

• 综 述 •

DNA 甲基化在宫颈癌中作用的研究进展

孙雪琪 综述, 崔 鲂[△] 审校

重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016

摘 要: 宫颈癌给全球女性健康带来重大威胁, 其早期检测对于提高治疗效果和降低病死率至关重要。DNA 甲基化, 作为一种稳定的表观遗传标记, 在宫颈癌的发生发展中扮演重要角色, 甲基化标志物与传统筛查手段的联合检测, 被证实具有较高的灵敏度和特异度。该文简要综述 DNA 甲基化在宫颈癌筛查中的潜力、挑战 and 未来发展, 以及如何通过这些分子标志物实现更精准的宫颈癌风险分层和个体化治疗管理。

关键词: 宫颈癌; DNA 甲基化; 筛查; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.20.018

中图法分类号: R737.33

文章编号: 1673-4130(2025)20-2533-07

文献标志码: A

Progress in research on the role of DNA methylation in cervical cancer

SUN Xueqi, CUI Fang[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chongqing
Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: Cervical cancer poses a significant threat to women's health worldwide, and its early detection is crucial for improving treatment outcomes and reducing mortality rates. DNA methylation, as a stable epigenetic marker, plays a significant role in the occurrence and development of cervical cancer. The combination of methylation markers with traditional screening methods has been shown to achieve high sensitivity and specificity. This article provides a concise review of the potential, challenges, and future developments of DNA methylation in cervical cancer screening, as well as how these molecular markers can facilitate more precise risk stratification and personalized management of cervical cancer.

Key words: cervical cancer; DNA methylation; screening; prognosis

宫颈癌作为一种常见且严重威胁女性健康的恶性肿瘤, 其发病率和病死率在地区以及国家之间存在显著差异, 由于资源分配不均所导致的疾病筛查覆盖率低以及干预措施的落后, 一些发展中国家比例明显高于发达国家^[1]。作为世界卫生组织(WHO)消除宫颈癌计划的关键指标, 宫颈癌筛查的推广以及癌前病变管理是重点。据统计, 全球 20~70 岁女性中约 16 亿人从未接受过宫颈癌筛查, 根据 WHO 相关国家和地区的数据显示, 大部分国家将细胞学检查用于主要筛查手段, 部分高收入国家更倾向基于人乳头瘤病毒(HPV)的筛查^[2], 这两种检测手段各有利弊。细胞学特异度高, 但它存在难以避免的主观性判断, 因此对病理人员的专业能力有较高的要求。HPV 筛查灵敏度高, 对于 HPV 阴性的人群而言, 5 年内发生癌前病变的风险小于 0.15%^[3], 然而, 它的特异度却受到限制, 宫颈癌的发生是一个长时间过程, 暂时性的 HPV 感染并不需要过度治疗, HPV 检测手段的高敏感性导致无效转诊率的增高, 并使得医疗负担进一步加重。在推广宫颈癌筛查的进程中, 为了更有效完成目标人群癌前病变、宫颈癌的筛查以及阳性干预, 现更

需要一项准确度高、重复性强, 能更好的检出癌前病变, 利于宫颈癌早期发现的新检测手段。

1 HPV 与宫颈癌的发生

20 世纪 70 年代, 有研究提出 HPV 感染是宫颈癌主要原因, 并于次年首次证明高危型 HPV(HR-HPV)与宫颈癌的相关性^[4]。如今, HPV 作为常见的病毒感染, 大部分人群自身免疫系统可将其清除, 表现为一过性感染^[5], 而绝大多数宫颈癌的发生是由于 HPV 持续性感染所导致^[6]。

HPV 的转录与复制主要是依靠宿主细胞因子与 HPV 基因组的长控制区的相互作用, 早期为 E6、E7 基因的转录, 主要参与病毒的复制与致癌过程。HR-HPV 的 E6 蛋白与 p53 蛋白结合, 抑制其介导的细胞周期停滞和凋亡; E7 蛋白则与视网膜母细胞瘤蛋白(pRB)结合, 促使细胞进入不受控的增殖状态^[7-8]。E2 基因产物是一种 DNA 结合蛋白, 它阻断 E6 和 E7 基因的转录, 而在疾病进展过程中, 病毒 DNA 可整合到宿主基因组中, 破坏 E2 基因, 从而导致 E6 和 E7 的失控表达, 加速癌症的进展^[9]。以上 HPV 对于宿主基因表达的一系列干预, 与表观遗传改变有着密不可

[△] 通信作者, E-mail: cuihpp@126.com。

分的关联。表观遗传学通过遗传调控机制调节基因表达,在细胞分化过程中实现基因的激活或沉默,从而对个体发育及疾病的发生和发展起到重要作用。表观遗传学主要机制包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码 RNA 调控等^[10]。在宫颈病变中,DNA 甲基化最受关注,它为疾病的预防、诊断以及治疗方案的选择提供新的思路,逐渐展现出其在宫颈癌及癌前病变临床实践中的巨大潜力。

