http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

减少阴道镜过度转诊的分子策略：宫颈癌筛查基因甲基化检测的研究进展

邹雯雯[1,2]，姚国荣[2*]

（1.浙江中医药大学第五临床医学院，杭州 310053；2. 湖州市中心医院妇产科，湖州 313000）

摘要：宫颈癌筛查中 HPV 检测与液基细胞学检查（thin-prep cytology test，TCT）的高敏感性导致阴道镜转诊率居高不下，造成医疗资源浪费与患者心理负担。DNA 甲基化作为表观遗传标志物，通过靶向宿主基因（如 PAX1 等）异常甲基化，有助于识别高危型人乳头状瘤病毒(high-risk human papillomavirus，hrHPV)持续感染女性中当前存在宫颈上皮内瘤变 2 级及以上（CIN2+）的高风险个体，在横断面分流中提升筛查特异性。文综述宫颈癌流行病学与指南局限性，聚焦 DNA 甲基化检测的临床应用，旨在为优化筛查策略提供理论依据。

关键词：hrHPV 持续感染，宫颈高级别鳞状上皮内病变，DNA 甲基化检测，阴道镜转诊率，表观遗传标志物

【中图分类号】 R737.33

已删除英文版的标题、作者姓名、机构信息、摘要和关键词。

1. 背景与现状分析

1.1 宫颈癌发病率与 HPV 持续感染流行病学数据

宫颈癌为全球女性第四大癌症，约 99%病例与 HPV 感染相关[1]，HPV 感染率约 10%-20%，高危型持续感染（≥24 个月）是 CIN3+的核心风险因素，2022 年中国新增病例约 15.1 万例（原文为 15.07 万），超 90%由 HPV 感染引起[2]。同时中国 HPV 感染率呈年轻化趋势，筛查覆盖率不足 40%，持续感染（>2 年）者宫颈癌风险将增加 100-300 倍[3]。因此，亟需提升筛查可及性并建立高危型 HPV 持续感染动态监测体系。

1.2 现有筛查指南对 CIN2+管理的局限性

现有指南以 HPV 分型联合 TCT 为核心，但存在两大局限，即过度依赖阴道镜检查及细胞学主观判读偏差。美国阴道镜和子宫颈病理学会（American

【作者单位】邹雯雯，女，浙江宁波人，在读研究生，妇产科专业，手机号：19812392807，Email：645236513@qq.com，邮寄地址：湖州市吴兴区三环北路 1558 号 5 号楼 508 妇科办公室.（*通讯作者：姚国荣，Email：110790470@qq.com）

10.12201/bmr.202611.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

Society for Colposcopy and Cervical Pathology，ASCCP）指南以风险阈值驱动阴道镜转诊，相当比例转诊者在活检中未证实为 CIN2+，提示现行分流策略存在过度转诊空间[4]，同时细胞学判读一致性低，易漏检或误判，国内基层常出现“HPV 阳性即转诊”，加剧了医疗资源失衡[5]。

此外，指南未充分纳入地域特异性差异，如亚洲人群 HPV52/58 型感染率显著高于欧美，在 CIN2+患者中占比可达 15%，甚至超过 HPV18[6]，但现行指南仍将非 16/18 型视为单一风险，缺乏针对性的分流建议[4]，这使得 HPV52/58 阳性患者常需依赖低敏感性的细胞学决定是否转诊，易致漏诊或过度转诊。

