



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240596
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240596
China Journal of General Surgery, 2025, 34(2):346-355.

· 临床研究 ·

中低剂量电离辐射对甲状腺乳头状癌免疫微环境的影响

李哲成¹, 唐能¹, 姚磊¹, 吴昭颐², 王志明¹

[1. 中南大学湘雅医院 普通外科, 湖南 长沙 410008; 2. 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院) 乳甲外科, 湖南 长沙 410005]

摘要

背景与目的: 甲状腺乳头状癌 (PTC) 作为最常见的甲状腺癌类型, 其发病率在全球范围内快速增长, 对个体健康和社会公共卫生体系构成严重威胁。中低剂量电离辐射的暴露场景与普通人群的日常生活更为贴近, 因而更容易引发公共卫生问题, 且已经被广泛认为可能对免疫系统造成重构性影响。本研究探讨中低剂量电离辐射对 PTC 肿瘤免疫微环境的影响, 旨在揭示这类辐射暴露事件对 PTC 患者的潜在危害。

方法: 从 GEO 数据库中检索并下载了包含 RNA-seq 数据及相应临床病例资料的两个数据集 (GSE29265 和 GSE35570)。这两个数据集均源自因切尔诺贝利核电站事故而暴露于电离辐射的甲状腺癌患者以及散发甲状腺癌患者的样本。通过数据清洗、合并及去批次效应后, 利用 R 语言进行差异表达基因分析、功能富集分析、免疫细胞浸润分析以及肿瘤微环境分析。

结果: 在肿瘤样本中, 辐射暴露组相较于散发组有 3 个基因表达明显上调, 27 个基因表达明显下调。这些差异表达基因主要富集在与免疫反应密切相关的生物学功能上, 包括趋化因子活动、多种免疫细胞趋化作用及肿瘤免疫等。免疫细胞浸润分析显示, 在正常样本中, 辐射暴露对免疫细胞浸润的影响有限; 但在肿瘤样本中, 辐射暴露组的免疫评分和 ESTIMATE 评分均明显低于散发组。进一步分析发现, 辐射暴露组中总 T 细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、B 细胞和细胞毒性淋巴细胞在肿瘤微环境中的浸润水平明显低于散发组。

结论: 尽管中低剂量电离辐射对正常甲状腺组织的影响相对较小, 但在 PTC 肿瘤微环境中, 辐射暴露显著降低了多种免疫细胞亚型的浸润程度, 这可能对疾病的进展产生重要影响。

关键词

甲状腺肿瘤; 癌, 乳头状; 辐射, 电离; 免疫微环境

中图分类号: R736.1

Impact of low-to-moderate dose ionizing radiation on the immune microenvironment of papillary thyroid carcinoma

LI Zhecheng¹, TANG Neng¹, YAO Lei¹, WU Zhaoyi², WANG Zhiming¹

[1. Department of General Surgery, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. Department of Thyroid and Breast Surgery, Hunan Provincial People's Hospital (the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), Changsha 410005, China]

Abstract

Background and Aims: Papillary thyroid carcinoma (PTC), the most common type of thyroid cancer,

收稿日期: 2024-11-18; 修订日期: 2025-01-11。

作者简介: 李哲成, 中南大学湘雅医院博士研究生, 主要从事肝胆胰及甲状腺疾病方面的研究。

通信作者: 王志明, Email: wangzhimingcsu@yandex.com

has been rapidly increasing in incidence worldwide, posing a serious threat to individual health and public healthcare systems. Exposure to low-to-moderate doses of ionizing radiation is more relevant to the daily lives of the general population and, therefore, raises greater public health concerns. It has also been widely recognized as a potential factor in immune system remodeling. This study was conducted to investigate the impact of low-to-moderate dose ionizing radiation on the tumor immune microenvironment of PTC, aiming to reveal the potential hazards of such radiation exposure in PTC patients.

Methods: Two datasets (GSE29265 and GSE35570) containing RNA-seq data and corresponding clinical information were retrieved and downloaded from the GEO database. These datasets included thyroid cancer samples from patients exposed to ionizing radiation due to the Chernobyl disaster, as well as sporadic thyroid cancer cases. After data cleaning, merging, batch effect correction, differential gene expression analysis, functional enrichment analysis, immune cell infiltration analysis, and tumor microenvironment analysis were performed using R language.

Results: In tumor samples, the radiation-exposed group exhibited significant differential gene expression compared to the sporadic group, with three genes upregulated and 27 genes downregulated. These differentially expressed genes were primarily enriched in biological functions closely related to immune responses, including chemokine activity, immune cell chemotaxis, and tumor immunity. Immune cell infiltration analysis indicated that radiation exposure had a limited impact on immune cell infiltration in normal samples. However, in tumor samples, the immune and ESTIMATE scores were significantly lower in the radiation-exposed group than in the sporadic group. Further analysis revealed that total T cells, CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, B cells, and cytotoxic lymphocytes exhibited significantly lower infiltration levels in the tumor microenvironment of the radiation-exposed group than the sporadic group.

Conclusion: Although low-to-moderate dose ionizing radiation has a relatively minor impact on normal thyroid tissue, it significantly reduces the infiltration of various immune cell subtypes in the PTC tumor microenvironment. This reduction in immune infiltration may have important implications for disease progression.

Key words

Thyroid Neoplasms; Carcinoma, Papillary; Radiation, Ionizing; Immune Microenvironment

CLC number: R736.1

作为内分泌系统最常见的恶性肿瘤，由于早期肿瘤检测、个体危险因素和环境危险因素等，甲状腺癌发病率在全球范围内呈现快速增长趋势^[1-2]。我国也处于甲状腺癌发病率最高的第一梯队，1983—2017年，我国甲状腺癌的发病率增幅最为显著，男性年均百分比变化为7.82%，女性为8.59%。女性甲状腺癌的发病率已从第16位上升至第3位，预计到2028—2032年，甲状腺癌将成为最常见的癌症类型^[3]。甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma, PTC）作为最常见的病理类型，约占所有病例的85%~95%。是甲状腺癌快速增长的主要来源，其高发病率对个体健康和社会公共

