· 综　述 ·

高碘诱导甲状腺细胞凋亡机制研究进展*

张磊，曾强，刘洪亮

关键词：高碘；细胞凋亡；甲状腺
中图分类号：R 114　**文献标志码**：A　**文章编号**：1001-0580(2014)04-0534-04　DOI：10.11847/zgggws2014-30-04-51

碘是人体所必需的微量元素，与多种甲状腺疾病的发生发展和转归密切相关。据 WHO 调查，碘摄入量过多的国家数量显著增长[1]。在中国，高水碘地区遍布 11 个省市、自治区的 129 个县，部分地区儿童甲肿和尿碘水平较高[2]。研究显示，我国全民食盐加碘实施前 17 年(1979—1995 年)甲状腺疾病住院患者年均增长率为 2.98%，食盐加碘策略实施后 15 年(1995—2010 年)年均增长率为 11.79%，住院患者疾病构成出现明显变化，高碘摄入是疾病谱和顺位变化的原因之一[3]。细胞凋亡是细胞程序性死亡，细胞在一定的生理或病理条件下，由一系列酶参与、基因自主控制的一个主动的、高度遵循自身程序的死亡过程。碘可通过多种途径诱导甲状腺细胞凋亡，高碘摄入导致的诸如甲状腺功能亢进、功能减退等疾病可能与其诱导的细胞凋亡有关[4]。1986 年，比利时学者 Mahmoud 等[5]在电镜下观察到中等剂量碘制剂可诱使甲状腺发生细胞凋亡，并初步揭示其可能的机制以来，各国学者此领域取得了一定进展，本文将对此综述如下。

1　诱导氧化应激

活性氧(reactive oxygen species，ROS)是与 O_2 有关的自由基的统称。包括超氧负离子(·O_2^-)、羟自由基(·OH)、烷氧自由基(RO·)、过氧子(RO_2·)以及过氧化氢(H_2O_2)等。在生理条件下，甲状腺即可产生一定量的 ROS 以利于甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase，TPO)以 H_2O_2 为底物催化完成酪氨酸的碘化和偶联，同时为避免 ROS 产生过多，甲状腺还存在谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase，GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase，SOD)和抗氧化蛋白等抗氧化系统，以保持机体的抗氧化能力。

桑仲娜等[6]以高碘水喂养实验性自身免疫甲状腺炎(experimental autoimmune thyroiditis，EAT)大鼠发现，高碘能够显著降低机体 SOD、GSH-Px 的表达水平，碘过量导致组织的自由基代谢失衡，加重 EAT 大鼠甲状腺的炎性损伤和氧化损伤。Vitale 等[7]通过体外实验，以 50 mmol/L 碘化钾(potassium iodide，KI)处理体外培养的永生化甲状腺细胞系和原代甲状腺上皮细胞，48 h 后发现细胞凋亡增多，这种增多现象与 ROS 的升高密切相关。

目前普遍认为，高碘在体内和体外均可诱导产生高水平的 ROS，其损伤细胞的机制可能是：(1)高碘诱导产生大量 ROS，导致蛋白质和脂质过氧化；(2)碘过量时机体会产生部分 I_2，I_2 作为一种性质活泼的物质，也可与蛋白质、脂质和核酸反应，生成各种碘脂化物[8-9]。上述 2 种机制均可造成甲状腺细胞胞膜和线粒体外膜的机械损伤。进一步研究发现，线粒体膜通透性孔道(mitochondrial permeability transition pore，MPTP)开放，细胞色素 C(cytochrome C，Cyt C)释放，而 Cyt-c 作为凋亡起始因子发挥着重要作用[10]。在凋亡初期，胞浆中的 Cyt-c 通过与凋亡蛋白酶激活因子-1(apoptotis protease activatingfactor-1，Apaf-1)结合，招募 procaspase-9 聚集，形成 Cyt-c、Apaf-1 和 procaspase-9 三者的复合物，形成“凋亡复合体”，激活 procaspase-9；在 dATP 存在的条件下，活化的 caspase-9 再激活下游的 caspase 效应分子 procaspase-3、procaspase-6 和 procaspase-7，这些蛋白酶通过多种途径作用于细胞骨架蛋白、DNA 修复调节因子、细胞周期调节蛋白等，引起细胞 DNA 修复功能丧失、核酸内切酶激活、DNA 片段化等，最终导致细胞凋亡[11]。

