

甲状腺乳头状癌患者外周血2型固有淋巴样细胞含量分析

李 艳^{1,2}, 陈小燕², 杨贵艳², 彭宝相^{3*}

¹青岛大学基础医学院免疫学系, 山东 青岛

²临沂市妇幼保健院检验科, 山东 临沂

³临沂市肿瘤医院检验科, 山东 临沂

收稿日期: 2025年11月18日; 录用日期: 2025年12月12日; 发布日期: 2025年12月19日

摘 要

目的: 探讨甲状腺乳头状癌(PTC)患者外周血中2型固有淋巴样细胞(ILC2)的表达水平及其临床意义。方法: 收集30例PTC患者和20例健康对照者的外周血标本, 采用流式细胞术和实时荧光定量PCR (qPCR)检测ILC2的比例及其关键转录因子GATA3的mRNA表达水平。结果: PTC患者外周血中ILC2比例及GATA3 mRNA表达均显著低于健康对照组($P < 0.05$)。结论: ILC2在PTC患者外周血中表达减低, 可能参与疾病的发生发展过程, 或具有作为潜在生物标志物的价值。

关键词

甲状腺乳头状癌, 2型固有淋巴样细胞, 流式细胞术, GATA3, 肿瘤免疫

Analysis of Type 2 Innate Lymphoid Cells in Peripheral Blood of Patients with Papillary Thyroid Carcinoma

Yan Li^{1,2}, Xiaoyan Chen², Guiyan Yang², Baoxiang Pei^{3*}

¹Department of Immunology, College of Basic Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Clinical Laboratory, Linyi Maternal and Child Health Hospital, Linyi Shandong

³Department of Clinical Laboratory, Linyi Cancer Hospital, Linyi Shandong

Received: November 18, 2025; accepted: December 12, 2025; published: December 19, 2025

*通讯作者。

文章引用: 李艳, 陈小燕, 杨贵艳, 彭宝相. 甲状腺乳头状癌患者外周血 2 型固有淋巴样细胞含量分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 2355-2360. DOI: 10.12677/acm.2025.15123663

Abstract

Objective: To investigate the expression of type 2 innate lymphoid cells (ILC2s) in the peripheral blood of patients with papillary thyroid carcinoma (PTC) and its clinical relevance. **Methods:** Peripheral blood samples were collected from 30 PTC patients and 20 healthy controls. The frequency of ILC2s and the mRNA expression of GATA3 were detected by flow cytometry and quantitative real-time PCR (qPCR), respectively. **Results:** The proportion of ILC2s and the expression level of GATA3 mRNA in the PTC group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The decreased expression of ILC2s in peripheral blood may be associated with the pathogenesis of PTC and could serve as a potential biomarker for the disease.

Keywords

Papillary Thyroid Carcinoma, Type 2 Innate Lymphoid Cells, Flow Cytometry, GATA3, Tumor Immunity

Copyright © 2025 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

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤，其中甲状腺乳头状癌(Papillary Thyroid Carcinoma, PTC)占甲状腺癌病例的 80%~85% [1]。PTC 通常进展缓慢、预后良好，但部分病例临床表现不典型，确诊时已发生淋巴结转移，影响治疗决策与预后。目前，超声引导下细针穿刺活检(fine needle aspiration, FNA)是诊断 PTC 的主要手段，但其为有创操作，且存在一定假阴性风险。因此，寻找无创、可靠的生物标志物对 PTC 的早期诊断具有重要意义。

固有淋巴样细胞(innate lymphoid cell, ILC)是近年来备受关注的先天免疫细胞亚群，缺乏特异性抗原受体[2]，参与黏膜免疫、组织修复及肿瘤免疫调控[3]。2 型固有淋巴样细胞(ILC2)作为 ILC 家族成员之一，依赖转录因子(GATA-binding protein 3, GATA3)分化发育，并通过分泌 IL-5、IL-13 等细胞因子参与 2 型免疫应答，在肿瘤微环境中具有双向调控作用[4]。目前，关于 ILC2 在 PTC 中的表达特征及其作用尚不明确。本研究通过检测 PTC 患者外周血中 ILC2 的比例及 GATA3 mRNA 表达水平，初步探讨 ILC2 在 PTC 中的潜在作用。

2. 材料与方法

2.1. 研究对象

选取经病理确诊为 PTC 的 30 例患者作为实验组(PTC 组)，其中男性 5 例，女性 25 例，年龄 31~64 岁，平均(45.8 ± 7.8)岁。纳入标准：初治、未经手术或放化疗的原发性 PTC 患者。排除标准：合并其他甲状腺疾病、恶性肿瘤、免疫性疾病、严重器官功能障碍或妊娠期妇女。另选 20 例性别、年龄匹配的健康体检者作为对照组。

