



不同碘摄入水平对小鼠子二代鼠 甲状腺功能和形态学的影响

王 博¹, 刘 皓²

(1. 天津医科大学基础医学院七年制, 天津 300070; 2. 天津医科大学组胚教研室, 天津 300070)

【摘要】 目的 研究不同碘摄入水平对小鼠子二代鼠甲状腺功能和形态学的影响。**方法** 将断乳1个月Balb/c小鼠随机分为5组:低碘组LI、适碘组NI、5倍高碘组5HI、10倍高碘组10HI、50倍高碘组50HI。给以不同浓度碘水 [$<0.25 \mu\text{g}$ (LI)、 $1.5 \mu\text{g}$ (NI)、 $7.5 \mu\text{g}$ (5HI)、 $15 \mu\text{g}$ (10HI)、 $75 \mu\text{g}$ (50HI)] 喂养3个月后,连续传2代。各组子二代鼠20、40日龄时处死,采用放射免疫法测定血清甲状腺激素水平,并作甲状腺形态学观察,用图文分析系统测定甲状腺滤泡的体视学参数:滤泡平均面积(SA)、滤泡腔平均面积(SB)、上皮细胞层厚度(L)和滤泡腔体积与滤泡体积之比(VA),以期为甲状腺结构改变提供定量依据。**结果** 20日龄时,与NI组相比,LI组与50HI组T4明显降低;40日龄时,与NI组相比,LI组T4明显降低。形态学观察,NI组甲状腺多为中等大小滤泡,上皮细胞多为单层立方状;LI组甲状腺呈明显的滤泡增生,上皮呈柱状多为复层;50HI组甲状腺与适碘组比较,上皮细胞变扁平,腔内蓄积大量胶质。体视学参数测定:LI:L,SA均明显增大,VA明显减低;5HI组和10HI组与NI组比较各项指标之间均无统计学差异。50HI组,L明显减低,SA,SB,VA均明显增大。**结论** 碘缺乏及高剂量碘过量均可引起子二代鼠的甲状腺功能低下。碘缺乏时子二代小鼠发生了明显的滤泡增生性甲状腺肿;高碘摄入时子二代小鼠发生了胶质蓄积性甲状腺肿,但肿大程度远不及缺碘所致的肿大。子二代小鼠对碘过量有较强耐受性,当碘摄入量为正常50倍时,才会明显影响到甲状腺的形态。

【关键词】 碘缺乏; 碘过量; 子二代鼠; 甲状腺; 体视学

【中图分类号】 R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2012)02-0014-04

doi:10.3969/j.issn.1671.7856.2012.02.004

Effect of Different Levels of Iodine Intake on Thyroid Function and Morphology in Second Generation (F2) Balb/c Mice

WANG bo,¹ LIU hao²

(1. Department of Seven Years Program, College of Basic Medicine, 2. Department of Histology and Embryology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

【Abstract】 Objective To study the morphological and functional alterations of the thyroid gland in the second filial generation (F2) of Balb/c mice subjected to different levels of iodine intake. **Methods** The mice were randomly divided into five groups [less iodine group (LI), normal iodine group (NI), 5-fold excessive iodine group (5HI), 10-fold excessive iodine group (10HI), and 50-fold excessive iodine group (50HI)] and given drinking water containing iodine in different concentrations [daily intake $<0.25 \mu\text{g}$ (LI), $1.5 \mu\text{g}$ (NI), $7.5 \mu\text{g}$ (5HI), $15 \mu\text{g}$ (10HI), $75 \mu\text{g}$ (50HI)]. After three months, the mice were mated and their 20-day and 40-day old second filial generations were observed. Stereological parameters including the thickness of the epithelial layer (L), the area of the follicle (SA), the area of

【基金项目】 国家自然科学基金重点资助项目(30230330)。

【作者简介】 王博(1987-),男,硕士生,神经内分泌。

【通讯作者】 刘皓(1950-),男,教授,硕士生导师,组织学与神经内分泌。

follicular lumen (SB), and the ratio of follicular lumen and follicle volume (VA) were measured using a photo analytic system to provide a basis for the quantitative evaluation of thyroid gland changes. **Results** The serum thyroxin T4 level in the 20-day old and 40-day old F2 mice of the LI and 50 HI groups were significantly lower than the normal control group. Histopathological examination revealed that in the NI group, the thyroid gland follicles were of median size, and the most follicular epithelium consisted of a single-layer of cuboidal epithelial cells. In the LI group, there was apparent follicular hyperplasia, and the epithelium was columnar and stratified. In the 50HI group, the epithelium was more flat than that in the NI group, and plenty of colloid was accumulated in the follicular lumen. Assessment of the stereological parameter showed that in the LI group, L and SA were increased, VA was decreased. The data of the 5HI and 10HI groups were similar to those of the NI group. In the 50HI group, L was significantly decreased, and SA, SB and VA were significantly increased. **Conclusions** Both iodine deficiency and excess may cause hypothyroidism in the second filial generation mice. Iodine deficiency produces apparent follicular hyperplasia goiter, and long-term excessive iodine intake may result in colloid cumulative goiter, but the enlargement of thyroid by iodine excess is much less than that by iodine deficiency. The second filial generation mice have a high tolerance of excessive iodine. Obvious morphological changes often occur when the iodine intake excess reaches 50-fold higher than that in normal mice.

