

甲状腺激素对胰岛 β 细胞功能的调控

刘丹 徐书杭 陈国芳 刘超

【摘要】 甲状腺功能异常包括甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退症,常合并糖调节受损。传统观点认为,甲状腺功能亢进症与胰岛素抵抗相关,但近年的研究表明,甲状腺功能减退症亦可导致胰岛素敏感性的降低。不仅如此,甲状腺激素对胰岛 β 细胞的功能尚具有调控作用,适当浓度的甲状腺激素可抑制胰岛 β 细胞凋亡,而过量的甲状腺激素则可能造成胰岛 β 功能损伤,其机制可能涉及核受体信号通路、促甲状腺激素释放激素等。

【关键词】 甲状腺激素;胰岛 β 细胞;核受体;促甲状腺激素释放激素

Regulation of thyroid hormone on islet β cells Liu Dan*, Xu Shuhang, Chen Guofang, Liu Chao.
*Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210000, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfmcm.com

【Abstract】 Thyroid dysfunction, including hyperthyroidism and hypothyroidism, is often associated with impaired glucose regulation. Hyperthyroidism was thought to be mainly related with insulin resistance, though recent reports showed that hypothyroidism could decrease insulin sensitivity. Furthermore, thyroid hormone has also been found to regulate the function of islet β cells. An appropriate level of thyroid hormone is a survival factor for islet β cells undergoing apoptosis, while excessive thyroid hormone may cause the dysfunction of islet β cells. Thyroid hormone can influence β cells by different pathways including binding to nuclear receptors, thyrotropin releasing hormone, etc.

【Key words】 Thyroid hormone; Islet β cells; Nuclear receptors; Thyrotropin releasing hormone

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 18-21)

甲状腺疾病和糖尿病是临床上最常见的两种内分泌疾病,对于两者之间关系的研究近年来也多有报道。2型糖尿病(T2DM)的发病原因包括胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗,而导致胰岛素分泌不足的主要原因是胰岛 β 细胞功能受损。对胰岛 β 细胞功能调控的研究一直是学者们关注的热点。甲状腺激素是维持机体功能活动的基础性激素,在机体产热、新陈代谢、组织分化和器官发育等方面具有重要的调节作用。近来发现,胰岛 β 细胞功能也受甲状腺功能状态的影响。

1 甲状腺疾病和糖尿病关系的流行病学研究

国外多个流行病学研究资料显示,肥胖和代谢综合征人群中,甲状腺疾病的患病率显著增多,而且,糖尿病患者中甲状腺功能异常的发生率为 10.8%~13.4%,是正常人群的 2 倍左右^[1]。最近一项对 10920 例糖尿

病患者进行的荟萃分析显示,甲状腺功能异常的平均患病率为 11%,1 型糖尿病和 2 型糖尿病中甲状腺功能异常的患病率没有统计学差异,女性患病率高于男性,且以亚临床甲状腺功能减退症最常见^[2]。笔者研究显示,434 例老年住院 T2DM 患者甲状腺疾病患病率为 23.27%,其中,甲状腺功能亢进症者 6.91%,甲状腺功能减退症者 16.36%,提示我国糖尿病患者中甲状腺疾病的患病率较高,且以甲状腺功能减退症为多。

2 调节胰岛 β 细胞分化及增殖的因素

胰岛 β 细胞的分化、增殖主要受转录因子、生长因子、细胞周期调节蛋白、信号转导通路 4 个方面的影响。在胰岛 β 细胞中存在多种转录因子,通过调节相关基因的表达,进而调控胰岛 β 细胞的分化与发育。1995 年 Harbeck 等证明,在胰岛 β 细胞上也有胰岛素受体和胰岛素受体底物-1 mRNA 的表达,继而证明在 β 细胞上也存在胰岛素受体信号转导通路。外周靶组织主要存在的胰岛素信号转导通路为磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)和 Ras 途径。而在 β 细胞其主要通路为 PI3K 信号转导通路和钙通道途

