

- 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. <sup>131</sup>I 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 <sup>131</sup>I 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<sup>[1]</sup>首次得到了鼠源性 NIS cDNA,在此基础上, Smanik 等<sup>[2]</sup>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  $\gamma$  射线的放射性核素或发射具有组织杀伤力的高能  $\beta$  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。

本文综述了近年来在 NIS 相关机制研究、提高 NIS 表达及摄碘率、延长其在细胞内滞留时间等改进基因治疗疗效方面的新进展。

## 1 人源性 NIS 的结构和功能

人源性 NIS 基因位于 19 号染色体, 是编码 643 个氨基酸、含 13 个跨膜结构的膜蛋白, 它通过  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶的继发性主动转运来运碘。甲状腺细胞中 NIS 和  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶都是定位于面向血供的基侧膜。而碘流出至滤泡腔全部是由定位于滤泡细胞顶膜的膜转运蛋白介导的。目前已知有 2 个蛋白, 即 Pendrin<sup>[3]</sup> 和人顶膜碘转运体 (human apical iodide transporter, hAIT)<sup>[4]</sup> 起到介导碘流出的作用。碘被转运到细胞与滤泡的交界处, 就会被甲状腺过氧化物酶 (thyroperoxidase, TPO) 有机化, 在甲状腺球蛋白的协助下合成甲状腺激素, 储存于滤泡腔内。由跨膜的  $\text{Na}^+$  梯度提供能量, NIS 协同转运 2 个  $\text{Na}^+$  和 1 个  $\text{I}^-$ , 而  $\text{Na}^+$  梯度由  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶产生。因此, NIS 介导的碘转运可由  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶抑制剂毒毛花苷 G 及竞争抑制剂高氯酸盐来抑制。

## 2 NIS 蛋白表达、膜定位与肿瘤碘摄取的关系

NIS 基因的成功克隆促进了对甲状腺癌及其转移灶碘摄取降低的分子机制研究。Lazar 等<sup>[5]</sup> 研究表明, 导致癌组织对放射性核素摄取降低的原因是 NIS 的低表达或不表达, 而且肿瘤分期越高, NIS 的表达水平就越低。但通过免疫组化或反转录-聚合酶链反应等方法证明, 70%~80% 的甲状腺肿瘤内有 NIS 表达, 其表达水平与正常甲状腺组织的表达量相当, 甚至超出正常水平, 但表达的 NIS 蛋白多数位于细胞腔内, 而没有定位到细胞基底膜上<sup>[6]</sup>。这一结果提示, 甲状腺癌细胞的恶性转变阻碍了 NIS 蛋白的细胞膜正确定位, 导致有些甲状腺癌组织样本中 NIS 表达增高, 但碘摄取却很低。因此, 对细胞内 NIS 表达增高的患者提高 NIS 蛋白在细胞膜的靶向定位, 是提高 <sup>131</sup>I 治疗甲状腺癌疗效的主要措施之一。功能性的 NIS 表达比单纯的 NIS 表达更重要。

NIS 在其他肿瘤细胞的膜定位与甲状腺细胞有所区别。De La Vieja 等<sup>[7]</sup> 发现, 将 NIS 基因导入原本没有 NIS 表达的多种非甲状腺肿瘤细胞时,

NIS 蛋白总是能正确定位到细胞膜, 而且有功能; 而在甲状腺细胞, 当无促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 存在时, NIS 在甲状腺细胞膜和细胞质内都有分布; 当 TSH 存在时, NIS 则定位到甲状腺细胞膜。结果提示, 可能在甲状腺细胞存在 TSH 依赖性的诱导表达, 但是其机制尚不清楚。Yokomori 等<sup>[8]</sup> 的报道提示, 甲状腺癌中常发生 TSH 受体高甲基化, 导致 TSH 受体基因沉默, 从而干扰膜定位。关于膜定位的问题一直存在争论, 近来 Peyrottes 等<sup>[9]</sup> 报道, 用三种抗体分别进行的免疫组化研究表明, 在甲状腺癌细胞和乳腺癌细胞中 NIS 并不是过表达, 所谓的细胞内高表达是一些非特异性的染色所致。因此, 增强 NIS 摄碘能力的重点还是应该放在增高 NIS 基因表达量方面, 不存在细胞膜定位差的问题。其具体机制有待于进一步研究。

