学技术局科研基金资助项目 (编号:2020ZC20)

【通讯作者】胡家业

物序列,由上海工生物技术股份公司合成。

实验步骤:粪便 DNA 提取:0.5 g 粪便样本加入 0.1 mol/L PBS 中充分混匀,超低温离心,取上清液,重复离心 3 次,保留上清液于 EP 管内,超低温 12000 r/min 离心 10 min,收集沉淀。按照试剂盒相关说明提取 DNA,提取完毕后采用 DNA 纯化试剂盒纯化 DNA,核酸蛋白检测仪检测 DNA 浓度,0.8% 琼脂糖凝胶电泳仪检测提取 DNA 片段大小及完整性,凝胶成像系统中观察结果。实时荧光 PCR 反应:Real-time PCR Master Mix (2×) 10 μl,上下游引物各 1.0 μl,cDNA 模版 (300 ng) 2 μl,加入焦炭酸二乙酯至 20 μl。PCR 循环参数:95 °C 预变性 10 min,95 °C 变性 15 s,60 °C 退火 10 s,68 °C 延伸 40 个循环,72 °C 延伸 30 s。以常规 PCR 扩增出的 16S rRNA 部分基因片段制作标准品,每次试验均设置标准品与阴性对照,试验完成后采用 Light Cycler PCR 仪分析粪便标本所含细菌拷贝数 Ct 值,并与标准曲线对比,求得粪便样本中菌群定量结果。

1.3 实时荧光定量 PCR 检测效果评价 ①敏感性试验:根据可检测到的标准品最低拷贝数计算反应灵敏性,将各种细菌的标准品按照 10 倍梯度稀释,分别进行荧光定量 PCR,根据所能检测出的最低浓度的标准品评价反应灵敏性。②特异性试验:通过对引物 BLAST 分析,观察定量 PCR 产物溶解曲线对定量 PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳,观察有无特异条带,间接观察各细菌引物的特异性。③稳定性试验:重复检测梯度稀释的标准品,用相同浓度标准品的 Ct 值变异系数 (coefficient of variation, CV) 评价反应稳定性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件处理数据。计量资料以均数±标准差表示,两组间比较行独立样本 *t* 检验,三组及以上比较采用方差分析,组内比较采用 LSD 分析;计数资料用例数 (%) 表示,两组间比较行 χ^2 检验,Spearman 相关系数分析 CRC 患者粪便 SDC2 甲基化与其粪便菌群定量分析结果之间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实时荧光定量 PCR 检测效果评价 将检测细菌的标准品按 10 倍梯度稀释,当稀释为 1 : 10⁹ 时,各细菌的荧光扩增曲线仍按比例的分布,各检测细菌的实时荧光定量 PCR 最低检测限度范围在每个反应 79 ~ 266 拷贝;各细菌的标准品按照 1 : 10⁵ ~ 1 : 10⁹ 稀释,对应 Ct 值的变异系数 CV 最大变化范围在 0.021 ~ 0.051,提示稳定性好;各细菌的溶解曲线均呈单峰,提示特异性良好。

2.2 CRC 组、CAP 组及对照组粪便 SDC2 甲基化

检测结果比较 CRC 组粪便 SDC2 甲基化检测阳性率高于 CAP 组 ($\chi^2 = 48.714, P < 0.001$) 及对照组 ($\chi^2 = 65.040, P < 0.001$), CAP 组粪便 SDC2 甲基化阳性率高于对照组 ($\chi^2 = 5.528, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 CRC 组、CAP 组及对照组粪便 SDC2 甲基化检测结果比较 [n (%)]

组别	n	阳性	阴性
CRC 组	70	55 (78.57)	15 (21.43)
CAP 组	65	12 (18.46)	53 (81.54)
对照组	50	2 (4.00)	48 (96.00)

2.3 CRC 组、CAP 组及对照组肠道菌群失调情况比较 CRC 组肠道菌群失调率高于 CAP 组 ($\chi^2 = 4.991, P < 0.05$) 及对照组 ($\chi^2 = 31.913, P < 0.001$), 同时 CAP 组肠道菌群失调率也高于对照组 ($\chi^2 = 13.195, P < 0.001$)。见表 4。

表 4 CRC 组、CAP 组及对照组肠道菌群失调情况比较 [n (%)]

