

临床研究

· 综述 ·

脂毒性诱导甲状腺功能减退的机制研究进展

付友娟^{1,2} 乐岭^{1,2}¹ 武汉科技大学医学院 430065; ² 中国人民解放军中部战区总医院内分泌科, 武汉 430070

通信作者: 乐岭, Email: yuelingwh@163.com

【摘要】 脂毒性与甲状腺功能减退(甲减)有着密切联系,脂毒性诱导甲减的机制尚处于探索阶段。目前的研究发现,炎症因子可下调甲状腺滤泡上皮细胞碘摄取及激素合成;组织中脱碘酶的表达和活性变化可影响 T_4 的转化;氧化应激过度激活可损伤甲状腺滤泡上皮细胞特异性蛋白表达。此外,赖氨酸琥珀酰化修饰异常及内质网应激(ERS)激活在脂毒性诱导甲状腺功能损伤中的作用成为研究热点。对脂毒性诱导甲减的机制进行深入研究将为脂毒性致全身损伤提供理论依据。

【关键词】 脂毒性;甲状腺功能减退;内质网应激;赖氨酸琥珀酰化

基金项目: 中华医学会中华国际交流基金会“国际糖尿病交流与专项基金”(Z-2017-26-1902)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210903-09007

Research progress of the mechanisms of lipotoxicity-induced hypothyroidism Fu Youjuan^{1,2}, Yue Ling^{1,2}. ¹Wuhan University of Science and Technology School of Medicine, Wuhan 430065, China; ²Department of Endocrinology, General Hospital of Central Theater Command of the Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430070, China

Corresponding author: Yue Ling, Email: yuelingwh@163.com

【Abstract】 Lipotoxicity is closely related to hypothyroidism, while the mechanisms of lipotoxicity-induced hypothyroidism are still in the initial stage of exploration. The current studies suggest inflammatory factors can down-regulate iodine uptake and hormone synthesis in thyroid follicular epithelial cells, changes in the expression and activity of deiodinase in tissues can affect the transformation of T_4 , and excessive activation of oxidative stress may damage the specific protein expression of thyroid follicular epithelial cells. Moreover, the role of abnormal lysine succinylation modification and endoplasmic reticulum stress (ERS) activation in lipotoxicity-induced thyroid dysfunction has become the focus of researches. Further study of the mechanisms of lipotoxicity-induced hypothyroidism will provide a theoretical basis for systemic damage caused by lipotoxicity.

【Keywords】 Lipotoxicity; Hypothyroidism; Endoplasmic reticulum stress; Lysine succinylation

Fund program: "International Diabetes Exchange and Practice Special Fund" of China International Exchange Foundation of Chinese Medical Association (Z-2017-26-1902)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210903-09007

脂毒性是指甘油三酯(triglyceride, TG)及其水解产物游离脂肪酸在非脂肪组织过度积累导致组织慢性损伤并引起靶器官功能障碍^[1]。已有研究证实,脂毒性与糖尿病、肥胖、脂肪肝、心力衰竭和慢性肾脏病等疾病的发生有关^[2]。有研究发现,甲状腺滤泡上皮细胞内 TG 和游离脂肪酸沉积可导致甲状腺过氧化物酶(thyroperoxidase, TPO)表达和活

性下降、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)合成和分泌减少及钠碘转运体(sodium iodide symporter, NIS)生成和碘摄取降低^[3]。目前研究认为,脂毒性诱导甲状腺功能减退(甲减)的可能机制如下:炎症因子可致甲状腺滤泡上皮细胞碘摄取及激素合成和分泌下降^[4-5];组织中脱碘酶的表达和活性变化可使 T_4 向 T_3 转化减少,生成反 T_3 增多^[6];氧化应激过度激

活可下调甲状腺滤泡上皮细胞 NIS、TPO 及 Tg 的表达^[6,7]。近年来线粒体蛋白赖氨酸琥珀酰化修饰异常及内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)激活在脂毒性诱导甲状腺功能损伤中的作用成为研究热点^[2,8]。本文通过回顾文献,对脂毒性诱导甲减的可能机制进行综述。

