

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.17.030

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 *

郭鹏¹ 周源¹ 王振¹ 马贵斌¹ 纵振坤^{2Δ}

(1 徐州医科大学研究生院 江苏 徐州 221000; 2 徐州医科大学附属医院神经外科 江苏 徐州 221002)

摘要 目的:探讨脑胶质瘤组织含 CKLF 样 MARVEL 跨膜结构域的蛋白 1(CMTM1)、苹果酸酶 2(ME2)表达与临床病理特征和复发的关系。**方法:**选取 2018 年 1 月~2021 年 1 月徐州医科大学附属医院接受切除手术的 92 例脑胶质瘤患者,根据术后是否复发分为复发组和未复发组。采用免疫组化法检测脑胶质瘤组织和瘤旁组织 CMTM1、ME2 表达,分析二者与临床病理特征的关系,采用多因素 Logistic 回归分析脑胶质瘤患者术后复发的影响因素。**结果:**与瘤旁组织比较,脑胶质瘤组织中 CMTM1、ME2 阳性表达率升高($P<0.05$)。不同分化程度、世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类脑胶质瘤组织中 CMTM1、ME2 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。随访 2 年,92 例脑胶质瘤患者术后复发率为 47.83%(44/92)。多因素 Logistic 回归分析显示,低分化、WHO 中枢神经系统肿瘤分类 III~IV 级、部分切除和 CMTM1、ME2 阳性表达为脑胶质瘤患者术后复发的独立危险因素($P<0.05$)。**结论:**脑胶质瘤组织中 CMTM1、ME2 阳性表达率升高,与分化程度、WHO 中枢神经系统肿瘤分类等级和术后复发有关,可能成为脑胶质瘤患者术后复发的辅助评估指标。

关键词:脑胶质瘤; CMTM1; ME2; 临床病理特征; 复发

中图分类号: R739.4 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2023)17-3354-05

Study of the Relationship between CMTM1 and ME2 Expression in Cerebral Gliomas Tissue and Clinicopathological Features and Recurrence*

GUO Peng¹, ZHOU Yuan¹, WANG Zhen¹, MA Gui-bin¹, ZONG Zhen-kun^{2Δ}

(1 Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China;

2 Department of neurosurgery, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221002, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of CKLF like MARVEL transmembrane domain containing 1 (CMTM1) and malic enzyme 2 (ME2) in cerebral gliomas tissue and their clinicopathological features and recurrence. **Methods:** 92 patients with cerebral gliomas who underwent surgical resection in Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2018 to January 2021 were selected, and they were divided into recurrence group and non-recurrence group according to whether they recurred after surgery. The expression of CMTM1 and ME2 in cerebral glioma tissue and paraneoplastic tissue were detected by immunohistochemistry. The relationship between the two and clinical pathological characteristics were analyzed, and the influencing factors of postoperative recurrence in patients with cerebral gliomas was analyzed by multivariate Logistic regression. **Results:** Compared with the paraneoplastic tissue, the positive expression rates of CMTM1 and ME2 in cerebral gliomas tissue increased($P<0.05$). There were statistically significant difference in the positive expression rates of CMTM1 and ME2 in cerebral gliomas tissue with different degrees of differentiation and World Health Organization (WHO) classification of central nervous system tumors ($P<0.05$). Following up for 2 years, the postoperative recurrence rate of 92 cerebral glioma patients was 47.83% (44/92). Multivariate logistic regression analysis showed that low differentiation, WHO classification of central nervous system tumors grade was III to IV, partial resection, and positive expression of CMTM1 and ME2 were independent risk factors for postoperative recurrence in patients with cerebral gliomas ($P<0.05$). **Conclusion:** The increase in the positive expression rates of CMTM1 and ME2 in cerebral glioma tissue is related to the degree of differentiation, WHO classification of central nervous system tumors grade and postoperative recurrence, and may become auxiliary evaluation indicators for postoperative recurrence in patients with cerebral gliomas.

