

# 分化型甲状腺癌患者术后<sup>131</sup>I 治疗前细胞免疫状态与临床病理特征的相关性研究

卢承慧<sup>1</sup> 李娇<sup>1</sup> 刘新峰<sup>1</sup> 王国强<sup>1</sup> 王增华<sup>1</sup> 张莹莹<sup>1</sup> 韩娜<sup>1</sup> 司增梅<sup>1</sup> 王叙馥<sup>1,2</sup>

(1 青岛大学附属医院核医学科,山东 青岛 266003; 2 卫生部核医学重点实验室)

**[摘要]** 目的 探讨分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)患者术后<sup>131</sup>I 治疗前细胞免疫状态与肿瘤临床病理特征的关系。方法 回顾性分析 2018 年 3 月—2019 年 2 月在我院接受过甲状腺全切除术及颈部淋巴结清扫术的 DTC 患者 155 例,所有患者术后 1~3 个月均行<sup>131</sup>I 治疗,且在<sup>131</sup>I 治疗前 1 d 检测外周血自然杀伤(NK)细胞和 T 细胞亚群(CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4/CD8 比值)水平。采用单因素分析比较不同临床病理特征患者各细胞免疫指标差异。结果 男性组患者外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平显著低于女性组( $t = -2.120, P < 0.05$ );年龄 $\geq 55$  岁组患者外周血 NK 细胞水平显著高于 $< 55$  岁组,CD3<sup>+</sup> T 细胞与 CD8<sup>+</sup> T 细胞水平显著低于 $< 55$  岁组( $z = -2.344, -2.681, t = 2.266, P < 0.05$ );肿瘤最大径 $> 2$  cm 组患者的外周血 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞水平及 CD4/CD8 比值低于 $\leq 2$  cm 组( $z = 2.595, -2.652, t = 3.861, P < 0.05$ );而 M1 组患者的外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平低于 M0 组( $t = 4.035, P < 0.05$ )。结论 DTC 患者术后<sup>131</sup>I 治疗前患者的细胞免疫状态与肿瘤的临床病理特征存在一定相关性,外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平在男性、肿瘤最大径 $> 2$  cm、M1 分期的患者中显著降低,监测淋巴细胞亚群有助于临床从免疫角度对患者进行诊疗干预。

**[关键词]** 甲状腺肿瘤;免疫,细胞;影响因素分析;肿瘤分期;碘放射性同位素

**[中图分类号]** R736.1 **[文献标志码]** A

**POSTOPERATIVE RELATIONSHIP BETWEEN CELLULAR IMMUNE STATUS AND CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN DIFFERENTIATED THYROID CANCER PRIOR TO <sup>131</sup>I THERAPY** LU Chenghui, LI Jiao, LIU Xinfeng, WANG Guoqiang, WANG Zenghua, ZHANG Yingying, HAN Na, SI Zengmei, WANG Xufu (Department of Nuclear Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the postoperative relationship between cellular immune status and clinicopathological features in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) before <sup>131</sup>I therapy. **Methods** We retrospectively included 155 patients with DTC who had undergone total thyroidectomy with neck lymph node dissection plus <sup>131</sup>I treatment 1–3 months after the operation in our hospital from March 2018 to February 2019. Peripheral blood natural killer (NK) cells and T cell subsets (CD3<sup>+</sup> T cells, CD4<sup>+</sup> T cells, CD8<sup>+</sup> T cells, and CD4/CD8 ratio) were measured 1 d before <sup>131</sup>I therapy. Univariable analysis was used to compare the cellular immunity indicators between patients with different clinicopathological features. **Results** The level of peripheral blood CD4<sup>+</sup> T cells in male patients was significantly lower than that in female patients ( $t = -2.120, P < 0.05$ ). The patients aged  $\geq 55$  years showed a significantly higher level of NK cells and significantly lower levels of CD3<sup>+</sup> T cells and CD8<sup>+</sup> T cells compared with those aged  $< 55$  years ( $z = -2.344, -2.681, t = 2.266, P < 0.05$ ). The levels of CD3<sup>+</sup> T cells, CD4<sup>+</sup> T cells, and CD4/CD8 were significantly lower in the patients with maximum tumor diameter  $> 2$  cm than in those with maximum tumor diameter  $\leq 2$  cm ( $z = 2.595, -2.652, t = 3.861, P < 0.05$ ). The level of CD4<sup>+</sup> T cells in the M1 group was significantly lower than that in the M0 group ( $t = 4.035, P < 0.05$ ). **Conclusion** The cellular immune status is associated with the clinicopathological features of patients with DTC after surgery and before <sup>131</sup>I therapy, with significantly decreased levels of peripheral blood CD4<sup>+</sup> T cells for males, maximum tumor diameter  $> 2$  cm, and M1 stage. Monitoring lymphocyte subsets can help guide interventions for patients from the immune perspective.

