

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.05.010

· 临床研究 ·

## CMTM6在肺腺癌组织中的表达及其临床意义

丁雨, 蒋敬庭(苏州大学附属第三医院 肿瘤生物诊疗中心, 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心, 苏州大学细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003)

**[摘要]** **目的:** 检测人类趋化因子CMTM6在肺腺癌组织中的表达水平, 探索其与患者临床病理特征和预后间的联系。 **方法:** 选取苏州大学附属第三医院于2004年9月至2009年6月期间经病理学方法确诊为肺腺癌患者的癌组织和癌旁组织各86例, 应用免疫组织化学法检测其中CMTM6的表达水平。收集52例肺腺癌确诊患者手术前后的血清及32例健康体检者的血清, 采用ELISA检测手术前后外周血中CMTM6和PD-L1的水平。采用卡方检验分析CMTM6表达情况与临床病理特征的关系, Kaplan-Meier法及Log-rank检验分析患者生存数据。 **结果:** CMTM6在肺腺癌组织中广泛表达, 与相应癌旁组织比较, 30%上调、70%无差异。CMTM6表达水平与临床分期、远处转移有关(均 $P<0.05$ ), 与患者的年龄、性别、肿瘤大小、T分期无显著相关(均 $P>0.05$ )。Kaplan-Meier生存分析显示CMTM6表达上调患者的生存率显著低于表达不变者( $P=0.014$ ), III期患者中CMTM6上调者生存率显著低于CMTM6表达不变者( $P=0.001$ )。Cox回归模型多因素分析显示, CMTM6的表达状态是肺腺癌患者预后的独立危险因素。CMTM6在肺腺癌术前术后及健康体检者3组间血清表达水平差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 与患者肿瘤大小和年龄有关。Spearman相关性分析显示血清CMTM6和PD-L1表达水平显著相关( $r=0.623, P<0.01$ )。 **结论:** CMTM6是肺腺癌患者预后的独立危险因素, 在肺腺癌发生发展中发挥重要作用, 是潜在的抑癌基因。

**[关键词]** CMTM6; 肺腺癌; 基因; 生存

**[中图分类号]** R734.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)05-0544-06

## Expression and clinical significance of CMTM6 in lung adenocarcinoma tissues

DING Yu, JIANG Jingting (Department of Tumor Biological Treatment, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Engineering Research Center for Tumor Immunotherapy, Institute of Cell Therapy of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the expression of CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing member 6 (CMTM6) in lung adenocarcinoma tissues, and to explore its correlation with the clinicopathologic features and prognosis of patients. **Methods:** Eighty-six pairs of cancer tissues and para-cancer tissues from patients that pathologically confirmed with lung adenocarcinoma were collected during September 2004 and June 2009 at the Third Affiliated Hospital of Soochow University. The expression levels of CMTM6 in above mentioned tissues were detected by immunohistochemistry. Serum of 52 patients with confirmed lung adenocarcinoma was collected before and after surgery, and serum of 32 healthy subjects was also collected. The levels of CMTM6 and PD-L1 in peripheral blood before and after surgery were measured and analyzed by ELISA. Chi-square test was used to analyze the relationship between CMTM6 expression and clinicopathological features; Kaplan-Meier method and Log-Rank test were used to analyze the survival data of patients. **Results:** CMTM6 was widely expressed in lung adenocarcinoma tissues; 30% of the tumor tissues showed an up-regulation as compared with para-cancer tissues, and 70% showed no difference. CMTM6 expression was associated with clinical stage and distant metastasis (all  $P<0.05$ ), but not significantly associated with age, gender, tumor size, and T stage ( $P>0.05$ ). Kaplan-Meier survival analysis showed the survival rate of patients with high CMTM6 expression was significantly lower than those with stable expression

**[基金项目]** 国家科技支持计划(No.2015BAI12B12); 国家自然科学基金资助项目(No.31570877、No.31570908); 海外及港澳学者合作研究基金(No.31729901); 江苏省重点研发计划专项资金项目(No.BE2018645); 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心(No.BM2014404); Project supported by the National Science and Technology Support Project (No. 2015BAI12B12); the National Natural Science Foundation of China (No. 31570877, No.31570908); the HongKong and Macao Scholars Cooperative Research Foundation (No.31729901); the Key Research and Development Plan Special Foundation of Jiangsu Province (No.BE2018645); and the Tumor Immunotherapy Engineering Technology Research Center of Jiangsu Province (No.BM2014404)

