

• 论 著 •

血浆 SEPT9 基因甲基化在结直肠癌根治术后复发监测中的应用

赵雅霞

陆军军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038

摘要:目的 分析血浆 SEPT9 基因甲基化(mSEPT9)在结直肠癌根治术患者术后复发监测中的应用效果。方法 选取 2014 年 4 月至 2018 年 4 月在该院行根治术的 154 例结直肠癌患者作为研究对象,采用试剂盒检测患者外周血标本中的 mSEPT9 和癌胚抗原(CEA),并分析 mSEPT9 与年龄、性别、体质量指数(BMI)、淋巴结转移、发生部位、血管是否侵犯、脉管是否侵犯、TNM 分期、术后复发的关系。结果 154 例结直肠癌患者术前血浆 mSEPT9 检测阳性率为 70.13%(108/154),其中 TNM I 期阳性率为 44.44%(8/18),II 期阳性率为 63.41%(52/82),III 期阳性率为 88.89%(48/54),随着患者 TNM 分期的提高,血浆 mSEPT9 检测阳性率也随之升高,且 I、II 期患者阳性率均低于 III 期($P < 0.05$)。淋巴结转移患者血浆 mSEPT9 检测阳性率为 95.89%,明显高于淋巴结未转移患者(46.91%),差异有统计学意义($P < 0.05$),但是患者术前血浆 mSEPT9 检测阳性率在不同年龄、性别、BMI、发生部位、血管是否侵犯、脉管是否侵犯间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。154 例结直肠癌患者术后血浆 mSEPT9 检测阳性率与术前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后复发患者的血浆 mSEPT9 检测阳性率要高于血清 CEA 检测阳性率($P < 0.05$)。结论 血浆 mSEPT9 检测不仅可以作为检测结直肠癌患者手术疗效的标准,也可以作为结直肠癌患者术后复发检测的分子标志物。

关键词:血浆 SEPT9 基因甲基化; 结直肠癌; 根治术; 复发

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.023

中图法分类号:R735.3

文章编号:1673-4130(2021)03-0352-05

文献标志码:A

Application of plasma SEPT9 gene methylation in monitoring the recurrence of colorectal cancer after radical resection

ZHAO Yaxia

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract: **Objective** To explore the application effect of plasma SEPT9 gene methylation (mSEPT9) in monitoring postoperative recurrence of colorectal cancer patients after radical resection. **Methods** A total of 154 patients with colorectal cancer who underwent radical operation in the hospital from April 2014 to April 2018 were selected as the research objects. The mSEPT9 and carcinoembryonic antigen (CEA) in peripheral blood samples of patients were detected by kit. The correlation between mSEPT9 and age, gender, body mass index (BMI), lymph node metastasis, location, vascular invasion, vessel invasion, TNM stage and postoperative recurrence were analyzed. **Results** The positive rate of plasma mSEPT9 in 154 patients with colorectal cancer was 70.13%(108/154). The positive rate of TNM stage I was 44.44%(8/18), that of stage II was 63.41%(52/82), and that of stage III was 88.89%(48/54), with the improvement of TNM stage, the positive rate of plasma mSEPT9 increased, and the positive rate of patients with stage I and II was lower than that of stage III ($P < 0.05$). The positive rate of plasma mSEPT9 in patients with lymph node metastasis was 95.89%, which was significantly higher than that in patients without lymph node metastasis (46.91%, $P < 0.05$), however, there was no significant difference in the positive rate of mSEPT9 among patients with different age, gender, BMI, location, whether vascular invasion and vessel invasion ($P > 0.05$). The positive rate of plasma mSEPT9 in all 154 patients with colorectal cancer was significantly higher than that before operation ($P < 0.05$). The positive rate of plasma mSEPT9 was higher than that of CEA ($P < 0.05$). **Conclusion** The detection of plasma mSEPT9 can not only be used as a standard to detect the curative effect of colorectal cancer patients, but also can be used as a molecular marker for the detection of postoperative recurrence of colorectal

作者简介:赵雅霞,女,主管技师,主要从事分子生物检验研究。

本文引用格式:赵雅霞. 血浆 SEPT9 基因甲基化在结直肠癌根治术后复发监测中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(3): 352-355.

cancer patients.

