

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.043

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.043>

桥本氏甲状腺炎与甲状腺乳头状癌的免疫学关系

熊建霞, 杨易戎, 张海涛 综述 刘静 审核

(山西医科大学第一医院普外科, 太原 030001)

[摘要] 桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)是一种常见的甲状腺特异性自身免疫性疾病, 主要以弥漫性淋巴细胞浸润为主的细胞免疫及甲状腺产生自身特异性抗体为主的体液免疫为特点。甲状腺癌是近几年发病率增长最快的恶性肿瘤之一, 以甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)最常见, 其周围常伴随着巨噬细胞、肥大细胞、淋巴细胞等免疫炎性细胞的浸润。近年来, HT常合并PTC发生, 而两者频繁共存并且都有免疫炎性细胞浸润证明两者之间存在一定的免疫学关系。

[关键词] 甲状腺乳头状癌; 桥本氏甲状腺炎; 免疫学相关性

Immunological relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma

XIONG Jianxia, YANG Yirong, ZHANG Haitao, LIU Jing

(Department of General Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Hashimoto's thyroiditis is a common specific autoimmune disease of thyroid, major characterized by cellular immunity which is dominated by diffuse lymphocytic infiltration and humoral immunity which is based on the production of autospecific antibodies of thyroid. Thyroid cancer is one of the fastest growing malignant tumors in recent years. Among them, papillary thyroid carcinoma is the most common one. It is often accompanied by immunoinflammatory cell infiltration of macrophages, mast cells, lymphocytes and the like. In recent years, Hashimoto's thyroiditis often occurs with papillary thyroid carcinoma. The frequently coexist and both have immunoinflammatory cell infiltration prove that there is a certain immunological relationship between them.

Keywords papillary thyroid carcinoma; Hashimoto's thyroiditis; immunological correlation

桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)是一种常见的甲状腺特异性自身免疫性疾病, 主要以弥漫性淋巴细胞浸润为主的细胞免疫及甲状腺产生自身特异性抗体为主的体液免疫为特点, 最终导致甲状腺滤泡上皮组织破坏伴纤维

化, 甲状腺功能减低。近年来, HT发病率逐年增加, 每10 000人中就有3~15人发病, 主要好发于30~50岁的中年女性^[1-2]。甲状腺癌是近几年发病率增长最快的恶性肿瘤之一, 其中以甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)最为常

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-29

通信作者 (Corresponding author): 刘静, Email: liujing5585@163.com

见, 占有甲状腺癌的70%~95%^[3-4], PTC一般分化程度较高且恶性程度较低, 10年生存率超过90%^[5]。早在1955年, Dailey等^[6]就提出HT与PTC之间具有一定的相关性, 近年来随着HT与PTC发病率逐年增高, HT合并PTC的发病率也明显增高, 而两者之间的相关性也成为医学研究的热点^[7]。有学者^[8]对PTC的病理组织切片进行研究, 发现PTC周围常伴随着巨噬细胞、肥大细胞、淋巴细胞等免疫炎性细胞浸润。HT与PTC频繁共存且都有免疫炎性细胞浸润证明两者之间存在一定的免疫学关系。

1 HT 的免疫学特点

1.1 HT 的体液免疫

HT的体液免疫主要由可识别甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)和甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)为特异性抗原的抗体组成, 两者在HT中的阳性率为80%~90%^[9]。Tg及TPO作为HT的特异性抗原, 可通过抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC), 诱导产生针对自身抗原的CD4⁺T细胞, 进而刺激B细胞活化成浆细胞, 产生甲状腺特异性抗体, 而抗体与甲状腺细胞表面特异性抗原结合后通过介导抗体依赖性的细胞毒性作用或通过特异性补体依赖性的细胞毒性作用导致甲状腺细胞死亡。

1.2 HT 的细胞免疫

研究^[10]表明: TPO和Tg作为自身反应性T细胞可识别的靶抗原参与HT的细胞免疫反应, 在HT患者的血清和甲状腺组织标本中可检测到识别这些分子的T细胞, 而这些T细胞可识别具有TPO和Tg表位的靶细胞并使其裂解死亡。此外, 在甲状腺炎小鼠模型^[11]中, TPO和Tg也作为甲状腺细胞免疫应答及体液免疫应答的靶点, 直接参与免疫应答过程, 其中细胞免疫应答主要是细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)的直接细胞毒性作用。

