综述
Review

多溴二苯醚对甲状腺激素的影响及其机制研究进展

闫梦薇[1a]，白易[1b]，王德军[2]，陈田[1b]

1. 首都医科大学 a. 临床医学院2015级长学制临床医学专业（1）班 b. 公共卫生学院，环境毒理学北京市重点实验室，北京 100069
2. 山东省疾病预防控制中心职业与环境卫生所，山东 济南 250014

摘要：

多溴二苯醚（PBDEs）作为添加型阻燃剂广泛应用于电子设备、塑料制品、建筑材料等，有证据表明PBDEs是一种持久性有机污染物。由于PBDEs与甲状腺激素（THs）在化学结构上相似，其对甲状腺激素的干扰效应也引起了广泛的关注。本综述总结了PBDEs对人体THs干扰的人群流行病学研究数据，表明PBDEs暴露很可能会干扰THs的稳态，但不同的研究显示出了不同的结果，这可能与其干扰机制息息相关。故本综述从THs的合成分泌、血液中的转运、活化和代谢以及下丘脑-垂体-甲状腺激素轴四方面分析了PBDEs及其主要代谢物对THs水平影响的可能机制。PBDEs及其同系物能够干扰THs的合成与分泌；因与THs结构相似，PBDEs及其代谢物能够竞争性结合THs的转运蛋白，通过多种机制反馈调控脱碘酶（Dio）的活性和表达水平，与核受体结合，从而加速THs的代谢。另外，PBDEs暴露还能对促甲状腺激素（TSH）、甲状腺激素受体（TR）甚至促甲状腺激素释放激素（TRH）的水平进行调节。面对多种因素引起的THs水平变化，机体启动反馈保护机制，使机体内具有生物活性的THs水平保持稳定。

关键词：多溴二苯醚；甲状腺激素；毒性；流行病学；机制

A review on disruption of thyroid hormones caused by polybrominated diphenyl ethers and associated mechanism

YAN Meng-wei[1a], *BAI Yi*[1b], *WANG De-jun*[2], *CHEN Tian*[1b] (1.a.*Long-term Clinical Medicine Class (1), 2015, School of Clinical Medicine* b.*School of Public Health, Beijing Key Laboratory of Environmental Toxicology, Capital Medical University, Beijing* 100069*, China;* 2.*Occupational and Environmental Health Institute, Shandong Province for Disease Prevention and Control, Jinan, Shandong* 250014*, China*)

Abstract:

Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) have been widely used as additive flame retardants in electronic devices, plastic products, building materials, etc. However, a large amount of studies have demonstrated that PBDEs are a kind of persistent organic pollutants. Due to the similarity of chemical structure between PBDEs and thyroid hormones (THs), many researchers have focused on THs disruption caused by PBDEs. We summarized the epidemiological studies on the interference of PBDEs on human THs levels, and found that exposure to PBDEs was very likely to interfere with the homeostasis of THs, but the results differed, which might be closely related to their interference mechanisms. Therefore, we analyzed the possible mechanisms of PBDEs and their major metabolites on THs disruptions from four aspects: THs synthesis and secretion, transportation, activation and metabolism, and the hypothalamus-pituitary-thyroid hormone axis. PBDEs and their metabolites can interfere with the synthesis and secretion of THs. By virtue of their similar structure to THs, PBDEs and their metabolites can competitively bind to THs transporters, feedback regulate the activity and expression levels of deiodinase (Dio) through various mechanisms, and bind to nuclear receptors in order to accelerate the metabolism of THs. In addition, PBDEs exposure can also regulate thyroid stimulating hormone (TSH), thyroid hormone receptor (TR), and even thyrotropin releasing hormone (TRH) levels. Facing the changes of THs level caused by various factors, the body initiates a feedback protection mechanism to keep the level of biologically active THs stable.

Keywords: polybrominated diphenyl ethers; thyroid hormones; toxicity; epidemiology; mechanism

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19045

基金项目
国家自然科学基金项目（81703198，21777107）；山东省医药卫生科技发展计划项目（2013WS0159）；本科生科研创新项目（XSKY2017）

作者简介
闫梦薇（1996—），女，学士；
E-mail：yanmengwei_happy@126.com
白易（1997—），女，学士；
E-mail：15652249516@163.com

通信作者
陈田，E-mail：chentian@ccmu.edu.cn

利益冲突 无申报
收稿日期 2019-01-23
录用日期 2019-09-30

文章编号 2095-9982(2019)10-0979-09
中图分类号 R126
文献标志码 A

▸引用
闫梦薇，白易，王德军，等. 多溴二苯醚对甲状腺激素的影响及其机制研究进展 [J]. 环境与职业医学，2019，36（10）：979-987.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19045

Funding
This study was funded.

Correspondence to
CHEN Tian, E-mail: chentian@ccmu.edu.cn

Competing interests None declared
Received 2019-01-23
Accepted 2019-09-30

▸To cite
YAN Meng-wei, BAI Yi, WANG De-jun, et al. A review on disruption of thyroid hormones caused by polybrominated diphenyl ethers and associated mechanism[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(10): 979-987.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19045

溴系阻燃剂是一种阻燃效能优越的含溴化合物，多溴二苯醚（polybrominated diphenyl ethers，PBDEs）是一种重要的溴系阻燃剂，被广泛用于电子设备、塑料制品、纤维织物、建筑材料等[1]。商品化的PBDEs主要有五溴二苯醚、八溴二苯醚和十溴二苯醚。2004年《斯德哥尔摩公约》将五溴二苯醚和八溴二苯醚的商品混合物列入持久性有机污染物名单，并在欧盟和美国被禁用[2]。五溴二苯醚和八溴二苯醚因其毒性、环境持久性以及生物累积性在2006年后也被我国禁用[3]。尽管如此，作为添加型阻燃剂，PBDEs以非化学键结合在多聚体上，在产品使用过程中仍将缓慢释放至周围环境。并且，因其难以降解、脂溶性强和在生物体内易蓄积的特性，通过食物链的传递和生物放大效应，人类将在很长时间内暴露于PBDEs污染的环境中[4-5]。

