



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.011

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.011>

· 论著 ·

甲状腺功能正常的 2 型糖尿病患者促甲状腺激素水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性

陈艾芸 黄松 李励 冼晶 秦映芬 周嘉

【摘要】 目的 探讨甲状腺功能正常的 2 型糖尿病(T2DM)患者促甲状腺激素(TSH)水平与颈动脉内膜中层厚度(IMT)的关系。**方法** 纳入甲状腺功能正常的 T2DM 患者 364 例,根据颈动脉 IMT 分为 IMT 正常组、IMT 单纯增厚组和斑块组,根据血清 TSH 水平分为低、中、高组,收集其一般资料及血糖、血脂、甲状腺功能等相关实验室指标并进行比较分析,比较不同 TSH 水平组斑块检出情况,并探讨 T2DM 患者颈动脉 IMT 的影响因素。**结果** IMT 单纯增厚组餐后 2 h 血糖(2h PG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)明显高于 IMT 正常组($P < 0.05$);斑块组年龄、病程、收缩压、同型半胱氨酸(Hcy)明显高于 IMT 正常组($P < 0.05$);斑块组年龄、病程、Hcy 明显高于 IMT 单纯增厚组($P < 0.05$)。高 TSH 组的 TC、甘油三酯(TG)、LDL-C、IMT 水平均明显高于中、低组($P < 0.05$);3 组间的斑块检出无统计学意义($P > 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,IMT 与年龄、病程、TSH、Hcy、TC、LDL-C 呈正相关,与总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)呈负相关($P < 0.05$)。偏相关分析结果显示,TSH 与 IMT 呈显著正相关($P < 0.05$)。多元线性回归分析结果显示,年龄、TSH 是影响颈动脉 IMT 的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 在甲状腺功能正常的 T2DM 患者中,TC、TG、LDL-C、IMT 随 TSH 水平的升高呈递增趋势;年龄和 TSH 是颈动脉 IMT 的独立危险因素。

【关键词】 2 型糖尿病; 促甲状腺激素; 颈动脉内膜中层厚度

研究证明,亚临床甲状腺功能减退(SCH)是动脉粥样硬化(AS)的独立危险因素^[1],其危险程度与已知的危险因素如年龄、吸烟、高胆固醇血症、高血压、糖尿病相当。2 型糖尿病(T2DM)患者甲状腺功能异常的患病率明显高于一般人群^[2],临床研究表明促甲状腺激素(TSH)水平升高可以导致血脂紊乱、促进 AS 进展,增加 T2DM 患者发生大血管并发症的风险^[3]。王蓓蓓等^[4]在超重($BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$)的 T2DM 合并 SCH 患者中发现,TSH 水平与颈动脉内膜中层厚度(IMT)呈正相关,TSH 水平升高是 AS 的独立危险因素。人群中的 TSH 水平呈非正态分布,95% 健康人群的 TSH 水平 $< 2.5 \text{ mIU/L}$ ^[5]。关海霞等^[6]对 3 403 例甲状腺功能正常者进行 5 年随访发现,当 TSH 处于 $1.0 \sim 1.9 \text{ mIU/L}$ 时,5 年后 TSH 发生异常的几率较小;当 $TSH > 1.9 \text{ mIU/L}$ 时,5 年后 TSH 发生异常增高的几率明显增加。本研究通过回顾性分析甲状腺功能正常的 T2DM 患者不同 TSH 水平与颈动脉 IMT 的相关性,探讨 T2DM 患者的血清 TSH 水平对 AS 的影响。

对象与方法

1. 对象:选取 2013 年 12 月~2016 年 1 月于广西医科大学第一附属医院内分泌科住院的甲状腺功能正常的 T2DM 患者 364 例,T2DM 诊断均符合 WHO 1999 对糖尿病的分型诊断标准。排除标准:(1)1 型糖尿病、特殊类型糖尿病、妊娠糖尿病;(2)各种类型甲状腺疾病;(3)合并严重的肝肾疾病、垂体疾病、急性脑血管病、恶性肿瘤;(4)近 3 个月曾服用调脂药物或影响甲状腺功能的药物(如胺碘酮等含碘药物、锂剂、 α -干扰素、苯妥英钠、多巴胺及激素等);(5)合并重症感染、乳酸酸中毒、酮症酸中毒、高血糖高渗状态等糖尿病急性并发症;(6)妊娠或哺乳期女性。本研究经广西医科大学第一附属医院伦理委员会审批通过。

