

PITUITARY TUMORS

[美] W.D.奥德尔 D.H.纳尔逊 主编

垂体瘤

人 民 卫 生 出 版 社

R736.3

ODE

79191

垂 体 瘤

主 编

W.D. 奥德尔 D.H. 纳尔逊

主 译

赵 雅 度

译 者

赵雅度 盛树力 王天佑

吴建中 陆荣庆 章和平

杨晓莘

审 校

盛树力 王天佑

人 民 卫 生 出 版 社

PITUITARY TUMORS
edited by
WILLIAM D. ODELL
and
DON H. NELSON
FUTURA PUBLISHING COMPANY, INC.
MOUNT KISCO, NEW YORK
1984

垂体瘤
W.D. 奥德尔 D.H. 纳尔逊 主编
赵雅度 主译

人民卫生出版社 出版
(北京市崇文区天坛西里 10 号)
河北省遵化县印刷厂印刷
新华书店北京发行所 发行

787×1092 毫米 16 开本 9½ 印张 16 插页 216 千字
1988 年 8 月第 1 版 1988 年 8 月第 1 版第 1 次印刷
印数: 00,001—5,250
ISBN 7-117-09597-1/R·598 定价: 4.80 元
[科技新书目 161—54]

序 言

过去的十五年中，垂体肿瘤的诊断和治疗虽然已经出现了引人注目的变化，但是目前，由于资料的积累，有效抗肿瘤药物的出现，经蝶手术的广泛开展以及内分泌生理学的迅速发展，其在医学领域中依然是最富有生气的。本书将重点讨论这些进展。作者们认为，上述的各个方面在今后的五年中将会继续有所发展，不过即便是对目前已有的信息，也还没有得到广泛和充分的利用。

当代放射技术可以查出约0.5cm大小的垂体腺瘤，但是在没有内分泌异常而死亡的病例中，尸检表明偶发的垂体腺瘤可占10~27%。问题是哪些垂体腺瘤需要处理？

过去医学文献对于肢端肥大症、催乳素腺瘤或柯兴(Cushing)氏病等的“治愈”常使用不恰当的标准。例如，生长激素(GH)降至10ng/ml或5ng/ml即认为治愈。本书在内分泌生理一章指出：经葡萄糖抑制试验后，测不到血清生长激素($\leq 1\text{ng/ml}$)才算是正常GH水平。同样，柯兴氏病的治愈，不但应包括皮质醇的产生正常，还应对促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌具有正常的调节。

经蝶手术的出现，使垂体瘤的外科治疗发生了很大变化，但是至今这种疗法才刚刚被广泛使用。一个由内分泌控制的病变导致垂体瘤的频率是多少？在此过程中当病变切除后导致垂体瘤的频率又是多少？腺瘤切除后复发率是多少？目前，一些资料表明是有复发的，例如，在Cushing氏病中约为10%，催乳素腺瘤中约为40%。

作者等在本书中复习了有关资料，并根据二十五年来关于垂体瘤的诊断和治疗经验，讨论了这些问题，并对各种肿瘤提出了治疗方案。希望本书对本课题能提供最新的和简明的回顾。

赵雅度 译

名 词 缩 写

ABP	雄激素结合蛋白	GHRH	生长激素释放激素
ACTH	促肾上腺皮质激素	GnRH	促性腺激素释放激素
ADH	抗利尿激素 (即血管加压素 Vasopressin)	hCG	人绒毛膜促性腺激素
AFP	甲胎蛋白	hMG	人绝经期促性腺激素
ATPase	三磷酸腺苷酶	IGF	胰岛素样生长因子
AVP	精氨酸血管加压素	LH	黄体化激素
BMR	基础代谢率	LPH	脂肪化释放激素
cAMP	环-磷酸腺苷	LRH	黄体化激素释放激素
CBG	皮质醇结合球蛋白	MIT	一碘酪氨酸
cGMP	环鸟苷酸	MSH	促黑色素细胞激素
CNS	中枢神经系统	OSM	重量克分子渗透压浓度
CRH	促肾上腺皮质激素释放激素	PIH	催乳素抑制激素
DHT	二氢睾酮	PRL	催乳素
DIT	二碘酪氨酸	PRH	催乳素释放激素 (即TRH)
DI	尿崩症	R-T ₃	反T ₃
DNA	脱氧核糖核酸	SST(SRIF)	生长激素释放抑制因子
E ₂	雌二醇	T ₃	三碘甲腺原氨酸
ESS	空蝶鞍综合征	T ₄	甲状腺素
FSH	促卵泡激素	TBG	甲状腺素结合球蛋白
GFAP	胶质纤维酸性蛋白	TBPA	甲状腺素结合前清蛋白
GH	生长激素	TRH	促甲状腺素释放激素
		TSH	促甲状腺激素

目 录

序言

第一章 垂体激素分泌的内分泌生理学

W.D.Odell, M.D., Ph.D. 1

引言 1

下丘脑-垂体-甲状腺系统 2

下丘脑-垂体-性腺系统 8

生长激素 (GH) 分泌的调节系统 17

催乳素 (PRL) 分泌的调节系统 22

中枢神经系统-下丘脑-垂体-肾上腺系统 24

血管加压素的分泌 28

第二章 正常垂体与垂体肿瘤的细胞学

S.L.Asa, M.D., E.Horvath, Ph.D, K.Kovacs, M.D., Ph.D.,
C.Ezrin, M.D. 41

引言 41

非肿瘤性垂体细胞学 41

垂体肿瘤的细胞学 46

肿瘤样病变的细胞学 55

结论 56

第三章 垂体腺放射影象的评价 A.G.Osborn, M.D. 64

引言 64

大体解剖 64

蝶鞍和垂体的X线解剖 64

第四章 分泌催乳素的肿瘤—催乳素瘤 (Prolactinomas)

