

甲状腺激素治疗亚临床甲状腺功能减退症对血脂水平影响的荟萃分析

贾超翼 乔立 史嘉琪 兰晓莉

430030 武汉, 华中科技大学同济医学院临床医学系(贾超翼、乔立、史嘉琪);

430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科(兰晓莉)

通信作者: 兰晓莉, Email: hzslxl@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.05.005

【摘要】 目的 使用荟萃分析方法汇总随机对照试验, 评估甲状腺激素对亚临床甲状腺功能减退症(SCH)患者血脂水平的影响。方法 以“thyroxine”、“levothyroxin”及“levothyroxine”为关键词检索了2015年7月前包括Cochrane Library、PubMed、Medline、Google Scholar及Embase等在内的数据库中有关甲状腺激素替代治疗SCH的随机对照试验文献, 所有数据均为连续型变量, 采用Cochrane提供的RevMan 5.2软件进行统计学分析, 依据Cochrane质量评价标准进行文献质量评估。当研究间存在异质性时($P>50%$), 采用随机效应模型进行荟萃分析; 否则采用固定效应模型进行荟萃分析。结果 最终纳入7篇随机对照试验文献, 共319例患者。纳入的7篇文献方法学整体质量较好。共进行4组荟萃分析评价甲状腺激素对血脂的影响, 4组研究之间无统计学异质性[总胆固醇(TC): $I^2=42%$, $P=0.11$; 甘油三酯(TG): $I^2=0$, $P=0.92$; 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C): $I^2=34%$, $P=0.18$; 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C): $I^2=0$, $P=0.96$], 均采用固定效应模型进行荟萃分析。荟萃分析结果显示, 甲状腺激素及安慰剂对血浆中血脂水平的影响程度如下: TC平均差: -0.18 ; 95% CI: $[-0.40, 0.03]$; $P=0.09$ 、TG平均差: -0.02 ; 95% CI: $[-0.17, 0.13]$; $P=0.78$ 、LDL-C平均差: -0.23 ; 95% CI: $[-0.44, -0.33]$; $P=0.02$ 、HDL-C平均差: -0.06 ; 95% CI: $[-0.14, 0.02]$; $P=0.14$ 。结论 对于SCH患者, 在进行外源性甲状腺激素治疗后, 血浆LDL-C水平得到改善, 而血浆TC、TG、HDL-C水平未见明显变化。

【关键词】 甲状腺激素类; 随机对照试验; Meta分析; 亚临床甲状腺功能减退症; 血脂

Effect of L-thyroxine versus placebo treatment on serum lipid levels in subclinical hypothyroidism

Jia Chaoyi, Qiao Li, Shi Jiaqi, Lan Xiaoli

Department of Clinical Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China (Jia CY, Qiao L, Shi JQ); Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China (Lan XL)

Corresponding author: Lan Xiaoli, Email: hzslxl@163.com

【Abstract】 Objective Subclinical hypothyroidism is a common disease. However, whether L-thyroxine replacement treatment can affect serum lipids in cases of subclinical hypothyroidism remains controversial. The objective of this meta-analysis was to assess the effect of L-thyroxine therapy on serum lipid levels of patients with subclinical hypothyroidism. **Methods** Literature dated until July 2015 was retrieved from the Cochrane Library, PubMed, Medline, Google Scholar, and Embase searching for the keywords "thyroxine", "levothyroxin" and "levothyroxine". All randomized controlled trials (RCTs) to determine the effects of L-thyroxine replacement on serum lipid levels were included in this study. After screening, the eligible RCTs were included in this meta-analysis. Statistical analyses were performed by the Review Manager 5.2 software. All the assessed outcomes were continuous data. **Results** A total of 7 RCTs involving 319 patients were included. The overall methodological quality of the RCTs was good. Results showed that the serum low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) level significantly decreased

after L-thyroxine treatment [mean difference(MD): -0.23; 95% CI: [-0.44, -0.03]; $P=0.02$]. Meanwhile, changes in the total cholesterol (MD: -0.18; 95% CI: [-0.40, 0.03]; $P=0.09$), triglyceride (MD: -0.02; 95% CI: [-0.17, 0.13]; $P=0.78$), and high density lipoprotein-cholesterol (MD: -0.06; 95% CI: [-0.14, 0.02]; $P=0.14$) levels were not significant. **Conclusions** All available RCT evidence on the effect of L-thyroxine on serum lipid levels in subclinical hypothyroidism revealed a significant improvement in the serum LDL-C levels. However, the serum TC, TG, and HDL-C levels did not significantly change.

