

# 甲状腺乳头状癌患者首次<sup>131</sup>I 治疗前后 外周血淋巴细胞亚群的差异分布 对<sup>131</sup>I 疗效的预测价值

张君宇<sup>1</sup> 樊迪<sup>1</sup> 师志勇<sup>1</sup> 罗天娥<sup>2</sup> 武志芳<sup>1</sup> 王红亮<sup>1</sup> 陆克义<sup>1</sup>

杨素云<sup>1</sup> 吴力翔<sup>1</sup> 胡婷婷<sup>1</sup> 牟媛媛<sup>1</sup> 李思进<sup>1</sup> 刘海燕<sup>1</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学第一医院核医学科、分子影像精准诊疗省部共建协同创新中心,太原

030001;<sup>2</sup>山西医科大学公共卫生学院卫生统计教研室,太原 030001

通信作者:刘海燕, Email: liuhaiyan-1203@126.com

**【摘要】目的** 探讨首次<sup>131</sup>I 治疗前后外周血淋巴细胞亚群的差异分布对甲状腺乳头状癌(PTC)患者<sup>131</sup>I 治疗效果反应的预测价值。**方法** 回顾性研究 2021 年 1 月至 2021 年 8 月间山西医科大学第一医院的 46 例甲状腺全切术后接受<sup>131</sup>I 治疗的 PTC 患者(男 16 例、女 30 例,年龄 20~77 岁),患者于<sup>131</sup>I 治疗前 1~2 d 和<sup>131</sup>I 治疗后 30 d 检测外周血淋巴细胞亚群[T、B、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、自然杀伤(NK)、辅助性 T(Th)1、Th2、Th17 和调节性 T(Treg)淋巴细胞]的绝对计数。依据血清学和影像学证据,将<sup>131</sup>I 治疗后 6~12 个月的治疗反应分为疗效满意(ER)和疗效不满意(NER),分析 2 组间<sup>131</sup>I 治疗前刺激性甲状腺球蛋白(psTg)、临床基线特征差异(两独立样本 *t* 检验、配对 *t* 检验、Mann-Whitney *U* 检验)和<sup>131</sup>I 治疗前后淋巴细胞亚群对治疗反应的预测价值[logistic 回归分析、ROC 曲线和决策曲线分析(DCA)]。**结果** 在 ER 组(33 例)和 NER 组(13 例)内,与<sup>131</sup>I 治疗前相比,<sup>131</sup>I 治疗后 30 d 大部分淋巴细胞亚群有不同程度降低;ER 组 T、B、CD4<sup>+</sup>T 和 Th1 淋巴细胞,NER 组 T、B、CD4<sup>+</sup>T、Th1、Th2、Th17 和 Treg 淋巴细胞(*t* 值:2.41~9.57,均  $P<0.05$ )。<sup>131</sup>I 治疗前 NER 组 psTg 水平、Th2、Th17 和 Treg 淋巴细胞数量高于 ER 组(*t* 值:-3.32~-2.48,  $U=29.00$ ,均  $P<0.05$ ),<sup>131</sup>I 治疗后 NER 组大部分淋巴细胞亚群(T、B、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、Th1 和 Treg 淋巴细胞)高于 ER 组但差异均无统计学意义(*t* 值:-1.12~-0.06,均  $P>0.05$ )。<sup>131</sup>I 治疗前的 Th2 淋巴细胞[比值比(OR)=25.00,95% CI:1.36~459.10,  $P=0.030$ ]是 NER 的危险因素。ROC 曲线分析示,psTg、Th2 淋巴细胞预测治疗反应的 AUC 分别为 0.932、0.790,拟合 psTg+Th2 淋巴细胞亚群的 AUC 为 0.958。DCA 示阈值概率为 10%~60%时,psTg、Th2 淋巴细胞和拟合 psTg+Th2 淋巴细胞亚群的曲线均高于极端曲线,提示效果较好。**结论** PTC 患者<sup>131</sup>I 治疗后 30 d,大部分淋巴细胞亚群呈现不同程度降低,且 NER 组降低更明显;Th2 淋巴细胞可能是<sup>131</sup>I 治疗反应不佳的危险因素,对<sup>131</sup>I 治疗的疗效反应具有一定预测价值。

**【关键词】** 甲状腺肿瘤;放射疗法;碘放射性同位素;淋巴细胞亚群;治疗结果;预测

**基金项目:**国家自然科学基金(82372009)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240119-00026

## Predictive value of the differential distribution of peripheral lymphocyte subsets before and after the first <sup>131</sup>I treatment on therapeutic response in patients with papillary thyroid cancer

