

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.017

论著 · 临床

皮肤恶性黑色素瘤组织中 CDK12、CMTM6 的表达及临床意义

赵云超, 宋颖, 吕明军, 姚佳雯, 赵双平, 蔺辉

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2022-YBSF-325)

作者单位: 721000 陕西省宝鸡市人民医院皮肤科 (赵云超、宋颖、吕明军、姚佳雯、蔺辉), 肿瘤科 (赵双平)

通信作者: 蔺辉, E-mail: Andylinhui007@163.com



【摘要】目的 研究皮肤恶性黑色素瘤(CMM)组织中细胞周期蛋白依赖性激酶 12 (CDK12)、跨膜结构域的趋化素样因子 6(CMTM6)的表达与临床参数及预后的关系。方法 回顾性选取 2017 年 3 月—2021 年 6 月宝鸡市人民医院皮肤科收治的 CMM 患者 122 例为研究对象。采用免疫组织化学染色和实时荧光定量 PCR 法检测 CMM 患者癌组织与癌旁组织 CDK12、CMTM6 蛋白和 mRNA 表达;Kaplan-Meier 曲线分析 CDK12、CMTM6 蛋白水平对 CMM 患者生存预后的影响;Cox 回归模型分析 CMM 患者预后的影响因素。结果 CMM 癌组织 CDK12、CMTM6 阳性率分别为 60.66% (74/122)、63.93% (78/122), 高于癌旁组织的 6.56% (8/122)、8.20% (10/122) ($\chi^2/P=80.011/<0.001$ 、82.187/ <0.001)。CMM 患者癌组织中 CDK12、CMTM6 mRNA 表达量高于癌旁组织 ($t/P=40.967/<0.001$ 、36.258/ <0.001)。临床分期ⅢA~B 期、肿瘤侵袭型、淋巴结转移的 CMM 患者癌组织中 CDK12、CMTM6 蛋白阳性率高于临床分期Ⅰ~Ⅱ期、肿瘤原位型、无淋巴结转移患者 (CDK12: $\chi^2/P=11.285/<0.001$ 、23.815/ <0.001 、12.915/ <0.001 ; CMTM6: $\chi^2/P=21.295/<0.001$ 、13.007/ <0.001 、7.275/ 0.007)。CDK12 阳性组 3 年生存率为 64.86% (48/74), 低于阴性组的 91.67% (44/48) (Log rank $\chi^2=11.320$, $P<0.001$); CMTM6 阳性组 CMM 患者 3 年生存率为 66.67% (52/78), 低于阴性组患者的 90.91% (40/44) (Log rank $\chi^2=11.580$, $P<0.001$)。临床分期ⅢA~B 期、CDK12 阳性、CMTM6 阳性为影响 CMM 患者预后的独立危险因素 [$HR(95\%CI)=1.665(1.145\sim2.421)$ 、 $1.539(1.209\sim1.958)$ 、 $1.391(1.139\sim1.699)$]。结论 CMM 中 CDK12、CMTM6 蛋白阳性率和基因表达均显著升高, 与临床分期ⅢA~B 期、肿瘤侵袭型、淋巴结转移有关, 是 CMM 患者预后评估的标志物。

【关键词】 皮肤恶性黑色素瘤; 细胞周期蛋白依赖性激酶 12; 跨膜结构域的趋化素样因子 6; 预后

【中图分类号】 R739.5 【文献标识码】 A

Expression and clinical significance of CDK12 and CMTM6 in cutaneous malignant melanoma Zhao Yunchao*, Song Ying, Lyu Mingjun, Yao Jiawen, Zhao Shuangping, Lin Hui. * Department of Dermatology, Baoji People's Hospital, Shaanxi, Baoji 721000, China

Funding program: Key R&D Program of Shaanxi Province (2022-YBSF-325)

