



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.014  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.014  
China Journal of General Surgery, 2024, 33(5):815-821.

· 文献综述 ·

## II型脱碘酶在甲状腺疾病中的研究进展

许丹晴<sup>1</sup>, 张森<sup>1</sup>, 周力<sup>2</sup>, 丁金旺<sup>3</sup>, 彭友<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学第四临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院 肿瘤外科, 浙江 杭州 310006; 3. 浙江省肿瘤医院 甲状腺外科, 浙江 杭州 310022)

### 摘要

II型脱碘酶 (D2) 是一种重要的含硒蛋白酶, 负责将甲状腺素 ( $T_4$ ) 的外环去碘化, 形成生物活性更高的三碘甲状腺素 ( $T_3$ ), 从而调节体内的新陈代谢、生长发育和能量平衡。D2 的活性受到多种因素的调控, 包括自身甲状腺激素水平、cAMP 途径、泛素化、内质网应激以及环境等。D2 不仅与甲状腺疾病的发生、发展密切相关, 而且在调节细胞增殖方面具有重要作用, 因此被认为可能是有用的癌症标志物。此外, II型脱碘酶基因 (DIO2) Thr92Ala 多态性已被证实是甲状腺疾病的相关因素, 了解这种多态性与甲状腺疾病的关系, 不仅可以帮助预测个体患病的风险, 还有望为个性化治疗提供依据。本综述重点介绍 D2 的调控机制及其在甲状腺疾病中的重要作用, 以及 DIO2 Thr92Ala 多态性在疾病发展中的影响, 为今后的研究与临床实践提供指导。

### 关键词

甲状腺疾病; 碘甲状腺原氨酸二碘酶;  $T_3$  甲状腺激素; 多态性, 单核苷酸; 综述  
中图分类号: R581.9

## Research advance of the type 2 deiodinase in thyroid diseases

XU Danqing<sup>1</sup>, ZHANG Miao<sup>1</sup>, ZHOU Li<sup>2</sup>, DING Jinwang<sup>3</sup>, PENG You<sup>2</sup>

(1. The Fourth Clinical School, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Department of Surgical Oncology, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, School of Medicine, Westlake University, Hangzhou 310006, China; 3. Department of Thyroid Surgery, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

### Abstract

Type II deiodinase (D2) is an important selenium-containing protease responsible for the outer ring deiodination of thyroxine ( $T_4$ ) to form the more biologically active triiodothyronine ( $T_3$ ), thereby regulating metabolism, growth and development, and energy balance in the body. D2 activity is regulated by various factors, including thyroid hormone levels, the cAMP pathway, ubiquitination, endoplasmic reticulum stress, and environmental factors. D2 is closely related to the occurrence and development of thyroid diseases and plays a crucial role in regulating cell proliferation, thus it is considered a potential cancer marker. Additionally, the Thr92Ala polymorphism of the type II deiodinase gene (DIO2) has been confirmed as a factor related to thyroid diseases. Understanding the relationship between this polymorphism and thyroid diseases can help predict individual disease risk and provide a basis for

**基金项目:** 浙江省基础公益研究基金资助项目 (LGF22H070008); 浙江省医药卫生科技基金资助项目 (2021KY850, 2022KY675); 浙江省杭州市医药卫生科技基金资助项目 (0020191087)。

**收稿日期:** 2023-06-13; **修订日期:** 2023-10-18。

**作者简介:** 许丹晴, 浙江中医药大学第四临床医学院硕士研究生, 主要从事甲状腺疾病方面的研究。

**通信作者:** 彭友, Email: doctor3663@163.com

personalized treatment. This review focuses on the regulatory mechanisms of D2 and its essential role in thyroid diseases, as well as the impact of the DIO2 Thr92Ala polymorphism on disease development, to provide a guidance for future research and clinical praxis.

#### Key words

Thyroid Neoplasms; Iodothyronine Deiodinase; T<sub>3</sub> Thyroid Hormone; Polymorphism, Single Nucleotide; Review

