

· 综述 ·

甲状腺激素类药物治疗在非酒精性脂肪性肝炎中的研究进展

韩玉香*

天津市第二人民医院功能检查科 (天津 南开 300192)

【摘要】非酒精性脂肪性肝炎(NASH)现已成为临床常见的肝脏代谢类疾病,且目前市面上无治疗该病的确切药物,因此,探寻治疗该病的相关药物已成为医学界和社会各界人士重点关注的问题。经临床多次研究结果提示,肝脏特异性水平表达的甲状腺受体 β 在发生脂质代谢过程中起到了巨大作用。医学上根据甲状腺激素受体 β 研发的人工合成的三碘甲状腺原氨酸(T3)与甲状腺激素受体(TR) β 特异性激动剂,在多项研究的结果中表明能够增加肝脏内胆固醇的清理,抑制其肝脏甘油三酯(TG)的合成,减少肝脏内脂质的沉淀,促进肝脏糖代谢及降低其炎症,已成为临床治疗NASH疾病的常用治疗药物。本文通过甲状腺激素受体 β 为靶点,对NASH疾病的发病机制以及临床治疗研究进行综述,有望对临床治疗NASH疾病提供帮助。

【关键词】甲状腺激素;非酒精性脂肪性肝炎;研究进展

【中图分类号】R322.5+1; R575.1

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.07.01

Progress in The Treatment of Thyroid Hormones in Non-alcoholic Steatohepatitis

HAN Yu-xiang*

Functional Examination Department of Tianjin Second People's Hospital 300192, Nankai 300192, Tianjin, China

Abstract: Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) has become a common clinical liver metabolic disease, and there are no exact drugs for the treatment on the market. Therefore, exploring the treatment of related drugs for the disease has become a focus of concern in the medical community and people from all walks of life. The results of several clinical studies suggest that thyroid receptors expressed at liver-specific levels play a huge role in the development of paper-based metabolism. Medical according to the thyroid hormone receptor research and development of synthetic triiodothyronine (T3) and thyroid hormone receptor (TR) specific agonist, in a number of studies can increase the cleaning of cholesterol in the liver, inhibit the liver triglycerides (TG) synthesis, reduce lipid precipitation in the liver, promote liver glucose metabolism and reduce its inflammation, has become a common treatment for clinical treatment of NASH disease drugs. This paper reviews the pathogenesis of NASH disease and the clinical treatment research, which is expected to provide help in the clinical treatment of NASH disease.

Keywords: Thyroid Hormone; Non-alcoholic Steatohepatitis; Research Progress

NASH是由非酒精性脂肪肝病(NAFLD)进展延伸而成,是和胰岛素抵抗以及遗传易感紧密相连的代谢应激性肝损伤,若不及时治疗,可进展为肝细胞癌、肝硬化、导致患者肝功能衰竭^[1]。且该病的发病率正在明显增高,据有关文献^[2]统计,全世界目前NAFLD的患病率高达25%。相关报道指出^[3],我国的广州、上海、香港以及成都地区NAFLD的患病为6.2-27%左右,且中为数为15%左右,其中NASH的患病率高达30%。因此,对NAFLD采取有效的防治,极为重要。但因该病的发病机制不明确且发病隐匿,因此,目前市面上并无治疗该病的确切药物^[4]。经临床多次研究结果,现已发现几种药物具有治疗该病的前景,如成纤维细胞生长因子19和21、法尼醇X受体激动剂等^[5]。经过多项临床研究结果显示^[6],TR β 为靶点的甲状腺激素和TR β 激动剂具有调节肝脏炎症以及脂代谢等作用,现已成为临床治疗NASH常用药物。

1 发病机制

1.1 代谢紊乱 NASH临床常见的发病特征为肝脂肪变性^[7]。因胰岛素抑制促进了脂肪组织的分解,使游离脂肪酸(FFA)呈甘油三酯(TG)的方式沉淀在细胞组织上进而造成危害,而TG的积累是导致NASH发病的主要原因^[8]。主要表现为2个方面,一方面为肝脏中的小窝蛋白以及脂肪酸结合蛋白等会促使干细胞对FFA的摄取,进而导致脂质积累。另一方面,肝细胞主依靠脂肪酸 β 氧化功能,但因FFA被过度摄取,致使氧化磷酸化受损,使FFA不能完全氧化,进而加强了毒脂质的合成以及积累。

1.2 炎症反应 肝脏因排除有毒脂而引起肝细胞受损进而应发炎症反应^[9]。而这一过程是由已死亡的肝细胞引发,已死亡的肝细胞激活原有免疫系统并集聚骨髓细胞,进而激活促炎信号。在NASH发病过程中,饮食高脂肪食物能够引起体内脂肪细胞增大,并释放出大量的FFA与Toll样受体4(TLR4)进行结合,致使原有免疫通路被激活,导致炎症反应。

