

DOI: 10.12280/gjfcx.20250484

·综述·

PAX1/JAM3 双基因甲基化在宫颈癌筛查及治疗中的应用

刘倩, 杨帆, 徐冉, 王新立[△]

【摘要】 宫颈癌在我国女性恶性肿瘤中发病率位居第二, 是女性癌症死亡的主要原因之一, 且总体发病率呈上升趋势。目前, 液基薄层细胞学检查(thin-prep cytology test, TCT) 和高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papilloma virus, HR-HPV) DNA 检测是主要的宫颈癌筛查手段, 但二者均存在局限性, TCT 结果可重复性差且敏感度低; 而 HR-HPV DNA 检测特异度低, 可能导致过度诊疗, 因此亟需更精准的筛查方案。随着 DNA 甲基化检测技术迅速发展, 多种基因甲基化被用于宫颈癌筛查, 其中配对框基因 1 (paired box gene 1, PAX1)/连接黏附分子 3 (junctional adhesion molecule 3, JAM3) 双基因甲基化备受关注, 有研究称其与宫颈癌细胞迁移和侵袭相关。尽管目前相关研究尚不完善, 但 PAX1/JAM3 双基因甲基化在宫颈癌筛查和治疗领域极具潜力, 联合应用 PAX1/JAM3 双基因甲基化, 有助于优化宫颈癌筛查策略, 提高临床分流准确性。综述 PAX1/JAM3 双基因甲基化在宫颈癌筛查及治疗中的应用, 旨在为宫颈癌筛查的精准实施和分层管理提供理论依据。

【关键词】 宫颈上皮内瘤样病变; 宫颈肿瘤; DNA 甲基化; 配对框基因 1; 连接黏附分子 3

Application of PAX1/JAM3 Dual-Gene Methylation in Cervical Cancer Screening and Treatment LIU Qian, YANG Fan, XU Ran, WANG Xin-li. Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250000, China (LIU Qian, XU Ran); Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian 271000, Shandong Province, China (YANG Fan, WANG Xin-li)

Corresponding author: WANG Xin-li, E-mail: active1980@126.com

【Abstract】 Cervical cancer ranks second in the incidence of female malignant tumors in China and is one of the main causes of female cancer-related deaths. Moreover, the overall incidence showed an upward trend. Currently, the thin-prep cytology test (TCT) and high-risk human papilloma virus (HR-HPV) DNA testing are the main screening methods for cervical cancer. However, both have limitations. The TCT results have poor reproducibility and low sensitivity, while the HR-HPV DNA test has low specificity, which may lead to over-diagnosis and over-treatment. Therefore, a more accurate screening program is urgently needed. With the rapid development of DNA methylation detection technology, multiple gene methylations have been used in cervical cancer screening. Among them, the methylation of paired box gene 1 (PAX1)/junctional adhesion molecule 3 (JAM3) dual-gene has attracted much attention. Some studies have reported that it is related to the migration and invasion of cervical cancer cells. Although the current related research is not yet perfect, the PAX1/JAM3 dual-gene methylation has great potential in the field of cervical cancer screening and treatment. The combined application of PAX1/JAM3 dual-gene methylation can help optimize the cervical cancer screening strategy and improve the accuracy of clinical triage. This review summarizes the application of PAX1/JAM3 dual-gene methylation in cervical cancer screening and treatment, aiming to provide a theoretical basis for the precise implementation and hierarchical management of cervical cancer screening.

【Keywords】 Cervical intraepithelial neoplasia; Uterine cervical neoplasms; DNA methylation; Paired box gene 1; Junctional adhesion molecule 3

(J Int Obstet Gynecol, 2025, 52:702-707)

宫颈癌发病率在我国女性恶性肿瘤中位居第二位, 是导致女性癌症死亡的原因之一。2022 年中国基金项目: 泰安市农业和社会领域科技创新发展项目(政策引导类)(2024NS414)

作者单位: 250000 济南, 山东第一医科大学(山东省医学科学院)(刘倩, 徐冉); 山东第一医科大学第二附属医院病理科(杨帆, 王新立)

