

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.04.024

卡瑞利珠单抗联合卡培他滨用于一线治疗复发转移鼻咽癌患者 维持治疗疗效及对患者免疫功能的影响*

黄丽珍 龙泉先 李国余 彭娜 廖世彬

(广西医科大学第十附属医院 / 钦州市第一人民医院肿瘤三区 广西 钦州 535009)

摘要 目的:探讨卡瑞利珠单抗联合卡培他滨用于一线治疗复发转移鼻咽癌(NPC)患者维持治疗的疗效及对患者免疫功能的影响。**方法:**选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月钦州市第一人民医院收治的 80 例复发转移 NPC 患者,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组各 40 例。两组均接受吉西他滨联合顺铂化疗,对照组化疗后接受卡瑞利珠单抗单药维持治疗至 1 年,观察组化疗后接受卡瑞利珠单抗联合卡培他滨维持治疗至 1 年。比较两组疗效,不良反应,治疗前后 B 淋巴细胞亚群和自然杀伤(NK)细胞所占百分比的差异。**结果:**观察组客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后外周血 CD5⁺B 细胞、CD5⁺CD19⁺ B 细胞、CD3⁺CD56⁺NK 细胞占比降低 ($P<0.05$),但观察组治疗后外周血 CD5⁺B 细胞、CD5⁺CD19⁺ B 细胞、CD3⁺CD56⁺NK 细胞占比高于对照组($P<0.05$)。两组 III 度以上不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**卡瑞利珠单抗联合卡培他滨一线维持治疗复发转移 NPC 可提高临床疗效,减轻对细胞免疫功能的影响,且安全可靠。

关键词:卡瑞利珠单抗;卡培他滨;复发转移鼻咽癌;维持治疗;疗效;免疫功能

中图分类号:R739.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)04-724-05

Effect of Carelizumab Combined with Capecitabine on Maintenance Therapy Efficacy and Immune Function in First-Line Treatment of Patients with Recurrent Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma*

HUANG Li-zhen, LONG Quan-xian, LI Guo-yu, PENG Na, LIAO Shi-bin

(Third Department of Oncology, The Tenth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University/Qinzhou First People's Hospital,
Qinzhou, Guangxi, 535009, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy of carelizumab combined with capecitabine for maintenance therapy in first-line treatment of patients with recurrent metastatic nasopharyngeal carcinoma(NPC), and its impact on immune function of patients. **Methods:** 80 patients with recurrent metastasis of NPC who were admitted to Qinzhou First People's Hospital from January 2020 to January 2022 were selected, the recurrent and metastatic NPC patients were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, each group has 40 cases. Both groups received gemcitabine combined with cisplatin chemotherapy, the control group received carelizumab monotherapy maintenance treatment for 1 year after chemotherapy, and the observation group received carelizumab combined with capecitabine maintenance treatment for 1 year after chemotherapy. Differences in efficacy, adverse reactions, and percentage of B lymphocyte subsets and natural killer cells (NK) before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** The objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$). The percentages of CD5⁺B cells, CD5⁺CD19⁺B cells and CD3⁺CD56⁺NK cells in peripheral blood after treatment was decreased between the two groups ($P<0.05$), but the percentages of CD5⁺B cells, CD5⁺CD19⁺ B cells and CD3⁺CD56⁺NK cells in peripheral blood of the observation group were higher than those of the control group after treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions above grade III between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Carelizumab combined with capecitabine in first-line maintenance treatment of recurrent and metastatic NPC could improve clinical efficacy, reduce the impact on cellular immune function, and it was safe and reliable.

