

DNA 甲基化检测在宫颈癌筛查中的应用进展

易思宇, 王 芬

南昌大学第一附属医院妇产科 (南昌 330006)



【摘要】宫颈癌为女性常见恶性肿瘤, 早期筛查干预可显著降低发病与死亡风险, 但现有基于人乳头瘤病毒 (HPV) DNA 检测和细胞学检查的筛查体系存在灵敏度与特异度难以兼顾、分流精准性不足、宫颈上皮内瘤变 II 级 (CIN2) 诊疗缺乏明确依据等问题。DNA 甲基化异常会随宫颈病变进展逐步累积, 基于甲基化的检测技术可用于 HPV 阳性人群分层分流、预测 CIN2 病变的进展或消退, 同时对非典型鳞状细胞、低级别鳞状上皮内病变人群实现二次精准分流, 能够有效降低阴道镜转诊率, 为 CIN2 患者精准诊疗提供可靠参考。此外, DNA 甲基化检测具备结果稳定、可重复性高、判读标准客观、支持患者自采样等突出优势, 有望弥补现有筛查体系短板, 成为优化宫颈癌筛查流程的新型有效技术手段。本文系统综述 DNA 甲基化检测在宫颈癌筛查中的研究进展, 阐明其临床应用优势, 为改进现有宫颈癌筛查策略、实现宫颈病变精准分流诊疗提供理论支撑。

【关键词】 宫颈癌; DNA 甲基化; 人乳头瘤病毒筛查; 风险分层; 宫颈上皮内瘤变

【中图分类号】 R737.33 **【文献标识码】** A

The application progress of DNA methylation detection in cervical cancer screening

YI Siyu, WANG Fen

Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China

Corresponding author: WANG Fen, Email: 13576121258wf@sina.com

【Abstract】 Cervical cancer is a common malignant tumor in women, and early screening intervention can significantly reduce the risk of morbidity and mortality. However, the existing screening system based on human papilloma virus (HPV) DNA detection and cytological examination has some problems, such as difficulty in balancing sensitivity and specificity, lack of shunt accuracy, and lack of clear basis for diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade II (CIN2). Abnormal DNA methylation gradually accumulate with the progress of cervical lesions. Methylation based detection technology can be used for stratified shunt of HPV positive people and predict the progress or regression of CIN2 lesions. At the same time, it can achieve secondary accurate shunt of atypical squamous cells and low-grade squamous intraepithelial lesions, which can effectively reduce the colposcopy referral rate and provide a reliable reference for the precise diagnosis and treatment of CIN2 patients. In addition, DNA methylation detection has the outstanding advantages of stable results, high reproducibility, objective interpretation standards, and support for patients' self sampling, which is expected to make up for the shortcomings of the existing screening system and become a new and effective

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202605051

基金项目: 江西省重点研发计划项目 (20243BBI91025)

通信作者: 王芬, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: 13576121258wf@sina.com

yxxz.whuznhmedj.com

technical means to optimize the cervical cancer screening process. This article systematically reviews the research progress of DNA methylation detection in cervical cancer screening, aiming to clarify its clinical application advantages, and provide theoretical support for improving the existing cervical cancer screening strategy and realizing the precise triage diagnosis and treatment of cervical lesions.

【Keywords】 Cervical cancer; DNA methylation; Human papilloma virus screening; Risk triage; Cervical intraepithelial neoplasia

宫颈癌是妇科常见恶性肿瘤之一，GLOBOCAN 2022 数据显示，全球宫颈癌年新发病例和死亡病例分别为 66.1 万和 34.8 万例，其中 80% 以上新发病例和死亡病例集中于中低收入国家^[1]。我国宫颈癌每年约 15.1 万例新发病例和 5.6 万例死亡病例，总体发病率呈缓慢上升趋势，给国家医疗资源和经济造成沉重的负担^[2]。宫颈癌通常因人乳头瘤病毒（human papilloma virus, HPV）持续感染引起，其中 16 和 18 型高危 HPV（high-risk HPV, HR-HPV）与癌变密切相关^[3-4]。HPV 可经黏膜破损处侵入宫颈基底细胞，约 10% 人群发展为持续性感染，长期病毒定植将诱发宫颈上皮内瘤变（cervical intraepithelial neoplasia, CIN），最终进展为宫颈癌。根据异常细胞在宫颈上皮内的占比，将 CIN 分为三级：CIN1 局限于上皮下 1/3，自然消退率高；CIN2 累及上皮下 2/3，处于进展为高级别鳞状上皮内病变（high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL）的临界阶段；CIN3 累及超过上皮 2/3，若未及时治疗，进展为浸润癌的风险可达 31%^[5]。

