

# 亚临床甲状腺功能减退症与 心血管疾病血栓形成 相关性研究进展

侯丽媛<sup>1</sup>, 国伟<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁市第一人民医院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年8月5日; 录用日期: 2022年8月28日; 发布日期: 2022年9月6日

## 摘要

甲状腺功能与机体能量代谢和生长发育密切相关, 并与多种心血管活动紧密相关。近年来的研究表明, 甲状腺功能障碍患者的外周血抗凝指标存在明显异常, 而凝血性能的改变与心血管疾病的发生发展有一定的相关性。亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)是介于临床甲减和正常人之间的过渡状态, 目前对于不同程度SCH患者与心血管疾病血栓形成的相关性研究存在争议。本文就亚临床甲减与血栓形成的机制、冠心病危险因素的相关性及预后等最新进展做一综述。

## 关键词

亚临床甲状腺减退症, 血栓, 冠心病, 心血管疾病, 相关性

## Research Progress on the Correlation between Subclinical Hypothyroidism and Thrombosis of Cardiovascular Disease

Liyuan Hou<sup>1</sup>, Wei Guo<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Jining Medical College, Jining Shandong

<sup>2</sup>The First People's Hospital of Jining City, Jining Shandong

\*通讯作者。

文章引用: 侯丽媛, 国伟. 心血管疾病血栓形成相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9): 8170-8177.  
DOI: 10.12677/acm.2022.1291177

## Abstract

Thyroid function is closely related to the body's energy metabolism, growth and development, and is closely related to a variety of cardiovascular activities. Studies in recent years have shown that there are obvious abnormalities in peripheral blood anticoagulation indexes in patients with thyroid dysfunction, and the changes in coagulation properties are related to the occurrence and development of cardiovascular diseases. Subclinical hypothyroidism (SCH) is a transitional state between clinical hypothyroidism and normal individuals. At present, there is controversy about the relationship between patients with different degrees of SCH and thrombosis of cardiovascular disease. This article reviews the latest progress in the mechanism of subclinical hypothyroidism and thrombosis, and the correlation between coronary heart disease risk factors and prognosis.

## Keywords

Subclinical Hypothyroidism, Thrombosis, Coronary Heart Disease, Cardiovascular Disease, Relevance

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

SCH 是一种常见的临床代谢性疾病, 表现为促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)升高, 而血清游离三碘甲状腺原氨酸(free Triiodothyronine, FT3)、血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)仍在正常范围内[1]。甲状腺功能与机体能量代谢和生长发育密切相关, 并与多种心血管活动紧密相关[2]。大量临床研究显示, SCH 与心血管事件的发生发展有关[3]。SCH 发病隐匿, 症状轻微或模糊, 甚至没有症状, 诊断主要依赖于实验室检查结果, 故经常容易漏诊。据相关文献报道, 成年人的患病率在 4%~10%之间, 尤其以女性多见[4]。有些研究发现, 年龄在 55 岁以上的女性中, 大约有 10% 患有无症状性亚临床甲状腺功能减退[2]。即便甲状腺有关激素水平发生微小的变化也会对心血管系统产生不可忽视的影响[4]。甲状腺激素分泌的减少可能会引起高血压, 血液高凝和血脂升高[5], 继而引起血管内皮受损和脂质沉积等病理改变。SCH 与动脉粥样硬化斑块发生发展、血脂代谢异常、血管内皮功能失调等有关, 增加了心血管病的风险和死亡率[6] [7] [8] [9]。近几年的研究显示, 外周血抗凝指数对甲状腺功能失调病人的外周血抗凝有显著的异常[10] [11], 而血液凝固特性的变化与心血管疾病的发生发展有相应的联系。

## 2. 亚临床甲状腺功能减退症影响血栓形成的机制

目前, 亚临床甲状腺功能减退症对血栓的形成机理主要有以下几个方面: 1) 机体血管内皮功能障碍: 内皮素-1 (ET-1)、血管性血友病因子(vWF)等是反映血管内皮损害的重要指标, 导致血管舒缩功能异常。2) 血流缓慢或停滞: 血管收缩功能降低, 弹性下降, 血管腔出现狭窄等。3) 血液的高凝状态: 纤溶系统的紊乱、凝血抗凝机制异常以及凝血物质(血小板、血脂、凝血因子)的增多。SCH 与以上各种因子之间的联系会加剧, 从而对凝血和血栓产生更多的影响。

