

桥本甲状腺炎对超声造影诊断甲状腺癌淋巴结转移的影响机制研究

邢奕峰, 印国兵*

重庆医科大学附属第二医院甲状腺乳腺外科, 重庆

收稿日期: 2026年1月3日; 录用日期: 2026年1月28日; 发布日期: 2026年2月5日

摘要

桥本甲状腺炎(Hashimoto's Thyroiditis, HT)与甲状腺癌(尤以乳头状癌为主)共病现象普遍,且HT引发的慢性炎症微环境会干扰超声造影(Contrast-Enhanced Ultrasound, CEUS)对甲状腺癌淋巴结转移的诊断准确性,这一问题已成为临床影像诊断的重要挑战。本文系统综述了HT的病理特征与免疫微环境(包括自身抗体谱、淋巴细胞浸润、细胞因子网络调控及甲状腺滤泡细胞-免疫细胞相互作用),阐述了CEUS诊断的血流动力学基础、定量参数的病理学意义及淋巴结转移的特征性表现,深入分析了HT通过调控微血管密度与通透性、炎症因子直接干扰造影剂动力学等机制对CEUS诊断的影响,并总结了多参数联合诊断模型、灰度超声与弹性成像的协同应用、动态增强超声(DCE-US)等诊断优化策略。同时,本文指出了当前研究在抗体滴度与CEUS参数的相关性、组织学验证样本量、动物模型构建等方面的局限性,并展望了单细胞测序解析HT特异性血管内皮细胞亚群、人工智能辅助的CEUS参数动态分析系统开发、靶向免疫微环境的分子影像探针设计等未来研究方向,为提升HT背景下甲状腺癌淋巴结转移的CEUS诊断效能提供理论依据与实践参考。

关键词

桥本甲状腺炎, 超声造影, 甲状腺癌, 淋巴结转移, 诊断干扰, 免疫微环境, 诊断优化

Study on Impact Mechanism of Hashimoto's Thyroiditis on the Diagnosis of Lymph Node Metastasis in Thyroid Cancer Using Contrast-Enhanced Ultrasound

Yifeng Xing, Guobing Yin*

*通讯作者。

文章引用: 邢奕峰, 印国兵. 桥本甲状腺炎对超声造影诊断甲状腺癌淋巴结转移的影响机制研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1270-1279. DOI: 10.12677/acm.2026.162512

Department of Thyroid and Breast Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: January 3, 2026; accepted: January 28, 2026; published: February 5, 2026

Abstract

Hashimoto's Thyroiditis (HT) frequently coexists with thyroid cancer, predominantly Papillary Thyroid Carcinoma (PTC). The chronic inflammatory microenvironment induced by HT interferes with the diagnostic accuracy of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in assessing cervical lymph node metastasis of thyroid cancer, posing a significant challenge in clinical imaging. This review systematically summarizes the pathological characteristics and immune microenvironment of HT, including the autoantibody profile, lymphocyte infiltration, cytokine network regulation, and thyrocyte-immune cell interactions. We elaborate on the hemodynamic basis of CEUS diagnosis, the pathological significance of quantitative parameters, and the characteristic manifestations of lymph node metastasis. Furthermore, we analyze the mechanisms by which HT affects CEUS diagnosis, such as the regulation of microvascular density and permeability, and the direct interference of inflammatory factors with contrast agent kinetics. Additionally, diagnostic optimization strategies are summarized, including multi-parameter combined diagnostic models, the synergistic application of grayscale ultrasound and elastography, and Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US). Meanwhile, this review highlights current research limitations, such as the controversy regarding the correlation between antibody titers and CEUS parameters, insufficient sample sizes for histological verification, and technical difficulties in animal model construction. Finally, future research directions are prospected, including the use of single-cell sequencing to analyze HT-specific vascular endothelial cell subsets, the development of artificial intelligence-assisted dynamic analysis systems for CEUS parameters, and the design of molecular imaging probes targeting the immune microenvironment. This review aims to provide a theoretical basis and practical reference for improving the CEUS diagnostic efficacy for thyroid cancer lymph node metastasis in the context of HT.

Keywords

Hashimoto's Thyroiditis, Contrast-Enhanced Ultrasound, Thyroid Cancer, Lymph Node Metastasis, Diagnostic Interference, Immune Microenvironment, Diagnostic Optimization

Copyright © 2026 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. 引言与研究价值定位

1.1. 桥本甲状腺炎与甲状腺癌共病的临床流行病学特征

多项研究表明, 桥本甲状腺炎(Hashimoto's Thyroiditis, HT)与甲状腺癌(尤以乳头状癌为主)共病现象普遍存在, 且共病患者与单纯癌患者人群分布、临床特征和预后等存在明显差异[1]-[3]。据报道, 共病患者占甲状腺癌患者的比例达 10%~15%, 共病患者女性比例明显更高, 且发病年龄相对较小[1] [3]; 共病患者的淋巴结转移率、肿瘤大小及 TNM 分期均与单纯甲状腺癌患者存在显著差异[2] [3]。

