

# 关于甲状腺的几个问题

主讲人：郭元鹏

# 一、甲状腺分泌的激素

- 甲状腺激素

# 一、甲状腺分泌的激素

- 甲状腺激素
- 降钙素（CT）

由甲状腺滤泡旁细胞合成和分泌。主要生理作用是通过抑制破骨细胞的功能降低血钙浓度，并在神经中枢的控制下，与甲状旁腺素协同调节、维持体内钙代谢的动态平衡。

患甲状腺髓样癌时，CT测定是一项重要的诊断指标，手术前明显高于正常，手术切除全部甲状腺后CT值为零，复发时又明显高于正常。此外，对髓样癌患者亲属随访，CT定量检测很有意义。当CT值明显增高时，有可能发现本病患者。

## 二、甲状腺的自身免疫性抗体

- TRAb
- TgAb
- TPOAb

## 二、甲状腺的自身免疫性抗体

- **TRAb (TSH受体抗体)**  
是**IgG**类免疫球蛋白，能与细胞膜上的**TSH**受体结合，对甲状腺有刺激或抑制作用。这类抗体至少有：
  - (1) 甲状腺刺激抗体 (**TSAb**) 或称甲状腺刺激免疫球蛋白 (**TSI**)
  - (2) 甲状腺刺激阻断抗体 (**TSBAAb**) 或称甲状腺刺激抑制免疫球蛋白 (**TSII**)
  - (3) 甲状腺生长免疫球蛋白 (**TGI**)
  - (4) 甲状腺生长抑制免疫球蛋白 (**TGII**)

## 二、甲状腺的自身免疫性抗体

- TRAb

TSAb测定的临床应用价值：

- (1)TSAb（及TPO）对单侧突眼、单侧甲状腺肿、甲状腺肿伴结节、亚临床甲亢的诊断和鉴别诊断有重要意义。
- (2)TSAb有助于确定自身免疫性甲状腺病（AITD）的病因和类型，TSAb、TPOAb和TGAb阳性均提示为AITD，TSAb阳性则提示为GD。

## 二、甲状腺的自身免疫性抗体

- TRAb

TSAb测定的临床应用价值：

- (3) **TSAb**对抗甲状腺药物治疗后甲亢复发有重要参考价值，病人**TSAb**阴性，甲状腺肿程度低，维持治疗的所需药物剂量低，提示停药后不易复发，但仅**TSAb**阴性不能作为不复发或停药的依据。
- (4) 抗甲状腺药物治疗中，不用**TSAb**来判断疗效，因为**TSAb**与甲状腺功能状况无关。
- (5) 妊娠后期的**TSAb**测定，可预测新生儿**GD**。

## 二、甲状腺的自身免疫性抗体

- TgAb
- TPOAb

这两种抗体是自身免疫性甲状腺炎的重要诊断指标。它们的持续存在是维持自身免疫性炎症，使疾病呈慢性特征的关键因素，其血浓度与甲状腺内的慢性迁延性炎症性病变的关系十分密切。因此，这两种抗体测定可间接了解甲状腺的自身免疫病变的性质和程度。

## 二、甲状腺的自身免疫性抗体

- TgAb
- TPOA

GD患者大约50%~90%可伴有滴度不等的TgAb、TPOAb，如果持续高滴度常预示日后发生自发性甲减的可能性较大。

另外，有资料表明，甲状腺癌患者的TgAb、TPOAb阳性提示其预后较佳。

# 三、甲状腺细胞凋亡及其调节

- 甲状腺细胞凋亡

正常成人一生中甲状腺细胞分裂5~10次，由于其腺体大小相对稳定，故有相当数量的细胞凋亡。凋亡减少可导致组织增生甚至肿瘤，凋亡增加可引起腺体萎缩甚至功能减退。

- 凋亡相关蛋白——Fas

**Fas**抗原属于肿瘤坏死因子/神经生长因子受体家族，是I型细胞表面蛋白。在甲状腺中，一自分泌或旁分泌形式产生的**Fas**及其配基可通过交联诱导细胞凋亡。

# 三、甲状腺细胞凋亡及其调节

- 细胞凋亡与AITD

慢性淋巴细胞性甲状腺炎以甲状腺上皮细胞损伤为特征，由**Fas**介导的细胞凋亡是甲状腺滤泡上皮细胞凋亡的重要机制。有人发现，慢性淋巴细胞性甲状腺炎病人的甲状腺内，浸润的T淋巴细胞大都处于凋亡状态，此与甲状腺细胞产生大量**Fas**配基有关，利用转基因技术诱导甲状腺细胞表达**Fas**配基，通过引发浸润的自身反应性T淋巴细胞发生凋亡，以此治疗实验性自身免疫性甲状腺炎，为**AITD**的基因治疗开创了广阔的前景。

