

左甲状腺素片治疗肾病综合征合并甲状腺功能减低的疗效的系统评价

熊怀钰 黄蔷如 闫沛静 帅佃奎 刘晶晶 朱磊 鲁嘉驹 杨克虎 刘健

730000 兰州,兰州大学第一医院重症医学科(熊怀钰,黄蔷如,帅佃奎,刘晶晶,朱磊,鲁嘉驹,刘健);730000 兰州,兰州大学基础医学院循证医学中心(杨克虎);730000 兰州,甘肃省人民医院临床循证医学研究所(闫沛静)

【摘要】 目的 系统评价左甲状腺素片治疗肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)合并甲状腺功能减低的疗效。**方法** 中国生物医学文献服务系统(CBM)、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、万方数据库,搜索自建库以来至2019年1月18日数据库中关于使用左甲状腺素片治疗NS合并甲状腺功能低下的相关文章。2名研究员单独进行文献筛选和数据提取,使用Stata进行数据分析。**结果** 共纳入16篇文献,总样本量为826人。Meta分析结果为:使用左甲状腺素片治疗前2个月,2组缓解效果无明显差异;使用3个月以上,治疗组缓解率高于对照组(1月:RR=2.03,95%CI 0.41~9.97, P=0.107;2月:RR=1.43,95%CI 0.85~2.43, P=0.181;3月:RR=1.59,95%CI 1.36~1.86, P<0.01;6月:RR=1.53,95%CI 1.32~1.77, P<0.01;12月:RR=1.34,95%CI 1.11~1.63, P<0.01)。治疗组与对照组FT3浓度升高程度(SMD=2.29,95%CI 1.58~3.00, P<0.01)、尿蛋白降低程度(WMD=-1.21 g/L,95%CI -2.19~-0.22, P<0.01)、水肿消退速度(WMD=-10.55 d,95%CI -12.53~-8.56, P<0.01)比较,差异有统计学意义。尿蛋白转阴时间(SMD=-2.05,95%CI -4.20~0.10, P=0.062)比较,2组差异无统计学意义。**结论** 左甲状腺素治疗NS合并甲状腺功能减退患者,可减轻肾脏负担,加速甲状腺功能的恢复,进而促进患者良好预后。

【关键词】 肾病综合征;甲状腺功能减低;左甲状腺素;系统评价

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2019.10.007

Evaluation of efficacy of levothyroxine tablets in the treatment of nephrotic syndrome with hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis XIONG Huai-yu, HUANG Qiang-ru, YAN Pei-jing, SHUAI Tian-kui, LIU Jing-jing, ZHU Lei, LU Jia-ju, YANG Ke-hu, LIU Jian. Department of Intensive Care Unit, The First Hospital of Lanzhou University, Gansu 730000, China
Corresponding author: LIU Jian, E-mail: medecinliu@sina.com

【Abstract】 Objective To systematically assess the efficacy of levothyroxine tablets in the treatment of nephrotic syndrome with hypothyroidism. **Methods** A data search was done on CBM, CNKI, VIP, PubMed/Medline, Cochrane Library, Web of Science, Embase and Wan Fang databases, so as to find studies from database development up to 18th-Jan-2019 that use the levothyroxine to treat patients who were diagnosed as nephrotic syndrome (NS) with hypothyroidism. Two researchers retrieved the data and extracted studies separately. Data analysis was done by Stata software. **Results** A total 16 studies were included, which contained 826 patients. The results about meta-analysis were: in the first two months of treatment with levothyroxine tablets, there was no significant difference in the improvement

【基金项目】 甘肃省循证医学与临床转化重点实验室开放基金资助(GSXZYH2018006) **【作者简介】** 熊怀钰,女,硕士,研究方向:重症医学,E-mail:xionghy18@163.com **【通信作者】** 刘健,男,博士,主任医师,研究方向:重症医学,E-mail:medecinliu@sina.com