Corresponding author: Lin Hui, E-mail: Andylinhui007@163.com

【Abstract】 Objective To study the expression of cyclin dependent kinase 12 (CDK12) and CKLF like MARVEL transmembrane domain containing 6 (CMTM6) in cutaneous malignant melanoma (CMM) tissues and their clinical parameters and prognostic significance. Methods A total of 122 CMM patients treated in the Department of Dermatology, Baoji People's Hospital from March 2017 to June 2021 were selected. The expression of CDK12 and CMTM6 in patients' tissues was detected by immunohistochemical staining. Kaplan-Meier method was used to draw the survival curves of CMM patients in different groups. Cox regression model was used to analyze the prognostic factors of CMM. Results The positive rates of CDK12 and CMTM6 in CMM cancer tissues were 60.66 % (74 / 122) and 63.93 % (78 / 122), which were higher than 6.56 % (8 / 122) and 8.20 % (10 / 122) in adjacent normal skin tissues ($\chi^2/P=80.011/<0.001$, 82.187/ <0.001). The expression levels of CDK12 and CMTM6 mRNA in CMM cancer tissues were (3.12 ± 0.56) and (2.25 ± 0.42), which were higher than those in adjacent normal skin tissues (0.83 ± 0.26) and (0.75 ± 0.18) ($\chi^2/P=40.967/<0.001$, 36.258/ <0.001). The positive rates of CDK12 and CMTM6 in cancer tissues of CMM patients with clinical stage ⅢA-B, tumor invasion type and lymph node metastasis were higher than those of patients with clinical stage Ⅰ-Ⅱ, tumor in situ type and no lymph node metastasis

(CDK12; $t/P=11.285/<0.001$, 23.815/ <0.001 , 12.915/ <0.001 ; CMTM6; $t/P=21.295/<0.001$, 13.007/ <0.001 , 7.275/0.007). The 3-year survival rate of CMM patients in CDK12 positive group was 64.86 % (48 / 74), which was lower than that in negative group 91.67 % (44 / 48). The 3-year survival rate of CMM patients in the CMTM6 positive group was 66.67 % (52 / 78), which was lower than that in the negative group 90.91 % (40 / 44) (Log rank $\chi^2=11.320$, 11.580, $P<0.001$). Clinical stage III A-B, CDK12 positive and CMTM6 positive were independent risk factors affecting the prognosis of CMM patients [$OR(95\% CI)=1.665(1.145-2.421), 1.539(1.209-1.958), 1.391(1.139-1.699)$]. **Conclusion** The expression of CDK12 and CMTM6 in CMM is significantly increased, which is related to clinical stage III A-B, tumor invasion type and lymph node metastasis, and are markers for prognosis evaluation of CMM.

【Key words】 Cutaneous melanoma; Cyclin dependent kinase 12; Chemokine like factor 6 of transmembrane domain; Prognosis

皮肤恶性黑色素瘤 (cutaneous malignant melanoma, CMM) 是起源于皮肤黑色素细胞的恶性肿瘤, 2020 年全球约有 32.5 万新发病例, 5.7 万死亡病例^[1]。CMM 侵袭和转移能力极强, 患者预后较差^[2]。细胞周期蛋白依赖性激酶 12 (cyclin dependent kinase 12, CDK12) 属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员, 调节细胞增殖、凋亡及血管生成过程^[3]。胶质瘤、胰腺癌中 CDK12 高表达, 能促进肿瘤细胞的恶性增殖, 诱导肿瘤免疫逃逸, 导致患者不良预后^[4]。跨膜结构域的趋化素样因子 6 (CKLF like MARVEL transmembrane domain containing 6, CMTM6) 是一种连接趋化因子和跨膜蛋白超家族成员, 参与免疫调节、细胞增殖及凋亡等生物学过程^[5]。研究表明, 肝细胞癌中 CMTM6 表达上调, 其能与 β -连环蛋白相互作用, 增加 β -连环蛋白稳定性, 促进癌细胞增殖, 是新的肿瘤治疗靶点^[6]。目前 CMM 中 CDK12、CMTM6 的表达及临床意义尚不明确。本研究旨在分析 CMM 中 CDK12、CMTM6 表达与临床特征及预后的关系, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2017 年 3 月—2021 年 6 月宝鸡市人民医院皮肤科收治的 CMM 患者 122 例为研究对象。其中男 74 例, 女 48 例; 年龄 30~79 (57.90 $\pm$ 8.11) 岁; 病程 8~26 (12.14 $\pm$ 4.27) d; 高血压 31 例, 糖尿病 14 例; 吸烟史 29 例, 饮酒史 25 例, 均无明显诱因及家族遗传史; 肿瘤直径: <2 cm 80 例, ≥ 2 cm 42 例; 肿瘤侵袭: 原位型 66 例, 侵袭型 56 例; 肿瘤分期: I~II 期 77 例, III A~B 期 45 例; 病理 Clark 分级: I~IV 级 50 例, V 级 72 例; 淋巴结转移 44 例, 未转移 78 例。本研究经医院伦理委员会批准通过 (2020-KY-10), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①均于医院初次就诊, 经术后病理学检查确诊为 CMM; ②临床病理资料完整; ③年龄 >18 岁, 一般身体状况良好。(2) 排除标准: ①伴有其他恶性肿瘤; ②伴有严重的心血管疾

