

钠 碘共同转运体 (NIS)基因及其应用研究

肖 欢, 孟庆勇, 刘琼玲, 王亚飞

中图分类号: R817.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2007)01-0116-04

【摘要】 钠 碘共同转运体 (NIS)是甲状腺细胞膜上的一种糖蛋白,具有主动运输碘的功能。深入研究其基因结构及转录调控对甲状腺疾病和放射性碘治疗具有重要的意义。
【关键词】 甲状腺; 钠 碘共同转运体; 放射性碘治疗

钠 碘共同转运体 (sodium iodide symporter NIS)是一种跨膜糖蛋白,主要存在于甲状腺滤泡细胞基底膜上,是甲状腺细胞摄取碘的分子基础。随着对 hNIS基因的克隆成功,使人们对包括自身免疫性甲状腺疾病及先天性甲状腺功能减低在内的多种甲状腺疾病的分子机制有了更深入的研究,而其转染肿瘤细胞介导的放射性治疗,可在非甲状腺肿瘤与不摄碘的甲状腺癌实现放射性碘治疗,从而为众多难治性肿瘤开辟了全新的治疗途径,具有广阔的临床应用前景。

作者单位: 广东医学院分析中心, 广东 湛江 524023
作者简介: 肖欢 (1976~), 男, 在读硕士研究生。
通讯作者: 孟庆勇, 广东医学院分析中心, Tel: 0759-2388595 E-mail: mpyj586@sina.com

表 3 几种微量元素含量的趋势检验结果

变量	OR	P
Zn(μg/ml)	< 0.45	2.74 ¹⁾
	0.45~0.85	1.60 ²⁾
	> 0.85	1.00
Cu/Zn	< 1.2	1.00
	1.2~1.6	4.30 ¹⁾
	> 1.6	5.60 ³⁾
Se(μg/ml)	< 0.35	2.12 ²⁾
	0.35~0.75	0.96
	> 0.75	1.00

注: 1) P<0.01; 2) P<0.05; 3) P<0.001

表 4 多因素条件 Logistic回归分析结果

变量	OR	β	标准 β	χ ²	P
血清 Zn(x ₁)	0.69	-0.39	-0.51	8.74	0.01
血清 Se(x ₂)	0.61	-0.49	-0.57	23.1	0.001

本次模型的 χ²=10.22 P=0.01 Logistic回归方程为:
LogitP=-0.39x₁-0.49x₂

3 讨论

前列腺癌病例的血清 Zn水平显著低于医院非癌对照和正常对照 (P<0.05)。Zn参与体内多种酶的合成,是生物膜不可缺少的成分,能维持膜的完整性,对致癌物质的诱癌作用有一定的抑制和抵抗。缺 Zn可导致免疫功能降低,上皮细胞容易受致癌物质侵害,促进肿瘤发生^[4]。Zn/Cu在体内有拮抗作用,但本研究未得出血清 Cu在病例与对照间差异有显著性的结论 (P>0.05)。因前列腺癌病例血清 Zn水平降低,所以血清 Cu/Zn升高。
鉴于血清 Se对放疗、化疗的敏感性,本次选择的新发病例可以消除放疗、化疗导致的血清 Se水平降低。结果显示前列

1 NIS基因的克隆及其二级结构

Dai G等^[1]于 1996年在《Natur》上首次发表了对大鼠钠/碘同向转运体 (NIS)基因的克隆结果。NIS长度为 2 839个碱基对,其开放阅读框架为 1854个核苷酸,转录体大小为 2.8kb 编码一个长约 618氨基酸的蛋白质,分子量为 65.2kD。同年,Smantik等^[2]利用 NIS cDNA引物,经逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR)并筛查人甲状腺 cDNA文库,获得了 hNIS cDNA克隆。hNIS基因位于 19p12-13.2上,其开放阅读框架为 1929个核苷酸,编码区由 15个外显子和 14个内含子组成,转录体大小为 3.7kb 编码一个长约 643氨基酸的蛋白质,包括 13个跨膜区,分子量为 68.7kDa 与 NIS具有 84%的同源性。三个带电氨基酸残基 (Asp16, Glu79, Asp208)分别位于 I、

