

ASCL1/LHX8 和 FAM19A4/miR124-2 甲基化对宫颈 CIN2/3 级病变术后复发的影响*

阿依扎旦·玉麦¹ 夏依拉·艾合买提² 凡尔克·艾合买提江² 张春瑜¹
(新疆医科大学附属肿瘤医院 1. 妇科中心卵巢病区; 2. 放射科一病区, 新疆 乌鲁木齐 830000)

【摘要】 目的 探讨无刚毛鳞甲复合体样(ASCL)1/LIM 同源(LHX)8 和序列相似家族 19 成员 4(FAM19A4)/微小 RNA(miR)124-2 在预测宫颈 CIN2/3 级术后复发风险中的作用。方法 回顾性分析 2021 年 7 月—2022 年 12 月首次于本院妇科就诊并接受切除术的患者 412 例,根据复发情况,分为复发组和非复发组。主要评估结果是术后复发,并收集 HPV 感染、细胞学、阴道镜检查材料。结果 随访结束,412 例患者中 48 例复发,复发率为 11.65%。相对于无复发组,年龄、年龄分段、绝经状态、吸烟、治疗前组织病理诊断、HPV 疫苗、切缘、随访结束 HPV16/18、随访结束细胞学、ASCL1/LHX8、FAM19A4/miR124-2 在复发组显著增多(均 $P < 0.05$)。在复发组患者中,与 HPV 阴性和偶发 HPV 感染相比,持续 HPV 感染的复发患者甲基化水平显著升高(均 $P < 0.05$)。48 例复发患者中,ASCL1/LHX8 阳性与 HPV16/18 阳性、细胞学阳性、FAM19A4/miR124-2 阳性间相比,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。FAM19A4/miR124-2 与 HPV16/18、细胞学间差异显著(均 $P < 0.05$)。HPV16/18 阳性和细胞学阳性差异显著($\chi^2 = 17.057, P < 0.001$)。中位随访时间为 41 个月,复发组和非复发组中位复发时间差异具有统计学意义(15 个月 vs 41 个月, $P < 0.001$)。基于 Cox 法获得风险分数的 cutoff 值(4.75),并分为高低表达,生存分析结果显示,高表达者的无复发率明显劣于低表达者($P < 0.001$)。吸烟、切缘阳性、随访结束 HPV16/18 阳性、随访结束细胞学阳性、ASCL1/LHX8 阳性、FAM19A4/miR124-2 阳性、绝经可能是导致宫颈 CIN2/3 级术后复发的危险因素。结论 HPV16/18 感染、细胞学、FAM19A4/miR124-2、ASCL1/LHX8 甲基化在 CIN2/3 术后复发患者中显著增多,可能是影响宫颈 CIN2/3 级术后复发的危险因素。

【关键词】 宫颈移行区切除术;无刚毛鳞甲复合体样 1/LIM 同源 8;序列相似家族 19 成员 4/微小 RNA124-2;复发
【中图分类号】 R737.33 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2026.05.003

Effect of ASCL1/LHX8 and FAM19A4/miR124-2 methylation on post-operative recurrence of grade CIN2/3 in cervical lesions

AYIZHADAN·Yumai¹, XIAYILA·Aihemaiti², FANERKE·Aihemaitijiang², ZHANG Chunyu¹

(1. Department of Gynecology, The Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China;
2. Department of Radiology, The Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate achaette-scute complex like1/LIM homeobox8 (ASCL1/LIM8) and 19 members of sequence similarity families 4/ microRNA 124-2 (FAM19A4 /miR124-2) in predicting the risk of post-operative recurrence of cervical CIN2/3 grade. **Methods** A retrospective analysis was performed on 412 patients who were treated for the first time in gynecology department of our hospital from July, 2021 to December, 2022, which were divided into recurrence group and recurrence-free group according to the recurrence situation. The main assessment result was post-operative recurrence, and HPV infection, cytology and colposcopy materials were collected. **Results** At the end of follow-up, 48 of 412 patients had recurrences, with a recurrence rate of 11.65%. Compared with recurrence-free group, age, age segment, menopausal status, smoking, histopathological diagnosis before treatment, HPV vaccine, ASCL1/LHX8, FAM19A4/miR124-2 were significantly increased in the recurrence group (all $P < 0.05$). In the recurrence

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2022D01C805)