## 2.1. 亚临床甲状腺功能减退与血管内皮功能的相关性

甲状腺激素对血管的作用往往会造成血管的舒缩能力下降,降低血管阻力,维持正常的动脉重建。亚临床甲状腺功能减退似乎与内皮功能障碍密切相关[12]。促甲状腺激素水平升高在血管内皮功能障碍的发生发展中起着关键作用[8]。亚临床甲状腺功能减退时,TSH的升高会影响内皮细胞合成及分泌血管活性物质来局部调节血管,内皮细胞会分泌血管舒张物质(例如一氧化氮、前列环素及内皮衍生的超极化因子)以及使血管收缩的物质(例如ET-1、纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1))影响血管的调节。然而当血管内皮细胞由于各种原因受损时,上述的平衡则被打破,从而导致血管舒缩异常、凝血功能异常、诱导血栓的形成等[13]。Taddei等[14]分析了血管内皮细胞功能在SCH患者与甲状腺功能正常人中有显著差异,结果表明,SCH患者的内皮依赖性血管舒张功能明显降低,且与血清TSH水平呈负向关系。杨娜等[6]研究发现SCH合并冠心病患者的血清TSH水平与ET-1呈显著正相关性,与一氧化氮和血流介导的血管舒张功能呈明显负相关性。

## 2.2. 亚临床甲状腺功能减退与凝血功能、纤溶系统的相关性

甲状腺激素和受体之间的相互作用,会影响到机体的凝血系统。甲状腺激素通过改变纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体、PAI-1、VWF以及凝血酶激活的纤溶抑制物(TAFI)来调节凝血与纤溶之间的平衡。胡静涛等[15]研究发现,SCH影响了凝血和纤溶间平衡,抗凝血酶活性下降,纤溶酶、Fib活性增强,血液高凝,使血栓发生的风险增加。PAI-1是纤溶系统的重要调控因素[16][17],PAI-1具有调节血酶激酶功能,其水平增加,不但可以减少人体的纤溶活性,而且还可以引起纤维蛋白的不再溶解,使血液凝固,与动脉血栓的发生与再发密切相关。郑歌等[18]研究结果显示,重度SCH患者(TSH $\geq$ 10.00 mU/L)血浆中的PAI-1增加,表示重度SCH患者的纤溶活性较前降低,血栓容易形成。Fib是一种急性时相蛋白,内皮细胞可直接被破坏吸附在红细胞表面或沉积于血管壁,增加动脉血栓的发生率,加速了动脉粥样硬化[19]。郑歌等[18]的研究发现,重度SCH组病人的Fib水平比轻度SCH组和对照组高。Muller等[20]研究表明SCH患者VII抗原在血液中浓度增加,提示激活的VII因子存在于血液中,尤其当TSH $>$ 6  $\mu$ IU/mL时更加明显,血液处于高凝状态,从而促进血栓形成。国外Rodondi N等[21]研究证实,SCH合并冠心病会导致病人的凝血机能异常,造成凝血酶原时间、部分活化凝血活酶时间显著缩短,进而导致内源性和外源性凝血途径激活,因此这些患者具有较高的凝血状态。殷小红[22]等人发现,不同严重程度SCH患者的凝血指标水平存在差异,重度SCH患者血液呈现高凝状态,并且血栓形成的风险增加。结果表明,亚甲减患者凝血功能改变对心血管疾病的产生起着重要的作用。

