

老龄人群甲状腺功能与身体成分的相关性分析

马 丹¹, 孙敏讷², 丁国宪², 盛云露^{2*}, 段 宇^{1*}

(¹南京医科大学第一附属医院内分泌科, ²老年内分泌科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探索老龄人群中甲状腺激素与肌肉及脂肪等身体成分的内在联系。方法:74 例年龄 ≥ 60 岁的甲状腺功能正常的健康体检者,平均年龄(74.6 \pm 7.7)岁,测定其体重、甲状腺功能及身体成分等。结果:游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)与四肢肌肉质量(appendicular muscle mass, ASM)呈正相关($P=0.003$),校正年龄、性别及体重指数(body mass index, BMI)后二者间仍存在正相关性($P=0.011$);FT3 与总肌肉量(去除头部)呈正相关($P=0.024$),校正年龄、性别及 BMI 后仅发现女性入组者中二者仍呈正相关,而男性中未见明显相关;促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)与四肢脂肪含量、总脂肪量(去除头部)呈负相关($P=0.039$; $P=0.038$),校正混杂因素后并未发现明显相关性。结论:甲状腺功能正常的老龄人群中甲状腺激素水平影响身体成分。

[关键词] 正常甲状腺功能;甲状腺激素;老龄人群;身体成分

[中图分类号] R581

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)05-0601-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20170517

Correlation between thyroid function and body composition in the elderly with euthyroid gland

Ma Dan¹, Sun Minne², Ding Guoxian², Sheng Yunlu^{2*}, Duan Yu^{1*}

(¹Department of Endocrinology ;²Department of Gerontology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** This study is aimed to explore the relationship between thyroid hormone and body composition in the elderly with euthyroid gland. **Methods:** Seventy-four euthyroid subjects with an average age 74.6 \pm 7.7 years old have been involved. Body weight, thyroid function and body composition have been measured. **Results:** Appendicular muscle mass (ASM) was positively associated with FT3 ($P=0.003$). There is still a positive correlation between the two indexes after adjusting for age, sex and body mass index (BMI) ($P=0.011$). FT3 was positively correlated with lean subtotal($P=0.024$). We found the same correlation between ASW and FT3 in female ($P=0.043$), but not male, after adjusting for age, sex and BMI. TSH was negatively correlated with appendicular fat mass and fat subtotal($P=0.039$; $P=0.038$). None correlation between the two has been found after adjusting for confounding factors. **Conclusion:** Thyroid hormone is related with body composition in the elderly with euthyroid gland.

[Key words] euthyroidism; thyroid hormone; the elderly; body composition.

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(05):601-606]

骨骼肌是甲状腺激素的重要靶器官,甲状腺激素通过骨骼肌特异性受体(三碘甲状腺原氨酸受体, T3 受体)及其受体后效应,调节着脂肪、蛋白质和糖等三大物质代谢,因此甲状腺激素对能量代谢及身

体成分有着深远影响。已发现,甲状腺机能减退(甲减)时可出现体重增加,而甲状腺机能亢进(甲亢)时则伴有明显体重下降^[1]。此前针对甲亢患者治疗前后身体成分变化进行相关研究发现,随着甲亢缓解,甲亢患者体重明显增加,其中脂肪质量增加的速率明显高于去脂肪(肌肉等)质量,上肢肌量的增加程度显著高于下肢肌(研究待发表),其他研究亦发现相似结果^[2-4]。不仅如此,在甲状腺功能正常的人群

[基金项目] 国家自然科学基金(81670724, 91649122)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: duanyu@med-mail.com.cn; yunlu5696@sina.com

中,不同甲状腺激素水平对身体成分亦产生影响,已有研究显示游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)与脂肪含量相关,正常低限的 FT3、FT4 显著增加心包脂肪含量及体重指数^[5]。

已发现,身体成分是评价人体生长发育、营养状况及代谢水平的重要指标,其中四肢及躯体肌肉含量、脂肪含量、矿物盐等是反映身体成分的重要参数。不同人群中,身体成分亦有不同特点:女性肌肉含量普遍低于男性^[6];而随着年龄增长,老年人肌肉功能及肌肉质量明显减少,脂肪含量占比增加,身体成分的实际质量下降;与此同时,随着年龄增长,老龄人群出现脏器功能减退、糖脂代谢紊乱、认知功能障碍及跌倒等神经肌肉系统异常的发生率显著提高,严重影响老年人的寿命及生活质量,目前发现,上述现象与肌少症的发生密切相关。