CLC number: R581.9

甲状腺分泌的甲状腺素 (T<sub>4</sub>) 转化为三碘甲状腺素 (T<sub>3</sub>), 以发挥其生物活性, 这种转化受I型脱碘酶 (type I deiodinase, D1) 和II型脱碘酶 (type II deiodinase, D2) 调节, 其中还包括一种灭活酶, 即III型脱碘酶 (type III deiodinase, D3), 可以同时灭活 T<sub>4</sub> 和 T<sub>3</sub>。甲状腺的生物活性主要是由 D2 调控, 由II型脱碘酶基因 (type II iodothyronine deiodinase gene, DIO2) 编码, 主要调节体内的新陈代谢、生长发育和能量平衡<sup>[1-2]</sup>。近年来, 随着对 D2 的深入了解, 研究者们发现 D2 的活性受到多种因素的调控, 包括自身甲状腺激素水平、cAMP 途径、泛素化、内质网应激以及环境等因素。而 D2 在甲状腺疾病的研究中扮演着关键角色, 它不仅与甲状腺疾病的发生、发展密切相关, 而且在调节细胞增殖方面具有重要作用, 因此被认为可能是有用的癌症标志物<sup>[3-6]</sup>。此外, DIO2 Thr92Ala 多态性已被证实是甲状腺疾病的相关因素, 了解这种多态性与甲状腺疾病的关系, 不仅可以帮助预测个体患病风险, 还有望为个性化治疗提供依据<sup>[7-8]</sup>。本综述重点介绍 D2 的调控机制及其在甲状腺疾病中的重要作用, 以及 DIO2 Thr92Ala 多态性在疾病发展中的影响, 为理解甲状腺疾病的发病机制、癌症的早期诊断和个性化治疗提供线索。

## 1 D2的调控机制

### 1.1 D2的代谢

D2 是一种经典的I型膜蛋白, 驻留在内质网膜上, 由于泛素化和蛋白酶体的摄取, 它的半衰期相对较短 (约 45 min)。在健康人体内, 大约 30% 的血清 T<sub>3</sub> 来自甲状腺分泌, 70% 来自 D1 和 D2 催化的 T<sub>4</sub> 向 T<sub>3</sub> 的甲状腺外转化<sup>[9]</sup>。D2 主要表达于下丘脑、垂体、甲状腺、骨骼肌、心肌等组织的细胞膜上, 功能是将 T<sub>4</sub> 脱碘转化为 T<sub>3</sub>, 通过外环去碘激活 T<sub>4</sub>, 从而调节靶细胞内的 T<sub>3</sub> 水平<sup>[10-13]</sup>。D2 对 T<sub>4</sub> 具有较高的亲和力, 局部调节下丘脑-垂体-甲状

腺轴负反馈, 与甲状腺激素受体 β2 结合后抑制促甲状腺激素释放激素 (TRH)、促甲状腺激素 (TSH) 的表达<sup>[14-15]</sup>。D2 在甲状腺激素的代谢中起着关键作用, 它直接影响着体内的新陈代谢、生长发育和能量平衡, 对维持身体内部环境的稳定性至关重要。

### 1.2 调节D2的cAMP途径

D2 的调控受到转录和转录后的精密控制, 其启动由各种发育、代谢或环境线索触发, 包括肾上腺素能和外源物激活的 cAMP 途径。DIO2 作为 cAMP 的响应基因, 主要受肾上腺素/cAMP 信号通路的调控, 之前的研究指出, TSH 和 TSH 受体 (TSHR) 的相互作用通过产生 cAMP 影响了位于 DIO2 启动子区域上游的 cAMP 响应基因。由于 DIO2 启动子区域含有一个 cAMP 反应元件, 这导致在共转染蛋白激酶 A 的催化亚基上, DIO2 启动子活性增加了 10 倍<sup>[14]</sup>。这些发现突显了 cAMP 途径在 D2 调控中的关键作用。

### 1.3 D2泛素化

D2 的泛素化是一种修饰 D2 半衰期的分子机制, 它通过将泛素与 D2 结合, 使酶失活并在蛋白酶体中被靶向降解, 泛素化被认为是通过破坏 D2: D2 二聚体的构象而使 D2 失活, 这对酶活性至关重要<sup>[16]</sup>。泛素化过程中形成的 K48 连接的泛素链, 涉及 WSB-1 和 TEB4 两种泛素连接酶。值得注意的是, 活性的 D2 也可以通过酶的去泛素化修饰来恢复。因此, 除下丘脑 D2 泛素化水平较低外, 泛素化/去泛素化是许多组织中 D2 活性调节的重要动态机制<sup>[17]</sup>。这种调控机制维持了 D2 在细胞内的稳定性和活性, 对甲状腺激素的合成和释放产生重要影响。

### 1.4 D2内质网应激

内质网应激通过抑制 D2 从头合成来降低 D2 活性。在内质网应激期间, D2 活性和蛋白质水平迅速降低, 从而有效地降低了 D2 表达细胞中的细胞内 T<sub>3</sub> 产生和甲状腺激素信号传导。而 D2 活性和局