effect between the two groups. After more than 3 months, the left thyroxine tablets group had higher remission rate than the untreated group (1 month: $RR=2.03$, $95\%CI$ 0.41~9.97, $P=0.107$; 2 months: $RR=1.43$, $95\%CI$ 0.85~2.43, $P=0.181$; 3 months: $RR=1.59$, $95\%CI$ 1.36~1.86, $P<0.01$; 6 months: $RR=1.53$, $95\%CI$ 1.32~1.77, $P<0.01$; 12 months: $RR=1.34$, $95\%CI$ 1.11~1.63, $P<0.001$). Comparisons between the treatment group and the control group, in increase magnitude in the level of FT3 ($SMD=2.29$, $95\%CI$ 1.58~3.00, $P<0.01$), the level of urinary protein ($WMD=-1.21$ g/L, $95\%CI$ -2.19~-0.22, $P<0.01$) and the edema elimination rate ($WMD=-10.55$ d, $95\%CI$ -12.53~-8.56, $P<0.01$), showed statistically significant differences. The difference in the time for negative transformation of urinary protein between the two groups were not statistically significant ($SMD=-2.05$, $95\%CI$ -4.20~0.10, $P=0.062$). **Conclusions** Treatment with levothyroxine in patients with NS and hypothyroidism can reduce the burden on the kidneys, accelerate the recovery of thyroid function, and promote a good prognosis.

【Key words】 Nephrotic syndrome; Hypothyroidism; Levothyroxine; Systematic review

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是一种严重威胁人类健康的疾病^[1]。近年来,NS的发病率逐年增加,2007~2017年这十年间,NS的发病率从22.4%上升到29.4%,此外,若不及时对NS患者进行干预治疗,约25%~50%的患者会进展为尿毒症^[2]。

一项研究表明,在所有NS患者中,约51.6%合并甲状腺素改变^[3]。NS合并甲状腺功能低下,会加重肾脏的负担,进而影响NS的治疗效果和预后^[4]。近年来,关于NS合并甲状腺功能减低是否需要治疗尚不明确。相关研究表明,使用甲状腺素替代治疗NS合并甲状腺功能减退并无成效^[5]。另外,有研究提示,甲状腺功能减低属NS患者的保护机制,其可降低患者蛋白质的消耗,降低机体代谢,进而降低肾脏负担^[6]。而许多文献提出,使用甲状腺素治疗可缓解NS。高质量的Meta分析越来越被认为是获取证据的关键工具之一^[7-8]。之前发表的Meta分析并未明确提出是否需要治疗^[9]。此篇Meta分析旨在探索左甲状腺素片对NS合并甲状腺功能减低的治疗效果。

资料与方法

一、纳入标准

1.研究类型 试验设计符合随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

2.研究对象 (1)符合NS合并甲状腺功能低下诊断:①大量蛋白尿(>3.5 g/d),②低蛋白血症(白蛋白 <30 g/L),③明显水肿,④高脂血症,①+②为必备条件,且伴有甲状腺功能减退者;(2)试验前未使用甲状腺激素干预治疗的患者。

3.干预措施 治疗组采用NS常规治疗+左甲状腺素片;对照组采用NS常规治疗。

4.结局指标 (1)主要结局指标为NS缓解率;(2)次要结局指标为游离三碘甲状原氨酸(FT3)升高水平,24 h尿蛋白降低水平,尿蛋白转阴时间,水肿消退时间。

二、排除标准

(1)研究纳入患者包含孕妇、新生儿、未成年人、肾移植患者;(2)试验组使用非左甲状腺素进行干预;(3)治疗时间少于4周;(4)文献为非RCT、研究综述、会议摘要;(5)数据重复或重复发表的文献。

三、文献检索策略

计算机检索中国生物医学文献服务系统(CBM)、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、万方数据库,搜索自建库以来至2019年1月18日数据库中关于使用左甲状腺素治疗NS合并甲状腺功能低下的相关文章。所有检索均依据PICO原则使用自由词和主题词进行检索。中文检索词包括NS、甲状腺功能减低、甲状腺功能低下、左甲状腺素等。英文检索词包括Nephrotic Syndrome, hypothyroidism, levothyroxine等。

四、文献筛选与资料提取

2名研究员依据纳入、排除标准各自对已检索文献进行筛选与数据提取,若二者提取结果有分歧,经所有研究员共同讨论后解决。文献筛选首先依据题目和摘要进行筛选,经首次筛选未被排除的文章,由两名研究员独立阅读全文后评估是否符合纳入标准。资料提取内容主要包括:①纳入研究的基本信息如试验设计类型、第一作者、文章发表年份等;②研究对象的基线特征如样本量、年龄、性别、患者治疗情况等;③干预措施如左甲状腺素治疗剂量,对照

