

· 论 著 ·

甲状腺素治疗对亚临床甲状腺功能减退症患者血脂谱影响的 Meta 分析

彭 丽, 顾明君* (第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003)

[摘要] **目的:**通过 Meta 分析研究甲状腺素治疗对亚临床甲状腺功能减退症(甲减)患者血脂谱的影响。**方法:**查阅 PubMed、中国期刊全文数据库收录的自 1980 年 1 月至 2006 年 9 月期间发表的有关甲状腺素治疗对亚临床甲减患者血脂谱影响的随机对照临床试验研究,并辅以手工检索;采用 RevMan4.2 软件对纳入的试验结果进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 6 项随机对照试验,其中 5 项结果显示甲状腺素治疗后亚临床甲减患者的血脂代谢紊乱状态改善,1 项显示患者血脂代谢无明显改变。甲状腺素治疗对总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A(ApoA)、载脂蛋白 B(ApoB)、脂蛋白 a[Lp(a)] 合并治疗效应(95% 可信区间)分别为: $-0.39(-0.71, -0.07)$ 、 $-0.02(-0.07, 0.04)$ 、 $-0.02(-0.06, 0.03)$ 、 $-0.22(-0.31, -0.12)$ 、 $-0.08(-0.11, -0.06)$ 、 $-0.05(-0.08, -0.02)$ 、 $-0.38(-2.41, 1.64)$, 其中 TC、LDL-C、ApoA、ApoB 治疗效应应具有统计学意义,而 TG、HDL-C、Lp(a) 治疗效应无统计学意义。**结论:**对亚临床甲减的患者使用甲状腺素治疗可以改善甲状腺功能,改善脂代谢,从而降低动脉粥样硬化以及冠心病的发病危险。

[关键词] 甲状腺功能减退症;血脂;甲状腺素;Meta 分析

[中图分类号] R 581.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)05-0519-05

Influence of thyroxine treatment on serum lipid levels in patients with subclinical hypothyroidism: a Meta-analysis

PENG Li, GU Ming-jun* (Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To examine whether the thyroxine treatment can affect the serum lipid levels in patients with subclinical hypothyroidism by Meta analysis. **Methods:** Pubmed and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) were searched for randomized controlled trials reporting the effectiveness of thyroxine treatment on serum lipid levels in subclinical hypothyroidism patients from January 1980 to September 2006; hand-search was also performed. The included trails were analyzed by RevMan4.2 software. **Results:** Six studies were finally included and five of them found thyroxine to be significantly more effective than placebo in improving the serum lipid disorders; one of them found thyroxine had no obvious effect. The pooled effect sizes(95% CI) of total cholesterol(TC), triglyceride(TG), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C), apoprotein A(ApoA), apoprotein B(ApoB) and lipoprotein a(Lp(a)) were $-0.39(-0.71, -0.07)$, $-0.02(-0.07, 0.04)$, $-0.02(-0.06, 0.03)$, $-0.22(-0.31, -0.12)$, $-0.08(-0.11, -0.06)$, $-0.05(-0.08, -0.02)$, and $-0.38(-2.41, 1.64)$, respectively. The analysis results showed that thyroxine treatment was significantly effective on serum levels of TC, LDL-C, ApoA, and ApoB, but not on TG, HDL-C, or Lp(a). **Conclusion:** This Meta-analysis demonstrates that thyroxine treatment can improve thyroid function and lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism, reducing the prevalence of atherosclerosis and coronary heart disease.

[KEY WORDS] hypothyroidism; serum lipid; thyroxine; Meta-analysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(5): 519-523]

亚临床甲状腺功能减退症(亚甲减)是指血清促甲状腺激素(TSH)超过正常参考值(0.45~4.5 mU/L)的上限,而游离甲状腺素(FT4)在正常范围内。亚临床甲减发病率为 2%~8%,男性为 3%,而女性在 8%左右^[1]。60 岁以上妇女的发病率将增加至 15%~18%^[2]。由于甲状腺功能状态与脂质代谢紧密关联,亚临床甲减会对脂质代谢产生影响,患者可伴有低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高和(或)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低^[3]。LDL-C 或 HDL-C 的轻微异常,会大大增加冠心病的危险性。亚临床甲减会导致心功能改变(主要是左室射血分

