

## · 综述与编译 ·

## 核医学激素测定在甲状腺疾病中的应用

天津医科大学附属总医院核医学科(天津,300052) 卢佩章 综述

**摘要:**叙述了应用核技术测定血清 STSH、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 等项参数来评价甲状腺疾病的甲状腺功能;介绍了血清内抗甲状腺抗体、抗甲状腺自身抗体、Tg 与降钙素的测定在甲状腺疾病中的应用;并对一些特殊类型甲状腺疾病如 T<sub>3</sub> 甲亢、T<sub>4</sub> 甲亢、高 TSH 甲亢及甲状腺激素不应症(或称甲状腺激素抵抗综合征)等方面的应用进行阐述。

**关键词:**甲状腺功能 甲状腺疾病 放射免疫测定

对近年来采用核医学激素测定技术,在甲状腺疾病的诊断、鉴别诊断、随访及预后等方面的应用情况,分别从甲状腺功能(以下简称甲功)测定、免疫及其他异常功能测定、在某些特殊类型甲状腺疾病中的应用三个方面加以叙述。

## 1 甲功测定

## 1.1 新策略的提出及临床应用

近年来,不少学者探讨了放射性核素测定甲状腺功能的策略问题。

(1)Caldwell 等<sup>[1,2]</sup>提出用免疫放射分析法的 STSH(高灵敏度促甲状腺激素)来代替旧有的放射免疫法的 RTSH(常规测定 TSH),同时采用放射免疫测定的 FT<sub>3</sub> 和 FT<sub>4</sub> 药盒,来判断被测者的甲状腺功能。如图 1 所示。

(2)1989 年,Hamburger 等<sup>[3]</sup>认为,目前对甲功的测定可分为三类:一类是过时的试验,包括 T<sub>3</sub>RU(T<sub>3</sub> 树脂摄取)、FT<sub>4</sub>I(游离 T<sub>4</sub> 指数)、FT<sub>4</sub> 放免测定一步法、常规的 TSH 放免测定、TT<sub>3</sub> 放免测定;第二类是用处有限的实验,包括 TT<sub>4</sub>(放免测定)、TBG(放免测定)、TRH 兴奋试验、RAIU(甲状腺吸<sup>131</sup>I 率);第三类是可靠的试验,包括 FT<sub>4</sub> 两步法放免测定、FT<sub>3</sub> 磁颗粒放免测定及高灵敏度的 STSH 免疫放射性测定。作者在诊断甲亢

或甲低时,除了诊断血清 STSH、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 外,还增加了 RAIU 和抗甲状腺抗体(指 TgAb 及 TmAb 等)的测定。详见图 2 及图 3 所示。

## 1.2 引起甲功测定异常的原因

血清异常蛋白(尤其是 TBG)的增高与减少,可影响血清 TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub> 的测定结果,而 FT<sub>3</sub> 及 FT<sub>4</sub> 测定均不受此影响,但可受到下列因素的影响而发生异常。

## 1.2.1 机体内缺乏 5'-脱碘酶

常由某些药物引起抑制或造成酶缺乏,如地塞米松、心得安可抑制周围组织的 5'-脱碘酶,胆囊含碘造影剂及乙胺碘呋酮可降低垂体与周围组织的 5'-脱碘酶,结果使 T<sub>4</sub> 转变为 T<sub>3</sub> 及 FT<sub>3</sub> 减少,而 T<sub>4</sub> 及 FT<sub>4</sub> 则增高。另一少见的原因系家族性或先天性 5'-脱碘酶缺乏。

## 1.2.2 甲状腺激素与异常蛋白结合的同时伴有 5'-脱碘酶缺乏

常发生于甲状腺正常病态综合征。

## 1.2.3 其他非甲状腺本身的疾病

①甲状腺激素不应症,包括全身性或限于垂体及限于外周等的不应症;②急性精神病;③妊娠性剧吐(Hyperemesis gravidarum)。后两者常可导致 FT<sub>4</sub> 暂时性升高,一般可自行恢复正常。

## 1.2.4 药物

例如:服用  $T_4$  可使  $FT_4$  升高,  $STSH$  水平下降;服用  $T_3$  可使  $FT_3$  升高、 $STSH$  及  $FT_4$  下降;安非他明的用量过大可导致  $FT_4$  及  $FT_3$  升高;服用肝素的患者,常可见到  $FT_4$  升高、 $FT_3$  正常、 $STSH$  降低; $FT_4$  升高的原因可能是由于在测  $FT_4$  时,患者服肝素后产生了游离脂肪酸所致。

