

甲状腺激素与老年痴呆的关系

周晓辉, 韩晶

[摘要] 老年期机体的神经内分泌功能发生很大变化。近 10 多年来, 老年人垂体-甲状腺轴功能与痴呆的关系越来越受到人们的关注, 国内外研究发现: 甲状腺素水平与认知功能障碍有关, 与痴呆的发生发展存在着密切联系。

[关键词] 甲状腺激素; 痴呆; 认知功能障碍; 阿尔茨海默病; 血管性痴呆; 综述

Thyroid Hormone and Senile Dementia (review) ZHOU Xiao-hui, HAN Jing. Department of Geratology, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China

Abstract: With the body senescing, the endocrine function decreased. In the recent more than ten years, a relationship between pituitary-thyroid axis dysfunction and senile psychosis has attracted increasing attention. Thyroxine is thought to be closely related with the cognitive dysfunction and senile dementia.

Key words: thyroid hormone; dementia; cognitive dysfunction; Alzheimer disease; vascular dementia; review

[中图分类号] R749.1 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)01-0046-03

[本文著录格式] 周晓辉, 韩晶. 甲状腺激素与老年痴呆的关系[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(1): 46-48.

随着人类期望寿命的不断延长, 许多国家相继进入老年社会, 老年痴呆成为日益突出的社会问题。痴呆的发病率占总人口的 4%~5%, 我国五城市痴呆患病率流行病学调查发现, ≥65 岁老年人痴呆患病率为 5%, 阿尔茨海默病(AD)是老年痴呆的常见类型, 其次为血管性痴呆(VD)。甲状腺激素对神经系统的发育及功能调节十分重要, 并与智能关系密切。近 20 年来, 甲状腺功能与痴呆的关系已经越来越受到重视, 许多实验室及临床研究显示, 甲状腺功能失调可能与 AD 的发病有关。

1 甲状腺激素的合成、作用

甲状腺激素(TH)主要为甲状腺素, 包括四碘甲腺原氨酸(T_4)和三碘甲腺原氨酸(T_3)两种, 它们都是酪氨酸碘化物, 另外还有少量经代谢失活的 rT_3 。甲状腺合成 T_4 和 T_3 主要包括以下 3 个步骤: ①由肠道吸收的碘, 以 I^- 的形式存在于血液中, 由 Na^+-K^+-ATP 酶活动提供的能量以主动转运形式通过甲状腺腺泡上皮基底膜进入细胞内(碘捕获); ②摄入上皮细胞的 I^- 在过氧化酶的作用下被活化, 在 10% 甲状腺球蛋白的酪氨酸残基上, 氢原子被碘原子取代或碘化; ③甲状腺球蛋白内碘化酪氨酸分子首先生成一碘酪氨酸残基(MIT)和二碘酪氨酸残基(DIT), 然后两个 DIT 分子偶联生成 T_4 , 一个 MIT 分子与一个 DIT 分子偶联生成 T_3 , 还能合成少量 rT_3 。血液中大部分的 T_3 (3, 5, 3'-三碘甲腺原氨酸)是由 T_4 上的外环(酚基环)经 5'-脱碘作用产生, 其活性是 T_4 的 3~8 倍, T_4 上的内环(酪氨酸环)经 5-脱碘作用产生 3, 3', 5'-三碘甲腺原氨酸(rT_3), 该代谢产物无活性。

TH 的主要生理作用是促进物质与能量代谢, 促进生长和发育过程。未完全分化与已分化的组织对 TH 的反应可以不同; 成年后, 不同的组织对其敏感性也有差别。TH 是维持正常

生长与发育不可缺少的激素, 特别是对骨骼和脑的发育尤为重要。TH 可以提高绝大多数组织的耗氧率, 增加产热量。 T_3 或 T_4 作用于核受体, 刺激 DNA 转录过程, 加速蛋白质与各种酶的生成, 可以加速胆固醇的合成与降解, 并促进小肠粘膜对糖的吸收, 增强肾上腺素、胰高血糖、皮质醇和生长素的生糖作用, 增加胰岛素的降解, 从而有升高血糖的作用。TH 不但影响中枢神经系统的发育, 对已分化成熟的神经系统活动也有作用。甲亢时, 中枢神经系统兴奋性增高, 主要表现为注意力不集中、烦躁不安等; 相反, 甲减时中枢神经系统兴奋性降低, 出现记忆力减退、说话和行动迟缓。

