

海洋脊椎动物甲状腺系统的研究与应用

杨皓月^{1,2,3}, 邢荣娥^{1,2,3}, 刘松^{1,2,3}, 于华华^{1,2,3}, 李鹏程^{1,2,3}

(1. 中国科学院海洋研究所 实验海洋生物学重点实验室, 山东 青岛 266071; 2. 青岛海洋科学与技术试点国家实验室 海洋药物与生物制品功能实验室, 山东 青岛 266237; 3. 中国科学院海洋大科学研究中心, 山东 青岛 266071)

摘要: 甲状腺(Glandula thyroidea)是海洋脊椎动物体内重要的内分泌腺,从海洋脊椎动物开始,才有了独立的甲状腺结构。海洋脊椎动物的甲状腺一般为实质性的组织。实质由甲状腺滤泡组成,构成滤泡的上皮细胞合成、贮存和分泌的甲状腺激素是调节机体生长发育的关键激素。从海洋脊椎动物开始才有了独立的甲状腺结构。对于动物甲状腺的研究多集中在甲状腺形态及甲状腺与生长发育关系方面,而对海洋脊椎动物的甲状腺的研究则越来越多的集中于环境因素所引起的甲状腺病变方面,环境因素对甲状腺功能的影响也逐渐成为科学研究的重点。海洋水体污染导致的甲状腺机能受损,使海洋脊椎动物不能正常生长发育,数目与种类骤减之时,我们不得不重视对海洋脊椎动物甲状腺的研究。

关键词: 海洋脊椎动物, 甲状腺, 形态, 功能

中图分类号: Q952.5

文献标识码: A

文章编号: 1000-3096(2020)08-0118-12

DOI: 10.11759/hyqx20200120003

甲状腺(Glandula thyroidea)是海洋脊椎动物体内重要的内分泌腺,其分泌的甲状腺激素(THs)是调节机体生长发育的关键激素。THs 包括三碘甲腺原氨酸(T₃)和四碘甲腺原氨酸(T₄, 甲状腺素)。两种THs 由血液循环带到全身各个组织器官,参与调控生长发育、新陈代谢和繁殖等重要的生理过程^[1-3]。

1 海洋脊椎动物甲状腺起源及进化的形态结构特征

在无脊椎动物体内没有独立的甲状腺及甲状腺组织,从头索动物文昌鱼开始,其咽底部出现内柱样结构,酪氨酸在内柱细胞内发生碘化,合成碘化甲状腺蛋白。脊索动物(圆口类:七鳃鳗等),在幼体的咽下部出现了管状的原始甲状腺,其外无包膜。而其成体中相应部位可见散在的滤泡群,但没有形成独立的甲状腺结构。从海洋脊椎动物开始,才有了独立的甲状腺^[4]。

鱼类甲状腺一般位于下颌部第一至第三对鳃弓的入鳃动脉和腹大动脉交叉处,为单一的腺体区域,外周无结缔组织被膜,其滤泡的数目、大小随生长发育而增长^[5-6]。鲮鱼甲状腺滤泡上皮可分辨出扁平、中间和立方三种形态,且在一个滤泡中可观察到处于静止状态的扁平细胞和分泌活跃的立方状细胞,提示了

滤泡上皮细胞合成与分泌活动的连续性。静止与活跃状态的滤泡上皮细胞在亚显微结构上也存在着显著差异:首先,分泌活跃的立方型细胞的核膜高度凹陷,致使核呈分叶状,以扩大核膜表面积提供给核孔复合体足够的附着面积;核周腔和核孔明显扩张,因此提供了核内外物质运输的基本条件^[7]。其次,粗面内质网和高尔基体极其发达;线粒体数量和大小均明显增加,基质电子密度高;存在有大量的次级溶酶体表明立方型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^[5]。

海龟的甲状腺位于右颈动脉分叉处和颈动脉交界处的正上方,腺体上覆盖着一层薄薄的结缔组织,由许多滤泡组成,滤泡之间有稀疏的结缔组织和毛细血管。许多滤泡为圆形或卵圆形,滤泡上皮细胞为单层甲状腺细胞,由于活动期不同,有高圆柱状或立方状细胞。在胶质细胞和甲状腺细胞之间存在吞噬小泡。电镜观测发现,当滤泡上皮细胞不活跃时,

收稿日期: 2020-01-20; 修回日期: 2020-02-22

基金项目: 山东省重点研发计划 (2019GHY112015, 2019YYSP028)

[Foundation: The Key Research and Development Program of Shandong Province, No. 2019GHY112015, No. 2019YYSP028]

作者简介: 杨皓月(1986-),女,助理研究员,研究方向为海洋生物制品, E-mail: yanghaoyue@qdio.ac.cn; 邢荣娥,通信作者,研究员,博士生导师, E-mail: xingronge@qdio.ac.cn.

细胞质内几乎没有细胞器,线粒体和高尔基体较少或不明显。分泌颗粒集中在滤泡上皮细胞的游离端。高圆柱状甲状腺上皮细胞内有丰富的线粒体和发达的高尔基体。不同大小的分泌颗粒散在胞浆内,提示甲状腺细胞处于活跃的代谢状态^[8]。海蛇的甲状腺为单个,存在于气管末端的腹面,圆形,以薄的结缔组织膜包裹,分泌功能活跃期滤泡上皮为单层细胞,在蛰眠期出现双层或多层现象^[9]。

目前,对海鸟甲状腺形态学研究报道甚少,但鸟类的甲状腺存在一些共性。鸟类的甲状腺一般成对位于胸腔入口处的气管两侧,与鱼和爬行动物不同,鸟类甲状腺被膜已伸入其实质,故在甲状腺浅表部分出现了区间的分割,形成了若干不明显的小叶。鸟类在停产期甲状腺滤泡细胞表现为功能静止状态:滤泡圆形或者不规则形,细胞扁平或低立方形,滤泡腔较大,含有大量嗜伊红胶质,胶质周边空泡化结构少或无。核表面光滑,异染色质多,粗面内质网末端扩张不明显,游离面微绒毛少或不明显,基底面平滑胶质颗粒限于游离面。在产卵期甲状腺滤泡细胞功能活跃,滤泡细胞呈立方形或高柱状,胞质淡伊红色,滤泡腔内胶质少或缺无,周边形成较多空泡。粗面内质网在胞质中广泛分布,其末端扩张成池,滤泡细胞的游离面有大量微绒毛,且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指状的质膜内褶,溶酶体大量分布于胞质中。胞核形态不规则,有较深的切迹,核膜间隙明显扩张,常染色质较多^[10-11]。另外,一般认为甲状腺滤泡旁细胞只出现在哺乳动物的甲状腺内,在鱼类、两栖类、爬行类和鸟类则由后鳃体行使其功能,甲状腺中没有滤泡旁细胞的存在^[12],但在一些鸟类^[13-14]的甲状腺中发现了少量的滤泡旁细胞,说明这些鸟类在发育过程中有部分咽囊腹侧细胞迁移进入了甲状腺,并进一步分化成了甲状腺滤泡旁细胞。这种现象与动物种类、个体发育过程中特定的生理状态均有关系,不过是否在这些物种中普遍存在还有待与进一步研究。

哺乳动物的甲状腺具有由致密结缔组织构成的被膜,并以不同程度伸入腺体实质内,将其分割成明显或不明显的小叶。江豚甲状腺腺体实质由大小不等的滤泡构成,小滤泡上皮大多为立方或矮柱状,滤泡细胞游离面具有较多的微绒毛腺腔内胶质较少,集中分布在腺体的中央区域,大滤泡上皮细胞一般为矮立方或扁平状,游离面微绒毛少或不明显,主

