

· 临床医学 ·

桥本氏甲状腺炎血清学、超声检查与组织病理诊断一致性分析

辅容, 蒋军, 施杲旻, 王莹, 沈美萍, 陆辉

南京医科大学第一附属医院普外科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探究桥本氏甲状腺炎血清学指标、超声诊断与金标准组织病理学诊断一致性。方法:回顾性分析730例因甲状腺结节行甲状腺切除术的患者资料。患者入院后、手术前均评估甲状腺功能指标和甲状腺超声。留取术后常规组织病理学结果,对血清学、超声表现与组织病理进行一致性分析。结果:730例中,187例(25.62%)血清抗甲状腺过氧化物酶抗体或血清抗甲状腺球蛋白抗体升高,249例(34.11%)甲状腺超声提示弥漫性不均质病变,215例(29.45%)组织病理证实为慢性淋巴细胞性甲状腺炎。病理确诊的患者中,血清学抗体升高156例(72.56%),超声检查提示阳性163例(75.81%),血清学和超声指标均为阳性132例(61.40%)。血清学抗体升高的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确性分别为72.56%、93.98%、83.42%、89.13%、87.67%;超声检查的分别为75.81%、83.30%、65.46%、89.19%、81.10%;血清学联合超声检查的分别为86.98%、79.81%、64.26%、93.62%、81.92%。血清学抗体升高与病理诊断的一致性($\kappa=0.6916, P \leq 0.001$)分别较超声诊断($\kappa=0.567, P \leq 0.001$)及血清学联合超声检查的一致性高($\kappa=0.605, P \leq 0.001$)。结论:血清学、超声诊断与组织病理诊断的一致性中等。血清学联合超声诊断敏感性更高,血清学诊断特异性、准确性更高。

[关键词] 桥本氏甲状腺炎;血清抗甲状腺过氧化物酶抗体;血清抗甲状腺球蛋白抗体;超声表现;组织病理学

[中图分类号] R653

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)12-1806-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20211216

桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT), 又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎,是最常见的自身免疫性甲状腺炎,也是世界上碘摄入充足地区甲状腺功能低下的首要原因^[1],20%~30%的HT患者伴有原发性甲状腺功能低下^[2],95%患者因甲状腺功能减退就诊而诊断为HT^[3]。

HT由Hashimoto在20世纪初期首次报道。该病发生率为0.3‰~1.5‰/年,男女比例为1:4~1:10^[2],疾病呈慢性进展过程^[4]。目前病因尚未明确,是基因与环境因素相互作用的结果,表观遗传学对疾病发生发展也有一定影响^[1,5]。

根据日本甲状腺协会目前最新的《慢性甲状腺炎(桥本氏甲状腺炎)诊断指南》,HT的诊断主要依据临床表现、血清学指标和超声表现^[6]。临床表现主要为因甲状腺腺体破坏而出现的全身表现,最终发展为原发性甲状腺功能低下。桥本氏甲状腺炎中,目前认为甲状腺自身免疫性抗体,血清抗甲状腺过氧化物酶抗体(anti-thyroid peroxidase antibody, TPOAb)和血清抗甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibody, TgAb)明显升高为最佳的血清学指标。超声表现为甲状腺弥漫性不均质病变,可见甲状腺实质内纤维网格影。组织病理表

现为弥漫性淋巴细胞浸润、淋巴滤泡形成和甲状腺实质萎缩纤维化。虽然组织病理学特征性表现为该病诊断的金标准,但由于甲状腺手术几乎不用于桥本氏甲状腺炎的诊断,因此HT诊断主要依靠临床诊断^[3,5]。

也正因此,目前鲜有对HT血清学、超声诊断和组织病理学诊断一致性分析的报道。诊断为甲状腺结节且需要手术治疗的患者为本研究提供了研究对象。针对该部分人群,本文对桥本氏甲状腺炎的不同诊断手段做了一致性分析。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究回顾性分析了自2020年3月—2021年4月南京医科大学第一附属医院普外科因甲状腺或甲状旁腺疾病需要住院手术的患者资料,共有730例行甲状腺切除术。此730例入选了最终研究队列。手术指征包括:①穿刺细胞学或分子检查高度怀疑甲状腺恶性肿瘤;②胸骨后甲状腺肿或结节压迫气管;③原发性甲状腺功能亢进且药物、¹³¹I治疗效果欠佳或复发;④甲状腺高功能腺瘤或甲状腺结节继发性甲状腺功能亢进。

