

· 论 著 ·

宫颈 HPV 阳性患者 FAM19A4、POU4F3 基因启动子甲基化水平及其对 CIN2+ 病变的诊断价值*

全丽娟¹, 刘艳佳², 布尔列妮·吾力加别克¹, 杨晓萍¹, 陈志芳², 邹媛^{1△}
新疆医科大学第一附属医院: 1. 健康管理中心; 2. 妇科, 新疆乌鲁木齐 830000

摘要:目的 探究高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染患者宫颈组织 TAF A 趋化因子样家族成员 4 (FAM19A4)、POU 结构域第 4 类转录因子 3(POU4F3)基因启动子甲基化水平与宫颈病变严重程度的关系, 分析二者对宫颈上皮内瘤变(CIN)2+病变(通常指 CIN2 及以上级别病变)的诊断价值。方法 收集 2022 年 4 月至 2024 年 4 月于该院妇科就诊且 HR-HPV 阳性的 122 例患者宫颈组织标本, 根据病理检查结果分为宫颈癌组(22 例)、正常/炎症组(26 例)、低级别鳞状上皮内病变(LSIL)组(36 例)和高级别鳞状上皮内病变(HSIL)组(38 例)。采用甲基化特异性 PCR 检测各组 FAM19A4、POU4F3 基因启动子甲基化水平, 分析二者甲基化水平与 HR-HPV DNA 负荷量的相关性。采用实时定量 PCR 检测各组 FAM19A4、POU4F3 mRNA 表达水平。将 HSIL、宫颈癌患者归为 CIN2+, 绘制受试者工作特征曲线分析 FAM19A4、POU4F3 甲基化单独及联合检测对 CIN2+病变的诊断价值。结果 正常/炎症组、LSIL 组、HSIL 组、宫颈癌组的 FAM19A4、POU4F3 基因甲基化水平依次升高($P<0.05$); 正常/炎症组、LSIL 组、HSIL 组、宫颈癌组的 FAM19A4、POU4F3 mRNA 表达水平依次降低($P<0.05$)。正常/炎症组、LSIL 组、HSIL 组、宫颈癌组宫颈组织中 HR-HPV DNA 负荷量及 TCT 异常率依次升高(均 $P<0.05$)。FAM19A4、POU4F3 甲基化水平与 HR-HPV DNA 负荷量呈正相关($r=0.712, 0.678$, 均 $P<0.05$)。FAM19A4、POU4F3 甲基化联合诊断 CIN2+病变的曲线下面积为 $0.886(95\%CI: 0.862\sim0.947)$, 显著大于 FAM19A4、POU4F3 单项检测 $0.747(95\%CI: 0.702\sim0.787)$ 、 $0.792(95\%CI: 0.761\sim0.833)$, 差异有统计学意义($Z=4.624, 4.112$, 均 $P<0.05$)。结论 FAM19A4 和 POU4F3 基因启动子的甲基化与宫颈病变的严重程度相关, 二者联合检测对 CIN2+具有较高的诊断价值。

关键词: 宫颈癌; 人乳头瘤病毒; TAF A 趋化因子样家族成员 4; POU 结构域第 4 类转录因子 3; 基因启动子; 甲基化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.15.012

中图法分类号: R737.33; R446.5

文章编号: 1673-4130(2026)15-1855-05

文献标识码: A

Promoter methylation levels of FAM19A4 and POU4F3 genes in cervical HPV positive patients and their diagnostic value for CIN2+ lesions*