卫生体系均构成严重威胁^[4]。

在近年来的研究中，肿瘤免疫微环境在癌症的发生与发展中扮演的双重角色受到了广泛关注。特别地，PTC作为一种突变负荷较低的癌症类型，其肿瘤抗原表达水平较低，显示出较弱的免疫原性^[5]。然而，PTC肿瘤微环境中存在大量的免疫细胞浸润，其中免疫抑制细胞群的密度与肿瘤的分化程度、BRAF^{V600E}突变状态以及不良预后之间存在显著相关性^[6-7]。这些发现提示，尽管PTC的免疫原性较低，但其免疫微环境的复杂性可能对疾病的进展产生重要影响^[8]。

电离辐射，以其高能量特性，能够从原子或

分子中剥离电子，进而在与物质（包括生物体）相互作用时引发原子层面的变化。在辐射剂量的分类中，100 mGy至1 Gy的剂量范围被归类为中等剂量电离辐射，而低于100 mGy的则被视为低剂量电离辐射^[9]。与高剂量电离辐射对人体健康的明显危害相比，中低剂量电离辐射的影响相对不那么显著。然而，考虑到中低剂量电离辐射的暴露场景与普通人群的日常生活更为贴近，它们可能引发的公共卫生问题不容忽视^[10]。随着放射性诊断、治疗手段以及核能技术的广泛应用，公众对于中低剂量电离辐射可能带来的潜在健康风险的关注日益增加。电离辐射暴露已被确定为甲状腺癌发生的关键危险因素之一^[11]。过往研究^[9,12]表明，即使是中低剂量的电离辐射也可能对免疫系统造成重构性影响。然而，此类电离辐射对PTC免疫微环境的具体影响尚未得到充分阐明。

本研究的目的在于深入理解中低剂量电离辐射对PTC肿瘤免疫微环境的影响，旨在减轻或预防这类辐射暴露事件对PTC患者的潜在危害。

1 资料与方法

1.1 数据下载与清洗

从NCBI的Gene Expression Omnibus (GEO)数据库中检索并下载GSE29265和GSE35570两个数据集，它们包含了RNA-seq数据及相应的临床病例资料。这两个数据集均源自GPL570测序平台，涵盖了因切尔诺贝利核电站事故而暴露于电离辐射的甲状腺癌患者以及散发甲状腺癌患者的样本。暴露组患者接受的平均辐射剂量约为250 mGy，属于中低剂量电离辐射范围^[11]。将非PTC患者去除后通过R语言中的“sva”软件包对两个数据集进行合并及去批次效应。最终得到90例散发组样本（48例正常样本和42例肿瘤样本）和66例辐射暴露组样本（23例正常样本和43例肿瘤样本）的RNA-seq数据。

1.2 差异表达基因筛选

利用R语言的“limma”软件包对散发组和暴露组的正常样本以及肿瘤样本进行了差异表达基因分析，以识别两组间表达差异显著的基因。采用了 $P < 0.05$ 且对数倍数变化($|\log_2FC|$) ≥ 1 的标准来确定具有统计学意义的差异表达基因。

1.3 功能富集分析

采用R语言中的多个软件包进行了GO^[13]和KEGG^[14]通路富集分析。具体地，使用“clusterProfiler”^[15]“org.Hs.eg.db”“ggplot2”以及“GOplot”^[16]软件包来执行GO和KEGG分析。此外还进行了GSEA^[17]和GSVA分析，这些分析则是通过使用“org.Hs.eg.db”“clusterProfiler”“ggplot2”“enrichplot”和“GSVA”软件包完成的。调整后 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4 免疫细胞浸润分析

首先使用CIBERSORT (Cell-type Identification by Estimating Relative Subsets of RNA Transcripts)算法估计所有样本中的免疫细胞浸润水平^[18]，并使用R语言中的“pheatmap”软件包进行可视化。通过MCPcounter和ssGSEA这两种方法对每个样本中的免疫细胞浸润情况进行了评分，这两种方法分别是通过R语言中的“MCPcounter”和“GSVA”软件包进行分析，并由“pheatmap”和“ggplot2”软件包进行可视化。

1.5 肿瘤微环境分析

利用R语言中的“estimate”软件包对每个样本的免疫和基质成分进行了定量评估。ESTIMATE评分是通过计算免疫评分(immune score)和基质评分(stromal score)的总和得出的，这两个评分分别反映了样本中免疫细胞和基质细胞的丰度。因此，ESTIMATE评分能够综合反映肿瘤微环境中非肿瘤细胞的比例。值得注意的是，较高的ESTIMATE评分通常与较低的肿瘤纯度相关联，这表明肿瘤样本中包含较多的免疫和基质细胞成分^[19]。

1.6 统计学方法

使用了R软件4.2.2版本进行统计学分析及相应的图形绘制。Wilcoxon检验计算暴露组样本与散发组样本之间差异分布的免疫细胞及肿瘤微环境的差异， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 样本合并及去批次效应

首先进行了主成分分析(PCA)以评估数据集GSE29265和GSE35570合并后的样本分布情况。图1A显示，合并后的数据集存在显著的批次效应，这可能会影响后续分析的准确性。因此采取了去批

次效应的处理措施。去批次效应处理后,PCA 结果显示,正常样本和肿瘤样本能够明显区分为两个不同的群体(图 1B),这表明处理措施有效地减少了批次效应,使得生物学变异性成为主要的变异来源。然而,尽管去除了批次效应,辐射暴露

组和散发组在正常样本和肿瘤样本中的区分度仍然不高(图 1C),这可能反映了两组样本在生物学特征上存在一定的相似性,同时也提示了在 PTC 研究中,辐射暴露的影响可能需要更深入的分析来明确。

