

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.013  
View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.013>

## 甲状腺功能正常的 2 型糖尿病患者血清甲状腺激素水平 与非酒精性脂肪性肝病的相关性

徐云云，刘尚全

(安徽医科大学第三附属医院/合肥市第一人民医院内分泌科，合肥 230031)

**[摘要]** 目的：探讨甲状腺功能正常的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血清甲状腺激素水平及游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT<sub>3</sub>)/游离甲状腺素(free thyroxine, FT<sub>4</sub>)值与非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的相关性。方法：收集2010年1月至2016年12月于安徽医科大学第三附属医院内分泌科住院的1 018例T2DM患者的临床资料。根据是否合并NAFLD分为T2DM组和NAFLD组，另根据FT<sub>3</sub>水平分为<3.70, 3.70~4.19及>4.19 pmol/L组，比较各组一般资料及生化指标，分析FT<sub>3</sub>, FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值及NAFLD的患病率，采用Spearman相关分析NAFLD与各指标的相关性，采用ROC曲线分析FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值预测NAFLD的患病风险。结果：与T2DM组比较，NAFLD组年龄更小，病程更短，BMI, 收缩压, ALT, AST, GGT, SUA, TG, TC, FT<sub>3</sub>, FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>, FCP更高，HDL-C更低( $P<0.05$ )；随着FT<sub>3</sub>水平的提高，ALT, GGT, TG, TC, FCP也明显上升，sCr下降( $P<0.05$ )；按照FT<sub>3</sub>水平和FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值的三分位数进行分组后，NAFLD患病率随FT<sub>3</sub>水平，FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值升高呈显著上升趋势，根据Spearman相关分析显示NAFLD与BMI, ALT, AST, GGT, SUA, TC, TG, HDL-C, FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>, FCP呈正相关( $P<0.01$ )，与年龄和病程呈负相关( $P<0.05$ )；进一步的ROC曲线分析发现，FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值可作为预测NAFLD患病风险的血清学参考指标。结论：甲状腺功能正常T2DM患者的血清FT<sub>3</sub>水平及FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值与NAFLD患病风险呈独立正相关，FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>比值可有效预测NAFLD患病风险。

**[关键词]** 2型糖尿病；非酒精性脂肪性肝病；甲状腺激素

## Correlation between the levels of serum thyroid hormones and non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients with normal thyroid function

XU Yunyun, LIU Shangquan

(Department of Endocrinology, Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University/Hefei First People's Hospital, Hefei 230031, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the correlation between serum thyroid hormone level and free triiodothyronine( FT3) / free thyroxine (FT4) ratio and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in type-2 diabetes mellitus (T2DM) patients with normal thyroid function. **Methods:** Clinical data of 1 018 patients with T2DM admitted to the

收稿日期 (Date of reception): 2020-08-02

通信作者 (Corresponding author): 刘尚全, Email: 52100325@qq.com

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(30840106)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (30840106).

Department of Endocrinology, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2010 to December 2016 were collected. The patients were divided into a T2DM group and a NAFLD group with or without NAFLD, and into the  $FT_3 < 3.70$ ,  $3.70\text{--}4.19$  and  $>4.19 \text{ pmol/L}$  groups according to the  $FT_3$  level. General information and biochemical indicators were compared in each group, and  $FT_3$ ,  $FT_3/FT_4$  ratio and the prevalence of NAFLD were analyzed. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between NAFLD and each indicator, and the ROC curve was used to analyze the  $FT_3/FT_4$  ratio to predict the risk of NAFLD. **Results:** Compared with the T2DM group, the patients in the NAFLD group were younger, had a shorter course of disease, with higher BMI, systolic blood pressure, ALT, AST, GGT, SUA, TG, TC,  $FT_3$ ,  $FT_3/FT_4$ , and FCP and lower HDL-C ( $P < 0.05$ ); with the improvement of  $FT_3$  level, ALT, GGT, TG, TC, FCP also increased significantly, while SCR decreased ( $P < 0.05$ ). After grouping according to  $FT_3$  level and  $FT_3/FT_4$  value, the prevalence of NAFLD increased significantly with the increase of  $FT_3$  level and  $FT_3/FT_4$  ratio. Spearman correlation analysis showed that NAFLD was positively correlated with BMI, ALT, AST, GGT, SUA, TC, TG, HDL-C,  $FT_3/FT_4$ ,  $FT_3$  and FCP ( $P < 0.01$ ), and negatively correlated with age and disease course ( $P < 0.05$ ). Further ROC curve analysis revealed that  $FT_3/FT_4$  ratio could be used as a serological indicator to predict the risk of NAFLD. **Conclusion:** The serum  $FT_3$  level and  $FT_3/FT_4$  ratio in T2DM patients with normal thyroid function are independently and positively correlated with the risk of NAFLD, and the  $FT_3/FT_4$  ratio may effectively predict the risk of NAFLD.

