

粪便多配体聚糖 2 基因甲基化联合结肠镜在结直肠癌中的检测效能

王小军, 刘 蕾, 柳 新, 顾越雷, 张 申, 郭德凯, 曹 晖
(上海交通大学医学院附属松江医院(筹), 上海 201600)

摘 要: [目的] 探讨粪便多配体聚糖 2 基因甲基化(methylated syndecan-2, *mSDC2*)检测在结直肠癌(colorectal cancer, CRC)和进展期癌前病变(advanced precancerous lesions, APL)中的诊断价值, 并研究 *mSDC2* 联合结肠镜检查是否提高结直肠癌的检测效能。[方法] 根据结肠镜检查前和/或最终病理诊断, 155 例受试者分为 3 组: CRC 组(44 例)、APL 组(67 例)和对照组(44 例)。每位研究对象均进行结肠镜检查并收集一份粪便标本进行实时定量特异性聚合酶链反应检测分析 *mSDC2* 水平。采用配对卡方检验比较 *mSDC2*、结肠镜检查及两者联合后的灵敏度和特异度差异。[结果] CRC 组和 APL 组以及 APL 组和对照组 *mSDC2* 的 Ct 值差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。CRC 组和 APL 组 *mSDC2* 检测灵敏度差异有统计学意义($P<0.01$)。APL 组中高级别上皮内瘤变(high grade intraepithelial neoplasia, HGIEN)患者和非 HGIEN 患者 *mSDC2* 的 Ct 值和灵敏度差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。*mSDC2* 检测在 APL、HGIEN、HGIEN+I 期 CRC 和 II~IV 期 CRC 各组中灵敏度分别为 52.2%(35/67)、80.0%(12/15)、83.9%(26/31) 和 92.9%(26/28)。*mSDC2* 在 HGIEN 组、HGIEN+I 期 CRC 组和 M~T₁ CRC 组灵敏度显著高于结肠镜(P 均 <0.01)。*mSDC2*+结肠镜在 APL 组、HGIEN 组、HGIEN+I 期 CRC 组和 M~T₁ CRC 组的灵敏度显著高于结肠镜(P 均 <0.01)。[结论] 粪便 *mSDC2* 在 CRC 检测效能和结肠镜相似, 在早癌优于结肠镜, 联合结肠镜检查可显著提高结直肠癌的检测效能。

关键词: 多配体聚糖 2 基因; 甲基化; 结直肠癌; 进展期癌前病变; 早癌; 结肠镜

中图分类号: R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2023)07-0557-06

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2023.07.A011

Fecal *SDC-2* Gene Methylation Assay Assists Colonoscopy to Improve the Detection Efficiency of Colorectal Cancer

WANG Xiaojun, LIU Lei, LIU Xin, GU Yuelei, ZHANG Shen, GUO Dekai, CAO Hui
(Songjiang Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (Preparatory Stage), Shanghai 201600, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the diagnostic value of methylated syndecan-2 (*mSDC2*) assay in colorectal cancer(CRC) and advanced precancerous lesions(APL), and the effect on colonoscopic detection efficiency of CRC. [Methods] A total of 155 patients who underwent colonoscopy and *mSDC2* assay were enrolled in the study. The *mSDC2* was detected by real-time quantitative methylation-specific polymerase chain reaction in fecal samples. According to pathological results there were 44 cases of CRC (CRC group), 67 cases of APL (APL group) and 44 subjects without of CRC or APL (control group). The sensitivity and specificity of *mSDC2*, colonoscopy and their combination were compared by McNemar test. [Results] There were significant differences in Ct value of *mSDC2* between CRC group and APL group ($P<0.01$). There was significant difference in the sensitivity of *mSDC2* in detection of CRC group and APL group ($P<0.01$). In APL group, the Ct value and sensitivity of *mSDC2* were different between high grade intraepithelial neoplasia patients and others (all $P<0.05$). The sensitivity of *mSDC2* in detection of APL, HGIEN, HGIEN+stage I CRC and stage II~IV CRC was 52.2%(35/67), 80.0%(12/15), 83.9%(26/31) and 92.9%(26/28) respectively. The sensitivity of *mSDC2* in diagnosis of HGIEN, HGIEN+stage I CRC and M~T₁ CRC was significantly higher than that of colonoscopy (all $P<0.01$). The sensitivity of *mSDC2*+colonoscopy in diagnosis of APL, HGIEN, HGIEN+stage I CRC and M~T₁ CRC was significantly higher than that of colonoscopy (all $P<0.01$). [Conclusion] The detection efficiency of fecal *mSDC2* is similar to that of colonoscopy in CRC, but superior to that of colonoscopy in early-stage cancer. The combination *mSDC2* assay with colonoscopy may be more sensitive in diagnosis of early-stage CRC.