针对上述出现的种种复杂情况,为了进一步排除甲亢,归纳如表 1 所示。

### 1.3 临床应用的优缺点<sup>[2,4]</sup>

#### 1.3.1 $STSH$ 的测定

优点甚多,例如在多数情况,根据这一项测定即可判断被测者在甲状腺功能是正常、甲亢或甲低。另外还明确提出了当  $FT_3$ 、 $FT_4$  正常,而  $STSH$  低于正常时应视为“亚临床甲亢”的新观点,对极轻度甲亢的早期诊断具有重要意义。其缺点<sup>[1,3]</sup>: $STSH$  在正常与甲亢之间仍允许有 5% 以内的交叉;用抗甲状腺药物治疗时,由于  $STSH$  恢复正常的时间慢于  $FT_3$  及  $FT_4$ , 故意义不大;对垂体分泌  $TSH$  瘤引起的高  $TSH$  甲亢,  $TSH$  反而明显升高;下丘脑性甲低,血清  $TSH$  亦可增高(由于垂体分泌生理活性低但免疫活性较高的  $TSH$  所致);在甲状腺激素不应症中,  $STSH$  亦无重要意义。

#### 1.3.2 $FT_3$ 及 $FT_4$ 的测定

其临床意义主要有三点:

①用于诊断:对轻度或疑似甲亢诊断,有人认为以血清  $FT_3$  测定最优;对轻度甲低诊断,测定血清  $FT_4$  也有很大价值; $FT_4I$  虽然基本上能反映  $FT_4$  水平,但不能获得  $FT_4$  具体值。

②用于治疗:无论是甲亢(用  $FT_3$  观察)或甲低(用  $FT_4$  观察),在治疗过程中,测定血清  $FT_3$  或  $FT_4$  对用药剂量(过多或过少)、预后判断及有无复发等均有参考价值,  $FT_4$  测定对新生儿甲低治疗的预后随访也有意义。

③了解疾病的甲状腺激素代谢情况:因

为  $FT_3$  及  $FT_4$  具有生理活性,比  $TT_3$  及  $TT_4$  更为重要,如再配以血清  $rT_3$ 、 $TSH$ 、 $TRH$  甚至  $T_1$ 、 $T_2$  的测定,对全面了解甲状腺激素的代谢情况甚为裨益。

其缺点为:血清  $FT_4$  及  $FT_3$  在一般情况下是高、低一致的,但在  $T_3$  毒症及  $T_4$  毒症中则出现明显的不一致;对甲状腺激素不应症,诊断意义不大;当原发性甲低患者应用甲状腺激素制剂治疗时,因制剂内所含  $T_3$  及  $T_4$  的剂量不同,常不是生理性比例,因而测定患者  $FT_4$  或  $FT_3$  来判断其甲功状态也无重要意义。尽管如此,由于这一新策略的转变,采用了免疫放射测定  $STSH$  的新技术,解决了不少过去难以解决的问题。

## 2 免疫及其他异常功能的测定<sup>[2]</sup>

### 2.1 抗甲状腺抗体的测定

#### 2.1.1 分类

##### 2.1.1.1 抗膜受体抗体及与受体相关结构的抗体

统称为  $TSH$  受体抗体( $TRAb$ )。它又可分为兴奋性抗体及抑制性抗体两类。

有兴奋功能的,如甲状腺刺激抗体( $TSAb$ ),又称甲状腺刺激免疫球蛋白( $TSI$ );此外还有以往测定的长效甲状腺刺激激素( $LATS$ )及其保护体( $LATS-P$ )等。这类免疫球蛋白可以与甲状腺滤泡细胞膜的  $TSH$  受体结合,可引起腺苷环化酶的活化,  $cAMP$  增加,甲状腺激素的合成与分泌增加,其作用与  $TSH$  相似,但不象  $TSH$  那样受到  $T_3$ 、 $T_4$  的负反馈调节,而是使  $T_3$ 、 $T_4$  持续性增加,引起甲亢。除兴奋功能的抗体外,尚有刺激甲状腺生长的激素,称为甲状腺生长刺激免疫球蛋白( $TGPI$ )。这类抗体与  $TSI$  不同,它不引起腺苷环化酶的活化,故而不会产生甲亢,但可促进  $DNA$  与  $ANDPH$  的合成,进而促使甲状腺细胞生长。在 Graves 病患者中,  $TGPI$  的检出滴度与甲状腺肿大程度明显相关,但与病情轻重无相关关系。最近国内

