

· 专题研究:肿瘤 ·

PAX1 基因甲基化在宫颈病变诊疗中的应用价值

张颖,陈帅,张丽娜*

南京医科大学常州医学中心常州市妇幼保健院,常州市妇幼医学重点实验室,江苏 常州 213003

[摘要] 宫颈癌作为全球妇女第四大常见癌症,在低收入和中等收入国家中发病率更高。其发生与人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染密切相关。文章通过深入分析和综合相关文献,指出配对盒1(paired box 1, PAX1)基因的甲基化状态可以作为宫颈癌早期诊断的重要标志物。相比传统方法,PAX1 甲基化状态检测宫颈癌特异度和灵敏度高,为宫颈癌的早期发现提供了新的可能。同时PAX1 基因的甲基化状态还可用于评估宫颈癌治疗后的预后情况。在宫颈癌的发病机制中,PAX1 基因启动子区高甲基化导致其表达显著下调,此变化既削弱PAX1 生理功能,又干扰细胞增殖与分化调控。此外,PAX1 基因甲基化联合其他生物标志物检测可大幅提升宫颈癌筛查的准确性与灵敏度。尽管目前PAX1 甲基化的研究受临床样本量少、研究周期短等因素制约,但其在宫颈癌的诊治中已展现出重要作用和广泛的应用潜力。随着技术的不断发展和研究的深入,PAX1 甲基化有望成为宫颈癌早期筛查及个性化治疗的重要手段。

[关键词] PAX1; 甲基化; 宫颈癌; 机制

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)04-471-07

doi: 10.7655/NYDXBNSN241046

The value of PAX1 gene methylation in the diagnosis and treatment of cervical lesions

ZHANG Ying, CHEN Shuai, ZHANG Lina*

Changzhou Maternal and Child Health Hospital, Changzhou Medical Center, Nanjing Medical University;
Changzhou Key Laboratory of Maternal and Child Health Medicine; Changzhou 213003, China

[Abstract] Cervical cancer, the fourth most common cancer among women worldwide, is more significant and prevalent, especially in low- and middle-income countries. Its occurrence is closely related to human papillomavirus (HPV) infection. Through in-depth analysis and synthesis of related literature, this review indicates that the methylation status of the paired box 1 (PAX1) gene can be used as an important marker for the early diagnosis of cervical cancer. Compared with traditional methods, PAX1 methylation status demonstrated more excellent specificity and sensitivity, providing new possibilities for the early detection of cervical cancer. Meanwhile, it was also found that the methylation status of PAX1 gene can also be used to assess the prognosis of cervical cancer after treatment. In the pathogenesis of cervical cancer, hypermethylation of the promoter region of the PAX1 gene leads to a significant down-regulation of its expression, which not only weakens the physiological function of PAX1, but also interferes with the normal regulation of cell proliferation and differentiation. In addition, the combination of PAX1 gene methylation and other biomarkers can significantly improve the accuracy and sensitivity of cervical cancer screening. Although the current research on PAX1 methylation is constrained by factors such as small clinical sample size and short research period, it has shown an important role and wide application potential in the diagnosis and treatment of cervical cancer. With the continuous development of technology and in-depth research, PAX1 methylation is expected to become an important tool for early screening and personalized treatment of cervical cancer.

[Key words] PAX1; methylation; cervical cancer; mechanism

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(04): 471-477]

[基金项目] 江苏省妇幼健康科研项目(F202166);常州市政策引导类计划项目(CZ20230020);常州医学中心科研项目(CMCC202314);常州市“十四五”卫生健康高层次人才培养工程一领军人才(CZLJ2022030);南京医科大学科技发展(NMUB2020075)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: linazhang@njmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-4905-702X)

