

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.005

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.005

## IL-4 和 IL-13 在甲状腺乳头状癌中的表达及其与 临床病理特征和预后的关系

刘瑞<sup>1</sup>, 罗前程<sup>2</sup>, 朱鸿玲<sup>1</sup>, 尤文<sup>1</sup>, 沈佩玲<sup>1</sup>, 王星<sup>1</sup>, 李湘麒<sup>1</sup>, 顾明君<sup>1</sup>

(上海市浦东新区公利医院 1. 内分泌科; 2. 急诊医学科, 上海 200135)

**[摘要]** 目的: 探讨甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)肿瘤组织中IL-4和IL-13的表达情况及其与临床病理特征、患者术后复发(包括转移)的关系。方法: 收集经病理证实的PTC及癌旁组织标本185例, 另取正常甲状腺组织20例作为对照组。采用免疫组织化学法检测组织中IL-4和IL-13蛋白表达情况。结果: 癌组织中IL-4蛋白的阳性表达率为95.68%, 显著高于癌旁组织37.84%和正常组织5.00%( $P < 0.05$ )。癌组织中IL-13蛋白的阳性表达率为90.81%, 显著高于癌旁组织41.08%和正常组织0.00%( $P < 0.05$ )。IL-4和IL-13表达情况与肿瘤最大直径、浸润深度、分化程度、TNM分期等临床特征均有明显相关性( $P < 0.05$ )。IL-4高表达组术后复发率显著高于IL-4低表达组, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.491$ ,  $P = 0.019$ )。IL-13高表达组术后复发率显著高于IL-13低表达组, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.345$ ,  $P = 0.037$ )。COX回归分析结果显示: IL-4高表达和IL-13高表达是影响PCT患者术后复发的独立危险因素( $P < 0.05$ )。结论: IL-4和IL-13在PTC肿瘤组织中表达上调, 与肿瘤最大直径、浸润深度、分化程度和TNM分期有关, IL-4和IL-13在肿瘤组织中的高表达是术后复发(包括转移)的独立危险因素。

**[关键词]** 甲状腺乳头状癌; 白细胞介素-4; 白细胞介素-13; 临床病理特征; 预后

## Expression of IL-4 and IL-13 in thyroid papillary carcinoma and their relationship with clinicopathological parameters and prognosis

LIU Rui<sup>1</sup>, LUO Qiancheng<sup>2</sup>, ZHU Hongling<sup>1</sup>, YOU Wen<sup>1</sup>, SHEN Peiling<sup>1</sup>, WANG Xing<sup>1</sup>, LI Xiangqi<sup>1</sup>, GU Mingjun<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Emergency Medicine, Public Hospital of Shanghai Pudong District, Shanghai 200135, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the expression of IL-4 and IL-13 in papillary thyroid carcinoma (PTC) and its relationship with clinicopathological features and postoperative recurrence (including metastasis). **Methods:** A total of 185 cases of pathologically confirmed papillary thyroid carcinoma and adjacent tissues were collected. Another 20 cases of normal thyroid tissue as a control group. Immunohistochemistry was used to detect the

收稿日期 (Date of reception): 2017-12-17

通信作者 (Corresponding author): 顾明君, Email: Gumj1234@126.com

基金项目 (Foundation item): 上海市卫生和计划生育委员会科研课题 (201440050). This work was supported by Shanghai Health and Family Planning Committee Research Project, China (201440050).

expression of IL-4 and IL-13 in the tissues. **Results:** The positive rate of IL-4 protein in cancer tissues was 95.68%, which was significantly higher than that in adjacent tissues 37.84% and normal tissues 5.00% ( $P<0.05$ ). The positive rate of IL-13 protein in cancer tissues was 90.81%, which was significantly higher than that in adjacent tissues 41.08% and normal tissues 0.00% ( $P<0.05$ ). The expression of IL-4 and IL-13 had significant relationship with clinical features such as tumor size, depth of invasion, differentiation and TNM staging ( $P<0.05$ ). The recurrence rate of high IL-4 expression group was significantly higher than that of low IL-4 expression group ( $\chi^2=5.491, P=0.019$ ). The recurrence rate of IL-13 high expression group was significantly higher than that of IL-13 low expression group, the difference was statistically significant ( $\chi^2=4.345, P=0.037$ ). COX regression analysis showed that high expression of IL-4 and high expression of IL-13 were independent risk factors for postoperative recurrence in patients with PCT ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** IL-4 and IL-13 in PTC tumor tissue are upregulated, and are related to tumor size, depth of invasion, differentiation and TNM staging, and the high expression of IL-4 and IL-13 in tumor tissue is an independent risk factor for postoperative recurrence (including metastasis).

