

· 综述 ·

甲状腺激素与肥胖:孰因孰果?

张小改¹ 陈国芳¹ 徐书杭¹ 张芳² 刘超¹

¹南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科,江苏省中医药研究院;国家中医药管理局瘰病证治重点研究室 210028; ²南京中医药大学附属中西医结合医院风湿免疫科,江苏省中医药研究院 210028

通信作者:陈国芳,Email:chengguofang9810@126.com;刘超,Email:liuchao@nfm.cn.com

【摘要】 肥胖是心血管疾病、代谢性疾病及肿瘤等多种疾病的重要风险因素。过去的几十年间,尽管学者在不断探索肥胖的发病机制和管理方案,但其患病率仍在飞速攀升,并逐渐成为一个全球性的公共健康问题。人体脂肪成分作为内分泌组织,不但受多种内分泌激素的调节,亦影响着激素内环境的稳态。研究发现,甲状腺激素作为主要的能量代谢调节激素,即使在正常范围内,仍与肥胖存在显著相关性。但两者之间的因果关系尚不明,阐明两者关系有助于指导肥胖及其相关并发症的干预和管理。

【关键词】 肥胖;甲状腺激素;甲状腺激素类似物

基金项目:国家自然科学基金(81800756);江苏省六大人才高峰(WSN-035)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191018-10028

Thyroid hormone and obesity: cause or consequence? Zhang Xiaogai¹, Chen Guofang¹, Xu Shuhang¹, Zhang Fang², Liu Chao¹. ¹Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of TCM Syndrome & Treatment of Yingbing of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; ²Department of Rheumatology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Chen Guofang, Email: chenguofang9801@126.com; Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Obesity is the strong risk factor for a variety of diseases, including cardiovascular diseases, metabolic diseases and cancers. In past few decades, though the pathogenesis and management of obesity are constantly updating, its prevalence is still rising rapidly and has gradually become a worldwide public health problem. The body fat, as an endocrine tissue, is not only regulated by endocrine hormones, but affects the homeostasis of the hormone environment. Studies found that thyroid hormone, playing a major role in energy metabolism, even within the normal ranges, is still significantly associated with obesity. However, the causal relationship between thyroid hormone and obesity is still unclear, and clarify the interconnection between them will help to guide the intervention and management of obesity and obesity-related diseases.

【Key words】 Obesity; Thyroid hormone; Thyroid hormone mimetics

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81800756); Six Talent Peaks Project in Jiangsu Province (WSN-035)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191018-10028

肥胖症是一种复杂的,以肥胖为基础的,由遗传、环境和行为等因素共同作用所致的慢性疾病。截至 2015 年,全球儿童和成人肥胖人数分别为 1.007 亿和 6.037 亿,患病率分别为 5.0% 和 12%,

其中有 70 多个国家的肥胖患病率较 1980 年增加了 1 倍,而中国已成为全球儿童和成人肥胖人数最多的国家^[1]。

脂肪组织不仅受多种内分泌激素的调节,而且

也影响内分泌激素的代谢和作用。而甲状腺激素 (TH) 作为主要的能量代谢调节激素, 可以通过中枢及周围信号通路调节能量代谢速率, 进而影响体重变化^[2-3]。既往研究证实, 即使在正常甲状腺功能 (甲功) 范围内, TH 的细微变化仍与肥胖存在显著相关性^[4-6]。然而不同研究结果差异较大, 阐明两者关系, 有助于指导肥胖及其相关并发症的干预和管理。

1 TH 与能量代谢

肥胖是热量摄入与消耗失衡的结果, TH 可通过多种途径调节能量代谢。正常生理状态下, 完整的下丘脑-垂体-甲状腺轴可通过调节 TH 水平, 来维持能量代谢的平衡^[7]。然而, 在病理状态下, 严重甲状腺功能减退症 (甲减) 可使机体能量消耗明显降低, 甲状腺毒症则使能量消耗显著增加^[8]。

