

PAX1/JAM3 双基因联合甲基化检测在宫颈病变管理中的研究进展

何倩楠, 黄子杰, 王一帆, 安雨声, 冯淑娴[△]

【摘要】 表观遗传学标志物在宫颈癌精准筛查中的应用价值日益凸显。其中配对盒基因 1 (paired box gene 1, PAX1) 和连接黏附分子 3 (junctional adhesion molecule 3, JAM3) 的异常甲基化作为宿主细胞癌变过程中的关键表观遗传事件, 能够客观反映宫颈上皮细胞的异常转化状态, 成为宫颈癌早期诊断的生物标志物。PAX1 通过抑制 Wnt/ β -联蛋白 (β -catenin) 等多条致癌通路发挥抑癌作用, 其甲基化是癌变早期敏感指标; JAM3 与上皮屏障功能及肿瘤侵袭转移密切相关, 甲基化水平随病变进展显著升高。二者联合甲基化检测具有较高的敏感度和特异度, 显著优于传统细胞学方法, 不仅能实现早期精准识别, 还可有效分流人乳头瘤病毒初筛阳性者, 减少不必要的阴道镜转诊, 且该检测适用于“自采样”模式, 有利于提升基层及资源有限地区的筛查可及性。此外, PAX1/JAM3 联合甲基化检测还能预测宫颈锥切术后病理升级风险, 指导个体化治疗决策。未来需通过多中心、大样本临床研究进一步确立 PAX1/JAM3 甲基化的标准化界值 (cut-off 值), 该联合检测有望作为核心技术整合入宫颈癌筛查指南, 推动宫颈癌筛查由“群体普查”向“个体化精准防控”模式重大转变。

【关键词】 配对盒基因 1; 连接黏附分子 3; 甲基化; 宫颈肿瘤; 癌; 癌症早期检测

Research Progress on Dual-Gene Methylation Testing of PAX1/JAM3 in Management of Cervical Lesion HE Qian-nan, HUANG Zi-jie, WANG Yi-fan, AN Yu-sheng, FENG Shu-xian. School of Medicine, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China (HE Qian-nan, HUANG Zi-jie, WANG Yi-fan, AN Yu-sheng); Department of Gynecology, The 940th Hospital of Joint Logistics Support Force, Lanzhou 730050, China (FENG Shu-xian)

Corresponding author: FENG Shu-xian, E-mail: fengshuxian4@163.com

【Abstract】 The application value of epigenetic biomarkers in the precision screening of cervical cancer is becoming increasingly prominent. Among these, the aberrant methylation of paired box gene 1 (PAX1) and junctional adhesion molecule 3 (JAM3) serves as a key epigenetic event during the malignant transformation of host cells. It can objectively reflect the abnormal transformation state of cervical epithelial cells, establishing itself as a biomarker for the early diagnosis of cervical cancer. PAX1 exerts tumor-suppressive role by inhibiting multiple carcinogenic pathways such as Wnt/ β -catenin, and its methylation is a sensitive indicator in the early stages of carcinogenesis. JAM3 is closely related to epithelial barrier function and tumor invasion and metastasis, with its methylation level significantly increasing with disease progression. The combined methylation testing of these two genes exhibits high sensitivity and specificity, significantly outperforming traditional cytological methods. It not only enables precise and early identification but also effectively triages individuals who test positive in primary HPV screening, reducing unnecessary referrals for colposcopy. Furthermore, this test is applicable to the "self-sampling" mode, which helps improve screening accessibility in primary care and resource-limited settings. Additionally, combined PAX1/JAM3 methylation testing can predict the risk of pathological upgrading after cervical conization, guiding individualized therapeutic decisions. In the future, multi-center, large-sample clinical studies are needed to further establish standardized cut-off values for PAX1/JAM3 methylation. This combined testing is expected to be integrated as a core technology into cervical cancer screening guidelines, promoting a major shift in cervical cancer screening from "population-based screening" to a model of "individualized precision prevention and control."

