

of shoot-root communication in cucurbit crops[J]. Horticulture Res, 2022, 9; uhab082.

[14] 冯欢欢,单彩龙,李金月,等. CRISPR 系统中 Cas 蛋白的分类及作用机制[J]. 中国病原生物学杂志, 2018, 138(6):652-654.

[15] JINEK M, CHYLINSKI K, FONFARA I, et al. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity[J]. Science, 2012, 337(6096): 816-821.

[16] QI L S, LARSON M H, GILBERT L A, et al. Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression[J]. Cell, 2013, 152(5): 1173-1183.

[17] NELLES D A, FANG M Y, O'CONNELL M R, et al. Programmable RNA tracking in live cells with CRISPR/Cas9[J]. Cell, 2016, 165(2):488-496.

[18] GHORBAL M, GORMAN M, MACPHERSON C R, et al. Genome editing in the human malaria parasite Plasmodium falciparum using the CRISPR-Cas9 system[J]. Nat Biotechnol, 2014, 32(8):819-821.

[19] WAGNER J C, PLATT R J, GOLDFLESS S J, et al. Efficient CRISPR/Cas9 mediated genome editing in P. falciparum[J]. Nat Methods, 2014, 11(9):915-918.

[20] LU J, TONG Y, PAN J, et al. A redesigned CRISPR/Cas9 system for marker-free genome editing in Plasmodium falciparum[J]. Parasit Vectors, 2016, 9:198.

[21] CRAWFORD E D, QUAN J, HORST J A, et al. Plasmid-free CRISPR/Cas9 genome editing in Plasmodium falciparum confirms mutations conferring resistance to the dihydroisoquinolone clinical candidate SJ733 [J]. PLoS One, 2017, 12(5):e0178163.

[22] MOGOLLON C M, FIONA J A, IMAI T, et al. Rapid generation of marker-free P. falciparum fluorescent reporter lines using modified CRISPR/Cas9 constructs and selection protocol [J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0168362.

[23] KUDYBA H M, COBB D W, FLORENTIN A, et al. CRISPR/Cas9 gene editing to make conditional mutants of human malaria parasite P. falciparum[J]. J Vis Exp, 2018, 139:57747.

[24] NG C L, FIDOCK D A. Plasmodium falciparum in vitro drug resistance selections and gene editing[J]. Methods Mol Biol, 2019, 2013:123-140.

[25] KUANG D X, QIAO J C, LI Z, et al. Tagging to endogenous genes of Plasmodium falciparum using CRISPR/Cas9[J]. Parasit Vectors, 2017, 10(1):595.

[26] RIBEIRO J M, GARRIGA M, POTCHEN N, et al. Guide RNA selection for CRISPR-Cas9 transfections in Plasmodium falciparum[J]. Int J Parasitol, 2018, 48(11): 825-832.

[27] GANTZ V M, JASINSKIENE N, TATARENKOVA O, et al. Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito Anopheles stephensi[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(49):E6736-43.

[28] ZHANG C, GAO H, YANG Z K, et al. CRISPR/Cas9 mediated sequential editing of genes critical for ookinete motility in Plasmodium yoelii [J]. Molecular Biochem Parasitol, 2017, 212:1-8.

[29] XU R X, LIU Y J, FAN R X, et al. Generation and functional characterisation of Plasmodium yoelii csp deletion mutants using a microhomology-based CRISPR/Cas9 method[J]. Int J Parasitol, 2019, 49(9):705-714.

[30] QIAN P G, WANG X, YANG Z K, et al. A Cas9 transgenic Plasmodium yoelii parasite for efficient gene editing [J]. Mol Biochem Parasitol, 2018, 222:21-28.

[31] SHINZAWA N, NISHI T, HIYOSHI F, et al. Improvement of CRISPR/Cas9 system by transfecting Cas9-expressing Plasmodium berghei with linear donor template [J]. Commun Biol, 2020, 3(1):426.

