

碘过量与桥本氏甲状腺炎之间关系的研究进展

陈雪梅¹⁾, 刘 焱²⁾, 范 源¹⁾, 瞿 博²⁾

(1) 云南中医学院, 云南昆明 650500; (2) 云南省中西医结合医院, 云南昆明 650024)

[摘要] 碘过量是指碘的营养水平超过了人的生理需要量, 碘的过量摄入可导致甲状腺功能亢进、自身免疫性甲状腺炎、甲状腺功能减退、甲状腺肿大和甲状腺癌等疾病发病率的上升。桥本甲状腺炎 (HT), 又叫慢性淋巴细胞性甲状腺炎 (CLT), 是最常见的自身免疫性甲状腺疾病之一, 以体内生成特异性甲状腺自身抗体和甲状腺内淋巴细胞浸润, 导致甲状腺组织结构破坏和甲状腺功能低下为主要特点。就碘过量与桥本氏甲状腺炎的机制作一综述。

[关键词] 碘; 甲状腺; 桥本氏甲状腺炎

[中图分类号] R581.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 12-0169-06

Research Progress of the of Relationship between Iodine excess and Hashimoto's Thyroiditis

CHE Xue - mei¹⁾, LIU Yi²⁾, FAN Yue¹⁾, QU Bo¹⁾

(1) Yunnan University of TCM, Kunming Yunnan 650500; 2) Yunnan Hospital of Integrated traditional Chinese and Western Medicine, Kunming Yunnan 650024, Chian)

[Abstract] Iodine excess is refers to the iodine nutrition level than the person's physiological requirements, High incidence of subclinical hyperthyroidism, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, goiter, and thyroid cancer might be associated with excess iodine intakes. Hashimoto thyroiditis (HT), also be called chronic lymphocytic thyroiditis, which is one of the most common autoimmune thyroid diseases, mag generate specific lymphocyte infiltration within the thyroid and thyroid autoantibodies, which can damage thyroid organization structure and hypothyroidism. This review is intended to explore the mechanism of iodine excess and hashimoto's thyroiditis.

[Key words] Iodine excess; Thyroid gland; Hashimoto's thyroiditis

碘是人体必需的微量元素, 是甲状腺激素合成的主要物质, 并通过甲状腺激素体现其生理功能, 也是影响甲状腺健康的重要环境因素。碘的摄入缺乏或过量, 不仅对甲状腺激素 (TH) 的合成及分泌有影响, 而且与多种甲状腺疾病的发生、发展及转归密切相关。加碘盐的推广有效预防了碘缺乏可能引起的相关疾病; 目前, 因环境变化及食品中碘不均衡等因素所致的碘过量导致甲状腺疾病发病率快速上升, 已引起高度重视。碘过量可导致桥本氏甲状腺炎发病率的上升及病情的加重, 并可伴发甲状腺癌。本文就碘过量与桥本氏甲状腺炎之间的关

系进行综述。

1 碘与甲状腺功能的关系

碘通常是以无机碘 (碘化物) 的形式在胃和十二指肠中被吸收^[1]。人体中通常含碘为 15 ~ 20 mg, 其中的 70% ~ 80% 被储藏在甲状腺中。存在于甲状腺滤泡细胞基底膜上的钠 / 碘同向转运体 (NIS) 将碘逆浓度梯度转运到甲状腺中^[2-3]。进入甲状腺细胞的碘离子, 在甲状腺细胞滤泡腔内的甲状腺过氧化酶 (TPO) 和 H₂O₂ 的作用下发生氧化反

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81360652)

[作者简介] 陈雪梅 (1992 ~), 女, 云南曲靖市人, 在读本科生。

[通讯作者] 范源. E-mail: 1647909799@qq.com; 瞿博. E-mail: 1061508680@qq.com

应, 将碘加到甲状腺球蛋白 (Tg) 的酪氨酸残基上, 生成 T₃、T₄^[4]. 甲状腺球蛋白 (Tg) 经过溶酶体蛋白酶水解, 释放甲状腺激素 (TH) 到血液循环系统中, 在外周组织被降解利用^[5]. 甲状腺激素 (TH) 降解所释放的碘又回到循环系统, 被甲状腺重新吸收或由肾脏吸收以尿的形式排出体外^[6]. 促甲状腺激素 (TSH) 促进钠 / 碘同向转运体 (NIS) 的碘离子转运活性, 碘过量时通过抑制甲状腺上皮钠 / 碘同向转运体 (NIS) 的表达, 减少或停止对碘的摄取, T₃、T₄ 合成减少, 反馈性使促甲状腺激素 (TSH) 分泌增高, 从而维持甲状腺上皮细胞碘的内环境间的稳定^[7].

