

# 鼻咽癌患者调强放射治疗后外周血中淋巴细胞功能亚群的变化及其与临床预后的关系

李鑫, 余建华, 黄佩, 石斌, 邹小凤, 朱文婷

**【摘要】目的** 探讨鼻咽癌患者调强放射治疗后外周血中淋巴细胞功能亚群的变化及其与临床预后的关系。**方法** 收集 2018 年 5 月至 2023 年 5 月东莞康华医院收治的鼻咽癌患者 34 例(鼻咽癌组),于调强放射治疗前(T1)、放射治疗 12 个月后或疾病进展(T2)时点进行外周血淋巴细胞功能亚群检测。治疗结束后,随访观察鼻咽癌组疾病进展及生存状况;比较外周血淋巴细胞功能亚群在 T1、T2 时点的变化,确定相应指标的临界值,并进行无疾病进展生存分析。**结果** 鼻咽癌组 T2 时点 CD3<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、纯真 CD4<sup>+</sup>T 细胞和纯真 CD8<sup>+</sup>T 细胞等较 T1 时点均明显减低(均  $P < 0.05$ ),CD28<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞、HLA-DR<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、CD28<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞和 CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> NK 细胞等较 T1 时点均明显升高(均  $P < 0.05$ )。年龄、T1 时点纯真 CD8<sup>+</sup>T 细胞、T2 时点的 EB 病毒的 DNA(EBV-DNA)(阳性)、纯真 CD4<sup>+</sup>T 细胞、PD-1<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞、纯真 CD8<sup>+</sup>T 细胞、PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞、CD19<sup>+</sup>B 细胞及调节性 T 细胞(Treg 细胞)与患者无疾病进展预后相关(均  $P < 0.05$ )。T2 时点 EBV-DNA 阳性、高水平 PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞和 Treg 细胞是鼻咽癌放疗后预测疾病进展的独立影响因素(均  $P < 0.05$ )。**结论** PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞和 Treg 细胞联合 EB 病毒感染状态可能成为鼻咽癌患者放射治疗后预测疾病进展的可靠指标。

**【关键词】** 耳鼻咽喉肿瘤;癌;免疫功能;淋巴细胞亚群;放射治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.010

**【中图分类号】** R739.6 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)12-1578-05

鼻咽癌是我国华南地区高发肿瘤,调强放射治疗后仍有约 15% 患者发生远处转移,约 10% 出现局部区域复发<sup>[1]</sup>,其中发生远处转移的鼻咽癌患者中位生存期仅 19 ~ 21 个月<sup>[2]</sup>。鼻咽癌的发生、发展及 EB 病毒感染均与患者机体免疫功能密切相关<sup>[3]</sup>。放疗除了细胞毒性作用外,还能重塑肿瘤局部免疫微环境,乃至整个机体免疫功能<sup>[4]</sup>。调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)、耗竭性 T 细胞(PD-1<sup>+</sup>T cell)、髓源性抑制细胞等免疫细胞在肿瘤复发转移中扮演重要角色<sup>[5]</sup>。理论上定期局部活检是最佳的监测疾病进展的方法,但由于是有创检查临床应用受限。本研究拟探讨鼻咽癌患者调强放射治疗后外周血中淋巴细胞功能亚群的变化及其与临床预后的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料 收集 2018 年 5 月至 2023 年 5 月东

莞康华医院收治的鼻咽癌患者 34 例(鼻咽癌组),患者均确诊为鼻咽癌,并行调强放射治疗;排除免疫系统疾病,且入院前未接受其他免疫相关治疗。调强放射治疗前(T1)、放射治疗 12 个月后或疾病进展(T2)时点进行了外周血淋巴细胞功能亚群检测。本研究获得东莞康华医院医学伦理委员会批准,所有纳入患者均经本人及其家属知情同意并签署知情同意书。

鼻咽癌组男 28 例,女 6 例;年龄 32 ~ 73 岁,中位年龄 50 岁;TNM 临床分期 II ~ III 期 20 例,IV 期 14 例;T1 时 EB 病毒的 DNA(EBV-DNA)阳性 6 例,阴性 28 例;T2 时 EBV-DNA 阳性 5 例,阴性 29 例。另取来院健康体检者 50 例设为对照组,其中男 28 例,女 22 例;年龄 31 ~ 76 岁,中位年龄 49.5 岁。两组年龄及性别差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