2. 方法:收集患者基本信息,包括年龄、性别、病程、既往史、吸烟史(近 1 年平均每天至少吸 1 支烟)、身高、体重、血压,计算 BMI。检测患者的空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2h PG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、TSH、总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)、总甲状腺素(TT_4)、游

离三碘甲腺原氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄)、同型半胱氨酸 (Hcy)、总蛋白 (TP)、24 h 尿微量白蛋白。颈部血管超声检查由具有丰富临床经验的超声科医师进行,采用 GE 公司 LOGIQ E9 型号的彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 11 ~ 15 Hz,探头沿着颈总动脉走行方向缓慢进行移动,观察动脉壁内膜情况。按照欧洲卒中会议对颈动脉 IMT 及斑块的共同声明^[16],将 364 例患者分为 3 组:IMT 正常组 (IMT ≤ 1.0 mm) 147 例、IMT 单纯增厚组 (1.0 mm < IMT ≤ 1.5 mm) 40 例、斑块组 (IMT > 1.5 mm 或 IMT ≤ 1.5 mm 但探及回声结构) 177 例。根据血清 TSH 水平正常值参考范围 (0.35 ~ 5.63 mIU/L),以 TSH 实际检测值的第 25 百分位数 (P₂₅) 1.00 mIU/L、第 75 百分位数 (P₇₅) 2.74 mIU/L 为切点,分为低 TSH 组 88 例 (TSH < 1.00 mIU/L)、中 TSH 组 187 例 (1.00 mIU/L ≤ TSH ≤ 2.74 mIU/L) 及高 TSH 组 89 例 (TSH > 2.74 mIU/L)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。对计量资料行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,非正态分布资料进行正态转换后进行比较。计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。单因素相关性分析采用 Pearson 相关分析和 Spearman 相关分析。多因素相关性分析采用多元线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同颈动脉 IMT 组 T2DM 患者一般资料及 TSH 水平比较:IMT 单纯增厚组患者的 2h PG、TC、LDL-C

水平均明显高于 IMT 正常组 ($P < 0.05$);其余指标两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。斑块组患者的年龄、病程、收缩压、Hcy 水平均明显高于 IMT 正常组,而 TC、LDL-C 水平明显低于 IMT 正常组 ($P < 0.05$);其余指标两组间比较差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。斑块组的年龄、病程、Hcy 水平均明显高于 IMT 单纯增厚组,2h PG、TC、LDL-C 水平明显低于 IMT 单纯增厚组 ($P < 0.05$);其余指标两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. 不同血清 TSH 水平组 T2DM 患者一般资料及颈动脉 IMT 的比较:高 TSH 组的 TC、TG、LDL-C 和 IMT 均明显高于中 TSH 组和低 TSH 组 ($P < 0.05$),而中 TSH 组和低 TSH 组之间上述指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组间其余指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

3. 斑块检出情况:53.6% (195/364) 的患者未形成斑块,46.4% (169/364) 形成斑块,其中 14.8% (54/364) 为单发斑块,31.6% (115/364) 为多发斑块。低、中、高 TSH 组间的 0、1、≥ 2 个斑块的检出率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.038, P = 0.551$)。见表 3。

4. 颈动脉 IMT 与各参数的相关性分析:颈动脉 IMT 与年龄、病程、TC、LDL-C、Hcy、TSH 均呈正相关,与 TT₃呈负相关 ($P < 0.05$),与其他参数无明显相关性 ($P > 0.05$),见表 4。校正年龄、病程、TT₃、TC、LDL-C、Hcy 等混杂因素后对颈动脉 IMT 与 TSH 进行偏相关分析结果显示,颈动脉 IMT 与 TSH 仍呈正相关 ($r = 0.120, P = 0.023$)。

