

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.08.010

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20230313.1059.002.html\(2023-03-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20230313.1059.002.html(2023-03-14))

外周血免疫细胞亚型及 PD-1 表达对鼻咽癌患者免疫状态评估及治疗的指导价值*

李霞¹,李锦²,龚华松¹,邓元峰¹,王秀娟³,陈治中^{4△}

(1. 桂林医学院附属医院检验科,广西桂林 541001;2. 桂林医学院附属医院宣传科,广西桂林 541001;
3. 桂林医学院医学检验学院,广西桂林 541001;4. 广西壮族自治区人民医院精准联合检验中心,南宁 530021)

[摘要] **目的** 研究鼻咽癌患者外周血免疫细胞亚型、程序性死亡受体-1(PD-1)表达和干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,及其对临床的指导价值。**方法** 收集 2019 年 1 月至 2020 年 1 月在桂林医学院附属医院病理确诊的鼻咽癌患者 43 例(鼻咽癌组)和健康体检者 30 例(对照组)的外周血标本,采用流式细胞技术检测外周血免疫细胞亚型、PD-1 在免疫细胞表达及治疗前后的水平变化,通过酶联免疫吸附试验检测 IFN- γ 和 TNF- α 水平。21 例患者 2 期辅助化疗后行同步放化疗,纳入化疗亚组。**结果** 鼻咽癌组 PD-1⁺CD14⁺CD64⁺单核细胞和 PD-1⁺CD3⁻CD56⁺NK 细胞百分比高于对照组,CD4⁺/CD8⁺比值低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。诱导化疗后,化疗组 PD-1⁺CD14⁺CD64⁺单核细胞、PD-1⁺CD3⁻CD56⁺NK 细胞百分比上升,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。鼻咽癌组 IFN- γ 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 化疗期间结合针对 PD-1/PD-L1 的免疫治疗可能是鼻咽癌患者提升治疗效果的有效措施。

[关键词] 鼻咽癌;程序性死亡受体 1;免疫细胞;细胞因子;干扰素- γ

[中图分类号] R739 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)08-1166-05

Guiding value of peripheral blood immune cell subtypes and PD-1 expression in immune status assessment and treatment for patients with nasopharyngeal carcinoma*

LI Xia¹, LI Jin², GONG Huasong¹, DENG Yuanfeng¹, WANG Xiujuan³, CHEN Zhizhong^{4△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China; 2. Department of Publicity, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China; 3. College of Medical Laboratory Science, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China; 4. Joint Inspection Center of Precision Medicine, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China)

[Abstract] **Objective** To study the levels of peripheral blood immune cell subtypes, programmed death receptor 1 (PD-1) binding expression, interferon gamma (IFN- γ), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in the patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC), and their clinical guidance value. **Methods** The peripheral blood samples of 43 patients with pathologically confirmed NPC (NPC group) and 30 healthy subjects undergoing physical examination (control group) in the Affiliated Hospital of Guilin Medical College from January 2019 to January 2020 were collected. The flow cytometry was used to detect peripheral blood immune cell subtypes, the expression of PD-1 in immune cells and the level changes before and after treatment, and the levels of IFN- γ and TNF- α were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Twenty-one patients received concurrent chemoradiotherapy after the second stage of adjuvant chemotherapy, and were included in the chemotherapy group. **Results** The percentage of PD-1⁺CD14⁺CD64⁺ monocytes and PD-1⁺CD3⁻CD56⁺NK cells in the NPC group was higher than that in the control group, and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ was lower than that

* 基金项目:广西壮族自治区自然科学基金项目(2017GXNSFAA198074);广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20200941);桂林医学院中青年教职工科研能力提升项目(20181204)。 作者简介:李霞(1987-),主管技师,硕士,主要从事临床免疫学检验研究。 △ 通信作者, E-mail: tjchenzz@126.com。

in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After induction chemotherapy, the percentages of PD-1⁺ CD14⁺ CD64⁺ monocytes and PD-1⁺ CD3⁻ CD56⁺ NK cells in the chemotherapy group were increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of IFN- γ in the NPC was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Combining with the immunotherapy against PD-1/PD-L1 during chemotherapy may be an effective measure to improve the therapeutic effect of the patients with NPC.

