

PAX1/JAM3 基因甲基化在 HR-HPV 感染女性中宫颈癌的诊断价值

冯伟明,翟燕红,孟令欣,陆 霞,曹 正

(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院检验科,北京 100026)

摘要:目的 探讨 PAX1/JAM3 基因甲基化(PAX1^m/JAM3^m)在高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染女性群体中宫颈癌的诊断价值。方法 收集 2024 年 3 月至 2025 年 3 月于首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院就诊的 808 例 HR-HPV 感染女性的临床资料,包括年龄、HPV 分型、液基薄层细胞学(TCT)检测结果和 PAX1^m/JAM3^m 检测结果。基于 HR-HPV 分型和 TCT 检测结果,根据现行指南对需要阴道镜转诊的女性进行相应的检查和活检。根据病理学结果将研究对象分为宫颈炎、子宫颈上皮内瘤变 1(CIN1)、CIN2、CIN3 和宫颈癌组。通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 PAX1^m/JAM3^m 检测对宫颈癌的诊断价值,并分析 HPV16/18、TCT 和 PAX1^m/JAM3^m 检测 3 种方法在宫颈癌诊断中的相关性。结果 808 例研究对象的年龄中位数为 40(31,51)岁,其中宫颈炎 321 例(39.7%)、CIN1 223 例(27.6%)、CIN2 87 例(10.8%)、CIN3 104 例(12.9%)和宫颈癌 73 例(9.0%)。PAX1^m/JAM3^m 检测诊断宫颈癌的灵敏度、特异性、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)分别为 86.3%、91.0%、77.6% 及 93.5%。ROC 曲线显示,PAX1^m/JAM3^m 曲线下面积(AUC)(95%CI)为 0.873(0.839~0.907),优于 HPV16/18 检测 0.678(0.632~0.723)和 TCT 检测 0.608(0.565~0.652),比值比(OR 值)分别为 4.46(3.13~6.35)、4.13(2.45~6.96)和 51.41(32.67~80.89)($P < 0.001$)。PAX1^m/JAM3^m 的阴道镜转诊率为 43.94%,比 HPV16/18(50.72%)和 TCT 检测(80.70%)分别降低了 6.78% 和 36.76%。结论 PAX1^m/JAM3^m 检测在 HR-HPV 感染女性中对宫颈癌的诊断价值优于传统的 HPV16/18 和 TCT 检测,可减少不必要的阴道镜转诊。

关键词:JAM3; PAX1; 甲基化; HR-HPV; 子宫颈上皮内瘤变

中图分类号:R737.33 文献标识码:A

The Clinical Value of PAX1/JAM3 Gene Methylation in Cervical Cancer Diagnosis Among Women with HR-HPV Infection

FENG Weiming, ZHAI Yanhong, MENG Lingxin, LU Xia, CAO Zheng

(Department of Laboratory Medicine, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical

University/Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China)

Abstract: Objective The study investigated the diagnostic value of PAX1/JAM3 gene methylation in identifying cervical cancer among women infected with high-risk human papillomavirus. **Methods** Clinical dataset of 808 HR-HPV infected women who visited Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University Beijing Maternal and Child Health Care Hospital from March 2024 to March 2025 were collected for the study, including age, HPV genotype, thinprep cytology test (TCT) results, and PAX1^m/JAM3^m detection results. Based on HR-HPV genotyping and TCT results, women who needed colposcopy referral according to current guidelines underwent corresponding examinations and biopsies. All subjects were divided into the cervicitis group, cervical intraepithelial neoplasia 1(CIN1) group, CIN2 group, CIN3 group, and cervical cancer group according to pathological results. The diagnostic accuracy of PAX1^m/JAM3^m detection for cervical cancer was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) analysis, and the correlations among three detection methods (HPV16/18, TCT, and PAX1^m/JAM3^m) in the diagnosis of cervical cancer were analyzed. **Results**

DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2025.10.008

收稿日期:2025-08-14;修回日期:2025-08-25

基金项目:国家重点研发计划“前沿生物技术”重点专项(编号:2023YFC3402900)

