

甲状腺功能异常与胆汁酸代谢关系的研究进展

贾瑞鑫¹, 白秀平^{1,2}

(1. 山西医科大学第二临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第二医院内分泌科, 山西 太原 030001)

[摘要] 甲状腺疾病是常见内分泌代谢病,常伴肝功能与血糖代谢异常,其发病与甲状腺激素和胆汁酸的双向调控紧密相关。甲状腺激素可直接激活胆汁酸合成关键限速酶胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1),或通过调节胆固醇代谢、肠道菌群间接影响胆汁酸合成,还能抑制胆固醇 12 α -羟化酶改变胆汁酸组成;促甲状腺激素则通过上调 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶、激活相关信号通路降低 CYP7A1 水平。胆汁酸可反向激活 G 蛋白偶联受体 5,促进甲状腺激素向更具活性的三碘甲状腺原氨酸转化。甲状腺功能异常者常伴胆汁酸水平异常,肝脏疾病也伴随着甲状腺激素的变化。因此,本文就甲状腺功能异常与胆汁酸代谢关系进行探讨,旨在为临床治疗提供新视角。

[关键词] 甲状腺功能;胆汁酸代谢;法尼醇 X 受体;G 蛋白偶联受体 5;胆固醇 7 α -羟化酶;胆固醇 12 α -羟化酶

[中图分类号] R581 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-7783(2026)04-0363-06

DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y250100

[引用格式]贾瑞鑫,白秀平.甲状腺功能异常与胆汁酸代谢关系的研究进展[J].江苏大学学报(医学版),2026,36(4):363-368.

甲状腺激素可促进蛋白质、脂肪和糖代谢,对机体的代谢、生长发育和神经系统功能具有重要影响。甲状腺激素分泌过多会导致代谢亢进,出现心慌、手抖、体重下降等症状;而甲状腺激素分泌不足则会导致机体新陈代谢速率减缓,引发能量不足相关症状,包括持续的疲劳、体重增加、记忆力减退、皮肤干燥等。甲状腺激素与分布在脏器中的甲状腺激素受体结合,调控营养物质代谢。甲状腺疾病往往伴随糖脂代谢的紊乱^[1]。甲状腺激素通过提高胆固醇 7 α -羟化酶(CYP7A1)活性直接影响胆汁酸的合成速率,还可通过调控胆固醇水平、肠道蠕动和肠道菌群间接调节胆汁酸的合成速率^[2]。胆汁酸作为胆固醇在肝脏内的重要代谢产物,既是脂质消化吸收的关键辅助因子,也作为多功能代谢调节因子,激活法尼醇 X 受体(FXR)、G 蛋白偶联受体 5(TGR5)等参与糖脂代谢及能量代谢稳态的调控。有研究证实,当甲状腺功能发生病理性改变时,胆汁酸的合成、转运及肠肝循环过程会随之出现特征性,形成“甲状腺功能-胆汁酸代谢”双向调控关联^[3]。

临床数据显示,甲状腺功能异常患者的胆汁酸水平呈现异常波动^[4-8]。Graves 病患者血脂水平发生显著变化,胆汁酸的某些亚组成分也呈现异常^[6]。Laukkanen 等^[7]研究证实,甲状腺功能减退(甲减)患者胆总管结石发病风险更高。肝脏疾病进展过程中常伴随甲状腺激素紊乱,二者存在密切的关联性。

已有研究证实,肝内胆汁淤积症患者血清促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平可异常升高^[9]。肝硬化患者血清总胆汁酸与甲状腺激素水平显著相关,随总胆汁酸水平升高,游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)呈进行性下降^[10]。且肝硬化病情严重程度可进一步影响激素分泌,肝硬化病理分级越高,患者血清总胆汁酸水平逐步上升,而三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)及游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平均随之下降^[11]。

综上,甲状腺功能异常与胆汁酸代谢存在紧密且复杂的内在调控关系。本文梳理甲状腺功能异常与肝脏疾病的关联机制,以及甲状腺激素与胆汁酸双向代谢通路,旨在阐明甲状腺功能异常、肝脏疾病及胆汁酸代谢之间的内在联系为相关领域研究提供新思路。

