

· 综述 ·

下丘脑-垂体-甲状腺轴对胰岛 β 细胞的调控作用

何志伟 黄文彬 杨雪 陈煜 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科, 南京 210028

通信作者: 刘超, Email: liuchao@nfmcn.com

【摘要】 下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPTA)是调节甲状腺激素合成与分泌的负反馈运转机制。胰岛 β 细胞是胰岛细胞中的一种,其功能受损是导致糖尿病发病的关键机制。研究表明,HPTA 在维持胰岛 β 细胞功能的过程中扮演重要角色。甲状腺激素能促进胰岛 β 细胞发育、成熟和衰老,不同浓度的三碘甲状腺原氨酸能调控 β 细胞的增殖、凋亡,并影响其分泌功能。促甲状腺激素可通过上调葡萄糖转运蛋白 2 的表达直接影响 β 细胞对葡萄糖的摄取,并可与 β 细胞上的促甲状腺激素受体结合影响胰岛素分泌。促甲状腺激素释放激素具有刺激胰岛素分泌基因表达的作用,能促进 β 细胞增殖和减少凋亡。探究 HPTA 对胰岛 β 细胞的调控作用,有望为糖尿病的防治提供新思路。

【关键词】 下丘脑-垂体-甲状腺轴;甲状腺激素;促甲状腺激素;促甲状腺激素释放激素;胰岛 β 细胞

基金项目: 2022 年江苏省研究生科研创新计划(KYCX22-2060)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220928-09053

Regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis on islet β cells He Zhiwei, Huang Wenbin, Yang Xue, Chen Yu, Liu Chao. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine; Nanjing 210028, China

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

【Abstract】 The hypothalamic-pituitary-thyroid axis (HPTA) is a negative feedback mechanism that regulates the synthesis and secretion of thyroxine. Impaired function of pancreatic β cells, is a key mechanism contributing to the development of diabetes mellitus. Studies have shown that HPTA plays an important role in maintaining the function of pancreatic β cells. Thyroid hormone can promote the development, maturation and senescence of β cells, and different concentrations of triiodothyronine can regulate the proliferation and apoptosis of β cells, and affect the secretory function of β cells. Thyrotropin can directly affect the uptake of glucose by β cells by up-regulating the expression of glucose transporter 2 and affect the function of insulin secretion through binding to thyrotropin receptors on β cells. Thyrotropin-releasing hormone has the effect of stimulating insulin secretion gene expression, promoting β cell proliferation and reducing apoptosis. Exploring the regulatory effects of HPTA on pancreatic β cells is expected to provide new ideas for the prevention and treatment of diabetes.

【Keywords】 Hypothalamic-pituitary-thyroid axis; Thyroid hormone; Thyroid stimulating hormone; Thyrotropin releasing hormone; Pancreatic β cell

Fund program: 2022 Jiangsu Postgraduate Research Innovation Program (KYCX22-2060)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220928-09053

甲状腺功能异常与糖尿病是最常见的两种内分泌疾病,两者间存在密切联系。研究表明,无论是甲状腺功能亢进亦或甲状腺功能减退,均可导致糖尿病发病风险增加^[1],但其影响机制尚未完全阐明。甲状腺激素的合成与释放受下丘脑-垂体-甲状腺轴(hypothalamic-pituitary-thyroid axis, HPTA)的调节。研究显示,HPTA 对胰岛 β 细胞具有调控作用,

如一定浓度范围的甲状腺激素可促进胰岛 β 细胞增殖,而过量甲状腺激素可诱导胰岛 β 细胞损伤^[2]。此外,促甲状腺激素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)以及促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)对胰岛 β 细胞也有一定的调控作用^[3]。深入研究 HPTA 对胰岛 β 细胞的调控机制,有利于阐明 HPTA 与糖尿病之间的病理生

