

结直肠癌基因检测的研究进展及未来发展趋势的探讨

朱元凯^{1,2}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院胃肠外科, 陕西 延安

收稿日期: 2025年3月18日; 录用日期: 2025年4月11日; 发布日期: 2025年4月21日

摘要

随着医学研究的不断深入, 结直肠癌基因检测得了显著进展。本叙述论文针对结直肠癌, 尤其是结直肠癌的疾病机制、基因检测、组蛋白和基因芯片等方面的最新研究成果进行梳理。基于结直肠癌患者基因检测的个体化治疗可帮助临床医师获得最佳的治疗效果和最小的不良反应。本文特别关注了结直肠癌基因检测等方面的最新动态, 结直肠癌的基因检测项目主要包括KRAS、NRAS、BRAF、MSI (微卫星不稳定性) 以及MMR (错配修复) 基因检测等。这些检测的主要目的是了解肿瘤的分子特征, 以辅助诊断和治疗决策。结直肠癌的治疗方案通常根据患者的病理分期、身体状况以及基因突变情况等因素制定, 主要包括手术治疗、化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等。通过阐述基因检测的最新研究, 为结直肠癌的预防以及恢复提供了一定的参考。

关键词

结直肠癌, 基因检测, 疾病机制, 组蛋白, 基因芯片

The Research Progress and Future Development Trend of Colorectal Cancer Gene Detection

Yuankai Zhu^{1,2}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 18th, 2025; accepted: Apr. 11th, 2025; published: Apr. 21st, 2025

Abstract

With the continuous deepening of medical research, colorectal cancer genetic detection has made

remarkable progress. This paper reviews the latest research results of colorectal cancer, especially the disease mechanism, gene detection, histone protein and gene chip of colorectal cancer. Individualized treatment based on genetic testing for colorectal cancer patients can help clinicians achieve the best treatment outcomes with minimal adverse effects. This paper pays special attention to the latest developments in colorectal cancer gene testing, including KRAS, NRAS, BRAF, MSI (microsatellite instability) and MMR (mismatch repair) gene testing. The main purpose of these tests is to understand the molecular characteristics of the tumor to aid diagnosis and treatment decisions. The treatment of colorectal cancer is usually based on the patient's pathological stage, physical condition and gene mutation and other factors, including surgery, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy and immunotherapy. Through the description of the latest research on genetic detection, it provides a certain reference for the prevention and recovery of colorectal cancer.

Keywords

Colorectal Cancer, Gene Detection, Disease Mechanism, Histone Protein, Gene Chip

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. 研究背景

结直肠癌(CRC)是全球范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一,其发病机制复杂,涉及多种基因突变和分子通路的异常。近年来,随着分子生物学和基因组学技术的快速发展,基因检测在结直肠癌的早期筛查、诊断、治疗和预后评估中发挥了重要作用。同时,基于基因检测结果的个体化治疗方案也显著改善了患者的生存率和生活质量。尽管治疗方案在近年有所进展,治疗结直肠癌依旧充满挑战。当前治疗方案包括手术切除、化疗、靶向治疗、免疫治疗。

编写这篇文献综述的原因在于明确结直肠癌的治疗现状以及挑战,了解结直肠癌的基因检测的研究进展和未来发展趋势,可以对结直肠癌的预后以及恢复有着重要意义。结直肠癌基因检测的研究背景反映了精准医学在肿瘤诊疗中的重要性。随着技术的进步和研究的深入,基因检测和个体化治疗将为结直肠癌患者带来更多希望,同时也为其他恶性肿瘤的研究提供了重要借鉴。