2 DNA 甲基化与 HPV 感染在宫颈癌中的作用

DNA 甲基化是主要发生在 DNA 中胞嘧啶和鸟嘌呤组成的 CpG 岛上,通过 DNA 甲基转移酶(DNMT)的作用,将 S-腺苷甲硫氨酸提供的甲基基团转移到胞嘧啶的第 5 号碳位上,最终生成产物为 5-甲基胞嘧啶的过程^[11]。由于 CpG 岛的异常甲基化可导致抑癌基因的失活,并激活原癌基因,从而促进癌症的发生与进展。在 HPV 感染中,E6 通过对 P53 的抑制,导致 DNMT1 表达增加,而 DNMT1 是维持甲基化状态的重要酶,其上调导致宿主基因中的肿瘤抑制基因(如 P16)的过度甲基化,此外,E6 还能间接促进病毒基因自身的甲基化,调控病毒在细胞中的潜伏状态,使病毒维持感染,同时减少病毒复制导致的免疫激活^[12];E7 通过与 DNMT1 直接结合并激活它,进一步增强宿主基因的甲基化,特别是在癌变相关基因上,这种甲基化抑制了抑癌基因的表达^[13]。更值得注意的是,HPV 病毒 DNA 的上游调控区域包含 E2 结合位点(E2BS),甲基化 E2BS 后,所导致的 E6 和 E7 基因失控表达是细胞恶性转化的主要事件。除此之外,有研究发现,基因甲基化状态可影响宫颈癌肿瘤微环境中免疫细胞的浸润及其功能,并且与免疫抑制因子以及免疫刺激因子的表达水平相关,可影响肿瘤微环境中的免疫反应,进而影响肿瘤的免疫逃逸和免疫治疗的效果^[14],此外,DNA 甲基化可能抑制作为肿瘤抑制因子 MicroRNA-138 的转录,从而影响其对 Zeste 同源物增强剂 2(EZH2)的靶向调控作用,最终导致肿瘤细胞的增殖、迁徙、转移。以上这一系列反应,都促进了宫颈癌的发生^[15]。

3 DNA 甲基化在宫颈癌诊断与管理中的多维度应用

3.1 DNA 甲基化在宫颈癌及癌前病变诊断中的效能分析 迄今为止,DNA 甲基化作为宫颈癌及癌前病变的生物标记应用已被广泛报道,多个基因标记如配对盒家族基因 1(PAX1)、锌指蛋白 582(ZNF582)、连接黏附分子 3(JAM3)、SRY 盒转录因子 1(SOX1)、序列相似性 19 家族成员 A4(FAM19A4)等展现出显著的临床价值。

3.1.1 PAX1 和 SOX1 PAX1 是一种重要的转录因子,它在细胞内的信号转导中起着关键作用,参与调控细胞的分化成熟。2008 年 PAX1 首次被报道与宫颈癌相关,作为疾病诊断中关键的生物标志物,宫

颈癌中 PAX1 甲基化率与正常宫颈组织有显著差异,PAX1 在高级别鳞状上皮内病变(HSIL)以及宫颈癌样本中表现出较高的灵敏度与特异度^[16]。并且,在 LIOU 等^[17]的实验分析中,PAX1 或 ZNF582 与 HPV16/18 联合检测在宫颈上皮内瘤变 3 级及以上(CIN3+)中表现出色,灵敏度以及特异度相较传统方法都有大程度提高。与 PAX1 同时期报道的还有 SOX1,SOX1 作为一个肿瘤抑制基因,其启动子区域的超甲基化会导致 SOX1 基因的表达下调或完全沉默,从而失去其抑制肿瘤生长的功能^[17]。研究表明,SOX1 启动子超甲基化与宫颈癌的发生和进展相关,随着从低级别鳞状上皮内病变(LSIL)到 HSIL 再到宫颈癌,SOX1 的甲基化水平逐渐增加,提示 SOX1 超甲基化可能在宫颈癌的早期阶段开始作用,并随着病变的进展而增加^[18]。因此,SOX1 甲基化检测可以辅助宫颈癌的早期筛查,并且结合其他标志物可提高诊断准确性,LI 等^[19]报道,在中国队列与荷兰队列对比中,对于一些基因甲基化组合检测,甲基化水平均随组织学病变程度增加,在细胞学异常的妇女中,中国队列 ZSCAN1/SOX1 灵敏度高,但特异度较低。