理联系。

1 HPTA 对胰岛 β 细胞发育、成熟和衰老的作用

HPTA 尤其是甲状腺激素在胰岛的不同发育阶段均发挥重要作用。有学者在小鼠胚胎胰腺离体培养模型中加入三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T_3), 模拟胚胎胰腺发育, 发现 T_3 可诱导胰腺导管细胞数量增加, 胰腺祖细胞标志物神经元素 3 的 mRNA 水平升高, 以及 β 细胞数量增加^[4]。此外, T_3 能促进人胚胎干细胞向 β 细胞分化, 并促进人胎儿胰岛样簇成熟, 其中肌筋膜性纤维肉瘤癌基因同源物 A (v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A, *MAFA*) 基因参与这一过程^[5]。本课题组研究发现, 母鼠甲状腺功能减退 (甲减) 可诱导子代胰腺中甲状腺激素 β 受体 (thyroid hormone receptor β , *TR β*) 基因适应性下调, 导致胰腺细胞增殖、胰岛 β 细胞分泌胰岛素的能力下降, 最终导致子代在青年期出现空腹血糖升高以及糖耐量异常^[6]。表明甲状腺激素在胎儿的胰岛发育中扮演重要角色, 甲状腺激素缺乏会影响胎儿胰岛的发育和功能。

除了促进胎儿的胰岛发育, 甲状腺激素还可促进新生儿期胰岛的功能成熟。Farahani 等^[7]观察了乳鼠甲减对成年后的糖代谢、胰岛素分泌及胰岛形态的影响, 发现在糖耐量试验中, 乳鼠甲减组 5 min 血糖水平显著高于对照组, 乳鼠甲减组成年雄性大鼠的胰岛素抵抗稳态模型评估值显著高于对照组, 并且其胰岛面积和胰岛直径显著低于对照组, 提示乳鼠甲减可能影响胰岛的功能成熟。

值得一提的是, Aguayo-Mazzucato 等^[8]发现, T_3 不仅可以诱导 β 细胞成熟相关基因 *MAFA* 的表达, 还可以增加啮齿类动物和人类 β 细胞中衰老标志物和效应物 p16^{Ink4a} 的 mRNA 表达及衰老相关性 β -半乳糖苷酶活性。这种二分式效应是通过不同甲状腺激素受体亚型介导的, 甲状腺激素 α 受体与 p16^{Ink4a} 结合, 而 *TR β 1* 与 *MAFA* 结合。该研究提示, 甲状腺激素在胰岛 β 细胞发育成熟过程中可能产生另一种极端影响, 即诱导细胞衰老, 而 β 细胞一旦发生衰老则出现细胞周期停滞, 增殖能力下降, 导致胰岛素分泌功能障碍^[9]。

除了甲状腺激素外, TRH 对胰岛 β 细胞也具有直接的调控作用^[10]。研究显示, TRH 在胰岛 β 细胞发育的早期阶段表达丰富, 如孕晚期胎儿和新生儿, TRH 在胰岛 β 细胞内的表达量达到高峰, 随后 TRH 的表达量开始下降, 至成人期 β 细胞内的 TRH

处于低水平^[11]。提示 TRH 与胰岛素均可在 β 细胞中表达, 但二者表达时段并不相同。Bacová 等^[12]予以乳鼠注射链脲佐菌素诱导 β 细胞损伤, 发现大鼠胰腺中的胰岛素和 TRH 均减少, 随后损伤的 β 细胞可在大鼠成长过程中自发再生, 但胰岛素对葡萄糖的反应失调会持续终生。对链脲佐菌素诱导 β 细胞损伤的大鼠给予 TRH, 其成年后胰岛中 TRH 原前体 mRNA 的表达仅部分减少, 并且血糖和胰岛素可维持正常水平, 提示 TRH 有助于乳鼠胰岛 β 细胞的发育与功能成熟。

总之, 甲状腺激素对胎儿期的胰岛 β 细胞发育是不可或缺的, 至新生儿期, 胰岛 β 细胞功能进一步成熟仍依赖于甲状腺激素的作用, 此外, TRH 也是新生儿期胰岛 β 细胞发育成熟的重要调节因子。胰岛 β 细胞发育过程中, 甲状腺激素缺乏可引发长期危害, 不仅影响个体的胰岛功能成熟, 增加成年后糖代谢异常的发生风险, 还可导致子代糖代谢异常。

2 HPTA 对胰岛 β 细胞分泌功能的作用

HPTA 可通过多种途径影响胰岛 β 细胞的分泌功能。近期有学者发现, T_3 可以显著促进胰高血糖素样肽和胰岛素的分泌, 从而改善甲减模型小鼠的血糖稳态, 并且 T_3 的这一作用是经由肝脏 *TR β* 介导的^[13]。此外, Lehmphul 等^[14]发现, 3-碘甲状腺素胺作为甲状腺激素脱羧、脱碘形成的衍生物, 用其处理胰岛 β 细胞株 MIN6 细胞后, 可使线粒体中三磷酸腺苷的生成降低, 从而引起 MIN6 细胞的葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (glucose stimulated insulin secretion, GSIS) 功能下降。

