

文章编号: 1001-098X(2001)02-0049-04

钠 碘同向转运体

柳 卫

(核医学国家重点实验室, 江苏 无锡 214063)

摘要: 钠 碘同向转运体是甲状腺滤泡细胞基底细胞膜上的糖蛋白, 介导甲状腺对碘的主动运输。本文综述钠 碘同向转运体在基因、蛋白质二级结构、电生理学特征、调控及组织分布等方面的进展, 及其对甲状腺疾病和放射性碘治疗的意义。

关键词: 钠 碘同向转运体; 放射性碘治疗

中图分类号: R581.023; R817.8 文献标识码: A

甲状腺对碘的摄取是其合成甲状腺素的第一个限速步骤。过去认为, 甲状腺滤泡细胞膜上存在“碘泵”, 它对碘的主动运输使甲状腺内的碘浓度高于血浆 20~40倍。现已证实, 该过程是由甲状腺滤泡细胞基底细胞膜上的钠 碘同向转运体 (sodium / iodide symporter, NIS) 介导完成的^[1,2]。NIS及其基因的确认, 是自1915年发现甲状腺滤泡细胞具有摄碘功能以来甲状腺研究的又一次突破性进展, 它为进一步认识甲状腺相关疾病及进行放射性碘治疗提供了新的思路和方法。

1 NIS基因的克隆及 NIS的二级结构

Dai G等^[1]于1996年首先发表了对大鼠钠 碘同向转运体 (rNIS) 基因的克隆结果。在此基础上, 同年, Smanik PA等^[2]从 rNIS基因核苷酸序列获得引物, 以人滤泡性甲状腺癌细胞的 RNA 为模板, 通过聚合酶链反应 (PCR) 法获取了人钠 碘同向转运体 (hNIS) 的 cDNA 片段, 并进而从人甲状腺细胞 cDNA 文库中分离出 hNIS 基因。该基因位于第 19 号染色体短臂的 p12-13.2 区, 含 15 个外显子, 被 14 个内含子分隔^[4]; 开放阅读框架含 1 929 个核苷酸 (348-2276), 编码 643 个氨基酸的蛋白质, 其分子量为 68 700, 共有 12 个跨膜结合区, 氨基端和羧基端均位于胞内; 该氨基酸序列与 rNIS 有 84% 的同源性, 三个带电氨基酸残基 (Asp 16, Glu 79, Arg 208) 分别位于 I、II、VI 跨膜区, 被认为与介导碘摄

取有关^[2]。

但是, Levy O 等^[3]提出了 13 个跨膜螺旋的二级结构模型, 认为 389-410 氨基酸残基应该是跨膜区, 而此区前的胞外、胞内袢的排列正好相反。这样, 225 位 N 糖基化位点将排列于胞外。另外, 氨基端也在胞外。

2 NIS的电生理学特性

在 Na^+ 存在条件下, 一些阴离子可以被 NIS 转运, 且 $\text{I}^- \geq \text{SeCN}^- > \text{SCN}^- > \text{ClO}_4^- > \text{NO}_3^-$ 。这些阴离子均表现为单价, 但在分子构型上却没有一致性。传统的 NIS 阻断剂 SCN^- 和 ClO_4^- 均可竞争抑制 I^- 的转运, 但机制不同, SCN^- 与 NIS 结合并可被转运, 而 ClO_4^- 只与 NIS 结合却不转运 (但不能排除 ClO_4^- 与 Na^+ 1:1 转运的可能)^[5,6]。在阳离子的选择上, NIS 是 Na^+ 特异性依赖的, 但也不是绝对的, Li^+ 也可以驱动 NIS 的转 I^- 功能, 但其强度只有 Na^+ 的 10%~26%。 Na^+ 与阴离子是以 2:1 的比率同时转运的。在没有底物存在情况下, NIS 可单独转运 Na^+ , 其内向电流强度只有底物存在时的 3% 以下^[5]。

