·论著·

CMTM6 表达与肝细胞癌患者术后复发风险相关性的研究

魏敬军　王　之　戴沛军　魏崇莉

【摘要】 目的　探讨跨膜结构域的趋化素样因子 6（CMTM6）表达水平与肝细胞癌（HCC）患者术后复发风险的相关性。**方法**　选择 2019 年 4 月至 2020 年 7 月中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院收治并行肝切除术的 82 例 HCC 患者，收集患者的临床资料，采用 PCR 法检测肿瘤组织中 *CMTM6* mRNA 的相对表达量。所有患者术后均随访 1 年，根据是否复发，将患者分为复发组和未复发组，分析两组临床病理特征的差异。以 *CMTM6* mRNA 相对表达量的中位数作为最佳截断值，绘制生存曲线，分析不同 *CMTM6* mRNA 表达水平的 HCC 患者术后的复发风险。采用多因素 logistic 回归模型分析 HCC 患者术后复发的独立危险因素。**结果**　随访截止时间为 2021 年 7 月 31 日，共有 34 例（41.46%）患者复发。比较复发组与未复发组的临床病理特征，结果显示复发组中甲胎蛋白（AFP）＞400 ng/mL 患者占比、肝硬化患者占比、肿瘤低分化患者占比、白蛋白（ALB）＜35 g/L 患者占比，以及肿瘤组织中 *CMTM6* mRNA 的相对表达量均高于未复发组，差异均有统计学意义（*P* 均＜0.05）。生存曲线分析显示，*CMTM6* mRNA 高表达组患者的术后复发风险明显高于 *CMTM6* mRNA 低表达组（log-rank χ^2＝5.782，*P*＝0.016）。多因素 logistic 回归模型分析结果显示，AFP＞400 ng/mL（*OR*＝65.263）、肝硬化（*OR*＝3.166）、肿瘤低分化（*OR*＝21.005）、ALB＜35 g/L（*OR*＝14.995）和 *CMTM6* mRNA 高表达（*OR*＝89.751）均是 HCC 患者术后复发的独立危险因素（*P* 均＜0.05）。**结论**　CMTM6 高表达与 HCC 术后复发有显著相关性，CMTM6 可能是潜在的 HCC 患者的预后预测指标和治疗靶点。

【关键词】 肝细胞癌；肝细胞癌切除术后；复发；跨膜结构域的趋化素样因子 6；预后

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2022. 05. 011

Correlation between expression of CMTM6 and risk of postoperative recurrence in patients with hepatocellular carcinoma

*WEI Jingjun, WANG Zhi. Department of Nuclear Medicine, No.*940 *Hospital, Joint Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou* 730050*, China*; *DAI Peijun. Department of Infection, No.*940 *Hospital, Joint Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou* 730050*, China*; *WEI Chongli. Department of Disease Control and Prevention, No.*940 *Hospital, Joint Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Lanzhou* 730050*, China*

【Abstract】 Objective　This paper intends to investigate the correlation between the expression of CKLF-like MARVEL transmembrane domain-containing 6 (CMTM6) in the transmembrane domain and the risk of postoperative recurrence in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods**　A

基金项目：甘肃省自然科学基金（2021-0405-JCC-1716）

作者单位：730050　甘肃兰州，中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院核医学科（魏敬军、王之）、感染科（戴沛军）、疾病预防控制科（魏崇莉）