病、肾病及肝脏疾病等慢性疾病; ③非原发性 CMM; ④合并精神障碍性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 CDK12、CMTM6 蛋白水平检测: 使用免疫组织化学染色法 (SP 法) 检测 CMM 患者癌组织和癌旁组织中 CDK12、CMTM6 蛋白 (试剂盒购自北京中杉金桥公司, 货号 SP9000)。将术中获取的癌组织和癌旁组织置于 10% 中性甲醛固定 12 h, 石蜡包埋后, 切片厚 4 μ m, 65 $^{\circ}$ C 烤片 1 h, 脱蜡水化后, 3% 过氧化氢阻断 20 min, 微波炉高温修复 15 min, 自然冷却后, 山羊血清封闭非特异性结合位点, 37 $^{\circ}$ C 15 min, 兔抗人 CDK12、CMTM6 单克隆抗体 (购自美国 Abcam 公司, 型号 ab317746、ab264067)。滴加山羊抗兔聚合物, 37 $^{\circ}$ C 30 min, DAB 显示 5 min, 苏木素复染细胞核, 脱水封片后, 光学显微镜下进行拍照观察。染色强度计分: 无着色 0 分、浅黄色 1 分、棕褐色 2 分; 阳性细胞百分比计分: $<5\%$ 0 分, $5\% \sim 25\%$ 1 分, $25\% \sim 50\%$ 2 分, $>50\%$ 3 分。两项计分乘积 0~2 分为阴性, ≥ 3 分为阳性。

1.3.2 CDK12、CMTM6 mRNA 表达检测: 术中获取的 CMM 患者癌组织和癌旁组织分别约 50 mg, 研钵研磨后, 3 500 r/min 离心 10 min, 取上清, 利用 Trizol 提取组织 RNA, 用分光光度计 (美国赛默飞公司, 型号 NanoDrop ND-2000) 测定 OD₂₆₀/OD₂₈₀ 比值在 1.8~2.2 之间表示 RNA 纯度较高。将 RNA 逆转录, 合成 cDNA。引物由深圳华大公司设计并合成。反应体系: SYBR Premix (2 $\times$) 5 μ l, cDNA 1.0 μ l, 上下游引物各 1 μ l, 双蒸水 2 μ l。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 5 min, 95 $^{\circ}$ C 20 s, 60 $^{\circ}$ C 15 s, 72 $^{\circ}$ C 15 s, 共计 40 个循环。CDK12 上游引物 5'-AACCTGAGTCATCCGAGGCA-3', 下游引物 5'-CAGTCTCCGGTTGTTTCAAGT-3'; CMTM6 上游引物 5'-CAAGGTCGCCCAAGTGATCTT-3', 下游引物 5'-GTG-CAGGTTGAGACTGAACATA-3'; GAPDH 上游引物 5'-TTCAATCGTACTGGCTGCTTT-3', 下游引物 5'-CCAG-GAATGTGTTCACTGCATA-3'。以 GAPDH 为内参, 用

2^{-ΔΔCt}方法计算 CDK12、CMTM6 mRNA 相对表达量。每份 cDNA 样本设置 3 个复孔,每组实验重复 3 次。

1.3.3 随访情况:患者出院后通过门诊复查、电话的方式进行定期随访,随访问隔时间为 3~6 个月,随访截止时间为 2024 年 7 月。随访内容为是否发生终点事件,即患者发生肿瘤相关死亡。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;Kaplan-Meier 曲线分析 CDK12、CMTM6 蛋白水平对 CMM 患者生存预后的影响;Cox 回归模型分析 CMM 患者预后的影响因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CMM 患者癌组织和癌旁组织中 CDK12、CMTM6 蛋白水平比较 CDK12 蛋白定位于癌组织的细胞核,CMTM6 蛋白定位于癌组织的细胞浆和细胞膜。CMM 癌组织 CDK12、CMTM6 阳性率分别为 60.66%(74/122)、63.93%(78/122),高于癌旁组织的 6.56%(8/122)、8.20%(10/122),差异具有统计学意义($\chi^2/P=80.011/<0.001,82.187/<0.001$),见图 1。