Quan Lijuan¹, Liu Yanjia², Buerlieni·Wulijiabieke¹, Yang Xiaoping¹, Chen Zhifang², Zou Yuan^{1△}
1. Health Management Center; 2. Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the methylation levels of the TAF A chemokine-like family member 4 (FAM19A4) and the POU domain class 4 transcription factor 3 (POU4F3) gene promoters in cervical tissues of patients with high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection and the severity of cervical lesions, and to analyze the diagnostic value of these two factors for cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ (CIN2+, typically refers to lesions at or above the CIN2 level). **Methods** From April 2022 to April 2024, 122 cervical tissue specimens of patients with HR-HPV positive who visited the gynecology department of the hospital were collected. According to the pathological examination results, they were divided into cervical cancer group (22 cases), normal/inflammatory group (26 cases), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) group (36 cases), and high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) group (38 cases). Methylation-specific PCR was used to detect the methylation levels of FAM19A4 and POU4F3 gene promoters in each group, and the correlation between the methylation levels and the HR-HPV DNA load was analyzed. Real-time quantitative PCR was used to detect the mRNA expression of FAM19A4 and POU4F3 in

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82460502); 新疆维吾尔自治区卫生健康保健科研项目(BG202506); “青年科研启航”专项基金项目(2024YFY-QKQN-50)。

作者简介: 全丽娟, 女, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤相关研究。 △ 通信作者, E-mail: 21100170@qq.com。

each group. The patients with HSIL and cervical cancer were classified as CIN2+. The diagnostic value of FAM19A4 and POU4F3 methylation alone and in combination for CIN2+ lesions was analyzed using the receiver operating characteristic curve. **Results** The methylation levels of FAM19A4 and POU4F3 genes in the normal/inflammation group, LSIL group, HSIL group, and cervical cancer group increased successively ($P<0.05$). The mRNA expression levels of FAM19A4 and POU4F3 in the same groups decreased successively ($P<0.05$). The load of HR-HPV DNA and the abnormal rate of TCT in the cervical tissues of the normal/inflammation group, LSIL group, HSIL group, and cervical cancer group increased successively ($P<0.05$). The methylation of FAM19A4 and POU4F3 was positively correlated with the load of HR-HPV DNA ($r=0.712, 0.678$, both $P<0.05$). The combined methylation detection of FAM19A4 and POU4F3 had an area under the curve of $0.886(95\%CI:0.862-0.947)$ for diagnosing CIN2+ lesions, which was significantly greater than the single detection of FAM19A4 ($0.747, 95\%CI:0.702-0.787$) and POU4F3 ($0.792, 95\%CI:0.761-0.833$), and the difference was statistically significant ($Z=4.624, 4.112$, both $P<0.05$). **Conclusion** The methylation of FAM19A4 and POU4F3 gene promoters is related to the severity of cervical lesions, and the combination of the two indicators has high diagnostic value for CIN2+ lesions.

Key words:cervical cancer; human papillomavirus; TAF α chemokine like family member 4; POU domain type 4 transcription factor 3; gene promoter; methylation

宫颈癌是严重威胁全球女性健康的恶性肿瘤,多数病例与高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)的持续感染密切相关^[1]。HR-HPV检测是宫颈癌初筛的重要手段,但特异性不足是其面临的主要挑战^[2]。因此,亟须寻找客观、稳定、高特异性的生物标志物,以实现 对 HPV 阳性患者更为精准的风险分层和临床管理。TAF α 趋化因子样家族成员 4(FAM19A4)基因编码一种新型的趋化因子样分泌蛋白,参与神经系统发育和免疫调节等生物学过程^[3]。有研究表明,在肺癌、食管癌等多种癌症中,FAM19A4 启动子常呈现高甲基化状态,通过促进细胞增殖、抑制凋亡等途径,促进肿瘤的发生与发展^[4-5]。POU 结构域第 4 类转录因子 3(POU4F3)基因是 POU 家族转录因子成员,参与内耳毛细胞发育和维持等生物学过程^[6]。近年研究发现,肿瘤中 POU4F3 作为一种肿瘤抑制基因,其失活可通过抑制细胞分化,促进细胞周期进行,参与宫颈上皮细胞的恶性转化^[7]。本研究旨在系统评估 HR-HPV 阳性女性人群 FAM19A4 和 POU4F3 基因启动子甲基化水平,并探讨二者单独及联合应用对宫

