

• 论 著 •

粪便 SDC2 基因甲基化检测在结直肠癌筛查中的应用价值*

张阳丽¹, 汲广岩², 胡登华³, 彭 健¹, 陈雪萍¹, 向林果¹, 程 伟¹, 张玉洪^{1△}

重庆医科大学附属第一医院: 1. 临床分子医学检测中心; 2. 胃肠外科; 3. 消化内科, 重庆 400042

摘 要: **目的** 探讨粪便硫酸类肝素蛋白多糖 2 (SDC2) 基因甲基化检测在结直肠癌 (CRC) 筛查中的临床应用价值。 **方法** 通过荧光聚合酶链反应 (PCR) 法检测在该院胃肠外科或消化内科就诊的 96 例患者粪便中 SDC2 基因甲基化情况, 并收集其 6 种血清肿瘤标志物 [血清癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 (CA) 19-9、CA125、铁蛋白 (SF)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA-21)、胃泌素释放肽前体 (ProGRP)] 的联合检测结果及肠镜、病理检查结果, 以肠镜及病理检查结果为“金标准”分析比较粪便 SDC2 基因甲基化与 6 种血清肿瘤标志物检测对 CRC 的诊断效能。同时分析粪便 SDC2 基因甲基化与 TNM 分期及癌变部位等临床病理特征的关系。 **结果** 根据肠镜或病理检查结果, 将 96 例就诊者分为 CRC 组 (32 例) 和对照组 (64 例), CRC 组中粪便 SDC2 基因甲基化检测阳性率为 84% (27/32), 6 种血清肿瘤标志物联合检测阳性率为 44% (14/32); 对照组中粪便 SDC2 基因甲基化检测阳性率为 3% (2/64), 6 种血清肿瘤标志物联合检测阳性率为 20% (13/64)。粪便 SDC2 基因甲基化诊断 CRC 的特异度 (97%)、灵敏度 (84%)、符合率 (93%) 均高于 6 种血清肿瘤标志物联合检测 (P 均 < 0.05)。CRC 组患者不同性别、年龄、TNM 分期、癌变部位的 CRC 患者粪便 SDC2 基因甲基化检测阳性率比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。 **结论** 粪便 SDC2 基因甲基化检测对 CRC 的诊断效能高于 6 种血清肿瘤标志物联合检测, 是一种高灵敏度、高特异度的无创 CRC 筛检方法, 可作为现有 CRC 筛查方法的重要补充。

关键词: 结直肠癌; 甲基化; 硫酸类肝素蛋白多糖 2 基因

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.08.013

中图法分类号: R446.8

文章编号: 1673-4130(2023)08-0961-05

文献标志码: A

Application value of stool SDC2 gene methylation detection in screening for colorectal cancer*

ZHANG Yangli¹, JI Guangyan², HU Denghua³, PENG Jian¹, CHEN Xueping¹,

XIANG Linguo¹, CHENG Wei¹, ZHANG Yuhong^{1△}

1. Center for Clinical Molecular Medical Detection; 2. Department of Gastrointestinal Surgery; 3. Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400042, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical application value of detection of Syndecan-2 (SDC2) gene methylation in stool DNA for screening of colorectal (CRC). **Methods** Fluorescence polymerase chain reaction (PCR) technique was used to detect the methylation status of stool SDC2 gene of totally 96 patients admitted to Department of Gastrointestinal Surgery and Department of Gastroenterology in the hospital, and the combined detection results of 6 serum tumor markers, including serum Carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA) 19-9, CA125, ferritin (SF), cytokeratin 19 fragment (CYFRA-21), Gastrin releasing peptide precursor (ProGRP) and colonoscopy or pathology results were collected. Using colonoscopy or pathology results as the gold standard, the diagnostic efficiency such as sensitivity, specificity and coincidence rate of stool SDC2 gene methylation and the combined detection of the 6 serum tumor markers in the diagnosis of CRC were analyzed and compared. The relationship between methylation of stool SDC2 gene and clinical pathological features such as TNM staging and cancerous site was analyzed. **Results** According to the results of colonoscopy and pathology results, the 96 enrolled cases were divided into the CRC group (32 cases) and the control group (64 cases). The positive rate of stool SDC2 gene methylation detection in CRC group was 84% (27/32), and the positive rate of combined detection of 6 serum tumor markers was 44% (14/32). The positive rate of stool SDC2 gene methylation detection in control group was 3% (2/64), and the positive rate of combined detection of 6 serum tumor markers was 20% (13/64). The specificity (97%), sensitivity (84%) and co-

