

# 甲状腺功能减退症与动脉粥样硬化的研究新进展

杨云潇, 张 铭

(首都医科大学附属北京安贞医院心内科, 北京市 100029)

[关键词] 甲状腺功能减退症; 动脉粥样硬化; 细胞凋亡; 细胞自噬; 巨噬细胞; 血管平滑肌细胞

[摘要] 甲状腺功能与心血管系统密切相关。无论是临床甲状腺功能减退还是亚临床甲状腺功能减退均会增加动脉粥样硬化的发生风险,而包括激素治疗及降脂治疗在内的治疗方法在残余风险控制方面效果不尽人意。除高血压、高脂血症等经典发病机制外,近年来对甲状腺功能减退相关动脉粥样硬化的研究发现了一些新的发病机制,包括细胞凋亡和细胞自噬。本文拟对这些机制作一综述,以期寻找新的甲状腺功能减退相关动脉粥样硬化防治思路。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

## Research progress of hypothyroidism and atherosclerosis

YANG Yunxiao, ZHANG Ming

(Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

[KEY WORDS] hypothyroidism; atherosclerosis; apoptosis; autophagy; macrophage; vascular smooth muscle cell

[ABSTRACT] Thyroid function is strongly associated with the cardiovascular system. Hypothyroidism, whether clinical or subclinical, is associated with an increased risk of atherosclerosis and treatments including thyroid hormone replacement and lipid-lowering therapy are insufficient to control residual cardiovascular risk. Besides the traditional mechanisms like hypertension and hyperlipidemia, recent studies on hypothyroid atherosclerosis have found some new pathogenic mechanisms including apoptosis and autophagy. This article reviews these findings, hoping to provide new insights for hypothyroid atherosclerosis prevention and control.

甲状腺功能减退是指在多种危险因素作用下,甲状腺体因自身功能不全或缺乏促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)作用而无法分泌足够的甲状腺激素(thyroid hormone, TH),以 TSH 升高伴或不伴 TH 降低为特征。根据实验室检查及有无临床症状,甲状腺功能减退可进一步分为临床甲状腺功能减退和亚临床甲状腺功能减退,前者以 TSH 升高伴游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)降低为特征,后者则指 TSH 非继发性升高且 FT3、FT4 正常。

甲状腺功能减退是动脉粥样硬化等心血管疾病的独立危险因素<sup>[1-4]</sup>。合并甲状腺功能减退的冠

心病患者接受经皮冠状动脉介入治疗后其远期主要不良心脑血管事件发生率较甲状腺功能正常的冠心病患者明显增高,且靶血管及非靶血管病变进展加重。而充足左旋甲状腺素替代治疗则可明显减少不良心脑血管事件的发生<sup>[5]</sup>。此外,甲状腺功能减退在早期缺乏特异性症状体征<sup>[6]</sup>。研究显示,在欧洲未经诊断的甲状腺功能减退患病率约为 5%<sup>[7]</sup>,这可能对心血管系统产生巨大威胁。对此有观点认为甲状腺功能状态检查应作为心血管系统的常规项目之一。目前,甲状腺功能减退的治疗主要包括左旋甲状腺素替代治疗及降脂等对症单一治疗,但这些方案在心血管事件残余风险控制方面效果不尽人意<sup>[5,8-12]</sup>,表明可能存在一些未被发现

[收稿日期] 2020-11-10

[修回日期] 2020-12-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81670322);北京市自然科学基金项目(7182047)

[作者简介] 杨云潇,硕士研究生,研究方向为甲状腺功能减退促动脉粥样硬化相关机制,E-mail 为 limbo\_y@foxmail.com。通信作者张铭,博士,主任医师,研究方向为甲状腺功能减退促动脉粥样硬化相关机制,E-mail 为 zhangming2279@hotmail.com。