1.2. 超声造影在淋巴结转移诊断中的技术优势与现存挑战

超声造影(CEUS)是术前准确评估甲状腺癌淋巴结转移的核心影像学技术, 相较于传统超声, 其存在

显著的技术优势,但现阶段临床应用尚存挑战。一方面,CEUS可实时动态显示淋巴结微循环灌注特征,显著提升良恶性鉴别灵敏度与特异度,且具有无创、无辐射、安全性高的特点[4]。而另一方面,CEUS对操作者经验依赖性强,对微小转移灶识别能力有限,且良性增生与转移淋巴结的造影表现存在重叠,尤其在炎症微环境下更易误诊[5]。

1.3. HT 微环境干扰 CEUS 诊断准确性的核心科学问题

HT 微环境干扰 CEUS 诊断甲状腺癌淋巴结转移准确性的核心科学问题,在于炎症介导的微环境重塑与淋巴结造影灌注特征改变的关联机制目前尚未明确[6][7]。研究表明,HT 引发的甲状腺局部慢性炎症可通过基质细胞介导淋巴细胞浸润,并诱导炎症因子异常分泌,进而破坏局部微环境稳态[6]。这种微环境改变易导致炎性增生与转移淋巴结的 CEUS 灌注特征重叠,增加诊断混淆风险,且调控该异常灌注的核心炎症因子目前尚未明确[7]。

2. 桥本甲状腺炎的病理特征与免疫微环境

2.1. HT 的自身抗体谱与淋巴细胞浸润特征

桥本甲状腺炎(HT)的核心病理特征为自身抗体介导的免疫紊乱与多类型淋巴细胞浸润引发的甲状腺进行性损伤[6][8]。其自身抗体谱以 TPOAb 和 TgAb 为标志(近 95%患者阳性),通过靶向甲状腺功能相关蛋白驱动自身免疫反应[8];淋巴细胞浸润以 B 细胞、CD8⁺细胞毒性 T 细胞及 M1 型巨噬细胞为主,经基质细胞介导的招募、三级淋巴器官形成等机制持续活化,导致甲状腺滤泡凋亡、功能减退,长期浸润可增加淋巴瘤风险[6][9]。该特征与疾病严重度正相关[6]。

2.2. 慢性炎症微环境的细胞因子网络调控

HT 的慢性炎症状态由复杂的细胞因子网络驱动,其核心调控机制为基质细胞-免疫细胞-细胞因子的协同网络。ACKR1 内皮细胞、CCL21+成纤维细胞等基质细胞通过分泌 CCL21 招募淋巴细胞形成三级淋巴结构,构建炎症微环境;Th17 细胞分泌 IL-17 [10]、滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)分泌 IL-21 驱动炎症进展,克隆扩增的 CD8⁺ T 细胞直接杀伤甲状腺细胞[11],B 细胞在 IL-4 作用下产生 TPOAb、TgAb [12],炎性巨噬细胞则通过 IL-17 及补体 C3-基质轴放大炎症循环。该网络调控与甲状腺损伤密切相关,靶向 IL-17、IL-21、补体 C3 等关键因子,可为 HT 治疗提供新方向[10][11]。

2.3. 甲状腺滤泡细胞与免疫细胞的相互作用机制

甲状腺滤泡细胞(即甲状腺细胞)并非被动靶点,而是主动参与免疫应答。其与浸润免疫细胞(尤其是淋巴细胞)的相互作用构成 HT 免疫损伤的核心[6]。在慢性炎症刺激下,甲状腺细胞可能异常表达主要组织相容性复合体 II 类分子(MHC-II)或共刺激分子,参与抗原呈递,激活自身反应性 T 细胞[10]。同时,甲状腺细胞凋亡或损伤释放的自身抗原(如甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶)被抗原呈递细胞摄取,持续刺激自身抗体产生及淋巴细胞浸润,形成恶性循环[13][14]。值得注意的是,甲状腺癌细胞可能利用相似的免疫调节机制(如 PD-1/PD-L1 轴)实现免疫逃逸,这与 HT 的自身免疫攻击机制形成鲜明对比,提示甲状腺自身免疫与甲状腺癌在免疫微环境调控上存在对立统一的复杂关联[15][16]。

3. 超声造影诊断的技术原理与关键参数

3.1. CEUS 在甲状腺癌诊断中的血流动力学基础

超声造影(Contrast-Enhanced Ultrasound, CEUS)通过静脉注射微泡造影剂,利用其与组织间的声阻抗

差异增强血流信号显影, 实现微血管床的实时动态可视化。该技术基于微泡在声场中的非线性振荡和背向散射原理, 通过特定造影成像模式(如脉冲反相谐波成像)抑制组织信号, 突出血管内微泡信号[17]。CEUS 可清晰呈现甲状腺结节内微血管构型、血流灌注模式及血管生成活性, 为鉴别良恶性提供血流动力学依据[17][18]。CEUS 通过实时追踪微泡在血管内的运动轨迹, 揭示甲状腺癌结节的特征性血流模式: 恶性肿瘤因促血管生成因子高表达, 常表现为紊乱的肿瘤新生血管网, 伴血管形态不规则、走行迂曲及动静脉瘘形成[17][18]。相较于良性结节, 甲状腺癌在 CEUS 中呈现早期快速增强(反映高代谢需求)、不均匀增强(对应坏死与存活区域交错)及早期廓清(因血管通透性增高致微泡外渗)[18]。动态 CEUS 成像可量化评估血流灌注的时空异质性, 为鉴别甲状腺癌提供关键的血流动力学证据[18]。

