

· 论著 ·

PAX1、JAM3 甲基化对子宫颈高级别上皮内瘤变诊断的 meta 分析

肖金芬, 张旭梅*, 刘 懿, 丁尚玮, 曾 倩, 李 芹

(昆明医科大学附属延安医院, 昆明 650051)

【摘要】 目的:系统评价 PAX1、JAM3 双基因甲基化联合诊断子宫颈高级别鳞状上皮内瘤变(HSIL)的整体诊断效能,为临床决策提供循证证据。**方法:**检索知网(CNKI)、万方、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、Pubmed、Embase、Web of science 和 Cochrane Library 数据库,收集 PAX1、JAM3 双基因甲基化对 HSIL 诊断价值的研究,检索时限为建库至 2024 年 2 月。按纳入及排除标准,使用 QUADAS-2 评价文献质量,采用 meta-disc1.4 进行 meta 分析以评估 PAX1、JAM3 双基因甲基化对 HSIL 的诊断价值。**结果:**最终纳入 7 项诊断试验。Meta 分析结果显示,PAX1、JAM3 双基因甲基化诊断 CIN2+ 合并灵敏度为 0.78(95% CI:0.75~0.80),合并特异度为 0.95(95% CI:0.94~0.95),合并阳性似然比(PLR)为 14.610(95% CI:10.116~21.099),合并阴性似然比(NLR)为 0.202(95% CI:0.150~0.273),合并曲线下面积(AUC)为 0.9694,合并诊断比值比(DOR)为 77.36(95% CI:43.06~138.99)。PAX1、JAM3 双基因甲基化诊断 CIN3+ 合并灵敏度为 0.84(95% CI:0.80~0.87),合并特异度为 0.87(95% CI:0.86~0.88),合并阳性似然比(PLR)为 5.911(95% CI:4.765~7.333),合并阴性似然比(NLR)为 0.172(95% CI:0.098~0.304),合并曲线下面积(AUC)为 0.9251,合并诊断比值比(DOR)为 34.76(95% CI:20.09~60.13)。**结论:**PAX1 和 JAM3 双基因甲基化在诊断 HSIL 方面具有较高的敏感度和特异度,具有较高的诊断效能。

【关键词】 子宫颈癌筛查;子宫颈上皮内瘤变;甲基化;Meta 分析

中图分类号:R737.33 文献标志码:A 文章编号:1004-7379(2025)09-0680-06

DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2025.09.004

PAX1 and JAM3 methylation for the diagnosis of cervical high-grade intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. Xiao Jinfen, Zhang Xumei, Liu Yi, et al. Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650051

【Abstract】 Objective: To systematically evaluate the overall diagnostic efficacy of PAX1 and JAM3 dual gene methylation in the diagnosis of cervical high-grade squamous intraepithelial neoplasia(HSIL) and to provide evidence-based evidence for clinical decision-making. **Methods:** CNKI, Wanfang, VIP, CBM, Pubmed, Embase, Web of Science, and Cochrane Library were searched to collect the study of PAX1 and JAM3 gene methylation in the diagnosis of HSIL from the establishment of the database to February 2024. According to the inclusion and exclusion criteria, QUADAS-2 was used to evaluate the quality of the literature, and meta-disc1.4 was used to evaluate the diagnostic value of PAX1 and JAM3 dual gene methylation in HSIL. **Results:** Seven diagnostic tests were included. The results of meta-analysis showed that the combined sensitivity of PAX1 and JAM3 for the diagnosis of CIN2+ was 0.78 (95% CI:0.75~0.80), the pooled specificity was 0.95 (95% CI:0.94~0.95), the pooled positive likelihood

* 通信作者 Email:13888016593@163.com

ratio (PLR) was 14.610 (95% CI:10.116 ~ 21.099), and the pooled negative likelihood ratio (NLR) was 0.202 (95% CI:0.150 ~ 0.273). The pooled area under the curve (AUC) was 0.9694 and the pooled diagnostic odds ratio (DOR) was 77.36 (95% CI:43.06 ~ 138.99). The combined sensitivity of CIN3+ for the diagnosis of PAX1 and JAM3 was 0.84 (95% CI:0.80 ~ 0.87), the pooled specificity was 0.87 (95% CI:0.86 ~ 0.88), the pooled positive likelihood ratio (PLR) was 5.911 (95% CI:4.765 ~ 7.333), and the pooled negative likelihood ratio (NLR) was 0.172 (95% CI:0.098 ~ 0.304). The pooled area under the curve (AUC) was 0.9251 and the pooled diagnostic odds ratio (DOR) was 34.76 (95% CI:20.09 ~ 60.13).