3.1.2 FAM19A4 和 miR-124-2 FAM19A4 属于 TAF1 蛋白家族,这个家族的基因编码的蛋白质具有分泌型蛋白的特征,并且可能在多种生物学过程中发挥作用^[20],FAM19A4 的启动子甲基化在 HSIL(CIN2/3+)和宫颈癌中高度表达;微小 RNA(miR)-124-2 是 miRNA 家族的一部分,在调控肿瘤相关基因表达中发挥关键作用,多种恶性肿瘤发生过程中观察到启动子甲基化后其表达下调,导致肿瘤抑制作用受限^[21-22]。在 VINK 等^[23]的研究中,尽管 FAM19A4/miR-124-2 甲基化分析与细胞学相比特异性较低,但是通过 FAM19A4/miR-124-2 与细胞学结合,灵敏度有所提高,但其特异度仍低于细胞学。然而,对于长期风险预测能力,宫颈癌的累积风险在甲基化阴性组中低于细胞学阴性组(1.1% vs. 2.0%),表明其预测能力优于细胞学阴性组。DICK 等研究发现,针对低度细胞学异常(ASC-US/LSIL)的女性,将 HPV 基因分型和甲基化分析组合后,可以实现高达 96.5%的灵敏度,且大幅降低阴性患者的 CIN3+ 风险。表明组合策略可减少误诊和延长筛查间隔,但是该策略特异性较低,可能导致转诊率的升高^[24]。

3.1.3 JAM3 JAM3 是一个与细胞连接和分子黏附相关的基因,属于连接黏附分子家族。JAM3 的表达水平改变可能会影响细胞间黏附特性。因肿瘤类型不同,JAM3 具有促进或抑制肿瘤的侵袭与转移的作用^[25-26]。它在研究中被发现具有癌症特异性甲基化特征,尤其在宫颈癌组织中与正常组织相比有显著差异,这种差异性的甲基化现象使 JAM3 成为一个潜在的生物标志物,并且,JAM3 在 ASC-US 患者分流中的应用潜力也表现突出^[27],可以用于癌症早期检测

和诊断。在 EIJSINK 等^[28]的实验中,为提高特定人群的筛查性能,通过团队筛选和验证,制定甲基化检测组合,JAM3 在宫颈癌和 CIN3 患者中展现出较高的甲基化频率,通过 JAM3 单一甲基化检测可检出 83% 宫颈癌;与 13 号染色体开放阅读框 18 (C13ORF18)、红细胞膜蛋白带 4.1 类似物 3 (EPB41L3)和端粒酶逆转录酶(TERT)联合检测时,对于宫颈癌的检出率高达 94%。为验证在荷兰人群与中国人群中甲基化标志物 (ANKRD18CP、C13ORF18、EPB41L3、JAM3、SOX1 和 ZSCAN1)是否具有相同诊断有效性,LI 等^[19]对此进行一项研究,实验证实,JAM3 基因的甲基化水平与病变的严重程度呈正相关,在细胞学异常 ($\geq$ ASC-US)或 HR-HPV 阳性人群中,包含 JAM3 的标志物组合 (C13ORF18/EPB41L3/JAM3 以及 C3ORF18/ANKRD18CP/JAM3)

对 CIN2+和 CIN3+病变的检测性能同样能保持相对可观的灵敏度和特异度,对 CIN3+的检测灵敏度均大于 90%。JAM3 在中国和荷兰人群中的表现相似,显示出较高的灵敏度和特异度,表明其作为分流测试的应用具有跨人群的普适性。在 FEI 等^[29]的研究中 JAM3 甲基化检测宫颈高级别病变同样表现出色,且与其他甲基化标志物组合使用时可以提高检测准确性,减少假阳性率。因这种检测方法在不同人群中都表现出一致性,证明了 JAM3 在宫颈癌分流测试中的潜力。