要分布于腺体的外周。显微结构表明小滤泡上皮细胞呈合成蛋白质活跃状态,而大滤泡上皮细胞各结构均呈合成功能较低的特征。但随着个体年龄的增加,大型滤泡数量有增多的趋势,且明显边缘化分布^[15]。年长的哺乳动物,在腺体边缘出现一些巨大滤泡,滤泡细胞呈扁平状,即 Cerber 提出的所谓的“冷滤泡”,其在 TSH 超量刺激下仍不能碘化甲状腺球蛋白,也就是近乎失去功能的滤泡结构^[16]。多数物种,在腺体实质中均可见滤泡旁细胞及少量的肥大细胞。但由于滤泡旁细胞在腺体中是不均匀分布,且与个体的年龄、生理状况以及生活环境等均有关系。因此,有些物种没有观察到甲状腺滤泡旁细胞并不说明腺体中就绝对滤泡旁细胞^[17]。在观察水生哺乳动物江豚的甲状腺时发现,虽然基本结构与其他哺乳动物相近,但其滤泡旁细胞较多,有些滤泡的大部分是由滤泡旁细胞构成,这与江豚吞食大量的小鱼虾有关,滤泡旁细胞分泌的降钙素在维持体内环境稳定中具有重要的作用^[15]。

2 海洋脊椎动物甲状腺功能

对 THs 主要功能的一般叙述是增进机体的新陈代谢,促进机体生长发育,影响其他器官活动^[3, 18]。但在不同海洋脊椎动物个体中也存在着明显的差异性。

鱼类甲状腺滤泡主要合成 T₄,几乎不合成 T₃,而且只受到血清 T₄水平的反馈调节。提示鱼类的甲状腺激素对基础代谢调节作用不明显。但其在卵中有很高的含量,可显著提高鱼苗的存活率和促进幼鱼的变形;对鱼类中枢神经系统机能和鱼类的行为有显著的影响。另外,THs 还能诱导鱼类生长激素的分泌^[19-20]。Baggerman^[21]和 Woodhead^[22]认为鱼类的洄游行为与甲状腺分泌的增强密切相关。邵炳绪^[23]在研究松江鲈鱼的繁殖机理时,发现甲状腺的机能亢进是导致该鱼降河洄游的生理因素。

THs 也对鱼类的水盐转运产生影响^[24]。THs 参与毛细血管通透性的维持和促进细胞内液更新。甲状腺功能低下时,组织间粘蛋白增加,可结合大量正离子和水分子,发生黏液性水肿。给予 THs 后黏蛋白被氧化并排出,同时水、盐排出增加,黏液性水肿消除。甲状腺激素还加速骨溶解,使尿中钙、磷排出增多,促进 K⁺从细胞内释放和排出^[25]。目前,THs 对鳃转运离子的作用机制尚不明确,推测可能更多是通过皮质醇和/或生长激素和胰岛素样生长因子轴来发挥作用^[26-27]。早期研究表明,鲑鱼在注射 THs 后,其耐盐性提升^[28];大西洋鲑(S.

salar)注射 T4 后,鳃 Na^+/K^+ -ATPase 活性增加和鳃泌氯细胞数量增多^[29]。

野外生存的涉禽鹤类存在“印记行为”^[30],而日本学者发现鸟类的“印记行为”与其脑内的甲状腺激素有关^[31]。研究者让刚刚孵化的雏鸟观察玩具鸡行为,并调查了在此过程中雏鸟大脑的状态。结果发现雏鸟看到玩具鸡时,其体内血液中的 T3 大量进入大脑,而如果投放药物遏制雏鸟脑内的神经细胞与 T3 结合,雏鸟则不再出现印记行为。当过了雏鸟的印记行为临界期后,如果向雏鸟脑内注射 T3,雏鸟也能够记住玩具鸡,研究人员因此确认甲状腺激素对印记行为有着关键作用。

3 甲状腺的发育及甲状腺激素的合成分泌

分子遗传学证实,甲状腺发育成熟,要从甲状腺原基开始经过漫长的过程,需要许多相关基因、转录因子的参与,比如: *Gata*、*Fgf*、*Sox*、*Nodal*、*Bon*、*han*、*Hhex*、*TTF-1*、*TTF-2*、*Pax8*、*Foxel*、*Shh*、*Tbx*、*TG*、*TSHR*、*TPO*、*NIS*、*DUOX2* 等^[32, 33]。Elsalini 等^[34]在对斑马鱼研究中提到,推测甲状腺原基的形成,与前肠定向分成熟有关的 H 蛋白,如 *Gata*、*FGF*、*Sox* 家族成员 *Nodal* 有关,甲状腺芽分化需要 *Nodal* 信号下游的两个转录因子 *Bon* 和 *Gata5*,有研究表明,当二者缺失其中一个时,在幼体中就检测不到分化后的甲状腺细胞。发育控制基因超家族一员的 *Pax8* 基因在甲状腺发育中起到非常重要的作用。*Pax8* 基因表达后可激活甲状腺球蛋白基因(*Tg*)和甲状腺过氧化物酶基因(*TPO*)的表达。*Pax8* 基因失活,甲状腺中仅有产生降钙素的 C 细胞,而滤泡细胞几乎没有发现,由此可以判断 *Pax8* 基因对甲状腺滤泡细胞的形成和分化是必须的^[35]。*Shh* 基因属于 *Hedgehog* 基因家族, *Hedgehog* 是编码一系列分泌蛋白的基因家族。*Shh* 基因位于甲状腺周围,在被剥夺 *Shh* 基因后,发育中的甲状腺会失去正常的血管结构,向横向发展,呈现为简单的中线组织^[36]。*TSHR*(TSH 受体基因)是糖蛋白激素受体家族成员^[37],编码在甲状腺滤泡细胞底外侧膜上,对正常甲状腺形态发育、分化起着重要作用^[38]。

甲状腺激素的合成与分泌受下丘脑-垂体-甲状腺轴调控。下丘脑室旁核(PVN)促垂体区的促甲状腺激素释放激素(TRH)神经元分泌 TRH。TRH 通过正中隆起分泌到达垂体,刺激促甲状腺激素(TSH)的

合成和释放^[39]。在 TSH 的作用下,甲状腺滤泡上皮细胞合成 THs。

碘是合成甲状腺激素的重要物质,甲状腺摄碘功能正常与否直接影响着甲状腺的结构和功能^[40]。正常情况下,甲状腺滤泡细胞凭借其基底膜上的钠碘转运蛋白(NIS)可将近五分之一血循环中的无机碘逆浓度梯度储存在胞质中(甲状腺滤泡上皮摄取碘是一个主动转运过程,其动力来源于滤泡上皮细胞膜上的 Na^+/K^+ -ATP 酶^[41]),经氧化酶(NADPH 氧化酶,核心亚基是 *DUOX*, *DUOX* 在双氧酶激活因子 2 (*DUOX2*) 辅佐下嵌入细胞膜上,发挥生物效应,有助于重组过氧化氢产生系统)作用转变成活性碘,再与滤泡上皮细胞合成并分泌到滤泡腔中的甲状腺球蛋白(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^[42]。在腺垂体分泌的促甲状腺激素(TSH)作用下,碘化甲状腺球蛋白被滤泡上皮细胞以吞饮的方式摄入,在细胞内形成胶质小泡,并与溶酶体融合,溶酶体蛋白水解酶作用下,甲状腺球蛋白上的酪氨酸残基释放,且与活性碘结合,形成一碘酪氨酸(MIT)和二碘酪氨酸(DIT)。在甲状腺过氧化物酶(TPO)的作用下,使两者随机偶联产生 T4 和 T3^[32, 43]。T4、T3 均具有分子小及抗脱碘酶的特性,可通过毛细血管内皮进入血液循环。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 释放入血后,因其与血浆蛋白亲和力较小,故多以游离型存在。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对相关基因转录活性的调节^[39]。而血浆中大量与转运蛋白结合的 T4 作为 T3 的后备库的形式存在,即 T4 为甲状腺激素的转运形式,而 T3 为甲状腺激素的功能形式^[44]。

