

甲状腺肿瘤病理及诊断

徐思行编著

甲状腺肿瘤病理及诊断

浙江科学技术出版社

甲状腺肿瘤病理及诊断

徐思行 编著

浙江科学技术出版社

责任编辑：励慧珍

封面设计：徐景祥

甲状腺肿瘤病理及诊断

徐 思 行 编著

*

浙江科学技术出版社出版

浙江新华印刷厂印刷

浙江省新华书店发行

开本787×1092 1/16 印张5.75 插页12 字数138,000

1983年10月第 一 版

1983年10月第一次印刷

印数：1—3,600

统一书号：14221·53

定 价：1.00 元

前 言

通常认为甲状腺良性腺瘤比较常见，而甲状腺癌则少见，但据我院统计甲状腺癌占癌瘤的第十位；我院会诊资料中甲状腺癌也占相当的比例；据上海市纺织工业局第一医院外科对187,178人次普查，发现甲状腺癌103例，标准化平均年发病率11.44/10万。这些都说明甲状腺癌并不少见。由于甲状腺肿瘤具有一些特性，致使病理诊断发生困难，例如甲状腺癌的组织形态变化与其生物学行为不尽一致，有时仅凭组织形态对某些肿瘤的良、恶性难以判断；目前，对某些甲状腺肿瘤的认识和病理学诊断标准尚不统一，如乳头状腺瘤、不典型腺瘤、大嗜酸性细胞肿瘤等等。同时，有关甲状腺肿瘤病理方面的参考书籍也很缺乏。因此，病理工作者在处理某些甲状腺肿瘤时常会感到相当棘手。为此，我们将曾经较长期随访的，以及部分全国寄来会诊的甲状腺肿瘤资料，并参考国内外文献和我们积累的点滴经验体会，编写了这册《甲状腺肿瘤病理及诊断》，供病理诊断工作者和有关临床医师参考。

甲状腺肿瘤中，如C细胞癌的诊断，涉及生物化学、组织化学、细胞化学、免疫学、遗传学、免疫荧光及电镜等方面的新进展和新技术，由于编者在这些方面的知识贫乏，因此书中无法对此作详细介绍。

我们在开始编写本书时，曾受到温州医学院院长钱礼教授的指导和鼓励；脱稿后又得到王琼珊、倪型灏两位医师的宝贵意见；科内其他同志也曾为本书付出辛勤的劳动；大体标本及显微镜照片由我院摄影室黄晓曙同志协助完成。省内外不少医疗单位也提供了许多宝贵的资料，谨此一并致谢。

由于编者积累的资料有限，经验不足，又是利用工作之余编写，书中难免有考虑不周或错误之处，敬希读者批评指正。

徐思行

于杭州肿瘤医院病理科

目 录

第一章 甲状腺的结构与功能	(1)
第一节 甲状腺的解剖学	(1)
第二节 甲状腺的组织学	(3)
一、被膜	(3)
二、滤泡	(3)
第三节 甲状腺的超微结构	(4)
一、细胞	(4)
二、胶质	(6)
三、基底膜	(6)
第四节 甲状腺的胚胎学	(6)
一、滤泡细胞	(6)
二、C细胞	(7)
第五节 甲状腺的生理学	(8)
一、甲状腺激素	(8)
二、降钙素	(10)
第二章 甲状腺肿瘤的病因	(12)
第一节 概述	(12)
第二节 甲状腺肿瘤发生的有关因素	(12)
一、电离辐射与甲状腺肿瘤	(12)
二、缺碘	(15)
三、“致甲状腺肿物”	(15)
四、其他疾病与甲状腺癌的关系	(15)
第三节 甲状腺C细胞癌的病因	(16)
第三章 甲状腺肿瘤的诊断	(17)
第一节 甲状腺肿瘤的病理诊断	(17)
一、大体形态	(17)
二、组织形态	(17)
三、针吸活检及小针头穿刺细胞学检查	(20)
四、冰冻切片	(20)
第二节 甲状腺肿瘤的其他诊断方法	(21)
一、实验室检查	(21)
二、X线检查	(21)
三、放射性核素显像	(22)
四、超声检查	(22)
五、病史方面	(22)
六、症状和体征	(23)
第四章 甲状腺的瘤样病变	(24)
第一节 甲状舌管囊肿	(24)
一、大体形态	(24)

二、组织形态	(24)
三、鉴别诊断	(24)
第二节 异位甲状腺组织	(25)
一、异位甲状腺组织	(25)
二、颈淋巴结内异位的甲状腺滤泡	(25)
三、颈侧迷离甲状腺	(26)
四、甲状腺组织的分离性结节	(26)
〔附〕异位于甲状腺内的其他组织	(26)
第三节 错构瘤性脂肪增多症	(26)
一、大体形态	(26)
二、组织形态	(26)
第四节 淀粉样甲状腺肿	(27)
一、大体形态	(27)
二、组织形态	(27)
第五节 甲状腺囊肿	(27)
第六节 弥漫性毒性甲状腺肿	(27)
一、概述	(27)
二、病理	(28)
三、鉴别诊断	(29)
第七节 甲状腺肿	(29)
一、弥漫性胶性甲状腺肿	(29)
二、结节性甲状腺肿	(30)
第八节 激素生成障碍性甲状腺肿	(31)
第九节 甲状腺炎	(31)
一、淋巴性甲状腺炎	(31)
二、木样甲状腺炎	(33)
三、亚急性甲状腺炎	(33)
第五章 甲状腺良性肿瘤	(35)
第一节 滤泡性腺瘤	(35)
一、概述	(35)
二、病理	(37)
三、鉴别诊断	(40)
第二节 乳头状腺瘤(乳头状囊腺瘤)	(40)
一、概述	(40)
二、病理	(41)
三、鉴别诊断	(41)
第三节 C细胞腺瘤	(41)
第四节 良性畸胎瘤	(41)
一、大体形态	(41)
二、组织形态	(41)
第五节 甲状腺的其他良性肿瘤	(42)
• 附 • 误诊病例的简要病理分析	(42)

