

2. Quaife MA et al; In "Nuclear medicine technology and techniques(Bernier DR ed)" P.255 ~262 The C. V. Mosby Company, ST.Louis. Toronto London, 1981.
3. Mansfield CM et al; Sem Nucl Med 15 : 28, 1985.
4. Winzeiberg GG et al; Sem Nucl Med 15 : 161, 1985.
5. Potchen EJ; J Nucl Med 4 : 480, 1963.
6. Archer EG et al; J Nucl Med 13 : 85, 1972.
7. GiGiulio W et al; In "Advances in dynamic radioactive scanning (Wang Y ed)" P129 Springfield, Illinois, C. C. Thomas, 1968.
8. Ell PJ et al; Br J Surg 62 : 553, 1975.
9. Robinson RJ; Clin Radiol 33 : 37, 1982.
10. Ferlin G et al; J Nucl Med 24 : 438, 1983.
11. DiGiulio W et al; JAMA 209 : 1873, 1969.
12. Waldorf JC et al; Mayo Clin Proc 59 : 534, 1984.
13. Ferlin G et al; J Nucl Med Allied Sci 25 : 119, 1981.
14. Carr CE et al; J Clin Endocrin Metab 49 : 543, 1979.
15. Carr CE et al; J Nucl Med 21 : 471, 1980.
16. Zwas ST et al; J Nucl Med 22(6) : p5, 1981.
17. VanRoyen EA et al; J Nucl Med 24 : 641, 1983.
18. Lafontains S et al; Clin Nucl Med 9 : 661, 1984.
19. Wiegmann T et al; J Nucl Med 18 : 231, 1977.
20. Sy WM; J Nucl Med 15 : 1089, 1974.
21. Herry JY et al; J Nucl Med 22 : 888, 1981.
22. Okerlund MD et al; J Nucl Med 25(5) : p19, 1984.
23. Senga O et al; J Nucl Med 24(5) : 97, 1983.
24. McKillop JH et al; J Nucl Med 25 : 1268, 1984.
25. Winzelberg GG et al; J Nucl Med 25 : 539, 1984.
26. McKusick KA et al; J Nucl Med 25(5) : p19, 1984.
27. Young AE et al; Br Med J 286 : 1384, 1983.
28. Ferguson WR et al; J Nucl Med 25(5) : p19, 1984.
29. Obley D et al; Radiology 153 : 449, 1984.
30. Hayashi N et al; J Nucl Med 25(5) : P44, 1984.

垂体瘤分泌TSH所致甲状腺机能亢进的临床特点和核医学诊断研究

上海医科大学附属华山医院核医学科 夏令综述 林祥通 周前*审校

垂体瘤分泌TSH临床上引起甲状腺机能亢进,在文献中仅有零星报道,自1960年发现第一例垂体性甲亢以来^[1],至今为止估计约有40例左右^[2~5],而垂体TSH瘤伴肢端肥大症的则更为少见,估计不超过10例^[2,5],垂体TSH瘤伴泌乳停经综合征仅有4例^[2],垂体TSH瘤伴FSH仅有一例^[6]。由于罕见,且在甲状腺功能测定时常有其特点,临床上不易诊断,有时甚至误诊。目前核医学检查甲状腺功能的体外试验(T_3 、 T_4 、TSH、TRH兴奋

试验等)在国内已普遍推广,如何在常规诊断中,使核医学医师能想到疑难病例的诊断,这对扩展临床思维,提高对甲亢的诊断水平无疑具有积极意义,本文拟结合我院发现病例的体会,对垂体瘤甲亢的核医学诊断和研究作一介绍。

一、TSH分泌过多的分类

众所周知,甲亢最常见的原因是 Graves'病,在这些病人中血清TSH很低或测不出。

*北京协和医院核医学科。

但人们也发现在极少数甲亢病人中, 尽管血清中甲状腺素高于正常, 但血清 TSH 并未被抑制, 仍高于正常, 究其原因主要是①垂体 TSH 瘤; ②非垂体瘤 TSH 分泌过多综合征〔2〕。1960年, Jailor报道了第一例垂体瘤甲亢, 当时是用生物学方法来测TSH的, 以后随着TSH放射免疫分析法的发展, 陆续发现了一些垂体瘤甲亢。在甲亢伴TSH升高的病人中有3/4是垂体TSH瘤〔4〕, 其余则为非垂体瘤TSH分泌过多综合征和某些反馈机制改变而引起的, 这些病人中多不同程度地存在着垂体对甲状腺素正常抑制作用的不敏感, 有些则是对 TRH、多巴胺或其他激素负反馈异常。

