

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.02.020

阴道镜联合血清 5-hmC、HER-2/neu 检测对宫颈上皮内瘤变的诊断价值

阮宝林, 杨伟业, 曾强震, 徐 红, 李小莹, 陈少华[△]

湖北省麻城市人民医院妇科, 湖北黄冈 438300

摘 要:目的 探讨阴道镜联合血清 5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC)与人表皮生长因子受体 2(HER-2/neu)检测对宫颈上皮内瘤变的诊断价值。方法 选取 2021 年 8 月至 2024 年 8 月在该院接受组织病理学检查和阴道镜检查 93 例疑似宫颈上皮内瘤变患者为研究对象。依据组织病理学检查结果,将宫颈上皮细胞阳性患者归为疾病组($n=29$),阴性患者归为对照组($n=64$)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 5-hmC 与 HER-2/neu 水平。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 5-hmC、HER-2/neu 对宫颈上皮内瘤变的诊断效能。采用四格表法评估阴道镜联合血清 5-hmC、HER-2/neu 诊断宫颈上皮内瘤变的灵敏度、特异度与准确度。结果 与对照组相比,疾病组血清 5-hmC 水平显著降低,而血清 HER-2/neu 水平显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。阴道镜诊断宫颈上皮内瘤变的灵敏度为 79.31%(23/29),特异度为 82.81%(53/64),准确度为 81.72%(76/93);阴道镜联合血清 5-hmC、HER-2/neu 诊断宫颈上皮内瘤变的准确度为 89.25%,灵敏度为 75.86%,特异度为 95.31%。3 项联合诊断的准确度和特异度明显高于各指标单独诊断及血清 5-hmC、HER-2/neu 联合诊断(均 $P<0.05$)。结论 宫颈上皮内瘤变患者的血清 5-hmC 水平降低,血清 HER-2/neu 水平升高。阴道镜联合血清 5-hmC、HER-2/neu 检测可显著提高对宫颈上皮内瘤变诊断效能,为临床早期识别与风险评估提供可靠依据。

关键词:宫颈上皮内瘤变; 5-羟甲基胞嘧啶; 人表皮生长因子受体 2; 血清; 阴道镜; 准确度; 特异度

中图分类号:R737.33;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)02-0271-06

Diagnostic value of colposcopy combined with serum 5-hmC and HER-2/neu detection for cervical intraepithelial neoplasia

RUAN Baolin, YANG Weiye, ZENG Qiangzhen, XU Hong, LI Xiaoying, CHEN Shaohua[△]

Department of Gynaecology, Macheng People's Hospital, Huanggang, Hubei 438300, China

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of colposcopy combined with serum 5-hydroxymethylcytosine (5-hmC) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2/neu) detection for cervical intraepithelial neoplasia. **Methods** A total of 93 patients with suspected cervical intraepithelial neoplasia, who underwent histopathological examination and colposcopy in the hospital from August 2021 to August 2024, were included as research subjects. Based on the histopathological results, patients with positive cervical epithelial cells were classified as the disease group ($n=29$), while those with negative cells were classified as the control group ($n=64$). The levels of serum 5-hmC and HER-2/neu were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy of serum 5-hmC and HER-2/neu for cervical intraepithelial neoplasia. The fourfold table method was used to evaluate the sensitivity, specificity and accuracy of colposcopy combined with serum 5-hmC and HER-2/neu in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. **Results** Compared with the control group, the serum 5-hmC level in the disease group was prominently lower, while the serum HER-2/neu level was prominently higher, the differences were all statistically significant ($P<0.05$). The sensitivity of colposcopy in diagnosing cervical intraepithelial neoplasia was 79.31% (23/29), the specificity was 82.81% (53/64), and the accuracy was 81.72% (76/93). The accuracy of colposcopy combined with serum 5-hmC and HER-2/neu in diagnosing cervical intraepithelial neoplasia was 89.25%, with a sensitivity of 75.86% and a specificity of 95.31%. The ac-

作者简介:阮宝林,男,主治医师,主要从事妇科临床方向的研究。[△] **通信作者,** E-mail: bfxpjh@163.com.

引用格式:阮宝林,杨伟业,曾强震,等.阴道镜联合血清 5-hmC、HER-2/neu 检测对宫颈上皮内瘤变的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(2): 271-276.

curacy and specificity of the combined diagnosis of the three indicators were significantly higher than those of each indicator alone and the combined diagnosis of serum 5-hmC and HER-2/neu (all $P < 0.05$).

