

老年亚临床甲状腺功能减退对代谢综合征及颅内动脉粥样硬化的影响

李菲^{1,2}, 李志红¹, 郭淑芹¹, 赵连臣¹, 卢瑞琦¹, 董静¹, 尹飞^{1,2}, 马文彬¹

(1. 保定市第一中心医院内分泌科, 河北省保定市 071000; 2. 承德医学院, 河北省承德市 067000)

[关键词] 亚临床甲状腺功能减退症; 动脉粥样硬化; 代谢综合征

[摘要] 目的 探讨老年人亚临床甲状腺功能减退(SCH)对代谢综合征(MS)、颅内动脉粥样硬化的影响。

方法 从2013年1月至2014年4月于我科住院的老年患者中随机选取416例,其中甲状腺功能正常者298例,亚临床甲状腺功能减退者118例,比较两组MS相关指标、尿酸、同型半胱氨酸(Hcy)水平的差异。以颅内动脉粥样硬化、MS分别为应变量做Logistic回归分析,并分析促甲状腺激素(TSH)与各观察指标的相关性。结果 与甲状腺功能正常组比较,亚临床甲状腺功能减退组颅内动脉粥样硬化的比例增多,MS患病比例增加,收缩压、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸、Hcy水平明显升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FBG)水平显著减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。经多元逐步Logistic回归分析发现,高TSH、MS、年龄、收缩压、LDL-C、Hcy是颅内大动脉粥样硬化独立的危险因素,TSH、尿酸是MS独立的危险因素,且TSH与TG、尿酸、Hcy呈正相关,与HDL-C呈负相关(P 均 < 0.05)。结论 高TSH与MS及颅内动脉粥样硬化的发生发展明显相关,亚临床甲状腺功能减退可能通过改变血脂谱,使血尿酸、血Hcy升高等途径参与MS的发生发展,并进一步增加颅内动脉粥样硬化发生的危险。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Subclinical Hypothyroidism in Elderly on Metabolic Syndrome and Intracranial Atherosclerosis

LI Fei^{1,2}, LI Zhi-Hong¹, GUO Shu-Qin¹, ZHAO Lian-Chen¹, LU Rui-Qi¹, DONG Jing¹, YIN Fei^{1,2}, and MA Wen-Bin¹

(1. Department of Endocrinology, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China; 2. Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China)

[KEY WORDS] Subclinical Hypothyroidism; Atherosclerosis; Metabolic Syndrome

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of subclinical hypothyroidism in elderly on metabolic syndrome and intracranial atherosclerosis. **Methods** Randomly selected 416 cases of patients hospitalized in our department from January 2013 to April 2014, including normal thyroid function 298 cases and subclinical hypothyroidism 118 cases. Compared the biochemical indicators of metabolic syndrome, uric acid (UA) and homocysteine (Hcy) in the two groups. Logistic analysis was used to test correlation regarding the intracranial atherosclerosis and metabolic syndrome as dependent variables, and analyze the correlation between thyroid stimulating hormone (TSH) and various clinical indicators. **Results** Compared with normal thyroid function group, proportions of intracranial atherosclerosis and metabolic syndrome in subclinical hypothyroidism group were obviously increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), systolic blood pressure (SBP), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), uric acid (UA) and homocysteine (Hcy) in subclinical hypothyroidism group were significantly increased ($P < 0.05$), and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), fasting blood glucose (FBG) were significantly reduced ($P < 0.05$). Multivariate stepwise Logistic regres-

[收稿日期] 2014-04-17

[基金项目] 河北省应用基础研究计划重点基础研究项目(13967705D)

[作者简介] 李菲, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向为内分泌及代谢病, E-mail 为 ffxiaoai@sina.cn。郭淑琴, 主任医师, 教授, 研究方向为内分泌及代谢病, E-mail 为 nfm2014@sina.com。通讯作者李志红, 主任医师, 教授, 研究方向为内分泌及代谢病, E-mail 为 lizhihonglfz@126.com。

sion analysis found that high levels of TSH, metabolic syndrome, age, SBP, LDLC, Hcy were independent risk factors of intracranial atherosclerosis ($P < 0.05$), TSH and UA were independent risk factors of metabolic syndrome ($P < 0.05$).

