

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.04.008

· 临床研究 ·

趋化素样因子超家族6在乳腺癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系

杨小骏^a, 韦俐^a, 郑晓^a, 徐斌^a, 王琦^a, 刘颖婷^a, 张大川^b, 蒋敬庭^a(苏州大学附属第三医院 a. 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; b. 病理科, 江苏 常州 213003)

[摘要] **目的:** 探讨趋化素样因子超家族6 (chemokine-like factor-like MARVEL transmembrane domain-containing family member 6, CMTM6) 在乳腺癌组织中的表达及其与患者临床病理特征和预后的相关性。**方法:** 选用购自芯超公司的136例乳腺癌组织芯片, 其中包括42例配对的癌及癌旁组织, 用免疫组织化学染色法检测乳腺癌及癌旁组织中CMTM6的表达水平。用配对 χ^2 检验比较CMTM6在乳腺癌及癌旁组织中的表达差异, 用 χ^2 检验分析乳腺癌组织中CMTM6表达水平与患者临床病理特征的关系, 用Kaplan-Meier及Log rank分析CMTM6表达水平与患者生存期的关系, 拟合Cox模型评价不同指标对患者预后的影响程度。**结果:** CMTM6在乳腺癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织($P<0.01$)。CMTM6的表达与乳腺癌病理分型和HER2阳性相关($P<0.05$)。CMTM6高表达组患者的生存期较CMTM6低表达组显著缩短($P<0.05$)。乳腺癌病理分型($HR=10.374$, 95%CI: 3.529~30.497, $P<0.01$)、TNM分期($HR=4.599$, 95%CI: 1.784~11.856, $P<0.01$)、三阴性乳腺癌($HR=3.370$, 95%CI: 1.055~10.761, $P<0.05$)和CMTM6高表达($HR=0.195$, 95%CI: 0.073~0.518, $P<0.01$)均可作为评判乳腺癌患者预后的独立危险因素。**结论:** CMTM6在乳腺癌组织中高表达, 其可作为乳腺癌患者预后评估的危险因素。

[关键词] 乳腺癌; 趋化素样因子超家族6; 组织芯片; 预后

[中图分类号] R737.9; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)04-0391-05

Expression of CMTM6 in breast cancer tissues and its correlation with patients' clinicopathological characteristics and prognosis

YANG Xiaojun^a, WEI Li^a, ZHENG Xiao^a, XU Bin^a, WANG Qi^a, LIU Yingting^a, ZHANG Dachuan^b, JIANG Jingting^a (a. Department of Tumor Biological Treatment & Research Center of Tumor Immunotherapy Engineering Technology in Jiangsu Province & Institute of Cell Therapy, Soochow University; b. Department of Pathology, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of chemokine-like factor-like MARVEL transmembrane domain-containing family member 6 (CMTM6) in breast cancer tissues and its correlation with clinicopathological features and prognosis of patients. **Methods:** A total of 136 breast cancer tissue chips (purchased from Superchip Company), including 42 pairs of matched cancer and paracancerous tissues, were used for this study. The expression level of CMTM6 in cancer and paracancerous tissues was detected by immunohistochemistry. The comparison of CMTM6 expression between breast cancer and paracancerous tissues was conducted by paired χ^2 test. The relationship between CMTM6 expression in breast cancer tissues and the clinicopathological characteristics of patients was analyzed by χ^2 test. Kaplan-Meier and Log rank test analyses were used to analyze the relationship between CMTM6 expression and the survival of patients, and Cox model was used to evaluate the effect of different indicators on the prognosis of patients. **Results:** The expression of CMTM6 in breast cancer tissues was significantly higher than that in paracancerous tissues ($P<0.01$). The expression of CMTM6 was correlated with pathological type of breast cancer and HER2 positivity ($P<0.05$). The survival time of patients in CMTM6 high expression group was significantly shorter than that of patients in CMTM6 low expression group ($P<0.05$). Pathological type ($HR=10.374$, 95%CI: 3.529-30.497, $P<0.01$), TNM stage ($HR=4.599$, 95%CI: 1.784-11.856, $P<0.01$), triple-negative breast cancer ($HR=3.370$, 95%CI: 1.055-10.761, $P<0.05$) and high expression

