

CMTM6、PD-L1在结直肠癌中的表达及临床意义

陆正闵, 尚学琴*

(昆明市云南大学附属医院肿瘤科, 昆明 650021)

摘要: 结直肠癌为消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 前期通常症状隐匿, 直到疾病中后期才诊断。相较于传统的治疗方案, 结直肠癌的新型治疗手段更需要个体化、精确化。其中, 靶向程序性死亡受体-1(programmed death 1, PD-1)及其配体(programmed death-ligand 1, PD-L1)的免疫抑制剂为研究热点。而趋化素样因子超家族6(chemokine-like factor superfamily 6, *CMTM6*)是趋化素样因子超家族的重要成员, 其编码的蛋白质通过调节肿瘤细胞增殖、侵袭、转移和免疫逃逸等多个信号通路发挥作用, 为PD-L1的关键调控因子, 可以稳定PD-L1在质膜上的表达, 防止PD-L1被溶酶体降解, 从而造成免疫治疗效果不佳。因此, 本文就CMTM6、PD-L1在结直肠癌中的表达及与临床病理特征、免疫浸润、预后的相关性研究作一综述, 探讨CMTM6及PD-L1作为结直肠癌免疫治疗靶点的重要地位及临床价值。

关键词: 结直肠癌; 趋化素样因子超家族6; 程序性死亡配体-1; 免疫治疗

The expression and clinical significance of CMTM-6 and PD-L1 in colorectal cancer

LU Zhengmin, SHANG Xueqin*

(Department of Oncology, Yunnan University Affiliated Hospital, Kunming 650021, China)

Abstract: Colorectal cancer is one of the most frequently-occurring malignancies of the digestive system, whose symptoms are usually hidden during the early stage. This disease is not diagnosed until the middle and late stages. Compared to traditional treatment options, more personalized and precise new treatment methods are needed, among which the immune inhibitors targeting programmed death receptor-1 (programmed death 1, PD-1) and its ligand (programmed death-ligand 1, PD-L1) are the research hotspots. Meanwhile, chemokine-like factor superfamily 6 (CMTM6) is a vital member of the chemokine-like factor superfamily. The protein encoded by *CMTM6* exerts a role by regulating multiple signaling pathways like tumor cell proliferation, invasion, metastasis, and immune escape. As a key regulator of PD-L1, it can stabilize the PD-L1 expression on plasma membrane and prevent the PD-L1 degradation by lysosomes, causing poor efficacy of immunotherapy. Therefore, this study reviews studies concerning the expressions of CMTM6 and PD-L1 in colorectal cancer, as well as their associations with clinicopathological features, immune infiltration, and prognosis. In addition, the crucial roles, and clinical values of CMTM6 and PD-L1 as immunotherapy targets for colorectal cancer are discussed.

Key Words: colorectal cancer; chemokine-like factor superfamily 6; programmed death-ligand 1; immunotherapy

收稿日期: 2023-05-06

基金项目: 云南省科技厅和昆明医科大学联合基金项目(202001AY070001-252)

第一作者: E-mail: 15240947115@163.com

*通信作者: E-mail: shangxueqin@hotmail.com

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是目前消化系统肿瘤中最常见的一种, 2020年全球癌症统计报告显示, 其发病率和病死率分别位于所有肿瘤的第3位和第2位^[1]。目前, 针对CRC的治疗方法已经不再局限于传统的手术治疗、放化疗等, 随着分子靶向药物和免疫疗法的出现, CRC的治疗已经逐渐进入个性化和精准化的时代。