TSH were positively correlated with TG, UA and Hcy, and negatively correlated with HDLC ($P < 0.05$). **Conclusions**

The occurrence and development of MS and intracranial atherosclerosis was obviously related to high TSH, it may involve in the development of MS, and increases the risk of the crowd intracranial atherosclerosis occurred furtherly.

在我国,脑卒中是死亡的第二位原因及致残的第一位原因。颅内动脉粥样硬化性病变所致的缺血性脑卒中约占 20% ~ 40%^[1]。因此,寻找影响颅内动脉粥样硬化性危险因素并积极干预对预防缺血性脑卒中有重要的意义。代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是与心脑血管疾病密切相关的一组症候群,包括中心性肥胖、高血压、高血糖、血脂紊乱等。随着年龄的增长,人体在衰老过程中,全身的机能都在不断减退,因而老年人 MS 患者的心脑血管疾病发生率高,发生时间早。甲状腺功能紊乱与心脑血管疾病的发生有关,研究显示,甲状腺功能正常者促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 水平的轻微变化即可增加心血管疾病的风险^[2]。亚临床甲状腺功能减退症 (subclinical hypothyroidism, SCH) 与动脉粥样硬化的关系仍有争议,与颅内动脉粥样硬化的关系报道较少。本研究旨在研究老年 MS、颅内动脉粥样硬化与 SCH 的相关性,探讨其可能的机制。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 1 月至 2014 年 3 月于我院内分泌科住院,资料相对完整的老年患者 (根据世界卫生组织划分标准,选取 60 岁及以上的老年人) 416 例,男 201 例,女 215 例。按 TSH 水平分为 SCH 组 ($TSH > 4.20$ mIU/L, 共 113 例) 和甲状腺功能正常组 (0.27 mIU/L $\leq TSH \leq 4.20$ mIU/L, 共 291 例)。

1.2 诊断标准

参照 2005 年 ATP III 修订版的标准,符合以下 3 个或 3 个以上条件者即为 MS: ①中心性肥胖: 中国男性腰围 ≥ 90 cm, 女性腰围 ≥ 80 cm; ②甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平升高: $TG \geq 1.7$ mmol/L, 或已接受针对此脂质异常的特殊治疗; ③高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平降低: 男性 HDLC < 1.03 mmol/L, 女性 HDLC < 1.30 mmol/L, 或已接受针对此脂质异常的特殊治疗; ④血压升高: 收缩压 ≥ 130 mmHg 或舒张压 ≥ 85 mmHg, 或此前已被诊断为高血压病而接受治疗; ⑤

空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 升高: $FBG > 5.6$ mmol/L, 或已被诊断为 2 型糖尿病而接受治疗。SCH 症: 按照《成人甲状腺功能减低治疗指南》(2010 版) SCH 症诊断标准。颅内动脉粥样硬化: 经颅多普勒超声 (transcranial doppler, TCD) 诊断颅内大动脉粥样硬化的诊断标准参照焦明德总结的血流速度及 PI、RI 的正常参考值; 数字剪影血管造影术 (digital subtraction angiography, DSA) 判断颅内大动脉粥样硬化的测量参照 NASCET 标准 (目前国际上用 TCD 进行颅内血管动脉硬化临床研究已不需要与 DSA 或血管核磁共振成像做对照, 其结果不会被质疑^[3])。

1.3 排除标准

排除目前或既往患有甲状腺疾病、可能引起甲状腺激素代谢异常的疾病及正在或近期服用可能影响甲状腺功能的药物者; 妊娠状态。

1.4 一般资料收集

记录患者性别、年龄、身高、体重、长期吸烟史 (平均每天 10 支, 连续 5 年以上)、糖尿病病程、高血压病程等基本资料, 计算体质指数 (body mass index, BMI)。由同一名经过培训的研究者按统一操作规范、用水银血压计测量坐位血压, 共测量 3 次, 间隔时间为 3 min, 取 3 次测量的平均值, 测量前静坐休息 15 min, 记录收缩压和舒张压。