的更为深入的致病机制。

最近关于甲状腺功能减退与动脉粥样硬化的研究逐年增多,本文就其最新研究现状进行总结。

## 1 甲状腺功能减退症的流行病学概述

甲状腺功能减退在碘充足国家的患病率约为1%~2%,在85~89岁人群中患病率则上升至7%<sup>[13]</sup>。性别对甲状腺功能减退的患病率也有显著影响,这体现在女性的甲状腺功能减退患病率约为男性的10倍,且在年龄55岁以上的女性群体中,亚临床甲状腺功能减退患病率可能超过10%<sup>[1,14]</sup>。目前我国临床甲状腺功能减退患病率约为1.1%,亚临床甲状腺功能减退患病率约为16.7%<sup>[6]</sup>。而在实施食盐强制加碘政策十多年后,我国甲状腺肿患病率显著降低,但亚临床甲状腺功能减退的患病率较过去则显著增加(16.7%比3.22%),甲状腺过氧化物酶抗体和抗甲状腺球蛋白抗体阳性人群患病率也显著增加(11.5%比9.81%、12.6%比9.09%)<sup>[15]</sup>。这提示,亚临床甲状腺功能减退相关动脉粥样硬化疾病的负担在未来可能会更加沉重。

## 2 甲状腺功能减退症致动脉粥样硬化的经典机制

### 2.1 甲状腺功能减退与高脂血症

在多种危险因素作用下,粥样斑块在血管内膜异常积聚,最终导致动脉狭窄的发生,而在这些危险因素中,又以血脂升高最具代表性。

甲状腺功能减退相关高脂血症主要体现在循环低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、甘油三酯和载脂蛋白B水平升高方面。肝脏LDL受体可通过与LDL结合的方式降低血清LDL水平<sup>[16]</sup>,而TH则可通过直接招募到LDL受体启动子上TH反应元件处或激活上游基因Srebp2的方式上调LDL受体基因表达,从而快速降低LDL水平<sup>[17]</sup>。此外,在甲状腺功能减退早期就可能出现血脂升高情况,提示存在TH以外的血脂调节机制。亚临床甲状腺功能减退患者虽然血清TH水平正常,但血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平较甲状腺功能正常患者升高0.1~0.4 mmol/L<sup>[18]</sup>。在亚临床甲状腺功能减退患者中还发现前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9型(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)水平升高,而激素替代治疗能通过降低PCSK9水平

的方式进一步降低LDL水平<sup>[19-20]</sup>。受到多种氧化应激因素刺激后,LDL转化为氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL), ox-LDL通过损伤局部内皮细胞、促进巨噬细胞泡沫化进程和血管平滑肌细胞凋亡及表型转换等多种方式最终加速动脉粥样硬化进展。因此,甲状腺功能减退可以通过升高血脂促进动脉粥样硬化形成。

### 2.2 甲状腺功能减退与高血压

动脉粥样硬化的危险因素往往同时出现,协同加速动脉粥样硬化进程,如许多患者新近诊断出高血压的同时还发现至少一种包括LDL升高、甘油三酯升高和高密度脂蛋白降低在内的脂质异常<sup>[21]</sup>。而TH不仅可以调控血清胆固醇,还能调节血压<sup>[16]</sup>,提示生理水平的TH在预防动脉粥样硬化的发生发展中有着重要作用。

甲状腺功能减退女性患者的高血压患病率比甲状腺功能正常女性升高近3倍<sup>[1]</sup>。而另一项研究也发现,甲状腺功能减退患者的高血压患病率显著高于甲状腺功能正常者的同时,还更有可能患有隐匿性高血压<sup>[22]</sup>。甲状腺功能减退引起的高血压以对钠离子敏感、舒张压升高为主伴低血清肾素水平为特点<sup>[23]</sup>。TH通过松弛血管平滑肌降低外周血管阻力<sup>[1]</sup>,当TH缺乏时,外周血管阻力增大,血管顺应性降低,在血液高凝状态和血脂紊乱等危险因素综合作用下血管僵硬程度进一步增加<sup>[24]</sup>,最终导致高血压的发生。而持续升高的血压通过损伤内皮屏障进而招募炎症细胞等方式促进动脉粥样硬化进展。因此,甲状腺功能减退可以通过升高血压的方式间接加速动脉粥样硬化进展。

