

甲状腺疾病和脂代谢

宋勇峰¹ 王凯¹

[摘要] 近年来,随着甲状腺疾病及脂代谢异常发病率上升,甲状腺疾病与脂代谢异常的研究逐渐引发关注。在临床工作中,甲状腺疾病常伴有脂代谢异常。既往研究提示甲状腺激素、促甲状腺素参与了脂代谢过程的调控,然而,脂代谢异常也可参与多种甲状腺疾病的发生发展。甲状腺疾病和脂代谢的相关性及其机制的深入研究可以为制定新的疾病诊治思路提供依据。

[关键词] 甲状腺疾病;脂代谢;促甲状腺激素

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.09.002

[中图分类号] R581 **[文献标志码]** C

Thyroid disease and lipid metabolism

SONG Yongfeng WANG Kai

(Department of Endocrinology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Ji'nan, 250021, China)

Corresponding author: SONG Yongfeng, E-mail: syf198506@163.com

Summary The incidence of thyroid diseases and abnormal lipid metabolism has increased in recent years. Research on thyroid diseases and lipid metabolism has received more attention. In clinical practice, thyroid diseases are often accompanied by dyslipidemia. Previous studies have indicated that thyroid hormone and thyrotropin participate in lipid metabolism. However, abnormal lipid metabolism can also play an importance role in the occurrence and development of various thyroid diseases. Further studies on specific mechanisms underlying the association between thyroid diseases and lipid metabolism could provide new ideas for diagnosis and treatment of diseases

Key words thyroid disease; lipid metabolism; thyrotropin

随着经济和生活质量的提高,血脂异常的发生率逐年增加。一项纳入 163 641 例大于 18 岁的中国成年人的全国代表性调查研究显示,高胆固醇(TC)血症、高低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)血症、高甘油三酯(TG)血症和低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)血症在我国的发生率分别约为 6.9%、8.1%、13.8%和 20.4%^[1]。

甲状腺是人体最大的内分泌腺体,其主要的功能是合成和储存甲状腺激素并参与人体代谢调控。随着诊疗技术的不断进步,甲状腺相关疾病的检出率逐年上升,据全球流行病学调查显示,在碘充足的地区,显性甲状腺功能亢进的患病率为 0.2%~1.3%^[2];甲状腺功能减退症的患病率为 1%~2%^[2];甲状腺结节在女性中的患病率约为 5%,在男性中约为 1%^[3];而甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤,约占世界所有癌症诊断的 2.1%,其中约 77%发生于女性^[4]。

近年来,关于甲状腺功能异常与脂代谢紊乱的研究逐渐引发关注。在临床工作中,甲状腺疾病通

常伴有血脂异常。甲状腺激素作用于人体肝脏、脂肪等组织器官,具有合成和促进脂肪分解的作用,并且有研究表明促甲状腺激素(TSH)也参与了血脂的代谢调节。这提示血脂异常的发生可能是异常水平的甲状腺激素以及 TSH 共同作用的结果^[5]。此外,血脂不仅可在体内多种组织和器官中累积,也在多种疾病的发生发展中起着关键作用,例如胆固醇与动脉粥样硬化进程有关,并作为其一项重要的监测指标。也有研究报道,脂代谢异常可能参与甲状腺疾病的进展^[6]。

现概述常见甲状腺疾病对脂代谢的影响以及甲状腺激素、TSH 对脂代谢的调控。

1 甲状腺功能异常与脂代谢

1.1 甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退症是由甲状腺激素合成或分泌不足导致的内分泌疾病。根据实验室检查以及症状,甲状腺功能减退可分为临床甲状腺功能减退以及亚临床甲状腺功能减退。

传统观点认为,无论是甲状腺功能亢进还是减退,都与脂代谢异常密切相关。既往研究显示,甲状腺功能减退与血清 TC、LDL-C 的升高密切相

¹ 山东第一医科大学附属省立医院内分泌科(济南,250021)
通信作者:宋勇峰,E-mail:syf198506@163.com

关,而甲状腺功能亢进则与之相反^[5,7-8]。一项针对200例甲状腺功能异常患者血脂水平的研究报道了甲状腺功能异常患者的TSH水平与TC、LDL-C水平呈正相关;游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)水平与TC、LDL-C呈负相关^[9]。另一项对甲状腺功能异常患者血脂谱的研究显示,甲状腺功能减退的患者更容易表现为高TC、LDL-C血症,甲状腺功能亢进患者则相反^[10]。此外,有临床试验显示,左甲状腺素等甲状腺素替代物的应用可以显著改善甲状腺功能减退患者的血脂水平,包括降低TC、LDL-C等,这也为甲状腺激素影响脂代谢提供了依据^[10]。

