

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.02.003  
文章编号: 1005-8982 (2023) 02-0013-06

结直肠癌专题·论著

## 甲基化芯片技术检测粪便DNA甲基化在海南地区少数民族人群大肠癌筛查中的应用\*

刘倩<sup>1</sup>, 王振奋<sup>2</sup>, 黄平<sup>2</sup>

(海南省人民医院 1. 胃肠外二科 2. 肛肠外科, 海南 海口 570311)

**摘要:** **目的** 分析甲基化芯片技术检测粪便DNA甲基化在海南地区少数民族人群大肠癌筛查中的应用价值。**方法** 选取2020年6月—2022年6月海南省人民医院就诊的大肠癌高危少数民族人群102例。另选取同期该院招募的30例健康志愿者作为对照组。留取所有患者在结肠镜检查前自然排出或服用泻药后的第一段粪便, 通过甲基化芯片技术检测粪便DNA甲基化。根据肠镜病理检查结果, 将102例患者分为大肠癌组、腺瘤组、增生性息肉组。对比4组粪便DNA中VAV3、IKZF1、RIMS1基因甲基化状态。将肠镜病理检查结果作为金标准, 评估粪便DNA中VAV3、IKZF1、RIMS1基因联合检测大肠癌、腺瘤的诊断效能。**结果** 大肠癌组VAV3、IKZF1、RIMS1基因单独及联合检测甲基化率高于腺瘤组、增生性息肉组、对照组( $P < 0.05$ )。腺瘤组与增生性息肉组VAV3、IKZF1、RIMS1基因单独及联合检测甲基化率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。VAV3、IKZF1、RIMS1基因联合检测大肠癌的特异性、敏感性、阴性预测值、阳性预测值、准确率最高, 分别为100.00%、92.31%、92.59%、100.00%和96.08%。粪便DNA中VAV3、IKZF1、RIMS1基因联合检测腺瘤的特异性、敏感性、阴性预测值、阳性预测值、准确率最高, 分别为97.30%、71.43%、90.00%、90.91%和90.20%。**结论** 海南地区少数民族人群大肠癌患者粪便DNA中VAV3、IKZF1、RIMS1基因表现出较高的甲基化水平, 且3个基因联合检测可提升大肠癌、腺瘤的诊断效能。

**关键词:** 大肠癌; 甲基化芯片技术; 粪便DNA甲基化; 少数民族  
**中图分类号:** R735.34 **文献标识码:** A

## Application of methylation microarrays in detection of fecal DNA methylation in colorectal cancer screening among ethnic minority populations in Hainan\*

Liu Qian<sup>1</sup>, Wang Zhen-fen<sup>2</sup>, Huang Ping<sup>2</sup>

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, 2. Department of Anorectal Surgery, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan 570311, China)

**Abstract: Objective** To analyze the value of fecal DNA methylation detected by methylation microarrays in colorectal cancer screening among ethnic minority populations in Hainan. **Methods** A total of 102 ethnic minority individuals at a high risk for colorectal cancer in Hainan Provincial People's Hospital from June 2020 to June 2022 were selected, and another 30 healthy volunteers were recruited as the control group. The forepart feces samples of all patients excreted naturally or facilitated with laxatives before colonoscopy were collected for DNA methylation profiling via microarrays. According to the pathological findings, 102 patients were divided into colorectal cancer group, adenoma group and hyperplastic polyp group, and the methylation levels of VAV3, IKZF1 and RIMS1 genes in

收稿日期: 2022-11-10

\* 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(No: 22A200027)

[通信作者] 黄平, E-mail: 15203626253@163.com

feces samples of the four groups were compared. Taking the pathological findings as the gold standard, we evaluated the diagnostic efficacy of the combined detection of fecal *VAV3*, *IKZF1* and *RIMS1* genes for colorectal cancer and adenoma. **Results** The methylation levels of fecal *VAV3*, *IKZF1* and *RIMS1* genes and their combination in the colorectal cancer group were higher than those in the adenoma group, hyperplastic polyp group and control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the methylation levels of fecal *VAV3*, *IKZF1* and *RIMS1* genes and their combination between adenoma group and hyperplastic polyp group ( $P > 0.05$ ). The combined detection of fecal *VAV3*, *IKZF1* and *RIMS1* genes yielded the highest specificity, sensitivity, negative predictive value, positive predictive value, and accuracy for diagnosing colorectal cancer and adenoma, with them being 100.00%, 92.31%, 92.59%, 100.00%, and 96.08% for colorectal cancer, and 97.30%, 71.43%, 90.00%, 90.91%, and 90.20% for adenoma, respectively. **Conclusions** The DNA methylation profiling via microarrays indicates that the *VAV3*, *IKZF1* and *RIMS1* genes in the feces of colorectal cancer patients of ethnic minority in Hainan are highly methylated. The combined detection of the three genes can improve the diagnostic efficacy of colorectal cancer and adenoma.

