

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.11.043

CD80、CD86 在鼻咽癌中的表达及其临床病理意义*

古闯逸¹ 方琦¹ 庞恩桥¹ 韦宜峰¹ 黄卓燕²

(1 柳州市柳铁中心医院耳鼻喉科 广西 柳州 545007; 2 广西中医药大学第一附属医院耳鼻喉科 广西 南宁 530023)

摘要 目的:研究 CD80、CD86 在鼻咽癌中的表达变化及其临床病理意义。**方法:**选择 2014 年 10 月至 2018 年 10 月本院接诊的鼻咽癌确诊患者 64 例纳入研究,依据鼻咽癌复发情况分复发组($n=30$)和未复发组($n=34$);同期选取正常鼻粘膜活检组织 33 例作为正常对照组,采用 SP 免疫组化法检测鼻咽癌患者癌组织或正常鼻粘膜活检组织 CD80、CD86 蛋白的表达,并经 Spearman 相关性分析法分析 CD80、CD86 蛋白表达与鼻咽癌恶化程度的相关性。**结果:**鼻咽癌的癌组织 CD80、CD86 蛋白均呈高表达,阳性表达主要定位于细胞膜、细胞质,与肿瘤临床 TNM 分期、淋巴结转移均显著相关($P<0.05$)。复发组、未复发组肿瘤组织中的 mRNA (ARD1、Pth1、Survivin)表达显著高于对照组,且复发组高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示 CD80、CD86 蛋白表达与鼻咽癌细胞侵袭能力呈显著正相关($r=0.403, 0.547, P<0.05$)。**结论:**鼻咽癌的癌组织内 CD80、CD86 蛋白均呈高表达,与鼻咽癌的临床分期、淋巴结转移及放疗预后关系密切,可能作鼻咽癌临床诊治及预后评估的重要参考指标。

关键词:CD80; CD86; 鼻咽癌; 肿瘤细胞; 增殖; 侵袭

中图分类号:R739.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)11-2197-04

Expression and Clinical Significance of CD80 and CD86 in the Nasopharyngeal Carcinoma*

GU Chuang-yi¹, FANG Qi¹, PANG En-qiao¹, WEI Yi-feng¹, HUANG Zhuo-yan²

(1 Department of otolaryngology, Liutie central hospital, liuzhou city, Liuzhou, Guangxi, 545007, China; 2 Department of otolaryngology, The first affiliated hospital of guangxi university of traditional Chinese medicine, Nanning, Guangxi, 530023, China)

ABSTRACT Objective: To study the expression changes of CD80 and CD86 in nasopharyngeal carcinoma and their effects on tumor cell proliferation and invasion ability. **Methods:** 64 cases of patients with confirmed nasopharyngeal cancer who were admitted to our hospital from October 2014 to October 2018 were enrolled in the study. All patients were divided into recurrent group ($n=30$) and non-recurrent group ($n=34$) according to the recurrence of nasopharyngeal carcinoma; in the same period, 33 cases of normal nasal mucosa biopsy were selected as normal control group. The expression of CD80 and CD86 protein in cancer tissues of patients with nasopharyngeal carcinoma was analyzed by SP immunohistochemistry. The correlation between CD80 and CD86 protein expression and the degree of deterioration of nasopharyngeal carcinoma was analyzed by Spearman correlation analysis. **Results:** CD80 and CD86 proteins were highly expressed, and showed brown positive staining in the cell membrane and cytoplasm. The positive expression of CD80 and CD86 protein in nasopharyngeal carcinoma tissues was associated with clinical TNM staging and lymph node metastasis ($P<0.05$); The mRNA (ARD1, Pth1, Survivin) expression in the recurrent and non-recurrent groups was significantly higher than that in the control group, and the recurrence group was higher than the non-recurrent group ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that CD80 and CD86 protein expression were positively correlated with the invasion ability of nasopharyngeal carcinoma cells ($r=0.403, 0.547, P<0.05$). **Conclusion:** CD80 and CD86 proteins are highly expressed in cancer tissues of nasopharyngeal carcinoma. At the same time, the expression of CD80 and CD86 protein in tumor tissues is closely related to the clinical stage, lymph node metastasis and prognosis of nasopharyngeal carcinoma, which can be used as an important index for clinical diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma.

