

下丘脑-垂体-甲状腺轴与慢性酒依赖关系的研究进展

王婷婷 刘小翠 程亚玲 田博

【关键词】 酒中毒； 酒依赖； 甲状腺； 下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT轴)； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.04.018

Progress on relationship between hypothalamic pituitary thyroid axis and chronic alcohol dependence

WANG Ting-ting, LIU Xiao-cui, CHENG Ya-ling, et al. Qingdao Mental Health Center, Qingdao 266000, China

【Key words】 Alcoholism; Alcohol dependence; Hypothalamic-pituitary-thyroid axis (HPT axis); Reviews

酒精滥用通常严重影响人们的身心健康和正常工作生活。通常,酒精滥用和依赖统称为酒精中毒。在美国,酒精中毒是位居第3位的公共卫生问题,而中国的一项流行病学资料调查显示,在10年的时间里酒精中毒患病率增加了约10倍^[1]。长期大量饮酒能引起多个系统损害,使患者感到痛苦,继而引起情绪改变等一系列变化,妨碍人们正常社交功能。近年来,不少学者致力于研究酒精中毒患者下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT轴)的变化以及患者伴发情绪变化的发病机制,以期为慢性酒依赖的治疗提供更多的思路。国外越来越多的研究发现酒精中毒与甲状腺功能失调(以下均简称甲功失调)有关^[2],并且发现甲功失调与戒断症状和消极情绪有关^[2],国内有几项研究也有类似发现^[3]。但到目前为止,没有形成酒精中毒的HPT轴功能失调的假说被广泛关注,可见酒精中毒相关的HPT轴功能失调比较复杂。现在就近几年来关于HPT轴与慢性酒依赖关系的研究进展作一综述,以期了解两者的关系,为今后的相关研究提供思路和依据。

1 血清甲状腺素与酒依赖

外周血清甲状腺激素主要由甲状腺素(T₄)、三碘甲状腺原氨酸(T₃)、促甲状腺激素(TSH)、血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、血清游离甲状腺素(FT₄)构成。循环中T₃约20%由甲状腺产生,其余80%主要来自肝脏,由T₄的外环脱碘(5'-D-I)转换产生^[4]。

另外T₄也可经外周组织的内环单脱碘酶[5-脱碘酶(5D-III)]产生3,3',5'-T₃(反T₃或rT₃),约99%的rT₃在周围组织由T₄内脱碘而来^[4]。一些外周组织的慢性疾病,如肝脏疾病、慢性肾脏疾病、部分患病老年人、手术后的应激和摄取大量药物之后等会出现T₃浓度降低,rT₃浓度增高表现,这种改变称为甲状腺功能正常病态综合征(ESS)^[5]。出现这一改变的原因一种说法认为是由于5'-D-I活性降低,引起T₃水平降低,同时此种酶的活性下降造成代谢清除率降低,从而导致rT₃水平升高^[6]。国外有学者试图用以上假说解释慢性酒依赖患者血清T₃水平的下降,但与ESS不尽相同,酒精滥用的患者血清rT₃并未增高^[5],且有研究发现酒精中毒患者在T₄浓度下降的同时可能伴随T₃浓度正常或升高^[7],因此这一说法并不能完全解释酒精中毒患者血清甲状腺素的变化。关于ESS的另外一种说法认为T₄通过质膜的运输功能失调,从而导致了5'-D-I可利用的底物降低,出现了T₃水平下降,rT₃水平升高^[8]。有文献报道,肝硬化患者胆红素水平升高、游离脂肪酸浓度升高及白蛋白浓度降低均可抑制T₄的转运^[9]。因此,有学者认为慢性酒依赖伴有肝硬化的患者甲状腺功能失调更为明显与此有关。遗憾的是,这一说法不能解释慢性肾病伴ESS患者的T₄转运正常但T₃水平下降的表象^[10]。当然,为了进一步观察酒精对甲状腺的影响,有学者从超声扫描和尸检两方面对酒中毒患者的甲状腺进行研究^[11]。在尸检方面,慢性酒中毒患者较短期过量饮酒的患者甲状腺纤维化水平提高,作者发现这种纤维化损害是呈剂量依赖的