Weintraub将TSH分泌过多的病人按其病因进行分类:

表1 TSH分泌过多的分类

I. 肿瘤分泌TSH

A. 垂体瘤

1. 不伴有分泌其他激素
2. 伴有分泌其他激素

B. 非垂体瘤(异位性分泌TSH)*

II. 非垂体瘤分泌TSH

A. 靶器官对甲状腺素无反应

1. 全身周围组织和垂体
2. 垂体

B. 异常刺激TSH的分泌*

1. TRH
2. 其他刺激因素

C. 对TSH分泌缺乏抑制*

1. 生长激素释放抑制激素
2. 多巴胺
3. 其他抑制因素

* 目前尚未见报道

二、垂体TSH瘤临床特点

1983年, Smallridge〔2〕分析了33例垂体TSH瘤, 发现其男/女为16/17, 接近于1:1, 这一点完全不同于Graves'病男/女的1/4~5。年龄17~58岁(平均37岁), 与其他类型甲亢无明显区别。垂体TSH瘤的病人中绝大部分存在着甲亢症状, 在Smallridge分析的33例病人中, 仅一例无甲亢表现。垂体TSH瘤所致

的甲亢症状, 临床上和Graves'病相似。大部分病人为中度甲亢, 甲状腺明显肿大。由于垂体TSH瘤甲亢病因不同于自身免疫性疾病Graves'病, 故一般来说病人无突眼和皮肤损害的表现〔2〕。所报道的5例突眼病人中, 一例因垂体瘤浸润入眼眶所致, 另二例则同时伴有Graves'病, 其余二例原因不明。

垂体肿瘤除分泌TSH外, 还可同时分泌GH或PRL, 这些病人除甲亢外, 还可伴有肢端肥大症和停经泌乳综合征。部分病例可因垂体瘤引起视野缺损的表现。

三、实验室研究

目前对垂体TSH瘤引起的甲亢主要是从以下几方面来研究的: ①血清TSH、 α 亚基、 β 亚基的放射免疫测定及 α 亚基和TSH比值; ②垂体瘤对各种兴奋剂和抑制剂的调控情况; ③垂体瘤TSH细胞免疫化学染色或 β -TSH抗体免疫反应(PAP法); ④肿瘤的电镜研究; ⑤肿瘤细胞的培养及TSH测定。现分述如下:

1. α 、 β 亚基和TSH放射免疫测定: 垂体TSH瘤最早是用生物法测TSH的〔1,8〕, 至70年代初TSH放射免疫测定应用于临床, 现在人们不仅可测TSH, 还可测定 α 和 β 亚基。

1977年, Kourides等〔9〕提出甲亢病人伴血清TSH升高者, 可通过测定 α 亚基、 β 亚基及TSH来鉴别病人是否存在垂体TSH瘤。研究发现正常人 α 亚基 $<2.5\text{ng/ml}$, 垂体TSH瘤病人 α 亚基明显高于非垂体瘤TSH分泌过多者, 同时也高于正常人、原发性甲减、原发性甲亢及绝经后妇女。而 β 亚基 $<0.5\text{ng/ml}$, $\alpha/\text{TSH}>1.0$ 。以后作者分析了12例垂体TSH瘤, 其中11例 α 亚基高于正常人($4.4\sim105\text{ng/ml}$), 仅一例 α 亚基 $<2.5\text{ng/ml}$, 但其 α/TSH 仍 >1.0 , 其余11例 α/TSH 也均 >1.0 。Smallridge分析14例TSH瘤, 其 α/TSH 也均 >1.0 〔2〕。而无垂体瘤证据, 但血清HTS高于正常的甲亢病人, 其 $\alpha<2.5\text{ng/ml}$, $\alpha/\text{TSH}<1.0$ 。这些作者〔7〕认为垂体瘤细胞是以完整的TSH和多余游离的 α 亚基形式分泌的。Kourides〔9〕