PBDEs在体内可被代谢为不同的化合物，以羟基化多溴二苯醚（hydroxylated polybrominated diphenyl ethers，OH-PBDEs）[6]为主。研究表明，人类暴露于PBDEs及其代谢物可能会对健康产生不利影响，如致癌、神经和生殖系统功能紊乱等[2]。另外，人群流行病学研究和毒理学研究都表明，暴露于PBDEs及其代谢物可干扰甲状腺激素（thyroid hormones，THs）的稳态[2]。然而，关于PBDEs及其代谢物对甲状腺的具体干扰机制的研究相对缺乏，仍需要对甲状腺功能与人体PBDEs暴露之间的联系进行进一步的探索。本文主要对PBDEs及OH-PBDEs的THs干扰效应及机制进展进行了综述。

1 人群PBDEs暴露与THs水平相关性

三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T_3）是人体中THs的活性形式。甲状腺分泌的大部分THs为甲状腺素（thyroxine，T_4），T_4在外周血可以转化为T_3以获得活性。循环过程中，大多数THs与转运蛋白结合存在，只有小部分THs处于游离状态，如游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine，FT_3）和游离甲状腺素（free thyroxine，FT_4）。促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）是腺垂体分泌的一种激素，它能促进THs的合成与释放。

本研究对Pubmed数据库以PBDEs和TH为关键词、检索了2005年至今的相关文献，共114篇，其中10余篇涉及了PBDEs暴露对THs干扰的人群流行病学数据，多数为横断面的研究，队列研究的数据相对缺乏。笔者对这些横断面研究数据进行了归纳总结，发现PBDEs暴露与人体血清中THs改变相关，然而因不同人群研究的社会人口特征、暴露水平等存在差异，结果并不完全统一。表1总结了现有的关于人群中PBDEs暴露与THs水平相关性研究的数据。

表1 人体血清或婴儿胎盘组织中PBDEs暴露和THs水平之间的关系

参考文献	样本来源	PBDEs	甲状腺相关激素				
			FT_3	T_3	FT_4	T_4	TSH
Byrne et al.，2018[7]	北极土著居民	BDE-47	+	+	o	-	+
		BDE-153	-	-	o	o	o
		BDE-209	o	o	o	o	o
Zheng et al.，2017[8]	电子垃圾回收工人	BDE-47	×	+	×	×	×
		BDE-66	+	+	+	+	×
		BDE-85	+	+	+	+	×
		BDE-153	×	×	+	+	×
		BDE-154	×	×	o	+	×
		BDE-209	×	×	×	o	×
		BDE-202	×	×	×	×	o
		BDE-203	×	×	×	×	o
		BDE-208	×	×	×	×	o
Liu et al.，2017[2]	甲状腺癌患者（未控制社会人口因素）	ΣPBDEs	-	×	-	×	+
		ΣOH-PBDEs	-	×	o	×	+
		BDE-47	-	×	-	×	+
		3-OH-BDE-47	-	×	-	×	+
		6-OH-BDE-47	-	×	×	×	+
		3-OH-BDE-154	-	×	×	×	+
Makey et al.，2016[9]	北美成年人	BDE-28	×	o	o	-	o
		BDE-47	×	o	o	-	o
		BDE-99	×	o	o	-	o
		BDE-100	×	o	o	-	o
		BDE-153	×	o	+	-	o
Leonetti et al.，2016[10]	男婴（胎盘组织）	BDE-47	×	o	×	o	×
		BDE-99	×	o	×	o	×
		BDE-100	×	o	×	o	×
		BDE-153	×	o	×	o	×
		ΣPBDEs	×	o	×	o	×
Vuong et al.，2015[11]	孕妇	BDE-28	+	o	+	+	o
		BDE-47	+	+	+	+	o
		BDE-99	o	o	o	o	o
		BDE-100	o	o	o	o	o
		BDE-153	o	o	o	o	o
		ΣPBDEs	o	o	o	o	o
Vuong et al.，2015[11]	新生儿（脐带血）	BDE-28	-	-	o	o	o
		BDE-47	o	o	o	o	o
		BDE-99	o	o	o	o	o
		BDE-100	o	o	o	o	o
		BDE-153	o	o	o	o	o
		ΣPBDEs	o	o	o	o	o

续表 1

参考文献	样本来源	PBDEs	甲状腺相关激素				
			FT_3	T_3	FT_4	T_4	TSH
Miranda et al.，2015 [12]	孕妇	BDE-47	o	o	o	o	o
		BDE-99	o	o	o	o	o
		BDE-100	o	o	o	o	o
		BDE-153	o	o	o	o	o
		ΣPBDEs	o	o	o	o	o
Xu et al.，2015 [13]	生活在中国电子垃圾回收区的儿童	BDE-28	o	×	o	×	+
		BDE-47	o	×	o	×	+
		BDE-100	o	×	o	×	o
		BDE-99	-	×	o	×	+
		BDE-154	o	×	o	×	o
		BDE-153	o	×	o	×	o
		BDE-209	-	×	o	×	+
		ΣPBDEs	-	×	o	×	+
Huang et al.，2014 [14]	中国北部地区普通居民	BDE-17	×	-	o	×	+
		BDE-28	×	-	o	×	+
		BDE-47	×	-	o	×	+
		BDE-99	×	+	o	×	-
		BDE-153	×	-	o	×	o
		BDE-183	×	-	o	×	+
		BDE-209	×	+	o	×	o
Abdelouahab et al.，2013 [15]	孕妇（分娩时）	BDE-47	o	o	-	-	o
		BDE-99	o	o	-	-	o
		ΣPBDEs	o	o	-	-	o
Abdelouahab et al.，2013 [15]	孕妇（孕早期）	BDE-47	+	-	+	-	o
		BDE-99	+	-	+	-	o
		ΣPBDEs	+	-	+	-	o
Abdelouahab et al.，2013 [15]	孕妇（分娩时）	BDE-47	-	o	o	o	o
		BDE-99	o	o	o	-	o
		ΣPBDEs	-	o	o	o	o
Kim et al.，2013 [16]	孕妇	BDE-47	×	-	o	+	o
		ΣPBDEs	-	-	+	o	o
Zota et al.，2011 [17]	加利福尼亚孕妇	ΣPBDE	×	×	o	+	+
		ΣOH-PBDE	×	×	o	-	+
		BDE-28	×	×	o	o	o
		BDE-47	×	×	o	o	+
		BDE-85	×	×	o	+	+
		BDE-99	×	×	o	+	o
		BDE-100	×	×	o	o	o
		BDE-153	×	×	o	+	o
		BDE-207	×	×	o	+	-
		5-OH-BDE47	×	×	o	o	+
		4′-OH-BDE49	×	×	o	o	+
		6-OH-BDE47	×	×	o	-	+
Chevrier et al.，2010 [18]	孕妇	ΣPBDEs	×	×	o	o	-
		BDE-28	×	×	o	o	-
		BDE-47	×	×	o	o	-
		BDE-99	×	×	o	o	-
		BDE-100	×	×	o	o	-
		BDE-153	×	×	o	o	-

