



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.004
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.004
China Journal of General Surgery, 2024, 33(11):1775-1785.

· 甲状腺外科专题研究 ·

分化型甲状腺癌患者细胞因子与淋巴细胞亚群的特征及其与预后的关系

于枫¹, 陈良¹, 王沛²

(1. 江苏省苏州市第九人民医院 甲乳外科, 江苏 苏州 215200; 2. 安徽省马鞍山市十七冶医院 甲乳外科, 安徽 马鞍山 243000)

摘要

背景与目的: 分化型甲状腺癌 (DTC) 包括甲状腺乳头状癌 (PTC) 和甲状腺滤泡状癌 (FTC), 是常见的甲状腺癌类型。尽管大多数 DTC 患者经规范治疗后预后较好, 但部分 DTC 患者仍会发生包膜侵袭和淋巴转移, 造成预后不良。研究证实炎症及免疫因素在肿瘤发展中的重要作用, 但在 DTC 中仍缺乏系统研究, 因此, 本研究分析 DTC 患者细胞因子与淋巴细胞亚群的特征及其与预后的关系。

方法: 选取 2018 年 5 月—2021 年 5 月在江苏省苏州市第九人民医院及安徽省马鞍山市十七冶医院甲乳外科就诊的 DTC 患者为研究对象, 其中 PTC 与 FTC 患者各 43 例, 并选取同一时期诊断为良性甲状腺结节 (BTN) 的患者 43 例为对照组。比较三组患者治疗前细胞因子 (TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-27) 水平与淋巴细胞亚群 (T 细胞、Ts 细胞、Th 细胞、B 细胞、NK 细胞) 计数; 分析 DTC 患者临床病理特征与细胞因子及淋巴细胞亚群的关系; 对比 DTC 患者术后细胞因子及淋巴细胞亚群的变化; 分析上述细胞因子及淋巴细胞亚群计数对 DTC 患者治疗效果的预测价值。

结果: 三组间比较结果显示, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平在 PTC 组与 FTC 组均高于 BTN 组 (均 $P < 0.05$), 而 PTC 组与 FTC 组间无明显差异 ($P > 0.05$); 三组间 IL-2、IL-8 水平无明显差异 ($P > 0.05$); IL-10 水平在 PTC 组与 FTC 组均低于 BTN 组, 且 FTC 组低于 PTC 组 (均 $P < 0.05$); IL-27 水平在 PTC 组与 FTC 组均高于 BTN 组, 且 FTC 组低于 PTC 组 (均 $P < 0.05$)。三组间 T 细胞、B 细胞、NK 细胞计数均无明显差异 (均 $P > 0.05$); PTC 组与 FTC 组的 Ts 细胞计数高于 BTN 组, 且 FTC 组患者的 Ts 细胞计数高于 PTC 组 (均 $P < 0.05$); PTC 组与 FTC 组的 Th 细胞计数均低于 BTN 组 (均 $P < 0.05$), PTC 组与 FTC 组间 Th 细胞计数无明显差异 ($P > 0.05$)。分析上述有差异的细胞因子及淋巴细胞亚群与 DTC 患者临床病理特征的关系, 结果显示, 年龄较大的患者 IL-6 水平较高, 进展期患者 Ts 细胞计数较高, 有 BRAF 突变的患者 IL-10 水平较低 (均 $P < 0.05$)。对于 PTC 患者, 术后 TNF- α 、IL-6、IL-27 水平及 Ts 细胞计数水平对治疗效果具有预测价值 (均 $P < 0.05$), 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.754、0.784、0.781、0.754; 对于 FTC 患者, 术后 IL-8、IL-27 及 Ts 细胞计数水平对治疗效果具有预测价值 (均 $P < 0.05$), AUC 分别为 0.707、0.788、0.715; 对于总体 DTC 患者, 术后 TNF- α 、IL-27、Ts 细胞计数水平对治疗效果有预测价值 (均 $P < 0.05$), AUC 分别为 0.742、0.783、0.854。

结论: 细胞因子水平及淋巴细胞亚群的计数在 DTC 患者中具有一定的特点, 并可能与患者临床病理特征相关联, 术后相关细胞因子水平与淋巴细胞亚群计数对 DTC 患者的治疗效果有潜在的预测价值。

关键词

甲状腺肿瘤; 细胞因子类; 淋巴细胞亚群; 预后

中图分类号: R736.1

收稿日期: 2024-04-03; 修订日期: 2024-11-15。

作者简介: 于枫, 江苏省苏州市第九人民医院副主任医师, 主要从事甲状腺、乳腺疾病临床特点及手术治疗方面的研究。

通信作者: 陈良, Email: njmuch1@163.com

Characteristics of cytokines and lymphocyte subsets in differentiated thyroid carcinoma patients and their relationship with prognosis

YU Feng¹, CHEN Liang¹, WANG Pei²

(1. Department of Thyroid and Breast Surgery, the Ninth People's Hospital of Suzhou City, Suzhou, Jiangsu 215200, China;

2. Department of Thyroid and Breast Surgery, the 17th Metallurgical Hospital, Ma'anshan, Anhui 243000, China)

Abstract

Background and Aims: Differentiated thyroid carcinoma (DTC), comprising papillary thyroid carcinoma (PTC) and follicular thyroid carcinoma (FTC), is the most common type of thyroid cancer. While the majority of DTC patients have a favorable prognosis with standardized treatment, some experience capsular invasion and lymphatic metastasis, leading to poor outcomes. Studies have demonstrated the significant roles of inflammatory and immune factors in tumor progression, but systematic research on their involvement in DTC is lacking. This study aims to analyze the characteristics of cytokines and lymphocyte subsets in DTC patients and their relationships with prognosis.

Methods: DTC patients treated at the Departments of Thyroid and Breast Surgery of Suzhou Ninth People's Hospital and Ma'anshan 17th Metallurgical Hospital between May 2018 and May 2021 were included, comprising 43 PTC patients and 43 FTC patients. An additional 43 patients diagnosed with benign thyroid nodules (BTN) during the same period served as the control group. The levels of cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-27) and counts of lymphocyte subsets (T lymphocytes, Ts cells, Th cells, B lymphocytes, NK cells) were compared among the three groups before treatment. The relations of cytokines and lymphocyte subsets with clinicopathologic characteristics in DTC patients were analyzed. Changes in cytokines and lymphocyte subsets in DTC patients after surgery were evaluated, and the predictive value of these factors for treatment outcomes was assessed.

