

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-10-0770-05

膳食碘在小鼠动脉粥样硬化发病中的保护作用

赵树君¹, 叶艳², 孙富军¹, 田恩江¹, 陈祖培²

(天津医科大学内分泌所 1 免疫室, 2 碘与甲状腺疾病室, 天津市 300070)

[关键词] 碘; 动脉粥样硬化; 甲状腺功能

[摘要] 目的 研究碘摄入量对高脂血症小鼠甲状腺功能及血脂代谢的影响, 探讨膳食中碘的摄入量在小鼠动脉粥样硬化发病中的保护作用及机制。方法 选用 4 周龄的雌性 C57BL/6 小鼠, 体重为 16 g 左右。根据碘摄入量不同将小鼠随机分为重度低碘组、轻度低碘组、适碘组、10 倍碘过量组和 50 倍碘过量组, 每组 10 只。各组动物均用高脂高胆固醇低碘(碘含量为 20~40 $\mu\text{g}/\text{kg}$)饲料喂养。重度低碘组饮用去离子水, 其他四组饮用含有不同浓度碘化钾(碘含量分别为 196.08、326.79、3 856.21 和 19 542.5 $\mu\text{g}/\text{L}$)的去离子水。各组小鼠饲养 32 周时处死。采用放射免疫法测定外周血甲状腺激素(TT_4 和 TT_3)水平; 酶法测定外周血清中血脂水平; 采用 HE 染色观察主动脉病理学改变; 实时定量 PCR 检测小鼠主动脉组织细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1 和肝脏组织低密度脂蛋白受体的 mRNA 表达水平。结果 (1)重度低碘组和轻度低碘组小鼠血清中 TT_4 和 TT_3 水平较适碘组均显著降低($P < 0.05$)。 (2)重度低碘组小鼠血清中甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平较适碘组小鼠明显上升($P < 0.01$); 轻度低碘组主要表现为低密度脂蛋白胆固醇水平明显高于适碘组($P < 0.01$); 10 倍碘过量组和 50 倍碘过量组小鼠血清中总胆固醇水平明显低于适碘组($P < 0.01$)。 (3)病理学观察适碘组小鼠主动脉内膜内皮下间隙明显增宽, 可见脂质沉积; 轻度低碘组和重度低碘组小鼠主动脉内膜内皮下间隙较适碘组进一步增宽, 部分区域可见散在泡沫细胞, 其周围有少量脂质, 可见指纹形成; 10 倍碘过量组和 50 倍碘过量组中只见主动脉内膜内皮下间隙稍有增宽, 染色浅淡。 (4)重度低碘组主动脉组织细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1 以及轻度低碘组的主动脉组织细胞间黏附分子 1 的 mRNA 表达水平较适碘组显著升高($P < 0.01$), 两组中肝脏组织低密度脂蛋白受体的 mRNA 表达水平较适碘组明显降低($P < 0.01$); 50 倍碘过量组主动脉组织细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1 mRNA 表达水平明显低于适碘组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。10 倍碘过量组和 50 倍碘过量组中肝脏组织低密度脂蛋白受体 mRNA 表达水平较适碘组升高($P < 0.01$)。结论 膳食中的碘可通过影响小鼠甲状腺功能、血脂代谢及动脉组织黏附分子的表达, 参与高脂高胆固醇喂养小鼠动脉粥样硬化的形成。低碘加重高脂血症小鼠动脉损伤, 一定水平的碘可减轻高脂血症小鼠动脉损伤。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effects of Dietary Iodine Intake on the Development of Atherosclerosis in Mice

ZHAO Shu-Jun¹, YE Yan², SUN Fu-Jun¹, TIAN En-Jiang¹, and CHEN Zu-Pei²

(1 Department of Immunology, 2 Department of Iodine and Thyroid Diseases, Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