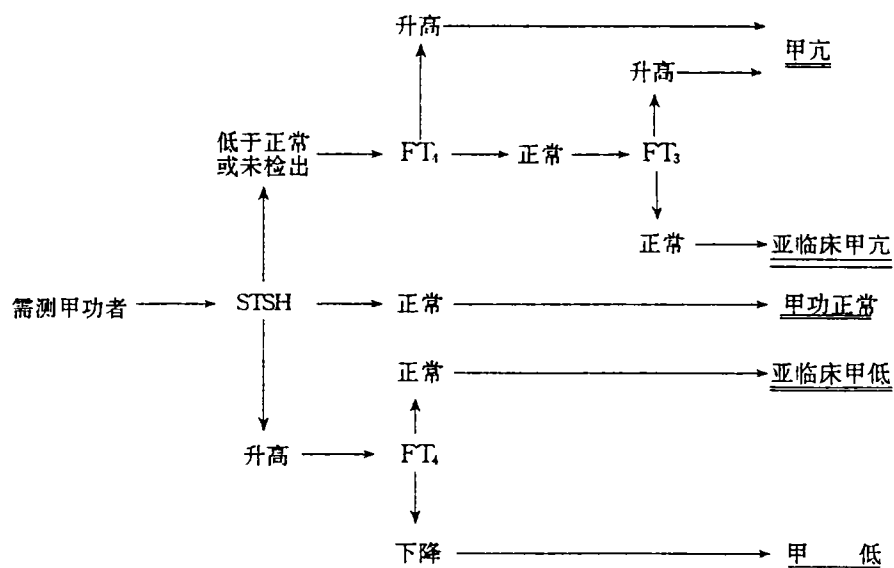


图1 用STSH、FT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>判断甲状腺功能

注:本方案不适用于非甲状腺疾病的诊断,亦不宜用于判断用甲状腺激素替代治疗患者的甲状腺功能状态

(摘自 Cadwell 等, 1985)

表1 出现以下复杂情况如何排除甲亢(根据 Hamburger 修改)

结果类型			对诊断的考虑	可排除
STSH	FT <sub>4</sub>	FT <sub>3</sub>		
N 或 ↓	↑	↓	5'-脱碘酶缺乏 甲状腺正常病态综合征 地塞米松 心得安	①STSH 正常时可排除甲亢 ②TRH 试验 STSH ↑ 应否定甲亢, 虽然合并有 STSH 正常低值 ③出现 FT <sub>3</sub> ↓, 可排除甲亢
N 或 ↑	↑	↓	碘油造影剂(胆囊) 乙胺碘呋酮 甲状腺正常病态综合征	STSH 正常及 ↑ 即可排除甲亢
N 或 ↑	↑	↑	甲状腺激素外周不应症 安非他明 垂体 TSH 不恰当地分泌过多	①当 STSH 正常或 ↑ 时即可排除甲亢 ②但有例外, 当垂体分泌 TSH 有异常增高时为例外, 此时需检查垂体情况
↓	↑	N	T <sub>4</sub> 毒症 病人服用 T <sub>4</sub> 急性精神病或服用肝素者 妊娠剧吐	①甲状腺吸 <sup>131</sup> I 率低, 考虑服用 T <sub>4</sub> ②对急性精神病及服用肝素者, 检查 T <sub>3</sub> 抑制试验能有所帮助 ③妊娠剧吐者可继续观察, 患者可自行恢复
↓	N 或 ↓	↑	T <sub>3</sub> 毒症 病人服用 T <sub>3</sub>	①FT <sub>4</sub> 正常而且甲状腺吸 <sup>131</sup> I 率正常或增高时, 考虑为 T <sub>3</sub> 毒症 ②若 FT <sub>4</sub> 低于正常而且甲状腺吸 <sup>131</sup> I 率亦低时, 考虑病人服用 T <sub>3</sub> 所致

注: N 为正常, ↑ 为高于正常, ↓ 为低于正常

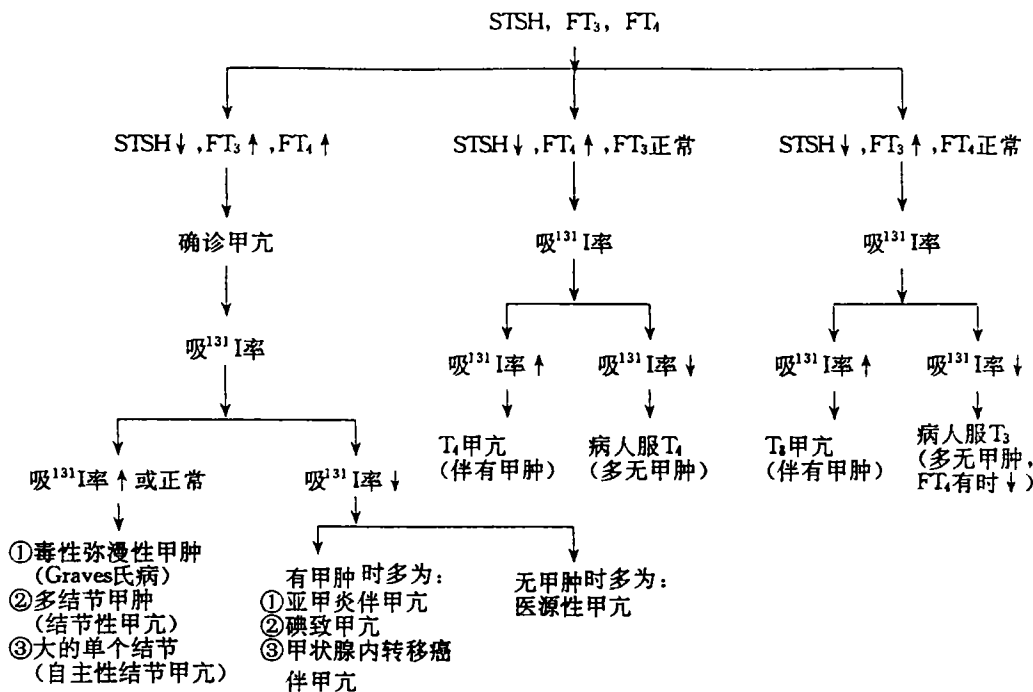


图2 临床上确诊为甲亢的步骤 (根据 Hamburger 修改)

