

参与下丘脑-垂体-甲状腺轴负反馈调控的分子元件研究进展

左卫星¹, 张志飞², 刘志民^{3*}, 王超群^{4*}

1.中国人民解放军第五四六医院, 乌鲁木齐 841700;

2.潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊 261053;

3.第二军医大学附属长征医院, 上海 200003;

4.第二军医大学附属长海医院, 上海 200433

摘要: 下丘脑-垂体-甲状腺 (hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT) 轴负反馈调节是维持血清甲状腺激素 (thyroid hormone, TH) 水平稳定的最重要的机制。目前, 普遍认为位于下丘脑室旁核 (paraventricular nuclei, PVN) 的促垂体区的促甲状腺激素释放激素 (thyrotropin-releasing hormone, TRH) 神经元是 HPT 轴的核心调节区域。研究认为在血液循环中, 不仅三碘甲状腺原氨酸 (T3) 参与 HPT 轴的负反馈调节, 甲状腺素 (T4) 也可通过中枢神经系统伸长细胞的脱碘酶 2 (Dio2) 催化脱碘来影响细胞中 T3 的可用性, 从而参与其中。促垂体区的 TRH 神经元通过甲状腺激素转运体摄取循环中的 TH, 而 TH 进入 PVN 的 TRH 神经元或垂促甲状腺区细胞核与甲状腺激素受体 (TRs) (特别是 TR β 2) 结合后, 可招募辅因子, 共同参与相应靶基因的调控。此外, 中枢神经系统伸长细胞表达的焦谷氨酰胺酶 II (PP II) 可降解释放的 TRH, 从而影响不同甲状腺功能状态下到达垂体门静脉的 TRH 水平。综述了参与 HPT 轴调节的分子元件, 以期对甲状腺功能或甲状腺轴异常疾病的科学研究及临床治疗提供参考。

关键词: HPT 轴; 负反馈; 甲状腺激素; 脱碘酶

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2017.0048

Review on Molecular Components Participating Negative Feedback Regulation in the Hypothalamus-pituitary-thyroid Axis

ZUO Weixing¹, ZHANG Zhifei², LIU Zhimin^{3*}, WANG Chaoqun^{4*}

1. The 546th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Urumqi 841700, China;

2. Clinical Medical College, Weifang Medical University, Shandong Weifang 261053, China;

3. Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China;

4. Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: Negative feedback regulation in the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis primarily functions to maintain normal and circulating levels of thyroid hormone (TH). Hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH) neurons in the paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus are believed to represent the regulatory core of the HPT axis. Studies have showed that not only circulating triiodothyronine (T3), tetraiodothyronine (T4) could also regulate intracellular T3 availability by type 2 deiodinase (Dio2) in tanocytes and responsible for negative feedback regulation of hypophysiotropic TRH. TH was transported into the hypophysiotropic TRH neurons by TH transporters and bound to thyroid hormone receptors (TRs), especially TR β 2, with the recruitment of coregulators by the TRs, participating in regulation of the corresponding target gene. In addition, tanocytes have been shown to express pyroglutamyl peptidase II (PPII), which degraded TRH releasing from TRH neurons and furthermore affected the TRH concentration in portal blood in different thyroid states. This article summarized molecular

收稿日期: 2017-05-22; 接受日期: 2017-07-20

作者简介: 左卫星, 主治医师, 主要从事甲状腺疾病临床及基础研究。E-mail: 303.2006@163.com。* 通信作者: 刘志民, 主任医师, 主要从事甲状腺疾病临床及基础研究。E-mail: 981857201@qq.com; 王超群, 住院医师, 主要从事甲状腺疾病临床及基础研究。E-mail: wangcqvip@163.com

components of HPT axis regulation, which was aimed to provide reference for the scientific researches and clinical treatment of thyroid dysfunction or HPT axis abnormalities.