引用本文: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. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2026.05.003

group, methylation levels were obviously higher in recurrence patients with persistent HPV infection compared to with HPV-negative and sporadic HPV infection (all $P < 0.05$). Among recurrence patients of 48, there were statistically significant differences in ASCL1/LHX8 positive compared with HPV16/18 positivity, cytology positivity and FAM19A4/miR124-2 positivity (all $P < 0.05$). There were significant differences among cytology, HPV16/28 and FAM19A4/miR124-2, as well as between positive of cytology and HPV16/28 ($\chi^2 = 17.057, P < 0.001$). The median follow-up time was 41 months, there was a statistically significant difference in median recurrence time between recurrence group and recurrence-free group (15 vs. 41, $P < 0.001$). Cutoff value (4.75) of risk score was obtained based on Cox method and divided into high and low expression, survival analysis results showed that the recurrence-free rate of patients with high expression was remarkably worse than that of low expression ($P < 0.001$). Smoking, positive incisal margin, positive of HPV16/18 and cytology at the end of follow-up, positives of ASCL1/LHX8 and FAM19A4/miR124-2, menopause might be the risk factors for recurrence of post-operative in cervical CIN2/3 grade. **Conclusion** HPV16/18 infection, cytology, ASCL1/LHX8 and FAM19A4/miR124-2 methylation are increased in post-operative patients with cervical CIN2/3 grade, which may affect the risk of recurrence after cervical CIN2/3 grade treatment.

【Key words】 Large loop excision of the transformation zone; Achaete-scute complex like1/LIM homeobox8; 19 members of sequence similarity families 4/microRNA 124-2; Recurrence

宫颈癌筛查的普及使宫颈上皮内瘤变(Cervical intraepithelial neoplasia, CIN)检出率显著上升,手术治疗已成为 CIN2/3 的标准管理方式。然而,即使经宫颈移行区大环切除术(Large loop excision of the transformation zone, LLETZ)或冷刀锥切除术(Cold-knife conization, CKC)等治疗的 CIN2/3 患者,仍有 15%(5%~25%)的患者出现残留病变或复发病变,甚至转化为宫颈癌^[1-2]。复发性 CIN 是一种异质性疾病,包括残留病变和新发病变,虽然两者形态学和治疗方法相似,但进展为宫颈癌的短期风险可能不同。与残留病变相比,新发病变进展为癌症的风险可能较低^[3]。此外,40%~50%的 CIN2 患者和 30%的 CIN3 患者的病变可自发消退,因此,精准评估其复发风险,避免不必要的 CIN 的干预治疗,已成为研究的热点^[4-5]。人类基因的 DNA 甲基化检测宫颈癌以及宫颈 CIN2/3 级病变尤为敏感,据推测,长期持续的高危型人乳头状瘤病毒(High risk-human papillomavirus, HR-HPV)感染可导致宫颈 CIN2/3 级病变,后者具有进展为宫颈癌的风险^[3,6-7]。另外,宿主细胞 DNA 甲基化缺失与 CIN2/3 的消退相关^[8]。因此, DNA 甲基化可能成为治疗后复发性 CIN 的监测手段。在一项针对 CIN2/3 患者的多中心前瞻性临床研究中,研究者对接受治疗者进行 DNA 甲基化(CADM1/MAL 甲基化)检测,结果显示,与基线相比,随访期间甲基化水平在 CIN3(18.4% vs 0.7%)和 CIN2(36.8% vs 8.2%)患者中显著增加^[9]。近年来,一些新的甲基化标志物如 PAX1/SOX1、锌指蛋白(Zinc finger protein, ZNF)671、无刚毛鳞甲复合体样(Achaete-scute complex like, ASCL)1/LIM 同源(LIM homeobox, LHX)8 等检测在 CIN3 和宫颈癌中表现出良好的诊

断性能^[10-12]。本研究通过观察 CIN2/3 术后患者 ASCL1/LHX8 和序列相似家族 19 成员 4(4 family with sequence similarity 19A4, FAM19A4)/微小 RNA(microRNA, miR)124-2 的甲基化水平,并与 HPV 及细胞学检测比较,探讨其在预测 CIN2/3 治疗后复发风险中的作用。

1 材料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2021 年 7 月—2022 年 12 月首次就诊于我院妇科并接受移行区切除术(Excision of the transformation zone, ETZ)的患者 894 例。纳入标准:①完整的宫颈细胞学和高危 HPV 筛查病史。②经组织病理确诊为高级别 CIN2+/3+ 的女性患者。③无宫颈手术病史。排除标准:①≤25 岁。②宫颈原位癌及其浸润性癌。③宫颈切缘不清楚。④ ETZ 反复治疗病史。⑤其他肿瘤病史和妊娠史。⑥家属或患者不同意。⑦失访。最终纳入 412 例患者。根据复发情况,分为复发组和非复发组。此研究已通过本院伦理委员会审核(编号:1001)。

1.2 收集资料及检测方法 收集的数据包括 EIZ 治疗时的年龄、绝经状态、吸烟、基础疾病(糖尿病等)、HPV 疫苗接种情况、基线 HPV 状态、组织学诊断、切除标本切缘状态;对治疗后 6 个月和随访结束收集患者的 HR-HPV、细胞学、阴道镜检查、ASCL1/LHX8、FAM19A4/miR124-2;复发或持续性疾病的时间。HPV 检测采用罗氏 cobas HPV(Roche Diagnostics, Indianapolis, IN),包括 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68。根据 Bethesda 标准进行细胞学分类,若报告为非典型鳞状宫颈细胞-意义不明(ASC-US)或更严重,则视为阳性;若阴道镜检查报告为“异常”,包括宫颈轻微或重严重的病变(分级为 1 级或