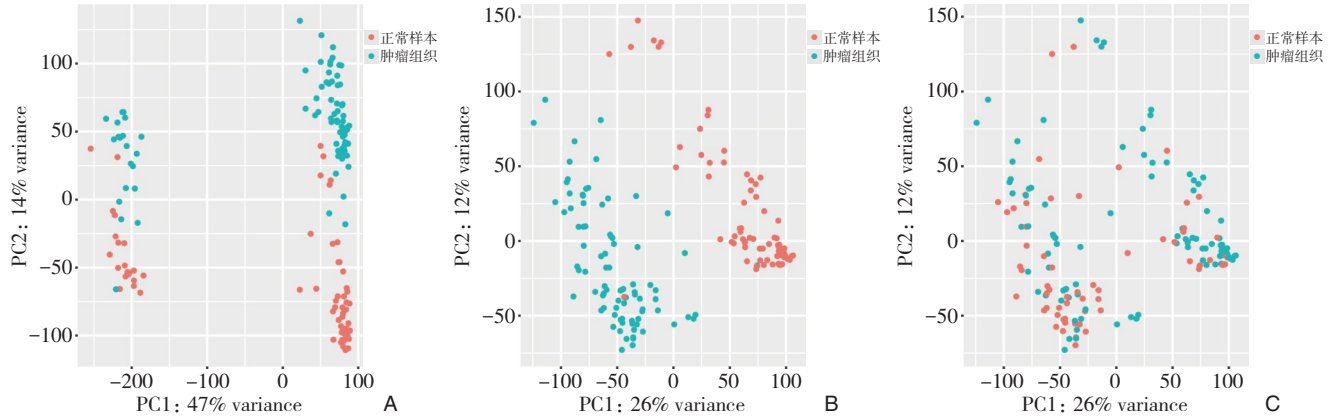


图 1 数据集合并后样本的 PCA 图 A: 未进行去批次效应处理的 PCA 图; B: 去批次效应后按肿瘤/正常分组的 PCA 图; C: 去批次效应后按辐射暴露/散发分组的 PCA 图

Figure 1 PCA plots of the samples after dataset merging A: PCA plot without batch effect correction; B: PCA plot with batch effect correction, grouped by tumor/normal status; C: PCA plot with batch effect correction, grouped by radiation exposure/sporadic status

2.2 差异表达基因筛选

对肿瘤样本和正常样本进行了辐射暴露组与散发组之间的差异表达基因分析。通过对比两组的基因表达量,利用热图直观展示了这些差异表达基因的表达水平(图 2A-B)。进一步通过火山图来直观展示差异表达基因的统计显著性和表达变化幅度(图 2C-D)。设定 $P < 0.05$ 且 $|\log_2FC| \geq 1$ 作为

差异表达基因的筛选标准,在肿瘤样本中发现,暴露组相较于散发组有 3 个基因表达明显上调,27 个基因表达明显下调。这一结果表明,辐射暴露可能在肿瘤发生过程中对基因表达产生了显著影响。而在正常样本中,暴露组相较于散发组仅有 2 个基因表达明显上调,这可能反映了在正常甲状腺组织中,辐射暴露对基因表达的影响相对较小。

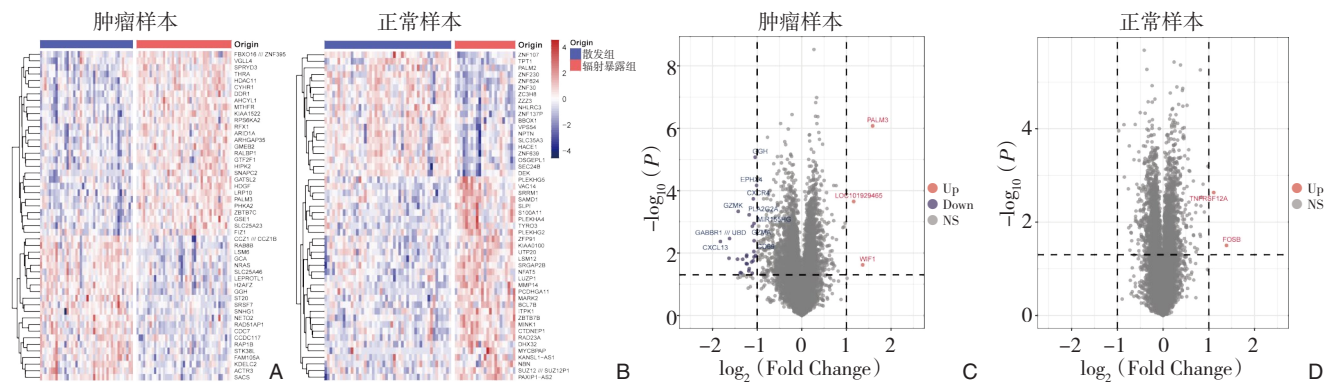


图 2 差异表达分析 A-B: 热图分别展示了肿瘤样本和正常样本中辐射暴露组与散发组之间的差异基因表达情况; C-D: 火山图分别展示了肿瘤样本和正常样本中差异表达基因的统计显著性和表达变化幅度

Figure 2 Differential expression analysis A-B: Heatmaps showing the differential gene expression between the radiation-exposed and sporadic groups in tumor and normal samples, respectively; C-D: Volcano plots showing the statistical significance and expression changes of differentially expressed genes in tumor and normal samples, respectively

2.3 差异基因的功能富集分析

首先对肿瘤样本中辐射暴露组与散发组的差异表达基因进行GO和KEGG富集分析，结果表明，这些差异基因主要富集在与免疫反应密切相关的生物学功能上，包括趋化因子活动、淋巴细胞趋化、单核细胞趋化以及白细胞趋化等（图3A-B）。这些富集的生物学过程在肿瘤免疫微环境中起着至关重要的作用，它们参与调节免疫细胞的招募

和激活，进而影响肿瘤的发展和免疫逃逸。此外，本研究还进行了GSEA（图3C-D）和GSVA（图3E）分析。这些分析进一步证实了散发组相较于辐射暴露组展现出更强的免疫细胞趋化性和对肿瘤细胞的免疫反应。GSEA和GSVA分析提供了关于基因集活性的全面视图，它们不仅考虑了基因表达的变化，还考虑了整个基因集的协调变化，从而揭示了肿瘤微环境中免疫反应的复杂性。