1 甲状腺激素与胆汁酸的合成与转运

1.1 甲状腺激素的合成与转运

甲状腺激素的代谢依赖于碘甲状腺原氨酸脱碘酶系统,该系统由三种关键酶型构成:1 型脱碘酶(D1)、2 型脱碘酶(D2)及 3 型脱碘酶(D3)。D1 酶主要表达于肝脏与肾脏,D2 酶则集中分布于垂体、中枢神经系统及骨骼肌,两者共同催化 T4 向更具生物活性的 T3 转化,增强甲状腺激素的效能。D3 广泛分布于肝脏、中枢神经系统及皮肤,可直接

灭活 T3,降低其生物活性,并将 T4 转化为无活性的反三碘甲状腺原氨酸(rT3),有效阻断 T4 向 T3 的活化。肝脏作为甲状腺激素代谢的重要器官,同样参与甲状腺激素的活化与灭活代谢过程。在血液循环的单次循环中,肝脏从血浆中提取 5%~10%的 T4,改变 T4 在血浆中的浓度水平,调控甲状腺激素的稳态。甲状腺激素与肝细胞合成的转运蛋白特异性结合进入血液循环;同时,与胆汁酸结合分泌到胆汁中,随胆汁排入肠道。在肠道中,部分甲状腺激素可被重新吸收,进入肝肠循环,进一步参与代谢过程。

1.2 胆汁酸的合成与转运

肝脏既是甲状腺激素代谢的主要场所,也是胆汁酸生成和代谢的主要场所。肝脏作为初级胆汁酸合成的唯一场所,有两条主要的合成路径:经典通路(中性通路)和替代通路(酸性通路)。经典通路是主要合成路径,由 CYP7A1 启动,经胆固醇 12 α -羟化酶(CYP8B1)等关键酶的连续作用,最终生成胆酸。替代通路则由线粒体胆固醇 27-羟化酶起始,经胆固醇 25 α -羟化酶等参与,最终合成鹅脱氧胆酸。胆酸和鹅脱氧胆酸为初级胆汁酸,是胆固醇代谢的主要终产物。初级胆汁酸以胆汁盐形式分泌至胆汁中,参与消化过程^[12]。超过 95%的初级胆汁酸在回肠末端重吸收,经门静脉循环返回肝脏,形成肠肝循环;剩余约 5%进入结肠,在肠道微生物的催化下,转化为次级胆汁酸。胆汁酸作为关键信号分子,通过特异性结合 FXR 和 TGR5 等受体,在调控自身合成途径的同时参与糖脂代谢及能量代谢平衡。TGR5 激活后通过促进细胞内环磷酸腺苷的形成激活 D2,催化 T4 向 T3 转化,进而调节能量稳态,该机制已在小鼠、人类肌细胞及棕色脂肪组织中得到验证^[13];FXR 通过与 CYP7A1 相互作用调控胆汁酸的肠肝循环及合成^[14];而作为甲状腺激素活性形式的 T3,可反向抑制 CYP8B1 表达,促使非 12 α -羟基化胆汁酸比例上升,这类具有 FXR 拮抗特性的胆汁酸又形成代谢反馈环路^[11],三者协同构建胆汁酸介导的代谢调控网络。

2 甲状腺功能与胆汁酸

2.1 甲状腺功能亢进(甲亢)与胆汁酸水平

甲亢分为原发性、继发性两类。原发性甲亢由甲状腺腺体自身病变引发;继发性甲亢是由垂体前叶中的 TSH 腺瘤异常增生,导致 TSH 分泌过多,进而刺激甲状腺过度活跃所致。Graves 病占比最

高^[15],表现为患者体内产生 TSH 受体刺激性抗体,其具有高度的特异性,能够与甲状腺细胞表面的 TSH 受体结合,模拟 TSH 的作用,持续刺激甲状腺细胞合成、分泌过量的甲状腺激素。

