

## · 综述 ·

# 甲状腺激素受体:非酒精性脂肪性肝病的新靶点

黄玥晔 曲伸

**【摘要】** 甲状腺激素(TH)是维持正常代谢的重要激素,甲状腺激素受体(TR)及其亚型的分布在不同组织起着不同的作用,其中 TR $\beta$  参与了脂代谢并主要作用于肝脏。TH 与高血脂、肥胖、胰岛素抵抗及非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的发生密不可分。TR $\alpha$  抑制剂、TR $\beta$  激动剂及 TH 类似物均显示出了对 NAFLD 的治疗作用。

**【关键词】** 甲状腺激素;甲状腺激素受体;非酒精性脂肪性肝病;肥胖

**Thyroid hormone receptor: a new target of nonalcoholic fatty liver disease** Huang Yueye, Qu Shen.  
Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai 10th People's Hospital, School of Medicine,  
Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Qu Shen, Email: qushencn@hotmail.com

**【Abstract】** Thyroid hormone(TH) is an important hormone for maintaining normal metabolism, thyroid hormone receptor (TR) and its isoforms distribute in different tissues with different effects. TR $\beta$  acts mainly in liver and participates in lipid metabolism. TH is closely associated with hyperlipemia, obesity, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). TR $\alpha$  antagonist, TR $\beta$  agonist and TH analogue show therapeutic effects of NAFLD.

**【Key words】** Thyroid hormone; Thyroid hormone receptor; Nonalcoholic fatty liver disease; Obesity  
(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:43-45)

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是指除外酒精和其他明确的肝损伤因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。在一般人群中的发病率可达 15%~20%<sup>[1]</sup>。其发生机制在临床上仍存在争议,尚缺乏有效的治疗。

甲状腺功能不全可引起脂代谢紊乱,导致 NAFLD。甲状腺激素(TH)通过作用于特定组织核受体来调控基因的表达。TH 受体(TR)能够与特定的 DNA 序列结合,从而发挥生理功能。目前,已经确定的 TR 亚型有 TR $\alpha$  和 TR $\beta$ ,同时每个亚型又可分为 1 型和 2 型。TR $\alpha$ 1、TR $\beta$ 1 和 TR $\beta$ 2 可与 T<sub>3</sub> 结合,TR $\alpha$ 2 不与 TH 结合,因此可作为 TR $\alpha$ 1 和 TR $\beta$ 1 的拮抗剂。目前认为 TR $\alpha$  主要介导 TH 对心脏的作用,而 TR $\beta$  主要调控 TH 对肝脏的作用<sup>[2]</sup>。TR 被激活后会引

一系列的生理效应,包括胚胎的发育和维持人体内环境的稳定。因此,研发能特异性结合 TR $\beta$  的 TH 类似物既可以达到理想的治疗作用,又可以避免不必要的不良反应。

## 1 TH 水平与 NAFLD 相关

甲状腺功能不全可导致高血脂、肥胖、胰岛素抵抗,这些是代谢综合征的主要表现,且均与 NAFLD 的发病机制密切相关<sup>[3-4]</sup>。NAFLD 被认为是肝脏脂代谢紊乱的标志<sup>[5-6]</sup>。

TH 可以刺激脂肪细胞和骨骼肌细胞线粒体中解耦联蛋白表达,通过增加儿茶酚胺的敏感性调节肾上腺素受体数目,来控制代谢及能量平衡。甲状腺功能减退症(甲减)可降低胆固醇的排泄、减少肝脏表面低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)受体数量,从而使 LDL-C 分解减少,因此患者常出现总胆固醇和 LDL-C 水平升高,导致高脂血症、NAFLD。因此,NAFLD 的发展是由于 LDL-C 及总胆固醇的增加及蓄积,与 TH 水平低下密切相关。

甲减与胰岛素抵抗相关,而胰岛素抵抗与脂肪在肝细胞的过度沉积有关。最近有研究发现,甲减

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.01.012

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81070238);中华医学会临床医学科研专项资金(12020550355)

作者单位:200072 上海同济大学附属第十人民医院内分泌代谢科

通信作者:曲伸, Email: qushencn@hotmail.com

患者代谢综合征的发生率高于健康人群,通过研究 100 例甲减患者、100 例亚临床甲减患者和 200 名健康对照者发现,稳态模型评估-胰岛素抵抗指数在甲减组高于对照组( $P = 0.008$ )和亚临床甲减组( $P = 0.014$ )。甲减组代谢综合征的发生率为 44%,而对照组为 33%,差异有统计学意义( $P = 0.016$ )<sup>[7]</sup>。

