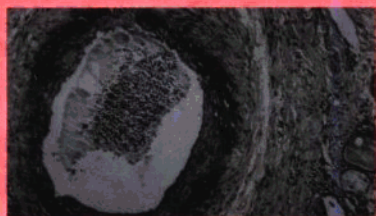


Clinical Pathology of the Thyroid and Parathyroid

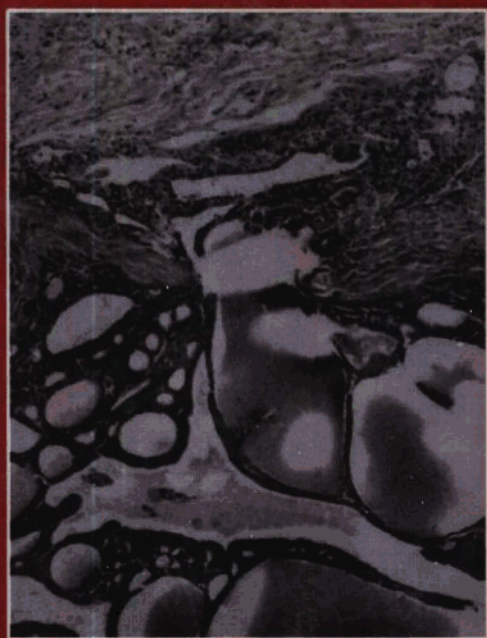
甲状腺



与甲状旁腺

临床病理学

王家耀 马金龙 主编



山东科学技术出版社
www.lkj.com.cn

主 编	王家耀	马金龙				
副主编	张祥盛	王强修	罗 静	任玉波	张 芮	
编 者	张祥盛	任玉波	张 芮	李新功	张树华	韩玉贞
	侯 刚	温 黎	刘占峰	耿少卿	罗 静	王强修
	马金龙	王家耀	程秀英	付 静	王永康	刘 莹
	张 紧	范 慧	赵 华	陈立华	刘 宇	邹 烨
	王彩玲	高彦丽	李振娟			

序

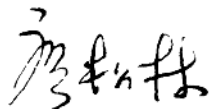
随着现代科学技术的迅猛发展，医学进入了一个崭新的阶段。细胞免疫学和分子生物学的开发及应用给病理学注入了新鲜血液。甲状腺与甲状旁腺疾病的诊治也不例外，在病因、病理、诊断和治疗等诸多方面均取得了明显的进步。

为了满足病理及临床医师不断增长的知识需求，山东省立医院病理科王家耀主任组织了科内及全省具有较丰富实践经验和理论知识的病理和临床专家学者，汇集国内外较大量文献资料，编写了这本《甲状腺与甲状旁腺临床病理学》专业参考书。

作者在多年临床病理诊断经验的基础上，综合了近年来关于甲状腺与甲状旁腺的新成就、新进展。故该书不仅内容较为丰富、知识新颖，而且病种齐全、图文并茂。全书共分14章，近30万字，精选照片200余幅。前3章主要描述了甲状腺的组织学、胚胎发生、生理功能、临床及病理检

查。后11章则着重阐述甲状腺与甲状旁腺疾病的临床及病理学诊疗方法和技术。该书不仅对甲状腺各种疾病的病理改变、诊断及鉴别诊断、治疗及预后都有较为详尽的描述，而且注重介绍免疫组化、分子生物学等近代新技术在病理诊断中的应用，具有技术先进性和临床实用性，是国内在甲状腺方面较为全面的专业参考书。

甲状腺疾病是外科及内科和诊断病理中较常见的疾病，在病理诊断工作中，特别是较年轻病理诊断工作者经常遇见的一些问题，但国内尚无一本近期出版的较全面的常用的甲状腺专业参考书，我相信该书将会成为病理及临床医师在甲状腺疾病诊疗工作中的重要专业参考书之一。



北京大学医学部病理系教授

前 言

甲状腺与甲状旁腺疾病为内分泌系统常见病和多发病。由于其病种繁多、临床表现多样，而成为病理及临床相关学科的诊治重点和难点。鉴于目前国内尚无一本全面系统地关于甲状腺与甲状旁腺临床与病理方面的现代参考书，我们组织了部分病理及临床专家，广泛查阅了国内外近期文献并结合多年来工作中的实践经验，编写了这本《甲状腺与甲状旁腺临床病理学》。

全书分 14 章，近 30 万字，精选照片 200 余幅。前 3 章主要介绍了甲状腺的组织学、胚胎发生、生理功能、临床及病理检查知识。后 11 章则着重阐述甲状腺与甲状旁腺疾病的临床表现、病理改变、治疗与预后等，特别是对其病理诊断和鉴别诊断进行了详细描述。在内容上，我们尽量收

集有关的新理论、新技术、新病种，力求病种齐全、资料详尽；在编排上立足文字简练、条理清晰、图文并茂、形式活泼。希望该书能成为病理医师和相关专业临床医师及研究生的必备专业参考书。

在编写过程中，承蒙山东省立医院各级领导的支持和王维屏主任的指导，以及病理科全体同志的大力协助，全体进修生在病理资料查询、校对等方面做了大量工作，在此一并致谢。衷心感谢北京大学医学院病理系廖松林教授在百忙中为本书的编写提出了许多指导性建议并为本书作序。

由于编者水平所限，撰写时间仓促，难免有错误和不当之处，敬请各位读者批评指正。

编 者

目 录

第一章 正常甲状腺

- 一、甲状腺解剖学 1
- 二、甲状腺组织学 2
- 三、甲状腺胚胎发生 5

第二章 甲状腺功能及检测

- 一、甲状腺的新陈代谢 9
- 二、甲状腺功能检查 13
- 三、特殊检查 16

第三章 甲状腺病理检查

- 一、标本的常规检查 20
- 二、组织化学染色 20
- 三、免疫组织化学 21
- 四、电子显微镜检查 23
- 五、DNA 倍体分析 23
- 六、图像分析技术 24
- 七、手术中的病理诊断 24
- 八、针吸细胞学检查 24

第四章 甲状腺基本病理改变

- 一、滤泡性病变 26
- 二、乳头状病变 28
- 三、嗜酸性细胞 29
- 四、C 细胞 30
- 五、鳞状细胞 31
- 六、实性细胞巢 31
- 七、纤维化 31
- 八、其他 32

第五章 甲状腺发育异常

- 一、甲状腺发育不全或缺如 38
- 二、甲状舌管囊肿 38
- 三、异位甲状腺和异位甲状腺组织 38
- 四、颈侧异位甲状腺 39
- 五、异位甲状腺癌 40

