

· 综述 ·

轻度亚临床甲状腺功能减退症是否需要干预： 基于循证医学的思考

张小改 徐书杭 陈国芳 刘超

【摘要】 亚临床甲状腺功能减退症(SCH)是较为常见的临床疾病,女性发病率大于男性,并随着年龄和促甲状腺激素水平的升高进一步增加。既往的研究发现,即使轻度 SCH 亦会增加心血管疾病、代谢性疾病和不良妊娠结局等的风险,并且替代治疗可使整体健康获益。但轻度 SCH 与骨骼肌系统、认知功能异常、情绪障碍、血脂紊乱和糖尿病等之间的联系及其治疗的临床获益仍存在争议。

【关键词】 亚临床甲状腺功能减退症;左甲状腺素;替代治疗

基金项目:国家自然科学基金(81200577);江苏省“六大人才高峰”项目(2013-WSN-063);江苏省临床医学科技专项-重点病种的规范化诊疗(BL2013040)

Is interventional therapy in mild subclinical hypothyroidism necessary: thoughts based on evidence

Zhang Xiaogai, Xu Shuhang, Chen Guofang, Liu Chao. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email:liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Subclinical hypothyroidism(SCH) is a common problem (prevalence is greater in women than men), which increases further with increasing age and thyroid stimulating hormone level. Previous studies suggested that even though mild-SCH had a detrimental effect on cardiovascular risk factors and metabolic diseases, and increased risk of adverse pregnancy outcomes, and that its effective treatment might have a beneficial impact on overall health. However, evidence on the association of mild-SCH and musculoskeletal system, cognitive dysfunction, mood disorders, dyslipidaemia, and diabetes, and the clinical benefits of treatment are controversial.

【Key words】 Subclinical hypothyroidism; Levothyroxine; Replacement therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81200577); "Six Talents Peak" Project of Jiangsu Province (2013-WSN-063); Specialized Diagnosis and Treatment of Clinical Medicine Science and Technology in Jiangsu Province(BL2013040)

亚临床甲状腺功能减退症(SCH)是指仅有血清促甲状腺激素(TSH)水平升高,TT₄和FT₄水平正常。2013年欧洲甲状腺学会(ETA)推荐,根据TSH水平升高程度,SCH可分为两类,即轻度SCH(TSH < 10 mIU/L)和重度SCH(TSH ≥ 10 mIU/L)^[1]。TSH水平不仅受多种因素影响,且每日不同时刻也有明显波动。因此,患者需2~3个月后复测TSH和FT₄或TT₄的水平,TSH水平升高且TT₄、FT₄水平正常,方可诊断SCH。越来越多的研究表明,人群中轻度SCH的患病率升高,且随着年龄增长而逐渐增加。

轻度SCH多无临床症状或症状不典型,但可能有一定的潜在风险,其治疗的风险和获益也存在不确定性,值得临床医师关注。

1 轻度SCH的危害

1.1 心血管疾病 甲状腺激素对心脏及血管系统有重要影响。研究发现,SCH可增加心血管事件及其死亡率,同时也是增加老年女性SCH患者心肌梗死和动脉粥样硬化发病率的独立危险因素。近期的荟萃分析总结了16项前瞻性研究,结果发现,轻度SCH与冠心病的患病风险增加有关,尽管尚无足够的证据支持轻度SCH与冠心病相关死亡率增加有关,但后者确实会随着TSH水平升高而增加^[2]。另有研究显示,SCH(平均TSH < 7 mIU/L)可损害心脏的收缩与舒张功能、破坏血管内皮功能、增加血管僵硬^[3]。主动脉内膜中层厚度(C-IMT)增加是早

期动脉粥样硬化的标志,可预测未来心血管事件的发生。Gao 等^[4]荟萃分析发现轻度 SCH 患者 C-IMT 明显增加。上述研究均根据患者年龄进行了亚组分析,结果发现,轻度 SCH 主要增加年龄 < 70 岁的患者的心血管疾病风险,其机制还可能与轻度 SCH 导致氧化应激增强、血压升高、高凝状态及代谢疾病患病率增加有关。