通信作者:曹正。E-mail:zhengcao2011@ccmu.edu.cn

The median age of the 808 subjects was 40(31, 51) years, including 321 cases of cervicitis (39.7%), 223 cases of CIN1 (27.6%), 87 cases of CIN2 (10.8%), 104 cases of CIN3 (12.9%), and 73 cases of cervical cancer (9.0%). The detection of PAX1^m/JAM3^m demonstrated a sensitivity of 86.3%, specificity of 91.0%, positive predictive value (PPV) of 77.6%, and negative predictive value (NPV) of 93.5% in the diagnosis of cervical cancer. ROC curve showed that the area under the curve(95%CI) of PAX1^m/JAM3^m was 0.873(0.839–0.907), which was better than that of HPV16/18 detection with 0.678(0.632–0.723) and TCT detection with 0.608(0.565–0.652). The odds ratios were 4.46(3.13–6.35), 4.13(2.45–6.96), and 51.41 (32.67–80.89), respectively ($P < 0.001$). The colposcopy referral rate for PAX1^m/JAM3^m was 43.94%, which was 6.78% lower than that of HPV16/18(50.72%) and 36.76% lower than that of TCT testing (80.70%). **Conclusion** PAX1^m/JAM3^m detection shows a better diagnostic performance for cervical cancer than traditional HPV16/18 and TCT detection in HR-HPV-infected women. Furthermore, this approach can reduce unnecessary colposcopy referrals and biopsies.

Key words:JAM3; PAX1; Methylation; HR-HPV; Cervical intraepithelial neoplasia

宫颈癌是全球女性中第二常见的癌症,也是第四大致死原因^[1]。2022年,中国有150 659例新发宫颈癌病例和55 694例相关死亡报道^[2],相较于早期宫颈癌患者,中、晚期患者的5年生存率显著下降,仅为32%~59%^[3]。高危人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HR-HPV)持续感染是引起宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)和宫颈癌的主要原因^[4]。虽然HR-HPV DNA检测方法的灵敏度较高,但是其特异性相对较低。事实上,绝大多数HR-HPV感染属于一过性感染,且不会引发宫颈病变或宫颈癌^[5]。因此,HR-HPV DNA检测的低特异性结果可能导致过度阴道镜转诊及相关的宫颈切除治疗,进一步给患者及其家属带来沉重的心理负担^[6]。液基薄层细胞学检测(liquid-based thin-layer cytology test, TCT)是宫颈癌筛查的传统方法,但由于其灵敏度较低且存在主观性,可能导致过度转诊和增加治疗费用等问题^[7]。而HPV16/18分型与TCT联合筛查面临的主要挑战在于:一方面,难以完全规避假阴性和一过性感染引起的过度检查与治疗;另一方面,结果不一致以及阴道镜检出率有限,进一步加剧了临床决策的复杂性和患者的心理负担。此外,联合检测对医疗资源的消耗较大,且对非16/18的其他高危型别的风险管理尚需进一步优化。因此,在指南推荐使用HPV16/18分型与TCT作为筛查手段的背景下,寻找能够精确且有效地检测宫颈癌的新型生物标志物对于HR-HPV感染女性尤为重要。

肿瘤抑制基因在启动子区域的DNA甲基化是肿瘤发生发展的一个标志^[8]。宫颈中特定肿瘤抑制基因的甲基化水平随着CIN的严重程度而增加,在

宫颈癌患者中达到高峰^[9]。DNA甲基化检测因其良好的性能和可重复性,已成为一种有前景的宫颈筛查方法^[10]。此外,DNA甲基化可用作HR-HPV感染女性的分诊工具^[11]。PAX1和JAM3作为宫颈癌筛查中的甲基化靶向宿主基因,显示出巨大潜力^[12]。本研究旨在评估PAX1^m/JAM3^m在HR-HPV感染女性中诊断宫颈癌的临床价值。

材料和方法

1 一般资料

收集2024年3月至2025年3月于本院就诊的808例HR-HPV感染女性患者的年龄、HPV基因分型、细胞学检测结果、PAX1^m/JAM3^m结果以及病理学结果的完整资料。纳入标准:①年龄18岁及以上;②无宫颈及其他手术治疗史;③临床资料完善。排除标准:①有自身免疫性疾病或严重器质性病变;②有器官移植史;③合并其他恶性肿瘤者。

2 方法

2.1 HR-HPV DNA检测 采用实时荧光PCR(qPCR)法(上海之江生物科技股份有限公司)检测HPV基因分型,高危型包括HPV-16型、18型和其他15种HR-HPV(31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73和82型)。使用HPV核酸检测试剂盒对样品进行检测和判定。