**Keywords:** colorectal cancer; methylation microarray; fecal DNA methylation; ethnic minority

大肠癌包括直肠癌、结肠癌,早期无特异性症状,>60%大肠癌确诊时已处于中晚期<sup>[1]</sup>。因此,早筛查、早诊断是抑制大肠癌病情进展、减少不良预后的关键。目前,临床针对大肠癌的早期诊断技术包括肠镜检查、大便隐血试验、基因突变检测等,虽可一定程度上提升大肠癌的早期检出率,但仍存在一定不足,如肠镜检查属于侵入性操作、大便隐血试验特异性低、基因突变的位点不固定等<sup>[2-4]</sup>。DNA甲基化是表观遗传学中常见的调节基因表达方式,在胚胎发育、遗传印记与维持正常细胞功能等方面发挥关键作用<sup>[5]</sup>。SIDRANSKY等<sup>[6]</sup>于1992年在结直肠癌患者粪便中检测到突变的*KRAS*基因,首次证实粪便DNA甲基化检测方法的可行性。随后不断有研究报告,粪便中基因异常甲基化可有效检出大肠癌,但理想生物标记物的确定尚存在一定争议<sup>[7]</sup>。国内有研究发现,少数民族比汉族更易患大息肉(直径>9 mm)且更易癌变,少数民族结直肠癌的恶性程度比汉族更高、预后更差,发病年龄比汉族早<sup>[8]</sup>。海南省位于中国最南端,是1个由汉族、黎族、苗族、回族等37个民族组成的省份,少数民族人口约164.42万,占全省总人口的18.11%(居全国前10位)。少数民族生活方式、生活环境与风俗习惯与其他地区存在很大差异,但目前关于海南地区少数民族大肠癌的筛查与流行病学数据稀缺。本研究通过*VAV3*、*IKZF1*、*RIMS1*基因分析甲基化芯片技术检测粪便DNA甲基化在海南地区少数民族人群大肠癌筛查中的应用价值,旨在为大肠癌的无创筛查提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年6月—2022年6月海南省人民医院就诊的大肠癌高危少数民族人群102例。其中男性56例,女性46例;年龄43~77岁,平均(59.63±5.82)岁;体质指数19.62~29.59 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.57±2.75)kg/m<sup>2</sup>;黎族39例,苗族30例,回族25例,其他8例。纳入标准:①海南地区少数民族人群;②年龄30~80岁;③符合《中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识》<sup>[9]</sup>得大肠癌高危人群标准;④大便潜血阳性或大肠癌危险因素调查问卷阳性;⑤收集粪便前1周内肠道未接受灌肠、结肠镜检查等侵入性操作;⑥未接受任何抗肿瘤治疗;⑦自愿签署知情同意书。排除标准:①因直肠畸形、肛门畸形或高度狭窄而致结肠镜无法插入;②伴有严重下消化道梗阻、切口疝、腹部疝气或可疑结肠穿孔;③肝功能急性衰竭或慢性衰竭;④肠镜检查禁忌证;⑤精神障碍、认知障碍等。另选取同期本院招募30例健康志愿者作为对照组,肠镜下所见结直肠黏膜无明显病变。对照组中男性17例,女性13例;年龄41~80岁,平均(60.02±4.96)岁;体质指数18.86~28.42 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.68±2.43)kg/m<sup>2</sup>;黎族12例,苗族8例,回族7例,其他3例。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),可对比。

### 1.2 方法

**1.2.1 粪便标本采集、保存** 首先给予受试者大便潜血定量检测专用采便管及“长安心”特定试剂盒(广州市康立明生物科技有限责任公司),研究人员

严格按照产品说明书对受试者进行培训。每个受检者按要求取5~10 g粪便并置于“长安心”粪便保护液中常温保存,标本随机编号,并进行肠镜检查,粪便标本采集、肠镜检查及组织病理检查,操作标准按照《中国消化内镜活组织检查与病理学检查规范专家共识(草案)》<sup>[10]</sup>进行。