**[KEY WORDS]** Thyroid neoplasms; Immunity, cellular; Root cause analysis; Neoplasm staging; Iodine radioisotopes

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,其中分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)的发病率约占全部甲状腺癌的 90%<sup>[1-2]</sup>。有研究表明,肿瘤患者的免疫功能(尤其是细胞免疫功

能)与肿瘤的发生发展密切相关<sup>[3-4]</sup>,而 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞是反映细胞免疫功能的最为重要的指标。研究发现 DTC 患者术后肿瘤细胞的侵袭性与细胞免疫功能密切相关<sup>[5]</sup>,但目前尚未有针对细胞免疫与肿瘤 TNM 分期及患者预后等相关性分析的研究。本研究综合分析了 DTC 术后<sup>131</sup>I 治疗前细胞免疫状态与患者临床病理特征的关系,旨在为 DTC 的免疫治疗干预提供依据。

**[收稿日期]** 2023-08-27; **[修订日期]** 2023-10-18

**[基金项目]** 卫生部核医学重点实验室、江苏省分子核医学重点实验室开放课题(KF201903)

**[通讯作者]** 王叙馥, Email: wangxufu@sina.com

## 1 资料与方法

收集 2018 年 3 月—2019 年 2 月在我院接受过甲状腺全切除术及颈部淋巴结清扫术,术后 1~3 个月行<sup>131</sup>I 治疗的 155 例 DTC 患者的临床资料。纳入标准:①根据指南标准<sup>[1-2]</sup>,DTC 患者<sup>131</sup>I 治疗前复发风险评估均为中高危者;②近 1 月内无使用免疫抑制剂及糖皮质激素史者。患者排除标准:①合并有其他原发或继发免疫系统疾病者;②合并有其他肿瘤者;③血清抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)≥115 kU/L 者。

收集所有的患者的一般资料(年龄、性别、肿瘤最大径、是否侵犯邻近组织、复发风险分层、肿瘤 NM 分期、是否 BRAFV 600E 基因突变)、<sup>131</sup>I 治疗前 1 d 的血清刺激性甲状腺球蛋白(Tg)水平。收集患者<sup>131</sup>I 治疗前 1 d 的细胞免疫指标(外周血 NK 细胞、T 细胞亚群)。将所有患者按照性别、年龄(<55 岁、≥55 岁)、肿瘤最大径(≤2 cm、>2 cm)、侵犯邻近组织情况(否、是)、复发风险分层(中危、高危)、N 分期(N0、N1a、N1b 期)、M 分期(M0、M1 期)、刺激性 Tg 水平(<10 μg/L、≥10 μg/L)、BRAFV 600E 基因突变情况(否、是)进行分组,比较各组患者间细胞免疫各项指标的差异。

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。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,多组间比较采用单因素方差分析;不满足正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,两组间的比较采用 Mann-Whitney 秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

