

第三章 甲状腺的结构、功能与疾病

■ 甲状腺的形态学基础

- ◎ 甲状腺的形态结构

■ 甲状腺的发生

■ 甲状腺的内分泌功能及调控

- ◎ 甲状腺激素的合成
- ◎ 甲状腺激素的代谢
- ◎ 甲状腺激素的作用机制
- ◎ 甲状腺激素的生理作用
- ◎ 甲状腺功能的调节

■ 甲状腺功能亢进症

- ◎ 病因与发病机制
- ◎ 病理和病理生理

- ◎ 临床表现

- ◎ 甲亢的治疗

■ 甲状腺功能减退症

- ◎ 分类
- ◎ 病因

■ 甲状腺炎

- ◎ 亚急性甲状腺炎
- ◎ 慢性淋巴细胞性甲状腺炎

■ 甲状腺结节与甲状腺癌

- ◎ 甲状腺结节
- ◎ 甲状腺滤泡腺瘤
- ◎ 甲状腺癌

病例 3-1 甲状腺功能亢进症

患者女，47 岁，主诉心慌气短，短期内消瘦明显，入睡困难。自述感觉胸口有“蝴蝶在扑腾”，难以平静。在过去半年内，体重减轻了约 12.5 kg。因短期内消瘦明显，颈部明显肿大，就诊于甲状腺外科。触诊甲状腺双侧弥漫增大，质地略硬，遂行甲状腺功能检测，检验结果如表 3-0-1 所示。患者无既往疾病史，无家族史。

表 3-0-1 患者检测结果及参考值

检查项	检验结果	参考值 / 单位
抗过氧化物酶抗体	253.00	0.00~34.00 KIU/L
抗甲状腺球蛋白抗体	> 4000.000	0.00~115.00 KIU/L
游离 T ₄	401.00	12.00~22.00 pmol/L
甲状腺球蛋白	0.40	3.50~77.00 ng/mL
游离 T ₃	21.4	3.10~6.80 pmol/L
促甲状腺激素	< 0.0005	0.27~4.20 mIU/I

注：甲状腺功能检测在各检测中心计量单位不同，工作中应参考报告单中参考值



Note

请思考以下问题：

- (1) 患者为何会出现心慌气短？
- (2) 患者为何会短期内消瘦明显？
- (3) 患者为何会入睡困难？
- (4) 患者甲状腺功能应该有何表现？如何与桥本甲状腺炎甲状腺功能进行鉴别？
- (5) 患者首选治疗方案为何？
- (6) 如选择手术治疗，其组织形态学表现有何特征？

第一节 甲状腺的形态学基础



甲状腺 (thyroid gland) 是机体唯一将激素储存在细胞外的内分泌器官。其分泌的甲状腺激素能促进机体新陈代谢、促进骨骼和神经系统的发育，分泌的降钙素参与机体血钙水平的调节。当甲状腺激素合成或分泌障碍时，可引起甲状腺形态结构的变化。

甲状腺是人体最大的内分泌腺体，位于颈前区。成人甲状腺重约 25 g，女性略重，且月经期和妊娠期略增大，老年人甲状腺逐渐萎缩。

一、甲状腺的解剖特点

甲状腺呈 H 形，分为左、右两侧叶和中间的峡部。大部分甲状腺有锥状叶，其可从峡部向上伸出，也可从左右两叶和峡部相连接处向上伸出，且多发自左侧，向上可达舌骨平面 (图 3-1-1A)。甲状腺两侧叶的上端到达甲状软骨中部，下端至第 6 气管软骨环，后方与第 5 ~ 7 颈椎高度平齐。峡部位于第 2 ~ 4 气管软骨环的前方。甲状腺有两层被膜包裹，外层为气管前筋膜，称甲状腺鞘 (又称假被膜)；内层为致密结缔组织，称甲状腺纤维囊 (又称真被膜)。