径。甲状腺激素可能作用于其中一个或多个因素, 从而影响胰岛 β 细胞的分化、增殖及功能。

3 甲状腺激素对胰岛 β 细胞及其分泌功能的影响

早在 20 世纪初, 就有证据显示甲状腺激素与血糖变化有关^[6]。甲状腺激素可以通过调节胰岛素及胰岛素反调节激素的水平、肠道对葡萄糖的吸收、糖异生以及外周组织(脂肪和肌肉)对葡萄糖的摄取等维持体内葡萄糖稳态^[4]。因此, 当甲状腺功能异常时, 会导致糖代谢紊乱。过多的甲状腺激素能增强机体对葡萄糖的吸收, 促进肝糖原的输出, 增加外周葡萄糖的转化, 且胰岛素及胰岛素原水平增加, 因此, 甲状腺功能亢进症患者常出现血糖升高及高胰岛素血症^[6]。目前, 对甲状腺功能减退症的临床研究相对较少, 当甲状腺激素不足时, 葡萄糖吸收受损, 肝糖原输出减少, 胰岛素合成比率继而降低, 不能维持外周组织对葡萄糖的利用, 甚至导致血糖升高。此外, 动物实验也证实, 甲状腺功能减退症大鼠模型存在外周胰岛素抵抗^[5]。近期, 越来越多的研究表明, 甲状腺激素不仅与胰岛素抵抗相关, 也参与调控胰岛 β 细胞的功能。Holness 等^[7]利用妊娠晚期生理性胰岛素抵抗现象, 在孕鼠孕晚期(17~19 d)用 T_3 诱发甲状腺功能亢进症, 发现离体胰岛 β 细胞分泌胰岛素的葡萄糖阈值提高, 胰岛素分泌在低浓度(3.3 mmol/L)和高浓度葡萄糖(16.7 mmol/L)刺激下均受损, 钳夹试验下静脉葡萄糖耐量试验观察发现活体胰岛素分泌亦受到影响, 从而证明过量甲状腺激素可以造成胰岛分泌功能异常且独立于胰岛素抵抗。长期给予大量甲状腺素后, 大鼠胰岛 β 细胞体积、胰岛素含量及分泌均下降。Ximenes 等^[8]对胰岛 β 细胞(INS-1 细胞株)进行体外研究, 发现用不同浓度梯度(100, 250, 500 $\mu\text{mol/L}$)的 T_3 刺激 INS-1 细胞 24 h 后, 细胞活性下降, 并在 72 h 后下降最为明显, 可能原因是细胞凋亡率增加, 增殖率降低。此现象具有剂量依赖性, 只有当 T_3 浓度达到 250 $\mu\text{mol/L}$ 以上, 对细胞增殖、胰岛素分泌才具有抑制作用, 而浓度低于 250 $\mu\text{mol/L}$ 时对胰岛 β 细胞并无影响。

上述研究所得出的结论仍存在较多争议, 亦有早期研究表明, 甲状腺功能亢进症时胰岛 β 细胞分泌胰岛素增加。Mistil 等^[9]首次通过体外实验证实, 甲状腺激素可调节细胞周期, 促进人胰腺导管细胞株(hPANC-1)向 β 细胞样细胞型转换, 并增加胰岛素的分泌。Furuya 等^[10]在体外实验中分别用 10, 30, 100 nmol/L 的 T_3 刺激大鼠胰岛 β 细胞株(rRINm5F)和人胰岛细胞株(hCM), 均发现胰岛细胞数量增加, 并且 100 nmol/L 时

T_3 作用最为明显。VergaFalzacappa 等^[11-12]同样用不同浓度梯度的 T_3 (10^{-11} , 10^{-9} , 10^{-7} mol/L)刺激 rRINm5F 和 hCM 细胞株, 发现 10^{-9} 和 10^{-7} mol/L T_3 均有促增殖作用, 10^{-7} mol/L 最为明显, 而 10^{-11} mol/L 没有影响, 并且, 此作用具有时间依赖性, 干预时间分别为 8, 16, 24, 48, 72 h, 给予 T_3 培养 24 h 后细胞活性及数量均有增加, 且在 24 h 时最为明显。进一步研究证实, 10^{-7} mol/L T_3 可以抑制由过氧化氢、链脲佐菌素或 S-亚硝基-N-乙酰青霉胺造成的胰岛 β 细胞凋亡。

以往的观点认为, 母体甲状腺激素难以透过胎盘屏障, 而近期研究发现, 甲状腺激素可与胎盘甲状腺激素转运体结合进入胚胎, 对胚胎发育产生影响^[13]。人类胚胎甲状腺轴系统在胚胎第 90 天开始发育成熟, 此前各组织发育所需甲状腺激素均由母体提供^[14]。因而, 胚胎期胰腺内环境、胰岛细胞分化及基因表达均受母体环境的调控, 并且与成人期不同, 胚胎期母体甲状腺激素减少所致受体表达的变化是基因水平适应性下调的结果, 具有不可逆性^[15]。动物实验表明, 孕鼠甲状腺功能减退症可造成后代糖代谢受损^[16]。笔者前期研究发现, 药物诱发母鼠甲状腺功能减退症所致的胎鼠宫内发育迟缓可导致新生鼠胰岛 β 细胞增殖及释放胰岛素的功能异常^[17]。因此, 孕期母体甲状腺激素水平也是子代胰岛 β 细胞增殖及分泌功能的重要影响因素。

