

粪便 DNA 甲基化检测联合隐血试验用于结直肠癌早期筛查的单中心研究

胡 坤¹, 曹钦兴², 游俊钊¹, 侯能易³, 周思宇³, 曾 杰³, 唐泓波³, 蒋 顺³, 庞明辉^{1,3}

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610072; 2. 四川省宜宾市第一人民医院胃肠外科, 四川 宜宾 644000;
3. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)老年普通外科, 四川 成都 610072

【摘要】 目的 探索粪便 DNA 甲基化靶点联合粪便隐血试验检测结直肠癌和晚期腺瘤的效能。**方法** 招募 89 例晚期腺瘤、270 例结直肠癌及 180 例健康对照参与者。采用定量甲基化特异性 PCR 检测粪便中 cg13096260 的甲基化情况, 采用粪便免疫化学检测(FIT)检测粪便隐血情况。分析 cg13096260 联合 FIT 对结直肠癌和晚期腺瘤的诊断价值。**结果** cg13096260 在晚期腺瘤组和结直肠癌组的甲基化水平显著高于健康对照组 ($P < 0.05$), 但晚期腺瘤组与结直肠癌组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。FIT 阳性率在结直肠癌组最高, 晚期腺瘤组次之, 健康对照组最低。cg13096260 单独检测对晚期腺瘤和结直肠癌的 AUC 分别为 0.8462 和 0.9144, 联合 FIT 后诊断结直肠癌及晚期腺瘤的 AUC 最高达 0.9698。**结论** 粪便中 cg13096260 甲基化标志物水平联合 FIT 检测能有效区分晚期腺瘤、结直肠癌与健康人群, 诊断性能优于单一检测。有望为结直肠癌及其癌前病变的早期筛查提供新的选择。

【关键词】 结直肠癌; 甲基化; 液体活检; cg13096260; 粪便免疫化学检测

【中图分类号】 R735.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)04-0024-06

A single-center study on fecal DNA methylation detection combined with occult blood test for early screening of colorectal cancer HU Kun¹, CAO Qin-xing², YOU Jun-zhao¹, HOU Neng-yi³, ZHOU Si-yu³, ZENG Jie³, TANG Hong-tao³, JIANG Shun³, PANG Ming-hui^{1,3} 1. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Yibin First People's Hospital, Yibin 644000, China; 3. Department of Geriatric General Surgery, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 PANG Ming-hui

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of combination of stool DNA methylation and occult blood test for early screening of colorectal cancer. **Methods** The study enrolled 89 patients with advanced adenoma (AA), 270 patients with colorectal cancer (CRC) and 180 healthy controls. Quantitative methylation-specific PCR (qMSP) was used to detect cg13096260 methylation levels in stool samples. Fecal immunochemical testing (FIT) was employed for occult blood detection. The diagnostic value of cg13096260 combined with FIT for colorectal cancer and advanced adenoma was analyzed. **Results** Methylation levels of cg13096260 were significantly higher in both AA and CRC groups compared to the control group ($P < 0.05$). There is no significant difference in the methylation levels between the AA group and the CRC group. Positivity of FIT rates was highest in the CRC group, followed by the AA group, and the lowest in the control group. The AUC for cg13096260 alone in detecting AA and CRC reached 0.8462 and 0.9144, respectively. After combined with FIT, the AUC of the combined model in the diagnosis of CRC and AA reached a maximum of 0.9698. **Conclusions** The methylation level of cg13096260 in feces combined with FIT detection can effectively distinguish patients with AA or CRA from healthy people. Diagnostic performance of combined detection is better than single test. It is expected to provide new options for early screening of colorectal cancer and its precancerous lesions.

