

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2025.01.016

引用格式:文彩虹,冯晓庆. Septin9、HIST1H4F 甲基化联合 CEA、CA199 在结直肠癌早期诊断中的应用[J]. 巴楚医学, 2025, 8(1): 90-95.

# Septin9、HIST1H4F 甲基化联合 CEA、CA199 在结直肠癌早期诊断中的应用

文彩虹<sup>1</sup> 冯晓庆<sup>2</sup>

(1. 三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院] 肿瘤科, 湖北 宜昌 443003; 2. 三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院] 口腔科, 湖北 宜昌 443003)

**摘要:** **目的:**探讨 Septin9、HIST1H4F 基因甲基化联合癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA199)在结直肠癌早期诊断中的应用价值。**方法:**选取 2021 年 6 月—2022 年 12 月在宜昌市中心人民医院就诊的 58 例患者为肠癌组, 50 例肠道良性疾病患者为对照组。采用荧光定量聚合酶链式反应检测血浆 Septin9 和 HIST1H4F 基因甲基化水平, 同时采用化学发光法检测血清肿瘤标志物 CEA 和 CA199, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析相关指标联合检测在结直肠癌诊断中的应用价值。**结果:**与对照组相比, 肠癌组患者血浆中 Septin9(60.34% vs 8.00%) 和 HIST1H4F(48.28% vs 4.00%) 基因甲基化阳性率、CEA(46.55% vs 10.00%) 和 CA199(36.21% vs 6.00%) 的阳性率明显升高(均  $P < 0.001$ )。Septin9 和 HIST1H4F 双基因甲基化联合检测结直肠癌的灵敏度为 79.31%, 特异度为 90.0%, 曲线下面积(AUC)为 0.847; 血清 CEA 和 CA199 联合检测结直肠癌的灵敏度为 60.34%, 特异度为 88.00%, AUC 为 0.742; 四项指标联合检测结直肠癌的灵敏度为 87.93%, 特异度为 82.00%, AUC 为 0.850。四种标志物均对中晚期(Ⅲ期和Ⅳ期)结直肠癌更敏感, 相对于 CEA 联合 CA199, Septin9 联合 HIST1H4F 甲基化对于 I/Ⅱ期结直肠癌的检出率更高。**结论:**Septin9、HIST1H4F 基因甲基化和 CEA、CA199 水平联合检测可提高对结直肠癌患者诊断的灵敏度, 有望成为结直肠癌患者早期辅助诊断的指标。

**关键词:** 结直肠癌; 甲基化; Septin9; HIST1H4F

中图分类号: R735.3+7

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2025)01-0090-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Application of Septin9 and HIST1H4F Methylation Combined with CEA and CA199 in the Early Diagnosis of Colorectal Cancer

Wen Caihong<sup>1</sup> Feng Xiaoqing<sup>2</sup>

(1. Department of Oncology, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China; 2. Department of Stomatology, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China)

**Abstract Objective:** To explore the application value of Septin9, HIST1H4F methylation combined with carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA199) in the early diagnosis of colorectal cancer. **Methods:** We selected 58 patients with colorectal cancer treated in Yichang Central Hospital from

基金项目:宜昌市医疗卫生研究项目(A22-2-005)

