

- [医生诊室](#)
- [风信子](#)

- [首页](#)
 - [资讯](#)
 - [会议](#)
 - [文章](#)
 - [视频](#)
 - [指南速递](#)
 - [专家风采](#)
 - [其他](#)
- [专题](#)
[图书](#)



中国妇产科网
www.obgy.cn

- [登录](#)
- [注册](#)

购全年VIP 享5000+ 高质量视频观看特权

[首页](#) > [预发表A](#)

HPV阳性患者甲基化检测的分流及预测风险策略

2019-03-27 12:04 来源：中国妇产科网 作者：刘睿 浏览量: 1315

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一，约有70%的宫颈癌新发病例集中在发展中国家。寻找宫颈癌筛查的有效方法，筛查出高级别宫颈病变，实施有效的早期干预措施具有重要意义。随着高危型人乳头瘤病毒作为子宫颈癌发生必要病因被大量流行病学和分子生物学的证实，目前全球范围内应用最广泛的宫颈癌筛查方法为宫颈液基细胞学检查和高危型HPV检测。在宫颈细胞学检查中加入HPV DNA检测能极大提高筛查高级别宫颈病变的敏感性，但HPV DNA的阳性结果更多地提示是否存在短暂的感染，预测宫颈癌发生的价值则特异度则相对较低，有时甚至会引起女性不必要的恐慌和过度的阴道镜转诊检查。基因启动子区CpG岛甲基化能导致基因表达沉默，并且肿瘤相关基因的甲基化已在许多癌症中得到确认。近十年来已有诸多研究证实了HPV DNA甲基化检测对高危型HPV阳性的患者发生不同级别宫颈病变的风险分层有较好的临床价值，可能成为临床上分流HPV阳性人群及预测宫颈癌发生的较好检测手段。

1. HPV-DNA甲基化在宫颈癌发病中的机制

DNA甲基化是一种重要的表观遗传修饰机制，基因启动子区CpG岛甲基化能致其表达沉默，并且肿瘤相关基因CpG岛甲基化致基因表达沉默已在许多肿瘤中得到确认。人乳头瘤病毒（HPV）基因组的表观遗传改变在病毒生命周期和致癌进程中起重要作用[1]。在宫颈癌前病变及宫颈癌标本中已发现大量相关基因甲基化。HPV基因组中LCR基因序列作为HPV基因组甲基化位点已被广泛研究。有研究显示HPV16、18、51型感染患者，其宫颈组织中CpG岛LCR基因序列甲基化程度与宫颈病变程度正相关[1]。

HPV16持续感染与宫颈鳞癌的发生密切相关，研究发现其整合到宿主基因的DNA存在甲基化异常。Kalantari等对HPV16基因组甲基化特异处理后进行测序，首次观察到病毒基因L1区3'末端甲基化在宫颈癌样本中甲基化水平较高，而低级别宫颈病变样本中甲基化水平较低[2]。Patel等检测HPV16基因E6启动子甲基化水平，发现病理学诊断正常的宫颈细胞E6甲基化水平明显高于细胞学异常样本，提示E6基因去甲基化变化可能与E6基因重新表达相关[3]。

2. DNA甲基化检测在HPV阳性患者分流中的应用

随着研究学者、临床医生对宫颈癌表观遗传学分子标记物的进一步深入研究，不同类型的表观遗传学分子标志物、模型在筛查宫颈癌及癌前病变的研究也日益增多。下面笔者介绍一些近年来国际上通过大样本临床研究验证的甲基化分子标