1.5 血生物化学指标检测

空腹 10 ~ 14 h, 次日空腹肘前静脉采血, 收集入院后首次游离三碘甲腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4)、TSH、FBG、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、TG、HDLC、LDLC、极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC)、尿酸 (uric acid, UA)、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)。FT3 正常值为 3.1 ~ 6.8 pmol/L, FT4 正常值为 12 ~ 22 pmol/L, TSH 正常值为 0.27 ~ 4.20 mIU/L。血生化指标采用美国贝克曼库尔特公司的全自动生化分析仪测定及原装试剂盒。

1.6 TCD 及 DSA 检查

TCD 检查由本院超声科资深主治医师专人操

作,探头从颞窗、枕窗分别检测左右侧脑中动脉、前动脉、后动脉、椎动脉、基底动脉、颈内外动脉、颈总动脉的各种血流参数,盲态测量并记录结果。DSA采用数字减影系统X线机,由资深介入放射科医师操作,局麻下从股动脉插管,进入主动脉弓造影,若无颈部血管狭窄,则进行高选择性全脑血管造影,分别在两侧颈内动脉和椎动脉插管,共注入碘海醇造影剂 200 mL,由两名经验丰富的介入放射科医师读片。

1.7 统计学方法

用 SPSS17.0 统计学软件进行分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计学分析采用两独立样本的 t 检验或者 t' 检验;非正态分布的计量资料用中位数表示,组间比较采用非参数检验;计数资料用例数和百分数表示,采用 χ^2 检验。首先进行单因素 Logistic 回归分析,将有统计学差异的指标作为自变量,以是否发生颅内大动脉粥样硬化、MS 为因变量,进行多元逐步 Logistic 回归分析。单因素相关分析应用 Pearson 或 Spearman 相关分析,其与各指标的关系采用多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料及血生物化学指标比较

SCH 组颅内动脉粥样硬化比例明显高于甲状腺功能正常组 ($P = 0.001$)。两组年龄、吸烟史、BMI、糖尿病病程、HbA1C、高血压病程、舒张压比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。SCH 组收缩压、TC、TG、LDLC、尿酸、Hcy 较甲状腺功能正常组明显升高 ($P < 0.05$),而 HDLC、FBG 明显下降 ($P < 0.05$)。MS 组分分为 0 ~ 2 个组分、3 个组分和 4 ~ 5 个组分,SCH 组 3 个组分、4 ~ 5 个组分比例比甲状腺功能正常组明显增多,而 0 ~ 2 个组分显著减少 ($P < 0.05$; 表 1)。

2.2 颅内动脉粥样硬化、MS 的危险因素分析

以是否存在颅内动脉粥样硬化作为因变量,将患者一般情况及血生物化学指标作为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示年龄、收缩压、TG、HDLC、LDLC、尿酸、Hcy 和 TSH 进入回归方程,提示颅内动脉粥样硬化与 TSH 呈正相关 ($OR = 2.495$, 95% CI 为 1.026 ~ 6.068, $P = 0.044$),在排除其它危险因素的影响后,TSH 是颅内大动脉粥样硬化的独立的危险因子。年龄、收缩压、LDLC、Hcy 也是颅内大动脉粥样硬化的危险因素 ($P < 0.05$),HDLC

是颅内动脉粥样硬化的保护因素 ($P < 0.05$)。MS 组分个数(以 0 ~ 2 个组分作为参照)纳入二分类 Logistic 回归方程,提示 MS 是颅内动脉粥样硬化的危险因素 ($P < 0.01$; 表 2)。以是否合并 MS 为应变量,TSH、尿酸、Hcy 可进入 Logistic 回归分析,TSH、尿酸是 MS 的独立危险因素 ($P < 0.05$; 表 3)。