【Key words】 Thyroid hormones; Randomized controlled trials; Meta-analysis; Subclinical hypothyroidism; Serum lipids

亚临床甲状腺功能减退症 (subclinical hypothyroidism, SCH) 的定义是血液中 TSH 水平高于正常参考值, 而游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT_3) 及游离甲状腺素 (free thyroxine, FT_4) 均处于正常水平, 其在成人中的发病率为 4%~20%, 多数 SCH 是由慢性淋巴细胞甲状腺炎引起的^[1]。其他可能引起 SCH 的原因有: ①甲状腺损伤 (^{131}I 治疗或其他外放疗); ②医源性药物 (含碘化合物、碳酸锂及干扰素等) 导致; ③曾患有亚急性甲状腺炎、产后甲状腺炎或无痛性甲状腺炎^[2]。SCH 的发病率会随着年龄增长而逐渐提高, 女性的发病率高于男性。虽然 SCH 只代表轻度的甲状腺功能减退, 但由于其是一种进展性的疾病, 尤其是在血浆 TSH 浓度大于 10 mIU/L、甲状腺过氧化物酶抗体阳性的老年女性患者中, SCH 更容易发展至甲状腺功能减退症 (以下简称甲减)^[3]。SCH 的临床症状并不典型, 一些患者甚至没有明显的临床症状, 在一些 SCH 的患者中会出现焦虑、抑郁、认知和记忆功能减退等, 这些症状的严重程度与疾病严重程度、病情的持续时间有关。

心血管系统是甲状腺激素 (thyroid hormone, TH) 发挥作用的主要靶器官, TH 缺乏可导致血管外周阻力增加、收缩及舒张功能减低、心脏的前负荷降低等, 进而增加心血管疾病的发病风险^[3-4]。高脂血症是心血管疾病的主要风险因素之一^[5-6], TH 的缺乏会造成血脂水平的异常, 进而增加心血管疾病的发病风险^[1]。到目前为止, 甲减与高脂血症的关系已经十分明确, 而有关高脂血症与 SCH 之间的关系的研究尚不充分。既往有研究表明, 在 SCH 患者中, 血浆中 TSH 与总胆固醇 (total cholesterol, TC) 及低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平呈正相关^[7-9]。查阅文献可知, TH 替代治疗可以减小甲状腺体积, 改善 SCH

症状, 改善 TH 缺乏所导致的血液动力学异常^[3]。但 TH 替代治疗是否能够改善 SCH 患者的血脂异常状态仍然存在争议。目前有为数不多的关于评估 SCH 患者使用 TH 治疗对血脂水平影响的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 但是各研究的结果之间仍然存在争议^[10-17]。本研究的目的是系统地研究 TH 替代治疗对 SCH 患者血脂水平的影响。

1 资料及方法

1.1 文献检索

以 “thyroxine”、“levothyroxin” 及 “levothyroxine” 为关键词检索了 2015 年 7 月前包括 Cochrane Library、PubMed、Medline、Google Scholar 及 Embase 等在内的数据库中有关 TH 替代治疗 SCH 的 RCT 文献, 无语言限制。

1.2 文献筛选和数据提取

研究者独立阅读文献的题目及摘要, 筛选符合标准的全文, 阅读全文, 交叉核对试验结果, 排除不符合标准的文献后确定最后纳入研究的文献。纳入试验标准如下: ①纳入的文献必须是有关比较 TH 与安慰剂替代治疗降低血脂水平程度的差异的研究。②研究对象为 SCH 患者。

汇总资料包括: ①一般资料 (作者姓氏、文章的发表年份); ②研究特征 (研究对象例数、甲状腺相关疾病病史、TH 及安慰剂用量、治疗时间及血浆 TSH 水平)。

1.3 质量评估

纳入本研究的文献的偏倚风险及质量评估采用 Cochrane 风险评估工具进行, 共包括 7 个方面: 随机序列产生 (random sequence generation)、分配隐藏 (allocation concealment)、对参与者和实施者的盲法 (blinding of participants and personnel)、对结局