2.2 CMM 患者癌组织和癌旁组织中 CDK12、CMTM6 mRNA 表达比较 CMM 患者癌组织中 CDK12、CMTM6 mRNA 表达量分别为(3.12±0.56)、(2.25±0.42),高于癌旁组织的(0.83±0.26)、(0.75±0.18),差异有统计学意义(*t*/*P*=40.967/<0.001、36.258/<0.001)。

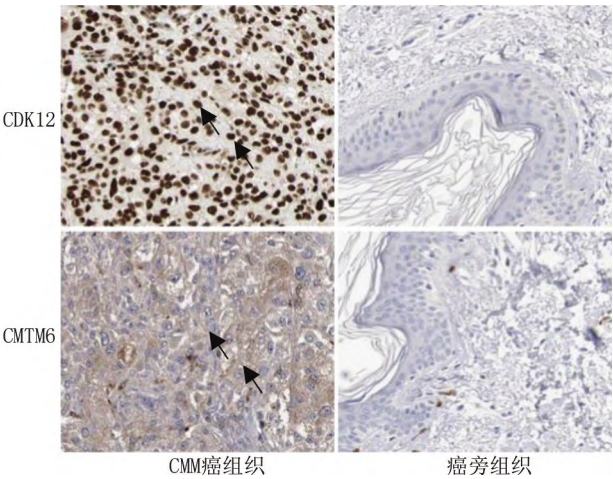


图 1 CMM 患者癌组织和癌旁组织中 CDK12、CMTM6 蛋白水平比较(免疫组化染色,×200)

Fig.1 Comparison of CDK12 and CMTM6 protein levels in cancer tissue and adjacent tissue of CMM patients (immunohistochemistry staining, ×200)

2.3 CMM 患者癌组织中 CDK12、CMTM6 蛋白水平在不同临床/病理特征中差异比较 临床分期ⅢA~B 期、肿瘤侵袭型、淋巴结转移的 CMM 患者癌组织中 CDK12、CMTM6 蛋白阳性率高于临床分期Ⅰ~Ⅱ期、肿瘤原位型、无淋巴结转移患者(*P*<0.01),见表 1。

2.4 癌组织中 CDK12、CMTM6 蛋白水平对 CMM 患者生存预后的影响 CMM 患者术后均随访 3 年,出现肿瘤相关死亡者共 30 例,3 年总生存率为 75.41%(92/122)。CDK12 阳性组 3 年生存率为 64.86%(48/74),

表 1 CMM 患者癌组织中 CDK12、CMTM6 蛋白水平在不同临床/病理特征中差异比较 [例(%)]
Tab.1 Comparison of differences in CDK12 and CMTM6 protein levels in cancer tissues of CMM patients with different clinical/pathological features

项 目	例数	CDK12 阳性(<i>n</i> = 74)	χ^2 值	<i>P</i> 值	CMTM6 阳性(<i>n</i> = 78)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	74	40(54.05)	3.435	0.064	45(60.81)	0.796
	女	48	34(70.83)			33(68.75)	
年龄	≤60 岁	70	39(55.71)	1.680	0.195	42(60.00)	1.103
	>60 岁	52	35(67.31)			36(69.23)	
肿瘤直径	<2 cm	80	44(55.00)	3.115	0.078	47(58.75)	2.709
	≥2 cm	42	30(71.43)			31(73.81)	
肿瘤侵袭	原位型	66	31(46.97)	11.285	<0.001	30(45.46)	21.295
	侵袭型	56	43(76.79)			48(85.71)	
临床分期	Ⅰ~Ⅱ期	77	34(44.16)	23.815	<0.001	40(51.95)	13.007
	ⅢA~B 期	45	40(88.89)			38(84.44)	
Clark 分级	Ⅰ~Ⅳ级	50	26(52.00)	2.660	0.103	28(56.00)	2.313
	V 级	72	48(66.67)			50(69.44)	
淋巴结转移	有	44	36(81.82)	12.915	<0.001	35(79.55)	7.275
	无	78	38(48.72)			43(55.13)	

低于阴性组患者的 91.67% (44/48) ($\text{Log rank } \chi^2 = 11.320, P < 0.001$)。CMTM6 阳性组 CMM 患者 3 年生存率为 66.67% (52/78), 低于阴性组患者的 90.91% (40/44) ($\text{Log rank } \chi^2 = 11.580, P < 0.001$), 见图 2。

