·专家述评·

儿童及青少年甲状腺癌与桥本甲状腺炎的相关性

李新华，王志宏，张浩
（中国医科大学附属第一医院甲状腺外科，沈阳 110001）

摘要 儿童及青少年甲状腺癌（TC）和桥本甲状腺炎（HT）的发病率近年来均呈上升趋势，但两者是否存在相关性仍存在争议。HT可能促进TC的发生，但作用机制不明确，目前存在高促甲状腺激素水平作用、遗传机制相似和炎症改变肿瘤免疫微环境等假说。此外，TC合并HT的临床病理特征及预后与单纯TC存在差异。儿童及青少年TC与成人TC在临床病理特征方面存在较大差异，这一特殊患者人群中TC与HT的关系也尚不明确。本文围绕儿童及青少年TC合并HT的流行病学特征、发病机制、病理特征及预后的研究进展进行评述，以期为未来儿童及青少年HT合并TC的进一步研究提供帮助。

关键词 桥本甲状腺炎；甲状腺癌；儿童及青少年；研究进展
中图分类号 R736.1 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）06-0481-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250606.1518.002
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.06.001

Association between thyroid cancer and Hashimoto thyroiditis in children and adolescents

LI Xinhua，WANG Zhihong，ZHANG Hao
（Department of Thyroid Surgery，The First Hospital of China Medical University，Shenyang 110001，China）

Abstract The incidence of thyroid cancer（TC）and Hashimoto thyroiditis（HT）in children and adolescents has increased in recent years. However，the correlation between them remains unresolved. Although HT may promote the development of TC，the underlying mechanisms are not yet fully understood. Current hypotheses include the role of an elevated thyroid-stimulating hormone level，shared genetic alterations，and inflammation-induced changes in the tumor immune microenvironment. In addition，the clinicopathological characteristics and prognosis of patients with TC coexisting with HT differ from those of patients with TC alone. Given the significant clinicopathological differences between pediatric and adult TC，the relationship between HT and TC in the pediatric patient cohort remains unclear. This review summarizes recent research progress on the epidemiological characteristics，pathogenesis，pathological features，and prognosis of TC associated with HT in children and adolescents，providing insights for future studies in this field.

Keywords Hashimoto thyroiditis；thyroid cancer；children and adolescents；research progress

桥本甲状腺炎（Hashimoto thyroiditis，HT）又称自身免疫性甲状腺炎或慢性淋巴细胞性甲状腺炎，是导致儿童及青少年甲状腺功能减退最常见的原因，发病率为1.3%~9.6%[1-3]。甲状腺癌（thyroid cancer，TC）是儿童及青少年最常见的内分泌系统恶性肿瘤，约占全部TC患者的0.5%~3%[4]，发病率呈年龄相关性特征，在14岁以下儿童恶性肿瘤中居第7位，而在15~18岁青少年中则上升至第4位[5]。与成人TC不同，儿童及青少年TC恶性程度高且预后较差，常表现出肿瘤直径大、甲状腺外侵犯率高、淋巴结转移或远处转移比例更高的特征[6-7]。关于HT与TC是否相关一直存在争论，目前的研究显示，成人HT与甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma，PTC）的发病率、肿瘤直径、多灶、淋巴结转移等方面密切相关[8-11]，但儿童及青少年TC与HT之间的关系尚不明确[12-13]。本文针对儿童及青少年这一特殊人群，对HT合并TC的流行病学特征、发病机制、病理特征及预后等方面的相关研究进展进行述评，以期为未来此类疾病的进一步研究提供帮助。

1 流行病学特征

HT和TC是儿童及青少年内分泌系统最常见的两

基金项目：辽宁省应用基础研究计划（2022020225-JH2/1013）；辽宁省教育厅高等学校基本科研项目自然科学类面上项目（JYTMS20230080）
作者简介：李新华（1999-），男，硕士研究生.
通信作者：张浩，E-mail：haozhang@cmu.edu.cn
收稿日期：2025-03-20
网络出版时间：2025-06-09 11:48:46