记物或模型在HPV检测阳性患者中应用的相关进展。

2.1 12种高危型HPV-DNA甲基化与宫颈病变

Clarke[4]等采用巢式病例对照研究的方法，对于每一种高危型HPV亚型阳性的患者进行研究（这12种亚型分别为16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59），分别采集了30例癌前病变（CIN3、AIS）和30例正常对照，利用新一代亚硫酸氢盐测序方法，检测了HPV-DNA病毒L1和L2基因的CpG位点。评估检测的特异性及在最佳的CpG位点上CIN3、AIS的风险，并将多型别HPV甲基化检测与现有分流手段进行了比较。结果发现所有12种高危型HPV DNA甲基化都与CIN3/AIS相关。最高位点的ROC曲线下面积波动于0.71（HPV51和HPV56）到0.86（HPV18）。与细胞学相比较，联合了12种HPV类型的甲基化检测的敏感度更高（80% VS 76.6%），阳性率更低（38.5% VS 48.7%）。CIN3/AIS 的风险值在联合甲基化检测阳性时最高，而细胞学或hpv16/18阳性时最低。由此得出结论认为HPV DNA甲基化在HPV感染转变到癌前病变的过程是所有12种致癌类型的HPV中普遍存在的现象。多型别HPV DNA甲基化检测可以作为对HPV阳性妇女的分流方案。

2.2 “S5” HPV甲基化分流系统

Brentnall[5]等通过联合HPV16、18、31、33和人类基因EPB41L3形成的甲基化检测系统与模型评估不同HPV基因型上不同位点甲基化程度联合检测在宫颈癌前病变筛查中的效能。研究结果显示检测HPV-DNA基因型甲基化比检测病毒基因型本身鉴别宫颈高级别病变的效果更好。由4种基因型联合EPB41L3形成的甲基化分流检测模型（计算公式： $S5 = 30.9 \times \text{EPB41L3} + 13.7 \times \text{HPV16-L1} + 4.3 \times \text{HPV16-L2} + 8.4 \times \text{HPV18-L2} + 22.4 \times \text{HPV31-L1} + 20.3 \times \text{HPV33-L1}$ ）筛查中高级别宫颈病变的灵敏度和特异度均高于单一指标检测。

2.3 JAM3甲基化

Yin[6]等的研究结果发现JAM3甲基化在分流高危HPV阳性患者时，与细胞学检查相比，在CIN3+及CIN2的诊断分类中均能显著提高诊断的特异性、阳性预测值，阴性预测值也有一定升高；JAM3甲基化在分流细胞学检查结果为ASCUS和LSIL的患者时，与高危HPV检测相比，在诊断不同级别的宫颈病变中均能显著提高诊断的特异性、阳性预测值。对于具有不明显著性的非典型鳞状细胞和低度鳞状上皮内病变的患者，使用JAM3甲基化与hrHPV检测的分类标记相比，对 CIN3和癌症病例（CIN3 +）/无瘤形成的特异性和 CIN1（CIN1-）显著增加，分别从21.88%增加到81.82%和15.38%到85.18%。

3. DNA甲基化检测在宫颈癌发生中的预测意义

已有研究证实，表观遗传学改变要早于基因改变，且在癌症起始和发展中起重要作用。在宫颈病变的研究中发现，基因的异常甲基化发生要早于宫颈病变，因此可用于早期筛查的标志物。

Rogeri [7]等通过筛选，得到了15种基因来作为潜在的筛查宫颈癌前病变的生物学标记物。选取了20例病理诊断为CIN2及以下级别患者的宫颈细胞学样本和CIN2/3的样本进行探索性试验，初步评价了15种基因的甲基化水平。选取AUC数值 ≥ 0.9 的基因对全部407例样本进一步做了验证试验。结果发现在HPV和基因甲基化诊断精确性方面，HPV检测的敏感性为91.3%，比细胞学的58.6%高，而5种基因的甲基化的敏感性：DAPK1（35.2%），EPB41L3（63.3%），LMX1A（45.3%），SOX1（63.3%），TERT（60.9%）。HPV检测的特异性50%，低于细胞学86%，而在验证阶段7种基因甲基化的特异性由高到低分别为CDH1（92.1%），DAPK1（87.5%），EPB41L3（84.2%），HIC1（16.5%），LMX1A（90.7%），SOX1（81.4%），TERT（77.1%）。多元回归分析结果显示hsa-miR-124-2、SOX1、TERT是预测高危型HPV阳性患者发生宫颈高级别病变的独立预测因子。

