

结直肠癌早期筛查中SDC2基因甲基化检测的研究进展

葛子萌¹, 刘春雷^{2*}, 秦晓润¹, 姚佳奇¹, 宋 懿³, 何 玉¹

¹北华大学临床医学院, 吉林 吉林

²北华大学附属医院消化内科, 吉林 吉林

³哈尔滨医科大学第四临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月31日

摘 要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球范围内高发的恶性肿瘤之一, 早期筛查是降低其发病率和死亡率的关键。近年来, 基于表观遗传学的生物标志物研究为CRC筛查提供了新方向, 其中SDC2 (Syndecan-2)基因甲基化检测因其高敏感性和特异性备受关注。现有研究表明, SDC2甲基化在CRC早期病变(如腺瘤和癌前息肉)中已呈现异常, 且可通过非侵入性粪便DNA检测实现高效筛查, 然而标准化检测流程的建立和成本效益的优化仍需进一步探索。本文综述了SDC2基因在CRC发生中的甲基化机制、检测技术的优化及其临床应用进展。未来, SDC2甲基化检测有望成为CRC早期筛查的重要工具。

关键词

结直肠癌, SDC2基因, 甲基化, 早期筛查, 粪便DNA检测

Research Progress of SDC2 Gene Methylation Detection in Early Screening of Colorectal cancer

Zimeng Ge¹, Chunlei Liu^{2*}, Xiaorun Qin¹, Jiaqi Yao¹, Yi Song³, Yu He¹

¹School of Clinical Medicine, Beihua University, Jilin Jilin

²Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

³Fourth Clinical Medical College, Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 31st, 2025

*通讯作者。

文章引用: 葛子萌, 刘春雷, 秦晓润, 姚佳奇, 宋懿, 何玉. 结直肠癌早期筛查中 SDC2 基因甲基化检测的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2764-2768. DOI: 10.12677/acm.2025.1551676

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the highly prevalent malignant tumors worldwide, and early screening is the key to reducing its morbidity and mortality. In recent years, epigenetic-based biomarker studies have provided a new direction for CRC screening, among which the SDC2 (Syndecan-2) gene methylation assay has attracted much attention due to its high sensitivity and specificity. Existing studies have shown that SDC2 methylation has been aberrant in early CRC lesions (e.g., adenomas and precancerous polyps) and can be efficiently screened by non-invasive fecal DNA testing. Still, the establishment of a standardized testing process and the optimization of cost-effectiveness need to be further explored. This article reviews the methylation mechanism of the SDC2 gene in CRC development, the optimization of detection technology, and its clinical application progress. In the future, SDC2 methylation detection is expected to become an essential tool for early screening of CRC.

Keywords

Colorectal Cancer, SDC2 Gene, Methylation, Early Screening, Fecal DNA Testing

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

结直肠癌是全球第三大常见癌症,根据国际癌症研究机构的最新统计数据,2022年新发病例超过190万,死亡病例约90.4万[1]。结直肠癌预后取决于诊断时的肿瘤分期,因此筛查和早期规范化诊断及治疗是改善CRC患者预后、降低CRC疾病负担的关键所在,早期诊断可使患者5年生存率提升至90%以上[2][3]。但传统筛查方法如结肠镜存在依从性低、成本高等局限性。近年来,基于表观遗传学的分子标志物逐渐成为研究热点,其中SDC2基因甲基化因其在CRC早期阶段的异常表现而备受关注。本文系统总结SDC2甲基化检测在CRC筛查中的研究进展,以期为临床实践提供参考。

2. SDC2 基因的生物学功能及其甲基化机制

SDC2 (Syndecan-2)基因位于人类8号染色体(8q22.1),编码的跨膜硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(HSPG)在细胞黏附、迁移及信号转导中发挥关键作用[4]。其胞外硫酸乙酰肝素链可结合细胞外基质(ECM)成分(如纤维连接蛋白)及生长因子(如FGF、VEGF),通过调控Wnt/ β -catenin通路维持肠道上皮稳态。正常生理状态下,SDC2通过抑制 β -catenin核转位,阻遏原癌基因(如c-Myc、Cyclin D1)的激活,从而发挥抑癌功能[5][6]。