宫颈癌是全球妇女第4大常见癌症^[1],根据世界卫生组织(WHO)的数据^[2],2022年估计有约66万例新发病例和35万例死亡病例。尤其在低收入和中等收入国家,宫颈癌的发病率和病死率居高不下,主要原因为无法提供充足的人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗接种、宫颈癌筛查覆盖率与治疗率低以及经济条件差等。HPV主要通过性传播感染女性,其中以HPV16/18分型最为普遍。通常情况下,人体免疫系统能够清除病毒,但如果持续感染高危人乳头瘤病毒(high-risk HPV, HR-HPV)就有可能引发浸润性癌^[3]。HPV通过调控宿主细胞的DNA损伤应答(DNA-damage response, DDR)和炎症反应机制,在宿主细胞内建立持续感染,最终可能导致浸润性癌。然而,从初次感染HPV到发展为癌前病变并进一步进展为浸润性癌,需要10~15年的时间^[4-5]。因此,只要坚持早筛查、早诊断、早治疗,并采取积极的措施阻止其发展,就可以有效预防宫颈癌的发生发展^[6]。目前国际公认的筛查流程:首先对初筛阳性的患者行阴道镜检查进一步确诊,接着采用阴道镜引导活检(colposcopy histopathology, CDB)和宫颈管搔刮术(endocervical curettage, ECC)^[7]。

宫颈癌筛查的主要目的是预防癌症的发生^[8],从早期的醋酸/复方碘染色到HPV DNA及基因甲基化检测,检测方法不断更新迭代。但在经济欠发达与医疗资源匮乏的地区,仍采用巴氏涂片方法^[9],这种方法成本低,创伤小,但是受检查者主观影响大,灵敏度低,假阴性率高^[10]。相比之下,液基细胞学检查(thinprep cytologic test, TCT)更加清晰,但是易损伤宫颈组织导致结果出现误差^[11]。2022年WHO宫颈筛查和癌前病变治疗指南中,HPV DNA检测被列为宫颈癌初筛的首选方法^[12]。该检测方法灵敏度很高,对高级别病变检出率明显高于细胞学检查。但是该检测方法假阳性率很高,且由于HPV感染大多呈一过性,大部分患者会在1~2年内自然消退。因此该方法可能会引发患者恐慌、过度医疗等问题^[13]。近年来,临床研究发现甲基化在宫颈癌的发生、发展与预后中具有重要意义,基因甲基化检测的研究开展得如火如荼^[14]。文章主要探讨了配对盒(paired box 1, PAX1)基因甲基化在宫颈癌发病、诊断、治疗及预后中的应用价值。

1 PAX1基因甲基化与宫颈癌的关系

基因甲基化作为表观遗传学的一个热点研究领域,在宫颈组织中,主要包括宿主DNA甲基化与

HPV基因甲基化^[15-16]。这两者之间相互调控,对宫颈癌的发展产生了重要影响^[17]。目前研究较多的相关基因位点有PAX1、SOX1、m6A RNA、SOX17、RXFP3等^[18]。PAX1基因是配对盒家族的重要成员,现在认为其在宫颈癌发病机制中起关键作用,主要体现在启动子区域发生高甲基化,从而导致基因表达显著下调。这一变化不仅削弱了PAX1的生理功能,还干扰了细胞增殖与分化过程中的正常调控机制^[19]。此外,WNT信号通路的受阻,进一步加速了宫颈癌细胞的异常增殖与侵袭能力,也对疾病进程产生了深远影响^[20]。综上所述,PAX1表达缺失及其对WNT通路的抑制作用,是宫颈癌病理机制的关键环节。

2 PAX1基因甲基化的机制

先前研究指出,癌症患者体内多数肿瘤基因启动子的CpG区比正常基因启动子的甲基化程度高^[21]。高甲基化就是多个甲基转移到一个不应甲基化的胞嘧啶上^[22],通常情况下高甲基化的基因启动子CpG岛会影响某些信号通路的抑制或失活,从而增加患癌风险(图1)^[23]。

PAX1在肿瘤中主要表现为抑癌基因,然而,高甲基化的基因启动子会导致PAX1基因无法与RNA聚合酶相结合,引起PAX1基因下调,其抑癌作用受到限制^[24],从而促进肿瘤形成。Zhang等^[25]通过沉默DNMT甲基转移酶1(DNMT methyltransferase 1, DNMT1),评估其对Hela和Siha细胞中宫颈癌抑制基因(包括PAX1)的甲基化水平及mRNA表达的影响。结果显示,抑制DNMT1后,PAX1基因启动子甲基化水平降低,而mRNA表达水平升高。也就是说当DNMT1功能受阻或是失活时,包括PAX1基因在内的许多肿瘤抑制基因活性增强,有助于阻止肿瘤进展。