2.2 TCT检测 采集患者宫颈脱落细胞,浸入细胞保存液中进行漂洗,经全自动细胞检测仪分散过滤后将细胞制成涂片,依据TBS系统由专业医师进行细胞学分析与判断^[13]。

2.3 PAX1^m/JAM3^m检测 使用北京起源聚禾生物科技有限公司提供的PAX1和JAM3基因甲基化检测试剂盒(PCR-荧光探针法)进行基因甲基

化检测。PAX1^m/JAM3^m 阴性的标准为 $\Delta Ct_{PAX1} > 6.6$ 且 $\Delta Ct_{JAM3} > 10.0$; PAX1^m/JAM3^m 阳性判断标准为 $\Delta Ct_{PAX1} \leq 6.6$ 或 $\Delta Ct_{JAM3} \leq 10.0$, 试验步骤和判定标准参照试剂说明书进行。

2.4 阴道镜下宫颈活检 根据现行指南, 对 HR-HPV 和(或)TCT 结果异常的女性提供阴道镜转诊和子宫颈活检。两名专业病理医师对子宫颈活检结果进行诊断, 并根据病理结果将其分为 5 组: ① 子宫颈炎; ② CIN1; ③ CIN2; ④ CIN3; ⑤ 宫颈癌。

3 统计学处理

应用 SPSS 27.0 统计软件进行数据处理, 其中符合正态分布的计量资料用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组间的差异比较采用方差分析。非正态分布计量资料采用中位数(四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$])表示, 其中组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。以 n(%) 表示计数资料, 采用 χ^2 检验进行组间比较。以病理诊断结果为金标准, 利用 ROC 曲线下 AUC 评估 HR-HPV DNA 检测、TCT 检测和 PAX1^m/JAM3^m 检测对 HR-HPV 女性中宫颈癌检出的灵敏度、特异度、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)及 95%CI 值。

$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1 患者的基本情况

如表 1 所示, 808 例 HR-HPV 感染女性的年龄为 40(31, 51)岁。通过组织病理结果可将其分为, 宫颈炎组(321 例, 39.7%)、CIN1 组(223 例, 27.6%)、CIN2 组(87 例, 10.8%)、CIN3 组(104 例, 12.9%)以及宫颈癌组(73 例, 9.0%)。根据 HPV 感染类型分为: HPV16/18(305 例, 37.7%), 其他 HR-HPV 感染(503 例, 62.3%)。细胞学 \geq ASCUS 的百分比为 68.1%(430 例)。在宫颈炎(正常)、CIN1、CIN2、CIN3 和宫颈癌的人群中, PAX1^m(+) 的比例分别为 2.2%(7/321)、7.2%(16/223)、25.3%(22/87)、57.7%(60/104)和 91.8%(67/73)($P < 0.001$); JAM3^m(+) 的比例分别为 1.2%(4/321)、5.4%(12/223)、21.8%(19/87)、46.2%(48/104)和 87.7%(64/73)($P < 0.001$); PAX1^m/JAM3^m(+) 的比例分别为 2.8%(9/321)、8.1%(18/223)、34.5%(30/87)、77.9%(81/104)和 91.8%(67/73)($P < 0.001$)。

表 1 患者临床特征分析 [$M(P_{25}, P_{75})$, n(%)]

项目	总体	宫颈炎	CIN1	CIN2	CIN3	宫颈癌	P 值
例数	808	321	223	87	104	73	
年龄(岁)	40(31, 51)	42(35, 56)	37(32, 51)	38(31, 48)	40(35, 52)	53(42, 64)	<0.001
HR-HPV 分型							<0.001
HPV16/18(+)	305(37.7)	58(18.1)	93(41.7)	38(43.7)	60(57.7)	56(76.7)	
其他 HR-HPV(+)	503(62.3)	263(81.9)	130(58.3)	49(56.3)	44(42.3)	17(23.3)	
TCT							<0.001
NILM	219(27.1)	125(38.9)	52(23.3)	24(27.6)	12(11.5)	6(8.3)	
ASCUS	268(33.2)	127(39.6)	91(40.8)	27(31.1)	21(20.2)	2(2.7)	
LSIL	198(24.5)	59(18.4)	70(31.4)	28(32.2)	38(36.5)	3(4.1)	
ASC-H	19(2.4)	7(2.2)	6(2.7)	2(2.3)	3(2.9)	1(1.4)	
HSIL	100(12.3)	3(0.9)	4(1.8)	5(5.7)	29(27.9)	59(80.8)	
癌	4(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.1)	1(1.0)	2(2.7)	
PAX1 ^m (+)	172(21.3)	7(2.2)	16(7.2)	22(25.3)	60(57.7)	67(91.8)	<0.001
JAM3 ^m (+)	147(18.2)	4(1.2)	12(5.4)	19(21.8)	48(46.2)	64(87.7)	<0.001
PAX1 ^m /JAM3 ^m (+)	223(27.6)	9(2.8)	18(8.1)	30(34.5)	81(77.9)	67(91.8)	<0.001

