临床医学

TIMP-3、DNMT1与乳腺癌患者病情进展及预后的关联

程青青，李雄伟
（信阳市中心医院医学检验科，河南 信阳 464000）

摘要：目的 分析基质金属蛋白酶组织抑制因子3（TIMP-3）、DNA甲基转移酶1（DNMT1）与乳腺癌患者病情进展及预后情况的关联。**方法** 回顾性分析信阳市中心医院2022年3月—2024年3月收治的102例乳腺癌患者临床资料，分析TIMP-3、DNMT1与乳腺癌患者肿瘤标志物的相关性，及对乳腺癌不良预后的预测效能。**结果** 晚期组的TIMP-3表达评分低于中期组、早期组，DNMT1表达评分高于中期组、早期组（$P<0.05$）。晚期组的癌胚抗原（CEA）、糖类抗原15-3（CA153）、糖类抗原125（CA125）、糖类抗原19-9（CA199）、组织多肽抗原（TPA）均高于中期组、早期组（$P<0.05$）。TIMP-3与CEA、CA153、CA125、CA199、TPA负相关（$P<0.05$）。DNMT1与CEA、CA153、CA125、CA199、TPA正相关（$P<0.05$）。预后不良组的TIMP-3表达评分低于预后良好组，DNMT1表达评分高于预后良好组（$P<0.05$）。TIMP-3、DNMT1联合检测对乳腺癌不良预后的预测AUC值高于TIMP-3、DNMT1单独检测。**结论** 联合检测TIMP-3、DNMT1可作为识别患者不良预后的重要辅助手段。

关键词：乳腺癌；基质金属蛋白酶组织抑制因子3；DNA甲基转移酶1；病情进展；预后
中图分类号：R737.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1004-6879（2026）03-0197-05

Relationship between TIMP-3, DNMT1 and disease progression and prognosis in patients with breast cancer

CHENG Qingqing, LI Xiongwei
(Department of Medical Laboratory, The Central Hospital of Xinyang, Xinyang, Henan, 464000, China)

Abstract: Objective To analyze the association between matrix metalloproteinase tissue inhibitor 3 (TIMP-3), DNA methyltransferase 1 (DNMT1) and the disease progression and prognosis of breast cancer patients. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 102 breast cancer patients admitted to Xinyang Central Hospital from March 2022 to March 2024. The correlations between TIMP-3, DNMT1 and tumor markers in breast cancer patients were analyzed, as well as their predictive efficacy for adverse prognosis of breast cancer. **Results** The expression score of TIMP-3 in the late stage group was lower than that in the middle stage group, and the expression score of DNMT1 in the early stage group was higher than that in the middle stage group and the early stage group ($P<0.05$). The levels of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 15-3 (CA153), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 19-9 (CA199) and tissue polypeptide antigen (TPA) in the late group were higher than those in the middle group and early group ($P<0.05$). TIMP-3 was negatively correlated with CEA, CA153, CA125, CA199 and TPA ($P<0.05$). DNMT1 was positively correlated with CEA, CA153, CA125, CA199 and TPA ($P<0.05$). The poor prognosis group had a significantly lower expression score of TIMP-3 and a significantly higher expression score of DNMT1 than the good prognosis group ($P<0.05$). The AUC value of TIMP-3 and DNMT1 combined detection in predicting poor prognosis of breast cancer was higher than that of TIMP-3 or DNMT1 alone.

资助项目：河南省医学科技攻关项目（LHGJ20201005208）
作者简介：程青青（1989—），女，硕士，主管检验师，研究方向：乳腺癌；E-mail：chengqingqing624@sina.com。

Conclusion The combined detection of TIMP-3 and DNMT1 can serve as an important auxiliary method for identifying patients with poor prognosis.

Key words: breast cancer; tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 3; DNA methyltransferase 1; disease progression; prognosis