Key words: HPT axis; negative feedback; thyroid hormone; deiodinase

反馈调节是生命系统中非常普遍的调节机制,它对于机体维持稳态具有重要意义。在下丘脑-垂体-甲状腺轴中,血液循环中的甲状腺激素水平变化能反馈调节下丘脑释放的 TRH 和腺垂体分泌的促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH),其涉及的信号通路精密而准确,因此,探究 HPT 轴调控的分子通路有助于明确下丘脑-垂体-甲状腺轴的中枢调控机制,可为临床上治疗甲状腺功能异常或甲状腺轴异常疾病提供理论基础。虽然 HPT 轴的反馈调节现象早已被发现,但其分子机制的研究仍在不断推进。故本文将参与 HPT 轴中枢反馈调控的重要信号分子(包括促甲状腺激素释放激素、脱碘酶、甲状腺激素转运体、甲状腺激素受体、辅因子、焦谷氨酰胺酶 II)进行综述,以期对相关研究提供参考。

1 HPT 轴中枢调控模式概述

下丘脑室旁核(PVN)促垂体区的 TRH 神经元是分泌 TRH 的主要部位(图 1)。先前的研究发现人的 TRH 基因的启动子区有 3 个负向甲状腺激素反应元件(TREs),而甲状腺激素受体(TRs)能够以单体、同二聚体、异二聚体的形式与 TREs 结合,进而介导甲状腺激素对 TRH 靶基因的负反馈调控作用^[1]。但 HPT 轴的调节不仅与循环中的 TH 水平相关,还需要多种分子的共同参与才能使循环中的 TH 进入中枢神经系统发挥调控作用。首先,甲状腺激素是由核受体介导发

挥生物学效应的激素,甲状腺激素必须通过甲状腺激素转运体穿过血-脑和血-脑脊液屏障最终进入 TRH 神经元细胞核内才能发挥其调控作用。进入细胞后,其不同活性形式的三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺素(T₄)相互转化受细胞(如伸长细胞)内脱碘酶(Dio)的调控。进入 TRH 神经元细胞核后,与大多数核受体一样,甲状腺激素对基因的转录调控还依赖于甲状腺激素受体及辅因子的参与。另外,伸长细胞表达的焦谷氨酰胺酶 II(PP II)能降解释放的 TRH,从而影响不同甲状腺功能状态下到达垂体门静脉的 TRH 水平^[2]。

2 参与 HPT 轴反馈调控的分子元件

参与 HPT 轴反馈调控的分子元件包括促甲状腺激素释放激素、脱碘酶、甲状腺激素转运体、甲状腺激素受体、辅因子、焦谷氨酰胺酶 II(表 1)。

2.1 促甲状腺激素释放激素

下丘脑室旁核(PVN)的 TRH 神经元被认为是 HPT 轴的核心调节区域^[3~5]。早有证据表明这些神经元的缺失会严重损害 TSH 分泌的调节^[6],即 TRH 在决定 TSH 生物活性中起着至关重要的作用^[7~9]。成熟 TRH 是一种源自促甲状腺激素释放激素前体(pro-TRH)经激素原转化酶加工而来的三肽,通过正中隆起分泌到达垂体,刺激 TSH 的合成和释放。TRH 的转录^[10,11]和翻译

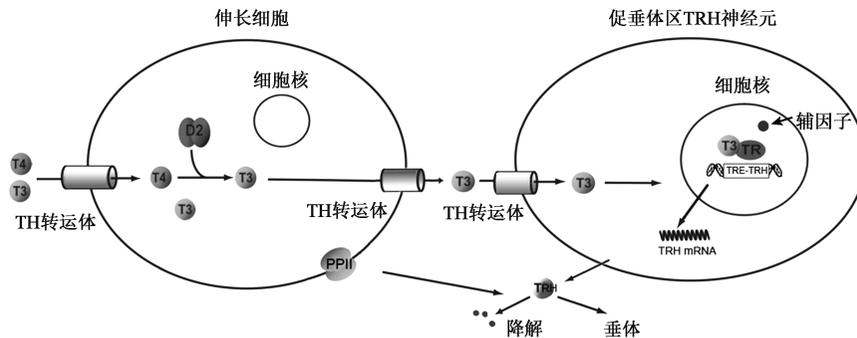


图 1 HPT 轴中枢调控分子模式图

Fig.1 Molecular pattern of central modulation in HPT axis.

表 1 参与 HPT 轴反馈调控的分子元件的比较

Table 1 Comparison of related molecular components involved in HPT axis feedback regulation.

