维普资讯 http://www.cqvip.com

垂体移植，下丘脑

257 263-266

下丘脑部的垂体移植

第一医院神经外科 霍 钢 综述 郑履平 审校 R622.3

中图分类号 R622.3

自1934年开始垂体移植实验[1,2,3]，至今绝大多数工作都是在小鼠、大鼠及仓鼠等一类小动物中进行的。有关大动物及人身上进行的垂体移植实验报道甚少，尚无移植成功的肯定性结论。因而仍处在动物实验和临床探索阶段。垂体移植动物实验50多年的发展证实，虽然腺垂体在动物或人体内的许多部位都能较好的存活，但激素分泌功能的恢复并不理想，更不用说全面的功能恢复，只有下丘脑才是最理想的移植部位。本文就下丘脑垂体移植的有关问题进行综述。

[20] Abrass IB, et al. J Clin End Metab 1982; 55(5):1026

[21] Brodde OE, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1984; 6:678

[22] Doyle V, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4:738

[23] 许凤芝，等. 老年学杂志 1986; 4(1):51

[24] 刘吉生，等. 老年学杂志 1986; 4(1):49

[25] Noth RH, et al. Acta Intern Med 1977; 137(8):1414

[26] Brunner HR, et al. New Engl J Med 1982; 286(9):441

[27] 赵光胜，等. 中华心血管病杂志 1982; 10(2):113

[28] Ingrid DS, et al. Hypertension 1986; 8(6):506

[29] 李明潮，等. 中华老年医学杂志 1984; 3(2):77

[30] 霍玉玺，等. 实用内科杂志 1986; 10:538

[31] Lever AF, et al. Br Med J 1981; 283:1

[32] Grim Ce, et al. JAMA 1977; 237:1331

[33] Fujita T, et al. Am J Med 1980; 69(3):334

[34] Haddy FJ, et al. Am J Med 1980; 69(5):746

[35] Tobian LJ, et al. Circulation 1952; 5:754

[36] Blavstein MP, et al. Am J Physiol 1977; 232(5):C167

[37] Kestloot H, et al. Lancet 1982; 1(8276):813

[38] Mccarron DA, et al. Scince 1982; 217(4556):267

[39] Lawrence M, et al. Am J Med 1987; 82(1B):16

[40] Kwan. 中国药理学报 1987; 3(5):316

[41] 赵树桢. 国外医学杂志 老年医学分册 1988; 2:83

[42] Sims E, et al. JAMA 1982; 247(1):49

[43] Tuck ML, et al. New Engl J Med 1981; 304:930

（收稿日期 1990—05—24）

维普资讯 http://www.cqvip.com

一、垂体移植的检测指标

判断垂体移植是否成功，与选择的检测指标有极大关联。首先，垂体移植动物实验是在建立去垂体动物模型的基础上进行的，实验动物的垂体组织是否完整去除，直接影响实验结果。其次，移植物存活与功能完整性的判断，不同的检测标准可能得到完全不同的结论。

早期动物实验仅靠观察动物体态变化(消瘦、脱毛等)和光镜下组织形态学的变化作为判断指标。如通过实验动物颅底结构脱钙后对垂体窝进行连续切片的组织学观察来判断垂体去除的完整性[13,19]，并以萎缩的垂体靶腺器官恢复以及移植物存活的组织学证据来判定移植成功[7,13,15,19]。自放射免疫测定方法（RIA）建立以后，许多垂体激素及其靶腺激素都可以通过该方法测量。这使得判断移植物的功能重建更为方便和可靠，然而以测定某一种激素来作为判断垂体功能重建的标准，则是不够全面的。近年来，Tulipan[4,5]提出用RIA方法测定垂体移植前后血中PRL、T_4、LH的含量，作为正中隆起下方垂体移植物功能恢复的指标。因垂体PRL的释放主要受下丘脑产生的PIF控制，若无下丘脑PIF的直接输入时，垂体将分泌大量PRL。故只有在无充分存活的垂体组织时，血PRL水平才低于正常。也就是说移植前后血中PRL值可作为垂体移植物存活的极好指标。血中T_4的正常，有赖于垂体移植物分泌的TSH和下丘脑分泌并输入移植物内的TRH量的正常。换言之，垂体移植后血中T_4正常，表明垂体移植物不仅已存活，分泌了足量的TSH，而且移植物与下丘脑之间的功能联系业已形成，垂体功能已经重建。LH值在卵巢切除术后会代偿性升高，这一升高有赖于下丘脑分泌的促性腺激素释放激素（GnRH）作用于垂体组织，并由卵巢切除术后雌激素水平的降低为介导。若无下丘脑GnRH的作用，垂体将不会对降低的雌激素水平起反应，LH值不升高。由此可见，血中LH值在卵巢切除术后升高也提示垂体移植物已存活，以及这些移植物已受下丘脑神经肽的调控，垂体功能已经重建。