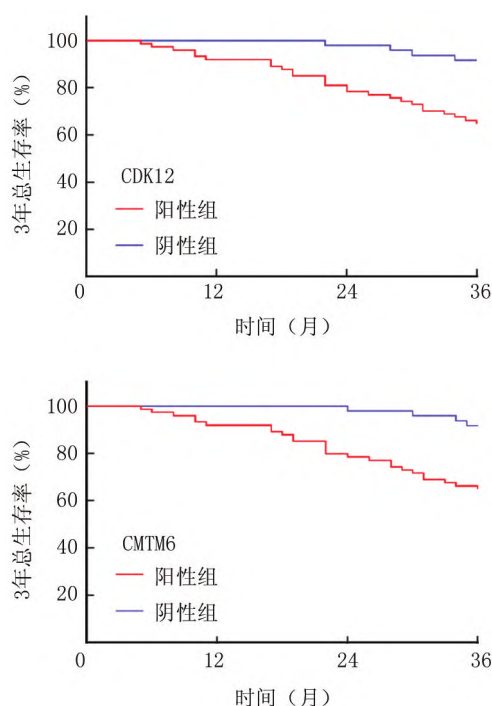


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 CDK12、CMTM6 蛋白水平对 CMM 患者生存预后的影响

Fig.2 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of CDK12 and CMTM6 protein levels on the survival prognosis of CMM patients

2.5 Cox 回归模型分析 CMM 患者预后的影响因素
以 CMM 患者预后为因变量 (不良 = 1, 良好 = 0), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: 临床分期 III A ~ B 期、CDK12 阳性、CMTM6 阳性为 CMM 患者不良预后的危险因素 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 Cox 回归模型分析 CMM 患者预后的影响因素

Tab.2 Cox regression model analysis of factors influencing the prognosis of CMM patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
肿瘤侵袭型	0.194	0.123	2.488	0.191	1.214	0.954~1.545
临床分期 III A ~ B 期	0.510	0.191	7.130	<0.001	1.665	1.145~2.421
淋巴结转移	0.224	0.156	2.062	0.224	1.251	0.921~1.699
CDK12 阳性	0.431	0.123	12.278	<0.001	1.539	1.209~1.958
CMTM6 阳性	0.330	0.102	10.467	<0.001	1.391	1.139~1.699

3 讨论

CMM 的病因主要包括遗传因素、环境因素、外伤因素等, 其中紫外线照射被认为是导致 CMM 发生发展的重要因素。早期 CMM 经治疗常具有较好的预后, 但许多患者发现时已经处于预后极差的晚期, 患者远期生存预后较差。目前临床上多根据肿瘤分期、Clark 分级等评估 CMM 患者的预后, 但这些临床病理因素对 CMM 患者的预后影响并不显著^[7]。因此, 研究 CMM 疾病机制, 寻找能够评估 CMM 患者预后的指标, 对于指导疾病的临床诊治意义重大。

CDK12 是一种细胞周期依赖性激酶, 能够通过结合细胞周期蛋白, 调控基因组转录, 在 mRNA 剪切、转录调控、维持基因组的稳定性、表观遗传修饰等多种生物过程起着至关重要的作用^[8]。研究表明, 肝癌、甲状腺癌等恶性肿瘤中 CDK12 高表达, 其能够磷酸化激活丝裂原活化蛋白激酶, 加速癌细胞的增殖, 是潜在的肿瘤治疗靶点^[9]。本研究发现, CMM 中 CDK12 mRNA 和蛋白表达升高, 与既往学者在黑色素瘤细胞中报道的结果一致, 但该研究未能在组织水平进行大样本验证, 结果可能存在一定的偏倚^[10]。CMM 中 CDK12 的表达上调与 RAS/MAPK 通路的过度激活有关。研究表明, 黑色素瘤细胞中 RAS 基因突变导致 MAPK 通路的过度激活, 促进 AP-1 和 NF- κ B 在转录水平上调 CDK12 的表达, 促进黑色素瘤增殖^[10]。本研究中, 临床分期 III A ~ B 期、肿瘤侵袭、淋巴结转移的 CMM 患者癌组织 CDK12 阳性率升高, 表明 CDK12 高表达提示 CMM 的肿瘤进展。分析其原因, CDK12 能够增强 CMM 癌细胞的增殖、侵袭和转移能力, 促进肿瘤淋巴结转移和血行转移, 导致肿瘤分期升高。有研究表明, 甲状腺乳头状癌中 CDK12 的高表达通过激活 c-myc/ β -连环蛋白通路, 促进癌细胞的增殖、迁移和转移^[11]。此外, 前列腺癌中 CDK12 通过结合并抑制胰岛素样生长因子结合蛋白 3, 促进血管内皮生长因子 A 的表达, 加快肿瘤增殖和血管生成, 增强癌细胞的血行转移和淋巴结转移能力^[12]。本研究中, CDK12 阳性的 CMM 患者预后较差, 表明癌组织中 CDK12 的表达能够反映 CMM 患者的生存预后。有学者报道, 肿瘤中 CDK12 的磷酸化激活能够促进 RNA 聚合酶 II C 的表达, 通过剪接、切割和多聚腺苷酸化修饰, 促进同源重组修饰基因的表达, 加快 DNA 损伤修复, 增强癌细胞对放疗治疗的抵抗性, 导致患者不良预后, 而 CDK12 基因突变能够抑制 DNA 的同源重组修复, 增强肿瘤对 PARP1 抑制剂治疗的敏感性^[13]。