续表 1

参考文献	样本来源	PBDEs	甲状腺相关激素				
			FT_3	T_3	FT_4	T_4	TSH
Dallaire et al.，2009 [19]	成年因纽特人	BDE-47	×	+	o	×	o
		BDE-153	×	o	o	×	o
Herbstman et al.，2008 [20]	新生儿（外周血）	BDE-47	×	×	o	o	o
		BDE-100	×	×	o	-	o
		BDE-153	×	×	o	o	o
Herbstman et al.，2008 [20]	新生儿（脐静脉）	BDE-47	×	×	o	o	+
		BDE-100	×	×	o	o	+
		BDE-153	×	×	o	-	o
Turyk et al.，2008 [21]	食用鱼的成年男性	ΣPBDEs	o	o	+	+	-
		BDE-47	o	-	o	o	-
		BDE-99	o	o	+	+	o
		BDE-100	-	-	+	o	o
		BDE-153	-	-	+	+	o
Bloom et al.，2008 [22]	孕妇	BDE-28	×	×	+	×	o
		BDE-47	×	×	+	×	o
		BDE-66	×	×	+	×	o
		BDE-85	×	×	+	×	o
		BDE-99	×	×	+	×	o
		BDE-100	×	×	+	×	o
		BDE-138	×	×	+	×	o
		BDE-153	×	×	+	×	o
		BDE-154	×	×	+	×	o
		ΣPBDEs	×	×	+	×	o
Julander et al.，2005 [23]	电子垃圾回收工人	BDE-28	×	o	×	+	o
		BDE-47	×	o	×	o	o
		BDE-99	×	o	×	o	+
		BDE-100	×	o	×	+	o
		BDE-153	×	o	×	o	o
		BDE-183	×	+	×	o	o
		BDE-154	×	o	×	o	+

[注] +：正相关（$P<0.05$）；o：无相关性；-：负相关（$P<0.05$）；×：没有检测相关性。

一些人群流行病学研究发现人体内 PBDEs 暴露水平与血清中 THs 水平的下降和 / 或 TSH 水平的升高相关 [9, 15, 17, 20-22]。Makey 等 [9] 测定了北美波士顿地区 52 名健康白领 6 个月内的血清 PBDEs 和 THs 水平及其之间的关系，发现血清中主要 PBDEs 同系物 BDE-47 水平越高，血清总 T_4 浓度越低，呈负相关（β=–2.6，P=0.02）。Zota 等 [17] 测定了旧金山综合医院 25 个孕中期（19~23 周）孕妇血清中 PBDEs 的水平以及其甲状腺功能，观察到血清中 ∑PBDE5、∑OH-PBDE4、BDE-47、BDE-85、5-OH-BDE-47 和 4′-OH-BDE-49 的浓度与 TSH 浓度之间呈正相关（均 $P<0.05$）。Abdelouahab 等 [15] 测定了加拿大 397 名孕早期（孕周 <20 周）孕妇外周血和分娩时脐带血及分娩时外周血 PBDEs 水平以及 THs 相关激素水平，结果表明孕早期母体血 PBDEs 水平越高，总 T_4 水

平越低，呈负相关（$P<0.05$）；分娩时母体外周血BDE-99水平与总T_4水平呈负相关（$\beta=-0.50$，$P<0.05$）；分娩时脐带血BDE-47水平与游离T_4呈负相关（$\beta=-0.21$，$P<0.05$）。另外，该研究还发现孕早期母体血BDE-47、BDE-99和ΣPBDE水平与总T_3水平呈负相关（均$P<0.05$），分娩时母体外周血游离T_3与BDE-47水平呈负相关（$\beta=-0.06$，$P<0.05$）。Kim等[16]在韩国的人群研究中均发现了相似的结果，其在138名孕妇生产前一天抽取血清并检测，发现BDE-47水平越高，总T_3水平越低，两者呈负相关（$\beta=-0.042$，$P<0.05$）；ΣPBDE水平与总T_3以及游离T_3水平均呈负相关（$\beta=-0.112$，$P<0.05$；$\beta=-0.049$，$P<0.05$）。

另外有学者发现了不一致的结果，即PBDEs暴露水平与THs水平呈正相关[8, 11, 19, 21-22]。如Zheng等[8]发现电子废物回收工人体内低溴化PBDEs与总T_3水平呈正相关（均$P<0.05$）。另外，BDE-85（$\beta=0.154$，$P=0.014$）和BDE-66水平（$\beta=0.161$，$P=0.013$）与总T_4水平呈正相关。Vuong等[11]检测了美国俄亥俄州辛辛那提市389名孕妇［孕（16±3）周］血清中的PBDEs水平以及THs浓度，结果表明血清中BDE-28和BDE-47的水平越高，母体血清中的总T_4以及FT_4水平也相对越高（均$P<0.05$），两者之间的关系有统计学意义；另外，母体血清中BDE-28和BDE-47浓度的增长也伴随着FT_3水平的增加（均$P<0.05$），两者间的关系有统计学意义。Dallaire等[19]检测了因纽特成年人体内的FT_4和总T_3水平以及包括PBDEs在内的41种污染物水平，结果表明体内BDE-47水平与总T_3水平（$\beta=0.008$，$P<0.05$）呈正相关。