研究认为 α 亚基可来自促性腺细胞及TSH细胞,但前者可被雌激素抑制,后者可被甲状腺素和糖皮质激素所抑制,故据此可有助于明确 α 亚基的来源。

2. 垂体瘤调控机理的研究:国外作者对垂体瘤的生物学特性进行了多方面的研究,主要用刺激剂(如:TRH、多巴胺拮抗剂、抗甲状腺药物)和抑制剂(如:甲状腺素、多巴胺协同剂、糖皮质激素、生长激素释放抑制激素等),所谓兴奋剂是指能兴奋正常人的TSH,抑制剂则能抑制正常人的TSH。Smallridge〔2〕分析的22例做过TRH兴奋试验的病人中有19例为无反应。Kellett〔4〕和Waldhaus〔10〕等用多巴胺受体阻断剂(如metoclopramide)进行研究,发现垂体TSH瘤对此无反应。垂体性甲亢对抗甲状腺药物的反应各不相同,有些用药后血T₄下降,但随后TSH升高,其TSH可能来自正常的垂体前叶细胞,而不是肿瘤细胞。有些病人用药后血TSH无变化。垂体TSH瘤对甲状腺素绝大部分无反应〔2〕,提示肿瘤细胞缺乏甲状腺素受体或肿瘤细胞的甲状腺素受体发生了变化。正常情况下多巴胺能抑制TSH的基值及显著降低TSH对TRH的反应,但在垂体瘤病人中多巴胺及其协同剂(如溴隐亭、Pergolide)并不

能抑制TSH〔4,10,11〕,说明垂体瘤细胞缺乏多巴胺能受体〔11〕。糖皮质激素能抑制垂体瘤甲亢的TSH水平,但 α 亚基变化不大,其机理尚未完全明了,可能是糖皮质激素能抑制细胞内 α 和 β 亚基间非共价键的结合或能抑制TSH分泌而不能抑制 α 的分泌〔2〕,这些说明垂体TSH瘤细胞可能有正常的糖皮质激素受体〔12〕。生长激素释放抑制因子(Somatostatin)对垂体TSH瘤的影响研究较少,在新报道的4例中〔2〕,二例用Somatostatin后TSH无变化,另二例TSH下降,有作者认为TSH下降的机理可能是Somatostatin阻碍了内源性和外源性TRF对TSH细胞的作用〔11〕。从上述这些研究可以说明垂体TSH瘤具有自主性,不受TRH、甲状腺素、多巴胺拮抗剂和协同剂的调控〔2〕。

在非垂体瘤TSH分泌过多病人中,TRH和抗甲状腺药物能刺激TSH〔7,12,14~18〕,甲状腺素、糖皮质激素及多巴胺协同剂能抑制TSH的分泌〔12,14,16~18〕。但有些病人如垂体对甲状腺素不反应,给予甲状腺素后并不能抑制TSH〔16〕。

垂体TSH分泌过多综合征调控情况见表2。

垂体TSH瘤对TRH和甲状腺素无反应说

表2 TSH 调控情况

	TRH	抗甲状腺药物	多巴胺拮抗剂	甲状腺素	糖皮质激素	多巴胺协同剂	生长激素释放抑制激素
垂体瘤	无变化	↑或无变化	无变化	无变化	多↓	无变化	无变化或↓
非垂体瘤	↑	↑	…	无变化或↓	↓	↓	…
正常	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓

明垂体瘤具有自主性。此外还可根据TSH调控的不同情况来区别病人是否存在肿瘤。

3. 免疫化学染色及电镜观察:电镜下可将垂体前叶细胞分泌颗粒进行粗略定性,如TSH细胞为135nm, GH细胞450nm, PRL550nm。免疫化学染色可进一步明确垂体肿瘤的性质。TSH瘤伴GH瘤或PRL瘤,可分别用免疫化学染色,看到TSH、GH或PRL分泌颗粒〔3~5,10,11,19,20〕。以往一般认为一种垂体细胞