**1.2 方法** 采用贝克曼库尔特 Navios 型流式细胞仪检测外周血免疫功能亚群,所用抗体试剂包括 CD45RA FITC、CD25 PE、CD28 PE、CD56 PE-cy5.5、CD19 PE-cy7、CD127 PE-cy7、CD279 PE-cy7、CD4 APC、CD8 APC-A700、CD3 APC-A750、HLA-

基金项目: 东莞市社会发展科技项目(20211800903292)

作者单位: 532080 广东省东莞,东莞康华医院

通信作者: 余建华,Email:yujianhua00@163.com

DR V450及CD45 Kome Orange。抗体组合方案：  
(1)第1管。CD45RA FITC、CD25 PE、CD56 PE-cy5.5、CD19 PE-cy7、CD127 PE-cy7、CD4 APC、CD8 APC-A700、CD3 APC-A750、HLA-DR V450、CD45 Kome Orange。(2)第2管。CD45RA FITC、CD28 PE、CD279 PE-cy7、CD4 APC、CD8 APC-A700、CD3 APC-A750、CD45 Kome Orange。根据抗体滴定实验，每个抗体按2  $\mu$ l/测试预混，第1管加预混抗体20  $\mu$ l/样本，第2管加预混抗液体14  $\mu$ l/样本。样本处理及上机检测流程：各取EDTA抗凝静脉血50  $\mu$ l，按量加上述预混抗体，混匀、室温避光孵育抗体30 min后，加1.5 ml  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 红细胞裂解液作用10 min，接着300 g离心5 min弃上清，加150  $\mu$ l PBS重悬后可上机检测。开机时用Flow-Check微球进行光路和液流的校准，保证仪器在检测期间具有良好的运行状态，每日开机行淋巴细胞亚群中、低值质控，质控合格才进行样本检测。

1.3 观察指标 (1)免疫功能细胞亚群分析包括纯真T细胞表型( $\text{CD45RA}^+\text{CD28}^+$ )、记忆T细胞表型( $\text{CD45RA}^-\text{CD28}^+$ )及Treg细胞( $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD127}^{\text{low}}+$ )。(2)通过住院、门诊和电话的方式对患者进行随访。随访始于住院诊断当天，治疗结束后，1年内每3个月随访1次，1~2年每4个月随访1次，3~5年每6个月随访1次；随访期间患者死亡即随访停止，生存患者随访截止2024年7月6日，无失访。无疾病进展生存期(PFS)指肿瘤无转移、复发期间。

1.4 统计方法 数据采用SPSS 21.0软件分析，用GraphPad Prism 8.0.2软件进行绘图。计数资料以例数或百分比表示，采用 $\chi^2$ 检验。计量资料呈正态分布以均数 $\pm$ 标准差表示，采用 $t$ 检验；偏态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，采用Mann-Whitney  $U$ 检验。采用受试者工作曲线(ROC)分析外周血中淋巴细胞功能亚群的预测价值；采用正确诊断指数最大确定相应指标的临界值，并计算灵敏度和特异度；采用Kaplan-Meier生存曲线及Log-rank检验比较不同暴露情况下患者的生存与疾病进展情况；用Cox多因素分析，采用先前逐步(Wald)法筛选出与疾病进展的相关的独立预后因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 淋巴细胞功能亚群表达水平比较 鼻咽癌组T2时点 $\text{CD3}^+\text{T}$ 细胞、 $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞、纯真 $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞和纯真 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞等较T1时点均明显减低( $t \geq 2.43, Z=4.83$ , 均 $P < 0.05$ )， $\text{CD28}^-\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞、 $\text{HLA-DR}^+\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞、 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞、 $\text{CD28}^-\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞和 $\text{CD3}^-\text{CD56}^+\text{NK}$ 细胞等较T1时点均明显升高( $t \geq 3.04, Z=3.21$ , 均 $P < 0.05$ )。

