

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

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 中国妇幼保健协会 中国医疗保健国际交流促进会基层检验技术标准化分会

通信作者: 谢小兵, Email: xxiaobing888@163.com; 李雷, Email: lileigh@163.com

【摘要】 基于子宫颈癌筛查现状以及筛查方法、策略的发展, 中国中西医结合学会检验医学专业委员会联合 4 个学(协)会, 组织检验、病理、妇产多学科专家共同制定了甲基化检测与临床应用的共识。共识全面梳理了 PAX1 联合 JAM3 双基因甲基化(PAX1^m/JAM3^m)检测的实验室操作流程及质控标准、样本采集与处理, 提出了 PAX1^m/JAM3^m检测意义及功能、实验室检测流程、质量控制、检测报告及临床应用建议。共识旨在推动子宫颈癌甲基化在实验室检测与临床的规范化应用, 为检测结果的准确性和可靠性, 并为明确临床应用场景, 提供具备实践性与前瞻性的指导。

【关键词】 子宫颈癌; DNA 甲基化; 临床实验室技术; 临床应用; 共识

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN740)

Expert consensus on the workflow, report, and clinical applications of dual-gene methylation detection of PAX1 and JAM3 for cervical cancer

Laboratory Medicine Committee of Chinese Association of Integrative Medicine, Chinese Society of Laboratory Medicine, Chinese Laboratory Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association, China Maternal and Child Health Association, China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care

Corresponding author: Xie Xiaobing, Email: xxiaobing888@163.com; Li Lei, Email: lileigh@163.com

【Abstract】 Based on the current status of cervical cancer screening and the development of screening methods and strategies, Laboratory Medicine Committee of Chinese Association of Integrative Medicine collaborated with four academic (or professional) societies, involving multidisciplinary experts in laboratory testing, pathology, and obstetrics and gynecology, jointly formulated this expert consensus recommendations for methylation testing and clinical application of PAX1 and JAM3 for cervical cancer. This expert consensus thoroughly outlines the laboratory operational procedures and quality control standards for the PAX1 combined with JAM3 dual-gene methylation (PAX1^m/JAM3^m) testing, as well as specimen collection and handling. It discusses the significance and functionality of PAX1^m/JAM3^m testing, the laboratory testing process, quality control, testing reports, and provides detailed clinical application suggestions. The aim of this expert consensus is to promote the standardized application of cervical cancer methylation testing in laboratories and clinical settings, ensuring the accuracy and reliability of test results, clarifying clinical application scenarios, and providing practical and forward-looking guidance.

【Key words】 Cervical cancer; DNA methylation; Clinical laboratory techniques; Clinical application; Consensus

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20241017-00566

收稿日期 2024-10-17 本文编辑 干岭

引用本文: 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20241017-00566.



Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE - 2024 CN740)

子宫颈癌是严重威胁全球女性健康的常见生殖道恶性肿瘤,已成为全球重大公共卫生问题。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于2018年发起了全球消除子宫颈癌行动计划,并在2020年宣告《加速消除子宫颈癌全球战略》^[1],获得包括中国在内的194个国家及地区的积极响应和承诺。2023年1月,国家卫生健康委员会等十部门印发《加速消除子宫颈癌行动计划(2023—2030年)》,该计划主要目标为进一步完善子宫颈癌防治服务体系,努力遏制子宫颈癌发病率和死亡率上升趋势,减轻子宫颈癌疾病负担,提高综合防治能力,加快我国消除子宫颈癌的进程^[2]。

DNA甲基化标志物在肿瘤早期检测、风险评估、联合筛查及预后评估中逐步凸显其重要性,且在相关应用场景中的意义呈不断上升趋势^[3]。子宫颈癌早期筛查对于其预防和早期发现至关重要,《中国子宫颈癌筛查指南(一)》^[4]、《WHO子宫颈癌筛查和治疗预防指南(第二版)》等重要指南^[5]与国际癌症研究机构^[6]均指出,甲基化检测是子宫颈癌的一种新型筛查方法,尚需通过积累大样本前瞻性研究数据确定其临床应用的情境和地位。

随着DNA甲基化标志物在子宫颈癌临床应用需求的增加^[7-9],亟需建立标准化的检测流程,确保检测结果的准确性,并制定标准化和规范化的报告模板,以确保与现行临床诊疗流程的兼容性。2022年,美国癌症协会刊登文章总结了DNA甲基化技术在癌症检测领域的应用,并引用了中国研究者以配对盒基因1(paired boxed gene 1, PAX1)和人连接附着分子3(junctional adhesion molecule 3, JAM3)双基因甲基化检测用于子宫颈癌筛查的大型临床研究计划^[10]。截至2024年,PAX1联合JAM3双基因甲基化(PAX1^m/JAM3^m)检测是国内研究数据丰富、且经多中心大样本(NCT04646954)验证的子宫颈病变甲基化检测技术。基于这些工作,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、中国妇幼保健协会和中国医疗保健国际交流促进会基层检验技术标准化分会组织医学检验、病理和妇产科专家学者共同编写本共识,旨在为检验人员和临床医生提供PAX1^m/JAM3^m检测流程、报告模板和临床应用的指导性建议,促进子宫颈癌甲基化检

测的临床规范化应用。

本共识依照《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》^[11]制定,并在国际实践指南注册平台上注册(PREPARE-2024CN740)。本共识参考牛津循证医学中心的证据等级^[12](表1),并根据参与编写共识专家对共识建议的投票结果判定推荐强度,同意率>90%为强推荐,70%~90%为推荐,而<70%为未达成共识。