第六章 甲状腺恶性肿瘤	(44)
第一节 甲状腺恶性肿瘤的病理分类	(44)
第二节 甲状腺癌的病理分级与临床分期	(46)
第三节 乳头状腺癌	(47)
一、概述	(47)
二、病理形态	(49)
三、鉴别诊断	(52)
四、病理与临床的关系	(53)
• 附一·隐灶癌	(54)
• 附二·误诊病例的简要病理分析	(55)
第四节 滤泡状腺癌	(56)
一、概述	(56)
二、病理形态	(58)
三、鉴别诊断	(61)
四、病理与临床的关系	(63)
五、甲状腺滤泡状腺癌与乳头状腺癌间的关系	(63)
• 附·误诊病例的简要病理分析	(64)
第五节 C细胞癌(髓样癌)	(66)
一、概述	(66)
二、病理形态	(68)
三、激素与诊断	(70)
四、伴发病	(70)
五、鉴别诊断	(71)
六、病理与临床的关系	(72)
• 附·误诊病例的简要病理分析	(72)
第六节 未分化癌	(74)
一、概述	(74)
二、病理形态	(76)
三、鉴别诊断	(78)
四、病理与临床的关系	(79)
• 附·典型病例的简要病理分析	(80)
第七节 原发性鳞状细胞癌及原发性产生粘液的癌	(82)
一、原发性鳞状细胞癌	(82)
二、原发性产生粘液的癌	(83)
第八节 甲状腺的其他恶性肿瘤	(83)
一、恶性淋巴瘤	(83)
二、浆细胞肉瘤	(84)
三、血管肉瘤	(85)
四、纤维肉瘤	(85)
五、骨肉瘤	(85)
第九节 转移性癌瘤	(86)
病理照片	(87~108)

第一章 甲状腺的结构与功能

第一节 甲状腺的解剖学

正常人的甲状腺由两个略呈锥形的侧叶与居其中间的一个峡部所组成，似“H”形（图A）。甲状腺位于颈前部气管上端的前面和两侧面。粉红至淡棕色，质软，切面因含胶质而有光泽。其重量成人平均20~25克，但随年龄和食物或饮水中含碘量等因素而变化。如出生时重约1.5克；10岁时约10~12克；性成熟期甲状腺显著增大；老年人腺体缩小，重量减轻；食物和饮水中缺碘地区居民的甲状腺较非缺碘地区居民的甲状腺为重。

甲状腺侧叶的上极位于甲状软骨中部，下极平第5~6气管环。侧叶长约5厘米，宽约2.4厘米，厚2~4厘米。右叶略大于左叶。侧叶的外侧面隆凸，内面凹陷。内面的下部自前向后与气管、喉返神经及食管相紧贴，当此等器官为肿瘤侵犯或压迫时，可发生呼吸困难，声嘶和吞咽困难等症状。

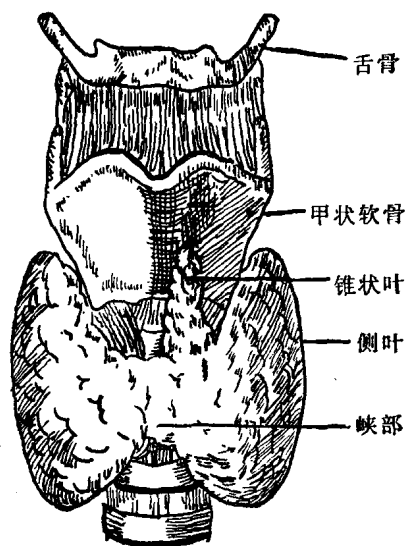
峡部位于第2~4气管环的前面，其宽窄因人而异，约为1~2厘米，厚度约0.2~0.6厘米。约8~14%的人无峡部，仅见纤维结缔组织。有30~80%的人自峡部中线偏左处呈舌样向上伸出一个锥状叶，此为胚胎性甲状舌管的残余，随着年龄的增长而渐行萎缩，故成人较儿童为少见。有时在甲状舌管径途中的任何部位可有单独存在的甲状腺组织，称异位甲状腺组织（Ectopic thyroid tissue）。

甲状腺表面覆盖有两层被膜：外层为疏松的气管前筋膜的一部分，称假被膜（外科被膜），仅覆盖于甲状腺的前面及两侧。内层紧贴于腺体表面，称真被膜。两层被膜间有甲状腺的血管、喉返神经及甲状旁腺。

甲状腺由于位置表浅，并由被膜发出的纤维束附着于气管和喉，故正常人触诊时其境界清楚，且随吞咽而上下移动。但颈短粗或胸锁乳突肌很发达者触诊常常不满意。

甲状腺的动脉有两对，即一对甲状腺上动脉和一对甲状腺下动脉。甲状腺上、下动脉间彼此吻合，并与喉、气管、食管的动脉之间也有丰富的吻合支，故在施行甲状腺大部分切除术时，结扎甲状腺上、下动脉并不影响残留甲状腺组织的血液供给。

甲状腺上动脉为颈外动脉的分支，下行到甲状腺侧叶的上极，在此分出前、后两支，分别进入甲状腺前、后面，分布在甲状腺的上部。甲状腺下动脉为锁骨下动脉的甲状颈干的分支，从后面到甲状腺的下端，分上、下两支，分布在甲状腺下部的后面。有时（5~10%）有来自头臂干或主动脉弓的一条甲状腺最下动脉进入甲状腺的峡部和一侧侧叶的下极。进入



图A 甲状腺

腺体内的动脉在被膜下分支，经小叶间结缔组织，最后到达滤泡周围并围绕滤泡形成丰富的滤泡周围毛细血管床，其血流量大，在弥漫性毒性甲状腺肿（Graves 病）时其血流量更大，故可听到流入甲状腺的血流声，即甲状腺的血管杂音。

静脉起自滤泡周围静脉丛，经由小叶间结缔组织在被膜下吻合成血管丛，最终汇合成三对静脉，即一对甲状腺上静脉，一对甲状腺中静脉和一对甲状腺下静脉。甲状腺侧叶上部的血液由甲状腺上静脉流入颈内静脉，侧叶前部及中部的血液经甲状腺中静脉流入颈内静脉，侧叶下极的血液由甲状腺下静脉流入头臂静脉。

甲状腺的淋巴管起自滤泡周围毛细淋巴管网，围绕许多滤泡并且也与 C 细胞密切接触，然后汇集成为甲状腺被膜下淋巴管，自此发出许多集合干支。甲状腺上部的淋巴管直接注入颈深上淋巴结或喉前、气管前、咽后外侧淋巴结。甲状腺下部的淋巴管直接注入到颈深下淋巴结或气管旁淋巴结。有的甲状腺下部的淋巴管可到上纵隔的纵隔前淋巴结，少数情况下可注入到气管前淋巴结和咽外侧淋巴结。

