维普资讯 http://www.cqvip.com

重庆医科大学学报 1992年第17卷第4期

260-263

下丘脑垂体移植的实验研究*

第一医院神经外科 霍 钢 吕孟达
神经疾病研究室 郑履平

R651.13

提 要 将近亲繁殖的新生兔垂体分别移植到成兔下丘脑正中隆起下方和三脑室底部，1～2月后处死动物行组织学检查，并对手术前后血清PRL及T_4水平行放免测定。结果两部位移植物均成活，但有淋巴细胞浸润。正中隆起下方移植组垂体细胞内分泌颗粒正常，血清PRL、T_4水平均恢复到术前，提示内分泌功能重建成功。三脑室底移植组垂体细胞内多数缺乏分泌颗粒，尽管血清PRL水平恢复到术前，T_4水平却明显低下，提示内分泌功能未能重建。实验证明下丘脑促垂体区是垂体移植的最佳部位

关键词 下丘脑；垂体；移植术；催乳素；甲状腺素
中图分类号 R617；R651.13

垂体移植实验从1934年发展至今，仍处在动物实验和临床探索阶段。综观这些实验的目的，均旨在如何选择最佳的移植方法、部位和克服免疫排斥反应。我们试图通过下丘脑不同部位的垂体移植，比较下丘脑促垂体区与非促垂体区的垂体移植物成活与分泌功能重建情况。

* 系国家自然科学基金资助项目

THE MYOCARDIAC HISTOPATHOLOGY IN THE PATIENTS WITH SEVERE ARRHYTHMIAS

Zhang Zuocai, et al
Dept. of Forensic Medicine

Histopathological findings of endomyocardial biopsies from 34 cases with severe arrhythmias were described. The clinical manifestations of these cases included third degree atrioventricular block (18 cases), sick sinus syndrome (9 cases) and paroxysmal ventricular tachycardia (7 cases). Twenty six cases (76.5%) showed variable histological changes, such as myocarditis (29.4%) and non-specific lesions(47.1%). The correlation between the clinical and the pathologic findings are discussed

KEY WORDS Arrhythmia; Endomyocardial biopsy

维普资讯 http://www.cqvip.com

材料与方法

1. 实验动物及分组

受兔为成年日本大耳白兔，体重1.8～3kg，兔龄3～5月，雌雄不限。供兔为近亲繁殖的新生兔（1～3d）。动物由本市实验动物中心提供。实验分为4组：a.假手术对照组；b.单纯垂体切除对照组；c.正中隆起下方移植组（切除垂体后立即移植）；d.三脑室底立体定向移植组（2～3周后再切除垂体）。

2. 手术方法

用3%戊巴比妥钠麻醉（1.5ml/kg，i·v），常规气管内插管，在严格无菌条件下，采用显微技术操作。a组按Rennie[1]介绍的颈前外侧舌骨下咽旁入路暴露蝶骨底。b组于基蝶骨的海绵孔和蝶枕联合之间钻孔，切开鞍底硬膜后行垂体切除。c组在切除垂体后显露鞍隔孔，将预先吸入穿刺针尖端内的移植垂体置于鞍隔孔上方头端，与下丘脑紧贴，用小块推前肌填塞支撑鞍隔孔，骨腊封闭鞍窝。

d组根据Knigge[2]描述的方法，参照兔立体定位图谱，以前囟高出人字缝尖1.5mm为假想零平面，确定三脑室底的定位坐标：前囟前2.5mm、旁开0 mm，深度12.5mm。采用日本成茂SN-3型立体定位仪，将移植垂体置入靶点。术后2～3周再行垂体切除，方法同b组。

移植垂体的准备：在无菌条件下摘取新生兔垂体后，置于以硅脂处理过的17号脑血管穿刺针尖端并吸入针内备用，垂体取出后均在10min内移植。每个受兔接受两只新生兔垂体（约1～2mm³）。

3. 术后处理

术后动物分笼饲养，进食差者给予适当皮下补液，并常规使用青霉素（80万u/d，i·m）1周，切除垂体后常规使用地塞米松（2mg/d，i·m）两周。

4. 检测方法

受兔术后饲养1～2月后处死，在手术放大镜下（×5倍）解剖垂体窝确认有无垂体残留。将移植垂体及周围脑组织取出用10%福尔马林固定，石腊包埋切片，HE染色，行光镜观察。同时转作超薄切片，行H—600透射电镜观察。于术前及处死前分别抽血一次（均在上午8:30～9:00抽取），分离血清，低温（－24℃）保存，标本用放免法测定PRL、T_4水平。PRL试剂盒由天津利科生物科技有限公司提供，T_4试剂盒由中国同位素公司北方免疫试剂研究所提供。各组术前术后PRL、T_4水平差异的显著性采用t检验，各组术前PRL、T_4正常值之间的比较采用序和检验，数据由计算机处理。