通信作者: 王新立, E-mail: active1980@126.com

[△]审校者

国家癌症中心登记处和世界癌症研究基金会的报告表明, 中国宫颈癌的新发病例正在持续增加^[1-2], 并且宫颈癌的死亡率仍呈上升趋势, 这严重影响女性的身心健康^[3]。因此, 早期发现宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)并及时进行干预, 对于降低宫颈癌发病率以及提高患者生存率具有重要意义。宫颈癌的主要致病因素是持续性的高危型人乳头瘤病毒 (high-risk human papilloma virus, HR-

HPV)感染^[4]。HPV 在感染宿主细胞后,会诱导宿主细胞 DNA 发生改变,有研究证实其与表观遗传改变存在一定联系^[5]。DNA 甲基化是目前表观遗传学改变中研究较多的一种,其可以改变基因的表达水平。研究表明 HPV 感染和宿主基因甲基化均与宫颈癌的发生密切相关,特定位点的 DNA 甲基化或可用于临床宫颈癌的诊治和预后评估^[6]。本文对配对框基因 1 (paired box gene 1, *PAX1*) /连接黏附分子 3 (junctional adhesion molecule 3, *JAM3*) 双基因甲基化检测在宫颈癌筛查中的研究进展与临床应用现状进行综述,以期临床宫颈癌筛查的精准实施和分层管理提供理论依据。

1 宫颈癌筛查现状

2023 年,我国发布的《中国子宫颈癌筛查指南(一)》推荐使用 HR-HPV DNA 检测作为宫颈癌初筛的首选办法^[7]。国内外研究均证实,虽然 HR-HPV DNA 检测有较高的敏感度,但特异度欠佳,容易导致过度医疗^[7-8]。目前,在我国部分不具备 HR-HPV DNA 检测条件的地区,仍以液基薄层细胞学检查(thin-prep cytology test, TCT)为主要初筛手段^[7],其特异度高(达 90%以上),但敏感度较低(仅有 53%~81%),结果判读易受多种因素影响^[9]。2021 年,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的《宫颈癌预防:宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第二版)》中指出, DNA 甲基化检测是与现有主流分子筛查技术方向一致的新兴手段,但目前相关证据仍在积累和综合分析中^[10]。El Aliani 等^[11]对来自于不同国家的 11 201 例宫颈癌患者和 10 184 例健康对照者的宫颈 DNA 甲基化相关数据进行了荟萃分析,发现 DNA 甲基化谱在全球不同人群(特别是亚裔、高加索裔与非洲裔)间存在显著差异。我国研究表明:*PAX1* 和 *JAM3* 的甲基化程度与宫颈鳞状上皮病变严重程度呈正相关^[12]。因此, *PAX1* / *JAM3* 双基因甲基化检测可能对宫颈鳞状上皮病变的严重程度具有良好的辨别能力。

2 *PAX1* 基因甲基化与宫颈癌的关系

2.1 *PAX1* 基因甲基化检测在宫颈癌筛查中的价值

PAX1 是 *PAX* 基因家族成员,其在胚胎发育中的表达模式保守,在胸腺、脊柱、软骨分化和软骨细胞成熟等人体多个组织的发育过程中起关键作用^[13-14]。全基因组甲基化分析显示, *PAX1* 基因启动子区甲基化与宫颈癌的发生发展显著相关^[15],其导致 *PAX1* 基因抑癌功能失活,从而使多种磷酸酶失活,进而通过

表皮生长因子-ETS 相关基因(epidermal growth factor-ETS-related gene, EGF-ERG)信号传递促进肿瘤进展^[16]。作为表观遗传标志物, *PAX1* 基因甲基化水平与宫颈病变严重程度呈正相关。Chan 等^[17]对 403 例 HR-HPV 阳性样本的回顾性分析发现, *PAX1* 甲基化检测对高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 的敏感度(73.5%)显著高于 TCT(48.7%)和 HPV16/18 分型(36.8%),其特异度(70.3%)与 TCT(77.6%)相当,但优于 HPV16/18 分型(67.1%),且 *PAX1* 的受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC=0.72)在所有检测方法中最高($P<0.01$)。Huang 等^[18]对 281 例非 HPV16/18 阳性样本进行 *PAX1* 基因甲基化检测及 TCT,发现 *PAX1* 中/高甲基化水平(甲基化指数 $\geq 25\%$)对 CIN2+ 的 OR 分别为 8.86 (95% CI: 4.21~18.64) 和 166.32 (95% CI: 39.21~705.57),其诊断 CIN2 和 CIN3 的 AUC 值高达 0.948 和 0.927,显著优于 TCT(AUC=0.71, $P<0.001$);虽然 *PAX1* 甲基化检测在 CIN2+ 筛查中阴性预测值(96.2%) 仅略高于 TCT (95.8%),但其阳性预测值(73.5% vs. 48.7%)和特异度(77.6% vs. 70.3%)均有显著提升($P<0.05$)。该研究结果表明, *PAX1* 基因甲基化检测对于非 HPV16/18 阳性患者的 CIN2+ 具有良好的诊断效能。