针对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的免疫治疗是近年来癌症治疗领域的一个热门研究方向, 其中, 程序性死亡受体-1(programmed death 1, PD-1)与其配体(programmed death-ligand 1, PD-L1)的相关通路是当前研究的热点之一。肿瘤细胞可以通过上调PD-L1的表达来逃避机体免疫监视, 从而防止被机体的免疫系统攻击。目前的研究显示, PD-L1/PD-1抑制剂可以抑制肿瘤细胞的免疫逃逸现象, 并激发机体抗癌的免疫反应, 具有非常高的应用潜力和前景^[2]。研究发现, 趋化素样因子超家族6(chemokine-like factor superfamily 6, CMTM6)可以稳定PD-L1在质膜上的表达、防止PD-L1被溶酶体降解, 从而使PD-L1增多, 有助于PD-L1的免疫逃逸效应^[3,4]。基于CMTM6与PD-L1之间的这种正向关联, 使肿瘤细胞的免疫逃逸作用增强, 最终可能导致只有部分的CRC患者能从PD-1/PD-L1抑制剂中获得良好的疗效^[5]。CMTM6作为PD-L1表达的一种新型调节因子, 其表达水平与临床病理特征、免疫微环境以及CRC患者的预后密切相关, 这意味着CMTM6可能成为用于诊断和预测CRC的生物标志物, 在CRC的早期诊断、预后评估和治疗策略中具有很大潜力^[6,7]。因此, 为进一步深入研究免疫检查点蛋白通路, 阐明CMTM6与PD-1/PD-L1在CRC中的作用关系, 本文对二者在CRC中的表达及临床意义进行综述, 以期为CRC的深入研究和开发新型免疫疗法带来新的思路。

1 CMTM6、PD-L1概述

1.1 CMTM6概述

人类趋化素样因子超家族(chemokine-like factor, supper family, CKLFSF)是北京大学人类疾病基因研究团队发现的, 包含8个新基因(CKLFSF1-8)。因CKLFSF分子的结构特点, 又被

命名为含MARVEL穿膜域的趋化素样因子超家族(cklf-like marvel transmembrane domain containing, CMTM)^[8]。趋化素样因子超家族编码的蛋白质在疾病的发生和发展过程中扮演着多种角色, 这些蛋白质通过调节肿瘤细胞增殖、侵袭、转移和免疫逃逸等多个信号通路发挥作用, 与多种肿瘤的发生和发展密切相关。因此, 探究趋化素样因子超家族蛋白的功能和调控机制对于肿瘤治疗和预防具有重要的意义。CMTM6蛋白是一种位于细胞表面的膜蛋白, 在细胞中扮演着重要的生物学功能, 它由3号染色体3p22.3区的CMTM6基因编码, 并由183个氨基酸组成, 属于Ⅲ型跨膜蛋白家族, 其蛋白序列与其他家族成员的蛋白质产物具有序列同源性, 并具有潜在的4层穿膜结构^[9]。CMTM6蛋白广泛表达于人体正常组织内, 主要分布在细胞膜和胞内体内。肿瘤基因组图谱对肿瘤样本的转录组分析显示, CMTM6蛋白在30多种癌症类型的所有分析样本中均有表达^[7]。CMTM6基因在不同类型的肿瘤组织中的表达水平也存在差异, 如CMTM6基因在乳腺浸润癌、结肠腺癌、食管癌、肾乳头状细胞癌、胃腺癌和甲状腺癌等癌症中表达水平明显升高, 而在胆管癌、肾透明细胞癌、肝细胞癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌等其他类型的癌症中则表现为低表达, 表明CMTM6基因可能在不同的肿瘤类型中扮演着不同的角色, 其调控机制也可能因肿瘤类型而异^[6]。

1.2 PD-L1概述

PD-L1是一种膜蛋白质, 由基因CD24所编码, 是PD-1的配体。PD-L1的结构特点是: 跨膜区域由24个氨基酸组成, 胞浆区域则含有长的疏水性螺旋段和两个短的不规则纤维, 结构非常复杂。PD-L1主要表达在免疫细胞和肿瘤细胞表面, 它的表达位置包括胎盘细胞、血管内皮细胞、肝细胞、间充质干细胞、B淋巴细胞、T淋巴细胞、巨噬细胞及肥大细胞等^[10], 这些细胞的PD-L1表达对人体的免疫系统具有重要影响。PD-L1存在于各种实体恶性肿瘤的肿瘤细胞及抗原呈递细胞的表面。许多实体瘤, 如头颈部鳞状细胞癌、黑色素瘤、脑癌、甲状腺癌、胸腺癌、食管癌、肺癌、乳腺癌、胃肠道肿瘤、CRC、肝癌、胰腺癌、肾癌、肾上腺皮质癌、膀胱癌、尿路上皮瘤、卵巢

癌和皮肤癌等都可以通过上调PD-L1的表达来形成免疫抑制的微环境^[2]。此外,在原发癌和转移癌肿瘤细胞中PD-L1的表达存在差异性,在肿瘤发展的不同阶段,PD-L1的表达水平会发生变化,并且在肿瘤转移中起着重要的作用^[11]。