2), 则视为阳性; 无论细胞学检查结果, HPV 检测包含 HPV16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68 阳性, 则视为 HR-HPV。将宫颈黏液进行 ASCL1/LHX8、FAM19A4/miR124-2 的 DNA 甲基化检测, 采用 QIA-sure 甲基化试剂盒 (Qiagen, Hilden, 德国) 进行检测。ASCL1/LHX8 的双标记甲基化组合是通过通过对 ddCt 比值分数的加权线组合进行二分类获得, 并采用基于 Youden J 指数的预设阈值; 若 FAM19A4/miR124-2 检测中任一标记物的 ddCt 比值超过 QIA-sure 甲基化测试规定的预设阈值, 则该测试结果被标记为阳性。

1.3 主要评估标准 通过门诊进行随访, 内容包括 HR-HPV、细胞学、阴道镜检查。随访自 ETZ 治疗后开始, 首次随访在 6 个月进行, 以后每 6~12 个月随访, 如果 HPV 检查阳性或重复细胞学检查 \geq ASC-US 的患者, 推荐阴道镜检查 and 宫颈管采样检查; 如果 HPV 阴性或连续 2 次重复细胞学为“上皮内病变或恶变阴性”, 继续细胞学随访, 随访截至 2024 年 12 月 1 日。主要评估结果是 ETZ 术后的病理组织学证实 CIN2+ 复发或持续性状态, 即在随访期间新活检或子宫切除标本经活检病理组织学证实为 CIN2+, 患者复发或随访结束为终点事件, 存活计为截尾数据。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 及 Sangerbox 3.0 软件进行分析, 符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料采用 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 或 Fisher 精确检验。采用 R 软件包 survival, 整合复发时间、复发状态和临床特征、甲基化, 利用 Cox 法评估这些特征在样本中的预后, 基于风险评分 cutoff 值分为高低表达组, 经 Kaplan-Meier 绘制生存曲线, Log-rank 法进行高低表达组的差异分析。以双侧 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 宫颈 CIN2+ 非复发与复发组的临床资料的比较 随访结束后, 有 48 例患者复发, 复发率为 11.65% (48/412)。纳入 412 例患者中, 平均年龄为 (42.25 \pm 9.71) 岁; 无绝经者 335 例 (81.31%); 无吸烟者 346 例 (83.98%); 无合并症者 379 例 (91.99%), 高血压者 9 例 (2.18%)、糖尿病患者 11 例 (2.67%)、冠心病 8 例 (1.94%); 治疗前 HR-HPV: 单纯 HPV16/18 者 192 例 (46.60%), 其他 HR-HPV 者 204 例 (49.52%); 治疗前组织病理诊断: CIN2 患者 176 例 (42.72%)、CIN2/3 患者 40 例 (9.71%)、CIN3 患者 196 例 (47.57%); HPV 疫苗: 无注射者 217 例 (52.67%)、治疗前注射者 166 例 (40.29%)、治疗后注射者 29 例 (7.04%); 切缘阴性者 334 例 (81.07%)、阳性者 78

例 (18.93%); 随访结束复查 HPV16/18, 复发者 31 例 (64.58%); 随访结束复查细胞学: 复发者 30 例 (62.5%); 复发 ASCL1/LHX8 阳性 35 例 (72.92%), 复发 FAM19A4/miR124-2 阳性 32 例 (66.67%)。两组比较, 年龄、年龄分段、绝经状态、吸烟、治疗前组织病理诊断、HPV 疫苗、切缘、随访结束复查 HPV16/18、随访结束复查细胞学、ASCL1/LHX8、FAM19A4/miR124-2 均具有统计学意义 (均 *P* < 0.05)。见表 1。

表 1 复发组和非复发组临床特征的差异分析 $[(\bar{x} \pm s), n(\times 10^{-2})]$
Table 1 Differential analysis of the clinical characteristics between recurrence and recurrence-free groups