**[作者简介]** 丁雨(1991-), 男, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail: 726533502@qq.com

**[通信作者]** 蒋敬庭(JIANG Jingting, corresponding author) 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

( $P=0.014$ ), and among patients at stage III, the survival rate of patients with high CMTM6 expression was significantly lower than those with stable CMTM6 expression ( $P=0.001$ ). Cox regression model analysis of multiple factors showed CMTM6 expression was an independent risk factor for the prognosis of patients with lung adenocarcinoma. CMTM6 expression in pre-surgery serum, post-surgery serum and healthy donors' serum showed statistically significant differences ( $P<0.05$ ), which was significantly correlated with tumor size and age of the patients. Spearman correlation analysis showed a significant correlation between serum CMTM6 and PD-L1 expression level ( $r=0.623$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion:** CMTM6 is an independent risk factor for the prognosis of lung adenocarcinoma patients. It plays an important role in the occurrence and development of lung adenocarcinoma and it is a potential tumor suppressor gene.

**[Key words]** CKLF-like MARVEL transmembrane domain-containing 6(CMTM6); lung adenocarcinoma; gene; survival

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(5): 544-549. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.05.010]

肺癌发病率和病死率均已居所有恶性肿瘤之首<sup>[1]</sup>。肺癌的局部发生和远处转移相对隐匿,临床早期诊断依旧困难,术后5年生存率仅为8.9%<sup>[2-3]</sup>。对于晚期无法手术的患者,放化疗能在一定程度上延长患者生存期,但疗效已达瓶颈<sup>[4-5]</sup>,寻找新的诊疗策略尤为重要。CMTM6基因在人类染色体3p23上成簇存在,这是一个富含抑癌基因的区域。CMTM6编码一种在细胞表面广泛表达的非特征性蛋白,含MARVEL(MAL and related proteins for vesicle trafficking and membrane link)区域<sup>[6-7]</sup>,具有4次穿膜结构,对分泌蛋白和调控穿膜起重要作用,在机体生理和病理过程中扮演多种角色。通过使用全基因组CRISPR-Cas9技术识别发现,在很多癌细胞中CMTM6可作为PD-L1的关键调控因子,与PD-L1结合并维持其在细胞表面的表达,保护PD-L1不成为溶酶体介导的降解靶点<sup>[8-9]</sup>。敲减PD-L1可大大减轻对体内肿瘤特异性T细胞活性的抑制作用。CMTM6在保护PD-L1时表现出明显的特异性,并且没有通过MHC I类分子进行抗原表达,揭示CMTM6是一个以前未被关注的关键免疫检查点的主调节器,一个潜在的与PD-L1疗法相似的免疫治疗靶点,靶向CMTM6有可能克服肿瘤细胞的免疫逃逸<sup>[10]</sup>。本研究检测CMTM6在肺腺癌中的表达情况,分析表达情况与临床病理特征和预后的关系,探究CMTM6在肺腺癌中的生物学特性及临床意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

选取苏州大学附属第三医院于2004年9月至2009年6月期间经病理学方法确诊为肺腺癌的存档蜡块86例。纳入标准:单发病灶,患者手术前未接受任何治疗,术后随访资料完整。排除标准:伴有其他部位原发灶,患有严重免疫性疾病。并取距离相应肺癌组织边缘2 cm以上的肺组织86例作为癌旁组织。同时连续收集2017年10月至2018年5月确诊肺癌患者手术前后的血清标本52例和随机收集健康体检者血清标本32例,所有患者均有详细的临床资料。本研

究方案获得医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

### 1.2 主要试剂

CMTM6抗体(NBP1-31183)一抗购自美国Novus生物公司,免疫组化鼠兔通用型二抗(KIT-5020)、DBA显色试剂盒均购自福州迈新生物科技公司。血清CMTM6检测试剂购自美国R&D Systems公司,血清PD-L1检测试剂购自武汉云克隆科技公司。

