Doi: 10.11840/j.issn.1001-6392.2021.05.001

外源污染物对硬骨鱼甲状腺干扰作用机制 的研究进展

田华, 霸婉玉 (中国海洋大学 海洋生命学院, 山东 青岛 266003)

摘 要:甲状腺激素在鱼类生长发育、变态、生殖、渗透调节以及摄食和营养代谢中发挥着重要作用,外源化合物对硬骨鱼的甲状腺干扰作用会导致发育和孵化延迟、运动性降低。本文首先对鱼类甲状腺激素的中枢调控、合成、转运、代谢和发挥作用的相关过程进行简要介绍,随后从核受体介导途径、非受体介导途径两个方面综述了外源污染物对硬骨鱼甲状腺的干扰作用机制,最后从物种特异性、检测指标、膜受体介导途径三个方面提出了目前研究的不足之处以及解决方法,以期为今后探究外源污染物对鱼类甲状腺系统干扰作用机制的研究提供更多的参考。

关键词:硬骨鱼;甲状腺干扰作用;核受体介导途径;膜受体介导途径
中图分类号:P735;Q89
文献标识码:A
文章编号:1001-6932(2021)05-0481-11

Progress in the mechanism of thyroid disrupting of exogenous pollutants on teleost

TIAN Hua, BA Wanyu

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

Abstract: Thyroid hormones are essential in the growth, metamorphosis, reproduction, osmoregulation, feeding, and metabolism of fish. Exogenous pollutant as a thyroid disruptor normally causes the delay of growth and hatching, as well as the decrease of motility in teleost. In this paper, we firstly described processes involved in central regulation, synthesis, transport, metabolism, and action of thyroid hormones. Then underlying mechanisms of exogenous pollutants on thyroid disruption in teleost in terms of nuclear receptor-mediated pathway and non-receptor-mediated pathwayare reviewed. Finally, the shortcomings and solutions are proposed from perspectives of species specificity, detection index, and membrane receptor-mediated pathway, aiming at providing more directions for exploring the mechanisms of thyroid-disrupting chemicals in fish species.

Keywords: teleost; thyroid disruption; nuclear receptor-mediated pathway; membrane receptor-mediated pathway

甲状腺激素(THs)是影响硬骨鱼生长发育、 变态、生殖、渗透调节和营养代谢等生理过程的关 键激素。鱼类THs的分泌受下丘脑-垂体-甲状腺 (HPT)轴的调节:下丘脑分泌促肾上腺皮质激素 释放激素(CRH)刺激垂体产生促甲状腺激素 (TSH),TSH调节甲状腺产生THs,THs通过反馈 机制调控CRH和TSH的合成以维持THs的稳态, THs 通过循环系统转运至外周组织或靶组织进行转 化代谢或与受体结合发挥作用(图1)(De Groef et al, 2006; Gilbert et al, 2020)。甲状腺干扰物 (TDCs)是指影响生物体甲状腺激素的合成、分 泌、运输、作用和代谢等过程的外源化合物 (Crofton et al, 2005)。由于水体环境易受到化学 物质的污染(污水处理厂废水、工业废水和农业径

基金项目:国家自然科学基金(41876121)

作者简介:田华(1983--),博士,副教授,主要从事生态毒理学研究。电子邮箱:tianhua@ouc.edu.cn

收稿日期: 2021-05-10; 修订日期: 2021-06-22

482

流),依赖其生活的鱼类可能直接暴露于 TDCs。本 文对近年来外源污染物对硬骨鱼甲状腺干扰作用机 制研究进行综述,以期为水体环境中 TDCs 的生态 风险评估提供参考。



图 1 鱼类甲状腺轴的调控机制(修改自 Gilbert 等(2020))

1 鱼类甲状腺轴

1.1 中枢调控

下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素(CRH) 刺激垂体产生促甲状腺激素(TSH),TSH 与甲状 腺滤泡上皮细胞细胞膜上的促甲状腺激素受体 (TSHR)结合刺激 THs的分泌。此外,THs水平能 够通过反馈机制调控 CRH 和 TSH 的合成与分泌, 以维持 THs 的稳态(Bernier et al, 2009)。

1.2 THs 合成与转运

鱼类的 THs 以碘和甲状腺球蛋白(Tg)来源 的酪氨酸残基为原料在甲状腺滤泡中合成。甲状腺 滤泡由单层的滤泡上皮细胞和胶质组成。鱼类摄取 的碘离子由钠-碘共同转运体(NIS)转运进入甲 状腺滤泡(Eales, 2019)。在胶质中经甲状腺过氧 化物酶(TPO)氧化、Tg碘化、酪氨酸残基偶联, 在甲状腺滤泡上皮细胞中经 Tg蛋白水解等过程, 最终合成大量 T₄和少量 T₃(Eales et al, 1993; Stathatos, 2012)。甲状腺转录因子 1(NKX2.1) 和配对盒基因 8(PAX8)能够协同激活 Tg、NIS 和 TPO 的转录(De Felice et al, 2004)。合成的 THs 99%以上通过甲状腺结合蛋白经循环系统转运 至靶组织发挥功能(Chopra et al, 1996)。鱼类甲 状腺结合蛋白主要包括白蛋白和运甲状腺素蛋白 (TTR),且 TTR 被认为是主要的载体蛋白(Prapunpoj et al, 2000)。

1.3 THs 转化代谢

脱碘反应:参与脱碘的脱碘酶 ID1、ID2、ID3 具有不同的催化特性(图 2)。其中 ID2 只具有外 环脱碘的功能,主要负责将 T₄转化为活性更高的 T₃,其次将 3,3',5'-三碘甲状腺原氨酸(reverse-T₃,rT₃)转化为 3,3'-二碘甲状腺原氨酸(3,3'-T₂)。 与 ID2 相反,ID3 只有内环脱碘的功能,将 THs 转 化为非活性产物(Burmeister et al, 1997)。ID1 兼 具外环和内环脱碘的功能。

葡萄糖醛酸化与硫酸化:尿苷二磷酸葡醛酸转移酶 (UGT)/酚磺基转移酶 (SULT)催化 THs 葡萄糖醛酸化/硫酸化,增加水溶性,促进 THs 的外排 (Visser, 1994; Peeters et al, 2005)。此外,少量的 THs 通过丙氨酸侧链的氧化脱氨、脱羧和醚键裂解途径进行代谢 (Wu et al, 2005)。



图 2 甲状腺激素的脱碘反应(修改自 Giammanco 等(2020))

1.4 THs 发挥生物学作用

THs 能够通过核受体介导的基因组途径(T₃) 和膜受体介导的非基因组途径(T₄和T₃)发挥生 物学作用。

基因组途径: T₃ 与核受体 TR 结合,识别并调 控靶基因的转录(Davies et al, 2005)。当缺乏 T₃ 时,甲状腺激素受体/视黄酸受体(TR/RXR)招募 核受体共抑制因子,抑制下游基因的转录(Shi, 2013; Singh et al, 2013)。当 T₃存在时,TR/RXR 诱导共抑制因子解离,招募共激活因子,激活靶基 因的转录(Wu et al, 2000; Ito et al, 2001; Astapova, 2016)_°