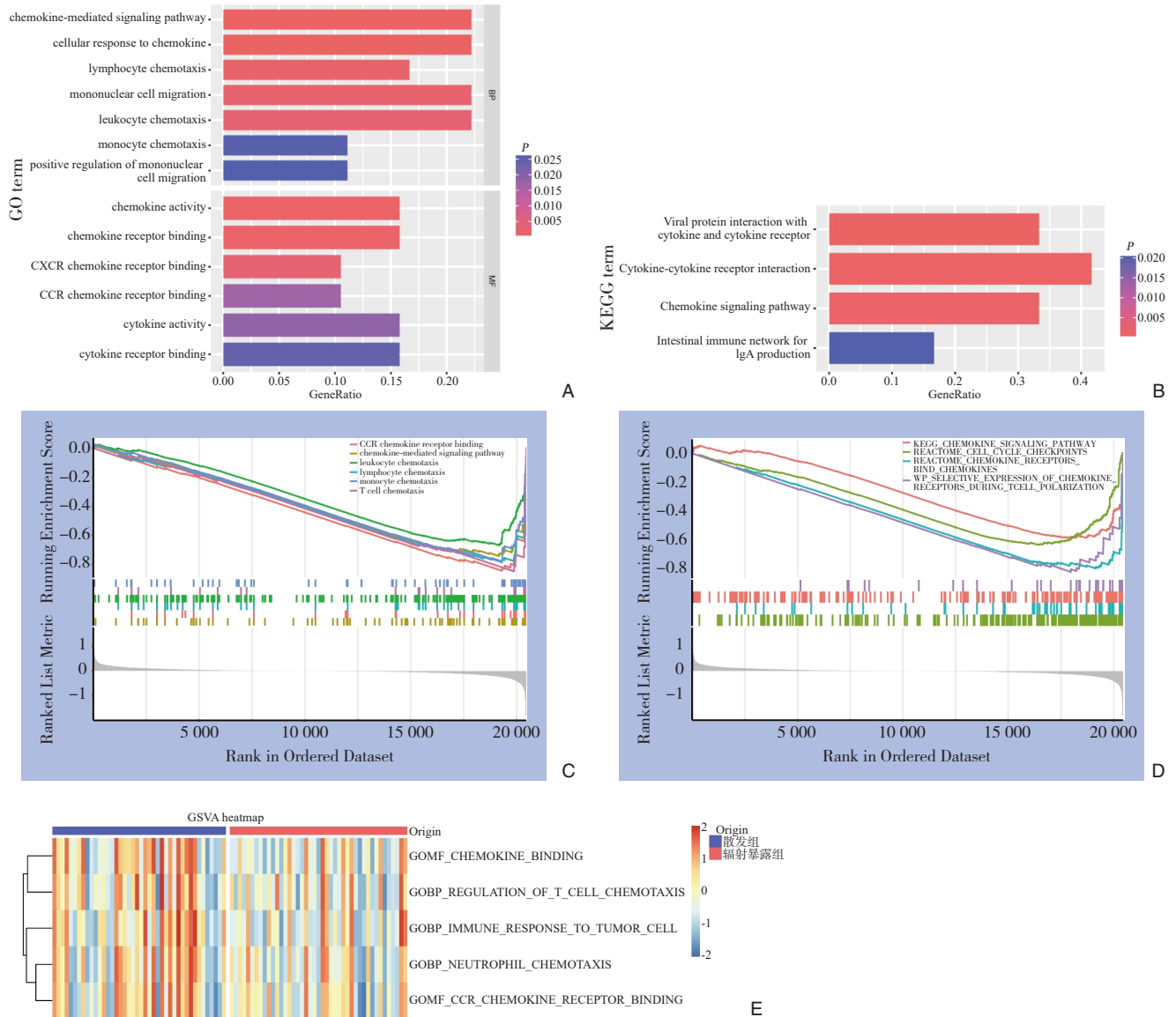


图3 差异表达基因的功能富集分析 A-B: 差异表达基因GO/KEGG富集分析; C-D: 差异表达基因GSEA富集分析; E: 差异表达基因GSVA富集分析

Figure 3 Functional enrichment analysis of differentially expressed genes A-B: GO/KEGG enrichment analysis of differentially expressed genes; C-D: GSEA enrichment analysis of differentially expressed genes; E: GSVA enrichment analysis of differentially expressed genes

2.4 免疫景观及肿瘤微环境分析

考虑到在上一步中对差异基因进行的富集分析结果主要指向肿瘤免疫相关功能及通路，本研

究首先应用CIBERSORT算法对散发组和辐射暴露组样本中的22种免疫细胞浸润百分比进行了定量分析。CIBERSORT算法能够利用基因表达数据来

估算不同免疫细胞类型的相对比例。通过全景彩虹图直观地展示了这些免疫细胞在每个样本中的浸润情况 (图4A)。随后采用 estimate 算法对正常样本和肿瘤样本中的散发组与辐射暴露组进行了免疫评分和基质评分的计算。免疫评分反映了样本中免疫细胞的相对丰度,而基质评分则反映了基质细胞的相对丰度。在正常样本中发现,散发组和辐射暴露组的免疫评分没有显著差异 (图4B),这表明在未发生肿瘤的组织中,辐射暴露对免疫

细胞浸润的影响有限。然而,在肿瘤样本中,辐射暴露组的免疫评分和ESTIMATE评分均明显低于散发组 (图4C-D),这可能意味着辐射暴露组的肿瘤微环境中免疫细胞的浸润程度较低。此外,辐射暴露组的肿瘤纯度 (tumor purity) 明显高于散发组 (图4E),这表明辐射暴露组的肿瘤样本中肿瘤细胞的比例更高,而非肿瘤细胞 (包括免疫细胞和基质细胞) 的比例较低。两组的基质评分没有显著差异 (图4F),这表明辐射暴露对基质细胞浸润的影响不大。