Results: Comparisons among the groups showed that TNF- α , IL-1 β , and IL-6 levels were higher in the PTC and FTC groups than that in the BTN group (all $P < 0.05$), with no significant difference between the PTC and FTC groups ($P > 0.05$); IL-2 and IL-8 levels had no significant differences among the three groups ($P > 0.05$); IL-10 levels were lower in the PTC and FTC groups than that in the BTN group, and lower in the FTC group than that in the PTC group (all $P < 0.05$); IL-27 levels were higher in the PTC and FTC groups than that in the BTN group, with higher levels in the PTC group than that in the FTC group (all $P < 0.05$). No significant differences were observed among the three groups in the counts of T lymphocytes, B lymphocytes, or NK cells (all $P > 0.05$); Ts cell counts were higher in the PTC and FTC groups than that in the BTN group and higher in the FTC group than in that the PTC group (all $P < 0.05$); Th cell counts were lower in the PTC and FTC groups than that in the BTN group (both $P < 0.05$), with no significant difference between the PTC and FTC groups ($P > 0.05$). Analysis of relationships between these differential cytokines and lymphocyte subsets with clinicopathologic features of DTC patients revealed that older patients had higher IL-6 levels, patients in advanced stages had higher Ts cell counts, and those with BRAF mutations had lower IL-10 levels (all $P < 0.05$). Postoperative levels of TNF- α , IL-6, IL-27, and Ts cell count were predictive of treatment outcomes in PTC patients (all $P < 0.05$), with AUC values of 0.754, 0.784, 0.781, and 0.754, respectively. For FTC patients, postoperative IL-8, IL-27, and Ts cell count predicted treatment outcomes (all $P < 0.05$), with AUC values of 0.707, 0.788, and

0.715, respectively. For all DTC patients, postoperative TNF- α , IL-27, and Ts cell count were predictive of treatment outcomes (all $P < 0.05$), with AUC values of 0.742, 0.783, and 0.854, respectively.

Conclusion: Cytokine levels and lymphocyte subset counts exhibit specific characteristics in DTC patients and may be associated with clinicopathological features. Postoperative levels of certain cytokines and lymphocyte subsets have potential predictive value for treatment outcomes in DTC patients.

Key words Thyroid Neoplasms; Cytokines; Lymphocyte Subsets; Prognosis

CLC number: R736.1

甲状腺癌 (thyroid carcinoma, TC) 是一种常见的内分泌系统肿瘤, 起源于甲状腺滤泡上皮或滤泡旁上皮细胞^[1]。统计^[2]显示, 当前 TC 发病率在世界范围内发展迅速, 我国则以每年 20% 的速度持续增长, 其所带来的生命及财产威胁不容忽视。根据细胞起源及分化程度上的差异, 临床上将 TC 分为甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC)、甲状腺滤泡状癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC)、甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 及未分化癌 (anaplastic thyroid carcinoma, ATC), 又将其中的 PTC 和 FTC 归类为分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC), DTC 是常见的 TC 类型, 是一类生物学行为较为温和的 TC 类型, 临床上多采用手术联合术后放射性碘治疗 (radioactive iodine therapy, RAIT) 的一线方案治疗, 预后较为良好^[3]。然而, 部分 DTC 患者仍有包膜侵袭和淋巴转移, 是造成患者预后不良和死亡的原因^[4]。

大量的研究^[5]已经证实炎症及免疫因素在肿瘤发展中的重要作用, 一些重要的炎症因子、免疫因子与肿瘤细胞的增殖、转移、免疫耐受及免疫逃逸等过程密切相关。已经证实包括 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)、IL-10 及 IL-17 等在内的多种细胞因子在 PTC 的发展中发挥着重要的价值^[6-8]。但少有研究系统性归纳这些细胞因子在 DTC 中的特征及对预后的影响, 本文从此角度出发, 探讨部分淋巴细胞亚群及细胞因子的表达特征及其对手术联合术后 RAIT 治疗的 DTC 患者的预后评估价值, 为进一步优化 DTC 的管理提供基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用前瞻性研究的方法, 选取 2018 年 5 月—2021 年 5 月在江苏省苏州市第九人民医院及安徽省马鞍山市十七冶医院甲乳外科就诊的 DTC 患者为研究对象, 其中 PTC 及 FTC 患者各 43 例 (即 PTC 组和 FTC 组, 合计 86 例), 并选取同一时期诊断为良性甲状腺结节 (benign thyroid nodule, BTN) 的患者 43 例为对照组。PTC 组及 FTC 组纳入标准: (1) 年龄 18~65 岁; (2) 所有患者均接受病理检查明确诊断; (3) 所有患者均为首次在我院就诊并确诊, 均在我院接受甲状腺全切除并术后行 RAIT 的治疗方案; (4) 一般状况尚可, 预期寿命 >1 年; (5) 临床资料齐全。PTC 及 FTC 组排除标准: (1) 合并有颈部软组织侵犯的患者; (2) 合并有严重肝肾等重要脏器功能不全的患者; (3) 当前合并有感染的患者; (4) 合并有血液系统疾病的患者; (5) 合并有相关免疫系统疾病的患者; (6) 合并有其他类型恶性肿瘤的患者; (7) 近 1 个月内有服用免疫抑制药物 (如糖皮质激素及免疫抑制剂等) 的患者; (8) 妊娠期或哺乳期妇女; (9) 因自身疾病或其他原因无法配合本次研究的患者; (10) 对放射碘过敏患者。BTN 组除无需甲状腺全切除并术后行 RAIT 外, 其余纳入及排除标准均同 PTC 组及 FTC 组。上述三组患者中, PTC 组男性 16 例, 女性 27 例, 年龄范围 24~58 岁, 平均年龄 (35.28 \pm 9.72) 岁, 平均体质指数 (body mass index, BMI) 为 (23.62 \pm 2.01) kg/m^2 ; FTC 组男性 13 例, 女性 30 例, 年龄范围 45~65 岁, 平均年龄 (56.23 \pm 9.32) 岁, 平均 BMI (23.48 \pm 1.89) kg/m^2 ; BTN 组男性 19 例, 女性 24 例, 年龄范围 34~64 岁, 平均年龄 (46.32 \pm 8.32) 岁, 平均 BMI (23.28 \pm 1.88) kg/m^2 , 三组患者在年龄上存在

一定的差异 ($P<0.05$), 在性别、BMI上无明显差异 (均 $P>0.05$) (表1), 符合相关疾病的流行病学倾向。所有患者均对本研究知情同意并签署相关

知情同意书, 本研究获得苏州市第九人民医院伦理委员会的批准 (伦理批号: KYLM-2024-023-2)。

表1 三组患者的一般资料对比 ($n=43$)

Table 1 Comparison of general data among the three groups of patients ($n=43$)

| 资料 | BTN组 | PTC组 | FTC组 | F/χ^2 | P |
|---|------------|-------------|------------|------------|-------|
| 性别[n(%)] | | | | | |
| 男 | 19(44.19) | 16(37.21) | 13(30.23) | 1.792 | 0.408 |
| 女 | 24(55.81) | 27(62.79) | 30(69.77) | | |
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 46.32±8.32 | 35.28±14.72 | 56.23±9.32 | 7.894 | 0.005 |
| BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$) | 23.28±1.88 | 23.62±2.01 | 23.48±1.89 | 1.732 | 0.370 |