【Key words】 Colorectal Cancer; Methylation; Liquid biopsy; cg13096260; Fecal immunochemical test

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一种在全

球范围内高发的恶性肿瘤,且呈现出早发趋势,严重威胁着人类健康^[1]。如果能在疾病早期发现、诊断和治疗,可有效降低结直肠癌的发病率和死亡率,显著改善结直肠癌患者的预后及生存质量^[1-3]。结肠镜检查是结直肠癌筛查金标准之一,但由于侵入性、医疗费用消耗、需要大量肠道准备和并发症风险,不易大规模推广。此外,粪便潜血检测(Guaiacum fecal occult blood test, gFOBT)、粪便免疫化学检测(fecal immunochemistry testing, FIT)、乙状结肠镜检查 and 影像学检查,由于敏感性和/或特异性较差难以应用于结直肠癌早期筛查^[4]。因此,有必要

【基金项目】四川省科技计划项目重点研发项目(编号:23YFS0197);成都市科技局技术创新研发项目(编号:2024-YF05-01714-SN);成都市卫健委医学科研课题(编号:2024132);四川省科教兴川促进会项目(编号:KJXC24-0303)

【通讯作者简介】庞明辉,男,博士,主任医师,教授,博士研究生导师。四川省学术和技术带头人,四川省卫健委学术技术带头人。中国医师协会肛肠医师分会委员,中国抗癌协会腹膜肿瘤整合康复专委会副主任委员,四川省抗癌协会腹膜肿瘤专委会主任委员及胃肠间质瘤专委会候任主任委员,四川省医师协会结直肠专委会副主任委员。研究方向:结直肠癌、胃肠间质瘤、胃癌和腹膜癌的手术及医工交叉领域研究。

采用更为有效的筛查策略和诊断方法,以加强结直肠癌的二级预防措施。

早期的研究已经确定了部分结直肠癌特异性 DNA 甲基化位点,包括 SEPT9^[5,6]、BCAT1 和 IKZF1^[7]。美国食品药品监督管理局(food and drug administration,FDA)批准了 mSEPT9 检测作为早期筛查试验,但据独立调查报道,mSEPT9 检测的敏感性为 39%~88.9%,特异性为 79%~100%^[8]。此外,在一项包含 9989 名参与者的前瞻性研究中,通过检测甲基化、突变和血红蛋白等情况,测得多靶点检测方法 Cologuard 的敏感性为 92.3%、特异性为 86.6%。本研究团队基于双中心研究确定的 cg13096260 甲基化标志物表现出与之相似的敏感性/特异性特征^[9]。基于前期工作已确定具备早期筛查潜力的 cg13096260 靶点,进一步分析该甲基化标志物联合 FIT 在结直肠癌及晚期腺瘤(advanced adenoma,AA)筛查上的临床性能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究招募了 2022 年 9 月至 2024

年 12 月来自四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)的 89 例晚期腺瘤、270 例结直肠癌及 180 名健康对照参与者。纳入标准:①自愿参加研究并签署知情同意书;②年龄 ≥ 18 岁;③从未被确诊为癌症;经病理证实为不同阶段的结直肠癌患者;④非妊娠、哺乳期妇女或怀孕试验阳性的育龄妇女;⑤无术前接受放疗、化疗或内分泌治疗史,也没有其他严重疾病史。排除标准:①怀孕或哺乳期妇女;②育龄妇女在基线妊娠试验阳性;③在过去的 5 年中患有其他恶性肿瘤(除外基底细胞或鳞状细胞癌,浅表性膀胱癌,原位宫颈癌或乳腺癌);④入组前 12 个月内患有严重心血管疾病,例如症状性冠心病、 $\geq \text{II}$ 级的充血性心力衰竭、未控制的心律失常或心肌梗死;⑤并发严重不受控制的感染或其他伴随疾病、中度或重度肾损伤。本研究人群的基线特征如下表 1 所示。本研究已获得四川省人民医院人类研究伦理委员会的批准,所有参与者均提供了书面知情同意[编号:伦审(研)2022 年第 306 号]。