[32] 杜靖. 基于 CRISPR/CAS9 系统的伯氏疟原虫基因组修饰技术的研究[D]. 北京:中国人民解放军军事科学院, 2019.

[33] 钱鹏戈. 约氏疟原虫 Cas9 转基因虫株的构建和应用[D]. 厦门:厦门大学, 2019.

[34] 刘惠. 恶性疟原虫肌动蛋白相关蛋白(Arps)基因修饰与功能研究[D]. 蚌埠:蚌埠医学院, 2020.

[35] 孟令文, 赵月蒙, 夏惠, 等. 利用 sgRNA 串联表达框架编辑恶性疟原虫 K13 和 NUP116 基因的研究[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2017, 35(3):197-201.

(收稿日期:2022-03-10 修回日期:2022-10-08)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.036

生活方式对促甲状腺激素和甲状腺激素水平的影响

李自生 综述, 陈 博 审校

安徽医科大学附属巢湖医院核医学科, 安徽合肥 238000

关键词: 甲状腺激素; 促甲状腺激素; 生活方式; 吸烟; 体质量指数

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)02-0282-04

甲状腺激素在机体正常发育和代谢中起至关重要的作用。甲状腺激素的合成受下丘脑-垂体-甲状腺

轴(HPT)介导反馈机制的调节。甲状腺激素水平降低会导致下丘脑促甲状腺素释放激素(TRH)合成增

加,从而增加垂体前叶促甲状腺激素(TSH)分泌,TSH 刺激甲状腺细胞分泌甲状腺激素。当甲状腺激素在血浆中分泌时,它与血浆蛋白结合(99.7%以上),只有一小部分甲状腺激素以游离形式存在。游离形式的甲状腺激素具有生物活性。TSH 和甲状腺激素水平的变化可能表明正常的甲状腺功能已经改变。由于甲状腺疾病的患病率非常高,因此,了解 TSH 和甲状腺激素水平的变化机制至关重要。遗传因素是 TSH 和甲状腺激素水平个体差异的主要原因,但许多其他因素也可以影响甲状腺功能,其中包括人口因素(年龄和性别)、压力、药物使用和各种生活方式。本综述的目的旨在探讨生活方式,如吸烟、饮酒、饮食习惯等对 TSH 和甲状腺激素水平的影响,并进行归纳总结。

1 影响 TSH 和甲状腺激素水平的遗传因素

甲状腺激素水平个体差异受遗传因素的影响。在全基因组关联研究中已经发现了许多这类基因变异^[1-2],导致 TSH 和甲状腺激素水平个体变异的基因分为以下几类:参与甲状腺激素合成[TG、甲状腺过氧化物酶(TPO)、CAPZB]、代谢(AADAT、DIO1、DIO2、DIO3OS)和转运(SLC17A4、OATP1B1、MCT8)的基因编码蛋白;TSH 受体信号级联(TSHR、PDE10A、PDE8B、GNAS、ITPK1)相关蛋白基因;编码生长因子和生长因子结合蛋白的基因(FOXA2、IGF2BP2、VEGFA、IGFBP2/IGFBP5、FGF7、INSR、SASH1);参与 HPT 发育的转录因子和蛋白基因(SOX9、NCOR1、FOXE1、TTF1/MBIP、GLIS3、LHX3、NFIA)。甲状腺功能亢进症和甲状腺功能减退症是临床表现相反的疾病,有学者发现这两种疾病之间存在一致的遗传相关性,通过共同的免疫途径介导^[3]。虽然甲状腺功能的遗传基础研究取得了重大进展,但仍有许多新的潜在影响 TSH 和甲状腺激素水平的遗传因素尚未发现。