部 $T_3$ 产生的损失是由真核引发因子2(eIF2a)途径有效抑制D2 mRNA翻译的结果<sup>[18]</sup>,当表达D2的细胞暴露于不同的内质网应激因子后,D2活性在1 h内降低,内质网应激标志物显著增加。但这种下调不依赖于DIO2的转录调控,因为内质网应激不改变DIO2 mRNA水平,而这种D2活性的丧失会导致D2介导的 $T_3$ 显著降低<sup>[19]</sup>。

### 1.5 碘过量下的D2

Sun等<sup>[20]</sup>为研究碘摄入量与D2之间的关系,将140只雄性Wistar大鼠随机分为5组,分别给予不同碘剂量后,通过对小鼠下丘脑组织进行冷冻切片以评估DIO2表达、DIO2活性和单羧酸转运蛋白8(monocarboxylate transporter 8, MCT8)表达情况。结果显示,随着碘摄入量的增加,下丘脑中DIO2的表达和活性在各时间点均呈增加趋势,大鼠下丘脑MCT8表达也增加,表明碘过量影响下丘脑中DIO2、TRH和MCT8的水平。碘过量会增加D2在下丘脑中的表达,导致 $T_4$ 更多地转化为 $T_3$ , $T_3$ 经由MCT8转运体及伸长细胞进入室旁核的促垂体区域及合成TRH细胞区域内,抑制下丘脑TRH的产生,进而降低外周血清TRH水平,即大鼠下丘脑D2水平与血清TRH水平呈负相关。

## 2 DIO2 Thr92Ala多态性

DIO2多态性,特别是其中的Thr92Ala多态性,是当前甲状腺激素代谢领域备受关注的研究课题。这种多态性指的是DIO2中的一种常见基因变异,其中第92位密码子由苏氨酸(Thr)变为丙氨酸(Ala)。这一变异导致了D2结构上的微小改变,但其对甲状腺激素代谢和相关疾病的影响却是显著的。分子生物学研究表明,D2-Thr和D2-Ala具有类似的亚细胞定位,已被确定与D2速率降低有关<sup>[21-22]</sup>。

DIO2中的Thr92Ala多态性在甲状腺激素代谢和治疗反应方面至关重要。口服左旋甲状腺素(L- $T_4$ )抑制TSH水平是分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)患者术后临床管理和治疗中最常用的方法,实际上,约70%的循环 $T_3$ 是由D2介导的 $T_4$ 向 $T_3$ 的外周转化产生的,然而,并非所有接受L- $T_4$ 治疗的甲状腺切除患者在外周组织中具有相同的将 $T_4$ 转化为 $T_3$ 的能力,最

近关于DIO2多态性的研究试图解决接受L- $T_4$ 治疗的受试者转换 $T_4$ 为 $T_3$ 的异质能力,发现这种差异与DIO2 Thr92Ala多态性密切相关;另有研究<sup>[23-26]</sup>在接受甲状腺全切除术和放射性碘治疗的DTC患者中发现,当存在DIO2 Thr92Ala多态性时,需要更高的L- $T_4$ 剂量才能达到TSH抑制的目标值,具体来说,Ala/Ala纯合子受试者需要比该多态性非携带者高20%左右的L- $T_4$ 水平。与此同时,通过比较TSH水平与术后状态相似的患者的术前激素状态,并分析了患者的DIO2基因型,携带Thr92Ala的甲状腺切除患者,细胞内和血清 $T_3$ 浓度降低的风险增加,而L- $T_4$ 不能充分补偿<sup>[27]</sup>。DIO2 Thr92Ala多态性与TSH抑制治疗相关,降低了甲状腺激素信号和扰乱了正常的细胞功能,为个体化治疗甲状腺切除术后患者以及寻求更好的左旋三碘甲腺原氨酸(L- $T_3$ )+L- $T_4$ 联合治疗提供了重要依据,也突显了DIO2 Thr92Ala多态性在甲状腺激素代谢和治疗中的重要性<sup>[28-32]</sup>。

而为了研究DIO2上的三个单核苷酸多态性(SNPs)位点rs225014(Thr92Ala)、rs225015、rs12885300(ORFa-Gly3Asp)和单羧酸转运蛋白10(MCT10)基因上的SNP位点(rs17606253)的关联,Carlé等<sup>[33]</sup>进行了一项包含L- $T_4$ 单药治疗或L- $T_3$ +L- $T_4$ 联合治疗的术后TSH水平抑制不佳患者的随机、临床、交叉试验,证明DIO2 rs225014(Thr92Ala)和MCT10(rs17606253)多态性的联合作用增强了患者对L- $T_4$ +L- $T_3$ 替代治疗的偏好。