甲状腺表面的淋巴管注入其周围的小淋巴结内。淋巴管通入小淋巴结内，并和小淋巴结一起构成围绕甲状腺的淋巴管丛。左、右两侧叶的淋巴管可直接或间接相通，故在甲状腺发生癌瘤时，癌细胞可经被膜周围小淋巴结和淋巴管丛从部分腺体的表面到达另一部分腺体的表面，或由腺内淋巴管从一叶经峡部到另一叶（图 B）。此外，癌瘤还可自被膜周围小淋巴结进一步到达颈深淋巴结。

Crile(1956) 及 Dobyms(1962) 曾在甲状腺癌瘤病人手术时注射染料，以研究甲状腺的淋巴引流，可能因淋巴通路已被癌瘤阻塞，故研究未成功。Richardson(1964) 在 25 个甲状腺非癌瘤病变患者手术时注射广蓝 V(Patent blue V)，发现染料的分布与先前研究及大多数解剖书上研究尸体所得的资料描述不同，染料可进入气管壁内，显示该处具有丰富的淋巴管网，此或可说明甲状腺癌(特别以未分化癌)常可累及气管，并使手术切除受到限制。对于气管与食管沟内有一淋巴结链以及上已述及的峡部以上喉前的一组淋巴结（即 Delphi 氏淋巴结）应予以重视，因甲状腺癌时，上述两组淋巴结常可见到转移，有时 Delphi 氏淋巴结的肿大可能是甲状腺癌的淋巴播散的一个早期体征。锁骨上窝的淋巴结在甲状腺癌进一步转移时亦可累及。

甲状腺的神经有来自交感干颈上、颈中神经节发出的节后纤维，为血管运动神经，主要分布于血管上。还有起自迷走神经，经由喉上神经而抵达甲状腺的感觉纤维。

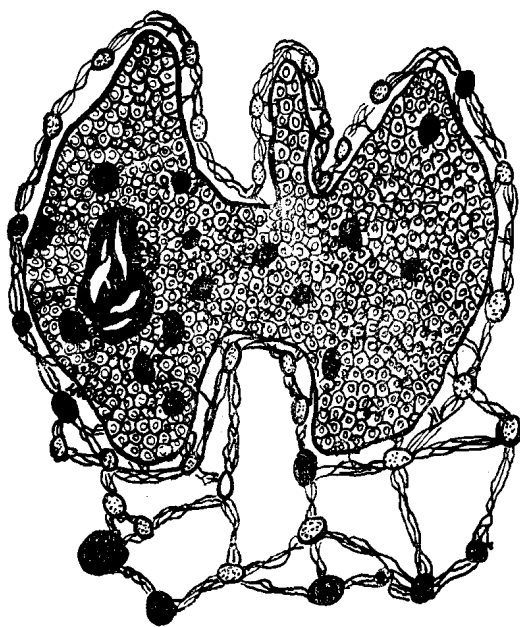


图 B 甲状腺腺内淋巴管图示

淋巴管围绕滤泡联结成网，淋巴管穿越甲状腺被膜并与被膜周围淋巴结吻合，形成腺体表面淋巴丛。左面的大黑、白色区域代表原发性癌瘤，癌瘤由此经淋巴管播散到甲状腺的各部分及被膜旁淋巴结与颈深淋巴结(癌瘤播散灶用黑色表示)。

第二节 甲状腺的组织学

一、被 膜

甲状腺的被膜由致密纤维结缔组织所构成。被膜的结缔组织伸入腺内将腺体分隔成许多不明显、大小不一、形状不规则的小叶，每个小叶内有20~40个滤泡。小叶周围及滤泡间有少量的结缔组织的间质，其中有血管、淋巴管、神经等。

二、滤 泡

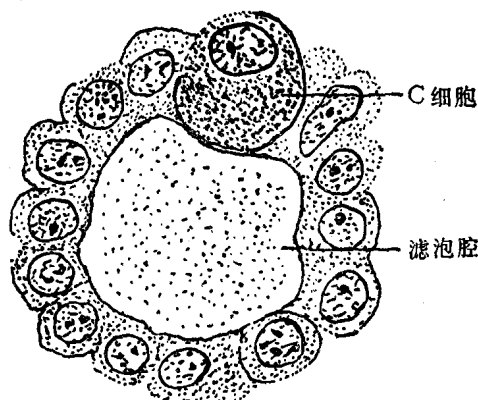
滤泡是甲状腺结构和功能的基本单位，由嗜银纤维的基底膜围绕而形成的封闭性囊泡，为圆形及卵圆形的腺腔，内衬单层滤泡上皮细胞，中央为滤泡腔（图1）。通常滤泡的大小不等，直径约100~500微米（ μm ），平均200~300微米。滤泡周围包绕有丰富的毛细血管网，但正常人不明显。滤泡上皮细胞可分两种：一种为滤泡细胞，数目较多；另一种为C细胞，数目较少。

（一）滤泡细胞 通常呈立方形，境界较清楚，平均高度10~15微米，但可随功能状态而变化。细胞质（细胞浆）微嗜酸性至微嗜碱性，细颗粒状。胞质内有胶质颗粒、脂滴等，并含有酸性磷酸酶、过氧化酶。胞核圆形，染色质少，细颗粒状，故呈空泡状，其内可见核仁。胞核位于细胞中央或偏基底部。滤泡细胞排列整齐，细胞间隙很小。

（二）C细胞 此细胞首先由Baber（1876）描述，过去因其功能未明，大多根据其形态及染色反应命名。至六十年代，乃证明这种细胞能分泌降钙素（Calcitonin），1966年由Pearse命名为C细胞（Calcitonin cell）。苏木素——伊红（H.E.）染色不易认辨，银染法（如Grimelius法）时见其细胞质内有棕黑色嗜银颗粒（图2）；三重染色时亲苯胺蓝（Aniline blue）。C细胞较滤泡细胞为大，呈卵圆形、圆形、梭形或多边形，常单个或二、三个群集，分布于滤泡细胞之间，位于滤泡基底膜内，但其靠滤泡腔面有邻旁滤泡细胞的细胞质覆盖，故C细胞与胶质分隔，此种C细胞称滤泡内型C细胞（图C）；另有部分C细胞位于滤泡之间，常呈小簇，靠近毛细血管，称滤泡间型C细胞，此型以儿童多见。C细胞的细胞质淡染，内有大量线粒体，高尔基复合体发达，此外还含有 α -甘油磷酸脱氢酶、胆碱酯酶、单胺氧化酶等，但无胶质颗粒。胞核亦较滤泡细胞的胞核大，呈圆形，染色质细，有一个或数个小的核仁。胞核居中或偏位。C细胞排列无极向。C细胞主要分布于左、右侧叶的上1/3和中1/3的实质深部，而侧叶的下极及峡部甚少或缺如。

