

## 述评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.11.001

## 妊娠期甲状腺毒症鉴别诊断的研究进展

欢迎扫码观看  
文章视频简介

郭念 薛萌 梁真



**通信作者简介:**梁真, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 现任深圳市人民医院副院长。2004年毕业于中山大学中山医学院, 获内分泌医学博士学位; 2012年赴哈佛大学从事糖尿病视网膜病变博士后研究工作; 2018年赴霍普金斯大学医学院附属医院老年医学中心学习。担任中国老年医学会内分泌代谢专委会常委、中国老年医学内分泌代谢专委会胰岛细胞学组副主委、中华医学会老年医学分会内分泌学组委员、中国医师协会老年科医师分会委员、广东省保健协会糖尿病分会副主委、广东省保健协会甲状腺分会副主委、中国老年医学骨质疏松分会常委及省市多个专业学会的副主委及常委等。从事临床工作20余年, 擅长各种类型糖尿病的精准确治疗及个性化管理; 擅长骨质疏松、高尿酸血症、高脂血症等代谢性疾病的治疗及管理; 擅长甲状腺功能亢进、甲状腺功能减低、甲状腺癌的诊疗以及垂体、肾上腺、性腺等内分泌疾病的诊疗等。2013年开始关注老年医学发展, 对老年人的衰弱、老化、肌肉减少及多种慢性病共存的管理进行了深入研究并积累了大量经验, 在深圳市率先引入老年综合评估技术及建立跨学科合作团队, 率先成立缓和医疗协会, 致力推动安宁疗护服务体系理念及建设。培养硕士研究生8名。获国家自然科学基金1项, 省自然科学基金1项, 省市级课题6项; 国家级成果1项; 发表SCI及核心期刊论文30余篇; 主编专著1部, 参编专著3部。

**【摘要】** 妊娠期甲状腺毒症主要包括妊娠一过性甲状腺功能亢进(GTT)和Graves病(GD), 2种疾病的治疗方法截然不同, 因此鉴别诊断尤为重要。但目前鉴别GTT与GD缺乏金标准, 根据患者既往病史、临床表现结合甲状腺相关抗体是目前最常用的鉴别方法。近几年国内外一些研究者提出其他有意义的鉴别指标, 例如: 甲状腺相关抗体、甲状腺彩色多普勒超声检查中的甲状腺上动脉收缩期平均峰值血流速度、甲状腺激素及绒毛膜促性腺激素等。该文对每个指标的鉴别诊断意义进行总结, 以期对鉴别妊娠期GTT与GD提供更好的参考依据。

**【关键词】** 妊娠期甲状腺毒症; 妊娠一过性甲状腺功能亢进; Graves病

**Research progress on differential diagnosis of thyrotoxicosis during pregnancy** Guo Nian, Xue Meng, Liang Zhen. Department of Endocrinology, The Second Clinical Medical College, Jinan University (Shenzhen People's Hospital), Shenzhen 518020, China  
Corresponding author, Liang Zhen, E-mail: Liang.zhen@szhospital.com

**【Abstract】** Thyrotoxicosis during pregnancy mainly includes gestational transient thyrotoxicosis (GTT) and Graves' disease (GD). It is important to distinguish between GTT and GD because these two diseases are treated differently. At present, gold standard is lacking for the differential diagnosis of two diseases. Detection of thyroid-related antibodies combined with medical history and clinical manifestations are the most common differential methods. In recent years, researchers at home and abroad have proposed alternative valuable differential indexes, such as thyroid-related antibody, superior thyroid artery peak systolic velocity of color Doppler ultrasound of the thyroid, thyroid hormone and human chorionic gonadotropin, etc. In this article, the differential diagnosis significance of each index was summarized, aiming to provide better reference for the differential diagnosis of GTT in pregnancy and GD.