乳腺癌为临床常见恶性肿瘤之一，可对女性生命安全造成严重威胁。早期患者经根治术治疗后多可长期存活，中晚期患者常需在术后辅以积极放化疗或其他抗肿瘤治疗[1]。客观评估患者病情为指导临床决策的重要前提，目前临床常通过影像学检查明确患者病理特征，并通过实验室检查评估其肿瘤标志物水平，但上述方法均难以作为识别患者不良预后的有效依据[2]。基质金属蛋白酶组织抑制因子-3（tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 3，TIMP-3）能通过抑制基质金属蛋白酶活性而产生一定抑癌作用，与乳腺癌发生、进展有一定关联[3]。DNA甲基转移酶1（DNA methyltransferase 1，DNMT1）可通过促使基因甲基化并维持甲基化水平稳定而增加细胞癌变风险[4]。本研究分析了TIMP-3、DNMT1与乳腺癌患者病情进展及预后的关联。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取信阳市中心医院2022年3月—2024年3月收治的102例乳腺癌患者为研究对象，开展回顾性研究，依据病理分期，将其分别列为晚期组（32例）、中期组（35例）和早期组（35例）。晚期组内患者年龄45～65（55.41±2.35）岁，体质量指数（body mass index，BMI）8～22（20.45±1.61）kg·m^{-2}，乳腺癌病程1～5（3.13±0.22）年；中期组内患者年龄46～64（55.28±2.43）岁，BMI 19～21（20.45±1.33）kg·m^{-2}，乳腺癌病程2～4（3.22±0.35）年；早期组内患者年龄47～63（55.15±2.18）岁，BMI 19～22（20.72±1.45）kg·m^{-2}，乳腺癌病程1～4（3.04±0.27）年。3组患者一般资料比较，差异无统计学意义（P＞0.05）。本次研究已获得医院伦理委员会批准，文号：YX19731-2025（5）。

纳入标准：（1）入组患者确诊为乳腺癌[5]；（2）均为单侧发病；（3）预计可存活周期为1年及以上。

排除标准：（1）存在其他类型恶性肿瘤者；（2）参与研究前已接受其他抗肿瘤治疗者；（3）有视听或精神障碍，导致无法配合研究及随访者。

临床分期判定标准[6]：Ⅰ期患者列为早期组，Ⅱ～Ⅲ期患者列为中期组，Ⅳ期患者列为晚期组。肿瘤直径≤2 cm且未合并淋巴结转移判定为Ⅰ期；2 cm＜肿瘤直径≤5 cm，伴1～3个淋巴结转移病灶判定为Ⅱ期；肿瘤直径＞5 cm且伴有广泛淋巴结转移判定为Ⅲ期；若符合Ⅲ期标准且影像学检查提示有远处转移判定为Ⅳ期。

1.2 方法

（1）资料收集：依据本次研究的目的及方法，从病历信息库中按需抽取入组患者的一般资料，TIMP-3、DNMT1，肿瘤标志物等临床资料，肿瘤标志物包括癌胚抗原（CEA）、糖类抗原15-3（CA153）、糖类抗原125（CA125）、糖类抗原19-9（CA199）、组织多肽抗原（TPA）。

（2）指标检测：①应用免疫组化法检测TIMP-3、DNMT1，依据二者染色情况记录其表达评分。若阳性细胞占比不足5%记为0分，＞5%且≤25%记为1分，＞25%且≤50%记为2分，＞50%且≤75%记为3分，75%及以上记为4分；若无显色记为0分，若染色后呈淡黄色记为1分，呈黄或深黄色记为2分，呈褐色或棕褐色记为3分，表达评分为细胞占比评分与染色评分的乘积。②应用酶免法检测CEA、CA153、CA125、CA199、TPA。检测时间为入院当日。

（3）预后评估：依据病理分期不同实施相应手术治疗、辅助性放化疗或其他抗肿瘤治疗，治疗后随访一年，以病情复发、病灶转移、死亡为随访终点，将病情复发、病灶转移或死亡患者列为预后不良组，反之列为预后良好组。

1.3 统计学方法

数据均采用SPSS 24.0软件进行处理，计数资料以n（%）表示，行χ^2检验。计量资料符合正态分布，且已经过方差齐性检验，以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验，2组以上比较采用F值检验，P＜0.05为差异有统计学意义。应用Pearson相关性系数检验TIMP-3、DNMT1与乳腺癌患者肿瘤标志物的相关性，P＜0.05、r＜0表示

负相关，$P<0.05$、$0<r<1$表示正相关。绘制受试者工作特征曲线(ROC)，通过观察线下面积(AUC)评估TIMP-3、DNMT1对乳腺癌不良预后的预测效能，若AUC>0.85提示预测效能良好。

2 结果

2.1 3组患者的TIMP-3、DNMT1比较

晚期组的TIMP-3表达评分低于中期组、早期组，DNMT1表达评分高于中期组、早期组($P<0.05$)，见表1。

表1 3组患者的TIMP-3、DNMT1比较($\bar{\chi}\pm s$，分)