一项横断面研究发现,878 名甲状腺功能正常的老年人中,共有 227 名(25.85%)符合 NAFLD 的诊断标准。NAFLD 患者的游离  $T_4$  水平比对照组显著降低( $P < 0.001$ ),且 NAFLD 的发生率随着游离  $T_4$  水平的升高而下降( $P < 0.001$ )。

上述研究证实 TH 水平与 NAFLD 相关。受 TH 影响的脂质和碳水化合物的代谢与 NAFLD 的严重程度是否相关,目前仍有争议。Mazo 等<sup>[8]</sup>进行了甲减和 NAFLD 代谢相关性的临床回顾性分析。统计 103 例使用药物治疗 NAFLD 患者的生化和组织学指标,甲减患者占 15.5%,比正常人群(1%~10%)的发生率高,甲减与胰岛素、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数、谷丙转氨酶、甘油三酯水平呈正相关( $P$ 均 $< 0.05$ )。证明甲减与脂代谢有一定联系,但与 NAFLD 的严重程度是否相关,需要进一步研究。

## 2 TH 对肝脏的作用及其机制

TH 通过受体调控靶器官上的基因表达来维持脂质平衡,包括维持肝脏和脂肪组织的脂质平衡。肝脏是  $T_3$  重要的靶器官<sup>[9]</sup>。TR $\beta$  负责调控肝脏内  $T_3$  的活动,TR $\alpha$  负责调控  $T_3$  对心脏和棕色脂肪组织的作用<sup>[10]</sup>。

TH 对肝脏的碳水化合物及脂质的合成和分解有很强的调控作用。 $T_3$  水平升高可导致脂肪分解增加和体重下降。相反, $T_3$  水平降低会导致畏寒、体重增加、脂肪分解及胆固醇清除减少。

脂质过氧化和氧化应激是由脂肪变性发展到非酒精性脂肪性肝炎的重要因素<sup>[11]</sup>。甲状腺功能亢进时,TH 可刺激代谢率,导致活性氧簇的产生,引起脂质过氧化及肝细胞损伤<sup>[12]</sup>。甲减时,氧化应激水平降低,导致脂肪的积累。

TH 通过 TRs 与其他核受体,包括过氧化物酶体增殖物活化受体(PPARs)的相互作用来调节循环代谢水平。在 TR 基因敲除的动物模型中可观察到肝脏脂肪变性,甚至可以发生肝纤维化和肝硬化<sup>[2,13]</sup>。研究显示, $T_3$  可诱导成纤维细胞生长因子(FGF)21 的表达,同时需要 PPAR $\alpha$  的参与。另外, $T_3$  治疗能够显著减少肝脏 FGF21 的表达并且呈剂量依赖性,当  $T_3$  达到 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  时有明显的诱导作用。该研究

还发现,PPAR $\alpha$  基因敲除小鼠即使给予  $T_3$  治疗后,FGF21 的表达也未增加,表明  $T_3$  在肝脏调节 FGF21 的机制是依赖 PPAR $\alpha$  的。相反,在白色脂肪组织,FGF21 的表达反而被  $T_3$  抑制,同时, $T_3$  其他靶点不受影响,说明 TR 和 PPAR $\alpha$  之间通过特定的相互作用来调节 FGF21 的表达<sup>[3]</sup>。

自噬是肝细胞脂肪动员的主要途径<sup>[14]</sup>。而自噬的抑制与脂肪肝和胰岛素抵抗有关<sup>[15]</sup>。饥饿时,自噬降解产生的氨基酸和脂肪酸,为细胞存活合成新的蛋白质或提供 ATP。缺血-再灌注、病毒感染、急性损伤、肝细胞肝癌、NAFLD 等病理情况下可发生脂质平衡紊乱<sup>[16-17]</sup>。自噬具有降解肝细胞内脂滴的功能,称为“脂肪耗失”。TH 可诱导体内肝细胞自噬。 $T_3$  是肝细胞自噬调控的一个重要的角色,是改善 NAFLD 的关键步骤<sup>[18]</sup>。

