

ASTN1、DLX1、ITGA4、RXFP3、SOX17和 ZNF671六基因甲基化在宫颈癌及 宫颈癌前病变中的研究进展

祖 巧, 贾 英*

重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2026年3月15日; 录用日期: 2026年4月9日; 发布日期: 2026年4月16日

摘 要

宫颈癌是女性生殖系统常见恶性肿瘤, 其发生发展与高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, hrHPV)持续感染密切相关。近年来, 随着宫颈癌筛查的普及, 如何在保证筛查敏感性的同时提高对高级别病变的识别能力、降低不必要的阴道镜转诊率, 成为宫颈癌防治领域的重要问题。DNA甲基化作为表观遗传调控的重要形式, 在宫颈癌及宫颈癌前病变的发生、发展中发挥重要作用。与单基因甲基化检测相比, 多基因联合甲基化检测能够更全面地反映宿主表观遗传异常, 提高病变分层识别能力。ASTN1、DLX1、ITGA4、RXFP3、SOX17和ZNF671这六个基因构成的甲基化检测组合, 是近年来较受关注的一类宿主甲基化标志物, 在宫颈癌及宫颈癌前病变的筛查、hrHPV阳性人群的分流管理、病变风险评估以及辅助临床决策等方面, 都显示出了较好的应用前景。本文就该六基因甲基化组合在宫颈癌及宫颈癌前病变中的生物学基础、临床应用价值、联合检测优势及存在问题进行综述, 以期宫颈癌精准筛查和个体化管理提供参考。

关键词

宫颈癌, 宫颈上皮内瘤变, DNA甲基化

Research Progress on the Methylation of the Six Genes ASTN1, DLX1, ITGA4, RXFP3, SOX17, and ZNF671 in Cervical Cancer and Cervical Precancerous Lesions

Qiao Zu, Ying Jia*

*通讯作者。

文章引用: 祖巧, 贾英. ASTN1、DLX1、ITGA4、RXFP3、SOX17 和 ZNF671 六基因甲基化在宫颈癌及宫颈癌前病变中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3406-3412. DOI: 10.12677/acm.2026.1641603

Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 15, 2026; accepted: April 9, 2026; published: April 16, 2026

Abstract

Cervical cancer is a common malignancy of the female reproductive system, and its occurrence and progression are closely associated with persistent infection of high-risk human papillomavirus (hrHPV). In recent years, with the widespread implementation of cervical cancer screening, improving the ability to identify high-grade lesions while maintaining screening sensitivity and reducing unnecessary colposcopy referrals has become a critical issue in the field of cervical cancer prevention and control. As an important form of epigenetic regulation, DNA methylation plays a significant role in the development and progression of cervical cancer and cervical precancerous lesions. Compared with single-gene methylation detection, combined multi-gene methylation testing provides a more comprehensive reflection of host epigenetic abnormalities and enhances lesion stratification. The methylation detection panel consisting of the six genes—ASTN1, DLX1, ITGA4, RXFP3, SOX17, and ZNF671, is a host methylation biomarker that has garnered considerable attention in recent years. It has shown promising application value in the screening of cervical cancer and precancerous lesions, triage management of hrHPV-positive populations, lesion risk assessment, and auxiliary clinical decision-making. This article reviews the biological basis, clinical application value, advantages of combined detection, and existing challenges of this six-gene methylation panel in cervical cancer and cervical precancerous lesions, aiming to provide a reference for precision screening and individualized management of cervical cancer.

