

临床甲状腺病学

● 主编 姚平 姚茂簏

LINCHUANG JIAZHUANGXIAN BING XUE

湖北科学技术出版社

临床实用系列丛书

祝建波 黄华 总主编

鄧平如
PDG

编者名单

主 编：姚 平 姚茂麓

编写人员：(以姓氏笔画为序)

王海利	朱 敏	刘碧翠
池 芳	汪茂荣	向二英
向诗非	李明伟	吴 敏
张玉红	张晓华	何元洲
杨 华	姚 平	姚茂麓
赵 哲	侯著法	覃世海
崔 琳	谭庆玲	谭春琼

前 言

近年来,由于医学相关基础学科的迅速发展,基础研究的发现日新月异,对甲状腺疾病的发病机制和诊断治疗等方面的研究也取得了长足进展。新理论、新观点以及诊治方法的不断出现,不仅非内分泌科医师不熟悉,即使专科医师也未必全部掌握,特别是在广大基层地区,医务工作者由于对本学科疾病认识不足,多致误诊误治,更加重了本类疾病的危害性。因此,编著一本较系统的甲状腺疾病参考书很有必要。

本书介绍了各类常见甲状腺疾病,重点在诊断与治疗,并包含了有关基础理论及分子生物学研究进展,并使这些内容与临床实际相结合。本书还包括了甲状腺疾病与其他疾病相关性的章节,便于读者对相关学科间共性和非共性的问题有所认识。

本书适合从事内分泌专业及其他相关专业的各级临床医护人员和医科大学师生参阅。

由于编者水平有限,本书的内容可能会遗漏某些最新的研究成果,有的尚可能存在不足之处,希望广大读者和专家予以批评和指正。

编 者

2008年9月

目 录

第一篇 甲状腺疾病概述	(1)
第二篇 甲状腺疾病病因及发生机制	(9)
第一章 甲状腺解剖学	(10)
第一节 甲状腺的形态及位置	(10)
第二节 甲状腺的被膜及韧带	(14)
第三节 甲状腺的血供	(14)
第二章 甲状腺的组织胚胎学	(20)
第一节 甲状腺的组织结构	(20)
第二节 甲状腺的发生	(24)
第三章 甲状腺激素	(28)
第一节 甲状腺激素的生化	(28)
第二节 甲状腺激素的生理	(33)
第四章 甲状腺轴及其调节	(42)
第一节 下丘脑-腺垂体对甲状腺的调节	(42)
第二节 甲状腺水平-甲状腺激素的负反馈调节和甲状腺自身调节	(46)
第三节 其他途径的调节	(48)
第四节 TSH 分泌形式的变化及影响因素	(52)
第五章 甲状腺疾病病因学及免疫	(55)
第六章 碘与甲状腺	(63)
第一节 碘的生态学	(63)
第二节 碘缺乏病概论	(68)
第三节 病因学	(72)
第三篇 甲状腺临床检查	(76)
第一章 甲状腺的物理检查	(77)
第二章 甲状腺的实验检查	(81)
第一节 甲状腺激素测定	(81)
第二节 甲状腺球蛋白、甲状腺激素结合蛋白和自身抗体测定	(98)
第三章 甲状腺的特殊检查	(110)
第一节 甲状腺疾病的核医学检查	(110)
第二节 甲状腺超声检查	(117)
第三节 甲状腺疾病的放射影像学诊断	(124)
第四节 甲状腺细针穿刺细胞学检查	(132)

第四篇 甲状腺疾病	(136)
第一章 地方性甲状腺肿	(137)
第一节 病理解剖	(137)
第二节 病理生理	(138)
第三节 临床表现	(139)
第四节 实验室检查	(142)
第五节 并发症	(142)
第六节 诊断	(143)
第七节 治疗、预防和预后	(143)
第二章 甲状腺功能亢进症及主要并发症	(145)
第一节 概论	(145)
第二节 发病率	(145)
第三节 病因分类	(145)
第四节 甲亢的发病机制	(146)
第五节 病理	(150)
第六节 临床表现	(151)
第七节 实验室检查	(152)
第八节 诊断	(154)
第九节 治疗	(155)
第十节 并发症	(163)
第十一节 甲亢的特殊类型	(174)
第三章 甲状腺功能低减症	(186)
第一节 甲减分型	(186)
第二节 甲减病因	(189)
第三节 甲减病因机制	(190)
第四节 临床表现	(193)
第五节 甲减的一些特殊类型	(197)
第六节 实验室诊断	(199)
第七节 诊断与鉴别诊断	(201)
第八节 治疗	(203)
第九节 黏液水肿性昏迷	(206)
第十节 甲减性心脏病	(211)
第十一节 甲减性肌病	(212)
第十一节 甲减性周围神经病	(213)
第四章 甲状腺炎	(214)
第一节 亚急性非化脓性甲状腺炎	(215)
第二节 慢性淋巴细胞性甲状腺炎	(222)
第三节 无痛性甲状腺炎及产后甲状腺炎	(243)