过量碘诱导 ROS 的产生过程可被亚硒酸钠等抗氧化剂所阻断，Lehmann 等[12]其采用亚硒酸钠拮抗高碘处理的甲状腺上皮细胞产生的 ROS，结果发现经处理过的甲状腺细胞凋亡率与对照组相比并没有差异。硒是体内构成 GSH-Px 的重要成分，能够催化还原型谷胱甘肽变成氧化型谷胱甘肽，使有毒

* **基金项目**：国家自然科学基金(30972555)；国家自然科学基金(81372934)；天津市医药卫生 2010 年度科技攻关项目(10KG215)
作者单位：天津市疾病预防控制中心，300011
作者简介：张磊(1983－)，男，湖北潜江人，主管医师，硕士，主要从事环境与健康研究与管理。
通讯作者：刘洪亮，E-mail：liuhongliang@cdctj.gov.cn
数字出版日期：2014－3－12 10:31
数字出版网址：http://www.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20140312.1031.030.html

的过氧化物变成无毒的羟基化物,减少了活性氧对甲状腺的破坏。

2　Bcl-2 家族表达

B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)基因蛋白家族在细胞凋亡中起调节作用,Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-xY 等抑制细胞凋亡,Bax, Bad, Bix, Bcl-xS 等则促进细胞凋亡。Bcl-2 可与 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)形成异源二聚体,导致 Bcl-2 失活,降低 Bcl-2 对凋亡的抑制作用,Bax 本身可形成同源二聚体直接促进细胞凋亡。Bcl-2 和 Bcl-xL 主要作用在线粒体外膜,抑制 MPTP 开放,抑制 Cyt-c 的释放,Bax 促进 MPTP 开放,释放 Cyt-c,激活 caspase 级联反应。抗凋亡蛋白与促凋亡蛋白的相对比例是决定细胞是否发生凋亡的关键。

在高碘诱导甲状腺细胞凋亡的过程中,Bcl-2 家族可能起到了重要作用[13],体外实验表明在 10^{-8} ~ 10^{-4} mol/L 浓度范围内[14],碘剂量依赖性地抑制甲状腺细胞表达 Bcl-2 蛋白,增加 Bak 蛋白和 Bax 的表达[15]。动物实验研究发现:以高碘蒸馏水喂养豚鼠,可致甲状腺细胞中 Bcl-2 基因表达下降,Bax 基因上升,Bcl-2/Bax 比例下降,Bcl-2 基因蛋白表达及 Bcl-2/Bax 比值与甲状腺细胞凋亡呈明显负相关,Bax/Bcl-2 比值与甲状腺细胞凋亡呈明显正相关,而 Bax 基因可能通过改变 Bcl-2/Bax 比值及抑制 Bcl-2 功能而发挥作用[16]。Marković 等[16]研究表明,高碘可以促进 EAT 大鼠甲状腺细胞过度表达 Bax 诱导凋亡。

以上研究均提示过量碘可能抑制凋亡基因 Bcl-2 基因的表达,促进抑凋亡 Bax 基因的表达,同时降低 Bcl-2/Bax 比例,诱导甲状腺细胞凋亡。但以上观点存在一些争议,Vitale 等[7]通过体内试验研究认为碘过量不会引起 Bcl-2 和 Bax 表达的改变。动物实验研究发现,高碘既可促进 Bax 表达亦可促进 Bcl-2 的表达[18]。Chen 等[19]每日给予 Wistar 大鼠分别为 4、6、12 和 24 μg 碘,于实验 1 ~ 8 个月分批处死动物,部分高碘 8 个月大鼠限碘 3 个月(4 μg/d),结果发现 Bcl-2 和 Bax 的表达保持不变。

除了 Bcl-2 可调节 Cyt-c 的释放外,ROS 的产生与 Cyt-c 的释放也是一个相互促进的过程。关于 ROS 与 Bcl-2 在高碘诱导甲状腺细胞凋亡中的联系,目前研究较少。可能是高碘产生了大量的 ROS,同时由于 I_2 的脂质过氧化作用,导致线粒体膜损伤,Cyt-c 的释放,复反馈的抑制 Bcl-2 的表达。高碘通过 Bcl-2 家族诱导甲状腺细胞凋亡的上下游机制尚不明确,有待于进一步研究。

