

甲状腺功能减退与代谢相关性脂肪肝病相关性研究进展

龙 羽, 石小枫*

重庆医科大学附属第二医院感染病科, 重庆

收稿日期: 2025年4月14日; 录用日期: 2025年5月7日; 发布日期: 2025年5月16日

摘 要

甲状腺激素作为重要的代谢调节因子, 通过促进脂质输出和氧化、调控脂肪从头合成、调节肝脏胰岛素敏感性以及抑制肝脏糖异生等多种途径, 在维持能量代谢平衡、脂肪代谢稳态以及肝脏功能方面发挥着至关重要的作用。因此, 甲状腺功能减退作为代谢相关性脂肪性肝病(MAFLD)的一个重要危险因素, 两者的相关性一直被广为讨论, 但针对甲状腺功能减退是否会导致MAFLD的发病风险增加目前尚无统一结论。本文将从病理生理学基础、流行病学证据以及治疗干预三个方面, 系统综述甲状腺功能减退与MAFLD发病的相关性, 并探讨甲状腺激素及其类似物对MAFLD的潜在治疗作用, 以期MAFLD的防治提供新的思路和理论依据。

关键词

代谢相关性脂肪性肝病, 甲状腺功能减退, 发病机制, 治疗

Research Advances in the Correlation between Hypothyroidism and Metabolic Associated Fatty Liver Disease

Yu Long, Xiaofeng Shi*

Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 14th, 2025; accepted: May 7th, 2025; published: May 16th, 2025

Abstract

Thyroid hormones, as crucial metabolic regulators, play an essential role in maintaining energy

*通讯作者。

文章引用: 龙羽, 石小枫. 甲状腺功能减退与代谢相关性脂肪肝病相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 795-803. DOI: 10.12677/acm.2025.1551436

balance, lipid homeostasis, and hepatic function through multiple pathways, including promoting lipid export and oxidation, regulating de novo lipogenesis, modulating hepatic insulin sensitivity, and inhibiting hepatic gluconeogenesis. Consequently, hypothyroidism has been widely recognized as a significant risk factor for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD), and the relationship between the two has been extensively discussed. However, whether hypothyroidism directly increases the risk of MAFLD remains inconclusive. This article systematically reviews the association between hypothyroidism and MAFLD from three perspectives: pathophysiological mechanisms, epidemiological evidence, and therapeutic interventions. Additionally, it explores the potential therapeutic effects of thyroid hormones and their analogs on MAFLD, aiming to provide new insights and theoretical foundations for the prevention and treatment of MAFLD.

Keywords

Metabolic Associated Fatty Liver Disease, Hypothyroidism, Pathogenesis, Treatment

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 研究背景

随着中国经济的快速发展,个人生活方式和膳食结构发生了显著变化,这一转变导致代谢性脂肪性肝病(Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)的发病率显著上升。目前,该疾病已取代病毒性肝炎,成为我国乃至全球最常见的肝脏疾病,影响着近四分之一的人口[1][2]。代谢相关性脂肪性肝病作为代谢综合征的一种,其疾病谱涵盖代谢性相关性脂肪肝(MAFL)、代谢相关性肝炎(MASH)及其相关纤维化和肝硬化[1]。诊断标准主要包括排除饮酒及其他原因所致的肝病,同时符合可证实的超过 5% 肝脏脂肪变性[3]。而甲状腺激素可以通过下丘脑-垂体-甲状腺轴在许多代谢途径中发挥着重要作用,尤其是对肝脏的脂质代谢有着强烈影响[4]。因此,甲状腺功能异常与 MAFLD 之间的关系长期以来一直被假设和研究,本文综述了甲状腺功能异常诱导的 MAFLD 的潜在致病机制,批判性地讨论这种关系的相关性研究,并介绍了甲状腺激素及其类似物用于治疗 MAFLD 的研究进展。

2. 甲状腺功能异常诱导代谢相关性脂肪肝的潜在机制

2.1. 甲状腺激素的代谢机制

甲状腺激素(TH)作为体内维持重要能量代谢的激素之一,其主要通过调节胰岛素的敏感性及脂质代谢以及激素相互作用等途径来发挥作用[5]。三碘甲状腺原氨酸(T3)和甲状腺素(T4)的代谢转化由脱碘酶家族(包括 DIO1、DIO2 和 DIO3)催化完成,这些酶是调控 TH 细胞内代谢的关键酶系。在肝脏中,T4 通过 DIO1 转化为活性形式的 T3。T3 和 T4 被 DIO3 和 DIO2 转化为非活性形式(rT3 和 T2)[4]。其中 T2 已被证明可以减少肥胖和血脂异常,增加肝脏对 VLDL 的脂质动员和分泌,并通过促进脂肪酸氧化减少肝脏中的脂滴[6]。TH 主要通过与两种在不同组织中的特异性分布的甲状腺激素受体(TR- α 和 TR- β)的结合,调控机体的体重、产热、脂肪分解及代谢活动[4]。从组织分布来看,TR- α 主要在大脑和心房中表达,而 TR- β 则在心室和肝脏中占主导地位。特别值得注意的是,在脂肪组织中,白色脂肪组织以 TR- α 表达为主,而棕色脂肪组织则同时表达 TR- α 和 TR- β 两种受体,这种差异性的受体分布模式可能是两类脂肪组织功能差异的重要分子基础[7]。具体来说,TH 在甲状腺被合成,通过脱碘酶作用转化成高活性的 T3,