Conclusion The serum 5-hmC level is decreased and the HER-2/neu level is increased in patients with cervical intraepithelial neoplasia. Colposcopy combined with serum 5-hmC and HER-2/neu can significantly improve the diagnostic efficiency for cervical intraepithelial neoplasia, providing a reliable basis for early clinical identification and risk assessment.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia; 5-hydroxymethylcytosine; human epidermal growth factor receptor 2; serum; colposcopy; accuracy; specificity

宫颈癌是全球女性较为常见的恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的主要原因,其发病率呈逐年上升趋势,对女性生命安全造成极大威胁,同时已构成一个严重的公共卫生问题^[1-2]。宫颈上皮内瘤变代表宫颈癌的前体病变,与宫颈浸润癌的发生密切相关,然而宫颈癌的早期临床症状不显著,当患者确诊时已发展为中晚期,对改善患者预后产生不利影响,并增加死亡风险^[3-4]。因此,亟需寻找一种安全有效的方法辅助临床医师早期诊断宫颈上皮内瘤变,对改善患者预后具有至关重要的意义。阴道镜是宫颈疾病筛查的常用手段,在全世界被广泛应用,然而,阴道镜诊断主要依赖病变的视觉表现,对于低级别或隐匿性病变的识别存在一定局限性,易出现假阴性结果。近年来,分子标志物在肿瘤早期筛查中的价值逐渐凸显,尤其是血清标志物具有取样方便、反映系统性变化的优势,可能作为影像学检查的重要补充,但也会有漏诊、误诊现象的出现,有一定的局限性^[5-6]。将血清生物标志物与阴道镜检查相结合,有望提高宫颈病变的综合诊断效能。5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC)是 DNA 去甲基化的重要中间体,而 DNA 的低甲基化在恶性肿瘤中很常见,并且对多种生物过程有着至关重要的作用^[7]。人表皮生长因子受体 2(HER-2/neu)在宫颈癌等多种类型癌症中过表达,已有研究证实 HER-2/neu 的过表达与乳腺癌患者较高的组织学分级、肿瘤最大径变大、受累淋巴结的数量增多有关,推测 HER-2/neu 可能与宫颈上皮内瘤变有一定关系^[8-9]。然而,目前尚缺乏有关阴道镜联合血清 5-hmC 及 HER-2/neu 用于宫颈上皮内瘤变早期诊断的系统研究。因此,本研究拟通过测定宫颈上皮内瘤变患者血清 5-hmC、HER-2/neu 水平,分析二者联合阴道镜在宫颈上皮内瘤变诊断中的价值,以期为早期诊断宫颈上皮内瘤变及降低宫颈癌的发病率提供参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 8 月至 2024 年 8 月在本院接受治疗的 93 例疑似宫颈上皮内瘤变患者作为研究对象,其中年龄 34~65 岁、平均(45.23±6.15)岁,体质指数(BMI)18~24 kg/m²、平均(22.36±2.33)kg/m²。纳入标准:(1)宫颈上皮细胞可能存在异常并接受组织病理学检查;(2)完成阴道镜检查;

(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)存在严重心、肝、肾等重要脏器功能异常;(3)既往有宫颈疾病史;(4)处于妊娠或哺乳期;(5)伴有精神或认知障碍。根据组织病理学诊断结果(金标准),将宫颈上皮细胞阳性患者归为疾病组($n=29$),阴性患者归为对照组($n=64$)。本研究遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》,通过本院医学伦理委员会审批并实施(审批号:20210767)。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 阴道镜检查 术前 24 h 禁止阴道用药和性生活,采用电子阴道镜(型号:iHC3,深圳市理邦精密仪器股份有限公司)对所有入组患者进行阴道镜检查,均由专业资深的医师进行操作,首先使用棉签清除干净阴道内分泌物及宫颈表面,涂生理盐水后观察宫颈鳞柱交界处,再于宫颈表面湿敷冰醋酸(5%)棉球 1 min 后镜下观察。阴道镜检测为醋酸白色上皮、白斑、点状血管等异常阴道镜像评判为阳性,其他评判为阴性^[10]。