3　Fas/FasL 途径

自杀相关因子(factor associated suicide, Fas)属于肿瘤坏死因子/神经生长因子受体家族,是 Ⅰ 型跨膜受体蛋白。人 Fas 基因长度为 2 534 bp,定位于第 10 号染色体上,含 8 个内含子和 9 个外显子。Fas 分子结构由膜外的 N 末端、跨膜区和膜内 C 末端 3 部分组成。跨膜区位于中部,膜内区上有一段 80 个氨基酸组成的肽链,因其具有细胞凋亡信号传导作用,将其称为"死亡域"(death domain, DD)。Fas 通过与其配体 FasL 形成复合体而介导细胞凋亡,其信号传导途径分别通过各自膜蛋白结构中肿瘤坏死因子 1 相关蛋白和 Fas 相关死亡结构域蛋白(fas-assotiated death dormain, FADD)共同作用于核糖体失活蛋白(ribosomeinactivating protein, RIP),从而将死亡信号传导到核内而诱发凋亡,RIP 含有激酶结构将死亡信号传至核内引起核酸内切酶水解 DNA 引起细胞凋亡[20]。sFas 是凋亡抑制因子,s 通过对 sFasL 和 mFasL 封闭或竞争抑制起作用。Fas/FasL 过低或过度表达将造成组织破坏。

正常甲状腺、甲癌细胞上都有有功能的 Fas,其正常情况下被抑制。只有用蛋白合成抑制剂或细胞因子如 IL-1β, Fas 途径才能启动[21]。经典的甲状腺细胞"自杀"和"互杀"理论认为甲状腺内浸润的淋巴细胞产生的 IL-1β 使甲状腺细胞表达 Fas,甲状腺细胞结构性表达的 FasL 使其发生凋亡[22]。

刘东方等[23]用白细胞介素 β1(interleukin-1, IL-1β)和甲巯咪唑(thiamazole, MMI)干预碘化钠(sodiumiodide, NaI)培养的人正常甲状腺细胞,结果显示,IL-1β 促进了高碘导致的凋亡,而 MMI 可阻断这种作用,高碘处理后凋亡蛋白 Fas、FasL 表达明显增加,而 p53 却没有明显变化,高碘导致的甲状腺细胞凋亡主要通过 Fas/FasL 途径,而非 p53 介导。

而对于甲状腺炎患者 Fas 系统的激活的机制,有学者认为主要有以下 2 个方面:(1)抗氧化剂可阻断 Fas 抗体介导的细胞凋亡,激活 Fas 介导的细胞凋亡。氧化失衡可能会导致 Fas 和 FasL 的水平发生变化;(2)Bcl-2 与 Bax 的消长也激活 Fas 介导的凋亡[15]。

与 Bcl-2 家族在高碘诱导甲状腺细胞凋亡中的作用相似,Fas/FasL 途径也存在着一些争议。杨帆等[24]采用免疫组化方法观察非肥胖性糖尿病小鼠小鼠自身免疫性甲状腺炎时凋亡相关蛋白的表达情况,发现 Fas、FasL 和白介素-1β 转换酶抑制蛋白(FLICE inhibitory protein, FLIP)主要表达在甲状腺内的浸润淋巴细胞上;部分甲状腺滤泡上皮细胞表达 Fas,而 FasL 和 FLIP 在甲状腺滤泡上皮细胞未见

明显表达,提示 Fas/FasL 途径可能不是甲状腺细胞凋亡的机制,甲状腺内浸润淋巴细胞表达 Fas 的同时表达抗凋亡蛋白 FLIP。

4　TRAIL/DR4,DR5 途径

目前已证实肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF related apoptosis inducing ligand,TRAIL)共有 5 种受体,其中 TRAIL-R1(DR4)和 TRAIL-R2(DR5)为死亡受体,属于肿瘤坏死因子家族成员。DR4 和 DR5 分别由 468 个和 411 个氨基酸组成,二者除均含有 TRAIL 胞外连接区和一段能将受体锚定于细胞膜上的氨基酸外,同时还包含 1 个由 70 个氨基酸组成的死亡结构域。TRAIL 可分别与 DR4 和 DR5 结合,自身三聚体化并激活胞膜 TNF 受体超家族成员,募集 FADD 并以其 N 端的死亡效应结构域(death effector domain,DED)结合 procaspase-8 的 DED,形成死亡诱导信号复合物,刺激并活化 Caspase 家族,完成由 Fas 介导的死亡信号转导过程,含 caspase 相关招募域的蛋白质在诱导细胞凋亡过程中至关重要。