## 2.3. 亚临床甲状腺功能减退与血小板功能的相关性

血液中血小板的活化和聚集是冠心病发生的重要病理生理机制。可以判断血小板被活化的一些指标[23]包括血小板平均体积(MPV)以及血小板分布宽度(PDW)。Coceani M等[24]研究显示,亚甲减患者PDW和MPV值较正常对照组更高,证明SCH患者的血小板更容易被激活,血栓形成的风险明显增加,王旭东[25]及马冰[26]等研究结果与上述文献相符合。多项研究发现,SCH患者血流阻力高,直接可以说明形成血栓的可能性更高,而且血管内皮细胞损伤的程度更强,血小板异常激活的状态更加显著[27][28][29]。近来另有国内外学者研究发现,亚临床甲状腺功能减退时患者血小板计数减少、聚集和凝集,Fib升高,因子VII水平和活性及PAI-1下降;其次,由于脂质的沉积使得血小板粘附到了受损的血管内皮上面,这会导致大量的血小板被激活、破坏、消耗,从而进一步刺激了骨髓造血功能的代偿性增生,产生了体积更大的大量新生血小板,其含有较多的致密颗粒,可以释放更多的生物活性物质,所以粘附、聚集功

能较前增强, 更容易促进血栓形成[30] [31], 也更易发生心血管疾病。

### 3. 亚临床甲状腺功能减退与冠心病血栓形成的相关性

冠心病发生的初始阶段主要是冠状动脉的内皮受损。血管内皮受各种因素受损时可使冠状动脉血管收缩, 促进凝血因子活动, 血小板活化, 引起血管内血栓的形成, 是冠心病发生、加重的重要因素。有研究发现, SCH 患者的内皮依赖性血管舒张功能显著比甲状腺功能正常组低, 且内皮依赖性血管舒张和 TSH 程度呈负相关[32], 因此, 亚临床甲状腺功能减退可引起血管内皮功能障碍, 影响血管局部调节, 进一步导致了冠状动脉粥样硬化的发生发展。权晓慧等[33]研究证明, SCH 可导致冠心病患者血管内皮紊乱, 促进动脉粥样硬化的发展, 增加了冠心病患者心血管风险。李彦博等[34]发现冠心病患者血小板消耗增加、MPV 增高。MPV 升高即血液中大体积血小板比例增高, 大体积的血小板更年轻, 在代谢和功能上更活跃, 辅酶 I、辅酶 II、血小板 III 因子、糖原的含量增加, 黏附力及聚集性增强, 血栓更易形成。

### 4. 亚临床甲状腺功能减退与冠心病危险因素的相关性

#### 4.1. 亚临床甲状腺功能减退与高同型半胱氨酸相关性

一些研究表明, 血清同型半胱氨酸(HCY)是心血管疾病的独立危险因素[35]。HCY 是一种含巯基的氨基酸, 可以在一定程度上反映血管内皮损伤, 它可通过促进氧自由基和过氧化氢的产生而损害血管内皮, 导致内皮细胞功能障碍, 促使了动脉平滑肌细胞的增殖、迁移, 同时活化血小板, 最终引发动脉硬化[36]的发生及血栓的形成[37]。王文斌等[38]研究的 SCH 患者中, 结果发现其 TSH 和 HCY 之间有着显著正相关关系。申慧敏等[39]研究结果显示, 治疗前的 SCH 患者 FT3、FT4 水平明显比治疗后患者及健康对照组要低, 而治疗后 TSH、HCY 水平高于研究组及对照组, 证实 HCY 与 FT3、FT4 呈负相关, 与 TSH 呈正相关, 由此可知, 随着甲状腺功能的恢复, 可有效改善 SCH 患者血清 TSH、HCY、FT3、FT4 水平的变化。钟善传等[40]研究发现, HCY 升高对血管内皮细胞产生明显的损伤, 并且对一氧化氮合成酶产生严重抑制作用, 使血管内皮中含有的血管舒张因子数量较前减少, 导致内皮细胞出现不同程度功能紊乱, 从而使纤维蛋白酶产生过多、血小板聚集速度加快, 促使形成血栓、心血管疾病发生的风险率增高。黄绵清[41]的研究进一步显示, SCH 伴冠心病患者 HCY 水平比对照组明显升高, 且血管硬化病变严重程度与 HCY 水平呈正相关, 提示 SCH 可能是通过改变 HCY 水平, 从而促使动脉硬化和冠心病的发生发展。