**1.2.2 甲基化芯片技术检测粪便DNA甲基化** ①甲基化芯片设计。通过查阅以往文献,发现 *VAV3*、*SDC2*、*ITGA4*、*RIMS1*、*NDRG4*、*WIF-1*、*HPP1*、*IKZF1*、*TFPI2*等基因启动子甲基化在检测大肠癌中均表现出较高的阳性率<sup>[11-14]</sup>,并筛选出 *VAV3*、*RIMS1*、*IKZF1*基因,针对其高甲基化位点设计探针,制作甲基化芯片。②检验芯片工作状态。根据亚硫酸氢盐修饰试剂盒(广州市康立明生物科技有限责任公司)说明书进行甲基化修饰,修饰时间为3.5 h左右,修饰后测序验证芯片检测甲基化的敏感性,评估芯片工作状态。③提取DNA。取200 mg左右粪便,按照粪便DNA提取试剂盒(广州市康立明生物科技有限责任公司)说明书提取DNA,用Nano-300微量分光光度计(广州市康立明生物科技有限责任公司)测定DNA浓度。将DNA保存在AE缓冲液(200  $\mu$ L)中,并置于-20℃冰箱中保存待测。④重亚硫酸氢盐转化DNA。⑤荧光标记、Linker-PCR扩增靶基因。⑥扩增靶序列与芯片杂交。⑦检测杂交结果,评估甲基化状态。

**1.2.3 肠镜检查** 粪便DNA甲基化筛查后2周内接受肠镜检查,由经验丰富的肠胃科医师按照《中国消化内镜活组织检查与病理学检查规范专家共识(草案)》<sup>[10]</sup>执行肠镜检查,要求肠镜进入深度达回盲部,并观察大肠癌/腺瘤/增生性息肉、腺瘤与病灶的大小、位置等。对所有可见病变进行活检,留取标本送至病理科制作切片,进一步明确诊断。

### 1.3 观察指标

①粪便DNA中 *VAV3*、*RIMS1*、*IKZF1*基因甲基化状态;②粪便DNA中 *VAV3*、*RIMS1*、*IKZF1*基因单独及联合检测甲基化率,评估大肠癌、腺瘤的诊断效能。计算公式:敏感性= $a/(a+c)$ 、特异性= $d/(b+d)$ 、准确率= $(a+d)/(a+c+b+d)$ 、阳性预测值= $a/(a+b)$ 、阴性预测值= $d/(c+d)$ 。见表1。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计数资料

表1 诊断效能评估

基因甲基化	病理结果		合计
	阳性	阴性	
阳性	a	b	a+b
阴性	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+c+b+d

以率(%)表示,比较用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肠镜病理结果

肠镜病理结果显示,102例患者中大肠癌52例,腺瘤28例,增生性息肉22例,并分别作为大肠癌组、腺瘤组和增生性息肉组。

### 2.2 各组粪便DNA中 *VAV3*、*IKZF1*、*RIMS1*基因单独及联合检测甲基化率比较

各组粪便DNA中 *VAV3*、*IKZF1*、*RIMS1*基因单独及联合检测甲基化率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),大肠癌组高于腺瘤组、增生性息肉组、对照组。腺瘤组与增生性息肉组 *VAV3*、*IKZF1*、*RIMS1*基因单独及联合检测甲基化率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 各组粪便DNA中 *VAV3*、*IKZF1*、*RIMS1*基因单独及联合检测甲基化率比较 例(%)

组别	n	<i>VAV3</i>	<i>IKZF1</i>	<i>RIMS1</i>	联合
大肠癌组	52	41(78.85)	42(80.77)	41(78.85)	48(92.31)
腺瘤组	28	9(32.14)	5(17.86)	13(46.43)	20(71.43)
增生性息肉组	22	3(13.64)	2(9.09)	6(27.27)	10(45.45)
对照组	30	0(0.00)	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)
$\chi^2$ 值		59.711	72.011	47.645	66.133
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

### 2.3 粪便DNA中 *VAV3*、*IKZF1*、*RIMS1*基因单独及联合检测大肠癌的诊断效能

将肠镜病理结果作为金标准,粪便DNA中 *VAV3*、*IKZF1*、*RIMS1*基因联合检测大肠癌的特异性、敏感性、阴性预测值、阳性预测值、准确率最高,分别为100.00%、92.31%、92.59%、100.00%和96.08%。见表3、4。