数减少,心脏收缩时间缩短),还会对患者认知功能和情绪产生影响^[3]。由于许多患者没有明显临床症状,对亚临床甲减是否使用甲状腺素治疗尚存在争议。

本研究旨在通过分析甲状腺素治疗中亚临床甲减患者血脂谱的变化,讨论使用甲状腺素治疗的可行性。

1 资料和方法

1.1 入选标准 (1)有治疗组及对照组的随机对

[作者简介] 彭 丽, 硕士, 主治医师. E-mail: happypeng@yeah.net

* Corresponding author. E-mail: gumj1234@yahoo.com.cn

照临床试验,治疗组给予甲状腺素,对照组给予安慰剂。(2)所有受试者均为依据实验室检查,明确诊断为亚临床甲减。由于各实验室操作条件,使用抗体之间的差异,各实验室对 sTSH、FT4 和 FT3 有各自的正常参考值范围,所以不明确界定亚临床甲减诊断的参考值。(3)所有受试者在接受治疗前未服用过甲状腺激素类药物。(4)所有受试者随访至少 6 个月。(5)所有受试者均无严重心、肺、脑、肝和肾等脏器疾患。(6)文献给出了治疗前后的血脂及垂体甲状腺轴功能等辅助检查指标。

1.2 研究范围选择 查阅自 1980 年 1 月至 2006 年 9 月期间,发表的有关甲状腺素治疗对亚临床甲减患者血脂影响的随机对照临床试验研究文献。

(1)检索 PubMed;检索词为“subclinical hypothyroidism and thyroid hormon * Limits; Randomized Controlled Trial”和“subclinical hypothyroidism and L-thyroxine * Limits; Randomized Controlled Trial”。(2)检索中国期刊全文数据库;检索词为“亚临床甲状腺功能减退 and 甲状腺素”和“亚临床甲状腺功能减退 and 左旋甲状腺素”。(3)查阅所有检出论文的参考文献作为补充性研究。最后来自 5 个国家的 6 项随机对照试验纳入本研究^[5-10]。

1.3 资料评价 主要从以下几方面对纳入的文献进行评价:(1)是否采用随机的方法对受试者进行分组;(2)随机分组的有效性;(3)样本量的大小;(4)是否明确交代受试者治疗前、后血脂及垂体甲状腺轴功能的情况;(5)不良反应的描述;(6)对失访者的记录;(7)受试者的依从性。

1.4 资料提取 资料由两名作者分别进行摘录。在资料提取之前讨论决定摘录的内容;为避免主观偏见,资料提取时隐去了作者的姓名,论文发表的刊物名称、年份及国家。摘录的内容包括:(1)受试者的特征,如受试者的例数、平均年龄、年龄范围、性别分布、垂体甲状腺轴功能、血脂;(2)试验设计细节,如分组方法,随机、开放、单盲或双盲,失访者例数等;(3)干预措施;(4)研究期限;(5)研究开始及结束时血脂和垂体甲状腺轴功能;(6)不良反应及例数。

1.5 统计方法 对每项试验,首先计算治疗组及对照组两组检验结果治疗前后的净变化。公式为:净变化=治疗后平均值(y)-治疗前平均值(x)。对于净变化的方差用如下公式计算: $V_{i(y-x)} = V_{i(x)} + V_{i(y)} - 2r_{xy} \times [V_{i(x)} V_{i(y)}]^{1/2}$ 。其中 x、y 分别为治疗前后检验结果的平均值, V_i 为各平均值的方差,r 为治疗前后检验结果的相关系数^[11]。本研究中以 Follmann 的方法为基础,假定相关系数为 0.5。

定义治疗效应(effect size)=治疗组净变化-对照组净变化,然后将各研究治疗组与对照组的净变化及其标准差输入到 RevMan4.2 软件中进行合并分析。其原理是以治疗效应方差的倒数为权重进行加权合并,最后得出合并治疗效应(pooled effect size)。其中治疗效应的方差按如下公式计算: $V_i(\text{effect size}) = \text{SD}^2(\text{effect size})/N$ 。其中 $\text{SD}^2(\text{effect size}) = [V_{i\text{治}(x-y)}(n_1 - 1) + V_{i\text{对}(x-y)}(n_2 - 1)] / (n_1 + n_2 - 2)$ 。其中 n_1 和 n_2 分别为治疗组与对照组受试者例数, $V_{i\text{治}(x-y)}$ 与 $V_{i\text{对}(x-y)}$ 分别为治疗组与对照组净变化的方差,N 为两组的合并例数,其计算公式: $N = n_1 n_2 / (n_1 + n_2)$ 。合并治疗效应的计算公式为:合并治疗效应 = $\sum w_i(\text{治疗效应})_i / \sum w_i$,w 为权重。

