

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.047

胃腺癌组织 CMTM3、CMTM6 检测的临床价值研究*

吴文婧¹ 李淑洁¹ 孙晓敏¹ 张洪科² 尹倩雯¹ 关文芳¹

(1 西安交通大学第一附属医院检验科 陕西 西安 710061; 2 西安交通大学第一附属医院普外科 陕西 西安 710061)

摘要 目的:探讨胃腺癌组织趋化素样因子超家族(CMTM)3、CMTM6 检测的临床价值。**方法:**选择我院收治的 155 例胃腺癌患者,检测术中癌组织和癌旁组织的 CMTM3、CMTM6 表达。随访 3 年。分析 CMTM3、CMTM6 表达与胃腺癌患者临床病理特征的关系和 3 年总生存期(OS)。多因素 COX 回归分析影响胃腺癌患者预后的因素。**结果:**与癌旁组织相比,癌组织 CMTM3 阳性表达率更低,CMTM6 阳性表达率更高($P<0.05$)。CMTM3、CMTM6 阳性表达与胃腺癌分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关($P<0.05$)。CMTM3、CMTM6 阳性表达胃腺癌患者 3 年 OS 率分别低于 CMTM3、CMTM6 阴性表达胃腺癌患者($P<0.05$)。胃腺癌患者预后不良的危险因素包括 TNM 分期 III 期、CMTM6 阳性表达、淋巴结转移($P<0.05$),保护因素则是 CMTM3 阳性表达($P<0.05$)。**结论:**胃腺癌组织中 CMTM3 阳性表达率降低,CMTM6 阳性表达率升高,与胃腺癌低分化、TNM 分期 III 期、淋巴结转移和低 OS 有关。

关键词:胃腺癌;CMTM3;CMTM6;临床病理特征;预后

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3971-03

Clinical Value of Detection of CMTM3 and CMTM6
in Gastric Adenocarcinoma*WU Wen-jing¹, LI Shu-jie¹, SUN Xiao-min¹, ZHANG Hong-ke², YIN Qian-wen¹, GUAN Wen-fang¹

(1 Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China;

2 Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the clinical value of detection of chemotin-like factor superfamily (CMTM)3 and CMTM6 in gastric adenocarcinoma. **Methods:** 155 gastric adenocarcinoma patients who underwent surgical treatment in our hospital were selected, and the expression of CMTM3 and CMTM6 in the cancerous and adjacent tissues during surgery was detected. Followed up for 3 years. The relationship between the expression of CMTM3 and CMTM6 and the clinicopathological features and the 3-year overall survival (OS) of gastric adenocarcinoma patients was analyzed. The factors affecting the prognosis of gastric adenocarcinoma patients were analyzed by multivariate COX regression analysis. **Results:** Compared with adjacent tissues, the positive expression rate of CMTM3 was lower and the positive expression rate of CMTM6 was higher in cancer tissues ($P<0.05$), and the positive expression rate of CMTM6 was higher than that in adjacent tissues ($P<0.05$). The positive expression of CMTM3 and CMTM6 was related to the degree of differentiation, TNM stage and lymph node metastasis of gastric adenocarcinoma ($P<0.05$). The 3-year OS rate of CMTM3, CMTM6 positive expression gastric adenocarcinoma patients was lower than that of CMTM3, CMTM6 negative expression gastric adenocarcinoma patients ($P<0.05$). The risk factors for poor prognosis in gastric adenocarcinoma patients include TNM stage III, positive expression of CMTM6, and lymph node metastasis ($P<0.05$), while the protective factor is positive expression of CMTM3 ($P<0.05$). **Conclusion:** The positive expression rate of CMTM3 in gastric adenocarcinoma tissues is decrease, and the positive expression rate of CMTM6 is increase, which are relate to poor differentiation, TNM stage III, lymph node metastasis and low OS of gastric adenocarcinoma.