Key words: syndecan-2; methylation; colorectal cancer; advanced precancerous lesions; early-stage cancer; colonoscopy

收稿日期: 2022-12-22; 修回日期: 2023-05-02

基金项目: 松江区科学技术委员会基金(NCT0397747)

通信作者: 曹 晖, E-mail: caohui989898@163.com

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是中国较常见的恶性肿瘤之一。1990—2016年我国CRC发病人数增长3.77倍,死亡人数增长2.06倍^[1]。2015年CRC发病人数(38.8万例)和死亡人数(11.0万例)分别位居全部恶性肿瘤的第3位和第5位^[2]。近年来,CRC的发病率和死亡率呈上升趋势^[1,3]。目前结肠镜仍是检测腺瘤或CRC的金标准,结肠镜筛查对降低CRC发病率和死亡率是有效的^[4]。结肠镜检查在CRC筛查中占据独特而不可替代的地位,是整个CRC筛查流程的核心环节^[5]。但2012—2015年中国城市癌症筛查项目中,只有14.0%的目标受检者进行了结肠镜检查^[3]。因此亟待有新的方法来检测结直肠肿瘤。

最近CRC筛查方法有新进展,粪便多配体聚糖2基因甲基化(methylated syndecan-2,mSDC2)研究评估性能好^[6]。在CRC和进展期腺瘤(advanced adenoma,AA)^[7]患者粪便中提取的肿瘤细胞mSDC2高表达,而在对照组mSDC2低表达或不表达;粪便mSDC2检测CRC和AA具有良好的灵敏度、特异度^[8-10]。mSDC2水平升高编码膜蛋白SDC2分子增多^[8],SDC2分子作为细胞信号传导和细胞外基质分子的共受体,在细胞-细胞黏附和通信中发挥着不可或缺的作用^[11];也在调节肿瘤细胞粘连、迁移、血管生成和转移中起重要作用^[12-13]。本次配对研究比较粪便mSDC2检测和结肠镜检查在CRC、进展期癌前病变(advanced precancerous lesions,APL)^[7,14]及各亚组的灵敏度和特异度差异,探索mSDC2检测联合结肠镜是否提高CRC和APL的检测效能。

1 资料与方法

1.1 病例资料

2018年4月至2019年8月在松江医院消化中心招募经结肠镜检查 and/或最终病理诊断的176例汉族受试者为研究对象。最终符合研究标准并有mSDC2和结肠镜检查结果者155例。平均年龄63岁(28~86岁)。其中男性96例,平均年龄64岁(32~86岁),女性59例,平均年龄61岁(28~84岁),男、女性年龄差异无统计学意义($t=1.076, P>0.05$)。结合最终术后病理诊断及分期分成3组: CRC组(44例)、APL组(67例)和对照组(非CRC和APL患者)

(44例)。CRC组患者平均68岁(46~86岁),APL组平均63.5岁(34~74岁),对照组平均58岁(28~79岁),差异有统计学意义($F=14.294, P<0.01$)。