甲状旁腺 (parathyroid gland) 是淡黄色扁椭圆形的小体，位于甲状腺后方的囊鞘间隙内，有上甲状旁腺和下甲状旁腺各一对，一般上甲状旁腺位于甲状腺侧叶中部的后面，下甲状旁腺位于侧叶下部的后面 (图 3-1-1B)。甲状腺鞘内面增厚形成甲状腺悬韧带，使两侧叶内面和峡部的后面连于甲状软骨、环状软骨和气管软骨环，故吞咽时甲状腺可随着喉的运动而上、下移动。甲状腺的血供极为丰富，主要由一对甲状腺上动脉和一对甲状腺下动脉供血，约 10% 人还有甲状腺最下动脉供血。甲状腺上动脉是颈外动脉的分支，甲状腺下动脉来自锁骨下动脉的分支甲状颈干，甲状腺最下动脉可发自头臂干、主动脉弓等处。甲状腺的静脉起于甲状腺和气管前面的静脉丛，汇集成甲状腺上、中、下三对静脉 (图 3-1-1A)，其中甲状腺上、中静脉注入颈内静脉，甲状腺下静脉注入左、右头臂静脉。



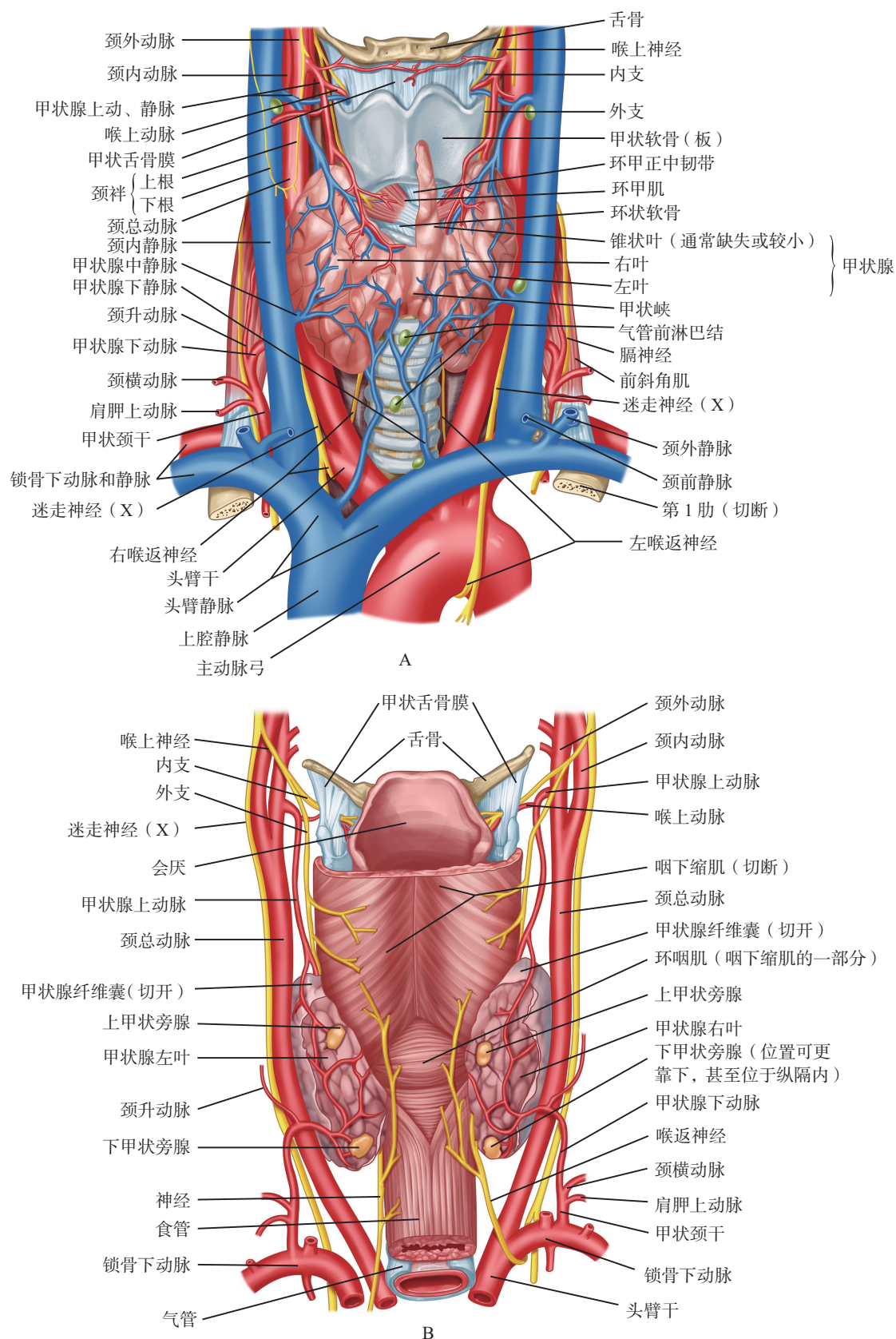


图 3-1-1 甲状腺

A. 前面观; B. 后面观



二、甲状腺的组织结构

甲状腺实质主要由滤泡组成，滤泡之间富含毛细血管网。滤泡细胞间散在滤泡旁细胞（图 3-1-2）。

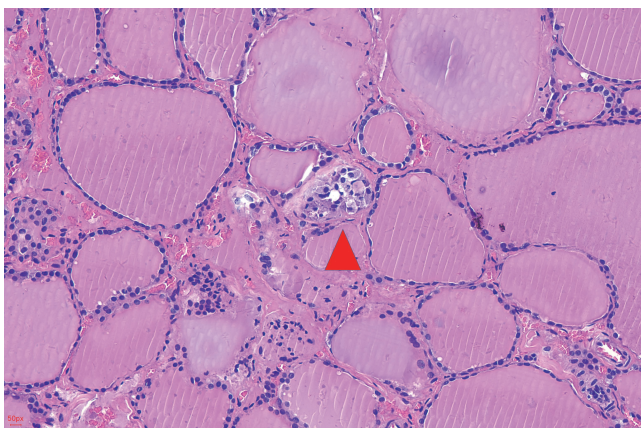


图 3-1-2 甲状腺正常组织（苏木素伊红染色）

甲状腺组织由甲状腺滤泡及其支持间质成分构成，视野中央可见增生的滤泡旁细胞（红色三角所示）

1. 甲状腺滤泡