表1 循证医学证据等级及定义

证据等级	定义
1级	随机对照研究
2级	队列研究
3级	病例对照研究
4级	病例报道
5级	专家意见或评论

子宫颈癌筛查现状及局限性因素

中国子宫颈癌新发病例持续升高,2022年新发病例15.07万例,居女性恶性肿瘤新发病例的第5位,新发死亡病例5.57万例^[13]。我国子宫颈癌筛查面临着覆盖率低、技术方案不足、基层服务能力有限及妇女筛查可及性差等现实问题。2018—2019年,中国35~64岁妇女筛查覆盖率为36.8%^[14],距离2030年拟实现的阶段性目标即70%子宫颈癌筛查覆盖率仍有较大差距。

我国应用最广泛的筛查工具包括细胞学、醋酸或卢戈碘肉眼检查法,以及21世纪以来开始采用的高危人乳头瘤病毒(high-risk human papilloma virus, hrHPV)检测。hrHPV虽然是导致子宫颈癌的主要因素,但hrHPV感染大多数是一过性感染,只有hrHPV持续感染数年到数十年才会进展到子宫颈癌^[15],hrHPV阳性结果的过度解读结果容易造成被筛查者的心理负担和过度诊疗。细胞学对宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)2及以上(CIN2+)具有一定特异性,但灵敏度低,且与细胞病理学医师的经验和主观性有关,受取材、制片、患者年龄及病变本身的影响较大;在异常细胞学涂片中,无明确诊断意义的不典型鳞状细胞(atypical squamous cells of uncertain significance, ASC-US)占50%以上,容易发生诊断不足或过度诊



断^[16]。细胞学呈现低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)的管理与规范层面也存在不足,同样存在高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)诊断不足或过度干预的问题^[17]。

子宫颈癌新型筛查指标:DNA 甲基化标志物

一、PAX1^m/JAM3^m及其检测意义

DNA 甲基化是表观遗传学中的一种,是在 DNA 5'端对胞嘧啶进行的共价修饰,这种修饰通常与基因沉默相关。异常的甲基化在癌症的形成和进展过程中起着重要作用,可调控肿瘤的发生和发展。甲基化检测已被逐渐用于癌症的诊断、监测和治疗^[10, 18]。

1. 甲基化水平变化提示 HPV 持续感染:研究显示,对于病理证实无 HSIL 的女性,hrHPV 感染持续 3 年以上者其宫颈脱落细胞 PAX1^m/JAM3^m 检测呈现 PAX1 或 JAM3 甲基化水平明显高于 hrHPV 感染 3 年以下者($P<0.05$)。PAX1 甲基化与 JAM3 甲基化($R=0.256, P<0.001$)、JAM3 甲基化与 HPV 载量均有相关性($R=0.138, P<0.05$)。因此, PAX1^m/JAM3^m 检测(PAX1^m阳性或 JAM3^m阳性结果)可作为癌前病变发生前 hrHPV 持续感染的累积性证据^[19]。

2. 甲基化检测应用于子宫颈病变辅助诊断:一项前瞻性多中心研究中,对于病理诊断为 CIN3+ 的女性, PAX1^m/JAM3^m 检测灵敏度为 87.6%, 较 PAX1 或 JAM3 单基因甲基化检测灵敏度更高; PAX1^m/JAM3^m 检测诊断 CIN2+ 的灵敏度和特异度分别为 74.1% (95%CI 69.6%~78.5%) 和 95.9% (95%CI 94.6%~97.3%)^[20]; 在 50 岁以上女性中, PAX1^m/JAM3^m 检测发现 CIN3+ 的阳性率高于细胞学^[21]。

3. 甲基化检测用于 hrHPV 阳性或细胞学 ASC-US 分流:在一项针对 30 084 名女性的门诊机会性筛查研究中显示,在非 HPV 16/18 阳性感染女性中,相比于细胞学, PAX1^m/JAM3^m 检测具有更好的 CIN3+ 病变检测能力(受试者工作特征曲线下面积为 0.866, 95%CI 0.837~0.896); 与液基细胞学检测结果为 ASC-US 及以上病变相比, PAX1^m/JAM3^m 检测在不降低诊断敏感度的情况下,减少了 57.21% 的阴道镜转诊^[22]。在 hrHPV 阳性女性的分层管理上, PAX1^m/JAM3^m 检测优于 HPV16/18 分型检测和细胞学^[20]。在另一项针对细胞学检测结果

为 ASC-US 患者进行 PAX1^m/JAM3^m 检测的研究中, PAX1^m/JAM3^m 检测在病理 CIN2+ 的灵敏度和特异度分别为 83.8% 和 95.8%, 与 hrHPV 检测比较,可减少 79.5% 的阴道镜转诊^[23]。总之, PAX1^m/JAM3^m 检测可作为子宫颈癌筛查策略中的辅助诊断和分层检测的管理工具。

共识 1 基因甲基化水平改变是一种新型、便捷、无创的子宫颈癌检测方案,具有临床可行性(2级,强推荐)。

二、PAX1^m/JAM3^m检测方法和检测流程标准

PAX1^m/JAM3^m 检测须在获得主管部门批准或备案的基因扩增实验室中实施,本专家共识遵循《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》,并列出了 PAX1^m/JAM3^m 检测需注意的要点。

