

- SARS-CoV-2 based on CRISPR-Cas integrated RT-LAMP technology[J]. J Appl Microbiol, 2022, 133(2): 410-421.
- [40] SUN Y, YU L, LIU C, et al. One-tube SARS-CoV-2 detection platform based on RT-RPA and CRISPR/Cas12a [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 74.
- [41] 栾天, 龚俊, 栾慧, 等. 利用 CRISPR/Cas12a 技术快速检测胸膜肺炎放线杆菌方法的建立[J]. 中国预防兽医学报, 2021, 43(8): 843-847.
- [42] MUKAMA O, WU J, LI Z, et al. An ultrasensitive and specific point-of-care CRISPR/Cas12 based lateral flow biosensor for the rapid detection of nucleic acids[J]. Biosens Bioelectron, 2020, 159: 112143.
- [43] GOOTENBERG J S, ABUDAYYEH O O, KELLNER M J, et al. Multiplexed and portable nucleic acid detection platform with Cas13, Cas12a, and Csm6 [J]. Science, 2018, 360(6387): 439-444.
- [44] JOUNG J, LADHA A, SAITO M, et al. Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK one-pot testing [J]. N Engl J Med, 2020, 383(15): 1492-1494.
- [45] CHEN Q, GUL I, LIU C, et al. CRISPR-Cas12-based field-deployable system for rapid detection of synthetic DNA sequence of the monkeypox virus genome [J]. J Med Virol, 2023, 95(1): e28385.
- [46] DAI Y, SOMOZA R A, WANG L, et al. Exploring the trans-cleavage activity of CRISPR-Cas12a (cpf1) for the development of a universal electrochemical biosensor[J]. Angew Chem Int Ed Eng, 2019, 58(48): 17399-17405.
- [47] ZHANG D, YAN Y, QUE H, et al. CRISPR/Cas12a-mediated interfacial cleaving of hairpin DNA reporter for electrochemical nucleic acid sensing[J]. ACS Sens, 2020, 5(2): 557-562.
- [48] GOOTENBERG J S, ABUDAYYEH O O, LEE J W, et al. Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2 [J]. Science, 2017, 356(6336): 438-442.
- [49] 李小辉, 栗斌, 寇志华, 等. 基于 CRISPR-Cas13a 和 RT-RAA 的 HIV 核酸检测方法的建立[J]. 中国艾滋病性病, 2022, 28(3): 264-270.
- [50] 殷宏, 金涌, 王玉峰, 等. 基于 CRISPR-Cas13a 无扩增直接检测 H7 亚型禽流感病毒方法[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2022, 45(1): 1-4.
- [51] ZHANG Q, LI J, LI Y, et al. SARS-CoV-2 detection using quantum dot fluorescence immunochromatography combined with isothermal amplification and CRISPR/Cas13a[J]. Biosens Bioelectron, 2022, 202: 113978.
- [52] ZHANG X, TIAN Y, XU L, et al. CRISPR/Cas13-assisted hepatitis B virus covalently closed circular DNA detection[J]. Hepatol Int, 2022, 16(2): 306-315.
- [53] HU F, LIU Y, ZHAO S, et al. A one-pot CRISPR/Cas13a-based contamination-free biosensor for low-cost and rapid nucleic acid diagnostics [J]. Biosens Bioelectron, 2022, 202: 113994.
- [54] LIU T Y, KNOTT G J, SMOCK D C J, et al. Accelerated RNA detection using tandem CRISPR nucleases [J]. Nat Chem Biol, 2021, 17(9): 982-988.
- [55] MYHRVOLD C, FREIJE C A, GOOTENBERG J S, et al. Field-deployable viral diagnostics using CRISPR-Cas13 [J]. Science, 2018, 360(6387): 444-448.
- [56] ARIZTI-SANZ J, FREIJE C A, STANTON A C, et al. Streamlined inactivation, amplification, and Cas13-based detection of SARS-CoV-2 [J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 5921.
- [57] MAHAS A, MARSIC T, LOPEZ-PORTILLO MASSON M, et al. Characterization of a thermostable Cas13 enzyme for one-pot detection of SARS-CoV-2 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(28): e2118260119.
- [58] CHEN Y, QIAN S, YU X, et al. Microfluidics: the propellant of CRISPR-based nucleic acid detection [J]. Trends Biotechnol, 2023, 41(4): 557-574.
- [59] QIN P, PARK M, ALFSON K J, et al. Rapid and fully microfluidic ebola virus detection with CRISPR-Cas13a [J]. ACS Sens, 2019, 4(4): 1048-1054.
- [60] ACKERMAN C M, MYHRVOLD C, THAKKU S G, et al. Massively multiplexed nucleic acid detection with Cas13 [J]. Nature, 2020, 582(7811): 277-282.
- [61] WELCH N L, ZHU M, HUA C, et al. Multiplexed CRISPR-based microfluidic platform for clinical testing of respiratory viruses and identification of SARS-CoV-2 variants [J]. Nat Med, 2022, 28(5): 1083-1094.