[KEY WORDS] Iodine; Atherosclerosis; Thyroid Function

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the effects of dietary iodine intake on the development of atherosclerosis in mice and to further investigate the association between iodine and cardiovascular disease. **Methods** Female C57BL/6 mice weaning 1 month and weighing around 16 g were randomly divided into five groups according to the iodine intakes: severe iodine deficiency (SID), mild iodine deficiency (MID), normal iodine (NI), 10-fold high iodine (10HI) and 50-fold high iodine (50HI). All the mice were fed by high fat high cholesterol low iodine fodder (HFHCLI; iodine content is 20~40 $\mu\text{g}/\text{kg}$) and drank deionized water containing different concentrations of potassium iodide including 0 $\mu\text{g}/\text{L}$ (SID), 196.08 $\mu\text{g}/\text{L}$ (MID), 326.79 $\mu\text{g}/\text{L}$ (NI), 3 856.21 $\mu\text{g}/\text{L}$ (10HI) and 19 542.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ (50HI) respectively. Eight months later, all the animals were sacrificed. Serum thyroid hormones (total T_4 and total T_3) were measured by radioimmunoassay. The levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol (LDL) in the serum were detected enzymatically by automatic analysis. The extent of lesion development in the proximal aorta or aortic root was observed by hematoxylin-eosin staining on the paraffin-embedded tissue slides. Real-time PCR was applied to detect the expressions of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) mRNA and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) mRNA in aorta and low-density lipoprotein receptor (LDLR) mRNA in liver. **Results** (1) The levels of thyroid hormones (total T_4 and total T_3) were distinctively decreased in SID and MID, especially in SID, compared with NI group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). (2) The levels of TG, TC and LDL in SID and LD-

[收稿日期] 2010-08-06 [修回日期] 2010-10-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (30700689)

[作者简介] 赵树君, 博士, 副研究员, 研究方向为碘与相关疾病的免疫学机制, Email 为 zhaosh@tjnu.edu.cn 或 zsjyd@126.com。田恩江, 研究员, 硕士研究生导师, 研究方向为碘与相关疾病的免疫学机制。陈祖培, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为碘与甲状腺疾病。

LC in MID were obviously higher than that in NI group ($P < 0.01$). In contrast the levels of TC in both 10HI and 50HI groups were statistically lower than NI group ($P < 0.01$). (3) Pathological changes showed that in the tunica intima sub-endothelial space was obviously wider with lipids deposition in NI. In MID and SID, sub-endothelial space was progressively wider and foam cells were found in regional area with some lipids around them, called fatty streak formation. In 10HI and 50HI group sub-endothelial space was just slightly wider and the staining was pale. (4) Both ICAM-1 and VCAM-1 mRNA in the aorta tissues were highly expressed in SID than NI group ($P < 0.01$). Similarly, the expression level of ICAM-1 mRNA in MID group was higher than NI group ($P < 0.01$). In contrast much lower expressions of these adhesion molecules were detected in 50HI group compared with NI group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The expression levels of LDLR mRNA in liver in SID and MID group were much lower while higher in 10HI and 50HI group than NI group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion** Dietary iodine intake could influence the development of atherosclerosis in mice fed by lipid-enriched diets by regulating thyroid function, the metabolism of serum lipids and the gene expression in liver. Iodine deficiency can have deleterious effects on the cardiovascular system, and a higher iodine intake may benefit it.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是危害人类健康的一种危险的心血管疾病, 血脂异常是引起 As 的重要发病环节。合理的膳食是心血管疾病防治的重要措施之一, 目前多倡导限制胆固醇、蔗糖而提倡低盐的饮食。但有研究^[1]表明低钠饮食常会引起血脂水平升高, 考虑低钠饮食会伴随碘的摄入不足, 提示碘摄入量对血脂的水平亦有一定的影响。另外, 本课题前期研究发现摄入过量碘的小鼠甘油三酯 (triglyceride, TG) 或总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平较摄入正常碘水平的小鼠明显降低^[2]。目前碘对血脂水平的影响及与心血管疾病发生的关系, 尚未引起人们的关注和重视。特别是在目前广泛倡导低盐饮食的情况下, 阐明碘摄入量与心血管疾病发病的相关性及其发生的机制, 对当前全面有效防治心血管疾病尤为重要。本实验通过以高脂高胆固醇饲料饲喂小鼠, 制作高脂血症模型, 研究碘摄入量对小鼠甲状腺功能及血脂代谢的影响, 探讨膳食中碘的摄入量对小鼠动脉粥样硬化发病中的保护作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 动物和主要试剂

C57BL/6小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司; 血脂检测试剂盒购自中生北控生物技术有限公司; 总三碘甲腺原氨酸 (total triiodothyronine, TT_3) 和总甲状腺素 (total thyroxine, TT_4) 放免检测试剂盒购自北京北方生物技术研究所; Trizol试剂购自美国 Invitrogen公司; Reverse Transcription System 购自美国 Promega公司; 小鼠细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 及 GAPDH 的上、下游引物序列由上海生工生物工程技术有限公司合成; SYBR[®] Green Realtime PCR Master Mix 购自 TOYOBO 公司。