以上研究表明, *PAX1* 基因甲基化检测可实现标准化定量分析,避免 TCT 判读的主观偏差,具有更高的可信度和诊断效能。

2.2 *PAX1* 基因甲基化调控的临床治疗意义

PAX1 基因在宫颈癌中呈现高甲基化和低表达状态,在宫颈癌中发挥肿瘤抑制作用,其表观遗传沉默与化疗敏感性降低密切相关。Zhang 等^[19]利用 CRISPR-dCas9-Tet1 表观遗传编辑系统,在 CaSki 细胞中成功实现对 *PAX1* 的靶向去甲基化,使其内源性 mRNA 表达水平上调 35.95 倍。在该研究中功能实验证实,恢复 *PAX1* 基因的表达能显著增强宫颈癌细胞对化疗药物顺铂的敏感性,例如, *PAX1* 在 SiHa 细胞中过表达后,顺铂的半抑制浓度(IC₅₀)从 8.01 $\mu\text{g/mL}$ 显著降低至 3.64 $\mu\text{g/mL}$ ($P<0.001$);分子机制研究表明, *PAX1* 基因通过 WNT/TIMELESS 通路发挥抑癌作用;免疫共沉淀实验证实: *PAX1* 能与 WNT 通路关键转录因子 *TCF7L2* 直接相互作用,进而抑制关键蛋白 β -联蛋白(β -catenin)及其下游靶基因(如 *MYC*)的表达。此外,该研究发现 *PAX1* 能负向调控 TIMELESS 的表达,而 TIMELESS 本身与顺铂耐药及 WNT 通路激活

相关。此项研究表明,逆转 *PAX1* 的甲基化状态可通过抑制 WNT/TIMELESS 信号通路,有效恢复宫颈癌细胞的化疗敏感性。

Li 等^[20]通过对 125 例宫颈癌患者的研究建立了放疗敏感性预测模型,结果显示 *PAX1* 低甲基化是放疗后肿瘤残留的独立危险因素 ($OR=4.433, 95\% CI: 1.131\sim 17.380$),进一步的体外实验发现, *PAX1* 高表达组的 SiHa 细胞放疗后存活率显著高于 *PAX1* 低表达组,证实了 *PAX1* 可能通过调节特定信号通路影响细胞的放射抗性。其基于 *PAX1* 甲基化状态、淋巴结转移、病理类型和肿瘤大小等因素构建的列线图预测模型显示出了良好的预测能力 ($AUC=0.823, 95\% CI: 0.736\sim 0.910$)。此外,转录组测序分析发现 615 个差异表达基因,GO 富集分析提示 *PAX1* 可能参与信号受体活性调节等过程,为其在宫颈癌放疗中的作用机制提供了新思路^[20]。目前 *PAX1* 甲基化状态已被纳入《中国子宫颈癌筛查指南(二)》推荐的新型生物标志物体系^[21],为个体化治疗策略制定提供了分子依据。