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目(No. 2018YFC1313400); 国家科技支撑计划(No. 2015BAI12B12); 海外及港澳学者合作研究基金项目(No. 31729001); 国家自然科学基金资助项目(No. 31570877, No. 31570908); 江苏省重点研发计划(No. BE2018645)。Project supported by the National Key Research and Development Program (No. 2018YFC1313400), the National Science and Technology Support Program (No. 2015BAI12B12), the Joint Research Fund for Overseas Chinese, Hong Kong and Macao Scholars (No. 31729001), the National Natural Science Foundation of China (No. 31570877, No. 31570908), and the Key Research and Development Project of Jiangsu Province (No. BE2018645)

[作者简介] 杨小骏(1990-), 男, 硕士生, 检验师, 主要从事肿瘤免疫治疗研究, E-mail: 1225453778@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

of CMTM6 ($HR=0.195$, 95%CI: 0.073-0.518, $P<0.01$) were independent risk factors for prognosis of breast cancer patients. **Conclusion:** CMTM6 is highly expressed in breast cancer tissues, which can be used as a risk factor for prognosis evaluation of breast cancer patients. **[Key words]** breast cancer; chemokine-like factor-like MARVEL transmembrane domain-containing family member 6 (CMTM6); tissue chip; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(4): 391-395. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.04.008]

乳腺癌位居女性恶性肿瘤发病第1位, 尽管乳腺癌的治疗手段在不断进步^[1], 仍有超过50%的乳腺癌患者在10年内有可能出现远处转移^[2], 进而导致治疗失败。因此, 从分子角度阐明乳腺癌的转移、复发的机制, 寻找乳腺癌新的分子靶标, 对于完善乳腺癌患者的治疗和提高预后意义重大^[3]。趋化素样因子超家族(chemokine-like factor-like MARVEL transmembrane domain-containing family, CMTM)由9个成员组成: CMTM1~8和CKLF。CMTM家族由16号染色体(CMTM1~4)和3号染色体(CMTM6~8)的基因簇编码。CMTM家族是一种特殊的结构域蛋白, 称为MARVEL结构域, 在穿膜蛋白和分泌蛋白的转运中起着重要作用。CMTM6是一种广泛表达的蛋白质, 参与表观遗传调控、胚胎发育和肿瘤发生。在黑色素瘤、乳腺癌、肺癌细胞的实验^[4]中发现, CMTM6通过维持程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)的表达来调控抗肿瘤免疫。为了探索CMTM6在乳腺癌中的作用, 评估其在乳腺癌诊疗中的价值以发现新的免疫治疗靶点, 本研究检测了乳腺癌及癌旁组织中CMTM6的表达水平, 分析其表达与患者临床病理特征和预后的相关性, 旨在为乳腺癌的诊断、治疗及预后判断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

临床资料均来自于组织芯片的配套信息, 乳腺癌组织芯片购自上海芯超生物科技有限公司(产品批号: HBreD139Su01、HBre-Duc090Sur-01), 所有患者手术前均未接受过放疗、化疗或其他抗肿瘤治疗, 全部经病理确诊为乳腺癌, 随访时间截至2013年7月。收集所有患者的年龄、肿瘤大小、病理分型、病理分级、淋巴结转移情况和AJCC第六版TNM分期等临床病理资料。产品批号为HBreD139Su01的组织芯片含139例乳腺癌组织芯点, 产品批号为HBre-Duc090Sur-01的芯片含90例癌旁组织芯点, 两张芯片经组织编号对照, 共有77对乳腺癌和对应癌旁组织。本研究中去掉资料不完整和免疫组织化学染色中脱落或者无效芯点(芯点未包含有效的乳腺导管组织)的病例, 最终共有136例乳腺癌组织和其中42例乳腺癌组织对应的癌旁组织纳入研究, 即有42对乳腺癌和对应的癌旁组织。

