

2 型糖尿病合并冠心病患者甲状腺功能分析及与血糖控制的相关性研究

任 旋 张 涛

摘 要 **目的** 比较单纯 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)与合并冠心病(coronary heart disease, CHD)的 T2DM 患者临床特征及甲状腺功能差异,探讨合并冠心病对 T2DM 患者甲状腺功能的影响以及甲状腺功能异常与血糖控制的关系。**方法** 采用回顾性病例对照研究,根据是否合并冠心病,将 168 例 2 型糖尿病患者,分为单纯 T2DM 组和 T2DM + CHD 组。比较两组间甲状腺功能差异及对血糖控制的影响,评价甲状腺功能指标与血糖控制指标的相关性。**结果** 与 T2DM 组比较,T2DM + CHD 组患者 TSH 升高,FT₃降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。该组甲状腺功能障碍的发生率明显升高,以 TPO - Ab 阳性的亚临床甲状腺功能减退(亚临床甲减)为主要类型。与甲状腺功能正常的 T2DM 患者比较,甲状腺功能障碍的 T2DM 患者,病程明显延长,FPG、2hPG 和 HbA1c 明显升高($P < 0.05$)。T2DM 患者血清 TSH 水平与 HbA1c 之间呈正相关($P < 0.05$),FT₃ 和 HbA1c 之间呈负相关($P < 0.05$)。**结论** T2DM 合并冠心病患者,甲状腺功能障碍的发生率更高,TPO - Ab 阳性的亚临床甲减为最常见的类型。当合并甲状腺功能障碍时患者血糖控制呈现更加不良的趋势,提示血糖控制不良可能与甲状腺功能紊乱的发生有关。

关键词 2 型糖尿病 冠心病 亚临床甲状腺功能减退 自身抗体

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.07.013

Analysis of Thyroid Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Coronary Heart Disease and the Correlation between Thyroid Function and Glycemic Control Indexes. Ren Xuan, Zhang Tao. Department of Endocrinology and Metabolism, Lanzhou University Second Hospital, Gansu 730030, China

Abstract **Objective** To compare the clinical features and thyroid function differences between patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease (CHD), and to explore the influence of the combination of coronary heart disease on the thyroid function of T2DM patients and the glycemic control of T2DM patients under different thyroid function states. **Methods** Using a retrospective case - control study, 168 patients with type 2 diabetes were divided into a simple type 2 diabetes group (T2DM group) and a combined coronary heart disease group (T2DM + CHD group) according to the combination of coronary heart disease or not. The differences in thyroid function between the two groups and the glycemic control indexes of T2DM patients when thyroid function is abnormal were compared; and the correlation between thyroid function indexes and glycemic control indexes were evaluated. **Results** Compared with the T2DM group, T2DM + CHD group had higher TSH and lower FT₃, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The prevalence of thyroid dysfunction in this group was significantly increased, with TPO - Ab positive subclinical hypothyroidism as the main type. Compared with T2DM patients with normal thyroid function, T2DM patients with thyroid dysfunction had a significantly prolonged course of disease, and FPG, 2hPG and HbA1c were significantly increased (all $P < 0.05$). There was a positive correlation between TSH levels and HbA1c in patients with T2DM, and a negative correlation between FT₃ and HbA1c. **Conclusion** Patients with T2DM and coronary heart disease have a higher prevalence of thyroid dysfunction, and TPO - Ab - positive subclinical thyroid dysfunction is the most common type. When combined with thyroid dysfunction, the glycemic control tends to be more poor, suggesting that poor glycemic control may be related to the occurrence of thyroid dysfunction.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Coronary heart disease; Subclinical hypothyroidism; Autoantibodies

我国是世界上糖尿病人数最多、发生率上升最快的国家之一,以 2 型糖尿病(T2DM)为主,预计患病

人数高达 1.1 亿^[1]。冠心病(CHD)与急性脑血管病是糖尿病患者死亡的主要原因,糖尿病作为冠心病的主要危险因素,使冠心病的发生率至少增加了两倍。传统的临床危险因素分层策略(肥胖、吸烟、控制不良的血糖、血压等)并未能充分识别及预防糖尿病患者冠心病的发展,表明 T2DM 患者发生冠心病的风险

基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(1208RJYA044)