项目	总例数 (n=412)	无复发组 (n=364)	复发组 (n=48)	t/ χ^2	P
年龄(岁)	42.25 \pm 9.71	41.43 \pm 9.27	48.44 \pm 10.75	4.827	<0.001
年龄分段(岁)				18.273	<0.001
25~30	52(12.62)	51(13.75)	1(2.08)		
31~50	289(70.15)	260(70.08)	29(60.42)		
51~65	62(15.05)	47(12.67)	15(31.25)		
>66	9(2.18)	6(3.50)	3(6.25)		
绝经状态				12.796	0.001
无绝经	335(81.31)	305(83.79)	30(62.50)		
绝经	72(17.48)	56(15.38)	16(33.33)		
NA	5(1.21)	3(0.83)	2(4.17)		
吸烟				79.118	<0.001
无吸烟	346(83.98)	330(85.16)	16(75.00)		
正在吸烟	15(3.64)	8(3.30)	7(6.25)		
既往吸烟	46(11.17)	22(10.44)	24(16.67)		
NA	5(1.21)	4(1.10)	1(2.08)		
合并症				7.660	0.065
无	379(91.99)	339(93.13)	40(83.33)		
高血压	9(2.18)	6(1.65)	3(6.25)		
糖尿病	11(2.67)	9(2.47)	2(4.17)		
冠心病	8(1.94)	6(1.65)	2(4.17)		
NA	5(1.22)	4(1.10)	1(2.08)		
治疗前 HR-HPV				3.140	0.203
阴性	16(3.88)	15(4.12)	1(2.08)		
单纯 HPV16/18	192(46.60)	164(45.05)	28(58.33)		
其他 HR-HPV	204(49.52)	185(50.83)	19(39.59)		
治疗前组织病理诊断				7.536	0.024
CIN2	176(42.72)	164(45.05)	12(25.00)		
CIN2/3	40(9.71)	35(9.62)	5(10.42)		
CIN3	196(47.57)	165(45.33)	31(64.58)		
HPV 疫苗				7.651	0.024
无	217(52.67)	183(50.27)	34(70.83)		
治疗前注射疫苗	166(40.29)	153(42.03)	13(27.09)		
治疗后注射疫苗	29(7.04)	28(7.70)	1(2.08)		
切缘				25.618	<0.001
阴性	334(81.07)	308(84.62)	26(54.17)		
阳性	78(18.93)	56(15.38)	22(45.83)		
随访结束 HPV16/18	99(24.03)	68(18.68)	31(64.58)	48.947	<0.001
随访结束细胞学 (\geq ASC-US)	114(27.67)	84(23.08)	30(62.50)	32.932	<0.001
ASCL1/LHX8	86(20.87)	51(14.01)	35(72.92)	89.092	<0.001
FAM19A4/miR124-2	91(22.09)	59(16.21)	32(66.67)	62.741	<0.001

注: NA. 缺失记录。

2.2 复发患者 HPV 感染分层下的甲基化水平 在 HPV 感染分层下分析复发患者的甲基化水平,与 HPV 阴性和偶发 HPV 感染相比,持续 HPV 感染的复发患者甲基化水平显著升高(均 $P < 0.05$)。无论 CIN 状态如何,复发并持续 HPV 感染患者的甲基化水平无显著变化。48 例复发患者中,CIN2 患者 32 例,CIN3 患者 16 例,其中复发性 CIN3 患者均表现为 HPV 持续感染,81.25%(13/16)患者表现为 ASCL1/

LHX8 阳性,75%(12/16)患者表现为 FAM19A4/miR124-2 阳性。复发性 CIN2 患者中,无 HPV 感染的患者占 25%(8/32),偶发 HPV 感染的患者占 31.25%(10/32);持续 HPV 感染的患者占 43.75%(14/32),其中 85.71%(12/14)患者表现为 ASCL1/LHX8 阳性,78.57%(11/14)患者表现为 FAM19A4/miR124-2 阳性。见图 1。

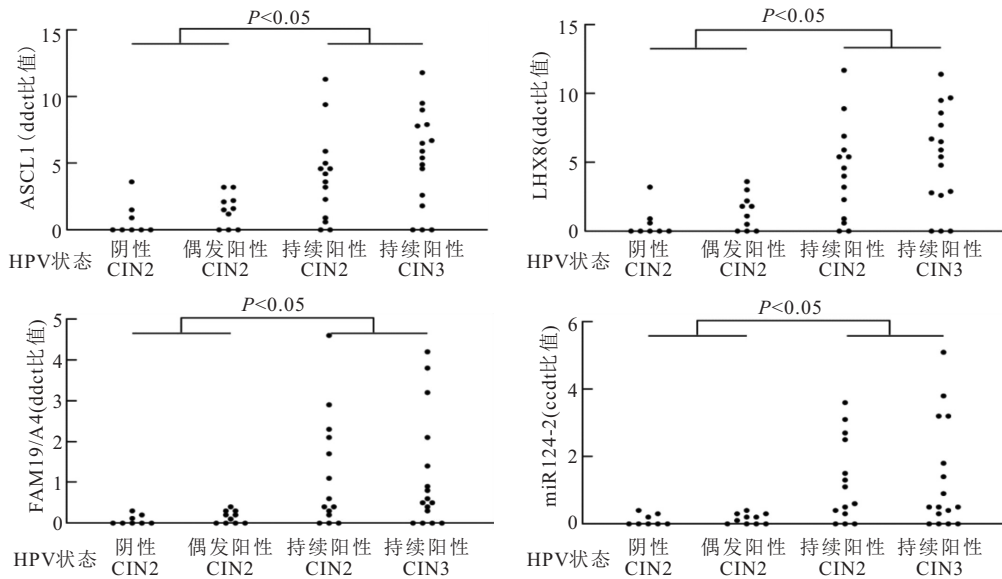


图 1 复发 CIN2/3 级患者 HPV 感染分层下的甲基化水平

Figure 1 Methylation levels in recurrent CIN2/3 lesions of patients stratified by HPV infection