Key words: CD80; CD86; Nasopharyngeal carcinoma; Tumor cells; Proliferation; Invasion

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

Article ID: 1673-6273(2020)11-2197-04

前言

鼻咽癌是耳鼻喉科较为常见的、高发性的头颈部恶性肿瘤疾病,在 40 岁以上中老年人群中具有较高发病率,严重影响患者健康^[1]。统计数据显示鼻咽癌疾病进展过程漫长,是多因素共同影响的结果,而饮食不良、EB 病毒感染、遗传、外部环境诱

因以及遗传基因易感因素均为导致鼻咽癌发病的重要病因^[2-4]。

研究显示人体内 T 淋巴细胞介导免疫应答是抵抗肿瘤疾病发病的关键途径。CD80、CD86 都属于人体 T 淋巴细胞在不断分化、成熟的过程中的刺激因子,在鼻咽癌的病理过程中发挥重要作用^[5,6]。CD80 通过结合 T 淋巴细胞抗原,抑制 Th1 细胞成熟,而 CD86 则是通过结合细胞毒 T 淋巴细胞抗原以促进

* 基金项目:广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(Z2014409);广西柳州市应用技术与开发计划项目(2009021526)

作者简介:古闯逸(1970-),男,本科,副主任医师,研究方向:耳鼻喉科,E-mail: 3096442661@qq.com,电话:18601268426

(收稿日期:2020-02-23 接受日期:2020-03-18)

Th1 细胞成熟^[7,8]。基于此,本研究主要探讨了鼻咽癌组织中 CD80、CD86 蛋白的表达与肿瘤细胞增殖、侵袭能力的关系,以期临床诊治鼻咽癌及判定预后提供参考,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 10 月至 2018 年 10 月本院收治的鼻咽癌患者 64 例,依据鼻咽癌复发情况分复发组 (n=30) 和未复发组 (n=34)。复发组中,男 17 例,女 13 例,年龄:23-75 岁,平均年龄 (51.12±6.14) 岁;临床 TNM 分期: I - II 期 19 例, III - IV 期 11 例;淋巴结转移: 12 例有淋巴结转移, 18 例无淋巴结转移。未复发组中,男 26 例,女 8 例,年龄: 25-73 岁,平均年龄 (48.46±3.75) 岁;临床 TNM 分期: I - II 期 23 例, III - IV 期 11 例;淋巴结转移: 13 例有淋巴结转移, 21 例无淋巴结转移。入选标准: 通过临床影像学、手术病理诊断明确为鼻咽癌;临床资料登记完整;接受放疗治疗;无放疗相关禁忌症;患者与其家属全部知情本研究,且签署相关同意书。排除标准: 存在肝、肾、心等脏器功能疾病;伴血液系统疾病、传染性疾病及其他恶性肿瘤者;存在既往药物过敏史者;排除妊娠期、哺乳期女性。同期,选取正常鼻粘膜活检组织 33 例作为正常对照组,包括男 20 例,女 13 例;年龄: 25-71 岁,平均年龄 (50.48±5.88) 岁。三组患者一般资料对比差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

所有鼻咽癌患者的病理组织标本全部开展 HE 染色明确鼻咽癌临床诊断,选择 SP 免疫组化法对鼻咽癌组织内 CD80、CD86 蛋白表达进行检测,所有操作全部严格遵循说明书实施。

1.2.1 免疫组化 对单位视野内阳性细胞和总细胞比值进行计数,并经图像分析仪对结果进行分析。参照 Fromowitz 综合评分方法实施结果判定,选择阳性细胞比值、着色强度对染色结果进行综合判定: (1) 阳性细胞比值: 于高倍镜条件下随机选择 5 个视野,观察染色细胞数,即每个视野选择计数细胞 200