甲状腺滤泡（thyroid follicle）大小不等，主要由单层滤泡上皮细胞围成。滤泡腔内充满均质状、嗜酸性的胶质。胶质由滤泡上皮细胞分泌而来，主要成分为糖蛋白，经碘化后成为碘化的甲状腺球蛋白。滤泡上皮的高度随着细胞功能状态而改变。功能活跃时，上皮呈矮柱状；功能低下时，上皮呈扁平状。在电子显微镜下，滤泡上皮细胞游离面有微绒毛，胞质内含较丰富的粗面内质网、高尔基复合体和分泌颗粒。

2. 甲状腺滤泡旁细胞

甲状腺滤泡旁细胞（thyroid parafollicular cell）又名 C 细胞，散在或成群分布于甲状腺滤泡之间或滤泡上皮细胞之间，一般不与胶质接触。细胞呈圆形或椭圆形，体积较大，核圆着色浅，胞质丰富，弱嗜碱性。滤泡旁细胞分泌降钙素，能促进钙盐在骨组织沉积、抑制胃肠道和肾小管吸收钙，使血钙浓度降低。

（刘志艳 扈燕来）

第二节 甲状腺的发生



甲状腺起源于内胚层，是发生最早的内分泌腺。人胚第 3 周，原始咽腹侧壁、第 1 咽囊平面内胚层细胞增生突出，形成甲状腺原基。原基向尾侧甲状软骨方向生长，末端逐渐膨大、分支，形成两个芽突，根部则逐渐变细，称为甲状舌管（图 3-2-1）。



Note

芽突最终演变成甲状腺左右两侧叶，侧叶之间分化形成峡部。甲状舌管则在第6周开始萎缩退化，在舌根部留有一痕迹，称为舌盲孔。胚胎第7周，甲状腺抵达其最终位置，来自第5对咽囊的后鳃体细胞迁入，分化形成滤泡旁细胞，也有人认为滤泡旁细胞来自神经嵴。如甲状舌管未退化，其分泌的黏液聚集在甲状舌管内形成甲状舌管囊肿，为最常见的甲状腺先天性发育异常。囊肿破裂，开口于颈部皮肤或舌盲孔处，即为甲状舌管瘘。甲状舌管下降过程中如发生滞留，则易形成异位甲状腺，常见于舌盲孔处的黏膜下、舌肌内、舌骨附近和胸部。

