

慢性间歇性低氧模型大鼠的甲状腺功能分析

田 慧¹, 高 隆², 王泽辉³

(1. 榆林市第一医院内分泌科, 绥德 718000; 2. 榆林市第一医院呼吸内科, 榆林 719000; 3. 延安大学医学院基础医学院, 延安 716000)

[摘要] 目的 通过慢性间歇性低氧 (chronic intermittent hypoxia, CIH) 大鼠模型探索阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与甲状腺函数的关系。方法 SD 大鼠分为对照 (control) 组、CIH 组和复氧 (reoxygenation, RH) 组, 利用低氧舱建立 CIH 动物模型, 并对 CIH 模型进行鉴定; 放射免疫检测各组大鼠血清中促甲状腺激素释放激素 (thyrotropin releasing hormone, TRH)、促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3) 和甲状腺素 (thyroxine, T4) 的表达水平; HE 染色和甲苯胺蓝染色观察各组大鼠甲状腺组织的病理变化; 电子显微镜观察各组大鼠甲状腺组织超微结构的变化。结果 CIH 组和 RH 组大鼠的血氧饱和度为 70%~92%, 动脉氧分压为 60.7~80.1 mmHg, 接近阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的病理生理特点, 因此 CIH 动物模型建立成功。与 control 组比较, CIH 组大鼠血清中 TRH、TSH、T3 和 T4 的表达水平明显降低 (均 $P < 0.05$), 甲状腺质量明显增加 ($P < 0.01$); 与 CIH 组比较, RH 组大鼠血清中 TRH、TSH、T3 和 T4 的表达水平明显增加 (均 $P < 0.05$), 甲状腺质量减少 ($P < 0.05$)。HE 染色和甲苯胺蓝染色显示, control 组大鼠甲状腺组织有完整的甲状腺滤泡; CIH 组大鼠甲状腺的正常滤泡结构丧失, 一些滤泡细胞显示空泡, 基核较暗; RH 组大鼠甲状腺组织显示正常的滤泡结构, 但是某些滤泡细胞仍呈空泡状, 带有深色核。电子显微镜观察发现, control 组大鼠的甲状腺具有正常的滤泡细胞; CIH 组大鼠甲状腺滤泡细胞的细胞核收缩, 异染色质增加, 基质损失; RH 组大鼠的甲状腺部分有完整的滤泡细胞结构。结论 CIH 可导致大鼠甲状腺功能调节紊乱, 恢复吸氧可使甲状腺功能部分恢复正常。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 慢性间歇性缺氧; 甲状腺功能; 大鼠

[中图分类号] Q95-33; R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2021)03-0232-06

Thyroid Function of Chronic Intermittent Hypoxia Rat Model

TIAN Hui¹, GAO Long², WANG Zehui³

(1. Department of Endocrinology, Yulin First Hospital, Suide 718000, China; 2. Department of Respiratory Medicine, First Hospital of Yulin City, Yulin 719000, China; 3. School of Basic Medicine, Yan'an University School of Medicine, Yan'an 716000, China)

Correspondence to: GAO Long, E-mail: 229303122@qq.com

[Abstract] **Objective** To establish a chronic intermittent hypoxia (CIH) rat model to explore the correlation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) with thyroid function and its mechanism. **Methods** SD rats were divided into control group, CIH group, and reoxygenation group (RH group). The CIH animal model was established using a hypoxic chamber and was identified. The expression levels of thyroid stimulating hormone (TRH), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), and thyroxine (T4) in the serum of each group of rats were detected by radioimmunoassay. The pathological changes in the thyroid tissue in each group were observed by hematoxylin and eosin (HE) staining and toluidine blue staining.