评价实施盲法 (blinding of outcome assessment)、结局数据完整性 (incomplete outcome data)、选择性发表 (selective reporting)、其他偏倚 (other bias)^[18-19]。本研究的研究者分别根据 Cochrane 风险评估工具中的评估标准独立评估所有纳入文献的偏倚风险, 并相互检查评估结果, 同时作出偏倚风险图及偏倚风险概要图。

1.4 统计学分析

采用 Cochrane 提供的 RevMan 5.2 软件进行荟萃分析。所有的数据结果均为连续型变量。以均数±标准差 (standard deviation, SD) 表示结果。在纳入的 RCT 文献中, 大多数可获得的数据为基线值 (baseline) 及终末值 (final), 在本研究中, 我们选用治疗前后指标的变化值进行统计分析。均值的变化值为终末值减去基线值。标准差的变化值通过以下公式计算得到: $SD_{change} = \sqrt{SD_{baseline}^2 + SD_{final}^2 - 2 \times corr \times SD_{baseline} \times SD_{final}}$, 该公式来源于文献[20]。通过制作森林图和 I^2 检验对纳入的文献进行异质性检验, 如果 $P < 50\%$, 则表示这些研究之间具有同质性, 采用固定效应模型进行荟萃分析; 如果 $P > 50\%$, 则表明各研究之间存在异质性, 这时采用随机效应模型进行荟萃分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选

图 1 为本研究的文献检索过程。最初检索获得相关文献共 2198 篇, 其中 2133 篇因非 RCT 文献而被排除, 经过阅读题目和摘要后 57 篇文献再被排除。经过仔细阅读全文, 共有 7 篇 RCT 文献被

纳入本研究中^[10,12-17], 另外 1 篇 RCT 文献因数据不完整而被排除, 文献检索筛选过程见图 1。纳入文献的研究资料见表 1。

2.2 纳入文献质量分析

本研究通过绘制偏倚风险条形图及偏倚风险概要图进行质量评估 (图 2)。以 Cochrane 中推荐的偏倚风险评价标准对所有纳入的文献进行偏倚风险评价, 图 2 中 A 表示每条风险评价标准所占的百分

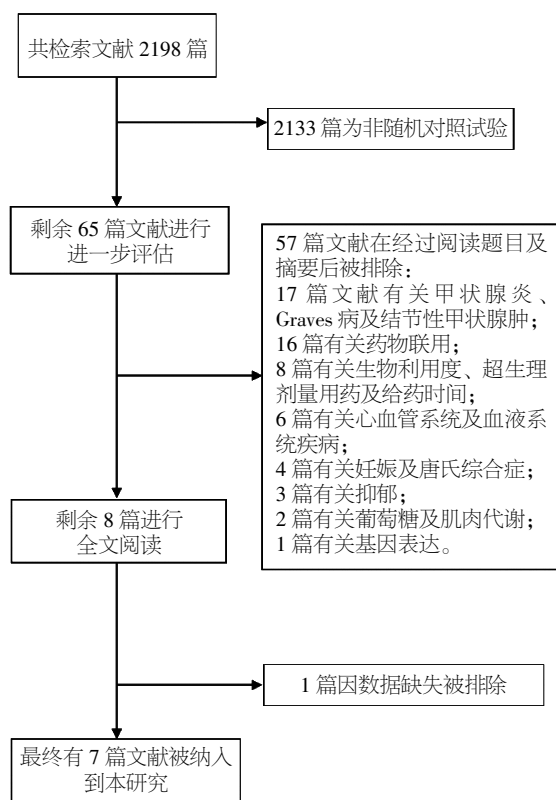


图 1 文献筛选的流程图

Fig.1 Flowchart for the selection of samples

表 1 纳入的 7 篇随机对照文献的研究资料

Table 1 Characteristics of the trials included in the present meta-analysis

作者	年份	患者例数	既往甲状腺相关疾病史	TH 组血浆 TSH 水平 (mIU/L)	安慰剂组血浆 TSH 水平 (mIU/L)	TH 的初始使用剂量/ μ g	治疗时间/周
Cooper 等 ^[10]	1984	33	甲亢治疗后	10.8±2.2	11.1±3.2	50	48
Jaeschke 等 ^[12]	1996	31	文献中未提及	12.1±6.8	9.4±3.1	25	24
Meier 等 ^[13]	2001	63	自身免疫性甲状腺炎, 甲亢治疗后及先天性 SCH	14.4±1.7	11.3±1.0	25	48
Kong 等 ^[14]	2002	27	无甲状腺相关疾病病史	8.0±1.5	7.3±1.6	50	24
Razvi 等 ^[15]	2007	71	文献中未提及	5.4 (3.8~15.8) ^a	5.3 (3.7~15.9) ^a	100	24
Monzani 等 ^[16]	2004	45	自身免疫性甲状腺炎, 高功能腺瘤及多结节性甲状腺肿治疗后	6.0 (3.65~15.00) ^a	5.6 (3.66~12.60) ^a	25	24
Caraccio 等 ^[17]	2002	49	自身免疫性甲状腺炎, 甲亢治疗后	6.0 (3.70~15.00) ^a	4.9 (3.65~9.00) ^a	25	24