一些人群流行病学研究并未发现PBDEs与THS水平之间的关联有统计学意义[2, 9, 12-13, 21, 24]。Liu等[2]研究分析了33名甲状腺癌患者血清PBDEs水平和THs水平之间的关系，发现在控制社会人口因素（如性别、体重指数、居住地、运动情况等）后，PBDEs的主要同系物（BDE-47、6-OH-BDE-47和3-OH-BDE-47）的体内水平与FT_4、FT_3以及TSH水平之间无关联（$P>0.05$）。Zhang等[24]的报道也得出了相似的结论，他们测定了25名生活在电子废物回收区附近（暴露组）和25名远离该区域（对照组）的孕妇妊娠16周时血清中总T_3、T_4和TSH水平以及分娩时脐带血中的PBDEs浓度，结果表明PBDEs的水平与T_3、T_4以及TSH水平之间的关系无统计学意义（$P>0.05$）。

目前，人群流行病学结果不一致的原因可能是不同研究对象的暴露水平、性别、生理状态、样本量以及PBDEs同系物的溴化程度等各种因素存在差异。例如Leonetti等[10]近期在研究中发现体内PBDEs水平和胎盘中THs水平间的相关性与性别有关，女婴胎盘中BDE-99浓度与T_3水平呈正相关（$r_s=0.33$，$P=0.01$），但在男婴胎盘中BDE-99和BDE-209水平与反向三碘甲状腺原氨酸（reverse triiodothyronine，rT_3）水平呈负相关（均$P<0.05$）。综上，人群流行病学研究表明PBDEs暴露很可能会干扰THs的稳态，但其干扰方向并未有统一定论。

2 PBDEs干扰体内THs的机制

已有研究揭示，PBDEs至少会在THs的合成分泌、血液中的转运、THs的活化代谢以及下丘脑-垂体-甲状腺激素轴四个方面干扰THs的内稳态[25-26]。在Pubmed数据库中以PBDEs以及thyroid为关键词进行检索，共检索到353篇文献，下文对涉及THs干扰机制研究的10余篇文献进行了总结归纳。

2.1 干扰THs合成分泌

THs在甲状腺滤泡细胞中合成。碘经钠/碘转运体（sodium/iodide symporter，NIS）主动转运至甲状腺滤泡上皮细胞后经氯/碘转运蛋白pendrin转运至滤泡腔，在甲状腺过氧化物酶（thyroperoxidase，TPO）的作用下氧化为活化碘[27]。活化碘与甲状腺球蛋白（thyroglobulin，Tg）的酪氨酸残基共价结合，形成碘化Tg贮存在滤泡腔内[28]。腺垂体分泌的TSH与甲状腺滤泡上皮细胞上的TSH受体结合，刺激滤泡腔内碘化Tg成为胶质小泡后与溶酶体融合，被蛋白水解酶水解为大量T_4和少量T_3后释放[27]。THs合成的关键因子NIS、TPO和Tg等是多种甲状腺激素干扰物的靶标，通过检测它们的活性以及基因的表达水平即可测定干扰物对甲状腺激素合成的影响。

Wu等[29]使用不同浓度的BDE-47处理大鼠甲状腺滤泡细胞系FTRL-5细胞后发现其摄碘功能明显降低，*TPO*的mRNA水平降低。动力学实验表明BDE-47是NIS的非竞争性抑制剂，以浓度依赖的方式抑制NIS介导的碘摄取。Kronborg等[28]将人原代甲状腺细胞暴露于DE-71（一种商业化五溴二苯醚混合物，主要由四溴、五溴和六溴同系物组成）。结果显示DE-71能抑制Tg的释放，当DE-71质量浓度为50 mg/L时，与对照组相比，Tg的平均产生量减少了71.9%；另外，*Tg*、*TPO*以及促甲状腺激素受体（thyroid stimulating hormone

receptor，*TSHR*）的mRNA水平在暴露后也降低。这些现象表明DE-71能通过抑制Tg的释放以及THs合成相关基因的表达干扰THs水平。

2.2 干扰THs在血液中的转运

血液循环中大多数的THs是与转运蛋白结合存在的，只有很小一部分处于游离状态。人类血清中存在两种主要的甲状腺激素转运蛋白，如甲状腺结合球蛋白（thyroxine-binding globulin，TBG）和甲状腺素运载蛋白（transthyretin，TTR）。PBDEs及其代谢产物在结构上与THs相似，这种结构的相似性使得PBDEs及其代谢物在体内可与转运蛋白TTR或TBG结合，这种结合将拮抗THs与转运蛋白的结合，影响体内的THs水平，进而引起甲状腺功能异常。

Ren等[25]采用特异性荧光探针技术，以非放射性的位点特异性荧光素-甲状腺素（site-specific fluorescein –thyroxine，F-T_4）复合物为荧光探针，用荧光偏振变化和荧光强度等数值的改变来检测OH-PBDEs与TBG和TTR的亲和力，以及溴化程度和羟基化位点对亲和度的影响。结果表明，OH-PBDEs可与荧光探针F-T_4竞争性结合转运蛋白TTR与TBG，且结合能力与溴化程度和羟基化位点有关。当羟基化位点相同时，溴原子数目越多，其与TTR的亲和力越强；在相同溴化程度的OH-PBDEs中，3-OH-BDE-47与TTR的结合能力最强。TBG与OH-PBDEs的结合也表现出相似的规律，且溴化程度对其影响更大。Cao等[26]以8-苯胺基-1-萘磺酸铵盐（8-anilino-1-naphthalenesulfonic acid ammonium salt，ANSA）为荧光探针，测定了14种OH-PBDEs与TTR、TBG的相互作用，发现当OH-PBDEs的溴原子数目增加时（1至4个），与转运蛋白的结合能力增加。Marchesini等[30]用基于生物传感器的表面等离子体共振（surface plasmon resonance，SPR）技术筛选了能干扰T_4转运的一些PBDEs，结果表明试验中所有测定的OH-PBDEs都对TTR和TBG表现出亲和力，其中对TTR和TBG亲和力最强的分别是3-OH-BDE-47和6-OH-BDE-99。