2 影响 TSH 和甲状腺激素水平的生活方式

2.1 吸烟 有调查研究显示,吸烟者 TSH 水平下降,三碘甲状腺原氨酸(T_3)和甲状腺素(T_4)水平升高,甲状腺体积增大^[4-6]。KIM 等^[7]注意到,反映吸烟暴露人群客观指标的血清可替宁与 TSH 水平之间存在剂量依赖关系,血清可替宁每增加 10 ng/mL, TSH 水平就会降低 1.4%,戒烟增加了自身免疫性甲状腺疾病(AITD)易感者血清 TPO 或甲状腺球蛋白抗体转为阳性的危险。吸烟影响 TSH 和甲状腺激素水平的可能机制为:由烟草中的氰化物转化而来的硫氰酸盐抑制了碘的运输和碘的有机化,由于碘的运输是甲状腺激素合成的限速步骤,进而硫氰酸盐会导致甲状腺激素合成减少。硫氰酸盐还可以降低与蛋白质结合的 T_4 水平,间接提高血清游离甲状腺素(FT_4)水平,这可以解释吸烟者 FT_4 水平升高的原因。

2.2 饮酒 乙醇已被证明对甲状腺细胞有毒性作

用,在饮酒者中,饮酒量与甲状腺体积增大的风险之间存在明显的剂量-反应关系,饮酒也是甲状腺结节发生的危险因素^[8]。有研究显示,酗酒者 TSH 水平升高,甲状腺激素水平降低,并且饮酒时间和饮酒量与 TSH 和 T_4 水平均有明显相关性^[9]。然而,其他研究报道了相互矛盾的结果,酗酒者 TSH 和甲状腺激素水平变化不大^[10]。已有研究证明,慢性乙醇中毒会增加 TRH 水平,从而导致垂体 TRH 受体减少,并使 TRH 刺激后 TSH 反应减弱,这可能是乙醇导致 TSH 和甲状腺激素水平改变的机制^[11]。此外,体外和体内研究表明,一些乙醇饮料中的其他化合物,如白藜芦醇(红葡萄酒中发现的一种天然多酚),也有破坏甲状腺的作用^[12]。

2.3 体质量指数(BMI) 调查 BMI 对 TSH 和甲状腺激素水平影响的研究报道称,BMI 与游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、 FT_4 及 TSH 水平均呈正相关,而且肥胖人群罹患 AITD 的可能性较大^[13-14]。然而, FT_4 和 BMI 之间的关系存在相互矛盾的研究结果,部分研究没有观察到 FT_4 与 BMI 之间的联系^[15-16],还有研究报道在普通人群中 FT_4 与 BMI 呈负相关^[14,17-18]。在自身免疫性疾病中,甲状腺激素水平与体质量之间的关系是众所周知的。甲状腺功能亢进症伴随体质量减轻,而甲状腺功能减退症伴有体质量增加。然而,甲状腺功能正常的个体 BMI 增加后 TSH 和甲状腺激素水平变化的原因还不是很清楚,可能因为:脂肪组织分泌荷尔蒙瘦素,瘦素也参与下丘脑 TRH 产生,从而导致垂体 TSH 分泌。瘦素水平与 BMI 呈正相关,因此,可以很好地解释为什么 TSH 水平随着 BMI 增加而升高。另一种解释:TSH 和甲状腺激素水平变化是 BMI 增加的原因,而不是结果。甲状腺功能低下导致的肥胖,可能是因为代谢率较低。也有人推测,肥胖症患者 TSH 水平升高是激素抵抗的结果^[19],这一假说可以解释为什么肥胖症患者 TSH 和 T_3 水平均会升高。由于肥胖症患者 T_3 受体减少,使 TSH 和甲状腺激素之间的负反馈减少,从而导致 TSH 和 T_3 水平升高。

2.4 饮食 在大豆中发现影响甲状腺的化合物是大豆异黄酮,是类黄酮的一种亚类,异黄酮抑制 TPO 合成。ZUPO 等^[20]的研究表明,食用橄榄油的人群 FT_3 和 FT_4 水平较低,该研究还发现,地中海饮食富含橄榄油,略微抑制 FT_3 和 FT_4 产生,而不会明显影响甲状腺功能。竹笋提取物中的生氰成分通过增加活性氧生成、细胞周期破坏、DNA 氧化和细胞凋亡调节失衡,破坏甲状腺激素生物合成途径的主要调控元件及合成后激素的运输,从而改变甲状腺激素水平^[21]。食用海藻(FT_4 水平保持不变)后观察到甲状腺功能正常个体 TSH 水平短暂增加了 150%,并在 3 d 内恢复正常,碘对甲状腺的抑制作用被 TSH 的短期升高完