1.2 研究方法

1.2.1 血清样本收集 所有患者均根据病理结果及上述纳入及排除标准入组。PTC及FTC组进行甲状腺全切除并术后行RAIT治疗, BTN组根据相关治疗指征选择手术切除或随访观察。所有患者在入组后, 手术前抽取清晨空腹肘静脉血5 mL, 送至检验科, 其中3 mL用于血清细胞因子的检测, 另2 mL用于外周血淋巴细胞亚群的检测。同时, PTC组及FTC组患者在术后1个月再次取血, 方法同上述。需要注意的是, PTC及FCT患者在TC根治术后禁服甲状腺素片, 严格予以低碘饮食, 在1个月后血清促甲状腺激素水平 >30 mU/L后可接受RAIT, 严格按照《甲状腺癌诊疗规范(2018年版)》指南^[9]进行。

1.2.2 细胞因子检测 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测患者血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10及IL-27水平, 其中酶标仪为MR-96全自动酶标仪, 购自深圳迈瑞公司, ELISA试剂盒购自美国ADL公司, 严格按照说明书步骤进行操作。

1.2.3 淋巴细胞亚群检测 按照如下步骤进行患者外周血淋巴细胞亚群检测: 将收集到的患者清晨空腹静脉血2 mL置于抗凝管中, 室温下静置5 min。进行BD truecount计数管进行标号, 随后依次加入20 μL 淋巴细胞亚群检测试剂, 50 μL 充分抗凝的全血进行混匀, 并在室温下避光环境中孵育15 min, 加入BD FACS溶血素450 μL , 进行混匀后再次避光孵育15 min。采用小鼠抗人CD3-FITC、CD4-PE-Cy7、CD8-APC-Cy7、CD19-APC、CD16-PE、CD56-PE、CD45-PerCP-Cy5.5对T细胞、抑制性T细胞 (suppressor T, Ts)、辅助性T细胞 (helper T, Th)、B细胞、NK细胞进行标记。所采用的检测仪

为FACSAriaITM流式细胞检测仪 (美国BD公司), 上机检测结果采用BD CellQuest软件进行分析并输出结果。

1.3 观察指标

临床病理特征: 包括一般资料及临床病理资料, 患者的性别、年龄、肿瘤直径、淋巴结转移、TNM分期、病灶数量及B-Raf原癌基因丝氨酸/苏氨酸激酶 (B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase, BRAF) 突变情况。血清细胞因子: TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10及IL-27, 其中PTC组及FTC组于术前及术后1个月 (RAIT治疗前) 均检测1次, BTN组仅于入组时检测1次。淋巴细胞亚群: T细胞计数、Ts细胞计数、Th细胞计数、B细胞计数、NK细胞计数, 其中PTC组及FTC组于术前及术后1个月 (RAIT治疗前) 均检测1次, BTN组仅于入组时检测1次。随访指标: PTC组及FTC组患者在手术后并进行术后RAIT治疗的6~12个月内进行1次随访检查, 参照2015年美国甲状腺协会指南^[10]进行治疗效果评估, 包括: (1) 疗效满意 (excellent response, ER): 抑制性甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) <0.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ 或刺激性Tg <1 $\mu\text{g}/\text{L}$, 抗甲状腺球蛋白抗体 (anti-thyroglobulin antibodies, TgAb) 阴性, 影像学检查阴性; (2) 疗效不明确 (indeterminate response, IDR): 抑制性Tg $0.2\sim<1$ $\mu\text{g}/\text{L}$ 或刺激性Tg $1\sim<10$ $\mu\text{g}/\text{L}$, TgAb稳定或下降, 影像学检查阴性; (3) 生化疗效不佳 (biochemical incomplete, BIR): 抑制性Tg >1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 或刺激性Tg >10 $\mu\text{g}/\text{L}$ 或TgAb持续增高, 影像学检查阴性; (4) 结构性疗效不佳 (structural incomplete response, SIR): 影像学检查为阳性, 无论Tg水平及TgAb阳性与否。

1.4 统计学处理

本研究均采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。其中符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用配对样本 t 检验、单因素分析;非正态分布的计量资料以中位数 (四分位间距) [M (IQR)] 表示,采用 Mann-Whitney U 检验、单因素分析;计数资料采用例数 (百分比) [n (%)] 表示,采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估对预后的预测价值,并计算曲线下面积 (area under curve, AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者治疗前细胞因子及淋巴细胞亚群水平

在明确患者的病理类型后,比较三组患者手

术前淋巴细胞亚群及细胞因子上的差异,结果显示, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平在 PTC 组与 FTC 组均高于 BTN 组 (均 $P < 0.05$), 而 PTC 组与 FTC 组间无明显差异 ($P > 0.05$); IL-2、IL-8 水平在三组间无明显差异 ($P > 0.05$); IL-10 水平在 PTC 组与 FTC 组均低于 BTN 组 (均 $P < 0.05$), 且 FTC 组低于 PTC 组 ($P < 0.05$); IL-27 水平在 PTC 组与 FTC 组均高于 BTN 组 (均 $P < 0.05$), 且 FTC 组低于 PTC 组 ($P < 0.05$)。淋巴细胞亚群方面, 三组患者的 T 细胞、B 细胞、NK 细胞计数均无明显差异 (均 $P > 0.05$); PTC 组与 FTC 组的 Ts 细胞计数高于 BTN 组 (均 $P < 0.05$), 且 FTC 组患者的 Ts 细胞计数高于 PTC 组 ($P < 0.05$); PTC 组与 FTC 组的 Th 细胞计数均低于 BTN 组 (均 $P < 0.05$), PTC 组与 FTC 组的 Th 细胞计数无明显差异 ($P > 0.05$) (表 2)。

表 2 三组患者治疗前细胞因子与淋巴细胞亚群水平比较 ($n=43$)

Table 2 Comparison of cytokine and lymphocyte subset levels among the three groups of patients before treatment ($n=43$)

| 项目 | BTN 组 | PTC 组 | FTC 组 | F/Z | P |
|---|-----------------------------|-------------------------------------|--|--------|--------|
| TNF- α (pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 25.42 \pm 7.32 | 39.42 \pm 10.84 ¹⁾ | 46.22 \pm 9.89 ¹⁾ | 10.452 | <0.001 |
| IL-1 β (pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 3.84 \pm 1.10 | 6.06 \pm 2.05 ¹⁾ | 6.43 \pm 1.89 ¹⁾ | 8.304 | <0.001 |
| IL-2(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 22.43 \pm 3.82 | 21.83 \pm 3.74 | 20.49 \pm 3.77 | 1.042 | 0.389 |
| IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 139.32 \pm 29.42 | 198.78 \pm 38.42 ¹⁾ | 204.79 \pm 40.12 ¹⁾ | 15.423 | <0.001 |
| IL-8(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 20.32 \pm 5.43 | 28.42 \pm 6.84 | 21.93 \pm 7.67 | 1.236 | 0.211 |
| IL-10(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 5.89 \pm 1.88 | 3.78 \pm 1.21 ¹⁾ | 3.57 \pm 1.30 ¹⁾ | 7.842 | <0.001 |
| IL-27(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 80.32 \pm 18.32 | 364.72 \pm 65.42 ¹⁾ | 169.32 \pm 58.43 ^{1),2)} | 18.342 | <0.001 |
| T 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 1 478.28(1 004.23~1 832.89) | 1 382.78(1 104.28~1 933.57) | 1 392.83(982.03~2 034.84) | 1.011 | 0.423 |
| Ts 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 583.92(478.28~780.32) | 695.23(499.32~904.89) ¹⁾ | 794.32(560.29~1 274.33) ^{1),2)} | 4.832 | <0.001 |
| Th 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 745.29(594.22~983.09) | 503.27(375.23~740.88) ¹⁾ | 497.32(368.53~703.42) ¹⁾ | 3.672 | <0.001 |
| B 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 183.23(130.28~267.64) | 194.83(145.62~289.40) | 204.78(124.82~305.72) | 0.892 | 0.784 |
| NK 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 398.28(199.82~563.28) | 388.48(204.27~604.28) | 402.71(189.42~547.29) | 0.778 | 0.642 |