活检和手术标本由外科病理学专家分析组织病理学。CRC(44例)包括腺癌42例,回盲部高级别淋巴瘤1例和低级别阑尾黏液性肿瘤1例;APL(67例)包括AA 62例[含高级别上皮内瘤变(high grade intraepithelial neoplasia,HGIEN)15例],锯齿状病变 ≥ 10 mm 4例和长期炎症性肠病1例;对照组(44例)包括非进展期腺瘤(16例)、结肠镜未发现病灶未活检(26例)、直肠炎(1例)和结肠溃疡(1例)。CRC或APL的诊断需要病理学专家的确认,通过第二位病理学专家进行审查和解释来判定不一致的结果。

采用前瞻性非随机配对研究,每位受试者收集一份粪便标本进行mSDC2检测和结肠镜检查。纳入标准:①受试者均接受结肠镜检查,如发现异常则活检;如行手术则最终以术后病理诊断为准。②受试者在粪便mSDC2检测前必须3个月内已行结肠镜检查且病理诊断明确或全程结肠镜检查未发现病灶者。③受试者或家属能按标准采集粪便。粪便采集时间:需在肠道准备前或结肠镜检查1周后,但在切除结直肠肿瘤之前,排便后粪便需标准采集,并立即推入保存液摇匀保存。④受试者先行结肠镜检查,所有CRC患者均行手术,术后进行分期;APL均行内镜切除,病理以切除标本的术后病理诊断为准,有切缘不足者5例追加外科手术;对照组所有参与者2年内有2次结肠镜检查,在此次结肠镜检查前曾有一次结肠镜检查无异常或小息肉已经内镜切除。2次结肠镜检查减少假阴性。排除标准:①合并其他消化道恶性肿瘤患者;②正在接受放疗和/或化疗的CRC患者或大肠非黏膜来源肿瘤患者;③无结肠镜检查或病理诊断者;④水样便或不能按标准采集大便的患者。所有病理学专家对mDNA测试结果不知情;所有mDNA测试者对患者结肠镜和/或最终病理诊断结果都不知情。本研究方案经松江医院伦理委员会审批(编号:201811),患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 采集标本方法和处理

采用半定量粪便收集装置从每位受试者处收集平均重量为4.5 g的粪便,并保存在防腐缓冲液中,

以防止粪便 DNA 降解。广州康立明生物医学检测实验室立即对粪便标本进行均质化和离心分离 (离心半径 8.5 cm, 离心速度 5 000 r/min, 离心力 4 000 g, 离心时间 10 min), 并对上清液进行分析。

1.2.2 DNA 提取和 SDC2 定量甲基化特异性 PCR (qMSP)

用甲基化特异性检测试剂盒 (广州创意生物科学公司) 对粪便 DNA 中的目标基因 SDC2 和参考基因 β -肌动蛋白 (β -actin) (*ACTB*) 进行纯化和检测。以 *ACTB* 基因作为亚硫酸氢盐处理和 DNA 输入的参考基因。PCR 扩增在 Roche Light Cycler 480 II PCR 仪 (瑞士巴塞尔罗氏公司) 上进行, 扩增引物序列 (5' → 3'): 未甲基化引物 (UM) TAGGAGGAGGAAGT-GAGTGTTTTTGACCACAACAATTACAACCTCAAACCTCAA, 甲基化引物 (M) GTAGGAGGAGGAAGCGAG-CGTTTTCCGCAACGATTACGACTCAAACCTCGA。循环条件如下: 95 °C 5 min, 95 °C 下 48 个循环 20 s, 58 °C 60 s, 72 °C 30 s, 37 °C 冷却 30 s。甲基化的 Taq Man 探针的互补链用于计算标记性能。

1.2.3 结果判断

如果 *ACTB* 的 Ct 值 ≤ 36 , 则认为患者标本是有效的, 并且 *mSDC2* 的 Ct 值是在 Roche Light Cycler 480 II PCR 仪上采用 Abs Quant/2 阶导数最大值法计算的。根据预先指定的临界值, 结果分为阳性和阴性。当 *mSDC2* 的 Ct 值 ≤ 39 时, *mSDC2* 甲基化为阳性; 当 *mSDC2* 的 Ct 值 > 39 或无 Ct 值时, *mSDC2* 为阴性^[15]。