3 NIS表达的分布

在正常甲状腺组织中, hNIS 仅分布在少数紧靠毛细血管的滤泡细胞基底细胞膜上。在 Graves 病 (GD) 的甲状腺组织中, 大量的滤泡细胞有 hNIS 的表达。自身免疫性甲状腺炎的 hNIS 阳性细胞数量与正常甲状腺组织相似, 而弥漫性结节性增生患者的甲状腺组织中, 阳性细胞数超过了正常。在甲状腺高分化癌 (滤泡性癌、乳头状癌) 中, 阳性细胞明显少于正常, 而在差分化滤泡癌中则更少或没有^[7]。自主

收稿日期: 2000-09-25

作者简介: 柳 卫 (1971-), 男, 江苏南京人, 南京医科大学第一附属医院核医学科讲师, 复旦大学医学院硕士研究生, 现在核医学国家重点实验室主要从事甲状腺疾病研究。

审校者: 核医学国家重点实验室 张满达 王铁生

功能性腺瘤的 hNIS 表达水平明显升高^[8],滤泡性腺瘤则基本正常,¹³¹I 显像阳性的甲状腺癌转移灶经证实无 hNIS 表达^[9]。

在甲状腺外组织中,唾液腺、胃粘膜有明显的 hNIS 表达,而乳腺有较弱的表达^[10],在卵巢、直肠、腮腺、颌下腺、胰腺、睾丸、肾上腺、心脏、胸腺以及肺等组织中的表达亦有报道^[4,11,12]。

4 NIS的调控

4.1 促甲状腺激素(TSH)

TSH 作用于甲状腺细胞膜 TSH 受体(TSHr),使 NIS 的转录与表达水平增加,这在大鼠 FRTL-5 甲状腺细胞及人正常甲状腺细胞中均得到了证实^[11,13-15]。据认为,这一作用是通过 cAMP 通路完成的,因为 Forskolin 可模拟此效应^[13,15]。TSH 的作用表现出剂量依赖性与时问依赖性^[15]。TSH 浓度的降低使 NIS 的表达水平下降^[16]。

4.2 甲状腺球蛋白(TG)

甲状腺滤泡内的 TG 可通过负反馈抑制 NIS 的表达^[17],这是因为 TG 抑制了甲状腺转录因子 TTF1、TTF2、PAX8 的表达,而这些因子具有促进 NIS、TPO(甲状腺过氧化物酶)、TG 及 TSHr 表达的作用。

4.3 细胞因子

在大鼠 FRTL-5 细胞,白介素-1a(IL-1a)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)均可抑制 rNIS 的基础表达或由 TSH 诱导而增加的表达。高浓度的干扰素 γ (IFN γ)同样也有下调作用^[18]。另外,转化生长因子 $-\beta$ (TGF $-\beta$)也可减少 rNIS 的表达^[16]。

4.4 碘

Eng PH 等^[19]在犬甲减模型上观察了急性及慢性血碘升高对甲状腺细胞的影响,结果表明,急、慢性高血碘均可使 NIS mRNA 的转录与表达减少,只是时间有所不同:急性血碘升高者其效应出现在 6h 及 24h,而慢性血碘升高者则出现在 1d 与 5d 但是,血 TSH 浓度和 TSHr 的表达均无明显变化。