组使用药物等;④结局指标的测量等;⑤评价偏倚风险的重要因素。

五、偏倚风险的评价

纳入的 RCT 由 2 名研究员依据 Cochrane 协作网偏倚风险评价工具对纳入文章进行偏倚风险评价,队列研究用 NOS 评分表进行评价。

六、统计学处理

采用 STATA 15.0 软件进行数据分析,RCT 偏倚风险评价图使用 Review Manager 5.3 进行评价。连续性变量使用加权均数差 (weighted mean difference, WMD) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 为效应统计量,二分类变量使用相对危险度 (relative risk, RR) 和 95% CI 为效应分析统计量,异质性检验采用 χ^2 检验和 P 值进行分析,同时结合 I^2 定量判断异质性大小 ($I^2=0\% \sim 50\%$ 为存在轻度异质性; $I^2=51\% \sim 75\%$ 为存在中度异质性; $I^2>75\%$ 为存在重度异质性)。当 $I^2<50\%$ 时,使用固定效应模型进行分析,否则使用随机效应模型。使用敏感性分析评价结果是否稳定。发表偏倚使用 Egger 检验和 Begg 检验,漏斗图在纳入研究 >10 个时使用。当 $P<0.05$ 时,考虑二者具有统计学差异。

结 果

一、文献筛选流程及结果

初次检索文献共 546 篇,通过阅读题目、摘要和全文最终纳入文献 16 篇^[4,6,10-23],总样本量为 826 人,均为 RCT 研究,具体筛选流程见图 1。

二、纳入研究的基本特征及偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表 1,对纳入研究质量评价结果见表 2。

三、Meta 分析结果

1.NS 缓解率 纳入 10 篇 RCT^[4,6,12,14-15,17-20,22],依据不同治疗时长缓解率的变化,采用固定效应模型进行分析,结果显示,使用左甲状腺素片治疗前两个月,两组缓解效果无明显差异;使用 3 个月以上,左甲状腺素片组缓解率高于对照组(1 个月:RR=2.03,95%CI 0.41~9.97,P=0.107;2 个月:RR=1.43,95%CI 0.85~2.43,P=0.181;3 个月:RR=1.59,95%CI 1.36~1.86,P<0.01;6 个月:RR=1.53,95%CI 1.32~1.77,P<0.01;12 个月:RR=1.34,95%CI 1.11~1.63,P<0.01)。(图 2)

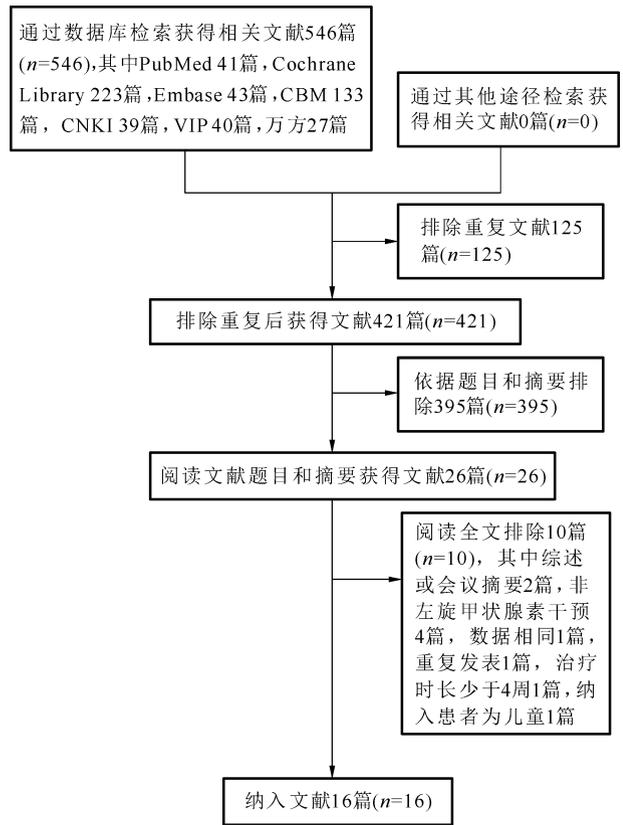
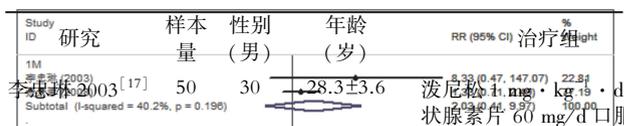


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入文献基本特征 (n=16)