### 1.3 免疫组化检测肺癌组织中CMTM6的表达

复阅研究用肺癌病例的苏木素-伊红(H-E)染色切片,确认后在原蜡块和H-E染色切片上作相应标注。使用组织芯片仪从供体蜡块中提取组织,每个病例取1个肿瘤组织位点和1个癌旁组织位点,按设计好的顺序装载于受体蜡块中,排列成组织阵列,切片机3  $\mu\text{m}$ 连续切片并贴于处理好的玻片上。制备好的组织芯片在85  $^{\circ}\text{C}$ 烤箱中烤片1 h后,在纯二甲苯中脱蜡3次,梯度乙醇中水化3次,蒸馏水冲洗10 min后浸入稀释好的EDTA抗原修复液中,水浴加热30 min进行抗原修复,取出芯片冷却至室温,蒸馏水冲洗2次再用PBS冲洗3次,每次5 min。浸入3%过氧化氢溶液中,室温下30 min完成抗原封闭。在芯片表面滴加0.3% BSA后,在37  $^{\circ}\text{C}$ 孵育盒中进行孵育,30 min后去除表面液体,PBS冲洗3次,每次5 min。加入一抗100  $\mu\text{l}$ ,置于4  $^{\circ}\text{C}$ 冰箱孵育14 h。取出芯片复温45 min,PBS液体浸洗3次,每次5 min。加入100  $\mu\text{l}$ 鼠/兔通用型二抗,常温放置30 min,PBS冲洗3次,每次5 min,洗去多余二抗。滴加配置好的DAB显色液,每张芯片约500  $\mu\text{l}$ ,镜下观察出现黄色颗粒后显色停止,清水中浸洗10 min终止反应。苏木精复染3 min,1%的盐酸酒精分化,流水冲洗返蓝10 min,梯度乙醇中脱水,自然风干,中性树脂及盖玻片封片,显微镜镜检,保存。

### 1.4 免疫组化结果判定

由两位高级病理科医师在双盲条件下依据细胞染色程度和阳性细胞比例读片评分,每张切片观察五个视野( $\times 400$ ),取平均值即为每张切片的观察结果,取两组均值纳入统计。对于结果不一致的切片,

邀请另一位病理医师,会同原来两位医师共同判别鉴定。阳性细胞百分比评分:少于5%的细胞着色计为0分,5%~25%的细胞着色计为1分,25.1%~50%的细胞着色计为2分,50.1%~75%的细胞着色计为3分,>75%的细胞着色计为4分。染色强度评分:无着色计为0分,着色弱计1分,中等着色计2分,着色强计3分。两项评分乘积即为最终染色结果,染色异构时独立评分不同染色区域得分之和即为综合得分。数据分析时,<8分为低表达、≥8分为高表达。

### 1.5 ELISA 方法检测外周血中 CMTM6 和 PD-L1 的表达

实验前将所用试剂和检测样本平衡至室温,配置实验所需的溶液,剩余酶条和试剂按指定条件保存。根据实验原理进行实验操作,加样、孵育、洗涤、显色、终止反应,用酶标仪读取酶标板上各孔光密度(D)值,用标准品的浓度与相应D值计算出标准曲线的回归方程式,再将样品各孔D值代入方程,计算出样品浓度乘以稀释倍数即样本的实际浓度。

### 1.6 统计学处理

所有数据均使用专业统计学软件 SPSS 19.0 和 GraphPad Prism6.0 软件进行统计分析。符合正态分布的两组计量数据的比较采用独立样本 t 检验,多组计量数据的比较采用单因素方差分析,率的比较采用  $\chi^2$  检验,用 Spearman 相关性分析来检验各组别间表达情况的相关性。用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,Log-rank 检验计算不同组别间的生存差异,并拟合单因素及多因素 Cox 风险比例模型。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CMTM6 在肺腺癌组织和相应癌旁组织中的表达及其与临床病理特征的关系