低浓度的血碘表现出抑制效应。在甲状腺肿伴甲减的犬试验中,低血碘抑制了甲状腺细胞的增殖,并减少了 TPO 及 NIS mRNA 产生^[20]。

碘对正常甲状腺细胞 NIS 的影响未见报道。

4.5 其他

衰老细胞 NIS 的表达减少^[16]。胰岛素有部分抑制 NIS 作用,而癌基因的激活与 NIS 表达的抑制有

关^[15]。

5 NIS基因的调控

目前,NIS 基因的调控研究主要限于 rNIS 基因,而基因表达的组织选择性是研究的重点。Endo T 等^[21]发现,rNIS 基因-291到-134碱基区具有启动子的活性,而其下游有 TTF1 的特异性结合区,并认为该区与甲状腺细胞特异性表达 NIS 有关。TRE(TSH 敏感区)^[22]是位于 rNIS 基因 5'侧-420到-370之间的碱基序列,其突变后,不仅失去对 TSH 的敏感性,还使 TTF1 结合诱导的启动子活性下降,但其结合蛋白尚不清楚。NUE(NIS 上游增强子)^[23]被认为位于-2264与-2495碱基间,甲状腺特异性转录因子 Pax8 结合其中的两个位点,并通过 cAMP 通路增加 NIS 的转录。TRE 与 NUE 也被认为与 NIS 的组织选择性表达有关。

6 NIS的临床意义

6.1 NIS与甲状腺疾病

研究发现,rNIS 蛋白局部氨基酸序列与已知的甲状腺自身抗原 TG、TPO 及 TSHr 均有不同程度的同源性,其抗原决定簇主要分布在第 4、5、6 细胞外袢^[24]。GD 及桥本甲状腺炎患者血清中的 IgG 可与 rNIS 膜外多处抗原决定簇结合(包括第 8、11、12、13 细胞外袢)^[25]。Ajjan RA 等^[26]在中国大鼠卵细胞(CHO)中成功表达了人 NIS 蛋白,而 GD 患者血清可明显抑制 CHO 对碘的摄取。以上结果均表明,NIS 是一种自身抗原在自身免疫性甲状腺疾病的发病中起着重要作用。

在甲状腺肿瘤中,腺瘤、分化癌均表现为不同程度的 NIS 表达下降,而在未分化癌中几乎没有 NIS 表达^[7,9],因而其摄碘明显减少或根本不摄碘;而转移灶¹³¹I 显像阴性的甲状腺分化癌患者,部分原发灶的甲状腺癌细胞表现为 NIS 基因表达的缺乏,说明在这些病人中,转移灶不摄碘并不是其去分化生长过程的结果,而与原发灶本身性质有关^[9]。

在甲状腺先天性疾病中,NIS 基因突变可导致先天性 NIS 表达缺陷。Matsuda A 等^[27]报道一位近亲婚生的男性巨大甲状腺肿患者,其 NIS cDNA + 1060 位的核苷酸发生错义突变,由胞嘧啶取代了腺嘌呤,从而使其翻译产物中 354 位的苏氨酸变成了脯氨酸。

6.2 NIS与¹³¹I 治疗

放射性¹³¹I治疗对具有一定摄碘功能的甲状腺癌(包括滤泡性癌与乳头状癌)的原发灶、转移灶及术后复发等疗效显著,但未分化癌及20%左右的分化癌及其转移灶因无NIS表达而不具有摄碘功能^[28]。Schmutzler C等^[29]观察到维甲酸可增加人甲状腺滤泡癌细胞NIS的表达,而培养有正常大鼠FRTL-5细胞中,维甲酸却下调了NIS的表达,提示维甲酸的作用具有选择性。临床资料显示,维甲酸治疗分别使不摄碘的甲状腺癌患者9例中的4例^[30]、12例中的5例^[31]重新获得了摄碘功能,并有效地进行了放射性碘治疗。促进NIS的表达及活性,使甲状腺癌细胞摄碘增加,将有助于减少辐射剂量,提高¹³¹I的疗效,并可使原来不具摄碘功能的甲状腺癌原发灶及转移灶得到治疗。

