

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.03.05

· 临床研究 ·

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

王炳龙, 汤纪丰, 俞子晴, 江仁权, 何毓珏, 林锦骝, 欧启水 (福建医科大学附属第一医院检验科, 福建医科大学基因诊断研究中心, 福建省检验医学重点实验室, 福州 350005)

摘要:目的 探讨血浆 *Septin9* 基因甲基化在胃肠道病变进展过程中的临床应用价值。方法 纳入 2017 年 5 月至 2020 年 11 月在福建医科大学附属第一医院行血浆 *Septin9* 基因甲基化检测 (PCR 荧光法) 的受检者 (包括结直肠癌和胃癌患者、消化系统良性病变患者及无疾病证据受检者) 2 128 例, 收集相关临床资料, 并进行 ROC 曲线分析。结果 术前结直肠癌和胃癌患者、消化系统良性病变患者、无疾病证据受检者血浆 *Septin9* 基因甲基化的阳性率分别为 57.67%、43.71%、17.72% 和 4.88%。与无疾病证据受检者组相比较, 术前结直肠癌和胃癌患者 *Septin9* 基因甲基化检测的敏感性分别为 57.71% 和 43.71%, 特异性分别为 95.12% 和 95.12%。临床分期为 III ~ IV 期的结直肠癌 (68.92%) 和胃癌 (48.80%) 患者的血浆 *Septin9* 基因甲基化的阳性率高于 I ~ II 期结直肠癌 (50.51%) 和胃癌 (18.82%) 患者, 术前行该检测的结直肠癌 (57.76%) 和胃癌 (43.71%) 患者的阳性率亦高于术后行该检测的结直肠癌 (31.45%) 和胃癌 (33.76%) 患者, 且有 63.33% 结直肠癌与 69.23% 胃癌患者在术后该指标由阳性转变为阴性。ROC 曲线分析结果表明, 单独血浆 *Septin9* 基因甲基化在筛查结直肠癌患者与结直肠良性病变患者或无疾病证据受检者组中 ROC 曲线下面积 (AUC^{ROC}) 分别为 0.681 和 0.764, 在筛查胃癌患者与胃良性病变患者或无疾病证据受检者组中的 AUC^{ROC} 分别为 0.649 和 0.694。在筛查结直肠癌与结直肠良性病变患者组中, *Septin9* 联合癌胚抗原检测的 AUC^{ROC} 可提高至 0.789。**结论** 血浆 *Septin9* 基因甲基化检测在结直肠癌和胃癌中具有一定的诊断价值, 但仍需结合其他的诊断方法。

关键词: *Septin9* 基因甲基化; 结直肠癌; 胃癌; 临床应用价值; 血浆

中图分类号: R446; R735.3

文献标志码: A

Evaluation for clinical application of methylated *Septin 9* test in plasma of gastrointestinal diseases

WANG Binglong, TANG Jifeng, YU Ziqing, JIANG Renquan, HE Yujue, LIN Jinpiao, OU Qishui (Department of Laboratory Medicine, Gene Diagnosis Research Center, Fujian Key Laboratory of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China)

Abstract: Objective To investigate the values in clinical application of plasma methylated *Septin9* test in gastrointestinal diseases.

Methods The data were collected retrospectively from the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University from May 2017 to November 2020. A total of 2 128 recipients, including the patients with colorectal cancer (CRC), gastric cancer (GC) and benign digestive diseases, as well as the recipients who were no evidences of diseases (NED), received plasma methylated *Septin9* test (PCR-fluorescent probe method). The relevant clinical data were collected and ROC curve analysis was performed. **Results** The positive rates of plasma methylated *Septin9* test in the pre-operative patients with CRC, GC and benign digestive diseases as well as the NED recipients were 57.67%, 43.71%, 17.72% and 4.88%, respectively. Compared with NED recipients, the sensitivity of plasma methylated *Septin9* test in pre-operative patients with CRC and GC were 57.71% and 43.71%, while the specificity were 95.12% and 95.12%. Furthermore, the positive rates methylated *Septin9* test were increased in the CRC patients (68.92%) and GC patients (48.80%) with TNM stage III and IV, which were more than those in the CRC patients (50.51%) and GC patients (18.82%) with TNM stage I and II. Similarly, the positive rates in the CRC patients (57.76%) and GC patients (43.71%) before surgery were significantly higher than those in the CRC patients (31.45%) and GC patients (33.76%) after surgery, respectively. After surgery, the results of plasma methylated *Septin9* tests changed from positive to negative in 63.33% CRC patients and 69.23% GC patients. ROC curve analysis demonstrated that the area under the curves (AUC^{ROC}) of plasma methylated *Septin9* test between CRC patients and the benign colorectal disease patients or NED recipients were 0.681 or 0.764, while the AUC^{ROC} between GC patients and with gastric disease patients or NED recipients were 0.649 and 0.694 respectively. The combined detections of methylated *Septin9* and carcinoembryonic antigen increased AUC^{ROC} to 0.789 in the patients with CRC and benign colorectal diseases group. **Conclusion** Plasma methylated *Septin9* test have diagnostic values for CRC and GC. However, additional diagnostic methods should still be required.