全补偿,导致甲状腺激素分泌“无变化”^[22]。绿茶中的提取物儿茶素具有抗甲状腺作用,动物实验研究表明,儿茶素对大鼠有致甲状腺肿的作用,如果过量饮用绿茶可能会对甲状腺功能产生不良影响^[23]。有证据表明,咖啡因阻碍左旋甲状腺素在甲状腺功能减退症患者中的吸收,建议将咖啡添加到减少 T_4 肠道吸收的化合物列表中^[24]。

2.5 维生素 许多维生素已被证明对 TSH 和甲状腺激素水平有影响,维生素 D 是研究最多的。维生素 D 通过与维生素 D 受体(VDR)结合发挥作用。VDR 在垂体中被检测到,人们认为维生素 D 参与调节 TSH 的分泌。有研究表明,维生素 D 缺乏与自身免疫性甲状腺疾病有关,研究还发现维生素 D 影响 TSH 水平的周期性变化,正常甲状腺个体 TSH 水平的季节性变化依赖于维生素 D 水平,秋冬季 TSH 水平高于春夏季,表明维生素 D 缺乏的受试者 TSH 水平高,维生素 D 水平与 T_3 和 T_4 水平均呈负相关^[25-26]。

2.6 微量元素 与其他器官比较,甲状腺的硒水平较高,良性甲状腺疾病患者硒缺乏。因此,硒补充剂用于治疗各种自身免疫性甲状腺疾病。一项对肥胖妇女的研究观察到硒水平与 FT_4 水平呈负相关^[27]。锌是体内许多代谢酶的辅酶,参与 TSH 和甲状腺激素的合成过程。甲状腺肿的发病机制与患者体内锌的平衡变化有关,甲状腺肿患者血清锌水平降低、尿锌水平升高。血清锌水平低和尿锌水平较高可能反映出锌吸收减少,尤其是在甲状腺功能减退症患者中,需要补充锌作为其维持的一部分,如果不考虑甲状腺功能减退症以外的病理因素,血清 TSH、 FT_3 和 FT_4 水平是锌缺乏的良好预测因子。铁参与甲状腺激素的合成,其缺乏可以通过多种方式改变甲状腺激素水平:(1)铁缺乏会降低 TPO 活性;(2)铁缺乏可增加反三碘甲状腺原氨酸脱碘,导致甲状腺激素代谢失活途径;(3)铁缺乏会导致红细胞生成效率低下,从而导致向组织输送的氧减少,氧对甲状腺激素合成过程中的酶促反应至关重要。WOPEREIS 等^[28]在对 42 162 例进行的一项研究中观察到甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进症患者出现贫血的概率更高。铜是许多酶的重要组成部分,参与甲状腺的正常功能和甲状腺激素的产生,血液中铜水平会随着甲状腺功能的变化而变化,二者并不是因果关系,对甲状腺功能正常个体的研究观察到铜水平与 FT_4 及甲状腺结节的发生有关^[29]。镁是一种必需矿物质,由于镁在细胞和分子水平上的调节作用,长期摄入镁水平较高的食物会导致甲状腺组织结构改变,表现为甲状腺肿大^[30]。有研究表明,镁失衡与良性甲状腺疾病之间存在联系^[31]。然而,镁缺乏对甲状腺功能正常个体 TSH 和甲状腺激素水平的影响尚未得到很好的研究。

