

# 常见甲状腺疾病与系统免疫炎症指数研究进展

宋 晨, 赵海宁\*

青海大学附属医院乳腺甲状腺肿瘤外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

## 摘 要

甲状腺疾病是常见的内分泌系统疾病, 常见的甲状腺疾病有甲状腺结节、甲状腺炎、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症等。甲状腺肿瘤是一种最常见的内分泌和头颈肿瘤。DTC是恶性肿瘤里最常见的类型, 虽发病率高, 但早期病人预后好, 虽说大部分甲状腺癌预后较好, 但颈部淋巴结转移和远处转移依然常见。随着炎症反应和免疫反应在肿瘤的发生、发展的机制越来越清晰, 本文就一些免疫因子与常见甲状腺疾病做一综述, 为甲状腺肿瘤的良恶性鉴别及甲状腺肿瘤的诊断、预后等提供一些理论参考。

## 关键词

甲状腺疾病, 甲状腺癌, 炎症, 系统免疫炎症指数, SII

# Research Progress of Common Thyroid Diseases and Systemic Immune Inflammation Index

Chen Song, Haining Zhao\*

Department of Breast and Thyroid Tumor Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 27<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2022; published: May 31<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

Thyroid disease is a common endocrine system disease. The common thyroid diseases include thyroid nodules, thyroiditis, Hyperthyroidism, hypothyroidism, etc. Thyroid tumor is the most common endocrine and head and neck tumor. DTC is the most common type of malignant tumor. Although the incidence rate is high, early patients have a good prognosis. Although most thyroid can-

\*通讯作者。

cers have a good prognosis, neck lymph node metastasis and distant metastasis are still common. As the mechanism of inflammatory response and immune response in the occurrence and development of tumor become clearer and clearer. This article reviews some immune inflammatory factors and common thyroid diseases, and provides some theoretical references for the differentiation of benign and malignant thyroid tumors, diagnosis and prognosis of thyroid tumors.

## Keywords

Thyroid Disease, Thyroid Cancer, Inflammation, Systemic Immune Inflammation Index, SII

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

甲状腺结节、甲状腺炎是常见甲状腺疾病, 同样, 甲亢、甲减在临床上也是较为常见的。作为常见甲状腺疾病的甲状腺结节在临床上比较普遍, 但绝大多数都是良性的, 多为甲状腺囊肿或者甲状腺腺瘤, 但也有小部分的甲状腺结节呈恶性。恶性结节多是甲状腺癌。甲状腺癌是一种最常见的内分泌肿瘤和头颈肿瘤。根据病理特点, 甲状腺滤泡上皮细胞的恶性肿瘤可划分为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)和未分化型甲状腺癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)。甲状腺的分化型癌是所有甲状腺肿瘤中 90%以上的肿瘤, 包含了甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)和甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC), 其中, 乳头状癌又是最常见的类型。近几年, 甲状腺癌的发生率呈一直增高, 已成为中国女性恶性肿瘤中前五位的恶性肿瘤[1]。ATC 具有较高的侵袭能力, 其治疗疗效及预后都很差, 但发病率较低。尽管 DTC 发病率高, 但多数病人预后好, 虽说大部分甲状腺癌预后较好, 但颈淋巴结转移和远处转移依然常见。故早期诊断出甲状腺癌对制定治疗方案及预后及其重要, 目前诊断甲状腺结节良恶性依然依靠超声及超声引导下细针针吸细胞学病理检查。近年来, 随着炎症与恶性肿瘤的发生、发展的机制逐渐明晰, 一些炎症因子也被证实与恶性肿瘤相关, 这些炎症因子证实与一些消化道恶性肿瘤及内分泌肿瘤有关。因此甲状腺癌发生也与炎症因子相关。本文就炎症因子与部分甲状腺疾病相关性做一综述, 旨在为甲状腺疾病的诊断提供更多的依据及思考。