碘是引起甲状腺疾病的重要环境因素. 当碘摄入增加时, 甲状腺滤泡上皮细胞缺少有效的自我调节机制, 对补碘后反应性甲状腺激素合成增加, 易发生碘性甲状腺功能亢进^[8]. 随着加碘盐在世界范围内的实施, 甲状腺疾病发病率在局部区域有上升趋势, 相关研究显示, 碘摄入量与甲状腺疾病的关系呈“U”字型的^[9]. 对于具有甲状腺自身免疫遗传背景、碘缺乏背景和潜在自身免疫性甲状腺炎的人群, 碘过量的危害更为突出. 碘过量影响甲状腺功能的机制可能为^[10]: 抑制碘的有机化, 减少甲状腺激素 (TH) 的合成, 即所谓的“Wolff-Chaikoff”效应, 是机体的自我保护机制之一, 该机制特点为数天后机体可通过恢复甲状腺过氧化物酶 (TPO) 的活性, 重新合成大量的甲状腺激素 (TH), 即所谓的“逃逸”现象或适应现象, 其机制可能是碘化物抑制细胞主动转运所致^[11].

碘的摄入过量时, 摄碘能力增强的甲状腺细胞就会摄入太多的碘, 引起甲状腺机能亢进^[12], 这种机能亢进一般是一过性的, 随着甲状腺摄碘功能的自我调节, 这种一过性的甲状腺机能亢进一般在大规模补碘几年之后将明显减少^[13]. 钠 / 碘同向转运体 (NIS) 同向转运机制具有自限性, 细胞内、外碘离子浓度梯度主要受细胞外液中碘离子浓度、促甲状腺激素 (TSH) 等的影响; 除此之外, 高水平的碘化物也会抑制 T₃、T₄ 的合成与分泌, 该机制既可以保证在碘过多情况下不至于造成甲亢, 同时又可以使碘供应不足时通过碘的高效利用而得到代偿^[14]. 在对甲状腺激素生理需要量增加或缺碘更明显的情况下甲状腺会增生肥大以便摄入更多的碘.

2 碘过量与桥本氏甲状腺炎的关系

桥本氏甲状腺炎 (hashimoto thyroiditis, HT)

于 1912 年由 Hakaru Hashimoto (1881-1934) 博士首先发现报道和命名, 是一种常见的器官特异性自身免疫性疾病 (AITD)^[15], 可见甲状腺肿大或结节, 临床可表现为甲状腺功能亢进症^[16], 或甲状腺功能减退, 发病率从 0.3% ~ 10% 不等, 40 ~ 60 岁约占 56%, 男女比例 1:7^[17], 育龄期患者易导致胎儿畸形. 目前临床多通过检测血清中的自身免疫性抗体即 TPOAb 和抗甲状腺球蛋白 (Tg) 来进行桥本氏甲状腺炎诊断, 有研究显示自身免疫性甲状腺疾病抗甲状腺球过氧化物酶 (TPO) 抗体比抗甲状腺球蛋白 (Tg) 具有更高的特异性^[18]. 桥本氏甲状腺炎的发病机制目前尚不明确, 一般认为是环境因素和遗传因素共同作用的结果, 而环境中的碘是桥本氏甲状腺炎发生的主要环境因素之一.

KLENCKI 等^[19]研究发现, 自实行加碘盐食用以来, 自身免疫性甲状腺炎的发病率上升了 4.2 个百分点. 长时间持续摄入高水平的碘有可能会影响健康甚至引起许多疾病, 桥本氏甲状腺炎就是其中比较常见的一种. 碘摄入过高对自身免疫性甲状腺疾病致病与复发有很大影响. 在长期缺碘的情况下, 甲状腺可形成自主功能性结节, 补碘后反应性甲状腺素合成增加, 易发生碘性甲状腺功能亢进.