黄颖泓等[25]以 NaI 刺激 Graves 病(toxic diffuse goiter,GD)细胞和桥本甲状腺炎细胞(Hashimoto thyroiditis,HT),免疫化学法检测 TRAIL 表达,结果发现:正常的甲状腺细胞即可少量分泌 TRAIL,而且随着碘浓度的增加,TRAIL 表达增强,10 mg/L NaI 组即可达到 11.25% ±2.70%,与对照组 2.67% ±1.56% 差异显著,100 mg/L 组 NaI 可达 13.83% ±3.13%。GD 组和 HT 组也出现相同的趋势,100 mg/L NaI 组分别达到 19.17% ±3.15% 和 55.13% ± 12.78%,较正常组明显升高。而且 TRAIL 阳性率与细胞凋亡率显著相关。提示高碘不仅可以诱导正常甲状腺细胞表达 TRAIL,也能诱导 Graves 病和 HT 细胞表达 TRAIL。

尽管碘过量可以诱发甲状腺细胞 TRAIL 和 DR5 的异常的表达[26-27],但动物实验研究发现长期高碘摄入的实验动物限碘后,细胞凋亡率可恢复正常,但 TRAIL 表达并未恢复,提示 TRAIL 可能未参与碘致甲状腺细胞凋亡过程[28]。

总之,TRAIL/DR4,DR5 途径目前的争议较大,需进一步深入探讨。

5　阻滞细胞周期

对于细胞生长,细胞周期是一个关键的步骤。在外界刺激等条件造成的应激状态下,细胞会阻滞于周期中的某个阶段以修复受损的 DNA,如果修复无法完成,细胞凋亡就可能会发生。

杨长春等[16]以高碘水喂养豚鼠,180 d 复制出高碘甲状腺肿模型,高碘组甲状腺细胞 DNA 组方图 G_0/G_1 峰前均可见低于 2C 含量的亚二倍体 Ap 峰,而适碘组则无 Ap 峰出现。高碘组 S 期细胞所占比例 7.68% ±1.45%,比例有所降低,G_2/M 细胞所占比例达到 9.71% ±1.93%,较对照组明显升高,而 G_0/G_1 期细胞为 83.62% ±2.27%,无明显变化。崔玉山等[29]体外培养 Nthy-ori 3-1 细胞,发现 50 mmol/L 的 KI G_0/G_1 期细胞达到 72.84% ±0.52%,S 期细胞为 18.66% ±0.90%。G_0/G_1 期细胞较对照组显著增多,S 期细胞明显减少且细胞凋亡率明显上升,细胞因 G_0/G_1 期阻滞而导致细胞凋亡。如上研究提示,高碘可能抑制甲状腺细胞 DNA 合成,使细胞阻滞于 G_0/G_1 期和 G_2/M 期,诱发甲状腺细胞凋亡。

不过有学者研究发现,高碘也可抑制受损的 DNA 修复,阻滞细胞于 S 期[28]。而且有机碘和无机碘的阻滞区域有所不同,无机碘使大鼠甲状腺细胞株(Fisher rat thyorid line-5,FTRL-5)细胞周期阻滞于 G_0/G_1 期,有机碘使 FTRL-5 细胞周期阻滞于 G_2/M 期[30]。

6　高碘可能通过内质网应激(ERS)诱导甲状腺细胞凋亡

内质网应激(ER stress,ERS)是近年来研究较为广泛的一个领域。据文献报道,缺氧、氧化应激、化学毒物等均可引起内质网的微环境改变,出现错误折叠和未折叠蛋白在腔内聚集,伴随 Ca^{2+} 平衡紊乱,诱导细胞凋亡。

内质网除独立参与凋亡调节外,还在多个环节上与其他细胞器(如高尔基体、线粒体、细胞核等)形成功能耦联,Xiao 等[31]报道内质网与线粒体之间存在很多紧密联系,可通过膜来交换脂质、钙离子和糖化蛋白。内质网和线粒体之间的相互作用是细胞凋亡进程中早期发生的事件。

