

Graves 病甲状腺功能亢进症与血糖代谢

孙琦婷 赵德善

【摘要】 Graves 病甲状腺功能亢进症(甲亢)患者常伴有糖代谢紊乱,其机制主要与胰岛 β 细胞功能受损及胰岛素抵抗有关,而免疫遗传因素也起一定的作用。在 ^{131}I 和抗甲状腺药物治疗后,伴随着甲状腺激素水平的恢复,血糖逐渐开始下调并恢复正常。因此,对 Graves 病甲亢伴糖代谢紊乱患者进行积极的早期治疗有助于血糖的控制及并发症的预防。

【关键词】 格雷夫斯病;甲状腺功能亢进症;血糖代谢;碘放射性同位素;近距离放射疗法

Graves disease hyperthyroidism and glycometabolism

SUN Qi-ting, ZHAO De-shan.

(Department of Nuclear Medicine, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 The patients with Graves disease hyperthyroidism are often accompanied by disorder of glycometabolism. β -cell dysfunction and insulin resistance play a main role in this disease, while the immune and genetic factors are also relevant with the disease. The blood glucose level can become normal gradually with the recovery of thyroid hormone after ^{131}I and antithyroid drug treatment. Therefore, the blood glucose level could be improved and complications could be prevented by early treatment in the patients with Graves disease hyperthyroidism accompanied with glycometabolism disorder is helpful for improving the blood glucose level.

【Key words】 Graves disease; Hyperthyroidism; Glucosemetabolism; Iodine radioisotopes; Brachytherapy

Graves 病甲状腺功能亢进症(甲亢)是一种常见的自身免疫性甲状腺疾病,约占全部甲亢的85%,其表现为体内高水平甲状腺激素所致的各种临床症状和体征。由于 Graves 病甲亢是一种高代谢疾病,可使体内血糖代谢旺盛,而糖代谢存在多条途径,如糖异生及糖原分解等均受到甲状腺激素的影响,因此二者间具有密切的联系。临床工作中发现,Graves 病甲亢患者常伴有血糖水平升高,可出现继发性糖尿病或合并糖尿病。文献报道,7%~75%的甲亢患者伴糖耐量异常或糖尿病,而大多数是由 Graves 病甲亢引起^[1]。以下就 Graves 病甲亢与血糖代谢之间的关系、血糖升高的发生机制及其 ^{131}I 治疗的预后作一综述。

1 Graves 病甲亢与糖代谢的关系

正常生理水平的甲状腺激素在糖代谢中既有升糖作用,也有降糖作用,但升糖作用强于降糖作用,是一种升糖激素,与其他参与糖代谢的激

素一起调节血糖的稳定。甲亢时,体内甲状腺激素分泌增多,葡萄糖代谢异常,升糖作用加强则可出现血糖增高。

甲亢患者常伴有不同程度的糖代谢紊乱,体内过量的甲状腺激素可通过以下5种途径使血糖升高:①甲亢时,个体进食增多,游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)可通过对小肠刷状绒毛低亲和力转换系统的刺激而提高D-葡萄糖进入小肠上皮,游离甲状腺素(free thyroxin, FT_4)通过加快肠道中葡萄糖磷酸化反应增加肠道葡萄糖吸收率。另外,甲亢患者肠道己糖激酶和磷酸激酶活性增加,致使肠道葡萄糖吸收增多而血糖升高^[2];②甲亢患者的基础代谢率增高,体内蛋白质、脂肪氧化加强,糖异生增加,内生葡萄糖增多,致血糖升高^[3];③通过增加肝糖原的分解而抑制糖原的合成,使肝内葡萄糖产量增多^[4],明显高于血糖水平。但由于葡萄糖氧化利用加强,一般空腹血糖正常,仅有餐后血糖增高;④外周组织利用葡萄糖减少。葡萄糖和游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)是体内代谢的两大主要能量来源,两者之间存在着代谢竞争,FFA可能通过葡萄糖-脂肪酸循环影响甲亢患者的

