

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.01.008

## 甲状腺滤泡癌组织中PD-1和NLRP3表达及其临床意义

戴炀斌, 邱燕如, 江振健, 王声耀, 戴毅君, 林建光(福建医科大学附属第二医院 肿瘤内科, 福建 泉州 362000)

**[摘要]** **目的:**探讨甲状腺滤泡癌(FTC)组织中程序性死亡蛋白1(PD-1)和NOD样受体蛋白3(NLRP3)的表达及其与患者临床病理特征和预后的关系。**方法:**收集2015年1月至2020年6月福建医科大学附属第二医院手术切除的60例FTC患者的癌和配对癌旁组织标本,采用免疫组织化学染色法检测癌及癌旁组织中PD-1和NLRP3的阳性表达率, $\chi^2$ 检验或者Fisher精确检验法分析PD-1和NLRP3表达与FTC患者临床病理特征的关系,Pearson相关性分析PD-1与NLRP3表达的关系,Kaplan-Meier生存和Logistic回归分析PD-1和NLRP3表达与患者预后的关系。**结果:**在60例FTC组织中,PD-1和NLRP3均有较高的阳性表达率(46.67%与63.33%)。PD-1表达与FTC患者肿瘤分期、肿瘤大小、血管侵犯、复发与否具有显著相关性(均 $P<0.05$ ),NLRP3表达与患者肿瘤大小、血管侵犯、甲状腺外浸润以及复发具有显著相关性(均 $P<0.05$ )。PD-1与NLRP3的表达成负相关,前者与患者更好的预后相关,后者是FTC复发的独立风险因素。**结论:**PD-1和NLRP3在FTC组织中有较高的阳性表达率,前者与患者更好的预后相关,后者是FTC复发的独立风险因素,且两者的表达呈负相关。

**[关键词]** 甲状腺滤泡癌;程序性死亡蛋白1;NOD样受体蛋白3;复发;预后

**[中图分类号]** R736.1; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2022)01-0050-05

## Expression and clinical significance of PD-1 and NLRP3 in follicular thyroid carcinoma tissues

DAI Yangbin, QIU Yanru, JIANG Zhenjian, WANG Shengyao, DAI Yijun, LIN Jianguang (Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the expression of programmed death protein 1 (PD-1) and NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) in follicular thyroid carcinoma (FTC) tissues and their relationship with clinicopathological features and prognosis of patients. **Methods:** A total of 60 pairs of cancer tissues and corresponding para-cancerous tissues that surgically resected from patients with FTC at the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University from January 2015 to June 2020 were collected for this study. The positive expression rate of PD-1 and NLRP3 was detected by immunohistochemical staining in the cancer and para-cancerous tissues. The relationship between the expression of PD-1, NLRP3 and the clinicopathological characteristics of FTC patients was analyzed by  $\chi^2$  test or Fisher's exact test. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between the expression of PD-1 and NLRP3, and Kaplan-Meier survival analysis and Logistic regression analysis were used to analyze the relationship between the expression of PD-1, NLRP3 and the prognosis of FTC patients. **Results:** High positive expression rates of PD-1 and NLRP3 were observed (46.67% and 63.33%) in the FTC tissues. The expression of PD-1 was significantly correlated with tumor stage, tumor diameter, vascular invasion and recurrence status of FTC patients (all  $P<0.05$ ), while the expression of NLRP3 was significantly correlated with tumor diameter, vascular invasion, extra-thyroid infiltration and recurrence status of the patients (all  $P<0.05$ ). The expression of PD-1 was negatively correlated with NLRP3 level. PD-1 was correlated with a better prognosis of patients, while NLRP3 was an independent risk factor for disease recurrence. **Conclusion:** PD-1 and NLRP3 have high positive expression rate in FTC tissues. The former is associated with better prognosis, while the latter is an independent risk factor for disease recurrence, and the two are negatively correlated.