注: 表中, TH: 甲状腺激素; SCH: 亚临床甲状腺功能减退症; ^a表示在该文献中, 血浆 TSH 水平以“中位数及范围”表示, 其余文献中以“均数±标准差”表示。

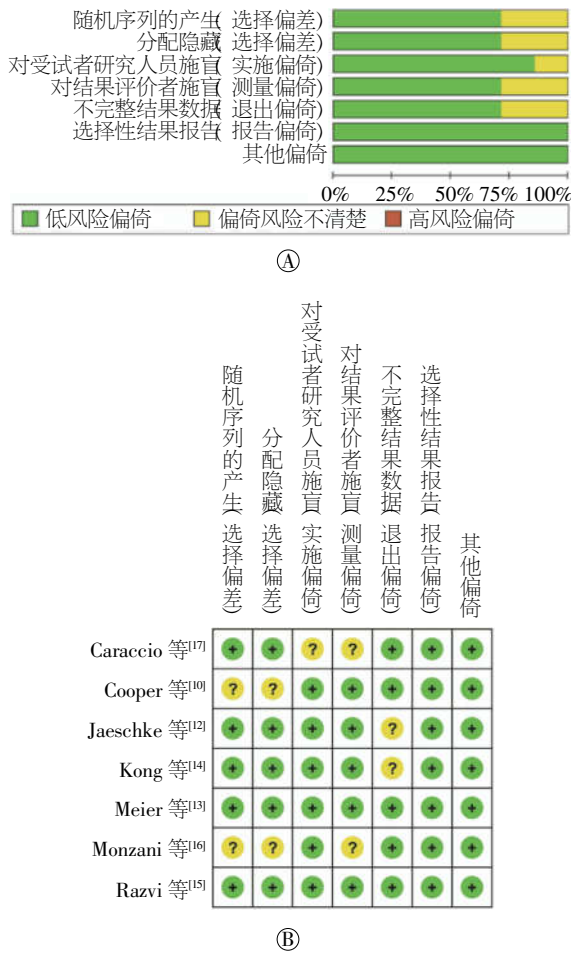


图 2 纳入的 7 篇随机对照试验文献的质量评估 图中, A: 偏倚风险条形图; B: 偏倚风险概要图, ⊕表示偏倚低风险, ⊙表示风险未知。

Fig.2 Evaluation of the quality of included studies according to Cochrane

比, 图 2 中 B 为偏倚风险概要图, 以颜色区分风险偏倚的高低, 本研究中未出现红色图例, 纳入的 7 篇文献中有 5 篇文献分别有 1~3 条未知风险项, 其余 2 篇文献均为偏倚低风险。因此, 本研究中纳入的 7 篇文献方法学整体质量较好。

2.3 荟萃分析结果

本研究共进行了 4 组荟萃分析。第 1 组为比较 TH 及安慰剂对血浆 TC 水平的影响差异。该组中共纳入 7 篇文献。各研究之间没有明显的统计学异质性 ($I^2=42\%$, $P=0.11$), 采用固定效应模型, 荟萃分析结果显示 TH 及安慰剂在降低血浆中 TC 水平的程度上无明显差异 (平均差: -0.18 ; 95% CI: $[-0.40, 0.03]$; $P=0.09$) (图 3)。第 2 组为比较 TH 及安慰剂对血浆 LDL-C 水平的影响差异。该组中共纳入 6 篇文献。各研究之间无统计学异质性 ($I^2=34\%$, $P=0.18$), 采用固定效应模型, 荟萃分析结果显示 TH 降低血浆中 LDL-C 水平的程度明显高于安慰剂 (平均差: -0.23 ; 95% CI: $[-0.44, -0.33]$; $P=0.02$) (图 4)。第 3 组为比较 TH 及安慰剂对血浆甘油三酯 (triglycerides, TG) 水平的影响差异。该组中共纳入 6 篇文献。各研究之间无统计学异质性 ($I^2=0$, $P=0.92$), 采用固定效应模型, 荟萃分析结果显示 TH 及安慰剂在降低血浆中 TG 水平的程度上无明显差异 (平均差: -0.02 ; 95% CI: $[-0.17, 0.13]$; $P=0.78$) (图 5)。第 4 组为比较 TH 及安慰剂对血浆高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平的影响差异。该组中共纳入 6 篇文献。各研究之间无统计学异质性 ($I^2=0$, $P=0.96$), 采用固定效应模型, 荟萃分析结果显示 TH 及安慰剂在升高血浆中 HDL-C 水平的程度上无明显差异 (平均差: -0.06 ; 95% CI: $[-0.14, 0.02]$; $P=0.14$) (图 6)。