因此,在甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)患者的DIO2多态性可能在术后TSH水平抑制不佳的精确定义和个体化治疗方法中发挥关键作用,提示这些患者应接受DIO2多态性的筛查。然而,关于DIO2 Thr92Ala的作用及其临床影响仍存在争议。尽管普遍认为DIO2 Thr92Ala可能降低D2的速度,但由于该单核苷酸多态性在普通人群中较为常见,且所有具有该多态性的大部分受试者在甲状腺功能检测中未表现出典型特征,这一结论仍有待更多研究的证实<sup>[34-35]</sup>。为了更深入地探讨DIO2多态性与代谢变化和患者临床状况之间的关系,需要进行更为详尽的研究,以便更好地了解这一复杂的相互作用,为患者提供更为个性化、有效的治疗方案。

### 3 D2与甲状腺疾病

#### 3.1 D2与自身免疫性疾病

甲状腺功能亢进的主要原因之一是 Graves 病，又称毒性弥漫性甲状腺肿，是一种自身免疫性甲状腺疾病。这种疾病是多种因素的综合结果，是由于机体免疫系统紊乱引起的<sup>[36]</sup>。最近的相关研究揭示了 DIO2 Ala92Thr 多态性的重要性，研究发现，拥有 AA 基因型的患者在 Graves 病的发展、疾病严重程度以及患者缓解率方面具有保护作用。这一多态性可能在存在促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 的情况下，有助于调节 Graves 病的发展和病程，而非引发该疾病。由于 TRAb 增加甲状腺内 DIO2 的表达和活性，导致甲状腺内 DIO2 活性的提高可能是导致 Graves 病患者甲状腺 T<sub>3</sub> 生成相对增加的重要原因之一。这一发现为更好地了解 Graves 病的发病机制提供了重要线索，也为未来的治疗策略研发提供了有益信息<sup>[37-38]</sup>。

桥本甲状腺炎以甲状腺特异性自身抗体为特征，是最常见的自身免疫性疾病之一<sup>[39]</sup>。通过采用 PCR-RFLP 技术对桥本甲状腺炎患者以及健康对照者进行 DIO2 多态性检测，结果提示 DIO2 的低表达可能与桥本甲状腺炎有关。由于 T<sub>3</sub> 抑制炎症细胞因子、黏附分子和抗凋亡因子的表达，DIO2 的低遗传表达能力 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 可能通过抑制 T<sub>4</sub> 向 T<sub>3</sub> 的转化，促进自身免疫性炎症，诱导桥本甲状腺炎的发生和严重程度有关<sup>[40]</sup>。

#### 3.2 D2与甲状腺癌

脱碘酶在不同类型的癌症中的表达呈现多样性，这暗示脱碘酶可能是一种有用的癌症标志物，或者在调节细胞增殖方面发挥作用。在癌细胞中，脱碘酶的复杂和动态表达受到生长因子、致癌蛋白和 miRNA 网络的调控。这种精细的调节使得癌细胞处于动态变化的甲状腺激素浓度环境中，从而刺激或抑制细胞功能<sup>[41]</sup>。此外，甲状腺激素影响不同的致癌和抑癌途径，这些途径通常牵涉到 DIO2 平衡表达，进而形成一个复杂的循环回路，放大或减弱肿瘤生长<sup>[2]</sup>。

脱碘酶及其与其他经典途径的相互作用可能成为对抗肿瘤发生过程的潜在重要靶点。脱碘酶的表达紊乱不仅仅限于调节肿瘤细胞内 T<sub>4</sub> 和 T<sub>3</sub> 水平，更是反映了参与致癌关键信号通路的过度激活或抑制。由于不同肿瘤具有独特的组织特征，

研究脱碘酶在特定肿瘤环境中的作用有助于更好地理解其是肿瘤细胞失衡的原因还是结果。这种研究不仅有助于揭示肿瘤发生机制，也为开发针对性的抗癌治疗提供了重要线索<sup>[42]</sup>。

甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 是甲状腺最常见的恶性肿瘤类型，而 D2 在该癌症的发展和进展过程中可能发挥一定的作用<sup>[43]</sup>。研究<sup>[23, 42]</sup>发现，与周围非肿瘤组织相比，PTC 组织中 D2 的活性和 D2 mRNA 表达均降低。这一发现揭示了 D2 在 PTC 中的重要作用，这种 D2 表达的降低可能导致细胞内激素水平下降，进而有利于肿瘤的增殖和扩散，为肿瘤细胞提供了有利的生长环境。

