

甲状腺功能减退症焦虑和抑郁及认知障碍 机制的研究进展

张涛涛¹, 苏文秀², 李晓涛¹, 田利民^{1,2}

1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院内分泌科, 甘肃 兰州 730000

摘要: 甲状腺功能减退症(简称甲减)是甲状腺激素缺乏导致的一组临床综合征,可表现出不同程度的情绪异常或者认知功能下降。近年来有多个研究探讨了甲减和情绪及认知功能之间的关系,但甲减与神经精神疾病发生的作用机制目前并没有一致的结论。本综述主要关注甲减相关焦虑、抑郁和认知受损的发病机制,探讨甲减中情绪调节异常以及认知功能损害的特征性病理生理改变,以期进行有效的预防和治疗。

关键词: 甲状腺功能减退症; 焦虑; 抑郁; 认知障碍; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R581.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)11-1722-04

Research progress in the mechanisms of anxiety, depression and cognitive impairment of hypothyroidism

ZHANG Taotao*, SU Wenxiu, LI Xiaotao, TIAN Limin

* The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

Corresponding author: TIAN Limin, E-mail: tlm7066@sina.com

Abstract: Hypothyroidism is a group of clinical symptoms of thyroid hormone deficiency, which can lead to mood abnormalities or cognitive decline in different degrees. In recent years, several studies have investigated the relationship between hypothyroidism and mood and cognitive functions, but the mechanism of hypothyroidism and the development of neuropsychiatric disorders has not been consistently concluded. This review will focus on pathogenesis of anxiety, depression and cognitive impairment associated with hypothyroidism, in order to explore the characteristic pathophysiological changes of abnormal mood regulation and cognitive impairment in hypothyroidism, so that effective prevention and treatment can be carried out.

Keywords: Hypothyroidism; Anxiety; Depression; Cognitive impairment; Brain-derived neurotrophic factor

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82060152); Gansu Provincial People's Hospital Intramural Research Fund Project (22GSSYD-53)

原发性甲状腺功能减退症(简称甲减)是常见的由于甲状腺自身病变引起的低代谢综合征。甲减的典型生化特征是血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平升高,同时血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)水平低于正常参考值范围。甲减作为一个全球性的健康问题,在碘充足的国家其发病率达到 1%~2%^[1]。近年来有大量的研究表明,甲减患者相比健康人群更容易出现心血管、骨骼肌和消化等全身多个系统受累的症状,尤其对神经系统造成的影响最为严重^[2]。研究发现,甲减患者在神经精神方面主要表现为焦虑、抑郁等情绪方面的损伤和记忆力下降等各种认知功能的减退^[3]。有研究发现,甲减患者中焦虑及抑郁的患病率

分别达到了 18.1%和 6.6%^[4];同时,甲减患者中有 70%~90%伴有各种认知功能障碍,包括情感、心理活动和记忆力等功能的减退^[5]。而甲减患者生活质量的下降与焦虑、抑郁等负面情绪及认知损害的严重程度也明显相关。

1 甲减相关焦虑的发病机制

1.1 下丘脑—垂体轴和神经营养因子 近年来,涉及下丘脑—垂体—甲状腺(hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT)轴在焦虑方面的研究相对较少。Withauer等^[6]利用发病年龄数据分析发现,多数病例焦虑情绪的出现先于甲状腺疾病的发生,这可能意味着随着时间的推移,焦虑患者 HPT 轴的细微改变

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.11.026

基金项目: 国家自然科学基金项目(82060152); 甘肃省人民医院内科研基金项目(22GSSYD-53)

通信作者: 田利民, E-mail: tlm7066@sina.com

出版日期: 2023-11-20

会使其进展为亚临床或临床甲减,这可能是由于甲状腺激素受体在包括大脑在内的几乎所有身体组织中广泛表达。此外,部分焦虑患者存在与压力相关的下丘脑—垂体—肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的长期改变^[7],同时可能通过改变 Th1/Th2 免疫平衡来促进自身免疫,而甲状腺自身免疫与甲减的发生息息相关。另外, Yu 等^[8]的研究也指出,甲减患者可能通过调节海马源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达双向地影响焦虑行为。也有研究提出,海马中 BDNF 的过表达可以减少大鼠的焦虑行为^[9],即海马中的 BDNF 在抗焦虑作用中也起到关键作用。

