

### 3'-碘甲状腺原氨酸:保护心脏和调节代谢的新武器

郑辉<sup>1</sup> 常宝成<sup>2</sup> 葛焕琦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>泰达国际心血管病医院内分泌科,天津 300457; <sup>2</sup>国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室(天津医科大学),天津市代谢性疾病重点实验室,天津医科大学代谢病医院内分泌研究所 300070

通信作者:郑辉, Email:zhui0123@163.com

**【摘要】** 3'-碘甲状腺原氨酸(TIAM)是新近发现的体内天然的甲状腺激素衍生物。它的合成机制尚不清楚。高效液相色谱-串联质谱法是体内检测 TIAM 的金标准。TIAM 在体内分布广泛,通过与多种受体发挥生理学效应。TIAM 能够改善心脏功能、减少心肌缺血-再灌注的损伤和心肌代谢,还能促进脂肪分解,降低体重,升高血糖,促进碳水化合物代谢向脂代谢转化。TIAM 可能为治疗心力衰竭、肥胖、糖尿病提供新的靶点。

**【关键词】** 3'-碘甲状腺原氨酸;心血管系统;代谢;肥胖

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.013

**3'-Iodothyronamine: a new weapon to protect the heart and regulate metabolism** Zheng Hui<sup>1</sup>, Chang Baocheng<sup>2</sup>, Ge Huanqi<sup>1</sup>. <sup>1</sup>TEDA International Cardiovascular Disease Hospital, Tianjin 300457, China; <sup>2</sup>NHC Key Laboratory of Hormones and Development (Tianjin Medical University), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, The Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Zheng Hui, Email:zhui0123@163.com

**【Abstract】** 3'-Iodothyronamine (TIAM) is a recently discovered natural thyroid hormone derivative. The mechanism of its synthesis is not yet clear. The high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry is the gold standard for the detection of TIAM *in vivo*. TIAM is widely distributed *in vivo* and exerts physiological effects through multiple receptors. TIAM can improve cardiac function, reduce myocardial ischemia reperfusion injury and myocardial metabolism and can also promote fat decomposition, reduce weight, increase blood glucose and promote carbohydrate metabolism to lipid metabolism. TIAM may provide new targets for the treatment of heart failure, obesity and diabetes.

**【Key words】** 3'-Iodothyronamine; Cardiovascular system; Metabolism; Obesity

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.013

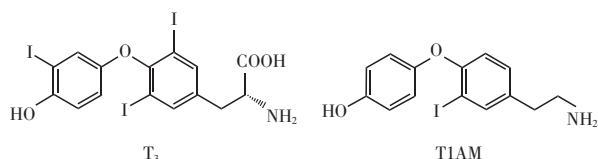
T<sub>4</sub> 是甲状腺激素的主要形式。在靶组织内, T<sub>4</sub> 被脱碘酶脱碘转化为 T<sub>3</sub>。T<sub>3</sub> 在组织内通过其受体调节下游蛋白的转录是一个缓慢的过程,需要数小时甚至数天。2004 年 Scanlan 在人和啮齿类动物体内发现一种新的天然甲状腺激素衍生物,能够在数分钟内降低体温、减慢心率,减少心脏输出。这一衍生物被称为 3'-碘甲状腺原氨酸(3'-Iodothyronamine, TIAM),它是 G 蛋白耦联的微量胺受体(TAAR)1 的激动剂,刺激产生快速的生理和行为调节,有些作用是与 T<sub>3</sub> 相对抗的。近年来的研究发现, TIAM 与

心血管系统和代谢调节密切相关。目前进行的 TIAM 临床研究有限,更多的是进行动物实验和体外研究。本文将就 TIAM 对心血管保护和代谢调节的最新研究进展做一介绍。

#### 1 TIAM 的结构与代谢过程

图 1 是 TIAM 的结构图。TIAM 合成的生物学过程还不清楚。由于 TIAM 与 T<sub>3</sub> 结构相似,它可能是由 T<sub>3</sub> 脱碘、脱羧生成。Hackenmueller 等<sup>[1]</sup>应用 <sup>13</sup>C<sub>9</sub>-<sup>15</sup>N-T<sub>4</sub>[重-T<sub>4</sub>(H-T<sub>4</sub>)]技术测定肝脏中 TIAM,发现甲状腺过氧化物酶抑制剂能够抑制 TIAM 的合