Conclusions: PAX1 and JAM3 dual gene methylation has high sensitivity and specificity in the diagnosis of HSIL, and has high diagnostic efficacy.

【Key words】 Uterine cervical neoplasms; Cervical intraepithelial neoplasia; Methylation; Meta-analysis

近年来,在全球女性恶性肿瘤相关死亡原因中,宫颈癌已经上升至显著地位,其对女性群体构成的健康威胁日益严峻。流行病学调查数据显示,该病已经发展成导致女性肿瘤相关性死亡的主要原因之一,其中高危型人乳头瘤病毒 (high-risk human papillomaviruses, hr-HPV) 持续感染已被证实为主要的致病诱因^[1]。统计结果表明,近 20 年来子宫颈癌在我国女性群体中的年新发病例数和死亡人数均保持持续攀升趋势,到 2022 年分别为 13.83/10 万和 10 万^[2]。同时,发病年龄逐渐年轻化^[3],这一现象反映出我国正承受着由该疾病引发的重大公共卫生挑战,其疾病负担呈现持续加重的态势,使得宫颈癌的防控形势愈发严峻。在宫颈恶性肿瘤防控体系中,二级预防的核心策略聚焦于癌前病变高风险人群的识别与分级干预。现行的 HPV DNA 检测主要局限于病原体存在状态的分析,而无法区分为短暂性感染还是持续性感染,因此其特异度相对较低^[4-5]。液基薄层细胞学检测 (thinprep cytologic test, TCT) 具有较高的特异度,但该方法的灵敏度相对不足,且易受病理医师专业素养、主观判断及操作经验的多重因素的干扰,这些均可能引发医疗资源浪费等现象。在宫颈病变的筛查中,单一检测方法往往难以获得可靠的诊断结果。为提高诊断准确性,通常需要通过周期性重复检测、结合阴道镜检查的转诊机制以获取相对准确的诊断结果。因此,急需探索一种稳定、精准的检测手段对子宫颈疾病进行分流管理^[6]。

表观遗传调控机制中的 DNA 甲基化修饰,在不改变基因组碱基序列的前提下,通过多种分子途径实现基因表达调控。这种修饰方式能够影响染色质空间构象的重塑,改变 DNA 分子的三维结构特征,并调控核酸与蛋白质复合物的相互作用模式,从而

在转录水平实现对基因功能的精准调控。在多种病理生理过程中, DNA 甲基化修饰作为重要的表观遗传调控机制,发挥着关键的生物学调控作用。其参与肿瘤发生、退化性病变以及衰老相关分子通路的调控,在细胞稳态维持中具有不可替代的核心地位。尤其是人类抑癌基因启动子的高甲基化现象,通过参与相关肿瘤抑制基因的沉默及细胞表型的永生化转换,促进肿瘤的发生发展。随着对基因甲基化检测的不断研究,逐渐揭示了宫颈疾病中表观基因组的异常甲基化表达的现象,其相关的检测方法在宫颈病变的筛查检测中也展现出了良好的检测效能^[7]。本研究通过 meta 分析方法,以评估配对盒基因 1 (paired box gene 1, PAX1) 及连接黏附分子 3 (junctional adhesion molecule 3, JAM3) 双基因甲基化状态对于宫颈高级别鳞状上皮内病变 (cervical high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) 的诊断效能。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准 纳入标准: (1) 研究设计限定为诊断性研究; (2) 研究对象为宫颈病变,或可疑宫颈病变患者; (3) 诊断方法:待诊断实验为 PAX1、JAM3 双基因甲基化检测; (4) 结局指标:能获取诊断实验四格表数据,包括真阳性 (true positive, TP)、假阳性 (false positive, FP)、真阴性 (true negative, TN)、假阴性 (false negative, FN); (5) 参照标准采用国际公认的组织病理学诊断。排除标准: (1) 重复报告的研究数据; (2) 无法获取全文文献或存在关键信息缺失的文献; (3) 涉及动物实验或综述类文献; (4) 发表时间早于 2015 年 1 月 1 日的文献。

