

# 环境污染对脊椎动物甲状腺及甲状腺激素影响的研究现状\*

杨皓月 李丕鹏 陆宇燕\*\*

(沈阳师范大学辽宁省生物进化与生物多样性实验室, 沈阳师范大学两栖爬行动物研究所, 沈阳, 110034)

**摘要** 甲状腺激素在脊椎动物新陈代谢、生长发育与繁殖等生理过程中起着重要的调节作用. 环境污染种类和数量不断增加, 其中有很多污染物具有环境内分泌干扰的作用. 甲状腺对环境污染具有极敏感的反应, 污染物不仅会引起滤泡及滤泡细胞大小、滤泡细胞数量和滤泡腔中胶质含量的改变, 影响到甲状腺激素合成、分泌、转运以及代谢中多种酶的表达和活性变化, 还参与和甲状腺激素的竞争性结合, 进而影响到机体中由甲状腺激素调节的各项生理功能, 甚至会导致机体趋于死亡. 由于两栖类幼体——蝌蚪的变态发育阶段直接受到甲状腺激素的调控, 现已确认为筛选和研究环境内分泌干扰物的首选生物检测指示动物.

**关键词** 甲状腺, 甲状腺激素, 环境污染, 内分泌干扰物, 蝌蚪

甲状腺(Glandula thyroidea)是脊椎动物体内重要的内分泌腺, 其分泌的甲状腺激素(Thyroid hormone)包括三碘甲腺原氨酸(T<sub>3</sub>)和四碘甲腺原氨酸(T<sub>4</sub>)参与调控机体的生长发育、新陈代谢及其繁殖等重要的生理过程<sup>[1]</sup>. 虽然在脊索动物圆口类七鳃鳗等的幼体咽下出现了管状的原始甲状腺, 但只有到了脊椎动物才有了真正独立的甲状腺<sup>[2]</sup>. 脊椎动物的甲状腺基本相同: 甲状腺呈圆形或卵圆形, 大多具有结缔组织膜包被. 甲状腺滤泡呈圆形或椭圆形, 滤泡细胞形态与其所处功能状态有关.

早在1962年就有学者提出了环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EEDs)的概念, 是指那些有潜在的干扰内分泌系统功能的化学物质, 其干扰生物体内分泌激素的正常产生、释放、转运、代谢、结合、活化或灭活, 被美国环保局列为六大环境研究最优先项目之一<sup>[3]</sup>. 由于甲状腺激素在动物生长发育等方面有着重要功能, 因此, 对环境中隐含的甲状腺激素干扰物的鉴别、其对动物甲状腺激素功能的影响, 以及对动物种群数量稳定影响等方面的研究就显得尤为迫切. 研究指出, 甲状腺激素干扰物不仅可以干扰甲状腺激素(THs)的生成、TH代谢酶类的诱导、甲状腺调节基因的表达, 还可与甲状腺转运蛋白竞争性结合以及通过干扰下丘脑-脑垂体-甲状腺轴的反馈调节等途径来干扰TH的作用<sup>[4]</sup>. 现将近年来对甲状腺激素合成、分泌、转运等方面具有干扰作用的环境污染物的研究进行综述, 以为相关研究提供参考.

## 1 环境污染对甲状腺形态结构的影响

正常甲状腺滤泡呈圆形或椭圆形, 滤泡上皮细胞随着功能状态的不同而有明显的差异. 分泌功能活跃的滤泡细胞呈立方或柱状, 细胞核膜高度凹陷; 粗面内质网发达, 其末端扩张成池; 高尔基体极其发达; 线粒体数量和大小均明显增加, 基质电子密度较高; 滤泡细胞游离面有大量微绒毛分布, 并可见伪足伸出吞噬胶质的现象, 微绒毛下方具有较多的胶质颗粒; 滤泡细胞基底有许多的指状质膜内褶; 溶酶体大量分布于胞质中. 这些现象均提示了活动的滤泡上皮细胞在蛋白质合成、能量代谢等生理活动较扁平滤泡上皮更旺盛<sup>[5]</sup>. 一般情况下, 由功能活跃滤泡细胞构成的滤泡腔内胶质较少, 而滤泡细胞功能较低的滤泡腔几乎均被胶质填充<sup>[6]</sup>. 另外, 构成大型滤泡的滤泡上皮细胞有退化的趋势, 其数量随着个体年龄的增加而增加, 并明显边缘化分布<sup>[7]</sup>. 与Cerber提出的所谓的“冷滤泡”类似, 其在促甲状腺激素(TSH)超量刺激下仍不能碘化甲状腺球蛋白, 过碘酸雪夫染色(PAS)反应滤泡腔内胶质染色浅淡或不

2012年1月9日收稿.

\* 国家自然科学基金项目(30870276)资助.

