

重点专病专科系列丛书

中西医结合治疗 甲状腺相关疾病

ZHONGXIYI JIEHE ZHILIAO
JIAZHUANGXIAN XIANGGUAN JIBING

方朝晖 主编



科学出版社

重点专病专科系列丛书

中西医结合治疗 甲状腺相关疾病

方朝晖 主编

科学出版社
北京

内 容 简 介

本书在详尽介绍西医诊治的基础上,阐述了中医诊治甲状腺相关疾病的历史沿革、病因病机、中医诊断、中医治疗、饮食原则、经典方剂、单味药、名老中医治疗甲状腺疾病的经验等,突出中医防治甲状腺相关疾病的优势,同时也介绍了中西医结合诊治甲状腺相关疾病的最新进展及相关专家的临床经验。

目前关于甲状腺相关疾病的专著较少,所以本书对于临床甲状腺相关疾病高发的情况,用于规范提高甲状腺相关疾病的中西医结合诊治具有重要的意义。本书适合中医和中西医结合内分泌相关专业人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

中西医结合治疗甲状腺相关疾病/方朝晖主编. —
北京:科学出版社,2016.9
(重点专病专科系列丛书)
ISBN 978-7-03-049734-5

I. ①中… II. ①方… III. ①甲状腺疾病—中西医结合疗法 IV. ①R581.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 206763 号

责任编辑:潘志坚 黄金花
责任印制:谭宏宇 / 封面设计:殷 靓

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

南京展望文化发展有限公司排版

上海叶大印务发展有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016年9月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2016年9月第一次印刷 印张:13 3/4

字数:304 000

定价:80.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《中西医结合治疗甲状腺相关疾病》

编辑委员会

主 编 方朝晖

副主编 谢春光 杨晓晖

编 委 (按姓氏笔画排序)

丁 雷	牛云飞	刘诗富	刘 剑
许成群	杜 雪	杨 雪	李家云
李家丽	汪碧澄	张文锦	张茂根
陆 平	陆瑞敏	邵世民	侍 磊
赵进东	哈团结	倪英群	黄 菊
梅阳生	曹会波	舒仪琼	谢峰涛
鲍陶陶	潘天荣	戴 武	

前 言

甲状腺疾病学是医学中的一门重要学科,近年来它的进展可以说是日新月异。广大医务人员对甲状腺疾病的认识也在不断深化,诊断水平不断提高,治疗方法不断进步。中医药在防治甲状腺相关疾病方面有着全方位、多靶点的独特优势,应用中医辨证论治,效果显著,鉴于此,我们组织编写了这部《中西医结合治疗甲状腺相关疾病》的专著。

全书共7章,主要从常见的甲状腺疾病中西医结合治疗的角度,叙述甲状腺及甲状旁腺的解剖、组织及相关激素;甲状腺疾病及相关疾病的概况、病因及机制(中医的病因病机)、临床表现、诊断(中医辨证)、实验室检查、治疗方案(中医辨证论治及名老中医经验),以及内分泌代谢疾病的预防、展望等内容。

本书吸收了国内外先进的诊断治疗方法,并继承传统中医药优秀的成果,力求突出实用性、先进性和新颖性,可供内分泌专业医生、研究生及相关院校医学生参考使用。

本书作者均为我院和兄弟院校以及各大医院的知名专家和业务骨干,他们在繁忙的工作之余为编写付出了辛勤劳动,谨此致以衷心的感谢!本书的出版得到了科学出版社的大力支持,谨代表全体编委表示衷心的感谢!由于本书涉及面广、内容诸多,限于编者的水平和经验不足,内容编排难免有遗漏与不妥之处,恳请同道不吝赐教和指正。