Key words: Cerebral gliomas; CMTM1; ME2; Clinicopathological features; Recurrence

Chinese Library Classification(CLC): R739.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)17-3354-05

* 基金项目:江苏省第十五批“六大人才高峰”高层次人才项目(WSN-270)

作者简介:郭鹏(1995-),男,在读硕士研究生,从事脑血管病、神经肿瘤方向的研究, E-mail: gpone0527@163.com

Δ 通讯作者:纵振坤(1976-),男,博士,主任医师/硕士生导师,从事脑血管病、神经肿瘤以及神经重症方向的研究,

E-mail: zongzhenkun2009@126.com

(收稿日期:2023-03-08 接受日期:2023-03-31)

前言

脑胶质瘤是中枢神经系统常见恶性肿瘤,占颅内所有恶性肿瘤的 80%,2016 年全球脑胶质瘤发病率为 5.48/10 万,我国脑胶质瘤发病率为 5/10 万~8/10 万,5 年病死率仅次于肺癌和胰腺癌^[1,2]。脑胶质瘤的恶性程度高,目前中国专家指南和美国国立综合癌症网络均建议通过手术最大范围安全切除肿瘤,以解除占位征象和缓解颅内高压,再通过放化疗抑制或杀灭肿瘤细胞,但术后复发率仍然较高,严重威胁患者生命健康^[3,4]。探讨脑胶质瘤术后复发相关因素对病情控制和预后改善至关重要。术后残留病灶持续增殖、侵袭、迁移等是脑胶质瘤复发的主要机制^[5]。含 CKLF 样 MARVEL 跨膜结构域的蛋白 1(CKLF like MARVEL transmembrane domain containing 1, CMTM1)是一种共刺激分子,能通过增强免疫抑制,促进肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移和存活^[6]。苹果酸酶 2(malic enzyme 2, ME2)是一种代谢酶,能通过促进糖酵解导致肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移和存活^[7]。本研究拟探讨脑胶质瘤组织中 CMTM1、ME2 表达与临床病理特征和复发的关系,以期为脑胶质瘤术后复发的防治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月~2021 年 1 月徐州医科大学附属医院接受手术切除的 92 例脑胶质瘤患者,女 40 例、男 52 例;年龄范围 27~73 岁,平均(56.39±6.71)岁;肿瘤位置:额部 38 例、颞部 54 例;肿瘤大小:≥3 cm 47 例、<3 cm 45 例;分化程度:低分化 35 例、中高分化 57 例;2016 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)中枢神经系统治疗分类^[8]: I 级 21 例、II 级 32 例、III 级 24 例、IV 级 15 例。纳入标准:(1)经病理检查确诊为脑胶质瘤;(2)年龄 18 岁以上且初次确诊;(3)入院前未接受任何抗肿瘤治疗;(4)具备胶质瘤手术适应证(CT/MRI 提示颅内占位、存在肿瘤占位引起的神经功能障碍;存在颅内高压和脑疝征象;有明确的癫痫发作史);(5)患者或家属书面知情同意。排除标准:(1)合并其他神经系统疾病;(2)脑转移瘤或合并其他部位恶性肿瘤;(3)合并急慢性感染或免疫、血液系统损害;(4)卡氏体力状态(Karnofsky performance status, KPS)评分<60 分^[9];(5)手术切除禁忌证患者(严重心、肺、肝、肾功能障碍,一般状况差,不能耐受手术,或其他原因不适合接受手术);(6)临床和随访资料不完整。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集脑胶质瘤患者性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤大小、分化程度、WHO 中枢神经系统肿瘤分类、KPS 评分^[9](分值 0~100 分,得分越低表示健康状况越差)、切除程度。