## 3 促进碘摄取的研究

### 3.1 去甲基化的实验研究

尽管多数潜在机制并不清楚, 但 Venkataraman 等<sup>[10]</sup> 研究显示, 甲状腺癌进展过程中, NIS 基因表达的减低与基因不可逆性突变失活没有关系, 而与基因调节异常或表观遗传机制有关。甲状腺癌中 NIS 基因的转录下调可能是由于关键调节区域 DNA 序列的甲基化引起, NIS 转录的恢复与第一个外显子内非翻译区 NIS DNA 的去甲基化有关。可使用去甲基化制剂来恢复 NIS 基因转录, 例如, 一些甲状腺癌细胞系中, 在 5-氮胞苷或丁酸钠作用下, 通过诱导第一个外显子非翻译区 NIS DNA 的去甲基化, 可使 NIS mRNA 表达甚至碘转运恢复。但由于丁酸钠存在毒性, 其使用范围及剂量受到限制。

### 3.2 组蛋白脱乙酰酶抑制剂的实验研究

由于组蛋白乙酰化可导致核小体结构改变, 从而使 DNA 更容易接近转录因子。有研究显示, 组蛋白脱乙酰酶抑制剂 depsipeptide 能提高分化型和未分化癌细胞系的 NIS 表达水平及摄碘能力。如果该结果经体内实验进一步证实, 则 depsipeptide 有可能成为增强 <sup>131</sup>I 治疗失分化型甲状腺癌疗效的辅助剂<sup>[11]</sup>。此外, Zamegar 等<sup>[12]</sup> 研究表明, 组蛋白脱乙酰酶抑制剂曲古抑菌素 A 能明显提高甲状腺癌

细胞系(TPC-1、XTC-1、FTC-133细胞)的NIS mRNA的表达,降低氯碘同向转运体Pendrin的mRNA表达,增加<sup>131</sup>I在肿瘤的滞留,可能对失分化型甲状腺癌的<sup>131</sup>I治疗更有效。

### 3.3 诱导分化研究

维甲酸作为一种诱导分化剂,能够抑制正常甲状腺组织的NIS mRNA表达水平及碘摄取而上调滤泡性甲状腺癌细胞的NIS mRNA表达水平。Simon等<sup>[13]</sup>对50例分化型甲状腺癌患者临床研究表明,13-顺-维甲酸(1.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)治疗5周以上,有13例患者表现为<sup>131</sup>I摄取明显增加,8例患者轻度增加,有效率为38%,且不良反应小。Haugen等<sup>[14]</sup>研究表明,甲状腺癌细胞系和甲状腺癌组织中存在不同的维甲酸受体亚型的表达,维甲酸受体表达的甲状腺癌细胞系用维甲酸治疗可见明显的细胞生长抑制;反之,未表达的则无抑制。该方法可能能够预测维甲酸治疗的反应,Kogai等<sup>[15]</sup>报道,维甲酸治疗可刺激雌激素受体阳性的乳腺癌细胞NIS mRNA转录及蛋白表达水平增高,NIS基因转录可提高4倍,摄碘率最高达9.4倍。该反应可能由维甲酸受体介导。

### 3.4 其他

Kim等<sup>[16]</sup>的体内外实验研究发现,多柔比星(doxorubicin)可提高失分化型甲状腺癌细胞中巨细胞病毒启动子启动的转基因表达,这种表达的增高是由巨细胞病毒启动子中核因子κB的激活引起的,多柔比星可作为NIS基因介导的碘治疗中的辅助措施来提高碘摄取。在此研究基础上进一步扩大肿瘤种类,可为肿瘤基因治疗提供有益参考。此外,Condreay等<sup>[17]</sup>研究发现,曲古抑菌素A也可显著提高基因转导效率。

## 4 增加碘滞留的研究

### 4.1 Pendrin和hAIT的研究

若要提高甲状腺肿瘤治疗效果,除增加碘摄取外,尚需使放射性碘在肿瘤细胞内滞留足够长的时间。学者们试图在甲状腺细胞的顶膜去寻找调节碘流出的转运蛋白如碘转运体Pendrin和hAIT,并进行碘流出的调控。Mian等<sup>[18]</sup>用免疫组化方法发现,Pendrin定位于甲状腺细胞的顶膜,可以用来转运碘、氯、甲酸盐和硝酸盐等。Durante等<sup>[19]</sup>发