分子元件	主要类型	主要部位	作用方式	意义
TRH 神经元	TRH	下丘脑室旁核(PVN)	释放 TRH,影响 TSH 和 TH 的合成	HPT 轴的核心调节区域
脱碘酶	Dio2	伸长细胞	催化外环碘的脱碘作用,使 T4 转化为活性更强的 T3	影响局部 T3 的可用性
甲状腺激素转运体	MCT8	TRH 神经元和伸长细胞	主动运输,消耗 ATP	影响 TRH 神经元对 T3 的摄取
甲状腺激素受体(TRs)	TR β 2	PVN 的 TRH 神经元和垂体促甲状腺腺区的细胞核内	识别并结合靶基因启动子的 TREs	直接调控靶基因转录
辅因子	SRC-1 NCoR1	同 TRs	通过招募共激活因子或共抑制因子导致相应基因的转录增加或减少	辅助参与 TRs 对靶基因的调控,影响 HPT 轴的调定点
PPH	PP II	伸长细胞	通过酶活性作用,降解 TRH	影响到达正中隆起的门静脉的 TRH 水平

后处理^[12]均能被 T3 所抑制。对下丘脑促垂体区 TRH 神经元的负反馈调节是保证循环中甲状腺激素水平稳定的重要调节机制^[11]。当循环中甲状腺激素水平升高时,TRH 基因表达下降;而甲状腺功能减退时,TRH 基因表达增加^[13]。研究表明甲状腺激素对 TRH 转录的调节相对迅速,在外源性甲状腺激素给药后 5 h 内即可抑制 PVN 区 TRH 基因的转录^[10]。Nikrodhanond 等^[8]的研究发现,TR β 敲除小鼠的 TH 和 TSH 水平显著升高,而双敲除(TR β , TRH 均被敲除)小鼠比 TR β 敲除小鼠显示出更低的 TH 和 TSH 水平,并且只有双敲除小鼠经丙硫氧嘧啶(PTU)处理 35 d 后,其 TSH 不能反馈性升高。该研究表明 TRH 对 TSH 和 TH 的合成均很重要,在 HPT 轴的调节中占据主导地位。但在甲状腺功能严重减退、TRH 较低时,垂体依然能够促进 TSH 的合成^[8,14],说明 TH 除了在 TRH 神经元水平上发生负反馈作用,还会在 TSH 的水平上进行调节。

2.2 脱碘酶

早期研究认为在循环中只有 T3 水平可影响 HPT 轴的负反馈调节,但 Kakucska 等^[15]发现甲减大鼠循环中的 T3 水平恢复正常而不干预 T4 时,下丘脑 PVN 的 TRH mRNA 并未恢复正常。只有循环中的 T3 水平严重高于正常值时,TRH mRNA 的表达才降到正常范围内^[16]。由此,研究者认为循环中 T4 在中枢神经系统中转化为 T3 是参与反馈调节机制的一个重要环节。甲状腺激素(TH)的激活或灭活是通过脱碘酶脱碘实现的。脱碘酶(Dio)包括 3 型,其中 Dio1、Dio2 主要催化外环碘的脱碘作用,使 T4 转化为活性更强的 T3;

而 Dio3 只能对内环碘脱碘,使 T3、T4 失活为 T2 和 rT3。中枢神经系统主要表达 Dio2 和 Dio3,其中,Dio2 主要在漏斗核和正中隆突的神经胶质细胞及第三脑室细胞中表达,而 Dio3 主要存在于室旁核、视上核和漏斗核。

脱碘酶能影响脑组织细胞内 T3 的可用性^[17],脑组织中的 T4 在 Dio2 催化下转换成活性更强的 T3。Dio2 缺乏时,尽管循环中 T3 水平正常,但下丘脑中 T3 含量会减少^[17],因此在下丘脑中发挥作用的 T3 至少部分是从局部 T4 通过脱碘酶转换而来的。而下丘脑脱碘酶主要在伸长细胞(tanycytes)中表达^[18,19]。伸长细胞是位于第三脑室底部腹侧壁和正中隆起处室管膜上的特殊胶质细胞,是血和脑脊液之间的选择性双向转运通路。目前认为伸长细胞中的 Dio2 对 HPT 轴的动态平衡起着重要作用。尽管 Dio2 也存在于正中隆起和弓状核的星形胶质细胞(astrocytes)中^[18],但选择性敲除小鼠星形胶质细胞中的 Dio2 对 TRH 的反馈无明显影响^[20],说明星形胶质细胞在 HPT 调控中作用较弱。在中枢神经系统中,Dio3 表达分布广泛,其表达能被 T3 所促进,而伸长细胞也可表达 Dio3^[21],但是否在影响促垂体的 TRH 神经元的 T3 水平中起着重要作用尚不清楚。