1.2 神经影像学表现 一项对甲减伴有焦虑患者的颅脑磁共振研究显示,与正常对照组比较,甲减患者海马旁回的局部一致性(regional homogeneity, ReHo)显著增强,这种异常脑自发活动的改变,支持了海马旁回可能在甲减相关焦虑的脑部病理生理机制中扮演重要角色的这一证据^[10]。另外,李清海等^[11]的研究也证实,在静息状态下,情绪异常的患者与健康对照组比较,其海马旁回的脑神经功能活动是减弱的。而海马旁回对于海马发挥作用至关重要,海马旁回的损伤会导致海马功能的减退,进一步导致情感方面的异常,进而出现神经精神行为的改变。此外,扣带回同样也是与情绪活动和记忆相关的调节中心^[12]。既往研究表明,甲减焦虑患者可出现扣带回功能的异常,甲减患者扣带回的 ReHo 值高于正常对照组,且与焦虑评分呈显著正相关^[10]。综上,这些关键脑区的活动改变可能是甲减发生焦虑障碍的潜在机制。

2 甲减相关抑郁的发病机制

2.1 下丘脑—垂体轴作用 甲减除导致器官功能障碍发生外,还会引发身体、心理及其他各个方面的不适症状^[13],产生类似抑郁的行为,比如睡眠障碍、无反应性、快感缺乏和低的社会功能等。甲减抑郁的发病机制中,HPT轴的作用不可否认^[14]。抑郁患者中存在异常的 T4/T3 比值、升高的逆转 T3 水平、TSH 对促甲状腺素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)的反应减弱以及抗甲状腺抗体的存在等,比在普通人群中更加常见^[15]。此外,研究发现抑郁患者中也存在 HPA 轴的异常活动^[16],HPA 轴的活动持续增强和过度活跃也是触发抑郁发作的最有效因素之一。而 HPA 轴的功能异常在甲减伴抑郁大鼠的研究中也已经进行了充分的证明^[17]。先前有研究证实,抑郁症患者 HPT 轴的改变可能与皮质醇的增多有关,成年期甲减大鼠可上调杏仁核的糖皮质激素受体^[18],提示甲减伴抑郁状态下可能存在 HPT 轴和 HPA 轴的相互作用。

2.2 激素、炎症因子和信号通路 抑郁与大脑中甲状腺激素水平下降或活性减弱有关。大脑中活性甲状腺激素 T3 的浓度不仅取决于其在甲状腺中的合成,而且很大程度上还取决于大脑特定结构中转运体和脱碘酶的表达^[19]。此外,甲状腺激素的作用还取决于甲状腺激素核受体的表达和敏感性。因此,特定脑细胞中的甲状腺激素信号传导可能在抑郁症中发

生改变。另外,一项动物研究发现,在抑郁和甲减并存的模型中,主要观察到半胱氨酸天门冬氨酸蛋白水解酶-1(cysteinyl aspartate specific protease-1, caspase-1)水平明显升高^[20],而目前的研究也表明了 caspase-1 在神经元可塑性调节中的重要作用。一方面,以 NOD 样受体热蛋白 3 炎症小体为主的 caspase-1 活化可能导致促炎细胞因子的释放,从而加剧神经炎症而参与神经元可塑性的调节;另一方面,也有研究表明, caspase-1 通过影响 AMPA 受体的功能,削弱了海马的运动皮质长时程增强(long-term potentiation, LTP)过程,而 LTP 是突触可塑性调节的其中一种表现形式。再者,甲减抑郁的大鼠海马 p-ERK1-MAP 激酶表达增加,这表明 ERK 通路信号的改变会引起甲状腺激素缺乏相关的海马突触可塑性障碍^[21],而不同原因引起的海马突触可塑性异常与抑郁症密切相关。