**Keywords** thyroid papillary carcinoma; interleukin-4; interleukin-13; clinicopathological features; prognosis

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)是甲状腺癌最常见的病理类型, 占所有甲状腺癌的80%~85%<sup>[1]</sup>。绝在多数PTC患者采用手术加辅助治疗后预后良好, 10年生存率达93%, 但对于术后复发或转移患者, 病死率则显著上升<sup>[2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>证实: 淋巴结转移和肿瘤扩散到甲状腺腺叶外是肿瘤复发的独立危险因素。因此, 探究PTC发生发展及转移的相关机制, 以改善患者预后成为目前研究的热点。IL-4和IL-13是两种Th2型细胞因子, 具有促炎和免疫调节功能<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明: IL-4和IL-13在多种肿瘤组织和外周血中的表达水平平均增加。近来研究<sup>[6]</sup>表明: IL-4和IL-13表达异常在癌症的发病机制中起重要作用, 与临床上多种的恶性肿瘤发生发展、转移及预后密切相关。然而, IL-4和IL-13在PTC中的研究相对较少。本研究旨在探讨PTC肿瘤组织中IL-4和IL-13的表达情况及其与临床病理特征的关系, 并初步探讨二者与患者术后复发(包括转移)的关系, 现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集2012年1月至2015年8月上海市浦东新区公利医院病理科归档的, 经手术切除的PTC及癌旁组织的冷冻组织标本185例, 年龄18~65(42.17±8.46)岁, 男81例, 女104例。纳入标准: 1)所有患者均经甲状腺彩超、术中快速冷冻切片检查、术后组织病理学检查确诊; 2)术前未行放疗、化疗或其他相关治疗; 3)所有患者均为初发患者; 4)所有患者临床及随访资料完整; 5)所

有患者均知情同意并签署知情同意书。排除标准: 1)伴其他部位恶性肿瘤; 2)伴因感染性、毒性或自身免疫性疾病; 3)伴严重心脑血管疾病及内分泌系统疾病; 4)随访资料不完整及失访患者。本研究经本院伦理委员会批准。另取尸检后经病理检验证实为正常甲状腺组织20例作为对照组, 年龄19~64(42.44±11.07)岁, 男8例, 女12例。纳入标准: 1)所有尸检标本均已排除免疫性疾病、恶性肿瘤等相关疾病; 2)已签署知情同意书。

所有患者术后随访24个月, 以影像学结合穿刺病理学活检方式确认患者预后。预后终点事件定义为术后24个月内的全因肿瘤复发(包括转移)或完成24个月随访未发生复发或转移。

### 1.2 主要试剂

辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠IgG购自英国Abcam公司; IP裂解液购自碧云天生物技术研究所以; 兔抗人IL-4和IL13抗体均购自美国Sigma-Aldrich公司; DAB显色试剂盒购自上海沪震实业有限公司。

### 1.3 免疫组织化学法检测

所有冷冻组织标本经4%多聚甲醛固定、脱钙、脱水、透明、浸蜡及石蜡包埋后, 将石蜡切片(厚3  $\mu\text{m}$ )用二甲苯脱蜡, 梯度乙醇水合。于0.01 mol/L柠檬酸钠中孵育20 min, 3%过氧化氢中孵育10 min, 10%正常山羊血清中孵育30 min。将切片与白细胞介素-17受体D(interleukin-17 receptor D, IL-17RD)的一抗于4  $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。以PBS孵育的切片作为阴性对照。室温下, 将切片