有学者的研究显示,甲状腺细胞凋亡的过程中,除了上述线粒体途径之外,可能存在 ERS 的参与[32]。在 FRTL-5 甲状腺细胞的损伤过程中,C/EBP 环磷酸腺苷反应元件结合转录因子同源蛋白(C/EBP homologous protein,CHOP)基因可能起到了一定的作用[33]。目前已有研究表明,ERS 中的肌醇需求酶-1 通路可能没有参与高碘诱导的甲状腺细胞凋亡的过程[34]。

总之,内质网在高碘与甲状腺细胞凋亡中的作用,目前研究较少,需要进一步的深入探讨。

7　展望

综上所述,在高碘致甲状腺细胞凋亡的过程中,

中国公共卫生 CPH

大量 ROS 产生是凋亡发生基础事件。碘因其特有的生物学特性,激活多种途径调控甲状腺细胞凋亡,文中虽已阐明多项,但其是否通过更多的信号传导通路发挥作用有待于进一步探讨。随着我国食盐补碘基本卫生策略的进行,过量碘摄入作为一种潜在的危害应引起社会的重视,阐明高碘诱导甲状腺细胞凋亡的机制,可为防治其引起的相关甲状腺疾病提供新的线索。

参考文献

[1] Zimmermann MB. Iodine deficiency and excess in children: worldwide status in 2013[J]. Endocr Pract, 2013, 11: 1 – 27.

[2] 刘洪亮,曾强,韩树清,等. 天津市水源性高碘对小学生甲状腺功能的影响[J]. 卫生研究, 2007, 36(3): 350 – 352.

[3] 曹轶,夏结来,李婵娟,等. 全民食盐加碘对甲状腺疾病住院构成的影响[J]. 中国卫生统计, 2012, 29(2): 236: 237 – 242.

[4] Liu XH, Chen GG, Vlantis AC, et al. Iodine mediated mechanisms and thyroid carcinoma[J]. Crit Rev Cl Lab Sci, 2009, 46(6): 302 – 318.

[5] Mahmoud I, Colin I, Many MC, et al. Direct toxic effect of iodide in excess on iodine deficient thyroid glands: epithelial necrosis and inflammation associated with lipofuscin accumulation [J]. Exp Mol Pathol, 1986, 44(3): 259 – 271.

[6] 桑仲娜,谭龙,姚斋潇,等. 碘对自身免疫性甲状腺炎大鼠抗氧化能力影响[J]. 中国公共卫生, 2010, 26(6): 723 – 724.

[7] Vitale M, Di Matola T, D' Ascoli F, et al. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress[J]. Endocrinology, 2000, 141(2): 598 – 605.

[8] Hussein AA, Abbas AM, El Wakil GA. Effect of chronic excess iodine intake on thyroid function and oxidative stress in hypothyroid rats[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2012, 90(5): 617 – 25.

[9] 张诺,佟雅洁,单忠艳. 慢性轻中度碘过量对碘缺乏大鼠及非碘缺乏大鼠甲状腺抗氧化能力的影响[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(18): 1274 – 1278.

[10] Yao X, Li M, He J, et al. Effect of early acute high concentrations of iodide exposure on mitochondrial superoxide production in FRTL cells[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2012, 52: 1343 – 1352.

[11] Yu X, Wang L, Acehan D, et al. Three-dimensional structure of a double apoptosome formed by the Drosophila Apaf 21 related killer[J]. J Mol Biol, 2006, 355(3): 577 – 589.

[12] Lehmann P, Rank P, Hallfeldt KL. Dose-related influence of sodium selenite on apoptosis in human thyroid follicles *in vitro* induced by iodine, EGF, TGF-beta, and H_2O_2 [J]. Biol Trace Elem Res, 2006, 112(2): 119 – 130.

[13] Bossowski A, Czarnocka B, Bardadin K, Analysis of intracellular proapoptotic(Bax, Bak) and antiapoptotic(Bcl-2, Bcl-XL) proteins expression in thyrocytes from young patients with immune and non-immune thyroid disorders[J]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab, 2007, 13(2): 63 – 70.

[14] 刘超,武晓泓,覃又文,等. 碘对人甲状腺细胞凋亡的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(6): 348 – 349.

[15] 徐健,刘小立,徐秀发,等. 过量碘对甲状腺细胞凋亡的影响[J]. 卫生研究, 2007, 36(4): 443 – 445.