#### 4.2. 亚临床甲状腺功能减退与高血压的相关性

高血压显著增高了血管壁的压力, 使动脉内膜过度拉伸并受损, 导致血管变性, 引起炎症反应, 最终使内膜上的纤维增生、促进动脉血管斑块的沉积并增加冠心病的风险。T3 及 T4 对冠状动脉有明显的直接影响, 它们改变血管平滑肌细胞和血管张力, 从而增加收缩压[42]。已有的研究结果显示, 亚临床甲状腺功能减退会导致动脉硬化使血管弹性下降、周围血管阻力增加, 进而致使高血压发生[43]。Yao K 等[44]系统地回顾了 SCH 与颈动脉内膜中层厚度和肱动脉血流介导的血管舒张的相关性, 共有 27 项临床研究, 他们的最终结果显示亚临床甲减可以增加颈动脉内膜中层厚度, 同时减少肱动脉血流介导的血管舒张。这表明 SCH 与动脉僵硬增加、血管内皮功能受损和外周总外周阻力增加有关, 均可引致血压上升。此外, 在 SCH 的存在下, 肾内血管发生收缩, 肾血流量减少, 肾小球滤过率下降, 机体的内环境平衡被破坏, 最终引起血压升高。上述情况出现血管弹性下降及血管阻力升高时, 导致血液淤滞或缓慢, 继而可能引起血栓形成。SCH 可作为高血压的一项独立危险因素, 给予 TSH  $\geq 10 \mu\text{IU/mL}$  的 SCH 患者临床干预后, 对血压的减低、动脉粥样硬化进展的延缓具有一定的意义[45]。



### 4.3. 亚临床甲状腺功能减退与高血脂的相关性

血脂代谢紊乱是冠心病其中的一项危险因素, 血管病变的严重程度与血脂代谢异常呈正相关。甲状腺激素在血脂稳态中起重要作用, 对心脏功能和外周血管系统的调节有重要意义。T3 及 T4 改变了新陈代谢状况, 增加了脂质的代谢[46]。有研究发现, 亚临床甲减合并冠心病患者的甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)水平均高于单纯的冠心病患者[40]。甲状腺激素调节脂肪的合成、转运和降解[47], 还可以增加骨骼肌脂蛋白酯酶的活性, 加速血清 TG 清除并促进了 TC 产生胆汁酸, 胰高血糖素和儿茶酚胺在组织中的敏感性相应增加, 进一步促进了机体脂质的分解, 当亚临床甲状腺功能减退时, 上述功能的减弱最终会使血脂水平升高[48]。Chin KY 等[49]研究发现, SCH 可诱使血清中脂肪含量上升, 血液粘稠度增加, 血流速度变慢, 血液中 Fib 与血小板更易粘连, 导致血栓形成。同时, 血脂代谢紊乱又是血管内皮功能障碍和动脉斑块形成的重要危险因素, 提示 SCH 可能导致冠心病的进展和加重。有研究表明冠心病合并 SCH 组的 TG、TC、低密度脂蛋白(VLDL)高于甲状腺功能正常的冠心病组患者[50] [51], 高密度脂蛋白(HDL)却低于甲功正常的冠心病组患者, 此外, TSH 与 TG、TC、VLDL 呈正相关性, 与 HDL 呈负相关性[52], 提示亚临床甲减可能是通过引起血脂的异常从而促进冠心病的发生发展。