1 临床研究

1.1 脂毒性与甲减密切相关 高 TG 血症(hypertriglyceridemia, HTG)是亚临床甲减患病的危险因素。Zhao等^[9]基于10 066例受试者的横断面研究发现,HTG 者中亚临床甲减的患病风险较高(男:32.5%;女:39.7%),此外,与 TG < 0.97 mmol/L者相比, TG > 1.99 mmol/L的男性患亚临床甲减的风险升高2倍,女性升高1.4倍。HTG 可能会影响垂体-甲状腺轴的功能。Yang等^[10]观察了90例年龄≥40岁且本地居住至少5年的男性受试者,发现HTG组血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)升高,游离 T₄降低, TG 与 TSH 呈正相关。混合性血脂异常为临床常见的血脂紊乱,此类患者中亚临床甲减和甲减的患病率升高。Khazan等^[11]研究了4 794例年龄在20~90岁的伊朗受试者,发现血脂异常组较血脂正常组亚临床甲减(7%比4.1%)和甲减(3%比1.2%)的患病率升高,亚临床甲减及甲减主要发生在总胆固醇或低密度脂蛋白-胆固醇升高的男性患者中,甲减患病风险与年龄和性别相关,在校正年龄和性别后发现,血脂异常与甲减患病风险无关。血脂异常与甲减患病风险相关性的结果呈现不一致,可能与研究环境、种族、年龄、性别、吸烟、血脂谱的多样性及亚临床甲减的不同切点等因素有关。

1.2 肥胖者减重可改善脂毒性和甲状腺功能 有研究表明,肥胖者进行减重手术后血脂谱和甲状腺功能可得到改善。Salman等^[12]回顾性分析行减重手术的肥胖者,发现血清 TG 升高的肥胖者基线时 TSH 升高,在术后12个月时此类患者 TG 和 TSH 均较基线明显下降。另有研究发现,合并 HTG 的肥胖者减重术后亚临床甲减及甲减的患病率下降,原有甲减患者部分服药剂量减少或停药就可维持正常的甲状腺功能。Granzotto等^[13]观察215例合并 HTG 的

肥胖者,发现基线时亚临床甲减患病率为9.3%,减重术后12个月降为2.6%,伴 TG 和 TSH 下降。Almunif等^[14]也做了类似的研究,发现肥胖者减重术后(12±7)个月时有44.4%的甲减者左旋甲状腺素(L-T₄)替代量减少,术后(13.75±12.00)个月时22.2%的甲减者停止替代治疗,血清 TSH 仍维持正常。

高脂饮食导致的肥胖可能影响甲状腺功能。肥胖可使甲状腺内脂肪含量增加和滤泡上皮细胞脂肪变性,此外,通过瘦素影响下丘脑-垂体-甲状腺轴的功能,继而诱发甲减^[15]。瘦素是肥胖者甲状腺功能异常的危险因素之一,肥胖人群的高瘦素水平会增加其罹患甲减的易感性。瘦素是脂肪组织分泌的一种脂肪因子,肥胖者多存在瘦素抵抗,表现为血清瘦素水平升高。瘦素受体普遍存在于下丘脑、垂体及甲状腺等多种细胞膜上,瘦素可刺激下丘脑促甲状腺激素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)神经元分泌 TRH。瘦素可与垂体嗜碱性细胞膜上的瘦素受体结合促进 TSH 释放,并且通过下调垂体Ⅱ型脱碘酶活性,使垂体局部 T₄ 向 T₃ 转化减少,反馈性引起 TSH 分泌增加。瘦素可结合甲状腺滤泡上皮细胞膜上瘦素受体,下调 NIS mRNA 表达,抑制碘摄取和激素合成^[15-16]。

