

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.024

❖ 临床研究 ❖

血清学与影像学联合检测在甲状腺功能亢进和妊娠合并 Graves 病鉴别诊断中的临床价值

郑忠菊¹, 韦永琼¹, 杨淑哲¹, 侯莉²

(电子科技大学医学院附属妇女儿童医院·成都市妇女儿童中心医院, 1. 检验科; 2. 超声科, 四川 成都 610091)

【摘要】目的: 分析甲状腺功能、甲状腺自身抗体、甲状腺彩超检查鉴别甲状腺功能亢进 (GHT) 和妊娠合并 Graves 病 (GDP) 的临床价值。**方法:** 按病理分型不同将 64 例未经治疗的妊娠期甲状腺功能亢进患者分为 GHT 组与 GDP 组, 每组各 32 例; 选取同一阶段正常体检的 32 例妊娠期甲状腺功能正常者作为对照组 1; 32 名非妊娠期甲状腺功能正常者为对照组 2。比较各组甲状腺上动脉收缩期峰值血流速度 (STA-PSV)、甲状腺上动脉舒张期内径 (STA-D)、甲状腺功能 [三碘甲状腺原氨酸 (T₃)、甲状腺素 (T₄)、促甲状腺激素 (TSH)]、甲状腺自身抗体 [抗甲状腺球蛋白抗体 (TG-Ab)、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPO-Ab)、促甲状腺受体抗体 (TRAb)]。**结果:** GDP 组 STA-PSV 水平平均高于其他 3 组, GDP 组 STA-D 水平平均高于其他 3 组 ($P < 0.05$); GHT 组中 I 度肿大患者占 37.50% (12/32), GDP 组中 I 度肿大患者占 43.75% (14/32), 两组间无统计学差异 ($P > 0.05$), 但 II 度肿大仅存在于 GDP 组患者, 占 40.63% (13/32), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); GDP 组患者 T₃、T₄ 水平平均高于其他 3 组, TSH 水平低于其他 3 组, TRAb 水平高于其他 3 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); GDP 组 TGA 水平高于其他 3 组, GDP 组 TPO-Ab 水平高于其他 3 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 针对 GHT 和 GDP 患者的鉴别诊断, 仅依靠彩超的诊断有效性相对较低, 可联合甲状腺功能及甲状腺自身抗体检查进行鉴别诊断, 应用价值更高。

【关键词】 甲状腺功能亢进; 妊娠期; 格雷夫斯病; 甲状腺功能; 鉴别诊断

【中图分类号】 R446.6; R714.256 **【文献标志码】** A

Value analysis about the combined detection of serological and imaging in differentiating GHT and GDP

ZHENG Zhong-ju¹, WEI Yong-qiong¹, YANG Shu-zhe¹, HOU Li²

(1. Department of Laboratory; 2. Department of Ultrasound, Chengdu Women and Children's Central Hospital, Women and Children's Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610091, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To analyze the application value of thyroid function, thyroid autoantibody and thyroid color Doppler ultrasonography in differentiating hyperthyroidism (GHT) and pregnancy complicated with Graves disease (GDP). **Methods:** 64 patients with hyperthyroidism in pregnancy who were not treated were selected and divided into GHT group and GDP group, 32 cases in each group. At the same time, 32 patients with normal thyroid function in pregnancy who underwent physical examination at the same stage were selected as control group 1 and 32 non pregnant individuals with normal thyroid function served as control group 2. The systolic peak blood flow velocity (STA-PSV) and diastolic diameter (STA-D) of superior thyroid artery, thyroid function [triiodothyronine (T₃), thyroxine (T₄) and thyroid stimulating hormone (TSH)], thyroid autoantibodies [anti thyroglobulin antibody (TG-Ab), thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab), thyroid stimulating receptor antibody (TRAb)] were compared between groups. **Results:** The levels of STA-PSV in GDP group was higher than that in GHT, control group 1 and control group 2. The levels of STA-D in GDP group was higher than that in GHT, control group 1 and control group 2 ($P < 0.05$). The patients with grade I swelling accounted for 37.50% (12/32) in GHT group and 43.75% (14/32) in GDP group, there was no significant difference between the groups ($P > 0.05$). Grade II swelling only existed in GDP group, accounted for 40.63% (13/32), there was significant difference between the groups ($P < 0.05$). The levels of T₃ and T₄ in GDP group were higher than those in the other three groups, the level of TSH was lower than those in the other three groups, and the level of TRAb was higher than those in the other three groups ($P < 0.05$). The level of TGA in GDP group was higher than that in the other three groups, and the level of TPO-Ab in GDP group was higher than that in the other three groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** For the differential diagnosis of patients with GHT and GDP, the diagnostic effectiveness of only relying on color Doppler ultrasound is relatively low. It can be combined with thyroid function and thyroid autoantibody examination for dif-