第六章 甲状腺炎

- 一、急性甲状腺炎 42
- 二、亚急性甲状腺炎 42
- 三、放射性甲状腺炎 44
- 四、桥本甲状腺炎 44
- 五、灶性淋巴细胞性甲状腺炎 46
- 六、侵袭性纤维性甲状腺炎 46
- 七、触诊性甲状腺炎 47
- 八、真菌性甲状腺炎 47
- 九、结核性甲状腺炎 47
- 十、其他 47

第七章 甲状腺肿

- 一、非毒性甲状腺肿 49
- 二、毒性甲状腺肿 60

第八章 甲状腺肿瘤概述

- 一、甲状腺肿瘤的组织学分类 67
- 二、甲状腺肿瘤 TNM 临床分期 67
- 三、甲状腺癌病理分期 68
- 四、甲状腺癌的组织学分级 68
- 五、甲状腺肿瘤的发病情况 68

六、甲状腺恶性肿瘤的高危因素·····	69	七、瘤样病变·····	115
七、甲状腺肿瘤的病理诊断·····	71	第十二章 甲状腺疾病冰冻快	
八、甲状腺肿瘤的治疗原则·····	74	速病理诊断	
九、甲状腺癌的预后·····	74	一、概述·····	118
第九章 甲状腺腺瘤		二、甲状腺炎·····	119
一、滤泡型腺瘤·····	78	三、甲状腺肿·····	120
二、其他腺瘤·····	82	四、腺瘤·····	120
第十章 甲状腺癌		五、甲状腺癌·····	120
一、滤泡癌·····	84	六、恶性淋巴瘤及其他·····	121
二、乳头状癌·····	89	七、冰冻快速病理诊断需注意	
三、髓样癌·····	95	的问题·····	121
四、髓样—滤泡混合癌·····	99	第十三章 甲状腺细胞病理学	
五、未分化癌·····	100	一、概述·····	123
六、隐匿性甲状腺癌·····	102	二、针吸技术与标本制备·····	123
七、鳞状细胞癌·····	104	三、观察指标·····	125
八、粘液表皮样癌·····	104	四、诊断术语·····	126
九、甲状腺粘液癌·····	105	五、标本足量的标准及意义·····	127
十、青少年甲状腺癌·····	105	六、甲状腺正常细胞学·····	128
十一、放射与甲状腺癌·····	105	七、甲状腺细胞病理学·····	128
十二、甲状腺癌肉瘤·····	105	八、冰冻切片与细胞学诊断·····	138
第十一章 甲状腺少见肿瘤		第十四章 甲状旁腺	
及瘤样病变		一、正常甲状旁腺·····	142
一、淋巴造血组织肿瘤·····	111	二、实验室检查·····	147
二、原发性肉瘤·····	113	三、病理检查·····	148
三、胸腺瘤·····	113	四、甲状旁腺功能亢进·····	149
四、副神经节瘤·····	114	五、原发性甲状旁腺增生·····	153
五、畸胎瘤·····	114	六、甲状旁腺肿瘤·····	155
六、转移性肿瘤·····	114	索 引	

一、甲状腺解剖学

(一) 形态和位置

甲状腺是人体最大的内分泌腺，位于颈前部，紧贴在喉与气管上端。肉眼观呈红褐色，分左右两叶，中间以峡部相连，状似蝴蝶。峡的上缘偶有一向上延伸的锥体叶（图1-1）。

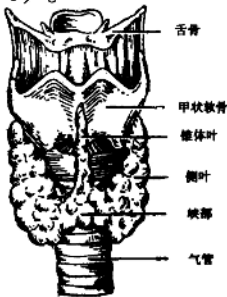


图1-1 甲状腺的形态和位置

甲状腺左叶和右叶分别位于喉和气管颈部的两侧，上缘平甲状软骨的中部，下缘达第六气管软骨环。峡部位于第2~4气管软骨环的前面。我国成人甲状腺左叶平均长度为 $4.95 \pm 0.11\text{cm}$ ，右叶平均长度为 $5.25 \pm 0.10\text{cm}$ 。峡部高为 $1.60 \pm 0.09\text{cm}$ 。

有些人甲状腺下极可达胸骨上缘或胸骨后方，称为胸骨后甲状腺，当其肿大时可压迫气管，使气管软化，发生呼吸困难。

甲状腺左右叶的后外方与颈血管相邻，内面与喉、气管、咽、食管、喉返神经等相邻。因此，当甲状腺肿大时，可压迫以上结构，引起呼吸困难、吞咽困难和声音嘶哑等症状，

如压迫颈内静脉，可引起面部水肿等。

(二) 被膜

甲状腺由两层被膜包绕。外层为气管前筋膜形成的甲状腺鞘，叫假被膜。该被膜连于环状软骨的软骨膜。因此在吞咽时，甲状腺可随喉的活动上下移动。内层在甲状腺的表面，为一薄层的结缔组织膜，叫真被膜，紧紧包裹腺体。在真假被膜之间，有一狭窄的间隙，内有甲状腺的血管、神经通过。此外，在甲状腺侧叶的后面，两层被膜之间还有甲状旁腺。

(三) 血管

1. 动脉 甲状腺的血液供应极为丰富。动脉来自甲状腺上、下动脉。有时还有甲状腺最下动脉（图1-2）。

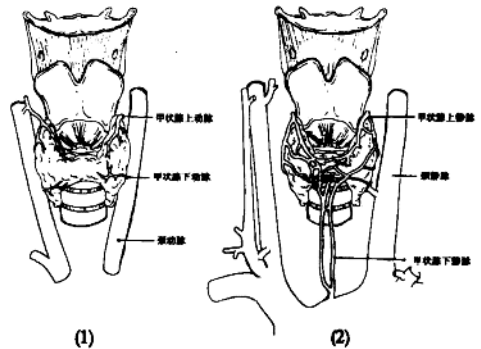


图1-2 甲状腺血液循环示意图
(1)动脉 (2)静脉

(1) 甲状腺上动脉: 发自颈外动脉, 行近甲状腺上极处分 3 支, 分别到侧叶前部、后部和峡部。其中后支与喉上神经的外支伴行。

(2) 甲状腺下动脉: 发自锁骨下动脉的甲状颈干, 先在椎动脉之前、颈动脉鞘之后向上, 约至第六颈椎高度转而向内侧弯曲蛇行至甲状腺侧叶中下部的后面, 穿入甲状腺鞘。甲状腺下动脉在进入甲状腺之前, 其主干与喉返神经交叉。