Keywords

Cervical Cancer, Cervical Intraepithelial Neoplasia, DNA Methylation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

宫颈癌是严重影响女性健康的常见恶性肿瘤之一, 其发生发展通常会经历一个连续演变的过程, 即由持续的高危型人乳头瘤病毒(hrHPV)感染开始, 逐步发展为宫颈上皮内瘤变(Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN), 并最终进展为浸润性宫颈癌[1]-[5]。近年来, 基于 hrHPV 检测、细胞学检查和阴道镜活检的筛查模式显著提高了宫颈癌及癌前病变的检出率, 但现有策略仍存在一定局限: hrHPV 检测虽具有较高敏感性, 但特异性相对不足; 细胞学检查受样本质量及阅片经验影响较大; 阴道镜及活检虽为重要诊断手段, 却属于侵入性检查, 难以作为理想的高通量分流工具[1]-[7]。

DNA 甲基化是目前研究较为广泛的一类表观遗传学事件, 异常的甲基化改变能够导致抑癌基因表达受到抑制, 同时还会引起细胞周期调控失衡以及肿瘤相关信号通路异常, 在宫颈癌的发生和发展过程中具有重要作用[8] [9]。已有研究提示, 宫颈病变进展过程中宿主多个基因位点可逐步出现高甲基化现象, 且其阳性率与病变严重程度常呈正相关, 因此在宫颈癌及癌前病变的早期识别、风险评估和临床分流中具有较大潜力[2]-[5]。

随着研究深入, 单个基因甲基化检测逐渐难以满足临床对敏感性和特异性的双重要求, 多基因联合检测成为重要发展方向[10]-[17]。ASTN1、DLX1、ITGA4、RXFP3、SOX17 和 ZNF671 构成的六基因甲基化组合, 是近些年来在宫颈癌筛查与分流研究中受到较多关注的一类宿主甲基化检测面板[1] [6] [10]-[19]; 2025 年发布的《宿主六基因甲基化检测在子宫颈癌防治中的临床应用中国专家共识》也进一步说明, 这一检测模式正在从前期研究阶段逐步向临床应用阶段过渡[1]。

2. DNA 甲基化与宫颈癌及癌前病变发生发展的关系

宫颈癌的发生发展不仅与 hrHPV 持续感染密切相关, 也与宿主基因层面的表观遗传改变密不可分[2]-[5] [20]-[23]。在正常生理状态下, DNA 甲基化主要参与基因表达调节、细胞分化过程以及染色体稳定性的维持; 而在肿瘤发生发展的过程中, 异常的高甲基化往往会出现在抑癌基因或与发育调控相关基因的启动子区域, 进而使这些基因的表达受到抑制, 最终导致细胞异常增殖、凋亡能力下降以及侵袭和迁移能力增强[2]-[5] [20]-[22]。

值得注意的是, 宫颈病变的表观遗传改变并非在浸润癌阶段才出现, 而是在癌前病变阶段即已逐步发生[3]-[5] [20]-[23]。随着病变由正常宫颈、炎症、LSIL 逐步发展至 HSIL 乃至浸润癌, 相关基因甲基化阳性率和甲基化水平往往呈递增趋势[3]-[5] [11] [12] [14] [24]-[34]。这种变化规律为甲基化检测在宫颈癌筛查及风险分层管理中的应用提供了重要的理论基础。

与单纯病毒学检测相比, DNA 甲基化检测更能反映宿主细胞是否已经发生与癌前进展相关的实质性分子改变, 因此在“是否感染 hrHPV”之外, 提供了一个更接近疾病本质的风险评估维度[1]-[5] [23]。这也是甲基化检测逐渐成为宫颈癌筛查分流研究热点的重要原因[10] [16]-[19] [23]。

3. ASTN1、DLX1、ITGA4、RXFP3、SOX17 和 ZNF671 六基因甲基化的生物学基础

多基因联合甲基化检测的核心价值在于整合多个宿主基因位点的异常信息, 以提高对病变异质性的覆盖能力[6] [10]-[17]。宫颈癌及癌前病变并非由单一分子事件驱动, 不同患者、不同病理类型乃至同一患者不同阶段的分子异常均可能存在差异。因此, 联合多个与细胞分化、黏附、信号转导及肿瘤抑制相关的基因进行甲基化分析, 通常较单基因检测更稳定, 也更有利于构建风险评估模型[10]-[17] [23]。