总体而言,DNA 甲基化标志物在宫颈癌及癌前病变诊断中的应用前景广阔,能够为宫颈癌的早期诊断提供一种有效的检测策略。对宫颈癌有诊断意义的高甲基化基因见表 1。

表 1 DNA 甲基化检测宫颈癌及癌前病变的诊断性能

检测项目	样本类型	纳入标准	灵敏度(%)	特异度(%)	参考文献
≤CIN1 vs. CIN2+					
PAX1	宫颈脱落细胞	ASC-US	70.30	97.60	[27]
JAM3			64.80	96.40	
PAX1/JAM3			83.80	95.80	
HPV			100.00	10.80	
PAX1	宫颈脱落细胞	HPV16/18+	75.00	96.60	[29]
JAM3			72.00	97.00	
PAX1/JAM3			89.00	95.30	
PAX1/JAM3+TCT(HSIL)			89.00	93.60	
≤CIN2 vs. CIN3+					
PAX1	宫颈脱落细胞	—	69.62	81.79	[17]
ZNF582			76.58	86.94	
PAX1 or ZNF582			85.44	76.98	
PAX1 or HPV16/18			89.24	75.95	
ZNF582 or HPV16/18			85.44	81.10	
HR-HPV			98.10	46.05	
PAP			68.99	90.72	
C13ORF18/EPB41L3/JAM3	宫颈刮片	HR-HPV+	93.00	58.00	[19]
C13ORF18/ANKRD18CP/JAM3			90.00	63.00	
ZSCAN1/SOX1			89.00	65.00	
JAM3			87.00	74.00	
SOX1			83.00	74.00	
HPV16/18			82.00	59.00	
C13ORF18/EPB41L3/JAM3			宫颈刮片	ASC-US	
C13ORF18/ANKRD18CP/JAM3	92.00	61.00			
ZSCAN1/SOX1	91.00	66.00			
JAM3	88.00	76.00			
SOX1	85.00	72.00			
HR-HPV	95.00	13.00			
FAM19A4/miR124-2	宫颈刮片	HPV+			71.30
FAM19A4/miR124-2 and/or PAP			84.60	69.60	
PAP			76.00	87.00	

续表 1 DNA 甲基化检测宫颈癌及癌前病变的诊断性能

检测项目	样本类型	纳入标准	灵敏度(%)	特异度(%)	参考文献
FAM19A4/miR124-2	宫颈刮片	HPV+	70.20	65.80	[24]
HPV16/18 and/or FAM19A4/miR124-2			87.70	42.60	
HPV16/18			61.40	61.20	
JAM3	宫颈刮片	HR-HPV+	70.00	83.00	[28]
EPB41L3			70.00	83.00	
TERT			54.00	88.00	
C13ORF18			62.00	97.00	
JAM3/EPB41L3/TERT/C13ORF18			84.00	69.00	
ZNF671			78.48	67.38	[30]
HPV16/18 or ZNF671	宫颈刮片	HR-HPV+	90.51	48.50	
TCT(ASC-US+) or ZNF671			93.04	25.32	
HPV16/18			58.86	69.53	
TCT(ASC-US+)			85.44	33.05	
≤CIN3 vs. SCC					
PAX1	宫颈拭纸	—	86.00	82.00	[16]
SOX1			68.00	94.00	
HPV			82.00	54.00	

注:PAP 为宫颈涂片检查;TCT 为液基薄层细胞学检查;SCC 为鳞状细胞癌;ZNF671 为锌指蛋白 671;ANKRD18CP 为富含锚定重复序列 18C 假基因;FAM19A4 为序列相似性 19 家族成员 A4;—表示。

3.2 DNA 甲基化特征的多因素分析及其临床应用价值 DNA 甲基化不仅在宫颈癌的诊断中具有重要价值,其多因素分析也为临床管理提供了新的视角和策略。

3.2.1 DNA 甲基化的年龄相关性 死亡相关蛋白激酶 1(DAPK1)和维甲酸受体 β (RAR- β)是早期在宫颈癌中研究的甲基化标志物之一。DAPK1 的高甲基化状态使得其介导的细胞凋亡功能受抑,从而促进肿瘤的侵袭与转移,其表达水平的降低或缺失已经在多种恶性肿瘤中被确认,包括胃肠道恶性肿瘤^[31],甲状腺癌^[32]以及膀胱癌^[33]等。RAR- β 通过与视黄酸结合介导细胞生长分化的信号通路,而 RAR- β 的甲基化状态抑制了视黄酸通路,由此促进了癌细胞的增殖^[34]。研究表明,这些基因的甲基化频率在正常宫颈组织与宫颈癌组织中有显著差异,RAR- β 2 基因甲基化频率在 30~39 岁组差异性显著;DAPK1 基因甲基化频率在 30~39 岁组和 50~65 岁组中均存在显著性差异,且甲基化水平随细胞学级别的严重程度有增加趋势^[35],同时研究指出该标记在正常组织中随年龄增长也会出现 CpG 岛的异常甲基化,这表明在进行宫颈癌筛查时,考虑患者年龄也是关键。而在另一项研究中,HESSELINK 等^[36]通过分析 15 种标志物组合,发现细胞黏附分子 1(CADM1-m18)和 T 细胞分化蛋白(MAL-m1)的组合在区分 CIN3+患者时表现最佳,其交叉验证后的曲线下面积(AUC)达到 0.719,CADM1-m18 和 MAL-m1 组合的表现与细胞学检查或细胞学联合 HPV16/18 分型的组合相当。并且值得注意的是,研究者进一步的回归分析表明了年

