

人Septin9 基因检测在结直肠癌血液筛查中的应用

周力 车素侠 刁莉 负金利

香河县人民医院 河北 廊坊 065400

【摘要】：目的：分析人Septin9 基因检测在结直肠癌血液筛查中的应用效果。方法：选取2020年12月到2022年6月间我院收治的结直肠癌血液筛查患者33例作为研究对象，所有患者均接受人Septin9 基因检测，经人Septin9 基因检测后，分析阳性的例数。同时，这些患者均接受粪便潜血试验，分析粪便潜血试验阳性率。结果：经人Septin9 基因检测后，阳性的例数4例，占比12.12%，经粪便潜血试验的阳性例数为1例，可见经人Septin9 基因检测的阳性率高于粪便潜血试验的阳性率。结论：人Septin9 基因检测对结直肠癌血液筛查的诊断具有较好的效果，能为临床治疗提供可靠的基础资料，对结直肠癌的早期治疗具有一定的指导作用。

【关键词】：人Septin9 基因检测；结直肠癌；血液筛查；应用效果

Application of Human Septin9 Genetic Testing in Blood Screening for Colorectal Cancer

Li Zhou Suxia Che Li Diao Jinli Yun

Xianghe County People's Hospital Hebei Langfang 065400

Abstract: Objective: To analyze the effect of human Septin9 gene detection in blood screening of colorectal cancer. Methods: 33 colorectal cancer blood screening patients admitted to our hospital from December 2020 to June 2022 were selected as research objects. All patients received human Septin9 gene detection. After human Septin9 gene detection, the number of positive cases was analyzed. At the same time, these patients all received fecal occult blood test to analyze the positive rate of fecal occult blood test. Results: After the detection of human Septin9 gene, there were 4 positive cases, accounting for 12.12%. The number of positive cases through fecal occult blood test was 1. It can be seen that the positive rate of human Septin9 gene detection was higher than that of fecal occult blood test. Conclusion: The detection of human Septin9 gene has a good effect on the diagnosis of colorectal cancer blood screening, can provide reliable basic data for clinical treatment, and has a certain guiding role in the early treatment of colorectal cancer.

Keywords: Human Septin9 genetic testing; Colorectal cancer; Blood screening; Application effect

结直肠癌的发生发展是一个多因素的综合作用，多基因参与，需要经过多个时期的演化。结直肠癌的发展过程包括：增生，小腺瘤，大腺瘤，重度非典型增生，早期腺癌，晚期腺癌。结直肠癌发病过程约为5~10年，患者的临床表现较迟，国家对早期筛查的认识较低，没有症状而不进行检测，常常会错失治疗时机。医学上一致认为：早期发现，早期诊断和治疗是预防和治疗最有效的方法。目前，结直肠癌的体外筛查主要有癌胚抗原、粪潜血、肠镜等。结直肠癌是结直肠粘膜上皮恶性肿瘤，在我国和世界范围内，结直肠癌的发病率在所有恶性肿瘤中排名第三。早期发现、早期诊断和早期干预是预防结直肠癌的重要措施。结直肠癌的早期诊断可以明显改善患者的预后，但是60%~70%的病人在确诊时已经发展到了晚期。粪便大便测试、癌胚抗原、结肠镜（carcinoembryonic antigen）等。但粪便便血检测存在着一定的干扰因子，其假阳性率较高；癌胚抗原的特异性较差，可用于临床效果的监控；肠镜具有很强的侵袭性，病人的接受率很低。结肠镜是有创伤性的，为了保证结肠管的视野，