宫颈癌被认为是可依靠公共卫生干预实现消除的恶性肿瘤，核心防控策略主要涵盖推广 HPV 疫苗接种、普及人群宫颈癌筛查及早期规范化治疗^[6]。然而，现阶段临床筛查工作存在诸多难题，严重阻碍宫颈癌消除目标推进。基于此，本研究总结 DNA 甲基化检测在宫颈癌筛查中的价值及应用前景，为改进现有宫颈癌筛查策略提供理论支撑。

1 宫颈癌筛查面临的问题

当前宫颈癌筛查虽已实现一定程度普及，但受现有检测技术局限与 HPV 致癌生物学特征影响，临床筛查工作仍存在多重现实难题。首先，初筛检测存在灵敏度与特异度难以兼顾的矛盾。国内临床主流初筛方案为 HPV DNA 检测与宫颈细胞学检查，HPV DNA 检测灵敏度显著高于细胞学检查（96.1% vs. 53.0%），但特异度相对较低

（90.7% vs. 96.3%）^[7]。人群 HPV 感染十分常见，约 90% 感染者可在 2 年内依靠自身免疫实现病毒清除^[8]。HPV DNA 检测无法鉴别一过性感染与持续致癌性感染，而细胞学检测灵敏度偏低，易出现病变漏诊。现行初筛体系易将大量一过性 HPV 感染判定为阳性结果，不仅造成阴道镜过度转诊、长期随访等医疗资源浪费，还会加重受检人群的心理焦虑。其次，阳性人群分流手段精准度不足。世界卫生组织倡导“筛查-分流-治疗”一体化防控模式，针对 HPV DNA 阳性人群，可采用细胞学检测、HPV16/18 分型、p16/Ki-67 免疫组化双染实施分流，分流结果异常者再转诊阴道镜活检明确诊断^[9]。结合国内临床实际，《中国子宫颈癌筛查指南》^[10-11]建议女性 25 岁起开展宫颈癌筛查，可选择 HPV DNA 检测单独筛查，HPV 阳性者再通过细胞学分流（5 年间隔），或单独选择细胞学筛查（3 年间隔），细胞学异常者转诊阴道镜检查。但细胞学分流技术存在固有缺陷：诊断结果依赖病理医师经验，我国基层医疗机构专业人员相对匮乏；另一方面细胞学转诊指征单一，难以有效区分低级别与高级别 CIN。研究显示，≥ 30 岁 HR-HPV 阳性女性中，约 21% 基线结果为无明确诊断意义的不典型鳞状细胞（atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US）或低级别鳞状上皮内病变（low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL），其中半数患者为 CIN1 或轻微病变^[12]，提示有大量无临床相关病变的筛查者被转诊并接受不必要的检查。最后，CIN2 的临床处理缺乏可靠判断依据。CIN2 是宫颈病变进展过程中的关键阶段，相关随访数据表明，约 24% 的 CIN2 患者 36 个月内进展为 CIN3 及以上高级别病变，而 12 个月、24 个月病变自然消退率分别为 42%、50%^[13]。多数 CIN2 病变可自行逆转，但现有筛查技术无法预判 CIN2 病变转归趋势，采取积极手术治疗易造成过度医疗，损伤育龄女性生殖功能；若选择保守定期随访，易存在病变持续进展、恶变的潜在风险。