1.2 方法

临床资料方面,对入组患者详细询问了甲状腺病史,包括甲亢或甲减相关临床表现,收集了甲状腺功能,包含游离三碘甲状腺素(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺激素(thyrotropin, TSH)、TPOAb、TgAb、甲状腺超声和术后常规组织病理报告。根据指南推荐,在进行甲状腺结节评估时,需评估TSH^[7]。绝大多数入组患者在入院时无怕冷、乏力、精神萎靡等甲状腺功能减低的症状,FT3、FT4、TSH已在正常范围,且无左旋甲状腺素片服用史。实验室检查方面,为防止检验误差与不同机构试剂盒差别,每位患者入院时会再次评估甲状腺功能(包括FT3、FT4、TSH、TPOAb、TgAb),并对比入院前最后一次测量值。甲状腺超声评估方面,本院超声诊断科甲状腺诊断组固定一位经验丰富的主任医师对每位患者进行术前评估。对比甲状腺回声与颈部肌肉回声。若超声图像提示“甲状腺弥漫性不均质病变”或“甲状腺回声减低”,则认为超声表现符合桥本氏甲状腺炎。除此之外,甲状腺“不均匀低回声”或“片状低回声”则认定为其他诊断。

1.3 统计学方法

数据统计方面,对于连续变量,计算平均值、标准差和四分位数区间;对于分类变量,计算绝对计数和占比百分数。用t检验、卡方检验或Fisher's精确检验比较组间变量的差异。桥本氏甲状腺炎不同诊断方法之间的一致性检验用科恩系数(Cohen's kappa coefficient, κ)评估。 $\kappa \leq 0.20$ 表示一致性较差; $\kappa = 0.21 \sim 0.40$ 表示一致性一般; $\kappa = 0.41 \sim 0.60$ 表示

一致性中等; $\kappa = 0.61 \sim 0.80$ 表示一致性较好; $\kappa = 0.81 \sim 1.00$ 表示一致性非常好^[8]。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。与诊断金标准相比,计算不同诊断方法的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率。

2 结果

2.1 临床资料

730例患者均在术前重新评估了甲状腺功能(FT3、FT4、TSH、TPOAb、TgAb)和甲状腺专科超声,也都留取了甲状腺切除手术后组织病理。患者平均年龄(43.8±11.9)岁,其中女性538例,占总人数的73.7%,男女比例为1:2.8。整个队列中,187例(25.62%)TPOAb或TgAb升高,249例(34.11%)甲状腺超声提示弥漫性不均质病变,215例(29.45%)常规组织病理证实为慢性淋巴细胞性甲状腺炎,661例(90.55%)病理诊断为甲状腺恶性肿瘤(包括分化型甲状腺癌、甲状腺髓样癌、甲状腺淋巴瘤),60例(8.22%)病理证实为结节性甲状腺肿(表1)。病理类型中,3例为单纯慢性淋巴细胞性甲状腺炎,170例为慢性淋巴细胞性甲状腺炎合并甲状腺恶性肿瘤,7例为慢性淋巴细胞性甲状腺炎合并结节性甲状腺肿,35例为慢性淋巴细胞性甲状腺炎合并甲状腺恶性肿瘤和结节性甲状腺肿,446例为单纯性甲状腺恶性肿瘤,8例为单纯性结节性甲状腺肿,10例为甲状腺恶性肿瘤合并结节性甲状腺肿。血清学、超声和组织病理3项指标中,至少1项阳性的患者319例(43.70%),3项均为阳性132例(18.08%),3项均为阴性411例(56.30%)。319例阳性指标人数分布见图1。

表1 研究对象人口学特征

	男	女	总数
例数[n(%)]	192(26.3)	538(73.7)	730(100.0)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	44.0 ± 12.2	43.8 ± 11.8	43.8 ± 11.9
TPOAb或TgAb升高[n(%)]	16(8.33)	171(31.78)	187(25.62)
超声弥漫性不均质病变[n(%)]	35(18.23)	214(39.78)	249(34.11)
病理提示桥本氏甲状腺炎[n(%)]	23(11.98)	192(35.69)	215(29.45)

2.2 血清学、超声诊断和血清学联合超声检查的灵敏度、特异度

以手术后组织病理为桥本氏甲状腺炎的诊断金标准,病理明确诊断的215例中,平均年龄(42.8±11.8)岁,192例女性,占89.3%,男女比例为1:8.3。其中,TPOAb或TgAb升高156例(72.56%),超声检查提示弥漫性不均质病变163例(75.81%),两者均