非基因组途径: T₃和 T₄ 通过与细胞膜上的整 合素 α β 3 结合,激活磷脂酰肌醇 3–激酶(PI3K)/ Akt 信号通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细 胞外信号调节激酶(ERK)信号通路(Hercbergs, 2019),介导细胞间的信号传导。此外,THs 还可 与细胞质、细胞器中的 TR 剪切异构体结合,介导 细胞内的信号传导(Liu et al, 2019)。

甲状腺激素的基因组和非基因组途径虽然存在 很多差异(表1),但二者并不是完全独立而是存 在交互作用的。

表1 基因组和非基因组途径比较

作用途径	效应速度	作用位点	配体	受体
基因组途径	慢	细胞核	T ₃	核受体 TR
非基因组途径	快	细胞膜、细胞质、细胞器	T_4 , T_3	细胞膜整合素 ανβ3、细胞质 TRα1 剪切异构体、线粒体 TR 异构体

2 甲状腺干扰物

由于 THs 在鱼类生长发育、变态、生殖、渗透调节和营养代谢等多个生理过程中发挥着重要的作用,外源化合物对鱼类的甲状腺干扰效应不容忽视。已有研究证实,多氯联苯 (PCBs)、多溴联苯醚 (PBDE)、邻苯二甲酸酯、全氟/多氟烷基物质、农药、医药代谢物和双酚类物质等多种环境化学物质均能够干扰硬骨鱼甲状腺系统,表2列出了具有

甲状腺干扰效应的部分常见 TDCs。

研究表明,TDCs 会严重干扰鱼类胚胎和仔鱼的发育和变态,导致发育和孵化延迟、运动性降低乃至畸形(Heijlen et al, 2014; Macaulay et al, 2015; Houbrechts et al, 2016; Shi et al, 2010; Zhu et al, 2018)。如将受精后斑马鱼分别暴露于1 μ g/L、10 μ g/L 和 100 μ g/L 双酚 S (BPS) 后 2 h (2 hpf) 至 120 d (120 dpf),其子代中过量的母源T₃会导致胚胎发育和孵化延迟、运动能力受损、神经发育受损以及色素沉着不足,表明 BPS 的甲

40卷

类别	化合物	剂量	受试生物	暴露时期	甲状腺干扰作用	参考文献
多氯联苯	Aroclor 1254	$100^{*}, 1\ 000^{*}$ ng•L ⁻¹	褐牙鲆	3~41 dph (仔鱼-幼鱼变态期)	扰乱变态过程整鱼 THs 水平	Dong et al, 2017
多溴联苯醚	2,2',4,4'-四溴 二苯醚	10, 100 μg·L ⁻¹	斑纹隐 小鳉	<8 hpf~7 dph (胚胎–仔鱼)	整鱼 T ₄ ↓, T ₃ ↑; HPT 轴基因表达 改变	Kang et al, 2017
	2,2′,4,4′,5– 五溴二苯醚	24.1 [*] ng•g⁻¹ 湿 重鱼体	大马哈鱼	幼鱼喂食暴露 40 d	血浆 T₄↓	Arkoosh et al, 2017
邻苯二甲酸 酯	邻苯二甲酸单– 2–乙基己基酯	200 $\mu g \cdot L^{-1}$	斑马鱼	2~168 hpf (胚胎-仔鱼)	整鱼 T ₄ ↓, T ₃ ↑; HPT 轴基因表达 改变	Zhai et al, 2014
全氟/多氟 烷基物质	全氟辛酸	0.01, 0.1, 1, 10 mg·L ⁻¹	河虹银汉鱼	成鱼暴露 14 d	血浆 T₄↑, T₃↓	Miranda et al, 2020
	全氟辛烷磺酸	250 μg·L ⁻¹	斑马鱼	8 hpf~120 dph(胚胎- 仔鱼)	整鱼 T ₄ ↓; HPT 轴基因表达改变; 甲状腺滤泡组织病理学改变	Chen et al, 2018
	6:2 氯化聚氟 醚磺酸盐	$5^*, 50^* \mu g \cdot L^{-1}$	斑马鱼	5月龄成鱼暴露 180 d	血浆 T₄↓, T₃↑; HPT 轴基因表达 改变	Shi et al, 2019
	全氟聚醚羧酸	40~2 400 mg·L ⁻¹	斑马鱼	0.25~5 dpf(胚胎-仔鱼)	整鱼 T ₄ ↓, T ₃ ↓; UDP 葡萄糖醛酸 转移酶 1 家族 a, b(<i>ugt1ab</i> , THs 代 谢相关)基因表达↑	Wang et al, 2020
农药/杀虫 剂	久效磷	$0.01^*, 0.1, 1.0$ mg·L ⁻¹	金鱼	21 d	血浆 TT ₃ ↓; HPT 轴基因表达改变; 甲状腺滤泡组织病理学改变	Zhang et al, 2013
	联苯菊酯	1 [*] ,3,10 μg·L ⁻¹	斑马鱼	2~72 hpf(胚胎)	整鱼 T₄↓, T₃↑;HPT 轴基因表达 改变	Tu et al, 2016
	高效氯氟氰菊酯	1 [*] ,3,10 μg·L ⁻¹	斑马鱼	2~72 hpf(胚胎)	整鱼 T₄↑, T₃↑;HPT 轴基因表达 改变	Tu et al, 2016
	乙草胺	30,100, 300 μg·L ⁻¹	斑马鱼	7~21 dpf(胚胎-仔鱼)	整鱼 T₄↑, T₃↓;HPT 轴基因表达 改变	Yang et al, 2016
		1 [*] , 2 [*] , 10 [*] , 50 [*] μg·L ⁻¹	斑马鱼	1 hpf 暴露 5 d(胚胎- 仔鱼)	整鱼 T ₄ 和 T ₃ 改变; HPT 轴基因表 达改变; 不同对映异构体毒性不同	Xu et al, 2019
	<i>o</i> , <i>p</i> ′–DDT	$0.1^*, 1^*, 10 \ \mu g \cdot L^{-1}$	斑马鱼	4 hpf~7 dpf(胚胎- 仔鱼)	整鱼 T₄↑, T₃↑; HPT 轴基因表 达改变	Wu et al, 2019
	<i>p</i> , <i>p′</i> -DDT	$0.5, 5, 50 \ \mu g \cdot L^{-1}$	斑马鱼	4 hpf~7 dpf(胚胎- 仔鱼)	整鱼 T₄↓, T₃↓; HPT 轴基因表 达改变	Wu et al, 2019
	五氯苯酚	$10^* \mu g \cdot L^{-1}$	斑马鱼	单细胞期胚胎暴露 96 h (胚胎-仔鱼)	整鱼 T₄↓, T₃↑; HPT 轴基因表达 改变	Cheng et al, 2015
	亚砷酸钠	0.5^* , 2.1^* , $4.2^* \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$	斑马鱼	成鱼暴露 48 h	整鱼 T₄↑; HPT 轴基因表达改变	Sun et al, 2015
	三唑锡	0.36 ng•L ⁻¹	斑马鱼	2 dhf~30 dph(胚胎- 仔鱼)	整鱼 fT ₄ ↑, fT ₃ ↓; ID2 蛋白↓; 扰 乱甲状腺激素信号通路(转录组测序)	Jiao et al, 2019
亚硝酸盐	亚硝酸钠	0.5,1,4, 16 mg·L ⁻¹	草鱼	96 h	血浆 T₄改变, fT₄↓, T₃↓, fT₃↓; ID1、ID3 活性↑; 甲状腺滤泡胶质 缺失	Xiao et al, 2017
苯酚衍生物	2,4,6-三溴苯酚	10,100 μg·L ⁻¹	斑马鱼	2~144 hpf(胚胎-仔鱼)	整鱼 T ₄ ↑, T ₃ ↑; HPT 轴基因表达 改变; TTR 蛋白表达水平↑	Fu et al, 2020
医药代谢物	氨基脲	10 [*] , 100 [*] , 1 000 μg·L ⁻¹	褐牙鲆	受精卵至 55 dph	整鱼 T₄↑, T₃↑; HPT 轴基因表达 改变	Yue et al, 2017
双酚类物质	双酚 A	$1~000 \ \mu g \cdot L^{-1}$	喀拉鲃	二年龄处女雌鱼暴露 14 d	血浆 T₄↓,T₃↓	Faheem et al, 2017
		$0.4 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$	斑马鱼	<4~120 hpf	整鱼 T₄ 不变, T₃↑; HPT 轴基因 表达改变	Lee et al, 2019
	双酚 S	$1^*, 10^*, 100 \ \mu g \cdot L^{-1}$	斑马鱼	2 hpf~120 dpf(胚胎- 成鱼)	雌鱼血浆 $T_4 \downarrow$, $T_3 \uparrow$; 雄鱼 $T_4 $	Wei et al, 2018
	双酚 F	20,200 $\mu g \cdot L^{-1}$	斑马鱼	2~144 hpf(胚胎-仔鱼)	整鱼 T ₄ ↓, T ₃ ↑; TSH↑; HPT 轴基 因表达改变	Huang et al, 2016
	双酚 AF	50,500 $\mu g \cdot L^{-1}$	斑马鱼	2~168 hpf(胚胎-仔鱼)	整鱼 TT₄↓, TT₃↓; fT₄↓, fT₃↓; HPT 轴基因表达改变	Tang et al, 2015