[Key words] nasopharyngeal carcinoma; programmed death receptor 1; immune cell subtypes; cytokine; interferon- γ

鼻咽癌是东南亚地区最常见的头颈部恶性肿瘤之一,其特点是瘤周免疫细胞浸润和免疫功能失调^[1]。随着放疗技术和化疗方案的改进,鼻咽癌的治疗效果有了较大改善,但相关不良反应、循环肿瘤细胞与残留病灶导致的浸润和复发仍是鼻咽癌有效根治的瓶颈。程序性死亡受体-1(programmed death receptor-1, PD-1)/程序性死亡受体-1 配体(programmed death receptor-1 ligand, PD-L1)的负性共刺激分子免疫疗法已在多种类型的癌症中显示出良好的临床效果。此外,干扰素(interferon, IFN)- β 和抗 PD-1 的联合使用提高了自然杀伤(natural killer, NK)细胞对体内鼻咽癌细胞的细胞毒性^[2-3]。然而,并非所有患者都能从这种免疫治疗中获益。了解鼻咽癌患者免疫细胞亚型和 PD-1 在鼻咽癌患者免疫细胞表达,以及其在化疗前后的变化,有助于分析鼻咽癌患者的免疫状态,探讨其对鼻咽癌患者免疫治疗的指导价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2020 年 1 月桂林医学院附属医院病理确诊的鼻咽癌患者 43 例(鼻咽癌组)作为研究对象。患者临床诊断明确,有详细完整的临床、影像及实验室检查资料,所有患者之前均未接受过鼻咽癌相关治疗,无其他类型肿瘤,乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)和人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)检测均为阴性,患者皆知情同意,自愿参与。根据美国癌症联合委员会 2010 年的标准,对原发性鼻咽癌进行分类。另选取同期 30 例健康体检者作为对照组。标本均在受试者知情条件下采集,并获得桂林医学院附属医院伦理委员会批准。21 例患者 2 期辅助化疗后行同步放化疗,纳入化疗组。鼻咽癌组和对照组人口学特征、肿瘤分期情况,见表 1。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。中国西南地区的鼻咽癌患者初诊断时已处于中晚期者居多,本研究纳入临床分期为 II 期患者 1 例、III 期患者 19 例及 IV A~IV B 期患者 23 例。

1.2 方法

收集受试者新鲜外周血标本于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝管,采用 FACS Calibur 流式细胞仪(BD Biosciences, 美国)进行检测,采用 FlowJo version 10.0.7 软件对免疫细胞亚型、PD-1 在各免疫细胞中的表达进行分型。主要标记抗体包括:PE-CD64、FITC-CD14、PE-CD56、FITC-CD3、PE-CD4、PE-Cy7-CD8a、APC-CD279(PD-1),以及对应的同型抗体(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。采用无抗凝剂管收集外周血并分离血清,在外周血血清和外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)经植物血凝素(phytohaemagglutinin, PHA)刺激培养的上清液中,酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(武汉伊莱瑞特公司)检测 IFN- γ 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF)水平。

表 1 鼻咽癌组和对照组受试者一般资料比较[n(%)]

项目	鼻咽癌组(n=43)	对照组(n=30)	χ^2	P
性别			0.038	0.846
男	31(72.1)	21(70.0)		
女	12(27.9)	9(30.0)		
年龄			0.002	0.962
≤50 岁	16(37.2)	11(36.7)		
>50 岁	27(62.8)	19(63.3)		

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 和 GraphPad Prism 5 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 鼻咽癌组和对照组受试者外周免疫细胞亚型及 PD-1 表达比较

鼻咽癌组 CD14⁺ CD64⁺ 单核细胞百分比高于对照组,CD3⁺ CD4⁺ T 细胞百分比、CD4⁺ /CD8⁺ 低于对

对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);鼻咽癌组和对照组 $CD3^-CD56^+$ NK 细胞和 $CD3^+CD8^+$ T 细胞百分比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。鼻咽癌组 $PD-1^+CD14^+CD64^+$ 单核细胞和 $PD-1^+CD3^-CD56^+$ NK 细胞百分比高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);鼻咽癌组和对照组 $PD-1^+CD3^+CD4^+$ T 细胞和 $PD-1^+CD3^+CD8^+$ T 细胞百分比比较,差异无统计