Key words: plasma SEPT9 gene methylation; colorectal cancer; radical resection; recurrence

结直肠癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤,随着我国老龄化的加剧和饮食结构的变化,其发病率逐年增加,在全部恶性肿瘤中排第 3 位^[1-4]。结直肠癌患者早期症状不显著,但随着肿瘤组织的不断生长,会逐渐压迫周边器官组织,导致腹泻、便秘、排便习惯改变、便血和腹痛等,随着病情的逐渐加重,患者还有可能出现肠腔狭窄、梗阻、贫血和恶病质等症状,严重威胁患者身体健康^[5-6]。目前临床多采用以早期手术为主的综合治疗方案,早期诊断尤为重要。常用的诊断方法有粪便免疫化学试验(FIT)、癌胚抗原(CEA)检测和粪便隐血试验(FOBT)^[7-9]。FIT 和 FOBT 价格低,操作方便,但是容易受到其他肠道疾病的影响,因此,特异度比较低;CEA 作为大肠癌蛋白标志物,灵敏度和特异度均较低。近期国内外研究发现,血浆 SEPT9 基因甲基化(mSEPT9)在结直肠癌早期诊断中有较高的灵敏度和特异度,有望成为结直肠癌诊断的早期指标^[10-12]。为明确血浆 mSEPT9 检测在结直肠癌患者术后复发监测中的效果,本研究通过回顾性分析,对血浆 mSEPT9 检测在结直肠癌患者术后复发监测中的应用价值进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 4 月至 2018 年 4 月在本院行结直肠癌根治术的 154 例结直肠癌患者作为研究对象。其中男 79 例,女 75 例;年龄 38~80 岁,平均(62.39±11.26)岁;TNM I 期 18 例,II 期 82 例,III 期 54 例。纳入标准:(1)于本院就诊且首次经过结肠镜或病理活检确诊为结直肠癌的患者,未进行相关的治疗;(2)于本院接受规范化结直肠癌手术治疗;(3)所有病例资料完整,包括病理、病史和实验室检测相关指标。排除标准:(1)伴有其他恶性肿瘤;(2)伴风湿性关节炎、肾病综合征等免疫系统疾病。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法 应用回顾性分析法对所有研究对象的年龄、性别和 TNM 分期等一般资料进行分析,并在患者行根治术后进行为期 2 年的跟踪调查。

1.2.1 血浆 mSEPT9 检测 利用 Epi pro Colon Plasma Quick 试剂盒对所有患者经处理后的外周血标本进行游离 DNA 提取,经裂解、洗涤、洗脱后获得 100 μL 游离 DNA,洗脱液加入 150 μL 亚硫酸盐溶液和 25 μL 保护液在 80 ℃ 恒温箱中保存 45 min,与磁珠结合后 3 次洗涤磁珠,室温干燥后加入 60 μL 洗脱液,在 23 ℃ 下洗脱亚硫酸盐转化的 DNA。应用 Epi pro Colon 2.0 试剂盒在美国 Applied Biosystems 公司生产的 ABI7500 PCR 仪上进行血浆 mSEPT9 V2 区检测,在 15 μL PCR 预反应液中加入 15 μL 经亚硫酸

盐转化的 DNA 标本,行三重平行 PCR 测试。测试结果根据试剂盒说明书进行判定,当三重平行 PCR 测试中两重及以上的 mSEPT9 循环阈值(Ct 值) < 45 时,表示判定结果为阳性^[13-14]。

1.2.2 血清 CEA 检测 应用德国 Roche 公司生产的 CEA 检测试剂盒在同公司生产的 Elecsys 2010 分析仪上进行 CEA 检测,结果根据试剂盒说明书进行评定,当 CEA ≥ 5 ng/mL 时,表示判定结果为阳性。

1.3 评定标准 以全部 154 例患者术前的年龄、性别、体质量指数(BMI)、淋巴结转移、发生部位、血管是否侵犯、脉管是否侵犯、TNM 分期、术后复发等一般资料及病理特征作为标准,分析患者血浆 mSEPT9 检测结果同上述一般资料及病理特征数据间的关系。所有患者术前和术后均行血浆 mSEPT9 检测,且患者术后 2 年随访期间均每隔 3 个月进行 1 次复查,并对患者的血浆 mSEPT9 和血清 CEA 进行检测。