值得一提的是,鱼类甲状腺与哺乳动物不同,几乎不合成 T3。鱼类甲状腺的活动受到脑-垂体-甲状腺轴的调节,鱼脑主要通过神经调节促使垂体分泌促甲状腺激素(TSH),TSH 作用于甲状腺促使其合成和分泌甲状腺激素,鱼类血清 T4 水平对 TSH 的释放具有反馈作用。T4 进入血液后,与血清内的运载蛋白相结合,游离的 T4(FT4)将进入组织细胞^[6]。

4 甲状腺激素运输: 甲状腺激素转运蛋白

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)三种。在哺乳动物体内主要是 TBG, 其与 T4 具有高亲和力、低容量的特点。TBG 在肝脏中合成, 分子量为 60 kDa, 由 415 个氨基酸残基构成的四个亚基的酸性糖蛋白。TBG 的结合力与性别和空腹与否存在着明确的关系, 推测这样的差异可能与个体发育阶段的特征有关, 而非循环中性激素的影响^[45]。

TTR 大部分由肝脏合成, 基本作用于血管系统。TTR 也是唯一由大脑合成的甲状腺激素结合蛋白。大脑中的 TTR 由脉络膜丛内皮细胞合成并直接分泌到脑脊液中, 与 T4 结合后将其运送到各脑室, 为整个大脑组织提供 T4, 并在脑组织中脱碘转化为 T3。由此可见, 脉络膜丛合成和分泌的 TTR 调节着脑中 T4 水平^[46]。

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一种运输形式。白蛋白属于非专一性的运输蛋白, 它还可以与体内许多难溶性的小分子有机物和无机离子进行结合, 由此可见白蛋白在生理上的重要性^[44]。

资料显示真兽类、二门齿有袋类和鸟类都是利用 TTR 来转运 T4 的, 而鱼、两栖类、爬行类和多门齿有袋类动物中并未找到与 TTR 相关的 T4 转运机制。鱼类中主要是 TTR 和白蛋白, TTR 与 T3 结合^[19]。有意思的是海龟可以利用一种与维生素 D 结合蛋白同源的高亲和力蛋白进行 T4 的运送^[47]。

5 甲状腺激素信号转导: 甲状腺激素受体

甲状腺激素作为信号分子, 需要与细胞内的甲状腺激素受体(TRs)结合后, 才能实现信号的转导^[48]。由于 1986 年研究人员发现 *Verb-A* 原癌基因产物具有与 T3 高亲和力结合的现象才得以深入研究, 之后确认其属于类固醇核受体超家族的一员, 在结构上具有能识别特异 DNA 序列的激素反应元件(hormone responsive element, HRE), 且属于受体激活型转录因子^[49], TRs 从氨基端到羧基端可划分为 A—F 有 6 个区域, 共有 3 个重要功能区: 第一功能区是 A、B 两区中参与转录激活作用的 AF1 区; 第二功能区位于 C 区中, 其中有由 9 个保守的富含胱氨酸的区域形成两个锌指结构, 分别含有 P 盒和 D 盒, 它们决定着与 TR 结合的 DNA 序列的特异性和决定着受体二聚体的形成。在第二锌指结构的羧基侧有一延伸区(CTE), 其参与 DNA 的相互作用及受体与其他蛋白质的相互

作用。E 区是第三功能区, 是含多个 α 螺旋结构的保守区段, 其中疏水氨基酸残基组成配体结合袋, 在 TR 与配体结合时, 羧基端的螺旋 12 立即就由开放式结构转变成闭合式结构, 将配体封闭在结合袋内, 即所谓的“鼠夹”机制。另外, E 区还具有配体依赖性的转录激活功能区域, 称为 AF2 区。TRs 必备的核定位序列位于 D 区, 且此区具有很强的绕性, 使受体得以弯曲、旋转而改变构象。F 区的功能尚不清楚^[50]。

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 *TRa(c-erbAa)*和 *TR β (c-erbAb)*, 由于基因的选择性剪切或转录起始位置的不同其产生了物种异型体, 其中具有与甲状腺激素结合能力的有: *TRa-1*、*TR β -1*、*TR β -2*^[51]。由于甲状腺激素在各器官组织中的作用有所差异, 故 TRs 的不同亚型在各种组织中的表达也显示出其具有特异性。*TRa1*、*TRa2*、*TR β 1* 在哺乳动物所有组织均有表达。其中, 心脏以 *TRa1* 为主, 肝脏以 *TR β 1* 为主^[52-53], 而在脑内各种 TR 异型体均有表达, 其中 *TRa1* 的表达水平最高^[54]。THs 在鱼类早期发育过程中发挥着至关重要的作用^[55]。研究证明, 在鱼类中甲状腺激素在调控鲟鲑类的变态过程中起主要作用, 但 TRs 对于变态的开始并不是必需的, 对于变态的完成却是必要的。此外, TR 敲除对不同器官/组织的不同作用提示, TR 在控制各器官变态的时间协调和进展方面具有组织特异性作用^[56]。

20 世纪末到 21 世纪初, 研究人员发现了在线粒体内含有与核甲状腺素受体同源的线粒体甲状腺激素受体(mt-TR)*P28* 和 *P43*。*P28* 存在于线粒体内膜上, 其只能在 T3 的介导下背输入线粒体, 可能作为 T3 受体参与了甲状腺激素对线粒体有氧呼吸的快激活作用。*P43* 与 *P28* 在核内均未检出, *P43* 均有与核受体 *TRa1* 相当的与 T3 的结合能力, 且在线粒体内存在有两种 *P43* 的辅助蛋白, 与 *P43* 分别形成以二聚体最为 *P43* 发挥作用的主要方式。*P43* 主要参与甲状腺激素对线粒体基因转录的激活及线粒体的生成, 通过激活细胞色素 C 氧化酶活性及相应蛋白的合成促进呼吸作用, 另外还可能参与机体产热和细胞分化的调节^[57]。

6 鱼类甲状腺在环境监测及动物保护方面的应用

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^[58-61]。由于甲状腺在海洋脊椎动物的生长发育等方面的重要功能,对环境中隐含的甲状腺激素干扰物的鉴别、其对 THs 功能实现的影响以及对海洋脊椎动物种群数量稳定的影响等方面的研究就显得尤为迫切。

对于甲状腺干扰物的筛查和甲状腺干扰作用的评价,多数研究都以啮齿动物鼠作为实验对象。但随着环境毒理学和生态毒理学研究的不断深入,越来越多的实验将海洋脊椎动物,尤其是鱼类作为关注的重点。海洋鱼类作为实验材料具有以下几大优点:其生长发育都在水体环境中进行,且发育周期相对较短;水体环境具有良好的可操控性;有机体直接与外部水环境进行物质交换,确保染毒物质能有效作用于实验动物;鱼类生长发育时,外部形态变化极其明显,染毒效果易于观察。研究指出,甲状腺激素干扰物不仅可以干扰鱼类 THs 的生成、THs 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^[62]。