1.2 动物分组及饲养方法

饲喂小鼠的基础饲料为低碘饲料即由低碘地区的粮食并添加了动物的必需微量元素和维生素制成 (本室自制)。高脂高胆固醇低碘饲料 (high fat high cholesterol low iodine, HFHCLI) 为上述低碘饲料添加 10% 猪油、4% 全脂奶粉、2% 胆固醇、0.4% 胆酸钠、5% 蔗糖。50 只雌性 C57BL/6J 小鼠饲养在 SPF 级实验动物房, 将小鼠按碘摄入量随机分为 5 组。重度低碘组 (severe iodine deficiency, SID): HFHCLI 饲料 + 去离子水喂养; ④轻度低碘组 (mild iodine deficiency, MID): HFHCLI 饲料 + 含 KI 的去离子水 (碘含量为 196.08 $\mu\text{g/L}$) 喂养; ④适碘组 (normal iodine, NI): HFHCLI 饲料 + 含 KI 的去离子水 (碘含量为 326.79 $\mu\text{g/L}$) 喂养; ④10 倍碘过量组 (10-fold high iodine, 10HI): HFHCLI 饲料 + 含 KI 的去离子水 (碘含量为 3856.21 $\mu\text{g/L}$) 喂养; ④50 倍碘过量组 (50-fold high iodine, 50HI): HFHCLI 饲料 + 含 KI 的去离子水 (碘含量为 19542.5 $\mu\text{g/L}$) 喂养。各组小鼠饲养 32 周时处死。

1.3 外周血甲状腺激素水平

小鼠饲养 32 周时, 眼眶取血, 离心 (4000 r/min \times 15 min, 4 $^{\circ}\text{C}$), 取血清备用。采用放射免疫法测定血清中 TT_4 ($\mu\text{g/L}$) 和 TT_3 ($\mu\text{g/L}$), 检测程序按试剂盒操作说明进行。

1.4 血脂的测定

采用酶法检测试剂盒测定血清中 TG、TC、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDLC) 及低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDLC)。

1.5 主动脉病理学观察

采血后处死小鼠, 剪开胸腹腔, 剥离和剪下主动脉, 并用生理盐水冲洗残血, 剃除动脉外膜及脂肪层组织, 将部分胸主动脉用 4% 多聚甲醛液固定后, 进行常规石蜡包埋、切片、HE 染色, 观察血管上动脉粥样硬化病变。

1.6 实时定量 PCR 检测小鼠主动脉、肝脏目的基因表达水平

用 TRIzol 试剂提取各组织总 RNA, 溶于无 RNase 水中, 紫外分光光度计测定 OD_{260}/OD_{280} 的比值在 1.8~2.0 之间。取总 RNA 2 μ g 用 Promega 公司逆转录试剂盒合成 cDNA。取逆转录产物 1.0 μ L, 采用 TOYOBO 公司的 SYBR⁵ Green PCR 试剂盒进行 PCR 循环。ICAM-1(NM_010493)上游引物为 5'-TGG CAG CAA GTA GGC AAG GAC-3', 下游引物为 5'-TGG CTG GCG GCT CAG TAT CT-3', 扩增片长 114 bp。VCAM-1(NM_011693)上游引物为 5'-TGA ACC CAA ACA GAG GCA GAG-3', 下游引物为 5'-GGT ATC CCA TCA CTT GAG CAC-3', 扩增片长 138 bp。LDLR(NM_010700)上游引物为 5'-GAT TCA GTC CCA GGC AGC GTA T-3', 下游引物为 5'-TTT CTT GAT CTT GGC GGG TGT T-3', 扩增片长 159 bp。GAPDH(M32599.1)上游引物为 5'-CAT GGC CTT CCG TGT TCC TA-3', 下游引物为 5'-ATG CCT GCT TCA CCA CCT TCT-3', 扩增片长 107 bp。循环参数为 95 预变性 5 min; 95℃ 10 s, 59℃ (ICAM-1、VCAM-1 和 GAPDH) 或 60℃ (LDLR) 10 s, 72℃ 10 s 进行 40 个循环。采用比较 Ct 值相对定量方法检测扩增效率一致性, 将所提取 RNA 逆转录成的 cDNA, 倍比稀释为 1.0, 0.1, 0.01, 0.001 和 0.0001, 并以此为模板, 经实时定量 PCR 检测各目标基因和内参照基因的扩增效率。采用相对定量法, 利用 ΔC_t 值, 计算各 mRNA 相对表达水平 = $2^{-(\text{待测序列的 } C_t \text{ 值} - \text{该管样品 GAPDH 的 } C_t \text{ 值})}$ 。

