

本文引用: 李钰昕, 张志清, 柴欣楼. 甲状腺激素通过交感神经系统对脂肪组织代谢的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(9): 805-810. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.09.010.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-09-0805-06

· 文献综述 ·

甲状腺激素通过交感神经系统对脂肪组织代谢的影响

李钰昕, 张志清, 柴欣楼

(北京中医药大学中医学院药理学教研室, 北京市 100091)

[关键词] 脂肪组织; 甲状腺激素; 交感神经系统; 动脉粥样硬化

[摘要] 脂肪组织在能量储存和代谢方面扮演着重要角色, 与肥胖、高脂血症、动脉粥样硬化等疾病的发生密切相关。脂肪组织的代谢受交感神经系统的调节。甲状腺激素对交感神经系统具有调控作用, 同时也影响脂肪组织的代谢。经典观点认为甲状腺激素对脂肪组织的影响多为外周水平, 而近年来研究表明甲状腺激素也可以在中枢水平影响脂肪组织的代谢。本文就甲状腺激素通过交感神经对脂肪组织代谢的影响进行综述, 探讨甲状腺激素通过交感神经对脂肪组织代谢的调节及其机制。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of thyroid hormone on adipose tissue metabolism through sympathetic nervous system

LI Yuxin, ZHANG Zhiqing, CHAI Xinlou

(Department of Pharmacology, College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China)

[KEY WORDS] adipose tissue; thyroid hormone; sympathetic nervous system; atherosclerosis

[ABSTRACT] Adipose tissue plays an important role in energy storage and metabolism, which is closely related to obesity, hyperlipidemia, atherosclerosis and other diseases. The metabolism of adipose tissue is regulated by the sympathetic nervous system. Thyroid hormone not only regulates the sympathetic nervous system, but also affects the metabolism of adipose tissue. The classical view is that the effect of thyroid hormone on adipose tissue is mostly in peripheral tissue, but recent studies have shown that thyroid hormone can also affect the metabolism of adipose tissue at the central nervous system. This paper reviews the effect of thyroid hormone on adipose tissue metabolism through sympathetic nerve, and discusses the regulation and mechanism of thyroid hormone on adipose tissue metabolism through sympathetic nerve.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种以动脉壁内脂质积聚为特征的动脉炎症性疾病。脂肪组织围绕在大部分脉管系统的血管周围,是血管壁的重要组成部分,可调节血管稳态并影响As的发生与发展^[1]。生理条件下,脂肪组织分泌多种生物活性因子,诱导非颤抖产热和脂肪分解,消耗脂肪组织中多余的脂质。非颤抖产热是指恒温动物体内由骨骼肌以外的代谢过程所产生的热,可消耗脂肪组织中储存的能量。脂肪分解是指脂肪组织中的甘油三酯转换为游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的

过程,可减少脂肪组织中脂质的堆积。病理条件下,脂肪组织消耗脂质的能力下降,同时还会分泌促炎脂肪因子,诱导内皮功能障碍和炎症细胞浸润,在As疾病发展过程中起着至关重要的调节作用^[2]。

哺乳动物(包括人类和小鼠)具有两种截然不同的脂肪:白色脂肪和褐色脂肪。白色脂肪细胞主要存在于白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中,位于皮下和内脏中,围绕腹内器官,如肝脏、胰腺和肠道,以甘油三酯的形式储存能量,过多会导

[收稿日期] 2021-06-30

[修回日期] 2021-12-04

[基金项目] 国家科技重大专项项目(2019ZX09201-004)

[作者简介] 李钰昕,硕士研究生,研究方向为内科系统疾病的中医诊治,E-mail:2191241176@qq.com。通信作者柴欣楼,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为中医药防治心血管疾病,E-mail:mmxin3@126.com。

致肥胖、高脂血症和 2 型糖尿病等^[3]；褐色脂肪细胞主要存在于褐色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 中,位于人类的肩胛骨间、颈背部、腋窝、纵隔区及肾脏周围,与肌肉相似,具有高浓度的线粒体故呈褐色,通过适应性产热燃烧脂肪,同时消耗葡萄糖。值得注意的是褐色脂肪细胞不仅只存在于 BAT,也存在于 WAT 褐变产生的米色脂肪组织 (Beige) 中^[4]。促进 WAT 脂肪分解,BAT 适应性产热以及 WAT 褐变是防治能量过剩所致疾病的重要措施,上述的相关途径均受到交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 的调节^[5]。