1.2. 研究意义

基因检测能够识别与结直肠癌发病相关的特定基因突变,这些突变可能与肿瘤的发生、发展密切相关。通过检测这些基因突变,医生可以更准确地了解患者的病因,为制定个性化的治疗方案提供重要依据。结直肠癌具有遗传易感性,基因检测可以检测出患者是否带有家族性结直肠癌的突变基因。对于携带高风险基因突变的人群,医生可以建议他们采取更加积极的预防措施,如定期进行结肠镜检查等,从而降低结直肠癌的发病风险。基因检测可以揭示肿瘤细胞的特定基因突变,为选择合适的靶向药物提供依据。例如, KRAS、NRAS、BRAF 等基因的突变状态可以影响结直肠癌患者对靶向药物和化疗药物的敏感性。基因检测还可以预测患者对免疫治疗的反应,从而帮助医生选择最合适的治疗方案。基因检测可以评估患者的预后情况,即疾病进展的速度和治疗效果。通过检测与结直肠癌预后相关的基因变异,医生可以为患者提供个性化的康复建议 and 生活方式调整。基因检测有助于研究人员更深入地了解结直肠癌的发病机理和生物学特性。这些研究成果可以为开发新的治疗方法和药物提供重要的理论基础。通过

基因检测,医生可以更准确地判断患者的病情和治疗需求,从而优化医疗资源的分配。这有助于减少不必要的医疗浪费,提高医疗服务的效率和质量。

2. 结直肠癌的分子病理机制

在结直肠癌的研究中,对分子病理机制的了解能有效理解疾病进展和制定治疗和预防措施。结直肠癌的发生与基因突变和信号通路异常以及表观遗传学等有关。比如在 VEGF 信号通路在结直肠癌病理机制中的作用及中医药干预研究现状(刘秋宁, 2024) [1]这篇文章中指出血管内皮生长因子(VEGF)是一种重要的血管生成因子,其可通过促进血管生成成为肿瘤的生长提供营养及氧气,并增加血管的通透性而使肿瘤细胞易于穿过血管壁进入其他组织,进而发生转移。VEGF 一方面可通过增强毛细血管通透性,从而促进大分子物质的外泄,从而为新毛细血管的建立提供基础;另一方面则可通过直接刺激血管内皮细胞增殖,从而促进肿瘤血管的生成,为肿瘤细胞的转移与侵袭提供基础。因此对这些信号通路的研究对结直肠癌的诊断和治疗以及预防有着重要意义。

除了基因突变和信号通路以外,表观遗传学在结直肠癌的发生中也日渐关注。特别是 DNA 甲基化和组蛋白修饰。目前,一些基于粪便 DNA 的甲基化分析使用的表观遗传生物标志物已被报道为早期 CRC 检测的潜在非侵入性工具。CPG 岛的甲基化是 CRC 发病机制中的主要表观遗传变化之一,可在粪便标本中检测到。研究表明,粪便 DNA 甲基化水平的变化与 CRC 的发生发展密切相关。异常甲基化常发生在 CRC 早期。肿瘤分期越高, CRC 患者的甲基化水平越高(黎娜, 2025) [2]。组蛋白乳酸化修饰在 CRC 发生、发展和转移过程中调控基因表达、信号通路、微环境调控等方面发挥着至关重要的作用(韩磊, 2024) [3]。

分子病理学机制的研究可以提高诊断的准确性,对精准识别肿瘤类型和早期发现肿瘤有着重要意义,以此来选择合适的治疗方案。现阶段,此研究可以更好地发现与结直肠癌发生、发展密切相关的新的分子靶点。某些分子特征可能预示着患者对某些治疗药物的耐药性。例如, KRAS 基因突变型结直肠癌患者对表皮生长因子受体(EGFR)靶向药物治疗效果不佳。通过分子检测,可以提前了解患者的耐药情况,避免无效治疗。通过精准医疗和个体化治疗,可以提高结直肠癌患者的生存率。例如,对于 dMMR/MSI-H 型结直肠癌患者,免疫治疗可以显著延长其生存期。