### 2.3 甲状腺功能减退与血管内皮细胞功能障碍

动脉粥样硬化发生的初始环节是血管内皮屏障完整性的缺失,而多种因素导致的内皮细胞功能障碍则是冠心病发生和加重的重要因素。

生理状态下,磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)等可正向调控内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性,进而催化生成eNOS来源的舒血管物质一氧化氮(nitric oxide, NO)。NO有着调节血管张力、抗炎、抗氧化和抑制平滑肌增生等作用<sup>[25]</sup>。当受到ox-LDL或复杂血液流动所产生的扰流相关振荡型低剪力刺激时,NO生物利用度降低,最终引起内皮细胞功能障碍<sup>[25-26]</sup>。

甲状腺功能减退时血管舒张功能较甲状腺功能正常时显著下降,这可能与TH相关促NO合成减少及甲状腺抗体相关eNOS表达减少有关<sup>[18]</sup>。TH

与内皮细胞上 TH 受体 (thyroid hormone receptor, TR) 结合后激活蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 通路, 从而促进内皮细胞合成 NO。当 TH 水平降低时, NO 合成减少, 最终引起血管内皮细胞功能紊乱<sup>[18,23]</sup>。此外, 甲状腺功能减退或亚临床甲状腺功能减退患者受损的内皮依赖性血管舒张功能在经过激素替代治疗后可以得到改善<sup>[27]</sup>。这提示, 内皮细胞功能障碍在甲状腺功能减退相关动脉粥样硬化中也有着重要作用。

### 3 甲状腺功能减退症致动脉粥样硬化的新机制

#### 3.1 促甲状腺激素与动脉粥样硬化

TH 表达减少相关通路机制在前述甲状腺功能减退促动脉粥样硬化研究中占据了重要的地位, 但这些研究结论并不能为亚临床甲状腺功能减退患者增加的动脉粥样硬化风险提供有力的理论解释。亚临床甲状腺功能减退可导致血管疾病的发病率和死亡率显著增加, TSH 水平也被发现与颈动脉斑块和内膜中膜厚度独立相关<sup>[1,28-29]</sup>。在 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠基础上敲除 TSH 受体可以减缓动脉粥样硬化斑块进展<sup>[28]</sup>。TSH 通过激活巨噬细胞中的丝裂原活化蛋白激酶和核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白/p65 通路增加细胞炎症因子表达, 加重血管斑块炎症, 最终促进动脉粥样硬化形成<sup>[28]</sup>。TSH 可引起线粒体呼吸链功能障碍进而促进自由基生成, 而后者则通过增加 ox-LDL 形成等方式加重动脉粥样硬化进展<sup>[30]</sup>。不仅如此, 体外试验还发现 TSH 可呈浓度和时间依赖性抑制人脐静脉内皮细胞 eNOS 的表达<sup>[31]</sup>。这些结果表明 TSH 同样也是动脉粥样硬化的独立危险因素之一。

根据 TSH 值的大小可以将亚临床甲状腺功能减退细分为 1 级亚临床甲状腺功能减退和 2 级亚临床甲状腺功能减退。1 级亚临床甲状腺功能减退定义为 TSH 值在参考值上限到 9.9 mIU/L 之间, 而 2 级亚临床甲状腺功能减退 TSH 值则大于 10 mIU/L。1 级亚临床甲状腺功能减退与左心室舒张功能减退和外周血管顺应性下降有关, 2 级亚临床甲状腺功能减退则可引起高脂血症和颈动脉内膜增厚<sup>[32]</sup>。即便是亚临床甲状腺功能减退中病情较轻的 1 级亚临床甲状腺功能减退, 其 TSH 值与冠状动脉病变支数及病变严重程度也呈正相关<sup>[33]</sup>。目前关于无症状亚临床甲状腺功能减退和 1 级亚临床甲状腺功能减退患者能否通过激素替代治疗获益仍存在争