注: NILM 为未见上皮内瘤变; ASCUS 为不明意义非典型鳞状上皮内病变; ASC-H 为不能排除高级鳞状上皮内病变的不典型鳞状上皮细胞; LSIL 为低度鳞状上皮内病变; HSIL 为高度鳞状上皮内病变; HR-HPV 为高危型 HPV; HR-HPV 为 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、73 和 82 型, 其中一种或多种阳性; HPV16/18(+) 为 HPV16 和(或)18 阳性; 其他 HR-HPV(+) 为非 16、18 型高危 HPV 阳性; PAX1^m(+): $\Delta Ct_{PAX1} \leq 6.6$; JAM3^m(+): $\Delta Ct_{JAM3} \leq 10.0$; PAX1^m/JAM3^m(+) 的标准为 $\Delta Ct_{PAX1} \leq 6.6$ 或 $\Delta Ct_{JAM3} \leq 10.0$; CIN 为子宫颈上皮内瘤变

2 不同种检测方法在各级宫颈病变中的高甲基化率/阳性率

如图1,不同宫颈病变级别中 HPV16/18(+)、TCT \geqslant ASCUS、PAX1^m(+)、JAM3^m(+)和 PAX1^m/JAM3^m(+)结果的比例随着宫颈病变级别的增加而增加。其中,HPV16/18 和 TCT 检测的阳性率呈稳定上升,PAX1^m(+),JAM3^m(+)和 PAX1^m/JAM3^m(+)在 CIN2 较低,但在 CIN3 和宫颈癌组中迅速增加。在宫颈癌组中,PAX1^m(+)和 PAX1^m/JAM3^m(+)甲基化率最高(91.8%),高于 HPV16/18 检测的阳性率(76.7%)和 JAM3 甲基化率(87.7%)。

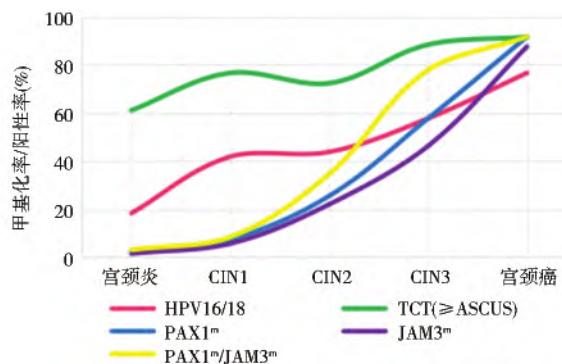


图1 不同种检测方法在各级宫颈病变中的
甲基化率/阳性率

3 HPV16/18、TCT 和 PAX1^m/JAM3^m 及其组合检测在 HR-HPV 感染女性中检出 CIN3+ 的效能

不同筛查方案及其组合对 CIN3+ 病变的筛查效果详见表 2,以组织病理结果作为金标准,PAX1^m/JAM3^m(+)检测 CIN3+ 病变的灵敏度、特异性、PPV、NPV 分别为 83.6%(78.7%~88.5%)、91.0%(88.6%~93.4%)、77.6%(72.1%~82.7%) 和 93.5%(91.2%~95.5%)。对于检测 CIN3+ 灵敏度最高的为 TCT (\geqslant ASCUS) 或 PAX1^m/JAM3^m(+), 为 94.9%(93.1%~96.7%), 但其特异性最差, 为 30.6%(24.3%~36.9%), 导致的阴道镜转诊率最高(84.19%); PAX1^m/JAM3^m(+) 检测显示出最高的特异性(91.0%)和最低的阴道镜转诊率(43.94%)。PAX1^m/JAM3^m(+) 与 HPV16/18(+)、TCT(\geqslant ASCUS)、HPV 16/18(+) 或 TCT(\geqslant ASCUS)、HPV 16/18(+) 或 PAX1^m/JAM3^m(+)、TCT(\geqslant ASCUS) 或 PAX1^m/JAM3^m(+) 相比, 均有更高的 AUC(0.873, 95% CI: 0.839~0.907; 均 $P < 0.001$)。PAX1^m/JAM3^m 的阴道镜转诊率(43.94%)比 HPV16/18(50.72%)和 TCT 检测(80.70%)分别降低了 6.78% 和 36.76%。