2.3 复发患者甲基化与 HPV16/18 感染、细胞学的关系 48 例复发患者中,35 例(72.92%) ASCL1/LHX8 阳性患者,HPV16/18 阳性 26 例(74.29%),细胞学阳性 29 例(82.86%),FAM19A4/miR124-2 阳性 30 例(85.71%),差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。FAM19A4/miR124-2 阳性患者 32 例(66.67%)

中,HPV16/18 和细胞学阳性者占比分别为 75.00%(24/32)和 81.25%(26/32),统计学结果显示,FAM19A4/miR124-2 与 HPV16/18、细胞学间差异显著(均 $P < 0.05$)。HPV16/18 阳性和细胞学阳性者 26 例,HPV 阴性和细胞学阴性者 13 例,差异显著($\chi^2 = 17.057, P < 0.001$)。见图 2。

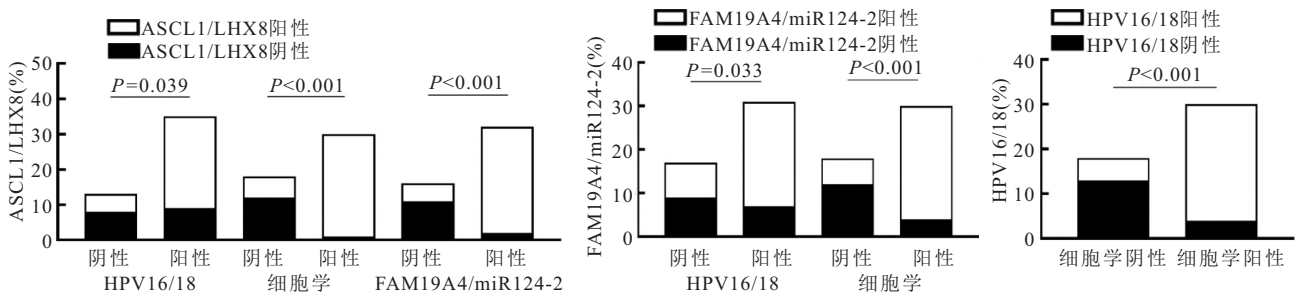


图 2 复发患者 ASCL1/LHX8、FAM19A4/miR124-2 与 HPV 感染、细胞学的差异分析

Figure 2 Different analysis among ASCL1/LHX8, FAM19A4/miR124-2, HPV infection and cytology in relapsed patients

2.4 影响 CIN2/3 治疗后复发的风险因素分析 随访结束,中位随访时间为 41 个月,复发组中位时间为 15 个月,无复发组中位时间为 41 个月,差异具有统计学意义($t = 18.29, P < 0.001$)。本研究分析了临床特

征与患者随访时间、复发的关系,基于 Cox 法获得风险分数的 cutoff 值(4.75),并分为高低表达,结果显示,随着风险分数的增加,患者的复发时间明显缩短,吸烟、切缘阳性、随访结束 HPV16/18 阳性、ASCL1/

