

• 综 述 •

甲状腺激素对成年脑的作用

童慧 朱德发 综述 周江宁 审校

甲状腺激素对胚胎及新生儿期脑的发育具有关键作用,但对成年后大脑的作用存在争议。近年来甲状腺激素对成年和老年期脑的作用越来越受到人们的关注,现就此方面的研究现状综述如下。

1 甲状腺激素的存在形式

三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)和四碘甲状腺原氨酸(thyroxine, T_4)构成甲状腺素,主要储存于甲状腺胶质细胞,在促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)的作用下释放入血液, T_3 和 T_4 的释放比例约为1:10~20。进入血液以后的 T_3 、 T_4 以游离型和结合型(与血浆蛋白结合)两种形式存在,游离型占很小部分(正常约0.03% T_3 和0.3% T_4),对机体代谢起作用的甲状腺素是游离型。由于血浆中 T_3 与甲状腺素结合球蛋白(thyroid binding globulin, TBG)结合较松,更新较 T_4 迅速,所以 T_3 是甲状腺素的主要功能部分。约80%的 T_4 在脱碘酶的作用下,变为 T_3 ,这是 T_3 的主要来源。血浆 T_4 半衰期为7d, T_3 半衰期为1.5d。20%的 T_4 与 T_3 在肝脏降解,经胆汁排入小肠,在小肠内重吸收极少,绝大部分由小肠液进一步分解,随粪排出。

甲状腺素进入中枢神经系统的路径和机制尚不完全清楚,以前的观点认为一种与 T_4 结合的转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR)在甲状腺素穿过血脑屏障进入中枢神经系统的过程中起到关键的作用,但是Palha等^[1]的一项放射自显影研究却推翻了这一论点,他们发现在不表达TTR的小鼠与正常小鼠的中枢神经系统中,甲状腺素的分布在统计

学上是一致的。在中枢系统中,甲状腺激素的代谢主要受2型脱碘酶(type II iodothyronine deiodinase, D2)和3型脱碘酶(type III iodothyronine deiodinase, D3)的调节。D2使 $T_4 \rightarrow T_3$,和反 T_3 (reverse T_3 , RT_3) $\rightarrow$ 二碘甲状腺原氨酸(3,5-diiodo-L-thyronine, T_2),D3使 $T_4 \rightarrow RT_3$,和 $T_3 \rightarrow T_2$ 。D2在脑中主要定位在神经胶质细胞中,负责将 T_4 转化为 T_3 ,脑中70%~80%的 T_3 由此途径得到,20%~30%的 T_3 直接来自血液。D3主要存在于神经元中,保护神经元不受过量的甲状腺激素的破坏。相对于外周血液,脑组织中甲状腺激素的浓度更为稳定,尤其是游离 T_3 的水平。

2 甲状腺激素发挥作用的分子机制^[2]

一般认为甲状腺激素是脂溶性激素,通过被动扩散进入细胞膜和核膜。也有人认为 T_3 是被特殊的转运蛋白通过主动运输方式由细胞外转运至细胞内和核膜内,他们称这种转运蛋白为单羧酸转运体8(monocarboxylate transporter 8, MCT8)。1960年以后人们注意到 T_3 通过核受体作用于目的基因在几乎所有组织里发挥作用。甲状腺激素受体(thyroid hormone receptors, TRs)有TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β 2四种亚型。TR α 2不能结合 T_3 。TRs与DNA上最靠近基因启动子区的一段对 T_3 有反应的区域(thyroid hormone response elements, TRE)产生作用。目前认为TR与TRE结合为异二聚体,首先形成核甾醇类激素受体(nuclear receptor retinoid X receptor, RXR)。TR与TRE的结合无论 T_3 存在与否都会发生,在 T_3 存在的情况下表现为联合促进子(coactivators),在 T_3 不存在的情况下表现为联合抑制子(corepressors)。另外,在神经细胞,红细胞和血管平滑肌细胞上发现甲状腺激素尤其是 T_4 还可以通过非核受体途径发挥作用,具体途径不清楚,推测是经过细胞膜上信号转导系统,快速地在数秒到数分钟内产生作用。