W.D.Odell, M.D., Ph.D. 68

前言 68

催乳素瘤的诊断 68

垂体催乳素瘤的治疗 73

第五章 分泌ACTH的垂体瘤 D.H.Nelson, M.D. 80

引言 80

临床表现 80

分泌 ACTH垂体瘤、Cushing氏病和Nelson氏综合征的病因学 84

Cushing 氏病的实验室诊断 86

分泌ACTH 垂体瘤的治疗 88

药物治疗 90

第六章 分泌生长激素的肿瘤 D.H.Nelson, M.D. 96

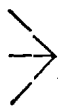
临床表现	96
诊断	99
鉴别诊断	100
病因学	101
治疗	101
第七章 产生TSH的垂体瘤 W.D.Odell, M.D., Ph.D.	108
引言	108
试验的人为误差	108
非肿瘤性、不适当的TSH高分泌现象	109
促甲状腺素瘤	110
第八章 尿崩症 D.H.Nelson, M.D.	113
引言	113
肾脏排水的ADH 控制	113
第九章 空蝶鞍综合征 W.D.Odell, M.D., Ph.D.	118
第十章 经蝶垂体手术及其它外科手术 T.S.Roberts, M.D.	123
前言	123
垂体腺瘤定位及其侵袭性	125
手术操作方面	125
手术前后处理	127
特殊分泌性腺瘤	129
催乳素腺瘤	129
肢端肥大症	130
Cushing氏综合征	131
Nelson氏综合征	132
垂体卒中	133
空蝶鞍综合征	133
第十一章 垂体肿瘤其他治疗方面 W.D.Odell, M.D., Ph.D.	137
导言	137
经蝶手术	137
额部开颅手术	138
常规放射治疗	138
应用“Bragg峰”效应的治疗	141
钽或金的植入	142
药物治疗	143

第一章 垂体激素分泌的内分泌生理学

引言

蛋白质激素的分泌及其控制机理的知识更新非常迅速，但本章只试图简要地介绍垂体激素分泌的生物化学和正常生理学，作为以下章节中病理生理学部分的基础。表1-1所列的是这些垂体激素和它们的缩写；以下各节将分别讨论这些激素。

表1-1 垂体激素

I. 垂体前叶		
1. 促甲状腺激素 (TSH)		糖蛋白 分子量 30,000左右
2. 促黄体激素 (LH)		
3. 促卵泡激素 (FSH)		
4. 生长激素 (GH)		蛋白质 分子量 20,000左右
5. 催乳激素 (PRL)		
6. 促肾上腺皮质激素 (ACTH)		多肽 分子量 4,500
7. 脂肪酸释放激素		蛋白质 分子量 12,000
II. 垂体后叶		
1. 抗利尿激素(ADH)也称加压素		多肽 分子量 1,000左右
2. 催产素		

每一种激素都是蛋白质或糖蛋白，由垂体合成、贮存及分泌。目前认为蛋白质激素是通过结构上的特异和有控制的变化过程进化而来，故一般分为非糖蛋白 (GH, PRL, ACTH, 脂肪酸释放激素) 和糖蛋白激素。

非糖蛋白激素

GH, PRL, ACTH和脂肪酸释放激素是由单条氨基酸链组成的蛋白质激素。有些激素的分子内有二硫桥，图 1-1 表示蛋白质激素代谢顺序的简单模式。蛋白激素的合成是在核蛋白体上进行的，这时称作前激素原。它除包括蛋氨酸外，还包括启动蛋白合成的片断，即一个附加的引导序列，有助于在细胞内引导蛋白质到下一个位置。通常，这种形式的前激素原迅速被代谢为激素原。它一

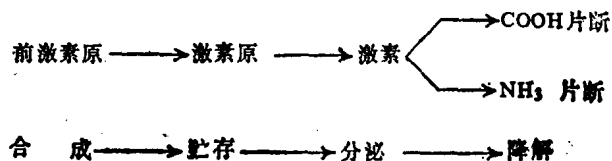


图1-1 蛋白质激素的合成和分泌的代谢顺序

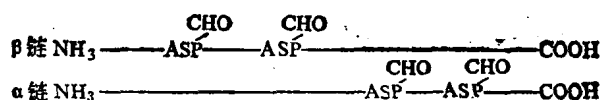
一般是分泌前的贮存形式。有些激素可以存在一种以上的中间体激素原。一般来说激素的“前”和“原”形式几乎或根本没有生物活性。但在分泌过程中，它们由酶促转变为有生物活性的激素形式。

这种有生物活性的激素释放入血和血管外间隙部分，并调节靶组织的功能。在循环过程中，激素被代谢为两个或两个以上的多肽片断，这些片断再在血中循环而进一步降解。某些情况下某一个氨基末端片断仍有生物活性，而有些片断没有生物活性，但可以用所谓结构试验*如免疫试验测出。例如 ACTH1-24 氨基末端片断**具有生物活性，而羧基片断无ACTH活性。

这些关于代谢全过程的知识有实际上的重要性。非内分泌型的肿瘤（如肺癌和胃肠癌）通常分泌激素原。这些激素原几乎或根本没有生物活性，但可作为肿瘤的标识物。有些癌具有酶促代谢这些激素的能力，使其转化为生物学上有活性的形式。这种能力和肿瘤的组织学类型有关。例如，虽然所有的肺癌都分泌 ACTH 原样物质，但肺小细胞或燕麦细胞型癌可将其转化为有生物活性的 ACTH，这样就产生了临床上明显的异位性 ACTH 综合征。