作者简介:文彩虹,副主任医师, E-mail: 3054942721@qq.com

通信作者:冯晓庆,主管护师, E-mail: 750116276@qq.com

June 2021 to December 2022 as the bowel cancer group and 50 patients with intestinal benign diseases as the control group. Fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the methylation levels of Septin9 and HIST1H4F genes in plasma, and chemiluminescence was used to detect serum tumor markers CEA and CA199. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the application value of combined detection of related indicators in the diagnosis of colorectal cancer. **Results:** Compared with the control group, the positive rates of Septin9 (60.34% vs 8.00%) and HIST1H4F (48.28% vs 4.00%) methylation, CEA (46.55% vs 10.00%), and CA199 (36.21% vs 6.00%) in the plasma of patients in the colorectal cancer group were significantly higher (all  $P < 0.001$ ). The sensitivity of combined detection of colorectal cancer by Septin9 and HIST1H4F dual gene methylation was 79.31%, the specificity was 90.0%, and the area under the curve (AUC) was 0.847. The sensitivity of combined detection of colorectal cancer by serum CEA and CA199 was 60.34%, the specificity was 88.00%, and the AUC was 0.742. The sensitivity of combined detection of the four indicators for colorectal cancer was 87.93%, the specificity was 82.00%, and the AUC was 0.850. All four markers were more sensitive to advanced (stage III and IV) colorectal cancer. Compared to CEA combined with CA199, Septin9 combined with HIST1H4F methylation had a higher detection rate for stage I/II colorectal cancer. **Conclusion:** Combined detection of Septin9, HIST1H4F methylation, CEA and CA199 can improve the diagnostic sensitivity for patients with colorectal cancer and is expected to become an indicator for early auxiliary diagnosis of colorectal cancer.

**Keywords** colorectal cancer; methylation; Septin9; HIST1H4F

由于饮食和生活习惯改变、人口老龄化等原因,我国结直肠癌发病率呈逐年上升趋势,我国约 80% 的结直肠癌患者在就诊时已属中晚期,5 年生存率不足 30%<sup>[1-2]</sup>。因此,寻找有效的早期筛查方法,是提高结直肠癌患者生存率的关键。癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA199)等肿瘤标志物是临床上常用的结直肠癌筛查指标,但单独检测该类肿瘤标志物的灵敏度均低于 60%,尤其是针对早期结直肠癌<sup>[3-4]</sup>。基因甲基化是常见的表观遗传调控途径,是肿瘤发生的重要早期分子生物学事件。Septin9 是一种重要的抑癌基因,是包括结直肠癌在内的多种肿瘤早期诊断及预后的标志物<sup>[5-6]</sup>。HIST1H4F 基因在多种癌症中均表现出甲基化<sup>[7]</sup>,但在结直肠癌中的临床研究仍较少。因此,本研究通过 Septin9、HIST1H4F 甲基化和 CEA、CA199 联合检测,探讨这四项指标辅助诊断结直肠癌的临床价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月—2022 年 12 月宜昌市中心医院收治的结直肠癌患者为肠癌组( $n=58$ ),肠道良性疾病患者为对照组( $n=50$ )。本研究已通过我院伦理委员会审查(批号:2022-086-01)。

纳入标准:①临床诊断为结直肠癌的患者;②肠道良性疾病患者;③所有患者的病理组织及影像学资

料均完整。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②伴随严重心、肝、肾功能不全;③存在严重精神疾病无法配合本研究或依从性差。

### 1.2 检测方法

患者入院第 2 天清晨空腹采静脉血 10 mL,采用电化学发光法检测血清 CEA、CA199 水平,检测仪器为罗氏 Cobas e601 全自动电化学发光仪。正常值参考范围:CA199 为 0~37 U/mL;CEA 为 0~5 ng/mL。采用 HiPure Circulating DNA Midi Kit(美基生物)提取血浆 DNA。每份标本使用 3 mL 血浆,采用江苏康为世纪甲基化前处理试剂盒对所提取的血浆 DNA 进行亚硫酸氢钠修饰,将 DNA 序列中未甲基化的胞嘧啶(C)转变为尿嘧啶(U)。参照文献设计 Septin9 基因和 HIST1H4F 基因引物<sup>[6-7]</sup>,由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。对每个样本进行两次聚合酶链式反应实验, $\beta$  肌动蛋白扩增曲线正常且阈值循环数(cycle threshold, Ct) $\leq 35.0$ ,Septin9 平均 Ct $\leq 37.0$  为阳性,HIST1H4F 平均 Ct $\leq 37.0$  为阳性。

