

· 综述 ·

甲状腺与脂肪组织间相互作用研究进展

朱浩, 王晓东*

南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029

[摘要] 肥胖由能量摄入过多及消耗减少所致,当摄入的能量超过脂肪组织的承受极限时,脂肪组织出现功能失调并引发一系列代谢相关改变。甲状腺是调控机体能量代谢的核心器官,对作为主要储能器官的脂肪组织具有重要的调节作用,可通过直接与间接作用调节脂肪组织的糖脂代谢、线粒体功能及表型转化等,对肥胖及代谢综合征的发生发展有着不可或缺的影响。过去,人们对甲状腺与脂肪的研究多停留在甲状腺对脂肪组织的单方面影响,新近研究发现脂肪组织亦可通过脂毒性、分泌脂肪因子及促炎因子等途径,导致甲状腺结节、甲状腺功能异常等甲状腺疾病的发生。本文将综述甲状腺与脂肪组织的相互作用及其在肥胖与甲状腺相关疾病发生发展中的作用。

[关键词] 甲状腺;脂肪;肥胖;代谢综合征;甲状腺疾病

[中图分类号] R581

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2024)04-567-06

doi: 10.7655/NYDXBNSN230705

Research progress on the interaction between thyroid and adipose tissue

ZHU Hao, WANG Xiaodong*

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] Obesity is caused by excessive energy intake and reduced consumption, when the energy intake exceeds the containing capacity of adipose tissue (AT), AT undergoes functional disorders and triggers a series of metabolic related changes. Thyroid gland, being the key organ regulating the energy metabolism of the body, it exerts an profound influence on the adipose tissue, the main energy storage organ. It can regulate the glucose and lipid metabolism, mitochondrial function and phenotype change of adipose tissue through direct and indirect effects, and has an indispensable impact on the occurrence and development of obesity and metabolic syndrome. In the past, researches on thyroid and fat mostly focused on the unilateral effect of thyroid on adipose tissue, while it's been recently pointed out that adipose tissue can also affect thyroid function through lipotoxicity, secretion of adipokine and proinflammatory factors, leading to thyroid diseases such as thyroid nodules, thyroid dysfunction. This article describes the interaction between thyroid and adipose tissue and its role in the occurrence and development of obesity related diseases and thyroid related diseases.

[Key words] thyroid gland; adipose; obesity; metabolic syndrome; thyroid disease

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(04): 567-572]

自1980年至2015年,世界肥胖人口占比已经翻倍,现有超过1/3的人口被归为超重或肥胖,至2030年,肥胖人口的预估比例将达到57.8%^[1]。研究显示,肥胖与代谢综合征、糖尿病、心血管疾病及肿瘤的发生密不可分,肥胖及相关并发症带来了沉

重的经济负担^[2-3]。肥胖的产生源于能量摄入过多及消耗减少^[4],当摄入量大于消耗量时,多余的能量便以甘油三酯的形式储存于脂肪细胞中。脂肪细胞通过细胞肥大及增殖,增强对甘油三酯的存储能力,当脂肪量超出其存储能力时,将会出现脂肪组织微环境及功能的改变、脂肪异位沉积等变化。脂肪组织按其功能可分为具有储能及内分泌功能的白色脂肪与消耗能量产热的棕色脂肪,通过储存能量与消耗能量,脂肪组织可发挥对能量代谢的调控

[基金项目] 江苏省卫生健康医学科研项目(ZDA2020035)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangxiaodong@jshp.org.cn