表2 以 CIN3+ 为终点不同检测方式对 HR-HPV 感染女性宫颈癌的筛查效果

检测方法	AUC(95%CI)	灵敏度 [% (95%CI)]	特异性 [% (95%CI)]
HPV 16/18(+)	0.678(0.632~0.723)	65.5(60.2~70.8)	70.0(66.1~73.9)
TCT \geqslant ASCUS	0.608(0.565~0.652)	89.8(87.4~92.2)	31.9(25.9~37.9)
PAX1 ^m /JAM3 ^m (+)	0.873(0.839~0.907)	83.6(78.7~88.5)	91.0(88.6~93.4)
HPV 16/18(+)或 TCT \geqslant ASCUS	0.614(0.571~0.657)	91.0(88.8~93.2)	31.9(25.6~38.2)
HPV 16/18(+)或 PAX1 ^m /JAM3 ^m (+)	0.765(0.727~0.803)	85.3(81.6~89.0)	67.7(63.4~72.0)
TCT \geqslant ASCUS 或 PAX1 ^m /JAM3 ^m (+)	0.628(0.586~0.669)	94.9(93.1~96.7)	30.6(24.3~36.9)
检测方法	阳性预测值 [% (95%CI)]	阴性预测值 [% (95%CI)]	阴道镜转诊率 [n (%)]
HPV 16/18(+)	56.9(51.3~62.4)	76.8(73.2~80.1)	247(50.72)
TCT \geqslant ASCUS	78.2(74.8~81.4)	53.8(47.6~59.9)	393(80.70)
PAX1 ^m /JAM3 ^m (+)	77.6(72.1~82.7)	93.5(91.2~95.5)	214(43.94)
HPV 16/18(+)或 TCT \geqslant ASCUS	78.5(75.2~81.6)	56.7(49.8~63.3)	395(81.11)
HPV 16/18(+)或 PAX1 ^m /JAM3 ^m (+)	67.4(63.1~71.5)	85.3(81.9~88.3)	293(60.16)
TCT \geqslant ASCUS 或 PAX1 ^m /JAM3 ^m (+)	80.4(77.3~83.3)	66.7(59.1~73.6)	410(84.19)

注:CIN3+ 为子宫颈上皮内瘤变 3 级及以上病变;HPV16/18(+) 为 HPV16 和(或)18 阳性;TCT \geqslant ASCUS 为细胞学检测结果为不明意义非典型鳞状上皮内病变及以上病变;PAX1^m/JAM3^m(+) 的标准为 $\Delta Ct_{PAX1} \leqslant 6.6$ 或 $\Delta Ct_{JAM3} \leqslant 10.0$

如表 3 所示,与 HPV16/18(+) ($OR = 4.46$; 95%CI: 3.13~6.35) 或 TCT \geqslant ASCUS ($OR = 4.13$; 95%CI: 2.45~6.96) 相比,PAX1^m/JAM3^m(+) 发展

表 3 HR-HPV、TCT 和 PAX1^m/JAM3^m 检测对 HR-HPV 感染女性宫颈癌的相关性分析[n(%)]

项目	CIN2-(n=631)	CIN3+(n=177)	OR 值(95%CI)	P 值
HR-HPV 分型				<0.001
其他 HR-HPV	442(70.0)	61(34.5)		
HPV16/18(+)	189(30.0)	116(65.5)	4.46(3.13~6.35)	
TCT				<0.001
NILM	201(31.9)	18(10.2)		
\geqslant ASCUS	430(68.1)	159(89.8)	4.13(2.45~6.96)	
PAX1 ^m /JAM3 ^m				<0.001
(-)	574(91.0)	29(16.4)		
(+)	57(9.0)	148(83.6)	51.41(32.67~80.89)	