糖利用。Gasińska 等^[5]研究表明, FFA 增高可抑制胰岛素分泌, 抑制细胞葡萄糖的氧化和储存以及外周组织对葡萄糖的利用。⑤甲亢时, 肝葡萄糖输出量增加。过多的甲状腺激素可通过增加肝糖原的输出, 促进基础葡萄糖的产生。Mokuno 等^[6]研究发现, 甲亢小鼠肝细胞膜葡萄糖转运子 2 水平显著增加。葡萄糖转运子 2 是一种主要分布于肝细胞、胰腺 β 细胞、小肠黏膜细胞和肾小管上皮细胞的膜糖蛋白, 在肝脏, 葡萄糖转运子 2 主要表达于窦状隙膜, 在糖异生葡萄糖输出肝脏而进入血流及糖酵解葡萄糖摄取中发挥作用。当葡萄糖转运子 2 水平增加时, 葡萄糖通过肝细胞膜被快速转运, 使肝细胞内葡萄糖蓄积减少, 从而无法限制肝葡萄糖的产生。

2 Graves 病甲亢患者糖代谢紊乱的发生机制

甲亢患者普遍存在糖耐量减低(impaired glucose tolerance), 继发糖尿病或合并糖尿病, 而胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗(insulin resistance) 是糖耐量受损和导致糖尿病的两个重要因素。

2.1 β 细胞功能异常导致的胰岛素分泌缺陷

胰岛 β 细胞的功能是指其对各种刺激物的刺激所产生的胰岛素释放或分泌的反应(包括时相、峰值、分泌持续时间)以及分泌其他多肽的能力。胰岛 β 细胞功能状态是胰岛素抵抗患者维持正常糖耐量或发生糖代谢异常的关键性因素。研究发现, 大剂量甲状腺激素对大鼠胰岛 β 细胞存在不良反应。Bech 等^[7]研究发现, 甲亢患者的胰岛 β 细胞不能相应增加胰岛素的分泌以抑制餐后高血糖。这些研究结果都表明, 甲状腺激素对胰岛 β 细胞有损害作用, 即抑制胰岛 β 细胞的内分泌功能, 使胰岛素水平降低。

Graves 病甲亢导致胰岛 β 细胞功能受损的可能机制: ① 血糖过高可产生糖毒性, 损伤胰岛 β 细胞功能。即: 葡萄糖通过葡萄糖转运子进入胰岛 β 细胞, 被磷酸化后, 可影响糖酵解和有氧氧化途径。Yki-Jarvinen 等^[8]研究证实: 给大鼠服高剂量甲状腺激素后, 血清胰岛素水平降低, 血糖升高, 而高血糖对 β 细胞的损伤作用是导致 β 细胞功能缺陷的重要因素。② 前胰岛素(proinsulin)水平升高是 Graves 甲亢患者胰岛 β 细胞受损的早期指标。

高水平甲状腺激素所致的高代谢, 导致胰岛素的合成和加工过程失调, 使没有完全加工成熟的胰岛素颗粒从胰岛 β 细胞中释放出来, 增加前胰岛素的分泌。而高血糖对 β 细胞过度刺激导致前胰岛素与总免疫反应胰岛素比例升高是 β 细胞分泌功能减退的一个指标^[9-11]。③ Graves 甲亢时易并发低钾血症, 而低钾血症可造成胰岛细胞变性, 使胰岛素分泌不足, 引起高血糖。

2.2 β 细胞凋亡加速导致胰岛素分泌减少

细胞凋亡是指为维持内环境稳定, 由基因控制的细胞自主的、有序的死亡。高水平甲状腺激素引起的胰岛 β 细胞凋亡是糖耐量异常患者及糖尿病患者早期 β 细胞死亡的主要方式^[12]。有研究发现, 用甲状腺激素诱导的甲亢小鼠 β 细胞和胰腺导管细胞的凋亡率增加, 胰岛 β 细胞凋亡的增多导致 β 细胞总数下降, 因此, 甲亢患者常出现糖耐量减低或临床糖尿病^[13]。

