

# 乳腺癌组织 ZMYND10 表达及其与 ER、PR、HER-2 的关系

叶敏<sup>1</sup>, 张锦丰<sup>1</sup>, 吴静娜<sup>1</sup>, 朱文标<sup>2</sup>, 杨日辉<sup>3</sup>, 范苑林<sup>4</sup>

梅州市人民医院 1. 肿瘤三科, 2. 病理科, 3. 磁共振二科, 4. 乳腺外科, 广东梅州 514000

**[摘要]** **目的** 探究 ZMYND10 在乳腺癌组织中的表达水平及其与雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体-2(HER-2)表达的关系。**方法** 选择乳腺癌患者 148 例, 收集临床资料及肿瘤组织标本。采用免疫组织化学法检测 ZMYND10 在乳腺癌组织及癌旁正常组织中的表达, 根据 ZMYND10 表达水平将患者分为高表达组与低表达组, 并检测两组 ER、PR 和 HER-2 表达情况, 采用多因素 Logistic 回归分析 ZMYND10 表达与临床资料及各指标的关系。**结果** ZMYND10 在乳腺癌组织中的阳性表达率低于癌旁正常组织 ( $P < 0.05$ )。高表达组中年龄  $< 50$  岁及淋巴转移  $< 4$  个者比例高于低表达组 ( $P < 0.05$ )。高表达组中 PR 阳性者比例高于低表达组 ( $P < 0.05$ )。回归分析显示, 年龄  $< 50$  岁及 PR 阳性均为 ZMYND10 高表达的影响因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** ZMYND10 在乳腺癌组织中低表达, 其高表达与年龄  $< 50$  岁及 PR 阳性有密切关系。

**[关键词]** 乳腺癌; ZMYND10; ER; PR; HER-2

**[中图分类号]** R587.2

**[文献标识码]** A

## Expression of ZMYND10 in breast cancer tissue and its relationship with ER, PR, and HER-2

YE Min<sup>1</sup>, ZHANG Jinfeng<sup>1</sup>, WU Jingna<sup>1</sup>, ZHU Wenbiao<sup>2</sup>, YANG Rihui<sup>3</sup>, FAN Yuanlin<sup>4</sup>

1. Third Department of Oncology, 2. Department of Pathology, 3. Second Department of Magnetic Resonance, 4. Department of Breast Surgery, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514000, Guangdong, China

**[ABSTRACT]** **Aim** To investigate the expression level of ZMYND10 in breast cancer tissue and its relationship with the expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2). **Methods** A total of 148 breast cancer patients were selected. Clinical data and tumor tissue specimens were collected. Immunohistochemistry was used to detect the expression of ZMYND10 in breast cancer tissue and adjacent normal tissue. According to the expression level of ZMYND10, patients were divided into a high-expression group and a low-expression group. The expression of ER, PR, and HER-2 was detected, and multivariate Logistic regression analysis was applied to evaluate the relationship between ZMYND10 expression and clinical data as well as related indicators. **Results** The positive expression rate of ZMYND10 in breast cancer tissue was lower than that in adjacent normal tissue ( $P < 0.05$ ). The proportions of patients aged  $< 50$  years and with lymph node metastasis  $< 4$  in the high-expression group were higher than those in the low-expression group ( $P < 0.05$ ). The proportion of PR-positive cases in the high-expression group was higher than that in the low-expression group ( $P < 0.05$ ). Regression analysis showed that age  $< 50$  years and PR positive rate were influencing factors for high expression of ZMYND10 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** ZMYND10 is lowly expressed in breast cancer tissue, and its high expression is closely associated with age  $< 50$  years and PR positive rate.