### 1.3 敏感度和特异度分析

收集肠癌组患者的一般临床资料[性别、年龄、肿瘤部位、病理类型、肿瘤直径、分化程度、肿瘤淋巴结转移(tumor node metastasis, TNM)分期、浆膜浸润、淋巴结转移],分析肠癌组患者的血清指标与临床病理特征的关系。分析不同 TNM 分期,Septin9、HIST1H4F 甲基化、CEA、CA199 阳性及联合检测的灵敏度和特异度。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 进行数据统计分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用两独立样本  $t$  检验; 计量资料以  $n(\%)$  表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC) 曲线。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般情况比较

肠癌组和对照组患者的一般临床资料见表 1, 两组患者的年龄和性别均无明显差异(均  $P > 0.05$ )。

### 2.2 肠癌组患者的血清指标与临床病理特征的相关性分析

肠癌组患者中, Septin9、HIST1H4F 甲基化在有

无淋巴结转移的患者中表达有明显差异, CEA、CA199 在不同 TNM 分期及有无淋巴结转移的患者中表达明显不同(均  $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 两组患者的基础临床特征[n(%)]

项目	肠癌组 (n=58)	对照组 (n=50)	$\chi^2$	P
年龄/岁	<60	23(39.66)	0.209	0.648
	≥60	35(60.34)		
性别	男	33(56.90)	0.013	0.908
	女	25(43.10)		
TNM 分期	I 期	9(15.52)	/	/
	II 期	13(22.41)		
	III 期	21(36.21)		
	IV 期	15(25.86)		

注: TNM: 肿瘤淋巴结转移。

表 2 肠癌组患者的血清指标与临床病理特征的相关性分析[n(%)]

项目	Septin9 或 HIST1H4F 甲基化				CEA 或 CA199			
	阳性(n=46)	阴性(n=12)	$\chi^2$	P	阳性(n=35)	阴性(n=23)	$\chi^2$	P
年龄/岁	<60	19(41.30)	0.253	0.615	14(40.00)	9(39.13)	0.004	0.947
	≥60	27(58.70)			21(60.00)	14(60.87)		
性别	男性	27(58.70)	0.293	0.588	20(57.14)	13(56.52)	0.002	0.963
	女性	19(41.30)			15(42.86)	10(43.48)		
肿瘤部位	结肠	21(45.65)	0.072	0.788	16(45.71)	11(47.83)	0.025	0.875
	直肠	25(54.35)			19(54.29)	12(52.17)		
病理类型	腺癌	40(86.96)	0.105	0.746	30(85.71)	20(86.96)	0.018	0.893
	其他	6(13.04)			5(14.29)	3(13.04)		
肿瘤直径/cm	≥4	22(47.83)	2.022	0.155	18(51.43)	7(30.43)	2.494	0.114
	<4	24(52.17)			17(48.57)	16(69.57)		
分化程度	中高分化	17(36.96)	1.793	0.181	12(34.29)	12(52.17)	1.831	0.176
	低分化	29(63.04)			23(65.71)	11(47.83)		
TNM 分期	I ~ II	15(32.61)	2.675	0.102	9(25.71)	13(56.52)	5.595	0.018
	III ~ IV	31(67.39)			26(74.29)	10(43.48)		
浆膜浸润	有	18(39.13)	2.126	0.145	15(42.86)	5(21.74)	2.740	0.098
	无	28(60.87)			20(57.14)	18(78.26)		
淋巴结转移	有	27(58.70)	4.327	0.038	22(62.86)	8(34.78)	4.381	0.036
	无	19(41.30)			13(37.14)	15(65.22)		