腺癌病例的血清 Se含量明显低于对照组,而且随着血清 Se水平的降低前列腺癌的发病危险增加,呈剂量反应关系。缺 Se可干扰机体免疫反应的各个方面,近年来的研究发现低于最适量的 Se摄入可损害免疫系统的发育和功能。补充一定剂量的 Se可使体液免疫、细胞免疫及非特异性免疫功能得到改善。Se是谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX)的活性组分,GSH-PX是机体的重要抗氧化酶,其主要生物学作用是清除体内某些自由基,保护细胞膜的结构和功能不受自由基的损害和干扰。Se缺乏时,GSH-PX酶活性降低,细胞抗氧化功能被削弱,导致化学诱癌或自发性肿瘤的发生^[3]。近年来动物实验揭示,Se缺乏时,动物自发性肿瘤的发生率均高于 Se正常组,补充一定剂量的 Se对动物肿瘤的生长有明显的抑制作用^[6]。

本次对微量元素含量的研究结果显示:前列腺癌病例与医院癌对照在微量元素含量上差异无显著性,说明血清 Zn/Se的抑癌作用是广泛的,不只是针对前列腺癌。

本次研究旨在探讨前列腺癌的发病危险因素并初步验证病因假设。

参考文献:

[1] MuriCS, Nectoux J, Saszewski J. The epidemiology of prostatic cancer [J]. Acta Oncologica 1999 30: 133
[2] 顾方六. 前列腺增生和前列腺癌在中国发病情况的初步探讨 [J]. 中华外科杂志, 1998 13: 323~326
[3] Key T. Risk factors for prostate cancer. Cancer Surv 2000 23: 63~77
[4] 何如萍. 恶性肿瘤患者血清微量元素含量分析 [J]. 微量元素与健康研究, 1998 15(4): 37
[5] 杜立芹. 硒与免疫 [J]. 国外医学卫生学分册, 1999 26(2): 91~94
[6] 胡贵舟. 硒与癌症关系的流行病学研究 [J]. 国外医学卫生学分册, 1999(4): 229

(收稿日期: 2006-11-24)

II、VI跨膜区,被认为与介导碘摄取有关。1998年 Levy等^[3]又证实了位于跨膜区 IX的几个含羟基的氨基酸残基(Se353、Th354、Se356及Th357)对其功能至关重要,其基因突变将会引起摄碘功能丧失。

2 NIS的功能及其分布

2.1 NIS的电生理学特性 I⁻在NIS的介导下,能逆电化学梯度被摄取。显示出甲状腺具有强大的聚碘能力,其内碘的浓度是血浆碘浓度的20~40倍。Eskudari等^[4]通过对表达NIS的非洲蟾蜍卵母细胞进行电生理、示踪摄取等研究结果显示:NIS活性依赖于Na⁺(Na⁺>>Li⁺>>H⁺)。在Na⁺的驱动下,Na⁺与阴离子以2:1同向转运。其中I⁻、SeCN⁻、CO₃²⁻和NO₃⁻能稳定转运,I₀⁻、BF₄⁻和ReO₄⁻具有部分抑制I⁻转运而同时能被NIS一定程度转运;C₆H₅⁻可与NIS结合完全抑制I⁻转运,本身不被NIS转运;SCN⁻也竞争性抑制I⁻转运。但SCN⁻可被NIS转运。

2.2 NIS的表达分布 在正常甲状腺组织内hNIS的表达呈异质性,仅在少数紧靠毛细血管的滤泡细胞基底细胞膜上有hNIS的表达^[5-6]。在多结节甲状腺肿组织中,NIS的表达亦呈异质性,但较正常组织表达增强^[6]。在Graves病(GD)的甲状腺组织中,大量的滤泡细胞有hNIS的表达^[6-7]。Callou等^[8]研究了自身免疫性甲状腺炎甲状腺组织中hNIS的表达情况,发现NIS蛋白与正常甲状腺组织相似。在甲状腺癌组织中NIS的表达下降,而且分化良好的甲状腺癌组织较分化差的癌组织NIS表达水平高^[9]。间变性甲癌和Hürthle细胞癌中均无NIS蛋白表达^[7-8]。亦有研究证明NIS的表达水平与甲癌组织及癌转移灶组织的碘摄取能力直接相关,所以甲癌组织中NIS的表达水平在临床上可用来预测放射性碘治疗的疗效,选择放射性碘治疗的适应症^[9]。此外,发现人体许多甲状腺外组织均不同程度的表达NIS如唾液腺、胃粘膜、乳腺、前列腺、卵巢、肾上腺、胸腺以及肺等组织,但与甲状腺组织相比,甲状腺外组织NIS表达水平相对较低。

