

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.09.010
文章编号: 1005-8982 (2026) 09-0065-07

综述

脱碘酶在代谢功能障碍相关脂肪性肝病中的 时空表达与作用机制研究进展*

牛佳乐, 牛剑祥

(内蒙古医科大学附属医院 肝胆外科, 内蒙古 呼和浩特 010030)

摘要: 脱碘酶(DIOs)是一类负责调控胞内甲状腺激素(THs)活性,以控制机体代谢稳态的重要嵌硫蛋白酶,而代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)则是一种由代谢紊乱和脂肪堆积诱发,进而导致脂毒性及炎症免疫损伤的肝脏疾病。近年来,关于THs在MASLD中的作用研究不断涌现,而对DIOs的认知需完善补充,该文综述了DIOs对肝脏代谢状态变化影响的研究进展,探讨了DIOs在MASLD发病过程中的多组学及多系统调控机制,旨在为DIOs成为该疾病的潜在治疗靶点提供理论依据。

关键词: 脱碘酶; 代谢功能障碍相关脂肪性肝病; 甲状腺激素; 时空特异性; 发病机制

中图分类号: R575.5

文献标识码: A

The spatiotemporal expression and mechanistic roles of deiodinases in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*

Niu Jia-le¹, Niu Jian-xiang²

(Department of Hepatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University,
Hohhot, Inner Mongolia 010030, China)

Abstract: Deiodinases (DIOs) are a class of selenocysteine-containing enzymes that play a crucial role in regulating intracellular thyroid hormone activity and maintaining systemic metabolic homeostasis. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a form of liver injury characterized by metabolic dysregulation and lipid accumulation, which subsequently leads to lipotoxicity and immune-mediated inflammatory damage. In recent years, growing research has focused on the role of thyroid hormones in MASLD, while the understanding of DIOs remains to be further elucidated. This review summarizes recent advances in the study of how DIOs influence hepatic metabolic status, explores the mechanisms through which DIOs contribute to the pathogenesis of MASLD, and suggests potential therapeutic targeting of DIOs for this condition.

Keywords: deiodinases; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; thyroid hormones; spatiotemporal specificity; pathogenesis

代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), 定义为肝脏存在 $\geq 5\%$ 的肝细胞脂肪变性,且伴随至少1项心血管代谢疾病高危因素(肥胖、高血压、高

血糖、血脂异常等),同时排除其他脂肪变性原因(药物、过量饮酒、病毒性肝炎或其他肝脏疾病)的一种多系统代谢性疾病^[1-2],已逐渐成为威胁人类健康的重要因素之一,随着对脂肪性肝硬化认识的不

收稿日期: 2025-12-25

* 基金项目: 国家自然科学基金(82473613); 内蒙古医科大学联合项目(YKD2023LH046); 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金项目(2025GLLH0201)

[通信作者] 牛剑祥, E-mail: 17692895@qq.com

断加深,以及流行性比对后证实的相似性,MASLD 作为非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的补充术语能够更好地帮助学者全面认识该疾病^[3],截至目前,MASLD 已成为世界范围内最常见的代谢性肝疾病。有数据预测模型表明,未来 15 年间,MASLD 的患病率将上升至 21%,而代谢功能障碍相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)的患病率增幅预计将激增 63%,约 30% 的 MASLD 患者会进一步发展为 MASH,这将给社会带来沉重的公共卫生负担^[4]。甲状腺激素(thyroid hormones, THs)是参与机体代谢调控的关键激素之一。基于 THs 在肝脏代谢中的核心调控作用,由脱碘酶(Deiodinases, DIOs)介导的局部 THs 活性失衡,可能成为代谢性肝病发生、发展的潜在机制。近年来,以单细胞及空间转录组学为代表的多组学技术为学者在细胞及空间分辨上研究 DIOs 的时空表达提供了可能。MASLD 具有明确的病程分期及广泛的全身性受累特征,因此,深入探究不同类型 DIOs 在该疾病发生、发展中的作用,尤其是在不同病程分期及不同器官部位中的表达水平与功能差异,已成为当前亟待解决的重要科学问题。基于近年来 DIOs 在 MASLD 领域的相关文献,本文系统回顾了 DIOs 在疾病不同时期及不同部位的表达变化,并深入分析了这些变化与 MASLD 疾病进展之间的内在机制关联。