注: TNM: 肿瘤淋巴结转移。

### 2.3 单项及联合检测灵敏度、特异度比较

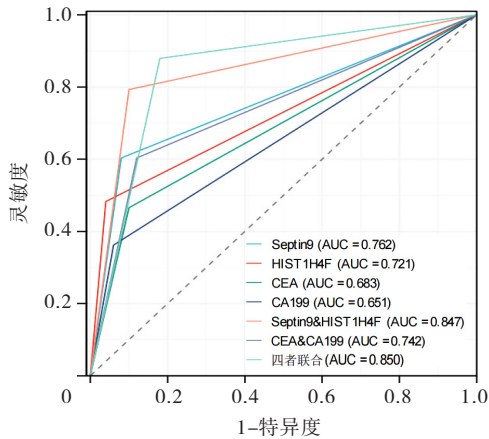
与对照组相比, 肠癌组患者血浆中 Septin9 甲基化(60.34% vs 8.00%) 和 HIST1H4F(48.28% vs 4.00%) 甲基化的阳性率、CEA(46.55% vs 10.00%) 和 CA199(36.21% vs 6.00%) 的阳性率明显升高(均  $P < 0.001$ )。Septin9 和 HIST1H4F 双基因甲基

化联合检测结直肠癌的灵敏度为 79.31%, 特异度为 90.00%, ROC 曲线下面积为 0.847; CEA 联合 CA199 联合检测结直肠癌的灵敏度为 60.34%, 特异度为 88.00%, AUC 为 0.742; 四项指标联合检测结直肠癌的灵敏度为 87.93%, 特异性为 82.00%, AUC 为 0.850, 见表 3。ROC 曲线见图 1。

表 3 各指标单项及联合检测灵敏度、特异性比较[n(%)]

项目	肠癌组 (n=58)	对照组 (n=50)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	P	
Septin9 甲基化	阳性	35(60.34)	4(8.00)	60.34	92.00	0.762	0.688~0.836	<0.001
	阴性	23(39.66)	46(92.00)					
HIST1H4F 甲基化	阳性	28(48.28)	2(4.00)	48.28	96.00	0.721	0.651~0.792	<0.001
	阴性	30(51.72)	48(96.00)					
Septin9 联合 HIST1H4F 甲基化	阳性	46(79.31)	5(10.00)	79.31	90.00	0.847	0.779~0.914	<0.001
	阴性	12(20.69)	45(90.00)					
CEA	阳性	27(46.55)	5(10.00)	46.55	90.00	0.683	0.606~0.760	<0.001
	阴性	31(53.45)	45(90.00)					
CA199	阳性	21(36.21)	3(6.00)	36.21	94.00	0.651	0.580~0.722	<0.001
	阴性	37(63.79)	47(94.00)					
CEA 联合 CA199	阳性	35(60.34)	6(12.00)	60.34	88.00	0.742	0.664~0.820	<0.001
	阴性	23(39.66)	44(88.00)					
四者联合	阳性	51(87.93)	9(18.00)	87.93	82.00	0.850	0.781~0.918	<0.001
	阴性	7(12.07)	41(82.00)					

注:CEA: 癌胚抗原; CA199:糖类抗原 19-9。



注:CEA: 癌胚抗原; CA199:糖类抗原 19-9。

图 1 不同指标诊断结直肠癌的 ROC 曲线

### 2.4 四种标志物在不同 TNM 分期之间灵敏度比较

四种标志物均对于中晚期(Ⅲ期和Ⅳ期)结直肠癌更敏感,相对于 CEA 联合 CA199,Septin9 联合 HIST1H4F 甲基化对于 I/Ⅱ期结直肠癌的检出率更高(P=0.0028)。四者联合检测时,不同分期结直肠癌的检出率均有一定的提升,见表 4。

## 3 讨论

目前分子靶向治疗、免疫检查点抑制剂等新治疗方式的应用已明显提高了结直肠癌患者的生存率,但死亡率仍然很高,总体五年生存率不足 50%<sup>[8]</sup>,影响生存率的主要原因是患者发现时大多数已处于晚期。

表 4 四种标志物在不同 TNM 分期检出率比较[n(%)]

项目	I/Ⅱ期 (n=22)	Ⅲ期 (n=21)	Ⅳ期 (n=15)
Septin9 甲基化	9(40.91)	12(57.14)	14(93.33)
HIST1H4F 甲基化	6(27.27)	9(42.86)	13(86.67)
Septin9 联合 HIST1H4F 甲基化	15(68.18) <sup>a</sup>	16(76.19)	15(100.00)
CEA	3(13.64)	12(57.14)	12(80.00)
CA199	2(9.09)	8(38.10)	11(73.33)
CEA 联合 CA199	5(22.73)	16(76.19)	14(93.33)
四者联合	16(72.73)	20(95.24)	15(100.00)