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (2020FYYX145)。

作者简介: 张阳丽, 女, 主管技师, 主要从事临床检验诊断新技术研究。 △ 通信作者, E-mail: zhangyh1963@126.com。

incidence rate (93%) of stool SDC2 gene methylation in diagnosing CRC were higher than combined detection of 6 serum tumor markers ($P < 0.05$). There was no significant difference in the positive rate of SDC2 gene methylation detection between CRC patients with different gender, age, TNM staging and cancerous site ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with combined detection of 6 serum tumor markers, stool SDC2 gene methylation detection has a higher diagnostic efficacy in the diagnosis of CRC, and it is a highly sensitive and highly specific non-invasive method which could be used as an important supplement to existing CRC screening methods.

Key words: colorectal tumor; methylation; Syndecan-2 gene

结直肠癌(CRC)是世界范围内常见的恶性肿瘤之一,在我国,CRC的发病率和死亡率也是逐年增加^[1-3]。CRC的预后和诊断分期密切相关,研究和临床实践表明,CRC筛查和早诊早治疗可以有效降低CRC的发病率和死亡率^[4-6]。常用的CRC早期筛查诊断方法有结肠镜、粪便潜血检测、血清肿瘤蛋白标志物等。结肠镜是CRC筛查的“金标准”,具有侵入性且依从性低等缺点,很难在高风险人群中推广^[7-9],粪便潜血检查和血清肿瘤蛋白标志物的干扰因素多,对早期CRC筛查灵敏度及特异度均较低^[10]。因此,需要寻找新型、无创、灵敏、准确、依从性好的诊断方法用于CRC的早期辅助诊断及高风险人群筛查。研究表明,基因异常甲基化是一种导致抑癌基因沉默的表观遗传改变,对CRC表观基因组的分析表明,几乎所有类型的CRC都有大量异常甲基化基因,多种甲基化标志物被认为是潜在的非侵入性癌症生物标志物^[11],其中基于粪便标本的硫酸类肝素蛋白多糖 2 (SDC2)基因甲基化检测显示出较为突出的灵敏度和特异度,具有辅助早期筛查CRC的潜在临床价值^[12-13]。为了进一步验证SDC2基因甲基化这种新的生物标志物在中国西南地区结直肠肿瘤筛查中的临床应用价值,本研究通过荧光聚合酶链反应(PCR)法检测CRC与非CRC的肠道疾病患者粪便中SDC2基因甲基化情况,以肠镜或病理检查结果为“金标准”,结合血清血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)19-9、CA125、铁蛋白(SF)、细胞角蛋白19片段(CY-FRA-21)、胃泌素释放肽前体(proGRP)联合检测结果,评价粪便中SDC2基因甲基化在CRC筛查诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2020年3月至2021年12月在本院胃肠外科或消化内科就诊的96例患者资料。患者平均年龄(59.4 ± 11.7)岁,均经肠镜及病理证实。纳入标准:(1)年龄20~90岁;(2)为结直肠疾病初诊;(3)女性均非妊娠期;(4)既往未进行治疗干预;(5)无恶性肿瘤既往史;(6)无其他部位相关肿瘤;(7)患者病历资料完善。入组对象中32例确诊CRC的患者作为CRC组,其中男19例,女13例; >60 岁15例, ≤ 60 岁17例。64例肠镜或病理检查结果显示正常或肠道炎症的非CRC患者作为对照组,其中男37

例,女27例; >60 岁27例, ≤ 60 岁37例。CRC诊断依据《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》诊断^[14]。CRC患者TNM分期参照美国癌症联合会(AJCC)CRC TNM分期系统(2017年第8版)^[15]。本研究经本院伦理委员会批准,所有进入本研究患者检查前均先签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 人类SDC2基因甲基化检测试剂盒(荧光PCR法,广州市康立明生物科技有限责任公司,医疗器械注册证编号:国械注准20183400506号),高速离心机,奥盛Auto-Pure24BT全自动核酸提取仪,ABI7500实时荧光定量PCR仪。血清CEA、CA19-9、CA125、SF、CYFRA-21、proGRP由本院检验科采用Cobas 602全自动化学发光分析仪检测。