1.2.2 免疫组化法检测 CMTM1、ME2 表达和结果判定 术中留取脑胶质瘤组织和瘤旁组织(经病理检查确认为正常组织),10%中性甲醛溶液固定,脱水、透明、石蜡包埋,连续切片 4 μm,切片常规脱蜡、复水、苏木精-伊红(Hematoxylin-eosin, HE)染色、脱水,免疫组化染色时将载玻片置于 65℃ 环境下孵育 45 min 后脱蜡,通过柠檬酸盐缓冲液和 3% H₂O₂ 阻断内源性过氧化物酶以检索抗原,载玻片与 CMTM1 抗体(北京索莱宝科技有限公司,编号:K008795P)、ME2 抗体[艾博抗(上海)贸易有限公司,编号:A9650]在 4℃ 环境下孵育过夜。次日将载玻片与辣根过氧化物酶标记的二抗在室温下孵育 1h。二氨基联苯胺显色试剂盒[翌圣生物科技(上海)股份有限公司,编号:36302-A]显色,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树脂封片。光学显微镜观察显色程度,根据染色强度和阳性细胞数占总细胞数比例计算免疫组化评分。染色强度评分:棕褐色、棕黄色、淡黄色、无色各计 3、2、1、0 分;阳性细胞数占总细胞数比例评分:≥75%、50%~74%、25%~49%、1%~24%各计 3、2、1、0 分;免疫组化评分=染色强度评分×阳性细胞数占总细胞数比例评分,总分≥2 分表示阳性^[10]。

1.3 复发和分组

通过电话和门诊对脑胶质瘤患者随访 2 年,随访截止 2023 年 1 月。核磁共振强扫描、正电子发射型计算机断层显像或多模核磁共振检查发现新发病灶,确认为复发。根据术后是否复发将脑胶质瘤患者分为复发组和未复发组。

1.4 统计学分析

选用 SPSS28.0 统计学软件,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;脑胶质瘤患者术后复发的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑胶质瘤组织和瘤旁组织中 CMTM1、ME2 阳性表达率比较

脑胶质瘤组织中 CMTM1、ME2 阳性表达率高于瘤旁组织($P<0.05$)。见表 1。

2.2 脑胶质瘤组织中 CMTM1、ME2 阳性表达与临床病理特征的关系

不同分化程度、WHO 中枢神经系统肿瘤分类等级的脑胶质瘤组织中 CMTM1、ME2 阳性表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 脑胶质瘤组织和瘤旁组织中 CMTM1、ME2 阳性表达率比较[例(%)]

Table 1 Comparison of positive expression rates of CMTM1 and ME2 in cerebral gliomas tissue and adjacent tissues[n(%)]

Groups	n	CMTM1	ME2
Cerebral gliomas tissue	92	71(77.17)	68(73.91)
Paraneoplastic tissue	92	13(14.13)	11(11.96)
χ^2	-	73.687	72.069
P	-	<0.001	<0.001

表 2 脑胶质瘤组织中 CMTM1、ME2 阳性表达与临床病理特征的关系[例(%)]

Table 2 The relationship between the positive expression of CMTM1 and ME2 in cerebral gliomas tissue and clinical pathological characteristics[n(%)]

Pathological characteristics	n	CMTM1		χ^2	P	ME2		χ^2	P
		Positive (n=71)	Negative (n=21)			Positive (n=68)	Negative (n=24)		
Gender									
male	52	42(80.77)	10(19.23)	0.878	0.349	39(75.00)	13(25.00)	0.073	0.787
female	40	29(72.50)	11(27.50)			29(72.50)	11(27.50)		
Age									
≥60 year	36	29(80.56)	7(19.44)	0.384	0.536	28(77.78)	8(22.22)	0.458	0.498
<60 year	56	42(75.00)	14(25.00)			40(71.43)	16(28.57)		
Tumor location									
Frontal part	38	30(78.95)	8(21.05)	0.116	0.734	29(76.32)	9(23.68)	0.194	0.660
Temporal region	54	41(75.93)	13(24.07)			39(72.22)	15(27.78)		
Tumor size									
≥3 cm	47	40(85.11)	7(14.89)	3.432	0.064	38(80.85)	9(19.15)	2.399	0.121
<3 cm	45	31(68.89)	14(31.11)			30(66.67)	15(33.33)		
Degree of differentiation									
Low differentiation	35	33(94.29)	2(5.71)	9.390	0.002	32(91.43)	3(8.57)	8.988	0.003
Medium to high differentiation	57	38(66.67)	19(33.33)			36(63.16)	21(36.84)		
WHO classification of central nervous system tumors grade									
I ~ II	53	34(64.15)	19(35.85)	12.037	0.001	32(60.38)	21(39.62)	11.880	0.001
III ~ IV	39	37(94.87)	2(5.13)			36(92.31)	3(7.69)		

