

趋化素样因子超家族的研究进展及其与肿瘤的关系

温静^{1,2}, 李鑫^{3,4*}

¹川北医学院附属医院肿瘤科, 四川 南充

²四川省卫生健康委员会实体性肿瘤精准诊疗一体化医学重点实验室, 四川 南充

³川北医学院第二附属医院泌尿外科, 四川 南充

⁴川北医学院校医院, 四川 南充

收稿日期: 2026年5月11日; 录用日期: 2026年6月5日; 发布日期: 2026年6月15日

摘要

趋化素样因子超家族是北京大学人类疾病基因研究中心在国际上首次报道的新基因家族。在人类, 该家族包括9个基因, 即: 趋化素样因子(chemokine-like factor, CKLF)和趋化素样因子超家族成员1~8 (chemokine-like factor superfamily members 1~8, CKLFSF1~8) (2005年, 被命名为CMTM1~8), 其编码产物在机体的生理和病理调节中均显示出了重要意义, 尤其在免疫、男性生殖等系统中发挥了重要作用, 并与肿瘤的发生发展也有密切的关系。对该超家族的深入研究具有重要的理论意义和潜在的临床应用价值。

关键词

趋化素样因子超家族, 肿瘤

Research Advancement in Chemokine-Like Factor Superfamily and Relationship with Tumor

Jing Wen^{1,2}, Xin Li^{3,4*}

¹Department of Oncology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

²Key Laboratory of Integrated Precision Diagnosis and Treatment for Solid Tumors, Health Commission of Sichuan Province, Nanchong Sichuan

³Department of Urology Surgery, The Second Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

*通讯作者。

⁴School Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

Received: May 11, 2026; accepted: June 5, 2026; published: June 15, 2026

Abstract

Chemokine-like factor superfamily is a novel gene family first reported by Peking University Center for Human Disease Genomics. In human, the family contained nine genes, CKLF and CKLFSF1~8, in 2005, CKLFSF1~8 were renamed CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 1~8 (CMTM1~8). The novel gene family plays multiple roles in a wide range of physiological and pathological processes, especially in male reproductive and immune systems, and it also plays an important role in the occurrence and progression of tumors. Hence, further study on the superfamily has an important theoretical value and potential clinical value.

Keywords

Chemokine-Like Factor Superfamily, Tumor

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

趋化因子是指能使细胞发生趋化运动的一类细胞因子,是由免疫活性细胞、巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞及一些肿瘤细胞合成分泌的一类小分子多肽,分子量约为 8~14 kD,其结构和功能相似,大多数趋化因子含有 4 个保守的半胱氨酸,根据前两个半胱氨酸的相对位置不同,趋化因子可分为 CXC(α)、CC(β)、C(δ)、CX3C(γ)四个亚族。趋化因子及其受体在炎症、自身免疫性疾病、肿瘤等疾病过程中发挥重要作用[1]-[3]。

2. 趋化素样因子超家族成员发现

我国学者韩文玲等[4] [5]采用抑制性减数杂交技术(SSH)以 PHA 刺激的人前单核细胞 U937 细胞为 tester,以 PHA 刺激同时 IL-10 抑制的 U937 细胞为 driver 进行减数杂交,研究 IL-10 抑制的 U937 细胞表达基因,进行 EST 比较和拼接,首次成功克隆了一个新的细胞因子 - 趋化素样因子 1 (chemokine-like factor 1, CKLF1),进一步研究发现 CKLF1 存在至少 3 种不同的变体,分别命名为 CKLF2、CKLF3、CKLF4,并在 CKLF2 的核酸和蛋白质序列基础上通过 BLAST 搜索和 EST 集合的生物信息学方法及 RT-PCR 技术,克隆得到了与 CKLF 具有同源性的另外 8 个新基因,分别命名为趋化素样因子超家族成员 1~8 (chemokine-like factor superfamily members 1~8, CKLFSF1~8)。CKLFSF 家族基因的编码产物结构和功能上介于趋化因子与四次跨膜蛋白之间,彼此具有序列同源性和相似的跨膜结构,且该家族大部分成员存在不同剪切体,而且每个基因至少有一种剪切体的编码产物具有 MARVEL 结构域,因此,2005 年,CKLFSF1~8 被国际人类基因组命名委员会命名为 CMTM1~8 (CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing members 1~8)。