[基金项目] 陕西省重点研发计划(2019SF-14213)

[作者简介] 田 慧(1983—), 女, 主治医师, 主要从事内分泌疾病的诊治及相关研究。E-mail: z1336787@163.com

[通信作者] 高 隆(1981—), 男, 主治医师, 主要从事呼吸内科疾病的诊治及相关研究。E-mail: 229303122@qq.com

Changes in the ultrastructure of the thyroid tissue in rats were observed by electron microscopy. **Results** The CIH and RH rats had blood oxygen saturations of 70%-92%, and arterial oxygen partial pressures of 60.7-80.1 mmHg, which were close to the pathophysiology of OSAHS, therefore, the CIH animal model was successfully established. Compared with the expression levels of TRH, TSH, T3, and T4 in the serum of rats in the control group, those of rats in the CIH group were significantly reduced (all $P < 0.05$), while the thyroid mass was significantly increased ($P < 0.01$). Compared with the expression levels of TRH, TSH, T3, and T4 in the serum of the CIH group rats, those in the serum of the RH group rats increased significantly (all $P < 0.05$), while the thyroid mass was decreased ($P < 0.05$). The HE and toluidine blue staining results showed that the thyroid tissue of the control group had intact thyroid follicles, whereas the thyroid tissue of the CIH group showed normal follicular structure loss, some follicular cells with vacuoles, and a dark basal nucleus. The thyroid tissue of the RH group showed normal follicular structure, but some follicular cells were still vacuolar with dark nuclei. Electron microscopy showed that the thyroid tissue of the control group rats had normal follicular cells, while the follicular cells in the thyroid tissue of the CIH group showed nuclear contraction, increased heterochromatin, and matrix loss. The thyroid tissue of the RH group had complete follicular cell structure. **Conclusion** CIH can cause thyroid dysregulation in rats, and thyroid function partially returns to normal once hypoxia is resolved.

[Key words] Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; Chronic intermittent hypoxia; Thyroid function; Rats

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是一种病因不明的睡眠呼吸疾病, 临床表现为夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停和白天嗜睡^[1-2]。由于呼吸暂停引起反复发作的夜间低氧和高碳酸血症, 可导致高血压、冠心病、糖尿病和脑血管疾病^[3-4], 因此受到人们广泛关注。慢性间歇性低氧 (chronic intermittent hypoxia, CIH) 是 OSAHS 的主要病理特征, 其表现为睡眠中反复出现低氧情况, 而且它也是 OSAHS 导致心脑血管并发症的主要因素^[5-6]。OSAHS 和甲状腺功能减退症均为内科常见的疾病, 它们在体征和症状方面有很多相似的临床表现, 如: 乏力、嗜睡、体质量增加、情绪低落等^[7-8]。甲状腺、垂体等是高代谢器官, 而 OSAHS 可造成组织缺氧, 长此以往可能使这些组织器官 (甲状腺、垂体) 功能下降或异常^[9]。因此, 进一步明确 OSAHS 与甲状腺功能之间的关系显得尤为重要。本实验通过建立与 OSAHS 病理生理特征相似的 CIH 大鼠模型, 检测各组大鼠血清中促甲状腺激素释放激素 (thyrotropin releasing hormone, TRH)、促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3) 和甲状腺素 (thyroxine, T4) 的表达水平, 同时

观察各组大鼠甲状腺组织的病理变化和超微结构变化, 探讨 OSAHS 与甲状腺功能之间的关系。

1 材料与方法

1.1 动物饲养

30 只 SPF 级雄性 SD 大鼠, 7 周龄, 体质量 (200 ± 20) g, 购自延安大学实验动物中心 [SCXK (陕) 2019-0014]。大鼠适应环境 [SYXK (陕) 2019-0007] 2 周后进行实验, 动物实验经本单位动物福利伦理委员会批准 (201902005)。

1.2 试剂和设备

TRH、TSH、T3 和 T4 放射免疫分析试剂盒 (北京北方生物技术研究), HE 染色试剂盒 (北京索莱宝生物科技有限公司), 甲苯胺蓝染色试剂盒 (北京华威锐科化工有限公司), 电子分析天平 (日本 SHIMADZU 公司), 光学显微镜和 Leica 2065 切片机 (德国 Leica 公司), Hitachi-7500 电子显微镜 (日本 Hitachi 公司), γ -放射免疫分析仪 (众成机电技术公司), 动物低氧舱 (上海塔望智能科技有限公司, 型号: ProOx-810)。