**【Key words】** Thyrotoxicosis during pregnancy; Gestational transient thyrotoxicosis; Graves' disease

妊娠一过性甲状腺功能亢进(GTT)是绒毛膜促性腺激素(HCG)诱导的非免疫性疾病, 妊娠期妇女中1%~3%会出现GTT, 常在妊娠18周前自行缓解<sup>[1]</sup>。有研究表明GTT对

基金项目: 深圳市自然科学基金资助项目(KCXFZ20201221173600001)

作者单位: 518020 深圳, 暨南大学第二临床医学院(深圳市人民医院)内分泌科

通信作者: 梁真, E-mail: Liang.zhen@szhospital.com

妊娠结局有保护效应<sup>[2]</sup>。Graves病(GD)为自身免疫性疾病,在妊娠期妇女中的发病率为0.4%~1%,如不及时治疗,可能会引发母体和胎儿的并发症,妊娠期母体高 $FT_4$ 浓度与较低儿童智商有关,因此,需在妊娠期尽早鉴别GTT与GD<sup>[1,3]</sup>。摄碘率检查是目前鉴别甲状腺毒症最准确的方法,但因禁止对妊娠期及哺乳期妇女实施摄碘率检查,故目前在妊娠期鉴别GTT与GD存在困难。甲状腺相关抗体是临床上最常用的鉴别指标,但由于妊娠期机体处于免疫抑制状态,且非常轻型的GD患者可能也呈阴性,故存在一定局限性。甲状腺彩色多普勒超声检查(彩超)安全性高,无妊娠期禁忌,甲状腺上动脉收缩期平均峰值血流速度(STA-PSV)及舒张期内径(STA-D)是鉴别GTT与GD较好的指标。此外,由于GTT与GD发病机制不同,甲状腺激素对鉴别两者有一定意义,GTT的发生与高滴度HCG抑制TSH水平相关,因此HCG、TSH或有助于鉴别两者。本文对GTT与GD的鉴别指标的最新研究进展进行介绍。

### 一、甲状腺相关抗体的鉴别意义

促甲状腺激素受体抗体(TRAb)在自身免疫性甲状腺疾病(AITD)的发病机制中起重要作用。TRAb测试较敏感,用于区分患有GD和出现甲状腺功能亢进的非GD病(NGD)患者<sup>[4]</sup>。对于AITD患者,建议对其TRAb进行总体检测,尤其是功能性(刺激性)抗体,以助妊娠期GD的快速诊断和治疗。

促甲状腺免疫球蛋白(TSI)是一种刺激性抗体<sup>[5]</sup>。在GD与其他甲状腺疾病的初步鉴别诊断中,TSI可能优于TRAb<sup>[6]</sup>。Tan等(2002年)的一项前瞻性研究纳入了44例妊娠期剧吐患者,其中39例被诊断为GTT,但大部分患者没有甲状腺抗体异常[包括TRAb、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)]。Ide等<sup>[7]</sup>的回顾性研究显示,使用电化学发光免疫测定法检测妊娠期GD患者的TRAb均为阳性,而GTT患者均为阴性。Andersen等<sup>[8]</sup>提出TRAb有助于区分妊娠早期GTT与GD。徐樱溪等(2014年)指出TRAb作为GTT与GD的鉴别指标在妊娠各期均存在显著差异。但是甲状腺相关抗体在一些欠发达地区应用困难,而且各地区

检测方法和水平不同。妊娠期机体处于免疫抑制状态,TRAb水平在妊娠期常常降低,Barbesino等(2013年)的研究显示,纳入的45例妊娠期GD患者的TRAb水平显著降低(使用第一代放射免疫分析法),但其产后出现显著反弹,导致部分患者被误诊,提示单独检测TRAb水平鉴别GD存在一定的局限性。

Sun等(2014年)提出血清TPO-Ab、TgAb阴性应考虑GTT。本课题组的前期研究也观察到妊娠期GD组TPO-Ab和TgAb水平显著高于GTT组,特别是当高滴度的TPO-Ab出现时(300mIU/L),诊断妊娠期GD的特异度较高(达99%)<sup>[9]</sup>。