1.2.2 血清 5-hmC、HER-2/neu 水平检测 采集患者入院第 2 天晨起空腹肘静脉血 5 mL,以 3 500 r/min 离心 10 min,获取血清,储存于-80℃冰箱备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 5-hmC、HER-2/neu 水平,人 5-hmC ELISA 试剂盒购自北京简石生物技术有限公司(货号:D5425),人 HER-2/neu ELISA 试剂盒购自上海蒂科生物科技有限公司(货号:HZ-010131),操作步骤均严格参照试剂盒操作说明进行。

1.2.3 其他基线资料收集 收集患者有无吸烟史、有无饮酒史、月经初潮年龄、有无宫颈炎史、有无阴道炎史、产次、孕次等基线资料。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件(IBM 公司,美国)进行数据处理与分析。计量资料经正态性检验均呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数和百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 5-hmC、HER-2/neu 对宫颈上皮内瘤变的诊断效能。采用四格表法评估阴道镜联合血清 5-hmC、HER-2/neu 诊断宫颈上皮内瘤变的灵敏度、

特异度与准确度。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组基线资料比较 2 组年龄、BMI、吸烟史占比、有饮酒史占比、孕次、产次、月经初潮年龄、有宫颈炎史占比、有阴道炎史占比比较,差异均无统计学意

义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 2 组血清 5-hmC、HER-2/neu 水平比较 与对照组相比,疾病组血清 5-hmC 水平显著降低($P<0.05$),而血清 HER-2/neu 水平显著升高($P<0.05$)。见表 2。

表 1 2 组基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	有无吸烟史	有无饮酒史	孕次(次)	
						<3	≥3
疾病组	29	45.38±6.41	22.53±2.38	4(13.79)	3(10.34)	15(51.72)	14(48.28)
对照组	64	45.16±6.21	22.29±2.25	10(15.63)	7(10.94)	36(56.25)	28(43.75)
t/χ ²		0.157	0.468	0.052	0.007	0.165	
P		0.876	0.641	0.819	0.932	0.685	

组别	n	产次(次)		月经初潮年龄(岁)	有宫颈炎史	有阴道炎史
		<2	≥2			
疾病组	29	9(31.03)	20(68.97)	13.25±1.54	11(37.93)	8(27.59)
对照组	64	23(35.94)	41(64.06)	13.76±1.62	22(34.38)	16(25.00)
t/χ ²		0.213		-1.428	0.110	0.070
P		0.645		0.157	0.740	0.792

表 2 2 组血清 5-hmC、HER-2/neu 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	5-hmC(ng/L)	HER-2/neu(ng/mL)
疾病组	29	51.48±10.26	28.95±6.12
对照组	64	75.19±16.32	19.62±5.53
t		-7.194	7.289
P		<0.001	<0.001

2.3 血清 5-hmC、HER-2/neu 对宫颈上皮内瘤变的诊断价值 以患者宫颈上皮细胞是否发生瘤变作为状态变量(发生=1,未发生=0),血清 5-hmC、HER-2/neu 作为检验变量,绘制 ROC 曲线。分析结果显示,血清 5-hmC 诊断宫颈上皮内瘤变的曲线下面积(AUC)为 0.702,最佳截断值为 72.88 ng/L;血清 HER-2/neu 诊断宫颈上皮内瘤变的 AUC 为 0.720,最佳截断值为 24.27 ng/mL。见图 1。

2.4 阴道镜检查结果分析 阴道镜检查结果显示,真阳性 23 例,真阴性 53 例,假阳性 11 例,假阴性 6 例;阴道镜诊断宫颈上皮内瘤变的灵敏度为 79.31%(23/29),特异度为 82.81%(53/64),准确度为 81.72%(76/93)。见表 3。

2.5 阴道镜联合血清 5-hmC、HER-2/neu 对宫颈上皮内瘤变的诊断价值 以 2.2 中 ROC 曲线的最佳截断值作为临界值,当血清 5-hmC、HER-2/neu 单独诊断时,以血清 5-hmC<72.88 ng/L,或 HER-2/neu>24.27 ng/mL 评定为宫颈上皮内瘤变(阳性);当二者联合诊断时以血清 5-hmC<72.88 ng/L,且 HER-2/neu>24.27 ng/mL 评定为宫颈上皮内瘤变(阳性);阴道镜联合血清 5-hmC、HER-2/neu 诊断时,5-hmC,