结　果

实验手术兔46只，术后成活1～2月并符合统计学处理要求者27只，包括a组6只、b组8只、c组7只和d组6只。b、c、d三组21只兔经垂体窝解剖确认均无垂体组织残留。

1. 一般情况观察

a组兔术后进食正常，体重增加，健康活泼。b组兔术后头3天多饮多尿现象明显，以后表现为不主动进食，少动，神萎，体重下降，毛色干枯无光泽，应激能力差，易因气候改变并发肺炎或腹泻致死。c组兔术后前两周情况与b组相同，两周后表现为进食增多，体重增加，与a组情况相似。d组兔去垂体前情况与a组相同，去垂体后情况介于b、c两组之间。

2. 组织学观察

（1）肉眼观察：正中隆起下方移植剖检时，均见到移植物的体积有不同程度的增大（约2～3mm³）。三脑室底移植的兔脑标本正中矢状剖面上，仅3例可观察到移植物（图1、2）。

（2）光镜观察：下丘脑正中隆起下方和三脑室底移植的13只兔，经组织学连续切片均能见到移植的垂体组织。除1只正中隆起下方移植兔约有一半的移植物变性坏死外，其余12只垂体移植物均成活良好，可见各种垂体分泌细胞生长。两个部位的移植垂体与受兔脑组织交接区域均有程度不等的小血管和胶质细胞增生，其中正中隆起下方移植的1只，移植垂体组织内亦有大量的小血管增生。三脑室底移植者室管膜细胞有轻度增生。13只兔均有不同程度的淋巴细胞浸润，

维普资讯 http://www.cqvip.com

浸润细胞多位于移植物周边或与脑组织交接区，其中正中隆起下方移植者浸润现象更明显（图3、4）。

（3）电镜观察：正中隆起下方移植的垂体细胞内的分泌颗粒，在大小和密度上基本正常（图5），而三脑室底移植的垂体细胞内多数缺乏分泌颗粒。

3. 血清PRL、T_4水平变化

PRL和T_4的术前水平各组间均无显著性差异（$P>0.05$）。a组PRL、T_4术前术后水平均变化不大（$P>0.05$）。b组PRL、T_4术后水平均明显低于术前（$P<0.01$）。c组PRL、T_4术后水平均接近术前（$P>0.05$），明显高于b组术后水平。d组PRL术后水平亦接近术前（$P>0.05$），与c组术后水平相当。但T_4术后水平却明显低于术前（$P<0.01$），与b组术后水平相近（表1、2）。

表1 血清PRL术前术后水平比较(ng/ml)

组别	n	术前水平 ($\bar{x}\pm SD$)	术后水平 ($\bar{x}\pm SD$)	P值 (t检验)
a	6	6.13±2.31	5.72±3.87	>0.05
b	8	5.91±2.26	3.04±2.35	<0.01
c	7	5.59±1.93	5.20±1.49	>0.05
d	6	5.73±2.64	5.38±1.59	>0.05

表2 血清T_4术前术后水平比较 (ng/ml)

组别	n	术前水平 ($\bar{x}\pm SD$)	术后水平 ($\bar{x}\pm SD$)	P值 (t检验)
a	6	32.47±18.38	28.50±10.26	>0.05
b	8	30.70±2.81	15.71±7.41	<0.01
c	7	31.49±11.73	29.77±18.68	>0.05
d	6	37.25±11.96	15.60±10.67	<0.01

讨 论

1. 垂体移植的检测指标

早期的垂体移植实验仅靠移植术后动物的一般情况观察和移植物及靶腺的组织学检查作为检测指标，不能直接反映动物血中垂体激素水平的变化。1985年Tulipan[3]首次报道用放射免疫分析（RIA）法测定血清中的PRL、T_4水平，作为大鼠正中隆起下方垂体移植物存活与功能重建的指标。若PRL、T_4均正常，表明移植物既有足量的存活，又在下丘脑神经肽的调控之下，且重建了正常的内分泌功能；若PRL、T_4均低下，意味着移植物未存活或无足量存活；若PRL正常或增高，而T_4低下，说明有足量的移植物存活，但不受下丘脑神经肽的调控，其正常的内分泌功能未能重建。