3 甲状腺激素对成年实验哺乳动物脑的影响

成年脑中甲状腺激素直接作用的基因目前还没

收稿日期:2006-10-30

作者单位:230022 合肥市,安徽医科大学老年病学研究所(童慧、朱德发),230026 合肥市,中国科技大学生命科学院神经生物学系(周江宁)

作者简介:童慧,女,1972年11月生,安徽凤台人,在读博士研究生,副主任医师

通讯作者:周江宁, E-mail: jnzhou@ustc.edu.cn, Tel: 0551-3607658, Fax: 0551-3600408

有确认。采用微阵列技术分析成年大鼠脑甲状腺激素诱导的信使 RNA 的表达变化,发现磷酸二酯酶 (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase2, Enpp2)、髓磷脂少突胶质细胞糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)、微管相关蛋白 2 (Microtubule-associated protein 2, MAP2)、生长激素 (growth hormone, GH)、 Ca^{2+} /钙依赖蛋白激酶 β 亚单位 (calmodulin-dependent protein kinase β -subunit, CaMKII β)、神经特异蛋白 PEP-19 (Purkinje cell protein, Pcp4)、一种钠依赖的神经转换器和髓磷脂相关糖蛋白 (a sodium-dependent neurotransmitter and the myelin-associated glycoprotein, S-MAG) 的表达都显著增加。活化神经转换器诱导早期基因-1 和-7 (activity and neurotransmitter-induced early genes-1 and -7, ANIA-1 和 ANIA-7) 以及鸟嘌呤核苷结合蛋白 1 (the guanine nucleotide-binding protein one, Gnb1) 的表达减低^[3]。也有其他文献报道甲状腺激素不影响 MAP2 和 CaMK II β 的表达,而影响 Ca^{2+} /钙依赖蛋白激酶 4 的表达^[4]。成年鼠脑中一种脑特异性蛋白质的神经颗粒素 (neurogranin, RC3) 的基因表达受甲状腺激素的调控。RC3 以钙离子作为第二信使在突触后事件中发挥作用,与学习认知功能密切相关^[5]。

成年大鼠的脑中,几乎所有部位都可以见到 T_3 的分布, $\text{TR}\alpha 1$ 和 $\text{TR}\alpha 2$ 也广泛分布在脑的各部分,以海马,大脑皮层的颗粒层,嗅球为多。 $\text{TR}\beta$ 主要分布在垂体前叶、下丘脑室旁核为主,在新皮质和海马区相对较少。脑中也有少量细胞不表达任何甲状腺激素受体^[6]。大脑皮质,海马,纹状体是甲状腺激素发挥作用的主要区域。而甲状腺激素对成熟小脑的作用则不明显。具体表现在:(1)甲状腺功能减退(甲减)时大鼠前额叶与颞叶神经细胞数目减少,海马齿状回的神经细胞总数减少,CA1 (Cornu Ammonis 1) 区锥体细胞树突棘的密度减低,CA3 (Cornu Ammonis 3) 区神经细胞出现数目减少和形态异常^[7]。大脑皮质突触蛋白的磷酸化也受甲状腺激素的调控, T_3 浓度在 100~1000nmol/L 之间时增强蛋白磷酸化最明显^[8]。甲减时大脑皮质的突触小泡内的腺嘌呤核苷酸水解增加^[9]。甲减的大鼠海马内基础总蛋白水平降低;钙调蛋白, CaMK II, RC3 减少, NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受体数目减少;钙调磷酸酶含量增加。这些改变直接导致海马 CA1 区长时程增强效应 (long-term potentiation, LTP) 产生障碍^[10]。海人藻酸刺激后,甲减大鼠的

