

# 激素生物合成和代謝研究 中的放射性指示剂

Е. А. Колли 著

郑仁风 徐叔云 合译

17436  
383

C.1

人民卫生出版社

## 內 容 提 要

作者根据自己多年研究，結合近代的进展与新成就，对于放射性指示剂在激素化合物研究中的应用作了詳細的綜合性介紹。書中——系統地討論了甲状腺、胰腺、性腺和肾上腺激素，以及腦垂体激素中的生長素、催乳素、促甲状腺激素和促肾上腺皮质激素的實驗室和部分臨床研究資料，它不仅可作为生理、生化和藥理工作者在研究蛋白类激素生物合成、代謝及作用机制方面的参考，亦可供臨床工作者参考。

Е. А. КОЛЛИ  
РАДИОАКТИВНЫЕ  
ИНДИКАТОРЫ  
В ИЗУЧЕНИИ  
БИОЛОГИЧЕСКОГО СИНТЕЗА  
И ОБМЕНА ГОРМОНОВ  
МЕДИЗ-1959—МОСКВА

激素生物合成和代謝研究中的  
放射性指示剂

开本: 787×1092/32 印張: 35/8 插頁: 1 字数: 80 千字

郑仁凤 徐叔云 合 譯

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京書刊出版業營業許可證出字第〇四六號)

• 北京崇文區綾子胡同三十六號 •

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店科技发行所发行 • 各地新华书店經售

統一書号: 14048·2473

1961年3月第1版—第1次印刷

定 价: 0.50 元

(北京版)印数: 1—9,500

# 目 录

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 序言                         | 1   |
| 甲状腺激素                      | 5   |
| 甲状腺素                       | 5   |
| 甲状腺中碘的代谢和甲状腺素的生物合成         | 6   |
| 垂体的促甲状腺激素和血液中碘的水平          |     |
| 对甲状腺素生物合成的影响               | 14  |
| 研究的安排和工作的方法                | 20  |
| 碘化钾同 6-甲基硫氧嘧啶合用对甲状腺素合成的影响  | 22  |
| 甲状腺激素注射对甲状腺中甲状腺素合成的影响      | 30  |
| 能够引起中枢神经系统兴奋和抑制的一些药物       |     |
| 对甲状腺吸收放射性碘和甲状腺素合成的影响       | 35  |
| 咖啡因对甲基硫氧嘧啶抗甲状腺效应表现的影响      | 46  |
| 甲状腺素的代谢                    | 51  |
| 实验性甲状腺毒症时各种器官和组织中标记甲状腺素的分布 | 57  |
| 三碘甲状腺原氨酸及其代谢和生理学意义         | 61  |
| 胰腺激素                       | 67  |
| 胰岛素                        | 67  |
| 脑垂体激素                      | 74  |
| 生长素(或促生长激素)                | 74  |
| 垂体催乳激素(催乳素)                | 78  |
| 促甲状腺激素                     | 81  |
| 促肾上腺皮质激素                   | 85  |
| 性腺激素                       | 90  |
| 肾上腺激素                      | 95  |
| 肾上腺皮质激素(皮质固醇类)             | 95  |
| 肾上腺髓质激素                    | 104 |
| 肾上腺素                       | 104 |
| 結語                         | 110 |
| 参考文献(略)                    |     |

## 言

激素化合物在机体内的合成途径、新陈代谢过程和作用机制都是生物化学上研究得最少的问题。同位素的应用乃是研究生理学上一些活性化合物形成和代谢的主要方法之一。

同位素碘的应用对于碘的内生新陈代谢和甲状腺中激素形成机制的现代概念的发展，起着很大作用。我们知道，在碘代谢或甲状腺生物合成中没有一个阶段不曾利用过放射性碘。

从1914年开始，E. Kendall 从甲状腺中分离出来了甲状腺素，C. Harington 确定了甲状腺素的分子式和结构式，关于甲状腺激素成分问题似乎已经解决。

但是，放射性指示剂法同一些最新物理化学研究法——层析法和射线自动摄影法——结合起来研究甲状腺激素，结果发现了若干新的有生物活性的化合物，其中以三碘甲状腺原氨酸为最重要。目前，我们已经了解的，不只一个而是几个甲状腺激素化合物，这几个化合物乃是碘化程度不同的甲状腺原氨酸。