Key words: Carelizumab; Capecitabine; Recurrent metastatic nasopharyngeal carcinoma; Maintenance therapy; Curative effect; Immune function

Chinese Library Classification(CLC): R739.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)04-724-05

* 基金项目:钦州市科学研究与技术开发计划项目(20213703);广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(E20180258)

作者简介:黄丽珍(1984-),女,本科,副主任医师,研究方向:鼻咽癌,E-mail: 18877771797@163.com

(收稿日期:2023-06-07 接受日期:2023-06-29)

前言

局部复发和远处转移是鼻咽癌(NPC)患者(尤其是晚期NPC)放化疗综合治疗失败的主要原因,复发转移NPC治疗选择有限,顺铂联合吉西他滨是标准的一线治疗方案,但是该方案患者耐受性和预后较差^[1,2]。因此亟需探寻更为有效的治疗方法和药物。EB病毒(EBV)感染是NPC的主要诱因,EBV可引起淋巴细胞密集浸润和程序性死亡蛋白1(PD-1)及其配体-程序性死亡蛋白配体1(PD-L1)过表达,PD-1阻断免疫治疗在复发转移NPC治疗中表现出强大的抗肿瘤活性以及潜在的免疫治疗前景^[3,4]。卡瑞利珠单抗是一种针对PD-1的人源化IgG4单克隆抗体,具有良好的抗肿瘤疗效,适用于肺癌、肝癌、鼻咽癌等肿瘤中^[5]。卡培他滨属于口服型氟尿嘧啶类药物,其用药方便、低毒、患者耐受性好,可在不影响毒性的情况下提高抗肿瘤效果^[6]。卡瑞利珠单抗联合卡培他滨目前在复发转移NPC的应用较少,鉴于此,本研究拟探讨卡瑞利珠单抗联合卡培他滨一线治疗复发转移NPC的临床疗效、安全性以及对细胞免疫的

影响,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2020年1月至2022年1月钦州市第一人民医院收治的80例复发转移NPC患者,纳入标准:①病理组织学或细胞学检查为NPC;②接受放疗和(或)化疗后6个月内局部或区域内再次出现与原肿瘤病理类型相同的肿瘤,经影像学检查确定肝、肺、骨转移者,且具有可测量的癌灶;③年龄18岁或以上;④美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0-2分;⑤预估生存期大于3个月以上;⑥患者或其家属均知情同意并签署同意书。排除标准:①治疗开始前2周内接受任何形式的抗癌治疗,如全身皮质类固醇治疗或免疫检查点抑制剂治疗;②其他部位恶性肿瘤;③发生中枢神经系统转移;④恶病质;⑤哺乳期妇女、不能耐受化疗者。按照随机数字表法将患者分为两组,每组各40例。两组基线资料比较无统计学差异($P>0.05$),见表1。本研究获得钦州市第一人民医院伦理委员会批准。

表1 基线资料[n(%), $\bar{x}\pm s$]

Table 1 Baseline data[n(%), $\bar{x}\pm s$]

Groups	n	Age(years)	Gender		TNM stage		Osseous metastasis	Liver metastasis	Lung metastasis	ECOG score (score)
			Male	Female	Stage III	Stage IV				
Control group	40	50.25±5.59	31(77.50)	9(22.50)	21(52.50)	19(47.50)	30(75.00)	11(27.50)	4(10.00)	1.21±0.30
Observation group	40	51.03±4.74	30(75.00)	10(25.00)	23(57.50)	17(42.50)	32(80.00)	15(37.50)	6(15.00)	1.15±0.27
t/χ^2		-0.673	0.069		0.202		0.287	0.912	0.457	0.940
P		0.503	0.793		0.653		0.592	0.340	0.499	0.350

1.2 临床治疗

对照组:注射用卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司,国药准字S20190027,规格:200 mg/瓶)200 mg静脉滴注,d1;吉西他滨联合顺铂(GP)方案化疗:注射用盐酸吉西他滨[江苏豪森药业集团有限公司,国药准字H20030104,规格:0.2 g(以 $C_9H_{11}F_2N_3O_4$ 计)]1 g/m²静脉滴注30 min,d1、d8,注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H37021358,规格:10 mg)80 mg/m²静脉滴注,每3周一,4-6周一个化疗周期,最多化疗6周期。后卡瑞利珠单抗200 mg静脉滴注d1,单药维持治疗至1年,每3周为一个周期。观察组:注射用卡瑞利珠单抗200 mg静脉滴注,d1;GP方案化疗,方法同对照组。后使用注射用卡瑞利珠单抗200 mg静脉滴注d1,卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20073024,规格:0.5 g)1000 mg/m²,每天两次,维持治疗至1年,每3周为一个周期。