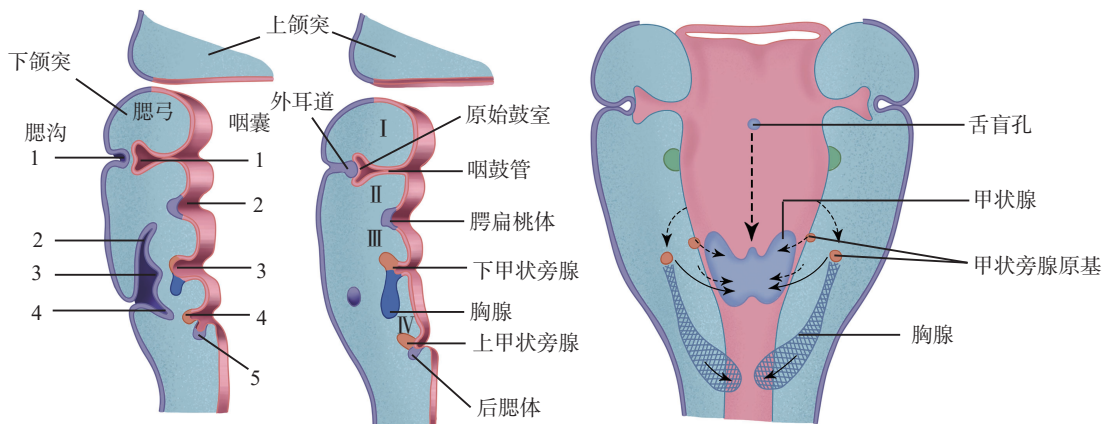


图 3-2-1 咽囊的演化及甲状腺的发生示意图

芽突初为盘曲的细胞索，胚胎第10周后，细胞索断裂形成细胞团，继而细胞之间出现腔隙形成滤泡。细胞聚碘能力在滤泡形成前即已开始，碘化过程则出现在滤泡上皮细胞分化之后。胚胎第13周初，甲状腺开始分泌甲状腺激素。

(刘志艳)

第三节 甲状腺的内分泌功能及调控



一、甲状腺激素的合成

正常成年人的甲状腺平均重15~30g，血液供应十分丰富。可分泌甲状腺激素(thyroid hormone, TH)和降钙素(calcitonin, CT)。甲状腺激素在调节机体的生长发育、新陈代谢等功能活动中发挥着重要作用，降钙素主要参与调节机体钙磷代谢和稳态的调节。

(一) 甲状腺激素的种类

甲状腺激素是酪氨酸的碘化物，包括四碘甲腺原氨酸(3, 5, 3', 5'-tetraiodothy -



Note

ronine, T_4)、三碘甲状腺原氨酸(3, 5, 3'-triiodothyronine, T_3)和极少量无生物活性的逆三碘甲腺原氨酸(3, 3', 5'-triiodothyronine, rT_3)。其中, T_4 在血液中的含量最多, 约占分泌总量的90%; T_3 在血液中的含量较少, 约占分泌总量的9%; rT_3 约占分泌总量的1%。 T_3 的生物活性最强, 约为 T_4 的5倍, rT_3 不具有生物活性。

(二) 甲状腺激素的合成部位

甲状腺滤泡上皮细胞合成甲状腺球蛋白分泌至滤泡腔中, 在 H_2O_2 的作用下碘化, 然后储存在滤泡腔中, 分泌时再通过甲状腺滤泡细胞胞吞作用, 水解释出 T_3 、 T_4 。

(三) 甲状腺激素合成的条件

1. 碘

碘(iodine)是生物体内必需的微量元素之一, 在人体内含量为20 ~ 50 mg(约0.5 mg/kg), 多存在于甲状腺中。碘是甲状腺激素合成的必需原料, 人体合成TH所需的碘80% ~ 90%来自食物中的碘化物, 主要是碘化钠和碘化钾, 其余源自饮水和空气。WHO推荐成年人碘的摄入量为150 $\mu\text{g}/\text{d}$, 妊娠期和哺乳期妇女对碘的需求量增加($\geq 200 \mu\text{g}/\text{d}$)。甲状腺内含碘化合物(如MIT和DIT)脱下的碘可再用于合成TH。碘缺乏或超量均可引起甲状腺疾病, 如单纯性甲状腺肿、甲状腺结节、甲状腺炎等。