注:CEA: 癌胚抗原; CA199:糖类抗原 19-9; 与 CEA 联合 CA199 相比,<sup>a</sup>P<0.05。

我国目前结直肠癌的早诊率仅为 10%<sup>[9]</sup>,早期发现结直肠癌是提高患者生存率的关键。肠镜能清楚地查明肠道情况,准确地检测肠炎、肠息肉、腺瘤等情况。但因准备工作复杂、侵入性等缺点,目前尚未用作常规筛查手段。粪便隐血试验也是临床常见的筛查方式,但存在灵敏度不高、易受多种因素干扰等问题<sup>[10]</sup>。因此结直肠癌早筛早诊迫切需要无创、简便且灵敏度高的检测方式。

结直肠癌的发生发展涉及多种因素,包括饮食习惯改变、放射性接触、肠道慢性疾病等<sup>[11]</sup>。随着研究的深入,越来越多的分子层面相关机制被揭示,包括驱动基因变异、染色体不稳定性、DNA 甲基化

等<sup>[12-13]</sup>。许多癌症都具有异常的 DNA 甲基化模式,胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸 (cytosine phosphate-guanosine, CpG) 是 DNA 主要的甲基化区域,与肿瘤的发生发展密切相关。甲基化可改变基因构象,同时甲基化的 CpG 岛招募结合蛋白,并与其他蛋白形成异常染色质,从而抑制基因表达<sup>[14]</sup>。环肿瘤 DNA 甲基化是近年来癌症早筛早诊的研究热点,通过检测血浆中游离的 DNA 片段的甲基化特征,可实现无创检测<sup>[15-16]</sup>,在早期发现肿瘤相关异常信息。

Septin 是一类具有鸟苷三磷酸活性的保守基因家族,目前已发现 14 个 Septin 基因,参与胞质分裂、细胞极化、囊泡运输和胞膜重构等多个生物过程<sup>[17]</sup>。其中,Septin9 基因编码 GTP 结合蛋白,其主要功能与细胞分裂及细胞凋亡过程相关。当 Septin9 基因甲基化后,编码的 Septin9 蛋白复合物结构失去稳定,影响细胞的正常极性,从而使细胞分裂过程紊乱,导致细胞趋于癌变<sup>[18]</sup>。Septin9 在多种癌症中都表现出甲基化,包括结直肠癌、胃癌、食管癌、宫颈癌等<sup>[19-21]</sup>,其中在结直肠癌中研究最为深入。在评估 Septin9 筛查无症状受试者的一项多中心前瞻性研究中<sup>[22]</sup>,Septin9 对结直肠癌辅助诊断的总体灵敏度为 48.2%,血浆 Septin9 检测结直肠癌的敏感性与肿瘤分期高度相关,随着结直肠癌病理分期的增加,其敏感性逐渐增高(I~IV 期,35%~77.4%)。Septin9 甲基化已成为临床上常用的检测指标,但和其他指标联合分析的研究并不多。

真核生物组蛋白包括四种核心组蛋白 H2A、H2B、H3、H4 和一种连接组蛋白 H1,目前已发现的人类组蛋白编码基因共 85 个,包括 68 个复制依赖性组蛋白基因与 17 个非复制依赖性组蛋白基因<sup>[23]</sup>。组蛋白 HIST1H4F 是近年来发现的一个甲基化指标,通过分析癌症基因组图谱数据库 7 000 多例样本数据发现,在包括结直肠癌在内的 17 种癌症组织中均表现出高度甲基化<sup>[7]</sup>。HIST1H4F 基因在肺癌、食管癌、膀胱癌等多种肿瘤中的诊断价值逐渐被证实<sup>[7,24-25]</sup>。HIST1H4F 在结直肠癌中的研究较少,本研究首次报道了结直肠癌患者血浆 HIST1H4F、Septin9 单独及联合的诊断性能,结果显示联合检测在灵敏度上有较高的提升,尤其是针对 I/II 期的结直肠癌。