编 者

2016年5月

目 录

上篇 甲状腺疾病

第一章 甲状腺

3

第一节 甲状腺解剖学 / 3

第二节 甲状腺组织学 / 7

第三节 甲状腺激素 / 9

第二章 甲状腺检查

19

第一节 甲状腺的物理检查 / 19

第二节 甲状腺实验室检查 / 20

第三章 甲状腺疾病

39

第一节 单纯性甲状腺肿 / 39

第二节 甲状腺功能亢进症 / 45

第三节 甲状腺功能减退症 / 58

第四节 急性化脓性甲状腺炎 / 73

第五节 亚急性甲状腺炎 / 78

第六节 桥本甲状腺炎 / 83

第七节 正常甲状腺病态综合征 / 89

第八节 甲状腺结节 / 92

第九节 甲状腺肿瘤 / 97

中篇 甲状旁腺疾病

第四章 甲状旁腺

115

第一节 甲状旁腺解剖学 / 115

第二节 甲状旁腺组织学 / 116

第三节 甲状旁腺素 / 116

第五章 甲状旁腺疾病

118

第一节 原发性甲状旁腺功能亢进症 / 118

第二节 继发性甲状旁腺功能亢进症 / 124

第三节 甲状旁腺功能减退症 / 125

下篇 中医认识甲状腺相关疾病

第六章 中医对甲状腺相关疾病的认识

135

第一节 历史沿革 / 135

第二节 病因病机 / 135

第七章 中医诊治甲状腺相关疾病

137

第一节 甲状腺相关性疾病中医诊断与治疗 / 137

第二节 甲状腺疾病的饮食原则 / 145

第四节 经典方剂 / 150

第五节 单味中药 / 160

第六节 名老中医治疗甲状腺疾病的经验 / 165

附 录

172

一、2015ADA 儿童甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南 / 172

二、解读《2015ATA 成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌指南》(甲状腺结节部分) / 179

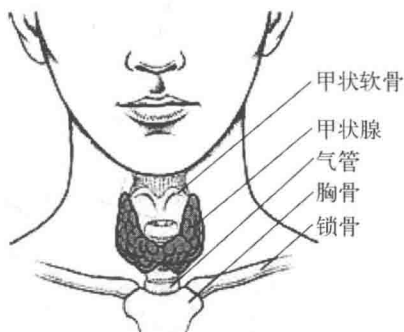
三、2012 年中国甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南 / 183

上篇
甲状腺疾病

第一章 甲状腺

第一节 甲状腺解剖学

甲状腺(thyroid)是脊椎动物非常重要的腺体,属于内分泌器官。在哺乳动物它位于颈部甲状软骨下方,气管两旁。人类的甲状腺形似蝴蝶,犹如盾甲,故以此命名。甲状腺控制使用能量的速度、制造蛋白质、调节身体对其他激素的敏感性。甲状腺依靠制造甲状腺激素来调整这些反应,甲状腺激素主要有甲状腺素(又称四碘甲状腺原氨酸, T₄)和三碘甲状腺原氨酸(T₃)两种。这两者调控代谢、生长速率还有调解其他的身体系统。T₃ 和 T₄ 由碘和酪氨酸合成。甲状腺也生产降钙素(calcitonin),调节体内钙的平衡。



一、甲状腺相关解剖

(一) 位置解剖

甲状腺形如“H”,棕红色,分左右两个侧叶,中间以峡部相连。两侧叶贴附在喉下部和气管上部的外侧面,两个侧叶各自的宽度为 2 cm 左右,高度为 4~5 cm,峡部宽度为 2 cm,高度为 2 cm,上达甲状软骨中部,下抵第六气管软骨处,峡部多位于第二至第四气管软骨的前方,有的人不发达。有时自峡部向上伸出一个锥状叶,长短不一,长者可达舌骨,为胚胎发育的遗迹,常随年龄而逐渐退化,故儿童较成年人为多。平常大多数人并不知道甲状腺位于何处,但“粗脖子病”大多数人并不陌生,其实“粗脖子病”就是甲状腺肿大,这就告诉我们甲状腺位于颈部。再具体些,我们平常所说的“喉结”,我们自己都能触到,甲状腺就位于“喉结”的下方约 2~3 cm 处,在吞咽东西时可随其上下移动。女性的甲状腺比男性的稍大一些。在正常情况下,由于甲状腺很小很薄,因此在颈部既看不到,也摸不到。如果在颈部能摸到甲状腺,即使看不到,也被认为甲状腺发生了肿大。这种程度的肿大往往是生理性的,尤其是在女性青春发育期,一般不是疾病的结果,但有时也可以是病理性的。

(二) 内部构造

甲状腺是人体最大的内分泌腺。棕红色,分左右两叶,中间相连(称峡部),约 20~30 g。它位于气管上端两侧,甲状软骨的下方,分为左右两叶,中间由较窄的峡部相连,呈“H”形。甲状腺位于喉下部气管上部的前侧,吞咽时可随喉部上下移动。甲状腺的基本构成单位是腺泡,对碘有很强的聚集作用,虽然通常腺体中的碘含量比血液中的含