与碱性磷酸酶(ALP)偶联的山羊抗兔IgG孵育1 h。PBS洗涤3后,加入100  $\mu$ L DAB显色,于光镜下观察。阳性染色为细胞质、细胞核和/或细胞膜呈棕黄色至深棕色染色。每张切片于光镜下随机选取5个高倍视野( $\times 400$ ),采用双盲法判断着色细胞数及染色程度,共同确定表达水平:着色细胞数 $<10\%$ 或未染色,记(-);着色细胞数为 $10\% \sim 20\%$ 而染色弱至中等,记(+);着色细胞 $10\% \sim 20\%$ 且染色强,或着色细胞 $21\% \sim 50\%$ 而染色弱至中等,记(++);着色细胞 $20\% \sim 50\%$ 而染色强,或着色细胞 $>50\%$ ,记(+++)。其中,IL-4和IL-13表达(-)和(+)定义为低表达,(++)和(+++)定义为高表达。

#### 1.4 统计学处理

采用统计学软件SPSS 21.0进行数据分析。计数资料行 $\chi^2$ 检验或Fisher精确分析;采用Kaplan-Meier曲线及Log-rank检验分析IL-4及IL-13与PTC

患者复发的关系;采用COX比例风险模型分析影响患者复发的危险因素因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PTC 组织中 IL-4 表达情况

癌组织中IL-4的阳性表达率显著高于癌旁组织和正常组织,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。癌旁组织中IL-4阳性表达率显著高于正常组织,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;图1,表1)。

### 2.2 PTC 组织中 IL-13 表达情况

癌组织中IL-13的阳性表达率显著高于癌旁组织和正常组织,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。癌旁组织中IL-13阳性表达率显著高于正常组织,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;图2,表2)。

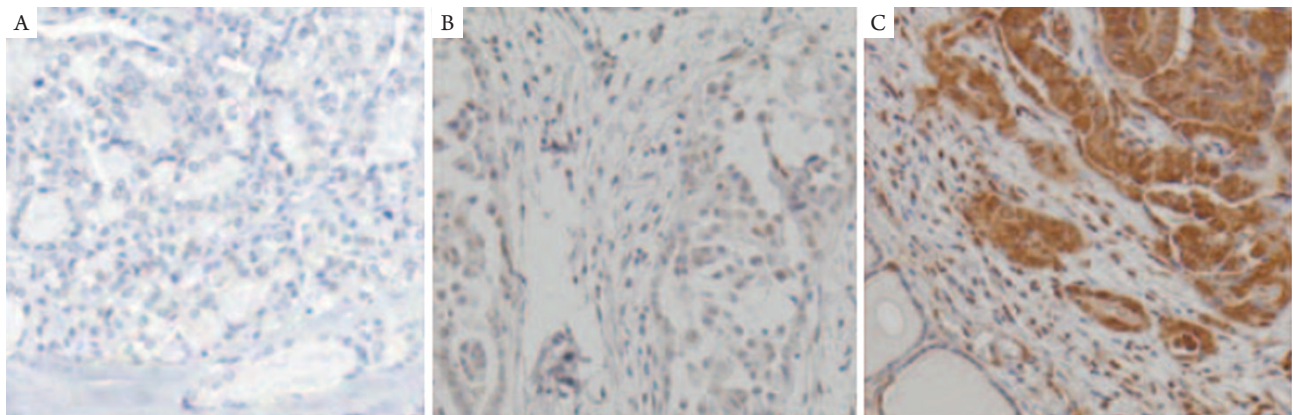


图1 免疫组织化学法检测IL-4的表达( $\times 400$ )

Figure 1 Immunohistochemical staining of IL-4 expression ( $\times 400$ )

(A)正常组织;(B)癌旁组织;(C)癌组织。

(A) Normal tissue; (B) Paracancer tissue; (C) Cancer tissue.

表1 PTC组织中IL-4表达情况

Table 1 IL-4 expression in PTC tissue

组别	n	IL-4表达				阳性表达率/%
		-	+	++	+++	
癌组织	185	8	63	86	28	95.68**
癌旁组织	185	115	64	6	0	37.84*
正常组织	20	19	1	0	0	5.00

与正常组织相比, \* $P < 0.05$ ; 与癌旁组织相比, \* $P < 0.05$ 。

\* $P < 0.05$  vs the normal tissue; \* $P < 0.05$  vs paracancerous tissue.