学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 不同肿瘤分期鼻咽癌患者外周血 PD-1 表达比较

I ~ III 期和 IV A ~ IV B 期患者 $PD-1^+CD14^+CD64^+$ 单核细胞、 $PD-1^+CD3^-CD56^+$ NK 细胞、 $PD-1^+CD3^+CD4^+$ T 细胞、 $PD-1^+CD3^+CD8^+$ T 细胞百分比比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 鼻咽癌组和对照组受试者外周免疫细胞亚型及 PD-1 表达比较

项目	鼻咽癌组($n=43$)	对照组($n=30$)	t/Z	P
免疫细胞亚型				
$CD14^+CD64^+$ 单核细胞($\bar{x} \pm s, \%$)	2.99 ± 0.67	2.10 ± 0.99	4.308	< 0.001
$CD3^-CD56^+$ NK 细胞 [$M(P_{25}, P_{75}), \%$]	2.30(1.65, 3.35)	2.15(1.10, 3.90)	-0.275	0.783
$CD3^+CD4^+$ T 细胞 [$M(P_{25}, P_{75}), \%$]	3.20(2.75, 4.35)	4.80(3.30, 6.00)	-2.144	0.032
$CD3^+CD8^+$ T 细胞($\bar{x} \pm s, \%$)	3.26 ± 1.35	3.06 ± 1.59	-0.567	0.562
$CD4^+/CD8^+$ ($\bar{x} \pm s$)	1.27 ± 0.68	1.67 ± 0.88	-2.067	0.030
PD-1 表达				
$PD-1^+CD14^+CD64^+$ 单核细胞($\bar{x} \pm s, \%$)	22.48 ± 7.58	16.83 ± 7.52	3.148	0.002
$PD-1^+CD3^-CD56^+$ NK 细胞($\bar{x} \pm s, \%$)	1.71 ± 0.75	0.92 ± 0.42	5.685	< 0.001
$PD-1^+CD3^+CD4^+$ T 细胞($\bar{x} \pm s, \%$)	30.31 ± 7.06	28.75 ± 5.41	1.065	0.312
$PD-1^+CD3^+CD8^+$ T 细胞($\bar{x} \pm s, \%$)	32.74 ± 9.12	29.50 ± 7.79	1.626	0.118

表 3 不同肿瘤分期鼻咽癌患者外周血 PD-1 表达比较($\bar{x} \pm s, \%$)

项目	I ~ III 期($n=20$)	IV A ~ IV B 期($n=23$)	t	P
$PD-1^+CD14^+CD64^+$ 单核细胞	20.31 ± 6.83	24.36 ± 7.84	-1.807	0.080
$PD-1^+CD3^-CD56^+$ NK 细胞	1.56 ± 0.69	1.84 ± 0.80	-1.221	0.229
$PD-1^+CD3^+CD4^+$ T 细胞	29.06 ± 7.79	31.39 ± 6.33	-1.066	0.293
$PD-1^+CD3^+CD8^+$ T 细胞	32.89 ± 9.04	32.60 ± 9.38	0.105	0.917

2.3 鼻咽癌组和对照组受试者抗肿瘤细胞因子水平比较

鼻咽癌组 IFN- γ 水平均低于对照组($P < 0.001$), TNF- α 水平与对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 化疗组患者化疗前后外周血免疫细胞亚型及 PD-1 表达变化

经过 2 ~ 3 期诱导化疗后,化疗组患者 $CD14^+CD64^+$ 单核细胞百分比上升, $CD3^-CD56^+$ NK 细胞、 $CD3^+CD4^+$ T 细胞、 $CD3^+CD8^+$ T 细胞百分比降低, $PD-1^+CD14^+CD64^+$ 单核细胞、 $PD-1^+CD3^-CD56^+$ NK 细胞百分比上升,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 鼻咽癌组和对照组受试者抗肿瘤细胞因子水平比较(pg/mL)