糖蛋白激素

LH, FSH和TSH（和一种胎盘激素，即绒毛膜促性腺激素〔CG〕）在生化上是一组有关的激素。它们是两个非共价键连接的蛋白链组成，如图 1-2 所示。LH, FSH和TSH的 α 链均有相同的氨基酸序列，CG的 α 链几乎也是相同的。每种激素的 β 链在生化上都不一致，赋予了生物学及结构上的特异性。



ASP=门冬氨酸

图1-2 糖蛋白激素的结构

垂体在糖蛋白激素的分泌过程中，正常情况下也分泌过量的 α 链。对这些游离的 α 链的功能尚无定论：过量合成的 α 链可能是用以保证 α, β 链最大量地结合成为有生物活性的激素。垂体在正常情况下或许不产生游离的 β 链。已有报道在某些非内分泌癌产生 β 链，但实属罕见。 α, β 链结合在一起主要通过电荷之间的相互作用。糖蛋白激素除了前激素原的形式外，不知道是否还存在着中间体激素原的形式。

下丘脑-垂体-甲状腺系统

图 1-3 表示下丘脑-垂体-甲状腺系统。按工程术语这是一个闭环式反馈系统。这个系统中每一部分都是通过激素的或是神经元的信号系统互相联结。分析这个系统可以

* 结构试验通过生物化学结构(氨基酸序列)分析来识别激素，不包含任何生物活性。检测抗原决定簇的放射免疫试验即是一个例子。功能试验是识别一定的功能而不包含任何确切的结构；例如体外生物学试验。

** 译注：原文系“氨基酸末端片断。”

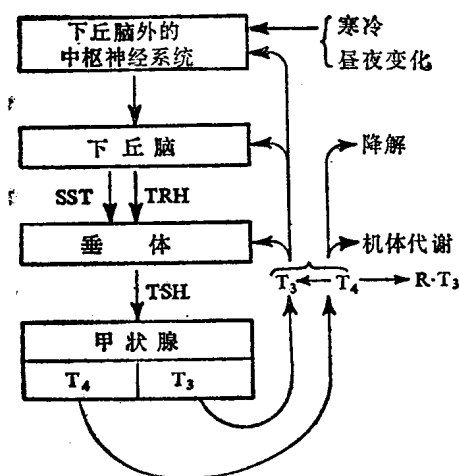


图1-3 TSH 分泌的控制

SST=生长激素释放抑制因子;
 TRH=促甲状腺激素释放因子;
 TSH=促甲状腺激素;
 T_4 =甲状腺素;
 T_3 =三碘甲状腺原氨酸;
 $R-T_3$ =反 T_3 ;
 (引自Odell 1984)

从任何水平入手，我们首先讨论下丘脑-垂体各个部分及其相互联系。

下 丘 脑

大量的动物资料表明，视交叉的上部和下丘脑的前部能调节垂体促甲状腺激素释放因子 (TRH) 的分泌 (图 1-4)。Greer 氏最先观察到大鼠的这一区域破坏性的损伤减弱了用丙基硫氧嘧啶处理动物而引起的 TSH 分泌增加和导致甲状腺肿大的效果。这一结果已被其他几位学者所证实。Greer 氏称此区域为“促甲状腺区”¹。Hefeo 氏等²指出切割大鼠下丘脑前部，即切割室旁核及视上核的尾侧端 (仅产生前部的去传入神经)，可引起 TSH 分泌的减少。但如下丘脑全部去传入神经，即造成包括视上核、室旁核大部和下丘脑前区尾部的下丘脑孤岛，却不影响 TSH 分泌。最近证实仅损伤正中隆起也使 TSH 分泌减少。Aizawa 和 Greer 氏³更精确地把促甲状腺区定位于室旁核，准确地破坏后者可使 TSH 分泌减少 60%。而且此区域的这种损伤可防止寒冷诱发的 TSH 分泌⁴。

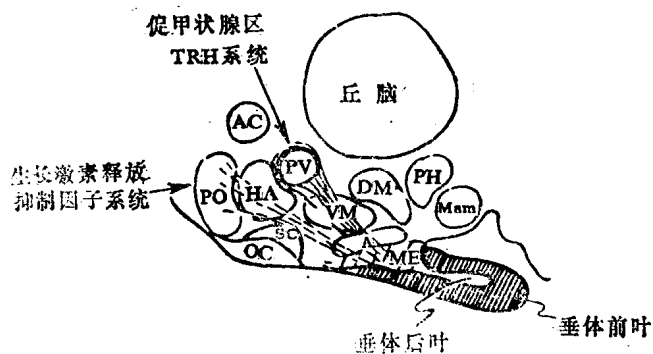


图1-4 下丘脑促甲状腺区域的矢状切面

PO=视前核; SC=视交叉上核

垂体TSH分泌的下丘脑调节的主要激素信号是由3个氨基酸组成的TRH。结构是

焦谷氨酰-组氨酰-脯氨酰胺^{5,6}。已证明TRH存在于整个下丘脑区域,而垂体柄-正中隆起的含量最高。除了调节TSH分泌外,TRH对中枢神经系统还有很多作用,据推测TRH在室旁核和正中隆起以外区域的含量就和这些功能有关。TRH作用于垂体,刺激TSH的分泌及合成。