# 三、甲状腺细胞凋亡及其调节

- 细胞凋亡与AITD

在GD患者，甲状腺刺激性抗体可通过抑制Fas诱导的细胞凋亡参与GD甲状腺肿的发展过程；而阻滞型抗体则通过抑制TSH作用，增加对Fas介导的凋亡的敏感性，导致甲状腺的破坏或甲状腺的萎缩。GD患者眼眶组织中表达Fas及其配基，烟酰胺能促进眼眶成纤维细胞中Fas抗原的表达，提示该药物在预防或治疗GD眼病中可能有效。

## 四、妊娠甲亢应了解的事项

- 母体的甲状腺激素不易透过胎盘，而妊娠11周的胎儿甲状腺即开始分泌激素，所以胎儿主要是依靠自身合成分泌的甲状腺激素促进生长发育的。
- 甲亢孕妇血中存在TRAb，可通过胎盘传给胎儿，使之发生甲亢，故出生时已有甲亢，称新生儿甲亢，一般多为暂时性，出生后1~3月自行缓解，少数可迁移数年。轻者无症状不必治疗，重者需治疗。

## 四、妊娠甲亢应了解的事项

- 甲亢合并妊娠的治疗目的是使母亲达到轻微甲亢或甲状腺功能正常上限，并预防胎儿甲亢或甲减。

## 四、妊娠甲亢应了解的事项

- 研究发现：(1)胎儿与母体**FT4**水平相关，**GD**母亲的胎儿甲状腺与其母体甲状腺一样受到母体刺激性或抑制性因子的影响，母体血清**FT4**也是胎儿甲状腺功能状态的指标；(2)胎儿**FT4**、**FT3**与母体甲状腺结合免疫球蛋白（**TBI**）水平相关，母体**TBI**的存在也是胎儿需要治疗的指标；(3)妊娠期持续接受**PTU**或**MTU**治疗组与妊娠期停止治疗组相比较，前组中胎儿**FT4**水平显著降低，说明胎儿的甲状腺功能被硫脲类药物所抑制。所以认为当母体血清**FT4**升高，**TBI**阳性时需用硫脲类药物治疗，不仅是为了母体，还为了胎儿的潜在甲亢。

## 四、妊娠甲亢应了解的事项

- 一旦硫脲类药物治疗开始，必须保持胎儿为“**euthyroid**”状态，此是通过调节母体**FT4**水平达正常上限或在轻度甲亢范围内而达到的。
- 应用大量抗甲状腺药物完全抑制甲状腺功能，同时合用**L-T4**维持母体于“**euthyroid**”状态的治疗方法不可取，因其有引起胎儿甲状腺肿和甲减的危险，应用**L-T4**并不能防止胎儿**TSH**升高。

## 四、妊娠甲亢应了解的事项

- 某些食物（如卷心菜、大豆）和药物（对氨基水杨酸、硫脲类、保泰松及碘剂）中致甲状腺肿物质能通过胎盘，影响甲状腺功能，胎儿出生后引起一过性甲状腺肿大，甚至甲状腺功能低下。
- 妊娠期服用大量碘剂且时间较长，碘化物通过胎盘导致新生儿甲状腺肿，巨大者可引起初生儿窒息死亡，哺乳期中碘通过乳汁进入婴儿体内可引起甲状腺肿伴甲减。

## 五、从碘代谢了解抗甲状腺药物机制

- I<sup>-</sup>进入甲状腺

是主动转运过程，依赖钠<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶系统。过氯酸、硫氰酸盐可抑制I<sup>-</sup>主动转运，导致甲状腺肿或甲减。

## 五、从碘代谢了解抗甲状腺药物机制

- I<sup>-</sup>的氧化和有机碘化作用

在甲状腺滤泡中，由过氧化物酶使I<sup>-</sup>氧化成碘中间产物，后者与甲状腺球蛋白分子中的酪氨酸残基结合。这一过程能被氰化物、抗甲状腺药物及高浓度I<sup>-</sup>抑制（Wolff-Chaikoff效应）。

# 五、从碘代谢了解抗甲状腺药物机制

- 碘化甲状腺原氨酸的生成  
I<sup>-</sup>的氧化和酪氨酸有机结合生成MIT、DIT，并进一步偶联缩合成具有激素活性的T3、T4。过氧化物酶不但催化酪氨酸的有机碘化，而且也促进上述的偶联缩合反应。抗甲状腺药物抑制过氧化物酶和偶联的酶促反应，甲状腺球蛋白的碘化和碘化酪氨酸的偶联缩合反应均被抑制，T3、T4合成减少。