1997 年 Szabolcs 等^[20]通过对尿碘分别为 72、100、513 $\mu\text{g/g}$ 肌酐的匈牙利 3 个地区老年人调查发现, 随着碘摄入量增加, 甲减发生呈上升趋势; 导致甲减发生的主要原因是自身免疫性甲状腺炎. Slowinska Klencka 等^[21]对 1985 年 ~ 1999 年甲状腺疾病接受甲状腺细针穿刺的 35000 例波兰患者统计分析发现, 1992 年实行食盐加碘后自身免疫性甲状腺炎的发病率由 1.5% 上升至 5.7%. 希腊 Zois 等^[22]通过对 302 例学龄儿童 (6 ~ 12 岁) 的观察, 经过 7 年的随访, 发现加碘后患自身免疫性甲状腺炎的儿童增加了 3 倍, 揭示了全世界加碘食盐的实施, 自身免疫性甲状腺疾病发病有增加趋势, 特别是近年来随着补碘至碘超足量和碘过量, 发病率明显上升; 同时, 对自身免疫性甲状腺炎患儿的自然病程观察, 发现 5 a 后, 抗甲状腺球过氧化物酶 (TPO) 抗体与抗甲状腺球蛋白 (Tg) 的阳性率分别由 86% 和 59% 增长到 100% 与 69%, 提示了抗甲状腺球过氧化物酶 (TPO) 抗体和抗甲状腺球蛋白 (Tg) 与器官特异性自身免疫性疾病 (AITD) 的联系^[23]. 希腊和斯里兰卡也先后报道了碘缺乏地区补碘后引起儿童自身免疫性甲状腺炎发病率的显著增加^[24, 25].

1999 年 ~ 2004 年中国医科大学附属第一医院碘致甲状腺疾病 (IITD) 课题组对尿碘中位数

(MUI) 分别为 84、243、651 $\mu\text{g/L}$ 的辽宁、河北的 3 个地区 3761 名居民进行为期 5 年的前瞻性随访调查. 调查发现, 碘超足量地区和碘过量地区亚临床甲减的发病率分别升高 11.3 倍和 12.6 倍; 自身免疫性甲状腺炎的发病率分别升高 4.4 倍和 5.5 倍. 碘缺乏地区补碘至碘超足量可以促使亚临床甲减发展为临床甲减. 调查还发现, 随着碘摄入量的增加, 甲状腺自身抗体阳性人群的 TSH 水平显著升高^[26]. 2007 年滕卫平等^[27]对尿碘分别为 145 $\mu\text{g/L}$ 和 261 $\mu\text{g/L}$ 的辽宁 2 个地区 3813 名居民进行横断面的流行病学调查, 结果发现, 碘超足量 (261 $\mu\text{g/L}$) 地区的甲减和自身免疫性甲状腺炎患病率较碘足量 (145 $\mu\text{g/L}$) 地区显著增高. 另外, 对沈阳地区 488 例妊娠妇女产后随访发现, 碘摄入量增加与产后甲状腺炎的患病率增加显著相关, 碘充足组和碘过量组的产后甲状腺炎患病率分别为碘缺乏组的 1.6 倍和 2.6 倍^[28]. 以上结果说明, 碘超足量和碘过量主要累及具有自身免疫遗传背景或甲状腺自身抗体阳性的易感人群. 这个易感人群很大. 估计占总人群的 15% 左右. 仅女性中的甲状腺自身抗体阳性者就高达 10% 左右^[29].