6.1 环境污染物对鱼类甲状腺激素合成与代谢酶活性的影响

如上文所述,THs 的合成与代谢需要一系列关键酶的参与,许多环境因素都能使这些酶的活性发生变化^[61],导致甲状腺激素 T4 或 T3 水平的下降^[63-64]。

氰、亚乙基硫脲、福美锌、亚乙基双硫代氨基甲酸锌和二硫代氨基甲酸酯类物质能抑制甲状腺过氧化物酶(甲状腺激素合成的重要酶之一)活性,甲状腺过氧化物酶活性受到抑制后,无法催化酪氨酸和碘离子活化合成碘化酪氨酸^[65],从而抑制 THs 合成^[66-67]。CdCl₂ 能够降低生物体内脱碘酶活性;PCB77 则能使鱼类肝脏内 T4 外脱碘酶活性上升^[68-69]。溴化阻燃剂四溴双酚 A 和五溴酚可以使鱼肝脏中脱碘酶(Ds)活性上升,催化体内 THs 的脱碘转化过程,其活性升高可加速 THs 的降解^[70]。

高氯酸盐能抑制 THs 的合成^[71]。高氯酸铵(AP)属于强氧化剂,在国防工业和民用领域都有着广泛的应用。但在生产过程中,AP 总会通过不同风扩散、水源扩散等途径进入机体。AP 抑制鱼体内 THs 合成

的机制可能是,抑制或干扰甲状腺特异性转录因子 TTF-1 及 Foxel 来抑制甲状腺球蛋白(Tg)及甲状腺过氧化物酶(TPO)基因的表达,从而降低了 Tg 及 TPO 基因的 mRNA 及蛋白表达水平,导致血清中 FT4 水平下降,并引起 TSH 水平反馈性升高,而 TSH 的升高对 NISmRNA 的表达有促进作用,但是滤泡细胞的摄碘率却降低,即甲状腺处于一种失代偿状态。同时,由于 AP 有竞争性阻碍 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 T4 的产生,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^[72-73]。

多氯联苯(PCBs)被广泛用于电容器和变压器中以及油漆涂料的添加剂、染料、杀虫剂等。PCBs 半衰期在人体和动物体内可长达 1~10 年。由于 PCBs 具有亲脂性,在食物链中可逐级富集化。因此,专家预测在今后几十年甚至更长时间内,PCBs 所导致的环境污染将是人们面临的主要环境污染问题之一。海水环境残留的 PCBs 会通过食物链富集于金鲷鱼、秋刀鱼、三文鱼等重要海水经济鱼类体内^[74-75]。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,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。关于 PCBs 制毒的机制,一般认为 PCBs 能够诱导数种催化葡萄糖醛酸的耦合,导致血清中 FT3 和 FT4 水平下降;PCBs 可与胞浆中的芳香烃受体结合转运到细胞核,干扰 TG 等蛋白质的合成与修饰^[76]。

6.2 环境污染物对鱼类甲状腺细胞调节基因影响

人的甲状腺细胞在一生中要分裂 5~10 次,每次分裂后都有相当数量的细胞凋亡,这样就维持了腺体大小的相对稳定。凋亡的发生都是受到基因的调控。在正常甲状腺滤泡细胞当中可以检测到 *Bcl-2* 蛋白,*Bcl-2* 基因家族中的蛋白具有促凋亡或抗凋亡的作用^[77]。实验表明,*Bcl-2* 可增强细胞对大多数 DNA 损伤因子的抵抗性,抑制 *p53* 介导的凋亡,抑制由多种细胞毒因素所引起的细胞死亡,调节线粒体外膜通透性。双酚 A 等环境内分泌干扰物,可使斑马鱼体内 *Bcl-2* 抗凋亡基因表达量下降,促使甲状腺细胞提前凋亡。其影响机制在于双酚 A 通过变构在体内转化成具有活性的代谢产物双酚-O-苯醌,再与 DNA 产生共价结合,生成 DNA 复合物,从而致使细胞凋亡^[78-79]。尽管目前还没有污染物影响海洋鱼类甲状腺细胞调节基因的报道,但鲟鱼、金枪鱼等洄游鱼在

洄游期间会伴随甲状腺滤泡的破裂以及新的甲状腺滤泡的形成^[23, 80], 这些过程均要受到甲状腺细胞调节基因的控制, 因此, 可以推测, 污染物也可能对海洋鱼类甲状腺引起类似的影响。

6.3 环境污染物对鱼类甲状腺激素转运蛋白及甲状腺激素受体的影响

甲状腺激素干扰物主要通过竞争性结合产生抑制, 改变蛋白表达水平及改变蛋白构象来影响甲状腺激素转运蛋白及甲状腺激素受体的正常功能。四溴双酚 A 和五溴酚等内分泌干扰物与鱼类甲状腺激素转运蛋白有很强的结合能力^[70], 某些天然的或人工合成的化学物质能作为促进剂或拮抗剂与甲状腺激素受体结合, 双酚 A 作为拮抗剂可抑制 T3 与甲状腺激素受体结合, 从而抑制甲状腺激素受体介导的转录作用。实验表明一些环境污染物可以引起鱼类甲状腺激素受体 mRNA 表达水平的变化; 体外研究发现多氯联苯化合物能改变甲状腺激素受体的构象, 促进其水解代谢, 使激素与受体无法结合^[44, 67]。

6.4 环境污染物对鱼类甲状腺组织形态产生的影响

近年研究发现, 重金属、高氯酸盐、多卤代芳烃类等环境化合物可干扰鱼类甲状腺系统, 使鱼类的发育和行为产生异常。这些环境化合物可使甲状腺发生明显的组织学改变, 包括甲状腺组织滤泡扩张、胶体面积相对缩小, 滤泡细胞增殖、高度增加, 铜、铁、锌、镍等金属离子能抑制甲状腺对碘的浓缩, 并减少 TSH 的分泌^[65, 81]。

通过外源性物质刺激使促甲状腺激素(TSH)代偿性地增加, 可导致甲状腺滤泡细胞的增殖, 这些变化在组织学上表现为滤泡细胞数量的增加、滤泡面积的减小、滤泡中胶质的减少和变形等^[1]。组织学的变化可能较少地受到一些因素的干扰, 可能比血清中激素的浓度能更直观地评价甲状腺的功能^[82]。

三丁基锡(TBT)虽然在 2003 年已经被国际海事组织(IMO)全面禁止作为船体的防污漆成分使用, 但是有机锡化合物仍广泛用于杀菌剂和防腐剂, 仅我国内陆水域的 TBT 浓度就高达 425 ng/L, 对水生生态系统造成了不可忽视的污染^[83-84]。虽然以前的研究集中在 TBT 作为雄激素干扰物方面, 王蕾^[85]的研究指出 TBT 有可能作为甲状腺的干扰物起作用。TBTCL 能引起甲状腺滤泡胶质减少甚至空泡化, 2 个月甲状腺滤泡变形率显著增加, 甲状腺相对面

积和滤泡面积仅为正常组的 35.3%和 45.6%, 但滤泡数量没有明显减少, 也为发现滤泡细胞增生或肥大的现象。

Liu 等^[86]研究发现高氯酸盐能引起鱼甲状腺滤泡上皮增厚、细胞增生和胶质减少。Van 等^[87]发现丙硫氧嘧啶能导致幼鱼甲状腺滤泡上皮细胞增生和周围血管充血。董怡飞^[88]发现, 多氯联苯混合物 Aroclor 1254 暴露可导致甲状腺滤泡上皮细胞高度增加、增生和胶质缺损。环境污染物对鱼类甲状腺超微结构的损伤表现在: 细胞膜损伤, 上皮细胞游离面微绒毛减少, 核固缩, 细胞器变形破裂等等。