155 例患者中,男性组患者的外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞水平显著低于女性组( $t = -2.120, P < 0.05$ ),两组外周血 NK 细胞、CD3<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞水平、CD4/CD8 比值比较差异无显著性( $P > 0.05$ );年龄≥55 岁组患者的外周血 NK 细胞水平显著高于<55 岁组,外周血 CD3<sup>+</sup>T 细胞与 CD8<sup>+</sup>T 细胞水平显著低于<55 岁组( $z = -2.344, -2.681, t = 2.266, P < 0.05$ ),两组患者的外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD4/CD8 比值比较差异无显著性( $P > 0.05$ );肿瘤最大径>2 cm 组患者的外周血 CD3<sup>+</sup>T 细胞水平、CD4<sup>+</sup>T 细胞水平以及 CD4/CD8 比值显著低于≤2 cm 组( $z = 2.595, -2.652, t = 3.861, P < 0.05$ ),两

组患者的外周血 NK 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞水平比较差异无显著性( $P > 0.05$ );M1 组患者外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞水平显著低于 M0 组( $t = 4.035, P < 0.05$ ),两组患者的外周血 NK 细胞、CD3<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞水平及 CD4/CD8 比值差异无显著性( $P > 0.05$ );在侵犯邻近组织分组、复发风险分层分组、N 分期分组、刺激性 Tg 分组以及 BRAFV 600E 基因突变分组中,各组患者的外周血 NK 细胞、CD3<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞水平及 CD4/CD8 比值比较均无显著性差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

## 3 讨 论

近年来,人群中 DTC 发病率呈逐年增高的趋势,其病因与发病机制越来越引人关注。研究表明,机体免疫状态与恶性肿瘤的诱发、病情的发展密切相关,在机体免疫功能低下或免疫功能被抑制时,肿瘤的发生率会显著增高,同时在肿瘤进行性生长时患者的免疫功能往往会受肿瘤的影响,其中外周血 T 淋巴细胞亚群各项指标的变化最为明显<sup>[6-8]</sup>。因此患者自身的免疫状态对于肿瘤的发展与转归有着显著影响<sup>[9-11]</sup>。机体的免疫功能中发挥抗肿瘤作用的主要是细胞免疫,即经特异性细胞(T 细胞亚群)及非特异性细胞(巨噬细胞、NK 细胞)介导的免疫反应。外周血中成熟的 T 细胞,即 CD3<sup>+</sup>T 细胞,根据 CD4 与 CD8 的表达不同又分为 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞。CD4<sup>+</sup>T 细胞可辅助 B 细胞分化产生抗体,CD8<sup>+</sup>T 细胞则抑制抗体的合成、分泌及 T 细胞的增殖,两者的稳态维持着机体正常的免疫应答<sup>[12]</sup>。NK 细胞在抗肿瘤免疫及遏制肿瘤扩散方面起着重要的作用<sup>[13]</sup>,能够对侵犯、转移的肿瘤细胞产生强大的杀伤作用,从而阻止肿瘤的早期扩散。正常情况下机体 T 细胞及各亚群数目相对稳定,在人体抗肿瘤免疫反应中起着重要作用<sup>[14-15]</sup>。研究显示,甲状腺癌患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD4/CD8 比值及 NK 细胞活性明显低于正常人,而 CD8<sup>+</sup>T 细胞活性增高,且该现象随 TNM 分期进展更趋明显<sup>[16]</sup>。CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD4/CD8 比值的持续下降可能与甲状腺癌复发有关<sup>[17]</sup>。这些结果提示,细胞免疫在甲状腺癌患者中可能发挥一定作用。

罗全勇等<sup>[18]</sup>研究发现,DTC 患者术后及<sup>131</sup>I 治疗后 48~72 h 需要补充左甲状腺素片进行 TSH 抑制治疗,补充左甲状腺素片后 3 个月,与治疗前甲状腺功能减退状态相比,其外周血中总 T 细胞、NK 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞亚群水平均无显著