必须做好肠内的准备工作。此外，肠镜检查可能会导致肠穿孔、肠穿孔等一系列的并发症。严重的心脏疾病，心肺功能不全，急性腹泻，溃疡性结肠炎，结肠克罗恩病，腹膜炎，以及怀孕。所以，不管是粪便隐血或结肠镜，病人的遵从性都很低。因此，如何找到更好的标记是非常有意义的。近来的研究表明，结直肠癌的发生和发展与基因的甲基化有很大的关系。Septin9是结直肠癌发生的一个重要分子标记，它在肿瘤细胞中具有高度的甲基化。我们发现90%以上的结直肠癌癌组织中都含有Septin9基因的甲基化，Septin9基因的甲基化水平明显高于良性和正常的肠道组织，因此，Septin9基因的甲基化可能是结直肠癌的一个新的诊断标准。目前，以Septin9基因甲基化技术为基础的血浆检测技术，其敏感性、特异性、操作简单、创伤小、病人遵从性好，在临床上有很高的应用价值^[1]。本研究选取2020年12月到2022年6月间我院收治的结直肠癌血液筛查患者33例作为研究对象，所有患者均接受人Septin9 基因检测，经人Septin9 基因检测后，分析阳性的例数。同时，这些患者均接受粪便潜血试验，

分析粪便潜血试验阳性率,旨在研究人Septin9 基因检测在结肠直肠癌血液筛查中的应用效果。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 12 月到 2022 年 6 月间我院收治的结肠直肠癌血液筛查患者 33 例作为研究对象,患者中,男女分别有 19 例、14 例,患者的年龄在 34 岁到 76 岁之间,平均年龄 (54.92 ± 4.56) 岁。

1.2 方法

粪便潜血测试:采用免疫化学方法进行粪尿隐血测试。将样品从 5 个不同的部位随机插入样品,然后将样品盖放回试管中。C 条有暗红色条纹, T 带不显示为阴性; C 条不显色则结果无效; C 条呈深红色, T 条呈浅红色或深红色为阳性。

Septin 9: 临床医务工作者用一次性的真空吸血机采集外周血样本,从患者静脉中抽出 10 ml 血液,注射 BD Vacutainer EDTAK2(K2),封好后送去检查。将全血离心 12 min,将血浆进行分离,12 分钟后,将 3.5 ml 血浆注入锥形底部的离心管。血浆样品的贮存时间为 $-25 \sim -15^{\circ}\text{C}$ 。采用 Septin9 基因甲基化试剂和实时荧光定量 PCR 技术进行 PCR 分析,并与对照组进行比较。当 $\text{Ct} < 41.0$ 时,样品 ACTB 值 < 32.1 , Septin9 值为阳性;当 $\text{Ct} > 41.0$ 或未检出 (Ct 未见) 时, Septin9 的甲基化试验呈阴性;若 ACTB 的 Ct 值 > 32.1 , 则该试验结果不成立。

1.3 观察指标

分析检出的阳性率。

1.4 统计方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

经人 Septin9 基因检测后,阳性的例数 4 例,占比 12.12%,经粪便潜血试验的阳性例数为 1 例,可见经人 Septin9 基因检测的阳性率高于粪便潜血试验的阳性率。见表 1。

表 1 两种方式的检出阳性率

组别 (n)	阳性例数	百分率
人 Septin9 基因检测	4	12.12
粪便潜血试验	1	3.03

3 讨论

结肠直肠癌是一种常见的肠道恶性肿瘤,初期症状不明显,大部分病人诊断时已经是中、晚期。目前,我国结肠直肠癌的患病率、病死率持续攀升,仅次于胃癌、食管癌、原发性肝癌。而在我国,50 岁以上的结肠直肠癌发病率呈上升趋势,

其发病年龄由 60 岁到 40 岁不等。早期结肠直肠癌的 5 年生存率为 90%,局部发展期为 70%,远端转移的病人 5 年生存率仅为 12%。结肠直肠癌的癌变是非常缓慢的,从一种细胞发生变异,发展成一种异常的增生,到良性的,到最后的结肠直肠癌,平均要 20 年。因此,早期诊断对结肠直肠癌的预后影响很大,早期发现对提高结肠直肠癌的生存率和生存质量有很大的帮助^[2]。