龄对 CADM1 和 MAL 甲基化状态的检测结果没有显著影响,显示出该组合在不同年龄段的可靠性。

3.2.2 DNA 甲基化的地域性差异 一项关于基因甲基化与宫颈癌发生发展关系的全球分布及 Meta 分析显示,在亚洲地区,宫颈癌患者 PAX1 基因甲基化状态与对照人群有明显差异,在其他地区未见报道^[37];而另一项亚洲人群荟萃分析报告中,CIN3+患者 PAX1 甲基化的灵敏度和特异度分别为 73%和 87%^[38],这提示了,不同基因的甲基化水平可能有地域差异性,在临床应用中需考虑个体化因素。另一方面,BONDE 等^[39]进行一项欧洲多个国家的多中心的回顾性研究,显示甲基化对于各中心之间的 CIN3+检测敏感性较一致(75%~78%),表明甲基化检测在不同样本处理方法下具有稳健性;其贝叶斯分析表明,甲基化检测在筛查低风险,如未见上皮内病变细胞(NILM)或 ASC-US 女性时具有较好的风险分层能力,而对于 HSIL 患者,无论甲基化结果如何,均建议立即转诊阴道镜检查以保证及时干预。

3.2.3 DNA 甲基化在临床决策中的应用 ZNF671 是一种锌指蛋白基因,在多种恶性肿瘤类型中表现出异常的甲基化状态,并且与预后相关^[40-41],可以作为癌症或癌前病变的生物标记。ZHU 等研究发现 ZNF671 甲基化分析对 CIN3+的检测表现优于 HPV16/18 分型和 PAX1 甲基化,展示出更高的敏感性和特异性。ZNF671 与 HPV16/18 联合使用特异性增加 126%,且阴道镜转诊率降低,显示出更高的检测效率。此外,针对 HR-HPV 阴性的目标女性,采用 ZNF671 检测可减少漏诊率并且降低 CIN3+风

险^[30]。此研究证实了 ZNF671 甲基化检测在 HR-HPV 阳性女性中作为 CIN3+筛查工具的潜力,其特异性和敏感性高于传统检测方法的同时,减少了阴道镜检查率,有助于优化有限医疗资源的使用。

在临床实践中,由于高级别上皮内瘤变(CIN2/3)有部分病例可能会自然消退,基于支持观望策略,免于过度治疗的主张,KREMER 等将 FAM19A4/miR-124-2 甲基化检测对于评估 CIN2/3 女性病变的回归和进展进行一项对照研究发现,甲基化阴性女性的病灶回归率显著高于甲基化阳性者,若患者的细胞学检查结果显示为低等级异常(ASC-US/LSIL),且甲基化阴性,回归率达到 88%;另外,HPV16 阳性组中,病灶回归率显著低于 HPV16 阴性组^[42]。这项研究给保守医疗人群,特别是育龄期女性一项新的选择参考。

3.3 宫颈癌预后中的 DNA 甲基化应用

3.3.1 宫颈癌的分期治疗策略 宫颈癌主要依照国际妇产科联盟(FIGO)2018 分期标准为基础,包括组织学类型、肿瘤最大径、阴道旁结构的浸润和淋巴结受累情况等综合制定治疗方案。主要包括手术、放疗以及化疗,同时,免疫治疗以及靶向治疗也用于转移或复发的宫颈癌。一般来说,早期宫颈癌常以手术治疗以及放疗为主,手术主要是针对 I A、I B1、I B2、II A1 期患者,如有手术禁忌,可行放疗,对于局部宫颈癌晚期常用放化疗联合,如果是复发或远处转移的患者,可采用术后放化疗联合免疫治疗的方案^[43]。分期常常与疾病预后密切相关,然而,有研究发现 III 期肿瘤患者,更高的 FIGO 分期并不总是与更差的 5 年生存率相关,且若将所有阳性淋巴结的女性归为同一期会导致患者群体异质性明显,生存率变化很大。显然,淋巴结转移是影响宫颈癌高危因素,但存在其他生物因素影响患者的生存率^[44]。

除此之外,由于部分患者放疗效果不显著,也增加了宫颈癌的治疗困难,有研究表明,放疗抵抗主要原因是肿瘤干细胞强大的自我修复能力,以及它们对放疗引起 DNA 损伤所展现出的高效修复能力^[45]。为了探究放化疗对于人群的差异性,新的生物标志物对于宫颈癌预后的研究尤为重要,以此可以为个体的差异性制定合适的治疗方案,并提供潜在的治疗监测方法。

3.3.2 DNA 甲基化在宫颈癌预后中的作用 为评估 PAX1 基因启动子甲基化在预测宫颈癌患者同步放化疗疗效中的预测价值,LI 等通过核磁共振成像与定量甲基化特异性 PCR 比较不同 PAX1 甲基化状态患者的临床结果发现,较低的 PAX1 甲基化状态与较差的肿瘤反应相关,PAX1 Δ Cp 值(delta CpG methylation)在治疗中期和预测短期疗效方面表现出良好的预测能力(AUC 为 0.84),其预测部分缓解的灵敏度和特异度分别为 0.72 和 0.88^[46]。但是,此研究纳