作者单位:730030 兰州大学第二医院内分泌科

通讯作者:任旋,电子信箱:renx17@lzu.edu.cn

是多种因素驱动的^[2]。甲状腺疾病是内分泌第二大常见疾病,与 T2DM 一样,会对心血管系统产生有害影响,尤其是甲状腺功能减退(甲减)与血脂异常、高血压等危险因素相互作用,可显著增加冠心病的发病风险及病死率^[3]。而非糖尿病患者比较,自身免疫的启动与参与,使 T2DM 患者甲状腺功能障碍的发生率更高,进一步增加了糖尿病患者罹患心血管疾病的风险^[4]。因此,本研究通过分析 T2DM 合并冠心病患者中甲状腺功能障碍情况及其对血糖控制的影响,为伴有甲状腺功能障碍的 T2DM 患者的冠心病风险提出理论依据。

对象与方法

1. 一般资料:本研究纳入了 2018 年 1 月 ~ 2019 年 6 月就诊于兰州大学第二医院内分泌科的 T2DM 患者 168 例,均符合 WHO(1999 年)制定的糖尿病诊断标准及分类。根据是否合并冠心病,分为单纯 T2DM 患者 100 例(T2DM 组),患者平均年龄为 62.02 ± 7.269 岁;T2DM 合并 CHD 患者 68 例(T2DM + CHD 组),同时符合 2018 年《稳定性冠心病诊断与治疗指南》,且糖尿病诊断早于冠心病诊断,患者平均年龄为 65.10 ± 7.929 岁^[5]。排除标准:①1 型糖尿病等其他特殊类型糖尿病;②既往明确诊断甲状腺疾病或甲状腺部位放射史等;③恶性肿瘤、其他自身免疫性疾病及严重感染;④糖尿病急性并发症(酮症酸中毒等);⑤严重肝、肾功能不全;⑥心肌疾病、心脏瓣膜病或严重心功能不全;⑦急性心肌梗死、心源性休克或恶性心律失常。进一步将 T2DM 组和 T2DM + CHD 组患者分为甲状腺功能正常组和甲状腺功能障碍组,分析不同甲状腺功能与病程、FPG、2hPG 和 HbA1c 之间的关系。

2. 观察指标:采集所有研究对象的性别、年龄、糖尿病病程、体重指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。记录空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、甲状腺球蛋白抗体(ATG-Ab)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)。

3. 统计学方法:应用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量数据资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析。分类变量以百分比(%)表示, χ^2 检验用于统计分析。用于定量的

非参数数据,使用 Mann-Whitney U 检验和 Spearman 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料比较:与 T2DM 组比较,T2DM + CHD 组患者的病程、HbA1c、TC、TG、LDL-C、TSH 均明显升高,FT₃ 明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组年龄、性别、BMI、SBP、DBP、FPG、2hPG、HDL-C、FT₄ 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。

表 1 两组研究对象一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	T2DM 组($n=100$)	T2DM + CHD 组($n=68$)
年龄(岁)	62.02 ± 7.27	65.10 ± 7.93
病程(年)	7.804 ± 4.439	$9.660 \pm 3.578^*$
BMI(kg/m ²)	24.56 ± 2.20	25.20 ± 2.00
SBP(mmHg)	132.50 ± 13.57	135.40 ± 18.93
DBP(mmHg)	80.98 ± 10.21	80.90 ± 10.37
FPG(mmol/L)	10.53 ± 4.40	10.80 ± 3.99
2hPG(mmol/L)	11.10 ± 3.62	12.21 ± 3.66
HbA1c(%)	9.01 ± 2.56	$10.19 \pm 2.09^*$
TG(mmol/L)	4.48 ± 1.16	$4.86 \pm 1.07^*$
TC(mmol/L)	2.91 ± 0.87	$3.45 \pm 0.93^*$
LDL-C(mmol/L)	1.78 ± 1.18	$2.12 \pm 1.05^*$
HDL-C(mmol/L)	1.27 ± 0.35	1.22 ± 0.34
TSH(μ U/ml)	2.97 ± 2.27	$4.07 \pm 2.48^*$
FT ₃ (pmol/L)	5.20 ± 1.43	$4.69 \pm 0.75^*$
FT ₄ (pmol/L)	15.32 ± 1.82	14.54 ± 2.21

