

• 临床研究 •

蛋白质精氨酸甲基转移酶1在乳腺癌组织中的表达及临床意义

李巧¹, 方蕊¹, 黄佳鑫², 周佰晟², 郭琼^{3*}, 马长艳^{1*}

¹南京医科大学基础医学院遗传学系, 江苏 南京 211166; ²南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 211166; ³南京医科大学第一附属医院康复科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 探究蛋白质精氨酸甲基转移酶1 (protein arginine methyltransferase 1, PRMT1) 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义。方法: 利用TIMER3.0、GEPIA2和UALCAN等数据库分析PRMT1 mRNA在乳腺癌组织中的表达水平; 采用组织芯片及免疫组化技术检测PRMT1蛋白在乳腺癌组织中的表达, 并探讨其与乳腺癌临床病理特征之间的关系; 使用OSdream在线工具对Gene Expression Omnibus(GEO)数据集进行生存分析以评估PRMT1表达水平与乳腺癌患者无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)和无转移生存期(metastasis-free survival, MFS)之间的关系; 通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析评估PRMT1诊断乳腺癌的价值。结果: 多数据库生物信息学分析结果显示, 与正常乳腺组织相比, PRMT1 mRNA在乳腺癌组织中的表达水平显著升高($P < 0.01$); PRMT1 mRNA的表达水平与临床分期和淋巴结转移密切相关($P < 0.01$)。组织芯片的免疫组化检测结果显示, 与癌旁组织相比, PRMT1蛋白在乳腺癌组织中显著高表达($P < 0.01$), 并且PRMT1高表达与乳腺癌患者临床分期和淋巴结转移呈正相关($P < 0.01$)。生存分析结果显示, PRMT1高表达乳腺癌患者的RFS和MFS显著短于PRMT1低表达患者($P < 0.05$)。ROC曲线分析显示, 曲线下面积为0.927(95% CI: 0.887~0.967, $P < 0.001$), 在最佳截断值(1.167)处的灵敏度和特异度分别为82.5%和90.0%, 说明PRMT1具有良好的乳腺癌诊断效能。结论: PRMT1在乳腺癌组织中高表达, PRMT1高表达与乳腺癌患者的晚期临床分期、淋巴结转移和不良预后相关。PRMT1具有良好的乳腺癌诊断效能, 可作为乳腺癌诊断与预后评判的潜在生物标志物。

[关键词] 乳腺癌; 蛋白质精氨酸甲基转移酶1; 免疫组化

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)07-1037-09

doi: 10.7655/NYDXBNSN260303

Expression and clinical significance of protein arginine methyltransferase 1 in breast cancer

LI Qiao¹, FANG Rui¹, HUANG Jiaxin², ZHOU Baisheng², GUO Qiong^{3*}, MA Changyan^{1*}

¹Department of Genetics, School of Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ²the First School of Clinical Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 211166; ³Department of Rehabilitation, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of protein arginine methyltransferase 1 (PRMT1) in breast cancer and to evaluate its clinical significance. **Methods:** Bioinformatics databases, including TIMER3.0, GEPIA2, and UALCAN, were utilized to analyze PRMT1 mRNA expression levels in breast cancer tissues. Tissue microarray and immunohistochemistry were employed to detect PRMT1 protein expression in breast cancer tissues and to explore its correlation with clinicopathological features. Survival analysis based on Gene Expression Omnibus (GEO) datasets using the OSdream online tool was performed to assess the association between PRMT1 expression levels and recurrence-free survival (RFS) and metastasis-free survival (MFS) in breast cancer patients. The diagnostic value of PRMT1 for breast cancer was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results:** Multi-database bioinformatics analysis revealed that, compared to normal tissues, PRMT1 mRNA expression was significantly elevated in breast cancer tissues ($P < 0.01$). Elevated PRMT1 mRNA levels were closely associated with advanced clinical stage and lymph node metastasis ($P < 0.01$). Immunohistochemical staining of tissue microarrays confirmed that PRMT1 protein expression was

[基金项目] 国家自然科学基金(82373058, 82072484); 国家级大学生创新训练计划(202510312050Z)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: 505695002@qq.com (ORCID: 0009-0006-2724-7152); cymanjmu@163.com (ORCID: 0000-0002-1609-4609)

significantly higher in breast cancer tissues compared to adjacent normal tissues ($P < 0.01$). High PRMT1 expression was positively correlated with advanced clinical stage and lymph node metastasis in breast cancer patients ($P < 0.01$). Survival analysis indicated that breast cancer patients with high PRMT1 expression had a significantly shorter RFS and MFS compared to those with low PRMT1 expression ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the curve (AUC) was 0.927 (95%CI: 0.887–0.967, $P < 0.001$). At the optimal cutoff value of 1.167, the sensitivity and specificity were 82.5% and 90.0%, respectively, indicating robust diagnostic performance of PRMT1 for breast cancer. **Conclusion:** PRMT1 is highly expressed in breast cancer tissues, and elevated PRMT1 expression is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis, and poor prognosis in breast cancer patients. PRMT1 demonstrates excellent diagnostic efficacy for breast cancer. Therefore, PRMT1 may serve as a potential biomarker for the diagnosis and prognostic evaluation of breast cancer.