1 DIOs 通过调节 THs 活性参与 MASLD 疾病发生、发展

DIOs 作为一种以硒代半胱氨酸为活性中心的跨膜蛋白,有 DIO1、DIO2、DIO3(以下简称为 D1、D2、D3)3 种类型。D1 和 D3 位于质膜上,D2 位于内质网近细胞核处,其在组织中差异表达,且在不同 THs 的脱碘中功能各异。D1 表达于肝脏、肾脏、甲状腺和垂体。D1 催化甲状腺素(Thyroxine, T4)、三碘甲腺原氨酸 T3(Tri-iodothyronine, T3)和反式 T3(reverse triiodothyronine, rT3)的外环和内环脱碘,从而激活并灭活 THs。D2 存在于中枢神经系统、棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)、垂体及骨骼肌中。D2 可将 THs 从 T4 转化为 T3,并将 T4 和 T3 转化为 rT3 和 3,3'-二碘甲状腺原氨酸(3,3'-diiodothyronin, 3,3'-T2)。在大脑中,D2 将 T4 转化

为 T3,升高的局部 T3 可对垂体产生负反馈,从而抑制促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)的释放。D3 在发育过程中高表达,生理状态下在脑和胎盘中表达,在其他组织如肝脏中低表达,通过 T4 和 T3 内环脱碘终止 THs 作用,分别产生 rT3 和 3,3'-T2,以保护组织免受高细胞内 THs 水平的影响;除经典的转录水平及翻译后修饰调控,DIOs 还受到表观遗传及非编码 RNA 的调节。THs 对组织器官的发育、生长、分化和新陈代谢至关重要,其主要由下丘脑-垂体-甲状腺轴(hypothalamic-pituitary-thyroid axis, HPT)和外周组织转化调节,而 THs 在发挥其关键生理作用的关键流程有以下几个方面构成:脱碘、转运(由单羧酸转运蛋白 MCT8, MCT10 负责)、核内受体激活(经典甲状腺受体依赖的信号转导途径)、非核受体依赖途径(胞质蛋白招募激活途径)。而其调节主要由 HPT 构成的全身调节及外周调节构成,其中 DIOs 在外周调节过程中起重要作用。有学者通过对比近年来不同的 DIOs 失活/过表达模型发现,D1 的双重功能(激活与失活 T3)相互抵消,导致其在相对稳态的状态下对血清及肝脏 T3 水平的净影响甚微^[5]。外周组织对局部 THs 浓度的调节主要依赖于其间的 DIO 水平与甲状腺转运蛋白。CHNG 等^[6]基于甲状腺功能减退症(以下简称甲减)患者与 MASLD 发病风险的荟萃分析,结合代谢综合征与甲减临床特征高度重合的特点,并通过对比肝内 DIOs 表达与疾病进展的分析,提出了“肝内甲减”的概念。不同疾病状态下 DIOs 的水平都有相应变化,如甲减患者胞内 D2 水平会较常人增高,以维持正常的 THs 水平;非甲状腺疾病综合征是一种在严重全身性疾病状态下,由炎症因子等抑制 D1、D2 表达,导致机体呈现低 T3 血症的适应性反应,其 TSH 水平通常正常或轻度下降,这与原发性甲减的 TSH 水平显著升高有本质区别。DIOs 对 MASLD 影响的核心,很可能体现在其对疾病进展过程中时空特异性改变的精准调控上。在 MASLD 漫长的脂肪堆积浸润、脂毒性诱发炎症免疫、肝纤维化及癌变的病程中,DIOs 水平及受其影响的肝内外 THs 水平也处于持续动态变化之中。BRUINSTROOP 等^[7]从机制层面出发,阐明了不同类型 DIOs 在生理及病理条件下的表达特征,为探讨