另外 RevMan4.2 软件还对合并效果的异质性进行了检验,其计算公式为 $\chi^2 = \sum w_i(\text{治疗效应}_i - \text{合并治疗效应})^2$ 。其中 χ^2 服从于自由度为 (S-1) 的卡方分布,S 为所要合并的研究结果的个数。

当异质性检验有明显统计学差异时,选用随机效应模型来计算合并效应。主要是对 w_i 进行校正。校正后的 $w_i = [(D+1)/w_i]^{-1}$,其中 $D = \{[\chi^2 - (S-1)] / \sum w_i\} / [\sum w_i - \sum w_i^2]$ 。当异质性检验无明显统计学差异时,我们选用固定效应模型来计算合并效应,此时随机效应模型与固定效应模型计算的结果并无差别。

对合并效应的检验,RevMan 4.2 软件给出了各合并效应统计检验的 Z 值,可通过查 Z 界值得 P 值。

1.6 出版偏倚 考虑到本研究仅仅收集了发表的文献,因此用失效安全数来估计出版偏倚对在 $P=0.05$ 水平有统计学意义的合并检验结果的影响。失效安全数(fail-safe number, $N_{fs}) = K \cdot (Z^2 - 1.645^2) / 1.645^2$,其中 K 为纳入本研究的随机对照临床试验的数目,Z 为本研究中某一检测结果的 Z 检验值, N_{fs} 值越大说明出版偏倚的影响越小,结论可靠性越好。

1.7 敏感性分析 为了检验甲状腺素与安慰剂合并效应量的可靠性,剔除甲状腺素治疗前后血脂无变化的研究重新进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 检索结果 来自 5 个国家的 6 项随机对照试验纳入本研究。共纳入受试者 281 名,其中治疗组 143 名,对照组 138 名。各研究具体情况如表 1 所示。

2.2 Meta 分析的结果 甲状腺素治疗前后治疗组及对照组垂体甲状腺轴功能、血脂基线以及变化值的 Meta 分析结果见表 2、3。结果显示治疗组、对照组治疗前基线值大部分指标存在差异;合并各治疗效应后

观察,在甲状腺素治疗超过 6 个月后,sTSH、FT4 的治疗效应具有统计学意义,而 FT3 治疗效应无统计学

意义,提示甲状腺素治疗可以改善垂体甲状腺功能中的 sTSH 和 FT4 指标,对 FT3 作用不大。

表 1 纳入研究设计及治疗方案
Tab 1 Study design and treatment strategy

Study	Treatment group	Control group	Method	Follow-up period
Monzani 2004, Italy ^[5]	23 patients	22 patients	Random, control, double-blinded, initial dose 25 μ g	6 months
Nadia-Caraccio 2002, Italy ^[6]	24 patients	25 patients	Random, control, initial dose 25 μ g	6 months
Kong 2002, UK ^[7]	17 patients	15 patients	Random, control, double-blinded, initial dose 50 μ g	6 months, 1 patient in treatment group lost, 4 patients in control group lost
Iqbal 2006, Norway ^[8]	32 patients	32 patients	Random, control, initial dose 50 μ g	One year
Christian 2001, Sweden ^[9]	33 patients	33 patients	Random, control, double-blinded, initial dose 25 μ g	48 weeks, 2 patients in treatment group lost, 1 patient in control group lost
Cooper 1984, USA ^[10]	17 patients	16 patients	Random, control, double-blinded, initial dose 50 μ g	One year

表 2 治疗前治疗组及对照组垂体甲状腺轴功能以及血脂指标基线值的 Meta 分析结果

Tab 2 Meta-analysis of baseline values for pituitary-thyroid function and serum lipid levels of treatment group and control group