灵敏度 = [真阳性数 / (真阳性数 + 假阴性数)] $\times 100\%$, 即有病诊断阳性的概率。

特异度 = [真阴性数 / (假阳性数 + 真阴性数)] $\times 100\%$, 即无病诊断阴性的概率。

阳性预测值 = [真阳性数 / (真阳性数 + 假阳性数)] $\times 100\%$, 即诊断为阳性中有病的概率。

阴性预测值 = [真阴性数 / (假阴性数 + 真阴性数)] $\times 100\%$, 即诊断为阴性中无病的概率^[7]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 (IBM 公司, Armonk, NY, USA) 进行数据分析。Ct 值采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较采用两独立样

本 *t* 检验, 三组比较采用单因素方差分析; 各分组 *mSDC2* 计数资料采用 Pearson χ^2 检验分析; *mSDC2* 和结肠镜配对研究计数资料比较采用 McNemar 检验分析; 对 *mSDC2* 进行对数变换后 Ct 值绘制散点图。统计学检验均为双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

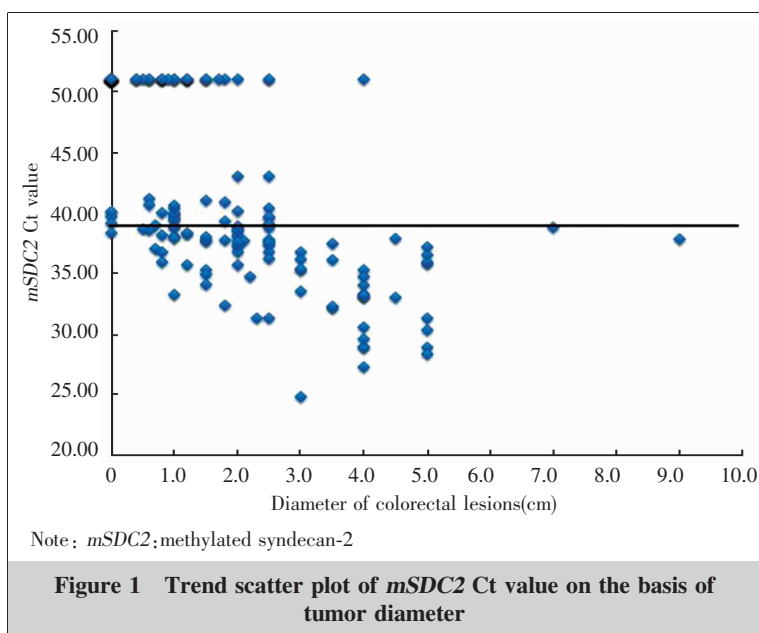
2 结 果

2.1 CRC 组、APL 组和对照组 *mSDC2* 水平的 Ct 值比较

CRC 组 *mSDC2* 的 Ct 值为 34.821 ± 4.735 , APL 组为 41.326 ± 6.170 , 对照组为 48.053 ± 5.208 , 3 组差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。CRC 组和 APL 组以及 APL 组和对照组差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01), APL 组中 HGIEN 患者和非 HGIEN 患者的 Ct 值差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不同性别和不同年龄组 *mSDC2* 的 Ct 值差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。不同肿瘤浸润深度和是否淋巴结转移 *mSDC2* 的 Ct 值比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01) (Table 1)。按肿瘤直径大小绘制 *mSDC2* Ct 值的趋势散点图, 显示直径大于 2 cm 肿瘤 Ct 值分布趋向于小于 39 (阳性) (Figure 1)。