5. 颈动脉 IMT 影响因素的多元线性回归分析:以

表 1 不同颈动脉 IMT 组 T2DM 患者一般资料及 TSH 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	吸烟 [例,(%)]	BMI (kg/m ²)	病程 (年)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	FPG (mmol/L)
IMT 正常组	147	77/70	52.03 ± 10.54	69(46.9)	24.41 ± 4.72	5.84 ± 1.45	134.49 ± 20.91	79.43 ± 12.16	6.90 ± 2.24
IMT 单纯增厚组	40	17/23	53.42 ± 11.09	14(35.0)	25.16 ± 4.94	6.75 ± 1.30	139.15 ± 25.05	79.43 ± 12.16	7.43 ± 3.28
斑块组	177	96/81	64.03 ± 10.46 ^{ab}	62(35.0)	23.79 ± 5.05	9.50 ± 2.01 ^{ab}	145.35 ± 23.60 ^a	79.07 ± 14.48	7.07 ± 2.98
P 值		0.406	<0.001	0.075	0.237	<0.001	<0.001	0.117	0.497

组别	例数	2h PG (mmol/L)	HbA1c (%)	TT ₃ (nmol/L)	TT ₄ (nmol/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH (mIU/L)
IMT 正常组	147	13.21 ± 3.89	9.74 ± 2.67	1.77 ± 0.39	114.16 ± 26.41	4.42 ± 0.60	11.28 ± 1.91	1.96 ± 0.26
IMT 单纯增厚组	40	14.73 ± 4.38 ^a	10.27 ± 2.64	1.75 ± 0.36	105.34 ± 20.19	4.43 ± 0.73	11.61 ± 1.94	1.93 ± 0.16
斑块组	177	12.81 ± 4.22 ^b	9.38 ± 2.64	1.73 ± 0.41	104.47 ± 22.67	4.38 ± 0.66	11.10 ± 1.97	1.97 ± 0.20
P 值		0.028	0.131	0.653	0.373	0.820	0.301	0.986

组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	Hcy (μmol/L)	TP (g/L)	24 h 尿微量白蛋白 (mg/24 h)
IMT 正常组	147	5.60 ± 1.64	1.75 ± 0.97	1.25 ± 0.45	2.98 ± 1.05	11.02 ± 4.13	67.99 ± 7.18	26.84 ± 7.26
IMT 单纯增厚组	40	6.19 ± 2.04 ^a	2.01 ± 0.76	1.24 ± 0.396	3.40 ± 1.34 ^a	11.29 ± 3.75	66.21 ± 6.67	26.71 ± 6.09
斑块组	177	5.11 ± 1.58 ^{ab}	1.73 ± 0.73	1.17 ± 0.59	2.73 ± 1.02 ^{ab}	12.82 ± 5.74 ^{ab}	67.56 ± 6.45	26.95 ± 7.57
P 值		<0.001	0.663	0.378	0.001	0.004	0.339	0.979

注:与 IMT 正常组比较,^a $P < 0.05$;与 IMT 单纯增厚组比较,^b $P < 0.05$

表 2 不同血清 TSH 水平组 T2DM 患者一般资料及颈动脉 IMT 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	吸烟 [例, (%)]	BMI (kg/m ²)	病程 (年)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	FPG (mmol/L)
低 TSH 组	88	40/48	58.57 ± 12.54	32 (36.4)	23.20 ± 4.95	8.06 ± 1.06	143.27 ± 26.24	80.72 ± 14.35	6.77 ± 2.26
中 TSH 组	187	107/80	58.07 ± 11.64	84 (44.9)	24.38 ± 5.67	7.63 ± 1.23	138.17 ± 21.57	78.89 ± 13.53	7.29 ± 3.12
高 TSH 组	89	43/46	57.52 ± 12.59	29 (32.6)	24.79 ± 3.44	7.67 ± 1.79	141.92 ± 23.38	80.70 ± 15.14	6.73 ± 2.27
P 值		0.133	0.846	0.110	0.086	0.901	0.179	0.470	0.163