(收稿日期: 2023-03-03 修回日期: 2023-06-26)

• 综 述 •

SEPT9 甲基化检测在结直肠癌早期诊断中价值的研究进展

董悠悠 综述, 陈昌国[△] 审校

解放军总医院第六医学中心检验科, 北京 100048

摘 要: 结直肠癌是我国常见恶性消化道肿瘤之一, 其发病率逐年上升且预后不好, 病死率较高。早发现、早诊断可有效降低结直肠癌致死率。目前, 临床用于结直肠癌诊断及监测的肿瘤标志物有癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA199)、糖类抗原 242(CA242)等, 这些标志物在结直肠癌早期诊断中的临床价值不够理想。因

[△] 通信作者, E-mail: 1234_chen@sina.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230801.1152.002.html> (2023-08-01)

此,探索新的、早期诊断价值更高的肿瘤标志物用于结直肠癌筛查是当前研究的热点之一。SEPT9 是一种抑癌基因,SEPT9 基因甲基化检测对结直肠癌早期诊断有较高的特异度和灵敏度,该文就 SEPT9 基因甲基化检测在结直肠癌早期诊断中的研究进展进行综述。

关键词:结直肠癌; SEPT9; 甲基化; 肿瘤标志物; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.20.022 **中图分类号:**R735.34

文章编号:1673-4130(2023)20-2548-06 **文献标志码:**A

Research progress of the value of SEPT9 methylation detection in early diagnosis of colorectal cancer

DONG Youyou, CHEN Changguo[△]

Department of Clinical Laboratory, the Six Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Abstract:Colorectal cancer is one of the common malignant digestive tract tumors in China. Its incidence is increasing year by year with poor prognosis and high mortality. Early detection and diagnosis can effectively reduce the mortality of colorectal cancer. Currently, there are many cancer markers used clinically for the diagnosis and monitoring of CRC, such as CEA, CA199, CA242, and the clinical value of these markers in the early diagnosis of CRC is not ideal. Therefore, exploring new and better diagnostic tumor markers for colorectal cancer screening is one of the current research focuses. SEPT9 is a tumor suppressor gene, and lots of studies have shown that SEPT9 gene methylation testing has high specificity and sensitivity in the early diagnosis of colorectal cancer. In this review, the authors describe the use of SEPT9 methylation testing in the early diagnosis of colorectal cancer.

Key words:colorectal cancer; SEPT9; methylation; tumor markers; early diagnosis

结直肠癌(CRC)是多种致癌因素相互作用导致的一种恶性肿瘤,IRAC2020 年的统计数据显示其发病率居全球第 3 位^[1],我国癌症研究中心的统计数据显示其病死率居我国第 4 位^[2]。CRC 发病相对隐匿,患者初期临床表现不明显,多数患者在就诊时已经处于中晚期,导致其预后不良。早发现、早诊断、早治疗是降低 CRC 病死率的有效手段。目前,常用的 CRC 筛查方式主要有粪便隐血试验和结肠镜检查^[3]。结肠镜是诊断 CRC 的金标准,但由于其是一种侵入性检查,患者需要经受一定痛苦,甚至有可能导致一些肠道并发症且成本相对较高,不易为患者所接受。粪便隐血试验价格相对较低,操作简便、快速,但影响检测结果的因素较多,且特异度和灵敏度均较低。随着 CRC 发病率逐年增加,CRC 的预防及探索适宜的早期诊断标志物成为目前研究热点之一^[4]。近年研究指出,SEPT9 基因在 CRC 病变前或早期存在异常甲基化现象,其作为 CRC 早期检测标志物具有较大的潜在临床应用价值^[5]。本文将就 SEPT9 甲基化检测在 CRC 早期诊断中的应用进展进行综述。