ASTN1、DLX1、ITGA4、RXFP3、SOX17 和 ZNF671 分别涉及细胞发育调控、转录调控、细胞黏附、受体信号转导及肿瘤抑制等多个环节[11] [12] [15] [20]-[22]。其中, SOX17 和 ZNF671 在宫颈病变中的研究相对较多, 已有证据显示其高甲基化与宫颈高级别病变和宫颈癌密切相关[14] [29] [33] [34]; 而 ASTN1、DLX1、ITGA4 和 RXFP3 更多体现为多基因联合模型中的组成成员, 共同增强面板对病变异质性的识别能力[11] [12] [15]。因此, 现阶段更稳妥的理解方式, 是将这套六基因面板视为一种多位点联合甲基化检测策略, 而不简单理解为某个单一基因的替代扩展。

4. 六基因甲基化在宫颈癌前病变中的应用价值

宫颈癌防控的关键在于识别真正具有临床意义的高级别癌前病变, 尤其是 CIN2+和 CIN3+ [1] [10]-[19] [23]。已有研究表明, ASTN1、DLX1、ITGA4、RXFP3、SOX17 和 ZNF671 这六个基因的甲基化整体阳性率及甲基化水平, 会随着宫颈病变程度的加重而逐渐升高[11] [12] [15] [16] [24]-[34]; 2023 年的研究进一步指出, 这一六基因联合检测在识别 HSIL 及宫颈癌方面具有较好的诊断效能, 其综合 AUC、敏感度和特异度均优于单独应用 HPV 检测或液基细胞学检查[15]。此外, 另一项基于组织标本开展的研究也提示, 这六个与宿主抑癌相关基因启动子区域的甲基化变化与病变严重程度之间存在相关性, 并且对 CIN2+和 CIN3+病变具有一定的诊断价值[14]。

对于低级别病变而言, 相当一部分可自然消退, 但亦有部分患者会持续存在甚至进展[3]-[5] [20]-[23]。

若仅依赖 hrHPV 状态或单次细胞学结果, 往往难以实现精准分层。六基因甲基化检测通过评估宿主表观遗传改变程度, 有望帮助识别那些虽然形态学上仍属低级别, 但分子层面已表现出较高风险倾向的患者 [14]-[17] [29] [33] [34]。这意味着, 该检测未来不仅可用于“当前病变严重程度”的辅助判断, 也可能在“未来进展风险”的评估中发挥作用。

此外, 病理活检虽为重要诊断依据, 但阴道镜定点活检存在一定取材偏倚, 术前病理与术后锥切病理不完全一致的现象并不少见。六基因甲基化检测作为分子层面的客观指标, 有望在一定程度上弥补单纯形态学判断的局限性 [1] [18]。对于病理结果与临床表现不一致、反复异常却难以明确分层的病例, 其结果可作为辅助决策的重要参考。

5. 六基因甲基化在 hrHPV 阳性人群分流中的应用

当前宫颈癌初筛多采用 hrHPV 检测, 但其特异性有限, 因此需要有效的二次分流手段识别真正需要阴道镜检查的人群 [1]-[5] [23]。六基因甲基化检测恰适用于这一场景。因为 hrHPV 检测反映的是“高危感染是否存在”, 而六基因甲基化反映的是“宿主细胞是否已发生与肿瘤进展相关的表观遗传异常”, 两者在病因学和宿主反应层面具有明显互补性 [1] [10]-[19] [23]。