目前,关于临床甲状腺功能减退引起血脂异常的机制主要有以下观点:①肝脏作为外周组织中对甲状腺激素影响最大的器官,在脂代谢中发挥重要的作用。甲状腺激素通过诱导 β -羟甲基-戊二酰-CoA-还原酶来刺激肝脏从头合成胆固醇,该酶催化 β -羟甲基-戊二酰-CoA(HMG-CoA)转化为甲羟戊酸,是胆固醇合成过程中的关键步骤^[11-12],当甲状腺功能减退发生时,胆固醇的合成减少。此外,甲状腺激素还可促进肝脏的LDL-C受体mRNA的表达,使LDL-C受体摄取LDL-C增加,从而降低循环胆固醇。当甲状腺功能减退时,LDL-C受体数目减少,LDL-C摄取减少,但由于后者的作用大于前者,尽管胆固醇的合成减少,在甲状腺功能减退时,患者血脂水平表现为TC及LDL-C升高^[5,11-12]。②甲状腺激素参与胆固醇的分解。甲状腺激素可以增加 7α -羟化酶(CYP7A1)的表达,该酶在反向胆固醇转运途径中将胆固醇转化为胆汁酸。甲状腺激素通过直接增加Abcg5/Abcg8转运蛋白基因转录来促进胆汁酸的排泄。因此,甲状腺功能减退时胆固醇向胆汁酸转化减少,也可导致胆固醇升高。③肝脏中,LDL受体基因的启动子含有甲状腺激素反应元件(TRE),它可以受到甲状腺激素调节LDL受体的基因表达,从而增加LDL-C的清除率^[10]。甲状腺功能减退时,肝脏中LDL受体数量减少导致LDL清除率降低。④胆固醇酯转移蛋白(CETP)和肝脂肪酶(HL)的活性受到甲状腺激素的调控,CETP和HL较低的活性会使胆固醇从HDL到极低密度脂蛋白(VLDL)和中间低密度脂蛋白(IDL)的转运减少^[10]。此外,受甲状腺激素调控的脂蛋白脂肪酶可以水解含有TG的脂蛋白,它促使胆固醇从脂蛋白中向HDL-C转移,以此降低循环中的TG。因此,甲状腺功能减退患者的TG及HDL-C升高^[5]。⑤脂肪滴的自噬是参与甲状腺素诱导的脂肪酸氧化的重要途径^[13],甲状腺激素可以调节脂肪酸的 β 氧化,储存为脂滴的TG也可以通过脂肪酶和脂噬作用被水解回游离脂肪

酸,并在线粒体进行 β 氧化。此外,甲状腺激素可以通过诱导Akt活化参与脂肪酸 β 氧化中的限速酶CPT-1 α 调控,甲状腺功能减退时这一作用减弱,也将促进循环中的脂肪酸及TG升高^[10,14]。

与临床甲状腺功能减退的患者不同,亚临床甲状腺减患者通常表现为甲状腺激素水平正常,而TSH水平升高,通常不伴有相应的临床症状,或仅仅表现为轻微甲状腺功能减退。一项纳入了3148例受试者的横断面研究显示,亚临床甲状腺功能减退的患病率约为8.3%。这部分患者的TC较高,根据年龄和性别进行调整后,TSH水平与TC、TG和腰围呈正相关,而FT4与HDL-C呈正相关,与腰围、胰岛素和HOMA-IR呈负相关^[15]。

由亚临床甲状腺功能减退的特征提示,这部分患者发生血脂异常的原因除了甲状腺激素,TSH的作用也不容忽视,其可能的机制为:①TSH在人体中参与调节胆固醇的合成和转化,TSH可以调控胆固醇CYP7A1的活性以此减少胆固醇向胆汁酸转化^[5,12]。②TSH与血浆前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)呈显著正相关,PCSK9参与LDL-C代谢,通过下调LDL-C受体表达导致LDL-C升高^[5,12]。③TSH增加肝细胞HMG-CoA还原酶(HMGCR)的表达和活性,TSH通过cAMP/PKA/CREB信号通路上调肝细胞HMGCR表达,增加了肝脏胆固醇的合成^[16]。然而,亚临床甲状腺功能减退患者的脂代谢异常机制目前仍没有定论。

综上所述,甲状腺功能减退是继发性高脂血症的重要病因之一,然而对于其具体发病机制以及生理意义,尤其是对于亚临床甲状腺功能减退,有待于进一步的研究和阐述。

1.2 甲状腺功能亢进

与甲状腺功能减退相反,甲状腺功能亢进,是指甲状腺呈现高功能状态,持续产生和释放过多的甲状腺激素所致高代谢和交感神经系统的兴奋性增加的一组疾病。

前文已论述甲状腺激素与血脂合成调节的机制。传统观点认为,在生理状态下,甲状腺激素能够维持人体中的3大营养物质的代谢水平,还可以提高人体组织的耗氧量,提高代谢速率,对体重调节和能量平衡起着关键的作用。