若循环中的 T4 水平和 T3 水平下降,Dio2 的主要作用是保持脑区局部 T3 浓度稳定^[22]。如在大脑皮质,甲状腺功能减退时会上调 Dio2 活性从而产生更多的 T3,而甲状腺功能亢进时会下调 Dio2 活性^[23]。因此,即使循环中的 T4 浓度在一个较宽的范围变化,大脑皮层的局部 T3 浓度仍

可保持不变^[22]。伸长细胞中 Dio2 转录水平也受细胞内甲状腺激素的调控^[24],但是研究发现伸长细胞中 *Dio2* 基因表达的增加并不伴随着 Dio2 活性的增加^[25]。虽然甲状腺功能减退导致大脑皮质 Dio2 活性以超过 4 倍的速度增加^[26],但对下丘脑内侧基底部分 (MBH) 的 Dio2 活性没有影响^[25]。另外,在碘缺乏的条件下,大脑大部分区域的 Dio2 活性增加而 MBH 的 Dio2 活性无改变^[27]。由此可见,在 MBH 中甲状腺激素对 Dio2 转录后活性减弱,表明 Dio2 在这一区域的主要作用并不是为了维持局部 T3 水平的稳定,而是有助于下丘脑接收外周甲状腺激素水平变化的信号。这一作用极为重要,因为稳定的下丘脑 T3 浓度反而会降低 PVN 的 TRH 神经元反馈调节的敏感性。

此外,垂体促甲状腺区也可表达 Dio2,其可直接调控 TSH 的合成^[28]。目前已经证明可通过抑制 Dio2 来提高 TSH 水平,而无需依赖 TRH 水平表达的改变^[29,30]。

2.3 甲状腺激素转运体

甲状腺激素必须通过甲状腺激素转运体进入细胞内才能发挥作用,位于细胞内的脱碘酶必须先将 TH 摄取入细胞才能发挥脱碘效应。由于甲状腺激素的高脂溶性,以前一直认为其可以直接扩散到细胞内,但近 30 年甲状腺激素的分子生物学研究显示:甲状腺激素主要通过甲状腺激素转运体进出细胞。甲状腺激素的摄取是消耗 ATP 的主动转运过程。也就是说,细胞内的 T3、T4 水平不仅依赖于脱碘酶,还与位于细胞膜上的甲状腺激素转运体有关。

目前,已知参与脑组织甲状腺激素运输的两个主要转运蛋白是非钠依赖性有机阴离子转运多肽 1C1 (OATP1C1) 和单羧酸转运蛋白 8 (MCT8),分别属于有机阴离子转运多肽 (OATP) 和单羧酸转运 (MCT) 家族^[31]。OATP1C1 对 T3 和 T4 均具有较强亲和力,高度表达于血脑屏障、脉络丛和伸长细胞^[32,33]。OATP1C1 敲除动物模型近年才被构建。研究显示 OATP1C1 敲除小鼠的 HPT 轴不受影响^[34]。这表明 OATP1C1 在对 TRH 神经元的反馈调节中作用不大。相反,转运体 MCT8 主要表达于神经元(包括促垂体区 TRH 神经元)^[35]和伸长细胞,其对 T3 亲和力强^[35]。研究发现 MCT8 敲除小鼠或破坏小鼠 MCT8 表达会导致脑