3. 趋化素样因子超家族成员的基本结构及功能特点

Han 等[5]对 CKLFSF 家族成员的染色体定位、氨基酸序列、跨膜区域等分析发现,CKLF 和 CKLFSF1~4 在人类染色体 16q22.1 上形成一个基因簇,而趋化因子 SCYA22、SCYD1 和 SCYA17 定位于 16q13, TM4SF11 距离 SCYA22 仅有 102 kb,CKLFSF6~8 在 3p22.3 呈基因簇形式,CKLFSF5 单独定位于 14q11.2。对 CKLF2、CKLFSF1~8 及 TM4SF11 的氨基酸序列进行比对时发现,CKLF2、CKLFSF1、CKLFSF2 和 CKLFSF7, CKLFSF3 和 CKLFSF5, CKLFSF4 和 CKLFSF6, CKLFSF8 和 TM4SF11 组成 4 个亚族,CKLFSF8 结构域与 TM4SF (transmembrane 4 super family)结构相似,有 39.5%的同源性。CKLF 四个剪切体 1、2、3、4 的蛋白产物分别有 2、4、1、3 个潜在的跨膜区域,CKLFSF1~8 中,除了 CKLFSF3 仅有 3 个跨膜区域外,其余的家族成员中至少一个剪切体均有四个潜在的跨膜区域,结合以上特点,提示 CKLFSF 家族成员和趋化因子、TM4SF11 在功能上具有一定的相似性。

CKLF1 全长 cDNA 包括 530 个碱基,有一个编码 99 个氨基酸的完整开放读码框架,由 4 个外显子和 3 个内含子组成,外显子和内含子交界处符合真核细胞剪切规律。CKLF1、2、3、4 分别编码 99、152、67 和 120 个氨基酸,有着共同的氨基端和羧基端。CKLF1、2、3、4 共同拥有外显子 1 和 4,选择性拥有外显子 2 和 3,CKLF2 是 CKLF1 的全基因产物,以上研究证明它们是同一基因的不同剪切形式。CKLF1~4 的表达谱较广泛,其中 CKLF1、2 的表达水平较高,CKLF3 的表达水平最低。通过 CKLF 亚细胞定位和 Western blot 分析发现,CKLF1、3 为分泌性蛋白,而 CKLF2、4 主要以膜结合形式存在[4] [6]。

CKLF1 是 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体(GPCR) CCR4 的配体,具有连续两个半胱氨酸的特征性结构,与位于 16 号染色体上的 CC 家族趋化因子 TARC 和 STCP-1 有低水平的同源性[6] [7],对中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞等具有广谱的趋化活性,参与变态反应[8] [9]、肺部炎症及哮喘的发生过程[10] [11],促进骨髓造血干细胞的增殖和集落形成[12] [13],抑制软骨细胞的增殖活性、胶原及蛋白多糖的合成[14],提高树突状细胞的抗原呈递能力及活化 T 淋巴细胞[15]-[17],导致雄性小鼠曲细精管内出现界膜系列病理改变致不育[18],刺激 SH-SY5Y 细胞的迁移运动,在神经系统发育过程中具有重要作用[19],参与狼疮性肾炎等多种自身免疫性疾病的病理过程[20],对动脉血管平滑肌细胞有明显的趋化作用,提示可能参与了动脉粥样硬化的发生[21]。CKLF2 是 CKLF1 的全基因产物,其与胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)作用相似,能促进小鼠骨骼肌细胞 C2C12 及心肌细胞的增殖和分化,调节中性粒细胞的凋亡,并与系统性红斑狼疮的发生、发展有一定关系[22] [23]。

CMTM1 全长序列包括 7 个外显子和 6 个内含子,至少有两个转录起始位点和 23 种可变剪接体,不同的可变剪接体编码的蛋白从 36~169 个氨基酸残基大小不等,部分编码产物具有 CC 趋化因子的特征性结构,并与 CCL17/TARC 和 CCL22/STCP-1 低水平同源,Northern blot、RT-PCR 及免疫组织化学结果显示,与其他正常组织相比,CMTM1 显著高表达于睾丸组织,尤其是精母细胞(初级精母细胞和次级精母细胞)和睾丸组织液,提示 CMTM1 可能在精子发生和睾丸发育过程中起重要作用[24] [25]。朱炳梅[26]等研究发现,CMTM1-v17 在睾丸和正常前列腺中的高表达,提示其可能是潜在的雄激素受体(androgen receptor, AR)协同抑制因子,在 AR 调节的男性生殖系统中发挥重要作用,为与 AR 有关的男性生殖系统疾病的诊断与治疗提供更多思路。

CMTM2 由 4 个外显子和 3 个内含子组成,编码 248 个氨基酸,是一种分泌性蛋白质,其表达谱较窄,主要分布于睾丸、骨髓和白细胞中,尤其在精原细胞和输精管液中高表达,在精子发生过程中起重要作用[27] [28]。CMTM2 蛋白具有 LXXLL、FXXLY 和 FXXFF 等多个亮氨酸拉链模体结构,可与雄激素受体(androgen receptor, AR)相结合,在双氢睾酮处理下的 LNCaP 细胞中,CMTM2 可以作为 AR 的共激活因子,增强介导下的 AR 转录活性[28]。刘振华等[29]研究表明,CMTM2 可能通过调节固醇合成快