虽然甲状腺功能是影响骨骼肌肌肉含量/质量以及肌肉力量的重要因素,然而现有临床研究中,甲状腺激素水平与老年肌少症相关性的数据较少。为此,本研究探讨正常甲功老龄人群甲状腺激素水平与肌少症的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

所有病例均来自南京医科大学第一附属医院老年内分泌科收治的住院体检者。入选标准:年龄 ≥ 60 岁、甲状腺功能正常、未使用抗甲状腺药物或甲状腺激素或含碘药物等能影响甲状腺功能的药物。排除标准:长期使用糖皮质激素、胰岛素、抗癫痫药物、雄激素或抗雄激素等药物者;有饮食失调、营养吸收障碍、滥用酒精者;伴有中等度以上心、肝、肾等重要脏器功能不全者、有自身免疫性疾病、或有肢体残疾(因心脑血管疾病及神经肌肉病变所致)者。共 74 例年龄 ≥ 60 岁的甲状腺功能正常的体检者入组^[7],于清晨空腹进行身高(H)、体重(BW)的测量,并计算体重指数(body mass index, BMI): $BMI(kg/m^2)=\text{体重}(kg)/\text{身高}^2(m^2)$ 。

1.2 方法

1.2.1 甲状腺功能测定

甲状腺功能测定在南京医科大学第一附属医院临床检验中心进行,采用化学发光免疫分析法(Cobase601 电化学发光仪, Roche Diagnostics GmbH)测定。甲状腺功能各项正常值参考范围如下:血清 FT4 12~22 pmol/L;血清 FT3 3.1~6.8 pmol/L;促甲状腺素(TSH)0.27~4.2 mU/L。

1.2.2 肌肉及脂肪含量测定

采用双能 X 线骨密度仪(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)测定身体成分。测量指标包括四肢肌肉质量(ASM)、躯干肌肉质量(lean trunk)、去除头部后总肌肉质量(lean subtotal)、四肢脂肪质量(appendicular fat mass, AFM)、躯干脂肪质量(fat trunk)、去除头部后总脂肪质量(fat subtotal)。

1.3 统计学方法

所有数据采用 SPSS20 统计软件进行数据处理分析。数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,性别与有关参数的相关性分析采用独立样本 *t* 检验,其他相关性分析采用线性回归模型。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。所有数据均使用 GraphPad Prism 7 软件进行绘图。

2 结果

2.1 基本信息

74 例入组者,其中男 67 例,女 7 例;平均年龄(74.6 \pm 7.7)岁;身高(168.8 \pm 6.6) cm、体重(71.7 \pm 12.8) kg 及 BMI(25.1 \pm 3.9)。

2.2 甲状腺功能、肌肉质量及脂肪含量测定结果

①FT3、FT4、TSH 的平均值分别为(4.46 \pm 0.58) pmol/L、(16.21 \pm 1.98) pmol/L、(2.20 \pm 0.99) mU/L;三者分布范围(中位数及四分位范围)如下:FT3(pmol/L):4.36 (4.08~4.81),FT4 (pmol/L):16.18 (14.63~17.18),TSH(mIU/L):2.18(1.38~2.97)。②四肢肌肉质量、躯干肌肉量、去除头部后总肌肉量的平均值分别为(19.40 \pm 3.34) kg、(22.86 \pm 3.81) kg、(42.25 \pm 6.97) kg,计算四肢肌肉质量指数(appendicular skeletal muscle mass index, ASMI): $ASMI(kg/m^2)=ASM(kg)/\text{身高}^2(m^2)$,其平均值为(6.77 \pm 0.87) kg/m²;四肢脂肪含量、躯干脂肪量、去除头部后总脂肪量的平均值分别为(8.89 \pm 2.54) kg、(11.45 \pm 3.51) kg、(20.33 \pm 5.71) kg;分布范围见表 1。