**Keywords** type 2 diabetes mellitus; non-alcoholic fatty liver disease; thyroid hormones

随着经济社会的发展，非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已日渐成为亚洲乃至全世界非常普遍的健康问题。目前全球范围内，NAFLD人群占25%，是目前最常见的慢性肝脏疾病<sup>[1]</sup>。NAFLD被认为反映了代谢综合征的肝成分，因为它与胰岛素抵抗、肥胖、血脂异常和高血压有很强的联系，可导致肝纤维化、肝硬化甚至是肝细胞癌<sup>[2]</sup>。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是NAFLD的易感因素之一，T2DM与NAFLD的共同致病因素包括肥胖、胰岛素抵抗、饮食、年龄、血脂异常等。

由于促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)以及甲状腺激素在肝脂质代谢中起至关重要的作用，甲状腺功能障碍可能导致体重增加和胰岛素抵抗。有研究<sup>[3]</sup>指出甲状腺功能减退与NAFLD相关。然而，关于血清甲状腺激素水平及游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,  $FT_3$ )/游离甲状腺素(free thyroxine,  $FT_4$ )值与甲状腺功能正常的NAFLD的关系研究较少。为更好地理解这一问题，本研究回顾性分析甲状腺功能与NAFLD之间的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2010年1月至2016年12月于安徽医科大学第三附属医院(合肥市第一人民医院)内分泌科住院

的患者，筛选出诊断为T2DM患者1 018例，其中男479例(47.1%)，女539例(52.9%)。纳入标准：T2DM参照WHO1999年的诊断标准；NAFLD根据2010年中华医学会肝病学分会提出的标准[具备以下3项腹部超声异常发现中的任意两项或两项以上者可诊断为NAFLD：1)肝近场回声弥漫性增强(明亮肝)，回声强度高于肾；2)肝内管道结构显示不清；3)肝远场回声逐渐衰退]；甲状腺功能正常，TSH(参考值范围0.35~4.94 mU/L)、 $FT_3$ (参考值范围2.63~5.70 pmol/L)、 $FT_4$ (参考值范围9.01~19.05 pmol/L)水平在参考范围内。排除标准：男性饮酒量 $\geq 140 \text{ g/周}$ 、女性 $\geq 70 \text{ g/周}$ 患者、病毒性肝炎、自身免疫性肝病、肝硬化、肝癌、血吸虫肝病、糖尿病急性并发症、急性感染、肾功能不全近期手术和创伤等应激状态者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 病史采集

常规询问患者病史、饮酒史，记录性别、年龄、病程，测量血压、身高、体重及体重指数。

#### 1.2.2 生化指标检测及腹部B超

住院患者隔夜禁食8 h，次晨空腹抽血测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low

density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、血肌酐(serum creatinine, sCr)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, GGT)、血清尿酸(serum uric acid, SUA)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、空腹C肽(C-Peptide, FCP)，采用化学发光法测定FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>和TSH。所有患者空腹接受腹部超声波检查，评估肝内脂肪沉积情况，腹部彩色超声波由我院专业医生操作。

### 1.3 统计学处理

利用Epidata3.1软件建立数据库，采取双人双录入方式进行数据核查，采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。正态分布变量以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示，非正态分布变量以中位数及四分位数间距[M(QL, QU)]表示。对样本数用K-S检验提示

所有变量均为非正态分布，2组间比较采用Mann-Whitney U检验，多组间比较采用Kruskal Wallis检验。计数资料以例(%)表示，组间比较采用 $\chi^2$ 检验。Spearman相关性分析FT3与其他指标的相关性，采用受试者工作特征(ROC)曲线分析计算FT3/FT4比值预测NAFLD患病风险的有效性能， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料及生化指标的比较