**[Key words]** follicular thyroid carcinoma (FTC); programmed death-1 (PD-1); NOD-like receptor protein 3 (NLRP3); recurrence; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(1): 50-54. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.01.008]

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤之一,甲状腺滤泡癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)约占甲状腺癌的10%~15%<sup>[1-2]</sup>,是分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)中较易复发、转移的一种病理类型,其恶性程度较高<sup>[3]</sup>,传统治疗

**[基金项目]** 国家卫生健康委员会青年项目(No.2018-2-26);泉州市科技计划项目(No.2018Z112)

**[作者简介]** 戴炀斌(1990—),男,硕士,住院医师,主要从事实体瘤的临床治疗研究,E-mail: 2285415270@qq.com

**[通信作者]** 戴毅君,E-mail: 1840637927@qq.com

方法对甲状腺癌患者的疗效有限。近年来,程序性死亡蛋白1(programmed death-1, PD-1)/PD-1配体1(PD-L1)通路的免疫检查点抑制剂治疗作为肿瘤治疗的重要手段,有望为晚期或复发转移性甲状腺癌患者带来获益<sup>[4]</sup>。但是,单纯免疫治疗只对部分患者疗效显著,联合化疗、靶向治疗能使更多的患者获益。NOD样受体蛋白3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体在各种恶性肿瘤中起促癌作用。研究结果<sup>[5]</sup>显示,NLRP3炎症小体可通过调控PD-1/PD-L1通路和免疫细胞促进免疫抑制。因此,探索PD-1和NLRP3在FTC中的表达水平具有重要的临床意义。本研究通过检测FTC组织中PD-1和NLRP3表达水平,分析二者的相互关系并探讨其表达与患者临床病理特征和预后的相关性,为FTC的诊断、治疗和预后评估提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集2015年1月至2020年6月福建医科大学附属第二医院病理科手术切除的60例FTC患者的癌及配对癌旁组织标本,经2位以上病理学医师确诊。60例患者中,男性18例、女性42例;年龄20~83岁,平均(45.3±14.72)岁;术后病理确诊有癌细胞转移的病灶多于1个的占36.7%,淋巴结转移的占15.0%;病理分期:I~II期占83.3%;共有13例发生复发。所有患者术前均未接受放、化疗,无合并其他系统恶性肿瘤。所有患者均进行了随访,随访中位时间为40.5个月,通过门诊或电话随访术后复发情况。

### 1.2 主要试剂

浓缩型鼠抗人PD-1/CD27单克隆抗体(克隆号18106-1-AP)、NLRP3单克隆抗体(克隆号19771-1-AP)购自Proteintech公司,抗体稀释液、鼠/兔通用二抗、PBS缓冲液、DAB染色剂均购自福州迈新公司。

### 1.3 免疫组织化学染色法检测FTC组织中PD-1和NLRP3的表达

组织标本常规石蜡包埋、4 μm厚连续切片,经烤片、脱蜡及水化后,在柠檬酸抗原修复液中高压抗原修复,阻断内源性过氧化氢酶活性,滴加均1:400稀释的PD-1和NLRP3一抗常温处理1.5 h后,鼠/兔通用二抗中常温处理30 min,DAB显色,以去离子水中终止显色,苏木精复染,盐酸乙醇分化,梯度乙醇脱水,吹干后封片。阳性结果判别参照文献<sup>[5-6]</sup>的方法,由2名病理科医生采用双盲法操作,在光学显微镜下(×200)随机选5个视野计数并计算阳性细胞百分率的平均数作为最后结果,评分≥5%为阳性表达。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件进行统计分析并作图。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,PD-1和NLRP3表达与FTC患者病理特征的关系采用 $\chi^2$ 检验或者Fisher精确检验,PD-1与NLRP3表达的关系分析采用Pearson相关性分析,生存分析应用Kaplan-Meier生存曲线法,多因素分析采用Logistic回归法,以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 FTC组织中PD-1表达及其与患者临床病理特征的关系