### 5. 亚临床甲状腺功能减退与心血管风险及预后相关性

冠心病危险因素有很多, 包括年龄、高血压、高脂血症、吸烟、高同型半胱氨酸血症、子痫前期、不健康饮食、个人压力大等, 近年来, 甲状腺功能减退患者的甲状腺激素水平的变化与冠心病之间的紧密联系日益受到重视。目前的研究发现, SCH 与心血管疾病的死亡风险增加有关, 尤其在 TSH 高于 10 mIU/L 的患者[4] [53]。一项纳入 4748 例急性心肌梗死后行急诊介入治疗患者的研究, 经过随访显示, TSH 升高与此类患者术后预后不良紧密相关, 是急性心肌梗死患者全因死亡的一个重要预测因子[54]。最近一项队列研究对 9020 例成年人进行评估 SCH 与总体死亡率之间的关系, 分析估计心血管疾病在亚临床甲状腺功能减退和全因死亡率之间的相关性中占 14.3% [55]。国内曾祥川等[56]研究发现, SCH 可以增加急性冠脉综合征患者的预后风险, 血清 TSH 的水平程度可作为急性冠脉综合征患者不良预后的一项预测指标。Zhou XZ [57]的研究发现, 严重的 SCH, 与冠状动脉非钙化斑块相关, 它是一种不稳定且脆弱的斑块类型, 可导致主要的不良心血管事件。Rosário 等[58]研究结果表明, 年龄  $\leq 65$  岁且持续性 SCH (至少 5 年)、TSH 水平在 7 mIU/L 至 10 mIU/L 之间的女性患冠心病的风险更高。在 TSH  $> 10$  mIU/L 的人群中, SCH 与心血管事件及全因死亡相关这一风险的关联性更强, 因此对此类患者进行适当的干预极有可能增加患者的他们的远期获益。

尽管有大量的证据证明 SCH 是冠心病的一项独立危险因素, 但仍有许多截然相反的看法。Hyland 等[59]研究发现, 679 例的且年龄  $> 65$  岁未服用甲状腺制剂的持续性 SCH 患者中, 对心血管事件死亡的风险进行了 10 年的调查, 结果表明: 持续 SCH 与心血管事件死亡的发生之间没有显著的关联, 进一步按 TSH 水平划分, 仍然没有证据表明 SCH 会导致心血管疾病的风险的增加, 故得出了 SCH 与冠心病无显著相关性的结论。Legrys 等[60]研究了绝经期妇女的 SCH 与心肌梗死(3663 例)之间的关系, 发现二者之间并没有相关性。Moutzouri [61]等研究表明, SCH 与心血管事件、死亡率或房颤进展无关, 老年房颤患者和 SCH 并没有增加心血管事件的风险, 因而推断 SCH 和心血管事件之间无任何显著的联系。

目前, 对于不同程度 SCH 患者血栓的形成存在争议, 需要通过更多的临床试验检测不同程度 SCH 患者血栓形成的各项检验指标及其相关的危险因素, 可以评估潜在血栓的形成及合并其他疾病的风险, 进而避免血栓栓塞事件及其他严重事件的发生。TSH 的水平变化还受诸多因素的影响, 如性别、年龄、血糖等因素, 因此 TSH 对心血管系统疾病的作用机制有待进一步探索, 防治血栓栓塞事件的发生与进展,

