

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.20.010

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240627.1005.010\(2024-06-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240627.1005.010(2024-06-28))

粪便 SDC2 基因甲基化检测在肠癌筛查中的应用价值验证*

郭丽霞¹, 张志勤¹, 龚敏², 徐芳华^{1△}

(萍乡市人民医院:1. 病理科;2. 消化内科, 江西萍乡 337000)

[摘要] **目的** 验证粪便硫酸类肝素蛋白多糖 2(SDC2)基因甲基化检测在肠道肿瘤筛查中的诊断效能及应用价值。**方法** 回顾性分析 2021 年 11 月至 2023 年 12 月于该院行粪便 SDC2 基因甲基化检测的 1 456 例患者的临床资料,分析检测阳性率、肠镜依从性、灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值,并以病理诊断作为金标准,应用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)判断诊断效果。**结果** 1 456 例患者中粪便 SDC2 基因甲基化检测结果阳性者 90 例,阳性率为 6.2%。不同性别检测阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。 ≥ 50 岁阳性率高于 <50 岁,差异有统计学意义($P<0.05$)。90 例检测结果阳性者中 67 例完成肠镜检查,肠镜依从率为 74.4%。不同性别、年龄肠镜依从率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。67 例完成肠镜检查者中发现结直肠癌 6 例(9.0%)、进展期腺瘤 17 例(25.4%)、非进展期腺瘤 15 例(22.4%)及非腺瘤性息肉 6 例(9.0%),病变检出率为 65.7%。112 例粪便 SDC2 基因甲基化检测阴性者中发现进展期腺瘤 2 例(1.8%)、非进展期腺瘤 22 例(19.6%)。该检测对结直肠癌及进展期腺瘤诊断的灵敏度和特异度分别为 92.0%及 71.4%,对结直肠肿瘤具有明显诊断意义(AUC 为 0.721, $P<0.001$)。**结论** 粪便 SDC2 基因甲基化检测对结直肠癌初筛具有重要临床价值。

[关键词] 肠癌;进展期腺瘤;肿瘤筛查;DNA 甲基化;硫酸类肝素蛋白多糖 2**[中图分类号]** R735.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2024)20-3095-05Application value verification of fecal SDC2 gene methylation detection
in intestinal cancer screening*GUO Lixia¹, ZHANG Zhiqin¹, GONG Min², XU Fanghua^{1△}(1. Department of Pathology; 2. Department of Gastroenterology, Pingxiang Municipal
People's Hospital, Pingxiang, Jiangxi 337000, China)

[Abstract] **Objective** To verify the diagnostic efficiency and application value of fecal syndecan 2 (SDC2) gene methylation detection in intestinal tumor screening. **Methods** The clinical data of 1 456 patients with fecal SDC2 gene methylation detection in this hospital from November 2021 to December 2023 were analyzed retrospectively. The detection positive rate, colonoscopic compliance, sensitivity, specificity, positive predictive rate and negative predictive rate were analyzed. The pathological diagnosis served as the gold standard. The receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under the curve (AUC) were used to judge the diagnostic effect. **Results** In the results in 1 456 cases of fecal SDC2 gene methylation detection, 90 cases were positive with a positive rate of 6.2%. The positive rate had no statistical difference between different sexes ($P>0.05$). The positive rate in the patients ≥ 50 years old was higher than that in the patients <50 year old ($P<0.05$). Among 90 cases of detection results positive, 67 cases completed the enteroscopic examination and the enteroscopic compliance rate was 74.4%. The enteroscopic compliance rate had no statistical difference between the different sexes and among different ages of patients ($P>0.05$). Among 67 cases of enteroscopic examination completion, there were 6 cases (9.0%) of colorectal cancer, 17 cases (25.4%) of progressive stage adenoma, 15 cases (22.4%) of non-progressive stage adenoma, 6 cases (9.0%) of non-adenomatous polyp and the lesion detection rate was 65.7%. Among 112 cases of fecal SDC2 gene methylation detection negative, there were 2 cases (1.8%) of progressive stage adenoma and 22 cases (19.6%) of non-progressive stage adenoma. The sensitivity and specificity of this detection for colorectal cancer and progressive stage adenoma were 92.0% and 71.4%, respectively, which had obvious diagnostic significance for colorectal tumor (AUC=

* 基金项目:江西省萍乡市科技计划项目(2022PY029)。△ 通信作者, E-mail:jiangxiren111@126.com。

0.721, $P < 0.001$). **Conclusion** The fecal SDC2 gene methylation detection has an important clinical value in the preliminary screening of colorectal cancer.