### 二、甲状腺彩超的鉴别意义

彩超能准确评估甲状腺的体积和血量丰富程度,不仅成本较低、实时性强,且无放射性、安全性高。甲状腺主要由甲状腺上下动脉供血,甲状腺上动脉是颈外动脉的第一分支,从甲状腺上极进入实质,位置表浅,走行平直,与甲状腺下动脉相比更容易显示、更便于研究,且准确性更高。近年来一些研究表明,甲状腺彩超有助于诊断妊娠期甲状腺毒症。一篇纳入1052例亚洲患者的关于11项研究的荟萃分析显示,STA-PSV用于鉴别破坏性甲状腺炎或GD的准确性较高,但并未说明STA-PSV在妊娠期的鉴别价值<sup>[10]</sup>。Hari等(2008年)首次证实彩超有助于诊断妊娠期甲状腺毒症。一项临床研究纳入120例妊娠期甲状腺功能亢进患者,其中合并GD 102例、未合并GD 18例,同时纳入同期同院的120名产前检查健康的妊娠期者为对照组,该研究显示妊娠合并GD患者的STA-PSV、STA-D均高于妊娠未合并GD和健康妊娠者,诊断妊娠合并GD准确率较高<sup>[11]</sup>。本课题组的前期研究显示STA-PSV、STA-D鉴别妊娠期GTT与GD的操作特征(ROC)曲线下面积分别为0.887、0.905,最佳切点分别为40cm/s、2.0mm,其诊断的敏感度及特异度均较高<sup>[9]</sup>。另一项纳入30例妊娠期GD患者和25例妊娠期GTT患者的研究显示,以STA-PSV $\geq 60$ cm/s为标准时诊断妊娠期GD的敏感度为80%<sup>[12]</sup>。综上,STA-PSV可以作为鉴别妊娠期GTT与GD的重要参考指标,但目前国内外相关研究不多,未来仍需要更多的研究来证实STA-PSV及STA-D的诊断价值。

### 三、甲状腺激素的鉴别意义

人体中全部  $T_4$  均由甲状腺产生, 而  $T_3$  仅 20% 由甲状腺产生, 其他 80% 由外周组织中的  $T_4$  脱碘转化而来。一般来说, 甲状腺功能异常所致的甲状腺毒症患者的血清  $T_3$  水平往往高于  $T_4$ ; 而当甲状腺毒症由甲状腺炎等破坏性疾病引起时, 患者血清  $T_4$  水平则往往高于  $T_3$ <sup>[1]</sup>。甲状腺功能亢进的诊断应始终通过检测  $FT_4$  和 TSH 来确定。用于检测游离甲状腺激素水平的间接免疫测定方法易被妊娠期高水平的血清甲状腺素结合球蛋白 (TBG) 干扰。Lee 等 (2009 年) 提出  $FT_4$  指数 (FTI) 受高血清 TBG 的影响较小, 准确性高于  $FT_4$ 。Geno 等<sup>[13]</sup> 发现在妊娠期特定参考区间背景下解释的间接  $FT_4$  免疫测定结果可为总  $T_4$  或 FTI 提供一种实用且可行的替代方案。Sun 等 (2014 年) 的研究显示, 与正常人相比, GTT 患者的  $FT_4$  升高,  $FT_3$  无显著变化。一项国内的回顾性研究提示甲状腺激素 ( $FT_4$ 、 $FT_3$ ) 可为妊娠期甲状腺毒症的鉴别诊断提供参考依据<sup>[14]</sup>。Ide 等<sup>[7]</sup> 的研究显示, 妊娠期新发 GD 患者  $FT_3$  与  $FT_4$  比值显著升高。Acibucu 等<sup>[15]</sup> 的研究纳入 36 例妊娠期 GTT 患者和 15 例妊娠期 GD 患者, 发现 GD 患者的  $FT_3$  指数 /  $FT_4$  指数 (FTHI) >1, 而 GTT 组的 FTHI <1。综上,  $FT_4$ 、 $FT_3$  与  $FT_4$  比值及 FTHI 可能是鉴别妊娠期 GTT 与 GD 的较好参数。

### 四、HCG 与 TSH 的鉴别意义

HCG 是一种由  $\alpha$  和  $\beta$  亚基组成的糖蛋白,  $\alpha$  亚基与 TSH、促黄体生成素和促卵泡激素中的亚基几乎相同。HCG 和 TSH 的  $\beta$  亚基在前 114 个氨基酸中具有 85% 的同源性, 在高度保守的位置包含 12 个半胱氨酸残基。因此, HCG 可以刺激 TSH 受体产生甲状腺激素, 抑制 TSH 水平, 引发 GTT<sup>[8]</sup>。妊娠期妇女还可能出现低 TSH 合并低  $FT_4$ , 是非甲状腺性病态综合征, 这种状态与体内的碘不足有关<sup>[16]</sup>。Korevaar 等<sup>[17]</sup> 使用多变量线性回归模型研究了妊娠期 HCG 与甲状腺疾病的关系, 得出较高的 HCG 水平与亚临床甲状腺功能亢进 (TSH 异常,  $FT_4$ 、 $FT_3$  正常) 和临床甲状腺功能亢进 (TSH、 $FT_4$  及  $FT_3$  均异常) 的患病风险增加相关。Lockwood 等 (2009 年) 指出, 妊娠期 HCG 水平 > 200 000 IU/L 者中 67% 的 TSH 被抑制 ( $\leq 0.2$  mIU/L), HCG 水平 > 400 000 IU/L 者则 100%