关于 TSH 调控胰岛 β 细胞的基础研究较少。Lyu 等^[15]发现, TSH 受体 (TSH receptor, *TSHR*) 可在动物胰岛及大鼠胰岛细胞瘤细胞 (INS-1) 中表达, 经 TSH 处理的 INS-1, 其葡萄糖激酶蛋白水平升高以及 GSIS 功能增强, 此外, 该研究还发现, TSH 通过上调葡萄糖转运蛋白 2 的表达, 直接影响 INS-1 对葡萄糖的摄取。本课题组前期以 *TSHR* 敲除小鼠 (*TSHR*^{-/-}) 作为 TSH 缺失的模型, 发现 *TSHR*^{-/-} 成年小鼠空腹和餐后血糖降低、胰岛素分泌障碍, 提示 TSH 可通过与 *TSHR* 结合调节胰岛 β 细胞的分泌功能^[16]。

TRH 同样能直接调节胰岛 β 细胞的分泌功能。Yamada 等^[17]将小鼠 *TRH* 基因敲除后, 小鼠表现出三发性甲减和高血糖, 并伴有 GSIS 功能受损, 此后给予甲状腺激素补充治疗, 小鼠的高血糖并未好

转,提示 TRH 缺乏导致的高血糖,不仅是由于下游甲状腺激素缺失所致。Najvirtová 等^[18]用双硫仑抑制胰岛 β 细胞内的 TRH 成熟,导致 β 细胞内胰岛素含量升高,但 GSIS 受损,随后给予 TRH 干预, β 细胞内胰岛素含量以及 GSIS 功能恢复。

总之,HPTA 包括甲状腺激素、TSH 以及 TRH 均能调节胰岛 β 细胞的分泌功能,但目前的研究多为细胞和动物实验,相关的临床报道较少,其临床应用价值有待探索。

3 HPTA 对胰岛 β 细胞增殖、再生和凋亡的作用

体外及体内研究揭示,HPTA 对胰岛 β 细胞的增殖、再生和凋亡具有调控作用。Jörns 等^[19]通过动物研究发现,甲状腺激素可通过增加凋亡率减少 β 细胞的数量,但该影响可被增殖率提高而抵消。根据学者们在不同胰岛细胞系中观察到的结果可知, T_3 对胰岛 β 细胞的促凋亡或促增殖作用与 T_3 处理的浓度相关,浓度过高时可导致细胞活性下降,而一定浓度范围内的 T_3 具有促增殖作用^[2]。关于 T_3 促进 β 细胞增殖的具体机制尚不明确, Kim 等^[20]研究发现, T_3 对 INS-1 的促增殖作用,主要是通过丝裂原激活的蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号通路实现的。而来自美国的 Katz 等^[21]近期发现, T_3 与葡萄糖共同作用调节碳水化合物反应元件结合蛋白 β ,导致磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 1 的表达和活性增加,最终促进 β 细胞增殖。

早先有学者以链脲佐菌素诱导大鼠胰岛 β 细胞损伤,随后给予 TRH 腹腔注射治疗,发现与对照组相比,治疗组的血糖水平下降,胰岛素水平增高,并且胰腺组织中的胰岛素含量增加,胰岛的凋亡水平降低,表明 TRH 能促进胰岛 β 细胞的损伤修复^[22]。此外,Yano 等^[23]采用微阵列杂交技术观察了 TRH 对雄性大鼠胰腺的影响,发现腹腔注射 TRH 后,大鼠胰腺内胰岛素含量增加,并且 β 细胞中 G 蛋白耦联受体、蛋白激酶和增殖分化信号转导等相关基因上调,而凋亡相关基因下调,提示 TRH 可能具有促进 β 细胞增殖及减少凋亡的作用。

4 HPTA 对糖代谢的影响

大量研究显示,甲状腺功能障碍可导致葡萄糖稳态失衡,无论是甲状腺功能亢进或甲减,均为 2 型糖尿病发病的危险因素。Song 等^[24]开展了一项纵向研究,共纳入 4 593 例患者,随访了 7.3 年,在调整各种已知危险因素后发现,Graves 病患者发生糖尿病的风险比为 1.18 (95% 可信区间 1.10 ~ 1.28),并且 Graves 病患者随着抗甲状腺药物治疗