HER-2/neu 先采用并联(任一指标阳性,整体即判定为阳性),之后与阴道镜检查结果进行串联(所有指标均阳性,整体才判定为阳性)。

阴道镜联合血清 5-hmC、HER-2/neu 诊断宫颈上皮内瘤变的准确度为 89.25%,灵敏度为 75.86%,特异度为 95.31%。3 项联合诊断的准确度和特异度明显高于各指标单独诊断及血清 5-hmC、HER-2/neu 联合诊断(均 $P<0.05$)。见表 4。

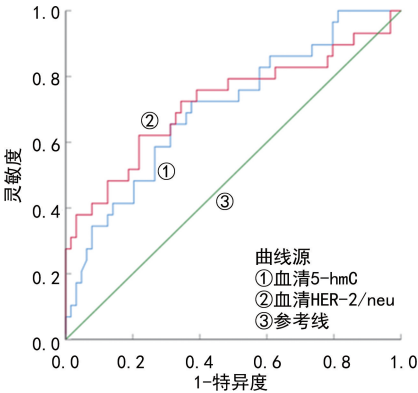


图 1 血清 5-hmC、HER-2/neu 诊断宫颈上皮内瘤变的 ROC 曲线

表 3 阴道镜检查结果(n)

阴道镜检查	病理诊断结果		合计
	阳性	阴性	
阳性	23	11	34
阴性	6	53	59
合计	29	64	93

表 4 阴道镜、血清 5-hmC 和 HER-2/neu 单独及联合诊断宫颈上皮内瘤变的效能

方法	准确度 [% (n/n)]	灵敏度 [% (n/n)]	特异度 [% (n/n)]	约登 指数	阳性预测值 [% (n/n)]	阴性预测值 [% (n/n)]
血清 5-hmC	65.59(61/93) ^a	72.41(21/29)	62.50(40/64) ^a	0.349	46.67(21/45) ^a	83.33(40/48)
血清 HER-2/neu	73.12(68/93) ^a	62.07(18/29)	78.13(50/64) ^a	0.402	56.25(18/32) ^a	81.97(50/61)
血清 5-hmC、HER-2/neu 联合	80.65(75/93) ^a	89.66(26/29)	76.56(49/64) ^a	0.662	63.41(26/41) ^a	94.23(49/52)
阴道镜	81.72(76/93) ^a	79.31(23/29)	82.81(53/64) ^a	0.621	67.65(23/34)	89.83(53/59)
3 项联合	89.25(83/93)	75.86(22/29)	95.31(61/64)	0.712	88.00(22/25)	89.71(61/68)

注：与 3 项联合比较，^a*P* < 0.05。

3 讨 论

宫颈癌是一种起源于宫颈的恶性肿瘤，是全球排名第 4 大最常见的妇科恶性肿瘤类型，对女性健康造成严重影响，而宫颈上皮内瘤变与浸润性宫颈癌有着紧密联系，加速宫颈癌的发生、发展，已成为宫颈癌发展中关键癌前病变阶段^[11-13]。持续感染高危型人乳头状瘤病毒是宫颈癌的必要原因，通过宫颈上皮内瘤变 1~3 级发展为浸润性宫颈癌是一个缓慢的过程，在此过程中宫颈上皮内瘤变可能会消退、持续或进展，仍有小部分病例进展为浸润性宫颈癌，故需要预测和监测宫颈上皮内瘤变的自然进展，为降低宫颈癌的发生率有一定积极作用^[14-16]。因此，探寻一种安全高效的方法辅助医师进行宫颈上皮内瘤变早期诊断成为临床研究的热点。

阴道镜是一种重要的诊断程序，在女性保健，特别是在早期发现和预防宫颈癌方面发挥着关键作用，通过使用阴道镜的专用仪器检查子宫颈、阴道和外阴，分析这些区域的放大视图，使医疗保健专业人员能够识别和评估肉眼可能无法看到的异常情况，准确评估宫颈上皮内瘤变情况，可辅助临床医师早期诊断宫颈癌，尽早进行治疗^[17-18]。董瑞丽等^[19]研究发现，阴道镜检查与病理学检测对宫颈上皮内瘤变的诊断一致性为 81.77%，且阴道镜检查的灵敏度为 60.12%，特异度为 91.47%，提示阴道镜检查对宫颈上皮内瘤变具有较好的诊断效能，能够作为宫颈上皮内瘤变的筛查诊断的安全手段，这与本研究结果相似。本研究中，阴道镜检查结果显示，93 例患者宫颈上皮内瘤变呈真阳性 23 例，真阴性 53 例，阴道镜诊断宫颈上皮内瘤变的灵敏度为 79.31%，特异度为 82.81%，准确度为 81.72%，提示阴道镜对宫颈上皮内瘤变具有较好的诊断价值，但是也会出现假阳性现象。