为阳性132例(61.40%)(表2)。以血清学和超声以及血清学联合超声检查作为检测方法,计算3种方法的灵敏度(sensitivity)、特异度(specificity)、阳性预测值(positive predictive value, PPV)、阴性预测值(negative predictive value, NPV)和准确性(accuracy)。TPOAb或TgAb升高的灵敏度、特异度、PPV、NPV和准确性分别为72.56%、93.98%、83.42%、

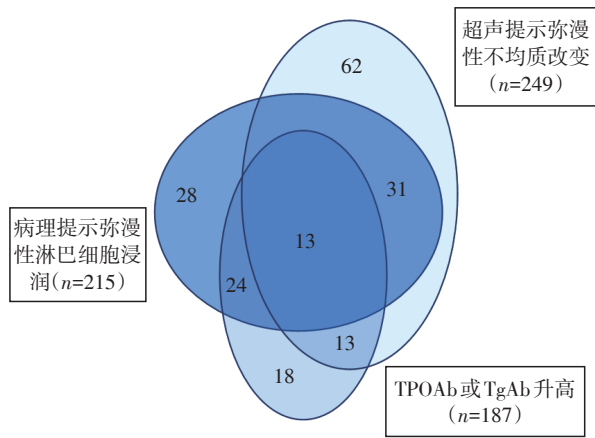


图1 血清学、超声和病理3项指标中至少1项为阳性的患者人数分布图

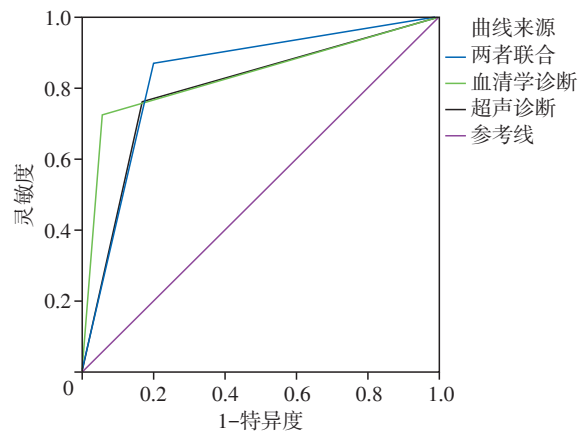


图2 血清学、超声检查和两者联合的ROC曲线

89.13%、87.67%；超声检查的敏感性、特异性、PPV、NPV 和准确性分别为 75.81%、83.30%、65.46%、89.19%、81.10%。血清学联合超声检查的敏感性、特异性、PPV、NPV 和准确性分别为 86.98%、79.81%、64.26%、93.62%、81.92% (表3)。三者相比,血清学检查的特异性、PPV 和准确性最高,血清学联合超声检查的敏感性、NPV 最高。血清学检查、超声检查和血清学联合超声检查的ROC曲线见图2,血清学联合超声检查的曲线下面积最大。

表2 血清学、超声诊断与组织病理诊断人数分布 (n)

指标	血清学		超声		血清学联合超声	
	阳性	阴性	阳性	阴性	联合超声阳性	联合超声阴性
病理阳性	156	59	163	52	187	28
病理阴性	31	484	86	429	104	411

表3 血清学、超声诊断和血清学联合超声检查的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确性 (%)

指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	准确性
血清学指标	72.56	93.98	83.42	89.13	87.67
超声诊断	75.81	83.30	65.46	89.19	81.10
血清学联合超声检查	86.98	79.81	64.26	93.62	81.92

2.3 血清学、超声诊断与病理诊断的一致性分析

用一致性检验的系数评估TPOAb或TgAb、超声与病理诊断的一致性。TPOAb或TgAb升高与病理诊断为桥本氏甲状腺炎的一致性($\kappa=0.6916, P < 0.001$)高于血清学联合超声检查的一致性($\kappa=0.605, P < 0.001$)和超声诊断的一致性($\kappa=0.567, P < 0.001$)。

3 讨论

HT的病理诊断表现为慢性淋巴细胞浸润和甲状腺实质纤维化。由于手术切除很少用于HT的诊治,因此组织病理不作为该疾病的常规诊断手段。当甲状腺功能提示TPOAb和/或TgAb升高或合并甲状腺功能减退、超声提示甲状腺弥漫性不均质改变、细胞学穿刺提示淋巴细胞浸润,可诊断为HT^[6]。然而,本研究发现在甲状腺结节且甲状腺功能正常的患者中,并非所有患者的临床诊断指标与病理结果都保持一致。在本次研究的730例队列中,血清学、超声和组织病理3项指标中至少1项阳性的患者有319例,占总人数43.70%,但3项均为阳性的患者只有132例,占总人数18.08%,占病理阳性患者人数61.40%。一致性检验分析提示血清学诊断、超声诊断与组织病理诊断的一致性均一般;相比之下,血清学诊断一致性较超声诊断一致性略高。综上所述,在甲状腺功能正常的人群中,HT的临床诊断与病理诊断不完全一致,在临床诊断过程中需格外谨慎。