固醇类化合物生物合成的研究方面，有了很大进展。利用同位素法得以查明醋酸盐作为一个原始物质在固醇类激素生物合成中的意义。某些激素化合物转变成另一些激素化合物的途径、这些化合物在内生代谢过程中的分解速度、或在与它们生物学作用机制有关的个别一些器官中的蓄积等等问题，用同位素法来解决是最有效的。

指示剂研究法的引用，已经使我们能够来解释甲状腺激

一部分固醇类激素和肾上腺素的生物合成过程。但是借这种方法来了解它们的作用机制，尚有距离。

标记的化合物，特别是如果有可能制取一个带有几个标号的标记化合物，用来研究非蛋白质激素的代谢，那是最有用的。在作用机制的探讨方面，困难大的是蛋白质激素，垂体的所有促内分泌腺激素都属于蛋白质激素类。

对蛋白质激素进行标记，要求特别慎重，因为一不小心就有丧失它们的生物学活性的危险。为了便于确有把握来对一个要研究的化合物加以标记，首先，必须制取有足够纯度和均一性的激素。

可惜，我们却不能经常得到足够纯净的蛋白质激素制剂，可以确信它们的均一性，被标记的往往是不纯的制剂。蛋白质激素的标记方法，多半都是用碘来取代酪氨酸基中的几个氢原子，这种取代作用受到很大限制，因为对某些蛋白质激素来说，这时会很快地丧失生物学活性。M. Sonenberg 按每个激素分子 2 个碘分子的比例，制得了标记的催乳激素。碘量如果增至 6 倍，就会使催乳激素的活性消失。另外一种标记方法是，制取激素的碘化化合物或者同用硫( $S^{35}$ ) 标记的苯磺酸重氮化物形成络合物。这种标记法，主要用于促甲状腺激素和部分地用于胰岛素。

制取非蛋白性标记激素的时候，可以直接把标记引入要研究的化合物中。固醇类激素；通常用碳( $C^{14}$ ) 来标记，把碳引入第 4，第 16，第 21 的位置中。只在一种情形下，可用氢( $H^3$ ) 来标记相同的一些碳原子上的氢(D. Fukushima)。要把一些固醇类化合物不同位置上的碳原子加以标记，就能够来监视这些分子的分解程度。

碳上加有标记的固醇类化合物和肾上腺素的制法，可在

合成这些化合物的时候来进行;所以在这里不谈。

对于肾上腺素,一般标记的是 $\beta$ -位置和甲基中的碳原子。制取标记的甲状腺素,有许多不同方法。这些方法可以分为主要六类。

1. 酪蛋白在  $I^{131}$  的参与下碘化 (F. Frieden, M. Lipsett)。

2. 在体内生物合成 (J. Gross, G. Leblond)。

3. 用甲状腺组织的移植切片,进行标记甲状腺素的生物合成 (M. Morton, I. Chaikoff)。

4. 甲状腺素同标记碘化物或放射性元素碘之间的交换反应 (Frieden, Lipsett, Briggs, Morton 和 Chaikoff)。

5. 二碘酪氨酸在体外碘化 (W. Miller)。

6. 三碘甲状腺原氨酸在标记碘化物的参与下碘化 (P. Kritchlov, M. Goldfinch)。

最后的一种方法,按照作者的材料,能够取得最纯的制剂。但是,最可行的而最普遍的方法是, Lipsett 所用的、用标记碘化物使稳定性甲状腺素碘化的方法。这个方法的全部困难在于不能把所得到的甲状腺素与碘化物杂质完全分离。

标记的三碘甲状腺原氨酸,可以用合成的方法,也可以根据 R. Pitt-Rivers 的方法来制得。Pitt-Rivers 的方法是,把含有放射性碘的甲状腺加以水解,然后从矽藻土层析柱上把甲状腺素部分溶离下来。

用标记激素进行研究中重要的关键,是对照实验的安排,尤其是在研究蛋白质激素的时候。一般通用的是,给对照动物注射标记的碘化血清白蛋白(在激素用  $I^{131}$  标记的情形下),来观察这个化合物在对照动物的一些器官和组织中的分布。在研究非蛋白质激素的时候,最好是观察用来作标记的放射

