

· 综述 ·

甲状腺激素转运体 MCT8 的病理生理作用

孙毅娜 叶艳 李永梅 林来祥

【摘要】 甲状腺激素 (THs) 进出细胞需要转运体蛋白的介导。单羧酸转运体 (MCT) 8 是介导 T_3 进入神经元的主要转运体蛋白, 是迄今为止唯一具有明确的临床意义、在转运 THs 入脑中起着重要作用的转运体蛋白, 其编码基因 (SLC16A2) 突变导致了艾伦-赫恩登-达得利综合征 (AHDS), 以严重的神经运动发育迟滞和高 T_3 、低 T_4 的血清学改变为临床特征。Mct8 基因敲除的小鼠模型能够完全复制人 MCT8 基因突变的血清学改变, 但神经症状轻微, 部分解释了 MCT8 缺陷患者的临床表现, 为 THs 转运体病理生理作用的研究提供依据。

【关键词】 甲状腺激素转运体; 艾伦-赫恩登-达得利综合征; 单羧酸转运体 8; 有机阴离子转运多肽 1C1

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30901460)

Pathophysiological role of monocarboxylate transporter 8 on thyroid hormone transport Sun Yina, Ye Yan, Li Yongmei, Lin Laixiang. Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Sun Yina, Email: wssyn2003@126.com

【Abstract】 Transmembrane protein transporters mediate cellular uptake and efflux of thyroid hormones. Monocarboxylate transporter 8 (MCT8) plays an essential role in the supply of T_3 to neurons in the central nervous system. So far, MCT8 is the only one with specific clinical significance and can importantly transport THs into brain. MCT8 (encoded gene is SLC16A2) mutations lead to Allan-Herndon-Dudley Syndrome (AHDS) with severe neurological impairment and altered concentrations of thyroid hormones. The endocrine component in Mct8-deficiency mice is likely to be similar to the humans'. However, unlike in humans with an MCT8 deficiency, there is almost not neurological impairment in these mice. After all, deep insight for clinical features with MCT8 mutations can be partly explained and the pathophysiological role of thyroid hormone transporters can be partially identified in Mct8-deficiency mice.

【Key words】 Thyroid hormone transporters; Allan-Herndon-Dudley syndrome; Monocarboxylate transporter 8; Organic anion transporting polypeptide 1C1

Fund program: National Natural Science Foundation of China (30901460)

过去一直认为甲状腺激素 (THs) 依靠其脂溶性可以直接扩散入细胞, 但近年研究发现, THs 进出细胞需要转运体蛋白的介导^[1], 包括: 单羧酸转运体 (MCT) 家族、有机阴离子转运多肽 (OATP) 家族、L 型氨基酸转运体 LAT1 和 LAT2、钠离子/牛磺胆酸协同转运多肽等。多个转运体在 THs 转运特异性上有相互交叉, 即一个转运体蛋白可以转运多种形式的 THs, 而一种形式的 THs 可以由多个转运体蛋

白介导。然而除 MCT 家族的 MCT8 之外, 大多数的转运体在机体内负责转运组织浓度远远高于 THs 的其他底物 (如氨基酸和类固醇), 因此, 仅通过体外转运动力学并不能显示大多数转运体的生理意义。通过基因突变和动物实验研究发现, MCT8、OATP 家族的 OATP1C1 在转运 THs 进出细胞, 尤其是入脑过程中具有重要的病理生理意义。

MCT8 是迄今发现的唯一一个基因突变能够导致人类疾病的 THs 转运体, 其编码基因 SLC16A2 定位于 Xq13.2。MCT8 对 T_3 具有较高的亲和力, 优先转运 T_3 , 也转运 T_4 和 rT_3 , 其通过形成同源二聚体来发挥转运 THs 的作用。MCT8 在脑、甲状腺、肝、肾、骨、肾上腺、胎盘等多种组织广泛表达, 介导 THs 在

靶器官的转运。因 MCT8 在介导 THs 进入脑组织中的重要作用,对于发育期的脑组织更为重要,动物实验表明其在发育鼠脑的星形胶质细胞、神经元、少突胶质前体细胞和内皮细胞中广泛表达^[2]。因此, MCT8 突变的特征性表现为神经症状和血清 THs 的改变。