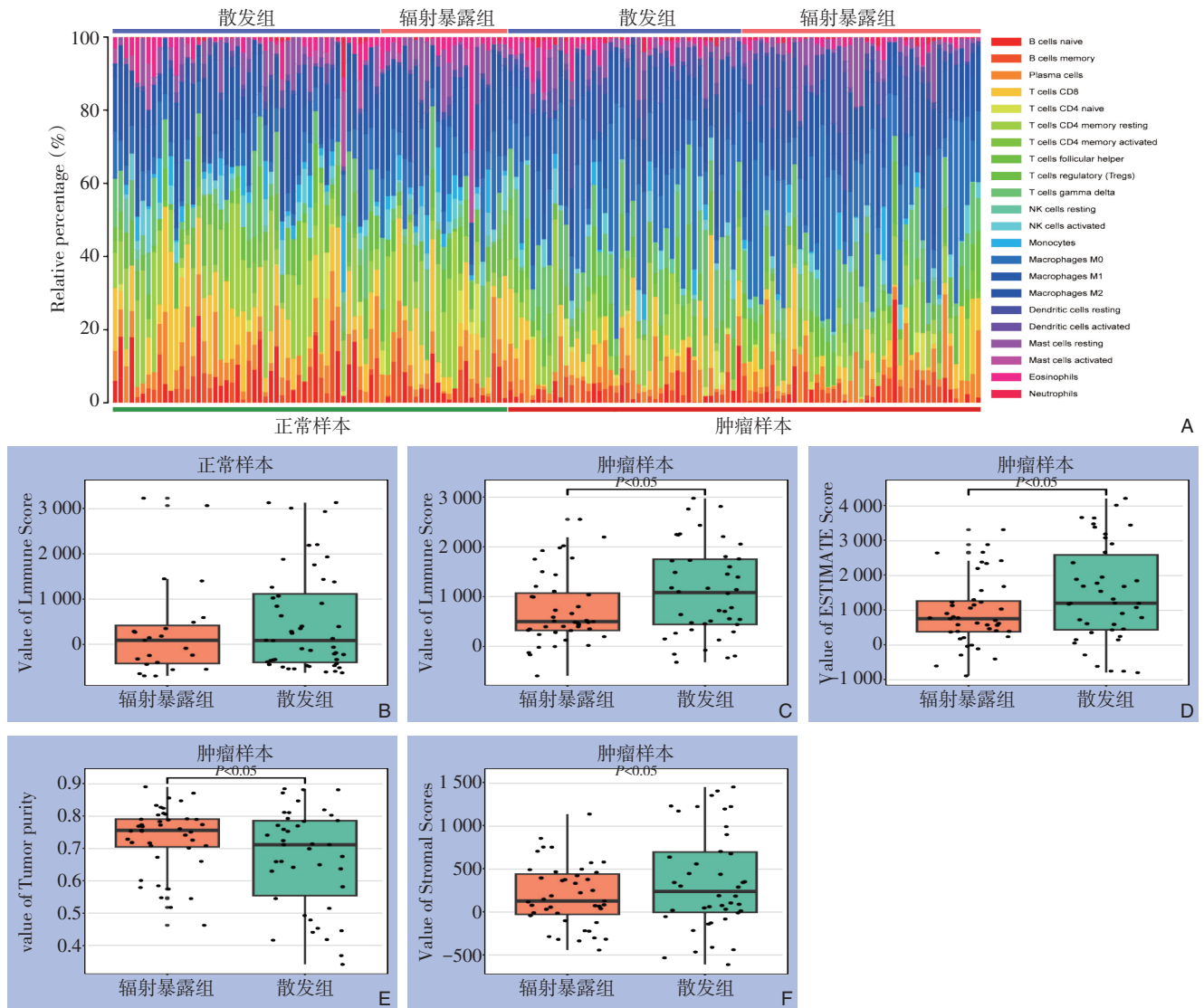


图4 免疫全景图及微环境分析 A: CIBERSORT彩虹图展示了所有样本的免疫浸润全景; B: 正常样本中辐射暴露组和散发组的免疫评分; C: 肿瘤样本中辐射暴露组和散发组的免疫评分; D: 肿瘤样本中辐射暴露组和散发组的ESTIMATE评分; E: 肿瘤样本中辐射暴露组和散发组的肿瘤纯度; F: 肿瘤样本中辐射暴露组和散发组的基质评分

Figure 4 Immune landscape and microenvironment analysis A: CIBERSORT rainbow plot showing the immune infiltration landscape of all samples; B: Immune scores of the radiation-exposed and sporadic groups in normal samples; C: Immune scores of the radiation-exposed and sporadic groups in tumor samples; D: ESTIMATE scores of the radiation-exposed and sporadic groups in tumor samples; E: Tumor purity of the radiation-exposed and sporadic groups in tumor samples; F: Stromal scores of the radiation-exposed and sporadic groups in tumor samples

2.5 免疫细胞亚型比较

为了深入探究辐射暴露对特定免疫细胞亚型的影响，采用了 MCPcounter 和 ssGSEA 两种算法对辐射暴露组和散发组样本中的免疫细胞亚型浸润情况进行了定量分析，并以热图的形式呈现（图 5A-B）。首先使用 MCPcounter 算法分析正常样本中的免疫细胞浸润情况显示，在正常样本中，辐射暴露组和散发组之间所有免疫细胞亚型的浸润程度并无明显差异（图 5C）。然而，在肿瘤样本中，MCPcounter 算法的分析结果表明，辐射暴露组的 T 细胞、CD8⁺ T 细胞、细胞毒性淋巴细胞和 B 细胞的浸润水平明显低于散发组（图 5D）。这提示辐射暴露可能对肿瘤微环境中的这些免疫细胞亚型产生了抑

制作用。接着，使用 ssGSEA 算法进行了类似的分析。在正常样本中，除了未成熟的树突状细胞在辐射暴露组中的浸润水平高于散发组外，其他免疫细胞亚型的浸润水平在两组间均无明显差异（图 6A）。在肿瘤样本中，ssGSEA 算法的分析结果显示，辐射暴露组中活化的 B 细胞、活化的 CD4⁺ T 细胞、活化的 CD8⁺ T 细胞、效应记忆 CD4⁺ T 细胞、未成熟的 B 细胞、Th2 细胞和嗜酸粒细胞的浸润水平均显著低于散发组（图 6B）。这些结果与 MCPcounter 算法的结果相一致，进一步强调了辐射暴露对肿瘤微环境中特定免疫细胞亚型浸润的负面影响。