2 老年期甲状腺的特点

成年后, 甲状腺主要起调节物质代谢和行为活动的作用。60 岁以上的老年人, 甲状腺的质量减少 40%~60%, 滤泡间结缔组织增加, 伴纤维化并有炎性细胞浸润及结节形成。甲状腺滤泡缩小, 滤泡内胶质染色异常。老年人甲状腺功能变化的特点是: ①丘脑-垂体-甲状腺轴的活动减弱, 对外界的反应能力下降, 应激能力减退; ②甲状腺合成 T_3 、 T_4 减少, 但外周组织降解 T_4 的能力也下降, 故一般可维持血 T_3 、 T_4 水平与功能。 T_4 在外周组织转化为 T_3 减少, 而促甲状腺激素(TSH)正常, 故临床上老年患者出现甲状腺功能正常病态综合征(ESS)远较非老年人多见; ③老年人长期服用一些含碘药物治疗心脑血管疾病及其他慢性疾病, 这些药物可导致甲状腺肿大, 甲状腺结节或甲状腺功能异常。

老年人下丘脑-垂体-甲状腺轴的活动减弱, 基础代谢率和耗氧量下降, 以适应新的代谢变化。老年人甲状腺对 TSH 的反应性下降, 总 T_4 (TT $_4$)、游离 T_4 (FT $_4$)、甲状腺结合球蛋白(TBG)无增龄变化, 总 T_3 (TT $_3$)、游离 T_3 (FT $_3$) 随增龄降低, rT_3 增高。80 岁以上老年人 TT $_3$ 水平明显低于 60~79 岁, TT $_4$ 无明显差异, 原因除甲状腺组织发生萎缩、TH 合成、转运及代谢发生变化外, 外周组织中 5'-脱碘酶活性下降, 使 T_4 在外周转化成 T_3 减少。高龄 TSH 逐渐升高, 认为与 T_3 下降有关。对新疆和田地区 44 名百岁老人研究结果显示, 百岁老人

基金项目: 国家自然科学基金项目(30460140)。

作者单位: 新疆医科大学第一附属医院老年医学教研室, 新疆乌鲁木齐市 830054。作者简介: 周晓辉(1965-), 女, 新疆乌鲁木齐人, 博士, 主任医师, 主要研究方向: 老年血管病的防治。

TH 水平相当于均龄 62 岁者,提示分泌 TH 能力对于维持长寿老人的精神状态及健康水平关系密切^[1]。

3 TH 与认知功能障碍的关系

认知功能是指人类在觉醒状态下始终存在的各种有意识的精神活动,包括语言、记忆、视空间技能、情感、人格等。认知障碍指其中 1 项或多项受损。

甲状腺素在幼年动物可以促进脑的发育和成熟。甲状腺功能低下时,脑发育所需的蛋白质、磷脂合成障碍,发育所需的一些特殊酶的合成减少,可引起中枢神经系统中神经细胞分化不良,导致海马中锥体细胞及颗粒细胞减少,成熟度差,使动物学习行为受损。

TH 水平轻微的改变即使是在正常的范围内,也与老年人情绪及认知功能的改变有关。有证据表明,较低的 TH 水平是认知能力下降的危险因素。许多内分泌疾病会对认知功能产生明显影响,特别是甲状腺功能低下会导致情感及认知异常。Stern 等发现,在甲状腺机能正常的老年人中, T_4 水平较高则有更好的认知能力;在未患痴呆的老年女性中, T_4 水平越低,发生认知能力下降的危险性越大^[2]。Prinz 等的研究表明, TT_4 浓度在老年人中与认知能力正相关^[3]。宋守君对 120 例轻度认知功能损伤(MCI)患者进行 TH 测定,与对照组相比发现,在控制了年龄及受教育程度的影响后, TT_4 与认知功能的相关性最密切^[4]等。

关于 TSH 与认知功能的相关性有两种相反的结论。Prinz 等认为, T_3 及 TSH 均与认知功能无关^[3];而 Wahlin 等则发现, TSH 与情节记忆及继发性记忆显著相关,由此认为 TSH 可能比 FT_3 更能敏感地反映认知功能^[5]。

4 甲状腺功能与老年痴呆的关系

4.1 甲状腺功能与 AD AD 是一种以不可逆的记忆力进行性减退直至痴呆为特征的神经系统变性疾病,伴随着认知功能减退的还有日常生活能力、行为、语言及视觉空间感觉的丧失。老年斑[核心为 β -淀粉样蛋白($A\beta$)与周围死亡神经细胞、小胶质细胞和载脂蛋白(Apo)E 组成]及神经原纤维缠结(由成对螺旋状的微管丝和高度磷酸化的 Tau 蛋白组成)是 AD 脑内的主要病理损害。