肿瘤标志物作为现阶段临床应用最为广泛和成熟的生物标志物,在结直肠癌的早期筛查和辅助诊断中具有重要价值。CEA 是结肠癌和胚胎组织中提取的一种肿瘤相关抗原,是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白。大量临床实践发现<sup>[26-27]</sup>,不仅胃肠道

恶性肿瘤 CEA 值升高,在乳腺癌、肺癌及其他恶性肿瘤的血清中也有升高,因此可作为较为广谱的肿瘤标志物,用于多种恶性肿瘤鉴别诊断、病情监测、疗效评价等方面。CA199 是一种胃肠道相关抗原,由人胰腺、胃、结肠、唾液腺上皮等合成,在消化系统肿瘤中含量较高,正常人血清中含量较低,其含量多少与肿瘤大小相关,是检测消化道恶性肿瘤的良好指标<sup>[28]</sup>。CEA 和 CA199 检测特异性较高,但灵敏度较低,尤其是针对 I/II 期的结直肠癌患者<sup>[29]</sup>。

本研究的设计包括 Septin9、HIST1H4F 基因甲基化和结直肠癌常用的肿瘤标志物 CEA、CA199。Septin9 和 HIST1H4F 双基因甲基化对于早期结直肠癌的灵敏度高于 CEA 和 CA199,通过联合检测,能在保证较高特异度的情况下,提高不同 TNM 分期结直肠癌的检出率,增强整体灵敏度,减少漏检。Septin9、HIST1H4F 基因甲基化在肿瘤负荷很小的情况下,能释放较为特异的肿瘤信号<sup>[30]</sup>,帮助实现早期精准的检测。随着肿瘤负荷的增加,肿瘤相关抗原,如 CEA、CA199 的敏感性会逐渐增加。通过联合基因表观遗传改变和肿瘤传统标志物,能更大程度地获取肿瘤多维度的分子特征,从而整体提升检测性能。单一标志物在结直肠癌诊断中的效能欠佳,多项标志物联合检测已成为癌症筛查及辅助诊断的一种趋势,寻求能够平衡灵敏度和特异度的分子标志物组合是未来提高结直肠癌早期检测率的关键。

由于本研究属于单中心、小样本量研究,其结果仍需更大样本量研究进行验证。本研究显示,Septin9、HIST1H4F 甲基化联合 CEA、CA199 诊断的曲线下面积为 0.850,优于各单一检测,提高了诊断效能。综上所述,联合检测方案在结直肠癌早期诊断方面具有重要价值,通过新型标志物和传统标志物的组合,为肿瘤的标志物组合提供了一个较好的范式,具有良好的临床应用前景。

#### 参考文献:

- [1] 郑莹,王泽洲. 全球结直肠癌流行数据解读[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(1): 149-152.
- [2] Biller L H, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. JAMA, 2021, 325(7): 669-685.
- [3] Lakemeyer L, Sander S, Wittau M, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA and CA19-9 in colorectal cancer[J]. Diseases, 2021, 9(1): 21.
- [4] Baqar A R, Wilkins S, Staples M, et al. The role of preoperative CEA in the management of colorectal cancer