CMTM6 是一种 III 型跨膜蛋白, 主要定位在细胞质

膜上,其能够与程序性死亡因子配体 1 相互作用,防止溶酶体介导的程序性死亡因子配体 1 降解^[14]。神经胶质瘤、肝细胞癌和肾癌等多种肿瘤中 CMTM6 高度表达,能够调节肿瘤微环境,促进肿瘤免疫逃逸,发挥促进肿瘤增殖的效应^[15]。本研究发现,CMM 中 CMTM6 在 mRNA 和蛋白表达水平均明显上调,这与既往学者在黑色素瘤中利用单细胞测序的结果一致^[16]。研究表明,长链非编码 RNA CDR1-AS 能够作为分子海绵结合微小 RNA-7,上调 CMTM6 和 CMTM4 的表达,促进结肠癌细胞的增殖或侵袭^[17]。本研究中,CMTM6 高表达与临床分期ⅢA~B 期、肿瘤侵袭、淋巴结转移相关,表明 CMTM6 高表达能够促进 CMM 的进展。分析其机制,CMTM6 能够通过抑制机体的抗肿瘤免疫能力,促进 CMM 肿瘤免疫逃逸,导致 CMM 肿瘤的恶性进展。研究表明,黑色素瘤中 CMTM6 能够抑制程序性死亡配体-1、CD3、CD20 与 CD68 等多种免疫检查点相关蛋白的降解,促进肿瘤相关巨噬细胞的免疫浸润,诱导肿瘤免疫逃逸,导致黑色素瘤转移的发生^[18-20]。此外,CMTM6 还能与 CD8⁺T 淋巴细胞表面的 CD58 相互作用,增加 CD58 的稳定性,抑制 CD8⁺T 淋巴细胞的肿瘤杀伤效应,抑制机体的抗肿瘤免疫反应,导致肿瘤进展^[21]。本研究中,CMTM6 阳性的 CMM 患者生存预后较差,表明 CMTM6 的表达能导致 CMM 患者较差的生存预后。研究发现,口腔鳞状细胞癌中 CMTM6 表达上调,其与膜结合烯醇化酶-1 相互作用,导致 AKT 糖原合成酶激酶-3 β 介导的 Wnt 信号通路的激活,增加癌细胞对顺铂的耐药性,有望成为治疗耐药口腔鳞癌的新靶点^[22]。有学者发现,通过抑制 CMTM6 的表达能够恢复肿瘤杀伤性 T 细胞的抗肿瘤免疫能力,重新恢复肿瘤对免疫检查点抑制剂的敏感性,以 CMTM6 为靶点的基因治疗是潜在的肿瘤免疫治疗策略^[23]。

4 结 论

综上所述,CMM 中 CDK12、CMTM6 mRNA 和蛋白表达升高,与肿瘤分期、肿瘤侵袭型、淋巴结转移有关,是新的评估 CMM 预后的肿瘤标志物,可能为 CMM 的治疗策略提供有益的启示。本研究仍存在一些局限性,首先,本研究仅对 CDK12、CMTM6 与 CMM 的临床病理特征及预后进行分析,但未能验证 CMM 中 CDK12、CMTM6 表达的生物学功能和具体分子机制,在后续的研究中将深入探究。同时,靶向 CDK12、CMTM6 是否能够抑制 CMM 肿瘤进展,改善患者预后,需要后续的动物实验和临床试验进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵云超:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;宋颖:实施研究过程,分析试验数据;吕明军:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;姚佳雯:实施研究过程,资料搜集整理;赵双平:进行统计学分析;蔺辉:论文审核

