

环境内分泌干扰物对硬骨鱼类甲状腺轴的 干扰作用研究进展*

田 华 张 旭 汝少国^① 张晓娜

(中国海洋大学海洋生命学院 青岛 266003)

摘要 甲状腺激素在鱼类的生长、发育、生殖等过程中均起着至关重要的作用,环境内分泌干扰物能够通过不同途径干扰硬骨鱼的甲状腺轴。本研究在介绍硬骨鱼下丘脑-垂体-甲状腺轴调控机制以及甲状腺激素在鱼体内动态变化过程的基础上,从甲状腺激素的合成、转运、转化、代谢以及清除等角度,总结了目前常用于指示鱼类甲状腺轴受干扰的指标,并从甲状腺轴生物标志物的研发、环境内分泌干扰物活体暴露时间和浓度选择、体外/体内相结合评价体系的建立以及微观水平指标与宏观水平指标相结合的角度,展望了该领域今后的研究重点和方向,以期对环境内分泌干扰物对鱼类甲状腺轴干扰作用研究提供更多的参考。

关键词 环境内分泌干扰物;硬骨鱼;甲状腺轴;甲状腺激素

中图分类号 S967 **文献标识码** A **文章编号** 2095-9869(2017)04-0186-06

环境中存在的能够干扰生物体内源激素的合成、释放、转运、结合、作用或清除,从而影响机体的内环境稳态、生长、生殖和发育等生理过程的外源性物质被称为环境内分泌干扰物(Environmental endocrine disrupting chemicals, EDCs)(European Commission, 1997)。其中,能影响动物体甲状腺的结构或功能,干扰甲状腺激素(Thyroid hormones, THs)的合成、转运及代谢等过程,造成体内 THs 紊乱,间接影响其生长、发育和生殖等重要生理过程的内分泌干扰物,被定义为甲状腺干扰物(Thyroid-disrupting chemicals, TDCs)。目前,已发现百余种 TDCs,主要包括多氯联苯(Polychlorinated biphenyls, PCBs)、多环芳烃(Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)、多溴联苯醚(Polybrominated diphenyl ethers, PBDEs)、高氯酸盐(Perchlorate)、全氟化物(Perfluorinated chemicals, PFCs)、双酚 A(Bisphenol A, BPA)及其类似物、农药等,这些化合物能够通过干扰动物体甲状腺轴导致甲状腺激素水平紊乱。本研究在对鱼类甲状腺轴进行简要概述的基础上,总结了指示鱼类甲状腺轴受

干扰的指标,并对该领域今后的研究重点和方向进行了展望。

1 硬骨鱼甲状腺轴概述

硬骨鱼甲状腺多呈弥散性分布,散布于腹侧主动脉及鳃区动脉的间隙组织、肌鳃骨及胸舌骨肌的附近(孟庆闻, 1987)。通常情况下,THs 发挥功能是在下丘脑-垂体-甲状腺轴(Hypothalamus-pituitary-thyroid axis, HPT 轴)的调控作用下进行的。哺乳动物中,下丘脑合成和分泌促甲状腺激素释放激素(Thyrotropin releasing hormone, TRH),促进垂体合成促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH),TSH 进一步促进甲状腺合成和分泌 THs。在硬骨鱼中发现,对垂体促甲状腺细胞起调控作用的主要为下丘脑合成和分泌促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin-releasing hormone, CRH)(De Groef *et al*, 2006; Bernier *et al*, 2009)。由单层排列的上皮细胞构成的甲状腺滤泡是鱼类 THs 合成的场所,其内充满胶状液体,主要合成和分泌甲状腺素(L-thyroxine, T₄)。但 T₄ 基本不能

* 国家自然科学基金项目(31202001)资助[This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (31202001)]. 田 华, E-mail: tianhua@ouc.edu.cn

^① 通讯作者: 汝少国, 教授, E-mail: rusg@ouc.edu.cn

收稿日期: 2015-12-18, 收修改稿日期: 2016-02-17

直接发挥作用, 主要是作为三碘甲腺原氨酸 (Triiodothyronine, T_3) 的前体, T_3 具有较强的生物活性。THs 的合成过程可简述为甲状腺上皮细胞上 Na^+/I^- 转运蛋白 (Sodium/iodide symporter, NIS) 将 I^- 从血液中转运至上皮细胞内, 在甲状腺过氧化物酶 (Thyroid peroxidase, TPO) 的催化下, 与甲状腺球蛋白 (Thyroglobulin, TG) 中的酪氨酸残基结合发生碘化, 碘化的酪氨酸残基在 TPO 的催化下氧化成为一种活性形式, 随后, 已活化的碘化酪氨酸残基分子内发生耦联反应形成 T_4 和少量 T_3 (欧阳五庆, 2006)。