颈上皮内瘤变(CIN2+)病变的诊断效能,以期 为临床提供一种新的、可靠的诊断策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2022 年 4 月至 2024 年 4 月于本院妇科就诊且 HR-HPV 阳性 122 例患者的宫颈组织标本。纳入标准:(1)女性,年龄 >18 岁。(2)经检测,HR-HPV 阳性;(3)宫颈组织样本质量可靠。排除标准:(1)处于妊娠期或哺乳期的女性;(2)有全子宫切除手术史者;(3)近 6 个月内接受过宫颈手术治疗(如 LEEP 刀、冷刀锥切、激光等)者;(4)合并或既往有外阴、阴道、子宫内膜等其他妇科恶性肿瘤病史者;(5)合并严重的免疫系统疾病者。根据病理检查结果,分为正常/炎症组(26 例)、低级别鳞状上皮内病变(LSIL)组(36 例)、高级别鳞状上皮内病变(HSIL)组(38 例)和宫颈癌组(22 例)。4 组年龄、病程、初产年龄及产次等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。将 HSIL 组、宫颈癌组患者归为 CIN2+ 病变。本研究通过本院伦理委员会审核批准(批号:K202210-48),所有患者及其家属签署知情同意书。

表 1 4 组基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	病程(d)	初产年龄(岁)	产次(次)
正常/炎症组	26	43.21 $\pm$ 10.24	36.62 $\pm$ 8.18	21.70 $\pm$ 2.29	2.52 $\pm$ 1.12
LSIL 组	36	44.30 $\pm$ 9.17	37.70 $\pm$ 8.30	20.68 $\pm$ 2.30	2.46 $\pm$ 1.23
HSIL 组	38	46.50 $\pm$ 11.80	38.06 $\pm$ 9.01	21.65 $\pm$ 2.17	2.41 $\pm$ 0.92
宫颈癌组	22	45.21 $\pm$ 8.35	37.68 $\pm$ 8.28	20.90 $\pm$ 2.08	2.50 $\pm$ 1.02
<i>F</i>		0.600	0.150	1.740	0.060
<i>P</i>		0.615	0.927	0.163	0.979

1.2 方法

1.2.1 HPV 检测 应用罗氏 Cobas 4800 及对应 HPV 检测试剂盒(PCR 荧光法)对子宫颈脱落细胞标

本进行 HPV 型制及 HR-HPV DNA 负荷量检测,检测型别包括 HPV 16 型、HPV 18 型,以及其他 12 种高危亚型(包括 HPV 31、33、35、39、45、51、52、56、58、

59、66、68 型等)。设置 β -球蛋白基因作为内参,以监控样本采集质量、DNA 提取效率及扩增过程的有效性,确保结果的可靠性。检测仪器输出的 Ct 值高于试剂盒规定的临界值,即判定为该 HPV 型别阳性。

1.2.2 阴道镜检查及宫颈活检病理判读 所有 HR-HPV 阳性患者均接受阴道镜检查。依次用生理盐水、5%醋酸溶液及复方碘溶液(卢戈氏液)涂抹宫颈表面,观察宫颈上皮的颜色变化、边界、血管形态(如点状血管、镶嵌、异型血管等)及碘着色情况。在醋酸白色上皮最浓厚、边界最清晰或血管形态最异常的区域钳取 1~2 块组织。所有活检组织及颈管刮出物均经 10%中性福尔马林固定,石蜡包埋,连续切片,然后进行苏木精-伊红染色。由至少 2 名不知晓患者 HPV 及甲基化检测结果的资深病理医师进行双盲法阅片,意见一致,则出具正式报告;若意见存在分歧,则以协商结果作为该病例的最终病理诊断。