速调节蛋白(StAR)表达对抗环磷酰胺引起的生殖毒性, 从而在生殖系统中发挥一定的保护作用, 提示 CMTM2 可能是 StAR 转录的共激活因子并上调 StAR 的表达, 参与睾酮合成中 StAR 相关的早期调节过程。Song 等[30]研究表明, 胞内的 CMTM2 蛋白能通过抑制 AP-1 和 CREB 的活性, 从而负性调节 HIV-1 的转录, 抑制 HIV-1 病毒的复制, 提示 CMTM2 在 HIV-1 病毒的转录和复制过程中具有重要作用, 但需进一步阐明其具体的作用机制。

CMTM3 全长 cDNA 序列有一个编码 182 个氨基酸的完整开放读码框架, 进化上高度保守, 在睾丸、脾和外周血单核细胞、淋巴细胞中高度表达, 在男性生殖系统和免疫系统中具有重要作用[24] [31]。

CMTM4 是趋化素样因子家族中最为保守的成员, 全长 cDNA 8133 bp, 编码 234 个氨基酸, 存在 CMTM4-v1、v2 和 v3 三种剪接体, 其中 CMTM4-v1 和 v2 是主要形式, CMTM4-v2 是该基因全长 cDNA 产物, 在睾丸[32]等多种组织中广泛表达, 而 CMTM4-v3 仅存在于部分肾脏组织和胎盘组织中, CMTM4 与 CKLF、CMTM1~3 在人类染色体 16q22.1 上形成一个基因簇, 且 CMTM4-v1、v2 拥有亮氨酸拉链模体结构, 以上位点及结构提示 CMTM4 在 AR 的反式激活中起了重要作用[24] [33]。

CMTM5 在多种正常组织中均有一定表达丰度, 含有 6 个外显子, 且至少存在 6 种剪切体, 分别为 CMTM5-v1~v6, 其中 CMTM5-v1 是丰度最高、进化最为保守的一种形式, 编码 156 个氨基酸。Li 等[34]研究证实, CMTM5-v1 是一种分泌性蛋白质。

CMTM7 全长 cDNA 1369 bp, 含 5 个外显子和 4 个内含子, 有 Poly(A) Tail 和“ AATAA ”加尾信号, 编码 175 个氨基酸, CMTM7 蛋白结构含有 4 个潜在的跨膜区和 1 个 MARVEL 结构域, 进化较为保守, 在人体组织中广泛表达, 尤其在免疫细胞中表达水平较高, 对免疫细胞的活化均起重要的调控作用[35] [36]。

CMTM8 [37]是新近发现的新型人类趋化素样因子成员, cDNA 全长 1185 bp, 编码 173 个氨基酸组成, 其蛋白包括 4 个跨膜区和 1 个 MARVEL 结构域, 与四跨膜蛋白超家族(transmembrane 4 superfamily, TM4SF)有 39.3%的同源性, 在正常组织中广泛表达, 其中在肝、肺和胰腺组织细胞内表达较高[38]。

4. 趋化素样因子超家族成员与肿瘤的关系

熊英等[39]研究发现, CKLF-1 在正常卵巢、良性及恶性卵巢上皮性肿瘤中的表达水平依次增高, 随着肿瘤组织病理分型的恶性程度增加, CKLF-1 的表达水平也相应增高, 伴有远处转移或伴有腹水的肿瘤组织, 其表达水平高于不伴有远处转移或不伴有腹水的肿瘤组织, 提示 CKLF-1 可能与上皮性卵巢癌的发生、侵袭、转移及不良预后相关。研究[40]发现, 在结、直肠癌组织中 CKLF-2 蛋白表达水平显著低于癌组织周围正常的黏膜组织, 提示随着组织的恶性程度增加, CKLF-2 的表达下降, 在结、直肠癌组织的发生中可能起了抑癌作用, 但其机制有待于进一步研究。

CMTM1 在乳腺癌、肝细胞癌、肺癌、前列腺癌中发挥重要作用。Wang 等[41]研究发现, CMTM1_V17 在乳腺癌组织及细胞系中高表达, 但在正常乳腺组织中不表达, 过表达的 CMTM1_V17 促进了乳腺癌细胞的增殖, 并能拮抗肿瘤坏死因子(TNF- α)诱导的凋亡, 提示 CMTM1_V17 可以作为一个新的潜在治疗靶点。Song 等[42]研究表明, CMTM1 的 mRNA 在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中表达上调, 同时, CMTM1 高表达组肝细胞癌患者的生存期显著短于低表达组, 因此, CMTM1 的表达与 HCC 患者的预后相关。Si 等[43]研究显示, 在非小细胞肺癌中, CMTM1_V17 的高表达会降低患者对新辅助化疗的药物敏感性, 同时对患者术后生存率造成严重影响。朱炳梅等[26]研究发现, CMTM1-v17 不仅在睾丸、正常前列腺中高表达, 在前列腺癌中也有较高的表达丰度, 为 AR 相关的前列腺肿瘤的发生、发展提供新的思路。

多项研究证明[44]-[46], CMTM3 在正常组织中广泛表达, 但其在前列腺癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、