（三）大嗜酸性细胞 亦称Hurthle细胞或Askanazy细胞。细胞大，呈多边形，胞质呈嗜酸性颗粒状。胞核可较大或有异形，也可深染而较小。细胞常排列成实性团或小滤泡状。此种细胞常见于甲状腺的炎症或肿瘤内，以往误认其为退化的滤泡细胞，因其胞质内有多量线粒体和氧化酶，表示系滤泡细胞的增生性或化生性改变。

（四）胶质 充于滤泡腔内，为均质性嗜酸性物质。浓稠的胶质染色深，呈淡红色，稀薄



图C 甲状腺C细胞（镀银法）示意图

者染成浅蓝色。胶质与滤泡细胞接触处形成锯齿状的“吸收空泡”。胶质主要为甲状腺球蛋白，系糖蛋白，内含10.6%的糖，故PAS反应强阳性（抗淀粉酶）。

滤泡细胞和胶质的含量随年龄和功能状态等而不同。在胚胎12周以后甲状腺呈实性小梁，其中出现含胶质的小滤泡；出生时滤泡小，内含弱酸性的胶质，滤泡内衬高柱状活跃的滤泡细胞，有的见有空泡，有的脱落入滤泡腔内；婴儿和儿童期胶质更丰富、更嗜酸性，滤泡大小、形状颇规则，滤泡细胞呈立方形；约自12岁起，滤泡的大小、形状变得不规则，除成团的滤泡大小一致外，则有较小的滤泡群分布于整个腺体内，小的滤泡群凸向邻近的大滤泡内，形成所谓“Sanderson氏垫”，即大滤泡内的小滤泡群凸入处内衬以高柱状滤泡细胞，而其他部分则衬以扁平滤泡细胞。表明部分区域功能活跃，部分区域不活跃（参见图3）；老年人主要由小滤泡构成，内含崩解的胶质，滤泡衬覆高立方滤泡细胞。

当甲状腺功能不活动时，滤泡细胞变为扁平，滤泡腔变大，胶质量多而且染色深，常不见“吸收空泡”。相反，当功能活动增高时，滤泡细胞呈高柱状，胞核增大，有核分裂象，或滤泡细胞增生呈实性乳头状突起，滤泡腔变小，胶质量少且染色淡，常见大量“吸收空泡”。滤泡细胞胞核的大小、形状较一致。通常在细胞呈扁平时，核亦扁平；细胞呈立方时，胞核呈圆形而核仁明显；细胞呈柱状时胞核呈卵圆或圆形，位于细胞的基底部。一般而言，滤泡细胞的高度可视为垂体促甲状腺激素（Thyroid-stimulating hormone，简称TSH）活性的形态学标志；而滤泡细胞的高度及滤泡的大小、胶质的多寡可视为甲状腺功能活动程度的形态学指标。故甲状腺就其形态随功能而变化方面而论几乎仅次于子宫内膜和乳腺。

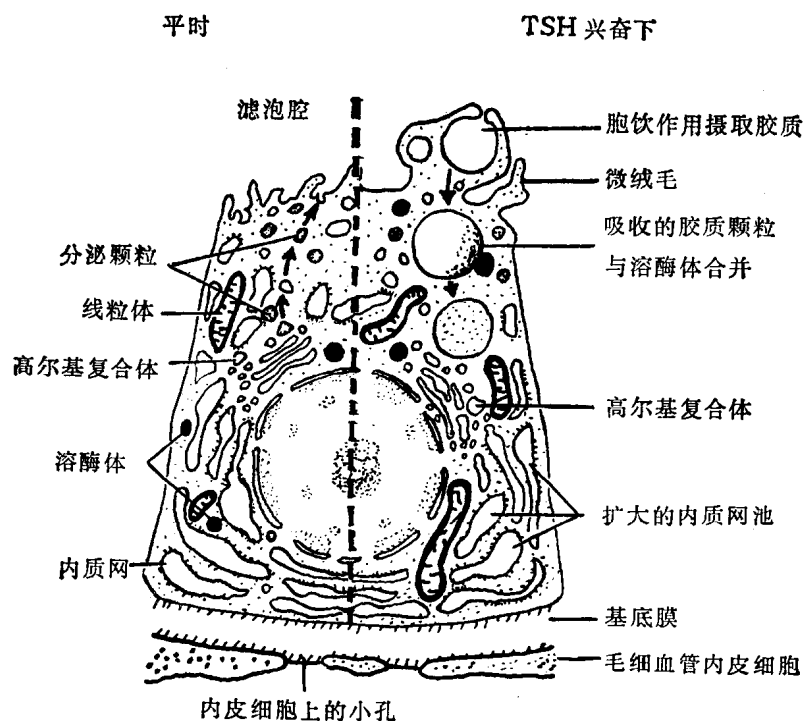
在正常甲状腺滤泡之间常可见到大小不等、圆形或卵圆形、边界光滑的“实性细胞群”，其中的细胞及其胞核的形状、大小、染色甚一致，分布均匀，形态与正常滤泡细胞相似。从连续切片中证明“实性细胞群”实系滤泡顶的切线面（图1），此种“实性细胞群”在良性肿瘤时外形变得不规则，其中的细胞分布不匀，有时“实性细胞群”也可消失，如乳头状腺瘤；在癌瘤时则往往严重变形或消失，而周围残留的正常甲状腺组织内仍可见到此种“实性细胞群”，我们感到此点在病理诊断上有时具有参考价值。