以上结果表明PBDEs及其羟基化产物能与THs竞争结合TTR或TBG，干扰THs的转运。相对于未代谢的PBDEs，其羟基化代谢产物与TTR或TBG结合的能力更强，且受溴化程度、羟基化位点等因素的影响也较大，这种结合将干扰THs的内稳态。

2.3 干扰THs活化及代谢

人类甲状腺分泌的THs，80%以T_4形式存在，其余20%以生物活性形式T_3存在。T_4是在甲状腺腺体内合成的一种激素原，在外周血转化为T_3后获得活性。为了维持THs体内的稳态，THs通过多种途径代谢失活。THs的主要活化及代谢途径包括脱碘、硫酸化、葡萄糖醛酸化和醚键断裂等形式[31]。现有研究表明PBDEs可以影响THs的活化及代谢过程。

2.3.1 干扰碘甲腺氨酸脱碘酶家族

在碘甲腺氨酸脱碘酶（iodothyronine deiodinase，Dio）家族的作用下，T_4可以生成具有生物活性的T_3。一般认为，去除T_4外环上的碘原子使其转化为生物活性形式的T_3，去除T_4和T_3内环上的碘原子将会分别使其变成无活性的rT_3和二碘甲状腺原氨酸（diiodothyronine，T_2）[31]。在碘甲腺氨酸脱碘酶家族中，Dio1（type Ⅰ iodothyronine deiodinase）既能使T_4内环脱碘，也能使T_4和T_3外环脱碘；Dio2（type Ⅱ iodothyronine deiodinase）使T_4外环脱碘；Dio3（type Ⅲ iodothyronine deiodinase）催化T_4和T_3内环脱碘[32]。研究发现PBDEs能通过调节Dio的活性和基因表达水平[33]影响THs活性，最终对THs的代谢产生影响。

Roberts等[34]将H4神经胶质瘤细胞暴露于多种PBDEs中，结果发现细胞内Dio2活性和mRNA水平降低。已知THs能通过两种机制反馈调节*Dio2* mRNA水平：(1) T_3负向调节*Dio2*的转录；(2) T_4通过加速*Dio2*翻译后的泛素化过程以及其随后的蛋白酶体降解负向调控Dio2的活性。T_4和T_3的结构与PBDEs相似，故可推断PBDEs暴露能通过上述两种途径抑制Dio2转录水平及活性，这与实验中观察所得一致。Song等[35]将一岁大的成年菲律宾马尼拉蛤蜊分别于0、0.1、1 μg/L的BDE-47中暴露15 d后分析其血淋巴和消化腺，发现血淋巴中T_4和T_3浓度均下降，消化腺中*NIS*、*TPO*和*Dio1*的mRNA水平以剂量依赖性方式上调。研究认为，因BDE-47与T_4结构相似，BDE-47可作为“T_4的模拟底物”，相当于血浆中存在高水平T_4，机体为了平衡体内THs水平，反馈上调*Dio1*的表达，使THs水平降低，代偿性引起*NIS*和*TPO*基因转录的上调。

2.3.2 干扰葡萄醛酸化和硫酸盐化作用

THs的酚羟基（4′-OH）在UDP葡糖醛酸转移酶（UDP-glucoronyltransferase，UGTs）的催化下与UDP-葡糖醛酸（UDP-glucuronic acid，UDPGA）缀合形成T_4/T_3-葡糖醛酸（T_4/T_3-glucuronide，T_4G/T_3G）从胆汁和肠道排出，完成其在肝内的葡糖醛酸化，这是T_4在人体内代谢

排出的主要途径之一，T_3 极少经葡糖醛酸化代谢[31]。THs 的另一重要代谢途径是硫酸化（又称磺化），该反应通过苯酚磺基转移酶（sulfotransferase，SULT）催化。硫酸化的 T_4（sulfation of T_4，T_4S）能阻断 Dio1 催化的外环脱碘，促进内环脱碘，使 T_4 和 T_3 降解成 rT_3 和 T_2，使其不可逆的失活[31]。THs 硫酸化后水溶性增加，易于通过胆汁和尿液排出。有研究表明 PBDEs 可通过干扰 THs 的葡糖醛酸化作用或硫酸盐化作用从而影响 THs 的体内平衡[36-37]。

Szabo 等[36] 将妊娠期 Long-Evans 大鼠暴露于不同剂量的 DE-71 中，发现雄性幼崽的血清 T_4 浓度较对照组相比明显降低，UGT-T_4 酶活性增高，*SULT1B1* mRNA 水平增高，Dio1 的活性及 mRNA 水平降低。Szabo 等认为 DE-71 因化学结构与 THs 相似，能激动 2 种核受体：芳香烃受体（aryl hydrocarbon receptor，AhR）和雄烷受体（constitutive androstane receptor，CAR），使它们介导的 UGT 亚型的 mRNA 水平增加，加速 T_4 的清除，使血清中总 T_4 水平下降；同样，SULT 亚型的 mRNA 水平增加，T_4S 水平增高使 Dio1 诱导的 T_4 内环脱碘作用增强，加速 T_4S 失活。Dio1 活性及 mRNA 水平的降低可能是为了减少 T_4S 转变为 rT_3 的一种反馈保护机制。与 Szabo 等的研究结果相似，Richardson 等[37] 将 9 周大的雌性 C57BL/6 小鼠连续 4 d 分别暴露于 3、10、100 mg/（kg·d）的 BDE-47 后，血清总 T_4 浓度降低，肝脏中相应 UGT 亚型的 mRNA 水平增加，T_4-UGT 酶活性未改变，但该实验没有测定特殊的 UGT 亚型，所以对 UGT 活性的测定不具有亚型特异性和敏感性。Richardson 等[37] 认为 BDE-47 可以特异性与核受体结合调控 CAR/ 孕烷受体（pregnane xenobiotic receptor，PXR）通路，使 *UGT* 的 mRNA 水平增高，完成对 THs 水平的调节。