既往研究证实, TH 水平可影响基础能量代谢速率。2016 年的一项研究以 10 例分化型甲状腺癌术后患者为研究对象, 分析其接受 L-T₄ 抑制性治疗前、后基础代谢速率变化, 结果发现, 基础代谢速率和非颤抖产热率在治疗后均显著高于治疗前, 且平均棕色脂肪活性亦显著增高^[9]。同年, Samuels 等^[10] 就 140 例接受 L-T₄ 治疗的甲减患者的甲功与能量代谢的关系进行分析, 得到了类似结果, 静息能量消耗 (REE) 和碳水化合物氧化速率均与 FT₃ 水平呈正相关, 与 FT₄、促甲状腺素 (TSH) 水平无关。随后, 2018 年的一项研究对 6 例初诊接受赛治治疗的 Graves 病患者进行了 52 周的随访观察, 结果发现, 患者体重在前 6 个月呈现增加趋势, 随后下降, 52 周时仍稍高于治疗前, 而患者治疗前 REE 是预估 REE 的 140%, 52 周时下降至预估 REE 的 113%, 进一步分析外周甲状腺脱碘酶活性和甲状腺分泌能力的变化, 趋势与 REE 类似。并且, REE 和 FT₃、FT₄ 水平、脱碘酶活性及甲状腺分泌能力呈正相关, 然而, 患者的热量摄入亦呈现下降趋势^[11]。因此推测, Graves 病患者接受治疗后体重增加, 与 TH 水平下降所致的 REE 下降有关。综上, TH 可通过影响能量消耗进而影响体重变化。

2 TH 与肥胖

2.1 体重及其变化与 TH 的关系 横断面研究发现, TH 水平即使在正常范围内, 仍与体重存在显著相关性。一项纳入了 2 524 名甲功正常的超重及肥胖人群的研究发现, FT₃ 水平、FT₃/FT₄ 比值与体重指数、腹围和代谢综合征组分呈正相关, FT₄ 水平与

体重指数、腰围和甘油三酯呈负相关, 但 TSH 水平与体重指数、腰围均无明显相关性^[12]。此外, 有研究也得到了类似结果。Taylor 等^[13] 对 3 014 名儿童进行了 8 年的随访, 分析遗传因素决定的体重指数和脂肪质量与 TH 水平的关系, 结果发现, 基线水平上, FT₃ 水平与体重指数、脂肪质量呈正相关, FT₄ 水平与之呈负相关, 并且遗传上具有高体重指数和脂肪质量的个体具有较高的 FT₃ 水平。Liu 等^[14] 对 596 名超重及肥胖患者限食前、后 TH 与体重的变化进行分析发现, 在校正了性别、年龄、种族等混杂因素后, 基线 FT₃、TT₃ 水平与体重、体重指数呈正相关, FT₄ 水平与之呈弱的负相关, 而 TSH 水平与之无相关性。然而, 不同于上述结果, 2018 年韩国对青少年的营养与健康调查结果显示, TSH 水平与体重指数和腰围呈正相关^[15]。

既往有前瞻性研究对 TH 和体重变化的关系进行探讨, 但不同研究结果不尽相同。Soriguer 等^[4] 将 937 名普通人群根据体重分为非肥胖组和肥胖组, 对其进行 6 年的随访观察, 结果发现, 体重的增加与 FT₃ 水平呈正相关, 在非肥胖组中, 6 年后肥胖者较维持体重者 FT₃、FT₄ 水平升高。Taylor 等^[13] 发现, 儿童 7 岁时, 遗传因素决定的体重指数每增加 1.89 kg/m², FT₃ 的水平增加 0.22 pmol/L, 9~15 岁时, 脂肪质量每增加 0.2 kg/m², FT₃ 的水平增加 0.1 pmol/L。然而, 上述研究均未发现体重变化与 TSH 存在相关性。但 2014 年一项纳入 2 102 名成人的长达 11.2 年的随访观察发现, 体重变化与 TSH 水平变化存在显著正相关, 即 TSH 水平每增加 1 mU/L, 男女的体重分别增加 0.7 kg、0.6 kg^[16]。

研究发现, 通过减重手术或饮食运动等方式减重后, TH 水平亦会降低。2014 年的一项研究对 47 名超重及肥胖患者进行了 12 个月的饮食运动干预, 结果发现, 减重后, TT₃ 水平显著下降, 其下降程度与体重下降程度呈正相关, 而减重前后 TSH、FT₄ 水平无显著变化^[17]。Liu 等^[14] 亦发现, 超重及肥胖患者接受限食干预后, FT₃、TT₃ 的变化与体重、血压、血糖、胰岛素和静息代谢率 (RMR) 等的变化呈正相关, 进一步证实了上述结果。然而, 2018 年的一项研究得到了不同结果, 该研究发现, 949 名甲功正常的肥胖患者接受减重手术 1 年后, TSH 水平显著下降, 并且术前体重指数、FT₃ 水平越高, 减重效果越明显, TSH 水平下降越明显^[18]。