THs 在血浆中通过与甲状腺激素运载蛋白结合进行转运, 鱼类血浆中最主要的甲状腺激素运载蛋白是转甲状腺素蛋白 (Transthyretin, TTR) (Morgado *et al.*, 2007)。甲状腺合成的大量 T_4 通过与血液中的 TTR 相结合, 转运至外周组织进行脱碘; 而脱碘生成的 T_3 与 TTR 具有更强的亲和力, 通过血液转运至靶组织发挥作用。此外, 白蛋白和甲状腺素结合球蛋白也可以结合血浆中的 THs (Lema *et al.*, 2008)。一般结合型的甲状腺激素不具有生物活性, 只有游离的激素 (Free thyroxine, FT_4 ; Free triiodothyronine, FT_3) 才能进入细胞, 结合型激素和游离型激素之间保持动态平衡。

血浆中的 T_3 主要来源于 T_4 在肝脏中脱碘转化。催化脱碘反应的脱碘酶 (Iodothyronine deiodinases, IDs) 主要有 3 种, 分别为 ID1、ID2 和 ID3。 T_4 经外环脱碘 (Outer-ring deiodination, ORD) 形成有活性的 T_3 , 经内环脱碘 (Inner-ring deiodination, IRD) 形成无活性的逆 T_3 (Reverse T_3 , rT_3)。目前, 很多研究认为, 硬骨鱼中 ID2 主要发挥 ORD 功能, ID3 主要催化 IRD 反应, 即 THs 的失活 (Darras *et al.*, 1998; Mol *et al.*,

1998; Van der Geyten *et al.*, 2001; Orozco *et al.*, 2005); 而 ID1 兼具 ORD 和 IRD 功能 (Van der Geyten *et al.*, 2005)。

THs 发挥活性是由核受体介导的, T_3 进入靶组织细胞后, 与甲状腺激素受体 (Thyroid hormone receptors, TRs) 结合形成复合物, 复合物再与 DNA 序列上的 TR 应答因子 (Thyroid hormone response elements, TRE) 结合, 调控下游目的基因的表达 (Wu *et al.*, 2000)。

鱼体内过量的 THs 在脱碘酶 (主要为 ID3) 的催化下转化为无活性的代谢产物 rT_3 和 T_2 。在肝脏硫酸基转移酶 (Sulfortransferase, SULT) 和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (Uridine diphospho-glucuronyltransferase, UDPGT) 的催化下, 通过硫酸化和葡萄糖苷化反应, 水溶性增加, 最后经胆汁、鳃和皮肤排出体外 (Eales *et al.*, 1993)。

2 硬骨鱼中常用于指示 HPT 轴受干扰的指标

鱼类甲状腺轴通过复杂的调控机制维持其稳态, 而 TDCs 可以通过干扰 1 个或多个调控位点对其进行干扰。TDCs 可以通过干扰鱼类下丘脑 CRH、TRH 和垂体 TSH 的合成与分泌, 从而干扰 THs 的合成, 还可通过负反馈作用调节 CRH、TRH、TSH 的释放; 也可通过干扰 NIS、TPO、TG 等 THs 合成相关蛋白的活性和/或基因表达水平影响 THs 的合成, 进而影响内源 T_4 或 T_3 的水平; 而一些与 THs 化学结构相似的 TDCs 能与 THs 竞争血浆运载蛋白的结合位点, 从而干扰 THs 的正常运输。另外, T_3 主要是通过外周组织中的 T_4 脱碘而来, 因此, 若脱碘作用受 TDCs 干