成。对于 T1AM 合成过程有 3 种推测:一是苯酚与单碘酪氨酸的耦联,是在  $T_4$  分泌过程中产生甲状腺球蛋白水解的副产物。二是由甲状腺直接合成并分泌。最后, T1AM 可能是甲状腺产生的其他物质的代谢产物或者是特异性产生在甲状腺内的  $T_4$  代谢产物。总之, T1AM 合成过程还需要进一步的研究。



注: T1AM:3'-碘甲状腺原氨酸

图 1  $T_3$  与 T1AM 的结构对比

组织中 T1AM 的代谢过程是经单胺氧化酶氧化脱氨生成 3 碘乙酸,再经过脱碘酶脱碘生成乙酸,最后被硫酸盐和葡糖醛酸盐进行 N 乙酰化和酯化。T1AM 及其代谢产物由胆道和肾脏排出。T1AM 在体内、外迅速被单胺氧化酶代谢产生乙酸。

## 2 人血清 T1AM 的测定

人血清中 T1AM 的检测一度陷入困境。Galli 等<sup>[2]</sup>应用高效液相色谱-串联质谱法定量分析人血清和组织中的 T1AM 浓度平均为 0.219 nmol/L。但该方法不能评估与蛋白相结合的 T1AM,不能区分游离和结合的 T1AM。Hoefig 等<sup>[3]</sup>应用化学发光免疫分析法,测定人血清中的 T1AM 浓度为 66 nmol/L,但是该方法测定可能高估 T1AM 水平,因为在血清中 T1AM 与载脂蛋白 B-100 结合;另外也对 T1AM 衍生物产生交叉反应,比如硫化的 T1AM 和其他被修饰的 T1AM。

## 3 T1AM 的组织分布

在啮齿类动物体内包括大脑、心脏、血液以及人类的血液中均能监测到 T1AM。应用高效液相色谱法测定,在大鼠组织中的浓度为 1~90 pmol/g,在肝脏、大脑和肌肉中的含量最高,血清中的浓度在 0.2~0.3 nmol/L,可见组织中的浓度显著高于血清中的浓度,表明组织特异性的摄取 T1AM。在血清中, T1AM 有 90% 与载脂蛋白 B-100 结合<sup>[4]</sup>。

## 4 T1AM 作用的受体

T1AM 结合的受体是多源性的。大致分为 G 蛋白耦联受体和非 G 蛋白耦联受体。G 蛋白耦联受体主要包括 TAAR、 $\alpha_{2A}$  肾上腺素能受体和  $\beta_2$  肾上腺素能受体。而非 G 蛋白耦联受体主要包括瞬时感

受电位通道 (TRPs)。

TAAR 是 2001 年首先报道的,共分为 9 种不同的亚型,在多种器官中广泛表达,包括大脑、心脏、肝脏、肾脏、胰腺和脾脏。其中, TAAR1 与 T1AM 的亲合力最强。TAAR1 与  $G_{\alpha_s}$  蛋白耦联激活腺苷酸环化酶,增加细胞内 cAMP 的生成,促进内向钾离子通道开放。除了 TAAR1, T1AM 还能作用于 TAAR5<sup>[5]</sup>,抑制三磷酸肌醇形成和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路。

T1AM 与  $\alpha_{2A}$  肾上腺素能受体结合能调节胰岛素的分泌,激活  $G_{I_o}$ ,减少去甲肾上腺素诱导的 MAPK 的活性<sup>[6]</sup>。

T1AM 能够直接作用于 HEK293 细胞的  $\beta_2$  肾上腺素能受体,浓度依赖性的激活 Gs 信号通路<sup>[5]</sup>。 $\beta_2$  肾上腺素能受体阻滞剂 timolol 能够阻断 T1AM 诱导的  $Ca^{2+}$  内流。

T1AM 还能与非 G 蛋白耦联受体的 TRPs 作用。TRPs 是超家族,包括 28 个成员, T1AM 主要与 TRPM8 相结合作用于  $Ca^{2+}$ ,进而影响体温<sup>[7]</sup>。

## 5 T1AM 的生理功能

### 5.1 T1AM 对心脏的作用

T1AM 能够通过减少氧化应激起到保护心脏的作用。Ghanian 等<sup>[8]</sup>发现,高剂量的 T1AM (25 mg/kg) 能降低小鼠心脏氧化应激水平,而在肾脏却增加氧化应激水平。表明了 T1AM 作用的器官特异性,可能在不同器官中作用于不同的信号通路。