【Keywords】 Paired box gene 1; Junctional adhesion molecule 3; Methylation; Uterine cervical neoplasms; Carcinoma; Early detection of cancer

(J Int Obstet Gynecol, 2026, 53:278-284)

基金项目: 兰州科技计划项目 (2025-5-239)

作者单位: 730030 兰州, 西北民族大学医学部 (何倩楠, 黄子杰, 王一帆, 安雨声); 联勤保障部队第九四〇医院妇科 (冯淑娴)

通信作者: 冯淑娴, E-mail: fengshuxian4@163.com

[△] 审校者

宫颈癌(cervical cancer)是目前全球女性发病率与死亡率居第4位的恶性肿瘤^[1]。据国际癌症研究机构统计,2022年全球新发病例达66.23万例,死亡病例达34.89万例;预测至2030年新发与死亡病例将分别攀升至约76万例和41.1万例^[2]。当前宫颈癌筛查主要依赖高危型人乳头瘤病毒(high risk human papilloma virus, HR-HPV)DNA检测联合液基薄层细胞学检测(thinprep cytologic test, TCT),但二者均存在一定局限性:HR-HPV检测虽敏感度高,但特异度偏低,导致阴道镜转诊过度;TCT则受限于主观判读差异与较低敏感度,且可重复性欠佳。尤为突出的是,二者均缺乏对病变生物学行为和进展风险的动态评估能力,致使HPV持续阳性而细胞学阴性[无明确诊断意义的不典型鳞状细胞(atypical squamous cell of undetermined significance, ASC-US)/低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)]人群的临床管理面临困境。相较之下, DNA甲基化作为稳定、可定量、与宫颈癌发生发展进程高度相关的表观遗传标志物,其异常程度随宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)级别呈梯度升高,因而被视为反映恶性转化的分子指标^[3];其中配对盒基因1(paired box gene 1, PAX1)和连接黏附分子3(junctional adhesion molecule 3, JAM3)启动子区甲基化已被多项多中心研究证实,在宫颈病变的筛查敏感度、分流特异度及术后复发风险预测方面展现出稳健性能^[4]。现对PAX1与JAM3双基因甲基化的分子调控机制、临床验证证据及其在筛查优化、风险分层、治疗监测与术后随访中的整合应用路径进行综述,旨在为构建基于分子分型的宫颈癌精准防控体系提供理论支撑与实践参考。

1 PAX1与JAM3基因的生物学特性及致癌机制

1.1 甲基化在宫颈癌发生发展中的机制 多数宫颈癌病例是由HR-HPV的持续感染引起的,其致癌蛋白E6和E7通过降解p53和肿瘤抑制因子视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, pRb),导致细胞周期失控和基因组不稳定性增加^[5]。研究表明,表观遗传学尤其是DNA甲基化是推动宫颈上皮从感染向癌变演进的核心驱动力之一^[6]。DNA甲基化是指在DNA甲基化酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)的催化下,将S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl-methionine, SAM)提供的甲基添加到胞嘧啶-鸟嘌呤

DNA序列(CpG岛)中胞嘧啶产物的第5个碳原子上,从而改变基因的转录活性。在肿瘤发生的过程中,异常甲基化模式具有典型的特征:全基因组低甲基化诱导基因组不稳定,而关键肿瘤抑制基因启动子区域的高甲基化则导致转录沉默,推动恶性表型形成。HR-HPV致癌蛋白可通过不同途径激活DNMT1,从而诱导宿主基因组高甲基化。E6蛋白通过降解p53,解除其对DNMT1启动子的抑制作用,同时E6蛋白可与Sp1转录因子相互作用,进一步增强DNMT1的转录活性^[7]。E7蛋白可直接结合DNMT1,诱导其构象变化并增强DNMT1活性^[8];此外,E7蛋白通过与pRb结合释放E2F转录因子,E2F结合DNMT1启动子并上调其表达^[9]。HPV基因组整合进一步加剧了这种表观遗传失衡,病毒整合可扰乱宿主染色质结构,使病毒基因与宿主基因的基因组图谱发生广泛改变,从而增强免疫逃逸能力、促进基因组不稳定性并驱动癌变进展^[10]。在这一系列表观遗传事件中,肿瘤抑制基因的启动子高甲基化尤为关键。且此类甲基化事件通常发生于形态学可见改变之前,因此PAX1等基因甲基化可作为识别高危病变和宫颈癌早期筛查的敏感分子标志物。