利用海洋脊椎动物急性、慢性毒性效应实验来研究甲状腺机能, 能更好的反映环境污染物对生物个体、种群、群落和生态系统的不良生态学效应, 以及从分子、细胞、组织和器官等不同生命层次, 和生理代谢、发育、遗传、生殖等不同生命现象水平研究环境污染物的作用及其机制, 并揭示生物的适应机制。为环境毒理学和生态毒理学的研究、确定污染物质的毒性强度以及剂量-反应间的关系、环境中甲状腺激素干扰物的筛选、海洋动物保护提供一点理论依据。

7 研究问题及展望

对哺乳动物的甲状腺研究多集中于医学方面, 为人类甲状腺疾病的发生原因的分析与治疗提供科学技术支持; 而近年来, 随着人类活动对水体环境及水生生态系统造成的威胁愈演愈烈, 对于海洋脊椎动物的甲状腺研究的意义则更多集中于环境毒理及对海洋动物保护方面。科研人员通过对鱼类等海洋脊椎动物进行慢性染毒实验或在水体中直接进行样本采集, 研究水体中污染物对甲状腺系统所产生的影响, 可对环境质量以及环境污染物的生态毒性评估做出应有的评价, 帮助政策决定者制定相应的改善、保护环境策略。

虽然目前对甲状腺的研究较为全面透彻, 但仍有很多问题等待我们去解决, 如: 鱼类、爬行类甲状腺激素的检测方法尚不成熟; 鱼类早期发育阶段对 THs 的依赖性很高^[89], 但鱼类受 THs 响应的敏感时期和指标难以确定; 除鱼类外, 多数海洋脊椎动物甲状腺系统相关基础研究较缺乏; 甲状腺摄取碘的机制、甲状腺激素干扰的作用机制、外源物质对 TR 信号传导的影响机制等。希望我们能在加强实验室基础设施建设的前提下, 通过对海洋脊椎动物甲状

腺的观察研究,为海洋脊椎动物营造一个良好的栖息环境,保护海洋脊椎动物赖以生存的环境,维持生态系统物种多样性。

参考文献:

- [1] Fort D J, Degitz S, Tietge J, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis in frogs and its role in frog development and reproduction[J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 2007, 37(1-2): 117-161.
- [2] Yang H Y, Xing R E, Liu S, et al. γ -Aminobutyric acid ameliorates fluoride-induced hypothyroidism in male Kunming mice[J]. *Life Sciences*, 2016, 146: 1-7.
- [3] Wang Y, Wu X, Hong K, et al. Establishment of reference intervals for thyroid hormones in premature infants beyond the first week of life using Beckman Coulter Unicel DxI 800[J]. *Clinical Biochemistry*, 2019, 74: 19-23.
- [4] 白耀. 甲状腺病学: 基础与临床[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2004, 13-16.
Bai Yao. *Thyroidology: Basic and Clinical*[M]. Beijing: Science and Technology Academic Press, 2004, 13-16.
- [5] 胡晓霞. 文昌鱼内柱和鲻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, 2001.
Hu Xiaoxia. *Comparative studies on neuroendocrine regulations of structures and functions of the endostyle of amphioxus (*Branchiostoma belcheri*) and the thyroid gland of grey mullet (*Mugil cephalus*)*[D]. Xiamen: The Third Institute of Oceanography, State Oceanic Administration, 2001.
- [6] 瞿璟琰, 施华宏, 刘青坡, 等. 污染物对鱼类的甲状腺激素干扰效应及其作用机制[J]. *生态毒理学报*, 2007, 2(4): 375-380.
Qu Jingyan, Shi Huahong, Liu Qingpo, et al. Effect of pollutants on thyroid hormone in fish and its mechanism[J]. *Journal of Ecotoxicology*, 2007, 2(4): 375-380.
- [7] 翁幼竹, 戴燕玉, 方永强, 等. 鲻鱼甲状腺免疫组织化学与超微结构[J]. *动物学报*, 2003, 49(2): 230-237.
Weng Youzhu, Dai Yanyu, Fang Yongqiang, et al. Immunohistochemistry and ultrastructure of thyroid gland in mullet[J]. *Acta Zoologica Sinica*, 2003, 49(2): 230-237.
- [8] Xia Z, Li P, Gu H. Thyroid structure and function of captive juvenile Green Turtle *Chelonia mydas*[J]. *Chinese Journal of Wildlife*, 2018, 39(4): 887-895.
- [9] Gardner W L. Structure and functions of the thyroid gland in reptiles[J]. *American Midland Naturalist*, 1960, 64(2): 309-326.
- [10] 冯怀亮, 黄孝翰, 王铁恒, 等. 康贝尔鸭开产前、后甲状腺组织结构的变化[J]. *兽医大学学报*, 1988, (1): 16-23.
Feng Huailiang, Huang Xiaohan, Wang Tieheng, et al. Changes of thyroid tissue structure before and after the opening of Campbell duck[J]. *Journal of Veterinary Medicine University*, 1988, (1): 16-23.
- [11] 朱元招, 吴学祥, 祝寿康. 四季鹅产蛋、停产期甲状腺的显微与超微结构研究[J]. *安徽农业技术师范学院学报*, 1997, 2: 1-5.
Zhu Yuanzhao, Wu Xuexiang, Zhu Shoukang. Microscopic and ultrastructural study of thyroid gland during egg production and idling period of geese in four seasons[J]. *Journal of Anhui Normal University of Agricultural Technology*, 1997, 2: 1-5.
- [12] 朱洪文, 郭宁宁. 鲫鱼后鳃体结构与功能的研究[J]. *动物学报*, 1986, 32(4): 353-359.
Zhu Hongwen, Guo Ningning. Study on structure and function of posterior gill body of crucian carp[J]. *Acta Zoologica Sinica*, 1986, 32(4): 353-359.
- [13] 李升和, 彭克美, 宋卉, 等. 非洲雏鸵鸟甲状腺的显微和超微结构研究[J]. *畜牧兽医学报*, 2008, (1): 91-96.
Li Shenghe, Peng Kemei, Song Hui, et al. Microscopic and ultrastructural study of thyroid gland in African ostrich chicks[J]. *Journal of Animal Science and Veterinary Medicine*, 2008, (1): 91-96.
- [14] 颜国华, 黄丽波, 翟延庆, 等. 灰雁甲状腺的组织学研究[J]. *Journal of Economic Animal*, 2005, 9(4): 228-230.
Yan Guohua, Huang Libo, Zhai Yanqing, et al. Histological study of thyroid gland of grey goose[J]. *Journal of Economic Animal*, 2005, 9(4): 228-230.
- [15] 侯亚义, 王文, 韩晓冬. 江豚甲状腺和肾上腺的超微结构[J]. *电子显微学报*, 2000, 19(2): 143-148.
Hou Yayi, Wang Wen, Han Xiaodong. Ultrastructure of thyroid and adrenal glands in finless porpoises[J]. *Acta Electronica Sinica*, 2000, 19(2): 143-148.
- [16] 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.
Wang Zhongli, Luo Shanyun, Tan Xinti, et al. Effects of aging on thyroid tissue structure and function in rats[J]. *Journal of Wuhan University*, 2003, 24(4): 343-346.
- [17] 王汝, 许四九, 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(4): 357-361.
Wang Ru, Xu Sijiu, Cui Yan. Observation on microstructure and ultrastructure of thyroid gland of young yak[J]. *China Veterinary Science*, 2009, 39(4): 357-361.
- [18] Yang H Y, Xing R E, Liu S, et al. Analysis of the protective effect of γ -aminobutyric acid during fluoride-induced hypothyroidism in male Kunming mice[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2019, 57(1): 29-37.

