

•临床研究 Clinical research•

胆道支架联合 ^{125}I 粒子条植入治疗恶性梗阻性黄疸
预后因素分析

郁泽宇, 余 辉, 刁峻峰, 尤 然, 冷 斌, 徐清宇, 尹国文

【摘要】 目的 探讨影响恶性梗阻性黄疸(MOJ)患者胆道支架植入联合 ^{125}I 粒子条内放射治疗预后的因素。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2023 年 1 月在江苏省肿瘤医院接受胆道支架植入联合 ^{125}I 粒子条内放射治疗的 52 例 MOJ 患者临床资料。记录手术前后淋巴免疫细胞数差值(ΔX)。采用 X-tile 软件计算 ΔX 最优截断值,并将其分为两组。采用单因素和多因素分析确定影响患者总生存期(OS)的危险因素。**结果** 52 例患者生存时间为(201.0 \pm 32.1) d。单因素分析结果显示,术后 TACE 治疗、术前 ALT、术前 AST、 Δ 淋巴细胞、 $\Delta\text{CD3}^+\text{T}$ 细胞、 $\Delta\text{CD8}^+\text{T}$ 细胞、 Δ 自然杀伤细胞(NK)、 Δ 调节性 T 细胞(Treg)与 OS 显著相关,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素分析结果显示, Δ 淋巴细胞($P=0.007$)、 ΔTreg ($P=0.038$)是 OS 独立危险因素。**结论** MOJ 患者 Δ 淋巴细胞 ≥ 0.237 或 $\Delta\text{Treg}\geq 0.21$ 接受胆道支架植入联合 ^{125}I 粒子条内放射治疗,可能获得更长 OS。

【关键词】 恶性梗阻性黄疸; 胆管癌; 胆道支架; ^{125}I 粒子; 预后

中图分类号:R735.8 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2024)-07-0758-05

Biliary stent placement combined with ^{125}I seed-strip implantation for malignant obstructive jaundice: analysis of prognostic factors YU Zeyu, YU Hui, DIAO Lingfeng, YOU Ran, LENG Bin, XU Qingyu, YIN Guowen. Department of Interventional Radiology, Jiangsu Provincial Cancer Hospital (Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University), Jiangsu Provincial Institute of Cancer Research, Nanjing, Jiangsu Province 223300, China

Corresponding author: YIN Guowen, E-mail: jsnjygw@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the factors affecting the prognosis of patients with malignant obstructive jaundice(MOJ) after receiving biliary stent placement combined with intraluminal brachytherapy with ^{125}I seed-strip implantation. **Methods** The clinical data of 52 patients with MOJ, who received biliary stent placement combined with intraluminal brachytherapy with ^{125}I seed-strip implantation at the Jiangsu Provincial Cancer Hospital of China between January 2019 and January 2023, were retrospectively analyzed. The difference value between preoperative and postoperative number of lymphoid immune cells was recorded as ΔX . X-tile software was used to calculate the optimal cut-off value of ΔX , based on which the patients were divided into two groups. Univariate and multivariate analysis were used to determine the risk factors for overall survival(OS). **Results** The mean survival time of the 52 patients was(201.0 \pm 32.1) days. Univariate analysis indicated that postoperative TACE, preoperative ALT, preoperative AST, Δ lymphocyte cell, $\Delta\text{CD3}^+\text{T}$ cell, $\Delta\text{CD8}^+\text{T}$ cell, Δ natural killer cell(NK) and Δ regulatory cell(Treg) were significantly associated with OS, the differences were statistically significant(all $P<0.05$). Multivariate analysis revealed that Δ lymphocyte cell ($P=0.007$) and ΔTreg ($P=0.038$) were the independent risk factors for OS. **Conclusion** For MOJ patients whose Δ lymphocyte is ≥ 0.237 or ΔTreg is ≥ 0.21 , a longer OS can be expected after receiving the treatment of biliary stent placement combined with intraluminal brachytherapy with ^{125}I seed-strip implantation. (J Intervent Radiol, 2024, 33: 758-762)

【Key words】 malignant obstructive jaundice; cholangiocarcinoma; biliary stent; ^{125}I seed; prognosis

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.07.011

基金项目: 江苏省肿瘤医院自然科学基金(ZJ202215)