共识 2 实验室应遵循《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》,建立甲基化检测程序,并制定判断符合性的方法和质量标准等文件。实验室应对制造商提供的性能指标进行验证。相关项目性能应至少包括方法符合率、检出限、抗干扰能力和交叉反应等内容(1级,强推荐)。

(一)样本采集与处理

进行甲基化检测前应正确进行受检者的样本采集、转运、处理和保存,避免在分析前因操作不当而破坏样本完整性,引入污染或干扰物,或导致核酸降解,最终影响检测结果的准确性。采样前 24 h 避免性生活,也应避免在月经期、阴道灌洗、局部用药或使用润滑剂等情况下采集样本以减少对检测结果的影响。

1. 采集器具:选择合适的采集器具,并按照制造商说明书进行操作。采样前需检查一次性宫颈采样器包装是否完好。

2. 采集方法:主要以医师采集为主。充分暴露被采检者子宫颈阴道部,用棉球或大棉棒轻轻蘸去过多的黏液、血液或分泌物;用取样器的尖端置于子宫颈口,顺时针方向旋转至少 5 周采集样本^[24]。对于绝经后女性,以及怀疑病变的女性,可在病变处或宫颈管处反复多次刷取脱落细胞。

3. 样本处理与标识:取样后将取样器立即放入细胞保存瓶中,上下反复刷洗或漂洗 10 次以上,尽可能将所取细胞洗入瓶内后拧紧瓶盖,核实申请单上患者姓名、编号或编码、年龄、检验项目等信息。

4. 样本接收:实验室接收样本时应核对患者信息、样本种类和送检时间等,并检查样本质量。不合格样本(如溢洒、超时、信息难识别、有污染物等)



应按相应程序处理。

5. 样本的保存: 依照实验室规范, 子宫颈细胞样本应立即检测或室温状态保存 1 周内完成检测; 更长时间保存的样本进行 PAX1^m/JAM3^m 检测可能会造成结果检测差异, 需审慎评估。

共识 3 甲基化检测的采样和保存应遵循规范流程(2 级, 强推荐)。

(二) 实验室检测流程

1. 设备仪器: 进行 PAX1^m/JAM3^m 检测的机构需具备分子诊断实验室常规设备。主要仪器设备依照实验室管理规范进行周期性校准。

2. 耗材: 不同量程防倒吸移液器吸头、不同量程离心管和 PCR 反应管等。

3. 试剂: DNA 提取与纯化试剂、重亚硫酸盐转化试剂、PAX1 和 JAM3 特异性引物、PCR 混合液等或厂家试剂盒等。根据厂家所提供的保存条件, 将试剂保存于实验室试剂储存区, 并在有效期内使用。

4. DNA 提取与纯化: 在核酸提取前, 应评估子宫颈细胞样本的前处理过程、保存情况及细胞成分。核酸提取纯化应在专门区域(样本制备区)内进行。

目前, 临床常用的核酸提取方法有吸附柱法和磁珠法。磁珠法可保留较完整 DNA 并富集较短 DNA 片段, 高效分离核酸有利于甲基化检测, 实验室可根据实际样本量与自动化需求评估。核酸提取纯化标准系统建立前, 应评估所使用核酸试剂盒提取效率, 包括核酸纯度、提取产率、DNA 完整性等。推荐在 DNA 提取完成后, 使用超微量分光光度计检测 DNA 样本浓度和纯度。

子宫颈脱落细胞保存管经漩涡震荡后获得细胞悬液, 吸取 2~3 ml 细胞悬液提取子宫颈脱落细胞 DNA, 提取完毕后, 建议立即进行重亚硫酸盐转化。如 DNA 样本无法立即使用, 可将其置于 $(-20\pm 5)^{\circ}\text{C}$ 条件下储存, 但时间不超过 1 周。

5. DNA 转化: 转化过程需在专门区域(样本制备区)内进行。重亚硫酸盐转化法可将 DNA 中未甲基化的胞嘧啶(C)转化为尿嘧啶(U), 经过 PCR 扩增后进一步转化为胸腺嘧啶(T), 而原本已甲基化的胞嘧啶(C)保持不变。重亚硫酸盐转化法是临床实验室是最常使用方法, 其他 DNA 转化法包括酶法、甲基化敏感限制性内切酶技术等^[25]。

转化过程中剧烈的温度和 pH 变化常会导致 DNA 降解和断裂, 因此需较大起始量的 DNA 样本。

常规可依照 200~1 000 ng DNA 或根据试剂厂家要求的 DNA 样本量先进行质控测试后, 再建立实验室 DNA 转化标准。重亚硫酸盐转化完成的 DNA (Bis-DNA) 建议立即进行 PCR 检测。若 Bis-DNA 无法立即使用, 可置于 $(-20\pm 5)^{\circ}\text{C}$ 条件下储存, 但时间不得超过 3 d。

在甲基化检测系统建立时, 应验证 Bis-DNA 转化效率, 采用目标基因 DNA 序列特异性 PCR 检测、Sanger 测序或下一代测序技术比对转化前后 DNA 结果^[25]。