2024 年的队列研究显示, 在 HPV 阳性女性人群中, 六基因甲基化面板对 CIN2+ 和 CIN3+ 病变都具有较好的分流能力, 而且甲基化水平与病变严重程度之间呈现正相关关系; 在该研究中, 采用甲基化检测进行分流后, 还能够明显减少阴道镜转诊的比例 [16]。2025 年的研究进一步指出, 在 HPV DNA 阳性女性中, GynTect 六基因甲基化面板可用于检测 CIN3 和宫颈癌, 适合用于提高分流精准性 [17]。同年发表的中国多中心前瞻性研究显示, 这是一项在中国 hrHPV 阳性女性中评估宿主 DNA 甲基化分流性能的大样本前瞻性研究, 提示该检测在中国筛查场景中具有较好的临床转化价值 [19]。

另外, 2025 年的研究还显示, 多基因甲基化检测在 hrHPV 阳性患者中对 CIN2+ 具有较好分流价值, 联合 HPV16/18 分型后的诊断性能优于“HPV16/18+细胞学”的组合 [20]。这说明六基因甲基化并不只是单独使用, 更适合被放到现有筛查流程中, 作为提升特异性和优化资源配置的工具 [1] [16]-[20] [23]。

6. 六基因甲基化与细胞学、HPV 分型及其他检测方法的比较

目前, 在 hrHPV 检测结果为阳性后的进一步分流中, 仍然较多依赖液基薄层细胞学检查 (TCT); 不过, 细胞学检查本身带有一定的主观判断因素, 不同机构之间在结果一致性方面也可能存在差异 [1]-[5]。六基因甲基化检测则属于分子层面的客观指标, 理论上可减少阅片经验差异带来的影响。相关比较研究显示, 在 HPV 阳性女性分流中, GynTect 六基因甲基化检测对 CIN3+ 的诊断准确性可优于宫颈细胞学, 并可减少 CIN2- 患者中的不必要阴道镜转诊 [16] [17] [20] [23]。

在 HPV16/18 分型方面, 虽然 16/18 型感染通常被视为高风险状态, 但并非所有高级别病变均集中于这两型感染者 [23]。多基因甲基化检测能够补充病毒分型信息, 尤其有助于对非 16/18 型 hrHPV 阳性者进行进一步风险细分 [19] [20] [32]。因此, 更现实的发展方向并不是以六基因甲基化完全替代细胞学或 HPV 分型, 而是构建“hrHPV + 六基因甲基化”或“HPV16/18 分型 + 六基因甲基化”的多维度分流模式, 以在敏感性和特异性之间取得更优平衡 [1] [16]-[20] [23]。

除本综述讨论的六基因甲基化 panel 外, 近年来宫颈癌筛查与分流中还广泛关注 S5 甲基化分类器、p16/Ki-67 双染以及 HPV E6/E7 mRNA 等新兴标志物。总体而言, 这几类技术均可用于 hrHPV 阳性女性的进一步风险分层, 但其检测层面并不相同: 甲基化检测更侧重于宿主或病毒相关的表观遗传改变, p16/Ki-67 双染主要反映细胞转化状态, 而 E6/E7 mRNA 则更直接提示病毒癌基因的活跃表达。

7. 六基因甲基化在宫颈癌中的应用前景

除筛查分流外, 六基因甲基化检测在宫颈癌早期识别和风险管理方面亦显示出一定前景[15]-[20] [23]。2023 年的研究提示, 该六基因联合检测在宫颈癌组中的甲基化阳性率明显高于 LSIL、HSIL 和对照组, 且对 HSIL 及宫颈癌具有较好的综合诊断性能[15]。这说明六基因甲基化不仅对癌前病变有价值, 也可反映更深层次的恶性转化倾向。

在术前评估和术后监测方面, 现有证据虽然仍相对有限, 但已出现较明确的探索方向。2025 年的回顾性研究发现, 六标志物检测可用于评估 HSIL 患者 LEEP 术后标本的病理结局预测价值[18]。而关于 ZNF671 等标志物的近年研究也提示, 某些甲基化位点可能对 CIN3 回归、进展或预后具有提示意义[33] [34]。这类研究与“术前活检 - 术后病理不一致”的临床痛点高度相关, 也提示六基因甲基化未来可能从筛查分流进一步延伸至病变全程管理。