鼻咽癌组T1时点 $\text{PD-1}^+\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞、 $\text{HLA-DR}^+\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞及Treg细胞高于对照组( $t=3.68, 2.03, 5.89$ , 均 $P < 0.05$ )；纯真 $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞和纯真 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞低于健康对照( $t=4.07, Z=3.31$ , 均 $P < 0.05$ )。鼻咽癌组T2时点，除 $\text{PD-1}^+\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞、记忆 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞及 $\text{CD19}^+\text{B}$ 细胞外，其余免疫细胞与对照组差异均有统计学意义( $t \geq 2.16, Z \geq 3.75$ , 均 $P < 0.05$ )。见表1及图1。

2.2 淋巴细胞功能亚群各检测时点临界值 外周血中 $\text{CD3}^+\text{T}$ 、 $\text{CD4}^+\text{T}$ 、纯真 $\text{CD4}^+\text{T}$ 、记忆 $\text{CD4}^+\text{T}$ 、 $\text{CD28}^-\text{CD4}^+\text{T}$ 、 $\text{PD-1}^+\text{CD4}^+\text{T}$ 、 $\text{HLA-DR}^+\text{CD4}^+\text{T}$ 、 $\text{CD8}^+\text{T}$ 、纯真 $\text{CD8}^+\text{T}$ 、记忆 $\text{CD8}^+\text{T}$ 、 $\text{CD28}^-\text{CD8}^+\text{T}$ 、 $\text{PD-1}^+\text{CD8}^+\text{T}$ 、 $\text{HLA-DR}^+\text{CD8}^+\text{T}$ 、 $\text{CD3}^-\text{CD56}^+\text{NK}$ 、 $\text{CD19}^+\text{B}$ 及Treg细胞在T1和T2检测时点的临界值见表2，高于临界值的为高水平组，反之为低水平组。

2.3 外周血淋巴细胞功能亚群单因素分析 鼻咽癌组患者发生肝转移2例，骨转移2例，肺转移2例，原发灶局部复发1例。截止随访终点2例死亡，中位随访时间52个月，未达到中位生存时间。年龄 $\geq 49$ 岁、T2时点EBV-DNA阳性患者无疾病进展时间较短(均 $P < 0.05$ )，见表3。

$AUC > 0.75$ 淋巴细胞功能亚群指标，T2时点的 $\text{PD-1}^+\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞、 $\text{PD-1}^+\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞和Treg细胞低水平组预后好于高水平组(均 $P < 0.05$ )；T1时点纯真 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞，T2时点纯真 $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞、纯真 $\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞及 $\text{CD19}^+\text{B}$ 细胞低水平组预后差于高水平组(均 $P < 0.05$ )，见表4。

2.4 Cox回归分析 结果显示，T2时EBV-DNA阳性、 $\text{PD-1}^+\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞高水平 and Treg细胞高水平均是鼻咽癌放化疗后预测疾病进展的独立影响因素(均 $P < 0.05$ )。见表5。

表 1 两组淋巴细胞功能亚群分布情况

指标	鼻咽癌组		对照组
	T1	T2	
CD3 <sup>+</sup> T 细胞(%)	66.85±10.72	61.34±12.87	69.01±6.45
CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)	39.15±8.93	28.45±9.91	38.19±4.93
纯真 CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)	25.59±13.50	13.63±9.97	36.53±11.05
记忆 CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)	63.14±15.76	68.47±15.36	57.67±10.57
CD28 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)	4.58(2.59, 11.26)	11.36(5.11, 20.16)	3.69(1.53, 7.47)
PD-1 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)	17.89±9.74	21.10±12.74	18.44±9.42
HLA-DR <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)	16.72±6.72	27.96±14.88	17.61±7.25
CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)	24.08±7.29	29.33±9.70	25.37±5.49
纯真 CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)	15.47(9.33, 19.94)	6.89(3.63, 11.34)	22.79(17.33, 37.94)
记忆 CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)	38.80(29.85, 49.60)	31.57(25.04, 47.23)	34.68(28.96, 40.49)
CD28 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)	41.13±11.35	50.46±18.67	36.06±17.50
PD-1 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)	24.21±11.35	25.60±11.84	16.17±7.07
HLA-DR <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)	38.53±14.44	44.96±16.81	32.18±13.86
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> NK 细胞(%)	19.59±8.94	24.62±9.79	17.54±6.70
CD19 <sup>+</sup> B 细胞(%)	10.79±3.93	12.47±8.23	12.32±3.37
Treg 细胞(%)	10.64±1.96	11.56±4.92	8.46±1.09