1.2 文献检索 系统检索万方、中文数据库知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普 (VIP) 以及英文数据库 Embase、Web of science、Pubmed 和 Cochrane Library,检索时限为建库至 2024 年 2 月 10 日。中文检索词为宫颈癌、宫颈鳞状上皮内病变、甲基化;英文检索词为 Uterine Cervical Neoplasms、Squamous Intraepithelial Lesions、Methylation。该检

索策略已在 PROSPERO 系统中等级注册,CRD 代码为 CRD420251008484。

1.3 文献质量评价和资料提取 文献质量评估采用双盲法实施,由 2 名研究者独立完成数据采集与质量核查并交叉核对。如有分歧,则通过讨论或与第三方协商解决。纳入文献的提取内容包括作者、发表年份、研究类型、病例数、TP、FP、TN、FN 等。

1.4 统计学方法 (1)异质性分析:用 Meta-Disc1.4 软件进行 Spearman 相关分析,以评估阈值效应引起的异质性,若灵敏度对数与(1-特异度)对数之间的 Spearman 相关系数 $P \leq 0.05$,则表明本次研究存在阈值效应; $P > 0.05$,则表明本次研究不存在阈值效应。使用 Cochran-Q 检验来评价纳入文献合并诊断效应的异质性,通过 Q 值和 I^2 值来评估异质性,当 $P \leq 0.05$, $I^2 > 50\%$ 表示存在显著异质性,使用随机效应模型进行合并效应量;当 $P > 0.05$, $I^2 \leq 50\%$,表示不存在显著的异质性,则使用固定效应模型来进行合并效应量。诊断性 meta 分析合并效应包括:合并灵敏度、合并特异度、合并阳性似然比(positive likelihood ratio, PLR)、合并阴性似然比(negative likelihood ratio, NLR)、合并诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)及其森林图、综合受试者工作特征曲线(summary receiver operating characteristic curve, SROC)及曲线下面积(area under the curve, AUC)。(2)发表偏倚检验:通过 Stata15 软件绘制 Deck 漏斗图,当 $P \leq 0.1$ 时,表明所纳入的文献可能存在较显著的发表偏倚; $P > 0.1$ 时,表示所纳入的文献不存在显著的发表偏倚。(3)敏感性分析:选择 Stata15.0 对本研究的数据进行敏感性分析,以评估 meta 分析结果的稳定性。若综合分析后考虑合并结果不稳定,则采用逐一剔除单个研究的办法对剩余的研究重新进行 meta 分析,将重新进行 meta 分析的结果与未剔除该研究的结果进行比较,如果结果提示重新进行合并灵敏度、合并特异度及合并 DOR 变化不大,说明合并结果比较稳定可靠。

2 结果

2.1 文献检索结果 通过数据库检索共获得相关文献 8931 篇,删除重复文献 2469 篇,排除 2015 年以前发表的文献 2564 篇,排除系统评价、综述、meta 等 360 篇,排除动物实验 56 篇,通过阅读题目及摘要排除研究内容不符合文献共 3324 篇,纳入 158 篇阅读全文后筛选,根据纳入及排除标准,最终纳入文献 7 篇^[8-14]。