合并NAFLD组年龄更小，病程更短，BMI更高，SBP更高，ALT、AST、GGT更高，SUA、TG、TC更高，HDL-C更低，FT<sub>3</sub>更高，FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>更高，FCP更高( $P<0.05$ )；而TBIL、SCR、LDL-C、TSH、FT<sub>4</sub>、HBA1C、GLU两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ ，表1)。

表1 两组一般资料及生化指标的比较[M(QL~QU)]

Table 1 Comparison of general data and biochemical indicators between two groups [M(QL~QU)]

组别	男/女	年龄/岁	病程/年	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	SBP/mmHg	DBP/mmHg
T2DM	306/316	64 (54~73)	10 (3~15)	24.06 (21.64~24.90)	130 (120~142)	80 (72~90)
NAFLD	173/223	61 (52~69)	6 (2~11)	25.40 (24.44~27.85)	135 (120~148)	80 (80~90)
U		-3.398	-4.492	11.614	2.124	3.594
P		<0.001	<0.001	<0.001	0.034	<0.001
组别	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	GGT/(U·L <sup>-1</sup> )	sCr/(μmol·L <sup>-1</sup> )	SUA/(μmol·L <sup>-1</sup> )	
T2DM	18.85 (13.50~26.00)	19.10 (16.07~23.70)	20.25 (15.30~28.25)	61.95 (51.50~74.80)	266.60 (219.00~319.82)	
NAFLD	25.60 (18.50~37.60)	21.78 (17.80~28.20)	28.95 (20.13~45.08)	60.00 (49.55~72.70)	290.35 (238.00~350.67)	
U	9.372	6.006	9.949	-1.468	4.029	
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.142	<0.001	
组别	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TSH/(mU·L <sup>-1</sup> )	FT <sub>3</sub> /(pmol·L <sup>-1</sup> )
T2DM	1.40 (0.97~2.12)	4.71 (4.01~5.43)	1.24 (0.99~1.49)	2.74 (2.23~3.27)	1.50 (1.01~2.40)	3.91 (3.47~4.31)
NAFLD	2.19 (1.53~3.21)	4.82 (4.16~5.56)	1.12 (0.94~1.29)	2.75 (2.07~3.31)	1.63 (1.03~2.36)	4.06 (3.66~4.38)
U	11.064	2.051	-5.772	-0.738	0.535	3.853
P	<0.001	0.040	<0.001	0.460	0.592	<0.001
组别	FT <sub>4</sub> /(pmol·L <sup>-1</sup> )	HBA1C/%	FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	FC-P/(nmol·L <sup>-1</sup> )	FT3/FT4	TBIL/(μmol·L <sup>-1</sup> )
T2DM	13.25 ± 1.69	9.18 (7.40~10.20)	9.21 (7.14~11.78)	0.47 (0.34~0.56)	0.30 (0.27~0.32)	14.00 (11.00~17.50)
NAFLD	13.33 ± 1.59	9.18 (7.70~10.50)	9.36 (7.40~12.20)	0.53 (0.46~0.72)	0.31 (0.28~0.33)	14.10 (11.70~17.70)
U	0.594	1.589	1.721	8.942	3.194	1.355
P	0.494	0.112	0.085	<0.001	0.001	0.175

1 mmHg=0.133 kPa。

## 2.2 根据FT<sub>3</sub>水平分组的生化指标比较

根据FT<sub>3</sub>水平分为<3.70、3.70~4.19、>4.19 pmol/L三组, 结果显示: 随着FT<sub>3</sub>水平的上升, 患者年龄下降, ALT、GGT、TG、TC、FCP也明显上升, Scr下降( $P<0.05$ , 表2)。

## 2.3 FT<sub>3</sub>、FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值中低、中、高水平组NAFLD的患病率

按照FT<sub>3</sub>水平(<3.70、3.70~4.19, >4.19 pmol/L)和FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值(<0.28、0.28~0.31, >0.31)的三分位数

进行分组, 比较组间NAFLD的患病率, 结果显示: NAFLD患病率随FT<sub>3</sub>水平、FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值升高呈显著上升趋势( $P<0.05$ , 图1)。

## 2.4 NAFLD相关指标间的Spearman相关分析

Spearman相关分析显示: NAFLD与BMI, ALT、AST、GGT、SUA、TC、TG、HDL-C、FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FCP呈正相关( $P<0.01$ ), 与年龄和病程呈负相关( $P<0.05$ , 表3)。