表 2 鼻咽癌组不同检测时点免疫指标分析

指标	T1				T2			
	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC
CD3 <sup>+</sup> T 细胞(%)	63.70	57.14	70.37	0.52	65.40	57.14	66.67	0.52
CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)	42.30	85.71	40.74	0.54	24.52	71.43	70.37	0.69
纯真 CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)	14.98	42.86	92.59	0.63	4.46	57.14	92.59	0.79
记忆 CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)	65.24	85.71	51.85	0.69	79.58	57.14	81.48	0.65
CD28 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)	4.40	71.43	55.56	0.56	15.87	71.43	74.07	0.69
PD-1 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)	14.18	57.14	70.37	0.52	24.63	85.71	85.19	0.86
HLA-DR <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)	13.55	71.43	55.56	0.58	15.35	100.00	37.04	0.62
CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)	17.26	42.86	88.89	0.56	37.00	57.14	88.89	0.72
纯真 CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)	9.60	71.43	85.19	0.83	3.22	85.71	96.30	0.94
记忆 CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)	42.04	71.43	66.67	0.65	30.33	71.43	59.26	0.59
CD28 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)	37.35	85.71	59.26	0.69	46.20	85.71	44.44	0.59
PD-1 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)	21.09	85.71	59.26	0.65	27.18	100.00	70.37	0.88
HLA-DR <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)	41.80	57.14	74.07	0.57	36.91	100.00	37.04	0.62
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> NK 细胞(%)	24.10	57.14	18.52	0.51	30.10	42.86	85.19	0.58
CD19 <sup>+</sup> B 细胞(%)	6.40	42.86	88.89	0.65	4.30	71.43	92.59	0.81
Treg 细胞(%)	10.04	71.43	77.78	0.60	12.86	71.43	88.89	0.82

### 3 讨论

淋巴细胞亚群分为基础淋巴细胞亚群和功能亚群<sup>[6-7]</sup>。基础淋巴细胞亚群百分比在鼻咽癌治疗前后有变化, CD3<sup>+</sup>T 细胞和 CD4<sup>+</sup>T 细胞降低, CD8<sup>+</sup>T 细胞和 CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK 细胞升高, 与以往报道一致<sup>[8-9]</sup>, 但对鼻咽癌疾病进展没有预测价值。外周血低水平 CD19<sup>+</sup>B 细胞百分比, 治疗前不能预测鼻咽癌疾病进展, 治疗后水平可以预测鼻咽癌疾病进展, 与 Xu 等<sup>[10]</sup>结论不完全一致, 但都提示体液免疫功能受损可促进鼻咽癌疾病进展。

增值活跃的纯真 T 细胞(CD28<sup>+</sup> CD45RA<sup>+</sup>T 细胞)、纯真 CD4<sup>+</sup>T 与纯真 CD8<sup>+</sup>T 对电离辐射敏感, 放疗结束后 1 个月最低, 随后缓慢升高, 治疗后 1 年未恢复到治疗前水平。本研究结果显示, 鼻咽癌患者低水平的纯真 CD8<sup>+</sup>T 细胞(T1、T2)和纯真 CD4<sup>+</sup>T 细胞(T2)与高水平无疾病进展时间差异无统计学意义。在肿瘤免疫循环中, 新生肿瘤抗原只有被呈递给纯真 T 细胞才有可能启动、激活肿瘤特异性 T 细胞免疫, 如果纯真 T 细胞比例低, 产生肿瘤特异性 T 细胞免疫概率大大减低, 进而可导致肿瘤的局部复