近年来由于免疫细胞化学及免疫电镜的发展，已有可能对垂体各类分泌细胞及其分泌颗粒进行定性与定量分析[20,21]，使得对垂体移植物的存活与功能恢复判断有了进一步超微组织学方面的指标。

综上所述，若能同时用以上三种检测指标来判断垂体移植物的存活与功能，则显然更多科学，更为接近实际。

二、下丘脑垂体移植的优越性和必要性

文献已报道的垂体移植部位有皮下、睾丸内、肾包囊下、眼前房、肌肉内、脑室内、丘脑和下丘脑等地方[6,7,8,9,10]。最初多数动物实验都是把垂体移植到肾包囊下和眼前房内。这两个部位的移植，其基本结论是：垂体移植物能够获得充分的营养供应，易于存活，垂体细胞能合成、贮存和分泌垂体激素进入血液循环中，但不能合成释放足量的垂体激素入血以维持垂体各靶腺器官的结构和功能正常，换言之，垂体移植物组织学上虽已存活，但垂体的功能并未得到恢复。众所周知，下丘脑的某些神经核团，分泌一些神经肽（促垂体激素释放激素/因子和垂体激素释放抑制激素/因子），通过垂体门脉血管传运，下达到垂体前叶，对垂体前叶细胞之发育、合成和释放垂体激素起调控作用，使之分泌足量的垂体激素以维持其靶腺器官正常的结构和功能。50年代初，Harris和Jacobson[11,12]首先把大鼠的垂体移植到其正常的解剖位置——正中隆起下方取得成功，通过对去垂体大鼠的垂体靶腺器官的效应改变和垂体移植物及其靶腺的组织学切片分析，发现移植物能分泌正常的激素水平，

维普资讯 http://www.cqvip.com

使去垂体大鼠的垂体功能得以重建。实验证实，下丘脑神经肽对腺垂体的调控作用有一前提，就是到达垂体前叶的神经肽要保持足够的量。Nikitovitch-Winer和Everett[13]把大鼠肾包囊下的自体垂体移植物重新移植到正中隆起下方，使得原已失去的垂体功能重建，论证了在远离下丘脑促垂体区的肾包囊下行垂体移植，垂体功能之所以不能恢复正常，是由于垂体移植物缺乏由垂体门脉血管传运的下丘脑神经肽作用所致。然而并非下丘脑所有部位均适于作为垂体移植部位。Halász 等[14,15]把大鼠垂体移植到下丘脑的不同部位，发现只有促垂体区(HTA)(即位于下丘脑的正中基底部，包括弓形核、前室旁核的腹侧部以及视交叉区域的正中部分)，这一区域内的垂体移植物，在足够大小和良好血管化的条件下，即使没有与正中隆起的血管襻直接联结，也能保持其正常的组织学结构。这是因为HTA 内的神经核团产生的神经肽，通过直接弥散作用于垂体移植物，维持其正常功能。HTA以外的下丘脑(包括侧下丘脑和三脑室)、脑内(包括丘脑、侧脑室和大脑实质内) 以及其它部位的垂体移植物，由于通过垂体门脉血管转运或直接弥散之下丘脑神经肽不能到达移植部位，即使到达，浓度也太小，故垂体功能在垂体移植术后仍不能恢复正常。由此可见，垂体功能的正常，有赖于下丘脑神经肽 的 调控。HTA 以外部位的垂体移植，由于缺乏这种调控作用，垂体移植往往失败。反之，下丘脑的HTA则是成功垂体移植的最佳部位。

三、移植排斥反应的抑制

遗传上不一致的动物之间的垂体移植，会导致宿主动物免疫系统对供体动物垂体移植物的免疫损害。因此移植排斥反应无疑是垂体移植成功的又一障碍。控制这种排斥反应是垂体移植物功能重建的又一关键。