脂毒性是目前公认的导致胰岛 β 细胞凋亡的主要机制之一。脂毒性是指进入胰岛 β 细胞的 FFA 超过了其对脂肪酸氧化的能力, 从而导致过多的脂质在细胞内堆积。甲亢可导致氧化应激增加^[14], 脂质中间产物和脂质氧化产物增加^[15], 血清 FFA 增加。Dimitriadis 等^[16]的研究表明, 长期暴露于高 FFA 可以引起人和鼠胰岛 β 细胞脂质过载, 细胞增生下调、凋亡增加, 胰岛素分泌减少。其可能的作用机制: ① 高浓度的甲状腺激素可能通过与其核受体结合, 影响下游相关基因的转录, 激活细胞死亡途径。Shimabukuro 等^[17]提出, FFA 可通过增加合成酰基鞘氨醇而上调核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 的表达。Heimberg 等^[18]的研究表明, 在离体条件下, NF- κ B 的活化是胰岛 β 细胞凋亡的前兆。NF- κ B 与诱导型一氧化氮合酶基因启动子中的 κ B 序列结合, 导致诱导型一氧化氮合酶表达, 促进 NO 的合成而导致胰岛 β 细胞凋亡。② FFA 还可以通过激活过氧化物酶体增殖物活化受体, 导致细胞凋亡。③ 体内高循环的甘油三酯和(或)FFA 水平以及甘油三酯在 β 细胞内的堆积造成 β 细胞的脂性凋亡。实验证实, 甲亢大鼠血清瘦素和抵抗素水平升高, 而瘦素可抑制胰岛素的分泌, 抵抗素则可造成 FFA 氧化受阻, 因此对 β 细胞中的脂质堆积起着重要的作用; 另一方面, 脂肪

细胞因子在 β 细胞凋亡中也起着重要的作用^[19]。

2.3 Graves病甲亢导致胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是指机体对一定量的胰岛素的生物学反应低于正常水平的一种现象。甲亢患者普遍存在糖耐量减低,而胰岛素敏感性降低是糖耐量减低的因素^[20]。研究发现,Graves病甲亢患者存在高血糖、高胰岛素血症共存的现象^[19]。Dimitriadis等^[19]研究表明,甲亢患者的脂肪及肌肉等外周组织对葡萄糖利用减少,存在胰岛素抵抗,使一部分胰岛素无法在体内发挥作用而引起糖代谢紊乱。

Graves病甲亢产生胰岛素抵抗的可能机制有以下方面:①胰岛素拮抗激素的作用。甲亢时,大剂量甲状腺激素增强了肝脏对胰岛素拮抗激素(肾上腺素、胰高血糖素、皮质醇和生长激素)的反应性,糖原分解的一些相关酶活性上调,促进糖原分解,使肝内葡萄糖产量增多,血糖升高。②受体前胰岛素抵抗:甲亢患者糖代谢紊乱与游离类胰岛素生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和胰岛素样生长因子结合蛋白1密切相关。Jenkins等^[21]研究证实,甲亢时胰岛素样生长因子结合蛋白1升高,其与游离类IGF-1结合后,抑制游离类IGF-1与其受体的结合,并抑制受体磷酸化,使游离类IGF-1显著减少,导致游离类IGF-1的降低血糖、上调胰岛素敏感性的作用减弱,使血糖升高,加重胰岛素抵抗。此外,Graves病甲亢患者胰岛素清除率的增加也是产生受体前胰岛素抵抗的因素。③胰岛素受体的改变:胰岛素受体数目的多少决定了胰岛素作用的敏感性。甲亢治疗前,胰岛素受体数目显著减少,且受体数目与血糖呈显著负相关。其机制可能是过高的甲状腺激素引起红细胞上胆固醇和磷脂/蛋白质摩尔比增加,导致膜流动性增加,使红细胞膜上胰岛素受体数目减少。另外,Fukuchi等^[22]研究发现,甲状腺激素受体有不同亚型($\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$)和同系物,其中部分分布于胰岛细胞中,甲状腺激素通过其核受体介导,与靶基因启动子特异性结合,下调胰岛素基因的表达。④胰岛素受体的缺陷:胰岛素与受体结合后,如激素受体复合物与糖转运耦联异常、糖转运系统本身活性下降、糖代谢通路的各种细胞酶缺陷等一系列过程异常,导致胰岛素不能正常发挥作用,使血糖升高。⑤甲亢时胰岛素抵抗可能是无活性的前胰岛素和胰岛素自身抗体增加引起。