现一个含有610个氨基酸的甲状腺细胞顶膜蛋白hAIT,但是有关其是否介导碘从细胞内流到胶质腔内及其详细分子和动力学机制仍有待研究。

### 4.2 NIS与其他基因共转染的研究

Furuya等<sup>[20]</sup>用腺病毒介导,将甲状腺转录因子1基因导入到低分化甲状腺癌细胞中,试图使TPO和甲状腺球蛋白得到再表达。尽管腺病毒介导甲状腺转录因子1基因感染稳定表达NIS的细胞并没有诱导NIS mRNA水平的增高,但却增加了碘的有机化,延长了碘在体内的滞留时间,为进行有效的放射性碘治疗奠定了基础。Huang等<sup>[21]</sup>将NIS及TPO基因共转染非小细胞肺癌细胞,发现能够减少碘的流出。而Boland等<sup>[22]</sup>将编码大鼠NIS和人类TPO两种基因的腺病毒载体共转染人宫颈癌细胞,却发现碘的滞留没有增加。因此,TPO基因介导的碘有机化是否能增加碘的滞留尚有待于进一步研究。

### 4.3 药物干预

Elisei等<sup>[23]</sup>用NIS基因转染体外培养的甲状腺未分化癌和髓样癌细胞系,分析影响碘外流的因素,发现17-丙烯胺基-17-去甲氧基格尔德霉素、4,4-二异硫氰基苯-2,2-二磺酸能减缓碘外流,使碘在甲状腺未分化癌中滞留时间延长。Yoon等<sup>[24]</sup>发现,在乳腺癌细胞和NIS基因转染的肿瘤细胞中,茶碱能通过上调NIS基因表达而增加放射性碘摄取,因此可以进行相关的显像和治疗研究,但并不会增加碘的滞留时间。Lee等<sup>[25]</sup>研究发现,体外培养的大鼠甲状腺细胞FRTL-5及小鼠体内的甲状腺组织在茶碱诱导下均有轻度的碘摄取增加。由于茶碱在临床应用已有60余年的历史,既可在实验动物中使用,也可在人体中使用,从安全性考虑,其具有很好的临床应用前景。

### 4.4 提高碘的再摄取

普遍观点认为,增加碘滞留需要通过提高碘的有机化来达到,但是Dingli等<sup>[26]</sup>在肿瘤体内实验中证实,原本缺乏有机化的表达NIS的肿瘤细胞碘滞留是由于肿瘤细胞再摄取碘导致的。核素在表达NIS的细胞内滞留是一个缓慢流出与再摄取相结合的动态过程,核素滞留时间与表达的NIS量及碘摄取量呈线性相关,如果有足够的NIS表达,碘的流出将为零,此时碘的有机化并不重要。不像甲状腺

细胞,非甲状腺肿瘤细胞膜的各个方位都可表达NIS,使NIS的表达量增加。在体内,肿瘤细胞是成团分布的,这样的几何结构决定了从一个细胞流出来的碘可被周围多个细胞快速再摄取,这可以部分解释碘在体内NIS表达肿瘤中的滞留时间较体外培养的细胞中为长的原因。Nakamoto等<sup>[27]</sup>的研究也表明,表达NIS的肿瘤细胞碘流出的速度要低于甲状腺细胞系。NIS基因的高表达不仅对于碘的最大化摄取,而且对于碘的充分滞留以达到理想的治疗效果是非常重要的。事实上,当NIS高水平表达时,碘从细胞内的流出可以降到零。

#### 4.5 其他

甲状腺细胞内的NIS表达受TSH、碘、细胞因子和肿瘤生长因子、甲状腺球蛋白、雌激素等多因素的调节,临床上甲状腺癌患者甲状腺全切后,停止甲状腺激素替代治疗以促进自身TSH的合成或直接给予TSH,均可增强NIS的表达。Smit等<sup>[28]</sup>也通过实验研究发现,在接种甲状腺肿瘤的裸鼠,通过低碘饮食和甲状腺切除能够延长肿瘤内碘的滞留时间,按照此法给予74 MBq的<sup>131</sup>I治疗后可抑制肿瘤生长。