3 NIS的基因调控

NIS基因调控的具体方式尚不清楚。目前仅知,hNIS基因转录起始点位于第375位核苷酸的ATG位点^[9]。曾有报道,甲状腺转录因子-1(TTF-1)和(或)Pax8可以调节编码甲状腺球蛋白(Tg)、甲状腺过氧化物酶(TPO)和促甲状腺素受体(TSHR)的基因。Endo等^[10]通过电泳动力学、型DNase酶印迹法及共转染分析,发现TTF-1参与NIS的表达机制,其反义链的5'-CAAG-3'片段含有TTF-1的结合区域。Ryu等^[9]发现甲状腺特异性转录因子TTF-1序列中包含有活化蛋白AP-1、AP-2刺激蛋白SP-1和CAMP反应性结合蛋白的序列,提示TTF-1可能与hNIS的转录有关。Ohna等^[11]又发现,位于NIS基因5'端2264-2495核苷酸之间的一个启动子NUE是调节NIS的首要部件。当与其自身或异种性启动子融合后,NUE就能经cAMP依赖性方式刺激NIS转录。而甲状腺特异性转录因子Pax8正是通过激活NUE活化cAMP反应元件序列来调控NIS合成的。最近,Jba等^[8]应用定量RT-PCR方法证实TTF-1和Pax-8基因表达水平与GD组织中NIS mRNA表达明显相关。

4 NIS的调节

4.1 促甲状腺素(TSH) 甲状腺的功能和碘的摄取依靠TSH调控,TSH是上调NIS基因表达的主要因素。这种上调作用可能是通过cAMP信号传导途径实现的,即TSH与甲状腺细胞上的受体结合后,可以引起cAMP途径的级联反应,最终可使甲状腺特异性转录因子TTF-1、TTF-2及Pax-8磷酸化,磷酸

化的TTF-1、TTF-2及Pax-8基因表达增加,转录调节活性增高^[12]。而且有研究表明,TSH能剂量依赖性地刺激FRTL-5细胞和原代培养的甲状腺细胞表达NIS^[3]。Caillou等^[6]发现甲状腺癌组织中TSH受体阳性的细胞数减少,从而导致TSH的上调作用减弱,使NIS表达减少,组织摄碘能力下降。

4.2 细胞因子 生长因子(TGF)是重要的甲状腺生物调节剂。Pekary等^[14]发现TGF-β选择性抑制FRTL-5细胞中蛋白激酶A介导的碘摄取和PKC介导的DNA合成,这一作用是通过减少NIS mRNA实现的。Ajan等^[15]发现IL-1α、IFN-γ、TNF-α对NIS基因表达均有下调作用,三者浓度在1 000 U/ml时,分别使TSH诱导的NIS基因表达下调65%~80%,40%~65%,65%~70%。Pekary等^[16]也证实了TNF对NIS基因表达有下调作用。最近,Spitzweg等^[17]发现IL-1β和IL-6亦可减少FRTL-5细胞中NIS mRNA的表达,同时IL-1β也可抑制细胞的聚碘功能。临床上的自身免疫性甲状腺功能减退症,尤其是桥本甲状腺炎的病程早期的甲状腺摄碘功能下降,可能与某些细胞因子抑制组织中NIS基因表达有关。

4.3 碘的调节作用 1948年,Wolff和Chakof观察到了“急性Wolff-Chakof效应”。随后,Uyterspot等^[18]在给患甲减的狗服用碘化钾48小时后,证实了TPO mRNA和NIS mRNA表达减少,而TG和TSH受体mRNA表达无变化;Eng等^[19]给大鼠一次性喂入大量碘造成急性高碘状态,同时另一组大鼠给以连续少量碘摄入造成慢性高碘状态,观察在两种状态下NIS mRNA及蛋白质水平均有下降,认为这可能与碘诱导的甲状腺功能减退症的发生有关。推测高碘对NIS基因表达的抑制作用可能部分是在转录水平上实现的。Spitzweg等^[17]也发现K可抑制FRTL-5细胞的NIS mRNA的表达和摄碘活性。另外,低碘及长期慢性高碘状态对NIS表达的影响目前还不清楚。