2.4 免疫及遗传因素

甲亢与糖尿病存在共同的免疫病理学基础。研究证实,甲亢患者T淋巴细胞和B淋巴细胞的IGF-1受体表达在两者免疫病理学机制中起着重要的作用,谷氨酸脱羧酶抗体可能是这两种疾病并存的免疫相关标志物^[23-24]。甲亢和糖尿病发病机制可能与家族性遗传有一定关系,Maugendre等^[25]的研究表明,两种疾病的基因缺陷往往位于同一对染色体上,故可能会连锁在一起遗传给下一代。

3 Graves病甲亢伴糖代谢紊乱的诊断要点及临床预后

目前,诊断Graves病甲亢合并糖耐量减低或糖尿病首先要符合甲亢的诊断标准,如临床症状和体征;实验室检查包括 FT_3 、 FT_4 、促甲状腺激素、促甲状腺素受体抗体增高;同时伴有糖耐量异常或达到糖尿病的诊断标准。但由于甲亢和糖尿病患者的临床表现有很多相似之处,同时存在时容易因一种疾病的诊断而忽略另一种疾病的存在。临床工作中,甲亢患者空腹血糖正常而餐后血糖升高或甲亢患者治疗后症状好转但体重不升,应考虑甲亢继发或合并糖尿病;而糖尿病患者严重消瘦且经积极治疗改善不明显、心率明显增快(除外心血管病变)应考虑合并甲亢。经检查明确诊断后,应两种病兼顾,积极治疗。

甲亢患者普遍存在糖耐量减低,且甲亢病程越长,年龄越大,越易发生糖耐量减低,并可继发或合并糖尿病。目前,抗甲状腺药物和¹³¹I是治疗甲亢的常用方法。Wu等^[26]的研究表明,甲亢患者经抗甲状腺药物治疗后,92%患者的前胰岛素水平较治疗前下降,同时糖耐量恢复正常,并且胰岛素抵抗治疗后也是明显改善的。Hwang等^[27]的实验证实,给糖尿病大鼠服用他巴唑后, T_3 降低的同时血糖水平也明显降低,且可改善糖尿病引起的胰岛 β 细胞损害。对于抗甲状腺药物治疗效果差、病程长、年龄大的甲亢合并糖尿病患者,积极采用¹³¹I治疗可以预防甲亢性心脏病等并发症的发生。研究表明,患者糖尿病症状随着¹³¹I对甲亢的治愈而好转^[28]。由于¹³¹I治疗甲亢具有疗效好、复发低、方法简便、疗程短、价格较低等优点,其综合疗效优于抗甲状腺药物,现已作为一种治疗甲亢的安全、有效的方法^[29]。在甲亢伴有糖耐量减低或糖尿病患者接受¹³¹I

治疗后,随着甲亢症状和体征的日渐好转,血糖水平也逐渐开始下调并恢复正常,或降糖药物、胰岛素应用剂量也明显减少^[9],有利于患者血糖的控制和并发症的预防。

综上所述,甲亢患者常伴发不同程度的糖代谢紊乱,两者在共同免疫遗传因素的基础上,胰岛 β 细胞功能受损及胰岛素抵抗是其主要发病机制。大部分患者甲亢好转后,糖代谢紊乱趋于正常,而胰岛 β 细胞在受损至何种程度时,其功能和组织形态学可随甲亢好转逐渐恢复及其恢复的程度,将有待于进一步研究。总之,定期随访甲亢患者血糖水平并早期治疗甲亢患者,对预防继发糖代谢紊乱及糖尿病具有积极的临床意义。