综上, 超重及肥胖患者可能具有较高的 FT₃、

TSH 水平、相对较低的 FT_4 水平。随着体重的增加, FT_3 、TSH 水平呈现增加趋势, 而随着体重的下降, FT_3 、TSH 水平亦呈下降趋势。

2.2 肥胖对甲功的影响 国内外研究均有报道, 肥胖的成人及儿童更容易罹患亚临床甲减。Janssen 等^[19]对 503 例接受 Roux-en-y 胃旁路术的肥胖患者随访研究结果显示, 术后 1 年 TSH 和 FT_4 平均水平较术前显著下降, 且术前亚临床甲减患病率为 14.1%, 显著高于普通人群患病率, 术后缓解率(即 TH 和 TSH 均在正常范围)可达 87%。2018 年, 一项以非肥胖成人为对照的国内研究进一步证实, 肥胖患者亚临床甲减患病率(22.1%)较非肥胖患者(13.4%)显著增加, 但该研究仅在女性肥胖患者中发现此趋势, 而在男性中无类似发现^[20]。此外, 多项研究均显示, 肥胖儿童的亚临床甲减患病率显著高于非肥胖儿童^[5, 21-22]。丹麦一项纳入 3 006 名儿童及青少年的研究发现, 超重或肥胖者亚临床甲减患病率显著高于正常体重者(10.4%比 6.45%, $P=0.0001$), 并且其 TSH、 FT_4 水平、腰臀比显著高于体重正常者, 不同于成人的是, 该研究中男性超重或肥胖儿童的亚临床甲减患病率高于女性^[21]。Unüvar 等^[22]和 Ghergherehchi 和 Hazhir^[5] 研究显示, 肥胖儿童亚临床甲减患病率分别为 9.2%、14.7%, 均较其正常非肥胖对照组(3.8%、6.8%)显著增高, 此外, 后者进一步检测了肥胖儿童的甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体, 结果发现, 在肥胖及 TSH 水平升高的儿童中, 仅有 10.7% 的儿童自身抗体阳性, 因此, 肥胖儿童亚临床甲减患病率的升高可能与自身免疫性甲状腺疾病无关, 而是肥胖的一种适应性改变。

因此, 肥胖成人及儿童的亚临床甲减患病率显著高于体重正常者, 血 TSH、 FT_4 或 TT_4 水平亦较高, 并且, 其血 TSH、 FT_4 水平和亚临床甲减患病率随着体重的下降而下降, 而此特征并非由自身免疫性疾病所致。

3 TH 类似物及其应用

TH 水平升高可改善血脂水平, 减少脂肪积累, 降低体重, 但同时也可对心脏、肌肉和骨骼等产生不利影响, 限制了其在临床实践中的应用。因此, 高度选择性的 TH 类似物应运而生, 并成为长期以来研究的焦点。动物研究发现, TH 受体 β 激动剂 KB-141 可显著降低小鼠的体重、血清甘油三酯、胆固醇及脂肪酸水平, 且对心脏无不良影响^[23]。另有

研究发现, 雌性大鼠服用 T_3 或 TH 受体 β 激动剂 (GC-1) 6 周后, 耗氧量增加 50% ~ 70%, 脂肪分别减少 20%、70% ~ 90%^[24]。此外, 研究发现, TH 的代谢物及类似物有望应用于脂肪肝、血脂异常、胰岛素抵抗、代谢综合征、神经系统异常和癌症等多种疾病的治疗, 但在真正应用于临床之前, 仍需要更深入的研究^[25]。

4 TH 与肥胖: 孰因孰果?

肥胖患者中 TH 水平改变很可能是肥胖的结果, 而非肥胖的原因。首先, 横断面研究显示, 超重及肥胖患者 FT_3 水平与体重指数呈显著正相关, 且先天遗传因素决定的体重指数较高者, FT_3 水平亦较高^[13]。此外, 肥胖患者亚临床甲减患病率显著增加, 但非自身免疫性疾病所致^[5]。上述证据初步证明, 高体重指数是肥胖者甲功变化的因, 相应的高 FT_3 水平是果。其次, 前瞻性研究证实, 甲功正常情况下, 随着体重的增加, FT_3 、TSH 水平呈现增高趋势, 而随着体重的下降, FT_3 、TSH 水平亦呈下降趋势。然而, 病理情况下, TH 水平显著升高与降低伴随着体重的显著下降与增加。再者, 动物研究中, 当给予 TH 或类似物治疗时, 小鼠代谢速率增加, 体重、血脂水平显著下降^[23-24]。假设 TH 是导致肥胖的原因, 则研究结果应与之相反。因此, 笔者认为, 肥胖患者中 TH 水平的变化是对肥胖发生适应性改变、使基础代谢速率增加的结果, 而非肥胖的原因。

