

## • 甲状腺疾病专栏 •

## 多氯联苯对甲状腺的干扰作用

郭红伟 段宇

**【摘要】** 多氯联苯(PCBs)是环境内分泌干扰物中典型的持续性有机污染物(POPs),通过食物链在生物体内富集,对生物体内分泌系统、神经系统、生殖系统、免疫功能等产生严重损害。PCBs 可诱导甲状腺结构破坏,影响甲状腺激素的合成、分泌和下丘脑-垂体-甲状腺功能轴。研究 PCBs 对甲状腺干扰作用的机制能够为寻找干预 PCBs 危害的有效手段提供新的思路。

**【关键词】** 环境内分泌干扰物;多氯联苯;甲状腺

**Effects of polychlorinated biphenyls on thyroid function** Guo Hongwei, Duan Yu. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Duan Yu, Email: duanyu@medmail.com.cn

**【Abstract】** Polychlorinated biphenyls (PCBs) are typical persistent organic pollutants in environmental endocrine disruptors that may bioaccumulate in organisms through the food chain and cause serious damage to endocrine system, nervous system, reproduction system, immune system and so on. PCBs can destroy thyroid gland, affect the synthesis and secretion of thyroid hormone, and cause abnormal function of hypothalamus-pituitary-thyroid axis. Studying the mechanism of PCBs-induced thyroid dysfunction may provide potential new insights for interventions to counteract the damages caused by PCBs.

**【Key words】** Environmental endocrine disruptors; Polychlorinated biphenyls; Thyroid

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:81-83)

环境内分泌干扰物又名内分泌干扰化合物,是指可通过干扰生物体内维持自稳态和调节生殖、发育过程的天然激素的合成、释放、运输、结合、代谢以及清除等途径,对生物体的生殖、发育、神经和免疫系统等的功能产生影响的外源性化学物质。多氯联苯是环境内分泌干扰物中最具代表性的一种氯代烃类化学物质,其禁用前曾被广泛应用于增塑剂、阻燃剂、润滑剂以及电容器和变压器中的绝缘油和热交换剂。多氯联苯的大量生产和消费过程中的持续渗漏已造成了全球大范围的污染,在北极海豹体内都能检测到高浓度的多氯联苯<sup>[1]</sup>。

由于甲状腺激素对保证大脑正常发育、调节代谢、维持正常生理机能都是必不可少的,而多氯联苯可干扰甲状腺激素的合成和分泌、影响甲状腺结构和功能成为新近的研究热点。本文就近年来此方面的研究成果进行综述。

## 1 多氯联苯的简介

多氯联苯是联苯在不同程度上由氯原子取代后生成的人工有机化合物的总称,共有 209 种同系物,它们的毒性作用主要取决于氯原子在联苯上取代的位置及数量。按化学和毒理性质可分为两大类。

**1.1 二噁英样多氯联苯(DL-PCBs)** 此类多氯联苯的苯环邻位上无氯原子置换,为平面多氯联苯同系物。DL-PCBs 主要通过与其细胞质中的芳香烃受体结合并使其发生构象改变,继而与芳香烃受体核转运子形成异二聚体,这种异二聚体复合物和 DNA 上的芳香烃反应元件结合,诱导下游相关基因(CYP1A1 等)转录,从而上调相关蛋白(CYP1A1 酶蛋白等)的活性而干扰甲状腺激素的代谢<sup>[2]</sup>。

**1.2 非二噁英样多氯联苯(NDL-PCBs)** 此类多氯联苯的苯环邻位上有一个或多个氯原子置换,为非平面多氯联苯同系物。NDL-PCBs 与芳香烃受体的亲和力较 DL-PCBs 低,但 Martin 和 Klaassen<sup>[3]</sup>研究表明 NDL-PCBs 在降低 T<sub>4</sub> 水平方面比 DL-PCBs 更有效,说明 NDL-PCBs 可能主要通过其活性代谢产物模拟体内天然激素而致毒。