性指示剂 ( $\text{NaI}^{131}$ ,  $\text{Na}_2\text{S}^{35}\text{O}_4$  等)在对照动物体内的代謝。

激素代謝动力学和激素分泌速度的研究,也有着重要的意义,因此,在許多情形下,进行短期实验很重要。最后,最重要的是,能否鑑定各种組織和器官中的激素,能否确定它們的放射性和激素本身的放射性是相同的。可惜,对蛋白質激素說来,鑑定的可能性,極其有限。对非蛋白性激素說来,用層析法和射綫自动攝影法来鑑定,是很适当的。

这个方法最常用來研究甲状腺激素和固醇类激素的代謝。

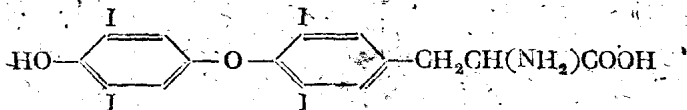
## 甲狀腺激素

最近十年，在研究甲狀腺的生理学和甲狀腺激素化合物的生物合成方面，有很大进展。利用射綫自动攝影法，詳細研究甲狀腺球蛋白中一些含碘成分得以分离出若干种新的、具有激素活性的甲狀腺原氨酸衍生物。

除了甲狀腺素，即四碘甲狀腺原氨酸以外，已經分离出来的有：3,5,3'-三碘甲狀腺原氨酸及其異構体 3,3',5'-三碘甲狀腺原氨酸和 3,3'-二碘甲狀腺原氨酸。已經証实，組織中甲狀腺素和 3,5,3'-三碘甲狀腺原氨酸的活动型式，是这些化合物的乙酰基化合物。但是，3,3',5'-三碘甲狀腺原氨酸和 3,3'-二碘甲狀腺原氨酸的生物合成和代謝，目前还繼續在研究，因此，在以后的介紹中，我們要較詳細談的，仅是二个主要的激素化合物——甲狀腺素和 3,5,3'-三碘甲狀腺原氨酸。

### 甲狀腺素

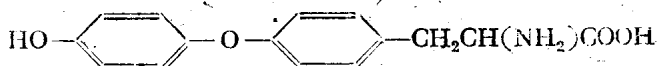
甲狀腺素，从化学結構上，可看作是酪氨酸对羟基苯醚的四碘衍生物，其結構式如下：



甲狀腺素的分子量為 577。

含碘量為 65.3%，*dl*-甲狀腺素的熔化溫度為 231—233°C。甲狀腺素是光學活性物質，具有熔化溫度各不相同的三種旋光異構体：*l*-甲狀腺素，*d*-甲狀腺素，*dl*-甲狀腺素。天然

存在的甲状腺素是L-型的,人工合成的甲状腺素是外消旋体。L-甲状腺素的生理活性比外消旋体甲状腺素的活性大9倍。甲状腺素分子中碘原子的位置和甲状腺原氨酸核的存在,对甲状腺素的生物活性来说,具有巨大意义。甲状腺原氨酸的结构如下:



甲状腺素几乎不溶于水和除丁醇以外的其它一些有机溶剂,但是,易溶于硷性水溶液或硷性酒精溶液。甲状腺素可同硷金属形成二种形式的盐:一金属盐和二金属盐,都具有非常大的溶解性。最常用的是甲状腺素的一钠盐。

甲状腺的甲状腺素中碘的含量,约佔腺体总碘量的30%。血浆和组织中甲状腺素的含量极微,以致研究甲状腺素在甲状腺外的分佈情况,仅从利用同位素研究方法以来,才成为可能。

### 甲状腺中碘的代谢和甲状腺素的生物合成

利用放射性碘来研究碘代谢,能够查明甲状腺对碘具有异常的蓄积力,蓄积的碘同有机化合物迅速结合,而激素碘则分泌入血。根据 A. Taurog 和 Chaikoff 的材料来看,碘的同位素静脉注射后经过几分钟就会在甲状腺中出现,而经过15分钟就能发现标记的激素进入血液。