表 1 不同临床病理特征分组患者细胞免疫各项指标的比较

分组	n	NK [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	CD3 <sup>+</sup> T 细胞 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	CD4 <sup>+</sup> T 细胞 ( $\bar{x} \pm s$ )	CD8 <sup>+</sup> T 细胞 ( $\bar{x} \pm s$ )	CD4/CD8 比值 [M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]
性别						
男	116	12.10(8.10,17.70)	67.50(64.10,74.30)	33.73±10.16	27.94±6.11	1.19(0.87,1.72)
女	39	11.65(7.03,15.95)	70.75(65.83,75.90)	37.18± 8.28	27.49±7.63	1.35(1.05,1.80)
年龄						
<55 岁	117	11.10(7.10,15.70)	71.10(66.50,76.15)	36.09±9.25	28.35±7.32	1.32(0.96,1.71)
≥55 岁	38	14.80(9.88,19.15)	66.95(62.48,71.83)	36.99±7.71	25.32±6.63	1.35(1.11,1.87)
肿瘤最大径						
≤2 cm	115	11.20(7.35,15.80)	70.80(66.50,76.90)	37.87±8.21	27.27±7.37	1.37(1.14,1.83)
>2 cm	40	14.25(8.10,18.85)	67.65(58.35,72.58)	31.84±9.30	28.56±6.94	1.12(0.82,1.46)
侵犯邻近组织						
否	87	11.95(7.55,15.88)	70.35(66.08,75.60)	36.34±8.46	27.48±7.67	1.34(0.99,1.76)
是	68	11.40(7.60,17.55)	69.80(62.95,75.75)	36.27±9.45	27.77±6.75	1.20(1.03,2.00)
复发风险分层						
中危	86	12.80(8.93,17.23)	70.15(64.40,75.38)	37.00±8.52	27.69±7.88	1.29(0.96,1.76)
高危	69	10.60(7.00,16.00)	70.10(65.70,76.30)	35.49±9.28	27.50±6.51	1.35(1.06,1.77)
N 分期						
N0	12	14.40(1.11, 1.87)	66.70(62.40,70.25)	39.26±11.52	23.73±7.45	1.61(1.17,2.95)
N1a	41	10.10(6.75,15.40)	70.80(66.05,76.70)	37.60±11.52	28.40±7.27	1.37(1.01,1.77)
N1b	102	11.85(8.10,17.10)	70.30(64.70,75.53)	35.44± 9.03	27.74±7.16	1.29(0.96,1.73)
M 分期						
M0	141	11.60( 7.20,15.90)	70.30(65.95,75.60)	36.76±8.30	27.78±7.15	1.34(0.99,1.76)
M1	14	16.00(10.25,18.53)	65.70(62.10,72.23)	25.82±8.35	25.82±8.35	1.20(1.03,2.00)
刺激性 Tg 水平						
<10 μg/L	104	11.50(7.85,16.33)	70.15(65.88,75.48)	37.03± 8.17	27.38±7.35	1.33(1.02,1.84)
≥10 μg/L	51	11.80(7.10,16.90)	70.10(62.50,76.50)	34.84±10.11	28.06±7.12	1.34(0.92,1.61)
BRAFV 600E 基因突变						
否	59	14.80(8.20,19.00)	69.80(64.30,75.30)	34.04±9.85	27.53±7.99	1.24(0.95,1.74)
是	96	11.00(6.70,14.85)	70.95(66.98,75.83)	36.67±9.48	28.53±7.37	1.31(0.87,1.76)

