

9. Ohta H et al: Clin Nucl Med 9 : 568, 1984.
10. Ohta H et al: Clin Nucl Med 10 : 855, 1985.
11. Teates CD et al: J Nucl Med 21 : 622, 1980.
12. Ohta H et al: J Nucl Med 25 : 323, 1984.
13. Ohta H et al: Clin Nucl Med 10 : 13, 1985.
14. Ohta H et al: Clin Nucl Med 10 : 167, 1985.

促甲状腺素释放激素兴奋试验方法学和临床应用进展

上海医科大学核医学研究所 华山医院临床核医学研究室

路 超 综述 林祥通 卢佩章*审

促甲状腺素释放激素(TRH)由三肽构成,广泛存在于体内的许多组织中,作为一种激素和神经调节物,有着较为复杂的生理作用。但其主要功能之一是在下丘脑-垂体-甲状腺轴(简称HPT轴)的调节作用。由下丘脑分泌的TRH经垂体门脉系统到达垂体前叶,作用在TSH细胞的受体上,促进TSH的分泌和合成,后者经血液循环到达靶腺——甲状腺,作用在滤泡上皮细胞膜上的TSH受体,通过cAMP系统使上皮细胞碘摄取、甲状腺激素的合成和释放增加,血液中甲状腺激素浓度的增加又可反馈抑制TRH对TSH的作用。即在正常生理情况下, HPT轴的调节处在相对平衡的状态,任何一环的破坏均可影响其它激素发生变化。TRH兴奋试验(简称TST)是一种检查HPT轴功能状态的有效方法。本文就国内外TST方法学和临床应用方面的有关问题作初步综述。

一、方法学

(一)TRH应用剂量及给药方式

国内早期的工作显示,应用300、500和1000 μ g TRH所引起的TSH反应无大差异^[1,2]。近来我们的工作显示^[3]用100 μ g TRH即可引起正常人TSH的较大反应,此

后随剂量的成倍增加(100~1500 μ g)TSH的反应仅有较小程度的上升,而TSH反应高峰时间却后移。

给药方式目前多采用抽取0分钟血标本后静脉快速推注TRH法,此法操作简便、稳定性好、易于推广。除静推法外,亦可应用肌肉或皮下注射和口服等一次给药的方法。马丽云等比较肌注或静推二种方法的TSH反应,发现二者引起的TSH反应峰值和峰时基本相同^[2]。亦有人用静脉持续滴注的方式给药,这对研究TRH-TSH的相互作用及对某些疾病的治疗用处较大,而对临床常规判断TSH的反应意义不大^[4]。近来有人用鼻腔内给药测定TSH的反应,发现该法引起的TSH反应值较高、高峰在20~30分钟,反应持续时间较长^[5]。

(二)观察指标

临床对TST的判断大多数依靠高峰出现的时间是否推迟和峰值的高低二个主要指标进行。许多作者结果显示,正常人TSH反应高峰多在注入TRH后30分钟。有人提出凡在60分钟或以后出现的高峰均可判为延迟反应。结合文献报道及本实验室的结果可以看出,在讨论TSH反应高峰时,不应忽视TRH的应用剂量:应用100~300 μ g,高峰约一半在15分钟出现;400~1000 μ g多

*天津医学院附一院。

数($>80\%$)在30分钟, 1500 μg 时一半在60分钟, TSH峰时早晚与TRH剂量呈正相关〔2、3〕。即使在1000 μg TRH以下, 正常女性少数亦可在60分钟出现TSH高峰。所以, 对受试者, 尤其是女性TSH峰时在60分钟, 不应盲目下结论, 而要综合临床其它资料, 必要时重复做TST进行判断。

根据以上资料, 我们建议应用200~300 μg TRH, 于静推给药0、20和60分钟时抽血观察TSH变化进行TST即可满足临床常规需要〔3〕。

正常人TSH的反应随性别和年龄不同略有差异。女性比男性反应高, 原因可能与体内雌激素水平增高TSH细胞敏感性有关〔2、6〕。Morley等〔7〕对11例男性原发性性功能低下患者的研究表明, 体内雄激素的增高可使TSH反应明显下降; 另有实验表明, 正常男性应用雌激素后可引起类似女性的TSH反应〔8〕。所以, 临床上应建立不同性别的正常值。正常男性成年后有随年龄增加TSH反应下降的趋势〔2〕, 有条件时应建立不同年龄组的正常值。

对TSH反应进行连续观察可以发现它由二部分组成。开始时TSH细胞在外源性TRH作用下迅速释放胞内贮备的TSH, 形成一个较明显的高峰, 尔后逐渐下降, 约在90分钟后开始释放TRH作用下新合成的TSH, 即形成反应的第二部分, 后者的峰值低于第一部份〔4、9〕。