组别	例数	TIMP-3	DNMT1
晚期组	32	4.12±1.33	10.33±2.45
中期组	35	5.29±1.65	8.14±1.27
早期组	35	5.75±1.64	7.33±1.59
F	-	9.691	24.132
P	-	＜0.001	＜0.001

2.2 3组患者的肿瘤标志物比较

晚期组的CEA、CA153、CA125、CA199、TPA均高于中期组、早期组($P<0.05$)，见表2。

表2 3组患者的肿瘤标志物比较($\bar{\chi}\pm s$)

组别	例数	CEA（$ng\cdot mL^{-1}$）	CA153（$U\cdot mL^{-1}$）	CA125（$U\cdot mL^{-1}$）	CA199（$U\cdot mL^{-1}$）	TPA（$U\cdot L^{-1}$）
晚期组	32	30.61±5.27	55.36±10.31	61.27±10.33	65.45±10.45	180.46±20.36
中期组	35	26.54±5.36	50.45±10.45	56.36±10.27	60.36±10.52	163.36±20.55
早期组	35	25.31±5.25	48.22±10.39	54.45±10.42	58.49±10.63	161.45±20.27
F	-	9.071	4.102	3.833	3.872	8.682
P	-	＜0.001	0.020	0.025	0.024	＜0.001

2.3 TIMP-3、DNMT1与临床指标的相关性分析

TIMP-3与CEA、CA153、CA125、CA199、TPA负相关($P<0.05$)。DNMT1与CEA、CA153、CA125、CA199、TPA正相关($P<0.05$)，见表3。

表3 TIMP-3、DNMT1与临床指标的相关性分析

指标	TIMP-3		DNMT1	
	r	P	r	P
CEA	−0.262	0.022	0.359	0.028
CA153	−0.259	0.025	0.361	0.030
CA125	−0.263	0.024	0.360	0.031
CA199	−0.261	0.026	0.362	0.033
TPA	−0.260	0.023	0.358	0.029

2.4 不同预后患者的TIMP-3、DNMT1比较

102例乳腺癌患者的不良预后发生率为31.37%(32/102)，其中20例病情复发、10例为病灶转移、2例死亡。预后不良组的TIMP-3表达评分低于预后良好组，DNMT1表达评分高于预后良好组($P<0.05$)，见表4。

表4 不同预后患者的TIMP-3、DNMT1比较($\bar{\chi}\pm s$，分)

组别	例数	TIMP-3	DNMT1
预后不良组	32	3.75±0.42	10.75±2.36
预后良好组	70	5.06±1.47	8.58±1.59
t	-	4.938	5.458
P	-	＜0.001	＜0.001

2.5 TIMP-3、DNMT1对乳腺癌不良预后的预测效能

TIMP-3、DNMT1联合检测对乳腺癌不良预后的预测灵敏度、特异度均高于TIMP-3、DNMT1单独检测，见表5、图1。

表5 TIMP-3、DNMT1对乳腺癌不良预后的预测效能

指标	灵敏度（%）	特异度（%）	AUC	截断值(分)	P
TIMP-3	81.26	75.63	0.862（95%CI：0.807～0.902）	4.41	0.018
DNMT1	83.65	77.52	0.865（95%CI：0.810～0.905）	9.67	0.021
联合检测	89.48	81.46	0.920（95%CI：0.880～0.940）	-	0.010

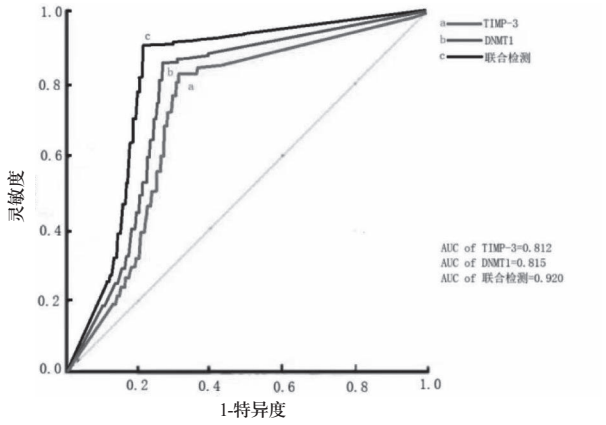

图1 TIMP-3、DNMT1对乳腺癌不良预后的预测效能

3 讨论

乳腺癌为女性常见恶性肿瘤之一，此病起病隐匿，早期患者经根治术或保乳术治疗后可长期存活，中晚期患者在手术治疗后还需辅以放化疗、靶向治疗或免疫治疗，但患者治疗后仍面临病情复发、病灶转移或死亡风险[7]。影像学检查为辅助诊断、评估乳腺癌病情的重要方法，通过观察病灶大小、位置及侵袭情况可实现对病情进展的客观评估。但相关影像参数变化有一定滞后性，无法实现对患者不良预后的早期预测[8]。除影像学检查外，实验室肿瘤标志物检查也是反映患者病情进展的重要指标，但目前常见的肿瘤标志物在多种恶性肿瘤中均可呈异常表达，虽具有一定预测灵敏度，但整体特异度较低[9-10]。