2 CMTM6和PD-L1在结直肠癌中的表达

2.1 结直肠癌中CMTM6与PD-L1表达的临床病理特征关系

许多研究发现,CRC组织中PD-L1的表达水平与临床病理特征和免疫细胞浸润水平密切相关。一项关于5 724例CRC患者的Meta分析指出,PD-L1表达水平与肿瘤分化程度和有无淋巴结转移有关,但与肿瘤患者的性别及肿瘤的位置、TNM分期、浸润深度和血管侵犯等因素无明显的相关性^[12]。刘宗航等^[13]研究发现,PD-L1的表达与淋巴结转移、肿瘤T分期高、分化程度低、病理分期高等临床特征相关。Liu等^[14]采用免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测了结直肠癌组织中PD-L1、CD3⁺和CD8⁺淋巴细胞的表达情况,发现PD-L1在肿瘤细胞和免疫细胞中的表达与CD3⁺和CD8⁺淋巴细胞的浸润程度密切相关,PD-L1在肿瘤细胞和免疫细胞中的表达与CD3⁺和CD8⁺淋巴细胞的表达呈正相关,PD-L1在肿瘤细胞中的表达与肿瘤部位、病理性质具有显著相关性($P<0.05$);而与患者年龄、性别、组织学分级、淋巴结转移、TNM分期无相关性($P>0.05$)。免疫细胞中PD-L1的表达与年龄及肿瘤TNM分期具有相关性($P<0.05$),与性别、肿瘤部位、组织学分级、组织学分型、淋巴结转移等无相关性($P>0.05$)。

与此同时,CMTM6与CRC的相关性研究也表明,CMTM6的表达水平与CRC的临床病理特征及免疫浸润密切相关。CRC患者对ICIs治疗的反应,可能与CMTM6和PD-L1之间的表达差异有关。Peng等^[15]通过研究发现,CRC组织中CMTM6的表达水平明显高于正常组织,早期CRC(I/II期)CMTM6蛋白水平高于晚期CRC,CMTM6的表达水平与CRC患者的性别、年龄及肿瘤的病理性质、有无淋巴结转移及有无远处转移等均无相关性,而与肿瘤的解剖位置、pT分期具有相关性。该研究进一步通过单样本基因集富集分析发现,

在CMTM6高表达组的CRC组织中,免疫系统中的免疫细胞表现得更加活跃,如CMTM6高表达组的肿瘤组织中存在更多的CD4⁺ T淋巴细胞和CD8⁺ T淋巴细胞浸润,这些免疫细胞能够抑制肿瘤细胞的生长和扩散。同时,PD-L1在CRC组织中处于低表达水平,肿瘤间质中PD-L1阳性表达与肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)增多及预后更好有关,也就是说,CMTM6与肿瘤间质中PD-L1共表达的结果,决定了CRC患者的不同疾病进展速度和病死率。Koganemaru等^[16]通过IHC和定量多重免疫荧光技术,比较了CRC患者错配修复完整(mismatch repair-proficient, pMMR)组和错配修复缺陷(mismatch repair-defective, dMMR)组中CMTM6和PD-L1的表达水平以及不同类型免疫细胞的密度分布,发现在dMMR组中,CMTM6、PD-L1的表达水平以及CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、巨噬细胞(CD68)和M2巨噬细胞(CD163)的密度都呈现出显著增加的情况,并且CMTM6、PD-L1的表达和M2巨噬细胞的密度呈正相关。CMTM6的高表达与TILs中CD4⁺ T细胞和CD8⁺ T细胞的活化和浸润数量增加有关,这可能是由于CMTM6通过调节细胞代谢、增强抗原递呈和激活免疫细胞等机制来增强免疫细胞的活性,从而促进了肿瘤免疫浸润的形成。

2.2 结直肠癌中CMTM6、PD-L1表达与预后的关系

目前,不同研究中观察到的CMTM6、PD-L1表达与预后的关系不等,但大多数研究结果认为,在CRC患者中,CMTM6、PD-L1阳性表达与较差的预后有关。李丽等^[17]对103例胃癌患者的临床资料分析发现:CMTM6高表达和低表达胃癌患者的5年生存率分别为25.1%和53.4%,与CMTM6低表达组相比,CMTM6高表达组患者总生存率较低;丁雨等^[18]、张昊等^[19]、李佳等^[20]和黄晓东等^[21]分别通过对肺癌、肝癌、胃癌、胶质瘤的研究也得出了相关的结论。孙琦等^[22]通过对120例结直肠腺癌的研究发现,PD-L1阳性患者的无进展生存期可能会更短,而且通过多因素Cox回归分析可以发现PD-L1是影响CRC患者预后的一个独立因素,这意味着肿瘤细胞上PD-L1阳性表达的患者更容易出现肿瘤复发和生存期缩短等不良预后情