[Key words] breast cancer; protein arginine methyltransferase 1; immunohistochemistry

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(07): 1037-1045]

乳腺癌是目前全球女性发病率最高的恶性肿瘤,严重威胁女性健康。据统计,全球范围内,2022年女性乳腺癌新增病例达230万例,死亡人数达67万人。预计2050年将新增320万例乳腺癌病例和110万例乳腺癌相关死亡病例,较2022年分别增长38%和68%^[1]。早期乳腺癌患者通过规范化治疗可获得较好预后,70%~80%的患者可实现临床治愈,但一旦发生远处转移,患者的5年生存率将下降至25%以下。根据雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)和Ki67的表达情况,乳腺癌可分为Luminal A型、Luminal B型、HER2⁺型和三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC),不同亚型的生物学行为、治疗策略及预后存在显著差异^[2]。尽管内分泌治疗、靶向治疗和化疗等综合治疗手段不断进步,但仍有部分患者出现治疗耐药和疾病加重,这提示需要深入探索乳腺癌发生发展的分子机制,寻找新的生物标志物和治疗靶点。

蛋白质精氨酸甲基化是翻译后修饰环节重要的生理过程之一,由蛋白质精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferase, PRMT)家族催化完成。该家族包括PRMT1~9,根据催化方式和产物的不同分为Ⅰ型(催化精氨酸不对称二甲基化)、Ⅱ型(催化精氨酸对称二甲基化)和Ⅲ型(催化精氨酸单甲基化)。其中,PRMT1是PRMT家族中活性最强的成员,负责细胞内超过90%的精氨酸甲基化修饰过程^[3-4]。PRMT1通过甲基化组蛋白和非组蛋白底物,参与转录调控、RNA加工、信号转导、DNA损伤修复等多种细胞生物学过程^[5]。近年来,PRMT1在肿瘤发生发展中的作用备受关注,大量研究证实

PRMT1在乳腺癌、胃癌、结直肠癌和胰腺癌等多种恶性肿瘤中高表达,且其表达水平与肿瘤分级和患者不良预后呈正相关^[3,6-8]。

PRMT1在乳腺癌发生发展中的促癌作用已被多项研究证实。它可通过甲基化多种底物调控乳腺癌细胞的增殖、存活、上皮-间充质转化和迁移侵袭能力。研究表明,PRMT1介导的增强子蛋白锌指同源物2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)在R342位点的甲基化促进细胞周期进展。PRMT1对EZH2的甲基化修饰可同时抑制其泛素化,增强EZH2的蛋白稳定性,从而促进乳腺癌转移^[9-10]。PRMT1对p53的甲基化修饰可抑制其转录活性,从而抑制乳腺癌细胞凋亡^[11]。此外,PRMT1可通过甲基化BRCA1的R610位点,调节其亚细胞定位,影响乳腺癌细胞对DNA损伤的应答^[12]。在低氧环境下缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)诱导PRMT1的表达,接着PRMT1通过甲基化HIF2 β 的第42位精氨酸,增强HIF1 α /HIF2 β 异源二聚体的形成和转录活性,进而促进糖酵解基因表达和乳酸生成,驱动乳腺癌细胞的代谢重编程和恶性生长^[13]。这些发现提示PRMT1在乳腺癌的发生发展中扮演着重要的促癌角色。

尽管目前关于PRMT1在乳腺癌中的作用和机制研究已取得一定进展,但针对PRMT1在乳腺癌组织中的表达特征及其与临床病理参数相关性的系统性研究仍较为有限。不同乳腺癌分子亚型中PRMT1的表达差异、PRMT1表达水平与患者分期、分级、淋巴结转移及预后的关系,以及其作为临床生物标志物和治疗靶点的潜在价值仍需进一步阐明。本研究拟通过分析PRMT1在乳腺癌组织中的表达情况,评估其作为预后和诊断生物标志物的潜

力,并系统性分析其与临床病理参数的相关性,为揭示PRMT1在乳腺癌发生发展中的作用提供关键的临床证据。

1 材料和方法

1.1 材料

乳腺癌组织芯片购自湖南艾方生物科技有限公司,组织芯片标本共160例,包含80例乳腺癌组织和80例癌旁组织,来自80例乳腺癌患者,乳腺癌患者的基本信息见表1。本研究经湖南艾方生物科技有限公司科技伦理审查委员会审查通过(伦理批准号:HN20250401),所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 生物信息学分析

利用TIMER3.0数据库分析PRMT1在泛癌中的表达水平;利用GEPIA2数据库;分析PRMT1 mRNA在乳腺癌组织和癌旁组织中的表达水平;利用UALCAN数据库分析PRMT1 mRNA在乳腺癌组织以及不同分期分型乳腺癌组织中的表达。采用OSdream在线工具分析PRMT1蛋白表达水平与乳腺癌患者无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)和无转移生存期(metastasis-free survival, MFS)的关系。

1.2.2 免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色

组织微阵列切片常规脱蜡水化后,按照免疫组化试剂盒(武汉三鹰公司)说明书,3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶10 min,3%胎牛血清封闭15 min。滴加兔抗人PRMT1单克隆抗体(武汉ABclonal公司),4℃孵育过夜;次日滴加辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗,室温孵育30 min。DAB显色,苏木精复染,脱水透明封片。