3 *JAM3* 基因甲基化与宫颈癌的关系

3.1 *JAM3* 基因甲基化检测在宫颈癌筛查中的研究进展 *JAM3* 基因甲基化检测在宫颈癌筛查及 CIN 预后评估方面均显示出较好的应用潜力。Kong 等^[22]对 49 例 HR-HPV 阴性病例进行 *JAM3* 甲基化检测,发现通过 *JAM3* 甲基化阳性能够区分炎症/CIN1 与 CIN2+病变 ($OR=4.727, 95\% CI: 1.175\sim 19.016, P<0.05$)。Boers 等^[23]使用 *JAM3* 作为单一标志物评估其在 CIN2+中的诊断效能,结果显示:TCT 异常组 ($n=215$ 例)中单独检测 *JAM3* 的特异度达 91%,HR-HPV 阳性组 ($n=152$ 例)中单独检测 *JAM3* 的特异度高达 94%。该研究表明:*JAM3* 甲基化在检测 CIN2+方面具有高特异度,其在宫颈癌筛查中具有潜在应用价值。Guo 等^[24]从脱落细胞中检测了 *JAM3*、*SOX1*、*SLIT2*、*CI3ORF18* 和 *TERT* 5 种基因的 DNA 甲基化水平,分析了 DNA 甲基化水平在 CIN 预后中的预测价值,该研究将 139 例患者分为 50 例 CIN1 预后预测组(自然消退)和 89 例 CIN2/3 预后预测组(治疗后),并进行了 24 个月的随访,发现上述 5 种基因的甲基化水平随着病变进展而增加,在 CIN1 预后预测组中, *JAM3* 的敏感度和特异度分别为 95.2% 和 93.1%, ROC 曲线分析显示, *JAM3* 的 AUC 值为 0.984,表明其在 CIN1 预后预测中具有较高的准确性。在 CIN2/3 预后预测组中, *JAM3* 的敏感度和特异度分别为

94.8% 和 93.7%, ROC 曲线分析显示, *JAM3* 的 AUC 值为 0.966,表明其在 CIN2/3 预后预测中也具有较高的准确性。该研究结果表明,在 5 种基因甲基化检测中 *JAM3* 表现最佳,可作为宫颈癌筛查及预测 CIN 预后的分子标志物。

3.2 *JAM3* 基因表观遗传调控与宫颈癌治疗策略的研究 *JAM3* 属于免疫球蛋白亚家族成员,其在机体中起到黏附和迁移调控因子的作用^[25]。在免疫反应中, *JAM3* 在内皮细胞中的过表达增加了淋巴细胞的跨内皮迁移率,而抗 *JAM3* 抗体可以阻断这种增加,这可能与肿瘤细胞的转移有关^[25]。但在现有研究中, *JAM3* 基因在宫颈癌中的作用尚存争议。从表观遗传学角度,Gu 等^[26]的研究表明 *JAM3* 的高甲基化水平与更晚的宫颈癌国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)分期和更高的淋巴结转移风险有关。研究发现,FIGO III 期和 IV 期宫颈癌患者 ($n=21$ 例)的 *JAM3* 甲基化发生率较 FIGO I 期和 II 期患者 ($n=111$ 例)显著提高 ($80.9\% vs. 46.8\%, P<0.05$),其甲基化状态可能作为肿瘤进展的标志物。但也有研究表明:*JAM3* 在宫颈癌肿瘤细胞的转移中起到促进作用。从功能表达角度, Peng 等^[27]的研究表明, *JAM3* 在有淋巴结转移的宫颈癌患者中高表达,且体外和体内实验均证实 *JAM3* 能促进肿瘤细胞转移。蛋白质印迹(Western Blot)检测发现, *JAM3* 过表达可下调上皮钙黏蛋白(E-cadherin)表达,上调神经钙黏蛋白(N-cadherin)、Snail、Slug 及波形蛋白(Vimentin)表达,诱导上皮-间质转化进程,从而促进肿瘤细胞转移, *JAM3* 缺失则能抑制宫颈癌细胞体外迁移和侵袭。进一步研究表明, *JAM3* 通过激活缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 通路促进宫颈癌细胞的迁移和侵袭^[27]。因此,虽然目前仍需进一步研究来全面阐述 *JAM3* 在宫颈癌发生发展中的复杂作用机制,但基于其在肿瘤转移中的重要作用, *JAM3* 有望成为宫颈癌的有效治疗靶点。