2.2 CRC 组、APL 组及各亚组 *mSDC2* 检测灵敏度比较

CRC 组和 APL 组 *mSDC2* 检测的灵敏度分别为 90.9% (40/44) 和 52.2% (35/67), 差异有统计学意义



($P<0.01$)。APL 组中 HGIEN 患者和非 HGIEN 患者灵敏度差异有统计学意义(80.0% vs 44.2%, $P<0.05$)。HGIEN+ I 期 CRC 组和 II~IV 期 CRC 组灵敏度分别为 83.9%(26/31) 和 92.9%(26/28)($P>0.05$)(Table 2)。男性和女性以及不同年龄组之间灵敏度差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

mSDC2 在 CRC 组、HGIEN+CRC 组和 APL+CRC 组的阳性预测值分别为 50.6%(40/79)、65.8%(52/79) 和 94.9%

Table 1 The difference of *mSDC2* Ct value of different variables

Variable	N	Ct value ($\bar{x}\pm s$)	t/F	P
Gender				
Male	96	41.152 $\pm$ 7.093	-0.492	0.623
Female	59	41.776 $\pm$ 7.989		
Age(years old)				
<50	23	44.016 $\pm$ 8.108	2.042	0.133
50~	72	41.776 $\pm$ 7.989		
≥ 65	60	40.360 $\pm$ 7.119		
Groups				
CRC group	44	34.821 $\pm$ 4.735	63.061	<0.001
APL group	67	41.326 $\pm$ 6.170		
Control group	44	48.053 $\pm$ 5.208		
APL				
HGIEN	15	38.519 $\pm$ 5.626	2.048	0.045
Others	52	42.136 $\pm$ 6.131		
HGIEN+CRC				
HGIEN+Stage I CRC	31	37.382 $\pm$ 4.499	2.654	0.010
Stage II~IV CRC	28	33.967 $\pm$ 5.380		
Infiltration depth(HGIEN+CRC)				
M~T ₁	28	37.579 $\pm$ 4.638	2.693	0.009
T ₂ ~T ₄	31	34.119 $\pm$ 5.174		
Lymph node metastasis				
N ₀	39	37.283 $\pm$ 4.857	3.425	0.001
N ₁₋₃	20	32.795 $\pm$ 4.574		

Notes: *mSDC2*;methylated syndecan-2;CRC;colorectal cancer;APL;advanced precancerous lesions;HGIEN;high grade intraepithelial neoplasia

(75/79); 在 CRC 组、HGIEN+CRC 组和 APL+CRC 组的阴性预测值分别为 94.7%(72/76)、90.8%(69/76)和 55.3%(42/76)。

2.3 CRC 组、APL 组及各亚组中 *mSDC2* 与结肠镜灵敏度和特异度比较

CRC 组的 *mSDC2* 检测和结肠镜检查灵敏度差异无统计学意义($P>0.05$);APL 组结肠镜灵敏度显著高于 *mSDC2*($P<0.01$);HGIEN 组、HGIEN+ I 期 CRC 组和 M~T₁ CRC 组 *mSDC2* 灵敏度显著高于结肠镜(P 均 <0.01)。特异度差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 2, Figure 2)。

2.4 CRC 组、APL 组及各亚组中 *mSDC2*+结肠镜与结肠镜灵敏度和特异度比较

CRC 组 *mSDC2*+结肠镜和结肠镜灵敏度差异无统计学意义($P>0.05$);APL 组、HGIEN 组、HGIEN+ I 期 CRC 组和 M~T₁ CRC 组 *mSDC2*+结肠镜的灵敏度显著高于结肠镜(P 均 <0.01)。特异度差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 2, Figure 2)。

3 讨 论

我国现阶段 CRC 筛查效果欠佳。粪便隐血免疫化学法(fecal occult blood immunochemical method, FIT)是我国应用较广泛的筛查方法之一。本团队之前研究 FIT 在 I~II 期 CRC 和 HGIEN 中灵敏度只有 50.0%和 26.7%^[15]。结肠镜检查一直被认为是 CRC 筛查和监测的