类疾病，近年来二者发病率均呈逐年上升趋势[12-13]。2021年VACCARELLA等[14]报道，1998年至2002年及2008年至2012年间，全球儿童及青少年TC发病率快速上升，尽管不同国家和地区间差异显著，年标准化发病率每年0.4万/100万~1.4万/100万，但明确的是随着年龄的增加TC的发病率增长显著。HT在儿童及青少年的队列研究中也表现出类似的趋势，2023年JANUŚ等[15]的研究同样发现，HT的发病率与年龄增长呈正相关。尽管如此，尚不能说明HT与儿童及青少年TC存在相关性。1项基于成人队列的meta分析[16]综合多篇文献的结论表明，HT的存在的确会增加 TC的患病风险，但在儿童及青少年队列中，由于单中心、样本量小、随访时间短以及混杂因素较多的局限性，争议则较大。2016年，KESKIN等[17]对其所在中心2004年至2013年间诊断为HT的300例儿童及青少年患者进行回顾性分析，39例（13%）伴有甲状腺结节的患者中，仅2例（0.67%）经穿刺病理证实为PTC，而2018年WON等[3]回顾性分析其所在中心2006年至2016年间诊断为HT的89例儿童及青少年患者发现，诊断为HT的患者甲状腺结节的恶性率为35%，显著高于KESKIN等[17]的报道。2023年，GALLANT等[18]进一步发现，在2003–2022年间其所在中心接受手术治疗的153例儿童及青少年中，TC合并HT患者的发病率（29/35，82.9%）显著高于非HT患者（77/108，65.3%）。值得一提的是，虽然ZENG等[19]对2004年至2017年间行甲状腺手术的258例儿童及青少年患者进行回顾性分析，同样发现合并HT的患者中PTC发生率更高，多因素回归分析证实儿童及青少年PTC发病率增加与合并HT显著相关。

总而言之，多项临床研究已表明HT影响儿童及青少年TC的发生、发展过程，但仍缺少证据，未来应充分利用监测、流行病学和最终结果（Surveillance，Epidemiology，and End Results，SEER）以及国家健康与营养检查调查（National Health and Nutrition Examination Survey，NHANES）等公共数据库进一步分析，或开展多中心研究，纳入更多的患者，并细化年龄等临床病理因素分层，以增强临床研究的证据等级。

2　发病机制

目前，存在3种假说用于解释HT和TC之间的潜在关系[20-21]：（1）高促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）水平的作用；（2）相似的遗传机制；（3）肿瘤免疫微环境的改变。

首先，下丘脑–垂体–甲状腺轴的内分泌调节失衡在恶性肿瘤的发生中发挥关键作用。儿童及青少年HT患者的TSH浓度高于正常同龄人[22]。在HT患者中，持续的甲状腺滤泡细胞破坏导致三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素水平下降，通过负反馈调节引起TSH水平升高，从而可能对肿瘤的生长产生间接影响[23]。SUR等[2]研究发现，持续升高的TSH水平可作为儿童及青少年HT患者并发TC的独立预测因素。PAPARODIS等[24]的临床干预研究进一步揭示，在使用低剂量左旋甲状腺素治疗甲状腺功能减退的HT患者中，HT和分化型甲状腺癌（differentiated thyroid cancer，DTC）的发生之间存在相关性，而对于接受中高剂量左旋甲状腺素抑制治疗的患者，TC的风险显著减低。

在遗传机制层面，儿童及青少年群体具有与成人显著不同的分子特征。*RAS*、*BRAFV600E*等基因突变在成人中常见[25]，但在儿童及青少年PTC患者中，则是以RET/PTC重排为主的基因融合改变。据报道，散发性儿童青少年PTC中RET/PTC重排的发生率为22%~65%[26-27]。研究[28]发现，伴有HT的 PTC比不伴有 HT 的 PTC可检测到更多的 RET/PTC 基因重排（31% vs. 13%，$P = 0.02$）。HT中存在的高水平趋化因子和细胞因子可能是导致RET/PTC基因重排的主要原因，在伴有HT的非肿瘤性滤泡细胞和部分PTC中，RET/PTC基因重排发生率甚至高达68%~95%[29-30]。PEKOVA等[31]和NEWFIELD等[32]的研究也发现了RET/PTC重排与HT显著相关。此外，NTRK重排及*STRN-ALK*等新兴融合基因在成人TC中的致癌机制逐渐明晰[33]，但在儿童TC中的作用以及是否与HT有关尚未明确，仍需通过多中心协作研究进一步阐明。总之，在遗传机制上，HT和TC可能存在潜在的相互作用，HT的存在可能影响了基因的正常表达，导致了RET/PTC重排改变，最终促使儿童及青少年HT患者向TC方向发展。