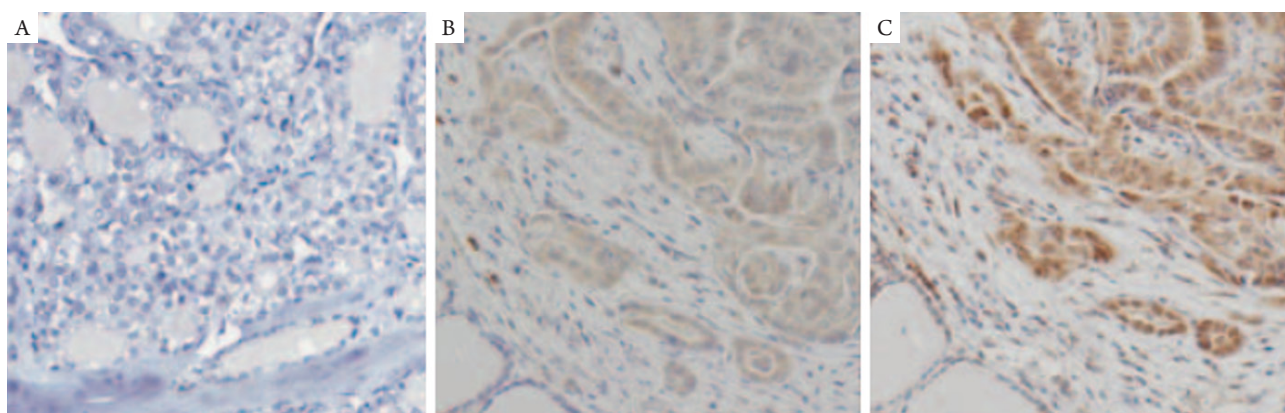


图2 免疫组织化学法检测IL-13的表达( $\times 400$ )

Figure 2 Immunohistochemical staining of IL-13 expression ( $\times 400$ )

(A)正常组织; (B)癌旁组织; (C)癌组织。

(A) Normal tissue; (B) Paracancer tissue; (C) Cancer tissue.

表2 PTC组织中IL-13表达情况

Table 2 IL-13 expression in PTC tissue

组别	n	IL-13				阳性表达率/%
		-	+	++	+++	
癌组织	185	17	61	76	31	90.81 <sup>*</sup>
癌旁组织	185	109	71	5	0	41.08 <sup>*</sup>
正常组织	20	20	0	0	0	0.00

与正常组织相比,  $*P<0.05$ ; 与癌旁组织相比,  $*P<0.05$ 。

<sup>\*</sup> $P<0.05$  vs normal tissue; <sup>\*</sup> $P<0.05$  vs paracancerous tissue.

### 2.3 PTC 组织中 IL-4 和 IL-13 与临床病理特征的关系

185例PTC患者中, IL-4高表达组114例, IL-4低表达组71例, 高表达率61.62%(114/185); IL-13高表达组107例, IL-13低表达组78例, 高表达率57.84%(107/185)。

IL-4和IL-13表达情况与PTC患者性别、年龄无明显关系( $P<0.05$ )。IL-4和IL-13表达情况与肿瘤最大直径、浸润深度、分化程度、TNM分期等临床特征均有明显相关性( $P<0.05$ , 表3)。

### 2.4 PTC 组织中 IL-4 高表达与预后的关系

185例PTC患者随访24个月, 术后复发(包括转移)患者37例, 未复发患者148例, 术后复发率为20.0%(37/185)。其中, IL-4高表达组中复发29例, 未复发85例, 术后复发率25.44%(29/114); IL-4低表达组中复发8例, 未复发63例, 术后复发率11.27%(8/71)。Kaplan-Meier生存分析显示: IL-4高表达组术后复发率显著高于IL-4低表达组, 差异

有统计学意义( $\chi^2=5.491$ ,  $P=0.019$ ; 图3)。

### 2.5 PTC 组织中 IL-13 高表达与预后的关系

IL-13高表达组中复发27例, 未复发80例, 术后复发率25.23%(27/107); IL-13低表达组中复发10例, 未复发68例, 术后复发率12.82%(10/78)。Kaplan-Meier生存分析显示: IL-13高表达组术后复发率显著高于IL-13低表达组, 差异有统计学意义( $\chi^2=4.345$ ,  $P=0.037$ ; 图4)。