通信作者：魏崇莉，Email: 1944682806@qq.com

total of 82 HCC patients who underwent hepatectomy were selected from the No.940 Hospital of the Joint Support Force of the Chinese People's Liberation Army from April 2019 to July 2020. The clinical data of the patients was collected, and the relative expression of *CMTM*6 mRNA in their tumor tissues was detected by PCR. All patients were followed up for 1 year after operation, and the patients were assigned to the recurrence group and the non-recurrence group according to whether recurrence occurred, and the differences in clinicopathological characteristics of the two groups were analyzed. Using the median relative expression of *CMTM*6 mRNA as the optimal cutoff value, the survival curve was drawn to analyze the postoperative recurrence risk of HCC patients with different *CMTM*6 mRNA expressions. The multivariate logistic regression model was used to analyze the independent risk factors of postoperative recurrence in HCC patients. **Results**　The cut-off time of follow-up was July 31, 2021, and a total of 34 patients (41.46%) relapsed. A comparison of the clinicopathological characteristics of the recurrence group and the non-recurrence group shows that in the recurrence group, the proportion of patients with AFP＞400 ng/mL, the proportion of patients with liver cirrhosis, the proportion of patients with poorly differentiated tumors, the proportion of albumin (ALB) ＜35 g/L, and the relative expression levels of *CMTM*6 mRNA in tumor tissue are higher than those in the non-recurrence group, with statistically significant differences (P＜0.05). The survival curve analysis indicates that the risk of postoperative recurrence in the high *CMTM*6 mRNA expression group is significantly higher than that in the low *CMTM*6 mRNA expression group (log-rank χ^2=5.782 and P=0.016). The results of multivariate logistic regression model analysis suggests that AFP ＞400 ng/mL (OR=65.263), liver cirrhosis (OR=3.166), poorly differentiated tumor (OR=21.005), ALB＜35 g/L (OR=14.995) and high expression of *CMTM*6 mRNA (OR=89.751) are independent risk factors for postoperative recurrence of HCC patients (P＜0.05). **Conclusion**　High expression of CMTM6 is significantly correlated with postoperative recurrence of HCC, and CMTM6 may become a potential prognostic predictor and therapeutic target for HCC patients.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Post-resection of hepatocellular carcinoma; Recurrence; CKLF-like MARVEL transmembrane domain-containing 6; Prognosis

原发性肝癌是中国发病率第 4 位的恶性肿瘤，也是第 2 位肿瘤致死病因。肝细胞癌（HCC）占原发性肝癌的 85%～90%，手术切除是治疗 HCC 的首选方法，但术后复发率较高是影响 HCC 患者预后的主要因素。近年来，免疫疗法 [特别是免疫检查点抑制剂（ICI）的研发] 在 HCC 治疗中取得了较大进展。越来越多的研究发现，程序性细胞死亡蛋白 -1 抑制剂（抗 PD-1 单克隆抗体）和程序性细胞死亡蛋白 - 配体 1 抑制剂（抗 PD-L1 单克隆抗体）免疫疗法在许多情况下比传统疗法更有效，具有持久的临床反应且不良反应较温和 [1-2]。然而，很多患者对这类疗法具有天然的抵抗力。研究表明，PD-1/PD-L1 的表达与多种肿瘤患者的预后不良相关 [3]。近年来的研究显示，肿瘤细胞表面表达的跨膜结构域的趋化素样因子 6（CMTM6）蛋白可与 PD-L1 结合抑制免疫应答，CMTM6 可调控 PD-L1 的表达以保护 PD-L1 免受溶酶体介导的降解，还可增强肿瘤抑制免疫应答的能力 [4]。目前国内尚未见 CMTM6 表达水平与 HCC 患者术后复发风险的关系的相关研究报道，本研究就此进行了探讨。

1　资料与方法

1.1　临床资料

本研究选择 2019 年 4 月至 2020 年 7 月中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院收治并行肝切除术的 82 例 HCC 患者，年龄 40～65 岁，平均年龄为（51.22±7.25）岁。纳入标准：（1）符合《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》[5] 中 HCC 的诊断标准；（2）HCC 临床分期为Ⅰb～Ⅲa 期，经单纯手术或手术后接受放射治疗、化学治疗后获得临床完全缓解；（3）临床资料完整；（4）肝功能 Child-Pugh A～B 级；（5）能够配合随访；（6）签署知情同意书。排除标准：（1）合并其他系统原发性恶性肿瘤者；（2）肿瘤复发再次手术者；（3）合并严重的心、肺、肾功能障碍无法耐受手术者。本研究获得了医院医学伦理委员会的批准。

1.2　方法

1.2.1　手术方法　所有患者均严格按照《原发性肝癌诊疗规范（2017 年版）》[6] 中肝癌切除术的治

疗规范进行手术治疗；术前全面评估患者身体状况和肝功能情况，严格把握肝癌切除术的适应证；术后给予保肝、营养支持等治疗，根据患者的术后病理结果酌情给予放射治疗和（或）化学治疗。

1.2.2　临床资料收集　收集患者的临床资料，包括性别、年龄、BMI、TNM 分期、是否存在肝硬化、甲胎蛋白（AFP）水平、肝功能 Child-Pugh 分级、肿瘤最大直径、癌结节数目、肿瘤包膜是否完整、手术切缘宽度、白蛋白（ALB）水平及肿瘤病理分化程度等。