况。Li等^[23]和Yang等^[24]通过系统性回顾和Meta分析均发现了PD-L1阴性者的总生存期较阳性者明显延长,从反面验证了PD-L1表达水平越高预后越差的关系。究其原因,可能与CMTM6、PD-L1所表达的细胞不同或肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)内的表达部位不一致有关。一项针对235名CRC患者的研究发现,若肿瘤细胞高表达PD-L1,则患者的生存期会缩短,但如果TILs高表达PD-L1,则可能预示患者的预后较好^[16]。此外,Wu等^[25]观察到CMTM6在CD163⁺M2巨噬细胞中的表达为结直肠癌中PD-1/PD-L1阻断治疗反应的潜在预测因子。这些结果表明,CMTM6有望成为预测结直肠癌免疫治疗效果的重要生物标志物。

基于CMTM6和PD-L1在CRC中的表达及对免疫浸润的影响,二者之间应具有一定关系和相互作用,如CMTM6基因的上调可以促进PD-L1的表面表达,从而增加肿瘤细胞的免疫逃逸能力。因此,对二者关系和TME免疫细胞的进一步研究,可能使CMTM6成为新型或辅助PD-L1免疫治疗的一个关键靶点。

3 CMTM6与PD-L1在肿瘤中的相关性

3.1 CMTM6是PD-L1的关键调控因子

PD-L1和CMTM6共同参与了多种肿瘤的发生和发展。Burr等^[3]和Mezzadra等^[4]是第一批确定CMTM6为PD-L1的主要调节因子的研究人员。他们的研究发现,在肺癌细胞、黑色素瘤细胞及CRC细胞等诸多肿瘤细胞中,CMTM6和PD-L1可以同时出现在细胞膜和胞内体上,这种共同出现的状态有助于保护PD-L1不被降解。其中,Burr等^[3]通过使用全基因组CRISPR-Cas9技术发现,CMTM6是PD-L1的关键调控因子,在许多肿瘤细胞中,CMTM6与PD-L1结合可以维持其在肿瘤细胞表面的表达,从而通过这种方式来防御T细胞的杀伤作用。此外,该研究使用WM-852 Cas9细胞,对CMTM6基因进行敲除实验,发现了CMTM6可以在细胞内循环过程中保护PD-L1免受溶酶体降解。Mezzadra等^[4]则通过单倍体遗传筛选确认了CMTM6是PD-L1的关键调节因子,该研究在包括CRC、黑色素瘤及肺癌等12种人类肿瘤细胞中评估了CMTM6基因敲除的效果,结果均显示,在

CMTM6基因缺陷的细胞中,PD-L1的稳定性下降,其分解速度加快,导致其在细胞膜上的表达量减少。除此之外,该研究在CMTM6基因敲除的A375黑色素瘤细胞中,还观察到CMTM6能通过抑制PD-L1的泛素化来保护PD-L1的功能。不仅如此,CMTM6基因对PD-L1的调控存在于转录后的水平,CMTM6蛋白对PD-L1 mRNA没有影响,但是其mRNA与PD-L1 mRNA水平呈正相关,CMTM6基因敲除导致的只是细胞表面PD-L1蛋白的减少,而不会降低PD-L1 mRNA水平,CMTM6基因主要在蛋白质水平上调控PD-L1的表达。Guan等^[26]通过研究发现,CMTM6可以在肿瘤细胞中促进PD-L1的表达,从而使肿瘤细胞逃避T细胞的攻击。相反,当CMTM6被消耗时,肿瘤细胞中PD-L1的表达会减少,可能会减轻肿瘤对T细胞的免疫抑制。综上所述,这些研究结果揭示了一种新的PD-L1调节机制,阻断CMTM6对PD-L1的调节可能为治疗肿瘤提供新的方法。