作用。

甲状腺作为机体调控能量代谢的关键器官^[5],其与脂肪代谢之间存在相互作用,影响机体健康。过去,人们的关注点多聚集在甲状腺对脂肪组织的作用上,甲状腺可通过调节脂肪组织物质代谢、线粒体功能及棕色化改变来增加能量消耗,这也使其成为治疗肥胖及代谢综合征的热门靶点。新近研究表明,脂肪组织亦可通过分泌脂肪因子、炎症因子等途径影响甲状腺功能。肥胖时,脂肪组织中溢出的脂质便沉积于其他组织从而导致相应组织的功能紊乱,这一作用称为脂毒性。在肥胖人群中,甲状腺组织也会受到脂毒性的影响。此外,脂肪组织分泌的脂肪因子如瘦素水平发生改变^[6],对甲状腺功能亦起着调节作用。脂肪组织通过以上机制可导致诸如甲状腺癌、甲状腺素抵抗等疾病的发生^[7-9]。通过对甲状腺与脂肪组织相互作用的研究,能使我们更好地了解肥胖、代谢综合征及甲状腺相关疾病的发生发展机制,并为治疗及干预提供新的思路。

1 甲状腺对脂肪组织的作用

甲状腺作为调控能量代谢的核心器官,对具有储能及耗能作用的脂肪组织有着重要的影响,其可通过转录与非转录的形式作用于脂肪组织,调节其物质代谢及表型变化,并在肥胖及代谢综合征的发生发展中起重要作用。

1.1 甲状腺激素与肥胖及代谢综合征

甲状腺作为调节能量代谢的重要器官,在糖脂代谢中起着重要的作用,故甲状腺功能及结构出现异常时,可导致糖脂代谢异常并诱发肥胖及代谢综合征,通过对甲状腺功能的干预也可改善肥胖及代谢综合征的预后。研究表明,在肥胖及糖尿病患者中,甲状腺功能异常的发生率更高,提示二者间可能存在相关性^[10]。甲状腺功能减退(甲减)往往导致体重增加,这一结果并不单纯由黏液性水肿所致,体内脂质的积蓄也起到相当大的作用^[5]。甲减时,脂质积蓄源于患者脂肪 β 氧化能力的减弱,同时可伴有脂毒性物质积蓄、胰岛素抵抗等代谢综合征危险因素的出现^[11]。在内脏脂肪增多导致的腹型肥胖中,血脂谱出现以高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)降低,甘油三酯(triglyceride, TG)及低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)增多为特征的不良改变。当TG及LDL的升高超出脂肪组织承受能力时便会出现脂肪异位沉积,导致脏器损

害进而引起代谢综合征^[12]。Van Tienhoven-Wind等^[8]研究了促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)与脂肪功能及心血管疾病等的联系,发现当TSH处于正常范围内时,TSH水平与瘦素/脂联素比值成反比,提示TSH降低与脂肪功能失调的发生及心血管疾病的发生存在密切联系。此外,甲减时,脂肪组织分泌脂肪因子的能力亦受到影响,瘦素表达水平增高并发生瘦素抵抗。这可能与脂肪前体细胞上促甲状腺素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)表达受到循环中TSH升高的影响有关^[13]。对甲状腺功能的监测及调节也可提高对肥胖及代谢综合征进行干预的能力。Yuan等^[14]研究发现,在糖代谢异常的甲状腺功能正常者中,甲状腺激素与糖脂代谢功能密切相关,通过对甲状腺素水平的监测有助于提高对患者糖脂代谢异常的评估能力,有利于早期识别代谢综合征并预防其并发症的发生。Panveloski-Costa等^[15]研究发现,甲状腺素刺激不仅可减轻体重,还可增加胰岛素敏感性并降低血胆固醇及TG水平。此外,甲状腺素刺激还可降低白色脂肪组织中趋化因子配体2[chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的水平,增强白介素-10(interleukin-10, IL-10)的表达,起到减轻脂肪炎症的作用,改善代谢综合征^[15]。甲状腺功能亢进(甲亢)时,甲状腺素还可激活脂肪细胞内氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)的表达而增加脂联素的分泌,从而减轻胰岛素抵抗^[13]。这都提示甲状腺素可作为治疗肥胖及代谢综合征的潜在手段。综上,甲状腺功能与肥胖及代谢综合征存在密不可分的关系,通过对甲状腺功能的调节可能有利于改善肥胖及代谢综合征的预后。