**[KEY WORDS]** breast cancer; ZMYND10; ER; PR; HER-2

乳腺癌已成为全球女性最常见的恶性肿瘤, 2020 年中国新发病例约 226 万, 死亡病例超过 68 万, 严重危害女性健康<sup>[1]</sup>。目前, 临床常采用新辅助治疗联合腔镜手术进行治疗, 虽取得一定疗效, 但转移性乳腺癌患者的 5 年生存率仍较低, 治疗面临巨大挑战<sup>[2-3]</sup>。已知多种分子标志物参与乳腺癌发生发展, 其中雌激素受体 (estrogen receptor,

ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 的表达状态对乳腺癌分型及预后评估具有重要意义; ER/PR 阴性及 HER-2 阳性通常提示肿瘤侵袭性强、增殖与转移能力高<sup>[4-5]</sup>。近期研究发现, ZMYND10 基因可能作为一种肿瘤抑制基因抑制乳腺癌进展, 其低表达与患者不良预后

**[收稿日期]** 2025-03-21

**[修回日期]** 2025-08-24

**[基金项目]** 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2023272); 梅州市社会发展科技计划项目 (2022C0301110)

**[作者简介]** 叶敏, 主治医师, 研究方向为乳腺肿瘤、黑色素瘤、软组织肉瘤的诊治, E-mail 为 mzym10630@163.com。通信作者张锦丰, 硕士, 主任医师, 研究方向为乳腺肿瘤、黑色素瘤、软组织肉瘤的诊治, E-mail 为 zhangjinfeng@mzrmyy.com。

相关<sup>[6]</sup>,但其在乳腺癌组织中与 ER、PR、HER-2 的表达关系尚不明确。因此,本研究旨在检测乳腺癌组织中 ZMYND10 的表达,并探讨其与 ER、PR 及 HER-2 的关系,为乳腺癌分子机制研究与临床治疗提供新依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

研究对象为 2020 年 1 月—2023 年 5 月本院收治的 148 例乳腺癌患者,患者均为女性,年龄 29 ~ 77 岁,平均(52.39 ± 9.94)岁。肿瘤位于左侧者 80 例,右侧 68 例。临床分期参照文献<sup>[7]</sup>: I 期 44 例,II 期 76 例,III 期 27 例,IV 期 1 例。分子分型依据文献<sup>[8]</sup>分类:Luminal A 型 28 例,Luminal B1 型 45 例,Luminal B2 型 23 例,三阴性型 21 例,HER-2 过表达型 31 例。组织学分级参考文献<sup>[9]</sup>。

纳入标准:①经临床表现、影像学检查及病理结果确诊为乳腺癌<sup>[10]</sup>;②年龄 ≥ 18 岁的原发性乳腺癌患者;③接受手术治疗;④临床资料完整;⑤术前未接受任何免疫治疗、放疗、化疗或其他辅助治疗。排除标准:①合并心、肺、肾等重要器官严重疾病;②患有血液系统疾病、其他恶性肿瘤或自身免疫性疾病;③伴有精神疾病或依从性差无法配合完成检查;④妊娠或哺乳期妇女;⑤双侧乳腺癌。

### 1.2 免疫组织化学染色

收集入组患者的乳腺癌组织及癌旁正常组织(距肿瘤边缘 ≥ 5 cm)标本,采用免疫组织化学法检测 ZMYND10、ER、PR 及 HER-2 的表达。ZMYND10 单克隆抗体及二抗购自北京博奥森生物技术有限公司;PBS 缓冲液、EDTA 抗原修复液购于北京索莱宝科技有限公司;DAB 显色液购自丹麦 DAKO 公司。操作步骤如下:石蜡切片脱蜡、水化;3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 室温孵育 10 min 灭活内源性过氧化物酶;采用 EDTA 缓冲液进行热诱导抗原修复;滴加一抗(ZMYND10 按 1:200 稀释),4 ℃ 过夜孵育;PBS 冲洗后滴加二抗,室温孵育 20 ~ 30 min;DAB 显色,苏木精复染,脱水透明,中性树脂封片。以 PBS 代替一抗作阴性对照,以已知阳性样本作阳性对照。

### 1.3 染色结果的判定

染色结果判读由两名资深病理医师独立完成。ER 与 PR 阳性定义为 ≥ 1% 的肿瘤细胞出现核染色;HER-2 判读参照文献<sup>[11]</sup>:免疫组化评分 3+ 为阳性,2+ 者需进一步行原位杂交检测明确,0 或 1+ 为阴性。ZMYND10 阳性信号定位于细胞膜/细胞