1.2 PAX1基因的特性与功能 PAX1基因是位于20p11.22上的PAX基因家族成员,是胚胎发育过程中高度保守的转录因子,主要参与胚胎发育和细胞分化过程,其在多种组织发育中发挥着重要作用,包括脊柱、甲状腺和胸腺等^[11]。越来越多的证据显示,PAX1也参与宫颈上皮稳态的维持与肿瘤抑制网络的组成,其启动子区域极易发生异常高甲基化,导致基因转录沉默,从而呈现典型的肿瘤抑制基因特征。在分子机制方面,PAX1可通过多途径发挥抑癌作用。研究表明,PAX1可通过抑制Wnt/ β -联蛋白(β -catenin)信号通路发挥抑癌作用,其能负向调控Wnt/ β -catenin信号通路,通过抑制 β -catenin及其下游靶基因[如细胞周期蛋白D1(cyclin D1, CCND1)和MYC]的表达,进而阻断细胞从G1期向S期的过渡,抑制异常增殖^[12]。宫颈癌组织中PAX1的甲基化沉默可解除对该通路的抑制,使细胞周期加速,促进癌变进展。近年研究进一步揭示了PAX1更广泛的抑癌功能^[13]:其作为一种“应激型”肿瘤抑制基因,当宫颈上皮处于癌变相关刺激状态时,PAX1能同时抑制多个致癌信号级联,包括丝裂原激活的蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK)通

路、肉瘤病毒癌基因同源物(sarcoma oncogene, SRC)家族通路、蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)通路及 β -catenin 通路。*PAX1* 并非直接抑制激酶的活性,而是通过招募 SET1B/WD5 (SET domain-containing 1B/WD repeat-containing protein 5) 组蛋白甲基转移复合体,使靶基因启动子区域的 H3K4me3 显著上调,并伴随 DNA 甲基化下降,从而强力激活一系列广谱磷酸酶。这些磷酸酶可同时脱磷酸化多种关键激酶,使致癌信号整体受到抑制,构成 *PAX1* 的“多通路抑制”效应。一旦 *PAX1* 被甲基化沉默,磷酸酶表达下降,ERK、SRC 及 Akt 等通路持续过度活化,促进上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、侵袭及细胞恶性转化。此外,*PAX1* 基因甲基化沉默还可能影响染色体稳定性和上皮层次结构完整性,进一步提升癌变风险。在临床层面,正常宫颈组织中 *PAX1* 基因表达水平极低,而在 LSIL 中即可出现 *PAX1* 的甲基化^[14],且在高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)和宫颈癌中其甲基化水平显著升高,与病变严重程度呈正相关^[12,15]。

1.3 *JAM3* 基因的特性与功能 *JAM3* 属于免疫球蛋白超家族,与细胞间连接、上皮屏障稳态、炎症反应及肿瘤转移密切相关。该基因编码的 *JAM3* 蛋白定位于紧密连接(tight junction)和细胞间黏附结构中,可通过其特有的 Ig 样结构域介导细胞-细胞间的黏附及信号传递。*JAM3* 主要在上皮细胞、内皮细胞及部分免疫细胞中表达,是维持组织完整性和屏障功能的重要调控因子。在宫颈癌发生发展过程中,*JAM3* 常发生启动子区 CpG 岛甲基化,导致基因沉默,其基因沉默会导致细胞间连接松散及上皮屏障功能障碍,从而增加细胞通透性,导致肿瘤细胞侵袭、播散和转移增加。在卵巢癌、非小细胞肺癌等癌症中,*JAM3* 与肿瘤的转移密切相关^[16]。研究表明,*JAM3* 通过激活低氧诱导因子-1 α /血管内皮生长因子 A(hypoxia-inducible factor-1 α /vascular endothelial growth factor A, HIF-1 α /VEGF-A)通路促进宫颈癌细胞迁移和侵袭,作为缺氧反应的重要调节因子,*JAM3* 的高表达介导了 HIF-1 α 积聚及 VEGF-A 上调,促进血管生成和肿瘤微环境重塑,从而提升肿瘤细胞迁移和侵袭潜力^[17]。该研究还发现,*JAM3* 能通过诱导 EMT 进一步增强肿瘤细胞的侵袭能力。部分转录组及功能研究显示,*JAM3* 缺失可上调神经钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)等间质标

志物,并降低上皮标志物上皮钙黏蛋白(E-cadherin)的表达,从而增强肿瘤细胞游走能力,加速肿瘤转移。因此,*JAM3* 通过调控紧密连接和免疫细胞迁移,维持上皮屏障与免疫稳态,其沉默既破坏结构屏障又削弱免疫监视,协同促进肿瘤侵袭。