1.2.3　*CMTM6* mRNA 相对表达量检测　采用荧光定量 PCR 法检测 *CMTM6* mRNA 的相对表达量。取肿瘤组织加入 RIPA 试剂裂解，采用 Ficoll-Hypaque 密度梯度离心法分离单个核细胞（PBMC），分装至 200 μL EP 管中，保存于 −70 ℃冰箱。PBMC 应用胰蛋白酶消化后，使用 TRIzol 试剂盒（瑞士 Roche 公司）提取外周血 PBMC 的总 RNA，应用反转录试剂盒（日本 TaKaRa 公司）反转录为 cDNA。应用 PCR 仪（美国 BioRad 公司）和 SYBR Green Master Mix 试剂盒 [赛默飞世尔科技（中国）有限公司] 进行 PCR 反应。PCR 反应体系 10 μL：100 ng/μL 的 cDNA 0.5 μL，SYBR Green Master Mix 5 μL，10 μmol/L 的正、反向引物各 0.4 μL，RNase-Free H_2O 3.7 μL。PCR 反应条件：95 ℃ 2 min；95 ℃ 15 s，60 ℃ 30 s，72 ℃ 20 s，共 40 个循环。采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法计算 *CMTM6* mRNA 的相对表达量。实验重复 3 次取均值。以 β-actin 为内参，引物均由天根生化科技（北京）有限公司合成。引物序列见表 1。

表 1　引物序列

引物名称	序列
CMTM6	正向：5′-CGGAGCGGCCTCGCTGCCTA-3′
	反向：5′-TTGCTCCGGCGCGCGTTCTCAA-3′
β-actin	正向：5′-GTGACGTGGACAATCCGCAAG-3′
	反向：5′-CTGGGTCATCTTTTCACGGT-3′

1.3　随访

术后随访 1 年，随访截止时间为 2021 年 7 月 31 日。术后每 3 个月复查 CT 或 MRI，参照《实体瘤反应评价标准、欧洲肝病学会和改良实体瘤反应评价标准评价原发性肝癌化疗栓塞效果一致性的比较》[7] 中的相关疗效标准判定肿瘤是否复发，将肿瘤相关死亡患者也归为复发。

1.4　统计学处理

应用 R（version 4.0.5）软件和 GraphPad Prism 9 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以例（%）表示，组间比较采用卡方检验；等级资料采用秩和检验。应用 ggsurvplot 程序包绘制生存曲线，分析不同 *CMTM6* mRNA 表达水平的患者术后的肿瘤复发风险。采用多因素 logistic 回归模型分析 HCC 患者术后 1 年内复发的独立危险因素。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　随访结果及 2 组患者临床病理特征的比较

截至 2021 年 7 月 31 日，所有患者均完成随访，有 34 例（41.46%）患者复发，据此将患者分为复发组（34 例）和未复发组（48 例）。比较复发组与未复发组的临床病理特征，结果显示复发组中 AFP＞400 ng/mL 患者占比、肝硬化患者占比、肿瘤低分化患者占比、ALB＜35 g/L 患者占比均高于未复发组，差异均有统计学意义（P 均＜0.05）。见表 2。

2.2　2 组患者肿瘤组织中 *CMTM6* mRNA 的相对表达量比较

如图 1 所示，复发组患者的肿瘤组织中 *CMTM6* mRNA 的相对表达量（1.88±0.24）高于未复发组（1.42±0.26），差异有统计学意义（t＝6.162，P＜0.001）。

2.3　不同 *CMTM6* mRNA 表达水平的患者的术后复发风险比较

以 *CMTM6* mRNA 相对表达量的中位数（1.64）作为最佳截断值，高表达组 41 例，其中 22 例（53.66%）复发，低表达组 41 例，其中 12 例复发（29.27%），2 组的复发率差异有统计学意义（χ^2＝5.024，P＝0.025）。绘制生存曲线，分析结果显示，高表达组的术后复发风险明显高于低表达组，差异有统计学意义（log-rank χ^2＝5.782，P＝0.016）。见图 2。

2.4　HCC 患者术后复发的危险因素分析

将存在差异的因素赋值（表 3）后带入多因素 logistic 回归模型，结果显示 AFP＞400 ng/mL（OR＝65.263）、肝硬化（OR＝3.166）、肿瘤低分化（OR＝21.005）、ALB＜35 g/L（OR＝14.995）、*CMTM6* mRNA 高表达（OR＝89.751）均是 HCC 患者术后复发的独立危险因素（P 均＜0.05）。见表 4。