作者单位: 210009 江苏南京 江苏省肿瘤医院(南京医科大学附属肿瘤医院)介入放射科,江苏省肿瘤研究所

通信作者: 尹国文 E-mail: jsnjygw@163.com

胆管癌发现时往往属中晚期且预后极差,5 年生存期低于 5%^[1]。根治性手术切除是目前唯一可能治愈方式,但术后 5 年生存率仅 25%~40%^[2]。晚期胆管癌首选治疗方案目前以吉西他滨和铂类为主的化疗,效果仍不理想^[3]。对于不可手术切除胆管癌所致恶性梗阻性黄疸(malignant obstructive jaundice, MOJ),胆道内支架植入可恢复胆汁内引流,改善患者生活质量,是较积极有效的姑息性治疗方式,但胆道支架通畅期仅为 2~9 个月。胆道支架联合 ¹²⁵I 粒子条植入术以胆管引流和减缓肿瘤进展为目的,成为目前治疗胆管癌所致 MOJ 的重要方法^[4]。MOJ 患者经 ¹²⁵I 粒子近距离持续照射后生存期存在显著差异。本研究回顾性分析接受胆道支架植入联合 ¹²⁵I 粒子条内放射治疗 MOJ 患者临床资料,分析其一般临床特征和免疫细胞亚群对生存时间的预测价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2019 年 1 月至 2023 年 1 月在江苏省肿瘤医院接受胆道支架植入联合 ¹²⁵I 粒子条内放射治疗 MOJ 患者临床资料。纳入标准:①年龄 18~80 岁;②临床及影像学诊断或病理证实为胆管癌;③接受胆道支架联合 ¹²⁵I 粒子条植入术;④预计生存周期≥12 周;⑤入组前或研究期间未接受化疗、靶向、免疫等全身治疗;⑥Karnofsky 行为状态(KPS)评分≥70;⑦影像学检查示肝内和(或)肝外胆管扩张等胆道梗阻征象;⑧梗阻原因经病理学证实或结合临床表现、实验室检查及影像学检查综合诊断为胆管癌直接浸润或压迫胆道;⑨皮肤、巩膜、黏膜、体液黄染;⑩血清总胆红素水平>51.3 μmol/L。排除标准:①影像学检查示肝内胆管及胆总管扩张,但血清总胆红素水平正常;②有其他部位肿瘤病史;③伴有严重脏器功能不全,有器质性疾病影响治疗;④处于不宜行 ¹²⁵I 粒子条植入终末期。本研究已获医院伦理委员会批准。所有患者或其家属均签署手术知情同意书。

1.2 介入治疗过程

术前采用 CT 或磁共振胰胆管造影(MRCP)明确胆管扩张程度及梗阻部位。术前和术后监测血清生化及血液学指标。术前对有大量腹水患者行穿刺抽液。支架植入术前行经皮肝穿刺胆道引流术(PTCD),至黄疸症状消失或血清总胆红素降至<100 μg/mL。对梗阻部位位于肝门部患者,必要时行双侧引流。术中使用 Luminexx III 型自膨胀式镍

钛合金支架(8 mm/10 mm×60~120 mm,美国 Bard 公司)及 6711 型 ¹²⁵I 粒子(活度 0.6 mCi,宁波君安药业科技公司),为使 ¹²⁵I 粒子契合管腔形状用 4 F 导管封装粒子构建粒子条。通过术前影像学及 MRCP 检查明确梗阻段胆道长度(L),据此选择支架尺寸及 ¹²⁵I 粒子条数(N)(N=L/4.5+4)。使用 2 根平行硬导丝将 5 F 长鞘及支架分别引入胆管,支架成功植入后通过预置 5 F 长鞘植入 ¹²⁵I 粒子。术后所有患者均接受 PET-CT 检查,明确 ¹²⁵I 粒子位置及放射范围。

术后经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗:超选择性插管肿瘤供血动脉,造影后确定肿瘤位置、数目、大小及供血情况。单一用药常用蒽环类(表柔比星)或铂类(奥沙利铂或者洛铂),联合用药选择其中 2~3 种,血小板计数较低患者禁用洛铂,雷替曲塞适用于心功能较差及铂类效果较差患者。根据患者肿瘤负荷、体表面积、肝肾功能状态、体能状态、既往用药及合并疾病等情况选择配伍与用量。化疗药物碘化油与水溶液体积比为 2:1,碘化油用量主要取决于肿瘤大小、数目和动脉血供丰富程度,单次不超过 20 mL。