表 1 本研究人群的基线特征

项目		结直肠癌($n=270$)	健康对照($n=180$)	晚期腺瘤($n=89$)	总计($n=539$)
性别[$n(\%)$]	男	145(26.90)	96(17.81)	58(10.76)	299(55.47)
	女	125(23.19)	84(15.58)	31(5.75)	240(44.53)
年龄(岁)		63.04 $\pm$ 12.45	49.59 $\pm$ 17.22	46.02 $\pm$ 13.43	58.83 $\pm$ 15.20
年龄区间[$n(\%)$]	≤ 40 岁	30(11.11)	41(22.78)	35(39.32)	106(19.67)
	40~59岁	96(35.55)	98(54.44)	40(44.94)	234(43.41)
	60~79岁	124(45.93)	30(16.67)	10(11.24)	164(30.42)
	≥ 80 岁	20(7.40)	11(6.11)	4(4.50)	35(6.49)
位置[$n(\%)$]	左侧	94(34.81)	-	20(22.47)	114(21.15)
	右侧	76(28.15)	-	25(28.09)	101(18.74)
	直肠	100(37.04)	-	44(49.44)	144(26.72)
分化类型[$n(\%)$]	高分化	140(4.7)	0(0)	0(0)	140(25.97)
	中分化	90(26.4)	0(0)	0(0)	90(16.70)
	低分化	40(11.5)	0(0)	0(0)	64(7.42)
BMI(kg/m ²)		22.42 $\pm$ 3.36	23.51 $\pm$ 3.24	22.54 $\pm$ 2.94	22.81 $\pm$ 3.25

1.2 方法

1.2.1 样本采集 筛选组织特异性甲基化位点的 DNA 甲基化数据主要来源于 TCGA(包括 TCGA-COAD 和 TCGA-READ)以及已发表的文献。验证组织特异性甲基化位点的 DNA 甲基化数据来自四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)。完整的临床、分子和组织病理学数据集可以在四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)以及 TCGA 网站(<https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>)上获取。本研究数据和

TCGA 的数据集都使用同一平台(Illumina)进行甲基化状态分析。并收集其新鲜大便。粪便样本采集自未进行肠道准备的患者,每个样本重约 5 克,随后置于容纳 25 ml 保存液的离心管中,-20℃保存。将 539 份粪便样本按照 7:3 的比例随机分成训练集和验证集。训练集包括 189 例结直肠癌、62 例晚期腺瘤以及 126 例健康对照患者;验证集包括 81 例结直肠癌、27 例晚期腺瘤以及 54 例健康对照者。收集参与者年龄、性别、肿瘤大小、肿瘤指标、肿瘤位置、组织学类型、淋巴侵犯、远处转移、病理分期

(根据 AJCC 第 8 版 TNM 肿瘤分期系统确定)、血管侵犯、神经侵犯、微卫星状态以及部分基因突变情况。

1.2.2 DNA 捕获及亚硫酸盐转化 先将粪便样本用玻璃珠研磨成匀浆,随后以 $4000\times g$ 转速离心 10 分钟,取上清液并重复此步骤。最后,使用 Magic-Pure[®] 粪便和土壤基因组 DNA 试剂盒 (Full-Form Gold EC801-11, 中国北京) 提取粪便 DNA。所提取的上清液存储在 -20°C 的环境中。提取的 DNA 样本 (最少 10 ng) 经过亚硫酸盐转化和纯化,使用 EZ DNA 甲基化-闪电试剂盒 (ZYMO RESEARCH, D5031, Los Angeles, CA, USA)。利用分光光度计定量提取 DNA 浓度,然后将样本保存在 -20°C 温度下备用。

1.2.3 定量甲基化特异性 PCR 分组及检测 采用定量甲基化特异性 PCR (qMSP) 定量检测粪便样品中 SDC2 (含 cg13096260)、ACTB 的甲基化状态,并扩增 ACTB 作为 DNA 输入的内参。使用定制引物和探针经亚硫酸氢盐处理的粪便 DNA 进行深度测序,以确定每个样本中 DNA 的甲基化率。使用 Probe Ex Taq (Probe qPCR) (TAKARA, RR390A, Kota Osaka, Japan) 试剂盒,按照生产商的说明对亚硫酸氢盐处理过的样本进行甲基化特异性定量 PCR (qMSP) 检测。根据 Probe Ex Taq 试剂盒的操作流程为每条扩增曲线预先确定截取值来计算循环阈值 (Ct 值)。每批 PCR 反应用三个对照进行,ACTB 为内部对照,甲基化 cg13096260 作为阳性对照,未甲基化 cg13096260 作为阴性对照。靶基因捕获、亚硫酸氢盐处理和 PCR 扩增将使用来自样品的第二等分试样重新运行。根据 CpG 位点的特定序列设计引物和探针,以 ACTB 作为参考基因,根据标准操作流程,建立两步 PCR 扩增程序。PCR 反应仪器为 AB 7500qPCR (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)。两步 PCR 扩增循环如下: 95°C 预变性 30 s; 95°C 下 5 s, 60°C 下 30 s, 重复 40 个循环。CpG 位点和参考基因的引物和探针序列、分子克隆载体质粒、实时荧光 qPCR 反应条件、质粒梯度稀释的详细信息见补充材料和方法。