表2 根据FT<sub>3</sub>分组后各组临床特征分析[M(QL~QU)]

Table 2 Comparison of clinical characteristics among three groups according to FT<sub>3</sub> levels [M(QL~QU)]

组别	年龄/岁	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	SP/mmHg	DP/mmHg	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	GGT/(U·L <sup>-1</sup> )	sCr/(μmol·L <sup>-1</sup> )
<3.70	64 (54~73)	24.53 (22.65~24.97)	130 (120~145)	80 (75~90)	20.40 (13.60~30.10)	20.00 (16.60~26.20)	21.50 (15.50~32.10)	63.10 (51.40~80.00)
3.70~4.19	62 (53~71)	24.53 (22.65~26.43)	130 (120~145)	80 (75~90)	20.90 (15.53~28.18)	19.20 (16.00~24.00)	22.25 (16.40~32.80)	60.35 (49.72~71.67)
>4.19	61 (52~69)	24.53 (22.72~26.56)	130 (120~142)	80 (76~90)	21.60 (16.30~33.50)	20.00 (17.00~25.10)	25.70 (18.30~42.40)	59.90 (50.50~70.00)
P	0.006	0.020	0.822	0.391	0.013	0.020	<0.001	0.009
组别	SUA/(μmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HbA1C/%	FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	FCP/(mmol·L <sup>-1</sup> )
<3.70	286.50 (231.00~356.40)	1.48 (1.11~2.26)	4.58 (3.87~5.40)	2.65 (2.10~3.24)	1.16 (0.94~1.45)	9.18 (7.00~10.00)	9.61 (7.10~12.31)	0.51 (0.36~0.56)
3.70~4.19	265.00 (217.10~327.23)	1.68 (1.17~2.48)	4.73 (4.07~5.43)	2.76 (2.25~3.25)	1.17 (0.97~1.39)	9.18 (7.80~10.60)	9.33 (7.30~12.03)	0.51 (0.36~0.62)
>4.19	273.80 (227.00~320.00)	1.95 (1.25~2.95)	4.90 (4.30~5.67)	2.84 (2.15~3.38)	1.21 (0.99~1.42)	9.18 (7.70~10.10)	9.31 (7.39~11.10)	0.52 (0.41~0.70)
P	0.029	<0.001	0.001	0.288	0.366	0.101	0.731	<0.001

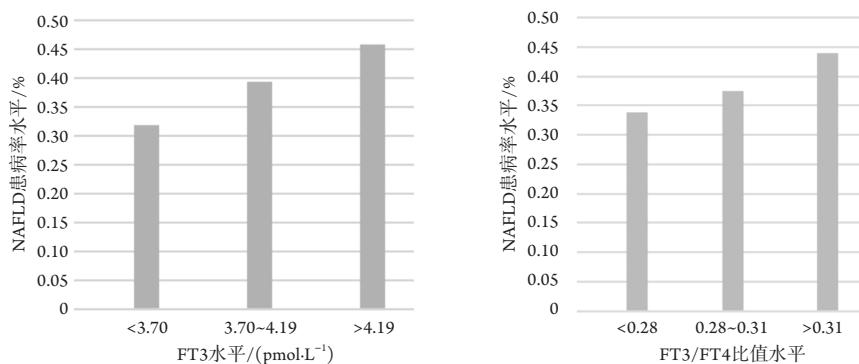


图1 FT<sub>3</sub>水平和FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值与NAFLD患病率的相关性

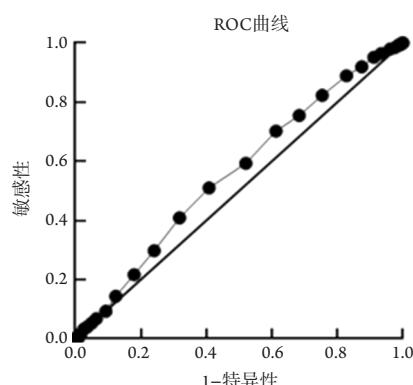
Figure 1 Correlation of the prevalence of NAFLD with FT<sub>3</sub> levels and FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub> ratio