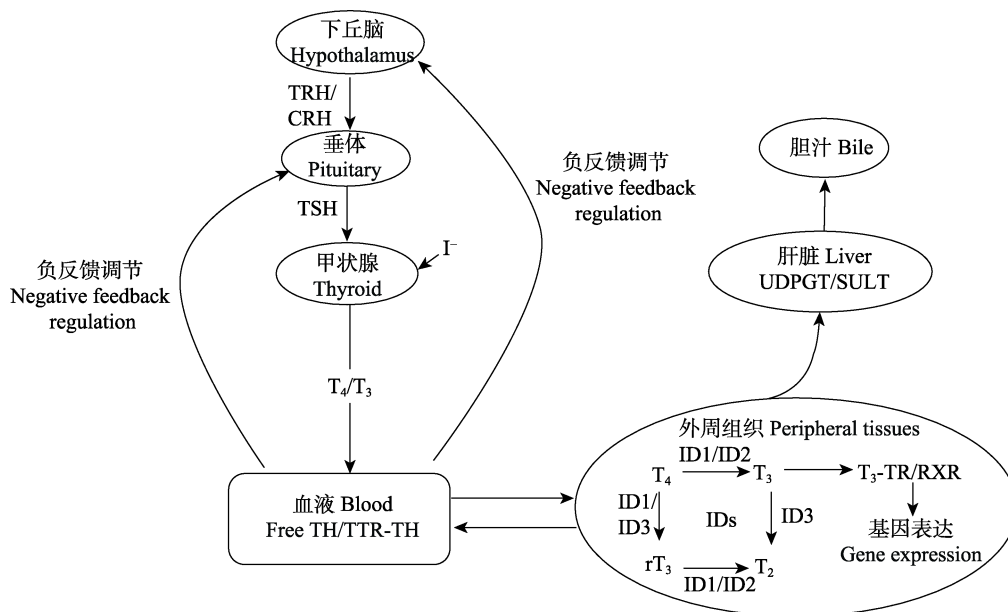


图 1 鱼类甲状腺轴调控机制
Fig.1 Regulation mechanism of the HPT axis in teleost

扰, THs 水平也可能因此发生紊乱; TDCs 亦可通过影响 THs 代谢过程中的硫酸化、葡萄糖苷化作用, 干扰 THs 代谢和清除过程。近年来, 随着 PCBs 等内分泌干扰物与 TRs 的结合作用的证实, TRs 介导被认为是 TDCs 干扰甲状腺轴的一种新的作用途径(Tabb *et al.*, 2006)。因此, 从组织器官、细胞、分子水平的多种指标均已用来评估污染物对硬骨鱼的 HPT 轴的干扰效应。

2.1 甲状腺组织结构

甲状腺组织结构变化是反映 TDCs 造成甲状腺损伤效应的一个主要指标。外源化合物对硬骨鱼甲状腺组织结构的影响可直接体现在滤泡形态改变、上皮细胞增生、胶质减少或缺失以及血管增生和充血等方面。如斑马鱼(*Danio rerio*)经 677 mg/L 高氯酸盐暴露 28 d 引起甲状腺滤泡细胞肥大, 血管增生; 18 mg/L (环境中近似浓度)高氯酸盐暴露 56 d 影响更为显著, 造成甲状腺滤泡细胞肥大、增生, 血管增生, 胶质缺失(Patiño *et al.*, 2003)。甲状腺滤泡面积、胶质面积、胶质缺损比例、上皮细胞高度、滤泡增生程度等均可量化作为甲状腺组织结构损伤的直接指标(Bradford *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2006)。

2.2 下丘脑-垂体 TRH、CRH 和 TSH 水平

以下丘脑分泌的 TRH、CRH 和垂体分泌的 TSH 为指标, 可以评价 TDCs 对鱼类 HPT 轴上游调控中心的干扰效应。Atli 等(2015)研究发现, 尼罗罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)暴露于 Cd 可导致其血浆 TSH 水平显著降低, THs 合成减少。但是, 由于 TRH、CRH 在血液中含量很低以及哺乳动物的抗血清对大多数硬骨鱼并不适用等原因, 其定量依然较难。因此, 多数研究采用实时定量 PCR 方法研究下丘脑、垂体相关基因的表达量变化。TRH 是由硬骨鱼下丘脑分泌的一种多功能调节肽, 可刺激生长激素和催乳素的释放(Kagabu *et al.*, 1998), 还可促进垂体中间部细胞分泌 α -促黑激素(Tran *et al.*, 1989), 以及调控摄食等(Abbott *et al.*, 2011)。目前研究认为, CRH 而非 TSH 对垂体 TSH 的合成和分泌起刺激作用(De Groef *et al.*, 2006; Galas *et al.*, 2009)。诸多研究表明, *crh* 和 *tsh β* 的基因表达水平可以作为评价污染物是否造成甲状腺干扰的指标(Yu *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2015; Chen *et al.*, 2016; Tu *et al.*, 2016)。因此, 今后可将 *crh* 和 *tsh β* 作为污染物对鱼类甲状腺轴上游基因调控干扰的主要指标。