2.3 代谢及神经递质 甲减和抑郁的同时发生会导致大脑中的各种代谢紊乱^[22],比如额叶皮质中丙酮酸脱氢酶水平降低、海马胞质部分乳酸水平降低、丙酮酸脱氢酶激酶同工酶 4 表达增加和线粒体氧化磷酸化的效率降低^[21]。Bauer 等^[23]的研究亦发现,抑郁症中的糖代谢异常可以通过使用临床上有效的左旋甲状腺素或 T3 辅助治疗以正常化,从而能够逆转代谢紊乱情况。此外,实验研究发现,甲减在引起抑郁行为增加的同时,其前额皮质和海马中 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)及多巴胺的水平会下降^[24]。而 5-HT 是产生抑郁情绪的重要神经递质,5-HT 系统的功能失调通常被认为是发生抑郁症的危险因素^[25]。

3 甲减相关认知障碍的发病机制

3.1 氧化应激 大脑中的氧化损伤可能导致认知障碍^[26]。有研究发现,在甲减大鼠中,氧化标记物 4-羟基-2-壬烯醛(4-hydroxy-2-nonenal, 4-HNE)的产生增加,而 4-HNE 是脂质过氧化的产物,其与导致细胞死亡的可能病理生理机制密切相关^[27]。也有研究提出,甲减状态时可导致氧化应激损伤增加以及细胞凋亡,进而导致认知功能障碍的发生;而这个过程是可逆的,其经左旋甲状腺素治疗之后,可以通过提高抗氧化应激的能力以及减少细胞的凋亡,改善认知能力的减退^[28]。

3.2 脑血流灌注和葡萄糖代谢 脑血流灌注不足和脑葡萄糖代谢下降也是引起认知功能受损的重要原因。一项利用磁共振成像的前瞻性队列研究发现,脑血流量在神经退行性疾病中的作用至关重要,且脑血流量减少与死亡率增高和发生痴呆的风险增加显著相关^[29]。一项正电子发射断层扫描(positive electron tomography, PET)研究发现,甲减患者会出现全脑或部分脑区的血流量降低^[30],而甲减的脑血流量在全脑区出现下降的同时,血清高 TSH 水平和局部脑血流量的降低是相关的。此外,一项前瞻性队列研究发现,脑葡萄糖代谢下降的人群发生轻度认知障碍的风险可增加 5 倍以上^[31]。一项使用 PET 评估脑葡萄糖代谢的临床研究发现,与健康对照组相比,先前未接受治疗的轻度成年甲减患者在基线状态时多个脑区的相对活动较低,而经甲状腺激素替代治疗后,甲减患者的局部脑代谢趋于正常,两组间不再存在统计学差

异^[32]。也有动物研究表明,甲减通过影响小鼠脑葡萄糖的代谢,使突触前递质的释放障碍,会间接导致认知障碍的产生。

3.3 神经生物学变化 甲减患者最常见的认知功能损伤表现为语言记忆受损^[33-34],而记忆等认知功能的受损表现主要依赖于海马体和额叶皮层的完整性^[35]。众所周知,海马是学习记忆的关键区域,且甲状腺激素受体广泛分布在脑组织特别是海马中,因此,海马对甲状腺激素的作用尤为敏感^[36]。额叶是人类进化最彻底、功能最强大的脑组织,额叶同样也在认知功能中发挥重要作用^[37]。另外,来自动物模型的证据表明,甲状腺激素缺乏对新生细胞尤其是未成熟神经元的存活有负面影响。在甲减大鼠的研究中发现,与神经细胞生成相关的未成熟神经元标志物 TUC-4 的表达时间会延长,其形态也非常不成熟;同时甲减大鼠海马颗粒细胞总数、颗粒细胞大小和颗粒细胞层体积减小^[38]。这些结果表明,甲状腺激素对成年期大鼠海马齿状回新生神经元的产生具有调节作用。Alzoubi 等^[39]发现,甲减可通过诱发神经递质和信号分子的改变来破坏突触可塑性,从而损害学习能力、短期和长期记忆。而甲状腺素治疗可能是通过恢复这些过程中重要的信号分子水平,从而逆转甲减引起的海马依赖性认知障碍和晚期长时程增强。Salazar 等^[27]的研究也验证了海马神经元凋亡和丢失的增加以及突触可塑性的降低是引起甲减患者学习记忆障碍的主要原因。由此,海马在甲减认知功能相互作用中的重要地位,证明了海马对正常认知能力维持的调控,但是海马如何影响甲减患者的认知,其确切的机制尚需进一步研究。