综上所述，PBDEs 及其代谢物利用其与 THs 结构的相似性，能够反馈调节 Dio 的活性及表达水平；同时还能激动核受体 CAR/PXR/AhR 等通路增加 *UGT* 和 *SULT* 的表达水平，通过这些途径，PBDEs 及其代谢物实现对 THs 活化及代谢的干扰。

2.4 对下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴的作用

下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴（hypothalamic-pituitary-thyroid axis，HPT axis）是负责调节和代谢 THs 的神经内分泌系统的一部分，包括下丘脑、垂体和甲状腺三部分，具有维持 THs 水平的稳态并反馈调控下丘脑和垂体的功能。在哺乳动物中，下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素（thyrotropin releasing hormone，TRH）刺激腺垂体中 TSH 的合成与释放，TSH 与 TSHR 结合后促进 THs 的合成与释放[38]，THs 与细胞核内的甲状腺激素受体（thyroid hormone receptor，TR）结合导致 TR 构象改变并激活下游 cAMP 通路，从而调节相应靶器官中基因的转录。

Han 等[39] 将斑马鱼暴露于不同浓度的 BDE-209 后发现，亲代暴露会导致子一代 T_4 浓度下降，T_3/T_4 率升高，T_3 水平则未受到太大影响；子一代个体 *TRH*、*TSH-β*、*TR-α* 以及 *Dio1* 表达水平下调，*TSHR* 和 *TTR* 基因的表达则上调。推断可能是因 BDE-209 与 THs 结构的相似性使机体下调 *TRH* 和 *TSH-β*，从而使 T_4 水平降低，这又使机体负反馈上调 *TSHR* 和 *TTR* 的表达。Zheng 等[38] 将斑马鱼胚胎暴露于多种 PBDEs 后发现，暴露于 6-OH-BDE-47 能够使斑马鱼幼体中 *TSHR*、*TR-α*、*TR-β* 以及 *TTR* 的 mRNA 水平降低，*TRH* 和 *Tg* 水平升高。推断是因 PBDEs 与 THs 结构的相似，机体为了减少体内高水平的 PBDEs 的作用而下调 *TSHR*、*TR* 以及 *TTR* 的表达水平，而 *TRH* mRNA 表达的上调更可能是一种代偿效应。暴露于 6-MeO-BDE-47 则会导致 *TRH*、*TR-α*、*TR-β* mRNA 水平的上调，这可能与其毒性较低，机体内发挥生物学效应的 THs 水平下降而代偿反应较强所致。Parsons 等[40] 将斑马鱼胚胎暴露于 BDE-47 后发现，暴露使得 *TTR* 的 mRNA 水平降低，*TRb*、*Dio1*、*Dio2*、*UGT1ab* 和甲状腺滤泡合成蛋白［双链复合蛋白 8（paired box 8，pax8）］的 mRNA 水平升高，因此在该试验中 BDE-47 似乎能够增加 TH 结合和清除，破坏甲状腺滤泡发育和改变 TH 转运。

3 展望

PBDEs 对 THs 的主要影响机制可以总结为：PBDEs 及代谢物能够干扰 THs 的合成与分泌，并与 THs 的转运受体竞争性结合，从而使机体内发挥生物学效应的 THs 水平下降；PBDEs 作为一种 T_4 的模拟底物，能够通过多种机制反馈调控 Dio 活性和表达水平，加速 THs 的代谢；同时，PBDEs 还可以和核受体结合，通过核受体通路使 UGT 或 SULT 表达水平升高从而加快 THs 代谢，这又进一步加剧了具有效生物活性的 THs 水平下降。PBDEs 暴露还能对 TSH、TR 甚至 TRH 的水平进行调节。面对多种因素引起的 THs 水平变化，机体启动反馈保护机制，包括 *NIS*、*TPO*、*Dio* 等表达及活性的变化以及下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴的反馈，使机体内具有生物活性的 THs 水平保持稳定。因此，PBDEs、

OH-PBDEs及其同系物可通过影响THs的合成分泌、转运、代谢甚至干扰甲状腺激素轴，从而影响THs的内稳态，进而对机体产生影响。

然而，尽管目前笔者已大致总结出PBDEs可以通过何种机制对THs产生干扰，但机体在面对PBDEs暴露时具体是哪一种干扰机制在起主要作用，相关研究还较少。人群流行病学结果不同的原因可归结于以下几方面：首先，PBDEs同系物种类繁多，不同种类的PBDEs由于溴化程度、羟基化位点或分子量等的差异，使得它们在体内的代谢特征不同，这些差异使其对THs水平呈现出不同方面的影响，因此，进一步可对不同种类PBDEs的作用机制分别进行总结；另外，PBDEs在环境中并非单一存在，各地环境中的PBDEs成分复杂，这包括各地PBDEs构成以及构成比例的差异，不同PBDEs同系物之间以及PBDEs与环境中其他污染物之间的相互作用是否会对THs水平产生不同的影响仍未可知，这种复杂的相互作用值得进一步探讨；不同试验中暴露时间以及暴露量都有差异，人群的年龄、身体状况也不尽相同，人体内分泌系统在面对这种差异时可能会产生不同的代偿及失代偿反应，进一步对这些因素控制后再进行比较、总结，有利于对PBDEs的THs干扰及其作用机制有更清晰的认识。

参考文献

[1] CHEN T，NIU P，KONG F，et al. Disruption of thyroid hormone levels by decabrominated diphenyl ethers（BDE-209）in occupational workers from a deca-BDE manufacturing plant [J]. Environ Int，2018，120：505-515.