2.3 THs 合成和转运相关蛋白

NIS、TG、TPO 共同参与 THs 的合成, 目前, 越来越多的研究发现, 这些检测指标可用于指示污染

物对 THs 合成的干扰效应。如 Shi 等(2009)研究发现, 斑马鱼幼鱼暴露于全氟辛烷磺酸盐(Perfluorooctane sulfonates), 其 *nis* 基因表达水平上调。Manchado 等(2008)研究发现, 外源 THs 可使塞内加尔鳊(*Solea senegalensis*) *tg* 基因表达量下调。Kim 等(2015)在体外实验中发现, 甲状腺滤泡细胞暴露于磷酸三苯酯(Triphenyl phosphate, TPP), 其 *tpo* 基因表达水平显著上调, 并刺激 THs 的合成。

外源化合物可通过干扰 TTR 影响 THs 的转运, 进而可能影响血浆中游离 THs 水平(Yu *et al.*, 2010)。因此, TTR 水平常作为研究污染物对 THs 转运过程是否产生干扰的指标。Morgado 等(2009)研究表明, 海鲷(*Sparus aurata*)暴露于内分泌干扰物碘苯腈(Ioxynil)和己烯雌酚(Diethylstilbestrol), 其肝脏中 *ttr* 基因表达水平上调, 血浆中 TTR 蛋白含量增加。

2.4 脱碘酶和其他代谢酶

很多甲状腺干扰物如 PCBs、PAH、重金属以及农药等, 都可能会影响 IDs 活性和/或基因表达水平。Van der Geyten 等(2001)研究发现, 罗非鱼暴露于甲硫咪唑(Methimazole), 其肝脏和肾脏 IDs 的活性和 IDs 基因表达水平变化一致, 证实 IDs 为转录前调控。Schnitzler 等(2011)研究发现, 黑鲈(*Dicentrarchus labrax*)成鱼暴露于 PCBs, 其肝脏 T_4 外环脱碘酶活性显著升高。因此, IDs 是指示甲状腺干扰作用的一个较为灵敏的指标。

TDCs 同样可以通过干扰 THs 的硫酸化和葡萄糖苷化等过程, 从而使 THs 的清除受到干扰。Kato 等(2004)研究发现, PCBs 可以通过与芳香烃受体结合, 诱导肝脏中的 UDPGT, 进而促进 T_4 及其代谢产物经胆汁排除。Yu 等(2014)研究发现, 斑马鱼雌鱼暴露于除草剂五氯苯酚(Pentachlorophenol), 其肝脏 *ugt1ab* 和 *sult1st5* 基因表达水平显著升高, 可能是由于对血浆 T_4 水平升高的自动应答, 以促进 T_4 的清除。因此, *ugt1ab* 和 *sult1st5* 的基因表达水平可作为研究污染物对 THs 代谢清除过程干扰的重要指标。

2.5 TRs

一些与 THs 结构相似的 TDCs 如 PCBs、PBDEs、BPA 等, 可以通过和 THs 竞争结合 TRs 从而干扰 T_3 正常作用的发挥, 对甲状腺轴产生干扰作用。Moriyama 等(2002)研究表明, BPA 能与 T_3 竞争性结合 TR, 从而抑制 TR 介导的基因转录。然而, 还有一些具有潜在作用的甲状腺干扰物, 尽管与 THs 不具有结构相似性, 也能影响 T_3 与 TRs 作用, 如 Davey 等(2008)研究发现, As 能在 TR 水平干扰 T_3 正常发挥作用。因此, TRs 水平常用来评价污染物对甲状腺轴的干扰效应。

2.6 THs 水平

具有潜在的甲状腺干扰作用的污染物作用于硬骨鱼甲状腺轴的不同位点, 最终均可能导致鱼体内 THs 水平紊乱。如斑马鱼暴露于多溴联苯醚混合物 DE-71, 其甲状腺轴上 THs 的合成、转运、转化及代谢过程均受到影响, 最终导致 T_4 和 T_3 水平显著升高, 并呈一定的剂量相关效应(Kuiper *et al*, 2008); 而稀有鮰鲫(*Gobiocypris rarus*)暴露于乙草胺(Acetochlor, 200 ng/L), 其血浆中 T_4 和 T_3 含量均显著降低(Li *et al*, 2009)。与上述指标相比, THs 水平的变化既可以指示下丘脑、垂体功能的异常, 也可以反映 THs 合成的紊乱, 是评价鱼体甲状腺功能损伤的最直接指标。