时间的延长,糖尿病风险逐渐增加。来自荷兰的学者通过荟萃分析发现,甲减以及游离甲状腺激素水平处于参考范围低值的受试者患 2 型糖尿病的风险增加^[25]。此外,Li 等^[26]观察到,与正常人群相比,未治疗的 2 型糖尿病患者游离甲状腺激素水平较高,线性回归分析显示,两组人群的游离甲状腺激素水平均与稳态模型评估的 β 细胞功能指数呈负相关,表明即使在正常参考值范围内,甲状腺激素也可能影响胰岛功能。

临床资料显示,TSH 水平亦被发现与 2 型糖尿病存在密切关联。Vamshidhar 等^[27]发现,与血糖正常的受试者相比,2 型糖尿病患者更易出现甲状腺功能障碍,其中 TSH 与空腹血糖以及糖化血红蛋白呈显著正相关。然而,Jun 等^[28]发现,在甲状腺功能正常的受试者中,TSH 浓度的显著增加可能是 2 型糖尿病发生的独立危险因素。新近荟萃分析表明,甲状腺功能异常与 2 型糖尿病风险增加相关,并且与 TSH 水平呈“J”型关系^[29]。总之,HPTA 是调节葡萄糖代谢的重要环节,甲状腺激素以及 TSH 水平均与 2 型糖尿病的发病密切相关。

5 总结

综上所述,HPTA 是调控胰岛 β 细胞功能的重要环节。胰岛 β 细胞能表达 TRH,TRH 具有刺激胰岛素分泌基因表达、促进 β 细胞增殖和减少凋亡的作用。TSH 可通过与 β 细胞的 TSHR 结合,调节葡萄糖转运蛋白 2 的表达、 β 细胞的凋亡及分泌功能,进而影响机体糖代谢。甲状腺激素不仅对胎儿时期 β 细胞的发育至关重要,至新生儿期,胰岛 β 细胞仍需要甲状腺激素的调节以促使其功能成熟,并且甲状腺激素能诱导 β 细胞衰老进而影响其功能。HPTA 对胰岛 β 细胞的调控是多方面的,对其发育和功能的影响是多效的,未来可继续探究两者间的病理生理联系,以期对糖尿病的防治提供新的视角。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(3): 789-824. DOI: 10.1210/er.2018-00163.
- [2] 刘丹,徐书杭,陈国芳,等. 甲状腺激素对胰岛 β 细胞功能的调控 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2014, 34(1): 18-21. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.01.005.
- [3] Chen C, Xie Z, Shen Y, et al. The roles of thyroid and thyroid hormone in pancreas: physiology and pathology [J]. *Int J Endocrinol*,

