

·综述·

炎症反应影响甲状腺激素水平变化的机制

赵露茜 刘志锋 苏磊

【关键词】 炎症反应; 甲状腺激素

炎症反应是机体对病原微生物感染、创伤、变态反应等发生的组织细胞反应,主要是指从细胞损害开始直到组织细胞修复全过程的病理生理变化。在炎症反应中,炎症介质如白细胞介素-6(IL-6)等能降低外周血甲状腺激素(TH)的水平^[1]。以往有研究认为,血清中游离甲状腺激素(FT₄)和炎症细胞因子间存在一个互相影响的负反馈机制^[2]。那么,究竟炎症反应是如何影响 TH 水平变化的呢?现就炎症对 TH 表达、分泌的直接作用机制,以及炎症发生后 TH 的血浆转运、组织摄取和代谢等环节的调节机制进行综述。

1 甲状腺素结合蛋白水平的变化

TH 不易溶解于水中,需通过与血浆蛋白结合而被转运。3 种主要的甲状腺素结合蛋白为:甲状腺素结合球蛋白(TBG)、甲状腺素转运蛋白(TTR)和白蛋白(ALB)^[2]。Afandi 等^[3]通过对 8 例脓毒症患者和 8 例健康者的对照研究发现,TBG 结合血清大部分甲状腺素(T₄),TBG 的减少可直接导致血清总 T₄ 浓度的下降。Jirasakuldech 等^[4]发现,在脓毒症患者血清中存在 TBG 的降解,并发现是由丝氨酸蛋白酶的降解作用所致。den Brinker 等^[5]发现,在脓毒症和感染性休克患儿的血清中低 T₄ 水平伴随着被弹性蛋白酶大量分解的 TBG 碎片。上述研究表明,在炎症反应中,血清中 TBG 浓度急剧减少是导致血清总 T₄ 浓度下降

的主要原因。由于仅有 20%~30%的三碘甲状腺原氨酸(T₃)是由甲状腺产生,其余大部分 T₃ 均由 T₄ 在 5'-脱碘酶作用下于外周生成,因此 TBG 的降解同样可使总 T₃ 浓度下降。

2 TTR 的功能改变

TH 的组织摄取不是靠简单被动扩散,而是 ATP 依赖的主动转运,TTR 包括牛磺胆多肽、脂肪酸、有机阴离子转运多肽(OATP)、单个甲状腺素转运分子(MCT)等。OATP1C1 主要表达于大脑的毛细血管,并且优先转运 T₄; MCT8、MCT10 表达于全身各个器官和组织,负责转运各种碘化甲状腺氨酸。其中 MCT8 在 FT₄ 的转运中起着尤为关键的作用^[6]。

Rodriguez-Perez 等^[7]观察到,感染性休克患者 MCT8 在皮下脂肪组织中表达减少,但在骨骼肌中却无变化,提示炎症反应时 MCT8 表达可能受到影响。Mebis 等^[8]发现,重度烧伤模型兔的 MCT 表达反而增强,这是因为炎症反应中大量释放的炎症因子和各种有害物质能与 TH 竞争结合 TTR,导致 TH 转运减少,组织摄取 TH 减少,反馈性调节使 TTR 表达增加。另外,离体实验也观察到,在炎症反应环境中,TH 的组织细胞摄取减少。Hennemann 等^[9]发现炎症反应中细胞内大量消耗 ATP,而大多数 TTR 是 ATP 依赖性的,ATP 的减少使 TTR 功能受到影响,进而影响 TH 的组织摄取。

3 脱碘酶活性的变化

正常情况下,甲状腺分泌的 T₄ 和 T₃ 的比值是 20/1,甲状腺是内源性 T₄ 的唯一来源。甲状腺分泌 T₃ 的量仅占总 T₃ 的 20%,其余 80%则在外周组织中经 5'-脱碘酶的作用由 T₄ 转化而来,所以 T₄ 被认为是 T₃ 的前体。人体共有 3 种不同的脱碘酶,I 型(D1)和 II 型(5'-脱碘酶,D2)作用于外环,产生 T₃; I 型和 III 型(5'-脱碘酶,D3)作用于内环,使激素失活^[1]。