1 CRC 发生相关的诱发因素

CRC 的发病过程较为复杂,其发病机制尚不明确,环境、饮食习惯、遗传、生活方式等因素都可能参与 CRC 的发生。常见饮食方面的诱因包括:蛋白质、脂肪摄入过多而钙、维生素 D 和膳食纤维摄入较少,经常食用腌制、油炸及烟熏食品,以及食用受到污染或未合理使用添加剂的食品等;生活方式方面的诱因

主要有日常活动量的减少、经常熬夜、作息不规律等。此外,遗传因素、肥胖也与 CRC 发病密切相关^[6]。对于存在上述高危因素的人群,为降低 CRC 的发病率除应尽早去除这些诱因,针对高危人群进行早期筛查并采取恰当的干预措施,对患者的预后评估起着至关重要的作用。

2 CRC 临床常见诊断方法

目前,CRC 的筛查方法有:粪便隐血试验、血清肿瘤标志物、CT 结肠造影、柔性乙状结肠镜检查 and 结肠镜检查。粪便隐血试验是一种无创、低成本的筛查方法,但存在患者依从性不好,且灵敏度有限等问题。有研究显示,粪便隐血试验用于 CRC 筛查的检出率为 11.4%^[7],而且易受饮食因素干扰,特异度相对较低,已逐渐被人血红蛋白特异性粪便免疫化学实验(FIT)所取代。然而,FIT 因受到血红蛋白降解和间歇性出血干扰会导致近四分之一的 CRC 病例在诊断时已处于晚期,通常预后不良^[8]。CT 结肠造影也是 CRC 早期筛查的方法之一,与结肠镜检查相比具有更低的侵袭性,但同样需要检查前做肠道准备,结果判读也依赖较高的专业知识,用于检查的造影剂、设备等成本也相对较高。结肠镜检查是诊断 CRC 的金标准,该方法对 CRC 具有 95% 以上的特异度,但需要肠道准备、专业的医生进行操作,成本较高,而且侵袭性操作伴随一定风险。除具有上述弊端外,乙状结肠镜还无法检测近端结肠病变。目前用于 CRC 筛查的血清肿瘤标志物在早期诊断中的临床价值不高,其临床

价值更多地体现在预后判断、治疗效果监测等方面^[9]。癌胚抗原(CEA)是从 CRC 和胚胎组织中提取的一种肿瘤相关抗原,血清 CEA 对 I、II、III、IV 期 CRC 患者的灵敏度分别为 4%~11%、25%~30%、38%~44% 和 50%~71%^[10],即便如此,CEA 也不被推荐用于 CRC 的早期筛查。肿瘤 DNA 的甲基化通常体现为甲基化整体水平的下降与 CpG 岛的高甲基化。甲基化会导致相关基因转录受限,原癌基因的去甲基化会导致基因异常表达及抑癌基因的甲基化导致基因表达降低均会促进肿瘤的发生。LEON ARELLANO 等^[11]研究显示,SEPT9 基因甲基化检测 CRC 早期诊断的灵敏度和特异度分别为 88.9% 和 100.0%,且手术切除后患者肿瘤的复发与 SEPT9 基因持续高甲基化之间存在明显相关性。此外,有研究提示,CRC 患者体内 SEPT9 v2 转录本启动子甲基化水平与肿瘤发生时间及病情严重程度高度相关^[11]。