1.3 动物分组和 CIH 模型制备

将 30 只 SD 大鼠随机分为对照 (control) 组、CIH 组和复氧 (reoxygenation, RH) 组,

每组 10 只。CIH 组和 RH 组大鼠每日 9:00~17:00 放入低氧舱内。低氧舱内循环,先输入压缩空气 30 s,后输入氮气 30 s,以此循环^[10]。实验过程中注意检测低氧舱内的氧浓度,使舱内氧浓度控制在体积分数 8%~21%。实验过程中舱内产生的二氧化碳和水蒸气被生石灰和硅胶吸取。CIH 组大鼠连续进行实验 4 周,其余时间均正常饮食饮水;RH 组连续进行低氧舱实验 4 周后正常饲养 4 周(复氧),其余时间均正常饮食饮水;control 组大鼠不予任何处理,正常饮食饮水 4 周。

1.4 大鼠灌注与取材

实验结束后,大鼠经腹腔麻醉后,将其四肢固定于解剖板上,并从颈静脉抽血约 5 mL,于 4℃以 3 000 r/min 离心 15 min,吸取上层血清(其中 TRH 采血管中预先加入 TRH 抗灭活剂硫酸 8-羟基喹啉、Tween-20 和乙二胺四乙酸二钠),于一 80℃冰箱保存。接着打开大鼠胸腔,由左心室插入静脉针头至升主动脉,剪开右心房,快速灌注 4% 多聚甲醛溶液,约 30 min,至大鼠尾变硬。迅速解剖大鼠颈部肌肉,可看到甲状软骨和气管,在甲状软骨和气管环两侧可看到一对长椭圆形深红褐色组织,即甲状腺,轻轻摘除双侧甲状腺组织,用干纱布吸水后迅速置于电子天平上称重。甲状腺组织经戊二醛固定等步骤后制成切片,染色并摄影观察。

1.5 放射免疫分析

将一 80℃冰箱中的血清置于冰上进行溶解,待其溶解后按照试剂盒上的说明书进行操作,计算血清中 TRH、TSH、T3 和 T4 的含量。

1.6 HE 染色

将甲状腺组织用 4% 多聚甲醛溶液固定 2~3 h;然后对甲状腺组织进行包埋,并切成 4 μm 切片;切片放入苏木精染液中 5 min,自来水清洗后,置于 1% 的盐酸乙醇溶液分化数秒,并用流水冲洗。切片放入伊红染液中染色 3 min,流水清洗。之后切片置于梯度乙醇溶液(70%、80%、90%、100%)中脱水,各 5 min,再放入二甲苯 I、II 中透明,分别 5 min。将切片取出,用滤纸轻轻拭干切片上残余的二甲苯,在组织上滴加中性树胶封固,使用光学显微镜观察并摄影。

1.7 甲苯胺蓝染色

将甲状腺组织用 4% 多聚甲醛溶液固定 2~3 h;然后对甲状腺组织进行包埋,并切成 4 μm 的切片;将切片用含 30% 乙醇的甲苯胺蓝溶液染色 30 min;用无水乙醇洗 10 min;中性树脂封固,光学显微镜下观察并摄影。

1.8 电子显微镜观察

将甲状腺组织用戊二醛溶液固定 2~3 h,漂洗后用 1% 锇酸溶液固定 2 h,之后用丙酮溶液进行梯度脱水,甲状腺组织块包埋在电子显微镜标本模板中,置烤箱内加温烘干,并切成厚片或半薄切片。将切片转移到滴有蒸馏水的洁净载玻片上,展平,等待其干燥后,用甲苯胺蓝染剂染色,光学显微镜下定位,以确定观察区域。接着制作超薄切片,并将超薄切片转到有聚乙烯醇缩甲醛支持膜的铜载网上,将 3% 柠檬酸+0.1% 醋酸铀染色液滴于石蜡板上,把贴有切片的铜网放在石蜡板上,染色 15 min,清水洗净。使用 Hitachi-7500 电子显微镜摄影观察。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CIH 模型的鉴定