入样本量有限,可能限制了结果的普适性,且主要关注短期疗效,缺少长期随访来确认长期生存率。而 MÜLLER 等^[47]实验证实,与正常宫颈组织甲基化模式相似的宫颈癌患者在观察期间死亡的患者数量相对较少,表明这种甲基化模式与更好的预后相关。TU 等^[48]基于两个甲基化标记计算进行风险评分,构建预后模型协助宫颈癌患者的风险分组并且预测生存时间,该模型显示了低风险组的 5 年和 10 年生存率显著优于高风险组,预测结果可以帮助临床医生及时为患者制定更个性化的治疗方案。此外,多项研究表明,p16、Ki-67 是宫颈病变进展更严重的重要标志^[49-51],LUO 等^[52]发现,宫颈病变的严重程度不仅与 p16、Ki67 和 p16/Ki67 免疫组织化学评分(IS)增加的趋势相关,PAX1 和 ZNF582 的 Δ Cp 值也同样随着宫颈病变严重程度的增加而降低,且随着 p16、Ki67 和 p16/Ki67 IS 的增加,PAX1m、ZNF582m 和 PAX1m/ZNF582m 的阳性率相应增加,总体而言,这项研究通过 p16/Ki67 IS 和 DNA 甲基化状态的关联对宫颈病变的评估展示了新的视角。

4 DNA 甲基化的挑战与未来展望

4.1 DNA 甲基化在临床应用中的挑战 DNA 甲基化标志物在宫颈癌及癌前病变的筛查、诊断及预后评估中具有重要价值,多项基因甲基化标志物的检测已逐步应用于临床。尽管这一领域取得了显著进展,但 DNA 甲基化检测在实际应用中仍面临多方面的挑战,比如,受到种族、年龄及样本来源的影响,甲基化标志物的灵敏度和特异度在不同人群中表现不尽相同。且宫颈癌具有异质性,单一甲基化标志物可能不足以涵盖所有病例,需联合多标志物或结合其他分子指标以提高诊断准确性。此外,甲基化检测技术较为昂贵,对设备及人员要求较高,限制了其在低资源地区的普及,且不同实验室间的样本处理及数据分析方法缺乏统一标准,导致结果的可重复性较低。

4.2 DNA 甲基化的未来发展方向与临床前景

4.2.1 筛查与诊疗指导 甲基化检测未来可应用于更广泛的人群筛查,尤其是在宫颈癌高危人群中实现早期诊断。甲基化标志物单独检测或联合传统方法具有相对更高的灵敏度和特异度,显著提高宫颈癌及癌前病变的检出率。并且,通过分析患者肿瘤组织或循环 DNA 的甲基化谱,未来可以更好地预测疾病的进展和疗效。例如,特定甲基化标志物可能用于识别预后较差的患者,指导是否采取更积极的干预措施。此外,甲基化检测或能辅助评估免疫治疗、靶向治疗的潜在获益人群。

4.2.2 动态监测与预后评估 通过对比监测不同时期的甲基化水平,有可能实现对宫颈癌患者治疗后残余病灶、复发风险的实时评估,为个体化随访策略提供依据。并且,在此基础上引入人工智能算法将甲基化数据与 miRNA 表达、基因突变、蛋白质组学等多组

学信息的结合,未来可能进一步提升宫颈癌诊断和预后预测的效率,开发基于多组学联合的智能模型,实现疾病的全面精准评估。

综上所述,甲基化检测未来有望实现从筛查到诊断、从治疗指导到动态监测的全流程覆盖,使宫颈癌成为可防、可控、可治的疾病。同时,通过技术成本的进一步降低和检测流程的简化,使其在全球范围内,尤其是资源匮乏地区得到普及应用,从而大幅降低宫颈癌的发病率和病死率。

参考文献

[1] SINGH D,VIGNAT J,LORENZONI V,et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO global cervical cancer elimination initiative[J]. *Lancet Global Health*, 2023, 11(2):e197-e206.

[2] BRUNI L,SERRANO B,ROURA E,et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis[J]. *Lancet Global Health*, 2022,10(8):e1115-e1127.

[3] PERKINS R B,WENTZENSEN N,GUIDO R S,et al. Cervical cancer screening a review[J]. *JAMA*, 2023, 330(6):547-558.

[4] LOWY D R. Harald zur hausen (1936 to 2023): Discoverer of human papillomavirus infection as the main cause of cervical cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(11):e2400517121.

[5] HÖHN A K,BRAMBS C E,HILLER G G R,et al. 2020 WHO classification of female genital tumors[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2021,81(10):1145-1153.

[6] Cancer Genome Atlas Research Network, Albert Einstein College of Medicine, Analytical Biological Services. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer[J]. *Nature*. 2017;543(7645):378-384.