第三节 甲状腺的超微结构

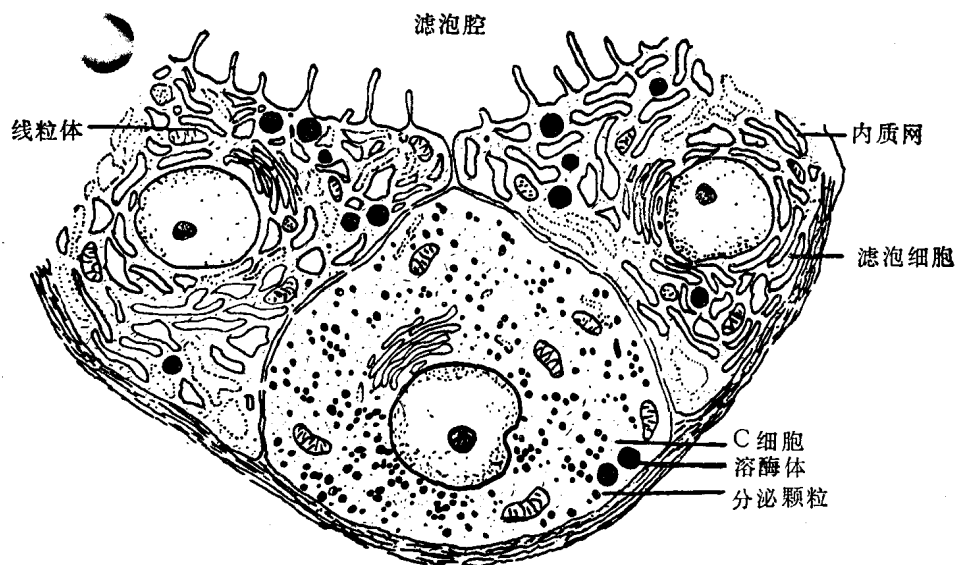
一、细胞

（一）滤泡细胞（图D）在滤泡细胞靠腔的游离面有排列稀疏的微绒毛（Microvilli）突起，其粗细及长短不一，平均高度为0.35微米，微绒毛与吸收有关。立方细胞的胞质内线粒体（Mitochondria）中等量或较多，分布于细胞质内。内质网（Endoplasmic Reticulum）尤以粗面内质网较丰富，广泛分布于胞质内。高尔基复合体（Golgi complex）位于核上区或核周围，当细胞活跃分泌时则发达，此时溶酶体（Lysosomes）也以细胞顶部较多。圆形或椭圆形（直径0.1~0.2微米）的胶质滴（Colloid droplets）多位于微绒毛下面细胞膜附近。此外，可见脂褐素颗粒（Lipofuscin granules）等。细胞的邻面有典型的连接复合体（Junctional complex）。胞核圆形或卵圆形，核仁常为一个。

当功能活动增加时（如在TSH作用下，图D），微绒毛变长并增多，细胞质增加，细胞变高，溶酶体增多，高尔基复合体胀大，内质网及核糖体（Ribosomes）亦增多，胞核亦增大。反之，当功能不活动时，微绒毛减少，细胞扁平，胞核小，核仁不明显，胞质收缩，细胞器数量减少、体积变小。



图D 甲状腺滤泡细胞及其在 TSH 刺激后的超微结构示意图



图E 甲状腺C细胞的超微结构模式图

(二) C 细胞 (图E) 细胞质内含有丰富的粗面内质网和分散的、长的线粒体及许多游离的核糖体, 高尔基复合体明显。最主要的特征是有许多具有界膜的分泌颗粒, 直径 $100\sim 200$ 毫微米, 中等电子密度。此种颗粒分散于胞质内, 常以细胞底部为多。颗粒系由高尔基复合体形成。当高血钙时, 颗粒即减少, 血钙正常时, 颗粒又重现, 故颗粒为降钙素的储藏形式。

滤泡内型C细胞的胞质顶端有邻近滤泡细胞的胞质覆盖。C细胞的胞质可有突起,有时突向毛细血管。胞核大,轮廓较滤泡细胞的核更不规则,大致呈卵圆形或圆形,有一个或数个核仁。胞核位于细胞中间或偏位。

(三)大嗜酸性细胞 发生于滤泡的小区或较大范围内。细胞胞核深染、畸形,核膜凹凸不平,胞质内充满许多大而细长形的线粒体、少量胶质滴和溶酶体,线粒体间有粗面内质网,细胞顶部溶酶体群集。

二、胶 质

胶质为均质性、微呈网状、中等电子密度。光镜下见到的胶质和滤泡细胞交界处的锯齿状“吸收空泡”,电镜下常不见到。

三、基 底 膜

在滤泡的基底部,界于滤泡细胞与毛细血管之间有基底膜,该膜主要由两层不同的组织构成,内层称基板(Basal lamina),与滤泡细胞底部的质膜相接,由上皮细胞分泌而成,含糖和蛋白质。外层称网板(Reticular lamina),为纤维母细胞产生,由网状纤维和基质所构成,与邻近的有孔毛细血管的基膜相接。

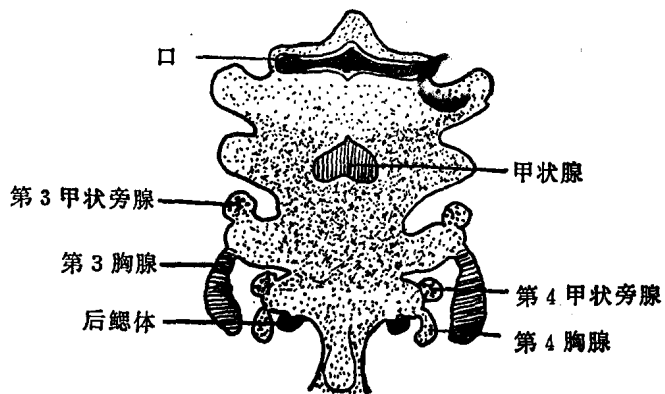
第四节 甲状腺的胚胎学

甲状腺滤泡的上皮细胞有两种:滤泡细胞及C细胞。由于两者的组织发生不同,分述于下。

一、滤泡细胞

人胚第三周末,甲状腺始基已出现,它位于第一对咽囊之间咽底壁的内胚层增厚凸起处。在人胚长约3~5毫米时,甲状腺始基已呈双叶(图F),甲状腺始基向尾侧继续生长发育,其与咽底壁藉一条管子相连,此管称为甲状舌管,其周围为间充质。人胚发育至第二个月时,甲状舌管即退化,管腔消失,其起点处(即成人舌体和舌根交界处的正中)留一浅凹,称舌盲孔。甲状舌管退化后,甲状腺始基末端两叶的细胞增生变宽向两侧生长,宛如蜡滴自蜡烛中心向两侧滴下而形成左、右两个细胞团,由此发育成为甲状腺的两个侧叶,中间连接的部分为峡部。甲状舌管尾端的细胞可形成甲状腺的锥状叶。