在炎症反应过程中,多种因素通过

改变脱碘酶表达而最终影响 TH 水平。研究表明,炎症细胞因子参与了多个脱碘酶表达的改变,如通过降低肝组织的 D1 和骨骼肌的 D2 活性使 T₄ 转化为 T₃ 的量减少,通过增加肝和骨骼肌中的 D3 活性使反三碘甲状腺原氨酸(rT₃)转化为 T₄ 增多、T₃ 转化为 3,3'-L-二碘甲状腺原氨酸(T₂)增多^[10]。Yu 和 Koenig^[11] 对小鼠模型的研究发现,炎症介质 IL-1 和 IL-6 降低了肝细胞中 D1 的表达,而这种作用能被共激活因子类固醇受体辅激活因子-1(SRC-1)部分抑制。D2 在不同类型的炎症反应中有完全相反的表现。Kwakkel 等^[12]在小鼠实验中对比了由松节油引起的肺炎和由链球菌感染的肺炎,发现前者骨骼肌中的 D2 活性增强而后者活性降低,可能是由于 D2 对不同炎症信号转导途径有不同的反应:前者通过激活环磷酸腺苷(cAMP)途径,而后者受大量释放的 IL-1b 影响。

另外,由于 3 种脱碘酶的活性催化中心都含有硒代半胱氨酸,在脱碘反应中硒是作为碘的接受者,血硒水平低将直接影响脱碘酶活性^[1]。Maehira 等^[13]发现脓毒症患者的血硒水平低,低硒影响 D1、D2 和 D3 的活性,从而导致这类患者血浆中总 T₄ 上升。Renko 等^[14]观察实验小鼠发现,血清硒水平低是炎症急性期反应的结果,急性期反应产生的大量应激蛋白可能是导致低硒的原因。但也有研究不支持炎症反应通过降低脱碘酶活性影响 TH 水平的说法。Mebis 等^[15]发现急性炎症患者骨骼肌 D2 表达活性与其低 T₃ 水平无关联,长期慢性炎症中 D2 表达甚至能增强 2~3 倍,但 T₃ 仍然是低水平,这可能与炎症反应以及脱碘酶的类型不同有关,具体机制尚待进一步研究。

4 甲状腺激素受体(TRs)水平的变化

TRs 是细胞核受体,广泛分布于大多数组织中。TRs 有 α 和 β 两型异构体,

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.08.018

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81071529,81101467)

工作单位:510010 广东,广州军区广州总医院重症医学科(赵露茜(现在广州市第一人民医院老年病科工作)、刘志锋、苏磊);全军热区创伤救治与组织修复重点实验室(刘志锋、苏磊)

通信作者:苏磊,Email:slei_ICU@163.com

有 TR α 1、TR β 1、TR β 2、TR β 3 4 种功能性异构体^[16],其余的 TRs 异构体无受体功能,但有受体拮抗剂的作用。TR α 的主要功能是调节机体的生长发育,维持甲状腺功能;而 TR β 可增加机体对 T₃ 的敏感性,维持 TH 对促甲状腺激素(TSH)的负反馈调节作用。T₃ 与结合到 DNA 基因调节部位的 TRs 以及 TRs 相关活性蛋白相互作用,通过调控靶基因的转录和表达来实现 TH 的生物学作用,即 TRs 的活性直接影响着 TH 的生物学作用^[17-18]。

在急性炎症反应中,各种细胞因子能使 TRs 快速而明显减少,同时还伴随着异二聚体受体亚型表达的减少^[7,19]。Amma 等^[20]研究了感染性休克患者皮下脂肪组织中的 TRs,结果表明,TR β 1 的表达在病情开始的 5 d 内下降,而在慢性炎症反应时 TRs 表达并未下降。Mebis 等^[21]通过对家兔烧伤长期模型观察发现,超过 7 d 时 TRs 的表达水平与烧伤早期相似,可能是因为早期 TRs 表达下降的基础上后期的表达反而代偿性增加,从而抵消了早期的表达下降。