甲状腺机能低下可引起儿童呆小病。传统观点认为,成年后甲状腺对脑的认知功能影响不甚明显;但后来发现,与 AD 病理及临床相似的成年型 Down 氏综合症患者常伴有甲状腺功能低下,AD 与血管性痴呆(VD)患者血清中 TH 异常。Sutherland 等用鼠标位点杂交 RNA 分子探针检查了 AD 患者脑组织甲状腺素受体表达,发现其海马 CA1 和 CA2 区 TH 受体 c-ERBA- α mRNA 水平分别降低 52% 和 54%,从而引起 TH 受体合成减少,影响 TH 的作用,造成脑组织代谢障碍^[6]。Kalmijn 对 1843 例 55 岁以上的老人进行为期 2 年的前瞻性研究发现,血浆 TSH 水平低于基线者患痴呆和 AD 的危险性增加 3 倍;在低血浆 TSH 组中,血浆 T_4 水平与发生痴呆的危险性成正相关^[7]。同样, Van Osch 等对 178 名 AD 患者的研究也证实了 AD 患者 TSH 水平明显低于对照组,较低的 TSH 水平者患 AD 的危险增加 2 倍,且独立于其他危险因素(年龄、性别、教育);在调整了血管危险因素,如 $ApoE$ $\epsilon 4$ 基因、糖尿病、收缩压、舒张压、吸烟、饮酒后,AD 与低 TSH 之间的联系仍有意义^[8]。

TSH 的降低可能与 AD 患者神经系统退行性变导致促甲状腺素释放激素(TRH)分泌减少有关。Luo 等对 AD 患者海马区 TRH 的研究发现,AD 患者海马区 TRH 浓度明显低于正常老年对照组^[9]。在动物实验中发现,TRH 浓度的降低可增强糖原合成激酶(GSK)- 3β 的活性,而该酶是 Tau 蛋白磷酸化的一个关键酶,Tau 蛋白在神经细胞内异常聚集形成神经原纤维缠结是 AD 的一个重要病理特征。该研究表明,海马区中 TRH 浓度的降低可能与 AD 发病有关。

关于 AD 患者 TH 水平的研究结果存在差异,周智林等的研究表明,AD 患者 T_3 、 FT_3 、 T_4 水平明显低于对照组,认为 TH 的变化可能与神经-内分泌-免疫网络系统有关^[10]。Kapaki 等报道,AD 患者 FT_4 及甲状腺过氧化物酶抗体水平明显增高,使用胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐治疗 4 个月后, T_4 、 FT_3 、 FT_4 及甲状腺过氧化物酶抗体水平明显降低;结果表明,AD 患者存在垂体-甲状腺轴激素分泌的紊乱,从而影响了脑组织的蛋白质、脂肪、糖的代谢,参与了 AD 的病理生理过程^[11]。Stuerenburg 等研究显示, FT_4 水平增高可加剧 AD 患者的认知损害,并与 AD 患者抑郁情绪有关^[12]。Sampaolo 等对 21 例甲状腺功能正常的 AD 患者与 18 名健康对照组的脑脊液中 TH 水平研究显示,AD 患者脑脊液 TT_3 水平明显低于对照组,而脑脊液中 rT_3 水平明显高于对照组($P < 0.001$),在脑脊液中总 T_4 不变的情况下, T_4 向 rT_3 转化增加,向 T_3 转化下降,缺乏了 T_3 对 $A\beta$ 基因表达的限制可能有助于老年斑的形成^[13]。这些结果表明,异常的大脑内 TH 的代谢及可能的大脑内甲状腺功能减低的发生,既是 AD 病程中的继发结果,同时又是 AD 进展的辅助因素。

4.2 甲状腺功能与 VD VD 是指一组由缺血性和/或出血性疾病引起的脑功能损害所致的痴呆,其患病率大约占脑卒中幸存者的 1/3,强调痴呆发生在脑卒中后 3 个月之内,并持续 6 个月无明显改善;病程中患者的记忆力和认知障碍为选择性的,随着脑卒中发作的次数呈阶梯样进展,严重影响了患者的日常生活和社会活动能力。

脑梗死的危险因素与血管性痴呆的危险因素之间并不存在必然的联系。近年来研究发现,脑梗死发生后伴有甲状腺轴功能的明显变化^[14]。据报道,脑卒中后出现正常甲状腺病态综合征^[15],TH 的合成及外周代谢发生障碍,血清 FT_3 可作为认知功能衰退的一个标志,甲状腺功能状态及 TH 水平可能是 VD 的影响因素。