中 T3 的含量减少而 TRH 的表达增加^[36-38],可见 MCT8 在 TRH 神经元对 T3 的摄取起着重要作用。

2.4 甲状腺激素受体

T3 进入 TRH 神经元后,它通过与甲状腺激素受体 (TRs) 结合发挥生物学效应。TRs 是配体依赖性受体,局部 T3 水平可影响 TRs 复合物与 TREs 的结合和解离,其通过识别并结合靶基因启动子的 TREs 来调节基因转录。但 TRs 在调节负向靶基因作用中是依赖于其 DNA 的结合能力还是其与转录因子的相互作用尚不明确,TRs 发挥负向调节的精确机制仍不清楚。甲状腺激素受体 (TRs) 由两个基因 (*TR α* 和 *TR β*) 编码,但不同的剪接和转录起始位点可产生不同的亚型。其中 TR α 1 和 TR β 1 分布广泛,而 TR β 2 的表达仅限于在特定类型的细胞如 PVN 的 TRH 神经元^[39]和垂体的促甲状腺区^[40,41],被认为是参与 HPT 轴负反馈调节的主要受体。而有研究表明伴有 TR β 位点基因突变的患者会表现出中枢 TH 抵抗,即中枢神经系统对 TH 的敏感性降低^[42],进一步论证了这一点。另外,TR β 2 表达受损的小鼠经 PTU 干预后,TH 水平下降而 TRH 和 TSH 水平上升,均体现了 TR β 2 在 HPT 轴负反馈调节中的重要作用^[43,44]。

2.5 辅因子

TH 结合 TRs 负向调节 TRH 和 TSH 亚基基因还需要辅因子的参与。辅因子 (cofactor) (包括转录共激活因子和转录共抑制因子) 是指与酶 (酵素) 结合且在催化反应中必要的非蛋白质化合物。辅因子并不直接与 DNA 结合,但可通过多种机制促进或抑制靶基因的转录。T3 存在时,其与 TR 结合形成复合物能促进招募共激活因子,正向调节基因的启动子,使相应基因的转录增加;而 T3 缺失时会有助于 TR 招募核受体共抑制因子,导致相应基因的转录减少。但 TRs 负向调控基因(如 TRH 和 TSH 亚基基因)表达的机制仍不清楚。体内试验显示,共激活因子 SRC-1 为 T3 诱导抑制 TSH 所必需的,而缺乏该共激活因子的小鼠血中的 T4 和 TSH 水平增加^[45,46];同样,小鼠表达的 TR β 若不能正常招募 SRC-1,则也有相同的表现^[47]。若破坏 TR 与核受体共抑制剂 NCoR1 之间的相互作用,则有相反的效应,这表

明 NCoR1 对 HPT 的激活是必需的^[48,49]。上述研究结果表明共激活因子和共抑制因子对负反馈机制至关重要,共激活因子和共抑制剂与 TR 的结合可能影响 HPT 轴的调定点。

2.6 焦谷氨酰胺酶 II

除了通过影响正中隆起的 T3 的可用性来调节 TRH 神经元的反馈,最近发现伸长细胞能表达焦谷氨酰胺酶 II (PP II),PP II 能降解在正中隆起释放的 TRH,从而影响到达正中隆起的门静脉的 TRH 水平^[50,51]。PP II 是一种膜整合蛋白,由一个较小的 N 端胞内区和一个含有酶活性区域的细胞外结构域组成,其表达和活性受循环中 TH 的高度调控。有研究证明甲状腺功能亢进时,伸长细胞 PP II 的表达量增加,从而减少到达垂体门静脉的 TRH 水平,参与 HPT 的反馈调节^[50,52]。此外,T3 也可负向调节 TRH 所结合的特定细胞膜受体 TRHR1 的表达,降低其对 TRH 的敏感性^[53-55]。由此可见,T3 不仅可以调控 TRH mRNA 的表达,还可以影响 TRH 的产生、降解及其受体表达。