4 *PAX1*/*JAM3* 双基因甲基化检测在宫颈癌筛查中的应用

PAX1/*JAM3* 双基因甲基化的联合应用有助于优化宫颈癌的筛查策略。*PAX1* 与 *JAM3* 双基因甲基化检测判读标准为: $\Delta Ct \text{ } PAX1 \leq 6.6$ 或 $\Delta Ct \text{ } JAM3 \leq 10.0$,二者任一满足标准即定义为 *PAX1*/*JAM3* 阳性,提示患者罹患宫颈癌风险升高^[28]。商晓等^[28]的多

中心前瞻性研究采用 TCT、HR-HPV DNA 检测和 *PAX1/JAM3* 双基因甲基化检测比较各项检测方法及其组合用于宫颈癌筛查的准确性。以组织病理结果作为金标准, *PAX1/JAM3* 检测诊断 CIN2+ 的敏感度和特异度分别为 74.1% 和 95.9%; 诊断 CIN3+ 的敏感度和特异度分别为 87.6% 和 86.8%。ROC 曲线分析显示, *PAX1/JAM3* 检测 (AUC=0.872) 在诊断 CIN3+ 方面显著优于 TCT (AUC=0.580) 和 HR-HPV DNA 检测 (AUC=0.503)。 *PAX1/JAM3* 检测在组织病理良性/炎症组和 CIN1 组中阳性率较低, 而在 CIN2、CIN3 组中阳性率较高, 这表明该检测在宫颈癌筛查结果异常的患者中具有分流管理的潜力。该研究还显示, 宫颈癌 (包括鳞状细胞癌和腺癌) 筛查中 *PAX1/JAM3* 检出率为 100%, 也证实了 *PAX1/JAM3* 双基因甲基化有助于优化宫颈癌筛查策略^[28]。

PAX1/JAM3 双基因甲基化检测在 HPV16/18 阳性患者临床分层管理方面也展现出了较高的敏感度和特异度。Fei 等^[29]对 334 例 HPV16/18 阳性患者进行 *PAX1/JAM3* 甲基化检测, 发现与 TCT 检出率比较, 无论细胞学结果如何, *PAX1/JAM3* 甲基化可以有效地分层 HPV16/18 阳性女性的宫颈低级别鳞状上皮内病变 (low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) 与 HSIL; 与单独使用 *PAX1* 或 *JAM3* 的检出率比较, 2 种生物标志物联合检测可将敏感度提高至 89.0% (95% CI: 82.9%~95.1%), 同时保持 95.3% (95% CI: 92.6%~98.0%) 的特异度。并且该研究对 21 例宫颈癌 (18 例鳞状细胞癌和 3 例腺癌) 患者进行甲基化检测后发现: 对于已经罹患宫颈癌的患者, 甲基化检出率为 100%, 其中所有鳞状细胞癌患者均检测到 *PAX1* 基因甲基化, 所有宫颈腺癌患者中均观察到高水平的 *JAM3* 基因甲基化, 这表明 *JAM3* 可能与宫颈腺癌具有强关联性, 且在筛查中 *PAX1* 与 *JAM3* 基因具有互补作用。该研究评估了 *PAX1/JAM3* 甲基化在不同级别 CIN 中的临床表现及其在分类诊断中的有效性, 但该研究中宫颈腺癌样本较少, 尚待进一步研究。此研究表明, *PAX1/JAM3* 甲基化检测在 CIN2 和 CIN3 病变中表现出良好的敏感度和特异度, AUC 分别达到 0.921 和 0.905, 优于单独 TCT, 但其与 TCT 相结合时并未显著提高临床分层管理效能^[29]。这提示对 HPV16/18 阳性女性使用 *PAX1/JAM3* 甲基化检测可以减少宫颈 HSIL 的漏诊率, 显著减少过度阴道镜转诊, *PAX1/JAM3* 可以作为一种独立于 TCT 的指导女性临床管理的有价值的风险标志物。