8. 现存问题与挑战

尽管 ASTN1、DLX1、ITGA4、RXFP3、SOX17 和 ZNF671 六基因甲基化在宫颈癌及癌前病变的研究中已经显示出较好的应用前景, 但目前仍然存在一些需要进一步解决的问题[1]-[5] [16]-[23]; 一方面, 不同研究在样本类型、检测平台、阈值设置以及结果判读方式等方面还存在一定差异, 这也影响了不同研究结果之间的直接比较[11]-[20] [23]; 另一方面, 虽然国内已经发布了相关专家共识, 但高质量、多中心、长期随访研究的证据仍需进一步积累, 尤其是在不同筛查场景下最佳 cut-off 值和最佳转诊策略的确定方面, 目前还缺乏统一标准[1] [19] [23]。

此外, 还需要进一步明确六基因甲基化检测在宫颈癌筛查与临床管理中的具体定位。现阶段它更适合作为宫颈癌筛查与风险分层的辅助工具, 而非替代病理诊断的独立终局手段[1] [18] [19]。对于阴道镜高度可疑病变、病理已提示 HSIL 或临床症状明显者, 仍应遵循规范诊疗流程, 避免过度依赖单一分子标志物。并且还应关注该技术的成本效益问题。六基因甲基化检测能否真正进入常规筛查路径, 不仅取决于其诊断性能, 还取决于其是否能够在提高高级别病变识别能力的同时, 减少不必要的阴道镜转诊和重复随访, 从而体现实际卫生经济学价值。因此, 未来研究除报告敏感度、特异度和 AUC 外, 还应进一步评价其在真实世界中的成本投入与临床获益。

最后, 六基因甲基化检测未来若要与各国临床指南有效衔接, 还需要提供更多可直接支持临床决策的证据, 例如对阴道镜转诊率、病变检出效率以及随访管理策略的影响。只有在检测性能、成本效益、标准化和指南适配性等方面均取得进展, 该技术才更有可能从研究工具逐步发展为临床常规应用手段。

参考文献

- [1] 邱丽华, 李长忠, 陈飞, 等. 宿主六基因甲基化检测在子宫颈癌防治中的临床应用中国专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2025, 26(4): 379-384.
- [2] 于小雨, 刘玉玲. 宫颈病变中不同基因位点的甲基化修饰[J]. 中国生育健康杂志, 2021, 32(6): 593-594.
- [3] 赵敬, 杨金豪. 中国宫颈癌 DNA 甲基化标志物的研究进展[J]. 天津医科大学学报, 2021, 27(5): 545-548.
- [4] 吴若兰, 邱丽华. DNA 甲基化预测宫颈癌及癌前病变的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2023, 50(3): 281-285.
- [5] 王淑玲, 赵卫红. DNA 甲基化作为宫颈病变潜在生物学标志物的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(11): 178-181.
- [6] 黄革. 宿主基因甲基化检测对高危型 HPV 分流的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [7] 王思贤. 宫颈癌甲基化标志物的筛选及临床应用价值的初步评价[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
- [8] 李萌, 李鸥, 孙金, 等. ZNF772 基因启动子区 DNA 甲基化及其表达与宫颈癌的相关性[J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(10): 1453-1458.

2020, 42(2): 164-171.