1.2 主要试剂

CMTM6抗体(NBP1-31183)购自美国Novus Biologicals公司, 鼠兔通用型二抗购自丹麦DAKO公司, DAB显色剂试剂盒均购自福州迈新生物科技有限公司。

1.3 免疫组织化学染色法检测乳腺癌组织中CMTM6表达水平

石蜡组织芯片90℃烤片3h, 将组织芯片进行二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后于磷酸盐缓冲液(PBS)中浸洗3次(5min/次), 电饭煲隔水加热至100℃, 使用EDTA抗原修复液进行抗原修复, 持续30min。芯片缓慢降温后, 于3% H₂O₂中浸泡30min以封闭内源性过氧化物酶。PBS洗涤3次(5min/次)后, 3%胎牛血清(BSA)于37℃孵育30min封闭非特异性结合位点, PBS冲洗3次(5min/次), 滴加CMTM6一抗(1:1000), 4℃冰箱过夜, 次日PBS冲洗芯片3次, 每次5min。加鼠/兔通用型二抗, 37℃孵育30min, PBS冲洗3次(5min/次), 用二氨基联苯胺(DAB)显色剂显色, 冲洗后, 用苏木精复染, 冷水缸返蓝6~10min, 1%盐酸-乙醇分化、梯度乙醇脱水, 风干后中性树脂封片。选择染色均匀、组织结构清晰的组织芯点, 用显微镜观察结果。

染色结果判断: 乳腺癌组织芯片的染色结果由2位苏州大学附属第三医院资深病理学专家在双盲的条件下对其进行判定。随机选择5个高倍镜视野(×200), 以细胞质出现棕黄色颗粒状物为CMTM6的阳性染色。免疫组化染色强度按细胞棕色强度分为4个等级: 0代表无染色, 1代表浅色, 2代表中间色, 3代表深棕色。H-Score=(浅色的肿瘤细胞百分比×1)+(中间色的肿瘤细胞百分比×2)+(深棕色的肿瘤细胞百分比×3), 取两者H-Score均值纳入统计。本研究cut-off值设定为200, 判定H-Score评分>200为高表达、H-Score评分≤200为低表达。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0对所有数据进行分析。CMTM6在乳腺癌和癌旁组织中的表达差异采用配对卡方检验进行比较, CMTM6表达与临床病理参数的相关性采用卡方检验进行分析。生存分析采用Kaplan-Meier法及Log rank检验。采用拟合Cox回归分析模型、用风险比(HR)及95%置信区间(95%CI)评估CMTM6表达与乳腺癌患者死亡风险的关联强度。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

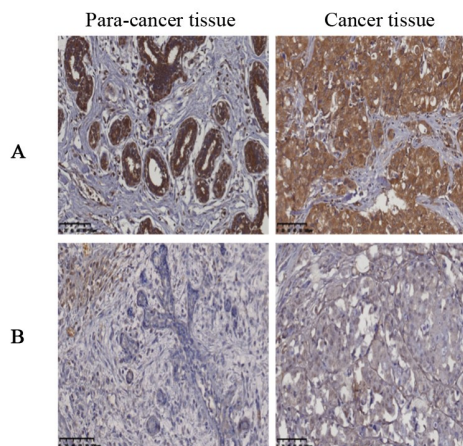
2 结果

2.1 CMTM6在乳腺癌组织中的表达

免疫组织化学检测结果(图1)显示,CMTM6主要在细胞膜和细胞质中表达。乳腺癌组织中CMTM6的高表达率显著高于癌旁组织[69.05%(29/42) vs 38.10%(16/42); $\chi^2=6.857, P<0.01$]。结果显示,CMTM6在乳腺癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织。

2.2 CMTM6表达与乳腺癌患者临床病理特征的关系

根据CMTM6表达水平,将136例乳腺癌病例分为CMTM6高表达组(88/136)和CMTM6低表达组(48/136)。136例乳腺癌患者的临床病理特征,如年龄、病理分级、病理分型、肿瘤大小、肿瘤部位、淋巴结转移、TNM分期、ER、PR和HER2等数据见表1。CMTM6的表达与病理分型及HER2阳性有关联($\chi^2=9.086, 4.056$, 均 $P<0.05$),CMTM6的表达与乳腺癌患者的其他临床病理特征无关联(均 $P>0.05$)。