T1AM 能够改善心肌供血。T1AM 作用于蛋白激酶 C/ $K_{ATP}$  信号通路,可减少分离的大鼠心肌缺血-再灌注模型的梗死面积,起到保护心肌的作用。

T1AM 可调节心肌细胞离子稳态。它能减少内质网钙离子释放,抑制钾离子电流。尤其是细胞外流  $I_{to}$  和  $I_{kl}$  背景流。20~25  $\mu$ mol/L 的 T1AM 能够降低心肌收缩力,但氧气消耗和葡萄糖摄取没有变化。

T1AM 呈现剂量依赖性的负性变力、负性变时效应。Chiellini 等<sup>[9]</sup>发现,离体工作的大鼠心脏随着给与 T1AM 浓度的增加,心脏输出量和心率也逐渐下降。la Cour 等<sup>[10]</sup>观察心力衰竭患者 T1AM 水平显著升高,与心脏射血分数呈负相关。

最新的研究表明, T1AM 能够通过作用于中枢系统间接引起血管舒张,进而影响心血管系统<sup>[11]</sup>。该研究阐明,虽然在雄性鼠的尾动脉和主动脉中可能

存在 T1AM 的作用靶点,但肌电图研究未显示 T1AM 对血管舒张有任何直接作用,提示其作用可能是间接的。然而,脑室内应用 T1AM 出现了尾动脉的扩张和体温下降,并导致下丘脑神经元激活,表明 T1AM 或其代谢产物通过下丘脑信号途径引起尾部血管扩张。

**5.2 T1AM 对体重的作用** 肥胖是心血管疾病和代谢性疾病的危险因素。在大鼠研究中,给予 T1AM 10 mg/(kg·d),持续 7 d,净重下降 6%,给予 25 mg/(kg·d),净重下降 14%,但不影响食欲及生活,能使碳水化合物转化为脂肪代谢<sup>[12]</sup>。

T1AM 能直接作用于中枢系统,控制摄食行为。T1AM 受体在中枢神经系统中有着广泛的分布。在大脑主要是 TAAR,其在单胺能系统的主要神经核中含量丰富。脑内注射 T1AM 能显著改善摄食行为,促进食欲,增加摄食量, Manni 等<sup>[13]</sup>发现 T1AM 改变食欲呈双向,低剂量 (3.3 nmol/kg) 导致厌食,高剂量 (51 nmol/kg) 导致食欲旺盛,而大剂量 (79 nmol/kg) 长时间 (14 d) 治疗却减少食物的摄取。Haviland 等<sup>[12]</sup>观察持续 8 d 给予 T1AM 产生的慢性代谢影响,发现注射 T1AM 后脂肪利用增加,治疗 8 d,体重下降 8.2%,而且减重效果持久,在停止治疗 2 周后,体重反弹仅有下降体重的 1.8%。而这些慢性的作用可能与基因表达的调节有关。T1AM 改变摄食行为的机制还不清楚,首先可能与 T1AM 在体外诱导下丘脑释放神经肽 Y 有关。其次,组胺能神经元形成一个网络,平衡神经内分泌和下丘脑食物摄取,T1AM 可能通过这种双重作用对食欲及摄食行为产生影响。

### 5.3 T1AM 对代谢的作用

**5.3.1 T1AM 对脂代谢的影响** Braulke 等<sup>[14]</sup>在啮齿类动物实验中发现,腹腔内注射 T1AM 后的急性代谢反应是降低呼吸商,表明代谢途径由碳水化合物为主转变为脂质氧化为主,引起酮尿和体内脂肪含量的显著下降。同时,T1AM 通过降低脂代谢关键调节基因 PTP1B 和 PLIN2 的表达,减少肝脏胆固醇和甘油三酯的生成,显著增加代谢产物(糖异生、氨基酸、肌酐)<sup>[15]</sup>。T1AM 能够使肝脏 PTP1B 编码的胰岛素信号通路蛋白表达下降,使肌肉组织中胰岛素受体底物 2 表达上调,使脂肪组织中葡萄糖转运蛋白 2 表达增加,并使 GYS1 (编码糖原合成酶) 的基因下调,表明代谢从碳水化合物转向脂代谢。

在动物模型中,T1AM 可迅速改变能量来源,从碳水化合物转到脂肪氧化,延缓蛋白质的降解。T1AM 是 F(0)/F(1)-ATP 酶的非竞争抑制剂,体内低剂量 T1AM 作用于 F(0)/F(1)-ATP 酶的高亲和力的结合位点,占据 F1 的天然抑制蛋白 IF1 结合位点,促进 IF1 解离,增加 ADP 刺激的线粒体呼吸,抑制线粒体能量产生<sup>[16]</sup>。