经典WNT信号通路异常会使机体出现各种异常现象,包括先天性疾病与癌症。Miao等^[26]发现,PAX1通过T细胞因子(T cell factor, TCF)/ β -catenin轴及E-cadherin抑制Top Flash的活性并进一步抑制WNT信号通路^[27],还可以通过降低TCF的SUMO化及减少其稳定性,从而抑制内胚层分化,导致疾病发生。Su等^[28]经过实验发现PAX1作为肿瘤抑制因子的作用还可以抑制多种致癌激酶的活性,如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和非受体酪氨酸激酶(SRC proto-oncogene, SRC)途径等。他们进一步证明PAX1通过多种磷酸酶的表观遗传激活抑制EGF和白介素(interleukin,

IL)-6信号转导,如PAX1可以通过激活R型蛋白酪氨酸磷酸酶受体(protein tyrosine phosphatase receptor type R gene, PTPRR),进而通过PTPRR抑制ERK1/2磷酸化来抑制EGF信号通路。结合之前的研究,可以得出这样的结论:当HPV感染机体,导致PAX1启

动子甲基化,进而产生磷酸酶,同时,PAX1还参与调控磷酸酶和激酶,在正常情况下,PAX1可以通过激活多种磷酸酶来抑制致癌激酶的活性。然而,当PAX1甲基化程度过高时,这种抑制作用减弱,致癌激酶活性增强,最终可能导致恶性肿瘤的发生。