## 2 多氯联苯对甲状腺的影响及其机制

**2.1 多氯联苯对甲状腺组织细胞形态的影响** 有

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.02.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170726);江苏省医学重点人才(20111541);南京医科大学第一附属医院创新团队(20113012);江苏高校优势学科建设工程(PAPD)

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院内分泌科

通信作者:段宇, Email: duanyu@medmail.com.cn

研究发现,低剂量持续暴露于多氯联苯 118(PCB118)可导致大鼠甲状腺组织形态、结构的改变,如甲状腺滤泡增生、排列紊乱,滤泡上皮细胞脱落,滤泡腔内胶质缺失以及间质小血管增生甚至纤维化等,且损伤程度随 PCB118 剂量的增加而明显加重<sup>[4]</sup>。此外,PCB118 暴露组大鼠甲状腺细胞的超微结构也出现不同程度的破坏,如微绒毛减少、断裂且排列紊乱,内质网扩张或伴空泡化,线粒体肿胀,部分伴空泡化、线粒体嵴断裂甚至消失、密度下降,顶端区域分泌颗粒及胶质小泡减少,细胞核周间隙增加,胞质内见空泡等。还有学者通过解剖多氯联苯污染严重地区的鲈鱼发现其甲状腺滤泡上皮细胞体积变小,滤泡腔塌陷,同时在其肌肉组织内检测到多氯联苯蓄积<sup>[5]</sup>。以上研究均表明多氯联苯对甲状腺组织具有直接的破坏作用。

**2.2 多氯联苯对甲状腺功能的影响** 目前有关多氯联苯持续暴露对甲状腺功能影响的研究结果不甚一致。Tang 等<sup>[4]</sup>发现,PCB118 持续暴露可引起大鼠血清游离  $T_3$ ( $FT_3$ )、游离  $T_4$ ( $FT_4$ )水平显著下降以及甲状腺重要功能基因钠/碘转运体显著下调。Liu 等<sup>[6]</sup>研究发现,持续暴露于 PCB153 可使大鼠血清  $FT_4$ 、总  $T_3$ ( $TT_3$ )、总  $T_4$ ( $TT_4$ )和促甲状腺激素释放激素水平显著下降,但  $FT_3$  和促甲状腺激素(TSH)保持不变。目前已知多氯联苯至少可以通过 3 种独立但又相互作用的途径影响血液和组织内的甲状腺激素水平<sup>[7]</sup>:(1)通过改变甲状腺组织结构直接影响甲状腺激素的合成和分泌。(2)通过多种途径影响甲状腺激素的代谢。(3)与甲状腺激素竞争性结合甲状腺激素运载蛋白,还有可能从它们的载体分子上取代甲状腺激素。

**2.2.1 影响甲状腺激素的合成和清除** 多氯联苯染毒可以导致甲状腺组织和超微结构的改变,直接造成甲状腺组织损伤,从而影响甲状腺激素的合成和贮备。Liu 等<sup>[8]</sup>发现 PCB153 持续暴露可引起激素合成相关蛋白如钠/碘转运体、甲状腺过氧化物酶和甲状腺球蛋白表达水平均明显降低。

多氯联苯对甲状腺激素代谢的干扰是甲状腺功能紊乱的重要机制之一。已知暴露于 PCB153 的大鼠血清  $TT_4$ 、 $TT_3$  和促甲状腺激素释放激素水平明显降低,可能与其和多环芳烃受体结合,诱导肝脏产生尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶增加有关。甲状腺激素经葡萄糖醛酸化作用后,可加速排泄,导致血清  $T_4$  水平降低。多氯联苯还可影响甲状腺激素脱碘酶的活性。大鼠暴露 PCB153 后肝脏脱碘酶-1 的活

性受抑制,该酶催化  $T_4$  向  $T_3$  的转化<sup>[8]</sup>。此外,Song 等<sup>[9]</sup>研究发现,暴露于多氯联苯的人类神经母细胞瘤细胞株 SH-SY5Y 的脱碘酶 2、脱碘酶 3 基因表达水平明显下降。