1.2 甲状腺影响脂肪组织物质代谢机制

甲状腺素作用于脂肪组织可提高其对糖脂的利用能力,增强脂肪酸 β 氧化,同时也可起到促进脂肪合成的作用。Lahesmaa等^[16]通过PET-CT检查发现甲亢患者的脂肪组织在葡萄糖灌注量不变的情况下,对葡萄糖的摄取水平增加了3倍,而这一改变在甲亢被纠正后消失,提示甲状腺素可提高脂肪组织糖代谢水平。Santhanam等^[17]研究亦表明,在甲状腺功能正常及亚临床甲亢的患者中,脂肪组织对葡萄糖的摄取能力与血甲状腺素水平呈正相关。这一机制可能与脂肪细胞膜上葡萄糖转运体1(glucose transporter-1, GLUT1)水平增高有关^[18]。甲

甲状腺素与肾上腺素具有协同作用, 肾上腺素 β 3受体的激活可增加胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的水平^[18], 这一作用与甲状腺素受体(thyroid hormone receptor, TR) α 的激活密切相关, 甲亢时, 脂肪细胞肾上腺素受体表达量及敏感性升高^[19], 而甲减患者胞内cAMP水平降低^[20], 且尽管甲状腺素受体在全身多个脏器均存在表达, TR α 仅在包括脂肪组织在内的少数脏器选择性高表达^[21], 提示甲状腺素与肾上腺素的协同作用在脂肪组织代谢中起重要作用。脂肪细胞胞内cAMP水平升高可激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)从而增加GLUT1的合成与转移至胞膜的效率, 提高脂肪组织对葡萄糖的摄取能力^[6, 18, 22]。除糖代谢外, 甲状腺素对脂肪组织的脂质代谢亦具有调控作用, 表现为促进脂肪分解及脂肪酸 β 氧化的同时亦促进脂质合成^[18]。甲亢患者的能量消耗及脂质 β 氧化速率提高了70%且与血清游离甲状腺素水平强相关^[16]。甲状腺素可直接作用于脂肪细胞增加TG脂肪酶及激素敏感性脂肪酶的表达, 分解TG为脂肪酸。除脂肪动员外, 甲状腺素还可刺激脂肪酸 β 氧化过程的限速酶肉碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmityl transferase 1, CPT1)及对脂肪酸具有转运、激活作用的中长链酰基-辅酶A合成酶1(acyl-CoA synthetase long-chain family member 1, ACSL1)的表达^[23], 从而促进脂质分解代谢。甲状腺素与肾上腺素轴的协同作用在此过程中起到相当重要的作用, 当去甲肾上腺素与其受体结合后, 甲状腺素促进脂解的作用显著增强^[24], 甲状腺素增加肾上腺素 β 受体的表达, 经由cAMP发挥促脂解作用^[6]。另外, 当脂肪酸 β 氧化增强, TG消耗加快时, 甲状腺素尚可促进脂质从头合成及脂肪酸酯化, 为持续消耗的脂滴补充“燃料”^[18, 22]。在高碳水饮食时, 甲状腺素还可直接刺激脂肪酸合酶、苹果酸酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶等脂质合成酶的活性, 促进脂肪细胞成脂^[6]。研究表明, TR α 突变的小鼠脂肪细胞的成脂能力降低, CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP)和PPAR- γ 表达量下降^[18]。这都提示甲状腺素在脂质合成中的重要性。总的来说, 甲状腺素可提高脂肪组织对糖的利用能力, 促进脂肪分解代谢的同时也促进其合成代谢。