与 T2DM 组比较,* $P < 0.05$

2. 甲状腺功能障碍发生率分析:甲状腺功能障碍有 4 种,分别为亚临床甲减、甲减、亚临床甲状腺功能亢进(亚临床甲亢)和甲状腺功能亢进(甲亢)。T2DM 组甲状腺功能障碍总发生率为 13.0%,其中亚临床甲减为 9.0%,甲减为 2.0%,亚临床甲亢为 1.0%,明显甲亢为 1.0%。而 T2DM + CHD 组甲状腺功能障碍发生率达 25.0%,亚临床甲减为 20.6%,明显甲减为 2.9%,亚临床甲亢为 1.5%,无明显甲亢患者。与 T2DM 组比较,T2DM + CHD 组的甲状腺功能障碍发生率及亚临床甲减发生率明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组甲减、亚临床甲亢及明显甲亢发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

3. 甲状腺功能减退患者自身抗体分析:两组甲减患者(亚临床甲减 + 明显甲减)自身抗体阳性率分析结果显示,T2DM 组与 T2DM + CHD 组抗体阳性率均超过 50%,分别为 63.6% 和 64.7%,其中主要以 TPO-Ab 为主。两组各抗体指标阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

表 2 两组研究对象甲状腺功能障碍发生率比较[*n*(%)]

组别	T2DM 组(<i>n</i> = 100)	T2DM + CHD 组(<i>n</i> = 68)
亚临床甲减	9(9.0)	14(20.6) *
甲减	2(2.0)	2(2.9)
亚临床甲亢	1(1.0)	1(1.5)
甲亢	1(1.0)	0(0)
总计	13(13.0)	17(25.0) *

与 T2DM 组比较, * *P* < 0.05

表 3 两组甲减患者甲状腺自身抗体阳性率分析[*n*(%)]

自身抗体	T2DM 组(<i>n</i> = 11)	T2DM + CHD 组(<i>n</i> = 17)
ATG - Ab	1(9.1)	1(5.8)
TPO - Ab	4(36.4)	7(41.1)
ATG - Ab + TPO - Ab	2(18.2)	3(17.6)
总计	7(63.6)	11(64.7)

4. 甲状腺功能与血糖控制的关系:与甲状腺功能正常的患者比较,T2DM 组及 T2DM + CHD 组甲状腺功能障碍的患者,病程延长,FPG、2hPG 和 HbA1c 明显升高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05,表 4、表 5)。

表 4 T2DM 组甲状腺功能与血糖控制指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	甲状腺功能正常组 (<i>n</i> = 89)	甲状腺功能障碍组 (<i>n</i> = 11)
病程(年)	7.10 ± 4.40	11.44 ± 2.79 **
FPG (mmol/L)	9.96 ± 4.53	12.87 ± 2.70 **
2hPG (mmol/L)	10.34 ± 3.36	14.54 ± 2.75 **
HbA1c (%)	8.64 ± 2.273	10.69 ± 3.31 *

与甲状腺功能正常组比较, * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01

表 5 T2DM + CHD 组甲状腺功能与血糖控制指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	甲状腺功能正常组 (<i>n</i> = 51)	甲状腺功能障碍组 (<i>n</i> = 17)
病程(年)	9.03 ± 3.46	11.82 ± 3.31 *
FPG (mmol/L)	10.25 ± 4.01	12.74 ± 3.42 *
2hPG (mmol/L)	11.42 ± 3.32	15.02 ± 3.53 **
HbA1c (%)	9.72 ± 1.82	11.89 ± 2.21 **

与甲状腺功能正常组比较, * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01

5. 甲状腺激素水平与 HbA1c 的相关性分析:*Spearman* 相关检验结果表明,T2DM 组与 T2DM + CHD 组的血清 TSH 水平与 HbA1c 之间呈正相关,FT₃ 和 HbA1c 之间呈负相关(*P* < 0.05)。FT₄ 与 HbA1c 之间无相关性(*P* > 0.05,表 6)。

表 6 甲状腺激素水平与 HbA1c 的相关性分析

组别	TSH		FT ₃		FT ₄	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
T2DM 组	0.374	0.007	-0.356	0.011	0.094	0.515
T2DM + CHD 组	0.294	0.038	-0.342	0.022	0.024	0.870