6. 实时荧光定量 PCR (quantitative real-time PCR, qPCR) 检验过程: qPCR 是临床实验室最常用的基因甲基化检测平台。(1)性能验证: 实验室在开展 PAX1^m/JAM3^m 检测前需建立使用仪器的性能验证方法, 建立性能验证档案, 审核通过后方可进行操作程序。(2)检测流程: 检测流程需根据厂家试剂说明书确定扩增程序, 精准设置荧光通道、循环数和信号收集点。此外, 依照实验室规范或试剂提供厂家说明书执行每次检验流程, 同时检测阴性对照品和阳性对照品。(3)数据分析: 根据实验室自建标准或试剂提供厂家说明, 在完成扩增程序后, 在 qPCR 仪配套软件上直接分析或导出数据进行分析。数据分析需先检查阴性对照品和阳性对照品检测信号是否在规定范围内, 后根据参考基因信号或其他方法评估样本检测数据有效性, 排除各种干扰因素后进行数据的计算和结果的导出。若有非预见性的异常结果需备注记录, 并及时排查结果产生原因, 考虑是否复检。(4)复检程序: 在检验结果出现异常数字、警示标志、阴性或阳性对照品结果异常等情况时执行复检。

7. 检测结果数据计算: (1)结果判定需依照 PAX1 和 JAM3 甲基化检测结果和内参基因差异计算 ΔCtPAX1 和 ΔCtJAM3 。(2)依照具有统计学意义的临床样本测试结果, 确认阴性和阳性阈值, 或参考试剂提供厂家设定的判读阈值, 以 PAX1 甲基化阳性或 JAM3 甲基化阳性作为 PAX1^m/JAM3^m 检测结果阳性判定标准; 以 PAX1 甲基化阴性且 JAM3 甲基化阴性作为 PAX1^m/JAM3^m 检测结果阴性判定标准。

共识 4 甲基化检测应使用已获得主管部门批准或备案的、并在有效期内的检测试剂。开展甲基化检测前实验室须完成性能验证、建立检测流程、数据分析、复检程序和质控标准(2 级, 强推荐)。



(三)质量控制

1. 外部运输样本质控要求: 合作单位样本送至本实验室检测时, 须建立样本运送流程, 包括运输温度与时间等并完成评估以确保样本有效性。样本采集后, 应尽可能减少转运环节与耗时, 及早进行检测。

2. 内部质控要求: (1) 实验室内部质控可通过质控品的检测进行, 建议使用试剂盒配套的质控品, 如无配套质控品可使用第三方质控品; 实验室自制子宫颈细胞株提取或自制质控品须先进行质控确认, 选取的质控品的靶序列应具有代表性。(2) 实验室应设定质控品的靶值和控制限, 靶值和控制限必须在实验室内使用现行的标准检验程序进行确定。(3) 每批次检验项目均应使用阴性、阳性质控品尤其是检测限附近的弱阳性质控品。在扩增结果中, 阳性质控品与阴性质控品参考基因的扩增曲线信号或熔解曲线信号需要符合规定。若采用多重 PCR 方法, 应包括以下质控措施: ①阳性质控品, 内标通道与靶基因信道均需检测到有效信号, 且信号值在控制范围 (如 Ct 值); ②阴性质控品, 内标信道与靶基因信道检测均不得检测到有效信号 (如 Ct 值); ③若有其他内部质量控制, 请参考试剂厂家提供的说明。

3. 符合质控要求: 每批次检测在扩增结果中, 阳性质控品需呈现扩增曲线信号, 且信号值有效并在控制范围内; 阴性质控品不得检测到有效信号。以上条件必须在同一次实验中全部满足, 否则本次实验结果无效。应对结果进行复检确认。

4. 违反质控规则: (1) 当违反质控规则, 且检测结果可能存在明显错误时, 应拒绝接受结果, 在纠正并验证方法性能合格后重新检测受检者样本。(2) 发现失控后, 应对操作、试剂、仪器、人员、污染等环节进行全过程分析, 查找失控原因。失控实验室还应评估最后一次成功质控活动后受检者样本的检测结果。

共识 5 甲基化检测应建立质量控制体系, 确保检测结果准确性(2级, 强推荐)。

三、结果报告及临床解读

(一)结果报告

PAX1TM/JAM3TM检测报告格式需建立在《临床基因检验诊断报告模式专家共识》基础上^[26], 并具有以下特点。

1. 基本格式: 应具有醒目的临床基因检验报告题目, 明确标示出 PAX1TM/JAM3TM 检验的基因靶标。

2. 检查单信息: 患者信息包括姓名、性别、年龄 (出生日期), 患者唯一编号 (可为身份证号、病历号等); 科室信息包括科室名称和申请医师。

3. 样本信息: 样本类型、采样时间、采集部位 (如适用)、采集方法 (如适用)。

4. 其他相关信息: 样本唯一编号、样本接收时间、报告时间、检验者姓名 (签字)、检验医师或审核者 (签字)、医院地址和联系电话, 必要时备注 (应告知患者检验结果报告的一般局限性等, 可根据各医院具体情况制定)。

5. 检测结果: (1) 检测内容为人 PAX1 和 JAM3 双基因甲基化检测。(2) 检测方法为 qPCR。(3) 结果: 人 PAX1TM/JAM3TM 检测阳性 (符合 PAX1 基因甲基化检测阳性或 JAM3 基因甲基化检测阳性) 或阴性 (符合 PAX1 基因甲基化检测阴性且 JAM3 基因甲基化检测阴性)。(4) 检测结果数据判读: 检测结果由 PAX1TM/JAM3TM 在检测后所得到的阈值循环数 (cycle threshold, Ct) 以及在各使用单位经测试后设定的或由厂家提供的判读阈值共同决定 (表 2)。

6. 检验方法的局限性与说明: (1) 目标基因 DNA 甲基化检测方法目前仅用于临床辅助诊断, 不能以该方法检测结果作为临床诊断的唯一根据。(2) 目标基因的 DNA 甲基化检测采用 qPCR 技术, 只能进行目标基因甲基化的定性检测。