在表观遗传调控方面,*JAM3* 甲基化常与宫颈高级别病变密切相关,其甲基化水平随病变进展呈逐渐升高的趋势:从 CIN1 阶段通常其甲基化水平较低,而在 CIN2/3 及宫颈癌阶段显著增加^[18]。与 *PAX1* 相比,*JAM3* 甲基化更能反映病变是否已进入破坏上皮屏障及具备侵袭潜力的阶段,因此在识别 CIN2+ 及 CIN3+ 方面具有更高的特异性^[18]。

2 *PAX1/JAM3* 联合甲基化检测的优势

PAX1/JAM3 双基因联合建立于 DNA 甲基化介导的抑癌基因转录沉默这一表观遗传学核心理论。在宫颈癌变过程中,上述基因启动子区 CpG 岛发生异常高甲基化,通过阻碍转录因子结合及招募抑制性复合物,导致其表达下调或完全沉默,从而驱动细胞恶性转化^[19]。*PAX1* 甲基化是癌变早期的敏感指标^[20],而 *JAM3* 甲基化则与更具侵袭性的表型有关^[18],且研究已证实,*JAM3* 甲基化与病变进展高度同步,具有反映病变分级及预后的能力^[18,21],二者联合检测能够在生物学功能上实现互补,提高对宫颈高级别病变的检测效能。《中国子宫颈癌三级规范化防治蓝皮书》^[22]指出 *PAX1* 基因甲基化对宫颈鳞癌敏感,而 *JAM3* 基因甲基化对腺癌敏感。*PAX1/JAM3* 联合甲基化检测通过定量分析(如 Δ Ct 值),能够客观反映宫颈上皮细胞的表现遗传学紊乱程度,从而实现了对病变风险、病理类型和疾病进展阶段的精准评估。

3 *PAX1/JAM3* 联合甲基化检测技术流程及质量控制标准

3.1 样本采集与处理 *PAX1/JAM3* 双基因甲基化检测可采用宫颈脱落细胞样本,与现行宫颈癌筛查样本类型一致。样本采集使用宫颈刷,插入子宫颈并顺时针旋转 5~6 次,收集宫颈口和宫颈管的脱落细胞,置于专用液基细胞保存液中。这一采集流程与常规 TCT 和 HR-HPV 检测相同,便于在现有筛查体系中整合甲基化检测。值得注意的是,该检测还适用于“自采样”模式,2024 年南华大学附属第一医院的研究团队证实了自采样 *PAX1/JAM3* 基因甲基化

检测作为宫颈癌筛查方法的可行性,女性只需在家中使用简单的阴道拭子自行取样,即可完成样本采集^[23],这种方式已在许多国家试行^[24-25]。自采样不仅避免了传统筛查的尴尬与不便,更能显著提升筛查的依从性与可及性,特别适用于偏远地区或行动不便的女性人群。

3.2 检测技术方法 *PAX1/JAM3* 双基因甲基化检测主要采用聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)-荧光探针法,具体技术路线包括 DNA 提取、亚硫酸氢盐转化和实时荧光定量 PCR 三大步骤。提取样本 DNA 后,经亚硫酸氢盐处理,使未甲基化的胞嘧啶转化为尿嘧啶,而甲基化的胞嘧啶保持不变。随后,通过特异性引物和探针进行实时荧光定量 PCR,检测 *PAX1* 和 *JAM3* 基因的甲基化水平。判定标准为 $\Delta Ct \text{ } PAX1 \leq 6.6$ 或 $\Delta Ct \text{ } JAM3 \leq 10.0$,二者任一满足标准即定义为 *PAX1/JAM3* 甲基化阳性。 ΔCt 值越小,表示基因的甲基化水平越高。这种双重判定标准确保了检测的高灵敏度,同时通过优化临界值保证了特异度。

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院的研究团队创新性地开发了基于甲基化敏感性限制性核酸内切酶定量聚合酶链反应(methylation-sensitive restriction endonuclease quantitative PCR, MSRE-qPCR)技术,通过对 18 个候选基因的系统筛选,鉴定并验证了两种可单管检测的三联靶标甲基化组合 Panel1 (*JAM3*、*PCDHGB7*、*SORCS1*) 和 Panel (*PAX1*、*ZNF671*、*ASCL1*)^[26]。该技术免去了亚硫酸氢盐转化步骤,解决了传统方法中 DNA 丢失严重、操作复杂等瓶颈,使 DNA 回收率提升。与传统的亚硫酸氢盐方法相比,这种方法更快速、高通量,为 DNA 甲基化检测提供了新的技术选择。