1.4 统计学处理 应用统计学软件 SPSS20.0 对数据进行分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌患者术前一般资料及病理特征同血浆 mSEPT9 检测结果间的关系 154 例患者术前血浆 mSEPT9 检测阳性率为 70.13%(108/154),其中 TNM I 期阳性率为 44.44%(8/18),II 期阳性率为 63.41%(52/82),III 期阳性率为 88.89%(48/54)。随着患者 TNM 分期的提高,血浆 mSEPT9 检测阳性率也随之升高,且 I、II 期患者阳性率均低于 III 期(*P* < 0.05)。淋巴结转移患者血浆 mSEPT9 检测阳性率为 95.89%,明显高于淋巴结未转移患者(46.91%),差异有统计学意义(*P* < 0.05),但患者术前血浆 mSEPT9 检测阳性率在不同年龄、性别、BMI、发生部位、血管是否侵犯、脉管是否侵犯间比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 结直肠癌患者术前一般资料及病理特征同血浆 mSEPT9 检测结果间的关系[n(%)]

项目	<i>n</i>	阳性	χ^2	<i>P</i>
性别				
男	79	57(72.15)	0.149 4	0.699 1
女	75	51(68.00)		
BMI(kg/m ²)				
<24	80	56(70.00)	0.001 0	0.971 0
≥24	74	52(70.27)		
年龄				
≥60	103	75(72.82)	0.718 8	0.396 6

续表 1 结直肠癌患者术前一般资料及病理特征同血浆 mSEPT9 检测结果间的关系[n(%)]				
项目	n	阳性	χ^2	P
<60	51	33(64.71)		
淋巴结转移情况				
是	73	70(95.89)	43.967 0	<0.001
否	81	38(46.91)		
血管侵犯				
是	53	35(66.04)	0.452 0	0.512 0
否	101	73(72.28)		
脉管侵犯				
是	54	36(66.67)	0.312 0	0.577 0
否	100	72(72.00)		
TNM 分期				
I 期	18	8(44.44)	12.964 3	0.002 0
II 期	82	52(63.41)	9.586 1	0.000 3
III 期	54	48(88.89)		
发生部位				
直肠	38	27(71.05)	0.335 0	0.846 0
结肠	82	56(68.29)		
直乙交界	34	25(73.53)		

2.2 结直肠癌患者手术前后血浆 mSEPT9 检测结果比较 154 例患者术后血浆 mSEPT9 检测阳性率为 7.79%(12/154),与术前[70.13%(108/154)]比较,差异有统计学意义($\chi^2=123.213\ 7, P<0.001$)。

2.3 结直肠癌患者术后复发情况及血浆 mSEPT9 检测和血清 CEA 检测差异比较 经过 2 年的随访发现,154 例患者中有 46 例(29.87%)复发,复发患者的血清 CEA 检测阳性率为 41.30%(19/46),血浆 mSEPT9 检测阳性率为 80.43%(37/46),复发患者的血浆 mSEPT9 检测阳性率要高于血清 CEA 检测($\chi^2=13.188\ 5, P=0.000\ 3$)。

3 讨 论

结直肠癌是临床上较常见的消化系统恶性肿瘤疾病,病因尚不明确,但一般认为同疾病因素、遗传因素和不良饮食习惯等密切相关。吴东等^[7]研究发现,结直肠癌在我国恶性肿瘤疾病中发病率和病死率居第 3~5 位,具有病死率高和预后差等特点。有研究发现,我国每天结直肠癌患者新发例数超过 25 万,死亡例数约为 14 万,新发和死亡例数占全世界同期病例的 20%左右^[15-17]。临床研究发现,结直肠癌患者死亡率在各类消化系统恶性肿瘤疾病中仅次于胃癌、食管癌和原发性肝癌。从世界范围来说,我国的结直肠癌发生率较低,但近几年随着饮食习惯的改变和生活压力的增加,我国结直肠癌发病率呈增加趋势^[18-20]。蔡克银等^[21]研究发现,由于我国人们生活方式和饮食

习惯的改变,结直肠癌已成为我国增长速度最快的恶性肿瘤之一。徐峰等^[22]的研究也发现,近年来,我国结直肠癌发生率和病死率呈上升趋势,严重威胁人们的身体健康。目前,临床上外科根治术仍是结直肠癌患者的首选治疗手段,有助于患者生命的延长。有研究发现,结直肠癌患者根治术后复发率在 30%~50%,是导致患者术后死亡的主要原因之一^[23-25]。因此,对结直肠癌患者的术后复发风险进行评估,对预防患者疾病复发,延长患者生命有重要意义。堵一乔等^[26]研究发现,结直肠癌作为严重威胁人类健康的消化道肿瘤疾病,CEA、粪便隐血试验和结肠镜检等诊断方式虽较常见,但存在灵敏度低和特异度不高等缺陷,无法准确判断患者有无转移或复发。研究发现,结肠镜检虽然是结直肠癌诊断的“金标准”,但因其有创伤性易导致患者出现肠道穿孔等不良反应,临床应用受到限制^[27]。因此,寻求更加精确有效的结直肠癌复发风险监测方式十分重要。