量高 25~50 倍,但每日饮食摄入的碘仍有 1/3 进入甲状腺,全身含碘量的 90%都集中在甲状腺。甲状腺激素是甲状腺分泌的激素。

甲状腺是内分泌系统的一个重要器官,它和人体其他系统(如呼吸系统等)有着明显的区别,但和神经系统紧密联系,相互作用,相互配合,被称为两大生物信息系统,没有它们的密切配合,机体的内环境就不能维持相对稳定。内分泌系统包括许多内分泌腺,这些内分泌腺受到适宜的神经刺激,可以使这些内分泌腺的某些细胞释放出高效的化学物质,这种化学物质经血液循环被送到远距离的相应器官,发挥其调节作用,这种高效的化学物质就是我们平常所说的激素。甲状腺是人体内分泌系统中最大的内分泌腺,它受到神经刺激后分泌甲状腺激素,作用于人体相应器官而发挥生理效应。

(三) 两层被膜

甲状腺有两层被膜:气管前筋膜包绕甲状腺形成甲状腺鞘,称为甲状腺假被膜;甲状腺自身的外膜伸入腺实质内,将腺体分为若干小叶,即纤维囊,又称甲状腺真被膜。腺鞘与纤维囊之间的间隙内有疏松结缔组织、血管、神经和甲状旁腺等,手术分离甲状腺时,应在此间隙内进行,并避免损伤不该损伤的结构。在甲状腺左右叶的上端,假被膜增厚并连于甲状软骨,称为甲状腺悬韧带;左右叶内侧和甲状腺峡后面的假被膜与环状软骨和气管软骨环的软骨膜愈着,形成甲状腺外侧韧带。上述韧带将甲状腺固定于喉及气管壁上,因此,吞咽时甲状腺可随喉上下移动,为判断甲状腺是否肿大的依据。喉返神经常在甲状腺外侧韧带和悬韧带后面经过,甲状腺手术处理上述韧带时注意避免损伤喉返神经。

甲状腺外覆有纤维囊,称甲状腺被囊,此囊伸入腺组织将腺体分成大小不等的小叶,囊外包有颈深筋膜(气管前层),在甲状腺侧叶与环状软骨之间常有韧带样的结缔组织相连接,故吞咽时,甲状腺可随吞咽而上下移动。

(四) 甲状腺的毗邻

甲状腺的毗邻关系较复杂。前面由浅入深的层次是:皮肤、皮下组织、颈深筋膜浅层、舌骨下肌群、内脏筋膜壁层和脏层。后面与喉、气管、咽、食管以及喉返神经相邻。后外侧有颈动脉鞘及其内含物、颈交感干。当甲状腺肿大时,可压迫气管和食管,严重时致气管软骨环软化,引起呼吸、吞咽困难;如压迫喉返神经,则可引起声音嘶哑;甲状腺癌时,可压迫交感干,出现霍纳综合征,以及颈总动脉搏动向外移位等症状。

二、甲状腺相关血管、神经和淋巴

(一) 甲状腺的血管

甲状腺的血液供应非常丰富。据估计,全身血液大约每小时可在甲状腺通过一次。甲状腺由甲状腺上动脉和甲状腺下动脉供给血液和营养,有时还有甲状腺最下动脉。甲状腺上动脉是颈外动脉在颈部的第一个分支,偶见发自颈内动脉或颈总动脉;甲状腺下动脉发自锁骨下动脉的甲状颈干,有时直接发自锁骨下动脉;甲状腺最下动脉发自无名动脉,偶有发自主动脉弓或颈总动脉。甲状腺的血管还与食管、喉、气管等的血管相吻合;甲状腺内有丰富的静脉网,它们在腺体的前面形成静脉丛,然后汇集成甲状腺上、中、下静脉。

在甲状腺上极,有甲状腺上动脉(superior thyroid artery)、甲状腺上静脉(superior

thyroid vein)及与其伴行的喉上神经(superior laryngeal nerve)。神经行其后内,近腺体处渐分离;在甲状腺下极,有甲状腺下动脉(inferior thyroid artery)、甲状腺下静脉(inferior thyroid vein)及与其相交的喉返神经(recurrent laryngeal nerve)。血管水平由外向内走向腺体,神经垂直由下向上行向腺体,于腺体下极相交。右侧血管与神经间近似平行关系,左侧血管与神经间则呈现相互垂直关系。在甲状腺外侧缘中部,可见甲状腺中静脉(middle thyroid veins)。该静脉壁薄短粗,横过颈总动脉前方,直接汇入颈内静脉,是较危险的不可忽视的血管。在腺体下面,有起于主动脉弓的甲状腺最下动脉(arteria thyroidea ima)和注入左无名静脉的甲状腺奇静脉丛,是又一较危险的易被忽视的血管。