2.2 纳入文献的质量评价 由 2 名研究者依据 QUADAS-2 量表分别对所纳入的 7 项研究进行质量评价,并交叉核对结果。所纳入的研究没有存在明显的偏倚。

2.3 阈值效应检验 将本次数据导入 Meta-Disc 软件进行分析,得出 CIN2+、CIN3+ 的灵敏度对数与(1-特异度)对数之间的 spearman 相关系数分别为 $-0.143 (P = 0.787 > 0.05)$ 、 $0.700 (P = 0.188 > 0.05)$,意味着本次研究不存在阈值效应。通过绘制 ROC 曲线并没有出现“尖臂状”,更进一步说明了本次研究无阈值效应。

2.4 非阈值效应的异质性检验 CIN2+ DOR 的 Cochran-Q 检验得出 Cochran-Q = 26.79, $P < 0.001$, CIN3+ DOR 的 Cochran-Q 检验得出 Cochran-Q = 15.49, $P < 0.05$,提示本研究存在显著的非阈值效应引起的异质性,CIN2+ DOR 的 $I^2 = 81.3\%$,CIN3+ DOR 的 $I^2 = 74.2\%$ 。本研究的灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、DOR 的 I^2 均大于 50%,采用随机效应模型进行以上五个效应量的合并。

2.5 Meta 分析结果

2.5.1 CIN2+诊断实验的评价指标 合并灵敏度为 0.78(0.75 ~ 0.80),合并特异度为 0.95(0.94 ~ 0.95),合并的灵敏度及特异度,见图 1。合并的阳性似然比 14.610(10.116 ~ 21.099),阴性似然比为 0.202(0.150 ~ 0.273),合并 AUC 为 0.9694, Q 指数 = 0.9189,合并 DOR 为 77.36(43.06 ~ 138.99)。

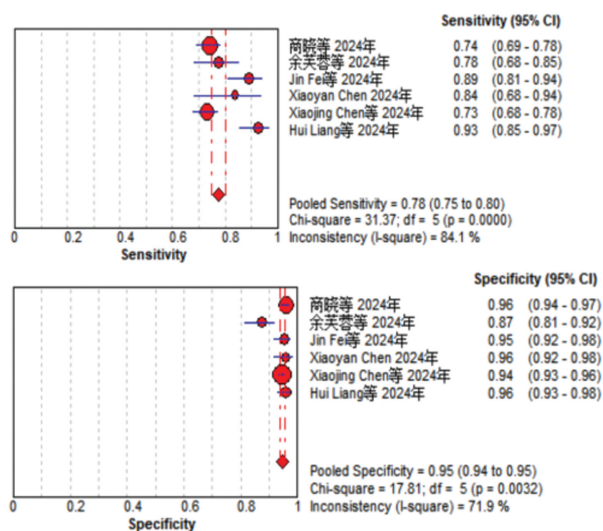


图 1 诊断 CIN2+灵敏度、特异度森林图

2.5.2 CIN3+诊断实验的评价指标 合并灵敏度为 0.84(0.80 ~ 0.87),合并特异度为 0.87(0.86 ~ 0.88),合并的灵敏度及特异度,见图 2。合并的阳性似然比 5.911(4.765 ~ 7.333),阴性似然比为 0.172(0.098 ~ 0.304),合并 AUC 为 0.9251, Q 指数 = 0.8593,合并 DOR 为 34.76(20.09 ~ 60.13)。

2.6 敏感性分析 选用 STATA18.0 对本研究数据进行敏感性分析,结果见图 3。CIN2+、CIN3+均有 1 篇原始研究存在较强敏感。综合来看,本研究结果较稳定。

2.7 发表偏倚检验 选用 STATA18.0 对本研究数

据进行发表偏倚检验,关于 PAX1 及 JAM3 诊断 HSIL 中, CIN2+ 及 CIN3+ 的发表偏倚 P 值分别为 0.40、0.66,均大于 0.1,表明漏斗图对称,本次研究不存在发表偏倚。