进而与在肝脏有优势表达的 TR- β 结合发挥作用。TH 可以调控脂肪酸氧化的限速酶：肉碱棕榈酰基转移酶-1 的活性影响游离脂肪酸的氧化，进而促使甘油三酯在肝脏积聚[7]。同时 T3 作为 HMGCoA 还原酶的主要调节因子，可以影响胆固醇的生物合成。在肝细胞中，T3 还可以通过亲脂作用促进肝内脂肪分解，进一步减少肝细胞中的脂质积累[4]。TH 还直接刺激几种激活脂肪生成的酶(乙酰辅酶 A 羧化酶、脂肪酸合成酶)和参与从头脂肪生成的转录因子(碳水化合物反应元件结合蛋白) [4]。其次，TH 还通过直接控制肝脏胰岛素敏感性，间接通过应激激素之间相互调控(如刺激线粒体中解偶联蛋白的表达、通过增强肾上腺素能受体的表达及其对儿茶酚胺的反应)来控制代谢和能量稳态[7]。

2.2. 促甲状腺激素的代谢机制

促甲状腺激素(TSH)，作为甲状腺功能异常最早发生波动的激素，同样可以通过多重分子机制参与 MAFLD 的发病过程。在肝脏层面，TSH 与其肝细胞表面受体结合后，可激活 PPAR α 通路和固醇调节元件结合转录因子 1-c(SREBP-1c)，从而促进肝脏脂肪生成[8][9]。同时，TSH 水平升高可抑制肝脂蛋白脂酶活性，导致肝内甘油三酯蓄积[8]。在糖代谢方面，TSH 通过上调 cAMP 调节的转录辅激活因子-2(CRTC2)的表达，进而促进葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)和细胞质磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)的转录激活。这一过程加速了草酰乙酸向磷酸烯醇式丙酮酸的脱羧转化，以及葡萄糖-6-磷酸的水解，最终导致肝脏糖异生增强[10]。这种糖代谢紊乱可能诱发胰岛素抵抗和 2 型糖尿病，从而增加 MAFLD 的发病风险。此外，TSH 还可通过降低 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)的磷酸化水平，导致胆固醇合成增加，进而诱发高胆固醇血症[9]。这些多方面的代谢紊乱共同构成了 TSH 参与 MAFLD 发病的复杂分子网络。2018 年一项针对 425 名经活检确诊的 MAFLD 患者的横断面研究显示，TSH 水平与疾病严重程度显著相关。研究根据 TSH 水平将患者分组，发现与甲状腺功能正常组相比，低甲状腺功能组和亚临床甲减组患者表现出更高的 MASH 发生率和进展性纤维化比例。多变量分析进一步证实，低甲状腺功能状态与 MASH 及进展性纤维化独立相关，且疾病风险随 TSH 浓度升高呈显著上升趋势[11]。该实验也同样验证了上诉机制的可能性。

3. 甲状腺功能异常引起代谢相关性脂肪肝的相关性研究证据

如前所述，MAFLD 与甲状腺功能异常之间的潜在联系在病理生理学方面的关联似乎是合理的。而进一步分析大量关于对两者的相关性的横断面研究数据和 Meta 分析结果为揭示两者的相关性提供了重要的循证医学依据。结果显示：尽管目前关于临床甲状腺功能减退/亚临床甲状腺功能减退(Subclinical hypothyroidism, SCH)与 MAFLD 相关性的研究结论尚存争议，但现有证据更倾向于支持两者之间存在相关性。

3.1. 甲状腺功能减退与 MAFLD 没有显著相关性

一项针对韩国受试者($n = 18,544$)的回顾性队列研究中，比较了不同甲状腺激素状态即：对照组、亚临床甲状腺功能减退症($TSH > 4.2$ mIU/L, 正常 fT4)和甲状腺功能减退症($TSH > 4.2$ mIU/L, fT4 < 0.97 ng/dL)的三组人群发生 MAFLD 的风险，研究结果显示 MAFLD 的发病率与基线甲状腺激素状态无显著差异[12]。2018 年，包含 3 项纵向研究的 Meta 分析结果提示，亚临床甲状腺功能减退与平均 5 年内超声定义的 MAFLD 发生风险无独立相关性[13]。导致上述结果的可能归因于以下几个方面：首先是基于样本量所限，研究人群的选择往往局限于某一地域因为存在选择误差；其次，上述两项研究其 MAFLD 由超声诊断而非活检证实会影响其研究结论；另外由于横断面研究所难以避免的回忆偏移等都会影响其研究结论故而其准确性有待考量。