注: 1) 与 BTN 组比较, $P < 0.05$; 2) 与 PTC 组比较, $P < 0.05$

Note: 1) $P < 0.05$ vs. the BTN group; 2) $P < 0.05$ vs. the PTC group

2.2 DTC 患者临床病理特征与细胞因子及淋巴细胞亚群的关系

上述研究显示 DTC 患者 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-27、Ts 细胞计数、Th 细胞计数较 BTN 组患者存在明显差异, 进一步分析上述指标与 DTC

患者临床病理特征的关系, 结果显示, 在 DTC 患者中, 年龄较大的患者容易出现高 IL-6 表达 ($P < 0.05$), 进展期患者容易出现高 Ts 细胞计数 ($P < 0.05$), 有 BRAF 突变的患者容易出现低 IL-10 表达 ($P < 0.05$) (表 3)。

表3 DTC患者临床病理特征与细胞表达及淋巴细胞亚群计数的关系

Table 3 The relationship between clinicopathological features and cytokine expression or lymphocyte subset counts in DTC patients

| 特征 | TNF- α (pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | <i>P</i> | IL-1 β (pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | <i>P</i> | IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | <i>P</i> | IL-10(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | <i>P</i> |
|--------------------------|---|----------|--|----------|-------------------------------|----------|--------------------------------|----------|
| 性别 | | | | | | | | |
| 男(<i>n</i> =29) | 43.82 \pm 9.78 | 0.564 | 6.20 \pm 1.84 | 0.642 | 205.32 \pm 26.44 | 0.723 | 3.59 \pm 1.01 | 0.732 |
| 女(<i>n</i> =57) | 42.31 \pm 10.04 | | 6.27 \pm 2.14 | | 199.99 \pm 27.94 | | 3.71 \pm 1.04 | |
| 年龄(岁) | | | | | | | | |
| >45(<i>n</i> =30) | 42.70 \pm 10.43 | 0.742 | 6.34 \pm 1.90 | 0.794 | 256.42 \pm 37.68 | <0.001 | 3.79 \pm 1.21 | 0.694 |
| \leq 45(<i>n</i> =56) | 42.88 \pm 11.05 | | 6.19 \pm 2.05 | | 172.52 \pm 30.78 | | 3.61 \pm 1.18 | |
| 肿瘤直径(cm) | | | | | | | | |
| >2(<i>n</i> =22) | 43.98 \pm 12.04 | 0.294 | 6.18 \pm 1.71 | 0.891 | 216.72 \pm 39.40 | 0.774 | 3.77 \pm 1.10 | 0.585 |
| \leq 2(<i>n</i> =64) | 42.42 \pm 11.73 | | 6.27 \pm 1.99 | | 196.65 \pm 40.29 | | 3.64 \pm 0.97 | |
| 淋巴结转移 | | | | | | | | |
| 是(<i>n</i> =58) | 40.94 \pm 10.84 | 0.335 | 6.28 \pm 2.05 | 0.774 | 210.52 \pm 33.88 | 0.509 | 3.69 \pm 0.98 | 0.472 |
| 否(<i>n</i> =28) | 46.72 \pm 9.88 | | 6.17 \pm 2.03 | | 183.69 \pm 35.80 | | 3.64 \pm 1.08 | |
| TNM分期 | | | | | | | | |
| T1~T2(<i>n</i> =73) | 41.82 \pm 12.72 | 0.199 | 6.32 \pm 1.94 | 0.760 | 201.23 \pm 34.84 | 0.749 | 3.70 \pm 1.17 | 0.448 |
| T3~T4(<i>n</i> =13) | 48.44 \pm 14.82 | | 5.82 \pm 2.10 | | 204.90 \pm 35.73 | | 3.53 \pm 1.06 | |
| 病灶数量 | | | | | | | | |
| 单发(<i>n</i> =57) | 40.72 \pm 10.45 | 0.270 | 6.27 \pm 1.88 | 0.902 | 207.49 \pm 44.67 | 0.294 | 3.68 \pm 1.08 | 0.904 |
| 多灶(<i>n</i> =29) | 46.95 \pm 11.33 | | 6.20 \pm 2.15 | | 190.57 \pm 42.02 | | 3.66 \pm 1.17 | |
| BRAF突变 | | | | | | | | |
| 是(<i>n</i> =63) | 42.17 \pm 12.73 | 0.804 | 6.29 \pm 2.04 | 0.886 | 201.82 \pm 42.89 | 0.447 | 3.11 \pm 1.04 | <0.001 |
| 否(<i>n</i> =23) | 44.60 \pm 10.42 | | 6.12 \pm 1.87 | | 201.69 \pm 45.02 | | 5.22 \pm 1.62 | |

表3 DTC患者临床病理特征与细胞表达及淋巴细胞亚群计数的关系(续)

Table 3 The relationship between clinicopathological features and cytokine expression or lymphocyte subset counts in DTC patients (continued)

| 特征 | IL-27(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | <i>P</i> | Ts细胞[10 ⁶ /L, <i>M(IQR)</i>] | <i>P</i> | Th细胞[10 ⁶ /L, <i>M(IQR)</i>] | <i>P</i> |
|--------------------------|--------------------------------|----------|--|----------|--|----------|
| 性别 | | | | | | |
| 男(<i>n</i> =29) | 276.32 \pm 57.32 | 0.732 | 675.76(443.32~921.55) | 0.583 | 486.32(357.35~729.67) | 0.503 |
| 女(<i>n</i> =57) | 262.29 \pm 63.28 | | 720.38(409.23~894.32) | | 523.40(364.93~732.40) | |
| 年龄(岁) | | | | | | |
| >45(<i>n</i> =30) | 294.32 \pm 60.32 | 0.183 | 690.21(473.21~890.28) | 0.793 | 475.34(358.42~709.34) | 0.447 |
| \leq 45(<i>n</i> =56) | 252.40 \pm 63.48 | | 759.88(404.20~917.32) | | 549.32(347.53~727.34) | |
| 肿瘤直径(cm) | | | | | | |
| >2(<i>n</i> =22) | 288.89 \pm 57.39 | 0.129 | 668.48(460.29~887.02) | 0.208 | 490.32(384.23~743.29) | 0.385 |
| \leq 2(<i>n</i> =64) | 259.50 \pm 68.33 | | 749.29(417.32~946.57) | | 518.32(325.43~795.43) | |
| 淋巴结转移 | | | | | | |
| 是(<i>n</i> =58) | 287.73 \pm 60.34 | 0.284 | 704.23(449.52~904.32) | 0.337 | 477.39(358.34~804.32) | 0.205 |
| 否(<i>n</i> =28) | 224.12 \pm 78.32 | | 737.92(427.49~884.92) | | 556.43(365.43~789.57) | |
| TNM分期 | | | | | | |
| T1~T2(<i>n</i> =73) | 268.78 \pm 57.82 | 0.330 | 583.82(405.34~784.32) | <0.001 | 480.53(374.02~785.45) | 0.107 |
| T3~T4(<i>n</i> =13) | 257.14 \pm 60.48 | | 825.80(513.32~946.82) | | 538.72(395.42~799.39) | |
| 病灶数量 | | | | | | |
| 单发(<i>n</i> =57) | 288.42 \pm 78.32 | 0.074 | 629.34(428.31~937.42) | 0.484 | 495.81(390.45~804.32) | 0.138 |
| 多灶(<i>n</i> =29) | 343.36 \pm 75.90 | | 764.38(463.44~974.82) | | 511.29(356.40~784.30) | |
| BRAF突变 | | | | | | |
| 是(<i>n</i> =63) | 279.07 \pm 73.42 | 0.285 | 674.24(418.42~889.42) | 0.406 | 487.29(387.45~885.48) | 0.274 |
| 否(<i>n</i> =23) | 234.01 \pm 78.49 | | 728.80(482.34~893.29) | | 537.54(367.43~783.44) | |