甲状腺的血液供应主要来自两侧的甲状腺上动脉和甲状腺下动脉。甲状腺上动脉起自颈外动脉的前壁,起始后呈弓形弯向前下,行于颈总动脉与喉之间,至甲状腺侧叶上端分为前、后两支,分布于甲状腺。该动脉一般在舌骨大角稍下方,发自颈外动脉起始部的前内侧壁。对高位颈总动脉分叉者,该动脉也可起于颈总动脉,偶见甲状腺上动脉与舌动脉共干(甲舌动脉干)发出。甲状腺上动脉及其后支的内侧,有喉上神经的外支,神经从血管后方转至其内侧伴行。甲状腺上动脉发出的喉上动脉与喉上神经内支伴行,经甲状舌骨膜入喉,营养喉黏膜和喉肌。甲状腺手术结扎甲状腺上动脉时,应紧贴甲状腺上极处进行,以免损伤喉上神经外支。甲状腺上动脉还发出胸锁乳突肌支和环甲肌支,后者沿甲状腺侧叶的内侧缘和峡的上缘行向正中线与对侧同名动脉吻合。临床上可选在甲状腺上动脉起始处,行颈外动脉逆行插管区域动脉化疗;颈外动脉结扎术在该动脉与舌动脉之间进行。因此。甲状腺上动脉的起点是一个常用的标志。

甲状腺最下动脉较小,约13%的人有此动脉,此动脉起点变异甚多,可发自主动脉弓、头臂干、右颈总动脉、锁骨下动脉或胸廓内动脉等处。起始后,沿气管前方上升,进入甲状腺峡,并参与甲状腺动脉在腺内、外部的吻合,作气管切开时,注意有无甲状腺最下动脉,以避免损伤造成出血。

在颈动脉三角处,由上向下有面前静脉、舌静脉和甲状腺上静脉位于颈动脉鞘表面。甲状腺上静脉通常有两条,从甲状腺上部起始,与甲状腺上动脉伴行,约在颈总动脉分叉处、注入颈内静脉。在颈外动脉结扎时,切开颈深筋膜层后,在颈动脉鞘的表面,即可遇到上述静脉,必须慎重牵开或结扎。甲状腺中静脉有无和大小均不恒定(约半数人有)。自甲状腺外侧面中、下1/3交界处起始,向外横过颈总动脉前面,在肩胛舌骨肌上腹后方,注入颈内静脉。甲状腺手术时,分离甲状腺和颈动脉鞘时,应先结扎此静脉,以免损伤。甲状腺下静脉起于侧叶下极,汇入头臂静脉,两侧甲状腺下静脉在气管前的许多吻合支,位于峡的表面及其下部,形成甲状腺奇静脉丛。在低位气管切开术时,应避免损伤此血管。

甲状腺表面丰富的静脉网汇成上、中、下静脉干;上干伴行甲状腺上动脉,导致颈内静脉;中干常单行,横过颈总动脉的前方,亦导致颈内静脉;下干数目较多,在气管前导至无名静脉。

(二) 甲状腺的淋巴循环

甲状腺的淋巴管行于叶间结缔组织内,常常围绕其伴行动脉,并且与腺被膜的淋巴管交通,管内可能包含胶状质。甲状腺的淋巴汇合流入沿颈内静脉排列的颈深淋巴

结。气管前、甲状腺峡上的淋巴结和气管旁、喉返神经周围的淋巴结也收集来自甲状腺的淋巴。

(三) 甲状腺的神经

甲状腺的神经有交感神经纤维和副交感神经纤维,主要是颈上和颈下交感神经节的节后纤维,沿动脉而行,形成甲状腺上丛和下丛。自神经丛发出的分支进入腺体实质后分布于毛细血管周围及滤泡周围。交感神经来自颈中节,伴甲状腺上动脉入腺体,其功能是使血管收缩。副交感神经纤维来自迷走神经,经喉返神经及喉上神经分布于腺体。

1. 喉上神经

喉上神经来自迷走神经的结状神经节,其位置靠近颈静脉孔,在舌骨平面上分为内支及外支。喉上神经的外支主要为运动支支配环甲肌,尚有分支到咽下缩肌、甲状腺。另外外支进入环甲肌之前分出一支经甲状软骨下缘入喉,并与喉返神经前支一同至甲杓肌和环杓侧肌。喉上神经由迷走神经分出后,在颈部行程较短,损伤较喉返神经少,且一般多为单侧,易伤及其外支。声音变低是喉上神经损伤的临床表现之一。