作者简介: 郑忠菊 (1978 -), 女, 主管技师。E-mail: 86831620@qq.com

通讯作者: 杨淑哲。E-mail: 787867563@qq.com

ferential diagnosis, which has higher application value.

【Key words】 Hyperthyroidism; Pregnancy; Graves; Thyroid function; Differential diagnosis

甲状腺功能亢进 (differentiating hyperthyroidism, GHT) 和妊娠合并 Graves 病 (Graves disease, GDP) 是临床常见的妊娠期甲状腺相关疾病, 其中甲状腺功能亢进在妊娠期发病率为 0.1% ~ 0.4%^[1-3]。GHT 属于孕妇在孕早期出现过量的绒毛膜促性腺激素促进机体分泌大量甲状腺激素 (thyroid hormone, T4), 进而对机体促甲状腺素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 分泌产生抑制作用, 程度较轻的患者会出现 TSH 下降, 严重时患者会出现游离 T4 升高, 引起妊娠期甲状腺毒症, 但上述异常情况均可在妊娠期中自行缓解^[4-5]。GDP 由于促甲状腺受体抗体 (thyrotropin receptor antibody, TRAb) 自主兴奋甲状腺滤泡细胞, 能够引发 GHT, 且不能自行缓解, 若不及时给予针对性治疗, 则对母婴均造成严重影响^[6]。TRAb 作为一种甲状腺自身抗体, 是在毒性弥漫性甲状腺自身免疫过程中生成的, 对甲状腺激素具有刺激作用。目前临床关注的重点在于如何尽快、尽早对两种疾病进行鉴别诊断, 提高临床治疗有效率。既往临床大多依据患者是否存在甲状腺病史、部分突出症状或甲状腺抗体检查结果作为主要诊断依据, 但大部分患者常不具备上述典型特点, 因此既往鉴别诊断的效果并不理想。部分 GDP 患者能够在甲状腺动脉处听到杂音, 但 GHT 患者则没有, 该现象表明 GDP 患者的血流更加丰富^[7-9]。彩超联合甲状腺功能检查对鉴别非妊娠期 Graves 病及甲状腺毒症的效果较确切^[10]。目前对于妊娠期女性 GHT 和 GDP 的鉴别诊断主要基于甲状腺功能和甲状腺自身抗体指标检测的研究, 未见甲状腺功能指标与影像学相关性的研究报道。本研究将影像学与血清学进行联合应用, 探讨多方式联合检测对鉴别诊断妊娠期 GHT、GDP 的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 7 月至 2020 年 7 月成都市妇女儿童中心医院收治的 64 例未经治疗的妊娠期甲状腺患者作为研究对象, 按照病理分型不同分为 GHT 组和 GDP 组, 每组各 32 例; 并选取 32 例同期体检的妊娠期甲状腺功能正常者作为对照组 1, 32 名未处于妊娠期甲状腺功能正常者为对照组 2。GHT 组中, 年龄 22 ~ 36 岁; GDP 组中, 年龄 24 ~ 38 岁; 对照组 1 中, 年龄 22 ~ 34 岁; 对照组 2 中, 年龄 23 ~ 37 岁。各组对象年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究符合《赫尔辛基宣言》。纳入标准:

(1) 年龄 20 ~ 40 岁; (2) 妊娠期患者均停经 8 ~ 12 周; (3) GDP 组患者 TSH 受体抗体均高于正常值, 且部分患者表现出高代谢; (4) 能够自主配合完成彩超检查; (5) 所有受试者、家属均签署同意书。排除标准: (1) 存在甲状腺结节或既往有甲状腺手术治疗史; (2) 入组前使用抗甲状腺药物或甲状腺素; (3) 除 GDP 组患者之外合并甲亢的患者; (4) 中途退出或不能参与研究全过程的受试者。