5-hmC 由 DNA 羟化酶的 10-11 易位家族通过酶促反应催化 5-甲基胞嘧啶转化生成，并且是 DNA 去甲基化过程中的重要中间体，而 DNA 甲基化的改变在癌症中很常见，5-hmC 的缺失也促进癌基因的异常表达，导致细胞增殖不受控制并获得恶性特征，这可能与 DNA 高甲基化增加和参与肿瘤抑制和细胞分化

的关键基因沉默有关^[20-21]。MOSHI 等^[22]研究报道，在鳞柱状交界处、鳞状上皮中观察到特定的 5-hmC，基底细胞中 5-hmC 的典型弱反应到阴性反应，并且随着宫颈癌前体病变的进展，5-hmC 水平逐渐降低，表明 5-hmC 在宫颈癌发展中有重要地位，可能与宫颈上皮内瘤变有着紧密联系。本研究发现，与非宫颈上皮内瘤变患者相比，宫颈上皮内瘤变患者血清 5-hmC 水平显著降低，提示血清 5-hmC 低水平在宫颈上皮内瘤变中可能起关键性作用。本研究 ROC 曲线分析结果显示，血清 5-hmC 水平诊断宫颈上皮内瘤变的 AUC 为 0.702，当血清 5-hmC 的最佳截断值为 72.88 ng/L 时，其诊断宫颈上皮内瘤变的灵敏度为 72.41%，特异度为 62.50%，准确度为 65.59%，提示 5-hmC 对宫颈上皮内瘤变具有一定的诊断价值，5-hmC 水平异常降低可能增强宫颈上皮内瘤变细胞的继续发展，加速癌细胞发展进程，推测这可能是因为 5-hmC 的动态失衡通过调控基因表达、干扰信号通路(TP53-A3B 通路)及协同人乳头状瘤病毒感染，在宫颈上皮内瘤变的发生发展中起关键作用^[23]。李慢等^[24]研究发现，5-hmC 阳性率在正常健康者、低级别宫颈上皮内瘤变患者、高级别宫颈上皮内瘤变患者及宫颈鳞癌患者中逐渐降低，且与宫颈上皮内瘤变的组织学分级呈负相关，提示 5-hmC 水平变化与宫颈上皮内瘤变严重程度有紧密联系，且对宫颈病变程度产生较大影响。

HER-2/neu 是人表皮生长因子受体的重要家族成员，该蛋白由生长因子结合的细胞外结构域、跨膜结构域和细胞质酪氨酸激酶结构域构成，在前列腺癌、乳腺癌、鳞状细胞癌等多种癌症发病机制中发挥关键性作用^[25-27]。胥华猛等^[28]研究发现，乳腺癌患者经过有效治疗后，血清 HER-2/neu 水平明显降低，提示血清 HER-2/neu 水平在乳腺癌患者中显著升高，其异常表达可促进癌细胞的发展，下调血清 HER-2/neu 水平能够抑制肿瘤细胞的生长发育，降低患者体内雌激素水平，推测血清 HER-2/neu 水平在宫颈上皮内瘤变诊断中可能有一定效能。本研究发现，宫颈上皮内瘤变患者血清 HER-2/neu 水平显著高于非宫颈上皮内瘤变患者，提示血清 HER-2/neu 高表达水平与宫颈上皮内瘤变的发展进程可能有着紧密联系，