3 SEPT9 基因结构及功能

Septin 基因家族是 HARTWELL 等于 1971 年在酿酒酵母中筛选可影响细胞分裂周期的温度灵敏度突变基因时发现的,SEPT 基因家族由 14 个成员(SEPT1~SEPT14)组成,其编码产物为 Septin^[11]。Septin 是一类含鸟苷三磷酸(GTP)结合结构域的一个家族,该家族蛋白成员均具有非膜相结构,在真核生物中广泛存在,但罕见在植物中发现。Septin 与多种细胞生物学过程有关,包括细胞质的分裂,细胞膜的转运和融合,胞吐作用及细胞凋亡^[13]。SEPT9 是 Septin 蛋白家族成员之一,基因定位于人体染色体 17q25.3,长度在 2.4×10^5 bp 左右,共包含 17 个外显子,可编码 15 种多肽^[14]。SEPT9 可转录出 18 种产物,在 SEPT9 5'端可产生 SEPT9 v1~5 和 4* 共 6 种变异剪切体,而在 SEPT9 3'端的变异剪切又可产生 3 种不同的 mRNA——SEPT9 v1、2 和 3^[15]。目前,大部分研究认为,Septin 的 6 或 8 个亚基可以形成稳定的聚合体;SEPT2、SEPT6 和 SEPT7 各 2 个分子可形成六聚体,SEPT2、SEPT6、SEPT7 和 SEPT9 各 2 个分子可形成八聚体^[16]。FRANCOIS 等^[17]通过对 SEPT9 八聚体的分析发现,SEPT9 处于终端位置,在亚基的聚合中发挥关键作用,并保持整个八聚体的稳定;SEPT9 在子代细胞分裂,特别是在最后的细胞质分离阶段发挥关键作用^[13]。SEPT9 表达降低或缺乏可能会严重影响细胞的细胞质分裂。SEPT9 在八聚体中的作用可能是 SEPT9 高度甲基化导致转录抑制从而引起 CRC 的关键因素^[18]。SEPT9 甲基化水平不仅在 CRC 中升高,在胃癌、乳腺癌、前列腺癌等疾病中也有升高。ZHAO 等^[15]研究结果提示,SEPT9 甲基化用于胃癌早期诊断的灵敏度优于 CEA、糖类抗原 CA19-9 和糖类抗原 724(CA724),且 SEPT9 甲基化水平与胃癌的临床分期呈正相关;ZHANG 等^[19]研究发现,乳腺癌细胞系及乳腺癌组织中 SEPT9 呈现

高度甲基化状态,外泌体中 SEPT9 表达水平降低,提示 SEPT9 高度甲基化可能发挥了促乳腺癌细胞生长的作用。HE 等^[20]用甲基化特异性 PCR 定量方法检测高危人乳头瘤病毒阳性患者宫颈脱落细胞中 SEPT9 基因的甲基化程度,结果表明,SEPT9 甲基化率和水平随宫颈病变的严重程度加重而增加。KRAUSEWITZ 等^[21]利用癌症基因组图谱(TCGA)数据库对前列腺癌相关数据分析发现,前列腺癌患者 SEPT9 存在高甲基化现象,可用于区分健康人群和前列腺癌患者,并有助于确定肿瘤负担和侵袭性。LEON ARELLANO 等^[11]对 CRC 患者的前瞻性研究发现,CRC 患者血浆中存在高甲基化 SEPT9 DNA 片段。

4 SEPT9 的致癌机制

4.1 缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路 缺氧诱导因子是核转录因子的一种,在调节细胞低氧反应的过程中发挥核心作用。肿瘤组织的低氧环境既可以限制肿瘤细胞的生长和转移,又可促进其转化为浸润力更强、生长速度更快的表型。HIF-1 共包含两个亚基,即 HIF-1 α 和 HIF-1 β ^[22]。HIF-1 α 在正常状态下可以迅速产生和降解,该过程需要泛素介导的蛋白酶帮助;在低氧环境中,HIF-1 α 与 HIF-1 β 结合,导致其乙酰化和水解过程受阻,形成的二聚体与目的基因启动子区低氧反应元件相结合,进而激活下游多种基因转录,如促红细胞生成素(EPO)、血管内皮生长因子(VEGF)、糖酵解酶和葡萄糖转运体-1(Glut-1)等,有利于肿瘤细胞的生存与增殖^[23]。SEPT9 与哺乳动物的 MSF-A 为同源物,当 MSF-A 在细胞内过量表达可使 HIF-1 α 的降解和泛素化受到阻碍,从而使 HIF-1 α 表达量增加、细胞增殖加速,同时使其下游基因 Glut-1、VEGF、碳酸酐酶 IX(CA-IX)及内皮素-1(ET-1)的表达增加。MSF-A 通过激活 HIF 通路,参与新血管的形成^[24]。GONZALEZ 等^[25]将 SEPT9 转染到可无限繁殖的人乳腺上皮细胞后发现,SEPT9 v1 高表达可使细胞呈现肿瘤细胞的一些特征,如增殖加速、侵袭性增加及染色体异倍体增多等;同时,这些肿瘤的生长特性会随着 SEPT9 v1 的高表达而受到抑制,提示某些乳腺癌的发生与 SEPT9 v1 的高表达有关。