[Key words] colorectal cancer; progressive stage adenoma; tumor screening; DNA methylation; syndecan 2

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率在世界常见癌症中分别位居第三位和第二位,且呈上升趋势^[1]。通过筛查尽早发现并及时处理结直肠癌及其癌前病变是降低发病率和病死率的有效方法。与其他癌症不同,大多数结直肠癌都是由腺瘤-癌的模式缓慢发展而来^[2],结直肠癌癌前病变中大部分为腺瘤^[3-5],因此通过检查尽早发现腺瘤,尤其是进展期腺瘤,及时手术切除,可将大部分结直肠癌阻断在萌芽期^[6]。随着表观遗传学的不断发展,研究发现硫酸类肝素蛋白多糖 2(syndecan 2, SDC2)基因甲基化是检测结直肠癌的潜在分子标志物^[7-8],该检测在大规模肠癌筛查中的研究较少。因此,本研究旨在分析和验证粪便 SDC2 基因甲基化检测在结直肠肿瘤筛查中的诊断效果和应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2021 年 11 月至 2023 年 12 月于本院行粪便 SDC2 基因甲基化检测的 1 456 例患者的临床资料。纳入标准:(1)基本信息完整;(2)自愿检测;(3)无任何恶性肿瘤史。排除标准:(1)进行过结直肠切除手术;(2)肿瘤病史。本研究通过本院伦理委员会批准(审批号:2024R004-KS01)。

1.2 方法

1.2.1 粪便标本采集和检测方法

本研究采用广州康立明生物科技股份有限公司的人类 SDC2 基因甲基化检测试剂盒(荧光 PCR 法)及配套采样器。每位受检者按照采样标准多点采集粪便标本于采样管中并及时送至病理科。病理科接受标本时判断标本采集是否合格,如不合格,再次告知受检者标本采集方法并重复采集直至标本合格;如标本合格则送至检测室按照试剂盒说明书进行检测。检测中将待检标本与试剂盒配套的阳性质控品及阴性质控品同时进行核酸提取转化及荧光 PCR 检测,ACTB 基因作为内控基因来评估标本 DNA 是否合格;DNA 合格时,SDC2 基因 Ct 值 > 38 时为阴性;SDC2 基因 Ct 值 ≤ 38 为阳性。

1.2.2 肠镜及病理检查

粪便 SDC2 基因甲基化检测结果为阳性者建议进行肠镜检查,肠镜检测发现病变者建议进行病理组织学检测。病理诊断结果主要包括结直肠癌、进展期腺瘤、非进展期腺瘤、非腺瘤性息肉及其他无异型增生病变。根据国内外专家共识^[3-4],进展期腺瘤包括腺瘤(最大径 ≥ 1 cm 或伴有高级别异型增生)及(管状)绒毛状腺瘤,结直肠癌前病变包括腺瘤(病)、传统

锯齿状腺瘤及无蒂锯齿状病变等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)判断诊断效果,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 粪便 SDC2 基因甲基化检测基本情况

1 456 例患者中粪便 SDC2 基因甲基化检测结果阳性者 90 例,阳性率为 6.2%。不同性别检测阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。 ≥ 50 岁阳性率高于 < 50 岁,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 粪便 SDC2 基因甲基化检测情况[n(%)]

项目	n	阳性	χ^2	P
性别			0.757	0.384
男	904	52(5.8)		
女	552	38(6.9)		
年龄			20.906	< 0.001
< 50 岁	696	22(3.2)		
≥ 50 岁	760	68(9.0)		

2.2 肠镜依从性分析

90 例检测结果阳性者中 67 例完成肠镜检查,肠镜依从率为 74.4%。不同性别、年龄的肠镜依从率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 肠镜依从性分析[n(%)]

项目	n	依从	χ^2	P
性别			0.701	0.402
男	52	37(71.2)		
女	38	30(78.9)		
年龄			0.832	0.362
< 50 岁	22	18(81.8)		
≥ 50 岁	68	49(72.1)		

2.3 肠镜检查情况

本研究共 179 例患者完成肠镜检查,其中粪便 SDC2 基因甲基化检测阳性 67 例,阴性 112 例。不同性别、年龄粪便 SDC2 基因甲基化检测结果比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

67 例粪便 SDC2 基因甲基化检测阳性者完成肠镜后,结果发现结直肠癌 6 例(9.0%)、进展期腺瘤 17

例(25.4%)、非进展期腺瘤 15 例(22.4%)、非腺瘤性息肉 6 例(9.0%),病变检出率为 65.7%;112 例粪便 SDC2 基因甲基化检测阴性者中发现进展期腺瘤 2 例(1.8%)、非进展期腺瘤 22 例(19.6%),见表 4。