第四节 慢性侵袭性纤维性甲状腺炎·····	(246)
第五节 急性化脓性甲状腺炎·····	(248)
第六节 放射性甲状腺炎·····	(251)
第七节 其他类型甲状腺炎·····	(253)
第八节 各种甲状腺炎之间的相互关系·····	(254)
第五章 甲状腺肿、甲状腺结节 ·····	(255)
第一节 甲状腺肿·····	(255)
第二节 甲状腺结节·····	(260)
第三节 甲状腺单个结节·····	(266)
第六章 甲状腺肿瘤 ·····	(269)
第一节 甲状腺肿瘤的流行病学及分类·····	(269)
第二节 甲状腺良性肿瘤·····	(270)
第三节 甲状腺癌·····	(271)
第四节 少见甲状腺癌·····	(285)
第五节 甲状腺髓样癌·····	(289)
第七章 碘与甲状腺疾病 ·····	(297)
第一节 地方性克汀病·····	(297)
第二节 亚临床型克汀病·····	(307)
第三节 其他的碘缺乏病·····	(309)
第八章 其他甲状腺疾病 ·····	(312)
第一节 甲状腺激素抵抗综合征·····	(312)
第二节 非甲状腺疾病的甲状腺功能变化·····	(319)
第三节 甲状腺遗传疾病·····	(325)
第五篇 甲状腺疾病的特殊表现 ·····	(328)
第一章 甲亢与其他内科疾病 ·····	(329)
第一节 甲亢性心脏血管病·····	(329)
第二节 甲亢与肝病·····	(331)
第三节 甲亢与血液病·····	(332)
第四节 甲亢肌病·····	(334)
第五节 甲亢与结缔组织病·····	(338)
第六节 甲亢与骨代谢·····	(339)
第七节 甲亢与生殖系统·····	(339)
第二章 妊娠和甲状腺疾病 ·····	(341)
第一节 妊娠对甲状腺激素代谢的影响·····	(341)
第二节 妊娠期甲状腺功能变化和主要化验指标·····	(342)
第三节 妊娠合并甲状腺功能亢进·····	(344)
第四节 妊娠合并甲减·····	(352)
第三章 儿科甲状腺疾病 ·····	(356)
第一节 胎儿甲状腺发育及功能·····	(356)

第二节 新生儿甲状腺病	(359)
第三节 小儿甲状腺疾病	(364)
第四节 呆小病	(373)
第五节 获得性甲状腺功能减低症	(378)
第四章 甲状腺相关性眼病	(380)
第一节 概述	(380)
第二节 病理和发病机制	(381)
第三节 临床表现	(383)
第四节 检查与诊断	(385)
第五节 临床治疗	(390)
第五章 甲状腺疾病的皮肤表现	(396)
第一节 甲状舌管囊肿	(396)
第二节 甲状腺恶性肿瘤的皮肤转移	(397)
第三节 甲状腺功能亢进症	(397)
第四节 甲状腺功能减退症的皮肤表现	(401)
第五节 甲状腺疾病合并其他皮肤病	(403)
第六章 甲状腺疾病的精神障碍	(406)
第六篇 甲状腺疾病治疗	(408)
第一章 药物治疗	(409)
第一节 抗甲状腺药物	(409)
第二节 甲状腺激素	(415)
第三节 可引起甲状腺功能失调的药物	(418)
第二章 甲状腺疾病的放射性核素治疗	(421)
第三章 放射治疗	(429)
第一节 放射治疗物理学的概念	(429)
第二节 临床放射生物学	(431)
第三节 与放疗结合的综合治疗	(436)
第四节 甲状腺病及相关疾病的临床放射治疗	(437)
第四章 甲状腺动脉栓塞治疗	(442)
第一节 甲状腺动脉栓塞治疗甲亢症的机制	(442)
第二节 介入治疗的适应证和禁忌证	(442)
第三节 甲状腺动脉栓塞技术	(443)
第四节 介入治疗的并发症及处理	(443)
第五节 介入治疗的疗效	(444)
第六节 评价	(444)
第五章 甲状腺外科	(445)
第一节 甲亢的手术治疗	(445)
第二节 甲状腺结节和肿瘤的外科治疗	(449)