我们的RIA测定结果显示：正中隆起下方移植组术后的PRL、T_4水平与术前相比均无统计学差别（$P>0.05$），说明移植垂体存活并发挥了正常功能。而三脑室底移植组术后PRL水平虽与术前差异不大（$P>0.05$），但术后T_4水平却明显较术前低下（$P<0.01$），接近单纯垂体切除组术后水平，说明移植垂体虽存活，而激素分泌功能未能重建。对术后动物的一般情况观察结果，也与RIA测定结果相吻合。另外，电镜观察显示两个部位的移植垂体细胞内的分泌颗粒，在数量上有较大差异，三脑室底移植组分泌颗粒稀少，也提示其移植物分泌功能低下。

2. 垂体移植的部位

早期的垂体移植实验多数都是在肾包囊下和眼前房内进行，结果移植物均能存活，但不能发挥正常的激素分泌功能。1952年Harris和Jacobson[4]首次把垂体移植到正中隆起下方的促垂体区（HTA），获得成功。Halász[5]把垂体移植于下丘脑的HTA、三脑室、脑实质内和肾包囊下等部位，只有HTA内的垂体移植物发挥了正常功能，并认为HTA以外部位垂体移植失败的原因，是由于这些部位的移植物缺乏下丘脑神经肽的调控。而HTA内的移植物，即使没有与正中隆起联结的血管袢形成，下丘脑分泌的神

维普资讯 http://www.cqvip.com

经肽也能通过直接弥散到达移植物而发挥调控作用。我们的实验结果显示下丘脑HTA的垂体移植物存活并发挥了正常的内分泌功能，也证明下丘脑的HTA是垂体移植的较理想部位。近年来，国内学者把垂体移植于皮下、肌肉或嗅球内，并获得成功的报道，但移植物究竟是通过何种途径接受下丘脑神经肽的调控，尚需进一步加以论证。

3. 垂体移植的排斥反应

移植排斥反应是垂体移植成功的障碍之一。近来的研究表明脑内移植只是部分特免[6]，而下丘脑的正中隆起下方是在免疫系统的攻击之下。Tulipan[7]认为这是由于正中隆起下方缺乏完整的血脑屏障，加之垂体切除术损伤了局部血管所致。我们的实验结果显示：不论移植物位于HTA内的正中隆起下方，还是HTA外的三脑室底部，均有淋巴细胞浸润，提示都有免疫排异现象发生。三脑室底移植物受到免疫系统攻击，可能与定向移植时损伤局部血管，或移植物与脑连接部分血管化有关。另外，正中隆起下方移植物，有1例部分变性坏死，原因除可能与移植垂体在剖取时受到损伤或在受兔内营养障碍有关外，还可能与免疫排斥损害有关。本实验供受体兔遗传差异不大，尽管没有使用免疫抑制剂，新生兔垂体在移植术后两个月仍能很好地存活，并在促垂体区发挥正常的激素分泌功能。但移植物能否长期存活，并发挥正常功能，还有待进一步的深入研究。

参 考 文 献

[1] Rennie P, et al. Anat Rec 1964; 150: 89

[2] Knigge KM. Am J Physiol 1961; 202: 387

[3] Tulipan NB, et al. Neurosurgery 1985; 16: 331

[4] Harris GW, et al. Proc R Soc Biol 1952; 139: 263

[5] Halász B, et al. Endocrinology 1965; 77: 343

[6] Geyer SJ, et al. Transplantation 1985, 39: 244

[7] Tulipan NB, et al. Neurosurgery 1986; 18: 316

(收稿日期 1992-04-09)

EXPERIMENTAL STUDY OF PITUITARY TRANSPLANTATION IN HYPOTHALAMUS OF RABBITS

Huo Gang, et al

Dept. of Neurosurgery, The First Hospital

Pituitary glands from inbred neonatal rabbits were transplanted to the median eminence (group c) and the fundus of third ventricle (group d) of adult Nippon White rabbits. They were killed for histological examinations 1-2 months postoperatively; and comparison of serum prolactin (PRL) and thyroxine (T_4) level between preoperation and preexecution was made. As the results, all grafts had survived with lymphocytic infiltration in two regions. The testing of PRL and T_4 showed that there was no change of PRL and T_4 value after operation in group c; while in group d, T_4 level was obviously lower than normal after operation though PRL level kept almost the same. Our studies suggested that the grafts in group c recovered their normal endocrine functions, while the grafts in group d showed no normal endocrine functions. The results indicated that the hytophysiotrophic area of hypothalamus is the best area for pituitary transplantation

KEY WORDS Hypothalamus; Pituitary; Transplantation; Prolactin; Thyroxine