胚胎7~10周(顶臀长度22~60毫米)时,甲状腺的致密上皮细胞索被间充质来的疏松结缔组织所分隔,其中仅有少量血管,此时甲状腺重量增加,称“胶质前期”。9~11周(顶臀长度60~80毫米)时,甲状腺的滤泡细胞索被富于血管的结缔组织分隔成许多大小不等、形状不规则的细胞巢,巢的中心出现腺腔及少量胶质,称“胶质开始产生期”,此期之末,原始滤泡进一步发展形成次级滤泡,即人体内的定形滤泡。自胚胎第三个月起,滤泡内胶质进行性增加,滤泡细胞的胞质明显嗜碱性,细胞呈柱状,滤泡之间的间隙减小,滤泡间



图F 咽囊及其衍化器官

的结缔组织几乎完全为丰富的血管及神经成分所充满，此期为“滤泡成熟期”。

甲状腺在发生过程中逐渐下降，约在8~9周时第四咽囊尾部起源的后鳃体向下、向前与其接触而融合。到出生时甲状腺已位于甲状软骨下端和第六气管软骨环之间。

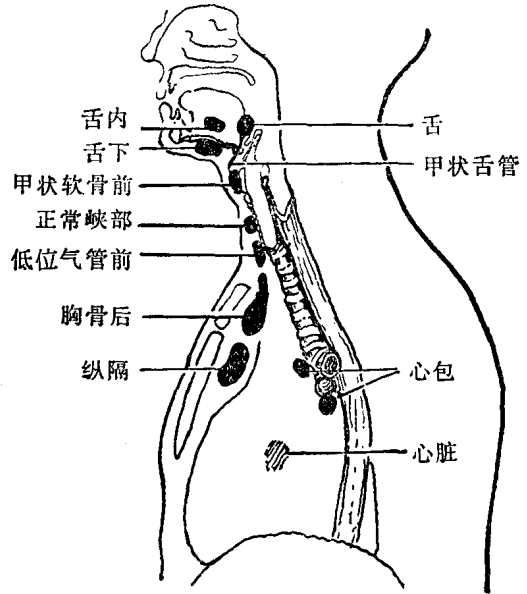
在甲状腺向尾侧生长过程中，偶尔有一部分始基发育成为另一独立的甲状腺组织（异位甲状腺组织），临床上可用 ^{131}I 碘甲状腺扫描而显示。正中异位甲状腺组织可发生于甲状舌管径途的任何部位，如舌上盲孔附近、舌内、舌下、喉前方等处（图G）。胸骨后甲状腺有时系甲状腺向尾侧过度下降所致；也有的系甲状腺肿大伸入胸腔。偶尔，甲状腺可下达到纵隔。甲状腺始基与发生中的心始基及大血管的前身依附着，并且其附近具有最终分化为颈部横纹肌及舌骨的细胞，因此甲状腺始基在发育的某时期可与颈部及胸部血管、心、颈部横纹肌及舌骨很贴近，以致有时小巢的异位甲状腺组织可见于主动脉壁内、心包和颈部横纹肌和软组织内。另一方面，甲状腺发生过程中可收集和保留某些邻旁组织，故甲状腺内偶可见胸腺、唾液腺等组织。当甲状腺增生时，如在Graves病时，增生的甲状腺经被膜进入其附近横纹肌内，不要误为甲状腺癌浸润横纹肌（图4）。

当甲状舌管部分未退化时，可产生甲状舌管囊肿或甲状舌管瘘。

二、C 细胞

哺乳动物甲状腺两种细胞的组织来源不同，滤泡细胞来自甲状腺的正中始基，而C细胞的来源过去曾有不同意见，目前由于新的可靠的研究方法，学者们多数认为胚胎期C细胞游移在后鳃体内。其最好的证明方法之一为：C细胞能摄取外源性5-羟色氨酸（L-5HTP）及多巴（L-DOPA），并分别将这些氨基酸转变成5-羟色胺（血清素）及多巴胺而储存于C细胞的细胞质内，蚁醛蒸气法能使之成荧光性化合物，可用荧光显微镜检出C细胞胞质内的胺。因5-羟色氨酸及多巴能通过胎盘，故亦可用以研究胚胎甲状腺的C细胞。Pearse和Carvalho注射氨基酸前体物质到妊娠鼠，妊娠第12天观察，在连续切片中见光亮的荧光细胞在鼠胚的第四咽囊，但在发生的早期则见不到，至第14天时荧光细胞更加明显，并浓集在第四咽囊的腹侧面（因妊娠第14天系咽囊分为两个明显部分：即腹侧的后鳃体和背侧的第四甲状旁腺）。Pearse和Carvalho认为这些荧光细胞是最早期的C细胞，并能追踪其发育到甲状腺内的连续过程。此外，还有用细胞化学法以显示胆碱酯酶的活性，应用此法可见到C细胞自后鳃体游移入生长中的甲状腺的腺叶内。近年来经生化及电镜研究，进一步证明C细胞来自后鳃体。

关于后鳃体的来源被认为来自神经嵴（Neural crest）。Le Douarin等用9~12体节期的鸡胚，切除其神经管的头端的后1/3，直至第五对体节处，切除后用日本鹌（Japanese quail）胚胎的相应区域移植之，因鹌的细胞与鸡的细胞易于区分。在培养11、13、16天后的鸡胚中可清楚地显示出起源于神经嵴的日本鹌的细胞向下回流，而围绕咽囊形成后鳃体。同



图G 异位甲状腺组织的发生部位

样的结论可应用于哺乳动物后鳃体细胞的来源。综上所述，C细胞起源于神经嵴，并游移到后鳃体内，然后随后鳃体下降并入甲状腺内。

第五节 甲状腺的生理学

甲状腺的主要功能为合成甲状腺激素和降钙素，前者由滤泡细胞制造和分泌，后者由C细胞制造和分泌。

一、甲状腺激素

包括四碘甲腺原氨酸(Tetraiodotyrosine,简称 T_4 ，亦称甲状腺素)及三碘甲腺原氨酸(Triiodotyrosine,简称 T_3)，两者均系碘化的氨基酸衍生物。

