

性信号; Gaiakam 等<sup>[11]</sup>合成了两种抗 EGFR 的小分子探针  $^{99m}\text{Tc}$ -7C12 和  $^{99m}\text{Tc}$ -7D12, 研究显示两种探针均能特异性识别 EGFR, 具有肿瘤内高摄取、肝内低排泄和快速血液清除, 其中  $^{99m}\text{Tc}$ -7C12 的动物体内分布更佳, 有望用于显像研究。

随着 hEGFR 抑制剂等分子靶向治疗药物的不断研发与应用, 病灶内 EGFR 水平的监测在个性化治疗中的作用日趋重要。虽然诸多 EGFR 显像剂仍在开发研究中, 临床应用的报道尚少, 但作为无创性、特异性和敏感性较高的分子水平显像, EGFR 显像在肿瘤的早期诊断、疗效判断以及个性化靶向治疗中将发挥重要的作用, 有着广阔的发展前景。

### 参 考 文 献

- [1] Waterfield MD. Epidermal growth factor and related molecules. *Lancet*, 1989, 333(8649): 1243-1246.
- [2] Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem*, 1990, 265(14): 7709-7712.
- [3] 李云春, 谭天秩. 表皮生长因子(EGF)与肿瘤的放射性核素显像诊断和治疗. *同位素*, 1999, 12(4): 222-225.
- [4] Rosenthal EL, Kulbersh BD, King T, et al. Use of fluorescent labeled anti-epidermal growth factor receptor antibody to image head and neck squamous cell carcinoma xenografts. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(4): 1230-1238.
- [5] 彭志平, 文明, 王树斌, 等. 胶质瘤表皮生长因子受体显像的实验研究. *重庆医科大学学报*, 2007, 32(5): 467-469.
- [6] 熊建萍, 项晓军. 抗肿瘤新型靶向药物西妥昔单抗. *药品评价*, 2006, 3(6): 446-449.
- [7] 王洪武. 肿瘤分子靶向治疗在实体肿瘤中的应用. *中华医学信息导报*, 2006, 21(9): 7-9.
- [8] Wang H, Yu JM, Yang GR, et al. Further characterization of the epidermal growth factor receptor ligand  $^{111}\text{C}$ -PD153035. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(11): 960-964.
- [9] Gelovani JG. Molecular imaging of epidermal growth factor receptor expression-activity at the kinase level in tumors with positron emission tomography. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, 27(4): 645-653.
- [10] Nordberg E, Orlova A, Friedman M, et al. In vivo and in vitro uptake of  $^{111}\text{In}$ , delivered with the affibody molecule(ZEGFR: 955) 2, in EGFR expressing tumour cells. *Oncol Rep*, 2008, 19(4): 853-857.
- [11] Gaiakam LO, Huang L, Caveliers V, et al. Comparison of the biodistribution and tumor targeting of two  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled anti-EGFR nanobodies in mice, using pinhole SPECT/micro-CT. *J Nucl Med*, 2008, 49(5): 788-795.

(收稿日期: 2009-04-02)

## 过量碘摄入对甲状腺功能影响的探讨

王玉华 李亚明

**【摘要】** 过量碘摄入可以引起甲状腺细胞形态的改变, 继而引起甲状腺功能紊乱, 从而导致各种甲状腺疾病。将与碘属同族元素的核素引入体内进行甲状腺显像对于诊断甲状腺疾病有重要意义, 而阐述过量碘对甲状腺功能的影响, 对于指导甲状腺核素显像前的准备有重要的临床价值。

**【关键词】** 碘; 甲状腺

### The effect of excessive iodine diet on thyroid function

WANG Yu-hua, LI Ya-ming

(Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of China Medical, Shenyang 110001, China)

**【Abstract】** The modify of the thyroid cell structure can be induced by excessive iodine diet. Then the disordered thyroid function can result in a number of thyroid disease. The radionuclide thyroid imaging play an important role in diagnoses of thyroid. Amplify on the effect of excessive diet on thyroid function will be worthy instructing what preparation should do before doing the thyroid nuclide imaging.