项目	鼻咽癌组($n=43$)	对照组($n=30$)	t/Z	P
外周血血清				
IFN- γ ($\bar{x} \pm s$)	3.24 ± 0.98	8.65 ± 1.75	-15.279	< 0.001
TNF- α [$M(P_{25}, P_{75})$]	3.57(2.36, 4.20)	2.44(1.81, 6.45)	-0.056	0.955
PBMC 培养上清液				
IFN- γ ($\bar{x} \pm s$)	70.19 ± 7.56	90.15 ± 14.92	-4.131	< 0.001
TNF- α ($\bar{x} \pm s$)	95.21 ± 32.73	111.28 ± 22.25	-1.406	0.174

表5 化疗组患者化疗前后外周血免疫细胞亚型及 PD-1 表达变化 ($n=21$)

项目	化疗前	化疗后	t/Z	P
免疫细胞亚型				
CD14 ⁺ CD64 ⁺ 单核细胞($\bar{x}\pm s, \%$)	3.07±0.85	4.71±2.11	-3.289	0.003
CD3 ⁻ CD56 ⁺ NK 细胞[$M(P_{25}, P_{75}), \%$]	2.50(1.80, 3.40)	0.90(0.30, 1.40)	-4.615	<0.001
CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞($\bar{x}\pm s, \%$)	4.39±1.78	1.62±0.40	6.905	<0.001
CD3 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞[$M(P_{25}, P_{75}), \%$]	3.70(3.30, 4.10)	1.20(0.80, 2.10)	-4.730	<0.001
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ [$M(P_{25}, P_{75})$]	1.11(0.77, 1.90)	1.27(0.89, 1.75)	-0.265	0.791
PD-1 表达				
PD-1 ⁺ CD14 ⁺ CD64 ⁺ 单核细胞($\bar{x}\pm s, \%$)	23.20±7.45	34.37±6.37	-5.221	<0.001
PD-1 ⁺ CD3 ⁻ CD56 ⁺ NK 细胞[$M(P_{25}, P_{75}), \%$]	1.20(0.90, 2.00)	13.50(8.30, 15.60)	-5.549	<0.001
PD-1 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ T 细胞($\bar{x}\pm s, \%$)	30.29±7.94	28.11±9.46	0.809	0.424
PD-1 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ T 细胞($\bar{x}\pm s, \%$)	35.22±10.21	31.20±9.12	1.347	0.185

3 讨 论

PD-1 首先作为细胞表面受体发现于 T 细胞, 其与配体 PD-L1 结合会导致 PD-1 细胞质结构域的磷酸化和酪氨酸磷酸酶募集, 进而导致 T 细胞受体信号分子磷酸化降低, 诱导 T 细胞衰竭, 损伤细胞因子分泌和细胞毒性^[4-6]。PD-1 负调节免疫应答反应并维持外周免疫耐受, 癌细胞利用这种保护机制逃避免疫监视, 促进免疫逃逸^[7]。研究人员在多种恶性肿瘤患者的免疫细胞或肿瘤组织中发现 PD-1 或 PD-L1 表达上调^[8]。PD-1/PD-L1 表达也被证明与鼻咽癌的发生和发展相关。据报道, PD-1 的高表达, 尤其是与 PD-L1 表达同时增高可能导致鼻咽癌患者高复发率和不良临床预后^[9]。FEI 等^[10]进一步发现, PD-1/PD-L1 过度表达激活下游 PI3K/AKT 信号, 继而激活上皮-间充质转化, 增强鼻咽癌细胞的恶性和侵袭性。