下丘脑-垂体-甲状腺轴在机体能量平衡和新陈代谢的调节中起主要作用,甲状腺功能障碍可引起体质量和食欲的变化^[6]。经典观点认为的甲状腺激素 (thyroid hormone, TH),包括三碘甲状腺素 (triiodothyronine, T3) 和甲状腺素 (thyroid hormone, T4),对脂肪组织的大多数生理效应都在外周水平,在外周 TH 不仅可以直接作用于脂肪组织,还可以影响去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 的分泌及脂肪细胞 β -肾上腺素能受体 (β -adrenergic receptor, β -AR) 的表达,调节脂肪组织的代谢^[7]。近年来 TH 通过中枢神经系统对能量代谢的影响日益受到人们的关注^[8]。生理状态下,TH 受到下丘脑室旁核促甲状腺素释放激素 (thyrotrophin releasing hormone, TRH) 的影响,TH 通过血脑屏障及脑脊液进入下丘脑同样会影响 TRH 的分泌^[9]。下丘脑 TH 主要是通过抑制 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)^[10],兴奋 SNS 活性,从而参与脂肪组织代谢的调节。

1 脂肪组织及其代谢途径

1.1 白色脂肪组织

WAT 为单房脂滴,线粒体含量较少,其主要功能是储存能量及脂肪分解。在机体能量不足时,WAT 通过脂肪分解满足机体能量供应。SNS 释放 NE 激活 WAT 上的 β -AR,诱导甘油三酯分解为甘油和 FFA,此过程称之为脂肪分解。在脂肪分解过程中,SNS 是中心控制点,NE 则是控制速率的关键点^[11]。NE 与 WAT 中的 β -AR 结合触发环磷酸腺苷/蛋白激酶 A (cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A, cAMP/PKA) 信号途径,从而使脂肪组织中的激素敏感性甘油三酯脂肪酶 (hormone-sensitive triglyceride lipase, HSL) 和周脂素磷酸化,最

终导致储存的甘油三酯发生脂肪分解^[12] (图 1)。WAT 不仅仅是剩余能量的储存单位,同时也分泌脂肪因子,如瘦素、脂联素等^[13]。WAT 纤维化损伤可上调瘦素基因表达和下调脂联素基因表达,引起 WAT 分泌功能紊乱^[14]。

1.2 褐色脂肪组织

BAT 为多房脂滴,线粒体含量高。BAT 在适应性产热中扮演重要角色,与贯穿线粒体内膜的解耦联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 关系密切。冷刺激激活 SNS 后释放 NE,作用于 β -AR,可以增加 cAMP 水平和 PKA 活性,通过 cAMP/PKA 途径促进 HSL 磷酸化,进而促进脂类分解以释放 FFA^[15]。FFA 解除嘌呤核苷二磷酸和三磷酸对 UCP1 的结构抑制,使 H^+ 绕过 ATP 合酶常用的质子通道,以产热的形式而非 ATP 的方式耗散质子动力^[16]。UCP1 基因近端启动子上有 cAMP 反应元件结合蛋白,同时 PKA 还可以通过 p38 MAPK 激活远端增强子中的活化转录因子 2 (activated transcription factor 2, ATF2),ATF2 与维甲酸 X 受体及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor-coactivator-1 α , PGC-1 α) 形成异三聚体后可以促进 UCP1 转录^[17]。SNS 对 UCP1 表达的调控主要是通过 cAMP/PKA 信号通路产生的^[18],激活 SNS 可以显著增加 UCP1、PGC-1 α 的表达水平^[19] (图 1)。BAT 上的 UCP1 缺失会导致肥胖,而激活 BAT 可改善胰岛素敏感性并具有降血脂作用,BAT 也因此成为肥胖、高脂血症、As 等疾病领域的研究热点之一。