Item	Number of included study	Pooled effects (95% confidence interval)	Test for heterogeneity, χ^2	Z test for pooled effect size
sTSH	5	1.45(0.17, 2.73)	32.81	2.22 ^{*a}
FT4	5	-0.33(-0.47, -0.19)	8.38	4.67 ^{**}
FT3	4	-0.01(-0.19, 0.16)	4.99	0.15
TC	6	0.25(0.17, 0.34)	9.08	5.87 ^{**}
TG	6	0.04(-0.26, 0.34)	87.66	0.24 ^a
HDL-C	5	-0.03(-0.16, 0.11)	13.89	0.38 ^a
LDL-C	5	0.19(0.10, 0.28)	0.93	4.02 ^{**}
ApoA	5	0.10(0.08, 0.12)	8.18	8.31 ^{**}
ApoB	5	0.03(0.00, 0.06)	2.8	2.06 [*]
Lp(a)	3	3.02(0.95, 5.09)	6.15	2.86 ^{**}

sTSH;Serum thyroid-stimulating hormone; FT4; Free triiodothyronine; FT3; Free thyroxine; TC; Total cholesterol; TG; Triglyceride; LDL-C; Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C; High density lipoprotein cholesterol; ApoA; Apoprotein A; ApoB; Apoprotein B; Lp(a); Lipoprotein a; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; ^a; Random effects model

表 3 治疗后治疗组及对照组垂体甲状腺轴功能以及血脂谱前后变化值 Meta 分析结果

Tab 3 Meta-analysis of values for pituitary-thyroid function and serum lipid levels in treatment group and control group after therapy

Item	Number of included study	Pooled effects (95% confidence interval)	Test for heterogeneity, χ^2	Z test for pooled effect size
sTSH	5	-5.85(-8.81, -2.89)	186.83	3.87 ^{**a}
FT4	5	3.63(1.95, 5.32)	57.03	4.22 ^{**a}
FT3	4	0.09(-0.13, 0.32)	1.2	0.83
TC	6	-0.39(-0.71, -0.07)	28.46	2.41 ^{**a}
TG	6	-0.02(-0.07, 0.04)	1.43	0.59
HDL-C	5	-0.02(-0.06, 0.03)	2.26	0.73
LDL-C	5	-0.22(-0.31, -0.12)	4.49	4.60 ^{**}
ApoA	5	-0.08(-0.11, -0.06)	4.18	6.94 ^{**}
ApoB	5	-0.05(-0.08, -0.02)	1.55	3.65 ^{**}
Lp(a)	3	-0.38(-2.41, 1.64)	0.19	0.37

sTSH;Serum thyroid-stimulating hormone; FT4; Free triiodothyronine; FT3; Free thyroxine; TC; Total cholesterol; TG; Triglyceride; LDL-C; Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C; High density lipoprotein cholesterol; ApoA; Apoprotein A; ApoB; Apoprotein B; Lp(a); Lipoprotein a; ** $P < 0.01$; ^a; Random effects model

采用 SPSS 13.0 软件包对 sTSH 与 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA、ApoB、Lp(a) 的合并治疗效应进行直线相关分析,相关系数分别为 0.119($P > 0.05$)、0.155($P > 0.05$)、-0.014($P > 0.05$)、0.379($P > 0.05$)、0.349($P > 0.05$)、0.411($P > 0.05$)、-0.425($P > 0.05$),均无显著相关性。

2.3 出版偏倚 在 $P = 0.05$ 水平,计算失效安全

数 N_{fs} ,显示 TC、LDL-C、ApoA 和 ApoB 用甲状腺素治疗后下降的合并治疗效应的失效安全数分别为 11、34、84 和 20。

2.4 敏感性分析 为了检验甲状腺素与安慰剂合并效应量的可靠性,剔除甲状腺素治疗前后血脂无变化的 1 篇研究^[7]重新进行 Meta 分析作敏感性分析,所得结果见表 4,与剔除前结果相似。

表 4 敏感性分析:治疗后治疗组及对照组垂体甲状腺轴功能以及血脂谱前后变化值 Meta 分析结果

Tab 4 Sensitivity analysis; Meta-analysis of values for pituitary-thyroid function and serum lipid levels in treatment group and control group after therapy