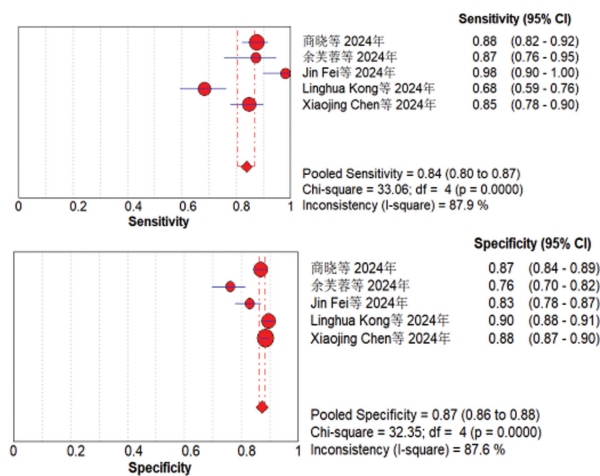


图2 诊断 CIN3+灵敏度、特异度森林图

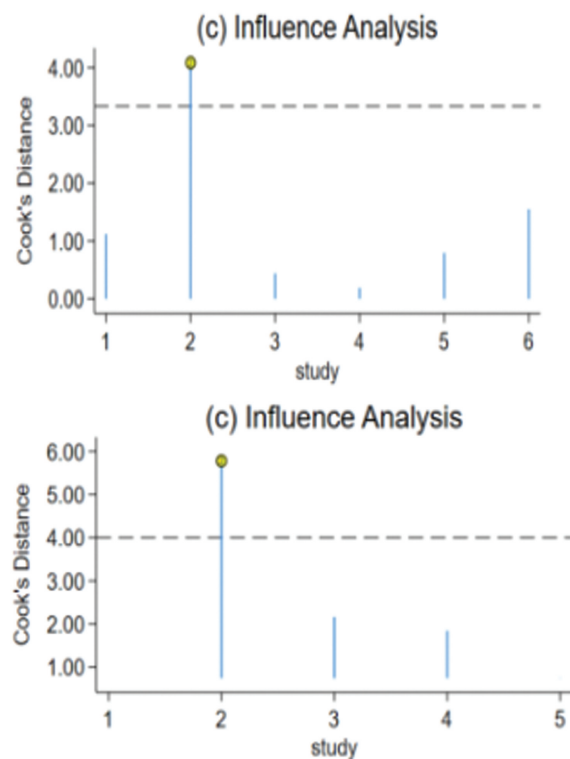


图3 CIN2+、CIN3+诊断的敏感性分析图

3 讨论

3.1 宫颈癌筛查及分流的新方向 多项研究表明,在子宫颈癌前病变及恶性阶段,基因异常甲基化往往表现为原癌基因的低甲基化状态、抑癌基因高甲基化状态以及 miRNA 的异常甲基化。与正常宫颈细胞相比,宫颈癌前病变和子宫颈癌中基因异常甲

基化包括全基因组的低甲基化以及特定基因 CpG 岛的高甲基化。原癌基因甲基化水平降低,促使原癌基因被激活,抑癌基因及 DNA 修复基因由于超甲基化而沉默^[15]。在子宫颈癌相邻组织中,尽管形态学尚未发生明显改变,可整体的甲基化水平与子宫颈癌组织一致,并且显著高于正常组织。这一现象表明,异常甲基化表达很可能是子宫颈癌发病过程中的早期事件^[16]。过去的时间里,基于传统的细胞学宫颈癌早期检测的人群筛查项目已大大降低了宫颈癌的死亡率^[17]。随着传统的 TCT 和 HPV DNA 检测在临床实践中逐渐暴露出其局限性,基因甲基化受到了广泛关注。有研究表明,相比传统的 HPV DNA 检测及 TCT,甲基化标志物的异常表达与宫颈病变的严重程度呈正相关,能更为准确地识别出 HPV 感染人群中真正的高危人群,提高子宫颈癌筛查的准确性^[18-19]。2017 年 7 月,世界卫生组织 (WHO) 指出了甲基化检测在未来应用于子宫颈癌筛查中的可行性^[20-21]。部分研究显示,甲基化检测不仅能用于宫颈病变的早期诊断,还可用于 HPV 阳性患者的分流管理,从而减少不必要的阴道镜检查以及过度治疗的情况发生^[22-24]。此外,也有研究表明基因的甲基化异常表达是一个潜在的预后生物标志物^[25]。