1.3 淋巴免疫细胞差值和截断值分析

观察术前 1 个月内与术后 1 个月内血清免疫细胞数差值($\Delta X = X_{术前} - X_{术后}$)。采用 X-tile 软件选取术前与术后免疫细胞亚群细胞数值差值最佳截断值。截断值: ΔB 细胞 0.8, $\Delta CD3^+T$ 细胞 0.7, Δ 自然杀伤细胞(NK)3.3, Δ 自然杀伤 T 细胞(NKT)0.1, Δ 调节性 T 细胞(Treg)0.21, Δ 淋巴细胞 0.237, $\Delta CD4^+T$ 细胞 2.8, $\Delta CD8^+T$ 细胞 -2.4, $\Delta CD4^+CD8^+T$ 细胞 -0.08; 年龄 64 岁,直接胆红素 201 μmol/L,术前丙氨酸转氨酶(ALT)108 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)≥62 U/L,凝血酶原时间(PT)11.8 s,血红蛋白 120 g/L,肌酐 66 μmol/L,白蛋白 41 g/L。数值>截断值患者归为 N=1 组,<截断值患者归为 N=0 组;男性、术后 TACE 治疗者、有腹水、粒子数>15 颗者归为 N=1 组,女性、术后无 TACE 治疗者、无腹水、粒子数≤15 颗者归为 N=0 组。

根据美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版肿瘤分型,定义胆管癌(分为肝内胆管癌、胆囊癌、肝门部胆管癌、远端胆管癌和 Vater 壶腹癌等 5 类)及其分期(I~IV 期)。

1.4 随访

所有患者术后均接受常规随访,至肿瘤复发死

亡。术后每月接受体检,实验室甲胎蛋白(AFP)、CA199、CA125、癌胚抗原(CEA)检查及上腹部增强 CT 或上腹部增强 MR 检查。总生存期(overall survival, OS)定义:患者手术日至术后死亡或末次随访时。随访截止 2023 年 1 月 31 日。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计学软件处理分析所有数据。计量资料正态分布以均数 \pm 标准差表示,非正态分布以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示;计数资料以率或构成比表示。使用 Kaplan-Meier 生存曲线描绘每个亚组患者 OS 分布。对患者临床特征、 Δ 免疫细胞等使用 Long-rank 检验行单因素生存预后分析,并将有统计学意义的因素纳入 Cox 回归模型,多因素分析 OS 独立预测因子。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共入组 52 例患者,其中男 27 例,女 25 例,年龄(61.1 ± 8.9)岁(40~76 岁);植入粒子(16.7 ± 4.5)颗;术后 TACE(2.3 ± 1.7)次,TACE 碘化油注入量(3.1 ± 1.3) mL。患者基线特征见表 1。随访期间死亡 34 例,存活 18 例;生存时间为(201.0 ± 32.1) d。

单因素分析结果显示,术后 TACE 治疗、术前 ALT、术前 AST、 Δ 淋巴细胞、 Δ CD3⁺T 细胞、 Δ CD8⁺T 细胞、 Δ NK、 Δ Treg 与 OS 显著相关,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$) (见表 2、3)。多因素分析结果显示, Δ 淋巴细胞($P = 0.007$)、 Δ Treg($P = 0.038$)是 OS 独立危险因素(见表 4), Δ 淋巴细胞 ≥ 0.237 或 Δ Treg ≥ 0.21 可能会有更长 OS(见图 1)。

3 讨论

胆道支架植入联合 ¹²⁵I 粒子条内放射治疗是目前治疗 MOJ 的主要方式,但患者间疗效异质性相差较大。本研究对 Δ 免疫细胞、临床特征等因素采用 Long-rank 检验进行单因素生存预后分析,结果显示术后 TACE 治疗、术前 ALT、术前 AST、 Δ 淋巴细