海马细胞兴奋性突触后电位和长时程增强电位减弱^[11]。纹状体,杏仁核内 RC3 的表达同样受甲状腺激素的影响,这是甲状腺功能紊乱时出现情绪精神障碍的物质基础。

甲状腺激素对成年脑中不同类型的细胞作用也不同。神经干细胞和少突原始胶质细胞生长和分化需要甲状腺激素,外源性地给予甲状腺激素会使成年大鼠神经干细胞的数目增多,分化加快。成熟神经细胞,神经胶质细胞上都有甲状腺激素受体的表达,但甲状腺激素具体所起的作用不清楚。甲状腺激素能够刺激髓鞘蛋白的产生,甲状腺激素注射能使脱髓鞘病人脱失的髓鞘部分再生。

4 成年后甲状腺功能异常对人大脑影响的临床研究

临床研究发现甲状腺激素与认知功能之间存在密切联系。成年后发病的甲状腺功能异常的患者大部分存在精神神经症状,如抑郁,焦虑,头痛,失眠,注意力分散,记忆和学习能力下降,这些异常在甲状腺激素恢复到正常水平后会明显减轻甚至消失。轻度甲状腺功能减退的患者在神经心理测定评分试验中的反应时间、词汇、数字广度、图形拼凑的分值较对照组为低,即轻度甲状腺功能减退主要表现为需要高度集中注意力的任务完成障碍。重度甲状腺功能减退常具有典型的认知功能减退包括智力、记忆力、注意力、理解力和计算力、听力,多种记忆量表检查异常,严重者昏迷,并且有神经系统以外症状。认知功能受损程度与甲状腺功能减退的严重程度和病程长短成正比。轻度甲状腺功能亢进的患者主要表现为注意力减退,计划和实施任务出现困难。严重的甲状腺功能亢进的患者会出现痴呆。因为病程较短的轻度甲状腺功能亢进患者一般不存在记忆障碍,所以轻度甲状腺功能亢进所导致的智力下降应是过量甲状腺激素长期作用于脑的结果^[12,13]。

甲状腺功能紊乱引起认知功能减退的机制目前还没有定论。影像学手段的不断丰富有助于人类本身在体机制的研究。计算机断层扫描 (Computed tomography, CT) 和核磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 研究发现甲减病人的脑体积小、皮质萎缩、脑沟增宽,脑室扩大;甲亢时脑体积增大,认为与细胞渗透压和血液动力学改变有关^[14]。Constant 等^[15]应用正电子发射计算机断层扫描 (positron emission tomography, PET) 分析 10 例甲状腺癌患者的脑皮质葡萄糖代谢,手术切除其全部甲状腺组织而未用甲状腺素替代,既往无心理障

碍疾患,与正常对照组比较显示 T_3 、 T_4 下降、TSH 升高,记忆量表得分降低 23.4%,其中 2 例脑皮质血流量降低,皮质葡萄糖代谢降低。Forchetti 等^[16]用单光子发射计算机断层扫描(Single Photon Emission Computed, SPECT)对 1 例 59 岁患慢性淋巴细胞性甲状腺炎合并甲状腺功能减退症患者研究发现, T a 波幅度减低,测 SPECT 显示大脑和小脑半球皮质血流灌注明显减少,应用左旋甲状腺素替代治疗 16d, TSH 恢复正常,神经系统、身体症状、体征、言语困难基本恢复,简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)得分恢复至 27/30,脑电图显示 a 波幅度部分恢复, SPECT 显示其血流灌注明显改善。我们用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究证实甲状腺激素的不正常可以引起工作记忆的脑功能的改变。不同甲状腺激素水平对工作记忆的脑机制的影响不同。在亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroid, SCH)病人中,相对低的甲状腺水平导致整体性的工作记忆和注意力资源的整体水平下降,工作记忆的下降主要表现在中央执行系统。经过甲状腺激素替代治疗后, SCH 病人的成绩上升,脑功能表现正常,表明治疗可以改善 SCH 病人的工作记忆,提示 SCH 需要治疗^[17]。