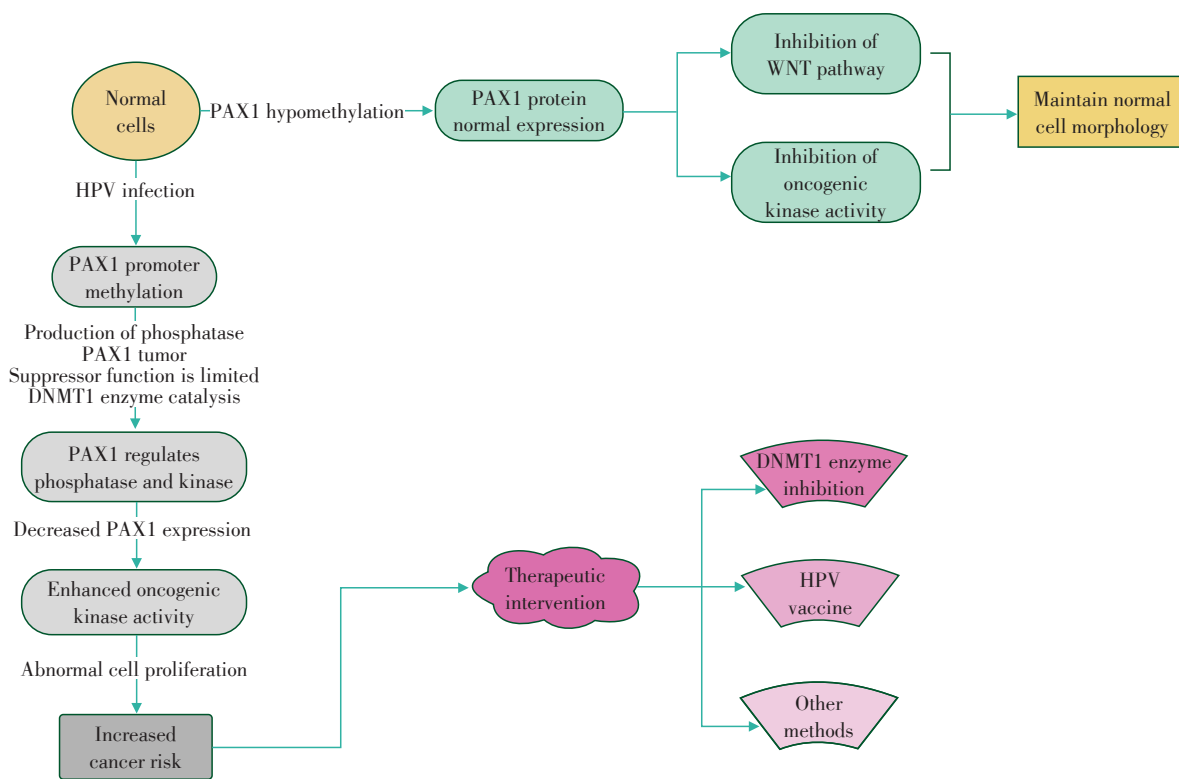


图1 PAX1基因甲基化的机制及应用

Figure 1 Mechanism and application of PAX1 gene methylation

3 PAX1基因甲基化的临床应用

3.1 筛查与诊断

随着对基因甲基化检测技术的不断研究,PAX1甲基化检测在宫颈癌筛查中展现出良好的特异度和灵敏度。Lu等^[29]通过分析湘雅医院2018年4月—2022年4月因HPV16/18阳性而接受CDB和ECC治疗的数据,发现PAX1作为分类变量,其甲基化水平增加,则ECC检测到高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)的可能性相比低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL)更大。与PAX1低甲基化水平患者相比,PAX1超甲基化患者ECC病理结果较CDB更为严重,而在TCT诊断出的LSIL患者中,这种现象更加明显。种种数据表明,PAX1甲基化水平分级可以提高ECC独立检测其他HSIL或更严重

病变(HSIL+)的准确性。多种研究表明,PAX1基因的启动子高甲基化状态可以作为早期宫颈癌的标志,也可以预测宫颈病变的进展^[30]。Li等^[31]在北京大学人民医院进行了一项PAX1甲基化与HPV病毒载量(viral load, VL)之间关系的研究。结果发现,PAX1高甲基化与宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)3及以上病变发生率显著正相关,说明其在晚期宫颈病变中起重要作用,而HPV在晚期病变中复制减少,因此HPV VL在CIN3+阶段不再增加。这说明将PAX1甲基化与HPV VL协同检测,可以更准确地识别宫颈癌的不良进程及预后。刘静^[32]通过测序分析宫颈脱落细胞异常病例和宫颈慢性炎症患者样本,发现CIN病例中PAX1甲基化水平显著升高,且这一趋势与病变严重程度呈正相关。提示通过检测PAX1甲基化水平可以区分不同严重程度的宫颈癌患者,便于制

定个性化治疗方法。尽管目前认为HPV16/18型感染引起宫颈癌的可能性最大,但其他可能引起癌变的非HPV16/18型^[33],它们的致癌风险也不可忽视。Yang等^[34]收集了387例在长沙市妇幼保健院进行筛查的非HR-HPV16/18病例,通过统计学分析发现,在CIN的不同阶段,PAX1甲基化水平诊断癌变的灵敏度和特异度均随着疾病严重程度增高而增高,且显著高于细胞学检查。梁婷婷等^[35]通过实验分组,检测不同组别宫颈细胞的PAX1甲基化程度,并分析不同高危HPV分型间PAX1甲基化水平,结果显示CIN3+患者的PAX1甲基化水平明显高于正常及CIN1/2的患者,且HPV16型阳性患者的PAX1甲基化水平显著高于其他12型高危HPV患者。这些研究为非HR-HPV16/18型感染者的临床结局和风险评估提供了新的方向,并且都表明PAX1甲基化相比传统方法能更早发现癌前病变,从而实现宫颈癌的早发现、早诊断、早治疗。

3.2 联合筛查

多项研究证实,PAX1甲基化与其他生物标志物(如p16/Ki67等)的联合检测,可显著提高宫颈癌筛查的准确度和灵敏度。王元培等^[36]研究发现,由于病理医生根据主观判断非典型鳞状细胞(atypical squamous cell, ASC)与LSIL容易失误,常需要经阴道镜转诊判断,给患者带来极大痛苦。他们选取了247例意义不明的非典型鳞状细胞癌(ASC-US)或LSIL患者,对比甲基化检测与p16/Ki67双染检查效果,发现PAX1甲基化的特异度、准确度、曲线下面积(area under curve, AUC)均高于p16/Ki67双染,而联合检测的灵敏度、特异度、准确度、AUC均高于单独检测。这是因为周期蛋白依赖性激酶抑制剂p16(P16INK4a)在大多数细胞中起肿瘤抑制作用,但经过HPV表达的癌蛋白E7介导视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)的降解后,p16表现出致癌活性^[37]。Ki67主要提示肿瘤增殖。p16/Ki67双染阳性可以辅助诊断癌前病变,与PAX1联合应用检测,可以进一步提高ASC-US的检出率,降低误诊和漏诊风险。Wen等^[38]对115例患者进行TCT、HPV分型定量、PAX1/ZNF582甲基化检测,结果发现PAX1和ZNF582的特异性高,而联合检测则可以弥补二者单独检测的不足,使结果更加客观,且甲基化检测对患者本身伤害性小,也更容易被患者接受。此外,李翔等^[39]和商晓等^[40]也都探讨了PAX1/JAM3双基因甲基化在宫颈癌筛查中的作用。其中李翔等^[39]收集了湘雅三附院的阴道镜门诊病例,经