Assadi-Porter 等<sup>[17]</sup>发现,T1AM 能引起肝脏中 Sirt6 基因(一个葡萄糖调节基因)的表达和葡萄糖激酶的表达,抑制 Sirt4 基因(该基因抑制脂肪氧化)表达。T1AM 能够调节脂肪组织中 350 个基因和肝脏的 100 余个基因,这些基因表达的变化刺激脂肪分解和  $\beta$  氧化,抑制脂肪合成<sup>[18]</sup>。

**5.3.2 T1AM 对糖代谢的影响** 一项小样本的临床研究显示,糖尿病患者血清 T1AM 浓度显著增加,且与糖化血红蛋白和空腹血糖呈正相关。T1AM 水平升高的患者血糖水平更高,胰岛素分泌受损<sup>[2]</sup>。Klieverik 等<sup>[19]</sup>给予大鼠静脉 (50 mg/kg) 和脑内注射 (0.5 mg/kg) T1AM,均能迅速 (10 min 开始) 增加内源性葡萄糖产物和血浆葡萄糖水平。

T1AM 通过影响糖代谢调节激素,引起血浆葡萄糖升高。研究发现,无论静脉和颅内注射 T1AM 均能够引起胰高血糖素和皮质酮水平的升高,作用持久,而对血浆胰岛素的影响仅在注射后 10 min 产生抑制作用,注射 120 min 后胰岛素水平恢复到注射前水平。

近年来更多的研究证实,T1AM 能够抑制胰岛素的释放。T1AM 能够直接作用于  $\alpha$  和  $\beta$  细胞的 G 蛋白耦联受体,其对胰岛素分泌是双向调节的,其作用于 TAAR1 可刺激胰岛素分泌,作用于  $\alpha_{2A}$  肾上腺素能受体则抑制胰岛素分泌。在生理状态下,T1AM 主要通过  $\alpha_{2A}$  肾上腺素能受体抑制胰岛素分泌。Lehmpful 等<sup>[20]</sup>体外研究结果显示,T1AM 通过与胰岛细胞细胞膜的甲状腺激素跨膜转运子结合,进入到细胞内,被细胞内的单胺氧化酶降解为 3-碘甲酰乙酸,T1AM 和 3-碘甲酰乙酸均能抑制线粒体 F<sub>0</sub>/F<sub>1</sub>-ATPase,减少 ATP 的生成和葡萄糖依赖的胰岛素分泌。

T1AM 还能调节糖异生途径。Chelardoni 等<sup>[21]</sup>发现,0.5 ~ 1  $\mu$ mol/L T1AM 能够增加肝脏酮体生成,刺激 HepG2 细胞的糖异生。

5.3.3 T1AM 对蛋白质代谢的影响 T1AM 长期作用的结果能够促进蛋白质的分解代谢。T1AM 治疗 5~7 d 的小鼠, 出现缬氨酸、甘氨酸等蛋白质代谢产物的增加。机体由碳水化合物的氧化转向蛋白质的氧化。因此, 高剂量 T1AM 能够减少肌肉张力和肌肉收缩的强度。迄今尚未报道短期 T1AM 治疗对蛋白质分解代谢的影响。通过激活 FoxO-蛋白酶体信号及下调蛋白激酶 B1-S6K 信号, T1AM 抑制代谢, 诱导肌细胞肥大<sup>[22]</sup>。T1AM 抑制代谢的作用主要通过激活蛋白质分解代谢信号、抑制合成代谢信号, 进而诱导肌细胞萎缩, 抑制多种代谢相关基因的磷酸化。

5.3.4 T1AM 对内分泌激素的影响 T1AM 能作用于大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴, 调节包括胰岛素、糖皮质激素和甲状腺激素。观察 T1AM 在大鼠体内调节下丘脑-胰腺-甲状腺轴, 发现较低剂量 (1.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 的 T1AM 能产生低血容量效应, 减少下丘脑 c-fos 的活性, 增加血浆血糖, 减少胰岛素敏感性, 降低血浆  $\text{FT}_3$  水平。