2. 喉返神经

(1) 喉返神经的解剖:迷走神经进入胸腔后发出喉返神经,两侧行走途径不同。右侧在锁骨下动脉之前离开迷走神经,绕动脉的前、下后再折向上行,沿气管食管沟的前方上升,在环状软骨后方进入喉内。左侧行走途径较长,在迷走神经过主动脉弓时离开迷走神经,绕主动脉弓部之前、下、后,然后沿气管食管沟上行,在环甲关节后方进入喉内。两侧喉返神经与气管食管的关系有明显差别。

喉返神经一般在环状软骨下缘、甲状软骨下角的内面或后面进入喉内即在环状软骨后方进入喉内。关于喉返神经在喉外的分支问题,据文献记载,喉返神经在喉外分支者各有所不同。喉返神经大多数分为前后两支,前支支配内收肌(环杓侧肌、甲杓肌及会厌肌),后支支配外展肌(环杓后肌、杓间肌)。

(2) 喉返神经与甲状腺下动脉的关系:喉返神经与甲状腺下动脉的关系密切。右侧甲状腺下动脉在喉返神经的前面者为41%;左侧甲状腺下动脉在喉返神经的前面者为63%,其中10%的分支错乱,关系不能肯定,同时发现右侧无动脉者1例,左侧无神经者5例,均属畸形。右侧神经位于动脉分支之间者为47%~50%;神经在动脉前面者为26%~33%;神经位于动脉的后面者为18%~25%;左侧神经在动脉分支中间者33%;在动脉的前面者11%~23%;在动脉后面者50%~55%。总之左侧喉返神经行走在甲状腺下动脉之后者居多,右侧喉返神经行走在甲状腺下动脉主干分支间或腺支的分支间者居多。

喉返神经与甲状腺下动脉的关系虽然很密切,但变异很大,根据Reed的研究,神经与血管的变异共有28种。后经Wade归纳有下列8种类型:

第1型:神经位于甲状腺动脉与两分支浅部者占10.5%。

第2型:神经位于甲状腺动脉与两分支深部者占49.5%。

此两型比较安全,因为神经未穿过血管网距离腺组织较远,在牵拉腺体时神经会滑到腺体背侧。

第3型:神经位于甲状腺两分支之间者占14%,损伤的可能性最大,神经滑动的距

离受限制,当腺体较大时,误伤的机会多。

第4型:神经介于下分支的腺体小支之间者占18%。

第5型:神经介于上分支的腺体小支之间者占12%。

第6型:神经介于上下分支之间者0.5%。

4~6型由于神经部分被小分支固定,尤其是6型完全贴在腺体背侧,最易误伤。

第7型:甲状腺下动脉缺如者占5.5%。

第8型:神经本身的异常。

(3) 喉返神经损伤的表现

1) 单侧喉返神经损伤(单侧喉返神经瘫痪)为一侧的外展肌及内收肌的瘫痪,但喉上神经仍正常,故环甲肌尚能维持外展及内收的功能。

声嘶及发声无力是单侧喉返神经瘫痪仅有的症状,待日后健侧声带于发声时可超过中线,并与患侧声带接触,则声音改善,此种瘫痪不致发生呼吸困难。咳嗽软弱与声嘶的程度一致。部分单侧喉返神经损伤的患者,只有轻度声嘶及发声无力,易被漏诊。

2) 双侧喉返神经损伤(双侧喉返神经瘫痪)绝大多数因广泛甲状腺手术损伤双侧喉返神经所致。双侧喉返神经受损伤后一般有短暂的声嘶病史。咳嗽无力。由于双侧声带近中线,吸气时不能外展,声音不受影响,但有严重的呼吸困难。

喉上神经和喉返神经与甲状腺的关系密切。喉上神经的外支在至环甲肌前走行于甲状腺上动脉后支的稍高部位。喉返神经与甲状腺、甲状腺下动脉的关系在甲状腺外科中尤为重要。喉返神经常位于食管气管沟中,但也可有变异。喉返神经至甲状腺侧叶后方时与甲状腺下动脉交叉,神经由动脉的浅面、深面或两分支之间经过。在此水平用血管钳止血,常有伤及神经的可能;故一般主张当结扎甲状腺下动脉时,应在离开甲状腺处进行,以免伤及此神经。