1.3 米色脂肪组织

参与适应性产热的褐色脂肪细胞不仅只局限存在于 BAT 中,还可以由 WAT 中的白色脂肪细胞褐变产生,存在于 Beige 中^[20]。Beige 的形成离不开脂肪褐变,而脂肪褐变的发生依赖于线粒体的生成及 UCP1 表达的增加。线粒体生成受多种转录调控因子的影响,其中 PGC-1 α 是线粒体生成的关键调控因子,PGC-1 α 通过调控核呼吸因子 1 和 2 促进线粒体转录因子 A 的表达,进而调控线粒体 DNA 的转录和复制^[21]。PGC-1 α 还可以通过共激活因子与 UCP1 启动子结合,促进 UCP1 的转录激活。而 PGC-1 α 受到 SNS 的调控,当 SNS 兴奋时,NE 可通过 cAMP/PKA 信号通路激活 p38 MAPK,进而促进 PGC-1 α 磷酸化。此外,由 SNS 活化的 PKA 还可以使 cAMP 反应元件结合蛋白磷酸化,直接诱导 UCP1 和 PGC-1 α 的表达^[22] (图 1)。研究表明,Beige 的生成对降低血浆甘油三酯水平、减少肥胖有积极作

用,可作为治疗脂代谢紊乱的靶标^[23]。

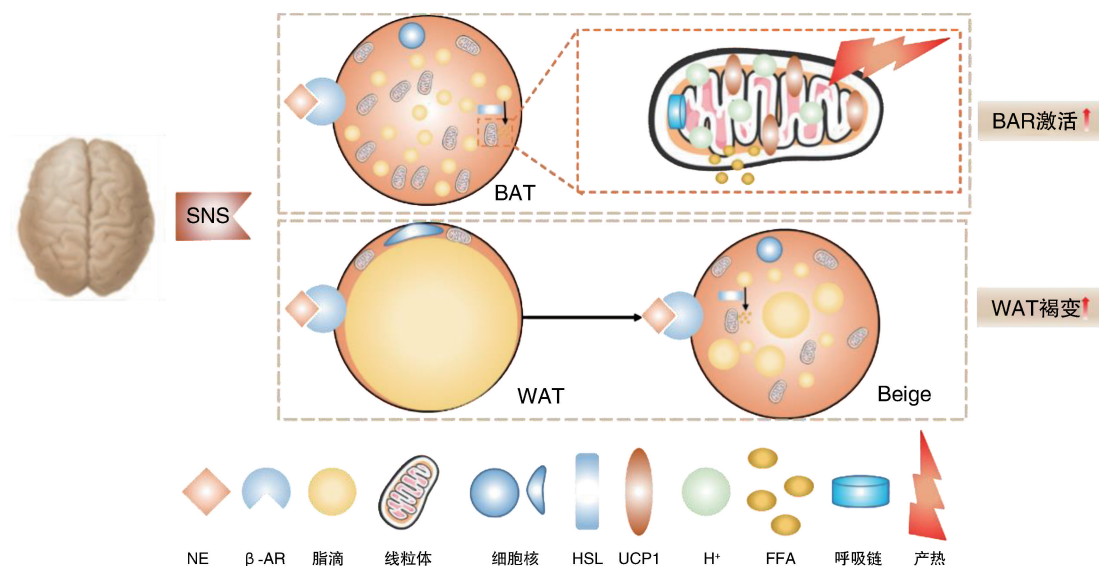


图 1. SNS 介导下的脂肪组织代谢及转化过程

Figure 1. Adipose tissue metabolism and transformation process mediated by SNS

2 外周 TH 通过 SNS/NE/ β 3-AR 对脂肪组织代谢的影响

SNS 在调节哺乳动物对冷暴露的产热反应中起关键作用,可以调控非颤抖产热,非颤抖产热中又以 BAT 的产热量为最大。非颤抖产热主要是由皮肤冷感觉引起,通过冷觉感受器激活 SNS 释放 NE,作用于 β -AR 激活 BAT 而产热^[24]。 β -AR 分为 β 1-AR、 β 2-AR、 β 3-AR 三个亚型,其中与能量代谢密切相关的是 β 3-AR^[25]。 β 3-AR 主要分布于 BAT 和 WAT 中,可以通过激活 BAT、促进 WAT 褐变等途径参与脂肪组织代谢。 β 3-AR 含有 7 个跨膜区,与 β 1-AR、 β 2-AR 不同的是, β 3-AR 既可以与抑制性鸟苷酸结合蛋白 (inhibitory guanosine binding protein, Gi) 偶联,又可以与兴奋性鸟苷酸结合蛋白 (excitatory guanosine binding protein, Gs) 偶联,因此, β 3-AR 有两条信号转导通路,其中 β 3-Gi-cGMP-PKG 主要介导负性肌力调节作用,而 β 3-Gs-cAMP-PKA 则对脂肪代谢有重要作用^[26](图 2)。