2.3 DTC 患者手术前后细胞因子及淋巴细胞亚群的变化

进一步对比 DTC 患者术后 1 个月,行 RAIT 治疗前的细胞因子及淋巴细胞亚群的变化,相比之下,在 PTC 组患者中,术后 TNF- α 、IL-6、IL-27 水

平及 Ts 细胞计数较术前明显降低(均 $P < 0.05$),在 FTC 组患者中,术后 TNF- α 、IL-8、IL-27 水平及 Ts 细胞计数较术前明显降低(均 $P < 0.05$),余指标未见明显异常变化($P > 0.05$)(表 4)。

表 4 DTC 患者手术前后细胞因子及淋巴细胞亚群变化

Table 4 Changes in cytokines and lymphocyte subsets in DTC patients before and after surgery

| 项目 | PTC 组 | | t/Z | P |
|---|-----------------------------|---------------------------|--------|--------|
| | 治疗前 | 治疗后 | | |
| TNF- α (pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 39.42 \pm 10.84 | 20.31 \pm 7.42 | 8.492 | <0.001 |
| IL-1 β (pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 6.06 \pm 2.05 | 5.83 \pm 1.84 | 0.742 | 0.448 |
| IL-2(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 21.83 \pm 3.74 | 20.79 \pm 3.85 | 0.682 | 0.575 |
| IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 198.78 \pm 38.42 | 120.38 \pm 26.47 | 10.842 | <0.001 |
| IL-8(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 28.42 \pm 6.84 | 26.30 \pm 7.44 | 0.770 | 0.427 |
| IL-10(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 3.78 \pm 1.21 | 3.67 \pm 1.13 | 0.449 | 0.705 |
| IL-27(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 364.72 \pm 65.42 | 273.42 \pm 46.58 | 11.475 | <0.001 |
| T 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 1 382.78(1 104.28~1 933.57) | 1 274.05(983.24~1 874.32) | 0.174 | 0.885 |
| Ts 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 695.23(499.32~904.89) | 482.66(364.23~804.74) | 8.425 | <0.001 |
| Th 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 503.27(375.23~740.88) | 485.84(305.43~689.43) | 0.195 | 0.833 |
| B 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 194.83(145.62~289.40) | 190.28(137.49~299.31) | 0.492 | 0.675 |
| NK 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 388.48(204.27~604.28) | 392.48(215.47~588.49) | 0.708 | 0.479 |

表 4 DTC 患者手术前后细胞因子及淋巴细胞亚群变化(续)

Table 4 Changes in cytokines and lymphocyte subsets in DTC patients before and after surgery (continued)

| 项目 | FTC 组 | | t/Z | P |
|---|---------------------------|---------------------------|--------|--------|
| | 治疗前 | 治疗后 | | |
| TNF- α (pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 46.22 \pm 9.89 | 23.09 \pm 7.42 | 7.904 | <0.001 |
| IL-1 β (pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 6.43 \pm 1.89 | 6.29 \pm 1.74 | 0.842 | 0.375 |
| IL-2(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 20.49 \pm 3.77 | 23.22 \pm 4.07 | 0.274 | 0.809 |
| IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 204.79 \pm 40.12 | 185.43 \pm 37.42 | 1.204 | 0.101 |
| IL-8(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 21.93 \pm 7.67 | 14.20 \pm 5.04 | 13.742 | <0.001 |
| IL-10(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 3.57 \pm 1.30 | 3.59 \pm 1.22 | 0.290 | 0.785 |
| IL-27(pg/mL, $\bar{x} \pm s$) | 169.32 \pm 58.43 | 142.30 \pm 47.53 | 12.890 | <0.001 |
| T 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 1 392.83(982.03~2 034.84) | 1 407.29(894.02~1 894.78) | 0.117 | 0.892 |
| Ts 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 794.32(560.29~1 274.33) | 600.78(532.40~1 340.72) | 8.742 | <0.001 |
| Th 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 497.32(368.53~703.42) | 485.39(358.47~694.67) | 0.305 | 0.748 |
| B 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 204.78(124.82~305.72) | 217.39(138.42~328.28) | 0.449 | 0.689 |
| NK 细胞[10 ⁶ /L, $M(IQR)$] | 402.71(189.42~547.29) | 384.09(174.53~537.20) | 0.357 | 0.702 |

2.4 DTC 患者术后细胞因子及淋巴细胞亚群对治疗效果的预测价值

在已知术后细胞因子及淋巴细胞亚群的情况下,根据患者在行手术联合术后 RAIT 后 6~12 个月内的复查结果,疗效分为 ER 与疗效不满意(IDR、BIR、SIR),评估术前、术后细胞因子及淋巴细胞亚群对治疗结果的影响,结果显示,对于 PTC 患者,术后 TNF- α 、IL-6、IL-27 及 Ts 细胞计数水

平对治疗效果具有一定的预测价值, AUC 分别为 0.754(95% CI=0.644~0.843)、0.784(95% CI=0.742~0.903)、0.781(95% CI=0.674~0.866)、0.754(95% CI=0.654~0.944),均有统计学意义(均 $P < 0.05$);对于 FTC 患者,IL-8、IL-27 及 Ts 细胞计数水平对治疗效果具有一定的预测价值, AUC 分别为 0.707(95% CI=0.595~0.804)、0.788(95% CI=0.683~0.872)、0.715(95% CI=0.603~0.810),均有

统计学意义 (均 $P < 0.05$)。对于总体 DTC 患者, TNF- α 、IL-27、Ts 细胞计数水平对治疗效果有一定的预测价值, AUC 分别为 0.742 (95% CI=

0.632~0.833)、0.783 (95% CI=0.677~0.867)、0.854 (95% CI=0.741~0.910), 均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (图 1)。