因此,临床亟需稳定客观、可精准评估病变风险的生物标志物,实现人群精准分层并预测 CIN2 病变转归。

2 DNA 甲基化分子分层基础

DNA 甲基化在 HPV 感染致宫颈癌变过程中发挥重要作用。HR-HPV 持续感染可上调细胞内 DNA 甲基转移酶表达,导致宿主细胞 DNA 甲基化水平增加,提高抑癌基因启动子区域的甲基化水平,抑制其表达从而促进细胞癌变^[14-15]。同时,HPV 病毒自身基因组亦存在显著甲基化现象,病毒 L1/L2 编码区与长调控区高度甲基化会解除 E2 调节蛋白对 E6/E7 癌基因的转录抑制,造成 E6、E7 蛋白异常高表达,加速细胞恶性表型形成^[14]。DNA 甲基化异常修饰会在 CIN 向宫颈癌进展过程中持续累积^[16-17]。临床标本检测结果显示,HR-HPV 感染时长 ≥ 5 年的 CIN2/3 病灶甲基化程度显著高于短期感染病变,宫颈癌组织甲基化阳性率可达 98%^[18-19]。上述系列证据充分说明,DNA 甲基化水平与宫颈病变的发生与进展高度关联。

3 DNA 甲基化检测在宫颈癌筛查中的价值

3.1 对 HPV 阳性人群的精准分层

HPV DNA 检测仅可判定病毒感染状态,无法区分一过性感染与致癌性持续感染,而 DNA 甲基化异常随宫颈病变进展逐步累积,在 CIN1 及更轻微病变中 DNA 甲基化改变并不显著,可实现不同级别 CIN 病变。多项循证医学研究证实甲基化检测具备可靠诊断效能:一项 Meta 分析显示,甲基化检测识别 CIN2+、CIN3+ 病变的灵敏度分别为 0.68、0.78,特异度依次为 0.75、0.74^[19]。另一项纳入 43 项研究、累计 16 000 余例样本的 Meta 分析提示,在 ASC-US+ 病灶中,甲基化检测的特异度高于细胞学,敏感度高于 HPV16/18 分型,CIN2+ 阳性预测值为 53%,CIN3+ 为 35%^[20]。瑞典一项基于 28 017 例 ≥ 30 岁女性的队列研究,对比 WID-qCIN 甲基化联合 HPV16/18 分型与传统细胞学用于 HPV 阳性人群分流的临床价值,结果显示,该联合方案可检出 93.4% 的 CIN3 病变与全部浸润性宫颈癌,能够预测 69.4% 的新发 CIN2+ 病例;平均仅需 2.4 次阴道镜转诊即可检出 1 例 CIN2+,显著优于细胞学的 4.1 次^[21]。国内基于

PCDHGB7 甲基化的 CerMe 检测在分流 HR-HPV 阳性女性中的表现亦优于细胞学,其鉴别 CIN2+ 的灵敏度和特异度分别为 82.4% 和 91.1%,显著优于细胞学(敏感度 65.9%,特异度 77.9%);在 HPV16/18 阳性女性中,CerMe 敏感度(80.8% vs. 61.5%)和特异度(88.9% vs. 75.3%)同样优于细胞学^[22]。荷兰 POBASCAM 研究结果表明,HR-HPV 阳性人群 *FAM19A4/miR124-2* 甲基化阴性者 14 年宫颈癌累计发病率仅 1.7%,显著低于细胞学阴性人群的 2.4%^[23],进一步印证 DNA 甲基化检测在远期风险预判中的独特优势。该结果为延长甲基化阴性人群筛查间隔提供了充分依据。

综上,DNA 甲基化检测可对 HPV 阳性人群完成精细化风险分层,减少无病变人群阴道镜转诊。

3.2 辅助 CIN2 病例的临床决策

DNA 甲基化标志物可客观预判 CIN2 病变的转归走向,区分病变进展和自然消退。前瞻性 CIN2 研究显示,S5 分类器模型预测 CIN2 患者 2 年内进展为 CIN3+ 的灵敏度达 83.6%,显著高于细胞学的 62.3%;若联合 S5、HPV16/18 分型及 HSIL 细胞学 3 项指标,可进一步提升风险预测准确度;3 项结果均阳性者病变进展风险超 50%,全部阴性者进展风险不足 10%^[24]。另一项前瞻性观察研究 CONSERVE 发现,基线 *FAM19A4/miR124-2* 甲基化阴性的 CIN2 病变,2 年自然消退率可达 74.7%,远高于甲基化阳性病例的 51.4%;联合细胞学与 HPV 分型后,低危人群消退率分别升至 88.4%、85.1%^[25]。基于上述证据可建立清晰的分层管理标准:①低危人群:S5 或 *FAM19A4/miR124-2* 甲基化、HPV16/18 分型和 HSIL 细胞学 3 项指标均阴性的患者,2 年内进展为 CIN3+ 风险 $< 10\%$,临床消退率 $> 85\%$;该类人群可采取保守随访方案,每 6~12 个月复查一次;对于有生育需求的年轻女性,可暂缓手术干预,不影响远期预后。②高危人群:S5、HPV16/18 分型和 HSIL 细胞学 3 项指标均阳性或 *FAM19A4/miR124-2* 甲基化检测阳性,2 年内进展风险 $> 50\%$,消退率仅 51%,应积极行消融或手术切除治疗。介于 2 类分层之间的患者,需结合年龄、生育诉求及阴道镜镜下表现制定个体化诊疗方案。