除了在常规 T 细胞上的表达模式外, PD-1 还存在于调节性 T 细胞、B 细胞和活化抗原呈递细胞上, 这类细胞上的 PD-1 表达不仅调节先天免疫反应, 还调节适应性免疫反应^[5, 11]。本研究比较了鼻咽癌患者和健康对照者, 以及患者化疗前后外周免疫细胞上 PD-1 的表达, 期望为评估鼻咽癌患者的免疫状态提供新的线索。本研究在鼻咽癌组患者不同的免疫细胞上均检测到 PD-1 表达, 包括固有免疫细胞和适应性免疫细胞, 且 PD-1⁺CD14⁺CD64⁺单核细胞、PD-1⁺CD3⁻CD56⁺NK 细胞百分比明显升高。结合现有报道, 发现 PD-1 在不同类型肿瘤之间的表达存在明显差异, 可能与恶性肿瘤的不同发生机制有关^[12-13]。此外, PD-1 表达在鼻咽癌中的预后价值也存在一定争议。一项分析涉及 1 836 例鼻咽癌患者的统计表明, PD-1/PD-L1 的表达不适合作为判断预后的生物标志物。另有研究人员认为, PD-1 可能与鼻咽癌患者的临床结果无关, 这些发现与先前关于鼻咽癌患者

PD-1/PD-L1 预后价值的结论存在矛盾^[14-15]。然而, 究竟何种类型的免疫细胞通过 PD-1 表达介导免疫抑制来主要参与鼻咽癌的发生发展, PD-1 高表达在鼻咽癌发展和预后中有多少价值等, 尚需大样本量研究来证实。

CD4⁺T 细胞活化后可以通过产生颗粒酶和穿孔素等直接杀死主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 类阳性肿瘤细胞; 也可以通过产生细胞因子 TNF、IFN- γ 和白细胞介素-2 (IL-2), 促进 CD8⁺T 细胞募集, 激活巨噬细胞, 活化 B 细胞和抑制血管生成等途径消除 MHC II 类阴性肿瘤细胞; 还可以通过激活 M1 肿瘤相关巨噬细胞产生一氧化氮(NO), NK 细胞合作抑制血管生成, 诱导生长停滞等方式促进肿瘤衰老^[16-17]。T 淋巴细胞亚群和 CD4⁺/CD8⁺ 正常在抗肿瘤免疫中起重要作用。研究发现, CD4⁺/CD8⁺ 降低是免疫监测功能降低的重要指标, CD4⁺/CD8⁺ 降低常与免疫缺陷或自身免疫性疾病相关^[18]。宫颈癌、胃癌等多种肿瘤证实, CD4⁺/CD8⁺ 逆转的患者预后较差^[19-20]。本研究发现, 鼻咽癌组 CD4⁺/CD8⁺ 比值低于对照组, PD-1⁺CD14⁺CD64⁺单核细胞、PD-1⁺CD3⁻CD56⁺NK 细胞百分比高于对照组, 外周血血清和 PBMC 培养上清液的 IFN- γ 水平低于对照组。辅助性 T 淋巴细胞 1 和 NK 细胞分泌的 IFN- γ 可以招募和激活抗肿瘤免疫细胞, 是介导有效抗肿瘤免疫反应的关键细胞因子类型。而缺乏 1 型干扰素受体(IFNR)或下游转录因子 STAT1 的基因靶向小鼠几乎完全丧失自发 T 细胞启动, 在致癌物诱导的癌症模型中也显示出肿瘤诱导增强, 进一步证实鼻咽癌患者抗肿瘤免疫抑制机制的存在^[21-22]。免疫抑制是肿瘤免疫治疗需要解决的关键问题, 而寻找逆转免疫抑制和增强抗肿瘤免疫应答的新靶点或机制尤为重要。

辅助化疗后,化疗组患者 CD3⁻CD56⁺NK 细胞、CD3⁺CD4⁺T 细胞、CD3⁺CD8⁺T 细胞百分比降低,同时 PD-1⁺CD14⁺CD64⁺单核细胞、PD-1⁺CD3⁻CD56⁺NK 细胞百分比上升,表明在化疗背景下抗肿瘤免疫细胞的增殖和功能进一步受限。NK 细胞是一种能直接杀伤肿瘤细胞的颗粒型淋巴细胞,不需要抗原致敏,由于其简单的激活和效应途径,在抗肿瘤免疫和治疗上具有得天独厚的优势。有研究发现,将 NK 细胞与化疗药物一起培养后,会诱导 PD-1 表达;加入 PD-1 抗体后,NK 细胞杀伤肿瘤细胞的能力明显增加^[23]。因此,笔者推测鼻咽癌患者常规化疗期间阻断免疫检查点 PD-1/PD-L1 信号或结合 PD-1 表达水平进行个性化免疫治疗设计,有望缓解鼻咽癌的免疫抑制状态而提高治疗效果。