注:CIN2-:子宫颈上皮内瘤变 2 级及以下病变;CIN3+:子宫颈上皮内瘤变 3 级及以上病变;OR 值:比值比;NILM 为未见上皮内瘤变; \geqslant ASCUS 为不明意义非典型鳞状上皮内及以上病变;PAX1^m/JAM3^m(-) 的标准为 $\Delta Ct_{PAX1} > 6.6$ 且 $\Delta Ct_{JAM3} > 10.0$;PAX1^m/JAM3^m(+) 的标准为 $\Delta Ct_{PAX1} \leqslant 6.6$ 或 $\Delta Ct_{JAM3} \leqslant 10.0$

讨 论

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一,全球范围内的发病率和死亡率备受关注。每年约有 20 多万女性因宫颈癌去世,防控形势十分严峻^[2]。目前临幊上广泛使用的细胞学检查和高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)检测方法,导致了复杂的分流管理和较高的阴道镜转诊率。针对这一问题,专家建议优化筛查策略,结合 DNA 甲基化检测,精准识别高风险人群。本研究发现,采用子宫颈脱落细胞 PAX1^m/JAM3^m 检测在宫颈癌诊断方面展现了优异的性能。随着组织病理学病变严重程度的提升,PAX1 和 JAM3 的甲基化水平亦呈现出上升趋势。表明 PAX1^m/JAM3^m 检测方法可以准确识别高风险宫颈病变,在宫颈癌的分诊方面具有很好的应用前景。

DNA 甲基化因其在高效检测癌前病变方面的可靠性,已被国际公认为宫颈癌筛查、分诊和管理的关键工具^[6]。中国抗癌协会肿瘤标志物委员会在 2024 年发布的最新专家共识中指出,DNA 甲基化检测在宫颈癌筛查、管理和治疗后监测中发挥重要作用^[14]。有研究揭示,PAX1 和 JAM3 基因甲基化在子宫颈癌筛查中展现出较高的检测效能^[15]。通过甲基化检测能够分流 HPV 阳性患者,从而提升宫颈癌

为宫颈癌的风险更高($OR = 51.41$; 95%CI: 32.67~80.89)(均 $P < 0.001$)。

的检出率,减少不必要的阴道镜转诊等侵入性检查,以避免过度治疗^[16]。有研究表明,PAX1 甲基化检测在 HR-HPV 感染人群中能够有效识别 CIN3+ 患者,其准确性和特异性均优于 HPV16/18 检测^[17]。在宫颈癌的发展过程中,PAX1 通过高甲基化而被沉默。该基因负责在宫颈上皮细胞中维持磷酸酶和激酶之间的平衡。然而,PAX1 表达的丧失可能通过 DNA 甲基化破坏这种平衡,从而触发宫颈癌的发生^[18]。LIU 等^[19]的研究发现,在 CIN3+ 及浸润性宫颈癌患者的宫颈脱落细胞中常检出 PAX1 基因高甲基化。

JAM3(连接黏附分子 3)是免疫球蛋白超家族成员,作为一种跨膜蛋白,主要定位于极性上皮细胞和内皮细胞的紧密连接中。JAM3 基因的甲基化状态能够有效区分 CIN2+ 的患者^[20]。在本研究中,PAX1 基因和 JAM3 基因的高甲基化率在 CIN2- 组中相对较低,但在 CIN3 和癌症组中迅速升高。这表明 PAX1^m/JAM3^m 的存在能够将宫颈筛查结果异常的患者引导至不同的管理策略。与 HUANG 等^[16]报道的 PAX1^m/JAM3^m 高表达与病变严重程度增加有关相一致。与具有较高自然消退率(2 年内达 50%~60%)的 CIN2 不同^[21],CIN3 病变表现出两个显著特征:一是自发缓解概率大幅下降,二是癌变风险明显升高。这种本质差异不仅凸显了 CIN3 在宫颈癌发