\*\* 通讯联系人, E-mail: luyuyan2001@ yahoo. com

染色,即处于近乎失去功能的状态<sup>[6]</sup>。

由于甲状腺整体形态和组织学结构的变化相对比较稳定,一旦发生改变,在短时期内不容易恢复,而且组织学技术较为简单,易于取材、观察,因此,可以将甲状腺形态学和组织学结构研究作为评价甲状腺干扰作用的终点指标<sup>[8]</sup>。

在工农业生产中,由于认识不足、管理不严格等原因,使很多的化学物质流入环境,对有机体造成了严重的危害。作为国防工业和民用领域广泛使用的强氧化剂过氯酸铵(AP),当用其侵染大鼠后,可引起甲状腺滤泡上皮细胞增厚、滤泡细胞内质网和线粒体的肿胀;细胞间质充血,滤泡腔面积变小甚至闭锁,滤泡腔中的胶质消失等组织结构的变化<sup>[9]</sup>。虽然2003年国际海事组织(IMO)已全面禁止使用三丁基锡(TBT)作为船体的防污漆成分使用,但仅我国内陆淡水水域中TBT的浓度就高达 $425 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,对淡水生态系统造成了不可忽视的污染。研究指出TBT可作为雄激素干扰物作用于水生生物<sup>[10]</sup>,对爪蟾的研究显示,以浓度为 $25 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 的三丁基锡(TBTCL)溶液处理爪蟾一个月后,即可引起爪蟾甲状腺滤泡胶质减少甚至空泡化,2个月后甲状腺滤泡变形率显著增加,虽然滤泡数量没有明显减少,但甲状腺相对面积和滤泡面积仅为正常组的35.3%和45.6%,同时发现滤泡细胞有增生或肥大的现象<sup>[11]</sup>。多氯联苯(PCBs)被广泛用于电容器、变压器、染料和杀虫剂中,在生物体内半衰期为1—10年,在食物链中极易富集化。周景明(2007)以 $20 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 多氯联苯(PCBs)处理非洲爪蟾的受精卵直至完成变态,观察发现蝌蚪甲状腺滤泡扩张、胶体面积相对缩小,滤泡细胞增殖、高度增加等现象<sup>[12]</sup>。另外,也有文献报道,PCBs对甲状腺系统的干扰作用明显强于对雌激素系统的干扰作用<sup>[13]</sup>。而且,几乎所有的PCBs混合物和同类物都可干扰甲状腺系统的自身稳态。因此,专家预测由PCBs所致的环境污染将是人们面临的主要环境污染问题之一<sup>[14]</sup>。四溴双酚-A(TBBPA)是溴化阻燃剂(BFRs)中全球用量最大的一类。用一定浓度的四溴双酚-A(TBBPA)和五溴酚(PBP)处理红鲫,发现红鲫的甲状腺滤泡细胞明显增厚,并有增生等现象<sup>[15]</sup>。

以一定浓度梯度的氯丹(Chlordane)对大鼠进行灌胃实验,实验显示随着染毒剂量的增加,甲状腺组织增生的程度也有明显的加重。污染物引起甲状腺滤泡细胞增生、增厚的原因可能是:污染物使滤泡腔内胶质减少,降低体内THs合成量,进而导致甲状腺滤泡细胞的代偿性增生和增厚(肥大)。

由于氟与碘同属卤族元素,且氟比碘更加活泼,因此,甲状腺是对氟化物最敏感的器官。研究显示,氟中毒的鸡,甲状腺滤泡上皮细胞出现胞质明显减少,核固缩,游离缘微绒毛减少,微绒毛的减少使上皮细胞摄取甲状腺球蛋白(Tg)能力减弱;线粒体肿胀、变形,嵴与基质消失,内外膜不完整,相邻线粒体发生融合;内质网膜间隙扩大、断裂成碎片、核糖体脱落等损伤现象,使Tg的合成量明显下降。除氟化物外,AP、氯丹都可引起滤泡细胞内质网扩张,AP亦能造成线粒体肿胀等组织结构的变化<sup>[9,16]</sup>。

## 2 环境污染物对 THs 合成、分泌的影响

### 2.1 环境污染物对下丘脑-垂体-甲状腺轴的影响

当腺垂体接受下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素(TRH)后,首先出现的调控作用是促进THs的释放;随后表现出甲状腺滤泡上皮细胞呈高柱状增生,其代谢及胞内核酸和蛋白质合成作用活跃,如滤泡上皮细胞的钠碘转运蛋白,过氧化物酶,甲状腺球蛋白及酪氨酸碘化等均呈现出加强的趋势。由此可见,影响下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴中的任何部位,最终都可能破坏THs内环境的稳定<sup>[17-18]</sup>。

环境污染物能影响HPT轴基因表达。曹庆珍等利用热带爪蟾TBT暴露实验得出结果显示,TBT对蝌蚪脑部TSH $\beta$ mRNA有抑制作用;这表明TBT可能通过改变TSH的含量来影响蝌蚪THs分泌量<sup>[19]</sup>。史熊杰等在实验室内进行了五溴二苯醚(DE-71)对斑马鱼HPT轴基因表达的影响实验,发现低剂量的DE-71对HPT轴的影响主要是上调HPT轴主要的基因表达<sup>[18]</sup>。