- [19] Eales J G, Brown S B. Measurement and regulation of thyroidal status in teleost fish[J]. *Reviews in Fish Biology and Fisheries*, 1993, 3: 299-347.
- [20] Power D M, Llewellyn L, Faustino M et al. Thyroid hormones in growth and development of fish[J]. *Comparative Biochemistry & Physiology Part C*, 2001, 130: 447-459.
- [21] Baggerman B. Some aspects of fish migration[J]. *Deep Sea Research & Oceanographic*, 1962, (S1): 188-205.
- [22] Woodhead A D. Variations in the activity of the thyroid gland of the Cod, *Gadus callarias* L., in relation to its migrations in the Barents Sea I Seasonal changes[J]. *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*, 1959, 38: 407-415.
- [23] 邵炳绪. 松江鲈鱼甲状腺的周年变化及其与降河洄游的关系[J]. *海洋与湖沼*, 1978, 9 (2): 230-235.
Shao Bingxu. Annual changes of thyroid in Songjiang bass and its relationship with catadroitism[J]. *Oecologia et Limnologia Sinica*, 1978, 9(2): 230-235.
- [24] 何绪刚. 中华鲟海水适应过程中生理变化及盐度选择行为研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2008, 10.
He Xugang. Study on the osmotic physiology and salinity preference of Chinese sturgeons during seawater and adaptation[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2008, 10.
- [25] 杨秀平. 动物生理学(第一版)[M]. 北京: 高等教育出版社, 2002.
Yang Xiuping. *Animal Physiology (First Edition)*[M]. Beijing: Higher Education Press, 2002.
- [26] McCormick S D. Endocrine control of osmoregulation in teleost fish[J]. *Integrative & Comparative Biology*, 2001, 41: 781-794.
- [27] Evans D H. Cell signaling and ion transport across the fish gill epithelium[J]. *Journal of Experimental Zoology*, 2002, 293: 336-347.
- [28] McCormick S D. Hormonal control of gill Na^+/K^+ -ATPase and chloride cell function[J]. London: Academic Press, New York, 1995, 14: 285-315.
- [29] Madsen S S, Korsgaard B. Time-course effects of repetitive oestradiol-15B and thyroxine injections on the natural spring smolting of Atlantic salmon, *Salmo salar* L[J]. *Journal of Fish Biology*, 1989, 35: 119-128.
- [30] 孙森, 叶春艳, 佟飞. 野生动物印记行为的观察[J]. *野生动物*, 1995, (4): 11-15.
Sun Sen, Ye Chunyan, Tong Fei. Observation on the imprinting behavior of wild animals[J]. *Chinses Wildlife*, 1995, (4): 11-15.
- [31] Shinji Y, Naoya A, Takaaki K, et al. Thyroid hormone determines the start of the sensitive period of imprinting and primes later learning[J]. *Nature Communications*, 2012, 3(3): 1-13.
- [32] 刘敏, 刘国良. 甲状腺激素合成障碍与先天性甲状腺功能低下症[J]. *实用糖尿病杂志*, 2019, (6): 3-4.
Liu Min, Liu Guoliang. Thyroid hormone synthesis disorder and congenital hypothyroidism[J]. *Journal of Practical Diabetes*, 2019, (6): 3-4.
- [33] 武银铃, 李红宁, 刘国良. 基因突变及先天性甲状腺功能低下症(甲状腺形态发育异常)[J]. *实用糖尿病杂志*, 2019, (5): 3-5.
Wu Yinling, Li Hongning, Liu Guoliang. Gene mutation and congenital hypothyroidism[J]. *Journal of Practical Diabetes*, 2019, (5): 3-5.
- [34] Elsalini O A, Von Gartzten J, Cramer M, et al. Zebrafish *hhx*, *NK1.1a* and *Pax2.1* regulate thyroid growth and differentiation downstream of Nodal-dependent transcription factors[J]. *Developmental Biology*, 2003, 263: 67-80.
- [35] 黄晓东, 陈瑞冠, 顾学范. *Pax 8* 基因与甲状腺发育[J]. *国外医学(儿科学分册)*, 2000, (3): 118-120.
Huang Xiaodong, Chen Ruiguan, Gu Xuefan. *Pax 8* gene and thyroid development[J]. *Foreign Medicine (Pediatrics)*, 2000, (3): 118-120.
- [36] Fagman N, Grande M, Gntlilinde A, et al. Genetic deletion of sonic hedgehog causes hemigenesis and ectopic development of the thyroid in mouse[J]. *American Journal of Pathology*, 2004, 164: 1865-1872.
- [37] Wendl T, Lun K, Mione M, et al. *Pax2.1* is required for the development of thyroid follicles in zebrafish[J]. *Development*, 2002, 129: 3751-3766.
- [38] Evans C, Jordan N J, Owens G, et al. Potent thyrotrophin receptor-blocking antibodies cause of transient congenital hypothyroidism and delayed thyroid development[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2004, 150: 265-260.
- [39] 左卫星, 张志飞, 刘志民, 等. 参与下丘脑-垂体-甲状腺轴负反馈调控的分子元件研究进展[J]. *生物技术进展*, 2017, 7(6): 601-607.
Zuo Weixing, Zhang Zhifei, Liu Zhimin, et al. Research progress of molecular components involved in negative feedback regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis[J]. *Advances in Biotechnology*, 2017, 7(6): 601-607.
- [40] 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.
Liu Guoyan, Chai Chunyan, Kang Shiliang. Effects of fluoride on iodine uptake in chicken thyroid[J]. *Heilongjiang Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2001, (5): 3-4.
- [41] Ventrella V, Pagliarani A, Trombetti F, et al. Response of rainbow trout gill Na^+/K^+ -ATPase to T3 an NaCl administration[J]. *Fish Physiology & Biochemistry*, 2001, 74: 694-702.
- [42] Deken X D, Wang D, Dumont J E, et al. Characterization