2.3 甲状腺激素与肌肉质量、脂肪含量的相关性分析

本研究分析了甲状腺功能正常的老龄人群甲状腺激素水平与肌肉质量、脂肪含量之间的关系(表 2),发现:①FT3 与四肢肌肉质量呈明显正相关($P=0.003$,图 1A);年龄与 ASM 呈负相关($P<0.01$,图 3A);男性四肢肌肉质量明显高于女性($P<0.001$);BMI 与 ASM 呈正相关($P<0.001$);FT4、TSH 与四肢肌肉质量无关($P=0.382$; $P=0.699$);进一步以年龄、性别及 BMI 为混杂因素,对 FT3 与四肢肌肉质量行

相关性分析发现:FT3 与四肢肌肉质量仍相关 ($P=0.011$);②FT3 与总肌肉量(去除头部)呈正相关($P=0.024$,图 1B);年龄与总肌肉量(去除头部)呈负相关($P=0.001$,图 3D);男性总肌肉量(去除头部)高于女性($P<0.001$);BMI 与总肌肉量(去除头部)呈正相关;FT4、TSH 与总肌肉量(去除头部)无关($P=0.505$; $P=0.980$);校正年龄、性别、BMI 后发现,女性入组者 FT3 与总肌肉量(去除头部)仍存在相关性($P=0.043$,图 1C),在男性中无相关($P=0.216$);FT4、TSH 与总肌肉量(去除头部)无关($P>0.05$);③FT3、FT4、TSH 与躯干肌肉量、ASMI 无明显相关性($P>0.05$,表 2);

④TSH 与四肢脂肪含量呈负相关($P=0.039$,图 2A);男性四肢脂肪含量高于女性($P=0.008$);BMI 与四肢脂肪含量呈正相关($P<0.001$);FT3、FT4、年龄与之无相关性($P>0.05$,表 2);校正性别及 BMI 后,未发现 TSH 与四肢脂肪含量的相关性($P=0.488$);⑤TSH 与总脂肪含量(去除头部)呈负相关($P=0.038$,图 2B);BMI 与总脂肪含量(去除头部)呈正相关($P<0.001$);FT3、FT4、年龄、性别与总脂肪含量(去除头部)无关($P>0.05$,表 2);校正 BMI 后未发现 TSH 与总脂肪含量(去除头部)相关($P=0.510$);⑥FT3、FT4、TSH 与躯干脂肪量无关($P>0.05$).

表 1 双能 X 线测定身体成分结果

Table 1 Body composition measured by DXA

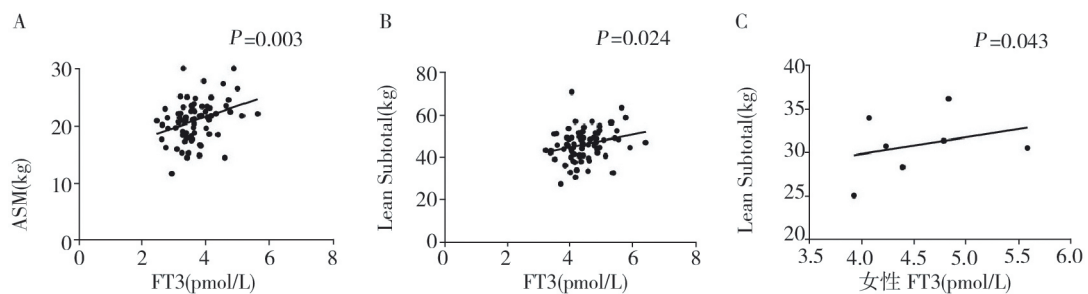
	甲功正常组(N=74)	
	中位数(四分位范围)	最小值~最大值
四肢肌肉质量(kg)	19.78 (17.17~21.5)	10.61~27.99
四肢肌肉质量指数(kg/m ²)	6.82(6.18~7.25)	4.65~9.14
躯干肌肉量(kg)	22.81(20.63~25.13)	13.93~37.70
总肌肉量(去除头部)(kg)	42.25(38.01~46.68)	24.54~65.70
四肢脂肪含量(kg)	8.36(7.06~10.00)	5.32~19.70
躯干脂肪量(kg)	11.25 (9.42~13.33)	5.65~30.71
总脂肪量(去除头部)(kg)	20.08 (16.99~22.55)	11.37~50.41