表 1 52 例患者基线特征

参数	患者[n(%)]	参数	患者[n(%)]
性别		Δ 淋巴细胞	
男	27(51.9)	≥ 0.237	24(46.2)
女	25(48.1)	< 0.237	28(53.8)
年龄		Δ CD3 ⁺ T 细胞	
≥ 64 岁	26(50.0)	≥ 0.7	21(40.4)
< 64 岁	26(50.0)	< 0.7	31(59.6)
术后 TACE 治疗		Δ CD4 ⁺ T 细胞	
是	38(73.1)	≥ 2.8	16(30.8)
否	14(26.9)	< 2.8	36(69.2)
粒子数		Δ CD8 ⁺ T 细胞	
≤ 15 颗	42(80.8)	≥ -2.4	34(65.4)
> 15 颗	10(19.2)	< -2.4	18(34.6)
肿瘤分型		Δ CD4 ⁺ T/CD8 ⁺ T 细胞	
肝门型	18(34.6)	≥ -0.08	31(59.6)
远端型	18(34.6)	< -0.08	21(40.4)
胆囊型	10(19.2)	Δ NK	
壶腹型	2(3.8)	≥ 3.3	22(42.3)
肝内型	6(11.5)	< 3.3	30(57.7)
肿瘤分期		Δ B 细胞	
I 期	4(7.7)	≥ 0.6	34(65.4)
II 期	4(7.7)	< 0.6	18(34.6)
III 期	16(30.8)	Δ NKT	
IV 期	28(53.8)	≥ 0.1	18(34.6)
直接胆红素		< 0.1	34(65.4)
$\leq 201 \mu\text{mol/L}$	30(57.7)	Δ Treg	
$> 201 \mu\text{mol/L}$	22(42.3)	≥ 0.21	34(65.4)
ALT		< 0.21	18(34.6)
$\leq 108 \text{ U/L}$	26(50.0)	肌酐	
$> 108 \text{ U/L}$	26(50.0)	$\leq 66 \mu\text{mol/L}$	28(53.8)
AST		$> 66 \mu\text{mol/L}$	24(46.2)
$\leq 62 \text{ U/L}$	18(34.6)	白蛋白	
$> 62 \text{ U/L}$	34(65.4)	$\leq 41 \text{ g/L}$	35(67.3)
PT		$> 41 \text{ g/L}$	17(32.7)
$\leq 11.8 \text{ s}$	25(48.1)	腹水	
$> 11.8 \text{ s}$	27(51.9)	无	14(26.9)
血红蛋白		有	38(73.1)
$\leq 120 \text{ g/L}$	35(67.3)		
$> 120 \text{ g/L}$	17(32.7)		

胞、 Δ CD3⁺T 细胞、 Δ CD8⁺T 细胞、 Δ NK、 Δ Treg 比较差异均有统计学意义;Cox 回归模型多因素预后分析结果显示, Δ 淋巴细胞、 Δ Treg 是接受胆道支架联合 ¹²⁵I 粒子条植入治疗 MOJ 患者独立危险因素。

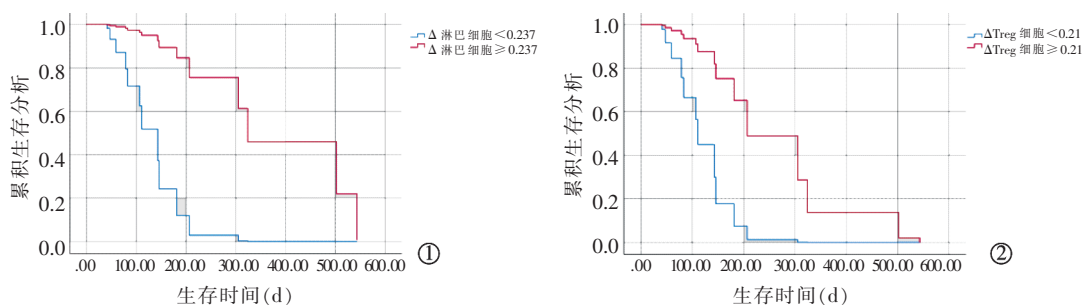


图 1 Δ 淋巴细胞、 Δ Treg 与 OS 相关性

表 2 单因素分析一般临床特征与 OS 相关性

参数	患者(n)	中位 OS(d)	χ^2 值	P 值
性别			0.008	0.929
男	27	161		
女	25	207		
年龄			1.766	0.184
≥64 岁	26	138		
<64 岁	26	324		
术后 TACE 治疗			7.079	0.008
是	38	305		
否	14	138		
粒子数			2.597	0.107
≤15 颗	42	207		
>15 颗	10	79		
肿瘤分型			3.003	0.557
肝门型	18	107		
远端型	18	161		
胆囊型	10	143		
壶腹型	2	324		
肝内型	6	543		
肿瘤分期			1.386	0.709
I 期	4	111		
II 期	4	138		
III 期	16	502		
IV 期	28	161		
直接胆红素			0.855	0.355
≤201 μmol/L	30	207		
>201 μmol/L	22	146		
ALT			8.385	0.004
≤108 U/L	26	502		
>108 U/L	26	138		
AST			5.913	0.015
≤62 U/L	18	324		
>62 U/L	34	138		
PT			3.404	0.065
≤11.8 s	25	324		
>11.8 s	27	146		
血红蛋白			0.742	0.389
≤120 g/L	35	161		
>120 g/L	17	502		
肌酐			0.357	0.550
≤66 μmol/L	28	305		
>66 μmol/L	24	138		
白蛋白			0.615	0.433
≤41 g/L	35	181		
>41 g/L	17	146		
腹水			0.184	0.668
无	14	207		
有	38	161		