早期结肠直肠癌一般不会有明显的临床表现,一般可出现大便习惯改变 (腹泻、便秘、腹泻、便秘等)、大便特征 (变细、血便、粘液便等) 改变、腹部疼痛或疼痛、腹内肿瘤、以及与肠梗阻有关的症状。另外全身表现有贫血,消瘦,乏力,低热等。一般情况下,以下人群易患结肠直肠癌。(1) 病史。结肠息肉、大肠腺瘤、克罗恩病、血吸虫病等是结肠直肠癌的主要病因。(2) 家族史。遗传性结肠直肠癌在所有结肠直肠癌中的发病率中大约有 6%,需要详细了解林奇综合征、家族性腺瘤性息肉病等家族史。(3) 久坐不动、抽烟、喝酒、吃太多的加工肉类容易引起结肠直肠癌。

结肠直肠癌是一种最易被发现的癌症。大多数结肠直肠癌的发展是由“息肉→腺瘤→低级上皮内瘤变→高级别上皮内瘤变→癌”的发展过程。这种进化是有规律的,并且要花上几年甚至几十年,因此有大量的筛选机会。对消化科、家族史、心脑血管疾病、糖尿病、高血压、高血脂患者等进行早期筛查。早期结肠直肠癌的检查方法有:(1) 一年一次的大便隐血测试,主要是看是否有可能的出血。3 年一次的粪便肿瘤 DNA 片段测定;(2) 抽血化验肿瘤标志物,如癌胚抗原, CA199, CA242 等;(3) 肛门指检是一种简单、有效的结肠直肠癌检测方法;(4) 结肠直肠癌的筛查标准是肠镜。肠镜检查可确诊腺瘤,息肉或结肠直肠癌。如果是肠镜检查出息肉,需要一年左右的时间做一次检查。如果是正常的,可以在 3-5 年后进行复查^[3]。

Septin9 基因甲基化检测是美国 FDA 批准的结肠直肠癌血液筛查项目,第一次被列入全国结肠直肠癌的诊断和诊断标准,是一种无创、无痛、采样方便的无创基因检测技术。结肠直肠癌的发生与多基因、多途径有关,主要有:甲基化、微卫星不稳定、染色体不稳定等。甲基化是目前最成熟、最稳定、最适合临床使用的检测方法,而甲基化的 Septin9 是结肠直肠癌早期发展的一个特异分子标记。我们医院在结肠直肠癌的早期筛查和高危人群中广泛应用,并可用于临床诊断、疗效监测、术后复发评价,有效提高了全区结肠直肠癌的整体防控能力,项目契合民生健康迫切需求,节约医疗资源^[4-5]。

Septin9 基在细胞的新陈代谢过程中起到了调控细胞生长、抑制细胞过度分裂和过度增殖的作用。所以,对病人血

清Septin9基因的甲基化水平进行监测,是一种较好的早期筛查和诊断结直肠癌的方法。美国FDA第一次批准外周血Septin9作为结直肠癌筛查的DNA甲基化标记^[6]。在我国,FDA已经批准了Septin9在临床上的早期诊断,并被国内的指导方针建议。在CpG岛的基因启动子区中,Septin9可以抑制Septin9的正常表达,从而降低Septin9的抑癌作用,进而引起细胞的分化和癌变。肿瘤细胞在凋亡、坏死后,DNA会被释放到外周血液中,因此,Septin9基因的DNA是不正常的。Septin9检测的敏感性与Septin9的浓度有关,外周血Septin9的主要来源是肿瘤细胞的释放。肿瘤的大小、侵袭、分化等不同阶段的肿瘤,其外周血中Septin9含量亦存在明显差异。外周血Septin9表达与结直肠癌的临床分期相关,且Septin9的表达水平随时间的推移而增加。Septin9表达水平随着组织等级的提高而降低。而且,Septin9的表达与肿瘤的最大直径呈正相关,与肿瘤的位置无关,外周血Septin9的表达也与肿瘤的最大直径成正相关^[7-8]。Septin9在评价结直肠癌外科治疗中的作用及预后方面有一定的应用价值。手术前Septin9基因呈阳性的结直肠癌病人,术后Septin9含量明显下降,或