Key words: Gastric adenocarcinoma; CMTM3; CMTM6; Clinicopathological features; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3971-03

前言

胃腺癌由胃腺体细胞恶变而来,占胃癌的 90%以上,由于早期胃腺癌的症状不典型,大多数患者在确诊时已处于中晚期,接受综合治疗后仍存在局部复发和远处转移的风险^[1]。趋化

素样因子超家族(CMTM)3 是 CMTM 家族中的抑癌基因,上调 CMTM3 可通过诱导 G2 细胞周期阻滞和凋亡而发挥抑癌作用^[2],微小核糖核酸 -135b-5p 可靶向 CMTM3 调节胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力^[3]。CMTM6 是一种 3 型跨膜蛋白,可损害 T 细胞功能,还可影响肿瘤细胞增殖并调节肿瘤微环境促

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划(2023-JC-YB-666)

作者简介:吴文婧(1983-),女,博士,副主任技师,研究方向:肿瘤分子生物学,E-mail: wenjing21022024@163.com

(收稿日期:2024-04-18 接受日期:2024-05-10)

进肿瘤进展^[4]。研究显示,CMTM6 在乳腺癌组织中高表达并对曲妥珠单抗耐药^[5]。本研究拟检测胃癌组织中 CMTM3、CMTM6 表达,旨在为临床病理特征和预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

于 2018 年 6 月至 2020 年 6 月选取我院收治的 155 例胃腺癌患者。纳入标准:(1)术后病理组织学证实为胃腺癌;(2)临床资料完整;(3)年龄 18 周岁以上;(4)签署同意书。排除标准:(1)其它类型胃癌;(2)合并其它恶性肿瘤;(3)术前接受抗肿瘤治疗;(4)严重的肝肾功能异常;(5)已发生远处转移。本研究获得我院伦理委员会批准。

1.2 胃腺癌及癌旁组织 CMTM3、CMTM6 表达

取术中胃腺癌组织及癌旁组织(距离癌组织 2 cm 以上),使用 10%中性福尔马林固定,石蜡包埋。制作 4 μm 石蜡切片,脱蜡复水,置于 pH 6.0 柠檬酸缓冲液中修复抗原,微波加热 10 min,3%过氧化氢溶液中孵育 5-10 min,5%牛血清白蛋白封闭。加入一抗兔抗人 CMTM6 单克隆抗体,兔抗人 CMTM3 多克隆抗体 4℃下孵育过夜。加入二抗孵育 37℃ 30 min,洗涤,3,3'-二氨基苯丙胺显像,苏木精复染,1%盐酸酒精分化,自来

水冲洗,反蓝水洗 2 min,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树脂封片。GX53 光学显微镜下观察。根据染色强度(无色 0 分,黄色 1 分,棕色 2 分,深棕色 3 分)和阳性细胞比例(0 分:0%-5%,1 分:5%-25%,2 分:25%-50%,3 分:50%-75%,4 分:>75%)乘积得分进行评分。 ≥ 4 分为阳性表达, < 4 分为阴性表达^[6]。

1.3 随访

患者出院后以门诊和电话形式随访 3 年。第一年每 3 个月随访一次,第 2 年每 6 个月随访一次。记录两组总生存期(OS),OS:至随访期间因任何原因引起死亡的时间。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 28.0 版统计学软件。计数资料以 n(%)表示,使用 χ^2 检验。多因素 COX 回归分析胃腺癌患者预后的影响因素。采用 Kaplan-Meier 法分析不同 CMTM3、CMTM6 表达胃腺癌患者 3 年 OS。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 癌组织、癌旁组织 CMTM3、CMTM6 阳性表达比较

癌组织 CMTM3 阳性表达率低于癌旁组织 ($P<0.05$),CMTM6 阳性表达率高于癌旁组织($P<0.05$),见表 1。

表 1 癌组织、癌旁组织 CMTM3、CMTM6 阳性表达比较【例(%)】

Table 1 Comparison of positive expression of CMTM3 and CMTM6 in cancer tissues and adjacent tissues[n(%)]

Groups	n	CMTM3	CMTM6
Cancer tissues	155	53(34.19)	78(50.32)
Adjacent tissues	155	81(52.26)	50(32.26)
χ^2		10.305	10.433
P		0.001	0.001