TH 在多种外周组织中与 NE 具有协同作用。在临床上,甲状腺功能亢进引起的交感神经兴奋症状也可以被 β -AR 阻滞剂阻断^[27],而甲状腺功能减退则表现为交感神经低兴奋状态^[28]。在动物实验中,T3 外周注射可以增加胎儿 NE 水平,并促进 BAT 的代谢产热,而子宫内 TH 的缺乏则会引起 NE 功能的抑制,导致胎儿 WAT 增生以及 UCP1 表达降

低^[29]。外周 TH 还可以诱导 β -AR 总量增加及其敏感性上升,与甲状腺功能正常的大鼠相比,甲状腺功能亢进大鼠脂肪细胞膜中 β -AR 的数量约增加了 25%^[30];与正常人群相比,甲状腺毒性状态可使 β -AR 的敏感性上升 15 倍^[31]。在受体后水平,TH 可通过增强 cAMP 敏感性使其脂解作用增强^[32](图 2)。

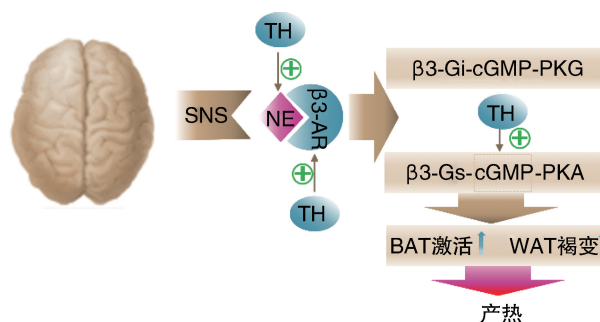


图 2. 外周 TH 通过 SNS/NE/ β 3-AR 对脂肪组织的调节

Figure 2. Peripheral TH regulates adipose tissue through SNS/NE/ β 3-AR

3 中枢 TH 通过 SNS 对脂肪组织代谢的影响

动物实验研究表明,中枢给予 T3 会降低下丘脑 AMPK 活性,同时增加 SNS 活性并上调 BAT 中的产热标志物。临床实践表明,甲状腺功能紊乱的患者主要表现为 TH 水平紊乱、温度感觉异常、交感兴

奋或抑制等,这些症状均受中枢神经系统的调控,分别与下丘脑室旁核、视前区、腹内侧核及背内侧核有着密切的关系^[33]。

下丘脑室旁核含有 TRH 神经元,调控着下丘脑-垂体-甲状腺轴。生理状态下,冷暴露由视前区传入室旁核引起 TRH 分泌,TRH 的激活可以通过脊髓神经元促进 BAT 产热^[33]。同时 TRH 通过下丘脑-垂体-甲状腺轴诱导 TSH 和外周 TH 分泌,促进外周 TH 与 NE 的协同作用。外周 TH 还可以经循环再次进入中枢,通过腹内侧核和背内侧核激活 SNS 促进 BAT 激活及 WAT 褐变,同时也负反馈调节下丘脑-垂体-甲状腺轴,抑制 TRH 分泌,维持机体体温平衡^[34]。视前区可感受机体冷温觉变化,并通过 γ -氨基丁酸能神经元传递给背内侧核和腹内侧核,激活 SNS,调节 BAT 和 WAT 的代谢,以应对机体温度的变化。在视前区快速注射 T3 会导致剂