DIOs在MASLD不同疾病进展阶段中的作用提供了理论依据。

2 多组学技术揭示DIOs在肝脏的细胞类型特异性表达

多组学技术作为近年来的新兴技术,不同于传统的组织匀浆检测(如bulk RNA-seq或蛋白质印迹技术)描述整体的基因表达情况,能够在细胞甚至亚细胞的层次以动态时空的方式检测到目标基因表达。早有学者通过单细胞测序分析MASLD患者外周免疫细胞的转录组景观;WEI等^[7]利用单细胞空间转录组学结合gsMAP(一种利用图神经网络基因表达矩阵与细胞空间坐标的算法)分析了甘油三酯-葡萄糖指数(triglyceride-glucose index, TyG)与MASLD大鼠发病相关基因,并分析了其器官间TyG基因表达的差异性,揭示了以肾上腺为代表的交感神经系统对MASLD发病的重要作用。CHEN等^[8]通过采用单细胞与单核RNA测序整合空间代谢组学辅助以AI病理图像分析,对饮食限制及袖状胃切除手术对MASLD大鼠术后各项指标改善情况,更加多维度地评估了袖状胃切除手术优于饮食限制的时空组学代谢情况;由此,未来利用单细胞测序及空间转录组学等多组学对MASLD患者不同阶段肝活检样本进行深度分析,将有望精准绘制DIOs在各类肝细胞(肝细胞、库普弗细胞、单核源性巨噬细胞、HSCs、淋巴细胞等)中的表达谱,并关联其与细胞状态(如巨噬细胞M1/M2极化、HSCs激活)的关系,从而更深入地理解其“时空特异性”。

3 DIOs水平变化在MASLD不同疾病阶段中的作用

3.1 脂肪变性阶段对DIOs水平的影响

T3作为能量代谢调控的关键因素之一,循环中约80%来源于外周组织(主要为肾脏、肌肉等)对T4的外环脱碘。在先前的禁食模型中,肝脏和肾脏的D1水平降低,外周脂肪组织的D2水平降低,同时肝脏等组织的D3水平升高,这些变化协同降低了循环T3水平。与之相反,下丘脑在禁食状态下D2水平反而升高,以维持局部T3供给和神经内分泌功能。SUI等^[9]探讨了下丘脑的中枢适应性调控,通过伸展细胞维持禁食状态下局部T3浓度,共同反映了机体

在应对能量匮乏状态下的有序调控。有学者通过比高脂饮食饲养下的不同肥胖倾向大鼠D表达的实验中发现,OP(肥胖倾向系)小鼠D1表达降低,OR(肥胖抵抗系)小鼠DIOs表达升高^[10]。而在一项高果糖摄入的D1基因敲除大鼠实验中,BRUINSTROOP等^[11]发现高能量摄入能够在早期增加D1的表达及活性,以代偿性地增加肝内脂肪酸氧化,并通过AAV8敲除D1基因小鼠的模型验证了其观点。由此,D1在生理禁食及MASLD疾病早期脂肪堆积状态下起着调控机体能量代谢的关键作用。

3.2 MASLD病程中DIOs对免疫炎症反应调控的影响

随着脂肪酸在肝细胞内的异常堆积,脂毒性物质(如饱和脂肪酸SFA、胆固醇FC、神经酰胺Ceramides等)引发以内质网应激^[12],线粒体功能障碍为代表的一系列细胞损伤,进而推动后续的炎症免疫反应,带来MASLD的后续进展。

3.2.1 DIOs调控天性免疫参与MASLD 先天性免疫作为驱动MASLD特征性慢性炎症的核心环节,而DIOs通过精密调控局部THs浓度,在以巨噬细胞为代表的先天免疫的启动与功能中扮演着关键角色。SPEK等^[13]通过敲除小鼠巨噬细胞中的D2(D2KO)表达实验发现,在D2KO导致的局部T3缺乏环境中,巨噬细胞的吞噬功能及其对炎症刺激因子的响应能力均受损,同时,TR α 的敲低还能驱使巨噬细胞的极化方向趋向于致炎作用的M1系。

