

的一线用药,能够抑制双氢睾酮受体,降低 5 $\alpha$ -还原酶活性,降低卵巢的雄激素分泌能力,但本药对胰岛素抵抗状态无明显改善作用,甚至能加重糖耐量损伤<sup>[4]</sup>。二甲双胍是常用降糖药物,在增加外周组织对葡萄糖的利用率同时,可提高胰岛素敏感性,加快糖代谢平衡恢复,减轻胰岛素抵抗,从而增加 PCOS 治疗效果,促进排卵功能的恢复,改善生殖功能<sup>[5]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者治疗后 FBG、FINS、HOMA-IR 明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,观察组患者 PRL、LH、E<sub>2</sub>、T 水平明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而两组 FSH 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。充分证明 PCOS 患者二甲双胍口服治疗后能有效改善糖代谢,减轻胰岛素抵抗,改善内分泌水平,提高生殖能力。

#### 〔参考文献〕

- (1) 柯李琼.二甲双胍联合达英-35 治疗多囊卵巢综合征患者的促排卵疗效及其对性激素、糖代谢的影响(J).实用临床医药杂志,2015,19(11):142-144.
- (2) 汤孝优,伍绍铮,廖勇,等.二甲双胍联合达英-35 对多囊卵巢综合征合并糖代谢异常患者糖代谢及卵巢功能的影响(J).华南国防医学杂志,2017,31(2):80-83.
- (3) 李雪飞.二甲双胍对肥胖型多囊卵巢综合征患者糖代谢的影响(J).糖尿病新世界,2015,9(5):33-34.
- (4) 郭小芳,文希,李平.二甲双胍片与硫酸锌片联合治疗对多囊卵巢综合征患者内分泌功能的影响(J).中国医院用药评价与分析,2017,17(4):474-476.
- (5) Gower BA, Goss AM. A Lower-Carbohydrate Higher-Fat Diet Reduces Abdominal and Intermuscular Fat and Increases Insulin Sensitivity in Adults at Risk of Type 2 Diabetes (J). Journal of Nutrition, 2015, 145(1): 177-183.

〔文章编号〕 1007-0893(2019)14-0011-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2019.14.005

## SDC2 基因甲基化检测在结直肠癌早期诊断中的应用

刘艳枚 杨 梦 林金端 周 鹏 陈 晨 禩淑霞 成 彬 周笑红 周美芳 陈小玲 尹卫国 李介华\*

(广州医科大学第六附属医院 清远市人民医院,广东 清远 511518)

〔摘要〕 目的:通过比较三种结直肠癌筛查的方法,为结直肠癌早期诊断寻找一种非侵入性、检测性能良好的新型筛查方法。方法:收集 2017 年 3 月至 2019 年 3 月在广州医科大学第六附属医院确诊结直肠癌的 153 例患者的病例资料,分析 SDC2 基因甲基化检测、粪便潜血试验(FOBT)、血清癌胚抗原(CEA)检测三种方法阳性检出情况。结果:153 例结直肠癌患者中,SDC2 基因甲基化检测阳性为 114 例,灰度区为 9 例,阴性 30 例,FOBT 阳性 78 例,阴性 75 例,血清 CEA 检测阳性 36 例,阴性 117 例,SDC2 基因甲基化检测阳性检出率明显高于 FOBT、血清 CEA 检测,且 SDC2 阳性+灰度区检出率达到 80.39%。按照结直肠癌病理和临床分期分析,原位癌、I 期、II 期、III 期结直肠癌患者中 SDC2 基因甲基化检测阳性检出率显著高于 FOBT、血清 CEA 检测,IV 期结直肠癌患者中 SDC2 基因甲基化检测阳性检出率略低于 FOBT。结论:SDC2 甲基化检测诊断结直肠癌及癌前病变有高的准确性,有望在结直肠癌及癌前病变早期筛查中发挥重要的作用。