2. 甲状腺球蛋白

甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TG)是一种由甲状腺滤泡上皮细胞合成的糖蛋白, 含5496个氨基酸残基, 分子量为660 kD。TG首先在粗面内质网合成, 经高尔基复合体包装后储存于囊泡中, 然后通过出胞方式释放到滤泡腔, 构成胶质的基本成分。甲状腺球蛋白是 T_4 与 T_3 的前体。每个TG分子上有134个酪氨酸残基, 其中约20%可被碘化。已被碘化的酪氨酸残基和TH在分泌前始终结合在甲状腺球蛋白分子上。

3. 甲状腺过氧化物酶

甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)是由甲状腺滤泡上皮细胞合成的一种以血红蛋白为辅基的膜结合糖蛋白, 含933个氨基酸残基, 分子量为103 kD, 为合成TH所必需的关键酶, 在滤泡腔面的微绒毛处分布最为丰富。其以 H_2O_2 为氧化剂, 催化TH合成的多个环节。TPO的生成和活性受腺垂体分泌的TSH调控。临床上常用过氧化物酶抑制剂、硫氧嘧啶类药物如甲硫氧嘧啶、丙硫氧嘧啶等通过抑制TPO的活性来抑制TH的合成, 从而治疗甲状腺功能亢进。

(四) 甲状腺激素的合成过程

TH的合成过程可分为四个步骤: 聚碘、碘的活化、酪氨酸碘化与缩合(图3-3-1)。



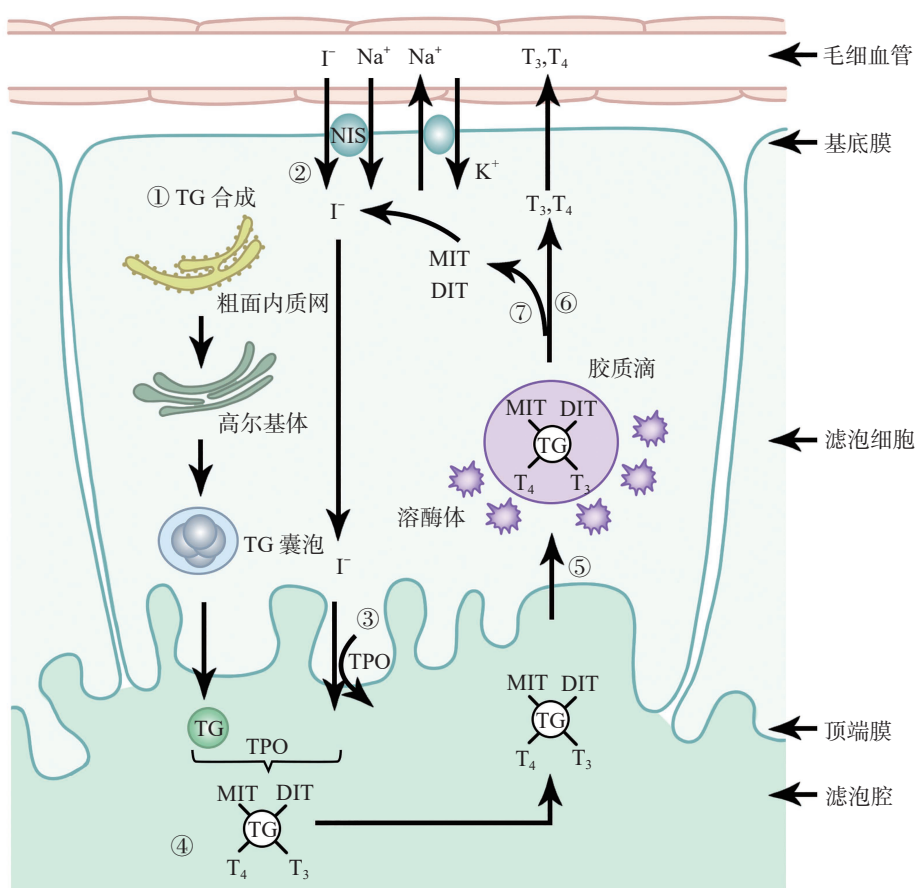


图 3-3-1 甲状腺激素的合成与分泌

TG. 甲状腺球蛋白; TPO. 甲状腺过氧化物酶; MIT. 一碘酪氨酸; DIT. 二碘酪氨酸

1. 聚碘

由小肠黏膜上皮细胞吸收入血液的碘，以 I^- 形式存在于血液中。甲状腺滤泡上皮细胞静息电位为 -50 mV ，滤泡内 I^- 浓度约为血 I^- 浓度的 30 倍。因此，滤泡上皮细胞摄取碘的过程是一种逆电 - 化学梯度进行的主动转运过程，称为碘捕获 (iodine trap)。滤泡上皮细胞基底膜上存在钠 - 碘同向转运体 (sodium-iodide symporter, NIS)，钠碘转运比为 $2:1$ ，以同向转运方式将 I^- 转运入细胞内，继而在细胞顶端膜上碘转运蛋白的帮助下转运至滤泡腔中。转运中能量间接来源于钠泵提供的势能，故聚碘为继发性主动转运。如用钠泵抑制剂如哇巴因 (ouabain) 抑制 NIS 活动，则甲状腺聚碘作用立即出现障碍。高氯酸根离子 (ClO_4^-)、硫氰酸根离子 (SCN^-) 和硝酸根离子 (NO_3^-) 等可与 I^- 竞争 NIS，从而抑制甲状腺的聚碘作用。碘转运蛋白异常可影响聚碘，TSH 则促进聚碘。