组别	n	正常	肠道菌群失调
CRC	70	12 (17.14)	58 (82.86)
CAP	65	22 (33.85)	43 (66.15)
对照组	50	34 (68.00)	16 (32.00)

2.4 CRC 组、CAP 组及对照组肠道菌群定量分析结果 CRC 组、CAP 组及对照组肠道双歧杆菌、乳酸杆菌、大肠杆菌、粪肠球菌、屎肠球菌、拟杆菌属、脆弱拟杆菌、单形拟杆菌、多形拟杆菌、梭杆菌属、梭菌属、内毒梭菌以及艰难梭菌定量分析结果比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 CRC 组双歧杆菌、乳酸杆菌低于对照组及 CAP 组, CAP 组双歧杆菌、乳酸杆菌水平低于对照组 ($P < 0.05$), CRC 组大肠杆菌、粪肠球菌、屎肠球菌、拟杆菌属、脆弱拟杆菌、单形拟杆菌、多形拟杆菌、梭杆菌属、梭菌属、内毒梭菌以及艰难梭菌水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 CRC 合并肠道菌群失调者与肠道菌群正常者的粪便菌群定量分析结果比较 CRC 合并肠道菌群失调者的双歧杆菌及乳酸杆菌水平低于肠道菌群正常者,大肠杆菌、粪肠球菌、屎肠球菌、拟杆菌属、脆弱拟杆菌、单形拟杆菌、多形拟杆菌、梭杆菌属、梭菌属、内毒梭菌以及艰难梭菌水平高于正常者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 6。

2.6 CRC 患者肠道菌群与粪便 SDC2 甲基化之间的相关性分析 Spearman 相关性分析提示, CRC 患者肠道乳酸杆菌、双歧杆菌定量水平与粪便 SDC2 甲基化呈负相关 ($P < 0.05$), 大肠杆菌、粪肠球菌以及脆弱拟杆菌定量水平与粪便 SDC2 甲基化水平呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 7。

表 5 CRC 组、CAP 组及对照组肠道菌群定量分析结果

肠道菌群	CRC(<i>n</i> =70)	CAP(<i>n</i> =65)	对照组(<i>n</i> =50)	<i>F</i>	<i>P</i>
双歧杆菌	4.03±0.85 ^{*#}	5.38±1.16 [*]	6.46±1.23	76.428	<0.001
乳酸杆菌	4.13±0.67 ^{*#}	5.69±0.98 [*]	6.67±1.43	87.713	<0.001
大肠杆菌	7.06±1.13 ^{*#}	4.46±0.85	4.32±0.76	170.609	<0.001
粪肠球菌	11.35±2.69 ^{*#}	4.23±0.87	4.16±0.91	357.213	<0.001
尿肠球菌	6.43±1.27 ^{*#}	4.51±0.93	4.46±0.86	72.402	<0.001
拟杆菌属	10.33±1.93 ^{*#}	7.51±1.28	7.46±1.33	69.862	<0.001
脆弱拟杆菌	7.46±1.36 ^{*#}	3.34±0.52	3.22±0.46	461.494	<0.001
单形拟杆菌	8.91±1.26 ^{*#}	5.21±0.77	5.16±0.83	297.659	<0.001
多形拟杆菌	10.37±2.17 ^{*#}	5.37±0.71	5.26±0.77	270.973	<0.001
梭杆菌属	10.79±1.86 ^{*#}	7.22±0.86	7.16±0.79	160.633	<0.001
梭菌属	10.23±1.84 ^{*#}	7.33±1.63	7.19±1.71	60.647	<0.001
内毒梭菌	5.46±1.32 ^{*#}	2.21±0.32	2.16±0.33	337.940	<0.001
艰难梭菌	4.15±0.65 ^{*#}	1.38±0.56	1.41±0.54	454.854	<0.001

* 与对照组比较, *P*<0.05; # 与 CAP 组比较, *P*<0.05.