量依赖性的体温下降^[35],这可能与 T3 对 TRH 的负反馈调节,导致外周 T3 水平下降有关,而视前区中 T3 是否可以通过腹内侧核和背内侧核对 SNS 的激活,以弥补其对下丘脑-垂体-甲状腺轴能量代谢的影响尚未有报道。背内侧核和腹内侧核均可以激活 SNS 来促进 BAT 产热及 WAT 褐变。在腹内侧核注射 T3 会上调 BAT 的热源标志物如 UCP1、PGC-1 等,这可能与 T3 抑制了 AMPK、增强了 SNS 活性有关。另一项研究表明,当 T3 作用于腹内侧核时,可引起 WAT 中 UCP1、PGC1 表达的增加,促进 WAT 褐变,这也是由于 T3 对腹内侧核中 AMPK 的抑制引起的^[36]。对 T3 通过 AMPK 激活 SNS 的进一步研究表明,T3 对腹内侧核中 AMPK 活性的抑制,可以降低腹内侧核内神经酰胺含量,进而降低内质网应激,从而引起 SNS 激活,进一步促进 BAT 激活^[37](图 3)。

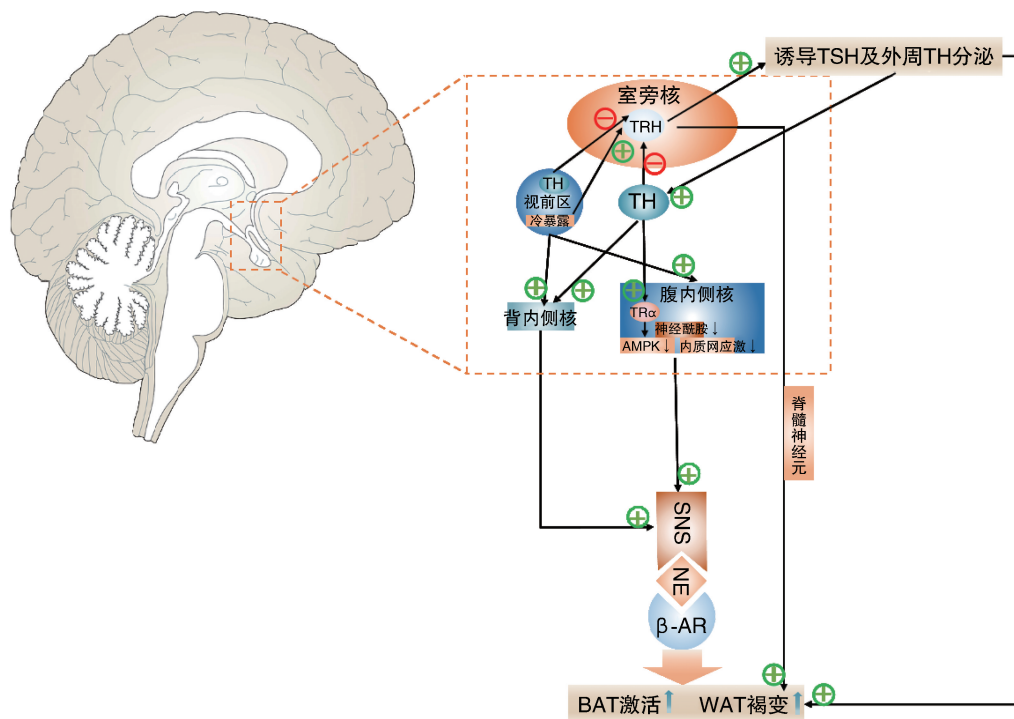


图 3. 中枢 TH 通过 SNS 对脂肪组织代谢的影响

Figure 3. The effect of central TH on fat tissue metabolism through SNS

4 总结与展望

如今越来越多的证据已经证明脂肪组织不再单纯是被动的能量储存库,其在能量代谢方面的重要作用已然成为肥胖、糖尿病、高脂血症等代谢综合征的研究热点^[38]。进一步深入研究 TH 通过 SNS 对脂肪组织代谢的影响,可以为甲状腺功能减退患

者的肥胖、脂代谢异常以及 As 等相关合并症的治疗提供新的防治策略^[39]。

[参考文献]

- [1] 赵战芝,姜志胜. 我国动脉粥样硬化基础研究几个热点领域的新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(8): 645-654.