1 MCT8 基因突变的临床特征

艾伦-赫恩登-达得利综合征 (AHDS) 是由于编码 MCT8 基因突变导致的一种 X 染色体连锁性神经运动发育迟滞综合征^[3]。病例多为男性,最重要的表现是其神经症状:整体发育迟缓,严重的智力低下 (智商 < 30),基本的交际技能和语言缺失,严重的神经运动障碍和中枢性张力减退,痉挛性截瘫和张力运动障碍,甚至无法独自坐和站;同时 AHDS 患者存在血清甲状腺功能异常:高 T_3 、低 T_4 和 rT_3 ,促甲状腺激素 (TSH) 水平正常或略有升高,表明 THs 代谢的缺陷。

从 1944 年第一次报道 AHDS 到现在,已有约 50 个病例 (<http://www.hgmd.org>) 报道有 60 多个 MCT8 基因突变,这些突变在 6 个外显子上均有分布,包括:53% 的点突变,30% 是小的插入和删除,17% 的整个外显子删除^[1,4-5]。目前已发现的 AHDS 患者临床表现轻重不一,可能与 MCT8 的基因突变类型有关,绝大多数 MCT8 突变都会导致 MCT8 转运 THs 功能的完全缺失,但并非所有突变都会对转运功能造成影响,少数患者临床表现轻微。因此,为了充分阐明 MCT8 突变的致病性,仅通过临床表现和基因检测是远远不够的,必需检测其转运 THs 的作用。目前有两种模型来研究 MCT8 突变对其转运功能的影响,一是转染哺乳动物细胞 (JEG3、COS1 细胞系或原代细胞),过表达野生型和突变型 MCT8,结合脱碘酶 (D) 2、D3 来检测 T_3 、 T_4 的转运及代谢。二是来源于 MCT8 患者的皮肤成纤维细胞,其转运 T_3 、 T_4 功能降低 50%~60%,主要用于分析患者的遗传背景^[5-6]。研究发现, G221R、P321L、D453V、P537L 突变导致 MCT8 转运 THs 活性完全或部分缺失,而 insV236、G282C、G558D 突变仅干扰了 MCT8 的表达^[7]。

MCT8 基因突变患者大脑分析显示,其脑损伤起始于胎儿期,是弥漫性而非局灶性病变,与发育中脑组织 THs 向靶神经细胞转运缺乏所致的病理改变一致,揭示了 THs 转运体重要的病理生理作用^[8]。在 MCT8 失活的人胎儿脑组织中, T_4 、 T_3 、 rT_3 浓度降低了 50%, D2 mRNA 水平增加,同时

D3 mRNA 水平降低,与甲状腺功能减退症脑组织的特定病理改变一致^[8]。最近报道,一例 MCT8 缺陷的 30 周龄男性胎儿脑组织病理检测显示:皮质和小脑发育延迟、髓鞘形成延迟、小清蛋白表达缺失、钙结合蛋白 D28k 含量异常、轴突成熟受损、浦肯野细胞分化不足;而另一例 11 岁的男孩脑病理检测也呈现出相似的改变^[8]。这些损伤在 THs 缺乏的啮齿类动物中同样存在。MRI 可以检测出年龄较小的 MCT8 基因突变患者的髓鞘形成缺陷,但对年龄超过 5~6 岁的患者髓鞘形成缺陷的 MRI 表现并不典型,只能报告髓鞘化延迟^[9-10]。对部分 MCT8 基因突变病例追踪发现,随着年龄的增长, MRI 发现的髓鞘形成延迟可以逐渐改善至正常状态,但是上文中提到的 11 岁 MCT8 缺陷男孩的小脑髓鞘碱性蛋白免疫染色显示:在儿童期持续存在的髓鞘形成缺陷是真正的髓鞘减少,而不是 MRI 报告的髓鞘形成延迟,因为髓鞘形成延迟只是发育延迟的非特异性表现,永久的髓鞘减少和髓鞘形成延迟有着本质的区别^[8]。因此,有明确临床症状和血清表型但 MRI 呈现正常髓鞘化的病例仍要怀疑 AHDS。

2 MCT8 基因突变致 THs 血清学改变的机制

MCT8 缺陷人类和小鼠模型的 THs 血清学改变是相似的,但小鼠模型缺失了 AHDS 患者的神经症状,仅表现微小的行为改变,大脑发育和结构正常。结合单一或复合其他转运体 (如 Oatp1c1 或 Mct10) 基因敲除模型, Mct8 基因敲除小鼠可以用于分析人 MCT8 缺陷的内分泌表现的部分机制,研究人类和小鼠神经症状差异的机制。