表 2 身体成分相关性分析

Table 2 Correlation between body composition and thyroid hormone, age, gender and BMI

因素	FT3	FT4	TSH	年龄	性别	BMI
四肢肌肉量	0.003*	0.382	0.699	<0.001	<0.001	<0.001
四肢肌肉质量指数	0.061	0.397	0.662	0.013	<0.001	<0.001
躯干肌肉量	0.115	0.651	0.769	0.013	<0.001	<0.001
总肌肉量(去除头部)	0.024*	0.505	0.980	0.001	<0.001	<0.001
四肢脂肪质量	0.920	0.150	0.039*	0.994	0.008*	<0.001
躯干脂肪量	0.237	0.054	0.062	0.434	0.822	<0.001
总脂肪量(去除头部)	0.496	0.068	0.038*	0.628	0.197	<0.001

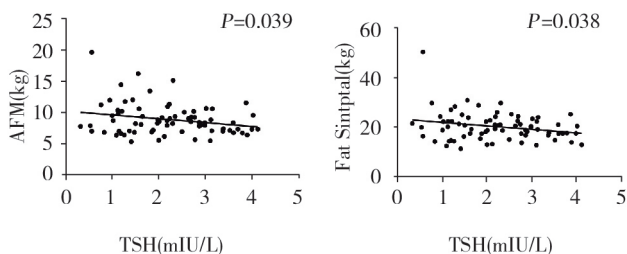
* $P<0.05$ 。



A: FT3 与 ASM 之间的关系;B: FT3 与总肌肉量(去除头部)之间的关系;C:校正后女性入组患者 FT3 与总肌肉量(去除头部)之间的关系; $P<0.05$ ($n=7$)。

图 1 FT3 与肌肉有关参数之间的相关性散点图

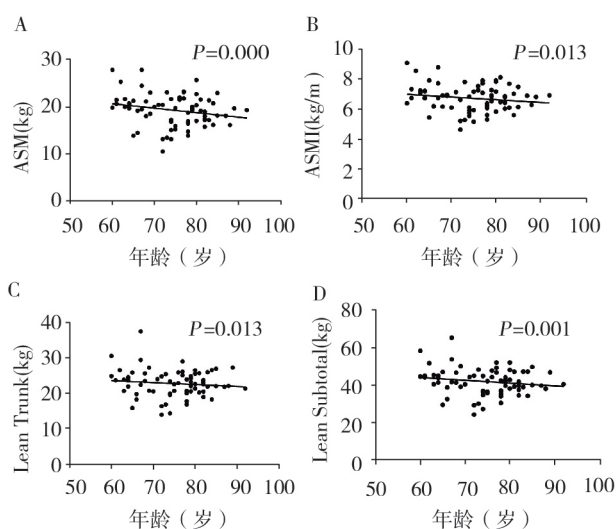
Figure 1 The relationship between FT3 and muscle mass



A: TSH 与 AFM 之间的关系; B: TSH 与总脂肪量(去除头部)之间的关系; $P < 0.05$ 。

图 2 TSH 与脂肪有关参数之间的相关性散点图

Figure 2 The relationship between TSH and fat mass



A: 年龄与 ASM 之间的相关性散点图; B: 年龄与 ASMI 之间的相关性散点图; C: 年龄与躯干肌肉之间的相关性散点图; D: 年龄与总肌肉量(去除头部)之间的相关性散点图; $P < 0.05$ ($n=7$)。

图 3 年龄与肌肉有关参数之间的相关性散点图

Figure 3 The relationship between age and muscle mass

3 讨论

本研究评估了甲状腺功能正常的老年人群甲状腺激素水平与肌肉及脂肪含量等身体成分的相关性。研究发现,甲功正常的老龄人群 FT3 水平与四肢肌肉质量呈正相关。骨骼肌是甲状腺激素最重要靶器官,通过多种途径影响肌量及肌肉功能。Hernandez 等^[8]的研究表明,甲状腺激素对身体成分及糖脂代谢具有积极影响,其中 3,5-二碘甲状腺原氨酸(T2)与 FT3、FT4 均可降低脂肪含量、血清瘦素及胆固醇水平,改善脂代谢水平、增加肌肉含量等。过量的甲状腺激素可导致体重减轻、身体成分改变,一项关于 BMI 正常的绝经前女性 Graves 甲亢者身体成分分析显示^[9],甲亢治疗前身体成分改变以肌肉