免疫组化染色结果(图1)显示,CMTM6在肺腺癌和癌旁组织中广泛表达。CMTM6在肺腺癌组织和相应癌旁组织中均高表达或低表达时认为表达不变,在癌组织中高表达而在癌旁中低表达的认为是表达上调,且不存在癌组织中低表达而癌旁高表达的情况。肺腺癌组织中CMTM6蛋白表达上调的有26例(30%),表达基本一致的60例(70%)。在临床分期高级别组中CMTM6上调比例显著高于低级别组( $\chi^2=4.269, P=0.033$ ),在肺癌远处转移组中CMTM6上调比例显著高于无远处转移组( $\chi^2=3.980, P=0.046$ ;表1)。CMTM6表达情况与患者年龄、性别、肿瘤直径、淋巴结转移、T分期间无明显相关。

### 2.2 CMTM6 在肺腺癌组织和癌旁组织中的表达与生存预后的关系

生存分析结果(表2)显示,CMTM6的表达变化与患者的生存情况相关( $P=0.014$ ),表达上调组患者的生存率显著低于表达不变组。在临床分期分组比较中发现,在III期肺腺癌患者中CMTM6上调组生存率显著低于CMTM6表达不变组( $P=0.001$ )。在多因素Cox回归模型中,分析显示(表3),临床分期( $HR=3.18, P=0.001$ )、CMTM6的表达状态( $HR=1.79, P=0.048$ )是影响肺腺癌患者术后预后生存的独立因素。

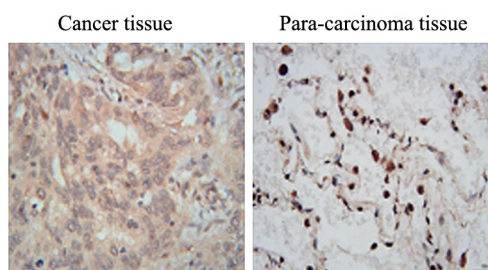


图1 CMTM6在肺腺癌和癌旁组织中的表达(×400)

Fig.1 Expression of CMTM6 in lung adenocarcinoma tissues and para-cancer tissues (×400)

表1 CMTM6表达与临床病理特征的关系(n)

Tab.1 Relationship between CMTM6 expression and clinicopathological features (n)

Clinicopathological feature	CMTM6		$\chi^2$	P
	Rise	Same		
Gender			1.806	0.350
Male	12	35		
Female	14	25		
Age(t/a)			0.374	0.640
≥61.5	14	28		
<61.5	12	32		
Tumor diameter(d/cm)			0.282	0.639
≥4	14	36		
<4	12	24		
Lymph node metastasis			0.571	0.484
Yes	17	34		
No	9	26		
T stage			0.127	0.787
T1-T2	19	46		
T3-T4	7	14		
TNM stage			4.269	0.033
I-II	8	33		
III-IV	18	27		
Distant metastasis*			3.980	0.046
Yes	4	1		
No	22	59		

\*Use continuous calibration chi-square test

2.3 CMTM6表达上调组患者总体生存率显著降低

Kaplan-Meier 生存分析结果(图2)显示, CMTM6表达上调组患者总体生存率明显低于表达不变组(11.5% vs 28.3%,  $P=0.014$ )。

生存曲线显示CMTM6表达与患者预后生存有关( $P=0.014$ )。生存分析中, 随访期间死于肺癌的为完全病例, 死于其他病因、失访被视为删失病例。

2.4 CMTM6在外周血中表达与PD-L1及临床病理特征的关系

ELISA 实验检测结果(图3)显示, 术前组、术后组、体检组CMTM6表达水平逐组降低。手术前肺癌患者CMTM6表达水平明显高于其他两组, 单因素方差分析结果显示3组间存在显著差异( $P<0.05$ )。血清PD-L1表达情况如图4所示, 血清CMTM6和PD-L1表达水平相关( $r=0.623, P<0.01$ ; 图5)。

分析CMTM6血清水平与临床病理特征的关系(表4): 肿瘤直径 $\geq 3.5$  cm组中血清CMTM6表达水平显著高于肿瘤直径 $< 3.5$  cm组( $P=0.014$ ), 年龄 $\geq 65$ 岁组中血清CMTM6表达水平高于年龄 $< 65$ 岁组( $P=0.011$ )。