议<sup>[32,34]</sup>。此外, 约 60% 的 1 级亚临床甲状腺功能减退患者 TSH 值在 5 年后降至正常<sup>[32]</sup>, 这提示未来需要更多研究去深入探讨亚临床甲状腺功能减退心血管致病风险机制和干预方案选择、干预阈值设置及潜在收益之间的关系。

#### 3.2 甲状腺激素受体与巨噬细胞炎症反应

TH 可通过基因组和非基因组两种通路影响巨噬细胞功能, 前者指 TH 进入细胞核内与 TR 结合, 后者则指 TH 直接作用于磷脂酰肌醇 3 激酶/Akt 等通路<sup>[35-36]</sup>。TR 包括 TR $\alpha$  和 TR $\beta$  两种, TR $\alpha$  在巨噬细胞中的表达约为 TR $\beta$  的 100 ~ 200 倍<sup>[37]</sup>。甲状腺功能减退时 TH 水平降低, 进而与 TH-TR 结合减少, 这可能影响细胞下游功能表达。

在 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠基础上敲除 TR $\alpha$  后发现早期斑块形成及巨噬细胞胆固醇流出减少、炎症反应加重<sup>[38]</sup>, 提示 TR $\alpha$  可能保护性降低巨噬细胞炎症反应最终抑制动脉粥样硬化进展。体外实验发现, 超生理浓度 TH 可以降低巨噬细胞受到脂多糖 (促进巨噬细胞向 M1 型极化) 刺激后向 M1 型极化的程度<sup>[39]</sup>, 提示 TH 可保护性减少促炎性巨噬细胞, 但暂不清楚 TH-TR 是否在其中发挥作用。与此相反, 体外敲低巨噬细胞 TR $\alpha$  后, 经脂多糖刺激的巨噬细胞 M1 型极化程度减少, 经白细胞介素 4 (促进巨噬细胞向 M2 型极化) 刺激的巨噬细胞 M2 型极化程度增多<sup>[40]</sup>, 提示 TR $\alpha$  可能促进 M1 型巨噬细胞形成。上述结果提示, 目前关于 TR 和巨噬细胞炎症关系的研究结论尚未达成一致, 考虑到巨噬细胞炎症反应在动脉粥样硬化发生发展中的重要地位, 未来需要更多研究去进一步讨论 TR 在甲状腺功能减退相关动脉粥样硬化中的作用。

#### 3.3 甲状腺激素与细胞凋亡、细胞自噬

细胞凋亡是一种高度调控的细胞程序性死亡, 而细胞自噬则是指溶酶体中蛋白质和受损的细胞器的降解。斑块处细胞凋亡、自噬异常对动脉粥样硬化的发生发展有着十分重要的作用<sup>[41]</sup>。

巨噬细胞吞噬 ox-LDL 后转变为巨噬细胞源性泡沫细胞。巨噬细胞源性泡沫细胞自噬功能降低可导致局部炎症加重、纤维帽变薄及不稳定性斑块形成, 最终加速动脉粥样硬化进展。而上调巨噬细胞自噬则有利于减少斑块负担和坏死核心大小<sup>[42]</sup>。此外, 巨噬细胞自噬功能受损可能促进细胞向 M1 型极化<sup>[41]</sup>。而在平滑肌细胞方面, 敲除自噬相关基因 Atg7 可诱导平滑肌细胞早衰, 而衰老平滑肌细胞则通过分泌衰老相关炎症因子加速动脉粥样硬化进展<sup>[41]</sup>。