Zhang Junyu<sup>1</sup>, Fan Di<sup>1</sup>, Shi Zhiyong<sup>1</sup>, Luo Tiane<sup>2</sup>, Wu Zhifang<sup>1</sup>, Wang Hongliang<sup>1</sup>, Lu Keyi<sup>1</sup>, Yang Suyun<sup>1</sup>, Wu Lixiang<sup>1</sup>, Hu Tingting<sup>1</sup>, Mou Yuanyuan<sup>1</sup>, Li Sijin<sup>1</sup>, Liu Haiyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University; Collaborative Innovation Center for Molecular Imaging of Precision Medicine, Taiyuan 030001, China; <sup>2</sup>Department of Health Statistics, School of Public Health, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Liu Haiyan, Email: liuhaiyan-1203@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the predictive value of differential distribution of peripheral lymphocyte subsets before and after the first <sup>131</sup>I treatment on the therapeutic response to <sup>131</sup>I treatment in patients with papillary thyroid cancer (PTC). **Methods** A retrospective study was conducted on 46 PTC patients (16 males, 30 females, age 20–77 years) who underwent total thyroidectomy and received <sup>131</sup>I treatment between January 2021 and August 2021 in First Hospital of Shanxi Medical University. Peripheral blood lymphocyte subsets (T, B, CD4<sup>+</sup>T, CD8<sup>+</sup>T, natural killer (NK), helper T (Th)1, Th2, Th17, and regulatory T (Treg) cells) were measured 1–2 d before and 30 d after <sup>131</sup>I treatment. Based on serological

and imaging evidence, therapeutic response at 6–12 months post-<sup>131</sup>I therapy was categorized as either excellent response (ER) or non-excellent response (NER). Differences of preablative stimulated thyroglobulin (psTg) and clinical baseline characteristics between two groups were assessed by using independent-sample *t* test, paired *t* test, or Mann-Whitney *U* test. Predictive value of lymphocyte subsets before and after <sup>131</sup>I treatment for therapeutic response was assessed through logistic regression analysis, ROC curve analysis, and decision curve analysis (DCA). **Results** In ER group (*n*=33) and NER group (*n*=13), most lymphocyte subsets showed different degrees of reduction 30 d after <sup>131</sup>I treatment compared to before <sup>131</sup>I treatment, such as T, B, CD4<sup>+</sup>T and Th1 cells in ER group, as well as T, B, CD4<sup>+</sup>T, Th1, Th2, Th17, and Treg cells in NER group (*t* values: 2.41–9.57, all *P*<0.05). Before <sup>131</sup>I treatment, NER group had significantly higher levels of psTg, Th2, Th17, and Treg cells compared to the ER group (*t* values: from -3.32 to -2.48, *U*=29.00, all *P*<0.05). After <sup>131</sup>I treatment, most of lymphocyte subsets in NER group (T, B, CD4<sup>+</sup>T, CD8<sup>+</sup>T, Th1 and Treg cells) showed higher trend than those in ER group but without statistical significances (*t* values: from -1.12 to -0.06, all *P*>0.05). Th2 cells before <sup>131</sup>I treatment (odds ratio (OR)=25.00, 95% CI: 1.36–459.10, *P*=0.030) was identified as a risk factor for NER. ROC curve analysis indicated that AUCs of psTg and Th2 cells for predicting therapeutic response were 0.932 and 0.790, respectively, which was 0.958 for the combined psTg and Th2 cells. DCA showed that within the threshold probability range of 10%–60%, the curves for psTg, Th2 cells, and the combined psTg and Th2 cells were all higher than the extreme curve, suggesting good effect. **Conclusions** Most lymphocyte subsets decrease to varying degrees, and NER group shows a significant decrease 30 d after <sup>131</sup>I treatment. Th2 cells may be a risk factor for poor response to <sup>131</sup>I treatment, providing a certain value in predicting the therapeutic response to <sup>131</sup>I treatment.