¹²⁵I 粒子内放疗对晚期胆管癌有积极作用,不仅能通过放射线电离辐射破坏肿瘤细胞 DNA 结构,抑制其繁殖生长,还可通过调节患者免疫影响肿瘤发展^[5-6]。研究显示,放疗产生干扰素及触发免疫原性细胞死亡等激活宿主免疫,进而激活树突状细胞呈现肿瘤抗原,启动抗原特异性 T 细胞,控制肿瘤生长^[7]。放疗也会吸引肿瘤相关巨噬细胞、髓系来源

表 3 单因素分析免疫细胞亚群与 OS 相关性

参数	病例(n)	中位 OS(d)	χ^2 值	P 值
Δ 淋巴细胞			6.083	0.014
≥0.237	24	324		
<0.237	28	111		
ΔCD3 ⁺ T 细胞			3.981	0.046
≥0.7	21	305		
<0.7	31	111		
ΔCD4 ⁺ T 细胞			1.795	0.180
≥2.8	16	146		
<2.8	36	305		
ΔCD8 ⁺ T 细胞			4.259	0.039
≥-2.4	34	143		
<-2.4	18	305		
ΔCD4 ⁺ T/CD8 ⁺ T 细胞			0.189	0.664
≥-0.08	31	181		
<-0.08	21	161		
ΔNK			4.844	0.028
≥3.3	22	502		
<3.3	30	146		
ΔB 细胞			1.615	0.204
≥0.6	34	20		
<0.6	18	170		
ΔNKT			1.658	0.198
≥0.1	18	502		
<0.1	34	143		
ΔTreg			5.284	0.022
≥0.21	34	324		
<0.21	18	83		

表 4 多因素分析一般临床特征和免疫细胞亚群与 OS 相关性

参数	系数值	标准误	卡方值	P 值	OR 值
Δ 淋巴细胞	2.541	0.943	7.266	0.007	12.698
ΔTreg	1.801	0.867	4.320	0.038	6.058

抑制细胞、Treg、转化生长因子(TGF)-β、白细胞介素(IL)-10 及趋化因子等抑制免疫^[8]。因此,探索¹²⁵I 粒子条内放疗与免疫细胞关系,寻找可能影响¹²⁵I 粒子条内放疗效果的因素,对接受胆道支架植入联合¹²⁵I 粒子条内放射治疗的晚期胆管癌患者十分重要。

免疫细胞是肿瘤组织中重要间质细胞,主要由 T 淋巴细胞和髓源性细胞组成。免疫细胞参与构成了肿瘤免疫微环境,肿瘤微环境与肿瘤细胞密切相互作用在肿瘤发生、进展中起着至关重要的作用。本研究显示,ΔTreg 是预测接受胆道支架植入联合¹²⁵I 粒子条内放射治疗 MOJ 患者 OS 的独立影响因素,ΔTreg<0.2 患者 OS 较≥0.21 患者明显降低,其可能原因是¹²⁵I 粒子持续性内照射治疗影响了 Treg 细胞数。

Treg 是 CD4⁺T 细胞的一种特殊亚群,占循环 CD4⁺T 细胞 5%~10%,在肿瘤免疫微环境中发挥免疫抑制作用^[9]。Treg 分为自然 Treg、适应性 Treg 两

大类,自然 Treg 主要表达细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原(CTLA)-4 及 CD25 等,通过表面分子接触传递 TGF- β 等方式发挥免疫抑制作用;适应性 Treg 作为抗原特异性抑制细胞,主要通过释放 IL-10 发挥免疫抑制作用^[10]。肿瘤内浸润的 Treg 还可通过程序性细胞死亡蛋白配体(PD-L1)、PD-L2、C-C 基序趋化因子受体(CCR)8 等免疫检查点发挥免疫抑制作用^[11]。研究表明,放疗影响肿瘤浸润 Treg 数及其功能状态,取决于放射剂量、放射形式、应用人群特质等多种因素^[12]。放疗能引起细胞 DNA 损伤,造成细胞凋亡,细胞数量大量减少。但 Treg 在放疗引起的 DNA 损伤后能一定程度上修复,且出现 DNA 损伤时 Treg 细胞 G2 期检查点能快速激活,随后细胞周期停止,Treg 存活^[13]。因此放疗诱导 Treg 抗凋亡、促增殖及促其 DNA 修复等作用可能共同导致其数量增高,形成放疗抵抗,发挥免疫抑制作用。