甲亢可显著干扰机体胆汁酸代谢。多项临床与动物研究证实,甲亢状态下胆汁酸代谢整体以组分下调为核心特征:血清 T4 水平与脱氧胆酸呈显著负相关;T3 水平与猪脱氧胆酸、甘氨酸胆酸、牛磺脱氧胆酸、牛磺猪胆酸和牛磺胆酸均呈显著负相关^[16]。甲状腺毒症动物模型中,鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、牛磺脱氧胆酸和石胆酸含量下降,其中鹅脱氧胆酸与脱氧胆酸水平降至检测下限以下^[17];临床样本同样印证多种胆汁酸组分在甲亢人群中表达降低:Liu 等^[8]发现甲亢患者的甘氨酸胆酸、鹅脱氧胆酸和脱氧胆酸水平显著下降;Bonde 等^[18]发现甲亢患者血清脱氧胆酸占比可下降 42%。但 Graves 病患者的胆汁酸谱改变存在明显的组分差异性:初诊 Graves 患者血清中牛磺胆酸、牛磺熊脱氧胆酸以及牛磺 α 鼠胆酸浓度显著升高,而甘氨酸胆酸、鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、石胆酸、猪脱氧胆酸以及牛磺脱氧胆酸水平明显降低^[19];且患者的次级胆汁酸水平显著低于健康人群^[6],其中甘氨酸胆酸、鹅脱氧胆酸及脱氧胆酸等次级胆汁酸组分下降尤为突出^[20]。上述特征表明胆汁酸代谢紊乱参与 Graves 病的病理进程,提示次级胆汁酸可能成为评估 Graves 病病情的潜在生物标志物。

除胆汁酸组分谱的特征性变化外,总胆汁酸水平与甲状腺功能状态的关联同样具有临床参考价值。Yang 等^[21]研究显示,妊娠早期较高 TSH 水平与较高的总胆汁酸浓度之间存在显著的关联性。肝脏作为甲状腺激素作用的关键靶器官之一,甲亢极易累及肝脏并造成肝功能受损。因此,准确评估甲亢患者的肝功能对于制定合理的治疗方案至关重要。目前,主要通过检测丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、总胆汁酸等指标评估甲亢患者的肝损伤情况^[22]。而甲亢性肝病患者的总胆汁酸水平多出现不同程度的升高^[4]。

2.2 甲亢与胆汁酸代谢

甲状腺激素参与胆汁酸的稳态调控过程,不仅直接作用于胆汁酸合成的关键限速酶 CYP7A1,提升其活性以促进胆汁酸的生成;还通过调节胆固醇代谢及肠道蠕动等间接影响胆汁酸的合成效率^[23]。此外,甲状腺激素能上调肝细胞基底膜上的牛磺胆酸钠协同转运肽的 mRNA 表达,在转录水平上调控

胆汁酸的代谢与吸收^[24]。

甲亢时,机体处于高代谢状态,甲状腺激素的分泌显著增加。过量甲状腺激素加速胆固醇向胆汁酸转化。此外,胆汁酸作为信号分子,大量激活 TGR5 受体,进而增强 D2 酶的活性,加速 T4 向 T3 转化,体内 T3 水平进一步升高,加重甲亢的高代谢症状。而 T3 作为活性更强的甲状腺激素,可负向调控肝脏胆汁酸合成关键基因的表达。研究发现,T3 可抑制人肝细胞 CYP7A1 和 CYP8B1 表达,减少胆酸和鹅脱氧胆酸生成^[25],从基因水平上调控胆汁酸的合成种类和数量,改变胆汁酸合成途径。

甲亢高代谢状态下,肝细胞代谢旺盛,耗氧量增加,但肝脏血流量并未增加,引发肝细胞缺氧性损害^[26]。过高的甲状腺激素水平可直接破坏肝细胞膜、线粒体结构等,影响肝细胞的正常功能和代谢。甲亢可诱发机体异常自身免疫应答,造成免疫系统靶向攻击自体肝细胞,进一步加重肝细胞损伤^[27]。肝细胞损伤可抑制肝脏胆汁酸生物合成,阻碍胆汁酸重摄取、排泄与生物转化,进而造成胆汁酸体内蓄积、血清总胆汁酸升高,从生化层面提示甲亢合并肝损伤。