实验过程中,CIH 组和 RH 组大鼠分别在低氧舱内氧最低浓度和氧最高浓度时,随机对 CIH 组和 RH 组大鼠进行血氧饱和度和动脉血气分析检测,其血氧饱和度为 70%~92%,动脉氧分压为 60.7~80.1 mmHg,接近 OSAHS 病理生理特点,提示 CIH 动物模型建立成功。

2.2 各组大鼠血清中 TRH、TSH、T3 和 T4 的含量

如表 1 所示,与 control 组比较,CIH 组大鼠血清中 TRH、TSH、T3 和 T4 的表达水平明显降低(均 $P < 0.05$);与 CIH 组比较,RH 组大鼠血清中 TRH、TSH、T3 和 T4 的表达水平明显升高(均 $P < 0.05$)。

2.3 各组大鼠甲状腺质量变化

与 control 组大鼠甲状腺质量[(43.67 ± 1.56)

表 1 各组大鼠血清中 TRH、TSH、T3 和 T4 的含量

Table 1 The serum levels of TRH, TSH, T3 and T4 in each group of rats

组别	TRH/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	TSH/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	T3/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	T4/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
Control	37.67 $\pm$ 2.45	2.22 $\pm$ 0.56	1.25 $\pm$ 0.47	85.78 $\pm$ 3.24
CIH	24.56 $\pm$ 1.87*	1.45 $\pm$ 0.31*	0.66 $\pm$ 0.07*	57.67 $\pm$ 2.54*
RH	32.45 $\pm$ 1.56#	1.98 $\pm$ 0.35#	1.22 $\pm$ 0.32#	78.95 $\pm$ 2.38#

注: TRH 为促甲状腺激素释放激素, TSH 为促甲状腺激素, T3 为三碘甲状腺原氨酸, T4 为甲状腺素。Control 为对照组, CIH 为慢性间歇性低氧组, RH 为复氧组。与 control 组比较, * $P < 0.05$; 与 CIH 组比较, # $P < 0.05$ 。

g] 比较, CIH 组[(71.78 $\pm$ 1.67) g] 明显增加 ($P < 0.01$); 与 CIH 组大鼠甲状腺质量比较, RH 组[(50.45 $\pm$ 1.32) g] 明显减轻 ($P < 0.05$)。

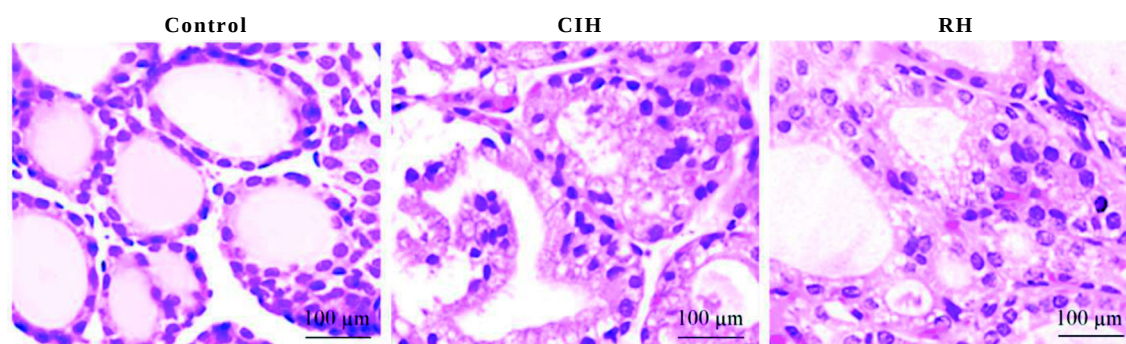
2.4 各组大鼠甲状腺组织的病理变化

HE 染色结果 (图 1) 显示, control 组大鼠甲状腺组织含有均质嗜酸胶体的滤泡, 并被具有中央核的简单立方嗜碱性滤泡细胞排列; CIH 组大鼠甲状腺组织的正常滤泡结构丧失, 其中胶体耗尽, 一些滤泡细胞出现空泡, 基核较暗; RH 组大鼠甲状腺组织显示正常滤泡结构, 但某些滤