## 2. 系统免疫炎症指数的概念

系统免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)是 Hu, B. [2]在 2014 年首次提出的, 它是一个全新的可以反应全身炎症的指标, 该指标是用中性粒细胞、血小板计数和淋巴细胞绝对值计算出的新型指标, 计算公式是血小板计数绝对值  $\times$  中性粒细胞计数绝对值/淋巴细胞计数绝对值。这是继  $NLR = \text{中性粒细胞计数绝对值} / \text{淋巴细胞计数绝对值}$ 、 $PLR = \text{血小板计数绝对值} / \text{淋巴细胞计数绝对值}$  和  $LMR = \text{淋巴细胞计数绝对值} / \text{单核细胞计数绝对值}$  之后的又一个新的炎症指标。

## 3. 炎症与肿瘤发生的机制

长期以来, 人们一直在评估癌症和炎症之间的关系, 这可以追溯到 Virchow (1863)的早期工作, 他当时假设慢性炎症是组织损伤和感染的直接原因。19 世纪, Balkwill 等[3]首先提出, 炎症是与癌症密切联系的, 之后的大量的实验表明, 在肿瘤的微观环境中, 免疫和炎性反应起着举足轻重的作用, 从而显著

的加速了癌症的发生和发展, 并且与其预后密切相关[4]。在 Grivennikov [5]和 Hanahan [6]的研究中指出, 免疫和炎症反应不但可以摧毁癌细胞, 还可以创造出一种有益于癌细胞的生在的微生态, 从而促使其在生在。大约有 25%的癌症因子是由感染和炎症引起的。炎症导致癌症的特征是诱变 DNA 损伤。Murata 的研究表明, 癌症干细胞中与炎症相关的 DNA 损伤会导致具有侵袭性临床特征的癌症发展[7]。淋巴细胞是适应性和先天免疫系统的基本组成部分, 是免疫监视和免疫编辑的细胞基础, 是一种能够反映人体免疫状况的免疫细胞, 淋巴细胞数目的多少可以反应机体的免疫状态[8]。它能够通过刺激其他细胞来杀伤肿瘤细胞, 所以淋巴细胞数量降低, 会使人体对人体的免疫监控和抗癌作用降低, 从而为肿瘤的生在创造出有利的条件[9] [10]。中性粒细胞是属于白细胞的一种, 循环中有 70%白细胞是中性粒细胞, 如果体内中性粒细胞升高, 则可反映体内有炎症感染的。中性粒细胞的增高会抑制 TNF-A 的分泌, 从而使血管内皮生长因(vascular endothelial growth factor, VEGF)在循环过程中的释放量增高, VEGF 在循环过程中起着重要作用, 而 VEGF 主要是中性粒细胞来源的。另外, VEGF 的高水平和基质金属蛋白酶可促进肿瘤细胞内新生血管形成, 加速了癌细胞的增殖和扩散[11] [12]。有研究表明, 被激活的中性粒细胞可以促进或间接促进肿瘤的增殖[13]。血小板是凝血系统重要的成分, 它对人体的出血和止血起着非常关键的作用。目前已有一些实验表明, 它可通过分泌 VEGF、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )和血小板源性生长因(platelet-derived growth factor, PDGF)等, 进而加速新生血管形成, 同时加快癌细胞的分化和增殖, 为癌细胞的生成和扩散提供有利条件[14] [15]。另外, 癌细胞和寄主自身所分泌的促血小板素以及相关的炎症介质能够增加血小板的数目, 从而促使癌细胞和肿瘤的增殖, 从而导致恶性循环[16]。研究表明, 癌症晚期的病人经常伴随着血小板增多[17]。因此, 通过血常规中血小板计数、淋巴细胞计数、和中性粒细胞计数计算出的 PLR、NLR 和 SII, 可以间接的反映体内免疫细胞的状态。炎症的不断发展, 体内的免疫因子与抗癌因子失衡, 中性粒细胞计数和血小板计数增多, 淋巴细胞数量下降, 以此计算出的 SII、NLR、PLR 也随之增高。

