

远处转移性甲状腺乳头状癌生化进展的影响因素研究

彰金¹, 孙迪², 王昊³, 石聪², 赵翊含², 潘逸缙², 慕转转², 丁治国⁴, 林岩松^{2*}扫描二维码
查看原文

1.100700 北京市, 北京中医药大学东直门医院核医学科

2.100730 北京市, 中国医学科学院北京协和医院核医学科 疑难重症及罕见病国家重点实验室 核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室

3.266011 山东省青岛市市立医院肿瘤科

4.727100 陕西省铜川市, 北京中医药大学孙思邈医院甲状腺病院

*通信作者: 林岩松, 主任医师; E-mail: Linyan@pumch.cn

【摘要】 背景 晚期甲状腺乳头状癌(PTC), 尤其是远处转移性甲状腺乳头状癌(DM-PTC)的病情变化主要从甲状腺球蛋白(Tg)等血清学指标和CT等影像学两方面进行监测。由于CT等影像学手段本身的局限性如辐射、价格昂贵及转移病灶分布的复杂性, 实体瘤疗效评估标准(RECIST 1.1)常无法及时捕捉DM-PTC患者的病情变化, 而整合了时间维度的Tg倍增时间(TgDT)已显示其在灵敏监测PTC疾病变化中的作用。目的 以TgDT为结局变量, 探索DM-PTC的生化进展及其影响因素。方法 回顾性纳入2018年1月—2023年6月北京协和医院核医学科就诊的61例DM-PTC患者为研究对象, 通过门诊病历系统收集研究对象的基线资料并进行基因突变检测, 基因突变检测内容包括鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体B1(BRAF)突变、端粒酶反转录酶(TERT)突变、转染重排(RET)融合、大鼠肉瘤病毒(RAS)突变。末次¹³¹I治疗后4个月到1年时间内行外周血T细胞亚群、自然杀伤细胞(NK细胞)及淋巴细胞检测。计算TgDT, 以TgDT 3年为界, 将研究对象分为<3年组($n=16$)和 ≥ 3 年组($n=45$)。末次¹³¹I治疗后4个月到1年时间内, 计算TgDT的初次Tg时间点的T细胞亚群、NK细胞百分比及淋巴细胞绝对值被定义为淋巴细胞亚群的初始值, 计算TgDT的末次Tg时间点的T细胞亚群、NK细胞百分比及淋巴细胞绝对值被定义为淋巴细胞亚群的末次值, 淋巴细胞亚群随时间纵向变化情况以淋巴细胞亚群变化率表示, 淋巴细胞亚群变化率=(末次值-初始值)/初始值 $\times 100\%$ 。比较两组淋巴细胞亚群初始值及变化率的差异情况。采用多因素Logistic逐步向后回归分析探究DM-PTC生化进展的影响因素。结果 ≥ 3 年组确诊年龄、末次¹³¹I治疗前局部手术次数、碘难治(RAIR)、TERT突变、BRAF与TERT共同突变比例低于<3年组, RET融合比例高于<3年组($P<0.05$)。 ≥ 3 年组CD₃⁺T细胞百分比、CD₈⁺T细胞百分比高于<3年组, NK细胞百分比、CD₄/CD₈低于<3年组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示CD₈⁺T细胞百分比降低($OR=0.879$, $95\%CI=0.792\sim 0.975$)、BRAF与TERT共同突变($OR=7.044$, $95\%CI=1.368\sim 36.265$)是DM-PTC生化进展的影响因素($P<0.05$)。结论 低CD₈⁺T细胞比例的免疫状态、BRAF与TERT共同突变等多种因素可影响DM-PTC的生化进展, 淋巴细胞亚群及多基因联合检测对于DM-PTC病情监测及预后评价具有重要意义。

【关键词】 甲状腺乳头状癌; 远处转移; 生化进展; 甲状腺球蛋白倍增时间; T淋巴细胞亚群; 基因突变**【中图分类号】** R 736.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0930

Factors Influencing Biochemical Progression in Distant Metastatic Papillary Thyroid Carcinoma

ZHANG Jin¹, SUN Di², WANG Hao³, SHI Cong², ZHAO Yihan², PAN Yijin², MU Zhuanzhuan², DING Zhiguo⁴, LIN Yansong^{2*}

1.Department of Nuclear Medicine, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2.Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences/State Key

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费(2022-PUMCH-B-072); 陕西省重点研发计划项目(2023-ZDLSF-56); 铜川市甲状腺病防治中心2023年度科研专项(TJF-MS-2023-03)

引用本文: 彰金, 孙迪, 王昊, 等. 远处转移性甲状腺乳头状癌生化进展的影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(36): 4546-4553. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0930. [www.chinagp.net]

ZHANG J, SUN D, WANG H, et al. Factors influencing biochemical progression in distant metastatic papillary thyroid carcinoma [J]. Chinese General Practice, 2024, 27(36): 4546-4553.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases/Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China

3.Department of Oncology, Qingdao Minicipal Hospital, Qingdao 266011, China

4.Thyropathy Hospital, SUN Si Miao Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Tongchuan 727100, China