TH 可以浓度依赖地抑制巨噬细胞源性泡沫细胞衰老及炎症因子分泌,提示甲状腺功能减退可能增加巨噬细胞源性泡沫细胞衰老及炎症因子分泌<sup>[35]</sup>。除此之外,甲状腺功能减退时巨噬细胞中转化生长因子 $\beta$ 活化激酶 1 (transforming growth factor  $\beta$ -activated kinase 1, TAK1) 表达降低,而后者通过降低 TAK1-AMPK-Unc-51 自噬激活激酶 1 通路表达抑制巨噬细胞自噬,最终加速动脉粥样硬化进展<sup>[43]</sup>。不仅如此, TAK1-AMPK 表达降低还通过增强巨噬细胞内炎症反应和脂质合成、降低胆固醇流出和促

进细胞向 M1 型极化等多方面影响动脉粥样硬化<sup>[44-45]</sup>,表明巨噬细胞 TAK1-AMPK 通路在甲状腺功能减退相关动脉粥样硬化中可能发挥重要作用。在哺乳动物甲状腺功能减退合并动脉粥样硬化模型建立早期(约一周)即可观察到血管平滑肌细胞功能紊乱及凋亡增加,而 TH 可能通过与 TR $\alpha$  结合的方式抑制 c-Jun 氨基末端激酶和半胱天冬酶 3 诱导的细胞凋亡,从而发挥抗平滑肌细胞凋亡作用<sup>[46]</sup>。因此,甲状腺功能减退时细胞凋亡及自噬功能异常可能促进动脉粥样硬化进展(图 1)。

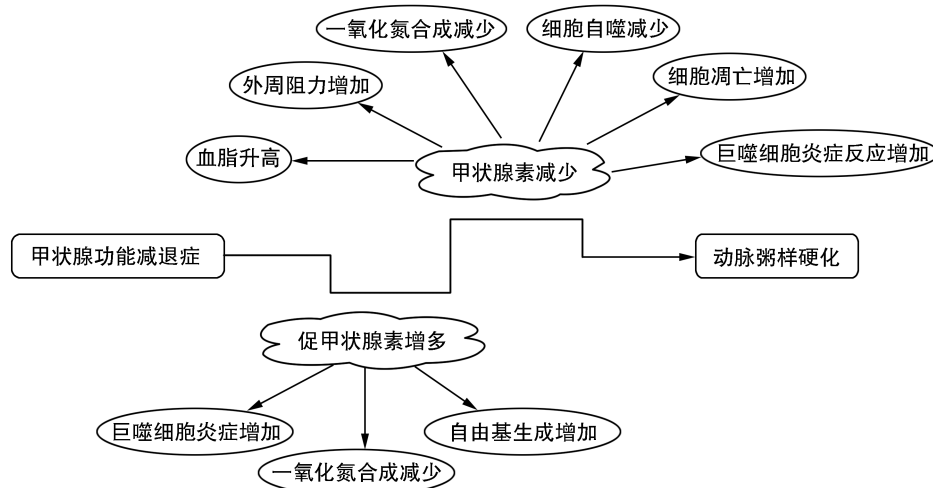


图 1. 甲状腺功能减退症促动脉粥样硬化的机制示意图

Figure 1. Schematic diagram of the atherogenic effects of hypothyroidism

## 4 结 语

甲状腺功能减退在动脉粥样硬化过程中发挥重要作用,除了公认的升高血脂、血压和损伤血管内皮方式以外,还可以通过增加巨噬细胞凋亡及炎症反应和增加平滑肌细胞凋亡等多方面加速动脉粥样硬化的形成,明确甲状腺功能减退相关动脉粥样硬化的机制研究,可以在未来对动脉粥样硬化的发生及靶向治疗提供新思路。

### [参考文献]

- [1] JABBAR A, PINGITORE A, PEARCE S H, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(1): 39-55.
- [2] HAK A E, POLS H A, VISSER T J, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the rotterdam study[J]. Ann Intern Med, 2000, 132(4): 270-278.
- [3] RODONDI N, DEN ELZEN W P, BAUER D C, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality[J]. JAMA, 2010, 304(12): 1365-1374.
- [4] NING Y, CHENG Y J, LIU L J, et al. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A

meta-analysis of 55 cohort studies involving 1 898 314 participants [J]. BMC Med, 2017, 15(1): 21.