2 宫颈癌传统筛查技术及其局限性

2.1 HPV 分型

人乳头瘤病毒（HPV）DNA 检测为宫颈癌传统的主要筛查方法，因其高敏感性被众多国家广泛使用[7]。持续感染 hrHPV 使发展为高级别 CIN 及进展为宫颈癌的风险性增加[8]，然而 HPV 的一过性感染占感染人群的 70%，90%的 HPV 感染可自然清除，10%可持续感染，仅 1%发展为子宫颈癌，现有技术无法区分一过性与持续感染，特异性低[9]，易致过度治疗和阴道镜转诊，不仅浪费资源，还增加患者焦虑并降低依从性[10]。荟萃研究表明，无论细胞学结果如何，HPV16 和/或 HPV18 阳性的 CIN 3+的绝对风险（absolute risk，AR）是其他 12 组 HR-HPV 的 4.2 倍[11]，然而 HPV 分型对 CIN2+预测的特异性不足[8]，单纯依赖 HPV 分型结果可能造成假阳性判断[12]。在 HPV 具体分型中，虽然 HPV16/18 阳性者的绝对风险高，但 HPV16/18 阴性人群中仍有 30%左右的 CIN2+病例由其他高危型所致[13]，中国数据也指出，HPV52/58 在 CIN2+中占比达 27.2% [6,13]。研究表明，HPV 分型联合 PAX1/JAM3 甲基化检测可将 CIN2+特异性提升至 95.9%[14-15]。

2.2 液基薄层细胞学检测(thinprep cytologic test, TCT)

TCT 作为初筛手段，具有形态学评估较为直观的优势，通常建议同时进行细胞学和 HPV 检测[4]。然而细胞学在宫颈上皮内瘤变（CIN）检测中也存在重复性差、判读一致性低、敏感性不足，假阳性率高的局限。文献指出，不同病理学家对 ASC-US/LSIL 等临界结果的判断差异显著[16]，细胞学判读的观察者间一致性仅为 50%，尤其在低级别病变（低级别鳞状上皮内病变 LSIL/ASC-US）中差异最大。不仅如此，细胞学检查对 CIN2+的敏感性显著低于 HPV 检测，容易漏检高危人群[16]，且 TCT 流程复杂、对实验室质量控制要求高，在基层难以维持高覆盖率，进一步限制了其筛查效能[17]。

10.12201/bmr.202611.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

2.3 阴道镜

阴道镜检查是 CIN2+诊断的“金标准”，但具操作者依赖性， CIN 分级一致性仅为 60%-70%。受限于解剖结构及炎症影响，对颈管内病变漏诊率达 13%~69%[18]。此外，醋酸/碘染色肉眼观察法(visual inspection with acid/lugol's iodine, VIA/VILI)主观差异大，绝经期女性转化区消失、农村妇女常见的炎症或病变面积过小，均可能导致取样不佳，增加漏诊和假阴性率[19]。

在低收入国家阴道镜设备和专业人员不足，资源分配不均，从而延误疾病的诊断和治疗[20]，研究得出，阴道镜转诊造成患者心理负担与经济负担，导致患者焦虑和抑郁风险显著升高[21]，假阳性结果导致患者对后续筛查依从性下降，大量低风险人群转诊[22]。

3. DNA 甲基化在宫颈癌筛查方面的研究进展

3.1 DNA 甲基化在 HPV 致癌中的表观遗传调控作用

表观遗传调控包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 miRNA 表达[23]，近年研究发现，DNA 甲基化作为表观遗传标志物，在宫颈癌变早期即出现特征性改变[24]。HPV 感染后，两条通路共同推动宫颈上皮恶性转化，其一为病毒癌基因 E6 和 E7 持续高表达，E6 通过泛素化途径促进 p53 降解，E7 灭活 Rb 蛋白，使细胞绕过凋亡和细胞周期检查点[12]，其二为 HPV 感染及病毒整合伴随宿主抑癌基因（如 PAX1、SOX1）启动子区 CpG 岛异常高甲基化，导致这些基因转录沉默，进一步削弱细胞周期调控与 DNA 损伤修复能力[25]。现有证据提示，HPV 自身 DNA 的甲基化改变可与宿主基因（PAX1、SOX1 等）的甲基化协同增强转录失调，共同促进 CIN 和宫颈癌的发生[25-26]，但 E6/E7 高表达与宿主基因甲基化之间是先后触发、平行独立还是互为增强，目前尚缺乏可确定时间顺序的纵向机制研究，正是这种特征，使甲基化标记物在 CIN 阶段即可被检测，如 FAM19A4 甲基化[27]，且 HPV L1/L2 基因的甲基化状态可反映病毒整合及致癌潜能，这也构成了其作为早期分流工具的生物学合理性基础，而不依赖于对上述因果顺序的确定。