3.2. 甲状腺功能减退与 MAFLD 有显著相关性

一项基于韩国国民的全国性调查显示, 亚临床甲状腺功能减退与男性 MAFLD 的高风险相关, 但与女性无关[14]。因此, SCH 与 MAFLD 的关联存在显著性别差异, 其机制可能与性激素、脂肪分布及代谢调控途径的性别特异性有关, 未来需更深入的研究以优化不同性别患者的临床管理策略。另外一项基于对 13 项观察性研究的 Meta 分析发现, 甲状腺功能减退症与 MAFLD 之间存在高度相关性($OR = 1.52$, 95% CI 1.24~1.87, $P < 0.001$)。其中有 9 项实验数据在调整 OR 值后显示甲状腺功能减退症(包括显性及非显性)与 MAFLD 独立相关, 分别的汇总 OR 值为 1.81 (95% CI 1.30~2.52, $P < 0.001$)和 1.63 (95% CI 1.19~2.24, $P = 0.002$) [15]。在此基础上, 一项涉及 61,548 名参与者的 Meta 分析发现无论年龄和甲状腺状况如何, TSH 水平升高与 MAFLD 风险升高显著相关[16]。随着越来越多的实验结果证明这种相关性, 更多的大型国家数据库的分析研究也进一步证实了这一观点。2023 年一项基于我国第三次全国健康与营养调查 10,666 名参与者的数据的多变量回归分析, 显示低甲状腺功能为 MAFLD 的独立危险因素, 并与 MAFLD 人群的全因和心血管死亡率增加相关[17]。这也提示着应对 TSH 参考范围进行重新评估。同样地, 一项基于美国 1988 年至 1994 年的国家健康与营养调查(NHANES III)和截至 2015 年的 NHANES III 关联死亡率数据, 低甲状腺功能与 MAFLD 相关, 并且是 MAFLD 患者全因和心血管死亡风险的预测因素[18]。一项基于英国大型样本库中队列数据进行了系统分析, 结果提示: 在完全调整多个协变量后, 甲状腺功能减退症患者发生 MAFLD 的风险是非甲状腺功能减退症患者的 1.711 倍(95% CI 1.560~1.877, $P < 0.001$)。该研究还进一步发现包括红细胞分布宽度、C 反应蛋白、HbA1c 和总蛋白等生物标志物被确定为该关联中的显著中介因素[19]。这也为临床筛查、评估 MAFLD 的风险提供了更新的理论支持。2024 年, 一项更新、涉及更多(超 7650 万人的汇总数据)的 Meta 分析的结果表明: 原发性甲状腺功能减退症(定义为左甲状腺素替代治疗、亚临床甲状腺功能减退或显性甲状腺功能减退)与流行性 MAFLD 的风险增加有关。同时, 该研究还表明甲状腺功能减退症还与代谢功能障碍相关的脂肪性肝炎或晚期纤维化的风险显著增加[20]。在此基础上, 苏志燕等人分析了北京同仁医院内分泌科收治的 1888 例甲状腺功能正常的 2 型糖尿病患者(T2DM)患者, 采用多因素 Logistic 回归分析发现: 甲状腺功能正常的 T2DM 患者 TSH 水平升高与 MAFLD 患病率相关。其中腰围、甘油三酯(TG)、TSH 均是甲状腺功能正常 T2DM 患者发生 MAFLD 的独立危险因素[21]。上述研究虽证明了甲状腺功能减退与 MAFLD 之间的相关性, 但多数研究为观察性设计(横断面或队列研究), 无法确立因果关系, 可能存在反向因果关系(如 MAFLD 影响甲状腺功能)或残余混杂因素。其次, Meta 分析纳入研究的异质性较高(如甲状腺功能评估标准、MAFLD 诊断方法、人群特征差异), 可能影响结果的可比性。另外, 针对甲状腺功能的指标评估不足, 多数研究仅依赖 TSH 单一指标, 未综合评估游离 T3、T4 水平或甲状腺抗体状态(如 TPOAb), 可能低估甲状腺自身免疫的影响。而针对 TSH 参考范围的界定存在争议(如不同种族、年龄、性别差异), 现行标准可能不适用于 MAFLD 人群的风险分层。其中, 部分研究采用超声诊断 MAFLD, 其敏感性低于肝脏活检可能导致轻症患者漏诊。同时缺乏对 MAFLD 严重程度(如脂肪变性、炎症、纤维化分期)的细分分析, 难以明确甲状腺功能与疾病进展的关系。未来需通过基础与临床研究的结合来解决上述问题, 这将对 MAFLD 的个体化防治及甲状腺功能管理指南的更新提供重要依据。