过统计学处理,发现PAX1/JAM3双基因甲基化研究可以独立用于HSIL/LSIL的分层诊断,准确性也更高。商晓等^[40]研究也证实了PAX1/JAM3双基因甲基化在宫颈癌筛查中的高特异度和灵敏度。综上所述,PAX1与其他生物标志物联合检测,相比传统研究方法,可以大大提高宫颈癌筛查的准确度和灵敏度。并且由于试剂盒的便捷性和对人体伤害性小的优点,患者更易接受。

3.3 评估与预后

研究发现,PAX1甲基化程度作为宫颈病变升级或治疗后的预测指标具有重要意义。Li等^[41]对218例经CDB证实为CIN2和CIN3的患者进行了PAX1甲基化水平检测,结果发现PAX1甲基化水平与CIN病理分级有关,这意味着PAX1甲基化可能成为预测CIN病理分级的辅助标志物,特别是当 $\Delta\text{CpPAX1} \leq 6.36$ 时,提示由高风险进展为浸润性宫颈癌。这些发现有助于指导后续治疗方式,避免过度治疗。2023年最新发布的宫颈癌诊疗指南明确规定,宫颈癌的主要治疗手段包括手术、放疗以及系统性治疗(含化疗、免疫治疗和靶向治疗)^[42]。Li等^[43]研究分析了125例接受过放疗的患者,对他们进行预后随访,探讨PAX1甲基化状态与宫颈癌放疗敏感性的关系。结果显示,PAX1甲基化状态可以作为宫颈癌放疗抵抗的潜在生物标志物,即早期PAX1甲基化水平下降预示患者对放疗有更好的响应。另一项研究通过评估放疗前、中、后及放疗后1、3个月PAX1甲基化状态,得出了PAX1甲基化水平能够预测并监测宫颈癌患者放疗后的早期治疗响应的结论,说明可以监测PAX1甲基化状态来调整治疗策略,提供个性化治疗方案^[44]。PAX1参与宫颈癌放疗后的耐药机制可能与其在宫颈癌细胞中过表达有关,过表达PAX1的宫颈癌细胞在6 Gy照射后生存率更高。肿瘤发生的部分原因在于PAX1甲基化引起机体免疫功能丧失^[45],而放疗引起PAX1去甲基化,会重新激活机体正常免疫系统,影响肿瘤微环境,进而影响放疗效果。Li等^[45]还指出,CT和MRI评估预后需较长时间,会导致部分患者放弃随访,并且放疗带来的炎症表现和组织改变等都有可能掩盖肿瘤形态,从而影响准确测量与评估。相比之下,PAX1甲基化水平的逐渐降低与放疗中肿瘤大小的变化一致,也就是说甲基化水平降低可能预示治疗后癌细胞减少。综上所述,PAX1在宫颈癌预后评估中有重要价值。未来可以更加关注分子改变在宫颈癌预后方面的影响,

这将有助于个性化定制患者的治疗方案,提升治疗效果。

4 结论与展望

现阶段,宫颈癌三级预防策略侧重于HPV疫苗接种,宫颈癌前病变的早期筛查与处理,对筛查阳性患者进一步诊疗,由此可见宫颈癌筛查的重要性。而高敏感度、高准确度、高特异度的检测,可以减少过度医疗。在过去的研究中,筛查的重点都是细胞学分析^[46],但随着研究深入,PAX1基因甲基化在宫颈癌及癌前病变的诊断中表现出良好的特异度和敏感度,为宫颈癌的筛查、诊断与预后都提供了新的思路和方向。相比需观察细胞形态或依赖病毒存在的传统检测方法,它能在基因层面发生改变时更早地预警宫颈癌的发生,并且受医生专业水平和操作方法等因素的影响小,从分子微观层面反映现象。此外,对宫颈组织无破坏,患者接受度更高。然而,我国现阶段基因甲基化与宫颈癌关系的研究相比国外仍有滞后性,缺乏大规模的临床研究,研究时间短,样本量不足,治疗效果评价反馈不足,随访不到位,以及技术不成熟带来的费用高昂等问题都有待解决。虽然PAX1甲基化检测相比其他检测方法普及度低、费用高,但随着技术不断进步,未来将会有更加优化的检测设备和检测方法,不断提高PAX1检测结果的准确度和灵敏度,将会成为宫颈癌早期筛查的重要手段。同时,不断深入研究PAX1甲基化机制,为个性化治疗方案制定、监测疗效及判断预后提供帮助。总之,PAX1基因甲基化检测作为一种新兴的方法,在宫颈癌的诊治中具有广阔的应用前景。随着技术的不断进步和研究的不断深入,相信其在实用妇产科领域将发挥越来越重要的作用。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declare no conflict of interest.