- ZHAO Z Z, JIANG Z S. Novel progress in the basic research on atherogenesis by domestic investigators[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(8): 645-654.
- [2] QI X Y, QU S L, XIONG W H, et al. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 134.
- [3] LUO L P, LIU M L. Adipose tissue in control of metabolism [J]. *J Endocrinol*, 2016, 231(3): R77-R99.
- [4] KISSIG M, SHAPIRA S N, SEALE P. Brown and Beige adipose thermogenesis[J]. *Cell*, 2016, 166(1): 258.
- [5] WARNER A, MITTAG J. Breaking BAT: can browning create a better white[J]. *J Endocrinol*, 2016, 228(1): R19-R29.
- [6] 赵廷启, 王铁樵. 代谢综合征患者限制摄食后体质量变化与甲状腺激素及代谢指标的关系[J]. *现代实用医学*, 2021, 33(1): 19-22.
- ZHAO T Q, WANG T Q. Relationship between changes of body mass and thyroid hormone and metabolic indexes in patients with metabolic syndrome after food restriction[J]. *Mod Pract Med*, 2021, 33(1): 19-22.
- [7] YAU W W, YEN P M. Thermogenesis in adipose tissue activated by thyroid hormone[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 3020.
- [8] IWEN K A, OELKRUG R, BRABANT G. Effects of thyroid hormones on thermogenesis and energy partitioning [J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 60(3): R157-R170.
- [9] ZHANG Z, BOELEN A, BISSCHOP P H, et al. Hypothalamic effects of thyroid hormone[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 458: 143-148.
- [10] LAGE R, FERNØ J, NOGUEIRAS R, et al. Contribution of adaptive thermogenesis to the hypothalamic regulation of energy balance[J]. *Biochem J*, 2016, 473(22): 4063-4082.
- [11] MESSINA G, VALENZANO A, MOSCATELLI F, et al. Role of autonomic nervous system and orexinergic system on adipose tissue[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 137.
- [12] GEERLING J J, BOON M R, KOOIJMAN S, et al. Sympathetic nervous system control of triglyceride metabolism; novel concepts derived from recent studies [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(2): 180-189.
- [13] ZHU Q, GLAZIER B J, HINKEL B C, et al. Neuroendocrine regulation of energy metabolism involving different types of adipose tissues [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2707.
- [14] GRUZDEVA O V, AKBASHEVA O E, DYLEVA Y A, et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2017, 163(5): 608-611.
- [15] LIU F, XIAO Y, JI X L, et al. The cAMP-PKA pathway-mediated fat mobilization is required for cold tolerance in *C. elegans*[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 638.
- [16] CRICHTON P G, LEE Y, KUNJI E R. The molecular features of uncoupling protein 1 support a conventional mitochondrial carrier-like mechanism[J]. *Biochimie*, 2017, 134: 35-50.
- [17] BETZ M J, ENERBÄCK S. Human brown adipose tissue: what we have learned so far [J]. *Diabetes*, 2015, 64(7): 2352-2360.
- [18] VILLARROYA F, PEYROU M, GIRALT M. Transcriptional regulation of the uncoupling protein-1 gene [J]. *Biochimie*, 2017, 134: 86-92.
- [19] KIM M, GOTO T, YU R, et al. Fish oil intake induces UCP1 upregulation in brown and white adipose tissue via the sympathetic nervous system [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18013.
- [20] SANCHEZ-GURMACHES J, HUNG C M, GUERTIN D. Emerging complexities in adipocyte origins and identity [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(5): 313-326.
- [21] 林翠, 秦虹. 线粒体质量控制与米色脂肪之间的关系 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, 37(3): 316-320.
- LIN C, QIN H. The relationship between mitochondrial quality control and beige adipocytes [J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2021, 37(3): 316-320.
- [22] 蔡根响, 景欣悦. 米色脂肪: 一种新型的产热脂肪 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2017, 33(2): 116-121.
- CAN G X, JING X Y. Beige adipocyte: a novel thermogenic adipocyte [J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2017, 33(2): 116-121.
- [23] BERBÉE J P, BOON M R, KHEDOE P J, et al. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 1-11.
- [24] FISCHER K, RUIZ H H, JHUN K, et al. Alternatively activated macrophages do not synthesize catecholamines or contribute to adipose tissue adaptive thermogenesis [J]. *Nat Med*, 2017, 23(5): 623-630.
- [25] 张梓桑, 张薪茹, 李光宇, 等. β_3 肾上腺素受体与心血管疾病相关性的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(2): 207-212.
- ZHANG Z S, ZHANG X R, LI G Y, et al. Research progress of the relationship between β_3 -adrenoceptor and cardiovascular diseases [J]. *Chin J Arterioscler*, 2018, 26(2): 207-212.
- [26] 王苑颖, 蒋伊雯, 刘雪娇, 等. 性别因素对 β_3 肾上腺素受体的表达和功能影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(5): 544-545.
- ZHANG Y Y, JIANG Y W, LIU X J, et al. Gender