另有研究证实了 *PAX1/JAM3* 双基因甲基化在女性自采样本中的优势及准确性。余芙蓉等^[30]对 272 例转诊阴道镜的女性进行单中心横断面研究, 发现女性自采样本进行 *PAX1/JAM3* 双基因甲基化检测在宫颈癌筛查中具有较高的敏感度和特异度, 能够有效识别 CIN2+ 和 CIN3+ 病变, 且与医生采样检测结果具有良好的一致性。该检测方法有望优化现行的宫颈癌筛查计划, 减少假阳性女性转诊阴道镜的数量, 降低过度治疗的风险, 对育龄期女性具有重要的临床意义。尽管甲基化在女性自采样本中具有其独特优势, 但在应用中仍存在若干挑战。自采样本中细胞量的不稳定性及质量差异可能影响甲基化检测的一致性和准确性, 尤其在 DNA 提取效率较低时, 可能导致假阴性结果。女性在自行采样时不同解剖部位 (阴道与宫颈转化区) 样本采集的异质性会使甲基化模式产生差异, 降低与医生采集样本结果的一致性。且目前的研究仅限于有阴道镜指征的女性, 样本范围相对较小, 但这项研究为未来的宫颈癌筛查提供了新的思路。

虽然现在已有部分 *PAX1/JAM3* 双基因甲基化检测的相关研究, 但该方法仍存在局限性。El Aliani 等^[31]研究提到, 目前用于甲基化检测的样本来源多样, 不同样本类型中肿瘤细胞的比例、DNA 的质量和片段大小等均可能影响甲基化检测的敏感度和特异度。例如, 组织活检标本通常肿瘤细胞含量较高, 但获取途径有创; 而宫颈脱落细胞和血液样本获取更便捷, 但肿瘤 DNA 含量可能较低, 对于检测技术的敏感度要求更高。此外, 样本的收集、处理、保存和 DNA 提取等各个环节的标准化对于保证结果的可靠性至关重要。缺乏统一的国际质控标准也是当前研究面临的一个实际问题。目前对于 *PAX1/JAM3* 双基因甲基化检测的研究尚不完善, 且由于其存在费用高, 在尚未发生 CIN 的患者中有一定的假阳性率, 对配套设备、样本保存条件和运输要求较高, 以及在资源有限地区难以推广等缺点, 在短期内难以广泛用于临床宫颈癌筛查, 但该方法可与 TCT 联合应用, 弥补 TCT 敏感度不高的缺点, 也可与 HPV DNA 检测联合应用, 降低漏诊风险并避免过度治疗。

5 结语

综上所述, *PAX1/JAM3* 双基因甲基化检测的高敏感度、高特异度及高可重复性使其有望在随机对照试验和大规模前瞻性研究中得到应用, 从而为宫颈癌筛查提供一种新的客观、可重复的检测方法。

PAX1/JAM3 基因在宫颈癌治疗领域同样具有巨大潜力,未来有望通过深入研究,拓展其在个体化治疗中的应用。此外,*PAX1/JAM3* 双基因甲基化在女性自采样本中的相关研究虽然存在局限性,但为优化现行宫颈癌筛查计划提供了新方向。目前,*PAX1/JAM3* 双基因甲基化检测局限性主要涉及样本标准化、检测成本及资源可及性等方面,未来需重点建立统一的质控标准,开发适用于基层的检测方案。现今,由于相关研究尚少,不同研究的设计质量、样本量以及阳性结果更易出现发表偏倚等因素,未来仍需对 *PAX1/JAM3* 双基因甲基化进行更深入、多中心的研究,进一步探究 *PAX1/JAM3* 双基因甲基化检测在宫颈癌筛查中的应用,为患者提供更加有利的筛查方案。