HT的细胞免疫始于对特异性抗原TPO及Tg的识别, 随后树突状细胞(dendritic cell, DC)等抗原呈递细胞浸润, 对特异性抗原进行加工, 并将抗原信息呈递给CD8⁺T细胞, 致使其活化后产生CTL, 通过细胞毒性作用使甲状腺细胞死亡。同时DC可诱导CD4⁺T辅助细胞分化为Th1细胞, 通过释放细胞因子及趋化因子, 促进炎症的发生^[12], 而Th17细胞也可通过分泌白细胞介素-17(IL-17)参与HT的

细胞免疫反应^[13]。此外, 调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)也参与了HT的免疫应答, Treg细胞主要通过免疫应答中抑制Th1细胞亚群的活化增殖而发挥免疫抑制作用^[14]。研究^[15]发现: 在慢性甲状腺炎小鼠模型中, 甲状腺炎是在克服Treg细胞的免疫抑制作用后发生的。在人类中, HT患者和健康对照组的Treg细胞出现的频率相同, 但HT中的Treg细胞与健康对照组相比, 它们抑制效应T细胞增殖的能力较弱^[16]。

除效应细胞参与HT疾病的免疫应答外, 甲状腺细胞本身作为细胞因子和趋化因子的来源^[17], 直接参与HT免疫应答。有研究^[18]发现: 在炎症初期, 趋化因子和细胞因子[包括干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等]数量的失衡, 可导致部分甲状腺组织损伤, 甲状腺特异性抗原释放增加, 进而加剧了炎症持续状态的发生。此外, 转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)的分泌减少可导致免疫抑制作用降低, 从而导致HT疾病进展^[19]。

2 PTC 发生的免疫炎症机制

在正常情况下, 人体免疫系统能够对自身抗原和非自身抗原进行区分, 并对其进行识别和反应, 既能防止对自身的免疫反应, 又能监测并消除恶性细胞。HT发生时, 人体的中枢和外周免疫耐受机制出现功能障碍, 尽管存在过度的免疫反应, 但可能由于免疫耐受或免疫逃逸机制而发生恶性肿瘤。已知的与PTC侵袭性相关的3种免疫逃逸机制有^[15]: 1)特异性免疫调节细胞因子的分泌; 2)特异性免疫细胞的表达; 3)特异性表面分子的表达。

2.1 特异性免疫调节细胞因子的分泌

在适应性免疫应答过程中, CD4⁺T细胞在不同细胞因子作用下, 可导致效应T细胞活化形成Th1和Th2细胞, 两者相互协调, 相互制约。其中Th1细胞可诱导产生激活细胞免疫及CTL的细胞因子, 如IFN- γ 等, 从而杀死肿瘤细胞; Th2细胞可诱导产生激活体液免疫的细胞因子, 如IL-4等, 有利于肿瘤细胞迁移及侵袭^[20]。研究^[12]显示: 在HT患者体内, 多偏向于以IFN- γ 为主的Th1免疫, 而在PTC患者体内, 多偏向于以IL-4为主的Th2免疫, 通过减弱Th1免疫反应以及增强Th2免疫反应可降低机体的抗肿瘤免疫功能, 从而有利于PTC肿瘤细

胞发生免疫逃逸。此外, 甲状腺肿瘤细胞还可通过增强Th2免疫细胞的表达促进细胞因子如IL-4和IL-10的分泌, 以编辑免疫应答, 而IL-4可通过下调CD127表达, 抑制细胞毒性CD8⁺T细胞的增殖, 并损害其功能^[21]。

2.2 特异性免疫细胞的表达

Th17及Treg细胞是CD4⁺T细胞在细胞因子的作用下分化而来的另外两类免疫细胞, 其中Th17细胞通过分泌IL-17参与HT的细胞免疫反应^[13], 而Treg可通过负向调节免疫系统的T细胞亚群, 维持自身免疫耐受, 甚至起到免疫抑制的作用^[14]。研究^[22]发现: Treg细胞数量随着PTC侵袭性和淋巴结转移而增加。其中PTC诱导产生的浆细胞样DC可能有利于这种潜在的肿瘤逃逸机制, DC作为抗原呈递细胞可诱导CD4⁺T细胞分化为Treg细胞^[23], 而Treg细胞通过抑制CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、B细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞等免疫细胞的增殖能力及降低其效应功能, 进一步促进肿瘤耐受和积极避免肿瘤免疫^[24]。此外, Treg细胞可通过选择性表达膜结合的TGF- β 1来抑制NK细胞效应(如稳态增殖、细胞毒性等), 其在体外和体内下调NK细胞上NKG2D的表达^[25]。