- factor pair $\beta 3$ expression and function of adrenoceptor [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2019, 21(5): 544-545.
- [27] 李淡文. β 受体阻滞剂治疗甲亢性心脏病心力衰竭的效果[J]. *中国处方药*, 2020, 18(5): 68-69.
- LI D W. Effect of β -blockers in treating hyperthyroid heart disease and heart failure [J]. *J China Prescrip Drug*, 2020, 18(5): 68-69.
- [28] 程丽秋. 老年人甲亢与甲减的诊治研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(80): 207-208.
- CHENG L Q. Diagnosis and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism in the elderly [J]. *Digest World Latest Med Inf*, 2016, 16(80): 207-208.
- [29] HARRIS S E, DE BLASIO M J, ZHAO X, et al. Thyroid deficiency before birth alters the adipose transcriptome to promote overgrowth of white adipose tissue and impair thermogenic capacity[J]. *Thyroid*, 2020, 30(6): 794-805.
- [30] WAHRENBERG H, WENNLUND A, ARNER P. Adrenergic regulation of lipolysis in fat cells from hyperthyroid and hypothyroid patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78(4): 898-903.
- [31] HELLSTRÖM L, WAHRENBERG H, REYNISDOTTIR S, et al. Catecholamine-induced adipocyte lipolysis in human hyperthyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(1): 159-166.
- [32] RUBIO A, RAASMAJA A, SILVA J E. Thyroid hormone and norepinephrine signaling in brown adipose tissue. II: differential effects of thyroid hormone on beta 3-adrenergic receptors in brown and white adipose tissue[J]. *Endocrinology*, 1995, 136(8): 3277-3284.
- [33] ZHANG Z, BOELEN A, BISSCHOP P H, et al. Hypothalamic effects of thyroid hormone[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 458: 143-148.
- [34] ZHAO Z D, YANG W Z, GAO C, et al. A hypothalamic circuit that controls body temperature[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(8): 2042-2047.
- [35] MOFFETT S X, GIANNOPOULOS P F, JAMES T D, et al. Effects of acute microinjections of thyroid hormone to the preoptic region of hypothyroid adult male rats on sleep, motor activity and body temperature[J]. *Brain Res*, 2013, 1516: 55-65.
- [36] MARTÍNEZ-SÁNCHEZ N, MORENO-NAVARRETE J M, CONTRERAS C, et al. Thyroid hormones induce browning of white fat[J]. *J Endocrinol*, 2017, 232(2): 351-362.
- [37] MARTÍNEZ-SÁNCHEZ N, SEOANE-COLLAZO P, CONTRERAS C, et al. Hypothalamic AMPK-ER Stress-JNK1 axis mediates the central actions of thyroid hormones on energy balance[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 212-229.
- [38] LIN A, DEY D, WONG D, et al. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis: from biology to imaging phenotyping[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(12): 47.
- [39] 杨云潇, 张 铭. 甲状腺功能减退症与动脉粥样硬化的研究新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(6): 489-493.
- YANG Y X. Research progress of hypothyroidism and atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(6): 489-493.
- (此文编辑 文玉珊)