5 炎症反应影响了下丘脑-垂体-甲状腺轴

下丘脑、垂体与甲状腺构成了一个调节轴,共同调节甲状腺功能。TSH 在脑垂体合成,能调节 TH 的合成;而促甲状腺激素释放激素(TRH)能促进 TSH 的合成。TRH 是由位于下丘脑室旁核(PVN)的特殊神经元分泌的,这种神经元成为下丘脑-垂体-甲状腺轴的关键^[1]。伸长细胞(tanycyte)就是这种特殊的神经元之一,它通过第三脑室深入到下丘脑,影响下丘脑-垂体-甲状腺轴的调节。在炎症反应中,伸长细胞中 D2 表达增强而使 T₃ 水平升高,进而反馈性减少 TRH 分泌^[22-23]。Boelen 等^[24-25]研究了由松节油所致慢性炎症小鼠模型后发现,下丘脑伸长细胞 D2 的表达明显增强,而在垂体前叶中的 D2 表达却没有明显变化,同时下丘脑 D3 表达降低。表明炎症反应增加了下丘脑 D2 介导 T₄ 转化为 T₃ 的作用,降低了 D3 介导的对 T₃ 分解代谢作用,进而反馈性抑制 TRH 分泌。

Prummel 等^[26]研究垂体调节机制后发现,局部产生的炎症细胞因子可作用于垂体,并释放 TSH。Boelen 等^[27-29]通过对脓毒症、创伤和自身免疫性疾病患者

的研究发现,IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 γ -干扰素能显著抑制血清中的 TSH。细胞因子还可通过降低垂体 TRH 受体结合力而影响 TH 水平^[30]。总之,在炎症反应过程中,细胞因子通过多途径作用于下丘脑-垂体-甲状腺轴,影响 TH 的合成、分泌、代谢和反馈^[31]。

5 结 语

综上所述,在炎症反应过程中,各种炎症介质可通过多种途径调节 TH 的水平。但各种机制和由此产生的结果彼此影响,从而构成了非常复杂的网络系统。目前对重症疾病条件下 TH 变化的调节机制缺乏准确的把握,这使得在临床上对这类患者给予 TH 替代疗法的应用受到限制。我们希望在全面总结和建立多调节机制理论模型上,能对重症疾病条件下 TH 水平的变化及其内在调节机制有一个更深入的理解,从而为精确指导 TH 替代疗法的临床应用提供实验依据。

参考文献

- [1] Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008.
- [2] Rozing MP, Westendorp RG, Maier AB, et al. Serum triiodothyronine levels and inflammatory cytokine production capacity. *Age (Dordr)*, 2012, 34: 195-201.
- [3] Afandi B, Vera R, Schussler GC, et al. Concordant decreases of thyroxine and thyroxine binding protein concentrations during sepsis. *Metabolism*, 2000, 49: 753-754.
- [4] Jirasakuldech B, Schussler GC, Yap MG, et al. A characteristic serpin cleavage product of thyroxine-binding globulin appears in sepsis sera. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 3996-3999.
- [5] den Brinker M, Joosten KF, Visser TJ, et al. Euthyroid sick syndrome in meningococcal sepsis: the impact of peripheral thyroid hormone metabolism and binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 5613-5620.
- [6] van der Deure WM, Peeters RP, Visser TJ. Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol*, 2010, 44: 1-11.
- [7] Rodriguez - Perez A, Palos - Paz F,

Kaptein E, et al. Identification of molecular mechanisms related to nonthyroidal illness syndrome in skeletal muscle and adipose tissue from patients with septic shock. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68: 821-827.