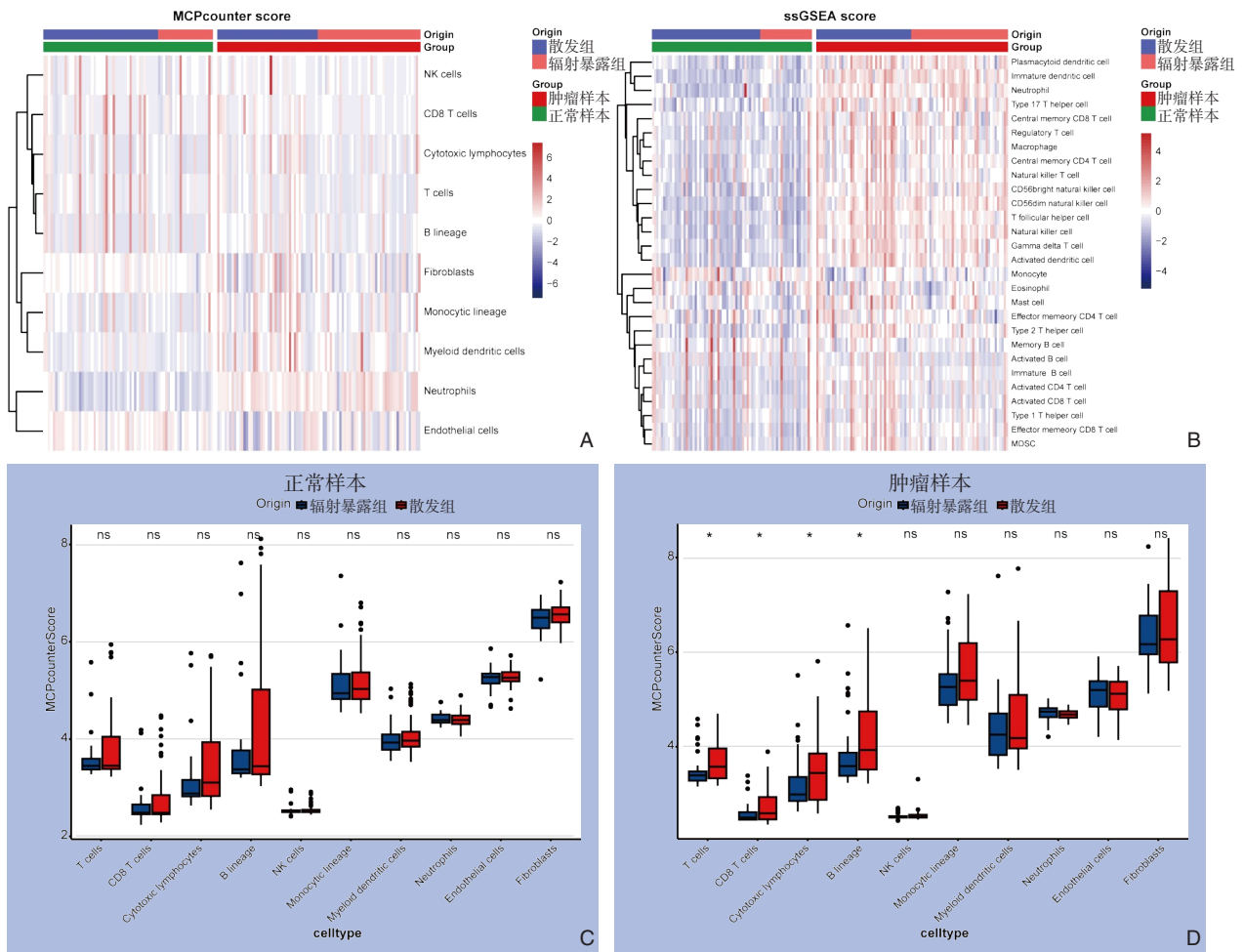


图 5 不同免疫细胞亚型的浸润水平 A-B: 热图分别展示了 MCPcounter 和 ssGSEA 两种算法对辐射暴露组和散发组中的免疫细胞亚型浸润情况; C-D: MCPcounter 算法分别对正常和肿瘤样本中的暴露组和散发组的免疫细胞亚型浸润情况进行对比

Figure 5 Infiltration levels of different immune cell subtypes A-B: Heatmaps showing immune cell subtype infiltration in the radiation-exposed and sporadic groups based on MCPcounter and ssGSEA algorithms, respectively; C-D: Comparison of immune cell subtype infiltration between the radiation-exposed and sporadic groups in normal and tumor samples using the MCPcounter algorithm