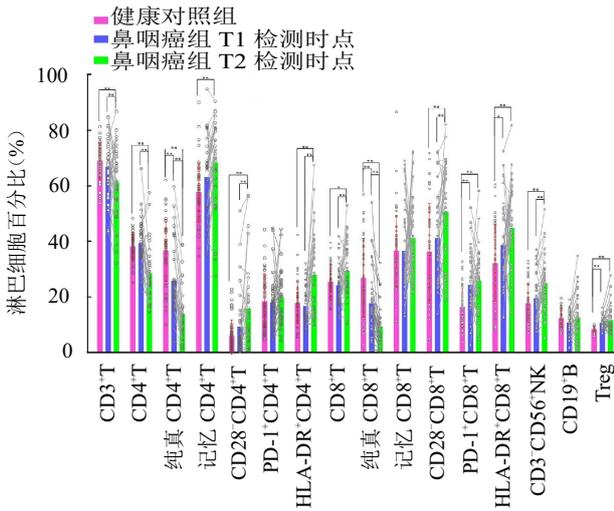


图1 鼻咽癌组 T1、T2 时点与对照组淋巴细胞功能亚群分布

表3 鼻咽癌组患者一般资料

因素	例数	疾病进展 (例)	无疾病进展 时间(个月)	$\chi^2$ 值	P 值
性别				1.17	> 0.05
男	28	7	—		
女	6	0	—		
年龄(岁)				4.56	< 0.05
< 49	16	1	72.00±2.90		
≥49	18	6	51.47±6.77		
TNM 临床分期				0.57	> 0.05
II ~ III 期	20	3	63.06±4.71		
IV 期	14	4	58.07±7.33		
EBV-DNA(T1)				0.09	> 0.05
阳性	6	1	45.17±7.15		
阴性	28	6	61.78±4.75		
EBV-DNA(T2)				16.68	< 0.05
阳性	5	4	23.80±6.62		
阴性	29	3	68.57±3.53		

表4 鼻咽癌组外周淋巴细胞功能亚群与无疾病进展时间分析

因素	例数	疾病进展(例)	无疾病进展时间(个月)	$\chi^2$ 值	P 值
T1 时纯真 CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)				6.18	< 0.05
低水平	14	6	47.69±6.89		
高水平	20	1	71.45±3.46		
T2 时纯真 CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)				9.18	< 0.05
低水平	6	4	27.33±5.38		
高水平	28	3	68.16±3.74		
T2 时 PD-1 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> T 细胞(%)				13.92	< 0.05
低水平	24	1	72.40±2.53		
高水平	10	6	38.20±8.51		
T2 时纯真 CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)				18.65	< 0.05
低水平	8	6	32.12±7.65		
高水平	26	1	72.27±2.68		
T2 时 PD-1 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T 细胞(%)				10.79	< 0.05
低水平	19	0	—		
高水平	15	7	—		
T2 时 CD19 <sup>+</sup> B 细胞(%)				7.83	< 0.05
低水平	13	6	45.86±7.41		
高水平	21	1	71.62±3.30		
T2 时 Treg 细胞(%)				11.56	< 0.05
低水平	26	2	70.29±3.18		
高水平	8	5	31.75±7.46		

表5 34 例鼻咽癌患者 Cox 多因素分析

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值(95%CI)
T2 时 EBV-DNA(阴性 VS 阳性)	5.54	1.98	7.82	< 0.05	253.37(5.24 ~ 12258.12)
T2 时 PD-1 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> T 细胞(低水平 VS 高水平)	0.12	0.05	6.83	< 0.05	1.13(1.03 ~ 1.23)
T2 时 Treg 细胞(低水平 VS 高水平)	0.39	0.15	6.45	< 0.05	1.48(1.09 ~ 2.00)

发和远处转移<sup>[11]</sup>。

CD28 是 T 细胞重要的共刺激分子, 对 T 细胞的激活、增殖、分化和存活发挥重要作用。CD28 表达减低与 T 细胞功能降低有关, 包括减弱增值能力、

细胞因子产生和细胞毒性, 进而影响抗肿瘤反应<sup>[12]</sup>。

Xu 等<sup>[13]</sup>发现, 当 CD28<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 取值 > 56% 时与鼻咽癌的预后呈负相关。而本研究 CD28<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 未得出相同的结论, 可能是由于研究纳入病例主要为 EBV-

DNA 阳性患者,而本研究纳入的病例 EBV-DNA 阳性仅占 17.6%(6/34)。

PD-1<sup>+</sup>T 细胞又称耗竭 T 细胞, T 细胞 PD-1 表达越高,细胞耗竭程度越重,越不容易被再激活<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,尽管 T1 与 T2 时点 PD-1<sup>+</sup>T 细胞比例变化不显著,PD-1 表达有升有降( $P < 0.05$ );然而 T2 时点,高水平的 PD-1<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞和/或 PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞患者相较于低水平疾病更容易进展(均  $P < 0.05$ )。本研究结果显示,鼻咽癌患者 T1 和 T2 时点,Treg 细胞比例都高于对照组(均  $P < 0.05$ ),并且在 T2 时点,高水平 Treg 细胞与低水平相比,疾病进展分险更高( $P < 0.05$ )。