2. 碘的活化

碘的活化发生在滤泡上皮细胞顶端膜微绒毛与滤泡腔的交界处。在 H_2O_2 存在的条件下，摄入滤泡上皮细胞的碘离子在 TPO 的作用下迅速被氧化为“活化碘”。TPO 缺乏可影响碘的活化，导致 TH 合成障碍，引起甲状腺功能减退。



Note

3. 酪氨酸的碘化

活化碘迅速“攻击”甲状腺球蛋白中的酪氨酸残基，瞬间即可取代苯环 3,5 位置上的氢，称为酪氨酸的碘化（iodination）。若取代苯环 3 位上的 H^+ ，则生成一碘酪氨酸（monoiodotyrosine, MIT）；若取代苯环 3,5 位上的 H^+ ，则生成二碘酪氨酸（diiodotyrosine, DIT），碘化过程完成。

4. 缩合

在 TPO 的催化下，同一甲状腺球蛋白分子内的两个 DIT 耦联生成 T_4 ，一个 MIT 与一个 DIT 耦联形成 T_3 和极少量的 rT_3 ，称为缩合（condensation）或耦联（coupling）。正常成年人甲状腺内有机碘化物的大致比例为：MIT 约 23%，DIT 约 33%， T_3 约 7%， T_4 约 35%， rT_3 等约 1%。此比例可因甲状腺含碘量影响而变化，当甲状腺含碘量增多时，DIT 增多， T_4 的含量也相应增加；当机体缺碘时，由于甲状腺球蛋白分子上 MIT 增多而 DIT 减少， T_3 增多。

影响甲状腺激素合成过程的任意环节均可影响 TH 的合成，如碘缺乏、TPO 活性降低、碘的活化障碍、 H_2O_2 生成障碍或甲状腺球蛋白异常等。

二、甲状腺激素的代谢

（一）甲状腺激素的分泌

合成的 TH 储存于细胞外的滤泡腔内，其储存有两个特点：一是储存于细胞外，甲状腺球蛋白上的 T_3 、 T_4 ，以胶质的形式储存于滤泡腔内，甲状腺激素是体内唯一在内分泌细胞外储存的激素；二是储存量大，可供机体利用 50 ~ 120 天。所以临床应用抗甲状腺药物治疗甲状腺功能亢进时，需要较长时间才能发挥疗效。