A: CMTM6 high expression; B: CMTM6 low expression

图1 CMTM6在乳腺癌及癌旁组织中的表达
(免疫组织化学染色,×200)

Fig.1 Expression of CMTM6 in breast cancer and paracancerous tissues (immunohistochemistry,×200)

表1 CMTM6表达与乳腺癌患者临床病理特征的关系(n)

Tab.2 The relationship between CMTM6 expression and the clinicopathological characteristics of breast cancer patients (n)

Clinicopathological feature	N	CMTM6		χ^2	P
		High expression	Low expression		
Age (t/a)					
≤50	64	43	21	0.326	0.568
>50	72	45	27		
Pathological grade					
I, I-II	34	18	16	2.747	0.097
II, II-III	102	70	32		
Pathological type					
IDC	124	85	39	9.086	0.003
IDC+ILC	12	3	9		
Tumor size (V/cm ³)					
<14	68	42	26	0.515	0.473
≥14	68	46	22		
Tumor site					
Left breast	57	37	20	0.002	0.966
Right breast	79	51	28		
Lymph node metastasis					
Yes	85	57	28	0.549	0.459
No	51	31	20		
TNM stage					
I-II	88	56	32	0.125	0.725
III	48	32	16		
ER positive					
Yes	87	54	33	0.735	0.391
No	49	34	15		
PR positive					
Yes	80	49	31	1.016	0.313
No	56	39	17		
HER2 positive					
Yes	40	31	9	4.056	0.044
No	96	57	39		
Triple-negative					
Yes	18	12	6	0.035	0.852
No	118	76	42		

IDC: Invasive ductal carcinoma of breast; ILC: Infiltrating lobular carcinoma of breast; ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

2.3 CMTM6表达与乳腺癌患者预后的关系

Kaplan-Meier 生存分析结果显示, CMTM6 高表达的乳腺癌患者生存期较 CMTM6 低表达的乳腺癌患者生存期明显缩短 ($\chi^2=4.319, P<0.05$; 图 2), 表明 CMTM6 高表达与乳腺癌患者预后不良有关。多因素 Cox 回归模型分析结果显示, 病理分型 ($HR=10.374, 95\%CI: 3.529\sim30.497, P<0.01$)、TNM 分期 ($HR=4.599, 95\%CI: 1.784\sim11.856, P<0.01$)、三阴性乳腺癌 ($HR=3.370, 95\%CI: 1.055\sim10.761, P<0.05$) 和 CMTM6 高表达 ($HR=0.195, 95\%CI: 0.073\sim0.518, P<0.01$) 均可作为乳腺癌患者预后评判的独立危险因素(表 2)。

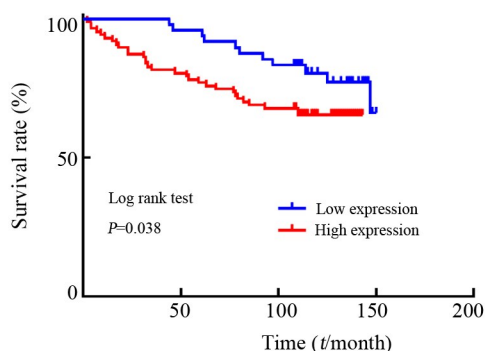


图 2 CMTM6 表达对乳腺癌患者生存期的影响
Fig.2 The effect of CMTM6 expression on the survival of breast cancer patients

表 2 乳腺癌患者生存期影响因素 Cox 回归分析

Tab.2 Cox regression analysis of influential factors for the survival of breast cancer patients