表 2 各组小鼠血清 TG、TC、HDL 和 LDL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$ mmol/L)

分 组	n	TG	TC	HDL	LDL
SD 组	10	1.67 \pm 0.26 ^a	4.03 \pm 0.42 ^a	1.85 \pm 0.31	2.06 \pm 0.33 ^a
MD 组	10	1.10 \pm 0.17	3.60 \pm 0.28	1.92 \pm 0.24	1.58 \pm 0.28 ^a
NI 组	10	0.92 \pm 0.14	3.34 \pm 0.32	1.62 \pm 0.22	1.18 \pm 0.34
10HI 组	10	0.99 \pm 0.12	2.84 \pm 0.30 ^a	1.64 \pm 0.40	1.02 \pm 0.23
50HI 组	10	1.11 \pm 0.15	2.74 \pm 0.30 ^a	1.65 \pm 0.33	1.04 \pm 0.25

a 为 $P < 0.01$, 与 NI 组比较。

2.3 主动脉组织的病理形态学改变

光镜下观察, NI 组小鼠主动脉内膜内皮下间隙明显增宽, 可见脂质沉积。MD 组和 SD 组小鼠主动脉内膜内皮下间隙较 NI 组进一步增宽, 部分区域可见散在泡沫细胞, 其周围有少量脂质, 可见指纹形成。在 10HI 组和 50HI 组中只见主动脉内膜内皮下间隙稍增宽, 染色浅淡 (图 1)。

1.7 统计学处理

实验所得数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析, 进一步多重比较采用 LSD 检验。

2 结果

2.1 血清甲状腺激素 TT_4 和 TT_3 水平

SD 组和 MD 组血清中的 TT_4 和 TT_3 水平较 NI 组均显著降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 其中 SD 组 TT_4 水平未能检测到。10HI 组和 50HI 组血清甲状腺激素水平与 NI 组比较差异无统计学意义 (表 1)。

2.2 血脂水平

SD 组外周血 TG、TC 和 LDL 水平均较 NI 组小鼠明显上升, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。MD 组主要表现为 LDL 水平显著高于 NI 组 ($P < 0.01$)。与 NI 组比较, 10HI 组和 50HI 组小鼠 TC 水平明显降低 ($P < 0.01$), 而 TG、HDL 和 LDL 水平差异无统计学意义 (表 2)。

表 1 各组小鼠血清甲状腺激素水平 ($\bar{x} \pm s$ μ g/L)

分 组	n	TT_4	TT_3
SD 组	10	0 \pm 0 ^b	0.14 \pm 0.05 ^b
MD 组	10	40.31 \pm 6.67 ^a	0.26 \pm 0.05 ^b
NI 组	10	46.76 \pm 4.40	0.47 \pm 0.03
10HI 组	10	50.03 \pm 6.72	0.46 \pm 0.06
50HI 组	10	51.78 \pm 5.95	0.52 \pm 0.03

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 NI 组比较。

2.4 细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1 和低密度脂蛋白受体的 mRNA 表达水平

SD 组小鼠主动脉组织 ICAM-1 和 VCAM-1 的 mRNA 表达水平和 MD 组 ICAM-1 mRNA 表达水平较 NI 组均显著升高 ($P < 0.01$); 两组中肝脏组织 LDLR mRNA 表达水平均较 NI 组明显降低 ($P < 0.01$)。50HI 组小鼠主动脉组织 ICAM-1 和 VCAM-

1的 mRNA 表达水平明显低于 NI组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 10HI组和 50HI组中肝脏组织 LDLR mRNA