3.3 质量控制与标准化 为确保 *PAX1/JAM3* 双基因甲基化检测结果的准确性和可靠性,质量控制至关重要。2025 年 2 月,由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等五大权威机构联合发布《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》^[27]。这是国内首个宫颈癌 DNA 甲基化技术临床应用标准,标志着我国宫颈癌精准防控迈入新阶段。该共识全面梳理了 *PAX1* 联合 *JAM3* 双基因甲基化检测的实验室操作流程及质量控制标准、样本采集

与处理,提出了 *PAX1/JAM3* 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。在技术实施方面,专家共识强调了标准化操作流程的重要性,包括样本的采集、保存与处理,实验室的质量控制标准,以及结果报告的规范化要求。

4 *PAX1/JAM3* 联合甲基化检测的临床应用及有效性证据

4.1 在宫颈癌筛查中的应用 *PAX1/JAM3* 双基因甲基化检测在宫颈癌筛查中表现出一定的诊断效能。一项中国的多中心前瞻性研究比较了 *PAX1/JAM3* 甲基化检测、HR-HPV 检测和 TCT 检测对宫颈高级别病变的诊断效能,结果显示,以组织学病理为金标准,*PAX1/JAM3* 甲基化检测诊断 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%;尤为重要的是,分析受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)表明,*PAX1/JAM3* 甲基化检测诊断 CIN3 (AUC=0.872)效能显著优于 TCT (AUC=0.580) 或 HR-HPV 检测 (AUC=0.503) ($P<0.05$)^[4]。这表明 *PAX1/JAM3* 甲基化检测在区分高级别宫颈病变方面优于传统的筛查方法。Sun 等^[28]对 276 例 HR-HPV 感染女性进行了 6 种模型(HPV、TCT、 $\Delta Ct \text{ } PAX1$ 、 $\Delta Ct \text{ } JAM3$ 、 $\Delta Ct \text{ } PAX1+HPV+TCT$ 、 $\Delta Ct \text{ } JAM3+HPV+TCT$) 鉴别 HSIL 能力的评估,ROC 曲线分析显示, $\Delta Ct \text{ } PAX1$ 联合 HPV+TCT 的 AUC 最高(为 0.932),其次为 $\Delta Ct \text{ } JAM3$ 联合 HPV+TCT (AUC=0.926),单独使用 $\Delta Ct \text{ } PAX1$ 和 $\Delta Ct \text{ } JAM3$ 的 AUC 分别为 0.867 和 0.841,单独用 HPV 和 TCT 的 AUC 最低,分别为 0.791 和 0.784。上述研究表明 *PAX1/JAM3* 甲基化检测可独立用于筛查 HR-HPV 感染导致的宫颈病变,也可与 HPV 检测和细胞学检测联用,弥补其敏感度与特异度的不足。

4.2 HR-HPV 阳性女性的分层管理 HR-HPV 阳性女性的精准分流是宫颈癌筛查中的关键环节。De Strooper 等^[29]通过对 1 040 名女性进行长达 14 年的随访分析发现,在 HPV 阳性者中,基线 FAM19A4/miR124-2 甲基化检测阴性者在 14 年内的累积宫颈癌发病风险(1.7%)显著低于细胞学检测阴性者(2.4%)。这一结果表明甲基化检测能更精准地识别真正具有进展风险的病变,表现出其作为客观分流工具在延长筛查间隔、降低长期漏诊风险方面具有显著优势。Fei 等^[30]为了评估 *PAX1/JAM3* 甲基化检