【Key words】 Iodine deficiency; Iodine excess; The second filial generation; Thyroid gland; Morphology; Stereology

长期以来,碘缺乏对甲状腺影响的研究已日趋成熟,随着我国部分高饮水碘地区以及临床上碘致甲状腺疾病发病率的升高,碘过量对机体尤其是对甲状腺的影响越来越受到重视。本实验采用子二代 Balb/c 小鼠作为研究对象,以期在已有的研究基础上,继续观察碘过量对子二代的远期影响。实验将断乳后 1 个月 Balb/c 小鼠随机分为 5 组,饮用不同浓度的碘水(LI、NI、5HI、10HI、50HI)复制碘缺乏及碘过量的动物模型,动态观察不同日龄子二代鼠的甲状腺激素变化并对甲状腺进行形态学观察和体视学研究。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组与饲养方法

选用断乳后 1 个月,体重在 16 g ~ 20 g 的 SPF2VAF 级的 Balb/c 小鼠(合格证号:SCXK(京)2002-0003),雌雄各半,随机分为 5 组:低碘组(LI)、适碘组(NI)、5 倍碘组(5HI)、10 倍碘组(10HI)、50 倍碘组(50HI)。LI 组动物饲以低碘饲料(平均碘含量 < 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$),其余各组饲以正常饲料(平均碘含量 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$),上述两种饲料中各种粮食的配比相同,只是碘含量不同。LI、NI 组饮用碘含量为 0 $\mu\text{g}/\text{L}$ 的去离子水,其余各组饮用含不同碘化钾的去离子水,其饮水中碘含量分别为 1200 $\mu\text{g}/\text{L}$ (5HI)、2700 $\mu\text{g}/\text{L}$ (10HI)、14700 $\mu\text{g}/\text{L}$ (50HI)。小鼠每日的碘摄入量估计如下:小鼠每日进食 5 g,进水 5 mL,各组动物每日碘摄入量分别为 < 0.25 μg (LI)、1.5 μg (NI)、7.5 μg (5HI)、15 μg (10HI)、75 μg (50HI)。喂养三个月后,雌雄随机

1:1 合笼,繁殖出的子一代鼠断乳后与母鼠同样的喂养方法至 70 ~ 85 日龄时,各组随机取体重在 16 g ~ 20 g 的雌雄仔鼠各 6 只,按 1:1 合笼,繁殖出的子二代鼠与子一代鼠喂养方法相同,分别取 20、40 日龄子二代鼠作为研究对象。

1.2 实验方法与研究指标

1.2.1 激素测定:各组子二代鼠 20、40 日龄时,摘眼球取血处死动物。采用放射免疫法测定各组子二代鼠的血清甲状腺激素水平。

1.2.2 标本处理:每组取 5 只小鼠的甲状腺,5 组共计 25 例,固定于 10% 中性甲醛中;常规石蜡包埋,5 μm 连续切片,每隔 6 张取 1 张切片,每只动物取 5 张切片;常规 HE 染色,光镜下观察。

1.2.3 图像分析:应用 Motic Images Advanced 3.2 图像分析系统测量甲状腺滤泡的体视学参数,测量的体视学参数有:

- (1) 滤泡平均面积(SA)
- (2) 滤泡腔平均面积(SB)
- (3) 上皮细胞层厚度(L)
- (4) 滤泡腔体积与滤泡体积之比(VA)

1.3 统计学方法

应用 SPSS 16.0 统计软件包进行数据分析,各组测量结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各实验组分别与对照组(NI 组)比较采用 Student's *T* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

2 实验结果

2.1 激素测定

血清甲状腺激素水平与 NI 组相比,LI 组 20 日

龄,40 日龄时,血清 T4 明显降低 ($P = 0.000$; $P = 0.000$); 50 HI 组,20 日龄时,T4 明显降低 ($P = 0.004$) (表 1)。

2.2 甲状腺的形态学观察

光镜下观察,适碘组甲状腺多为中等大小滤泡,上皮细胞多为单层立方状,少数扁平状,滤泡腔内胶质丰富。低碘组甲状腺呈明显的滤泡增生,表现为滤泡体积变小,数量增多,上皮细胞呈柱状或高柱状,增生成复层,滤泡腔内胶质减少淡染或缺如。各高碘组甲状腺与适碘组比较,随着碘摄入量增加,滤泡腔内充满大量胶质,逐渐蓄积、丰满,滤泡腔逐渐增大,上皮细胞变扁平,尤以 50HI 组显著。