甲状腺激素(T_3 、 T_4)的反应通常在注入TRH后180到240分钟, rT_3 无明显反应。 T_3 和 T_4 的反应多在TSH高峰后出现, 且 T_3 较早, 估计是通过TSH作用到甲状腺后引起的。但 T_3 的反应亦有在较早出现的〔8〕。有人用动物实验表明〔10〕, TRH不仅可刺激垂体细胞, 同时对甲状腺亦有直接的刺激作用、引起甲状腺激素的增加, 并有不同于TSH的剂量依赖关系。

垂体泌乳素(PRL)是由垂体前叶PRL细胞合成分泌。正常情况下, TRH可刺激

PRL分泌、峰时稍早于TSH〔11〕。不同于TSH, TRH不是PRL生理必需调节物, 如动物体内注入TRH的抗体, 可引起TSH的明显下降, 而PRL变化不大〔6〕。

垂体生长激素(GH)在正常生理情况下大多数人无反应, 少数人可有较低水平的反应。GH的反应与否与个体、TRH剂量、GH基值、TSH反应等之间无明确关系〔3、12〕。

除以上常见的TST观察指标外, 在某种生理或病理状态下, FSH、ACTH、胰多肽、胃酸等的分泌也不同程度地受TRH的影响〔11〕。

(三)、影响因素

1. TSH分泌状态: 由于血液中甲状腺素存在的负反馈调节作用, 在甲状腺功能亢进症中高水平的 T_3 和 T_4 可抑制TRH的作用, TSH对TRH无反应; 原发性机能减退症时相反〔1、2〕。正常人服用甲状腺素后亦可减弱TSH的反应, 作用机理可能是通过调节TRH受体的数量发挥作用的〔8、13〕。

TSH分泌除主要受TRH、 T_3 和 T_4 的调节外, 其本身还有自主的昼夜节律性分泌。正常生理状态下, TSH水平白天在较低的范围波动, 晚8时左右开始上升, 晚11时左右达高峰, 以后逐渐下降; 夜晚平均水平高于白天。而甲状腺激素(TT_4 、 FT_4 、 TT_3)无节律性变化〔14〕。显然TSH的节律性分泌与外周甲状腺激素无关。除基础TSH水平夜晚升高外, TSH对TRH的反应晚11时也明显高于白天〔15〕。由于多巴胺(DA)可抑制TSH的反应, 有人曾设想夜晚DA的抑制作用可能有所下降。实验结果相反〔9、16〕, 夜晚DA对TSH分泌抑制作用高于白天。亦有人推测TSH的节律分泌可能与TSH细胞夜晚敏感性升高有关〔15〕。

2. 环境温度及营养状态的影响: 受试者的营养状况对TST反应亦有一定影响。正常人禁食24小时对TSH分泌影响不大, 但饥饿或低能量摄入超过36小时不但可使血清

T_3 、TSH水平下降,二者对TRH的反应亦有下降^[17]。

随温度变化,TSH水平亦有一定程度的变化,二者呈反比关系;寒冷刺激可使血清TSH升高。正常人冬季和夏季TSH对TRH反应无差别,而在甲状腺功能减退症患者,冬季血清TSH及对TRH的反应都较夏季有所增高^[18,19]。

3. 其它影响因素:体内影响TST的因素、诸如糖皮质激素、性激素及药物作用(如避孕药、DA)等方面已有人讨论^[1],这里不再赘述。仅提一下生长激素释放抑制素(SRIH)的作用,SRIH在体内是作为一种广谱抑制剂存在的,可能是TSH分泌的生理性抑制物。抗SRIH抗体应用可使GH和TSH含量上升、增加TSH对TRH的反应;应用SRIH可降低原发性甲减患者的TSH、抑制TSH的活跃反应及解除DA基TSH的抑制作用^[9]。

另外,中枢神经系统儿茶酚胺类、阿片类, γ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺等神经递质对TSH分泌都有不同程度影响^[9]。

二、临床应用

(一)甲状腺疾病

TST临床应用主要用于甲状腺疾病的诊断上,国内在这方面已做了不少工作。随着TSH放射免疫测定法的普及,TST的应用将会进一步深入。

1. 甲状腺机能亢进症:甲亢症中最常见的原因是Graves'病。TSH反应都是缺乏的。临床上对于典型患者不须作此项检查,对一些隐匿性或非典型性甲亢仍不失为一有效的鉴诊方法。对甲亢治疗的随访观察、疗效判断等都具有重要价值^[1、2]。这方面的专题讨论不少。

七十年代期间曾有不少国内外学者认为TST省时、简便、安全而提议可代替 T_3 抑制试验。近十多年的研究已证明,二者在甲亢,尤其是Graves'病中的检测机理是完全