肥胖患者中, 下丘脑-垂体-甲状腺轴变化的原因尚不明确, 有如下几种机制被提出^[26]。首先, 肥胖患者机体通过升高 TSH 和 T_3 水平适应性增加能量消耗, 以减少体重增加。研究发现, 与非肥胖者相比, 肥胖患者的基础代谢消耗和总能量消耗显著增高^[27]。而这两者的变化均与 TH 水平密切相关。

其次, 瘦素是一种脂肪来源的激素, 其不仅能通过促进下丘脑室旁核及弓状核促甲状腺激素释放激素 (TRH) 的表达和合成, 刺激垂体 TSH 合成和分泌, 还能调节外周组织中脱碘酶的活性, 进而影响 TH 的代谢^[28-29]。研究也已证实, 肥胖患者的瘦素水平升高, 且与患者的体重指数、TSH 水平呈显著正相关^[30]。因此推测, 高瘦素水平是肥胖患者 TH 水平变化的机制之一。

再者, 低度慢性炎症反应和胰岛素抵抗是肥胖的重要特征。已有研究证实, 肥胖患者中, 白细胞介素-6 与 FT_3 、 FT_4 、TSH 呈正相关, 超敏 C 反应蛋白亦与 FT_3 、 FT_4 呈正相关^[12]。另有研究发现, 超敏 C 反

应蛋白与 TSH 及甲状腺体积呈正相关,且该研究认为白细胞介素-6、超敏 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 等可抑制钠碘共同转运体 mRNA 的表达和碘摄取^[31]。此外,高炎症因子水平可导致甲状腺血管扩张与渗出,进而导致甲状腺超声低回声改变和甲功异常^[32]。胰岛素抵抗是指肌肉、脂肪和肝脏等组织器官对胰岛素敏感性降低,而 TH 是调节能量代谢平衡的重要激素。研究发现,肥胖非糖尿病患者的胰岛素抵抗不仅与血糖、血脂、体重和脂肪等代谢参数呈正相关,亦与 TSH、FT₃ 水平呈正相关^[33-34]。因此,低度慢性炎症反应和胰岛素抵抗均可能与肥胖者甲功异常及形态学改变有关。

综上所述,TH 与体重相互影响。肥胖患者中 TH 水平改变很可能是肥胖的结果,而非肥胖的原因,是一种代偿性改变。对于肥胖患者亚临床甲减的诊治,需综合考虑 TSH 水平、自身抗体的状态及临床症状等因素。单纯的轻度 TSH 水平升高者,减重为其首选治疗方案,而非 L-T₄ 替代治疗。此外,高度选择性的 TH 类似物有望成为治疗肥胖的新手段。