表 2 部分常见甲状腺干扰物

注:*指示有影响的环境相关浓度;暴露时期如无特殊说明,即为水体暴露;hpf:受精后小时;dpf:孵化后天;↑:显著升高;↓:显著 降低; TT₃: 总 T₃; TT₄: 总 T₄; fT₄: 游离 T₄; fT₃: 游离 T₃; HPT 轴: 下丘脑-垂体-甲状腺轴; DDT: 二氯二苯三氯乙烷(滴滴涕)

状腺干扰作用能够跨代传递(Wei et al, 2018)。 100 μg/L 氨基脲显著提高了褐牙鲆仔鱼的 T₄ 和 T₃ 水平,促进了褐牙鲆仔鱼变态,导致完成变态的 时间比对照组提前了2d (Yue et al, 2017)。而 100 ng/L 和 1 000 ng/L 商品化多氯联苯化合物 Aroclor 1254 从褐牙鲆仔鱼孵化后 3 d 开始暴露至 39 d, 延迟了此变态发育过程中鱼体 THs 到达峰值 的时间,并降低了峰值时 THs 的含量,从而抑制 了褐牙鲆的变态进程。与鱼类相比,虽然两栖类从 幼体到成体的变态过程通常更为剧烈,但鱼类的变 态发育对外源污染物显示出了更高的敏感性(Dong et al, 2017)。Pickford 等(2003)报道 497 µg/L 双酚 A (BPA) 暴露非洲爪蟾(Xenopus laevis) 幼 体,对其变态发育并未产生明显影响。而低浓度的 BPA (200 µg/L) 暴露青鳉 (Oryzias latipes) 受精 卵,通过甲状腺激素途径显著加速了早期胚胎发 育,并提前了胚胎的孵化时间(Rama-krishnan et al, 2008)。Weltje 等(2013)系统地比较了两栖 动物和鱼类对 55 种环境化学品的相对敏感性,发 现鱼类和两栖动物的毒性数据是高度相关的,并且 鱼类比两栖动物对环境化学品更敏感。因此,作者 指出在对水体中的外源污染物进行风险评估时,没 有必要进行额外的两栖动物测试。此外, 鱼类的变 态发育周期通常比两栖类更短,为探究外源污染物 对变态发育的影响提供了便利。综上,探究外源污 染物对鱼类的甲状腺干扰作用有着充分的科学依据 和生态价值。

3 外源污染物干扰硬骨鱼甲状腺轴的 作用机制

3.1 核受体介导途径

Shi 等(2019)发现 5 μ g/L 氯化多氟醚磺酸盐 暴露 5 月龄的斑马鱼 180 d, 会显著上调雄鱼脑中 $tr\beta$ 的基因表达,但对雄鱼肝脏中 $tr\beta$ mRNA 水平无 显著影响。而在雌鱼中, $tr\beta$ 基因表达仅在肝脏组 织中出现了上调,脑中未受影响。Chen 等(2018) 将受精后的斑马鱼胚胎暴露于 250 μ g/L 全氟辛烷 磺酸至 120 dpf, 肝脏中 $tr\alpha$ 和 $tr\beta$ 的表达显著降 低,脑中 $tr\beta$ 的表达显著降低,而脑中 $tr\alpha$ 的表达 未受影响。以上研究表明 TDCs 对核受体 TRs 基因 表达的影响在鱼类的不同性别、不同组织中存在差 异,且与 TRs 的不同亚型有关。

某些 TDCs 与甲状腺激素的结构相似,能够与 核受体 TR 结合,通过模拟或拮抗 T₃来发挥甲状腺 的干扰作用(Boas et al, 2012)。如双酚类物质、 多溴联苯醚 (PBDEs)、羟基化多溴联苯醚 (HO-PBDEs)、乙草胺、联苯菊酯和高效氯氟氰菊酯通 过与 T, 竞争结合 TR 干扰靶基因的调控, 破坏甲状 腺激素的信号传导途径(Lin et al, 2011; Zhang et al, 2018a)。Li 等(2010)通过分子对接发现18 个 HO-PBDEs 同系物通过氢键、疏水和 π-π 相互 作用与 TRβ 受体结合,确定了核受体介导途径是 HO-PBDEs 产生甲状腺干扰效应的作用机制(Li et al, 2010)。随后, Ren 等(2013)发现低溴化合 物 (2'-OH-BDE-28、3'-OH-BDE-28、5-OH-BDE-47、6-OH-BDE-47) 与 TR 的结合位点处于 活性口袋的内侧,作为 TR 激动剂发挥作用,而高 溴化合物(3-OH-BDE-100、3′-OH-BDE-154、 4-OH-BDE-188) 与 TR 的相互位点处于活性口袋的 外侧,作为TR拮抗剂发挥作用。由此推测OH-PBDEs 甲状腺干扰作用的差异(TR 激动剂/TR 拮抗 剂)可能是由化合物与受体的结合构型不同所致。