#### 4. 系统免疫炎症指数与甲状腺疾病的关系

国内和国外的文献显示, PLR、NLR、SII 和 LMR 与恶性肿瘤发生、发展及预后有关, 例如子宫颈癌 [18]、大肠癌[19]、乳腺癌[20]和胰腺癌[21]等。近年来, 与其他恶性肿瘤相比, 甲状腺癌也受国内外学者越来越多的关注。尽管国内外有研究表明 PLR、NLR、SII 与甲状腺癌的发生发展及预后相关, 但仍有研究表明甲状腺癌肿瘤大小和甲状腺淋巴结转移与较高的 NLR 值相关, 在临床病理学特征和 PLR 之间没有观察到显著的关联[22]。也有研究表明, 与良性结节相比, 甲状腺癌和微小癌中的 NLR 显著更高, 而 PLR 无法建立直接关联[23]。造成这种与 NLR 有关与 PLR 无关的原因有可能是因为样本量的不足, 仍需要更多的数据证实此结论。国内已有研究人员[24]对 SII 与甲状腺癌的相关性进行了研究, 在他们的研究中发现, SII 与肿瘤的多灶性有关, 与其他一些因素没找到相关性。他们之后的研究发现[25], 实验数据分析得出结论, 甲状腺良性肿瘤的 SII 明显低于甲状腺恶性肿瘤组, 且差异具有统计学意义。因此, 高 SII 可作为一个有潜力的标志物来区别甲状腺肿瘤的良好性。在随后其他学者[26]的研究中表明, 正常组与恶性肿瘤组、良性结节组与恶性肿瘤组间的 NLR、SII、PLR、LMR 差异同时都有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。因 NLR、SII 都是作为单一的指标, 参考价值并不一定可靠, 但两个联合起来的指标诊断效能明显优于单项指标。在其他一些甲状腺疾病中也仍有研究, 亚急性甲状腺炎(SAT)作为一种甲状腺的急性炎症性疾病, 有研究表明[27], 健康对照组相比, SAT 患者的 PLR 和 NLR 值较高。也有一项研究[28]发现年龄  $\geq 45$  岁的患者和桥本甲状腺炎患者的术前 NLR 和 PLR 显著降低。肿瘤大小  $> 1$  cm 的患者 PLR 显著升高, 但是未发现与 SII 显著相关。国内学者顾雪疆[29]等人分析了 NLR 和 PLR 在不同病因甲状腺毒症中的变化及意义。文献表明, 一些亚甲炎患者同时合并肝功能异常的 NLR 和 PLR 明显高于肝功能正常的患者,

于是得出结论, NLR 和 PLR 在亚甲炎鉴别诊断及预测中是有一定的价值体现。尽管 PLR 和 NLR、SII 已被证实与多种恶性肿瘤相关, 但在甲状腺癌中的研究并不多, 国内外关于甲状腺的研究多围绕 NLR 和 PLR 展开, 对 SII 的研究少之又少, 目前对 SII 对甲状腺疾病发生发展及预后的相关机制尚不明确, 虽说, 国内学者赵跃、顾雪疆、刘芮吟等人对此做出了相关回顾性及临床研究, 但是, 研究 SII 与甲状腺疾病的相关性, 仍需大量的数据更多的样本量来探讨。