3.2.2 MASLD病程中炎症纤维化损伤对DIOs水平的影响

随着MASLD进展至脂毒性诱发的慢性炎症与损伤阶段,全身炎症所诱导的外周DIOs动态变化,可调控代谢功能障碍相关脂肪性肝病(MASLD)患者病程中的代谢与组织损伤。早期学者发现,促炎因子IL-1 β 能够显著抑制HepG细胞的DIOs及其启动子水平,ZHOU等^[14]在给西方饮食补充果糖小鼠喂食中发现,受炎症因子影响,DIOs水平虽然有所下降,但在24周后其水平仍高于正常小鼠,而给予THs诱导D1 mRNA水平仍可表现出不同程度的升高,研究者认为炎症因子并未诱发全肝DIOs水平的下降,这也同之后的DIOs通过调节局部THs的观点不谋而合。除代谢因素外,肝脏炎症同样可导致D1水平下降,通过胆管损伤的肝脏炎症模型发现,D1的蛋白及基因表达都较前下降,而D3水平较前

上升,该模型通过降低肝内 THs 浓度(T3 和 T4),进而下调 T3 靶基因(Thrsp 和 Me1)表达。

4 MASLD 中肿瘤代谢与 DIOs 之间的关联

MASLD 进展至终末期,肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发病率和恶性程度均高于一般患者。早在 1924 年,奥托·瓦伯格发现肿瘤细胞在有氧条件下仍优先进行糖酵解而非氧化磷酸化来产生能量,这种独特的代谢改变被称为“瓦伯格效应”^[15]。代谢重编程由原癌基因及抑癌基因调控的肿瘤细胞异常代谢改变,包括谷氨酰胺分解增强,线粒体功能异常,脂肪酸代谢改变,异常的代谢环境同周边的肿瘤相关免疫细胞及胞外基质共同构成了肿瘤免疫微环境^[16]。DIOs 通过动态调控局部调控肿瘤细胞的 THs 参与其代谢,增殖和未分化的肿瘤细胞内常可见 D3 表达的上调,D3 通过下调肿瘤细胞的 T3 含量,以维持细胞的持续增殖状态^[16];而在肿瘤细胞由快速增殖向成熟分化的过程中,T3 含量较前有所增加,D2 可被诱导以适应这种改变。除了代谢重编程,DIOs 的表达本身也受到肿瘤特异性的精密调控:如 Wnt/ β -catenin 通路通过 TCF 反应元件直接上调其表达;Hedgehog 信号则通过 Gli1 激活其转录;而肿瘤微环境中的缺氧则通过 HIF-1 α 诱导其表达。这些机制的汇聚共同营造了一个低 T3 的细胞内环境,有利于癌细胞维持未分化、增殖状态;D2 的表达则受到 p53 的转录抑制,p53 的缺失会导致 D2 去抑制性表达,增强 T3 信号并导致 DNA 损伤及肿瘤进展^[17]。多能性因子 NANOG 可直接激活 D2 启动子,在角质细胞癌中诱导上皮-间质转化并促进肿瘤转移^[18]。

5 MASLD 中其他组织中 DIO 水平变化

5.1 肝脏组织

肝脏作为 MASLD 疾病调控的重要靶器官,DIOs 的调节不仅涉及肝脂肪变性、脂毒性堆积、氧化应激、氧化损伤、肝纤维化及肝肿瘤连续动态过程,在肝内不同细胞及区域中,其分布及含量也在疾病发生、发展中起重要作用。D1 的 mRNA 和蛋白活性水平在肝细胞中最高,肝星状细胞次之,在人和小鼠中均发现有中等程度的 D1 mRNA 表达,但其酶活性远低于肝细胞^[19]。在生理条件下,D2 在肝细胞及