(3) 甲状腺最下动脉: 大约 13% 的国人有此动脉。发自头臂干或主动脉处, 沿气管前方上行, 进入甲状腺峡部。

在甲状腺的包膜中, 甲状腺各动脉的分支之间形成丰富的吻合。在甲状腺峡部上缘有左右甲状腺上动脉分支间的吻合。

2. 静脉 甲状腺的静脉分上、中、下 3 对。

(1) 甲状腺上静脉: 与动脉伴行汇入颈内静脉。

(2) 甲状腺中静脉: 起于侧叶中部, 横行汇入颈内静脉。

(3) 甲状腺下静脉: 起于甲状腺下极, 回流到头臂静脉。两侧甲状腺下静脉在峡部及气管前方互相吻合, 形成甲状腺奇静脉丛。

(四) 淋巴管及淋巴回流

甲状腺具有丰富的淋巴管网并汇成多条集合淋巴干引流至甲状腺周围淋巴结, 包括: ①被膜周围淋巴结; ②颈内静脉链、气管前、气管旁、喉前淋巴结; ③喉返神经链、咽后、食管后淋巴结(图 1-3)。有研究显示, 甲状腺峡部注入的染料可直接进入前上纵隔淋巴结。

(五) 神经

甲状腺神经来自交感干颈上、中、下神经节发出的节后纤维以及来自喉上神经的感觉神经纤维。交感神经纤维主要分布于血管上, 只有少数至滤泡。

二、甲状腺组织学

甲状腺为实质性器官, 表面包有薄层结缔组织被膜即真被膜。它伴随血管和神经伸

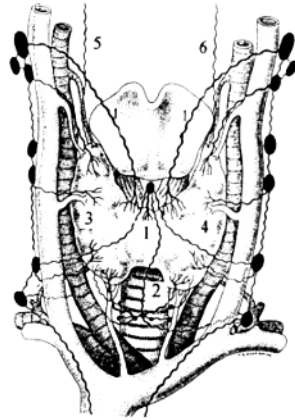


图 1-3 甲状腺的淋巴回流示意图

入腺实质内, 将甲状腺分成许多界限不明显的小叶, 每个小叶内有 20~40 个滤泡。镜下观察, 甲状腺被膜常有小的缺损, 滤泡可通过缺损进入周围脂肪、纤维或肌组织中。即使被膜完整, 其周围也常有结节状甲状腺组织, 注意要与甲状腺肿瘤的浸润或转移区别开来。此外, 正常甲状腺内偶见胸腺组织、甲状旁腺组织、肌组织和软骨组织等(照片 1-1、2)。

甲状腺的重量随着年龄的增长而增加。新生儿甲状腺重 1.5g, 10 岁时重 10~12g, 成人重 20~40g。老年人的甲状腺渐趋萎缩, 重量也随之减轻。

甲状腺的实质主要由形态和功能完全不同的两种内分泌组织构成。一是甲状腺滤泡, 其主要功能是合成、贮存和释放甲状腺激素; 二是滤泡旁细胞或称 C 细胞, 属于分泌肽类激素细胞, 其主要功能是合成和分泌降钙素。此外还有一种称之为活性细胞巢的成分, 主要由上皮细胞构成, 其功能目前尚不清楚。

(一) 滤泡

人的甲状腺约有 300 万个滤泡。滤泡呈圆形或椭圆形, 大小不等, 直径 0.02~0.9mm, 以小滤泡居多。新生儿和儿童的甲状腺滤泡大小较均匀, 多为圆形。随着年龄的增长, 滤泡的形状和大小差别也逐渐增

大。成人可见散在的大滤泡，有的肉眼即可分辨。滤泡的大小不完全代表其功能状态，有的大滤泡其实是无功能活动的冷滤泡（图1-3）。

滤泡由单层立方上皮围成，基底面为薄薄的基板，外包纤细的网状纤维。滤泡腔内充满胶质，它是滤泡细胞（follicular cell）分泌物在腔内的贮存形式，其主要成分是甲状腺球蛋白（thyroglobulin, TG），其中含8%~10%的碳水化合物，PAS反应阳性。另有小量的碘蛋白和白蛋白。胶质的性质与含量随着生理机能状态和饮食中碘含量、环境温度、营养状况的不同而发生变化。功能较低时滤泡含多而粘稠的胶质，HE染色呈强嗜酸性。功能旺盛时滤泡腔小，含少量稀薄的胶质，HE染色呈弱嗜酸性。胶质中有时可见脱落的上皮细胞，偶见巨噬细胞和草酸钙结晶（图1-4，照片1-3、4）。

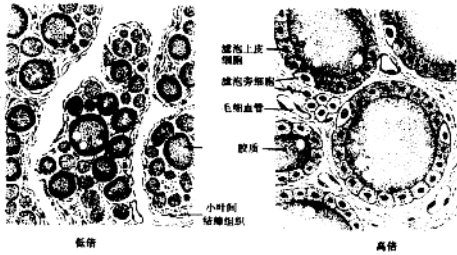


图1-4 甲状腺光镜结构示意图

1. 滤泡上皮细胞 甲状腺的滤泡上皮细胞是组成滤泡的主要细胞。通常为立方形，平均高度为10~15 μm ，其高度随着腺体的机能状态而发生相应变化。当机能活跃时，细胞增高呈低柱状，腔内胶质减少；反之，细胞变低呈扁平形，胶质增多。滤泡上皮细胞的核为球形，位于中央或靠近基底部，其染色质呈颗粒状，有1~2个核仁。扫描电镜下，细胞的腔面呈多角形，表面有短而不规则的微绒毛，有时可见伪足样的胞质突。透射电镜下，细胞基底部和侧面的胞质内有丰富的粗面内质网，在扁平的细胞中只有少量细长的

池；在立方细胞则发育良好。线粒体散在于胞质各处，多呈细杆状。高尔基复合体富于小泡，常位于核上区或核的一侧。在细胞顶部可见三种小泡：一种为直径150~200nm电子密度稍高的分泌颗粒，内含新合成的甲状腺球蛋白，称顶部小泡；第二种为直径400~1000nm的胶质小泡，电子密度与滤泡胶质腔相同；第三种为直径100~300nm的溶酶体，其电子密度高，内含酸性磷酸酶和脂酶。在顶部胞质近高尔基复合体处有微丝和微管，细胞近游离面有连接复合体封闭滤泡腔，使其抗原性甲状腺球蛋白不致溢出（照片1-5）。

正常成年人甲状腺滤泡上皮细胞分裂像少见，但处于生长期的腺体则多见。其细胞内溶酶体较多，粗面内质网丰富，高尔基复合体富含直径70nm的小泡。细胞分裂过程中可见胶质小滴存在。