1.2 血脂异常 血脂异常是增加心血管疾病的重要风险因素。Zhao 等^[5]的一项大型人群对照研究中,对 8 827 例 SCH 患者(研究组)和 8 219 例甲状腺功能正常人群(对照组)根据年龄和 TSH 水平分别进行分析,结果发现,TSH 每增加 1 mIU/L,年轻 SCH 患者(40~49 岁)和老年 SCH 患者(60~69 岁)的总胆固醇分别增加 0.014 7 mmol/L 和 0.055 1 mmol/L,低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平也随 TSH 水平和年龄增加而显著升高。此外,轻度 SCH 老年患者的总胆固醇和 LDL-C 较正常年轻人分别增加 1.03 倍和 1.19 倍。该团队在另一研究中,对 45 例绝经后 SCH 患者和 27 名甲状腺功能正常者进行了观察,发现轻度 SCH 即可显著增加绝经后女性的甘油三酯、总胆固醇、LDL-C 水平^[6]。Huang 等^[7]对 428 例 SCH 合并多囊卵巢综合征的患者进行研究,结果发现,在排除年龄、体重指数、腰臀比和空腹血糖等因素的影响后,LDL-C 仍和 TSH 水平有显著相关性,当 TSH > 4.07 mIU/L 时,LDL-C 水平即明显增加。因此,轻度 SCH 亦与血脂异常显著相关,尤其是存在多囊卵巢综合征、绝经和年龄等因素时。

1.3 其他代谢性疾病 甲状腺功能状态与人体能量代谢有关,SCH 可能增加多种代谢性疾病的患病风险。Kitahara 等^[8]研究表明,在排除年龄、月经状态及吸烟史等混杂因素外,体重指数仍与 TSH 水平升高明显相关。另一项研究也发现,女性 SCH 患者的腹围及体重指数较甲状腺功能正常者显著增加,但在男性患者中无类似发现。有学者发现,1 型糖尿病患者患 SCH 的风险达 30%,在 Addison 病患者中风险增加 50%^[9-10]。基于此,ETA 建议 1 型糖尿病患者应每年监测一次 TSH 水平。一项荟萃分析对 61 项研究进行分析,发现 2 型糖尿病患者中 SCH 患病率达 10.2%,其患病风险较正常人增加 1.93 倍,SCH 与糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病周围血管病变和糖尿病周围神经病变等糖尿病并发症均相关^[11]。因此,在血糖控制欠佳的糖尿病人群中筛查 SCH 可能具有一定的临床价值。

非酒精性脂肪性肝病和 SCH 之间的关系尚不确定。有研究发现,TSH 水平升高与非酒精性脂肪性肝病的患病率增加有关^[12]。但是对 7 191 例非酒精性脂肪性肝病和 30 003 例对照人群共 14 项

研究进行荟萃分析,发现非酒精性脂肪性肝病与 SCH 及临床甲状腺功能减退症之间并无显著相关性^[13]。

1.4 精神神经系统异常 SCH 患者多无症状或症状不典型,但部分轻度 SCH 患者存在肌肉痉挛、无力、肌痛及运动耐力下降,可能与此类患者合并轻度贫血及运动时需氧量增加有关^[14]。一项前瞻性研究对 5 182 名老年人(平均年龄 75.3 岁)进行 3.2 年的随访调查,结果发现,SCH 与患者的功能及能力下降无关,甚至发现轻度 SCH(4.5 mIU/L < TSH < 7 mIU/L)患者步履更加轻快,心肺适应性更好^[15]。