目前应用的宫颈癌甲基化基因,在宫颈脱落细胞检测准确性均达 80%以上[28]。大量研究表明，甲基化对 CIN2+病变具有高筛查敏感性，并且可以用作 hrHPV 状态阳性的女性的分诊方法[29],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)的甲基化水平与 CIN2+病变进展显著相关，其联合检测在试验中对 CIN2+和 CIN3+均展现出优越的准确性和筛查敏感性[14]。然而，目前基于中国人群的相关临床验证较

10.12201/bmr.202611.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

少，且缺乏与传统筛查模式的卫生经济学对比。因此，系统评估 PAX1/JAM3 双基因甲基化检测的临床适用性，对优化宫颈癌筛查路径具有迫切需求。

3.2 甲基化检测标志物的筛选与临床转化

PAX1[30]、SOX1[31]、ZNF671[32]、JAM3[33]、FAM19A4/miR124-2[34]等基因甲基化被广泛研究，其中 PAX1 作为配对盒（PAX）转录因子家族的成员，在胚胎发育中调控细胞分化[35]，PAX1 异常甲基化与 CIN2/3 相关，正常、CIN2/3、宫颈癌中水平递增（9.58%、18.21%、24.34%）[36]。ZNF582 对 CIN3+敏感性 66.5%、特异性 77.1%[37]，对 LSIL 分诊敏感性 73%、特异性 71% [38]，据相关报道，ZNF582 在难以诊断的宫颈腺癌中也表现出高甲基化率，由大量研究数据及结果作为支撑，PAX1/ZNF582 双基因甲基化检测在 ASCCP 2015 年 hrHPV 初筛临时指南框架下已被作为分流策略进行过评估，显示出减少阴道镜转诊的潜力[39]，但尚未进入 ASCCP 正式风险管理指南的推荐检测清单。

SOX1 调控 WNT/β-catenin 通路[29]，对 CIN3+的敏感性为 85.7%，特异性为 90.0%，可显著降低在 hrHPV 阳性女性中的转诊率和过度治疗病例数，可用于中国人群的 CIN3+的检测[40]。然而，该甲基化标志物可能因激素水平在绝经后女性中特异性有所降低，常联合 PAX1 优化，对解决传统筛查特异性不足的缺陷有一定的补充作用[29]。

FAM19A4 和 miR124-2 基因启动子区的甲基化检测在宫颈病变早期诊断及分层管理中展现出重要价值，在宫颈病变早期诊断中，FAM19A4/miR124-2 甲基化联合检测的敏感性可达 70%-80%，特异性超过 90%，显著优于传统细胞学检查[27]。其甲基化水平随宫颈病变程度（CIN1 至 CIN3+）的进展而显著升高，尤其在高级别病变（CIN2+）中表现突出，与 PAX1 等其他甲基化标志物相比，FAM19A4/miR124-2 在 HPV 阳性患者中显示出更高的阴性预测值（negative predictive value，NPV>95%），可有效排除低风险人群，减少过度诊疗，同时通过联合 HPV 检测，FAM19A4/miR124-2 甲基化分流可减少不必要的阴道镜转诊[34]，在包含持续 hrHPV 感染在内的宫颈病变程度较低的异常人群中，该标志物亦展现出分流价值，筛查 HSIL 及以上病变的曲线下面积为 0.813[41]。

JAM3 与细胞极性破坏相关，其甲基化沉默促进宫颈癌细胞侵袭[33]。有研究应用公共数据库观察到 JAM3 高甲基化导致 52.3%的宫颈鳞状细胞癌（cervical squamous cell carcinoma，CSCC）病例中 JAM3 蛋白表达下调[42]，发

10.12201/bmr.202611.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

现 JAM3 联合 EPB41L3 可以达到 HSIL 检测的高灵敏度，而在正常宫颈粘膜和炎症中未检测到 JAM3 和 EPB41L3 的高甲基化，体现该基因的宫颈癌筛查生物标志物潜力。