(一)甲状腺激素的合成 甲状腺滤泡细胞制造甲状腺激素的主要原料为碘及酪氨酸。碘需每天不断从食物中摄取，而酪氨酸通常体内能自行合成，不易缺乏。

1.甲状腺球蛋白的合成：滤泡细胞在合成甲状腺激素时首先合成一种大分子的糖蛋白，称甲状腺球蛋白，其中糖占10.6%，余为蛋白质。据电镜放射自显影术表明，甲状腺球蛋白的蛋白部分与其他蛋白成分一样由粗面内质网所合成，由此再转移到高尔基复合体的扁平囊或泡，在此糖化后所形成的甲状腺球蛋白呈小泡的形式存在于细胞顶部，并与顶部细胞膜接触，经胞吐作用进入滤泡腔内贮存。

2.甲状腺球蛋白的碘化：这是指甲状腺球蛋白中的酪氨酸残基的碘化过程。

(1)碘化物的摄取：上已述及碘是制造甲状腺激素的主要原料之一。碘随食物、饮水、药物等进入体内。正常人每天从食物中摄取无机碘的最低需要量约为50微克(μg)，无机碘主要在胃肠道吸收入血。甲状腺滤泡细胞有强大的主动吸聚碘的能力。这种主动吸收是依靠甲状腺滤泡细胞膜上的“碘泵”，通过能量消耗而进行的。促甲状腺激素能加速“碘泵”的活性，而过氯酸盐(ClO_4^-)、硫氰化物(SCN^-)能与 I^- 竞争“碘泵”，从而抑制“碘泵”。

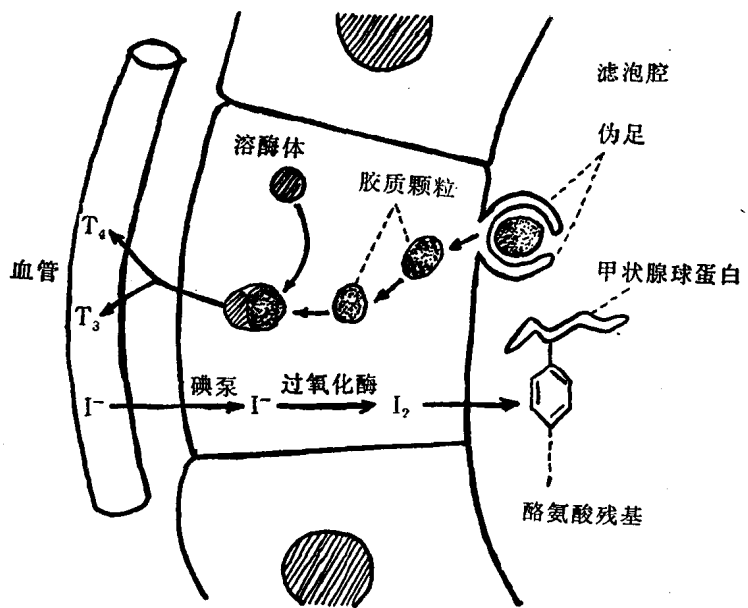
(2)碘化物的氧化、酪氨酸的碘化与碘化酪氨酸的偶联：碘离子被摄入甲状腺后，在滤泡细胞与胶质交界处微绒毛外表面的滤泡腔内，由过氧化物酶催化，迅速氧化成“活化碘”(I_2)。“活化碘”立即结合到甲状腺球蛋白分子中某些酪氨酸残基上的第3位上，形成一碘酪氨酸(Monoiodotyrosine,简称MIT)，再在MIT的第五位上碘化形成二碘酪氨酸(Diiodotyrosine,简称DIT)，此过程称为碘化。这是在酪氨酸碘化酶的作用下进行的。MIT和DIT均不具生物活性。两分子的DIT经氧化缩合形成一分子的甲状腺素(T_4)；一分子MIT和一分子DIT缩合成一分子的三碘甲腺原氨酸(T_3)，此称为偶联。碘化酪氨酸缩合成 T_4 或 T_3 是经缩合酶的作用，所形成的 T_4 及 T_3 均具有生物活性。硫氧嘧啶可抑制过氧化物酶系的活性，所以能抑制 T_4 、 T_3 的合成，临床上用以治疗甲状腺功能亢进。

(二)甲状腺激素的贮存 合成的甲状腺激素均附着在甲状腺球蛋白的大分子上，并以胶质的形式贮存在滤泡腔内。故胶质的主要成分为甲状腺球蛋白。甲状腺激素贮存量的多少与饮食含碘量及甲状腺功能状态均有关。

(三)甲状腺激素的释放(图H) 甲状腺激素释放时，滤泡细胞的微绒毛伸展，通过胞饮作用将胶质重吸收到细胞质内形成胶质滴，与此同时溶酶体由细胞底部到顶部，并与胶质滴融合成为次级溶酶体，然后渐向细胞底部移动。溶酶体中的蛋白水解酶将甲状腺球蛋白分子中的肽键打断，释放出大量的 T_4 和少量的 T_3 ，自滤泡细胞基底部经扩散释放到血浆内。正常时微量的甲状腺球蛋白自滤泡进入到血循环内，可能通过淋巴管进入。应用放射免

疫分析法, 约70~90%的人血清中可检出甲状腺球蛋白, 其平均在5~6毫微克/毫升 (ng/ml)。

(四) 甲状腺激素在血液循环中的转运 甲状腺激素一旦进入血液, 99%以上即与血浆中的蛋白质结合, 并以此为主要形式转运全身。与甲状腺激素结合的蛋白质称载体蛋白。甲状腺激素与血浆蛋白结合, 可防止激素经肾脏丢失及其在组织内降解, 但是没有生物活性。仅极小部分游离的激素才具有生物活性。在血液中, 游离的甲状腺激素不断消耗, 与载体蛋白结合的甲状腺激素不断离解出来予以补充, 故两者保持动态平衡。



图H 甲状腺素的释放示意图

血浆中和蛋白结合的碘称为蛋白结合碘 (Protein-binding iodine, 简称PBI), 血浆中正常值为4~8微克/100毫升, 其中90~95%为 T_4 中的碘, 小部分为 T_3 的碘。临床上一般利用蛋白结合碘来反映血中甲状腺激素的水平。如甲状腺功能亢进时, 血浆蛋白结合碘可高达10~20微克/100毫升。