3.3. 甲状腺功能减退与 MAFLD 具有因果关系

近年来的遗传学研究为甲状腺功能障碍与代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的因果关系提供了更高级别的证据。2021 年中国学者首次采用全基因组关联研究(GWAS)结合双向孟德尔随机化(MR)分析, 发现甲状腺功能减退症可显著增加 MAFLD 风险($OR = 1.32$, 95% CI 1.12~1.55, $P < 0.001$) [22]。这一结论在 2024 年王冬冬等人的独立 MR 研究中得到验证($P < 0.05$) [23], 进一步支持两者存在正向因果关联。上述研究

结果为两者共病的机制研究和临床管理提供了新方向。未来需通过跨组学研究和干预试验进一步验证其转化价值。

4. TH 及其类似物治疗 MAFLD

基于现有研究证据, 甲状腺激素异常与代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)之间存在显著的相关性, 这一发现为 MAFLD 的治疗提供了新的研究方向。在相关治疗策略中, 甲状腺激素受体 β (THR- β) 选择性激动剂因其独特的肝脏靶向特性而备受关注。这类药物不仅能够有效增强甲状腺激素的治疗效应, 还可显著降低传统甲状腺激素治疗带来的全身性不良反应, 从而为 MAFLD 的治疗提供了更为安全有效的潜在治疗方案。

4.1. L-T4

左甲状腺素(L-T4)是人造的甲状腺素, 用作治疗人类甲状腺功能减退的药物。甲状腺素已知能动员我们体内的脂肪, 包括来自肝系统的脂肪, 因此对 MAFLD 的治疗亦有一定效果。在一项构建 MASH 饮食的小鼠模型中发现, TH 恢复了自噬和线粒体生物合成, 增加了脂肪酸的 β -氧化, 减少了脂肪毒性、氧化应激、肝脏炎症和纤维化[24]。2016 年一项回顾性研究发现, 在甲状腺功能减退的女性患者中, 残余样脂蛋白(RLP)水平高于对照组, 但左甲状腺素治疗后残余样脂蛋白(RLP)水平显著降低[25]。此外, 左旋甲状腺素治疗后肝脂酶活性也会增加, 这或许是 RLP-C 减少的可能原因[25]。一项针对 33 名严重亚临床甲状腺功能减退症(SCH)患者和 330 名轻度 SCH 患者使用左甲状腺素的疗效研究中发现经 L-T4 治疗后, 严重 SCH 的 MAFLD 患病率从 48.5%降至 24.2% ($P=0.041$)。在轻度 SCH 患者中, 补充 LT4 对 MAFLD 和血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)的患病率没有显著影响。尽管如此, 接受 LT4 治疗的轻度 SCH 血脂异常患者 MAFLD 患病率和血清 ALT 水平均有所下降(两者均 $P < 0.05$), 因此, 适当补充 L-T4 可能是控制 NAFLD 的有效手段[26]。然而补充甲状腺素也会存在许多潜在的副作用, 例如甲状腺毒性状态(心力衰竭、骨骼和肌肉质量损失、疲劳)等[6] [27] [28], 因此需要更多的临床研究来确定使用 L-T4 治疗 MAFLD 患者的合适剂量来量化、减少这种副作用。

4.2. TH 类似物

3,5-二碘-L-甲状腺素(T2)是一种天然存在的碘甲状腺原氨酸, 通过涉及线粒体装置的机制刺激代谢率。一项研究发现对接受高脂肪饮食(HFD)的大鼠施用 T2 可以减少肥胖和体重增加, 而不会引起甲状腺毒性[29] [30]。而在人体中, T2 也可以增强静息代谢率的同时不影响 FT3、FT4、TSH 的水平, 且暂未观测到心脏毒性[31]。目前已有相关研究在治疗大鼠的血脂异常和 MAFLD 模型中取得了成功[32], 但合成 T2 类似物的临床试验结果令人失望[33], 目前也暂无更多研究对于 T2 有进一步的临床研究成果。与 T2 类似, TRC150094 在线粒体水平起作用, 可降低胰岛素抵抗, 有望改善血糖异常、血脂异常和高血压的三位一体。同时在动物模型和 II 期临床试验中观察了 TRC150094 的治疗效果。目前, 该化合物正在进行 III 期临床试验(NCT03254446), 以评估其在减轻糖尿病、血脂异常和高血压患者心血管风险方面的有效性[34] [35]。目前研究显示, 在 50 mg 的剂量下, TRC150094 对降低致动脉粥样硬化脂质组分, 包括非高密度脂蛋白胆固醇有良好的效果, 但并不能改善心血管代谢风险增加的受试者的代谢稳定性[36]。目前, 针对 T2 及 TRC150094 而言, 均无足够的临床证据证明此类药物对 MAFLD 的治疗具有明显成效。