第一篇

甲状腺疾病概述

甲状腺是人体最大的内分泌腺。对甲状腺的认识最早源于甲状腺肿,祖国医学中,关于甲状腺疾病有不少记载。公元前7世纪,在《山海经》中就有了关于“瘰”(即甲状腺肿)的记载;《神农本草经》是秦汉以前数百年用药经验的朴素总结,其中也有海藻“主瘰瘤气”的记载。公元300年前后,晋代葛洪的《肘后方》首先谈及海藻及昆布治疗瘰病。在隋唐时期,随着内科病因病机理论的发展,在疾病的防治方面,已经知道对地方性甲状腺肿应用脏器疗法。唐代孙思邈的《千金要方》中,分别论述过瘰瘤等病的针灸取穴治疗;书中记载了许多特效方药,如海藻、昆布羊靥等治疗瘰瘤。明代《普济方》收集的方剂中也包括了治疗瘰瘤者。清代也有不少医家对瘰瘤的诊治进行过探索。

在西方医学中,5世纪末,艾修斯(Aetius)著有 *Tetra-bihlion* 16卷,书中已经记述了甲状腺肿等症状。有关甲状腺肿的记载在12~14世纪。1543年,意大利学者维萨利斯(Vesalius)第一次描述了甲状腺的解剖学特征;1654年,Wharton见此腺体形似盾甲而将其命名为甲状腺(thyroid, or long shield);但对其生理功能的认识尚处于朦胧阶段,多数认为该腺体没有功能。

对甲状腺的科学认识始于19世纪。作为甲状腺的病因观察,环境因素,尤其是食物、饮水和其他应激物的研究,更是那时候观察和研究的热点。1812年,Gay-Lussac从海草灰中分离出一种物质,命名为碘,并证实其能使甲状腺肿消退。英国的Prout于1816年勇敢地在自己身上试验了碘的毒性,并且应用它成功地治疗了甲状腺肿。1820年,CoinDET在法国同样进行了关于碘酊的系统研究,证实了其治疗效果。1833年,Broussingault描述了碘盐能预防和治疗甲状腺肿。1896年,Bauman进行细心观察,并介绍碘与各种甲状腺功能异常的关系,对如何正确使用碘提供了理论依据。

在19世纪中期,对于甲状腺的性质和甲状腺肿已经有不少研究。1836年,英国的形态学家King用手术切除的方法发现,切除甲状腺后的动物会出现人类黏液水肿的某些症状,由此提出了甲状腺是有功能的器官,其功能可能是分泌某种物质;并详细地描述了甲状腺滤泡,并对其血运和淋巴进行了观察。同年,Cruveilhier明确了甲状腺是无管腺,他和Virchow指出,它包含有囊泡(vesicles)。在1870年,很多英国人开始注意甲状腺功能减退的性质,Fagge提出甲状腺的功能丧失是引发散发性和先天性克汀病的原因,Wil-lialn Gull及William Ord澄清并明确了黏液性水肿病人甲状腺的临床和病理作用。1886年,Horsley提出过度活动的“高分泌的甲状腺”是甲状腺功能亢进症的基础。

直到1891年,Gley用精细的手术和严密的观察把甲状腺和甲状旁腺区分开后,才使甲状腺的生理研究走上了科学的轨道。1892年Fox和Mackenzie发现粗制的动物甲状腺经口服后,可见有奇迹般的治疗效果。紧接着在1893年Muller指出,羊的甲状腺浸剂经过处理后进行皮下注射,可以治愈黏液性水肿病人。1895年,Maganus-Lery发现,毒性甲状腺肿的病人在安静状态下的氧耗量比正常人显著增高,而黏液性水肿病人的氧耗量则降低,并发现服用甲状腺粉者其氧耗量增加,因而他提出了甲状腺分泌物可加速营养物质氧化的观点。至此,人类才开始真正揭示甲状腺功能的本质。

1802年,Flajani曾多次描述了伴有突眼的甲状腺功能亢进症,对这种现象在1835年爱尔兰人Robert J Graves和德国人Karl A取得进一步的认识。而Von Basedow在1840年提出了包括甲状腺肿、突眼和心悸的“Merseburg三联症”,并且采用含碘丰富的

矿泉水对其进行治疗。在以后的几十年中, Moebius, Stellwag 和 Von Graefe 等相继对甲状腺功能亢进的眼征做过详细的描述, 时至今日, 医生们检查内分泌眼病时, 仍采用以这些临床医学先辈们的名字命名的描述方法。