污染物能引起凋亡作用,损伤HPT轴,影响THs的合成、分泌。何宝霞等对镉中毒的鸡垂体进行检测,发现镉能抑制抗氧化酶活性,增加凋亡基因FasmRNA、凋亡蛋白caspase-3mRNA的表达量,通过诱导氧化应激途径介导凋亡反应,随着染镉时间的延长低剂量组比高剂量组凋亡指数增加更明显,具体机制有待于进一步研究<sup>[20-21]</sup>。朱伟等通过SD大鼠的整体和离体实验证明,氯化镉可影响腺垂体激素分泌水平,并诱发腺垂体细胞凋亡<sup>[22]</sup>。Poliandri等研究发现,镉能诱导凋亡,并通过拮抗抗氧化剂对腺垂体

细胞产生细胞毒作用<sup>[23]</sup>。

污染物亦能通过影响其它激素水平对 THs 合成、分泌产生干扰。鱼类分泌 TSH 主要受下丘脑释放的促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)调控,因此 CRH 具有调控 TSH 和促肾上腺皮质激素(ACTH)的双重作用<sup>[24]</sup>。刘春生等将性成熟雌性斑马鱼暴露于 300  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  的咪鲜胺(PCZ)中,发现 PCZ 能下调 CRH 类固醇基因的表达量来影响下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT),使 THs 合成量下降<sup>[25]</sup>。

## 2.2 污染物对甲状腺自身 THs 合成、分泌的影响

正常情况下,甲状腺滤泡细胞基底膜上有钠碘转运蛋白,可将循环血中的无机碘逆浓度摄入到胞质中<sup>[26]</sup>、经氧化酶作用转变成活性碘,再与甲状腺球蛋白(Tg)结合成为碘化甲状腺球蛋白,并以胶质样物质贮存于滤泡腔内。在腺垂体分泌的促甲状腺激素(TSH)的作用下,滤泡上皮细胞将碘化甲状腺球蛋白摄入,在溶酶体蛋白水解酶作用下,最后形成一碘酪氨酸(MIT)和二碘酪氨酸(DIT),然后在甲状腺过氧化物酶的作用下,两者随机偶联产生 T4 和 T3<sup>[27]</sup>后被分泌进入血液。

过氯酸铵(AP)可以通过抑制或干扰甲状腺特异性转录因子 TTF-1 及 Foxe1 来抑制 Tg 及甲状腺过氧化物酶(TPO)基因的表达,导致大鼠血清中游离甲状腺素(FT4)水平下降,进而引起 TSH 水平反馈性升高。而 TSH 对钠碘转运泵(NIS)mRNA 的表达有促进作用,但由于 AP 竞争性阻碍 NIS 对碘离子的转运,抑制甲状腺对碘离子的吸收,进一步降低了甲状腺素的产生,使甲状腺处于一种失代偿状态,最终干扰了甲状腺细胞正常合成与分泌,引起甲状腺功能紊乱或损害<sup>[28]</sup>。

甲草胺(alachlor)是一种选择性芽前除草剂,在土壤中有效期可长达 35 d。文献报道用一定剂量的甲草胺分别处理大鼠和幼年雄性鲫鱼,均能诱发 TSH、T3 水平上调,并有 T4 水平下降的情况,具体作用机理还有待进一步研究<sup>[29]</sup>。莠去津(atrazine)作为玉米种植中最重要的除草剂被广泛而大量使用。但在自然环境中需要 180 d 才能部分分解。目前关于莠去津对甲状腺内分泌的干扰效应,国内外的研究者持有不同的意见。Laws 等人的研究认为莠去津不会改变雌性 Wistar 大鼠体内 TSH、T3、T4 的浓度,但是可延迟大鼠发育至性成熟的时间<sup>[9]</sup>;Ghinea 等则发现莠去津对大鼠体内的 T3 有刺激作用<sup>[30]</sup>;而刘浩华在对鲫鱼血清激素研究中发现,较高浓度的莠去津( $>0.094\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )不仅对 T3 有刺激作用,还对 TSH 的合成产生抑制作用<sup>[29]</sup>。因此,有关莠去津对动物甲状腺的影响是否存在着物种的差异性、或者不同实验者实验设计中存在差异,需要继续探讨。

用氟化钠对鸡进行染毒实验以检验氟对甲状腺碘代谢的影响,发现氟中毒组鸡体内活性氧与活性氮自由基含量均异常增加。由于膜脂的过氧化,破坏细胞膜的完整性,进而影响到了甲状腺滤泡上皮细胞膜上钠钾泵及钠碘转运蛋白的正常功能,引起了甲状腺滤泡细胞对碘的摄取以及利用的障碍,最终影响甲状腺激素的正常合成过程<sup>[26]</sup>。