世界卫生组织现行指南推荐对 CIN2 病变实施

消融或切除治疗^[9]，但手术切除会提升早产、胎膜早破等产科不良结局风险，尤其在宫颈组织切除范围较大的情况下^[26]。借助 DNA 甲基化检测筛选低进展风险人群，能够为保守随访提供客观依据，避免过度手术损伤育龄女性生育功能。国内相关研究还证实，*ASCL1/LHX8*、*FAM19A4/miR124-2* 甲基化检测可用于 CIN2/3 术后复发监测，复发患者甲基化阳性率显著高于未复发人群^[27]。鉴于 25~29 岁女性 CIN2 检出峰值可达 10%^[28]，该甲基化风险分层策略对保护育龄女性生殖健康具备重要临床意义。

3.3 对 ASC-US/LSIL 人群的二次分流

HR-HPV 阳性合并 ASC-US、LSIL 细胞学异常人群的规范化管理长期存在临床难点，ASC-US、LSIL 人群 CIN2+ 病变检出率分别为 20% 和 27%^[29]。若对该人群转诊阴道镜，将产生大量非必要侵入性检查，造成医疗资源浪费，DNA 甲基化检测可为此类人群提供高效二次分流方案。欧洲多中心 VALID-screen 研究证实，采用 *FAM19A4/miR124-2* 甲基化检测开展二次分流，在保留 70% 以上 CIN3+ 病变检出能力的前提下，可减少 34% 的阴道镜转诊需求^[30]。*PCDHGB7* 甲基化检测可分别减少 62.2% 的 ASC-US 人群、26.0% 的 LSIL 人群阴道镜转诊^[22]；另有研究显示，联合 *PAX1/EPB41L3/FAM19A4* 甲基化检测，可使低危 ASC-US 人群阴道镜转诊率下降 96.43%^[31]。此外，国内临床验证表明，*PAX1* 甲基化联合 p16/Ki-67 免疫组化双染用于 ASC-US 人群分流效果优于单一检测，联合方案灵敏度 91.25%、特异度 97.72%^[32]。综上，DNA 甲基化检测能对 ASC-US/LSIL 人群进行更精准的二次分流，从而减少不必要的阴道镜检查并优化医疗资源配置。

3.4 自采样样本的甲基化检测

DNA 甲基化检测可依托受试者自采样标本完成检测，有助于拓宽宫颈癌筛查覆盖范围。目前主流自采样方式包含宫颈阴道拭子与尿液采样两类，前者通过植绒拭子自行采集宫颈脱落细胞，后者利用首段尿液间接捕获宫颈病变相关分子信号。2 种采样方式均无需医护操作，可突破地域、医疗资源不足的限制，兼顾受试者隐私保护，提升筛查参与依从性^[33]。

多项研究证实自采样标本具备可靠检测效能，*ASCL1/LHX8* 双基因甲基化检测自采样拭子识别 CIN3+ 的敏感度达 73.3%，特异度 61.1%，

联合 HPV16/18 分型后敏感度提升至 88.9%^[34]。De Waard 等^[35]开发的 *ITGA4/ASCL1/FAM19A4* 三基因甲基化检测分类器在自采样拭子中检测 CIN3+ 的敏感度和特异度分别达到 84.0% 和 70.0%，其表现优于细胞学检测。尿液采集操作更为简便，且受试者接受度较高。尿液样本中 *ASCL1/LHX8* 甲基化检测 CIN3+ 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.84，与宫颈阴道拭子样本的检测性能相当^[36]。Meta 分析结果显示，自采样标本与临床医护采集标本的甲基化水平呈中度至高度相关 ($r=0.42\sim0.72$)^[33]。得益于自采样方式的便利性和良好的检测性能，截至 2020 年已有 17 个国家已将基于自采样的 DNA 甲基化检测纳入宫颈癌筛查策略^[37]。