3.2. CEUS 定量参数的病理学意义

CEUS 定量参数与甲状腺癌病理生理改变直接相关, 构成肿瘤微血管功能异常的量化指标体系[18]。其中, 峰值强度(Peak Intensity, PI)反映结节微血管密度及血流容积, 甲状腺癌因血管内皮生长因子(VEGF)高表达致异常血管增生, PI 常显著高于良性结节; 达峰时间(Time to Peak, TTP)指示血流灌注速度, 恶性肿瘤新生血管不成熟且伴动静脉分流, 故 TTP 缩短。曲线下面积(Area Under Curve, AUC)与总血流量相关, 高 AUC 提示肿瘤血管床容积增大; 廓清速率(Wash-out Rate)受血管通透性影响, 恶性肿瘤血管内皮间隙增宽导致微泡外渗加速, 表现为快速廓清[18]。

3.3. 淋巴结转移的 CEUS 特征性表现

转移性淋巴结在 CEUS 中表现出灌注模式异常、血管结构破坏、廓清动力学改变及后血管期特征, 呈现显著区别于良性淋巴结的典型征象。具体而言, 因肿瘤血管生成, 灌注模式表现为皮质局部或弥漫性高增强且伴“马赛克”样不均匀增强; 正常门部血管结构消失, 代之以边缘性、穿支性或杂乱新生血管。此外, 转移区域血管渗漏增加, 对比剂廓清早于周围正常淋巴组织; 在使用全氟丁烷等血池造影剂时, 后血管期(>3 分钟)仍可见异常增强区, 与良性淋巴结形成差异[4][19]。

4. HT 对 CEUS 诊断的干扰机制研究

4.1. 微血管密度与通透性的免疫调节改变

HT 的慢性炎症微环境可诱导甲状腺组织内微血管异常增生及通透性改变。在 HT 背景下, 淋巴细胞弥漫性浸润促进促血管生成因子释放, 导致新生微血管结构紊乱、内皮间隙增宽[20]。这种病理性异常增生的微血管网络在 CEUS 中呈现为边界模糊的增强区域, 与恶性结节的特征性“快进快出”模式存在重叠[17][21][22]。此外, 微血管通透性增高促使造影剂微泡外渗至组织间隙, 延长了造影剂廓清时间, 导致时间-强度曲线参数(如达峰时间、洗出斜率)失真[23]。有研究报道, HT 病变区的微血管浸润性扩张在 CEUS 图像中表现为病灶范围较灰阶超声显著扩大, 这种“伪增大效应”可能干扰转移性淋巴结的边界判定[23]。

4.2. 炎症因子对造影剂动力学的直接影响证据

HT 微环境中的关键炎症因子(如 TNF- α 、IL-6)通过双重机制干扰 CEUS 显像: 一方面, 炎症因子直接作用于血管内皮细胞, 增强血管内皮间隙黏附分子表达, 加速造影剂微泡在炎性组织中的滞留[24]; 另一方面, 细胞因子风暴可改变局部血流动力学状态, 使血流速度分布异常, 导致 CEUS 参数中的峰值强度(PI)和曲线下面积(AUC)等参数在炎性淋巴结与转移性淋巴结中出现重叠[24]。有临床研究证实, HT 患者血清促炎因子水平与 CEUS 参数异常水平呈正相关, 尤其在造影剂洗入期表现为上升支斜率降低, 洗

出期表现为下降支斜率延缓, 这种动力学改变与转移性淋巴结的“快速洗出”特征形成显著差异[24]。

4.3. 一项队列研究中 HT 组与非 HT 组的 CEUS 参数差异分析

一项基于 242 例甲状腺癌患者的队列研究显示, HT 组($n = 112$)与非 HT 组($n = 130$)的 CEUS 诊断效能存在显著差异。在淋巴结转移诊断中, HT 组 CEUS 对 <1 cm 淋巴结的灵敏度仅为 82%, 显著低于非 HT 组的 95% ($P = 0.03$); 对中央区(VI 区)淋巴结的诊断灵敏度为 83%, 亦低于非 HT 组的 96% ($P = 0.04$) [25]。关键参数分析表明: HT 组转移性淋巴结的达峰时间(TTP)中位值为 18.3 秒(IQR: 15.7~21.1), 较非 HT 组(14.2 秒, IQR: 12.5~16.8)显著延长($P < 0.001$); 而峰值强度(PI)在 HT 组转移淋巴结中为 28.6 dB (IQR: 25.3~31.4), 低于非 HT 组的 32.1 dB (IQR: 29.7~35.2) ($P = 0.002$) [25]。这种差异源于 HT 背景下的慢性炎症改变, 导致转移性淋巴结的 CEUS 特征被炎性血流模式掩盖, 尤其表现为造影剂“慢进慢出”现象与良性反应性增生淋巴结的相似性增加[23] [25]。