表2 CMTM6表达与生存预后的关系(%)

Tab.2 Relationship between CMTM6 expression and survival (%)

Group	n	Survival rate	Log-Rank $\chi^2$	P
CMTM6 expression				
Rise	26	11.50	5.129	0.014
Same	60	28.30		
TNM stage				
I				
Rise	5	20	3.174	0.075
Same	20	50		
II				
Rise	10	20	3.286	0.070
Same	21	23.80		
III				
Rise	7	0	11.544	0.001
Same	18	11.10		
IV				
Rise	4	0	0.816	0.366
Same	1	0		

表3 肺腺癌患者生存预后多因素分析

Tab.3 Cox regression analysis of survival of patients with lung adenocarcinoma

Clinicopathological feature	Single factor analysis			Multifactor analysis		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Gender						
Male vs Female	1.296	0.796-2.110	0.298	1.47	0.868-2.501	0.151
Age(t/a)						
$\geq 61.5$ vs $< 61.5$	0.971	0.599-1.574	0.906	1.15	0.670-1.976	0.611
TNM stage						
II vs I	2.028	1.041-3.951	0.038	1.79	0.886-3.576	0.106
III vs I	3.562	1.800-7.050	0.000	3.18	1.601-6.347	0.001
IV vs I	3.949	1.389-11.22	0.010	3.30	1.092-10.00	0.034
Tumor diameter(d/cm)						
$\geq 3$ vs $< 3$	1.199	0.641-2.243	0.570	1.29	0.678-2.480	0.432
CMTM6 expression						
Rise vs Same	1.782	1.066-2.978	0.027	1.79	1.006-3.189	0.048

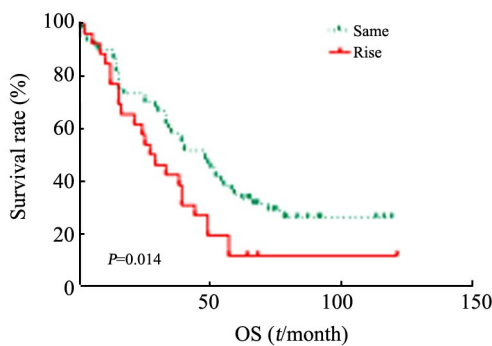


图2 CMTM6的表达水平对肺腺癌患者总体生存率的影响  
Fig.2 Effect of CMTM6 expression on OS of patients with lung adenocarcinoma