甲亢也会导致肠道菌群发生特异性改变。甲亢加速碳水化合物、脂肪及蛋白质等营养物质的分解与利用,导致肠道内营养底物的供应模式(如碳源、氮源的比例)及代谢产物(如短链脂肪酸、有机酸)的积累浓度发生改变。肠道微环境紊乱打破肠道内环境稳态,进一步损伤肠上皮紧密连接结构,肠道黏膜通透性升高,肠道物理屏障功能减弱;同时改变肠道黏液的分泌量与组分,肠道定植抗力下降,进而引起肠道菌群组成、丰度及生理功能异常^[28]。Graves 病患者常伴随消化道症状,如食欲亢进、排便次数增多、腹泻等,均与肠道菌群的改变有关^[29],体内异常升高的甲状腺激素会打破肠道菌群共生稳态,造成拟杆菌、梭菌等具备胆汁酸代谢功能的菌群丰度紊乱,进而干扰胆汁酸肠肝循环^[30]。除菌群紊乱外,甲亢引发的肠道动力亢进是次级胆汁酸生成不足的另一核心机制。初级胆汁酸向次级胆汁酸转化依赖肠道菌群的多步酶促反应,首先细菌性胆盐水解酶将肝脏合成的结合型初级胆汁酸(如甘氨胆酸、牛磺胆酸)水解为游离型,再经梭菌、真杆菌等菌群的 7-脱羟基催化生成次级胆汁酸(如脱氧胆酸、石胆酸)^[31]。肠道蠕动亢进会大幅缩短初级胆汁酸肠道滞留时间,使去结合、7 α -脱羟基化反应无法充分进行,继而造成次级胆汁酸合成不足;同时,还会降低

结合型初级胆汁酸重摄取效率,破坏胆汁酸池组分平衡^[6]。

上述胆汁酸代谢异常不仅影响脂质的消化吸收,还会因次级胆汁酸含量减少而削弱其对 FXR、TGR5 的激活作用,进而间接影响糖脂代谢稳态,形成“Grave 病-肠道菌群失衡-胆汁酸代谢紊乱-代谢稳态破坏”的恶性循环。

2.3 甲减与胆汁酸水平

甲减核心特征为甲状腺激素的合成与分泌减少,或其在组织中的生物效应减弱,进而引发全身性代谢减缓的综合征。甲减可分为临床甲减与亚临床甲减两类。亚临床甲减诊断:血清 TSH 水平升高,游离甲状腺素(FT4)和总甲状腺素(TT4)水平在正常范围内;临床甲减诊断标准:TSH 水平升高,同时 FT4 和(或)TT4 水平降低。

临床甲减患者血清胆酸升高、甘氨胆酸降低^[8],熊脱氧胆酸浓度明显增高^[5]。此外,亚临床甲减患者总胆固醇水平显著升高,而总胆汁酸显著降低^[32]。

2.4 甲减与胆汁酸代谢

病理状态下,甲减患者血清总胆汁酸水平呈降低趋势,次级胆汁酸组分则代偿性升高,其中以熊脱氧胆酸增幅最为显著。上述胆汁酸组分异常的调控机制错综复杂,涉及 TSH 介导的肝脏合成调控与肠道菌群介导的转化异常两方面。高水平 TSH 介导的胆汁酸合成受限,是甲减时总胆汁酸水平下降的核心机制。甲减导致的高水平 TSH 通过调节关键酶的表达,双向调节胆汁酸的代谢底物与合成过程:一方面上调 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶的表达,促进胆固醇合成;另一方面,下调 CYP7A1 表达,抑制肝脏内胆固醇向胆汁酸转化。其具体调控依赖两条并行的信号通路:TSH 激活细胞内的环磷酸腺苷/蛋白激酶 A 信号通路,促使肝细胞核因子 4 α (HNF-4 α)发生磷酸化修饰。这种磷酸化修饰会改变 HNF-4 α 的构象与活性,进而影响其下游基因的调控功能;同时,TSH 激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/固醇调节元件结合蛋白 2 通路,抑制核内 HNF-4 α 表达,降低其转录调控效能。这两条信号通路共同作用,导致 CYP7A1 的表达显著减少,直接抑制胆汁酸合成,破坏机体胆汁酸代谢平衡^[33]。