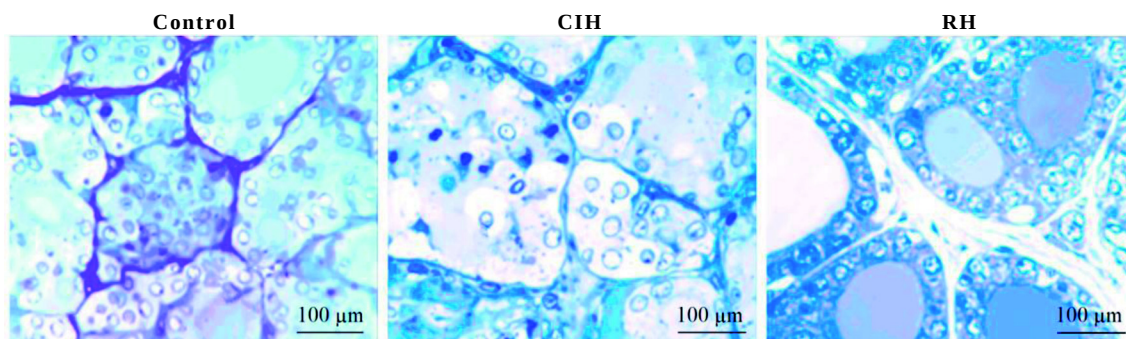
泡细胞仍呈空泡状, 胶体出现了变化。

2.5 各组大鼠甲状腺组织中甲状腺滤泡的变化

甲苯胺蓝染色结果 (图 2) 表明, control 组大鼠甲状腺组织有完整的甲状腺滤泡, 内衬滤泡细胞和轻滤泡旁细胞; CIH 组大鼠甲状腺显示不规则甲状腺滤泡, 腔内有脱落的滤泡和滤泡旁细胞; RH 组大鼠甲状腺组织表现出完整的甲状腺滤泡结构, 但有些滤泡细胞仍显示为空泡, 并带有深色核。



注: Control 为对照组, CIH 为慢性间歇性低氧组, RH 为复氧组。

图 1 HE 染色观察各组大鼠甲状腺组织的病理变化 ($\times 100$)Figure 1 HE staining to observe the pathological changes of thyroid tissue in each group of rats ($\times 100$)

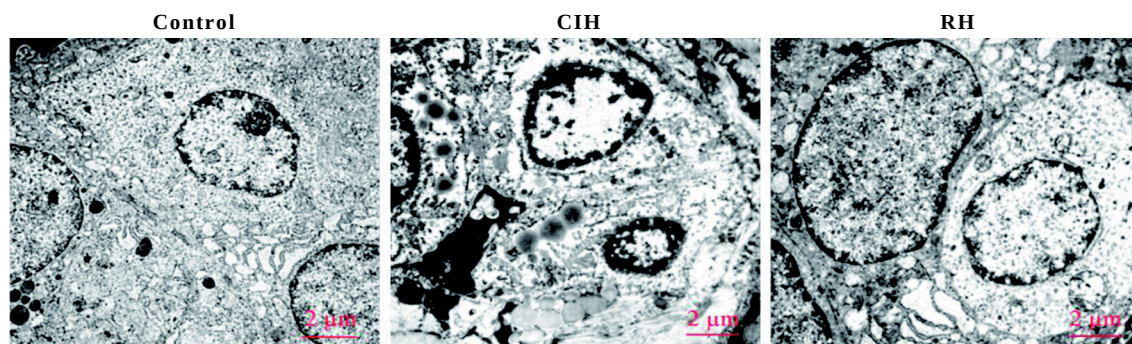
注: Control 为对照组, CIH 为慢性间歇性低氧组, RH 为复氧组。