SEPT9 位于染色体 17q25.3 上,在细胞分裂末期有重要作用,参与肿瘤新生血管生成和细胞增殖。目前在多种恶性肿瘤如宫颈癌、乳腺癌和头颈部鳞状细胞癌中发现 SEPT9 基因处于过表达状态,具有促癌作用^[28-30]。近几年,随着医学诊断技术的不断进步,大量研究发现外周血 mSEPT9 检测技术在结直肠癌筛查中具有较高的灵敏度和特异度。丁清清等^[31]研究发现,mSEPT9 监测具有极高的灵敏度和特异度,有助于人群肠癌筛查依从性的提升。张立营等^[32]的研究发现,SEPT9 基因的 5'调控序列中存在 CpG 岛,结直肠癌患者患病过程中约有 90%的患者 SEPT9 基因中的该序列发生甲基化。金鹏^[33]的研究也发现,SEPT9 基因的表达调控机制非常复杂,虽未完全明确但 SEPT9 基因的过甲基化仍可作为早期结直肠癌检测的分子标志物。本研究结果发现,结直肠癌患者术前血浆 mSEPT9 检测阳性率在不同年龄和性别间差异无统计学意义($P>0.05$),但与患者的 TNM 分期情况有着直接的关系,患者分期等级越高血浆 mSEPT9 检测阳性率越高;且结直肠癌患者手术前后的血浆 mSEPT9 检测阳性率差异有统计学意义($P<0.05$),淋巴结转移患者血浆 mSEPT9 检测阳性率为 95.89%,明显高于淋巴结未转移患者(46.91%),差异有统计学意义($P<0.05$),但是患者术前血浆 mSEPT9 检测阳性率在不同年龄、性别、BMI、发生部位、血管是否侵犯、脉管是否侵犯间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明血浆 mSEPT9 检测结果可以作为评价结直肠癌手术疗效的标准。贺娜等^[11]的研究表明,结直肠癌患者血浆 mSEPT9 检测阳性率明显升高,与本研究一致。因有研究证明结直肠癌患者术后血清 CEA 水平的升高是患者复发转移的风险因素^[34],本文对比了术后复发患者的血清 CEA 结果与

血浆 mSEPT9 结果,发现血浆 mSEPT9 检测阳性率要高于血清 CEA 检测阳性率($P<0.05$),说明血浆 mSEPT9 检测结果可以作为结直肠癌患者术后复发检测的分子标志物。赵慧霞等^[35]和郁迪等^[36]研究均发现,mSEPT9 能够作为结直肠癌特异的分子标志物。也有研究表明,mSEPT9 具有良好的大肠癌检出性能,可用于大肠癌筛查^[37-38]。且 mSEPT9 检测方便,重复性高,为结直肠癌的早期诊断干预提供了有力证据。当然,杨宏宇等^[39]研究也表明,mSEPT9 在结直肠癌检测中存在一定的不足,检测结果易受多种因素的影响。因此,临床检测过程中应注意检测环境的质量控制,尽量避免外界因素影响检测结果。由于本研究为回顾性研究,且属于单中心研究,纳入样本量有限,下一步将展开大样本多中心的临床研究,进一步观察 mSEPT9 检测在结直肠癌早期诊断及预后中的价值。