结果判读:采用双盲法,由3位科研人员独立完成阅片,最终结果取平均值。根据染色强度和阳性细胞数判定阳性程度。具体评分规则如下:0分(无染色)、1分(轻度染色,<25%细胞浅黄色染色)、2分(≥25%细胞浅黄色染色,<25%细胞深黄或棕黄色染色)和3分(≥25%细胞深黄或棕黄色染色)。最终将<1分视为阴性,≥1分且<2分视为阳性,≥2分视为强阳性。且将阴性和阳性视为PRMT1低表达组,强阳性视为PRMT1高表达组。

1.3 统计学方法

采用GraphPad Prism 10.0软件进行数据分析和处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差

表1 乳腺癌患者基本病理信息
Table 1 Basic pathological information of patients with breast cancer

Clinicopathological feature	Cases(n)
Age	
< 50 years	49
≥ 50 years	31
Clinical stage group	
I – II A	27
II B–IV	30
Missing	23
Tumor diameter	
≤ 2 cm	24
> 2 cm	56
Lymph node metastasis	
Negative	29
Positive	34
Missing	17
ER status	
Negative	55
Positive	21
Missing	4
PR status	
Negative	42
Positive	32
Missing	6
HER2 status	
Negative	40
Positive	38
Missing	2
Ki67 status	
Negative	59
Positive	15
Missing	6
Clinical subtype	
Luminal A	9
Luminal B	33
HER2-positive	26
Triple-negative	9
Missing	3

($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用双侧 t 检验;计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验比较两组间差异;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under curve, AUC),评估PRMT1表达区分乳腺癌组织与癌旁组织的能力,并根据约登指数确定PRMT1评分预测乳腺癌的最佳临界值。基于Gene Expression

Omnibus(GEO)数据库,采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,以log-rank检验进行生存分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生物信息学分析显示PRMT1 mRNA在乳腺癌组织中高表达

TIMER3.0数据库显示,与正常组织相比,PRMT1 mRNA在多种肿瘤组织中高表达,包括乳腺浸润癌(breast invasive carcinoma, BRCA)、结肠腺癌(colon adenocarcinoma, COAD)、肝细胞癌(liver hepatocellular carcinoma, LIHC)和肺鳞状细胞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)等(图1A)。此外,UALCAN(图1B)和GEPIA2(图1C)数据库分析也显示,PRMT1 mRNA在乳腺癌组织中的表达水平显著高于正常乳腺组织。进一步用UALCAN数据库分析显示,PRMT1 mRNA的表达水平与乳腺癌