2.3 脑胶质瘤患者术后复发的单因素分析

随访 2 年,92 例脑胶质瘤患者术后复发 44 例,其中原位复发 38 例,远处复发 6 例,无脊髓播散,复发率为 47.83% (44/92)。单因素分析显示,分化程度、WHO 中枢神经系统肿瘤分类、KPS 评分、切除程度和 CMTM1、ME2 阳性表达与脑胶质瘤患者术后复发有关($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 脑胶质瘤患者术后复发的多因素 Logistic 回归分析

以分化程度、WHO 中枢神经系统肿瘤分类、KPS 评分、切除程度、CMTM1 表达、ME2 表达为自变量,术后是否复发(是=1;否=0)为因变量,多因素 Logistic 回归分析显示,低分化、WHO 中枢神经系统肿瘤分类 III~IV 级、部分切除和 CMTM1、ME2 阳性表达为脑胶质瘤患者术后复发的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

脑胶质瘤是起源于脑神经胶质细胞的恶性肿瘤,以颅内压增高、神经功能障碍和癫痫发作为主要临床表现,其发病可能与高外显率基因遗传突变、高剂量电离辐射、细菌或病毒感染等有关^[1]。目前,以手术切除为主的综合疗法是脑胶质瘤的主要治疗方法,尽管近年来神经外科诊疗技术和放疗取得一定

进展,但由于高级别脑胶质瘤的增殖特征和侵袭能力较高,理论上完全切除肿瘤较困难,部分低级别脑胶质瘤患者因个体分子和细胞的异质性,还可进一步恶化进展至高级别脑胶质瘤,导致脑胶质瘤术后复发,加重患者临床症状并严重影响其生活质量^[2]。本研究中,92 例脑胶质瘤患者术后 2 年复发率为 47.83%,这与朱一硕等^[3]报道的 47.9%接近,说明脑胶质瘤患者术后复发率较高。

免疫逃逸是肿瘤细胞增殖、侵袭和转移的重要分子机制,免疫逃逸则能帮助肿瘤细胞逃避机体免疫监视,在体内迅速分裂增殖、迁移和侵袭,肿瘤免疫治疗则是基于免疫逃逸机制开发的肿瘤治疗方法^[4,5]。CMTM1 是 CMTM 超家族中进化活跃的的成员之一,又称趋化素样因子超家族成员 1,主要表达于外周血细胞、骨髓和睾丸,能通过与其程序性死亡分子配体 1(programmed death molecular ligand 1,PD-L1)的跨膜和细胞内结构域相互作用,通过泛素化-蛋白酶体途径减少 PD-L1 降解,稳定细胞表面的 PD-L1,从而抑制 T 细胞活化和增殖,促进肿瘤细胞免疫逃逸^[6,7]。研究报道显示,CMTM1 在卵巢癌、肝癌中高表达,能通过改变肿瘤免疫微环境,促进卵巢癌、肝癌免疫逃逸,可能成为卵巢癌、肝癌免疫治疗的新靶点^[8,9]。Delic S 等^[20]研究报道,CMTM1 过表达促进了脑胶质瘤细胞增

表 3 脑胶质瘤患者术后复发的单因素分析[例(%)]

Table 3 Single factor analysis of postoperative recurrence in patients with cerebral gliomas[n(%)]

Index	Recurrent group(n=44)	Non-recurrence group(n=48)	χ^2	P
Gender				
male	25(56.82)	27(56.25)	0.022	0.882
female	19(43.18)	21(43.75)		
Age				
≥60 year	21(47.73)	15(31.25)	2.617	0.106
<60 year	23(52.27)	33(68.75)		
Tumor location				
Frontal part	19(43.18)	19(39.58)	0.123	0.726
Temporal region	25(56.82)	29(60.42)		
Tumor size				
≥3 cm	26(59.09)	21(43.75)	2.162	0.141
<3 cm	18(40.91)	27(56.25)		
Degree of differentiation				
Low differentiation	25(56.82)	10(20.83)	12.612	<0.001
Medium to high differentiation	19(43.18)	38(79.17)		
WHO classification of central nervous system tumors				
I ~ II	12(27.27)	41(85.42)	26.990	<0.001
III ~ IV	32(72.73)	7(14.58)		
KPS				
≥70 score	23(52.27)	35(72.92)	4.199	0.040
<70 score	21(47.73)	13(27.08)		
Degree of excision				
Total resection	20(45.45)	41(85.42)	16.409	<0.001
Partial excision	24(54.55)	7(14.58)		
CMTM1				
Positive	42(95.45)	29(60.42)	15.999	<0.001
Negative	2(4.55)	19(39.58)		
ME2				
Positive	40(90.91)	28(58.33)	12.634	<0.001
Negative	4(9.09)	20(41.67)		