综上所述,血浆 mSEPT9 不仅可以作为检测结直肠癌患者手术疗效的标准,还可以作为结直肠癌患者术后复发检测的分子标志物。

参考文献

- [1] QIU S,PELLINO G,WARREN O J,et al. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the colon and rectum[J]. Acta Chirurgica Belgica,2018,118(5):1-4.
- [2] PANG Y J,KARTSONAKI C,GUO Y,等. 中国成人糖尿病、血糖与结直肠癌发病率:针对 50 万人的前瞻性研究[J]. 英国医学杂志中文版,2019,22(1):66.
- [3] LI K,LIN G Z,LI Y,等. 2010—2014 年广州市结直肠癌发病率的时空分析[J]. 癌症,2018,37(5):210-218.
- [4] 郭天安,谢丽,赵江,等. 中国结直肠癌 1988—2009 年发病率和死亡率趋势分析[J]. 中华胃肠外科杂志,2018,21(1):33-40.
- [5] 谢强,张宏宇. 结直肠癌循环肿瘤细胞的研究进展[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(12):199-201.
- [6] 彭雪,陈文宇,王爽,等. 直肠癌永久性结肠造口患者症状群及其自我效能感、生活质量研究进展[J]. 护士进修杂志,2018,33(21):1953-1955.
- [7] 吴东,杨红,李玥,等. 外周血甲基化 Septin9 基因联合粪便免疫化学试验对专科门诊患者结直肠癌和腺瘤的筛查[J]. 中华消化杂志,2016,36(2):107-112.
- [8] 康倩,李娜,苏惠,等. 定量免疫法便潜血阈值设定在结直肠肿瘤伺机性筛查中的意义[J]. 中华医学杂志,2020,100(10):767-770.
- [9] 石媛媛,薄晓通,董翠梅,等. 结直肠癌患者血清 CEA、CA199 的表达变化与肝转移的多因素相关性分析[J]. 肿瘤药学,2018,8(3):387-391.
- [10] 孙远杰. 粪便隐血试验在大肠癌早期筛查中的作用[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(12):1191-1193.
- [11] 贺娜,褚文慧,李永奇,等. 血浆甲基化 Sept9 基因检测在结直肠癌诊断中的临床意义[J]. 中华消化杂志,2014,34(1):726-731.

- [12] LIN K W. mSEPT9 (Epi proColon) blood test for colorectal cancer screening[J]. Am Fam Physic,2019,100(1):10-11.
- [13] OUSSALAH A, RISCHE S, BENSENANE M, et al. Plasma mSEPT9: a novel circulating cell-free DNA-based epigenetic biomarker to diagnose hepatocellular carcinoma[J]. EBio Medicine,2018,30:138-147.
- [14] LELE S, SHAOHUA G, JIAYU W, et al. The blood mSEPT9 is capable of assessing the surgical therapeutic effect and the prognosis of colorectal cancer[J]. Biomark Med,2018,12(9):12-19.
- [15] 陈纪飞,戴盛明. 血浆甲基化 Septin9 基因:一个有潜力的结直肠癌早期筛查标志物[J]. 分子诊断与治疗杂志,2017,9(2):132-136.
- [16] 冷霞,陈卫昌. 外周血 SEPT9 基因甲基化检测在结直肠癌筛查中的应用进展[J]. 胃肠病学,2017,22(10):619-622.
- [17] 张立营,陈朴,高鹏,等. SEPT9 基因甲基化在结肠癌早期诊断中应用的临床意义[J]. 医学研究杂志,2016,45(8):142-144.
- [18] 李红平,肖宏,张华,等. 高龄与青年人大肠癌临床及内镜特征对比[J]. 中国老年学杂志,2018,38(24):5955-5957.
- [19] 彭莉,杨华,车莉. 加速康复外科理念对结肠癌手术患者临床症状及免疫功能的影响[J]. 西部医学,2018,30(7):1060-1063.
- [20] 张莹,张婕妤. 结肠癌经加速康复护理后的临床症状、生活质量改善情况[J]. 中国医药指南,2019,17(5):279-280.
- [21] 蔡克银,徐梅华,王晓. 粪便 DNA 中联合 SFRP1 及 SEPT9 基因甲基化检测对老年性结直肠癌早期诊断的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2018,23(1):25-29.
- [22] 徐峰,王娟. 结直肠癌患者血清 SEPT9 基因甲基化检测的研究进展[J]. 继续医学教育,2016,30(6):134-136.
- [23] 张姗,房春芳,丁洁,等. 血浆 SEPT9 基因甲基化监测结直肠癌术后复发转移的应用价值[J]. 中国肿瘤临床,2018,45(15):785-788.
- [24] 邓加强,周琿堃,钱奇峰,等. 不同部位结肠癌的临床病理特征及预后的对比分析研究[J]. 牡丹江医学院学报,2019,40(1):20-22.
- [25] 何周杰. 参芪抗癌方联合化疗对大肠癌患者远期疗效、临床症状及毒副反应的影响[J]. 中医临床研究,2018,10(29):34-35.
- [26] 堵一乔,胡婷婷,王文惠,等. 结直肠癌患者血浆 SEPT9 基因甲基化检测的研究[J]. 中华检验医学杂志,2018,41(5):395-398.
- [27] 廖燕秋,龙嘉莉,殷玉婷,等. SEPT9、SFRP2、VIM 基因的甲基化及其在结直肠癌诊断中的应用现状[J]. 广东医科大学学报,2019,37(1):4-7.
- [28] SHEN N, WANG T, LI D, et al. Hypermethylation of the SEPT9 gene suggests significantly poor prognosis in cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Genet,2019,10:887.
- [29] LIN K W. mSEPT9 (Epi proColon) blood test for colorectal cancer screening[J]. Am Fam Physic,2019,100(1):10-11.