TSH分泌的下丘脑调节第二个激素信号是14个氨基酸组成的多肽-生长激素释放抑制因子。它的作用是抑制TSH分泌。Urman和 Critchlow⁷报道,下丘脑前部的破坏性病损使正中隆起的生长激素释放抑制因子浓度减少90%,同时血浆中TSH浓度增高。Aizawa和Greer氏⁸提出视前区内侧部的选择性破坏引起一过性的TSH和GH增高。

图1-4是下丘脑区域调节、合成、分泌TRH和生长激素释放抑制因子的解剖简图。目前尚未确定是由室旁核的神经元合成并转运TRH到正中隆起贮存和分泌,或是正中隆起的神经元胞体控制TRH的合成及分泌。同样,视前区的神经元胞体可能合成和转运生长激素释放抑制因子到正中隆起,或可能调节正中隆起的神经元胞体随后由它合成生长激素释放抑制因子。

垂体及TSH分泌

TRH作用于垂体的促甲状腺素细胞(合成及分泌TSH的细胞)以刺激TSH的合成及分泌。TRH也作用于催乳素细胞以刺激催乳素的分泌,并作用于促甲状腺素细胞以释放游离的TSH的 α 链。过量的 α 链据认为是为了保证 β 链与 α 链最大的结合和利用,以保证产生最大量的有生物活性的激素。已证实垂体细胞的浆膜中有高亲和力的TRH受体⁹。与多数多肽类激素-受体复合物一样,TRH和受体结合后,该复合物即从细胞的表面进入细胞内。

控制TSH分泌的受体后步骤还未确定。Snyder等⁹最近提出的资料指出,cGMP在TRH引起的TSH释放中起作用,而cAMP在TRH引起的催乳素释放中起作用。TRH中介的TSH分泌增加可直接被三碘甲腺原氨酸(T_3)或甲状腺素(T_4)在垂体水平所阻断¹⁰。而且,用放线菌素D抑制蛋白合成能阻止 T_3 的这种抑制功能。这些资料和一些未经评论的资料指出 T_3 对TRH功能的抑制作用与 T_3 对一种或多种蛋白质合成的刺激作用有关,这种蛋白质反过来抑制了TRH的作用,这就是说 T_3 抑制TRH的作用需要新的蛋白质的合成¹⁰⁻¹²。

生长激素释放抑制因子抑制垂体TSH的分泌。这种激素抑制TRH引起的TSH分泌增加¹³,也抑制甲状腺机能减退引起的TSH分泌过多,并防止正常人夜间TSH增高。

TSH

垂体分泌的TSH释放入静脉血。在血中以游离的形式循环(未和载体蛋白结合),在血浆和细胞外间隙的浓度大约为 10^{-11} mol/L¹⁴。象其它垂体激素一样,TRH大概以脉冲式分泌,但对这种分泌方式尚无直接的证据。TSH在血中降解的半衰期大约是60分钟¹⁴。

TSH对甲状腺有几种作用,已确定它是在调节甲状腺功能方面唯一有生理活性的垂体激素。按照甲状腺对TSH的敏感性高低的顺序,重要的反应有以下几种:

• 刺激甲状腺球蛋白(贮于甲状腺胶质)的细胞摄粒作用(endocytosis),并伴随

甲状腺细胞内的一碘酪氨酸 (MIT)、二碘酪氨酸 (DIT)、 T_3 和 T_4 的酶促释放, 以及 T_3 、 T_4 分泌入血。

- 刺激甲状腺细胞捕捉或摄碘能力增强, 伴甲状腺原氨酸 (甲状腺素) 合成增加。
- 刺激甲状腺细胞的肥大和增生 (形成甲状腺肿)。

高亲和力的TSH受体已在甲状腺得到证实, 其特征也已进行了研究。据信与受体结合后TSH效应是通过环-AMP, 继而激活了细胞内的一些磷酸激酶。

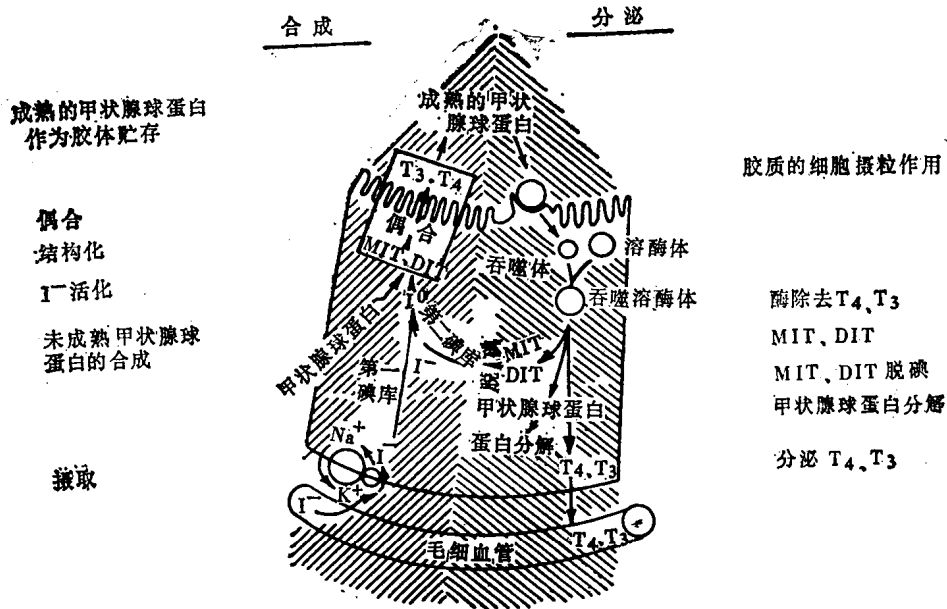


图1-5 甲状腺激素的合成, 贮存和释放
左侧为甲状腺原氨酸的合成, 右侧为 T_4 、 T_3 的释放或分泌、

甲状腺

甲状腺主要分泌 T_4 和小量的 T_3 。图1-5显示甲状腺激素的合成、贮存及释放的甲状腺内的过程 (最近的综述见 DeGroot 和 Niepomniszcze 氏¹⁶)。甲状腺激素合成是甲状腺细胞从毛细血管摄取或浓缩 I^- 开始的。这一过程是主动的, 与 Na^+-K^+ATP 酶有关, 并需要能量。摄碘后具有放射活性的碘化物立即 (几秒钟内) 出现在胶质—细胞的界面, 在此完成碘参入酪氨酸的其余过程。在这个界面具有原卟啉过氧化物酶, 其上具有对碘和酪氨酸的结合位点。碘化物和酪氨酸可能被氧化为游离基, 然后结合成为碘化酪氨酸。接受碘化物的酪氨酸不是以游离氨基酸的形式, 而是以大的糖蛋白甲状腺球蛋白的形式存在。不成熟的甲状腺球蛋白是在核蛋白体上合成的, 并转移到细胞—胶质的界面。继之可能是通过过氧化物酶产生的酶, 甲状腺球蛋白中的一碘和二碘酪氨酸被“偶联”形成碘化甲状腺原氨酸 (T_3 和 T_4); 主要是形成 T_4 。然后含有碘化酪氨酸和甲状腺原氨酸的成熟的甲状腺球蛋白分泌入胶质并在该处贮存。

分泌过程包括对甲状腺球蛋白的细胞摄粒作用及 T_4 、 T_3 的酶促释放。由TSH刺激的对甲状腺球蛋白——胶质细胞摄粒作用是TSH的灵敏而迅速的效应, 出现在单次静脉

注射后 10~15 分钟内。细胞内的胶质小滴与一溶酶体融合, 然后向细胞内酶促释放一碘酪氨酸 (MIT)、二碘酪氨酸 (DIT)、 T_3 和 T_4 。活跃的细胞内脱碘酶 (脱卤素酶) 从 MIT、DIT 上释放游离碘, 此过程把碘保留在细胞内为进一步形成甲状腺原氨酸激素之用。每天利用的大多数碘来自这种细胞内脱碘过程, 常称为“第二碘库”。“第一碘库”是从血中摄取的碘。细胞内释放的 T_3 , T_4 被分泌入血。

甲状腺原氨酸的分泌、循环和代谢

在血液或血浆部份中, T_3 、 T_4 以结合载体蛋白的方式分布于周身。载体蛋白包括甲状腺素结合球蛋白 (TBG)* 及甲状腺素结合前清蛋白 (TBPA)。正常人可能约 85% 的 T_4 和 TBG 结合, 15% 和 TBPA 结合。 T_4 对 TBG 和 TBPA 的亲合力是大约 10,000 个 T_4 分子中有一个是未结合的或游离的。对 T_3 约 1,000 个分子中有一个是游离的。游离的 T_3 和 T_4 被认为是有生理活性的重要的甲状腺原氨酸激素。用血清中的 T_3 , T_4 定量来估价甲状腺功能时, 几乎测定值的 99.9% 是结合的激素。然而结合的 T_4 和 T_3 仅是游离激素的贮存库。总的 T_4 的降解半衰期比较长, 正常人为 6 天。 T_3 降解半衰期大约是一天 (图 1-6)¹⁶。

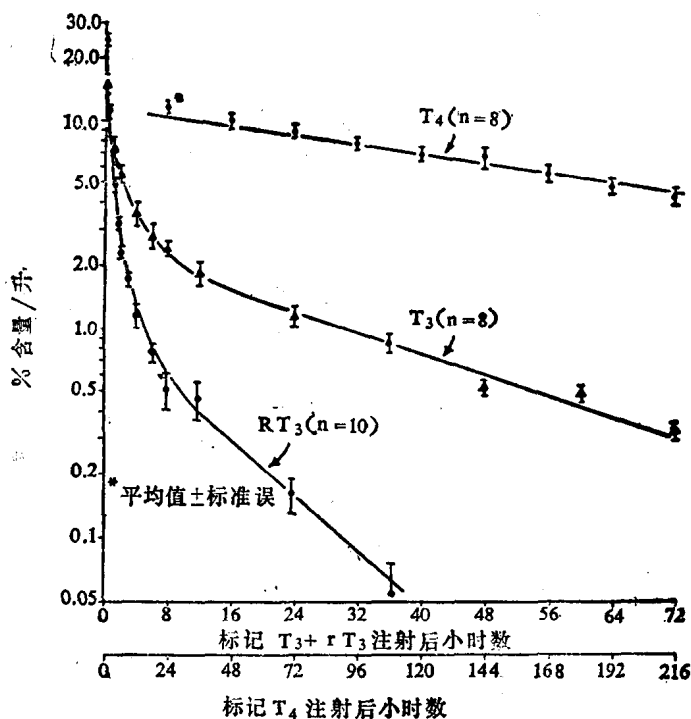


图1-6 甲状腺功能正常的个体中, 放射性 T_4 , T_3 , rT_3 从血中消失的情况
括号内为研究对象的倒数(引自I.J.Chopra¹³⁵)