总体而言,由于不同组织器官存在不同的 THs 转运体的表达, MCT8 缺陷个体呈现显著的脑 THs 不足和甲状腺、肝、肾、骨骼肌 THs 过量的特点,血清 T_3 增加、 T_4 和 rT_3 降低是由于甲状腺分泌和甲状腺外组织代谢改变的综合结果。

2.1 Mct8 缺失后围产期小鼠血清 THs 变化规律

Mct8 缺陷的成年小鼠呈现高 T_3 、低 T_4 和 rT_3 的血清学改变,但这一血清学的特征性变化起始于胚胎期,从小鼠胚胎 18 d 开始血清 T_4 水平升高,持续整个围产期,至生后 7 d 开始下降,至 21 d 降至成年水平; T_3 水平升高是在生后 5 d 才开始的^[11-12]。这种围产期高 T_4 血症主要发生于胚胎 18 d 到生后 0 d,使得大脑和肝脏 T_3 含量一过性增加,激活了大脑皮质和肝脏 T_3 靶基因和其他 THs 转运体的表达。文献报道, Lat2 参与了围产期脑组织一过性高 T_3 的形成; Lat2 表达在小鼠神经元、少突胶质前体细胞、小胶质细胞

和内皮细胞,可以转运 T_4 、 T_3 ;在 Mct8 单基因敲除小鼠脑中,星形胶质细胞原位产生的 T_3 可能通过 Lat2 进入神经元和其他神经靶细胞,导致围产期脑一过性高 T_3 的发生;当 Mct8 和 Lat2 双基因同时敲除后,Lat2 代偿 Mct8 转运 T_3 进入神经元的作用缺失,小鼠并未发生围产期高 T_4 血症,但是 Lat2 对 Mct8 的这种代偿作用可能仅局限于围产期^[12]。另外,胎盘表达的 THs 转运体和胎儿胎盘单位高表达 D3 可能参与了围产期高 T_4 血症的形成,但详细的机制仍不清楚^[13]。

2.2 Mct8 缺失成年小鼠各组织 THs 改变

2.2.1 甲状腺组织

人类和小鼠甲状腺的 MCT8 表达在甲状腺滤泡上皮细胞的基底外侧膜,调节 THs 入血,甲状腺功能减退症时 Mct8 表达上调^[14-15]。Mct8 基因敲除小鼠甲状腺 T_4 分泌减少、过多的 T_4 脱碘转化 T_3 也增加,甲状腺 T_4 、 T_3 滞留,导致血清 T_4 浓度降低;THs 释放动力学研究发现,Mct8 基因敲除小鼠 T_4 、 T_3 分泌速率在 TSH 刺激下较野生型更慢,表明甲状腺可能经同一途径分泌 T_3 和 T_4 ^[14]。Mct10 也具有转运 T_3 的功能,但其基因敲除小鼠显示完全正常的甲状腺功能;Mct8/Mct10 双基因敲除小鼠甲状腺 T_3 分泌并未减少,表达在甲状腺的 Mct10 不能替代失活的 Mct8 分泌过多的 T_3 ^[16]。MCT8 缺陷患者行甲状腺全切术并接受 T_4 替代治疗后,血清学表现仍为高 T_3 低 T_4 ,表明人类 MCT8 缺乏并不会增加甲状腺 T_3 分泌^[17]。因此 MCT8 缺陷的人和小鼠血清 T_3 水平升高并不是由甲状腺 T_3 分泌增加引起的。

2.2.2 脑组织

Mct8 基因敲除小鼠脑中 T_4 、 T_3 浓度降低; T_3 入脑减少,降解减少;脑对 T_4 的摄取虽不受影响,但由于血清 T_4 浓度降低而对脑供给的减少,激活脑 D2,促进 T_4 向 T_3 转化;降低的 T_4 使得 D3 底物不足而生成 rT_3 减少^[1]。

MCT8 缺陷的患者通常血清 T_3 水平升高伴 TSH 轻度升高,下丘脑垂体轴表现为对 THs 的抵抗,实验证明 MCT8 缺陷小鼠较野生甲状腺功能减退症小鼠需要更高浓度的 T_4 、 T_3 才能使 TSH 回到正常水平;MCT8 缺陷小鼠下丘脑促甲状腺激素释放激素和垂体 TSH 表达增加^[18]。