Clinicopathological feature	Single factor analysis		Multifactor analysis	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Age (t/a)				
≤50 vs >50	1.477 (0.792~2.754)	0.220	1.812(0.952~3.449)	0.070
Pathological grading				
I, I-II vs II, II-III	1.159 (0.568~2.367)	0.685	0.906(0.408~2.014)	0.809
Pathological type				
IDC vs IDC+ILC	2.754(1.272~5.960)	0.010	10.374(3.529~30.497)	<0.001
Tumor volume (V/cm ³)				
<14 vs ≥14	1.250 (0.678~2.304)	0.475	1.137 (0.603~2.144)	0.693
Tumor location				
Left vs Right	1.736 (0.899~3.352)	0.100	1.913 (0.937~3.904)	0.075
Lymphatic metastasis				
Yes vs No	0.638 (0.331~1.232)	0.181	1.421 (0.557~3.626)	0.463
TNM stage				
I-II vs III	2.167 (1.182~3.971)	0.012	4.599 (1.784~11.856)	0.002
ER ⁺				
Yes vs No	(1.750 0.952~3.215)	0.072	0.944 (0.325~2.741)	0.916
PR ⁺				
Yes vs No	1.948 (1.058~3.589)	0.032	2.068 (0.747~5.723)	0.162
HER2 ⁺				
Yes vs No	1.305 (0.641~2.658)	0.463	1.243 (0.531~2.910)	0.616
Triple-negative				
Yes vs No	2.522 (1.197~5.312)	0.015	3.370 (1.055~10.761)	0.040
CMTM6				
High vs Low	2.130 (1.026~4.419)	0.042	0.195 (0.073~0.518)	0.001

IDC: Invasive ductal carcinoma of breast; ILC: Infiltrating lobular carcinoma of breast; ER: Estrogen receptor; PR: Progesterone receptor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,在传统的手术、化疗和内分泌治疗之后,乳腺癌的治疗也逐步走入免疫治疗时代。目前乳腺癌的免疫治疗主要集中在疫苗、嵌合抗原受体 T 细胞治疗和免疫检查点抑制剂等方面^[5]。相关研究^[6-8]表明,PD-1/PD-L1 信号通路

免疫治疗打开了新的局面。

CMTM 是北京大学人类疾病基因组学中心首次报道的一个新的亲本家族,随着对 CMTM 家族各成员结构和功能的深入研究,发现 CMTM 家族与肝癌^[9-11]、胃癌^[12-13]、肾癌^[14]、肺癌^[15]、脑胶质瘤^[16]等多种肿瘤的发生发展及预后相关。近年来的研究^[17]表明, CMTM6 结合其家族成员 CMTM4 可以维持 PD-L1 的稳定性,防止 PD-L1 在多种肿瘤类型如黑色素瘤、乳

腺癌和肺癌中溶酶体水解,此发现为阻断乳腺癌中PD-1/PD-L1信号通路的免疫逃逸提供了新的思路。

本研究通过免疫组织化学染色法检测结果显示,乳腺癌组织中CMTM6的表达水平显著高于癌旁组织,其表达与乳腺癌病理分型、HER2阳性显著相关,这一结果与PD-L1在乳腺癌中的表达高于癌旁组织且与多项临床病理特征显著相关^[2]相佐证。生存分析显示,乳腺癌患者CMTM6表达水平与患者预后密切相关,且Cox回归模型分析表明CMTM6高表达可作为乳腺癌患者预后评估的独立危险因素。2018年,有研究团队^[18]首次证实了PD-L1是乳腺癌独立的负性预后因素,基于CMTM6与PD-L1之间的协同关系,此研究成果从侧面佐证了本次研究中CMTM6高表达是乳腺癌预后评估的独立危险因素的结论。本研究通过研究CMTM6在乳腺癌中的表达及其与临床病理特征和预后的关系,对CMTM6在乳腺癌中的作用有了初步的认识,为进一步探索CMTM6在乳腺癌治疗中的作用机制提供了基础。CMTM6有望成为治疗乳腺癌的新靶点,在抑制肿瘤生长、减少肿瘤转移复发和延长患者生存期等方面提供了新的策略。

本研究采用快速、高效、大数据量的组织芯片和特异性强、敏感性高、定位准确的免疫组织化学染色技术,但由于癌旁组织中取到的有效位点(含乳腺导管组织)较少,所能够得到的有效癌旁组织数据较少,这是本次研究的局限之处。目前针对CMTM6在乳腺癌中的各项研究较少,未来需要大量的人体组织样本和细胞生物学功能检测,以进一步阐明CMTM6在乳腺癌发生发展中的分子机制。