除Treg细胞参与PTC的发生、发展外, 肿瘤周围浸润的与肿瘤相关的巨噬细胞、肥大细胞也被认为与肿瘤的生长、存活及侵袭能力有关, 并降低了癌症相关的生存率^[26-28]。

2.3 特异性表面分子的表达

HT的滤泡细胞可以通过表达Fas和FasL促进细胞凋亡, 而肿瘤细胞可通过分泌IL-4和IL-10等炎症因子, 诱导其对细胞凋亡刺激产生抵抗^[29]。PTC还可促进HLA-G和B7同系物1(B7 homolog 1, B7H1)的表达, 其中HLA-G可通过抑制NK细胞、CTL和APC的活性而发挥免疫抑制功能, 而B7H1可通过与其受体PD-1结合, 诱导免疫细胞程序性凋亡, 导致肿瘤杀伤细胞功能低下, 从而产生肿瘤免疫逃逸^[30]。

以上过程均可导致机体免疫应答降低, 从而有利于PTC发生免疫逃逸及免疫耐受, 促进PTC的发生、发展。

3 HT与PTC之间的免疫学相关性

近年来, HT同时合并PTC的发病率日益增加, 许多学者^[31-33]认为HT与PTC之间的关系密

切。目前的观点^[31]认为PTC的抗肿瘤免疫反应可导致HT的发生, 而HT作为一种癌前病变同样也有转变为PTC的可能^[32-33]。

3.1 HT导致PTC的发生机制

3.1.1 HT可促进PTC发生

19世纪60年代便有学者^[34]提出慢性炎症与恶性肿瘤之间存在密切联系, 慢性炎症可能诱发恶性肿瘤这一重要观点。随后有大量的流行病学调查及研究证实了这一观点, 例如慢性胃炎和胃癌、慢性乙型肝炎与肝癌等, 这些炎症疾病最终均被证实为癌前病变。研究^[35]发现: 在HT背景下, 长期的慢性炎症刺激可导致甲状腺滤泡上皮细胞发育异常且大量增殖, 最终形成所谓的滤泡发育不良区, 该区域虽不存在乳头状癌的典型特征, 却可高度表达TG, TTF-1, HBM1, galectine3和CK-19等PTC相关标志物。另外有学者^[36]对HT及PTC的病理切片进行研究, 发现HT组织中可见弥漫性淋巴细胞、浆细胞浸润, 生发中心形成。而合并PTC的HT中, 癌细胞呈点状散在分布, 且在HT不典型增生区可见乳头状癌样改变。以上研究结果提示HT与PTC之间具有密切的联系且HT可能作为PTC的癌前病变诱发产生PTC。

分子改变如基因突变、重排是炎症诱发癌的内在原因, 在PTC中, 负责细胞肿瘤转化的致癌基因, 如RET/PTC和BRAFV600E, 可能通过持续激活其所编码的络氨酸激酶, 向细胞核内传递有丝分裂信号, 促进细胞进行无限分裂, 从而导致PTC的发生。一般情况下, RET/PTC癌基因的表达几乎只存在于PTC中, 但是在大约90%的HT不典型结节中, 均发现了RET/PTC癌基因的阳性表达^[37]。此外有研究^[38]报道: BRAF V600E基因突变与PTC的不良预后有关, BRAF V600E基因突变在HT及PTC中阳性表达率较高, 而在其他甲状腺良性疾病中表达则不明显甚至阴性, 因此表明HT与PTC之间存在共同的分子发病机制, HT可能作为PTC的癌前病变诱发产生PTC。

最近的研究^[39-40]发现: 在慢性炎症的背景下, TNF- α 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、巨噬细胞产生的一氧化氮和高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB-1)等细胞因子的产生可能增加了PTC的风险, 这些细胞因子的数量与炎症持续时间呈正相关, 它们将调控肿瘤生长的基本通路的激活, 如血管生成、细胞增殖和抑制凋亡等, 而这些因子均存在于HT及PTC患者中。此外, 一氧化氮和