1.3 方法

1.3.1 粪便标本收集 使用装有15 mL保护液的人类SDC2基因甲基化检测专用粪便收集管(广州市康立明生物科技有限责任公司)收集患者肠镜或术前,以及未服用清肠剂前排出的粪便标本4.5 g,涡旋混匀,常温保存,并在3 d内 $4\ 696 \times g$ 常温离心10 min,取上清3.2 mL转移至SPE过滤柱,再次 $4\ 696 \times g$ 常温离心5 min,取过滤液进入下一步核酸提取,如不立即检测,则放置 $-80\ ^\circ\text{C}$ 冰箱保存,3个月内完成检测。

1.3.2 粪便中人类SDC2基因甲基化检测 按照广州康立明生物科技有限责任公司人类SDC2基因甲基化检测核酸提取及转化试剂盒说明书使用奥盛Auto-Pure24BT全自动核酸提取仪提取上述粪便过滤液中的DNA,并进行亚硫酸盐转化,随后使用实时PCR-荧光探针法在ABI 7500实时荧光定量PCR仪上进行扩增检测SDC2基因甲基化情况,检测步骤严格按照人类SDC2基因甲基化检测试剂盒(广州市康立明生物科技有限责任公司)说明书进行。检测结果判读:待测标本内参基因ACTB基因CT值 ≤ 36 ,SDC2基因CT值 ≤ 38 时为阳性;内参基因ACTB基因CT值 ≤ 36 ,SDC2基因CT值 > 38 时为阴性;内参基因ACTB基因CT值 > 36 或者无CT值时,判定为检测无效。

1.3.3 血清肿瘤标志物检测 血清肿瘤标志物由本院检验科采用化学发光法检测,结果判读如下:血清CEA $> 5.2\ \text{ng/mL}$ 为阳性,CA19-9 $> 27\ \text{U/mL}$ 为阳性,CA125 $> 35\ \text{U/mL}$ 为阳性,SF $> 400.0\ \text{ng/mL}$ 为

阳性, CYFRA-21 > 3.3 mg/mL 为阳性, proGRP > 77.8 pg/mL 为阳性, 其中任一结果为阳性则判为血清肿瘤标志物联合检测阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据统计分析。计数资料以频数和构成比表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 当 $T \geq 5$ 时采用非连续性校正 χ^2 检验; 当理论数 $1 \leq T < 5$ 时用连续校正 χ^2 检验; 当 $T < 1$ 或 $n \leq 40$ 时, 用四格表的 Fisher' 确切概率法。采用一致性检验(Kappa 值)统计分析粪便 SDC2 基因甲基化检测结果和 6 种血清肿瘤标志物联合检测结果与肠镜或病理检查结果的一致性程度, Kappa 值 0.0~0.2 为微弱, Kappa 值 > 0.2~0.4 为弱, Kappa 值 > 0.4~0.6 为中度, Kappa 值 > 0.6~0.8 为高度, Kappa 值 > 0.8~1.0 为极强。以肠镜及组织病理结果为“金标准”分别计算粪便 SDC2 基因甲基化和血清肿瘤标志物检测的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、约登指数及符合率。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 粪便 SDC2 基因甲基化及 6 种血清肿瘤标志物检测结果 96 例研究对象的粪便标本中脱落细胞 DNA 的 SDC2 基因甲基化均检测成功, 内参基因 ACTB 检测 CT 值均在可接受范围内(CT 值均 ≤ 36), 其中 CRC 组 32 例患者中粪便 SDC2 基因甲基化阳性率为 84%(27/32), 与对照组 64 例患者中检测到 SDC2 基因甲基化阳性率 3%(2/64) 比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 66.8, P < 0.01$); CRC 组粪便 SDC2 甲基化阳性率高于 6 种血清肿瘤标志物联合检测阳性率(84% vs. 44%, $P = 0.001$)。见表 1。