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] 谭千倩,赵莲君,何健,等. 基线¹⁸F-FDG PET/CT 肿瘤内代谢异质性参数在原发性皮肤恶性黑色素瘤中的预后价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2025,45(3):154-158. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240511-00163.
- [3] 程琳,庄光磊,狄文. CDK12 基因在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(14):2538-2542. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2021.14.031.
- [4] 梅艳青,韩雨洁,翁文筠,等. 靶向抑制 CDK12/13 在高级别胶质瘤中的体外治疗效果和作用分子机制探究[J]. 上海交通大学学报:医学版,2023,43(5):545-559. DOI:10.3969/j.issn.1674-8115.2023.05.005.
- [5] 马明珠,高晓玲. CMTM6 和 CMTM4 在肿瘤发生、发展及预后中的作用[J]. 国际肿瘤学杂志,2024,51(11):706-711. DOI:10.3760/cma.j.cn371439-20240328-00119.
- [6] Liu Q, Wang J, Guo Z, et al. CMTM6 promotes hepatocellular carcinoma progression through stabilizing beta-catenin[J]. Cancer Lett, 2024,583(9):2165-2185. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216585.
- [7] 雷英,刘鸿雁,高华伟,等. 皮肤恶性黑色素瘤临床病理特征及生存分析[J]. 实用肿瘤杂志,2022,37(5):470-474. DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.079.
- [8] Yan Z, Du Y, Zhang H, et al. Research progress of anticancer drugs targeting CDK12[J]. RSC Med Chem, 2023,14(9):1629-1644. DOI: 10.1039/d3md00004d.
- [9] Liu H, Liu K, Dong Z. Targeting CDK12 for cancer therapy: Function, mechanism, and drug discovery[J]. Cancer Res, 2021,81(1):18-26. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [10] Houles T, Lavoie G, Nourredine S, et al. CDK12 is hyperactivated and a synthetic-lethal target in BRAF-mutated melanoma[J]. Nat Commun, 2022,13(1):6457-6468. DOI: 10.1038/s41467-022-34179-8.
- [11] Bai N, Xia F, Wang W, et al. CDK12 promotes papillary thyroid cancer progression through regulating the c-myc/beta-catenin pathway[J]. J Cancer, 2020,11(15):4308-4315. DOI: 10.7150/jca.42849.
- [12] Zhong K, Luo W, Li N, et al. CDK12 regulates angiogenesis of advanced prostate cancer by IGFBP3[J]. Int J Oncol, 2024,64(2):20-33. DOI: 10.3892/ijo.2024.5608.
- [13] Dubburly SJ, Boutz PL, Sharp PA. CDK12 regulates DNA repair genes by suppressing intronic polyadenylation[J]. Nature, 2018,564(7734):141-145. DOI:10.1038/s41586-018-0758-y.
- [14] Yaseen MM, Abuharfeil NM, Darmani H. CMTM6 as a master regu-

- lator of PD-L1 [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71 (10) : 2325-2340. DOI: 10.1038/s41586-018-0758-y.
- [15] Zhao Y, Zhang M, Pu H, et al. Prognostic implications of pan-cancer CMTM6 expression and its relationship with the immune microenvironment [J]. *Front Oncol*, 2020, 10 (7) : 5859-5866. DOI: 10.3389/fonc.2020.585961.
- [16] Ho P, Melms JC, Rogava M, et al. The CD58-CD2 axis is co-regulated with PD-L1 via CMTM6 and shapes anti-tumor immunity [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41 (7) : 1207-1221. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.05.014.
- [17] Tanaka E, Miyakawa Y, Kishikawa T, et al. Expression of circular RNA CDR1-AS in colon cancer cells increases cell surface PD-L1 protein levels [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42 (4) : 1459-1466. DOI: 10.3892/or.2019.7244.
- [18] Martinez-Morilla S, Zugazagoitia J, Wong PF, et al. Quantitative analysis of CMTM6 expression in tumor microenvironment in metastatic melanoma and association with outcome on immunotherapy [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 10 (1) : 1864-1879. DOI: 10.3892/or.2019.7244.
- [19] 李静,刘琴,柯锦.LncRNA SNHG5 调控 miR-23a-3p 影响恶性黑色素瘤细胞增殖和凋亡的作用机制 [J]. *河北医药*, 2020, 42 (18) : 2751-2755. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.18.006.
- [20] 霍继武,李光早,李璐,等.MTH1 抑制剂 TH588 对人恶性黑色素瘤 A375 细胞增殖与迁移的影响 [J]. *中国当代医药*, 2021, 28 (15) : 77-80. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.15.021.
- [21] Miao B, Hu Z, Mezzadra R, et al. CMTM6 shapes antitumor T cell response through modulating protein expression of CD58 and PD-L1 [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41 (10) : 1817-1828. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.08.008.
- [22] Mohapatra P, Shriwas O, Mohanty S, et al. CMTM6 drives cisplatin resistance by regulating Wnt signaling through the ENO-1/AKT/GSK3beta axis [J]. *JCI Insight*, 2021, 6 (4) : 1436-1447. DOI: 10.1172/jci.insight.143643.
- [23] Long Y, Chen R, Yu X, et al. Suppression of tumor or host intrinsic CMTM6 drives antitumor cytotoxicity in a PD-L1-independent manner [J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11 (2) : 241-260. DOI: 10.1158/2326-6066.