*Corresponding author: LIN Yansong, Chief physician; E-mail: Linys@pumch.cn

【 Abstract 】 Background In advanced papillary thyroid carcinoma (PTC), particularly distant metastatic PTC (DM-PTC), disease progression is primarily monitored through serum markers like thyroglobulin (Tg) and imaging modalities such as computed tomography (CT). Due to limitations inherent in imaging techniques, such as radiation exposure, high cost, and complexity of metastatic lesion distribution, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1 (RECIST 1.1) often fail to timely capture disease changes in DM-PTC patients. The integration of Tg doubling time (TgDT) has demonstrated its efficacy in sensitively monitoring PTC disease progression. **Objective** To explore the biochemical progression and its influencing factors in DM-PTC using TgDT as the outcome variable. **Methods** This retrospective study included 61 DM-PTC patients treated at the Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital from January 2018 to June 2023. Baseline data and genetic mutation analyses (including BRAF mutation, TERT mutation, RET fusion, and RAS mutation) were collected. Peripheral blood T cell subsets, natural killer (NK) cells, and lymphocyte counts were measured 4 months to 1 year post-last ^{131}I treatment. Patients were categorized into two groups based on TgDT < 3 years ($n=16$) and ≥ 3 years ($n=45$). The initial and final values of T cell subsets, NK cell percentages, and lymphocyte counts were defined at the first and last Tg measurement points, respectively. The lymphocyte subset change rate was calculated as $[(\text{final value} - \text{initial value}) / \text{initial value}] \times 100\%$. Differences in initial values and change rates of lymphocyte subsets between the two groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was performed to identify factors influencing biochemical progression in DM-PTC. **Results** The ≥ 3 years group had a lower age at diagnosis, fewer local surgeries before the last ^{131}I treatment, lower RAIR, TERT mutation, and co-occurrence of BRAF and TERT mutations, but a higher RET fusion rate compared to the < 3 years group ($P < 0.05$). The ≥ 3 years group exhibited higher percentages of CD_3^+ and CD_8^+ T cells and lower percentages of NK cells and CD_4/CD_8 ratio compared to the < 3 years group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis indicated that a decrease in CD_8^+ T cell percentage ($OR=0.879$, $95\%CI=0.792-0.975$) and co-occurrence of BRAF and TERT mutations ($OR=7.044$, $95\%CI=1.368-36.265$) were factors influencing biochemical progression in DM-PTC ($P < 0.05$). **Conclusion** An immune status characterized by a low proportion of CD_8^+ T cells and the co-occurrence of BRAF and TERT mutations are influential factors in the biochemical progression of DM-PTC. Lymphocyte subset analysis and combined genetic testing are crucial for disease monitoring and prognosis evaluation in DM-PTC.

【 Key words 】 Papillary thyroid carcinoma; Distant metastasis; Biochemical progression; Thyroglobulin doubling time; T lymphocyte subsets; Gene mutation

近年来甲状腺癌的发病率逐年增高,我国国家癌症中心数据显示甲状腺癌发病位列所有恶性肿瘤第7位,居女性肿瘤第4位^[1]。分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)占甲状腺癌90%以上,主要包括甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)和甲状腺滤泡癌,其中PTC占全部甲状腺癌的70%~90%^[2]。大多数DTC患者经规范的手术、选择性 ^{131}I 治疗及促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗后预后良好,但仍有高达23%的患者发生远处转移(distant metastases, DM)^[3]。即便经历数次 ^{131}I 治疗,远处转移性分化型甲状腺癌(distant metastatic differentiated thyroid cancer, DM-DTC)患者多不能治愈,甚至会出现疾病进展^[4]。DM-DTC患者需要终身随访,监测病情变化,以决策后续治疗方案。

目前评估肿瘤变化的手段多为传统的结构影像学

(CT、MRI等),依据实体瘤疗效评估标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, RECIST 1.1)进行评价,关注病灶的增长及新发^[5]。但DM-DTC转移灶独特的分布特点,如弥漫性肺内微转移、溶骨性骨质破坏等,制约了RECIST 1.1在DM-DTC患者随访评估中的应用,其进展的判断常需较长时间、重复多次的影像学追踪随访。对于病情稳定/缓慢进展者,高频率的影像学检查不仅带来了更多的辐射暴露,也增加了经济负担;而对于病情快速进展者,依据指南间隔6~12个月不等的影像学评估则可能贻误早期识别及干预的时机^[6-7]。甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)是术后、 ^{131}I 消融后DTC特异的肿瘤标志物,能灵敏反映全身肿瘤负荷^[8]。本课题组前期研究提示血清Tg可灵敏地评估DM-DTC患者的生化进展,Tg的变化与RECIST评估的进展相关^[9]。2011年日本学者提出Tg倍增时间

(Tg doubling-time, TgDT) 可反映抗甲状腺球蛋白抗体 (anti-thyroglobulin antibodies, TgAb) 阴性、抑制性 Tg (TSH<0.1 mU/L) 状态下, Tg 的动态变化情况^[10]。随访初期的 TgDT 即可作为预测 DTC 生化复发、转移、进展的有力指标, 与患者的疾病特异生存相关, 可作为识别 DM-DTC 病情进展的一项简便、高效、经济的手段^[11-12]。

及时判断 DM-DTC 病情进展, 除了优化监测手段外, 识别高进展风险人群也同样重要。既往研究发现男性、确诊年龄 >45 岁、肺转移灶 >1 cm、肿瘤分化程度低、转移灶摄取 18F-FDG、碘难治 (radioiodine refractory, RAIR) 患者, 经 RECIST 评估的结构性病灶的无进展生存期 (PFS) 更短^[13]。值得注意的是, 目前有关 DM-DTC 的 RECIST 评估或血清学监测中, 多侧重肿瘤本身的进展及临床病理学特征, 而缺乏在肿瘤发生发展中占据重要作用的免疫系统的探索。在肿瘤的发生和进展中, 抗肿瘤免疫反应和肿瘤微环境中免疫抑制途径互相制约, 影响着肿瘤的生长和转移进程^[14]。外周血淋巴细胞亚群检测是反映机体的免疫状态的一种简单、经济的手段。前期已有研究发现循环免疫指标与 DTC 疾病状态相关, 如 DTC 分化程度越低、分期越晚, 代表固有免疫水平的循环自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞水平越低^[15]; 腺外侵犯及淋巴结转移与 CD₈⁺T 细胞百分比降低, NK 细胞、CD₄/CD₈ 异常, 循环内高水平的免疫抑制性调节性 T 细胞 (Treg) 相关^[16-17]。然而目前有关免疫指标与 DM-DTC 生化进展间的关系仍未见报道。