D2 的过表达导致人类疾病的潜力已被明确证明，同样，在甲状腺滤泡状癌 (follicular thyroid cancer, FTC) 中发现 D2 活性高于正常甲状腺组织，并且 D2 的异常表达可引起 FTC 转移患者的甲状腺毒症<sup>[3]</sup>。在罕见的转移性 FTC 病例中，D2 的过度表达可以使患者在服用标准剂量的 T<sub>4</sub> 替代或抑制治疗的同时，由于恶性细胞中 T<sub>3</sub> 的生成增加而导致甲状腺毒性<sup>[44]</sup>。

甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 是一种罕见的起源于滤泡旁 C 细胞的神经内分泌恶性肿瘤<sup>[45]</sup>。早期研究表明甲状腺中的 D2 活性来源于滤泡而不是滤泡旁 C 细胞。但 Meyer 等<sup>[46]</sup>发现，从 12 例未经选择的 MTC 患者中获得的所有 MTC 样本中均检测到 D2 转录物，且 D2 活性水平与周围正常滤泡组织相当。由此推断 D2 在 C 细胞来源的 MTC 中也呈现高表达。在人类 MTC 细胞系 TT 细胞中的进一步分析表明，D2 的表达受甲状腺激素的下调，而 cAMP 类似物和地塞米松可增强 D2 的表达。在所有 MTC 样本和 TT 细胞中也检测到甲状腺激素受体  $\alpha 1$  和  $\beta$ ，这表明在该肿瘤组织中 D2 局部产生的 T<sub>3</sub> 可能具有潜在的作用。

甲状腺未分化癌 (undifferentiated carcinoma) 又称间变性癌 (anaplastic carcinoma, ATC) 是一种罕见的侵袭性肿瘤，仅占有甲状腺癌的 1%，但其导致的死亡约占所有甲状腺癌死亡的 1/3<sup>[47]</sup>。与 PTC 相比，D2 在 ATC 中高表达，并且 D2 来源的 T<sub>3</sub> 是 ATC 细胞增殖所必需的。这是因为 D2 抑制与 ATC 细胞 G1 期生长停滞和诱导细胞衰老有关，同时与细胞迁移和侵袭能力降低有关。研究<sup>[48-49]</sup>结果表明，D2 的作用对 ATC 的增殖和侵袭至关重要，

为 ATC 的治疗提供了一个潜在的新的治疗靶点。

## 4 总 结

综上所述, D2 不仅在甲状腺激素代谢中具有关键作用, 还在甲状腺疾病的发展和癌症调节中发挥重要功能。通过深入研究 D2 及其相关基因多态性的研究为理解甲状腺疾病的发生机制提供了重要参考, 不仅可以加深对甲状腺激素代谢的理解, 还有望为个体化治疗和疾病预防提供新的研究方向, 对促进临床医学的发展和提高患者生活质量具有积极影响。D2 在甲状腺激素代谢调节及其甲状腺疾病中的作用机制仍缺乏深入了解, 对脱碘酶多态性在临床实践中的重要性仍不确定, 有待进一步研究探讨。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 彭友、许丹晴负责论文选题, 整体框架设计; 许丹晴、张森负责论文资料收集; 许丹晴负责论文撰写; 周力、丁金旺、许丹晴负责论文修订。