作者简介: 王炳龙, 1982 年生, 男, 主管技师, 硕士, 研究方向为免疫学及血液学实验诊断。

通信作者: 欧启水, 主任技师, 教授, 博士, 博士研究生导师, E-mail: ouqishui@fjmu.edu.cn。

Key words: methylated *Septin9*; colorectal cancer; gastric cancer; clinical application value; plasma

血浆甲基化 *Septin9* 基因 (methylated *Septin9*, m*Septin9*) 检测是近年来开展的检验项目,在临床实践中主要作为一种无创辅助诊断结直肠癌的方法。作为一种表观遗传的修饰形式, m*Septin9* 已被证实与多种肿瘤有关^[1],特别是在结直肠癌和胃癌的发生、发展过程中关系密切^[2]。然而, m*Septin9* 基因在许多良性病变中也可被检出,其在许多疾病中的病理机制和临床应用价值有待进一步明确。本研究通过回顾性收集 2017 年 5 月至 2020 年 11 月本院就诊的消化系统恶性肿瘤和良性病变 (主要为胃肠道病变) 患者检测血浆 *Septin9* 甲基化的病例信息,分析血浆 *Septin9* 基因甲基化检测的临床应用价值,以期为进一步指导临床实践,探讨 m*Septin9* 的潜在致病机制提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2017 年 5 月至 2020 年 11 月在福建医科大学附属第一医院检验科检测血浆 *Septin9* 基因甲基化的所有病例,经筛选纳入诊断为消化系统疾病的患者共 2 067 例,其中包括 1 751 例消化系统恶性肿瘤患者 (1 276 例恶性肿瘤根治术术前的患者和 475 例术后 7 d 内的结直肠癌和胃癌患者) 以及 316 例消化系统良性病变患者 (主要包括结直肠炎 35 例、结直肠息肉 56 例、肠梗阻 29 例和胃炎 107 例等,其诊断均符合相应的诊断标准,病理结果排除恶性病变),另纳入 20 例非消化系统良性病变患者 (病理结果排除恶性病变,同时未有证据表明存在消化系统疾病) 和 41 例无疾病证据受检者作为对照组,同时收集所有纳入者的相关临床资料。其中,男性 1 339 例,女性 789 例;年龄 13~93 岁,中位年龄 62 岁。单因素回归分析显示,各组之间性别构成对 *Septin9* 甲基化的检测结果无影响 ($P>0.05$),除消化系统良性病变患者 ($OR = 1.037\ 9, 95\% CI: 1.012\ 3 \sim 1.064\ 1, P = 0.002$) 和术后结直肠癌和胃癌患者 ($OR = 1.027\ 9, 95\% CI: 1.008\ 9 \sim 1.047\ 3, P = 0.003\ 1$) 外,各组年龄对 *Septin9* 甲基化检测结果无影响 ($P>0.05$)。病例纳入标准: (1) 所有疾病的诊断均经病理确诊且符合相应的诊断标准; (2) 均为原发性肿瘤。排除标准: (1) 合并其他原发性恶性肿瘤患者; (2) 怀孕或哺乳期女性; (3) 自身免疫病患者; (4) 合并免疫缺陷病毒感染者。本研究经福建医科大学附属第