为心血管疾病的防治提供策略。

## 基金项目

山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS474)。

## 参考文献

- [1] Floriani, C., Gencer, B., Collet, T.H. and Rodondi, N. (2018) Subclinical Thyroid Dysfunction and Cardiovascular Diseases: 2016 Update. *European Heart Journal*, **39**, 503-507. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx050>
- [2] Jabbar, A., Pingitore, A., Pearce, S.H., Zaman, A., Iervasi, G. and Razvi, S. (2017) Thyroid Hormones and Cardiovascular Disease. *Nature Reviews Cardiology*, **14**, 39-55. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.174>
- [3] Moon, S., Kim, M.J., Yu, J.M., Yoo, H.J. and Park, Y.J. (2018) Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Thyroid*, **28**, 1101-1110. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0414>
- [4] Manolis, A.A., Manolis, T.A., Melita, H. and Manolis, A.S. (2020) Subclinical Thyroid Dysfunction and Cardiovascular Consequences: An Alarming Wake-Up Call? *Trends in Cardiovascular Medicine*, **30**, 57-69. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.02.011>
- [5] Bano, A., Chaker, L., Mattace-Raso, F.U.S., et al. (2017) Thyroid Function and the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Morbidity and Mortality: The Rotterdam Study. *Circulation Research*, **121**, 1392-1400. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311603>
- [6] 杨娜, 梁文龙, 谢会娟. 亚临床甲减对冠心病患者脂质代谢、斑块稳定性及内皮功能损伤的影响[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(3): 547-551.
- [7] Spartalis, M., Spartalis, E., Athanasiou, A., et al. (2020) The Role of the Endothelium in Premature Atherosclerosis: Molecular Mechanisms. *Current Medicinal Chemistry*, **27**, 1041-1051. <https://doi.org/10.2174/0929867326666190911141951>
- [8] Gong, N., Gao, C., Chen, X., Fang, Y. and Tian, L. (2019) Endothelial Function in Patients with Subclinical Hypothyroidism: A Meta-Analysis. *Hormone and Metabolic Research*, **51**, 691-702. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9564>
- [9] Molinaro, S., Iervasi, G., Lorenzoni, V., et al. (2012) Persistence of Mortality Risk in Patients with Acute Cardiac Diseases and Mild Thyroid Dysfunction. *The American Journal of the Medical Sciences*, **343**, 65-70. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31822846bd>
- [10] Marongiu, F., Cauli, C. and Mariotti, S. (2004) Thyroid, Hemostasis and Thrombosis. *Journal of Endocrinological Investigation*, **27**, 1065-1071. <https://doi.org/10.1007/BF03345311>
- [11] Squizzato, A., Romualdi, E., Buller, H.R. and Gerdes, V.E. (2007) Clinical Review: Thyroid Dysfunction and Effects on Coagulation and Fibrinolysis: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 2415-2420. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0199>
- [12] Cai, P., Peng, Y., Chen, Y., Wang, Y. and Wang, X. (2021) Blood Pressure Characteristics of Subclinical Hypothyroidism: An Observation Study Combined with Office Blood Pressure and 24-h Ambulatory Blood Pressure. *Journal of Hypertension*, **39**, 453-460. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002655>
- [13] Lu, M., Yang, C.B., Gao, L. and Zhao, J.J. (2015) Mechanism of Subclinical Hypothyroidism Accelerating Endothelial Dysfunction (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **9**, 3-10. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2037>
- [14] Taddei, S., Caraccio, N., Virdis, A., et al. (2003) Impaired Endothelium-Dependent Vasodilatation in Subclinical Hypothyroidism: Beneficial Effect of Levothyroxine Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **88**, 3731-3737. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030039>
- [15] 胡静涛, 张小丽. CAHD 合并亚临床甲状腺功能减退症 30 例临床分析[J]. 转化医学电子杂志, 2014, 1(2): 51-52.
- [16] 薛乐, 闫晓琴, 王秋艳. 大量输血患者凝血功能和纤溶系统指标变化及临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(10): 1343-1346.
- [17] 张卫星. 亚临床甲状腺功能减退与 2 型糖尿病大血管并发症的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- [18] 郑歌, 马子坤, 林博, 韩冉, 寿好长. 不同程度亚临床甲状腺功能减退症患者凝血和纤溶相关指标变化及其临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(7): 653-656.
- [19] 阮梦瑶, 赵国安. 纤维蛋白原与心血管疾病的相关性研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(5): 494-497.
- [20] Muller, B., Tsakiris, D.A., Roth, C.B., Guglielmetti, M., Staub, J.J. and Marbet, G.A. (2001) Haemostatic Profile in