3 讨论

SCH 患者有发展为甲减的风险, 尤其是在甲状腺抗体阳性的患者中, 这一风险更高, 有研究表明, 每年有 2%~4.3% 的 SCH 患者转变为甲减^[3,21]。

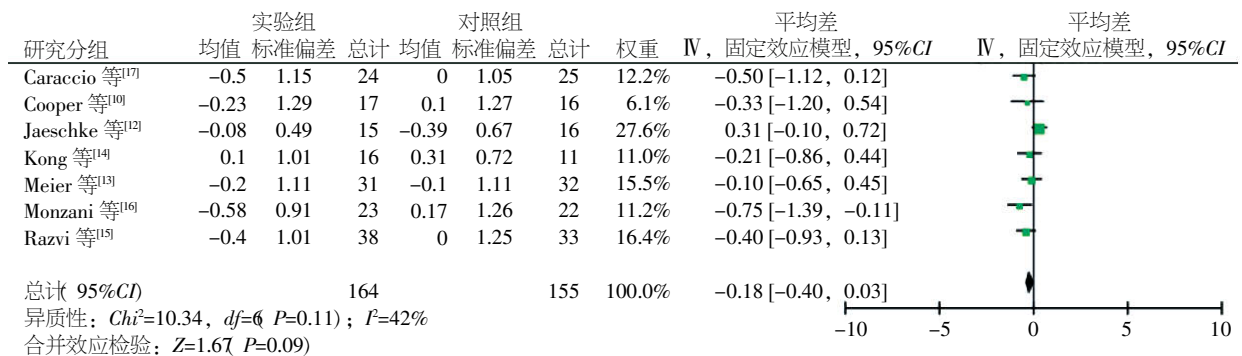


图 3 甲状腺激素及安慰剂降低亚临床甲状腺功能减退症患者血浆总胆固醇水平的差异

Fig.3 Comparison of changes in the serum total cholesterol levels of patients treated with L-thyroxine or the placebo

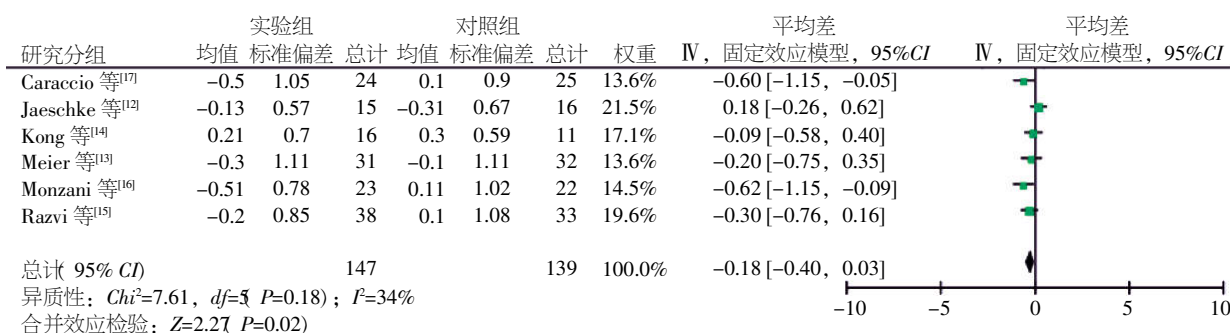


图4 甲状腺激素及安慰剂降低亚临床甲状腺功能减退症患者血浆低密度脂蛋白胆固醇水平的差异

Fig.4 Comparison of changes in the serum low-density lipoprotein-cholesterol levels of patients treated with L-thyroxine or the placebo