一医院伦理委员会审核批准 (批准文号: 闽医大附一伦理医技审 [2015] 084 号及闽医大附一伦理医技审 [2015] 084-1 号), 各研究对象知情同意。

1.2 主要仪器及试剂 *Septin9* 基因甲基化检测试剂盒 (PCR 荧光定量法, 北京博尔诚科技公司), QuantStudio DX 实时荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司), 罗氏 E801 电化学发光仪 (瑞士罗氏公司)。癌胚抗原 (CEA) 测定试剂盒、糖类抗原 (CA) 125 检测试剂盒、CA 72-4 测定试剂盒、CA 19-9 测定试剂盒、甲胎蛋白 (AFP) 检测试剂盒 (电化学发光法, 瑞士罗氏公司)。

1.3 标本采集 术前患者于住院第一天采集, 术后患者于手术后 7 d 内采集, 无疾病证据受检者为体检人群体检时采集。检测时采集晨起空腹 (禁食 8~12 h) 静脉血 10 mL, EDTA-K₂ 抗凝, 1 350×g 离心 12 min, 重复 1 次, 获取 3.5 mL 血浆; 同时另采集静脉血 2 mL, 促凝胶促凝, 2 800×g 离心 8 min, 获取 2 mL 血清。

1.4 血浆 *Septin9* 基因甲基化检测 所有检测均在福建医科大学附属第一医院检验科完成。取上述血浆标本, 按照 *Septin9* 基因甲基化检测试剂盒 (PCR 荧光探针法) 说明书操作。步骤如下: (1) 获取 3.5 mL 血浆后, 对血浆进行裂解、磁珠富集 DNA、洗涤、洗脱 DNA, 将提取的 DNA 使用亚硫酸盐进行转化; (2) 将转化成功后的 DNA 加入 PCR 预反应液 (含 dNTPs、10×PCR Buffer、引物、探针、阻断剂以及 Taq DNA 聚合酶, 单个反应的反应体系为 60 μL, 其中 30 μL PCR 预反应液和 30 μL DNA 样本) 中进行 PCR 反应, 反应条件: 94 °C 活化 20 min; 62 °C 5 s, 55.5 °C 35 s, 93 °C 30 s, 45 次循环; 40 °C 5 s。结果判断: 在内参基因 β-肌动蛋白 (β-actin) 结果正常的情况下, Ct 值 ≤ 41.0 时结果判为阳性, Ct 值 > 41.0 或无 Ct 值时结果判为阴性。每次实验均设阳性和阴性对照, 阳性和阴性对照均由试剂盒提供, 处理方法及流程与受检者相同。

1.5 CEA、AFP、CA19-9、CA12-5 和 CA72-4 检测 采用电化学发光法, 取上述血清标本按照罗氏 E801 全自动电化学发光仪及配套的试剂盒说明书操作。CEA 参考范围为 0~5.2 ng/mL (吸烟者 0~6.5 ng/mL); AFP 参考范围为 0~13.6 ng/mL; CA19-9 参考范围为 0~34 U/mL; CA12-5 参考范围为 0~35 U/mL; CA72-4 参考范围为 0~6.9 U/mL。

1.6 统计学分析 数据的分析使用 SPSS 20.0 软件、MedCalc 软件和 SPSSAU 20.0 在线工具进行。对计数资料比较采用列联表 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;对有等级的计数资料采用 Ridit 分析;使用单因素 Logistic 回归分析判断年龄和性别对血浆 *Septin9* 基因甲基化检测结果是否有影响;绘制 ROC 曲线分析血浆 *Septin9* 基因甲基化检测的诊断价值,多因素 Logistic 回归分析筛选联合诊断指标并计算预测概率。所有假设检验比较均为双侧,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆 *Septin9* 基因甲基化在各组中的表达水平 在所有未经手术治疗的病例中,消化系统恶性肿瘤患者共 1 276 例,占总病例的 77.19%。在消化系