组别	例数	2h PG (mmol/L)	HbA1c (%)	TT3 (nmol/L)	TT4 (nmol/L)	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TC (mmol/L)
低 TSH 组	88	13.23 ± 4.29	9.86 ± 3.01	1.79 ± 0.39	106.12 ± 25.01	4.34 ± 0.68	11.45 ± 1.99	4.83 ± 1.64
中 TSH 组	187	13.13 ± 3.47	9.55 ± 2.57	1.72 ± 0.40	110.44 ± 25.63	4.41 ± 0.61	11.22 ± 1.93	4.93 ± 1.26
高 TSH 组	89	13.28 ± 5.20	9.57 ± 3.48	1.76 ± 0.41	106.73 ± 24.36	4.45 ± 0.68	10.99 ± 1.92	5.68 ± 1.47 ^{ab}
P 值		0.955	0.653	0.393	0.834	0.482	0.288	<0.001

组别	例数	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	Hcy (μmol/L)	IMT (mm)	TP (g/L)	24 h 尿微量白蛋白 (mg/24 h)
低 TSH 组	88	1.44 ± 0.27	1.16 ± 0.42	2.79 ± 1.22	11.79 ± 4.61	0.98 ± 0.42	66.70 ± 5.96	26.47 ± 8.97
中 TSH 组	187	1.61 ± 0.81	1.20 ± 0.44	2.81 ± 1.01	12.07 ± 4.45	0.99 ± 0.40	67.92 ± 6.87	27.17 ± 6.97
高 TSH 组	89	2.10 ± 0.29 ^{ab}	1.29 ± 0.71	2.92 ± 1.08 ^{ab}	11.77 ± 6.41	1.13 ± 0.43 ^{ab}	67.78 ± 7.36	26.72 ± 6.03
P 值		0.041	0.214	0.007	0.861	0.014	0.363	0.732

注:与低 TSH 组比较,^a $P < 0.05$;与中 TSH 组比较,^b $P < 0.05$

表 3 不同血清 TSH 水平组斑块检出情况比较[例, (%)]

组别	例数	0 个斑块	1 个斑块	≥ 2 个斑块
低 TSH 组	88	43 (48.9)	13 (14.8)	32 (36.3)
中 TSH 组	187	98 (52.4)	30 (16.0)	59 (31.6)
高 TSH 组	89	54 (60.7)	11 (12.3)	24 (27.0)

表 4 颈动脉 IMT 与各参数的相关性分析

参数	r 值	P 值
年龄	0.293	<0.001
病程	0.131	0.012
BMI	-0.008	0.880
收缩压	0.057	0.280
舒张压	-0.035	0.508
FPG	0.032	0.538
2h PG	-0.043	0.412
HbA1c	0.024	0.645
TT ₃	-0.127	0.015
TT ₄	-0.099	0.059
FT ₃	-0.098	0.061
FT ₄	-0.040	0.447
TSH	0.154	0.003
TC	0.113	0.031
TG	0.004	0.933
HDL-C	-0.054	0.308
LDL-C	0.120	0.022
Hcy	0.160	0.002
TP	0.016	0.761
24 h 尿微量白蛋白	0.035	0.510

表 5 T2DM 患者颈动脉 IMT 影响因素的多元线性回归分析

变量	非标准化 回归系数	标准误	标准 回归系数	P 值	95% CI
年龄	0.009	0.002	0.270	<0.001	0.005 ~ 0.013
TSH	0.046	0.021	0.136	0.027	0.005 ~ 0.087

讨 论

AS 的传统危险因素包括:年龄增加、性别(男性)、高血压、饮酒、吸烟、血脂代谢紊乱、糖尿病、遗传因素等,近年也发现很多新的危险因素,如高水平 TSH、高同型半胱氨酸血症、胰岛素抵抗、纤维蛋白原升高、尿酸升高等,其中 TSH 对 AS 的作用是目前的研究热点。TSH 水平升高导致 AS 的可能原因包括:(1)血脂紊乱^[7];(2)长期慢性低度的炎症导致血管内皮细胞功能和一氧化氮(NO)活性受损^[8];(3)诱导血管平滑肌细胞增殖,导致内皮细胞脱落、外周阻力增加及血流动力学改变等^[9-10];(4)破坏凝血纤溶系统^[11]。