**【Key words】** Thyroid neoplasms; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Lymphocyte subsets; Treatment outcome; Forecasting

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82372009)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240119-00026

甲状腺癌的发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)是最常见的病理类型,占80%~90%<sup>[2]</sup>。PTC患者的生存率较高,但仍有15%~30%的患者经历复发,5%~10%的患者发生远处转移<sup>[3]</sup>。免疫系统在PTC的发生和发展中起着关键作用<sup>[4]</sup>。淋巴细胞的浸润与甲状腺肿瘤体积、分期和侵袭性等特征有关,影响PTC患者预后<sup>[5]</sup>。

甲状腺全切术后<sup>131</sup>I治疗有利于清除术后残留的甲状腺组织、局部癌灶、潜在的或远处的病灶、对PTC患者进行血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)监测和疾病分层<sup>[6]</sup>。关于<sup>131</sup>I治疗前后外周血淋巴细胞各亚群计数的变化及其与治疗效果的关系,鲜有研究报道。本研究旨在描述不同治疗效果的PTC患者接受<sup>131</sup>I治疗前后淋巴细胞亚群[T、B、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、自然杀伤(natural killer, NK)、辅助性T(helper T, Th)1、Th2、Th17和调节性T(regulatory T, Treg)淋巴细胞]的差异分布,并探讨淋巴细胞亚群对<sup>131</sup>I治疗效果的预测价值。

## 资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析山西医科大学第一医院在2021年1月至2021年8月间71例PTC患者。纳入标准:(1)均行甲状腺全切除术和<sup>131</sup>I治疗(中位剂量3.70 GBq,范围3.70~5.55 GBq);(2)病理诊

断为PTC;(3)<sup>131</sup>I治疗前,停用左旋甲状腺激素4周,血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)升高至>30 mU/L;(4)在4个月内未接受糖皮质激素或免疫抑制药物治疗;(5)<sup>131</sup>I治疗予左旋甲状腺素进行替代治疗;(6)<sup>131</sup>I治疗前后规律随访,且留存有<sup>131</sup>I治疗前1~2 d、后30 d的外周血样本。排除标准:(1)患有急性炎症反应性、自身免疫性疾病、慢性炎症反应性或其他癌症及其他可能导致免疫力改变的疾病;(2)治疗前或<sup>131</sup>I清除残留甲状腺组织治疗后全身显像证实存在淋巴结转移或远处转移病灶;(3)<sup>131</sup>I治疗前后Tg抗体(Tg antibodies, TgAb)≥115 kU/L。共纳入46例PTC患者,男16例、女30例,年龄20~77岁。本研究经山西医科大学第一医院伦理委员会批准(伦理批件号:K-K176)。所有患者签署知情同意书。

2. <sup>131</sup>I治疗效果评价及分组。所有患者在<sup>131</sup>I治疗后6~12个月内接受血清学检测和颈部甲状腺超声检查。根据2015年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南的<sup>131</sup>I治疗效果反应评估体系<sup>[7]</sup>,将患者疗效分为:疗效满意(excellent response, ER)、疗效不确切(indeterminate response, IDR)、生化疗效不佳(biochemical incomplete response, BIR)及结构性疗效不佳(structural incomplete response, SIR)4组,再将后3组合并为疗效不满意(non-excellent response, NER)组。

3. 临床资料采集。在病历系统中采集患者<sup>131</sup>I 治疗前临床基线信息,包括<sup>131</sup>I 治疗前刺激性 Tg (preablative stimulated Tg, psTg)、性别和年龄。根据组织病理学信息和颈部甲状腺超声资料,用分化型甲状腺癌 TNM 分期系统<sup>[8]</sup>描述术前的肿瘤 T 分层。

4. 甲状腺功能检测。采用电化学发光免疫分析法(瑞士 Roche Cobas 8000 e 602)检测甲状腺功能指标。TSH 检测范围为 0.005~100 mU/L、Tg 检测范围为 0.04~500 μg/L、TgAb 检测范围为 10~4 000 kU/L。

5. 淋巴细胞计数。采用流式细胞术检测淋巴细胞亚群(T、B、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T、NK、Th1、Th2、Th17 和 Treg 淋巴细胞)的绝对计数。在 BD FACSCalibur 流式细胞分析仪(美国 BD 公司)上进行细胞表面标志的检测,并使用 MultiSET(美国 BD Biosciences)进行分析。将异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)-CD3、别藻蓝蛋白(allophycocyanin, APC)-CD4、叶绿素蛋白(peridinin, PerpCP)-CD45 和藻红蛋白(phycoerythrin, PE)-CD8 等单克隆抗体用于鉴定 CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞亚群;FITC-CD3、APC-CD19、PerpCP-CD45 和 PE-CD16+CD56 用于检测 B 淋巴细胞和 NK 细胞群。CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群(Th1/Th2/Th17/Treg 细胞)通过佛波酯(phorbol myristate acetate, PMA)和离子霉素刺激获得,然后用 FITC-抗 CD4 抗体标记、固定并用缓冲液固定/透化,分别用 APC-抗干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)/PE-白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)/PE-IL-17A 抗体染色检测 Th1/Th2/Th17 细胞;使用 FITC-抗 CD4 和 APC-抗 CD25、PE-抗叉头框蛋白 P3(forkhead box protein P3, Foxp3)抗体,按制造商方案进行固定、透化和细胞内染色检测 Treg 淋巴细胞。抗体均购自北京同生时代生物技术有限公司。使用 CellQuest 6.0 软件计算每个亚群的计数。