HSCs、Kupffer 细胞或 LSECs 中均无显著表达或活性,而在围生期及炎症状态下,D2 可被诱导激活以满足胎儿发育及细胞免疫的需要^[20-21]。而 D3 主要表达于损伤纤维化状态下的肝星状细胞中^[22]。

5.2 心脏组织

MASLD 作为一种多系统代谢性疾病,其在以往的多项研究中已被证实与心肌病、心律失常、冠状动脉粥样硬化等心血管疾病相关^[23]。D2 基因作为胎儿基因程序的成员之一,该程序在心脏疾病和心脏重塑中起关键作用^[24]。在发育阶段,心脏是 THs 信号的重要靶点。在应激状态下,D2 主要表达于心肌细胞的内质网,负责约 2/3 的组织局部 T3 生成。BOMER 等^[25]通过使用人多能干细胞模型发现,特异性失活 D2 会导致人多能干细胞中的活性氧增加,线粒体未折叠蛋白反应受损及线粒体呼吸功能严重受损,证实了 D2 是人心肌细胞线粒体性能的关键调节因子。FERDOUS 等^[26]通过主动脉缩窄模型证实了 FoxO1-D2/D3 轴在病理性心脏重塑中起到关键作用。

5.3 BAT

在 MASLD 疾病中,有研究表明,作为其特征的肥胖患者皮下及内脏脂肪细胞的 D2 表达均高于正常患者,然而在脂肪细胞代谢中,作为主要的产热的米色脂肪细胞和棕色脂肪细胞,D2 在其代谢及能量消耗中起不可替代的作用^[27]。作为哺乳动物面对寒冷及高热量暴露刺激的主要调节方式,适应性产热主要以解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP1)依赖的方式控制产热,而 D2 不仅通过控制局部 THs 浓度参与上述过程的调节^[28]。还通过以下方式调节 BAT 的产热过程:①局部产生的 THs 可直接促进 UCP1 的基因表达及蛋白转录;②在一项选择性敲除小鼠 D2 基因的实验中可发现产热缺陷、胰岛素抵抗和饮食诱导的肥胖^[29]。D2 缺失还会导致 BAT 发育异常,UCP1、PGC-1A 等产热基因表达下降,氧化应激增加。除 D2 外,其余硒蛋白如 GPX1、GPX4、SELENOP、SELENOV 也可作用于产热脂肪细胞直接参与产热^[30]。

5.4 神经组织

神经系统的发育及调控严格受 DIOs 的时空调控,在胚胎发育过程中,D3 就通过降低胚胎内 THs 浓度以保证胚胎神经系统发育,而在神经系统发育

过程中,D2的富表达又保证了神经元成熟,突触发育的THs高浓度需求。MASLD中全身胰岛素抵抗在大脑相关区域代谢异常(包括晚期糖基化终末产物积累、氧化应激及葡萄糖神经毒性作用)、脂毒性带来的炎性介质,以及代谢异常诱发的大脑微血管病变均不同程度地导致了大脑认知及其他功能障碍,影响THs代谢。相关DIOs(D1、D3)在饮酒与停止饮酒相当的时间内有着明显趋势的改变,产热代谢的BAT中的D2提示与睡眠质量相关^[31]。有研究表明,抑郁患者的DIOs表达变化(D1、D2表达降低,D3表达上升),促炎相关因子表达增加^[32]。

5.5 骨关节组织

DIOs通过调控局部THs精密地调控着局部组织的THs生物利用度,后者对软骨代谢、骨重塑和细胞分化至关重要。YANG等^[33]在大样本队列研究及后续动物实验研究中证实了“肠道细菌-胆汁酸-肠FXR-GLP-1-关节软骨轴”的存在,将骨关节炎(Osteoarthritis, OA)与全身系统性炎症相关联。早有学者通过Meta分析证实了D3在OA患者组织表达中显著上调^[34]。REN等^[35]也通过生物信息整合数据发现,调控DIO2microRNAs(包括miR-130b-5p、miR-7975等)和调控D1转录因子(如RARA、CREB1等),其本身也在OA软骨细胞凋亡、炎症和分化中扮演重要角色。