综上所述, 甲状腺激素可对胰岛 β 细胞数量及分泌功能造成影响, 并且, 这种影响具有剂量和时间依赖性。过量甲状腺激素可能造成胰岛 β 细胞功能损伤, 而适当浓度的甲状腺激素可抑制胰岛 β 细胞凋亡, 促进胰岛 β 细胞的增殖。孕期母体甲状腺激素水平影响子代胰岛 β 细胞增殖及分泌功能。此外, 人体的 T_3 浓度为 nmol/L 级, 因此, 合适浓度的甲状腺激素对维持正常的胰岛细胞功能、减少其凋亡更加重要。

4 甲状腺激素影响胰岛 β 细胞功能的机制

4.1 甲状腺激素受体(TRs)途径

4.1.1 TRs 在胰岛中的表达 甲状腺激素通过与 TRs 结合发挥作用, 后者主要分为 $\text{TR}\alpha$ 和 $\text{TR}\beta$, 由不同基因(THRA、THRB)编码。这些基因交替拼接, 产生不同的亚型, 包括 $\text{TR}\alpha 1$, $\text{TR}\alpha 2$, $\text{TR}\beta 1$, $\text{TR}\beta 2$, $\text{TR}\beta 3$ 。过去认为, 胰腺中的 TR 不丰富, 但近期研究发现, 胰岛细胞中 $\text{TR}\alpha$ 及 $\text{TR}\beta$ 均有表达^[18]。还有研究显示, $\text{TR}\alpha$ 主要存在于胰岛 α 细胞, 对胰高血糖素的分泌发挥作用, 而 $\text{TR}\beta$ 主要存在于胰岛 β 细胞^[9]。动物实验显示, THRB 基因敲除小鼠在成年后会出现胰岛 β

细胞早期凋亡和分泌功能衰减,而THRA 基因敲除小鼠会在成年后出现胰岛素抵抗^[20-21]。说明在胰岛上表达的 TR α 和 TR β ,对正常胰岛功能的维持起重要作用。

4.1.2 甲状腺激素与 TRs 的相互作用 研究发现,用 T₄ 处理大鼠后,胰岛素阳性的胰岛数量和体积都没有变化,而胰岛面积有增加趋势,研究者认为过量甲状腺激素并非造成胰岛 β 细胞数量减少,而是胰岛素基因转录活性(或称稳定性)下降使胰岛分泌功能受损。进一步研究发现胰岛素原 mRNA 水平显著下降,并且 THRA mRNA 表达减少。将 T₄ 长期处理后的大鼠胰腺离体灌注,予高糖(20 mmol/L)或精氨酸(20 mmol/L)刺激,发现胰岛素分泌反应低下,由于灌注液中不含甲状腺激素,故可认为是慢性暴露于过量 T₄ 导致胰岛素分泌过程的改变。甲状腺激素与胰岛 β 细胞中 TRs 结合后,通过 TRs 蛋白之间以及 TR 蛋白与其他核受体之间的相互作用,识别胰岛素原基因上游元件 Ink 序列,直接调节胰岛素的基因表达,影响 β 细胞胰岛素分泌。

激素首先与靶细胞核内的激素受体结合,然后通过调节下游基因的表达而发挥作用,即基因组作用,一般至少要数小时到几天的时间。近来,人们发现,除了经典的基因组效应,激素还可以通过非基因组作用发挥作用,后者在质膜和胞质内进行,是通过细胞内大分子参与的一种调节机制或效应。这种调节效应反应迅速,在几小时甚至几分钟之内即可完成。Verga Falzacappa 等^[11-12]发现, T₃ 可以通过其核受体 TR β 1 与 PI3Kp85 相互作用,特异性激活 rRINm5F 和 hCM 的蛋白激酶 B,启动胰岛 β 细胞中的 PI3K 信号通路,产生非基因组作用,抑制胰岛 β 细胞的凋亡,并可促进胰岛细胞的增殖,这种效应具有剂量依赖性,在 T₃ 浓度达 10⁻⁷ mol/L 时增殖作用最大。