本次研究有几点创新如下。①本次研究提供了患者入院后、术前3 d内的检查结果,包括血清学FT3、FT4、TSH、TPOAb、TgAb和甲状腺超声检查,同时也提供了本院详细的甲状腺切除术后组织病理学结果,这极大提高了统计结果的一致性和准确性。②本研究发现,在甲状腺功能正常人群队列(730例)中,215例组织病理提示桥本氏甲状腺炎,即此队列中HT患者占总人数的29.45%,高于目前文章报道的甲功正常人群患病率(10%~27%)^[9]。一方面,由于此队列人群均诊断为甲状腺结节,且绝大部分为分化型甲状腺癌患者。甲状腺恶性肿瘤本身很少引起甲状腺功能抗体的变化,部分患者会有

TSH波动,TSH长期升高会促进甲状腺细胞增殖。Paparodis等^[10]对3909例手术患者的资料回顾性分析表明,合并HT患者中,甲状腺乳头状癌的发生率明显高于合并结节性甲状腺肿和格雷夫斯氏病(Graves'disease,GD)。也有研究表明HT通过增加分泌多种白细胞介素,从而增加主要组织相容性复合体I类分子(major histocompatibility complex class I,MHC I)的表达,从而对甲状腺癌发生发展有促进作用^[10-13]。另一方面,若淋巴系统恶性肿瘤累及甲状腺,如淋巴瘤,大多有HT病史。研究表明,78.9%原发性甲状腺淋巴瘤患者合并HT^[14],两者均与免疫细胞的异常激活与抑制有关。综上,研究对象有选择偏倚,这可以解释此队列中HT患者占比高于健康筛查的统计数据。③选择的研究对象为甲状腺功能正常人群,即FT3、FT4、TSH均在正常范围。HT的研究对象大多为TSH升高或优甲乐替代治疗人群^[1,11,15]。当HT出现TSH异常时,说明甲状腺组织结构受到了一定程度的破坏,超声检查也理应会有相应异常表现。相反,甲状腺功能在正常水平时,说明甲状腺内皮细胞功能受损^[16]而实质尚未受损,疾病尚处在早期,此时血清学抗体阳性检查和超声异常表现对疾病的早期诊断和干预具有重要意义。

从统计结果看,在临床诊断HT时,血清学TPOAb或TgAb升高和超声图像弥漫性不均质病变以及血清学联合超声检查这3项指标的灵敏度(分别为72.56%、75.81%和86.98%)、特异度(分别为93.98%、83.3%和79.81%)均较高,说明此3项指标作为诊断标准的漏诊率和误诊率较低,且相比之下,血清学联合超声的灵敏度最高,漏诊率最低,对于桥本氏甲状腺炎早期筛查有意义。三者阴性预测值均接近90%,且两项指标联合诊断阴性预测值最高(93.62%),说明血清学联合超声检查在排除性诊断中具有重要意义。阳性预测值分别为83.42%、65.46%和64.26%,均较阴性预测值低。3项指标的准确性分别为87.67%、81.10%及81.92%,相比之下,血清学诊断更为准确。血清学是客观检查手段,主要误差来自试剂盒与检测方法,即系统误差,但个体差异变化不大。超声依靠主观经验,诊断的准确性与超声科医生的经验与判断有关,因此个体性差异较大。总体而言,虽然这2项指标尚不能完全精准地预测疾病,但作为诊断标准,能较为准确地进行临床诊断。2项指标联合诊断能兼顾两者优势,用作疾病早筛较为敏感,以防漏诊。其他学者就甲状腺自身抗体和超声检查分别与甲状腺穿刺

病理结果进行一致性分析,结论与本次结果基本一致。Kasagi等^[17]对110例甲状腺功能正常、弥漫性甲状腺肿且怀疑桥本氏甲状腺炎的患者进行了不同甲状腺自身抗体检测和穿刺细胞学诊断,在穿刺阳性患者中TgAb和TPOAb阳性率为96.4%和73.5%,血清学诊断的敏感性较高。Pedersen等^[18]纳入了452例患者,其超声检查提示甲状腺弥漫性低回声,100例正常人,超声检查未见明显异常。比对其细针穿刺结果,352例(77.9%)患者细胞学诊断为慢性淋巴细胞性(桥本氏)甲状腺炎,47例患者为Graves'病。最终超声检查对自身免疫性甲状腺炎(autoimmune thyroid disease,AITD)诊断的PPV和NPV分别为88.3%和93%,表明超声检查亦是一种有效预测的手段。