4.4. HT 背景下 CEUS 误诊甲状腺癌淋巴结转移的影像学亚型分析

HT 引发 CEUS 诊断甲状腺癌淋巴结转移误诊的核心, 在于自身免疫性炎症持续刺激导致颈部淋巴结反应性增生, 其 CEUS 造影模式与甲状腺癌微小转移灶存在高度重叠, 而二者造影细节的细微差异易被忽视, 这是造成误诊的关键症结[26]。HT 相关的慢性炎症会改变淋巴结微环境, 导致反应性增生淋巴结的血流灌注特征发生适应性改变, 进一步缩小了与转移灶的影像表现差距, 增加了鉴别难度。具体而言, HT 背景下的淋巴结反应性增生多呈现弥漫性均匀渐进性增强, 增强强度与周围正常淋巴结组织相近, 皮髓质分界清晰可辨, 淋巴门结构完整且与实质增强同步, 全程无延迟性低增强区域[26]; 而甲状腺癌微小转移灶则以边缘环形增强伴中心低增强为典型表现, 环形增强多不连续, 皮髓质分界彻底消失, 淋巴门结构常出现破坏、偏移甚至完全消失, 部分病灶内还可见微小钙化或囊性变区对应的无增强灶[26] [27]。二者虽然均可伴有血流信号增多的表现, 使得临床医生容易因笼统判断血流动力学改变而误判淋巴结性质, 但增强均匀性、淋巴结固有结构完整性及钙化、囊性变等特殊征象的差异, 仍可作为核心要点以提示鉴别诊断[28]。

5. 诊断优化策略研究进展

5.1. 多参数联合诊断模型的构建尝试

针对 HT 背景下甲状腺结节良恶性的诊断挑战, 有研究者开发了基于人工智能的多模态模型。HT-RCM 分类模型整合了残差全卷积变换器(Res-FCT)和残差通道注意力模块(Res-CAM), 通过提取超声图像中的低频语义特征, 显著提升了早期 HT 炎性结节与甲状腺癌的鉴别能力[29]。在 HT 合并甲状腺结节的诊断中, 结合放射组学与深度学习特征的 AI 模型通过量化超声图像中的纹理及形态学参数, 有效提高了恶性结节的识别准确率, 为解决 HT 微环境干扰下的误诊问题提供了新思路[30]。此外, 多参数超声(MPUS)技术通过融合常规超声、弹性成像及超声造影(CEUS)等多维数据, 构建了超越单一成像模式的综合诊断框架[23]。

5.2. 灰度超声与弹性成像的协同应用

常规灰度超声联合弹性成像技术可弥补单一成像模式的局限性。弹性成像通过量化组织硬度特征, 与灰度超声的形态学特征分析形成互补, 尤其对 HT 背景下纤维化区域的识别具有独特价值[23]。超微血管成像(SMI)技术进一步增强了微血管的可视化能力, 在鉴别 HT 炎性结节与恶性结节的血流模式中展现出协同优势, 为淋巴结转移风险评估提供了更丰富的血流动力学依据[23]。这种多模态整合策略显著降低

了因 HT 微环境干扰导致的假阳性率, 为临床决策提供了更可靠的影像学支持。

5.3. 动态增强超声(DCE-US)的技术突破

动态增强超声(Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound, DCE-US)可通过实时追踪造影剂时间-强度曲线, 实现微循环灌注特征的动力学分析。相较于传统 CEUS, 其核心突破在于能精准捕捉淋巴结内造影剂的流入-流出动力学参数, 对转移性淋巴结的早期灌注异常具有较高敏感性[31]。该技术具备显著的技术优势, 能够实现微血管分布可视化, 清晰呈现结节周围微血管的空间构型, 进而明确转移性淋巴结所特有的不规则紊乱血管网特征[31]。同时可实现灌注参数定量化, 通过达峰时间、峰值强度等参数客观反映血管通透性改变, 为鉴别 HT 炎性淋巴结与转移灶提供可靠依据[31]。此外, 还能优化诊断边界, 有效克服常规 CEUS 中结节与周围组织边界模糊的缺陷, 显著提升转移灶的定位准确性[25] [32]。

5.4. 当前临床诊断决策流程

当 HT 高滴度抗体背景下 CEUS 提示淋巴结异常时, 临床诊断需遵循多模态协同、逐步验证的核心原则, 通过分层引入辅助技术提升诊断准确性[23]。首先应联合弹性成像评估组织硬度, 炎性增生淋巴结多表现为均匀软硬度且弹性评分低, 转移灶则因纤维化和肿瘤浸润呈高硬度、高弹性评分, 该协同策略可显著降低假阳性率[27]; 若仍无法明确, 需行超声引导下细针穿刺活检(FNA), 穿刺样本需结合细胞学形态与免疫组化分析, 避免因淋巴细胞浸润干扰诊断[4]; 若 FNA 结果不确定, 应进一步开展 BRAF V600E 等分子检测, 其阳性结果对转移灶的确诊具有高度特异性, 可有效区分炎性增生与微小转移。

6. 当前研究的局限性

6.1. 抗体滴度与 CEUS 参数的相关性争议

目前关于 HT 患者自身抗体滴度(如抗甲状腺过氧化物酶抗体、抗甲状腺球蛋白抗体)与 CEUS 参数(如峰值强度、达峰时间)的关联性尚未明确。现有研究虽指出 HT 患者常伴随高抗体阳性率(42.3%) [23], 但缺乏直接证据阐明抗体水平对 CEUS 微血管显像的动态影响机制。例如, 有文献报道 HT 组 CEUS 参数存在异常, 但未量化抗体滴度与血流动力学参数(如微血管通透性)的因果关系。抗体滴度与 CEUS 参数的相关性争议源于多数研究未分层分析抗体浓度梯度对造影剂动力学的调控作用, 导致无法建立可靠的生物标志物关联模型。