1.2 方法

1.2.1 彩色多普勒超声检查 借助彩色多普勒超声诊断仪 (GE Voluson E10, 11L-D 线阵探头) 二维超声观察患者甲状腺体及病变情况, 彩超观察患者血流信号情况。步骤: 分别找到患者两侧甲状腺上动脉, 测定甲状腺上动脉收缩期峰值血流速度 (STA-PSV)、甲状腺上动脉舒张期内径 (STA-D), 取样容积: 1 ~ 2 mm、夹角: 0° ~ 60°, STA-PSV 结果需重复测定 3 次取平均值, 检查方法均由同一台彩超完成, 并由同一组超声科医师进行。

1.2.2 甲状腺功能和自身抗体 采用西门子全自动化学发光免疫分析仪 (Atellica IM1600) 检测三碘甲状腺原氨酸 (3, 5, 3'-triiodothyronine, T3)、T4、TSH、抗甲状腺球蛋白抗体 (TG-Ab)、抗甲状腺微粒体抗体 (TPO-Ab)。

1.3 观察指标

(1) 彩超检查结果; (2) 血流分级; (3) 甲状腺功能检查结果; (4) 甲状腺自身抗体检查结果。

1.4 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 组间比较使用 χ^2 检验; 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较使用 t 检验, 多组间比较采用方差分析; 等级资料以频数表示, 组间比较使用 U 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间彩超检查结果比较

GDP 组 STA-PSV 及 STA-D 均高于其他 3 组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 GDP 组与 GHT 组甲状腺肿大程度比较

GHT 组 I 度肿大患者占 37.50% (12/32), GDP 组 I 度肿大患者占 43.75% (14/32), 组间对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但 II 度肿大仅存在于 GDP 组患者, 占 40.63% (13/32), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 组间彩超检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	STA-PSV (cm/s)	STA-D (mm)
GHT 组 (n=32)	38.22 ± 10.65 *	1.68 ± 0.44 *
GDP 组 (n=32)	62.44 ± 13.12	2.38 ± 0.41
对照组 1 (n=32)	33.15 ± 10.25 *	1.68 ± 0.35 *
对照组 2 (n=32)	32.18 ± 8.74 *	1.54 ± 0.28 *
F 值	208.849	32.702
P 值	<0.001	<0.001

* P < 0.005, 与 GDP 组比较。

表 2 GDP 及 GHT 组间甲状腺肿大程度比较 [n (%)]

组别	甲状腺肿大程度	
	I 级	II 级
GHT 组 (n=32)	12 (37.50)	0 (0.00)
GDP 组 (n=32)	14 (43.75)	13 (40.63)
χ^2 值	0.259	16.314
P 值	0.611	<0.001

2.3 组间甲状腺功能检查结果比较

GDP 组患者 T3、T4 及 TRAb 水平均高于其他 3 组, TSH 水平低于其他 3 组, 差异均具有统计学意义 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 组间甲状腺功能检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	T3 (pmol/L)	T4 (pmol/L)	TSH (mIU/L)	TRAb (IU/mL)
GHT 组 (n=32)	10.25 ± 1.22 *	28.54 ± 3.12 *	0.162 ± 0.028 *	10.08 ± 1.39 *
GDP 组 (n=32)	20.32 ± 4.12	39.44 ± 6.51	0.041 ± 0.013	12.33 ± 2.74
对照组 1 (n=32)	5.21 ± 1.18 *	14.39 ± 4.17 *	1.108 ± 0.512 *	1.32 ± 0.32 *
对照组 2 (n=32)	5.01 ± 1.42 *	13.64 ± 5.12 *	1.079 ± 0.478 *	1.58 ± 0.48 *
F 值	300.914	204.301	86.084	426.667
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

* P < 0.05, 与 GDP 组比较。

2.4 组间甲状腺自身抗体检查结果比较

GDP 组 TGA 及 TPO-Ab 水平均高于其他 3 组, 差异均有统计学意义 (P < 0.05)。见表 4。

表 4 组间甲状腺自身抗体检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$, IU/mL)