免疫组织化学染色结果(图1)显示,PD-1阳性表达定位于细胞膜和细胞质,阳性染色为棕褐色。FTC组织中,PD-1阳性表达率为46.67%(28/60)。 $\chi^2$ 检验分析结果(表1)显示,PD-1表达与FTC患者TNM分期、肿瘤大小、血管侵犯、复发与否具有显著相关性(均 $P<0.05$ ),与患者年龄、性别、肿瘤病灶数和甲状腺外浸润等均无显著相关性(均 $P>0.05$ )。

### 2.2 FTC组织中NLRP3表达及其与患者临床病理特征的关系

免疫组织化学染色结果(图1)显示,NLRP3阳性表达定位于细胞膜和细胞质,阳性染色为棕褐色。60例FTC组织中NLRP3阳性表达率为63.33%(38/60),癌旁组织阳性表达率为15.00%(9/60),癌组织中NLRP3阳性表达率显著高于癌旁组织( $\chi^2=29.414$ ,  $P<0.01$ )。 $\chi^2$ 检验分析结果(表1)显示,NLRP3表达与FTC患者的肿瘤大小、血管侵犯、甲状腺外浸润以及复发与否具有显著相关性(均 $P<0.05$ ),与患者年龄、性别、肿瘤分期、肿瘤病灶数以及淋巴结转移无显著相关性(均 $P>0.05$ )。

### 2.3 FTC组织中PD-1与NLRP3表达的关系

Pearson相关分析结果(表1)显示,PD-1阴性患者NLRP3阳性表达率显著增高,PD-1阴性和PD-1阳性患者的NLRP3阳性表达率分别为90.60%和32.14%( $P<0.01$ )。同时发现,PD-1/NLRP3<sup>+</sup>型患者的肿瘤更大、分期更晚、更易发生血管侵犯和复发(均 $P<0.05$ ),提示该类型肿瘤可能与更高的恶性程度相关。

### 2.4 FTC组织中PD-1和NLRP3表达与患者生存和预后的关系

Kaplan-Meier生存分析结果(图2)显示,PD-1和NLRP3表达与FTC患者的无进展生存期(PFS)具有显著相关性(均 $P<0.05$ ),而与总生存期(OS)无显著相关性(均 $P>0.05$ );PD-1阴性或者NLRP3阳性与FTC患者更差的PFS相关,但对OS无显著影响。同时,将所有患者分为复发和非复发组,通过Logistic回归分析发现,PD-1和NLRP3均是FTC复发的独立

风险因素( $Wald=4.436, 5.436$ , 均 $P<0.05$ )。

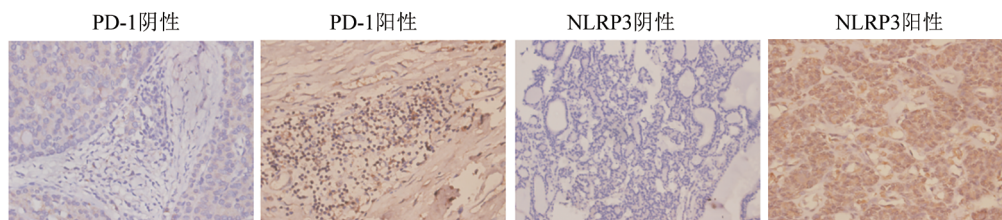


图1 FTC组织中PD-1和NLRP3表达(免疫组化染色法, ×200)

表1 FTC组织中PD-1和NLRP3表达与患者临床病理特征的关系(n)