将粪便 SDC2 基因甲基化及 6 种血清肿瘤标志物联合检测结果与肠镜或病理检查结果进行 Kappa 一致性检验, 结果表明粪便 SDC2 基因甲基化与肠镜及病理检查结果一致性极强(Kappa = 0.878, $P < 0.001$), 6 种血清肿瘤标志物联合检测与肠镜或病理检查结果一致性微弱(Kappa = 0.244, $P < 0.05$)。

表 1 粪便 SDC2 基因甲基化及 6 种血清肿瘤标志物联合检测结果[n(%)]

组别	n	粪便 SDC2 甲基化检测		6 种血清肿瘤标志物检测	
		阳性	阴性	阳性	阴性
CRC 组	32	27(84) ^{ab}	5(16)	14(44)	18(56)
对照组	64	2(3)	62(97)	13(20)	51(80)

注: 与对照组粪便 SDC2 甲基化检测阳性率比较, ^a $P < 0.05$, 与同组 6 种血清肿瘤标志物阳性率比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 粪便 SDC2 基因甲基化和 6 种血清肿瘤标志物联合检测的诊断效能 结果表明, 粪便 SDC2 基因甲基化灵敏度(84%)及特异度(97%)均较高, 且均明显高于血清肿瘤标志物检测灵敏度(44%)及特异度(80%)(P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 CRC 患者粪便 SDC2 基因甲基化与患者临床病理特征的关系 不同年龄、性别、TNM 分期、癌变部位的 CRC 患者粪便 SDC2 基因甲基化检测阳性率比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 按照临床 TNM 分期, 粪便 SDC2 基因甲基化在 I~IV 期均能检出, I~IV 期检测阳性率分别为 60%、92%、75% 和 100%。见表 3。

表 2 粪便 SDC2 基因甲基化和血清肿瘤标志物联合检测的诊断效能

检测方法	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	约登指数	符合率 (%)
粪便 SDC2 甲基化	84 ^a	97 ^b	93	93	0.813	93
血清肿瘤标志物	44	80	52	74	0.234	68

注: 与血清肿瘤标志物联合检测比较, ^a $P = 0.001$, ^b $P = 0.003$ 。

表 3 32 例 CRC 患者粪便中 SDC2 基因甲基化与患者临床病理特征的关系[n(%)]

特征	n	粪便 SDC2 基因甲基化检测阳性	P
性别			0.337
男	19	17(89)	
女	13	10(77)	
年龄(岁)			0.737
≤ 60	17	14(82)	
> 60	15	13(87)	
分期(期)			0.211
I	5	3(60)	
II	13	12(92)	
III	8	6(75)	
IV	6	6(100)	
癌变部位			0.131
直肠	22	20(91)	
结肠	10	7(70)	

3 讨 论

CRC 是消化系统的恶性肿瘤, 我国 CRC 的发病率和死亡率逐年攀升, 且大部分患者初诊即为晚期, 即使有手术、放化疗、靶向治疗及免疫治疗等治疗方式, 5 年生存率仍不足 40%, 远低于西方发达国家, 是严重威胁国民健康的一种疾病^[5, 16-17]。研究表明, CRC 发展缓慢, 在较长的窗口期可通过早期筛查发现癌前病变或早期诊断提高早期癌症在 CRC 总体中所占的比例, 且能显著降低 CRC 的发病率和死亡率。结直肠镜、粪便隐血及血清肿瘤标志物检测是 CRC 早期筛查及诊断常用的方法, 结直肠镜检测灵敏度、特异度高, 是 CRC 诊断的“金标准”, 然而其具有侵入性、依从性差等缺点, 粪便隐血检测虽然便宜、方便, 但诊断准确率较低, 特别是针对癌前病变和早期 CRC

较难发现^[18]。因此,开发并应用新的准确、无创、方便的检测标志物及方法对 CRC 早筛早诊意义重大。

异常基因甲基化是 CRC 发生发展中的重要分子标志物,多个基因被证明与 CRC 发生发展密切相关,如 SDC2、分泌卷曲相关蛋白 2(SFRP2)、N-myc 下游调控基因家族成员 4(NDRG4)、骨形态发生蛋白 3(BMP3)、SEPT9 等,研究表明,这些基因在肿瘤细胞或组织中的甲基化水平高于相邻非肿瘤组织^[19-23],具有作为诊断 CRC 的分子标志物的潜力,其中 SDC2 基因甲基化检测性能最为突出^[24-26]。本研究结果显示,粪便 SDC2 基因甲基化检测结果与肠镜或病理检查结果一致性极强,且 CRC 组中粪便 SDC2 基因甲基化阳性率较对照组高($P < 0.05$),提示其可以作为鉴别恶性肿瘤患者与非肿瘤患者的检测指标,与其他报道一致^[27-28]。