甲状腺滤泡细胞有明显的极性，向着滤泡腔的一面为其游离面，向着基板和结缔组织的一面是其基底面。微绒毛、紧密连接、分泌颗粒、高尔基复合体与核等结构的排列，与典型的外分泌腺如腮腺、舌下腺等相似。电镜下观察甲状腺细胞近游离面处的紧密连接属“非常紧密”型，其下还常见诸多缝管连接使同一滤泡中的所有细胞呈同步功能状态。在胚胎发生中，甲状腺出现滤泡腔时即出现紧密连接，细胞极性形成。滤泡上皮与成纤维细胞相互作用产生基板。其主要成分是层粘连蛋白（laminin）、IV型胶原及纤维连接蛋白等。免疫组化显示，滤泡细胞胞浆和胶质表达甲状腺球蛋白、 T_3 和 T_4 。此外滤泡细胞还表达低分子量角蛋白、上皮膜抗原（EMA）以及波形蛋白（vimentin）。有人报道，滤泡细胞核内还具有雌激素受体和孕激素受体。

2. 甲状腺激素的合成和分泌 甲状腺滤泡有合成、贮存和分泌甲状腺激素的作用。其基本过程如下。

滤泡上皮细胞一方面从血液中摄取氨基酸，在粗面内质网上合成甲状腺球蛋白

的前体物，运至高尔基复合体上进一步糖化并浓缩形成分泌颗粒，以胞吐的方式排入滤泡腔；另一方面，滤泡上皮细胞从血液中摄取碘离子，在过氧化物酶的作用下使其活化，然后通过细胞膜进入滤泡腔与甲状腺球蛋白结合形成碘化的甲状腺球蛋白。在脑垂体促甲状腺素的作用下，滤泡上皮细胞以胞饮的方式将碘化的甲状腺球蛋白重吸收入胞质内称为胶质小泡。胶质小泡与溶酶体融合，甲状腺球蛋白被其中的蛋白水解酶分解，形成大量的四碘甲腺原氨酸(tetraiodothyronine, T_4)即甲状腺素和少量的三碘甲腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)。 T_4 和 T_3 经细胞底部释入毛细血管(图 1-5)。

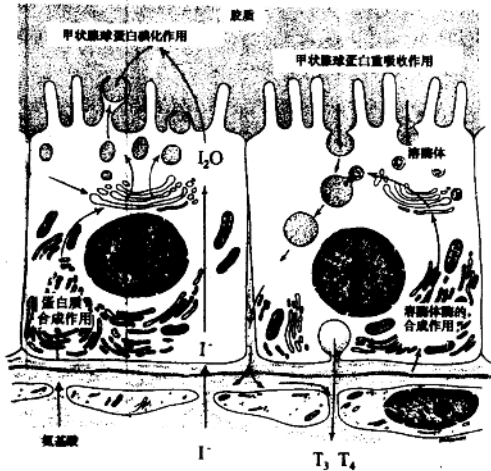


图 1-5 甲状腺激素合成和分泌示意图

3. 甲状腺激素的作用 T_4 和 T_3 的主要功能是促进机体的新陈代谢，提高神经兴奋性，促进生长发育。对婴幼儿的骨骼发育尤其是对中枢神经发育影响很大。小儿甲状腺机能低下，不仅身材矮小，而且脑发育障碍，导致呆小症。

(二) 滤泡旁细胞

滤泡旁细胞(parafollicular cell)位于滤泡上皮细胞之间和滤泡之间，首先由 Baker (1877) 和 Hurthle (1894) 描述。滤泡旁细胞还有 C 细胞、亮细胞、富含线粒

体细胞及后鳃体细胞等名称。

成人甲状腺滤泡旁细胞数量较少，分布不均。主要集中在甲状腺两侧叶上 1/3 和中 1/3 区的交界部，常单个或成群存在。光镜下，滤泡旁细胞位于滤泡旁或滤泡间的疏松结缔组织中。电镜下，滤泡旁细胞主要位于滤泡上皮细胞之间，细胞顶部为相邻滤泡上皮细胞形成的拱状突起所覆盖，不直接与胶质接触。滤泡旁细胞也可分布在甲状旁腺和胸腺中，但数量极少。

1. 形态结构 滤泡旁细胞比滤泡上皮细胞大，呈卵圆形、多边形或梭形。在 HE 染色的组织切片中，该细胞染色浅(照片 1-6)。银染法能显示出棕色或黑色的胞质颗粒。在三色染色中，胞质颗粒表现为对苯胺蓝的亲水性。酶组织化学研究显示，细胞线粒体酶- α -磷酸甘油脱氢酶的活性较高，可与滤泡上皮细胞区别。电镜下，胞质含有较多的线粒体、发达的高尔基复合体和许多细小的分泌颗粒。分泌颗粒有两型：I 型颗粒平均直径 290nm，为中等电子密度，外包紧密相贴的界膜；II 型颗粒平均直径 130nm，有致密核心，核心与界膜间为一窄的亮带(照片 1-7)。

2. 滤泡旁细胞的功能 滤泡旁细胞主要功能是合成和分泌降钙素，此外还产生、贮存和分泌其他几种活性物质。

降钙素(calcitonin, CT)是滤泡旁细胞分泌的多肽类激素。免疫细胞化学研究显示，滤泡旁细胞中的两型分泌颗粒中均含有降钙素(照片 1-8)。当受到高血钙的刺激时，细胞能迅速脱颗粒，释放出降钙素。降钙素可抑制破骨细胞的活动而增强成骨作用，并抑制胃和肠道对钙的直接或间接吸收，使血钙降低。降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)是近 10 年来发现的一种神经肽，因与降钙素来自同一个基因，故名。CGRP 主要在神经系统内产生，但甲状腺滤泡旁细胞也能合成和分泌少量 CGRP。CGRP 参与机体多种调节机制，特别是对心血管系

统。它具有增强心肌收缩力、扩张小血管的作用。神经元中的 CGRP 主要起神经递质作用，在浓度极高时，可抑制骨吸收钙。

滤泡旁细胞甲状腺球蛋白 (C cell thyroglobulin, C-TG) 存在于甲状腺滤泡旁细胞内，是一种 27S 糖蛋白。免疫组化研究表明，C-TG 存在于滤泡旁细胞的分泌颗粒内，其生化性质尚不清楚。

此外，滤泡旁细胞的分泌颗粒内还含有生长抑素、神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、突触素、癌胚抗原等。