统恶性肿瘤组和相应部位良性病变组血浆 *Septin9* 基因甲基化检测阳性率的比较中,胃癌(共 302 例,阳性检出 132 例,阳性率 43.71%)、肝癌(共 9 例,阳性检出 7 例,阳性率 77.78%)和结直肠癌组(共 928 例,阳性检出 536 例,阳性率 57.76%)的阳性率均高于相应部位的良性病变组($P < 0.01$)。在消化系统疾病组和无疾病证据受检者组(共 41 例,阳性检出 2 例,阳性率 4.88%)*Septin9* 基因甲基化检测阳性率的比较中,胃癌、肝癌、胰腺癌(共 5 例,阳性检出 3 例,阳性率 60.00%)、回盲部恶性肿瘤(共 10 例,阳性检出 7 例,阳性率 70.00%)、结直肠癌、肠梗阻(共 29 例,阳性检出 8 例,阳性率 27.59%)和结直肠息肉组(共 56 例,阳性检出 12 例,阳性率 21.43%)的阳性率均增高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 血浆 *Septin9* 基因甲基化在各组受检者中的检测结果分析

受检者类型	疾病部位	表达状态(例)		χ^2 值 ^a	P 值 ^a	χ^2 值 ^b	P 值 ^b
		阳性	阴性				
消化系统恶性肿瘤	合计	691	585	134.981	0.000	38.687	0.000
	食管	2	3				0.053
	食管-胃	2	3				0.053
	胃	132	170	36.710	0	22.866	0.000
	肝脏	7	2		0.004		0.000
	胰腺	3	2		1.000		0.006
	小肠	1	5		1.000		0.343
	阑尾	1	5		1.000		0.343
	回盲部	7	3				0.000
	结直肠	536	392	64.455	0.000	44.462	0.000
消化系统良性病变	合计	56	260			4.400	0.036
	胃(合计)	19	117				0.168
	胃炎	17	90			3.211	0.073
	其他胃部疾病	2	27				1.000
	肝胆疾病	3	15				0.160
	胰腺炎	1	2				0.195
	十二指肠疾病	1	10				0.518
	阑尾炎	2	6				0.120
	结直肠(合计)	30	110			5.969	0.015
	肠梗阻	8	21				0.013
	结肠炎	7	28				0.072
	结直肠息肉	12	44			5.250	0.022
其他肠道疾病	3	17				0.319	
非消化系统良性病变		3	17				0.319
无疾病证据受检者		2	39			-	-

注:a,消化系统恶性肿瘤和相应器官的良性病变的比较;b,各组与无疾病证据受检者的比较;有 P 值但缺乏 χ^2 值为使用 Fisher 确切概率法。

2.2 血浆 *Septin9* 基因甲基化检测结果与患者的临床病理参数关系 收集经病理确诊的结直肠癌和胃癌患者,分析血浆 *Septin9* 基因甲基化检测结果与临床病理参数的关系,结果见表 2。在结直肠癌患者中,临床分期为 III ~ IV 期、存在区域淋巴结转移和远处转移的患者血浆 *Septin9* 基因甲基化阳性

率较高,差异有统计学意义($P < 0.01$);而不同年龄、性别、分化程度、病理分型和肿瘤位置的患者在血浆 *Septin9* 基因甲基化的阳性率比较均无统计学意义($P > 0.05$)。在胃癌患者中,III ~ IV 期和存在远处转移的患者血浆 *Septin9* 基因甲基化阳性率较高,差异有统计学意义($P < 0.001$);而不同年龄、性

别、分化程度、病理分型、肿瘤位置及是否存在区域淋巴结转移对胃癌中血浆 *Septin9* 基因甲基化阳性率的比较均无影响 ($P>0.05$)。

表 2 血浆 *Septin9* 基因甲基化检测结果与结直肠癌和胃癌患者的临床病理参数关系

临床参数	结直肠癌表达状态(例)		χ^2 值	P 值	胃癌表达状态(例)		χ^2 值	P 值
	阳性	阴性			阳性	阴性		
年龄(岁)			0.000	0.983			0.513	0.474
≥ 60	390	286			35	39		
< 60	145	106			97	131		
性别			0.157	0.692			1.872	0.171
男	352	253			72	106		
女	183	139			60	64		
临床分期			23.422	0.000			19.578	0.000
I ~ II 期	150	147			16	69		
III ~ IV 期	255	115			61	64		
区域淋巴结转移			11.506	0.001			3.279	0.070
是	200	105			41	74		
否	156	144			15	51		
远处转移			21.570	0.000			21.711	0.000
是	95	25			32	17		
否	295	230			45	113		
分化程度				0.371				0.368
低分化	14	5			28	34		
中分化	158	108			16	29		
高分化	0	3			1	6		
病理分型				0.511				0.618
隆起型	23	18			5	8		
溃疡型	131	76			20	42		
浸润型	1	1			0	3		
肿瘤部位			1.112	0.892				0.559
升结肠/贍门部	54	44			23	37		
横结肠/胃底	22	19			1	2		
降结肠/胃体	21	17			21	19		
乙状结肠/幽门部	109	73			31	41		
直肠	280	219						