4.4 甲状腺球蛋白(Tg) Suzuki等^[20]进行体内与体外实验证明了生理浓度的Tg可抑制TSH诱导的NIS启动子的活性,从而降低NIS mRNA和蛋白质的表达和细胞的摄碘能力。Kohn等^[21]研究FRTL-5细胞时发现,Tg是NIS mRNA的潜在抑制剂,与TSH促进Tg、TPO、TSHR基因的作用正好相反。Tg对NIS基因表达的抑制作用可作为一种负反馈机制,与TSH介导的NIS基因表达增强作用之间形成一种相互制约的关系,以维持内环境的相对稳定。

4.5 维甲酸(RA)的调节 近年来,利用RA诱导肿瘤分化的特性治疗甲状腺癌的研究已经有所进展。Schmutzler等^[22]证实了RA能上调体外培养的人滤泡性甲状腺癌细胞系的NIS mRNA水平,同时降低正常FRTL-5细胞的NIS表达及抑制碘的摄取。Simon等^[23]用RA(5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,共5周)对20例晚期甲状腺癌患者进行治疗,结果发现有50%的肿块再度摄碘。根据维甲酸对NIS mRNA表达的上调作用,临床上可通过给某些对放射性碘治疗不敏感的患者服用维甲酸,使其恢复对放疗的敏感性,而获得进一步治疗的机会。

4.6 其他因素的调节 Spitzweg等^[17]发现地塞米松和T₃能使FRTL-5细胞NIS mRNA含量减少70%,MMI、PTU、过氯酸盐及K均能抑制NIS mRNA达50%。而胰岛素则促进TSH或cAMP类似物8-brmo-cAMP对碘摄取的刺激作用。泌乳素能通过增加鼠乳腺组织中NIS的表达,促进碘在乳汁中的聚集。胆酸(如鹅去氧胆酸)也能抑制基础和TSH或8-brmo-cAMP或二萜衍生物(forskolin)诱导的碘摄取。近来,Furknetto等^[24]证实雌二醇可下调FRTL-5细胞NIS mRNA的表达,但对细胞增殖有刺激作用,并认为女性患者甲状腺肿发病率较高可能与此有关。

5 NIS的基因突变

目前认为 NIS基因的突变可能与先天性甲状腺功能减退症的发生有关。1997年, Fujiwara等^[25]报道了第一例由 NIS基因突变引起的先天性甲状腺功能减退症,以后陆续又有许多学者在先天性甲减病人中发现了 NIS基因突变的不同位点。目前已明确的 NIS基因突变位点有 7个,分别是 T354P Q267E Y531X C272X G93R G543E G395R G93R Q267E和 Y531X 见于杂合子,患者临床表现正常; C272X G543E G395R 见于纯合子型突变。T354P突变类型可为纯合子或者是与 G93R 突变共存,日本人中 NIS基因突变的类型主要是 T354P。体外实验证实,上述类型的基因突变均可引起 NIS蛋白生物学活性丧失,从而导致甲状腺细胞碘转运能力的丧失。目前认为, NIS基因突变所引起的碘转运功能障碍,是由于突变引起 NIS蛋白质的构型发生改变,导致碘与 NIS蛋白结合障碍。

6 NIS的临床意义

6.1 NIS与甲状腺疾病 随着 NIS研究的不断深入,人们发现某些甲状腺疾病与 NIS有着密切的联系。在一些甲状腺自身免疫疾病的血清中发现了 NIS抗体的存在,尤其使 Graves病的患者,阳性率可高达 84%;桥本氏甲状腺炎(HT)和自身免疫性甲状腺功能低下,抗体阳性率分别为 20.8%和 24%。研究发现, GD及 HT患者血清中的 IgG可与 NIS膜外多处抗原决定簇结合(其中包括 EMD8 11, 12, 13)。Aijan等^[26]在中国大鼠卵细胞(CHO)中成功表达了人 NIS蛋白,用 GD患者血清可明显抑制 CHO对碘的摄取。Endo等^[27]从 4份与重组 NIS有强烈反应的 HT患者血清中提取 IgG 发现其能抑制甲状腺 14%~60%的摄碘活性。以上结果均表明, NIS作为一种自身抗原在自身免疫性甲状腺疾病的发病中起着重要作用。