2.2. 主要试剂与仪器

流式抗体包括 FITC 标记的 Lineage 抗体(CD3、CD14、CD19、CD20、CD56)、PE 标记的 CD294

(CRTH2)、RB780 标记的 CD127、RB705 标记的 CD45、PE 标记的 CD117 (BD 公司); Ficoll 淋巴细胞分离液(Solarbio); RNA 提取、反转录及 qPCR 试剂(天根生物); 引物由上海生工合成。流式细胞仪(Beckman FC500), qPCR 仪(Roche LightCycler® 96)。

2.3. 实验方法

2.3.1. 流式细胞术检测 ILC2

采集 EDTA 抗凝外周血 2 mL, 使用 Ficoll 密度梯度离心法分离外周血单个核细胞(PBMCs)。调整细胞浓度为 $3\sim 5 \times 10^6/\text{mL}$, 加入 Lineage-FITC、CD127-RB780、CD294-PE、CD45-RB705、CD117-PE 抗体, 避光孵育 30 min 后上机检测。ILC2 定义为 $\text{Lin}^- \text{CD45}^+ \text{CD127}^+ \text{CD294}^+ \text{CD117}^{+/-}$ 细胞。

2.3.2. qPCR 检测 GATA3 mRNA

提取外周血总 RNA, 反转录为 cDNA 后进行 qPCR 扩增。引物序列: GATA3 上游 5'-CTGGTGTGCATAGCGGAGGTTG-3', 下游 5'-CCTGCGGACTGGCAATAATCGG-3'。以 β -actin 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算基因相对表达量。

2.4. 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件进行数据处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差或中位数(四分位数范围)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般资料比较

两组在年龄、性别构成上差异无统计学意义(P > 0.05), 具有可比性(表 1)。

Table 1. Comparison of two groups of general data

表 1. 两组一般资料比较

项目	实验组 (n = 30)	对照组 (n = 20)	P
年龄(岁)	45.8 $\pm$ 7.8	41.9 $\pm$ 9	0.131
性别 n (%)			
男	5 (16.7)	3 (15)	0.523
女	25 (83.3)	17 (85)	0.612

3.2. ILC2 比例比较

流式细胞术显示, PTC 组外周血 ILC2 比例显著低于对照组(P = 0.026) (表 2, 图 1)。

Table 2. Comparison of the proportion of ILC2 in peripheral blood between the two groups

表 2. 两组外周血 ILC2 比例比较

组别	N	ILC2 细胞(%)
实验组	30	3.70 (1.9~6.8)
对照组	20	6.55 (4.475~9.425)
z		-2.228
P		0.026