- Hypothyroidism as Potential Risk Factor for Vascular or Thrombotic Disease. *European Journal of Clinical Investigation*, **31**, 131-137. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00777.x>
- [21] Rodondi, N., den Elzen, W.P., Baucr, D.C., *et al.* (2010) Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *JAMA*, **304**, 1365-1374. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1361>
- [22] 殷小红, 马卫国, 谢传庆, 王芬芬, 李亚. 凝血相关指标与亚临床甲状腺功能减退症患者病情的关系[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(5): 804-805.
- [23] 王哲, 郭瑾, 秦纲, 吕吉元. 平均血小板体积与心血管疾病[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(9): 1578-1581.
- [24] Coceani, M., Molinaro, S., Scalse, M., *et al.* (2011) Thyroid Hormone, Amiodarone Therapy, and Prognosis in Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of Endocrinological Investigation*, **34**, e144-e148. <https://doi.org/10.1007/BF03346723>
- [25] 王旭东, 李哲, 贾永平. 亚临床甲状腺功能减退症与冠心病的相关关系研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(1): 55-57.
- [26] 马冰, 孙玉芹. 冠心病合并亚临床甲状腺功能减退症相关因素分析[J]. 吉林医药学院学报, 2020, 41(2): 89-92.
- [27] 国杨, 徐予, 唐熠达, 等. 冠心病合并房颤患者的甲状腺激素水平变化及临床意义[J]. 中国循环杂志, 2013, 5(1): 133-134.
- [28] 杨丽萍, 赵谷天, 陈宗宁, 茶丽珠, 赵渊. 冠心病合并房颤患者的甲状腺激素水平变化及其机制探讨[J]. 西部医学, 2016, 28(10): 1386-1388, 1392.
- [29] Tu, Y.P., Lei, M.J., Wu, X.H., *et al.* (2011) Influence of Subclinical Hypothyroidism on Blood Nitric Oxide and C-Reactive Protein in Patients with Coronary Heart Disease. *Clinical Focus*, **26**, 491-493.
- [30] Ordookhani, A. and Burman, K.D. (2017) Hemostasis in Hypothyroidism and Autoimmune Thyroid Disorders. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, **15**, e42649. <https://doi.org/10.5812/ijem.42649>
- [31] 高芳, 张云娜, 赵乃蕊, 李翠柳, 杨馨鑫. 不同程度亚临床甲状腺功能减退症患者止血相关指标变化的研究[J]. 检验医学, 2018, 33(2): 110-114.
- [32] Caracero, N., Virdis, A., *et al.* (2000) Subclinical Hypothyroid Patients Are Characterized by Endothelial Dysfunction Caused by an Impairment in the L-arginine Nitric Oxide Pathway (Abstract). *Endocrine Journal*, **47**, 225.
- [33] 权晓慧, 王聪霞, 张春艳, 等. 冠心病合并亚临床甲减患者冠状动脉狭窄程度与内皮功能损伤的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(4): 471-474.
- [34] 李彦博. 冠心病合并糖尿病患者血小板参数与炎症反应的相关性研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2012.
- [35] Veeranna, V., Zalawadiya, S.K., Niraj, A., *et al.* (2011) Homocysteine and Reclassification of Cardiovascular Disease Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, **58**, 1025-1033. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.028>
- [36] Turhan, S., Sezer, S., Erden, G., *et al.* (2008) Plasma Homocysteine Concentrations and Serum Lipid Profile as Atherosclerotic Risk Factors in Subclinical Hypothyroidism. *Annals of Saudi Medicine*, **28**, 96-101. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2008.96>
- [37] 许昕. 血清胱抑素C及同型半胱氨酸与急性缺血性脑卒中颅内血管病变的关系[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [38] 王文斌, 郭奇奇, 李奇, 成宜舜, 尹克金, 栾丽芹. 亚临床甲状腺功能减退患者促甲状腺素水平与缺血性脑血管病危险因素的相关性[J]. 中国临床研究, 2021, 34(7): 934-936+941. <https://doi.org/10.13429/j.cnki.cjcr.2021.07.016>
- [39] 申慧敏, 赵艳琳, 王乐. 亚临床甲减合并血脂异常患者血清甲状腺激素、HCY 水平变化及临床意义[J]. 中外医学研究, 2021, 19(6): 20-22. <https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2021.06.008>
- [40] 钟善传, 安江宏, 陈金超, 等. 亚临床甲状腺功能减退症患者血小板参数与凝血4项水平及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(19): 2690-2691, 2695.
- [41] 黄绵清, 薛冀苏, 幸思忠, 谢昌辉. 亚临床甲状腺功能减退患者同型半胱氨酸水平与冠状动脉粥样硬化的关系[J]. 中国老年学杂志, 2006(4): 455-456.
- [42] Delitala, A.P., Fanciulli, G., Maioli, M. and Delitala, G. (2017) Subclinical Hypothyroidism, Lipid Metabolism and CVD. *European Journal of Internal Medicine*, **38**, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.12.015>
- [43] Toda, A., Hara, S., Tsuji, H. and Arase, Y. (2020) Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Albuminuria in Japanese Nondiabetic Subjects. *Endocrine*, **68**, 592-598. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02220-9>
- [44] Yao, K., Zhao, T., Zeng, L., *et al.* (2018) Non-Invasive Markers of Cardiovascular Risk in Patients with Subclinical

- Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of 27 Case Control Studies. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 4579. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22897-3>
- [45] Zhang, T., Xia, Y., Han, T., Zhang, H. and Baker, P.N. (2020) Five Serum Fatty Acids Are Associated with Subclinical Hypothyroidism in a Chinese Pregnant Population. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 6743. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63513-7>
- [46] 尹冬梅, 许敏, 田惠. 亚临床甲状腺功能减退症患者血脂及超敏 C 反应蛋白变化分析[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(19): 19-21.
- [47] 熊小玲, 杜鸣, 邵迎新. 冠心病合并甲状腺功能异常患者血脂水平的临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(1): 83-84.
- [48] Rhee, C.M., Curhan, G.C., Alexander, E.K., Bhan, I. and Brunelli, S.M. (2013) Subclinical Hypothyroidism and Survival: The Effects of Heart Failure and Race. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 2326-2336. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1039>
- [49] Chin, K.Y., Ima-Nirwana, S., Mohamed, I., Aminuddin, A., Johari, M.H. and Ngah, W.Z. (2014) The Relationships between Thyroid Hormones and Thyroid-Stimulating Hormone with Lipid Profile in Euthyroid Men. *International Journal of Medical Sciences*, **11**, 349-355. <https://doi.org/10.7150/ijms.7104>
- [50] Liu, F.H., Hwang, J., Kuo, C.F., et al. (2018) Subclinical Hypothyroidism and Metabolic Risk Factors Association: A Health Examination-Based Study in Northern Taiwan. *Biomedical Journal*, **41**, 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.02.002>
- [51] 李晓盼. 冠心病合并亚临床甲减患者 TSH 水平与血脂的相关性[D]: [硕士学位论文]. 承德: 承德医学院, 2020. <https://doi.org/10.27691/d.cnki.gcdyx.2020.000247>
- [52] 熊鹏锋. 亚临床甲减与冠心病患者脉搏波传导速度 C 反应蛋白及血小板活化之间关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2012.
- [53] Udovicic, M., Pena, R.H., Patham, B., Tabatabai, L. and Kansara, A. (2017) Hypothyroidism and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*, **13**, 55-59. <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-55>
- [54] Seo, S.M., Koh, Y.S., Park, H.J., et al. (2018) Thyroid Stimulating Hormone Elevation as a Predictor of Long-Term Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Clinical Cardiology*, **41**, 1367-1373. <https://doi.org/10.1002/clc.23062>
- [55] Inoue, K., Ritz, B., Brent, G.A., Ebrahimi, R., Rhee, C.M. and Leung, A.M. (2020) Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease with Mortality. *JAMA Network Open*, **3**, e1920745. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.20745>
- [56] 曾祥川, 李林河, 蔺鹏阳, 等. 亚临床甲状腺功能减退与急性冠脉综合征患者预后的关系[J]. 中国心血管病杂志, 2020, 25(5): 437-441.
- [57] Zhou, X.Z., Shi, R., Wang, J., et al. (2021) Characteristics of Coronary Artery Disease in Patients with Subclinical Hypothyroidism: Evaluation Using Coronary Artery Computed Tomography Angiography. *BMC Cardiovascular Disorders*, **21**, Article No. 303. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02116-0>
- [58] Rosario, P.W.S. and Calsolari, M.R. (2020) Subclinical Hypothyroidism with TSH > 7 mIU/L and ≤ 10 mIU/L and Coronary Artery Disease. *Hormone and Metabolic Research*, **52**, 85-88. <https://doi.org/10.1055/a-1083-6509>
- [59] Hyland, K.A., Arnold, A.M., Lee, J.S. and Cappola, A.R. (2013) Persistent Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Risk in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 533-540. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2180>
- [60] LeGrys, V.A., Funk, M.J., Lorenz, C.E., et al. (2013) Subclinical Hypothyroidism and Risk for Incident Myocardial Infarction among Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 2308-2317. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4065>
- [61] Moutzouri, E., Lyko, C., Feller, M., et al. (2021) Subclinical Thyroid Function and Cardiovascular Events in Patients with Atrial Fibrillation. *European Journal of Endocrinology*, **185**, 375-385. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1442>