注:有 P 值但缺乏 χ^2 值为使用 Fisher 确切概率法,仅对分化程度分析中使用 Ridit 分析。

2.3 血浆 *Septin9* 基因甲基化检测在结直肠癌和胃癌中的 ROC 曲线分析 绘制 ROC 曲线并对结直肠癌组与结直肠良性病变组或无疾病证据受检者组,胃癌组与胃良性病变组或无疾病证据受检者组逐一进行分析,结果显示血浆 *Septin9* 基因甲基化检测在以上各组中的 ROC 曲线下面积(AUC^{ROC})分别为 0.681、0.764、0.649 和 0.694,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 3、图 1A。同时,血浆 *Septin9* 基因甲基化在结直肠癌和胃癌中与传统肿瘤标志物

CEA、AFP、CA19-9、CA12-5、CA72-4 阳性率的比较中,其阳性率均高于其他肿瘤标志物 ($P<0.01$)。见表 4。联合指标 ROC 曲线分析表明,在结直肠癌与结直肠良性病变组中,*Septin9* 联合 CEA 检测能将 AUC^{ROC} 提高至 0.789 ($P<0.01$),并将敏感性提高至 70.88%。见表 3、图 1B。胃癌组中未发现联合其他诊断指标能改善血浆 *Septin9* 基因甲基化检测的诊断价值 ($P>0.05$)。

表 3 血浆 *Septin9* 基因甲基化检测在不同组别中的诊断价值

组别	指标	尤登指数	敏感性(%)	特异性(%)	AUC ^{ROC}	95%置信区间	P 值
胃癌与无疾病证据受检者组	<i>Septin9</i>	0.388 3	43.71	95.12	0.694	0.642~0.743	0.000
胃癌与胃良性病变组	<i>Septin9</i>	0.297 4	43.71	86.03	0.649	0.602~0.693	0.000
结直肠癌与无疾病证据受检者组	<i>Septin9</i>	0.528 4	57.71	95.12	0.764	0.736~0.791	0.000
结直肠癌与结直肠良性病变组	<i>Septin9</i>	0.362 8	57.71	78.57	0.681	0.653~0.709	0.000
结直肠癌与结直肠良性病变组	CEA	0.366 5	41.42	95.24	0.683	0.652~0.714	0.000
结直肠癌与结直肠良性病变组	<i>Septin9</i> 联合 CEA	0.518 3	70.88	80.95	0.789	0.760~0.815	0.000