1.3 疗效

参考修订的实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1^[7]评价临床疗效:完全缓解(CR):持续4周内目标病灶消失,无新发病灶,肿瘤标志物水平正常;部分缓解(PR):持续4周内基线目标病灶最长径缩小>30%;疾病稳定(SD):目标病灶最长径缩小未达到PR,或增大但未达到PD;疾病进展(PD):较最小目标病灶直径总和增大>20%,或出现一个或以上新发病灶。疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)例数/总例数×100%。ORR=

(CR+PR)例数/总例数×100%。

1.4 观察指标

治疗前、治疗后采集患者外周静脉血2 mL注入肝素抗凝试管涡旋混匀分为A、B两支流式管,分别加入CD5-CD19-FITC抗体、CD3-PE/CD56-FITC抗体(北京四正柏生物科技有限公司),室温避光放置15 min,加入溶血素500 μ L,500 μ L PBS重悬,室温平衡5 min,涡旋混匀,2 h内上机检测,FACS Canto II流式细胞仪(美国BD公司)计数B淋巴细胞亚群(CD5⁺、CD5⁺CD19⁺)、自然杀伤(NK)细胞(CD3⁺CD56⁺NK细胞)所占百分比。

1.5 不良反应

参考WHO NCI-CTC 3.0版《抗癌药物急性与亚急性毒性反应判定标准》^[8]评价治疗期间不良反应发生情况,记录III度以上不良反应。

1.6 统计学分析

SPSS 25.00录入和分析数据,计量资料符合正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对或独立样本t检验。以例(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier生存分析不同组别复发转移NPC患者PFSS生存曲线,Log-Rank检验生存率的差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组 ORR、DCR 高于对照组 ($P<0.05$), 见表 2。

所有患者均完成为期 1 年的治疗, 1 年后进行疗效评价。

表 2 临床疗效比较[n(%)]
Table 2 Comparison of the clinical efficacy[n(%)]

Groups	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
Control group	40	0(0.00)	8(20.00)	6(15.00)	26(65.00)	8(20.00)	14(35.00)
Observation group	40	5(12.50)	12(30.00)	8(20.00)	15(37.50)	17(42.50)	25(62.50)
χ^2						4.713	6.054
P						0.030	0.014

2.2 两组治疗前后外周血 B 淋巴细胞、NK 细胞计数比较

CD3⁺CD56⁺NK 细胞占比较治疗前降低 ($P<0.05$), 但观察组均高于对照组同期 ($P<0.05$) 同期。见表 3。

表 3 两组治疗前后外周血 B 淋巴细胞、NK 细胞计数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of B lymphocyte and NK cell counts in peripheral blood between the two groups before treatment and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CD5 ⁺ B cells(%)	CD5 ⁺ CD19 ⁺ B cells(%)	CD3 ⁺ CD56 ⁺ NK cells(%)
Control group	40			
Before treatment		60.32± 6.23	5.75± 0.35	11.02± 1.62
Aftre treatment		53.12± 8.46	4.05± 0.42	8.35± 1.23
t		-4.334	-19.666	-8.302
P		0.005	0.000	0.000
Observation group	40			
Before treatment		60.11± 6.04	5.72± 0.33	11.03± 1.56
Aftre treatment		56.45± 9.81*	4.92± 0.24*	9.42± 2.47*
t		-2.009	-12.400	-3.486
P		0.048	0.000	0.001

Note: Compare with the control group after treatment, * $P<0.05$.