4 DNA 甲基化检测的应用前景与局限

4.1 应用前景

当前我国宫颈癌筛查模式以机会性筛查为主，各区域在筛查覆盖比例、细胞学诊断能力、病变随访管理体系上存在明显不均衡问题。相较于传统筛查手段，DNA 甲基化检测具备多重适配国内基层筛查现状的突出优势^[38]：①检测判读客观，可有效降低病理医师主观判读带来的结果偏差；②检测重复性佳，便于开展批量集中检测与标准化质量管控；③对高资质病理专业人员依赖程度低，适配医疗资源薄弱的基层医疗机构；④可配套患者自采样模式，有效提升筛查可及性，扩大人群覆盖范围。依托上述临床应用优势，国内多家企业已布局宫颈癌甲基化检测试剂研发，现阶段国家药品监督管理局共有 5 款相关试剂盒获批上市。但针对我国人群的大样本、多中心前瞻性人群筛查研究较为匮乏，甲基化标志物对宫颈病变远期进展风险的预测价值有待进一步佐证。

4.2 DNA 甲基化检测的局限性与挑战

DNA 甲基化检测虽在宫颈病变分层分流领域具备独特应用价值，但全面普及至常规临床筛查前，仍存在一定局限性^[39]。首先，检测诊断效能存在人群与病变阶段局限。现有临床研究多聚焦 HPV16、18 型阳性人群，其余 HR-HPV 亚型感染者的检测表现尚缺乏充足循证依据。甲基化异常仅大量累积于高级别宫颈病变，对于无明显甲基化修饰改变的早期 HPV 感染、一过性感染易出现

阴性结果。因此该技术现阶段仅可作为 HPV 阳性人群的辅助分流工具,暂无法替代 HPV DNA 检测作为一线初筛方案。在 ASC-US、LSIL 人群二次分流场景中,存在一定假阳性可能。其次,缺乏统一标准化技术规范。不同试剂盒选用的靶基因组合差异较大,致使其对 ASC-US、LSIL 人群的分流效能参差不齐。目前全球尚未形成统一公认的结果判读阈值,各医疗机构实验操作流程、质控标准不统一,不同研究数据难以横向对比。针对自采样标本,从样本采集、保存转运至上机检测全流程均无统一规范,进一步限制结果可比性。基于以上现状,DNA 甲基化检测仅适用于人群初筛分层,尚不能替代医护标准采样用于病变确诊。第三,检测经济成本偏高,大规模推广性价比不足。相较于传统巴氏涂片、单一 HPV DNA 检测,DNA 甲基化检测需经过亚硫酸氢盐转化、多重荧光定量 PCR 等多步操作,配套试剂与仪器设备成本更高。在医疗资源有限的欠发达地区,将其纳入大范围人群一线初筛的经济可行性,仍需卫生经济学研究进一步论证。

5 总结与展望

宫颈癌筛查是实现宫颈癌消除的重要公共卫生措施之一,以 HPV DNA 检测和细胞学为基础的筛查策略在宫颈癌防控中已取得了显著成效,但实际筛查过程中仍面临筛查方法灵敏度与特异度不足、分流精准性低、CIN2 病变临床决策困难等问题。在目前的筛查策略中加入 DNA 甲基化检测能从 HPV 阳性人群中识别低级别病变者、预测 CIN2 病变的进展或消退、对 ASC-US/LSIL 人群再次分流,从而减少不必要的阴道镜检查,并为 CIN2 患者的临床治疗提供依据。未来需依靠多中心、大样本临床研究,统一诊断临界值,建立标本处理、实验检测、结果分析的全流程质控体系,提升检测结果的稳定性与临床适用性。同时可通过整合宿主 DNA 甲基化水平、HPV 分型、细胞学等多维度指标,结合人工智能构建风险模型,提升 CIN2 病变转归预判能力。其次,提高尿液、阴道自采样等无创检测技术,规范无创筛查流程,提升无创样本检测的稳定性与普及性。此外,还需持续迭代国产检测技术,研发低成本、自动化检测方案,推动国内甲基化检测规范化,完善宫颈癌精准防控体系。