3 展望

目前,对 HPT 轴负反馈调节的分子机制已有了更加深入、全面的了解,但仍有许多问题有待解决。循环中甲状腺激素水平的稳定是由其对 PVN 的 TRH 神经元的经典负反馈机制所调控,而这种调控机制非常复杂,目前认为此调控涉及的元件主要包括:脱碘酶、甲状腺激素受体、甲状腺激素转运体、辅因子、PP II 等。但这些引起定点改变的信号分子的通路仍有待进一步阐明,在生理条件下哪些因素会产生影响并如何精密调控 HPT 轴仍有待探究。HPT 轴整合机体内环境和外部信号,其调节机制是多水平而复杂的,进一步的研究 HPT 调控机制有助于阐明疾病引起 HPT 轴异常的机理,并为疾病提供可行的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Hollenberg A N, Monden T, Flynn T R, *et al.*. The human thyrotropin-releasing hormone gene is regulated by thyroid hormone through two distinct classes of negative thyroid hormone response elements[J]. *Mol. Endocrinol.*, 1995, 9(5): 540-550.
- [2] Costa-e-Sousa R H, Hollenberg A N. Minireview: The neural regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(9):4128-4135.
- [3] Nillni E A. Regulation of the hypothalamic thyrotropin releasing hormone (TRH) neuron by neuronal and peripheral inputs[J]. *Front. Neuroendocrin.*, 2010, 31(2):134-156.
- [4] Hollenberg A N. The role of the thyrotropin-releasing hormone (TRH) neuron as a metabolic sensor[J]. *Thyroid*, 2008, 18(2):131-139.
- [5] Lechan R M, Fekete C. The TRH neuron: A hypothalamic integrator of energy metabolism[J]. *Prog. Brain Res.*, 2006, 153:209-235.
- [6] Martin J B, Boshans R, Reichlin S. Feedback regulation of TSH secretion in rats with hypothalamic lesions[J]. *Endocrinology*, 1970, 87(5):1032-1040.
- [7] Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira M M, *et al.*. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism: Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone[J]. *New Engl. J. Med.*, 1985, 312(17): 1085-1090.
- [8] Nikrodhanond A A, Ortiga-Carvalho T M, Shibusawa N, *et al.*. Dominant role of thyrotropin-releasing hormone in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis[J]. *J. Biol. Chem.*, 2006, 281(8):5000-5007.
- [9] Taylor T, Gesundheit N, Weintraub B D. Effects of *in vivo* bolus versus continuous TRH administration on TSH secretion, biosynthesis, and glycosylation in normal and hypothyroid rats [J]. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1986, 46(3):253-261.
- [10] Sugrue M L, Vella K R, Morales C, *et al.*. The thyrotropin-releasing hormone gene is regulated by thyroid hormone at the level of transcription *in vivo* [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(2):793-801.
- [11] Segerson T P, Kauer J, Wolfe H C, *et al.*. Thyroid hormone regulates TRH biosynthesis in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus[J]. *Science*, 1987, 238(4823):78-80.
- [12] Perello M, Friedman T, Paez-Espinosa V, *et al.*. Thyroid hormones selectively regulate the posttranslational processing of prothyrotropin-releasing hormone in the paraventricular nucleus of the hypothalamus[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(6):2705-2716.
- [13] Fekete C, Lechan R M. Negative feedback regulation of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH) synthesizing neurons: Role of neuronal afferents and type 2 deiodinase[J]. *Front. Neuroendocrin.*, 2007, 28(2-3):97-114.
- [14] Yamada M, Saga Y, Shibusawa N, *et al.*. Tertiary hypothyroidism and hyperglycemia in mice with targeted disruption of the thyrotropin-releasing hormone gene[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94(20):10862-10867.
- [15] Galton V A, Schneider M J, Clark A S, *et al.*. Life without thyroxine to 3, 5, 3'-triiodothyronine conversion: Studies in mice devoid of the 5'-deiodinases [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(6):2957-2963.
- [16] Kakucska I, Rand W, Lechan R M. Thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus is dependent upon feedback regulation by both triiodothy-