TH 的分泌受 TSH 的调控。在 TSH 的作用下，甲状腺滤泡上皮细胞顶端膜微绒毛伸出伪足，以吞饮的方式将含甲状腺球蛋白的胶质摄入细胞内形成胶质滴，随即胶质滴与溶酶体融合形成吞噬体，在溶酶体中蛋白酶的作用下，水解甲状腺球蛋白分子上的肽键，MIT、DIT、 T_3 、 T_4 随之由甲状腺球蛋白分子中分离出来进入胞质，进入胞质内的 MIT 与 DIT 在脱碘酶（deiodinase）的作用下迅速脱碘，脱下的碘大部分被重新利用。进入胞质内的 T_3 、 T_4 则迅速从滤泡细胞底部分泌进入血液循环，而甲状腺球蛋白可被甲状腺细胞再分解利用。

人体每天产生 T_4 80 ~ 100 μg ，全部来源于甲状腺。每天产生 T_3 20 ~ 30 μg ，20% 来源于甲状腺，80% 由血液中的 T_4 脱碘而来，故血液中的 T_4 是 T_3 的贮存库。

（二）甲状腺激素的运输

TH 释放入血后，99% 以上与血浆蛋白结合。血浆中与 TH 结合的蛋白质主要有三种：甲状腺素结合球蛋白（thyroxine-binding globulin, TBG）、甲状腺素转运蛋白（transthyretin, TTR）和白蛋白，其中与 TBG 结合的 TH 约占结合总量的 75%。以结合形式存在的 TH 无生物活性，只有游离形式存在的 TH 才具有生物活性，但以游离形式存在的 TH 在血液中含量极少，不到总量的 1%。结合型和游离型的 TH 可相互转



化,保持动态平衡。临床上可通过测定血液中 T_4 与 T_3 的含量来了解甲状腺的功能状态。

(三) 甲状腺激素的降解

TH主要在肝、肾、骨骼肌等部位降解,降解的方式有脱碘代谢、与葡萄糖醛酸结合、脱氨基和羧基等。 T_4 半衰期为6~7d, T_3 半衰期1~2d。

脱碘是TH降解的最主要方式, T_4 在外周组织中脱碘酶的作用下脱碘转变为 T_3 (45%)和 rT_3 (55%)。 T_4 脱碘转变为 T_3 或 rT_3 取决于机体的状态,若机体处于寒冷环境中, T_4 脱碘产生的 T_3 比 rT_3 多;而在应激、妊娠、饥饿、代谢紊乱、肝脏疾病、肾衰竭等情况下, T_4 转化为 rT_3 较多。血液中80%的 T_3 来源于 T_4 外周脱碘,其余为甲状腺直接分泌;绝大部分的 rT_3 由 T_4 脱碘而来,极少量为甲状腺直接分泌。 T_3 或 rT_3 同样经脱碘作用而降解,脱下来的碘随尿排出,或被甲状腺摄取再利用。约15%的 T_4 和 T_3 在肝中与葡萄糖醛酸或硫酸结合,经肠肝循环随胆汁进入小肠,最终随粪便排出;约5%的 T_4 和 T_3 在肝和肾组织脱去氨基和羧基,以四碘甲状腺乙酸和三碘甲状腺乙酸等形式随尿排出。

三、甲状腺激素的作用机制

TH属于胺类激素,但由于具有亲脂性特征,可穿过细胞膜和细胞核膜,与核内甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, THR)结合,THR包括 α 和 β 两种类型, α 受体在心脏、骨骼肌和棕色脂肪中高度表达, β 受体在脑、肝、肾中高度表达。THR与 T_3 的亲合力很高,约为 T_4 的10倍。THR的结构与其他核转录因子家族成员结构相似,包括配体结合域、DNA结合域和转录激活域,每个区域都有不同的功能。THR在核内若不与TH结合时,与DNA分子的甲状腺激素反应元件(thyroid hormone responsive element, TRE)结合,使相关基因处于沉默状态。

TH进入细胞后除了与核受体结合,影响转录过程外,在核糖体、线粒体以及细胞膜上也发现了它的结合位点,可能对转录后过程、线粒体的生物氧化作用以及膜的转运功能均有影响。因此,甲状腺激素的作用机制十分复杂。