NA 表达水平均较 NI组升高 ($P < 0.01$; 表 3)。

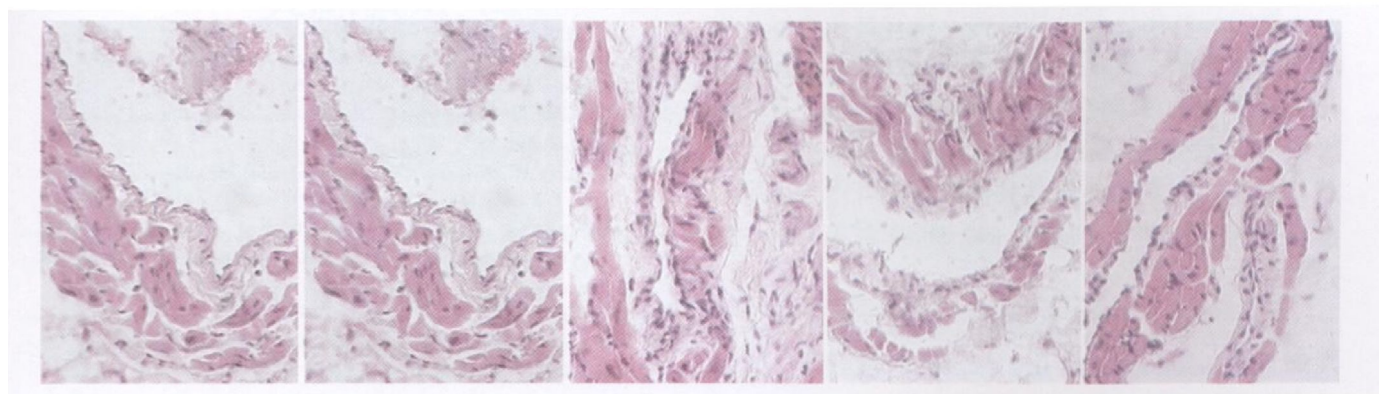


图 1 主动脉组织病理形态学观察 (400×) 从左到右依次为 NI组、MID组、SID组、10HI组和 50HI组。

表 3 小鼠主动脉 ICAM-1、VCAM-1 和肝脏 LDLR 的 mRNA 表达水平 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	ICAM-1	VCAM-1	LDLR
SID组	10	10.61 ± 1.09 ^b	3.64 ± 0.39 ^b	0.86 ± 0.21 ^b
MID组	10	5.37 ± 0.19 ^b	2.44 ± 0.34	1.12 ± 0.07 ^b
NI组	10	4.15 ± 0.47	2.30 ± 0.21	1.66 ± 0.06
10HI组	8	3.62 ± 0.44	1.97 ± 0.12	1.83 ± 0.08 ^a
50HI组	9	3.40 ± 0.17 ^a	1.73 ± 0.15 ^b	2.19 ± 0.44 ^b

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与 NI组比较; ICAM-1 和 LDLR 数值为实际数值 $\times 10^2$, VCAM-1 数值为实际数值 $\times 10^3$ 。

3 讨论

流行病学调查和实验动物及临床研究提示碘与动脉粥样硬化等心血管疾病的发病存在某些内在的联系^[3,4]。本实验病理学检测结果也显示高脂高胆固醇高碘喂养的 10HI组和 50HI组小鼠主动脉内皮病变较 NI组为轻。实验结果提示减低碘摄入量会加重动脉粥样硬化的病理改变, 增加碘摄入量对于心血管具有一定的保护作用, 但碘对心血管系统的作用机制目前尚未明确。

大量的研究显示甲状腺激素对于心血管系统具有重要的影响^[5-9]。低碘摄入时甲状腺激素合成低下, 致使 TC 和 LDLC 水平升高是其加重高脂高胆固醇小鼠动脉病变的一个重要因素。

碘除了通过甲状腺激素发挥心血管保护作用外, 尚具有多种独立作用。有学者^[3]发现, 将高胆固醇和 T_4 同时给予家兔, 仅患有轻中度动脉硬化, 若将高胆固醇和甲状腺组织/碘同时给予家兔, 则不出现动脉硬化, 且血中胆固醇水平也较前者明显降低。研究^[10]还发现用 T_4 治疗血脂紊乱仅仅限于亚

临床甲低和甲低患者, 而对甲状腺功能正常的心血管病和血脂紊乱患者没有治疗作用, 切除的甲状腺组织, 对于后者具有一定的治疗作用。本研究结果也提示碘亦可不依赖于合成甲状腺激素发挥作用。

肝脏组织 LDLR 基因的表达影响血脂的代谢。血浆胆固醇主要存在于 LDLC, 65% ~ 70% 的 LDLC 依赖肝细胞膜上的 LDLR 降解和转化。本实验结果发现, SID组和 MID组小鼠肝脏组织 LDLR mRNA 表达水平均较 NI组明显降低。与之相反, 10HI组和 50HI组肝脏组织 LDLR mRNA 表达水平较 NI组升高。表现为 SID组外周血 TC、LDLC 水平以及 MID组外周血 LDLC 水平均较 NI组小鼠明显上升 ($P < 0.01$); 10HI组和 50HI组小鼠外周血 TC 水平较 NI组明显降低 ($P < 0.01$)。考虑过量碘可致 TG/TC 低水平是减轻动脉硬化病变的重要因素。