**2.2.2 干扰下丘脑-垂体-甲状腺轴的功能** 多氯联苯也可以通过下丘脑-垂体-甲状腺轴影响甲状腺激素水平。近年来多氯联苯暴露对血清 TSH 水平影响的研究结果尚不一致。一些研究指出,动物暴露于多氯联苯后  $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH 水平均下降<sup>[4]</sup>。另有一些研究报道,大鼠暴露于多氯联苯后, $FT_3$ 、 $FT_4$  水平明显下降,但 TSH 水平升高,可能与多氯联苯诱导甲状腺自身免疫有关<sup>[10]</sup>。另一方面,细胞间液中  $Ca^{2+}$  可以调节细胞激素分泌,PCB-95 可通过干扰  $Ca^{2+}$  通道从而打破细胞内、外  $Ca^{2+}$  平衡,故推测多氯联苯也可以通过干扰垂体  $Ca^{2+}$  的稳态而抑制 TSH 的释放。另有研究发现,短时间暴露于 PCB153 可引起大鼠促甲状腺激素释放激素水平下降,其具体机制不明<sup>[6]</sup>。

**2.2.3 与甲状腺激素受体(TR)或甲状腺激素结合蛋白结合** TR 是配体激活的转录因子,甲状腺激素通过与 TR 的结合调节靶基因的表达,发挥生理功能。基于多氯联苯与甲状腺激素结构上的相似性,一些学者提出多氯联苯可竞争性地结合 TR,作为其兴奋剂或拮抗剂而干扰甲状腺激素的作用,但 PCBs 与 TR 的结合能力比甲状腺激素低 10 000 倍<sup>[11-13]</sup>。最新研究发现,至少有 5 种低氯多氯联苯磷酸盐对甲状腺激素结合蛋白具有高度亲和力,提示多氯联苯的一些代谢产物能够诱导甲状腺功能紊乱<sup>[14]</sup>。

### 3 多氯联苯暴露干扰甲状腺功能的后果与危害

甲状腺激素不仅对于维持成人的基础代谢及循环、消化和神经系统的正常功能有重要作用,而且对于儿童的生长发育及胎儿的神经智力发育更是必需的<sup>[15]</sup>。甲状腺激素水平异常可以直接或间接地影响各器官、系统的功能。目前,已有大量研究证实了多氯联苯及其代谢产物对人类甲状腺的干扰作用<sup>[16]</sup>。

Langer<sup>[17]</sup>对 50 年前被多氯联苯等有机氯类环境内分泌干扰物污染的斯洛伐克地区进行研究发现,与无多氯联苯暴露者相比,暴露者的甲状腺体积明显增大,且甲状腺肿大与有机氯水平升高相关。血清  $FT_4$  和  $TT_3$  水平升高与多氯联苯水平升高相关。另外,生育期女性及男性暴露于多氯联苯者甲状腺过氧化物酶抗体阳性率显著高于未暴露者,女性暴露者 TSH 受体抗体阳性率也显著升高。Kim 等

[18] 调查了韩国 4 城市共 105 名孕妇血清中多氯联苯和甲状腺激素的关系,发现 PCB28,52,118 均与血清 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 水平呈负相关( $P < 0.05$ ),与 TSH 水平呈正相关,但无统计学意义。另有报道指出,新生儿体内 TSH 水平和母体血清多氯联苯羟化代谢产物水平呈显著正相关,妊娠早期暴露于多氯联苯羟化代谢产物会干扰新生儿甲状腺功能<sup>[19]</sup>。

虽然早在 20 世纪 70 年代多氯联苯的生产就已经被禁止,但此类物质的化学性质稳定,将长期存在于我们赖以生存的生态环境中,且可以通过多种途径进入人体并在体内持久富集,危害人类健康。但目前各项研究仍无法完全阐明其危害人体特别是甲状腺的作用机制,因此需要更深入的研究寻找有效手段,最大程度地减少其对人体健康和环境的危害。