共识 6 PAX1TM/JAM3TM 是定性检测, 结果表述为阳性和阴性。检测报告应完整, 并符合特定的格式(2级, 强推荐)。

(二)报告解读、后续管理与临床应用

在子宫颈癌临床管理中, 本专家团队在遵循现

表 2 甲基化检测报告单结果判读

检测项目	Ct 值	ΔCt 值	判断结果	提示
PAX1 基因甲基化检测	检测值 1	检测值 2	阳性/阴性	ΔCtPAX1 ≤ A 提示 PAX1 基因高度甲基化; 为高风险, 阳性 ΔCtPAX1 > A 提示 PAX1 基因非高度甲基化; 为低风险, 阴性
JAM3 基因甲基化检测	检测值 3	检测值 4	阳性/阴性	ΔCtJAM3 ≤ B 提示 JAM3 基因高度甲基化; 为高风险, 阳性 ΔCtJAM3 > B 提示 JAM3 基因非高度甲基化; 为低风险, 阴性

注: A, B 为自行测试后设定的或由试剂提供厂家所提供的判读阈值



行指南中关于患者临床风险管理原则的基础上,增加 PAX1^m/JAM3^m 检测,并参考《中国子宫颈癌筛查指南(一)》^[4]、《中国子宫颈癌三级规范化防治蓝皮书》^[27]和《肿瘤 DNA 甲基化标志物检测及临床应用专家共识(2024 版)》^[28]等,提出如下临床建议。

1. PAX1^m/JAM3^m 检测和 hrHPV 检测报告结果临床管理

(1) 结合不分型 hrHPV 检测(可同时检测 14 种高危基因型的 HPV,但不具体区分型别)结果临床管理(图 1),分为以下情况:①hrHPV 检测阳性且 PAX1^m/JAM3^m 阳性时,应进行阴道镜评估;②hrHPV 阳性且 PAX1^m/JAM3^m 阴性时,应尽量明确 hrHPV 分型,如果无法明确分型,应结合细胞学结果行综合判断:当细胞学为 ASC-US 或更严重病变时,进行阴道镜检查;细胞学阴性为宫颈未见上皮内病变或恶性变(NILM)时,1 年后复查;③hrHPV 检测阴性且 PAX1^m/JAM3^m 阳性时,需综合临床判断,进行阴道镜评估,或 6~12 个月后复查 hrHPV 和 PAX1^m/JAM3^m,若 PAX1^m/JAM3^m 持续阳性,则推荐阴道镜检查;④PAX1^m/JAM3^m 阴性且 hrHPV 阴性时,常规筛查。

(2) 结合 hrHPV 分型(以 HPV16/18 为主)结果临床管理(图 2):①HPV 16/18 阳性且 PAX1^m/JAM3^m 阳性时,应进行阴道镜评估;②16/18 阳性且 PAX1^m/JAM3^m 阴性,应进行阴道镜评估;③HPV16/18 阴性且 PAX1^m/JAM3^m 阳性,建议进行阴道镜评估,如其他型阳性,依照 HPV 其他型阳性管理;如 HPV 其他型阴性时,常规筛查。

(3) 结合 hrHPV 分型(以 HPV 其他型,非 HPV16/18 型的其他 hrHPV 12 型,包括 HPV 31、33、

35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 型)临床管理(图 2):①PAX1^m/JAM3^m 阳性且 HPV 其他型阳性或阴性时,进行阴道镜评估或结合细胞学结果行综合判断和管理;②hrHPV 其他型阳性且 PAX1^m/JAM3^m 阴性时,结合细胞学结果行综合判断和管理。

(4) PAX1^m/JAM3^m 阴性和 hrHPV 阴性,包括 hrHPV16/18 阴性且 hrHPV 其他型阴性时,常规筛查。

2. PAX1 联合 JAM3 检测和细胞学检测报告结果的临床管理(图 3)

(1) 联合细胞学检测结果为 ASC-US 及以上病变的临床管理,分为以下情况:①PAX1^m/JAM3^m 阳性,进行阴道镜评估;②PAX1^m/JAM3^m 阴性,细胞学为鳞状细胞癌、腺癌、HSIL、不能排除高级别鳞状上皮内病变的不典型鳞状细胞(atypical squamous cell-cannot exclude HSIL, ASC-H)、不典型腺细胞或原位腺癌时,进行阴道镜评估;③PAX1^m/JAM3^m 阴性,细胞学为 LSIL 或 ASC-US 时,6~12 个月复查或进行阴道镜评估。

(2) 联合细胞学检测结果为 ASC-US 以下病变(宫颈未见上皮内病变或恶性变, NILM)的临床管理:①PAX1^m/JAM3^m 阳性,进行阴道镜评估;②PAX1^m/JAM3^m 阴性,1 年后复查,或进行 HPV 检测。