1.2.4 甲基化标志物的检测限确定及纳入研究的队列情况 使用具有候选 CpG 位点序列的质粒 (南京金斯瑞生物技术有限公司) 稀释为不同模板浓度的合成质粒,加入上述反应体系中。然后确定甲基化生物标志物试验的检测限。最终确定参考 ACTB 甲基化表达水平的 Ct 值应低于 36,这表明有足够的 DNA 用于分析, Ct 值高于或等于 36 考虑样本不合格。cg13096260 甲基化生物标志物的 Ct 值

低于 38 为阳性结果,高于或等于 38 或者未检出为阴性结果。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 26.0、R4.3.2 和 GraphPad Prism 8 软件进行数据分析。符合正态分布的数据采用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用 t 检验,否则采用秩和检验。使用单个生物标志物,根据 glm 函数建立单靶点的逻辑回归模型。使用机器学习算法中的 Random Forest 模型建立随机森林诊断模型。使用 ROC 曲线计算曲线下面积 (AUC) 值、95% 置信区间、特异性、敏感性、真阳性率、假阳性率,以评估候选甲基化位点的诊断性能并指导截断点的选择。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 cg13096260 的甲基化水平比较 健康对照组中 cg13096260 的甲基化水平显著低于晚期腺瘤组和结直肠癌组 ($P < 0.05$),但晚期腺瘤组的甲基化水平与结直肠癌组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1。

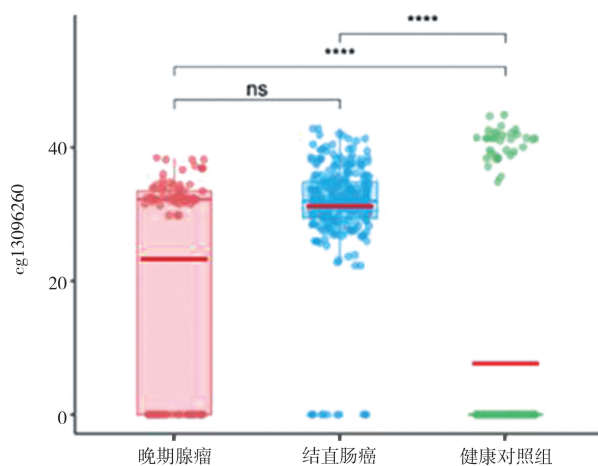


图1 晚期腺瘤、结直肠癌及健康对照组中 cg13096260 的甲基化水平 * * * * $P < 0.001$

2.2 三组 FIT 阳性率比较 在不同类型患者中,结直肠癌 FIT 阳性率最高 (74.80%),晚期腺瘤次之 (40.40%),在健康对照中较少观察到 FIT 阳性 (2.80%),三组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 CpG 位点 cg13096260 的甲基化状态在晚期腺瘤及结直肠癌的诊断价值 cg13096260 的甲基化状态在晚期腺瘤表现出较高的敏感性与较低的特异性,对结直肠癌表现出较低的敏感性与较高的特异性。FIT 则在晚期腺瘤诊断中敏感性较高但特异性较低,对于结直肠癌表现出较低的敏感性和较高的特异性。而甲基化标记物 cg13096260 联合 FIT 则对于晚期腺瘤和结直肠癌均表现出了较高的灵敏性和特异性。见图 2、图 3、表 2。