不同的,无法用一种结果去推测或代替另一种^[20]。TST中TSH无反应是因为体内高水平 T_3 和 T_4 的结果, T_3 抑制试验的阳性结果并非由于TSH不受 T_3 抑制,而是由于患者体内存在有另一类甲状腺刺激物——TSH受体抗体(TRAb)持续性刺激甲状腺引起^[21]。对TRAb的研究认识到,患者体内可能由于免疫功能紊乱、产生了针对自身甲状腺滤泡上皮细胞TSH受体的抗体,即TRAb,它为多克隆抗体的混合物。TRAb与TSH受体结合后,通过cAMP系统使细胞功能亢进,碘摄取、 T_3 、 T_4 的合成和分泌增加。TRAb的这种刺激作用不受 T_3 、 T_4 和TRH的调节控制^[22]。所以, T_3 抑制试验中的阳性结果是间接反映甲状腺受TRAb影响大小,而不是在正常情况下TRH受 T_3 影响的大小。因而以后不宜再提用TST代替 T_3 抑制试验。有关TRAb的测定工作国内刚刚开始。虽然方法很多,但便于临床推广应用的是放射受体分析法^[22]。徐登仁等^[21]的工作值得推广。

2. 甲状腺机能减退症:TST的应用对于甲减的诊断有着较重要的价值,尤其对于非典型病例, T_3 、 T_4 和TSH测定值处于临界状态以及放射性碘治疗甲亢的随访、亚临床甲减的诊断等方面。典型的原发性甲减可免去此项检查。

TST对于鉴别下丘脑或垂体性甲减与原发性甲减有特殊的作用。继发性甲减TSH反应多是低弱或延迟的,原发性甲减则是活跃反应。

由于甲减患者随访中多采用甲状腺素替代治疗,所以在判断TSH反应时应考虑到外源性甲状腺素的影响。

(二)垂体瘤

垂体瘤中TST的应用多是判断相应分泌性激素对TRH的反应。垂体瘤中以泌乳素腺瘤(PRL瘤)最常见。患者多以溢乳、闭经、不孕为主诉,血清PRL在高水平自主性分泌状态对TRH反应性较差。另外在此类患者中,DA对TSH分泌的抑制作用高于正

常人, PRL瘤细胞受DA张力影响较小。应用DA抑制剂DOM(Domperidone)可引起较正常人活跃的TSH反应和较正常人低弱的PRL反应。目前认为:高PRL血症使下丘脑DA含量升高,后者通过门脉系统到达垂体前叶增加了对正常TSH细胞的抑制作用,PRL瘤细胞由于对DA的抑制作用不敏感,血清PRL的受抑制也有所下降,这一假说认为在垂体-下丘脑有一PRL/DA短反馈机制存在^[16]。

根据血清PRL在高水平状态对TRH的低弱反应对PRL腺瘤的诊断有一定协助作用,有人认为可用于鉴别PRL瘤性和功能性高PRL血症;但亦有持不同意见者^[23]。近来有人给正常人服用Metyrosine,抑制DA的合成,二天后发现PRL对TRH反应有所下降^[24]。

TSH和PRL均可受到TRH的作用出现分泌和合成增加,但它们受作用的途径可能不同。正常人PRL对TRH反应高峰早于TSH,一些可降低TSH反应的物质,如地塞米松、 T_3 等,对PRL反应无作用。由于对TRH的作用机制目前还不清楚,所以也难有圆满的解释。有人报道TRH可特异性地结合在垂体前叶细胞质膜上的TRH受体上,激活腺苷环化酶系统,cAMP的增高可促使TSH的释放。但亦有不少利用体外培养克隆化的大鼠垂体细胞株(该株细胞受TRH作用可分泌GH和PRL而不分泌TSH),显示TRH的作用是通过胞内核受体、依赖细胞内钙离子的流动和胞外钙离子的内流进行的,并不依靠cAMP系统,胞内TRH受体的数量受TRH本身及 T_3 水平的负反馈调节^[9、13、25~27]。TRH引起的PRL和GH分泌亦由二部分组成。第一部分是贮存激素的释放,第二部分是新合成激素的释放^[28]。

GH腺瘤也是临床上常见的垂体瘤之一,表现为肢端肥大症或巨人症。此类患者GH对TST的反应多是异常增高的^[12]。Lamb-

erts^[29]等发现在纯GH腺瘤患者,无GH的异常增高反应,而伴有PRL腺同时存在时,均有GH对TST的异常反应,推测GH的异常反应可能与PRL瘤增加GH瘤细胞的敏感性有关。在肢端肥大症中确有部分(约40%)属GH/PRL混合瘤。GH瘤患者TSH对TST的反应多低于正常对照组,估计可能与高GH引起体内SRIH增高、导致TSH受抑制作用上升有关。

ACTH和TSH腺瘤较少见。ACTH腺瘤的临床表现可有Cushing's和Nelson's综合症二种,二者病因不同。如果TST可引起ACTH的异常增高,提示可能是间叶肿瘤。Cushing's综合症体内高水平的皮质激素可抑制TSH对TRH的反应,呈低弱反应。