Item	Number of included study	Pooled effects (95% confidence interval)	Test for heterogeneity, χ^2	Z test for pooled effect size
sTSH	4	-6.63(-9.79, -3.47)	151.26	4.12** ^a
FT4	4	3.87(2.05, 5.69)	45.26	4.17** ^a
FT3	3	0.08(-0.14, 0.31)	0.60	0.72
TC	5	-0.42(-0.77, -0.06)	28.45	2.32** ^a
TG	5	-0.02(-0.07, 0.04)	1.05	0.67
HDL-C	4	-0.01(-0.06, 0.03)	2.06	0.58
LDL-C	4	-0.22(-0.31, -0.13)	4.27	4.61**
ApoA	4	-0.08(-0.11, -0.06)	2.32	7.04**
ApoB	4	-0.05(-0.08, -0.02)	1.19	3.48**
Lp(a)	3	-0.38(-2.41, 1.64)	0.19	0.37

sTSH: Serum thyroid-stimulating hormone; FT4: Free triiodothyronine; FT3: Free thyroxine; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol; ApoA: Apoprotein A; ApoB: Apoprotein B; Lp(a): Lipoprotein a; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; ^a: Random effects model

2.5 不良反应 在用甲状腺素治疗时,一般不会出现严重不良反应。个别病例由于患者对剂量不耐受或者服用过量,特别是由于治疗开始时剂量增加过快,可能出现典型的甲状腺功能亢进症状,包括:心动过速,心律不齐,多汗,腹泻,体质量下降,失眠。各项研究在甲状腺素治疗组对 sTSH 水平进行监测来调整甲状腺激素的用药剂量,均未报道甲状腺素治疗过程中出现相关不良反应。

3 讨论

亚临床甲减是否需要甲状腺素治疗仍有较大分歧。有研究^[12]认为,对桥本甲状腺炎引起的亚临床甲减、甲状腺特异性抗体阳性及 TSH > 10 mU/L 者,早期应用甲状腺素治疗是必要的,可以纠正脂代谢紊乱状态,减少患者动脉硬化和冠心病发生的风险,而当 TSH 在 4.5~10 mU/L 时,可暂不进行甲状腺治疗,注意密切随访,定期复查甲状腺激素谱和血清 TSH。但也有研究^[13-14]认为,对亚临床甲减患者行甲状腺素治疗,对血脂代谢影响不大,而且甲状腺素对心血管系统和骨骼系统有一定的副作用,不建议早期干预治疗。所以系统评价目前有关甲状腺素治疗亚临床甲减的疗效证据显得十分迫切。

本研究系统回顾了 6 篇随机对照试验,其中 5 项试验显示甲状腺素治疗后亚临床甲减患者的血脂代谢紊乱状态改善,1 项显示患者血脂代谢未发生明显改变。使用 RevMan4.2 软件分析治疗组、对照组治疗前垂体甲状腺轴功能以及血脂指标基线值水平,发现治疗组、对照组治疗前基线值大部分指标存在差异;合并各治疗效应后发现,在甲状腺素治疗超过 6 个月后,sTSH、FT4 的治疗效应具有统计学意义,而 FT3 治疗效应无统计学意义,说明甲状腺素治疗可以改善垂体甲状腺功能中的 sTSH 和 FT4 指标,对 FT3 作用不大。分析甲状腺素治疗对 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA、ApoB、Lp(a) 合并治疗效应(95%可信区间)后发现,TC、LDL-C、ApoA、ApoB 治疗效应具有统计学意义,而 TG、HDL-C、Lp(a) 治疗效应无统计学意义,提示甲状腺素治疗可以改善亚临床甲减患者的 TC、LDL-C、ApoA、ApoB,对 TG、HDL-C、Lp(a) 没有明显疗效。但在治疗过程中,sTSH 的改变程度与脂代谢指标中 TC、LDL-C、ApoA、ApoB 的下降水平之间并无显著相关性。剔除甲状腺素治疗前后血脂无变化的一篇研究,重新进行 Meta 分析并作敏感性分析,所得结果与剔除前结果相似,可见文献数据稳定性相似,稳