次级胆汁酸(如熊脱氧胆酸)的代偿性升高是甲减胆汁酸谱的另一核心特征,其改变兼具功能代偿与生化转化双重机制。从生理代偿角度,熊脱氧

胆酸具有抗菌作用,能够干扰细菌细胞膜的结构和功能,破坏细菌的生物被膜,抑制其生长、繁殖和黏附能力。甲减时,甲状腺激素分泌不足,胃肠蠕动减缓,肠道排空延迟,这为小肠细菌的过度生长创造了有利条件^[29]。而熊脱氧胆酸的抗菌特性可有效调节肠道菌群平衡,抑制有害菌的过度增殖,减轻肠道炎症反应,缓解甲减时因小肠细菌过度生长而引发的功能性消化不良症状,如腹胀、腹痛、腹泻等^[34]。从生化转化机制来看,甲状腺激素缺乏会影响肝脏中 CYP7A1 等关键酶的活性,进而影响胆汁酸的合成和分泌,使胆汁中初级胆汁酸的疏水性显著增强,其疏水性的改变会影响其在肠道内的理化性质和生物学行为,使初级胆汁酸更容易与肠道内的脂质结合,同时也为肠道菌群提供了更有利的底物条件。肠道菌群中存在一系列能够代谢胆汁酸的酶,如胆汁酸水解酶、7 α -脱羟基酶等。在甲状腺激素缺乏的情况下,肠道菌群的组成和活性发生改变,这些酶的活性增强,进一步促进初级胆汁酸向次级胆汁酸转化,导致甲减患者体内次级胆汁酸水平升高^[35],进而继发多器官系统功能紊乱,诱发多种并发症。

3 甲状腺疾病与肝脏疾病之间的关系

甲状腺疾病与肝脏健康具有紧密联系的双向交互作用,胆汁酸代谢紊乱是二者关联的核心介导环节。甲状腺功能紊乱可通过调控代谢酶的表达、影响激素转化等多种途径,直接或间接损伤肝脏、扰乱胆汁酸稳态,且不同类型甲状腺疾病的肝脏效应存在明显差异。甲亢可诱发肝细胞损伤型或胆汁淤积型肝损伤^[36],Graves病患者中肝功能检查指标异常率较高^[37],部分严重患者甚至以严重胆汁淤积性黄疸为甲亢的初始临床表现^[38]。甲减对肝脏的影响同时覆盖脂质与胆汁酸两大代谢通路:脂质代谢层面,甲减通过下调肝脏脂肪酶活性,抑制肝脏脂质清除,造成三酰甘油蓄积与肝脏脂肪变性,推动肝脏炎症及纤维化的发生发展。流行病学研究已证实甲减与代谢功能障碍相关脂肪性肝病呈正相关^[39],而恢复甲状腺功能正常水平或可延缓肝病进展^[40]。胆汁酸代谢层面,甲状腺激素缺乏会直接改变胆汁酸的理化性质与成石风险,动物实验证实,给予致石饮食喂养的甲减小鼠胆结石患病率显著升高,其机制与甲状腺激素缺乏下调肝脏磺化酶的表达、增强胆道胆汁酸疏水性,进而促进胆固醇晶体析出与胆结石形成有关^[34]。除甲状腺功能异常外,甲状腺癌也与代谢功能障碍相关脂肪性肝病、代谢和酒精相关

性肝病存在明显关联^[41]。甲状腺功能障碍可损伤肝脏 T4 脱碘过程,导致脂质积累和炎症^[42]。进一步研究发现,甲状腺受体 β 激动剂有望成为治疗代谢功能障碍相关脂肪性肝病和进行性代谢相关性脂肪性肝炎的选择^[43-44]。