1998 年 Reinhardt 等^[30]报道桥本氏甲状腺炎患者每天补充 250 μg 碘 (尿碘中位数由 70 $\mu\text{g/g}$ 肌酐上升为 268 $\mu\text{g/g}$ 肌酐), 4 个月后 20% 发生甲减, 而未服碘组仅为 2%. 碘过量摄入抑制了碘的转运和碘化作用, 使甲状腺激素 (TH) 水平下降, 甲状腺自主调节机制存在缺陷, 甲状腺就不能发生碘脱逸, 从而导致机体甲状腺功能减退. Linda Rasooly^[31]在 NOD-H-2h4 小鼠模型中, 给含碘 0.05% 的水 8 周后, 观察到大约 54% 的雌鼠和 70% 的雄鼠发生甲状腺损伤, 甲状腺内有大量的淋巴细胞浸润, 同时抗甲状腺球蛋白 (Tg) 特异性抗体也逐渐升高. 同期饮用无碘水的小鼠对照组中, 只有 5% 发生甲状腺内淋巴细胞浸润, 并且无抗甲状腺球蛋白 (Tg) 抗体出现. 高碘可使自身免疫甲状腺炎加重, 在碘缺乏病区居民食盐补碘后, 人群中抗甲状腺球蛋白 (Tg) 抗体和抗甲状腺球过氧化物酶 (TPO) 抗体升高. 如果限制慢性淋巴细胞甲状腺炎患者碘的摄入, 可观察到甲状腺功能增强, 淋巴细胞浸润减少. 郭晓尉的研究也显示, 补碘可以诱发缺碘机体免疫反应, 使免疫功能增强, 甲状腺自身抗体的检出率上升^[32,33].

3 碘过量对桥本氏甲状腺炎的影响机制

3.1 高碘诱导 HLA-Ⅱ 类基因异常表达

Fountoulakis 等^[34]的研究发现桥本氏甲状腺炎 (HT) 患者外周血 $\text{CD}^+4\text{CD}25^+\text{Treg}$ 比例虽无明显变化, 而 $\text{CD}^+4\text{CD}25^+\text{highHLA-DR}$ 细胞的比率增加, 认为此现象可能是桥本氏甲状腺炎 (HT) 时 Treg 基因试图抑制自身免疫反应性 T 细胞而产生的一种代偿性反应. 以上研究结果显示 $\text{CD}^+4\text{CD}25^+\text{Treg}$ 的数量或功能改变在桥本氏甲状腺炎 (HT) 进展机制中起着决定性作用, 同时在维持自身免疫耐受过程中也起着不可或缺的作用. 闫胜利等^[35]采用标准化尿碘测定方法测定山东沿海地区甲状腺疾病流行病学调查桥本氏甲状腺炎患者 43 例, 将碘营养状况和易感 HLA 等位基因等因素结合起来分析, 结果表明, 编码 HLA-Ⅱ 类抗原分子 α 链第 52 位精氨酸的 DQA1*0301 等位基因与女性桥本氏甲状腺炎 (HT) 均成正相关, 而 DR9 等位基因仅与女性桥本氏甲状腺炎 (HT) 呈正相关^[36]. 碘的摄入量正常或稍增加, 即有可能诱发桥本氏甲状腺炎 (HT) 发病; 而不表达者, 碘的摄入量明显增加时, 才有可能诱发桥本氏甲状腺炎 (HT) 发病, 即易感 HLA 等位基因和碘摄入量增多对桥本氏甲状腺炎 (HT) 的发生发展有正协同作用. 多因素回归分析的结果显示, 性别、碘摄入量、DQA1*0301 等位基因均为桥本氏甲状腺炎 (HT) 的危险因素. 碘摄入量、DQA1*0301 等位基因同时成为桥本氏甲状腺炎 (HT) 发病的危险因素则更能说明桥本氏甲状腺炎 (HT) 的发病是遗传免疫因素和环境因素共同作用的结果^[35].

3.2 碘对甲状腺细胞的氧化损伤作用

Muli 等^[37]利用 BB/w 大鼠作为实验动物在其出生前通过母体分别给予高碘 ($3 \times 10^{-3} \text{M/L}$)、低碘 ($3 \times 10^{-6} \text{M/L}$) 及不补碘. 出生 12 周后, 给碘组的 BB/W 大鼠中, 细胞内有大量的继发性溶酶体和脂质小体聚集, 线粒体肿胀、崩塌、碎裂、粗面内质网极度扩张; 细胞核内有染色质的聚集, 核碎裂、核溶解等变化. 这些变化与碘的剂量呈依赖性关系. 在不补碘的 BB/W 大鼠中, 有轻度的粗面内质网扩张和线粒体微小肿胀等亚细胞变化.