1.3 甲状腺素影响脂肪组织能量代谢机制

除影响脂肪组织物质代谢外, 甲状腺素对脂肪组织的能量代谢也具有重要的调控作用, 主要表现

在对线粒体功能及脂肪组织表型变化的影响上。甲亢小鼠线粒体蛋白的水平升高, 线粒体生成速率大于清除速率, 其生成及清除的过程均可被甲状腺素增强^[23]。脂肪组织按其形态及功能主要分为储能的白色脂肪、耗能的棕色脂肪及褐色脂肪^[25]。棕色脂肪胞内为多腔样小脂滴, 且富含线粒体使其颜色呈现为棕色, 高表达解偶联蛋白-1(uncoupling protein 1, UCP-1)及PR结构域蛋白16(positive regulatory domain containing 16, PRDM16)等标志基因, 白色脂肪中散布着少量的褐色脂肪, 在寒冷及甲状腺素等刺激下褐色脂肪的表型由白色脂肪向棕色脂肪转化, 线粒体含量及UCP-1水平升高, 称为“棕色化”^[26]。甲状腺素通过与受体结合发挥调控基因转录的作用, 促进白色脂肪棕色化^[21, 27], 其中TR β 的激活与胞内UCP-1的表达水平密切相关^[28], UCP-1可将氧化呼吸链与电子传递链解偶联, 使细胞呼吸产生的能量以热能的形式消耗掉而非生成ATP。除通过直接转录作用增加UCP-1的表达促进脂肪组织棕色化外, 甲状腺素尚可促进线粒体生成来增加脂肪组织的耗能效率^[29]。甲亢小鼠中细胞色素C氧化酶亚基IV亚型1(cytochrome C oxidase subunit IV isoform 1, COX4I1)、线粒体外膜转位酶20(translocase of outer mitochondrial membrane 20, TOMM20)、电压依赖性阴离子通道蛋白1(voltage dependent anion channel protein 1, VDAC1)等线粒体蛋白含量升高、线粒体DNA拷贝数增多, 提示甲亢时线粒体生成增多^[23], 这与甲状腺素与肾上腺素的协同作用及甲状腺素的直接作用相关。甲状腺素直接作用于脂肪细胞可通过诱导过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator α , Pgc1 α)、核呼吸因子1(nuclear respiratory factor 1, Nrf1)及线粒体基因组的表达来促进线粒体的生成^[18]。另外, 甲减小鼠脂肪细胞中细胞色素c氧化酶活性降低, 线粒体氧化呼吸功能受损, 提示甲状腺素对于维持脂肪细胞线粒体的功能具有重要作用^[18]。线粒体增多、细胞呼吸增强往往伴随着活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累, 然而在甲亢鼠的脂肪组织中却并没有出现明显的氧化损伤。对此, Yau等^[23]通过电镜观察发现甲亢鼠脂肪组织中自噬小体的数量增加, 在这些囊泡中可以找到线粒体残骸。当用溶酶体抑制剂氯喹抑制甲亢鼠的细胞自噬后, 线粒体蛋白COX4I1及TOMM20含量显著升高。且通过敲除甲亢鼠的自噬相关蛋白5(autophagy related 5 homolog, ATG5)来抑

制线粒体自噬后脂肪组织氧耗降低,小鼠体温下降,这都提示甲状腺素可通过促进线粒体自噬来清除过多的线粒体,从而减少ROS的积累并保持正常的线粒体功能。此外,通过Mitotimer技术^[30],研究者发现甲状腺素刺激的脂肪组织中新生线粒体生成及成熟线粒体的清除均增加,但总体而言,线粒体蛋白的含量仍呈升高趋势。综上,甲状腺素除作用于脂肪组织的糖脂代谢外,亦可通过影响其线粒体功能及细胞表型转化来影响能量代谢。

2 脂肪组织对甲状腺及甲状腺疾病的影响

近年来,脂肪组织的重要性及器官间的相互作用得到重视。过去关于甲状腺与脂肪组织的器官间联系多停留于甲状腺对脂肪组织的作用上,而现在脂肪组织对于甲状腺的作用也引起了人们的注意。脂肪组织可通过分泌脂肪因子、介导炎症产生等机制影响甲状腺功能及结构,甚至诱发甲状腺癌的产生。