综上所述,鼻咽癌患者 PD-1 水平升高,降低了免疫系统对肿瘤细胞激活刺激的反应能力,而诱导化疗后 PD-1 的进一步表达,且 NK 细胞和 T 细胞的数量明显降低,进一步促进了全身免疫抑制状态。由于本次研究样本量和追踪时间有限,仍需大样本量并长期追踪预后情况,进一步研究和证实鼻咽癌患者免疫抑制机制和有效治疗靶点。

参考文献

- [1] WEI C, MINGYU D, XINYU H, et al. Long non-coding RNA cytoskeleton regulator RNA promotes cell invasion and metastasis by titrating miR-613 to regulate ANXA2 in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(3): 1209-1219.
- [2] ELIANE E, LAURENT M. Diagnostic and therapeutic applications of exosomes in cancer with a special Focus on head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4344.
- [3] ANNA M, SELINA M, LIAN S, et al. Anti-PD-1 antibody increases NK cell cytotoxicity towards nasopharyngeal carcinoma cells in the context of chemotherapy-induced upregulation of PD-1 and PD-L1[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(2): 323-336.
- [4] DOUGLAS R A, ROBERT I H. Clinical trial data of anti-PD-1/PD-L1 therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 109: 102428.
- [5] HYE R K, SANG-JUN H, MIN H H, et al. PD-L1 expression on immune cells, but not on tumor cells, is a favorable prognostic factor for head and neck cancer patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36956.
- [6] CHENG X, VEVERKA V, RADHAKRISHNAN A, et al. Structure and interactions of the human programmed cell death 1 receptor[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(17): 11771-11785.
- [7] ALI M, TOOR S M, RAKIB F, et al. Investigation of the effect of PD-L1 blockade on triple negative breast cancer cells using fourier transform infrared spectroscopy[J]. *Vaccines*, 2019, 7(3): 109.
- [8] RUMI H, TAICHIRO G, YOSUKE H, et al. PD-L1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes in thymic epithelial neoplasms[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 1833.
- [9] JIANG F, YU W, ZENG F, et al. PD-1 high expression predicts lower local disease control in stage IV M₀ nasopharyngeal carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 503.
- [10] FEI Z, DENG Z, ZHOU L, et al. PD-L1 induces epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma cells through activation of the PI3K/AKT pathway[J]. *Oncol Res*, 2019, 27(7): 801-807.
- [11] LIU Y, JING H, KOU X, et al. PD-1 is required to maintain stem cell properties in human dental pulp stem cells[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(7): 1350-1360.
- [12] OLGA Y, MAYA B, SAPIR T, et al. The PD-L1/PD-1 axis blocks neutrophil cytotoxicity in cancer[J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1510.
- [13] KONG X, LU P, LIU C, et al. A combination of PD-1/PD-L1 inhibitors: the prospect of overcoming the weakness of tumor immunotherapy (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 362.
- [14] HUANG Z L, LIU S, WANG G N, et al. The prognostic significance of PD-L1 and PD-1 expression in patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 141.
- [15] ZHOU Y, SHI D, MIAO J, et al. PD-L1 predicts poor prognosis for nasopharyngeal carcinoma irrespective of PD-1 and EBV-DNA load [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43627. (下转第 1176 页)