## 五、从碘代谢了解抗甲状腺药物机制

- 甲状腺激素中碘的代谢

T<sub>4</sub>经碘化甲腺原氨酸脱碘酶作用，生成T<sub>3</sub>和rT<sub>3</sub>。脱碘酶有3种，其中I型脱碘酶对PTU的抑制作用敏感，此酶活性在甲亢时增高，而在甲亢经治疗或甲减时降低。甲巯咪唑对此酶无作用，故PTU为严重甲亢，尤其是甲亢危象时的首选药物。

## 五、从碘代谢了解抗甲状腺药物机制

- 甲状腺激素中碘的代谢

饥饿、手术应激、应用糖皮质激素、糖尿病、严重感染等都可减弱 I 型脱碘酶的活性。类似的情况尚见于胎儿、新生儿、老年人、营养不良、肝肾功能不全、使用抗甲状腺药物、普萘洛尔、碘剂等，出现临床上的所谓“低T3综合征”。

## 五、从碘代谢了解抗甲状腺药物机制

- 三种脱碘酶

I（5'和5）分布于肝、肾、甲状腺等，提供血浆T<sub>3</sub>，灭活T<sub>3</sub>和T<sub>4</sub>，降解rT<sub>3</sub>。 II（5'）主要分布于中枢神经系统中，主要保持组织细胞内T<sub>3</sub>的浓度恒定；同时也是腺垂体TSH细胞监测T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>浓度的一种重要机制。

III（5）分布于中枢神经和胎盘、皮肤等。能及时灭活T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>，保护脑和胎儿不致因过量T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>而受到损伤。

## 六、碘相关性疾病

- 碘缺乏可引起单纯性甲状腺肿、甲状腺结节、甲状腺瘤；碘过多可导致甲状腺炎、诱发**GD**、淋巴细胞性甲状腺炎、碘甲亢及碘甲减。除饮食中碘含量高，食盐碘化过度外，必须注意含碘药物（如胺碘酮）、含碘造影剂等所致的碘过量。

# 六、碘相关性疾病

- 碘与甲亢

以碘化食盐形式摄入安全剂量的碘可引起甲亢，除GD病发病率增加外，其他类型的甲亢，如高功能性甲状腺结节、多发性毒性甲状腺肿等均呈增加趋势，碘化食盐还可使甲亢的病因学类型发生改变。在碘缺乏流行地区，当补给碘盐后，重度缺碘性甲状腺肿伴结节者似乎特别易于发生毒性结节或毒性甲状腺腺瘤。

# 六、碘相关性疾病

- 碘与甲亢

毒性多结节性甲状腺肿的结节形成与功能亢进也与碘有关，结节的形成主要与缺碘有关，而结节进展为自主功能性则与补给大量碘剂有关。碘甲亢的发病基础是由于结节中产生功能自主性甲状腺滤泡上皮细胞，当此类细胞呈优势生长并增生到一定数量后，可形成结节甚至发展为腺瘤，在碘供给充足条件下，即可引起甲亢。

# 六、碘相关性疾病

- 碘与AITD

碘可诱导或增强甲状腺滤泡细胞表达TNF- $\alpha$ 等细胞因子而导致GD或慢性淋巴细胞性甲状腺炎。碘充足地区的AITD发病率明显高于碘缺乏地区。国内高碘地区GD的发病率明显高于缺碘地区。地方性甲状腺肿病人在补充碘剂后，甲状腺出现淋巴细胞浸润、自身抗体滴度升高，这说明缺碘对AITD和GD都是一种“抑制”性外界因素。当病人暴露于充足碘饮食环境中时，许多病人易于发病或时亚临床状态进展为临床状态。全球数十年来，由于补碘措施的广泛应用，伴随的AITD发病率不断攀高，两者有着某种密切的病因联系。

## 六、碘相关性疾病

- 碘与AITD

机制未明。碘可刺激B淋巴细胞产生免疫球蛋白，促进巨噬细胞活性及巨噬细胞和树突样细胞的抗原递呈功能。另外，甲状腺球蛋白分子碘化增加也使其自身抗原性加强，在特定的条件下，碘还刺激甲状腺滤泡上皮细胞转变为抗原递呈细胞。

# 六、碘相关性疾病

- 碘与甲状腺结节

长期缺碘可导致缺碘性甲状腺肿和甲状腺结节，由于缺碘和甲状腺激素分泌减少，导致TSH分泌增加，甲状腺呈代偿性增生。在TSH分泌增多的同时，结节的形成可能还与TGI、细胞生长因子等不依赖TSH而具有局部促细胞增生作用有关。过度增生的滤泡可形成有或无自主功能性结节。

## 六、碘相关性疾病

- 碘与甲状腺结节

甲状腺细胞增生可分为两类：一类是TSH依赖性的，称为“非瘤性增生”，结节内的甲状腺滤泡细胞为多克隆性；另一类不依赖于TSH，细胞为单克隆性（真瘤性），促进细胞增生的因子除TGI外，还可能与胰岛素样生长因子、甲状腺生长抗体等有关。