血浆中 T_4 约有0.03%游离, T_3 约有0.3%游离。 T_4 在周围组织中经过脱碘作用约有40%转变为 T_3 。 T_3 的生物活性较 T_4 大5倍, 且作用较快, 故甲状腺激素主要是通过 T_3 对靶细胞发生效应。

(五) 甲状腺激素的生理作用 甲状腺激素的生理作用十分广泛, 是维持人体正常生命活动的重要物质, 当缺乏时对生长发育、组织分化和物质代谢都有严重的影响。分泌过多或异常时均将发生明显的功能紊乱。甲状腺激素的生理作用都是互相联系, 它具有:

1. 促进新陈代谢: 甲状腺激素的基本作用是加速各种物质的氧化过程, 增加耗氧量和产热量, 故甲状腺功能亢进时, 基础代谢率增高; 而甲状腺功能减退时基础代谢率降低。适量的甲状腺激素能促进蛋白质的合成, 但剂量过大时能促进蛋白质分解, 尿氮排出增加。

甲状腺激素促进糖的吸收, 增加糖元分解和糖元异生作用, 但它又促进糖的分解, 加速外周组织对糖的利用, 又有降低血糖的作用, 故甲状腺功能亢进病人的血糖常属正常。对脂肪的影响既促进合成, 又加速动员分解, 但总的是分解大于合成; 能增加胆固醇的合成, 但更重要的是促进肝对胆固醇的破坏, 从而使血浆胆固醇水平降低。当甲状腺功能亢进时, 血液中胆固醇的浓度可降低; 而甲状腺功能不足时, 血中胆固醇则升高。

2. 维持正常的生长和发育: 甲状腺激素能增强生长素对组织的效应, 而生长素系促进动物的生长, 并可加速蛋白质的合成。甲状腺激素对于维持骨骼和神经系统的正常生长和发育十分重要。在生长期如甲状腺激素分泌不足, 则骨化中心发育不全, 骨化显著延迟; 大脑皮质神经元的数目减少、体积较小, 神经髓鞘的生长延缓。

3. 其他作用:

(1) 对中枢神经系统: 甲状腺激素能提高中枢神经系统的兴奋性, 故甲状腺功能亢进症患者常有过度兴奋、易激动、多言、失眠等表现。

(2) 对心血管系统: 甲状腺激素可使心跳加快加强。甲状腺功能亢进者的心率加快, 心肌收缩力增强, 心排血量增加, 皮肤、肌肉的血流量增加, 加上激素使体内产热增加, 故甲状腺功能亢进症患者表现皮肤多汗、温暖和潮湿等。

(六) 甲状腺激素分泌的调节 (图 I) 甲状腺的功能受下丘脑、垂体前叶和血浆中甲状腺激素 (T_4 、 T_3) 的浓度调节, 三者组成一个反馈系统, 使血浆中甲状腺激素的水平保持动态的平衡。

1. 垂体前叶促甲状腺激素 (TSH) 对甲状腺的调节: TSH 为一种糖蛋白, 经血液流到甲状腺, 甲状腺的功能直接受其控制。TSH 能促进甲状腺滤泡细胞的增生、分泌和聚碘能力与碘化作用, 使甲状腺激素的合成增多, 尤其是促进滤泡中甲状腺球蛋白的水解作用, 加速甲状腺激素向血液循环中释放。

2. 下丘脑对垂体前叶 TSH 分泌的调节: 下丘脑前部居于正中隆起的前上方的神经细胞能分泌一种促甲状腺素释放激素 (Thyrotropin releasing hormone, 简称 TRH), 进入垂体门脉系中, 随血流到垂体前叶, 以促进垂体前叶合成和释放 TSH, 其作用非常迅速。中枢神经系统主要通过下丘脑释放 TRH, 再由 TSH 调节甲状腺的活动。当寒冷或体温降低时, 可以通过外周感受器作用于下丘脑, 引起 TRH 的分泌, 进而通过 TSH 的分泌引起甲状腺激素的释放, 使分解代谢加快, 产热增多。

3. 血浆中甲状腺激素对 TSH 的反馈性调节: 甲状腺激素对垂体前叶的影响表现在血浆中甲状腺激素含量升高时, 可抑制垂体促甲状腺激素的分泌; 当血浆中甲状腺激素水平过低时又可促进其释放, 这种反馈联系是甲状腺活动调节中一个经常的、持续起作用的重要因素。

依靠上述下丘脑——垂体前叶——甲状腺中各种激素的相互影响和相互制约, 而使体内 TSH 和甲状腺激素的分泌得以相对稳定。

二、降钙素

主要由 C 细胞制造和分泌 (人类甲状旁腺和胸腺亦能分泌少量降钙素), 因为:

1. 在造成高血钙状态时, C 细胞内的分泌颗粒明显减少, 表明降钙素已分泌出去。
2. 免疫荧光定位法证实降钙素抗血清结合在 C 细胞内。

降钙素系由 32 个氨基酸组成的单链多肽, 分子量为 3419。

影响降钙素分泌的因素为: (1) 血钙浓度: 血钙浓度升高时, 降钙素分泌增加; 反之, 血钙浓度降低时, 降钙素分泌即减少。血钙浓度正常时, 血中降钙素为 100 微微克/毫升以下。(2) 胰高血糖素、胃泌素、胆囊收缩素均可兴奋降钙素的分泌。(3) 甲状旁腺素因有升高血钙的作用, 故也影响降钙素的分泌。另一方面, 降钙素由于能降低血钙, 也可促进甲状旁腺素的分泌。

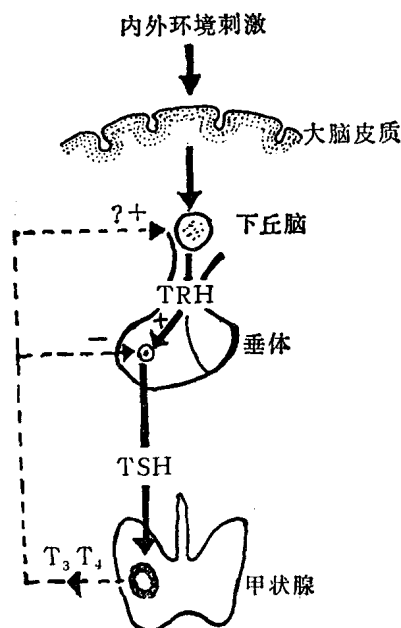


图 I 甲状腺激素分泌的调节