本研究以 TgDT 作为结局指标, 将反映肿瘤本身性质的临床病理特征和反映免疫状态的外周血淋巴细胞亚群水平等纳入考量, 探索 DM-PTC 生化进展的影响因素, 以期及时识别高进展风险患者、指导随访并为后续治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性纳入 2018 年 1 月—2023 年 6 月北京协和医院核医学科就诊的 61 例 DM-PTC 患者为研究对象。纳入标准: (1) PTC 根治术后 +¹³¹I 治疗后, 伴远处 (肺、骨、脑等器官) 转移; (2) 末次 ¹³¹I 治疗后 4 个月到 1 年时间内行外周血 T 细胞亚群、NK 细胞及淋巴细胞检测; (3) 在上述免疫指标检测时间点及后续随访 2 年内, 有 3 次及以上抑制性 Tg (TSH<0.1 mU/L) 检测结果。排除标准: (1) TgAb 阳性或 Tg 检测值低于检测范围下限; (2) 本研究抑制性 Tg 随访期间进行复发或转移灶手术治疗、靶向治疗、免疫治疗、核素内照射治疗或放疗等; (3) 研究对象患感染性疾病、自身免疫性疾病、

其他恶性肿瘤。本研究经中国医学科学院北京协和医院伦理审查委员会批准 (伦理审核号: I-24PJ0016)。

1.2 研究方法

通过门诊病历系统收集研究对象的基线资料, 包括性别、确诊年龄、原发肿瘤最大径、肿瘤分期 (T 分期和 N 分期)、末次 ¹³¹I 治疗前局部手术次数、¹³¹I 治疗次数、¹³¹I 累计治疗剂量、是否为放射性碘难治性分化型甲状腺癌 (RAIR-DTC)、是否存在基因突变, 基因突变检测内容包括鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1 (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF) 突变、端粒酶反转录酶 (telomere reverse transcriptase, TERT) 突变、转染重排 (rearranged during transfection, RET) 融合、大鼠肉瘤病毒 (rat sarcoma, RAS) 突变。

1.3 相关定义与诊断标准

PTC 临床分期参考美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) TNM 肿瘤分期 (第八版) 内容^[7, 18]。RAIR 的定义参考《碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理共识 (2019 年版)》^[19], 定义为在无外源性碘负荷干扰的情况下, TSH 刺激状态 (>30 mU/L): (1) 转移灶在清甲成功后的首次 ¹³¹I 治疗后全身显像中即表现为不摄碘; (2) 原本摄碘的功能性转移灶经 ¹³¹I 治疗后逐渐丧失摄碘能力; (3) 部分转移灶摄碘, 而部分转移灶不摄碘, 且可被 18F-FDG PET/CT、CT 或 MRI 等其他影像学检查手段所显示; (4) 摄碘转移灶在经过多次 ¹³¹I 治疗后虽然保持摄碘能力但仍在 1 年内出现病情进展, 包括病灶逐渐增长、出现新发病灶、Tg 持续上升等。

1.4 TgDT 计算、研究分组及外周血淋巴细胞亚群分析

利用 Kuma Hospital, Doubling Time, Doubling Rate & Progression Calculator, Ver 2.0 计算 TgDT (<https://www.kuma-h.or.jp/kumapedia/kuma-medical/detail/?id=290>)。以 TgDT 3 年为界, 将研究对象分为 <3 年组 (n=16) 和 ≥3 年组 (n=45), 其中 TgDT 负值者被纳入 ≥3 年组。

外周血淋巴细胞亚群分析项目包括 NK 细胞百分比、CD₃⁺T 细胞百分比、CD₄⁺T 细胞百分比、CD₈⁺T 细胞百分比、CD₄/CD₈、淋巴细胞绝对值。末次 ¹³¹I 治疗后 4 个月到 1 年时间内, 计算 TgDT 的初次 Tg 时间点的 T 细胞亚群、NK 细胞百分比及淋巴细胞绝对值被定义为淋巴细胞亚群的初始值, 计算 TgDT 的末次 Tg 时间点的 T 细胞亚群、NK 细胞百分比及淋巴细胞绝对值被定义为淋巴细胞亚群的末次值, 淋巴细胞亚群随时间纵向变化情况以淋巴细胞亚群变化率表示, 淋巴细胞亚群变化率 = (末次值 - 初始值) / 初始值 × 100%。比较两组淋巴细胞亚群初始值及变化率的差异情况。

外周血清学免疫指标检测参考范围: NK 细

胞百分比: 8.00%~26.00%; CD₃⁺T 细胞百分比: 61.00%~85.00%; CD₄⁺T 细胞百分比: 28.00%~58.00%; CD₈⁺T 细胞百分比: 19.00%~48.00%; CD₄/CD₈: 0.90~2.00; 淋巴细胞绝对值: 0.80 × 10⁹/L~4.00 × 10⁹/L。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 29.0 统计学软件进行数据分析。计量资料正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。计数资料以例 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法。采用多因素 Logistic 逐步向后回归分析探究 DM-PTC 生化进展的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料与病理特征比较

≥ 3 年组共 36 例患者完成基因检测。比较两组患者临床资料与病理特征, 结果显示 ≥ 3 年组确诊年龄、末次 ¹³¹I 治疗前局部手术次数、RAIR、TERT 突变、BRAF 与 TERT 共同突变比例低于 <3 年组, RET 融合比例高于 <3 年组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组性别、肿瘤原发灶大小、T 分期、N 分期、¹³¹I 治疗次数、¹³¹I 累计治疗剂量、基线 Tg、BRAF 突变、RAS 突变比例比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者初始外周血淋巴细胞亚群比较