粪便和血液是可无创获取的检测标本,有研究证明,CRC 患者血液和粪便中均能检测到特定基因甲基化,但通过比较发现,粪便较血液能更早期检测到特定基因甲基化,因为粪便中含有直接脱落的肿瘤细胞,而在血液中只有肿瘤晚期肿瘤细胞侵入到血管以后才能被检测到。因此,粪便作为一种无创检测标本,在 CRC 细胞 DNA 检测方面具有潜在的优势^[29]。由于粪便基质含有脱落上皮细胞、食物残渣、细菌等,背景复杂,可能包含各种影响 PCR 扩增的抑制剂,因此很难在临床实际应用开展粪便标本基因甲基化检测^[29]。本研究采用含有 DNA 保护液的粪便采集装置收集粪便标本,并利用连接有序列特异性探针的磁珠靶向捕获 SDC2 基因,通过甲基化荧光 PCR 检测技术检测 SDC2 基因甲基化。在患者无需肠道准备、取样方便、送检时间充裕、接受度高的前提下所有送检标本均能稳定检出内参基因,符合检测要求。

在检测效能方面,本研究将粪便 SDC2 基因甲基化检测与另一种广泛应用于临床的无创检测方法血清肿瘤标志物检测进行了比较。除了粪便隐血,血清肿瘤标志物检测也是一种传统的无创检测方法,在 CRC 诊断与预后监测中有一定的应用价值,如血清 CEA、CA19-9、CA125、SF 等常用于 CRC 的诊断和术后监测,以及监测治疗效果^[30]。由于 CRC 的高度异质性,单一血清肿瘤标志物通常灵敏度和特异度较低,研究表明,多种血清肿瘤标志物联合检测可在一定程度上提高检测性能^[31-32],本研究结果显示,6 种血清肿瘤标志物联合检测与肠镜或病理检查结果一致性微弱。作为一种新的无创、检测流程简单的 CRC 检测方法,粪便 SDC2 基因甲基化检测的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、约登指数及符合率均优于 6 个血清肿瘤标志物联合检测,能够弥补血清肿瘤标志物等传统检测方法在检测性能上的不足,满足临床对 CRC 筛查的需求。

此外,本研究结果显示,粪便 SDC2 基因检测结

果不受患者年龄、性别、癌变部位、TNM 分期等因素的影响,有利于被应用于更广泛的人群,与其他研究结果相符^[25-27]。本研究中 I ~ IV 期均能检出粪便 SDC2 基因甲基化,但检出率并未显示出差别,与部分其他研究结果不符^[25-29],可能由于本研究纳入样本量较小,未能显示出早期检出优势。

由于本研究为回顾性研究,纳入人群进行隐血检测较少,因此未能将现有结果与粪便隐血检测结果进行比对,且本研究并未纳入腺瘤等癌前病变标本,未来的研究可采用前瞻性对照复合设计来弥补这类数据,有研究还显示,多个靶基因甲基化联合检测可以进一步提高检测灵敏度及特异度^[33-34],但增加靶基因甲基化检测需要进一步优化基于粪便基质的靶基因富集技术及检测技术,检验难易度及检测成本都将相应增加。

综上所述,分子诊断标志物尤其是表观遗传标志物是诊断 CRC 的有潜力的标志物。基于粪便标本的单基因 SDC2 基因甲基化检测,是一种无创的高灵敏高特异的 CRC 辅助筛查方法,推广该方法的临床应用有助于早期 CRC 筛查,降低肠镜漏诊率,提高 CRC 检出率,从而降低 CRC 的发病率和死亡率。未来的研究需要扩大样本量,覆盖多地区多民族人群,做进一步验证。

参考文献

- [1] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. JNCC, 2022, 2 (1): 1-9.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69: 7-34.
- [3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [4] U. S. Preventive Services Task Force, DAVIDSON K W, BARRY M J, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement[J]. JAMA, 2016, 315: 2564-2575.
- [5] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66: 115-132.
- [6] SHAUKAT A, MONGIN S J, GEISSER M S, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2013, 369: 1106-1114.
- [7] SHAUKAT A, KAHN C J, BURKE C A, et al. ACG Clinical Guidelines: colorectal cancer screening 2021[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116: 458-479.
- [8] LIEBERMAN D A. Screening for colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2009, 361(12): 1179-1187.
- [9] WINAWER S J, ZAUBER A G, HO M N, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy.