1.2.3 甲基化水平检测 采用基因组 DNA 提取试剂盒提取宫颈组织 DNA,并利用 DNA 亚硫酸氢盐修饰。配置 DNA 亚硫酸氢盐修饰体系,总体积 150 μ L,其中 DNA 最终质量浓度为 10 ng/ μ L,体积 20 μ L,CT 转化剂 130 μ L。反应条件:98 $^{\circ}$ C 10 min,64 $^{\circ}$ C 150 min。将亚硫酸氢盐修饰后的 DNA(BS-DNA)置-20 $^{\circ}$ C 冰箱保存。引物设计及合成由上海华大公司完成,引物序列如下。FAM19A4 甲基化上游引物(MF):5'-GTGTGATTTGTATTAGGTC-CATATACG-3';甲基化下游引物(MR):5'-ATAC-CTT TCCGAAC TTTTAAACGT-3';未甲基化上游引物(UF):5'-TTAGTATTTGGTTGATAATTGG-3';未甲基化下游引物(UR):5'-CGGGCATCAC-CGAGTGTTC-3'。POU4F3 MF:5'-CGACGCCAC-CTACCATACC-3';MR:5'-CAGGTTCGAGTCTCT-CACTCT-3'; UF: 5'-CAGGTTCGAGTCTCT-CACTCT-3'; UR:5'-GTGGCTGGATAGCGAAAT-AGG-3'。反应体系 20 μ L: Master Mix 10 μ L, GC Enhancer 1 μ L,上、下游引物各 0.4 μ L,BS-DNA 2 μ L,双蒸水 6.2 μ L。反应程序:95 $^{\circ}$ C 10 min,95 $^{\circ}$ C

30 s,55 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 1 min,共 40 个循环。检测结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。

1.2.4 FAM19A4、POU4F3 mRNA 表达水平检测 采用实时定量 PCR 法检测 FAM19A4、POU4F3 mRNA 表达水平。采用 Trizol 法提取宫颈组织 RNA,将 RNA 逆转录为 cDNA。应用 Nanodrop2000 检测 RNA 浓度, A_{260}/A_{280} 在 1.8~2.1 提示纯度较好。引物序列由上海生工公司设计合成,引物序列如下。FAM19A4 上游引物为 5'-TCCCCAAGGAT-GAGAGTCTGT-3',下游引物为 5'-ACACCATTA-ACACGTAGGCTAGA-3';POU4F3 上游引物为 5'-AGCCTACGTGTTAATGGTGTG-3',下游引物为 5'-GTCCCTTGCTTGATTTGGTGG-3';GAPDH 上游引物为 5'-AATCAAGCAAGGGACCTGTGA-3',下游引物为 5'-TTTGTGACCGCTCTTCTATGC-3'。反应体系 20 μ L:SYBR Green Premix 10 μ L,上、下游引物各 1 μ L,cDNA 1 μ L,双蒸水 7 μ L。反应程序:94 $^{\circ}$ C 5 min,94 $^{\circ}$ C 30 s,62 $^{\circ}$ C 32 s,共 40 个循环。FAM19A4、POU4F3 mRNA 表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。

1.3 统计学处理 应用 SPSS26.0 和 Graphpad 8.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关法进行相关性分析,受试者工作特征(ROC)曲线分析 FAM19A4 和 POU4F3 甲基化对 CIN2+病变的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组宫颈组织 FAM19A4、POU4F3 基因启动子甲基化及 mRNA 表达水平 正常/炎症组、LSIL 组、HSIL 组、宫颈癌组的 FAM19A4、POU4F3 基因启动子甲基化水平依次升高($P<0.05$);正常/炎症组、LSIL 组、HSIL 组、宫颈癌组的 FAM19A4、POU4F3 mRNA 表达水平依次降低($P<0.05$)。见表 2。

表 2 4 组宫颈组织 FAM19A4、POU4F3 基因启动子甲基化及 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FAM19A4 甲基化	POU4F3 甲基化	FAM19A4 mRNA	POU4F3 mRNA
正常/炎症组	26	20.16 $\pm$ 4.06	21.29 $\pm$ 4.87	1.19 $\pm$ 0.20	1.20 $\pm$ 0.21
LSIL 组	36	26.39 $\pm$ 4.17 ^a	27.33 $\pm$ 5.16 ^a	0.84 $\pm$ 0.18 ^a	0.75 $\pm$ 0.16 ^a
HSIL 组	38	31.21 $\pm$ 4.85 ^{ab}	32.55 $\pm$ 5.79 ^{ab}	0.55 $\pm$ 0.17 ^{ab}	0.60 $\pm$ 0.15 ^{ab}
宫颈癌组	22	37.24 $\pm$ 5.47 ^{abc}	39.61 $\pm$ 6.20 ^{abc}	0.40 $\pm$ 0.12 ^{abc}	0.37 $\pm$ 0.10 ^{abc}
<i>F</i>		61.330	49.610	107.001	119.660
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与正常/炎症组比较,^a $P<0.05$;与 LSIL 组比较,^b $P<0.05$;与 HSIL 组比较,^c $P<0.05$ 。