变化;韩婷等<sup>[5]</sup>研究也分析了 DTC 患者术后及<sup>131</sup>I 治疗前的细胞免疫指标与肿瘤侵袭性间的关系,指出当 DTC 患者免疫指标出现异常时,肿瘤侵犯甲状腺包膜和远处转移风险增高。由此推测<sup>131</sup>I 治疗前短暂的甲状腺功能减退应该不会导致细胞免疫状态发生改变,此时对<sup>131</sup>I 治疗前患者的细胞免疫状态与临床病理特征进行相关性分析也应该是可行的。本研究对各分组 DTC 患者的外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平进行分析,结果显示,男性显著低于女性,肿瘤最大径>2 cm 组患者显著低于≤2 cm 组,M1 组患者显著低于 M0 组。CD4<sup>+</sup> T 细胞主要为辅助性 T 细胞,可通过多种途径促进抗肿瘤免疫:①辅助记忆性细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)发挥细胞毒性效应;CD4<sup>+</sup> T 细胞被活化后可以产生一系列细胞因子,进而激活了肿瘤特异性 CTL 参与免疫反应<sup>[19-20]</sup>;②活化其他效应细胞;CD4<sup>+</sup> T 细胞可通过直接或间接作用活化 B 细胞、巨噬细胞以及 NK 细胞,共同发挥抗肿瘤作用<sup>[20]</sup>。③直接或间接杀伤靶细胞;CD4<sup>+</sup> T 辅助细胞通过 Fas-FasL 途径介导肿

瘤细胞凋亡,还可分泌细胞因子如干扰素-γ 介导对肿瘤细胞的间接杀伤作用<sup>[21]</sup>;④参与肿瘤免疫记忆<sup>[20]</sup>。有研究探讨了 DTC 中最常见的病理类型,即甲状腺乳头状癌(PTC)与 T 淋巴细胞亚群的关系,发现 CD4<sup>+</sup> T 细胞为 PTC 中主要的肿瘤相关 T 细胞亚型,CD4<sup>+</sup> T 细胞极化可能在 PTC 的免疫调节中起重要作用<sup>[22-23]</sup>。FRENCH 等<sup>[23]</sup>观察到外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞百分比与 PTC 原发灶大小呈负相关,外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞不仅抑制肿瘤免疫反应,而且通过 TGFβ 诱导的肿瘤环境中强血管生成因子(如 VEGF)表达促进肿瘤进展,即外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞的百分比下降提示肿瘤侵袭性更强或预后不佳,这与对宫颈癌、肝细胞癌的相关研究报道结果一致<sup>[24]</sup>。而本研究显示,患者外周血 CD8<sup>+</sup> T 细胞、NK 细胞水平在不同肿瘤分期中均无明显差异,可能原因:①CD4<sup>+</sup> T 细胞为 PTC 中主要的肿瘤相关 T 细胞亚群,原发灶越大,肿瘤基质中的 CD4<sup>+</sup> T 细胞数越多,且 CD4<sup>+</sup> T 细胞对 PTC 基质的浸润与疾病分期有关,而 CD8<sup>+</sup> T 细胞、NK 细胞在不同疾病

分期中变化不明显<sup>[22-23]</sup>；②也许受本研究的样本量较少的影响；③以往研究主要针对的是甲状腺癌的其他病理类型，如未分化癌、髓样癌，这几种甲状腺癌的恶性程度较高，而对于 DTC 这种恶性程度较低的类型，研究较少，而恶性程度不同的甲状腺癌患者体内淋巴细胞亚群变化可能不完全一致。

综上所述，DTC 患者术后的细胞免疫状态与肿瘤的临床病理特征存在一定相关性，尤其是外周血 CD4<sup>+</sup> T 细胞水平，在男性、肿瘤最大径 > 2 cm、M1 分期中水平更低，因此监测淋巴细胞亚群有助于临床从免疫角度对患者进行诊疗干预。但该结论还需增大样本量和进行前瞻性的研究进一步验证。

**伦理批准和知情同意：**本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准（文件号 QYFYWZLL27846）。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

**作者声明：**卢承慧、王增华、张莹莹、韩娜、司增梅、王叙馥参与了研究设计；卢承慧、李娇、刘新峰、王国强参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文，且均声明不存在利益冲突。

### [参考文献]

[1] 中华医学会核医学分会. 131I 治疗分化型甲状腺癌指南(2021 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021,41(4):218-241.

[2] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023,39(3):181-226.