本研究结果显示，晚期组的TIMP-3表达评分低于中期组、早期组，DNMT1表达评分高于中期组、早期组，分析其原因如下：TIMP-3为TIMP家族成员之一，可通过对细胞外基质活性进行选择性抑制而减少基质降解，对阻止细胞发生EMT并向远处转移有重要意义。乳腺癌发病后所致TIMP-3启动子甲基化会导致其表达缺失，TIMP-3表观遗传沉默将会增强患者治疗抵抗性，低表达TIMP-3可通过促使细胞外基质降解而引起肿瘤细胞浸润、转移，其表达水平会随着患者病情进展而降低[11]。DNMT1是维持细胞DNA甲基化水平的关键酶，过表达DNMT1可通过维持或上调DNA甲基化水平而促使肿瘤细胞增殖，与乳腺癌等恶性肿瘤的发生、进展均有密切关联，随着乳腺癌患者病情进展，其血清中DNMT1表达水平也会显著升高[12]。本研究中，晚期组的CEA、CA153、CA125、CA199、TPA均高于中期组，早期组。分析原因如下：肿瘤标志物能用于客观评估乳腺癌患者的病情进展程度，其表达水平会随着病情加重而不断升高[13]。本研究通过Pearson相关性系数证实了TIMP-3、DNMT1与乳腺癌患者肿瘤标志物的相关性，TIMP-3与患者病情进展程度呈线性负相关，而DNMT1与其病情进展呈线性正相关。且本研究结果显示，预后不良组的TIMP-3表达评分低于预后良好组，DNMT1表达评分高于预后良好组，分析原因如下：TIMP-3能通过对基质金属蛋白酶活性进行有效抑制而避免细胞外基质降解，在限制肿瘤细胞侵袭、转移同时，也能一定程度改善乳腺癌患者预后。与TIMP-1、TIMP-2相比，TIMP-3还可通过对去整合素金属蛋白酶进行选择性抑制而阻止多种生长因子释放，通过减少其表达水平即可一定程度抑制机体促肿瘤信号。TIMP-3能通过抑制表皮生长因子活性而阻止基质金属蛋白酶介导的血管生成，通过减少肿瘤细胞的营养供应即可促使其凋亡并发生远处转移[14]。DNMT1可通过对干细胞相关基因的甲基化水平进行有效维持而稳定肿瘤干细胞的自我更新，可通过提高E-钙黏蛋白甲基化水平而诱发EMT并增强肿瘤细胞侵袭、迁移。DNMT1可基于表观遗传沉默多种抑癌基因，而TIMP-3也是其靶向沉默基因之一，过表达DNMT1可通过抑制TIMP-3并沉默TIMP-3而促使细胞外基质降解，在促进肿瘤细胞增殖同时，还可促使其发生远处转移[15]。本研究通过ROC检验得知，TIMP-3、DNMT1对乳腺癌不良预后均有一定预测效能，二者联合检测的AUC值均高于单项指标检测，说明TIMP-3、DNMT1联合检测对乳腺癌不良预后的预测灵敏度、特异度均更高。

综上所述，TIMP-3与乳腺癌病情进展程度负相关，DNMT1与其进展程度正相关，联合检测TIMP-3、DNMT1可作为识别患者不良预后发生风险的重要辅助手段。

参考文献

[1] Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, et al. Breast cancer: presentation, investigation and management[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2022, 83(2): 1-7.

[2] 牛振宇，田晶. 靶向调节肿瘤微环境治疗乳腺癌的研究进展[J]. 华夏医学，2022，35(3)：123-129.

[3] Lee WT, Wu PY, Cheng YM, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase 3: unravelling its biological function and significance in oncology[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(6): 3191.

[4] Li Y, Wang J, Zhou L, et al. DNMT1 inhibition reprograms T cells

to NK-like cells with potent antitumor activity[J]. Sci Immunol, 2025, 10(105): eadm8251.