【参 考 文 献】

- [1] 章必成,朱诗聪,宋启斌. 乳腺癌免疫治疗的最新进展[J]. 医药导报, 2019, 38(8): 1013-1016. DOI:10.3870/j.issn.1004-0781.2019.08.007.
- [2] 邱志敏,王美鑑,付爱荣,等. 程序性死亡因子配体1(PD-L1)在乳腺癌中的表达及其与临床病理参数的关系和预后分析[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(11): 1784-1787, 1790. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2018.11.013.
- [3] 王高强,高玲. 程序性死亡配体1(PD-L1)在乳腺癌患者外周血和癌组织中的表达[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(7): 3227-3231. DOI:10.13417/j.gab.037.003227.
- [4] BURR M L, SPARBIE 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[2019-11-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706633/>. DOI:10.1038/nature23643.
- [5] 贺令梓,滕月娥. 乳腺癌免疫检查点的意义及其临床应用相关研究进展[J]. 中国医刊, 2018, 53(8): 864-868. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2018.08.007.
- [6] BUISSERET L, GARAUD S, DE WIND A, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte composition, organization and PD-1/ PD-L1 expression are linked in breast cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(1): e1257452[2019-11-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5283629/>. DOI:10.1080/2162402X.2016.1257452.
- [7] EMENS L A. Breast cancer immunotherapy: facts and hopes[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(3): 511-520[2019-11-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796849/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3001.
- [8] KWA M J, ADAMS S. Checkpoint inhibitors in triple-negative breast cancer (TNBC): Where to go from here[J]. *Cancer*, 2018, 124(10): 2086-2103. DOI: 10.1002/cncr.31272.
- [9] ZHU X N, QI G Z, LI C, et al. Expression and clinical significance of CMTM6 in hepatocellular carcinoma[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(2): 193-197. DOI:10.1089/dna.2018.4513.
- [10] BEI C H, TAN C, ZHU X N, et al. Association between polymorphisms in CMTM family genes and hepatocellular carcinoma in Guangxi of China[J]. *DNA Cell Biol*, 2018, 37(8): 691-696. DOI: 10.1089/dna.2018.4274.
- [11] HUANG Z M, LI P L, YANG P, et al. Overexpression of CMTM7 inhibits cell growth and migration in liver cancer[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(6): 332-340. DOI:10.1002/kjm2.12058.
- [12] JIN Y, QIN X, JIA G. SOX10-dependent CMTM7 expression inhibits cell proliferation and tumor growth in gastric carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 507(1/4): 91-99. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.10.172.
- [13] SU Y, LIN Y, ZHANG L, et al. CMTM3 inhibits cell migration and invasion and correlates with favorable prognosis in gastric cancer [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105 (1): 26-34. DOI:10.1111/cas.12304.
- [14] LI T, CHENG Y Y, WANG P Z, et al. CMTM4 is frequently down-regulated and functions as a tumour suppressor in clear cell renal cell carcinoma[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 122[2019-11-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609138/>. DOI:10.1186/s13046-015-0236-4.
- [15] 丁雨,蒋敬庭. CMTM6在肺腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(5): 544-549. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.05.010.
- [16] DELIC S, THUY A, SCHULZE M, et al. Systematic investigation of CMTM family genes suggests relevance to glioblastoma pathogenesis and CMTM1 and CMTM3 as priority targets[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2015, 54(7): 433-443. DOI:10.1002/gcc.22255.
- [17] MEZZADRA R, SUN C, JAE LT, et al. Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators[J]. *Nature*, 2017, 549(7670): 106-110. DOI:10.1038/nature23669.
- [18] MUENST S, SCHAERLI A R, GAO F, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 146(1): 15-24. DOI:10.1007/s10549-014-2988-5.

【收稿日期】 2019-11-15

【修回日期】 2020-03-04

【本文编辑】 党瑞山