Bagchi 等^[38]对 OS 小鸡先用抗甲状腺药物和甲状腺素处理, 制备缺碘动物模型. 孵化后 3 周的小鸡, 每天注射不同剂量的 NaI. 24 h 后, OS 小鸡甲状腺内开始有明显的细胞浸润. 甲状腺细胞损伤后, 增加甲状腺自身抗原的释放. 其被抗原呈递细胞如树突状细胞摄取, 并递呈给 Th 淋巴细胞, 使其激活. 甲状腺细胞损伤也可以导致 IL-1、IL-6、IL-8 等细胞因子的释放, 这些细胞因子又可激活 Th 淋巴细胞, 诱导粘附分子产生和 MHC-I、Ⅱ 类

抗原的表达。激活的 Th 淋巴细胞刺激 B 淋巴细胞，引起生发中心的形成，生成自身抗体，最终导致慢性淋巴细胞性甲状腺炎的发生。

甲状腺滤泡上皮细胞的正常生长和分泌需要有一定的碘支持，超过适宜的碘则称为高碘或碘过量，后者对甲状腺细胞的形态和功能可产生影响。李敏等^[39]用 0.1mmol/LKI 处理 Fischer 大鼠甲状腺细胞 2、4、24 h，结果显示，0.1 mmol/L KI 处理 2 h，小鼠抗大鼠细胞色素 C (cyt C) 开始从线粒体释放至细胞质，处理 4 h，乳酸脱氢酶 (LDH) 释放开始增加，小鼠抗大鼠细胞色素 C 释放进一步增加，死亡细胞百分比升高；处理 24 h，甲状腺细胞出现明显的形态学改变，伴有更多的细胞变圆、崩解，贴壁细胞减少，提示典型的细胞应激和死亡，乳酸脱氢酶 (LDH) 释放进一步增加，细胞发生死亡。碘过量时，氧化形式的碘在甲状腺细胞内聚集，这些物质在甲状腺细胞中滞留过多，可损伤细胞膜、线粒体、微粒体，影响甲状腺细胞正常功能，甚至导致甲状腺萎缩^[40]。进一步的实验采用线粒体超氧化物敏感探针 MitoSOX 和线粒体膜电位指示剂罗丹明检测碘过量对 Fisher 大鼠甲状腺细胞线粒体的影响，实验结果显示，碘过量时甲状腺细胞线粒体超氧化物生成明显增多，线粒体膜电位显著降低，细胞增殖明显受抑制，而且线粒体超氧化物生成与细胞增殖呈明显负相关^[41]。

3.3 高碘诱导甲状腺细胞凋亡

Nakano 等^[42]发现，桥本氏甲状腺炎 (HT) 患者甲状腺内 CD⁺4CD25⁺Treg 数量较自身外周血中及正常对照组均降低，其中 Fas 介导的凋亡细胞比例较 CD⁺4CD25⁺Treg 明显增加，说明桥本氏甲状腺炎 (HT) 患者甲状腺内的 CD⁺4CD25⁺Treg 对凋亡的易感性增加，凋亡增加并导致其数目减少，从而引起免疫调节功能被抑制，自身反应性 T 细胞被活化，最终导致桥本氏甲状腺炎 (HT) 的发生。刘丽香等^[43]用 180 只昆明种小鼠动物研究发现，不同碘剂量处理小鼠 3 个月，发现高碘组 Fas、FasLmRNA 表达较对照组有增加的趋势，Bcl-2 mRNA 表达有所下降，提示 Bcl-2 的下调可能促进 Fas / FasL 系统介导的凋亡，其作用机制可能与 Bcl-2 基因能够保护线粒体功能的完整性，延长细胞的生存期，并通过阻断凋亡信息转导干扰 Fas/FasL 系统介导的细胞凋亡作用有关^[44-45]；6 个月时，高碘组 Bcl-2mRNA 表达有增加趋势，提示甲状腺组织通过 Bcl-2 的过度表达，部分抑制 Fas/FasL 系统介导的凋亡，以维持细胞凋亡和细胞增殖之间的平衡。