**表3 NAFLD相关指标间的Spearman相关分析****Table 3 Spearman correlation analysis among the related indexes of NAFLD**

项目	年龄	病程	BMI	ALT	AST	GGT	SUA	TG	TC	HDL-C	TSH	FT4	FT3/FT4	FT3	FCP
r	-0.125	-0.141	0.364	0.294	0.188	0.312	0.126	0.347	0.064	-0.181	0.017	0.019	0.100	0.121	0.280
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.040	<0.001	0.593	0.553	0.001	<0.001	<0.001

## 2.5 FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>比值预测NAFLD患病风险

采用ROC曲线评价FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值对NAFLD患病风险的预测效能。结果显示：在T2DM患者中，FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>比值可有效预测NAFLD患病风险(AUC=0.559；95% CI: 0.523~0.595；P=0.001)。最佳切点值为：FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值=0.239；灵敏度为94.7%；特异度为10.3%。通过ROC曲线分析发现：FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值可作为预测NAFLD患病风险的血清学参考指标(图2)。



**图2 ROC曲线评估FT3/FT4值预测NAFLD患病风险的效能**  
**Figure 2 Efficacy of FT3/FT4 values in predicting the risk of NAFLD assessed by ROC curve**

## 3 讨论

T2DM和NAFLD作为代谢性疾病，其发病患者数现已呈现出明显的增长趋势，本组数据显示：T2DM合并NAFLD患病率为38.8%。既往已有大量研究集中在甲状腺功能减退与NAFLD的关系<sup>[4]</sup>，而关于甲状腺功能正常的T2DM患者是否与NAFLD的发生有关研究甚少，实际上本研究发现甲状腺功能正常的T2DM患者比例可达85.6%，这一部分患者患者数量占比较大，因此本研究通过回顾性研究探讨T2DM患者正常甲状腺范围中的波动与NAFLD之间的关系。

首先通过比较是否合并有NAFLD的两组数据

提示，T2DM合并有NAFLD的患者中FT<sub>3</sub>更高，FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>更高；且将所有患者根据FT<sub>3</sub>分层时发现，随着FT<sub>3</sub>水平的增加，代表肝损伤的标志物ALT、AST、GGT也逐渐上升；按照FT<sub>3</sub>水平和FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值的三分位数进行分组后，NAFLD患病率随FT<sub>3</sub>水平，FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值升高呈显著上升趋势，并且根据Spearman相关分析显示FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>与NAFLD呈正相关；进一步的ROC曲线分析发现，FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值可作为预测NAFLD患病风险的血清学参考指标。

甲状腺激素对组织和器官的发育、生长、分化和代谢(包括脂质和胆固醇的处理)至关重要。原发性循环甲状腺激素FT<sub>4</sub>在细胞内被I型和II型脱碘酶脱碘，成为生物活性FT<sub>3</sub>。有研究<sup>[5]</sup>证明，较高的FT<sub>3</sub>可能导致较高的TG、BMI、空腹血糖和较低的HDL-C及胰岛素抵抗增加。但也有研究<sup>[6]</sup>称在晚期肝硬化的小鼠模型中，FT<sub>3</sub>降低了TG，抑制了肝的恶变，减轻了肝损伤。

关于甲状腺激素与NAFLD风险之间的关系当前仍有争议。有研究<sup>[7]</sup>表明：在参考范围内的TSH水平与NAFLD的存在之间存在关联，这种联系似乎是由代谢综合征的特征介导的，经调整模型后未见明显相关性。此外大部分研究<sup>[8]</sup>支持甲状腺功能正常人群的FT<sub>4</sub>水平与NAFLD风险呈负相关，也有研究<sup>[9]</sup>支持甲状腺功能正常者，乙型肝炎病毒患者或普通人群中FT<sub>3</sub>水平与NAFLD风险呈正相关，上述差异的产生可能与样本量大小、研究人群的选取及纳入排除标准不同等有关。

FT<sub>3</sub>水平与NAFLD之间正相关的一种推测机制是，它可能是维持代谢稳态的适应性反应。FT<sub>3</sub>是甲状腺激素的生物活性形式，它能促进产热并刺激脂肪酸的β氧化<sup>[10]</sup>。目前已有动物实验<sup>[5]</sup>证明FT<sub>3</sub>水平在减肥后有所下降。适应性反应的另一个证据<sup>[11]</sup>是FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>在有NAFLD的妇女中的比率高于没有NAFLD的女性，这表明从FT<sub>4</sub>到FT<sub>3</sub>的转化可能增加。Chen等<sup>[12]</sup>随访2.2年发现女性FT<sub>3</sub>水平可随着NAFLD的加重或者缓解而上升或者下降，这也是适应性反应的一种表现。以往的研究<sup>[13]</sup>表