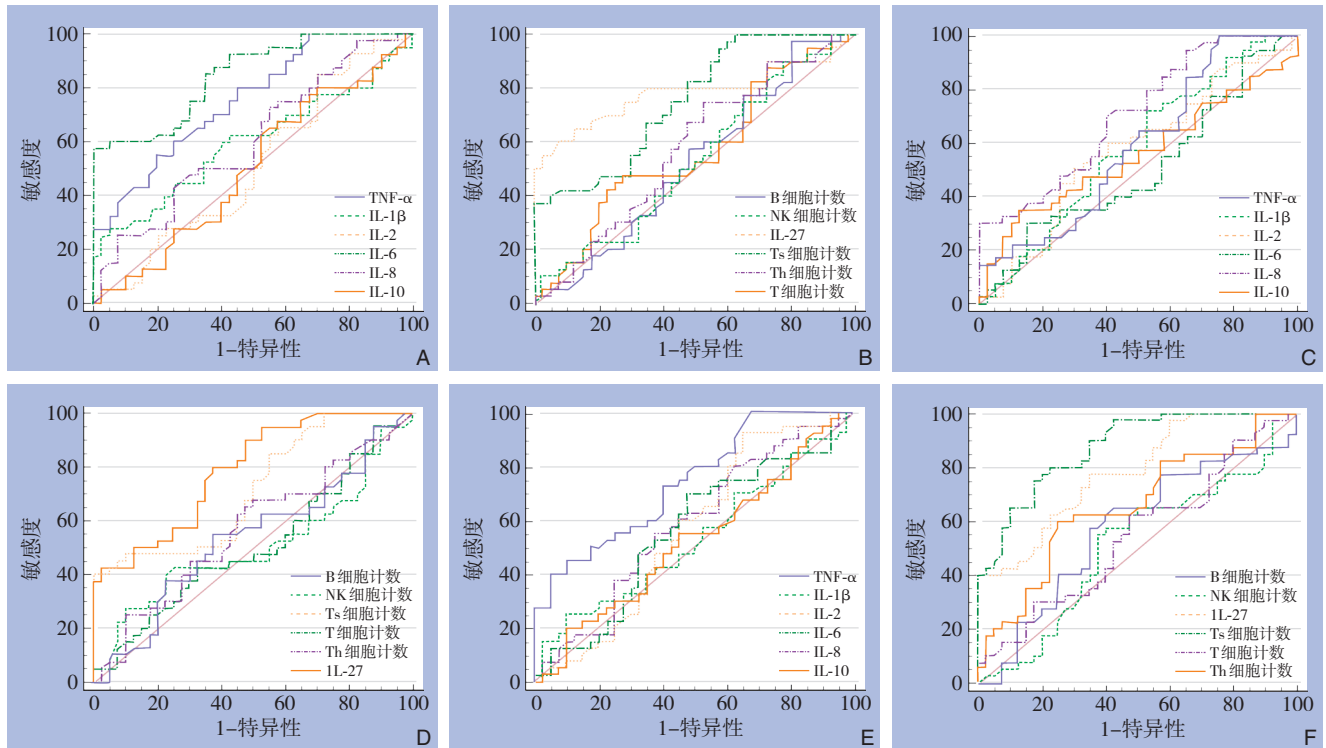


图1 DTC患者术后细胞因子及淋巴亚群对治疗效果的评估价值分析 A: PTC患者术后血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10预测治疗效果ROC曲线; B: PTC患者术后血清IL-27以及外周血T细胞、B细胞、NK细胞、Th细胞、Ts细胞计数预测治疗效果ROC曲线; C: FTC患者术后血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10预测治疗效果ROC曲线; D: FTC患者术后血清IL-27以及外周血T细胞、B细胞、NK细胞、Th细胞、Ts细胞计数预测治疗效果ROC曲线; E: 全组DTC患者术后血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10预测治疗效果ROC曲线; F: 全组DTC患者术后血清IL-27以及外周血T细胞、B细胞、NK细胞、Th细胞、Ts细胞计数预测治疗效果ROC曲线

Figure 1 Analysis of the predictive value of postoperative cytokines and lymphocyte subsets for treatment outcomes in DTC patients A: ROC curves for serum TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, and IL-10 in predicting treatment outcomes in PTC patients after surgery; B: ROC curves for serum IL-27 and peripheral blood T cells, B cells, NK cells, Th cells, and Ts cells in predicting treatment outcomes in PTC patients after surgery; C: ROC curves for serum TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, and IL-10 in predicting treatment outcomes in FTC patients after surgery; D: ROC curves for serum IL-27 and peripheral blood T cells, B cells, NK cells, Th cells, and Ts cells in predicting treatment outcomes in FTC patients after surgery; E: ROC curves for serum TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, and IL-10 in predicting treatment outcomes in the entire group of DTC patients after surgery; F: ROC curves for serum IL-27 and peripheral blood T cells, B cells, NK cells, Th cells, and Ts cells in predicting treatment outcomes in the entire group of DTC patients after surgery

3 讨论

DTC相对于其他类型恶性肿瘤而言,包括迁移、侵袭及转移等恶性行为较为“懒惰”,因此DTC的整体预后较其他类型恶性肿瘤好。尽管如此,仍有部分侵袭性较高或分化程度较低的DTC患者,表现为进展迅速,是TC死亡的主要原因^[11]。越来越多的研究显示炎症及肿瘤微环境在肿瘤的

发生发展中起着重要的作用。长期的炎症刺激可以诱导肿瘤细胞增殖,促进活性氧的生成,进而导致DNA的损伤及基因突变,导致癌变的发生^[12-13]。与其他实体或非实体肿瘤类似,DTC的肿瘤微环境同样由基质细胞、免疫细胞及其分泌的细胞因子所组成,这些组分对于肿瘤的生物学习性有重要的影响,因此在肿瘤的临床管理中有着重要的价值^[14-15]。