3.4 高碘增强甲状腺球蛋白的免疫原性

Berg 和 Ekholm^[46]运用电镜证明：甲状腺球蛋白 (Tg) 的形状由于碘化会发生很大的变化，低碘甲状腺球蛋白 (Tg) 是一种多孔的圆柱状分子，而高碘甲状腺球蛋白 (Tg) 则为卵球形，这种形态学的改变可能会影响甲状腺球蛋白 (Tg) 分子的抗原决定簇的数量和免疫原性。Champion 等^[47]研究了 T 细胞识别甲状腺球蛋白 (Tg) 的分子基础，认为人甲状腺球蛋白 (Tg) 中含 T4 的 2553 位点刺激 T 淋巴细胞的识别和繁殖。甲状腺球蛋白 (Tg) 的免疫性受其所含碘多少的影响。高碘甲状腺球蛋白 (Tg) 比低碘甲状腺球蛋白 (Tg) 更能诱发自身抗体的产生。

于秀杰等^[48]用雌性 NOD 小鼠研究碘过量 and 甲状腺球蛋白免疫诱发甲状腺炎病变特征发现，碘过量和甲状腺球蛋白组甲状腺滤泡大小不等，多为胶质蓄积性大滤泡，可见融合滤泡，上皮细胞呈低立方或扁平状，炎性细胞浸润明显呈灶性分布，伴局部纤维化。高碘和甲状腺球蛋白联合使炎症反应加重，大量的碘摄入导致与甲状腺球蛋白 (Tg) 的结合增加，高度碘化的甲状腺球蛋白 (Tg) 发生立体化学构象的改变，导致抗原表位的丢失，产生新的含碘的表位；这些新的抗原决定簇对 T 细胞受体或抗原呈递细胞 (APC) 上的主要组织相容性复合物 (MHC) 呈递分子的亲和力增加。结果增强甲状腺球蛋白 (Tg) 通过抗原呈递细胞 (APC) 的呈递作用导致特异性 T 淋巴细胞的激活，由此启动自身免疫过程^[49]。

4 结语

碘是影响甲状腺健康的重要环境因素，碘的过量摄入与桥本氏甲状腺炎的发生存在一定的相关性。大量摄入碘会扰乱甲状腺正常的免疫工作，使其分泌出浓度、数量都不正常的甲状腺抗体，进而使患者自身免疫系统紊乱。正确认识碘摄入量与甲状腺功能的关系对科学补碘有重要意义，碘作为人体必需的微量元素之一，不足与过量都可导致甲状腺疾病的发生率升高，尤其碘过量的危害越来越引起人们的重视。因此，应因地制宜，分类指导，科学补碘，监测尿碘对防治桥本氏甲状腺炎有积极意义。

[参考文献]

- [1] PRAMYOTHIN P, LEUNG A M, PEARCE E N, et al. Clinical problem-solving. A hidden solution[J]. N Engl J Med,