2.3 两组不良反应比较

($P>0.05$), 见表 4。

两组 III 度以上不良反应发生率比较差异无统计学意义

表 4 两组 III 度以上不良反应比较[n(%)]

Table 4 Comparison of adverse reactions above grade III between the two groups[n(%)]

Groups	n	Myelosuppres- sion	Immune related adverse reactions	Gastrointesti- nal reactions	Infect	Liver and kidney injury	Neurotoxicity	Total adverse reaction rate
Control group	40	3(7.50)	2(5.00)	3(7.50)	2(5.00)	1(2.50)	0(0.00)	11(27.50)
Observation group	40	4(10.00)	3(2.50)	4(10.00)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	14(35.00)
χ^2								0.524
P								0.469

3 讨论

鼻咽癌是一种常见的头颈部恶性肿瘤, 其早期症状不明显, 约 10% 的新病例确诊为转移性鼻咽癌, 另有 15%-30% 局部晚期鼻咽癌患者在治疗后发展为复发转移 NPC^[9,10]。自 21 世纪以来, 免疫检查点抑制剂逐渐引起肿瘤界的关注, 为复发转移

NPC 治疗提供了新的选择, 其中 PD-1 抑制剂因具有显著的抗肿瘤效果倍受临床关注, 目前已经应用于黑色素瘤、非小细胞肺癌、胃癌以及头颈肿瘤等多种恶性肿瘤的治疗^[11,12]。

卡瑞利珠单抗是一种针对 PD-1 的检查点抑制剂, 具有持久的抗肿瘤活性和可控制的安全性, 自 2019 年 5 月在我国获批上市以来, 在肺癌、肝癌、食管癌、鼻咽癌以及淋巴瘤等肿瘤

的治疗中得到广泛应用^[13,14]。有研究显示一线卡瑞利珠单抗联合化疗治疗复发转移 NPC 的 ORR 率显著高于单独化疗 (90.9% vs. 64.1%)^[15]。卡培他滨是一种对肿瘤细胞有选择性活性的口服细胞毒性抗肿瘤药物,其自身无细胞毒性,主要通过肿瘤相关性血管因子胸苷磷酸化酶在肿瘤病灶转化成具有细胞毒性的 5 氟尿嘧啶,最大程度发挥抗肿瘤效果并降低 5- 氟尿嘧啶对正常人体细胞的损害,被认为是一种低剂量维持治疗以防止肿瘤复发的候选药物^[16,17]。目前卡培他滨已被用于治疗化疗失败的转移性乳腺癌、转移性结直肠癌、鼻咽癌等维持治疗,一项 3 期临床试验显示在标准化疗基础上加用卡培他滨维持治疗可延长三阴性乳腺癌患者的无病生存期^[18];含氟尿嘧啶类的联合化疗达肿瘤最大缩小率后单药卡培他滨维持治疗可延长转移性结直肠癌的 PFS^[19,20];在局部晚期鼻咽癌治疗中使用卡培他滨较常规化疗可减少复发或死亡率 (14% vs 26%)^[21]。另有研究报道,接受 4-6 个周期的诱导化疗后单独使用卡培他滨维持治疗可显著提高转移性鼻咽癌患者 ORR 率^[22]。本研究观察组在吉西他滨联合顺铂治疗后采用卡瑞利珠单抗联合卡培他滨维持治疗,治疗后 ORR 率、DCR 率高于对照组,表明卡瑞利珠单抗联合卡培他滨维持治疗可能发挥协同抗肿瘤效果,具有更强的抗肿瘤活性,卡瑞利珠单抗联合卡培他滨可能是复发转移 NPC 一线治疗的新选择。分析原因为:卡培他滨通过诱导癌细胞死亡,促进肿瘤抗原呈递,破坏免疫抑制因子,辅助重新启动肿瘤特异性 T 细胞功能^[23]。卡瑞利珠单抗抑制 PD-1/PD-L1 信号通路,提高抗肿瘤免疫功能,加强免疫监管功能,避免癌细胞免疫逃逸,进而抑制癌细胞增殖,促使癌细胞凋亡,提高抗肿瘤效果^[24]。因此,卡瑞利珠单抗与卡培他滨组合可增强 PD-1 抑制剂的功效,提高复发转移 NPC 患者的 ORR 率、DCR 率。