LHX8 阳性、FAM19A4/miR124-2 阳性、随访结束细胞学阳性、绝经是危险因素,随访风险分数的增加危险因素呈现上调趋势。生存分析结果显示,高低表达

者的中位复发时间为 38 个月和 41 个月,高表达者的无复发率明显低于低表达者($P<0.001$)。见图 3。

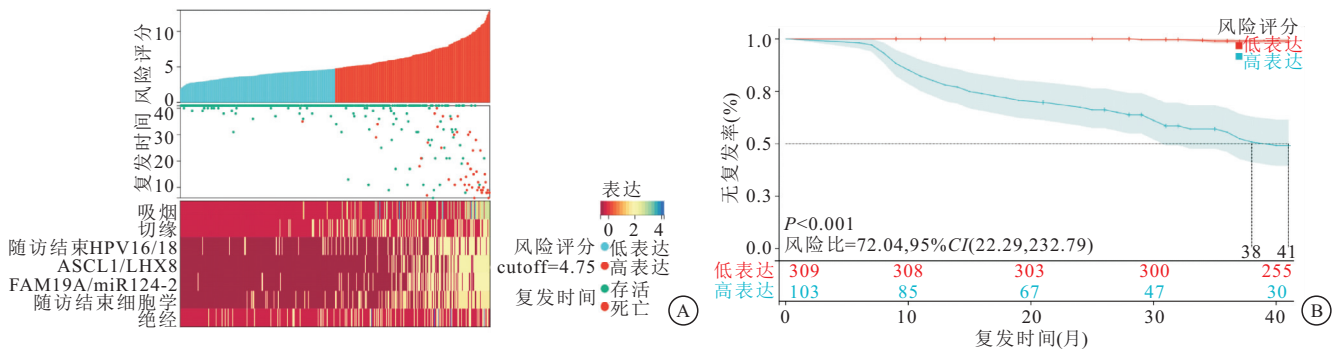


图 3 影响 CIN2/3 治疗后复发的风险及其生存分析

Figure 3 Risk and survival analysis of recurrence after CIN2/3 treatment

注:A.影响宫颈 CIN2/3 治疗后复发的风险分析并热图可视化;B.高低表达组无复发率的比较。

3 讨论

本研究结果显示,随访 3 年左右,宫颈病变复发患者占比为 11.65%,与多项研究结果相似^[13-15]。这些结果提示定期复查在宫颈病变中的重要性,特别是接受 CIN2 或 CIN3 级治疗的患者发生 CIN2 级的风险显著高于普通人群。除了定期复查外,敏感性强的筛查对于早期发现宫颈病变复发也非常重要^[16]。本研究发现在基线时 HR-HPV 阳性的患者,不包括 HPV16/18,在随访期间 HPV16/18 阳性的患者,与在基线仅为其他 HPV 基因型阳性的患者相比,发生 CIN2+ 级的可能性高出近 5 倍,与一项研究结果相似^[15]。该研究发现,58.33% 的复发者在随访期间检测出 HPV16/18 阳性,强调该基因型显著表现于高级别上皮内瘤变复发和宫颈癌患者。考虑到高级别上皮内瘤变的发展可能存在持续性,推测患有该病的患者可能更容易发生新病变,究其原因其可能与持续存在的风险因素有关。多项研究已证实,吸烟、阴道微生物菌群的改变可能与高级别上皮内瘤变复发相关^[17-18]。针对此现象,有研究者建议对于未接受过 HPV 疫苗的高级别上皮内瘤变患者治疗后给予 HPV 疫苗注射^[16]。但本研究发现,相对于无复发组,治疗后注射疫苗在复发组占比未见升高,提示治疗后注射疫苗降低复发的作用可能性不大,究其原因可能与复发病例数较少有关。然而,一项 Meta 分析结果显示,与未接受 HPV 疫苗的患者相比,接受 HPV 疫苗的患者未能降低宫颈高级别上皮内瘤变复发的风险^[19]。本研究显示,切缘阳性、随访结束 HPV16/18 阳性、随访结束细胞学阳性的患者复发率较高,与多项研究结果一致^[20-21]。除了 HPV 检测,DNA 甲基化已被证明对宫颈 CIN2/3 的检测敏感,而且宿主细胞 DNA 甲基

化的缺失与 CIN2/3 的消退相关^[3,8,22]。在本研究中,复发组患者 ASCL1/LHX8、FAM19A4/miR124-2 阳性较非复发组显著升高,再次提示 DNA 甲基化可能预测 CIN2/3 治疗后复发,与 Louvanto 等^[23] 研究结果相一致。此研究者建议,FAM19A4/miR124-2 甲基化检测与 HPV 基因分型或巴氏细胞学相结合,更有可能利于识别具有真正 CIN2/3 级持续风险的患者。

本研究显示,在复发组患者中,持续 HPV 感染患者 FAM19A4/miR124-2 及 SCL1/LHX8 甲基化阳性率显著高于 HPV 阴性或偶发阳性,再次提示,FAM19A4/miR124-2 阳性可能与 HPV 感染存在相关性,与既往研究结果相似^[24]。此外,在 CIN2/3 级患者中,DNA 甲基化频率普遍较高,约占 50%~89%,其中基因型 52、33、45 显示出最高的甲基化频率^[25]。本研究还发现,ASCL1/LHX8 阳性在 HPV 16/18 阳性、细胞学阳性和 FAM19A4/miR124-2 阳性中显著增多,表明 ASCL1/LHX8 甲基化可能与 HPV 感染、FAM19A4/miR124-2 甲基化均存在相关性。虽然 ASCL1/LHX8 甲基化与 HPV 感染没有相关性的研究,然而高风险 HPV 阳性的宫颈病变患者中尿液 ASCL1/LHX8 阳性,而且后者会随着宫颈病变的严重程度而增加,特别是 CIN2/3 患者,这提示 ASCL1/LHX8 甲基化对宫颈 CIN2/3 级病变的筛查,不亚于 HPV,这可能与 HPV 关联强度高有关^[26]。

此外,本研究对宫颈 CIN2/3 级危险因素进行了分析,结果显示吸烟、切缘阳性、随访结束 HPV16/18 阳性、ASCL1/LHX8 阳性、FAM19A4/miR124-2 阳性、随访结束细胞学阳性、绝经可能是影响 CIN2/3 术后复发的危险因素。其中,HPV16/18 持续感染、细胞学阳性、切缘阳性已被证实是 CIN2/3 级术后复发