### 2.6 PTC 预后的单因素和多因素 COX 回归分析

采用COX比例风险回归模型进行PTC患者术后复发(转移)的单因素和多因素生存分析。单因素分析结果显示: 肿瘤最大直径、浸润深度、分化程度、TNM分期、IL-4水平和IL-13水平均是影响PCT患者术后复发的影响因素( $P<0.05$ )。多因素分析结果显示: TNM分期、IL-4表达和IL-13表达是影响PCT患者术后复发的独立危险因素( $P<0.05$ , 表4)。

表3 PTC组织中IL-4和IL-13与临床病理特征的关系

Table 3 Correlation of IL-4 and IL-13 in PTC tissue with clinicopathological features

参数	n	IL-4		$\chi^2$	P	IL-13		$\chi^2$	P
		高表达(n=114)	低表达(n=71)			高表达(n=107)	低表达(n=78)		
性别				0.077	0.781			1.334	0.248
男	81	49	32			43	38		
女	104	65	39			64	40		
年龄/岁				3.015	0.082			2.935	0.087
<60	79	43	36			40	39		
≥60	106	71	35			67	39		
肿瘤最大直径/cm				8.475	0.004			9.475	0.002
<3	87	44	43			40	47		
≥3	98	70	28			67	31		
浸润深度				8.856	0.003			11.278	0.001
T1+T2	69	33	36			29	40		
T3+T4	116	81	35			78	38		
分化程度				51.374	<0.001			77.930	<0.001
高	32	6	26			3	29		
中	48	21	27			14	34		
低	105	87	18			89	16		
TNM分期				6.732	0.009			7.959	0.005
I+II	72	36	36			32	40		
III+IV	113	78	35			74	39		

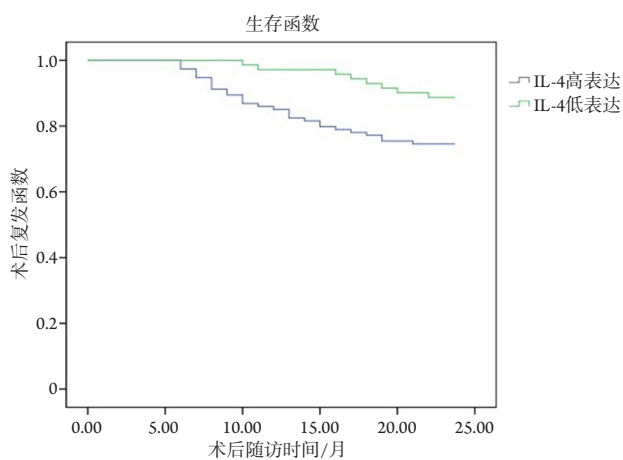


图3 PTC组织中IL-4高表达与预后的关系

Figure 3 Correlation of IL-4 high expression in PTC tissue with prognosis

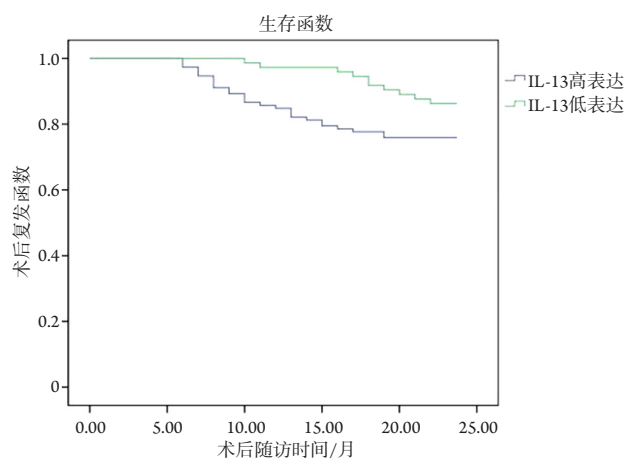


图4 PTC组织中IL-13高表达与预后的关系

Figure 4 Correlation of IL-13 high expression in PTC tissue with prognosis

表4 影响甲状腺乳头状癌患者预后的单因素和多因素COX分析

Table 4 Single and multifactorial COX analysis of prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma

变量	分类	单因素		多因素	
		HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
年龄	≥60岁 vs <60岁	0.63 (0.31~1.07)	0.099	0.67 (0.36~1.18)	0.183
性别	男 vs 女	0.10 (0.11~1.26)	0.152	1.47 (0.82~3.15)	0.297
肿瘤最大直径	<3 cm vs ≥3 cm	5.43 (2.89~10.48)	<0.001	1.19 (0.61~3.89)	0.098
浸润浓度	T1+T2 vs T3+T4	4.78 (2.41~6.54)	<0.001	0.66 (0.58~2.01)	0.142
分化程度	中高 vs 低	3.08 (1.56~3.73)	<0.001	1.01 (0.33~3.68)	0.374
TNM分期	I+II vs III+IV	2.24 (1.43~3.64)	0.001	2.31 (1.46~3.78)	0.001
IL-4水平	高表达 vs 低表达	5.72 (3.57~9.12)	<0.001	4.96 (3.14~8.02)	<0.001
IL-13水平	高表达 vs 低表达	3.56 (1.78~7.12)	<0.001	3.25 (1.67~6.06)	<0.001

### 3 讨论

近年来, 研究<sup>[7]</sup>证实炎症性微环境在肿瘤的发生发展中起重要作用。在肿瘤的炎症性微环境中炎症细胞可能通过分泌一些炎性细胞因子来发挥促肿瘤作用。IL-4和IL-13是由活化的Th2细胞分泌的炎性细胞因子, 在免疫抑制和免疫调节中发挥重要作用。研究<sup>[8]</sup>证实: IL-4和IL-13在肿瘤中起重要作用。Liu等<sup>[9]</sup>发现: IL-4可直接诱导肿瘤细胞增殖, 并通过介导对细胞凋亡的抗性而促进肿瘤生长。Todaro等<sup>[10]</sup>发现: 人结肠癌和乳腺癌细胞中IL-4表达的上调能够促进抗细胞凋亡蛋白表达, 从而抑制死亡配体诱导的细胞凋亡, 而IL-4表达的抑制能够降低肿瘤生长。然而, IL-13在不同肿瘤中的作用截然相反。有研究<sup>[8]</sup>发现: IL-13蛋白在胰腺癌、结肠癌等恶性肿瘤中高表达, 且IL-13能够促进胰腺癌和前列腺癌细胞的增殖。另外一些研究<sup>[11]</sup>发现: IL-13能够抑制乳腺癌的增殖。这些研究提示IL-13在肿瘤发生过程中表现出双重特性。目前, IL-4和IL-13与PTC的关系研究相对较少。蔚青等<sup>[12]</sup>研究发现IL-13在PTC中高表达, 而在正常甲状腺组织中不表达。Tanciu等<sup>[13]</sup>发现PTC患者血清IL-4水平显著升高, 但在肿瘤组织中的表达情况尚不清楚。

本研究发现: IL-4和IL-13蛋白在PTC中的阳性表达率显著高于癌旁组织和正常甲状腺组织, 提示IL-4和IL-13表达的上调可能在PTC的发生发展中起重要作用。进一步分析发现: IL-4和IL-13在PTC中的表达情况与肿瘤最大直径有关, 提示IL-4和IL-13表达的上调可能促进肿瘤细胞增殖,

从而参与肿瘤生长。IL-4和IL-13与肿瘤浸润深度有关, 提示IL-4和IL-13表达的上调可能促进肿瘤细胞迁移、侵袭, 引起肿瘤浸润。另外, IL-4和IL-13与肿瘤分化程度、TNM分期均有关, 提示IL-4和IL-13表达的上调可能参与疾病的恶性进展。尽管IL-4和IL-3在PTC发生发展中的作用尚不明确, 但有研究<sup>[14]</sup>表明: 作为恶性和基质细胞产物的IL-4和IL-13可以刺激肿瘤相关巨噬细胞(TAM)极化为M2表型, 从而促进肿瘤细胞的增殖、存活和转移。研究<sup>[15]</sup>发现: IL-4可直接诱导肿瘤细胞增殖, 并传导对肿瘤细胞凋亡的抗性以促进肿瘤生长。另有研究<sup>[16]</sup>发现: IL-4和IL-13可能通过调控IL-4R信号通路及其下游转录因子STAT6的激活, 触发肿瘤免疫监视的负调控作用, 进而促进肿瘤细胞的增殖、迁移和组织侵袭。结合过往研究推测: IL-4和IL-13可以直接作用于肿瘤细胞促进PTC肿瘤细胞增殖生长, 也可间接将肿瘤相关巨噬细胞极化, 或通过负向调控肿瘤免疫监视作用, 促进肿瘤的发生发展和转移。