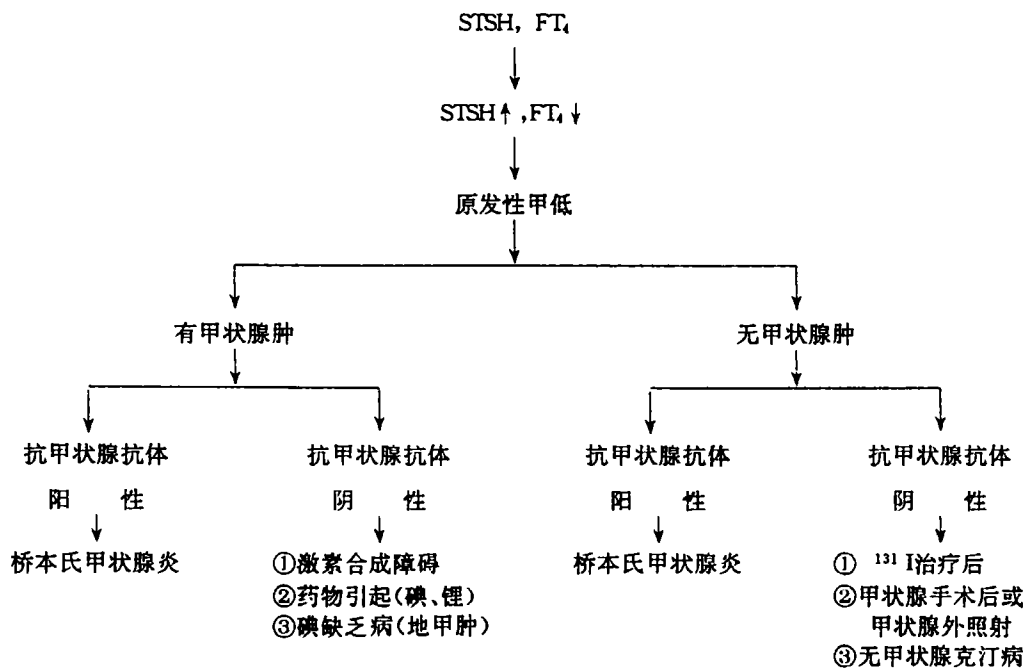


图3 临床上确诊为甲低的步骤 (根据 Hamburger 修改)

于山西省内陆地方性高碘地甲肿居民中查出 TGPI 阳性者可高达 60%以上,且与甲状腺

肿程度呈正相关。

除上述兴奋性抗体外,尚有抑制性抗体以及非受体的细胞表面抗体。较常用者为甲状腺功能抑制抗体(TFIAb),又称促甲状腺激素结合抑制免疫球蛋白(TBII)。这类抗体的重要特点是它与甲状腺细胞膜上的TSH受体结合后,不引起受体活化,却抑制了受体的功能,使得TSH受体得不到外源性刺激,从而使细胞分泌T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>的功能下降。有人研究认为,TFIAb有两种类型,一类作用在受体水平,另一类作用可能包括受体及受体后某些相关结构的环节。目前在原发性甲低、桥本氏甲状腺炎以及放射性碘治疗甲亢后引起的甲低患者中均有测到此种抗体的报道。

随着近年来独特型-抗独特型免疫网络学说在自身免疫性疾病应用研究方面的进展,人们尝试用独特型-抗独特型理论(Id-anti-Id)来解释TRAb与GD发病关系<sup>[5,6]</sup>。所谓独特型(Idiotype, Id),为抗体分子V区的抗原结合部位,它具有免疫原性,可刺激机体产生抗独特型抗体(anti-Id)。我国富宁等<sup>[7]</sup>及陈榕等<sup>[8]</sup>亦有报道,但至今尚未能广泛应用于临床测定。

#### 2.1.1.2 抗甲状腺细胞内各种组织成份的抗体

如抗微粒体抗体(TmAb)、抗人类甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、抗胶质抗体(C<sub>2</sub>-Ab)。

#### 2.1.2 应用概况

现对常用的TRAb、TSI、TgAb及TmAb分别简介如下。

##### 2.1.2.1 TSH受体抗体(TRAb)及甲状腺刺激免疫球蛋白(TSI)的应用

①用于诊断Grave氏病。约80%~100%患者可检出TRAb及TSI,如TRAb及TSI增高,即使其它化验正常,仍应考虑此病。对Grave氏病,如血TSI升高,常表明有复发;下降则表明痊愈。对<sup>131</sup>I治疗甲亢疗效的判断,TSI升高多表明疗效较好,但有人