质量降低为主,骨矿物量次之。Zhang 等^[10]发现,甲亢/甲状腺毒症时机体不会通过增加棕色脂肪的活性而降低体重,而是经肌肉的产热作用影响 UCP1 的表达从而改变肌肉及身体构成。甲亢患者肌肉交感神经兴奋性增高、产热增加及静息能量代谢率显著升高是导致体重降低的重要因素。而本研究基于循环甲状腺激素在正常范围之内,相关基础研究^[11]发现:骨骼肌内一种甲状腺激素结合蛋白(μ -Crystallin 蛋白)减少或缺失时,肌纤维增生,其强度、收缩性等均得到提高,而抑制甲状腺激素后,上述改变减弱;说明甲状腺激素可刺激肌肉纤维,阻止肌肉萎缩。另一方面,甲状腺激素通过快/慢二种途径作用于线粒体^[12],即在数分钟或数小时内刺激呼吸来提高线粒体功能,或在数天内影响通过线粒体生物学功能、改变线粒体数量而产生作用;已知线粒体大量存在于骨骼肌中,产生 ATP 供能,避免骨骼肌萎缩及肌肉减少。

研究发现,TSH 与四肢脂肪含量、总脂肪量(去除头部)呈负相关。Roef 等^[13]在甲状腺功能正常的人群中进行相关研究,结果显示 FT3、FT4 与全身脂肪含量呈正相关,而 TSH 与脂肪含量之间未见明显相关性。身体成分受下丘脑神经内分泌影响,老年人体力活动减少,代谢率下降,从而抑制下丘脑-垂体-甲状腺、性腺及生长激素轴(包括减少循环中 GLP-1 水平),与此同时激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,造成肌肉及骨量减少、脂肪含量增加^[14],影响老年人的健康。此外,老年人静息代谢率与去脂肪体重之间存在负相关性,并受甲状腺激素、去脂肪体重的构成及炎症反应的影响,从而引起恶性循环,进一步导致身体成分的丢失。相关研究显示,随着年龄的增长,TSH 水平逐渐升高,而 FT4 水平无明显改变^[15-16],老年人易出现亚临床甲状腺功能减退。垂体通过分泌 TSH 以维持甲状腺激素在循环中的浓度,从而减少额外的脂肪含量,这可能解释了本研究中 TSH 与四肢脂肪量、总脂肪量(去除头部)的负相关性。相似研究发现,BMI、腰围与 FT3 呈正相关^[17],其可能机制与本研究相似。

因在校正年龄、性别 BMI 等混杂因素后并未发现 FT3 与总肌肉量(去除头部)及 TSH 与四肢脂肪含量、总脂肪量(去除头部)之间存在明显相关性,故需待扩大样本量后进一步分析研究。

全球老龄化趋势的出现,老年人的健康逐渐引起人们的重视。老年人脂肪含量增加、肌肉含量减

少,是导致摔倒、骨折发生的危险因素,且随着年龄增长,甲状腺功能可出现年龄相关性改变,一定程度可导致功能的紊乱,低 TSH 水平虽不增加痴呆的发病风险,但其与认知功能、精神状态的改变相关^[18]。随着年龄的增长,线粒体中 T3 受体(P43)过表达可引起骨骼肌的减少、强度及功能下降^[19]。另一方面,甲状腺激素不仅与肌肉相关,还影响其他器官功能,随着年龄的增长 FT3 水平降低^[20],老年人低 T3 综合征的出现常与危重症相联系,如呼吸衰竭、心力衰竭、慢性肾脏病终末期及中枢神经系统疾病等。多位学者发现:低 T3 血症反映了疾病的严重程度,重症患者伴低 T3 综合征往往提示预后不良^[21-22]。另有学者认为低 T3 血症是一种保护性机制、适应性的改变,上述二种观点并无矛盾。而对于这类患者激素替代治疗仍存争议,既往的前瞻性研究得出的结果不尽相同^[23],因此通过甲状腺激素替代治疗是否可以降低老年人虚弱、骨折的发生还有待多中心、大样本的随机对照研究。