≥ 3 年组 CD₃⁺T 细胞百分比、CD₈⁺T 细胞百分比高于 <3 年组, NK 细胞百分比、CD₄/CD₈ 低于 <3 年组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者 CD₄⁺T 细胞百分比、淋巴细胞绝对值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 两组间外周血淋巴细胞亚群随时间纵向变化情况比较

TgDT < 3 年组共 13 例研究对象有 NK 细胞百分比、CD₃⁺T 细胞百分比、CD₄⁺T 细胞百分比、CD₈⁺T 细胞百分比、CD₄/CD₈ 的末次值, 14 例研究对象有淋巴细胞绝对值的末次值。TgDT ≥ 3 年组共 35 例研究对象有 NK 细胞百分比、CD₃⁺T 细胞百分比、CD₄⁺T 细胞百分比、CD₈⁺T 细胞百分比、CD₄/CD₈ 的末次值, 40 例研究对象有淋巴细胞绝对值的末次值。

两组间 CD₃⁺T 细胞百分比、CD₄⁺T 细胞百分比、CD₈⁺T 细胞百分比、NK 细胞百分比、CD₄/CD₈、淋巴细胞变化率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 DM-PTC 生化进展的影响因素

以 TgDT 是否 <3 年 (赋值: 否 = 0, 是 = 1) 为因变量, 以 CD₃⁺T 细胞百分比、CD₈⁺T 细胞百分比、NK 细胞百分比 (赋值均为实测值)、BRAF 与 TERT 共同突变 (赋值: 否 = 0, 是 = 1)、RET 融合 (赋值: 否 = 0, 是 = 1) 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显

表 1 两组患者基线资料与临床病理特征比较结果

Table 1 Comparison of baseline data and clinicopathological features between the two groups

组别	例数	性别 [例 (%)]		确诊年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	肿瘤原发灶大小 [$M(P_{25}, P_{75})$, cm]	T 分期 ^b		N 分期 ^b	
		男	女			T1~2	T3~4	NO	N1
<3 年组	16	3 (18.8)	13 (81.2)	50.8 (34.0, 58.5)	2.50 (2.00, 4.00)	8 (50.0)	8 (50.0)	1 (6.7)	14 (93.3)
≥ 3 年组	45	17 (37.8)	28 (62.2)	35.4 (29.2, 41.8)	2.00 (1.25, 3.50)	17 (40.5)	25 (59.5)	3 (7.1)	39 (92.9)
χ^2 (Z) 值		1.939		-1.984 ^a	-1.373 ^a	0.429		—	
P 值		0.164		0.047	0.170	0.513		1.000	
组别	末次 ¹³¹ I 治疗前局 部手术次数 [M (P_{25}, P_{75}), 次]	¹³¹ I 治疗次数 [$M(P_{25}, P_{75})$, 次]	¹³¹ I 累计治疗剂 量 [$M(P_{25}, P_{75})$, mCi]	RAIR [例 (%)]		基线 Tg [$M(P_{25}, P_{75})$, μg/L]	BRAF 突变 [例 (%)] ^b		
				是	否		是	否	
<3 年组	2 (1, 2)	2 (1, 3)	300 (181, 428)	12 (75.0)	4 (25.0)	18.14 (3.00, 134.13)	11 (68.8)	5 (31.3)	
≥ 3 年组	1 (1, 2)	2 (2, 3)	300 (190, 450)	17 (37.8)	28 (62.2)	8.91 (2.86, 32.62)	15 (41.7)	21 (58.3)	
χ^2 (Z) 值	-2.575 ^a	-0.951 ^a	-0.239 ^a	6.557		-0.705	3.250		
P 值	0.010	0.342	0.811	0.010		0.481	0.071		
组别	TERT 突变 [例 (%)] ^b		RET 融合 [例 (%)] ^b		RAS 突变 [例 (%)] ^b		BRAF 与 TERT 共同突变 [例 (%)] ^b		
	是	否	是	否	是	否	是	否	
<3 年组	8 (50.0)	8 (50.0)	2 (12.5)	14 (87.5)	4 (25.0)	12 (75.0)	8 (50.0)	8 (50.0)	
≥ 3 年组	5 (13.9)	31 (86.1)	18 (50.0)	18 (50.0)	4 (11.1)	32 (88.9)	4 (11.1)	32 (88.9)	
χ^2 (Z) 值	5.898		6.581		0.748		7.373		
P 值	0.015		0.010		0.387		0.007		

注: Tg= 甲状腺球蛋白, RAIR= 碘难治, BRAF= 鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 B1, TERT= 端粒酶反转录酶, RAS= 大鼠肉瘤病毒, RET= 转染重排; ^a 为 Z 值, ^b 表示该指标数据有缺失, — 表示采用 Fisher's 确切概率法。

表 2 两组间初始外周血淋巴细胞亚群比较
Table 2 Comparison of initial peripheral blood lymphocyte subsets between the two groups

组别	例数	CD ₃ ⁺ T 细胞 [M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	CD ₄ ⁺ T 细胞百 分比 (%)	CD ₈ ⁺ T 细胞百 分比 (%)	NK 细胞百分比 [M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	CD ₄ /CD ₈ [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	淋巴细胞绝对值 [M (P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]
<3 年组	16	65.80 (51.90, 70.88)	32.27 ± 6.93	23.05 ± 7.94	19.25 (15.40, 33.88)	1.39 (1.10, 1.78)	1.45 (1.13, 1.81)
≥ 3 年组	45	71.20 (65.15, 77.75)	33.71 ± 6.49	30.62 ± 7.89	14.00 (10.10, 20.80)	1.05 (0.87, 1.40)	1.53 (1.31, 1.84)
t (Z) 值		-2.468 ^a	0.750	3.289	-2.222 ^a	-2.296 ^a	-0.607 ^a
P 值		0.014	0.456	0.002	0.026	0.022	0.544

注: NK 细胞 = 自然杀伤细胞; ^a 为 Z 值。

表 3 两组间淋巴细胞亚群变化率比较
Table 3 Comparison of lymphocyte subsets change rate between the two groups