6. 统计学处理。采用 IBM SPSS 26.0 软件和 R 4.2.3 软件处理数据。符合正态分布的定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,差异比较采用两独立样本 *t* 检验和配对 *t* 检验;不符合正态分布的定量资料用  $M(Q_1, Q_3)$  表示,差异比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。定性资料用频数(百分比)表示,采用  $\chi^2$  检验进行比较。使用 ROC 曲线分析获得<sup>131</sup>I 治疗前、治疗后 30 d 淋巴细胞计数的最大约登指数和最佳截断值。采用 logistic 回归行单因素和多因素分析,将  $P < 0.05$  者纳入模型拟合,行 ROC 曲线分析和决策曲线分析(decision curve analysis, DCA),得到不同指标及拟合模型的 AUC 和净获益。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. <sup>131</sup>I 治疗前不同治疗反应组患者基线临床特征比较。46 例患者中,ER 33 例(占 71.74%),NER 13 例(占 28.26%;10 例 IDR、2 例 BIR、1 例 SIR)。T 分期在 ER 组(8 例 T1、3 例 T2、19 例 T3、3 例 T4)和 NER 组(4 例 T1、6 例 T3、3 例 T4)差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.00, P = 0.999$ )。ER 组较 NER 组的年龄[(44.8±12.0)岁和(40.8±9.1)岁]、女性占比[72.73%(24/33)与 6/13]大,但差异并无统计学意义( $t = 1.08, \chi^2 = 1.85, 均 P > 0.05$ );ER 组 psTg 水平[1.00(0.07, 2.77)与 22.28(6.06, 38.56) μg/L]更低( $U = 29.00, P < 0.001$ )。

2. <sup>131</sup>I 治疗前后不同治疗反应组淋巴细胞亚群计数比较(表 1)。在 ER 组,与<sup>131</sup>I 治疗前相比,<sup>131</sup>I 治疗后 30 d 的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞和 Th1 淋巴细胞均降低( $t$  值:2.41~9.57,均  $P < 0.05$ );除 NK 细胞和 Th17/Treg 比值外,余淋巴细胞亚群均有不同程度的降低趋势,但差异均无统计学意义( $t$  值:-1.60~1.55,均  $P > 0.05$ )。在 NER 组,与<sup>131</sup>I 治疗前相比,<sup>131</sup>I 治疗后 30 d 的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、Th1 淋巴细胞、Th2 淋巴细胞、Th17 淋巴细胞和 Treg 淋巴细胞均降低( $t$  值:2.82~6.70,均  $P < 0.05$ );Th1/Th2 比值升高,但差异无统计学意义( $t = -1.08, P = 0.301$ ),余淋巴细胞和 Th17/Treg 比值均有降低趋势,但差异亦均无统计学意义( $t$  值:0.45~1.70,均  $P > 0.05$ )。

<sup>131</sup>I 治疗前,ER 组 Th2 淋巴细胞、Th17 淋巴细胞和 Treg 淋巴细胞计数低于 NER 组( $t$  值:-3.32~-2.48,均  $P < 0.05$ ),余淋巴细胞亚群计数、Th1/Th2 比值和 Th17/Treg 比值在 2 组间差异均无统计学意义( $t$  值:-2.00~1.22,均  $P > 0.05$ )。<sup>131</sup>I 治疗后 30 d,ER 组 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞、Th1 淋巴细胞、Treg 淋巴细胞和 Th1/Th2 比值均有低于 NER 组的趋势,除 Th17/Treg 比值外,NK 细胞、Th2 淋巴细胞和 Th17 淋巴细胞有高于 NER 组的趋势,但差异均无统计学意义( $t$  值:-1.12~0.52,均  $P > 0.05$ )。

3. <sup>131</sup>I 治疗前后淋巴细胞亚群计数对治疗反应的预测价值。单因素 logistic 回归分析示,<sup>131</sup>I 治疗前 T 淋巴细胞[比值比(odds ratio, OR)=6.60,95% CI:1.26~34.54, $P = 0.025$ ],B 淋巴细胞(OR=4.50,95% CI:1.13~17.93, $P = 0.033$ )、Th2 淋巴细胞(OR=11.00,95% CI:2.07~58.52, $P = 0.005$ )、Th17 淋巴细胞(OR=