基金项目: 青岛市科技发展指导计划(KJZD-13-12-NSH)

作者单位: 266000 青岛市精神卫生中心

通讯作者: 田博 Email: boyangqd@163.com

性;超声扫描方面,酒中毒不伴肝硬化的患者较健康对照组甲状腺体积显著减小(13 ml比27 ml),然而非酒精所致肝硬化患者的甲状腺体积与健康对照组比较没有差异。这提示,除外肝硬化因素,酒精可能对甲状腺有直接毒性作用。临床上利用酒精的直接毒性作用采用高浓度乙醇对功能自主性甲状腺结节进行消融治疗^[12]。但这种说法也有一定局限,众所周知,射频消融的乙醇浓度远远高于酒中毒患者血液中乙醇的浓度^[13],所以不能解释酒中毒患者的慢性酒精摄入是怎样损害甲状腺的。

2 中枢HPT轴与酒依赖

HPT轴主要调控甲状腺激素的释放。下丘脑分泌促甲状腺素释放激素(TRH),促进腺垂体合成和分泌TSH。TSH有促进甲状腺细胞增生、加速合成和分泌甲状腺激素的作用。而血中甲状腺激素浓度对TSH的释放有反馈抑制作用^[4]。目前,大部分对于HPT轴的检测方法是TRH兴奋实验,TRH兴奋试验(TRH Stimulating Test)是利用TRH具有兴奋腺垂体(垂体前叶)合成分泌TSH的作用,当给受试者外源性TRH后,连续取血观察血清中TSH浓度的变化^[14]。大部分研究发现给予慢性酒依赖患者外源性TRH注射后,TSH水平无明显变化^[15]。其中,这一现象在戒酒3周内患者身上较常见^[16]。而在纵向研究中发现,戒酒一周后TRH试验较戒酒前相比,TSH反应增加了55%^[17];为了进一步评估酒中毒相关的临床病理TRH试验,有研究者将酒中毒患者进一步分组,同时测量给予TRH后TSH的反应和夜间TSH分泌^[18]。虽然实验经过了精心设计,但没有检出TRH试验的变化及夜间TSH分泌的改变^[18],这提示甲状腺功能失调并不是酒中毒的特异性标志,而且在戒酒期甲功失调可能是可逆的。为了解释酒中毒患者TRH试验的变化,有人建立了动物模型,发现起初增加TRH的浓度能够刺激垂体的TRH受体从而导致TSH适度分泌增多,但长期增加TRH浓度能够引起垂体TRH受体的代偿性下调,TSH分泌无显著增多表现^[19]。为了证实这一说法,许多研究进行了体内和体外的动物实验,发现不论在体外组织[小鼠的产TSH肿瘤细胞和GH3细胞(一种垂体瘤的细胞系)、正常的垂体组织],还是在小鼠体内,慢性外源性给予TRH能够降低TRH受体的数量^[20-22]。同样,有人在健康人身上发现慢性反复外源性供给TRH后(a.每日分4次口服外源性TRH,400 μg/次,连续应用4周;b.每4小时口服外源性TRH 25 μg,连续服用13次;c.24 h内分3次口服外源性TRH,每次40 mg^[23-25])发现TSH反应呈下降趋势。基于以上证据,有人提出酒中毒TRH试验反应钝化是由于长期由于高TRH

浓度增高引起垂体TRH受体下调所致^[26]。与受体下调说法一致,有学者测定慢性酒依赖患者脑脊液内源性TRH水平,并对患者进行TRH试验,发现内源性TRH水平与TSH反应呈负相关^[27],也就是说,TSH反应迟缓表示慢性酒依赖患者脑脊液中内源性TRH水平增高。