生发展中的关键节点地位,也为本研究选择 CIN3+作为检测终点提供了充分的临床依据。与现有筛查方法相比,PAX1^m/JAM3^m 甲基化检测在 HR-HPV 感染人群中展现出明显的特异性优势:其对 CIN3+ 的诊断特异性达到 91.0%,显著高于 HPV16/18 分型的 70.0% 和 TCT 的 31.9%。PAX1^m/JAM3^m 检测 AUC 下 ROC 最佳,明显优于 HPV16/18 检测和 TCT 检测(0.873/0.678/0.608)。基于表观遗传标志物的 PAX1^m/JAM3^m 检测为 HR-HPV 阳性人群的 CIN3+ 筛查提供了新的分子诊断策略。此外,本研究深入探讨了将 PAX1^m/JAM3^m 与 HPV16/18 检测或 TCT 检测结合用于 CIN3+ 分流的效果。其中 TCT(\geq ASCUS)或 PAX1^m/JAM3^m 在检测 CIN3+ 方面具有较高的灵敏度(94.9%),但其特异性最差(30.6%),导致的宫颈活检转诊率最高(84.19%)。相比之下,HPV16/18 或 PAX1^m/JAM3^m 在检测宫颈癌方面则表现出较好的灵敏度和特异性。通过合理结合 HPV16/18 与 PAX1^m/JAM3^m 检测,有望在 HR-HPV 感染女性的筛查中实现最大程度的分流效益。此外,本研究还发现,与 PAX1^m/JAM3^m 单独检测相比,联合检测均未能提高宫颈癌的检出效能,甚至可能降低诊断的特异性,从而增加不必要的阴道镜转诊率。这表明在未来的研究中,有必要进一步探究 PAX1^m/JAM3^m 是否能作为子宫颈癌筛查的独立工具。

中国女性 HPV 感染现状令人担忧,总体感染率达 19.1%,其中高危型 HPV16/18 占比达 24.1%^[22]。这一流行病学特征直接导致宫颈癌筛查面临双重压力,一是庞大的感染基数,二是 HPV16/18 阳性人群产生的高强度阴道镜转诊需求。结果显示,在 HPV16/18 感染的女性中,CIN3+ 的病例比例仅为 17.8%~19.75%^[23]。在本研究中,CIN3+ 病例的比例为 21.91%(其中 CIN3 占 12.88%,宫颈癌占 9.03%),这表明 CIN3+ 的发生率与阴道镜检查和活检率之间存在严重的不平衡。本研究还发现,与 HPV16/18 和 TCT 检测相比,PAX1^m/JAM3^m 检测分别降低了 6.78% 和 36.76% 的阴道镜转诊率,低于 KONG 等^[24] 的报道,这可能与本研究样本量小、单一研究中心有关。这一结果从临床角度证实,PAX1^m/JAM3^m 检测能有效鉴别真正需要干预的 CIN3+ 患者,显著降低不必要的阴道镜检查。此外,PAX1^m/JAM3^m(+) 患者的比值比高达 51.41(95% CI: 32.67~80.89),高于

KONG 等^[24] 的报道,表明此类患者发展为 CIN3+ 的风险更高。

本研究的受试者主要来源于因 HPV 感染、细胞学异常或可疑临床症状就诊的患者群体,这种选择性入组可能导致对 HR-HPV 自然感染率及宫颈病变真实流行病学特征的评估存在偏差。此外,组织病理学结果是基于转诊至阴道镜门诊患者的活检样本,而非手术病理学结果,这可能对组织病理学评估的准确性造成影响。后续需要通过多中心、大样本量的前瞻性队列研究,进一步验证 DNA 甲基化检测在 HR-HPV 感染女性宫颈癌筛查中的临床效能和应用价值。

综上所述,PAX1^m/JAM3^m 检测在 HR-HPV 感染女性宫颈癌中的诊断效能显著优于传统的 HPV16/18 和 TCT 检测,可减少不必要的阴道镜转诊,有望成为我国宫颈癌筛查的新型分子标志物。

参考文献

- [1] PERKINS R B, WENTZENSEN N, GUIDO R S, et al. Cervical cancer screening: a review[J]. JAMA, 2023, 330(6): 547-558.
- [2] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [3] BOUVARD V, WENTZENSEN N, MACKIE A, et al. The IARC perspective on cervical cancer screening[J]. N Engl J Med, 2021, 385(20): 1908-1918.
- [4] TARA T, BARNES J M, ANERI S, et al. Human papillomavirus vaccination and trends in cervical cancer incidence and mortality in the US[J]. JAMA Pediatr, 2021, 176(3): 313-316.
- [5] 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, 1481626-1481636.
- [6] KREMER W W, 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.
- [7] ER GUNERI S, SEN S. Women's experiences after abnormal Pap smear results: a qualitative study[J]. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2020, 41(1): 22-29.
- [8] BONDE J, FLOORE A, EJEGOD D, et al. Methylation markers FAM19A4 and miR124-2 as triage strategy for primary human papillomavirus screen positive women: A large European multicenter study[J]. Int J Cancer, 2021, 148(2): 396-405.