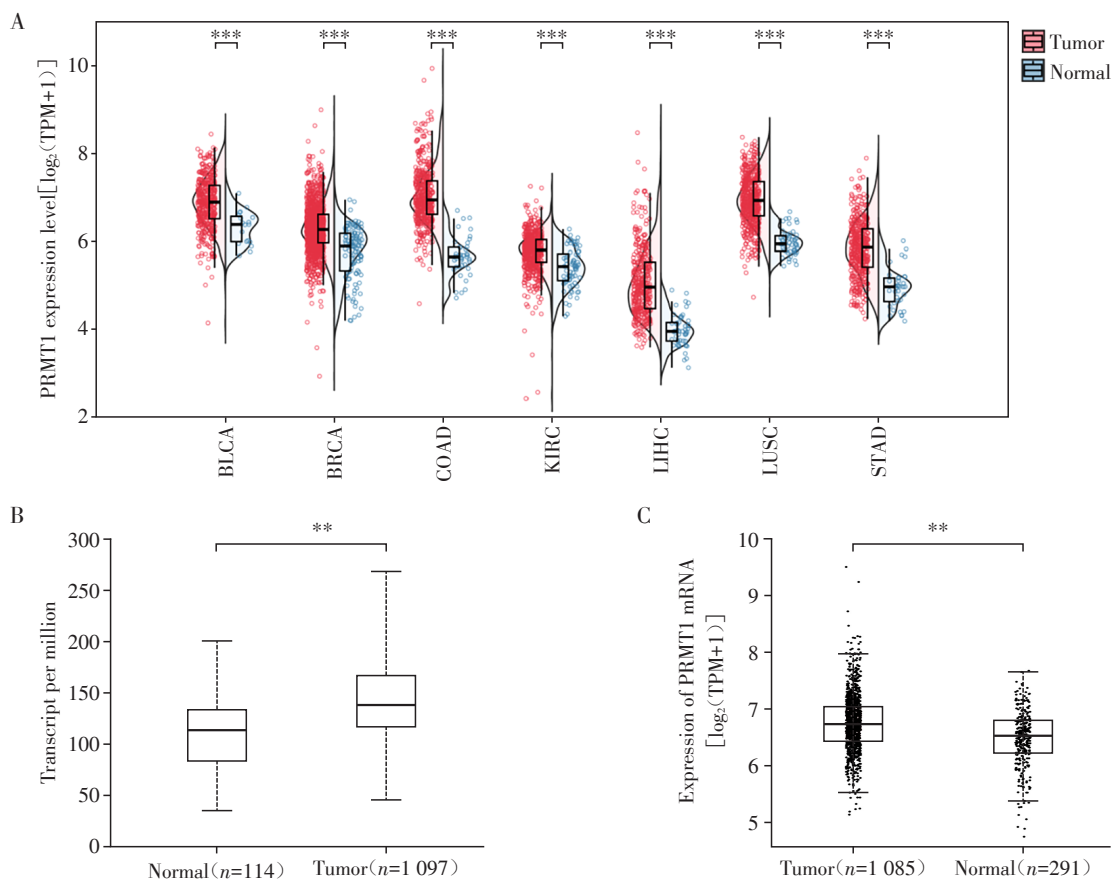
的临床分期及淋巴结转移密切相关(图2)。

2.2 PRMT1蛋白在乳腺癌组织中高表达

为了进一步确认PRMT1蛋白在乳腺癌中的表达情况,通过免疫组化检测组织芯片中PRMT1的表达。结果显示,与癌旁正常乳腺组织相比,PRMT1在乳腺癌组织中显著高表达(图3)。在癌旁组织中,PRMT1阳性表达22例,阳性率为27.50%;而在乳腺癌组织中,PRMT1阳性表达73例,阳性率为91.25%。两组间阳性率比较,差异具有统计学意义($\chi^2=67.39, P < 0.001$)。这与前述的生物信息学结果一致,进一步证实PRMT1在乳腺癌组织中高表达。

2.3 PRMT1蛋白高表达与乳腺癌患者临床病理特征之间的关系

对组织芯片中PRMT1表达与临床病理特征的单因素分析结果显示,在临床分期较晚(ⅡB~Ⅳ期)的患者中,PRMT1高表达的比例显著高于临床分期



A: Expression of PRMT1 mRNA in pan-cancer in TIMER 3.0 database(TMP: transcript per million; BLCA: bladder urothelial carcinoma; BRCA: breast invasive carcinoma; COAD: colon adenocarcinoma; KIRC: kidney renal clear cell carcinoma; LIHC: liver hepatocellular carcinoma; LUSC: lung squamous cell carcinoma; STAD: gastric adenocarcinoma). B, C: Expression of PRMT1 mRNA in breast cancer tissues and normal breast tissues in UALCAN database(B) and GEPIA2 database(C). ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$.