**【Key words】** Iodine; Thyroid

甲状腺激素是人体重要内分泌器官——甲状腺发挥作用的关键物质, 其水平的异常会引起机

体代谢的紊乱。碘是合成甲状腺激素必需的物质, 当体内碘缺乏或过多时都会影响甲状腺激素的合成, 继而引起甲状腺功能紊乱。我国是世界上碘缺乏疾病的重病区之一, 1950年我国实行碘化食盐防治碘缺乏疾病后, 在消除碘缺乏病方面取得

很大成绩。而随着全民碘化食盐的强化,我国甲状腺疾病的发病率出现了普遍增加趋势<sup>[1]</sup>。大量研究表明,碘摄入过量可引起甲状腺功能亢进症、淋巴细胞性甲状腺炎、原发性甲状腺功能减退症、甲状腺乳头状癌等的发病率增加<sup>[2-3]</sup>。甲状腺核素显像可以对甲状腺疾病进行定性、定量的诊断,对临床有一定的指导意义,而含碘食物对于甲状腺细胞摄取同位素<sup>131</sup>I有影响,故目前临床上常规行甲状腺<sup>131</sup>I显像前需停止服用含碘食物。关于过量碘对甲状腺的影响,国内外作了大量的实验研究,现综述如下。

### 1 对钠碘转运体(sodium iodide symporter, NIS)的影响

NIS主要分布在甲状腺组织,其主要功能是逆浓度从血浆中摄取碘。被摄取的碘离子在过氧化酶的催化下被活化成为碘原子,并通过碘化甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)中的酪氨酸,合成三碘甲腺原氨酸(triiodothyronine, T<sub>3</sub>)、甲状腺素(thyroxine, T<sub>4</sub>)。功能性NIS蛋白跨膜表达在甲状腺上皮细胞的基底膜和侧膜,甲状腺石蜡切片的NIS免疫组织化学染色显示,加碘组NIS染色强度明显降低,主要为胞质染色,染色强度并随时间进行性降低<sup>[4]</sup>。体外研究表明,甲状腺FRTL-5细胞内NIS蛋白水平与碘水平呈线性相关,随着碘浓度从 $10^{-6}$  mol/L到 $10^{-3}$  mol/L改变,NIS蛋白逐渐减少,与随碘浓度增加、碘摄取减少相似<sup>[5]</sup>。Eng等<sup>[6]</sup>发现,给大鼠大剂量碘之后1 d和6 d NIS mRNA水平显著下降,而NIS蛋白水平下降更明显,证实大剂量碘可下调NIS mRNA和蛋白表达,使碘向甲状腺滤泡细胞内的转运减少,从而使细胞内的碘浓度下降。

NIS的表达受促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)的调控,TSH水平升高可上调NIS的表达,同时使表达的NIS正确定位到细胞膜上,提高甲状腺细胞的摄碘能力;无TSH存在时,NIS可从细胞膜重新分布到细胞器中,因而失去跨膜转运碘的能力<sup>[7-9]</sup>。已有研究表明,随着碘剂量的增加,鼠细胞质内出现TSH颗粒贮积现象,使TSH释放降低<sup>[9]</sup>。

甲状腺功能亢进症、慢性淋巴性甲状腺炎患者体内NIS抗体阳性率明显高于正常人,NIS抗体阳性率的升高不仅是机体针对NIS抗原产生免疫应

答的标志,而且可以影响甲状腺细胞对碘的摄取能力<sup>[10-11]</sup>。试验表明,慢性淋巴性甲状腺炎和甲状腺功能亢进症患者的血清可以抑制表达NIS的中国仓鼠卵细胞对碘的摄取,推断NIS抗体能通过影响碘进入甲状腺细胞及其功能而发挥作用,即:过量碘可致甲状腺自身免疫性疾病,进而升高机体NIS抗体阳性率而影响甲状腺内NIS的作用<sup>[11]</sup>。

目前,临床上常用的甲状腺静态显像剂为与碘属于同族元素的<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>,<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>也通过甲状腺细胞上的NIS被摄取,由于过量碘可降低NIS蛋白的表达进而引起甲状腺细胞摄取功能降低,因此也可以解释过量碘饮食抑制小鼠甲状腺对<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>的摄取<sup>[12]</sup>。这对于临床有一定的指导意义。

### 2 对Pendrin表达的影响

耳聋-甲状腺肿综合征(Pendred syndrome, PDS)的临床特点为先天性神经性耳聋和甲状腺肿大,其中甲状腺肿大是由于甲状腺内碘有机化障碍所致。Pendrin是PDS基因的表达产物<sup>[13]</sup>,包含有780个氨基酸,是一种碘/氯转运蛋白,在RNA水平甲状腺滤泡细胞内TSH水平的调节,它将甲状腺细胞内合成的T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>分泌出甲状腺细胞。PDS基因的突变或缺失将引起Pendrin结构和功能改变,致使滤泡上皮细胞膜转运碘缺陷。