2.1 脂肪代谢对甲状腺功能的影响

肥胖时,脂肪组织功能失调可导致甲状腺功能的改变。Van Tienhoven-Wind等^[8]的研究表明,瘦素/脂联素,一个反映脂肪功能不良的指标,与正常范围内低甲状腺功能状态有关。正常范围内低甲状腺功能指在血清甲状腺功能指标处于正常范围内时,TSH水平的升高伴随着游离甲状腺素水平降低的状态,其在心血管疾病的发生发展中起重要作用。在甲状腺功能正常者中,瘦素/脂联素的比值与代谢综合征患者的TSH水平呈正相关,在无代谢综合征的受试者中则没有这一关联^[4],提示脂肪功能不良及代谢综合征可导致甲状腺功能的改变。另外,肥胖还可影响外周组织对甲状腺素的敏感性,研究表明,在体重指数(body mass index, BMI) > 28 kg/m²的患者中,TSHR及TR α 亚基表达量下降^[4],使得甲状腺素敏感性降低,从而加重甲状腺分泌甲状腺素的负担。

2.2 脂肪代谢对甲状腺形态和结构的影响

Song等^[31]将受试者分为代谢健康/不健康的超重/肥胖4组,发现其中代谢不健康的肥胖组患者在4组中与甲状腺肿及甲状腺结节关联最强。提示脂肪组织与甲状腺形态及结构的变化具有相关性。脂肪组织近年来已经被公认是具有内分泌活性的组织,其可分泌脂联素、瘦素等脂肪因子。在肥胖时,瘦素水平升高并伴瘦素抵抗。瘦素作为脂肪组织分泌的重要激素,一方面可作用于中枢减少食

欲,另一方面还可通过胰岛素信号途径作用于周围组织增强降糖及抗脂质生成作用^[32]。瘦素对于中枢的作用不局限于降低食欲,还可作用于下丘脑神经元,影响下丘脑-垂体-甲状腺轴,激活产生促甲状腺素释放激素的神经元细胞从而刺激甲状腺素及TSH的分泌,而TSH作为促进甲状腺增生的激素,可诱发甲状腺结节的产生^[5-6,29]。有研究表明,肥胖时甲状腺表面TSHR及钠-碘共转运体(sodium iodide symporter, NIS)的表达升高,增强了甲状腺对TSH的反应性,促进其结构改变^[15]。此外,瘦素也可直接作用于甲状腺,低水平的瘦素对甲状腺组织没有明显影响,但高水平的瘦素则可促使甲状腺滤泡细胞增生肥大并提高甲状腺球蛋白的表达水平^[6]。肥胖时,脂肪组织的异位沉积也可诱导甲状腺滤泡细胞的脂肪变性^[15]。因此,脂肪组织可通过脂肪因子及脂质沉积等作用影响甲状腺的形态及结构。

2.3 脂肪代谢对甲状腺肿瘤发生发展的影响

除通过分泌脂肪因子影响甲状腺外,肥胖时脂肪组织亦可通过引起机体的慢性炎症影响甲状腺。肥胖时脂肪组织出现巨噬细胞浸润形成冠状结构并分泌CCL2、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、TNF- α 等炎症因子,使机体处于慢性炎症状态并诱导ROS及过氧化氢的生成^[3,15]。ROS升高导致细胞组织的损伤,其可通过诱导基因突变导致DNA损伤,激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)和核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号通路来触发肿瘤的发生机制,诱导甲状腺肿瘤的发生;且过氧化氢可激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,促进细胞生长和增殖^[9,33]。Warakomski等^[7]对177例新诊断的甲状腺癌患者进行研究,发现BMI水平与多种肿瘤,包括甲状腺癌在内的发生有显著关联。肥胖患者所患的甲状腺癌肿瘤体积更大,具有更高的TNM分期。且相比皮下脂肪组织,内脏脂肪增多对甲状腺癌的发生影响更大,腰臀比每增加0.1,罹患甲状腺癌的概率增加14%。综上所述,脂肪代谢失调即肥胖发生时,甲状腺受炎症损伤影响发生恶变的概率显著升高。