参 考 文 献

- [1] GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (1): 13-27. DOI: 10. 1056/NEJMoa1614362.
- [2] Reinehr T. Obesity and thyroid function [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316 (2): 165-171. DOI: 10. 1016/j. mce. 2009. 06. 005.
- [3] Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94 (2): 355-382. DOI: 10. 1152/physrev. 00030. 2013.
- [4] Soriguer F, Valdes S, Morcillo S, et al. Thyroid hormone levels predict the change in body weight: a prospective study [J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41 (11): 1202-1209. DOI: 10. 1111/j. 1365-2362. 2011. 02526. x.
- [5] Ghergherehchi R, Hazhir N. Thyroid hormonal status among children with obesity [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2015, 6 (2): 51-55. DOI: 10. 1177/2042018815571892.
- [6] Temizkan S, Balaforlou B, Ozderya A, et al. Effects of thyrotrophin, thyroid hormones and thyroid antibodies on metabolic parameters in a euthyroid population with obesity [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85 (4): 616-623. DOI: 10. 1111/cen. 13095.
- [7] Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM, et al. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests [J]. *Thyroid*, 2003, 13 (11): 1069-1078. DOI: 10. 1089/105072503770867237.
- [8] Klieverik LP, Coomans CP, Endert E, et al. Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake *in vivo* [J]. *Endocrinology*, 2009, 150 (12): 5639-5648. DOI: 10. 1210/en. 2009-0297.
- [9] Broeders EP, Vijgen GH, Havekes B, et al. Thyroid hormone activates brown adipose tissue and increases non-shivering thermogenesis—a cohort study in a group of thyroid carcinoma patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (1): e0145049. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0145049.
- [10] Samuels MH, Kolobova I, Antosik M, et al. Thyroid function variation in the normal range, energy expenditure, and body composition in L-T₄-treated subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102 (7): 2533-2542. DOI: 10. 1210/jc. 2017-00224.
- [11] Kim MJ, Cho SW, Choi S, et al. Changes in body compositions and basal metabolic rates during treatment of Graves' disease [J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 9863050. DOI: 10. 1155/2018/9863050.
- [12] Roef GL, Rietzschel ER, Van Daele CM, et al. Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid middle-aged subjects [J]. *Thyroid*, 2014, 24 (2): 223-231. DOI: 10. 1089/thy. 2013. 0314.
- [13] Taylor PN, Richmond R, Davies N, et al. Paradoxical relationship between body mass index and thyroid hormone levels: a study using mendelian randomization [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (2): 730-738. DOI: 10. 1210/jc. 2015-3505.
- [14] Liu G, Liang L, Bray GA, et al. Thyroid hormones and changes in body weight and metabolic parameters in response to weight loss diets: the POUNDS LOST trial [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41 (6): 878-886. DOI: 10. 1038/ijo. 2017. 28.
- [15] Cho WK, Nam HK, Kim JH, et al. Thyroid function in Korean adolescents with obesity: results from the Korea national health and nutrition examination survey VI (2013-2015) [J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 6874395. DOI: 10. 1155/2018/6874395.
- [16] Bjergved L, Jørgensen T, Perrild H, et al. Thyroid function and body weight: a community-based longitudinal study [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4): e93515. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0093515.
- [17] Agnihothri RV, Courville AB, Linderman JD, et al. Moderate weight loss is sufficient to affect thyroid hormone homeostasis and inhibits peripheral conversion [J]. *Thyroid*, 2014, 24 (1): 19-26. DOI: 10. 1089/thy. 2013. 0055.
- [18] Neves JS, Castro Oliveira S, Souteiro P, et al. Effect of weight loss after bariatric surgery on thyroid-stimulating hormone levels in patients with morbid obesity and normal thyroid function [J]. *Obes Surg*, 2018, 28 (1): 97-103. DOI: 10. 1007/s11695-017-2792-5.
- [19] Janssen IM, Homan J, Schijns W, et al. Subclinical hypothyroidism and its relation to obesity in patients before and after Roux-en-Y gastric bypass [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2015, 11 (6): 1257-1263. DOI: 10. 1016/j. soard. 2015. 02. 021.
- [20] Wang B, Song R, He W, et al. Sex differences in the associations of obesity with hypothyroidism and thyroid autoimmunity among Chinese adults [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1397. DOI: 10. 3389/fphys. 2018. 01397.
- [21] Dahl M, Ohrt JD, Fonvig CE, et al. Subclinical hypothyroidism in Danish lean and obese children and adolescents [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017, 9 (1): 8-16. DOI: 10. 4274/jcrpe. 3319.
- [22] Ünüvar T, Anık A, Cath G, et al. Isolated hyperthyrotropinemia in