## 5. 小结

甲状腺疾病是一种常见的内分泌系统疾病, 每年都会出现较多的病例, 甲状腺恶性肿瘤的发病率也在逐年增高, 虽然大多数患者的预后都不错, 但是颈部淋巴结转移和远处转移等依旧很普遍, 所以对其进行正确的检查有助于早期治疗。单纯的体格检查无法分辨甲状腺结节是良性的还是恶性的, 依然要依赖甲状腺功能检查、超声和穿刺组织学或细胞学病理活检等来判断良恶性。甲状腺良恶性结节日前多用超声引导下细针穿刺病理学活检来区分, 穿刺是否成功又依赖与医生的技术和经验。基因表达筛选和体细胞表达也是鉴别甲状腺结节的一个方法, 但分子的灵敏度较低并且价格昂贵, 也很少采用。因此, 找寻出一种新的诊断标志物提高临床诊断是有必要的有价值的。血常规检查是入院患者的一项常规检查, 经济、方便、可重复, 通过血液中相关细胞计数计算出的 NLR、PLR、SII、LMR 不断证实与很多肿瘤相关, 他们的应用价值在甲状腺癌中也得到了肯定, 对诊断和治疗具有一定的指导意义。然而, 目前国内外对甲状腺癌与 SII 研究的报道却很少见, 因此要判断甲状腺癌的发生及预后, 还有待于更多的样本进行深入的分析。希望随着研究的增多, 可以明确甲状腺癌与 SII、NLR、PLR 的关系, 从而为甲状腺肿瘤的良好性、恶性、预后及临床治疗提供更多的参考和奠定一些基础。

## 参考文献

- [1] Singh, N., Baby, D., Rajguru, J.P., *et al.* (2019) Inflammation and Cancer. *Annals of African Medicine*, **18**, 121-126. [https://doi.org/10.4103/aam.aam\\_56\\_18](https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18)
- [2] Hu, B., Yang, X.R., Xu, Y., *et al.* (2014) Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **20**, 6212-6222. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>
- [3] Balkwill, F. and Mantovani, A. (2001) Inflammation and Cancer: Back to Virchow? *Lancet*, **357**, 539-545. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04046-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04046-0)
- [4] Diakos, C.I., Charles, K.A., Mcmillan, D.C., *et al.* (2014) Cancer-Related Inflammation and Treatment Effectiveness. *The Lancet Oncology*, **15**, e493-e503. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70263-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70263-3)
- [5] Grivennikov, S.I., Greten, F.R. and Karin, M. (2010) Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, **140**, 883-899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
- [6] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [7] Murata, M. (2018) Inflammation and Cancer. *Environmental Health and Preventive Medicine*, **23**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s12199-018-0740-1>
- [8] Stotz, M., Pichler, M., Absenger, G., *et al.* (2014) The Preoperative Lymphocyte to Monocyte Ratio Predicts Clinical Outcome in Patients with Stage III Colon Cancer. *British Journal of Cancer*, **110**, 435-440. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.785>
- [9] Kemal, Y., Yucel, I., Ekiz, K., *et al.* (2014) Elevated Serum Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios Could Be Useful in Lung Cancer Diagnosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 2651-2654. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.6.2651>
- [10] Sylman, J.L., Mitrugno, A., Atallah, M., *et al.* (2018) The Predictive Value of Inflammation-Related Peripheral Blood Measurements in Cancer Staging and Prognosis. *Frontiers in Oncology*, **8**, Article No. 78. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00078>
- [11] Dumitru, C.A., Lang, S. and Brandau, S. (2013) Modulation of Neutrophil Granulocytes in the Tumor Microenvironment: Mechanisms and Consequences for Tumor Progression. *Seminars in Cancer Biology*, **23**, 141-148.