## 3 环境污染物对 THs 转运的影响

在脊椎动物血液中,甲状腺转运蛋白主要有甲状腺激素结合球蛋白(TBG)、转甲状腺激素蛋白(甲状腺激素结合前白蛋白,TTR)和白蛋白(albumin)3 种。在高等哺乳动物体内主要是 TBG,其为肝脏合成的酸性糖蛋白。TTR 大部分由肝脏合成,基本作用于血管系统,TTR 也是唯一可由大脑合成的甲状腺激素结合蛋白。血浆中的白蛋白能与甲状腺激素可逆地结合形成易溶性的复合物,成为甲状腺激素在血液循环中的另一种运输形式。大部分 T4 与血浆中的甲状腺激素转运蛋白结合后运输,在外周组织细胞中转化为 T3(也称为反 T3, rT3);T3 因其与血浆蛋白亲和力较小,故多以游离型存在。而血浆中大量与转运蛋白结合的 T4 则作为 T3 的后备库的形式存在。即 T4 是甲状腺激素的转运形式,而 T3 是甲状腺激素的功能形式<sup>[31]</sup>。一般认为甲状腺激素的作用是通过 T3 与特异性核受体结合后发挥作用<sup>[2]</sup>。

PCBs 也可与血浆甲状腺素转运蛋白结合,而这种结合在胚胎发育期间,可协助 PCBs 由母体循环转移到胎儿循环,同时又阻碍甲状腺素从母体转移到胎儿组织,最终导致胎儿发生与甲状腺素缺乏相关的一系列发育障碍<sup>[32]</sup>。

研究显示,TBBPA、BPA、多溴二苯醚(PBDEs)及其代谢物、菊酯类杀虫剂等污染物都能与甲状腺激素运载蛋白(TTR)相结合<sup>[33]</sup>,其中 TBBPA 的结合能力是 BFRs 中最强的一种,TBBPA 和 PBDEs 还能抑制 T3 与甲状腺激素受体的结合<sup>[29]</sup>。由于 PBDEs 化学结构与 TH 相似,分子骨架均为二苯醚,均有卤素

取代基,且碘(I)和溴(Br)取代基的大小相近<sup>[34]</sup>,早期研究者推测 PBDEs 可能通过与 TH 竞争 TGB、TTR 等甲状腺激素转运蛋白而产生甲状腺干扰作用. Meerts 等<sup>[35]</sup> (2000) 利用体外体系首次证明一些 PBDEs 同类物,尤其羟基化的代谢物能够取代 TH 与 TTR 结合,之后 Alm 等<sup>[36]</sup> (2006) 和 Marchesini 等<sup>[37]</sup> (2008) 的研究进一步证明羟基化的代谢物具有比 TH 更强的与 TTR、TGB 结合的能力.

全氟十三酸(PFTriDA)近年来在环境和生物体内被广泛检出,具有生物富集效应.将雄性青鳉鱼暴露于低浓度的全氟十三酸溶液,能够诱导甲状腺分泌激素,但在高浓度下却有抑制作用.这可能是因为低暴露浓度组进入体内的全氟十三酸与 TH 竞争性结合 TTR,从而诱导 TTR 的表达;也可能是因为低暴露浓度下 TTR 表达量升高是对血浆中急剧升高的甲状腺激素水平的调节,通过诱导 TTR 的表达而增加总甲状腺激素(TTH)的比例,从而抑制血液中游离的甲状腺激素水平的急剧升高.而在高暴露浓度组由于全氟十三酸与 TTR 的结合能力趋近饱和使血浆中 T4 与 TTR 结合的比例升高,从而通过抑制 TTR 的表达而使血液中甲状腺激素水平在一定程度上达到平衡<sup>[38]</sup>.

#### 4 环境污染对 THs 代谢的影响

在甲状腺激素的代谢过程中,甲状腺脱碘酶(DIs)、肝微粒体酶(UDPGT)、尿苷二磷酸葡萄糖转移酶(Ugt2A1)等起着重要的作用.它们可以通过改变甲状腺组织内 T3、T4 及 T3/T4 的比值,保证高活性的 T3 含量稳定.

DIs 是 THs 在动态循环过程中非常重要的一类酶,它能够催化体内 THs 脱碘转化的代谢过程,调控甲状腺激素的合成和转运<sup>[19]</sup>.近年来的研究指出,甲基汞可以抑制 II 型碘化甲腺氨酸脱碘酶(DI2)活力,使 T4 难以转化为 T3<sup>[39]</sup>.而金属汞可抑制 5'-脱碘酶活力,使体内 T4 浓度明显增加,并伴有 TSH 含量的增加.由于活性的 T3 含量的降低,影响了神经细胞的分化、迁移、突触发生髓鞘形成等神经系统的发育,最终呈现出广泛的神经行为毒性<sup>[40]</sup>.TBBPA 和 PBP 可抑制红鲫鱼血清中 THs 与 TTR 的结合,从而引起 THs 代谢加快,导致肝脏 DI2 和 DI3 活性的上升<sup>[15]</sup>.用 50 ng·L<sup>-1</sup> 的 TBT 对热带爪蟾蝌蚪染毒,检测到蝌蚪脑部和尾巴的 DI2 和 DI3mRNA 表达量均有不同程度的上调,这说明 TBT 对脱碘酶基因具有诱导作用<sup>[19]</sup>.2,2,4,4-四溴二苯醚(BDE-47)可以增强肝脏 DI 活性,促使 T4、T3 脱碘,血清 T4、T3 水平降低,破坏小鼠甲状腺激素系统稳态<sup>[41]</sup>.