5 老年期甲状腺激素的作用特点

动物实验显示大鼠甲状腺随着年龄的增长,分泌甲状腺激素的功能逐渐下降,血清总 T_4 和游离 T_4 浓度减低, T_4 转化 T_3 增多, T_3 浓度的改变还存在争议。血清白蛋白结合甲状腺激素的能力减弱。但年龄相关的甲状腺激素核受体和受体后改变的数据较少。 T_4 注射后机体耗氧量随着年龄的增加而减低。肝苹果酶是公认的甲状腺激素作用标志,不管是基础状态还是 T_3 注射后肝苹果酶都有随着年龄增长而减少的趋势。另外也有一些依赖于甲状腺激素的酶,如肝甘油磷酸盐酶,血清血管紧张素转换酶也随着年龄的增加而减少,但这种减少与甲状腺功能无关。甲状腺激素引起的心肌细胞肥大效应在老年大鼠体内减弱,老年大鼠体内对 T_3 敏感的肌质钙-ATP 酶及肌球蛋白重链信使 RNA 的表达水平也比青年大鼠低。但是也有人报道生理情况下,年龄对心脏对甲状腺激素的敏感度没有影响。在细胞培养情况下,老年脑细胞对 T_3 的吸收度减低。但在体情况下吸收率不变^[18]。

同啮齿类动物不同的是,老年人的 T_4 降解减

慢,血清 T_4 浓度无改变, T_3 浓度下降。关于老年人靶器官对甲状腺激素的敏感性的报道很少,其所起的作用还处在推测阶段。有报道说老年男性外周血红细胞钙离子-ATP 酶对甲状腺激素的敏感性减弱,在人外周血单核细胞上观察到随年龄减弱的 T_3 和 T_4 特异性的核结合能力下降^[19]。甲状腺功能异常在老年人中常见,老年人甲状腺功能减退症的患病率是 0.5%~5%,而 SCH 的患病率是 5%~20%,多数为老年女性。甲亢在老年人群中的发病率为 0.5%~2.3%。老年甲状腺疾病的临床表现与年轻人不同,起病隐袭,症状不明显。老年人患甲状腺功能减退时最常见的症状是高血脂,便秘,充血性心力衰竭,大细胞性贫血,神经系统症状如晕厥,抽搐,小脑功能障碍,腕管综合征,模糊不清的关节疼痛等也常见。60%的人有抑郁,但很少出现精神病。虽然多数作者认为甲状腺功能减退患者的注意力,运动速度,记忆,视觉-空间识别能力明显减退,老年人比年轻人更明显^[20]。但老年患者常多种疾病共同存在,衰老,某些疾病或是药物既可以引起甲状腺激素水平下降,本身也可导致智力下降,难以确定导致智力下降的直接原因。而且相对于认知能力的减退,老年甲状腺功能减退患者的精神症状如淡漠,抑郁,焦虑症状更明显^[21]。有很多报道低下的甲状腺功能改善后老年患者的智力水平显示出明显的提高, SCH 的老年患者经过甲状腺激素补充治疗后能提高认知功能。但也有人认为激素代替治疗不能使有临床表现的老年甲状腺功能减退患者认知功能得到明显改善,尤其是在长时间的激素替代治疗以后。对 SCH 的激素替代治疗的作用存在更大争议^[22, 23]。虽然流行病学研究表明无论是甲状腺功能减退还是甲状腺功能亢进都与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)相关联,但不能确定这是一种与疾病相对应的现象还是相关的发病因素,因为 T_3 能够抑制淀粉样蛋白基因的表达, D_2 的活性主要表现在星型胶质细胞,而 AD 早期也以星形胶质细胞的病变为主, AD 可能通过星形胶质细胞影响到甲状腺激素的代谢^[24]。老年甲亢有淡漠、嗜睡等特点,临床表现不典型,常被误诊为心脏病,胃病等其他疾病,与认知功能损害之间的关系目前还不清楚。

参考文献

- [1] Palha JA, Nissanol J, Fernandes R, et al. Thyroid hormone distribution in the mouse brain: the role of