有关甲状腺手术的记载, 已有很长时间, 直到 19 世纪中期, 包括简单的甲状腺结节的切除、动脉结扎等手术, 已有 100 多例的记载, 而当时的病死率高达 40%。早在 1842 年, 格鲁吉亚的 Long 最早在手术中采用了硫醚(sulfuric ether)进行麻醉。1846 年, Morton 在美国麻省总医院提出了乙醚的效应, 在当时, 虽然有些问题还未能完全得以解决, 但它确实改变了手术的过程, 减少了病人的痛苦。20 年以后, 在 1867 年, Lister 先后在 Lancet 杂志上发表了 5 篇抗脓毒系统(antiseptic system)的学术论文, 几个月之后, 甲状腺手术后发生的脓毒病合并症随之减少。在欧洲, 所有规模较大的手术室均安置了石炭酸气瘴装置, 这种做法一直沿用了 20 年。直到 1883 年, Neuber 改用手术人员戴帽并着长上衣, 推荐“无菌概念”。

1877 年以前, 维也纳的 Billroth 进行了很多甲状腺切除手术, 手术死亡率下降至 8%, 成为施行此种手术的世界范围的领路人, 在当时, 特别强调手术时一定要弄清和分离好喉返神经, 切记不可使其受到损伤。他们也证明了手术与甲状旁腺的关系。Kocher 以保存组织和避免损伤作为手术操作时的要求, 使得当时甲状腺外科达到崭新的高度, 在 1889 年, 甲状腺手术的死亡率降至 2.4%, 到了 19 世纪末, 已降至 0.18%。

19 世纪末, Billroth 的学生 Von Mikulicz 采用的双侧甲状腺部分切除技术, 已被明确确定是防止发生甲状腺功能低减、神经麻痹和抽搐的治疗方法。就在这一时期, 美国的 Halsted 在欧洲吸取了 Billroth 和 Kocher 的学术教诲, 与他的学生如 Cushing 和 Bartlett 及同事 Welch 和 Osler 开展的工作, 达到了本领域的顶峰。

甲状腺学领域在 20 世纪的发展速度是惊人的, 可以从几个方面来概括。

19 世纪后期, 对甲状腺激素已有很多研究, 包括对甲状腺球蛋白的提取。1911 年 Oswald 采用生物化学方法分离二碘酪氨酸。4 年后, 美国生物化学家 Kendall 从 3t 新鲜甲状腺中提取出 0.23 g 结晶物质, 含碘量 65%, 结晶物质被称为甲状腺素“thyroxin”。不久后, 证明其具有甲状腺的功能。1926 年, 英国生物化学家 Harrington 观察到它含有 4 个碘原子, 在 Kendall 工作的基础上获得 0.027 μ g 的甲状腺素, 并阐明其化学结构是酪氨酸衍生物。1927 年, 英国化学家 Barger 化学合成了该种激素, 并推测其在机体内的合成具有二碘酪氨酸的氧化偶联的相似步骤。

滤泡细胞分泌到胶状质, 随后的吸收和进入血中的概念, 是 1910 年由 Carlson 和 Woelfel 最初提出的, 胶状物的贮存和释放的认识, 由 Uhlenhuth 给以进一步的补充和完善, 他发现甲状腺实质细胞具有特异行为, 和其他腺体细胞相比, 在细胞浆内所贮存的产物不同。反 Severinghaus 指出, 在任何时候, 不同滤泡的甲状腺活性有不同的时期特点。

1932 年, Nonidez 发现了甲状腺的滤泡旁细胞, 认为这是源于甲状腺以外, 并怀疑它们可分泌其他类型的激素, 这在以后得到了证实。此外, 他还描述了复杂的甲状腺的神经解剖, 在此之前, Hopkins 于 1909 年曾做过甲状腺血管方面研究。Wilson 在 1929 年弄清了甲状腺的淋巴网络。

1895 年德国的化学家 Bauman 第一个发现在甲状腺内存在含碘的有机化合物。

1910年, Marine 指出,在溪水中的鱒鱼发生的甲状腺肿是由于缺碘所致,这再度增强了人们对碘用于防治甲状腺肿的兴趣。1916—1920年,在他著名的 Akron 实验里,提到了富碘膳食可降低学龄儿童中的甲状腺肿。McClendon 论及了在第一次世界大战时,被征入伍者当中关于甲状腺肿和饮水中碘含量之间的关系。在1923年,卫生行政官员 Goler 也提及此事,当时,他在纽约的 Rush 水库加入 7.5 kg 的碘盐,当地的甲状腺肿的发生率也随之下降。