结直肠癌(CRC)发生早期,SDC2启动子区CpG岛因DNA甲基转移酶(DNMTs)催化发生高甲基化,导致转录因子结合受阻、基因表达沉默[7]。研究表明,SDC2甲基化在92%的CRC组织中异常激活,且早于APC或KRAS等基因突变[8]。这一表观遗传改变解除对Wnt通路的抑制,驱动腺瘤-癌序列进展[9]。值得注意的是,SDC2甲基化在癌前病变中已显著升高,在Niu等学者[10]的研究中,SDC2对腺瘤检出率为58.2%,并与肿瘤分化程度、淋巴结转移等侵袭性特征相关。相较于泛癌种标志物(如SEPT9),SDC2甲基化在结直肠组织中特异性更强,但其在部分炎症性肠病(IBD)患者中的假阳性风险仍需关注[11]

[12]。上述特征使其成为 CRC 早期筛查及预后评估的潜在靶点。

3. SDC2 甲基化检测技术的优化

目前,SDC2 甲基化的检测技术主要包括甲基化特异性 PCR (MSP)、定量甲基化特异性 PCR (qMSP)、微滴式数字 PCR (ddPCR)和下一代测序(NGS)等。MSP 通过特异性引物区分甲基化与非甲基化 DNA,操作简便但存在半定量局限性,仅适用于初步筛查;qMSP 基于实时荧光定量技术,可精确定量甲基化水平,尤其在粪便 DNA 检测中表现出高灵敏度(90.0%)和特异性(90.9%),对 I~II 期结直肠癌的敏感性达 83.3%~88.2%,显著优于传统粪便隐血试验(FIT) [13]。然而,qMSP 对 DNA 质量要求较高,且易受扩增效率波动影响,可能造成假阴性结果,因此更适用于临床实验室的常规检测。

近年来,微滴式数字 PCR (ddPCR)和下一代测序(NGS)技术的引入推动了检测灵敏度的突破。ddPCR 通过微滴分区将 DNA 单分子扩增,可检测低至 0.1%的甲基化等位基因频率[14]。山东大学一项荟萃分析显示,ddPCR 对直径 <1 cm 的早期腺瘤检出灵敏度较 qMSP 提升 30.7%,且其检测效能与肿瘤临床分期呈正相关[15]。但 ddPCR 设备成本较高,通量较低,限制了其在基层医疗机构的推广。NGS 技术则通过高通量测序实现多靶点甲基化并行分析,并精准定位 CpG 位点的甲基化状态,为分子分型提供依据[16]。然而,NGS 的检测成本昂贵、数据分析复杂,目前主要用于科研验证及高危人群的精细化筛查。

为优化检测体系,研究者提出多种策略:①开发多重 PCR 技术,联合检测 SDC2 与其他标志物(如 BMP3),以提高早期腺瘤检出率;②引入自动化核酸提取系统,减少人工操作误差;③结合人工智能算法优化阈值判定,降低背景噪音干扰。尽管如此,检测技术的标准化(如引物设计、阈值设定)和成本控制仍是临床转化难点。未来需通过微流控芯片集成化检测或便携式设备开发,进一步简化流程并降低成本,以推动 SDC2 甲基化检测在基层筛查中的应用。

4. SDC2 甲基化检测的临床应用与挑战

SDC2 甲基化检测已从研究阶段逐步向临床应用转化。2018 年,我国药品监管部门(NMPA)正式批准了一款用于结直肠癌早期筛查的粪便 DNA 检测试剂盒,该产品通过检测 SDC2 基因甲基化标志物实现肿瘤筛查。其临床性能基于一项多中心研究验证(样本量 $n=1110$) [17],结果显示:该技术对结直肠癌的整体检测灵敏度为 83.8%,对进展期腺瘤的敏感性为 42.1%,针对早期(I/II 期)肿瘤的识别准确率提升至 87.0%,突破了传统方法(如结肠镜)对早期病变检出不足的局限。此外,研究发现 SDC2 甲基化检测的灵敏度与肿瘤分期呈正相关,并且可用于术后动态监测。例如,Song 等学者[18]的研究显示,术前和术后粪便样本中 SDC2 甲基化的检出率分别为 88.6%和 19.7%,术前 SDC2 甲基化阳性患者的术后阴性转化率为 79.3% (73/92)。