组别	例数	CD ₃ ⁺ T 细胞百分 比 (%) ^b	CD ₄ ⁺ T 细胞百分 比 (%) ^b	CD ₈ ⁺ T 细胞百分 比 (%) ^b	NK 细胞百分比 [M (P ₂₅ , P ₇₅), %] ^b	CD ₄ /CD ₈ ^b	淋巴细胞绝对值 (×10 ⁹ /L) ^b
<3 年组	16	-5.47 ± 8.16	-4.70 ± 11.47	-3.86 ± 15.67	-9.82 (-17.11, 10.21)	2.12 ± 24.50	20.37 ± 31.20
≥ 3 年组	45	-2.48 ± 7.07	0.71 ± 12.63	-4.70 ± 10.21	-0.25 (-17.59, 20.25)	7.11 ± 19.44	20.86 ± 31.52
t (Z) 值		1.247	1.351	-0.219	-0.684 ^a	0.736	0.050
P 值		0.219	0.183	0.828	0.494	0.465	0.960

注: ^a 为 Z 值, ^b 表示该指标数据有缺失。

示 CD₈⁺T 细胞百分比降低、BRAF 与 TERT 共同突变是 DM-PTC 生化进展的影响因素 (P<0.05), 见表 4。

表 4 影响 DM-PTC 生化进展的多因素 Logistic 回归分析结果
Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of the influence of peripheral blood lymphocyte subsets on the biochemical progression of DM-PTC

变量	β	SE	Wald χ ² 值	P 值	OR 值	95%CI
常数项	2.211	1.461	2.291	0.130	9.128	—
CD ₃ ⁺ T 细胞百分比	-0.017	0.076	0.051	0.822	0.983	0.847~1.141
CD ₈ ⁺ T 细胞百分比	-0.129	0.053	5.939	0.015	0.879	0.792~0.975
NK 细胞百分比	0.019	0.067	0.079	0.779	1.019	0.893~1.163
BRAF 与 TERT 共同突变	1.952	0.836	5.451	0.020	7.044	1.368~36.265
RET 融合	-1.302	0.940	1.919	0.166	0.272	0.043~1.716

3 讨论

长期随访一直是晚期甲状腺癌临床管理中的重点和难点, 随访频率、检测手段、检查范围及后续干预的时机等需要依据患者病情特征及其变化进行个性化考量。在启动长期随访的初始阶段, 尽早捕捉到患者的疾病特征, 及时发现、提前预判病情变化, 对后期治疗有着深远影响。Tg 作为 DTC 独特的肿瘤标志物, 能反映全身肿瘤负荷, 是评价 DTC 术后及 ¹³¹I 治疗后残留、监测复发及转移的重要指标。在长期动态随访评估中, DM-DTC 常持续存在, 被归类为结构性疗效不佳 (structural incomplete response, SIR) 状态, 但这种疗效反应分类模式仍无法有效体现 DM-DTC 在治疗、随访中的真实病情变化^[1]。对此类患者而言, Tg 的定量分析将成为

有利的监测手段。但受分化程度、肿瘤负荷等影响, 即便进行了连续动态观察, 也没有针对 Tg 绝对水平变化的量化标准来提示个体病情进展程度。整合了时间维度的 TgDT 在量化 DTC 病情变化方面更具优势。有研究显示, TgDT 不仅能够预测 DTC 术后患者的局部复发、远处转移^[10], 更可预测 DM-DTC 疾病进展^[12]。既往研究多以 1~3 年为界值分组, TgDT 较短者预后明显更差^[10, 12], MIYAUCHI 等^[10]将研究对象分为 TgDT<1 年、1~3 年和 ≥ 3 年 3 组, 发现 TgDT<1 年组 10 年生存率为 50%, 1~3 年组为 95%, 而 ≥ 3 年组为 100%, 提示 ≥ 3 年的 DTC 患者病情相对稳定, 而 <3 年者病情存在不同程度进展。本研究结合本队列数据分布特征, 参考既往研究, 以 TgDT<3 年和 ≥ 3 年进行分组, 以区分病情进展或稳定的二分类结局。

研究团队在探索影响 DM-PTC 生化进展的单因素分析中发现, 年龄增加、¹³¹I 治疗前多次局部手术、¹³¹I 治疗疗效差的 RAIR 状态、特定的驱动基因突变如 BRAF、TERT 均与更快的生化进展相关。前期研究已充分体现甲状腺癌患者较大年龄与较差预后的关系^[20-21], 体现死亡风险的 AJCC TNM 分期亦将年龄因素纳入分期依据; 本研究中 <3 年组年龄明显更高, 推测与肿瘤分化程度、机体免疫状态及对 ¹³¹I 治疗反应变差有关^[20], 高龄患者早期较高的生化进展速率或具有提示远期较差预后的价值。多次手术无疑提示了 <3 年组疾病的高侵袭性所导致的病情反复复发。<3 年组高 RAIR 比例提示, RAIR-DTC 的判别不仅反映 ¹³¹I 治疗疗效差这一特征, 还与病情生化进展速度密切相关。反复多次的 ¹³¹I 治疗不仅不能使分化程度差的 RAIR-DTC 患者获