6 DIOs对MASLD潜在治疗方向

随着学者对MASLD病理机制认识的深入,当前治疗策略正逐渐从“一刀切”转为针对特定通路和细胞类型的精准化干预。同为THs信号通路上的关键靶点,选择性甲状腺激素受体 β 激动剂Resmetirom已于2024年获美国FDA批准用于治疗伴有肝纤维化的MASH患者,这证明了调控肝脏THs信号通路治疗代谢性肝病的可行性^[36]。

D1作为MASLD进程的生物标志物与早期干预靶点:D1在MASLD早期脂肪堆积阶段的代偿性升高提示其活性及表达水平可能作为疾病早期代谢代偿状态的生物标志物。在疾病早期通过小分子药物适度增强肝脏D1活性,可能促进脂肪氧化,缓解脂肪变性,这已在部分动物模型中得到验证^[10]。但仍需谨慎评估其长期效应及对全身THs稳态的影响。

D2激动剂用于改善代谢与产热:D2是激活局部T3的关键酶。GLP-1受体激动剂利拉鲁肽已被证明可以激活脂肪组织中的D2表达,从而增强 β 3-肾上腺素能作用以诱导的产热^[37]。因此,开发选择性D2激动剂,特别是靶向脂肪组织的药物,可能通过增加能量消耗、改善胰岛素敏感性,对伴有肥胖的MASLD患者产生有益效果。

D3抑制剂用于抗纤维化与抗肿瘤:在MASLD后期,纤维化阶段活化的HSCs和潜在的肝癌细胞中D3表达上调,其产生的局部低T3环境促使了肝纤维化进展和肿瘤细胞演进。针对肿瘤微环境中高表达的D3进行抑制,还可能逆转其营造的促癌低T3环境,抑制HCC进展。因此,D3抑制剂具有基因表达与局部T3控制的双重治疗潜力。在卵巢癌模型中,D3抑制剂PBENZ-DBRMD和ITYR-DBRMD已被证实能够抑制肿瘤生长^[38]。故类似的策略可能适用于抑制HSCs活化和延缓肝纤维化。

7 总结与展望

DIOs作为调控细胞内THs活性的关键酶,在MASLD的发生、发展中扮演着时空动态调节的核心角色。本文系统综述了DIOs通过影响肝脏局部THs水平,参与脂质代谢、炎症应答、纤维化进程及肿瘤发生等多个病理环节的机制。MASLD作为一种多系统、连续进展的疾病,在不同阶段(如脂肪变性、炎症、纤维化、癌变)及不同组织(肝、心、脂肪、神经、骨关节等)中,DIOs的表达与功能呈现显著时空差异,提示其具有疾病阶段特异性和组织特异性调控作用。

近年来,随着单细胞及空间转录组学等多组学技术的发展,DIOs在肝脏各类细胞中的表达谱得以更精细解析,为理解其在MASLD中的细胞类型特异性作用提供了新视角。此外,本研究亦揭示DIOs不仅局限于肝脏,更在心脏、脂肪组织、神经系统及骨关节等多个器官中参与MASLD相关代谢与炎症调控,体现了该疾病的全身性特征。

未来,针对THs信号通路的干预已成为MASLD治疗的新兴策略。继Resmetirom获批用于MASH治疗后,DIOs作为该通路的上游调节节点,具有成为新型治疗靶标的潜力。未来研究应进一步明确各型DIO在MASLD不同阶段及不同细胞群中的具体

作用机制,探索其作为疾病分期生物标志物或治疗靶点的临床转化路径。通过结合精准医学与多组学技术,有望实现基于DIO时空表达特征的个体化干预,为MASLD的防治提供新思路。

参 考 文 献 :