[7] THOMAS M,PIM D,BANKS L. The role of the E6-p53 interaction in the molecular pathogenesis of HPV[J]. *Oncogene*, 1999, 18(53):7690-7700.

[8] SYRJÄNEN S M,SYRJÄNEN K J. New concepts on the role of human papillomavirus in cell cycle regulation[J]. *Ann Med*, 1999, 31(3):175-187.

[9] BURD E M. Human papillomavirus and cervical cancer [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2003, 16(1):1-17.

[10] LIU H,MA H,LI Y,et al. Advances in epigenetic modifications and cervical cancer research[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023(3):188894.

[11] HORVATH S,RAJ K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing[J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(6):371-384.

[12] YEUNG CLA,TSANG W P,TSAKG T Y,et al. HPV-16 E6 upregulation of DNMT1 through repression of tumor suppressor p53[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(6):1599-1604.

[13] BURGERS W A,BLANCHON L,PRADHAN S,et al. Viral oncoproteins target the DNA methyltransferases [J]. *Oncogene*, 2007, 26(11):1650-1655.

[14] YANG X,CHEN Y,LI M,et al. ERBB3 methylation and immune infiltration in tumor microenvironment of cervical cancer[J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1):8112.

[15] CHEN R,GAN Q,ZHAO S,et al. DNA methylation of miR-138 regulates cell proliferation and EMT in cervical cancer by targeting EZH2[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):488.

[16] LAI H,LIN Y,HUANG T H M,et al. Identification of novel DNA methylation markers in cervical cancer[J]. *Int J Cancerr*, 2008, 123(1):161-167.

[17] LIOU Y L,ZHANG T L,YAN T,et al. Combined clinical and genetic testing algorithm for cervical cancer diagnosis[J]. *Clinical Epigenetics*, 2016, 8(1):66.

[18] HUANG J,GAO H,TAN H Z. SOX1 promoter hypermethylation as a potential biomarker for high-grade squamous intraepithelial neoplasia lesion and cervical carcinoma: a meta-analysis with trial sequential analysis [J]. *Front Genet*, 2020, 11:633.

[19] LI N,HU Y,ZHANG X,et al. DNA methylation markers as triage test for the early identification of cervical lesions in a Chinese population[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(7):1768-1777.

[20] WANG W,LI T,WANG X,et al. FAM19A4 is a novel cytokine ligand of formyl peptide receptor 1 (FPR1) and is able to promote the migration and phagocytosis of macrophages[J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(5):615-624.

[21] WANG H,ZHANG T T,JIN S,et al. Pyrosequencing quantified methylation level of miR-124 predicts shorter survival for patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Clinical Epigenetics*. 2017, 9(1):91.

[22] ZHANG X,HOU H,JIANG M,et al. Aberrant circulating tumor DNA methylation and exosomal microRNA biomarkers for early detection of colorectal cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(3):2743-2750.

[23] VINK F J,LISSENBERG-WITTE B I,MEIJER C J L M,et al. FAM19A4/miR124-2 methylation analysis as a triage test for HPV-positive women: Cross-sectional and longitudinal data from a dutch screening cohort[J]. *Clin Microbiol Infect* 2021, 27(1):125.

[24] DICK S,VINK F J,HEIDEMAN D A M,et al. Risk-stratification of HPV-positive women with low-grade cytology by FAM19A4/miR124-2 methylation and HPV genotyping[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(2):259-264.

[25] PENG J,CHEN Y,YIN A. JAM3 promotes cervical cancer metastasis by activating the HIF-1α/VEGFA pathway[J]. *BMC Womens Health*, 2024, 24(1):293.

[26] ZHOU D,TANG W,ZHANG Y,et al. JAM3 functions as a novel tumor suppressor and is inactivated by DNA methylation in colorectal cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:2457-2470.