2.2.3 其他组织

Mct8 基因敲除小鼠肝脏的 T_3 升高、 T_4 降低而肾脏的 T_3 、 T_4 水平均增加。由于有可以替代的转运体蛋白 Mct10 的存在,肝、肾 THs 转运并未减少。增加的 T_3 激活 D1,使得 T_4 转化 T_3 和 rT_3 降解增强。在肾脏,Mct8 缺失使得 T_4 、 T_3 排

泌减少而保留在肾实质中。另外,Mct8 和 D1 双基因敲除小鼠有着几乎正常的血清 T_3 、 T_4 、TSH 水平,提示 Mct8 基因敲除小鼠增加的 D1 活性促进了血清 T_3 水平的增加^[19]。但是最近的研究发现,当 Mct8 基因敲除小鼠的肝细胞脱碘酶活性完全丧失后,对其血清 THs 水平并未见显著影响,因此 Mct8 缺陷小鼠肝脏 D1 活性增加并不是造成血清高 T_3 、低 T_4 的主要原因^[20]。小鼠 Mct8 和 Mct10 双基因敲除较 Mct8 单基因敲除,肝、肾组织内有更高的 T_3 、 T_4 浓度,表明 Mct10 参与肝肾组织 T_3 的溢出^[16]。

Mct8 缺乏小鼠骨骼肌 T_3 浓度增加,棕色脂肪组织 T_3 水平正常,二者 D2 活性增强;骨骼肌高 T_3 致葡萄糖代谢和消耗增加,持续的代谢亢进导致骨骼肌过度消耗;软骨细胞 MCT10 可能是转运 THs 的生理性转运体^[21-22]。

3 MCT8 基因突变致神经症状的发生机制

目前认为,人类 MCT8 基因突变使得进入脑组织和神经元的 T_3 、 T_4 减少,损伤了神经系统发育。Mct8 缺陷小鼠模型并不能复制 MCT8 缺陷患者的神经表型,提示在小鼠脑可能存在替代 Mct8 的其他 THs 转运体,即所谓的 THs 第二转运体^[23]。除 Mct8 外,最有意义和价值的脑 THs 转运体是 Oatp1c1。

3.1 脑 THs 第二转运体 OATP1C1

OATP1C1 又名 OATP14 或 OATP-F,由 SLCO1C1 (或 OATP1C1) 基因编码,优先转运 T_4 ,也可转运 rT_3 ,在人大脑血管内皮细胞表达较低,在大鼠及小鼠则大量表达在脑的毛细血管内皮细胞和脉络丛^[24-25]。Oatp1c1 基因敲除小鼠与野生型小鼠的发育没有差异,血清甲状腺激素和周围组织 THs 作用也未发现异常,脑组织中 T_4 水平轻度降低而 T_3 水平正常,表明 Oatp1c1 对 T_4 入脑至关重要^[26]。另外,Oatp1c1 在大鼠的胎盘屏障亦有表达,介导 THs 的母胎传递;Oatp1c1 在 THs 代谢中也起到重要作用,胎盘组织的 mRNA 和蛋白表达水平在甲状腺功能减退症时升高^[13]。

3.2 血脑屏障的 MCT8 和 OATP1C1 共同调节 THs 入脑

MCT8 在啮齿类和人类脑毛细血管表达,具有动态转运 THs 的功能^[1,27]。脑组织 T_3 可直接作用于核受体,但 T_4 与核受体亲和力较低,生理浓度下的 T_4 需要在星形胶质细胞 D2 催化下转化为 T_3 而发挥其核内作用。研究证实,当给甲状腺功能减退症小鼠补充 T_4 或 T_3 后,均可诱导野生型小鼠脑 T_3 靶基因的表达改变;但仅有 T_4 会诱导 Mct8 缺陷小鼠 T_3 靶基因的表达改变^[26]。因此,Mct8 缺乏小