2.2 4 组宫颈组织 HR-HPV DNA 负荷量结果比较 正常/炎症组(167.28 $\pm$ 38.10)、LSIL 组

(425.10 $\pm$ 70.81)、HSIL 组(519.34 $\pm$ 84.17)、宫颈癌组(620.22 $\pm$ 96.55)宫颈组织中 HR-HPV DNA 负荷

量依次升高,两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 FAM19A4、POU4F3 基因启动子甲基化水平与 HR-HPV DNA 负荷量的相关性 FAM19A4、POU4F3 甲基化水平与 HR-HPV DNA 负荷量呈正相关($r=0.712, 0.678$, 均 $P<0.05$)。

2.4 FAM19A4、POU4F3 甲基化诊断 CIN2+病变

表 3 FAM19A4、POU4F3 甲基化单独及联合检测诊断 CIN2+病变的诊断价值

项目	曲线下面积	95%CI	截断值	灵敏度	特异度	约登指数
FAM19A4	0.747	0.702~0.787	30.30	0.626	0.902	0.528
POU4F3	0.792	0.761~0.833	31.17	0.684	0.832	0.516
二者联合	0.886	0.862~0.947	—	0.749	0.902	0.651

注:—表示无数据。

3 讨 论

临床上多数 HPV 感染为一过性,HPV 可被机体免疫系统清除,仅有一小部分会发展为持续性感染,并经历 CIN1、2、3 级的渐进过程,最终发展为浸润性癌^[1]。因此,精准诊断出已经发生或即将进展为有临床意义病变的个体,是当前宫颈癌防治领域的关键难题^[8]。目前,对于 HPV 阳性女性的分流管理,主要依赖细胞学检查及阴道镜活检等。但细胞学检查存在主观性强、重复性差的问题;而阴道镜检查为有创操作,且对转化区内病变的识别灵敏度有限。因此,亟需寻找客观、稳定、高特异性的生物标志物,有利于对 HPV 阳性患者进行更为精准的风险分层和临床管理。

近年来,表观遗传学,特别是基因启动子区甲基化,在肿瘤发生发展中的作用日益受到关注。DNA 甲基化作为基因转录调控的关键机制,其改变通常早于细胞形态学的异常,且具有高度稳定性和可重复性,是极具潜力的宫颈肿瘤生物标志物^[9]。在宫颈癌变过程中,特定肿瘤抑制基因的启动子超甲基化导致其转录沉默是驱动细胞恶性转化的重要环节。FAM19A4 编码蛋白质属于 TAF_{II} 家族,其作为一种分泌型趋化因子样蛋白,通过自分泌或旁分泌方式,与特定 G 蛋白偶联受体结合,参与调控细胞增殖、凋亡、迁移及炎症反应等多种关键细胞进程^[10]。POU4F3 是 POU 转录因子家族的一员,其结构特征包含一个高度保守的 DNA 结合结构域 POU 结构域,能以多种方式与 DNA 结合,调控下游靶基因的转录,调控听觉毛细胞的分化、成熟及存活。本研究结果显示,正常/炎症组、LSIL 组、HSIL 组、宫颈癌组的 FAM19A4、POU4F3 mRNA 表达水平依次降低,提示宫颈病变程度越重,FAM19A4、POU4F3 表达降低更明显。本研究结果证实,正常/炎症组、LSIL 组、HSIL 组、宫颈癌组的 FAM19A4、POU4F3 基因甲基化水平依次升高,表明 FAM19A4、POU4F3 表达沉默的主要机制是基因启动子区域的高甲基化。有研