Luttmer R[8]等通过对宫颈脱落细胞的细胞学检测、FAM19A4 基因甲基化及细胞学联合HPV16、18筛查分析显示，其筛查 \geq CIN3患者的敏感性分别为85.6%、75.6%和92.2%，相对应的特异性为49.8%、71.1%和29.4%，其研究结果显示基因甲基化筛查宫颈病变有较高的敏感性及特异性。

目前有关不同基因型及HPV病毒型别相对应的甲基化标志物预测HPV阳性患者未来发生不同级别宫颈病变的研究较多，但尚缺乏国际范围内较为统一的标准或共识，希望未来可以通过更多大样本人群的研究和对不同类型表观遗传学标记物的验证得出一致性且广泛应用的预测模型及标志物。

4. 影响HPV-DNA甲基化的宿主和病毒因素

有关DNA甲基化预测HPV阳性患者未来发生宫颈高级别病变的结论并非是一成不变的。当宿主所在的外界环境存在影响DNA甲基化致癌过程时可能会对结局产生影响。有研究发现口服避孕药可能会使病毒URR区域的甲基化程度降低, 高龄女性更易发生甲基化水平增高, 从而增加今后患病的风险[9]。所以, 有关DNA甲基化和宫颈癌发病之间进一步的关系还需要结合人口学特征、外界环境影响等多重因素来考虑。

表观遗传学的改变发生于宫颈癌发生前和发生后的各个时期, 包括HPV 和宿主基因组, 其甲基化包括广泛甲基化、重要肿瘤抑制基因的甲基化和基因组的修改。这些异常甲基化可作为一种非侵袭性标志物用于早期筛查、分流、预测不同级别宫颈病变的发生。基因甲基化筛查可能成为未来宫颈癌筛查的主流方向, 因此寻找特异性好、敏感度高且临床实践可行的甲基化生物学标志物将成为以后研究的重点。

【参考文献】

[1] Simanaviciene V, Popenkityte V, Gudleviciene Z, et al. Different DNA methylation pattern of HPV16, HPV18 and HPV51 genomes in asymptomatic HPV infection as compared to cervical neoplasia[J]. Virology. 2015 Oct;484:227-33.

[2] Kalantari M, Calleja-Macias IE, Tewari D, et al. Conserved Methylation Patterns of Human Papillomavirus Type 16 DNA in Asymptomatic Infection and Cervical Neoplasia[J]. J Virol. 2004 Dec;78(23):12762-72.

[3] Patel DA, Rozek LS, Colacino JA, et al. Patterns of cellular and HPV 16 methylation as biomarkers for cervical neoplasia[J]. J Virol Methods. 2012 Sep;184(1-2):84-92.

[4] Clarke MA, Gradissimo A, Schiffman M, et al. Human Papillomavirus DNA Methylation as a Biomarker for Cervical Precancer: Consistency across 12 Genotypes and Potential Impact on Management of HPV-Positive Women. Clin Cancer Res. 2018 May 1;24(9):2194-2202.

[5] Brentnall AR, Vasiljevic N, Scibior-Bentkowska D, et al. HPV33 DNA methylation measurement improves cervical pre-cancer risk estimation of an HPV16, HPV18, HPV31 and EPB41L3 methylation classifier[J]. Cancer Biomark. 2015;15(5):669-75.

[6] Yin A, Zhang Q, Kong X, et al. JAM3 methylation status as a biomarker for diagnosis of preneoplastic and neoplastic lesions of the cervix[J]. Oncotarget. 2015 Dec 29;6(42):44373-87.

[7] Rogeri CD, Silveira HCS, Causin RL, et al. Methylation of the hsa-miR-124, SOX1, TERT, and LMX1A genes as biomarkers for precursor lesions in cervical cancer[J]. Gynecol Oncol. 2018 Sep;150(3):545-551.