认为与此无关。

②用于孕妇及新生儿甲亢的诊断。孕妇中若TSI升高,预示婴儿可能罹患甲亢。新生儿若TSI升高,则患甲亢机会更多。

##### 2.1.2.2 抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)及抗微粒体抗体(TmAb)的应用

正常人血清内TgAb升高者占2%,TmAb升高者占10%左右,但临床发展为甲亢者仅1%~2%。若血清TSH同时处于边缘性高值者,则有3%~5%的正常人在日后可发展成为临床甲低。

①低滴度增高。TgAb、TmAb低度增高,可发生在亚急性甲状腺炎,表明患者可能有抗体的遗传倾向。以上情况亦可发生在甲状腺癌患者,但对鉴别良性或恶性结节并无价值。若孕妇在产后发生上述情况,应该警惕发生产后甲状腺炎。若在非毒性结节甲状腺患者中出现低滴度TgAb及TmAb的增高,并不表明患者有甲亢或甲低出现。另一种值得注意的疾病是,我们称为多腺体衰竭综合征(PFS)或称为多内分泌腺低下症(MED)。这是1926年Schmidt氏首先报告阿狄森氏病合并甲状腺功能低下的病例,称Schmidt氏综合征。以后发现,甲状腺功能低下常与以下疾病如桥本氏甲状腺炎、Grave氏病、亚急性甲状腺炎、产后甲状腺炎、阿狄森氏病、胰岛素依赖性糖尿病、恶性贫血、红斑性狼疮、少年类风湿性关节炎、Turner氏综合征、Down氏综合征等同时存在。经研究还发现有抗肾上腺组织抗体、抗性腺抗体、抗甲状腺组织抗体、抗胰岛素细胞抗体等,临床上有甲低、性功能低下及肾上腺皮质醇功能低下等症状。此种疾病的TgAb及TmAb均有轻度增高。

②抗体滴度有中等或高度增高。在95%桥本氏甲状腺炎患者可见到,表明患者有甲状腺功能衰竭。在50%~70%Grave氏患者亦可见到,但患者表现为甲亢,这是由于患者同时有TSI明显升高所致。值得指出的是,这类TgAb及TmAb同时增高的患者,在治

疗后容易出现甲低。另外,混合型的自家免疫性甲状腺疾病,又称桥本氏毒症(Hashimoto xicosis)亦经常见到。1972年 Graves 及 Thompson 报告 14 例典型自免甲状腺炎中有 13 例转变为甲亢,1974 年 Lamberg 亦有报告,以上抗体均可阳性。

### 2.2 抗甲状腺自身抗体的测定

正常情况下,甲状腺激素在血液中仅与甲状腺激素结合球蛋白(TBG)、甲状腺激素结合前白蛋白(TBPA)和白蛋白(ALB)相结合。但在某些特殊情况下,甲状腺激素还可以和体内免疫球蛋白进行异常结合,这些免疫球蛋白来自机体自身产生的甲状腺激素抗体。自 1956 年 Robbins 等首先观察到 1 例甲状腺癌患者血清甲状腺素与  $\gamma$  球蛋白有异常结合现象,近 30 多年来有关抗甲状腺激素自身抗体(THAA)的报道日益增多,这种抗体多见于甲状腺自身免疫性疾病,如桥本氏甲状腺炎以及甲亢、甲低等。我院自 1985 年 1 月至 1986 年 2 月曾连续发现 3 例 THAA 阳性患者,例 1 为典型甲亢(即 Graves 病),检测到  $T_3$  和  $rT_3$  自身抗体;例 2 亦系典型甲亢,例 3 则为桥本氏甲状腺炎,后两例血清中有  $T_3$ 、 $T_4$  及  $rT_3$  自身抗体共存。上述抗体经免疫方法鉴定证实为 IgG,并同时检出病人血清中有不同程度的抗 Tg 及抗 m 抗体。

目前普遍认为,与自身抗体结合的甲状腺激素无生理活性;由于甲状腺激素的分子量较低,并不具备免疫原性,亦不能刺激机体产生抗体,为何在某些临床情况下能够产生这类抗体,至今尚未阐明,因而研究 THAA 对揭示甲状腺疾病的自身免疫过程,有重要价值。此外,由于这类自身抗体还能够对常规放免测定结果产生严重的干扰作用,故具有特殊意义。一般说来,①使用双抗体、固相分离技术,可使被测的甲状腺激素值产生偏高的假象;②使用 PEG、活性炭、树脂分离技术,则产生偏低的假象。由此可见,THAA 对测定结果的影响足以能够混淆临床诊断。因

此,对于 THAA 阳性病人,需根据临床表现、体征及实验室检查结果进行综合性分析。尚可采用某些能排除自身抗体干扰的测定方法,如乙醇提取法、CPBA 法、平衡透析法等,以获得病人血清甲状腺激素水平的“真值”。因此,当血清的  $T_3$ 、 $T_4$  或  $rT_3$  检查结果与临床表现明显不符者,要考虑有 THAA 的可能性,应选择性地进行 THAA 的检测。

### 2.3 血清 Tg 的测定

血清 Tg 测定国内外已相继开展,多采用双抗法。过去人们一直认为 Tg 是一种“隔绝”抗原,不存在于周围血中,目前已知约 70%~80% 正常人血清中亦可测到微量 Tg<sup>[9]</sup>。