## 3 TH 及其类似物治疗 NAFLD 的基础及临床实践

NAFLD 可导致肝纤维化甚至肝硬化,故需采取积极措施进行治疗<sup>[19]</sup>。但是目前药物治疗不尽人意,虽然已证明噻唑烷二酮类药物能够通过脂肪再分布来减少肝细胞脂肪变性,但主要的治疗还是依靠减重,而体重与 TH 水平关系密切<sup>[20-21]</sup>。

**3.1 TR $\alpha$  抑制剂** TR $\alpha$  或 TR $\beta$  基因敲除小鼠在脂类及胆固醇代谢、脂肪酸氧化方面均可出现异常<sup>[22]</sup>。有学者为证实 TR $\alpha$  是否可作为饮食诱导的 NAFLD 和胰岛素抵抗的靶点,采用高脂喂养 TR $\alpha$  基因敲除小鼠和野生型小鼠,结果发现 TR $\alpha$  基因敲除小鼠与野生型小鼠相比,体重更轻、脂肪更少、对胰岛素敏感性更高<sup>[23]</sup>。证实 TR $\alpha$  缺失可抵抗高脂饮食引起的肝脂肪变性以及增加肝脏对外周组织的胰岛素敏感性。因此,抑制 TR $\alpha$  的表达可作为治疗 NAFLD、肥胖和 2 型糖尿病新的药物靶点。

**3.2 TR $\beta$  激动剂** MB07811 是一种 TR $\beta$  激动剂。Cable 等<sup>[2]</sup>报道,给予小鼠 MB07811 治疗后,可以减少肝脂肪变性。研究发现,MB07811 可显著减少肝脂肪变性以及降低血浆游离脂肪酸和甘油三酯水平。MB07811 清除肝脏的脂质是由于加速肝脏脂肪酸氧化,增加肝脏线粒体呼吸的反应,改变肝脏基因的表达,并增加血浆酰基-肉毒碱水平。在 MB07811 治疗后 10 周,观察到小鼠血谷丙转氨酶水平保持不变或降低,并且无肝脏纤维化或其他组织学损害的报道。因此,MB07811 是一种特异性作用于肝脏 TR $\beta$  并能改善脂代谢的全新药。

**3.3 TH 类似物** GC-1 是一种人工合成的 TH 类似物,对 TR 具有相对选择性结合和激活功能,其结合

TR $\beta$  的能力远远强于结合 TR $\alpha$  的能力<sup>[24]</sup>。GC-1 与 T<sub>3</sub> 结构有些许差异,GC-1 结合 TR $\beta$  的能力与 T<sub>3</sub> 相同,但是对 TR $\alpha$  的结合能力比 T<sub>3</sub> 小 10 倍。GC-1 和 T<sub>3</sub> 在棕色脂肪组织均表现为产热作用,而在骨骼和中枢神经系统却表现出不同的作用,这可能是 GC-1 对 TR $\beta$  选择性作用的结果,且与体内 TR 亚型的分布有关。

研究发现,GC-1 对心脏基本不起作用,因为心脏主要表达 TR $\alpha$ 1,但其可降低血清胆固醇及甘油三酯水平,GC-1 作用于 TR $\beta$ 1,TR $\beta$ 1 主要在肝脏中表达。其他研究也显示,GC-1 的选择性作用可能是不同组织对其摄入不同所致,例如在肝脏与心脏之间,GC-1 可选择性的在肝脏累积。在肝脏,GC-1 和 T<sub>3</sub> 的含量相同。但是在心脏,GC-1 的含量远低于 T<sub>3</sub>。对灵长类动物的研究发现,GC-1 能够增加氧耗和减轻体重,但其对人体的影响尚未确定<sup>[25]</sup>。GC-1 治疗并不影响小鼠对食物的摄入量,而是通过增加代谢率来减少脂肪量但不减轻体重。表明 GC-1 可能是潜在的 TR $\beta$  激活物。在大鼠体内选择性激活 TR $\beta$  能诱导解耦联蛋白 1 基因的表达,而 TR $\beta$  与交感神经系统之间只有微弱的协同作用,从而避免了药物引起的交感神经兴奋现象。其他研究也证实,在啮齿类动物和灵长类动物中运用 GC-1 或其他 TR 选择性激动剂能增加能量消耗,减少脂肪堆积,降低血清胆固醇水平,同时不影响心脏和骨骼系统,从而减少脂肪在体内的聚集。