TSH腺瘤由于TSH的过度分泌可引起垂体性甲亢,患者体内 T_3 、 T_4 和TSH水平均高于正常,TSH在高水平状态对TRH无反应或反应低弱^[23]。

(三)其它神经精神系统疾病

近几年来对TST在精神病(尤以抑郁症)中的诊断和治疗作用有不少探讨。此类患者体内无明显HPT轴的功能改变,血清甲状腺激素和TSH水平正常,但在25~70%的患者中可出现TSH的低弱反应,如配合地塞米松抑制试验(DST)阳性率会更高,可用于协助疾病的诊断。患者本身仍保持有同正常人一样的TSH昼夜节律性分泌。这种TSH对TRH的低弱反应可能与患者体内神经递质的紊乱有关^[30~32]。

国内近期有人对TST在遗传性共济失调和颅内压增高患者的应用取得一些进展,结果表明:前者可出现低弱和延迟反应,后者由于颅压增高、破坏垂体的血液供应、垂体细胞受损,可出现TSH的低弱反应。

除以上提到的一些临床应用外,TST在肝肾功能衰竭、糖尿病、肥胖症等的研究中也有一定的参考价值。由于TRH具有广泛的中枢和外周作用,它在生理学、药理学等方面的研究中也具有重要的作用^[33]。

参 考 文 献

1. 林祥通等:上海第一医学院学报 6:305, 1979.
2. 马丽云等:天津医药 9:323, 1981.
3. 路超、林祥通:第三届全国放射免疫技术交流会会议资料 天津, 1986.
4. Bremner WJ et al: J Clin Endocrinol Metab 45:981, 1977.
5. Staub JJ et al: Clin Endocrinol 22:567, 1985.
6. Watkins WB: Annual Research Review Vol 3. Hypothalamic Releasing Factors. Ed. Wayne B. Watkins. p95, 1979.
7. Morley JE et al: J Clin Endocrinol Metab 52:173, 1981.
8. Burger HG & Patel YC: Clin Endocrinol Metab 6:83, 1977.
9. Peters JR et al: Clin Endocrinol Metab 12:669, 1983.
10. Attali J.-R et al: Endocrinol 116:561, 1985.
11. Prasad C: In "Handbook of Neurochemistry" 2nd Ed. Vol. 8 Ed. Abel Eajtha p. 175, 1985.
12. 张维仁等:中华内科杂志 21:669, 1982.
13. Perrone MH & Hinkle PM: J Biol Chem 253:5168, 1978.
14. Weeke J: Scand J Clin Lab Invest 31:337, 1973.
15. Spencer CA et al: J Clin Endocrinol Metab 51:771, 1980.
16. Rodriguez-Arnan MD et al: J Clin Endocrinol Metab 57:975, 1983.
17. Burman KD et al: Metabolsim 29:46, 1980.
18. O'Malley BP et al: Clin Endocrinol 13:87, 1980.
19. Konno N & Morikawa K: J Clin Endocrinol Metab 54:1118, 1982.
20. 林祥通等:上海市原子核学会1984年年会论文摘要汇编 82页, 上海, 1984年.
21. 徐登仁等:上海医学 5:630, 1982.
22. 路超:国外医学 放射医学分册 10:108, 1986.
23. Lamberton RP & Jackson IMD: Clin Endocrinol Metab 12:509, 1983.
24. Ghigo E et al: Clin Endocrinol 23:155, 1985.
25. Rapoport B et al: J Clin Endocrinol Metab 36:156, 1973.
26. Hinkle PM & Tashjian Jr AH: Biochemistry 14:3845, 1975.
27. Gershengorn MC & Thaw C: Endocrinol 116:591, 1985.
28. Aizawa T & Hinkle PM: Endocrinol 116:591, 1985.
29. Lamberts SWJ et al: J Clin Endocrinol Metab 60:1148, 1985.
30. Weeke A & Weeke J: Acta Psychiat Scand 62:69, 1980.
31. Aggernaes H et al: Acta Psychiat Scand 67:258, 1983.
32. Banki CM et al: Acta Psychiat Scand 70:295, 1984.
33. 李宗元:国外医学 内分泌学分册 6:29, 1986.

日 本 核 医 学 的 概 况 及 进 展

大连医学院核医学教研室 阎长庚综述

上海医科大学附属中山医院 赵惠扬审

目前日本开展核医学诊疗工作的病院有1,230余所,其中除京都大学医学部等八所病院设有独立的核医学科外,其余均隶属于放射线科。至1985年8月31日止,日本核医学

会有普通会员3,269人,赞助会员30家公司。

一、核医学基本情况

1. 放射性核素使用量: 1975年至1984