6.2. 组织学验证样本量不足

组织病理学验证是确认 CEUS 诊断淋巴结转移效能的金标准, 但当前研究面临样本量不足的局限。例如, 关键队列研究仅纳入单中心 242 例疑似甲状腺癌患者进行淋巴结对比[4], 其中 HT 合并甲状腺癌的亚组样本更少(如文献[23]中 HT 占比 42.3%, 但未明确经病理学验证的转移淋巴结数量)。此外, 细针穿刺活检(FNA)虽用于淋巴结转移验证[4], 但其在 HT 背景下的假阴性率可能因淋巴细胞浸润干扰而升高, 且仍然缺少大样本、多中心研究。这种样本局限阻碍了 HT 微环境对 CEUS 诊断效能干扰机制的可靠统计推断。

6.3. 动物模型构建的技术难点

目前尚无能够准确模拟 HT 免疫微环境对 CEUS 影响的动物模型, 现有文献中也未出现成熟的 HT 合并甲状腺癌淋巴结转移相关动物模型, 主要在以下三个方面存在模型构建挑战。首先是疾病本身的复杂性, HT 作为典型自身免疫性疾病, 以淋巴细胞浸润、甲状腺滤泡细胞破坏为核心病理特征, 同

时伴随促炎细胞因子 IL-6、TNF- α 的合成增多, 进而引发细胞因子网络整体失调, 这为模型模拟带来基础障碍[9] [33]。其次是难以模拟转移过程, 甲状腺癌淋巴结转移需同步达成原发灶肿瘤稳定生长、淋巴管侵袭突破及转移灶成功定植等多个关键环节, 各环节的协调模拟尚存技术门槛。此外, 影像学验证同样存在挑战, 小动物 CEUS 成像分辨率存在先天局限, 对于直径 $< 1 \text{ cm}$ (对应面积 $< 1 \text{ cm}^2$) 的微小转移灶难以实现精准识别, 无法有效捕捉淋巴结内微血管的细微结构与功能变化[34]。

7. 未来研究方向

7.1. 单细胞测序解析 HT 特异性血管内皮细胞亚群

当前研究尚未系统阐明 HT 微环境中血管内皮细胞的异质性及其对 CEUS 的影响。单细胞测序技术可深入解析 HT 患者甲状腺组织中血管内皮细胞的分子分型, 识别与慢性炎症相关的特异性亚群(如高表达免疫调节因子的内皮细胞)。这有助于揭示 HT 微环境如何通过改变微血管密度及通透性干扰 CEUS 的血流动力学特征[35]。未来需建立 HT 动物模型或利用人源组织样本, 结合单细胞转录组学, 明确 HT 特异性血管内皮细胞亚群的标志物及其与淋巴细胞浸润的互作机制, 为靶向微血管异常的 CEUS 诊断优化提供理论依据。

7.2. 人工智能辅助的 CEUS 参数动态分析系统开发

现有研究表明, 深度学习模型(如 HT-RCM、HTNet)可提升甲状腺超声图像分类精度[36] [37], 但针对 CEUS 动态参数的自动化分析仍存在空白。未来需开发人工智能(AI)系统, 整合 CEUS 时间-强度曲线中的多参数(如峰值强度、达峰时间、灌注速率), 并融合灰度超声与弹性成像数据[38]。此类系统应具备动态追踪与多模态融合功能, 动态追踪可实时分析造影剂在淋巴结中的灌注模式, 区分 HT 背景下的炎性结节与转移灶[39] [40]; 多模态融合需结合临床病理数据(如抗体滴度)构建联合诊断模型, 提升淋巴结转移识别的特异性[41] [42]。现有研究显示, 基于超声的 AI 模型已初步应用于甲状腺结节诊断[43] [44], 但需进一步优化算法以解决 CEUS 图像边界模糊、运动伪影等问题[39] [45]。

7.3. 靶向免疫微环境的分子影像探针设计

HT 以淋巴细胞浸润和甲状腺滤泡破坏为典型特征, 其免疫微环境的形成依赖基质细胞与免疫细胞的协同驱动, 其中趋化因子 CXCL10、CXCR4 及免疫检查点分子 PD-L1 的高表达特性, 为探针设计提供了特异性靶向靶点[6] [46]。超声分子影像探针的核心架构由造影剂基质(微泡或纳米粒子)与靶向配体构成, 配体经化学偶联可实现 99.77% 的高结合效率; 探针注入后随血液循环抵达靶区, 通过配体与 PD-L1 或 CXCR4 的特异性结合, 借助声学信号变化反映微血管分布与免疫细胞密度, 而动态 CEUS 技术更可量化免疫浸润程度, 实现良恶性结节的鉴别[47]-[49]。针对 HT 合并甲状腺癌的诊疗需求, 需优先开发响应肿瘤微环境的纳米造影剂, 其中靶向 CXCR4 的微泡探针已在肝肿瘤研究中证实可诱导免疫原性细胞死亡、促进巨噬细胞极化以增强抗肿瘤免疫响应, 此类策略有望移植至甲状腺癌领域, 进一步提升诊疗协同效果[47] [49]。当前探针研发仍面临生物相容性不足、靶向效率有限的核心瓶颈, 未来需在 HT 合并甲状腺癌模型中开展系统验证, 通过检测探针在甲状腺组织的富集率及转移灶诊断准确率(目标 AUC > 0.85), 实现临床转化[46] [47]。

参考文献

- [1] 朱有志, 陈祥锦, 张真真, 等. 甲状腺癌并存桥本甲状腺炎的临床和病理分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(4): 217-220.