的危险因素^[27-28]。有研究分析,吸烟患者出现 CIN2/3 级的风险是非吸烟患者的 3 倍,另外,年轻患者细胞学阳性也与吸烟有关^[29]。相对于 HPV 感染或细胞学阳性, FAM19A4/miR124-2 阳性、ASCL1/LHX8 阳性诊断 CIN2/3 显示出相似的概率,然而 FAM19A4/miR124-2、ASCL1/LHX8 甲基化是否是宫颈 CIN2/3 级病变的风险因素仍需要研究论证^[3]。本研究将这些危险因素进行风险分层,发现高表达者复发率显著高于低表达者,提示这种风险因素可能是宫颈上皮内瘤变患者复发的原因。

本研究不足之处在于:①本研究仅为单中心回顾性研究,可能会导致选择偏倚。②随访期间没有对 HR-HPV 进行分层分析,没有头对头比较 HPV、细胞学及甲基化对 CIN2/3 术后复发的监测价值。

4 结论

HPV16/18、细胞学、FAM19A4/miR124-2、ASCL1/LHX8 甲基化在 CIN2/3 术后复发患者中显著增多,可能是影响宫颈 CIN2/3 级术后复发的危险因素。

【参考文献】

- [1] SCHAAFSMA M, SCHUURMANT N, KOOTSTRA P, *et al.* Nationwide cohort study on the risk of high-grade cervical dysplasia and carcinoma after conservative treatment or hysterectomy for adenocarcinoma in situ[J]. *Int J Cancer*, 2025, 156(6): 1203-1212.
- [2] HUANG F W, HE L, LI W, *et al.* HPV integration: a precise biomarker for detection of residual/recurrent disease after treatment of CIN2-3[J]. *Infect Agent Cancer*, 2024, 19(1): 36.
- [3] DICK S, HEIDEMAN D A M, MOM C H, *et al.* Methylation testing for the detection of recurrent cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Int J Cancer*, 2023, 153(12): 2011-2018.
- [4] LOOIKD L, VAN DRONGELEN J, BEKKERS R L M, *et al.* Cervical intraepithelial neoplasia and the risk of spontaneous preterm birth: a Dutch population-based cohort study with 45, 259 pregnancy outcomes[J]. *PLoS Med*, 2021, 18(6): e1003665.
- [5] WIJK J, NILSSON S, KÄRRBERG C, *et al.* Associations of treated and untreated human papillomavirus infection with preterm delivery and neonatal mortality: a Swedish population-based study[J]. *PLoS Med*, 2021, 18(5): e1003641.
- [6] VIEIRA-BAPTISTA P, COSTA M, HIPPE J, *et al.* Evaluation of host gene methylation as a triage test for HPV-positive women—a cohort study[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2024, 28(4): 326-331.
- [7] GILHAM C, NEDJAI B, SCIBIOR-BENTKOWSKA D, *et al.* Long-term prediction by DNA methylation of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: results of the ARTISTIC cohort[J]. *Int J Cancer*, 2024, 155(1): 81-92.
- [8] KREMER 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.
- [9] UIJTERWAALM H, VAN ZUMMEREN M, KOCKEN M, *et al.* Performance of CADM1/MAL-methylation analysis for monitoring of women treated for high-grade CIN[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 143(1): 135-142.
- [10] GAO Y, ZI D, LIANG W T, *et al.* PAX1 and SOX1 gene methylation as a detection and triage method for cervical intraepithelial neoplasia diagnosis [J]. *Acta Cytol*, 2024, 68(2): 137-144.
- [11] 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.
- [12] VERHOEF L, BLEEKER M C G, POLMAN N, *et al.* Performance of DNA methylation analysis of ASCL1, LHX8, ST6GALNAC5, GHSR, ZIC1 and SST for the triage of HPV-positive women: results from a Dutch primary HPV-based screening cohort[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(3): 440-449.
- [13] FOGGIATTOA I, DE CARVALHO N S, FONSECA F V, *et al.* Recurrence in cervical high-grade squamous intraepithelial lesion: the role of the excised endocervical canal length-analysis of 2, 427 patients[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2023, 27(1): 1-6.
- [14] HUGHES C, HERRING T A, SONG J N, *et al.* Cervical high-grade squamous intraepithelial lesion burden and standard of care treatment effectiveness and safety in the United States, 2008-2018: the EACH-WOMAN project[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2023, 27(2): 105-112.
- [15] BRUHL V, HYLDIG N, SCHLEDERMANN D. HPV test as test of cure after conization for CIN²⁺: a nationwide register-based cohort study[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2022, 26(4): 287-292.
- [16] GRAÇA J, PRETI M, POLLANO B, *et al.* Performance of different follow-up strategies and genotype-based recurrence risk after treatment of cervical high-grade squamous intraepithelial lesion[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2024, 28(2): 131-136.
- [17] VENTURAP M, DO VAL GUIMARÃES I C C, VELARDE L G C, *et al.* Analysis of vaginal microbiota before and after treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2024, 46: e-rbgo86.
- [18] WEI Y T, NIU J, GU L Y, *et al.* Effect of clinicopathological characteristics on the outcomes of topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in patients with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/CIN2): a retrospective cohort study[J]. *Biomedicine*, 2024, 12(10): 2255.
- [19] CAO Q X, HOU Y T, WANG C Y, *et al.* Effect of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV infection and recurrence of HPV related disease after local surgical treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2024, 19(12): e0312128.
- [20] XIA W T, DAI X Y, HU Y, *et al.* Value of intraoperative post-conisation human papillomavirus testing in predicting resid-