1.5 妊娠不良结局 研究证实,随着 TSH 水平的升高,妊娠不良结局的风险将会增加。对 24 883 名妊娠妇女进行调查,结果发现,随着 TSH 水平升高,妊娠糖尿病的患病率显著增加^[16]。Toulis 等^[17]的荟萃分析总结了近期 6 项队列研究,结果亦发现,SCH 孕妇患妊娠糖尿病的风险较甲状腺功能正常孕妇增加 50%。另一项荟萃分析发现,尽管妊娠 SCH(2.5 mIU/L < TSH < 5.0 mIU/L)与妊娠糖尿病、妊娠高血压、先兆子痫、胎盘前置、早产、低出生体重儿等不良事件间无明显相关性,但与妊娠流产、胎盘早剥、胎膜早破、新生儿死亡等不良结局显著相关^[18]。2014 年 ETA 妊娠 SCH 指南对众多研究和数据进行了分析,也支持妊娠 SCH 增加妊娠流产、妊娠糖尿病、妊娠高血压、先兆子痫和早产等不良事件的发生率^[19]。因此,对存在 SCH 的孕妇应关注其糖代谢,如果有必要应尽早筛查妊娠糖尿病。

轻度妊娠 SCH 对子代神经系统发育的影响证据尚不充足,也存在争议。对 1 017 名妊娠妇女进行调查,发现妊娠早期 SCH 与视觉发育损害和神经系统发育延迟有关^[20]。但国外回顾性研究和观察性研究均未发现妊娠早期 TSH 水平轻度升高与后代神经心理发育之间存在相关性。因此,2014 年 ETA 妊娠 SCH 指南认为,妊娠 SCH 与子代神经系统发育损害之间的联系尚无一致性结论^[19]。

2 轻度 SCH 接受干预治疗的获益与风险

左甲状腺素(L-T₄)治疗对轻度 SCH 患者的获益可能受年龄影响。但对老年人,多项研究均表明,轻度 SCH 与老年患者心血管及全因死亡率无关,可能会更利于老年人健康长寿,尤其是在年龄 > 85 岁的老年人中。一项来自英国的前瞻性试验中,研究者分别对 3 093 例年轻轻度 SCH 患者(40~70 岁)和 1 642 例老年轻度 SCH 患者(>70 岁)进行研究,年轻组和老年组分别有 52.8% 和 49.9% 的患者接受 L-T₄ 治疗,经过 7.6 年的随访发现,尽管年轻患者组梗死性心脏病事件发生率降低(4.2% 比 6.6%, HR = 0.61, 95% CI: 0.39~0.91),而老年患者却有轻度升高但差异不明显(12.7% 比 10.7%, HR = 0.99,

95% *CI*: 0.59 ~ 1.33)^[21]。L-T₄ 干预治疗可降低年轻 SCH (<65 岁) 患者心肌梗死发生率、心血管疾病死亡率及全因死亡率^[22]。最近, 有学者对接受 L-T₄ 治疗的老年 (>65 岁) 轻度 SCH 患者进行 5 年随访, 结果发现, 排除混杂因素后, 其死亡率仍有显著增加 (*HR* = 1.19, 95% *CI*: 1.03 ~ 1.38)^[23]。

尽管目前认为 SCH 可导致血脂异常, 进而增加心血管疾病的风险, 但并不明确 L-T₄ 治疗能否通过改善血脂来降低心血管疾病的风险。2017 年的一项荟萃分析对 5 项随机、双盲、安慰对照研究 (安慰剂组 128 例和治疗组 125 例) 进行分析, 结果发现, 治疗组 LDL-C 和总胆固醇水平分别降低 14% 和 9%, 差异有统计学意义, 但高密度脂蛋白-胆固醇和甘油三酯无明显差异^[24]。应用 L-T₄ 治疗 6 个月以上, 可显著降低 C-IMT, 降低血总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、收缩压和舒张压水平^[25]。2013 年 ETA 指南认为, L-T₄ 治疗可降低总胆固醇和 LDL-C 的水平, 国内成人甲状腺功能减退症诊治指南亦推荐 L-T₄ 用于治疗轻度 SCH 合并血脂异常或动脉粥样硬化的患者^[1, 26]。因此, 建议年轻 (<65 ~ 70 岁) 轻度 SCH 合并有血脂异常患者接受 L-T₄ 治疗, 但尚无证据支持老年轻度 SCH 患者可以从治疗中获益。