图1 PRMT1 mRNA在泛癌和乳腺癌组织中的表达

Figure 1 Expression of PRMT1 mRNA in pan-cancer and breast cancer

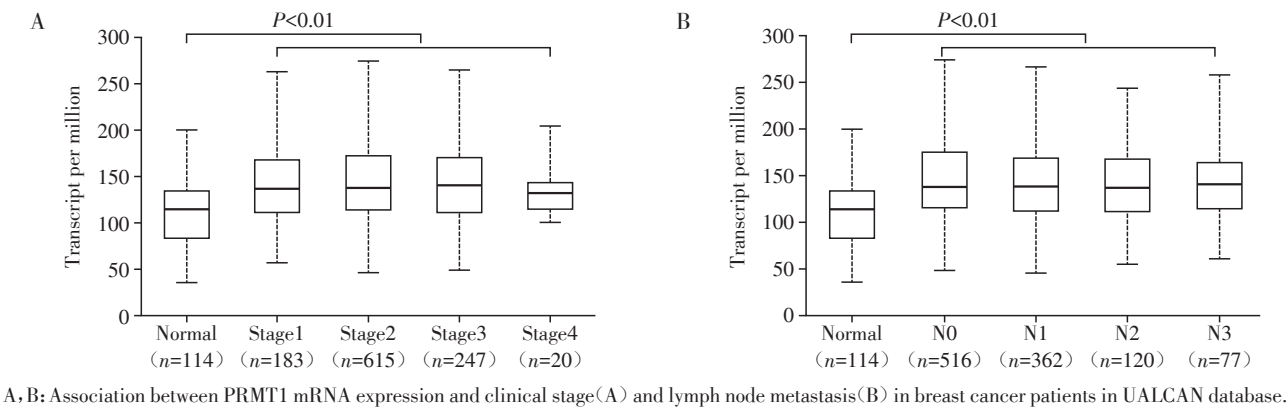


图2 PRMT1 mRNA在乳腺癌组织中差异表达

Figure 2 The differential expression of PRMT1 mRNA in breast cancer tissues

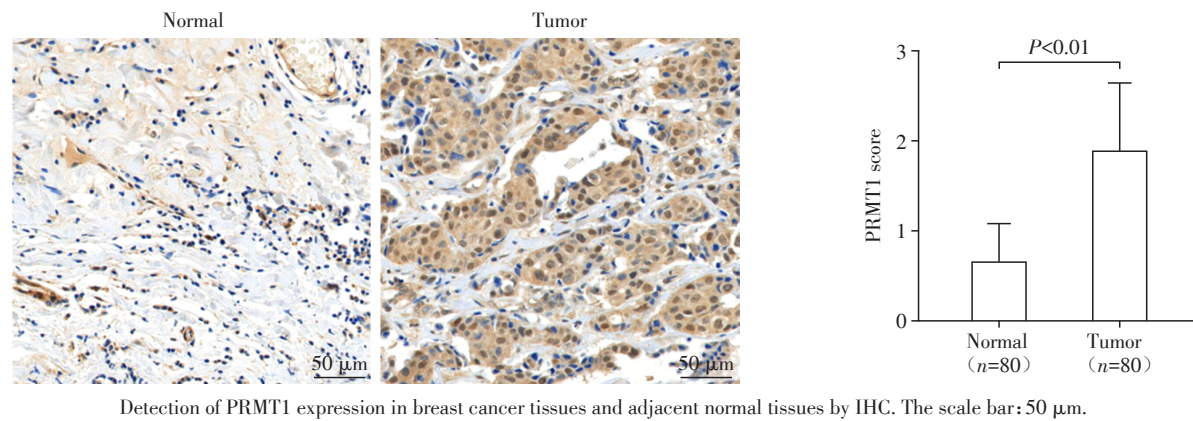


图3 PRMT1蛋白在乳腺癌组织和癌旁组织中的表达情况

Figure 3 Expression of PRMT1 in breast cancer and adjacent normal tissues

较早(Ⅰ~ⅡA期)的患者($P < 0.01$)。在淋巴结转移阳性的患者中,PRMT1高表达的比例显著高于淋巴结转移阴性的患者($P < 0.001$)。在ER阴性的患者中,PRMT1高表达的比例显著高于ER阳性的患者($P < 0.05$)。而在年龄、肿瘤直径、分子分型等方面,PRMT1高表达组与低表达组之间的差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。上述结果提示,PRMT1高表达可能促进乳腺癌的疾病进展。

表2 PRMT1蛋白高表达与乳腺癌临床病理特征之间的关系					
Table 2 Correlation between PRMT1 expression and clinical characteristics of breast cancer patients					
Clinicopathological feature	Cases(<i>n</i>)	PRMT1 expression[<i>n</i> (%)]		χ^2	<i>P</i>
		Low	High		
Age				1.428	0.232
< 50 years	49	19(38.78)	30(61.22)		
≥ 50 years	31	8(25.81)	23(74.19)		
Clinical stage group				8.695	0.003
Ⅰ - ⅡA	27	12(44.44)	15(55.56)		
ⅡB-Ⅳ	30	3(10.00)	27(90.00)		
Tumor diameter				0.961	0.327
≤ 2 cm	24	10(41.67)	14(58.33)		
> 2 cm	56	17(30.36)	39(69.64)		
Lymph node metastasis				14.110	< 0.001
Negative	29	15(51.72)	14(48.28)		
Positive	34	3(8.82)	31(91.18)		

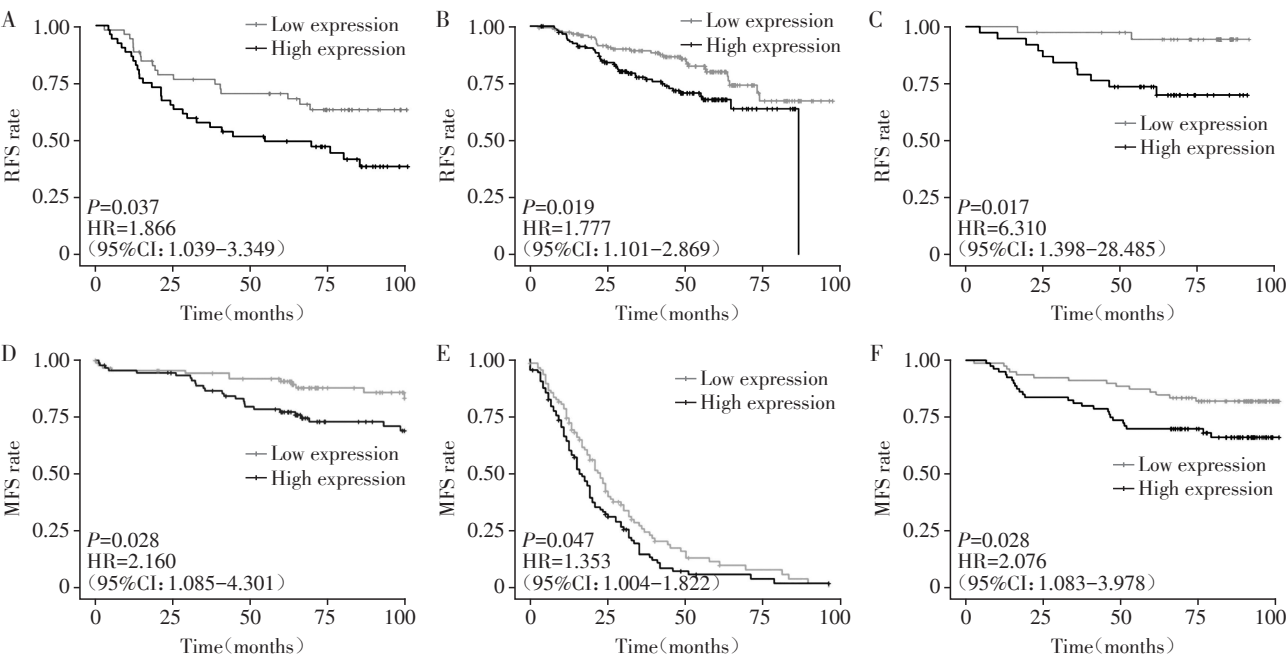
(续表 2)