质,呈棕黄色或褐黄色。随机选取 10 个高倍视野,根据染色强度(无色计 0 分;淡黄色计 1 分;棕黄色计 2 分;褐黄色计 3 分)及阳性细胞比例(0% 计 0 分;0% ~ 25% 计 1 分;25% ~ 50% 计 2 分;≥ 50% 计 3 分)计算总分(两者乘积)。总分 ≤ 4 分为低表达,>4 分为高表达。根据 ZMYND10 在癌组织中的表达差异将患者分为高、低表达组,比较各组 ER、PR、HER-2 表达的差异。

### 1.4 统计学处理

使用 SPSS 22.0 进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验;计数资料以例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 回归分析 ZMYND10 高表达的影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 乳腺癌及癌旁正常组织 ZMYND10 表达情况比较  
与癌旁正常组织比较,乳腺癌组织中 ZMYND10 的阳性表达率较低(*P* < 0.05;表 1)。

表 1 乳腺癌及癌旁正常组织中 ZMYND10 表达情况比较例(%)

分组	<i>n</i>	阳性	阴性
癌旁正常组织	148	99(66.89)	49(33.11)
乳腺癌组织	148	69(46.62) <sup>a</sup>	79(53.38) <sup>a</sup>

注:a 为 *P* < 0.05,与癌旁正常组织比较。

### 2.2 ZMYND10 表达情况与患者临床特征的关系

免疫组织化学检测结果显示,ZMYND10 表达阳性的乳腺癌组织对应的 69 例中有 36 例为高表达组,33 例为低表达组。与低表达组比较,高表达组中年龄 < 50 岁和淋巴转移 < 4 个的病例占比均升高(*P* < 0.05;表 2)。

### 2.3 ZMYND10 高表达组与低表达组的 ER、PR 和 HER-2 表达情况比较

与低表达组比较,高表达组中 PR 表达阳性占比升高(*P* < 0.05;表 3)。

### 2.4 ZMYND10 在乳腺癌组织中高表达的多因素 Logistic 回归分析

以 ZMYND10 表达情况(高表达 = 1,低表达 = 0)为因变量,对上述单因素分析中具有明显差异的指标作为自变量开展多因素 Logistic 回归分析,其中“年龄 < 50 岁” = 1,“年龄 ≥ 50 岁” = 0;“淋巴转移 < 4 个” = 1,“淋巴转移 ≥ 4 个” = 0;“PR 阳性” = 1,“PR 阴性” = 0。分析结果显示,年龄 < 50 岁及 PR 阳性

均为乳腺癌组织中 ZMYND10 高表达的影响因素 ( $P < 0.05$ ; 表 4)。

表 2 ZMYND10 表达情况与患者临床特征的关系

指标		例 (%)	
		低表达组 ( $n=33$ )	高表达组 ( $n=36$ )
年龄	<50 岁	12(36.36)	33(91.67) <sup>a</sup>
	≥50 岁	21(63.64)	3(8.33)
位置	左侧	19(57.58)	16(44.44)
	右侧	14(42.42)	20(55.56)
临床分期	I 期	13(39.39)	12(33.33)
	II 期	13(39.40)	18(50.00)
	III 期	7(21.21)	6(16.67)
	IV 期	0	0
分子分型	LA 型+LB1 型+LB2 型	20(60.61)	27(75.00)
	三阴性型	7(21.21)	5(13.89)
	HER-2 过表达型	6(18.18)	4(11.11)
组织学分级	I 级	1(3.03)	3(8.33)
	II 级	16(48.49)	21(58.33)
	III 级	14(42.42)	11(30.56)
	无法分级	2(6.06)	1(2.78)
淋巴转移	≥4 个	12(36.36)	5(13.89)
	<4 个	21(63.64)	31(86.11) <sup>a</sup>