4.2 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路 c-Jun 氨基末端激酶是促分裂原活化蛋白激酶家族成员之一,可在细胞内激活物及紫外线、细胞因子和炎症等细胞外因素的刺激下激活;JNK 不但可加速促凋亡分子的释放来诱发细胞凋亡,在细胞增殖、凋亡、分化、形态改变、周期调控及肿瘤的出现及增长过程中有重要作用,这些过程受到如磷酸化等诸多因素的精确调控^[26]。GONZALEZ 等^[27]研究发现,SEPT9 v1 通过抑制 JNK 降解,使 JNK1、JNK2 表达处于一种稳定状态,从而使其转录活性被激活并促进下游细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)表达升高,提示 Septin 蛋白可通过

激活 JNK 信号通路参与细胞增殖的调控。

4.3 Rho 信号通路 Rho 蛋白是一种具有 GTP 酶活性的小分子蛋白,通过控制下游基因的靶效应分子直接影响细胞骨架的形成,间接介导细胞间黏附作用,从而有助于肿瘤细胞转移与侵袭^[28]。此外,有学者通过建立小鼠模型向其体内注射 Rho 蛋白,发现小鼠胚胎的 SEPT9 结构被破坏进而影响 SEPT9 生物学功能,如细胞分裂和增殖等生理过程^[29]。

5 SEPT9 基因甲基化的检测方法

目前常用的甲基化检测方法有 3 种。第 1 种,采用 Sma I 和 Hpa II 等(用于识别甲基化 CpG 的限制性内切酶)处理样本,再用免疫印迹或凝胶电泳检测甲基化区域,该方法中较为常用的是限制性标记基因组扫描;第 2 种,利用甲基化结合蛋白 2(MECP2)、甲基化 CpG 结合域蛋白 2(MBD2)等(甲基化结合蛋白)富集甲基化的 DNA,再采用测序或探针杂交等方式对 DNA 甲基化水平进行检测;第 3 种,最常用的甲基化特异性 PCR,先用亚硫酸氢盐对样本进行处理,可使非甲基化的胞嘧啶(C)变成尿嘧啶(U),而甲基化的 C 则不变,再对处理后的样本进行测序或者 PCR 检测,从而得出 DNA 甲基化水平或者该基因的某些片段是否发生甲基化^[30]。随着甲基化检测技术的发展,已经可以实现对全基因组 DNA 甲基化进行检测。DNA 甲基化检测已经从特异位点扩展到全基因组范围,获得的数据也更为全面和精确,为进一步研究提供了更为坚实的技术支撑^[31]。

6 SEPT9 甲基化检测与 CRC 诊断

近年有研究显示,SEPT9 基因在 CRC 早期筛查中灵敏度为 62%~75%,特异度为 89%~95%^[32]。一项包括 300 例受试者的研究显示,早期 CRC(I 期和 II 期)的总体灵敏度为 90%,特异度为 87%^[33]。LIU 等^[34]对 CRC 患者和非 CRC 患者血浆中 SEPT9 甲基化水平检测结果显示,SEPT9 甲基化检测在 CRC 诊断中的灵敏度为 85.6%,特异度为 90.1%。MA 等^[35]采用微滴式数字 PCR(ddPCR)技术对 10 个 CRC 细胞系(SW480、DLD1、HT29、HCT116、Colo205、Colo320、LoVo、LS123、SW1116 和 HCT15)的甲基化状态进行验证,其中 8 个 CRC 细胞系中甲基化率和丰度较高($P < 0.05$)。SHAFIEI 等^[36]对 CRC 患者和健康对照者血液 SEPT9 基因甲基化水平进行检测,发现其对于 CRC 诊断的灵敏度和特异度分别为 80%和 80%。LEON ARELLANO 等^[37]研究发现,SEPT9 诊断 CRC 的灵敏度为 55.6%,特异度为 100.0%。

ZHAN 等^[38]对目前常用的几种 CRC 筛查方法进行评估发现,在 95%特异度下的灵敏度:SEPT9 甲基化为 53.8%、CEA 为 37.2%、CA19-9 为 13.1%、CA724 为 17.5%;腺瘤检出率如下:SEPT9 甲基化为 23.3%、CEA 为 11.1%、CA19-9 为 2.3%、CA724 为