Clinicopathological feature	Cases(<i>n</i>)	PRMT1 expression[<i>n</i> (%)]		χ^2	<i>P</i>
		Low	High		
ER status				4.257	0.039
Negative	55	15(27.27)	40(72.73)		
Positive	21	11(52.38)	10(47.62)		
PR status				0.348	0.555
Negative	42	13(30.95)	29(69.05)		
Positive	32	12(37.50)	20(62.50)		
HER2 status				0.005	0.942
Negative	40	14(35.00)	26(65.00)		
Positive	38	13(34.21)	25(65.79)		
Ki67 status				0.624	0.430
Negative	59	21(35.59)	38(64.41)		
Positive	15	7(46.67)	8(53.33)		
Clinical subtype				4.091	0.252
Luminal A	9	4(44.44)	5(55.56)		
Luminal B	33	7(21.21)	26(78.79)		
HER2-positive	26	11(42.31)	15(57.69)		
Triple-negative	9	4(44.44)	5(55.56)		

2.4 PRMT1 表达与乳腺癌患者预后的关系

结果显示,PRMT1 高表达乳腺癌患者的RFS显著短于低表达患者(图4A~C)。同时,与PRMT1低表达乳腺癌患者相比,PRMT1高表达患者的MFS显著缩短(图4D~F)。

利用OSdream在线工具对GEO数据库中的6个独立数据集(GSE42568、GSE17705、GSE9195、GSE24450、GSE12276及GSE1456)进行生存分析。



A-C: Analysis of the relationship between PRMT1 expression and recurrence-free survival (RFS) in breast cancer patients using the OSdream website in datasets GSE42568 (A), GSE9195 (B), and GSE17705 (C) from the GEO database. D-F: Analysis of the relationship between PRMT1 expression and metastasis-free survival (MFS) in breast cancer patients using the OSdream website in datasets GSE24450 (D), GSE12276 (E), and GSE1456 (F) from the GEO database.

图4 PRMT1高表达与乳腺癌患者不良预后相关

Figure 4 High expression of PRMT1 is associated with poor prognosis in breast cancer patients

2.5 PRMT1 的诊断价值分析

为了进一步探讨 PRMT1 作为乳腺癌诊断标志物的价值,对组织芯片数据进行了 ROC 曲线分析。结果显示,AUC 为 0.927(95%CI: 0.887~0.967, $P < 0.001$),表明 PRMT1 具有良好的乳腺癌诊断能力(图 5)。以约登指数最大化为准则,确定最佳截断值为 1.167,此时诊断的灵敏度为 82.5%,特异度为 90.0%。

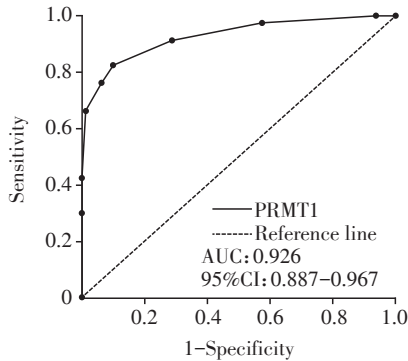


图 5 PRMT1 的 ROC 曲线用于诊断乳腺癌
Figure 5 ROC curve of PRMT1 for diagnosing breast cancer

3 讨论

PRMT1 作为 PRMT 家族的主要成员,通过催化底物蛋白的精氨酸不对称二甲基化修饰,在基因转录调控、信号转导及 DNA 损伤修复等多种细胞生物学过程中发挥重要作用^[5, 14]。已有研究表明,PRMT1 在多种恶性肿瘤中表达失调,参与调控肿瘤细胞增殖、侵袭转移及化疗耐药等恶性表型^[15-18]。乳腺癌是一种高度异质性的疾病,不同亚型在生物学行为、治疗策略及预后上表现出显著的差异性^[19]。研究表明,PRMT1 通过甲基化聚 ADP-核糖聚合酶 1 (poly ADP-ribose polymerase 1, PARP1) 和活化 P65,驱动 TNBC 中的肺转移和化疗耐药^[20]。将 PRMT1 靶向治疗与化疗药物联合使用,有望改进 TNBC 患者现有的治疗方案^[17]。然而,关于 PRMT1 在乳腺癌中的表达特征及其临床意义尚未见系统性报道。因此,本研究联合运用 IHC 与生物信息学分析,旨在明确 PRMT1 在乳腺癌组织中的表达水平,并探讨其与临床病理参数及患者预后的关系。

基于公共数据库的生物信息学分析显示,PRMT1 在乳腺癌组织中的表达水平显著高于癌旁正常组织,提示其可能作为促癌因子参与乳腺癌的发生发展。PRMT1 高表达在临床分期 II B~IV 期的患者中占比显著高于 I~II A 期患者($P < 0.01$),在淋巴结转移阳性患者中占比显著高于阴性患者

($P < 0.001$),提示 PRMT1 可能参与了乳腺癌的进展与转移过程。基于 OSdream 对 6 个 GEO 数据集的生存分析显示,PRMT1 高表达患者的 RFS 和 MFS 显著短于低表达患者($P < 0.05$),进一步证实 PRMT1 作为乳腺癌进展相关标志物的潜在价值。本研究结果与既往研究中基于 Kaplan-Meier 的生存分析相一致,充分证明了该结果的稳健性^[21]。进一步通过 ROC 曲线评估 PRMT1 对乳腺癌的诊断价值,结果显示 AUC 为 0.927(95%CI: 0.887~0.967, $P < 0.001$),表明 PRMT1 表达水平对区分乳腺癌组织与癌旁正常组织具有较高的诊断准确性,提示 PRMT1 可能是乳腺癌潜在的诊断生物标志物。