本次研究尚有一些不足。①在选取研究对象时,纳入的患者必须有入院后、术前血清学抗体检测结果和本院指定医生的甲状腺超声检查结果,因此剔除了在本组行手术治疗但术前资料缺失的患者,这可能导致选择偏倚,进而对队列中桥本氏甲状腺炎患者的患病率和阳性预测值、阴性预测值等统计结果产生影响。②超声检查依赖操作者,具有主观性。超声检查结果因不同操作者、不同机器或传感器而出现不同结果。同样地,超声图像过度放大可能掩盖回声减低,放大受限可能导致误诊。因此将来需要更多的研究验证我们的结果。

综上所述,在诊断为甲状腺结节、甲状腺功能基本正常的人群中,甲状腺自身免疫性抗体TPOAb或TgAb升高、经验丰富的超声医生检查提示甲状腺弥漫性不均质病变,与组织病理诊断为HT具有较好的一致性。血清学检测与超声检查阳性的诊断准确性在80%以上,两者均为HT诊断提供了支持性证据,但并非确诊依据。血清学指标联合超声检查用作疾病早筛,敏感性高,不易漏诊,同时阴性预测值高,可用于排除性诊断。

[参考文献]

- [1] RAGUSA F, FALLAHI P, ELIA G, et al. Hashimoto's thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(6): 101367
- [2] MCLEOD D S, COOPER D S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity [J]. Endocrine, 2012, 42(2): 252-265
- [3] CATUREGLI P, DE REMIGIS A, ROSE N R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria [J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4-5): 391-397

[4] RESENDEDEPAIVA C, GRONHOJ C, FELDT-RASMUSSEN U, et al. Association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer in 64,628 patients[J]. *Front Oncol*, 2017, 7:53

[5] 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

[6] 日本甲状腺学会:慢性甲状腺炎(桥本氏甲状腺炎)诊断指南[EB/OL].[2021-05-03]. <http://www.japanthyroid.jp/en/guidelines.html#Chr>

[7] LUSTER M, AKTOLUN C, AMENDOEIRA I, et al. European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: proceedings of an interactive international symposium [J]. *Thyroid*, 2019, 29(1):7-26

[8] VELDHUYZEN VAN ZANTEN S J, HIJDRA A. The use of kappa in the study of variability between observers[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 1988, 132(5): 199-202

[9] GUAN H D E, MORAIS N S, STUART J, et al. Discordance of serological and sonographic markers for Hashimoto's thyroiditis with gold standard histopathology [J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(5): 539-544

[10] PAPANODIS R D, KARVOUNIS E, BANTOUNA D, et al. Incidentally discovered papillary thyroid microcarcinomas are more frequently found in patients with chronic lymphocytic thyroiditis than with multinodular goiter or Graves' disease[J]. *Thyroid*, 2020, 30(4): 531-535

[11] JACKSON D, HANDELSMAN R S, FARRA J C, et al. Increased incidental thyroid cancer in patients with subclinical chronic lymphocytic thyroiditis[J]. *J Surg Res*, 2020, 245:115-118

[12] FELDT-RASMUSSEN U. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor for thyroid cancer [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2020, 27(5): 364-371

[13] ILIADOU P K, EFFAIMIDIS G, KONSTANTINOS M, et al. Chronic lymphocytic thyroiditis is associated with invasive characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(6): 827-833

[14] TRAVAGLINO A, PACE M, VARRICCHIO S, et al. Hashimoto thyroiditis in primary thyroid non-hodgkin lymphoma[J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153(2): 156-164

[15] BIONDI B, CAPPOLA A R, COOPER D S. Subclinical hypothyroidism; a review [R]. *JAMA*, 2019, 322(2): 153-160

[16] HU Y, YAO Z, WANG G. The relationship between the impairment of endothelial function and thyroid antibodies in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism[J]. *Horm Metab Res*, 2020, 52(9): 642-646

[17] KASAGI K, KOUSAKA T, HIGUCHI K, et al. Clinical significance of measurements of antithyroid antibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis: comparison with histological findings[J]. *Thyroid*, 1996, 6(5): 445-450

[18] PEDERSEN O M, AARDAL N P, LARSEN T B, et al. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease[J]. *Thyroid*, 2000, 10(3): 251-259

[收稿日期] 2021-07-19