肿瘤免疫微环境的改变是HT进展为TC的另一重要机制，炎症状态下细胞会释放多种生物活性分子，形成肿瘤微环境，从而促进致癌过程[34]。BOSSOWSKI等[35]研究发现，在患有HT的儿童及青

少年中，体内调节T细胞（regulatory T cells，Treg）比例较健康儿童降低。GUO等[36]对20例儿童及青少年和10例成人的肿瘤样本进行肿瘤微环境分析发现，儿童及青少年TC组中自然杀伤细胞、浆细胞和Treg细胞显著减少，认为保护性免疫细胞的减少可能是儿童及青少年TC的一个发病机制。ZHAO等[37]的研究进一步发现，伴有HT的PTC患者较不伴有HT的PTC患者的外周血中Treg细胞显著减少。HT可能为儿童及青少年患者提供了适宜TC生长的免疫微环境。

HT与TC的发病机制存在多维度交互作用，值得注意的是，这些机制在儿童及青少年患者中尚未得到完全的证实，还应考虑儿童及青少年生长发育期的免疫系统动态变化、激素水平变化等特殊因素。未来需要开展多中心队列研究，结合单细胞时空组学技术，深入解析HT与TC相互作用的分子调控网络，可能为这两种疾病的个体化治疗提供理论依据。

3　临床病理特征

与成人TC不同，儿童及青少年TC通常表现出更大的肿瘤直径、更多的腺外侵犯以及更高比例的淋巴结转移或远处转移[6-7]。对于HT是否影响儿童及青少年TC的临床病理特征仍未明确。REN等[13]研究发现，伴或不伴HT的儿童及青少年DTC患者在肿瘤直径、多灶、腺外侵犯、淋巴结转移等方面无显著差异。然而，黄冬梅等[38]回顾性分析2011年至2019年间天津医科大学肿瘤医院收治的儿童及青少年PTC患者的临床资料，比较不同甲状腺过氧化物酶抗体（thyroid peroxidase antibody，TPOAb）和甲状腺球蛋白抗体（thyroglobulin antibody，TgAb）状态组间临床病理特征差异，结果显示，在性别、术前甲状腺球蛋白水平、原发灶位置、原发灶个数及最大肿瘤直径方面差异均有统计学意义，提示TgAb阳性组、TPOAb阳性组原发肿瘤特征相对较好。YEKER等[39]研究发现，与未合并HT的DTC相比，合并HT的DTC患者的肿瘤直径更小。然而，也有相反观点认为合并HT会导致更差的临床病理特征。GUO等[36]回顾性分析了5个中心的217例儿童及青少年PTC患者，其中96例合并HT，结果显示，合并HT的PTC患者发生淋巴结转移的风险显著增加。JIE等[40]回顾性分析了2017年至2022年间接受手术治疗的52例儿童及青少年PTC患者的临床资料，其中14例患者合并HT。与未合并HT的患者相比，合并HT的儿童及青少年PTC侵袭性更强，包括更大的肿瘤直径、更高的腺外侵犯以及淋巴结转移风险。因此，HT对TC患者临床病理特征的影响存在很大争议，鉴于上述研究多数来自于单中心，且样本量较小，未来仍需要更多的研究去证实。