血浆 EBV-DNA 水平是鼻咽癌疾病进展的独立危险因素<sup>[15]</sup>,尽管本研究也提示 T2 时点血浆 EBV-DNA 阳性患者与阴性患者比疾病进展分险更高( $P < 0.05$ )。同时也发现,在 T1、T2 时点,不是所有 EBV-DNA 阳性患者都会发生疾病进展,提示免疫状态良好可以克服 EB 病毒感染的不良预后。免疫状态不良的患者,如正向免疫细胞(纯真 T 细胞)减低严重受损,同时负向免疫细胞(PD-1<sup>+</sup>T 细胞、Treg 细胞及 CD28<sup>+</sup>T 细胞)显著升高时,鼻咽癌进展风险有叠加效应趋势,这需要更多的数据来验证。

综上所述,对于鼻咽癌患者治疗后 T2 时点,负向性免疫细胞 PD-1<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞和 Treg 细胞比例越高,疾病进展分险越高;治疗后血浆 EBV-DNA 未清零的疾病进展风险更高。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李鑫: 论文撰写、经费支持、统计分析; 余建华: 研究指导、论文修改; 黄佩、石斌: 数据整理; 邹小凤、朱文婷: 实验操作

### 参 考 文 献

[1] SUN X M, SU S F, CHEN C Y, et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: An analysis of survival and treatment toxicities[J]. Radiother Oncol, 2014, 110(3): 398-403.

[2] JIN Y, SHI Y X, CAI X Y, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic

nasopharyngeal carcinoma[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(10): 1717-1725.

[3] SHEN Y, ZHANG S Z, SUN R, et al. Understanding the interplay between host immunity and Epstein-Barr virus in NPC patients[J]. Emerg Microbes Infect, 2015, 4(3): e20.

[4] KWILAS A R, DONAHUE R N, BERNSTEIN M B, et al. In the field: Exploiting the untapped potential of immunogenic modulation by radiation in combination with immunotherapy for the treatment of cancer[J]. Front Oncol, 2012, 2: 104.

[5] ZHU D Q, SU C, LI J J, et al. Update on radiotherapy changes of nasopharyngeal carcinoma tumor microenvironment[J]. World J Oncol, 2023, 14(5): 350-357.

[6] 中国医师协会检验医师分会, 北京医师协会医学检验专科医师技师分会, 国家癌症中心, 等. 实体肿瘤外周血细胞免疫功能实验室检测专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(12): 1235-1248.

[7] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 基于多参数流式细胞术精细化分析外周血免疫细胞亚群的中国专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2023, 57(11): 1729-1747.

[8] ZHU J, FANG R H, PAN Z W, et al. Circulating lymphocyte subsets are prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 716.

[9] LV Y J, SONG M J, TIAN X F, et al. Impact of radiotherapy on circulating lymphocyte subsets in patients with esophageal cancer[J]. Medicine, 2020, 99(36): e20993.

[10] XU T, HUANG Z L, SU B J, et al. Prognostic significance of circulating CD19<sup>+</sup> B lymphocytes in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma[J]. Med Oncol, 2014, 31(10): 198.

[11] GERSTBERGER S, JIANG Q W, GANESH K. Metastasis[J]. Cell, 2023, 186(8): 1564-1579.

[12] STRIOGA M, PASUKONIENE V, CHARACIEJUS D. CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> and CD8<sup>+</sup> CD57<sup>+</sup> T cells and their role in health and disease[J]. Immunology, 2011, 134(1): 17-32.

[13] XU X T, WEI F Z, XIAO L, et al. High proportion of circulating CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> senescent T cells is an independent predictor of distant metastasis in nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 64.

[14] KALLIES A, ZEHN D, UTZSCHNEIDER D T. Precursor exhausted T cells: Key to successful immunotherapy[J]? Nat Rev Immunol, 2020, 20(2): 128-136.

[15] TAO D, ZHANG N N, HUANG Q Q, et al. Association of Epstein-Barr virus infection with peripheral immune parameters and clinical outcome in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 21976.

收稿日期: 2024-09-10  
(本文编辑: 钟美春)