HMGB-1蛋白可以促进细胞基质重构,抑制免疫反应,并间接抑制细胞周期调节因子,在炎症情况下也可能增加PTC的风险^[41]。

3.1.2 HT 可促进 PTC 发展

HT中有一些RET/PTC癌蛋白表达患者可能通过分泌影响免疫反应的促炎分子(例如CXCL10, MCP-1)促进PTC发展^[42]。其主要通过以下2种方式发挥作用:1)通过自分泌的形式,促进大多数甲状腺癌细胞表达,增殖,并维持其存活力和侵袭力;2)通过可能存在的内分泌和旁分泌形式,募集炎症、免疫、内皮和骨髓衍生细胞至肿瘤位点,促进其向间质细胞转变,介导肿瘤基质的重塑。此外,活性氧(reactive oxygen species, ROS)也可通过诱导DNA损伤并促进滤泡上皮细胞转化为间质细胞,从而参与肿瘤发展^[43]。

Survivin以及环氧化酶-2(cyclo-oxygenase-2, COX-2)异常高表达在HT促进PTC发生、发展过程中发挥重要作用。研究^[44]表明:survivin和COX-2在HT合并PTC组织中呈异常高表达,而在HT组织中呈正常表达,且两者在淋巴结转移阳性组的表达率明显高于淋巴结转移阴性组。其中survivin通过与细胞周期蛋白激酶p34cdk4和p34cdc2相互作用阻断细胞凋亡信号的转导;还可通过抑制凋亡效应器capase-3和capase-7的活性来阻断细胞凋亡过程^[45]。而COX-2通过诱发炎症反应刺激某些细胞因子的分泌,形成有利于肿瘤发生、发展的微环境,促进HT发生癌变,COX-2还可通过旁分泌或其他途径使自身过度表达,导致炎症级联反应,促进HT癌变,形成恶性循环^[44]。

3.2 PTC 导致 HT 的发生机制

先天性免疫反应是机体防御包括肿瘤细胞在内的各种病原体的第一道防御机制,特异性免疫反应是机体只针对某一特定的病原体或异物而发生的免疫反应。肿瘤细胞能够触发特异性免疫反应产生适应性免疫应答,而这些应答反应可能通过免疫交叉反应导致自身免疫现象的发展。即由抗肿瘤免疫反应引起的自身免疫反应机制。

Kari等^[46]对易患甲状腺疾病的小鼠模型进行的研究支持了这一理论,该研究表明:遗传易感性可能导致在抗肿瘤免疫反应期间更容易出现自身免疫反应。这种与抗肿瘤免疫反应相关的自身免疫机制似乎也在其他研究中得到了揭示,比如那些旨在分析抗肿瘤免疫治疗与自身免疫之间关系的研究^[47]发现:抗肿瘤免疫治疗可破坏正常组织中Teff细胞与Treg细胞的稳态平衡,导致免疫系统

对自身组织失去免疫耐受性,最终出现自身免疫反应。

甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)可能会导致抗肿瘤免疫反应的发生,而这种抗肿瘤免疫反应可能对正常的甲状腺细胞产生错误应答而发生免疫交叉反应,从而破坏甲状腺正常细胞,导致甲状腺自身免疫反应^[48]。

在抗肿瘤免疫应答的背景下,约20%的甲状腺癌患者存在甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb),与普通患者相比,PTC患者的自身免疫应答值是一般人群的2倍^[49]。表明PTC中的体液免疫应答同样识别Tg和TPO特异性抗原,最终导致自身免疫性炎症的发生。有学者^[50]认为自身抗体的产生可能是一种更复杂的肿瘤防御机制的一部分,其目的是消除未来肿瘤细胞的前体。