研究[35,40]表明，合并HT的儿童及青少年PTC多为弥漫硬化型（diffuse sclerosing subtype papillary thyroid carcinoma，DSVPTC）。KEEFE等[41]研究发现儿童及青少年HT与甲状腺滤泡癌的相关性低于与PTC的相关性，且在PTC中HT与DSVPTC密切相关。WON等[3]的研究也发现，在89例HT患者中，有7例（7.9%）患者合并PTC，其中5例PTC的病理亚型为DSVPTC。

儿童及青少年TC中，HT与TC临床病理特征的关系存在很大争议，由于儿童及青少年TC发病率很低，各项研究的样本量较少，导致结论差异较大。HT与病理亚型存在相关性，儿童及青少年PTC合并HT的病理类型更多表现为DSVPTC，DSVPTC本身具有高侵袭性特征，这或许可部分解释HT与TC不良临床病理特征的相关性。

4　预后

目前关于HT是否影响儿童及青少年TC预后的结论并不一致。GUO等[36]回顾性分析了2006年至2018年间诊断为PTC的217例儿童及青少年患者的资料，发现在初次手术后5年的随访时间内，合并HT患者的复发风险显著高于未合并HT患者，多因素分析显示合并HT是复发的唯一危险因素，Kaplan-Meier生存曲线表明合并HT与无病生存期（disease-free survival，DFS）降低显著相关。然而，部分研究[1,18]认为HT的存在对TC 患者的预后无显著影响。REN等[13]对所在中心近16年内诊断为DTC的儿童及青少年患者进行回顾性分析，发现在初始治疗后的短期内，合并HT与未合并HT的DTC患者之间的DFS无明显差异。此外，HUANG等[42]对179例接受甲状腺手术的儿童及青少年PTC患者进行研究后甚至发现，术前TPOAb和TgAb阳性PTC组复发率较低，HT的存在很可能是影响儿童及青少年TC患者预后的

保护性因素。受限于单中心回顾性设计的局限性，现有研究结论具有较大的争议，而儿童及青少年TC的复发可能出现在更长期随访中。

5　临床价值与展望

儿童及青少年TC合并HT患者的精准治疗仍面临巨大挑战。本研究组使用蛋白质组学结合机器学习首次对儿童及青少年TC的预后构建了预测模型，使该特殊人群TC向个体化诊治迈出了坚实一步[43]。TSH抑制治疗的确降低了成人TC的复发风险，但儿童青少年还需权衡其疗效与长期服药带来的不良反应，如骨代谢异常和心血管影响等[44]。结合分子机制，开发新型靶向治疗药物依旧是当前基础研究的热点。炎症微环境与肿瘤微环境的相互作用提示，免疫治疗（如PD-1/PD-L1抑制剂）也将会成为肿瘤干预的新方向[45-46]。

与此同时，全球儿童及青少年TC发病率逐年上升的趋势给人们敲响了警钟，特别是对HT患者恶性潜在转化风险的关注，亟需优化公共卫生策略[47]。相关部门和临床科室应加强儿童TC和HT的相关科普教育，提升公众对甲状腺疾病的认知，实现“早发现、早治疗”。对于具有潜在TC倾向的儿童及青少年HT患者，还应建立完善的分级随访体系和就诊流程。通过分子机制驱动的精准治疗与公共卫生策略的协同优化，有望实现从“晚期干预”向“早期防控”的模式转变，最终改善儿童TC患者的长期预后，提升生存质量。

6　总结

HT与儿童及青少年TC在流行病学特征、发病机制、临床病理特征及预后方面呈现出复杂而又密切的相关性，但因各项研究的样本量、研究设计及随访时间不足等局限性，关于儿童及青少年HT与TC的相互作用的关系及其机制并未明确。未来，通过多中心、大样本及长期随访的队列研究阐述其临床病理特征，结合多组学多模态的研究来探索这些特征背后的分子机制，将有助于深入理解HT与TC之间的内在关联，为精准诊疗提供更为坚实的理论依据。

参考文献：

[1] RALLI M，ANGELETTI D，FIORE M，et al. Hashimoto's thyroiditis：an update on pathogenic mechanisms，diagnostic protocols，therapeutic strategies，and potential malignant transformation [J]. Autoimmun Rev，2020，19（10）：102649. DOI：10.1016/j.autrev.2020.102649.