表 6 CRC 合并肠道菌群失调者与肠道菌群正常者的粪便菌群定量分析结果比较

肠道菌群	失调者(<i>n</i> =58)	正常者(<i>n</i> =12)	<i>t</i>	<i>P</i>
双歧杆菌	3.87±0.63	4.86±1.15	4.222	<0.001
乳酸杆菌	3.95±0.96	4.97±0.87	3.400	0.001
大肠杆菌	7.26±1.26	6.11±1.16	2.914	0.005
粪肠球菌	12.13±2.64	7.58±1.43	5.775	<0.001
尿肠球菌	6.71±1.19	5.11±1.23	4.216	<0.001
拟杆菌属	11.14±1.39	6.45±1.09	10.987	<0.001
脆弱拟杆菌	7.89±1.32	5.44±1.08	6.016	<0.001
单形拟杆菌	9.28±1.69	7.07±1.61	4.155	<0.001
多形拟杆菌	10.84±1.36	8.07±1.21	6.533	<0.001
梭杆菌属	11.23±2.43	8.66±2.06	3.413	0.001
梭菌属	10.77±2.41	7.65±1.96	4.199	<0.001
内毒梭菌	5.76±1.39	4.07±1.24	3.899	0.001
艰难梭菌	4.73±1.37	3.47±0.84	3.059	0.003

表 7 CRC 患者肠道菌群与粪便 SDC2 甲基化之间的相关性分析

菌群	SDC2 甲基化	
	<i>r</i>	<i>P</i>
乳酸杆菌	-0.336	0.021
双歧杆菌	-0.317	0.031
大肠杆菌	0.312	0.034
粪肠球菌	0.346	0.016
尿肠球菌	0.224	0.086
拟杆菌属	0.244	0.063
脆弱拟杆菌	0.468	0.007
单形拟杆菌	0.131	0.363
多形拟杆菌	0.128	0.425
梭杆菌属	0.078	0.561
梭菌属	0.134	0.311
内毒梭菌	0.237	0.079
艰难梭菌	0.168	0.155

3 讨论

临床总结发现大部分 CRC 病灶呈散发性,说明除了遗传因素外,环境因素在 CRC 发生及发展中也扮演重要角色。肠道菌群失调是影响 CRC 发生及发展过程中的重要环境因素。健康机体内,肠道内各菌群之间相互作用,相互制约,保持着动态平衡,与机体共生。而大量研究表明,CRC 患者肠道菌群组成、分布及代谢情况较健康志愿者均发生改变^[9,10]。本研究发现,CRC 组肠道菌群失调率明显高于 CAP 组及对照组,进一步采用荧光定量 PCR 法分析对被研究者肠道菌群进行定量分析发现,CAP 组患者肠道菌群仅出现有益菌包括双歧杆菌及乳酸杆菌水平下降表现,而 CRC 组患者除双歧杆菌及乳酸杆菌水平下降外,其大肠杆菌、粪肠球菌、尿肠球菌、拟杆菌属、脆弱拟杆菌、单形拟杆菌、多

形拟杆菌、梭杆菌属、梭菌属、内毒梭菌以及艰难梭菌等有害菌水平也较健康对照组明显上升,且合并肠道菌群失调的 CRC 患者中,其肠道有益菌双歧杆菌及乳酸菌水平低于肠道菌群正常者,各类有害菌水平均高于肠道菌群正常者。说明 CRC 患者肠道菌群失调率高,各种类菌群数量明显异常,且合并肠道菌群失调的 CRC 患者还存在有益菌数量进一步下降,有害菌数量进一步上升表现。

随着分子生物学技术的不断发展,表观遗传学变异在 CRC 中的作用也逐渐受到临床的广泛关注^[11]。DNA 甲基化异常是重要的表观遗传学变异表现,其中 CpG 岛甲基化异常是 CRC 中较为普遍。SDC2 属于 Sydecans 家族,是癌症进展过程中重要的调节因子,在结直肠癌细胞粘附于细胞外基质中发挥重要作用^[12]。很多研究表明,CRC 患者血液、癌灶组织及粪便样本中 SDC2 基因启动子区 CpG 岛均有高甲基化异常表现^[13,14]。而有研究报道,肠道微生物对宿主基因的调控与表达可体现在表观遗传上,肠道微生物可通过改变宿主上皮细胞甲基化模式直接实现胞内调控功能,还可通过其代谢产物如叶酸、短链脂肪酸、维生素 B 等参与宿主主观修饰与生理功能调节^[15]。本研究发现,CRC 患者肠道乳酸杆菌、双歧杆菌定量水平与粪便 SDC2 甲基化呈负相关,而大肠杆菌、粪肠球菌以及脆弱拟杆菌等有害菌定量水平与其粪便 SDC2 甲基化水平呈正相关。提示肠道内乳酸杆菌、双歧杆菌以及大肠杆菌、粪肠球菌以及脆弱拟杆菌等可能通过影响 SDC2 甲基化参与 CRC 发生与发展。其中的具体作用机制尚不清楚,还需开展进一步研究。但基于现有的研究,Driver-passenger 模型认为^[16],产肠毒素脆弱拟杆菌及 pks⁺大肠杆菌可诱导上皮细胞 DNA 损伤,率先改变肠道微生态,促进慢性炎症反应及免疫异常,进而诱导 CRC。还有研究表示肠道菌群可能直接影响肠上皮细胞内组蛋白甲基化及乙酰化修饰^[17]。