G. MacLendon 和 P. Foster 利用射线自动摄影法曾经指出,碘化甲状腺球蛋白在上皮细胞中形成,而储存于滤泡胶体中。标记的碘化甲状腺球蛋白往滤泡细胞转移的速度,受一系列因素所左右。

已经获得的一些材料,都同甲状腺中胶体形成的组织学

研究結論相符合 (Б. В. Алешин)。碘的吸收和激素的釋放，晝夜不停而且几乎是恒量地在進行着 (I. Daugherty, Gross, Leblond)。進入機體內的碘化蛋白質和二碘酪氨酸在胃腸道中先行分解和脫碘，結果使得血液中碘化物含量相應增高。所有攝食來的碘在血液中都以碘化物的形式存在，並且以碘化物的形式被甲狀腺吸收，這是已知的事實，也是激素形成的第一階段。

根據 Hamilton 提出的材料，對人來說，正常一晝夜隨食物攝入的碘量，應該是 150—200 微克。

由肝臟和其它一些組織中的甲狀腺激素脫碘後形成的內源性碘也參與機體內碘的循環。

除了甲狀腺以外，唾液腺 (glandulae parotis) 也具有比較大量碘的能力。正如 W. Fitting 和 K. Gerbaulet 的研究所指出：唾液腺所吸收的僅是無機碘，而且，這種吸收作用同血液中有機碘的含量無關。某些作者關於有機碘化物在唾液腺中的脫碘作用的假定，在 W. Tong, G. Potter 和 Chaikoff 的一些研究中未曾証實。硫氰酸鹽能防止碘被唾液腺吸收，但是，碘化物和抗甲狀腺化合物則不影響唾液腺吸收碘 (M. Ferguson, A. Naimark 等)。

甲狀腺機能障礙的病人，其唾液腺對碘的吸收作用是各種各樣的。甲狀腺機能亢進時，其吸收作用大大增強。某些作者會利用這個事實作為甲狀腺機能狀態的診斷檢查。

看來，唾液腺在碘代謝中的作用，就是延長內源性碘循環的持續時間。

甲狀腺激素合成的第二階段是，碘化物變為元素碘的酶氧化作用和甲狀腺球蛋白的蛋白質分子中酪氨酸的脫碘作用。由於這個反應，結果可以形成各種碘化成分；其中研究最

多的是一碘酪氨酸和二碘酪氨酸。

R. Fink 的研究指出,甲状腺中一碘酪氨酸对二碘酪氨酸的比,是 1:3 或 2:3。

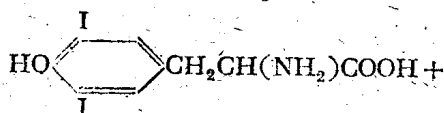
在腺体中将碘化物氧化成碘的酶系统,大概是过氧化酶或细胞色素氧化酶。组织化学上的材料(纳吉反应)和 Robertis E. de 和 Grasse E. de 所作生物化学的研究,都证明有过氧化酶存在。

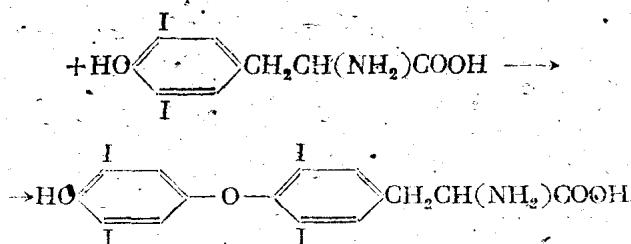
关于在这个过程中有细胞色素氧化酶参加的假定,是由 Chaikoff 提出的。根据是,他观察到,在乏氧条件下对细胞色素氧化酶具有特殊钝化作用的一系列有毒物质,对甲状腺素合成具有抑制作用。