- [9] 于海青. 宫颈癌患者生存的相关生物标志物挖掘和研究[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2021.
- [10] Hansel, A., Steinbach, D., Greinke, C., Schmitz, M., Eiselt, J., Scheungraber, C., *et al.* (2014) A Promising DNA Methylation Signature for the Triage of High-Risk Human Papillomavirus DNA-Positive Women. *PLOS ONE*, **9**, e91905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091905>
- [11] Schmitz, M., Wunsch, K., Hoyer, H., Scheungraber, C., Runnebaum, I.B., Hansel, A., *et al.* (2017) Performance of a Methylation Specific Real-Time PCR Assay as a Triage Test for HPV-Positive Women. *Clinical Epigenetics*, **9**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0419-2>
- [12] Schmitz, M., Eichelkraut, K., Schmidt, D., Zeiser, I., Hilal, Z., Tettenborn, Z., *et al.* (2018) Performance of a DNA Methylation Marker Panel Using Liquid-Based Cervical Scrapes to Detect Cervical Cancer and Its Precancerous Stages. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 1197. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5125-8>
- [13] Klischke, L., von Ehr, J., Kohls, F., Kampers, J., Hülse, F., Schmitz, M., *et al.* (2021) Performance of a Six-Methylation-Marker Assay on Self-Collected Cervical Samples—A Feasibility Study. *Journal of Virological Methods*, **295**, Article ID: 114219. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114219>
- [14] Shi, L., Yang, X., He, L., Zheng, C., Ren, Z., Warsame, J.A., *et al.* (2023) Promoter Hypermethylation Analysis of Host Genes in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancers on Histological Cervical Specimens. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 168. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10628-5>
- [15] Fan, C., Ma, Q., Wu, X., Dai, X., Peng, Q. and Cai, H. (2023) Detection of DNA Methylation in Gene Loci ASTN1, DLX1, ITGA4, RXFP3, SOX17, and ZNF671 for Diagnosis of Cervical Cancer. *Cancer Management and Research*, **15**, 635-644. <https://doi.org/10.2147/cmar.s417877>
- [16] Vieira-Baptista, P., Costa, M., Hippe, J., Sousa, C., Schmitz, M., Silva, A., *et al.* (2024) Evaluation of Host Gene Methylation as a Triage Test for HPV-Positive Women—A Cohort Study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, **28**, 326-331. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000830>
- [17] Ren, Y., Qin, F., Shen, L., Li, L., Wu, Q. and Yi, P. (2025) Triage of Women with a Positive HPV DNA Test: Evaluating a DNA Methylation Panel for Detecting Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 and Cervical Cancer in Cervical Cytology Samples. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 1207. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-14531-z>
- [18] Wu, R., Wei, Y., Wu, A., Huang, J., He, R., Gu, L., *et al.* (2025) Performance of a Six-Methylation-Marker Assay in Predicting LEEP Specimen Histology Results of Cervical HSIL Patients: A Retrospective Study. *BMC Cancer*, **25**, Article No. 340. <https://doi.org/10.1186/s12885-025-13671-6>
- [19] Jing, Z., Jinxueyue, C., Hui, F., Ying, H., Jing, Z., Xiaohua, P., *et al.* (2025) Prospective Study on Clinical Performance of Host DNA Methylation Assay for Triage in Women Who Are HPV-Positive—4 Provinces, China, 2018-2021. *China CDC Weekly*, **7**, 1368-1376. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2025.230>
- [20] Lin, C., Zhu, C., Xie, M. and Yang, H. (2025) Analysis of the Triage Value of Multigene Methylation Testing for CIN2 + in hrHPV-Positive Patients. *Infectious Agents and Cancer*, **20**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s13027-025-00652-4>
- [21] Dovnik, A. and Poljak, M. (2023) The Role of Methylation of Host and/or Human Papillomavirus (HPV) DNA in Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 (CIN2) Lesions. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 6479. <https://doi.org/10.3390/ijms24076479>
- [22] Bowden, S.J., Ellis, L.B., Kalliala, I., Paraskeva, M., Tighe, J., Kechagias, K.S., *et al.* (2023) Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Test Accuracy of Host and HPV DNA Methylation in Cervical Cancer Screening and Management. *BMJ Open*, **13**, e071534. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-071534>
- [23] Kelly, H., Benavente, Y., Pavon, M.A., De Sanjose, S., Mayaud, P. and Lorincz, A.T. (2019) Performance of DNA Methylation Assays for Detection of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN2+): A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Cancer*, **121**, 954-965. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0593-4>
- [24] Pulliero, A., Cassatella, G., Astuni, P., Khalid, Z., Fiordoro, S. and Izzotti, A. (2024) The Role of MicroRNA Expression and DNA Methylation in HPV-Related Cervical Cancer: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 12714. <https://doi.org/10.3390/ijms252312714>
- [25] Clarke, M.A., Luhn, P., Gage, J.C., Bodelon, C., Dunn, S.T., Walker, J., *et al.* (2017) Discovery and Validation of Candidate Host DNA Methylation Markers for Detection of Cervical Precancer and Cancer. *International Journal of Cancer*, **141**, 701-710. <https://doi.org/10.1002/ijc.30781>
- [26] Fackler, M.J., Pleas, M., Li, Y., Soni, A., Xing, D., Cope, L., *et al.* (2024) Discovery and Technical Validation of High-Performance Methylated DNA Markers for the Detection of Cervical Lesions at Risk of Malignant Progression in Low-And Middle-Income Countries. *Clinical Epigenetics*, **16**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s13148-024-01669-z>
- [27] Chen, Y., Huang, R., Huang, Y., Liao, Y., Su, P., Wang, H., *et al.* (2014) Methyloomics Analysis Identifies Epigenetically