甲状腺滤泡上皮细胞内Tg对于Pendrin的表达有调节作用,在缺少Tg的情况下,Pendrin的表达降低,碘的释放也随之降低<sup>[14]</sup>。将碘化钠加入含 $1 \times 10^{-10}$  mol/L Tg的TSH培养液中,甲状腺滤泡上皮细胞的Pendrin表达从6 h到12 h进一步增强,表明在TSH和Tg存在的情况下,碘的聚集可引起Pendrin表达增强<sup>[15]</sup>。

### 3 对甲状腺细胞形态的影响

过量的碘摄入可以导致甲状腺功能亢进,也可以导致甲状腺功能减退,其结果取决于甲状腺的自调节功能。

当饮水中碘浓度增高,碘酸钾可引起小鼠甲状腺肿大和甲状腺功能改变<sup>[16]</sup>,随碘剂量的增加,甲状腺滤泡腔越来越大,滤泡上皮细胞被挤压成扁平状,核呈梭形,滤泡腔扩大,腔内充满大量深染的胶质<sup>[17]</sup>;超微结构可见滤泡上皮顶部微绒毛减少,胞质空泡化改变,次级溶酶体增多,线粒体嵴断裂

或消失,内质网扩张,染色体浓集,颜色变深,细胞核呈不规则形<sup>[19]</sup>。Li等<sup>[19]</sup>发现,碘水饲养的BB/W大鼠,可使甲状腺网状细胞内主要组织相容性复合物II类抗原的表达率明显增加,并有I类T辅助细胞浸润。张德恒等<sup>[20]</sup>报道,某地区进食了30多年补碘盐的40岁以上结节性甲状腺肿患者中,滤泡上皮细胞核DNA水平增加,有15%~18%为异倍体,细胞核增殖因子阳性,实验指数高达19.6,还出现明显的间质增生和血管新生。高福智等<sup>[21]</sup>的实验也证实,过量投碘使大鼠甲状腺滤泡上皮细胞核内不典型增生区域扩大。这些事实都说明,过量摄碘可引起甲状腺细胞结构改变、促进组织增殖、诱发恶变的可能。

#### 4 对激素水平的影响

血清甲状腺激素的合成和释放受下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素和垂体分泌的血清TSH的调控。TSH浓度的变化是反映甲状腺功能的最敏感的指标,是临床上诊断亚临床型甲状腺功能亢进和亚临床型甲状腺功能减退的主要指标。调查显示,高碘地区人群中血清TSH水平明显高于对照地区人群<sup>[22]</sup>。

甲状腺过氧化物酶是甲状腺激素合成的关键酶,甲状腺滤泡上皮细胞摄取血液循环中的无机碘后,需通过甲状腺过氧化物酶的作用将无机碘氧化为活性碘。大鼠实验表明,加碘组甲状腺的甲状腺过氧化物酶活性普遍低于对照组,其活性与给碘剂量呈显著负相关<sup>[4]</sup>。

血清中的 $T_4$ 全部由甲状腺产生,而 $T_3$ 仅20%由甲状腺产生,另80%在外周组织由 $T_4$ 转化而来,在转化的过程中,外周组织中脱碘酶起重要作用。目前研究表明,体内主要存在3种形式的脱碘酶,其中脱碘酶1主要分布于肝、肾和甲状腺,它催化各种甲状腺原氨酸衍生物的外环和内环脱碘<sup>[23]</sup>,在调节甲状腺激素代谢和甲状腺功能中发挥重要作用。小鼠实验研究证实,高碘组小鼠脱碘酶1 mRNA表达水平总体呈下降趋势,并随碘摄入量的增加而逐渐减低<sup>[24]</sup>。

血清中总 $T_3$ 、总 $T_4$ 、TSH水平与碘剂量呈明显剂量相关<sup>[3]</sup>,高碘摄入可以使细胞中 $T_4$ 合成增加<sup>[24-25]</sup>,升高血清中总 $T_4$ 、TSH水平,降低血清总