讨 论

甲状腺功能紊乱与冠心病的密切关系已经被大量研究证实^[3, 6]。T₃ 是甲状腺激素的活性表现形式,可调节心肌和血管平滑肌的细胞活性,上调心肌相关蛋白的表达,并调节细胞内外的离子交换,决定心肌的收缩和舒张功能。甲状腺功能障碍时,会对心血管系统产生有害影响,如甲亢时的高代谢状态,导致的心动过速、心律失常或心力衰竭。甲减时心肌收缩力减弱,心排出量减少,以及肥胖、血脂异常、糖尿病等冠心病危险因素的增加^[7]。此外,甲状腺功能障碍引起机体内环境高炎症状态,由此产生的氧化应激、血管内皮损伤、血小板活化、胰岛素抵抗和神经内分泌紊乱,进一步促进了冠心病的发生、发展^[8]。而 T2DM 患者作为冠心病的高危人群,有更高的甲状腺疾病发生率,以甲减为主要表现^[9]。继发于 2 型糖尿病的维生素 D 缺乏和糖尿病背景下甲状腺自身免疫的相互作用被认为是甲状腺功能异常发生率增加的重要因素^[10, 11]。糖尿病患者合并甲减可加重糖尿病肾病等并发症,同时导致血脂异常、高血压和心血管疾病的恶化,使心血管疾病的风险增加^[12]。因此,伴有甲状腺功能障碍的 T2DM 患者,具有更高的冠心病风险。

我国甲状腺疾病流行病学调查显示,普通人群甲减发生率为 1.02%,亚临床甲减为 12.93%,且甲减的发生率随着年龄的增长而增加^[13]。而在不同种族的流行病学研究中,T2DM 患者甲减的发生率达到 6% ~ 20%,高于正常人群的 2 倍左右^[14]。冠心病作为 T2DM 患者大血管并发症常合并出现,但合并冠心病的 T2DM 患者的甲状腺功能障碍发生率却鲜有研究。本研究中 T2DM 患者甲状腺功能紊乱的发生率达 13.0%,其中以亚临床甲减为主要形式,占总甲状腺功能紊乱的 69.2%,这与 Subekti 等^[15]的研究结果一致。而糖尿病合并冠心病组的发生率呈现出更高的趋势,总发生率高达 25.0%,亚临床甲减发生率高达 20.6%,接近 T2DM 组的 2 ~ 3 倍,差异有统计学意义,表明 T2DM 患者的甲状腺功能紊乱,尤其是亚临床甲减,可能参与了冠心病的发生、发展。亚临床甲减对心血管系统的危害已经明确,包括血脂代谢紊

乱,动脉粥样硬化,增加冠心病事件、冠心病病死率和心房颤动发生率等^[16, 17]。与其他形式的甲状腺功能障碍比较,甲减患者罹患冠心病的风险更高,与其显著的炎症因子、高胆固醇血症和舒张期高血压相关^[3]。甲减是普通人群和糖尿病患者冠心病风险和病死率增加的独立危险因素,可与传统危险因素(如高胆固醇血症、高血压、糖尿病等)产生的影响相提并论^[6]。

两组甲减患者甲状腺自身抗体阳性(ATG - Ab、TPO - Ab)的比例均超过了60%(63.6%和64.7%),表明在T2DM及其合并CHD的患者中,自身免疫性甲状腺疾病是造成甲减的主要原因^[18]。这与吴景程等^[19]的研究结果存在差异。TPO - Ab阳性率明显高于ATG - Ab阳性率的2~4倍,提示慢性淋巴性甲状腺炎可能是其主要病因。T2DM患者平均每年以2%~6%的速度从亚临床向显性甲减进展。无论其是否合并冠心病,这种进展都是有害的,因为显性甲减可能明显恶化血糖、血脂控制,进一步增加冠心病的风险,或使原有的冠心病加重、失控^[20]。