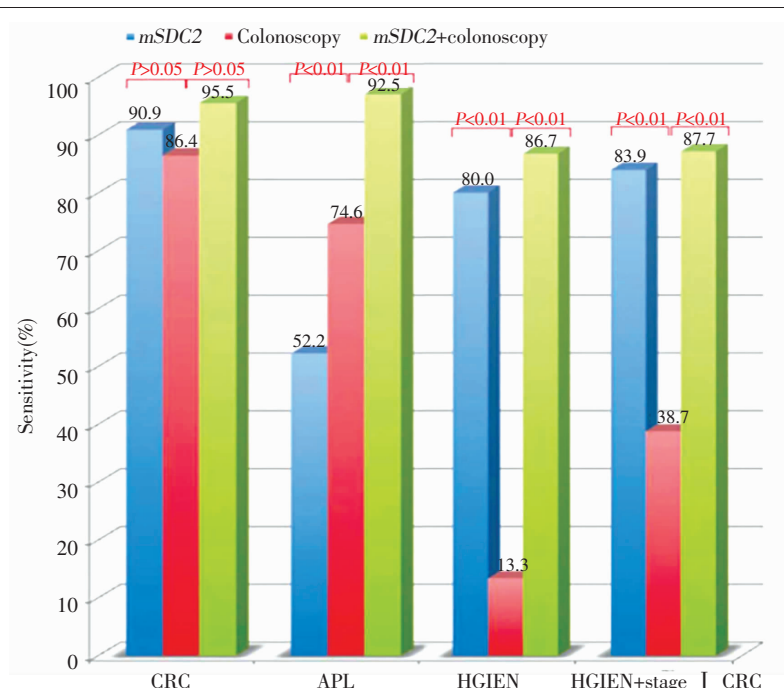
Table 2 Comparison of sensitivity of *mSDC2*, colonoscopy and *mSDC2*+colonoscopy groups

Variable	Cases	<i>mSDC2</i> (n=155)		Colonoscopy (n=155)		<i>mSDC2</i> + colonoscopy(n=155)		<i>P</i> value	
		Positive cases	Sensitivity (%)	Positive cases	Sensitivity (%)	Positive cases	Sensitivity (%)	<i>mSDC2</i> vs colonoscopy	Colonoscopy vs <i>mSDC2</i> +colonoscopy
APL	67	35	52.2	50	74.6	62	92.5	0.007	0.005
HGIEN	15	12	80.0	2	13.3	13	86.7	0.006	0.001
Others	52	23	44.2	48	92.3	49	94.2	<0.001	1.000
CRC	44	40	90.9	38	86.4	42	95.5	0.687	0.125
HGIEN+CRC	59	52	88.1	40	67.8	55	93.2	0.015	0.001
HGIEN+stage I CRC	31	26	83.9	12	38.7	27	87.1	0.001	<0.001
Stage II~IV CRC	28	26	92.9	28	100.0	28	100.0	0.491	1.000
Infiltration depth(HGIEN+CRC)									
M~T ₁	28	23	82.1	10	35.7	24	85.7	0.001	<0.001
T ₂ ~T ₄	31	29	93.5	30	96.8	30	96.8	1.000	1.000

Notes: *mSDC2*; methylated syndecan-2; CRC; colorectal cancer; APL; advanced precancerous lesions; HGIEN; high grade intraepithelial neoplasia

金标准^[4]。因有创性等多方面原因,目标筛查人群中接受结肠镜的受检者远达不到筛查目标^[3,16]。一项全国性多中心研究显示,83 063 例 CRC 患者术后病理 TNM 分期为 pTNM 0 和 I 期占比分别为 0.9%和 16.9%,而中晚期占 82.2%^[17-18],严重影响患者健康和预后。因此亟需探索具有较高早期诊断功能的结直肠肿瘤检测方法。粪便 *mSDC2* 是最近一个广受关注的结直肠肿瘤检测方法。本研究发现,随着肿瘤病变进展,从对照组到 APL 最后发展到 CRC,CRC 分期从早期至中晚期,其 *mSDC2* 水平均有显著增高。进一步研究发现,从 APL 未癌变时进展到 HGIEN,*mSDC2* 水平和灵敏度均明显升高,证实 *mSDC2* 在结直肠肿瘤恶变过程可能起重要作用。HGIEN 和早癌 (HGIEN+ I 期 CRC) 灵敏度分别高达 80.0%(12/15) 和 83.9%(26/31)。本研究在 HGIEN+CRC 组和 APL+CRC 组的 *mSDC2* 阳性预测值分别为 65.8%和 94.9%;其在 HGIEN+CRC 组和 CRC 组阴性预测值分别为 90.8%和 94.7%。结合以上 *mSDC2* 水平、灵敏度和 *mSDC2* 预测能力在结直肠肿瘤的表现,提示 *mSDC2* 是一个良好的结直肠肿瘤检测方法,具有良好的诊断肿瘤良恶性潜能,可用于结直肠肿瘤的辅助诊断。