- Silenced Genes and Implies an Activation of β -Catenin Signaling in Cervical Cancer. *International Journal of Cancer*, **135**, 117-127. <https://doi.org/10.1002/ijc.28658>
- [28] Kan, Y., Liou, Y., Wang, H., Chen, C., Sung, L., Chang, C., *et al.* (2014) PAX1 Methylation as a Potential Biomarker for Cervical Cancer Screening. *International Journal of Gynecological Cancer*, **24**, 928-934. <https://doi.org/10.1097/igc.000000000000155>
- [29] De Strooper, L.M.A., Meijer, C.J.L.M., Berkhof, J., Hesselink, A.T., Snijders, P.J.F., Steenbergen, R.D.M., *et al.* (2014) Methylation Analysis of the FAM19A4 Gene in Cervical Scrapes Is Highly Efficient in Detecting Cervical Carcinomas and Advanced CIN2/3 Lesions. *Cancer Prevention Research*, **7**, 1251-1257. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-14-0237>
- [30] Hesselink, A.T., Heideman, D.A.M., Steenbergen, R.D.M., Gök, M., van Kemenade, F.J., Wilting, S.M., *et al.* (2014) Methylation Marker Analysis of Self-Sampled Cervico-Vaginal Lavage Specimens to Triage High-Risk HPV-Positive Women for Colposcopy. *International Journal of Cancer*, **135**, 880-886. <https://doi.org/10.1002/ijc.28723>
- [31] Li, N., He, Y., Mi, P. and Hu, Y. (2019) ZNF582 Methylation as a Potential Biomarker to Predict Cervical Intraepithelial Neoplasia Type III/Worse: A Meta-Analysis of Related Studies in Chinese Population. *Medicine*, **98**, e14297. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000014297>
- [32] Huang, M., Wang, T., Li, M., Qin, M., Deng, S. and Chen, D. (2024) Evaluating PAX1 Methylation for Cervical Cancer Screening Triage in Non-16/18 hrHPV-Positive Women. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 913. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12696-7>
- [33] Zhu, P., Xiong, J., Yuan, D., Li, X., Luo, L., Huang, J., *et al.* (2023) ZNF671 Methylation Test in Cervical Scrapings for Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 and Cervical Cancer Detection. *Cell Reports Medicine*, **4**, Article ID: 101143. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101143>
- [34] Chen, Y., Li, X., Chen, P., Yin, Z., Zhu, P., Zhang, L., *et al.* (2025) ZNF671 Methylation Is a Potential Regression Predictor of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 in the Colposcopy-To-Conization Interval. *Pathology—Research and Practice*, **273**, Article ID: 156116. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2025.156116>