益, 治疗前 TSH 高水平刺激反而可能激发病灶^[19]。本课题组前期研究显示, 针对具有远处转移性不摄碘患者, 反复多次治疗意义有限且容易产生生化进展的加快^[22]。这也进一步提示 DM-PTC 患者在重复 ¹³¹I 治疗前回顾前次治疗反应, 预估治疗疗效的重要性。本研究亦分析了 BRAF、RAS、TERT 及 RET 融合这 4 类 PTC 关键驱动基因对生化进展的影响。既往研究提示 BRAF 突变阳性 PTC 侵袭性更高、更易出现复发和转移, 更易出现 RAIR, 死亡风险亦更高^[23-24]; 而 TERT 突变这一肿瘤进展的晚期事件发生时, 肿瘤分化程度降低, 侵袭性增强^[25-26]。BRAF 与 TERT 共突变时, 二者将具有协同作用, 促使 PTC 的恶性程度进一步增高^[27-28]。本研究中 <3 年和 ≥ 3 年两组间 BRAF 突变率无差异, 但已可观察到 BRAF 阳性者生化进展更快的规律; 而 TERT 单突变及 BRAF 与 TERT 共突变在 <3 年组发生率更高, 进一步从生化进展的角度印证了 TERT 突变在促进 PTC 进展中的意义及其与 BRAF 的强效协同作用。成人患者中 RET 融合突变发生率低于儿童, 临床表现亦与儿童的高侵袭性不相同, 本课题组前期研究发现 DM-DTC 患者 RET 融合与 RAIR 呈负相关, 更常表现为初始摄碘^[29-30], 而本研究结果也提示 RET 融合突变患者生化进展相对缓慢, 其对成人病程的影响仍待进一步探索。

为了从多维度探索 DM-PTC 生化进展的影响因素, 除常规临床病理特征外, 本研究还纳入了外周血循环细胞免疫指标。考虑 ¹³¹I 治疗对外周血淋巴细胞的影响^[31], 结合 DM-PTC 患者治疗后常规随访周期, 本研究重点关注末次 ¹³¹I 治疗后 4 个月到 1 年时间内, 外周血 T 细胞亚群、NK 细胞百分比等检测结果对 DM-PTC 生化进展的影响情况。单因素分析发现初始 CD₃⁺ T 细胞百分比、CD₈⁺ T 细胞百分比越低, NK 细胞百分比、CD₄/CD₈ 比值越高, DM-PTC 生化进展越快, 这提示了上述细胞免疫特征在影响 DM-PTC 生化进展中的潜在作用。CD₃⁺ 是 T 淋巴细胞主要标志^[32], 其减低与晚期甲状腺癌不良预后相关^[33]。CD₈⁺ 是杀伤性 T 淋巴细胞的标志, 是抗肿瘤细胞免疫的关键细胞^[34-35]。NK 细胞是先天免疫的关键细胞, 在抗肿瘤免疫中也发挥了一定的作用^[36]。CD₄/CD₈ 比值一定程度上反映了细胞免疫的状态^[37]。本研究中 <3 年组初始 NK 细胞百分比及 CD₄/CD₈ 比值更高, 推测原因为 DM-PTC ¹³¹I 治疗后 4 个月到 1 年时间内, 为了消除肿瘤细胞, 控制病情进展, NK 细胞反应性增多以增强机体固有免疫反应, 机体可能处于相对的免疫亢进状态。在上述分析基础上, 本研究进一步比较了 <3 年和 ≥ 3 年组淋巴细胞亚群随时间纵向变化情况, 通过初末两次免疫指标变化率的计算, 一方面可以通过变化率的正负了解两组免疫指标的变化趋势, 另一方面可以通过变化率绝对值的大小了解两组免疫指标的

变化幅度。本研究最终发现两组间 CD₃⁺ T 细胞百分比、CD₄⁺ T 细胞百分比、CD₈⁺ T 细胞百分比、CD₄/CD₈、NK 细胞百分比、淋巴细胞绝对值的变化率差异均无统计学意义, 即可以通过两组初始免疫指标水平对 PTC 生化进展情况进行评价和预测。尽管两组间免疫指标变化率的差异无统计学意义, 但两组 CD₃⁺ T 细胞、CD₈⁺ T 细胞、NK 细胞百分比均呈现下降趋势, 且 <3 年组 CD₃⁺ T 细胞百分比、NK 细胞百分比下降幅度更大, 上述结果提示 T 淋巴细胞及 NK 细胞在抗肿瘤免疫、抑制 DM-PTC 生化进展中的作用, 两组间上述差异可能需要更大样本量数据加以验证。

在单因素分析基础上, 本研究在行影响 DM-PTC 生化进展的多因素 Logistic 回归分析时, 就自变量选择问题, 主要从以下 3 个方面进行思考: 首先本研究总样本量偏少, <3 年组 16 例, 若将单因素分析有统计学差异的变量全部纳入多因素 Logistic 回归分析, 会出现统计失准问题; 其次本研究在单因素分析中发现多项免疫指标及基因突变信息会影响 DM-PTC 的生化进展, 本研究希望筛选对 DM-PTC 生化进展影响最显著的免疫及基因信息, 探寻对临床工作最有指导意义的指标; 最后为了避免 Logistic 回归分析自变量间存在的共线性问题, 本研究对纳入多因素分析的自变量进行了筛选, 主要排除了可能与基因突变存在相关性的年龄和 RAIR 状态, 以及明确影响 PTC 预后的末次 ¹³¹I 治疗前局部手术次数, 最终选择 CD₃⁺ T 细胞百分比、CD₈⁺ T 细胞百分比、NK 细胞百分比、BRAF 与 TERT 共同突变、RET 融合 5 项指标进行多因素回归分析, 结果提示, 低 CD₈⁺ T 细胞百分比及 BRAF 与 TERT 共同突变是 DM-PTC 生化进展的危险因素。CD₈⁺ T 细胞百分比降低可能是由于 CD₈⁺ T 细胞的绝对数量减少, 或者其他类型淋巴细胞的绝对数量增加所致。CD₈⁺ T 细胞是抗肿瘤细胞免疫中的重要环节, 其活化后分化为细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL), 通过 T 细胞表面受体 (TCR) 识别抗原呈递细胞呈递的肿瘤细胞表面抗原, 特异性地杀伤肿瘤细胞, 其绝对数量减少将导致抗肿瘤细胞免疫的能力减弱, 与更差的预后相关^[38-39]; 其他类型淋巴细胞的绝对数量增加亦可能间接提示 CD₈⁺ T 细胞相关的细胞免疫的相对抑制状态。本研究关于免疫指标的研究结果为高风险 PTC 患者管理提供了免疫监测的要点, 并为未来从免疫角度的调节、干预提供了依据。另外, 多因素分析结果再次提示 BRAF 与 TERT 共同突变是 DM-PTC 生化进展的危险因素, 对于 DM-PTC 患者, BRAF、TERT 双基因突变有助于 ¹³¹I 治疗适应证的选择及疗效预测, 必要时可有针对性地采取诸如靶向治疗、外照射等其他治疗措施, 同时也提示 DM-PTC 患者早期行多基因联合检测具有较高临床实用价值。