肝脏作为甲状腺激素代谢转化的核心器官,其病变同样可反向干扰甲状腺功能稳态。多数急性肝炎、肝硬化患者甲状腺功能可维持正常,但部分特殊肝病及其临床干预方案可造成甲状腺功能异常,其中自身免疫性肝病合并自身免疫性甲状腺病的风险显著升高:如桥本甲状腺炎易与原发性胆汁性胆管炎、自身免疫性肝炎共病,Graves 病多合并原发性硬化性胆管炎^[45]。此外,肝硬化进展程度与甲状腺激素、胆汁酸水平存在明确关联,随着肝硬化分级越高,患者总胆汁酸水平升高的同时,伴随 T3、T4、FT3 水平进行性降低^[11]。

妊娠人群中,甲状腺功能与胆汁酸代谢的交互作用具有独特的临床特征。妊娠期亚临床甲减的发病率较高,且常与妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)密切相关。ICP 患者的 TSH 水平普遍上升^[9],且随着总胆汁酸水平的增高,FT3 浓度呈现下降趋势,两者呈显著负相关^[10]。TSH 水平升高不仅会抑制胆汁酸的分泌,还可诱发胆汁酸代谢障碍,加重胆汁淤积。研究发现 ICP 病情的严重程度与 TSH 水平呈正相关,提示 TSH 可作为评估 ICP 病情的生物标志物之一^[46]。上述研究为阐明甲状腺与肝脏疾病复杂交互作用提供新的研究思路与理论依据。

综上所述,甲状腺激素与胆汁酸是调控机体能量代谢的核心分子,二者交互调控、关联密切,协同维持机体代谢稳态。深入探究甲状腺功能与胆汁酸代谢的内在关联,能阐明甲状腺及肝脏相关疾病的关键代谢通路,完善疾病发病机制。上述研究成果可为临床诊疗提供更全面、精准的理论参考,推动相关疾病的早期筛查与个体化干预;同时有助于精准锚定疾病始动环节,优化靶向治疗方案,阻断疾病进展。

[参考文献]

- [1] Yan Y, Niu Z, Sun C, et al. Hepatic thyroid hormone signalling modulates glucose homeostasis through the regulation of GLP-1 production *via* bile acid-mediated FXR antagonism[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6408.
- [2] Chiang JYL, Ferrell JM. Up to date on cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) in bile acid synthesis[J]. Liver Res, 2020, 4(2): 47-63.
- [3] 汪晓露, 赵勇, 谢敏, 等. 自身免疫性甲状腺疾病的