2.3 不同碘摄入水平对小鼠子二代甲状腺滤泡体视学参数的影响

2.3.1 20 日龄时各参数指标变化:与 NI 组相比较,LI 组 L,SA 增大,VA 减小,其它指标无统计学差异;5HI 与 10HI 组各项指标均无统计学差异;50HI

组 L 减小,SA,SB,VA 增大(表 2)。

2.3.2 40 日龄时各参数指标变化:与 NI 组相比较 LI 组 L,SA 增大,VA 减小,其他指标无统计学差异。5HI 组与 10HI 各项指标均无统计学差异。50HI 组,L 减小,SA,SB,VA 增大(表 3)。

3 讨论

碘是人体必需微量元素,主要存在于甲状腺内,是合成甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸的必须原料,甲状腺功能的正常发挥有赖于适当的碘摄入水平,碘缺乏和碘过量均可导致甲状腺功能的改变^[1]。在碘缺乏时机体的代偿能力有限,而在碘摄入过量时,甲状腺上皮细胞可通过碘的自主调节和钠-碘转运体(NIS)调控减少对碘的摄取来调控激素的合成与释放^[2,3]。长期碘摄入过量,过量的碘抑制或改变了甲状腺过氧化酶的活性,使甲状腺激素合成减少反馈性引起TSH升高,甲状腺增生肿

表 1 各组不同日龄子二代鼠 T3、T4 的含量
Tab.1 The serum thyroid hormone T3 and T4 levels of 20-day and 40-day old F2 mice in each group

组别 Groups	20 日龄子二代鼠 20-day old F2 mice		40 日龄子二代鼠 40-day old F2 mice	
	T3 (nmol/L)	T4 (nmol/L)	T3 (nmol/L)	T4 (nmol/L)
LI	1.141 ± 0.020	26.503 ± 15.516 **	1.359 ± 0.273	18.500 ± 8.804 **
NI	1.261 ± 0.153	90.763 ± 11.458	1.153 ± 0.079	75.419 ± 10.727
5HI	1.193 ± 0.076	79.097 ± 0.861	1.079 ± 0.164	74.117 ± 40.009
10HI	1.179 ± 0.213	79.538 ± 18.796	0.961 ± 0.101	59.689 ± 9.019
50HI	1.356 ± 0.323	71.568 ± 6.394 **	1.121 ± 0.195	67.956 ± 21.287

注:Student's T 检验, * 各组与 NI 组相比, $P < 0.05$; **各组与 NI 组相比, $P < 0.01$

Note: Compared with the group NI, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 20 日龄时不同碘浓度对小鼠子二代甲状腺体视学参数的影响
Tab.2 Measurement of stereological parameters of 20-day old F2 mice in each group

分组	上皮细胞层厚度 L ($\times 10^{-4} \mu\text{m}$)	滤泡平均面积 SA ($\times 10^{-4} \mu\text{m}^2$)	滤泡腔平均面积 SB ($\times 10^{-4} \mu\text{m}^2$)	滤泡腔体积与 滤泡体积之比 VA
LI	92.13 ± 22.04 **	9.896 ± 1.615 *	2.985 ± 1.159	0.2977 ± 0.08686 **
5HI	33.33 ± 6.342	8.725 ± 3.995	4.513 ± 2.766	0.4829 ± 0.09951
10HI	33.18 ± 3.756	8.879 ± 6.572	5.200 ± 5.470	0.5303 ± 0.09678
50HI	26.21 ± 3.784 **	11.44 ± 6.086 **	8.085 ± 5.078 **	0.6730 ± 0.09312 **
NI	39.87 ± 5.102	6.920 ± 1.991	3.378 ± 1.399	0.4786 ± 0.09696

注:Student's T 检验, * 各组与 NI 组相比, $P < 0.05$; **各组与 NI 组相比, $P < 0.01$

Note: Compared with the group NI, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 3 40 日龄时不同碘浓度对小鼠子二代甲状腺体视学参数的影响
Tab.3 Measurement of stereological parameters of 40-day old F2 mice in each group

分组	上皮细胞层厚度 L($\times 10^{-4} \mu\text{m}$)	滤泡平均面积 SA ($\times 10^{-4} \mu\text{m}^2$)	滤泡腔平均面积 SB ($\times 10^{-4} \mu\text{m}^2$)	滤泡腔体积 与滤泡体积之比 VA
LI	105.4 ± 24.30 **	11.93 ± 2.822 *	3.933 ± 1.630	0.3199 ± 0.08061 **
5HI	34.89 ± 7.365	8.786 ± 2.809	4.378 ± 2.134	0.4780 ± 0.08798 *
10HI	34.23 ± 3.816	10.55 ± 4.098	5.188 ± 3.459	0.4461 ± 0.1295 *
50HI	27.01 ± 5.168 **	12.84 ± 5.396 **	9.149 ± 4.630 **	0.691 ± 0.6937 **
NI	42.00 ± 10.70	9.000 ± 3.452	4.296 ± 1.946	0.4719 ± 0.9303