4 小结与展望

甲减和焦虑、抑郁情绪以及认知受损之间存在显著的关联,但是甲减相关焦虑、抑郁和认知障碍发生的明确病理生理学机制仍需要更多大型、设计缜密的基础或临床研究来进一步探究。此外,虽然近年来有关甲减和神经精神疾病方面开展了不少研究,但二者的具体起源和因果关系仍然存在较多的未知情况,深入了解甲减神经精神疾病的互相作用机制将有助于找到更精准的干预方式。未来需要更多学科交叉技术相关的研究,来尽早明确并积极探讨甲减伴异常情绪以及认知受损的特征性病理生理改变,以进一步指导专科医师对此类患者进行有效预防和治疗。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 301-316.
- [2] Kim JS, Zhang YY, Chang Y, et al. Subclinical hypothyroidism and incident depression in young and middle-age adults[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(5): 1827-1833.
- [3] Su WX, Zhao LP, Bao SS, et al. Alterations in gray matter morphology and functional connectivity in adult patients with newly diagnosed untreated hypothyroidism[J]. *Thyroid*[®], 2023, 33(7): 791-803.
- [4] Siegmann EM, Müller HHO, Luecke C, et al. Association of depression and anxiety disorders with autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(6): 577-584.
- [5] Samuels MH. Psychiatric and cognitive manifestations of hypothyroidism[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 21(5): 377-383.
- [6] Withauer C, Ajdacic-Gross V, Meyer AH, et al. Associations of specific phobia and its subtypes with physical diseases: an adult community study[J]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16(1): 1-10.
- [7] Elnazer HY, Baldwin DS. Investigation of cortisol levels in patients with anxiety disorders: a structured review[M]//*Behavioral Neurobiology of Stress-related Disorders*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014: 191-216.
- [8] Yu DF, Zhou H, Yang Y, et al. The bidirectional effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on anxiety- and depression-like behaviors in rats[J]. *Horm Behav*, 2015, 69: 106-115.
- [9] Bahi A. Hippocampal BDNF overexpression or microR124a silencing reduces anxiety- and autism-like behaviors in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 326: 281-290.
- [10] 李艳捧, 杜晓猛, 郎晓燕, 等. 基于核磁共振成像技术的甲状腺功能减退伴焦虑患者的脑功能区研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(2): 197-201.
Li YP, Du XM, Lang XY, et al. Study on brain functional areas of patients with hypothyroidism and anxiety based on magnetic resonance imaging[J]. *Stroke Nerv Dis*, 2021, 28(2): 197-201.
- [11] 李清海, 朱佩文, 邵毅. 基于 fMRI 的视觉剥夺后大脑重塑研究进展[J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(12): 1893-1896.
Li QH, Zhu PW, Shao Y. Research progresses of brain remodeling in visual deprivation based on fMRI[J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2018, 34(12): 1893-1896.
- [12] Rolls ET. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory[J]. *Brain Struct Funct*, 2019, 224(9): 3001-3018.
- [13] Sun Q, Oltra E, Janneke Dijk-Brouwer DA, et al. Autoantibodies to selenoprotein P in chronic fatigue syndrome suggest selenium transport impairment and acquired resistance to thyroid hormone[J]. *Redox Biol*, 2023, 65: 102796.
- [14] Fischer S, Ehlert U. Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. A systematic review[J]. *Depress Anxiety*, 2018, 35(1): 98-110.
- [15] Hage MP, Azar ST. The link between thyroid function and depression[J]. *J Thyroid Res*, 2012, 2012: 590648.
- [16] Fiksdal A, Hanlin LK, Kuras Y, et al. Associations between symptoms of depression and anxiety and cortisol responses to and recovery from acute stress[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 102: 44-52.
- [17] Ge JF, Peng YY, Qi CC, et al. Depression-like behavior in subclinical hypothyroidism rat induced by hemi-thyroid electrocauterization[J]. *Endocrine*, 2014, 45(3): 430-438.
- [18] Montero-Pedrazuela A, Fernández-Lamo I, Alieva M, et al. Adult-onset hypothyroidism enhances fear memory and upregulates miner-