表 2　两组的临床病理特征比较

项目	复发组（n=34）	未复发组（n=48）	统计值	P值
性别/例（%）			χ^2=0.005	0.946
男性	21（61.76）	30（62.50）		
女性	13（38.24）	18（37.50）		
年龄/岁	51.09±6.88	51.35±8.15	t=0.152	0.879
BMI/kg•m^{-2}	22.31±2.44	22.43±2.56	t=1.208	0.231
TNM 分期/例（%）			F=0.336	0.712
Ⅰ期	4（11.76）	7（14.58）		
Ⅱ期	23（67.65）	30（62.50）		
Ⅲ期	7（20.59）	11（22.92）		
肝硬化/例（%）			χ^2=5.386	0.020
是	23（67.65）	20（41.67）		
否	11（32.35）	28（58.33）		
AFP/例（%）			χ^2=5.034	0.025
≤400 ng•mL^{-1}	8（23.53）	23（47.92）		
>400 ng•mL^{-1}	26（76.47）	25（52.08）		
Child-Pugh 分级/例（%）			χ^2=0.006	0.939
A 级	18（52.94）	25（52.08）		
B 级	16（47.06）	23（47.92）		
癌结节数目/例（%）			χ^2=0.014	0.907
<3 个	28（82.35）	40（83.33）		
≥3 个	6（17.65）	8（16.67）		
包膜完整/例（%）			χ^2=0.021	0.885
是	20（58.82）	29（60.42）		
否	14（41.18）	19（39.58）		
手术切缘宽度/例（%）			χ^2=0.362	0.547
≤1 cm	19（55.88）	30（62.50）		
>1 cm	15（44.12）	18（37.50）		
ALB/例（%）			χ^2=5.895	0.015
<35 g•L^{-1}	22（64.71）	18（37.50）		
≥35 g•L^{-1}	12（35.29）	30（62.50）		
病理分化程度/例（%）			χ^2=7.166	0.007
低分化	25（73.53）	21（43.75）		
中/高分化	9（26.47）	27（56.25）		
肿瘤最大直径/cm	3.34±1.27	3.36±1.33	t=0.068	0.946

表 3　相关因素赋值

变量	序号	赋值
复发	Y	是=1，否=0
肝硬化	X_1	是=1，否=0
AFP	X_2	>400 ng•mL^{-1}=1，≤400 ng•mL^{-1}=0
ALB	X_3	<35 g•L^{-1}=1，≥35 g•L^{-1}=0
低分化	X_4	是=1，否=0
CMTM6 mRNA	X_5	连续变量

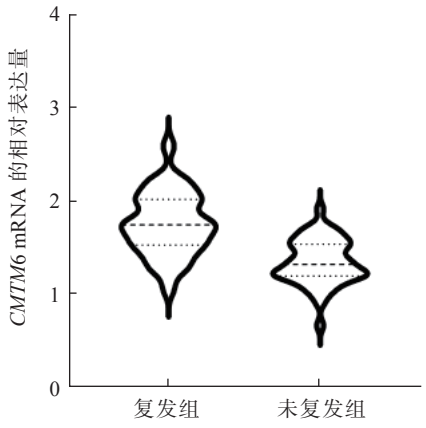


图 1　2 组患者肿瘤组织中 *CMTM6* mRNA 的相对表达量比较

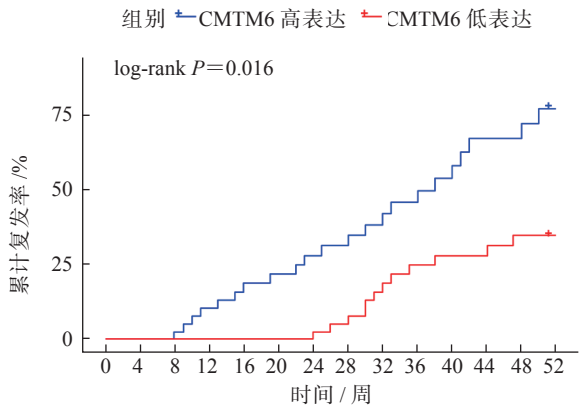


图 2　不同 *CMTM6* mRNA 表达水平的患者的术后复发风险比较

表 4　HCC 患者术后复发影响因素的 logistic 回归模型分析

项目	*β* 值	标准误	Wald 值	*P* 值	*OR* 值	95%*CI*
肝硬化	1.153	0.582	3.927	0.048	3.166	1.013～9.898
AFP＞400 ng•mL^{-1}	4.178	1.013	17.012	0.000	65.263	8.961～475.335
ALB＜35 g•L^{-1}	2.708	0.976	7.691	0.006	14.995	2.212～101.640
低分化	3.045	1.255	5.883	0.015	21.005	1.794～245.939
CMTM6 mRNA	4.497	1.610	7.805	0.005	89.751	3.827～2 104.945
常量	−34.096	8 093.518	0.000	0.997	0.000	