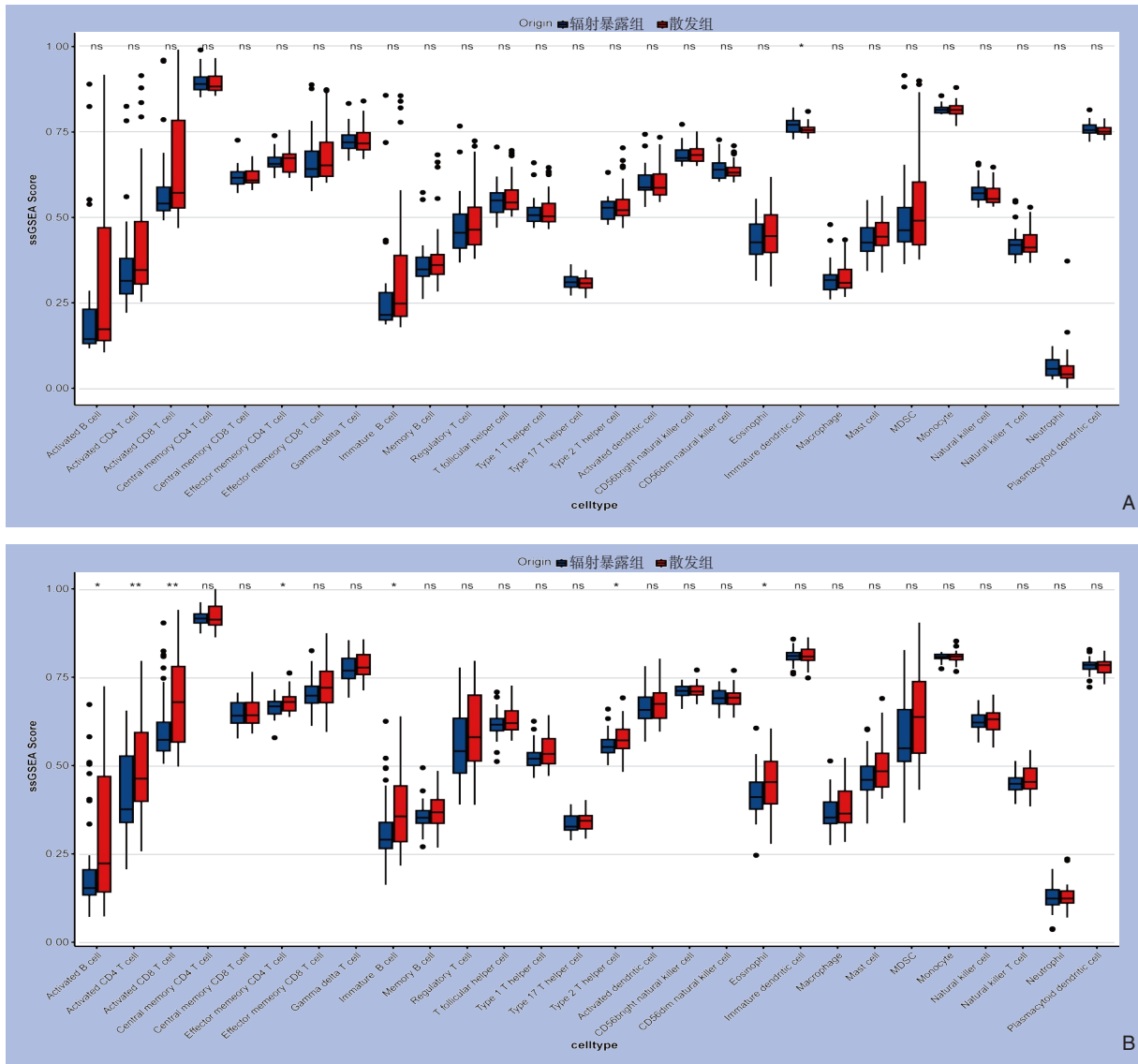


图 6 基于 ssGSEA 算法对免疫细胞亚型浸润情况的分析 A: 正常样本; B: 肿瘤样本

Figure 6 Analysis of immune cell subtype infiltration based on the ssGSEA algorithm A: Normal samples; B: Tumor samples

3 讨论

本研究通过分析中低剂量电离辐射对 PTC 免疫微环境的影响,揭示了辐射暴露与 PTC 发展之间的潜在联系。本研究结果表明,尽管中低剂量电离辐射对正常甲状腺组织的影响相对较小,但在 PTC 肿瘤微环境中,辐射暴露组中多种免疫细胞亚型的浸润程度显著低于散发组,这可能对疾病的进展产生重要影响。

本研究通过对比辐射暴露组与散发组的肿瘤样本高通量测序数据,发现差异表达基因显著富集于肿瘤免疫相关通路及功能。进一步分析揭示,辐射暴露组肿瘤微环境中的免疫评分显著低于散

发组。尽管高剂量电离辐射的免疫抑制作用已被广泛认可,中低剂量电离辐射对免疫系统的影响仍是一个研究热点^[20]。一方面,有研究^[21]指出,全身多次低剂量辐射能够通过增加 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞及树突状细胞的浸润来抑制肿瘤进展和肺部转移。Zhou 等^[22]也发现,低剂量电离辐射能够激活 T 细胞和自然杀伤细胞,抑制肿瘤生长并延长 Lewis 肺癌荷瘤小鼠生存时间。这些研究结果表明,在一定条件下,低剂量辐射可能对免疫系统具有激活作用,从而对肿瘤生长产生抑制效果。另一方面,基于真实世界的研究提出,中低剂量电离辐射可能导致胸腺功能减弱,影响免疫功能^[23],或因端粒缩短引起淋巴细胞功能缺陷,导

致T细胞衰老和免疫功能下降^[24-25]。这些研究结果提示,中低剂量电离辐射可能对免疫系统产生负面影响。

本研究通过 MCPcounter 和 ssGSEA 两种算法,对辐射暴露组与散发组肿瘤样本中的免疫细胞浸润情况进行了定量分析。分析结果表明,辐射暴露组中总T细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、B细胞和细胞毒性淋巴细胞在肿瘤微环境中的浸润水平显著低于散发组。这一发现与既往文献中关于中低剂量电离辐射主要影响CD8⁺T细胞和CD4⁺T细胞的数量与功能的观点一致^[9]。肿瘤微环境中的免疫细胞通过免疫监视机制识别并消除癌细胞^[26]。然而,癌细胞可通过多种机制逃避免疫监视,包括抑制抗肿瘤免疫细胞的招募、促进免疫抑制细胞群的招募、下调肿瘤免疫原性等^[27]。在本研究中,辐射暴露组中浸润水平降低的免疫细胞,如CD8⁺T细胞和细胞毒性淋巴细胞,均在抗肿瘤免疫中扮演重要角色^[28-29]。这些细胞的抑制可能削弱了对肿瘤细胞的免疫监视和清除能力,从而促进肿瘤的发展。此外,本研究的差异基因富集分析显示了趋化因子相关信号通路的显著富集。这提示中低剂量电离辐射可能通过抑制对抗肿瘤免疫细胞的趋化,降低肿瘤微环境中的免疫浸润,进而促进PTC的恶性进展。

本研究虽首次提供了中低剂量电离辐射对PTC免疫微环境影响的见解,但也存在局限性。样本量有限且来自特定人群,可能限制了结果的普遍适用性。本研究主要基于生物信息学分析,缺乏实验验证,未来研究应通过实验方法进一步验证这些发现及其潜在机制。同时,未来研究还应考虑辐射剂量、个体遗传背景和环境因素的交互作用,以全面理解电离辐射对PTC免疫微环境的影响。

总体而言,本研究揭示了中低剂量电离辐射可能对PTC免疫微环境产生的潜在影响,为理解辐射暴露在甲状腺癌的发生与发展中所起的作用提供了新的视角。这些发现不仅对于深入理解中低剂量电离辐射在PTC发生与发展中的具体作用机制具有重要意义,而且有助于减轻或预防这类辐射暴露事件对PTC患者的潜在危害。