作者贡献声明:

张颖负责论文撰写和修改,陈帅参与论文撰写,张丽娜负责研究的整体规划和设计,对全文进行了审阅和修改。

Author's Contributions:

ZHANG Ying was responsible for writing and revising the manuscript. CHEN Shuai participated in the writing of the manuscript, and ZHANG Lina was responsible for the overall planning and designed the research, reviewed and revised the entire manuscript.

[参考文献]

- [1] 宋佳成,蒋晓婷,张爱宁,等. 影像组学联合临床病理特征预测早期宫颈癌无病生存期的效能[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2024, 44(1): 52-59
SONG J C, JIANG X T, ZHANG A N, et al. The efficacy of radiomics combined with clinicopathological features in predicting disease-free survival in early-stage cervical cancer[J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2024, 44(1): 52-59
- [2] RAJARAM S, GUPTA B. Screening for cervical cancer: choices & dilemmas [J]. Indian J Med Res, 2021, 154(2): 210-220
- [3] LIU Y F, NIU M D, LUO Y, et al. DNA damage response and inflammatory response: two traffic lights for HPV on the road to transformation [J]. J Med Virol, 2024, 96(8): e29815
- [4] YANG Z J, ZHU W P, LIU Y, et al. Performance of aptima HPV E6/E7 mRNA test for detection of cervical lesions in a large Chinese population [J]. Iran J Public Health, 2022, 51(11): 2549-2554
- [5] 姜来,詹亚惠,朱晓燕,等. HPV感染导致宫颈癌发生的协同因素研究进展[J]. 江苏预防医学, 2024, 35(1): 100-104
JIANG L, ZHAN Y H, ZHU X Y, et al. Research progress on synergistic factors of cervical cancer caused by HPV infection [J]. Jiangsu Preventive Medicine, 2024, 35(1): 100-104
- [6] 何叶萍,徐俊兰,邹菁,等. 宫颈厚度联合阴道镜检查对宫颈癌筛查异常患者的临床价值探讨[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(3): 401-404
HE Y P, XU J L, ZOU J, et al. An exploration of the clinical value of cervical thickness combined with colposcopy in patients with abnormal cervical cancer screening results [J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2023, 43(3): 401-404
- [7] 蓝晓明,钱怡娟. 高危型HPV检测及TCT检查在宫颈癌筛查中的应用效果分析[J]. 智慧健康, 2023, 9(18): 23-26
LAN X M, QIAN Y J. Analysis of the application effect of high-risk HPV testing and TCT examination in cervical cancer screening [J]. Wisdom Health, 2023, 9(18): 23-26
- [8] VOELKER R A. Cervical cancer screening [J]. JAMA, 2023, 330(20): 2030
- [9] 姚博爽,吴诗怡,王晓玉,等. 宫颈癌流行现状与综合防控进展概述[J]. 预防医学情报杂志, 2023, 39(4): 353-358
YAO B S, WU S Y, WANG X Y, et al. Overview of the ep-