良好的血糖控制是糖尿病患者避免或减缓并发症的根基。而甲状腺功能障碍不仅破坏了这种平衡,也大大增加了并发症的发生及心血管系统的损害。笔者进一步分析了甲状腺功能与血糖控制之间的关系,发现合并甲状腺功能障碍的T2DM患者,血糖水平(FPG、2Hpg、HbA1c)明显高于甲状腺功能正常的糖尿病患者,组间比较差异有统计学意义,而且甲状腺功能障碍的患者糖尿病病程明显延长。上述现象在T2DM + CHD组也得到了同样的印证。这表明糖尿病持续时间、血糖控制不佳可能在甲状腺疾病的发生、发展中起到一定作用,而甲状腺疾病的出现促进了T2DM患者冠心病的发生、进展。有研究发现,当T2DM患者HbA1c水平 $\geq 8\%$ 时,甲状腺功能障碍的发生率显著增加^[21]。同时,对甲状腺激素与HbA1c的相关性分析发现,TSH水平与HbA1c之间呈正相关,FT₃和HbA1c之间呈负相关,与一些前瞻性研究结果相符^[22, 23]。

综上所述,T2DM合并CHD患者,较单纯T2DM有着显著增高的甲状腺功能异常发生率,以TPO - Ab阳性的亚临床甲减为主要表现,血糖控制欠佳可能参与了T2DM患者甲状腺疾病的发病,甲状腺功能异常反过来增加了血糖、血脂、血压等的控制难度,进而增加了冠心病的发病风险^[24]。因此,当T2DM和甲状腺疾病同时存在将进一步增加冠心病及其死亡

相关的风险^[25]。因此,早期识别和治疗T2DM患者的甲状腺功能异常是很重要的,尤其是HbA1c较高,血糖控制欠佳时,早期发现和治疗有利于最大限度地减少糖尿病并发症及冠心病等大血管风险。然而,有研究认为,目前可能存在老年患者亚临床甲减过度诊断的危险,过度治疗可能导致心律不齐或心力衰竭等严重不良事件,但基于年龄的TSH分界点还没有标准化^[26]。所以需要更多的研究来更好地理解甲状腺功能障碍在T2DM合并CHD患者中的作用,定期筛查甲状腺功能,早期发现并对其进行适当的治疗,了解这些相关疾病在适当治疗时的预后。

参考文献

- 1 Ma RCW. Correction to: epidemiology of diabetes and diabetic complications in China[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(6): 1491 - 1491
- 2 Lu T, Forgetta V, Yu OHY, *et al.* Polygenic risk for coronary heart disease acts through atherosclerosis in type 2 diabetes[J]. *Cardiovascular Diabetol*, 2020, 19(1): 12
- 3 Sarfo - Kantanka O, Sarfo F, Ansah E, *et al.* The effect of thyroid dysfunction on the cardiovascular risk of type 2 diabetes mellitus patients in Ghana[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 4783093
- 4 Nishi M. Diabetes mellitus and thyroid diseases[J]. *Diabetol Int*, 2018, 9(2): 108 - 112
- 5 王斌, 李毅, 韩雅玲. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9): 680 - 694
- 6 Yang MH, Yang FY, Lee DD. Thyroid disease as a risk factor for cerebrovascular disease[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(5): 912 - 920
- 7 Stojkovic' M, Žarkovic' M. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cardiovascular disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(43): 5617 - 5627
- 8 Gebreab SY, Roux AVD. Exploring racial disparities in CHD mortality between blacks and whites across the United States: a geographically weighted regression approach[J]. *Health Place*, 2012, 18(5): 1006 - 1014
- 9 Chubb SAP, Davis WA, Inman Z, *et al.* Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study[J]. *Clin Endocrinol*, 2010, 62(4): 480 - 486
- 10 Bener A, Ozdenkaya Y, Al - Hamaq AOAA, *et al.* Low Vitamin D deficiency associated with thyroid disease among type 2 diabetic mellitus patients[J]. *J Clin Med Res*, 2018, 10(9): 707 - 714
- 11 Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis[J]. *Hormones*, 2016, 15(3): 385 - 393
- 12 Vadivelan M, Sahoo J, Bobby Z, *et al.* Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and its association with diabetic complications[J]. *J Assoc Physicians India*, 2016, 64(1): 91 - 92
- 13 Li Y, Teng D, Ba J, *et al.* Efficacy and safety of long - term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China[J]. *Thyroid*, 2020, 30(4):