## 六、碘相关性疾病

- 碘与甲减和甲状腺肿

碘过多可引起甲减的病因是复杂的。一般是在遗传性TH合成障碍的基础上，加上大剂量碘对甲状腺功能的抑制作用而发生的。碘过多引起的甲减多属可逆性，解除碘对甲状腺激素合成与释放的抑制后，甲状腺功能可恢复正常，或通过代偿作用达到基本正常。

# 七、胺碘酮与甲状腺功能

- 胺碘酮含碘丰富，服用200~600mg/d的胺碘酮相当于服碘75~225mg/d，加上由饮食中进入的碘，极易致体内碘池的迅速扩大。胺碘酮对甲状腺的副作用与疗程和累积量有关。
- 机理：

# 七、胺碘酮与甲状腺功能

(1)抑制 I 型5'-脱碘酶，外周组织中的T4向T3的转化减少，血T4和rT3升高（20%~25%）。应用胺碘酮1~4月后，血T4升高约40%；(2)垂体的脱碘酶被抑制，T4的转化减少，TSH升高，这一现象主要发生于胺碘酮治疗后的1~3月内，以、甲减、手术、后的血TSH又往往降至正常，但TSH对TRH的反应性下降；(3)血T3下降，rT3升高。血rT3水平可作为胺碘酮毒性的监测指标，但要排除甲亢、甲减、手术、糖皮质激素、 $\beta$ 受体阻滞剂等的影晌。在多数情况下，rT3升高3~5倍，提示胺碘酮已达到有效治疗剂量，大于5倍提示已有药物中毒。

# 七、胺碘酮与甲状腺功能

- 胺碘酮导致甲亢

可见于甲状腺肿及正常人，其特点是TRH兴奋试验无反应，其机制与碘甲亢相似，但亦与甲状腺内碘的自身调节障碍、免疫因子诱导的甲状腺炎有关。胺碘酮所致甲亢主要见于缺碘人群，其病因可分为两类。一类是由于碘过多所致，与碘甲亢的病因无异；另一类是胺碘酮对甲状腺滤泡的刺激和破坏作用，产生化学性甲状腺炎，使T3、T4释放入血所致。其病因类同于亚甲炎伴甲亢，多为一过性。

# 七、胺碘酮与甲状腺功能

- 胺碘酮导致甲减

与碘抑制、甲状腺自身抗体、TSH分泌增多（胺碘酮治疗3月内）、饮食中碘含量过高等因素有关。胺碘酮与T3受体- $\alpha$ 结合，在低浓度时，其与T3受体- $\alpha$ 的结合为非竞争性，而在高浓度时，与T3受体- $\alpha$ 的结合为竞争性。在用胺碘酮治疗心律失常时，其浓度多达到竞争性抑制T3受体- $\alpha$ 的水平，这既是胺碘酮抗心律失常的作用机制之一，也是其引致甲减的根本原因。甲减多为亚临床型或轻度临床型。

## 八、低T3综合征

- 在重症营养不良或某些全身性疾病时，**rT3**可明显升高，而**TT3**明显降低。病因很多，一般认为是**5'-脱碘酶**活性下降，**T3**和**rT3**转运进入肝脏减少所致。在组织水平的改变与甲减相似，是机体代偿的结果，有利于减少能量消耗和组织蛋白分解，如加用甲状腺激素治疗，反而有害于机体的恢复。但是，如**TSH**也下降，往往提示为继发性甲减；如**TSH**升高，有时要排除原发性甲减的可能，并应注意追踪，以防遗漏亚临床型甲减。

# 八、低T3综合征

- 血清TH变化的特点

随着T3下降，rT3逐渐升高，T3下降越明显，rT3的升高也越显著，两者呈反变关系。如疾病继续进展恶化，T3可降至不可测出，此时rT3也升高至正常时的2倍左右。在疾病的整个过程中，TSH的变化最小，绝大多数病人的TSH可维持在正常或基本正常范围内，但在恢复期的早期可有轻度升高，随着病情的进一步恢复，又逐渐降至病前水平。

# 九、血TH和TSH浓度的非平衡期

- 一般来讲，TSH是甲状腺功能活动的“标志”。但在病理情况下，TSH不能完全反映甲状腺的功能状况，因为TSH和TH正常反馈调节和浓度关系，需要一个适应、重新调节的过度时期。甲减用甲状腺激素制剂替代治疗后，需要4~6周才能使血TSH恢复正常；而甲亢用抗甲状腺药物治疗后，需要数月（视病情和治疗效果而定，一般2~6月）才能使血TSH恢复到正常范围。在此之前，血T3、T4和TSH的浓度出现矛盾现象，T3、T4已正常，但TSH仍升高（甲减）或降低（甲亢），此即为TH和TSH的“非平衡期”。