8.46, 95% CI: 1.61~44.53,  $P=0.012$ ) 和 Treg 淋巴细胞 ( $OR=6.00, 95\% CI: 1.47\sim 24.45, P=0.012$ ) 在预测治疗反应方面有统计学意义。 $^{131}I$  治疗后 30 d, T 淋巴细胞 ( $OR=8.84, 95\% CI: 1.03\sim 76.19, P=0.047$ )、B 淋巴细胞 ( $OR=6.89, 95\% CI: 1.08\sim 43.92, P=0.041$ ) 在预测治疗反应方面有统计学意义。多因素 logistic 回归分析示, 仅  $^{131}I$  治疗前的 Th2 淋巴细胞亚群 ( $OR=25.00, 95\% CI: 1.36\sim 459.10, P=0.030$ ) 在预测治疗反应方面具有统计学意义。

ROC 曲线分析示, psTg 和  $^{131}I$  治疗前 Th2 淋巴

细胞预测治疗反应的 AUC 分别为 0.932、0.790, 拟合 psTg+Th2 淋巴细胞的 AUC 为 0.958 (图 1)。DCA 示, 阈值概率为 10%~60% 时, psTg、 $^{131}I$  治疗前 Th2 淋巴细胞、拟合 psTg+ $^{131}I$  治疗前 Th2 淋巴细胞的曲线均高于极端曲线, 3 种模型可选择的阈值范围较大, 在预测  $^{131}I$  治疗反应方面均具有较好的净获益 (图 2)。

### 讨 论

$^{131}I$  治疗可以引起淋巴细胞亚群的短暂下调,

表 1  $^{131}I$  治疗前后不同治疗反应组别 PTC 患者外周血淋巴细胞亚群计数的比较 (细胞/ $\mu l; \bar{x}\pm s$ )

组别	治疗前后	例数	T 淋巴细胞	B 淋巴细胞	CD4 <sup>+</sup> T 淋巴细胞	CD8 <sup>+</sup> T 淋巴细胞
ER	$^{131}I$ 治疗前	33	1 107.85±249.96	227.60±97.78	609.21±158.27	445.49±156.02
	$^{131}I$ 治疗后		934.36±271.13	97.16±47.60	476.27±152.87	419.14±188.46
NER	$^{131}I$ 治疗前	13	1 282.35±306.78	285.34±103.11	695.16±150.47	532.01±189.58
	$^{131}I$ 治疗后		1 030.58±240.93	114.00±72.16	517.60±144.70	454.08±125.01
$t_1, t_2, t_3, t_4$ 值			4.16, 2.86, -2.00, -1.12	9.57, 6.70, -1.78, -0.93	4.69, 4.28, -1.72, -0.84	1.31, 1.70, -1.59, -0.62
$P_1, P_2, P_3, P_4$ 值			<0.001, 0.014, 0.052, 0.270	<0.001, <0.001, 0.083, 0.358	<0.001, 0.001, 0.099, 0.407	0.199, 0.115, 0.118, 0.542
组别	治疗前后	例数	NK 细胞	Th1 淋巴细胞	Th2 淋巴细胞	Th17 淋巴细胞
ER	$^{131}I$ 治疗前	33	265.90±108.54	141.02±67.32	6.05±2.00	7.74±2.66
	$^{131}I$ 治疗后		306.12±151.63	120.79±78.19	5.75±2.72	7.04±4.87
NER	$^{131}I$ 治疗前	13	300.14±153.86	162.20±65.25	8.22±2.01	10.43±3.27
	$^{131}I$ 治疗后		287.24±162.44	122.17±61.21	5.34±1.18	6.84±2.10
$t_1, t_2, t_3, t_4$ 值			-1.60, 0.45, -0.85, 0.36	2.41, 2.82, -0.97, -0.06	0.54, 4.48, -3.32, 0.52	0.76, 3.17, -2.89, 0.15
$P_1, P_2, P_3, P_4$ 值			0.119, 0.663, 0.398, 0.721	0.022, 0.016, 0.338, 0.955	0.594, 0.001, 0.002, 0.607	0.453, 0.008, 0.006, 0.884
组别	治疗前后	例数	Treg 淋巴细胞	Th1/Th2	Th17/Treg	
ER	$^{131}I$ 治疗前	33	22.90±6.22	24.38±11.66	0.35±0.12	
	$^{131}I$ 治疗后		20.27±8.48	21.20±8.23	0.35±0.15	
NER	$^{131}I$ 治疗前	13	28.45±8.55	20.15±7.08	0.39±0.14	
	$^{131}I$ 治疗后		20.98±9.25	24.53±16.23	0.35±0.10	
$t_1, t_2, t_3, t_4$ 值			1.55, 2.98, -2.48, -0.25	1.53, -1.08, 1.22, -0.93	-0.08, 0.62, -0.97, -0.08	
$P_1, P_2, P_3, P_4$ 值			0.132, 0.012, 0.018, 0.803	0.137, 0.301, 0.230, 0.360	0.939, 0.545, 0.336, 0.936	