综上所述,对 TH 及 TR 作用的研究,以及新的 TH 类似物的问世,可以为 NAFLD 等代谢性疾病的治疗带来新的希望。

## 参 考 文 献

- [1] Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(1): 204-210.
- [2] Cable EE, Finn PD, Stebbins JW, et al. Reduction of hepatic steatosis in rats and mice after treatment with a liver-targeted thyroid hormone receptor agonist[J]. *Hepatology*, 2009, 49(2): 407-417.
- [3] Adams AC, Astapova I, Fisher FM, et al. Thyroid hormone regulates hepatic expression of fibroblast growth factor 21 in a PPAR $\alpha$ -dependent manner[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(19): 14078-14082.
- [4] Musso G, Gambino R, Cassader M. Emerging molecular targets for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Annu Rev Med*, 2010, 61: 375-392.
- [5] Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Hepatol*, 2009, 8 (Suppl 1): S18-S24.
- [6] Chen SH, He F, Zhou HL, et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome[J]. *J Dig Dis*, 2011, 12(2): 125-130.
- [7] Erdogan M, Canatarglu A, Ganidagli S, et al. Metabolic syndrome prevalence in subclinic and overt hypothyroid patients and the relation among metabolic syndrome parameters[J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(7): 488-492.
- [8] Mazo DF, Lima VM, Stefano JT, et al. Gluco-lipidic indices in treated hypothyroidism associated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Arq Gastroenterol*, 2011, 48(3): 186-189.
- [9] Gnoni GV, Rochira A, Leone A, et al. 3,5,3'-triiodo-L-thyronine induces SREBP-1 expression by non-genomic actions in human HEP G2 cells[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(6): 2388-2397.
- [10] Perra A, Simbula G, Simbula M, et al. Thyroid hormone (T<sub>3</sub>) and TR $\beta$  agonist GC-1 inhibit/reverse nonalcoholic fatty liver in rats[J]. *FASEB J*, 2008, 22(8): 2981-2989.
- [11] Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update[J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(3): 560-578.
- [12] Messarah M, Boumendjel A, Chouabia A, et al. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2010, 62(3): 301-310.
- [13] Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, et al. Thyroid dysfunction in primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2009, 29(7): 1094-1100.
- [14] Cahová M, Daňková H, Páleníčková E, et al. The autophagy-lysosomal pathway is involved in TAG degradation in the liver: the effect of high-sucrose and high-fat diet [J]. *Folia Biol (Praha)*, 2010, 56(4): 173-182.
- [15] Yang L, Li P, Fu S, et al. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance[J]. *Cell Metab*, 2010, 11(6): 467-478.
- [16] Rautou PE, Mansouri A, Lebre C, et al. Autophagy in liver diseases[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(6): 1123-1134.
- [17] Tacke F, Trautwein C. Controlling autophagy: a new concept for clearing liver disease[J]. *Hepatology*, 2011, 53(1): 356-358.
- [18] Sinha RA, You SH, Zhou J, et al. Thyroid hormone stimulates hepatic lipid catabolism via activation of autophagy[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(7): 2428-2438.
- [19] Arrese M. Burning hepatic fat: therapeutic potential for liver-specific thymimetics in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2009, 49(2): 348-351.
- [20] Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(10): 2506-2514.
- [21] Fox CS, Pencina MJ, D'Agostino RB, et al. Relations of thyroid function to body weight: cross-sectional and longitudinal observations in a community-based sample [J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(6): 587-592.
- [22] Jornayvaz FR, Lee HY, Jurezak MJ, et al. Thyroid hormone receptor- $\alpha$  gene knockout mice are protected from diet-induced hepatic insulin resistance [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(2): 583-591.
- [23] Pelletier P, Gauthier K, Sideleva O, et al. Mice lacking the thyroid hormone receptor- $\alpha$  gene spend more energy in thermogenesis, burn more fat, and are less sensitive to high-fat diet-induced obesity[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(12): 6471-6486.
- [24] Villicev CM, Freitas FR, Aoki MS, et al. Thyroid hormone receptor beta-specific agonist GC-1 increases energy expenditure and prevents fat-mass accumulation in rats[J]. *J Endocrinol*, 2007, 193(1): 21-29.
- [25] Grover GJ, Egan DM, Sleph PG, et al. Effects of the thyroid hormone receptor agonist GC-1 on metabolic rate and cholesterol in rats and primates: selective actions relative to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(4): 1656-1661.

(收稿日期: 2013-08-13)