综上,CRC 患者存在明显的肠道菌群紊乱表现,且肠道有益菌包括双歧杆菌及乳酸杆菌定量结果与其 SDC2 甲基化之间呈负相关,有害菌包括大肠杆菌、粪肠球菌以及脆弱拟杆菌定量水平与其 SDC2 甲基化之间呈正相关,推测肠道菌群可能通过影响 SDC2 甲基化参与 CRC 发生与发展。

【参考文献】

- [1] 方敏,吕嘉晨. 结直肠癌筛查的现状、进展及问题思考[J]. 医学与哲学,2021,42(11):17-22.
- [2] Zygulska AL, Pierzchalski P. Novel Diagnostic Biomarkers in Colorectal Cancer[J]. Int J Mol Sci. 2022,23(2):852.
- [3] 伍映鑫,刘雁军. 肠道细菌在结直肠癌发生发展中的作用研究进展[J]. 中国现代普通外科进展,2021,24(7):553-556.
- [4] 张丽静,万智毅,孙利群,等. 血浆游离 DNA 甲基化靶向测序在结直肠癌中的应用价值[J]. 临床检验杂志,2022,40(3):179-182.
- [5] Wang L, Liu Y, Zhang D, et al. Diagnostic accuracy of DNA-based SDC2 methylation test in colorectal cancer screening: a meta-analysis[J]. BMC Gastroenterol,2022,22(1):314.
- [6] Zhang W, Yang C, Wang S, et al. SDC2 and TFPI2 Methylation in Stool Samples as an Integrated Biomarker for Early Detection of Colorectal Cancer[J]. Cancer Manag Res, 2021,13:3601-3617.
- [7] 张秀荣. 肠道菌群粪便涂片检查图谱[M]. 北京:人民军医出版社,2000.
- [8] Rinttilä T, Kassinen A, Malinen E, et al. Development of an extensive set of 16S rDNA-targeted primers for quantification of pathogenic and indigenous bacteria in faecal samples by real-time PCR[J]. J Appl Microbiol,2004,97(6):1166-1177.
- [9] Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer[J]. Front Immunol,2020,11:615056.
- [10] Cai J, Sun L, Gonzalez FJ. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis[J]. Cell Host Microbe,2022,30(3):289-300.
- [11] Househam J, Heide T, Cresswell GD, et al. Phenotypic plasticity and genetic control in colorectal cancer evolution[J]. Nature, 2022,611(7937):744-753.
- [12] Kim CW, Kim H, Kim HR, et al. Colorectal cancer screening using a stool DNA-based SDC2 methylation test: a multicenter, prospective trial[J]. BMC Gastroenterol,2021,21(1):173.
- [13] 储梦真,唐宜桂,张敏,等. SDC2 和 TFPI2 基因甲基化联合检测在结直肠癌早期筛查中的应用价值[J]. 安徽医科大学学报,2023,58(4):682-686.
- [14] 孔宪和,张智,邓达宏,等. 粪便 SDC2 基因甲基化检测在东莞市石排镇居民结直肠癌早期筛查的应用价值研究[J]. 中华胃肠外科杂志,2023,26(4):372-379.
- [15] 贾哲,吴晓滨. 肠道微生物群在肿瘤中的作用和机制研究进展[J]. 消化肿瘤杂志(电子版),2023,15(2):160-165.
- [16] Rebersek M. Gut microbiome and its role in colorectal cancer[J]. BMC Cancer,2021,21(1):1325.
- [17] Zhao Y, Wang C, Goel A. Role of gut microbiota in epigenetic regulation of colorectal cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer,2021,1875(1):188490.

(收稿日期:2023-11-18;修回日期:2024-02-05)

(本文编辑:林 贇)