必须承认,关于甲状腺氧化酶系统的研究工作还作得很少,而且已获得的一些资料是互相矛盾的。

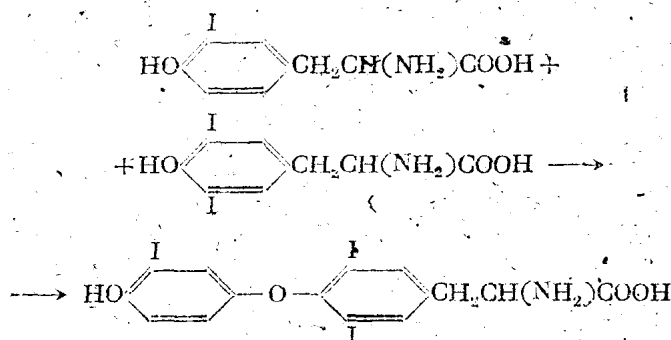
甲状腺激素合成的第三阶段,即完成阶段是,各种碘化酪氨酸变成甲状腺原氨酸、甲状腺素和 3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸的氧化作用。这个过程的氧化特性,已由 E. Reineke 和 G. Turner 的体外实验所证实。根据我们的研究,可以确认,在体外,各种氧化剂对二碘酪氨酸合成甲状腺素这个反应速度有催化作用。

一碘酪氨酸和二碘酪氨酸经氧化作用,结果形成甲状腺素和 3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸(根据 I. Roche 的材料,这两种成份的比,等于 7:1),另外还有生物活性显然很小的其它一些甲状腺原氨酸衍生物。如果,二分子二碘酪氨酸形成甲状腺素这个反应,根据 Harington 的理论,可用下式表示的话:





那么,由一分子二碘酪氨酸和一分子一碘酪氨酸形成 3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸的反应,就可以表示如下:



碘化酪氨酸的氧化,显然是借参与碘化物氧化成为碘的那些氧化酶的作用而发生的。我们所作的,关于在体外二碘酪氨酸变成甲状腺素的氧化作用的一些研究,都表明在过氧化酶参与下这个过程显著加速(Е. А. Колли)。

必须考虑到,不管是酪氨酸的碘化过程,或者是一碘酪氨酸和二碘酪氨酸变为甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸的氧化过程,都是在分子内部,即在甲状腺球蛋白的蛋白质分子内部发生的。

至此,甲状腺的激素活性蛋白的形成过程完结,同时,甲状腺激素开始向血液中分泌。激素物质进入血液中,是由于甲

狀腺球蛋白受甲狀腺中蛋白水解酶(組織蛋白酶)的作用分解成游离的甲狀腺素和三碘甲狀腺原氨酸而發生的。在甲狀腺中有游离的甲狀腺素和三碘甲狀腺原氨酸生成。業經 Fink 和 Roche 所确定,他們的根据是,在已获得  $I^{131}$  的未受水解的动物甲狀腺的射綫自动摄影像板上发现了激素的存在。此外,用射綫自动摄影法看出了一碘酪氨酸和二碘酪氨酸的存在,但在血液中却未观察到这二种化合物,大概因为一碘酪氨酸和二碘酪氨酸不向血液中扩散。Roche 的研究曾証明,甲狀腺中存在一种脱碘酶,能够使一碘酪氨酸和二碘酪氨酸脱碘,但不能使甲狀腺素脱碘。一碘酪氨酸和二碘酪氨酸經脱碘作用游离出来的碘,可以重新参与甲狀腺中的内部循环,以保証碘更加持久地参与甲狀腺素的合成。

这些过程可示意于甲狀腺濾胞的模式圖上。

分泌入血流中的甲狀腺素和三碘甲狀腺原氨酸同血漿的  $\alpha$ -球蛋白結合着。这种結合是不坚固的,血漿經丁醇抽出时,就可从使甲狀腺素与球蛋白分离,血液中甲狀腺素含量的測定法,就是根据这一点。血液中甲狀腺素含量的測定,对甲狀腺机能亢进的判定,有着重要的诊断价值。放射性碘引入病人体内后經 48 小时,血液中碘的含量相当于血液中激素碘的含量,因为無机放射性碘的量,在这个时候实际上已經測不出来了。因此,經過 48 小时測定血中  $I^{131}$  含量,就可表明甲狀腺的甲狀腺激素分泌强度 (Horst)。

有許多因素能够破坏激素生物合成的正常过程,其中佔有显著地位的是抗甲狀腺化合物。

許多化合物的抗甲狀腺作用或称“促甲狀腺腫作用”,是从 I. Mackensi 和 E. Astwood 在 1941 年發現那些化合物时起就知道的。現在,我們已經知道很多具有抗甲狀腺作用的化合