PBDEs 诱导 T4 水平降低的同时也诱导其代谢酶肝微粒体酶(UDPGT)的升高,所以 Skarman 等<sup>[42]</sup> (2005) 认为 PBDEs 诱导 T4 水平降低可能由 UDPGT 的升高所致.对于 PBDEs 能降低血液中 T4 的浓度,目前存在两种不同的解释:一种认为 PBDEs 能促进 UDPGT 催化 T4 的糖脂化反应,产物 T4-葡萄糖苷酸通过胆汁排泄;另一种认为 T4 浓度降低是由于 PBDEs 的代谢产物与 TTR 结合而使血浆运输失调<sup>[34]</sup>.

尿苷二磷酸葡萄糖转移酶(Ugt2A1),可催化甲状腺激素与葡萄糖苷结合,是甲状腺激素代谢失活的另一条重要途径.Ugt2A1 在雄鱼体内的表达量随着全氟十三酸暴露浓度的增加而下降<sup>[38]</sup>.全氟辛烷磺酸(PFOS)难降解、传播距离远,能产生生物富集性及多种生物毒性.对大鼠 PFOS 暴露的实验发现,其主要通过增强肝脏对 T4 摄入和排出,增强 T4 葡萄糖醛酸化,使得 T4 的肝脏代谢增强和肝胆排泄提高,进而抑制血清 T4 水平<sup>[43]</sup>.而雄鹌鹑的 PFOS 暴露实验表明,血清中 T3 和 T4 含量随染毒剂量的增加呈下降趋势,TSH 含量呈升高趋势.即 PFOS 对甲状腺内分泌的毒性效应存在剂量效应<sup>[44]</sup>.

#### 5 环境污染对 THs 调控功能影响

1986 年研究人员发现 Verb-A 原癌基因产物具有与 T3 高亲和力结合的功能,之后确认 TR 是 Verb-A 原癌基因在细胞内的同源产物,其属于类固醇核受体超家族的一员,且属于受体激活型转录因子<sup>[45]</sup>.目前,脊椎动物中除爬行类外均得到了甲状腺激素受体的基因 TR $\alpha$  和 TR $\beta$ ,其中具有与甲状腺激素结合能力的亚型主要有:TR $\alpha$ -1、TR $\beta$ -1、TR $\beta$ -2<sup>[46]</sup>.

甲状腺激素作为信号分子,必须与细胞内的甲状腺激素受体(TRs)结合,才能实现信号的转导,进而完成其调节功能<sup>[29]</sup>.但一些环境污染物对有机体 TRs 的表达呈明显的干扰作用.电子垃圾中多溴二苯醚(PBDEs)是常见的污染物.对 PBDEs 污染区新生儿 TRmRNA 表达水平进行检测,发现 PBDEs 可引

起 TR $\alpha$ 1 和 TR $\beta$ 1 mRNA 表达水平下调<sup>[47]</sup>. PBDEs 化学结构与甲状腺激素相似,因此,推测 PBDEs 可与甲状腺激素竞争与受体结合,产生对甲状腺激素的干扰作用.不同类型的溴二苯醚(BDEs)与 TR 结合后,具有不同的作用效果,可促进 TR 介导的基因表达,或抑制 TR 介导的基因表达,或无明显影响<sup>[48]</sup>. 而用 50 ng·L<sup>-1</sup> 的三丁基锡(TBTCl)处理蝌蚪,尾部 TR $\alpha$ 、 $\beta$ mRNA 的表达量有显著上调,而脑部并没有明显变化.提示 TBT 对 TRmRNA 表达的干扰有组织差异性<sup>[19]</sup>.将斑马鱼暴露于全氟壬酸中,结果显示 TR $\alpha$  的表达没有显著改变,而 TR $\beta$  在高剂量下受到了较强的抑制<sup>[38]</sup>.

RXRs 是维生素 A 衍生物 9-顺视黄酸的核受体,与 TR 形成 TR-RXR 异二聚体.有研究认为甲状腺激素的作用是通过与异二聚体中 TR 部分结合来激活转录的<sup>[49]</sup>.有研究表明,甲状腺激素干扰物双酚 A 能下调 RXR $\gamma$  基因的表达<sup>[50]</sup>.曹庆珍等将热带爪蟾暴露于 200 ng·L<sup>-1</sup> TBTCl 中,结果也表明,暴露组对蝌蚪脑中 RXR $\beta$ 、 $\gamma$  亚基 mRNA 的表达有抑制作用,说明 TBT 可能通过与 RXR 受体结合而干扰了甲状腺信号通路<sup>[19]</sup>.

废水处理厂排放的盐酸胺碘酮(AH),能抑制细胞膜上钠钾通道活性,具有非竞争性受体阻滞剂效应.AH 可作为 TR 拮抗剂,在 TR 周围阻碍 THs 与 TR 结合,抑制 THs 功能的发挥,从而引起甲状腺功能紊乱<sup>[51]</sup>.

虽然六溴环十二烷(HBCDs)封闭的环状结构与甲状腺激素的结构存在较大差异,较难产生竞争结合,但 Hamers 等<sup>[52]</sup>进行的大鼠垂体细胞瘤(GH3)实验显示,无论 T3 存在与否,HBCDs 都能促进由 T3 调控的垂体细胞瘤的增长.因此,推测 HBCDs 具有 T3 的协同作用或替代作用,即 HBCDs 对 THs 功能的发挥产生直接和间接的干扰作用<sup>[53]</sup>.