- 2011, 365:2 123 – 2 127.
- [2] DOHAN O, DE LA VIEJA A, PARODER V, et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance [J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(1): 48 – 77.
- [3] DUNN J T, DUNN A D. Update on intrathyroidal iodine metabolism [J]. *Thyroid*, 2001, 11(5): 407 – 414.
- [4] YUQIAN LUO, AKIRA KAWASHIMA, YUKO ISHIDO, et al. Iodine Excess as an Environmental Risk Factor for Autoimmune Thyroid Disease. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 12 895 – 12 912
- [5] DUNN J T. Thyroglobulin, hormone synthesis and thyroid disease [J]. *Eur J Endocrinol*, 1995, 132(5): 603 – 604.
- [6] OPPENHEIMER J H, SCHWARTZ H L, SURKS M I. Determination of common parameters of iodothyronine metabolism and distribution in man by noncompartmental analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975, 41(2): 319 – 324.
- [7] JAMESON J L, DEGROOT L J. *Endocrinology adult and pediatric: the thyroid gland*. 6th ed. Philadelphia; Saunders, 2013
- [8] HYE RIM CHUNG, MD. Iodine and thyroid function [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 19: 8 – 12.
- [9] BURGI H. Iodine excess [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010, 24(1): 107 – 115.
- [10] TENG X, SHAN Z, TENG W, et al. Experimental study on the effects of chronic iodine excess on thyroid function, structure, and autoimmunity in autoimmune-prone NOD H-2h4 mice [J]. *Clin Exp Med*, 2009, 9(1): 51 – 59
- [11] PRAMYOTHIN P, LEUNG A M, PEARCE E N, et al. Clinical problem-solving. A hidden solution [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365:2 123 – 2 127.
- [12] MELMED S, POLONSKY K S, LARSEN P R, et al. *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. Philadelphia; Saunders, 2011
- [13] RASTOQI M V, LAFRANCHI S H. Congenital hypothyroidism [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2010, (5): 17.
- [14] HARUN-OR-RASHID M, ASAI M, SUN X Y, et al. Effect of thyroid statuses on sodium iodide symporter (NIS) gene expression in the extrathyroidal tissues in mice [J]. *Thyroid Res*, 2010, 3: 3 – 8
- [15] ANTHONY P. Weetman. The Immunopathogenesis of Chronic Autoimmune Thyroiditis One Century after Hashimoto [J]. *Eur Thyroid J*, 2012: 243 – 250.
- [16] UMAR H, MUALLIMA N, ADAM J M, et al. Hashimoto's Thyroiditis following Graves' disease [J]. *Acta Med Indones*, 2010, 42(1): 31.
- [17] MICHELS A W, EISENBARTH G S. Immunologic endocrine disorders [J]. *J Allergy Cline Immunol*, 2010, 125(2): 226.
- [18] 李玺, 邱万寿, 郭为平. 甲状腺癌与甲状腺自身抗体的关系 [J]. *中华实验外科杂志*, 2011, 28: 1 986 – 1 987.
- [19] KLENCKI M, SLOWINSKA, KLENCKA D, et al. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in all area of endemic goiter; influence of re-stored sufficient iodine supplementation on the clinical significance of cytological results [J]. *Euro J Endocrinol*, 2002, 146: 119 – 26.
- [20] SZABOLC I, PODOBA J, FELDKAMP J, et al. Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997, 47(1): 87 – 92.
- [21] SLOWINSKA – KLENCKA D, KLENCK M I, SPORNY S, et al. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid in an area of endemic goitre: influence of restored sufficient iodine supplementation on the clinical significance of cytological results [J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146(1): 19 – 26.
- [22] ZOIS C, STAVROU L, KALOGERA C, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern greece [J]. *Thyroid*, 2003, 13(5): 485 – 489.
- [23] ZOIS C, STAVROU I, SVARNA E, et al. Natural course of autoimmune thyroiditis after elimination of iodine deficiency in northwestern greece [J]. *Thyroid*, 2006, 16(3): 289 – 293.
- [24] ZOIS C, STAVROU I, KALOGERA C, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern greece [J]. *Thyroid*, 2003, 13(5): 485 – 489.
- [25] PREMAWARDHANA L D, PARKES A B, SMYTH P P, et al. Increased prevalence of thyroglobulin antibodies in Sri-Lankan schoolgirls. — is iodine the cause? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2000, 143(2): 185 – 188.
- [26] TENG W, SHAN Z, TENG X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(26): 2 783 – 2 793.
- [27] TENG X, SHI X, SHAH Z, et al. Safe range of iodine intake levels: a comparative study of thyroid diseases in three women population cohorts with slightly different iodine intake levels [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2008, 121(1): 23 – 30.
- [28] GUAN H, LI C, LI Y, et al. High iodine intake is a risk factor of post-partum thyroiditis: result of a survey from Shenyang, China [J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28(10): 876 – 881.
- [29] LI Y, TENG D, SHAH Z, et al. Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5): 1 751 – 1 757.
- [30] REINHARDT W, LUSTER M, RUDORFF KH, et al. Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis residing in an area of mild io-