3 HPT轴和单胺能神经递质的相互作用与酒依赖

众所周知,蓝斑不仅是中枢去甲肾上腺素的起源中心,还通过轴突运输形式将T3运输到脑部其他区域,使得T3在这些区域成为共同递质^[28]。很多报道证实戒断症状和甲状腺亢进症状有相似之处,如多汗、心动过速、紧张、震颤、幻觉、精神运动不安、睡眠障碍等,有研究证实,出现这一现象可能是由于脱碘酶失衡所造成的细胞内甲状腺激素堆积促进了戒断症状^[29]。当然,也有研究提出酒依赖患者戒酒期间出现的戒断症状可能是甲状腺同时调节了肾上腺素能的活性和交感神经系统^[30]。另外,在动物实验中发现,雄性成年甲低小鼠不同组织(心、肺、肝)发现α1、α2、和β肾上腺素受体密度下降,而且在甲亢小鼠身上呈相反的变化^[31]。因此,根据以上一系列研究推测:如果酒精能够引起外周甲状腺功能低下,同时也能减低α2自身受体的密度,从而降低了α2受体对交感神经系统的负反馈调节,造成交感神经系统兴奋,那么可能加强了戒断症状,即HPT轴功能失调可能由蓝斑介导。另外,更多HPT轴功能和单胺能神经递质的相互作用在交感神经系统发现。根据前文所述,有些研究发现长期大量饮酒患者的外周甲状腺激素较健康对照有所下降,表现为临床或亚临床甲状腺功能低下。通过甲状腺功能低下患者和啮齿动物的研究发现,脑干5-HT代谢产物5-羟(基)吲哚乙酸浓度增多,可能激活5-HT自身受体使皮质的5-HT释放减少^[32]。在酒中毒患者中皮质5-HT神经递质的下降与消极情绪和增加复饮风险相关^[32]。根据以上几项研究结果,提示酒中毒患者HPT轴失调可能与5-HT的分泌失衡有关联。

4 小结与展望

综上所述,本文认为,酒精对甲状腺素可能有直接毒性作用,致使外周甲状腺素分泌减少,继而引起中枢下丘脑-垂体轴代偿性激动,导致TRH分泌增多。而TRH分泌增多诱导垂体TRH受体下调,最终表现为TSH反应迟缓。但关于HPT轴与酒依赖关联的内在机制仍未取得突破性的结论,酒依赖患者HPT轴的变化,这种变化是否为酒依赖的结果以及与酒依赖患者情绪改变的因果关系仍需进一步深入研究。今后可能可以通过HPT轴作为酒中毒治疗的新靶点改善酒依赖患者的症状,缓解情绪问题,减少