研究	样本量	性别 (男)	年龄 (岁)	治疗组
杨俊生 2006 ^[10]	26	18	31.6±10.3	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 服+小剂量左旋甲状腺素 (25~50 μg/d)
白燕 2005 ^[11]	68	36	14~58	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 甲状腺素片 20 mg/d 口服
李六生 2010 ^[12]	48	18	34.7±7.4	醋酸泼尼松片 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ +左甲状腺素片 50 μg/d 口服
刘艳 2004 ^[13]	40	24	18~42	甲状腺素片 20~40 mg/d
谢曼冰 2009 ^[14]	37	9	34.7±7.5	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 甲状腺素 20 mg/d
聂景蓉 2008 ^[15]	66	34	14~58	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 服+小剂量左旋甲状腺素 25~50 μg/d
陈晓风 2008 ^[16]	27	14	27.9±2.8	醋酸泼尼松、双嘧达莫、环酰胺+左甲状腺素 50 μg/d 口服
段贵生 2008 ^[6]	78	47	14~52/16~51	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 甲状腺素 50 μg/d 口服



研究	样本量	性别 (男)	年龄 (岁)	治疗组
对照组				NS 分类
泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹				原发性 NS
结局指标				⑤

研究	样本量	性别 (男)	年龄 (岁)	治疗组	对照组	NS 分类	结局指标
梁艳 2008 ^[18]	50	32	31.7±11.2	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ +左甲状腺素 50 μg/d 口服	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	原发性 NS	⑤
胡志娟 2005 ^[19]	50	29	29.0±3.0	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ +左甲状腺素 50 μg/d 口服	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	原发性 NS	⑤
何爱娣 2010 ^[4]	59	33	28.2±2.8	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ +口服+小剂量左旋甲状腺素片 25~50 μg/d	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 口服	原发性 NS	⑤
李艳锋 2016 ^[20]	98	41	32.1±3.6	醋酸泼尼松片 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ +低分子量肝素抗凝剂+左甲状腺素片 20~50 μg/d	醋酸泼尼松片 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ +低分子量肝素抗凝剂	原发性 NS	①②⑤
李赫群 2009 ^[21]	15	9	27.2±2.7	醋酸泼尼松片+左甲状腺素片 50 μg, 每日口服	醋酸泼尼松片	原发性 NS	①②③
李军辉 2012 ^[22]	72	41	33.0±5.6	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ +左旋甲状腺素片 50 μg/d	泼尼松 1 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹	原发性 NS	①⑤
许海琦 2016 ^[23]	42	25	36.3±3.0	常规激素治疗+左甲状腺素片 40 μg/d	常规激素治疗	糖尿病肾病	①②③

注:RCT 为随机对照试验;结局指标:①FT3,②24 h 尿蛋白,③水肿消退时间,④尿蛋白转阴时间,⑤肾功能缓解率;NS 为肾病综合征;NS 缓解标准为尿蛋白定量≤1.0 g/24 h,肾功能正常,症状消失;NA 为未提供,A 为提供

发表偏倚结果显示:NS 缓解率指标有发表偏倚 ($P>0.001$)。

2.FT3 浓度 共纳入 10 篇 RCT^[6,10,13-16,20-23],采用随机效应模型进行分析,结果显示,使用左甲状腺素片进行干预的治疗组较对照组 FT3 浓度升高程度更快($SMD=2.29, 95\%CI 1.58\sim 3.00, P<0.01$) (图 3)。发表偏倚结果显示,FT3 浓度指标有发表偏倚 ($P>0.017$)。

3.24 h 尿蛋白 共纳入 8 篇 RCT^[10,12-13,15-16,20-21,23],按照治疗时长进行亚组分析,采用随机效应模型进行分析,结果显示,用左甲状腺素片治疗 6~8 周,尿蛋白降低程度较对照组快(6 周: $WMD=-1.17 g/L, 95\%CI -1.63\sim -0.71, P<0.01$;8 周: $WMD=-1.85 g/L, 95\%CI -2.88\sim -0.81, P<0.01$)。治疗 12 周,两组降低程度无明显差异 ($WMD=-0.85 g/L, 95\%CI -2.48\sim 0.79, P=0.308$)。(图 4)

4.尿蛋白转阴时间 共纳入 2 篇 RCT^[11,15]。采用随机效应模型进行分析,结果显示,使用左甲状腺素片治疗的患者尿蛋白转阴时间较对照组无差别 ($SMD=-2.05, 95\%CI -4.20\sim 0.10, P=0.062$)。(图 5)