## 参考文献

- [1] Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, et al. Deiodinases and the three types of thyroid hormone deiodination reactions[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36(5): 952–964. doi: 10.3803/EnM.2021.1198.
- [2] Luongo C, Dentice M, Salvatore D. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(8):479–488. doi: 10.1038/s41574-019-0218-2.
- [3] Angela De Stefano M, Porcelli T, Schlumberger M, et al. Deiodinases in thyroid tumorigenesis[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2023, 30(5):e230015. doi: 10.1530/ERC-23-0015.
- [4] Deng Y, Han Y, Gao S, et al. The physiological functions and polymorphisms of type II deiodinase[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2023, 38(2):190–202. doi: 10.3803/EnM.2022.1599.
- [5] Hernandez A, Martinez ME, Ng L, et al. Thyroid hormone deiodinases: dynamic switches in developmental transitions[J]. *Endocrinology*, 2021, 162(8): bqab091. doi: 10.1210/endo/bqab091.
- [6] Lin HY, Chin YT, Yang SH, et al. Thyroid hormone, cancer, and apoptosis[J]. *Compr Physiol*, 2016, 6(3):1221–1237. doi: 10.1002/cphy.c150035.
- [7] Luongo C, De Stefano MA, Ambrosio R, et al. Type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism and aging are associated with a decreased pituitary sensitivity to thyroid hormone[J]. *Thyroid*, 2023, 33(3): 294–300. doi: 10.1089/thy.2022.0472.
- [8] Wouters HJ, van Loon HC, van der Klauw MM, et al. No effect of the Thr92Ala polymorphism of deiodinase-2 on thyroid hormone parameters, health-related quality of life, and cognitive functioning in a large population-based cohort study[J]. *Thyroid*, 2017, 27(2): 147–155. doi: 10.1089/thy.2016.0199.
- [9] Maino F, Cantara S, Forleo R, et al. Clinical significance of type 2 iodothyronine deiodinase polymorphism[J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2018, 13(5): 273–277. doi: 10.1080/17446651.2018.1523714.
- [10] Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B, et al. Paradigms of dynamic control of thyroid hormone signaling[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(4): 1000–1047. doi: 10.1210/er.2018-00275.
- [11] Moran C, Schoenmakers N, Visser WE, et al. Genetic disorders of thyroid development, hormone biosynthesis and signalling[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 97(4):502–514. doi: 10.1111/cen.14817.
- [12] Russo SC, Salas-Lucia F, Bianco AC. Deiodinases and the metabolic code for thyroid hormone action[J]. *Endocrinology*, 2021, 162(8):bqab059. doi: 10.1210/endo/bqab059.
- [13] Paragliola RM, Corsello A, Concolino P, et al. Iodothyronine deiodinases and reduced sensitivity to thyroid hormones[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2020, 25(2):201–228. doi: 10.2741/4803.
- [14] Köhrle J, Frädrich C. Deiodinases control local cellular and systemic thyroid hormone availability[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193:59–79. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.09.024.
- [15] Cicatiello AG, Di Girolamo D, Dentice M. Metabolic effects of the intracellular regulation of thyroid hormone: old players, new concepts[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 474. doi: 10.3389/fendo.2018.00474.
- [16] Werneck de Castro JP, Fonseca TL, Ueta CB, et al. Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 769–781. doi: 10.1172/JCI77588.
- [17] Drigo RAE, Bianco AC. Type 2 deiodinase at the crossroads of thyroid hormone action[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(10): 1432–1441. doi: 10.1016/j.biocel.2011.05.016.
- [18] Arrojo E, Drigo R, Fonseca TL, Castillo M, et al. Endoplasmic reticulum stress decreases intracellular thyroid hormone activation via an eIF2a-mediated decrease in type 2 deiodinase synthesis[J]. *Mol Endocrinol*, 2011, 25(12):2065–2075. doi: 10.1210/me.2011-1061.
- [19] Bianco AC, da Conceição RR. The deiodinase trio and thyroid hormone signaling[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1801:67–83. doi: 10.1007/978-1-4939-7902-8\_8.