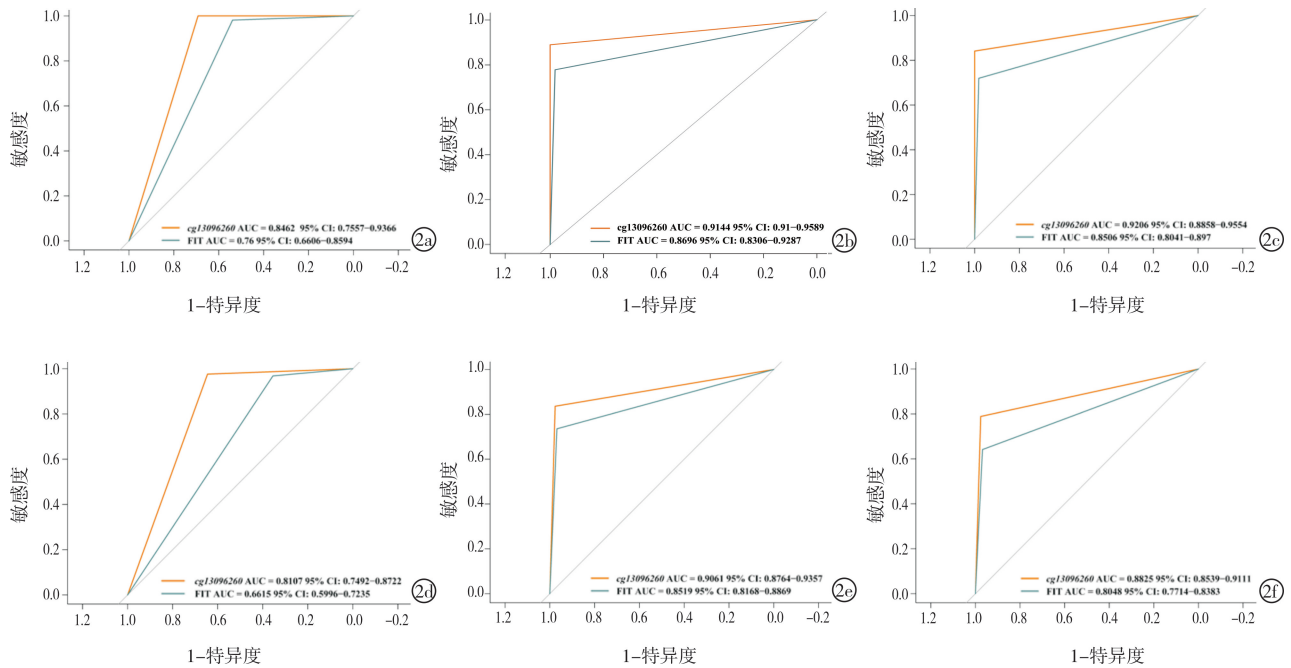


图2 粪便样本中 cg13096260 和 FIT 的 ROC 曲线 a:AA 训练集;b: CRC 训练集;c:AA+CRC 训练集; d:AA 验证集;e: CRC 验证集;f:AA +CRC 验证集