本研究存在局限性：研究样本量偏少，回顾性分析无法统一全部研究对象的 Tg 及淋巴细胞亚群检测时间点，部分研究对象因无末次淋巴细胞亚群检测数值而无法计算淋巴细胞亚群变化率，未进行肿瘤分化程度、肿瘤病理侵袭性及患者长期预后结局的研究，上述不足之处将在后续研究中进一步改进完善。

4 小结

本研究以 TgDT 为 DM-PTC 生化进展的预后结局指标，综合分析了反映肿瘤本身性质的临床病理特征和反映机体免疫状态的外周血淋巴细胞亚群，发现低 CD₈⁺ T 细胞比例的免疫状态、BRAF 与 TERT 共同突变等多种因素与生化进展密切相关。这为 DM-PTC 的随诊要点提供了依据，亦为从免疫角度干预改善患者预后奠定了基础。

作者贡献：彭全负责研究的实施，撰写论文，统计学处理；孙迪负责研究的构思与设计，研究的实施，撰写论文，统计学处理；王昊负责撰写论文；石聪、赵翊涵、潘逸缙、慕转转进行数据的收集与整理；丁治国进行论文的修订；林岩松提出主要研究目标，负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会. 中国抗癌协会甲状腺癌整合诊治指南(2022 精简版) [J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(7): 325-330. DOI: 10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20221410.

[2] 丁治国. 中西医结合甲状腺病学 [M]. 北京: 科学出版社, 2024: 242.

[3] BERDELOU A, LAMARTINA L, KLAIN M, et al. Treatment of refractory thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(4): R209-223. DOI: 10.1530/ERC-17-0542.

[4] SABRA M M, DOMINGUEZ J M, GREWAL R K, et al. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(5): E829-836. DOI: 10.1210/jc.2012-3933.

[5] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

[6] 慕转转. 血清 Tg 用于评估分化型甲状腺癌伴远处转移患者 ¹³¹I 治疗疗效系列研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.

[7] HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, 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.

[8] GULEC S A, AHUJA S, AVRAM A M, et al. A joint statement

from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the European Thyroid Association, the society of nuclear medicine and molecular imaging on current diagnostic and theranostic approaches in the management of thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2021, 31(7): 1009-1019. DOI: 10.1089/thy.2020.0826.

[9] 慕转转, 刘杰蕊, 鲁涛, 等. 血清 Tg 用于远处转移性分化型甲状腺癌 ¹³¹I 治疗的疗效评估 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(6): 329-333. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200220-00055.

[10] MIYAUCHI A, KUDO T, MIYA A, et al. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy [J]. *Thyroid*, 2011, 21(7): 707-716. DOI: 10.1089/thy.2010.0355.

[11] VERBURG F A, MÄDER U, GRELLI I, et al. Only a rapid complete biochemical remission after ¹³¹I-therapy is associated with an unimpaired life expectancy in differentiated thyroid cancer [J]. *Horm Metab*, 2017, 49(11): 860-868. DOI: 10.1055/s-0043-119462.

[12] ZHANG X Y, HIGUCHI T, TOMONAGA H, et al. Early detection of progressive disease using thyroglobulin doubling-time in metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine [J]. *Nucl Med Commun*, 2020, 41(4): 350-355. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001154.

[13] SABRA M M, GHOSSEIN R, TUTTLE R M. Time course and predictors of structural disease progression in pulmonary metastases arising from follicular cell-derived thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26(4): 518-524. DOI: 10.1089/thy.2015.0395.

[14] FRENCH J D, BIBLE K, SPITZWEG C, et al. Leveraging the immune system to treat advanced thyroid cancers [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(6): 469-481. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30277-7.

[15] BOROS P, BALÁZS G, SZEGEDI G. Natural killer activity in thyroid cancer patients [J]. *Haematologia*, 1987, 20(3): 189-193.

[16] 韩婷, 梁军, 孟超, 等. 分化型甲状腺癌细胞免疫与侵袭性的相关性 [J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36(1): 42-46. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.01.008.

[17] LIU Y, YUN X, GAO M, et al. Analysis of regulatory T cells frequency in peripheral blood and tumor tissues in papillary thyroid carcinoma with and without Hashimoto's thyroiditis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17(4): 274-280. DOI: 10.1007/s12094-014-1222-6.

[18] 中国临床肿瘤学会甲状腺癌专业委员会, 中国研究型医院学会分子诊断专业委员会甲状腺癌学组, 医促会甲状腺疾病专业委员会核医学组, 等. 分化型甲状腺癌术后 ¹³¹I 治疗前评估专家共识 [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(10): 832-840. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.10.011.