## 6 甲状腺在环境监测中的应用

对于环境污染物的检测,传统上一般应用理化的方法进行,但自上世纪末越来越多的学者建议使用生物方法对环境进行监测.所谓生物监测就是利用生物对环境变化所产生的反应来评价、监测环境质量,从生物学的角度为环境的监测提供依据<sup>[54]</sup>.其中利用蝌蚪来监测水体环境的研究越来越引起国内外学者的重视.两栖动物的幼体蝌蚪数量多、易于饲养和观察,且蝌蚪在变态前有外鳃暴露于水环境,鳃丝中的血液与水环境仅隔着两层扁平上皮细胞,另外蝌蚪的皮肤由于结构简单且缺少保护结构致使其具有较高的渗透性.这样导致了水环境中的污染物能较快地在其体内大量富集.同时蝌蚪本身正处于旺盛的增殖阶段,对水体中的污染物反应灵敏度高于鱼类<sup>[55]</sup>,因此,被学者一致认为是最好的水体环境监测指示生物之一.同时,蝌蚪的变态发育是研究甲状腺激素在发育过程中作用的理想模型.美国内分泌干扰物筛查和确证顾问委员会在 1998 年提出:建议用非洲爪蟾尾吸收试验来评价环境内分泌干扰物对甲状腺干扰作用.他们认为利用蝌蚪变态实验进行环境甲状腺激素干扰物的筛选,不仅能有效判断污染物是否具有甲状腺激素干扰效应,而且由于评价终点是基于化合物的作用模式(mode of action)而确定,因此对于污染物可能的作用模式也具有一定的分析功能.另外,外源性物质刺激引起的 TSH 代偿性的增加,可导致甲状腺滤泡变形及面积减小、滤泡细胞数量的增加、滤泡中胶质减少等组织学变化,而这样变化相对稳定且较少受到一些因素的干扰,可能会比血清中激素的浓度更好地用于评价甲状腺的功能.因此,观察蝌蚪变态发育进程、甲状腺形态结构的变化,是筛选甲状腺干扰物的最全面的方法.

## 7 研究问题及展望

自 20 世纪末开始,环境科学研究增添了一个新的研究热点,即对广泛存在、含量极低(痕量)、效应隐蔽的环境内分泌干扰物(EEDs)的研究.正是由于 EEDs 的特点,其对人类、生物体及生态系统均具有极严重的影响.我国 EEDs 污染研究正处于起步阶段,基础研究较薄弱,识别和鉴定仍存在一定困难,各种 EEDs 的致毒浓度等参数仍需进一步研究.

两栖类蝌蚪已经确认在筛选 EEDs 中具有重要作用,若利用蝌蚪变态发育时期进行慢性染毒实验,对其重点器官进行系统的观察与研究,将能较好地对 EEDs 进行筛选并探讨作用机制.

## 参 考 文 献

[1] Rose C S. Integrating ecology and developmental biology to explain the timing of frogmetamorphosis [J]. Trends Ecol Evo, 2005, 20(3):