4.3. (THR- β)选择性激动剂

4.3.1. MGL-3196

瑞美替罗(Resmetirom)是一种口服活性选择性肝脏 THR- β 激动剂, 通过增加肝脂肪代谢和降低脂毒

性来改善 MASH。目前通过多项临床试验,已获得美国食品和药物管理局(FDA)的批准,可与饮食和运动方案结合使用,用于治疗非肝硬化的 MASH 成人患者(符合 F2 至 F3 纤维化阶段) [37]。在使用的瑞美替罗 II 期临床试验中发现,瑞美替罗治疗在 12 周和 36 周治疗后显著降低了 MASH 患者的肝脂肪。而使用后的不良反应大多是轻微的腹泻及恶心[38]。在 III 期临床试验中,研究者对瑞美替罗的有效性及安全性进行了系统性评估。试验数据显示,与安慰剂组相比,80 毫克和 100 毫克剂量的瑞美替罗在 MASH 缓解率及肝脏纤维化改善(至少一个阶段)方面均显示出显著优势。在安全性方面,瑞美替罗的主要不良反应为恶心和呕吐,其发生率略高于安慰剂组(80 毫克组: 10.9%; 100 毫克组: 12.7%; 安慰剂组: 11.5%) [39]。作为首个获得监管批准用于 MASH 治疗的药物,瑞美替罗为临床治疗提供了新的选择,但其在真实世界中的长期疗效和安全性仍需通过更大规模、更长周期的临床研究进一步验证,以全面评估其临床应用价值。

4.3.2. TG68

TG68 是一种新型甲状腺激素受体 β (THR β)选择性激动剂,具有显著的代谢调节作用。体外实验研究表明, TG68 能够有效减少肝癌 HepG2 细胞中的脂质蓄积,并促进脂肪分解[40]。体内实验进一步证实, TG68 在发挥显著脂解作用的同时,未观察到明显的肝外副作用[41]。一项更新的显示, TG68 在不同剂量下均能显著降低肝脏重量、改善肝脂肪变性,并有效调节循环系统中的甘油三酯、胆固醇和血糖水平。更重要的是,与 MGL-3196 相比, TG68 在短期给药后即可诱导二乙基亚硝胺(DEN)诱导的癌前病变发生分化相关程序的消退,这一发现为肝癌治疗提供了新的潜在策略[42]。尽管目前 TG68 的临床研究数据尚不充分,但现有实验结果已充分表明其在代谢性疾病和肝癌治疗领域具有显著的开发潜力。

4.3.3. VK2809 (MB07811)

MB07811 (现称 VK2809)是一种具有口服活性的肝脏靶向甲状腺激素受体 β (THR- β)激动剂前药[43]。临床前研究显示, MB07811 能够显著增强 β -氧化过程并提高线粒体呼吸速率,同时有效降低肝脏甘油三酯水平,从而促进肝脏脂质清除[44]。同时,长期给药实验未观察到 MB07811 诱导肝纤维化或其他肝脏组织损伤的证据[44]。在一项评估 VK2809 疗效的 II 期临床试验中,与安慰剂组相比, VK2809 治疗组患者的肝脏脂肪含量呈现显著降低($P < 0.05$) [45]。为进一步评估 VK2809 的长期疗效和安全性,一项为期 52 周的 II 期临床试验(NCT04173065)目前正在进行中,主要研究终点包括药物疗效、安全性和耐受性指标。基于现有研究数据, VK2809 无疑是一种在代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)治疗领域具有重要开发前景的药物之一。

4.3.4. GC-1

和 KB2115 同样作为甲状腺激素受体 β 选择性激动剂,在动物实验中,两种药物都被观测到具有诱导胆固醇排泄而改善脂肪变性的作用,同时在不引起副作用的情况下减轻体重[46] [47]。然而进一步动物的研究表明, GC-1 与 KB-2115 尽管都可以治疗大鼠的脂肪变性,却通过不同的途径降低了肝脏胰岛素敏感性[48]。因此,未来针对 TR β 激动剂的开发必须考虑对胰岛素敏感性的潜在不良影响。KB2115 的 III 期临床试验因肝酶显著升高和动物中同时报告的软骨副作用而中断[33] [49]。这些案例不仅凸显了 THR- β 激动剂在临床转化过程中面临的挑战,也为后续同类药物的研发提供了重要的安全性参考依据。

5. 总结

甲状腺激素作为调控机体脂质代谢的重要激素被认为影响着代谢相关性脂肪性肝病的发生、发展。从相关的生理机制来说,甲状腺激素通过影响脂质的产生和代谢、胰岛素的敏感性和激素间的相互作用而发挥作用。尽管甲状腺功能减退与 MAFLD 的发病风险的相关性目前仍存在争议,但很大一部分研究