食管癌、直肠癌、肾癌等多种肿瘤组织及细胞系中因其启动子异常甲基化, 而导致 CMTM3 基因表达下调或不表达, 进而促进肿瘤的形成, 恢复其表达又可抑制肿瘤的增殖、迁移、克隆形成等, 提示 CMTM3 作为重要的抑癌基因在肿瘤的发生发展过程中有重要作用。

Plate 等[33]研究证明, CMTM4 在正常组织中广泛表达, 在宫颈癌组织和细胞系中低表达或不表达, 过表达的 CMTM4 能通过抑制细胞周期 G2/M 期的转换, 进而抑制宫颈癌细胞的生长。Li 等[47]研究显示, CMTM4 能通过同样的机制抑制肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)细胞系 786-O 细胞的生长, 并抑制细胞迁移。这都可能为宫颈癌、肾细胞癌的治疗提供了新的靶点。另外, CMTM4 和 CMTM6 可调节肿瘤微环境, 故可作为生物标志物预测治疗疗效及作为新的或联合免疫治疗的靶点, 具有潜在临床应用价值[48]。

CMTM5 位于染色体 14q11.2, 一个和多种肿瘤发生相关的重要位点, 研究证实 CMTM5 广泛表达于胎儿和成人多种正常组织中, 而在宫颈癌[24]、前列腺癌[49] [50]、血液系统肿瘤、卵巢癌[51]、口腔癌[52]等多种肿瘤组织及细胞系中, 因其启动子甲基化, 导致 CMTM5 表达明显下降或不表达, 通过药物去甲基化或者敲除甲基化转移酶基因后可逆转 CMTM5 的表达, 恢复其表达又能抑制肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、集落形成, 降低肿瘤细胞对细胞外基质的黏附能力, 并诱导凋亡, 其具体作用机制可能是通过蛋白酶依赖途径诱导细胞凋亡, 或参与了多个与癌症发生发展密切相关的信号通路, 有待进一步研究。因此, CMTM5 作为一个新的肿瘤抑制性基因, 可能为肿瘤的基因治疗提供新的靶标[49] [53]。

CMTM6、CMTM7 和 CMTM8 在染色体 3p22.3 上形成基因簇, 而 3p 杂合子的缺失, 特别是 3p12~22, 是导致多种肿瘤的发生发展的重要原因, 提示 CMTM6、CMTM7 和 CMTM8 可能是重要的抑癌基因。半定量 RT-PCR 研究发现, CMTM6、CMTM7 和 CMTM8 均广泛表达于正常组织及细胞系中, 但 CMTM7 在食管癌、鼻咽癌、下咽癌、乳腺癌等多种肿瘤细胞系中表达下降或无表达, 且 CMTM8 也仅在少数肿瘤细胞中不表达。CMTM6 是一种普遍表达的蛋白, 与 PD-L1 结合并维持其细胞表面表达, 在肿瘤微环境中具有重要作用。进一步研究[54]表明, 抑制 CMTM6 表达能够下调 PD-L1, 显著降低肿瘤细胞对 T 细胞活性的抑制能力, 细胞表面的 CMTM6 与 PD-L1 蛋白结合, 还可减少其泛素化, 延长 PD-L1 蛋白的半衰期, 在质膜上的 CMTM6 与 PD-L1 结合, 保护 PD-L1 在细胞内体循环中免受溶酶体降解。研究[24]发现, CMTM7 启动子的甲基化和杂合子缺失是导致了 CMTM7 表达沉默的原因, 恢复 CMTM7 的表达, 能抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和集落的形成, 其作用机制可能是 CMTM7 上调 p27 的表达和下调 CDK2 和 CDK6 的表达, 抑制细胞周期 G1/S 期的转换, 此外, CMTM7 还能促进 EGFR 的内化, 抑制 AKT 信号通路, 抑制肿瘤的形成[55]。研究[56]显示, CMTM7 基因的表达和非小细胞肺癌患者的生存率呈正相关, 可能作为非小细胞肺癌的一个独特的预后因子。Huang 等[57]研究发现, 肝癌组织中 CMTM7 表达显著降低, 并与 TNM 分期和肿瘤转移呈负相关, 体外试验进一步分析表明, CMTM7 可抑制肝癌细胞中的 AKT 信号通路, 并诱导细胞周期停滞在 G0/G1 期, 因此, CMTM7 能通过抑制细胞周期进程在肝癌中发挥抑癌基因的作用。综上, CMTM7 可能作为一个新的抑癌基因, 为肿瘤的治疗提供新的治疗靶点。