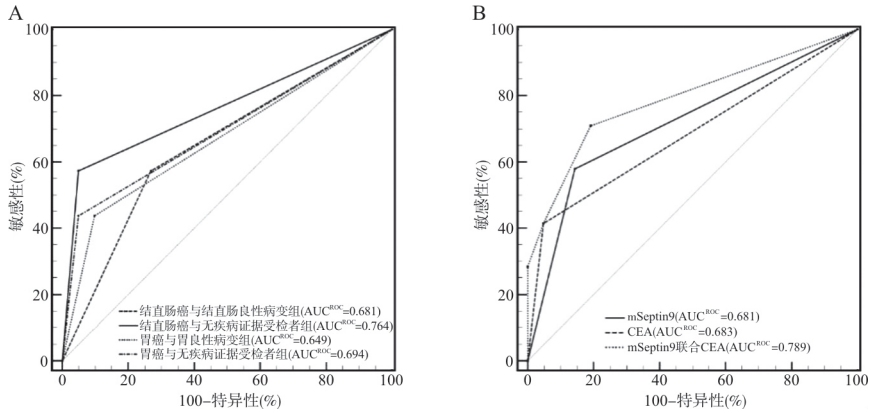


图 1 血浆 *Septin9* 基因甲基化检测在结直肠癌和胃癌中的 ROC 曲线分析

表 4 血浆 *Septin9* 基因甲基化与多种肿瘤标志物阳性率的比较

疾病类型	肿瘤标志物	表达状态(例)		χ^2 值 [#]	P 值 [#]
		阳性	阴性		
结直肠癌	<i>Septin9</i>	536	392	-	-
	CEA	357	505	466.220	0.000
	CA19-9	141	687	450.276	0.000
	CA12-5	54	517	326.609	0.000
	AFP	4	853	463.880	0.000
胃癌	<i>Septin9</i>	132	170	-	-
	CEA	64	197	210.474	0.000
	CA19-9	39	196	193.561	0.000
	CA12-5	33	226	209.184	0.000
	AFP	12	246	208.538	0.000
	CA72-4	34	96	120.661	0.000

注: #, 在各疾病类型中, 其他指标与 *Septin9* 甲基化的比较。

2.4 结直肠癌和胃癌患者手术前后血浆 *Septin9* 基因甲基化检测阳性率的比较 分别比较 928 例恶性肿瘤根治术前行血浆 *Septin9* 基因甲基化检测与 318 例术后 7 d 内行该检测的结直肠癌患者、302 例术前行该检测与 157 例术后行该检测的胃癌患者的阳性率, 结果显示各组术后血浆 *Septin9* 基因甲基化的阳性率(结直肠癌 31.45%, 胃癌 33.76%) 均低于术前(结直肠癌 57.76%, 胃癌 43.71%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。同时, 收集所有术前检测结果为阳性且术后半年内又行该检测的患者资料作进一步分析, 结果表明, 在结直肠癌和胃癌患者中术后血浆 *Septin9* 基因甲基化的阳转阴

率分别为 63.33% 和 69.23%, 且存在远处转移的结直肠癌患者的转阴率明显低于未转移者, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 6。

表 5 结直肠癌和胃癌患者手术前后血浆 *Septin9* 基因甲基化检测结果的比较

疾病类型	手术状态	表达状态(例)		χ^2 值	P 值
		阳性	阴性		
结直肠癌	术前	536	392	65.617	0.000
	术后	100	218		
胃癌	术前	132	170	4.251	0.045
	术后	53	104		

表 6 血浆 *Septin9* 基因甲基化检测阳性的结直肠癌和胃癌患者手术前后检测结果的比较

疾病类型	临床参数	检测	转阴	未转	转阴率	χ^2 值	P 值
		例数	例数	阴例数	(%)		
结直肠癌		60	38	22	63.33	0.886	0.347
	临床分期						
	I ~ II 期	15	11	4	73.33		
	III ~ IV 期	37	22	15	59.46		
	区域淋巴结转移					1	
	是	31	21	10	67.74		
否	15	11	4	73.33			
远处转移					0.004		
是	9	2	7	22.22			
否	38	29	9	76.32			
胃癌 [#]		13	9	4	69.23		

注: 有 P 值但缺乏 χ^2 值为使用 Fisher 确切概率法, #, 样本例数过少, 临床病理参数不作进一步统计。

3 讨论

Septin9 基因的异常调节和改变参与了多种肿瘤的发生、发展。该基因的异常甲基化已成为多种肿瘤的重要生物学特征,对 *Septin9* 甲基化状态的测定亦已用于多种肿瘤的诊断^[3]。在临床实践中,*Septin9* 基因甲基化检测已广泛开展,但其诊断价值在不同的研究中存在差异^[4]。因此,本研究拟通过大样本回顾性分析血浆 *Septin9* 基因甲基化检测在消化道病变中的诊断价值,为临床提供参考。