在甲状腺先天性疾病中,经过多年的研究,人们认识到 NIS基因突变导致先天性 NIS蛋白功能异常是一个重要的原因。基因突变可发生在多个位置,如 T354P C272X G93R G543E G395R型突变等等。其中 T354P最为常见。Pohlentz等^[28]报道了一位 36岁的巴西男性甲低患者,在其 NIS基因的第 272个密码子处发生突变(TGC→TGA),使 NIS肽链合成提前终止。将突变基因导入 COS-7 细胞表达 NIS蛋白,细胞不表现出 I⁻摄取活性。Masuda等^[29]报道一位近亲婚生的男性巨大甲状腺肿患者,其 NIS cDNA+1060位的核苷酸发生错义突变,由胞嘧啶取代了腺嘌呤。从而使其翻译产物中 354位的苏氨酸变成了脯氨酸。

在甲状腺肿瘤中,腺瘤、分化癌均表现为不同程度的 NIS表达下降,而在未分化癌中几乎没有 NIS表达,因而其摄碘明显减少或根本不摄碘。可是近年来,应用 RT-PCR技术,观察到分化型甲状腺癌(DTC)的 NIS mRNA阳性率约为 22%~96%,说明 NIS mRNA水平,不能反映 NIS蛋白的表达和质膜的结合位。而质膜 NIS的位点和表达,对主动性转运 I⁻是至关重要的。Dohan等^[30]分析了 57例 DTC患者的样本,70%的 DTC样本有过多 NIS表达,免疫组化显示大多数肿瘤样本的 NIS带在胞浆内。Saito等^[31]同时用 Northern blot和 immunoblot分析 4例甲状腺乳头状癌(PTC)患者的样本,发现肿瘤组织有大量的 NIS带。NIS带出现在整个细胞中,可以推断大多数 DTC I⁻摄取的减少,是由于 NIS位点的改变。

6.2 NIS与¹³¹I治疗 临床上,人们已经应用放射性¹³¹I治疗甲状腺功能亢进及分化较好的甲状腺癌。但未分化癌及 20%左右的分化癌及其转移灶因无 NIS表达而不具有摄碘功能。这就给甲状腺癌的同位素治疗带来了很大困难。Schmutzler等^[32]观察到维甲酸可增加人甲状腺滤泡癌细胞 NIS的表达。临床资料显示,维甲酸治疗分别使不摄碘的甲状腺癌患者 9例中的 4例、12例中的 5例重新获得了摄碘功能,并有效地进行了放射性碘治疗。Venkatesan等^[33]使用脱甲基化药物:5-

氮胞苷和 7-钠丁酸盐,诱导 NIS mRNA可部分恢复摄 I⁻活性。Zamegar等^[34]用曲古抑菌素 A 观察三种甲状腺癌细胞株¹³¹I的摄取,发现 NIS mRNA转录增强, PDS mRNA转录减少, I⁻摄取增强。促进 NIS的表达及活性,使甲状腺癌细胞摄碘增加,将有助于减少辐射剂量,提高¹³¹I的疗效,并可使原来不具摄碘功能的甲状腺癌原发灶及转移灶得到治疗。

将 NIS基因转染其他肿瘤细胞,使其具有摄碘功能,为肿瘤的治疗开辟了一条新路径。Bokard等^[35]用腺病毒作载体,将 NIS基因导入肿瘤细胞,发现感染此病毒的瘤细胞的¹²⁵I摄取量比没感染的瘤细胞高 125225倍。Mandell等^[36]使用逆转录病毒载体将 NIS基因转入黑色素瘤、卵巢肿瘤和肝癌细胞,有 NIS的功能性显示,表现 I⁻摄取增多。将转染后的人黑色素瘤细胞注射到裸鼠后肢腹侧,¹³¹I的治疗后,有 56%~69%的肿瘤细胞被杀死。另外,使用含有 NIS基因的组织特异性启动子,提供了针对 NIS的靶向性治疗。Spitzweg等^[37]在体外构建了以 PSA(前列腺特异性抗原)为启动子指导 NIS基因表达的前列腺癌细胞系(LNCaP),将其接种于无胸腺裸鼠皮下,建立了表达 NIS基因的前列腺肿瘤细胞模型, I⁻摄取增加了 25%~30%。一次性给予 3 mCi的¹³¹I可使瘤体体积缩小 90%。因此,可以推断 NIS基因转染技术,将对甲状腺和甲状腺外肿瘤细胞的治疗是非常有效的。

参考文献:

[1] Dai G, Lewy O, Camasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter[J]. Nature, 1996, 379: 458-460.