个,对每张切片上分布的阳性细胞表达比值进行计算,0 分: 阳性细胞比值 $\leq 1\%$, 1 分: 阳性细胞比值为 $>1\%$ 、 $\leq 25\%$, 2 分: 阳性细胞的比值是 $>25\%$ 、 $\leq 50\%$, 3 分: 阳性细胞的比值是 $>50\%$ 、 $\leq 75\%$, 4 分: 阳性细胞的比值是 $>75\%$ ^[9,10]。(2) 染色强度: 细胞未染色为 0 分,细胞呈浅黄色为 1 分,细胞呈黄色为 2 分,细胞呈棕黄色或是棕褐色为 3 分。将阳性细胞和总细胞的比值、染色强度评分相乘获得总评分,评分 ≤ 1 分代表蛋白呈阴性表达, ≥ 2 分代表蛋白呈阳性表达, 0-2 分代表低表达,而 ≥ 3 分代表高表达^[11,12]。

1.2.2 PCR 检测法 mRNA 表达检测: 将采集的肿瘤细胞置于培养基,培养后通过胰蛋白酶进行消化、传代。成功提取肿瘤组织 RNA 后,采用紫外分光光度计检测所提取 RNA 纯度。同时,利于试剂将 RNA 合成为 cDNA,置于 Real-time PCR 仪 (7300) 中扩增引物。设置反应条件是: 95℃、94℃、58℃、72℃ 条件下分别反应 180 s、30 s、30 s、30 s,循环 38 次后实时计算 mRNA 相对表达量。

1.3 观察指标

经 SP 免疫组化法对各组鼻咽癌患者癌组织内 CD80、CD86 蛋白表达情况进行分析,并经 Spearman 相关性分析法分析 CD80、CD86 蛋白表达与鼻咽癌恶化程度的相关性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件对研究数据进行统计学处理,计量数据用 ($\bar{x} \pm s$) 描述,行 t 检验;计数数据应用 n(%) 描述,配以 χ^2 校验;经 Spearman 相关性分析法分析 CD80、CD86 蛋白表达与鼻咽癌细胞增殖、侵袭能力的相关性, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 鼻咽癌组织中 CD80、CD86 蛋白免疫组化特征