- [1] RINELLA M E, NEUSCHWANDER-TETRI B A, SIDDIQUI M S, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2023, 77(5): 1797-1835.
- [2] CUSI K, ISAACS S, BARB D, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)[J]. *Endocr Pract*, 2022, 28(5): 528-562.
- [3] ZOU H X, MA X P, PAN W, et al. Comparing similarities and differences between NAFLD, MAFLD, and MASLD in the general U.S. population[J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1411802.
- [4] HATZIAGELAKI E, PASCHOU S A, SCHÖN M, et al. NAFLD and thyroid function: pathophysiological and therapeutic considerations[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(11): 755-768.
- [5] BRUINSTROOP E, van der SPEK A H, BOELEN A. Role of hepatic deiodinases in thyroid hormone homeostasis and liver metabolism, inflammation, and fibrosis[J]. *Eur Thyroid J*, 2023, 12(3): e220211.
- [6] CHNG C L, GOH G B B, YEN P M. Metabolic and functional cross talk between the thyroid and liver[J]. *Thyroid*, 2025, 35(6): 607-623.
- [7] WEI S X, HE L B, ZHANG Y T, et al. Decoding the triglyceride-glucose index in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: integrative insights from Mendelian randomization, cross-tissue transcriptomics, and spatial multi-omics[J/OL]. *Int J Surg*. (2025-10-07)[2025-11-07]. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000003576>.
- [8] CHEN S, ZENG Q, CAI X, et al. Multiomics analyses decipher intricate changes in the cellular and metabolic landscape of steatotic livers upon dietary restriction and sleeve gastrectomy[J/OL]. *International Journal of Biological Sciences*, 2024, 20(11): 4438-4457. <https://doi.org/10.7150/ijbs.98362>.
- [9] SUI X K, JIANG S Y, ZHANG H Y, et al. The influence of extended fasting on thyroid hormone: local and differentiated regulatory mechanisms[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1443051.
- [10] XIA S F, DUAN X M, CHENG X R, et al. Role of miR-383 and miR-146b in different propensities to obesity in male mice[J]. *J Endocrinol*, 2017, 234(2): 201-216.
- [11] BRUINSTROOP E, ZHOU J, TRIPATHI M, et al. Early induction of hepatic deiodinase type 1 inhibits hepatosteatosis during NAFLD progression[J]. *Mol Metab*, 2021, 53: 101266.
- [12] 王心怡, 张涛, 王继亮. 线粒体相关内质网膜在非酒精性脂肪肝中的作用及研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(16): 33-38.
- [13] van der SPEK A H, SUROVTSEVA O V, JIM K K, et al. Regulation of intracellular triiodothyronine is essential for optimal macrophage function[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(5): 2241-2252.
- [14] ZHOU J, TRIPATHI M, HO J P, et al. Thyroid hormone decreases hepatic steatosis, inflammation, and fibrosis in a dietary mouse model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Thyroid*, 2022, 32(6): 725-738.
- [15] NAPPI A, de STEFANO M A, DENTICE M, et al. Deiodinases and cancer[J]. *Endocrinology*, 2021, 162(4): bqab016.
- [16] SYAMPRASAD N P, JAIN S, RAJDEV B, et al. AKR1B1 drives hyperglycemia-induced metabolic reprogramming in MASLD-associated hepatocellular carcinoma[J/OL]. *JHEP reports: innovation in hepatology*, 2024, 6(2): 100974.
- [17] NAPPI A, MIRO C, PEZONE A, et al. Loss of p53 activates thyroid hormone via type 2 deiodinase and enhances DNA damage[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1244.
- [18] NAPPI A, di CICCIO E, MIRO C, et al. The NANOG transcription factor induces type 2 deiodinase expression and regulates the intracellular activation of thyroid hormone in keratinocyte carcinomas[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 715.
- [19] MACPARLAND S A, LIU J C, MA X Z, et al. Single cell RNA sequencing of human liver reveals distinct intrahepatic macrophage populations[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4383.
- [20] KWAKKEL J, SUROVTSEVA O V, de VRIES E M, et al. A novel role for the thyroid hormone-activating enzyme type 2 deiodinase in the inflammatory response of macrophages[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(7): 2725-2734.
- [21] KÖHRLE J, FRÄDRICH C. Deiodinases control local cellular and systemic thyroid hormone availability[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193(Pt 1): 59-79.
- [22] BRUINSTROOP E, ZHOU J, TRIPATHI M, et al. Early induction of hepatic deiodinase type 1 inhibits hepatosteatosis during NAFLD progression[J]. *Mol Metab*, 2021, 53: 101266.
- [23] REN Z L, WEN D D, XUE R J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with myocardial ischemia by CT myocardial perfusion imaging, independent of clinical and coronary CT angiography characteristics[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(6): 3857-3866.
- [24] 杨培娟, 晋明. 非酒精性脂肪肝与心血管疾病共同发病机制研究进展[J]. *公共卫生与预防医学*, 2025, 36(1): 131-134.
- [25] BOMER N, PAVEZ-GIANI M G, DEIMAN F E, et al. Selenoprotein DIO2 is a regulator of mitochondrial function, morphology and UPRmt in human cardiomyocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11906.
- [26] FERDOUS A, WANG Z V, LUO Y X, et al. FoxO1-Dio2 signaling axis governs cardiomyocyte thyroid hormone