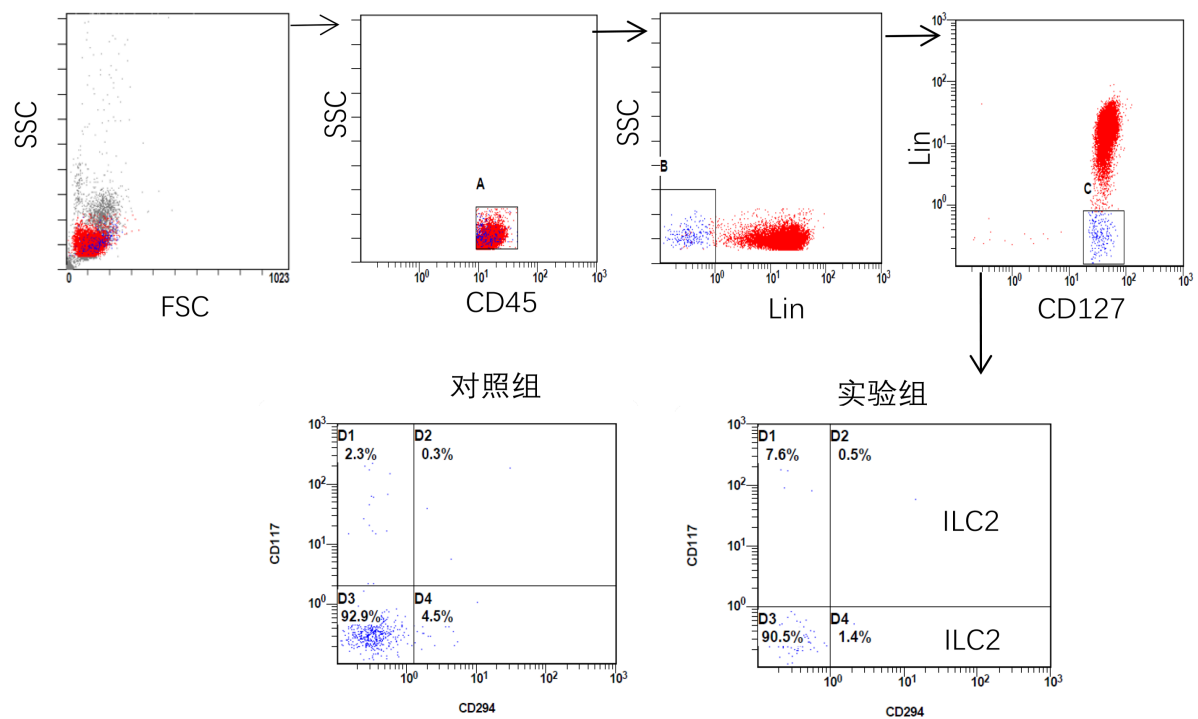


Figure 1. The percentage of ILC2 in the experimental group and healthy controls was detected by flow cytometry
图 1. 流式细胞术检测实验组和对照组的 ILC2 百分比

3.3. GATA3 mRNA 表达水平

qPCR 结果显示，PTC 组 GATA3 mRNA 表达水平低于对照组($P = 0.021$) (表 3)。

Table 3. Comparison of GATA3 mRNA expression between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

表 3. 两组 GATA3 mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	N	GATA3 mRNA
实验组	30	0.45 ± 0.24
对照组	20	0.63 ± 0.26
t		2.4
P		0.021

4. 讨论

本研究首次报道 PTC 患者外周血中 ILC2 比例及其转录因子 GATA3 的 mRNA 表达均显著降低，提示 ILC2 可能参与 PTC 的免疫调节过程。ILC2 在不同肿瘤中的作用存在异质性。研究表明，ILC2 在肺腺癌、膀胱癌等肿瘤中通过分泌细胞因子如 IL-5、IL-13 促进肿瘤生长[5] [6]；而在胰腺癌、结直肠癌中则可能发挥抗肿瘤作用[7] [8]。本研究结果显示，PTC 患者 ILC2 水平下降，与某些肿瘤中 ILC2 高表达的结果相反，反映了 ILC2 在不同肿瘤微环境中的功能多样性[9]-[11]。

ILC2 减少可能与 PTC 免疫逃逸机制有关。主要涉及以下几个方面，一方面是由于组织中重分布，ILC2 从外周血向组织迁移，肿瘤细胞或肿瘤相关成纤维细胞分泌的相应配体可能在患者体内形成一个“浓度梯度”，将外周血中的 ILC2 招募至肿瘤组织内部，从而导致其在循环血液中的数量相对减少[2]，

值得注意的是,这种募集过程可能伴随着组织驻留特征的获得,使得 ILC2 在进入肿瘤组织后不再返回循环系统。另一方面为转录重编程与谱系可塑性,ILC2 由其核心转录因子 GATA3 主导。然而,ILC 家族具有显著的可塑性。在肿瘤微环境中,高水平的 IL-12 和 IL-23 等细胞因子,可通过激活 STAT4 和 STAT3 信号通路,诱导 ILC2 下调 GATA3 的表达,同时上调 T-bet (向 ILC1 转化)或 ROR γ t (向 ILC3 转化)的表达[9] [12],这种谱系转分化直接导致了具有 ILC2 表型的细胞数量减少。另一方面,与 T 细胞类似,长期暴露于肿瘤抗原和免疫抑制因子(如 TGF- β 、PGE2)的炎性环境中,ILC2 可能进入一种“耗竭”状态。这种状态表现为抑制性受体(如 PD-1、CTLA-4)表达上调,增殖能力下降,以及效应功能减弱[13] [14]。在肿瘤微环境中,持续性的炎症信号和代谢压力(如葡萄糖竞争)可能直接激活线粒体凋亡通路,导致 ILC2 数量不可逆地减少。从系统性的角度来看,肿瘤可能通过分泌 G-CSF 等因子影响骨髓的造血功能,促使造血干细胞向髓系分化,可能影响淋巴系祖细胞(包括 ILC2 前体)的发育[15]。此外,肿瘤相关的全身性炎症状态产生的 IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因子,可能进一步破坏 ILC2 前体在周围组织中的存活与稳态维持。综上所述,肿瘤患者外周血 ILC2 的降低是“招募、转化、耗竭、抑制”多种机制共同作用的结果。本研究在 PTC 中观察到的 ILC2 降低现象,为理解甲状腺癌免疫微环境提供了新的视角。