- alocorticoid and glucocorticoid receptors in the amygdala[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26582.
- [19] Flamant F, Koibuchi N, Bernal J. Editorial: thyroid hormone in brain and brain cells[J]. *Front Endocrinol*, 2015, 6: 99.
- [20] Głombik K, Detka J, Bobula B, et al. Contribution of hypothyroidism to cognitive impairment and hippocampal synaptic plasticity regulation in an animal model of depression[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1599.
- [21] Sui L, Anderson WL, Gilbert ME. Impairment in short-term but enhanced long-term synaptic potentiation and ERK activation in adult hippocampal area CA1 following developmental thyroid hormone insufficiency[J]. *Toxicol Sci*, 2005, 85(1): 647-656.
- [22] Głombik K, Detka J, Kukla-Bartoszek M, et al. Changes in regulators of lipid metabolism in the brain: a study of animal models of depression and hypothyroidism[J]. *Pharmacol Rep*, 2022, 74(5): 859-870.
- [23] Bauer M, Berman SM, Schlagenhauf F, et al. Regional cerebral glucose metabolism and anxiety symptoms in bipolar depression: effects of levothyroxine[J]. *Psychiatry Res*, 2010, 181(1): 71-76.
- [24] Bortolotto VC, Pinheiro FC, Araujo SM, et al. Chrysin reverses the depressive-like behavior induced by hypothyroidism in female mice by regulating hippocampal serotonin and dopamine[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 822: 78-84.
- [25] Han LN, Zhang L, Li LB, et al. Activation of serotonin_{2C} receptors in the lateral habenular nucleus increases the expression of depression-related behaviors in the hemiparkinsonian rat[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 93: 68-79.
- [26] Netto MB, de Oliveira AN Jr, Goldim M, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction contributes to postoperative cognitive dysfunction in elderly rats[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 661-669.
- [27] Salazar P, Cisternas P, Codocedo JF, et al. Induction of hypothyroidism during early postnatal stages triggers a decrease in cognitive performance by decreasing hippocampal synaptic plasticity[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2017, 1863(4): 870-883.
- [28] 寿盼盼. 儿茶素和左甲状腺素钠对甲状腺功能减退大鼠氧化应激和认知能力的影响[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- Shou PP. Effects of catechin and levothyroxine sodium on oxidative stress and cognitive ability in hypothyroid rats[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2017.
- [29] Ghaznawi R, Zwartbol MH, Zuithoff NP, et al. Reduced parenchymal cerebral blood flow is associated with greater progression of brain atrophy: the SMART-MR study[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41(6): 1229-1239.
- [30] Shin YW, Choi YM, Kim HS, et al. Diminished quality of life and increased brain functional connectivity in patients with hypothyroidism after total thyroidectomy[J]. *Thyroid*, 2016, 26(5): 641-649.
- [31] Krell-Roesch J, Syrjanen JA, Vassilaki M, et al. Brain regional glucose metabolism, neuropsychiatric symptoms, and the risk of incident mild cognitive impairment: the mayo clinic study of aging[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2021, 29(2): 179-191.
- [32] Bauer M, Silverman DHS, Schlagenhauf F, et al. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(8): 2922-2929.
- [33] Miller KJ, Parsons TD, Whybrow PC, et al. Verbal memory retrieval deficits associated with untreated hypothyroidism[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2007, 19(2): 132-136.
- [34] Correia N, Mullally S, Cooke G, et al. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(10): 3789-3797.
- [35] Pittenger C. Disorders of memory and plasticity in psychiatric disease[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2013, 15(4): 455-463.
- [36] Cooke GE, Mullally S, Correia N, et al. Hippocampal volume is decreased in adults with hypothyroidism[J]. *Thyroid*, 2014, 24(3): 433-440.
- [37] Shi CL, Deng H, Deng XA, et al. The structural changes of frontal subregions and their correlations with cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease[J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22(4): 99.
- [38] Ambrogini P, Cuppini R, Ferri P, et al. Thyroid hormones affect neurogenesis in the dentate gyrus of adult rat[J]. *Neuroendocrinology*, 2005, 81(4): 244-253.
- [39] Alzoubi KH, Gerges NZ, Aleisa AM, et al. Levothyroxin restores hypothyroidism-induced impairment of hippocampus-dependent learning and memory: Behavioral, electrophysiological, and molecular studies[J]. *Hippocampus*, 2009, 19(1): 66-78.

收稿日期: 2023-02-20 修回日期: 2023-04-12 编辑: 王国品