由于甲状腺激素可以促进胆固醇的合成,当甲状腺功能亢进时,人体胆固醇的合成呈现增加的趋势。另一方面,甲状腺激素可以同时增强人体代谢速率,人体内甲状腺激素水平上升时,甲状腺激素会使机体内的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性加强,促使体内脂质分解加速,提高人体代谢速率^[25]。最终,因胆固醇分解大于合成,故甲状腺功能亢进患者甲状

腺激素作用表现为脂肪减少。

2 甲状腺结节和甲状腺癌

2.1 甲状腺结节

甲状腺结节是指在正常甲状腺组织中出现的局限性肿块,是最常见的甲状腺疾病之一。流行病学研究表明,生活在碘充足地区的女性和男性中可触及甲状腺结节的患病率分别约为5%和1%^[3]。甲状腺结节的临床重要性在于排除甲状腺癌的诊断,研究显示,甲状腺癌发生率为7%~15%,并且由于早期筛查和检测手段的提高,甲状腺结节以及甲状腺癌的发病率还在逐年上升^[3]。

一项纳入我国北京的3534例的横断面研究称,肥胖与甲状腺结节的发病有关,BMI ≥ 25 kg/m²与TG ≥ 1.7 mmol/L的个体患有甲状腺结节的危险增加。内脏脂肪区 ≥ 100 cm²的个体与患有甲状腺结节的危险相关,与年龄无关^[17]。王晓艳等^[18]在一项纳入了4527例的研究中按照超声结果有无甲状腺结节,将研究对象分为甲状腺结节组和非甲状腺结节组,研究发现甲状腺结节组的T3水平明显低于非甲状腺结节组,甲状腺结节组的年龄、收缩压、TG、LDL-C及尿酸水平显著高于非甲状腺结节组,而体质指数、舒张压、空腹血糖、TC及HDL-C水平与非甲状腺结节组相比差异无统计学意义。

有报道称在肥胖患者中可以观察到血清甲状腺激素的缺乏和TSH水平的升高^[19],Kim等^[20]的研究称,高TSH水平是分化型甲状腺癌的独立危险因素,并可能导致其他类型甲状腺癌的发生。前文中已阐述了甲状腺素以及TSH与脂代谢的关系,但由于甲状腺结节的发病还可能受到碘水平、遗传、自身免疫、放射线、药物等因素的影响,目前脂代谢异常与甲状腺结节的发病之前相互作用的机制仍不明确^[19]。

2.2 甲状腺癌

甲状腺癌是临床常见的肿瘤,近年来,甲状腺癌发病率逐年上升^[13],现已成为甲状腺外科学、内分泌学、肿瘤学研究的热点疾病。

既往关于甲状腺癌与脂代谢的研究存在差异,一项对内蒙古的非甲状腺疾病患者(正常对照组),结节性甲状腺肿以及甲状腺癌患者共120例的研究显示,血清TG、TC和LDL-C水平的升高可以增加患甲状腺结节和甲状腺腺瘤风险,此外,瘦素在甲状腺癌患者血清中表达水平明显升高,这可能会成为这些肿瘤发病的潜在因素^[6]。在一项来自韩国2009~2013年的Korean National Health Insurance Service研究中,共有16129例发生甲状腺癌,低HDL-C水平被认为是癌症和血管疾病的风险因素,并且与患甲状腺癌的风险有关,这一关联

在调整了年龄、性别、生活方式和代谢性疾病等因素后依旧显著^[21]。Revilla等^[22]测定了高分化乳头状甲状腺癌(PTC)、晚期甲状腺癌(PDTC)和间变性甲状腺癌(ATC)及良性甲状腺肿瘤患者的血清脂蛋白谱、瘤内胆固醇和27-羟基胆固醇水平,研究显示:高危甲状腺癌患者的血清TC水平明显低于良性甲状腺癌患者,而HDL-C水平在各种甲状腺癌患者中没有差异。此外,所有类型甲状腺恶性肿瘤患者的TG水平均降低,更具侵袭性的甲状腺恶性肿瘤患者(高危PTC和PDTC/ATC)表现为血清LDL-C的下降,这可能与这部分患者甲状腺低密度脂蛋白受体的表达增加有关,而3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶和25-羟基胆固醇7 α 羟化酶表达的下调可使瘤内27-HC代谢物增加。然而,一项纳入了42项研究的meta分析得出结论,血脂异常患者的TC和TG水平与甲状腺癌无关^[23]。这些不同结果的原因可能与研究人群的不同特征(年龄、种族、地区、传统生活方式等)、诊断标准的差异或未知的混杂因素有关。