局部复发和远处转移给PTC的临床治疗带来困难, 且是导致患者术后预后差的主要原因。研究<sup>[17]</sup>表明: 远处转移是PTC最主要的致死病因, 局部或远处转移患者的10年复发率高达30%, 其中8%PCT局部复发患者直接致死, 且远处转移的复发患者死亡率高达50%。因此, 探寻影响PTC患者术后转移和复发的机制, 对疾病预后的改善具有重要临床意义。

Stanciu等<sup>[13]</sup>发现: PTC患者血清IL-4水平升高与疾病持续性/复发性有关, 可用来预测PTC复发风险。Li等<sup>[18]</sup>发现: IL-13高表达与食管癌患者疾

病进展的晚期和预后不良有关。这些研究提示: IL-13和IL-4在肿瘤组织中的表达情况可能影响患者术后预后情况。本研究采用Kaplan-Meier分析评估IL-4和IL-13对PTC患者预后的影响发现: IL-4和IL-13高表达患者术后复发(包括转移)情况明显高于低表达患者。进一步进行COX比例风险回归模型分析发现: IL-4和IL-13高表达是PTC患者术后复发转移发生风险的独立危险因素。提示IL-4和IL-13高表达与PTC患者术后复发转移有关, 肿瘤来源的IL-4和IL-13可以作为癌症患者预后的生物标志和潜在治疗靶标。

然而, 本研究还存在一些局限。首先, 本研究所纳入样本量较少, IL-4和IL-13表达的预后意义需要在更大队列中进行验证。其次, 本研究仅选择正常甲状腺组织、PTC组织及其癌旁组织进行研究, 而对其他甲状腺疾病组织中的表达情况未做探讨, 后续需进一步分析IL-4和IL-13在甲状腺疾病进展过程中作用。第三, 本研究是一项回顾性研究, 患者血液样本不可用, 因此基于血清的IL-4和IL-13水平与患者结果之间的关联并未建立, 应进一步检查血液样本。最后, 在后续实验中, 需要在PTC中评估IL-4和IL-13受体的预后价值, 以期阐明这些关联与疾病发生潜在机制的关系。

综上所述, IL-4和IL-13在PTC肿瘤组织中表达上调, 与肿瘤最大直径、浸润深度、分化程度和TNM分期有关, IL-4和IL-13在肿瘤组织中的高表达是术后复发(包括转移)的独立危险因素。因此, 探究炎症性肿瘤微环境在PTC的发生进展中的作用, 对开发新型靶向治疗方式以预防术后复发具有重要临床意义。