| 病理特征     | N  | PD-1 |    | $\chi^2$ | P     | NLRP3 |    | $\chi^2$ | P     | PD-1 <sup>+</sup> /NLRP3 <sup>+</sup> |    | $\chi^2$ | P     |
|----------|----|------|----|----------|-------|-------|----|----------|-------|---------------------------------------|----|----------|-------|
|          |    | 阳性   | 阴性 |          |       | 阳性    | 阴性 |          |       | 是                                     | 否  |          |       |
| 年龄(岁)    |    |      |    |          |       |       |    |          |       |                                       |    |          |       |
| <55      | 46 | 24   | 22 | 2.402    | 0.140 | 28    | 18 | 0.515    | 0.542 | 20                                    | 26 | 1.861    | 0.227 |
| ≥55      | 14 | 4    | 10 |          |       | 10    | 4  |          |       | 9                                     | 5  |          |       |
| 性别       |    |      |    |          |       |       |    |          |       |                                       |    |          |       |
| 男性       | 42 | 20   | 22 | 0.051    | 1.000 | 29    | 13 | 1.969    | 0.242 | 21                                    | 21 | 0.156    | 0.78  |
| 女性       | 18 | 8    | 10 |          |       | 9     | 9  |          |       | 8                                     | 10 |          |       |
| 肿瘤大小(cm) |    |      |    |          |       |       |    |          |       |                                       |    |          |       |
| ≤4       | 32 | 19   | 13 | 4.450    | 0.042 | 16    | 16 | 5.249    | 0.032 | 11                                    | 21 | 5.350    | 0.037 |
| >4       | 28 | 9    | 19 |          |       | 22    | 6  |          |       | 18                                    | 10 |          |       |
| 病灶数目(个)  |    |      |    |          |       |       |    |          |       |                                       |    |          |       |
| ≥2       | 22 | 8    | 14 | 1.482    | 0.287 | 17    | 5  | 2.907    | 0.104 | 13                                    | 9  | 1.610    | 0.285 |
| 1        | 38 | 20   | 18 |          |       | 21    | 17 |          |       | 16                                    | 22 |          |       |
| 甲状腺外浸润   |    |      |    |          |       |       |    |          |       |                                       |    |          |       |
| 有        | 12 | 2    | 10 | 5.424    | 0.025 | 11    | 1  | 5.185    | 0.041 | 9                                     | 3  | 4.271    | 0.054 |
| 无        | 48 | 26   | 22 |          |       | 27    | 21 |          |       | 20                                    | 28 |          |       |
| 淋巴结转移    |    |      |    |          |       |       |    |          |       |                                       |    |          |       |
| 有        | 9  | 2    | 7  | 2.542    | 0.155 | 8     | 1  | 2.978    | 0.135 | 7                                     | 2  | 3.676    | 0.076 |
| 无        | 51 | 26   | 25 |          |       | 30    | 21 |          |       | 22                                    | 29 |          |       |
| 血管侵犯     |    |      |    |          |       |       |    |          |       |                                       |    |          |       |
| 有        | 36 | 11   | 25 | 9.386    | 0.003 | 28    | 8  | 8.086    | 0.006 | 24                                    | 12 | 12.113   | 0.001 |
| 无        | 24 | 17   | 7  |          |       | 10    | 14 |          |       | 5                                     | 19 |          |       |
| TNM分期    |    |      |    |          |       |       |    |          |       |                                       |    |          |       |
| I - II   | 50 | 27   | 23 | 6.482    | 0.014 | 29    | 21 | 3.675    | 0.074 | 20                                    | 30 | 8.348    | 0.005 |
| III-IV   | 10 | 1    | 9  |          |       | 9     | 1  |          |       | 9                                     | 1  |          |       |
| 复发       |    |      |    |          |       |       |    |          |       |                                       |    |          |       |
| 有        | 13 | 2    | 11 | 6.525    | 0.013 | 12    | 1  | 6.000    | 0.021 | 10                                    | 3  | 5.432    | 0.028 |
| 无        | 47 | 26   | 21 |          |       | 26    | 21 |          |       | 19                                    | 28 |          |       |