究表明,FAM19A4 启动子区域富含 CpG 岛,当其发生超甲基化时,会招募甲基化结合蛋白等抑制性复合物,导致染色质结构紧缩,从而阻止转录因子与启动子结合,最终使基因转录被抑制^[11]。在宫颈癌的癌变过程中,HR-HPV 的 E6 和 E7 癌蛋白持续表达,通过干扰宫颈上皮细胞的表现遗传调控机制,诱导包括 FAM19A4、CLIC3 等多个肿瘤抑制基因发生启动子超甲基化,导致细胞异常增殖、抑制细胞凋亡,促进宫颈上皮细胞的恶性转化^[12]。Lin 等^[13]研究发现,POU4F3 基因甲基化水平与宫颈病变严重程度及持续时间相关,HPV E6/E7 癌蛋白通过促进 POU4F3 基因启动子的甲基化修饰,诱导 POU4F3 的表达失活,抑制细胞正常分化,促进癌细胞的异常增殖,增加宫颈癌的发生风险。

HR-HPV 感染是宫颈癌发生的必要条件,但绝大多数感染会被机体免疫系统清除,仅有一小部分会持续感染并进展为 CIN2+病变。因此,寻找能够精准区分一过性感染与具有进展风险感染的生物标志物至关重要。本研究发现,FAM19A4、POU4F3 启动子甲基化诊断 CIN2+病变的曲线下面积分别为 0.747、0.792,提示二者对 CIN2+病变均具有较高的诊断价值。其内在机制在于,FAM19A4、POU4F3 的甲基化是宫颈上皮细胞在向恶性转化过程中一个相对早期的事件。当 HPV 感染持续存在,其诱导的宿主细胞表观遗传紊乱逐步累积,FAM19A4、POU4F3 等基因的甲基化可以被视为细胞已发生不可逆分子损伤的标志^[14]。

多中心大规模临床试验证实,FAM19A4 甲基化检测对于识别 HPV 阳性女性中的 CIN2+病变,展现出比细胞学检查更高的灵敏度和特异度,对于 HPV16/18 型阳性或其他 12 种高危 HPV 阳性且细胞学结果为 LSIL 的患者,进行 FAM19A4 甲基化检测可以有效分流,避免不必要的阴道镜转诊,减轻患者身心负担及医疗系统的压力^[13-16]。本研究中,与单独检测任一基因相比,FAM19A4 与 POU4F3 基因甲

基化的联合检测进一步提升了诊断效能,分析其原因,在 HPV 持续感染的背景下,宿主细胞基因组特定区域的异常甲基化是驱动宫颈上皮细胞恶性转化,FAM19A4 和 POU4F3 基因的高甲基化状态可能分别通过失活潜在的肿瘤抑制功能及破坏细胞分化平衡,协同 HPV 致癌蛋白的作用,共同促进了 CIN2+ 病变的发生与发展。POU4F3 作为一个与神经元发育和分化相关的转录因子,其启动子在宫颈癌中也因甲基化而失活^[17]。二者分别从转录调控和趋化因子信号 2 条不同通路反映了宫颈上皮细胞的恶性转化状态,最大限度地降低了漏诊和误诊的风险。Zhang 等^[18]的研究也支持这一策略,他们发现双基因甲基化联合检测能够在识别 CIN2+ 病变方面表现出超越单一标志物或细胞学的诊断性能,对 CIN3 病变的灵敏度近乎 100%,对未来 5 年内进展为 CIN3 的阴性预测值超过 99%。因此,FAM19A4 与 POU4F3 基因甲基化检测能有效识别出具有进展风险的个体,为目前 CIN2+ 病变患者的临床管理提供了一个潜在的客观分子工具。