表 2 纳入文献质量评价表

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
杨俊生 2006 ^[10]	不清楚	不清楚	未提及	是	否	不清楚
白燕 2005 ^[11]	不清楚	不清楚	双盲	是	否	不清楚

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
李六生 2010 ^[12]	不清楚	不清楚	未提及	是	否	不清楚
刘艳 2004 ^[13]	不清楚	不清楚	未提及	是	否	不清楚
谢曼冰 2009 ^[14]	随机抽签法	不清楚	未提及	是	否	不清楚
聂景蓉 2008 ^[15]	不清楚	不清楚	未提及	是	否	不清楚
陈晓凤 2008 ^[16]	不清楚	不清楚	未提及	是	否	不清楚
段贵生 2008 ^[6]	不清楚	不清楚	双盲	是	否	不清楚
李忠琳 2003 ^[17]	随机抽签法	不清楚	未提及	是	不清楚	不清楚
梁艳 2008 ^[18]	不清楚	不清楚	未提及	是	不清楚	不清楚
胡志娟 2005 ^[19]	不清楚	不清楚	未提及	是	不清楚	不清楚
何爱娣 2010 ^[4]	不清楚	不清楚	未提及	是	不清楚	不清楚
李艳锋 2016 ^[20]	不清楚	不清楚	未提及	是	否	不清楚
李赫群 2009 ^[21]	不清楚	不清楚	未提及	不清楚	否	不清楚
李军辉 2012 ^[22]	不清楚	不清楚	未提及	是	否	不清楚
许海琦 2016 ^[23]	不清楚	不清楚	未提及	是	否	不清楚

5.水肿消退时间 共纳入 3 篇 RCT^[12,16,21],采用固定效应模型进行分析,结果显示,使用左甲状腺素片组的患者水肿消退速度较对照组快 ($WMD=-10.55 d, 95\%CI -12.53\sim -8.56, P<0.01$)。(图 6)