2.7 锻炼 运动影响身体的动态平衡,其调节涉及 HPT,因此,可以观察到运动后 TSH 和甲状腺激素水平的变化。此外,甲状腺激素参与骨骼肌、肺、心脏和血管系统的正常功能,这些系统的功能在运动过程中会发生明显变化。有研究测量了健康人运动后的 TSH 和甲状腺激素水平,由于研究结果之间的差异,很难得出一致性结论^[32]。最近一项涉及 2 740 例健康人的研究发现,运动后 TSH 和 FT_4 水平均无变化^[33]。导致研究之间不一致的因素包括受试者的身体状况、运动强度、持续时间和类型、年龄和性别差异,以及环境温度。

3 结 语

本综述讨论了生活方式对健康成年人 TSH 和甲状腺激素水平影响的研究进展,通过对文献分析发现,不同研究之间的结果有很大差异。在多项研究之间显示出较高一致性的生活方式是吸烟和 BMI。吸烟导致 TSH 水平降低及 T_3 和 T_4 水平升高。BMI 与 TSH、 FT_3 水平均呈正相关。未来的研究应进一步分析生活方式对甲状腺功能的影响。研究应涉及大量参与者,还应进行荟萃分析。这一领域的更多研究将为研究人员提供有价值的信息,以了解导致甲状腺疾病发生的基因-行为习惯相互作用的复杂背景。

参考文献

- [1] GUNJAČA I, MATANA A, BOUTIN T, et al. Genome-wide association meta-analysis for total thyroid hormone levels in Croatian population[J]. J Hum Genet, 2019, 64(5):473-480.
- [2] KUŠ A, CHAKER L, TEUMER A, et al. The genetic basis of thyroid function; novel findings and new approaches[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(6):dgz225.
- [3] RAVERA S, CARRASCO N, GELERNTER J, et al. Phenomic impact of genetically-determined euthyroid function and molecular differences between thyroid disorders[J]. J Clin Med, 2018, 7(10):296.
- [4] GRUPPEN E G, KOOTSTRA-ROS J, KOBOLD A M, et al. Cigarette smoking is associated with higher thyroid hormone and lower TSH levels: the PREVENT study[J]. Endocrine, 2020, 67(3):613-622.
- [5] 梁双霜, 张淼, 时立新, 等. 碘超足量地区吸烟与甲状腺关系的研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(31):4383-4387.
- [6] KADKHODAZADEH H, AMOUZEGAR A, MEHRAN L, et al. Smoking status and changes in thyroid-stimulating hormone and free thyroxine levels during a decade of follow-up: the tehran thyroid study[J]. Caspian J Intern Med, 2020, 11(1):47-52.
- [7] KIM S J, KIM M J, YOON S G, et al. Impact of smoking on thyroid gland: dose-related effect of urinary cotinine levels on thyroid function and thyroid autoimmunity[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):4213.
- [8] 庞凡, 刘雅, 李彤. 健康体检人群的甲状腺结节患病情况