3. 结直肠癌 ERCC1 与铂类药物耐药性的研究

ERCC1 基因的产物在核苷酸切除修复途径中起着关键作用,是修复紫外光诱导或顺铂等亲电化合物形成的 DNA 损伤所必需的。研究发现,导致铂类化疗药物耐药机制包括减少药物积聚、降低药物毒性、修复铂类引起的 DNA 损伤。奥沙利铂的 DACH 结构可与 DNA 链中的鸟氨酸形成 DACH-Pt-DNA 加合物,损伤双向功能的 DNA,诱导肿瘤细胞凋亡。而 DNA 损伤修复能力的改变是奥沙利铂耐药重要的分子基础,其中核苷酸切除修复系统是修复奥沙利铂所致的 DNA 损伤的最主要途径。国外有文献报道, ERCC1 和 ERCC2 基因多态性是奥沙利铂治疗胃癌和结直肠癌疗效的预测因子(王一飞, 2022) [4]。因此,对 ERCC1 基因的研究对那些奥沙利铂耐药的结直肠癌患者有巨大的帮助。

核苷酸切除修复(Nucleotide Excision Repair, NER)途径可以快速修复铂类药物对肿瘤细胞中 DNA 所造成的损伤,改变肿瘤细胞对铂类药物的耐受性,进而影响铂类药物的化疗效果,该途径是目前唯一明确的人类细胞针对铂类药物所造成的 DNA 损伤修复机制。化疗的铂类药物在进入肿瘤细胞后能与肿瘤细胞中的 DNA 结合,形成 Pt-DNA 螯合物,进而导致 DNA 链间或链内发生交联,从而引起 DNA 复制障碍,抑制肿瘤细胞的分裂(李林子, 2021) [5]。

ERCC1 在结直肠癌中的有着广泛的应用。基于 ERCC1 与结直肠癌化疗疗效和预后的关系,它可以

预测化疗的敏感性, ERCC1 低表达的结直肠癌细胞对铂类药物敏感, 化疗效果好。因此在化疗前检测 ERCC1 的表达水平, 有助于医生为患者选择合适的化疗方案。并且, ERCC1 低表达的患者预后相对较好。ERCC1 在结直肠癌中的研究不仅有助于深入了解基因的生物学功能及其在肿瘤发生、发展的作用机制, 还为结直肠癌的精准医疗提供了重要依据。

4. RAS 基因在结直肠癌中的突变特点和基因检测的必要性

基因突变是最常见的结直肠癌相关基因改变之一。基因突变被认为在癌变过程中起启动作用并是一个早期事件。目前一种新型肿瘤靶向治疗药物西妥昔单抗已被应用于晚期结直肠癌的一线治疗, 基因有无突变与西妥昔单抗疗效明确相关。因此明确结直肠癌患者一基因的突变情况及相关因素不管在结直肠癌发病机制的研究还是在结直肠癌治疗上都起着极其重要的作用(解宏伟, 2011) [6]。

RAS 基因突变提示结直肠癌预后不良。因此, 监测 RAS 基因状态, 根据 RAS 基因的动态变化对治疗方案进行调整很有必要。对于转移性结直肠癌患者, 治疗前应进行 RAS 基因检测以明确基因状态。这有助于指导治疗方案的选择并评估预后。KRAS 突变不仅在肿瘤进展中促进肿瘤细胞增殖, 同时还可以保护癌细胞, 导致化疗耐药和相对较高的复发转移率。

在一项发表于《Nature Medicine》杂志的研究中, 研究人员发现 KRAS 基因的密码子特异性突变能预测转移性结直肠癌(mCRC)患者对特定化疗药物 trifluridine/tipiracil (FTD/TPI)的生存益处。结果显示, KRAS 基因第 12 密码子(KRASG12)的突变与较差的总生存期(OS)显著相关, 并且 KRASG12 突变的患者对 FTD/TPI 的化疗反应较差。在另一项研究中, 研究人员对 KRAS G12C 突变结直肠癌细胞系和患者源性类器官(PDOs)进行了体外实验。结果显示, KRASG12C 突变的细胞系和 PDOs 对 FTD 的敏感性降低, 这进一步证实了 KRAS 突变与结直肠癌化疗耐药之间的关系。