### 5 微环境的影响

从体内外环境变化来讲,NIS介导的碘摄取实验中,碘在体内摄取低,但是流出慢,在体外实验中则相反,体内碘摄取高,但流出快。这与细胞所处的微环境有关。体外表达NIS的细胞碘摄取是未表达NIS细胞的近百倍,但是体内只有数倍。究其原因,可能是由于体内表达NIS的组织如甲状腺、胃黏膜、唾液腺等的竞争性摄取,以及由于体内肾脏等排出导致的血中碘浓度降低,从而降低了碘摄取。但同样由于这些脏器部位的外分泌腺体内有NIS的表达,Josefsson等<sup>[29]</sup>认为其表达的NIS在碘的储备上起着重要的作用;可通过NIS将碘离子从血液中主动转运,随后分泌的碘离子可被小肠吸收入血,再被甲状腺吸收。这种碘的再循环机制对延长碘作用时间,提高碘利用率起到了很好的作用。

### 6 采用其他核素

近年来,关于NIS基因介导的发射高能 $\alpha$ 或 $\beta$ 射线的治疗性核素的研究也在进行中。研究显示,NIS不仅能够特异性介导放射性碘离子进入甲状腺

滤泡上皮细胞,亦可介导<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>、<sup>188</sup>Re、<sup>211</sup>At等化学性能与Tc相似的放射性核素的转运。因此,另一种增加治疗效果的方法是使用更高能量的核素,如<sup>188</sup>Re或者<sup>211</sup>At等。尽管这些放射性核素都显示为快速流出,但组织细胞对<sup>188</sup>Re或者<sup>211</sup>At的吸收剂量会更高,例如<sup>211</sup>At作为一种发射高能 $\alpha$ 粒子的核素,线性能量转移高(97 keV/ $\mu$ m),组织射程短(60  $\mu$ m),也可被NIS转运,它对肿瘤所产生的辐射剂量明显高于<sup>131</sup>I,有望成为NIS介导的更有效的肿瘤治疗核素;<sup>188</sup>Re是一种发射高能(平均能量为0.764 MeV) $\beta$ 粒子的核素,而<sup>131</sup>I平均能量为0.134 MeV,在表达NIS的乳腺瘤动物模型进行<sup>188</sup>Re和<sup>131</sup>I治疗效果比较发现,<sup>188</sup>Re给予肿瘤的辐射剂量是<sup>131</sup>I的4.5倍,提示<sup>188</sup>Re的使用有望提高NIS基因介导的肿瘤治疗疗效。

综上所述,NIS基因的成功克隆为恶性肿瘤的核素靶向放射治疗提供了一个基础,在非甲状腺肿瘤的显像及治疗中也有了广泛的研究。随着有效和安全的基因转染系统的进一步发展及NIS相关机制研究的进一步深入,NIS基因治疗有望获得理想的治疗效果,为恶性肿瘤的核素放射治疗提供了广阔前景。

#### 参 考 文 献

- [1] Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature*, 1996, 379(6564): 458-460.
- [2] Smanik P, Liu Q, Furninger TL, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 226(2): 339-345.
- [3] Scott DA, Wang R, Kreman TM, et al. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet*, 1999, 21(4): 440-443.
- [4] Rodriguez AM, Perron B, Lacroix L, et al. Identification and characterization of a putative human iodide transporter located at the apical membrane of thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(7): 3500-3503.
- [5] Lazar V, Bidart JM, Caillou B, et al. Expression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(9): 3228-3234.
- [6] Dohán O, Baloch Z, Bónrvi Z, et al. Rapid communication: predominant intracellular overexpression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer case. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(6): 2697-2700.
- [7] De La Vieja A, Dohán O, Levy O, et al. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid

- pathophysiology. *Physiol Rev*, 2000, 80(3): 1083-1105.
- [8] Yokomori N, Tawata M, Saito T, et al. Regulation of the rat thyrotropin receptor gene by the methylation-sensitive transcription factor GA-binding protein. *Mol Endocrinol*, 1998, 12(8): 1241-1249.
- [9] Peyrottes I, Navarro V, Ondo-Mendez A, et al. Immunanalysis indicates that the sodium iodide symporter is not overexpressed in intracellular compartments in thyroid and breast cancers. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(2): 215-225.
- [10] Venkataraman GM, Yatin M, Marcinek R, et al. Restoration of iodide uptake in dedifferentiated thyroid carcinoma: relationship to human Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter gene methylation status. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(7): 2449-2457.
- [11] Kitazono M, Robey R, Zhan Z, et al. Low concentrations of the histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228), increase expression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter and iodine accumulation in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(7): 3430-3435.
- [12] Zarnegar R, Brunaud L, Kanauchi H, et al. Increasing the effectiveness of radioactive iodine therapy in the treatment of thyroid cancer using Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor. *Surgery*, 2002, 132(6): 984-990.
- [13] Simon D, Körber C, Krausch M, et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(6): 775-782.
- [14] Haugen BR, Larson LL, Pugazhenti U, et al. Retinoic acid and retinoid X receptors are differentially expressed in thyroid cancer and thyroid carcinoma cell lines and predict response to treatment with retinoids. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1): 272-280.
- [15] Kogai T, Schultz JJ, Johnson LS, et al. Retinoic acid induces sodium/iodide symporter gene expression and radioiodide uptake in the MCF-7 breast cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(15): 8519-8524.
- [16] Kim KI, Kang JH, Chung JK, et al. Doxorubicin enhances the expression of transgene under control of the CMV promoter in anaplastic thyroid carcinoma cells. *J Nucl Med*, 2007, 48(9): 1553-1561.
- [17] Condeary JP, Witherspoon SM, Clay WC, et al. Transient and stable gene expression in mammalian cells transduced with a recombinant baculovirus vector. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(1): 127-132.
- [18] Mian C, Barollo S, Pennelli G, et al. Molecular characteristics in papillary thyroid cancers (PTCs) with no <sup>131</sup>I uptake. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(1): 108-116.
- [19] Durante C, Puxeddu E, Ferretti E, et al. BRAF mutations in papillary thyroid carcinomas inhibit genes involved in iodine metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7): 2840-2843.
- [20] Furuya F, Shimura H, Miyazaki A, et al. Adenovirus-mediated transfer of thyroid transcription factor-1 induces radioiodide organification and retention in thyroid cancer cells. *Endocrinology*, 2004, 145(11): 5397-5405.
- [21] Huang M, Batra RK, Kogai T, et al. Ectopic expression of the thyroperoxidase gene augments radioiodide uptake and retention mediated by the sodium iodide symporter in non-small cell lung cancer. *Cancer Gene Ther*, 2001, 8(8): 612-618.
- [22] Boland A, Magnon C, Filetti S, et al. Transposition of the thyroid iodide uptake and organification system in nonthyroid tumor cells by adenoviral vector-mediated gene transfers. *Thyroid*, 2002, 12(1): 19-26.
- [23] Elisei R, Vivaldi A, Ciampi R, et al. Treatment with drugs able to reduce iodine efflux significantly increases the intracellular retention time in thyroid cancer cells stably transfected with sodium iodide symporter complementary deoxyribonucleic acid. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(6): 2389-2395.
- [24] Yoon JK, Park BN, Paik JY, et al. Effects of theophylline on radioiodide uptake in MCF-7 breast cancer and NIS gene-transduced SNU-C5 colon cancer cells. *Cancer Biother Radiopharm*, 2009, 24(2): 201-208.
- [25] Lee JM, Zemans RL, Hejazi M, et al. Modulation of thyroidal radioiodine uptake by theophylline. *Exp Mol Pathol*, 2004, 77(2): 116-120.
- [26] Dingli D, Bergert ER, Bajzer Z, et al. Dynamic iodide trapping by tumor cells expressing the thyroidal sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 325(1): 157-166.
- [27] Nakamoto Y, Saga T, Misaki T, et al. Establishment and characterization of a breast cancer cell line expressing Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporters for radioiodide concentrator gene therapy. *J Nucl Med*, 2000, 41(11): 1898-1904.
- [28] Smit JW, Schröder-van der Elst JP, Karperien M, et al. Iodide kinetics and experimental <sup>131</sup>I therapy in a xenotransplanted human sodium-iodide symporter-transfected human follicular thyroid carcinoma cell line. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(3): 1247-1253.
- [29] Josefsson M, Evilevitch L, Weström B, et al. Sodium-iodide symporter mediates iodide secretion in rat gastric mucosa in vitro. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2006, 231(3): 277-281.

(收稿日期: 2010-01-12)