- 代谢组学研究进展[J]. 中西医结合研究, 2021, 13(2): 122-125.
- [4] 杨艳艳, 李治锋, 王静. 甲状腺功能亢进症初诊患者的肝功能检验项目评价[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(19): 2779-2781.
- [5] 顾雷君, 黄满仙, 姜雯, 等. 血清胆汁酸谱检测在妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症诊治中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(7): 1184-1188.
- [6] 金素丽, 赵景, 张杰, 等. 毒性弥漫性甲状腺肿患者甲状腺激素与胆汁酸亚组分、血脂的关系[J]. 检验医学, 2023, 38(6): 563-568.
- [7] Laukkanen J, Sand J, Autio V, et al. Bile duct stone procedures are more frequent in patients with hypothyroidism. A large, registry-based, cohort study in Finland[J]. Scand J Gastroenterol, 2010, 45(1): 70-74.
- [8] Liu J, Fu J, Jia Y, et al. Serum metabolomic patterns in patients with autoimmune thyroid disease [J]. Endocr Pract, 2020, 26(1): 82-96.
- [9] 朱旭东. 血清促甲状腺激素、胆汁酸表达水平在妊娠期肝内胆汁淤积症患者的表达及联合检测意义[J]. 肝脏, 2018, 23(6): 519-521.
- [10] 陈学权, 陆仲昌, 柏圣还. 肝硬化患者血清甲状腺激素与胆汁酸水平相关性探讨[J]. 江苏医药, 2002(6): 450-451.
- [11] 肖建国, 刘妮玉, 施文杰. 肝硬化患者检测甲状腺激素及总胆汁酸的临床价值[J]. 河北医药, 2012, 34(6): 868-869.
- [12] Skonieczna-Żydecka K, Jakubczyk K, Maciejewska-Markiewicz D, et al. Gut biofactory-neurocompetent metabolites within the gastrointestinal tract. a scoping review[J]. Nutrients, 2020, 12(11): 3369.
- [13] Watanabe M, Houten SM, Matakaki C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation [J]. Nature, 2006, 439 (7075): 484-489.
- [14] Chiang JYL. New drug therapies for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis[J]. Liver Res, 2025, 9(2): 94-103.
- [15] 丁祥梅, 彭辉勇, 柳迎昭. 微小RNA在自身免疫性甲状腺疾病中的研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2020, 30(1): 80-85.
- [16] 刘琳琳, 金墨竹, 窦德强. 基于 UPLC-QqQ-MS/MS 探究人参属中药对甲亢大鼠胆汁酸成分代谢影响[J]. 质谱学报, 2023, 44(4): 567-575.
- [17] Feng Q, Xia W, Dai G, et al. The aging features of thyrotoxicosis mice: malnutrition, immunosenescence and lipotoxicity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 864929.
- [18] Bonde Y, Breuer O, Lütjohann D, et al. Thyroid hormone reduces PCSK9 and stimulates bile acid synthesis in humans[J]. J Lipid Res, 2014, 55(11): 2408-2415.
- [19] 符静, 刘佳, 王广. 胆汁酸代谢产物与 Graves 病患者甲状腺功能的相关性探讨[J]. 解放军医学院学报, 2021, 42(8): 802-807.
- [20] Li L, Liu S, Yu J. Autoimmune thyroid disease and type 1 diabetes mellitus: same pathogenesis; new perspective? [J]. Therapeutic Advances Endocrinology, 2020, 11: 2042018820958329.
- [21] Yang X, Zhang C, Williamson C, et al. Association of maternal thyroid function with gestational hypercholanemia[J]. Thyroid, 2022, 32(1): 97-104.
- [22] Wafa B, Faten H, Mouna E, et al. Hyperthyroidism and hepatic dysfunction: report of 17 cases[J]. JGH Open, 2020, 4(5): 876-879.
- [23] Nicolaou M, Toubma M. Lipid profile pitfalls in subclinical hypothyroidism pathophysiology and treatment [J]. Lipidology, 2024, 1(2): 105-116.
- [24] Yang F, Xu W, Wu L, et al. NTCP deficiency affects the levels of circulating bile acids and induces osteoporosis[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 898750.
- [25] Ellis EC. Suppression of bile acid synthesis by thyroid hormone in primary human hepatocytes [J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(29): 4640-4645.
- [26] Yorke E. Hyperthyroidism and liver dysfunction: a review of a common comorbidity[J]. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, 2022, 15: 11795514221074672.
- [27] Creo AL, Cannon BC, Pittock ST. Thyroid storm after choking[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 31(8): 933-936.
- [28] Legakis I, Chrousos GP, Chatzipanagiotou S. Thyroid diseases and intestinal microbiome [J]. Horm Metab Res, 2023, 55(12): 813-818.
- [29] Tiburcio ÁZ, RUIZ HB, L6PEZ SA, et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism: are they related to the gut microbiome and its metabolites? [J]. EC Microbiology, 2025, 21: 1-8.
- [30] Fang L, Ning J. Recent advances in gut microbiota and thyroid disease: pathogenesis and therapeutics in autoimmune, neoplastic, and nodular conditions [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1465928.
- [31] Funabashi M, Grove TL, Wang M, et al. A metabolic pathway for bile acid dehydroxylation by the gut microbiome[J]. Nature, 2020, 582(7813): 566-570.
- [32] Song Y, Zhao M, Zhang H, et al. Thyroid-stimulating hormone levels are inversely associated with serum total bile acid levels: a cross-sectional study [J]. Endocr

Pract, 2016, 22(4): 420–426.

[33] Song Y, Xu C, Shao S, et al. Thyroid-stimulating hormone regulates hepatic bile acid homeostasis *via* SREBP-2/HNF-4 α /CYP7A1 axis[J]. J Hepatol, 2015, 62(5): 1171–1179.

[34] Kube I, Tardio LB, Hofmann U, et al. Hypothyroidism increases cholesterol gallstone prevalence in mice by elevated hydrophobicity of primary bile acids [J]. Thyroid, 2021, 31(6): 973–984.