(三) 实性细胞巢

实性细胞巢 (solid cell nests, SCN) 是散在于滤泡间的上皮样细胞群 (照片 1-9)。Beckner 等发现，在他们检查的新生儿甲状腺中，89% 存在实性细胞巢。细胞巢主要由多角形、卵圆形细胞构成，偶见透明细胞。因实性细胞巢内常有小腺腔或小管形成，故一直被认为是未发育成熟的滤泡或滤泡上皮细胞向间质内芽生的细胞群。目前认为，实性细胞巢是后鳃体的残留，由 IV-V 咽囊复合体衍化而来。细胞巢周围常见 C 细胞的增生也印证了这一观点。免疫组织化学显示，细胞巢内表达癌胚抗原 (CEA)、细胞角质素 (cytokeratin)、甲状腺球蛋白 (thyroglobulin)、降钙素 (calcitonin) 等蛋白质或多肽。

(四) 甲状腺间质

1. 血管和淋巴管 甲状腺含丰富的血管，每克组织每分钟血流量为 5~7ml，大于肾的单位供血量。进入疏松结缔组织内的 T₄ 和 T₃ 经毛细血管窗孔进入血循环。电镜下可见每一滤泡均被单独的蓝状毛细血管所包绕，网眼甚密，相邻血管网之间偶见吻合支，提示每一滤泡的功能独立于其他滤泡，而同一滤泡中的全部细胞，其功能是同步的。甲状腺机能亢进时，毛细血管显著扩张并有融合；当功能低下时，毛细血管直径显著减少，融合也很少。

有人用盐酸和胶原酶消化猴的甲状

腺，在扫描电镜下观察其毛细淋巴管结构特征。发现其内皮细胞较薄，毛细淋巴管直径变化较大 (20~100 μ m)，分支较多，在滤泡间形成疏松的网。在一个毛细淋巴管网眼中含有 1~6 个滤泡。从甲状腺引流的淋巴液，其激素浓度百倍于静脉血。因此，淋巴也是甲状腺输出激素的一个重要途径。

2. 神经支配 甲状腺主要由以下神经支配。

(1) 交感神经纤维：由颈上、中交感神经节发出的节后交感神经纤维终止于血管壁和滤泡上皮细胞。有人用 ³H 去甲肾上腺素电镜自显影术，在人甲状腺中发现交感神经终末通过基板紧贴于滤泡上皮细胞和血管平滑肌细胞。交感神经可直接调节滤泡上皮细胞的机能，但作用远不及 TSH 强，时间也较短暂。

(2) 副交感神经：节前副交感神经来自迷走神经，分布于甲状腺滤泡间的结缔组织中，其终末含有清亮小泡。其神经末梢穿过基板与滤泡细胞和血管平滑肌紧密相连，但很难确定有直接接触。甲状腺移植实验证明，副交感神经主要支配血管运动，对甲状腺分泌不是必需的。

(3) 肽能神经纤维：免疫组化显示，甲状腺间质中含有血管活性肠肽 (VIP)、P 物质、神经肽 γ 等肽能神经纤维。VIP 可加强甲状腺分泌。

总之，滤泡上皮细胞分泌 T₄ 和 T₃ 主要受下丘脑-垂体-甲状腺轴的激素调节，神经调节仅起辅助作用。

3. 肥大细胞 甲状腺滤泡间结缔组织中有肥大细胞。肥大细胞释放的 5-羟色胺等生物胺可导致血流量增加和毛细血管通透性增高，为甲状腺激素的合成提供更多原料。5-羟色胺也可加强 TSH 的作用。TSH 对甲状腺的部分作用可能是通过肥大细胞释放 5-羟色胺来实现的。5-羟色胺还可直接刺激甲状腺激素的合成和分泌。

三、甲状腺胚胎发生

(一) 甲状腺的器官发生

甲状腺起源于内胚层,是胚胎期最早出现的内分泌腺。胚胎第4周初,在原始咽底正中处,相当于第一咽囊平面的奇结节的尾侧,内胚层细胞增生称谓甲状腺原基(thyroid primordium)。它由咽底壁突向下方的间充质并逐渐向尾侧生长,在第一咽囊平面上上皮细胞团分为2个芽突。约在第4周末,芽突降至颈下方,其根部借一细长的甲状舌管(thyroglossal duct)与原始咽底壁相连。甲状舌管于第6周开始萎缩退化,在舌根部留一痕迹,称为盲孔。随着原基的进一步分化发育,左右芽突的末端增生,形成左右2个细胞团,以后演变成为甲状腺的2个侧叶,其中间部成为峡部。到第7周时,甲状腺抵达其最终位置。有人认为,后鳃体也参与甲状腺侧叶的形成(图1-6)。

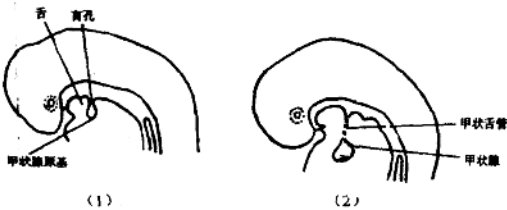


图1-6 甲状腺迁移示意图

(二) 甲状腺的组织发生

胚胎第4周,甲状腺原基即甲状腺憩室位于舌根部,其起始部呈管状,末端由未分化的上皮细胞构成。

胚胎第6周,甲状腺降到气管前方。此时腺体尚无明显的被膜,不分小叶,腺实质主要由盘曲的细胞索构成。索与索之间为胚胎性的结缔组织,其内可见少数毛细血管。

胚胎第7~10周,腺体周围出现了明显的被膜,尚无小叶。实质内细胞索相继断裂,形成若干细胞团。有的细胞团内出现间隙,间隙逐渐融合成一个大的空腔,于是细胞团变成了小的滤泡(照片1-10)。有的细胞团内可见明显分支状管腔,周围有小的滤泡形成(照片1-

11)。胚胎第12周后,滤泡中出现胶体物质,间质中毛细血管明显增多(照片1-12)。

第13~14周时,滤泡腔明显增大,腔内充满嗜酸性物质。滤泡上皮呈立方形,滤泡周围的结缔组织中有丰富的血管,小叶结构已较明显(照片1-13)。细胞集碘能力在滤泡形成之前即已开始,碘化过程则出现在滤泡细胞分化之后。

Shepard 根据其研究结果提出,人甲状腺的发育过程经过三个阶段:①胶质前期(第8.5~12.5周),腺体主要由细胞索构成;②胶质形成早期(第12.5~13.5周),腺体主要由含少量分泌物的原始滤泡构成;③滤泡生长期(第13.5周后),滤泡增大,腔内充满胶质。约100天,甲状腺滤泡细胞已能合成甲状腺素,所需的碘始终由母体供给。后期甲状腺的增大主要是滤泡的增加所致。