129-135

- [ 2 ] 白耀. 甲状腺病学:基础与临床[M]. 科学技术文献出版社,2004:13-169
- [ 3 ] Boas M, Feldt-Rasmussen U, Skakkebak N E, et al. Environmental chemicals and thyroid function [J]. *European J Endocrinol*, 2006, 154:599-611
- [ 4 ] Zhou J M, Qin Z F, Cong L, et al. Research progress of the endocrine disrupting activities of polychlorinated biphenyls[J]. *China Science Bulletin*, 2004, 49:215-219
- [ 5 ] 胡晓霞. 文昌鱼内柱和鳐鱼甲状腺结构与功能神经内分泌调控的比较研究[D]. 厦门:国家海洋局第三海洋研究所研究生学位论文,2011,8:14-16
- [ 6 ] 王中丽,罗善云,谈新提,等. 增龄对大鼠甲状腺组织结构及功能的影响[J]. *武汉大学学报*, 2003, 24(4):343-346
- [ 7 ] 王汝,余四九,崔燕. 幼龄牦牛甲状腺的显微结构和超微结构观察[J]. *中国兽医科学*, 2009, 39(04):357-361
- [ 8 ] 秦晓飞,秦占芬,徐晓白. 非洲爪蟾在生态毒理学研究中的应用(II):甲状腺干扰作用评价[J]. *环境科学学报*, 2009, 29(8):1580-1597
- [ 9 ] Laws S C, Ferrell J M, Stoker T E, et al. The effects of atrazine on female Wistar rats: an evaluation of the protocol for assessing pubertal development and thyroid function[J]. *Toxicological Sciences*, 2000, 58(2):366-376
- [ 10 ] Oehlmann J, Benedetto P D, Tillmann M, et al. Endocrine disruption in prosobranch molluscs: evidence and ecological relevance [J]. *Ecotoxicology*, 2007, 16:29-43
- [ 11 ] 王蕾,刘青坡,郭素珍,等. 三丁基锡对非洲爪蟾甲状腺组织结构的影响[J]. *华东师范大学学报(自然科学版)*, 2008, 6:75-80
- [ 12 ] 周景明,秦晓飞,秦占芬,等. 多氯联苯(Aroclor 1254)对非洲爪蟾变态发育的影响[J]. *生态毒理学报*, 2007, 2(1):111-116
- [ 13 ] Hansen L G. Stepping backward to improve assessment of PCB congener toxicities[J]. *Environ Health Perspect*, 1998, 106:171-189
- [ 14 ] 李春平,陈梦舫,骆永明,等. 重点行业的关注污染物与环境危害简析[J]. *环境监测管理与技术*, 2011, 3:7-13
- [ 15 ] 瞿璟琰,施华宏,刘青坡,等. 四溴双酚-A和五溴酚对红鲫甲状腺激素和脱碘酶的影响[J]. *环境科学学报*, 2008, 28(8):1625-1630
- [ 16 ] 吕波,詹平,姚永革,等. 氯丹对大鼠甲状腺结构和功能影响的量效关系研究[J]. *现代预防医学*, 2011, 38(1):6-20
- [ 17 ] Fortd J, Degitz S, Tietge J, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in frogs and its role in frog development and reproduction [J]. *CritRev Toxicol*, 2007, 37(1/2):117-161
- [ 18 ] 史熊杰,刘春生,余珂,等. 环境内分泌干扰物毒理学研究[J]. *化学进展*, 2009, 21(2/3):340-349
- [ 19 ] 曹庆珍. 三丁基锡对热带爪蟾蝌蚪甲状腺基因 mRNA 表达的影响[J]. *华东师范大学学报(自然科学版)*, 2011, (5):65-74
- [ 20 ] 何宝霞,傅业全,徐世文. 镉中毒对鸡垂体氧化应激和凋亡的影响[J]. *毒理学杂志*, 2007, 21(2):124-126
- [ 21 ] 何宝霞,傅业全,李金龙,等. 镉对鸡垂体 Fas 和 caspase-3 mRNA 表达的影响[J]. *环境科学学报*, 2008, 28(7):1419-1424
- [ 22 ] 朱伟,杨杏芬,魏青,等. 镉诱导腺垂体细胞凋亡与半胱天冬酶信号变化初探[J]. *中华预防医学杂志*, 2005, 39(2):115-118
- [ 23 ] Poliandri A H, Cabilla J P, Velardez M O, et al. Cadmium induces apoptosis in anterior pituitary cells that can be reversed by treatment with antioxidants[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 190(1):17-24
- [ 24 ] Pepels L M, Meek J, Bonga S E W, et al. Distribution and quantification of corticotropin-releasing hormone (CRH) in the brain of the teleost fish *Oreochromis mossambicus* (tilapia) [J]. *Comp Neurol*, 2002, 453:247-268
- [ 25 ] Liu Chunsheng, Zhang Xiaowei, Deng Jun, et al. Cross-talk between the HPG, HPA and HPT axes in zebrafish exposed to prochloraz or propylthiouracil [J]. *Environmental Sciences & Technology*, 2011, 45:769-775
- [ 26 ] 刘国艳,柴春彦,康世良. 氟对鸡甲状腺摄碘功能的影响[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2001, (5):3-4
- [ 27 ] 李升和,彭克美,宋卉,等. 非洲锥鸵鸟甲状腺的显微和超微结构研究[J]. *畜牧兽医学报*, 2008, 39(1):91-96
- [ 28 ] 彭开良,蒋芸,赵素丽,等. 过氯酸铵对大鼠甲状腺的毒作用[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2003, 21(6):404-407
- [ 29 ] 刘浩华. 农药内分泌干扰物对鲫鱼血清激素的影响研究[D]. 上海:上海交通大学硕士学位论文,2008,1:26-28
- [ 30 ] Ghinea E, Simionescu L, Oprescu M. Studies on the action of pesticides upon the endocrines using *in vitro* human thyroid cells culture and *in vivo* animal models. I. Herbicides-aminotriazole (amitrol) and atrazine [J]. *Serie Endocrinologie*, 1979, 17(3):185-190
- [ 31 ] 吴学祥,祝寿康,朱元招. 休产期和产蛋期太湖鹅甲状腺的组织细胞结构比较[J]. *畜牧与兽医*, 2001, 33(4):13-14
- [ 32 ] 王艳萍,洪琴,郭凯,等. 多氯联苯暴露对斑马鱼胚胎发育的毒性效应[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(11):1537-1541
- [ 33 ] Cao Jie, Guo Lianghong, Wan Bin, et al. *In vitro* fluorescence displacement investigation of thyroxine transport disruption by bisphenol A [J]. *Journal of Environmental Sciences*, 2011, 23(2):315-321
- [ 34 ] 杨伟华,胡伟,冯政,等. 多溴二苯醚及其代谢物的内分泌干扰活性和构效关系研究进展[J]. *生态毒理学报*, 2009, 4(2):164-173
- [ 35 ] Meerts I A, Van Zanden J J, Luijckx E A, et al. Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin *in vitro* [J]. *Toxicology Sciences*, 2000, 56(1):95-104
- [ 36 ] Alm H, Scholz B, Fischer C, et al. Proteomic evaluation of neonatal exposure to 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2006, 114(2):254-259
- [ 37 ] Marchesini G R, Meimaridou A, Haasnoot W, et al. Biosensor discovery of thyroxine transport disrupting chemicals [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2008, 232(1):150-160
- [ 38 ] 于艳艳. 全氟十三酸(PFTriDA)对青鳉鱼的慢性毒性效应[D]. 济南:山东师范大学硕士学位论文,2011, (4):58-67