鼠血脑屏障选择性 T_3 摄取缺陷,对 T_4 摄取没有影响,并且 D2 活性增加,促进 T_4 向 T_3 的转化以代偿 T_3 转运的减少,这就可能解释 Mct8 缺陷小鼠神经症状的缺失和 T_3 调节基因表达正常的原因。由于啮齿类血脑屏障大量表达 T_4 转运体 Oatp1c1, Mct8 缺陷小鼠才能转运 T_4 透过血脑屏障入脑^[24]。Mct8/Oatp1c1 双基因敲除小鼠显示与 Mct8 单基因敲除小鼠相似的血清学表现,脑 T_4 、 T_3 摄取显著减少、浓度仅为野生型小鼠的 10%、D2 活性明显增强、D3 活性降低,小脑发育和髓鞘形成延迟、运动功能损伤,因为没有有效的转运体可以代偿二者的缺乏,呈现甲状腺功能减退症样基因表达模式和小脑甲状腺功能减退症的病理改变^[28]。与啮齿类不同, OATP1C1 在人和猴脑血脑屏障表达水平较低,因此 MCT8 突变失活后, OATP1C1 不能有效促进血脑屏障 T_4 的转运,进而原位转化 T_3 显著减少导致严重的神经系统症状。血脑屏障 T_4 转运体 OATP1C1 在人和小鼠的表达差异显示出二者 MCT8 突变导致的神经表型的差别^[29]。另外,神经表型差异也可能由于 OATP1C1 表达在中枢神经系统其他细胞引起。

3.3 脉络丛表达的 MCT8 和 OATP1C1 参与 THs 经血脑脊液屏障入脑 THs 除通过血脑屏障入脑外,还可通过血脑脊液屏障进入脑实质;成年大鼠 T_3 经脉络丛进入脑室而后进入脑实质并可停留在室周部位。MCT8、OATP1C1 表达在人、大鼠、小鼠、鸡等种属的脉络丛,可能参与了转运 THs 通过血脑脊液屏障入脑的过程,但作用并不清楚^[25,30]。另外,由于胎儿期和出生后早期脑室大小和脑脊液的量较成年动物偏高, MCT8、OATP1C1 蛋白在胎儿期脉络丛表达高于血脑屏障或邻近的脑实质,显示其可能在胎儿期脑组织的 THs 转运中起重要的作用^[31]。

总之, THs 通过细胞膜是 THs 代谢和发挥作用的必要步骤,需要转运体蛋白的介导。MCT8 是一个具有明确临床意义的 THs 转运体,其基因突变导致了被称为 AHDS 的一种 X 染色体连锁性神经运动发育迟滞综合征,并且改变了 THs 的分泌和代谢,脑组织的病理改变与大脑甲状腺功能减退症的病理表现相似。Mct8 缺陷小鼠模型并不能复制 Mct8 缺陷患者的神经表型,但有助于解析 MCT8 突变的血清学特征和其他转运体如 Oatp1c1、Mct10 等的功能特点。