宣成睿[58]研究发现, CMTM8 在正常肾小管上皮细胞膜上呈强阳性表达, 在肾癌组织中, 表达明显下降或不表达, 且与肿瘤恶性程度和肿瘤的转移呈负相关。Zhang 等[59]研究表明, 可通过调控膀胱癌细胞中 CMTM8, 抑制其细胞增殖、迁移和侵袭, 并增强对表柔比星的敏感性, 并且 Kaplan-Meier 分析显示, CMTM8 的表达与膀胱癌患者的生存时间相关。因此 CMTM8 是人类膀胱癌中重要的抑癌基因, 并可作为膀胱癌患者的有用预后指标。H'ng 等[60]研究证明, CMTM8 是 EGF 信号通路的负性调节者, CMTM8 的过表达使得细胞表面 EGFR 内吞而清除细胞表面的 EGFR, 从而减弱 EGFR 介导的信号通路, 抑制宫颈癌、前列腺癌等细胞系的生长, CMTM8 还可通过线粒体介导的通路来诱导蛋白水解酶依赖性和非依赖性途径促进肿瘤系统的凋亡, 进而抑制肿瘤的发生发展[61], 说明 CMTM8 在肿瘤发生进展中也发挥了重要的作用。

5. 讨论与展望

趋化素样因子超家族成员具有特殊的结构和重要的功能, 在机体的生理和病理调节中均显示出了重要意义, 在免疫、男性生殖、呼吸、造血、神经、肌肉及心血管等多系统中发挥重要作用。近年来, 越来越多的研究证明, 趋化素样因子超家族与肿瘤的发生、发展密切相关, 在许多生物过程中发挥着重要的作用, 包括调节肿瘤免疫微环境、EGFR 信号通路、增殖信号传导以及参加肿瘤的转移与侵袭。CMTM 家族在人类肿瘤组织与正常组织中呈现出差异化的表达谱, 且不同 CMTM 成员在肿瘤发生、发展进程中发挥着截然不同的作用, 对肿瘤演进具有双向调控效应。目前, CMTM 在肿瘤进展与转移中的功能已得到初步探索, 但调控 CMTM 表达的具体分子机制仍有待进一步深入研究。大量实验研究证实, CMTM 家族分子在癌症发展过程中扮演关键角色, 但现阶段尚无证据明确 CMTM 异常表达是否直接影响化疗、放疗及免疫治疗的临床疗效。目前学界对 CMTM 在肿瘤微环境中作用机制的认知仍较为有限。现阶段, 临床能否通过靶向调控不同 CMTM 家族成员、或应用其激动剂与抑制剂, 有效遏制肿瘤的发生、发展及转移, 以及如何将相关靶向策略转化应用于肿瘤临床治疗, 仍是亟待深入探究的核心科学问题。此外, 后续需进一步挖掘 CMTM 对各类关键膜分子的调控作用, 尤其是其对免疫激活受体与免疫抑制受体的调控机制。与此同时, 针对 CMTM4、CMTM6 开发特异性阻断抗体或小分子抑制剂, 有望为肿瘤免疫治疗提供全新的研究方向与治疗策略。

参考文献

- [1] Mempel, T.R., Lill, J.K. and Altenburger, L.M. (2024) How Chemokines Organize the Tumour Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **24**, 28-50. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00635-w>
- [2] Ozga, A.J., Chow, M.T. and Luster, A.D. (2021) Chemokines and the Immune Response to Cancer. *Immunity*, **54**, 859-874. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.012>
- [3] Chen, K., Bao, Z., Tang, P., Gong, W., Yoshimura, T. and Wang, J.M. (2018) Chemokines in Homeostasis and Diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, **15**, 324-334. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.134>
- [4] Han, W., Lou, Y., Tang, J., Zhang, Y., Chen, Y., Li, Y., et al. (2001) Molecular Cloning and Characterization of Chemokine-Like Factor 1 (CKLF1), a Novel Human Cytokine with Unique Structure and Potential Chemotactic Activity. *Biochemical Journal*, **357**, 127-135. <https://doi.org/10.1042/bj3570127>
- [5] Han, W., Ding, P., Xu, M., Wang, L., Rui, M., Shi, S., et al. (2003) Identification of Eight Genes Encoding Chemokine-Like Factor Superfamily Members 1-8 (CKLFSF1-8) by *in Silico* Cloning and Experimental Validation. *Genomics*, **81**, 609-617. [https://doi.org/10.1016/s0888-7543\(03\)00095-8](https://doi.org/10.1016/s0888-7543(03)00095-8)
- [6] 韩文玲, 马大龙. 一个新的多功能细胞因子-趋化素样因子附视频[J]. 上海免疫学杂志, 2002, 22(4): 217-219.
- [7] Wang, Y., Zhang, Y., Yang, X., Han, W., Liu, Y., Xu, Q., et al. (2006) Chemokine-Like Factor 1 Is a Functional Ligand for CC Chemokine Receptor 4 (CCR4). *Life Sciences*, **78**, 614-621. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.070>
- [8] Li, Y., Yu, H. and Feng, J. (2023) Role of Chemokine-Like Factor 1 as an Inflammatory Marker in Diseases. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1085154. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1085154>
- [9] Yang, G., Chen, X., Sun, Y., Ma, C. and Qian, G. (2013) Chemokine-Like Factor 1 (CLFK1) Is Over-Expressed in Patients with Atopic Dermatitis. *International Journal of Biological Sciences*, **9**, 759-765. <https://doi.org/10.7150/ijbs.6291>
- [10] Li, G., Li, G., Wang, Z., Ji, H., Wang, D., Hu, J., et al. (2014) The Chemokine-Like Factor 1 Induces Asthmatic Pathological Change by Activating Nuclear Factor- κ B Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **20**, 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.02.014>
- [11] 李光艳, 宋修云, 胡金凤, 等. CKLF1 高表达激活 NF- κ B 信号通路导致小鼠肺部炎症附视频[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(10): 1359-1362.
- [12] Hung, C., Wang, K., Liou, Y., Wang, J., Huang, A.Y., Lee, T., et al. (2020) Negative Regulation of the Differentiation of Flk2⁺ CD34⁺ LSK Hematopoietic Stem Cells by EKLF/KLF1. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 8448. <https://doi.org/10.3390/ijms21228448>
- [13] Gnanapragasam, M.N., Planutis, A., Glassberg, J.A. and Bieker, J.J. (2023) Identification of a Genomic DNA Sequence That Quantitatively Modulates KLF1 Transcription Factor Expression in Differentiating Human Hematopoietic Cells.