2.2 CMTM3、CMTM6 与临床病理特征的关系

CMTM3、CMTM6 阳性表达与胃腺癌分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关($P<0.05$),与年龄、性别、肿瘤直径、Lauren 分型无关($P>0.05$),见表 2。

2.3 不同 CMTM3、CMTM6 表达胃腺癌患者生存差异

随访 3 年,失访 2 例,死亡 51 例,存活 102 例,存活率为 66.67%(102/153)。CMTM3 阴性表达胃腺癌患者 3 年 OS 率为 59.00%(59/100),低于 CMTM3 阳性表达胃腺癌患者的 81.13%(43/53)($\text{Log-rank } \chi^2=8.070, P=0.005$),CMTM6 阳性表达胃腺癌患者 3 年 OS 率为 58.97%(46/78),低于 CMTM6 阴性表达胃腺癌患者的 74.67%(56/75)($\text{Log-rank } \chi^2=4.997, P=0.025$)。

2.4 影响胃腺癌患者预后的因素分析

单因素 COX 回归结果显示,胃腺癌患者预后和 CMTM3 (HR=0.587,95%CI=0.385~0.897)、肿瘤直径(HR=2.032,95%CI=1.352~3.695)、淋巴结转移(HR=5.378,95%CI=2.935~13.265)、TNM 分期(HR=5.032,95%CI=2.562~10.253)、分化程度(HR=3.058,95%CI=1.423~4.571)、CMTM6 表达(HR=4.352,95%CI=2.053~9.352)有关($P<0.05$),多因素 COX 回归结果显示,胃腺癌患者预后不良的危险因素包括 TNM 分期 III 期(HR=4.320,95%CI=2.035~8.462)、CMTM6 阳性表达(HR=4.

042,95%CI=2.047~8.135)、淋巴结转移(HR=4.722,95%CI=2.429~10.458)($P<0.05$),保护因素则是 CMTM3 阳性表达(HR=0.423,95%CI=0.326~0.846)($P<0.05$)。

3 讨论

胃腺癌是一种高度异质性恶性疾病,不仅是世界范围内的一个重大公共卫生问题,也是癌症死亡的主要原因之一^[7]。CMTM 调控细胞增殖、凋亡、转移和免疫逃逸等肿瘤发展的生物学过程,多项研究表明 CMTM 在肿瘤生长、转移和免疫逃避中发挥重要作用^[8]。

CMTM3 是 CMTM 家族成员之一,可抑制蛋白酪氨酸激酶 2/ 信号转导子与激活子 3 信号通路阻断上皮间质转化,而上调 CMTM3 可降低细胞外调节蛋白激酶 1/2 活性,抑制细胞增殖、迁移和侵袭^[9]。本研究显示 CMTM3 在胃腺癌中阳性表达率降低,其阴性表达与胃腺癌 TNM 分期 III 期,淋巴结转移和低 OS 有关,表明 CMTM3 与胃腺癌恶性进展和不良预后有关。分析原因 CMTM3 可抑制上皮间质转化,CMTM3 下调则激活信号转导子和转录激活子 3/ 碱性螺旋-环-螺旋转录因子 1/ 上皮间质转化通路促进胃癌侵袭转移^[10]。CMTM3 还可增强 Rab5 活性降低表皮生长因子受体(EGFR)表达,抑制表皮生长因子介导的胃癌细胞致瘤性,CMTM3 缺失则增加胃癌细胞

表 2 CMTM3、CMTM6 与临床病理特征的关系【例(%)】

Table 2 Relationship between CMTM3, CMTM6 and clinicopathological features[n(%)]