- dine deficiency [J]. *Ear J Endocrinol*, 1998, 139 (1): 23 - 28.
- [31] LINDA R, LIYNNE BUTEK, NOEL R ROSE. Iodine-induced Autoimmune Thyroiditis in NOD-H-2h4 Mice. *Clin Immunol Immunopathol*, 1996, 81:287
- [32] ZOIS C, STAVROU L, KALOGERA C, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in Northwestern Greece [J]. *Thyroid*, 2003, 13:485 - 489.
- [33] PREMAWARDHANA L D K E. PARKES A B, SMYTH PPA, et al. Increased prevalence of thyroglobulin antibodies in Sri Lankan schoolgirls is iodine the cause [J]. *Euro J Endocrinol*, 2000, 143:185 - 188.
- [34] FOUNTOULAKIS S, VARTHOLOMATOS G, KOLAITSIS, et al. HLA-DR expressing peripheral T regulatory cells in newly diagnosed patients with different forms of autoimmune, thyroid disease [J]. *Thyri*, 2008, 18:1 195 - 1 200.
- [35] 闫胜利, 王斐, 王颜刚, 等. 山东沿海地区碘营养状况和易感HLA等位基因对Graves病、桥本甲状腺炎发病的影响 [J]. *临床研究中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18: 462 - 463.
- [36] 王斐, 闫胜利, 王颜刚, AITDs与DQA1*0301、DR9等位基因的相关性研究. *免疫学杂志*, 2002, 18:54-57
- [37] MULL. Iodine induced lymphocytes thyroiditis on BB/W rat: Evidence of Direct Tnvc Effects of Iodine on Thyroid Subcellular Structure [J]. *Autoimmunity*, 1994, 18:31.
- [38] BAGCHI N. Thyroid cell injury is an initial Event in the induction of Autoimmune Thyroiditis by iodine in Obese strain chickens [J]. *Endocrinology*, 1995, 136:5 054.
- [39] 李敏, 李兰英, 李敏芝, 等. 碘过量对大鼠甲状腺细胞线粒体的早期影响 [J]. *中华地方病学杂志*, 2014, 33: 246 - 249.
- [40] VITALE M, DI MATOLA T, D'ASCOLI F, et al. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress [J]. *Endocrinology*, 2000, 141(2):598 - 605.
- [41] 李敏, 姚小梅, 陈祖培, 等. 碘过量对大鼠甲状腺细胞线粒体超氧化物生成和膜电位的影响 [J]. *中国地方病学杂志*, 2010, 29:243 - 246.
- [42] NAKANO A, WATNABE M, LIDA T, et al. Apoptosis-induced decrease of intrathyroidal CD⁺4CD25⁺ regulatory T cells in autoimmune thyroid diseases [J]. *Thyroid*, 2007, 17:25 - 31.
- [43] 刘丽香, 申红梅, 乔冬菊, 等. 维生素A对碘过量小鼠甲状腺细胞凋亡相关基因表达的影响 [J]. *中国地方病学杂志*, 2009, 28:259 - 262.
- [44] STELLER H. Mechanisms and genes of cellular suicide [J]. *Science*, 1995, 267(5203):1 445 - 1 449.
- [45] PALAZZO F F, HAMMOND J, GOODE A W, et al. Death of the autoimmune thyrocyte: is it pushed or does it jump [J]. *Thyroid*, 2000, 10(7):561 - 572.
- [46] BERG G, AND EKHOLM R. Electron microscopy of low iodinated thyroglobulin molecules, *Biochim Biophys Acta*, 1975, 386:422
- [47] CHAMPION B R. Identification of a thyroxine-Containing self-Europe of thyroglobulin with trigger thyroid Autoteactive T cells [J]. *J Exp Med*, 1991, 174:363.
- [48] 于秀杰, 李庆欣, 刘凤华, 等. 碘过量和甲状腺球蛋白免疫诱发NOD小鼠甲状腺炎的病变特征. *甲状腺疾病研究* [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2009, 25:269 - 273.
- [49] FOUNTOULAKIS S, PHILIPPOU G, TSATSEULIS A. The role of iodine in the evolution of thyroid disease in Greece: from endemic goiter to thyroid autoimmunity [J]. *Hormones*, 2007, 6:25 - 35.

(2014 - 10 - 13 收稿)

版权声明

本刊已许可中国学术期刊(光盘版)电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文, 作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意编辑部上述声明。

《昆明医科大学学报》编辑部