注:  $t_1\sim t_4, P_1\sim P_4$  分别为疗效满意 (ER) 组  $^{131}I$  治疗前后淋巴细胞亚群计数比较、疗效不满意 (NER) 组治疗前后淋巴细胞亚群计数比较、治疗前不同治疗反应组淋巴细胞亚群计数比较、治疗后不同治疗反应组淋巴细胞亚群计数比较; NK 为自然杀伤, PTC 为甲状腺乳头状癌, Th 为辅助性 T, Treg 为调节性 T

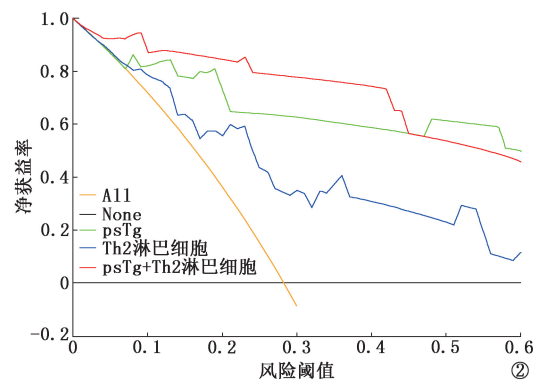
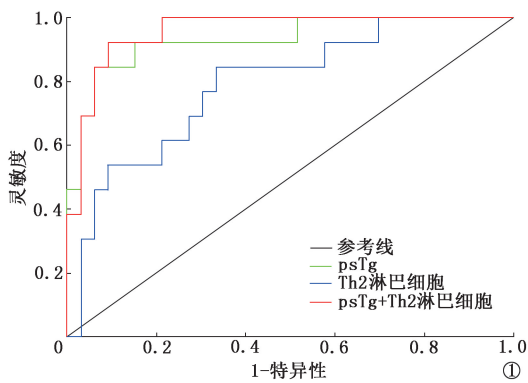


图 1 不同模型预测 46 例甲状腺乳头状癌 (PTC) 患者  $^{131}I$  治疗后治疗反应的 ROC 曲线。3 种模型分别为  $^{131}I$  治疗前刺激性甲状腺球蛋白 (psTg)、 $^{131}I$  治疗前辅助性 T (Th) 2 淋巴细胞、拟合 psTg+ $^{131}I$  治疗前 Th2 淋巴细胞的 3 种模型的决策曲线。All 表示患者均为疗效不满意 (NER), None 表示患者均为疗效满意 (ER); 可见阈值概率为 10%~60% 时, psTg、Th2 淋巴细胞和拟合 psTg+Th2 淋巴细胞的曲线效果较好