综上,肥胖者减重可改善脂毒性,同时伴随部分患者甲状腺功能的改善,脂毒性与甲减二者之间的关系尚需前瞻性研究证实。

2 脂毒性诱导甲减的可能机制

2.1 促进炎症因子影响甲状腺功能 脂毒性可诱导机体出现慢性低度炎症,表现为血清白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、干扰素-γ等炎症因子增高,这些炎症因子可下调甲状腺滤泡上皮细胞碘摄取和激素合成及分泌。D'Ascola等^[4]发现,高水平 IL-1、IL-6、TNF-α和干扰素-γ可损害甲状腺滤泡上皮细胞的功能,这些炎症因子可诱导 TSH 刺激的 NIS 和 Tg 表达下降。TNF 是常见的炎症因子,它可结合甲状腺滤泡上皮细胞膜上 TNF 受体,激活细胞内鞘磷脂酶,将鞘磷脂转化为神经酰胺,抑制 NIS mRNA 表达,下调细胞碘摄取。IL-6 与其循环中可溶性受体结合形成复合物,继而与甲状腺滤泡上皮细胞膜上 gp130

结合,抑制碘摄取及 T_3 和 T_4 的合成与分泌^[5]。上述研究表明炎症因子可直接下调甲状腺功能。

2.2 影响脱碘酶的表达及活性 II 型脱碘酶主要分布于垂体、肌肉、脂肪等组织中,参与 T_4 向 T_3 的转化, I 型脱碘酶主要分布于肝脏,介导 T_4 转化为反 T_3 而被清除。高脂饮食可使组织中脱碘酶活性发生改变,引起 T_4 向 T_3 转化减少,清除增多, TSH 反馈性升高。Xia 等^[6]用高脂饲养小鼠 27 周,发现小鼠血清总 T_4 降低, TSH 升高,小鼠肝脏 I 型脱碘酶 mRNA 表达和活性增加,垂体 II 型脱碘酶 mRNA 表达下降。Akarsu 等^[17]发现,有代谢综合症的肥胖者较健康受试者血清 TG 升高,游离 T_3 下降,皮下脂肪中 II 型脱碘酶 mRNA 表达下降, II 型脱碘酶的表达与 TG 呈负相关,与游离 T_3 呈正相关。以上结果提示高脂可能通过影响脱碘酶的表达和活性进而影响甲状腺功能。

2.3 激活氧化应激 长期高脂饮食可诱导机体产生过量的活性氧,抗氧化酶活性下降,氧化抗氧化系统失衡,引起氧化应激,继而损伤甲状腺功能。Ahangarpour 等^[18]用高脂饲养小鼠 20 周,发现小鼠血中活性氧及丙二醛升高,谷胱甘肽下降,血清 TSH 升高, T_4/T_3 比值下降。Xia 等^[6]也发现,高脂组小鼠血清疏代巴比妥酸反应物升高,超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性下降, TSH 升高,下丘脑和垂体中 TRH 及 TSH mRNA 上调,甲状腺 NIS、TPO、Tg 及 TSH 受体 mRNA 下调。氧化应激损伤甲状腺功能可能与直接下调甲状腺碘代谢及激素合成有关。氧化应激可启动甲状腺核因子 E2 相关因子 2 信号,调控环腺苷酸反应元件,下调 Tg 的合成及碘化^[7]。以上研究均表明脂毒性可过度激活氧化应激损伤甲状腺功能。

2.4 下调赖氨酸琥珀酰化修饰 赖氨酸琥珀酰化作为蛋白质中新发现的翻译后修饰,广泛存在,在脂肪酸 β 氧化和呼吸链中发挥重要作用。研究发现,线粒体蛋白赖氨酸琥珀酰化下调与脂毒性诱导甲减相关。Hu 等^[8]用高脂饮食诱导大鼠出现低甲状腺激素血症,发现有 60 个下调蛋白在甲状腺激素合成和甲状腺激素信号通路中富集,主要局限于线粒体。有 99 个蛋白出现 165 个琥珀酰化位点水平下调,下

调的琥珀酰化蛋白,如 ATP 合酶复合体和异柠檬酸脱氢酶等主要局限于线粒体,参与细胞呼吸链和三羧酸循环等代谢途径,其中三羧酸循环是蛋白琥珀酰化水平下调最多的通路。他们用棕榈酸处理人甲状腺滤泡上皮细胞 24 h 后发现,细胞异柠檬酸脱氢酶 2 的琥珀酰化水平下调,线粒体呼吸和 ATP 产量下降,联合去琥珀酰化酶抑制剂共处理可逆转该现象。上述结果表明,高脂下调赖氨酸琥珀酰化的蛋白主要定位于线粒体,并与线粒体活性降低共发生。