#### 2.3.1 Graves 甲亢

患者血清 Tg 可升高,用抗甲状腺药物后,血清  $TT_4$  及  $TT_3$  先后下降,但 Tg 下降缓慢,甲亢缓解 1~3 年后 Tg 可降至正常,甲亢症状加重或复发时,血清 Tg 又显著升高,故 Tg 水平对甲亢治疗及随访观察有一定临床价值。不少文献报道,由于 Graves 病常有 TgAb 阳性,会影响血清 Tg 真实水平的观察,但有人指出,若应用灵敏的双抗体法或当 TgAb 阳性滴度不高时,其影响不大,可不予考虑<sup>[9]</sup>。

#### 2.3.2 亚急性甲状腺炎(简称亚甲炎)及慢性甲状腺炎(简称慢甲炎)

亚甲炎时甲状腺实质炎性损害严重,故血清 Tg 水平升高明显,经治疗后甲状腺组织恢复,血清 Tg 应很快降至正常;如 Tg 水平仍高,表明未愈,应继续治疗,否则容易复发。慢甲炎初诊者血清 Tg 常高于正常,一是由于甲状腺被慢性炎症破坏,Tg 从被破坏的滤泡内释入血循环,另一是由于慢甲炎血清 TSH 升高,刺激慢甲炎病人分泌较多的 Tg。由于慢甲炎病人血清中常有高滴度的 TgAb,严重干扰 Tg 的放免测定,故慢甲炎病人血清 Tg 水平变化有何实际意义,尚待研究。

### 2.3.3 单纯性甲肿、甲状腺腺瘤、囊肿、甲状腺恶性肿瘤

#### 2.3.3.1 单纯性甲肿

血清 T<sub>g</sub> 稍高于正常,且升高程度与甲肿大小程度呈正相关,但与血清 TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub> 及 TSH 均无相关<sup>[2,9]</sup>。

#### 2.3.3.2 甲状腺腺瘤或囊肿

血清 T<sub>g</sub> 有轻度升高,但与甲状腺大小以及血清 TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub> 及 TSH 无相关关系。

#### 2.3.3.3 甲状腺癌

血清 T<sub>g</sub> 可明显升高,尤其是滤泡性癌更高,可达 1 000ng/ml 以上。但甲状腺髓样癌及未分化癌患者一般均在正常范围。Blabd 提出:血清 T<sub>g</sub> < 20ng/ml,提示无甲状腺癌; 20~60ng/ml,提示术后残留癌组织和见于少数病情活动者;>60ng/ml,系病情活动指标。因此,血清 T<sub>g</sub> 测定可帮助鉴别良、恶性肿瘤,可随访治疗效果及预后<sup>[9]</sup>。

#### 2.3.3.4 缺碘地区的甲状腺病人

缺碘地区有或无地甲肿(地方性甲状腺肿)居民血清 T<sub>g</sub> 均明显高于非缺碘地区正常人,而缺碘地区有甲肿患者其血清 T<sub>g</sub> 水平更高,而且与甲状腺肿大小、FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub> 比值及血清 TSH 呈正相关。补碘后居民无论有或无甲肿者,T<sub>g</sub> 及 TSH 水平均下降至正常范围,因此碘缺乏是 T<sub>g</sub> 升高的一个重要原因。而且,血清 T<sub>g</sub> 水平的放免测定对缺碘性地甲肿的防治与监测是一种非常有用的指标<sup>[9,10]</sup>。

### 2.4 血清降钙素的测定<sup>[11]</sup>

开始应用时,认为该项测定对甲状腺髓样癌有很高的诊断和随访应用价值,但日后发现仍有其不足之处:首先,该测定不是很灵敏,而且正常人与极轻度髓样癌者之间有重叠交叉现象。其次,某些非髓样癌患者如某些肺癌、乳癌亦可分泌降钙素,使血清降钙素增高。另外,血清降钙素水平在患者中波动较大,甚至患者已完全恢复正常时,仍可出现波动。所以当患者临床上表现为髓样癌,而血清

降钙素结果为正常时,需进一步做其他检查,如钙(2mg/kg)注入试验或 Pentagastrin(0.5mg/kg)注入试验,分不同时间取血测降钙素进行动态观察,若有明显上升,则可确诊。

### 3 某些特殊类型甲状腺疾病中的应用<sup>[2]</sup>

#### 3.1 T<sub>3</sub> 毒症或 T<sub>3</sub> 甲亢

1957年 Madager 首先报告 1 例,1970年 Sterling 复习 26 例,1972年 Hollander 复习 40 例,提出诊断标准如下:①有甲亢症状及体征,但常无突眼征,且心血管症状较明显;②PBI 或 TT<sub>4</sub> 正常(FT<sub>4</sub> 正常);③TT<sub>3</sub> 升高(FT<sub>3</sub> 升高);④甲状腺吸<sup>131</sup>I 率正常或增高,不被外源性 T<sub>3</sub> 抑制(即 T<sub>3</sub> 抑制试验呈现无抑制)。