表 1. 一般情况及生物化学指标比较
Table 1. General condition and biochemical indexes comparison

项 目	SCH 组 (<i>n</i> = 118)	甲状腺功能正常组 (<i>n</i> = 298)
颅内动脉粥样硬化(例)	103(87.5%) ^b	206(69.0%)
MS 组分个数(例)		
0 ~ 2	12(10.4%) ^a	130(43.5%)
3	56(47.8%) ^a	84(28.2%)
4 ~ 5	49(41.8%) ^a	85(28.5%)
年龄(岁)	68.46 ± 5.59	68.94 ± 6.46
BMI(kg/m ²)	25.43 ± 2.43	25.42 ± 3.42
吸烟史(例)	18(14.9%)	79(26.5%)
FBG(mmol/L)	6.03 ± 2.30 ^a	7.61 ± 1.72
HbA1c	8.24% ± 1.98%	8.29% ± 2.00%
收缩压(mmHg)	146 ± 19.74 ^a	138 ± 15.26
舒张压(mmHg)	88 ± 12.37	80 ± 12.16
TC(mmol/L)	5.08 ± 1.05 ^a	4.72 ± 0.94
TG(mmol/L)	2.22 ± 1.06 ^a	1.48 ± 0.89
HDLC(mmol/L)	1.17 ± 0.36 ^a	1.44 ± 0.53
LDLC(mmol/L)	2.79 ± 0.74 ^a	2.48 ± 0.61
VLDLC(mmol/L)	1.13 ± 0.53	1.02 ± 0.54
尿酸(μmol/L)	316.82 ± 73.42 ^a	262.30 ± 73.42
Hcy(μmol/L)	27.33 ± 14.08 ^a	12.99 ± 5.09

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与甲状腺功能正常组比较。

表 2. 颅内动脉粥样硬化危险因素的 Logistic 回归分析
Table 2. Logistic regression analysis of risk factor in intracranial atherosclerosis

变 量	Wald 值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
年龄	4.294	1.171	1.009 ~ 1.361	0.038
收缩压	5.018	1.512	1.053 ~ 2.160	0.025
TSH	4.067	2.495	1.026 ~ 6.068	0.044
TG	3.760	2.520	0.316 ~ 2.741	0.053
HDLC	4.253	1.167	0.023 ~ 7.017	0.039
LDLC	4.042	4.460	1.018 ~ 45.195	0.044
尿酸	0.681	1.436	0.600 ~ 3.131	0.490
Hcy	3.913	1.450	1.003 ~ 2.096	0.048
MS 组分个数				<0.001
0 ~ 2		1		
3		1.195	1.038 ~ 1.376	0.013
4 ~ 5		2.941	1.646 ~ 5.255	0.004

表 3. 代谢综合征危险因素的 Logistic 回归分析

Table 3. Logistic regression analysis of risk factor in metabolic syndrome

变 量	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
TSH	4. 295	3. 878	1. 076 ~ 13. 975	0. 038
尿酸	4. 631	1. 028	1. 002 ~ 1. 055	0. 031
Hcy	1. 226	1. 328	1. 013 ~ 1. 740	0. 062

2.3 TSH 与生物化学指标的相关性分析

单因素相关性分析发现,TSH 与 TC、TG、LDLC、尿酸、Hcy 呈正相关,与 HDLC 呈负相关 ($P < 0.05$)。多因素线性回归分析发现,TSH 与 TG、HDLC、尿酸、Hcy 存在线性关系 ($P < 0.05$;表 4)。

表 4. TSH 与各生物化学指标的相关性

Table 4. Correlation of TSH and biochemical indexes

变量	r 值	B 值	P 值
TC	0. 114	1. 759	0. 125
TG	0. 213	1. 489	<0. 01
HDLC	-0. 193	-0. 042	0. 013
LDLC	0. 105	0. 590	0. 336
尿酸	0. 145	8. 382	0. 001
Hcy	0. 665	3. 014	<0. 01

3 讨 论

MS 与脑卒中的发生和病死率显著相关,本研究显示 MS 及其组分个数是颅内动脉粥样硬化独立的危险因素,MS 组分越多,发生颅内动脉粥样硬化的风险就越高。高血糖是 MS 的重要组分之一,其可以通过多种不同机制促进动脉粥样硬化的形成和发展,当与其它组分并存时,可能存在正相的交互和协同作用,促使内皮细胞、平滑肌细胞和血小板等的功能发生改变,直接或间接地促进了动脉粥样硬化的发生和发展。与甲状腺功能正常组比较,SCH 组颅内动脉粥样硬化的比例明显增大。荷兰一项研究显示,SCH 是主动脉粥样硬化的独立危险因素,并且与已知的危险因素相当^[4]。SCH 患者冠心病的发生率和死亡率增加,尤其是 TSH≥10 IU/L 时 SCH 与冠心病的关系更加显著^[5]。本研究在对常见颅内动脉粥样硬化危险因子如性别、年龄、糖尿病、高血压等进行校正后,多元逐步 Logistic 回归分析显示 TSH 仍然是颅内大动脉粥样硬化的一个独立危险因子。