[2] SUR ML，GAGA R，LAZĂR C，et al. Papillary thyroid carcinoma in children with Hashimoto's thyroiditis - a review of the literature between 2000 and 2020 [J]. J Pediatr Endocrinol Metab，2020，33（12）：1511-1517. DOI：10.1515/jpem-2020-0383.

[3] WON JH，LEE JY，HONG HS，et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by Hashimoto's thyroiditis [J]. Br J Radiol，2018，91（1087）：20180014. DOI：10.1259/bjr.20180014.

[4] SANDY JL，TITMUSS A，HAMEED S，et al. Thyroid nodules in children and adolescents：investigation and management [J]. J Paediatr Child Health，2022，58（12）：2163-2168. DOI：10.1111/jpc.16257.

[5] SIEGEL RL，MILLER KD，FUCHS HE，et al. Cancer statistics，2022 [J]. CA A Cancer J Clinicians，2022，72（1）：7-33. DOI：10.3322/caac.21708.

[6] 邬一军，朱丽娴. 儿童及青少年甲状腺癌的流行病学及病因特点 [J].中国实用外科杂志，2022，42（6）：633-638. DOI：10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2022.06.08.

[7] ZHOU B，HEI H，FANG JG，et al. More aggressive biological behavior in pediatric than in adult papillary thyroid carcinoma [J]. Asian J Surg，2024，47（1）：443-449. DOI：10.1016/j.asjsur.2023.09.110.

[8] OSBORNE D，CHOUDHARY R，VYAS A，et al. Hashimoto's thyroiditis effects on papillary thyroid carcinoma outcomes：a systematic review [J]. Cureus，2022，14（8）：e28054. DOI：10.7759/cureus.28054.

[9] ZHANG JB，YAO LL，GUO Y. Interaction of BANCR in the relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma expression patterns and possible molecular mechanisms [J]. J Gene Med，2024，26（2）：e3663. DOI：10.1002/jgm.3663.

[10] LAI Y，GU Y，YU M，et al. Thyroglobulin antibody（TgAb）positive is an independent risk factor for lymph node metastasis in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. Int J Gen Med，2023，16：5979-5988. DOI：10.2147/ijgm.s439919.

[11] ISSA PP，OMAR M，BUTI Y，et al. Hashimoto's thyroiditis：a protective factor against recurrence in BRAF-wild type differentiated thyroid carcinoma [J]. Cancers（Basel），2023，15（8）：2371. DOI：10.3390/cancers15082371.

[12] RADETTI G，LOCHE S，D'ANTONIO V，et al. Influence of Hashimoto thyroiditis on the development of thyroid nodules and cancer in children and adolescents [J]. J Endocr Soc，2019，3（3）：607-616. DOI：10.1210/js.2018-00287.

[13] REN PY，LIU J，XUE S，et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma：the clinicopathological features and the coexistence of Hashimoto's thyroiditis [J]. Asian J Surg，2019，42（1）：112-119. DOI：10.1016/j.asjsur.2017.10.006.

[14] VACCARELLA S，LORTET-TIEULENT J，COLOMBET M，et al. Global patterns and trends in incidence and mortality of thyroid cancer in children and adolescents：a population-based study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol，2021，9（3）：144-152. DOI：10.1016/S2213-8587（20）30401-0.

[15] JANUŚ D，WÓJCIK M，TACZANOWSKA-NIEMCZUK A，et al. Ultrasound，laboratory and histopathological insights in diagnosing papillary thyroid carcinoma in a paediatric population：a single centre follow-up study between 2000-2022 [J]. Front Endocrinol（Lausanne），2023，14：1170971. DOI：10.3389/fendo.2023.1170971.

[16] XU JY，DING K，MU L，et al. Hashimoto's thyroiditis：a "double-edged sword" in thyroid carcinoma [J]. Front Endocrinol，2022，13：801925. DOI：10.3389/fendo.2022.801925.