3 小结与展望

肥胖及其并发症已成为世界重要的健康问题,肥胖发生的核心机制是能量代谢失调,在能量代谢中居于核心地位的甲状腺与处于下游发挥靶效应

的脂肪组织,二者间的相互作用在代谢疾病的发生发展中起重要作用。甲状腺可通过影响脂肪组织的糖脂代谢、线粒体功能等途径调节脂肪组织功能,缓解肥胖及代谢综合征。此外,近年来,脂肪组织对甲状腺的影响也开始引起关注,脂肪组织可通过分泌各种脂肪因子,诱导机体肥胖时慢性炎症的发生,作用于甲状腺组织引起甲状腺结节、甲状腺癌及功能不良等疾病。通过对脂肪组织及甲状腺间相互作用的探究,不仅有助于提高对代谢相关疾病的认知,还可更深入地了解机体的整体能量代谢调控的机制,从根源上解决能量代谢失衡的问题。

[参考文献]

- [1] CHOOI Y C, DING C, MAGKOS F. The epidemiology of obesity[J]. *Metab Clin Exp*, 2019, 92: 6-10
- [2] EVANS M, DE COURCY J, DE LAGUICHE E, et al. Obesity-related complications, healthcare resource use and weight loss strategies in six European countries: the RE-SOURCE survey [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2023, 47(8): 750-757
- [3] LATHIGARA D, KAUSHAL D, WILSON R B. Molecular mechanisms of western diet-induced obesity and obesity-related carcinogenesis-a narrative review[J]. *Metabolites*, 2023, 13(5): 675
- [4] 申宣梅, 杨小华, 席巍, 等. 腹腔内脏脂肪面积对老年2型糖尿病患者周围神经病变及甲状腺激素水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(23): 5679-5682
- [5] SANTINI F, MARZULLO P, ROTONDI M, et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(4): R137-R152
- [6] WALCZAK K, SIEMINSKA L. Obesity and thyroid axis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(18): 9434
- [7] WARAKOMSKI J, ROMUK E, JARZ-B B, et al. Concentrations of selected adipokines, interleukin-6, and vitamin D in patients with papillary thyroid carcinoma in respect to thyroid cancer stages[J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 4921803
- [8] VAN TIENHOVEN-WIND L J N, DULLAART R P F. Increased leptin/adiponectin ratio relates to low-normal thyroid function in metabolic syndrome [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 6
- [9] FRANCHINI F, PALATUCCI G, COLAO A, et al. Obesity and thyroid cancer risk: an update [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(3): 1116
- [10] 黄洁武, 吴东亭, 宋嘉宜, 等. 甲状腺正常人群脂质蓄积指数、内脏脂肪指数与代谢综合征患病关系[J]. *中国公共卫生*, 2022, 38(9): 1181-1186
- [11] HATZIAGELAKI E, PASCHOU S A, SCHON M, et al. NAFLD and thyroid function: pathophysiological and therapeutic considerations [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(11): 755-768
- [12] TCHERNOF A, DESPRÉS J P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(1): 359-404
- [13] 陈梦冉, 白洁. 甲状腺功能异常对脂肪因子水平影响的研究进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(14): 96-99
- [14] YUAN C J, SUN X M, LIU Y, et al. The thyroid hormone levels and glucose and lipid metabolism in children with type 1 diabetes: a correlation analysis [J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(2): 276-282
- [15] PANVELOSKI-COSTA A C, SERRANO-NASCIMENTO C, BARGI-SOUZA P, et al. Beneficial effects of thyroid hormone on adipose inflammation and insulin sensitivity of obese Wistar rats [J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(3): e13550
- [16] LAHESMAA M, ORAVA J, SCHALIN-JÄNTTI C, et al. Hyperthyroidism increases brown fat metabolism in humans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1): E28-E35
- [17] SANTHANAM P, AHIMA R S, MAMMEN J S, et al. Brown adipose tissue (BAT) detection by ¹⁸F-FDG PET and thyroid hormone level(s) - a systematic review [J]. *Endocrine*, 2018, 62(2): 496-500
- [18] YAU W W, YEN P M. Thermogenesis in adipose tissue activated by thyroid hormone [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): E3020
- [19] 李钰昕, 张志清, 柴欣楼. 甲状腺激素通过交感神经系统对脂肪组织代谢的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(9): 805-810
- [20] TABUCHI C, SUL H S. Signaling pathways regulating thermogenesis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 595020
- [21] MULLUR R, LIU Y Y, BRENT G A. Thyroid hormone regulation of metabolism [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(2): 355-382
- [22] OLSEN J M, ASLUND A, BOKHARI M H, et al. Acute beta-adrenoceptor mediated glucose clearance in brown adipose tissue; a distinct pathway independent of functional insulin signaling [J]. *Mol Metab*, 2019, 30: 240-249
- [23] YAU W W, SINGH B K, LESMANA R, et al. Thyroid hormone (T3) stimulates brown adipose tissue activation via mitochondrial biogenesis and MTOR-mediated mitophagy [J]. *Autophagy*, 2019, 15(1): 131-150
- [24] GUILHERME A, YENILMEZ B, BEDARD A H, et al.