都证明了这种关联。基于此, LT-4、TH 类似物、THR- β 选择性激动剂治疗显示出潜在的应用前景。尤其值得注意的是, 瑞美替罗(Resmetirom), 作为一种新型的 THR- β 选择性激动剂, 目前已经被美国食品和药物管理局(FDA)的批准, 用于治疗非肝硬化的 MASH 成人患者(符合 F2 至 F3 纤维化阶段)。TG68、VK2809 (MB07811)等药物的临床研究正在进行中, 这些研究为探索代谢相关性脂肪性肝病的进一步治疗提供了诸多机会, 有助于应对日益增长的 MAFLD 患者群体。

参考文献

- [1] Lou, T., Yang, R. and Fan, J. (2024) The Global Burden of Fatty Liver Disease: The Major Impact of China. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **13**, 119-123. <https://doi.org/10.21037/hbsn-23-556>
- [2] Younossi, Z., Anstee, Q.M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., *et al.* (2017) Global Burden of NAFLD and NASH: Trends, Predictions, Risk Factors and Prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 11-20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
- [3] Leung, P.B., Davis, A.M. and Kumar, S. (2023) Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA*, **330**, 1687-1688. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.17935>
- [4] Vidal-Cevallos, P., Murúa-Beltrán Gall, S., Uribe, M. and Chávez-Tapia, N.C. (2023) Understanding the Relationship between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Thyroid Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 14605. <https://doi.org/10.3390/ijms241914605>
- [5] Gereben, B., McAninch, E.A., Ribeiro, M.O. and Bianco, A.C. (2015) Scope and Limitations of Iodothyronine Deiodinases in Hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, **11**, 642-652. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.155>
- [6] Damiano, F., Rochira, A., Gnoni, A. and Siculella, L. (2017) Action of Thyroid Hormones, T3 and T2, on Hepatic Fatty Acids: Differences in Metabolic Effects and Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 744. <https://doi.org/10.3390/ijms18040744>
- [7] Lonardo, A., Ballestri, S., Mantovani, A., Nascimbeni, F., Lugari, S. and Targher, G. (2019) Pathogenesis of Hypothyroidism-Induced NAFLD: Evidence for a Distinct Disease Entity? *Digestive and Liver Disease*, **51**, 462-470. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.12.014>
- [8] Gariani, K. and Jornayvaz, F.R. (2021) Pathophysiology of NASH in Endocrine Diseases. *Endocrine Connections*, **10**, R52-R65. <https://doi.org/10.1530/ec-20-0490>
- [9] Mavromati, M. and Jornayvaz, F.R. (2021) Hypothyroidism-Associated Dyslipidemia: Potential Molecular Mechanisms Leading to NAFLD. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 12797. <https://doi.org/10.3390/ijms222312797>
- [10] Li, Y., Wang, L., Zhou, L., Song, Y., Ma, S., Yu, C., *et al.* (2017) Thyroid Stimulating Hormone Increases Hepatic Gluconeogenesis via CRTC2. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **446**, 70-80. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.02.015>
- [11] Kim, D., Kim, W., Joo, S.K., Bae, J.M., Kim, J.H. and Ahmed, A. (2018) Subclinical Hypothyroidism and Low-Normal Thyroid Function Are Associated with Nonalcoholic Steatohepatitis and Fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 123-131.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.014>
- [12] Lee, K.W., Bang, K.B., Rhee, E.J., Kwon, H.J., Lee, M.Y. and Cho, Y.K. (2015) Impact of Hypothyroidism on the Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A 4-Year Retrospective Cohort Study. *Clinical and Molecular Hepatology*, **21**, 372-378. <https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.4.372>
- [13] Mantovani, A., Nascimbeni, F., Lonardo, A., Zoppini, G., Bonora, E., Mantzoros, C.S., *et al.* (2018) Association between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*, **28**, 1270-1284. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0257>
- [14] Lee, J., Ha, J., Jo, K., Lim, D., Lee, J., Chang, S., *et al.* (2018) Male-Specific Association between Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Estimated by Hepatic Steatosis Index: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2013 to 2015. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 15145. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32245-0>
- [15] He, W., An, X., Li, L., Shao, X., Li, Q., Yao, Q., *et al.* (2017) Relationship between Hypothyroidism and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **8**, Article No. 335. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00335>
- [16] Guo, Z., Li, M., Han, B. and Qi, X. (2018) Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Thyroid Function: A Systematic Review and Meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*, **50**, 1153-1162. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.012>