(收稿日期:2025-03-05)

(上接 972 页)

- [18] Takahashi Y, Ijiri Y, Fujino S, et al. Detection and characterization of circulating tumor cells in colorectal cancer patients via epithelial-mesenchymal transition markers [J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17 (2) : 303. DOI: 10.3390/cancers17020303.
- [19] Volinia S, Terrazan A, Kaminski TS, et al. Circulating tumor cells share RNA modules with early embryo trophectoderm and with metastatic cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2025, 45 (5) : 500-504. DOI: 10.1002/cac2.12664.
- [20] Kurzeder C, Njuyen -Straul BD, Krol I, et al. Digoxin for reduction of circulating tumor cell cluster size in metastatic breast cancer: A proof-of-concept trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31 (4) : 1120-1124. DOI: 10.1038/s41591-024-03486-6.
- [21] Cao L, Duan Q, Zhu Z, et al. Liquid biopsy technologies: Innovations and future directions in breast cancer biomarker detection [J]. *Biomed Microdevices*, 2025, 27 (1) : 4. DOI: 10.1007/s10544-025-00734-5.
- [22] Würth R, Donato E, Michel LL, et al. Circulating tumor cell plasticity determines breast cancer therapy resistance via neuregulin 1-HER3 signaling [J]. *Nat Cancer*, 2025, 6 (1) : 67-85. DOI: 10.1038/s43018-024-00882-2.
- [23] Xu W, Yuan F. Detection of circulating tumor cells in the prognostic significance of patients with breast cancer: A retrospective study [J]. *J Clin Lab Anal*, 2025, 39 (1) : e25126. DOI: 10.1002/jcla.25126.
- [24] 吴苑滨,徐晓伟,钟华成.彩色多普勒超声与MRI联合诊断女性早期乳腺癌及分期的临床应用价值 [J]. *分子影像学杂志*, 2024, 47 (4) : 391-396. DOI: 10.12122/j.issn.1674-4500.2024.04.09.
- [25] Ayalos -Navarro G, Bautista-Herrera LA, Garibaldi-Ríos AF, et al. Serum α 1-AT levels and SERPINA1 molecular analysis in breast cancer: An experimental and computational study [J]. *Diseases*, 2024, 13 (1) : 1-15. DOI: 10.3390/diseases13010001.
- [26] 卜德永,赵连,周应强,等.乳腺癌组织 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达水平与患者术后 5 年内生存的相关性 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 (4) : 401-406, 417. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.004.
- [27] Iwabuchi E, Miki Y, Xu J, et al. Tetraspanins CD63 and CD81 as potential prognostic biomarkers in breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2025, 32 (2) : 393-403. DOI: 10.1007/s12282-025-01666-x.
- [28] 周林,鲁号锋,东富强,等.胰腺癌外周血 miR-122-5p、NOC2L 表达与临床病理特征及预后的相关性 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 (11) : 1297-1302. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11.004.
- [29] 江宁祥,曹迪,李振宇,等.乳腺癌患者血清 miR-135b、miR-194 表达量与肿瘤恶性增殖及侵袭的相关性分析 [J]. *河北医药*, 2022, 44 (2) : 196-198, 202. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.02.008.

(收稿日期:2025-01-27)