〔关键词〕 结直肠癌; SDC2 基因; 甲基化检测

〔中图分类号〕 R 735.3 〔文献标识码〕 B

结直肠癌是大肠黏膜上皮在环境或遗传等多种因素作用下发生的恶性病变,是最常见的消化道恶性肿瘤。我国肿瘤流行病学调查<sup>[1]</sup>显示 2015 年新发结直肠癌病例 37.6 万人、死亡 19 万人,居肿瘤类第五位,发病率和死亡率逐年上升。90% 以上结直肠癌来源于腺瘤,而腺瘤发展到结直

肠癌需要 3~17 年,这是结直肠癌早期诊断的宝贵时间<sup>[2]</sup>。现有传统检测方法有粪便潜血试验(fecal occult blood test, FOBT)、血清癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)检测、结肠镜、CT 仿真镜等,但因方法特异度和灵敏度低、高侵入性、高辐射性等,存在明显的局限性,导致结直肠癌

〔收稿日期〕 2019-05-12

〔基金项目〕 清远市科技局计划项目资助课题(2018B029, 2014B026); 清远市科技局产业技术研究与开发专项基金资助课题(2017A021)

〔作者简介〕 刘艳枚,女,主治医师,主要研究方向是感染、遗传、肿瘤等领域的分子生物学研究。

〔※通信作者〕 李介华(E-mail: 408034760@qq.com; Tel: 13828501998)

筛查难以普及，寻找灵敏度高、依从性更好的检测手段是实现结直肠癌早期诊断的有效途径<sup>[3]</sup>。目前本院开展了开展一项无创结直肠癌粪便基因筛查项目<sup>[4]</sup>，采用甲基化特异性 PCR (methylation-specific PCR, MSP) 检测粪便样本中 SDC2 甲基化水平，可以用来准确地评估受检者罹患结直肠癌的风险，且标本采集简单、方便，无侵入性风险。

### 1 资料和方法

#### 1.1 研究对象

2017年3月至2019年3月在本院确诊的结直肠癌患者，共153例。

#### 1.2 筛选方法

部分年龄大于80岁患者、部分不能耐受肠镜或晚期结直肠癌失去手术机会患者，通过做下腹部或盆腔CT增强检查诊断结直肠癌，其余患者均经过组织病理确诊结直肠癌。确诊患者治疗干预前应做过以下所有检查才能入选：

(1) 粪便 SDC2 基因甲基化检测，(2) FOBT，(3) 血清 CEA 检测。SDC2 基因甲基化检测结果阳性表示 SDC2 呈高

甲基化，灰度区表示 SDC2 呈中甲基化，阴性为低甲基化。血清 CEA > 5 ng · mL<sup>-1</sup> 为阳性，CEA ≤ 5 ng · mL<sup>-1</sup> 为阴性。

#### 1.3 统计学处理

使用 Excel 2007 进行数据整理绘制图表，使用 SPSS 18.0 软件进行统计分析，数据采用阳性率和构成比表示率的比较应用  $\chi^2$  检验， $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

### 2 结果

SDC2 基因甲基化检测阳性检出率明显高于 FOBT、血清 CEA 检测，且 SDC2 阳性+灰度区检出率达到 80.39%。按照结直肠癌病理和临床分期<sup>[5-6]</sup>，153 结直肠癌患者中原位癌 44 例，I 期 7 例、II 期 43 例、III 期 34 例、IV 期 25 例，原位癌、I 期、II 期、III 期结直肠癌患者中 SDC2 基因甲基化检测阳性检出率显著高于 FOBT、血清 CEA 检测，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；IV 期结直肠癌患者中 SDC2 基因甲基化检测阳性检出率略低于 FOBT，但高于血清 CEA 检测，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

表 1 结直肠癌患者中 SDC2 检测与 FOBT、血清 CEA 检出率比较 (n(%))