[17] KESKIN M,SAVAS-ERDEVE S,AYCAN Z. Co-existence of thyroid nodule and thyroid cancer in children and adolescents with Hashimoto thyroiditis:a single-center study[J]. Horm Res Paediatr,2016,85(3):181-187. DOI:10.1159/000443143.

[18] GALLANT JN,WEISS VL,CHEN SC,et al. Hashimoto's thyroiditis and the risk of papillary thyroid cancer in children[J]. Cancers(Basel),2023,15(19):4902. DOI:10.3390/cancers15194902.

[19] ZENG R,ZHAO M,NIU H,et al. Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma in children and adolescents[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(22):7778-7787. DOI:10.26355/eurrev_201811_16401.

[20] PENTA L,COFINI M,LANCIOTTI L,et al. Hashimoto's disease and thyroid cancer in children:are they associated?[J]. Front Endocrinol,2018,9:565. DOI:10.3389/fendo.2018.00565.

[21] ZIRILLI G,SALZANO G,CORICA D,et al. Thyrotropin serum levels and coexistence with Hashimoto's thyroiditis as predictors of malignancy in children with thyroid nodules[J]. Ital J Pediatr,2019,45(1):96. DOI:10.1186/s13052-019-0693-z.

[22] SHIMURA K,YOSHIZAKI K,HASEGAWA Y. Higher serum thyroid autoantibody value is a risk factor of hypothyroidism in children and young adults with chronic thyroiditis[J]. Clin Pediatr Endocrinol,2022,31(3):152-158. DOI:10.1297/cpe.2022-0002.

[23] BOI F,PANI F,MARIOTTI S. Thyroid autoimmunity and thyroid cancer:review focused on cytological studies[J]. Eur Thyroid J,2017,6(4):178-186. DOI:10.1159/000468928.

[24] PAPARODIS R,IMAM S,TODOROVA-KOTEVA K,et al. Hashimoto's thyroiditis pathology and risk for thyroid cancer[J]. Thyroid,2014,24(7):1107-1114. DOI:10.1089/thy.2013.0588.

[25] CHEN DW,LANG BHH,MCLEOD DSA,et al. Thyroid cancer[J]. Lancet,2023,401(10387):1531-1544. DOI:10.1016/s0140-6736(23)00020-x.

[26] MITSUTAKE N,SAENKO V. Molecular pathogenesis of pediatric thyroid carcinoma[J]. J Radiat Res,2021,62(Supplement_1):i71-i77. DOI:10.1093/jrr/rraa096.

[27] RANGEL-POZZO A,SISDELLI L,CORDIOLI MIV,et al. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma and nuclear architecture:an overview comparing pediatric and adult populations[J]. Cancers,2020,12(11):3146. DOI:10.3390/cancers12113146.

[28] LANDSKRON G,DE LA FUENTE M,THUWAJIT P,et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment[J]. J Immunol Res,2014,2014:149185. DOI:10.1155/2014/149185.

[29] VARGAS-URICOECHEA H. Autoimmune thyroid disease and differentiated thyroid carcinoma:a review of the mechanisms that explain an intriguing and exciting relationship[J]. World J Oncol,2024,15(1):14-27. DOI:10.14740/wjon1728.

[30] RHODEN KJ,UNGER K,SALVATORE G,et al. RET/papillary thyroid cancer rearrangement in nonneoplastic thyrocytes:follicular cells of Hashimoto's thyroiditis share low-level recombination events with a subset of papillary carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab,2006,91(6):2414-2423. DOI:10.1210/jc.2006-0240.

[31] PEKOVA B,SYKOROVA V,DVORAKOVA S,et al. RET,NTRK,ALK,BRAF,and MET fusions in a large cohort of pediatric papillary thyroid carcinomas[J]. Thyroid,2020,30(12):1771-1780. DOI:10.1089/thy.2019.0802.

[32] NEWFIELD RS,JIANG W,SUGGANTH DX,et al. Mutational analysis using next generation sequencing in pediatric thyroid cancer reveals BRAF and fusion oncogenes are common[J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol,2022,157:111121. DOI:10.1016/j.ijporl.2022.111121.