T_4 一旦分泌后, 在外周组织中经受重要的代谢转化, 成为两种三碘甲状腺原氨酸, 即三碘甲状腺原氨酸 ($3, 5, 3'-T_3$) 和反三碘甲状腺原氨酸 (rT_3) ($3, 3', 5'-T_3$)^{17, 18}。前者

* 虽然称这些蛋白为甲状腺素结合球蛋白, 它们结合 T_3 、 T_4 , 但亲和力不同。

是甲状腺激素最有效的生物学形式，而后者几乎或根本没有生物效应。每条代谢途径分别由3'脱碘酶和5'脱碘酶控制。3'脱碘酶主要受禁食的影响*。图1-7表示分泌的甲状腺原氨酸的主要形式，即甲状腺素

的代谢。循环血中近80%的 T_4 由 T_4 经周围组织脱碘成 T_3 而来。循环着 T_3 的20%或更少是由甲状腺分泌。许多外周组织可将 T_4 转化为 T_3 ，如肝脏、肌肉，并由代谢信号调节。饥饿和禁食

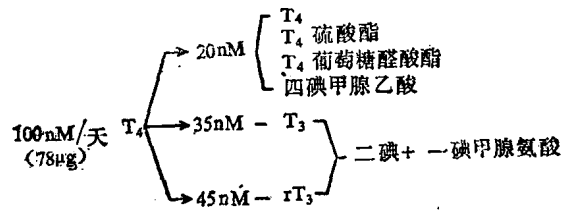


图1-7 T_4 代谢通路

改变了 T_4 的代谢方向，即形成 T_3 减少而形成 rT_3 增加。这些变化说明了为什么在禁食情况下动物和人的代谢率比较低，即使 T_4 浓度没有变化， T_3 浓度也会降低， rT_3 浓度增高^{17,18}。

控制系统

调节外周（如肝和肌肉） T_4 代谢的控制系统是复杂的，也是近20年期间在甲状腺生理学方面所取得的最令人兴奋的进展。有人描述了所谓“低 T_3 综合征”，又称为“甲状腺机能正常的疾病综合征”，或称为“非甲状腺性疾病”。前面已谈到禁食可通过抑制 T_3 脱碘酶降低 T_3 的浓度及增加 rT_3 的浓度。另外在许多（也许是所有）严重的疾病中可能释放一种组织抑制物，抑制 T_4 与甲状腺素结合球蛋白的结合。因此血浆中总 T_4 常常降到十分低的水平。

Kaptein 氏¹⁹等提出，住进监护病房的病人其死亡率与住院时的 T_4 浓度呈相反关系。 T_4 浓度 <1.5 者死亡率约为80%， T_4 正常的病人死亡率约为20%。

这种组织抑制物尚未充分研究，但推测可能为代谢上“受损”的组织所释放。很多因素似乎调节外周 T_4 的代谢。用丙基硫氧嘧啶或大剂量糖皮质激素治疗，以及禁食时， T_4 形成 T_3 的过程受到抑制。Lum 氏等²⁰最近也提出，在甲状腺机能减退但其它方面健康的病人， T_4 代谢为 T_3 增强，这样使 T_3 常常正常或接近正常，但 T_4 明显降低。尚未肯定是什么因素控制这种代谢，即禁食和甲状腺机能低下如何改变 T_4 代谢。推测是在周围组织中代谢或供能底物直接调节的结果。

下丘脑-垂体-甲状腺系统的控制于四个水平上进行：①下丘脑以外的中枢神经系统。②下丘脑（下丘脑水平的调节在前面已讨论过）。③垂体。④外周代谢（刚讨论过）。 T_4 或 T_3 是否直接作用于下丘脑水平尚无定论。表1-2中的因素影响TSH分泌：

这些因素在 Morley²¹的文章中进行了广泛的讨论。估计前三个因素通过除下丘脑外的中枢神经系统起作用，由神经传入到促甲状腺区域调节TSH分泌。寒冷刺激可引起动物TSH分泌增加。但对人的影响则不那样显著，但已有报道²²，生理应激（感染，饥饿，缺氧，出血或手术）抑制甲状腺的功能，或许是通过TSH分泌减少所致。应激的某些效应可能通过应激过程中增加糖皮质激素分泌来实现，尽管这些变化很小，在生理

* 最近发表的资料指出，不同组织的脱碘酶同工酶对于抗甲状腺药物丙基硫氧嘧啶具有不同的敏感性。在组织水平，某些组织可能直接感受 T_4 浓度，以便在 T_4 水平下降时，加强向 T_3 的转变。具有这种自我调节的组织有大脑皮层和垂体（参见Silva, J.E., 等, J.Clin. Invest. 69:1176, 1982和Silva, J.E., 和P.R.Larsen, J.Clin. Invest. 70:1110 1982.）

学上却可能是很重要的。

糖皮质激素在几个水平影响甲状腺系统²⁵⁻²⁶。在Cushing氏病患者,TSH对TRH的反应变得迟钝。给予甲吡酮使TSH基础值升高,而且消除了白天TSH分泌的降低。糖皮质激素在药理剂量下可减少甲状腺碘的释放,抑制TSH基础值以及TSH对TRH的反应。

表1-2 调节TSH分泌的因素

昼夜波动
应激
寒冷刺激
分娩
性类固醇
糖皮质激素
循环中 T_4/T_3 的浓度

新生儿脐带剪断后,血浆TSH立即增加很多。10~30分钟内达最大值,大约为90 μ U/nl,在此后的72小时降到基础值。由于TSH的升高,在12~24小时内血浆 T_4 浓度升高。这种和出生有关的TSH分泌过高的原因尚不清楚。少数情况下和环境温度有关。但严格的温度控制并不能消除TSH分泌的增加²⁷。