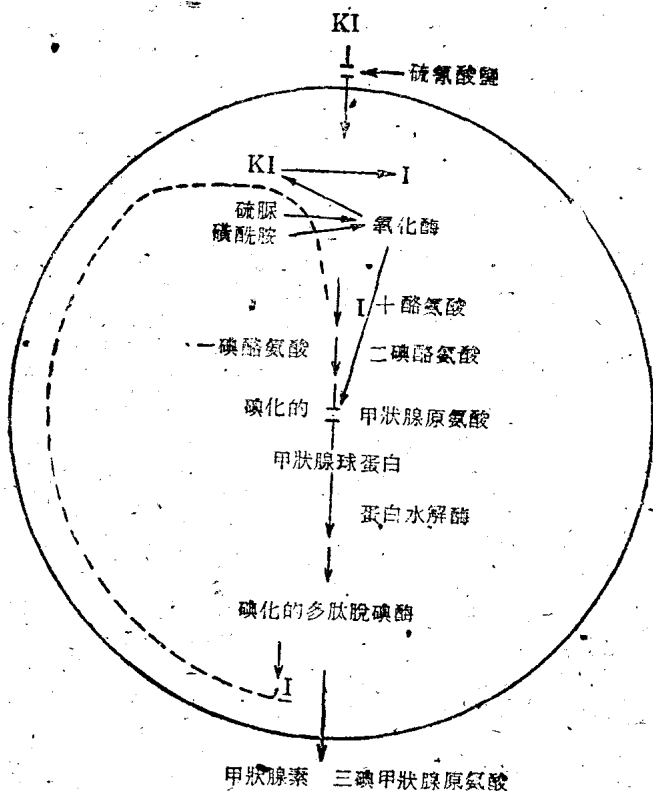


圖 1 - 甲状腺濾泡中激素形成示意圖

物,这些化合物大部分属于硫脲类或磺酰胺类化合物的衍生物。許多实验研究都表明,这些化合物的抗甲状腺作用,是根据它們对甲状腺素生物合成的抑制。血液中甲状腺素的含量降低,垂体的促甲状腺激素的产生就随之增加,結果,会引起甲状腺增生过盛或“促甲状腺腫效应”。抗甲状腺化合物也可以通过中樞神經系統对甲状腺發生特有的抑制作用,这点 P. П. Ольянская 曾經指出过。根据这位作者的研究,甲基硫

氧嘧啶能破坏狗的正常条件反射活动,引起兴奋过程减弱。

在这种情形下,肾上腺皮质活动的破坏,可能是同脑组织中氧化过程的抑制相关,因为我们知道,氧化酶受硫脲衍生物的抑制,不仅是在甲状腺中可以观察到。R. Paschkis 已经确定,如果把一种学名叫 *Siren pisciformis* 的幼虫浸入含有甲基硫氧嘧啶的水中时,既不形成黑素,亦不发生色素沉着。

看来,甲基硫氧嘧啶能够钝化参与黑素形成的氧化酶。在数目如此巨大,种类如此多样的抗甲状腺物质面前,对它们的生物作用,很难说出来一个统一的机制。Morton 和 Chaikoff 使用在培养基中加有放射性碘的甲状腺移植组织进行研究,查明了硫氰酸盐能破坏甲状腺激素生物合成过程的第一阶段,因为硫氰酸盐妨碍放射性碘的吸收,能从甲状腺中把碘取代出来。硫氰酸盐在血液中的浓度,只要达到足够的程度,它就开始取代甲状腺中的碘。硫氰酸盐浓度降低时,甲状腺对碘的吸收作用和甲状腺素的合成即恢复正常。

甲状腺能够吸收硫氰酸盐,是与  $\text{CN}^-$  离子同卤族元素离子在化学性质上极其相近有关系。从 J. Bauman 和 I. Matschiner 的研究工作可以知道,甲状腺不仅能够蓄积碘化物,而且还能蓄积其它位于门捷列夫周期表中第七族的一些元素。这一族元素中,质量越重的,被甲状腺吸收的程度就越强。根据 J. Bauman 和 N. Searle 研究甲状腺对  $\text{Br}^{82}$ 、 $\text{Tc}^{99}$ 、 $\text{Re}^{186}$  和  $\text{I}^{131}$  等放射性同位素的吸收率的结果来看,甲状腺对 Re 的吸收最强。