CD80、CD86 蛋白于鼻咽癌的癌组织内均呈高表达,棕色阳性表达主要定位于细胞膜,说明 CD80、CD86 蛋白和鼻咽癌产生、进展关系密切,见图 1。

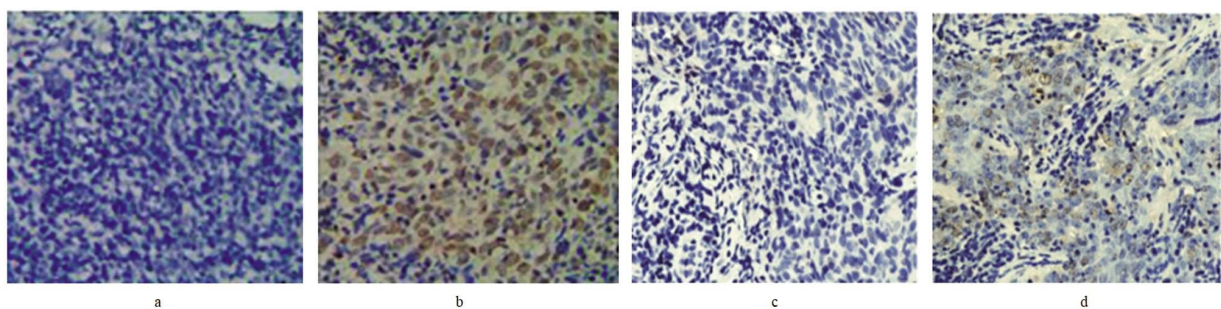


图 1 鼻咽癌组织中 CD80、CD86 蛋白免疫组化图

Fig.1 Immunohistochemistry of CD80 and CD86 proteins in nasopharyngeal carcinoma

注: a 为免疫组化检测鼻咽癌组织内 CD80 蛋白阴性表达 ($\times 200$); b 为免疫组化检测鼻咽癌组织内 CD80 蛋白阳性表达 ($\times 200$); c 为免疫组化检测鼻咽癌组织内 CD86 蛋白阴性表达 ($\times 200$); d 为免疫组化检测鼻咽癌组织内 CD86 蛋白阳性表达 ($\times 200$)。

Note: a: immunohistochemical detection of CD80 protein negative expression in nasopharyngeal carcinoma tissue ($\times 200$); b: immunohistochemical detection of CD80 protein positive expression in nasopharyngeal carcinoma tissue ($\times 200$); c: immunohistochemical detection Negative expression of CD86 protein in nasopharyngeal carcinoma tissue ($\times 200$); d: immunohistochemical detection of positive expression of CD86 protein in nasopharyngeal carcinoma tissue ($\times 200$).

2.2 CD80、CD86 蛋白表达与鼻咽癌临床特征的关系

鼻咽癌组织内 CD80、CD86 蛋白阳性表达和肿瘤临床

TNM 分期、淋巴结转移有关 ($P=0.000, 0.000$); 鼻咽癌组织内 CD80、CD86 蛋白表达和患者的性别、年龄无关 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 鼻咽癌组织内 CD80 蛋白表达和鼻咽癌临床特征的关系[n(%)]

Table 1 Relationship between CD80 protein expression and clinical characteristics of nasopharyngeal carcinoma [n(%)]

Clinical features		CD80		χ^2	<i>P</i>	CD86		χ^2	<i>P</i>
		negative (n=22)	Positive (n=42)			negative (n=19)	Positive (n=45)		
Gender	Male	12(54.5)	23(54.8)	0.115	0.902	11(57.9)	24(53.3)	0.215	0.806
	Female	10(45.5)	19(45.2)			8(42.1)	21(46.7)		
Age	<50	15(68.2)	28(66.7)	0.387	0.321	13(68.4)	31(68.9)	0.186	0.682
	≥ 50	7(31.8)	14(33.3)			6(31.6)	14(31.1)		
Clinical	Stage I - II	20(90.9)	17(40.5)	20.851	0.000	16(84.2)	29(64.4)	17.266	0.000
TNM staging	Stage III-IV	2(9.1)	25(59.5)			3(15.8)	16(35.6)		
Lymph node	Yes	5(22.7)	24(57.1)	18.124	0.000	4(21.1)	23(51.1)	11.282	0.000
metastasis	No	17(77.3)	18(42.9)			15(78.9)	22(48.9)		

2.3 三组肿瘤组织中 mRNA 表达的对比

复发组、未复发组肿瘤组织中的 mRNA(ARD1、Ptch1、Sur-

vivin)表达显著高于对照组,且复发组高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 三组肿瘤组织中 ARD1、Ptch1、Survivin 表达的对比

Table 2 Comparison of ARD1, Ptch1, and Survivin expression in three groups of tumor tissues

Groups	ARD1	Ptch1	Survivin
Control group(n=33)	0.9± 0.1	0.7± 0.2	1.1± 0.5
Non-relapse group(n=34)	1.3± 0.2 ^a	1.7± 0.3 ^a	1.8± 0.4 ^a
Relapse group(n=30)	2.7± 0.5 ^{ab}	2.9± 0.4 ^{ab}	3.1± 0.9 ^{ab}

Note: Compared with the control group, ^a $P<0.05$; Compared with the CIN group, ^b $P<0.05$.