进而影响 PTC 患者的免疫状态<sup>[9-10]</sup>。在<sup>131</sup>I 治疗后 30 d,虽然 2 组内大部分淋巴细胞亚群相比<sup>131</sup>I 治疗前有不同程度的降低,但 ER 组呈降低趋势的淋巴细胞亚群种类少于 NER 组。在 2 组内观察到,T、B、CD4<sup>+</sup>T 和 Th1 淋巴细胞计数均在<sup>131</sup>I 治疗后降低,但 Th2、Th17 和 Treg 淋巴细胞计数仅在 NER 组降低,原因可能是 NER 组与 ER 组 T、B、CD4<sup>+</sup>T 和 Th1 淋巴细胞对辐射的敏感性相似,NER 组 Th2、Th17 和 Treg 淋巴细胞较 ER 组对辐射更敏感。此外,在<sup>131</sup>I 治疗前后,NER 组各类淋巴细胞数量总体较 ER 组高,尤其是<sup>131</sup>I 治疗前 Th2、Th17 和 Treg 淋巴细胞。有研究表明,肿瘤细胞表型、肿瘤细胞和多种基质细胞释放的细胞因子等因素可影响患者的抗肿瘤免疫应答,是肿瘤免疫微环境的重要构成<sup>[11-14]</sup>。因此,在<sup>131</sup>I 治疗前,NER 组肿瘤免疫微环境的状态及各类淋巴细胞对辐射的敏感性可能与 ER 组存在差异。辐射可介导免疫调节,如诱导免疫原性细胞死亡、激活 I 型干扰素反应、改变肿瘤细胞表型和促进多种细胞因子、肿瘤相关性抗原的释放等方式调节免疫细胞的分化与增殖<sup>[15]</sup>。因此,淋巴细胞在<sup>131</sup>I 治疗后的组间差异表明,ER 组和 NER 组的 PTC 患者在上述方面对<sup>131</sup>I 治疗可能产生不同的免疫应答。本研究 logistic 回归分析结果示,大部分淋巴细胞亚群对<sup>131</sup>I 治疗的疗效影响并未观察到统计学意义,这与以往的研究结果不一致。部分淋巴细胞亚群(B、Th1、Th17 淋巴细胞等)的浸润往往提示与肿瘤预后良好相关<sup>[16]</sup>,但不同肿瘤免疫微环境不同,各类淋巴细胞将分泌不同的细胞因子发挥其抗肿瘤或促进肿瘤的作用,因此,大部分淋巴细胞与肿瘤间的相互作用调节达到一定程度上的平衡,可能导致未能突出各类淋巴细胞亚群的抗肿瘤或促进肿瘤的作用。本研究中,<sup>131</sup>I 治疗前的 Th2 淋巴细胞是治疗反应不佳的危险因素。Th2 淋巴细胞可通过分泌 IL-10 和 IL-13 抑制细胞毒性 T 淋巴细胞,从而抑制细胞免疫的抗肿瘤作用<sup>[16]</sup>,因此可能发挥促进 PTC 进展的作用。进一步的 ROC 曲线分析和 DCA 结果发现,<sup>131</sup>I 治疗前 Th2 淋巴细胞在预测<sup>131</sup>I 治疗反应方面具有较高价值,这与以往报道相似<sup>[17]</sup>,尽管本研究中 psTg 联合淋巴细胞并未较单独的 psTg 在预测<sup>131</sup>I 治疗反应上有显著增益,但仍提示<sup>131</sup>I 治疗前的淋巴细胞亚群在预测 PTC 患者预后方面有一定价值。

此外,本研究中,<sup>131</sup>I 治疗后 30 d 的大部分淋巴细胞亚群在预测治疗反应方面未观察到统计学意

义。据报道,<sup>131</sup>I 治疗后 90 d 观察到淋巴细胞亚群的部分恢复,<sup>131</sup>I 治疗后的 Treg 淋巴细胞是 NER 的危险因素<sup>[10,18]</sup>。样本量较少可能导致了本研究与以往研究结果的不一致,或是本研究观察时间不够长,<sup>131</sup>I 治疗抑制了 2 组 PTC 患者的淋巴细胞亚群数量,第 30 天可能仍未恢复,导致 2 组的淋巴细胞亚群数量差异不显著,因此<sup>131</sup>I 治疗后 30 d 的淋巴细胞亚群的预测价值较低。

本研究存在不足。(1)需要更大样本量的队列和更长的观察时间来探究<sup>131</sup>I 治疗后淋巴细胞亚群种类和计数的改变对 PTC 患者预后的影响。(2)本研究将 TgAb<115 kU/L 视为 TgAb 阴性,纳入分析的部分患者所测血清 Tg 可能会低于或高于实际值。(3)淋巴细胞亚群种类和计数并不能全面地描述 PTC 患者<sup>131</sup>I 治疗前后的免疫状态,有待通过更多种类的生物样本和多角度的表征<sup>131</sup>I 治疗前后 PTC 患者免疫状态的变化过程,发掘有价值的血清免疫标志物指导疗效评估。