本研究显示, Δ 淋巴细胞也是预测接受胆道支架植入联合 ¹²⁵I 粒子条内放射治疗 MOJ 患者 OS 的独立影响因素。淋巴细胞对放疗射线极为敏感,放射线不仅会直接破坏成熟的循环淋巴细胞,且可引起骨髓活性抑制,导致淋巴细胞生成数减少,放射线还可损伤胸腺或脾脏等淋巴器官,导致免疫抑制。但有研究显示放疗还可刺激淋巴细胞增殖,进而激活免疫,产生远端效应^[14]。外周血淋巴细胞是人类免疫系统的重要成员之一,可体现人体免疫功能,淋巴细胞数量与患者身体状况和肿瘤进程密切相关。

晚期胆管癌患者预后极差,TACE 是不可手术切除胆管癌重要治疗方式之一,但疗效仍较差。研究显示吉西他滨联合顺铂及吉西他滨联合替吉奥化疗方案,可一定程度提高晚期胆管癌患者 OS,目前是晚期胆管癌一线化疗方案。本研究时间跨度较长,早期尚无循证资料表明吉西他滨联合铂类的治疗价值,所以有些 TACE 中所用化疗药物未加入吉西他滨和铂类,这是本研究不足之处,也可能是本研究中术后联合 TACE 治疗未能明显延长患者 OS 的原因。

综上所述, Δ 淋巴细胞和 Δ Treg 数值是预测接受胆道支架植入联合 ¹²⁵I 粒子条内放射治疗 MOJ 患者 OS 的重要因素。MOJ 患者 Δ 淋巴细胞 ≥ 0.237 或 Δ Treg ≥ 0.21 接受胆道支架植入联合 ¹²⁵I 粒子条

内放射治疗,可能获得更长 OS。但 Δ 淋巴细胞和 Δ Treg 数值对 MOJ 患者 OS 预测价值仍需多中心大样本前瞻性临床研究进一步验证。

[参考文献]

- [1] Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th edition of the AJCC cancer staging manual: pancreas and hepatobiliary cancers[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25: 845-847.
- [2] Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, et al. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2020, 72: 364-377.
- [3] Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, et al. Cholangiocarcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7: 65.
- [4] 罗 君, 邵国良, 姚红响, 等. 单纯胆道支架与支架联合 ¹²⁵I 粒子条植入治疗: 一项回顾性对照研究[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 1256-1260.
- [5] Hu P, Huang J, Zhang Y, et al. Iodine-125 seed implantation in the treatment of malignant tumors[J]. J Interv Med, 2023, 6: 111-115.
- [6] Huang RX, Zhou PK. DNA damage response signaling pathways and targets for radiotherapy sensitization in cancer[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2020, 5: 60.
- [7] 苏琳琳, 周欢娣, 薛晓英. 放疗与肿瘤微环境的相关进展[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40: 664-668.
- [8] Shevtsov M, Sato H, Multhoff G, et al. Novel approaches to improve the efficacy of immuno-radiotherapy[J]. Front Oncol, 2019, 9: 156.
- [9] Hann A, Oo Y, Perera M. Regulatory T-cell therapy in liver transplantation and chronic liver disease[J]. Front Immunol, 2021, 12: 719954.
- [10] Savage PA, Klawon DEJ, Miller CH. Regulatory T cell development[J]. Annu Rev Immunol, 2020, 38: 421-453.
- [11] Goschl L, Scheinecker C, Bonelli M. Treg cells in autoimmunity: from identification to Treg-based therapies[J]. Semin Immunopathol, 2019, 41: 301-314.
- [12] Sia J, Hagekyriakou J, Chindris I, et al. Regulatory T cells shape the differential impact of radiation dose - fractionation schedules on host innate and adaptive antitumor immune defenses[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021, 111: 502-514.
- [13] Ozpiskin OM, Zhang L, Li JJ. Immune targets in the tumor microenvironment treated by radiotherapy[J]. Theranostics, 2019, 9: 1215-1231.
- [14] Ashrafzadeh M, Farhood B, Elejo Musa A, et al. Abscopal effect in radioimmunotherapy[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 85: 106663.

(收稿日期: 2023-09-13)

(本文编辑: 谷 珂)