第二节 甲状腺组织学

一、甲状腺的胚胎发生

人类甲状腺发生于胚胎期的鳃肠及原肠。在人胚第四周,前外侧壁出现四对突起,形成第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ鳃囊,在原始咽底壁正中线相当于第2、3对鳃弓的平面上,上皮细胞增生,形成一伸向尾侧的盲管,即甲状腺原基,称甲状舌管(thyroglossal duct)。此盲管沿颈部正中线下伸至未来气管前方,末端向两侧膨大,形成左右两个甲状腺侧叶。甲状舌管的上段退化消失,其起始段的开口仍残留一浅凹,称盲孔。如果甲状舌管的上段退化不全,残留部分可形成囊肿。胚胎第11周时,甲状腺原基中出现滤泡,第13周初甲状腺开始出现分泌活动。随着胚胎发育长大,腺泡数急剧增多、增大,甲状腺也随之增大,腺泡中央腔内胶质滴成为聚集的胶体。在胚胎发生期,甲状腺除了上皮细胞和间质细胞外,还出现一些滤泡细胞,是分泌降钙素的细胞。在出生后,甲状腺呈典型的两个腺叶,中间有峡部相连,有时在咽喉前形成锥体叶。成人甲状腺的总重量约20~30g,女子比男子稍大一些,在老年期缩小。

二、甲状腺滤泡

滤泡(follicle)是由单层排列的甲状腺滤泡上皮细胞(follicular epithelial cell)构成,其内充满胶状液体的泡状结构。滤泡直径为0.02~0.9 mm,呈圆形、椭圆形或不规则形。滤泡上皮细胞的形态和滤泡内胶状液体的量与其功能状态密切相关。一般情况下,滤泡上皮细胞呈立方形。当甲状腺功能旺盛时,细胞变高呈柱状,可见细胞分裂象,滤泡内胶状液体变少。当甲状腺功能低下时,滤泡上皮细胞变矮呈扁平状,而胶状液体增加。滤泡内胶状液体是甲状腺球蛋白,呈嗜酸性均质状着色,PAS反应呈阳性,说明是一种糖蛋白,由滤泡上皮细胞分泌。甲状腺由许多滤泡组成。显微镜下所见:滤泡由单纯的立方腺上皮细胞环绕而成,中心为滤泡腔。腺上皮细胞是甲状腺激素合成和释放的部位,滤泡腔内充满均匀的胶性物质着红色,是甲状腺激素复合物,也是甲状腺激素的贮存库。滤泡形态学的改变可反映腺体功能状态:腺体活动减弱时,腺上皮细胞呈扁平状,滤泡腔内贮存物增加;如果活动亢进,腺泡上皮呈柱状,滤泡腔内贮存物减少。

电镜下:滤泡上皮细胞游离面有少量微绒毛和正在胞饮的质膜凹陷。侧面有紧密连接等,以防止滤泡内液体漏出。基底部有少量质膜内褶。胞质有散在的线粒体、粗面内质网及溶酶体。近游离面的胞质内有高尔基复合体。中等电子密度的分泌颗粒和含有胶状液体的低电子密度的膜包吞饮泡,即胶质小泡。滤泡上皮细胞能合成和分泌甲状腺激素。其合成与分泌过程比较复杂。滤泡上皮细胞首先在基底面从血中摄取氨基酸,在粗面内质网合成蛋白质,在高尔基复合体内加糖形成甲状腺球蛋白,通过分泌小泡分泌到滤泡腔贮存。与此同时,细胞基底面膜上的碘泵(ATP酶),可从血中摄取碘离子,在细胞内过氧化物酶的作用下活化,由细胞游离面进入滤泡腔,与甲状腺球蛋白的酪氨酸残基结合形成碘化的甲状腺球蛋白,在垂体前叶分泌的促甲状腺激素的作用下,滤泡上皮以胞饮的方式将碘化的甲状腺球蛋白重新吸收入胞质内,吞饮小泡互相融合形成较大的吞饮泡、再与溶酶体融合,在溶酶体内蛋白水解酶作用下,甲状腺球蛋白中碘化的酪氨酸残基被水解,形成大量的四碘甲腺原氨酸(tetraiodothyronine, T₄),即甲状腺素和少量的三碘甲腺原氨酸(triiodothyronine, T₃),经细胞基底部释放入毛细血管。