2.4 CD80、CD86 蛋白表达与癌细胞增殖、侵袭能力的相关性

Spearman 相关性分析显示,CD80、CD86 蛋白表达与鼻咽

癌细胞侵袭能力呈正相关($r=0.403、0.547, P<0.05$)。见表 3。

表 3 CD80、CD86 蛋白表达与鼻咽癌侵袭能力的相关性

Table 3 Correlation between CD80 and CD86 protein expression and invasive ability of nasopharyngeal carcinoma

Serum index	Cancer cell proliferation and invasion	
	<i>r</i>	<i>P</i>
CD80	0.403	0.000
CD86	0.547	0.000

3 讨论

鼻咽癌属于低分化鳞癌种类范围,其恶性程度极高,一旦发病,肿瘤细胞会迅速增殖,侵袭周围细胞组织^[13];与此同时,鼻咽癌肿瘤细胞通常会随患者的淋巴系统、血液系统进行转移;加之鼻咽部位于人体头面部中央,肿瘤区域与人体重要器官、血管以及神经组织相邻,给鼻咽癌的诊治和治疗均带来极大挑战^[14,15]。相关研究发现,免疫逃逸是造成恶性鼻咽癌肿瘤疾病发生、发展及复发、转移的关键病理机制,其免疫细胞共刺激分子(CD80、CD86)的异常表达与鼻咽癌细胞的异常增殖、侵袭具有密切相关性,可以为鼻咽癌的临床诊疗提供靶向参考^[16-18]。CD80、CD86 均属于人体 T 淋巴细胞在分化、成熟的过程周期中的共刺激分子,直接参与鼻咽癌患者体内淋巴细胞的分化、转移过程,发挥重要作用^[19]。研究发现,肿瘤细胞中的 CD80、CD86 通过结合鼻咽癌配体细胞毒 T 淋巴细胞抗原,介导患者体内 T 淋巴细胞亚群中 Th 细胞的抑制作用,通过抑制患者体内抗癌因子的活性程度,增加鼻咽癌肿瘤细胞的增殖、分化以

及侵袭能力,进一步促进鼻咽癌疾病的进展^[20,21]。

CD80、CD86 蛋白作为新型造血干细胞的表面标志物,存在不断增殖分化、自我更新能力,具备极强成瘤性及干细胞相关特征^[22,23]。大量研究表明,CD80、CD86 蛋白于肺癌、肝癌、卵巢癌、胃癌及前列腺癌等肿瘤细胞内显示为高阳性表达,均反映肿瘤细胞内 CD80 蛋白表达程度,和肿瘤发生及进展、复发、放化疗效果、预后的关系密切^[24,25]。本研究结果显示,鼻咽癌组织内 CD80、CD86 蛋白呈高表达,于细胞膜、细胞质内显示为棕色阳性染色;说明 CD80、CD86 蛋白于鼻咽癌组织内呈高表达,认为 CD80、CD86 蛋白和鼻咽癌肿瘤组织内分布肿瘤干细胞,和肿瘤增殖及放化疗敏感性、复发、转移存在密切相关性^[26,27]。与此同时,本研究结果显示,CD80、CD86 蛋白和鼻咽癌肿瘤患者的临床分期、淋巴结转移及存在相关性,和患者性别、年龄无显著相关性;提示 CD80、CD86 蛋白表达能经临床病理特征改变对鼻咽癌严重程度进行反映,且 CD80、CD86 蛋白的阳性表达能经提高鼻咽癌放疗敏感性,影响患者预后,可将 CD80、CD86 蛋白视作临床预测鼻咽癌放疗预后重要指标^[28]。本研究结果显示,鼻咽癌复发组、未复发组肿瘤组织中的 mR-