- metabolism and hypertrophic growth[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2551.
- [27] BRADLEY D, LIU J, BLASZCZAK A, et al. Adipocyte DIO2 expression increases in human obesity but is not related to systemic insulin sensitivity[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 2464652.
- [28] CHOUCANI E T, KAZAK L, SPIEGELMAN B M. New advances in adaptive thermogenesis: UCP1 and beyond[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(1): 27-37.
- [29] HALL J A, RIBICH S, CHRISTOFFOLETE M A, et al. Absence of thyroid hormone activation during development underlies a permanent defect in adaptive thermogenesis[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(9): 4573-4582.
- [30] SHIMADA B K, WATANABE L M, SWANSON S, et al. Selenium and selenoproteins in thermogenic adipocytes[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 731: 109445.
- [31] MEDINA-JULIO D, RAMÍREZ-MEJÍA M M, CORDOVA-GALLARDO J, et al. from liver to brain: how MAFLD/MASLD impacts cognitive function[J]. *Med Sci Monit*, 2024, 30: e943417.
- [32] MAŁUJŁO-BALCERSKA E, PIETRAS T. Deiodinase types 1 and 3 and proinflammatory cytokine values may discriminate depressive disorder patients from healthy controls[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(19): 6163.
- [33] YANG Y H, HAO C, JIAO T Y, et al. Osteoarthritis treatment via the GLP-1-mediated gut-joint axis targets intestinal FXR signaling[J]. *Science*, 2025, 388(6742): eadt0548.
- [34] MEULENBELT I, BOS S D, CHAPMAN K, et al. Meta-analyses of genes modulating intracellular T3 bio-availability reveal a possible role for the DIO3 gene in osteoarthritis susceptibility[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1): 164-167.
- [35] REN X M, ZHANG L, XIN B, et al. Biological functions of selenoprotein iodothyronine deiodinase and its expression in osteoarthritis[J]. *Chin Med Sci J*, 2022, 37(2): 142-150.
- [36] KEAM S J. Resmetirom: first approval[J]. *Drugs*, 2024, 84(6): 729-735.
- [37] OLIVEIRA F C B, BAUER E J, RIBEIRO C M, et al. Liraglutide activates type 2 deiodinase and enhances β 3-adrenergic-induced thermogenesis in mouse adipose tissue[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 803363.
- [38] MOSKOVICH D, FINKELSHEIN Y, ALFANDARI A, et al. Correction: targeting the DIO3 enzyme using first-in-class inhibitors effectively suppresses tumor growth: a new paradigm in ovarian cancer treatment[J]. *Oncogene*, 2023, 42(18): 1508.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 牛佳乐, 牛剑祥. 脱碘酶在代谢功能障碍相关脂肪性肝病中的时空表达与作用机制研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(9): 65-71.

Cite this article as: NIU J L, NIU J X. The spatiotemporal expression and mechanistic roles of deiodinases in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(9): 65-71.