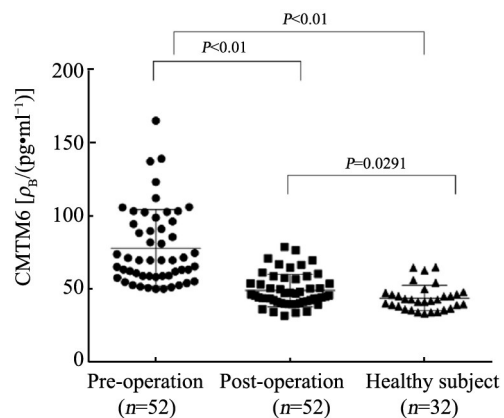


图3 CMTM6在外周血中的表达  
Fig.3 Expression of CMTM6 in peripheral blood

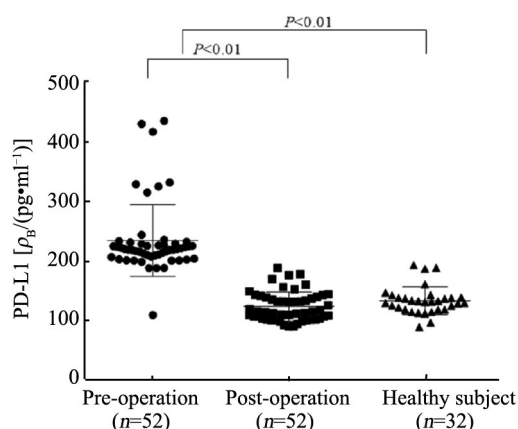


图4 PD-L1在外周血中的表达情况  
Fig.4 Expression of PD-L1 in peripheral blood

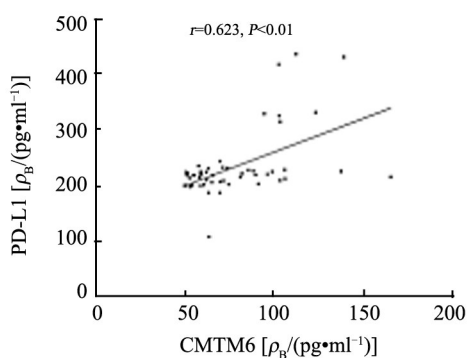


图5 外周血CMTM6和PD-L1相关性分析  
Fig.5 Correlation analysis of CMTM6 and PD-L1 in peripheral blood

表4 外周血中CMTM6与临床病理特征的关系

Tab.4 Relationship between CMTM6 in peripheral blood and clinicopathological features

Clinicopathological feature	n	$\bar{x} \pm s$	P
Gender			0.081
Male	30	83.54±27.34	
Female	22	70.79±22.84	
Age(t/a)			0.011
≥65	26	87.22±28.54	
< 65	26	69.08±20.05	
Tumor types			0.72
Adenocarcinoma	41	77.47±24.1	
Squamous carcinoma	11	80.69±33.71	
Tumor diameter(d/cm)			0.014
≥3.5	15	91.89±32.47	
<3.5	37	72.58±21.05	
Lymphatic metastasis			0.977
Yes	15	78.31±22.78	
No	37	78.08±27.6	
Distant metastasis			0.492
Yes	5	85.87±23.91	
No	47	77.32±26.41	
TNM stage			0.934
I-II	41	78.31±27.47	
III-IV	11	77.56±21.21	

### 3 讨论

随着对CMTM家族的研究,人们已经发现这个超家族的成员编码的产物蛋白结构和趋化因子相似,可以激活和趋化大量免疫细胞,对肿瘤细胞的增殖和侵袭产生影响,CMTM家族还广泛存在于机体的其他系统中,在机体内广泛表达发挥着重要的作用。CMTM1是NSCLC患者化疗耐药和不良预后的有效指标<sup>[1]</sup>。CMTM2一定程度上影响了HIV-1的转录,同时也影响精子和睾酮的产生<sup>[12-13]</sup>。CMTM3是胃癌独立的预后指标<sup>[14]</sup>。CMTM4调控细胞周期影响细胞生长<sup>[15]</sup>。CMTM5是口腔鳞癌预后的独立指标<sup>[16]</sup>。CMTM7是NSCLC患者独立预后因素<sup>[17]</sup>。CMTM8通过MARVEL区域影响EGFR和相关信号通路来调节细胞增殖分化和凋亡<sup>[18]</sup>。鉴于PD-1/PD-L1通路在肿瘤免疫治疗中的重要地位及CMTM6和PD-L1在免疫逃逸中的协同关系,本研究通过肺癌组织和相应癌旁组织免疫组化染色配对研究,ELISA方法检测血清CMTM6和PD-L1表达水平,从而推进对CMTM6及CMTM家族功能和结构的进一步认识。

本研究发现,CMTM6在肺腺癌和癌旁组织中广泛表达,与相应癌旁组织比较,肺癌组织中CMTM6表达上调与患者临床分期、远处转移有关。CMTM6表达状态也是肺癌患者术后生存的独立预后因子。外周血中CMTM6表达水平与PD-L1水平相关,血清CMTM6表达水平与患者年龄、肿瘤大小有关。在许多肿瘤细胞中CMTM6可作为PD-L1的关键调控因子,与PD-L1结合并维持其在细胞表面的表达,但调控CMTM6的机制尚未清楚,也不确定在肿瘤中CMTM6是否存在失调。

综上所述,CMTM6与PD-L1的表达密切相关,可作为肺癌预后判断的指标之一。CMTM6也有望成为免疫药物治疗的靶点及疗效评估的标准,可从细胞水平对CMTM6在肺癌中的生物学功能及分子机制进一步探究。

### [参考文献]

[1] TORRE L A, SIEGEL R L, JEMAL A. Lung cancer statistics[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 893(10): 1-19. DOI:10.1007/978-3-319-24223-1\_1.