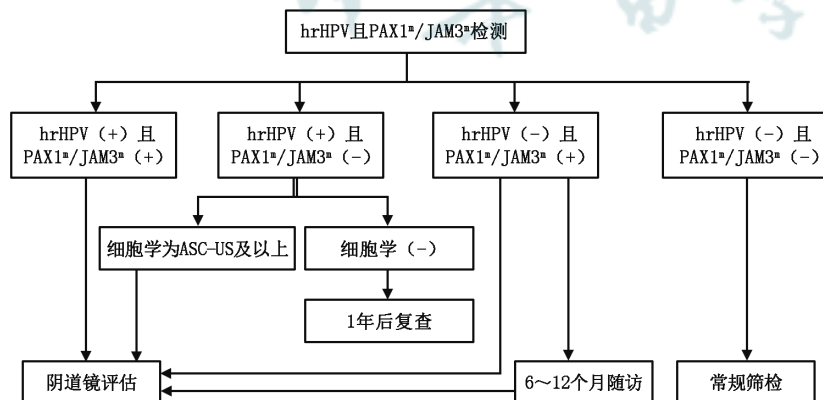
除针对 hrHPV 阳性或细胞学异常女性的分层管理, DNA 甲基化检测将来累积更多证据时,可能用于辅助阴道镜检查、宫颈 III 型转化区(transformation zone III, TZ III)与潜在腺癌风险患者的评估、宫颈病变治疗后的随访监测等。

共识 7 PAX1^m/JAM3^m 检测作为辅助诊断,将提高子宫颈癌和病变筛查和诊断的准确性。目前证据水平下,仍需结合 HPV 或细胞学结果进行综合判断,制定随访和治疗方案(2 级,推荐)。

PAX1^m/JAM3^m 检测报告结果与其他检测结果一致性

一、阴道镜和活检病理结果局限性因素

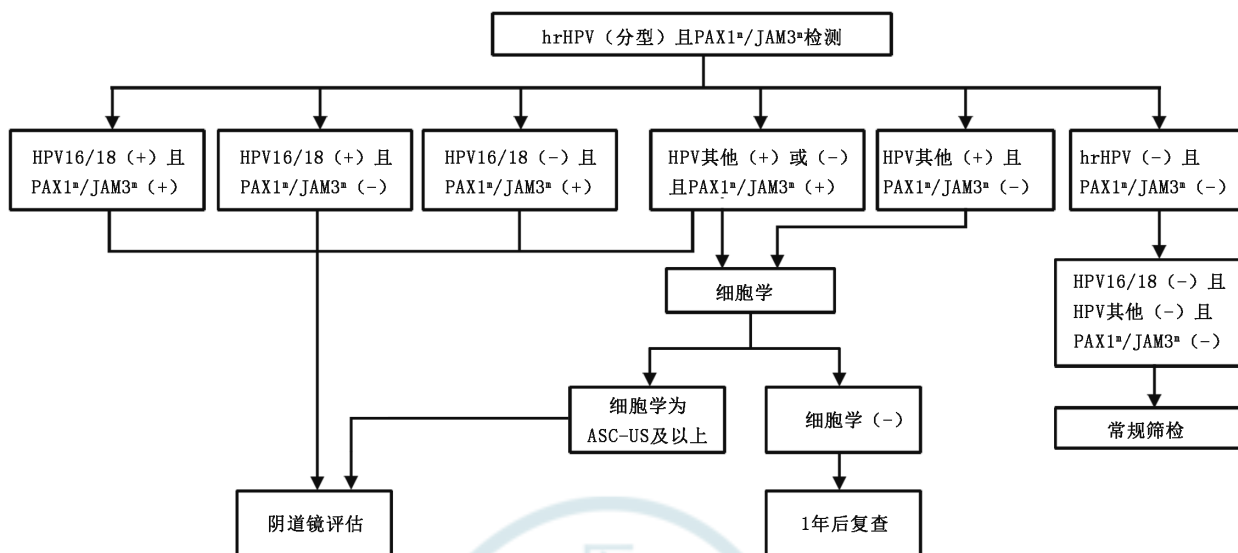
阴道镜评估与阴道镜下活检及手术病理可能存在差异^[29-30]。阴道



注: PAX1^m/JAM3^m 为 PAX1 联合 JAM3 双基因甲基化, hrHPV 为高危型人乳头瘤病毒, (+) 为检测阳性, (-) 为检测阴性, ASC-US 为无明确诊断意义的不典型鳞状细胞; 细胞学为 ASC-US 及以上病变包括不典型腺细胞、低级别鳞状上皮内病变、不能排除高级别鳞状上皮内病变的不典型鳞状细胞、高级别鳞状上皮内病变、原位腺癌、鳞状细胞癌、腺癌

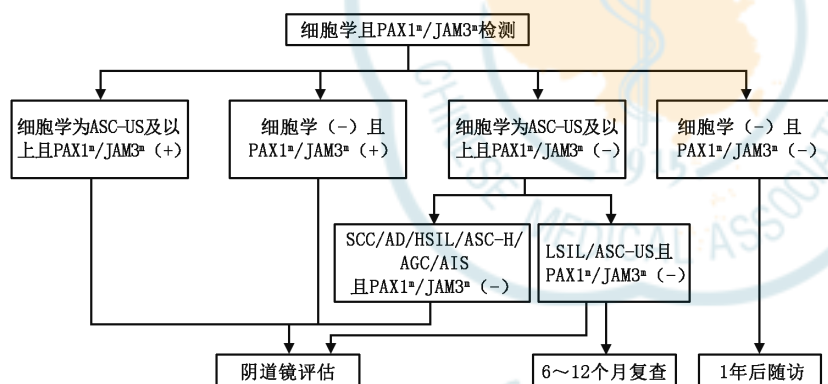
图 1 PAX1^m/JAM3^m 结合不分型高危型 HPV 检测报告结果的临床管理