总体看来, HPT 轴作用机制复杂, 若要阐明某种 EDCs 对硬骨鱼 HPT 轴干扰作用机制, 需结合 THs 的合成、转运、转化及代谢等过程的多种指标, 甚至结合体外实验进行综合研究。

3 展望

3.1 TDCs 干扰鱼类甲状腺轴生物标志物的研发

上述多种指标可指示污染物对甲状腺轴的干扰效应, 但仍有待研发更加敏感、便捷的生物标志物。由于 T_3 进入靶组织细胞与核受体 TR 相结合形成复合物后, 进一步同 DNA 序列上的 TRE 相结合, 启动下游基因的转录。因此, 这些激素的应答元件如磷酸烯醇式丙酮酸激酶等可作为甲状腺轴受干扰的新生物标志物进行研发。

3.2 TDCs 活体暴露时间及暴露浓度选择

Skolness 等(2011)研究发现, 黑头呆鱼(*Pimephales promelas*)暴露于芳香化酶抑制剂咪鲜胺(Prochloraz) 24 h, 其卵巢中相关芳香化酶基因(*cyp19a1a* 和 *cyp17*) 表达水平却显著升高, 认为是短期暴露引起的补偿效应所致。Dong 等(2014)研究发现, 褐牙鲈(*Paralichthys olivaceus*)暴露于高浓度 PCBs, 其血浆 T_3 、 T_4 水平均显著降低, 同时, 甲状腺滤泡上皮细胞增生增厚、泡内胶质缺损严重, 认为甲状腺滤泡通过合成和分泌更多的 THs 以维持血液中 THs 水平, 这种长期的补偿导致甲状腺组织受损严重。因此, 在 TDCs 活体暴露时间、暴露浓度的选择上, 需考虑鱼类甲状腺轴补偿能力的潜在影响。

3.3 体外/体内相结合评价体系的建立

体外实验具有操作简单、快速、经济等优点, 但

却可能产生假阳/阴性结果。而体内实验可以减少假阴性结果, 对评价污染物的生态风险更具实际指导意义, 但考虑到生物体内甲状腺轴的复杂调控机制, 单独的体内实验无法确定干扰物的作用靶位点。因此, 有必要建立体外/体内相结合的评价体系来研究污染物的干扰机制。例如, 一些污染物可以影响硬骨鱼垂体 TSH 水平, 但仅凭体内实验结果无法确定是干扰物直接作用还是 THs 负反馈作用所致, 而 Kim 等(2015)结合体内和体外实验, 证实 TPP 可以直接影响垂体 TSH 的合成与分泌。

3.4 微观水平与宏观水平指标相结合评价 EDCs 的甲状腺干扰效应

目前, 有关 EDCs 的研究大多集中于分子、细胞、组织器官等层面来探讨其作用机制。然而, 分子、细胞、组织器官、个体乃至种群是一个有机的整体, 虽然微观水平上的研究必不可少, 但将微观水平指标与个体、种群等宏观水平特征指标相结合, 才能更加准确地对 EDCs 的甲状腺干扰效应进行评价。例如, 在硬骨鱼中, 牙鲈的变态较为典型, 且依赖于 THs 调控(Inui *et al*, 1985; Miwa *et al*, 1987a、b)。变态期是牙鲈死亡的高峰期, 变态过程的促进或抑制可直接影响其存活率, 甚至对种群产生影响。PCBs 混合物 Aroclor 1254 暴露可使褐牙鲈仔鱼甲状腺滤泡上皮细胞增高、胶质缺损, 体内 T_3 和 T_4 水平降低, 而个体水平上会导致变态过程受抑制(董怡飞, 2014)¹⁾。斑马鱼在变态期间, 胸鳍与腹鳍的生长和分化、鳞的形成以及幼鱼色素的形成也均受 THs 调控。研究表明, 外源 THs 能诱导斑马鱼胸鳍提前分化并使腹鳍生长加快; 反之用甲状腺肿素(Goitrogens)抑制 THs 合成, 斑马鱼仔鱼向幼鱼转变过程就会相应地受到抑制(Brown *et al*, 1997)。因此, 在以后的研究中, 可结合较直观的宏观水平指标评价 EDCs 的甲状腺干扰效应。