T<sub>3</sub> 毒症出现的情况:①缺碘病区,患功能自主性腺瘤中的部分患者(多系孤立的毒性甲状腺肿,有时为多结节毒性甲状腺肿),或用碘制剂或 T<sub>3</sub> 防治后出现的碘致甲亢;②甲亢早期;③甲亢治疗后 T<sub>3</sub> 升高常系缓解后复发的先兆;④甲亢用抗甲状腺药物治疗后, T<sub>4</sub> 可先下降,而 T<sub>3</sub> 仍高,误认为是 T<sub>3</sub> 甲亢;⑤TBG 减少症合并甲亢时,亦可出现 T<sub>4</sub> 正常, T<sub>3</sub> 升高。

因而, T<sub>3</sub> 毒症是否系一种独立的疾病值得怀疑,考虑是否称为高 T<sub>3</sub> 综合征(High T<sub>3</sub> Syndrome)较好,因为有人发现 T<sub>3</sub> 毒症中,虽然 TT<sub>3</sub> 升高,但约有 10%~30%病人 FT<sub>3</sub> 是正常的,有的甚至低于正常,临床亦无明显甲亢症状;而有的虽 TT<sub>4</sub> 正常,但 FT<sub>4</sub> 却升高,为数不少(约 5~10%),故称为 T<sub>3</sub> 毒症似乎不妥。

#### 3.2 T<sub>4</sub> 毒症

近年来尚注意到有极少数甲亢患者的血清 TT<sub>3</sub> 及 FT<sub>3</sub> 均正常但 TT<sub>4</sub> 及 FT<sub>4</sub> 增高,且临床有甲亢症状,故称之为 T<sub>4</sub> 毒症,可发生于毒性弥漫性甲肿或毒性结节性甲肿,多数年龄在中年以上,一般情况较差,营养不

良,常伴有严重的间发感染,或曾经过某种手术治疗,或曾有服碘过多或用过糖皮质类固醇、β受体阻断剂(心得安)、乙胺碘呋酮等类药物。有人认为,服碘过多(碘负荷)可使甲状腺分泌 $T_4$ 增多,或由于上述原因使组织内 $T_4$ 脱碘成 $T_3$ ,出现障碍所致。总之,其病因及发病机理至今尚未阐明。

### 3.3 高TSH甲亢(或称TSH毒症)

#### 3.3.1 定义

临床上有甲亢,患者血清TSH、 $TT_3$ 、 $FT_3$ 、 $TT_4$ 及 $FT_4$ 均增高。

#### 3.3.2 病因分类

3.3.2.1 由于垂体肿瘤分泌TSH过多引起此种情况少见。Landolt等1973年收集文献(1970~1972),仅8例甲亢是因垂体瘤所引起,当垂体瘤切除后甲亢症状均消失。其组织学检查由酸性细胞组成者3例、嗜碱性者1例、嫌色者1例,其他原因如①异位TSH分泌征候群,系甲状腺垂体以外的能分泌TSH的肿瘤(多系恶性)如肺癌等;②由于胚胎内,特别是滋养层细胞可产生类似TSH的物质所致;③由于葡萄胎产生类似TSH的物质所致。

#### 3.3.2.2 由于选择性垂体无反应所引起

属于甲状腺激素不应症的一种类型,是遗传性疾病。当患者血清 $T_3$ 、 $T_4$ 增高时,垂体对此不发生负反馈反应,故TSH仍持续增高,但其他组织对 $T_3$ 、 $T_4$ 有正常反应,因而表现为甲亢,且血内TSH很高, $T_3$ 、 $T_4$ 亦高。

#### 3.3.2.3 家族性甲亢

亦系遗传性疾病。

有人认为系垂体前叶有缺陷所致,因此垂体TSH分泌细胞内缺乏5'-脱碘酶,导致来自周围血液的 $T_4$ 转复为 $T_3$ 的不足(目前认为 $T_3$ 及 $T_4$ 对垂体的负反馈作用是在垂体分泌TSH的细胞内进行的),因而 $T_3$ 核受体不能充分被 $T_3$ 占领,故使TSH分泌减少的负反馈作用减弱而TSH大量产生,随之甲状腺分泌 $T_3$ 、 $T_4$ 增加,引起甲亢。

### 3.4 甲状腺激素不应症(或称甲状腺激素抵抗综合征)<sup>[2,12]</sup>

1967年Refetoff首先报告甲状腺激素不应症3例,临床表现有聋哑、甲状腺肿并有甲低,可有智力差,X线检查骨骺呈特殊点彩样,且骨龄延迟,患者均有高PBI血症,系同胞。1972年同一作者又报告18例类似患者,发现轻型患者可无神经性耳聋,无点彩样骨骺,但有甲状腺肿及程度不同的骨龄落后;14例系散发性,多为儿童及青年,最小者系新生儿,男女之比为1.2:1;病例来自芬兰、比利时、丹麦、葡萄牙、希腊、意大利、德国、英国、墨西哥、日本的报道。国内有1例报道<sup>[12]</sup>。