3.2 非受体介导途径

一些 TDCs 既不能激动或抑制核/膜受体的功能,又不影响核/膜受体基因的表达,但仍表现出了较强的甲状腺干扰效应,这表明 TDCs 可能通过 非受体途径发挥作用(Suvorov et al, 2011)。TDCs 非受体途径主要包括:影响 THs 合成、转运和代 谢,影响 HPT 轴的反馈调节(Meerts et al, 2000; Ulrich, 2003; Schriks et al, 2007; Leung et al, 2010; Demeneix, 2014)。

3.2.1 影响 THs 合成

(1) 影响 THs 合成相关基因表达

30 μg/L 和 300 μg/L 乙草胺暴露受精后 7 d 的 斑马鱼 14 d, tpo 基因表达显著上调,作者认为 tpo 基因表达水平的上调促进 THs 的合成,导致了游 离 T₄ 水平升高(Yang et al, 2016)。28 nmol/L 有 机氯杀虫剂 o,p'-DDT 暴露斑马鱼胚胎 7 d,通过 上调 tg、nis、tpo 的转录水平来增加 THs 的含量 (Wu et al, 2019)。邻苯二甲酸单-2-乙基己基酯 (MEHP) 暴露斑马鱼胚胎/仔鱼,显著诱导了 nkx2.1、pax8、tshβ、nis 和 tg 的转录,促进了 THs 的合成,导致总 T₃含量显著增加。联苯菊酯、 BDE-209、TDCPP 和 DE-71 暴露斑马鱼仔鱼导致 *pax8*上调,但T₄水平降低,*pax8*上调被认为是甲状腺启动补偿机制以合成更多THs(Yu et al, 2010; Chen et al, 2012; Wang et al, 2013; Tu et al, 2016)。

(2) 影响甲状腺滤泡组织形态学

TDCs 通常可以促进鱼类甲状腺组织的增生来 补偿 THs 水平的降低。Tang 等(2020)报道 30 µg/L、 100 µg/L 和 300 µg/L 的三氯生暴露斑马鱼受精卵 (自然交配后 30 min 内收集) 至孵化后 120 d,鱼体 (不包括头部)游离 T₄水平显著降低而且滤泡上皮 细胞发生肥大和增生。作者推测暴露过程中 THs 水平降低引发的负反馈调节导致了甲状腺滤泡组织 形态学的上述变化。Liu等(2015b)报道环境相 关浓度的微囊藻毒素-LR(25 µg/L)暴露一月龄幼 年斑马鱼 28 d,显著降低了仔鱼体内的 T₃ 水平, 并且由此激活的负反馈调节造成了甲状腺滤泡上皮 细胞的肥大(细胞和细胞核增大)和增生(细胞数 目增多)。除斑马鱼外, 50 µg/L 和 500 µg/L 微囊 藻毒素-LR 暴露中国稀有鮈鲫(Gobiocypris rarus)、 100 ng/L 和 1 000 ng/L 多氯联苯 (Aroclor 1254) 暴 露牙鲆 (Paralichthys olivaceus) 以及 40 mg/L 六价 铬暴露翠鳢(Channa punctatus)均造成了鱼体 THs 水平紊乱和甲状腺滤泡组织形态学的改变(甲状腺 滤泡增生、上皮细胞肥大和胶质缺失) (Dong et al, 2014; Liu et al, 2015a; Mishra et al, 2015) .

(3) 影响 HPT 轴的反馈调节

Wu 等(2019)报道 5 μg/L 有机氯杀虫剂 p, p'-DDT 暴露斑马鱼(4 hpf)至 7 dpf 显著降低了 仔鱼 T₄和 T₃水平,上调了 *crh*和 *tsh*β 基因的表达, 推测是通过 HPT 轴的反馈调控以补偿 THs 降低带 来的影响(Wu et al, 2019)。类似地,双酚 S(BPS) 暴露斑马鱼仔鱼后,T₄浓度呈剂量依赖性降低, 而 *crh* 基因水平上调且 TSH 含量增加(Zhang et al, 2017)。斑马鱼仔鱼暴露于联苯菊酯、多溴联 苯醚同系物(BDE-209)和三唑类杀菌剂(己唑醇 和戊唑醇),也观察到类似的结果(Chen et al, 2012; Yu et al, 2013; Tu et al, 2016)。

3.2.2 影响 THs 转运

运甲状腺素蛋白 TTR 被认为是 TDCs 的重要分 子靶标之一(Brouwer et al, 1998; Morgado et al, 2007b)。TDCs 能够通过影响 *ttr* 基因表达水平、干 扰 THs 与 TTR 的结合来影响 THs 的生物利用度。 (1) 影响 ttr 基因表达

高浓度的丁草胺(0.032 mg/L)和三唑酮(0.941 0 mg/L)单独暴露以及较低浓度的联合暴露(0.016 mg/L 丁草胺与 0.470 5 mg/L 三唑酮)均能诱导斑马鱼仔鱼 ttr 基因表达水平上调,从而使更多TTR 与游离 THs 相结合,导致内源 THs 的生物利用度降低(Cao et al, 2016)。同样地,0.9 mol/L和 2.0 mol/L氟化钠暴露斑马鱼 45 d,均导致斑马鱼头部 ttr 转录水平显著升高(Chen et al, 2016)。而乙草胺暴露斑马鱼仔鱼导致 ttr 转录水平下调,这可能导致游离 T₄ 水平升高(Yang et al, 2016)。

(2) 与 THs 竞争结合 TTR

在哺乳动物、鸟类、两栖动物和鱼类中,许多 化合物已显示出结合 TTR 的能力(Brouwer et al, 1998; Yamauchi et al, 2000; Ikonomou et al, 2002; Ishihara et al, 2003; Brown et al, 2004)。 例如, Morgado 等(2007)报道在重组海鲷 TTR 竞 争性结合实验中,溴化阻燃剂(四溴双酚 A 和多 溴二苯醚 BDE-49、47、99)能够与 T₃竞争性结合 TTR,其亲和力甚至高于天然配体 T₃。

3.2.3 影响 THs 代谢

目前有关 TDCs 影响硬骨鱼 THs 代谢的研究主要聚焦于脱碘反应,其次为葡萄糖醛酸化和硫酸化。

(1) 影响脱碘反应

多项研究表明,鱼类脱碘酶对 TDCs 暴露极为 敏感,脱碘酶基因表达、蛋白水平或酶活性的变化 直接导致体内 THs 水平失衡。例如,Yang 等 (2016)报道 300 μg/L 乙草胺暴露 7 dpf 的斑马鱼 14 d,仔鱼整鱼 *id1* 基因表达明显下调,由此推测 *id1* 的下调在一定程度上导致了 T₄转化为 T₃ 的速 度减慢,从而导致 T₄ 水平升高,T₃ 水平降低 (Yang et al, 2016)。10 μg/L 联苯菊酯暴露斑马鱼 (2 hpf)至 72 hpf,导致仔鱼整鱼 *id2* 基因表达上 调,而对 *id1* 基因表达无显著影响,作者认为 *id2* 基因上调会促进 T₄向 T₃ 的转化,是 T₄ 水平降低和 T₃ 水平升高的部分原因(Tu et al, 2016)。表 3 归 纳了 TDCs 对鱼类脱碘酶的影响。