- [2] Huang, H., Xu, S., Ni, S., Liu, W. and Liu, S. (2023) Hashimoto's Thyroiditis Is Negatively Associated with Lymph Node Metastasis in PTMC. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 15525-15533. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05332-7>
- [3] Osborne, D., Choudhary, R., Vyas, A., Kampa, P., Abbas, L.F., Chigurupati, H.D., *et al.* (2022) Hashimoto's Thyroiditis Effects on Papillary Thyroid Carcinoma Outcomes: A Systematic Review. *Cureus*, **14**, e28054. <https://doi.org/10.7759/cureus.28054>
- [4] Zhang, Y., Lu, Y., Li, W., Zhao, J., Zhang, Y., He, H., *et al.* (2023) Lymphatic Contrast-Enhanced US to Improve the Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastasis from Thyroid Cancer. *Radiology*, **307**, e221265. <https://doi.org/10.1148/radiol.221265>
- [5] Yu, Y., Shi, L., Zhang, H. and Wang, Q. (2023) Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound for Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis. *Endocrine Connections*, **12**, e220341. <https://doi.org/10.1530/ec-22-0341>
- [6] Zhang, Q., Ye, X., Zhou, Z., Zhu, C., Li, R., Fang, Y., *et al.* (2022) Lymphocyte Infiltration and Thyrocyte Destruction Are Driven by Stromal and Immune Cell Components in Hashimoto's Thyroiditis. *Nature Communications*, **13**, Article No. 775. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28120-2>
- [7] 强旭钊, 林奉森, 乔玉芳, 等. 超声造影联合超声弹性成像诊断桥本甲状腺炎背景下甲状腺癌及颈部淋巴结转移的价值[J]. 临床超声医学杂志, 2022, 24(12): 925-929.
- [8] Klubo-Gwiedzinska, J. and Wartofsky, L. (2022) Hashimoto Thyroiditis: An Evidence-Based Guide: Etiology, Diagnosis and Treatment. *Polski Archiwum Medycyny Wewnetrznej*, **132**, Article ID: 16222. <https://doi.org/10.20452/pamw.16222>
- [9] Wrońska, K., Hałasa, M. and Szczuko, M. (2024) The Role of the Immune System in the Course of Hashimoto's Thyroiditis: The Current State of Knowledge. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 6883. <https://doi.org/10.3390/ijms25136883>
- [10] Wang, Y., Fang, S. and Zhou, H. (2023) Pathogenic Role of Th17 Cells in Autoimmune Thyroid Disease and Their Underlying Mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **37**, Article ID: 101743. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101743>
- [11] Lechner, M.G., Zhou, Z., Hoang, A.T., Huang, N., Ortega, J., Scott, L.N., *et al.* (2023) Clonally Expanded, Thyrotoxic Effector CD8⁺ T Cells Driven by IL-21 Contribute to Checkpoint Inhibitor Thyroiditis. *Science Translational Medicine*, **15**, eadg0675. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adg0675>
- [12] Merakchi, K., Djerbib, S., Dumont, J., Miot, F. and De Deken, X. (2023) Severe Autoimmune Thyroiditis in Transgenic NOD.H2^{b4} Mice Expressing Interleukin-4 in the Thyroid. *Thyroid*, **33**, 351-364. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0448>
- [13] Chen, L., Yan, C., Huang, C., Jiang, Z., Lin, R., Wu, X., *et al.* (2025) Higher Dietary Zinc Intake Increases the Risk of Autoimmune Thyroiditis. *Postgraduate Medical Journal*, **101**, 644-652. <https://doi.org/10.1093/postmj/qgae202>
- [14] Vargas-Uricoechea, H. (2023) Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells*, **12**, Article 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918>
- [15] dos Santos Valsecchi, V.A., Betoni, F.R., Ward, L.S. and Cunha, L.L. (2023) Clinical and Molecular Impact of Concurrent Thyroid Autoimmune Disease and Thyroid Cancer: From the Bench to Bedside. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **25**, 5-17. <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09846-w>
- [16] Monabbati, S., Fu, P., Asa, S.L., Pathak, T., Willis, J.E., Shi, Q., *et al.* (2024) Machine Vision—Detected Peritumoral Lymphocytic Aggregates Are Associated with Disease-Free Survival in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *Laboratory Investigation*, **104**, Article ID: 102168. <https://doi.org/10.1016/j.labinv.2024.102168>
- [17] Chi, J., Chen, J., Wu, B., Zhao, J., Wang, K., Yu, X., *et al.* (2025) A Dual-Branch Cross-Modality-Attention Network for Thyroid Nodule Diagnosis Based on Ultrasound Images and Contrast-Enhanced Ultrasound Videos. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, **29**, 1269-1282. <https://doi.org/10.1109/jbhi.2024.3472609>
- [18] Chen, F., Han, H., Wan, P., Chen, L., Kong, W., Liao, H., *et al.* (2024) Do as Sonographers Think: Contrast-Enhanced Ultrasound for Thyroid Nodules Diagnosis via Microvascular Infiltrative Awareness. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **43**, 3881-3894. <https://doi.org/10.1109/tmi.2024.3405621>
- [19] Xiao, L., Zhou, J., Tan, W., Liu, Y., Zheng, H., Wang, G., *et al.* (2023) Contrast-Enhanced US with Perfluorobutane to Diagnose Small Lateral Cervical Lymph Node Metastases of Papillary Thyroid Carcinoma. *Radiology*, **307**, e221465. <https://doi.org/10.1148/radiol.221465>
- [20] Zhao, S., Chen, Y., Yang, K., Luo, Y., Ma, B. and Li, Y. (2022) A Local and Global Feature Disentangled Network: Toward Classification of Benign-Malignant Thyroid Nodules from Ultrasound Image. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **41**, 1497-1509. <https://doi.org/10.1109/tmi.2022.3140797>
- [21] Ruan, J., Xu, X., Cai, Y., Zeng, H., Luo, M., Zhang, W., *et al.* (2022) A Practical CEUS Thyroid Reporting System for Thyroid Nodules. *Radiology*, **305**, 149-159. <https://doi.org/10.1148/radiol.212319>
- [22] Lin, Y., Huang, J., Chen, Y., Wen, Z., Cao, Y., Zhang, L., *et al.* (2022) Evaluation of Perfluoropropane (C₃F₈)-Filled