注: PAX1^m/JAM3^m 为 PAX1 联合 JAM3 双基因甲基化, HPV 为人乳头瘤病毒, hrHPV 为高危型 HPV, HPV 其他代表非 HPV 16/18 的其他 HPV 12 型高危型, (+) 为检测阳性, (-) 为检测阴性, ASC-US 为无明确诊断意义的不典型鳞状细胞; 细胞学为 ASC-US 及以上病变包括不典型腺细胞、低级别鳞状上皮内病变、不能排除高级别鳞状上皮内病变的不典型鳞状细胞、高级别鳞状上皮内病变、原位腺癌、鳞状细胞癌、腺癌

图2 PAX1^m/JAM3^m 结合高危型 HPV 分型检测报告结果的临床管理



注: PAX1^m/JAM3^m 为 PAX1 联合 JAM3 双基因甲基化, (+) 为检测阳性, (-) 为检测阴性, ASC-US 为无明确诊断意义的不典型鳞状细胞; 细胞学为 ASC-US 及以上病变包括不典型腺细胞、低级别鳞状上皮内病变、不能排除高级别鳞状上皮内病变的不典型鳞状细胞、高级别鳞状上皮内病变、原位腺癌、鳞状细胞癌、腺癌

图3 PAX1^m/JAM3^m 结合细胞学检测结果的临床管理

镜下活检结果的主要影响因素为鳞柱交接部或转化区 (transformation zone, TZ) 的可见性。TZ 分为 TZ I (完全可见)、TZ II (部分可见) 和 TZ III (完全不可见) 型。TZ III 型患者阴道镜检查或活检时, HSIL 漏诊风险高^[30-31], 应予更多关注。

二、阴道镜结果与甲基化检测不一致的情况

1. 甲基化检测阴性而阴道镜印象或活检病理为 \geq CIN2 时: 应根据现有指南进行评估和诊疗, 同时记录和反馈甲基化结果以进行质控和随访。

2. 甲基化检测阳性而阴道镜印象或活检病

理为 \leq CIN1 时: 应明确是否为宫颈 TZ III 型, 如为 TZ III 型, 需进行宫颈管搔刮病理检查, 并检查阴道壁与宫颈后穹窿处是否有隐匿病变。

共识 8 当甲基化检测与阴道镜或活检病理结果不一致时, 应根据现有指南进行评估和诊疗, 同时加强随访和质控 (2 级, 推荐)。

目前, 癌症 DNA 甲基化标志物的研究规模日益壮大, 国内已有数款用于子宫颈癌筛查的甲基化检测试剂获国家药品监督管理局批准, 具备初步临床可行性。本共识汇集了

了检验、病理、妇产等多学科专家的力量, 全面梳理了 PAX1^m/JAM3^m 检测、报告和解读的相关内容, 包括实验室操作流程与质控标准、样本采集处理方式、检测报告规范以及临床应用建议等。未来仍需通过更多临床验证, 完善、规范和拓展 DNA 甲基化标志物应用的临床路径和使用范围。

执笔人 (按姓氏拼音排列): 陈飞 (中国医学科学院北京协和医院妇产科), 关明 (复旦大学华山医院检验科), 李雷 (中国医学科学院北京协和医院妇产科), 刘禹利 (广东药科大学附属第一医院精准医学中心), 邱丽华 (上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科), 汪俊军 (东部战区总医院检验



科),谢小兵(湖南中医药大学第一附属医院医学检验中心)

专家组成员(按姓氏拼音排序):曹永彤(北京中日友好医院检验科),曹正(首都医科大学附属北京妇产医院检验科),陈丽宏(陕西省人民医院妇产科),蔡炳昕(甘肃省妇幼保健院妇科),代倩苓(成都市妇女儿童中心医院妇科),冯飞雪(陕西中医药大学第一附属医院检验科),高晗(湖北省妇幼保健院妇科),胡波(中山大学第三附属医院检验科),胡俊波(湖北省妇幼保健院病理科),胡燕(湖南中医药大学第一附属医院医学检验中心),胡玉崇(内蒙古自治区人民医院妇科),韩莉莉(新疆维吾尔自治区人民医院妇科),刘沛(北京起源聚禾生物科技有限公司),李培龙(山东大学第二医院检验医学中心),李萍(湖南中医药大学第一附属医院医学检验中心),李智(中南大学湘雅医院临床药理研究所),刘艳玲(中国妇幼保健协会),李莉(新疆医科大学附属肿瘤医院妇外科),罗恋梅(首都医科大学附属北京安贞医院妇产科),马亮(中日友好医院检验科),马秀敏(新疆医科大学附属肿瘤医院医学检验中心),马越云(空军特色医学中心检验科),宁兴旺(湖南中医药大学第一附属医院医学检验中心),娜仁(天津市儿童医院检验科),彭春艳(湖北省十堰市太和医院分子诊断中心),申艳(南京市妇幼保健院宫颈病科),唐玲丽(中南大学湘雅二医院检验科),谭超超(湖南省人民医院检验科),谭评(湖南中医药大学第一附属医院医学检验中心),王强(陇南市第一人民医院病理科),王林海(北京起源聚禾生物科技有限公司),王海琳(西安国际医学中心医院妇科医院),王艳婷(内蒙古自治区人民医院妇科),谢婵(中山大学第三附属医院感染性疾病科),叶庆[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)临床病理中心],严虹(南京医科大学第二附属医院检验医学中心),杨曦明(北京中医药大学附属东直门医院检验科),杨政权(浙江省人民医院检验中心),于云海(山东大学第二医院妇科),杨秀玮(新疆喀什地区第一人民医院妇科),张登才(甘肃省妇幼保健院病理科),邹泓(浙江大学医学院附属二院病理科),郑芳(武汉大学中南医院检验科),周庆云(甘肃省妇幼保健院病理科),周伟燕(国家卫生健康委临床检验中心),周永春(云南省肿瘤医院分子诊断中心),祝成亮(武汉大学人民医院检验科),章迪(中南大学湘雅三医院检验科),翟燕红(首都医科大学附属北京妇产医院检验科),周建华(中南大学湘雅医院病理科),周建维(浙江大学医学院附属第二医院妇科),周勤(重庆医科大学附属第一医院妇科),周颖[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)妇产科],赵书君[郑州大学第三附属医院(河南省妇幼保健院)妇科]