- [39] 吴源,周群芳. 甲基汞对幼年大鼠认知及甲状腺激素的干扰效应[J]. 环境与健康杂志,2010,27(10):853-856
- [40] 沈英娃,菅小东. 论我国用汞总量的削减[J]. 环境科学研究,2004,17(3):13-15
- [41] 刘早玲,刘继文,张建清,等. 2,2,4,4-四溴联苯醚对小鼠甲状腺激素系统稳态的影响及作用机制研究[J]. 卫生研究,2009,38(5):522-524
- [42] Skarman E, Darnerud P O, Ohrvik H, et al. Reduced thyroxine levels in mice perinatally exposed to polybrominated diphenyl ethers[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*,2005,19(2):273-281
- [43] 于文广. 全氟辛烷磺酸(PFOS)对大鼠甲状腺激素的抑制作用及其机理的实验研究[D]. 大连:大连理工大学博士学位论文,2010:75-91
- [44] 张小梅,宋锦兰,金一和,等. 全氟辛烷磺酸对雄性鹌鹑生殖毒性影响[J]. 生态毒理学报,2011,6(2):143-148
- [45] Yen P M, Ando S, Feng X, et al. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2006,203:221-225
- [46] 冯绮文,苏青,罗敏. 甲状腺激素受体研究进展[A]. 外国医学内分泌学分册,2003,23(1):44-46
- [47] 居颖. 电子垃圾污染对当地居民内分泌干扰效应研究[D]. 武汉:华中科技大学博士学位论文,2008:11-83
- [48] 颜世帅,徐海明,秦占芬. 多溴二苯醚毒理学研究进展及展望[J]. 生态毒理学报,2010,5(5):609-617
- [49] 裘佳,陈虹,黄秉仁. 甲状腺激素受体在调节靶基因转录中的激活和抑制作用[J]. 生命的化学,2009,29(3):370-373
- [50] Iwamuro S, Yamada M, Kato M, et al. Effects of bisphenol A on thyroid hormone-dependent up-regulation of thyroid hormone receptor  $\alpha$  and  $\beta$  and down-regulation of retinoid X receptor in *Xenopus* tail culture[J]. *Life Sci*,2006,79:2165-2171
- [51] Li Na, Ma Mei, Rao Kaifeng, et al. *In vitro* thyroid disrupting effects of organic extracts from WWTPs in Beijing[J]. *Journal of Environmental Sciences*,2011,23(4):671-675
- [52] Hamers T, Kamstra J H, Sonneveld E, et al. *In vitro* profiling of the endocrine-disrupting potency of brominated flame retardants[J]. *Toxicol Sci*,2006,92(1):157-173
- [53] 冀秀玲,刘洋,刘芳,等. 六溴环十二烷转甲状腺素蛋白结合活性及其发育期暴露的甲状腺激素干扰效应研究[J]. 环境科学,2010,31(9):2191-2195
- [54] 徐仕霞,李旭东,王跃招. 两栖动物在水体污染生物检测中作为指示生物的研究概况[J]. 动物学杂志,2003,38(6):110-114
- [55] 李贞,李丕鹏,徐齐艳,等. 农药和化肥对无尾两栖类蝌蚪的毒性效应研究进展[J]. 生态毒理学报,2010,5(2):287-294

## Impact of environmental pollutants on vertebrate thyroid systems

YANG Haoyue    LI Pipeng    LU Yuyan\*

(Institute of Herpetology, Liaoning Key Lab of Biodiversity and Evolution, Shenyang Normal University, Shenyang, 110034, China)

### ABSTRACT

Thyroid hormones play an important regulatory role in the metabolism, growth, development and reproduction of vertebrates. Among the increasing environmental pollutants, many of them are endocrine disruptors. Thyroid gland is very sensitive to the environmental pollutants. The pollutants can bring on many changes thyroid gland, such as the follicular size and number, colloid content in follicular cavity, synthesis, secretion and transportation of thyroid hormones, expression of a variety of enzymes in the metabolism, and changes of enzyme activity. They also bind competitively to thyroid hormone receptors and disrupt various physiological functions regulated by thyroid hormones, and even lead to death. As the metamorphosis of amphibian is controlled by thyroid hormones directly, tadpole has been recognized as the first type of pollution indicating animals in bioassay of screening and study of environmental endocrine disruptors.

**Keywords:** thyroid gland, thyroid hormone, environmental pollutants, endocrine disruptors, tadpole.