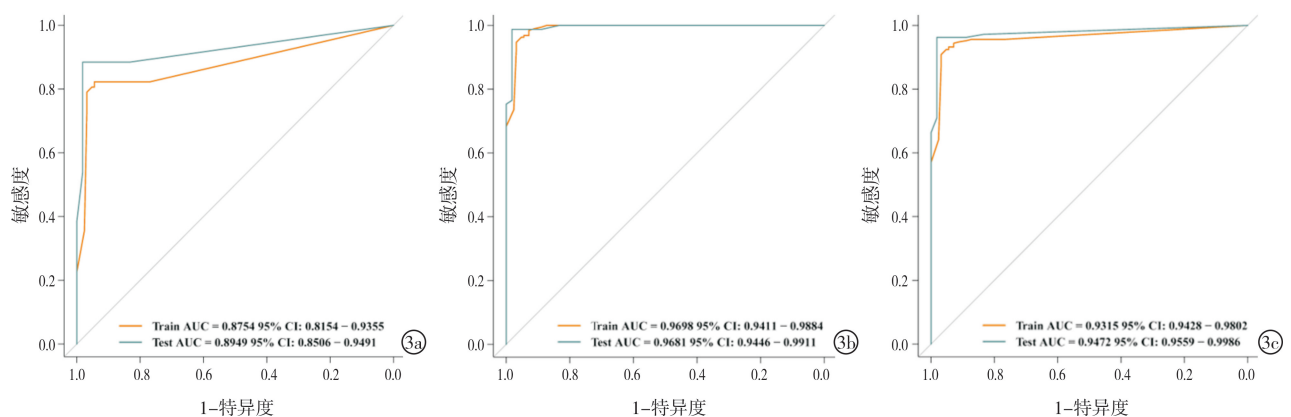


图3 粪便样本中 cg13096260 和 FIT 双靶点联合诊断的 ROC 曲线 a:AA;b: CRC;c:AA 和 CRC

表2 粪便样本 cg13096260、FIT 和 cg13096260 和 FIT 双靶点联合诊断模型对于结直肠癌的预测能力

检测方法	疾病分组	训练集		验证集		敏感度(%)	特异度(%)
		AUC	95% CI	AUC	95% CI		
Cg13096260	晚期腺瘤	0.846	0.756 ~ 0.937	0.811	0.749 ~ 0.872	97.60	64.51
	结直肠癌+晚期腺瘤	0.891	0.866 ~ 0.935	0.883	0.854 ~ 0.911	78.88	97.60
	结直肠癌	0.914	0.910 ~ 0.959	0.906	0.876 ~ 0.936	73.55	96.83
FIT	晚期腺瘤	0.760	0.661 ~ 0.859	0.662	0.600 ~ 0.724	96.82	35.48
	结直肠癌+晚期腺瘤	0.851	0.804 ~ 0.897	0.805	0.771 ~ 0.838	64.14	96.83
	结直肠癌	0.870	0.831 ~ 0.929	0.852	0.817 ~ 0.887	73.55	96.82
联合诊断模型	晚期腺瘤	0.875	0.815 ~ 0.936	0.895	0.851 ~ 0.949	88.46	94.44
	结直肠癌+晚期腺瘤	0.932	0.943 ~ 0.980	0.947	0.956 ~ 0.999	96.26	94.45
	结直肠癌	0.970	0.941 ~ 0.988	0.968	0.945 ~ 0.991	96.82	92.85

3 讨论

及时切除晚期腺瘤能够有效降低结直肠癌的

发病率,而对早期结直肠癌进行及时诊断并在可手术切除阶段进行根治性手术可以显著降低其死亡

率。目前常用的结直肠癌筛查工具包括 gFOBT、FIT、结肠镜检查 and 粪便 DNA 检测等。大型随机对照试验和观察性研究发现, gFOBT、FIT 和结肠镜检查能降低结直肠癌患者的死亡率^[10]。然而, gFOBT 由于特异性和敏感性较低, 可能发生误诊和漏诊。同时, 结肠镜检查作为侵入性检查, 患者依从性较低, 术前准备繁琐, 可能伴随不适、出血、穿孔等风险, 难以扩大筛查人群。

结直肠癌的发生与遗传以及表观遗传变化密切相关^[11]。粪便中脱落的肿瘤细胞 DNA 含有癌症特异性的遗传和表观遗传改变信息, 因此可作为非侵入性诊断结直肠癌的标志物。结直肠癌肿瘤组织中 SDC2 启动子甲基化频率极高, 是一种具有很大潜力的标志物^[12]。Han 等通过评估 585 例患者游离 DNA 中 SDC2 的甲基化水平, 来评估 SDC2 在早期检测结直肠癌中的应用能力, 他们发现 SDC2 的敏感性和特异性均超过 90.2%^[13]。Imperiale 等利用粪便 DNA 甲基化检测和 FIT 开发出首个多靶点游离 DNA 甲基化检测试剂盒 CologuardTM, 它对结直肠癌的敏感性为 92.3%, 对晚期癌前病变的敏感性为 42.4%, 特异性为 86.6%^[14]。尽管已经发现了许多具有高敏感性的生物标志物, 但这些标志物是否具有组织特异性仍然不确定。以往用于结直肠癌检测的甲基化标志物可能受到其他癌症的干扰而缺乏组织特异性。例如当前已获批用于结直肠癌临床检测的 SEPT9, 虽然具有高度敏感性但缺乏特异性, 在结直肠癌、宫颈癌^[15]和胃癌^[16]等多种癌症中都有表达。若将缺乏组织特异性的甲基化标志物应用于临床, 可能导致错误的进一步检查或误诊。