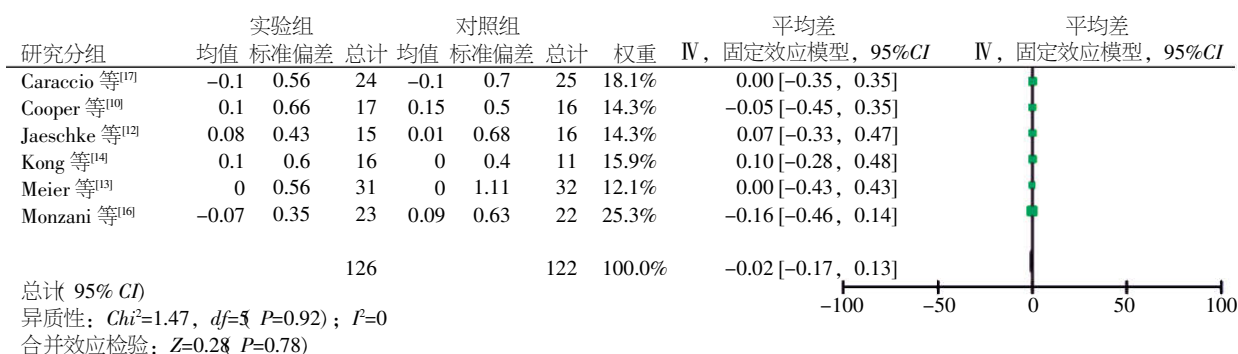


图5 甲状腺激素及安慰剂降低亚临床甲状腺功能减退症患者血浆甘油三酯水平的差异

Fig.5 Comparison of changes in the serum triglyceride levels of patients treated with L-thyroxine or the placebo

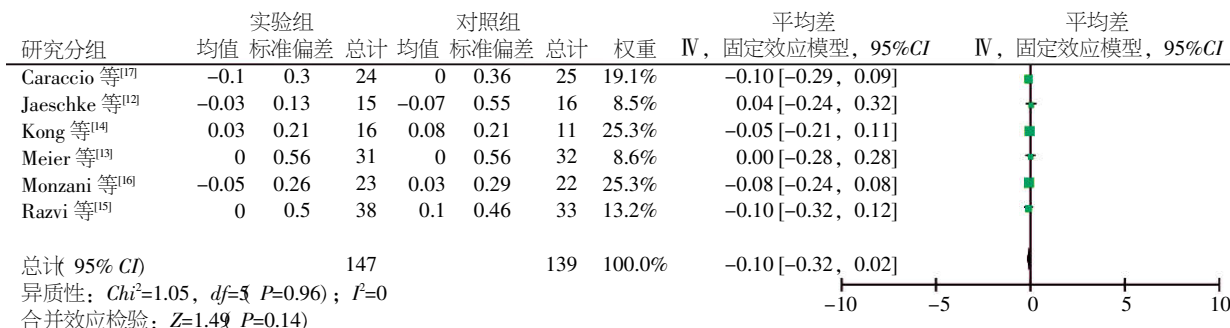


图6 甲状腺激素及安慰剂升高血浆高密度脂蛋白胆固醇水平的差异

Fig.6 Comparison of changes in the serum high-density lipoprotein-cholesterol levels of patients treated with L-thyroxine or the placebo

TH 替代治疗是 SCH 的基本治疗手段, TH 替代治疗可抑制或延缓 SCH 向甲减的转变, 并可以改善因 TH 缺乏引起的各种不适, 提高患者的生活质量^[22]。另外, 外源性补充 TH 还能改善心脏的收缩及舒张功能障碍、高血压、血管内皮受损, 增加颈动脉内膜厚度, 改善其他心血管疾病的危险因素^[16, 23-25]。但就目前来讲, 在 SCH 患者中使用 TH 进行替代治疗对血脂水平是否产生益处尚存在争论^[16, 26-27]。之前曾有一些评价 TH 替代治疗 SCH 对血脂水平影响的文章, 但是结果并不一致。Anagnostis 等^[20]在最近的一篇文章中指出, 对于 TSH 浓度小于 7 mIU/L 的 SCH 患者, TH 替代治疗对血脂水平没有显著影