2.5 激活 ERS 任何生理或病理性刺激所导致的内质网稳态紊乱都会引起 ERS,蛋白质发生错误折叠和堆积,诱发一系列反应,称为未折叠蛋白反应。未折叠蛋白反应的启动可引起多重效应,早期可下调细胞翻译水平,并通过内质网相关性降解途径降解错误折叠蛋白发挥促生存效应,严重持续的 ERS 会使促生存效应转为促凋亡效应^[2]。甲减属于内质网储存性疾病,与错误折叠蛋白在内质网堆积有关。研究发现,棕榈酸刺激下的人原代甲状腺滤泡上皮细胞内可出现 TG 和游离脂肪酸异常增加,细胞 ERS 激活, NIS、TPO 及 Tg 表达下调,同时细胞碘摄取、Tg 分泌和 TPO 活性下降^[3]。Zhang 等^[2]用高脂饲养大鼠 18 周,发现大鼠血清 TSH 升高,总 T_4 下降,甲状腺碘摄取及 Tg 表达下调, ERS 指标:磷酸化的蛋白激酶 RNA 样内质网激酶、磷酸化的真核起始因子 2a 及激活转录因子 4 均表达上调,电镜见大鼠甲状腺滤泡上皮细胞内质网扩张、肿胀及分泌小泡减少。高脂干预 8 周后,加入 4-苯基丁酸再进行 10 周观察,发现缓解 ERS 可使大鼠甲状腺碘摄取及 Tg 表达增高;撤除高脂饲养后,大鼠甲状腺 ERS 下调,甲状腺碘摄取及 Tg 表达增加,提示短期高脂饮食导致的甲状腺 ERS 激活和甲状腺功能异常是可逆的。如果长期高脂饮食, ERS 造成的甲状腺功能损害则表现为不可逆性。Shao 等^[19]予以高脂饮食喂养大鼠 24 周,再调整为正常饮食喂养 6 周,发现大鼠血清 TG 升高,总 T_4 和游离 T_4 降低, TSH 升高。研究还发现, ERS 激活可下调甲状腺滤泡上皮细胞 TSH 受体表达,同时下调 NIS、TPO 和 Tg 表达^[20],但长期脂毒性是否通过下调 TSH/TSH 受体信号通路诱发甲减有待进一步研究。