3　讨论

HCC 起病隐匿且较易发生转移，患者确诊时多为中晚期，术后复发率较高。HCC 在全球肿瘤相关死亡原因中居第 4 位[8]。近年来在 HCC 治疗领域的新进展层出不穷，其中免疫抑制剂引人瞩目。然而，有研究报道，有相当一部分患者在使用免疫抑制剂时存在免疫不应答现象，原因可能包括机体免疫系统对肿瘤抗原的识别不充分，免疫效应细胞在肿瘤微环境浸润不足等[9]。有研究发现，CMTM6 作为一种跨膜蛋白，在多种肿瘤细胞表面均有表达[4]。基础研究发现，CMTM6 表达水平下降可使 PD-L1 表达下调，进而导致肿瘤免疫抑制能力降低[10]。由此可见，研究 CMTM6 在 HCC 组织中的表达水平对于预测术后复发具有重要意义。

本研究共纳入 82 例 HCC 患者，均接受肝切除手术，术后均随访 1 年，共有 34 例患者复发。复发组中 AFP＞400 ng/mL 患者占比、肝硬化患者占比、肿瘤低分化患者占比、ALB＜35 g/L 患者占比，以及肿瘤组织中 *CMTM6* mRNA 的相对表达量均高于未复发组。多因素 logistic 回归模型分析结果显示，AFP＞400 ng/mL、肝硬化、肿瘤低分化、ALB＜35 g/L、*CMTM6* mRNA 高表达均是 HCC 患者术后复发的独立危险因素。肿瘤分化程度可反映肿瘤的生物学特性，且其与肿瘤细胞的侵袭性密切相关，肿瘤细胞分化程度越低则侵袭性越强，虽然切除了肿瘤组织，但由于肿瘤细胞增殖能力较强，易突破包膜向周围组织浸润，故在疾病早期易发生转移。血清 AFP 水平升高在临床上被视为术后早期复发的独立预测因素[11]，AFP 在抑制和促进肿瘤细胞生长的过程中均发挥着重要作用，其可通过改变 $CD4^+$、$CD8^+$ T 细胞亚群的比例诱导 T 细胞凋亡，进而抑制机体的免疫功能。ALB 是反映机体营养状态、肝脏合成功能的一项重要指标，ALB 水平较低提示患者肝脏有不可逆的损伤，术后易复发。肝硬化患者的肝脏合成代谢功能较差，对于免疫抑制剂的反应较差，使患者术后较易复发[12]。

研究表明，不同的肿瘤组织中 CMTM6 的表达水平存在差异，其在胰腺癌、尿路上皮癌和卵巢癌组织中呈高表达，而在胶质瘤、肺癌、黑色素瘤组织中呈低表达[13-14]。CMTM6 可通过多种方式参与肿瘤的发生和发展，其可正向调控部分抑制 T 细胞的信号通路，还可负向调控细胞毒性 T 细胞的分化及其杀伤肿瘤细胞的作用[15]。本研究

结果显示，*CMTM6* mRNA 高表达是 HCC 患者术后复发的独立危险因素，高表达患者术后 1 年内的复发风险较低表达患者高。动物实验表明，移植沉默 *CMTM6* 基因的黑色素细胞瘤的小鼠的生存期明显长于移植野生型 *CMTM6* 基因的黑色素瘤的小鼠，表明 *CMTM6* 基因的缺失抑制了肿瘤的发生和发展，CMTM6 可通过保护 PD-L1 进而使肿瘤细胞实现免疫逃逸 [16]。在 HCC 与 CMTM6 的关系方面，有研究报道 HCC 组织中 CMTM6 的表达水平高于癌旁组织，且 CMTM6 与肝细胞增殖标志物 CK8、CK18 共同表达 [17]。此外，关于 CMTM6 与 PD-L1 的关系方面，有研究报道 CMTM6 耗竭可改善 PD-L1 介导的 T 细胞抑制，表明 PD-L1 因依赖 CMTM6 而有效发挥其抑制 T 细胞的功能，这为阻断该通路提供了一种新的潜在靶点 [18-19]。