测在不同级别宫颈病变中的临床表现及其在疾病分诊中的有效性,纳入了 334 例 HPV16/18 阳性并接受阴道镜检查的女性,结果显示,双甲基化在检测 CIN2+病变方面表现出 89.0% 的敏感度和 95.3% 的特异度;检测 CIN3+病灶的敏感度和特异度分别为 98.1% 和 82.9%,在 CIN2+和 CIN3+中的 AUC 分别为 0.921 和 0.905,优于单独细胞学或细胞学联合甲基化检测。该研究发现在 HPV16/18 阳性女性中使用 PAX1/JAM3 甲基化检测进行分类使阴道镜转诊率降低了近 70%,平均 1.12 次转诊检测到 1 例 CIN2+病例,且未漏诊任何 ≥30 岁女性中的 CIN3+或癌症病例。尽管《人乳头状瘤病毒核酸检测用于宫颈癌筛查中国专家共识(2022)》^[31]鉴于 HPV16/18 感染的高致癌风险,建议该群体直接转诊阴道镜检查,但在临床实践中,相当比例的 HPV16/18 阳性患者并未出现实质性病变,或者仅为 CIN1。这表明“直接转诊”策略虽能最大程度地避免漏诊,却也导致了大量的过度转诊,增加了医疗系统的负担及患者的心理压力。使用 PAX1/JAM3 双基因甲基化检测对 HR-HPV 阳性患者进行分类,即在 HPV16/18 阳性患者中,先行 PAX1/JAM3 双基因甲基化检测,仅对甲基化阳性者实施阴道镜检查,甲基化阴性患者进行定期随访。这一方法得到了许多研究^[29, 32]的验证,与细胞学检测相比,甲基化标志物在 HPV16/18 阳性女性的诊疗中使风险分层更加精准,因此临床上可依据 PAX1/JAM3 双基因甲基化的检测结果指导临床决策。这种基于分子标志物的客观分诊模式,有望成为传统细胞学分诊的代替方案。

4.3 细胞学异常女性的分层管理 对于细胞学诊断为 ASC-US 的患者,PAX1/JAM3 甲基化检测可以提供有效的分诊手段。一项针对 322 例 ASC-US 女性的研究表明,PAX1/JAM3 甲基化检测对 CIN2+检测的敏感度为 83.8%,特异度为 95.8%,且当 PAX1 与 JAM3 双基因联合甲基化检测用于分诊 HR-HPV 阳性的 ASC-US 女性时,阴道镜转诊率降低了 79.5%^[33]。另有研究表明,对宫颈癌筛查(HPV 检测+TCT 检测)发现轻微异常(指 HR-HPV 阳性并伴有未见上皮内病变及肿瘤细胞、ASC-US 和 LSIL)的女性患者,PAX1/JAM3 双基因甲基化检测对 CIN3+的敏感度和特异度分别为 74.9% 和 89.1%;对于甲基化阳性的女性,其 CIN3+的风险高达 40.5% (95%CI: 34.9%~46.2%),远高于直接转诊阴道镜的阈值;而对于甲基化阴性的女性,其 CIN3+风险仅为 2.7%

(95%CI: 2.0%~3.6%),处于安全可控范围。这种显著的风险分层效应证明 PAX1/JAM3 甲基化检测是制定个体化随访策略的重要依据,能够有效识别真正需要干预的高危个体^[34]。因此,PAX1/JAM3 甲基化检测有望作为 HPV 检测的补充方法,用于对 TCT 检测轻微异常患者的分类:对于细胞学结果为 ASC-US 及 LSIL 的患者,PAX1/JAM3 甲基化检测阳性时进行阴道镜评估,甲基化检测阴性时可定期复查;对于细胞学结果为未见上皮内病变及肿瘤细胞时,PAX1/JAM3 甲基化检测阳性需进行阴道镜评估,可以减少临床实践中的过度治疗和不必要的转诊,从而有利于患者管理和资源应用。

4.4 CIN2+患者的临床管理 转诊阴道镜检查女性的临床管理很大程度上取决于阴道镜引导下宫颈活检组织学结果,然而,从形态上区分进化型和退化型的宫颈病变非常困难,目前患有 CIN3 和大部分 CIN2 的女性都在接受治疗,过度诊疗在育龄期妇女中尤为严重。一项回顾性研究表明,PAX1 阳性是宫颈锥切术后病理升级的独立危险因素。经阴道镜定向活检诊断为 CIN 的患者,若 ΔCt PAX1 < 4.34,病理升级的风险增加,宫颈锥切是不可避免的;若 ΔCt PAX1 > 4.34,则短期进展风险相对较低,不需要立即行宫颈锥切术^[35]。这提示 PAX1 甲基化检测可能作为预测锥切术后病理升级的标志物,对于年轻且有生育要求的女性尤为重要,有助于减少宫颈锥切术相关的早产风险。CIN2+患者通过宫颈锥切术可以防止癌症进展,但治疗后的女性 CIN 复发或进展为宫颈癌风险仍然增加,仍需要长期随访。研究表明,在接受治疗的 CIN2+患者中,64% 的 CIN3 复发患者以及 17%~22% 的 CIN1 复发患者的甲基化检测呈阳性^[36]。Dick 等^[37]的研究显示,ASCL1/LHX8 和 FAM19A4/miR124-2 甲基化检测在识别复发性 CIN3 方面表现卓越(敏感度高达 92.9%~100%)。更重要的是,甲基化状态能有效区分需要再次手术治疗的患者:术后 6 个月甲基化阳性者,其 12 个月内的 CIN2/3 复发风险高达 30.8%,而阴性者的复发风险则低于 4%。这论证了双基因甲基化检测可以作为术后监测的高效工具,帮助医生在传统的 HR-HPV 检测基础上,更精准地筛选出真正需要再次手术干预的高危个体。PAX1/JAM3 与 Dick 等^[37]研究中提到的基因同属于“宿主细胞 DNA 甲基化标记物”,这为 PAX1/JAM3 等甲基化检测在 CIN2+术后随访路径中的标准化应用奠定了理论基础。由此可见,甲基