- of thox proteins as components of the thyoid H₂O₂-generating system[J]. *Experimental Cell Research*, 2002, 273: 187-196.
- [43] Royaux I E, Suzuki K, Mori A, et al. Pendring the protein encoded by the pendred syndrome gene (PDS), is an apical porter of iodide in the thyroid and is regulated by thyroglobul in TRTL-5 cells[J]. *Endocrinology*, 2000, 141: 839-845.
- [44] 杨皓月, 李丕鹏, 陆宇燕. 环境污染物对脊椎动物甲状腺及甲状腺激素影响的研究现状[J]. *环境化学*, 2012, 31(6): 823-829.
- Yang Haoyue, Li Pipeng, Lu Yuyan. Impact of environmental pollutants on vertebrate thyroid systems[J]. *Environmental Chemistry*, 2012, 31(6): 823-829.
- [45] 赵洪新. 大鼠血清甲状腺素结合蛋白的性别差异[J]. *地方病译丛*, 1991, 12(2): 30-32.
- Zhao Hongxin. Sex difference of serum thyroxine binding protein in rats[J]. *Endemic Diseases*, 1991, 12(2): 30-32.
- [46] 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.
- Wu Xuexiang, Zhu Shoukang, Zhu Yuanzhao. A comparative structure of thyroid in Taihu goose[J]. *Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2001, 33(4): 13-14.
- [47] 杨皓月. 扇贝中 γ -氨基丁酸的生物转化及其抗甲减活性[D]. 青岛: 中国科学院研究生院(海洋研究所), 2015.
- Yang Haoyue. Biotransformation of γ -aminobutyric acid and its anti-hypodermic activity in scallops[D]. Qingdao: Institute of oceanology, Chinese academy of sciences, 2015.
- [48] Abdukarimov A, Guliamova T G, Aripdzhanov A A, et al. Regulation of genetic activity by thyroid hormones. II. Specificity of interaction of cytoplasmic thyroxine receptor isolated from human embryonal fibroblasts and HeLa cells with DNA[J]. *Problemy Endokrinologii*, 1981, 27(2): 66-70.
- [49] Yen P M, Ando S, Feng X, et al. Thyroid hormone action at the cellular, genomic and target gene levels[J]. *Molecular & Cellular Endocrinology*, 2006, 203: 221-225.
- [50] 李华振, 刘武军, 刘秋月, 等. 甲状腺激素受体基因调控动物繁殖的研究进展[J]. *畜牧兽医学报*, 2019, 50(2): 243-252.
- Li Huazhen, Liu Wujun, Liu Qiuyue, et al. Research progress on the regulative role of thyroid hormone receptor gene in Animal reproduction[J]. *Chinese Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 2019, 50(2): 243-252.
- [51] 冯绮文, 苏青, 罗敏. 甲状腺激素受体研究进展[J]. *国外医学(内分泌学分册)*, 2003, 23(1): 44-46.
- Feng Qiwen, Su Qing, Luo Min. Research progress of thyroid hormone receptor[J]. *Foreign Medicine (Endocrinology)*, 2003, 23(1): 44-46.
- [52] 张育辉, 梁凯, 王宏元. 基于甲状腺激素受体的内分泌干扰物研究进展[J]. *陕西师范大学学报(自然科学版)*, 2016, 44(2): 71-78.
- Zhang Yuhui, Liang Kai, Wang Hongyuan. Review on estimate of environmental endocrine disrupting chemicals based on thyroid hormone receptor[J]. *Journal of Shaanxi Normal University (Natural Science Edition)*, 2016, 44(2): 71-78.
- [53] Crump D, Chiu S, Eeloff C, et al. Effects of hexabromocyclododecane and polybrominated diphenyl ethers on mRNA expression in chicken(*Gallus domesticus*) hepatocytes[J]. *Toxicological Sciences*, 2008, 106(2): 479-487.
- [54] Bishop C M, Butler P J, Haj A J El, et al. Comparative development of captive and migratory populations of the barnade goose[J]. *Physiology Zool*, 1998, 71: 198-207.
- [55] Delgado J B O, Ruane N M, Pouso F P, et al. Thyroid gland development in Senegalese sole (*Solea senegalensis* Kaup 1858) during early life stages: a histochemical and immunohistochemical approach[J]. *Aquaculture*, 2006, 260(1/2/3/4): 346-356.
- [56] Shibata Y, Wen L, Okada M, et al. Organ-specific requirements for thyroid hormone receptor ensure temporal coordination of tissue-specific transformations and completion of xenopus[J]. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 2020, 30(2): 300-313.
- [57] 李仕亮, 孙纷纷, 徐雷, 等. 甲状腺线粒体激素受体 P28 在甲状腺良恶性肿瘤中表达及其临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(1): 31-35.
- Li Shiliang, Sun Fenfen, Xu Lei, et al. Clinical value of expression of thyroid hormone receptor mitochondrial P28 in benign and malignant thyroid tumor[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2017, 22(1): 31-35.
- [58] Thouennon E, Delfosse V, Bailly R, et al. Insights into the activation mechanism of human estrogen-related receptor γ by environmental endocrine disruptors[J]. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 2019, 76(3): 4769-4781.
- [59] German C S, Philippe M, Bruno L B, et al. The challenging use and interpretation of blood biomarkers of exposure related to lipophilic endocrine disrupting chemicals in environmental health studies[J]. *Chemosphere*, 2018, 200: 388-396.
- [60] Sung K H, Usman S, Chang K Y. Deep learning driven QSAR model for environmental toxicology: Effects of endocrine disrupting chemicals on human health[J].

- Environmental Pollution, 2019, 253: 29-38.
- [61] Zhao L, Lv W, Niu X, et al. An azine-linked covalent organic framework as stationary phase for separation of environmental endocrine disruptors by open-tubular capillary electrochromatography[J]. *Journal of Chromatography A*, 2019, 11: 1-9.
- [62] 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(3): 215-219.
- [63] Wang L Q, James M O. Inhibition of sulfotransferases by xenobiotics[J]. *Current Drug Metabolism*, 2006, 7(1): 83-104.
- [64] 刘莉云, 高璐, 薛永来, 等. 甲状腺激素干扰物对鱼类甲状腺轴的干扰效应研究进展[J]. *江苏农业科学*, 2018, 46(14): 8-14.
Liu Liyun, Gao Lu, Xue Yonglai, et al. Research progress on interference effects of thyroid hormone disrupting chemicals on hypothalamus-pituitary-thyroid axis of fish[J]. *Jiangsu Agricultural Sciences*, 2018, 46(14): 8-14.
- [65] 王威. 甲状腺细胞生长和分泌调控素因的研究进展[J]. *继续医学教育*, 1997, 11(2): 33-37.
Wang Wei. Research progress of thyroid cell growth and secretion regulatory factors[J]. *Continuing Medical Education*, 1997, 11(2): 33-37.
- [66] Chandra A K, Mukhopadhyay S, Lahari D, et al. Goitrogenic content of Indian cyanogenic plant foods & their in vitro anti-thyroidal activity[J]. *Indian Journal of Medical Research*, 2004, 119(5): 180-185.
- [67] 钱春花, 唐伟, 刘超. 环境内分泌干扰物与甲状腺疾病关系的研究进展[J]. *国外医学(卫生学分册)*, 2006, 33(2): 106-109.
Qian Chunhua, Tang Wei, Liu Chao. Research progress on the relationship between environmental endocrine disruptors and thyroid diseases[J]. *Foreign Medical Sciences(Section Hygiene)*, 2006, 33(2): 106-109.
- [68] Brown S B, Adams B A, Cyr D G, et al. Contaminant effects on the teleost fish thyroid[J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2004, 23: 1680-1701.
- [69] Brown S B, Evans R E, Vandenbyllardt L, et al. Altered thyroid status in lake trout (*Salvelinus Namaycush*) exposed to co-planar 3, 3', 4, 4', 5-pentachlorobiphenyl[J]. *Aquatic Toxicology*, 2004, 67: 75-85.
- [70] 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.
Qu Jingyan, Shi Huahong, Liu Qingpo, et al. Effects of tetrabromobisphenol A and pentabromophenol on thyroid hormone and deiodinase in crucian carp[J]. *Journal of environmental science*, 2008, 28(8): 1625-1630.
- [71] Wang Z W, Sparling M, Wang K C, et al. Perchlorate in human milk samples from the maternal-infant research on environmental chemicals study (MIREC)[J]. *Food additives & contaminants. Part A, Chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment*, 2019, 36(12): 1837-1846.
- [72] 周旋, 巫丰宏, 张娆, 等. 过氯酸铵对甲状腺摄碘与抗氧化能力的影响[J]. *环境与职业医学*, 2011, 28(6): 347-350.
Zhou Xuan, Wu Fenghong, Zhang Rao, et al. Effects of Ammonium perchlorate on iodine uptake and antioxidant capacity of thyroid[J]. *Journal of Environmental & Occupational Medicine*, 2011, 28(6): 347-350.
- [73] 巫丰宏. 过氯酸铵对甲状腺特异性基因表达及作业工人激素水平影响的研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
Wu Fenghong. Study on the effects of Ammonium Perchlorate on thyroid-specific gene and thyroid hormone[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2011.
- [74] 陈康健, 徐彬彬, 刘唤明, 等. 气相色谱法测定金鲷鱼中 7 种指示性多氯联苯[J]. *科技经济导刊*, 2019, 27(2): 4-5.
Chen Kangjian, Xu Binbin, Liu Huanming, et al. Determination of 7 indicative polychlorinated biphenyls (PCBS) in pomfret by gas chromatography[J]. *Technology and Economic Guide*, 2019, 27(2): 4-5.
- [75] 李娜, 邱波, 李海普, 等. QuEChERS-气相色谱法测定 8 种鱼肉中多氯联苯[J]. *分析实验室*, 2019, 38(5): 529-533.
Li Shan, Qiu Bo, Li Haipu, et al. Determination of polychlorinated biphenyls in eight fish species by QuEChERS-gas chromatography[J]. *Chinese Journal of Analysis Laboratory*, 2019, 38(5): 529-533.
- [76] 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.
Wang Yanping, Hong Qin, Guo Kai, et al. Toxicity effects of polychlorinated biphenyls on development of zebrafish embryo[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing(Natural Science)*, 2010, 30(11): 1537-1541.
- [77] 刘宝翠, 郑婷婷, 董利阳, 等. 小窝蛋白-1 对人甲状腺上皮细胞增殖、凋亡及胞内活性氧水平的影响[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2019, 29(4): 282-286.
Liu Baocui, Zheng Tingting, Dong Liyang, et al. Effect of Caveolin-1 on the cell proliferation, apoptosis and ROS level in thyroid follicular cells[J]. *Journal of Jiangsu University(Medicine Edition)*, 2019, 29(4): 282-286.
- [78] 潘睿, 胡晶莹, 户宜, 等. 胚胎期双酚 A 暴露对斑马鱼发育及神经行为的影响[J]. *上海交通大学学报(医*