3.2 PAX1、JAM3 甲基化的生物学意义 肿瘤发生过程中,宿主基因组中抑癌基因的表现遗传修饰异常可导致其功能失活。此类 DNA 甲基化改变通过干扰基因表达调控系统,破坏细胞稳态调控网络,从而触发一系列恶性转化机制。具体表现为:促进肿瘤细胞异常增殖、诱导新生血管形成、赋予细胞无限复制潜能以及驱动恶性转移等关键病理进程。这种表现遗传调控紊乱最终致使细胞周期监控系统失效,推动肿瘤的演进与扩散。此外,它还参与肿瘤代谢的调节,并改变机体的免疫反应及肿瘤微环境。PAX1 是一种高度保守的转录因子基因,定位于 20p11 染色体上^[25]。PAX1 在胚胎形成、器官发生及细胞特化等关键阶段发挥核心作用,主要和组织分化发育存在关联。尽管 PAX1 在发育和疾病中具有关键作用,但其分子作用模式机制仍不是很清楚^[26]。在正常稳态条件下,PAX1 基因通过维持低甲基化状态,以确保其基础转录活性,当其启动子区域出现 CpG 岛异常甲基化修饰时,可引发染色质构象改变及转录因子结合受阻,最终导致基因表达沉默。这不但会干扰细胞的正常分化和增殖,还会推动细胞向恶变方向发展。JAM3 基因作为定位于内

皮细胞和极性上皮细胞的紧密连接复合体的关键分子,负责编码一种与细胞间连接紧密相关的蛋白质,该蛋白质通过胞外结构域介导同源识别,在钙黏蛋白协同作用下参与细胞极性维持与屏障调控,它的正常表达对于维持细胞间通讯和组织完整性起着至关重要的作用。JAM3 基因的异常甲基化会导致细胞间的通讯传导受阻,增强癌细胞的增殖和侵袭能力。就国内外研究现状而言,在子宫颈癌筛查中运用 JAM3 甲基化检测的研究较少,仍需多中心大样本的研究进一步探讨致癌机制。

3.3 研究结果的分析 PAX1 及 JAM3 双基因甲基化联合检测在临床实践中展现出了更高的灵敏度及特异度。PAX1 及 JAM3 双基因甲基化诊断 CIN2+ 的合并灵敏度为 0.78(0.75~0.80),合并特异度为 0.95(0.94~0.95),诊断 CIN3+ 的合并灵敏度为 0.84(0.80~0.87),合并特异度为 0.87(0.86~0.88)。这表明针对 CIN2+ 及 CIN3+ 的诊断, PAX1 及 JAM3 双基因甲基化检测不仅有较好的灵敏度,同时也具备较好的特异度。这一检测成果进一步表明 PAX1、JAM3 双基因甲基化检测在宫颈癌筛查中的显著分流趋势。借助这一检测,一方面大幅度提升了宫颈癌筛查结果的准确性,另一方面有效避免了不必要的阴道镜检查,减少过度治疗。目前,甲基化检测虽已应用于临床,但相关临床研究较少,且一些研究样本量较小。该 meta 分析合并数据,评估整体准确性以提供更为可靠的结论,此外,甲基化检测尚未被广泛纳入国际筛查指南,该检测结果可为指南更新提供高级别证据。

3.4 研究的局限性 目前,对于 PAX1 及 JAM3 双基因在 HSIL 中的诊断方法已初步应用于临床,但相关临床研究的发表文献数量较少。此外,现有研究主要基于中国人群,人群代表性存在一定的局限性,样本来源的局限性可能影响研究结果的普适性。

综上所述,将 PAX1 和 JAM3 双基因联合应用于诊断 HSIL,具有极高的研究价值,为宫颈病变的分流管理提供了新的思路。尽管基于这两个基因的甲基化标志物在宫颈病变的诊断和管理方面具有显著优势,但若要推动其临床应用更加规范和普及,仍需开展大量大样本的临床研究,以进行更深入的研究和验证。