[27] CHEN X,JIANG H,XU H,et al. Cervical cancer screen-

- ing; efficacy of PAX1 and JAM3 methylation assay in the triage of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US)[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 1385.
- [28] EIJSINK J J H, LENDVAI Á, DEREGOWSKI V, et al. A four-gene methylation marker panel as triage test in high-risk human papillomavirus positive patients [J]. Int J Cancer, 2012, 130(8): 1861-1869.
- [29] FEI J, ZHAI L, WANG J, et al. Evaluating PAX1/JAM3 methylation for triage in HPV 16/18-infected women[J]. Clinical Epigenetics, 2024, 16(1): 190.
- [30] ZHU P, XIONG J, YUAN D, et al. ZNF671 methylation test in cervical scrapings for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cervical cancer detection[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(8): 101143.
- [31] WANG F, HU D, LOU X, et al. BNIP3 and DAPK1 methylation in peripheral blood leucocytes are noninvasive biomarkers for gastric cancer[J]. Gene, 2024, 898: 148109.
- [32] YOU M H. Mechanism of DAPK1 for regulating cancer stem cells in thyroid cancer[J]. Curr Issues Mol Biol, 2024, 46(7): 7086-7096.
- [33] WANG D, QIU Z, WU C. Diagnostic value of the combination of DAPK methylation in urinary sediment and B ultrasound for recurrent urinary bladder cancer[J]. World J Surg Oncol, 2023, 21(1): 267.
- [34] IVANOVA T, PETRENKO A, GRITSKO T, et al. Methylation and silencing of the retinoic acid receptor- $\beta 2$ gene in cervical cancer[J]. BMC Cancer, 2002, 2(1): 4.
- [35] SUN L L, CAO D Y, YANG J X, et al. Population-based case-control study on DAPK1, RAR- $\beta 2$ and MGMT methylation in liquid-based cytology[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(5): 1433-1439.
- [36] HESSELINK A T, HEIDEMAN D A, STEENBERGEN R D, et al. Combined promoter methylation analysis of CADM1 and MAL: an objective triage tool for high-risk human papillomavirus DNA-positive women [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(8): 2459-2465.
- [37] EL ALIANI A, EL-ABID H, EL MALLALI Y, et al. Association between gene promoter methylation and cervical cancer development: global distribution and a meta-analysis[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2021, 30(3): 450-459.
- [38] CHEN Y, CUI Z, XIAO Z, et al. PAX1 and SOX1 methylation as an initial screening method for cervical cancer: a meta-analysis of individual studies in asians [J]. Ann Transl Med, 2016, 4(19): 365-365.
- [39] BONDE J, FLOORE A, EJEGOD D, et al. Methylation markers FAM19A4 and miR124-2 as triage strategy for primary human papillomavirus screen positive women: a large european multicenter study[J]. Int J Cancer, 2021, 148(2): 396-405.
- [40] ZHANG W, LIU T, LI X, et al. Decreased methylation of ZNF671 suppresses tumor progression by promoting MAPK6 transcription in laryngeal carcinoma[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(8): 2443-2457.
- [41] MASE S, SHINJO K, TOTANI H, et al. ZNF671 DNA methylation as a molecular predictor for the early recurrence of serous ovarian cancer[J]. Cancer Sci, 2019, 110(3): 1105-1116.
- [42] KREMER W W, DICK S, HEIDEMAN D A M, et al. Clinical regression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia is associated with absence of FAM19A4/miR124-2 DNA methylation (CONCERVE study)[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(26): 3037-3046.
- [43] COHEN P A, JHINGRAN A, OAKNIN A, et al. Cervical cancer[J]. Lancet, 2019, 393(10167): 169-182.
- [44] WRIGHT J D, MATSUO K, HUANG Y, et al. Prognostic performance of the 2018 international federation of gynecology and obstetrics cervical cancer staging guidelines [J]. Obstet Gynecol, 2019, 134(1): 49-57.
- [45] SCHULZ A, MEYER F, DUBROVSKA A, et al. Cancer stem cells and radioresistance: DNA repair and beyond [J]. Cancers, 2019, 11(6): 862.
- [46] LI X, ZHOU XUE, ZENG M, et al. Methylation of PAX1 gene promoter in the prediction of concurrent chemo-radiotherapy efficacy in cervical cancer[J]. J Cancer, 2021, 12(17): 5136-5143.
- [47] MÜLLER H M, WIDSCHWENDTER A, FIEGL H, et al. A DNA methylation pattern similar to normal tissue is associated with better prognosis in human cervical cancer [J]. Cancer Lett, 2004, 209(2): 231-236.
- [48] TU J, CHEN S, WU S, et al. Tumor DNA methylation profiles enable diagnosis, prognosis prediction, and screening for cervical cancer[J]. Int J Gen Med, 2022, 27(15): 5809-5821.
- [49] HAN Q, GUO H, GENG L, et al. p16/ki-67 dual-stained cytology used for triage in cervical cancer opportunistic screening[J]. Chin J Cancer Res, 2020, 32(2): 208-217.
- [50] VOIDÄZAN S T, DIANZANI C, HUSARIU M A, et al. The role of p16/ki-67 immunostaining, hTERC amplification and fibronectin in predicting cervical cancer progression: a systematic review[J]. Biology, 2022, 11(7): 956.
- [51] DING L, SONG L, ZHAO W, et al. Predictive value of p16INK4a, ki-67 and ProExC immuno-qualitative features in LSIL progression into HSIL[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(4): 2457-2466.
- [52] LUO H, LIAN Y, TAO H, et al. Relationship between p16/ki67 immunoscores and PAX1/ZNF582 methylation status in precancerous and cancerous cervical lesions in high-risk HPV-positive women[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 1171.

(收稿日期: 2024-11-02 修回日期: 2025-03-18)