免疫功能状态与肿瘤复发转移有关,免疫功能下降与癌细胞逃脱免疫监视和免疫杀伤有关,是鼻咽癌预后不良的主要原因^[25,26]。本研究观察组治疗后外周血 CD5⁺B 细胞、CD5⁺CD19⁺B 细胞、CD3⁺CD56⁺NK 细胞占比高于对照组,表明卡瑞利珠单抗与卡培他滨可减少化疗对免疫功能的影响,能有效提高和维持机体免疫功能,进而有助于提高抗肿瘤治疗效果。分析原因为卡瑞利珠单抗激活 B 细胞、NK 细胞并促使其增殖分化,B 细胞和 NK 细胞数量增加和活化能有效杀伤和清除肿瘤细胞,减少肿瘤对免疫系统的损害,增加免疫力^[27]。观察组不良反应发生率与对照组比较无显著统计学差异,这与卡培他滨低毒副作用有关,联合卡瑞利珠单抗和卡培他滨具有可靠的安全性,患者耐受性好。

综上所述,与卡瑞利珠单抗单药维持治疗比较,卡瑞利珠单抗联合卡培他滨一线维持治疗复发转移 NPC 具有较高的 ORR 和 DCR 率,并能改善患者免疫功能,且安全性可控。

参考文献(References)

- [1] 林冰,周平,刘沙,等. 吉西他滨联合顺铂联合程序性细胞死亡受体 1 抗体免疫治疗转移性鼻咽癌有效性及安全性分析[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(6): 642-644, 648.
- [2] 杜伟一,陈淑莲,李国强,等. 两种治疗方案治疗复发或转移性鼻咽癌的疗效对比及对血清上皮型钙黏蛋白、血小板源性生长因子水平的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(3): 198-202.
- [3] Johnson D, Ma BBY. Targeting the PD-1/ PD-L1 interaction in nasopharyngeal carcinoma[J]. Oral Oncol, 2021, 25(113): 105127.
- [4] Ma BBY, Lim WT, Goh BC, et al. Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742)[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(14): 1412-1418.
- [5] Fang W, Yang Y, Ma Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(10): 1338-1350.
- [6] Lee AWM, Ngan RKC, Ng WT, et al. NPC-0501 trial on the value of changing chemoradiotherapy sequence, replacing 5-fluorouracil with capecitabine, and altering fractionation for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer, 2020, 126(16): 3674-3688.
- [7] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [8] Palmer, MK. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment[J]. British Journal of Cancer, 1982, 45(3): 484.
- [9] 崔潇, 阎艾慧. 鼻咽癌诊断和治疗的分子生物学新进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(17): 3240-3244.
- [10] Zhu Y, Liu K, Ding D, et al. Chemo-Immunotherapy Regimes for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13(5): 858207.
- [11] 王文逸,李道明,曾铨,等. PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 联合培美曲塞和卡铂对 NSCLC 患者 T 淋巴细胞亚群及血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(23): 4509-4513.
- [12] 郑桂丽,梁秀菊,董敏,等. PD-1 抑制剂联合 FOLFOX4 化疗方案治疗晚期胃癌的效果[J]. 中国医药导报, 2021, 18(8): 98-101.
- [13] 余明金. 卡瑞利珠单抗治疗恶性肿瘤的临床研究进展 [J]. 癌症进展, 2020, 18(9): 865-890, 900.
- [14] 王雪委,黄于庭,刘克,等. 卡瑞利珠单抗联合标准二线化疗对晚期食管鳞癌患者肿瘤标志物和外周血 NLR、LMR 的影响及其预后的影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(12): 2315-2319, 2331.
- [15] Lü JW, Li JY, Luo LN, et al. Comparative safety and efficacy of anti-PD-1 monotherapy, chemotherapy alone, and their combination therapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: findings from recent advances in landmark trials[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 159.
- [16] Wang X, Wang SS, Huang H, et al. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2021, 325(1): 50-58.
- [17] 徐国防,高盼,刘平,等. 卡培他滨片在肿瘤患者中的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(10): 1119-1124.
- [18] Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, et al. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(3): 203-213.