此外, T_3 、 T_4 还可引起一些快速效应,如 T_3 、 T_4 对氧化磷酸化反应、离子通道状态、葡萄糖与氨基酸的跨膜转运、第二信使-蛋白激酶信号等的作用,是通过快反应的非基因组效应发挥作用的,而不是通过核受体介导的基因调节效应。在心肌、骨骼肌、脂肪和垂体等组织均发现存在 T_3 、 T_4 的非基因组效应。

四、甲状腺激素的生理作用

TH作用于机体的绝大多数组织,生物效应广泛,在促进生长发育、调节新陈代谢等方面发挥重要的作用,是维持机体稳态的基础性激素。

(一) 促进生长发育

TH是胎儿和新生儿脑发育的关键激素。胚胎期间 T_3 、 T_4 能促进神经元的增殖、分化和突触的形成;促进神经元骨架发育,促进胶质细胞的生长和髓鞘的形成,诱导



神经生长因子和某些酶的合成等。

在人类和哺乳动物，TH 是维持正常生长发育不可缺少的激素，特别对骨和脑的发育尤为重要。

TH 能和 GH 协同调控幼年期的生长发育。TH 可刺激骨化中心的发育成熟，加速软骨骨化，促进长骨和牙齿生长。TH 缺乏将影响 GH 发挥正常作用，导致长骨生长缓慢和骨骺闭合延迟。先天性甲状腺发育不全的患儿出生时的身高可基本正常，但脑的发育已受累。一般在出生后数周至 3 ~ 4 个月，这些患儿就会表现出明显的智力低下和长骨生长迟滞。此外，TH 还能提高组织细胞对胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor, IGF-1）的反应性，也有利于促进生长发育。若胚胎期及幼儿期缺乏 TH，可导致不可逆的神经系统发育障碍，骨骼的生长发育延迟或停滞，出现严重的智力低下、身材矮小、牙齿发育不全等症状，称为克汀病（cretinism，或称呆小症）。胚胎发育 12 周之前的甲状腺不具备聚碘和合成 TH 的能力，这一阶段胎儿生长发育所需要的 TH 必须由母体提供，所以，呆小症的防治应从妊娠期开始，在缺碘地区应在妊娠期补充碘，保证母体有足够的 TH 合成，以预防克汀病的发生，降低发病率，出生后如果发现有甲状腺功能减退的表现，应尽快补给 TH。

（二）调节新陈代谢

1. 增强能量代谢

TH 可提高绝大多数组织的耗氧量，增加产热。TH 对不同组织的产热效应不同，可能与这些组织中甲状腺激素受体的分布密度有关，对心脏的效应最为显著，但对脑、性腺（睾丸）和脾等组织无明显影响。正常条件下，1 mg T_4 可使机体产热增加 4200 kJ（1000 kcal），基础代谢率（basal metabolic rate, BMR）提高 28%，耗氧量也相应增加。BMR 的正常范围在 $\pm 15\%$ 之内。

2. 调节物质代谢

生理水平的甲状腺激素对糖、蛋白质、脂肪的合成和分解代谢均有影响，而且对代谢的影响也十分复杂，常表现为双向作用。

（1）糖代谢：TH 具有升高血糖的作用，主要机制如下。

- ①加速小肠黏膜对葡萄糖的吸收；
- ②促进肝糖原分解；
- ③促进肝脏糖异生；
- ④加强肾上腺素、胰高血糖素、皮质醇和生长激素的升血糖效应。

另外，TH 可同时加强外周组织脂肪和肌肉对葡萄糖的利用，因而又有降低血糖的作用。所以，甲状腺功能亢进患者常表现为进食后血糖迅速升高，甚至出现糖尿，但随后血糖又能很快降低。

（2）蛋白质代谢：TH 对蛋白质的合成和分解也存在双向调节作用。生理情况下，TH 能促进蛋白质的合成，呈正氮平衡，有利于机体的生长发育及维持各种功能活动；但 TH 分泌过多时，则加速蛋白质的分解，使尿氮含量增加，呈负氮平衡。因此，甲状腺功能亢进时，以骨骼肌为主的外周组织蛋白质分解加速，可引起尿酸含量增加，

