

. 论 著 .

胶质瘤 CMTM 1、CMTM 6 的表达及其临床意义

黄晓东 严立冬 杨明环 李 丹 杨博文 张 力 黄宽明 鲁军体

【摘要】目的 探讨趋化素样因子超家族(CMTM)1、CMTM6 表达水平与胶质瘤病人预后的关系。方法 收集 2016 年 1 月~2019 年 6 月手术切除的胶质瘤组织 96 例和颅脑损伤内减压术中切除的非肿瘤脑组织 40 例(对照组),采用免疫组织化学染色检测 CMTM1、CMTM6 的表达水平。随访 24 个月,记录胶质瘤病人生存情况。结果 胶质瘤组 CMTM1 和 CMTM6 高表达率[分别为 64.58%(62/96)、67.71%(65/96)]明显高于对照组[分别为 25%(10/40)、20.00%(8/40); $P<0.01$]。胶质瘤组织 CMTM1 与 CMTM6 表达水平呈正相关($r=0.837, P<0.001$)。本文 96 例随访 2 年,死亡 37 例,生存 59 例。多因素 Cox 比例回归风险模型分析显示, CMTM1 过表达、CMTM6 高表达是胶质瘤预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。生存曲线分析显示, CMTM1、CMTM6 高表达组 2 年累积生存率(分别为 50.15%、52.05%)明显低于表达组(分别为 79.85%、84.95%; $P<0.05$)。结论 胶质瘤组织 CMTM 1、CMTM 6 呈高表达,与病人的不良生存预后有关。

【关键词】胶质瘤;趋化素样因子超家族;CMTM1;CMTM6;预后
【文章编号】1009-153X(2021)12-0938-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; Q 786

Expression of CMTM 1 and CMTM 6 in human glioma tissues and its clinical significance

HUANG Xiao-dong¹, YAN Li-dong¹, YANG Ming-huan¹, LI Dan², YANG Bo-wen¹, ZHANG Li¹, HUANG Kuan-ming¹, LU Jun-ti¹. 1. Department of Neurosurgery, Shiyan Taihe Hospital, Affiliated Hospital of Hubei Medical College, Shiyan 442000, China; 2. Department of Pathology, Shiyan Taihe Hospital, Affiliated Hospital of Hubei Medical College, Shiyan 442000, China

【Abstract】Objective To explore the relationship between the expression levels of CKLF-like MARVEL transmembrane domain-containing family (CMTM) 1 and CMTM6 and the prognosis of glioma patients. Methods The expression levels of CMTM1 and CMTM6 were detected using immunohistochemical staining in glioma tissues obtained from 96 glioma patients (glioma group) who underwent microsurgery and in non-tumor cerebral tissues obtained from 40 patients with traumatic brain injury (control group) who underwent decompression from January 2016 to June 2019. The glioma patients were followed up for 2 years. Results The high expression rate of CMTM1 and CMTM6 in the glioma group [64.58%(62/96) and 67.71%(65/96), respectively] was significantly higher than those [25%(10/40) and 20.00%(8/40), respectively] in the control group ($P<0.05$). The expression level of CMTM1 in glioma tissues were positively correlated with CMTM6 expression level ($r=0.837, P<0.001$). Of 96 glioma patients, 37 patients died and 59 survived 2 years after the operation. Multivariate Cox proportional regression risk model analysis showed that overexpression of CMTM1 and overexpression of CMTM6 were independent risk factors for poor prognosis of glioma patients ($P<0.05$). Survival curve analysis showed that the 2-year cumulative survival rates of the CMTM1- and CMTM6-high expression groups (50.15% and 52.05%, respectively) were significantly lower than those (79.85% and 84.95%, respectively) of the CMTM1- and CMTM6-low expression groups ($P<0.05$). Conclusions CMTM 1 and CMTM 6 are highly expressed in glioma tissues and are related to the poor survival prognosis of glioma patients.

【Key words】Glioma; CKLF-like MARVEL transmembrane domain-containing family; CMTM1; CMTM6; Prognosis

胶质瘤是颅内最常见的原发性恶性肿瘤,多呈浸润性生长,预后较差^[1,2]。研究发现肿瘤的发生及进展与免疫系统受损有关。程序性死亡受体 1(programmed death receptor-1, PD-1)/程序性死亡受体配体 1(programmed death ligand-1, PD-L1)信号通

路是肿瘤细胞逃避免疫系统攻击的重要途径,而趋化素样因子超家族(CKLF-like MARVEL transmembrane domain-containing family, CMTM)6 蛋白可减少 PD-L1 降解,促进免疫逃逸^[3]。姚战非等^[4]发现人黑素瘤血管内皮生长因子 A、B 的表达上调,而 CMTM1 是影响其表达的重要基因。本文探讨胶质瘤组织 CMTM6、CMTM1 表达变化及其临床意义,为胶质瘤诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 标本来源 选择 2016 年 1 月至 2019 年 6 月手术