在19世纪,早已主张用碘来治疗毒性甲状腺肿。1920年前,不少临床研究结果支持这种治疗作用。1928年在美国的波士顿, Means 的资料显示,碘是直接作用于甲状腺的,而不是由于对抗甲状腺激素。1935年, Boothby 和 Ryneerson 指出,碘剂治疗可调整突眼性甲状腺肿患者的代谢率。而 Plummer 在1923年明确了碘在治疗毒性甲状腺肿的重要性,以及它对毒性甲状腺肿病人术前准备的价值。不只是用碘来控制甲亢的症状,甲状腺危象的发生率也明显下降,腺体的增生和血管形成也有改善。由于应用了碘,对大多数技术精湛的外科医生来说,进行甲状腺切除手术变得更加安全。

由于在人的血清中,建立蛋白结合激素碘定量分析方法比较困难,碘的其他途径的研究在开始是缓慢的。在1930年,很多研究与蛋白质结合的碘的测定方法当中,认为采用沉淀和丁醇提取法更为准确。而在以后,很多人致力于最理想方法的探索。而只有在若干年以后,采用放射性同位素方法来研究疾病病理生理和诊断治疗,才是研究碘与甲状腺病的历史新篇章到来的时候。

在治疗学的进步方面,20世纪的前10年中,认为较有价值的药物共有10种,其中包括碘剂。

20世纪以来,由于原子物理学的发展,核技术和医学的结合,产生了原子核医学,用于研究基础医学的病理生理、生物化学和同位素诊断及治疗

1934年, Fermi 介绍用回旋加速器(cyclotron)产生的放射性同位素(radioisotopes)碘。有两个研究组,美国哈佛的 Hertz 和与其一起工作的麻省理工学院的 Robert 和 Evans 及加州伯克利的 Hamilton、Soley 和 Lawrence 齐头并进,提供了新同位素的基础资料和应用知识。这些都是存在时间短暂的核素(nuclides),是在物理实验室手工操作进行研究的。1937年,日本的仁科等建造了世界上第二台回旋加速器,为医学提供了大量的人工放射性同位素,为同位素碘用于临床创造了条件。数年以后,核医学逐渐萌发,直到第二次世界大战以后,1946年原子反应堆的建立问世,开始提供廉价的 ^{131}I ,并明确了放射性 ^{131}I 具有 γ 和 β 射线,其半衰期为8天。

在1940—1950年, Hertz、Hamilton、Soley 和 Chapman 等,在甲状腺毒症的诊断和治疗中,积累了丰富的使用放射性碘治疗病人的临床经验。在对原发和转移的甲状腺癌的治疗中, Seidlin、Marinelli、Rawson 和 Beierwaltes 等证明其也是有用的。

1947年 Taurog、Chaikoff 提到,由于改进了方法学,如放射自显影(autoradiography)、色谱法及电泳等,在帮助弄清碘的代谢途径和甲状腺激素的生理方面向前迈了一大步。Gross 和 Pitt-Rivers 在1952年发现并合成了三碘甲状腺原氨酸。

1958年,闪烁晶体和 Anger 伽马照相机的发明,人们不再应用 Geiger-Muller 管和直线扫描仪了。亚稳定的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 证明对实验诊断是有价值的。经过纯化, ^{123}I 具有13小时

半衰期,软 X 线和无破坏性的 β 射线,作为商用以后,被认为是理想的同位素。20 世纪 50 年代末, ^{99m}Tc 开始较为广泛的应用。此后,应用放射性碘 ^{123}I 和 ^{99m}Tc 进行的甲状腺摄取和分布检查,在全世界是公认的评定甲状腺功能亢进和甲状腺结节的标准检查方法。

1960 年,Myers 和 Vanderleeden 报道一种好的标记物 ^{125}I 开始投入生产,为体外观察其 60 天的半衰期及软放射参数提供了必要的条件。

早在 1912 年,Gudenatsch 已注意到甲状腺素(T_4)对两栖类动物变形的影响。1920 年,Byron 对黏液性水肿蛋白质的水滞留以及 T_4 对蛋白质的转换和动员水的作用有了明确的认识。在 1921 年,Plummer 在体内和体外无数次的实验中认识到, T_4 的主要作用是使所有细胞的代谢活性加速。1927 年,Aub 开始观察甲状腺与钙代谢,首先提出甲状腺功能亢进症时有骨质的丢失,并与 Meyer 和 McTiernan 合作,进一步研究后指出, T_4 不是通过其他系统,如肾上腺或神经系统,而是直接作用于体细胞。1934 年,Blumgart 指出,胆固醇与代谢率逆转的比例关系。他还指出,切除甲状腺对晚期心绞痛病人有肯定的疗效,明确了对甲状腺功能低减患者可以减少氧的需要量。