2.4 粪便 SDC2 基因甲基化检测结直肠肿瘤的诊断效果评价

粪便 SDC2 基因甲基化检测结直肠肿瘤的诊断效能见表 5,绘制粪便 SDC2 基因甲基化检测结直肠肿瘤的 ROC 曲线,AUC 为 0.721(95%CI:0.639~0.803),提示粪便 SDC2 基因甲基化检测对结直肠肿

瘤具有诊断意义($P<0.001$),见图 1。

表 3 肠镜检查者基本情况[n(%)]

粪便 SDC2 基因甲基化检测	n	性别		年龄	
		男	女	<50 岁	≥50 岁
阳性	67	37(55.2)	30(44.8)	18(26.9)	49(73.1)
阴性	112	66(58.9)	46(41.1)	45(40.2)	67(59.8)
χ^2		0.236		3.258	
P		0.627		0.071	

表 4 粪便 SDC2 基因甲基化检测阳性与阴性者肠镜检查结果[n(%)]

粪便 SDC2 基因甲基化检测	n	结直肠癌	进展期腺瘤		非进展期腺瘤	非腺瘤性息肉	其他无异型增生病变
			高级别	其他			
阳性	67	6(9.0)	3(4.5)	14(20.9)	15(22.4)	6(9.0)	23(34.3)
阴性	112	0	0	2(1.8)	22(19.6)	12(10.7)	76(67.9)

表 5 粪便 SDC2 基因甲基化检测结直肠肿瘤的诊断效能

项目	真阳性(n)	假阴性(n)	真阴性(n)	假阳性(n)	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
结直肠癌	6	0	112	61	100.0	64.7	9.0	100.0
癌及进展期腺瘤	23	2	110	44	92.0	71.4	34.3	98.2
癌及所有腺瘤	38	24	88	29	61.3	75.2	56.7	78.6

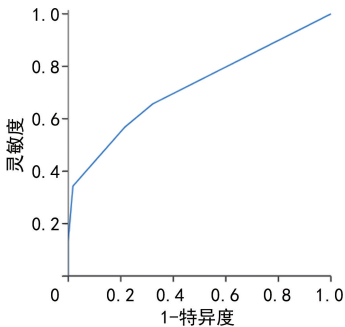


图 1 粪便 SDC2 基因甲基化检测结直肠肿瘤的 ROC 曲线

3 讨论

结直肠癌是全球第三大常见的恶性肿瘤,在国内发病率和病死率分别高居恶性肿瘤的第二位和第五位^[9-10],且呈不断上升趋势。筛查有助于尽早发现癌前病变并及时处理,从而降低结直肠癌的发病率;同时也有利于结直肠癌患者及早诊治,从而延长生存期。报道显示,在长期进行结直肠癌筛查的国家如美国 and 法国,已经呈现出发病率与病死率同时下降的趋势^[11]。目前筛查结直肠癌的方法较多,肠镜联合病理学检查是诊断结直肠肿瘤的金标准,且具有诊断和治疗的双重功效,但由于肠道准备的复杂性、操作的侵入性及出血、穿孔等风险,患者的依从率较低^[12-13],不适用于大规模的筛查。与其比较,粪便隐血试验及粪便免疫化学检测等非侵入性技术则具有更好的人群依从性,但前者检出率低且易受饮食等影响,后者检

出率较高但对腺瘤敏感性低^[14-16]。因此,寻找一种对癌和腺瘤(尤其是进展期腺瘤)都灵敏的非侵入性筛查方法十分重要。

随着表观遗传学的不断发展,DNA 甲基化检测已经成为结直肠肿瘤早期诊断和筛查中的研究热点之一^[17-20]。SDC2 基因位于 8 号染色体长臂 q22.1,编码细胞表面跨膜蛋白聚糖 SDC2 蛋白,通过分解细胞外基质、参与上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)、激活 EMT 和 MAPK 信号通路等机制促进肿瘤的发生、发展^[8]。有研究发现,粪便 SDC2 基因甲基化水平对结直肠癌筛查可能有重要意义^[21-22]。本研究中粪便 SDC2 基因甲基化检测结直肠癌的灵敏度和特异度分别为 100.0%(6/6)及 64.7%(112/173);检测结直肠癌及进展期腺瘤的灵敏度和特异度分别为 92.0%(23/25)及 71.4%(110/154);检测结直肠癌及所有腺瘤的灵敏度和特异度分别为 61.3%(38/62)和 75.2%(88/117);其中检测结直肠癌及进展期腺瘤的灵敏度和特异度均较高(分别为 92.0%及 71.4%),对结直肠癌及进展期腺瘤的阴性预测值为 98.2%(110/112),提示该检测能够筛查出结直肠癌及大部分的进展期腺瘤;ROC 曲线的 AUC 为 0.721,该技术在诊断结直肠肿瘤中具有明显的诊断意义,与 WANG 等^[23]及林日旭等^[24]研究结果一致,该技术快捷、无创,适宜用于结直肠癌及进展期