Clinicopathologic features	n	CMTM3	χ^2	P	CMTM6	χ^2	P
Age							
≥ 60 years old	87	31(35.63)	0.182	0.669	42(48.28)	0.336	0.562
<60 years old	68	22(32.35)			36(52.94)		
Gender							
Male	93	32(34.41)	0.005	0.945	48(51.61)	0.155	0.694
Female	62	21(33.87)			30(48.39)		
Lauren classification							
Intestinal pattern	84	30(35.71)	0.189	0.664	45(53.57)	0.774	0.379
Diffuse type	71	23(32.39)			33(46.48)		
Tumor diameter							
≥ 5 cm	79	25(31.65)	0.465	0.495	44(55.70)	1.861	0.173
<5 cm	76	28(36.84)			34(44.74)		
Degree of differentiation							
Poor differentiation	92	23(25.00)	8.502	0.004	55(59.78)	8.103	0.004
Medium-high differentiation	63	30(47.62)			23(36.51)		
TNM stage							
I - II	73	32(43.84)	5.701	0.017	26(35.61)	11.938	0.001
III	82	21(25.61)			52(63.41)		
Lymph node metastasis							
Yes	85	20(23.53)	9.512	0.002	53(62.35)	10.897	0.001
No	70	33(47.14)			25(35.71)		

增殖和侵袭性,导致不良预后。

CMTM6 可通过与质膜上的程序性死亡配体 1(PD-L1)相互作用阻止溶酶体介导的 PD-L1 降解,是肿瘤细胞免疫侵袭的重要因子^[11]。敲除 CMTM6 可导致 PD-L1 表达下调, T 细胞浸润增加,抗肿瘤免疫功能增强^[12]。宫颈癌组织中 CMTM6 表达升高可激活丝裂原活化蛋白激酶 /c-Jun 氨基末端激酶 /p38 信号通路促进上皮间质转化,增强宫颈癌细胞的侵袭、迁移、增殖能力^[13]。本研究发现 CMTM6 在胃腺癌中阳性表达率升高, CMTM6 阳性表达与胃腺癌 TNM 分期 III 期,淋巴结转移和低 OS 有关。分析原因是 CMTM6 能激活 PD-L1 信号通路,正向调节胃癌细胞中 PD-L1 的表达,增强肿瘤免疫应答中细胞因子的分泌和中性粒细胞浸润,促使肿瘤微环境形成,增强肿瘤细胞对 T 细胞的抑制能力,从而促进胃腺癌的进展。

综上所述,胃腺癌组织中 CMTM3 阳性表达率降低, CMTM6 阳性表达率升高,与胃腺癌 TNM 分期 III 期、淋巴结转移和低 OS 有关。

参考文献(References)

[1] 王文生,朱建儒,慕之勇,等.胃腺癌中免疫基因组表达及临床意义[J].胃肠病学和肝病学杂志,2020,29(5):507-514.
 [2] 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[J].临床肿瘤学杂志,2022,27(9):776-781.

[3] Li Z, Xie J, Wu J, et al. CMTM3 inhibits human testicular cancer cell growth through inducing cell-cycle arrest and apoptosis[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88965.
 [4] 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.
 [5] Xing F, Gao H, Chen G, et al. CMTM6 overexpression confers trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer [J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 6.
 [6] Stancu MI, Giubelan A, Mitroi G, et al. Assessment of tumor microenvironment in gastric adenocarcinoma [J]. Rom J Morphol Embryol, 2023, 64(2): 251-261.
 [7] Taieb J, Bennouna J, Penault-Llorca F, et al. Treatment of gastric adenocarcinoma: A rapidly evolving landscape [J]. Eur J Cancer, 2023, 195(1): 113370.
 [8] 郭鹏,周源,王振,等.脑胶质瘤组织 CMTM1、ME2 表达与临床病理特征和复发的关系研究 [J].现代生物医学进展,2023,23(17):3354-3358.
 [9] Hu F, Yuan W, Wang X, et al. CMTM3 is reduced in prostate cancer and inhibits migration, invasion and growth of LNCaP cells [J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17(8): 632-639.