1927 年,Smiths 系统地观察了动物垂体切除后指出,其他外周内分泌腺体功能低下的同时,甲状腺是萎缩的。Aron、Loeb 和 Bassett 在 1929 年用生物法证实了一种物质为促甲状腺激素。

近十多年,促甲状腺激素突出的进展有基础知识和调节甲状腺刺激激素(TSH)基因的表达两方面,还包括 $\text{TSH}\beta$ 亚单位和 α 基因的转录,虽然曾有自主产生而生成 TSH 垂体的资料报道,但很少。在 $\text{TSH}\beta$ 中,尚缺少瘤细胞系列。不论是常染色体隐性型还是显性型,均缺少 TSH 的生物合成,这与 Pit-1 突变有关。在伴有低 TSH 和低 T_4 的常染色体隐性型的先天性甲状腺功能低减患者,其特点是 $\text{TSH}\beta$ 的突变。 $\text{TSH}\beta$ 的缺失更常发现在日本人当中, $\text{TSH}\beta$ 和常见的 α 亚单位之间的突变可阻止二聚体的形成。

1964 年,Murphy 和 Pattee 应用了一种全新方法,更加特异的测量血中的甲状腺激素,这是 20 世纪最重要的实验突破的先驱之一。这种全新的改良方法是基于 Yallow 和 Berson 在 1962 年发明的放射免疫技术,他们最早用于测定血中含量很少的胰岛素,以后很快用来检测 T_4 和其他化学物质。这两位诺贝尔奖金得主,在致力于其他领域工作的同时,对甲状腺学方面也作出了巨大的贡献。

1955—1966 年,Guillemin 和 Schally 提取出下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素(thyrotropin releasing hormone),在神经内分泌学方面增添了新的篇章。

人们认识到,甲状腺激素可以影响体温和气体交换,对机体的基础代谢率有重要作用。因之在 20 世纪前半期,基础代谢率测定作为临床诊断和治疗中的重要检测和观察手段。这些检查方法是 Benedict(1918)和 DuBois(1924)先后共同建立的。不同的是 Benedict 应用的是医用器械,而 Du Bois 则采用标准计算图表和体表面积公式。这些不严格的但是无创性的检测甲状腺功能的手段,在临床一直被广泛沿用了几十年。在 1940 年以后,由于碘的生理学和化学的发展,基础代谢率测定逐步被新方法取代。

随着学科的发展,人们对希望了解游离 T_4 及游离 T_3 的愿望变得更加急迫,Recant 和 Riggs 于 1952 年对各种临床疾患时的 T_4 可能出现的情况提出了假设,认为血中蛋白质结合能够减缓和模糊真正具有活性的游离甲状腺激素构成。及至 1965—1966 年,

Ingbar和Braverman以及Sterling和Brenner采用平衡透析或超滤技术,将甲状腺激素在血中的游离部分与和蛋白结合部分分离成功,并进行测量。虽然这种实验方法具有一定的难度,在一般的实验室难以进行,但这是检测血中 FT_4 及 FT_3 含量的金标准。在1959年,Hamolsky建立了一种更加实用的旨在测量游离及结合部分的方法,这是利用红细胞或树脂进行第二次结合测 T_3 摄取的方法。此种摄取数值与总 T_4 的测定的数学计算(游离 T_4 指数或游离 T_3 指数)完成了有用的甲状腺功能的数学校正。1972年Chopra介绍用放射免疫,1978年Schall介绍用酶联免疫吸附方法,逐渐用于血中甲状腺激素游离部分的测定。1984年澳大利亚的Stockigt等进行了药物对甲状腺功能的影响研究,观察到当同时用几种物质时,甲状腺功能检查会受到影响,如用多巴胺和高浓度的呋喃苯胺酸(furosemide,一种利尿剂),可出现低甲状腺素血症。1988年Lim等对甲状腺激素与血浆蛋白质的竞争进行了系统研究,采用平衡透析方法对许多药物及脂肪酸在血清甲状腺激素结合方面做过不少观察。

随着基础医学和实验医学的不断进步,临床医学也有很大发展。

在人们的印象中,20世纪20年代以前应用药理剂量碘化物,可能引起碘甲状腺肿和黏液性水肿,或可能引起碘甲亢。对开始有治疗效果的Graves甲亢患者,也可发生不能预料的碘中毒(iodism)过敏反应和危险的碘脱逸(escape)现象。正因为如此,导致了人们去努力寻找能够调节甲状腺分泌激素的其他物质。