- Scientific Reports*, **13**, Article No. 7589. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34805-5>
- [14] Wang, H., Wu, Z. and Xu, K. (2023) CKLF1 Interference Alleviates IL-1 β -Induced Inflammation, Apoptosis and Degradation of the Extracellular Matrix in Chondrocytes via CCR5. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **25**, Article No. 303. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12002>
- [15] Ghislat, G., Cheema, A.S., Baudoin, E., Verthuy, C., Ballester, P.J., Crozat, K., *et al.* (2021) NF- κ B-Dependent IRF1 Activation Programs cDC1 Dendritic Cells to Drive Antitumor Immunity. *Science Immunology*, **6**, eabg3570. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abg3570>
- [16] Shao, L., Li, T., Mo, X., Majdic, O., Zhang, Y., Seyerl, M., *et al.* (2010) Expressional and Functional Studies of CKLF1 during Dendritic Cell Maturation. *Cellular Immunology*, **263**, 188-195. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2010.03.015>
- [17] Li, T., Zhong, J., Chen, Y., Qiu, X., Zhang, T., Ma, D., *et al.* (2006) Expression of Chemokine-Like Factor 1 Is Upregulated during T Lymphocyte Activation. *Life Sciences*, **79**, 519-524. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.01.042>
- [18] 钟惟德, 曾广翘, 蔡岳斌, 等. 趋化素样因子-1 致不育小鼠睾丸曲细精管的病理改变附视频[J]. 中华实验外科杂志, 2003(11): 68-69, 100.
- [19] 王真真, 苑玉和, 韩宁, 等. CKLF1 通过激活 PLC γ /FAK 信号途径促进 SH-SY5Y 细胞迁移附视频[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(9): 1209-1213.
- [20] 季迎, 张浩, 袁洪, 等. 趋化素样因子-1 在狼疮性肾炎患者肾组织中的表达附视频[J]. 中南大学学报(医学版), 2007(3): 490-493.
- [21] Chen, C., Ai, Q., Tian, H. and Wei, Y. (2024) CKLF1 in Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *International Immunopharmacology*, **139**, Article ID: 112718. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112718>
- [22] Zhao, H., Lin, Z., Zhang, P., Rao, J., Xu, S., Luo, Q., *et al.* (2024) KLF2 Controls the Apoptosis of Neutrophils and Is Associated with Disease Activity of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, **26**, Article No. 222. <https://doi.org/10.1186/s13075-024-03461-z>
- [23] 龚艳君, 洪涛, 蒋捷, 等. 大鼠趋化素样因子 2 mRNA 在心肌梗死大鼠心脏中的表达附视频[J]. 北京大学学报(医学版), 2003(4): 438-440.
- [24] Wu, J., Li, L., Wu, S. and Xu, B. (2020) CMTM Family Proteins 1-8: Roles in Cancer Biological Processes and Potential Clinical Value. *Cancer Biology and Medicine*, **17**, 528-542. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0032>
- [25] Wang, L., Wu, C., Zheng, Y., Qiu, X., Wang, L., Fan, H., *et al.* (2004) Molecular Cloning and Characterization of Chemokine-Like Factor Super Family Member 1 (CKLFSF1), a Novel Human Gene with at Least 23 Alternative Splicing Isoforms in Testis Tissue. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **36**, 1492-1501. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2003.11.017>
- [26] 朱炳梅, 李婷, 周玉玲, 等. 新的潜在的雄激素受体协同抑制因子 CMTM1-v17 [J]. 北京大学学报(医学版), 2007, 39(4): 388-393.
- [27] 张晓威, 殷华奇, 李清, 等. 人类趋化素样因子超家族 2 参与小鼠精子形成[J]. 北京大学学报(医学版), 2019, 51(2): 228-233.
- [28] Fujihara, Y., Oji, A., Kojima-Kita, K., Larasati, T. and Ikawa, M. (2018) Co-Expression of Sperm Membrane Proteins CMTM2A and CMTM2B Is Essential for ADAM3 Localization and Male Fertility in Mice. *Journal of Cell Science*, **131**, jcs221481. <https://doi.org/10.1242/jcs.221481>
- [29] 刘振华, 谢京, 萧云备, 等. CMTM2 改善环磷酸腺苷致转基因小鼠模型生殖毒性作用并影响 StAR 蛋白的表达附视频[J]. 中华男科学杂志, 2013, 19(3): 210-213.
- [30] Song, H., Shi, S., Lu, X., *et al.* (2010) Intracellular CMTM2 Negatively Regulates Human Immunodeficiency Virus Type-1 Transcription through Targeting the Transcription Factors AP-1 and CREB. *Chinese Medical Journal*, **123**, 2440-2445.
- [31] Hu, F., Sheng, Z., Qin, C., *et al.* (2016) Research Advances in CKLFSF-Like MARVEL Transmembrane Domain Containing Member 3. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, **38**, 360-363.
- [32] Liu, F., Liu, X., Liu, X., Li, T., Zhu, P., Liu, Z., *et al.* (2019) Integrated Analyses of Phenotype and Quantitative Proteome of CMTM4 Deficient Mice Reveal Its Association with Male Fertility. *Molecular & Cellular Proteomics*, **18**, 1070-1084. <https://doi.org/10.1074/mcp.ra119.001416>
- [33] Plate, M., Li, T., Wang, Y., Mo, X., Zhang, Y., Ma, D., *et al.* (2010) Identification and Characterization of CMTM4, a Novel Gene with Inhibitory Effects on Hela Cell Growth through Inducing G2/M Phase Accumulation. *Molecules and Cells*, **29**, 355-362. <https://doi.org/10.1007/s10059-010-0038-7>
- [34] Li, H., Guo, X., Shao, L., Plate, M., Mo, X., Wang, Y., *et al.* (2010) CMTM5-v1, a Four-Transmembrane Protein, Presents a Secreted Form Released via a Vesicle-Mediated Secretory Pathway. *BMB Reports*, **43**, 182-187. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2010.43.3.182>