我们的回顾性研究表明,血浆 *Septin9* 基因甲基化在术前结直肠癌患者中阳性检出率为 57.67%,这与冷霞等^[5]报道的 52.10% 阳性率以及与张春燕等^[6]报道的 62.50% 阳性率基本一致,但低于赵媛等^[4]报道的 70%~90% 阳性率。在术前胃癌患者中该检测阳性率为 43.70%,接近贺娜等^[7]报道的 46.90% 阳性率和褚文慧等^[8]报道的 40.52% 阳性率。同时,本研究结果显示血浆 *Septin9* 基因甲基化在结直肠癌和胃癌中的检验效能均高于 CEA、CA19-9 和 CA12-5 等肿瘤标志物。比较各研究的差异发现,本研究中使用的检测方法和患者纳入标准与冷霞等^[5]十分相似。与其他研究者在阳性检出率上的差异可能源于标本来源、检测方法、患者的治疗情况以及样本量大小的不同。相较其他研究,本研究的优势主要体现在统计的样本数量更大以及更接近患者在临床实践中的真实受检状态。另外,肝癌(7/9, 77.80%)和回盲部恶性肿瘤(7/10, 70.00%)的阳性检出率结果表明 *Septin9* 基因甲基化检测有望进一步成为其他消化道肿瘤的辅助诊断指标。

在消化系统良性病变中,我们发现血浆 *Septin9* 基因甲基化的阳性率也增高($P=0.036$)。ROC 曲线分析表明,良性病变中其阳性率的增高降低了良性病变与恶性肿瘤的鉴别能力。结合其他肿瘤标志物联合诊断(如在结直肠癌中结合 CEA)能够改善 *Septin9* 基因甲基化检测的诊断效能。病理机制上,*Septin9* 基因甲基化阳性率在良性病变中增高是否会促进病变从良性向恶性转变有待进一步研究。同时,血浆 *Septin9* 基因甲基化阳性检出率在 III~IV 期的结直肠癌和胃癌患者及术前状态患者中较高,证明了其甲基化程度与恶性肿瘤的进展和存在有着重要联系,其甲基化程度可能是提示疾病进展、

监测手术效果和患者预后评价的潜在标志物。

在目前的临床实践中,血浆 *Septin9* 基因甲基化检测的使用具有一定的局限性。比如,检测 *Septin9* 的费用较高,操作繁琐;在无症状肿瘤患者中敏感性低^[9],限制了该检测在肿瘤早期筛查中的应用价值等。本研究的局限性主要为缺乏队列研究,难以进一步评价 *Septin9* 甲基化状态与预后和疾病进展之间的联系。综上,血浆 *Septin9* 基因甲基化检测在结直肠癌和胃癌中具有诊断价值,在临床实践中结合其他诊断方法可提高其诊断效能。此外,*Septin9* 基因甲基化与肿瘤进展存在相关的特性,表明其检测在提示肿瘤进展、评价手术效果、评估患者预后上具有广泛的应用前景,但需要更多的医学研究支持。

4 参考文献

- [1] 张苗苗, 余辉, 陈庆, 等. *SEPT9* 基因在肿瘤中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(4): 453-458.
- [2] 吕文豪, 李季, 向志强, 等. *Septin9* 基因及甲基化检测在消化系统肿瘤诊断中的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(11): 48-49.
- [3] Bettegowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early-and late-stage human malignancies [J]. Sci Transl Med, 2014, 6(224): 224ra24.
- [4] 赵媛, 陈四明, 蒋益兰, 等. *Septin-9* 基因甲基化检测对结直肠癌诊断价值的 meta 分析[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(6): 852-856.
- [5] 冷霞, 王芳军, 周培, 等. 外周血 *SEPT9* 基因甲基化检测联合糖蛋白肿瘤标志物在结直肠癌诊断中的应用[J]. 胃肠病学, 2019, 24(6): 362-365.
- [6] 张春燕, 于正麟, 王蓓丽, 等. 血浆 *Septin9* 基因甲基化检测性能评价及对结直肠癌患者的筛查价值[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(2): 152-155.
- [7] 贺娜, 冯巩, 钱美蓉, 等. 血浆甲基化 *Septin9* 基因在胃癌患者中的表达和临床意义[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(11): 741-745.
- [8] 褚文慧. 血浆 *SEPT9* 与 *RNF180* 基因异常甲基化在胃癌诊断中的临床应用价值[D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2016.
- [9] Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated *SEPT9* in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer[J]. Gut, 2014, 63(2): 317-325.

(收稿日期: 2020-12-19)

(本文编辑: 许晓蒙)