化检测为 CIN2+治疗后的检测提供了更好的方案,有望在 CIN 复发时区分手术治疗或者保守治疗。

5 结语与展望

PAX1/JAM3 联合甲基化检测凭借高敏感度与高特异度,已成为宫颈癌精准筛查与风险分层的重要分子工具,该技术在 HR-HPV/ASC-US 分流及 CIN2+患者临床管理中,能有效识别具有进展潜力的病变,避免过度诊疗。未来该技术研究重点应阐明甲基化动态变化与病变转归的关系,并针对疫苗接种人群优化筛查策略与判读标准。同时,该技术应结合人工智能及自采样技术构建基层智慧筛查模式,并完善术后复发风险评估体系,实现宫颈癌的全程精准管理。

参 考 文 献

- [1] 张希,杨雷,刘硕,等. 2022 年全球恶性肿瘤统计报告解读[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(7): 710-721. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20240416-00152.
- [2] Li Z, Liu P, Yin A, et al. Global landscape of cervical cancer incidence and mortality in 2022 and predictions to 2030: The urgent need to address inequalities in cervical cancer[J]. *Int J Cancer*, 2025, 157(2): 288-297. doi: 10.1002/ijc.35369.
- [3] Zhang J, Yang T, Wang K, et al. Multi-omics analysis reveals the panoramic picture of TOP2A in pan-cancer[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 6046. doi: 10.1038/s41598-025-85929-9.
- [4] 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.
- [5] Zhang Y, Qiu K, Ren J, et al. Roles of human papillomavirus in cancers: oncogenic mechanisms and clinical use[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 44. doi: 10.1038/s41392-024-02083-w.
- [6] Pavelescu LA, Mititelu-Zafiu NL, Mindru DE, et al. Molecular Insights into HPV-Driven Cervical Cancer: Oncoproteins, Immune Evasion, and Epigenetic Modifications[J]. *Microorganisms*, 2025, 13(5): 1000. doi: 10.3390/microorganisms13051000.
- [7] Sen P, Ganguly P, Ganguly N. Modulation of DNA methylation by human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins in cervical cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 11-22. doi: 10.3892/ol.2017.7292.
- [8] Soto D, Song C, McLaughlin-Drubin ME. Epigenetic Alterations in Human Papillomavirus-Associated Cancers[J]. *Viruses*, 2017, 9(9): 248. doi: 10.3390/v9090248.
- [9] Obanya DI, Wootton LM, Morgan EL. Advances in understanding the mechanisms of the human papillomavirus oncoproteins[J]. *Biochem Soc Trans*, 2025, 53(3): 565-577. doi: 10.1042/BST20253041.
- [10] Rusan M, Li YY, Hammerman PS. Genomic landscape of human papillomavirus-associated cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(9): 2009-2019. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1101.
- [11] Yakici N, Kreins AY, Catak MC, et al. Expanding the clinical and immunological phenotypes of *PAX1*-deficient SCID and CID patients[J]. *Clin Immunol*, 2023, 255: 109757. doi: 10.1016/j.clim.2023.109757.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Anisimova M, Jain M, Shcherbakova L, et al. Detection of *CADM1*, *MAL*, and *PAX1* Methylation by ddPCR for Triage of HPV-Positive Cervical Lesions[J]. *Biomedicine*, 2025, 13(6): 1450. doi: 10.3390/biomedicine13061450.
- [15] Zhou XY, Chen MM, Yu JM, et al. Interaction of *MTHFR* polymorphism with *PAX1* methylation in cervical cancer[J]. *Open Life Sci*, 2025, 20(1): 20221052. doi: 10.1515/biol-2022-1052.
- [16] Lauko A, Mu Z, Gutmann DH, et al. Junctional Adhesion Molecules in Cancer: A Paradigm for the Diverse Functions of Cell-Cell Interactions in Tumor Progression[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(22): 4878-4885. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1829.
- [17] 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.
- [18] Yin A, Zhang Q, Kong X, et al. *JAM3* methylation status as a biomarker for diagnosis of preneoplastic and neoplastic lesions of the cervix[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(42): 44373-44387. doi: 10.18632/oncotarget.6250.
- [19] Mersakova S, Nachajova M, Szepe P, et al. DNA methylation and detection of cervical cancer and precancerous lesions using molecular methods[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 23-27. doi: 10.1007/s13277-015-4197-1.
- [20] Li X, Zhou X, Zeng M, et al. Methylation of *PAX1* gene promoter in the prediction of concurrent chemo-radiotherapy efficacy in cervical cancer[J]. *J Cancer*, 2021, 12(17): 5136-5143. doi: 10.7150/jca.57460.
- [21] 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.
- [22] 陈飞,王华庆,赵方辉. 中国子宫颈癌三级规范化防治蓝皮书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [23] 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. doi: 10.3760/cma.j.cn114452-20240109-00016.
- [24] de Waard J, Bhattacharya A, de Boer MT, et al. Methylation