参 考 文 献

[1] Fackler MJ, Pleas M, Li Y, et al. Discovery and technical validation of high-performance methylated DNA markers for the detection of cervical lesions at risk of malignant progression in low- and middle-income countries[J]. Clin

Epigenetics, 2024, 16(1):56
 [2] Diao X, Guo C, Jin Y, et al. Cancer situation in China: an analysis based on the global epidemiological data released in 2024[J]. Cancer Commun (Lond), 2025, 45(2): 178-197
 [3] 张凤梅, 李红芳. 外泌体在妇科恶性肿瘤中的作用及临床应用进展[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2025, 46(2):266-274
 [4] Molano M, Machalek DA, Phillips S, et al. DNA methylation at individual CpG-sites of EPB41L3, HTER 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
 [5] 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
 [6] 刘懿, 张旭梅, 韩雪松, 等. 宿主多基因甲基化对宫颈高级别鳞状上皮内病变诊断价值的 Meta 分析[J]. 实用妇产科杂志, 2024, 40(4):316-321
 [7] 张颖, 陈帅, 张丽娜. PAX1 基因甲基化在宫颈病变诊疗中的应用价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2025, 45(4):471-477
 [8] 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
 [9] 余芙蓉, 马洁稚, 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
 [10] 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
 [11] 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
 [12] Chen X, Jiang H, Xu H, et al. Cervical cancer screening: efficacy of PAX1 and JAM3 methylation assay in the triage of atypical squamous cell of undetermined significance (ASC-US)[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1):1385
 [13] Chen X, Jin X, Kong L, et al. Triage performance of PAX1(m)/JAM3(m) in opportunistic cervical cancer screening of non-16/18 human papillomavirus-positive women: a multicenter prospective study in China[J]. Clin Epigenetics, 2024, 16(1):108
 [14] Liang H, Liu Y, Yin S, et al. Assessment of PAX1 and JAM3 methylation triage efficacy across HPV genotypes and age groups in high-risk HPV-positive women in China[J]. Front Oncol, 2024, 14:1481626
 [15] 刘懿. 宿主基因甲基化检测对高危型 HPV 阳性人群分流的临床研究[D]. 昆明医科大学, 2022
 [16] Han Y, Ji L, Guan Y, et al. An epigenomic landscape of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer using single-base resolution methylome and hydroxymethylome[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(7):e498
 [17] van Leeuwen RW, Ostrbenk A, Poljak M, et al. DNA methylation markers as a triage test for identification of cervical lesions in a high risk human papillomavirus positive screening cohort[J]. Int J Cancer, 2019, 144(4):746-754
 [18] Vink FJ, Meijer CJLM, Clifford GM, et al. FAM19A4/miR124-2 methylation in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study[J]. Int J Cancer, 2020, 147(4):1215-1221

(下转第 690 页)