20世纪20年代,Chesney观察兔的实验,用卷心菜喂养后引起了甲状腺增生肿大。他也注意到用硫氰酸钠对高血压早期治疗以后引起类似的甲状腺的增生。10年以后,Hercus和Perves的工作确定这种特殊的卷心菜(brassicae)含有硫酰胺(thionamide)。在20世纪40年代早期,Richter和Clisby对大鼠做苯硫脲(phenylthiourea)品尝试验(tastetesting),引起了实验大鼠甲状腺肿和甲状腺功能低减。将垂体切除或口服干甲状腺能防止这种增生。关于苯硫脲的抗甲状腺作用的机制,在1944年由Astwood阐明。1940年末,各种硫酰胺(thionamide)的活性和毒性已能明确分出。在临床上,甲硫咪唑和丙基硫氧嘧啶在美国、甲亢平在欧洲,已经作为治疗原发性甲状腺功能亢进症的首选药物。在以后的文献中,相继有观察报告,明确了上述药物使用的适当剂量,以及用药的安全性和注意点。直到目前,还没有新的抗甲状腺药物能够取代这些早期推出的药物。

对甲状腺恶性病变的认识曾有过一段不寻常的历史,对其诊断和治疗看法也均是争议的。1800年的病理分类,难以解释我们当前的认识。Halsted广泛编纂的甲状腺手术文献里,见到“甲状腺癌细胞”最早出现是在1862年(Gosselin巴黎)。

关于甲状腺癌,过去经过多方面工作所说明的问题,直到今天看法依旧。Ward在1935年曾介绍,在地方性甲状腺肿地区,滤泡状癌较为突出,而在非流行地区,则是乳头状癌多见。1983年,Ureles论及甲状腺癌时,提出甲状腺癌与其他癌的概念不同,认为5~10年的治愈意义不大,更为重要的是病变无痛的生长。原发病变可处于“睡眠状态”,癌肿可能突发,之后变得活跃,以至于有远处转移,活跃的病变甚至比以前更为恶劣,可危及生命。经常可以见到,转移病灶不能反映原发的病变。有血管受侵犯时,应当弄清其原始病灶的真实情况。某些组织在病理学上看似良性的滤泡状甲状腺肿,其“良性”病变可侵犯至局部的淋巴结,或转移到肺或骨。这些癌组织有些是具有功能的,体积大的肿瘤可

以产生甲状腺功能亢进。通常见到的淋巴结转移比对局部组织的侵犯少。

1948年,在放射性碘的学术会议上,Duffy曾提出建议,希望核查一位年轻甲状腺癌患者的病情记录,该患者那时是按肺转移癌治疗的,他建议这位病人做胸腺照射治疗。以后观察证实Duffy的想法是对的。在1950年他和Fitzgerald一起,报道了28例癌肿病例,来说明他们考虑到的那种关系。通常这方面是很少被人注意的。从1955—1975年,从4个非常好的观察资料中所获得的结果,均证实上述认识,以后的许多观察者也得出了同样的认识。

1975年,Hempelman提出,不主张对正常发育的婴儿和青少年的甲状腺做放射治疗。

在1990年前后,对于促甲状腺激素受体(TSH-R)基因调节的认识有了重要的进展。注意到TSH-R基因启动子(promoter)具有了明确的特征。

1994年,Vassart等观察了TSH-R可能与自身免疫之间的联系,尤其是对Graves眼病,以及突变活化的TSH受体所产生的高功能甲状腺腺瘤和遗传性毒性甲状腺增生等之间的联系。

1994年Parma等及1995年Kopp等认为,与自身免疫无关的先天性甲状腺功能亢进和TSH-R的突变有关系。常染色体显性的和散发的突变发生在 T_4 升高及TSH受抑制的甲状腺肿大的病人。TSH受体通过膜和细胞内形成的突变使受体活化,cAMP生成增加。1993—1995年,一些研究发现,在甲状腺“热结节”病人中,有体细胞TSH-R的突变。1995年,SunthornthePvarakui等报道了先天性甲状腺功能低减伴有TSH抵抗的病例,这种病人的TSH水平是升高的。

先天异常分子甲状腺病学研究已经证明,甲状腺球蛋白合成和分泌的缺陷,可产生先天性甲状腺肿及血中 T_4 减低。Medeiros-Neto等在1993年发现,血缘相同发病率高的家族有常染色体隐性遗传,但未证明是由于基因的突变。