殖和侵袭,但关于 CMTM1 与脑胶质瘤患者术后复发的关系尚未可知。本研究结果显示,脑胶质瘤组织中 CMTM1 阳性表达率升高,与分化程度和 WHO 中枢神经系统肿瘤分类有关,说明 CMTM1 高表达与脑胶质瘤发生发展有关。进一步分析显示,CMTM1 阳性表达为脑胶质瘤患者术后复发的独立危险因素,说明 CMTM1 阳性表达会增加脑胶质瘤患者术后复发风险。分析原因可能是 CMTM1 阳性表达促进术后残留脑胶质瘤细胞免疫逃逸,逃避免疫系统监视,导致术后微小残留病灶的持续增殖和分化^[20],增加术后复发风险。

肿瘤细胞持续分裂和增殖会消耗大量的氧气和营养物质,高耗氧和营养物质缺乏不利于肿瘤细胞生长,糖酵解为肿瘤细胞提供生长所需能量,促进肿瘤细胞增殖、分化、迁移和侵

袭^[21]。ME2 是调控苹果酸代谢的关键酶,能在烟酰胺腺嘌呤二核苷酸和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸作用下,催化苹果酸生成丙酮酸,进入线粒体再氧化生成腺苷三磷酸,促进糖酵解,为肿瘤细胞提供生长所需能量^[22]。You D 等^[23]的研究发现,ME2 能通过稳定缺氧诱导因子-1 α ,为缺氧条件下乳腺癌细胞提供更多能量,促进乳腺癌细胞肺内转移。Zhang S 等^[24]报道指出,下调 ME2 表达可抑制肿瘤细胞代谢,从而抑制肝细胞癌细胞增殖、分化、迁移和侵袭。本研究结果显示,脑胶质瘤组织中 ME2 阳性表达率升高,与分化程度和 WHO 中枢神经系统肿瘤分类有关,说明 ME2 高表达与脑胶质瘤发生发展有关。进一步分析显示,ME2 阳性表达为脑胶质瘤患者术后复发的独立危险因素,说明 ME2 阳性表达增加了脑胶质瘤患者术后复发风险。分

表 4 脑胶质瘤患者术后复发的多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Multivariate logistic regression analysis of postoperative recurrence in patients with glioma

Variable	Assignment	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Degree of differentiation	Low differentiation=1; Medium to high differentiation=0	1.239	0.596	4.325	0.038	3.453	1.074~11.102
WHO classification of central nervous system tumors	III~IV=1; I~II=0	1.496	0.717	4.349	0.037	4.462	1.094~18.193
KPS	<70 score=1; \geq 70 score=0	1.589	0.847	3.517	0.061	4.901	0.931~25.802
Degree of excision	Partial excision=1; Total resection=0	1.567	0.573	7.484	0.006	4.793	1.559~14.728
CMTM1	Positive=1; Negative=0	0.952	0.402	6.581	0.010	2.591	1.179~5.692
ME2	Positive=1; Negative=0	1.236	0.528	5.481	0.019	3.441	1.223~9.680

析原因可能是 ME2 阳性表促进糖酵解, 为术后残留脑胶质瘤细胞提供营养和能量, 导致微小残留病灶的持续发展^[25], 增加术后复发风险。同时, ME2 氧化生成腺苷三磷酸途径中还会产生大量活性氧, 损伤细胞 DNA, 促进正常细胞向肿瘤细胞转化, 导致脑胶质瘤术后复发^[26]。