然而,临床应用仍面临多重挑战。首先,粪便样本中 DNA 易受环境因素(如温度、储存时间)影响发生降解,需开发稳定剂(如含 EDTA 的保存液)和快速提取技术以提高 DNA 完整性[19]。其次,检测成本较高,单次筛查费用约为 FIT 的 10 倍,在医疗资源匮乏地区推广受限。第三,少数炎症性肠病(IBD)患者因肠黏膜慢性损伤导致 SDC2 甲基化假阳性,需联合其他标志物(如 BMP3 甲基化)或临床指标(如钙卫蛋白)以提高特异性[20] [21]。此外,不同检测平台(如 qMSP 与 dPCR)的标准化阈值尚未统一,可能影响结果可比性。未来需通过多中心临床验证、自动化检测体系开发以及医保政策支持,推动其成为普惠性筛查工具。

5. 结论与展望

SDC2 基因甲基化检测作为结直肠癌早期筛查的非侵入性手段,凭借其高灵敏度和特异性,显著提升

了对早期肿瘤及癌前病变的检出能力, 弥补了传统筛查工具对早期阶段识别不足的短板。其动态监测特性还可术为术后复发预警提供重要参考, 具有从筛查延伸至全程管理的潜力。然而, 该技术的临床应用仍面临关键挑战: 技术标准化不足导致检测结果可比性受限, 检测成本较高制约基层普及, 以及共存疾病引发的假阳性问题需进一步优化。未来需通过多学科协作推动技术迭代, 例如开发低成本便携式检测设备、构建多组学联合筛查模型, 并借助人工智能优化数据分析流程。同时, 政策层面需完善筛查指南与医保支持体系, 加速技术转化落地。通过技术、临床与公共健康策略的协同创新, SDC2 甲基化检测有望成为结直肠癌早筛体系的核心支柱, 为实现“早发现、早干预”的疾病防控目标提供有力支撑。