- betic nephropathy; a 2017 update[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2017, 54(5): 326-342.
 - [6] KUNDI H, KIZILTUNC E, ATES I, et al. Association between plasma homocysteine levels and end-organ damage in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients [J]. Endocr Res, 2017, 42(1): 36-41.
 - [7] ABBASI F, MOOSAIE F, KHALOO P, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and retinol-binding protein-4 as biomarkers for diabetic kidney disease [J]. Kidney Blood Press Res, 2020, 45(2): 222-232.
 - [8] SIDDIQI Z, KAROLI R, KAULA, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy [J]. Ann Afr Med, 2017, 16(3): 101-106.
 - [9] 杨慧霞. 妊娠合并糖尿病临床诊断与治疗推荐指南(草案) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2007, 23(6): 476.
 - [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 T2DM 防治指南(2010 年版) [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2012, 19(2): 5.
 - [11] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 10.
 - [12] HE J, ZHENG W, LU M, et al. A controlled heat stress during late gestation affects thermoregulation, productive performance, and metabolite profiles of primiparous sow [J]. J Therm Biol, 2019, 81: 33-40.
 - [13] 王莉平, 丁丹丹, 资捷, 等. 妊娠高血压疾病患者血 CysC、UA、BUN 及 Cr 检测的临床应用 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(4): 29-30.
 - [14] ZHANG L, NIU J, ZHANG X, et al. Metformin can alleviate the symptom of patient with diabetic nephropathy through reducing the serum level of hcy and IL-33 [J]. Open Med (Wars), 2019, 14: 625-628.
 - [15] 王小芳, 梁卓. 妊娠期妇女同型半胱氨酸水平变化的临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(3): 1105-1107.
 - [16] LI A, YI B, LIU Y, et al. Urinary NGAL and RBP are biomarkers of normoalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes mellitus [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 5063089.
 - [17] WU J, SHAO X, LU K, et al. Urinary RBP and NGAL levels are associated with nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42(2): 594-602.
 - [18] PAN Y, JIANG S, QIU D, et al. Comparing the GFR estimation equations using both creatinine and cystatin c to predict the long-term renal outcome in type 2 diabetic nephropathy patients [J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(8): 1478-1487.
- (收稿日期: 2020-05-13 修回日期: 2020-08-29)
-
- (上接第 355 页)
- [30] JIAO X L, ZHANG S Y, JIAO J, et al. Promoter methylation of SEPT9 as a potential biomarker for early detection of cervical cancer and its overexpression predicts radioresistance [J]. Clin Epigenet, 2019, 11(1): 120-126.
 - [31] 丁清清, 张皓, 许海尘, 等. 胞裂蛋白 9 基因甲基化在老年人群结直肠癌筛查中的意义 [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(12): 1348-1350.
 - [32] 张立营, 陈朴, 高鹏, 等. SEPT9 基因甲基化在结肠癌早期诊断中应用的临床意义 [J]. 医学研究杂志, 2016, 45(8): 142-144.
 - [33] 金鹏. MMR 蛋白在雌激素致结肠癌细胞凋亡中的作用及 SEPT9 检测结直肠癌的研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
 - [34] TONG J, WANG Y, CHANG B, et al. Associations between tumor markers and the risk of colorectal polyp recurrence in Chinese people. [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 6397-6405.
 - [35] 赵慧霞, 李秋文, 董伟伟, 等. 粪便 SEPT9 基因甲基化检测在结直肠癌早期诊断中的应用研究 [J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(10): 2599-2602.
 - [36] 郁迪, 张小虎, 鲁辛辛. 血清 SEPT9 基因甲基化检测在结直肠癌诊断中的应用 [J]. 临床检验杂志, 2015, 33(9): 687-689.
 - [37] 乔宝军. 粪便脱落细胞学和外周血标志物筛查结直肠癌的研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
 - [38] HARIHARAN R. Utility of the methylated SEPT9 test for the early detection of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy [J]. RMD Open, 2020, 7(1): e000355.
 - [39] 杨宏宇, 杨福全. SEPT9 在结直肠癌早期检测中的研究进展 [J/CD]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(5): 496-500.
- (收稿日期: 2020-05-02 修回日期: 2020-08-20)