对于甲状腺良恶性结节的诊断,临床上多依靠影像学检查及超声引导下甲状腺细针抽吸细胞学检查(fine needle aspiration cytology, FNAC),两者多存在一定的局限性,如前者在诊断小结节上的局限性,后者是一种有创性检查,且也存在出现假阴性的可能。因此学者们不断提出从血液学的角度探索可靠性强的生物学因子,实现对DTC诊断的快速性评估。Lu等^[16]对比了不同类型TC患者的IL-17及IL-35水平,发现在IL-17上,ATC>DTC>BTN,而在IL-35上,ATC<DTC<BTN,IL-17及IL-35在鉴别不同类型甲状腺结节上有一定的参考价值。Lu等^[17]提示PTC患者的血清TNF- α 表达显著增加,可以作为TC的早期预警因子。后续的多项研究^[18-19]也得到了相似的结果,TNF- α 在TC患者中的表达明显高于良性病变,是预测TC患者生存期中的一项重要指标。同时,Zhou等^[20]对比50例PTC及10例良性病变的血液及组织标本后,得到PTC患者的肿瘤组织中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TGF- β 等因子显著升高,提示PTC的炎症反应程度明显高于良性腺瘤。不仅是在对甲状腺良恶性病变的鉴别上。预后不良的TC患者存在明显的IL-17蛋白表达,提示IL-17可能是预后不良的一个因素^[21]。也有研究^[22]指出IL-12a与TC患者的肿瘤大小、危险分层及淋巴结转分期呈明显正相关,是预示疾病预后不良的一个指标。在DTC相关治疗的指导下,研究^[23]显示,PTC原发肿瘤中IL-6 mRNA及其蛋白表达显著高于癌旁组织并可通过JAK/STAT3信号转导通路刺激TC干细胞的增殖及集落形成,随着anti-IL-6水平的增加,TC干细胞的增殖呈剂量依赖性下降,提示了IL-6可称为潜在的治疗靶点。T细胞是免疫应答的重要细胞,包括Th细胞和Ts细胞,前者可产生多种细胞因子,在传递抗原信息,辅助体液免疫中发挥重要的作用,其中Th1可以通过分泌IL-2、TNF- α 等因子,促进NK细胞及巨噬细胞的活化,介导免疫应答的调控作用。Th2细胞可分泌IL-4、IL-10等因子,促进B细胞的活化并产生抗体,引导体液免疫的发生。Ts细胞则抑制Th细胞活性,间接影响到B细胞活性,发挥抑制细胞及体液免疫的作用^[24-26]。不同淋巴细胞亚群计数与机体免疫功能的调节有着密切的联系,其分泌的各种细胞因子与疾病的发生发展有着重要的调控作用。

本研究以此为出发点,分析了包括TNF- α 、

IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10及IL-27在内的细胞因子,以及T细胞计数、Th细胞计数、Ts细胞计数、NK细胞及B细胞等淋巴亚群计数指标在TC患者中的表达特点及与预后的关系。首先从甲状腺良性病变、PTC及FTC的分组上分析各组患者在表达上的差异,结果显示DTC患者的TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-27明显高于BTN的患者($P<0.05$),IL-10明显低于BTN的患者($P<0.05$),Ts细胞计数高于BTN患者,可见DTC患者的体内的炎症程度高于BTN患者,Ts细胞数量明显增多提示机体处于免疫抑制的状态,导致了Th所分泌的IL-10水平低于BTN患者。Zhao等^[27]研究显示在TC患者中血清及组织中的TNF- α 、IL-6的升高与TC的发生发展有着密切的关系。另有研究^[28]显示IL-1 β 可以用于区分萎缩性的甲状腺炎及TC,表现在后者中表达更高。Zhang等^[29]对比了包括IL-1、IL-27、CRP等在内的多种血液学指标在BTN及DTC患者中的表达,结果显示IL-27对诊断DTC具有一定的参考价值,Nie等^[30]研究也显示了IL-27的rs153109及rs17855750单核苷酸多态性与PTC的肿瘤发生密切相关。金丽娜等^[31]研究显示IL-8水平明显高于甲状腺良性结节患者,由于相关研究性文献较少,目前对于IL-8在DTC中的表达仍存在争议。Jiang等^[32]研究显示TC与甲状腺良性结节在Th17细胞计数上无明显差异。Qian等^[33]研究显示TC的发生与缺陷Th细胞有着密切的联系。目前认为与其他恶性肿瘤较为相似的是,TC患者机体内数量增多的抑制性T细胞,造成肿瘤免疫微环境内免疫功能的抑制,是造成各种Th细胞功能缺陷的主要原因,也是与肿瘤免疫逃逸、免疫耐受等环节有重要的联系^[34]。因此,本研究也发现了这些细胞因子及淋巴细胞亚群指标与DTC的临床病理特征之间的联系,年龄较大的患者容易出现高IL-6表达,进展期患者容易出现高Ts细胞计数,存在有BRAF突变的患者容易出现低IL-10表达。从流行病学的角度而言,PTC多发生与较为年轻的患者,FTC多为中年患者,后者的恶性高于PTC,侧面反应了IL-6与DTC的恶性程度之间的联系,Zhang等^[35]也揭示了IL-6在促进TC患者去分化中的作用。高Ts细胞表达及低IL-10水平强调了Ts细胞增多对Th细胞功能的抑制,反应了肿瘤患者本身免疫功能的抑制状态。DTC患者在经过手术切除后,也在一定程度上缓解了机体的炎症反应状态,

术前明显升高的细胞因子及T_s细胞均出现下降趋势，提示肿瘤内部多介导的炎症状态得到了缓解。最后，本研究也从术后DTC患者各类细胞因子水平的角度评估了其预后的评估价值，达到ER患者的预后优于NER患者^[36]，对于PTC患者而言，术后TNF- α 、IL-6、IL-27及T_s细胞计数水平对治疗效果具有一定的预测价值，对于FTC患者而言，IL-8、IL-27及T_s细胞计数水平对治疗效果具有一定的预测价值，对于总体DTC患者而言，TNF- α 、IL-27、T_s细胞计数水平对治疗效果有一定的预测价值，进一步强调了TNF- α 、IL-6、IL-27及T_s细胞计数对DTC发生发展的价值及在DTC临床管理中的潜在作用。

综上所述，本研究通过对DTC患者的血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10及IL-27在内的细胞因子，以及T细胞计数、Th细胞计数、T_s细胞计数、NK细胞及B细胞等淋巴亚群计数指标的观察，总结出了这些细胞因子及淋巴细胞计数在DTC中的表达特点及与DTC患者临床病理特征之间的联系，并指出包括术后TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-27及T_s细胞计数在DTC治疗效果上的预测价值。同时本研究存在样本量较少，对细胞因子及淋巴细胞亚群的研究不够全面等缺陷，有待后续研究的进一步开展。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：于枫、王沛负责收集、统计病例，实施研究，分析数据；陈良负责起草文章，对文章的知识性内容作批评性审阅。