参 考 文 献

- [1] WCRF International. Cervical cancer statistics (2024)[EB/OL]. (2024-07-20). <https://www.wcrf.org/cancer-trends/cervical-cancer-statistics/>.
- [2] Sun K, Han B, Zeng H, et al. Incidence and Mortality of Cancers in Female Genital Organs—China, 2022 [J]. China CDC Wkly, 2024, 6(10):195–202. doi: 10.46234/ccdcw2024.040.
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [4] Wang Q, Vattai A, Vilsmaier T, et al. Immunogenomic Identification for Predicting the Prognosis of Cervical Cancer Patients [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5):2442. doi: 10.3390/ijms22052442.
- [5] Nakagawa T, Kurokawa T, Mima M, et al. DNA Methylation and HPV-Associated Head and Neck Cancer[J]. Microorganisms, 2021, 9(4):801. doi: 10.3390/microorganisms9040801.
- [6] 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. doi: 10.1186/s13148-023-01537-2.
- [7] 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. doi: 10.13390/j.issn.1672-1861.2023.04.029.
- [8] Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. JAMA, 2018, 320(7):674–686. doi: 10.1001/jama.2018.10897.
- [9] 赵爽. 适宜中低资源国家和地区的宫颈癌筛查策略及推广实施研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2022.
- [10] WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention[EB/OL]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [11] 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. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0833.
- [12] Kong L, Xiao X, Wu H, et al. Triage performance of DNA methylation for women with high-risk human papillomavirus infection [J]. Oncologist, 2025, 30(3):oyae324. doi: 10.1093/oncolo/oyae324.
- [13] Miao D, Ren J, Jia Y, et al. PAX1 represses canonical Wnt signaling pathway and plays dual roles during endoderm differentiation[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1):242. doi: 10.1186/s12964-024-01629-3.
- [14] Yamazaki Y, Urrutia R, Franco LM, et al. PAX1 is essential for development and function of the human thymus [J]. Sci Immunol, 2020, 5(44):eaax1036. doi: 10.1126/sciimmunol.aax1036.
- [15] Bhavya, Rajaram S, Gupta B, et al. PAX1 Methylation Status in Cervical Scrapes as Novel Diagnostic Biomarker in CIN 2/3 and Invasive Squamous Cell Carcinoma[J]. J Obstet Gynaecol India, 2022, 72(6):522–528. doi: 10.1007/s13224-022-01680-5.
- [16] Su PH, Lai HC, Huang RL, et al. Paired Box-1 (PAX1) Activates Multiple Phosphatases and Inhibits Kinase Cascades in Cervical Cancer[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):9195. doi: 10.1038/s41598-019-45477-5.
- [17] Chan K, Liu SS, Lau L, et al. PAX1/SOX1 DNA Methylation Versus Cytology and HPV16/18 Genotyping for the Triage of High-Risk HPV-Positive Women in Cervical Cancer Screening: Retrospective Analysis of Archival Samples[J]. BJOG, 2025, 132(2):197–204. doi: 10.1111/1471-0528.17965.
- [18] Huang M, Wang T, Li M, et al. Evaluating PAX1 methylation for cervical cancer screening triage in non-16/18 hrHPV-positive women[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1):913. doi: 10.1186/s12885-024-12696-7.
- [19] Zhang W, Wang H, Chen S, et al. Reactivation of methylation-silenced PAX1 inhibits cervical cancer proliferation and migration via the WNT/TIMELESS pathway[J]. Mol Carcinog, 2024, 63(7):1349–1361. doi: 10.1002/mc.23728.
- [20] Li X, Liu H, Zhou X, et al. PAX1 hypomethylation as a prognostic biomarker for radioresistance of cervical cancer[J]. Clin Epigenetics, 2023, 15(1):123. doi: 10.1186/s13148-023-01538-1.
- [21] 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. doi: 10.13390/j.issn.1672-1861.2025.01.030.
- [22] Kong L, Wang L, Wang Z, et al. DNA methylation for cervical cancer screening: a training set in China[J]. Clin Epigenetics, 2020, 12(1):91. doi: 10.1186/s13148-020-00885-7.
- [23] Boers A, Wang R, van Leeuwen RW, et al. Discovery of new methylation markers to improve screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3[J]. Clin Epigenetics, 2016, 141(2):341–347. doi: 10.1186/s13148-016-0196-3.
- [24] Guo Z, Hu Y, Yuan L, et al. A prospective study on the predictive value of DNA methylation in cervical intraepithelial neoplasia prognosis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(3):589–596. doi: 10.1007/s00404-018-4796-3.
- [25] Ebnet K, Suzuki A, Ohno S, et al. Junctional adhesion molecules