$T_3$ 水平<sup>[5,26]</sup>,而机体由于代偿调节,抑制甲状腺激素的释放,从而使大量激素储留在甲状腺滤泡腔中,造成甲状腺肿。由于甲状腺激素生成增加,甲状腺细胞中过氧化氢也相应增加,致使超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性减低,损伤甲状腺组织<sup>[25]</sup>。

#### 5 免疫因子改变

正常甲状腺细胞在 $\gamma$ -干扰素的作用下,既表达D-相关人类白细胞抗原,也表达一定量的可以刺激T细胞活化的CD40,具备参与免疫反应的条件,而不同浓度的碘可以上调 $\gamma$ -干扰素对CD40表达的刺激作用; $\alpha$ -干扰素能够刺激传代培养的正常人甲状腺细胞B7.1分子(CD80)的表达,而基础状态的甲状腺细胞只表达少量的B7.1,碘能在一定程度上上调 $\alpha$ -干扰素刺激正常人甲状腺细胞表达B7.1的阳性百分数<sup>[27]</sup>,据此推测碘可能作为一个重要的环境因素,通过与局部环境中细胞因子等其他免疫炎性介质的协同作用,间接影响甲状腺细胞表面CD40和B7.1等重要的协同刺激分子的表达,进一步刺激淋巴细胞的全面活化,打破自身免疫耐受,加重甲状腺内免疫炎性反应。

细胞间黏附分子1是慢性淋巴细胞性甲状腺炎病理过程的一个重要成分,Sharma等<sup>[28]</sup>研究表明,给予慢性淋巴细胞性甲状腺炎模型鼠高碘饮水后的7d、14d、28d,细胞黏附分子1的表达逐渐上升。

B细胞淋巴瘤/白血病基因2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)能阻遏多系统及多种损伤和刺激引起的细胞凋亡,延长细胞的生存期,Bcl-2相关X蛋白(bcl-2 associated X protein, Bax)可以和Bcl形成异二聚体使Bcl-2蛋白失活,对细胞凋亡有促进作用。杨长春等<sup>[29]</sup>研究表明,高碘组豚鼠甲状腺组织Bcl-2蛋白表达量明显降低,而Bax蛋白表达量则明显升高。