[8] Luttmer R, De Strooper LM, Berkhof J, et al. Comparing the performance of FAM19A4 methylation analysis, cytology and HPV16/18 genotyping for the detection of cervical (pre)cancer in high-risk HPV-positive women of a gynecologic outpatient population (COMETH study)[J]. Int J Cancer. 2016 Feb 15;138(4):992-1002.

[9] Clarke MA, Wentzensen N, Mirabello L, et al. Human papillomavirus DNA methylation as a potential biomarker for cervical cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Dec;21(12):2125-37.

本资料并非广告。本资料旨在向且仅向医疗保健专业人士提供科学信息。如果您不是医疗保健专业人士, 请勿阅读或传播其中的内容。CNVX/CER/0044/19,有效期至2021年2月。

中国妇产科网

学新知 | 话病例 | 知前沿 | 晓科普



知晓热门学术会议
品鉴专业学术文章
聆听名家课程讲座
欣赏精美手术视频

• 关键词:

•

[收藏本文](#)



发表评论您需要 [登录](#)或 [注册](#)

[评论](#)

专家访谈



1 [阮祥燕教授：“掌握...](#)

对于卵巢功能受损提早发生卵巢功能不全...

2 [Alfred O. Mueck教授: ...](#)



2 [Alfred O....](#)

激素替代治疗(Hormonerepl...

3 [王志坚教授: RCOG2014年脐带脱...](#)



3 [王志坚教授: RCO...](#)

4 [王丹教授: 推动母乳工程, 医生责无旁贷](#)

4  [王丹教授：推动母乳...](#)

5 [郁琦教授：绝经激素治疗的新高度](#)

5  [郁琦教授：绝经激素...](#)

6 [郑剑兰教授：选择性引产的机械性方法](#)

6  [郑剑兰教授：选择性...](#)

7 [段涛教授：十年磨一剑，COCC会议永...](#)

7  [段涛教授：十年磨一...](#)

在“第十届产科危急重症学术研讨会”上...

8 [刘兴会教授：预防产后出血的有效措施及...](#)

8  [刘兴会教授：预防产...](#)

9 [马润玫教授：关于超声测量子宫瘢痕厚度...](#)

9  [马润玫教授：关于超...](#)

关于超声测量子宫瘢痕厚度的争议

10 [张军教授：中国产程研究](#)

10  [张军教授：中国产程...](#)

中国产程研究

友情链接

- [杏树林](#)
- [爱维医学网](#)
- [华夏病理网](#)
- [互联网医院](#)
- [梅斯医学MedSci](#)
-
- [中华康网](#)
- [针灸中国](#)
- [搜狐母婴](#)
- [沈教授脊柱外科网](#)
- [生育健康网](#)
- [寻医问药网](#)
- [白衣天使基金](#)

- [丁香园](#)
- [眼科医生网](#)

合作单位

- [北京协和医院妇产科](#)
- [中国医师协会妇产科分会](#)
- [OBGYN.net](#)
- [搜狐健康频道](#)
- [现代妇产科进展](#)
- [健康报网](#)
- [中华妇产科杂志](#)
- [丁香园妇产科版](#)
- [中国生育健康杂志](#)

- [设为首页](#)
- [加入收藏](#)
- [关于我们](#)
- [广告合作](#)
- [联系我们](#)
- [求职招聘](#)
-

本站所刊载的所有内容版权归中国妇产科网所有，未经授权不得转载。除非特别声明，本站刊出的所有文章、视频等内容系中国妇产科网据原作者相关内容生成，不代表中国妇产科网的观点和立场。

本站如有转载或引用文章涉及版权问题，请与我们联系。电话：010-86468855

Copyright © 2000 ~ 2017 中国妇产科网 京ICP备05067124号-14 全球合作OBGYN.net

[X](#)

请输入手机号

请输入密码

☐ 记住我 [忘记密码](#)

还没帐号？

[立即注册](#)