其机制可能是 HER-2/neu 信号通过上调转录因子诱导上皮间质转化,使病变细胞获得间质表型,增强迁移和侵袭能力。同时,HER-2/neu 激活基质金属蛋白酶,破坏细胞外基质屏障,为病变向浸润癌进展奠定基础^[29]。本研究进一步分析发现,血清 HER-2/neu 诊断宫颈上皮内瘤变的 AUC 为 0.720,当血清 HER-2/neu 的最佳截断值为 24.27 ng/mL 时,其诊断灵敏度为 62.07%,特异度为 78.13%,准确度为 73.12%,提示 HER-2/neu 对宫颈上皮内瘤变具有一定的诊断效能。VARSHNEY 等^[30]研究发现,与癌前病变相比,宫颈恶性病变中 HER-2/neu 水平更高,染色强度也与恶性肿瘤分级、临床分期和淋巴结转移相关,而且进一步发现 HER-2/neu 的过表达与不良预后、转移潜力和侵袭性生物行为有关,提示 HER-2/neu 在宫颈病变过程中有着不可或缺的地位,对宫颈上皮内瘤变可能有较大影响。本研究还发现,血清 5-hmC 与 HER-2/neu 联合诊断宫颈上皮内瘤变的准确度为 80.65%,灵敏度 89.66%,特异度为 76.56%,提示血清 5-hmC、HER-2/neu 联合检测对诊断宫颈上皮内瘤变有较好的诊断效能,有望成为宫颈上皮内瘤变诊断的生物标志物。

本研究进一步分析发现,阴道镜联合血清 5-hmC、HER-2/neu 诊断宫颈上皮内瘤变的准确度为 89.25%,特异度为 95.31%,均明显高于阴道镜、血清 5-hmC 和 HER-2/neu 单独诊断,3 项联合在诊断宫颈上皮内瘤变的准确率和特异度方面具有明显优势,可进一步提高宫颈上皮内瘤变的诊断价值,继而改善患者预后,提示临床上可使用 3 项联合对宫颈上皮内瘤变进行诊断。

综上所述,宫颈上皮内瘤变患者的血清 5-hmC 水平降低,而血清 HER-2/neu 水平升高,阴道镜联合血清 5-hmC、HER-2/neu 对宫颈上皮内瘤变具更高的诊断价值,可能对临床早期诊断有一定应用价值。然而,血清 5-hmC、HER-2/neu 在宫颈上皮内瘤变早期发展进程的具体作用机制仍不清楚,后续将增加样本量及研究项目进一步探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 阮宝林:研究设计、论文撰写;杨伟业、曾强震:数据收集、数据分析;徐红、李小莹:统计分析、协助修改;陈少华:论文审校、写作指导。

参考文献

- [1] SHARMA S, DEEP A, SHARMA A K. Current treatment for cervical cancer: an update [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2020, 20 (15):1768-1779.
- [2] LIZANO M, CARRILLO G A, CRUZ HERNÁNDEZ D E, et al. Promising predictive molec-

- ular biomarkers for cervical cancer(review)[J]. *Int J Mol Med*, 2024, 53(6):50.
- [3] FALCARO M, CASTAÑON A, NDLELA B, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study [J]. *Lancet*, 2021, 398(10316):2084-2092.
- [4] LYCKE K D, KAHLERT J, PETERSEN L K, et al. Untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and subsequent risk of cervical cancer: population based cohort study [J]. *BMJ*, 2023, 383:e075925.
- [5] HARIPRASAD R, MITTAL S, BASU P. Role of colposcopy in the management of women with abnormal cytology[J]. *Cytojournal*, 2022, 19:40.
- [6] FOKOM D J, DILLE I, GNANGNON F, et al. Utility of colposcopy for the screening and management of cervical cancer in Africa: a cross-sectional analysis of providers' training and practices[J]. *BMC Health Serv Res*, 2024, 24(1):1619.
- [7] ALSUGAIR Z, KEPENEKIAN V, FENOUIL T, et al. 5-hmC loss is another useful tool in addition to BAP1 and MTAP immunostains to distinguish diffuse malignant peritoneal mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia in peritoneal cytology cell-blocks and biopsies[J]. *Virchows Arch*, 2022, 481(1):23-29.
- [8] ADEDOKUN K A, OLUOGUN W A, OYENIKE M A, et al. Expression patterns of ER, PR, HER-2/neu and p53 in association with Nottingham tumour grade in breast cancer patients [J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2023, 23(4):526-533.
- [9] MENDOZA R P, RAMINENI M, DOYTCHEVA K, et al. Molecular and clinicopathologic characterization of HER2-overexpressed squamous cell carcinoma of the cervix[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2025, 44(4):323-330.
- [10] HUY N V Q, TAM L M, TRAM N V Q, et al. The value of visual inspection with acetic acid and Pap smear in cervical cancer screening program in low resource settings-a population-based study[J]. *Gynecol Oncol Rep*, 2018, 24 (1):18-20.
- [11] ELZEINY N, SAYED SHAFEI A E, WAGIH

S, et al. Phytochemicals in cervical cancer; an epigenetic overview[J]. *Epigenomics*, 2023, 15 (18):941-959.