6.敏感性分析 本研究中,FT3 和尿蛋白转阴时间的纳入文献异质性较高,经 Stata 敏感性分析,

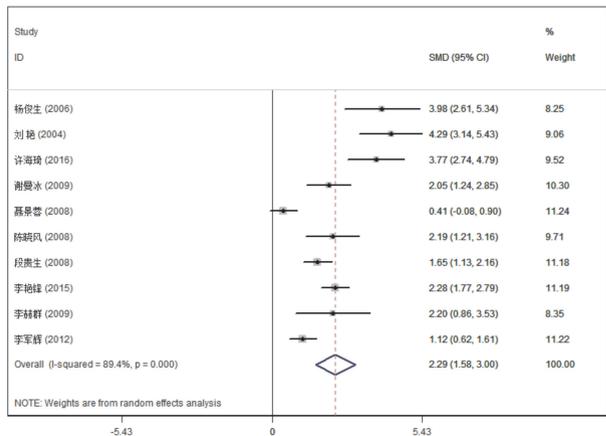


图 3 NS 合并甲状腺功能减低治疗组和对照组 FT3 浓度变化的 Meta 分析

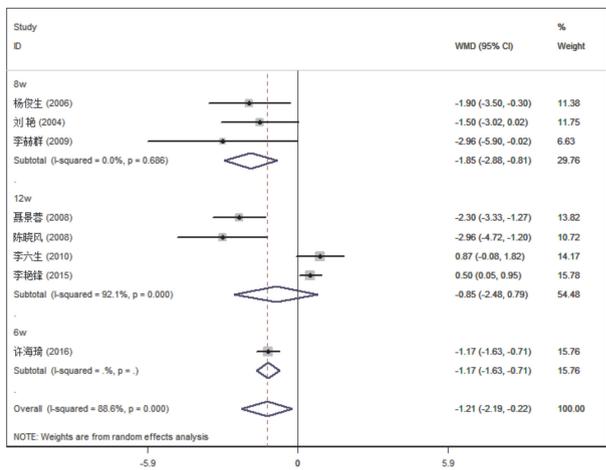


图 4 NS 合并甲状腺功能减低治疗组和对照组 24 h 尿蛋白量变化的 Meta 分析

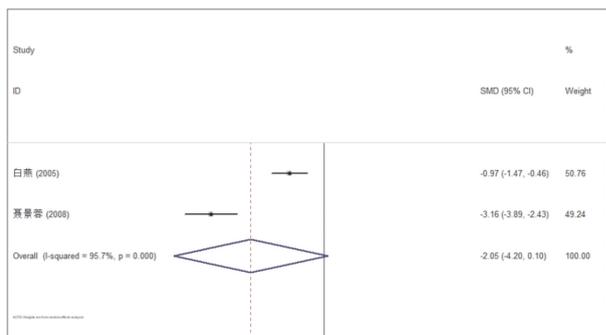


图 5 NS 合并甲状腺功能减低治疗组和对照组尿蛋白转阴时间的 Meta 分析

逐一剔除研究发现 FT3 和尿蛋白转阴时间结果并未发生变化。

讨 论

在本研究中,使用左甲状腺素片进行干预治疗的

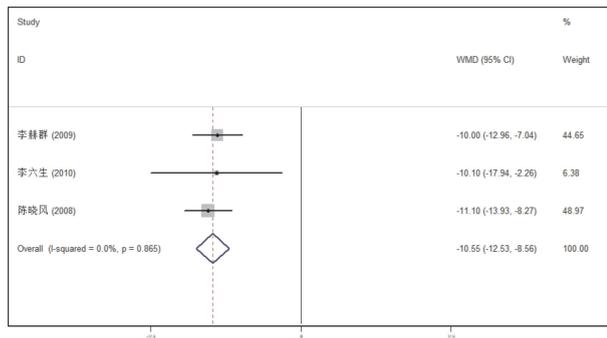


图 6 NS 合并甲状腺功能减低治疗组和对照组水肿消退时间的 Meta 分析

治疗组较未使用左甲状腺素片的对照组肾功能预后更好,NS 缓解率更高。给予 NS 合并甲状腺功能减低患者适当的甲状腺素治疗,能促进尿蛋白降低,加速水肿消退,进而有效地减轻肾脏负担。

本研究发现,使用左甲状腺素片治疗的患者与对照组的患者相比,尿蛋白转阴时间无差异。相关研究表明,甲状腺素主要在肝脏、肾脏和肌肉中聚集,使用左甲状腺素后,体内甲状腺素浓度增高,促进甲状腺素酚基和蛋白质合成,进而使肾脏循环得以改善^[24]。本研究纳入的相关文献数据不足,可能是造成二者无差异的原因。因此,今后要对本研究的结果进行论证和补充。

NS 是一种肾小球疾病,其主要特征是尿蛋白排泄过多^[3],其临床表现主要为水肿、蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症等^[25]。蛋白尿是由肾小球毛细血管壁的通透性增加和随后近端小管的上皮细胞的重吸收受损引起的^[3]。在正常环境中,低分子量蛋白质在近端小管中被完全重吸收。已有研究发现,在严重的肾小球和肾小管损伤的条件下,尿液中高分子量蛋白质(IgG、IgM)和低分子量蛋白质的排泄增加^[26]。NS 患者中,约有 35.3% 的患者合并有甲状腺功能减退^[27]。有研究认为,肾脏结构与功能破坏会致使 5'-脱碘酶减少,进而减少 T4 转化为 T3^[28]。相关研究认为,NS 与甲状腺球蛋白结合的甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸的缺失以及尿液中的游离甲状腺素和 FT3 有关^[29-31]。这反过来导致血清 T4 和 T3 的显著降低,并且需要增加甲状腺素的产生以补偿 T4 和 T3 的尿损失。

甲状腺功能减退亦可导致 NS 的发生。之前的研究认为,甲状腺功能减退对肾脏的影响包括肾血流量、肾小球滤过率、肾小管分泌和吸收能力、电解质泵和肾脏结构^[32-33]。有学者认为,甲状腺功能减退会降低肾脏与体质量的比值,肾素减少和肾素-血

管紧张素-醛固酮系统的活动减少,并且可能导致肾脏的自主调节功能受损,出现肾血流量减少^[34]。相关研究认为,即使是甲状腺功能正常的甲状腺功能减退(即非甲状腺疾病综合征)也会导致肾脏血流量和肾小球滤过率的降低^[35]。