- <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.02.005>
- [12] Gong, W., Yang, S., Yang, X., *et al.* (2016) Blood Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is Correlated with TNM Stage in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Clinics*, **71**, 311-314. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(06\)04](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(06)04)
- [13] Fridlender, Z.G., Sun, J., Kim, S., *et al.* (2009) Polarization of Tumor-Associated Neutrophil Phenotype by TGF-Beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell*, **16**, 183-194. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.06.017>
- [14] Stone, R.L., Nick, A.M., Mcneish, I.A., *et al.* (2012) Paraneoplastic Thrombocytosis in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*, **366**, 610-618. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110352>
- [15] Kono, S.A., Heasley, L.E., Doebele, R.C. and Camidge, D.R. (2012) Adding to the Mix: Fibroblast Growth Factor and Platelet-Derived Growth Factor Receptor Pathways as Targets in Non-Small Cell Lung Cancer. *Current Cancer Drug Targets*, **12**, 107-123. <https://doi.org/10.2174/156800912799095144>
- [16] Baranyai, Z., Josa, V., Toth, A., *et al.* (2016) Paraneoplastic Thrombocytosis in Gastrointestinal Cancer. *Platelets*, **27**, 269-275. <https://doi.org/10.3109/09537104.2016.1170112>
- [17] Agoston, A.T., Srivastava, A., Zheng, Y., *et al.* (2017) Paraneoplastic Thrombocytosis Is Associated with Increased Mortality and Increased Rate of Lymph Node Metastasis in Oesophageal Adenocarcinoma. *Pathology*, **49**, 471-475. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.04.001>
- [18] 周文毓, 陈金婵, 惠宁. 治疗前血小板和淋巴细胞比值与宫颈癌新辅助化疗疗效及预后的相关性[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(16): 1045-1048.
- [19] Yang, J., Xu, H., Guo, X., *et al.* (2018) Pretreatment Inflammatory Indexes as Prognostic Predictors for Survival in Colorectal Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 3044. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21093-7>
- [20] Guo, L., Liu, S., Zhang, S., *et al.* (2015) C-Reactive Protein and Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 10508. <https://doi.org/10.1038/srep10508>
- [21] Kawai, M., Hirono, S., Okada, K.I., *et al.* (2019) Low Lymphocyte Monocyte Ratio after Neoadjuvant Therapy Predicts Poor Survival after Pancreatectomy in Patients with Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Surgery*, **165**, 1151-1160. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.12.015>
- [22] Ceylan, Y., Kumanlioglu, K., Oral, A., *et al.* (2019) The Correlation of Clinicopathological Findings and Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Papillary Thyroid Carcinoma. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy*, **28**, 15-20. <https://doi.org/10.4274/mirt.galenos.2018.60490>
- [23] Manatakis, D.K., Tseleni-Balafouta, S., Tzelves, L., *et al.* (2018) Diagnostic Accuracy of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Detecting Occult Papillary Thyroid Microcarcinomas in Benign Multinodular Goitres. *Journal of Thyroid Research*, **2018**, Article ID: 3470429. <https://doi.org/10.1155/2018/3470429>
- [24] 赵跃, 黄景昊, 孙甲甲, 刘春蓉, 王宁, 孟震, 等. 术前 NLR、PLR、SII 与甲状腺乳头状癌临床病理特征的关系[J]. 中华全科医学, 2019, 17(5): 716-719+737.
- [25] 赵跃, 郭永刚, 孙甲甲, 刘春蓉, 周广磊, 黄景昊, 等. 术前 SII、NLR、PLR 在分化型甲状腺癌中的诊断价值分析[J]. 兰州大学学报(医学版), 现代肿瘤医学, 2018, 44(6): 50-56.
- [26] 刘芮吟, 张睿, 吴梦鸽, 孟艳飞, 吴华杰, 费继敏. 术前 NLR 联合 SII 在鉴别甲状腺良、恶性结节中的价值评估[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(10): 877-884.
- [27] Calapkulu, M., Sencar, M.E., Sakiz, D., *et al.* (2020) The Prognostic and Diagnostic use of Hematological Parameters in Subacute Thyroiditis Patients. *Endocrine*, **68**, 138-143. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02163-w>
- [28] Ari, A. and Gunver, F. (2019) Comparison of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio in Patients with Thyroiditis and Papillary Tumors. *Journal of International Medical Research*, **47**, 2077-2083. <https://doi.org/10.1177/0300060519838392>
- [29] 顾雪疆, 吴森敏, 徐静, 洪逸莲, 杨丽娟, 林怡. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值在甲状腺毒症患者鉴别诊断中的意义[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(6): 491-496.