PRMT1 高表达导致不良预后的机制可能涉及多层面的协同作用。首先,在表观遗传层面,PRMT1 介导的组蛋白 H4 第 3 位精氨酸的不对称二甲基化(H4R3me2a)修饰促进组蛋白乙酰化、染色质可及性和转录激活^[22]。研究表明,PRMT1 通过在锌指同源异型盒转录因子(Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1, ZEB1)启动子区域介导 H4R3me2a 激活 ZEB1 的转录,从而影响上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程和细胞衰老,表明这种表观遗传调控在 EMT 和衰老中均发挥重要作用。淋巴结转移是 EMT 过程的重要临床结局,本研究观察到 PRMT1 高表达与淋巴结转移的强相关性,间接支持了 PRMT1 可能通过促进 EMT 加速乳腺癌转移的假说。其次,PRMT1 可甲基化非组蛋白底物以调控关键信号通路。已有研究表明 PRMT1 可作为雌激素受体 α (estrogen receptor, ER α)的共激活因子发挥作用,胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor I, IGF-1)处理可诱导 PRMT1 介导的 ER α 甲基化,进而触发甲基化 ER α 与 IGF-1 受体的结合,参与非基因组雌激素信号的快速转导^[23]。这说明 PRMT1 的预后价值可能受内分泌治疗的敏感性调节。本研究中未对乳腺癌分子分型进行分层生存分析,这可能掩盖了 PRMT1 在 Luminal 型、HER2⁺型与 TNBC 中作用机制的异质性。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究使用的组织芯片样本量有限,且公共数据库分析属于回顾性研究,存在选择偏倚。其次,组织芯片未提供患者的随访时间及生存结局信息,无法基于组织芯片队列进行生存分析。后续研究应收集患者的随访时间与生存结局信息,并结合分子机制实验,进一步验证 PRMT1 在不同乳腺癌亚型中的预后价值及其临床转化潜力。

综上所述,PRMT1在乳腺癌组织中表达上调,其高表达与肿瘤进展和乳腺癌不良预后密切相关。此外,PRMT1具有良好的乳腺癌诊断效能,有望成为乳腺癌新的诊断和预后判断标志物。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

All authors declare no conflict of interests.

作者贡献声明:

李巧负责方法设计、初稿撰写、软件分析及数据整理与分析。方蕊负责软件分析。黄佳鑫和周佰晟负责数据整理。郭琮负责数据核对、经费获取和项目管理。马长艳负责提出研究思路、研究指导和审阅与编辑。

Author's Contributions:

LI Qiao was responsible for methodology design, writing of the original draft, software analysis, and data curation and analysis. FANG Rui was responsible for software analysis. HUANG Jiaxin and ZHOU Baisheng were responsible for data curation. GUO Qiong was responsible for data validation, funding acquisition, and project administration. MA Changyan was responsible for conceptualization, supervision, review and editing.

[参考文献]

- [1] KIM J, HARPER A, MCCORMACK V, et al. Global patterns and trends in breast cancer incidence and mortality across 185 countries [J]. *Nat Med*, 2025, 31(4):1154-1162
- [2] LASKAR T T, LASKAR H M, MAZUMDER J A, et al. Decoding breast cancer: insights into molecular pathways & therapeutic approaches [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1):2103
- [3] SHEN S Q, ZHOU H L, XIAO Z Y, et al. PRMT1 in human neoplasm: cancer biology and potential therapeutic target[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):102
- [4] THIEBAUT C, EVE L, POULARD C, et al. Structure, activity, and function of PRMT1[J]. *Life*, 2021, 11(11):1147
- [5] XU J, RICHARD S. Cellular pathways influenced by protein arginine methylation: implications for cancer[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(21):4357-4368
- [6] KU B M, EISENBARTH D, BAEK S, et al. PRMT1 promotes pancreatic cancer development and resistance to chemotherapy[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(3):101461
- [7] LIU H, CHEN X T, WANG P F, et al. PRMT1-mediated PGK1 arginine methylation promotes colorectal cancer glycolysis and tumorigenesis[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(2):170
- [8] WANG H, NIE H, ZHAO X Y, et al. Tumor - derived PRMT1 suppresses macrophage antitumor activity by inhibiting cGAS/STING signaling in gastric cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16:649
- [9] LI Z W, WANG D D, CHEN X T, et al. PRMT1-mediated EZH2 methylation promotes breast cancer cell proliferation and tumorigenesis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11):1080
- [10] LI Z W, WANG D D, LU J, et al. Methylation of EZH2 by PRMT1 regulates its stability and promotes breast cancer metastasis [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(12):3226-3242
- [11] LIU L M, TANG Q, HU X, et al. Arginine methyltransferase PRMT1 regulates p53 activity in breast cancer [J]. *Life*, 2021, 11(8):789
- [12] MONTENEGRO M F, GONZÁLEZ - GUERRERO R, SÁNCHEZ - DEL - CAMPO L, et al. PRMT1 - dependent methylation of BRCA1 contributes to the epigenetic defense of breast cancer cells against ionizing radiation [J]. *Sci Rep*, 2020, 10:13275
- [13] LI W J, CHEN Y C, LIN Y A, et al. Hypoxia - induced PRMT1 methylates HIF2 β to promote breast tumorigenesis *via* enhancing glycolytic gene transcription [J]. *Cell Rep*, 2025, 44(4):115487
- [14] TANG J Q, WANG Y K, SHEN Q, et al. The PRMT-mediated arginine methylation: from molecular mechanisms to therapeutic targets in cardiovascular diseases [J]. *Life Sci*, 2026, 385:124140
- [15] MATHIOUDAKI K, PAPADOKOSTOPOULOU A, SCORILAS A, et al. The PRMT1 gene expression pattern in colon cancer[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(12):2094-2099
- [16] RYU J W, KIM S K, SON M Y, et al. Novel prognostic marker PRMT1 regulates cell growth *via* downregulation of CDKN1A in HCC[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(70):115444-115455
- [17] SURESH S, HUARD S, BRISSON A, et al. PRMT1 regulates EGFR and Wnt signaling pathways and is a promising target for combinatorial treatment of breast cancer[J]. *Cancers*, 2022, 14(2):306
- [18] YOSHIMATSU M, TOYOKAWA G, HAYAMI S, et al. Dysregulation of PRMT1 and PRMT6, Type I arginine methyltransferases, is involved in various types of human cancers[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(3):562-573
- [19] BAI J W, GAO Y Y, ZHANG G J. The treatment of breast cancer in the era of precision medicine [J]. *Cancer Biol Med*, 2025, 22(4):322-347
- [20] ZHANG J H, HUANG Z R, SONG C L, et al. PRMT1-mediated PARP1 methylation drives lung metastasis and chemoresistance *via* P65 activation in triple - negative