[5] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组,邵志敏. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版)[J]. 中国癌症杂志,2023,33(12):1092-1186.

[6] 田甜,云昊,王山,等. 乳腺癌肿瘤全域的表观扩散系数信号强度直方图与病理分期的关系及对复发的预测价值[J]. 中国CT和MRI杂志,2023,21(2):98-101.

[7] 鲍娇玉,刘存,陈文君,等. 1990—2021年中国女性乳腺癌疾病负担趋势及危险因素分析[J]. 肿瘤预防与治疗,2025,38(2):98-106.

[8] 黄果,魏雪峰,白飞,等. 我国3省份三甲医院医师对乳腺癌病理切片AI辅助诊断技术的评价及其影响因素[J]. 医学与社会,2025,38(1):118-125.

[9] Balkenenge L, Teuwen J, Mann RM. Application of deep learning in breast cancer imaging[J]. Semin Nucl Med, 2022, 52(5): 584-596.

[10] 吴如珍,林学军,刘彩银,等. 基于CiteSpace软件的乳腺癌影像学研究现状及热点可视化分析[J]. 医疗装备,2025,38(1):1-5,22.

[11] 李和丽,梁殿迅,王秋宇,等. miR-21靶向调节TIMP3/MMP9信号通路对宫颈癌细胞增殖、凋亡和迁移的影响[J]. 中国老年学杂志,2023,43(23):5800-5804.

[12] 郭超,法楠,黄景涛,等. 肺腺癌中DNMT1表达和TFF1甲基化水平的相关性及临床意义[J]. 河北医学,2025,31(3):420-425.

[13] 宋以宁,史明明,陈文信,等. Ki-67在乳腺癌及腋窝转移淋巴结中的表达及临床应用[J]. 山东第二医科大学学报,2024,46(6):401-406.

[14] 于娇,李汉杰,陈鑫,等. 乳腺癌组织中TIMP-3及DNMT1的表达与患者预后的相关性[J]. 现代肿瘤医学,2024,32(17):3248-3253.

[15] 武坤,黄佳莉,程沈菊,等. 敲除DNMT1增强NK细胞对急性髓细胞白血病的抑制作用[J]. 中国实验血液学杂志,2025,33(3):653-659.

(收稿日期:2025-06-27)

KIF3B mRNA表达水平与皮肤基底细胞癌病理特征的关联研究

黄欢欢,李丹宁

(河南科技大学第二附属医院病理科,河南 洛阳 471000)

摘要: **目的** 分析驱动蛋白家族成员3B信使RNA(KIF3B mRNA)与皮肤基底细胞癌(BCC)患者病理特征的关联。**方法** 回顾性分析河南科技大学第二附属医院2023年1月—2024年12月经病理诊断的72例BCC患者标本,以及来自门诊患者手术切除的带有正常皮肤组织的20例标本,分别列为病例组和对照组,比较2组KIF3B mRNA表达水平差异。依据病灶的病理亚型,将72例BCC患者分别列为硬化型基底细胞癌组(即侵袭性基底细胞癌组,IBCCs)和结节型及浅表型组(即非侵袭性基底细胞癌组,NIBCCs),比较2组患者KIF3B mRNA表达水平及病理特征的差异,分析KIF3B mRNA表达水平与其病理特征间的相关性,以及对BCC的预测效能。**结果** 病例组的KIF3B mRNA表达水平高于对照组($P<0.05$)。IBCCs组的KIF3B mRNA表达水平高于NIBCCs组($P<0.05$)。IBCCs组的皮损直径>1 cm占比、深部侵袭占比均高于NIBCCs组($P<0.05$)。KIF3B mRNA表达水平与BCC患者的皮损直径、深部侵袭占比呈正相关($P<0.05$)。KIF3B mRNA表达水平对BCC的预测灵敏度、特异度分别为89.23%、75.35%(AUC=0.866)。**结论** KIF3B mRNA在BCC患者中高水平表达,其表达水平与患者病理特征密切相关,通过检测KIF3B mRNA表达水平可早期识别BCC发病风险。

关键词: 皮肤基底细胞癌;KIF3B;病理分期;病理特征;预测效能

中图分类号: R739.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-6879(2026)03-0201-05

资助项目: 河南省医学科技攻关项目(LHGJ20201020127)

作者简介: 黄欢欢(1986—),女,硕士,主治医师,研究方向:皮肤基底细胞癌;E-mail:huaunghuanhuan@sina.com。