滤泡旁细胞来自最后一对咽囊。在鱼类、两栖类、爬行类和鸟类,咽囊的腹侧份增生形成独立的上皮细胞团称后鳃体(ultimobranchial body),位于颈部或纵膈内。在哺乳类,后鳃体的部分细胞迁入甲状腺,分化形成甲状腺的滤泡旁细胞。也有人认为,滤泡旁细胞来自神经嵴。神经嵴细胞在向尾侧迁移时,部分细胞迁入后鳃体,再转移至甲状腺内形成滤泡旁细胞。

(三) 甲状腺在胚胎期的功能

据文献报道,胎儿的甲状腺已有合成和分泌甲状腺素的功能,其主要作用是促进胎儿骨骼和中枢神经系统的发育。

胎儿甲状腺素分泌不足时可引起克汀病,其中枢神经系统发育不良,智力低下;第8对脑神经及内耳发育不良,引起耳聋和语言障碍;皮质运动区发育迟缓,致使运动障碍。造成克汀病的主要原因是胚胎期胎儿严重缺碘,从而影响了甲状腺素的合成。形态学观察发现,克汀病的脑皮质神经元的核变小,轴突的髓鞘化延迟,树突发育不良,脑部血管减少。小脑

蒲肯野细胞发育差, 数量少。测定切除甲状腺后新生大鼠小脑的化学成分证明, RNA/DNA、核蛋白质/DNA 的比例明显减少, RNA 降低而 DNA 增多。大鼠行为也发生改变, 如条件记忆所需的时间延长, 行为测验时易出现错误等。

根据去下丘脑的大鼠实验研究, 胎儿期下丘脑还没有参与调节甲状腺的功能活动, 但胎儿期的垂体-甲状腺轴系已经建立并开始了功能活动。如 Jost 在实验中观察到, 切除大鼠胚胎垂体而保留甲状腺, 其甲状腺滤泡少且直径小, 滤泡对碘的摄取量减少, 血中检测不到 T_4 。如给予促甲状腺激素, 则血中出现了 T_4 , 说明胎儿甲状腺在胎儿自身垂体的支配下摄取碘并合成 T_4 。另一方面, 如果切除胎鼠的甲状腺, 其垂体的嗜碱性细胞数量增多、体积增大。若给予甲状腺素, 则嗜碱性细胞减少。说明在胎儿期其负反馈调节已经形成。

(马金龙 程秀英)

参 考 文 献

1. 宋天保. 甲状腺. 杨琳, 高英茂主译. 格氏解剖学. 第 38 版. 沈阳: 辽宁教育出版社, 1999, 1891 ~ 1897
2. 曾孝儒, 章燕程. 甲状腺与甲状旁腺. 成令忠主编. 组织学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1993, 763 ~ 779
3. 马金龙. 内分泌系统. 高英茂, 刘凯主编. 组织学与胚胎学. 第 1 版. 海口: 南海出版社, 1991, 141 ~ 149
4. 刘凯, 高英茂, 马金龙. 人类甲状腺的组织发生. 山东医科大学学报, 1997, 35(2): 105 ~ 107
5. 叶百宽. 内分泌腺的发生. 刘斌, 高英茂主编. 人体胚胎学, 1996, 342 ~ 345
6. 何素云. 人胚胎甲状腺的组织发生. 解剖学报, 1992, 23: 27 ~ 30

7. Pankow BG, Michalak, J. Adult human thyroid weight. Health Physics, 1985, 49: 1097 ~ 1103
8. Brown KD. Histometry of normal thyroid in man. J Clin Pathol, 1986, 39: 475 ~ 482
9. Delellis RA, Nunnemacher G. C - cell hyperplasia: an ultrastructural analysis. Lab Invest, 1987, 36: 237 ~ 248
10. Livolsi VA. Calcitonin: The hormone and its significance. Progr Surg Pathol, 1980, 1: 71 ~ 103
11. Wolfe HF. Distribution of calcitonin-containing cells in the normal human thyroid gland. J Clin Endocrinol. Metab, 1974, 38: 688 ~ 694
12. Yamaoka Y. Solid cell nests (SCN) in the human thyroid gland. Acta Pathol Jpn, 1973, 23: 493 ~ 505
13. Sobrinho Simoes M, Johannessen JV. Scanning electron microscopy of the human thyroid. J Submicro Cytol, 1981, 13: 109 ~ 222
14. Heimann P. Ultrastructure of human thyroid. Acta Endocrinol, 1966, 110: 5 ~ 102
15. Dockhorn D, worniczak, B. Patterns of expression of cytoskeletal proteins in human thyroid gland and thyroid carcinoma. Differentiation, 1987, 35: 53 ~ 71
16. Buley ID. Expression of intermediate filament proteins in normal and diseased thyroid glands. J Clin Pathol, 1987, 40: 136 ~ 142
17. Norris EH. The early morphogenesis of the human thyroid gland. Am J Anat. 1918, 24: 443 ~ 465
18. Sinadinov J, Savin S. Some characteristics of soluble thyroid proteins in human fetus during morphogenesis of follicular structure. Exp Clin Endocrinol, 1986, 88: 346 ~ 354
19. Kingsbury BF. Ultimobranchial body

and thyroid gland in the fetal calf. *Am Anat*, 1935, 56: 445 ~ 479

20. Janzer RC. The relation between solid cell nests and C-cells of the thyroid gland. *Cell Tissue Res*, 1979, 197: 295 ~ 312

21. Sugiyama S. Histological studies of the human thyroid gland observed from the viewpoint of its postnatal development. *Ergebn Anat Entwickl Gesch*, 1967, 39: 7 ~ 72

22. Sugiyama S. The embryology of the human thyroid gland including ultimobranchial body and others related. *Ergebn Anat Entwickl Gesch*, 1971, 44: 6 ~ 110

23. Ozgen A, Erol C, Kaya A. Interobserver and intraobserver variations in sonographic mea-

surement of thyroid volume in children. *Eur J Endocrinol*, 1999, 140(4): 328 ~ 331

24. Usenko V, Lepekhin E, Lyzogubov V. The influence of low doses ¹³¹I - induced maternal hypothyroidism on the development of rat embryos. *Exp Toxicol Pathol*, 1999, 51: 223 ~ 227

25. Langer P. Minireview: discussion about the limit between normal thyroid goiter. *Endocr Regul*, 1999, 33: 39 ~ 45

26. van den Hove MF, Beckers C, Devlieger H. Hormone synthesis and storage in the thyroid of human preterm and term newborns: effect of thyroxine treatment. *Biochimie*, 1999, 81: 563 ~ 570