几种可能造成甲状腺癌和脂代谢异常相关的机制是:①TSH参与甲状腺有丝分裂途径,抑制细胞凋亡。血清TSH水平升高可能刺激甲状腺细胞的增殖和生长,增加突变,促进甲状腺癌的发展,同时,TSH又参与到血脂的调控。②与内脏脂肪和免疫细胞相关的细胞因子和生物活性分子,如肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素6、瘦素、内脂素等可以影响患癌症的风险,这些因子也参与到血脂水平的调控。③既往有研究称雌激素是恶性甲状腺细胞的一种强有力的生长因子,脂肪细胞通过芳香酶活性产生雌激素,血脂异常与高水平的雌激素有关^[24]。

由于甲状腺癌致病因素及发病机制的复杂性,脂代谢与甲状腺癌相互关系的机制仍有待进一步研究,这为寻找甲状腺癌治疗的新靶点以及临床诊断与筛查有着重要意义。

3 小结

现代人群不健康的生活方式,以及经济、科技水平的不断提高使得我国血脂异常及甲状腺疾病发病率、检出率不断增加。这二者之间的关系也日益受到重视。研究脂代谢和甲状腺疾病的相关性和机制可以为制定新的疾病诊治思路提供依据。然而,现阶段关于血脂异常与各类甲状腺疾病的发生机制尚未完全明确,在将来有待于进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang M, Deng Q, Wang L, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: A nationally representative survey of 163,641 adults[J]. Int J Cardi-

- ol,2018,260:196-203.
- [2] Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2018,14(5):301-316.
- [3] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*,2016,26(1):1-133.
- [4] Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2016,12(11):646-653.
- [5] 杨利波. 甲状腺功能减退与血脂异常[J]. *中国实用内科杂志*,2014,34(4):340-343.
- [6] 王欢. 甲状腺癌患者体质指数、血脂及血清瘦素水平的变化[C]// 中国营养学会第十三届全国营养科学大会暨全球华人营养科学家大会论文汇编. 2017:507-508.
- [7] Su X, Peng H, Chen X, et al. Hyperlipidemia and hypothyroidism[J]. *Clin Chim Acta*,2022,527:61-70.
- [8] 邱堃. 甲亢患者的甲状腺激素水平与血脂水平联系的临床研究进展[J]. *河北医学*,2015,21(9):1531-1533.
- [9] 肖创清. 甲状腺功能异常与血脂水平的相关性研究[J]. *中国普通外科杂志*,2015,24(6):861-864.
- [10] Duntas LH. Thyroid disease and lipids[J]. *Thyroid*,2002,12(4):287-293.
- [11] Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2018,14(5):259-269.
- [12] Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism[J]. *Physiol Rev*,2014,94(2):355-382.
- [13] 魏立民. 甲状腺激素对肝脂代谢调节及相关非经典通路的研究进展[J]. *医学综述*,2015,21(20):3680-3683.
- [14] de Lange P. Rapid activation by 3,5,3'-L-triiodothyronine of adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase/ acetyl-coenzyme a carboxylase and akt/protein kinase B signaling pathways: relation to changes in fuel metabolism and myosin heavy-chain protein content in rat gastrocnemius muscle in vivo[J]. *Endocrinology*,2008,149(12):6462-6470.
- [15] Garduño-García Jde J, Alvirde-García U, López-Carrasco G, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects[J]. *Eur J Endocrinol*,2010,163(2):273-278.
- [16] 促甲状腺激素对脂代谢的调控及机制. 山东省, 山东省立医院,2013-02-24.
- [17] Yang H. Association of adiposity with thyroid nodules: a cross-sectional study of a healthy population in Beijing, China[J]. *BMC endocrine disorders*,2019,19(1):102.
- [18] 王晓艳,王亚军,蒿花,等. 甲状腺结节与代谢综合征相关组分的临床研究[J]. *西安交通大学学报(医学版)*,2017,38(1):151-153.
- [19] 刘瑶. 甲状腺结节与代谢紊乱研究进展[J]. *临床医药实践*,2016,25(6):450-452.
- [20] Kim HK. Higher TSH level is a risk factor for differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2013,78(3):472-477.
- [21] Kim J. Repeated low high-density lipoprotein cholesterol and the risk of thyroid cancer: a nationwide population-based study in Korea[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*,2022,37(2):303-311.
- [22] Revilla G, Pons MP, Baila-Rueda L, et al. Cholesterol and 27-hydroxycholesterol promote thyroid carcinoma aggressiveness[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):10260.
- [23] Yin DT. The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Surg*,2018,57:66-75.
- [24] Park JH. Metabolic syndrome and the risk of thyroid cancer: a nationwide population-based cohort study[J]. *Thyroid*,2020,30(10):1496-1504.
- [25] 孙羽. 甲亢患者的甲状腺激素水平与血脂水平联系的临床研究进展[J]. *河北医学*,2015,21(9):1531-533.

(收稿日期:2022-08-08)