- [19] 种王斌,朱金祥,刘佳. 贝伐珠单抗联合奥沙利铂+卡培他滨化疗治疗转移性结直肠癌的疗效及安全性 [J]. 癌症进展, 2022, 20(6): 624-626, 635.
- [20] 张洋,杨帆,王景景. 沙利度胺联合XELOX方案化疗治疗转移性结直肠癌的疗效及对生存率的影响 [J]. 癌症进展, 2022, 20(7): 727-730.
- [21] Chen YP, Liu X, Zhou Q, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10297): 303-313.
- [22] Liu GY, Li WZ, Wang DS, et al. Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Plus Best Supportive Care vs Best Supportive Care Alone on Progression-Free Survival Among Patients With Newly Diagnosed Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Who Had Received Induction Chemotherapy: A Phase 3 Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(4): 553-561.
- [23] 方菲,原浩,韦燕. 替吉奥和卡培他滨在一线化疗获益的转移性鼻咽癌患者中维持治疗疗效比较 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(1): 62-65.
- [24] Yang Y, Zhou T, Chen X, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of Camrelizumab in Previously Treated Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma (CAPTAIN study) [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(12): e003790.
- [25] 魏雪玲,兰美,彭新皓,等. 鼻咽癌患者免疫功能状态与EBV DNA的相关性及对预后的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(6): 600-606.
- [26] 刘英香,王丽辉,李晓惠,等. 鼻咽癌组织COX-2、SDHB、HSP90 β 表达与临床病理特征及预后的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(10): 1921-1925.
- [27] 罗详冲,李高峰. PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗在晚期恶性肿瘤中的应用进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(6): 672-679.

(上接第 660 页)

- [17] Cheung KW, Wang W, So PL, et al. Relationship between viral load and pregnancy outcomes among hepatitis B carriers [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2022, 61(4): 630-633.
- [18] Zhang C, Dai D, Zhang W, et al. Role of m6A RNA methylation in the development of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(11): 2039-2050.
- [19] 王晨晨,张凡丽,陈佩琪,等. 哺乳动物DNA甲基转移酶DNMT1和DNMT3结构与功能的研究进展[J]. 生物技术通报, 2022, 38(7): 31-39.
- [20] Kostyushev DS, Zueva AP, Brezgin SA, et al. Overexpression of DNA-methyltransferases in persistency of cccDNA pool in chronic hepatitis B[J]. *Ter Arkh*, 2017, 89(11): 21-26.
- [21] 陈娟,黄爱龙. HBV cccDNA转录调控机制与抗HBV治疗前景[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(6): 1192-1196.
- [22] Lee H, Jeong H, Lee SY, et al. Hepatitis B virus X protein stimulates virus replication via DNA methylation of the C-1619 in covalently closed circular DNA[J]. *Mol Cells*, 2019, 42(1): 67-78.
- [23] 向焰,向婷,张正娟,等. HBV感染者血清M-CSF、DNMT1和PD-1水平与疾病进展的相关性 [J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(16): 1980-1983.
- [24] Tu T, Douglas MW. Hepatitis B Virus Infection: From Diagnostics to Treatments[J]. *Viruses*, 2020, 12(12): 1366.
- [25] Chen L, Yu X, Lü C, et al. Increase in Serum Soluble Tim-3 Level Is Related to the Progression of Diseases After Hepatitis Virus Infection [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9(1): 880909.
- [26] Xu Y, Wang Z, Du X, et al. Tim-3 blockade promotes iNKT cell function to inhibit HBV replication [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(6): 3192-3201.
- [27] Yu L, Liu X, Wang X, et al. TIGIT+ TIM-3+ NK cells are correlated with NK cell exhaustion and disease progression in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1942673.