- Chitosan Polyacrylic Acid Nanobubbles for Ultrasound Imaging of Sentinel Lymph Nodes and Tumors. *Biomaterials Science*, **10**, 6447-6459. <https://doi.org/10.1039/d2bm01140a>
- [23] Liu, Y., Bao, L., Li, G., Kong, W., Li, X., Wang, J., *et al.* (2025) Identification of Oncogenic Alterations in 124 Cases of Pediatric Papillary Thyroid Carcinoma: BEND7::ALK, DLG5::RET, and CCDC30::ROS1 Fusions Induce MAPK Pathway Activation. *Endocrine Pathology*, **36**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1007/s12022-025-09850-7>
- [24] Chen, C., Zhang, Y., Liu, Q., Wang, M., Mou, S., Luo, J. and Zhou, G. (2025) Impact of Real-Time Contrast-Enhanced Ultrasound on Thyroid Function in Microwave Ablation Treatment of Thyroid Tumors. *American Journal of Cancer Research*, **15**, 32-41. <https://doi.org/10.62347/ojud6634>
- [25] Bojunga, J. and Trimboli, P. (2024) Thyroid Ultrasound and Its Ancillary Techniques. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **25**, 161-173. <https://doi.org/10.1007/s1154-023-09841-1>
- [26] 李潜, 韦亚楠, 王雁. 桥本甲状腺炎患者颈部淋巴结分布及超声声像图特征[J]. 郑州大学学报(医学版), 2015, 50(5): 720-722.
- [27] Anderson, L., Middleton, W.D., Teefey, S.A., Reading, C.C., Langer, J.E., Desser, T., *et al.* (2010) Hashimoto Thyroiditis: Part 2, Sonographic Analysis of Benign and Malignant Nodules in Patients with Diffuse Hashimoto Thyroiditis. *American Journal of Roentgenology*, **195**, 216-222. <https://doi.org/10.2214/ajr.09.3680>
- [28] 赵瑞娜, 张波, 杨筱, 等. 超声造影对桥本甲状腺炎合并甲状腺结节的诊断价值[J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(1): 66-70.
- [29] Wang, Z., Yao, Q., Bao, L., Chang, H., Ren, M., Xue, T., *et al.* (2024) Clinicopathological Features of *CCDC6-RET* and *NCOA4-RET* Fusions in Thyroid Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study in a Chinese Population. *Thyroid*, **34**, 1260-1270. <https://doi.org/10.1089/thy.2024.0151>
- [30] Wu, F., Pan, T., Huang, X., Huang, K., Shi, J., Mao, L., *et al.* (2025) Revolutionizing Thyroid Nodule Diagnosis in Hashimoto's Thyroiditis: AI-Driven Radiomics and Deep Learning Model. *International Journal of Surgery*, 1-44. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000004546>
- [31] Xu, S., Huang, H., Qian, J., Liu, Y., Huang, Y., Wang, X., *et al.* (2021) Prevalence of Hashimoto Thyroiditis in Adults with Papillary Thyroid Cancer and Its Association with Cancer Recurrence and Outcomes. *JAMA Network Open*, **4**, e2118526. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.18526>
- [32] Deng, P., Han, X., Wei, X. and Chang, L. (2022) Automatic Classification of Thyroid Nodules in Ultrasound Images Using a Multi-Task Attention Network Guided by Clinical Knowledge. *Computers in Biology and Medicine*, **150**, Article ID: 106172. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.106172>
- [33] Hoshikawa, S., Nakagawa, Y., Ozaki, H., Takahashi, Y., Ito, S., Yoshida, K., *et al.* (2013) Effects of Green Tea Polyphenols on Iodide-Induced Autoimmune Thyroiditis in Nonobese Diabetic Mice. *Immunological Investigations*, **42**, 235-246. <https://doi.org/10.3109/08820139.2012.753611>
- [34] Ha, S., Lee, H., Cho, A., Hwang, S.I. and Lee, H.J. (2020) Evaluation of Lymph Node Metastasis in a Rabbit Tumor Model: Correlations between Contrast-Enhanced Ultrasound and Pathologic Findings. *Ultrasonography*, **39**, 60-69. <https://doi.org/10.14366/usg.19010>
- [35] Álvarez-Sierra, D., Marín-Sánchez, A., Gómez-Brey, A., Bello, I., Caubet, E., Moreno-Llorente, P., *et al.* (2022) Lymphocytic Thyroiditis Transcriptomic Profiles Support the Role of Checkpoint Pathways and B Cells in Pathogenesis. *Thyroid*, **32**, 682-693. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0694>
- [36] Jiang, W., Luo, T., Liang, Z., Chen, K., He, J., Zhao, Z., *et al.* (2024) FBENet: Feature-Level Boosting Ensemble Network for Hashimoto's Thyroiditis Ultrasound Image Classification. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, **28**, 5360-5369. <https://doi.org/10.1109/jbhi.2024.3414389>
- [37] Zhang, Q., Zhang, S., Pan, Y., Sun, L., Li, J., Qiao, Y., *et al.* (2022) Deep Learning to Diagnose Hashimoto's Thyroiditis from Sonographic Images. *Nature Communications*, **13**, Article No. 3759. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31449-3>
- [38] Xiao, F., Li, J., Han, Z., Liu, F., Yu, J., Xie, M., *et al.* (2023) Multimodality US versus Thyroid Imaging Reporting and Data System Criteria in Recommending Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules. *Radiology*, **307**, e221408. <https://doi.org/10.1148/radiol.221408>
- [39] Zhang, H.Z., Chen, Q. and Wu, G.F. (2016) Clinical Application of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Differential Diagnosis of Properties of Patients with Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Nodules. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery*, **30**, 1243-1245.
- [40] Yan, C., Zhao, Y., Zhang, Q. and He, X. (2025) Hashimoto's Thyroiditis and Its Activity Status Influence the Assessment of Lymph Node Metastasis of Thyroid Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1567181. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1567181>
- [41] Feng, J., Zheng, F., Liu, S., Qi, G., Ye, X., Ye, J., *et al.* (2025) Preoperative Prediction of Occult Level V Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma: Development and Validation of a Radiomics-Driven Nomogram Model. *Academic Radiology*, **32**, 1360-1372. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2024.10.001>