既往研究未发现 L-T₄ 治疗可以减轻肥胖合并轻度 SCH 患者的体重, ETA 指南也认为, 现无足够的证据支持 L-T₄ 治疗对轻度 SCH 合并肥胖的患者有减重作用^[1]。关于非酒精性脂肪性肝病和糖尿病, 目前均无足够的证据证明轻度 SCH 患者接受干预治疗的有效性。轻度 SCH 患者接受 L-T₄ 替代治疗既不能显著降低其非酒精性脂肪性肝病的患病率, 也不能降低血谷丙转氨酶水平。在伴血脂异常的轻度及重度 SCH 患者中, 干预治疗后非酒精性脂肪性肝病患病率及血肝酶均有明显下降^[27]。虽然有研究者发现, L-T₄ 替代治疗可明显降低糖化血红蛋白、空腹胰岛素及胰岛素抵抗^[28]。但关于轻度 SCH 治疗与糖尿病之间联系, 尚需更多高质量的随机对照研究。

L-T₄ 治疗可提高轻度 SCH 患者的日常活动能力、增加患者精力, 进而改善其生活质量^[29]。年轻患者记忆及认知功能的损害与 SCH 有关, 经 L-T₄ 治疗后, SCH 患者的言语记忆及空间记忆能力均有改善^[29-30]。然而, 前瞻性和横断面研究均发现, 老年患者 (>70 岁) 的认知功能损害和情绪障碍与 SCH 无关, 也无证据支持 L-T₄ 治疗可以获益^[31-32]。此外, 一项长达 3 年的随机、双盲、安慰对照研究, 将 737 例老年 SCH (≥65 岁) 患者随机分为治疗组 (368 例) 和安慰剂组 (369 例), 对两组治疗前及治疗后各随访截点的甲状腺功能减退症状得分和疲劳程度得分进行了比较, 结果发现各时间点两组的得分均无

显著差异, 即未发现 L-T₄ 治疗获益^[33]。因此, 最近的 ETA 推荐 L-T₄ 用于治疗伴有认知及情绪问题的年轻轻度 SCH 患者, 但并无数据显示老年人 (>65 岁) 可从治疗中获益^[1]。

2014 年 ETA 妊娠 SCH 指南推荐, 妊娠妇女一旦发现 SCH 即开始接受 L-T₄ 治疗^[19]。但 2017 年, Casey 等^[34] 将 676 例轻度 SCH 患者 (TSH > 4.0 mIU/L) 随机分为干预组和安慰剂组, 干预组给予 L-T₄ (100 μg/d), 安慰剂组给予等剂量安慰剂, 对其妊娠结局和后代 5 年内智力、认知功能、行为运动能力和语言社交能力进行研究, 结果发现, 两组间不良妊娠事件的发生率和子代各项发育情况均无明显差异。另一项队列研究对 38 例 SCH 患者子代的智力水平和认知表现进行了调查, 也得出类似结论^[35]。