注:a 为  $P < 0.05$ , 与低表达组比较。

表 3 ZMYND10 高表达组与低表达组的 ER、PR 和 HER-2 表达情况比较

指标		例 (%)	
		低表达组 ( $n=33$ )	高表达组 ( $n=36$ )
ER	阳性	20(60.61)	27(75.00)
	阴性	13(39.39)	9(25.00)
PR	阳性	16(48.48)	27(75.00) <sup>a</sup>
	阴性	17(51.52)	9(25.00)
HER-2	阳性	12(36.36)	9(25.00)
	阴性	21(63.64)	27(75.00)

注:a 为  $P < 0.05$ , 与低表达组比较。

表 4 ZMYND10 在乳腺癌组织中高表达的多因素 Logistic 回归分析

指标	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR(95% CI)
年龄 <50 岁	3.027	0.733	17.031	<0.001	20.629(4.900 ~ 86.851)
PR 阳性	1.292	0.637	4.119	0.042	3.640(1.045 ~ 12.675)

### 3 讨论

据报道,乳腺癌是 40 岁以下女性中最常见的恶

性肿瘤,也是该人群癌症相关死亡的首要原因,其发病率呈逐年上升趋势。与中老年女性比较,年轻女性所患乳腺癌类型更为复杂多样,疾病特征也更为不利,严重影响了患者的身心健康<sup>[12]</sup>。因此,针对不同类型乳腺癌制定有效治疗策略并改善患者预后,仍是当前临床面临的重要课题。近年来,随着分子生物学研究的不断深入,多种抑癌基因逐渐成为研究热点,为探索新的癌症治疗方法提供了可能。

研究表明,ZMYND10 是位于 3 号染色体短臂上的一个肿瘤抑制基因。在卵巢癌中,该基因可上调促凋亡基因 BAX 的表达,降低癌细胞对紫杉醇的耐药性,从而促进癌细胞凋亡<sup>[13-14]</sup>。然而,ZMYND10 在乳腺癌中的表达及其在疾病进展中的作用尚不明确。本研究结果显示,乳腺癌组织中 ZMYND10 的阳性表达率低于癌旁正常组织,提示 ZMYND10 在乳腺癌中表达下调。汪焱<sup>[15]</sup>的研究也发现,与癌旁组织相比,ZMYND10 在乳腺癌组织及细胞株中的 mRNA 和蛋白表达水平均显著降低,且其启动子区域呈现高甲基化状态,进一步支持了本研究的结果,表明 ZMYND10 的表达下调可能与其启动子甲基化有关。

本研究进一步分析了 ZMYND10 表达与乳腺癌患者临床病理特征之间的关系。结果显示,在 ZMYND10 高表达组中,年龄<50 岁及淋巴结转移数目<4 个的患者比例均高于低表达组,而肿瘤部位、临床分期、分子分型及组织学分级等方面差异无显著性。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄<50 岁是 ZMYND10 高表达的独立影响因素,提示 ZMYND10 的表达与患者年龄密切相关。推测其机制,年龄较轻的患者生殖能力,新陈代谢及激素分泌水平较为旺盛,机体对癌细胞的清除能力较强,可能有助于维持 ZMYND10 的高表达。另有研究指出,ZMYND10 表达与乳腺癌组织病理分级呈负相关<sup>[16]</sup>,与本研究的结果不一致,其差异可能与研究对象年龄及乳腺癌亚型分布不同有关。

ER、PR 和 HER-2 作为乳腺癌的重要分子标志物,三者间相互作用共同影响患者的治疗反应及预后<sup>[17]</sup>。ER 属于核受体超家族,参与调控乳腺细胞的增殖、分化与凋亡过程<sup>[18]</sup>。PR 作为一种核转录调节因子,其表达受 ER 调控,并与浸润性乳腺癌患者的预后密切相关<sup>[19]</sup>。HER-2 在细胞生长、分化及迁移中发挥关键作用,其过表达常见于乳腺癌患者,是疾病进展的独立预测因子,通常提示不良预后<sup>[20]</sup>。本研究还发现,ZMYND10 高表达组中 PR 阳性患者比例显著高于低表达组,而 ER 与 HER-2