4 结语

HT是在遗传易感性的基础上通过环境等外在因素作用所引起的自身免疫性甲状腺疾病。最初耐受甲状腺的免疫细胞被激活并对其不再耐受,最终导致甲状腺适应性免疫应答,其主要特点在于细胞因子和促炎因子释放增加,而抗炎细胞因子释放减少及部分Treg细胞功能失调。Tg和TPO作为适应性免疫应答的主要靶抗原,由甲状腺细胞和APC呈递,诱导产生针对自身抗原的CD4⁺T细胞,进而刺激B细胞活化成浆细胞产生甲状腺抗体,最终特异性破坏甲状腺滤泡上皮组织导致甲状腺功能低下。HT作为PTC的癌前病变,通过分子学机制、免疫学机制、内分泌机制等多种机制共同作用导致自身免疫系统失衡最终诱发PTC,而HT通过介导适应性免疫应答反应及募集肿瘤相关淋巴细胞至肿瘤位点,浸润破坏癌组织,从而抑制癌细胞的增殖、转移。

近些年,随着分子学及免疫学的发展,癌症免疫疗法作为一种新型抗癌辅助疗法备受学者及临床医师关注,而在癌症治疗中引入免疫抑制剂后,自身免疫反应与抗肿瘤免疫反应之间的相互作用更成为关注的焦点。深入研究PTC的肿瘤微环境以及HT合并PTC的免疫学发病机制有助于我们全面了解具有相似分子学及免疫学特征的甲状腺癌的不同临床表现;此外,其他类型甲状腺癌的临床表现可能也与这些特异性免疫细胞有关。而

目前大量的研究结果证明HT与PTC之间具有密切的免疫学关系, 进一步研究两者之间的免疫学关系有助于我们建立特定的免疫疗法, 从而为晚期或者难治性甲状腺癌患者提供治疗的可能。在当前肿瘤免疫治疗快速发展的大时代, 肿瘤免疫知识已不仅仅是基础知识, 更是临床知识。对于阐明HT与PTC之间的免疫学关系以及建立甲状腺癌特定的免疫疗法进行大量深层次的基础及临床研究是非常必要的。

参考文献

- Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later[J]. *Adv Anat Pathol*, 2012, 19(3): 181-186.
- Latina A, Gullo D, Trimarchi F, et al. Hashimoto's thyroiditis: similar and dissimilar characteristics in neighboring areas. Possible implications for the epidemiology of thyroid cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e55450.
- Liu X, Zhu L, Cui D, et al. Coexistence of histologically confirmed Hashimoto's thyroiditis with different stages of papillary thyroid carcinoma in a consecutive Chinese cohort[J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 769294.
- Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the united states[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 140(4): 317-322.
- Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma[J]. *J Am Coll Surg*, 2003, 197(2): 191-197.
- Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland[J]. *Ama Arch Surg*, 1955, 70(2): 291-297.
- Hirokawa M, Nishihara E, Takada N, et al. Warthin-like papillary thyroid carcinoma with immunoglobulin G4-positive plasma cells possibly related to Hashimoto's thyroiditis[J]. *Endocr J*, 2018, 65(2): 175-180.
- 刘三保, 陈斌. 桥本甲状腺炎合并甲状腺癌与免疫细胞的相关性研究进展[J]. *辽宁医学院学报*, 2015, 36(3): 107-109.
LIU Sanbao, CHEN Bin. Correlation analysis of immune cell and hashimoto thyroiditis jointed with thyroid cancer[J]. *Journal of Liaoning Medical University*, 2015, 36(3): 107-109.
- 赵秋剑. 血清抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺过氧化物酶抗体测定对甲状腺疾病的临床诊断意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(14): 1981-1982.
ZHAO Qiujian. Clinical significance of serum anti-thyroglobulin antibody and anti-thyroid peroxidase antibody in the diagnosis of thyroid diseases[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2017, 38(14): 1981-1982.
- Ehlers M, Thiel A, Bernecker C, et al. Evidence of a Combined cytotoxic thyroglobulin and thyroperoxidase epitope-specific cellular immunity in Hashimoto's thyroiditis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): 1347-1354.
- Quarantino S, Badami E, Pang YY, et al. Degenerate self-reactive human T-cell receptor causes spontaneous autoimmune disease in mice[J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 920-926.
- 雒毅强. Th1、Th2细胞及相关细胞因子在桥本甲状腺炎和甲状腺乳头状癌中差异性表达的初步研究[D]. 长春: 吉林大学, 2017.
LUO Yiqiang. Differential expression of Th1, Th2 cells and relevant cytokines in patients with Hashimoto thyroiditis and papillary thyroid cancer[D]. Changchun: Jilin University, 2017.
- Esfahanian F, Ghelich R, Rashidian H, et al. Increased levels of serum interleukin-17 in patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21(4): 551-554.
- 马倩倩, 于世鹏. CD4+T淋巴细胞与桥本氏甲状腺炎[J]. *济宁医学院学报*, 2015, 38(6): 434-437.
MA Qianqian, YU Shipeng. Research progress of CD4+T lymphocytes in pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis[J]. *Journal of Jining Medical University*, 2015, 38(6): 434-437.
- Ehlers M, Schott M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked?[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(12): 656-664.
- Glick AB, Wodzinski A, Fu PF, et al. Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease[J]. *Thyroid*, 2013, 23(7): 871-878.
- Rotondi M, Coperchini F, Pignatti P, et al. Interferon- γ and tumor necrosis factor- α sustain secretion of specific CXC chemokines in human thyrocytes: a first step toward a differentiation between autoimmune and tumor-related inflammation?[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1): 308-313.
- Morris GP, Brown NK, Kong YM. Naturally-existing CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells are required for tolerance to experimental autoimmune thyroiditis induced by either exogenous or endogenous autoantigen[J]. *J Autoimmun*, 2009, 33(1): 68-76.
- 霍云丽, 董明纲. 桥本氏甲状腺炎与CTLA-4及TGF- β 1基因多态性相关性研究进展[J]. *河北北方学院学报(自然科学版)*, 2015, 31(6): 107-110.
HUO Yunli, DONG Minggang. Advances in the correlation between hashimoto's thyroiditis and the polymorphism of CTLA-4 and TGF- β 1 genes[J]. *Journal of Hebei North University. Natural Science Edition*, 2015, 31(6): 107-110.
- Xu X, Wang R, Su Q, et al. Expression of Th1- Th2- and Th17-associated cytokines in laryngeal carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(3): 1941-1948.