T1AM 抑制心脏的作用与甲状腺激素作用相反, 而它的代谢效应却与甲状腺激素起到协同作用, 均能促进脂肪分解。

## 6 总结

大自然中的生命现象都是互相制衡, 共同存在的。新近成为研究热点的甲状腺激素衍生物 T1AM 正是体内拮抗甲状腺激素生理作用的物质。深入研究其作用信号通路和更多的生理学作用, 可为包括治疗心力衰竭、肥胖、糖尿病等提供新的治疗方向。

## 参 考 文 献

- [1] Hackenmueller SA, Marchini M, Saba A, et al. Biosynthesis of 3-iodothyronamine (T1AM) is dependent on the sodium-iodide symporter and thyroperoxidase but does not involve extrathyroidal metabolism of  $\text{T}_4$  [J]. *Endocrinology*, 2012, 153 (11): 5659-5667. DOI: 10.1210/en.2012-1254.
- [2] Galli E, Marchini M, Saba A, et al. Detection of 3-iodothyronamine in human patients: a preliminary study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (1): E69-E74. DOI: 10.1210/jc.2011-1115.
- [3] Hoefig CS, Köhrle J, Brabant G, et al. Evidence for extrathyroidal formation of 3-iodothyronamine in humans as provided by a novel monoclonal antibody-based chemiluminescent serum immunoassay [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (6): 1864-1872. DOI: 10.1210/jc.2010-2680.
- [4] Roy G, Placzek E, Scanlan TS. ApoB-100-containing lipoproteins are major carriers of 3-iodothyronamine in circulation [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (3): 1790-1800. DOI: 10.1074/jbc.M111.275552.
- [5] Dinter J, Khajavi N, Mühlhaus J, et al. The multitarget ligand 3-iodothyronamine modulates  $\beta$ -adrenergic receptor 2 signaling [J]. *Eur Thyroid J*, 2015, 4 (Suppl 1): 21-29. DOI: 10.1159/000381801.
- [6] Dinter J, Mühlhaus J, Jacobi SF, et al. 3-iodothyronamine differentially modulates  $\alpha$ -2A-adrenergic receptor-mediated signaling [J]. *J Mol Endocrinol*, 2015, 54 (3): 205-216. DOI: 10.1530/JME-15-0003.
- [7] Lucius A, Khajavi N, Reinach PS, et al. 3-Iodothyronamine increases transient receptor potential melastatin channel 8 (TRPM8) activity in immortalized human corneal epithelial cells [J]. *Cell Signal*, 2016, 28 (3): 136-147. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.12.005.
- [8] Ghanian Z, Maleki S, Reiland H, et al. Optical imaging of mitochondrial redox state in rodent models with 3-iodothyronamine [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2014, 239 (2): 151-158. DOI: 10.1177/1535370213510252.
- [9] Chiellini G, Frascarelli S, Ghelardoni S, et al. Cardiac effects of 3-iodothyronamine: a new aminergic system modulating cardiac function [J]. *FASEB J*, 2007, 21 (7): 1597-1608.
- [10] la Cour JL, Christensen HM, Köhrle J, et al. Association between 3-iodothyronamine (T1AM) concentrations and left ventricular function in chronic heart failure [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, DOI: 10.1210/jc.2018-01466.
- [11] Gachkar S, Oelkrug R, Martinez-Sanchez N, et al. 3-Iodothyronamine induces tail vasodilation through central action in male mice [J]. *Endocrinology*, 2017, 158 (6): 1977-1984. DOI: 10.1210/en.2016-1951.
- [12] Haviland JA, Reiland H, Butz DE, et al. NMR-based metabolomics and breath studies show lipid and protein catabolism during low dose chronic T(1)AM treatment [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21 (12): 2538-2544. DOI: 10.1002/oby.20391.
- [13] Manni ME, De Siena G, Saba A, et al. 3-Iodothyronamine: a modulator of the hypothalamus-pancreas-thyroid axes in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166 (2): 650-658. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01823.x.
- [14] Braulke LJ, Klingenspor M, DeBarber A, et al. 3-Iodothyronamine: a novel hormone controlling the balance between glucose and lipid utilisation [J]. *J Comp Physiol B*, 2008, 178 (2): 167-177.
- [15] Selen Alpergin ES, Bolandnazar Z, Sabatini M, et al. Metabolic profiling reveals reprogramming of lipid metabolic pathways in treatment of polycysticovary syndrome with 3-iodothyronamine [J]. *Physiol Rep*, 2017, 5 (1): pii: e13097. DOI: 10.14814/phy2.13097.
- [16] Cumerio S, Fogolari F, Domenis R, et al. Mitochondrial F(0)F(1)-ATP synthase is a molecular target of 3-iodothyronamine, an endogenous metabolite of thyroid hormone [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166 (8): 2331-2347. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01958.x.