-
- [42] Xiang, Z., Zhuo, Q., Zhao, C., Deng, X., Zhu, T., Wang, T., *et al.* (2022) Self-Supervised Multi-Modal Fusion Network for Multi-Modal Thyroid Ultrasound Image Diagnosis. *Computers in Biology and Medicine*, **150**, Article ID: 106164. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.106164>
- [43] Zhao, H.N., Yin, H., Liu, J.Y., Song, L.L., Peng, Y.L. and Ma, B.Y. (2024) Deep Learning-Assisted Ultrasonic Diagnosis of Cervical Lymph Node Metastasis of Thyroid Cancer: A Retrospective Study of 3059 Patients. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1204987. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1204987>
- [44] Yu, Z., Liu, S., Liu, P. and Liu, Y. (2023) Automatic Detection and Diagnosis of Thyroid Ultrasound Images Based on Attention Mechanism. *Computers in Biology and Medicine*, **155**, Article ID: 106468. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.106468>
- [45] Kang, Q., Lao, Q., Gao, J., Liu, J., Yi, H., Ma, B., *et al.* (2024) Deblurring Masked Image Modeling for Ultrasound Image Analysis. *Medical Image Analysis*, **97**, Article ID: 103256. <https://doi.org/10.1016/j.media.2024.103256>
- [46] Wang, X., Shen, W., Yao, L., Li, C., You, H. and Guo, D. (2025) Current Status and Future Prospects of Molecular Imaging in Targeting the Tumor Immune Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1518555. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1518555>
- [47] Zhang, G., Ye, H., Sun, Y. and Guo, Z. (2022) Ultrasound Molecular Imaging and Its Applications in Cancer Diagnosis and Therapy. *ACS Sensors*, **7**, 2857-2864. <https://doi.org/10.1021/acssensors.2c01468>
- [48] Kumar, U.S., Natarajan, A., Massoud, T.F. and Paulmurugan, R. (2022) FN3 Linked Nanobubbles as a Targeted Contrast Agent for US Imaging of Cancer-Associated Human PD-L1. *Journal of Controlled Release*, **346**, 317-327. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.04.030>
- [49] Qiu, Y., Cao, J., Liao, J., Duan, Y., Chen, S., Cheng, R., *et al.* (2025) CXCR4-Targeted Ultrasound Microbubbles for Imaging and Enhanced Chemotherapy/Immunotherapy in Liver Cancer. *Acta Biomaterialia*, **197**, 416-430. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2025.03.018>