组别	TGA	TPO-Ab
GHT 组 (n=32)	142.15 ± 32.11 *	134.75 ± 28.44 *
GDP 组 (n=32)	268.33 ± 12.64	416.87 ± 38.62
对照组 1 (n=32)	152.17 ± 28.77 *	100.32 ± 2.78 *
对照组 2 (n=32)	150.32 ± 13.94 *	106.78 ± 2.46 *
F 值	209.739	1281.229
P 值	<0.001	<0.001

* P < 0.05, 与 GDP 组比较。

3 讨论

GHT 和 GDP 是临床常见的妊娠期甲状腺相关疾病, 临床 GHT 中以合并 Graves 病为主, 主要由患者自身免疫及妊娠期精神刺激导致^[11-12]。针对 GHT 和 GDP, 临床治疗方案存在一定差异, 因此对

该病的鉴别诊断是临床关注的重点。

GDP 患者甲状腺动脉血流速度相对较快, 因此可借助彩超进行诊断^[13], 但对症状相似的 GHT 及 GDP 进行鉴别诊断的应用价值相对较低。原因在于: 彩超对典型图像特征的依赖相对较强, 对于分辨率较低或特征性较差的图像, 极易出现漏诊或误诊, 因此在鉴别诊断应用上存在局限性。本研究结果显示, I 度肿大 GHT、GDP 患者及对照组在影像学上差异不显著, 针对甲状腺一级肿大妊娠期女性, 通过影像学中甲状腺肿大指标不易进行鉴别 GHT 和 GDP。但 STA-PSV 水平及 STA-D 水平在 GDP 患者中是显著高于其他 3 组。究其原因可能为: GDP 患者甲状腺滤细胞不仅受到 HCG 的影响, 同时受 TRAb 兴奋影响, 血流情况改变显著, 对甲状腺功能的亢进程度更显著。

甲状腺功能指标在 GHT 和 GDP 的鉴别诊断具有一定应用价值^[14]。本研究中, GDP 组患者 T3、T4 及 TRAb 水平高于其他 3 组, TSH 水平显著低于其他 3 组; 说明 T3、T4 及 TRAb 指标具有鉴别 GHT 和 GDP 的临床意义, 这可能是因为 T3、T4 表达水平异常, 即可反应甲状腺功能异常^[15], GHT 和 GDP 对甲状腺功能影响具有一定差异性, 因此指标异常程度也具有一定差异性。GHT 患者 TSH 水平升高的主要原因在于, 妊娠早期受人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 刺激而出现的生理性升高, 在妊娠期能够自行缓解, 因而 GHT 患者甲状腺激素的升高程度相对较轻, 对 TSH 的抑制程度较轻^[16-17]。本研究中, GDP 组 TGA 及 TPO-Ab 水平高于其他 3 组, 提示 TGA 及 TPO-Ab 在鉴别 GHT 和 GDP 具有临床价值。TPOAb 和 TGAb 阳性与甲状腺功能异常相关^[18-20], 同时这两项指标也反应机体免疫系统应答状态, 可能由于 GHT 和 GDP 疾病对自身免疫系统影响程度不一致, 引起 TPOAb 和 TGAb 差异。但对于妊娠期女性, 妊娠时产生的激素可干扰垂体—甲状腺轴, 从而干扰甲状腺血清学检测结果^[21], 因此会导致甲状腺功能检测值误差。有研究^[22]显示, 甲状腺功能指标变化情况, 并不能够有效鉴别 GHT、GDP。因此仅仅依靠甲状腺功能指标鉴别 GHT 和 GDP 具有一定风险。

综上, 针对 GHT 和 GDP 患者的鉴别诊断, 单一应用彩超或血清指标进行鉴别诊断的效果均低于联合诊断, 彩超与甲状腺功能指标及甲状腺自身抗体联合检测有一定的临床推广价值。