响。而之前 Tagami 等^[2]的研究表明, 在经过 TH 替代治疗后, SCH 患者的 TC 及 LDL-C 水平明显降低, 且差异具有统计学意义。在另一篇评估 SCH 患者进行 TH 替代治疗后血脂水平改变程度的综述中也提到, TH 替代治疗后血中 TC 及 LDL-C 水平较前降低, 但 TG 水平未见明显变化, 同时, 该综述还表明, 血浆中血脂基础水平及 SCH 的严重程度是影响 TH 替代治疗后血脂水平改善程度的主要因素^[22]。而 Villar 等^[28]的研究则表明, TH 替代治疗后血浆 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 水平均没有明显改善。

为了能更全面、系统地了解 TH 替代治疗对血

脂水平产生的影响,本研究进行了4组独立的荟萃分析,以评估TH替代治疗后血浆中TC、TG、LDL-C及HDL-C水平的变化程度。本研究采用治疗前后指标的变化值来进行统计分析。总的来说,汇总的RCT文章的整体质量比较好,存在的偏倚风险较少。分析结果显示4组比较均未见明显的异质性,在4组荟萃分析中均选择固定效应模型。本研究显示,在接受TH替代治疗后,血浆LDL-C水平降低程度差异有统计学意义($P=0.02$),而TC、TG及HDL-C水平均没有明显改善(P 值分别为0.09、0.78和0.14)。

本研究的结果与之前提到的两篇相关文献结果存在一定的差异^[22,28]。笔者认为,最重要的原因是本研究中增加了另一篇RCT文献用于结果分析,从而使数据更加完善。在Danese等^[22]的研究中,纳入的大多数文献为非随机对照试验,没有设置对照组,并且大多数文献的样本量较小。本研究中纳入的文献均为RCT,与Danese等^[22]的研究中只有两篇RCT相比,笔者检索到了另外6篇RCT,经过仔细筛查,其中7篇RCT被纳入最后的进一步分析中,另外1篇因数据不完整而被剔除。而之前仅有的1篇关于补充TH对SCH治疗效果的荟萃分析中包括了12篇RCT^[21]。该研究涉及内容极其广泛,包括心血管系统疾病的发病率及病死率、症状改善情况、生活质量评估、认知功能、血脂改善情况、TSH水平恢复情况及用药后的不良反应。本研究的主要研究焦点是TH治疗后血脂水平的改善情况。在比较血浆TC水平变化的这组荟萃分析中,笔者除了引用Villar等研究中的3篇RCT文献,还新增加了1篇RCT文献^[14],在其余的3组荟萃分析中,与之前的荟萃分析相比,笔者在TG组中增加了3篇RCT文献^[10,16-17],在LDL-C与HDL-C组中增加了另外3篇RCT文献^[15-17],最后本研究确定在经过TH治疗后,只有LDL-C水平有明显改善。

与之前的荟萃分析相比,本研究在经过数据的补充后,数据资料更加全面,相信这会使结果更加可靠。本研究也存在局限性:第一,最终纳入到本研究进行分析的文献数量较少,同时,部分文献中涉及的样本例数也较少,这是本研究最主要的局限性;第二,在所纳入的研究中血浆TSH及血脂的基础水平并不相同;第三,因为数据不完整,有1

篇RCT文献未纳入到本研究中;最后,近期没有与本课题有关的RCT发表。以上局限性均可能增加本研究的偏倚,影响研究质量。

总之,本研究总结了可获得的有关TH治疗SCH对血脂水平影响的RCT文献,最后得出结论:在进行TH治疗后,SCH患者血浆LDL-C水平得到改善,而血浆TC、TG、HDL-C水平未见明显变化。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 贾超翼负责论文起草及最终版本修订;乔立,史嘉琪负责数据的获取、提供与分析;兰晓莉负责方法确立、论文审阅。

参 考 文 献

- [1] Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease[J]. *Lancet*, 2012, 379(9821): 1142-1154. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
- [2] Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis[J]. *Endocr J*, 2010, 57(3): 253-258. DOI:http://doi.org/10.1507/endocrj.K09E-315.
- [3] Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(1): 76-131. DOI:10.1210/er.2006-0043.
- [4] Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system[J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96(2): 257-268. DOI:10.1016/j.mcna.2012.01.006.
- [5] Larosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *JAMA*, 1999, 282(24): 2340-2346. DOI:10.1001/jama.282.24.2340.
- [6] Isles CG, Paterson JR. Identifying patients at risk for coronary heart disease: implications from trials of lipid-lowering drug therapy[J]. *QJM*, 2000, 93(9): 567-574. DOI:http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/93.9.567.
- [7] Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 63(6): 670-675. DOI:10.1111/j.1365-2265.2005.02399.x.
- [8] Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 61(2): 232-238. DOI:10.1111/j.1365-2265.2004.02088.x.
- [9] Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study[J]. *J Intern Med*, 2006, 260(1): 53-61. DOI:10.1111/j.1365-2796.2006.01652.x.
- [10] Cooper DS, Halpern R, Wood LC, et al. L-Thyroxine therapy in