- 2018;2861034. DOI:10.1155/2018/2861034.
- [4] Aiello V, Moreno-Asso A, Servitja JM, et al. Thyroid hormones promote endocrine differentiation at expenses of exocrine tissue [J]. *Exp Cell Res*, 2014, 322 (2): 236-248. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.01.030.
- [5] Aguayo-Mazzucato C, DiIenno A, Hollister-Lock J, et al. MAFA and T₃ drive maturation of both fetal human islets and insulin-producing cells differentiated from hESC [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (10): 3651-3659. DOI: 10.1210/jc.2015-2632.
- [6] Liu Z, Chen Y, Chen G, et al. Impaired glucose metabolism in young offspring of female rats with hypothyroidism [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019:4713906. DOI:10.1155/2019/4713906.
- [7] Farahani H, Ghasemi A, Roghani M, et al. Effect of neonatal hypothyroidism on carbohydrate metabolism, insulin secretion, and pancreatic islets morphology of adult male offspring in rats [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36 (1): 44-49. DOI:10.3275/8468.
- [8] Aguayo-Mazzucato C, Lee TB Jr, Matzko M, et al. T₃ induces both markers of maturation and aging in pancreatic β -cells [J]. *Diabetes*, 2018, 67 (7): 1322-1331. DOI:10.2337/db18-0030.
- [9] Narasimhan A, Flores RR, Robbins PD, et al. Role of cellular senescence in type II diabetes [J]. *Endocrinology*, 2021, 162 (10): bqab136. DOI:10.1210/endo/bqab136.
- [10] Štrbák V. Pancreatic thyrotropin releasing hormone and mechanism of insulin secretion [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50 (1): 378-384. DOI:10.1159/000494013.
- [11] Mulla CM, Geras-Raaka E, Raaka BM, et al. High levels of thyrotropin-releasing hormone receptors activate programmed cell death in human pancreatic precursors [J]. *Pancreas*, 2009, 38 (2): 197-202. DOI:10.1097/MPA.0b013e31818d14a8.
- [12] Bacová Z, Najvirtová M, Krizanová O, et al. Effect of neonatal streptozotocin and thyrotropin-releasing hormone treatments on insulin secretion in adult rats [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2005, 24 (2): 181-197.
- [13] Yan Y, Niu Z, Sun C, et al. Hepatic thyroid hormone signalling modulates glucose homeostasis through the regulation of GLP-1 production via bile acid-mediated FXR antagonism [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 6408. DOI:10.1038/s41467-022-34258-w.
- [14] Lehmpfuhl I, Hoefig CS, Köhrle J. 3-Iodothyronamine reduces insulin secretion in vitro via a mitochondrial mechanism [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 460: 219-228. DOI: 10.1016/j.mce.2017.07.026.
- [15] Lyu J, Imachi H, Yoshimoto T, et al. Thyroid stimulating hormone stimulates the expression of glucose transporter 2 via its receptor in pancreatic β cell line, INS-1 cells [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 1986. DOI:10.1038/s41598-018-20449-3.
- [16] Yang Y, Chen Y, Chen J, et al. The adverse effects of thyrotropin absence on pancreatic β cell function in mice [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019:9536032. DOI:10.1155/2019/9536032.
- [17] Yamada M, Saga Y, Shibusawa N, et al. Tertiary hypothyroidism and hyperglycemia in mice with targeted disruption of the thyrotropin-releasing hormone gene [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94 (20): 10862-10867. DOI: 10.1073/pnas.94.20.10862.
- [18] Najvirtová M, Bacová Z, Máteffyová A, et al. A role of thyrotropin-releasing hormone in insulin secretion by isolated rat pancreatic islets [J]. *Pflugers Arch*, 2005, 449 (6): 547-552. DOI: 10.1007/s00424-004-1362-6.
- [19] Jörns A, Sennholz C, Naujok O, et al. Beta cell mass regulation in the rat pancreas through glucocorticoids and thyroid hormones [J]. *Pancreas*, 2010, 39 (8): 1167-1172. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181dfce4f.
- [20] Kim TK, Lee JS, Jung HS, et al. Triiodothyronine induces proliferation of pancreatic β -cells through the MAPK/ERK pathway [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, 122 (4): 240-245. DOI:10.1055/s-0034-1367060.
- [21] Katz LS, Argmann C, Lambertini L, et al. T₃ and glucose increase expression of phosphoenolpyruvate carboxykinase (PCK1) leading to increased β -cell proliferation [J]. *Mol Metab*, 2022, 66: 101646. DOI:10.1016/j.molmet.2022.101646.
- [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. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.06.111.
- [23] Yano N, Luo L. Effect of thyrotropin releasing hormone (TRH) on gene expressions in rat pancreas: approach by microarray hybridization [J]. *JOP*, 2004, 5 (4): 193-204.
- [24] Song E, Koo MJ, Noh E, et al. Risk of diabetes in patients with long-standing Graves' disease: a longitudinal study [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36 (6): 1277-1286. DOI: 10.3803/EnM.2021.1251.
- [25] Roa Dueñas OH, Van der Burgh AC, Ittermann T, et al. Thyroid function and the risk of prediabetes and type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (6): 1789-1798. DOI: 10.1210/clinem/dgac006.
- [26] Li Q, Lu M, Wang NJ, et al. Relationship between free thyroxine and islet beta-cell function in euthyroid subjects [J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40 (1): 69-77. DOI: 10.1007/s11596-020-2148-6.
- [27] Vamshidhar IS, Rani SSS. A study of association of thyroid dysfunctions in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Maedica (Bucur)*, 2020, 15 (2): 169-173. DOI: 10.26574/maedica.2020.15.2.169.
- [28] Jun JE, Jin SM, Jee JH, et al. TSH increment and the risk of incident type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects [J]. *Endocrine*, 2017, 55 (3): 944-953. DOI: 10.1007/s12020-016-1221-1.
- [29] Rong F, Dai H, Wu Y, et al. Association between thyroid dysfunction and type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies [J]. *BMC Med*, 2021, 19 (1): 257. DOI: 10.1186/s12916-021-02121-2.