- transthyretin. *Neuroscience*, 2002, 113:837-847.
- [2] Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev*, 2001, 81:1097-1142.
- [3] Haas MJ, Mreyoud A, Fishman M, et al. Microarray analysis of thyroid hormone-induced changes in mRNA expression in the adult rat brain. *Neurosci Lett*, 2004, 365:14-18.
- [4] Krebs J, Means RL, Honegger P. Induction of Calmodulin Kinase IV by the thyroid hormone during the development of rat brain. *J Biol Chem*, 1996, 271:11055-11058.
- [5] Iniguez MA, Rodriguez-Pena A, Ibarrola N, et al. Adult rat brain is sensitive to thyroid hormone. Regulation of RC3/neurogranin mRNA. *J Clin Invest*, 1992, 90:554-558.
- [6] Constantinou C, Margarity M, Valcana T. Region-specific effects of hypothyroidism on the relative expression of thyroid hormone receptors in adult rat brain. *Mol Cell Biochem*, 2005, 278:93-100.
- [7] Madeira MD, Sousa N, Lima-Andrade MT, et al. Selective vulnerability of the hippocampal pyramidal neurons to hypothyroidism in male and female rats. *J Comp Neurol*, 1992, 322:501-518.
- [8] Sarkar PK, Durga ND, Morris JJ, et al. *In vitro* thyroid hormone rapidly modulates protein phosphorylation in cerebrocortical synaptosomes from adult rat brain. *Neuroscience*, 2006, 137:125-132.
- [9] Bruno AN, Ricachenevsky FK, Pochmann D, et al. Hypothyroidism changes adenine nucleotide hydrolysis in synaptosomes from hippocampus and cerebral cortex of rats in different phases of development. *Int J Dev Neurosci*, 2005, 23:37-44.
- [10] Lee PR, Brady D, Koenig JI. Thyroid hormone regulation of *N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor subunit mRNA expression in adult brain. *J Neuroendocrinol*, 2003, 15:87-92.
- [11] Alzoubi KH, Gerges NZ, Alkadhi KA. Levothyroxin restores hypothyroidism-induced impairment of LTP of hippocampal CA1; electrophysiological and molecular studies. *Exp Neurol*, 2005, 195:330-341.
- [12] Zeitlhofer J, Saletu B, Satory J, et al. Cerebral function in hyperthyroid patients. Psychopathology, psychometric variables, central arousal and time perception before and after thyreostatic therapy. *Neuropsychobiology*, 1984, 11:89-93.
- [13] Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*, 2004, 363:793-803.
- [14] Datridge A, Barnard ML, Puri BK, et al. Changes in brain size with treatment in patients with hyper- or hypothyroidism. *Am J Neuroradiol*, 2002, 23:1539-1544.
- [15] Constant EL, de Volder AG, Ivanoiu A, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism; a positron emission tomography study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86:3864-3870.
- [16] Forchetti CM, Katsamakis G, Garron DC. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia; global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology*, 1997, 49:623-626.
- [17] Zhu DF, Wang ZX, Zhang DR, et al. fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain*, 2006, 129:2923-2930.
- [18] Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, et al. The aging thyroid. *Endocr Rev*, 1995, 16:686-715.
- [19] Feart C, Pallet V, Boucheron C, et al. Aging affects the retinoic acid and the triiodothyronine nuclear receptor mRNA expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152:449-458.
- [20] Smith CL, Granger CV. Hypothyroidism producing reversible dementia. A challenge for medical rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*, 1992, 71:28-30.
- [21] Grabe HJ, Volzke H, Ludemann J, et al. Mental and physical complaints in thyroid disorders in the general population. *Acta Psychiatr Scand*, 2005, 112:286-293.
- [22] Hueston WJ. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician*, 2001, 64:1717-1724.
- [23] Wekking EM, Appelhof BG, Fliers E, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153:747-753.
- [24] Sampaolo S, Campos-Barros A, Mazziotti G, et al. Increased cerebrospinal fluid levels of 3,3',5'-triiodothyronine in patients with Alzheimer's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90:198-202.