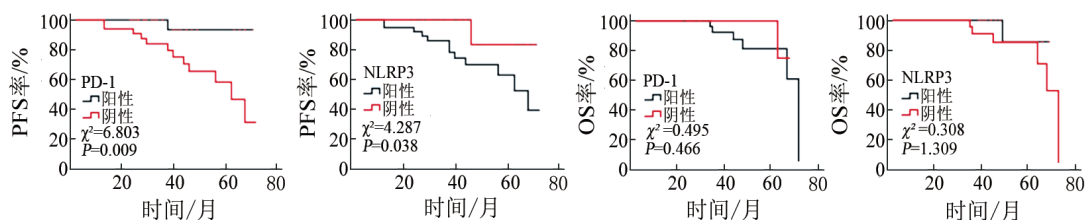


图2 Kaplan-Meier法分析PD-1和NLRP3表达与患者PFS及OS的关系

### 3 讨论

免疫逃逸在肿瘤发生发展中起重要作用。PD-1通过调节T细胞的活性,激活抗原特异性T细胞的凋亡,抑制调节性T细胞的凋亡,在抑制免疫反应和促进自身耐受中起着至关重要的作用。PD-L1通过与PD-1结合,减少PD-1阳性细胞的增殖,抑制其细胞因子分泌,诱导细胞凋亡。同时PD-1/PD-L1通路介导肿瘤免疫逃逸,对肿瘤治疗产生重要影响,免疫检查点抑制剂可能重新激活T细胞并更有效地消除肿瘤细胞<sup>[7-8]</sup>。

化疗、内分泌治疗及<sup>131</sup>I放射治疗是目前晚期或复发转移性甲状腺癌的重要治疗手段,但是这些治疗手段存在多重的毒副作用及耐药性,而且疗效有限,因此寻找新的治疗方法对改善甲状腺癌患者的预后具有重要意义。近年来免疫治疗是肿瘤治疗的重要方法之一,目前有部分免疫检查点抑制剂的临床试验也纳入少数甲状腺癌患者。有研究<sup>[9]</sup>针对22例PD-L1阳性局部晚期或转移性DTC患者的Ib期临床试验,评估了抗PD-1抗体派姆单抗(pembrolizumab)的安全性和抗肿瘤活性。治疗持续24个月,其中2例甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)患者在治疗4、5个月后出现部分缓解;57%的FTC患者和60% PTC患者病情稳定,6个月和12个月的PFS率分别为59%和36%。该研究结果表明,免疫治疗能够使晚期甲状腺癌患者获益。

本课题组前期的研究结果<sup>[10]</sup>显示,PD-L1在FTC组织中高表达,且与更差的临床预后相关。PD-1是抗PD-1/PD-L1疗效的另一重要指标<sup>[11]</sup>,探索其在FTC中的表达水平及临床意义可能进一步为FTC的免疫治疗提供一定的理论基础。有研究<sup>[12]</sup>评估了22例甲状腺癌患者PD-1在肿瘤浸润淋巴细胞中的表达,发现PD-1阳性率为20%,并且可能与其他抑制分子的上调及细胞因子产生能力的降低有关。本研究结果显示,PD-1在FTC组织中的表达率为46.67%,PD-1阳性表达的患者肿瘤的TNM分期更早、肿瘤更小、较不容易发生血管侵犯及复发转移,且PD-1阳性表达与患者更好的PFS显著相关( $P<0.05$ ),提示PD-1阳性表达可能与肿瘤恶性程度降低有关,且更有可能从免疫治疗中获益。但是,免疫检查点抑制剂单药使用仅能使少部分患者获益,因此联合治疗是目前免疫治疗的趋势<sup>[13]</sup>。

多项研究结果<sup>[14-15]</sup>显示,在晚期甲状腺癌中抗PD-1/PD-L1通路抑制剂与BRAF<sup>V600E</sup>抑制剂具有协同作用。因此,免疫治疗联合靶向治疗可能成为晚期甲状腺癌新的治疗手段。炎症小体是介导炎症反应