5. 粪便 SDC2 基因甲基化检测在结直肠癌筛查中的应用

粪便 SDC2 基因甲基化检测是基于特定基因(SDC2)启动子区域的异常甲基化状态来进行的。SDC2 基因编码的 Syndecan-2 蛋白在结直肠癌中扮演重要角色, 其甲基化状态与结直肠癌的发生和发展密切相关。通过检测粪便中 SDC2 基因的甲基化水平, 可以评估结直肠癌及其前病变的可能性。

粪便标本的硫酸类肝素蛋白多糖 2 (SDC2)基因甲基化检测显示出较为突出的灵敏度和特异度, 具有辅助早期筛查 CRC 的潜在临床价值一、技术进展与普及。基因甲基化检测是目前临床应用前景较广的肿瘤筛查方法, 在发达国家已开展多年。目前, 采用肠镜取样进行组织病理学检查依然是诊断结直肠癌的金标准, 但其缺点也很明显, 特别是侵入性操作会导致较多结直肠癌患者无法坚持定期检查, 错失了早期诊断时机, 降低了结直肠癌患者的生存率。粪便 SDC2 基因甲基化具有较高的敏感性, 可用于结直肠癌的辅助诊断, 在早期结直肠癌的筛查中也有较高的临床价值, 具有良好的临床应用前景(2022, 江铭磊) [7]。

通过荧光聚合酶链反应(PCR)法检测选取延大附院胃肠外科 100 例患者粪便基因 SDC2 甲基化情况, 并收集其 6 种血清肿瘤标志物[血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA) 19-9、CA125、铁蛋白(SF)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA-21)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)]的联合检测结果及肠镜、病理检查结果, 以肠镜及病理检查结果为“金标准”分析比较粪便 SDC2 基因甲基化与 6 种血清肿瘤标志物检测对 CRC 的诊断效能。同时分析粪便 SDC2 基因甲基化与 TNM 分期及癌变部位等临床病理特征的关系。根据肠镜或病理检查结果, 将 100 例就诊者分为 CRC 组(34 例)和对照组(66 例), CRC 组中粪便 SDC2 基因甲基化检测阳性率为 85% (29/34), 6 种血清肿瘤标志物联合检测阳性率为 44% (15/34); 对照组中粪便 SDC2 基因甲基化检测阳性率为 4% (3/66), 6 种血清肿瘤标志物联合检测阳性率为 21% (14/66)。粪便 SDC2 基因甲基化诊

断 CRC 的特异度(93%)、灵敏度(87%)均高于 6 种血清肿瘤标志物联合检测(P 均 < 0.05)。故粪便 SDC2 基因甲基化检测对 CRC 的诊断效能高于 6 种血清肿瘤标志物联合检测,是一种高灵敏度、高特异度的无创 CRC 筛检方法,可作为现有 CRC 筛查方法的重要补充。

6. 蛋白质组研究和基因芯片技术在结直肠癌肝转移中的应用

6.1. 蛋白质组学研究

随着人类基因组计划的顺利实施,以蛋白质作为主要研究对象的蛋白质组学已逐渐成为生命科学中最具活力的领域之一。蛋白质而并非核酸才是生命活动的具体执行者和体现者,因此深入研究结直肠癌肝转移的发病机制,寻找灵敏、特异的标志物用于临床诊治,客观上要求在蛋白质组的水平进行探索。

蛋白组学是研究生物体各种基因组在细胞中表达的全部蛋白质的表达模式及功能模式的学科。这些蛋白质包括表达蛋白的数目、水平及其更新,它们的序列和一切转译后对序列的修饰,以及蛋白与蛋白、蛋白与其他分子之间在细胞内、细胞膜和细胞外的相互作用等。蛋白组学研究对于理解生物体的生理和病理过程、揭示疾病的发病机制、寻找药物靶点以及开发新的诊断方法具有重要意义。