一、甲状腺的新陈代谢

(一) 碘代谢与甲状腺激素的合成

甲状腺的主要功能是合成和分泌甲状腺激素。甲状腺激素包括四碘甲腺原氨酸(thyroxine, 3, 5, 3', 5' - tetraiodothyronine, T_4)和三碘甲腺原氨酸(3, 5, 3' - triiodothyronine, T_3),两者均为酪氨酸碘化物。甲状腺激素生物合成的过程可分为以下三个步骤:

1. 甲状腺腺泡聚碘 由肠吸收的碘,以碘离子(I^-)的形式存在于血液中,浓度为 $25\mu\text{g}/\text{dl}$ 左右,而腺体内 I^- 浓度比血液高 $25\sim 50$ 倍,腺泡上皮细胞又有 50mV 的静息膜电位,所以,腺细胞必须消耗氧(O_2)才能使 I^- 逆电化学梯度进入细胞内。这一过程需要依赖由 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶提供能量的碘泵(iodine pump)来完成。如用唑巴因抑制ATP酶,聚碘作用立即发生障碍;其他能够抑制细胞氧化的物质可使ATP减少,也可影响聚碘;与 I^- 大小相近的离子如 SCN^- 、 ClO_4^- 等与 I^- 竞争转运机制同样会使聚碘发生困难。摘除垂体可降低聚碘能力,而给予TSH则促进聚碘。

2. I^- 的活化 摄入腺泡上皮细胞的 I^- ,在过氧化酶(thyroid peroxidase, TPO)的催化下被活化,活化的部位在细胞顶端质膜微绒毛与腺泡腔交界处。 I^- 的活化是碘取代酪氨酸残基上氢原子的先决条件,如先天缺乏TPO,致 I^- 不能被活化,将引起甲状腺肿。

3. 酪氨酸碘化与甲状腺激素的合成 在腺泡上皮细胞核糖体上可形成甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TG),它是一种由4条肽链组成的大分子糖蛋白,含5000个氨基酸残基,其中3%为酪氨酸残基,后者10%可被碘化。酪氨酸残基上的氢原子可被1~4个碘原子取代或碘化,首先出现的是无活性作用的一碘酪氨酸残基(MIT)和二碘酪氨酸残基(DIT),然后1个分子的MIT与1个分子的DIT偶联脱掉1个丙氨酸而生成 T_3 ,2个分子的DIT偶联脱掉1个丙氨酸而生成 T_4 。放射自显影实验表明,注入放射性碘几分钟后,在微绒毛与腺泡腔交界处即可发现含有以上四种残基的TG。 I^- 的活化和酪氨酸碘化都在同一TPO的催化下完成,故抑制此酶活性的药物如硫尿嘧啶,有阻断 T_4 与 T_3 合成的作用,可用于治疗甲状腺机能亢进。

(二) 甲状腺激素的贮存、分泌及代谢

1. 贮存 甲状腺激素与TG结合,贮存于甲状腺滤泡腔内,成为腔内胶质的一部分。其贮存量较大,正常甲状腺内有 $5\sim 10\text{mg}$ 有机碘,按每天 $60\mu\text{g}$ 的需要量算,可维持 $85\sim 170$ 天。因此,在使用药物治疗甲状腺机能亢进时,需要用药较长时间才能见效。

2. 分泌 甲状腺每天分泌贮量的0.5%~1%甲状腺激素(约为 $100\mu\text{g}$)入血液,以 T_4 为主,其中 T_4 与 T_3 的比例为3:1。甲状腺受到适宜的刺激后,腺细胞顶端表面伸出伪足,将含有四种酪氨酸残

基(MIT、DIT、 T_3 、 T_4)的TG胶质小滴,通过吞饮作用吞入腺细胞内。吞入的TG与溶酶体融合而形成吞噬体,在溶酶体蛋白水解酶的作用下,把MIT、DIT、 T_3 和 T_4 逐步经水解作用而解脱下来。其中TG分子较大,一般不易进入循环,而MIT和DIT虽然分子较小,但因很快被脱碘,也不能进入血液,脱下的碘则被重新利用;唯有 T_4 与 T_3 可抗拒脱碘作用,且分子又小,因而可进入血液。协同入血的,还有一些未水解的TG、少量碘化酪氨酸和其他碘化物。血中的甲状腺激素即是 T_4 与 T_3 。甲状腺还能使其他蛋白碘化,包括一种酷似血清白蛋白的蛋白质,并能将其分泌入血。此外,甲状腺还能产生其他颗粒性及可溶性碘蛋白,但其代谢作用不甚明了。有些 T_4 可在甲状腺细胞内脱掉1个碘原子而形成 T_3 。甲状腺球蛋白分子上的 T_4 数量远远超过 T_3 。因此,甲状腺分泌的激素主要是 T_4 , T_3 分泌量较小,但 T_3 生物活性比 T_4 约大5倍。

3. 运输 T_4 与 T_3 分泌入血后,99.5%以上与血中蛋白质结合,只有极少量激素呈游离状态。主要与甲状腺激素结合的蛋白质是甲状腺结合球蛋白(thyroxine-binding globulin, TBG)。结合与游离两种形式之间可互相转变,以维持动态平衡。结合型 T_4 及 T_3 不能进入外周组织、垂体及下丘脑。因此,结合型需转变为游离型后,方可进入细胞发挥其生物学作用,其意义在于维持血中甲状腺激素浓度的稳定性和机体各组织内甲状腺激素分布的均一性。通过血浆蛋白分析得知,血浆中有三种蛋白质,即TBG、甲状腺素结合前白蛋白(thyroxine-binding prealbumin, TBPA)与白蛋白(Alb),它们可与 T_4 和 T_3 发生不同程度的结合。在生理情况下, T_4 的60%与TBG结合,30%与TBPA结合,其余10%与Alb结合。 T_3 与各蛋白质的亲和力比 T_4 小得多,主要与TBG结合,但是只有 T_4 结合量的3%,故 T_3 主要以游离型存在。

T_4 与 T_3 还与肝、肾、肌肉等组织的蛋白质结合,这也是确保血浆中甲状腺激素相对

稳定的一个重要因素。正常情况下,每小时 T_4 分泌量为 $4\mu\text{g}$,若分泌量增加1倍,在10小时内可增加 $40\mu\text{g}$,但与甲状腺外 T_4 总量相比,仅占4.4%,组织蛋白与 T_4 结合量稍有增加,即可抵消血中 T_4 的这一波动;另外,血浆TBG有70%未被结合的位点, TBPA也有99%未被结合的位点,与 T_4 结合的潜力很大。因此血中游离 T_4 出现上述波动时,由于组织蛋白与血浆蛋白的缓冲作用,一般可立即得到控制,使血中 T_4 浓度维持不变。只有当 T_4 长期大量分泌时(如甲亢),血中及组织中的 T_4 才明显增加。