- [8] Mebis L, Paletta D, Debaveye Y, et al. Expression of thyroid hormone transporters during critical illness. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161: 243-250.
- [9] Hennemann G, Docter R, Friesema EC, et al. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev*, 2001, 22: 451-476.
- [10] Yu J, Koenig RJ. Regulation of hepatocyte thyroxine 5'-deiodinase by T3 and nuclear receptor coactivators as a model of the sick euthyroid syndrome. *J Biol Chem*, 2000, 275: 38296-38301.
- [11] Yu J, Koenig RJ. Induction of type 1 iodothyronine deiodinase to prevent the nonthyroidal illness syndrome in mice. *Endocrinology*, 2006, 147: 3580-3585.
- [12] Kwakkel J, van Beeren HC, Ackermans MT, et al. Skeletal muscle deiodinase type 2 regulation during illness in mice. *J Endocrinol*, 2009, 203: 263-270.
- [13] Maehira F, Luyo GA, Miyagi I, et al. Alterations of serum selenium concentrations in the acute phase of pathological conditions. *Clin Chim Acta*, 2002, 316: 137-146.
- [14] Renko K, Hofmann PJ, Stoedter M, et al. Down-regulation of the hepatic selenoprotein biosynthesis machinery impairs selenium metabolism during the acute phase response in mice. *FASEB J*, 2009, 23: 1758-1765.
- [15] Mebis L, Langouche L, Visser TJ, et al. The type II iodothyronine deiodinase is up-regulated in skeletal muscle during prolonged critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 3330-3333.
- [16] Williams GR. Cloning and characterization of two novel thyroid hormone receptor beta isoforms. *Mol Cell Biol*, 2000, 20: 8329-8342.
- [17] Harvey CB, Williams GR. Mechanism of thyroid hormone action. *Thyroid*, 2002, 12: 441-446.
- [18] Ito M, Roeder RG. The TRAP/SMCC/Mediator complex and thyroid hormone

receptor function. Trends Endocrinol Metab, 2001, 12: 127-134.

[19] Feingold K, Kim MS, Shigenaga J, et al. Altered expression of nuclear hormone receptors and coactivators in mouse heart during the acute-phase response. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004, 286: E201-207.

[20] Amma LL, Campos-Barros A, Wang Z, et al. Distinct tissue-specific roles for thyroid hormone receptors beta and alpha in regulation of type 1 deiodinase expression. Mol Endocrinol, 2001, 15: 467-475.

[21] Mebis L, Debaveye Y, Ellger B, et al. Changes in the central component of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in a rabbit model of prolonged critical illness. Crit Care, 2009, 13: R147.

[22] Lechan RM, Fekete C. Role of thyroid hormone deiodination in the hypothalamus. Thyroid, 2005, 15: 883-897.

[23] Fekete C, Gereben B, Doleschall M, et al. Lipopolysaccharide induces type 2 iodothyronine deiodinase in the mediobasal hypothalamus: implications for the nonthyroidal illness syndrome. Endocrinology, 2004, 145: 1649-1655.

[24] Boelen A, Kwakkel J, Alkemade A, et al. Induction of type 3 deiodinase activity in inflammatory cells of mice with chronic local inflammation. Endocrinology, 2005, 146: 5128-5134.

[25] Boelen A, Kwakkel J, Wiersinga WM, et al. Chronic local inflammation in mice results in decreased TRH and type 3 deiodinase mRNA expression in the hypothalamic paraventricular nucleus independently of diminished food intake. J Endocrinol, 2006, 191: 707-714.

[26] Prummel MF, Brokken LJ, Wiersinga WM, et al. Ultra short-loop feedback control of thyrotropin secretion. Thyroid, 2004, 14: 825-829.

[27] Boelen A, Schiphorst MC, Wiersinga WM, et al. Relationship between serum 3,5,3'-triiodothyronine and serum interleukin-8, interleukin-10 or interferon gamma in patients with nonthyroidal illness. J Endocrinol Invest, 1996, 19: 480-483.