近年来通过高灵敏度、高通量的表面加强激光解吸电离-飞行时间质谱技术检测体验中的蛋白质指纹图谱来诊断各种恶性肿瘤、筛选新的肿瘤标志物,已得到成功应用。纵观针对结直肠癌的 SELDI 的研究结果,各家基本上均停留于术前检测模型的建立及标志物的初步筛选阶段,而缺少专门针对肝转移的深入研究。蛋白组学在结直肠癌肝转移中有着重要意义。蛋白质组学是根据荷质比将液相色谱和质谱结合起来测定目标样本中蛋白质相对含量的一种高通量测序手段。

运用蛋白质组学技术发现癌症组织中的差异蛋白质,研究相关蛋白在癌症中的功能及作用,从而用于癌症的诊断和治疗。基于蛋白质组学高通量、高精度、短耗时的优点,根据天然活性产物作用肿瘤细胞多通道的特点,结合生物信息学手段,对肿瘤细胞进行更加深入的肿瘤标志物及药物靶点的发现与筛选,进而深入探讨癌细胞的作用机理,这成为当下研究癌细胞发生机制的热点问题(2024,袁玺)[8]。

浙江大学肿瘤研究所的陈益定等[9]采用 SELDI-TOF-MS 和 H4 芯片检测了 42 例 Dukes' A~C 期和 13 例 Dukes' D 期患者的血清蛋白质指纹图谱,对比发现 3 个质荷比分别为 5.5 kDa、5.4 kDa 和 17.4 kDa 的远处转移特异蛋白质标记,3 者在 D 期患者均明显高于无转移者。徐文鸿等[10]应用 CM10 芯片建立了鉴别 Dukes' A~C 期和 Dukes' D 的诊断模型,该模型由 6.9 kDa、2.1 kDa 和 8.6 kDa 共 3 个蛋白质峰构成,其区别两组的总准确率为 75%。施益九等[11]则通过有/无肝转移患者各 36 例的 SELDI 分析建立了血清肝转移诊断预测模型,并用有/无肝转移患者各 44 例对建立的模型进行盲法验证。验证的灵敏度和特异度分别为 75.0%和 81.8%。

6.2. 基因芯片技术的应用

自 1996 年美国 Affymetrix 公司研制出世界上第一块基因芯片以来,基因芯片技术就以其高通量、高速度、高自动化等特点而广受人们青睐。近年来这一技术也被广泛应用于肿瘤研究领域,它不仅为研究肿瘤发生、发展过程中相关基因的失活和激活提供了强有力的工具,也为肿瘤的诊断和治疗提供了新的武器。

近年来,国内外学者在结直肠癌基因表达谱的研究方面已取得较好的进展:Wang 等利用基因芯片技术发现了 23 个在 II 期复发的结直肠癌中差异表达的基因,有望成为预后判断的肿瘤标志物;Arango 等利用该技术确定了 III 期结直肠癌复发检测的异常表达基因。基因芯片技术是近年来新兴、迅速发展起来的一项应用杂交原理进行分子分析的新技术,该技术发展日益成熟,自进入医学研究领域以来取得了良好的研究成果,应用该技术对结直肠组织癌变相关基因进行高通量、快捷有效地筛选,有望发现新的备

选结直肠肿瘤标志物,对早期结直肠肿瘤的诊治具有重大意义。

Lin 等[12]利用这一技术比较 48 例原发灶和 28 例肝转移灶组织的基因表达谱,共检测到两组间差异表达基因 778 个。其中与组织重建和免疫应答相关的基因在肝转移灶较原发灶上调,而与细胞增殖和氧化磷酸化相关基因下调。作者选择了其中部分基因采用实时定量 PCR 进行了验证:骨桥蛋白、人多功能蛋白聚糖 versican、ADAM17、CKS2、PRDX1、CXCR4、CXCL12 和 LCN2 等;并认为在肝转移上调的基因与肿瘤侵袭转移、克隆形成有关,与细胞增殖相关的基因下调可能提示转移灶中的细胞增殖速度较原发灶减缓。Ki 等[13]对正常黏膜/原发灶/肝转移灶相匹配的组织标本进行了全基因组分析,在剔除器官特异性基因后筛选到 46 个肝转移灶特异的基因,并对其中 WNT5A 和碳酸酐酶 II 两个基因进行了 RT-PCR 验证。而且这 46 个基因中的 21 个在有/无同时性肝转移的原发灶之间存在表达差异。