Ichibangase 等根据 Hasegawa 痴呆量表及 Hachinski 缺血记分法将 83 名 70 岁以上老年人分为 4 组,痴呆组血清 FT_3 水平明显低于正常组和亚正常组,分别计算痴呆组中的 VD 和 AD 则发现,AD 的血清 FT_3 水平与正常组和亚正常组相似,但明显高于 VD 组;83 名受试者痴呆量表的积分与血清 FT_3 水平显著相关,尤其当删除 AD 与混合型痴呆患者时,相关关系更为密切,提示 FT_3 可作为认知功能衰退的一个标志,且相对特异于 VD^[16]。国内临床研究亦发现,VD 患者血清 T_3 、 T_4 、 FT_3 水平明显低于对照组^[17]。VD 患者 TH 水平改变明显,其机制可能为 VD 患者多数有多次多发性腔隙性脑梗死及脑梗死史,且绝大多数病灶侵及基底节区,多次脑卒中后引起下丘脑-垂体-甲状腺轴功能紊乱,使 TH 合成、分泌障碍。由于 TH 水平降低,使脑细胞代谢降低,久之出现神经细胞退行性变性,引起病

呆的发生和发展。

5 总结

TH 对维持成熟脑组织的正常功能,调节组织的糖、蛋白质和脂肪代谢有重要作用。目前国内外的研究已经证实了痴呆患者,尤其是 AD 存在垂体-甲状腺轴激素分泌的紊乱,但具体研究结果存在差异,激素分泌紊乱的机制尚不清楚,TH 分泌的紊乱是否是 AD 的发病因素之一还需进一步研究。在痴呆的治疗方面,外源性甲状腺素是否能改善痴呆患者的认知功能及神经精神功能失调有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 艾云良,王莉,关丽莉,等. 新疆和田地区维族百岁老人甲状腺、性腺激素水平检测[J]. 西北国防医学杂志,1999,2:92-94.
- [2] Stern RA, Davis JD, Roger BL, et al. Preliminary study of the relationship between thyroid status and cognitive and neuropsychiatric functioning in euthyroid patients with alzheimer dementia[J]. Cogn Behav Neurol, 2004, 17(4):219-223.
- [3] Prizn PN, James MS, Petor PV, et al. Thyroid hormones positive relationships with cognition in healthy, euthyroid older men[J]. J Gerontology, 1999,54(3): M111-M116.
- [4] 宋守君,张杰涛,孙建国,等. 甲状腺激素水平与老年轻度认知障碍之间的相关性[J]. 滨州医学院学报,2002,6:417-419.
- [5] Wahlin A, Robin TB, Small BJ, et al. Influences of thyroid stimulating hormone on cognitive function in very old age[J]. J Gerontology, 1998,53(4):234-239.
- [6] Sutherland MK. Reduction of thyroid hormone receptor C-ERBA alpha mRNA levels in hippocampus of Alzheimer compared to Huntington brain[J]. Neurobiol Aging, 1992, 13(2):301-312.
- [7] Kalmijn S, Nehta KN, Pols HA, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia[J]. Clin Endocrinol, 2000, 53(6):733-

737.

- [8] van Osch, Hogervorst LADM, Combrinck E, et al. Low thyroid stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease[J]. Neurology, 2004, 62(11):1967-1971.
- [9] Luo L, Yano N, Mao Q, et al. Thyrotropin releasing hormone (TRH) in the hippocampus of Alzheimer patients[J]. J Alzheimer Dis, 2002, 4(2):97-103.
- [10] 周智林,梁丽贞,严永兴. 阿尔茨海默病和血管性痴呆患者甲状腺功能的研究[J]. 中华神经科杂志,2005,2:38-39.
- [11] Kapaki E, Paraskevas GP, Mantzou E, et al. Thyroid function in patients with Alzheimer disease: Implications on response to anticholinesterase treatment[J]. Alzheimer Dis Associated Disor, 2006, 20(4):242-247.
- [12] Stuerenburg HJ, Arlt S, Mueller-Thomsen T. Free thyroxine, cognitive decline and depression in Alzheimer's disease[J]. Neuroendocrinol Lett, 2006, 27(4):535-537.
- [13] Sampaolo S, Campos-Barros A, Mazziotti G, et al. Increased cerebrospinal fluid levels of 3,3',5'-triiodothyronine in patients with Alzheimer's disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(1):198-202.
- [14] Dimopoulou I, Kouyialis AT, Orfanos S, et al. Endocrine alteration in critically ill patients with stroke during the early recovery period[J]. Neurocrit Care, 2005, 3(3):224-229.
- [15] 高义,蒲传强,王玉敏,等. 老年人血管性痴呆与甲状腺轴功能关系的研究[J]. 中华老年医学杂志,2001,20(1):29-31.
- [16] Ichibangase A, Nishikawa M, Iwasaka T, et al. Relation between thyroid and cardiac function and the geriatric rating scale[J]. Acta Neurol Scand, 1990, 81:491-498.
- [17] 赵斌,章军建,王世凤,等. 血管性痴呆患者甲状腺功能及血浆同型半胱氨酸水平[J]. 中国临床康复,2006,38:65-67.

(收稿日期:2007-04-21 修回日期:2007-10-11)