表3 粪便DNA中VAV3、IKZF1、RIMS1基因甲基化单独及联合检测与肠镜病理结果对比 例

病理结果	VAV3		IKZF1		RIMS1		联合	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	41	11	42	10	41	11	48	4
阴性	0	50	1	49	3	47	0	50
合计	41	61	43	59	44	58	48	54

表4 粪便DNA中VAV3、IKZF1、RIMS1基因单独及联合检测大肠癌的诊断效能

指标	特异性/%	敏感性/%	阴性预测值	阳性预测值	准确率/%
VAV3	100.00	78.85	81.97	100.00	89.22
IKZF1	98.00	80.77	83.06	97.67	89.22
RIMS1	94.00	78.85	81.03	93.18	86.27
联合	100.00	92.31	92.59	100.00	96.08

#### 2.4 粪便DNA中VAV3、IKZF1、RIMS1基因单独或联合检测腺瘤的诊断效能

将肠镜病理结果作为金标准,粪便DNA中VAV3、IKZF1、RIMS1基因联合检测腺瘤的特异性、敏感性、阴性预测值、阳性预测值、准确率最高,分别为97.30%、71.43%、90.00%、90.91%和90.20%。见表5、6。

表5 粪便DNA中VAV3、IKZF1、RIMS1基因单独及联合检测甲基化与肠镜病理结果对比 例

病理结果	VAV3		IKZF1		RIMS1		联合	
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	9	19	5	23	13	15	20	8
阴性	2	72	3	71	4	70	2	72
合计	11	91	8	94	17	85	22	80

表6 粪便DNA中VAV3、IKZF1、RIMS1基因单独及联合检测腺瘤的诊断效能 %

指标	特异性	敏感性	阴性预测值	阳性预测值	准确度
VAV3	97.30	32.14	79.12	81.82	79.41
IKZF1	95.95	17.86	75.53	62.50	74.51
RIMS1	94.59	46.43	82.35	76.47	81.37
联合	97.30	71.43	90.00	90.91	90.20

### 3 讨论

由于粪便样本的抑制性成分多且成分复杂,甲

基化基因片段含量低,甲基化特异性PCR、甲基化测序等传统基因甲基化检测方式可能难以准确定量、定性检测粪便中的甲基化基因<sup>[15-17]</sup>。DNA甲基化芯片技术是一种基于二代测序技术的定量定性检测技术,利用双色荧光分别标记扩增产物,再在基因芯片上杂交,最后通过荧光密度比值的高低筛选出差异甲基化基因<sup>[18-19]</sup>。该技术具有微型性、自动性、高通量性等特点,且可实现对整体甲基化水平的精细研究。KUHMANN等<sup>[20]</sup>利用DNA甲基化芯片技术测定大肠癌患者231个DNA修复基因,结果显示,不同人种间大肠癌患者的DNA甲基化转移酶3A基因及连接酶4基因、基质金属蛋白酶9基因等均出现高甲基化,且连接酶4基因启动子区的高甲基化达60%的患者比例高达51%。朱慧萍等<sup>[21]</sup>研究报道,在大肠癌早期筛查中,甲基化芯片技术检测粪便DNA甲基化的检出率高于大便隐血试验、血清癌胚抗原检测。进一步证实,甲基化芯片技术可提高粪便DNA甲基化的检出率,其原因可能在于DNA甲基化芯片技术通过酶切富集启动子与CpG岛区域,并实施Bisulfite测序,可提高检测全基因组DNA甲基化状态的分辨率与测序数据的利用率,因此该技术的DNA甲基化检出率高于传统的大便隐血试验、甲基化特异性聚合酶链反应法。