[2] LIU S，ZHAO G，LI J，et al. Association of polybrominated diphenylethers（PBDEs）and hydroxylated metabolites（OH-PBDEs）serum levels with thyroid function in thyroid cancer patients [J]. Environ Res，2017，159：1-8.

[3] WU X，WANG Y，HOU M，et al. Atmospheric deposition of PBDEs and DPs in Dongjiang River Basin，South China [J]. Environ Sci Pollut Res Int，2017，24（4）：3882-3889.

[4] 季洁云，冯超，卢大胜，等. 生物样品中多溴联苯醚及其代谢物检测方法的研究进展 [J]. 环境与职业医学，2018，35（3）：246-252.

[5] LYCHE J L，ROSSELAND C，BERGE G，et al. Human health risk associated with brominated flame-retardants（BFRs）[J]. Environ Int，2015，74：170-180.

[6] WANG Y，LIU S，ZHAO H，et al. Polybrominated diphenylethers（PBDEs）and their hydroxylated metabolites（OH-PBDEs）in female serum from Dalian，China [J]. Int J Hyg Environ Health，2016，219（8）：816-822.

[7] BYRNE S C，MILLER P，SEGUINOT-MEDINA S，et al. Associations between serum polybrominated diphenyl ethers and thyroid hormones in a cross sectional study of a remote Alaska native population [J]. Sci Rep，2018，8：2198.

[8] ZHENG J，HE C T，CHEN S J，et al. Disruption of thyroid hormone（TH）levels and TH-regulated gene expression by polybrominated diphenyl ethers（PBDEs），polychlorinated biphenyls（PCBs），and hydroxylated PCBs in e-waste recycling workers [J]. Environ Int，2017，102：138-144.

[9] MAKEY C M，MCCLEAN M D，BRAVERMAN L E，et al. Polybrominated diphenyl ether exposure and thyroid function tests in north American adults [J]. Environ Health Perspect，2016，124（4）：420-425.

[10] LEONETTI C，BUTT C M，HOFFMAN K，et al. Brominated flame retardants in placental tissues：associations with infant sex and thyroid hormone endpoints [J]. Environ Health，2016，15：113.

[11] VUONG A M，WEBSTER G M，ROMANO M E，et al. Maternal polybrominated diphenyl ether（PBDE）exposure and thyroid hormones in maternal and cord sera：The HOME study，Cincinnati，USA [J]. Environ Health Perspect，2015，123（10）：1079-1085.

[12] MIRANDA M L，ANTHOPOLOS R，WOLKIN A，et al. Associations of birth outcomes with maternal polybrominated diphenyl ethers and thyroid hormones during pregnancy [J]. Environ Int，2015，85：244-253.

[13] XU P，LOU X，DING G，et al. Effects of PCBs and PBDEs on thyroid hormone，lymphocyte proliferation，hematology and kidney injury markers in residents of an e-waste dismantling area in Zhejiang，China [J]. Sci Total Environ，2015，536：215-222.

[14] HUANG F，WEN S，LI J，et al. The human body burden of polybrominated diphenyl ethers and their relationships with thyroid hormones in the general population in Northern China [J]. Sci Total Environ，2014，466-467：609-615.

[15] ABDELOUAHAB N，LANGLOIS M F，LAVOIE L，et al. Maternal and cord-blood thyroid hormone levels and exposure to polybrominated diphenyl ethers and polychlorinated biphenyls during early pregnancy [J]. Am J Epidemiol，

2013，178（5）：701-713.

[16] 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.

[17] ZOTA AR，PARK JS，WANG Y，et al. Polybrominated diphenyl ethers，hydroxylated polybrominated diphenyl ethers，and measures of thyroid function in second trimester pregnant women in California [J]. Environ Sci Technol，2011，45（18）：7896-7905.

[18] CHEVRIER J，HARLEY KG，BRADMAN A，et al. Polybrominated diphenyl ether（PBDE）flame retardants and thyroid hormone during pregnancy [J]. Environ Health Perspect，2010，118（10）：1444-1449.

[19] DALLAIRE R，DEWAILLY É，PEREG D，et al. Thyroid function and plasma concentrations of polyhalogenated compounds in Inuit adults [J]. Environ Health Perspect，2009，117（9）：1380-1386.

[20] HERBSTMAN JB，SJÖDIN A，APELBERG BJ，et al. Birth delivery mode modifies the associations between prenatal polychlorinated biphenyl（PCB）and polybrominated diphenyl ether（PBDE）and neonatal thyroid hormone levels [J]. Environ Health Perspect，2008，116（10）：1376-1382.

[21] TURYK ME，PERSKY VW，IMM P，et al. Hormone disruption by PBDEs in adult male sport fish consumers [J]. Environ Health Perspect，2008，116（12）：1635-1641.

[22] BLOOM M，SPLIETHOFF H，VENA J，et al. Environmental exposure to PBDEs and thyroid function among New York anglers [J]. Environ Toxicol Pharmacol，2008，25（3）：386-392.

[23] JULANDER A，KARLSSON M，HAGSTRÖM K，et al. Polybrominated diphenyl ethers—plasma levels and thyroid status of workers at an electronic recycling facility [J]. Int Arch Occup Environ Health，2005，78（7）：584-592.

[24] ZHANG J，JIANG Y，ZHOU J，et al. Elevated body burdens of PBDEs，dioxins，and PCBs on thyroid hormone homeostasis at an electronic waste recycling site in China [J]. Environ Sci Technol，2010，44（10）：3956-3962.

[25] REN XM，GUO LH. Assessment of the binding of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers to thyroid hormone transport proteins using a site-specific fluorescence probe [J]. Environ Sci Technol，2012，46（8）：4633-4640.