综上所述, 脑胶质瘤组织中 CMTM1、ME2 阳性表达率升高, 与分化程度、WHO 中枢神经系统肿瘤分类等级和术后复发有关, 可能成为脑胶质瘤患者术后复发的评估指标。但本研究结果还需多中心研究证实。

参考文献(References)

[1] 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会. 中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊治指南(精简版)[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(16): 811-818

[2] GBD 2016 Brain and Other CNS Cancer Collaborators. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(4): 376-393

[3] 国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南(2022 版)[J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(8): 757-777

[4] 樊星, 刘幸, 柴睿超, 等. 2020 版美国国立综合癌症网络脑胶质瘤临床实践指南解读[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(6): 541-545

[5] 陈凡宇. 脑胶质瘤复发相关临床因素的分析[D]. 宁夏: 宁夏医科大学, 2013

[6] 姜辉, 牟笑笑, 杨晓云. CMTM 家族成员在肿瘤细胞中的分子机制及潜在临床价值 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2022, 38(1): 28-34

[7] Sarfraz I, Rasul A, Hussain G, et al. Malic enzyme 2 as a potential therapeutic drug target for cancer [J]. IUBMB Life, 2018, 70(11): 1076-1083

[8] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 803-820

[9] Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines[J]. J Clin Oncol, 1984, 2(3): 187-193

[10] 张贺军. CXCR7 及 MMP-11 在人脑胶质瘤中的表达及临床意义 [D]. 河北: 河北联合大学, 2014

[11] 国家卫生健康委员会医政医管局. 脑胶质瘤诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(3): 217-239

[12] 张宇, 何堃宇, 冯世宇. 脑胶质瘤诊疗进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022,

49(6): 528-534

[13] 朱一硕, 崔玉洁, 刘崎, 等. 脑胶质瘤患者术后早期复发危险因素分析及预测模型构建[J]. 国际肿瘤学杂志, 2022, 49(2): 79-83

[14] 杨芙蓉, 张雨婷, 陈志鹏, 等. 肿瘤代谢介导的免疫逃逸及血管生成研究进展[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6): 756-760

[15] 徐圣杰, 王亚男, 王士玉, 等. 肿瘤免疫治疗研究现状及发展趋势 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(15): 2982-2986

[16] 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

[17] 谢刚, 成婧, 张俊萍. 趋化素样因子超家族成员在肿瘤中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2023, 26(1): 46-51

[18] Zhang M, Wang J, Yue H, et al. Identification of prognostic biomarkers in the CMTM family genes of human ovarian cancer through bioinformatics analysis and experimental verification [J]. Front Genet, 2022, 8(13): 918319

[19] Li D, Huang S, Luo C, et al. CKLF as a prognostic biomarker and its association with immune infiltration in hepatocellular carcinoma[J]. Curr Oncol, 2023, 30(3): 2653-2672

[20] 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

[21] 王娜, 周亚丽, 宋飞雪, 等. 肿瘤糖酵解与肿瘤免疫微环境关系的研究进展[J]. 癌症进展, 2022, 20(12): 1194-1197

[22] Hsieh JY, Yang HP, Tewary SK, et al. Single nucleotide variants lead to dysregulation of the human mitochondrial NAD(P)+-dependent malic enzyme[J]. iScience, 2021, 24(2): 102034

[23] You D, Du D, Zhao X, et al. Mitochondrial malic enzyme 2 promotes breast cancer metastasis via stabilizing HIF-1 α under hypoxia [J]. Chin J Cancer Res, 2021, 33(3): 308-322

[24] Zhang S, Cheng ZM, Yu JL, et al. Malic enzyme 2 promotes the progression of hepatocellular carcinoma via increasing triglyceride production[J]. Cancer Med, 2021, 10(19): 6795-6806

[25] Cheng CP, Huang LC, Chang YL, et al. The mechanisms of malic enzyme 2 in the tumorigenesis of human gliomas [J]. Oncotarget, 2016, 7(27): 41460-41472

[26] 陈俊, 李军烽, 郑乐. 脑胶质瘤组织中苹果酸酶 2、MMP-2 的阳性表达及其临床意义 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(9): 1726-1728