- ease in Cushing's syndrome: heart versus vasculature [J]. *Neuroendocrinology*, 2010, 92 ( Suppl 1 ): 50-54. DOI: 10. 1159/000318566.
- [22] Pecori Giraldi F, Toja PM, De Martin M, et al. Circadian blood pressure profile in patients with active Cushing's disease and after long-term cure [J]. *Horm Metab Res*, 2007, 39 ( 12 ): 908-914. DOI: 10. 1055/s-2007-992813.
- [23] Martins LC, Conceição FL, Muxfeldt ES, et al. Prevalence and associated factors of subclinical hypercortisolism in patients with resistant hypertension [J]. *J Hypertens*, 2012, 30 ( 5 ): 967-973. DOI: 10. 1097/HJH. 0b013e3283521484.
- [24] Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 ( 4 ): 1440-1448. DOI: 10. 1210/jcem. 85. 4. 6515.
- [25] Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, et al. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166 ( 4 ): 669-677. DOI: 10. 1530/EJE-11-1039.
- [26] Chiodini I, Albani A, Ambrogio AG, et al. Six controversial issues on subclinical Cushing's syndrome [J]. *Endocrine*, 2017, 56 ( 2 ): 262-266. DOI: 10. 1007/s12020-016-1017-3.
- [27] Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2 ( 5 ): 396-405. DOI: 10. 1016/S2213-8587(13)70211-0.
- [28] Debono M, Bradburn M, Bull M, et al. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 ( 12 ): 4462-4470. DOI: 10. 1210/jc. 2014-3007.
- [29] Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al. AME position statement on adrenal incidentaloma [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164 ( 6 ): 851-870. DOI: 10. 1530/EJE-10-1147.
- [30] Morelli V, Reimondo G, Giordano R, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 ( 3 ): 827-834. DOI: 10. 1210/jc. 2013-3527.
- [31] Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 ( 6 ): 2736-2745. DOI: 10. 1210/jc. 2009-2387.
- [32] Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study [J]. *Ann Surg*, 2009, 249 ( 3 ): 388-391. DOI: 10. 1097/SLA. 0b013e31819a47d2.
- [33] Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S, et al. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome [J]. *Endocr J*, 2008, 55 ( 4 ): 737-745.
- [34] Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, et al. The improvement of insulin resistance in patients with adrenal incidentaloma by surgical resection [J]. *Clin Endocrinol ( Oxf)*, 2001, 54 ( 6 ): 797-804.  
(收稿日期: 2018-08-13)  
(本文编辑: 刘欣)

(上接第 127 页)

- [17] Assadi-Porter FM, Reiland H, Sabatini M, et al. Metabolic reprogramming by 3-iodothyronamine (TIAM): a new perspective to reverse obesity through Co-Regulation of Sirtuin 4 and 6 expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 ( 5 ): pii: E1535. DOI: 10. 3390/ijms19051535.
- [18] Mariotti V, Melissari E, Iofrida C, et al. Modulation of gene expression by 3-iodothyronamine: genetic evidence for a lipolytic pattern [J]. *PLoS One*, 2014, 9 ( 11 ): e106923. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0106923.
- [19] Klieverik LP, Foppen E, Ackermans MT, et al. Central effects of thyronamines on glucose metabolism in rats [J]. *J Endocrinol*, 2009, 201 ( 3 ): 377-386. DOI: 10. 1677/JOE-09-0043.
- [20] Lehmpful I, Höefig CS, Köhrle J. 3-Iodothyronamine reduces insulin secretion *in vitro* via a mitochondrial mechanism [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 460: 219-228. DOI: 10. 1016/j. mee. 2017. 07. 026.
- [21] Ghelardoni S, Chiellini G, Frascarelli S, et al. Uptake and metabolic effects of 3-iodothyronamine in hepatocytes [J]. *J Endocrinol*, 2014, 221 ( 1 ): 101-110. DOI: 10. 1530/JOE-13-0311.
- [22] Ju H, Kim T, Chung CM, et al. Metabolic suppression by 3-iodothyronamine induced muscle cell atrophy via activation of FoxO-proteasome signaling and downregulation of Akt-S6K signaling [J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40 ( 5 ): 576-582. DOI: 10. 1248/bpb. b16-00653.  
(收稿日期: 2018-06-17)  
(本文编辑: 饶颖)