多中心研究证实 PAX1/JAM3 甲基化与持续 3 年 HPV 感染相关[43-44]。当前相关指南也明确提示 $PAX1^{m}$/$JAM3^{m}$ 双基因甲基化检测在宫颈高危型 HPV 感染患者中的研究价值，同时也指出高危型 HPV 感染患者进展到子宫颈癌的“持续感染”条件，描述了甲基化水平与高危型 HPV 持续感染的相关性[5,45]。联合筛查具有最优特异性及良好敏感性，且提高了阳性预测值，有效减少过度治疗[15]，在分流中效能优异。Sun 等[46]的研究显示显示其结合 TCT/HPV 检测的敏感性与特异性达 91.2%和 87.2%；Fei 等[47]针对 HPV16/18 阳性女性的研究发现联合筛查可减少 79%的阴道镜转诊率，且对腺癌的检测表现出互补优势，突显其在分流高危人群中的临床应用价值，另一研究也同样在 hrHPV 阳性总体人群中发现甲基化检测的敏感性与 HPV16/18 分型相当，但特异性显著更高，且曲线下面积（area under the curve，AUC）优于 LBC 和 HPV 分型[48]。Chen 等[49]证实其对 ASC-US 分流优于 HPV 检测，减少 79.5%不必要转诊。国内数据表明，该检测可将转诊率从 74.66%降至 17.45%[14,50]，其中展示非 16/18 型 hrHPV 阳性女性甲基化检测的敏感性和特异性分别为 84.8%和 88.5%，显著高于 LBC（≥ASCUS）的 26.7%特异性，同时将阴道镜转诊率从 74.66%降至 17.45%。综上，甲基化检测能精准区分高低风险，以高特异性和低转诊率避免过度诊疗，尤其适用于年轻及非 16/18 型感染者的分层管理。目前国内相关试剂盒已获 NMPA 三类证，为甲基化筛查宫颈癌提供新技术临床规范。

国外研究亦证实，CADM1、RARB 等基因甲基化与 CIN2+进展显著相关，多基因模型可优化风险预测。在单一基因中，PAX1 区分癌症与 CIN2/3 的敏感性为 76.67%、特异性达 100%（AUC=0.865），可作为独立或联合标志物[36]。除单一基因外，多基因组合 S5 分类器在 hrHPV 阳性女性中，对 CIN3+的敏感度为 83.33%，高于 HPV16/18 分型的 59.28%（P<0.001），但同一研究中 S5 的 CIN3+阳性预测值为 20.87%，低于 HPV16/18 分型的 25.36%，S5 分流可将阴道镜转诊率控制在 30%~50%[51]，然而需指出，现有的甲基化研究多基于欧洲人群，且主要集中于 HPV 基因甲基化，宿主基因（如 PAX1/JAM3）的临床价值仍需在多样化人群中验证。

4. 争议与未来方向

当前争议主要在于标准化，不同平台、试剂盒及基因组合（如 PAX1/JAM3 与 FAM19A4/miR124-2）效能差异大，需优化 Δ Ct 阈值以平衡敏感度与特异

10.12201/bmr.202611.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

度，此外，其对 CIN1 敏感性低，需长期随访验证阴性人群的低风险性，制定个性化随访间隔。

由于甲基化检测成本较高，技术依赖性高，需专用设备和试剂，因此在发展中国家推广的可及性相对较低，因此需进行成本效益分析，评估甲基化检测在大规模筛查中的经济可行性。在甲基化与传统筛查联合时，甲基化联合 HPV 分型的敏感度提升至 88-95%，但特异度下降（如 PAX1/JAM3+HPV16/18），该联合适用于高风险人群（如 HPV16/18 阳性）的筛查。

5. 结论

DNA 甲基化检测通过靶向宿主基因表观遗传改变，在 CIN2+筛查中展现出高于传统细胞学的特异性，具有减少不必要阴道镜转诊的潜力，尤其适用于 HPV 阳性女性的分流管理。尽管其敏感度略低于 HPV 检测，但较高的阴性预测值和较低的转诊率提示其可作为优化宫颈癌筛查流程的辅助工具。需要指出的是，现有证据主要来自横断面诊断准确性研究，尚不足以证明其可独立预测个体进展风险；未来需通过前瞻性纵向设计验证其风险分层价值，并通过多中心、多学科协作和标准化检测流程，解决技术标准化与成本可及性问题，推动甲基化技术向临床合理应用。

参考文献

[1] Walboomers J M, Jacobs M V, Manos M M, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. J Pathol, 1999, 189(1): 12-19.