Medawar's[16]在1948 年描述了脑是移植的"免疫有利部位"。有人认为与下列因素有关。1.脑没有淋巴管和淋巴结。2.中枢神经系统的血管壁专门设置"血脑屏障"，使得脑内的免疫系统与外来组织的接近受限。3.大多数神经细胞通常没有或很少带有Ⅰ级主要组织相容性抗原（引起免疫系统排斥移植组织的抗原)。但Geyer[17]对MHC（主要组织相容性抗原复合物）A位点不同的供体大鼠和宿主大鼠进行了脑内皮肤移植实验，移植物展示了免疫排斥反应的组织学证据，只是排斥反应较常位皮肤移植发生延迟，证实了脑内移植不是完全特免，而是部分特免。

下丘脑HTA是在免疫系统的攻击之下。Tulipan[4] 阐明了下丘脑部位垂体移植与宿主免疫排斥反应的关系：1.主要及次要组织相容性抗原相同的同基因大鼠之间的垂体移植，因无免疫排斥反 应 产生 而移植 获得成功。2.主要组织相容性抗原不同的不同种大鼠之间的垂体移植，尽管使用免疫抑制剂的帮助，移植亦未成功。3.主要组织相容性抗原相同，而次要组织相容性抗原不同的大鼠之间的垂体移植，移植术后短期使用环孢菌素，则移植成功。若不使用免疫抑制剂，则移植失败。

移植排斥反应可通过以下措施减少：1.移植前供体动物与宿主动物的组织相容性严格配型。供体动物选用宿主动物产仔或近亲繁殖动物。有人认为选用新生大鼠腺垂体作为移植物，其致免疫原性比成年大鼠弱，垂体移植易于成功。2.移植物的预处理。有人认为垂体细胞在体外经多代培养或垂体组织经冷冻处理均可减小其致免疫原性，甚至可诱发移植免疫耐受。但是否影响垂体细胞的再生及存活尚不清楚。这些观点均需要进一步的实验论证。3.移植术后环孢菌素类免疫抑制剂的使用。环孢菌素主要作用于辅助 T 细胞(T_HCell)，改变其功能和增殖能 力，抑制移植免疫[18]。环孢菌 素的另 一 优点是骨髓抑制副作用小。据Tulipan 推测，环孢菌素的大剂量或长期使用可能会改进移植物的

维普资讯 http://www.cqvip.com

存活，增加垂体移植成功的可能性。

四、展　望

迄今为止，尚无在大动物和人类中垂体移植成功的确切报道。虽然在大动物或人类中几乎不可能发现同基团的供体。但若选择主要组织相容性抗原相同，次要组织相容性抗原不同的供体，把垂体组织移植到HTA，加上使用免疫抑制剂，有可能会取得垂体移植成功。

参 考 文 献

[1] Gardner WU, et al. Proc Soc Exp Biol Med 1934; 32:1382

[2] Greep RO. Proc Soc Exp Biol Med 1936; 34:754

[3] Haterius HO, et al. Endocrinology 1935; 19:673

[4] Tulipan NB,et al.Neurosurgery 1986; 18(3):316

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

[6] Lam PCO, et al. Proc Soc Exp Biol Med 1976; 152:615

[7] Goldberg RC, et al. Endocrinology 1957; 61:742

[8] Peng MT, et al. Endocrinology 1969, 85:360

[9] chen CL, et al. Neuroendocrinology 1970; 6:220

[10] Nikitovitch-Winer M, et al. Endocrinology 1958; 62:522

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

[12] Harris GW, J Physiol (Lond) 1950; 111:347

[13] Nikitovitch-Winer M, et al. Endocrinology 1958; 63:916

[14] Halász B, et al. J Endocrinol 1962, 25:147

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

[16] Medawar PB.Br J Exp Pathol 1948, 29:58

[17] Geyer SJ,et al.Transplantation 1985, 39(3):244

[18] Thomson AW. Aust J Exp Biol Med Sci 1983; 61(pt2):147

[19] Smith PE. Endocrinology 1961; 68: 130

[20] Felix IA, et al. Acta Neuropathol (Berl) 1986; 71:76

[21] Kovacs K. Endocrine Research and Therapy(1),Raven Press, New York. 1984; P.365

(收稿日期　1990—03—20)