3.2 CMTM6与PD-L1在结直肠癌中的相关性

CRC的生物信息学分析显示,CMTM6的表达与PD-L1的表达呈正相关,研究人员用IHC分析了dMMR CRC和pMMR CRC中CMTM6和PD-L1的表达情况,发现在dMMR CRC中,CMTM6的高表达与PD-L1表达密切相关,且CMTM6和PD-L1在dMMR CRC中的表达均高于pMMR CRC,其主要原因可能是dMMR CRC具有高密度的淋巴细胞和巨噬细胞。不仅如此,CMTM6和PD-L1在肿瘤细胞中的共表达状态在dMMR CRC组织中更普遍^[25]。然而,Li等^[27]的研究却发现,CRC细胞中CMTM6的阳性表达与pMMR状态相关,这与Wu等^[25]的研究结果是不一致的。Wu等^[25]评估了CMTM6和PD-L1在CRC组织中表达的预后价值,结果显示,CMTM6和PD-L1表达与CRC患者预后无关,但是CMTM6和PD-L1在肿瘤细胞中的共表达率可以很好地预测CRC患者对PD-1/PD-L1抑制剂的反应,共表达率高的CRC患者能从PD-1/PD-L1抑制剂中显著获益。Peng等^[15]通过基因富集分析和IHC研究发现,CMTM6的表达水平在CRC组织中显著高于PD-L1的表达水平,其在PD-L1阳性和阴性的CRC组织中的表达水平有显著差异($P<0.05$),然而,通过 χ^2 检验却表明,CMTM6表

达状态(高或低)与PD-L1状态(阳性或阴性)之间无相关性($P=0.146$)。其研究还发现, CMTM6是CRC患者生存的独立预测因子, 其在CRC患者中的预后意义受肿瘤间质PD-L1表达的影响, 低风险组(CMTM6高表达和PD-L1表达阳性)的CRC患者往往预后提示最好; 在辅助化疗亚组中, 低风险组的预后也是最佳的。在CRC中, CMTM6除了作为PD-L1的调节因子外, 可能还参与了其他免疫调节通路的调控, 此外, PD-L1的表达受到多个因素的调控, CMTM6可能只是其中之一。因此, 需要综合考虑两者表达的综合调控, 以更好地理解CMTM6和PD-L1在CRC免疫逃逸中的作用。

4 总结与展望

本文围绕CMTM6、PD-L1的表达与CRC的临床病理特征、免疫浸润、预后等相关性研究进行了总结。总体上, 目前的研究认为CMTM6是PD-L1的关键调控因子, CMTM6与PD-L1之间存在正向关联。CMTM6可以调节PD-L1的表达水平。具体来说, CMTM6与PD-L1结合, 促进PD-L1的稳定性和定位在细胞膜上。CMTM6的表达水平升高, 往往伴随着PD-L1的增加, 而CMTM6的降低则导致PD-L1的下调。CMTM6通过直接与PD-L1结合, 增强了PD-L1的表面表达, 并阻止其被降解。这种相互作用可以增加肿瘤细胞对免疫细胞的免疫逃逸能力, 从而抑制免疫系统对CRC细胞的攻击。PD-L1的过度表达可以与免疫细胞上的PD-1结合, 抑制免疫细胞的活化和功能, 从而减弱对肿瘤细胞的免疫应答。因此, CMTM6的增加可能导致PD-L1的上调, 进而增加肿瘤免疫逃逸的可能性。

然而, 由于目前不同研究结果之间尚存争议, 需要进一步深入研究CMTM6、PD-L1作为CRC生物标志物的可行性——能否通过CMTM6、PD-L1的表达水平预测CRC患者的预后。目前可以明确的是, CMTM6在TME中起着重要作用, 但其调节TME不同成分方面的调控途径是复杂的, 在不同的TME中存在差异, 这意味着CMTM6对TME的影响可能与不同癌症类型有关。因此, 未来尚需对CMTM6和PD-L1在肿瘤中的关系和作用机制进一步研究, 以深入理解CRC免疫逃逸的机制, 以期