568 – 579

- 14 Al – Geffari M, Ahmad NA, Al – Sharqawi AH, *et al.* Risk factors for thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients in a highly diabetes mellitus prevalent society[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 417920
- 15 Subekti I, Pramono LA, Dewiasty E, *et al.* Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Acta Med Indones*, 2018, 49(4): 314 – 323
- 16 单忠艳, 滕卫平. 我国甲状腺疾病的防治现状、对策及挑战[J]. *诊断学理论与实践*, 2020, 19(4): 329 – 333
- 17 Floriani C, Gencer B, Collet TH, *et al.* Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(7): 503 – 507
- 18 Sotak S, Felsoci M, Lazurova I. Type 2 diabetes mellitus and thyroid disease: a two – sided analysis[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119(6): 361 – 365
- 19 吴景程, 李晓华, 彭永德, 等. 2 型糖尿病患者中亚临床甲状腺功能减退症与糖尿病血管并发症关系的研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(4): 304 – 306
- 20 Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(3): 789 – 824
- 21 Elgazar EH, Esheba NE, Shalaby SA, *et al.* Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 dia-

- betes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(4): 2513 – 2517
- 22 Jun JE, Jin SM, Jee JH, *et al.* TSH increment and the risk of incident type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects[J]. *Endocrine*, 2017, 55(3): 944 – 953
- 23 Zhang T, Shi J, Peng Y, *et al.* Sex – influenced association between free triiodothyronine levels and poor glycemic control in euthyroid patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complicat*, 2020, 34(11): 107701
- 24 Chen Y, Jia T, Yan X, *et al.* Blood glucose fluctuations in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus correlates with heart rate variability: a retrospective analysis of 210 cases[J]. *Niger J Clin Pract*, 2020, 23(9): 1194 – 1200
- 25 Chen HF, Ho CA, Li CY. Risk of heart failure in a population with type 2 diabetes versus a population without diabetes with and without coronary heart disease[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(1): 112 – 119
- 26 Somwaru LL, Arnold AM, Neha J, *et al.* High frequency of and factors associated with thyroid hormone over – replacement and under – replacement in men and women aged 65 and over[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1342 – 1345

(收稿日期: 2021 – 02 – 10)

(修回日期: 2021 – 02 – 21)

(上接第 9 页)

- 20 Cooks T, Pateras IS, Jenkins LM, *et al.* Mutant p53 cancers reprogram macrophages to tumor supporting macrophages via exosomal miR – 1246[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 771
- 21 Li X, Lei Y, Wu M, *et al.* Regulation of macrophage activation and polarization by HCC – derived exosomal incRNA TUC339[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2958
- 22 Wang SC, Li CY, Chang WT, *et al.* Exosome – derived differentiation antagonizing non – protein coding RNA with risk of hepatitis C virus – related hepatocellular carcinoma recurrence [J]. *Liver Int*, 2020, 12: E14772
- 23 Eun JW, Seo CW, Baek GO, *et al.* Circulating exosomal microRNA – 1307 – 5p as a predictor for metastasis in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers*, 2020, 12(12): 3819
- 24 Rao Q, Zuo BF, Lu Z, *et al.* Tumor – derived exosomes elicit tumor suppression in murine hepatocellular carcinoma models and humans in vitro [J]. *Hepatology*, 2016, 64(2): 456 – 472
- 25 Zhang GS, Huang XF, Xiu HQ, *et al.* Extracellular vesicles: natural liv-

er – accumulating drug delivery vehicles for the treatment of liver diseases[J]. *Journal of Extracellular Vesicles*, 2020, 10(2): E12030

- 26 Xu YM, Huang J, Ma LN, *et al.* MicroRNA – 122 confers sorafenib resistance to hepatocellular carcinoma cells by targeting IGF – 1R to regulate RAS/RAF/ERK signaling pathways[J]. *Cancer Lett*, 2016, 371(2): 171 – 181
- 27 Lou GH, Song XL, Yang F, *et al.* Exosomes derived from miR – 122 – modified adipose tissue – derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8(1): 122
- 28 Wang F, Li L, Piontek K, *et al.* Exosome miR – 335 as a novel therapeutic strategy in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2018, 67(3): 940 – 954
- 29 Zhang ZC, Li X, Sun W, *et al.* Loss of exosomal miR – 320a from cancer – associated fibroblasts contributes to HCC proliferation and metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2017, 397: 33 – 42

(收稿日期: 2021 – 01 – 20)

(修回日期: 2021 – 02 – 25)