[26] CAO J，LIN Y，GUO LH，et al. Structure-based investigation on the binding interaction of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers with thyroxine transport proteins [J]. Toxicology，2010，277（1/2/3）：20-28.

[27] VITALE G，SALVIOLI S，FRANCESCHI C. Oxidative stress and the ageing endocrine system [J]. Nat Rev Endocrinol，2013，9（4）：228-240.

[28] KRONBORG TM，HANSEN JF，RASMUSSEN ÅK，et al. The flame retardant DE-71（a mixture of polybrominated diphenyl ethers）inhibits human differentiated thyroid cell function *in vitro* [J]. PLoS One，2017，12（6）：e179858.

[29] WU Y，BELAND FA，FANG JL. Effect of triclosan，triclocarban，2，2′，4，4′-tetrabromodiphenyl ether，and bisphenol A on the iodide uptake，thyroid peroxidase activity，and expression of genes involved in thyroid hormone synthesis [J]. Toxicol *in Vitro*，2016，32：310-319.

[30] MARCHESINI GR，MEIMARIDOU A，HAASNOOT W，et al. Biosensor discovery of thyroxine transport disrupting chemicals [J]. Toxicol Appl Pharmacol，2008，232（1）：150-160.

[31] VAN DER SPEK AH，FLIERS E，BOELEN A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism [J]. Mol Cell Endocrinol，2017，458：29-38.

[32] DONG W，MACAULAY L，KWOK KWH，et al. Using whole mount *in situ* hybridization to examine thyroid hormone deiodinase expression in embryonic and larval zebrafish：A tool for examining OH-BDE toxicity to early life stages [J]. Aquat Toxicol，2013，132-133：190-199.

[33] EGLOFF C，CRUMP D，CHIU S，et al. *In vitro* and *in ovo* effects of four brominated flame retardants on toxicity and hepatic mRNA expression in chicken embryos [J]. Toxicol Lett，2011，207（1）：25-33.

[34] ROBERTS SC，BIANCO AC，STAPLETON HM. Disruption of type 2 iodothyronine deiodinase activity in cultured human glial cells by polybrominated diphenyl ethers [J]. Chem Res Toxicol，2015，28（6）：1265-1274.

[35] SONG Y，MIAO J，PAN L，et al. Exposure to 2，2′，4，4′-tetrabromodiphenyl ether（BDE-47）alters thyroid hormone levels and thyroid hormone-regulated gene transcription in manila clam *Ruditapes philippinarum* [J]. Chemosphere，2016，152：10-16.

[36] SZABO DT，RICHARDSON VM，ROSS DG，et al. Effects of

perinatal PBDE exposure on hepatic phase I，phase II，phase III，and deiodinase 1 gene expression involved in thyroid Hormone metabolism in male rat pups［J］. Toxicological Sciences，2009，107（1）：27-39.

［37］RICHARDSON V M，STASKAL D F，ROSS D G，et al. Possible mechanisms of thyroid hormone disruption in mice by BDE 47，a major polybrominated diphenyl ether congener［J］. Toxicol Appl Pharmacol，2008，226（3）：244-250.

［38］ZHENG X，ZHU Y，LIU C，et al. Accumulation and biotransformation of BDE-47 by zebrafish larvae and teratogenicity and expression of genes along the hypothalamus-pituitary-thyroid axis［J］. Environ Sci Technol，2012，46（23）：12943-12951.

［39］HAN Z，LI Y ZHANG S，et al. Prenatal transfer of decabromodiphenyl ether（BDE-209）results in disruption of the thyroid system and developmental toxicity in zebrafish offspring［J］. Aquat Toxicol，2017，190：46-52.

［40］PARSONS A，LANGE A，HUTCHINSON T H，et al. Molecular mechanisms and tissue targets of brominated flame retardants，BDE-47 and TBBPA，in embryo-larval life stages of zebrafish（*Danio rerio*）［J］. Aquat Toxicol，2019，209：99-112.

（英文编辑：汪源；编辑：汪源，宋琪；校对：陈姣）

·告知栏·

喜讯：《环境与职业医学》再次入选CSCD核心库

2019年4月29日，中国科学院文献情报中心公布了2019—2020年度中国科学引文数据库（Chinese Science Citation Database，CSCD）1230种来源期刊名单。CSCD来源期刊分为核心库和扩展库两部分，其中核心库908种，扩展库322种，《环境与职业医学》杂志被CSCD核心库持续收录！

《环境与职业医学》杂志2015年首次成为CSCD（扩展库）来源期刊，2017年进入核心库。近年编辑部在布局数字化业务、拓展传播途径、提升编辑素养、稳定出版质量等方面持续付出不懈努力，陆续发表了《尘肺病治疗中国专家共识(2018年版)》，“$PM_{2.5}$污染及其健康影响”“环境内分泌干扰物的健康影响”等一系列热点文章和专栏，建立了布局完善、功能强大的网站及微信公众号，并于2019年度全新改版杂志，全方位紧跟数字化出版趋势，实现CSCD、北大核心、科技核心全部持续收录。

杂志的点滴进步都离不开各位编委、审稿专家、作者和读者的支持和关注，特此志谢！衷心希望广大读者和作者一如既往支持本刊工作，踊跃投稿！

序号	期刊名称	ISSN	备注
513	环境科学	0250-3301	核心库
514	环境科学学报	0253-2468	核心库
515	环境科学研究	1001-6929	核心库
516	环境科学与技术	1003-6504	核心库
517	环境昆虫学报	1674-0858	扩展库
518	环境污染与防治	1001-3865	扩展库
519	环境与职业医学	2095-9982	核心库
520	黄金科学技术	1005-2518	扩展库
521	火工品	1003-1480	扩展库
522	火力与指挥控制	1002-0640	扩展库
523	火灾科学	1004-5309	扩展库
524	火炸药学报	1007-7812	核心库
525	机器人	1002-0446	核心库
526	机械工程材料	1000-3738	扩展库