其可以作为预测免疫治疗效果的生物标志物和结合PD-L1阻断提高免疫治疗效果的靶标, 并为个体化治疗和免疫治疗策略的发展提供新的方向和靶点。

参考文献

- [1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020全球癌症统计报告解读. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14
- [2] Yu J, Wang X, Teng F, et al. PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes. *Onco Targets Ther*, 2016, 9(45): 5023-5039
- [3] Burr ML, Sparbier CE, Chan YC, et al. CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity. *Nature*, 2017, 549(7670): 101-105
- [4] Mezzadra R, Sun C, Jae LT, et al. Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators. *Nature*, 2017, 549(7670): 106-110
- [5] 任中华. PD-1/PD-L1在结直肠癌中的研究进展. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(10): 1134-1138
- [6] Zhao Y, Zhang M, Pu H, et al. Prognostic implications of pan-cancer CMTM6 expression and its relationship with the immune microenvironment. *Front Oncol*, 2021, 10: 585961
- [7] Liang J, Li S, Li W, et al. CMTM6, a potential immunotherapy target. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(1): 47-56
- [8] 丁雨, 蒋敬庭. CMTM家族的生物学功能及其作用机制. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(4): 463-467
- [9] 付玮, 张静, 丁士刚. CMTM6蛋白与肿瘤发生、发展及预后关系的研究进展. 中国微创外科杂志, 2020, 20(1): 77-80
- [10] Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat Immunol*, 2001, 2(3): 261-268
- [11] Ju X, Zhang H, Zhou Z, et al. Regulation of PD-L1 expression in cancer and clinical implications in immunotherapy. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(1): 1-11
- [12] 饶雄辉, 罗洪亮, 黄俊, 等. PD-L1表达与结直肠癌预后及临床病理特征关系的Meta分析. 肿瘤防治研究, 2019, 46(11): 1013-1021
- [13] 刘宗航, 史丽芸, 郑立锋, 等. PD-1/PD-L1在结直肠癌组织中的表达及其临床意义. 中国临床研究, 2019, 32(10): 1364-1367
- [14] Liu J, Li J, Luo F, et al. The predictive value of CD3⁺/CD8⁺ lymphocyte infiltration and PD-L1 expression in colorectal cancer. *Curr Oncol*, 2023, 30(11): 9647-9659
- [15] Peng QH, Wang CH, Chen HM, et al. CMTM6 and PD-L1 coexpression is associated with an active immune microenvironment and a favorable prognosis in colorectal

- cancer. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e001638
- [16] Koganemaru S, Inoshita N, Miura Y, et al. Prognostic value of programmed death-ligand 1 expression in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer Sci*, 2017, 108(5): 853-858
- [17] 李丽, 叶宗媛, 王健, 等. 胃癌中CMTM6和PD-L1的表达及其临床意义. *临床与实验病理学杂志*, 2023, 39(1): 68-73
- [18] 丁雨, 蒋敬庭. CMTM6在肺腺癌组织中的表达及其临床意义. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(5): 544-549
- [19] 张昊, 刘怀民, 李佳. CMTM6与肝癌肿瘤微环境密切相关免疫和分子特征的生物信息学分析. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(6): 414-420
- [20] 李佳, 姬高, 孙旭, 等. CMTM6在胃癌组织中的表达及其与PD-L1和预后的关系. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(9): 776-781
- [21] 黄晓东, 严立冬, 杨明环, 等. 胶质瘤CMTM1、CMTM6的表达及其临床意义. *中国临床神经外科杂志*, 2021, 26(12): 938-940
- [22] 孙琦, 许建芳, 宿杰·阿克苏, 等. HHLA2与PD-L1在结直肠癌组织中的表达及临床病理学意义. *实用肿瘤杂志*, 2022, 37(4): 339-345
- [23] Li Y, He M, Zhou Y, et al. The prognostic and clinicopathological roles of PD-L1 expression in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 139
- [24] Yang L, Xue R, Pan C. Prognostic and clinicopathological value of PD-L1 in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 3671-3682
- [25] Wu X, Lan X, Hu W, et al. CMTM6 expression in M2 macrophages is a potential predictor of PD-1/PD-L1 inhibitor response in colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(11): 3235-3248
- [26] Guan X, Zhang C, Zhao J, et al. CMTM6 overexpression is associated with molecular and clinical characteristics of malignancy and predicts poor prognosis in gliomas. *EBioMedicine*, 2018, 35: 233-243
- [27] Li B, Wu S, Qiu Z, et al. The predictive value and correlation of β -catenin, CMTM6, and PD-L1 expression in colorectal cancer. *Neoplasma*, 2022, 69(3): 691-699