[16] 杨长春,尹桂山,朱惠民,等. 高碘对甲状腺损伤调控机理的研究[J]. 中国公共卫生, 2000, 16(12): 1113 – 1114.

[17] Marković L, Todorović J, Stanković G, et al. Expression of Bcl-2 and Bax proteins in thyroid glands of rats in experimental thyroiditis[J]. Folia Biol, 2010, 58(3 – 4): 163 – 169.

[18] 李红蔚,宋岩,李丽,等. 碘对不同性别大鼠甲状腺细胞凋亡及相关蛋白表达的影响[J]. 中国体视学与图像分析, 2011, 16(3): 323 – 327.

[19] Chen W, Man N, Shan Z, et al. Effects of long-term exposure to iodine excess on the apoptosis of thyrocytes in Wistar rats[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011, 119(1): 1 – 8.

[20] Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart[J]. Am J Physiol, 1998; 274(3 – 2): 577 – 595.

[21] Bretz JD, Arscott PL, Myc A, et al. Inflammatory cytokine regulation of Fas- mediated apoptosis in thyroid follicular cells [J]. Journal of Biological Chemistry, 1999, 274: 25433 – 25438.

[22] Giordano C, Stassi G, De Maria R, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis [J]. Science, 1997, 275(5302): 960 – 963.

[23] 刘东方,邓华聪,熊波,等. 高碘诱导甲状腺细胞调亡及其机制研究[J]. 重庆医科大学学报, 2004, 29(4): 425 – 427.

[24] 杨帆,李玉姝,滕晓春,等. NOD. H – 2h4 小鼠自身免疫性甲状腺炎中细胞凋亡及凋亡相关蛋白 Fas、Fas-L 和 FLIP 的表达[J]. 中国医科大学学报, 2009, 38(9): 641 – 643.

[25] 黄颖泓,杨立勇,严孙杰,等. 碘化钠和 IL-1β 对人甲状腺上皮细胞 TRAIL 表达的影响[J]. 福建医科大学学报, 2011, 45(5): 335 – 338.

[26] Yu XJ, Li LY, Li QX. TRAIL and DR5 promote thyroid follicular cell apoptosis in iodine excess-induced experimental autoimmune thyroiditis in NOD mice[J]. Biological Trace Element Research, 2011, 43(2): 1064 – 1076.

[27] 帖丽丽,张雅萍,李建虎,等. 高碘增加大鼠甲状腺细胞 TRAIL 表达[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(6): 534 – 536.

[28] 陈威,范晨玲,单忠艳,等. 慢性碘过量增加大鼠甲状腺细胞 fas、fasL 和 TRAIL 蛋白的表达[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(23): 3407 – 3410. 2

[29] 崔玉山,刘洪亮. 碘过量对人甲状腺细胞的损伤作用及机制研究[J]. 环境与健康杂志, 2012, 29(2): 133 – 135.

[30] Smerdely P, Pitsiavas V, Boyages SC, et al. Evidence that the inhibitory effects of iodide on thyroid cell proliferation are due to arrest of the cell cycle at G_0G_1 and G_2M phases[J]. Endocrinology, 1993, 133: 2881 – 2886.

[31] Xiao Z, Wang T, Qin H et al. Endoplasmic reticulum Ca^{2+} release modulates endothelial nitric-oxide synthase via extracellular signal-regulated kinase(ERK)1/2-mediated serine 635 phosphorylation[J]. J Biol Chem, 2011, 286(22): 20100 – 20108.

[32] Ulianich L, Garbi C, Treglia AS, et al. ER stress is associated with dedifferentiation and an epithelial-to-mesenchymal transition-like phenotype in PC Cl3 thyroid cells[J]. J Cell Sci, 2008, 121(4): 477 – 486.

[33] Lee SJ, Kim SH, Kang JG, et al. Effects of all-trans retinoic acid on sodium/iodide symporter and CCAAT/enhancer-binding protein-homologous protein under condition of endoplasmic reticulum stress in FRTL5 thyroid cells[J]. Horm Metab Res, 2011, 43: 331 – 336.

[34] 刘洪亮,张磊,曾强,等. IRE1 通路在高碘诱导甲状腺细胞凋亡中的作用[J]. 环境与健康杂志, 2013, 30(7): 137 – 139.

收稿日期:2012 – 11 – 09　　(张翠编辑　周欣琳校对)

中国公共卫生 CPH