本组配对研究比较了结肠镜和 *mSDC2* 在结直肠肿瘤检测的灵敏度和特异度差异。*mSDC2* 检测在 CRC 组和结肠镜的灵敏度和特异度相似,在 HGIEN 组、HGIEN+ I 期 CRC 组和 M~T₁ CRC 组 *mSDC2* 灵敏度显著高于结肠镜。目前尚无具有良好协助结直肠早癌诊断能力的检查方法,本研究 *mSDC2* 在结直肠早癌(HGIEN+ I 期 CRC)检测的灵敏度显著高于结肠镜[83.9%(26/31) vs 38.7%(12/31)],为协助结肠镜提高早癌诊断能力提供重要证据。CRC 在大小>2.0 cm 的腺瘤中更常见,在切除时已经是癌的风险为 10.0%~20.0%^[14]。按肿瘤直径大小绘制 *mSDC2* Ct 值的趋势散点图,显示直径大于 2.0 cm 肿瘤分布趋向于小于 39(阳性)。总之,*mSDC2* 检测灵敏度在早癌高于结肠镜,在 CRC 中和结肠镜相似。



Notes: *mSDC2*:methylated syndecan-2;CRC:colorectal cancer;APL:advanced precancerous lesions;HGIEN:high grade intraepithelial neoplasia;HGIEN+stage I CRC:high-level intraepithelial neoplasia and stage I CRC

Figure 2 Histogram comparing the sensitivity of *mSDC2*, colonoscopy and *mSDC2*+colonoscopy in groups

鉴于结肠镜在结直肠早癌灵敏度欠佳的表现,本组进一步研究结肠镜检查联合 *mSDC2* 是否能够提高在结直肠肿瘤的灵敏度和特异度。在 CRC 组, *mSDC2* 联合结肠镜,其灵敏度和特异度与结肠镜均相似;而在 APL 组、HGIEN 组、HGIEN+ I 期 CRC 组和 M~T₁ CRC 组 *mSDC2*+结肠镜的灵敏度显著高于结肠镜。分析数据表明,HGIEN 组、HGIEN+ I 期 CRC 组和 M~T₁ CRC 组均提示早癌。70~74 岁年龄组对结肠镜检查的依从性最低(12.3%),如何既提高筛查的依从性,又确保更高的癌症和癌前病变检出率,需要在今后的研究中进一步探索^[16]。因为“一次完成”效应,其中结肠检出 1 例腺瘤后,结肠镜医师可能不会仔细检查其他可能遗漏的病灶^[19]。*mSDC2* 阳性结果可警示结肠镜医师仔细寻找可能遗漏的、较小的、扁平的病变或多个病灶时对病灶多点活检,有目的和针对性的结肠镜检查可提高 CRC 和 APL 灵敏度,特别是 HGIEN+ I 期 CRC 病灶。

文献报道 39 834 名 CRC 高危人群中,仅 7 454 名受试者接受了结肠镜检查(参与率为 18.7%)。筛查结果显示,CRC 17 例(0.2%)、AA 95 例(1.3%)和