明：增加1型DIO(DIO1)功能的遗传变异导致了较高的FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值。在动物研究<sup>[14]</sup>中，高脂饮食可以刺激DIO1的活性，而热量限制可以降低白色脂肪组织中DIO1的活性，这也为适应性反应提供了证据。在人体研究<sup>[15]</sup>中观察到DIO1基因在肥胖人群的脂肪组织中表达更多且活性更强。由于NAFLD与肥胖密切相关，推测在NAFLD患者中，甲状腺素转化为三碘甲状腺原氨酸可能会增加。然而，DIO1在脂肪肝中的改变还没有得到充分的证实。Pihlajamaki等<sup>[16]</sup>在脂肪肝中未发现DIO1表达改变，但由于此研究仅限于小样本量和冷冻组织对DIO1活性的分析，因此有必要进行进一步的研究。

另一种推测是由于脂肪吞噬涉及肝脏脂滴的选择性降解，肝自噬可作为预防NAFLD进展的一个机制。肝脏自噬是通过消除肝脏中TG的积累来调节脂质代谢，防止脂肪变性的发展。而当过量的TG和游离脂肪酸引起了脂肪毒性效应，包括氧化应激或胰岛素抵抗，就抑制自噬的激活，从而导致NAFLD的发生<sup>[17]</sup>。而有研究<sup>[18]</sup>表明：FT<sub>3</sub>可增强肝溶酶体活性，其通过THR轴激活自噬促进肝脂肪酸β氧化，并在小鼠肝细胞或肝脏中形成自噬体。虽然自噬体识别脂滴的特异性受体尚未确定，但研究<sup>[19]</sup>结果表明：FT<sub>3</sub>上调肝促代谢因子的转录，使其定位于脂滴并可能靶向脂类进行自噬降解。FT<sub>3</sub>对自噬的影响是THR依赖性的，当其与THR的辅抑制因子ncr-hdac3结合，即可消除FT<sub>3</sub>诱导的肝自噬<sup>[20]</sup>。因此，需要进一步的动物和临床研究来确定THS诱导的自噬在导致NAFLD针织肝癌发展的不同过程中的具体功能。

有荟萃分析<sup>[21]</sup>涵盖了26篇文章，61 548名参与者，结果发现：1)FT<sub>3</sub>水平升高与体型较瘦儿童和青少年人群的NAFLD风险升高显著相关，但与超重和肥胖儿童和青少年人群或成人群无关；2)FT<sub>4</sub>水平降低与瘦儿童、青少年人群和成人甲状腺功能正常人群NAFLD风险升高显著相关，但与超重和肥胖儿童、青少年人群或成人群无关。这体现了甲状腺激素水平在不同BMI和年龄的NAFLD患者中有不同程度的联系。观察到的不同发现可能部分是由于以下原因：1)使用不同的标准纳入和排除观察性研究，2)缺乏对横断面和纵向研究的单独分析；3)统计异质性高(可能是由于不同的研究设计)。

本研究有两个主要局限性：1)不能评估NAFLD与甲状腺功能之间的直接因果关系，需

要进一步的前瞻性实验来澄清它们之间的确切联系；2)肝活检是诊断NAFLD和分级肝纤维化的黄金标准，但具有侵袭性，所以无法普及，对比之下，超声作为一项可以用于诊断NAFLD的无创检查在临床工作中已得到了广泛的认可；3)FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值可作为预测NAFLD患病风险的一种新思路，鉴于甲状腺功能相关指标可能受糖尿病及其慢性并发症、甚至治疗药物的影响，因此今后具体运用时仍需同时结合临床实际情况。综上所述，对于甲状腺功能正常的T2DM患者，FT<sub>3</sub>水平、FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值与NAFLD患病风险独立正相关。因此，今后在T2DM患者的诊疗过程中，应注意监测甲状腺功能尤其是FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>及FT<sub>3</sub>/FT<sub>4</sub>值等指标的波动。