NA(ARD1、Pth1、Survivin)表达显著高于对照组,且复发组高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 CD80、CD86 的高表达与鼻咽癌患者肿瘤细胞增殖、侵袭能力的高表达存在密切相关性。究其原因可以发现,CD80、CD86 通过抑制鼻咽癌患者体内的 Th 细胞,加速肿瘤细胞的不断分化和成熟,进而产生免疫逃逸现象,削弱人体免疫系统对于肿瘤细胞的控制,促进 mRNA(ARD1、Pth1、Survivin)的异常高表达,最终导致鼻咽癌肿瘤细胞的增殖和侵袭能力加剧,影响患者预后康复质量^[29,30]。另外,本研究结果亦显示,Spearman 相关性分析显示,CD80、CD86 蛋白表达与鼻咽癌细胞侵袭能力呈正相关($r=0.403$ 、 0.547 , $P<0.05$),说明 CD80、CD86 作为新型肿瘤干细胞标记物,和肿瘤细胞的发生、进展、增殖及侵袭能力密切相关,其表达水平的精确检测结果具有较高的敏感度和特异性,其具有的靶向特性可以为鼻咽癌的临床诊治提高有利帮助。

综上所述,鼻咽癌组织内 CD80、CD86 蛋白呈特异性高表达,且与鼻咽癌患者的临床分期、淋巴结转移以及肿瘤细胞的增殖、侵袭能力具有密切相关性,提示监测癌组织内 CD80、CD86 蛋白表达情况,可为鼻咽癌的临床诊断和治疗提供靶向依据。

参考文献(References)