近期美国的一项回顾性研究对 5 405 例轻度 SCH 患者进行调查研究, 其中 843 例 [TSH = (4.8 ± 1.7) mIU/L] 接受 L-T₄ 治疗, 4 562 例 [TSH = (3.3 ± 0.9) mIU/L] 未治疗, 结果发现, 当治疗前 2.5 mIU/L < TSH < 4 mIU/L 时, 治疗组流产率与对照组无差别, 而 TSH > 4 mIU/L 时, 治疗组流产率则显著降低 (10.6% 比 13.5%, *P* < 0.01); 但早产、妊娠糖尿病和先兆子痫等发病率却较对照组增加^[36]。因此, 2017 年美国甲状腺协会指南推荐, 对 4.0 mIU/L < TSH < 10.0 mIU/L 妊娠 SCH 患者合并过氧化物酶抗体阳性时给予 L-T₄ 治疗, 抗体阴性时可根据患者意愿给予治疗, 对 2.5 mIU/L < TSH < 4.0 mIU/L 孕妇合并抗体阳性时可给予治疗, 抗体阴性时则不治疗^[37]。此外, 尚无足够的证据支持 L-T₄ 可降低甲状腺功能正常而抗体阳性患者的流产率、早产率及增加辅助生殖的成功率, 但可给予 25 ~ 50 μg/d 进行治疗。2017 年, 来自国内的一项随机、非盲、对照试验, 将 600 例甲状腺功能正常而甲状腺抗体阳性并且接受体外受精-胚胎移植辅助生殖技术的女性随机分为干预组和对照组, 干预组在进行促排卵 2 ~ 4 周前开始服用 L-T₄ 12.5 ~ 50 μg/d (个体剂量视 TSH 水平即体重而定) 并持续至产后, 对照组不接受治疗, 结果发现, 干预组和对对照组妊娠率、流产率和活产率分别为 35.7% 比 37.7% (*P* = 0.94)、10.3% 比 10.7% (*P* = 0.61) 和 31.7% 比 32.3% (*P* = 0.86), 此外, 该研究根据不同 TSH 截点 (2.5 mIU/L 比 4.0 mIU/L) 进行亚组分析, 各亚组均未发现有利影响^[38]。因此, 妊娠或备孕的轻度 SCH 患者应综合考虑 TSH 水平、抗体状态和生育需求进行治疗决策。

尽管目前认为, 对于轻度 SCH 给予 L-T₄ 干预治疗总体获益远大于风险, 临床及研究中均很少发现不良反应。但一旦过度治疗, 有可能增加心悸、新发房颤、缺血性心脏病、骨质疏松及骨折、心力衰竭

等的发生风险^[3]。因此,在治疗前,应该评估治疗的必要性,启动之后应注意定期观测甲状腺功能,以及及时调整药物剂量。

3 小结

轻度 SCH 的相关风险及其治疗的风险和获益仍然存在很多争议,也是临床工作者及研究人员关注和讨论的热点。其治疗的风险与获益的评估受 TSH 水平、症状、年龄、心血管疾病风险因素及其伴发病的影响,在临床实践中,指南推荐此类患者的治疗方案视个人病情而定。因此,需要更多的大型随机、对照研究来解决这些问题与争议,进而指导临床治疗。