- 学版), 2019, 39(5): 458-462.
- Pan Rui, Hu Jingying, Hu Yi, et al. Effects of bisphenol A exposure during embryonic phase on development and neurobehavior of zebrafish[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University(Medical Science), 2019, 39(5): 458-462.
- [79] 郭依晨, 韩静静, 严锐, 等. 双酚 A 胚胎期暴露对斑马鱼的发育毒性及运动行为的影响[J]. 毒理学杂志, 2018, 32(2): 152-155.
- Guo Yichen, Han Jingjing, Yan Rui, et al. Effects of bisphenol A on the developmental toxicity and behavior of zebrafish embryo[J]. Journal of Toxicology, 2018, 32(2): 152-155.
- [80] White T D, Ferretti F, Kroodsma D A, et al. Predicted hotspots of overlap between highly migratory fishes and industrial fishing fleets in the northeast Pacific[J]. Science Advances, 2019, 5(3): 1-11.
- [81] Shi Y B. Amphibian metamorphosis: from morphology to molecular biology[J]. New York, NY: Wiley - Liss, 2001, 76(4): 502-503.
- [82] Kuhn E R, De Groef B, Van der Geyten S, et al. Corticotropin-releasing hormone-mediated metamorphosis in the neotenic axolotl *Ambystoma mexicanum*: synergistic involvement of thyroxine and corticoids on brain type II deiodinase[J]. General and Comparative Endocrinology, 2005, 143: 75-81.
- [83] 王姮, 胡红美, 郭远明, 等. 水产品中有机锡类化合物检测方法研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(21): 7245-7252.
- Wang Huan, Hu Hongmei, Guo Yuanming, et al. Research progress of detection methods of organotin compounds in aquatic products[J]. Journal of Food Safety & Quality, 2019, 10(21): 7245-7252.
- [84] Costantini F, Di L F, Di S C, et al. Dibutyltin(IV) and tributyltin(IV) derivatives of meso-Tetra (4-sulfonato-phenyl) porphine Inhibit the growth and the migration of human melanoma cells[J]. Cells, 2019, 8(1547): 1-21.
- [85] 王蕾. 三丁基锡对非洲爪蟾和红鲫的毒性效应[D]. 上海: 华东师范大学, 2008.
- Wang Lei. Toxic effects of tributyltin on clawed frog and red crucian carp[D]. Shanghai: East China Normal University, 2008.
- [86] Liu F J, Wang J S, Theodorakis C W. Thyrotoxicity of sodium arsenate, sodium perchlorate, and their mixture in zebrafish *Danio rerio*[J]. Environmental Science & Technology, 2006, 40: 3429-3436.
- [87] Vander P, Lutkeschipholt I, Spenklink B, et al. Effects of subchronic exposure to complex mixtures of dioxin-like and non-dioxin-like polyhalogenated aromatic compounds on thyroid hormone and vitamin A levels in female Sprague-Dawley rats[J]. Toxicological Sciences, 2001, 59: 92-100.
- [88] 董怡飞. 多氯联苯对褐牙鲈(*Paralichthys olivaceus*)的甲状腺干扰效应研究[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2014, 44-46.
- Dong Yifei. Thyroid interference effect of polychlorinated biphenyls on *Paralichthys olivaceus*[D]. Qingdao: Ocean University of China, 2014, 44-46.
- [89] Soheil A, Hamed A, Naghmei J, et al. Effects of thyroxine immersion on Sterlet sturgeon (*Acipenser ruthenus*) embryos and larvae: Variations in thyroid hormone levels during development[J]. Aquaculture, 2020, 519: 734-745.

Study and application of thyroid system in marine vertebrates

YANG Hao-yue^{1, 2, 3}, XING Rong-e^{1, 2, 3}, LIU Song^{1, 2, 3}, YU Hua-hua^{1, 2, 3},
LI Peng-cheng^{1, 2, 3}

(1. Key Laboratory of Experimental Marine Biology, Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Qingdao 266071, China; 2. National Laboratory of Marine Science and Technology, Qingdao 266237, China; 3. Marine Research Center, Chinese Academy of Sciences, Qingdao 266071, China)

Received: Jan. 20, 2020

Key words: marine vertebrates; thyroid; morphology; function

Abstract: The thyroid gland (*Glandula thyreoidea*) is an important endocrine gland in marine vertebrates. The thyroid gland of marine vertebrates is generally substantive, which is composed of thyroid follicles. Epithelial cells that make up the follicles synthesize, store, and secrete thyroid hormones that are the key hormones, regulating the growth and development of the body. Independent thyroid structures did not develop until marine vertebrates evolved. Most studies on the thyroid gland in animals focus on the thyroid morphology and the relationship between thyroid and growth and development, whereas the studies on thyroid gland in marine vertebrates are increasingly focused on the thyroid lesions caused by environmental factors; the effect of environmental factors on thyroid function has gradually become the focus of scientific research. Marine vertebrates are unable to grow and develop normally because of the damage to the thyroid function due to marine water pollution. When the number and species of marine vertebrates sharply decrease, we will have to pay attention to further studies on the thyroid in marine vertebrates.

(本文编辑: 杨 悦)