- idemiological status and progress in comprehensive prevention and control of cervical cancer[J]. *Journal of Preventive Medicine Information*, 2023, 39(4): 353-358
- [10] 刘红霞, 郭娟, 杨艳, 等. 宫颈癌及癌前病变筛查的研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(19): 2911-2914
LIU H X, GUO J, YANG Y, et al. Advances in research on screening for cervical cancer and precancerous lesions[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2023, 20(19): 2911-2914
- [11] 王娟, 赵宏伟. 山西长治地区女性 HPV 感染现状以及不同方法筛查宫颈癌的效能[J]. *检验医学*, 2024, 39(9): 908-912
WANG J, ZHAO H W. The status of HPV infection among women in Changzhi area of Shanxi Province and the efficacy of different methods for cervical cancer screening[J]. *Laboratory Medicine*, 2024, 39(9): 908-912
- [12] 世界卫生组织. 世界卫生组织《宫颈癌前病变筛查和治疗指南》第二版[Z]. 2021
World Health Organization. World Health Organization guidelines for screening and management of precancerous lesions for cervical cancer, second edition [Z]. 2021
- [13] ANG J X, LEE W Y, TAY S K. Clinical efficacy of primary human papillomavirus (HPV) screening with partial genotyping for HPV-16 and HPV-18 subtypes in women from 25 years old[J]. *Ann Acad Med Singap*, 2023, 52(5): 259-267
- [14] KELLY H, BENAVENTE Y, PAVON M A, et al. Performance of DNA methylation assays for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(11): 954-965
- [15] 宋乔, 高世超, 王培昌. DNA 甲基化的分子机制及其研究进展[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(7): 3317-3322
SONG Q, GAO S C, WANG P C. Molecular mechanisms and research progress of DNA methylation[J]. *Genomics and Applied Biology*, 2019, 38(7): 3317-3322
- [16] 吴欣瑜, 向睿, 吴雪辉, 等. 多基因甲基化检测对宫颈癌及癌前病变筛查的价值[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2023, 58(1): 129-133
WU X Y, XIANG R, WU X H, et al. The value of multi-gene methylation detection in screening for cervical cancer and precancerous lesions [J]. *Journal of Zhengzhou University (Medical Sciences)*, 2023, 58(1): 129-133
- [17] 李桐, 张灿, 宋芳, 等. 基因甲基化在宫颈癌中的研究进展[J]. *癌症进展*, 2019, 17(20): 2375-2380
LI T, ZHANG C, SONG F, et al. Research progress on gene methylation in cervical cancer [J]. *Oncology Progress*, 2019, 17(20): 2375-2380
- [18] VIEIRA-BAPTISTA P, COSTA M, HIPPE J, et al. Evaluation of host gene methylation as a triage test for HPV-positive women—a cohort study[J/OL]. *J Low Genit Tract Dis*, 2024[2024-07-26]. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000830
- [19] XU L, XU J, HU Z, et al. Quantitative DNA methylation analysis of paired box gene 1 and LIM homeobox transcription factor 1 α genes in cervical cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4477-4484
- [20] ZHANG W F, WANG H X, 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
- [21] NISHIYAMA A, NAKANISHI M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer[J]. *Trends Genet*, 2021, 37(11): 1012-1027
- [22] ZHU H M, ZHU H, TIAN M, et al. DNA methylation and hydroxymethylation in cervical cancer: diagnosis, prognosis and treatment[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 347
- [23] EL ALIANI A, EL-ABID H, EL MALLALI Y, et al. Association between gene promoter methylation and cervical cancer development: global distribution and a meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(3): 450-459
- [24] SINGH P, BHADADA S K, ARYA A K, et al. Aberrant epigenetic alteration of PAX1 expression contributes to parathyroid tumorigenesis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(2): e783-e792
- [25] ZHANG Y, CHEN F Q, SUN Y H, et al. Effects of DNMT1 silencing on malignant phenotype and methylated gene expression in cervical cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30(1): 98
- [26] MIAO D X, REN J, JIA Y H, et al. PAX1 represses canonical Wnt signaling pathway and plays dual roles during endoderm differentiation [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 242
- [27] 郑荣芳, 刘伟, 张芸中, 等. 苦参碱调控 Wnt/ β -catenin 途径抑制宫颈癌细胞系 Caski 细胞侵袭迁移 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(1): 35-40
ZHENG R F, LIU W, ZHANG Y Z, et al. Matrine inhibits invasion and migration of Caski cells in cervical cancer cell line by regulating the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2021, 41(1): 35-40
- [28] SU P H, LAI H C, HUANG R L, et al. Paired box-1 (PAX1) activates multiple phosphatases and inhibits kinase cascades in cervical cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9195