- [35] Zhang, Y., Wang, J. and Han, W. (2014) A Role for CMTM7 in BCR Expression and Survival in B-1a but Not B-2 Cells. *International Immunology*, **26**, 47-57. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxt042>
- [36] Liu, Z., Liu, Y., Li, T., Wang, P., Mo, X., Lv, P., et al. (2020) CMTM7 Plays Key Roles in TLR-Induced Plasma Cell Differentiation and p38 Activation in Murine B-1 B Cells. *European Journal of Immunology*, **50**, 809-821. <https://doi.org/10.1002/eji.201948363>
- [37] Ge, Y., Duan, H. and Deng, X. (2021) Possible Effects of Chemokine-Like Factor-Like MARVEL Transmembrane Domain-Containing Family on Antiphospholipid Syndrome. *Chinese Medical Journal*, **134**, 1661-1668. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001449>
- [38] Jin, C., Ding, P., Wang, Y. and Ma, D. (2005) Regulation of EGF Receptor Signaling by the MARVEL Domain-Containing Protein Cklsf8. *FEBS Letters*, **579**, 6375-6382. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.10.021>
- [39] 熊英, 昌晓红, 于黎明. 趋化素样因子-1 在卵巢癌中的表达及临床意义附视频[J]. 宁夏医学杂志, 2009, 31(2): 106-108.
- [40] Li, J., Jiang, J.L., Chen, Y.M. and Lu, W.Q. (2023) klf2 Inhibits Colorectal Cancer Progression and Metastasis by Inducing Ferroptosis via the PI3K/Akt Signaling Pathway. *The Journal of Pathology: Clinical Research*, **9**, 423-435. <https://doi.org/10.1002/cjp2.325>
- [41] Wang, J., Zhang, G., Zhang, Y., Luo, Y., Song, Q., Qiu, X., et al. (2014) CMTM1_v17 Is a Novel Potential Therapeutic Target in Breast Cancer. *Oncology Reports*, **32**, 1829-1836. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3429>
- [42] Song, X., Zhang, S., Tian, R., Zheng, C., Xu, Y., Wang, T., et al. (2021) Expression and Clinical Significance of CMTM1 in Hepatocellular Carcinoma. *Open Medicine*, **16**, 217-223. <https://doi.org/10.1515/med-2021-0221>
- [43] Si, J., Zhang, P., Tian, D., Wang, X., Ma, Y., Zhang, J., et al. (2017) CMTM1_v17 Is Associated with Chemotherapy Resistance and Poor Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, **15**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1094-z>
- [44] Hu, F., Yuan, W., Wang, X., Sheng, Z., Yuan, Y., Qin, C., et al. (2015) CMTM3 Is Reduced in Prostate Cancer and Inhibits Migration, Invasion and Growth of LNCaP Cells. *Clinical and Translational Oncology*, **17**, 632-639. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1288-9>
- [45] Su, Y., Lin, Y., Zhang, L., Liu, B., Yuan, W., Mo, X., et al. (2014) CMTM3 Inhibits Cell Migration and Invasion and Correlates with Favorable Prognosis in Gastric Cancer. *Cancer Science*, **105**, 26-34. <https://doi.org/10.1111/cas.12304>
- [46] Zhou, Z., Ma, Z., Li, Z., Zhuang, H., Liu, C., Gong, Y., et al. (2021) CMTM3 Overexpression Predicts Poor Survival and Promotes Proliferation and Migration in Pancreatic Cancer. *Journal of Cancer*, **12**, 5797-5806. <https://doi.org/10.7150/jca.57082>
- [47] Li, T., Cheng, Y., Wang, P., Wang, W., Hu, F., Mo, X., et al. (2015) CMTM4 Is Frequently Downregulated and Functions as a Tumour Suppressor in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **34**, Article No. 122. <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0236-4>
- [48] Zhang, T., Yu, H., Dai, X. and Zhang, X. (2022) CMTM6 and CMTM4 as Two Novel Regulators of PD-L1 Modulate the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 971428. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.971428>
- [49] Li, L., Hu, Y., Chen, D., Zhu, J., Bao, W., Xu, X., et al. (2022) CMTM5 Inhibits the Development of Prostate Cancer via the EGFR/PI3K/AKT Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **25**, Article No. 17. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12533>
- [50] Yuan, Y., Sheng, Z., Liu, Z., Zhang, X., Xiao, Y., Xie, J., et al. (2020) CMTM5-v1 Inhibits Cell Proliferation and Migration by Downregulating Oncogenic EGFR Signaling in Prostate Cancer Cells. *Journal of Cancer*, **11**, 3762-3770. <https://doi.org/10.7150/jca.42314>
- [51] Li, P., Liu, K., Li, L., Yang, M., Gao, W., Feng, J., et al. (2011) Reduced CMTM5 Expression Correlates with Carcinogenesis in Human Epithelial Ovarian Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **21**, 1248-1255. <https://doi.org/10.1097/igc.0b013e3182259c31>
- [52] Zhang, H., Nan, X., Li, X., Chen, Y., Zhang, J., Sun, L., et al. (2014) CMTM5 Exhibits Tumor Suppressor Activity through Promoter Methylation in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **447**, 304-310. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.03.158>
- [53] Xue, L., Gou, S., Zhang, Y., Yuan, R., Dong, C., Hao, R., et al. (2025) Comprehensive Analysis of CMTM Family and Immune Infiltration in Esophageal Carcinoma. *PLOS ONE*, **20**, e0321037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0321037>
- [54] Burr, M.L., Sparbier, C.E., Chan, Y., Williamson, J.C., Woods, K., Beavis, P.A., et al. (2017) CMTM6 Maintains the Expression of PD-L1 and Regulates Anti-Tumour Immunity. *Nature*, **549**, 101-105. <https://doi.org/10.1038/nature23643>
- [55] Li, H., Li, J., Su, Y., Fan, Y., Guo, X., Li, L., et al. (2014) A Novel 3p22.3 Gene CMTM7 Represses Oncogenic EGFR Signaling and Inhibits Cancer Cell Growth. *Oncogene*, **33**, 3109-3118. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.282>
- [56] Wu, K., Li, X., Gu, H., Yang, Q., Liu, Y. and Wang, L. (2019) Research Advances in CKLF-Like MARVEL Transmembrane