[33] MA YH,ZHANG Q,ZHANG KX,et al. NTRK fusions in thyroid cancer:pathology and clinical aspects[J]. Crit Rev Oncol Hematol,2023,184:103957. DOI:10.1016/j.critrevonc.2023.103957.

[34] PANI F,CARIA P,YASUDA Y,et al. The immune landscape of papillary thyroid cancer in the context of autoimmune thyroiditis[J]. Cancers(Basel),2022,14(17):4287. DOI:10.3390/cancers14174287.

[35] BOSSOWSKI A,MONIUSZKO M,IDŹKOWSKA E,et al. Decreased proportions of $CD4^+IL17^+/CD4^+CD25^+CD127^-$ and $CD4^+IL17^+/CD4^+CD25^+CD127^-$ FoxP3$^+$T cells in children with autoimmune thyroid diseases[J]. Autoimmunity,2016,49(5):320-328. DOI:10.1080/08916934.2016.1183654.

[36] GUO K,QIAN K,SHI Y,et al. Clinical and molecular characterizations of papillary thyroid cancer in children and young adults:a multicenter retrospective study[J]. Thyroid,2021,31(11):1693-1706. DOI:10.1089/thy.2021.0003.

[37] ZHAO N,LIU X,WU C,et al. Changes in Treg numbers and activity in papillary thyroid carcinoma with and without Hashimoto's thyroiditis[J]. J Int Med Res,2020,48(4):300060520919222. DOI:10.1177/0300060520919222.

[38] 黄冬梅,只璟泰,张金铭,等. 儿童及青少年PTC血清TgAb、TPOAb状态与临床病理特征相关分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,57(12):1418-1425. DOI:10.3760/cma.j.cn115330-20220927-00581.

[39] YEKER RM,SHAFFER AD,VISWANATHAN P,et al. Chronic lymphocytic thyroiditis and aggressiveness of pediatric differentiated thyroid cancer[J]. Laryngoscope,2022,132(8):1668-1674. DOI:10.1002/lary.29908.

[40] JIE Y,RUAN J,LUO M,et al. Ultrasonographic,clinical,and pathological features of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents with or without Hashimoto's thyroiditis[J]. Front Oncol,2023,13:1198468. DOI:10.3389/fonc.2023.1198468.

[41] KEEFE G,CULBREATH K,CHERELLA CE,et al. Autoimmune thyroiditis and risk of malignancy in children with thyroid nodules[J]. Thyroid,2022,32(9):1109-1117. DOI:10.1089/thy.2022.0241.

[42] HUANG D,ZHI J,ZHANG J,et al. Relationship between thyroid autoantibodies and recurrence of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents[J]. Front Oncol,2022,12:883591. DOI:10.3389/fonc.2022.883591.

[43] WANG ZH,WANG H,ZHOU Y,et al. An individualized protein-based prognostic model to stratify pediatric patients with papillary thyroid carcinoma[J]. Nat Commun,2024,15(1):3560. DOI:10.1038/s41467-024-47926-w.

[44] LEBBINK CA,LINKS TP,CZARNIECKA A,et al. 2022 European Thyroid Association guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma[J]. Eur Thyroid J,2022,11(6):e220146. DOI:10.1530/ETJ-22-0146.

[45] WANG GL,HE LJ,WANG SC,et al. EV PD-L1 is correlated with clinical features and contributes to T cell suppression in pediatric thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab,2020,105(8):e2970-e2981. DOI:10.1210/clinem/dgaa309.

[46] 孙彦顺,王陵,姜诗瑶,等.基于真实世界的肿瘤免疫治疗药物PD-1/PD-L1抑制剂使用情况分析[J].中国医科大学学报,2023,52(9):769-774. DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2023.09.001.

[47] LI TY,CAO Z,LIN C,et al. Global burden of thyroid cancer in children and adolescents,1990-2021:trends,disparities,and future projections[J]. Cancers,2025,17(5):892. DOI:10.3390/cancers17050892.

(编辑　王又冬)