[2] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等.2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2024,46(3):221-231.

[3] Zhao F H, Lewkowitz A K, Hu S Y, et al. Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: a pooled analysis of 17 population-based studies[J]. Int J Cancer, 2012, 131(12): 2929-2938.

[4] Perkins R B, Guido R S, Castle P E, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. J Low Genit Tract Dis, 2020, 24(2): 102-131.

[5] 李明珠, 李静然, 李晓, 等. 中国子宫颈癌筛查指南(二)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2025, 11(3): 1-12.

[6] Zhang J, Cheng K, Wang Z. Prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia in China: a meta-analysis[J]. Arch

10.12201/bmr.202611.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

Gynecol Obstet, 2020, 302(6): 1329-1337.

[7]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.

[8] Dempster-Rivett K, Innes C R, Simcock B J, et al. Evaluation of guidelines for observational management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in young women[J]. Am J Obstet Gynecol, 2020, 223(3): 408.e1-408.e11.

[9] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010[J]. Ann Transl Med, 2014, 2(7): 61.

[10] US Preventive Services Task Force, Curry S J, Krist A H, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement[J]. JAMA, 2018, 320(7): 674-686.

[11] Cho E H, Park M S, Woo H Y, et al. Evaluation of clinical usefulness of HPV-16 and HPV-18 genotyping for cervical cancer screening[J]. J Gynecol Oncol, 2024, 35(6): e72.

[12] Sasagawa T, Takagi H, Makinoda S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer[J]. J Infect Chemother, 2012, 18(6): 807-815.

[13]单玮, 张涛, 张铁军, 等. 我国女性人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行病学现状[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(1): 89-93.

[14]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.

[15]赵丽媛, 陈志芳. 配对盒 1 甲基化在宫颈癌诊断及筛查分流中的研究进展[J]. 中国现代医生, 2025, 63(9): 80-82,86.

[16] Sorbye S W, Suhrke P, Reva B W, et al. Accuracy of cervical cytology: comparison of diagnoses of 100 Pap smears read by four pathologists at three hospitals in Norway[J]. BMC Clin Pathol, 2017, 17: 18.

[17] Murillo R, Wiesner C, Cendales R, et al. Comprehensive evaluation of cervical cancer screening programs: the case of Colombia[J]. Salud Publica Mex, 2011, 53(6): 469-477.

[18]陈飞, 李舒, 胡惠英, 等. 2017 年美国阴道镜和子宫颈病理学会阴道镜检查

10.12201/bmr.202611.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

标准解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(4): 413-418.

[19]白英, 沙仁高娃. 阴道镜宫颈活检在诊断高级别鳞状上皮内病变的应用价值及其影响因素[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 7860-7864.

[20]王慧珂, 朱奕潼, 丁晗玥, 等. 在低卫生资源环境下消除宫颈癌：从全球视角到中国视角[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2023, 14(5): 1-7.

[21]李要华, 赵娟, 王丽雯. 阴道镜宫颈活检患者心理异常分析及标准化沟通模式应用效果[J]. 新疆医学, 2025, 55(3): 364-369.

[22] Dang L, Kong L, Zhao Y, et al. Evaluation of triage strategies for high-risk human papillomavirus-positive women in cervical cancer screening: a multicenter randomized controlled trial in different resource settings in China[J]. Chin J Cancer Res, 2022, 34(5): 496-506.

[23] Laengsri V, Kerdpin U, Plabplueng C, et al. Cervical cancer markers: epigenetics and microRNAs[J]. Lab Med, 2018, 49(2): 97-111.