腺瘤的筛查。

肿瘤筛查效果与筛查方法准确性、人群依从性、经济发展水平及居民的健康意识等多方面因素有关,国内结直肠癌筛查工作已经开展多年,但是目前总体参与度仍然不理想^[11,25]。我国人口众多、卫生资源有限,适宜采用分层筛查的策略。在洪志军等^[26]应用粪便免疫化学试验进行肠癌筛查的研究中,结直肠癌和腺瘤的检出率分别为 3.82%和 21.47%;相比之下,本研究粪便 SDC2 基因甲基化检测结直肠癌、进展期腺瘤和非进展期腺瘤的阳性率均较高,分别为 9.0%、25.4%和 22.4%,提示粪便 SDC2 基因甲基化检测在结直肠癌筛查中具有明显优势。本研究采用粪便 SDC2 基因甲基化检测技术对 1 456 例研究对象进行筛查,阳性率为 6.2%(90/1 456),肠镜依从率为 74.4%(67/90),高于王雳等^[27]研究结果(粪便 SDC2 基因甲基化检测阳性率为 5.4%,肠镜依从性为 63.7%),提示粪便 SDC2 基因甲基化检测能检出大部分结直肠癌及癌前病变,可有效筛查高风险人群并提高肠镜检查效能,是结直肠癌初筛的有效方法。

综上所述,粪便 SDC2 基因甲基化检测取样方便、快捷、无创,且对结直肠癌及进展期腺瘤的检测灵敏度和特异度均较高;在结直肠肿瘤筛查时,采用粪便 SDC2 基因甲基化检测初筛之后再行肠镜联合病理二次筛查的模式可优化肠镜资源配置,值得宣传和推荐。但本研究具有一定局限性:(1)本研究为回顾性研究且标本来源相对单一,主要为医院就诊或体检人群,这部分人群的健康意识可能相对较高,所以本次检查阳性率和肠镜依从性相对大规模人群普查可能会存在一定偏倚;(2)对于筛查来讲,本研究的样本量相对较小,未来可以参照此筛查模式扩大样本量并增加随访和宣传。

参考文献

[1] HOSSAIN M SANOWER,K H,JAIROUN A,et al. Colorectal cancer:a review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies[J]. *Cancers*,2022,14(7):1732.

[2] 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.

[3] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),中华医学会消化内镜学分会,中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会,等. 中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识[J]. *中华消化内镜杂志*,2022,39(1):1-18.

[4] GUPTA S,LIEBERMAN D,ANDERSON J C,et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy:a consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer[J]. *Gastrointest Endosc*,2020,91(3):463-485.

[5] 韩婷婷,刘馨,王晓雄,等. 左、右半结肠癌患者分子生物学与临床病理特征分析[J]. *重庆医学*,2024,53(7):1016-1020.

[6] LIN J S,PERDUE L A,HENRIKSON B,et al. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. *JAMA*,2021,325(19):1978-1998.

[7] 马晓阳,张爽,江泽友. 大肠肿瘤 Syndecan-2 基因甲基化及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*,2020,25(4):305-310.

[8] HUA R,YU J,YAN X,et al. Syndecan 2 in colorectal cancer plays oncogenic role via epithelial mesenchymal transition and MAPK pathway[J]. *Biomed Pharmacother*,2020,121:109630-109638.

[9] SUNG H,FERLAY J,SIEGEL R L,et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*,2021,71:209-249.

[10] 李娟娟,张新闻,陈晓云,等. 1990 和 2019 年中国与全球结直肠癌疾病负担和危险因素比较分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2022,29(18):1317-1322.

[11] 王泽洲. 全球结直肠癌流行数据解读[J]. *中华流行病学杂志*,2021,42(1):149-152.

[12] CAO M,LI H,SUN D,et al. Cancer screening in China: the current status, challenges, and suggestions [J]. *Cancer Lett*,2021,506:120-127.