综上所述,碘过量可引起甲状腺内多种物质改变,从而影响碘摄入量、有机化的障碍。临床上会遇到甲状腺功能系列正常而甲状腺核素显像呈摄取功能降低的改变,这是否与过量碘饮食引起的甲状腺相关改变使其摄取功能降低有关联?值得引起临床上的注意。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] 孙祖越, 郑准君, 王晓麟. 补充碘剂对自身免疫甲状腺疾病和甲状腺功能的影响. 中华内分泌代谢杂志, 1998, 14(3): 203-205.
- [ 2 ] 刘永孝. 碘过多与人体健康综述. 安徽预防医学杂志, 2005, 11(1): 23-25.
- [ 3 ] 应桂英, 荣荣生. 碘营养状况研究进展. 现代预防医学, 2006, 33(1): 39-40.
- [ 4 ] 满娜, 关海霞, 单忠艳, 等. 慢性碘过量对大鼠甲状腺功能及甲状腺过氧化物酶活性和钠碘同向转运体表达的影响. 中华医学杂志, 2006, 86(48): 3420-3424.
- [ 5 ] Eng PH, Cardona GR, Previti MC, et al. Regulation of the sodium iodide symporter by iodide in FRTL-5 cells. *Eur J Endocrinol*, 2001, 144(2): 139-144.
- [ 6 ] Eng PH, Cardona GR, Fang SL. Escape from the acute Wolff-Chaikoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. *Endocrinology*, 1999, 140(8): 3404-3410.
- [ 7 ] Bruno R, Ferretti E, Tosi E, et al. Modulation of thyroid-specific gene expression in normal and nodular human thyroid tissues from adults: an in vivo effect of thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(10): 5692-5697.
- [ 8 ] Oh HJ, Chung JK, Kang JH, et al. The relationship between expression of the sodium/iodine symporter gene and the status of hormonal receptors in human breast cancer tissue [J/OL]. *Cancer Res Treat*, 2005, 37(4): 247-250 [2009-03-20]. <http://www.koreamed.org/SearchBasic.php?DT=1&TID=46026>.
- [ 9 ] 郑丽娜, 李金茹, 刘皓, 等. 碘过量对小鼠垂体促甲状腺激素细胞的形态学影响. 解剖学研究, 2008, 30(4): 255-257.
- [ 10 ] 沈耿, 徐谦, 王文成, 等. 钠碘转运体抗体在 Graves 病与桥本甲状腺炎中的作用. 广东医学, 2008, 29(9): 1542-1544.
- [ 11 ] Ajjan RA, Kemp EH, Waterman EA, et al. Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium/iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(5): 2020-2027.
- [ 12 ] 李妍, 李亚明, 王楠, 等. 高碘饮食对小鼠甲状腺摄碘功能的影响. 同位素, 2007, 20(4): 178-181.
- [ 13 ] Royaux IE, Suzuki K, Mori A, et al. Pendrin, the protein encoded by the Pendred syndrome gene (PDS), is an apical porter of iodide in the thyroid and is regulated by thyroglobulin in FRTL-5 cells. *Endocrinology*, 2000, 141(2): 839-845.
- [ 14 ] Suzuk iK, Mori A, Saito J, et al. Follicular thyroglobulin suppresses iodine uptake by suppressing expression of the sodium/iodide symporter gene. *Endocrinology*, 1999, 140(11): 5422-5430.
- [ 15 ] Suzuki K, Kohn LD. Differential regulation of apical and basal iodide transporters in the thyroid by thyroglobulin. *J Endocrinol*, 2006, 189(2): 247-255.
- [ 16 ] 谢文琴, 刘守军, 于钧, 等. 碘酸钾、碘化钾对小鼠甲状腺形态结构和功能的影响. 中国地方病防治杂志, 2004, 19(6): 335-338.
- [ 17 ] 孙靖靖, 肖建英, 张秀梅, 等. 高碘对大鼠甲状腺形态、血清甲状腺激素及 TPO mRNA 表达的影响. 锦州医学院学报, 2006, 27(6): 1-4.
- [ 18 ] 高天舒, 滕卫平. 轻、中度碘过量对碘缺乏大鼠甲状腺功能和形态的影响. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(4): 353-356.
- [ 19 ] Li M, Boyages SC. Iodide induced lymphocytic thyroiditis in the BB/W rat: evidence of direct toxic effects of iodide on thyroid subcellular structure. *Autoimmunity*, 1994, 18(1): 31-40.
- [ 20 ] 张德恒, 孙辉, 崔俊生, 等. 长期补碘后甲状腺疾病的变迁. 中国实用外科杂志, 1998, 18(5): 277-279.
- [ 21 ] 高福智, 张德恒, 金仲田, 等. 碘过剩对甲状腺的病理生理效应. 中国普通外科杂志, 2002, 11(5): 293-296.
- [ 22 ] 张庆兰, 周永林, 王培桦, 等. 环境碘过量地区居民亚临床甲状腺功能减退症调查. 环境与职业医学, 2008, 25(4): 392-395.
- [ 23 ] Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, et al. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev*, 2002, 23(1): 38-89.
- [ 24 ] 王琨, 孙毅娜, 刘嘉玉, 等. 不同碘摄入量水平对小鼠甲状腺组织 I 型脱碘酶基因表达及酶活性的影响. 生物化学与生物物理进展, 2008, 35(3): 320-326.
- [ 25 ] 郑合明, 王羽, 王明臣. 不同碘浓度对小鼠抗氧化能力的研究. 中国地方病防治杂志, 2002, 17(4): 219-221.
- [ 26 ] 陈晓熠, 于东, 杨雪锋, 等. 小鼠甲状腺自体免疫性疾病与过量碘关系. 中国公共卫生, 2007, 23(11): 1363-1365.
- [ 27 ] 李玉姝, 单忠艳, 滕卫平, 等. 不同浓度碘对体外培养的人甲状腺细胞 HLA-DR、CD40、B7.1 及 Fas 表达的影响. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(6): 474-477.
- [ 28 ] Sharma RB, Alegria JD, Talor MV, et al. Iodine and IFN-gamma synergistically enhance intercellular adhesion molecule 1 expression on NOD H2<sup>m</sup> mouse thyrocytes. *J Immunol*, 2005, 174(12): 7740-7745.
- [ 29 ] 杨长春, 尹桂山, 崔灵光. 高碘对豚鼠脑和甲状腺细胞凋亡及调节基因表达的影响. 中国预防医学杂志, 2000, 34(2): 95-97.

( 收稿日期: 2009-03-29 )