颈动脉 IMT 增加可作为 AS 的早期改变,斑块形成是 AS 的典型标志^[12-13]。王洋等^[14]对 T2DM 合并脑梗死患者的研究发现,血清 Hcy 水平在 IMT 正常组、IMT 增厚组及斑块形成组依次升高,血清 Hcy 水平与颈动脉 IMT 呈正相关。本研究纳入传统及近年新发现的危险因素,发现斑块组患者年龄、病程、Hcy 水平明显高于 IMT 单纯增厚组和 IMT 正常组,但同时斑块组的 TC、LDL-C 水平低于 IMT 单纯增厚组和 IMT 正常组,而 IMT 单纯增厚组的 TC、LDL-C 水平又明显高于 IMT 正常组。周小莉等^[15]研究发现 LDL-C 是 T2DM 患者并发 AS 的影响因素;刘红梅等^[16]发现糖尿病合并 AS 组与单纯糖尿病组相比,TC 和 LDL-C 均明显升高;以上结果

颈动脉 IMT 为因变量,年龄、病程、TC、LDL-C、Hcy、TT₃、TSH 为自变量行多元线性回归分析结果显示,年龄增加、TSH 升高是颈动脉 IMT 增加的独立危险因素 ($P < 0.05$),见表 5。

均与本研究不符,其原因可能为本研究纳入的研究对象 3 个月前曾进行自我体重管理、服用调脂药物或抗动脉粥样硬化治疗,需要延长研究对象对血脂干预的时间及扩大样本量进一步探讨。斑块反映动脉粥样硬化程度,颈动脉 IMT 主要反映动脉粥样硬化,且能够独立预测心脑血管病事件。随着年龄增长,即使无动脉斑块形成,但全身大动脉 IMT 均呈线性增厚趋势,因此斑块的发现、测量并不能替代颈动脉 IMT 的测量。本研究将甲状腺功能正常的 T2DM 患者分为低、中、高 TSH 组,发现 TSH 与 IMT 呈正相关,校正混杂因素后仍提示 TSH 与 IMT 呈正相关,年龄、TSH 是动脉粥样硬化的独立危险因素。王蓓蓓等^[4]研究将 TSH 分为正常 1 组(0.30~1.89 mIU/L)、正常 2 组(1.90~4.80 mIU/L),未发现 TSH 与动脉粥样硬化具有相关性,但对超重糖尿病患者($BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$)进行甲状腺功能与颈动脉粥样硬化相关性分析发现,TSH 为动脉粥样硬化的危险因素,且独立于年龄、血脂等因素。Yang 等^[17]以 TSH 1.72 mIU/L 为截点值将年龄 <65 岁的甲状腺功能正常人群分为两组,发现 TSH 升高与冠心病的发生独立相关,提示 TSH 水平升高是冠心病的独立危险因素。

有研究表明,脂质代谢受甲状腺激素的影响,脂质状态随着 TSH 水平的升高而恶化^[18]。甲状腺功能与血脂代谢密切相关,甲状腺激素可诱导肝羧基戊二酸辅酶 A 还原酶的表达,从而促进 TC 合成增加,增加纤维细胞及肝细胞表面 LDL-C 受体水平的表达^[19]。当出现甲状腺功能减退时,LDL-C 受体水平降低,使血清 LDL-C 清除率降低,同时在肠道中依赖甲状腺激素吸收的 TC 进行性增加。肝脏 TC 合成的减少明显弱于 LDL-C 清除率的降低与肠道 TC 吸收增加的共同作用,血清 TC 增高、游离脂肪酸水平增加,导致极低密度脂蛋白(VLDL)的产生增加,最终导致 VLDL、LDL-C、TG 水平升高,HDL-C 水平降低。本研究在甲状腺功能正常的 T2DM 患者中发现 TC、TG、LDL-C 随着 TSH 水平相应升高,但 HDL-C 无明显改变,与以上结论不相符。因此,血脂组分与 TSH 的关系尚需进一步研究。

此外,本研究结果提示 IMT 与 TT_3 呈负相关,提示 TT_3 可能是动脉粥样硬化的保护因素。有研究发现血管平滑肌细胞表达一种脱碘酶,可将 TT_4 转化为更活跃的 TT_3 ,当甲状腺功能减退时,酶活性增加会提高胞内 TT_3 的浓度^[20]。Sato 等^[21]研究发现 TT_3 水平升高会增加平滑肌中的基质 Gla 蛋白,通过增加 Gla 蛋白水平阻止动脉钙化并且减轻动脉粥样硬化。也有研究表明 TT_3 通过血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)的作用抑制血管平滑肌细胞的生长,也可能是 TT_3 的另一种新的抗动脉粥样硬化机制^[22]。