[19] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 甲状腺癌专家委员会, 中国研究型医院学会甲状腺疾病专业委员会, 中国医师协会外科医师分会甲状腺外科医师委员会, 等. 碘难治性分化型甲状腺癌的诊治管理共识 (2019 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(6):

- 476–480. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.013.
- [20] 陈欣, 徐方贵, 姜红双, 等. 不同年龄节点对甲状腺癌患者风险分层的评估效果 [J]. 中国肿瘤外科杂志, 2022, 14 (1): 73–77. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2022.01.015.
- [21] NIXON I J, KUK D, WREESMANN V, et al. Defining a valid age cutoff in staging of well-differentiated thyroid cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23 (2): 410–415. DOI: 10.1245/s10434-015-4762-2.
- [22] 慕转转, 李征, 张鑫, 等. 经验性 ¹³¹I 治疗对甲状腺乳头状癌不摄碘肺转移患者价值存疑 [J]. 中国癌症杂志, 2020, 30 (12): 991–995. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.12.004.
- [23] XING M Z, ALZAHIRANI A S, CARSON K A, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer [J]. *JAMA*, 2013, 309 (14): 1493–1501. DOI: 10.1001/jama.2013.3190.
- [24] XING M Z, ALZAHIRANI A S, CARSON K A, et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (1): 42–50. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.8253.
- [25] 鲁涛, 高洁, 周良锐, 等. 甲状腺癌 RAS/BRAF/TERT 基因突变与临床病理特征的关系 [J]. 诊断病理学杂志, 2020, 27 (4): 250–254. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2020.04.009.
- [26] NANNINI M, REPACI A, NIGRO M C, et al. Clinical relevance of gene mutations and rearrangements in advanced differentiated thyroid cancer [J]. *ESMO Open*, 2023, 8 (6): 102039. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.102039.
- [27] MOON S, SONG Y S, KIM Y A, et al. Effects of coexistent BRAF V600E and TERT promoter mutations on poor clinical outcomes in papillary thyroid cancer: a meta-analysis [J]. *Thyroid*, 2017, 27 (5): 651–660. DOI: 10.1089/thy.2016.0350.
- [28] 张维静, 王朝晖. BRAF V600E 与 TERT 启动子共同突变在甲状腺乳头状癌诊治中的临床意义 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2021, 15 (5): 551–553. DOI: 10.3760/ema.j.cn.115807-20210205-00045-1.
- [29] JU G D, SUN Y Q, WANG H, et al. Fusion oncogenes in patients with locally advanced or distant metastatic differentiated thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109 (2): 505–515. DOI: 10.1210/clinem/dgad500.
- [30] MU Z Z, ZHANG X, SUN D, et al. Characterizing genetic alterations related to radioiodine avidity in metastatic thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109 (5): 1231–1240. DOI: 10.1210/clinem/dgad697.
- [31] 罗全勇, 陈立波, 余永利, 等. ¹³¹I 治疗后分化型甲状腺癌患者外周血淋巴细胞亚群的变化 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22 (1): 52–54. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.2006.01.017.
- [32] 中华人民共和国卫生部. 流式细胞术检测外周血淋巴细胞亚群指南: WS/T 360—2011 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [33] RABOLD K, GIELEN P R, KERS-REBEL E D, et al. T-cell lymphopenia in patients with advanced thyroid carcinoma is associated with poor prognosis [J]. *Oncologist*, 2019, 24 (3): e106–110. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0422.
- [34] PETERS P J, BORST J, OORSCHOT V, et al. Cytotoxic T lymphocyte granules are secretory lysosomes, containing both perforin and granzymes [J]. *J Exp Med*, 1991, 173 (5): 1099–1109. DOI: 10.1084/jem.173.5.1099.
- [35] 孙秀华, 李晓东. 细胞与分子免疫学 (第9版) [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2022: 235.
- [36] 胡绍雯, 朱惠芳. NK 细胞在肿瘤免疫治疗中的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39 (6): 1318–1325. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.06.043.
- [37] 中华医学会健康管理学分会. TBNK 淋巴细胞检测在健康管理中的应用专家共识 [J]. 中华健康管理学杂志, 2023, 17 (2): 85–95. DOI: 10.3760/ema.j.cn.115624-20221126-00861.
- [38] WANG Y Y, ZHOU N, LIU H S, et al. Circulating activated lymphocyte subsets as potential blood biomarkers of cancer progression [J]. *Cancer Med*, 2020, 9 (14): 5086–5094. DOI: 10.1002/cam4.3150.
- [39] CHEN Z, GUO M L, LI Y Y, et al. Immune profiling identifies CD8⁺ T-cell subset signatures as prognostic markers for recurrence in papillary thyroid cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 894919. DOI: 10.3389/fimmu.2022.894919.

(收稿日期: 2023-12-29; 修回日期: 2024-05-14)

(本文编辑: 邹琳)

(上接第 4545 页)

- [15] BAO L, QI J W, WANG Y W, et al. The atherogenic actions of LPC on vascular smooth muscle cells and its LPA receptor mediated mechanism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503 (3): 1911–1918. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.07.135.
- [16] WANG J Y, WANG B H, ZHANG Y. Agonism activities of lysophosphatidylcholines (LPC) ligands binding to peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2020, 38 (2): 398–409. DOI: 10.1080/07391102.2019.1577175.
- [17] YAMAMOTO Y, SAKURAI T, CHEN Z, et al. Lysophosphatidylethanolamine affects lipid accumulation and metabolism in a human liver-derived cell line [J]. *Nutrients*, 2022, 14 (3): 579. DOI: 10.3390/nu14030579.
- [18] CHORELL E, OLSSON T, JANSSON J H, et al. Lysophospholipids as predictive markers of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) [J]. *Metabolites*, 2020, 11 (1): 25. DOI: 10.3390/metabo11010025.
- [19] TAKAGI Y, NISHIKADO S, OMI J, et al. The many roles of lysophospholipid mediators and Japanese contributions to this field [J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45 (8): 1008–1021. DOI: 10.1248/bpb.b22-00304.
- [20] KURANO M, SUZUKI A, INOUE A, et al. Possible involvement of minor lysophospholipids in the increase in plasma lysophosphatidic acid in acute coronary syndrome [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (2): 463–470. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304748.

(收稿日期: 2024-03-20; 修回日期: 2024-07-08)

(本文编辑: 邹琳)