## 参考文献

- 朱精强. 甲状腺手术中甲状旁腺保护专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(7): 731-736.  
ZHU Jingqiang. Conclusion of parathyroid glands in thyroid surgery[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2015, 35(7): 731-736.
- 张敬伟, 段冬梅, 袁小笋, 等. 碘联合优甲乐治疗对甲状腺乳头状癌术后细胞转移及患者生存率的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(3): 278-280.  
ZHANG Jingwei, DUAN Dongmei, YUAN Xiaosun, et al. Effect of iodine combined with Euthyrox on the cell metastasis after thyroid papillary carcinoma surgery and patients' survival[J]. Chinese Journal of Control of Endemic Diseases, 2017, 32(3): 278-280.
- 李晓京, 杨乐, 马斌林. 1988例甲状腺微小乳头状癌颈部中央区淋巴结转移危险因素分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(1): 52-57.  
LI Xiaojing, YANG Le, MA Binlin. Risk factors for central lymph node metastasis in 1988 papillary thyroid microcarcinoma patients[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology, 2017, 31(1): 52-57.
- May RD, Fung M. Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease[J]. Cytokine, 2015, 75(1): 89-116.
- Hallett MA, Venmar KT, Fingleton B. Cytokine stimulation of epithelial cancer cells: the similar and divergent functions of IL-4 and IL-13[J]. Cancer Res, 2012, 72(24): 6338-6343.
- Cheng J. Response to letter to editor: sacroiliac steroid injections do not predict ablation relief-not a surprise[J]. Pain Med, 2013, 14(1): 165-166.
- 马守宝, 林丹丹, 刘海燕. 炎症细胞因子在肿瘤微环境中的作用及其作为治疗靶点的研究进展[J]. 生命科学, 2016, 28(2): 182-191.  
MA Shoubao, LIN Dandan, LIU Haiyan. Inflammatory cytokines as therapeutic targets in tumor immunotherapy[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2016, 28(2): 182-191.
- Wu Y, Doroshov JH. Abstract 5358: IL-4/IL-13 induce Duox2/DuoxA2 expression and reactive oxygen production in human pancreatic and colon cancer cells[J]. Cancer Res, 2014, 74(19 Supplement): 5358.
- Liu CT, Xin Y, Tong CY, et al. Production of interleukin-4 in CD133+ cervical cancer stem cells promotes resistance to apoptosis and initiates tumor growth[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(6): S068-S076.
- Todaro M, Lombardo Y, Francipane MG, et al. Apoptosis resistance in epithelial tumors is mediated by tumor-cell-derived interleukin-4[J]. Cell Death Differ, 2008, 15(4): 762-772.
- 李文林, 吴红, 孟闯, 等. IL-13对与成纤维细胞共培养的乳腺癌细胞表达Bcl-2和TIGAR的影响[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(2): 93-97.  
LI Wenlin, WU Hong, MENG Chuang, et al. The effects of IL-13 on the expression of Bcl-2 and TIGAR in breast cancer cells co-cultured with fibroblasts[J]. Journal of Immunology, 2016, 32(2): 93-97.
- 蔚青, 金晓龙, 叶蕾, 等. IL-13和CXCR4在甲状腺乳头状癌中的表达及其相关性[J]. 中华内分泌外科杂志, 2010, 4(2): 73-75.  
WEI Qing, JIN Xiaolong, YE Lei, et al. Expression of IL-13 and CXCR4 in papillary thyroid carcinoma and their correlation[J]. Chinese Journal of Endocrinology, 2010, 4(2): 73-75.
- Stanciu AE, Serdarevic N, Hurduc AE, et al. IL-4, IL-10 and high sensitivity-CRP as potential serum biomarkers of persistent/recurrent disease in papillary thyroid carcinoma with/without Hashimoto's thyroiditis[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2015, 75(7): 539-548.
- Ruffell B, Affara NI, Coussens LM. Differential macrophage programming in the tumor microenvironment[J]. Trends Immunol, 2012, 33(3): 119-126.

15. Jia Y, Xie X, Shi X, et al. Associations of common IL-4 gene polymorphisms with cancer risk: a meta-analysis[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1927-1945.
16. 邹存义, 吴安华. IL-13R $\alpha$ 2及IL-13在胶质瘤发生发展及治疗中的研究进展[J]. *转化医学电子杂志*, 2017, 4(7): 28-32.  
ZOU Cunyi, WU Anhua. Research progress of IL-13R $\alpha$ 2 and IL-13 in the development and treatment of glioma[J]. *Translational Medicine*, 2017, 4(7): 28-32.
17. 何雨歆, 周雨秋, 李超, 等. 甲状腺乳头状癌淋巴管特性及转移机制研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2016, 29(2): 81-85.  
HE Yuxin, ZHOU Yuqiu, LI Chao, et al. Progress in lymphangiogenesis and metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. *Journal of Cancer Control and Treatment*, 2016, 29(2): 81-85.
18. Li J, Zhang BZ, Qin YR, et al. CD68 and interleukin 13, prospective immune markers for esophageal squamous cell carcinoma prognosis prediction[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 15525-15538.

**本文引用:** 刘瑞, 罗前程, 朱鸿玲, 尤文, 沈佩玲, 王星, 李湘麒, 顾明君. IL-4和IL-13在甲状腺乳头状癌中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(3): 490-497. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.005

**Cite this article as:** LIU Rui, LUO Qiancheng, ZHU Hongling, YOU Wen, SHEN Peiling, WANG Xing, LI Xiangqi, GU Mingjun. Expression of IL-4 and IL-13 in thyroid papillary carcinoma and their relationship with clinicopathological parameters and prognosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(3): 490-497. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.005