综上,脂毒性可能与肥胖患者出现甲减有关,肥胖患者减重可改善脂毒性,同时部分改善甲状腺功能,目前脂毒性与甲减二者之间的关系尚未完全明确,有待进一步研究证实。脂毒性可能会诱导机体出现甲减,而其中的机制复杂,涉及多个分子及通路,尚需进行更多的研究来探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lu L, Hao K, Hong Y, et al. Magnesium isoglycyrrhizinate reduces hepatic lipotoxicity through regulating metabolic abnormalities [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (11) : 5884. DOI: 10. 3390/ijms22115884.
- [2] Zhang X, Shao S, Zhao L, et al. ER stress contributes to high-fat diet-induced decrease of thyroglobulin and hypothyroidism [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316 (3) : E510-E518. DOI: 10. 1152/ajpendo. 00194. 2018.
- [3] Zhao M, Zhang X, Gao L, et al. Palmitic acid downregulates thyroglobulin (Tg), sodium iodide symporter (NIS), and thyroperoxidase (TPO) in human primary thyrocytes: a potential mechanism by which lipotoxicity affects thyroid? [J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 42:15848. DOI: 10. 1155/2018/4215848.
- [4] D'Ascola A, Scuruchi M, Ruggeri RM, et al. Hyaluronan oligosaccharides modulate inflammatory response, NIS and thyroglobulin expression in human thyrocytes [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 694: 108598. DOI: 10. 1016/j. abb. 2020. 108598.
- [5] Feigerlová E, Battaglia-Hsu SF. Cytokines in endocrine dysfunction of plasma cell disorders [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 7586174. DOI: 10. 1155/2017/7586174.
- [6] Xia SF, Duan XM, Hao LY, et al. Role of thyroid hormone homeostasis in obesity-prone and obesity-resistant mice fed a high-fat diet [J]. *Metabolism*, 2015, 64 (5) : 566-579. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2014. 12. 010.
- [7] Ziros PG, Habeos IG, Chartoumpekis DV, et al. NFE2-related transcription factor 2 coordinates antioxidant defense with thyroglobulin production and iodination in the thyroid gland [J]. *Thyroid*, 2018, 28 (6) : 780-798. DOI: 10. 1089/thy. 2018. 0018.
- [8] Hu B, Zhao M, Luo D, et al. Quantitative analysis of the proteome and the succinylome in the thyroid tissue of high-fat diet-induced hypothyroxinemia in rats [J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020: 3240198. DOI: 10. 1155/2020/3240198.
- [9] Zhao M, Tang X, Yang T, et al. Lipotoxicity, a potential risk factor for the increasing prevalence of subclinical hypothyroidism? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (5) : 1887-1894. DOI: 10. 1210/jc. 2014-3987.
- [10] Yang J, Zhou X, Zhang X, et al. Analysis of the correlation between lipotoxicity and pituitary-thyroid axis hormone levels in men and male rats [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (26) : 39332-39344. DOI: 10. 18632/oncotarget. 10045.
- [11] Khazan M, Amouzegar A, Gharibzadeh S, et al. Prevalence of hypothyroidism in patients with dyslipidemia: Tehran Thyroid Study (TTS) [J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46 (13) : 980-984. DOI: 10. 1055/s-0034-1389997.
- [12] Salman MA, Rabiee A, Salman A, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy has a positive impact on subclinical hypothyroidism among obese patients: a prospective study [J]. *World J Surg*, 2021, 45 (10) : 3130-3137. DOI: 10. 1007/s00268-021-06201-5.
- [13] Granzotto PCD, Mesa Junior CO, Strobel R, et al. Thyroid function before and after Roux-en-Y gastric bypass: an observational study [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2020, 16 (2) : 261-269. DOI: 10. 1016/j. soard. 2019. 11. 011.
- [14] Almuniif DS, Bamehriz F, Althuwaini S, et al. The effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on serum thyroid-stimulating hormone levels in obese patients with overt and subclinical hypothyroidism: a 7-year retrospective study [J]. *Obes Surg*, 2020, 30 (4) : 1491-1497. DOI: 10. 1007/s11695-019-04337-x.
- [15] Lee MH, Lee JU, Joung KH, et al. Thyroid dysfunction associated with follicular cell steatosis in obese male mice and humans [J]. *Endocrinology*, 2015, 156 (3) : 1181-1193. DOI: 10. 1210/en. 2014-1670.
- [16] Walczak K, Sieminska L. Obesity and thyroid axis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18 (18) : 9434. DOI: 10. 3390/ijerph18189434.
- [17] Akarsu E, Korkmaz H, Oguzkan Balci S, et al. Subcutaneous adipose tissue type II deiodinase gene expression reduced in obese individuals with metabolic syndrome [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016, 124 (1) : 11-15. DOI: 10. 1055/s-0035-1564129.
- [18] Ahangarpour A, Alboghobeish S, Oroojan AA, et al. Effects of combined exposure to chronic high-fat diet and arsenic on thyroid function and lipid profile in male mouse [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 182 (1) : 37-48. DOI: 10. 1007/s12011-017-1068-1.
- [19] Shao SS, Zhao YF, Song YF, et al. Dietary high-fat lard intake induces thyroid dysfunction and abnormal morphology in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35 (11) : 1411-1420. DOI: 10. 1038/aps. 2014. 82.
- [20] Wen G, Ringseis R, Eder K. Endoplasmic reticulum stress inhibits expression of genes involved in thyroid hormone synthesis and their key transcriptional regulators in FRTL-5 thyrocytes [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (11) : e0187561. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0187561.

(收稿日期: 2021-09-03)