通过定量甲基化特异性 PCR 检测发现, 健康对照组的 cg13096260 甲基化标志物水平显著低于晚期腺瘤组和结直肠癌组, 而这一数据在晚期腺瘤组与结直肠癌组之间无统计学差异。这一结果提示 cg13096260 的甲基化标志物升高早在癌前病变阶段出现, 且可能在肿瘤发生发展中持续存在, 显示出其作为早期分子标志物的潜力。甲基化改变属于肿瘤发生的早期分子事件, 这提示甲基化水平的检测适合用于疾病筛查与预警。

FIT 因其操作简便、成本低廉, 已被广泛用于消化道肿瘤的初筛。研究结果显示, FIT 阳性率在结直肠癌组最高, 晚期腺瘤组次之, 而健康对照组最少, 且该阳性率与国内外文献报道基本一致^[14]。通

过 ROC 曲线分析, FIT 在结直肠癌诊断中的灵敏度高达 96.2%, 但特异性相对较低, 仅为 38.3%。这意味着, 尽管 FIT 对阳性病例的检出率较高, 但存在一定的假阳性风险, 需进一步结合其他标志物提高特异性^[17]。

本研究分别评估了 cg13096260 甲基化标志物及 FIT 作为单个靶点的诊断效能并建立了诊断模型。分析发现, cg13096260 甲基化标志物在晚期腺瘤和结直肠癌中的 AUC 分别达到 0.8462 和 0.9144, 显示出优于 FIT 的诊断性能。其灵敏度最高可达 97.6%, 且特异性较 FIT 显著提升。对比 FIT 在同等队列下的 AUC (晚期腺瘤为 0.76, 结直肠癌为 0.8696), 可见将 cg13096260 作为甲基化标记物, 能更准确地地区分晚期腺瘤、结直肠癌患者与健康人群。这些结果虽然提示 cg13096260 联合 FIT 诊断可能具有更可靠的性能, 但单一生物标志物存在一定局限性, 例如特异性与敏感性难以兼顾, 且容易受样本量及人群差异影响^[18]。

为了进一步提升筛查效果, 本研究评估了 cg13096260 甲基化标志物检测和 FIT 的联合诊断模型的诊断效能。结果显示, 二者联合后, 无论在训练集还是验证集, AUC 均较单项检测明显提高。在晚期腺瘤队列中, 联合模型训练集 AUC 为 0.8754, 验证集达 0.8949, 灵敏度和特异性均有显著提升。在结直肠癌及晚期腺瘤合并队列中, 联合模型 AUC 更是高达 0.9472, 灵敏度为 96.26%, 特异性为 94.45%。在结直肠癌队列中, 联合模型 AUC 接近 0.97, 敏感性与特异性也均超过 92%。这些数据表明, cg13096260 甲基化标志物与 FIT 联合检测能在保持高敏感性的同时, 极大提升了特异性, 降低了漏诊与误诊风险。见图 2、图 3。

这项研究也存在着一些局限性。首先, 此研究为单中心进行, 缺乏多中心数据的验证, 其泛化能力需要进一步评估。此外, 这项研究的受试者大部分都是因出现如胃肠道出血、腹泻和排便习惯改变等临床症状而参与筛查, 因此来自无症状的筛查对象的检测灵敏度可能低于这项研究报告的数据。最后, 此研究的受试者都具有相同的遗传背景, 在未来可能需要对受试者的种族差异进一步试验。

综上, cg13096260 甲基化标志物作为一种粪便分子标记物, 具备较好的早期诊断能力, 而 FIT 作为经典的筛查工具, 操作简便、易于普及。二者联合检测显著提升了筛查结直肠癌的准确性与临床应