参 考 文 献

- Abbott M, Volkoff H. Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) in goldfish (*Carassius auratus*): Role in the regulation of feeding and locomotor behaviors and interactions with the orexin system and cocaine- and amphetamine regulated transcript (CART). *Hormones and Behavior*, 2011, 59(2): 236-245
- Atli G, Ariyurek SY, Kanak EG, *et al*. Alterations in the serum biomarkers belonging to different metabolic systems of fish (*Oreochromis niloticus*) after Cd and Pb exposures. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2015, 40(2): 508-515
- Bernier NJ, Flik G, Klaren PHM. Regulation and contribution of the corticotropic, melanotropic and thyrotropic axes to the

1) Dong YF. Thyroid hormone disrupting effects of Polychlorinated biphenyls(PCBs) on Japanese flounder(*Paralichthys olivaceus*). Doctoral Dissertation of Ocean University of China, 2014, 73-84 [董怡飞. 多氯联苯(PCBs)对褐牙鲈(*Paralichthys olivaceus*)的甲状腺干扰效应研究. 中国海洋大学博士研究生学位论文, 2014, 73-84]

- stress response in fishes. Elsevier Science and Technology, 2009, 28(9): 235–311
- Bradford CM, Rinchard J, Carr JA, *et al.* Perchlorate affects thyroid function in eastern mosquitofish (*Gambusia holbrooki*) at environmentally relevant concentrations. *Environmental Science and Technology*, 2005, 39(14): 5190–5195
- Brown DD. The role of thyroid hormone in zebrafish and axolotl development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 1997, 94(24): 13011–13016
- Darras VM, Mol KA, Geyten S, *et al.* Control of peripheral thyroid hormone levels by activating and inactivating deiodinases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1998, 839(1): 80–86
- Davey JC, Nomikos AP, Wungjiranirun M, *et al.* Arsenic as an endocrine disruptor: Arsenic disrupts retinoic acid receptor- and thyroid hormone receptor-mediated gene regulation and thyroid hormone-mediated amphibian tail metamorphosis. *Environmental Health Perspectives*, 2008, 116(2): 165–172
- De Groef B, Van der Geyten S, Darras V M, *et al.* Role of corticotropin-releasing hormone as a thyrotropin-releasing factor in non-mammalian vertebrates. *General Comparative of Endocrinology*, 2006, 146(1): 62–68
- Dong YF, Tian H, Wang W, *et al.* Disruption of the thyroid system by the thyroid-disrupting compound aroclor 1254 in juvenile Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*). *PLoS One*, 2014, 9(8): e104196
- Eales JG, MacLachy DL, Sweeting RM. Thyroid hormone deiodinase systems in salmonids, and their involvement in the regulation of thyroidal status. *Fish Physiology and Biochemistry*, 1993, 11(1–6): 313–321
- European Commission. Environment and climate research programme DG XII of the report of European Commission. *Proceedings EUR 17549. European Workshop on the Impact of Endocrine Disruptors on Human Health and Wildlife*, London, UK, 1997
- Galas L, Raoult E, Tonon MC, *et al.* TRH acts as a multifunctional hypophysiotropic factor in vertebrates. *General and Comparative Endocrinology*, 2009, 164(1): 40–50
- Inui Y, Miwa S. Thyroid hormone induces metamorphosis of flounder larvae. *General and Comparative Endocrinology*, 1985, 60(3): 450–454
- Chen JJ, Xue WJ, Cao JL, *et al.* Fluoride caused thyroid endocrine disruption in male zebrafish (*Danio rerio*). *Aquatic Toxicology*, 2016, 171: 48–58
- Kagabu Y, Mishiba T, Okino T, *et al.* Effects of thyrotropin-releasing hormone and its metabolites, Cyclo (His-Pro) and TRH-OH, on growth hormone and prolactin synthesis in primary cultured pituitary cells of the common carp, *Cyprinus carpio*. *General and Comparative Endocrinology*, 1998, 111(3): 395–403
- Kato Y, Ikushiro S, Haraguchi K, *et al.* A possible mechanism for decrease in serum thyroxine level by polychlorinated biphenyls in Wistar and Gunn rats. *Toxicological Science*, 2004, 81(2): 309–315