- subclinical hypothyroidism. a double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Ann Intern Med*, 1984, 101(1): 18-24.
- [11] Nyström E, Caidahl K, Fager G, et al. A double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 1988, 29(1): 63-75.
- [12] Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism?[J]. *J Gen Intern Med*, 1996, 11(12): 744-749.
- [13] Meier C, Staub JJ, Roth CB, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism; a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(10): 4860-4866. DOI: 10. 1210/jcem. 86. 10. 7973.
- [14] Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism[J]. *Am J Med*, 2002, 112(5): 348-354.
- [15] Razvi S, Ingoe L, Keeka G, et al. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of Life in subclinical hypothyroidism; randomized, crossover trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(5): 1715-1723. DOI: 10. 1210/jc. 2006-1869.
- [16] Monzani F, Caraccio N, Kozłukowà M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism; a double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5): 2099-2106. DOI: 10. 1210/jc. 2003-031669.
- [17] Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism; response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(4): 1533-1538. DOI: 10. 1210/jcem. 87. 4. 8378.
- [18] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J/OL]. *BMJ*, 2011, 343; d5928[2016-05-27]. <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928.long>. DOI: 10. 1136/bmj. d5928.
- [19] Hopp L. Risk of bias reporting in Cochrane systematic reviews[J]. *Int J Nurs Pract*, 2015, 21(5): 683-686. DOI: 10. 1111/ijn. 12252.
- [20] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions v.5.0.1[EB/OL]. [2016-05-27]. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [21] Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Slavakis A, et al. The effect of L-thyroxine substitution on lipid profile, glucose homeostasis, inflammation and coagulation in patients with subclinical hypothyroidism [J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(7): 857-863. DOI: 10. 1111/ijcp. 12394.
- [22] Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure; a quantitative review of the literature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(9): 2993-3001. DOI: 10. 1210/jcem. 85. 9. 6841.
- [23] Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, et al. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(1): 145-153. DOI: 10. 1210/jc. 2005-1775.
- [24] Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease[J]. *Endocrine*, 2004, 24(1): 1-13. DOI: 10. 1385/ENDO;24;1;001.
- [25] Biondi B, Lombardi G, Palmieri EA. Screening and treatment for subclinical thyroid disease[J]. *JAMA*, 2004, 291(13): 1562. DOI: 10. 1001/jama. 291. 13. 1562-a.
- [26] Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism; a reanalysis of intervention studies [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996, 44(6): 643-649. DOI: 10. 1046/j. 1365-2265. 1996. 739560. x.
- [27] Catli G, Anik A, Tuhan HU, et al. The effect of L-Thyroxine treatment on hypothyroid symptom scores and lipid profile in children with subclinical hypothyroidism[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2014, 6(4): 238-244. DOI: 10. 4274/jcrpe. 1594.
- [28] Villar HC, Saconato H, Valente O, et al. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (3); CD003419[2016-05-27]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003419.pub2/epdf>. DOI: 10. 1002/14651858. CD003419. pub2.
- [29] Caraccio N, Natali A, Sironi A, et al. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism; a controlled trial of levothyroxine[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(7): 4057-4062. DOI: 10. 1210/jc. 2004-2344.
- [30] Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism; a double blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(3): 1110-1115. DOI: 10. 1210/jcem. 86. 3. 7291.
- [31] Ross DS. Bone density is not reduced during the short-term administration of levothyroxine to postmenopausal women with subclinical hypothyroidism; a randomized, prospective study[J]. *Am J Med*, 1993, 95(4): 385-388. DOI: 10. 1016/0002-9343(93)90307-B.
- [32] Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, et al. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism; index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function[J]. *Int J Cardiol*, 2004, 95(2/3): 135-143. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2003. 05. 015.

(收稿日期: 2016-05-27)