(2) 影响葡萄糖醛酸化和硫酸化

除了脱碘反应,葡萄糖醛酸化和硫酸化也参与 THs代谢。Tu等(2016)发现10µg/L联苯菊酯暴 露斑马鱼胚胎2~72 hpf,上调了仔鱼尿苷二磷酸 葡萄糖醛酸转移酶1ab(ugt1ab)基因表达,作者

http://hytb.nmdis.org.cn

487

		表 3	甲状腺十扰物对鱼类脱的	嶼酶的影响			
脱碘酶的变化 (基因/蛋白/酶活)	化合物	剂量	对脱碘酶的影响	受试生物	暴露时期	组织	参考文献
基因	乙草胺	300 μg·L ⁻¹	$\mathit{id1}\downarrow$, $\mathit{id2}$ 不变	斑马鱼	7~21 dpf	整鱼	Yang et al, 2016
基因	联苯菊酯	$10 \ \mu g \cdot L^{-1}$	id2↑, id1不变	斑马鱼	2~72 hpf	整鱼	Tu et al, 2016
基因	氨基脲	1, 10, 100 μg·L ⁻¹ 1 000 μg·L ⁻¹	$id3\downarrow$ $id1\uparrow$, $id2\downarrow$	褐牙鲆	受精卵~53 dph	肝脏	Yue et al, 2017
基因	2,2', 4,4'-四溴 二苯醚	1 000 μg·L ⁻¹ 10, 100 μg·L ⁻¹	<i>id1, id2</i> 和 <i>id3</i> 均↑ <i>id1</i> 不变, <i>id2</i> ↑, <i>id3</i> ↑	斑纹隐小鳉	受精卵(<8 hpf) ~7 dph	整鱼	Kang et al, 2017
基因	五氯苯甲醚	1 μg·L ⁻¹	id1不变, id2不变, id3 ↑	斑马鱼	胚胎(96 hpf) 96 h	整鱼	Cheng et al, 2015
		10 μg·L ⁻¹	<i>id1</i> 不变, <i>id2</i> ↓, <i>id3</i> ↑				
基因	五氯苯酚	1 μg·L ⁻¹ 10 μg·L ⁻¹	<i>id1</i> 不变, <i>id2</i> ↓, <i>id3</i> ↑ <i>id1</i> 不变, <i>id2</i> ↓, <i>id3</i> ↑	斑马鱼	胚胎(96 hpf) 96 h	整鱼	Cheng et al, 2015
基因	2,4,6-三溴苯酚	1, 10, 100 μg·L ⁻¹	$id1\downarrow$, $id2\downarrow$, $id3\downarrow$	斑马鱼	2~144 hpf	整鱼	Fu et al, 2020
基因	亚砷酸钠	1.0 mg·L ⁻¹ 2.1 mg·L ⁻¹ 4.2 mg·L ⁻¹	id1↓, id2 不变 id1 不变, id2↓ id1↓, id2↓	成年雄性斑 马鱼	暴露 48 h	脑和肝脏	Sun et al, 2015
酶活	亚硝酸钠	$\begin{array}{c} 0.5 \ \mathrm{mg} \cdot \mathrm{L}^{-1} \\ 1 \ \mathrm{mg} \cdot \mathrm{L}^{-1} \\ 4 \ \mathrm{mg} \cdot \mathrm{L}^{-1} \\ 16 \ \mathrm{mg} \cdot \mathrm{L}^{-1} \end{array}$	ID1↑, ID2不变, ID3 ↑ID1↑, ID2不变, ID3↑ID1↑, ID2不变, ID3↑ID1↑, ID2不变, ID3↑ID1↑, ID2和 ID3不变	草鱼	暴露 96 h	肝脏	Xiao et al, 2017
酶活	微囊藻毒素-LR	50 μg·L ⁻¹ 100 μg·L ⁻¹ 200 μg·L ⁻¹ 400 μg·L ⁻¹	ID1 不变, ID2 ↑, ID3 ↓ ID1 ↑, ID2 ↑, ID3 ↓ ID1 ↑, ID2 ↑, ID3 ↓ ID1 ↑, ID2 ↑, ID3 ↓ ID1 ↑, ID2 不变, ID3 ↓	斑马鱼	—月龄幼鱼暴露 96 h	整鱼	Hu et al, 2020
	微囊藻毒素-LR	1 μg·L ⁻¹ 5 μg·L ⁻¹ 25 μg·L ⁻¹	ID1, ID2 和 ID3 均不变 ID2↓, ID1 和 ID3 不变 ID1 和 ID2↓, ID3 不变	斑马鱼	一月龄幼鱼暴露 28 d	整鱼	Liu et al, 2015b
蛋白	三唑锡	0.36 ng•L ⁻¹	ID2 蛋白水平降低	斑马鱼	2 hpf~30 dph	整鱼	Jiao et al, 2019

注: ↓表示下调; ↑表示上调

认为 ugt1ab 的上调可能促进 T₄ 的代谢而降低其在 仔鱼体内的水平。同样,邻苯二甲酸单乙基己基酯 和 BPS 暴露斑马鱼均显著上调了ugt1ab 基因的表 达,作者认为 UGT 催化 T₄ 的代谢导致了 T₄ 水平的 降低 (Zhai et al, 2014; Zhang et al, 2017)。迄今 为止,有关 TDCs 对鱼类 SULT 影响的研究有限。 最新研究表明:全氟辛酸及其替代物全氟聚醚羧酸 暴露斑马鱼, ugt1ab、sult1 和 sult5 基因表达水平 上调,导致斑马鱼 THs 含量降低 (Wang et al, 2020)。

展望 4

4.1 甲状腺干扰作用可能具有物种特异性

虽然甲状腺轴在不同物种中相对保守,但仍有

部分关键调控因子存在物种差异性。例如,在哺乳 动物中,刺激 TSH 分泌的上游调控因子主要是促 甲状腺激素释放激素 (TRH); 而对于大多数硬骨 鱼、成年爬行动物和鸟类,上游调控因子则主要是 CRH (Bernier et al, 2009)。在哺乳动物中, 甲状 腺结合蛋白包括甲状腺素结合球蛋白 (TBG)、 TTR 和白蛋白; 而在鱼类中尚未发现 TBG, 且鱼 类 TTR 与人 TTR 氨基酸序列同源性较低(Prapunpoj et al, 2000)。这可能会导致外源化合物的甲 状腺干扰效力在不同物种间也存在差异。例如, Zhang 等(2018b)通过晶体结构对比发现,人 TTR 的第117 位为丝氨酸(Ser), 而金头鲷 TTR 的第117位为苏氨酸(Thr), Ser与配体的静电相 互作用超过 Thr,导致极性的 TDCs 与金头鲷 TTR 的亲和力比人 TTR 低 500 倍以上。因此,不能轻