SCH 患者血脂谱可表现为与原发性甲状腺功能减低相似的改变,包括 TC、TG、LDLC 的增高和

HDLC 的降低^[6],而继发性甲状腺功能减低时却很少出现这种情况,提示脂代谢的改变可能与 TSH 的关系更密切。除去年龄因素,在女性 TSH 每升高 1 mU/L 可使 TC 升高 0.09 mmol/L,在男性可升高 0.16 mmol/L^[4]。在 SCH 状态下,LDLC 受体数目和活性下降,LDLC 的降解与清除减少,血浆 LDLC 水平升高时,向动脉内膜迁移,形成氧化型低密度脂蛋白,意味着动脉粥样硬化发生的危险明显增加。SCH 也可以通过抑制脂蛋白脂酶活性使 TC 的清除率下降,引起动脉内壁损伤,形成粥样斑块^[7,8]。本研究中 SCH 组尿酸、Hcy 较甲状腺功能正常组明显升高,经 Logistic 回归分析显示 Hcy 是颅内动脉粥样硬化的独立危险因素,尿酸是 MS 的独立的危险因素,且与 TSH 存在显著相关性。SCH 患者因胃肠功能及氧化功能减弱,造成叶酸和维生素 B12 缺乏,引起 Hcy 在体内蓄积。高 Hcy 可减少血管内皮细胞一氧化氮的生成,使血管平滑肌舒缩功能受损,血管平滑肌细胞增殖、迁移,进一步损害血管内皮,并且促进血小板凝集,增加 SCH 患者颅内动脉粥样硬化发生的风险,陈梅玲等^[9]也证明高 Hcy 是动脉粥样硬化性脑梗死的危险因素。另外,Hcy 增加可加速 2 型糖尿病患者血管并发症的发生,含量与其严重程度一致^[10]。SCH 可导致尿酸排泄减少,使尿酸在体内聚集。尿酸水平升高能促进 LDLC 的氧化和过氧化,影响内膜平滑肌功能,抑制内皮祖细胞数量,促进 MS 形成并加速其发展。并且尿酸升高可损害胰岛素细胞,诱发和加重糖尿病,两者共同作用也促进了 MS 的发生^[11]。在本研究中,尿酸并不是老年颅内动脉粥样硬化的独立危险因素,但高尿酸亦可通过促进 MS 进程影响颅内动脉硬化的发生和发展,且苏珂等^[12]研究发现高尿酸与颈动脉粥样硬化密切相关。

研究发现 SCH 患者的 FBG 及空腹胰岛素水平较甲状腺功能正常者明显升高,并可促进糖尿病的进程及并发症的发生^[10,13]。而亦有研究发现 SCH 对 2 型糖尿病患者有保护作用,可能与甲状腺激素水平降低,胰岛素降解缓慢,敏感性增强和肠道吸收葡萄糖减少有关^[14]。在本研究中,SCH 组 FBG 较甲状腺功能正常组减少。尽管如此,SCH 组 MS 组分个数为 3、4~5 的比例仍明显高于甲状腺功能正常组,而组分个数为 0~2 的比例显著减少,在 SCH 时,机体的代谢率会降低,各种营养物质的消耗减少,可引起 BMI 升高和肥胖发生,亦可能增加高血压的危险性^[15]。加之 SCH 对血脂谱的影响,因而 SCH 患者罹患 MS 的风险明显增加。经 Logis-