被抑制。有研究显示 GD 组血清 HCG 水平显著低于 GTT 组, 区分 GD 与 GTT 的 HCG 临界值为 70 000 mIU/mL、敏感度为 84%、特异度为 51%<sup>[18]</sup>。虽然妊娠期 GTT 患者的血清 HCG 水平高于 GD 患者, 但 2017 年美国甲状腺学会 (ATA) 指南提到 HCG 有相当大的重叠效应, 临床用途或有限<sup>[1]</sup>。因此未来需要更多的实验结果和数据来验证 HCG 鉴别妊娠期甲状腺毒症的价值。

由于妊娠期的生理特性, 妊娠期妇女的检测指标需要根据妊娠期特异性参考范围进行评估, ATA 建议 TSH 的下限设为 0.1 mIU/L, 比非妊娠期成年妇女的下限约低 0.4 mIU/L, TSH 的上限设为 4 mIU/L, 比非妊娠期成年妇女的上限约低 0.5 mIU/L<sup>[1]</sup>。徐樱溪等 (2014 年) 的研究显示, 根据妊娠早期特异性甲状腺功能诊断标准, 8105 例妊娠期妇女中被诊断为甲状腺毒症者 109 例 (73 例 GTT、36 例 GD), GD 患者 TSH 水平显著低于 GTT 患者, GTT、GD 患者 TSH 水平 < 0.01 mIU/L 的比例分别为 15.1%、91.7%, 存在显著差异。本课题组的前期研究显示妊娠期 GD 组的 TSH 水平显著低于 GTT 组, 选择 TSH 水平 0.03 mIU/L 为切点具有较高的敏感度和特异度, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )<sup>[9]</sup>。国外一项纳入 82 例妊娠期剧吐患者的研究显示, 35 例患者被诊断为妊娠期甲状腺毒症 (29 例 GTT、6 例 GD), 当 TSH 水平 < 0.01 mIU/L 时应高度怀疑为 GD, 这与上述徐樱溪等 (2014 年) 的研究结果相似<sup>[19]</sup>。因此, TSH 对于鉴别 GTT 与 GD 有一定的参考价值<sup>[9]</sup>。

### 五、TSH 受体 (TSHR) 基因测序的鉴别意义

2020 年的 1 篇病例报道显示, 在一家系中有 2 名女性被诊断患有妊娠期甲状腺毒症, 其中 1 例患者在第 2 次妊娠的前 3 个月出现甲状腺毒症, 表现为  $FT_3$  和  $FT_4$  水平升高、TSH 水平降低、TRAb 阴性。甲状腺毒症在其妊娠第 2 个月时自发改善, 并持续到妊娠第 3 个月。在该例患者第 1 次怀孕的前 3 个月及其母亲的第 1 次怀孕期间, 均出现了类似的临床症状 (体质量减轻、恶心、呕吐), 均可被诊断为 GTT。对该例患者及其母亲的 TSHR 基因进行 DNA 测序, 结果显示受体跨膜结构域 (TMD) 中密码子 597 处的缬氨酸变为异亮氨酸残基的杂合变体<sup>[20]</sup>。因此提示 TSHR 基因测序或有助于鉴别妊娠期 GTT 与 GD。

## 六、总结

妊娠期 GTT 与 GD 的临床症状相似, 但治疗截然不同, 除常用的甲状腺相关抗体 TRAb 外, 本文介绍了一些可用于鉴别诊断两者的其他指标, 包括 STA-PSV、STA-D、FT<sub>3</sub> 与 FT<sub>4</sub> 比值、HCG、TSH 等。总的来说, 在用于鉴别妊娠期 GTT 与 GD 的指标中, TRAb 的地位仍然无可取代, 其余各项指标的诊断意义则仍需要更多的临床试验数据支持。