易将外源化合物对哺乳动物的甲状腺干扰作用外推 至鱼类。

4.2 关注 TDCs 对关键调控因子蛋白水平及酶活的 影响

由于鱼类甲状腺系统的复杂性, TDCs 能够从 HPT 轴的多个位点发挥甲状腺干扰效应。每个位 点都需要关键调控因子的参与(包括 TPO、IDs、 SULT、UGT、TR、整合素 αvβ3 和 TTR 等)。当前 研究人员在探究 TDCs 的作用机制时大多只关注于 关键调控因子的基因转录水平, 而忽视了 TDCs 对 蛋白水平和酶活性的影响。例如, 前文总结了 TDCs 对 THs 合成相关基因表达的影响, 但是鲜有 TDCs 影响 THs 合成酶蛋白水平/活性的报道; 表 3 归纳 了 TDCs 对鱼类脱碘酶的影响,发现绝大多数研究 仅以脱碘酶 mRNA 水平为检测指标, 而以脱碘酶 蛋白含量或酶活为终点指标的研究相当有限。然 而,从 DNA 到蛋白质需要经过转录水平调控、翻 译水平调控和翻译后水平调控。因此,基因转录水 平并不能准确反映蛋白水平的变化。以 TTR 为例, 0.3 µg/L、1 µg/L、10 µg/L 和 100 µg/L TBP 暴露斑 马鱼, 基因定量结果显示只有 100 µg/L TBP 导致 ttr 基因转录水平上调, 而蛋白免疫印迹结果显示 0.3 µg/L、10 µg/L 和 100 µg/L TBP 均导致TTR 蛋白 表达量显著增加(Fu et al, 2020)。因此,在探究 TDCs 的作用机制时, 除测定基因转录水平外, 也 应当关注关键调控因子蛋白水平及酶活性的变化, 以期更为科学地揭示 TDCs 的作用靶点,更为真实 地反映其剂量-效应关系。

4.3 探讨 TDCs 通过膜受体介导途径发挥甲状腺干 扰作用

近三年的研究表明,TDCs 的受体介导途径并 不只局限于核受体介导途径,还能够通过膜受体介 导的非基因组途径发挥甲状腺干扰作用。例如,体 外实验发现磷酸三(2,3-二氯丙基)酯(TDCPP) 及其主要代谢物磷酸二(1,3-二氯异丙基)酯 (BDCPP)具有甲状腺干扰效应,但TDCPP和 BDCPP并不能与核受体TRβ相互作用,而同位素 竞争结合实验和分子对接发现TDCPP和BDCPP与 整合素 αvβ3 有很强的结合能力,并且在与整合素 αvβ3 结合后诱导了 MAPK/ERK 信号通路的上调 (Li et al, 2014, 2020; Sheng et al, 2019)。而邻 苯二甲酸酯类和双酚类化合物的作用机制同时涉及 核受体介导途径与膜受体介导途径。因此, 膜受体 介导途径成为探究 TDCs 甲状腺干扰作用机制的新 切入点。

参考文献

- ARKOOSH M R, VAN GAEST A L, STRICKLAND S A, et al, 2017. Alteration of thyroid hormone concentrations in juvenile chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) exposed to polybrominated diphenyl ethers, BDE–47 and BDE–99[J]. Chemosphere, 171: 1–8.
- ASTAPOVA I, 2016. Role of co-regulators in metabolic and transcriptional actions of thyroid hormone[J]. J Mol Endocrinol, 56(3): 73–97.
- BERNIER N J, FLIK G, KLAREN P H M, 2009. Regulation and contribution of the corticotropic, melanotropic and thyrotropic axes to the stress response in fishes[J]. Fish Physiology, 28: 235–311.
- BOAS M, FELDT-RASMUSSEN U, MAIN K M, 2012. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 355(2): 240–248.
- BROUWER A, MORSE D C, LANS M C, et al, 1998. Interactions of persistent environmental organohalogens with the thyroid hormone system: mechanisms and possible consequences for animal and human health[J]. Toxicology and Industrial Health, 14(1–2): 59–84.
- BROWN S B, ADAMS B A, CYR D G, et al, 2004. Contaminant effects on the teleost fish thyroid[J]. Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal, 23(7): 1680–1701.
- BURMEISTER L A, PACHUCKI J, ST. GERMAIN D L, 1997. Thyroid hormones inhibit type 2 iodothyronine deiodinase in the rat cerebral cortex by both pre-and posttranslational mechanisms[J]. Endocrinology, 138(12): 5231–5237.
- CAO C, WANG Q, JIAO F, et al, 2016. Impact of co-exposure with butachlor and triadimefon on thyroid endocrine system in larval zebrafish[J]. Experimental and Toxicologic Pathology, 68(8): 463–469.
- CHEN J, XUE W, CAO J, et al, 2016. Fluoride caused thyroid endocrine disruption in male zebrafish (*Danio rerio*)[J]. Aquatic Toxicology, 171:48-58.
- CHEN J, ZHENG L, TIAN L, et al, 2018. Chronic PFOS Exposure Disrupts Thyroid Structure and Function in Zebrafish[J]. Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology, 101(1): 75–79.
- CHEN Q, YU L, YANG L, et al, 2012. Bioconcentration and metabolism of decabromodiphenyl ether (BDE-209) result in thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae[J]. Aquatic Toxicology, 110: 141-148.
- CHENG Y, EKKER M, CHAN H M, 2015. Relative developmental toxicities of pentachloroanisole and pentachlorophenol in a zebrafish model (*Danio rerio*)[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 112: 7– 14.
- CHOPRA I J, TAING P, MIKUS L, 1996. Direct determination of free triiodothyronine (T3) in undiluted serum by equilibrium dialysis/radioimmunoassay (RIA)[J]. Thyroid, 6(4): 255–259.
- CROFTON K M, CRAFT E S, HEDGE J M, et al, 2005. Thyroid-hormone-disrupting chemicals: evidence for dose-dependent additivity

or synergism[J]. Environmental Health Perspectives, 113(11): 1549–1554.

- DAVIES T F, ANDO T, LIN R Y, et al, 2005. Thyrotropin receptor–asso– ciated diseases: from adenomata to Gravesdisease [J]. The Journal of Clinical Investigation, 115(8): 1972–1983.
- DE FELICE M, DI LAURO R, 2004. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms[J]. Endocrine Reviews, 25 (5): 722–746.
- DE GROEF B, VAN DER GEYTEN S, DARRAS V M, et al, 2006, Role of corticotropin-releasing hormone as a thyrotropin-releasing factor in non-mammalian vertebrates[J]. General and Comparative Endocrinology, 146(1): 62–68.
- DONG Y, ZHANG X, TIAN H, et al, 2017. Effects of polychlorinated biphenyls on metamorphosis of a marine fish Japanese flounder (*Par-alichthysolivaceus*) in relation to thyroid disruption[J]. Marine Pollution Bulletin, 119(1): 325–331.
- EALES J G,2019. The relationship between ingested thyroid hormones, thyroid homeostasis and iodine metabolism in humans and teleost fish[J]. General and Comparative Endocrinology, 280.
- EALES J G, MACLATCHY D L, SWEETING R M, 1993. Thyroid hormone deiodinase systems in salmonids, and their involvement in the regulation of thyroidal status[J]. Fish Physiology and Biochemistry, 11(1–6): 313–321.
- FAHEEM M, KHALIQ S, AHMAD H U, et al, 2017. Bisphenol-A (BPA) Alters Plasma Thyroid Hormones and Sex Steroids in Female Pakistani Major Carp (*Catlacatla; Cyprinidae*)[J]. Pakistan Veterinary Journal, 37(3).
- FU J, GUO Y, WANG M, et al, 2020. Bioconcentration of 2, 4, 6–tribro– mophenol (TBP) and thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 206: 111207.
- GIAMMANCO M, DI LIEGRO C M, SCHIERA G, et al, 2020. Genomic and non-genomic mechanisms of action of thyroid hormones and their catabolite 3, 5-diiodo-l-thyronine in mammals[J]. International Journal of Molecular Sciences, 21(11): 4140.
- GILBERT M E, O'SHAUGHNESSY K L, AXELSTAD M. 2020. Regulation of Thyroid –disrupting Chemicals to Protect the Developing Brain[J]. Endocrinology, 161(10): bqaa106.
- HEIJLEN M, HOUBRECHTS A M, BAGCI E, et al, 2014. Knockdown of type 3 iodothyronine deiodinase severely perturbs both embryonic and early larval development in zebrafish[J]. Endocrinology, 155(4): 1547–1559.
- HERCBERGS A, 2019. Clinical implications and impact of discovery of the thyroid hormone receptor on integrin αvβ3–a review [J]. Frontiers in Endocrinology, 10: 565.
- HOUBRECHTS A M, DELARUEJ, Gabriëls I J, et al, 2016. Permanent deiodinase type 2 deficiency strongly perturbs zebrafish development, growth, and fertility[J]. Endocrinology, 157(9): 3668–3681.
- HU Q, LIU Z, GAO Y, et al, 2020. Waterborne exposure to microcystin-LR alters thyroid hormone levels, iodothyronine deiodinase activities, and gene transcriptions in juvenile zebrafish (*Danio rerio*)[J].