参考文献

[1] Reddy V, Taha W, Kundumadam S, et al. Atrial fibrillation and hy-

- perthyroidism: a literature review[J]. *Indian Heart Journal*, 2017, 69(4): 545 - 550.
- [2] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, *et al.* 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 2016, 26(10): 1343 - 1421.
- [3] Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and pregnancy[J]. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2019, 48(3): 533 - 545.
- [4] 罗莉芸. 高龄孕妇 125 例孕早期甲状腺过氧化物酶抗体、游离甲状腺素与促甲状腺素激素检验结果分析[J]. *重庆医学*, 2019, 48(S1): 153 - 155.
- [5] 王雁, 戴辉华. 优甲乐替代疗法联合早期综合干预对妊娠期甲状腺功能减退孕妇血清 TSH、FT4、TPOAb 水平及后代智力发育的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(10): 2247 - 2249.
- [6] 汤进, 黄晓霞, 孔花娟, 等. TSH、TPOAb、TRAb、TGAb 检测在甲状腺疾病临床诊断中的应用研究[J]. *现代医学*, 2019, 47(7): 847 - 850.
- [7] Andersen SL, Andersen S. Hyperthyroidism in pregnancy: evidence and hypothesis in fetal programming and development[J]. *Endocrine Connections*, 2021, 10(2): R77 - R86.
- [8] 陈欣欣, 王凤鸣, 从相国, 等. Graves 病外周血 CD4 + T 细胞 ICOS 及 CD19 + B 细胞 ICOSL 高表达且与促甲状腺素受体抗体 (TRAb) 水平正相关[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(12): 1102 - 1108.
- [9] 欧慧婷, 汪新宇, 余怀新, 等. H2S 对 Graves 甲亢小鼠甲状腺功能与甲状腺滤泡上皮细胞损伤的保护作用及机制[J]. *西部医学*, 2021, 33(8): 1138 - 1144.
- [10] 陈立立, 俞一飞, 曾芳芳, 等. 第 3 代促甲状腺素受体抗体测定法 (Elecsys) 对甲状腺毒症鉴别诊断价值[J]. *中国临床医学*, 2021, 28(1): 80 - 84.
- [11] 李冬, 吕杰强. 妊娠期促甲状腺激素异常与甲状腺过氧化物酶抗体的关系及各相关指标对其产科并发症的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(7): 1416 - 1419.
- [12] 梁艳, 邱海山, 彭林平, 等. 惠州地区各妊娠期孕妇甲状腺功能指标参考区间建立及妊娠早期不同 TPOAb 滴度对甲状腺功能的影响[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(24): 3593 - 3596, 3600.
- [13] 方娣, 姚晓漫, 孙文静, 等. 甲状腺结节良恶性的彩色多普勒超声特征及其诊断价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(1): 158 - 161.
- [14] 陈媛媛, 韩姘, 薛凤霞. 妊娠期低甲状腺素血症对子代认知及运动功能影响的研究进展[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(5): 344 - 347.
- [15] Torre F, Calogero AE, Condorelli RA, *et al.* Effects of oral contraceptives on thyroid function and vice versa[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2020, 43(9): 1181 - 1188.
- [16] 辛春, 杨金萍, 许建. L-T4 替代疗法联合早期综合干预治疗妊娠期亚临床甲减的临床研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(11): 1345 - 1348.
- [17] 周丽霞, 李李, 王燕, 等. 免疫球蛋白联合黄体酮和人绒毛膜促性腺激素治疗抗心磷脂抗体阳性复发性流产的临床疗效[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(6): 1112 - 1116.
- [18] Laurberg P, Andersen SL. ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: pregnancy and the incidence, diagnosing and therapy of Graves' disease[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2016, 175(5): R219 - R230.
- [19] 田燕, 刘靖芳, 汤旭磊, 等. 甘肃地区成人碘营养状况与 TSH、甲状腺自身抗体和甲状腺结节关系的研究[J]. *营养学报*, 2019, 41(3): 248 - 252.
- [20] Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2022, 18(3): 158 - 171.
- [21] 孙云, 杨国栋, 李峰, 等. 甲状腺自身抗体水平在评估妊娠期甲状腺功能中的应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(22): 5179 - 5181.
- [22] 寿叶女, 金秀萍, 寿何庆, 等. 桥本甲状腺炎育龄妇女 AMH 与甲状腺功能指标的相关性分析[J]. *浙江医学*, 2021, 43(11): 1213 - 1216.

(收稿日期: 2023 - 02 - 19)

修回日期: 2023 - 03 - 29)