三、滤泡旁细胞

滤泡旁细胞(parafollicular cell)又称C细胞,成团积聚在滤泡之间,少量镶嵌在滤泡上皮细胞之间,其腔面被滤泡上皮覆盖,细胞体积较大,在HE染色标本下,胞质稍淡。用镀银法可见基底部胞质内有嗜银颗粒,颗粒内含有降钙素,以胞吐的方式分泌。降钙素是一种多肽,通过促进成骨细胞分泌类骨质、钙盐沉着和抑制骨质内钙的溶解使血钙降低。有报道,哺乳类滤泡旁细胞内还含有生长抑素、去甲肾上腺素、P物质和血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等。滤泡旁细胞的形态、大小、数量和分布随动物的种属而有差别,人、猴、鼠等的滤泡旁细胞为卵圆形,以小的细胞群分布于滤泡间。而猫狗等动物的滤泡旁细胞则呈圆形或卵圆形,在滤泡之间积聚形成大的细胞团。人的滤泡旁细胞多分布于甲状旁腺周围的甲状腺内,而在鼠类则多分布于甲状腺中央部。

四、甲状腺滤泡间质

细胞与细胞之间存在着细胞间质(intercellular substance)。人体组织内的细胞都浸润在细胞间质液中。上皮组织细胞的细胞间质最少,结缔组织细胞的细胞间质较多。细胞间质存在于细胞膜和细胞之间。细胞间质是由细胞产生的不具有细胞形态和结构的物质,它包括纤维、基质和流体物质(组织液、淋巴液、血浆等)。对细胞起着支持、保护、连结和营养作用,参与构成细胞生存的微环境(microenvironment)。

甲状腺滤泡间质存在于滤泡间的结缔组织中,其中含丰富的有孔毛细血管。由小动脉发出的毛细血管形成密网,紧密地围绕着滤泡上皮的底部。毛细淋巴管在间质内形成疏松的网,从甲状腺引流的淋巴液,其激素浓度百倍于静脉血,所以淋巴也是甲状腺输出激素的一个重要途径。甲状腺滤泡间质的神经纤维数量不多,但有三种纤维,即交感、副交感及肽能纤维,滤泡上皮细胞分泌 T3 和 T4 主要受下丘脑-垂体-甲状腺轴的激素调节,神经调节不占主要地位。

第三节 甲状腺激素

一、常见的甲状腺功能相关激素及生理病理特性

(一) 促甲状腺激素(TSH)

垂体甲状腺兴奋激素(TSH),亦称作促甲状腺激素,可兴奋甲状腺内滤泡细胞,是影响和控制 T3 和 T4 形成的整个序列反应所必需的。TSH 与滤泡外表面上甲状腺细胞质膜受体结合,激活腺苷酸环化酶,因此增加了腺苷 3',5'-环化磷酸化(cAMP)形成,核苷酸介导 TSH 细胞内效应。垂体 TSH 分泌受循环中 FT3、FT4 和垂体促甲状腺细胞内 T4 转换至 T3 的负反馈调节控制。T3 是代谢上有活性碘甲腺原氨酸。游离甲状腺激素(T4 和 T3)增加抑制垂体 TSH 分泌,而 T4 和 T3 水平降低导致垂体 TSH 释放增加。TSH 分泌也受 TRH 影响,这是由下丘脑合成的三个氨基酸肽。TRH 释放至下丘脑和垂体之间门脉系统,与垂体前叶促甲状腺细胞上的特异 TRH 受体结合,引起 TSH 系列释放。虽然甲状腺激素对 TRH 合成和释放起作用,但精确的机制仍不清。

TSH 是由腺垂体嗜碱细胞中的 S-细胞分泌的激素。它是一种糖原蛋白,分子量为 28 000,含有约 15% 的糖基;其中包括岩藻糖、半乳糖、甘露糖、氨基葡萄糖和氨基半乳糖等,还有约 1.5% 涎酸,这些糖基以 N-糖苷或 O-糖苷与肽链相连。TSH 由 α 和 β 两个亚基组成, α 亚基有 89 个氨基酸残基,两条肽链中均含有多个二硫键;其结构与 FSH 和 LH 的 α 亚基完全相同,HCG 的 α 亚基与之稍有差异。TSH 的 β 亚基含有 112 个氨基酸,其结构不同于其他糖蛋白激素,由此决定了 TSH 分子的免疫特异性和生物特异性,即 TSH 的生物活性主要决定于 β 亚基。但水解下来的游离 β 亚基只有微弱的活性,因此只有 α 亚基与 β 亚基结合在一起共同作用,才能显出全部活性;若经过去糖基处理,则也使生物活性降低。不同种属的 TSH 结构有所不同,但牛、羊等哺乳动物的 TSH,对人体可有类似的生物活性。血清中 TSH 浓度为 2~11 mIU/L,半衰期约 60 min。腺垂体 TSH 呈脉冲式释放,每 2~4 h 出现一次波动,在脉冲式释放的基础上,还有日周