11.9%。SUN 等^[39]对招募的有 CRC 高危因素的受试者和 CRC 术前患者血浆中 SEPT9 甲基化水平进行检测,SEPT9 甲基化检测用于 CRC 检测的灵敏度为 73.0%,粪便引血试验检查为 58.7%,CEA 为 52.4%,CA19-9 为 33.3%,CA724 为 42.9%;SEPT9 甲基化检测用于结直肠癌诊断的灵敏度为 17.1%,FOBT 为 12.2%。YUAN 等^[40]对 CRC 患者 SEPT9 甲基化、CEA、CA19-9 和糖类抗原 242(CA242)检测发现,其 SEPT9 甲基化水平升高率为 81.7%,CEA、CA19-9 和 CA242 水平升高率分别为 44.8%、16.6%和 6.4%。

目前,CRC 筛查的金标准仍是结肠镜检查,但由于存在侵入性操作及成本相对较高,不适合大规模早期筛查。粪便隐血试验是一种低成本的筛查方式,但由于取材不方便,患者依从性不好,灵敏度及特异度较低,故筛查效果一般。SEPT9 甲基化与常规血清标志物检测,均采集血液标本进行检测,与常规血清标志物 CEA、CA19-9、CA724、CA242 相比,在早期诊断 CRC 时,SEPT9 甲基化检测在灵敏度及特异度方面均表现出明显优势。因此,SEPT9 甲基化检测在 CRC 早期诊断中具有重要的临床应用价值。

SEPT9 甲基化检测的阳性率与 CRC 的分期存在相关性,其中 I 期患者检出率约为 50%,II 期和 III 期患者检出率约为 70%,IV 期患者检出率可能达 100%。石会勇等^[41]研究显示,I 期、II 期、III 期、IV 期患者的检出率分别为 47.4%、60.2%、88.9%、88.9%,由此可以看出,SEPT9 基因甲基化阳性率随着其分期增高而升高。冷霞等^[42]研究显示,各期 SEPT9 基因甲基化的结果为 I 期患者 SEPT9 基因甲基化检出率为 14.3%,II 期检出率为 40.7%,III 期检出率为 61.5%,IV 期检出率为 81.8%,但与患者年龄、性别、肿瘤位置和病理分型无明显相关性。

7 结 语

CRC 的病因包括生活方式、饮食习惯和遗传因素,但 CRC 的发生是在多种致癌因素互相作用下的结果,其具体发病机制尚不明确。目前,CRC 的筛查、诊断、治疗和预后监测成为人们越来越关注的医学问题之一。外周血 SEPT9 基因甲基化水平检测对 CRC 早期诊断有较高的特异度和灵敏度,而且相对于结肠镜等传统方法有很多优点,如简便易行、非侵入性、患者接受度好等,且不受患者年龄、肿瘤位置影响,有望成为临床早期诊断 CRC 的关键方法。SEPT9 基因甲基化检测联合其他标志物检测可以明显提高 CRC 的检出率,鉴于 SEPT9 基因甲基化在 CRC 外的其他肿瘤中也可出现,故以 SEPT9 基因甲基化检测作为 CRC 的筛查方法特异度不高,不过通过分析以上的研究发现 SEPT9 基因甲基化在 CRC 的分期及预后方面有重要的价值^[41]。因此,SEPT9 基因甲基化应该是 CRC 患者治疗后监测、预后效果及复发情况一个