- [17] Chen, Y., Tian, S., Wu, J., Li, H., Li, S., Xu, Z., *et al.* (2023) Impact of Thyroid Function on the Prevalence and Mortality of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **108**, e434-e443. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad016>
- [18] Kim, D., Vazquez-Montesino, L.M., Escobar, J.A., Fernandes, C.T., Cholankeril, G., Loomba, R., *et al.* (2020) Low Thyroid Function in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality. *American Journal of Gastroenterology*, **115**, 1496-1504. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000654>
- [19] Wang, H., Zheng, C. and Wang, P. (2025) Exploring the Nexus between Hypothyroidism and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A UK Biobank Cohort Study. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 6692. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91221-7>
- [20] Mantovani, A., Csermely, A., Bilson, J., Borella, N., Enrico, S., Pecoraro, B., *et al.* (2024) Association between Primary Hypothyroidism and Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: An Updated Meta-Analysis. *Gut*, **73**, 1554-1561. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332491>
- [21] 苏志燕, 刘薇, 史婷婷. 甲状腺功能正常的 2 型糖尿病患者促甲状腺激素与代谢相关性脂肪肝的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(6): 389-392.
- [22] Qiu, S., Cao, P., Guo, Y., Lu, H. and Hu, Y. (2021) Exploring the Causality between Hypothyroidism and Non-Alcoholic Fatty Liver: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 643582. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.643582>
- [23] 王冬冬, 高梦瑶, 穆华夏, 卜伟晓, 王蒙, 孔雨佳, 王素珍. 基于孟德尔随机化的甲状腺功能减退症与非酒精性脂肪性肝病的因果分析[J]. 中国卫生统计, 2024, 41(3): 398-403.
- [24] Zhou, J., Tripathi, M., Ho, J.P., Widjaja, A.A., Shekeran, S.G., Camat, M.D., *et al.* (2022) Thyroid Hormone Decreases Hepatic Steatosis, Inflammation, and Fibrosis in a Dietary Mouse Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Thyroid*, **32**, 725-738. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0621>
- [25] Brenta, G., Berg, G., Miksztoewicz, V., Lopez, G., Lucero, D., Faingold, C., *et al.* (2016) Atherogenic Lipoproteins in Subclinical Hypothyroidism and Their Relationship with Hepatic Lipase Activity: Response to Replacement Treatment with Levothyroxine. *Thyroid*, **26**, 365-372. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0140>
- [26] Liu, L., Yu, Y., Zhao, M., Zheng, D., Zhang, X., Guan, Q., *et al.* (2017) Benefits of Levothyroxine Replacement Therapy on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Subclinical Hypothyroidism Patients. *International Journal of Endocrinology*, **2017**, Article ID: 5753039. <https://doi.org/10.1155/2017/5753039>
- [27] Li, L., Song, Y., Shi, Y. and Sun, L. (2023) Thyroid Hormone Receptor-B Agonists in NAFLD Therapy: Possibilities and Challenges. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **108**, 1602-1613. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad072>
- [28] Papaleontiou, M., Hawley, S.T. and Haymart, M.R. (2015) Effect of Thyrotropin Suppression Therapy on Bone in Thyroid Cancer Patients. *The Oncologist*, **21**, 165-171. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0179>
- [29] Lanni, A., Moreno, M., Lombardi, A., De Lange, P., Silvestri, E., Ragni, M., *et al.* (2005) 3,5-Diiodo-L-thyronine Powerfully Reduces Adiposity in Rats by Increasing the Burning of Fats. *The FASEB Journal*, **19**, 1552-1554. <https://doi.org/10.1096/fj.05-3977fje>
- [30] Mollica, M.P., Lionetti, L., Moreno, M., Lombardi, A., De Lange, P., Antonelli, A., *et al.* (2009) 3,5-Diiodo-L-thyronine, by Modulating Mitochondrial Functions, Reverses Hepatic Fat Accumulation in Rats Fed a High-Fat Diet. *Journal of Hepatology*, **51**, 363-370. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.03.023>
- [31] Antonelli, A., Fallahi, P., Ferrari, S., Domenicantonio, A.D., Moreno, M., Lanni, A. and Goglia, F. (2011) 3,5-Diiodo-L-thyronine Increases Resting Metabolic Rate and Reduces Body Weight without Undesirable Side Effects. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **25**, 655-660.
- [32] Grasselli, E., Canesi, L., Portincasa, P., Voci, A., Vergani, L. and Demori, I. (2017) Models of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Potential Translational Value: The Effects of 3,5-L-Diiodothyronine. *Annals of Hepatology*, **16**, 707-719. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.2713>
- [33] Zucchi, R. (2020) Thyroid Hormone Analogues: An Update. *Thyroid*, **30**, 1099-1105. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0071>
- [34] Cioffi, F., Zambad, S.P., Chhipa, L., Senese, R., Busiello, R.A., Tuli, D., *et al.* (2010) TRC150094, a Novel Functional Analog of Iodothyronines, Reduces Adiposity by Increasing Energy Expenditure and Fatty Acid Oxidation in Rats Receiving a High-Fat Diet. *The FASEB Journal*, **24**, 3451-3461. <https://doi.org/10.1096/fj.10-157115>
- [35] Joshi, D., GJ, P., Ghosh, S., Mohanan, A., Joshi, S., Mohan, V., *et al.* (2022) TRC150094, a Novel Mitochondrial Modulator, Reduces Cardio-Metabolic Risk as an Add-On Treatment: A Phase-2, 24-Week, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **15**, 615-631. <https://doi.org/10.2147/dmso.s330515>