作者贡献声明:李哲成主要参与研究思路构思、方法设计、数据整理、数据分析及论文撰写等;王志

明主要参与研究思路构思、方法设计、论文审核及修订等;唐能、姚磊、吴昭颐主要参与数据整理、数据分析及可视化等。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(4): 225-234. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00027-9.
- [2] Chen DW, Lang BHH, Mcleod DSA, et al. Thyroid cancer[J]. *Lancet*, 2023, 401(10387): 1531-1544. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00020-X.
- [3] Li MD, Hu MJ, Jiang L, et al. Trends in cancer incidence and potential associated factors in China[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(10):e2440381. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.40381.
- [4] Rossi ED, Pantanowitz L, Hornick JL. A worldwide journey of thyroid cancer incidence centred on tumour histology[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(4): 193-194. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00049-8.
- [5] Ferrari SM, Fallahi P, Galdiero MR, et al. Immune and inflammatory cells in thyroid cancer microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4413. doi:10.3390/ijms20184413.
- [6] 苗欣,刘培发,菅雁兵,等.甲状腺乳头状癌伴颈部淋巴结转移的免疫细胞浸润模式及预后分析[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2021, 15(5):488-493. doi:10.3760/cma.j.cn.115807-20210222-00055-1.
- [7] Miao X, Liu PF, Jian YB, et al. Infiltration of immune cells and prognosis in papillary thyroid carcinoma with cervical lymph nodes metastases[J]. *Chinese Journal of Endocrine Surgery*, 2021, 15(5): 488-493. doi:10.3760/cma.j.cn.115807-20210222-00055-1.
- [7] 李红强,董晔尧,柳桢,等.活化的NK细胞与分化型甲状腺癌术后复发关系的TCGA数据库分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(11):1374-1378. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.009.
- [7] Li HQ, Dong YY, Liu Z, et al. Association of activated NK cells and postoperative recurrence of differentiated thyroid cancer based on TCGA Database[J]. *China Journal of General Surgery*, 2019, 28(11):1374-1378. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.11.009.
- [8] Febrero B, Ruiz-Manzanera JJ, Ros-Madrid I, et al. Tumor microenvironment in thyroid cancer: Immune cells, patterns, and novel treatments[J]. *Head Neck*, 2024, 46(6): 1486-1499. doi: 10.1002/hed.27695.
- [9] Lumniczky K, Impens N, Armengol G, et al. Low dose ionizing radiation effects on the immune system[J]. *Environ Int*, 2021, 149: 106212. doi:10.1016/j.envint.2020.106212.

- [10] 唐波, 刘建伟, 杜传盛, 等. 电离辐射健康效应及风险评估研究进展[J]. 中国辐射卫生, 2024, 33(2): 221–228. doi: 10.13491/j.issn.1004-714X.2024.02.020.
- Tang B, Liu JW, Du CS, et al. Progress of research on health effects and healthy risk assessment of ionizing radiation[J]. Chinese Journal of Radiological Health, 2024, 33(2):221–228. doi:10.13491/j.issn.1004-714X.2024.02.020.
- [11] Morton L M, Karyadi D M, Stewart C, et al. Radiation-related genomic profile of papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident[J]. Science, 2021, 372(6543).
- [12] Janiak MK, Wincenciak M, Cheda A, et al. Cancer immunotherapy: how low-level ionizing radiation can play a key role[J]. Cancer Immunol Immunother, 2017, 66(7):819–832. doi:10.1007/s00262-017-1993-z.
- [13] Ashburner M, Ball CA, Blake JA, et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium[J]. Nat Genet, 2000, 25(1):25–29. doi:10.1038/75556.
- [14] Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes[J]. Nucleic Acids Res, 2000, 28(1):27–30. doi: 10.1093/nar/28.1.27.
- [15] Yu GA, Wang LG, Han YY, et al. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. OMICS, 2012, 16(5):284–287. doi:10.1089/omi.2011.0118.
- [16] Walter W, Sánchez-Cabo F, Ricote M. GPlot: an R package for visually combining expression data with functional analysis[J]. Bioinformatics, 2015, 31(17): 2912–2914. doi: 10.1093/bioinformatics/btv300.
- [17] Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(43):15545–15550. doi:10.1073/pnas.0506580102.
- [18] Chen BB, Khodadoust MS, Liu CL, et al. Profiling tumor infiltrating immune cells with CIBERSORT[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1711:243–259. doi:10.1007/978-1-4939-7493-1_12.
- [19] Yoshihara K, Shahmoradgoli M, Martínez E, et al. Inferring tumour purity and stromal and immune cell admixture from expression data[J]. Nat Commun, 2013, 4:2612. doi:10.1038/ncomms3612.
- [20] Rückert M, Flohr AS, Hecht M, et al. Radiotherapy and the immune system: More than just immune suppression[J]. Stem Cells, 2021, 39(9):1155–1165. doi:10.1002/stem.3391.
- [21] Song KH, Jung SY, Park JI, et al. Evaluation of Anti-Tumor effects of Whole-Body Low-Dose irradiation in metastatic mouse models[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(5): 1126. doi: 10.3390/cancers12051126.
- [22] Zhou L, Zhang XY, Li H, et al. Validating the pivotal role of the immune system in low-dose radiation-induced tumor inhibition in Lewis lung cancer-bearing mice[J]. Cancer Med, 2018, 7(4):1338–1348. doi:10.1002/cam4.1344.
- [23] Ito R, Hale LP, Geyer SM, et al. Late effects of exposure to ionizing radiation and age on human thymus morphology and function[J]. Radiat Res, 2017, 187(5): 589–598. doi: 10.1667/RR4554.1.
- [24] Kusunoki Y, Yamaoka MK, Kubo Y, et al. T-cell immunosenescence and inflammatory response in atomic bomb survivors[J]. Radiat Res, 2010, 174(6): 870–876. doi: 10.1667/RR1847.1.
- [25] Lustig A, Shterev I, Geyer S, et al. Long term effects of radiation exposure on telomere lengths of leukocytes and its associated biomarkers among atomic-bomb survivors[J]. Oncotarget, 2016, 7(26):38988–38998. doi:10.18632/oncotarget.8801.
- [26] Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment[J]. Nat Immunol, 2013, 14(10):1014–1022. doi:10.1038/ni.2703.
- [27] Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy[J]. Nat Med, 2018, 24(5):541–550. doi:10.1038/s41591-018-0014-x.
- [28] Martínez-Lostao L, Anel A, Pardo J. How do cytotoxic lymphocytes kill cancer cells? [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(22): 5047–5056. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0685.
- [29] St Paul M, Ohashi PS. The roles of CD8⁺ T cell subsets in antitumor immunity[J]. Trends Cell Biol, 2020, 30(9):695–704. doi: 10.1016/j.tcb.2020.06.003.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:李哲成,唐能,姚磊,等.中低剂量电离辐射对甲状腺乳头状癌免疫微环境的影响[J].中国普通外科杂志,2025,34(2):346–355. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240596

Cite this article as: Li ZC, Tang N, Yao L, et al. Impact of low-to-moderate dose ionizing radiation on the immune microenvironment of papillary thyroid carcinoma[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(2): 346–355. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240596