- The National Polyp Study Workgroup[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(27): 1977-1981.
- [10] COLLINS J D, LIEBERMAN D A, DURBIN T E, et al. Accuracy of screening for fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(2): 81-85.
- [11] LAUGSAND E A, BRENNER S S, SKORPEN F. DNA methylation markers detected in blood, stool, urine, and tissue in colorectal cancer: a systematic review of paired samples[J]. *Int J Color Dis*, 2021, 36: 239-252.
- [12] KONG C, FU T. Value of methylation markers in colorectal cancer (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(2): 177.
- [13] NIU F, WEN J, FU X, et al. Stool DNA test of methylated syndecan-2 for the early detection of colorectal neoplasia[J]. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2017, 26(9): 168.
- [14] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. *中华外科杂志*, 2018, 56(4): 241-258.
- [15] AMIN M B, EDGE S, GREENE F, et al. *AJCC Cancer staging manual*[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 12.
- [16] WU C, LI M, MENG H, et al. Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(5): 640-647.
- [17] 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.
- [18] IMPERIALE T F, GRUBER R N, STUMP T E, et al. Performance characteristics of fecal immunochemical tests for colorectal cancer and advanced adenomatous polyps: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(5): 319-329.
- [19] VACANTE M, BORZI A M, BASILE F, et al. Biomarkers in colorectal cancer: current clinical utility and future perspectives[J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6(15): 869-881.
- [20] WANG S, HUANG Y, MU X, et al. DNA methylation is a common molecular alteration in colorectal cancer cells and culture method has no influence on DNA methylation[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3173-3180.
- [21] BARTAK B K, KALMAR A, PETERFIA 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.
- [22] CHEN J, SUN H, TANG W, et al. DNA methylation biomarkers in stool for early screening of colorectal cancer[J]. *J Cancer*, 2019, 10(21): 5264-5271.
- [23] PARK S K, BAEK H L, 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.
- [24] XUE M, LAI S C, XU Z P, et al. Noninvasive DNA methylation biomarkers in colorectal cancer: a systematic review[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1866(1): 106-120.
- [25] 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.
- [26] HAN Y D, OH T J, CHUNG T H, 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.
- [27] SU W C, KAO W Y, CHANG T K, et al. Stool DNA test targeting methylated syndecan-2 (SDC2) as a noninvasive screening method for colorectal cancer[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(1): 201930.
- [28] 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.
- [29] ROBERTSON D J, DOMINITZ J A. Stool DNA and colorectal-cancer screening[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1350-1351.
- [30] 喻茂文. CYFRA-21、CA125、CA19-9、CEA 联合检测在结直肠癌的诊断中的价值研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 140(6): 157-160.
- [31] GAO Y, WANG J, ZHOU Y, et al. Evaluation of serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and ferritin as diagnostic markers and factors of clinical parameters for colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2732.
- [32] LUO S, OU Y, ZHENG T, et al. Optimal strategy for colorectal cancer patients' diagnosis based on circulating tumor cells and circulating tumor endothelial cells by subtraction enrichment and immunostaining-fluorescence in situ hybridization combining with CEA and CA19-9 [J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 1517488.
- [33] LIU C, XU L, LI W, et al. Multiple biomarker-combined screening for colorectal cancer based on bisulfate conversion-free detection of fecal DNA methylation[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1479748.
- [34] 柏恩, 刘晶, 康倩, 等. 联合检测 SDC2 和 SFRP2 甲基化在结直肠癌筛查中的价值[J]. *中华消化内镜杂志*, 2019, 36(6): 427-432.

(收稿日期: 2022-05-09 修回日期: 2022-12-25)