21. Crawley AM, Vranjkovic A, Young C, et al. Interleukin-4 downregulates CD127 expression and activity on human thymocytes and mature CD8+ T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(5): 1396-1407.
22. 曾蓉. 桥本氏甲状腺炎-甲状腺乳头状癌的免疫微环境及基因关联性初步研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2017.
ZENG Rong. A preliminary study of immunological microenvironment and gene association of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma[D]. Kunming: Kunming University of Science and Technology, 2017.
23. Yu H, Huang X, Liu X, et al. Regulatory T cells and plasmacytoid dendritic cells contribute to the immune escape of papillary thyroid cancer coexisting with multinodular non-toxic goiter[J]. *Endocrine*, 2013, 44(1): 172-181.
24. Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells: a potential target in cancer immunotherapy[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1417(1): 104-115.
25. Ghiringhelli F, Cédric M, Martin F, et al. The role of regulatory T cells in the control of natural killer cells: relevance during tumor progression[J]. *Immunol Rev*, 2006, 214(1): 229-238.
26. Qing W, Fang WY, Ye L, et al. Density of tumor associated macrophage correlates with lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. *Thyroid*, 2012, 22(9): 905-910.
27. Fang W, Ye L, Shen L, et al. Tumor-associated macrophages promote the metastatic potential of thyroid papillary cancer by releasing CXCL8[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(8): 1780-1787.
28. 高恩君, 张伟辉. 桥本氏甲状腺炎合并甲状腺癌的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(18): 3594-3596.
GAO Enjun, ZHANG Weihui. Advances in the study of Hashimoto's thyroiditis complicated with thyroid cancer[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2013, 13(18): 3594-3596.
29. Stassi G, Todaro M, Zerilli M, et al. Thyroid cancer resistance to chemotherapeutic drugs via autocrine production of interleukin-4 and interleukin-10[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(20): 6784-6790.
30. Lubin D, Baraban E, Lisby A, et al. Papillary thyroid carcinoma emerging from Hashimoto thyroiditis demonstrates increased PD-L1 expression, which persists with metastasis[J]. *Endocr Pathol*, 2018, 29(4): 317-323.
31. Kim SK, Song KH, Lim SD, et al. Clinical and pathological features and the BRAF(V600E) mutation in patients with papillary thyroid carcinoma with and without concurrent Hashimoto thyroiditis[J]. *Thyroid*, 2009, 19(2): 137-141.
32. Marotta V, Sciammarella C, Chiofalo MG, et al. Hashimoto's thyroiditis predicts outcome in intrathyroidal papillary thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(9): 485-493.
33. Molnár C, Molnár S, Bedekovics J, et al. Thyroid carcinoma coexisting with Hashimoto's thyroiditis: clinicopathological and molecular characteristics clue up pathogenesis[J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(3): 1191-1197.
34. Virchow R. Standpoints in scientific medicine, 1877[J]. *Bull Hist Med*, 1956, 30(6): 537-543.
35. Graceffa G, Patrone R, Vieni S, et al. Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 305 patients[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 26.
36. Cordioli MICV, Cury AN, Nascimento AO, et al. Study of the histological profile of papillary thyroid carcinomas associated with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2013, 57(6): 445-449.
37. Consorti F, Loponte M, Milazzo F, et al. Risk of malignancy from thyroid nodular disease as an element of clinical management of patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Eur Surg Res*, 2010, 45(3/4): 333-337.
38. 于亚静. 甲状腺癌与桥本甲状腺炎关系探讨[D]. 张家口: 河北北方学院, 2015.
YU Yajing. Discussion on the relationship between thyroid cancer and Hashimoto's thyroiditis[D]. Zhangjiakou: Hebei North University, 2015.
39. Mardente S, Zicari A, Consorti F, et al. Cross-talk between NO and HMGB1 in lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24(6): 1455-1461.
40. 任军, 黄红艳. 靶向免疫检查点的肿瘤免疫治疗现状与趋势[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(7): 415-419.
REN Jun, HUANG Hongyan. Current situation and trends in blockade of targeted immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2014, 41(7): 415-419.
41. Mardente S, Mari E, Consorti F, et al. HMGB1 induces the overexpression of miR-222 and miR-221 and increases growth and motility in papillary thyroid cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(6): 2285-2289.
42. Liotti F, Visciano C, Melillo RM. Inflammation in thyroid oncogenesis[J]. *Am J Cancer Res*, 2012, 2(3): 286-297.
43. Zhang K, Wang Y, Ma W, et al. Genistein improves thyroid function in Hashimoto's thyroiditis patients through regulating Th1 cytokines[J]. *Immunobiology*, 2017, 222(2): 183-187.
44. 李中勇, 李乐. 桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌中环氧化酶-2、Survivin和胸腺基质淋巴细胞的表达及临床意义[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2019, 26(6): 298-301.
LI Zhongyong, LI Le. COX-2, Survivin and TSLP expression in Hashimoto's thyroiditis with thyroid papillary carcinoma and its clinical significance[J]. *Chinese Archives of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2019, 26(6): 298-301.
45. 唐恩奇, 汪丽燕, 李滨, 等. ICG-001在肝癌中对凋亡抑制蛋白Survivin的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(2): 211-214.
TANG Enqi, Wang Liyan, LI Bin, et al. Effect of ICG-001 on the