[2] Shanik PA, Liu Q, Fumiger TL, et al. Cloning of the human sodium/iodide symporter[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 226: 339-345.

[3] Levy O, Ginter CS, Vieira A, et al. Identification of a structural requirement for thyroid Na⁺/I⁻ symporter function from analysis of a mutation that causes human congenital hypothyroidism[J]. FEBS Lett, 1998, 429: 36-40.

[4] Eskandari S, Donald DF, Dai G, et al. Thyroid Na⁺/I⁻ symporter[J]. Biol Chem, 1997, 272: 27230-27238.

[5] Castro MR, Bergen ER, Beito TG, et al. Development of monoclonal antibodies against the human sodium/iodide symporter: immunohistochemical characterization of this protein in thyroid cells[J]. Clin Endocrinol Metab, 1999, 84: 2957-2962.

[6] Caillou B, Troalen F, Baudin E, et al. Na⁺/I⁻ symporter distribution in human thyroid tissues: An immunohistochemical study[J]. Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 4102-4106.

[7] Saito T, Endo T, Kawaguchi A, et al. Increased expression of the Na⁺/I⁻ symporter in cultured human thyroid cell exposed to thyrotropin and in Graves' thyroid tissue[J]. Clin Endocrinol Metab, 1997, 82: 3331-3336.

[8] Joba W, Spitzweg C, Schriever K, et al. Analysis of human sodium/iodide symporter, thyroid transcription factor-1 and paired-box-8 gene expression in benign thyroid disease[J]. Thyroid, 1999, 9: 455-466.

[9] Ryuk- Y, Tong Q, Jiang SM. Promoter characterization of the human Na⁺/I⁻ symporter[J]. Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 3247-3251.

[10] Endo T, Kaneshige M, Nakazato M, et al. Autoantibody against thyroid iodide transporter in the sera from patient with Hashimoto's thyroiditis possesses iodide transporter inhibitory activity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 228: 199-202.