- [20] Sun Y, Du X, Shan ZY, et al. Effects of iodine excess on serum thyrotropin-releasing hormone levels and type 2 deiodinase in the hypothalamus of Wistar rats[J]. *Br J Nutr*, 2022, 127(11): 1631–1638. doi: [10.1017/S0007114521002592](https://doi.org/10.1017/S0007114521002592).
- [21] Torlontano M, Durante C, Torrente I, et al. Type 2 deiodinase polymorphism (threonine 92 alanine) predicts L-thyroxine dose to achieve target thyrotropin levels in thyroidectomized patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3): 910–913. doi: [10.1210/jc.2007-1067](https://doi.org/10.1210/jc.2007-1067).
- [22] Ricci C, Kakularam KR, Marzocchi C, et al. Thr92Ala polymorphism in the type 2 deiodinase gene: an evolutionary perspective[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(12): 1749–1757. doi: [10.1007/s40618-020-01287-5](https://doi.org/10.1007/s40618-020-01287-5).
- [23] AlRasheed MM, AlAnzi A, AlShalhoub R, et al. A study of the role of DIO1 and DIO2 polymorphism in thyroid cancer and drug response to therapy in the Saudi population[J]. *Saudi Pharm J*, 2019, 27(6): 841–845. doi: [10.1016/j.jsps.2019.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.05.005).
- [24] Razvi S, Mrabeti S, Luster M. Managing symptoms in hypothyroid patients on adequate levothyroxine: a narrative review[J]. *Endocr Connect*, 2020, 9(11): R241–250. doi: [10.1530/EC-20-0205](https://doi.org/10.1530/EC-20-0205).
- [25] Hernandez A. Cognitive function in hypothyroidism: what is that deiodinase again? [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1): 55–57. doi: [10.1172/JCI125203](https://doi.org/10.1172/JCI125203).
- [26] Jo S, Fonseca TL, Bocco BMLC, et al. Type 2 deiodinase polymorphism causes ER stress and hypothyroidism in the brain[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1): 230–245. doi: [10.1172/JCI123176](https://doi.org/10.1172/JCI123176).
- [27] Castagna MG, Dentice M, Cantara S, et al. DIO2 Thr92Ala reduces deiodinase-2 activity and serum-T<sub>3</sub> levels in thyroid-deficient patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(5): 1623–1630. doi: [10.1210/jc.2016-2587](https://doi.org/10.1210/jc.2016-2587).
- [28] Bianco AC, Kim BS. Pathophysiological relevance of deiodinase polymorphism[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2018, 25(5): 341–346. doi: [10.1097/MED.0000000000000428](https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000428).
- [29] Penna GC, Salas-Lucia F, Ribeiro MO, et al. Gene polymorphisms and thyroid hormone signaling: implication for the treatment of hypothyroidism[J]. *Endocrine*, 2023. doi: [10.1007/s12020-023-03528-y](https://doi.org/10.1007/s12020-023-03528-y). [Online ahead of print]
- [30] Zheng XK, Zhong LC, Zhou TJ, et al. Association between TSH suppression therapy and type 2 deiodinase gene polymorphism in differentiated thyroid carcinoma[J]. *Endokrynol Pol*, 2023. doi: [10.5603/EP.a2023.0043](https://doi.org/10.5603/EP.a2023.0043). [Online ahead of print]
- [31] Wiersinga WM. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: T<sub>4</sub> + T<sub>3</sub> combination therapy: is there a true effect? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(6): R287–296. doi: [10.1530/eje-17-0645](https://doi.org/10.1530/eje-17-0645).
- [32] Hennessey JV. Levothyroxine monotherapy: what works better for the individual with hypothyroidism? [J]. *Endocr Pract*, 2023, 29(7): 572–580. doi: [10.1016/j.eprac.2022.12.013](https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.12.013).
- [33] Carlé A, Faber J, Steffensen R, et al. Hypothyroid patients encoding combined MCT10 and DIO2 gene polymorphisms may prefer L-T<sub>3</sub> + L-T<sub>4</sub> combination treatment – data using a blind, randomized, clinical study[J]. *Eur Thyroid J*, 2017, 6(3): 143–151. doi: [10.1159/000469709](https://doi.org/10.1159/000469709).
- [34] Park E, Jung J, Araki O, et al. Concurrent TSHR mutations and DIO2 T92A polymorphism result in abnormal thyroid hormone metabolism[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10090. doi: [10.1038/s41598-018-28480-0](https://doi.org/10.1038/s41598-018-28480-0).
- [35] Shakir MKM, Brooks DI, McAninch EA, et al. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and Levothyroxine+Liothyronine in hypothyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11): e4400–4413. doi: [10.1210/clinem/dgab478](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab478).
- [36] Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(1): 101387. doi: [10.1016/j.beem.2020.101387](https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387).
- [37] Shahida B, Planck T, Åsman P, et al. Study of deiodinase type 2 polymorphisms in Graves' disease and ophthalmopathy in a Swedish population[J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7(6): 289–293. doi: [10.1159/000490892](https://doi.org/10.1159/000490892).
- [38] Comarella AP, Vilagellin D, Bufalo NE, et al. The polymorphic inheritance of DIO2 rs225014 may predict body weight variation after Graves' disease treatment[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2021, 64(6): 787–795. doi: [10.20945/2359-3997000000295](https://doi.org/10.20945/2359-3997000000295).
- [39] Ralli M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: an update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(10): 102649. doi: [10.1016/j.autrev.2020.102649](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649).
- [40] Inoue N, Watanabe M, Katsumata Y, et al. Functional polymorphisms of the type 1 and type 2 iodothyronine deiodinase genes in autoimmune thyroid diseases[J]. *Immunol Invest*, 2018, 47(5): 534–542. doi: [10.1080/08820139.2018.1458861](https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1458861).
- [41] Nappi A, de Stefano MA, Dentice M, et al. Deiodinases and cancer[J]. *Endocrinology*, 2021, 162(4): bqab016. doi: [10.1210/endo/bqab016](https://doi.org/10.1210/endo/bqab016).
- [42] Goemann IM, Marczyk VR, Romitti M, et al. Current concepts and challenges to unravel the role of iodothyronine deiodinases in human neoplasias[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(12): R625–645. doi: [10.1530/ERC-18-0097](https://doi.org/10.1530/ERC-18-0097).
- [43] Lam AK. Papillary thyroid carcinoma: current position in epidemiology, genomics, and classification[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2534: 1–15. doi: [10.1007/978-1-0716-2505-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2505-7_1).