本研究存在一定局限性。如样本量较小,且为单中心研究,结论的普适性需进一步验证;仅检测外周血,缺乏对肿瘤组织与癌旁组织中 ILC2 浸润情况的对比分析,无法区分其降低是由于系统性减少还是局部迁移;未检测 ILC2 相关细胞因子如 IL-5、IL-13 等水平,难以评估其功能状态;研究设计为横断面,无法推断 ILC2 变化与 PTC 进展之间的因果关系。后续研究将扩大样本量,开展组织水平检测,进行功能性细胞因子验证,结合肿瘤组织与外周血多维度分析,进一步阐明 ILC2 在 PTC 中的作用机制。

参考文献

- [1] Boucai, L., Zafereo, M. and Cabanillas, M.E. (2024) Thyroid Cancer: A Review. *Journal of the American Medical Association*, **331**, 425-435. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.26348>
- [2] Jacquellot, N., Seillet, C., Vivier, E. and Belz, G.T. (2022) Innate Lymphoid Cells and Cancer. *Nature Immunology*, **23**, 371-379. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01127-z>
- [3] 王妍雯, 强思远, 付阳荷, 等. 固有淋巴样细胞抗肿瘤免疫新进展[J]. 肝脏, 2022, 27(12): 1252-1257.
- [4] Calvi, M., Di Vito, C., Frigo, A., TrabANELLI, S., Jandus, C. and Mavilio, D. (2022) Development of Human ILCs and Impact of Unconventional Cytotoxic Subsets in the Pathophysiology of Inflammatory Diseases and Cancer. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 914266. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.914266>
- [5] 郭会, 臧利超, 杨歆煜, 等. 外周血固有淋巴样细胞(ILC)平衡失调维持免疫抑制状态促进肺腺癌发展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(8): 729-736.
- [6] Chevalier, M.F., TrabANELLI, S., Racle, J., Salomé, B., Cesson, V., Gharbi, D., et al. (2017) ILC2-Modulated T Cell-to-MDSC Balance Is Associated with Bladder Cancer Recurrence. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 2916-2929. <https://doi.org/10.1172/jci89717>
- [7] Amisaki, M., Zebboudj, A., Yano, H., Zhang, S.L., Payne, G., Chandra, A.K., et al. (2025) IL-33-Activated ILC2s Induce Tertiary Lymphoid Structures in Pancreatic Cancer. *Nature*, **638**, 1076-1084. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08426-5>
- [8] Jou, E., Rodriguez-Rodriguez, N., Ferreira, A.F., Jolin, H.E., Clark, P.A., Sawmynaden, K., et al. (2022) An Innate IL-25-ILC2-MDSC Axis Creates a Cancer-Permissive Microenvironment for Apc Mutation-Driven Intestinal Tumorigenesis. *Science Immunology*, **7**, eabn0175. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abn0175>
- [9] TrabANELLI, S., Chevalier, M.F., Derré, L. and Jandus, C. (2019) The Pro- and Anti-Tumor Role of ILC2s. *Seminars in Immunology*, **41**, Article 101276. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.04.004>
- [10] Fiordi, B., Salvestrini, V., Gugliotta, G., Castagnetti, F., Curti, A., Speiser, D.E., et al. (2023) IL-18 and VEGF-A Trigger Type 2 Innate Lymphoid Cell Accumulation and Pro-Tumoral Function in Chronic Myeloid Leukemia. *Haematologica*, **108**, 2396-2409. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282140>
- [11] Roy, R., Das, T. and Biswas, N. (2024) Orchestration of Immune Response by Innate Lymphoid Cell Subtype 2 at Various Tumor Microenvironment, a Suitable Target for Cancer Immunotherapy. *International Reviews of Immunology*,

- 43, 74-82. <https://doi.org/10.1080/08830185.2023.2247021>
- [12] Korchagina, A.A., Shein, S.A., Koroleva, E. and Tumanov, A.V. (2023) Transcriptional Control of ILC Identity. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1146077. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1146077>
- [13] Moral, J.A., Leung, J., Rojas, L.A., Ruan, J., Zhao, J., Sethna, Z., *et al.* (2020) ILC2s Amplify PD-1 Blockade by Activating Tissue-Specific Cancer Immunity. *Nature*, **579**, 130-135. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2015-4>
- [14] Salimi, M., Wang, R., Yao, X., Li, X., Wang, X., Hu, Y., *et al.* (2018) Activated Innate Lymphoid Cell Populations Accumulate in Human Tumour Tissues. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 341. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4262-4>
- [15] Arlauckas, S.P., Garriss, C.S., Kohler, R.H., Kitaoka, M., Cuccarese, M.F., Yang, K.S., *et al.* (2017) *In Vivo* Imaging Reveals a Tumor-Associated Macrophage-Mediated Resistance Pathway in Anti-Pd-1 Therapy. *Science Translational Medicine*, **9**, eaal3604. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3604>