通过查阅以往文献,发现VAV3、SDC2、ITGA4、RIMS1、NDRG4、WIF-1、HPP1、IKZF1、TFPI2等基因启动子甲基化在检测大肠癌中均表现出较高的阳性率<sup>[11-14]</sup>,并筛选出VAV3、RIMS1、IKZF1基因纳入本研究。其中VAV3蛋白具有多个功能域,可参与细胞转化、细胞骨架组织与癌基因等调控过程中。ZHANG等<sup>[22]</sup>研究发现,KCNJ12、VAV3-AS1、EVC联合诊断大肠癌分期的AUC、敏感性、特异性分别为0.87、83.0%和71.2%。IKZF1基因属于锌指DNA结合蛋白家族,其主要功能在于调节细胞分化。YOUNG等<sup>[23]</sup>采用实时荧光聚合酶链反应测定184例大肠癌与616例腺瘤患者血浆IKZF1、BCAT1甲基化表达,结果显示,IKZF1联合BCAT1甲基化诊断大肠癌、腺瘤的敏感性分别为71.2%和22.9%。杨葳等<sup>[24]</sup>研究发现,结直肠癌患者血液中IKZF1单基因甲基化阳性率为46.00%,与IRF4、SEPT9、BCAT1基因联合可有效提升结直肠癌检出率。RIMS1基因属于RAS基因超家族成员之一,该基因突变可造成直

癌、肺癌等恶性肿瘤细胞增殖、转移。夏晨静<sup>[12]</sup>研究发现, *IKZF1*、*RIMS1* 基因启动子甲基化在结直肠癌中具有较高的特异性与阳性率,有助于发现癌前病变。本研究结果显示,52例大肠癌粪便中 *VAV3*、*IKZF1*、*RIMS1* 基因甲基化分别检出41例、42例和41例,甲基化率均超过75.00%。28例腺瘤患者粪便中上述3个基因启动子DNA甲基化率分别为32.14%、17.86%、46.43%,对照组中仅检出1例 *RIMS1* 基因甲基化,表明 *VAV3*、*IKZF1*、*RIMS1* 基因甲基化状态改变与大肠癌发生、发展有关,有望作为大肠癌检测的新型筛查指标。大肠癌的发生、发展属于一种多阶段、多步骤、多基因参与的过程,是由正常结肠黏膜上皮细胞通过表观遗传学、遗传学的异常积累后形成<sup>[25-26]</sup>。因此,没有一种基因在所有大肠癌癌变过程中是通用的,单个基因检测存在敏感性低等缺点。诸多学者致力于研究粪便多基因联合检测,以寻找1个检测大肠癌性能理想、消耗低的生物标记组合。本研究结果发现, *VAV3*、*IKZF1*、*RIMS1* 基因联合检出大肠癌、腺瘤、增生性息肉的阳性率分别为92.31%、71.43%和45.45%,且诊断大肠癌、腺瘤的敏感性、准确率均较高,但特异性未见明显提高,提示联合检测可提升大肠癌筛查准确率,但可能不是最优的基因组合方式。因此后期需进一步扩大样本量,并筛选不同的基因组合,以保障特异性、敏感性均处于较高水平。

综上所述,甲基化芯片技术提示海南地区少数民族人群大肠癌患者粪便中 *VAV3*、*IKZF1*、*RIMS1* 基因表现出较高的甲基化水平,且联合检测可提升大肠癌、腺瘤的诊断效能。相信随着基因测序技术尤其是甲基化芯片技术的发展与成本降低,使得大规模测序与检测成为可能。但本研究仍存在一定不足,如本研究属于横断面研究,缺乏时效性验证,结果可能存在一定偏倚;未对比海南地区少数民族人群与汉族人群的大肠癌筛查结果、病理特征;未分析其他基因甲基化的筛查结果等,故后期需将上述不足作为重点,进一步展开研究。