- [5] ZHANG M, SARA J D, MATSUZAWA Y, et al. Clinical outcomes of patients with hypothyroidism undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Eur Heart J, 2016, 37(26): 2055-2065.
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 甲状腺功能减退症基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(11): 1022-1028.
- [7] CHAKER L, BIANCO A C, JONKLAAS J, et al. Hypothyroidism [J]. Lancet, 2017, 390(10101): 1550-1562.
- [8] SAMPSON U K, FAZIO S, LINTON M F. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges [J]. Curr Atheroscler Rep, 2012, 14(1): 1-10.
- [9] WONG N D, ZHAO Y, QUEK R G W, et al. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk in statin-treated adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. J Clin Lipidol, 2017, 11(5): 1223-1233.
- [10] AZIZ M, KANDIMALLA Y, MACHAVARAPU A, et al. Effect of thyroxine treatment on carotid intima-media thickness (CIMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (sch): a meta-analysis of clinical trials [J]. J Atheroscler Thromb, 2017, 24(7): 643-659.
- [11] BLUM M R, GENCER B, ADAM L, et al. Impact of thyroid hormone therapy on atherosclerosis in the elderly with subclinical hy-

- pothyroidism; a randomized trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(8): 2988-2997.
- [12] MOOJAART S P, DU PUY R S, STOTT D J, et al. Association between levothyroxine treatment and thyroid-related symptoms among adults aged 80 years and older with subclinical hypothyroidism[J]. *JAMA*, 2019, 322(20): 1-11.
- [13] TAYLOR P N, ALBRECHT D, SCHOLZ A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 301.
- [14] VANDERPUMP M P. The epidemiology of thyroid disease[J]. *Br Med Bull*, 2011, 99: 39-51.
- [15] SHAN Z, CHEN L, LIAN X, et al. Iodine status and prevalence of thyroid disorders after introduction of mandatory universal salt iodization for 16 years in china: a cross-sectional study in 10 cities[J]. *Thyroid*, 2016, 26(8): 1125-1130.
- [16] CAPPOLA A R, DESAI A S, MEDICI M, et al. Thyroid and cardiovascular disease research agenda for enhancing knowledge, prevention, and treatment[J]. *Circulation*, 2019, 29(6): 760-777.
- [17] RITTER M J, AMANO I, HOLLENBERG A N. Thyroid hormone signaling and the liver[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 742-752.
- [18] RAZVI S, JABBAR A, PINGITORE A, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1781-1796.
- [19] FAZAELI M, KHOSHDEL A, SHAFIEPOUR M, et al. The influence of subclinical hypothyroidism on serum lipid profile, PCSK9 levels and CD36 expression on monocytes[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 312-316.
- [20] BONDE Y, BREUER O, LÜTJOHANN D, et al. Thyroid hormone reduces PCSK9 and stimulates bile acid synthesis in humans[J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(11): 2408-2415.
- [21] HURTUBISE J, MCLELLAN K, DURR K, et al. The different facets of dyslipidemia and hypertension in atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(12): 82.
- [22] PIANTANIDA E, GALLO D, VERONESI G, et al. Masked hypertension in newly diagnosed hypothyroidism: a pilot study[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(10): 1131-1138.
- [23] KLEIN I, DANZI S. Thyroid disease and the heart[J]. *Circulation*, 2007, 116(15): 1725-1735.
- [24] NAGASAKI T, INABA M, KUMEDA Y, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(1): 154-158.
- [25] CHEN Z, MARTIN M, LI Z, et al. Endothelial dysfunction: the role of sterol regulatory element-binding protein-induced nod-like receptor family pyrin domain-containing protein 3 inflammasome in atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2014, 25(5): 339-349.