### 参 考 文 献

- [1] Letcher RJ, Bustnes JO, Dietz R, et al. Exposure and effects assessment of persistent organohalogen contaminants in arctic wildlife and fish[J]. *Sci Total Environ*, 2010, 408(15):2995-3043.
- [2] Giera S, Bansal R, Ortiz-Toro TM, et al. Individual polychlorinated biphenyl (PCB) congeners produce tissue- and gene-specific effects on thyroid hormone signaling during development[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(7):2909-2919.
- [3] Martin L, Klaassen CD. Differential effects of polychlorinated biphenyl congeners on serum thyroid hormone levels in rats[J]. *Toxicol Sci*, 2010, 117(1):36-44.
- [4] Tang JM, Li W, Xie YC, et al. Morphological and functional deterioration of the rat thyroid following chronic exposure to low-dose PCB118[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2013, 65(7-8):989-994.
- [5] Schnitzler JG, Klaren PH, Bouquegneau JM, et al. Environmental factors affecting thyroid function of wild sea bass (*Dicentrarchus labrax*) from European coasts[J]. *Chemosphere*, 2012, 87(9):1009-1017.
- [6] Liu C, Ha M, Cui Y, et al. JNK pathway decreases thyroid hormones via TRH receptor: a novel mechanism for disturbance of thyroid hormone homeostasis by PCB153[J]. *Toxicology*, 2012, 302(1):68-76.
- [7] Schnitzler JG, Celis N, Klaren PH, et al. Thyroid dysfunction in sea bass (*Dicentrarchus labrax*): underlying mechanisms and effects of polychlorinated biphenyls on thyroid hormone physiology and metabolism[J]. *Aquat Toxicol*, 2011, 105(3-4):438-447.
- [8] Liu C, Wang C, Yan M, et al. PCB153 disrupts thyroid hormone homeostasis by affecting its biosynthesis, biotransformation, feedback regulation, and metabolism[J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(9):662-669.
- [9] Song M, Song MK, Choi HS, et al. Monitoring of deiodinase deficiency based on transcriptomic responses in SH-SY5Y cells[J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87(6):1103-1113.
- [10] Gu JY, Qian CH, Tang W, et al. Polychlorinated biphenyls affect thyroid function and induce autoimmunity in Sprague-Dawley rats[J]. *Horm Metab Res*, 2009, 41(6):471-474.
- [11] Patrick L. Thyroid disruption: mechanism and clinical implications in human health[J]. *Altern Med Rev*, 2009, 14(4):326-346.
- [12] Kato Y, Haraguchi K, Kubota M, et al. A possible mechanism for the decrease in serum thyroxine level by a 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-like polychlorinated biphenyl congener, 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl in mice[J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(1):150-156.
- [13] Pearce EN, Braverman LE. Environmental pollutants and the thyroid[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(6):801-813.
- [14] Grimm FA, Lehmler HJ, He X, et al. Sulfated metabolites of polychlorinated biphenyls are high-affinity ligands for the thyroid hormone transport protein transthyretin[J]. *Environ Health Perspect*, 2013, 121(6):657-662.
- [15] Jugan ML, Levi Y, Blondeau JP. Endocrine disruptors and thyroid hormone physiology[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(7):939-947.
- [16] Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 355(2):240-248.
- [17] Langer P. The impacts of organochlorines and other persistent pollutants on thyroid and metabolic health[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2010, 31(4):497-518.
- [18] Kim S, Park J, Kim HJ, et al. Association between several persistent organic pollutants and thyroid hormone levels in serum among the pregnant women of Korea[J]. *Environ Int*, 2013, 59:442-448.
- [19] Hisada A, Shimodaira K, Okai T, et al. Associations between levels of hydroxylated PCBs and PCBs in serum of pregnant women and blood thyroid hormone levels and body size of neonates[J]. *Int J Hyg Environ Health*, 2013, [Epub ahead of print].

(收稿日期:2013-09-27)