- [1] 方琦, 庞恩桥, 韦宜峰, 等. 鼻咽癌分化程度与 CD80 和 CD86 表达的相关性研究[J]. 微创医学, 2017, 12(5): 596-598
- [2] 邓卓霞, 司勇锋, 陶仲强. 鼻咽癌病因研究及早期诊断与治疗[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 40(3): 173-177
- [3] Shun Liang, Fan Tang, Xia Huang, et al. Deep-learning-based detection and segmentation of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma computed tomographic images for radiotherapy planning [J]. European radiology, 2019, 29(4): 1961-1967
- [4] 王丽祥. 共刺激分子 CD80、CD86 及抗原递呈细胞 DC 在鼻咽疾病的应用研究[J]. 微创医学, 2017, 12(2): 230-232
- [5] 蔡曼波, 冯启胜, 陈丽珍, 等. 共刺激分子 CD80 和 CD86 表达对鼻咽癌进展及预后的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(22): 2686-2690
- [6] 方琦, 何建波, 王丽祥. 鼻内镜下活性银离子治疗 CD80 高表达鼻咽癌放疗后分泌性中耳炎[J]. 华夏医学, 2017, 30(5): 115-116
- [7] 李茉莉. 鼻咽癌患者的 MKK4、MACC1、p-IRE1 蛋白表达水平及其临床意义研究[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(1): 23-26
- [8] 金鹏. 三维适形放疗对鼻咽癌患者血清纤维化指标、肿瘤标志物、表皮生长因子及其受体的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(3): 427-429, 432
- [9] 陈洪志, 罗花南, 权博源, 等. 人参皂苷 Rg3 对鼻咽癌放疗患者 CD80/86 表达及细胞免疫功能的影响 [J]. 吉林中医药, 2017, 37(12): 1211-1214
- [10] Yuan Zhang, Ling Long Tang, Ying Qin Li, et al. Spontaneous remission of residual post-therapy plasma Epstein-Barr virus DNA and its prognostic implication in nasopharyngeal carcinoma: A large-scale, big-data intelligence platform-based analysis[J]. International journal of cancer, 2019, 144(9): 2313-2319
- [11] 马钊恩, 刘晓清, 冀天星, 等. 血清 EB 病毒衣壳抗原 IgA 检测在鼻咽癌辅助诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(6): 830-831
- [12] 陈彤. 血管内皮生长因子及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白与鼻咽癌患者临床分期及预后的相关性 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(7): 58-60
- [13] 古爽, 冯俊, 曾晓莉. 鼻咽癌组织中 CD80、CD86 表达量与鼻内镜术后复发及肿瘤凋亡、侵袭的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(10): 1388-1390, 1394
- [14] 曾兵, 郭海霞, 徐清榜, 等. CSF-1R 在鼻咽癌细胞株中的表达情况及对细胞增殖、凋亡、侵袭转移能力的影响 [J]. 医学研究杂志, 2019, 48(3): 136-139, 149
- [15] 朱永娟, 刘泽滨, 姜健, 等. Rta-IgG-D-二聚体联合检测对鼻咽癌筛查及其病理分期的临床诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(8): 1186-1188
- [16] 曹淑琴, 朱朝勇, 张宽. 重组人血管内皮抑制素结合化疗对鼻咽癌临床疗效、预后及血清血管内皮生长因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4290-4292
- [17] Lai Sheung Chan, On Ying Man, Hoi Hin Kwok, et al. The Wnt modulator ICG-001 mediates the inhibition of nasopharyngeal carcinoma cell migration in vitro via the miR-150/CD44 axis [J]. International journal of oncology, 2019, 54(3): 1010-1020
- [18] 孙光炎, 丁明炎, 姚和迁, 等. HMG-CoA2 裂解酶在鼻咽癌组织中表达及其对鼻咽癌细胞增殖、侵袭能力的影响[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(9): 1294-1299
- [19] 黄中, 邵汎帆, 郑乃莹. VEGF 基因调控 TGF- β 1 信号转导通路在鼻咽癌转移中的机制及临床意义 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(6): 991-994
- [20] 唐楠, 雷德强, 赵洪洋. 人 CD133 基因及蛋白分子生物学研究进展 [J]. 临床神经外科杂志, 2017, 14(4): 318-320
- [21] Lee AW, Ng WT, Chiang CL, et al. International Guideline on Dose Prioritization and Acceptance Criteria in Radiation Therapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma [J]. Oncology biology Physics, 2019, 105(3): 567-580
- [22] Zhang Y, Tang LL, Li YQ, et al. Spontaneous remission of residual post-therapy plasma Epstein-Barr virus DNA and its prognostic implication in nasopharyngeal carcinoma: A large-scale, big-data intelligence platform-based analysis [J]. INT J CANCER, 2019, 144(9): 2313-2319
- [23] Zhu WJ, Zhang JJ, Singh A, et al. Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Intraarterial Combined With Intravenous Peptide Receptor Radionuclide Therapy [J]. Clinical nuclear medicine, 2019, 44(12): 989-990
- [24] Chapchay K, Weinberger J, Eliashar R, et al. Anterior Skull Base Reconstruction following Ablative Surgery for Osteoradionecrosis: Case Report and Review of Literature [J]. ANN OTO RHINOL LARYN, 2019, 128(12): 1134-1140
- [25] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGF beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17 producing T cells [J]. Immunity, 2016, 24(02): 179-189
- [26] Haffajee AD, Torresyap G, Socransky SS. Clinical changes following four different periodontal therapies for the treatment of chronic periodontitis: 1-year results[J]. J Clin Periodontol, 2017, 34(03): 243-253
- [27] 杨吉帆, 任洪波, 李春梅, 等. 注射用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子含漱液在鼻咽癌患者放射性口腔黏膜炎防治中的应用[J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(05): 340-342
- [28] Alcon A, Geiger E J, Pandit A, et al. Cranial Nerve Palsies: A Rare, Longterm Complication of Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma[J]. Corm Med, 2015, 79(9): 543-546
- [29] Wennstrom J L, Tomasi C, Bertelle A, et al. Full-mouth ultrasonic debridement versus quadrant scaling and root planing as an initial approach in the treatment of chronic periodontitis [J]. J Clin Periodontol, 2015, 32(08): 851-859
- [30] Ren J H, Dai X F, Yan G L, et al. Acute oral mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with radiotherapy: association with genetic Polymorphism in DNA DSB repair genes [J]. Int J Radiat Biol, 2014, 90(3): 256-261