注:Student's T 检验, * 各组与 NI 组相比, $P < 0.05$; **各组与 NI 组相比, $P < 0.01$

Note: Compared with the group NI, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

大^[4-6],导致甲状腺功能低下。在本实验中,碘缺乏和碘过量均引起甲状腺激素降低,以 20 日龄时 LI 组,50 HI 组;40 日龄时的 LI 组降低较为明显,表明体内的甲状腺激素降低可能与明显的碘摄入过量有关。

形态学观察发现低碘组甲状腺呈明显的滤泡增生,其上皮细胞为柱状且多为复层,滤泡腔内胶质减少或缺如。高碘组甲状腺随碘摄入量增加,滤泡腔内胶质逐渐蓄积,滤泡逐渐增大,上皮细胞变扁平,50HI 组尤为显著。通过对甲状腺滤泡体视学参数的测定,进一步证实了这一观察结果。低碘组甲状腺滤泡的平均面积以及上皮细胞层厚度较适碘组明显增大,然而滤泡腔体积占滤泡体积的比例却明显减小,说明低碘导致了小鼠甲状腺滤泡增生;5HI 组与 10HI 组对比并无显著差异;50HI 组甲状腺滤泡的平均面积,滤泡腔的平均面积,较适碘组明显增大,然而滤泡上皮细胞层的厚度以及滤泡腔的体积占滤泡体积的比例却明显减小,说明小鼠发生了明显的甲状腺肿。

通过对已有实验资料的比较,本实验中子二代鼠与亲代以及子一代鼠的甲状腺形态学变化十分相近,说明在相同条件下喂养的子二代鼠并未明显加重甲状腺的改变^[7,8]。

本次动物实验表明长期碘缺乏和碘过量均可导致甲低,以碘缺乏的作用最明显,危害最大。而小鼠对长期高碘摄入比对碘缺乏具有更强的耐受性,只有在长期补充过量碘(50 倍)才发生甲状腺机能低下。该结果的发现与证实和在人群中的观察结果相一致^[9,10]。

参考文献:

- [1] Kostie I, Toffoletto B, Fontanini E. Influence of iodide excess and interferon-gamma on human primary thyroid cell proliferation, thyroglobulin secretion, and intracellular adhesion molecule-1 and human leukocyte antigen-DR expression [J]. *Thyroid*, 2009, 19(3):283 - 291.
- [2] 聂秀玲,孙云,李兰英,等. 碘对大鼠体内及体外甲状腺钠碘转运体 mRNA 表达的调节 [J]. *中国地方病学杂志*, 2005, 24(6):625 - 627.
- [3] 禹雪,申红梅,王时南,等. 碘对体外培养哺乳期乳腺细胞钠碘转运体表达的作用及肿瘤坏死因子对其的影响 [J]. *中国地方病学杂志*, 2010, 29(6):616 - 620.
- [4] 李颖,王丹娜,陈秀洁. 碘缺乏病和碘过多对大鼠甲状腺形态和抗氧化能力的影响 [J]. *中国地方病学杂志*, 2002, 21(2):91 - 93.
- [5] 刘凤华,臧晓怡,刘泽兵,等. 碘过量对 NOD 和 Balb/c 鼠甲状腺 TRAIL 和 TRAIL-sRI 表达的影响 [J]. *中国地方病学杂志*, 2009, 28(3):249 - 253.
- [6] Poncin S, Gérard AC, Boucquey M, et al. Oxidative stress in the thyroid gland: from harmlessness to hazard depending on the iodine content [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(1):424 - 433.
- [7] 张璐,孙毅娜,林来祥,等. 高碘摄入后小鼠甲状腺形态学变化及其体视学研究 [J]. *中国体视学与图像分析*, 2006, 11(2):105 - 108.
- [8] 张璐,孙毅娜,李咏梅,等. 不同碘水平对哺乳期母鼠和仔鼠碘代谢及甲状腺功能影响的研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(7):599 - 602.
- [9] 王金彪,边建朝,王晓明,等. 山东省黄河下游流域水源性高碘地区调查结果分析 [J]. *中国地方病学杂志*, 2008, 27(5):545 - 547.
- [10] 王培桦,周永林,张庆兰,等. 碘过量地区居民甲状腺功能减退症患病情况调查 [J]. *中国地方病学杂志*, 2007, 26(6):669 - 672.

[修回日期] 2011-09-26