使用左甲状腺素能有效减轻肾脏负担,促进 NS 缓解。但是其作用机制目前尚不明确。有研究提出可能是通过减少甲状腺功能恢复时间间接促进 NS 缓解^[36]。亦有学者认为,甲状腺功能降低的患者因糖皮质激素受体减少,会出现激素耐药的现象,而使用左甲状腺素治疗可以增加患者对糖皮质激素的结合力^[36-37]。

本研究的异质性来源可能有:(1)不同研究对患者使用药物治疗的时长不同,在本研究所纳入的文献中,许多文献^[10,13,16,21]仅提供治疗前、后结局指标的绝对值,并未提供测量该结局指标的时间。因此,研究员未能通过文献提取具体治疗时长所测量的数据;(2)不同实验室使用的测量仪器和采取血液标本的时间不同,这可能会导致不可避免的偏倚;(3)在纳入的原始文献中,仅 4 篇文献明确提出纳入患者为 NS 继发甲状腺功能减低,相关研究提示,NS 可引发甲状腺功能减低,甲状腺功能减低亦可导致 NS 的发生^[38],NS 和甲状腺功能减退发生的因果关系可能会导致结局指标出现较大的异质性。

此研究存在许多不足之处。首先,本研究纳入原始文献的样本量较少,经质量评价结果发现,这可能会导致本研究的可行度降低。其二,此研究所纳入文献的年份比较早且均为国内研究,近五年的文章和国外的研究符合纳入标准的较少,这可能会因过去的患病情况与现如今不同和纳入人群不具有世界普遍性,而降低本研究的代表性。由此看出,目前 NS 合并甲状腺功能减退的文章较缺乏,此研究提示了未来的相关研究的方向。其三,纳入本研究的原始文献虽然为 RCT,但经质量评价发现,这些文献的质量均较低,且存在发表偏倚。这可能会导致本研究的结果具有较低的代表性。因此,今后需要对本研究的结果进行论证。最后,本研究的结局指标均为比较药物治疗前后的差值,在提取数据的过程中,研究员使用数据转换得到所需数据,使得本研究无法使用原始数据进行分析,导致不可避免的偏倚。

综上所述,给予 NS 合并甲状腺功能减退的患者左甲状腺素治疗可减轻肾脏负担,加速甲状腺功能的恢复,进而促进患者良好预后。

参 考 文 献

[1] Kaysen GA. Nonrenal complications of the nephrotic syndrome[J].

Annu Rev Med, 1994, 45(1): 201-210.

[2] GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159): 1684-1735.

[3] Jung SH, Lee JE, Chung WY. Changes in the thyroid hormone profiles in children with nephrotic syndrome[J]. Korean J Pediatr, 2019, 62(3): 85-89.

[4] 何爱娣,叶承良.原发性肾病综合征合并甲状腺功能减退的临床观察[J].浙江中医药大学学报,2010,34(5):722-723.

[5] Kapoor K, Saha A. Should all nephrotics with thyroid dysfunction be treated with levothyroxine? [J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29(11): 2247.

[6] 段贵生,陈星华,徐万纹.肾病综合征继发甲状腺功能减退症的治疗观察[J].临床肾脏病杂志,2008,8(3):123-124.

[7] Yao L, Sun R, Chen YL, et al. The quality of evidence in Chinese meta-analyses needs to be improved[J]. J Clin Epidemiol, 2016, 74: 73-79.

[8] Tian JH, Zhang J, Ge L, et al. The methodological and reporting quality of systematic reviews from China and the USA are similar [J]. J Clin Epidemiol, 2017, 85: 50-58.

[9] Liu HX, Yan WJ, Xu GS. Thyroid hormone replacement for nephrotic syndrome patients with euthyroid sick syndrome: a meta-analysis[J]. Ren Fail, 2014, 36(9): 1360-1365.

[10] 杨俊生,王军.左旋甲状腺素治疗原发性肾病综合征继发甲状腺激素降低的临床观察[J].现代医药卫生,2006,22(4):492-493.

[11] 白燕,郭志玲,高雪霞.原发性肾病综合征并甲状腺功能减退的临床观察[J].河南科技大学学报(医学版),2005,23(3):204-205.

[12] 李六生,周志华,刘兰香.小剂量左甲状腺素治疗肾病综合征低 TT3、TT4 血症的疗效[J].医药论坛杂志,2010,31(19):21-23.

[13] 刘艳,张志芳.小剂量甲状腺素片治疗肾病综合征合并甲状腺功能减低 20 例临床分析[J].山西医药杂志,2004,33(5):426.