THs 转运体目前的研究仅为冰山一角,仍有许多未知的领域,包括: THs 转运体,尤其是 MCT8 对胚胎期脑发育的作用;在 THs 调控组织器官发育和

代谢中所起的作用机制;及在与 THs 相关的疾病发生、发展中的作用等,都有待更为深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Bernal J, Guadano-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters-functions and clinical implications [J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11 (7): 406-417. DOI: 10.1038/nrendo.2015.186.
- [2] Zhang Y, Chen K, Sloan SA, et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex [J]. J Neurosci, 2014, 34 (36): 11929-11947. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1860-14.2014.
- [3] Friesema EC, Grueters A, Biebrmann H, et al. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe Xlinked psychomotor retardation [J]. Lancet, 2004, 364 (9443), 1435-1437.
- [4] Kim JH, Kim YM, Yum MS, et al. Clinical and endocrine features of two Allan-Herndon-Dudley syndrome patients with monocarboxylate transporter 8 mutations [J]. Horm Res Paediatr, 2015, 83 (4): 288-292. DOI: 10.1159/000371466.
- [5] Garcia-de Teresa B, Gonzalez-Del Angel A, Reyna-Fabian ME, et al. Deletion of exon 1 of the SLC16A2 gene; a common occurrence in patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome [J]. Thyroid, 2014, 25 (3): 361-367. DOI: 10.1089/thy.2014.0284.
- [6] Armour CM, Kersseboom S, Yoon G, et al. Further insights into the Allan-Herndon-Dudley syndrome: clinical and functional characterization of a novel MCT8 mutation [J]. PLoS One, 2015, 10 (10): e0139343. DOI: 10.1371/journal.pone.0139343.
- [7] Kersseboom S, Kremers GJ, Friesema EC, et al. Mutations in MCT8 in patients with Allan-Herndon-Dudley-syndrome affecting its cellular distribution [J]. Mol Endocrinol, 2013, 27 (5): 801-813. DOI: 10.1210/me.2012-1356.
- [8] Lopez-Espindola D, Morales-Bastos C, Grijota-Martinez C, et al. Mutations of the thyroid hormone transporter MCT8 cause prenatal brain damage and persistent hypomyelination [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (12): E2799-E2804. DOI: 10.1210/jc.2014-2162.
- [9] Azzolini S, Nosadini M, Balzarini M, et al. Delayed myelination is not a constant feature of Allan-Herndon-Dudley syndrome: report of a new case and review of the literature [J]. Brain Dev, 2013, 36 (8): 716-720. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.10.009.
- [10] Tonduti D, Vanderver A, Berardinelli A, et al. MCT8 deficiency: extrapyramidal symptoms and delayed myelination as prominent features [J]. J Child Neurol, 2012, 28 (6): 795-800. DOI: 10.1177/0883073812450944.
- [11] Ferrara AM, Liao XH, Gil-Ibanez P, et al. Changes in thyroid status during perinatal development of MCT8-deficient male mice [J]. Endocrinology, 2013, 154 (7): 2533-2541. DOI: 10.1210/en.2012-2031.
- [12] Nunez B, Martinez de Mena R, Obregon MJ, et al. Cerebral cortex hyperthyroidism of newborn mct8-deficient mice transiently suppressed by lat2 inactivation [J]. PLoS One, 2014, 9 (5): e96915. DOI: 10.1371/journal.pone.0096915.
- [13] Sun YN, Liu YJ, Zhang L, et al. Expression of organic anion transporting polypeptide 1c1 and monocarboxylate transporter 8 in the rat placental barrier and the compensatory response to thyroid dysfunction [J]. PLoS One, 2014, 9 (4): e96047. DOI: 10.1371/journal.pone.0096047.
- [14] Di Cosmo C, Liao XH, Dumitrescu AM, et al. Mice deficient in MCT8 reveal a mechanism regulating thyroid hormone secretion