用价值。显著优化了对晚期腺瘤和结直肠癌的诊断效能。联合检测模式尤其适用于人群大规模初筛,可作为结肠镜检查的有力补充。未来可进一步扩展样本量并进行多中心验证,完善诊断模型,结合更多分子标记物以优化筛查流程。

本研究为 cg13096260 及其与 FIT 联合应用提供了重要的临床数据支持,表明联合模型在结直肠癌筛查中的潜在优势,有望成为未来非侵入性筛查手段的重要组成部分,从而提高早期诊断率,改善患者预后。

【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.
- [2] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent. 2022, 2(1):1-9.
- [3] Schottinger JE, Jensen CD, Ghai NR, et al. Association of physician adenoma detection rates with postcolonoscopy colorectal cancer[J]. JAMA, 2022, 327(21): 2114-2122.
- [4] Shaikat A, Levin TR. Current and future colorectal cancer screening strategies[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2022, 19(8): 521-531.
- [5] Loomans-Kropp HA, Song Y, Gala M, et al. Methylated Septin9 (m SEPT9): a promising blood-based biomarker for the detection and screening of early-onset colorectal cancer[J]. Cancer Research Communications, 2022, 2(2): 90-98.
- [6] Hariharan R, Jenkins M. Utility of the methylated SEPT9 test for the early detection of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy[J]. BMJ Open Gastroenterology, 2020, 7(1): e000355.
- [7] Young GP, Symonds EL, Nielsen HJ, et al. Evaluation of a panel of tumor-specific differentially-methylated DNA regions in IRF4, IKZF1 and BCAT1 for blood-based detection of colorectal cancer[J]. Clinical Epigenetics, 2021, 13: 1-13.
- [8] Zygulska AL, Pierzchalski P. Novel diagnostic biomarkers in colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 852.
- [9] Cao Q, Dan Z, Hou N, et al. Discovery and validation of colorectal cancer tissue-specific methylation markers: a dual-center retrospective cohort study[J]. Clin Epigenetics, 2024, 16(1): 122.
- [10] Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, et al. Strategies for colorectal cancer screening[J]. Gastroenterology, 2020, 158(2): 418-432.
- [11] Jung G, Hernandez-Illan E, Moreira L, et al. Epigenetics of colorectal cancer: biomarker and therapeutic potential[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(2): 111-130.
- [12] 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 gastroenterology, 2022, 22(1): 314.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Bu Q, Luo X, He L, et al. Septin9 DNA methylation as a promising biomarker for cervical cancer[J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2023, 43(1): 2151356.
- [16] Zhao L, Li M, Zhang S, Liu Y. Plasma-methylated SEPT9 for the noninvasive diagnosis of gastric cancer[J]. J Clin Med, 2022, 11(21): 6399.
- [17] Monahan KJ, Davies MM, Abulafi M, et al. Faecal immunochemical testing (FIT) in patients with signs or symptoms of suspected colorectal cancer (CRC): a joint guideline from the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI) and the British Society of Gastroenterology (BSG)[J]. Gut, 2022, 71(10): 1939-1962.
- [18] Dolatkhan R, Dastgiri S, Jafarabadi MA, et al. Diagnostic accuracy of multitarget stool DNA testing for colorectal cancer screening: A systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterol Hepatol, 2022, 45(10): 753-766.

(收稿日期:2025-04-22;修回日期:2025-05-30)

(本文编辑:侯晓林)

声 明

《实用医院临床杂志》编辑部隶属于四川省医学科学院·四川省人民医院,详见官网:<http://www.samsph.cn/>-学术期刊。编辑部投稿网址:<http://syyylczz.scsyxxx.com>:8907,联系邮箱:syyylc@vip.sina.com,电话:028-87394696,87394697,87714683。

本刊编辑部未与任何第三方合作,本刊刊用通知中汇款账户为四川省人民医院的对公账户,其他一切形式的版面费汇款通知均为假冒。汇款账户信息如下:开户行:建设银行成都青羊支行;银行账号:51001446436050374282;开户名:四川省人民医院。特此声明!

本刊编辑部