2 TR

TR是核受体中的一种,具有两种亚形态:为TA α 和TA β ,分别为19号和13号染色体上的基因编码^[10]。TR α 主要体现在骨骼肌和心脏上,TR β 主要体现在肾脏、大脑以及肝脏部位。TR β 主要是由甲状腺激素激活,在人体内除心血管以及大脑外,甲状腺激素的主要靶器官之一就是肝脏。通常甲状腺激素在肝脏内转换为活性的T3形式进入到细胞质中,或直接进入到细胞质,通过碘化作用被转为T3,当进入细胞核以后,T3与视黄醇受体(RXR)和TR进行结合,使原来与RXR和TR结合的抑制因子分离,使核受体TR被活化,在通过其靶基因激活子区域,促进其与甲状腺激素相结合,并发挥转录活性的作用。进而起到调控靶基因的作用。研究表明^[11],甲状腺激素信号被破坏,可引发多种有关肝脏类疾病。

3 TR β 调节肝脏代谢以及炎症

3.1 调节肝脏胆固醇代谢作用 胆固醇的变更和分泌主要是通过肝脏,而NASH患者同样存在胆固醇失衡,而胆固醇的水平增高直接加速了NASH的发生。以TR β 为靶点的药物GC-1能够增强清道夫受体B1蛋白的水准,刺激胆固醇7 α -羟化酶(CYP7A1)活性,促成胆固醇更胆汁酸,加强胆汁酸的分泌,进而胆固醇反向运转。相关报告指出^[12],TR β 与细胞核RXR和酶体增殖物能够激活 α 并与其结合,然后激活成纤维细胞生长因子21,促进CYP7A1的表达水平,致使肝脏胆固醇转变为胆汁酸后进行排泄。

3.2 调节肝脏糖代谢作用 TR β 与NAD+乙酰化酶信号调控因子1直接合作,从而激活过氧化物酶体增殖物和受体 α ,增强肝脏磷酸烯醇丙酮酸羧激酶,以提高糖异生能力和调节糖代谢。在一项糖尿病患者探索中^[13],通过基因质变引起胰岛素抵抗,并展示了TR β 激动剂可以增强2型脱碘酶的活性水平,进而诱导脂肪组织的转变并使糖尿病患者得到了改善。

【第一作者】韩玉香,女,主治医师,主要研究方向:感染性疾病。E-mail: zhangchunxiang1120@163.com

【通讯作者】韩玉香

3.3 改善炎症作用 在行使胆碱-蛋氨酸食物诱导小鼠模型研制中,小鼠肝结构的氨基末端激酶和信息的传递与转录唤醒因子3磷酸化的水平显著提升,证实以TR β 为靶点药物可以明显抑制小鼠结构的氨基末端激酶和信息的传递与转录激活因子3的磷酸化,能够明显降低环氧化酶2的表达水平,高效的改观肝脏炎症情况。有报道指出^[14],甲状腺激素通过TR β 引导线粒体自行吞噬,进而控制因脂质集聚而呈现的线粒体和脂毒性伤害。

4 以TR β 为靶点对NASH的医治探索进步

近年来,医学界对以TR β 为靶点,医治NASH的药物探索也在不断进步中,并有显著效果,其中包括T3类药物以及TR β 靶向激动剂。

4.1 T3类药物 甲状腺激素自身的降脂作用显而易见,但甲状腺激素不仅对TR β 激动,同时对TR α 也一样激动,这说明甲状腺激素易导致肌肉损伤和心动过快等不良反应的发生,因此需优先结合T3类药物和TR β 靶向激动剂,使其对调节脂质代谢以及改善炎症的作用给予保留,同时还可以降低骨骼肌和心脏的损害。在早期的拟甲状腺激素在高胆固醇血鼠试验模型中具有明显增高肝脏排除LDL的效果^[15],虽然后期并未进行深入研究,但是拟甲状腺素在降低TG含量上的优势为后期研发NASH的药物提供了重要依据。

4.2 TR β 靶向激动剂 MGL-3196是口服应用的奇异靶向的肝脏TR β 激动剂中的一种,基于其对TR β 特异性和选择性而使用于临床开发研讨,对应其他T3和TR类似药物,在临床前对动物试验模型中表现出的安全性皆显著提高^[16]。在胰岛素抵抗小鼠试验模型^[17]中,MGL-3196的比例可以降低约40%的血浆胆固醇比例。0.3mg/kg,而肝脏TG比例可降低50%左右。同时MGL-3196比例在1mg/kg的时候可以改善胰岛素的敏感性,达到降低葡萄糖占比,并且没有出现体质增加的现象。有研究显示^[18],MGL-3196能够通过上调CYP7A1和胆汁酸盐输出蛋白的作用,促进胆固醇代谢和胆汁排泄,从而有效降低胆固醇水平。这可以促进胆固醇逆转,且GL-3196对中心甲状腺轴功能无任何影响,并且不会发生丙氨酸氨基转换酶升高的现象,安全性比T3类似药物皆有提高^[19]。