## 参考文献

- Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med, 2017, 377(21): 2063-2072.
- DI Maira G, Pastore M, Marra F. Liver fibrosis in the context of nonalcoholic steatohepatitis: the role of adipokines[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2018, 64(1): 39-50.
- Eshraghian A, Hamidian JA. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(25): 8102-8109.
- Guo Z, Li M, Han B, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis[J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(11): 1153-1162.
- Ferrannini E, Iervasi G, Cobb J, et al. Insulin resistance and normal thyroid hormone levels: prospective study and metabolomic analysis[J]. Am J Physiol: Endocrinol Metab, 2017, 312(5): 429-436.
- Perra A, Simbula G, Simbula M, et al. Thyroid hormone (T3) and TRbeta agonist GC-1 inhibit/reverse nonalcoholic fatty liver in rats[J]. FASEB J, 2008, 22(8): 2981-2989.
- Janovsky CCPS, Cesena FH, Valente VAT, et al. Association between thyroid-stimulating hormone levels and non-alcoholic fatty liver disease is not independent from metabolic syndrome criteria[J]. Eur Thyroid J, 2018, 7(6): 302-307.
- Liu L, Yu Y, Zhao M, et al. Benefits of levothyroxine replacement therapy on nonalcoholic fatty liver disease in subclinical hypothyroidism patients[J]. Int J Endocrinol, 2017, 2017: 5753039.
- van den Berg EH, van Tienhoven-Wind LJ, Amini M, et al. Higher free triiodothyronine is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects: the Lifelines Cohort study[J]. Metabolism, 2017, 67: 62-71.
- Barbe P, Larrouy D, Boulanger C, et al. Triiodothyronine-mediated up-

- regulation of UCP2 and UCP3 mRNA expression in human skeletal muscle without coordinated induction of mitochondrial respiratory chain genes[J]. Faseb J, 2001, 15(1): 13-15.
11. Roef GL, Rietzschel ER, Van Daele CM, 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.
12. Chen P, Hou X, Wei L, et al. Free triiodothyronine is associated with the occurrence and remission of nonalcoholic fatty liver disease in euthyroid women[J]. Eur J Clin Invest, 2019, 49(4): e13070.
13. Panicker V, Cluett C, Shields B, et al. A common variation in deiodinase 1 gene DIO1 is associated with relative levels of free thyroxine and triiodothyronine[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(8): 3075-3081.
14. Macek Jilkova Z, Pavelka S, Flachs P, et al. Modulation of type I iodothyronine 5'-deiodinase activity in white adipose tissue by nutrition: possible involvement of leptin[J]. Physiol Res, 2010, 59(4): 561-569.
15. Ortega FJ, Jilkova ZM, Moreno-Navarrete JM, et al. Type I iodothyronine 5'-deiodinase mRNA and activity is increased in adipose tissue of obese subjects[J]. Int J Obes (Lond), 2012, 36(2): 320-324.
16. Pihlajamaki J, Boes T, Kim EY, et al. Thyroid hormone-related regulation of gene expression in human fatty liver[J]. Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(9): 3521-3529.
17. Park HW, Park H, Semple IA, et al. Pharmacological correction of obesity-induced autophagy arrest using calcium channel blockers[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4834.
18. Sinha RA, You SH, Zhou J, et al. Thyroid hormone stimulates hepatic lipid catabolism via activation of autophagy[J]. J Clin Invest, 2012, 122(7): 2428-2438.
19. Chi HC, Tsai CY, Tsai MM, et al. Molecular functions and clinical impact of thyroid hormone-triggered autophagy in liver-related diseases[J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 24-39.
20. Tseng YH, Ke PY, Liao CJ, et al. Chromosome 19 open reading frame 80 is upregulated by thyroid hormone and modulates autophagy and lipid metabolism[J]. Autophagy, 2014, 10(1): 20-31.
21. Guo Z, Li M, Han B, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: A systematic review and meta-analysis[J]. Dig Liver Dis, 2018, 50(11): 1153-1162.

**本文引用:** 徐云云, 刘尚全. 甲状腺功能正常的2型糖尿病患者血清甲状腺激素水平与非酒精性脂肪性肝病的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(7): 1547-1553. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.013

**Cite this article as:** XU Yunyun, LIU Shangquan. Correlation between the levels of serum thyroid hormones and non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients with normal thyroid function[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(7): 1547-1553. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.07.013