的表达差异则无显著性。回归分析结果显示,PR阳性是 ZMYND10 高表达的独立影响因素,表明 ZMYND10 表达与 PR 状态呈正相关。这一结果提示,在 PR 阳性的乳腺癌中,ZMYND10 可能具有更高的表达水平,并可能参与乳腺癌的发生与发展过程。

然而,本研究仍存在一定局限性。样本量有限,且未对 ZMYND10 表达与患者预后的关系进行长期随访分析,可能导致结果存在偏差。今后需扩大样本量,并进一步探讨 ZMYND10 在乳腺癌中的具体作用机制及其与预后的关联,以增强结论的可靠性。

综上所述,ZMYND10 在乳腺癌组织中表达下调,其高表达与患者年龄<50岁及PR阳性状态密切相关,并可能抑制乳腺癌淋巴结转移。ZMYND10有望成为乳腺癌新的分子标志物及潜在治疗靶点,值得进一步深入研究。

#### [参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 张琪, 修秉虬, 吴昊. 2023年中国乳腺癌重要临床研究成果及最新进展[J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(2): 135-142.
- [3] WILKINSON L, GATHANI T. Understanding breast cancer as a global health concern[J]. *Br J Radiol*, 2022, 95(1130): 20211033.
- [4] 王思, 宋丽萍, 张欣, 等. 乳腺癌雌激素受体、孕激素受体、人类表皮生长因子受体-2及血清肿瘤标志物水平与骨转移的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(7): 37-41.
- [5] 于馨, 曹军英, 金壮, 等. 乳腺浸润性导管癌超声表现与雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体-2、Ki-67表达相关性分析[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(7): 666-669.
- [6] WANG Y, DAN L, LI Q, et al. ZMYND10, an epigenetically regulated tumor suppressor, exerts tumor-suppressive functions via miR145-5p/NEDD9 axis in breast cancer[J]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 184.
- [7] 薛卫成. 介绍乳腺癌TNM分期系统(第7版)[J]. *诊断病理学杂志*, 2010, 17(4): 241-244.
- [8] ZARDAVAS D, IRRTHUM A, SWANTON C, et al. Clinical management of breast cancer heterogeneity[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(7): 381-394.
- [9] RAKHA E A, EL-SAYED M E, LEE A H, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(19): 3153-3158.
- [10] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(8): 609-679.
- [11] 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. 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): 1092-1187.
- [12] TESCH M E, PARTRIDGE A H. Treatment of breast cancer in young adults[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2022, 42: 795-806.
- [13] WU L J, ZHANG X N, WANG J, et al. ZMYND10 downregulates cyclins B1 and D1 to arrest cell cycle by trimethylating lysine 9 on histone 3[J]. *Life Res*, 2021, 4(4): 32.
- [14] CHIANG Y C, CHANG M C, CHEN P J, et al. Epigenetic silencing of BLU through interfering apoptosis results in chemoresistance and poor prognosis of ovarian serous carcinoma patients[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(2): 213-227.
- [15] 汪焱. 表观遗传调控的抑癌基因 ZMYND10 在乳腺癌中通过 miR145-5p/NEDD9 信号轴发挥抑癌作用[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [16] 黄群星. ZMYND10 与乳腺癌肿瘤免疫抑制及预后关系的研究[D]. 湛江: 广东医科大学, 2024.
- [17] HU X, CHEN W, LI F, et al. Expression changes of ER, PR, HER2, and Ki-67 in primary and metastatic breast cancer and its clinical significance[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1053125.
- [18] 何莹, 王敏芳, 郑莎莎, 等. 乳腺癌微钙化与 HER2、ER、PR、Ki67 的相关性分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2022, 38(6): 633-636.
- [19] 刘英敏, 杨亮, 迪力夏提·金斯汗, 等. 新疆地区单中心乳腺癌孕激素受体状态与临床病理特征和预后的关系[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(5): 412-417.
- [20] 刘婷婷, 林佳璐, 姜鉴娟, 等. 多参数 MRI 影像组学评估浸润性乳腺癌 HER-2 表达状态的临床应用价值[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(2): 218-227.

(此文编辑 李小玲)