[14] 谢曼冰.肾病综合征合并甲状腺功能减退症患者疗效观察[J].中国卫生检验杂志,2009,19(8):1841-1842.

[15] 聂景蓉,高清源,成小苗.肾病综合征患者甲状腺激素水平及小剂量甲状腺素治疗临床观察[J].中国临床保健杂志,2008,11(1):33-34.

[16] 陈晓凤.肾病综合征继发甲状腺功能减退症的临床治疗[J].临床肾脏病杂志,2008,8(3):125-126.

[17] 李忠琳.肾病综合征并甲状腺功能减退治疗体会[J].华夏医学,2003,16(2):186-187.

[18] 梁艳,朱清,程银祯.肾病综合征血清甲状腺激素水平变化及治疗观察[J].中国现代药物应用,2008,2(14):24-25.

[19] 胡志娟,李华军,牛凯,等.原发性肾病综合征合并甲状腺功能减退症的治疗观察[J].临床误诊误治,2005,18(2):77-79.

[20] 李艳锋,黄波,樊文星,等.左甲状腺素片在肾病综合征并发甲状腺功能减退症中使用观察[C]//中国中药杂志 2015/专集:基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议.北京:中国

- 中药杂志社, 2016; 593-595.
- [21] 李赫群. 肾病综合征继发甲状腺功能减退症的临床观察[J]. 中国现代医生, 2009, 47(15): 247-248.
- [22] 李军辉. 左旋甲状腺素治疗原发性肾病综合征并甲状腺功能减退症的临床观察[J]. 中国基层医药, 2012, 19(6): 822-823.
- [23] 许海琦, 杨历新, 王叶, 等. 小剂量甲状腺激素对糖尿病肾病相关性甲状腺功能减退症的临床疗效观察[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(14): 31-32, 43.
- [24] Reinhardt W, Dolf S, Benson S, et al. Chronic kidney disease distinctly affects relationship between selenoprotein P status and serum thyroid hormone parameters[J]. *Thyroid*, 2015, 25(10): 1091-1096.
- [25] D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(3): 809-825.
- [26] 黄燕萍, 毛佩菊, 奚敏慧. 慢性肾脏病住院患者亚临床甲状腺功能减退症的调查[J]. 上海医学, 2012, 35(9): 796-797.
- [27] Dousdampanis P, Trigka K, Vagenakis GA, et al. The thyroid and the kidney: a complex interplay in health and disease[J]. *Int J Artif Organs*, 2014, 37(1): 1-12.
- [28] Fonseca V, Thomas M, Katrak A, et al. Can urinary thyroid hormone loss cause hypothyroidism? [J]. *Lancet*, 1991, 338(8765): 475-476.
- [29] Chandurkar V, Shik J, Randell E. Exacerbation of underlying hypothyroidism caused by proteinuria and induction of urinary thyroxine loss: case report and subsequent investigation [J]. *Endocr Pract*, 2008, 14(1): 97-103.
- [30] Afrasiabi MA, Vaziri MD, Gwinup G, et al. Thyroid function studies in the nephrotic syndrome [J]. *Ann Intern Med*, 1979, 90(3): 335-338.
- [31] Park CW, Shin YS, Ahn SJ, et al. Thyroxine treatment induces upregulation of renin-angiotensin-aldosterone system due to decreasing effective plasma volume in patients with primary myxoedema [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(9): 1799-1806.
- [32] Villabona C, Sahun M, Roca M, et al. Blood volumes and renal function in overt and subclinical primary hypothyroidism [J]. *Am J Med Sci*, 1999, 318(4): 277-280.
- [33] Vargas F, Moreno JM, Rodríguez-Gómez I, et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154(2): 197-212.
- [34] Asvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study: the HUNT study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(1): 101-105.
- [35] Guo QY, Zhu QJ, Liu YF, et al. Steroids combined with levothyroxine to treat children with idiopathic nephrotic syndrome: a retrospective single-center study [J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(6): 1033-1038.
- [36] Benvenga S, Vita R, Di Bari F, et al. Do not forget nephrotic syndrome as a cause of increased requirement of levothyroxine replacement therapy [J]. *Eur Thyroid J*, 2015, 4(2): 138-142.
- [37] 田雨苗, 任毅, 杨静. 甲状腺功能减退症与肾病综合征相关性研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(A2): 70-71.

(收稿日期: 2019-03-19)