7. 展望

综上所述,基因检测作为结直肠癌重要的检测技术,对结直肠癌的化疗及靶向药物的选择提供了巨大的帮助,为结直肠癌个体化治疗具有重要的指导意义。在未来的研究中,基因检测更加普遍地应用于临床中,对结直肠的预后将会产生深远的影响。从而更有利于医生对结直肠癌的治疗。

参考文献

- [1] 刘秋宁,祝雨田,许云,等. VEGF 信号通路在结直肠癌病理机制中的作用及中医药干预研究现状[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(9): 289-296.
- [2] 黎娜,徐焯,施倩斐,等. 人粪便 SDC2 甲基化检测在结直肠癌早期筛查中的应用[J]. 临床医药实践, 2025, 34(2): 83-87.
- [3] 韩磊,陆玉成,韦志永,等. 组蛋白乳酸化修饰在结直肠癌发展中作用的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(4): 735-741.
- [4] 王一飞,安永铸,王韬,等. 外周血 ERCC1 表达及基因多态性与局部晚期直肠癌新辅助放化疗疗效的关系[J]. 中华保健医学杂志, 2022, 24(5): 393-395.
- [5] 李林子,李昌海,谢雄伟,等. 核苷酸切除修复交叉互补组基因 1 和人类 X 射线交错互补修复基因 1 基因多态性与结直肠癌奥沙利铂疗效的相关性[J]. 安徽医药, 2021, 25(1): 9-12.
- [6] 解宏伟. 结直肠癌 Kras 基因突变及其相关因素的研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2011.
- [7] 龚志贇,江铭磊,施卫忠,等. 粪便 SDC2 基因甲基化检测在结直肠癌辅助诊断中的价值[J]. 检验医学, 2022, 37(4): 325-329.
- [8] 袁玺,李善斌,覃玲诗,等. 青钱柳三萜皂苷类化合物抗结直肠癌作用的定量蛋白质组学研究[J]. 华夏医学, 2024, 37(2): 54-60.
- [9] Chen, Y., Zheng, S., Yu, J. and Hu, X. (2004) Artificial Neural Networks Analysis of Surface-Enhanced Laser Desorption/Ionization Mass Spectra of Serum Protein Pattern Distinguishes Colorectal Cancer from Healthy Population. *Clinical Cancer Research*, **10**, 8380-8385. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-1162-03>
- [10] Xu, W., Chen, Y., Hu, Y., Yu, J., Wu, X., Jiang, T., et al. (2006) Preoperatively Molecular Staging with CM10 Protein-chip and SELDI-TOF-MS for Colorectal Cancer Patients. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, **7**, 235-240. <https://doi.org/10.1631/jzus.2006.b0235>
- [11] 施益九,赵云,许剑民,等. 应用表面加强激光解吸电离-飞行时间-质谱技术检测结直肠癌肝转移[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(12): 910-913.
- [12] Lin, H.M., Chatterjee, A., Lin, Y., Anjomshoa, A., Fukuzawa, R., McCall, J., et al. (2007) Genome Wide Expression Profiling Identifies Genes Associated with Colorectal Liver Metastasis. *Oncology Reports*, **17**, 1541-1549. <https://doi.org/10.3892/or.17.6.1541>
- [13] Ki, D.H., Jeung, H.C., Park, C.H., et al. (2007) whole Genome Analysis for Liver Metastasis Gene Signatures in Colorectal Cancer. *International Journal of Cancer*, **13**, 5832-5844.