指 标	n	SDC2			FOBT		血清 CEA 检测	
		阳性	灰度区	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
原位癌	44	22(50.00)	3( 6.82)	19(43.18)	10(22.73) <sup>a</sup>	34(77.27)	4( 9.09) <sup>a</sup>	40( 90.91)
I 期	7	6(85.71)	1(14.29)	0( 0.00)	1(14.29) <sup>a</sup>	6(85.71)	0( 0.00) <sup>a</sup>	7(100.00)
II 期	43	41(95.35)	1( 2.33)	1( 2.33)	25(58.14) <sup>a</sup>	18(41.86)	9(20.93) <sup>a</sup>	34( 79.07)
III 期	34	29(85.29)	1( 2.94)	4(11.76)	23(67.65) <sup>a</sup>	11(32.35)	13(38.24) <sup>a</sup>	21( 61.76)
IV 期	25	16(64.00)	3(12.00)	6(24.00)	19(76.00)	6(24.00)	10(40.00) <sup>a</sup>	15( 60.00)
合计	153	114(74.51)	9( 5.88)	30(19.61)	78(50.98)	75(49.02)	36(23.53)	117( 76.47)

与 SDC2 甲基化检测法比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$

注：FOBT—粪便潜血试验；CEA—癌胚抗原

### 3 讨论

结直肠癌进展是一个缓慢的自然病程，大多从良性或非癌形式开始（称为息肉），早期常无症状，随着肿瘤发展，才慢慢出现症状，而此时癌症往往已经进展到中晚期，错过了最佳的早期治疗时机。研究发现<sup>[7]</sup>结直肠癌细胞增殖速度较正常细胞快，比正常上皮细胞更易脱落至肠腔并随粪便排出体外，且在碱性保护液中降解速度缓慢，因此粪便中检测结直肠癌患者的基因改变变得切实可行。粪便 SDC2 基因甲基化检测仅是一种安全、无创、灵敏结直肠癌筛查手段。本研究结果显示，SDC2 基因甲基化检测粪便样本阳性检出率达到 74.51%，明显高于 FOBT、血清 CEA 检测，且 SDC2 阳性+灰度区检出率达到 80.39%。

有研究<sup>[8]</sup>也发现，结直肠癌相关基因启动子甲基化程度低，则相关基因沉默少，功能紊乱不明显；随着甲基化程度增高，结直肠癌基因功能紊乱加重，结直肠癌及早期病变发生增多。本研究表明，153 例结直肠癌患者有 74.51% 存在 SDC2 高中度甲基化，5.88% 存在中甲基化，大部分结直肠癌患者发生了 SDC2 基因启动子甲基化，说明 SDC2 基因

甲基化可能与结直肠癌的发生存在相关性。

结直肠癌基因甲基化往往发生在癌症病变早期，研究发现<sup>[9]</sup>，很多结直肠癌基因包含 CpG 岛，而 CpG 岛序列中胞嘧啶异常甲基化会导致结直肠癌基因启动子控制的基因失活，癌相关基因启动子甲基化改变最早发生癌前病变阶段，随着甲基化程度加深或发生甲基化突变的细胞增多，逐渐形成结直肠癌。本研究也发现，FOBT、血清肿瘤标志物检测对早期结直肠癌灵敏度不高，特别是对原位癌、I 期、II 期等存在一定程度漏诊，相比之下结直肠癌粪便 DNA 检测早期结直肠癌灵敏度高。可以通过结直肠癌粪便基因甲基化检测在早期发现病变，阻止腺瘤发展成结直肠癌，从而大大减少结直肠癌发生。

结直肠癌 SDC2 基因检测作为一种非侵入性的检测方法在本院进行临床试验，检测性能经临床其他检查手段验证，得到令人满意的效果，特别在结直肠癌及癌前病变早期检测中发挥了重要的作用。