#### 3.4.1 类型

①选择性垂体无反应。如上所述,系高TSH甲亢的一种,血中TSH、 $T_3$ 、 $T_4$ 均升高。

②选择性外周组织对甲状腺激素无反应。故患者血中 $T_3$ 、 $T_4$ 虽然增高,但患者仍处于甲低状态。由于垂体对 $T_3$ 、 $T_4$ 尚有反馈性抑制反应,故TSH可以正常。

③全身广泛组织(包括垂体及外周组织)对甲状腺激素呈低反应或无反应。患者血TSH、 $T_3$ 、 $T_4$ 均增高,但临床表现为甲低或正常。

#### 3.4.2 病因

系遗传性疾病,为受体缺陷病。由于靶器官内细胞对 $T_3$ 结合的核受体容量减少(约为正常人的1/20)以及亲和力大大降低所致。有的学者认为,受体的亲和力和受体的数量并无明显变化,而是 $T_3$ 受体(有α和β两种基因)的β基因有突变,此种变异的β受体使正常受体活性受到阻断和抑制,导致组织中 $T_3$ 受体对 $T_3$ 产生抗性。

严重患者的临床症状非常典型,为常染色体隐性遗传,轻的患者多系常染色体显性遗传,临床症状不明显。目前认为,绝大多数患者为常染色体显性遗传。

### 参 考 文 献

1 Caldwell G et al. Lancet, 1985; 8438: 1117



- 2 卢倜章. 医学情报资料, 1989; (1-2): 28-35
- 3 Hamburger JI. Diagnostic Method in Clinical Thyroidology. New York Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1989: 65
- 4 卢倜章. 国外医学·放射医学核医学分册, 1992; 16(2): 74-76
- 5 Nisonoff A et al. J Immunol, 1991; 147(8): 2429-2438
- 6 Watts R et al. Ana Rhem Dis, 1988; 47: 705
- 7 富宁等. 中华内分泌代谢杂志, 1991; 7(1): 17
- 8 陈格等. 中华内分泌代谢杂志, 1991; 7(1): 15
- 9 朱立群等. 中国实验临床免疫学杂志, 1992; 4(5): 26-29
- 10 朱立群等. 天津医学院学报, 1991; 15(4): 14-16
- 11 McDougall JR. Thyroid Disease in Clinical Practice, Chapman and Hall Medical, London New York ToKyo, Melbourne, Madras. 1992: 242
- 12 朱学素. 江苏医药, 1994; 20(3): 146~147

(收稿日期: 1994-06-02)

## 放射免疫显像与治疗的应用进展

广州一五七医院(广州, 510510) 任均田 综述  
 广州中山医科大学(广州, 510089) 林学颜 审校

**摘要:**对放射免疫显像和放射免疫治疗的方法学研究现状作了简要的回顾。重点介绍了单克隆抗体、放射性核素、实验动物模型的选用与技术要点, 及实际应用中应注意的几种影响因素。

**关键词:**放射免疫显像 放射免疫治疗 单克隆抗体 放射性核素 实验动物模型

### 1 试剂

RII(放射免疫显像)与RIT(放射免疫治疗)所用试剂为放射性核素标记的McAb, 各自的应用情况如下。

#### 1.1 McAb

用于RII和RIT的McAb迄今多为鼠源性McAb, 其特点是制备简单、性质稳定、纯化方便、产量高, 不足之处是人体内多次应用会产生人抗鼠抗体(HAMA), 影响应用效果甚至发生过敏反应<sup>[1]</sup>。解决该问题的办法是制备人源性McAb, 但人源性McAb的制备存在两大问题: 难以建立人骨髓瘤细胞系和难以获得人免疫B淋巴细胞。这阻碍了人源性McAb的发展, 却激发了利用基因工程构建McAb的发展。近年来已成功制备了嵌合抗体、CDR(互补限定基因)移植抗体及完全类似人抗体的McAb。

嵌合抗体于1985年由Morrison等<sup>[2]</sup>首

先报道, 其基本方法是用DNA重组技术把克隆小鼠重、轻链V区基因与人的C区基因重组, 再把此重组基因以各种方式引入小鼠骨髓瘤细胞或其它细胞, 使其表达分泌所需的McAb。类人或CDR移植体于1988年由Reichmann等<sup>[3]</sup>制备成功, 其基本原理是嵌合抗体的扩展, 不同之处在于并非把整个鼠重链和轻链V区基因植入人基因中, 而是把三个互补限定基因分别植入人免疫球蛋白重链与轻链区。完全类似人抗体的McAb于1990年才制备成功<sup>[4]</sup>, 其原理是在免疫或非免疫个体中随机混合重链和轻链产生全新的Fab或Fv抗体。这在McAb制备方面是一个新的突破。

McAb的另一进展是“双功能抗体”(BsAb)的制备成功。即用化学方法联结二个不同的McAb或融合二个杂交细胞株以产生杂交——杂交瘤。BsAb可结合体液和细胞免疫二种功能, 能更有效地破坏肿瘤细胞。