[28] Boelen A, Kwakkel J, Platvoet-ter Schiphorst M, et al. Contribution of interleukin-12 to the pathogenesis of non-thyroidal illness. Horm Metab Res, 2004, 36: 101-106.

[29] Boelen A, Kwakkel J, Platvoet-ter Schiphorst M, et al. Interleukin-18, a proinflammatory cytokine, contributes to the pathogenesis of non-thyroidal illness mainly via the central part of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. Eur J Endocrinol, 2004, 151: 497-502.

[30] 王新春, 刘北彦, 许平, 等. 内毒素血症大鼠脑内 TRH 及其受体对脑作用的研究. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 622-624.

[31] Papanicolaou DA. Euthyroid sick syndrome and the role of cytokines. Rev Endocr Metab Disord, 2000, 1: 43-48.

(收稿日期: 2012-02-13)
(本文编辑: 李银平)

· 读者·作者·编者 ·

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

急性肺损伤 (ALI)	磁共振成像 (MRI)	酶联免疫吸附试验 (ELISA)
急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)	随机对照临床试验 (RCT)	原位末端缺刻标记法 (TUNEL)
急性冠脉综合征 (ACS)	肿瘤坏死因子 (TNF)	链霉素 - 亲和素 - 生物素 - 过氧化物酶法 (SABC)
全身炎症反应综合征 (SIRS)	白细胞介素 (IL)	十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE)
多器官功能障碍综合征 (MODS)	核转录因子- κ B (NF- κ B)	天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (caspase)
多器官功能衰竭 (MOF)	动脉血二氧化碳分压 (PaCO ₂)	β -肌动蛋白 (β -actin)
呼吸机相关性肺炎 (VAP)	动脉血氧分压 (PaO ₂)	三磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH)
慢性阻塞性肺疾病 (COPD)	肺动脉楔压 (PAWP)	苏木素 - 伊红染色 (HE 染色)
急性肾损伤 (AKI)	心排血指数 (CI)	美国食品与药物管理局 (FDA)
急性肾衰竭 (ARF)	脉搏 (经皮) 血氧饱和度 (SpO ₂)	世界卫生组织 (WHO)
重症监护病房 (ICU)	氧合指数 (PaO ₂ /FiO ₂ , OI)	美国心脏病学会 (ACC)
急性生理学及慢性健康状况评分系统 (APACHE)	一氧化氮 (NO)	美国胸科医师协会 (ACCP)
格拉斯哥昏迷评分 (GCS)	一氧化碳 (CO)	危重病医学会 (SCCM)
格拉斯哥预后评分 (GOS)	丙氨酸转氨酶 (ALT)	欧洲危重病医学会 (ESICM)
序贯器官衰竭评分 (SOFA)	天冬氨酸转氨酶 (AST)	美国心脏协会 (AHA)
简化急性生理学评分系统 (SAPS)	异硫氰酸荧光素 (FITC)	欧洲肠外肠内营养学会 (ESPEN)
器官功能衰竭评分 (OSF 评分)	四甲基偶氮唑盐 (MTT)	连续性肾脏替代治疗 (CRRT)
多器官功能障碍评分 (MOD 评分)	脂多糖 (LPS)	连续性静 - 静脉血液滤过 (CVVH)
损伤严重程度评分 (ISS)	支气管肺泡灌洗液 (BALF)	受试者工作特征曲线 (ROC 曲线)
重症监护谵妄筛查量表 (ICDSC)	磷酸盐缓冲液 (PBS)	弥散性血管内凝血 (DIC)
心肺复苏 (CPR)	乙二胺四乙酸 (EDTA)	最低抑菌浓度 (MIC)
脉搏指示连续心排血量 (PiCCO)	3,3'-二氨基联苯胺 (DAB)	
早期目标导向治疗 (EGDT)	逆转录 - 聚合酶链反应 (RT-PCR)	
	蛋白质免疫印迹试验 (Western blotting)	