- Kim S, Jung J, Lee I, *et al.* Thyroid disruption by triphenyl phosphate, an organophosphate flame retardant, in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae, and in GH3 and FRTL-5 cell lines. *Aquatic Toxicology*, 2015, 160: 188–196
- Kuiper RV, Vethaak AD, Anselmo H, *et al.* Toxicity of analytically cleaned pentabromodiphenylether after prolonged exposure in estuarine European flounder (*Platichthys flesus*), and partial life-cycle exposure in fresh water zebrafish (*Danio rerio*). *Chemosphere*, 2008, 73(2): 195–202
- Lema SC, Dickey JT, Schultz IR, *et al.* Dietary exposure to 2, 2', 4, 4'-tetrabromodiphenyl ether (PBDE-47) alters thyroid status and thyroid hormone-regulated gene transcription in the pituitary and brain. *Environmental Health Perspectives*, 2008, 116(12), 1694–1699
- Li W, Zha J, Li Z, *et al.* Effects of exposure to acetochlor on the expression of thyroid hormone related genes in larval and adult rare minnow (*Gobiocypris rarus*). *Aquatic Toxicology*, 2009, 94(2): 87–93
- Liu FJ, Wang JS, Theodorakis CW. Thyrotoxicity of sodium arsenate, sodium perchlorate, and their mixture in zebrafish *Danio rerio*. *Environmental Science and Technology*, 2006, 40(10): 3429–3436
- Manchado M, Infante C, Asensio E, *et al.* Thyroid hormones down-regulate thyrotropin β subunit and thyroglobulin during metamorphosis in the flatfish Senegalese sole (*Solea senegalensis* Kaup). *General and Comparative Endocrinology*, 2008, 155(2): 447–455
- Meng QW, Su JX, Li WD. *Comparative anatomy of fish*. Beijing: Science Press, 1987, 403 [孟庆闻, 苏锦祥, 李婉端. *鱼类比较解剖*. 北京: 科学出版社, 1987, 403]
- Miwa S, Inui Y. Effects of various doses of thyroxine and triiodothyronine on the metamorphosis of flounder (*Paralichthys olivaceus*). *General and Comparative Endocrinology*, 1987, 67(3): 356–363
- Miwa S, Inui Y. Histological changes in the pituitary-thyroid axis during spontaneous and artificially-induced metamorphosis of larvae of the flounder *Paralichthys olivaceus*. *Cell and Tissue Research*, 1987, 249(1): 117–123
- Mol KA, Van der Geyten S, Burel C, *et al.* Comparative study of iodothyronine outer ring and inner ring deiodinase activities in five teleostean fishes. *Fish Physiology and Biochemistry*, 1998, 18(3): 253–266
- Morgado I, Campinho MA, Costa R, *et al.* Disruption of the thyroid system by diethylstilbestrol and ioxynil in the sea bream (*Sparus aurata*). *Aquatic Toxicology*, 2009, 92(4): 271–280
- Morgado I, Hamers T, Van der Ven L, *et al.* Disruption of thyroid hormone binding to sea bream recombinant transthyretin by ioxynil and polybrominated diphenyl ethers. *Chemosphere*, 2007, 69(1): 155–163
- Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, *et al.* Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002, 87(11): 5185–5190
- Orozco A, Valverde RC. Thyroid hormone deiodination in fish. *Thyroid Official Journal of the American Thyroid Association*, 2005, 15(8): 799–813
- Ouyang WQ. *Animal physiology*. Beijing: Science Press, 2006, 331 [欧阳五庆. *动物生理学*. 北京: 科学出版社, 2006, 331]
- Patiño R, Wainscott MR, Cruz-Li EI, *et al.* Effects of ammonium perchlorate on the reproductive performance and thyroid follicle histology of zebrafish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2003, 22(5): 1115–1121
- Schnitzler JG, Celis N, Klaren PHM, *et al.* Thyroid dysfunction in sea bass (*Dicentrarchus labrax*): Underlying mechanisms and effects of polychlorinated biphenyls on thyroid hormone physiology and metabolism. *Aquatic Toxicology*, 2011, 105(3): 438–447
- Shi XJ, Liu CS, Wu GQ, *et al.* Waterborne exposure to PFOS causes disruption of the hypothalamus–pituitary–thyroid axis in zebrafish larvae. *Chemosphere*, 2009, 77(7): 1010–1018
- Skolness SY, Durhan EJ, Garcia-Reyero N, *et al.* Effects of a