- ronine and thyroxine[J]. *Endocrinology*, 1992, 130(5):2845–2850.
- [17] Bianco A C. Minireview: Cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(9):3306–3311.
- [18] Diano S, Leonard J L, Meli R, *et al.*. Hypothalamic type II iodothyronine deiodinase: A light and electron microscopic study [J]. *Brain Res.*, 2003, 976(1):130–134.
- [19] Fekete C, Mihály E, Herscovici S, *et al.*. DARPP-32 and CREB are present in type 2 iodothyronine deiodinase-producing tanycytes; Implications for the regulation of type 2 deiodinase activity[J]. *Brain Res.*, 2000, 862(1–2):154–161.
- [20] Fonseca T L, Correa-Medina M, Campos M P O, *et al.*. Coordination of hypothalamic and pituitary T3 production regulates TSH expression [J]. *J. Clin. Invest.*, 2013, 123(4):1492–1500.
- [21] Ross A W, Helfer G, Russell L, *et al.*. Thyroid hormone signalling genes are regulated by photoperiod in the hypothalamus of F344 rats[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(6):e21351.
- [22] Broedel O, Eravci M, Fuxius S, *et al.*. Effects of hyper- and hypothyroidism on thyroid hormone concentrations in regions of the rat brain[J]. *Am. J. Physiol-Endoc. M.*, 2003, 285(3):E470–E480.
- [23] Bianco A C, Salvatore D, Gereben B, *et al.*. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases[J]. *Endocr. Rev.*, 2013, 23(1):38–89.
- [24] Anguiano B, Quintanar A, Luna M, *et al.*. Neuroendocrine regulation of adrenal gland and hypothalamus 5′deiodinase activity. II. Effects of splanchnicotomy and hypophysectomy[J]. *Endocrinology*, 1995, 136(8):3346–3352.
- [25] Diano S, Naftolin F, Goglia F, *et al.*. Fasting-induced increase in type II iodothyronine deiodinase activity and messenger ribonucleic acid levels is not reversed by thyroxine in the rat hypothalamus[J]. *Endocrinology*, 1998, 139(6):2879–2884.
- [26] Leonard J L, Kaplan M M, Visser T J, *et al.*. Cerebral cortex responds rapidly to thyroid hormones[J]. *Science*, 1981, 214(4520):571–573.
- [27] Serrano-Lozano A, Montiel M, Morell M, *et al.*. 5′deiodinase activity in brain regions of adult rats: Modifications in different situations of experimental hypothyroidism [J]. *Brain Res. Bull.*, 1993, 30(5–6):611–616.
- [28] Christoffolete M A, Ribeiro R, Singru P, *et al.*. Atypical expression of type 2 iodothyronine deiodinase in thyrotrophs explains the thyroxine-mediated pituitary thyrotropin feedback mechanism[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(4):1735–1743.
- [29] Burger A, Dinichert D, Nicod P, *et al.*. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotropin: A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones [J]. *J. Clin. Invest.*, 1976, 58(2):255–259.
- [30] Rosene M L, Wittmann G, Arrojo e Drigo R, *et al.*. Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(12):5961–5970.
- [31] Jansen J, Friesema E C H, Milici C, *et al.*. Thyroid hormone transporters in health and disease[J]. *Thyroid*, 2005, 15(8):757–768.
- [32] Sugiyama D, Kusuvara H, Taniguchi H, *et al.*. Functional characterization of rat brain-specific organic anion transporter (Oatp14) at the blood-brain barrier: High affinity transporter for thyroxine [J]. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278(44):43489–43495.
- [33] Kalló I, Mohácsik P, Vida B, *et al.*. A novel pathway regulates thyroid hormone availability in rat and human hypothalamic neurosecretory neurons [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(6):e37860.
- [34] Mayerl S, Visser T J, Darras V M, *et al.*. Impact of Oatp1c1 deficiency on thyroid hormone metabolism and action in the mouse brain[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(3):1528–1537.
- [35] Heuer H, Maier M K, Iden S, *et al.*. The monocarboxylate transporter 8 linked to human psychomotor retardation is highly expressed in thyroid hormone-sensitive neuron populations[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(4):1701–1706.
- [36] Trajkovic M, Visser T J, Mittag J, *et al.*. Abnormal thyroid hormone metabolism in mice lacking the monocarboxylate transporter 8[J]. *J. Clin. Invest.*, 2007, 117(3):627–635.
- [37] Heuer H, Visser T. Minireview: Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(3):1078–1083.
- [38] Dumitrescu A M, Liao X H, Weiss R E, *et al.*. Tissue-specific thyroid hormone deprivation and excess in monocarboxylate transporter (Mct) 8-deficient mice[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(9):4036–4043.
- [39] Lechan R M, Qi Y, Jackson I M, *et al.*. Identification of thyroid hormone receptor isoforms in thyrotropin-releasing hormone neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus[J]. *Endocrinology*, 1994, 135(1):92–100.
- [40] Hodin R A, Lazar M A, Wintman B I, *et al.*. Identification of a thyroid hormone receptor that is pituitary-specific [J]. *Science*, 1989, 244(4900):76–79.
- [41] Wood W M, Ocran K W, Gordon D F, *et al.*. Isolation and characterization of mouse complementary DNAs encoding α and β thyroid hormone receptors from thyrotrope cells: The mouse pituitary-specific β 2 isoform differs at the amino terminus from the corresponding species from rat pituitary[J]. *Mol. Endocrinol.*, 1991, 5(8):1049–1061.
- [42] Safer J D, O’Connor M G, Colan S D, *et al.*. The thyroid hormone receptor- β gene mutation R383H is associated with isolated central resistance to thyroid hormone[J]. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1999, 84(9):3099–3109.
- [43] Abel E D, Ahima R S, Boers M E, *et al.*. Critical role for thyroid hormone receptor β 2 in the regulation of paraventricular thyrotropin-releasing hormone neurons [J]. *J. Clin. Invest.*, 2001, 107(8):1017–1023.
- [44] Gauthier K, Chassande O, Plateroti M, *et al.*. Different functions for the thyroid hormone receptors TR α and TR β in the control of thyroid hormone production and post-natal development[J]. *EMBO J.*, 1999, 18(3):623–631.
- [45] Weiss R E, Xu J, Ning G, *et al.*. Mice deficient in the steroid