参考文献

- [1] Lam AK. Papillary thyroid carcinoma: current position in epidemiology, genomics, and classification[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2534: 1–15. doi:10.1007/978-1-0716-2505-7_1.
- [2] Pizzato M, Li MM, Vignat J, et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(4):264–272. doi:10.1016/S2213-8587(22)00035-3.
- [3] Asa SL. The current histologic classification of thyroid cancer[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(1):1–22. doi:10.1016/j.ecl.2018.10.001.
- [4] 康斗, 赵长久. 甲状腺球蛋白抗体(TgAb)在分化型甲状腺癌临床诊疗中应用的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(17):3330–3334. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2023.17.035.
- [5] Kang D, Zhao CJ. Research progress on the application of thyroglobulin antibody(TgAb)in the clinical diagnosis of differentiated thyroid carcinoma[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2023, 31(17): 3330–3334. doi: 10.3969/j. issn. 1672-4992.2023.17.035.
- [6] Yang M, Yin Y, Zhang J, et al. Cytokines: application in recurrence appraisal for differentiated thyroid carcinoma and their relation with radioiodine ablation[J]. *J Cell Biochem*, 2021, 122(10):1350–1359. doi:10.1002/jcb.30016.
- [7] Chang PH, Pan YP, Fan CW, et al. Pretreatment serum interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α levels predict the progression of colorectal cancer[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(3):426–433. doi:10.1002/cam4.602.
- [8] Ohe Y, Fushida S, Yamaguchi T, et al. Peripheral blood platelet-lymphocyte ratio is good predictor of chemosensitivity and prognosis in gastric cancer patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:1303–1311. doi:10.2147/CMAR.S241069.
- [9] Sun Y, Zhang L. The clinical use of pretreatment NLR, PLR, and LMR in patients with esophageal squamous cell carcinoma: evidence from a meta-analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 6167–6179. doi:10.2147/CMAR.S171035.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018年版)[J]. *中华普通外科学文献:电子版*, 2019, 13(1):1–15. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2019.01.001. National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnostic and therapeutic criteria for thyroid cancer (2018 edition) [J]. *Chinese Archives of General Surgery: Electronic Edition*, 2019, 13(1): 1–15. doi: 10.3877/cma. j. issn. 1674-0793.2019.01.001.
- [11] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- [12] Ibrahimasic T, Ghossein R, Shah JP, et al. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland: current status and future prospects[J]. *Thyroid*, 2019, 29(3): 311–321. doi: 10.1089/thy.2018.0509.
- [13] Kennel KB, Bozlar M, De Valk AF, et al. Cancer-associated fibroblasts in inflammation and antitumor immunity[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(6):1009–1016. doi:10.1158/1078-0432.ccr-22-1031.
- [14] Pęczek P, Gajda M, Rutkowski K, et al. Cancer-associated inflammation: pathophysiology and clinical significance[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(6):2657–2672. doi: 10.1007/s00432-022-04399-y.

- [14] Chen Z, Wang Y, Li D, et al. Single-cell RNA sequencing revealed a 3-gene panel predicted the diagnosis and prognosis of thyroid papillary carcinoma and associated with tumor immune microenvironment[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:862313. doi:10.3389/fonc.2022.862313.
- [15] 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.
- [16] Lu Y, Yuan Y. Serum level of interleukin-17 and interleukin-35 as a biomarker for diagnosis of thyroid cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(Suppl 2):C209–C211. doi:10.4103/0973-1482.168187.
- [17] Lu H, Zhang L, Dai Y, et al. Markers of immune activation: novel biomarkers to predict the early-warning indicator of patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1):16. doi:10.1186/s13000-020-00931-1.
- [18] Kobawala TP, Trivedi TI, Gajjar KK, et al. Significance of TNF- α and the adhesion molecules: l-selectin and VCAM-1 in papillary thyroid carcinoma[J]. *J Thyroid Res*, 2016, 2016:8143695. doi:10.1155/2016/8143695.
- [19] Okda TM, Atwa GMK, Eldehn AF, et al. A novel role of galectin-3 and thyroglobulin in prognosis and differentiation of different stages of thyroid cancer and elucidation of the potential contribution of bcl-2, IL-8 and TNF-A[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2):352. doi:10.3390/biomedicines10020352.
- [20] Zhou D, Li Z, Bai X. BRAF V600E and RET/PTC promote the activity of nuclear factor- κ B, inflammatory mediators, and lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 50 patients in inner Mongolia[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:6795–6808. doi:10.12659/MSM.909205.
- [21] Carvalho DFG, Zanetti BR, Miranda L, et al. High IL-17 expression is associated with an unfavorable prognosis in thyroid cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3):1925–1931. doi:10.3892/ol.2017.5638.
- [22] Zhang GQ, Shen CT, Song HJ, et al. High expression of interleukin-12A and its association with the clinicopathology and prognosis of differentiated thyroid cancer[J]. *Eur Thyroid J*, 2020, 9(3):139–147. doi:10.1159/000505811.
- [23] Kobawala TP, Trivedi TI, Gajjar KK, et al. Significance of interleukin-6 in papillary thyroid carcinoma[J]. *J Thyroid Res*, 2016, 2016:6178921. doi:10.1155/2016/6178921.
- [24] Chow A, Perica K, Klebanoff CA, et al. Clinical implications of T cell exhaustion for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(12):775–790. doi:10.1038/s41571-022-00689-z.
- [25] Walker LSK. The link between circulating follicular helper T cells and autoimmunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(9):567–575. doi:10.1038/s41577-022-00693-5.
- [26] Goswami TK, Singh M, Dhawan M, et al. Regulatory T cells (Tregs) and their therapeutic potential against autoimmune disorders - Advances and challenges[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(1):2035117. doi:10.1080/21645515.2022.2035117.
- [27] Zhao J, Wen J, Wang S, et al. Association between adipokines and thyroid carcinoma: a meta-analysis of case-control studies[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):788. doi:10.1186/s12885-020-07299-x.
- [28] Kammoun-Krichen M, Bougacha-Elleuch N, Mnif M, et al. IL-1 β a potential factor for discriminating between thyroid carcinoma and atrophic thyroiditis[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2012, 23(3):101–106. doi:10.1684/ecn.2012.0312.
- [29] Zhang X, Li S, Wang JH, et al. Relationship between serum inflammatory factor levels and differentiated thyroid carcinoma[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2021, 20:1533033821990055. doi:10.1177/1533033821990055.
- [30] Nie X, Yuan F, Chen P, et al. Association between IL-27 gene polymorphisms and risk of papillary thyroid carcinoma[J]. *Biomark Med*, 2017, 11(2):141–149. doi:10.2217/bmm-2016-0283.
- [31] 金丽娜. 甲状腺癌患者血清 IL-6、IL-8 水平及其临床意义探讨[D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- Jin LN. Serum IL-6 and IL-8 levels in patients with thyroid cancer and their clinical significance[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2019.
- [32] Jiang G, Ma S, Wei Y, et al. The prevalence and distribution of Th17 and Tc17 cells in patients with thyroid tumor[J]. *Immunol Lett*, 2014, 162(1 Pt A):68–73. doi:10.1016/j.imlet.2014.07.005.
- [33] Qian G, Wu M, Zhao Y, et al. Thyroid cancer metastasis is associated with an overabundance of defective follicular helper T cells[J]. *APMIS*, 2020, 128(8):487–496. doi:10.1111/apm.13062
- [34] Song M, Liu Q, Sun W, et al. Crosstalk between thyroid carcinoma and tumor-correlated immune cells in the tumor microenvironment[J]. *Cancers*, 2023, 15(10):2863. doi:10.3390/cancers15102863.
- [35] Zhang GQ, Xi C, Shen CT, et al. Interleukin-6 promotes the dedifferentiation of papillary thyroid cancer cells[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2023, 30(9):e230130. doi:10.1530/ERC-23-0130.
- [36] Nabhan F, Dedhia PH, Ringel MD. Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(5):984–992. doi:10.1002/ijc.33690.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式:于枫,陈良,王沛. 分化型甲状腺癌患者细胞因子与淋巴细胞亚群的特征及其与预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(11):1775–1785. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.004

Cite this article as: Yu F, Chen L, Wang P. Characteristics of cytokines and lymphocyte subsets in differentiated thyroid carcinoma patients and their relationship with prognosis[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(11):1775–1785. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.004