- [44] St Germain DL, Galton VA, Hernandez A. Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(3): 1097-1107. doi: 10.1210/en.2008-1588.
- [45] Jayasinghe R, Basnayake O, Jayarajah U, et al. Management of medullary carcinoma of the thyroid: a review[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(7):3000605221110698. doi: 10.1177/03000605221110698.
- [46] Meyer EL, Goemann IM, Dora JM, et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is highly expressed in medullary thyroid carcinoma[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 289(1/2): 16-22. doi: 10.1016/j.mce.2008.04.009.
- [47] Ibrahimasic T, Ghossein R, Shah JP, et al. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid gland: current status and future prospects[J]. *Thyroid*, 2019, 29(3): 311-321. doi: 10.1089/thy.2018.0509.
- [48] Angela De Stefano M, Porcelli T, Ambrosio R, et al. Type 2 deiodinase is expressed in anaplastic thyroid carcinoma and its inhibition causes cell senescence[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2023, 30(5):e230016. doi: 10.1530/ERC-23-0016.
- [49] Okazaki-Hada M, Maruoka A, Yamamoto M, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma coexisting with Graves' disease involving T<sub>3</sub> thyrotoxicosis due to increased D1 and D2 activities[J]. *Thyroid*, 2021, 31(10): 1592-1596. doi: 10.1089/thy.2021.0082.

( 本文编辑 熊杨 )

本文引用格式:许丹晴,张森,周力,等. II型脱碘酶在甲状腺疾病中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(5):815-821. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.014

Cite this article as: Xu DQ, Zhang M, Zhou L, et al. Research advance of the type 2 deiodinase in thyroid diseases[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(5):815-821. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.014

## 欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊[ISSN 1005-6947 (Print) /ISSN 2096-9252 (Online) /CN 43-1213/R], 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由中华人民共和国教育部主管, 中南大学、中南大学湘雅医院主办。名誉主编赵玉沛院士、陈孝平院士, 主编中南大学湘雅医院王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴咸中、郑树森、黄洁夫、董家鸿、窦科峰、樊嘉、夏家辉等多位国内外著名普通外科专家担任, 编辑委员会由百余名国内外普通外科资深专家学者和三百余名中青年编委组成。开设栏目有指南与共识、述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘(CA)、俄罗斯文摘(AJ)、荷兰《文摘与引文索引》(Scopus)收录、日本科学技术振兴集团(中国)数据库(JSTChina)、中国科学引文数据库(CSCD)、中文核心期刊要目总览(中文核心期刊)、中国科技论文与引文数据库(中国科技论文统计源期刊)、中国核心学术期刊(RCCSE)、中国学术期刊(光盘版)、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)、中国期刊网全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库、中文科技资料目录(医药卫生)、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、万方数据-数字化期刊群、中国学术期刊影响因子年报统计源期刊、中国生物医学文献检索系统(CBM-disc 光盘版、网络版)等。期刊总被引频次、影响因子及综合评分已稳居同类期刊前列。在科技期刊评优评奖活动中多次获奖; 2017年、2020年、2023年连续入选第4届、第5届、第6届“中国精品科技期刊”; 入选《世界期刊影响力指数(WJCI)报告》(2019、2020、2021、2022版), 2020年入选中国科协我国高质量科技期刊(临床医学)分级目录。多次获奖后又被评为“2020年度中国高校百佳科技期刊”、“2022年度中国高校科技期刊建设示范案例库百佳科技期刊”, 2021年获湖南省委宣传部、湖南省科技厅“培育世界一流湘版科技期刊建设工程项目(梯队期刊)”资助, 标志着《中国普通外科杂志》学术水平和杂志影响力均处于我国科技期刊的第一方阵。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本(A4幅面), 每期140页, 每月25日出版。内芯采用彩色印刷, 封面美观大方。定价30.0元/册, 全年360元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路87号(湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话(传真): 0731-84327400 网址: <http://www.zpwz.net>

Email: [pw84327400@vip.126.com](mailto:pw84327400@vip.126.com)