#### 参 考 文 献 :

- [1] 陈菊华,王一理,张宏伟. 大肠癌组织中 Survivin、MSH2、MSH6 表达及其临床意义[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(2): 228-232.
- [2] PULVERER W, KRUUSMAA K, SCHÖNTHALER S, et al. Multiplexed DNA methylation analysis in colorectal cancer using liquid biopsy and its diagnostic and predictive value[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2021, 43(3): 1419-1435.
- [3] JENSEN S Ø, ØGAARD N, ØRNTTOFT M B W, et al. Novel DNA methylation biomarkers show high sensitivity and specificity for blood-based detection of colorectal cancer—a clinical biomarker discovery and validation study[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 158.
- [4] 孔晓玲, 张晓梅, 洪伟伟, 等. 代谢酶基因多态性与结直肠癌临床病理特征的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(9): 20-27.
- [5] 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.
- [6] SIDRANSKY D, TOKINO T, HAMILTON S R, et al. Identification of RAS oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors[J]. *Science*, 1992, 256(5053): 102-105.
- [7] SOBHANI I, ROTKOPF H, KHAZAIE K. Bacteria-related changes in host DNA methylation and the risk for CRC[J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1800898.
- [8] 陈瑞瑞. 汉族与少数民族结直肠息肉及癌临床病理特征对比研究[M]. 昆明: 昆明医科大学, 2018.
- [9] 中华医学会消化内镜学分会消化系早癌内镜诊断与治疗协, 中华医学会消化病学分会消化道肿瘤协作组, 中华医学会消化内镜学分会肠道学组, 等. 中国早期结直肠癌及癌前病变筛查与诊治共识[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(3): 211-227.
- [10] 中华医学会消化内镜学分会病理学协作组. 中国消化内镜活组织检查与病理学检查规范专家共识(草案)[J]. 中华消化内镜杂志, 2014, 19(9): 481-485.
- [11] 程英女. 粪便中基因甲基化检测筛查结直肠肿瘤的 Meta 分析[D]. 南昌大学, 2018.
- [12] 夏晨静. 粪便DNA甲基化检测在结直肠癌早期筛查中的应用[D]. 南京: 南京医科大学, 2019.
- [13] 田进军, 吴忠良. 大肠癌血液诊断标志物的研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(2): 403-405.
- [14] UEN Y H, FANG C L, HSEU Y C, et al. *VAV3* Oncogene Expression in Colorectal Cancer: Clinical Aspects and Functional Characterization[J]. *Rep*, 2015, 5(12): 9360.
- [15] NOROLLAHI S E, FOUMANI M G, PISHKHAN M K, et al. DNA methylation profiling of MYC, SMAD2/3 and DNMT3A in colorectal cancer[J]. *Oman Med J*, 2021, 36(6): e315.
- [16] MÜLLER D, GYÖRFFY B. DNA methylation-based diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in colorectal cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(3): 188722.
- [17] DOBRE M, SALVI A, PELISENCO I A, et al. Crosstalk between DNA methylation and gene mutations in colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 697409.
- [18] KIM C W, KIM H, KIM H R, et al. Colorectal cancer screening using a stool DNA-based SDC2 methylation test: a

- multicenter, prospective trial[J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 173.
- [19] XU M Y, YUAN L J, WANG Y, et al. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression profiles identifies colorectal cancer-related diagnostic biomarkers[J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 1609784.
- [20] KUHMAN C, LI C, KLOOR M, et al. Altered regulation of DNA ligase IV activity by aberrant promoter DNA methylation and gene amplification in colorectal cancer[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(8): 2043-2054.
- [21] 朱慧萍, 刘振东, 徐颖扉. 探讨甲基化芯片技术检测粪便DNA甲基化用于大肠癌早期筛查的作用[J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(18): 2217-2221.
- [22] ZHANG X Y, WAN S M, YU Y Q, et al. Identifying potential DNA methylation markers in early-stage colorectal Cancer[J]. *Genomics*, 2020, 112(5): 3365-3373.
- [23] YOUNG G P, SYMONDS E L, NIELSEN H J, et al. Evaluation of a panel of tumor-specific differentially-methylated DNA regions in IRF4, IKZF1 and BCAT1 for blood-based detection of colorectal cancer[J]. *Clin Epigenetics*, 2021, 13(1): 14.
- [24] 杨葳, 庄严, 刘鹏飞. 血液中SEPT9、IRF4、BCAT1和IKZF1基因甲基化对结直肠癌临床诊断的价值研究[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2020, 43(2): 128-134.
- [25] RAUT J R, GUAN Z, SCHROTZ-KING P, et al. Fecal DNA methylation markers for detecting stages of colorectal cancer and its precursors: a systematic review[J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1): 122.
- [26] PU W L, QIAN F, LIU J, et al. Targeted bisulfite sequencing reveals DNA methylation changes in zinc finger family genes associated with KRAS mutated colorectal cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 759813.

(李科 编辑)

**本文引用格式:** 刘倩, 王振奋, 黄平. 甲基化芯片技术检测粪便DNA甲基化在海南地区少数民族人群大肠癌筛查中的应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(02): 13-18.

**Cite this article as:** LIU Q, WANG Z F, HUANG P. Application of methylation microarrays in detection of fecal DNA methylation in colorectal cancer screening among ethnic minority populations in Hainan[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(02): 13-18.