只能分泌一种激素,但近几年来由于免疫组织化学染色的应用,可在同一肿瘤细胞内鉴定出二种性质不同的激素〔2〕。

4、肿瘤细胞培养:将肿瘤组织体外培养可从培养液中测出TSH, TSH瘤体外培养缺乏自主性,于培养第五天测不出TSH〔8〕。

综上所述,可将垂体TSH瘤甲亢诊断归纳为如下几点:

(1) 患者有甲状腺机能亢进的症状及体

征,但无Graves'病突眼、皮肤损害等自身免疫疾病的特征。

(2) T_3 、 T_4 升高同时TSH也高于正常,此点强烈提示垂体TSH瘤。 α /TSH比值及TSH分泌动态研究有助于区别是否存在垂体瘤。

(3) 甲状腺刺激免疫球蛋白(TSI)阴性。Smallridge分析的15例垂体瘤病人中,LATS、LATS-P均为(-),所有病人TSI均为(-)。但也有作者^[5]报道了一例TSH合并GH瘤,患者抗甲状腺抗体阳性,但该患者垂体瘤术后出现甲减表现,说明甲亢的刺激因素来自垂体,而不是抗甲状腺抗体。病理检查证实为TSH合并GH瘤。抗体阳性的原因可能是持续TSH刺激引起抗原释放。

(4) 一般可通过头颅X线和CT检查来明确有无垂体瘤,但也有些垂体微腺瘤^[4],CT检查阴性。

(5) 垂体TSH瘤手术病理证实及术后甲亢症状消失。

从甲亢出现到诊断垂体瘤平均时间3.3年,因最初病人往往没有TSH过度分泌的表现^[15]。

四、治疗

目前对垂体瘤最有效的治疗是手术或放射治疗去除病因,症状治疗可用抗甲状腺药物或¹³¹I治疗,其目的是暂时性控制甲亢症状,但由于病因未去除,疗效不佳。对于垂体腺瘤切除术治疗的病人以后产生的继发性甲减可用甲状腺素片替代治疗。

参 考 文 献

1) Jailer JW Holub DA; Am J Med 28 : 497, 1960.

2) Smallridge RC Smith CE; Arch Intern Med 143 : 503, 1983.
3) Mashiter K et al; Clin Endocrinol 18 : 473, 1983.
4) Kellett HA et al; Clin Endocrinol 19 : 57, 1983.
5) Carlson et al; Am J Med 74 : 915, 1983.
6) Koide Y et al; J Clin Endocrinol Metabol 54 : 397, 1982.
7) Weintraub BD; Ann Intern Med 95 : 339, 1981.
8) Lamberg BA et al; Acta Endocrinol (Kbh) 60 : 157, 1969.
9) Kourides IA et al; J Clin Endocrinol Metabol 45 : 534, 1977.
10) Waldhausl W et al; J Clin Endocrinol Metabol 49 : 879, 1979.
11) Werner S; Horm Metab Res 11 : 452, 1979.
12) Smallridge RC et al; J Clin Endocrinol Metabol 48 : 700, 1979.
13) Reschini E et al; J Clin Endocrinol Metabol 43 : 924, 1976.
14) Mihailovic V et al; J Clin Endocrinol Metabol 50 : 1135, 1980.
15) Salti IS et al; J Neurol Neurosurgery & Psychiatry 43 : 1141, 1980.
16) Sriwatanakul K et al; J Clin Endocrinol Metabol 58 : 255, 1984.
17) Gershengorn MC Weintraub BD; J Clin Invest 56 : 633, 1975.
18) Spitz IM et al; Postgraduate Med J 60 : 328, 1984.
19) Horn K et al; J Clin Endocrinol Metabol 43 : 137, 1976.
20) Tolis G et al; Am J Med 64 : 177, 1978.
21) Benoit R et al; Clin Endocrinol 12 : 11, 1980.

欢迎订阅《国外医学》社会医学分册

本刊发行三年来,深受读者欢迎。本刊自1987年起将改为各地邮局发行。欢迎订阅,欢迎投稿。凡漏订者可与我编辑部联系。

本刊一年四期,每期0.65元。订阅处:全国各地邮局,代号:38-90。

地 址:武汉航空路13号

《国外医学》社会医学分册编辑部