Chemosphere, 241: 125037.

- HUANG G, TIAN X, FANG X, et al, 2016. Waterborne exposure to bisphenol F causes thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae [J]. Chemosphere, 147: 188–194.
- IKONOMOU M G, RAYNE S, FISCHER M, et al, 2002. Occurrence and congener profiles of polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in environmental samples from coastal British Columbia, Canada [J]. Chemosphere, 46(5): 649–663.
- ISHIHARA A, NISHIYAMA N, SUGIYAMA S, et al, 2003. The effect of endocrine disrupting chemicals on thyroid hormone binding to Japanese quail transthyretin and thyroid hormone receptor [J]. General and Comparative Endocrinology, 134(1): 36–43.
- ITO M, ROEDER R G, 2001. The TRAP/SMCC/Mediator complex and thyroid hormone receptor function [J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 12(3): 127–134.
- JIAO F, QIAO K, JIANG Y, et al, 2019. Integrated thyroid endocrine disrupting effect on zebrafish (*Danio rario*) larvae via simultaneously repressing type II iodothyronine deiodinase and activating thyroid receptor-mediated signaling following waterborne exposure to trace azocyclotin[J]. Environmental Pollution, 255: 113328.
- KANG H M, LEE Y H, KIM B M, et al, 2017. Adverse effects of BDE–47 on in vivo developmental parameters, thyroid hormones, and expres– sion of hypothalamus–pituitary–thyroid (HPT) axis genes in larvae of the self–fertilizing fish *Kryptolebias marmoratus*[J]. Chemosphere, 176: 39–46.
- LEE S, KIM C, SHIN H, et al, 2019. Comparison of thyroid hormone disruption potentials by bisphenols A, S, F, and Z in embryo–larval zebrafish[J]. Chemosphere, 221: 115–123.
- LEUNG A M, PEARCE E N, BRAVERMAN L E, 2010. Perchlorate, iodine and the thyroid [J]. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 24(1): 133–141.
- LI F, XIE Q, LI X, et al, 2010. Hormone activity of hydroxylated polybrominated diphenyl ethers on human thyroid receptor-β: in vitro and in silico investigations[J]. Environmental Health Perspectives, 118(5): 602–606.
- LI J, LIU H, ZUO R, et al, 2020. Competitive binding assays for measuring the binding affinity of thyroid–disrupting chemicals for integrin $\alpha\nu\beta$ 3[J]. Chemosphere, 249: 126034.
- LI J, REN S, HAN S, et al, 2014. A yeast bioassay for direct measurement of thyroid hormone disrupting effects in water without sample extraction, concentration, or sterilization [J]. Chemosphere, 100: 139– 145.
- LIN S M, CHEN F A, HUANG Y F, et al, 2011. Negative associations between PBDE levels and thyroid hormones in cord blood[J]. Int J Hyg Environ Health, 214(2): 115–120.
- LIU Y C, YEH C T, LIN K H, 2019. Molecular functions of thyroid hormone signaling in regulation of cancer progression and anti-apoptosis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 20(20): 4986.
- LIU Z, LI D, WANG Y, et al, 2015a. Waterborne exposure to microcystin-LR causes thyroid hormone metabolism disturbances in juvenile

Chinese rare minnow (*Gobiocyprisrarus*)[J]. Environmental Toxicology and Chemistry, 34(9): 2033–2040.

- LIU Z, TANG R, LI D, et al, 2015b. Subacute microcystin-LR exposure alters the metabolism of thyroid hormones in juvenile zebrafish (*Danio Rerio*)[J]. Toxins, 7(2): 337-352.
- MACAULAY L J, CHEN A, ROCK K D, et al, 2015. Developmental toxicity of the PBDE metabolite 6-OH-BDE-47 in zebrafish and the potential role of thyroid receptor β [J]. Aquatic Toxicology, 168: 38–47.
- MIRANDA A F, TRESTRAIL C, LEKAMGE S, et al, 2020. Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) on the thyroid status, vitellogenin, and oxidant–antioxidant balance in the Murray River rainbowfish[J]. Ecotoxicology, 29(2): 163–174.
- MISHRA A K, MOHANTY B, 2015. Effect of acute hexavalent chromium exposure on pituitary –thyroid axis of a freshwater fish, *Channa punctatus* (Bloch)[J]. Environmental toxicology, 30(6): 621–627.
- MEERTS I A T M, VAN ZANDEN J J, LUIJKS E A C, et al, 2000. Potent competitive interactions of some brominated flame retardants and related compounds with human transthyretin *in vitro*[J]. Toxicologi– cal Sciences, 56(1): 95–104.
- MORGADO I, HAMERS T, VAN DER VEN L, et al, 2007. Disruption of thyroid hormone binding to sea bream recombinant transthyretin by ioxinyl and polybrominateddiphenyl ethers [J]. Chemosphere, 69(1): 155–163.
- PEETERS R P, VAN DER GEYTEN S, WOUTERS P J, et al, 2005. Tissue thyroid hormone levels in critical illness[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90(12): 6498–6507.
- PICKFORD D B, HETHERIDGE M J, CAUNTER J E, et al. 2003. Assessing chronic toxicity of bisphenol A to larvae of the African clawed frog (*Xenopuslaevis*) in a flow-through exposure system[J]. Chemosphere, 53(3):223–235.
- PRAPUNPOJ P, YAMAUCHI K, NISHIYAMA N, et al, 2000. Evolution of structure, ontogeny of gene expression, and function of *Xenopuslaevistrans* thyretin [J]. American Journal of Physiology–Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 279(6): R2026–R2041.
- REN X M, GUO L H, GAO Y, et al, 2013. Hydroxylated polybrominated diphenyl ethers exhibit different activities on thyroid hormone receptors depending on their degree of bromination[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 268(3): 256–263.
- RAMAKRISHNAN S, WAYNE N L, 2008. Impact of bisphenol-A on early embryonic development and reproductive maturation [J]. Reproductive Toxicology, 25(2):177–183.
- SCHRIKS M, ROESSIG J M, MURK A J, et al, 2007. Thyroid hormone receptor isoform selectivity of thyroid hormone disrupting compounds quantified with an *in vitro* reporter gene assay[J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 23(3): 302–307.
- SHENG Z, WANG C, REN F, et al, 2019. Molecular mechanism of endocrine-disruptive effects induced by Bisphenol A: The role of transmembrane G-protein estrogen receptor 1 and integrin αvβ3[J]. Journal of Environmental Sciences, 75: 1–13.