- 疗中的应用[J]. 中医杂志, 2018, 59(10): 837-841.
- [10] 佟阳, 金咏梅, 王恬, 等. 心理弹性在女性乳腺癌术后上肢淋巴水肿患者正念水平与生活质量间的中介效应[J]. 护理学报, 2019, 26(10): 7-10.
- [11] HOLLAND J C, ANDERSEN B, BREITBART W S. Distress management[J]. JNCCN, 2010, 8(2): 448-485.
- [12] 张海萍, 李威威, 吴敏. 优质护理对卵巢癌患者焦虑及抑郁情绪的影响[J]. 河北医药, 2016, 20(3): 470-472.
- [13] 刘金辉, 张楠, 崔永春. 社会心理因素对恶性肿瘤发病和预后影响研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(9): 750-754.
- [14] 马喜梅, 李燕, 赵亚楠, 等. 妇科癌症患者术后下肢淋巴水肿非药物干预的网状 meta 分析[J]. 中国护理管理, 2021, 21(12): 1843-1849.
- [15] 李孟垚, 沈文彬, 常鲲, 等. 妇科恶性肿瘤患者术后淋巴水肿诊断进展[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(10): 1567-1570.
- [16] 吴婷, 朱冰洁, 黄孟秋, 等. 妇科癌症患者化疗致周围神经病变与平衡功能及生活质量的相关性研究[J]. 护理学杂志, 2019, 34(23): 20-23.
- [17] KEAST D H, MOFFATT C, JANMOHAMMAD A. Lymphedema impact and prevalence international study: the canadia Date[J]. Lymphat Res Biol, 2019, 17(2): 178.
- [18] JAEHOON C, SEONGWON L, DAEGU S. Management of lymphedema[J]. Arch Reconstr Microsurg, 2017, 26(1): 1-8.
- [19] 刘超, 吕静, 王婷婷, 等. 下肢继发性淋巴水肿患者生活质量的调查[J]. 护理管理杂志, 2014, 14(6): 400-402.
- [20] 向润, 李强. 肺癌“一体化诊疗, 全程管理”模式的发展现状与思考: 基于四川省肿瘤医院肺癌MDT团队经验[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(4): 211-215.
- [21] 孔为民, 张赫. 妇科妇科肿瘤治疗后下肢淋巴水肿专家共识[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(2): 149-155.
- [22] 余富杰, 赵大威. 乳腺癌术后相关淋巴水肿的治疗研究进展[J]. 重庆医学, 2021, 50(23): 4115-4119.

(收稿日期: 2022-12-23 修回日期: 2023-01-29)

(上接第 1170 页)

- [16] JENNIFER R R, ANNA S, CECILE G, et al. CD4⁺ T Cells: multitasking cells in the duty of cancer immunotherapy [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(4): 596.
- [17] MORALES D V C, MAXWELL J R, XU M M, et al. Costimulation induces CD4 T cell antitumor immunity via an innate-like mechanism [J]. Cell Rep, 2019, 27(5): 1434-1445.
- [18] CORREA B L, ORNAGHI A P, MULLER G C, et al. The inverted CD4:CD8 ratio is associated with cytomegalovirus, poor cognitive and functional states in older adults[J]. Neuroimmunomodulat, 2014, 21(4): 206-212.
- [19] YANHUA P, JINFENG Y, DUO G, et al. Sufentanil postoperative analgesia reduce the increase of T helper 17 (Th17) cells and FoxP3⁺ regulatory T (Treg) cells in rat hepatocellular carcinoma surgical model: a randomised animal study [J]. BMC Anesthesiol, 2020, 20(1): 212.
- [20] LIU W, WU L, ZHANG M, et al. Effects of general anesthesia with combined epidural anesthesia on inflammatory response in patients with early-stage gastric cancer undergoing tumor resection [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 35-40.
- [21] MICHELLE V L, CATALINA R, TONI C. Interferons in cancer immunoediting: sculpting metastasis and immunotherapy response [J]. J Clin Invest, 2021, 131(1): e143296.
- [22] MARYAM K S, MAHMOUD R J, ALI B. Preparation of liposomes containing IFN-gamma and their potentials in cancer immunotherapy: in vitro and in vivo studies in a colon cancer mouse model [J]. Life Sci, 2021, 264: 118605.
- [23] HUANG S, SAI T, CHI T. Interplay of viral infection, host cell factors and tumor microenvironment in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancers, 2018, 10(4): 106.

(收稿日期: 2022-12-17 修回日期: 2023-01-22)