的内源性信号的多蛋白复合物,在恶性肿瘤细胞和肿瘤微环境之间的相互作用中发挥着关键作用。NLRP3是最具特征性的、在各种类型肿瘤中起致癌作用的炎症小体<sup>[16-17]</sup>,其机制可能是NLRP3炎症小体的激活降低了细胞毒性T淋巴细胞的比例与活性,致使肿瘤细胞得以逃避免疫系统的杀伤作用<sup>[18-19]</sup>。本研究结果显示,NLRP3在FTC组织中的阳性表达率为63.33%(38/60),NLRP3阳性患者的肿瘤更大、更容易发生血管侵犯和甲状腺外浸润以及复发转移(均 $P<0.05$ ),且与患者更差的PFS相关,提示NLRP3阳性表达可能与肿瘤恶性程度增加相关,NLRP3可能成为甲状腺癌治疗的新靶点。

研究结果<sup>[20]</sup>显示,PD-L1表达与NLRP3有显著相关性,提示针对NLRP3的靶向治疗可能是免疫治疗的一个补充手段。LU等<sup>[5]</sup>的研究结果发现,分别用抗NLRP3和抗PD-1/PD-L1抗体单药或两药联合治疗荷瘤小鼠,结果显示联合治疗降低了肿瘤抑制作用,表明NLRP3抑制剂联合抗PD-1/PD-L1治疗具有协同拮抗肿瘤抑制作用,其机制可能共同影响免疫原性T细胞的活性与凋亡水平调控肿瘤细胞免疫逃逸及免疫耐受。但是,THEIVANTHIRAN等<sup>[21]</sup>的研究结果发现,抑制NLRP3的基因和药物可显著增强抗PD-1免疫治疗的疗效。然而,目前尚无PD-1和NLRP3在FTC中表达水平及机制的相关研究报道,因此探讨PD-1和NLRP3在FTC中的表达及其临床意义,对寻找新的治疗方法具有重要意义。本研究结果显示,FTC组织中PD-1与NLRP3的表达呈负相关性,PD-1阴性患者NLRP3阳性表达率显著增加,PD-1阴性和PD-1阳性患者的NLRP3阳性表达率分别为90.60%和32.14%( $P<0.01$ )。同时发现,PD-1/NLRP3<sup>+</sup>型患者的肿瘤更大、分期更晚、更易发生血管侵犯及复发,结果提示该类型FTC可能与更高的恶性程度相关。抗NLRP3可能作为抗PD-1/PD-L1通路免疫治疗的补充联合治疗手段,起到协同作用,改善FTC患者的治疗效果。

综上所述,本研究结果显示PD-1和NLRP3在FTC组织中有较高的阳性表达率,前者与患者更好的预后相关,后者是FTC复发的独立风险因素,且两者的表达呈负相关,但NLRP3与PD-1/PD-L1通路相互作用机制尚不明确,有待进一步研究;两者的联合治疗也有待进一步在更多的临床研究中探索,期待在后续的研究中能深入探讨两者的调控机制。

### [参考文献]

- [1] LAMARTINA L, GRANI G, DURANTE C, *et al.* Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(9): 538-551. DOI: 10.1038/