## 参 考 文 献

- [1] Alexander E K, Pearce E N, Brent G A, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*, 2017, 27 ( 3 ): 315-389.
- [2] Korevaar T I M, Medici M, Visser T J, et al. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13 ( 10 ): 610-622.
- [3] Korevaar T I, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4 ( 1 ): 35-43.
- [4] John M, Jagesh R, Unnikrishnan H, et al. Utility of TSH receptor antibodies in the differential diagnosis of hyperthyroidism in clinical practice. *Indian J Endocrinol Metab*, 2022, 26 ( 1 ): 32-37.
- [5] Kahaly G J, Diana T, Olivo P D. TSH receptor antibodies: relevance & utility. *Endocr Pract*, 2020, 26 ( 1 ): 97-106.
- [6] Tong M, Ding J, Huang B, et al. Evaluation of the application of TSH receptor stimulating autoantibodies and the optimization of detection strategy in Graves' disease. *Clin Chim Acta*, 2021, 521 : 34-39.
- [7] Ide A, Amino N, Kudo T, et al. Comparative frequency of four different types of pregnancy-associated thyrotoxicosis in a single thyroid centre. *Thyroid Res*, 2017, 10 : 4.
- [8] Andersen S L, Knøsgaard L. Management of thyrotoxicosis during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34 ( 4 ): 101414.
- [9] 薛萌, 石秋玲, 谭坤能, 等. 彩色多普勒超声、甲状腺功能及甲状腺自身抗体检查在鉴别妊娠甲状腺功能亢进和 Graves 病中的价值. *中华内科杂志*, 2016, 55 ( 6 ): 470-473.
- [10] Peng X, Wu S, Bie C, et al. Mean peak systolic velocity of superior thyroid artery for the differential diagnosis of thyrotoxicosis: a diagnostic meta-analysis. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19 ( 1 ): 56.
- [11] 陈霞, 李雁霞, 潘晓娜, 等. 彩色多普勒超声联合甲状腺激素诊断妊娠甲亢合并 Graves 病效能. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29 ( 6 ): 1237-1240.
- [12] 杨思光, 林少梅. 甲状腺上动脉峰值血流速度在鉴别妊娠期甲状腺功能亢进和妊娠合并 Graves 病中的价值. *中国医药科学*, 2017, 7 ( 13 ): 235-237.
- [13] Geno K A, Reed M S, Cervinski M A, et al. Evaluation of thyroid function in pregnant women using automated immunoassays. *Clin Chem*, 2021, 67 ( 5 ): 772-780.
- [14] 何志浩, 杨月星. 甲状腺激素及 TSH 水平在妊娠甲状腺功能亢进、Graves 病鉴别诊断中的价值. *深圳中西医结合杂志*, 2019, 29 ( 19 ): 69-70.
- [15] Acibucu F, Uysal G, Bankır M. The relationship between free thyroid hormone index and thyrotoxicosis in pregnancy. *Cumhuriyet Med J*, 2020, 42 ( 1 ): 94-99.
- [16] 穆攀伟, 陈燕铭, 林颖, 等. 妊娠期低 FT<sub>4</sub> 合并低 TSH 的临床研究. *新医学*, 2019, 50 ( 6 ): 471-474.
- [17] Korevaar T I, de Rijke Y B, Chaker L, et al. Stimulation of thyroid function by human chorionic gonadotropin during pregnancy: a risk factor for thyroid disease and a mechanism for known risk factors. *Thyroid*, 2017, 27 ( 3 ): 440-450.
- [18] Yoshihara A, Noh J Y, Mukasa K, et al. Serum human chorionic gonadotropin levels and thyroid hormone levels in gestational transient thyrotoxicosis: is the serum HCG level useful for differentiating between active Graves' disease and GTT? *Endocr J*, 2015, 62 ( 6 ): 557-560.
- [19] van der Made T, van de Vyver M, Conradie-Smit M, et al. Prevalence and aetiology of thyrotoxicosis in patients with hyperemesis gravidarum presenting to a tertiary hospital in Cape Town, South Africa. *J Endocrinol Metab Diabetes S Afr*, 2021, 26 ( 1 ): 1-8.
- [20] Caron P, Broussaud S, Galano-Frutos J J, et al. New variant ( Val597Ile ) in transmembrane region of the TSH receptor with human chorionic gonadotropin hypersensitivity in familial gestational hyperthyroidism. *Clin Endocrinol ( Oxf)*, 2020, 93 ( 3 ): 339-345.

(收稿日期: 2022-05-11)

(本文编辑: 洪悦民)