- Control of adipocyte thermogenesis and lipogenesis through β 3-adrenergic and thyroid hormone signal integration[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(5):107598
- [25] 季学涛,张 许,刘 谨,等. 脂肪组织中自噬影响肥胖发病机制的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(2):275-282
- [26] 张文娜,朱 浩,王晓东. 血管周围脂肪与心血管疾病的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(5):725-731
- [27] JOHANN K, CREMER A L, FISCHER A W, et al. Thyroid-hormone-induced browning of white adipose tissue does not contribute to thermogenesis and glucose consumption[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(11):3385-3400
- [28] MARTINEZ DE MENA R, SCANLAN T S, OBREGON M J. The T3 receptor beta1 isoform regulates UCPI and D2 deiodinase in rat brown adipocytes [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(10):5074-5083
- [29] DE FÁTIMA DOS SANTOS TEIXEIRA P, DOS SANTOS P B, PAZOS-MOURA C C. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2020, 11:2042018820917869
- [30] LAKER R C, XU P, RYALL K A, et al. A novel MitoTimer reporter gene for mitochondrial content, structure, stress, and damage *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(17):12005-12015
- [31] SONG B, LU C, TENG D, et al. Association between different metabolic phenotypes of obesity and thyroid disorders among Chinese adults: a nationwide cross-sectional study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1158013
- [32] PEREIRA S, CLINE D L, GLAVAS M M, et al. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism[J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(1):1-28
- [33] MALAGUARNERA R, VELLA V, NICOLOSI M L, et al. Insulin resistance: any role in the changing epidemiology of thyroid cancer?[J]. *Front Endocrinol*, 2017, 8:314
- [收稿日期] 2023-07-22
(本文编辑:蒋 莉)

(上接第535页)

- synthetase expression and phase I study with L-asparaginase encapsulated in red blood cells in patients with pancreatic adenocarcinoma [J]. *Pancreas*, 2015, 44(7):1141-1147
- [84] CHAKRABARTI G, MOORE Z R, LUO X Q, et al. Targeting glutamine metabolism sensitizes pancreatic cancer to PARP-driven metabolic catastrophe induced by β -lapachone[J]. *Cancer Metab*, 2015, 3:12
- [85] WOLPIN B M, HEZEL A F, ABRAMS T, et al. Oral mTOR inhibitor everolimus in patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(2):193-198
- [86] KORDES S, KLÜMPEN H J, WETERMAN M J, et al. Phase II study of capecitabine and the oral mTOR inhibitor everolimus in patients with advanced pancreatic cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(6):1135-1141
- [87] HE J, BUGDE P, LI J W, et al. Multidrug resistance protein 5 affects cell proliferation, migration and gemcitabine sensitivity in pancreatic cancer MIA Paca-2 and PANC-1 cells[J]. *Oncol Rep*, 2024, 51(1):7
- [收稿日期] 2023-12-12
(本文编辑:陈汐敏)