- [36] van der Valk, F., Hassing, C., Visser, M., Thakkar, P., Mohanan, A., Pathak, K., *et al.* (2014) The Effect of a Diiodothyronine Mimetic on Insulin Sensitivity in Male Cardiometabolic Patients: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *PLOS ONE*, **9**, e86890. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086890>
- [37] Keam, S.J. (2024) Resmetirom: First Approval. *Drugs*, **84**, 729-735. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02045-0>
- [38] Harrison, S.A., Bashir, M.R., Guy, C.D., Zhou, R., Moylan, C.A., Frias, J.P., *et al.* (2019) Resmetirom (MGL-3196) for the Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet*, **394**, 2012-2024. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32517-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32517-6)
- [39] Harrison, S.A., Bedossa, P., Guy, C.D., Schattenberg, J.M., Loomba, R., Taub, R., *et al.* (2024) A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, **390**, 497-509. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2309000>
- [40] Runfola, M., Sestito, S., Bellusci, L., La Pietra, V., D'Amore, V.M., Kowalik, M.A., *et al.* (2020) Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Tr β Selective Agonists Sustained by Adme-Toxicity Analysis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **188**, Article ID: 112006. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.112006>
- [41] Caddeo, A., Kowalik, M.A., Serra, M., Runfola, M., Bacci, A., Rapposelli, S., *et al.* (2021) TG68, a Novel Thyroid Hormone Receptor- β Agonist for the Treatment of NAFLD. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 13105. <https://doi.org/10.3390/ijms222313105>
- [42] Caddeo, A., Serra, M., Sedda, F., Bacci, A., Manera, C., Rapposelli, S., *et al.* (2023) Potential Use of TG68—A Novel Thyromimetic—For the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver (NAFLD)-Associated Hepatocarcinogenesis. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1127517. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1127517>
- [43] Erion, M.D., Cable, E.E., Ito, B.R., Jiang, H., Fujitaki, J.M., Finn, P.D., *et al.* (2007) Targeting Thyroid Hormone Receptor-B Agonists to the Liver Reduces Cholesterol and Triglycerides and Improves the Therapeutic Index. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104**, 15490-15495. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702759104>
- [44] Cable, E.E., Finn, P.D., Stebbins, J.W., Hou, J., Ito, B.R., van Poelje, P.D., *et al.* (2009) Reduction of Hepatic Steatosis in Rats and Mice after Treatment with a Liver-Targeted Thyroid Hormone Receptor Agonist. *Hepatology*, **49**, 407-417. <https://doi.org/10.1002/hep.22572>
- [45] Loomba, R., Neutel, J., Mohseni, R., Bernard, D., Severance, R., Dao, M., *et al.* (2019) LBP-20-VK2809, a Novel Liver-Directed Thyroid Receptor Beta Agonist, Significantly Reduces Liver Fat with Both Low and High Doses in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Phase 2 Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Hepatology*, **70**, e150-e151. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(19\)30266-x](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(19)30266-x)
- [46] Berkenstam, A., Kristensen, J., Mellström, K., Carlsson, B., Malm, J., Rehnmark, S., *et al.* (2008) The Thyroid Hormone Mimetic Compound KB2115 Lowers Plasma LDL Cholesterol and Stimulates Bile Acid Synthesis without Cardiac Effects in Humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **105**, 663-667. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705286104>
- [47] Grover, G.J., Egan, D.M., Sleph, P.G., Beehler, B.C., Chiellini, G., Nguyen, N., *et al.* (2004) Effects of the Thyroid Hormone Receptor Agonist GC-1 on Metabolic Rate and Cholesterol in Rats and Primates: Selective Actions Relative to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Endocrinology*, **145**, 1656-1661. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0973>
- [48] Vatner, D.F., Weismann, D., Beddow, S.A., Kumashiro, N., Erion, D.M., Liao, X., *et al.* (2013) Thyroid Hormone Receptor-B Agonists Prevent Hepatic Steatosis in Fat-Fed Rats but Impair Insulin Sensitivity via Discrete Pathways. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **305**, E89-E100. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00573.2012>
- [49] Sjouke, B., Langslet, G., Ceska, R., Nicholls, S.J., Nissen, S.E., Öhlander, M., *et al.* (2014) Eprotirome in Patients with Familial Hypercholesterolaemia (the AKKA Trial): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **2**, 455-463. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70006-3](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70006-3)