致谢：感谢康立明生物有限公司提供的检测试剂和技术以及中山大学第六医院邹鸿志教授对本研究的指导。

## 〔参考文献〕

- (1) Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 (J). CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- (2) 韩英, 李世荣, 盛剑秋. 开展大肠肿瘤“伺机性筛查”, 提高早诊早治水平 (J). 胃肠病学和肝病杂志, 2010, 19(7): 581-583.
- (3) 王裴, 明鑫, 张超, 等. 粪便 DNA 甲基化检测在结直肠癌早期诊断中的研究进展 (J). 现代肿瘤医学, 2015, 23(6): 874-880.
- (4) 张晶芳, 张绕绕, 王璐, 等. ALX4 基因启动子区甲基化在大肠癌早期诊断中的意义 (J). 河南医学研究, 2017, 26(20): 31-33.
- (5) Benson AB, Venook AP, Bekaii-Saab T, et al. Rectal Cancer, Version 2.2015 (J). Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2015, 13(6): 719-728.
- (6) Benson AB, Venook AP, Bekaii-Saab T, et al. Colon Cancer, Version 3.2014 (J). Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2014, 12(7): 1028-1059.
- (7) Bosch LJ, Carvalho B, Fijneman RJ, et al. Molecular tests for colorectal cancer screening (J). Clin Colorectal Cancer, 2011, 10(1): 8-23.
- (8) Zou H, Allawi H, Cao X, et al. Quantification of Methylated Markers with a Multiplex Methylation-Specific Technology (J). Clinical Chemistry, 2012, 58(2): 375-383.
- (9) Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening (J). The New England Journal of Medicine. 2014, 307(14): 1287-1297.

〔文章编号〕 1007-0893(2019)14-0013-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2019.14.006

## 运用 Micro-CT 虚拟仿真观察养血固肾法对骨折愈合的疗效

黄若景 何汉晖\* 沈楚龙 林俊达 关宏刚 邓再冲 周志豪

(佛山市中医院, 广东 佛山 528000)

〔摘要〕 **目的:** 采用 Micro-CT 虚拟仿真技术研究养血固肾汤在大鼠骨折愈合期间的作用。**方法:** 选取 80 只 SPF 级 SD 大鼠, 对其进行骨折手术, 选取造模成功的 72 只大鼠, 按照体质量将其分为观察组、对照组、模型组, 每组各 24 例大鼠。对观察组大鼠使用养血固肾汤进行治疗, 对照组大鼠采用恒古骨伤愈合剂进行治疗, 模型组则对其使用同等剂量的 0.9% 氯化钠注射液进行灌注治疗, 结合 Micro-CT 虚拟仿真技术分析三组大鼠的病情恢复状况。**结果:** 观察组大鼠在治疗第 5~30 天内, 观察组大鼠血清钙离子在骨折后初期浓度要明显低于模型组, 然而其在骨折后期的数值有显著上升的趋势, 其与模型组比较, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 此外各组大鼠在研究过程中, 其体重均呈上升趋势, 且各组的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 观察组 Micro-CT 扫描的二维资料, 该图像显示骨折愈合良好, 是三组当中恢复情况最好的一组。**结论:** 使用养血固肾汤进行治疗能够改善骨折部位的毛细血管开放量, 调节循环, 加速清除代谢产物, 虚拟仿真图像直观显示对促进骨折愈合, 具有良好的治疗效果。

〔关键词〕 养血固肾汤; 恒古骨伤愈合剂; 血清钙离子; 动物实验; 大鼠

〔中图分类号〕 R 743.3 〔文献标识码〕 A

骨折愈合就是指骨折断端之间组织的修复反应流程, 这种反应表现是愈合反应, 其最终目的是促使骨恢复正常构造以及正常的功能<sup>[1]</sup>。近几年出现大量中医药促使骨折恢复的资料报道<sup>[2]</sup>, 其治疗方式包含内服、外用中药等<sup>[3]</sup>。中药促使骨折愈合的原理主要是促使机体加速其活血化瘀、调节血液循环, 提升氧供给的能力。目前还无法确定中医药是否可以调节内源性骨生长因子, 促使骨祖细胞的分泌、分化与基质的合成<sup>[4]</sup>。本研究就是通过建立 SD 大鼠骨折模型, 分析

养血固肾汤的治疗效果, 并运用 Micro-CT 虚拟仿真技术观察骨折的愈合情况, 为以后临床研究骨折愈合治疗提供相应的科学依据。

## 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

本研究选取 80 只 SPF 级 SD 雄性大鼠, 其体质量在 130~150 g 之间。

〔收稿日期〕 2019-05-20

〔基金项目〕 佛山市自筹经费类科技计划项目资助课题 (2016AB001881)

〔作者简介〕 黄若景, 男, 中西医结合医师, 主要从事数字化骨创伤与矫形工作。

〔\*通信作者〕 何汉晖 (E-mail: hehui@163.com; Tel: 18688225226)