图 2 甲苯胺蓝染色观察各组大鼠甲状腺的病理变化 ($\times 100$)Figure 2 Toluidine blue staining to observe the pathological changes of thyroid in each group of rats ($\times 100$)

2.6 各组大鼠甲状腺组织超微结构的变化

电子显微镜检查结果(图3)表明, control 组大鼠甲状腺具有正常的滤泡细胞, 滤泡细胞中具有常染色体、完整的溶酶体和内质网; CIH 组

大鼠甲状腺滤泡细胞出现细胞核收缩, 异染色质增加, 基质损失, 线粒体空泡, 溶酶体和脂质滴增加; RH 组大鼠甲状腺显示出或多或少完整的滤泡细胞结构, 其中有常染色体、内质网和溶酶体。



注: Control 为对照组, CIH 为慢性间歇性低氧组, RH 为复氧组。

图3 电子显微镜观察各组大鼠甲状腺超微结构变化(×5 000)

Figure 3 Electron microscopy observation of the ultrastructural changes of the thyroid gland in each group of rats (×5 000)

3 讨论

OSAHS 是一种常见疾病, 会导致呼吸中断, 吸氧时间减少(呼吸暂停或呼吸不足), 然后在患者入睡时迅速进行重新充氧^[11]。氧气吸入的减少导致缺氧、高碳酸血症和胸腔内压力降低^[12]。在 OSAHS 期间, 反复的低氧血症和高碳酸血症可能会导致神经功能障碍, 儿茶酚胺、内皮素和肾素-血管紧张素系统紊乱, 内分泌功能障碍, 以及血尿动力学改变^[13]。OSASH 与全身性疾病相关, 包括高血压、高脂血症、冠状动脉疾病、自身免疫性疾病和癌症^[14-15]。

甲状腺功能减退是由多种原因引起的, 其机制是甲状腺激素合成及分泌减少, 或其生理效应不足所致机体代谢降低; 按其病因分为原发性甲状腺功能减退、继发性甲状腺功能减退及周围性甲状腺功能减退三类^[16]。甲状腺功能的调节是复杂的神经内分泌调节过程, 受多种因素的影响。内分泌系统直接由下丘脑调控, 产生 TRH, 通过垂体门脉系统进入腺垂体, 促使腺垂体释放 TSH, TSH 可使甲状腺释放 T4 和 T3。其中腺垂体除受到下丘脑的调节外, 还受到甲状腺激素的负反馈调节^[17]。

研究发现, OSAHS 患者血清中游离 T3、游

离 T4 水平明显下降^[18]。本实验结果表明, CIH 组较 control 组的血清 TRH、TSH、T3、T4 水平降低, 说明 OSAHS 可能会引起下丘脑受损, 使 TRH 的分泌减少, 从而使 TSH(腺垂体分泌)的分泌减少, 最终使 T3 和 T4 的分泌降低, 引起甲状腺功能减退症状。熊俊伟^[19]研究表明, CIH 可引起大鼠甲状腺质量增加, 去除缺氧因素后甲状腺质量基本恢复正常。本研究中也对大鼠甲状腺进行了称量, 发现 CIH 组大鼠甲状腺质量明显增加, 说明 OSAHS 对甲状腺是有损伤作用的。从 HE 染色、甲苯胺蓝染色和电子显微镜观察结果可知, CIH 组大鼠甲状腺组织有一定程度的损伤; 然而, 进行 4 周复氧后 RH 组大鼠血清中 TRH、TSH、T3、T4 水平升高, 甲状腺质量减轻, 甲状腺组织的损伤程度减小。

综上所述, OSAHS 对甲状腺有一定的损伤作用, 但是复氧可以减轻其损伤, 因此在临床上可以对 OSAHS 患者给予持续正压通气治疗。在本实验中没有对下丘脑和垂体进行深入的研究, 因此 OSAHS 的病理机制还有待进一步研究。

参考文献:

[1] 唐旋, 杨立新, 周宁, 等. OSAHS 生物标记物的研究进展

- 及意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈, 2017, 31(19):1540-1544. DOI:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.19.019.
- [2] 吴扬, 全悦, 邢宇轩, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对成人听力影响研究[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(9):114-117. DOI:10.11969/j.issn.1673-548X.2019.09.025.
- [3] HLA K M, YOUNG T, HAGEN E W, et al. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study[J]. Sleep, 2015, 38(5):677-684. DOI:10.5665/sleep.4654.
- [4] ZHANG W D, ZHANG J W, WU K F, et al. Effect of aldosterone antagonists on obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. J Hum Hypertens, 2017, 31(12):855-856. DOI:10.1038/jhh.2017.70.
- [5] 徐轶, 李向阳, 单琳. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征动物模型大鼠小脑和海马组织中谷氨酸水平的变化[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(12):25-28. DOI:10.12037/YXQY.2018.12-06.
- [6] 张嘉宾, 戈艳蕾, 刘聪辉, 等. 慢性间歇低氧大鼠肺组织中C/EBP同源蛋白的表达变化及依达拉奉的干预作用[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(4):327-330. DOI:10.7507/1671-6205.201809023.
- [7] 王国园, 方平, 汪东. 鼻腔扩容术对鼻塞伴OSAHS患者的主客观症状的影响[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2020, 28(1):33-39. DOI:10.16542/j.cnki.issn.1007-4856.2020.01.008.
- [8] 于飞, 方海宁, 汪小霞, 等. 儿童甲状腺功能减退症的特殊临床表现及误诊分析[J]. 中国医药导报, 2018, 15(21):48-50, 97.
- [9] 都建苹, 安振梅. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与甲状腺功能减退症的关系[J]. 临床荟萃, 2016, 31(3):342-344, 348. DOI:10.3969/j.issn.1004-583X.2016.03.028.
- [10] 马林沁, 张京春, 刘玥. 慢性间歇性低氧动物模型的比较[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(4):445-450. DOI:10.3969/j.issn.1001-1978.2016.04.001.
- [11] 罗淼, 李涛平, 冯媛, 等. 老年与中青年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者临床表现和多导睡眠特征的差异[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(5):489-493. DOI:10.3969/j.issn.1671-6205.2012.05.015.
- [12] SNYDER B, SHELL B, CUNNINGHAM J T, et al. Chronic intermittent hypoxia induces oxidative stress and inflammation in brain regions associated with early-stage neurodegeneration[J]. Physiol Rep, 2017, 5(9):e13258. DOI:10.14814/phy2.13258. DOI:10.14814/phy2.13258.
- [13] SONG L, LIANG X, ZHOU Y. Estrogen-mimicking isoflavone genistein prevents bone loss in a rat model of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(4):1687-1694.
- [14] VAKIL M, PARK S, BRODER A. The complex associations between obstructive sleep apnea and auto-immune disorders: a review[J]. Med Hypotheses, 2018, 110:138-143. DOI:10.1016/j.mehy.2017.12.004.
- [15] MARTÍNEZ-GARCÍA MÁ, CAMPOS-RODRIGUEZ F, BARBÉ F. Cancer and OSA: current evidence from human studies[J]. Chest, 2016;150(2):451-463. DOI:10.1016/j.chest.2016.04.029.
- [16] 姚远, 汪蓓蕾, 王大玮, 等. Shh信号通路相关基因表达调控甲状腺功能减退的机制[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1):49-51. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.01.022.
- [17] 洒晓亮, 张兰. 疏肝健脾方对肝郁脾虚证模型大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴的影响研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(5):644-647. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.190514
- [18] 梁燕, 徐家欢, 李文扬, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者下丘脑-垂体-甲状腺轴激素水平与抑郁状态的相关性研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(8):591-595. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.08.006.
- [19] 熊俊伟. 慢性间歇性缺氧对下丘脑-垂体-甲状腺轴的影响[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2011. DOI:CNKI:CDMD:2.1011.173914.

(收稿日期: 2020-09-25 收稿日期: 2020-12-22)