[24] Güzel C, van Sten-van't Hoff J, de Kok I, et al. Molecular markers for cervical cancer screening[J]. Expert Rev Proteomics, 2021, 18(8): 675-691.

[25]唐雨婧, 冯炜炜. HPV 相关宫颈癌 DNA 甲基化的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2023, 32(5): 388-391,396.

[26]黄莎莎, 郝登再, 张岩, 等. 高危型 HPV DNA 整合导致宫颈癌的作用机制和临床检测进展[J]. 遗传, 2017, 39(9): 775-783.

[27]李雅, 刘慧, 任静静, 等. FAM19A4、PAX1 及 miRNA124-2 基因启动子区甲基化在宫颈病变早期诊断中的价值[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(8): 734-744.

[28] Holubekova V, Mersakova S, Grendar M, et al. The role of CADM1 and MAL promoter methylation in inflammation and cervical intraepithelial neoplasia[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2020, 24(5): 256-263.

[29]郭艳平, 杨青, 王诗睿, 等. SOX1 和 PAX1 基因甲基化检测对宫颈高级别病变二次分流的价值[J]. 中国医学科学院学报, 2024, 46(3): 329-333.

[30] Luan T, Hua Q, Liu X, et al. PAX1 methylation as a potential biomarker to predict the progression of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis of

10.12201/bmr.202611.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

related studies[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(7): 1480-1488.

[31] Rogeri C D, Silveira H C S, Causin R L, et al. Methylation of the hsa-miR-124, SOX1, TERT, and LMX1A genes as biomarkers for precursor lesions in cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2018, 150(3): 545-551.

[32] Zhu P, Xiong J, Yuan D, et al. ZNF671 methylation test in cervical scrapings for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cervical cancer detection[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(8): 101143.

[33] 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.

[34] 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.

[35] Wu W, Kong X, Jia Y, et al. An overview of PAX1: expression, function and regulation in development and diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 44.

[36] 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.

[37] Huang R L, Chang C C, Su P H, et al. Methylomic analysis identifies frequent DNA methylation of zinc finger protein 582 (ZNF582) in cervical neoplasms[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e41060.

[38] Lin H, Chen T C, Chang T C, et al. Methylated ZNF582 gene as a marker for triage of women with Pap smear reporting low grade squamous intraepithelial lesions-a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study[J]. Gynecol Oncol, 2014, 135(1): 64-68.

[39] Tian Y, Wu N Y Y, Liou Y L, et al. Utility of gene methylation analysis, cytological examination, and HPV-16/18 genotyping in triage of high-risk human papillomavirus-positive women[J]. Oncotarget, 2017, 8(37): 62274-62285.

[40] Liu Y, Chen Y, Xiong J, et al. Performance of DNA methylation analysis in the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia or worse (CIN3+): a

10.12201/bmr.202611.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

cross-sectional study[J]. Infect Agent Cancer, 2023, 18(1): 77.

[41]张欣宁, 吴海燕, 刘冰琳, 等. 宫颈脱落细胞中 FAM19A4/miR124-2 甲基化检测对宫颈癌筛查的指导意义[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2023, 10(31): 1-4.

[42] 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, 2023: 18697.

[43] Li M, Zhao C, Zhang X, et al. PAX1/JAM3 methylation and HPV viral load in women with persistent HPV infection[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(7): 1430.

[44] 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.

[45]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.

[46] 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.

[47] 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.

[48] 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.

[49] 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.

[50] Chen X, Jin X, Kong L, et al. Triage performance of PAX1m/JAM3m in opportunistic cervical cancer screening of non-16/18 human papillomavirus-positive women: a multicenter prospective study in China[J].

10.12201/bmr.202611.00023V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/10.12201/bmr.202611.00023
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

Clin Epigenetics, 2024, 16(1): 108.

[51] Adcock R, Nedjai B, Lorincz A T, et al. DNA methylation testing with S5 for triage of high-risk HPV positive women[J]. Int J Cancer, 2022, 151(7): 993-1004.

10.12201/bmr.202611.00023V1