参 考 文 献

- [1] 齐今吾.内分泌疾病相关高血糖和(或)糖尿病//刘新民,齐今吾,杨晓凤,等.内分泌疾病:鉴别诊断与治疗学.北京:人民军医出版社,2009:358.
- [2] Bhattacharyya A, Wiles PG. Diabetic ketoacidosis precipitated by thyrotoxicosis. *Postgrad Med J*, 1999, 75(833): 291-292.
- [3] Moller N, Nielsen S, Nyholm B, et al. Glucose turnover, fuel oxidation and forearm substrate exchange in patients with thyrotoxicosis before and after medical treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996, 44(4): 453-459.
- [4] Loeb JN. Metabolic changes in thyrotoxicosis//Braverman LE, Utiger RD. Werner and Ingbar's the thyroid. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 687-693.
- [5] Gasínska T, Nowak S, Beldzik A, et al. Levels of free fatty acids in plasma, tissue utilization coefficient of glucose K and insulin secretion following intravenous glucose load in hyper-thyroid patients treated with propranolol or acebutolol. *Pol Tyg Lek*, 1994, 49(1-3): 7-10.
- [6] Mokuno T, Uchimura K, Hayashi R, et al. Glucose transporter 2 concentrations in hyper-and hypothyroid rat livers. *J Endocrinol*, 1999, 160(2): 285-289.
- [7] Bech K, Damsbo P, Eldrup E, et al. Beta-cell function and glucose and lipidoxidation in Graves' disease. *Clin Endocrinol (oxf)*, 1996, 44(1): 59-66.
- [8] Yki-Järvinen H. Toxicity of hyperglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Rev*, 1998, 14 (Suppl 1): S45-S50.
- [9] Stumvoll M, Fritsche A, Stefan N, et al. Evidence against a ratelimiting role of proinsulin processing for maximal insulin secretion in subjects with impaired glucose tolerance and beta-cell dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(3): 1235-1239.
- [10] Röder ME, Schwartz RS, Prigeon RL, et al. Reduced pancreatic B cell compensation to the insulin resistance of aging: impact on proinsulin and insulin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(6): 2275-2280.
- [11] Larsson H, Åhrén B. Relative hyperproinsulinemia as a sign of islet dysfunction in women with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(6): 2068-2074.
- [12] Eizirik DL, Darville MI. Beta-cell apoptosis and defense mechanisms: lessons from type 1 diabetes. *Diabetes*, 2001, 50 (Suppl 1): S64-S69.
- [13] Jörns A, Tiedge M, Lenzen S. Thyroxine induces pancreatic beta cell apoptosis in rats. *Diabetologia*, 2002, 45(6): 851-855.
- [14] Yavuz DG, Yüksel M, Deyneli O, et al. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goiter patients. *Clin Endocrinol*, 2004, 61(4): 515-521.
- [15] Riis AL, Gravholt CH, Djurhans CB, et al. Elevated regional lipolysis in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Matab*, 2002, 87(10): 4747-4753.
- [16] Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Glucose and lipid fluxes in the adipose tissue after meal ingestion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrin Metab*, 2006, 91(3): 1112-1118.
- [17] Shimabukuro M, Zhou YT, Levi M, et al. Fatty acid induced beta-cell apoptosis: a link between obesity and diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(5): 2498-2502.
- [18] Heimberg H, Heremans Y, Jobin C, et al. Inhibition of cytokine induced NF-kappa B activation by adenovirus mediated expression of a NF-kappaB super-repressor prevent beta-cell apoptosis. *Diabetes*, 2001, 50(10): 2219-2224.
- [19] Iossa S, Lionetti L, Mollica MP, et al. Fat balance and serum leptin concentrations in normal, hypothyroid, and hyperthyroid rats. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001, 25(3): 417-425.
- [20] Roubanthisuk W, Watanakejorn P, Tunlakit M, et al. Hyperthyroidism induces glucose intolerance by lowering both insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *J Med Assoc Thai*, 2006, 89(Suppl 5): S133-S140.
- [21] Jenkins RC, Valcavi R, Zini M, et al. Association of elevated insulin-like growth factor binding protein-1 with insulin resistance in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000, 52(2): 187-195.
- [22] Fukuchi M, Shimabukuro M, Shimajiri Y, et al. Evidence for a deficient pancreatic beta-cell response in a rat model of hyperthyroidism. *Life Sci*, 2002, 71(9): 1059-1070.
- [23] Douglas RS, Gianoukakis AG, Kamat S, et al. Aberrant expression of the insulin-like growth factor-1 receptor by T cells from patients with Graves' disease may carry functional consequences for disease pathogenesis. *J Immunol*, 2007, 178(5): 3281-3287.
- [24] Douglas RS, Naik V, Hwang CJ, et al. B cells from patients with Graves' disease aberrantly express the IGF-1 receptor: implications for disease pathogenesis. *J Immunol*, 2008, 181(8): 5768-5774.
- [25] Maugendre D, Sonnet E, Derrien C, et al. Combined analysis of long-term anti-beta-cell humoral reactivity in type 1 diabetes with and without thyroid disease. *Diabetes Metab*, 1999, 25(1): 28-33.
- [26] Wu TJ, Huang SM, Taylor RL, et al. Abnormal proinsulin levels in