[13] 郭兰伟,张韶凯,刘曙正,等. 2013—2019 年河南省城市癌症早诊早治项目地区人群结肠镜筛查结果和依从性分析[J]. *中华预防医学杂志*,2021,55(3):353-358.

[14] 卢明,陈宏达,刘成成,等. 定量免疫粪便隐血试验对进展期结直肠肿瘤筛检效能的评价[J]. *中华流行病学杂志*,2020,41(12):2104-2111.

[15] IMPERIALE T F,GRUBER R N,STUMP T E,et al. Performance characteristics of fecal immuno-chemical tests for colorectal cancer and advanced adenomatous polyps:a systematic

review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2019,170(5):319-329.

[16] 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020,北京)[J]. *中国肿瘤*, 2021,30(1):1-28.

[17] XU M Y, YUAN L J, WANG Y, et al. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression profiles identifies colorectal cancer-related diagnostic biomarkers[J]. *Pathol Oncol Res*, 2021,27:1609784.

[18] VAKIL N, CIEZKI K, HUQ N, et al. Multitarget stool DNA testing for the prevention of colon cancer: outcomes in a large integrated healthcare system [J]. *Gastrointest Endosc*, 2020,92:334-341.

[19] 刘倩,王振奋,黄平. 甲基化芯片技术检测粪便 DNA 甲基化在海南地区少数民族人群大肠癌筛查中的应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2023,33(2):13-18.

[20] 谭能姣,张德庆. 粪便 SDC2、TFPI2、SFRP2 基因甲基化联合检测在结直肠癌早期筛查中的临床价值[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2023,32(8):847-851.

[21] KLEINSCHMIDT T K, CLEMENTS A, PARKER M A, et al. Retrospective review of multi-target stool DNA as a screening test for colorectal cancer[J]. *Am Surg*, 2023,89:603-606.

[22] 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*, 2022,22:191.

[23] 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.

[24] 林日旭,郭瑛,谢春明,等. SDC2 基因甲基化检测在结直肠癌筛查中的价值研究[J]. *浙江医学*, 2022,44(23):2531-2534.

[25] LI N, LU B, LUO C Y, et al. Incidence, mortality, survival, risk factor and screening of colorectal cancer: a comparison among China, Europe, and northern America [J]. *Cancer Lett*, 2021,522:255-268.

[26] 洪志军,王承芳. 粪便免疫化学试验在结直肠癌早期筛查中的临床意义[J]. *中国医科大学学报*, 2023,52(10):885-889.

[27] 王雳,黄站梅,蒋晏英,等. 粪便 SDC2 基因甲基化检测在体检人群结直肠肿瘤筛查中的应用研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2022,56(12):1767-1773.

(收稿日期:2024-02-16 修回日期:2024-05-28)
(编辑:袁皓伟)

(上接第 3094 页)

[18] DAMIAN S, KATARZYNA S, JOANNA S, et al. Leptin-VEGF crosstalk in excess body mass and related disorders: a systematic review[J]. *Obes Rev*, 2023,24(8):e13575.

[19] PING H S, SHENG J S, CHUN N C, et al. Fucoxanthin and fucoxanthin attenuate hepatic steatosis and inflammation of NAFLD through modulation of leptin/adiponectin axis[J]. *Marine Drugs*, 2021,19(3):740-753.

[20] 马诗雨,胡荣,刘卓刚. 瘦素及其受体:从实体瘤到血液系统恶性肿瘤[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2018,44(1):43-47.

[21] 龚凤英,吕泉锐. 瘦素的再认识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022,14(3):278-281.

[22] 李遇春,王军亮,王靖宇,等. 骨髓脂肪细胞因子与骨髓增生异常综合征的相关性研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2024,51(1):15-22.

[23] WANG Y D, ZHANG C Y, LIUT Y, et al. Malat1 regulates PMN-MDSC expansion and immunosuppression through p-STAT3 ubiquitination in sepsis[J]. *Int J Biol Sci*, 2024,20(4):1529-1546.

[24] 寸淑娥,郑江婷,王玉明,等. 长链非编码 RNA 在多发性骨髓瘤中的研究进展[J]. *中国实验血液学杂*, 2024,32(1):313-317.

[25] 温晶,常晓岑,白博文,等. 肥胖合并高脂血症患者血清食欲素 A、25-羟维生素 D3、瘦素水平与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱和肥胖评价指标的相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2022,22(13):2478-2482.

(收稿日期:2024-06-02 修回日期:2024-09-11)
(编辑:张芃捷)