breast cancer[J]. Research, 2025, 8: 854

[21] MARTINEZ S, SENTIS S, POULARD C, et al. Role of PRMT1 and PRMT5 in breast cancer[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 8854

[22] HUANG S M, LITT M, FELSENFELD G. Methylation of histone H4 by arginine methyltransferase PRMT1 is essential *in vivo* for many subsequent histone modifications[J]. Genes Dev, 2005, 19(16): 1885-1893

[23] CHOUCAIR A, PHAM T H, OMARJEE S, et al. The arginine methyltransferase PRMT1 regulates IGF-1 signaling in breast cancer[J]. Oncogene, 2019, 38 (21): 4015-4027

(收稿:2026-03-12;修回:2026-05-28;录用:2026-05-29)

(本文编辑:蒋莉)

(上接第1036页)

[19] KANNAN P, HSU W H, SUEN W T, et al. Yoga and pilaes compared to pelvic floor muscle training for urinary incontinence in elderly women: a randomised controlled pilot trial [J]. Complement Ther Clin Pract, 2022, 46: 101502

[20] 栗亮,廖利民,吴娟,等. 盆底肌训练对神经源性逼尿肌过度活动的效果[J]. 中国康复理论与实践, 2021, 27(9): 1093-1097

LI L, LIAO L M, WU J, et al. Effects of pelvic floor muscle training on neurogenic detrusor overactivity [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice, 2021, 27(9): 1093-1097

[21] CHEN Y C, OU Y C, HU J C, et al. Bladder management strategies for urological complications in patients with chronic spinal cord injury [J]. Clin Med, 2022, 11(22): 6850

[22] WANG X, WANG Y, LUO L, et al. Prevalence and associated factors of urinary tract -infection in patients with diabetic neuropathy: a hospital -based cross -sectional study [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2023, 16: 1261-1270

[23] CAI P Y, LEE R S. Ureteropelvic junction obstruction/hydronephrosis[J]. Urol Clin North Am, 2023, 50(3): 361-369

[24] MORTON A, TARIQ A, DUNGLISON N, et al. Etiology and management of urethral calculi: a systematic review of contemporary series[J].Asian J Urol, 2024, 11(1): 10-18

[25] 董艳,刘震钢,刘媛,等. 电针对糖尿病神经源性膀胱患者膀胱功能影响的随机对照研究[J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(4): 170-173

DONG Y, LIU Z G, LIU Y, et al. A randomized controlled study on the effect of electroacupuncture on bladder function in patients with diabetic neurogenic bladder[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2025, 52 (4): 170-173

[26] 邓函,陈国庆,吴娟,等. 膀胱腔内电刺激结合膀胱运动感觉障碍辅助训练治疗神经源性UAB的有效性和安全性[J]. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42(10): 740-746

DENG H, CHEN G Q, WU J, et al. Efficacy and safety of intravesical electrical stimulation combined with bladder sensorimotor dysfunction - assisted training in the treatment of neurogenic underactive bladder[J]. Chinese Journal of Urology, 2021, 42(10): 740-746

[27] SAKAKIBARA R, KATSURAGAWA S. Voiding and storage symptoms in depression/anxiety [J]. Auton Neurosci, 2022, 237: 102927

[28] JIAO S, FENG Z, HUANG J, et al. Enhanced recovery after surgery combined with quantitative rehabilitation training in early rehabilitation after total knee replacement: a randomized controlled trial[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2024, 60(1): 74-83

[29] PETERSEN J, STOCK S, BRETTSCHEIDER C, et al. Interdisciplinary and cross - sectoral perioperative care model in cardiac surgery: ERAS implementation in the setting of minimally invasive heart valve surgery (INCREASE) - results of a randomized controlled trial [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2026, 68(2): e2ag061

(收稿:2026-01-03;修回:2026-05-12;录用:2026-05-13)

(本文编辑:唐震)