[2] WOODARD G A, JONES K D, JABLONS D M. Lung cancer staging and prognosis[J]. Cancer Treat Res, 2016, 170(8): 47-75. DOI: 10.1007/978-3-319-40389-2\_3.

[3] 孙婷, 金晨宇. 肺腺癌术后早期复发的影响因素分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2017, 32(4): 359-362. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2017.04.017.

[4] KRIS M G, HELLMANN M D, CHAFT J E. Chemotherapy for lung cancers: here to stay[J/OL]. Am Soc Clin Oncol Educ Book,

- 2014: e375-e380[2018-11-29]. <https://meetinglibrary.asco.org/record/89241/edbook>. DOI:10.14694/EdBook\_AM.2014.34.e375.
- [5] WAKELEE H, KELLY K, EDELMAN M J. 50 Years of progress in the systemic therapy of non-small cell lung cancer[J/OL]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2014: 177-189[2018-11-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5600272/>. DOI: 10.14694/EdBook\_AM.2014.34.177.
- [6] AMGARTEN D, BRAGA L P P, DA SILVA A M, et al. MARVEL, a tool for prediction of bacteriophage sequences in metagenomic Bins [J/OL]. *Front Genet*, 2018, 9: 304[2018-11-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6090037/>. DOI: 10.3389/fgene.2018.00304.
- [7] LU J, WU Q Q, ZHOU Y B, et al. Cancer research advance in CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing member family (review) [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(6): 2741-2744.
- [8] BURR M L, SPARBIER C E, CHAN Y C, et al. CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity[J/OL]. *Nature*, 2017, 549(7670): 101-105[2018-11-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706633/>. DOI: 10.1038/nature23643.
- [9] MEZZADRA R, SUN C, JAE L T, et al. Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators[J/OL]. *Nature*, 2017, 549(7670): 106-110[2018-11-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6333292/>. DOI:10.1038/nature23669.
- [10] MAMESSIER E, BIRNBAUM D J, FINETTI P, et al. CMTM6 stabilizes PD-L1 expression and refines its prognostic value in tumors [J/OL]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(3): 54[2018-11-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5879522/>. DOI: 10.21037/atm.2017.11.26.
- [11] SI J H, ZHANG P P, TIAN D, et al. CMTM1-v17 is associated with chemotherapy resistance and poor prognosis in non-small cell lung cancer[J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 34[2018-11-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5273821/>. DOI: 10.1186/s12957-016-1094-z.
- [12] SONG H S, SHI S, LU X Z, et al. Intracellular CMTM2 negatively regulates human immunodeficiency virus type-1 transcription through targeting the transcription factors AP-1 and CREB[J]. *Chin Med J*, 2010, 123(17): 2440-2445. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2010.17.027.
- [13] 张晓威, 顿耀军, 唐旭, 等. 人类趋化素样因子超家族2在精索静脉曲张大鼠模型中的表达[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2016, 48(1): 579-583. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2016.04.002.
- [14] SU Y, LIN Y, ZHANG L H, et al. CMTM3 inhibits cell migration and invasion and correlates with favorable prognosis in gastric cancer[J/OL]. *Cancer Sci*, 2014, 105(1): 26-34. DOI: 10.1111/cas.12304.
- [15] BEI C H, ZHANG Y, WEI R M, et al. Clinical significance of CMTM4 expression in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 5439-5443[2018-11-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5694205/>. DOI:10.2147/OTT.S149786.
- [16] ZHANG H Y, NAN X, LI X F, et al. CMTM5 exhibits tumor suppressor activity through promoter methylation in oral squamous cell carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 447(2): 304-310. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.03.158.
- [17] LIU Q, SU Y, JIANG G C, et al. Change of CMTM7 expression, a potential tumor suppressor, is associated with poor clinical outcome in human non-small cell lung cancer[J]. *Chin Med J*, 2013, 126(16): 3006-3012.
- [18] 高等会, 胡浩, 方志伟, 等. 趋化素样因子超家族8研究进展[J]. *中国医学科学院学报*, 2016, 38(6): 746-749. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.06.021.

[收稿日期] 2018-12-11

[修回日期] 2019-04-11

[本文编辑] 黄静怡