4.2 促甲状腺激素释放激素(TRH)途径 TRH 由下丘脑分泌。动物和体外研究发现,TRH 具有降低血糖、促进胰岛素分泌、促胰岛 β 细胞再生,减少胰岛 β 细胞凋亡等作用。

研究发现,TRH 可在胰岛 β 细胞中合成,包含5个拷贝的 TRH 原始序列和7个隐藏的连接肽,其中 pro(p)-TRH-(160-169)(ppTRH)是有活性的多肽。在胎儿后半期和新生儿初期阶段,TRH 在胰岛 β 细胞内的表达量达到最高峰之后迅速下降,成人期胰岛 β 细胞内的 TRH 处于极低的水平。这可能与受体有关。研究发现,胎儿胰腺和成年胰腺中均有 TRH 表达。但 TRH 受体只在胎儿胰腺和人胰

岛来源的前体细胞表达,却并不在成人胰腺表达,提示 TRH 可能参与调节胎儿 β 细胞的生长。

Luo 等^[22]发现,TRH 具有促进胰岛细胞生长的作用,给链脲佐菌素所致高血糖的大鼠腹腔内注射 TRH 后,其血糖降低,血胰岛素水平升高,胰腺中胰岛细胞数量增多,胰岛细胞凋亡减少,提示 TRH 具有促进胰岛 β 细胞修复、增殖和减少 β 细胞凋亡的作用。进一步研究证实,TRH 上调了胰岛 β 细胞中涉及增殖、分化、信号转导等相关基因的表达,下调了凋亡相关基因的表达^[23]。

类似于下丘脑-垂体-甲状腺轴, T₃ 亦可抑制胰岛内 TRH 的转录和表达,同时下调 ppTRH 的表达。T₃ 抑制原代胰岛细胞中 TRH 的基因转录,提示胰腺内 TRH 的分泌也受甲状腺轴的调控^[24]。动物实验证实, T₃ 能够选择性地抑制胰岛 TRH 分泌。构建甲状腺功能减退症大鼠模型后发现,胰腺 TRH 表达水平升高,予外源性 T₃ 替代治疗后恢复,但对胰岛素分泌并无明显促进或抑制作用。进一步研究发现,短期(3 h) T₃ 处理对胰岛分泌功能无影响,长期(48 h) T₃ 处理后,胰岛中 ppTRH 的表达量减少,胰岛素释放也减少。根据上述结果, T₃ 对胰岛功能的影响可能主要是通过 ppTRH 介导的,该作用可能与剂量、刺激时间相关,但 T₃ 刺激的浓度梯度、时间梯度、对胰岛分泌功能的影响目前的研究中并未进行深入探讨。

综上所述,甲状腺激素对胰岛 β 细胞具有调控作用,过量甲状腺激素可能造成胰岛 β 细胞功能损伤,而适当浓度的甲状腺激素可抑制胰岛 β 细胞凋亡,促进其增殖,其机制可能涉及核受体信号通路、TRH。但甲状腺激素及其受体对胰岛细胞的影响依赖于其发育状态,其对胰岛 β 细胞分化发育及增殖的影响,尤其是成年后体内甲状腺激素与胰岛 β 细胞之间存在的交互作用仍不明确,更多的问题仍待更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Kadiyala R, Peter R, Okosime OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies[J]. Int J Clin Pract, 2010, 64(8): 1130-1139.
- [2] Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The Interface between thyroid and diabetes mellitus[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 75(1): 1-9.
- [3] 张妮娅,刘超. 糖尿病与甲状腺疾病关系的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(7): 558-559.
- [4] Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism[J]. Endocr Pract, 2009, 15(3):