[3] 陈海, 毛建平. 肿瘤免疫逃逸与 T 淋巴细胞关系的研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2012,32(10):86-92.

[4] WOLF A M, WOLF D, STEURER M, et al. Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of cancer patients[J]. Clin Cancer Res, 2003,9(2):606-612.

[5] 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.

[6] 姜妮, 乔国梁, 王小利, 等. 食管癌患者化疗联合细胞免疫治疗前后外周血淋巴细胞亚群变化的分析[J]. 现代肿瘤医学, 2020,28(6):933-938.

[7] 李永春, 张迎辉. 肠道病毒性脑炎患儿外周血 T 淋巴细胞亚群与自然杀伤细胞及相关免疫细胞因子水平变化[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020,34(1):52-55.

[8] CHEN T T, CHEN H X, LU W, et al. T lymphocyte subsets and PD-1 expression on lymphocytes in peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer[J]. Medicine, 2022,101(42):e31307.

[9] GRIVENNIKOV S I, GRETEN F R, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer[J]. Cell, 2010,140(6):883-899.

[10] XU J, ZHANG R R, PENG Q, et al. The profile and prognostic value of circulating lymphocyte subsets in metastatic colon cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2023,117:109848.

[11] MAO F, YANG C, LUO W Y, et al. Peripheral blood lymphocyte subsets are associated with the clinical outcomes of prostate cancer patients[J]. Int Immunopharmacol, 2022,113(Pt A):109287.

[12] 魏熙胤, 张翠翠, 臧凤琳, 等. 肺癌患者外周血淋巴细胞亚群与预后的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2014,41(6):390-393.

[13] SUN J C, BEILKE J N, LANIER L L. Adaptive immune features of natural killer cells[J]. Nature, 2009,457(7229):557-561.

[14] AO M, LI P Y, SUN D X, et al. Changes in T lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with middle-advanced cervical cancer before and after nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy[J]. J Obstet Gynaecol, 2023,43(1):2179915.

[15] PHILLIPS J D, FAY K A, BERGERON A J, et al. The effect of lung resection for NSCLC on circulating immune cells: A pilot study[J]. Curr Oncol, 2023,30(5):5116-5134.

[16] CUNHA L L, MARCELLO M A, NONOGAKI S, et al. CD8<sup>+</sup> tumour-infiltrating lymphocytes and COX2 expression may predict relapse in differentiated thyroid cancer[J]. Clin Endocrinol, 2015,83(2):246-253.

[17] SEVERSON J J, SERRACINO H S, MATEESCU V, et al. PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T lymphocytes display varied degrees of functional exhaustion in patients with regionally metastatic differentiated thyroid cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2015,3(6):620-630.

[18] 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.

[19] SHEN Z J, XIA J F, MA Q M, et al. Tumor microenvironment-triggered nanosystems as dual-relief tumor hypoxia immunomodulators for enhanced phototherapy[J]. Theranostics, 2020,10(20):9132-9152.

[20] BORST J, AHRENDTS T, BABALA N, et al. CD4<sup>+</sup> T cell help in cancer immunology and immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2018,18(10):635-647.

[21] CHEN P, LUO S, WEN Y J, et al. Low-dose paclitaxel improves the therapeutic efficacy of recombinant adenovirus encoding CCL21 chemokine against murine cancer[J]. Cancer Sci, 2014,105(11):1393-1401.

[22] WEBER F. Lymphocytes and thyroid cancer: More to it than meets the eye? [J]. Endocr Relat Cancer, 2014,21(3):C1-C5.

[23] FRENCH J D, WEBER Z J, FRETWELL D L, et al. Tumor-associated lymphocytes and increased FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cell frequency correlate with more aggressive papillary thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010,95(5):2325-2333.

[24] ZENG Z C, TANG Z Y, LIU K D, et al. Observation of changes in peripheral T-lymphocyte subsets by flow cytometry in patients with liver cancer treated with radioimmunotherapy[J]. Nucl Med Commun, 1995,16(5):378-385.