- 55(1): 156-159.
- [9] 裴保安, 段姗姗, 贾庆运, 等. 股骨转子间骨折髓内钉固定术后稳定性 X 线三柱评分标准的提出及其临床应用 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2021, 23(3): 221-227.
- [10] 刘明宇, 程子文, 姚双权, 等. CT 三维重建引导下双平面克氏针撬拨辅助复位与切开复位治疗股骨颈骨折的疗效比较[J]. 中国微创外科杂志, 2023, 23(6): 456-461.
- [11] Yıldırım C, Murato ğ lu OG, Turan K, et al. The intra- and interobserver reliability of five commonly used intertrochanteric femur fracture classification systems [J]. Jt Dis Relat Surg, 2022, 33(1): 187-192.
- [12] 赵飞, 姚忠军, 张弥. 基于计算机辅助系统对三维 CT 重建成像的股骨转子间骨折分型的临床研究 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(1): 179-182.
- [13] 周海东, 潘志军, 徐宏宇, 等. CT 三维重建在股骨转子间骨折 AO 分型中的价值[J]. 临床骨科杂志, 2019, 22(1): 81-84, 88.
- [14] 冯延冰, 李刚. X 线平片与 MSCT 三维重建在桡骨远端骨折诊断中的价值分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(3): 174-176.
- [15] 杨鑫, 黄京城, 胡景卉, 等. 三维重建 CT 影像组学诊断椎体急性轻度压缩性骨折[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(11): 1710-1715.
- [16] Cho JW, Kent WT, Yoon YC, et al. Fracture morphology of AO/OTA 31-A trochanteric fractures: A 3D CT study with an emphasis on coronal fragments[J]. Injury, 2017, 48(2): 277-284.
- [17] Yao P, Gong M, Shan L, et al. Tibial plateau fractures: three dimensional fracture mapping and morphologic measurements[J]. Int Orthop, 2022, 46(9): 2153-2163.
- [18] 赵君, 韦山, 汪正宇, 等. 三维 CT 重建成像在股骨转子间骨折分型及术式选择中的价值 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2023, 21(6): 159-161.
- [19] 郭天庆, 薛飞, 冯卫. 股骨转子间骨折不同外侧壁分型的内固定治疗策略[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(6): 917-923.
- [20] 冯俊超, 高明暄, 骆文远. 股骨转子间骨折外侧壁与内侧壁的意义 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31(5): 436-440.
- [21] 魏文强, 顾峥嵘, 崔进, 等. 股骨转子间冠状位骨折的形态学分析及其对复位内固定技术的影响 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2021, 35(9): 1093-1099.
- [22] 熊士凯, 史尉利, 王安鸿, 等. 腓骨远端撕脱骨折的影像学诊断: 踝关节 X 线与 CT 三维重建的比较 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2023, 55(1): 156-159.
- [23] Minet C, Reina N, Gracia G, et al. How to improve the performance of acetabulum fracture diagnoses: investigating the use of three-dimensional CT-scan reconstructions [J]. Emerg Radiol, 2022, 29(5): 863-871.
- [24] Shaath MK, Avilucea FR, Lim PK, et al. A New Algorithm for Classifying Acetabular Fracture Patterns on Three-dimensional Computed Tomography Reconstructions Markedly Improves Residents' Ability to Correctly Classify Fractures [J]. J Am Acad Orthop Surg, 2022, 30(2): 79-83.
- [25] Li B, Hu SJ, Chang SM, et al. The remnant axial cortical length of the proximal femur in pertrochanteric fractures: a three-dimensional computed tomography study and its clinical implications [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2023, 24(1): 941.

(上接第 3973 页)

- [10] Yuan W, Li T, Mo X, et al. Knockdown of CMTM3 promotes metastasis of gastric cancer via the STAT3/Twist1/EMT signaling pathway[J]. Oncotarget, 2016, 7(20): 29507-29519.
- [11] Mohapatra P, Shriwas O, Mohanty S, et al. CMTM6 drives cisplatin resistance by regulating Wnt signaling through the ENO-1/AKT/GSK3 β axis[J]. JCI Insight, 2021, 6(4): e143643.
- [12] Chen L, Yang QC, Li YC, et al. Targeting CMTM6 Suppresses Stem Cell-Like Properties and Enhances Antitumor Immunity in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma[J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(2): 179-191.
- [13] Liang HY, Chen SL, Cai SH, et al. CMTM6 recruits T cells within the endocervical adenocarcinoma microenvironment and suppresses cell proliferation via the p53 pathway [J]. J Med Virol, 2023, 95(3): e28605.