[12] CARUSO G, WAGAR M K, HSU H C, et al. Cervical cancer; a new era[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2024, 34(12):1946-1970.

[13] KYRGIU M, MOSCICKI A B. Vaginal microbiome and cervical cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(3):189-198.

[14] LIU Y R, WANG S Z, LIU J, et al. Characteristics of vaginal microbiota in various cervical intraepithelial neoplasia; a cross-sectional study[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):816.

[15] BOWDEN S J, DOULGERAKI T, BOURAS E, et al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer; an umbrella review and follow-up mendelian randomisation studies[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):274.

[16] MENG Q, ZHANG Y, SUN H, et al. Human papillomavirus-16 E6 activates the pentose phosphate pathway to promote cervical cancer cell proliferation by inhibiting G6PD lactylation[J]. *Redox Biol*, 2024, 71(1):103108.

[17] BURNES J V, SCHROEDER J M, WARREN J B. Cervical colposcopy: indications and risk assessment[J]. *Am Fam Physician*, 2020, 102 (1):39-48.

[18] ZHOU Y, WANG C, LI W, et al. Fluorescence colposcope with TMTP1-PEG4-ICG is comparable to the conventional colposcope in identifying cervical precancerous lesions: a randomized controlled trial[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2023, 162(3):969-976.

[19] 董瑞丽, 马宏生, 何金英, 等. 阴道镜及宫颈活组织检查对早期宫颈上皮内瘤变诊断价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20 (8): 1528-1531.

[20] KOCH E A T, BERKING C, ERBER R, et al. Standardized computer-assisted analysis of 5-hmc immunoreactivity in dysplastic nevi and superficial spreading melanomas[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(19):14711.

[21] GUO X J, HUANG X Y, YANG X, et al. Loss of 5-hydroxymethylcytosine induces chemotherapy resistance in hepatocellular carcinoma via the 5-hmC/PCAF/AKT axis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2):79.

[22] MOSHI J M, UMMELN M, SMEDTS F, et al. Inhibition of cytosine 5-hydroxymethylation during progression of cancer precursor lesions in the uterine cervix[J]. *PLoS One*, 2024, 19 (4):e0297008.

[23] KATO M, ONOYAMA I, KAWAKAMI M, et al. Downregulation of 5-hydroxymethylcytosine is associated with the progression of cervical intraepithelial neoplasia[J]. *PLoS One*, 2020, 15 (11):e0241482.

[24] 李慢, 周新刚, 张亮, 等. 5-hmC 在宫颈上皮内瘤变病理诊断中的意义及其与 HPV 感染的相关性[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23 (1): 21-23.

[25] DÍAZ-FERNÁNDEZ A, FERAPONTOV A, VANDERBO M H, et al. Electrochemical cellulase-linked ELISA for rapid liquid biopsy testing of serum HER-2/neu[J]. *ACS Measurement Science Au*, 2023, 3(3):226-235.

[26] MANDAL J, JAMAIYAR A, PATHAK S. Role of HER-2/Neu expression in premalignant and malignant lesions of the uterine cervix; a pathological study[J]. *Cureus*, 2025, 17(1):e78211.

[27] STANEK L, GURLICH R, MUSIL Z, et al. Monitoring EBV infection, MSI, PDL-1 expression, Her-2/neu amplification as a biomarker for PD-1 inhibition in gastric cancer[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2022, 123(2):83-86.

[28] 胥华猛, 刘梅华. 阿那曲唑联合依维莫司治疗乳腺癌的效果及对血清 HER-2/neu、p185 水平的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41 (2): 172-175.

[29] MOUKARZEL L A, FERRANDO L, DA CRUZ PAULA A, et al. The genetic landscape of metaplastic breast cancers and uterine carcinosarcomas[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15 (4): 1024-1039.

[30] VARSHNEY S, MAHESHWARI V, AIJAZ M, et al. Role and significance of HER-2/neu as a biomarker in the premalignant and malignant lesions of uterine cervix[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2020, 45:151443.