- apoptosis inhibitor protein survivin in hepatocellular carcinoma[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2017, 52(2): 211-214.
46. Kari S, Flynn JC, Zulfiqar M, et al. Enhanced autoimmunity associated with induction of tumor immunity in thyroiditis-susceptible mice[J]. Thyroid, 2013, 23(12): 1590-1599.
47. Kumar P, Saini S, Prabhakar BS. Cancer immunotherapy with check point inhibitor can cause autoimmune adverse events due to loss of Treg homeostasis[J]. Semin Cancer Biol, 2019, [Epub ahead of print].
48. Kim HY, Park WY, Lee KE, et al. Comparative analysis of gene expression profiles of papillary thyroid microcarcinoma and papillary thyroid carcinoma[J]. J Cancer Res Ther, 2010, 6(4): 452-457.
49. Spencer CA. Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC) [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(12): 3615-3627.
50. Toubi E, Shoenfeld Y. Protective autoimmunity in cancer (review)[J]. Oncol Rep, 2007, 17(1): 245-251.

本文引用: 熊建霞, 杨易戎, 张海涛, 刘静. 桥本氏甲状腺炎与甲状腺乳头状癌的免疫学关系[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(10): 2757-2763. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.043

Cite this article as: XIONG Jianxia, YANG Yirong, ZHANG Haitao, LIU Jing. Immunological relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(10): 2757-2763. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.10.043