综上所述，CMTM6 高表达与 HCC 患者术后复发有显著相关性，CMTM6 可能是潜在的 HCC 患者的预后预测指标和治疗靶点。本研究的样本量较小且随访时间较短，存在一定的局限性，今后需增大样本量，延长随访时间以进一步验证本研究结论。此外，CMTM6 在分子水平的具体作用机制尚需进一步探讨。

参 考 文 献

1 刘小多 , 徐玉清 . 循环外泌体 PD-L1 表达水平与 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗恶性肿瘤疗效的相关性研究现状 [J]. 现代肿瘤医学 , 2020, 28(19): 3454-3456.

2 王俊 , 冉凤鸣 , 钱羽 . PD-L1 表达检测的研究进展 [J]. 实用肿瘤杂志 , 2020, 35(1): 89-93.

3 胡耿维 , 张莹 , 吴志浩 . 免疫检测点 PD-1/PD-L1 的机制研究及免疫治疗 [J]. 国际肿瘤学杂志 , 2019, 46(2): 87-90.

4 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 [J]. 中国微创外科杂志 , 2020, 20(1): 77-80.

5 杨秉辉 , 夏景林 . 原发性肝癌的临床诊断与分期标准 [J]. 中华肝脏病杂志 , 2001, 1(6): 324.

6 中华人民共和国卫生和计划生育委员会政医管局 . 原发性肝癌诊疗规范（2017 年版）[J]. 中华消化外科杂志 , 2017, 16(7): 635-647.

7 余文昌 , 张孔志 , 陈示光 , 等 . 实体瘤反应评价标准、欧洲肝病学会和改良实体瘤反应评价标准评价原发性肝癌化疗栓塞效果一致性的比较 [J]. 中华放射学杂志 , 2011, 45(8): 766-769.

8 洪德飞 , 彭淑牖 , 刘允怡 . ALPPS 治疗肝细胞癌 10 年回望：永恒的理念 慎选的术式 [J]. 中华外科杂志 , 2022, 60(2): 113-116.

9 田浩 , 康晓艳 , 朱海波 , 等 . PD-1/PD-L1 在小细胞肺癌中的临床研究进展 [J]. 中国肿瘤临床 , 2019, 46(1): 44-48.

10 Mamessier E, Birnbaum DJ, Finetti P, et al. CMTM6 stabilizes PD-L1 expression and refines its prognostic value in tumors[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(3): 54.

11 李豪 , 陈国勇 , 魏思东 , 等 . 原发性肝癌患者肝切除术后复发影响因素分析 [J]. 中国肝脏病杂志（电子版）, 2019, 11(3): 69-74.

12 邓林 , 孙文杰 , 高知玲 , 等 . 中晚期原发性肝癌患者 TACE 术后早期复发危险因素 [J]. 中国介入影像与治疗学 , 2020, 17(2): 65-69.

13 冯晓波 , 赵九洲 , 李武 , 等 . PD-1、PD-L1、CMTM6 在口腔鳞癌中的表达及意义 [J]. 肿瘤学杂志 , 2019, 25(6): 577-580.

14 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[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(11): 3235-3248.

15 杨卓 , 王新军 , 张强 , 等 . CMTM6 和 PD-L1 蛋白在脑胶质瘤组织中的表达及其与患者临床病理特征的相关性 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志 , 2019, 26(7): 782-787.

16 Jeong DE, Lee D, Hwang SY, et al. Mitochondrial chaperone HSP-60 regulates anti-bacterial immunity via p38 MAP kinase signaling[J]. EMBO J, 2017, 36(8): 1046-1065.

17 Ishihara S, Iwasaki T, Kohashi K, et al. The association between the expression of PD-L1 and CMTM6 in undifferentiated pleomorphic sarcoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(7): 2003-2011.

18 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.

19 Burr ML, Sparbier CE, Chan YC, et al. CMTM6 maintains the expression of PD-L1 and regulates anti-tumour immunity[J]. Nature, 2017, 549(7670): 101-105.

（收稿日期：2022-03-01）

（本文编辑：林磊）