- (JAMs): more molecules with dual functions?[J]. *J Cell Sci*, 2004, 117 (Pt 1): 19–29. doi: 10.1242/jcs.00930.
- [26] Gu Y, Chu C, Yuan B, et al. Expression and hypermethylation of JAM and EPB41L3 in cervical squamous cell carcinoma: Clinical significance and applications [J]. *Histol Histopathol*, 2024, 39 (8): 1043–1051. doi: 10.14670/HH-18–697.
- [27] Peng J, Chen Y, Yin A. JAM3 promotes cervical cancer metastasis by activating the HIF-1 α /VEGFA pathway[J]. *BMC Womens Health*, 2024, 24 (1): 293. doi: 10.1186/s12905-024-03127-7.
- [28] 商晓, 孔令华, 肖晓萍, 等. 子宫颈细胞学 PAX1/JAM3 双基因甲基化检测用于子宫颈癌筛查的多中心研究[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104 (20): 1852–1859. doi: 10.3760/cma.j.cn12137-20231004-00630.
- [29] Fei J, Zhai L, Wang J, et al. Evaluating PAX1/JAM3 methylation for triage in HPV 16/18-infected women [J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16 (1): 190. doi: 10.1186/s13148-024-01804-w.
- [30] 余芙蓉, 马洁雅, 周希, 等. 女性阴道自采样本检测 PAX1/JAM3 双基因甲基化标志物作为子宫颈癌筛查的可行性评估[J]. *中华检验医学杂志*, 2024, 47 (4): 419–427. doi: 10.3760/cma.j.cn114452-20240109-00016.
- (收稿日期: 2025-05-10)
[本文编辑 秦娟]

(上接 p684)

- 临床杂志, 2023, 24 (5): 550–552. doi: 10.13390/j.issn.1672-1861.2023.05.040.
- [27] 田东立, 李芳梅, 芦恩婷, 等. 铂耐药复发性卵巢癌诊治中国专家共识(2025 年版)[J]. *肿瘤学杂志*, 2025, 31 (2): 83–93. doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2025.02.B001.
- [28] Jimeno A, Moore KN, Gordon M, et al. A first-in-human phase 1a study of the bispecific anti-DLL4/anti-VEGF antibody navicixumab (OMP-305B83) in patients with previously treated solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2019, 37 (3): 461–472. doi: 10.1007/s10637-018-0665-y.
- [29] Coleman RL, Handley KF, Burger R, et al. Demcizumab combined with paclitaxel for platinum-resistant ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer: The SIERRA open-label phase Ib trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157 (2): 386–391. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.042.
- [30] Chiorean EG, LoRusso P, Strother RM, et al. A Phase I First-in-Human Study of Enoticumab (REGN421), a Fully Human Delta-like Ligand 4 (Dll4) Monoclonal Antibody in Patients with Advanced Solid Tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (12): 2695–2703. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2797.
- (收稿日期: 2025-07-15)
[本文编辑 王琳]

(上接 p689)

- 学, 2022, 31 (6): 27–30. doi: 10.3969/j.issn.1672-1993.2022.06.008.
- [31] Gao Q, Ren Z, Jiao S, et al. HIF-3 α -Induced miR-630 Expression Promotes Cancer Hallmarks in Cervical Cancer Cells by Forming a Positive Feedback Loop [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 5262963. doi: 10.1155/2022/5262963.
- [32] 袁小波, 阳帆, 周丽丽, 等. 马齿苋多糖通过调控微小 RNA-630 的表达对宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39 (12): 1718–1722. doi: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.12.010.
- [33] Choi SH, Do SK, Lee SY, et al. Genetic variants in LKB1/AMPK/mTOR pathway are associated with clinical outcomes of chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13 (23): 3322–3330. doi: 10.1111/1759-7714.14688.
- [34] 王彩虹, 尹宁, 王柯静, 等. 基于 AMPK 通路研究半枝莲多糖对宫颈癌移植瘤小鼠肿瘤组织血管生成的作用机制 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38 (2): 74–78. doi: 10.13412/j.cnki.zyyj.2022.02.006.
- [35] Liu Y, Li H, Zheng Z, et al. Rosa rugosa polysaccharide induces autophagy-mediated apoptosis in human cervical cancer cells via the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 212: 257–274. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.05.023.
- [36] 袁小波, 唐静. 女贞子多糖通过 EGFR/MAPK 信号通路对卵巢癌细胞增殖、凋亡的影响 [J]. *环球中医药*, 2022, 15 (12): 2375–2380. doi: 10.3969/j.issn.1674-1749.2022.12.017.
- (收稿日期: 2025-06-24)
[本文编辑 王琳]