[35] Scappaticcio L, Longo M, Maiorino MI, et al. Abnormal liver blood tests in patients with hyperthyroidism: systematic review and meta-analysis[J]. Thyroid, 2021, 31(6): 884–894.

[36] Farrell J, Khokhar I, Altomare J. S5544 autoimmune collision: severe liver injury in thyroid storm with overlapping Grave’s disease and autoimmune hepatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2025, 120(10S2): S1182–S1183.

[37] Vargas-Beltran AM, Armendariz-Pineda SM, Martínez-Sánchez FD, et al. Interplay between endocrine disorders and liver dysfunction: mechanisms of damage and therapeutic approaches [J]. World J Gastroenterol, 2025, 31(32): 108827.

[38] Liu X, Xu B, Zeng Y, et al. Case report: severe cholestatic jaundice associated with hyperthyroidism treated with methimazole [J]. Medicine, 2023, 102(45): e35972.

[39] Ezhilarasan D. Thyromimetics and MASLD: unveiling the novel molecules beyond resmetirom[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2025, 40(2): 367–378.

[40] Hatzigelaki E, Paschou SA, Schön M, et al. NAFLD and thyroid function: pathophysiological and therapeutic considerations [J]. Trends Endocrinol Metab, 2022, 33(11): 755–768.

[41] Lee J, Kwak J, Kim MH, et al. Association between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and the risk of thyroid cancer: a nationwide cohort study[J]. Korean J Intern Med, 2025, 40(5): 813–822.

[42] Dobre MZ, Virgolici B, Cioarcă-Nedelcu R. Lipid hormones at the intersection of metabolic imbalances and endocrine disorders [J]. Curr Issues Mol Biol, 2025, 47(7): 565.

[43] Ayesh H, Beran A, Suhail S, et al. Efficacy and safety of resmetirom in MASLD and MASH: network meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2025, 36(1): 3–11.

[44] Ratzu V, Scanlan TS, Bruinstroop E. Thyroid hormone receptor- β analogues for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) [J]. J Hepatol, 2025, 82(2): 375–387.

[45] Chng CL, Goh GBB, Yen PM. Metabolic and functional cross talk between the thyroid and liver[J]. Thyroid, 2025, 35(6): 607–623.

[46] 崔德慧, 张丽明. TSH、FT4、IL-12 及 sICAM-1 在妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清中表达水平及意义[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(6): 762–764.

[收稿日期] 2025-06-28 [编辑] 郭欣

(上接第 362 页)

[72] Scaturro P, Pichlmair A. Oxeiptosis—a cell death pathway to mitigate damage caused by radicals [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(7): 1191–1193.

[73] Bano D, Prehn JHM. Apoptosis-inducing factor (AIF) in physiology and disease: the tale of a repented natural born killer[J]. EBioMedicine, 2018, 30: 29–37.

[74] Gui L, Chen K, Yan J, et al. Targeting the mevalonate pathway potentiates NUA1K1 inhibition-induced immunogenic cell death and antitumor immunity[J]. Cell Rep Med, 2025, 6(2): 101913.

[75] Ahmed A, Tait SWG. Targeting immunogenic cell death in cancer[J]. Mol Oncol, 2020, 14(12): 2994–3006.

[76] Mishchenko T, Mitroshina E, Balalaeva I, et al. An emerging role for nanomaterials in increasing immunogenicity of cancer cell death [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2019, 1871(1): 99–108.

[77] Showalter A, Limaye A, Oyer JL, et al. Cytokines in immunogenic cell death: Applications for cancer immunotherapy[J]. Cytokine, 2017, 97: 123–132.

[78] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins [J]. Science, 2022, 375(6586): 1254–1261.

[79] Zhang H, Liu J, Yuan W, et al. Ammonia-induced lysosomal and mitochondrial damage causes cell death of effector CD8⁺ T cells[J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(11): 1892–1902.

[80] Fu W, Wang J, Li T, et al. Persistent activation of TRPM4 triggers necrotic cell death characterized by sodium overload [J]. Nat Chem Biol, 2025, 21(8): 1238–1249.

[收稿日期] 2025-06-16 [编辑] 刘星星