参 考 文 献

- [1] Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism[J]. Eur Thyroid J, 2013, 22(4):215-228. DOI:10.1159/000356507.
- [2] Sun J, Yao L, Fang Y, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Int J Endocrinol, 2017, 2017:8130796. DOI: 10.1155/2017/8130796.
- [3] Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014[J]. Swiss Med Wkly, 2014, 144:w14058. DOI:10.4414/smww.2014.14058.
- [4] Gao N, Zhang W, Zhang YZ, et al. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis[J]. Atherosclerosis, 2013, 227(1):18-25. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.070.
- [5] Zhao M, Yang T, Chen L, et al. Subclinical hypothyroidism might worsen the effects of aging on serum lipid profiles: a population-based case-control study[J]. Thyroid, 2015, 25(5):485-493. DOI:10.1089/thy.2014.0219.
- [6] Geng H, Zhang X, Wang C, et al. Even mildly elevated TSH is associated with an atherogenic lipid profile in postmenopausal women with subclinical hypothyroidism[J]. Endocr Res, 2015, 40(1):1-7. DOI:10.3109/07435800.2013.879166.
- [7] Huang R, Zheng J, Li S, et al. Subclinical hypothyroidism in patients with polycystic ovary syndrome: distribution and its association with lipid profiles[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 177:52-56. DOI:10.1016/j.ejogrb.2014.04.013.
- [8] Kitahara CM, Platz EA, Ladenson PW, et al. Body fatness and markers of thyroid function among U. S. men and women[J]. PLoS One, 2012, 7(4):e34979. DOI: 10.1371/journal.pone.0034979.
- [9] Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset[J]. Diabetes Care, 2011, 34(5):1211-1213. DOI:10.2337/dc10-1756.
- [10] Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndrome type II[J]. Presse Med, 2012, 41(12 P 2):e663-e670. DOI:10.1016/j.lpm.2012.09.011.
- [11] Han C, He X, Xia X, et al. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(8):e0135233. DOI:10.1371/journal.pone.0135233.
- [12] Xu L, Ma H, Miao M, et al. Impact of subclinical hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective case-control study[J]. J Hepatol, 2012, 57(5):1153-1154. DOI:10.1016/j.jhep.2012.05.025.
- [13] Jaruvongvanich V, Sanguankee A, Upala S. Nonalcoholic fatty liver disease is not associated with thyroid hormone levels and hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Thyroid J, 2017, 6(4):208-215. DOI:10.1159/000454920.
- [14] Lankhaar JA, de Vries WR, Jansen JA, et al. Impact of overt and subclinical hypothyroidism on exercise tolerance: a systematic review[J]. Res Q Exerc Sport, 2014, 85(3):365-389. DOI:10.1080/02701367.2014.930405.
- [15] Virgini VS, Wijsman LW, Rodondi N, et al. Subclinical thyroid dysfunction and functional capacity among elderly[J]. Thyroid, 2014, 24(2):208-214. DOI:10.1089/thy.2013.0071.
- [16] Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, et al. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes[J]. Obstet Gynecol, 2012, 119(5):983-988. DOI:10.1097/AOG.0b013e318250aeb.
- [17] Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. Endocr Pract, 2014, 20(7):703-714. DOI:10.4158/EPI3440.RA.
- [18] Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. Thyroid, 2016, 26(4):580-590. DOI:10.1089/thy.2015.0418.
- [19] Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children[J]. Eur Thyroid J, 2014, 3(2):76-94. DOI:10.1159/000362597.
- [20] Su PY, Huang K, Hao JH, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(10):3234-3241. DOI:10.1210/jc.2011-0274.
- [21] Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality[J]. Arch Intern Med, 2012, 172(10):811-817. DOI:10.1001/archinternmed.2012.1159.
- [22] Andersen MN, Olsen AM, Madsen JC, et al. Levothyroxine substitution in patients with subclinical hypothyroidism and the risk of myocardial infarction and mortality[J]. PLoS One, 2015, 10(6):e0129793. DOI:10.1371/journal.pone.0129793.
- [23] Grossman A, Feldhamer I, Meyerovitch J. Treatment with levothyroxine in subclinical hypothyroidism is associated with increased mortality in the elderly[J]. Eur J Intern Med, 2018, 50:65-68. DOI:10.1016/j.ejim.2017.11.010.
- [24] Abreu IM, Lau E, de Sousa Pinto B, et al. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is the question! A systematic review with meta-analysis on lipid profile[J]. Endocr Connect, 2017, 6(3):188-199. DOI:10.1530/EC-17-0028.

(下转第 393 页)