非晚期腺瘤异型增生 478 例(6.4%)^[16]。92.1%结肠镜检查未见病灶,占据了绝大部分结肠镜资源,筛查效率极低。*mSDC2* 检查无创方便,本研究在 HGIEN+CRC 组中 *mSDC2* 的灵敏度高达 88.1%(52/59),优于结肠镜 67.8%(40/59);*mSDC2* 阳性预测值达 65.8%,其阴性预测值达 90.8%。证明了 *mSDC2* 对 HGIEN+CRC 的检测能力和预测能力。如目标筛查人群先 *mSDC2* 检测,阳性者进行结肠镜检查,可节约人均结肠镜资源和提高 HGIEN+CRC 检出率,不足之处是非 HGIEN 患者可能出现漏诊。*mSDC2* 联合结肠镜可增加非 HGIEN 患者的灵敏度,并显著提高目标人群的早癌灵敏度,从而降低中晚期 CRC 的发病率和死亡率。总之,粪便 *mSDC2* 在 CRC 检测效能和结肠镜相似,在早癌优于结肠镜;联合结肠镜检查显著提高结直肠早癌的检测效能。如先 *mSDC2* 检测,阳性再行结肠镜检查,能明显提高结肠镜检查效率,建立一个有序的结直肠肿瘤筛查秩序。

志谢:衷心感谢南昌大学医学院公共卫生学院李悦老师在统计学处理方面的指导!

参考文献:

- [1] Zhang L, Cao F, Zhang G, et al. Trends in and predictions of colorectal cancer incidence and mortality in China from 1990 to 2025[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:98.
- [2] 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.
- [3] Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Analysis on the prevalence of malignant tumors in China in 2015 [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2019, 41(1): 19-28.
- [4] Chen H, Li N, Ren J, et al. Participation and yield of a population-based colorectal cancer screening programme in China[J]. *Gut*, 2018, 68(8): 1450-1457.
- [5] Uraoka T, Hosoe N, Yahagi N. Colonoscopy: is it as effective as an advanced diagnostic tool for colorectal cancer screening? [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(2): 129-132.
- [6] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化内镜学分会, 等. 中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见(2019, 上海) [J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(10): 736-744.
- [7] National Clinical Research Center for Digestive Diseases (Shanghai), National Early Gastrointestinal Cancer Prevention, Treatment Center Alliance (GECA), et al. Chinese consensus of early colorectal cancer screening (2019, Shanghai) [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2019, 58(10): 736-744.
- [8] Anghel SA, Ioniță-Mîndrican CB, Luca I, et al. Promising epigenetic biomarkers for the early detection of colorectal cancer: a systematic review[J]. *Cancers*, 2021, 13(19): 4965.
- [9] 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.
- [10] 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 Biomarkers Prev*, 2017, 26 (9): 1411-1419.
- [11] 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): 1-10.
- [12] 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.
- [13] Essner JJ, Chen E, Ekker SC. Syndecan-2[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(2): 152-156.
- [14] 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.
- [15] Obratsova K, Evans J, Krymskaya VP. Syndecan-2: old player in a new field [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 60(6): 611-612.
- [16] Gibson JA, Odze RD. Pathology of premalignant colorectal neoplasia[J]. *Dig Endosc*, 2016, 28(3): 312-323.
- [17] 王小军, 曹晖, 陶元生, 等. 粪便多配体聚糖 2 基因甲基化在结直肠恶性肿瘤进展的相关性[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(2): 249-252.
- [18] Wang XJ, Cao H, Tao YS, et al. Correlation of fecal syndecan-2 gene methylation detection in colorectal carcinoma progression [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2021, 38 (2): 249-252.
- [19] Zhang J, Xu H, Zheng L, et al. Determinants of participation and detection rate of colorectal cancer from a population-based screening program in China [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1173.
- [20] 姚宏伟, 李心翔, 崔龙, 等. 中国结直肠癌手术病例登记数据库 2022 年度报告: 一项全国性登记研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(1): 93-99.
- [21] Yao HW, Li XX, Cui L, et al. 2022 annual report of China colorectal cancer surgery case registration database: a national registration study [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2023, 43 (1): 93-99.
- [22] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(6): 601-625.
- [23] National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer(2020 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2020, 40(6): 601-625.
- [24] Zhao S, Wang S, Pan P, et al. Magnitude, risk factors, and factors associated with adenoma miss rate of tandem colonoscopy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6): 1661-1674.e11.