- receptor co-activator 1 (SRC-1) are resistant to thyroid hormone[J]. *EMBO J.*, 1999, 18(7):1900-1904.
- [46] Takeuchi Y, Murata Y, Sadow P, *et al.*. Steroid receptor coactivator-1 deficiency causes variable alterations in the modulation of T₃-regulated transcription of genes *in vivo* [J]. *Endocrinology*, 2002, 143(4):1346-1352.
- [47] Ortiga-Carvalho T M, Shibusawa N, Nikrodhanond A, *et al.*. Negative regulation by thyroid hormone receptor requires an intact coactivator-binding surface [J]. *J. Clin. Invest.*, 2005, 115(9):2517-2523.
- [48] Fozzatti L, Lu C, Kim D W, *et al.*. Resistance to thyroid hormone is modulated *in vivo* by the nuclear receptor corepressor (NCOR1) [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108(42):17462-17467.
- [49] Astapova I, Vella K R, Ramadoss P, *et al.*. The nuclear receptor corepressor (NCoR) controls thyroid hormone sensitivity and the set point of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis [J]. *Mol. Endocrinol.*, 2011, 25(2):212-224.
- [50] Sánchez E, Vargas M A, Singru P S, *et al.*. Tanycyte pyroglutamate II contributes to regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis through glial-axonal associations in the median eminence [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(5):2283-2291.
- [51] Charli J L, Vargas M A, Cisneros M, *et al.*. TRH inactivation in the extracellular compartment: Role of pyroglutamate II [J]. *Neurobiology*, 1998, 6(1):45-57.
- [52] Marsili A, Sanchez E, Singru P, *et al.*. Thyroxine-induced expression of pyroglutamate II and inhibition of TSH release precedes suppression of TRH mRNA and requires type 2 deiodinase [J]. *J. Endocrinol.*, 2011, 211(1):73-78.
- [53] Gershengorn M C. Bihormonal regulation of the thyrotropin-releasing hormone receptor in mouse pituitary thyrotropic tumor cells in culture [J]. *J. Clin. Invest.*, 1978, 62(5):937-943.
- [54] Yamada M, Monden T, Satoh T, *et al.*. Differential regulation of thyrotropin-releasing hormone receptor mRNA levels by thyroid hormone *in vivo* and *in vitro* (GH3 cells) [J]. *Biochem. Biophys. Res. Co.*, 1992, 184(1):367-372.
- [55] Hinkle P M, Goh K B C. Regulation of thyrotropin-releasing hormone receptors and responses by L-triiodothyronine in dispersed rat pituitary cell cultures [J]. *Endocrinology*, 1982, 110(5):1725-1731.