- [18] Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China [J]. N Engl J Med, 2006, 354 (26): 2783-2793. DOI:10.1056/NEJMoa054022.
- [19] Park S, Kim WG, Jeon MJ, et al. Serum thyroid-stimulating hormone levels and smoking status: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey VI [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2018, 88 (6): 969-976. DOI:10.1111/cen.13606.
- [20] Wiersinga WM. Smoking and thyroid [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 79 (2): 145-151. DOI:10.1111/cen.12222.
- [21] Wang DW, Zhou RB, Yao YM, et al. Stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor by nicotine increases suppressive capacity of naturally occurring CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in mice *in vitro* [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2010, 335 (3): 553-561. DOI: 10.1124/jpet.110.169961.
- [22] Schmeltz LR, Blevins TC, Aronoff SL, et al. Anatabine supplementation decreases thyroglobulin antibodies in patients with chronic lymphocytic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis: a randomized controlled clinical trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (1): E137-E142. DOI:10.1210/jc.2013-2951.
- [23] Hosur V, Loring RH. $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptors partially mediate anti-inflammatory effects through Janus kinase 2-signal transducer and activator of transcription 3 but not calcium or cAMP signaling [J]. Mol Pharmacol, 2011, 79 (1): 167-174. DOI:10.1124/mol.110.066381.
- [24] Caturegli P, De Remigis A, Ferlito M, et al. Anatabine ameliorates experimental autoimmune thyroiditis [J]. Endocrinology, 2012, 153 (9): 4580-4587. DOI:10.1210/en.2012-1452.
- [25] Carlé A, Bülow Pedersen I, Knudsen N, et al. Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism-a population-based, case-control study [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 77 (5): 764-772. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04455.x.
- [26] Gärtner R. Autoregulation of thyroid growth and function by iodine: independent regulation of the thyroid gland by iodocompounds [M]. In: Preedy VR, Burrow GN, eds. Comprehensive Handbook of Iodine. New York: Academic Press, 2009. 243-247. DOI:10.1016/B978-0-12-374135-6.00025-X.
- [27] Ditzel J, Lervang HH. Lifestyle diseases and cardiovascular risk factors are interrelated to deficiencies of major substrates in ATP synthesis [J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 6: 829-836. DOI: 10.2147/VHRM.S13368.

(收稿日期:2018-04-02)

(上接第 389 页)

- [25] Zhao T, Chen B, Zhou Y, et al. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis [J]. BMJ Open, 2017, 7 (10): e016053. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016053.
- [26] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33 (2): 167-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.02.018.
- [27] Liu L, Yu Y, Zhao M, et al. Benefits of levothyroxine replacement therapy on nonalcoholic fatty liver disease in subclinical hypothyroidism patients [J]. Int J Endocrinol, 2017, 2017: 5753039. DOI:10.1155/2017/5753039.
- [28] Li X, Zhen D, Zhao M, et al. Natural history of mild subclinical hypothyroidism in a middle-aged and elderly Chinese population: a prospective study [J]. Endocr J, 2017, 64 (4): 437-447. DOI: 10.1507/endocrj.EJ16-0549.
- [29] Pandre MS, Risti A, Kostovski V, et al. The effect of early substitution of subclinical hypothyroidism on biochemical blood parameters and the quality of life [J]. J Med Biochem, 2017, 36 (2): 127-136. DOI:10.1515/jomb-2017-0007.
- [30] Aghili R, Khamseh ME, Malek M, et al. Changes of subtests of Wechsler Memory Scale and cognitive function in subjects with subclinical hypothyroidism following treatment with levothyroxine [J]. Arch Med Sci, 2012, 8 (6): 1096-1101. DOI: 10.5114/aoms.2012.32423.
- [31] Parsaik AK, Singh B, Roberts RO, et al. Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons: a population-based study [J]. JAMA Neurol, 2014, 71 (2): 201-207. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5402.
- [32] Wijsman LW, de Craen AJ, Trompet S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and cognitive decline in old age [J]. PLoS One, 2013, 8 (3): e59199. DOI:10.1371/journal.pone.0059199.
- [33] Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism [J]. N Engl J Med, 2017, 376 (26): 2534-2544. DOI:10.1056/NEJMoa1603825.
- [34] Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy [J]. N Engl J Med, 2017, 376 (9): 815-825. DOI:10.1056/NEJMoa1606205.
- [35] Behrooz HG, Tohidi M, Mehrabi Y, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring [J]. Thyroid, 2011, 21 (10): 1143-1147. DOI:10.1089/thy.2011.0053.
- [36] Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment [J]. BMJ, 2017, 356: i6865. DOI: 10.1136/bmj.i6865.
- [37] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum [J]. Thyroid, 2017, 27 (3): 315-389. DOI:10.1089/thy.2016.0457.
- [38] Wang H, Gao H, Chi H, et al. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing *in vitro* fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318 (22): 2190-2198. DOI:10.1001/jama.2017.18249.

(收稿日期:2018-04-17)