- s41574-018-0068-3.
- [2] DANIELS G H. Follicular thyroid carcinoma: a perspective[J]. *Thyroid*, 2018, 28(10): 1229-1242. DOI:10.1089/thy.2018.0306.
- [3] 李莹, 刁为英, 王彩霞, 等. 甲状腺滤泡癌中 miR-133 的表达及其诊断意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(7): 779-783. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2020.07.006.
- [4] CAPDEVILA J, WIRTH L J, ERNST T, *et al.* PD-1 blockade in anaplastic thyroid carcinoma[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(23): 2620-2627[2021-09-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7476256/>. DOI:10.1200/JCO.19.02727.
- [5] LU F, ZHAO Y N, PANG Y H, *et al.* NLRP3 inflammasome upregulates PD-L1 expression and contributes to immune suppression in lymphoma[J]. *Cancer Lett*, 2021, 497: 178-189. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.10.024.
- [6] ZHOU Q, XIONG W, ZHOU X, *et al.* CTHRC1 and PD-1/PD-L1 expression predicts tumor recurrence in prostate cancer[J/OL]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4244-4252[2021-09-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6797961/>. DOI:10.3892/mmr.2019.10690.
- [7] SUN J Y, ZHANG D K, WU S Q, *et al.* Resistance to PD-1/PD-L1 blockade cancer immunotherapy: mechanisms, predictive factors, and future perspectives[J/OL]. *Biomark Res*, 2020, 8: 35[2021-09-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7450549/>. DOI:10.1186/s40364-020-00212-5.
- [8] DOSSET M, VARGAS T R, LAGRANGE A, *et al.* PD-1/PD-L1 pathway: an adaptive immune resistance mechanism to immunogenic chemotherapy in colorectal cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(6): e1433981[2021-09-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5980491/>. DOI:10.1080/2162402X.2018.1433981.
- [9] MEHNERT J M, VARGA A, BROSE M S, *et al.* Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 196. DOI: 10.1186/s12885-019-5380-3.
- [10] 邱燕如, 戴毅君, 江振健, 等. 甲状腺滤泡癌组织中 PD-L1 与 dMMR 相关蛋白表达的关系及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2021, 28(3): 269-274. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.03.008.
- [11] 张博, 吴建春, 骆莹滨, 等. 肿瘤免疫治疗及其相关标记物的研究现状与思考[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 17(11): 581-585. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.11.306.
- [12] WANG X F, WANG G Q, WANG Z H, *et al.* PD-1-expressing B cells suppress CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells via PD-1/PD-L1-dependent pathway[J]. *Mol Immunol*, 2019, 109: 20-26. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.02.009.
- [13] WANG J J, LEI K F, HAN F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12): 3855-3864. DOI: 10.26355/eurrev\_201806\_15270.
- [14] LAHA D, NILUBOL N, BOUFRAQECH M. New therapies for advanced thyroid cancer[J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 82[2021-09-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7257776/>. DOI:10.3389/fendo.2020.00082.
- [15] BRAUNER E, GUNDA V, VANDEN BORRE P, *et al.* Combining BRAF inhibitor and anti PD-L1 antibody dramatically improves tumor regression and anti tumor immunity in an immunocompetent murine model of anaplastic thyroid cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 17194-17211[2021-09-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4941380/>. DOI:10.18632/oncotarget.7839.
- [16] KARKI R, MAN S M, KANNEGANTI T D. Inflammasomes and cancer[J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(2): 94-99[2021-09-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593081/>. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-16-0269.
- [17] THEIVANTHIRAN B, EVANS K S, DEVITO N C, *et al.* A tumor-intrinsic PD-L1/NLRP3 inflammasome signaling pathway drives resistance to anti-PD-1 immunotherapy[J/OL]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5): 2570-2586[2021-09-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190922/>. DOI:10.1172/JCI133055.
- [18] KARKI R, KANNEGANTI T D. Diverging inflammasome signals in tumorigenesis and potential targeting[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(4): 197-214[2021-09-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953422/>. DOI:10.1038/s41568-019-0123-y.
- [19] HAMARSHEH S, ZEISER R. NLRP3 inflammasome activation in cancer: a double-edged sword[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1444[2021-09-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7360837/>. DOI:10.3389/fimmu.2020.01444.
- [20] LI C F, QIU J Q, XUE Y W. Low-dose Diosbulbin-B (DB) activates tumor-intrinsic PD-L1/NLRP3 signaling pathway mediated pyroptotic cell death to increase cisplatin-sensitivity in gastric cancer (GC)[J/OL]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 38[2021-09-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7881658/>. DOI: 10.1186/s13578-021-00548-x.
- [21] THEIVANTHIRAN B, EVANS K S, DEVITO N C, *et al.* A tumor-intrinsic PD-L1/NLRP3 inflammasome signaling pathway drives resistance to anti-PD-1 immunotherapy[J/OL]. *J Clin Invest*, 2020, 130(5): 2570-2586[2021-09-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190922/>. DOI:10.1172/JCI133055.

[收稿日期] 2021-09-10

[修回日期] 2021-12-19

[本文编辑] 党瑞山