- childhood obesity and its relation with metabolic parameters[J]. J Endocrinol Invest, 2014, 37 (9) : 799-804. DOI: 10. 1007/s40618-014-0100-y.
- [23] Bryzgalova G, Effendic S, Khan A, et al. Anti-obesity, anti-diabetic, and lipid lowering effects of the thyroid receptor beta sub-type selective agonist KB-141 [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2008, 111 (3-5) : 262-267. DOI: 10. 1016/j. jsmb. 2008. 06. 010.
- [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. DOI: 10. 1677/joe. 1. 07066.
- [25] Senese R, Cioffi F, Petito G, et al. Thyroid hormone metabolites and analogues [J]. Endocrine, 2019, 66 (1) : 105-114. DOI: 10. 1007/s12020-019-02025-5.
- [26] Fontenelle LC, Feitosa MM, Severo JS, et al. Thyroid function in human obesity: underlying mechanisms [J]. Horm Metab Res, 2016, 48 (12) : 787-794. DOI: 10. 1044/s-0042-121421.
- [27] Carneiro IP, Elliott SA, Siervo M, et al. Is obesity associated with altered energy expenditure? [J]. Adv Nutr, 2016, 7 (3) : 476-487. DOI: 10. 3945/an. 115. 008755.
- [28] Ghamari-Langroudi M, Vella KR, Srisai D, et al. Regulation of thyrotropin-releasing hormone-expressing neurons in paraventricular-nucleus of the hypothalamus by signals of adiposity [J]. Mol Endocrinol, 2010, 24 (12) : 2366-2381. DOI: 10. 1210/me. 2010-0203.
- [29] Cabanelas A, Lisboa PC, Moura EG, et al. Acute effects of leptin on 5'-deiodinases are modulated by thyroid state of fed rats [J]. Horm Metab Res, 2007, 39 (11) : 818-822. DOI: 10. 1055/s-2007-991169.
- [30] Bétry C, Challan-Belval MA, Bernard A, et al. Increased TSH in obesity: evidence for a BMI-independent association with leptin [J]. Diabetes Metab, 2015, 41 (3) : 248-251. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2014. 11. 009.
- [31] Chen H, Zhang H, Tang W, et al. Thyroid function and morphology in overweight and obese children and adolescents in a Chinese population [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2013, 26 (5-6) : 489-496. DOI: 10. 1515/jpem-2012-0299.
- [32] Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, et al. Thyroid dysfunction in obese and overweight children [J]. Endokrynol Pol, 2017, 68 (1) : 54-60. DOI: 10. 5603/EP. 2017. 0007.
- [33] Răcăuțianu N, Leach N, Bondor CI, et al. Thyroid disorders in obese patients. Does insulin resistance make a difference? [J]. Arch Endocrinol Metab, 2017, 61 (6) : 575-583. DOI: 10. 1590/2359-3997000000306.
- [34] Răcăuțianu N, Leach NV, Bolboacă SD, et al. Vitamin D deficiency, insulin resistance and thyroid dysfunction in obese patients: is inflammation the common link? [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2018, 78 (7-8) : 560-565. DOI: 10. 1080/00365513. 2018. 1517420.

(收稿日期:2019-10-18)

(本文编辑:饶颖)

(上接第 128 页)

- [18] Matsui C, Takatani-Nakase T, Hatano Y, et al. Zinc and its transporter ZIP6 are key mediators of breast cancer cell survival under high glucose conditions [J]. FEBS Lett, 2017, 591 (20) : 3348-3359. DOI: 10. 1002/1873-3468. 12797.
- [19] Ye C, Cai Y, Cai Q, et al. High glucose induces the proliferation of prostatic cells via downregulating MRE11 [J]. Int J Mol Med, 2018, 41 (6) : 3105-3114. DOI: 10. 3892/ijmm. 2018. 3549.
- [20] Li X, Li J, Cai Y, et al. Hyperglycaemia-induced miR-301a promotes cell proliferation by repressing p21 and Smad4 in prostate cancer [J]. Cancer Lett, 2018, 418 : 211-220. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2018. 01. 031.
- [21] Cosimo E, Tarafdar A, Moles MW, et al. AKT/mTORC2 inhibition activates FOXO1 function in CLL cells reducing B-cell receptor-mediated survival [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25 (5) : 1574-1587. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-18-2036.
- [22] Chow HY, Dong B, Valencia CA, et al. Group I Paks are essential for epithelial-mesenchymal transition in an Apc-driven model of colorectal cancer [J]. Nat Commun, 2018, 9 (1) : 3473. DOI: 10. 1038/s41467-018-05935-6.
- [23] Ducheix S, Peres C, Härdfeldt J, et al. Deletion of stearoyl-CoA desaturase-1 from the intestinal epithelium promotes inflammation and tumorigenesis, reversed by dietary oleate [J]. Gastroenterology, 2018, 155 (5) : 1524-1538. e9. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2018. 07. 032.
- [24] Miller-Kleinhenz J, Guo X, Qian W, et al. Dual-targeting Wnt and uPA receptors using peptide conjugated ultra-small nanoparticle drug carriers inhibited cancer stem-cell phenotype in chemo-resistant breast cancer [J]. Biomaterials, 2018, 152 : 47-62. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2017. 10. 035.
- [25] Colomar-Carando N, Meseguer A, Company-Garrido I, et al. Zip6 transporter is an essential component of the lymphocyte activation machinery [J]. J Immunol, 2019, 202 (2) : 441-450. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1800689.
- [26] Wang Z, Gong Y, Peng B, et al. MRE11 UFMylation promotes ATM activation [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47 (8) : 4124-4135. DOI: 10. 1093/nar/gkz110.

(收稿日期:2019-07-25)

(本文编辑:饶颖)