比较有价值的指标,有关这方面的研究结果,尚需研究者的进一步努力。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(3): 212-220.
- [3] GUPTA S. Screening for colorectal cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2022, 36(3): 393-414.
- [4] PATEL S G, KARLITZ J J, YEN T, et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(3): 262-274.
- [5] WU Z, LI Y, ZHANG Y, et al. Colorectal cancer screening methods and molecular markers for early detection[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820980426.
- [6] SONG M, CHAN AT, SUN J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(2): 322-340.
- [7] WIELANDT A M, HURTADO C, MORENO M, et al. Fecal occult blood test for colorectal cancer screening[J]. *Rev Med Chil*, 2021, 149(4): 580-590.
- [8] TEPUS M, YAU T O. Non-invasive colorectal cancer screening: an overview[J]. *Gastrointest Tumors*, 2020, 7(3): 62-73.
- [9] SHAUKAT A, LEVIN T R. Current and future colorectal cancer screening strategies[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(8): 521-531.
- [10] SUN Y, GUO Z, LIU X, et al. Noninvasive urinary protein signatures associated with colorectal cancer diagnosis and metastasis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2757.
- [11] LEON ARELLANO M, GARCÍA-ARRANZ M, RUIZ R, et al. A first step to a biomarker of curative surgery in colorectal cancer by liquid biopsy of methylated Septin 9 gene[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 9761406.
- [12] ROBERTIN S, MOSTOWY S. The history of septin biology and bacterial infection[J]. *Cell Microbiol*, 2020, 22(4): e13173.
- [13] LI L, ZHU X M, SU Z Z, et al. Insights of roles played by septins in pathogenic fungi[J]. *Virulence*, 2021, 12(1): 1550-1562.
- [14] 罗智, 胡英斌, 卜小云. 血浆游离 DNA Septin 9 基因甲基化检测方法[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2021, 46(2): 127-134.
- [15] ZHAO L, LI M, ZHANG S, et al. Plasma-methylated SEPT9 for the noninvasive diagnosis of gastric cancer[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(21): 6399.
- [16] MARTENS A K, ERWIG M, PATZIG J, et al. Targeted inactivation of the Septin2 and Septin9 genes in myelinating Schwann cells of mice[J/OL]. [2023-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36378242/>.
- [17] IV F, MARTINS C S, CASTRO-LINARES G, et al. Insights into animal septins using recombinant human septin octamers with distinct SEPT9 isoforms[J]. *J Cell Sci*, 2021, 134(15): jcs258484.
- [18] SUN J, FEI F, ZHANG M, et al. The role of mSEPT9 in screening, diagnosis, and recurrence monitoring of colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 450.
- [19] ZHANG Z, WANG H, JIN Y, et al. Potential of blood exosomal ENAH, SEPT9, EGF, MMP-9 and CXCL8 for the early screening of breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(6): 460.
- [20] HE L, LUO X, BU Q, et al. PAX1 and SEPT9 methylation analyses in cervical exfoliated cells are highly efficient for detecting cervical (pre)cancer in hrHPV-positive women[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2023, 43(1): 2179916.
- [21] KRAUSEWITZ P, KLUEMPER N, RICHTER A P, et al. Early dynamics of quantitative SEPT9 and SHOX2 methylation in circulating cell-free plasma DNA during prostate biopsy for prostate cancer diagnosis[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(18): 4355.
- [22] 孙巧玉. 血浆 SEPTIN9 甲基化检测在食管鳞癌诊断和放疗灵敏度预测中的价值[D]. 蚌埠, 蚌埠医学院, 2020.
- [23] MCGETTRICK A F, O'NEILL L A J. The role of HIF in immunity and inflammation[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(4): 524-536.
- [24] JIN P, KANG Q, WANG X, et al. Performance of a second-generation methylated SEPT9 test in detecting colorectal neoplasm[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(5): 830-833.
- [25] GONZALEZ M E, PETERSON E A, PRIVETTE L M, et al. High SEPT9_v1 expression in human breast cancer cells is associated with oncogenic phenotypes[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(18): 8554-8564.
- [26] GAN T, FAN L, ZHAO L, et al. JNK signaling in drosophila aging and longevity[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9649.
- [27] GONZALEZ M E, MAKAROVA O, PETERSON E A, et al. Up-regulation of SEPT9_v1 stabilizes c-Jun-N-terminal kinase and contributes to its pro-proliferative activity in mammary epithelial cells[J]. *Cell Signal*, 2009, 21(4): 477-487.
- [28] MOSADDEGHZADEH N, AHMADIAN M R. The RHO family GTPases: mechanisms of regulation and signaling[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1831.
- [29] ITO H, IWAMOTO I, MORISHITA R, et al. Possible role of Rho/Rhotekin signaling in mammalian septin organization[J]. *Oncogene*, 2005, 24(47): 7064-7072.
- [30] CAO M, ZHANG C, ZHOU L. DNA methylation detection technology and plasma-based methylation biomarkers in screening of gastrointestinal carcinoma[J]. *Epigenomics*, 2021, 13(16): 1327-1339.
- [31] ARMAND E J, LI J, XIE F, et al. Single-cell sequencing