- Domain-Containing Family in Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, **15**, 2576-2583. <https://doi.org/10.7150/ijbs.33733>
- [57] Huang, Z., Li, P., Yang, P., Hou, X., Yang, Y., Xu, X., *et al.* (2019) Overexpression of CMTM7 Inhibits Cell Growth and Migration in Liver Cancer. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **35**, 332-340. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12058>
- [58] 宣成睿. CKLF1 过表达对肾癌细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响及机制研究附视频[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2023, 56(4): 35-39.
- [59] Zhang, S., Pei, X., Hu, H., Zhang, W., Mo, X., Song, Q., *et al.* (2016) Functional Characterization of the Tumor Suppressor CMTM8 and Its Association with Prognosis in Bladder Cancer. *Tumor Biology*, **37**, 6217-6225. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4508-6>
- [60] H'ng, C.H., Camp, E., Anderson, P.J., Zannettino, A.C.W. and Gronthos, S. (2020) CMTM8 Is a Suppressor of Human Mesenchymal Stem Cell Osteogenic Differentiation and Promoter of Proliferation via EGFR Signaling. *Stem Cells and Development*, **29**, 823-834. <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0007>
- [61] Shi, W., Zhang, C., Ning, Z., Hua, Y., Li, Y., Chen, L., *et al.* (2021) CMTM8 as an LPA1-Associated Partner Mediates Lysophosphatidic Acid-Induced Pancreatic Cancer Metastasis. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 42-42. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1013>