1992年Abramowicz等介绍,在甲状腺功能低减、甲状腺肿和血TSH升高的患者中,证实有过氧化物酶基因的突变,这些病人过氯酸盐排泌试验是增高的。

1997年日本的Kosugi等描述了一个35年前发现异常的个体,在1060位点上的突变。美国的Phlenz等描述了一个12岁女孩的碘转运效应,她似乎为双杂合子,是从其父亲遗传第1146位核苷酸突变的无功能NIS,从其母亲遗传一个片段NIS。荷兰的Nogueira等描述4个无亲属关系的家族,9个甲状腺过氧化物酶基因无活性突变的个体研究,发现2个不同的突变位点,分别在1277和2505。第一个突变无TPO蛋白表达,而第二个突变仅有少量表达。

Bartalen在1994年提到,在大多数病人中,甲状腺结合蛋白的升高是后天获得的,继发于雌激素或晚期的艾滋病(advanced AIDS)。尚不知道是否由于基因的缺陷。而甲状腺结合蛋白合成缺乏是有遗传的,在男性有1/15 000,他们的临床表现有血中低 T_4 ,低游离 T_4 和正常的TSH。女性基因携带者的甲状腺结合蛋白减少,甚可减少50%。突变包括框架位移(frame-shift)突变和氨基酸被替代,从而改变了甲状腺结合蛋白的稳定性。

其他的异常包括甲状腺素结合前白蛋白(transthyretin)突变,以及如家族性缺乏白蛋白的高甲状腺素血症(FDH)的白蛋白的突变。大多数的缺陷是由于常染色体显性遗

传产生的,近来,有人指出在几个不同的家族中,是由 ARG 218 HIS 的突变所致。

Refetoff 等 1993 年综述论及,甲状腺受体 β 的突变的特点是常染色体显性遗传,定位在羧基末端 3 个区。突变减少甲状腺激素的结合和/或转向活化(transactivation),非活化的突变受体与 DNA 相结合,使正常受体的功能受到阻断。被影响的个体,虽可有血中甲状腺激素增加,TSH 不正常,但少有甲状腺功能亢进的临床表现。

(姚 平)

第二篇

甲状腺疾病病因及发生机制

第一章

甲状腺解剖学

第一节 甲状腺的形态及位置

甲状腺(thyroid gland)为人体最大、最重要的内分泌腺,能分泌甲状腺素(thyroxine)和降钙素(calcitonin),以控制人体的代谢率和钙的代谢,以及促进机体的正常生长发育。国外成年人重达 20 g 左右。国人甲状腺重 25~30 g,整个腺体宽 5 cm,高 5 cm,在个体、性别、年龄、地区间都有差别,妊娠或哺乳期略大。由于甲状腺肿大是相当普遍的,因此,正常甲状腺的重量也可能重一些。甲状腺得名据说与其盾牌样的形态有关,实际上,这个两叶状的结构并不像盾牌,甲状腺的命名起因于局部解剖上有关喉的甲状软骨,该软骨的确像希腊的盾牌。

一、甲状腺的形态

甲状腺呈“H”形,一般包括左、右侧叶(left and right lobes)和中间的峡部(isthmus),61.5%的中国人尚有一锥状叶(Pyramidallobe)(图 2-1-1)。锥状叶是甲状腺发育过程中的残余结构,通常由峡部向上延伸至舌骨,多位于颈正中线的左侧;17%的锥状叶独立存在,称为副甲状腺(accessory thyroidgland),副甲状腺多存在于左、右侧叶附近。如侧叶

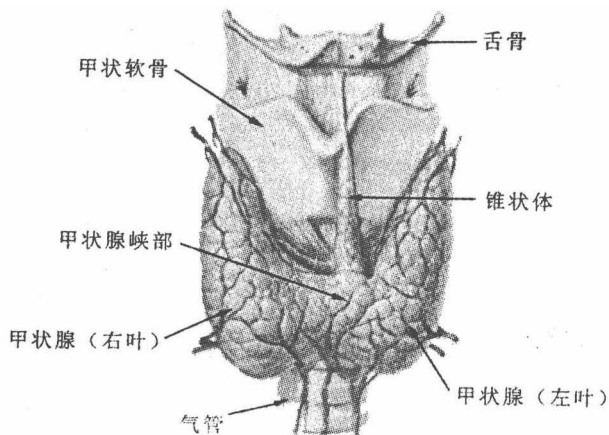


图 2-1-1 甲状腺的形态