定性较好,计算所得的结论可信度较高。

本研究收集的6项随机对照临床试验,各项试验采用随机、对照原则,各试验的治疗组与对照组的受试者均无显著差异。因此,纳入本研究的受试者具有总体亚临床甲减患者的代表性。但各研究对甲状腺功能及血脂指标基线值进行分析时,发现治疗组与对照组的甲状腺功能及血脂的一些指标存在着统计学差异,各研究病例的选择以及结果的测量方法是造成这些差异的原因,属于系统误差。在今后的研究中可收集更多的亚临床甲减患者甲状腺素治疗的随机对照试验,增加样本量来减少误差。这6项随机对照临床试验中并没有根据sTSH水平进行分层研究,如果在今后的研究中可以收集到更多的亚临床甲减患者甲状腺激素替代治疗的随机对照试验的相关数据,可以根据sTSH水平进行亚组分析,得出高水平sTSH的亚临床甲减患者(大于10 mU/L)甲状腺素治疗的疗效,以及TSH在4.5~10 mU/L水平的亚临床甲减患者甲状腺素治疗的疗效,从而使研究结果更客观和科学。

由于仅纳入了发表的研究,为检验发表偏倚对分析结果的影响,采用失效安全数对合并效应有统计学差异的检验结果进行检验,发现在 $P=0.05$ 水平,甲状腺激素治疗后TC、LDL-C、ApoA和ApoB下降的合并治疗效应的失效安全数分别为11、34、84和20,由此说明了本研究结果受发表偏倚的影响程度。

本组资料中有一项试验结果表明甲状腺素治疗前后患者血脂无变化^[7],究其原因可能是该研究入选的亚临床甲减患者人数过少,而且入选者属于轻度的亚临床甲减,sTSH水平在4.5~10 mU/L,所以甲状腺素治疗前后未见患者明显血脂谱变化,提示甲状腺素对亚临床甲减患者血脂谱治疗效果与治疗前sTSH水平有一定的相关性。

综上所述,对亚临床甲减的患者使用甲状腺素治疗可以改善垂体甲状腺轴功能,改善脂代谢,从而降低动脉粥样硬化以及冠心病的发病危险。但由于本研究纳入的随机对照试验数目不多,在今后的研究中要收集更多的亚临床甲减患者甲状腺素治疗的随机对照试验进行分析研究,才能得到更可靠的合并治疗效应。本研究中收集的随机对照试验由于随访期为6个月至1年,未报道甲状腺素治疗中出现明显的不良反应,但长期使用甲状腺素治疗是否会出现严重的不良反应,仍有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] Vanderpump M P, Tunbridge W M, French J M, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey[J]. *Clin Endocrinol*, 1995, 43: 55-68.
- [2] Canaris G J, Manowitz N R, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160: 526-534.
- [3] Surks M I, Ocampo E. Subclinical thyroid disease[J]. *Am J Med*, 1996, 100: 217-223.
- [4] 刘超, 蒋须勤. 亚临床甲减[J]. *江苏医药*, 2000, 26: 712-713.
- [5] Monzani F, Caraccio N, Kozakowa 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 Endocrine Metab*, 2004, 89: 2099-2106.
- [6] Nadia-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: 1533-1538.
- [7] Kong W M, Sheikh M H, Lumb P J, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism[J]. *Am J Med*, 2002, 112: 348-354.
- [8] 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 Tromso study[J]. *J Intern Med*, 2006, 260: 53-61.
- [9] Christian M, Jean-Jacques S, Carl-Bénédict R, 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: 4860-4866.
- [10] Cooper D S, Halpern R, Wood L C, et al. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Ann Intern Med*, 1984, 101: 18-24.
- [11] 耿利, 顾明君, 刘志民, 等. ACEI对血压正常的早期糖尿病肾病治疗作用的Meta分析[J]. *第二军医大学学报*, 2000, 21: 778-782.
- [12] Col N F, Surks M I, Daniels G H. Subclinical thyroid disease clinical applications[J]. *JAMA*, 2004, 291: 239-243.
- [13] Meier C, Beat M, Guglielmetti M, et al. Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial[J]. *Osteoporos Int*, 2004, 15: 209-216.
- [14] 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: 135-143.

[收稿日期] 2007-01-24

[修回日期] 2007-04-12

[本文编辑] 邓晓群