- [26] ZHU J, LIU Y, ZHANG Y, et al. VAMP3 and SNAP23 mediate the disturbed flow-induced endothelial microrna secretion and smooth muscle hyperplasia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(31): 8271-8276.
- [27] TADDEI S, CARACCIO N, VIRDIS A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8): 3731-3737.
- [28] YANG C, LU M, CHEN W, et al. Thyrotropin aggravates atherosclerosis by promoting macrophage inflammation in plaques[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(5): 1182-1198.
- [29] GONG N, GAO C, CHEN X, et al. Endothelial function in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis[J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(11): 691-702.
- [30] 杜海梅, 王娜, 张永莉. 糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退症及其对动脉粥样硬化的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(3): 315-320.
- [31] TIAN L, ZHANG L, LIU J, et al. Effects of tsh on the function of human umbilical vein endothelial cells[J]. *J Mol Endocrinol*, 2014, 52(2): 215-222.
- [32] BIONDI B, CAPPOLA A R, COOPER D S. Subclinical hypothyroidism: a review[J]. *JAMA*, 2019, 322(2): 153-160.
- [33] 杨云潇, 贾一凡, 黄梦玲, 等. 1 级亚临床甲状腺功能减退症促甲状腺激素水平与冠状动脉狭窄程度的相关性研究[J]. *心肺血管病杂志*, 2020, 39(6): 672-675.
- [34] BEKKERING G, AGORITSAS T, LYTUVYN L, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline[J]. *BMJ*, 2019, 365: l2006.
- [35] 宁瑜, 张铭, 杜芸辉, 等. 甲状腺激素对氧化型低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞功能紊乱的影响[J]. *生理学报*, 2018, 70(2): 141-148.
- [36] VAN DER SPEK A H, FLIERS E, BOELEN A. Thyroid hormone metabolism in innate immune cells[J]. *J Endocrinol*, 2017, 232(2): R67-R81.
- [37] VAN DER SPEK A H, FLIERS E, BOELEN A. Thyroid hormone and deiodination in innate immune cells[J]. *Endocrinology*, 2021. DOI: 10.1210/endo/bqaa200.
- [38] BILLON C, CANAPLE L, FLEURY S, et al. TR $\alpha$  protects against atherosclerosis in male mice: identification of a novel anti-inflammatory property for TR $\alpha$  in mice[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(7): 2735-2745.
- [39] ZHU S, WANG Y, LIU H, et al. Thyroxine affects lipopolysaccharide-induced macrophage differentiation and myocardial cell apoptosis via the NF- $\kappa$ B p65 pathway both in vitro and in vivo[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 2098972.
- [40] VAN DER SPEK A H, SUROVTSEVA O V, JIM K K, et al. Regulation of intracellular triiodothyronine is essential for optimal macrophage function[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(5): 2241-2252.
- [41] GROOTAERT M O J, ROTH L, SCHRIJVERS D M, et al. Defective autophagy in atherosclerosis: to die or to senesce[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7687083.
- [42] SERGIN I, EVANS T D, ZHANG X, et al. Exploiting macrophage autophagy-lysosomal biogenesis as a therapy for atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15750.
- [43] YANG Y, JIA Y, NING Y, et al. TAK1-AMPK pathway in macrophages regulates hypothyroid atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020. DOI: 10.1007/s10557-020-06996-w.
- [44] DAY E A, FORD R J, STEINBERG G R. AMPK as a therapeutic target for treating metabolic diseases[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(8): 545-560.
- [45] WANG J, LI Z, GAO L, et al. The regulation effect of AMPK in immune related diseases[J]. *Sci Chin Life Sci*, 2018, 61(5): 523-533.
- [46] WANG P, XU T Y, GUAN Y F, et al. Vascular smooth muscle cell apoptosis is an early trigger for hypothyroid atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(3): 448-459.