黏附分子的表达也参与主动脉组织血管壁的损伤。白细胞与血管内皮的黏附是 AS 发生的关键。许多黏附分子如 P 选择素、E 选择素、ICAM-1、VCAM-1 和血小板源内皮细胞黏附分子 1 (PECAM-1) 均参与此过程^[11]。本实验结果表明过量碘致黏附分子低水平表达也是减轻动脉硬化病变的另一重要因素。

还有研究证实碘具有抗增殖和抗氧化等功能。在 H_2O_2 、过氧化氢酶和一些多不饱和脂肪酸存在时, 碘可作为电子供体降低氧自由基对组织的损伤^[12,13]。体内碘含量在 15 μg 时, 具有与维生素 C 相同的抗氧化能力^[14]。在高胆固醇血症情况下, 巨嗜细胞能氧化修饰 LDLC 使脂质过氧化反应增强, 脂质过氧化物氧自由基产生过多, 形成超氧化离子等有害物质, 损害内皮细胞, 同时释放多种血管活性

物质,刺激平滑肌细胞和成纤维细胞增殖,加重动脉硬化^[15]。碘可通过抗增殖和抗氧化等减轻动脉硬化病变。

碘的抗氧化作用也是其调节血管壁黏附分子表达的一个机制。有研究表明黏附分子 ICAM-1 的表达主要依赖于对氧化还原敏感的核因子 κB , 并且在 ICAM-1 基因的启动子上含有核因子 κB 的结合位点。细胞内产生的各种过氧化产物均可作为细胞内的下游信使激活核因子 κB , 促进 ICAM-1 的表达^[16]。

综上所述,膳食中的碘对小鼠动脉粥样硬化的发病具有一定的保护作用。即使是轻度低碘也会加重高脂高胆固醇小鼠动脉损伤。Ronnefarth 等^[17]提出甲状腺功能正常的人长期碘缺乏,也会增加心血管病发生的危险性。因此,建议在限盐饮食的同时应密切监测碘的摄入量,这对于全面有效防治心血管疾病尤为重要。

[参考文献]

- [1] Jørgens G, Graudal NA. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004 (1): CD004022
- [2] Zhao SJ, Ye Y, Sun FJ, et al. The impact of dietary iodine intake on lipid metabolism in mice [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2010 [Epub ahead of print].
- [3] Hopton Cann SA. Hypothesis: dietary iodine intake in the etiology of cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Nutr*, 2006 25 (1): 1-11
- [4] Hopton Cann SA. Salt in food [J]. *Lancet*, 2005 365: 845-846
- [5] Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart [J]. *Thyroid*, 2002 12: 447-452
- [6] Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease [J]. *Endocrine*, 2004 24: 1-13
- [7] Danzi S, Klein I. Thyroid hormones and the cardiovascular system [J]. *Minerva Endocrinol*, 2004 29: 135-150
- [8] Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart [J]. *Endocr Rev*, 2005 26 (5): 704-728
- [9] Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003 88: 2438-444
- [10] Serter R, Demiras B, Konukluoglu B, et al. The effect of L-thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism [J]. *J Endocrinol Invest*, 2004 27 (10): 897-903
- [11] Liehn EA, Zemelcke A, Postea O, et al. Chemokines: inflammatory mediators of atherosclerosis [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2006 112 (4-5): 229-238
- [12] Cocchi M, Venturi S. Iodide: antioxidant function and omega-6 and omega-3 fatty acids: a new hypothesis of biochemical cooperation [J]. *Prog Nutr*, 2000 2: 15-19
- [13] Patrick L. Iodine deficiency and therapeutic considerations [J]. *Altern Med Rev*, 2008 13 (2): 116-127
- [14] Smyth PA. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease [J]. *Biofactors*, 2003 19: 121-130
- [15] Miller YI, Choi SH, Fang L, et al. Lipoprotein modification and macrophage uptake: role of pathologic cholesterol transport in atherogenesis [J]. *Subcell Biochem*, 2010 51: 229-251
- [16] Lawson C, Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells [J]. *Pharmacol Rep*, 2009 61 (1): 22-32
- [17] Ronnefarth G, Kauf E, Deschner F, et al. Therapy of iodine deficiency goiter in adolescents with iodine or a combination of iodine and levothyroxine with special reference to lipid parameters [J]. *Klin Padiatr*, 1996 208: 123-128

(此文编辑 许雪梅)