伦理声明:不适用

作者贡献:文献查阅与论文撰写:易思宇、王芬;论文修改、审阅和经费支持:王芬

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263.
- 2 Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47–53.
- 3 McBride AA. Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20(2): 95–108.
- 4 Malagón T, Franco EL, Tejada R, et al. Epidemiology of HPV-associated cancers past, present and future: towards prevention and elimination[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(7): 522–538.
- 5 Ovestad IT, Gudlaugsson E, Skaland I, et al. The impact of epithelial biomarkers, local immune response and human papillomavirus genotype in the regression of cervical intraepithelial neoplasia grades 2–3[J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(4): 303–307.
- 6 World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem[M]. Geneva: World Health Organization, 2020.
- 7 Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(16): 1579–1588.
- 8 Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(7): 423–428.
- 9 World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention: use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV)[M]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- 10 李明珠, 李静然, 李晓, 等. 中国子宫颈癌筛查指南(二)[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2025, 26(1): 88–96. [Li MZ, Li JR, Li X, et al. Chinese guidelines for cervical cancer screening (II) [J]. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2025, 26(1): 88–96.]
- 11 李明珠, 魏丽惠, 隋龙, 等. 中国子宫颈癌筛查指南(一)[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2023, 24(4): 437–442. [Li MZ, Wei LH, Sui L, et al. Chinese guidelines for cervical cancer screening (I) [J]. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2023, 24(4): 437–442.]
- 12 Kremer WW, Steenbergen R, Heideman D, et al. The use of host cell DNA methylation analysis in the detection and management of women with advanced cervical intraepithelial neoplasia: a review[J]. *BJOG*, 2021, 128(3): 504–514.
- 13 Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and Meta-analysis[J]. *BMJ*, 2018, 360: k499.
- 14 Durzynska J, Lesniewicz K, Poreba E. Human papillomaviruses in epigenetic regulations[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2017, 772: 36–50.
- 15 Steenbergen RD, Snijders PJ, Heideman DA, et al. Clinical implications of (epi) genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(6): 395–405.
- 16 Henken FE, Wilting SM, Overmeer RM, et al. Sequential gene promoter