- 及相关危险因素分析[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(29):4-6.
- [9] 杨杰瑞, 杜旭. 酒依赖患者与非饮酒健康人群甲状腺功能指标比较研究[J]. 中国药物依赖性杂志, 2019, 28(1):65-68.
- [10] VALEIX P, FAURE P, BERTRAIS S, et al. Effects of light to moderate alcohol consumption on thyroid volume and thyroid function[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 68(6):988-995.
- [11] ZOELLER R T, FLETCHER D L, SIMONYL A, et al. Chronic ethanol treatment reduces the responsiveness of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis to central stimulation[J]. Alcohol Clin Exp Res, 1996, 20(5):954-960.
- [12] GIULIANI C, BUCCI I, DI SANTO S, et al. Resveratrol inhibits sodium/iodide symporter gene expression and function in rat thyroid cells[J]. PLoS One, 2014, 9(9):e107936.
- [13] 赵乃蕊, 王光亚, 付冬霞, 等. 代谢正常肥胖与甲状腺功能及甲状腺相关抗体的关系研究[J]. 当代医学, 2021, 27(11):16-19.
- [14] ROEF G L, RIETZSCHEL E R, VAN DAELE C M, et al. Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid middle-aged subjects[J]. Thyroid, 2014, 24(2):223-231.
- [15] LUNDBÄCK V, EKBOM K, HAGMAN E, et al. Thyroid-Stimulating hormone, degree of obesity, and metabolic risk markers in a cohort of swedish children with obesity[J]. Horm Res Paediatr, 2017, 88(2):140-146.
- [16] HABIB A, MOLAYEMAT M, HABIB A. Elevated serum TSH concentrations are associated with higher BMI Z-scores in southern Iranian children and adolescents[J]. Thyroid Res, 2020, 13:9.
- [17] SONG Q, CHEN X, SU Y, et al. Age and gender specific thyroid hormones and their relationships with body mass index in a large Chinese population[J]. Int J Endocrinol Metab, 2019, 17(1):e66450.
- [18] XU R, HUANG F, ZHANG S, et al. Thyroid function, body mass index, and metabolic risk markers in euthyroid adults: a cohort study[J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19(1):58.
- [19] REINEHR T. Obesity and thyroid function[J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 316(2):165-171.
- [20] ZUPO R, CASTELLANA F, PANZA F, et al. Adherence to a mediterranean diet and thyroid function in obesity: a cross-sectional apulian survey [J]. Nutrients, 2020, 12(10):3173.
- [21] SARKAR D, CHANDRA A K, CHATTOPADYAY S, et al. Possible mechanism of bamboo shoots (bambusa bal- cooa) induced thyroid disruption-an in vitro study[J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(3):483-496.
- [22] NOAHSEN P, KLEIST I, LARSEN H M, et al. Intake of seaweed as part of a single sushi meal, iodine excretion and thyroid function in euthyroid subjects: a randomized dinner study[J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(4):431-438.
- [23] CHANDRA A K, DE N. Goitrogenic/antithyroidal poten- tial of green tea extract in relation to catechin in rats[J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48(8/9):2304-2311.
- [24] BENVENGA S, BARTOLONE L, PAPPALARDO M A, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee[J]. Thyroid, 2008, 18(3):293-301.
- [25] BARCHETTA I, BARONI M G, LEONETTI F, et al. TSH levels are associated with vitamin D status and sea- sonality in an adult population of euthyroid adults[J]. Clin Exp Med, 2015, 15(3):389-396.
- [26] MANSORIAN B, MIRZA-AGHAZADEH ATTARI M, VAHABZADEH D, et al. Serum vitamin D level and its relation to thyroid hormone, blood sugar and lipid profiles in Iranian sedentary work staff[J]. Nutr Hosp, 2018, 35(5):1107-1114.
- [27] FONTENELLE L C, FEITOSA M M, FREITAS T E C, et al. Selenium status and its relationship with thyroid hormones in obese women[J]. Clin Nutr ESPEN, 2021, 41:398-404.
- [28] WOPEREIS D M, DU PUY R S, VAN HEEMST D, et al. The relation between thyroid function and anemia: a pooled analysis of individual participant data[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(10):3658-3667.
- [29] KIM M J, KIM S C, CHUNG S, et al. Exploring the role of copper and selenium in the maintenance of normal thy- roid function among healthy Koreans[J]. J Trace Elem Med Biol, 2020, 61:126558.
- [30] CHANDRA A K, GOSWAMI H, SENGUPTA P. Effects of magnesium on cytomorphology and enzyme activities in thyroid of rats[J]. Indian J Exp Biol, 2014, 52(8):787-792.
- [31] WANG K, WEI H, ZHANG W, et al. Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive anti-thyroglobulin antibody and hypothyroidism: a cross- sectional study[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):9904.
- [32] ALTAYE K Z, MONDAL S, LEGESSE K, et al. Effects of aerobic exercise on thyroid hormonal change responses among adolescents with intellectual disabilities [J]. BMJ Open Sport Exerc Med, 2019, 5(1):e000524.
- [33] ROA DUENAS O H, KOOLHAAS C, VOORTMAN T, et al. Thyroid function and physical activity: a population- based cohort study[J]. Thyroid, 2021, 31(6):870-875.