4. 代谢 甲状腺激素进入血液与靶器官发生效应后即经代谢作用而失活。 T_4 的20%及全部 T_3 在肝内失活,与葡萄糖醛酸或硫酸结合后,经胆汁排入小肠,在小肠内一部分被重吸收,另一部分经小肠进一步进行分解后,随粪便排出。被吸收的 T_3 、 T_4 或被机体代谢分解,或又进入肝脏经胆汁流入肠道,形成肝肠循环。其余80%的 T_4 在外周组织中经依赖NADP脱碘酶的作用,脱碘产生 $3,5,3'-T_3(T_3)$ 、 $3,3',5'-T_3$ (逆- T_3 ,或 $r-T_3$)和四碘甲状腺乙酸,脱下的碘由尿排出。由 T_4 代谢分解而产生的 T_3 是体内 T_3 的主要来源,血液中80%的 T_3 来自 T_4 , $r-T_3$ 则全部来自 T_4 。 $r-T_3$ 无代谢活性,对垂体TSH的分泌无反馈抑制作用,每天产生 $30\sim 40\mu\text{g}$,其中40%在甲状腺外产生。 T_4 代谢分解为 T_3 或 $r-T_3$,可受不同酶的影响,并接受代谢调控。影响 T_4 转化为 T_3 的因素如胎儿期、饥饿、衰老、急慢性疾病时, $r-T_3$ 生成增多,而 T_3 生成甚少。10%~20%的甲状腺激素以葡萄糖醛酸或其他结合形式经肝肠从粪便排出,还有少许血浆游离 T_4 和 T_3 由尿排出。

5. T_4 、 T_3 与 $r-T_3$ 的关系 由于 T_4 在外周组织可转变为 T_3 ,而且 T_3 生物活性较大,为 T_4 的3~5倍,曾使人认为 T_4 转变为 T_3 后才可能有生物活性,即 T_4 是 T_3 的激素原。现在知道,在甲状腺激素的全部作用中, T_3 约起65%的作用,其中50%由 T_4 转化而来,从这一意义来说, T_4 确是 T_3 的激素原;

但是 T_4 本身也具有激素的作用，而且占全部激素作用中的 35%。

在下述情况下， T_4 的作用显得更重要：

①部分甲减患者血清 T_3 浓度正常， T_4 浓度较正常为低；②新生儿甲状腺机能正常，血清 T_3 却偏低，此时 T_4 正常；③在细胞核中存在与 T_4 结合的位点。这些资料说明， T_4 不仅可作为 T_3 的激素原，其本身也是重要的激素。

由 T_4 在内环 5 位上脱单碘产生 $r-T_3$ 。在正常生理情况下， T_4 转变为 $r-T_3$ 的量极少，但在重病与饥饿等情况下，5' - 脱单碘作用选择性受损， T_4 转变为 T_3 的量减少，此时 T_4 转变为 $r-T_3$ 的量增多。 $r-T_3$ 产热作用只有 T_4 的 5%。上述 T_4 转变的途径的变化，可能是机体的一种保护性反应。

(三) 甲状腺机能的调节

1. 反馈调节 甲状腺每天产生 T_4 约 80 μ g、 T_3 约 30 μ g，约 40% 的 T_4 经代谢生成 T_3 。

当甲状腺机能减退或碘供应不足，导致激素产量减少而使血中游离激素水平降低时，就可反馈刺激垂体，使垂体合成、分泌促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH, or thyrotropin) 增多。TSH 能促进碘化物的摄取、激素的合成、TG 的水解及 T_3 、 T_4 的释放等。反过来，当甲状腺激素水平升高时，又可抑制 TSH 的释放。 T_3 和 T_4 无论对其反馈调控的组织还是对其他细胞，产生的代谢作用都相同，正是这种代谢机制构成了反馈信号。

另一方面， T_3 、 T_4 对垂体的反馈性调控作用，又受下丘脑影响。下丘脑合成并分泌一种三肽物焦-谷氨酰-组氨酰-脯氨酸，即促甲状腺激素释放激素 (thyrotropin releasing hormone, TRH)，TRH 沿垂体-门脉血管下行，作用于垂体刺激 TSH 的合成与释放。TRH 与血液中甲状腺激素之间也存在着反馈关系。

TRH 对垂体的刺激和 T_3 - T_4 对垂体细胞的反馈性抑制之间，保持着精密的平衡。任何一方过多，都会使对方的作用受到抑制。因此，下丘脑、垂体、甲状腺之

间的相互制约关系维持了下丘脑-垂体-甲状腺轴的生理状态。TRH 通过与细胞膜受体结合，提高腺苷环化酶活性而发挥作用，使 TSH 的合成和分泌增多。 T_3 、 T_4 拮抗 TSH 作用，是通过一种要求蛋白合成增多的机制完成的。

2. 甲状腺内调节 甲状腺每日碘化物的平均摄入量对甲状腺机能有一定调控作用。碘化物摄入量的改变可引起甲状腺机能的相应改变，包括对碘化物的摄取和结合发生改变等。大剂量碘化物可抑制 TG 的水解和甲状腺激素的释放，可使一些个体敏感者诱发甲状腺毒症。在缺乏 TSH 时，这种调节作用更明显，主要是通过改变甲状腺细胞对 TSH 的反应来实现的。

一些致甲状腺肿因子，可抑制甲状腺激素的合成和 TSH 的释放，从而诱发甲状腺肿。硫脲类衍生物、咪唑类以及某些苯胺类能抑制碘的有机化，降低 DIT 与 MIT 的比例，阻断碘化酪氨酸通过耦联作用生成活性激素的过程，导致甲状腺激素水平降低。

3. 甲状腺机能的其他控制 垂体 TSH 是甲状腺机能的主要调节物质。此外，肾上腺对甲状腺机能也有一定调节作用，当肾上腺分泌的皮质醇过多时，垂体对 TRH 的敏感性减低，可抑制 TSH 的产生。皮质醇还能直接抑制血浆 TBG 水平，促使碘化物由尿排出。妊娠时雌激素分泌增多，使循环中 TBG 增多，血中 T_4 、 T_3 浓度随之增高，但因激素的周转率亦相应减低，故其净利用率无改变。雄激素对 TBG 和甲状腺素周转率的影响与雌激素相反。重病和应激反应可抑制 T_4 转变为 T_3 ，使血清 T_3 水平迅速降低。

(四) 甲状腺激素的生物学作用

甲状腺激素的生物学作用主要是促进物质与能量代谢以及生长发育过程。它能影响组织的生长和成熟，影响能量代谢以及所有药物、维生素和激素的转化。未完全分化与已分化组织对甲状腺激素的反应