- SHI G, WANG J, GUO H, et al, 2019. Parental exposure to 6:2 chlorinat– ed polyfluorinated ether sulfonate (F–53B) induced transgenerational thyroid hormone disruption in zebrafish[J]. Science of The Total Environment 665:855–863.
- SHI H, QIAN L, GUO S, et al, 2010. Teratogenic effects of tetrabromobisphenol A on Xenopustropicalis embryos[J]. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, 152 (1): 62–68.
- SHI Y B, 2013. Unliganded thyroid hormone receptor regulates metamorphic timing via the recruitment of histone deacetylase complexes[J]. Current Topics in Developmental Biology, 105: 275–297.
- SINGH B K, SINHA R A, ZHOU J, et al, 2013. FoxO1 deacetylation regulates thyroid hormone-induced transcription of key hepatic gluconeogenic genes[J]. Journal of Biological Chemistry, 288(42): 30365– 30372.
- STATHATOS N, 2012. Thyroid physiology [J]. Medical Clinics, 96(2): 165–173.
- SUN H J, LI H B, XIANG P, et al, 2015. Short-term exposure of arsenite disrupted thyroid endocrine system and altered gene transcription in the HPT axis in zebrafish [J]. Environmental Pollution 205: 145– 152.
- SUVOROV A, BISSONNETTE C, TAKSER L, et al, 2011. Does 2, 2', 4, 4'-tetrabromodiphenyl ether interact directly with thyroid receptor? [J]. Journal of Applied Toxicology, 31(2): 179–184.
- TANG T, YANG Y, CHEN Y, et al, 2015. Thyroid disruption in zebrafish larvae by short-term exposure to bisphenol AF[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 12 (10): 13069–13084.
- TU W, XU C, LU B, et al, 2016. Acute exposure to synthetic pyrethroids causes bioconcentration and disruption of the hypothalamus –pitu– itary–thyroid axis in zebrafish embryos [J]. Science of the Total Environment, 542: 876–885.
- ULRICH R G, 2003. The toxicogenomics of nuclear receptor agonists[J]. Current Opinion in Chemical Biology, 7(4): 505–510.
- VISSER T J, 2018. Regulation of thyroid function, synthesis and function of thyroid hormones[J]. Thyroid Diseases Endocrinology. Springer, Cham, 1–30.
- VISSER T J, 1994. Role of sulfation in thyroid hormone metabolism[J]. Chemico-biological Interactions, 92(1-3): 293–303.
- WANG J, SHI G, YAO J, et al, 2020. Perfluoropolyether carboxylic acids (novel alternatives to PFOA) impair zebrafish posterior swim bladder development via thyroid hormone disruption[J]. Environment International, 134: 105317.
- WANG Q, LIANG K, LIU J, et al, 2013. Exposure of zebrafish embryos/ larvae to TDCPP alters concentrations of thyroid hormones and transcriptions of genes involved in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis[J]. Aquatic Toxicology, 126: 207–213.
- WEI P, ZHAO F, ZHANG X, et al, 2018. Transgenerational thyroid endocrine disruption induced by bisphenol S affects the early development of zebrafish offspring[J]. Environmental Pollution, 243: 800–

808.

- WELTJE L, SIMPSON P, GROSS M, et al. 2013. Comparative acute and chronic sensitivity of fish and amphibians: a critical review of data. [J]. Environmental Toxicology & Chemistry, 364(5): 984–994.
- WU L, RU H, NI Z, et al, 2019. Comparative thyroid disruption by o, p´– DDT and p, p´–DDE in zebrafish embryos/larvae[J]. Aquatic Toxi– cology, 216: 105280.
- WU S, GREEN W L, HUANG W, et al, 2005. Alternate pathways of thyroid hormone metabolism[J]. Thyroid, 15(8): 943–958.
- WU Y, KOENIG R J, 2000. Gene regulation by thyroid hormone [J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 11(6): 207–211.
- XIAO C, LIU Z, LI D, et al, 2017. Acute nitrite exposure alters the metabolism of thyroid hormones in grass carp (*Ctenopharyn-godonidellus*)[J]. Chemosphere, 186: 798–804.
- XU C, SUN X, NIU L, et al, 2019. Enantioselective thyroid disruption in zebrafish embryo-larvae via exposure to environmental concentrations of the chloroacetamide herbicide acetochlor[J]. Science of The Total Environment, 653: 1140–1148.
- YANG M, HU J, LI S, et al, 2016. Thyroid endocrine disruption of acetochlor on zebrafish (*Danio rerio*) larvae[J]. Journal of Applied Toxicology, 36(6): 844–852.
- YU L, CHEN M, LIU Y, et al, 2013. Thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae following exposure to hexaconazole and tebuconazole [J]. Aquatic Toxicology, 138: 35–42.
- YU L, DENG J, SHI X, et al, 2010. Exposure to DE-71 alters thyroid hormone levels and gene transcription in the hypothalamic -pituitary thyroid axis of zebrafish larvae[J]. Aquatic Toxicology, 97(3): 226– 233.

- YUE Z, YU M, ZHANG X, et al, 2017. Semicarbazide-induced thyroid disruption in Japanese flounder (*Paralichthysolivaceus*) and its potential mechanisms [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 140: 131–140.
- ZHAI W, HUANG Z, CHEN L, et al, 2014. Thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae after exposure to mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)[J]. PloS One, 9(3): e92465.
- ZHANG D, ZHOU E, YANG Z, 2017. Waterborne exposure to BPS causes thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae[J]. PLoS One, 12(5): e0176927.
- ZHANG J, GRUNDSTROÖM C, BRAÄNNSTROÖM K, et al, 2018b. Interspecies variation between fish and human transthyretins in their binding of thyroid-disrupting chemicals [J]. Environmental Science & Technology 52(20): 11865–11874.
- ZHANG X, TIAN H, WANG W, et al, 2013. Exposure to monocrotophos pesticide causes disruption of the hypothalamic –pituitary –thyroid axis in adult male goldfish (*Carassius auratus*)[J]. General and Comparative Endocrinology, 193: 158–166.
- ZHANG Y F, REN X M, Li Y Y, et al, 2018a. Bisphenol A alternatives bisphenol S and bisphenol F interfere with thyroid hormone signaling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. Environmental Pollution, 237: 1072–1079.
- ZHU B, ZHAO G, YANG L, et al, 2018. Tetrabromobisphenol A caused neurodevelopmental toxicity via disrupting thyroid hormones in ze– brafish larvae[J]. Chemosphere, 197: 353–361.

(本文编辑:杨瑞)