- [12] De Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(7):1-50
- [13] 乔杰. 复发性流产孕前管理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(12):1309-1314
- [14] Rpl E G GO, Bender Atik R, Christiansen OB, et al. ES-HRE guideline: recurrent pregnancy loss [J]. *Hum Reprod Open*, 2018, 2018(2):1-12
- [15] Moholdt T, Hawley JA. Maternal lifestyle interventions: targeting preconception health [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(8):561-569
- [16] Timraz M, Abu-Hamad B, Ibaid A. Does preconception care make a difference to pregnancy outcomes? A quasi-experimental, mixed-methods study [C]. *Lancet*, 2022, 399:44. DOI:10.1016/s0140-6736(22)01179-5
- [17] Naimi AI, Perkins NJ, Sjaarda LA, et al. The effect of preconception-initiated low-dose aspirin on human chorionic gonadotropin-detected pregnancy, pregnancy loss, and live birth: per protocol analysis of a randomized trial [J]. *Ann Int Med*, 2021, 174(5):595-601
- [18] Mumford SL, Silver RM, Sjaarda LA, et al. Expanded findings from a randomized controlled trial of preconception low-dose aspirin and pregnancy loss [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(3):657-665
- [19] Guan D, Sun W, Gao M, et al. Immunologic insights in recurrent spontaneous abortion: molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177(2024):117082
- [20] Cadavid AP. Aspirin: the mechanism of action revisited in the context of pregnancy complications [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:216
- [21] Hardy K, Hardy PJ, Jacobs PA, et al. Temporal changes in chromosome abnormalities in human spontaneous abortions: results of 40 years of analysis [J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(10):2671-2680
- [22] Pylyp LY, Spynenko LO, Verhoglyad NV, et al. Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1000 cases [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(2):265-271
- [23] McIntyre HD, Catalano P, Zhang C. Gestational diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):48-54
- [24] 甘艳琼, 石琪. 全球妊娠期糖尿病的筛查方案 [J]. *实用妇产科杂志*, 2023, 39(2):84-87
- [25] Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study [J]. *BMJ*, 2019, 2019:1-8
- [26] 瑛姚, 金青青, 陈青华. 妊娠期糖尿病相关危险因素的关联规则研究 [J]. *中国卫生统计*, 2023, 40(4):559-562
- [27] 琪王, 平李, 张卫社. 妊娠期高血压疾病的管理进展 [J]. *实用妇产科杂志*, 2023, 39(10):756-758
- [28] 夏国峰, 王亚楠, 卢克新. 抗心磷脂抗体对妊娠期妇女的影响 [J]. *中国医学创新*, 2023, 13(691):180-182
- [29] 吴天晨, 李驿馨, 石慧峰, 等. 2017 年至 2022 年中国早产流行病学特征及变化趋势 [J]. *中华围产医学杂志*, 2025, 28(2):126-133
- [30] 李贞嫔, 刘应南, 秦胜堂, 等. 10 年间早产率和经产率的变化及经产作为可能的早产危险因素的初步探讨 [J]. *中华妇产科杂志*, 2024, 59(9):682-691
- [31] 张爱平, 樊婧, 黄志, 等. 长沙市 2018-2021 年低出生体重儿流行特征及影响因素分析 [J]. *湖南师范大学学报*, 2024, 21(4):116-122
- [32] 汪杰, 黄官友, 叶贵丹, 等. 低分子肝素钠治疗复发性流产对前置胎盘及早产的影响 [J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(6):450-452
- [33] 张娜, 王崔. 复发性流产女性再次妊娠产科结局分析 [J]. *现代妇产科进展*, 2024, 33(5):340-351
- [34] Kordowitzki P. Oxidative stress induces telomere dysfunction and shortening in human oocytes of advanced age donors [J]. *Cells*, 2021, 10(8):1-6
- [35] Deng T, Liao X, Zhu S. Recent advances in treatment of recurrent spontaneous abortion [J]. *Obstet Gynecol Survey*, 2022, 77(6):355-366

(收稿日期 2025-03-10)

第一作者简介:周利姣(1999-), 女, 湖北医药学院公共卫生与健康学院/湖北省疾病预防控制中心硕士研究生。主要研究方向: 疾病预防与控制。

(上接第 684 页)

- [19] Li N, Hu Y, Zhang X, et al. DNA methylation markers as triage test for the early identification of cervical lesions in a Chinese population [J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(7):1768-1777
- [20] 胡尚英, 赵雪莲, 张勇, 等. 《预防宫颈癌: WHO 宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第二版)》解读 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(34):2653-2657
- [21] Das M. WHO launches strategy to accelerate elimination of cervical cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1):20-21
- [22] Kan Y, Liou Y, Wang H, et al. PAX1 methylation as a potential biomarker for cervical cancer screening [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(5):928-934
- [23] Fan C, Hu J, Luo T, et al. Analysis of the diagnostic performance of PAX1/SOX1 gene methylation in cervical precancerous lesions and its role in triage diagnosis [J]. *J Med Virol*, 2024, 96(5):e29521
- [24] Chan KKL, Liu SS, Lau LSK, 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
- [25] 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
- [26] 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

(收稿日期 2025-04-02)

第一作者简介:肖金芬(2001-), 女, 昆明医科大学附属延安医院专硕规培。主要研究方向: 妇科肿瘤。