tic 回归分析显示高 TSH 是 MS 的独立危险因素,且 TSH 与 TG、HDL-C 存在线性关系。

目前一致认为,对于原发性甲状腺功能减低患者,当 TSH > 10 mIU/L 时应该治疗。最近研究表明, SCH 患者经 L-T₄ 替代治疗后, TC、LDL-C 水平下降, LDL-C 在 TSH > 12 IU/L 者中下降更明显。并且可改善血管内皮功能,提高一氧化氮利用度,内膜中膜厚度显著降低。在 TSH < 10 IU/L 时也有改善倾向, PAI-1、抗凝血酶Ⅲ明显下降,然而 TG、HDL-C 变化并不明显。有研究显示,合并 SCH 的糖尿病患者及糖耐量异常者维持原降糖治疗方案不变,给予 L-T₄ 后 FBG、餐后血糖、HbA_{1c} 明显改善,胰岛素的敏感性增加,这些效应均可减轻 MS 患者的病情,从而阻止动脉粥样硬化发生发展。目前控制 MS 还不清楚是否降低颅内动脉粥样硬化发生的风险或发生多支病变的可能性。

综上所述可以得出, MS 是老年颅内动脉粥样硬化独立的危险因素,而 SCH 亦可通过改变血脂谱,使血尿酸、血 Hcy 升高等途径,参与 MS 的发生发展,并进一步增加颅内动脉粥样硬化发生的危险,成为老年 MS 及颅内动脉粥样硬化共同的危险因素。此结果可能对颅内动脉粥样硬化患者进行正确预防和治疗策略的选择提供一定的参考依据。本研究为单中心回顾性研究,样本量偏小,需国内外多中心大规模随机前瞻性研究来进一步证实。

[参考文献]

- [1] Jiang WJ, Wang YJ, Du B, et al. Tenting of symptomatic M1 stenosis of middle cerebral artery: all initial experience of 40 patients[J]. *Stroke*, 2004, 35: 1 375-380.
- [2] Waterhouse DF, McLaughlin AM, Walsh CD, et al. An examination of the relationship between normal range thyrotropin and cardiovascular risk parameters: a study in healthy women[J]. *Thyroid*, 2007, 17: 243-248.
- [3] 高山, 黄家星, 黄一宁, 等. 颅内大动脉狭窄的检查方法和流行病学调查[J]. *中国医学科学院学报*, 2003, 25 (1): 96-100.

- [4] 刘长江, 赵咏桔. 亚临床甲状腺功能减退与动脉粥样硬化[J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 8 (27): 1 223-225.
- [5] Rodandi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality[J]. *JAMA*, 2010, 304: 1 365-374.
- [6] 王 玫, 任 安. 亚临床甲状腺功能减退与糖尿病血管并发症[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2012, 32 (1): 35-39.
- [7] Pearce EN, Wilson PW, Yang Q. et al. Thyroid function and lipid subparticle sizes in patients with short term hypothyroidism and a population-based cohort[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 888-894.
- [8] 庞 剑, 车洪柱, 周 静, 等. 脂脉康对家兔动脉粥样硬化的血管保护作用及其机制[J]. *中国老年学杂志*, 2006, 26 (2): 213-215.
- [9] 陈梅玲, 林小慧, 李清华, 等. 动脉粥样硬化性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平及亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18 (9): 733-736.
- [10] Velija-Asimi Z, Karamelic J. The effects of treatment of subclinical hypothyroidism on metabolic control and hyperinsulinemia[J]. *Mad Arh*, 2007, 61 (1): 20-21.
- [11] 尹雪瑶, 周嘉强, 余 丹, 等. 尿酸与腹型肥胖及代谢综合征相关性研究[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53 (1): 13-18.
- [12] 苏 珂, 龙 艳, 黄漓莉, 等. 2 型糖尿病高尿酸患者动脉粥样硬化与白细胞介素 10 和脂联素的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21 (4): 331-335.
- [13] 任秀莲, 苏 恒. 亚临床甲状腺功能减退症对糖尿病及其并发症的影响[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2012, 32 (3): 197-199.
- [14] 刘 薇, 华 琳, 于 湄, 等. 亚临床甲状腺功能减退症对糖代谢的影响[J]. *首都医科大学学报*, 2008, 29 (6): 773-777.
- [15] Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29 (1): 76-131.

(此文编辑 文玉珊)