综上,本研究发现,在<sup>131</sup>I 治疗后一段时间内,PTC 患者的大部分淋巴细胞亚群呈现不同程度的降低趋势,NER 组降低更为明显;<sup>131</sup>I 治疗前的 Th2 淋巴细胞与<sup>131</sup>I 治疗效果可能有关,具有一定的预测价值。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 张君宇:研究设计、论文撰写;樊迪、罗天娥:数据分析;师志勇、胡婷婷、牟媛媛:研究实施、数据整理;武志芳、王红亮、陆克义、杨素云、吴力翔:论文修改;李思进、刘海燕:研究指导、论文审阅、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] Pizzato M, Li M, 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.
- [2] Sui C, Liang N, Du R, et al. Time trend analysis of thyroid cancer surgery in China: single institutional database analysis of 15,000 patients[J]. *Endocrine*, 2020, 68(3): 617-628. DOI:10.1007/s12020-020-02230-7.
- [3] Albano D, Bertagna F, Bonacina M, et al. Possible delayed diagnosis and treatment of metastatic differentiated thyroid cancer by adopting the 2015 ATA guidelines[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(3): 143-151. DOI:10.1530/EJE-18-0253.
- [4] Menicali E, Guzzetti M, Morelli S, et al. Immune landscape of thyroid cancers: new insights[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 637826. DOI:10.3389/fendo.2020.637826.
- [5] Varricchi G, Loffredo S, Marone G, et al. The immune landscape of thyroid cancer in the context of immune checkpoint inhibition [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3934. DOI: 10.3390/ijms20163934.
- [6] Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of <sup>131</sup>I therapy in differentiated thyroid

- cancer; a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association[J]. *Thyroid*, 2019, 29(4): 461-470. DOI:10.1089/thy.2018.0597.
- [7] 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*, 26(1): 1-133. DOI:10.1089/thy.2015.0020.
- [8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 分化型甲状腺癌诊疗指南 2021 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2021, 34(12): 1164-1200. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013. Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) differentiated thyroid cancer[J]. *J Cancer Control Treat*, 2021, 34(12): 1164-1200. DOI:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.12.013.
- [9] Zhang L, Chen J, Xu C, et al. Effects of iodine-131 radiotherapy on Th17/Tc17 and Treg/Th17 cells of patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3): 2661-2666. DOI:10.3892/etm.2017.5663.
- [10] Shi ZY, Zhang SX, Fan D, et al. Dynamic immune function changes before and after the first radioactive iodine therapy after total resection of differentiated thyroid carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 901263. DOI:10.3389/fimmu.2022.901263.
- [11] Zeng H, Zhang W, Gong Y, et al. Radiotherapy activates autophagy to increase CD8<sup>+</sup> T cell infiltration by modulating major histocompatibility complex class-I expression in non-small cell lung cancer[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(8): 3818-3830. DOI:10.1177/0300060519855595.
- [12] Zhai D, An D, Wan C, et al. Radiotherapy: brightness and darkness in the era of immunotherapy [J]. *Transl Oncol*, 2022, 19: 101366. DOI:10.1016/j.tranon.2022.101366.
- [13] 张国强, 罗全勇. PD-1/PD-L1 免疫检查点在甲状腺疾病中的作用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(2): 118-121. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211019-00363.
- Zhang GQ, Luo QY. Roles of PD-1/PD-L1 immune checkpoint in thyroid diseases [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(2): 118-121. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211019-00363.
- [14] 陈肖玥, 孙健雯, 张国强, 等. 免疫检查点 IDO-1、LAG-3、TIM-3 与分化型甲状腺癌临床病理特征及预后的相关性 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 196-200. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200609-00227.
- Chen XY, Sun JW, Zhang GQ, et al. Correlation of IDO-1, LAG-3 and TIM-3 with clinicopathological features and prognosis of differentiated thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(4): 196-200. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200609-00227.
- [15] Herrera FG, Ronet C, Ochoa de Olza M, et al. Low-dose radiotherapy reverses tumor immune desertification and resistance to immunotherapy [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 108-133. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0003.
- [16] Peña-Romero AC, Orenes-Piñero E. Dual effect of immune cells within tumour microenvironment: pro- and anti-tumour effects and their triggers [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(7): 1681. DOI: 10.3390/cancers14071681.
- [17] 卢承慧, 刘新峰, 李娇, 等. 中青年甲状腺乳头状癌患者<sup>131</sup>I 治疗前细胞免疫状态对首次<sup>131</sup>I 治疗反应的预测价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(2): 102-105. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210812-00277.
- Lu CH, Liu XF, Li J, et al. Predictive value of cellular immune status before initial <sup>131</sup>I treatment for treatment response in young and middle-aged patients with papillary thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(2): 102-105. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210812-00277.
- [18] Shi ZY, Zhang SX, Li CH, et al. Differential distribution and prognostic value of CD4<sup>+</sup> T cell subsets before and after radioactive iodine therapy in differentiated thyroid cancer with varied curative outcomes [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 966550. DOI:10.3389/fimmu.2022.966550.

(收稿日期:2024-01-19)

## 更正

本刊 2024 年第 44 卷第 9 期第 554 页右栏第 16 行“甲状旁腺功能亢进症(简称甲亢)”应改为“甲状旁腺功能亢进症(简称甲旁亢)”。