综上所述,宫颈病变程度越重,宫颈组织 FAM19A4 和 POU4F3 甲基化水平越高,可能是宫颈癌发生过程中的关键分子事件。FAM19A4、POU4F3 甲基化联合检测对于 HR-HPV 阳性人群中的 CIN2+ 病变具有极高的诊断价值,可作为评估 CIN2+ 病变的生物标志物,有利于实现精准分流,优化现有的宫颈癌筛查路径。未来的研究应致力于将 POU4F3/FAM19A4 甲基化检测整合进更完善的风险预测模型中,并结合 HPV 基因分型、病毒载量及宿主遗传背景等信息,最终实现宫颈癌预防的个体化与精准化。

参考文献

- [1] Sahasrabuddhe V V. Cervical cancer: precursors and prevention[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2024, 38(4): 771-781.
- [2] Zhou Y. Investigation of the clinical application value of HR-HPV DNA combined with liquid based cytology in colposcopy of cervical cancer[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 5054507.
- [3] Salta S, Lobo J, Magalhães B, et al. DNA methylation as a triage marker for colposcopy referral in HPV-based cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Epigenetics, 2023, 15(1): 125.
- [4] Hubers A J, Heideman D A, Burgers S A, et al. DNA hypermethylation analysis in sputum for the diagnosis of lung cancer: training validation set approach[J]. Br J Cancer, 2015, 112(6): 1105-1113.
- [5] Pei B, Zhao G, Geng Z, et al. Identifying potential DNA methylation markers for the detection of esophageal cancer in plasma[J]. Front Genet, 2023, 14: 1222617.
- [6] Molano M, Machalek D A, Tan G, et al. Performance of CADM1, MAL and miR124-2 methylation as triage mark-

- ers for early detection of cervical cancer in self-collected and clinician-collected samples: an exploratory observational study in Papua New Guinea[J]. BMJ Open, 2024, 14(6): e081282.
- [7] Schütze D M, Kooter J M, Wilting S M, et al. Longitudinal assessment of DNA methylation changes during HPVE6E7-induced immortalization of primary keratinocytes[J]. Epigenetics, 2015, 10(1): 73-81.
- [8] Petráš M, Dvorák V, Lomozová D, et al. Timing of HPV vaccination as adjuvant treatment of CIN2 + recurrence in women undergoing surgical excision: a meta-analysis and meta-regression[J]. Sex Transm Infect, 2023, 99(8): 561-570.
- [9] Mao Z, Wang B, Zhang T, et al. The roles of M6A methylation in cervical cancer: functions, molecular mechanisms, and clinical applications[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(11): 734.
- [10] Toma K, Zhao M, Zhang S, et al. Perivascular neurons instruct 3D vascular lattice formation via neurovascular contact[J]. Cell, 2024, 187(11): 2767-2784.
- [11] Salta S, Lobo J, Magalhães B, et al. DNA methylation as a triage marker for colposcopy referral in HPV-based cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Epigenetics, 2023, 15(1): 125.
- [12] Feng C, Dong J, Chang W, et al. The progress of methylation regulation in gene expression of cervical cancer[J]. Int J Genomics, 2018, 2018: 8260652.
- [13] Lin C, Zhu C, Xie M, et al. Analysis of the triage value of multigene methylation testing for CIN2+ in hrHPV-positive patients[J]. Infect Agent Cancer, 2025, 20(1): 22.
- [14] Molano M, Machalek D A, Phillips S, et al. DNA methylation at individual CpG-sites of EPB41L3, HTERT and FAM19A4 are useful for detection of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) or worse: analysis of individual CpG-sites outperforms averaging[J]. Tumour Virus Res, 2024, 18: 200288.
- [15] Kelly H, Benavente Y, Pavon M A, et al. Performance of DNA methylation assays for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2019, 121(11): 954-965.
- [16] 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.
- [17] Lin Y, Zhang Q, Tong W, et al. Conditional overexpression of Net1 enhances the trans-differentiation of LGR5 + progenitors into hair cells in the neonatal mouse cochlea[J]. Cell Prolif, 2025, 58(4): e13787.
- [18] Zhang R, Li Y, Han Y, et al. PAX1/SOX1 gene methylation as a detection and triage method for triage of high risk HPV-positive women in cervical cancer screening [J]. Gynecol Oncol Rep, 2025, 60: 101794.