因不良情绪增加的复饮风险。改善患者的治疗依从性, 以助患者最终回归社会。

参 考 文 献

- [1] 周旭辉, 郝伟. 我国酒精相关障碍的流行病学研究进展[J]. 中国药物依赖性杂志, 2013, 22(6): 416-418.
- [2] Petrowski K, Wintermann GB, Schaarschmidt M, et al. Blunted salivary and plasma cortisol response in patients with panic disorder under psychosocial stress[J]. Int J Psychophysiol, 2013, 88(1): 35-39.
- [3] 钟智勇, 吴小立, 王继辉, 等. 慢性酒精中毒所致精神障碍患者甲状腺激素水平分析[J]. 中国药物依赖性杂志, 2012, 21(3): 190-193.
- [4] 中华医学会内分泌学分会, 《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺疾病的实验室及辅助检查[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(8): 697-702.
- [5] Bathla M, Singh M. Reply to “How prevalent are depression and anxiety symptoms in hypothyroidism?” [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2016, 20(6): 883-884.
- [6] Hartka E, Johnstone B, Leino EV, et al. A meta-analysis of depressive symptomatology and alcohol consumption over time[J]. Br J Addict, 1991, 86(10): 1 283-1 298.
- [7] McaAdams SB, Rizvi A. How does Alcohol Use affect Thyroid Function? Illustrative Case and Literature Review[J]. Thyroid Disorders Ther, 2015, 4: 185.
- [8] Balhara YP, Deb KS. Impact of alcohol use on thyroid function[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(4): 580-587.
- [9] Wolszczak B, Zasiomowicz E, Juchniewicz J. [The effect of ethanol on the endocrynic system] [J]. Pol Merkur Lekarski, 2014, 36(211): 45-47.
- [10] Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e100 409.
- [11] Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol-dependent patients[J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(19): 2 113-2 117.
- [12] Sittig LJ, Redei EE. Paternal genetic contribution influences fetal vulnerability to maternal alcohol consumption in a rat model of fetal alcohol spectrum disorder[J]. PLoS One, 2010, 5(4): e10 058.
- [13] Kharb S, Garg MK, Puri P, et al. Assessment of thyroid and gonadal function in liver diseases [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2015, 19(1): 89-94.
- [14] Lee S, Farwell AP. Euthyroid Sick Syndrome [J]. Compr Physiol, 2016, 6(2): 1 071-1 080.
- [15] Ibhazehiebo K, Koibuchi N. Impact of endocrine-disrupting chemicals on thyroid function and brain development[J]. Expert Rev of Endocrin Metab, 2014, 9(6): 579-591.
- [16] Fliers E, Bianco AC, Langouche L, et al. Thyroid function in critically ill patients Evaluation of Thyroid Function in Patients with Chronic Kidney Disease[J]. Lancet Diabetes & Endocrinology, 2015, 3(10): 816-825.
- [17] Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: Executive Summary of recommendations[J]. J Endocrinol Invest, 2010, 33(5): 287-291.
- [18] Kalant H. What neurobiology cannot tell us about addiction[J]. Addiction, 2010, 105(5): 780-789.
- [19] Costa-e-Sousa RH, Hollenberg AN. Minireview: The neural regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis[J]. Endocrinology, 2012, 153(9): 4 128-4 135.
- [20] Ohba K, Shirakawa K, Okawa Y, et al. Syndrome of inappropriate secretion of thyrotropin associated with thymoma-related peripheral nerve hyperexcitability [J]. Endocr J, 2011, 58(7): 597-602.
- [21] Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(9): 3 068-3 078.
- [22] Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder[J]. J Thyroid Res, 2011, 2 011: 306 367.
- [23] Cheung CC, Lustig RH. Pituitary development and physiology[J]. Pituitary, 2007, 10(4): 335-350.
- [24] Schroeder JW, Vezina LG. Pediatric sellar and suprasellar lesions [J]. Pediatr Radiol, 2011, 41(3): 287-298; quiz 404-405.
- [25] Richardson HN, Lee SY, O' Dell LE, et al. Alcohol self-administration acutely stimulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, but alcohol dependence leads to a dampened neuroendocrine state[J]. Eur J Neurosci, 2008, 28(8): 1 641-1 653.
- [26] Dayan CM, Panicker V. Hypothyroidism and depression[J]. Eur Thyroid J, 2013, 2(3): 168-179.
- [27] Kähkönen S, Zvartau E, Lipsanen J, et al. Effects of alcohol withdrawal on cardiovascular system[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35(2): 550-553.
- [28] 张延霞, 张桂青, 阮宁, 等. 难治性抑郁症治疗前后血浆单胺类神经递质代谢产物的变化[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(7): 1 352-1 354.
- [29] Song Y, Yao X, Ying H. Thyroid hormone action in metabolic regulation[J]. Protein Cell, 2011, 2(5): 358-368.
- [30] Bauer M, Glenn T, Pilhatsch M, et al. Gender differences in thyroid system function: relevance to bipolar disorder and its treatment[J]. Bipolar Disord, 2014, 16(1): 58-71.
- [31] Heinz AJ, Beck A, Meyer-Lindenberg A, et al. Cognitive and neurobiological mechanisms of alcohol-related aggression[J]. Nat Rev Neurosci, 2011, 12(7): 400-413.
- [32] Gonda X. Basic pharmacology of NMDA receptors[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(12): 1 558-1 567.

(收稿日期: 2017-01-03)