更加复杂的问题乃是硫脲衍生物、磺酰胺化合物及其它各种抗甲状腺化合物的作用机制问题。

根据 Morton 和 Chaikoff 的一些研究,硫脲衍生物和磺酰胺化合物虽然不破坏碘的吸收过程,但是,它们可以破坏有机

結合碘的形成过程(請參看圖1)。

这个抑制作用的机制,除了上述对中樞神經系統的影响以外,还同下述两个因素有关。第一,我們已經知道,硫脲及其衍生物,是氧化酶系統特别是过氧化酶的鈍化剂。第二,硫脲衍生物在体外能够和碘發生反应,把碘还原成碘化物,本身被氧化成硫酸鹽。在甲状腺組織中有这个过程發生的可能性,可用標記的硫氧嘧啶作試驗来証明。給大鼠注射標記硫氧嘧啶时,可以观察到硫氧嘧啶被甲状腺選擇吸收,繼而被氧化成硫酸鹽。因此,上述那些化合物的抗甲状腺作用,一方面是由于它們对氧化酶系統的鈍化作用,另一方面是由于硫氧嘧啶同从碘化物游离出来的碘發生反应。至于磺酰胺化合物是否存在类似的作用机制,还很难說。磺酰胺化合物在体外同碘不發生反应,但是,可以看到它們能抑制氧化系統的作用(Astwood)。由于氧化酶系統既参与碘化物氧化成碘的过程,也参与二碘酪氨酸氧化成甲状腺素的过程,由此可見,硫脲衍生物的抗甲状腺作用表現在破坏激素生物合成中的这两个阶段。这个概念,可用我們在体外进行的,甲基硫氧嘧啶对由二碘酪氨酸合成甲状腺素的抑制作用的一些研究来証实(Б.А.Жолли)。

正如我們在一些抗甲状腺化合物的例子中所看到的一样,生物合成的抑制作用是經由激素形成过程中某些一定阶段的破坏作用而發生的。甲状腺激素生物合成过程中的变化,可因任何一种能够影响甲状腺机能状态的因素而引起,这些因素亦即来自中樞神經系統方面的作用。促甲状腺激素的自外引入或血液中碘化物和甲状腺素的含量改变。

目前还未弄清楚的是,在这种情形下,过程本身,即碘化物的吸收和合成激素的分泌这个过程本身的速度是否發生变

化？或者是在合成的某些一定阶段中有变动？

毫無疑义，一个过程的动力学上的任何变化，必定同相应酶系統活性的变化有关。

特别是，在甲状腺机能增强的情形下，必定是組織蛋白酶的活性有所增大，因而使甲状腺球蛋白的蛋白水解作用增强，这一点，在研究甲状腺毒症患者的甲状腺的蛋白水解作用活性时，可以看得出来。从甲状腺机能受神經体液調节，而且有促甲状腺激素参加的概念出發，我們对甲状腺素生物合成，可以假設一种对所有因素來說是統一的，对甲状腺素來說是固有的作用机制。

下面的敘述对已提出的这些問題会有所詳細分析。

### 垂体的促甲状腺激素和血液中碘的水平对甲状腺素生物合成的影响

甲状腺机能的神經体液調节机制中，体液因素的作用应归因于垂体的促甲状腺激素。

我們知道，垂体的各种促內分泌腺激素的皮質調节途徑，通过丘腦下部。根据 M. Greer 和 H. Edwin 的研究，丘腦下部中有二个能够控制促甲状腺激素分泌和控制促肾上腺皮質激素分泌的中樞。丘腦下部促甲状腺激素中樞的损伤，可防止由于促甲状腺腫因素引起的甲状腺肥大。上述这些激素的条件反射性的生成，在 П. А. Вундер、Ю. Б. Скебельская、Н. В. Михайлов 等的实验研究中已經証明，这些研究証实了垂体的促甲状腺机能和促肾上腺皮質机能受皮質的調节作用。目前应用指示剂研究法还不能确定垂体的促甲状腺激素与碘代謝和甲状腺素合成的关系，所以，垂体对甲状腺机能的控制机制，仍旧不明。从 Taurog 和 Chaikoff 所得的数据来看，按标