- er: a cohort study from two cancer centres[J]. *Int J Surg*, 2019, 64: 10-15.
- [5] Lu P X, Zhu X J, Song Y F, et al. Methylated septin 9 as a promising biomarker in the diagnosis and recurrence monitoring of colorectal cancer[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 7087885.
- [6] Yang X, Xu Z J, Chen X, et al. Clinical value of preoperative methylated septin 9 in Chinese colorectal cancer patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(17): 2099-2109.
- [7] Dong S H, Li W, Wang L, et al. Histone-related genes are hypermethylated in lung cancer and hypermethylated HIST1H4F could serve as a pan-cancer biomarker[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(24): 6101-6112.
- [8] 周雄, 胡明, 李子帅, 等. 2020年全球及中国结直肠癌流行状况分析[J]. *海军军医大学学报*, 2022, 43(12): 1356-1364.
- [9] Zhou J C, Zheng R S, Zhang S W, et al. Colorectal cancer burden and trends: comparison between China and major burden countries in the world[J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, 33(1): 1-10.
- [10] 陈宏达, 卢明, 刘成成, 等. 结肠镜、免疫法粪便隐血试验和新型风险评估筛查方案在人群结直肠癌筛查中的参与率比较及其影响因素分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(10): 1655-1661.
- [11] Kanth P, Inadomi J M. Screening and prevention of colorectal cancer[J]. *BMJ*, 2021, 374: n1855.
- [12] 张愉涵, 陈宏达, 卢明, 等. 结直肠癌筛查和早期诊断生物标志物研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(1): 142-148.
- [13] Zhao S G, Chen W S, Li H L, et al. The DNA methylation landscape of advanced prostate cancer[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(8): 778-789.
- [14] Zeng Y C, Young O J, Wintersinger C M, et al. Fine tuning of CpG spatial distribution with DNA origami for improved cancer vaccination [J]. *Nat Nanotechnol*, 2024: 1-11.
- [15] Luo H Y, Zhao Q, Wei W, et al. Circulating tumor DNA methylation profiles enable early diagnosis, prognosis prediction, and screening for colorectal cancer[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(524): eaax7533.
- [16] Luo H Y, Wei W, Ye Z Y, et al. Liquid biopsy of methylation biomarkers in cell-free DNA [J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(5): 482-500.
- [17] Zheng Y, Li J X, Chen C J, et al. Extracellular vesicle-derived circ\_SLC19A1 promotes prostate cancer cell growth and invasion through the miR-497/septin 2 pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(4): 1037-1045.
- [18] Sun J, Zheng M Y, Li Y W, et al. Structure and function of Septin 9 and its role in human malignant tumors [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(6): 619-631.
- [19] Cao C Q, Chang L, Wu Q. Circulating methylated Septin 9 and ring finger protein 180 for noninvasive diagnosis of early gastric cancer[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(11): 7012-7021.
- [20] Lyu J Y, Chen J Y, Zhang X J, et al. Septin 9 methylation in nasopharyngeal swabs: a potential minimally invasive biomarker for the early detection of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 7253531.
- [21] Bu Q W, Luo X P, He L L, et al. Septin9 DNA methylation as a promising biomarker for cervical cancer[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2023, 43(1): 2151356.
- [22] Church T R, 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.
- [23] Shvedunova M, Akhtar A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(5): 329-349.
- [24] Wen D. 77P Hypermethylation of genes HIST1H4F, Septin9 and RASSF1 as the potential biomarker for nasopharyngeal carcinoma screening [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S576.
- [25] Varol N, Keles I, Yildiz H, et al. Methylation analysis of histone 4-related gene HIST1H4F and its effect on gene expression in bladder cancer[J]. *Gene*, 2023, 866: 147352.
- [26] Rao H, Wu H M, Huang Q Y, et al. Clinical value of serum CEA, CA24-2 and CA19-9 in patients with colorectal cancer[J]. *Clin Lab*, 2021, 67(4).
- [27] 凌云志, 沈益青. 研究血清多种肿瘤标志物联合检测对结直肠癌的诊断意义[J]. *临床研究*, 2020, 28(9): 3-5.
- [28] Luo H, Shen K X, Li B, et al. Clinical significance and diagnostic value of serum NSE, CEA, CA19-9, CA125 and CA242 levels in colorectal cancer[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(1): 742-750.
- [29] Sefrioui D, Beaussire L, Gillibert A, et al. CEA, CA19-9, circulating DNA and circulating tumour cell kinetics in patients treated for metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. *Br J Cancer*, 2021, 125(5): 725-733.
- [30] Warren J D, Xiong W, Bunker A M, et al. Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer[J]. *BMC Med*, 2011, 9: 133.

[收稿日期 2023-10-10]