- methylation during HPV-induced cervical carcinogenesis[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(10): 1457–1464.
- 17 Schutze DM, Kooter JM, Wilting SM, et al. Longitudinal assessment of DNA methylation changes during HPV E6E7-induced immortalization of primary keratinocytes[J]. *Epigenetics*, 2015, 10(1): 73–81.
- 18 Bierkens M, Hesselink AT, Meijer CJ, et al. CADM1 and MAL promoter methylation levels in hrHPV-positive cervical scrapes increase proportional to degree and duration of underlying cervical disease[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(6): 1293–1299.
- 19 Salta S, Lobo J, Magalhaes 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.
- 20 Kelly H, Benavente Y, Pavon MA, 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.
- 21 Schreiberhuber L, Barrett JE, Wang J, et al. Cervical cancer screening using DNA methylation triage in a real-world population[J]. *Nat Med*, 2024, 30(8): 2251–2257.
- 22 Cao D, Yang Z, Dong S, et al. PCDHGB7 hypermethylation-based cervical cancer methylation (CerMe) detection for the triage of high-risk human papillomavirus-positive women: a prospective cohort study[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 55.
- 23 De Strooper LMA, Berkhof J, Steenbergen RDM, et al. Cervical cancer risk in HPV-positive women after a negative FAM19A4/mir124–2 methylation test: a post hoc analysis in the POBASCAM trial with 14 year follow-up[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(6): 1541–1548.
- 24 Louvanto K, Aro K, Nedjai B, et al. Methylation in predicting progression of untreated high-grade cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(12): 2582–2590.
- 25 Kremer WW, Dick S, Heideman DAM, 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.
- 26 Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and Meta-analysis[J]. *Lancet*, 2006, 367(9509): 489–498.
- 27 王元培, 刘雨晨, 温静, 等. PAX1 甲基化与 p16/Ki-67 联合检测提高宫颈癌非典型鳞状细胞的诊断效能[J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(4): 391–395. [Wang YP, Liu YC, Wen J, et al. Combined detection of PAX1 methylation and p16/Ki-67 improves the diagnostic efficacy of atypical squamous cells in cervical cancer[J]. *Journal of Army Medical University*, 2024, 46(4): 391–395.]
- 28 Kyrgiou M, Bowden SJ, Ellis LB, et al. Active surveillance of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: 2025 British Society of Colposcopy and Cervical Pathology and European Society of Gynaecologic Oncology Consensus Statement[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(3): e140–e151.
- 29 Kong L, Xiao X, Wan R, et al. Immediate risk and 5-year cumulative risk of high-grade cervical lesions in high-risk HPV-positive patients with minor cytological abnormalities: a retrospective single-center study in China[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 1541.
- 30 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.
- 31 Xia W, Wang J, Yang X, et al. DNA methylation triage of human papillomavirus-positive atypical squamous cells of undetermined significance in cervical cancer screening[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2026, 46(1): 2623828.
- 32 阿依扎旦·玉麦, 夏依拉·艾合买提, 凡尔克·艾合买提江, 等. ASCL1/LHX8 和 FAM19A4/miR124–2 甲基化对宫颈 CIN2/3 级病变术后复发的影响[J]. *西部医学*, 2026, 38(5): 640–646. [Ayizadan Y, Shayila A, Fanke A, et al. Effects of ASCL1/LHX8 and FAM19A4/miR124–2 methylation on postoperative recurrence of cervical CIN2/3 lesions[J]. *Medical Journal of West China*, 2026, 38(5): 640–646.]
- 33 Sumiec EG, Yim ZY, Mohy-Eldin H, et al. The current state of DNA methylation biomarkers in self-collected liquid biopsies for the early detection of cervical cancer: a literature review[J]. *Infect Agent Cancer*, 2024, 19(1): 62.
- 34 Verhoef L, Bleeker MCG, Polman N, et al. Evaluation of DNA methylation biomarkers ASCL1 and LHX8 on HPV-positive self-collected samples from primary HPV-based screening[J]. *Br J Cancer*, 2023, 129(1): 104–111.
- 35 De Waard J, Bhattacharya A, De Boer MT, et al. Methylation analysis to detect CIN3+ in high-risk human papillomavirus-positive self-samples from the population-based cervical cancer screening program[J]. *Mod Pathol*, 2024, 37(8): 100528.
- 36 Van Den Helder R, Steenbergen RDM, Van Splunter AP, et al. HPV and DNA methylation testing in urine for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer detection[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(10): 2061–2068.
- 37 Serrano B, Ibanez R, Robles C, et al. Worldwide use of HPV self-sampling for cervical cancer screening[J]. *Prev Med*, 2022, 154: 106900.
- 38 中国中西医结合学会检验医学专业委员会, 中华医学会检验医学分会, 中国医师协会检验医师分会, 等. 子宫颈癌 PAX1 联合 JAM3 双基因甲基化检测流程、报告及临床应用专家共识[J]. *中华检验医学杂志*, 2025, 48(2): 192–200. [Laboratory Medicine Committee of Chinese Association of Integrative Medicine, Chinese Society of Laboratory Medicine, Chinese Laboratory Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association, et al. Expert consensus on the workflow, report, and clinical applications of dual-gene methylation detection of PAX1 and JAM3 for cervical cancer[J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2025, 48(2): 192–200]
- 39 刘禹利, 谢小兵, 陈飞, 等. DNA 甲基化与宫颈癌临床应用趋势与挑战[J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(4): 341–346. [Liu Y L, Xie XB, Chen F, et al. Trends and challenges of DNA methylation in clinical application of cervical cancer[J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2023, 46(4): 341–346.]

收稿日期: 2026 年 05 月 12 日 修回日期: 2026 年 06 月 29 日
本文编辑: 杨室淞 曹 越

引用本文: 易思宇, 王芬. DNA 甲基化检测在宫颈癌筛查中的应用进展[J]. 医学新知, 2026, 36(7): 821–826. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202605051.

Yi SY, Wang F. The application progress of DNA methylation detection in cervical cancer screening[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(7): 821–826. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202605051.