- Analysis to Detect CIN3+ in High-Risk Human Papillomavirus-Positive Self-Samples From the Population-Based Cervical Cancer Screening Program[J]. *Mod Pathol*, 2024, 37 (8) : 100528. doi: 10.1016/j.modpat.2024.100528.
- [25] Verhoef L, Bleeker M, Polman N, et al. Evaluation of DNA methylation biomarkers ASCL1 and LHX8 on HPV-positive self-collected samples from primary HPV-based screening[J]. *Br J Cancer*, 2023, 129(1):104-111. doi: 10.1038/s41416-023-02277-z.
- [26] Chen S, Dai H, Hu S, et al. Novel triple-target panels utilizing methylation-sensitive restriction enzyme-based quantitative PCR for detecting advanced cervical precancers and cancers among high-risk HPV-positive women[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1) : 857. doi: 10.1186/s12967-025-06822-7.
- [27] 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.
- [28] Sun D, Shu C, Zeng F, et al. The performance of JAM3/PAX1 methylation in the diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesions for women with high-risk HPV infection[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1) : 1514. doi: 10.1186/s12885-024-13299-y.
- [29] De Strooper L, Berkhof J, Steenbergen R, et al. Cervical cancer risk in HPV-positive women after a negative FAM19A4 / mir124-2 methylation test: A post hoc analysis in the POBASCAM trial with 14 year follow-up[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(6) : 1541-1548. doi: 10.1002/ijc.31539.
- [30] 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.
- [31] 中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会, 中国医师协会妇产科医师分会阴道镜与宫颈病变专业委员会, 中国优生科学协会阴道镜和子宫颈病理学分会, 等. 人乳头状瘤病毒核酸检测用于宫颈癌筛查中国专家共识(2022)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103:1184-1195. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20230117-00096.
- [32] Dick S, Kremer WW, De Strooper L, et al. Long-term CIN3+ risk of HPV positive women after triage with FAM19A4 / miR124-2 methylation analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154 (2) : 368-373. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.06.002.
- [33] 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.
- [34] Shang X, Kong L, You Y, et al. Cytologic DNA methylation for managing minimally abnormal cervical cancer screening results[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2025, 171 (1) : 405-414. doi: 10.1002/ijgo.70167.
- [35] Chen X, Xu H, Zhao L, et al. The role of PAX1 and JAM3 methylation in predicting the pathological upgrading of cervical intraepithelial neoplasia before conization[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1) : 17684. doi: 10.1038/s41598-025-01422-3.
- [36] Ebisch R, Rutten D, Int'Hout J, et al. Long-Lasting Increased Risk of Human Papillomavirus-Related Carcinomas and Premalignancies After Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3: A Population-Based Cohort Study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (22) : 2542-2550. doi: 10.1200/JCO.2016.71.4543.
- [37] Dick S, Heideman D, Mom CH, et al. Methylation testing for the detection of recurrent cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Int J Cancer*, 2023, 153(12) : 2011-2018. doi: 10.1002/ijc.34678.

(收稿日期: 2025-12-24)

[本文编辑 秦娟]