- thyroid dysfunction measured by a sensitive proinsulin immunochemiluminoassay. *Ann Clin Lab Sci*, 1998, 28(2): 82-87.
- [27] Hwang IK, Kim IY, Kim YN, et al. Effects of methimazole on the onset of type 2 diabetes in leptin receptor-deficient rats. *J Vet Med Sci*, 2009, 71(3): 275-280.
- [28] 闫瑞红, 杨天正, 周振虎, 等. ¹³¹I 治疗 Graves 病合并糖尿病的疗效分析. *中华核医学杂志*, 2008, 28(5): 351.
- [29] 赵德善, 孔繁振, 司宏伟, 等. 儿童和青少年甲状腺功能亢进症的 ¹³¹I 治疗. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(6): 566-568.
- [30] 廖二元, 超楚生. 内分泌学 // 戴如春, 廖二元. 继发性糖尿病与遗传性糖尿病. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1620.

(收稿日期: 2010-01-22)

钠碘同向转运体基因介导放射性碘治疗肿瘤的研究进展

郭睿 李彪

【摘要】 钠碘同向转运体(NIS)作为一种细胞膜蛋白,主要存在于甲状腺滤泡细胞基底膜并介导细胞的碘转运,在甲状腺癌及非甲状腺癌的放射性碘治疗研究中备受关注。部分甲状腺癌的李表达水平降低或者膜蛋白定位不好,通过导入 NIS 基因进行膜表达,介导核素滞留于细胞内,是肿瘤治疗的新途径。但目前主要存在核素在细胞内滞留时间短而影响疗效的问题。对此,在导入 NIS 基因后,可通过各种方法刺激肿瘤细胞增加 NIS 的功能性表达而增加核素的摄取,也可通过减少核素的流出来提高其滞留,扩展 NIS 基因治疗的应用范围,优化肿瘤治疗。该文主要综述了 NIS 基因介导的肿瘤治疗研究进展。

【关键词】 碘放射性同位素;甲状腺肿瘤;基因疗法;钠碘同向转运体

Advances of radioiodine therapy of tumor induced by sodium iodide symporter gene

GUO Rui, LI Biao.

(Department of Nuclear Medicine, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

【Abstract】 As a kind of membrane protein that mainly mediates iodide transport into thyroid follicular cells, sodium iodide symporter (NIS) plays a key role in radioiodine therapy of both thyroid and other cancers. Studies show that decreased NIS expression level or intracellular localization in thyroid carcinomas lead to low iodine uptake. So NIS gene therapy is a new method to overcome this problem. To be therapeutically effective, radioiodine has to be remained in the tumor cells for sufficient long time; this is still a problem which reduces therapeutic effect. It should increase iodide retention and decrease iodide efflux in tumor cells to optimize therapeutic scheme. This article reviews the studies on advances of radioiodine therapy of tumor induced by sodium iodide symporter gene.

【Key words】 Iodine radioisotopes; Thyroid neoplasms; Gene therapy; Sodium iodide symporter

钠碘同向转运体(sodium iodide symporter, NIS)是甲状腺细胞中介导碘摄取的膜蛋白,在其他组织中如唾液腺、胃黏膜及泌乳期乳腺等也有所表达。1996年, Dai 等^[1]首次得到了鼠源性 NIS cDNA,在此基础上, Smanik 等^[2]成功克隆了人源性 NIS

基因。通过外界诱导肿瘤组织自身 NIS 的表达或利用载体将 NIS 基因特异性转染到肿瘤细胞,使其能够摄取发射 γ 射线的放射性核素或发射具有组织杀伤力的高能 β 射线的放射性核素,可为肿瘤显像和肿瘤治疗提供新途径。多项研究已成功将外源性 NIS 基因导入前列腺癌、黑色素瘤、胶质瘤及骨髓瘤等细胞,获得了 NIS 蛋白的表达。但目前尚存在核素在细胞内滞留时间短的问题,影响了疗效。