5 总结

NASH属于病因复杂且、发病机制不明确且隐匿的一种疾病。NASH不仅发病率在逐年升高,同时对患者机体的危害性也逐渐的被公认。目前,医学界各研究人员都在努力研究治疗NASH的药物,但目前还是没有具有权威性的明确药物出现。临床研究得出,通过TR β 靶点药物治疗NASH具有诱导脂肪酸氧化,降低胆固醇和血清TG水平,减少对肝脏脂肪的变性以及对心脏和甲状腺轴的不良事件发生。足以表明,以TR β 为靶点的药物具有一定的治疗前景。总之,以甲状腺激素受体 β 为靶点的药物对NASH在临床上的治疗具有一定的效果,值得研究。

参考文献

- [1]刘思伽,陈潇凡,胡必成,等.非酒精性脂肪肝病的发病机制及治疗研究进展[J].湖北中医药大学学报,2019,21(02):126-129.
- [2]樊亚东,贾建伟,张晓雨,等.非酒精性脂肪性肝病发病机制和临床治疗研究进展[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(01):93-96.
- [3]段文丽,赵淑珍,赵莉.非酒精性脂肪性肝病的发病机制及其治疗研究进展[J].武警后勤学院学报(医学版),2019,28(08):79-84.

- [4]Musso G,Gambino R,Cassader M.Emerging Molecular Targets for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J].Annual Review of Medicine,2010,61(1):375.
- [5]Georgios,Neokosmidis,Konstantinos,et al.Role of cenicriviroc in the management of nonalcoholic fatty liver disease[J].World Journal of Gastroenterology,2018,v.24(48):5-7.
- [6]Sinha R A,Bruinstroop E,Singh B K,et al.Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypercholesterolemia: Roles of Thyroid Hormones, Metabolites, and Agonists[J].Thyroid,2019,29(9).
- [7]Owada Y,Tamura T,Tanoi T,et al.Novel non-alcoholic steatohepatitis model with histopathological and insulin-resistant features: A novel human-like NASH model[J].Pathology International,2017,68(Suppl.1).
- [8]雒明池,薛晓雪,程旭峰,等.柴胡疏肝散对非酒精性脂肪性肝炎炎症因子影响的临床研究[J].天津中医药,2020,37(2):6.
- [9]Shaler C R,Joshua C,Rudak P T,et al.MAIT cells launch a rapid,robust and distinct hyperinflammatory response to bacterial superantigens and quickly acquire an anergic phenotype that impedes their cognate antimicrobial function: Defining a novel mechanism of superantigen-induced immunopathology and immunosuppression[J].PLoS Biology,2017,15(6):e2001930-.
- [10]Tejpar,Sabine,Nollet,et al.Predominance of beta-catenin mutations and beta-catenin dysregulation in sporadic aggressive fibromatosis (desmoid tumor). [J].Oncogene,1999.
- [11]Chandra A K.Iodine in Disruption of Thyroid and Thyroid Hormone Receptive Systems[J].Proceedings of the Zoological Society,2021,74(4):494-506.
- [12]Min A K,Kwi-Hyun B,Yun-A J,et al.Orphan nuclear receptor Nur77 mediates fasting-induced hepatic fibroblast growth factor 21 expression. [J].Endocrinology,2014(8):2924-2931.
- [13]Grote C W,Morris J K,Ryals J M,et al. Insulin Receptor Substrate 2 Expression and Involvement in Neuronal Insulin Resistance in Diabetic Neuropathy[J].Experimental Diabetes Research,2011,2011(1687-5214):212571.
- [14]Coville P F,Telford J M.The effect of thyroid hormones on the action of some centrally acting drugs[J].British Journal of Pharmacology,2012,40(4):747-758.
- [15]Robison C D,Bair T L,Horne B D,et al.Hypothyroidism as a risk factor for statin intolerance[J].Journal of Clinical Lipidology,2014,8(4):401-407.
- [16]Jonas C,Daumerie C.Conservative management of pregnancy in patients with resistance to thyroid hormone associated with Hashimoto's thyroiditis. [J].Thyroid: official journal of the American Thyroid Association,2014,24(11):1656-1661.
- [17]Sun Q,Yue P, De Iuliis J A,et al.Ambient Air Pollution Exaggerates Adipose Inflammation and Insulin Resistance in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity[J].Circulation,2009,119(4):538.
- [18]Racine R,Grandcolas L,Grisson S,et al.Cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) activity is modified after chronic ingestion of depleted uranium in the rat. [J].Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology,2010,120(1):60-66.
- [19]Asmita,Dasgupta,Sumantra,et al.Thyroid hormone stimulates γ -glutamyl transpeptidase in the developing rat cerebra and in astroglial cultures[J].Journal of Neuroscience Research,2005,82(6):851-857.

(收稿日期:2022-09-21)

(校对编辑:谢诗婷)