颈动脉粥样硬化是一个多种因素参与的过程,对 T2DM 患者来说,TSH 水平升高是血脂异常、颈动脉中内膜增厚发生的重要原因之一,控制 TSH 在适当的范围,可能有助于预防及延缓动脉粥样硬化的发生与发展。临床上对于 T2DM 的治疗除了降糖、降压、调脂等外,是否需要使用左旋甲状腺素对正常范围内偏高的血清 TSH 水平进行干预还有待研究。

参 考 文 献

- [1] Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system[J]. Med Clin North Am, 2012, 96(2): 257-268.
- [2] Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies[J]. Int J Clin Pract, 2010, 64(8): 1130-1139.
- [3] 刘红, 林小红. 亚临床甲状腺功能减退对 2 型糖尿病患者高敏 C 反应蛋白水平与大血管病变的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(6): 511-513.
- [4] 王蓓蓓, 陈新焰, 张杉杉, 等. 2 型糖尿病患者 TSH 水平与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(8): 120-123.
- [5] Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2003, 58(2): 138-140.
- [6] 关海霞, 陈彦彦, 单忠艳, 等. 正常甲状腺功能人群血清促甲状腺激素变化的五年随访研究[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(4): 308-311.
- [7] 胡颖, 时立新, 张巧, 等. 正常甲状腺功能人群血清促甲状腺素与血脂异常的相关性[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(1): 15-18.
- [8] Gluvic ZM, Obradovic MM, Sudar-Milovanovic EM, et al. Regulation of nitric oxide production in hypothyroidism[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 124: 109881.
- [9] Shakoor SK, Aldibbiat A, Ingole LE, et al. Endothelial progenitor cells in subclinical hypothyroidism: the effect of thyroid hormone replacement therapy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1): 319-322.
- [10] Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine[J]. Nature, 1980, 288(5789): 373-376.
- [11] 申彩虹. 甲状腺功能减退对凝血功能和纤溶系统的影响[J]. 血栓与止血学, 2017, 23(5): 820-822.
- [12] 马文娟, 孙丽君, 赵世刚. 瑞舒伐他汀对家族性高胆固醇血症患者血脂水平和颈动脉内膜中层厚度及血管内皮舒张功能的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(1): 65-68.
- [13] 付慧, 王博, 刘晓燕, 等. 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度与体位性低血压及相关危险因素的关系[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(9): 599-601.
- [14] 王洋, 冯伟华, 王家豫. 2 型糖尿病合并脑梗塞与血清同型半胱氨酸的相关性[J]. 海南医学, 2016, 27(1): 114-115.
- [15] 周小莉, 林允斌, 王斐, 等. 2 型糖尿病患者并发动脉粥样硬化的影响因素分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(2): 62.
- [16] 刘红梅, 孙传伯. 糖尿病患者血脂水平与动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 安徽医学, 2015, 36(6): 646-649.
- [17] Yang L, Zou J, Zhang M, et al. The relationship between thyroid stimulating hormone within the reference range and coronary artery disease: impact of age[J]. Endocr J, 2013, 60(6): 773-779.
- [18] Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, et al. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease[J]. Eur J Intern Med. 2017, 38: 17-24.
- [19] Duntas LH, Brenta G. A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 511.
- [20] Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B, et al. Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling[J]. Endocr Rev, 2019, 40(4): 1000-1047.
- [21] Sato Y, Nakamura R, Satoh M, et al. Thyroid hormone targets matrix Gla protein gene associated with vascular smooth muscle calcification[J]. Circ Res, 2005, 97(6): 550-557.
- [22] Stanković A, Kolaković A, Živković M, et al. Angiotensin receptor type 1 polymorphism A1166C is associated with altered AT1R and miR-155 expression in carotid plaque tissue and development of hypocholesterol carotid plaques[J]. Atherosclerosis, 2016, 248: 132-139.

(收稿日期: 2019-07-29)

(本文编辑: 张一冰)