本研究还发现,女性各肌肉成分低于男性,而四肢脂肪含量高于男性,以往研究发现甲状腺功能正常的绝经后妇女其甲状腺激素水平与皮下脂肪含量相关^[24],且老年女性的更易罹患亚临床甲减,而这部分女性较高的 TSH 水平相对于男性而言对脂代谢具有不利影响^[25],另有学者发现甲功正常的女性中当其 TSH 水平处于正常低限时可增加髌部骨折的发生风险^[26]。老年人亚临床甲减的患病率较一般人群增高,当 TSH>10 mU/L 时可出现明显的血脂谱异常,心血管疾病的危险性增加及肌肉强度的减弱^[29]。本研究发现甲功正常的老年人,其 TSH 与脂肪含量呈负相关,鉴于亚临床甲减对机体的负面影响,治疗切点的选择尤为重要,健康老年人血清 TSH 的 97.5% 可信区间为 7.5 mU/L,美国甲状腺协会和美国临床内分泌专家协会建议 TSH 在 4.5~10 mU/L 时,年龄<70 岁者若存在抗甲状腺过氧化物酶抗体阳性、甲减症状、心血管疾病、具有心衰等危险因素时,应给予甲状腺激素替代治疗;若无疾病危险因素或年龄≥70 时则需随访观察;而当 TSH>10 mU/L 时,均应行临床干预治疗。因此,老年人应积极地进行健康体检,发现并解决潜在问题,以提高生活质量。

肌肉减少症这一概念逐渐进入大众视野,是近期研究的热点。本研究已发现甲状腺功能正常的老龄人群中甲状腺激素水平与肌肉质量、脂肪含量密切相关,老龄人群中甲状腺激素与肌肉减少症之间的关系还有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Bernardes SS, Guarnier FA, Marinello PC, et al. Reactive oxygen species play a role in muscle wasting during thyrotoxicosis[J]. *Cell Tissue Res*. 2014, 357(3): 803-814
- [2] Stangierski A, Ruchala M, Krauze T, et al. Treatment of severe thyroid function disorders and changes in body composition[J]. *Endokrynol Pol*, 2016, 67(4): 359-366
- [3] Cerit ET, Akturk M, Altinova AE, et al. Evaluation of body composition changes, epicardial adipose tissue, and serum omentin-1 levels in overt hypothyroidism[J]. *Endocrine*. 2015, 49(1): 196-203
- [4] Chng CL, Lim AY, Tan HC, et al. Physiological and metabolic changes during the transition from hyperthyroidism to euthyroidism in Graves' disease[J]. *Thyroid*. 2016, 26(10): 1422-1430
- [5] Ren R, Jiang X, Zhang X, et al. Association between thyroid hormones and body fat in euthyroid subjects[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(4): 585-590
- [6] Bai H J, Sun J Q, Chen M, et al. Age-related decline in skeletal muscle mass and function among elderly men and women in Shanghai, China: a cross sectional study [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2016, 25(2): 326-332
- [7] Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15(2): 95-101
- [8] Hernandez A. 3,5-diiodo-L-thyronine (t2) in dietary supplements: what are the physiological effects[J]. *Endocrinology*, 2015, 1(1): 5-7
- [9] 刘雄英,李 健,梁永南,等. 体质指数正常的绝经前女性 Graves 甲亢者身体成分分析[J]. *广东医学*, 2014, 35(22): 3539-3541
- [10] Zhang Q, Miao Q, Ye H, et al. The effects of thyroid hormones on brown adipose tissue in humans: a PET-CT study[J]. *Diabetes/metabolism Research & Reviews*, 2014, 30(6): 513-520
- [11] Seko D, Ogawa S, Li TS, et al. mu-Crystallin controls muscle function through thyroid hormone action [J]. *FASEB J*, 2016, 30(5): 1733-1740
- [12] Cioffi F, Senese R, Lanni A, et al. Thyroid hormones and mitochondria: with a brief look at derivatives and analogues. [J]. *Molecular & Cellular Endocrinology*, 2013, 379(1-2): 51-61
- [13] Roef G, Lapauw B, Goemaere S, et al. Body composition and metabolic parameters are associated with variation in thyroid hormone levels among euthyroid young men [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(5): 719-726
- [14] Sainsbury A, Zhang L. Role of the hypothalamus in the neuroendocrine regulation of body weight and composition