期变化,血中 TSH 浓度清晨高而午后低。

TSH 的两个亚基分别由各自的基因编码,TSH 及其他各种糖蛋白激素的 α 亚基均来自一个共同的基因;而不同的 β 亚基有不同的基因编码,各个 β 亚基的基因之间有 40%~60% 的结构相同,提示它们可能来自一个共同的祖先。TSH 的 α 亚基和 β 亚基分别由各自的基因转录为相应的前体 mRNA,后者转运至核外,并分别翻译成 TSH- α 和 TSH- β 前肽原。 α 前肽原含有 24 个氨基酸的信号肽和 92~96 个氨基酸的多肽原; β 前肽原含有 20 个氨基酸的信号肽和由 117 或 118 个氨基酸组成的多肽原。然后去除信号肽,再经过裂解而成为 α 和 β 多肽链。在裂解过程中,富含甘露糖、葡萄糖等的寡聚糖基以 N-糖苷或 O-糖苷形式同时结合在两条肽链上,形成 α 亚基和 β 亚基。二者再以非共价键结合而成完整的 TSH 分子。

在 TSH 合成细胞中, α 亚基是过量合成的,且可直接由细胞分泌入血。这些游离的 α 亚基分子中含有约 1/3 的糖基,似乎过量的糖基阻碍了 α 亚基与 β 亚基的连接。目前尚不清楚游离 α 亚基的生物活性及其生理作用。但由此可知,对 β 亚基合成的调节是完整分子 TSH 合成及分泌的限速步骤。

TSH 的靶器官是甲状腺,它能促进甲状腺激素的合成和释放,促使甲状腺上皮细胞增长。在给动物静脉注入 TSH 后出现的反应是:

(1) 甲状腺激素的释放即刻增加。

(2) 甲状腺过氧化物酶的活性增强,从而促进酪氨酸的碘化和碘化酪氨酸的缩合。

(3) 甲状腺上皮细胞代谢加快,加速细胞内呼吸,促进葡萄糖的戊糖途径氧化等中间代谢。

(4) 静脉注入 TSH 在几小时以后,所见到的是 TSH 增加甲状腺对碘的摄取和氧化,促进细胞内 RNA 和蛋白质,包括甲状腺球蛋白的合成等。

(5) TSH 的长期作用是可促使甲状腺上皮细胞的增殖和生长。

TSH 对甲状腺的作用,是通过甲状腺细胞膜上特异的 TSH 受体而发生的。当 TSH 与甲状腺细胞上特异的受体结合后,一方面通过促进磷脂酰肌醇酯的代谢,增加胞质内 Ca^{2+} 的浓度,继而激活与之相关的蛋白激酶。另一方面,通过活化环腺苷激酶系统,使 cAMP 的生成增多,后者作为第二信使而发挥 TSH 的生理效应。上述两条途径一方面保证了 TSH 生理作用的相互协同,如两者均可促进碘的摄取和氧化、酪氨酸的碘化及缩合等;而在另一方面则是相互拮抗的,如 cAMP 可促进甲状腺激素的分泌,而同时 Ca^{2+} 浓度的升高和二磷酸肌醇酯的活性则被抑制。

人胚胎从第 10 周起即有 TSH 的分泌,直至 35 周前其分泌功能基本完善。在出生后约 30~90 min,由于冷环境的刺激,新生儿血中的 TSH 有一个突发性的大量分泌,最高可达 86 mIU/L,进而启动甲状腺的分泌。出生 2~3 天以后,血中的 TSH 降至一个较稳定的水平,于 1 周时降至 20 mIU/L 以下;而在青春发育期又略有升高。成人在 60 岁以前,血中的 TSH 水平稳定不变;而在 60 岁以后,呈递增趋势,这可能与甲状腺激素的分泌减少有关。

正常成人的血清 TSH 水平约 2~11 mIU/L,但不同测定方法的结果有所不同。TSH 的分泌率每日为 80 mIU,血浆半衰期约 50~60 min。正常人的 TSH 分泌是有昼夜节律的,夜间的分泌多于白天。从入睡开始 TSH 分泌逐渐增多,在夜间 23:00~次日