呈负相关。术后Septin9水平高,意味着结直肠癌患者有较高的复发率和死亡率,Septin9状态可以直观地反映结直肠癌患者是否有潜在的癌变,Septin9水平的监测可以有效地预测结直肠癌的预后,并对术后复发进行监测,可以作为判断肿瘤的进展和疗效的指标。Septin9对结直肠癌的筛选及早期诊断有很高的灵敏度和特异性,可用于高危人群的筛选;在结直肠癌分期、分级评估、治疗效果、复发监测和预后预测上有很大的潜力;但Septin9在人群,试验设计,计算方法,试剂盒选择,年龄,其他疾病和种族的不同都会对Septin9的检测效果产生影响。对Septin9与癌胚抗原、粪潜血等其他标志物进行综合权衡,可以提高诊断准确率,是一种很有前途的方法^[9-10]。

本研究显示经人Septin9基因检测后,阳性的例数4例,占比12.12%,经粪便潜血试验的阳性例数为1例,可见经人Septin9基因检测的阳性率高于粪便潜血试验的阳性率。

综上,人Septin9基因检测对结直肠癌血液筛查的诊断具有较好的效果,能为临床治疗提供可靠的基础资料,对结直肠癌的早期治疗具有一定的指导作用。

参考文献:

- [1] 华海琴,郑小妹,吴大平.外周血 Septin9 基因甲基化检测对肺癌诊断的意义及对肺癌细胞 A549 生物学特性的影响[J].现代医学,2022,50(05):573-580.
- [2] 徐世赞,张洪来,刘志鹏,杨芳花,朱小龙,张维胜,杨熊飞,胡东平.循环血 Septin 9 基因甲基化检测在结直肠癌筛查中的应用价值[J].兰州大学学报(医学版),2022,48(04):35-38+44.
- [3] 虞飞,白雪峰,李姝,岳林,冯立文,武小燕,张学明.包头地区结直肠癌患者血浆 mSEPT9 检测分析[J].包头医学院学报,2022,38(03):1-4.
- [4] 穆剑强,高海峰.外周血 Septin9 基因甲基化和血清 CA199 联合检测在结直肠癌筛查中的诊断价值[J].检验医学与临床,2022,19(04):526-529.
- [5] 任超.血浆 Septin9 基因甲基化检测在结直肠癌诊断及治疗监测中的应用价值[J].中国肛肠病杂志,2022,42(02):4-6.
- [6] 田文龙,房修桐.不同类型结直肠癌前病变患者血浆 Septin9 基因甲基化水平及病变组织 CEA、DNMT3b 蛋白的表达[J].中国民康医学,2022,34(01):1-4.
- [7] 王春秀,齐进,贺同强,李今,张鑫鑫.外周血 Septin9 基因甲基化在乳腺癌诊断和化疗疗效评价中的价值[J].中华保健医学杂志,2021,23(03):228-230.
- [8] 宫媛,王卫华,杜海涛,吕昆明,常青,万军.外周血 SEPTIN9 基因甲基化检测在结直肠癌诊断中的研究进展[J].临床输血与检验,2021,23(02):263-268.
- [9] 王炳龙,汤纪丰,俞子晴,江仁权,何毓珏,林锦骝,欧启水.血浆 Septin9 基因甲基化检测在胃肠道病变中的临床应用价值评价[J].临床检验杂志,2021,39(03):182-187.
- [10] 罗智,胡英斌,卜小云.血浆游离 DNA Septin9 基因甲基化检测方法[J].中南大学学报(医学版),2021,46(02):127-134.