- during energy deficit[J]. *Obes Rev.* 2012, 13(3): 234–257
- [15] Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012, 97(5): 1554–1562
- [16] Surks MI, Boucai L. Age-and race-based serum thyrotropin reference limits[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2010, 95(2): 496–502
- [17] Kitahara C M, Platz E A, Ladenson PW, et al. Body fatness and markers of thyroid Function among U.S. men and Women[J]. *Plos One*, 2012, 7(4): e34979
- [18] Chachamovitz DS, Vigario PS, Silva SO, et al. Does low-normal serum TSH level adversely impact cognition in elderly adults and might methimazole therapy improve outcomes[J]. *Endocr J*, 2016, 63(5): 495–505
- [19] Casas F, Pessemesse L, Grandemange S, et al. Overexpression of the mitochondrial T3 receptor induces skeletal muscle atrophy during aging[J]. *PLoS One.* 2009, 4(5): e5631
- [20] 董燕, 乔莉, 龚晨, 等. 年龄与老年人低 T3 综合征的相关性[J]. *中国老年学*, 2016, 36(20): 5011–5013
- [21] Liu J, Wu X, Lu F, et al. Low T3 syndrome is a strong predictor of poor outcomes in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 22271
- [22] Bunevicius A, Iervasi G, Bunevicius R. Neuroprotective actions of thyroid hormones and low-T3 syndrome as a biomarker in acute cerebrovascular disorders [J]. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2015, 15(3): 1–12
- [23] 胡圆圆. 低 T3 综合征研究进展[J]. *临床与病理杂志*. 2015, 35(12): 2160–2164
- [24] Meng Z, Liu M, Zhang Q, et al. Gender and age impacts on the association between thyroid function and metabolic syndrome in Chinese [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(50): e2193
- [25] Leader A, Ayzefeldt RH, Lishner M, et al. Thyrotropin levels within the lower normal range are associated with an increased risk of hip fractures in euthyroid women, but not men, over the age of 65 years[J]. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014, 99(8): 2665–2673
- [26] 孙敏讷, 段宇, Sunminne, 等. 老年亚临床甲状腺功能减退症的诊治特点[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2014, 34(6): 411–414
- [收稿日期] 2017-02-03

(上接第 574 页)

- stress in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 79(2): 253–260
- [8] Lin LT, Liu LT, Chiang LC, et al. *In vitro* anti-hepatoma activity of fifteen natural medicines from Canada [J]. *Phytother Res.* 2002, 16(5): 440–444
- [9] Gupta R, Flora SJ. Effect of *Centella asiatica* on arsenic induced oxidative stress and metal distribution in rats[J]. *J Appl Toxicol*, 2006, 26(3): 213–222
- [10] Bylka W, Znajdek-Awizen P, Studzinska-Sroka E, et al. *Centella asiatica* in dermatology: an overview[J]. *Phytother Res.* 2014, 28(8): 1117–1124
- [11] Leng DD, Han WJ, Rui Y, et al. In vivo disposition and metabolism of madecassoside, a major bioactive constituent in *Centella asiatica* (L.) Urb[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(2): 601–608
- [12] Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing[J]. *EMBO J*, 2000, 19(21): 5720–5728
- [13] Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, et al. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo[J]. *Br J Dermatol*, 2003, 148(1): 95–101
- [14] Kumar R, Parsad D, Kanwar AJ. Role of apoptosis and melanocytorrhagy: a comparative study of melanocyte adhesion in stable and unstable vitiligo[J]. *Br J Dermatol*, 2011, 164(1): 187–191
- [15] Brookes PS, Yoon Y, Robotham JL, et al. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287(4): C817–833
- [16] Lopez DFP, Lotz MK, Blanco FJ, et al. Autophagy activation and protection from mitochondrial dysfunction in human chondrocytes[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(4): 966–976
- [17] Miracco C, Cevenini G, Franchi A, et al. Beclin 1 and LC3 autophagic gene expression in cutaneous melanocytic lesions[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(4): 503–512
- [收稿日期] 2017-01-17