- ual or recurrence after treatment with a loop electrosurgical excision procedure in women with HR-HPV positive and cervical high-grade squamous intraepithelial lesion [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1496.
- [21] XIAO J J, SUN Y X, WANG Q, *et al.* Clinical effect of secondary LEEP combined with transcervical resection of endocervical tissue for cervical precancerous lesions with positive internal margin after the first LEEP[J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2024, 59(10): 786-793.
- [22] VINKF J, STEENBERGEN R D M, KREMER W W, *et al.* Posttreatment monitoring by ASCL1/LHX8 methylation analysis in women with HIV treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3[J]. *AIDS*, 2022, 36(7): 953-961.
- [23] LOUVANTO K, VERHOEF L, PIMENOFF V, *et al.* Low methylation marker levels among human papillomavirus-vaccinated women with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions[J]. *Int J Cancer*, 2024, 155(9): 1549-1557.
- [24] PERONACE C, CIONE E, ABREGO-GUANDIQUED M, *et al.* FAM19A4 and hsa-miR124-2 double methylation as screening for ASC-H- and CIN1 HPV-positive women[J]. *Pathogens*, 2024, 13(4): 312.
- [25] KALIFF M, LILLSUNDE LARSSON G, HELENIUS G, *et al.* Full genotyping and FAM19A4/miR124-2 methylation analysis in high-risk human papillomavirus-positive samples from women over 30 years participating in cervical cancer screening in Örebro, Sweden[J]. *PLoS One*, 2022, 17(9): e0274825.
- [26] VAN KEER S, VAN SPLUNTERA P, PATTYN J, *et al.* Tri- age of human papillomavirus infected women by methylation analysis in first-void urine[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7862.
- [27] LI D M, WANG Z C, LIU Y, *et al.* Assessing the risk of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL+) in women with LSIL biopsies; a machine learning-based study[J]. *Infect Agent Cancer*, 2024, 19(1): 61.
- [28] ZHANG L, TIAN P, LI B N, *et al.* Risk-stratified management of cervical high-grade squamous intraepithelial lesion based on machine learning[J]. *J Med Virol*, 2024, 96(10): e70016.
- [29] VILLANUEVA-DUQUEJ A, CASTRO-VALDÉS I C, GARCÍA-CERVANTES N. Obstetric-gynecological and social factors for the development of cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2024, 62(5): 1-7.

(收稿日期:2025-03-20; 修回日期:2025-12-12; 编辑:张翰林 刘旭)

(上接第 639 页)

- [73] PATTEN R K, BOYLE R A, MOHOLDT T, *et al.* Exercise interventions in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 606.
- [74] NADERPOOR N, SHORAKAE S, DE COURTEN B, *et al.* Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(5): 560-574.
- [75] 刘伟, 杨明兰. 重新认识二甲双胍在多囊卵巢综合征代谢调节中的作用及机制 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(10): 685-687.
- [76] 高宇蝶, 刘嘉, 王秀芳, 等. 减重手术对术后妊娠影响的研究进展[J]. *中华肥胖与代谢病电子杂志*, 2022, 8(1): 56-60.
- [77] 中国医师协会全科医师分会, 北京妇产学会社区与基层分会. 更年期妇女健康管理专家共识(基层版)[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(11): 1317-1324.
- [78] KATAOKA J, LARSSON I, LINDGREN E, *et al.* Circulating Anti-Müllerian hormone in a cohort-study of women with severe obesity with and without polycystic ovary syndrome and the effect of a one-year weight loss intervention[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1): 153.
- [79] KABAKCHIEVA P, GATEVA A, VELIKOVA T, *et al.* Meteorin-like protein and zonulin in polycystic ovary syndrome: exploring associations with obesity, metabolic parameters, and inflammation[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(1): 222.
- [80] ZHOU L, NI Z X, YU J, *et al.* Correlation between fecal metabolomics and gut microbiota in obesity and polycystic ovary syndrome[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 628.
- [81] BAI X F, MA J X, WU X H, *et al.* Impact of visceral obesity on structural and functional alterations of gut microbiota in polycystic ovary syndrome (PCOS): a pilot study using metagenomic analysis[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 1-14.
- [82] WANG X J, XU T, LIU R, *et al.* High-fiber diet or combined with acarbose alleviates heterogeneous phenotypes of polycystic ovary syndrome by regulating gut microbiota[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 12: 806331.
- [83] CALCATERRA V, ROSSI V, MASSINI G, *et al.* Probiotics and polycystic ovary syndrome: a perspective for management in adolescents with obesity[J]. *Nutrients*, 2023, 15(14): 3144.

(收稿日期:2025-12-30; 编辑:张翰林)