(下转第 2133 页)

- immunoassay[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2024, 12: 1402831.
- [12] 邹丽辉, 李英, 肖飞. 微流控技术在临床检验中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(9): 631-633.
- [13] 人腺病毒呼吸道感染预防控制技术指南编写审定专家组. 人腺病毒呼吸道感染预防控制技术指南(2019 年版)[J]. 中华预防医学杂志, 2019, 53(11): 1088-1093.
- [14] LEE J J, KOSHIARIS C, HOBBS F R, et al. Beyond COVID-19: respiratory infection and cardiovascular events[J]. Br J Gen Pract, 2021, 71(709): 342-343.
- [15] WILS J, SAEGERMAN V, SCHUERMANS A. Impact of multiplexed respiratory viral panels on infection control measures and antimicrobial stewardship: a review of the literature[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(2): 187-202.
- [16] WANG K, LV Z, LI S, et al. Post-pandemic respiratory infection

trends among Northern Chinese children: Challenges and responses[J]. Pulmonology, 2024, 30(5): 419-421.

- [17] LIU M, WANG L, ZHOU J, et al. A centrifugal microfluidic chip with its companion device for automatic point-of-care nanozyme ELISA lateral flow immunoassay based on optoelectronic sensing[J]. Analyst, 2025, 150(14): 3158-3169.
- [18] FISHER K E, WICKENBERG L P, LEONIDAS L F, et al. Next day legionella PCR: a highly reliable negative screen for legionella in the built environment[J]. J Water Health, 2020, 18(3): 345-357.
- [19] XIANG X, REN X, WEN Q, et al. Automatic microfluidic harmonized RAA-CRISPR diagnostic system for rapid and accurate identification of bacterial respiratory tract infections[J]. Anal Chem, 2024, 96(16): 6282-6291.

(上接第 2032 页)

- [9] SHI L, YANG X, HE L, et al. Promoter hypermethylation analysis of host genes in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers on histological cervical specimens[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 168-177.
- [10] ZHANG L, TAN W, YANG H, et al. Detection of host cell gene/HPV DNA methylation markers: a promising triage approach for cervical cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 831949-831966.
- [11] SALTA S, LOBO J, MAGALHAES 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): 125-142.
- [12] KONG L, WANG L, WANG Z, et al. Cytological DNA methylation for cervical cancer screening: a validation set[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1181982-1181991.
- [13] NAYAR R, WILBUR D C. The Pap test and Bethesda 2014[J]. Cancer Cytopathol, 2015, 123(5): 271-281.
- [14] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会. 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, 16(2): 129-142.
- [15] ZHANG L, YU J, HUANG W, et al. A Sensitive and simplified classifier of cervical lesions based on a methylation-specific PCR assay: a Chinese cohort study[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 2567-2576.
- [16] 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): 913-922.
- [17] CHANG C, HO S, SU Y, et al. DNA methylation marker for

the triage of hrHPV positive women in cervical cancer screening: Real-world evidence in Taiwan[J]. Gynecol Oncol, 2021, 161(2): 429-435.

- [18] HE L, LUO X, BU Q, et al. PAX1 and SEPT9 methylation analyses in cervical exfoliated cells are highly efficient for detecting cervical (pre) cancer in hrHPV-positive women[J]. J Obstet Gynaecol, 2023, 43(1): 2179916-2179923.
- [19] LIU H, MENG X, WANG J. Real time quantitative methylation detection of PAX1 gene in cervical cancer screening[J]. Int J Gynecol Cancer, 2020, 30(10): 1488-1492.
- [20] 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): 91-100.
- [21] HU T, LI K, HE L, et al. Testing for viral DNA integration among HPV-positive women to detect cervical precancer: An observational cohort study[J]. BJOG, 2024, 131(3): 309-318.
- [22] ZENG Z, AUSTIN R M, WANG L, et al. Nationwide prevalence and genotype distribution of high-risk human papillomavirus infection in China[J]. Am J Clin Pathol, 2022, 157(5): 718-723.
- [23] AO M, YAO X, ZHENG D, et al. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or more diagnoses for human papillomavirus 16/18-positive women by cytology and co-infection status[J]. Infect Agent Cancer, 2023, 18(1): 57-65.
- [24] 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.