- [29] LU Y N, WU H Y, FU K, et al. PAX1 methylation as a robust predictor: developing and validating a nomogram for assessing endocervical curettage (ECC) necessity in human papillomavirus16/18-positive women undergoing colposcopy[J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1): 77
- [30] HUANG J, TAN Z R, YU J, et al. DNA hypermethylated status and gene expression of PAX1/SOX1 in patients with colorectal carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4739-4751
- [31] LI M Z, ZHAO C, ZHAO Y, et al. Association and effectiveness of PAX1 methylation and HPV viral load for the detection of cervical high-grade squamous intraepithelial lesion[J]. *Pathogens*, 2022, 12(1): 63
- [32] 刘静. 宫颈癌组织及脱落细胞中PAX1与LMX1A基因甲基化的对照研究[J]. *哈尔滨医药*, 2023, 43(6): 73-75
- LIU J. A comparative study on methylation of PAX1 and LMX1A genes in cervical cancer tissues and exfoliated cells[J]. *Harbin Medical Journal*, 2023, 43(6): 73-75
- [33] HUANG M Y, WANG T L, 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
- [34] YANG L, TAO H, LIN B B, et al. Utilization of PAX1 methylation test for cervical cancer screening of non-HPV16/18 high-risk HPV infection in women[J]. *Future Oncol*, 2023, 19(28): 1917-1927
- [35] 梁婷婷, 杨勇霞, 侯丛哲, 等. PAX1基因甲基化与宫颈高级别上皮内病变及高危型HPV分型的关联性[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2021, 59(11): 48-52
- LIANG T T, YANG Y X, HOU C Z, et al. Association between PAX1 gene methylation and high-grade cervical intraepithelial lesions and high-risk HPV genotypes[J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2021, 59(11): 48-52
- [36] 王元培, 刘雨晨, 温静, 等. PAX1甲基化与p16/Ki-67联合检测提高宫颈癌非典型鳞状细胞的诊断效能[J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(4): 391-395
- WANG Y P, LIU Y C, WEN J, et al. Combined detection of PAX1 methylation and p16/Ki-67 improves diagnostic efficacy for atypical squamous cells in cervical cancer[J]. *Journal of Army Medical University*, 2024, 46(4): 391-395
- [37] LI M Z, YANG J, LIU K Y, et al. p16 promotes proliferation in cervical carcinoma cells through CDK6 - HuR - IL1A axis[J]. *J Cancer*, 2020, 11(6): 1457-1467
- [38] WEN Y, LIANG H, ZHANG H. Clinical utility of HPV typing and quantification combined with PAX1/ZNF582 methylation detection in accurate cervical cancer screening[J]. *Cytojournal*, 2023, 20: 26
- [39] 李翔, 贺斯黎, 赵行平, 等. 高危型人乳头瘤病毒感染患者宫颈脱落细胞TAM3/PAX1高甲基化诊断宫颈高级别病变[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(12): 1820-1829
- LI X, HE S L, ZHAO X P, et al. High-grade cervical lesions diagnosed by JAM3/PAX1 methylation in high-risk human papillomavirus-infected patients[J]. *Journal of Central South University (Medical Science)*, 2023, 48(12): 1820-1829
- [40] 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): 1852-1589
- SHANG X, KONG L H, XIAO X P, et al. A multicenter study on the accuracy of PAX1/JAM3 dual genes methylation testing for screening cervical cancer[J]. *National Medical Journal of China*, 2024, 104(20): 1852-1859
- [41] LI M Z, ZHAO C, ZHAO Y, et al. The role of PAX1 methylation in predicting the pathological upgrade of cervical intraepithelial neoplasia before cold knife conization[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1064722
- [42] 陈红. 三种方式治疗宫颈癌的近期效果观察[J]. *中国城乡企业卫生*, 2024, 39(5): 151-153
- CHEN H. Observation on the short-term effects of three treatment methods for cervical cancer[J]. *Chinese Rural and Urban Enterprise Hygiene*, 2024, 39(5): 151-153
- [43] LI X 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
- [44] 杨颖倩, 周德兰, 韩男男, 等. I B~ II A1期宫颈术后合并中危因素患者化疗或放疗疗效及生活质量分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(1): 92-97
- YANG Y Q, ZHOU D L, HAN N N, et al. Analysis of the efficacy and quality of life of patients with stage I B~ II A1 cervical cancer after surgery and adjuvant chemotherapy or radiotherapy in the presence of intermediate-risk factors[J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Science Edition)*, 2021, 41(1): 92-97
- [45] LI X X, ZHOU X, ZENG M T, 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
- [46] SUN H Z, SHEN K, CAO D Y. Progress in immunocytochemical staining for cervical cancer screening[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 1817-1827

[收稿日期] 2024-10-07

(本文编辑: 陈汐敏)