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.12.013
作者单位:442000 湖北,十堰市太和医院(湖北医药学院附属太和医院)神经外科(黄晓东、严立冬、杨明环、杨博文、张 力、黄宽明、鲁军体),病理科(李 丹)
通讯作者:鲁军体, E-mail: hxdli80@163.com

切除的胶质瘤标本 96 例,选择同期颅脑损伤内减压术中获非肿瘤脑组织 40 例为对照。胶质瘤组男 51 例,女 45 例;年龄 30~62 岁,平均(45.06±12.65)岁。对照组男 23 例,女 17 例;年龄 32~64 岁,平均(48.92±10.78)岁。本研究方案获应用伦理委员会批准。纳入标准:术后病理诊断为胶质瘤,年龄≥18 岁;首次因胶质瘤就诊;既往无放疗、化疗史;精神状态正常;知晓研究内容,签署同意书。排除标准:脑胶质瘤复发入院;术前出现肿瘤卒中、脑疝等;术前行放疗、化疗;合并其他原发性肿瘤;有自身免疫性疾病、脑膜炎、脑血管病、血液系统病等病史。

1.2 检测方法 采用免疫组化法检测组织 CMTM1、CMTM6 的表达水平,根据说明书操作。染色结果评估^[5]:随机选择 10 个高倍视野(×400),以胞质、胞浆内出现棕色、棕褐色染色,则判定为阳性。①阳性细胞占比:≤5%为 0 分,6%~25%为 1 分,26%~50%为 2 分,51%~75%为 3 分,>75%为 4 分。②染色程度评估:无染色为 0 分,黄色为 1 分,棕色为 2 分,深棕色为 3 分。二者乘积为最终分值,总分<2 分为低表达,≥2 分为高表达。根据 Envision 二步法测定异柠檬酸脱氢酶 1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)突变情况,常规根据说明书操作,随机选择 5 个高倍视野,观察染色阳性率,若染色阳性率>10%,则判定为

IDH1 突变,否则为未突变。

1.3 随访 术后随访 24 个月,记录病人生存情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关系数分析相关性;利用多因素 Cox 比例回归风险模型分析胶质瘤预后危险因素;采用生存曲线分析 CMTM1、CMTM6 的表达水平与胶质瘤病人生存预后的关系;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胶质瘤组织 CMTM1、CMTM6 的表达 胶质瘤组 CMTM1 和 CMTM6 高表达率[分别为 64.58%(62/96)、67.71%(65/96)]明显高于对照组[分别为 25%(10/40)、20.00%(8/40)];*P*<0.01]。胶质瘤组织 CMTM1 与 CMTM6 表达水平呈正相关(*r*=0.837, *P*<0.001)。

2.2 胶质瘤预后的影响因素 本文 96 例随访 2 年,死亡 37 例,生存 59 例。多因素 Cox 比例回归风险模型分析显示,WHO 分级Ⅲ~Ⅳ级、肿瘤直径≥5 cm、肿瘤未全切除及 CMTM1 高表达、CMTM6 高表达是胶质瘤预后不良的独立危险因素(*P*<0.05,表 1),术后放/化疗、IDH1 突变是预后保护因素(*P*<0.05,表 1)。

2.3 胶质瘤组织 CMTM1、CMTM6 表达水平与病人生存的关系 生存曲线分析显示,CMTM1、CMTM6 高表

表 1 Cox 回归分析胶质瘤病人预后影响因素

影响因素		单因素		多因素	
		风险比(95%置信区间)	<i>P</i> 值	风险比(95%置信区间)	<i>P</i> 值
性别	女(参照组)				
	男	1.685(0.935~3.037)	0.083		
年龄	<45 岁(参照组)				
	≥45 岁	1.936(0.941~3.983)	0.073		
WHO 分级	I~Ⅱ(参照组)				
	Ⅲ~Ⅳ	2.933(1.671~5.148)	0.000	1.950(1.247~3.049)	0.003
肿瘤直径(cm)	<5(参照组)				
	≥5	3.711(1.825~7.546)	0.000	3.609(1.371~9.500)	0.009
手术方法	全切(参照组)				
	次全切	3.044(1.546~5.993)	0.001	2.938(1.234~6.995)	0.015
术后化/放疗	无(参照组)				
	有	0.963(0.938~0.989)	0.005	0.891(0.810~0.980)	0.018
CMTM1	低表达(参照组)				
	高表达	1.968(1.584~2.445)	0.000	1.831(1.207~2.778)	0.004
CMTM6	低表达(参照组)				
	高表达	2.342(1.728~3.174)	0.000	2.069(1.641~2.609)	0.000
IDH1	未突变(参照组)				
	突变	0.912(0.870~0.956)	0.000	0.837(0.742~0.944)	0.004