- of brain cell transcriptomes and epigenomes[J]. *Neuron*, 2021, 109(1): 11-26.
- [32] HARIHARAN R, JENKINS M. Utility of the methylated SEPT9 test for the early detection of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2020, 7(1): e000355.
- [33] MÜLLER D, GYORFFY B. DNA methylation-based diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in colorectal cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(3): 188722.
- [34] LIU Y, ZHAO G, MIAO J, et al. Performance comparison between plasma and stool methylated SEPT9 tests for detecting colorectal cancer[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 324.
- [35] MA Z Y, CHAN C S Y, LAU K S, et al. Application of droplet digital polymerase chain reaction of plasma methylated septin 9 on detection and early monitoring of colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23446.
- [36] SHAFIEI M, ALEMRAJABI M, NAJAFI A, et al. Candidate molecular biomarkers for the non-invasive detection of colorectal cancer using gene expression profiling[J]. *Iran J Pathol*, 2021, 16(2): 205-214.
- [37] LEON ARELLANO M, GARCÍA-ARRANZ M, GUADALAJARA H, et al. Analysis of Septin 9 gene hypermethylation as follow-up biomarker of colorectal cancer patients after curative surgery[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(4): 993.
- [38] ZHAN Y, WANG S, YUAN Z, et al. The stool syndecan2 methylation test is more robust than blood tests for methylated septin9, CEA, CA19-9 and CA724: a diagnostic test for the early detection of colorectal neoplasms[J]. *Transl Cancer Res*, 2023, 12(1): 65-77.
- [39] SUN J, FEI F, ZHANG M, et al. The role of mSEPT9 in screening, diagnosis, and recurrence monitoring of colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 450.
- [40] YUAN Z, WANG S, NI K, et al. Circulating methylated SEPT9 DNA analyses to predict recurrence risk and adjuvant chemotherapy benefit in stage II to III colorectal cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e937757.
- [41] 石会勇, 徐忠法. 结直肠癌化疗的研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(24): 1915-1918.
- [42] 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.

(收稿日期: 2023-03-17 修回日期: 2023-06-19)

• 综 述 •

线粒体 ALDH2 在心血管疾病中作用机制的研究进展

司英丽 综述, 张冬青 审校

中国人民解放军总医院第四医学中心检验科, 北京 100048

摘 要: 心血管疾病是一种由多因素引起的具有高发病率、高死亡率的慢性非传染性疾病。目前已成为人类的首要死亡原因。线粒体乙醛脱氢酶 2 (ALDH2) 是一种广泛存在于哺乳动物体内的醛类氧化还原酶, 它可以通过代谢有毒醛类 [如乙醛、4-羟基壬烯醛 (4-HNE)、丙二醛 (MDA) 等]、抗氧化应激反应、调控细胞凋亡、保护线粒体功能等途径减轻对心肌细胞的损伤。文章主要对目前有关线粒体 ALDH2 在心血管疾病中作用机制的研究进行综述, 希望为心血管疾病未来的研究提供新的思路 and 方向。

关键词: 线粒体; 乙醛脱氢酶 2; 4-羟基壬烯醛; 心血管疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.20.023

中图法分类号: R543

文章编号: 1673-4130(2023)20-2553-05

文献标志码: A

Research progress on the mechanism of mitochondrial ALDH2 in cardiovascular diseases*

SI Yingli, ZHANG Dongqing

Department of Clinical Laboratory, the Fourth Medical Centre, Chinese PLA

General Hospital, Beijing 100048, China

Abstract: Cardiovascular disease is a chronic non-communicable disease caused by multiple factors with high morbidity and mortality. At present, it has become the leading cause of death in humans. Mitochondrial acetaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) is an aldehyde oxidoreductase that widely exists in mammals. It can reduce the damage to cardiomyocytes by metabolizing toxic aldehydes [such as acetaldehyde, 4-hydroxynonenal (4-HNE), malondialdehyde (MDA), etc.], anti-oxidative stress response, regulating cell apoptosis, protecting mitochondrial function and other pathways. This article mainly reviews the current research on the mechanism of mitochondrial ALDH2 in cardiovascular diseases, hoping to provide new ideas and directions for the

△ 通信作者, E-mail: zdqtn@126.com。