参考文献

- [1] 张正, 张莉芳, 刘彦廷, 等. 《2022 全球癌症统计报告》解读[J]. 中国医院统计, 2024, 31(5): 393-400.
- [2] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中国结直肠癌早诊早治专家共识(2023 版) [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(48): 3896-3908.
- [3] Dashwood, R.H. (1999) Early Detection and Prevention of Colorectal Cancer (Review). *Oncology Reports*, **6**, 277-358. <https://doi.org/10.3892/or.6.2.277>
- [4] Hua, R., Yu, J., Yan, X., Ni, Q., Zhi, X., Li, X., et al. (2020) Syndecan-2 in Colorectal Cancer Plays Oncogenic Role via Epithelial-Mesenchymal Transition and MAPK Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **121**, Article 109630. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109630>
- [5] Yang, Y., Cao, Y.L., Wang, W.H., Sen Shi, S., Zhang, Y.Y., Lv, B.B., et al. (2023) Syndecan-2 Modulates the YAP Pathway in Epithelial-to-Mesenchymal Transition-Related Migration, Invasion, and Drug Resistance in Colorectal Cancer. *Heliyon*, **9**, e20183. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20183>
- [6] Lin, J., Zhang, L., Chen, M., Chen, J., Wu, Y., Wang, T., et al. (2022) Evaluation of Combined Detection of Multigene Mutation and SDC2/SFRP2 Methylation in Stool Specimens for Colorectal Cancer Early Diagnosis. *International Journal of Colorectal Disease*, **37**, 1231-1238. <https://doi.org/10.1007/s00384-022-04170-2>
- [7] Costello, J.F., Frühwald, M.C., Smiraglia, D.J., Rush, L.J., Robertson, G.P., Gao, X., et al. (2000) Aberrant CpG-Island Methylation Has Non-Random and Tumour-Type-Specific Patterns. *Nature Genetics*, **24**, 132-138. <https://doi.org/10.1038/72785>
- [8] Bach, S., Paulis, I., Sluiter, N.R., Tibbesma, M., Martin, I., van de Wiel, M.A., et al. (2021) Detection of Colorectal Cancer in Urine Using DNA Methylation Analysis. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 2363. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81900-6>
- [9] Wang, L., Liu, Y., Zhang, D., Xiong, X., Hao, T., Zhong, L., et al. (2022) Diagnostic Accuracy of DNA-Based SDC2 Methylation Test in Colorectal Cancer Screening: A Meta-Analysis. *BMC Gastroenterology*, **22**, Article No. 314. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02395-7>
- [10] Niu, F., Wen, J., Fu, X., Li, C., Zhao, R., Wu, S., et al. (2017) Stool DNA Test of Methylated Syndecan-2 for the Early Detection of Colorectal Neoplasia. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **26**, 1411-1419. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-17-0153>
- [11] 陈小朝, 卢本银, 付浩宇, 等. 粪便 SDC2 基因甲基化检测联合 FOB、CEA 和 CA199 检测在结直肠癌早期筛查中的应用[J]. 中国肛肠病杂志, 2024, 44(3): 1-5.
- [12] 岳玉东. 粪便 SDC2 基因甲基化检测在结直肠癌筛查与预测预后中的应用分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2024.
- [13] Oh, T.J., Oh, H.I., Seo, Y.Y., Jeong, D., Kim, C., Kang, H.W., et al. (2017) Feasibility of Quantifying SDC2 Methylation in Stool DNA for Early Detection of Colorectal Cancer. *Clinical Epigenetics*, **9**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0426-3>
- [14] Vánová, B., Malicherová, B., Burjanivová, T., Lišková, A., Janíková, K., Jašek, K., et al. (2021) Droplet Digital PCR as a Novel Diagnostic Tool. *Klinická Onkologie*, **34**, 33-39. <https://doi.org/10.48095/ccko202133>
- [15] Yue, C., Zhang, Y., Wang, Y., Zhang, Z., Zhang, M., Wang, H., et al. (2022) The Application Value of Syndecan-2 Gene Methylation for Colorectal Cancer Diagnosis: A Clinical Study and Meta-Analyses. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 753545. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.753545>
- [16] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会. 肿瘤 DNA 甲基化标志物检测及临床应用专家共识(2024 版) [J]. 中国癌症防治杂志, 2024, 16(2): 129-142.
- [17] Wang, J., Liu, S., Wang, H., Zheng, L., Zhou, C., Li, G., et al. (2020) Robust Performance of a Novel Stool DNA Test

-
- of Methylated *SDC2* for Colorectal Cancer Detection: A Multicenter Clinical Study. *Clinical Epigenetics*, **12**, Article No. 162. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00954-x>
- [18] Song, J.H., Oh, T.J., An, S., Lee, K.H., Kim, J.Y. and Kim, J.S. (2023) Comparative Detection of Syndecan-2 Methylation in Preoperative and Postoperative Stool DNA in Patients with Colorectal Cancer. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, **15**, 2032-2041. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i9.2032>
- [19] Frantzen, M.A.J., Silk, J.B., Ferguson, J.W.H., Wayne, R.K. and Kohn, M.H. (1998) Empirical Evaluation of Preservation Methods for Faecal DNA. *Molecular Ecology*, **7**, 1423-1428. <https://doi.org/10.1046/j.1365-294x.1998.00449.x>
- [20] 潘辉, 黄琰璿, 王国新, 等. 粪便基因 *SDC2* 和 *BMP3* 甲基化联合检测在结直肠癌筛查中的价值[J]. 中国医药导报, 2020, 17(11): 15-19.
- [21] Blad, N., Palmqvist, R. and Karling, P. (2022) Pre-Diagnostic Faecal Calprotectin Levels in Patients with Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 315. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09440-4>