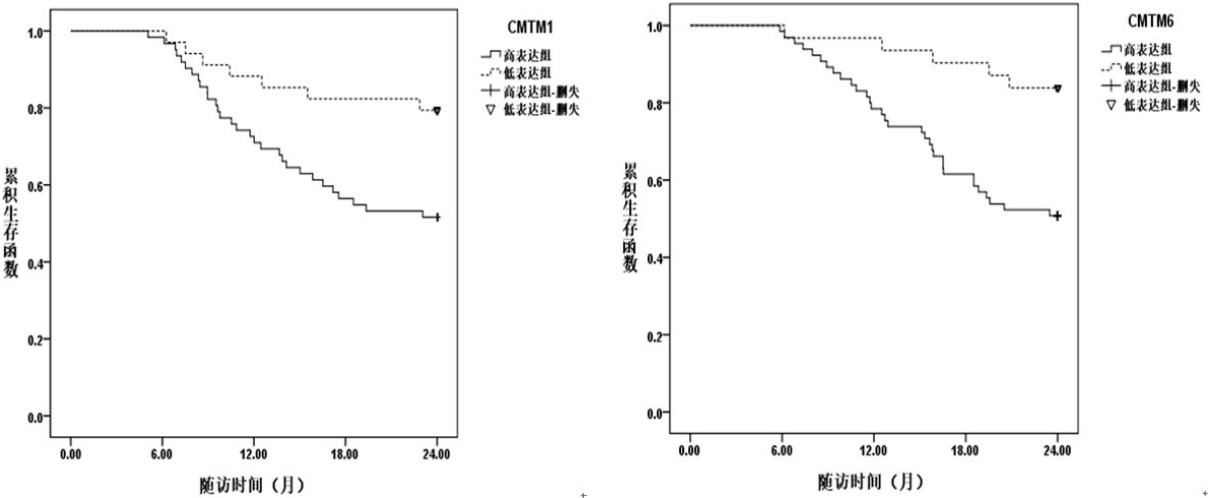


图 1 生存曲线分析胶质瘤组织 CMTM1、CMTM6 表达水平与病人生存的关系

达组 2 年累积生存率(分别为 50.15%、52.05%)明显低于表达组(分别为 79.85%、84.95%;图 1; $P<0.05$)。

3 讨论

胶质瘤手术预后并不理想。研究表明肿瘤细胞侵袭、进展过程受多种信号分子与蛋白调控^[6]。CMTM 家族参与口腔鳞癌、肝癌、肺癌等多种恶性肿瘤进展,CMTM1 影响肿瘤细胞增殖,促进肿瘤发生^[7]。丁雨等^[8]发现肺腺癌临床分期以及远处转移与 CMTM6 表达状态有关。研究表明 CMTM1 可以通过激活β-连环蛋白信号通路,在肿瘤的发生、发展过程中发挥重要作用。此外,CMTM1 高表达,能激活 Lyn 原癌基因,促进肿瘤进展^[9]。CMTM6 是调控 PD-L1 的关键因子,能帮助 PD-L1 参与肿瘤免疫逃逸,从而促进肿瘤进展^[10]。本文发现胶质瘤组织 CMTM1、CMTM6 呈高表达,且呈正相关。这提示 CMTM1 与 CMTM6 高表达,二者相互影响,参与胶质瘤发生。本研究结果显示 CMTM1、CMTM6 高表达是胶质瘤生存预后不良的危险因素,而且 CMTM1、CMTM6 高表达胶质瘤病人 2 年累计生存率明显降低。这提示 CMTM1 与 CMTM6 高表达参与胶质瘤的进展,与病人不良预后有关。

总之,胶质瘤组织 CMTM1、CMTM6 呈高表达,与病人的不良生存预后有关。

【参考文献】

[1] 赵建辉,胡世颀,李 兵,等. 胶质瘤临床诊疗研究进展[J]. 中华神经外科疾病研究杂志,2017,16(4):374-377.

[2] 刘宝辉,董慧敏,胡伟国,等. 脑胶质瘤多学科诊疗模式的必要性及策略[J]. 中国临床神经外科杂志,2020,25(10):731-732.

[3] 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):83-86.

[4] 姚战非,张雪梅,马 枫. 血管内皮生长因子及其受体在人皮肤黑素瘤的组学数据分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2019,33(6):628-633.

[5] 徐鹏霄,郑淑芳. 免疫组化与分子病理学[M]. 北京:人民军医出版社,2011. 45.

[6] 罗 燕,唐 雪,龚静山,等. 脑胶质瘤放射基因组学研究进展[J]. 国际医学放射学杂志,2018,41(5):554-557.

[7] Wu J, Li L, Wu S, *et al.* CMTM family proteins 1-8: roles in cancer biological processes and potential clinical value [J]. Cancer Biol Med, 2020, 17(3): 528-542.

[8] 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.

[9] 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]. Gene Chromosome Canc, 2015, 54(7): 433-443.

[10] Imamovic D, Vranic S. Novel regulators of PD-L1 expression in cancer: CMTM6 and CMTM4—a new avenue to enhance the therapeutic benefits of immune checkpoint inhibitors [J]. Ann Transl Med, 2017, 5(23): 467.

(2021-09-17 收稿,2021-09-27 修回)