- [11] Ohno M et al The paired— domain transcription factor Pax— 8 binds to the upstream enhancer of the rat Na⁺/I⁻ symporter gene and participates in both thyroid— specific and cyclic AMP— dependent transcription [J]. Mol Cell Biol 1999 19: 2051— 2060
- [12] Kogai T Endo T Saito T Regulation of thyroid— stimulating hormone of Na⁺/I⁻ symporter gene expression and protein levels in FRTL— 5 cells [J]. Endocrinology 1997 138: 2227— 2232
- [13] Ajjan RA Kamaruddin NA Cinsp M et al Regulation and tissue distribution of the human sodium/iodide symporter gene [J]. Clin Endocrinol 1998 49: 517— 523
- [14] Pekary AE Hershtan M Berg L Tumor necrosis factor ceramide transforming growth factor— beta1 and aging reduce Na⁺/I⁻ symporter messenger ribonucleic acid levels in FRTL— 5 cells [J]. Endocrinology 1998 139: 703— 712
- [15] Ajjan RA Weston PF Findlay C et al The sodium iodide symporter gene and its regulation by cytokine found in autoimmunity [J]. Endocrinol 1998 158: 351— 358
- [16] Pekary AE Hershtan M Tumor necrosis factor ceramide transforming growth factor— beta1 and aging reduce sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid levels in FRTL— 5 cells [J]. Endocrinology 1998 139: 703— 712
- [17] Spitzweg C Jha W Morris JC et al Regulation of sodium iodide symporter gene expression in FRTL— 5 rat thyroid cells [J]. Thyroid 1999 9: 821— 830
- [18] Uyttersprot N Pelgrins N Carrasco N et al Moderate doses of iodide in vivo inhibit cell proliferation and the expression of thyroperoxidase and Na⁺/I⁻ symporter mRNAs in dog thyroid [J]. Mol Cell Endocrinol 1997 131: 195— 203
- [19] Eng PHK Cardona GR Fang S— L et al Escape from the acute Wolff— Chalkoff effect is associated with a decrease in thyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein [J]. Endocrinology 1999 140: 3404— 3410
- [20] Suzuki K Mori A Saito J et al Follicular thyroglobulin suppresses iodide uptake by suppressing expression of Na⁺/I⁻ symporter gene [J]. Endocrinology 1999 140: 5422— 5430
- [21] Kohn LD Suzuki K Nakazato M et al Effects of thyroglobulin and pendrin on iodide flux through the thyrocyte [J]. Trends Endocrinol Metab 2001 12(1): 10— 16
- [22] Schmutzler C Winer R et al Retinoic acid increases Na⁺/I⁻ symporter mRNA levels in human thyroid cancer lines and suppresses expression of functional symporter in nontransformed FRTL— 5 rat thyroid cells [J]. Biophys Res Commun 1997 240: 832— 838
- [23] Simon D Koehre J Refiners C et al Redifferentiation therapy with retinoids therapeutic option for advanced follicular and papillary carcinoma [J]. World J Surg 1998 22: 569— 574
- [24] Furukawa TW Nguyen LQ Jameson JL Estradiol increases proliferation and down— regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL— 5 cells [J]. Endocrinology 1999 140: 5705— 5711
- [25] Fujwara H Tatsumi K— JMiki K et al Congenital hypothyroidism causes by a mutation in the Na⁺/I⁻ symporter [J]. Nat Genet 1997 16: 124— 125
- [26] Ajjan RA Findlay C Metcalfe RA et al The modulation of the human sodium/iodide symporter activity by Graves' disease sera [J]. Clin Endocrinol Metab 1998 83: 1217— 1221
- [27] Endo T Kaneshine M Nakazato M et al Thyroid transcription factor— 1 activates the promoter activity of rat thyroid Na⁺/I⁻ symporter gene [J]. Mol Endocrinol 1997 11: 1747— 1755
- [28] Pohlenz J Medeiros— Neto G Grass J L et al Hypothyroidism in a Brazilian kindred due to iodide trapping defect caused by a homozygous mutation in the sodium/iodide symporter gene [J]. Biochem Biophys Res Commun 1997 240: 488— 491
- [29] Matsuda A Kosuni S A homozygous missense mutation of the sodium/iodide symporter gene causing iodide transporter defects [J]. Clin Endocrinol Metab 1997 82: 3966— 3971
- [30] Dohen Q Babich Z Banerji Z et al Rapid communication: predominant intracellular overexpression of the Na⁺/I⁻ symporter in a large sampling of the thyroid cancer cases [J]. Clinical Endocrinol Metab 2001 86(6): 2697— 2700
- [31] Saito T Endo T Kawaguchi A et al Increased expression of the Sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas [J]. Clin Invest 2001 1010: 1296— 1300
- [32] Scamntzler C Winer R Meissner Weigl J et al Retinoic acid increases sodium/iodide symporter mRNA levels in human thyroid cancer cell lines and suppresses expression of functional symporter in nontransformed FRTL— 5 rat thyroid cells [J]. Biochem Biophys Res Commun 1997 26: 240(3): 832— 838
- [33] Venkataraman GM Yatin M Marcinek R et al Restoration of iodide uptake in dedifferentiated thyroid carcinoma: relationship to human Na⁺/I⁻ symporter gene methylation status [J]. Clin Endocrinol Metab 1999 84(7): 2449— 2457
- [34] Zamegar R Binnanc L Kananian H et al Increasing the effectiveness of radioactive iodine therapy in the treatment of thyroid cancer using Tricapsalin A—a histone deacetylase inhibitor [J]. Surgery 2002 132(6): 984— 990
- [35] Boland A Ricard M et al Adenovirus— mediated transfer of the thyroid Na⁺/I⁻ symporter gene into tumors for a targeted radiotherapy [J]. Cancer Res 2000 60: 3484— 492
- [36] Mandell RB Mandell LZ Link CJ Jr Radioisotope concentrator gene therapy using the sodium/iodide symporter [J]. Cancer Res 1999 59(3): 661— 668
- [37] Spitzweg C Connor MK Bergert ER et al Treatment of prostate cancer by radioactive iodine therapy after tissue— specific expression of sodium/iodide symporter [J]. Cancer Res 2000 60: 6526— 530

(收稿日期: 2006— 10— 30)