- [J]. J Clin Invest, 2010, 120 (9): 3377-3388. DOI: 10.1172/JCI42113.
- [15] Hu Z, Zhuo X, Shi Y, et al. Iodine deficiency up-regulates monocarboxylate transporter 8 expression of mouse thyroid gland [J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127 (23): 4071-4076.
- [16] Muller J, Mayerl S, Visser TJ, et al. Tissue-specific alterations in thyroid hormone homeostasis in combined Mct10 and Mct8 deficiency [J]. Endocrinology, 2013, 155 (1): 315-325. DOI: 10.1210/en.2013-1800.
- [17] Wirth EK, Sheu SY, Chiu-Ugalde J, et al. Monocarboxylate transporter 8 deficiency: altered thyroid morphology and persistent high triiodothyronine/thyroxine ratio after thyroidectomy [J]. Eur J Endocrinol, 2011, 165 (4): 555-561. DOI: 10.1530/EJE-11-0369.
- [18] Fekete C, Lechan RM. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions [J]. Endocr Rev, 2014, 35 (2): 159-194. DOI: 10.1210/er.2013-1087.
- [19] Liao XH, Di Cosmo C, Dumitrescu AM, et al. Distinct roles of deiodinases on the phenotype of Mct8 defect: a comparison of eight different mouse genotypes [J]. Endocrinology, 2011, 152 (3): 1180-1191. DOI: 10.1210/en.2010-0900.
- [20] Wirth EK, Rijntjes E, Meyer F, et al. High T₃, Low T₄ serum levels in Mct8 deficiency are not caused by increased hepatic conversion through type I deiodinase [J]. Eur Thyroid J, 2015, 4 (Suppl 1): 87-91. DOI: 10.1159/000381021.
- [21] Di Cosmo C, Liao XH, Ye H, et al. Mct8-deficient mice have increased energy expenditure and reduced fat mass that is abrogated by normalization of serum T₃ levels [J]. Endocrinology, 2013, 154 (12): 4885-4895. DOI: 10.1210/en.2013-1150.
- [22] Abe S, Namba N, Abe M, et al. Monocarboxylate transporter 10 functions as a thyroid hormone transporter in chondrocytes [J]. Endocrinology, 2012, 153 (8): 4049-4058. DOI: 10.1210/en.2011-1713.
- [23] Kinne A, Schüle R, Krause G. Primary and secondary thyroid hormone transporters [J]. Thyroid Res, 2011, 4 (Suppl 1): S7. DOI: 10.1186/1756-6614-4-S1-S7.
- [24] Mayerl S, Visser TJ, Darras VM, et al. Impact of Oatp1c1 deficiency on thyroid hormone metabolism and action in the mouse brain [J]. Endocrinology, 2012, 153 (3): 1528-1537. DOI: 10.1210/en.2011-1633.
- [25] Roberts LM, Woodford K, Zhou M, et al. Expression of the thyroid hormone transporters monocarboxylate transporter-8 (SLC16A2) and organic ion transporter-14 (SLCO1C1) at the blood-brain barrier [J]. Endocrinology, 2008, 149 (12): 6251-6261. DOI: 10.1210/en.2008-0378.
- [26] Ceballos A, Belinchon MM, Sanchez-Mendoza E, et al. Importance of monocarboxylate transporter 8 for the blood-brain barrier-dependent availability of 3, 5, 3'-triiodo-L-thyronine [J]. Endocrinology, 2009, 150 (5): 2491-2496. DOI: 10.1210/en.2008-1616.
- [27] Schweizer U, Kohrle J. Function of thyroid hormone transporters in the central nervous system [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830 (7): 3965-3973. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.07.015.
- [28] Mayerl S, Muller J, Bauer R, et al. Transporters MCT8 and OATP1C1 maintain murine brain thyroid hormone homeostasis [J]. J Clin Invest, 2014, 124 (5): 1987-1999.
- [29] Ito K, Uchida Y, Ohtsuki S, et al. Quantitative membrane protein expression at the blood-brain barrier of adult and younger cynomolgus monkeys [J]. J Pharm Sci, 2011, 100 (9): 3939-3950. DOI: 10.1002/jps.22487.
- [30] Van Herck SL, Delbaere J, Bourgeois NM, et al. Expression of thyroid hormone transporters and deiodinases at the brain barriers in the embryonic chicken: Insights into the regulation of thyroid hormone availability during neurodevelopment [J]. Gen Comp Endocrinol, 2015, 214: 30-39. DOI: 10.1016/j.ygcen.2015.02.021.
- [31] Grijota-Martinez C, Diez D, Morreale de Escobar G, et al. Lack of action of exogenously administered T₃ on the fetal rat brain despite expression of the monocarboxylate transporter 8 [J]. Endocrinology, 2011, 152 (4): 1713-1721. DOI: 10.1210/en.2010-1014.

(收稿日期: 2015-06-23)

· 消息 ·

2016 年《国际内分泌代谢杂志》征稿暨征订启事

《国际内分泌代谢杂志》原刊名《国外医学内分泌学分册》，是由中华人民共和国国家卫生与计划生育委员会主管，中华医学会、天津医科大学主办的国内、外公开发行的国家级医学学术期刊，是中华医学会系列杂志之一。本刊为中文科技核心期刊。主要栏目设有述评、专家论坛、临床热点话题、综述、论著、报道与交流、临床病例讨论、争鸣园地、短篇报道、新药介绍、网上快讯、会议精粹等。

除综述类文章，本刊还欢迎具有独创性和包含重大研究成果的论著文章。已在国外核心期刊发表的研究成果可以中文形式在本刊二次发表，以促进国内研究人员对该研究工作的深入了解。另外，如果您有内分泌方面的常见但易于误诊、误治或疑难、罕见病例，也欢迎您投稿。

《国际内分泌代谢杂志》中国标准连续出版物号：CN 12-1383/R，ISSN 1673-4157。

本杂志印刷版为大 16 开 72 页，双月刊，逢单月 20 日出版，每册定价 12 元，全年 6 期，共计 72 元。国外代号：W 86。国内邮发代号：6-53，全国邮局均可订阅，也可直接向编辑部订阅。

地址：300070 天津市和平区气象台路 22 号天津医科大学院内《国际内分泌代谢杂志》编辑部

电话：022-83336730 022-83336731

本刊编辑部