将NIS基因转染其他肿瘤细胞,使其具有摄碘功能,为肿瘤的治疗开辟了一条新路。Mandell RB等^[32]成功地将大鼠NIS基因转染到人黑素瘤A375细胞中,使后者在体外表现出明显的摄碘功能。将转染后的人黑素瘤细胞注射到裸鼠后肢腹侧,30d后用 γ 照相获得瘤体¹²³I摄取影像,其摄取与正常甲状腺相近。¹³¹I的治疗后,有56%~69%的肿瘤细胞被杀死。Spitzweg C等^[33]将全长的hNIS cDNA连接到前列腺特异性抗原基因的启动子后转染前列腺癌细胞,使其表现出雄激素依赖的NIS的表达,即前列腺组织选择性表达,使进一步进行放射性碘治疗成为可能。

参考文献:

- [1] Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter [J]. *Nature*, 1996, 379: 458-460.
- [2] Smanik PA, Liu Q, Furminger TL, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 226: 339-345.
- [3] Levy O, Vieja A, Ginter CS, et al. N-linked glycosylation of the thyroid Na⁺/I⁻ symporter (NIS) [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273: 22657-22663.
- [4] Smanik PA, Ryu KY, Theil KS, et al. Expression, exon-intron, organization, and mapping of the human sodium iodide symporter [J]. *Endocrinology*, 1997, 138: 3555-3558.
- [5] Eskandari S, Loo DDF, Dai G, et al. Thyroid Na⁺/I⁻ symporter mechanism stoichiometry and specificity [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272: 27230-27238.
- [6] Yoshida A, Sasaki N, Mori A, et al. Different

- electrophysiological character of I⁻, ClO₄⁻, and SCN⁻ in the transport by Na⁺/I⁻ symporter [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 231: 731-734.
- [7] Caillou B, Troalen F, Baudin E, et al. Na⁺/I⁻ symporter distribution in human thyroid tissues: an immunohistochemical study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 4102-4106.
 - [8] Deleu S, Allory Y, Radulescu A, et al. Characterization of autonomous thyroid adenoma: metabolism gene expression, and pathology [J]. *Thyroid*, 2000, 10: 131-140.
 - [9] Arturi F, Russo D, Schlumberger M, et al. Iodide symporter gene expression in human thyroid tumors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 2493-2496.
 - [10] Varyre L, Sabourin JC, Caillou B, et al. Immunohistochemical analysis of Na⁺/I⁻ symporter distribution in human extra-thyroid tissues [J]. *Eur J Endocrinol*, 1999, 141: 382-386.
 - [11] Ajjan RA, Kamaruddin NA, Crisp M, et al. Regulation and tissue distribution of the human sodium iodide symporter gene [J]. *Clin Endocrinol Oxf*, 1998, 49: 517-523.
 - [12] Spitzweg C, Jöba W, Eisenmenger W, et al. Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acid from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 1746-1751.
 - [13] Kogai T, Endo T, Saito T, et al. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells [J]. *Endocrinology*, 1997, 138: 2227-2232.
 - [14] Saito T, Endo T, Kawaguchi A, et al. Increased expression of the sodium iodide symporter in cultured human thyroid cells exposed to thyrotropin and in Graves' thyroid tissue [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 3331-3336.
 - [15] Trapasso F, Iuliano R, Chiefari E, et al. Iodide symporter gene expression in normal and transformed rat thyroid cells [J]. *Eur J Endocrinol*, 1999, 140: 447-451.
 - [16] Pekary AE, Hershman JM. Tumor necrosis factor, ceramide, transforming growth factor- β 1, and aging reduce Na⁺/I⁻ symporter messenger ribonucleic acid levels in FRTL-5 cells [J]. *Endocrinology*, 1998, 139: 703-712.
 - [17] Suzuki K, Mori A, Saito J, et al. Follicular thyroglobulin suppresses iodide uptake by suppressing expression of the sodium iodide symporter gene [J].