影响TSH分泌的主要因素是循环血中游离 T_4 和 T_3 的浓度。反馈的机理和垂体的反馈部位在前面已有所讨论。必须强调游离 T_4 和 T_3 在调节这一体系中的重要性。持续性的TBG改变,能改变总 T_3 和 T_4 ,但因游离 T_3 和 T_4 仍为正常,所以不影响这个体系。TBG这种变化在正常妊娠和接受雌激素治疗的妇女常见,雌激素可使肝脏产生TBG增加,也可见于家族性-先天性TBG下降和增高。

甲状腺激素的功能

已证实 T_3 - T_4 受体存在于细胞内的两种部位(线粒体和细胞核)²⁸,以及细胞脂膜上²⁹。各种部位上受体对 T_3 的亲合力均比对 T_4 的大得多,它们常被称谓 T_3 受体。许多甲状腺学家们现在认为甲状腺素的全部作用都是通过 T_3 进行的。换言之, T_4 仅是激素原。在线粒体内 T_3 调节细胞内呼吸,大概还同时控制这种能源与由 T_3 调节的其它细胞机能的偶合。细胞核内的 T_3 受体复合物调节蛋白质合成的基因控制。特殊的蛋白质或被调节的蛋白质决定了由 T_3 中介的细胞反应的变化。Smith和Edelman氏³⁰提出 T_3 还调节 Na^+-K^+ ATP酶的活性。它是细胞机能的另一主要决定因子。 T_3 影响机体大多数的细胞类型,但不同组织产生反应的程度是明显不同的。

下丘脑-垂体-性腺系统

图1-8示下丘脑-垂体-性腺系统。和甲状腺系统一样,此系统是一个闭合环式反馈控制系统。和可能有两种下丘脑激素控制垂体分泌的甲状腺系统不同,性腺系统仅有一种下丘脑激素控制两种垂体激素的分泌——促黄体激素(LH)和促卵泡激素(FSH)。男性和女性的控制系统在下丘脑和垂体水平上具有明显的相似性,而在性腺解剖和性腺分泌的类固醇激素的主要类型方面却是不同的。

和甲状腺系统不同,生殖反馈系统对类固醇信号的反应可以是正的(刺激性)或负的(抑制性),均取决于性别及类固醇信号的类型。

下 丘 脑

大量的动物实验资料表明,下丘脑前部亦是生殖控制的主要输入部分。“性周期”

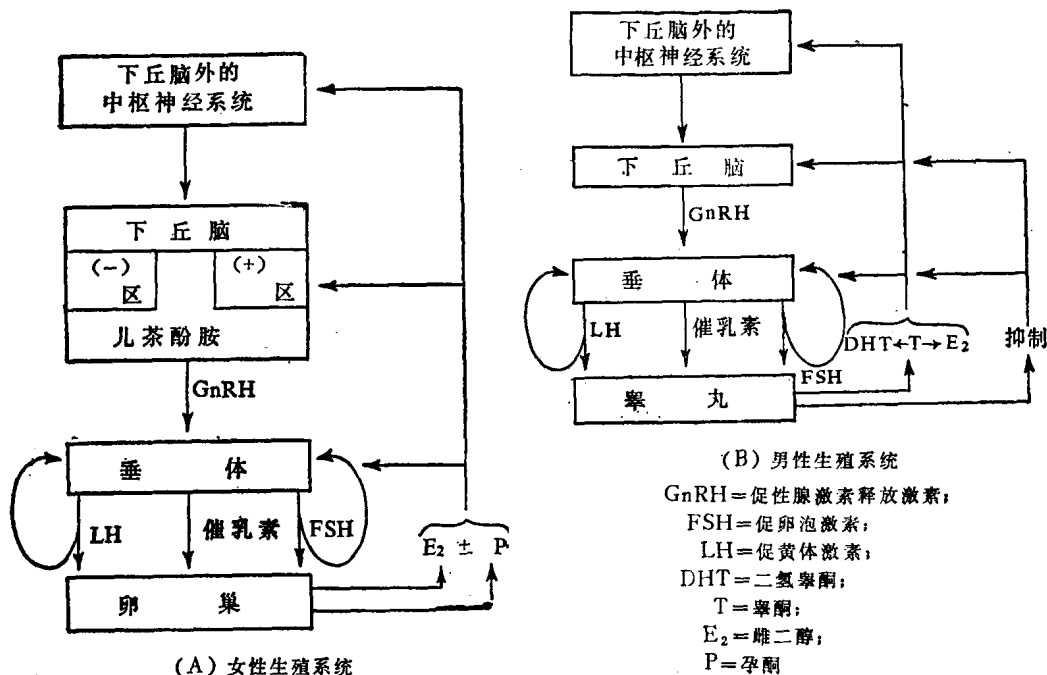


图1-8 控制生殖的内分泌系统

区位于视前-视交叉上核,此区的完整对雌二醇和孕酮信号的正反馈调节是必需的³¹⁻³³。这种正反馈造成排卵中期对LH-FSH的排放,以LH为主和少量的FSH,又称LH-FSH排卵峰^{34,35}。视前区反过来调节下丘脑腹内侧弓状核的功能。控制LH和FSH二者的单一的下丘脑多肽是促性腺激素释放激素(GnRH),是由这个区域的多肽能神经元合成并分泌到垂体门脉血中³⁶。这些多肽能神经元以脉冲的方式释放GnRH。由Belchetz等³⁷论述过的这种脉冲式分泌方式是垂体持续性分泌LH和FSH所必需的,见图1-9。Knobil等³⁸和Backstrom等³⁹的进一步研究证实LH脉冲频率(推测也包括GnRH脉冲)在正常月经周期是变动的,其平均值在滤泡早期为每六小时 3.4 ± 0.3 次,滤泡晚期为每