审稿专家(按姓氏拼音排列):狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科),郎景和(中国医学科学院北京协和医院妇产科),王传新(山东大学检验医学创新技术研究院),谢鑫友(浙江大学医学院附属邵逸夫医院检验科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Launch of the global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer[R]. (2020) [2024-09-04]. <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/11/17/default-calendar/launch-of-the-global-strategy-to-accelerate-the-elimination-of-cervical-cancer>.
- [2] 国家卫生健康委员会,教育部,民政部,等.关于印发加速消除宫颈癌行动计划(2023—2030年)的通知:国卫妇幼发〔2023〕1号[A]. (2023-01-05) [2024-08-08]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/21/content_5738364.htm.
- [3] 谢小兵,刘禹利. DNA甲基化检测在肿瘤诊疗中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2024, 47(4): 349-352. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20240303-00105.
- [4] 中国优生科学协会阴道镜和子宫颈病理学分会,中华医学会妇科肿瘤学分会,中国医疗保健国际交流促进会妇产健康医学分会,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.
- [5] World Health Organization, Special Programme of Research, Development, and Research Training in Human Reproduction (World Health Organization). WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention[M]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2021:2-42.
- [6] Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, et al. The IARC perspective on cervical cancer screening[J]. The New England Journal of Medicine, 2021, 385(20): 1908-1918. DOI: 10.1056/NEJMs2030640.
- [7] 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. DOI: 10.1111/1471-0528.16395.
- [8] 谢小兵,刘禹利.分子检测技术在女性肿瘤诊疗中的研究及应用[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(4): 331-333. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20230222-00109.
- [9] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20221206-00719.
- [10] Davalos V, Esteller M. Cancer epigenetics in clinical practice[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2023, 73(4): 376-424. DOI: 10.3322/caac.21765.
- [11] 陈耀龙,杨克虎,王小钦,等.中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [12] Ocbm Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 levels of evidence[EB/OL]. 2011[2024-08-08]. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
- [13] 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. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [14] Zhang M, Zhong Y, Wang L, et al. Cervical cancer screening coverage — China, 2018-2019[J]. China CDC Weekly, 2022, 4(48): 1077-1082. DOI: 10.46234/ccdcw2022.217.
- [15] National Cancer Institute. HPV and cancer [EB/OL]. (2023-10-08) [2024-11-14]. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer>.
- [16] 魏丽惠,赵昀,沈丹华,等.中国子宫颈癌筛查及异常管理



- 相关问题专家共识(一)[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(2): 190-192. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2017.02.032.
- [17] 毕蕙, 李明珠, 赵超, 等. 宫颈低级别鳞状上皮内病变管理的中国专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(4): 443-445. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2022.04.036.
- [18] 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. DOI: 10.1038/nrc3728.
- [19] Li M, Zhao C, Zhang X, et al. PAX1/JAM3 methylation and HPV viral load in women with persistent HPV infection[J]. *Cancers*, 2024, 16(7): 1430. DOI: 10.3390/cancers16071430.
- [20] 商晓, 孔令华, 肖晓萍, 等. 宫颈细胞学 PAX1/JAM3 双基因甲基化检测用于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.
- [21] 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. DOI: 10.3389/fonc.2024.1481626.
- [22] 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. DOI: 10.1186/s13148-024-01731-w.
- [23] 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. DOI: 10.1186/s12885-024-13082-z.
- [24] 章文华. 如何提高宫颈细胞学取样的质量[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(3): 211-212. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.03.017.
- [25] Leontiou CA, Hadjidaniel MD, Mina P, et al. Bisulfite conversion of DNA: performance comparison of different kits and methylation quantitation of epigenetic biomarkers that have the potential to be used in non-invasive prenatal testing[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135058. DOI: 10.1371/journal.pone.0135058.
- [26] 中国医师协会检验医师分会分子诊断专家委员会. 临床基因检验诊断报告模式专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(14): 1087-1090. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.14.005.
- [27] 郎景和, 陈飞, 王华庆, 等. 中国宫颈癌三级规范化防治蓝皮书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 190-193.
- [28] 丁春明, 郭玮, 毛瑞芳, 等. 肿瘤 DNA 甲基化标志物检测及临床应用专家共识(2024 版)[J]. 中国癌症防治杂志, 2024: 1-14.
- [29] Phianpiset R, Ruengkachorn I, Jareemit N, et al. ASCCP risk-based colposcopy recommendations applied in Thai women with atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion cytology[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(3): 510-517. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003982.
- [30] Stuebs FA, Schulmeyer CE, Mehlhorn G, et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: a retrospective study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(2): 525-532. DOI: 10.1007/s00404-018-4953-8.
- [31] Del Pino M, Angeles MA, Martí C, et al. Colposcopic impression has a key role in the estimation of the risk of HSIL/CIN3[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1224. DOI: 10.3390/cancers13061224.