- Endocrinology, 1999, 140 5422-5430.
- [18] Ajjan RA, Watson PF, Findlay C, et al. The sodium iodide symporter gene and its regulation by cytokines found in autoimmunity [J]. J Endocrinol, 1998, 158 351-358.
- [19] Eng PH, Cardona GR, Fang SL, et al. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein [J]. Endocrinology, 1999, 140 3404-3410.
- [20] Uyttersprot N, Pelgrims N, Carrasco N, et al. Moderate doses of iodide *in vivo* inhibit cell proliferation and the expression of thyroperoxidase and Na⁺/I⁻ symporter mRNAs in dog thyroid [J]. Mol Cell Endocrinol, 1997, 131 195-203.
- [21] Endo T, Kaneshige M, Nakazato M, et al. Thyroid transcription factor-1 activates the promoter activity of rat thyroid Na⁺/I⁻ symporter gene [J]. Mol Endocrinol, 1997, 11 1747-1755.
- [22] Ohmori M, Endo T, Harri N, et al. A novel thyroid transcription factor is essential for thyrotropin-induced up-regulation of Na⁺/I⁻ symporter gene expression [J]. Mol Endocrinol, 1998, 12 727-736.
- [23] Ohno M, Zannini M, Levy O, et al. The paired-domain transcription factor pax8 binds to the upstream enhancer of the rat sodium/iodide symporter gene and participates in both thyroid-specific and cyclic-AMP-dependent transcription [J]. Mol Cell Biol, 1999, 19 2051-2060.
- [24] Benvenega S, Bartolone L, Trimarchi F. Thyroid iodide transporter: local sequence homologies with thyroid autoantigens [J]. J Endocrinol Invest, 1997, 20 508-512.
- [25] Mori JC, Bergert ER, Bryant WP. Binding of immunoglobulin G from patients with autoimmune thyroid disease to rat sodium iodide symporter peptides: evidence for the iodide transporter as a autoantigen [J]. Thyroid, 1997, 7: 527-534.
- [26] Ajjan RA, Findlay C, Metcalfe RA, et al. The modulation of the human sodium iodide symporter activity by Graves' disease sera [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83 1217-1221.
- [27] Matsuda A, Kosugi S. A homozygous missense mutation of the sodium/iodide symporter gene causing iodide transporter defect [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82 3966-3971.
- [28] Wang W, Macapinlac H, Larson SM, et al. [18F]-2-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic ¹³¹I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84 2291-2302.
- [29] Schmutzler C, Winzer R, Meissner WJ, et al. Retinoic acid increases sodium/iodide symporter mRNA levels in human thyroid cancer cell lines and suppresses expression of functional symporter in non transformed FRTL-5 rat thyroid cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 246 562-568.
- [30] Schmutzler C, Winzer R, Weigl JM, et al. Retinoic acid - a potential bifunctional therapeutic tool for treating thyroid carcinomas [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1998, 106(Suppl 1): s3.
- [31] Grunwald F, Menzel C, Bender H, et al. Redifferentiation therapy-induced radioiodine uptake in thyroid cancer [J]. J Nucl Med, 1998, 39 1903-1906.
- [32] Mandelblat RB, Mendelblat LZ, Link CJ Jr. Radioisotope concentrator gene therapy using the sodium/iodide symporter gene [J]. Cancer Res, 1999, 59 661-668.
- [33] Spitzweg C, Zhang S, Bergert ER, et al. Prostate-specific antigen (PSA) promoter-driven androgen-inducible expression of sodium iodide symporter in prostate cancer cell lines [J]. Cancer Res, 1999, 59 2136-2141.

The sodium/iodide symporter

LIU Wei

(State key laboratory of nuclear medicine, Jiangsu Wuxi 214063, China)

Abstract The sodium/iodide symporter (NIS), an integral plasma membrane glycoprotein of the basolateral membrane of the thyroid gland follicular cells, mediates the active transport of iodide into thyroid cells. In this review, the main accomplishments of the study of NIS at molecular level were concisely described, including the NIS gene, the secondary structure and electrophysiological character of NIS protein, and their regulation and tissue distribution. The impacts of NIS on thyroid disease and radioactive iodide therapy were also evaluated.

Key words sodium/iodide symporter; radioactive iodide therapy