- short-term exposure to the fungicide prochloraz on endocrine function and gene expression in female fathead minnows (*Pimephales promelas*). *Aquatic Toxicology*, 2011, 103(3): 170–178
- Tabb MM, Blumberg B. New modes of action for endocrine-disrupting chemicals. *Molecular Endocrinology*, 2006, 20(3): 475–482
- Tran TN, Fryer JN, Bennett HPJ, *et al.* TRH stimulates the release of POMC-derived peptides from goldfish melanotropes. *Peptides*, 1989, 10(4): 835–841
- Tu WQ, Xu C, Lu B, *et al.* Acute exposure to synthetic pyrethroids causes bioconcentration and disruption of the hypothalamus–pituitary–thyroid axis in zebrafish embryos. *Science of the Total Environment*, 2016, 542: 876–885
- Van der Geyten S, Toguyeni A, Baroiller JF, *et al.* Hypothyroidism induces type I iodothyronine deiodinase expression in tilapia liver. *General and Comparative Endocrinology*, 2001, 124(3): 333–342
- Van der Geyten S, Byamungu N, Reyns GE, *et al.* Iodothyronine deiodinases and the control of plasma and tissue thyroid hormone levels in hyperthyroid tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Journal of Endocrinology*, 2005, 184(3): 467–479
- Wu Y, Koenig R J. Gene regulation by thyroid hormone. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2000, 11(6): 207–211
- Yu L, Deng J, Shi X, *et al.* Exposure to DE-71 alters thyroid hormone levels and gene transcription in the hypothalamic–pituitary–thyroid axis of zebrafish larvae. *Aquatic Toxicology*, 2010, 97(3): 226–233
- Yu L, Lam JCW, Guo Y, *et al.* Parental transfer of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and thyroid endocrine disruption in zebrafish. *Environmental Science and Technology*, 2011, 45(24): 10652–10659
- Yu LQ, Zhao GF, Feng M, *et al.* Chronic exposure to pentachlorophenol alters thyroid hormones and thyroid hormone pathway mRNAs in zebrafish. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2014, 33(1): 170–176

(编辑 陈严)

Research Advancement in the Endocrine Disrupting Chemical Effects on Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis of Teleost

TIAN Hua, ZHANG Xu, RU Shaoguo^①, ZHANG Xiaona

(College of Marine Life Sciences, Ocean University of China, Qingdao 266003)

Abstract In teleost, thyroid hormones (THs) regulate growth, development, and reproduction, under the modulation of the hypothalamus-pituitary-thyroid (HPT) axis. Recent research has implicated that multiple endocrine disturbing chemicals (EDCs) in the environment can interfere with the HPT axis of teleost through different pathways. In fish, the corticotropin-releasing hormone (CRH) produced in the hypothalamus stimulates the synthesis and secretion of the thyroid stimulating hormone (TSH) in the pituitary, which further increases the synthesis and secretion of extrathyroidal L-thyroxine (T_4) in the thyroid. T_4 binds to the transthyretin (TTR) in the plasma and is transported to the peripheral tissue. 3,3',5-triiodo-L-thyronine (T_3), the most active thyroid hormone, is formed by T_4 deiodination, and acts mainly by binding to the specific nuclear thyroid hormone receptors (TRs). On the basis of introducing the regulatory mechanisms of the HPT axis and the dynamic changes of THs in teleost, this study summarized the commonly-used indexes indicating the interference effects of EDCs on the HPT axis, in the aspects related to the synthesis, transportation, transformation, metabolism, and clearance of THs. These indexes involve the histological structure of thyroid, mRNA expressions of *crh* gene in the hypothalamus and *tsh β* in the pituitary, mRNA expressions of *nis*, *tg*, *tpo* genes in the thyroid, TTR levels in the plasma, iodothyronine deiodinases levels and mRNA expressions of *ugt1ab* and *sult1st5* genes in the peripheral tissues, TRs levels in the target tissue and THs levels in the plasma or the whole body homogenesis of fish. Furthermore, research emphasis and directions in this field include the development of biomarkers for the HPT axis, the selection of exposure time and dose of EDCs for *in vivo* tests, the establishment of evaluation systems combining both *in vivo* and *in vitro* tests, and the integration of indicators at both the microscopic and macroscopic levels, are also prospected in this study to provide more theoretical references for related investigation.

Key words Endocrine disrupting chemicals; Teleost; Hypothalamus-pituitary-thyroid axis; Thyroid hormone

① Corresponding author: RU Shaoguo, Email: rusg@ouc.edu.cn