- 254-262.
- [5] Cettour-Rose P, Theander-Carrillo C, Asensio C, et al. Hypothyroidism in rats decreases peripheral glucose utilisation, a defect partially corrected by central leptin infusion [J]. *Diabetologia*, 2005, 48(4): 624-633.
- [6] Brenta G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? [J]. *J Thyroid Res*, 2011, 2011: 152850.
- [7] Holness MJ, Greenwood GK, Smith ND, et al. Hyperthyroidism impairs pancreatic beta cell adaptations to late pregnancy and maternal liporegulation in the rat [J]. *Diabetologia*, 2005, 48(11): 2305-2312.
- [8] Ximenes HM, Lortz S, Jörns A, et al. Triiodothyronine (T_3)-mediated toxicity and induction of apoptosis in insulin-producing INS-1 cells [J]. *Life Sci*, 2007, 80(22): 2045-2050.
- [9] Misitil S, Anastasi E, Sciacchitano S, et al. 3, 5, 3'-Triiodo-L-thyronine enhances the differentiation of a human pancreatic duct cell line (hPANC-1) towards a β -cell-Like phenotype [J]. *J Cell Physiol*, 2005, 204(1): 286-296.
- [10] Furuya F, Shimura H, Yamashita S, et al. Liganded thyroid hormone receptor- α enhances proliferation of pancreatic β -cells [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(32): 24477-24486.
- [11] Verga Falzacappa C, Petrucci E, Patriarca V, et al. Thyroid hormone receptor TRbeta1 mediates Akt activation by T_3 in pancreatic beta cells [J]. *J Mol Endocrinol*, 2007, 38(1-2): 221-233.
- [12] Verga Falzacappa C, Panacchia L, Bucci B, et al. 3, 5, 3'-triiodothyronine (T_3) is a survival factor for pancreatic beta-cells undergoing apoptosis [J]. *J Cell Physiol*, 2006, 206(2): 309-321.
- [13] Loubière LS, Vasilopoulou E, Glazier JD, et al. Expression and function of thyroid hormone transporters in the microvillous plasma membrane of human term placental syncytiotrophoblast [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(12): 6126-6135.
- [14] Fagman H, Grände M, Edsbacke J, et al. Expression of classical cadherins in thyroid development: maintenance of an epithelial phenotype throughout organogenesis [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(8): 3618-3624.
- [15] Alonso M, Goodwin C, Liao XH, et al. Effects of maternal levels of thyroid hormone (TH) on the hypothalamus-pituitary-thyroid set point: studies in TH receptor β knockout mice [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(11): 5305-5312.
- [16] Karbalaeei N, Ghasemi A, Faraji F, et al. Comparison of the effect of maternal hypothyroidism on carbohydrate metabolism in young and aged male offspring in rats [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2013, 73(1): 87-94.
- [17] Yuan QX, Zhou JY, Teng LP, et al. Intrauterine growth retardation leads to the functional change of insulin secretion in the newborn rats [J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42(7): 491-495.
- [18] Chuang JC, Cha JY, Garmey JC, et al. Research resource: nuclear hormone receptor expression in the endocrine pancreas [J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(10): 2353-2363.
- [19] Zinke A, Schmolli D, Zachmann M, et al. Expression of thyroid hormone receptor isoform $\alpha 1$ in pancreatic islets [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2003, 111(4): 198-202.
- [20] Flamant F, Samarut J. Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knock-in mutant mice [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2003, 14(2): 85-90.
- [21] Jornayvaz FR, Lee HY, Jurczak MJ, et al. Thyroid hormone receptor- α gene knockout mice are protected from diet-induced hepatic insulin resistance [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(2): 583-591.
- [22] Luo L, Luo JZ, Jackson IM. Thyrotropin-releasing hormone (TRH) reverses hyperglycemia in rat [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 374(1): 69-73.
- [23] Fragner P, Lee SL, Aratan de Leon S. Differential regulation of the TRH gene promoter by triiodothyronine and dexamethasone in pancreatic islets [J]. *J Endocrinol*, 2001, 170(1): 91-98.
- [24] Luo L, Jackson I. Thyrotropin releasing hormone (TRH) may preserve pancreatic islet cell function: potential role in the treatment of diabetes mellitus [J]. *Acta Biomed*, 2007, 78 (Suppl 1): 216-221.

(收稿日期: 2013-08-26)

· 消息 ·

2014 年第 2 期部分文题介绍

1. Beclin1 及 Atg7 在维格列汀保护 db/db 小鼠胰岛 B 细胞中的作用 2. TRAIL 对 2 型糖尿病大鼠动脉粥样硬化的影响 3. 糖皮质激素对肾上腺次全切大鼠维生素 D 代谢的影响 4. $\beta 3$ 肾上腺素能受体基因多态性与糖尿病足的相关性研究 5. 探讨非酒精性脂肪肝与体质指数和腰臀比的关系 6. 白细胞介素 17 与骨质疏松 7. 骨质疏松发病机制研究进展 8. 脂肪因子对骨代谢影响的研究进展 9. TSHR 信号转导通路在 Graves 眼病发病机制的研究及其意义 10. 多氯联苯对甲状腺干扰作用的最新研究进展 11. 肥胖与甲状腺癌: 临床新启事 12. 垂体功能减退症并渗透性脱髓鞘综合征 2 例报告并文献复习

本刊编辑部