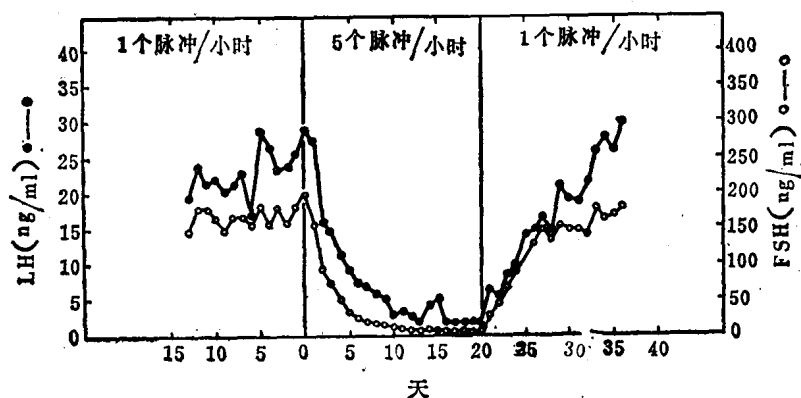


图1-9 脉冲式分泌(左,右相同)对促性腺激素释放激素(GnRH)恒定滴注给猴子的影响,动物垂体与下丘脑分离(引自Belchetz等³⁷)

六小时 4.4 ± 0.2 次。黄体期脉冲频率下降到每六小时 1.6 ± 0.2 次³⁰。这些数据是通过频繁取样（每分钟）分析血中LH和FSH获得的。男性的脉冲频率比女性慢，大约每三小时一次。脉冲频率的增快或减慢可改变FSH和LH的比值，过快的频率很像恒速滴注，将导致LH和FSH分泌的减少。

下丘脑存在性别上的差异，最多的资料是由大鼠实验获得，但大多数资料似适用于所有种类的哺乳类动物。图1-10表示导致脑的性分化的一系列步骤。正常情况下遗传的决定作用产生XY（雄性）或XX（雌性）遗传性别，人为46XY或46XX*。遗传模式使得原始的未分化性腺分化为睾丸（XY）或卵巢（XX）。在大多数哺乳动物胚胎发生期（大鼠则在新生儿期），性腺分泌的类固醇激素导致了那些调节垂体功能和性行为的神经元的分化。

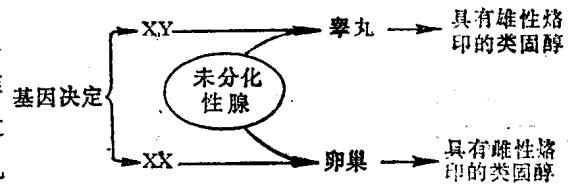


图1-10 性腺的分化及其对中枢神经系统的影响

最早通过观察得出这些概念的是pfeiffer (1936)³¹。他注意到一只雄性大鼠出生后三天内阉割，尔后接受一只成年大鼠的卵巢移植，可观测到周期性的促性腺激素，并导致伴有黄体形成的周期性卵巢活动。相反情况是一只完好无损的雌性动物，在出生时接受睾丸移植，该动物在成熟后就没有黄体形成的周期性卵巢活动。这种现象最初称为“雄激素绝育。”

这以后由Barracrough和Gorski³²和其他一些研究者^{32,33,40}做了如下的工作：给新生的雌性大鼠注射一次睾酮可造成“雄激素绝育”；注射一次雌二醇能更有效地产生“雄激素绝育”。但多次注射二氢睾酮[一种有效的雄激素但不能转化（芳香化）为雌激素]不能产生雄激素绝育。睾酮则可在下丘脑神经元芳香化成为雌二醇。对这些研究的解释是，未分化的下丘脑是“雌性”类的，受睾丸雄激素（在下丘脑芳香化为雌二醇）作用后产生了雄性分化。

Christensen和Gorski（参见Gorski⁴¹）报道雄性和雌性大鼠的内侧视前核存在着肉眼可见的形态学差别。体积的测定表明雄性大鼠脑的下丘脑内侧视前区比雌性的大8倍。他们把这一区域命名为性别上的二形核（Sexually dimorphic nucleus, SDN）。21日龄以上的雄性和雌性大鼠阉割后并不影响SDN的体积，但新生的雄性大鼠阉割则SDN体积较小。

雄性和雌性动物脑部分化的差别在功能上的表现是对引起排卵性的LH-FSH释放的雌激素-孕酮类固醇信号的反应能力不同。除了恒河猴以外，似乎大多数或全部的哺乳动物的脑通常都发生这种性的分化。在人类，这种分化是发生在胚胎发育期，而不在新生儿期。图1-11表示绝经后妇女对连续口服雌激素加孕酮的反应。和这些有明显正反馈的妇女不同，阉割的成年男子同样连续服用雌激素加孕酮时几乎或根本不存在正反馈³⁴。

然而，了解为什么成年雌性大鼠（可能包括人）对雌激素有反应，而雄性大鼠无反应则甚为复杂。出生后的雄性及雌性大鼠都有特别大量的雌激素存在（见Dohler和

* 译注：应为“人类第23对染色体为XY或XX。”