

【循证研究】

硒补充治疗 Graves 病临床疗效的 Meta-分析

张岩松¹, 王可可^{1,2}, 赵春阳^{1,2}, 姜明燕^{1,2*}

1. 中国医科大学附属第一医院 药学部, 辽宁 沈阳 110001

2. 中国医科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110122

摘要: **目的** 系统评价硒补充剂联合抗甲状腺药物治疗对 Graves 病患者的疗效。**方法** 全面检索 Pubmed、Medline、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM) 及万方数据库, 检索时间自建库至 2018 年 6 月, 根据纳入排除标准筛选符合的随机对照试验 (RCT), 通过 RevMan 5.0 及 Stata 12.0 软件进行分析。**结果** 共纳入 9 篇 RCT, Meta-分析结果显示: 联用硒补充剂治疗组 Graves 病患者与对照组相比游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离甲状腺素 (FT4) 水平均显著降低 [$WMD=-1.48$, $95\%CI(-1.93, -1.02)$ 及 $WMD=-4.89$, $95\%CI(-7.22, -2.56)$], 血清促甲状腺素 (TSH) 水平显著升高 [$WMD=0.57$, $95\%CI(0.29, 0.86)$]; 甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TGAb)、促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 及免疫球蛋白 IgA、IgG 水平均显著降低, 而免疫球蛋白 IgM 水平两组间差异无统计学意义。**结论** 应用抗甲状腺药物联合硒补充治疗可显著改善 Graves 病患者甲状腺功能水平, 显著降低 FT3 及 FT4 水平, 升高 TSH 水平, 改善自身抗体水平, 显著降低 TPOAb、TGAb、TRAb、IgA 及 IgG 水平。

关键词: 硒补充剂; Graves 病; 补充治疗; Meta-分析; 临床疗效

中图分类号: R977.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 03-0545-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.033

Efficacy of selenium supplement in treatment of Graves' disease: A Meta-analysis

ZHANG Yansong¹, WANG Keke^{1,2}, ZHAO Chunyang^{1,2}, JIANG Mingyan^{1,2}

1. Department of Pharmacy, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

2. School of Pharmaceutical Science, China Medical University, Shenyang 110122, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of selenium combined with antithyroid drugs in patients with Graves' disease. **Methods** Randomized randomized controlled trials (RCTs) from Pubmed, Medline, Cochrane Library, Embase, Web Of Science, CNKI, CBM and Wanfang database were searched from inception up to June 2018, the RCTs were screened according to the inclusion and exclusion criteria. RevMan 5.0 software and Stata 12.0 software was used to process data analysis. **Results** A total of 9 RCTs were included. The result of meta-analysis showed that the levels of serum FT3 and FT4 in selenium supplemental treatment group were significantly decreased than the control group [$WMD = -1.48$, $95\%CI(-1.93, -1.02)$; $WMD = -4.89$, $95\%CI(-7.22, -2.56)$, respectively], while TSH was significantly increased than the control group [$WMD = 0.57$, $95\%CI(0.29, 0.86)$]. The levels of thyroid peroxidase antibodies as TPOAb, TGAb, TRAb and immunoglobulin IgA, IgG in selenium supplemental treatment group were significantly lower than the control group, while no significant difference was showed between the two groups in the level of IgM. **Conclusion** The results of Meta-analysis shows that selenium combined with antithyroid drugs in supplemental treatment of Graves' disease can significantly improve the thyroid function. The levels of FT3 and FT4 were significantly decrease and the level of TSH was increased. Besides, selenium combined with antithyroid drugs can significantly improve the levels of autoantibodies. The levels of TPOAb, TGAb, TRAb, IgA and IgG were significantly decreased.

Key words: selenium supplement; Graves' disease; supplementation therapy; Meta-analysis; clinical efficacy

收稿日期: 2018-08-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81703427); 中国医科大学附属第一医院院内基金资助项目(FSFH201718)

第一作者: 张岩松(1993—), 女, 满族, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。Tel: (024)83282662 E-mail: jzqs_song@126.com

*通信作者: 姜明燕, 女, 主任药师, 研究方向为临床药学。Tel: 18040099699 E-mail: syjmy@126.com

Graves病又称毒性弥漫性甲状腺肿,由甲状腺激素分泌过多导致,是甲状腺功能亢进症最常见的病因^[1]。随着社会经济高速发展,Graves病发病率逐年升高,2010年我国10城市甲状腺疾病流行病学调查结果显示甲亢患病率为1.1%,其中Graves病占所有甲亢病因中的85%^[2-3]。我国目前针对Graves病的治疗应用最广泛的是抗甲状腺药物治疗^[4-5],但仍存在治愈率较低同时复发率较高的问题^[6-7]。硒作为人体必需的微量元素之一,在甲状腺激素中发挥重要作用,同时补硒治疗在临床上较为广泛地应用于Graves病患者,但目前补硒治疗Graves病疗效的报道不一,且普遍存在样本量较少的问题。本研究采用系统评价的方法综合分析补硒治疗对Graves病患者的疗效,旨在为临床Graves病患者全面有效治疗提供依据。

1 材料和方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)研究对象:符合2016年美国甲状腺协会(ATA)指南^[8]诊断标准的Graves病患者。(2)干预措施:试验组为甲状腺功能亢进症,药物治疗基础上联合硒补充剂治疗;对照组为基础治疗,空白对照或安慰剂,疗程不限。(3)结局指标:包含甲状腺功能指标:游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、血清促甲状腺素(TSH)或甲状腺自身抗体指标:甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)、免疫球蛋白IgA、IgG、IgM。(4)研究类型:随机对照试验(RCT),语种不限。

1.1.2 排除标准 (1)非随机对照试验;(2)非Graves病人群,Graves眼病、自身免疫性甲状腺炎患者;(3)经¹³¹I治疗的患者;(4)不包含甲状腺功能指标或甲状腺自身抗体指标的研究;(5)结果数据形式不符无法利用及未获得全文的研究。

1.2 检索策略

检索 PubMed、Medline、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)及万方数据库。中文检索词:硒补充剂、格雷夫斯病、Graves病、毒性弥漫性甲状腺肿;英文检索词:selenium supplement、Graves' Disease。并对检索到相关研究的参考文献进行追溯,检索时间为各数据库建库—2018年6月。

1.3 文献筛选与提取

两名研究者按照制定的纳入排除标准分别对

文献进行筛选、提取并交叉核对。若存在分歧,讨论解决或由第三人评判。按照制定的资料提取表格提取信息,包括:作者、发表年份、研究对象例数、研究对象平均年龄、病程、干预措施、基础治疗、硒制剂使用剂量及疗程。

1.4 质量评价

两名研究者根据Cochrane风险偏倚评估工具^[9]独立评价纳入的研究并进行交叉核对,评价指标包括:是否采用随机分配方法、是否保证分配隐藏、是否采用盲法、结果数据是否完整、有无选择性报告研究结果及其他偏倚。

1.5 统计学分析

采用Review Manager 5.0进行质量评价,采用Stata 12.0进行统计分析。本研究所有提取数据均为计量资料,采用均数差(WMD)及其95%置信区间(95%CI)表示,计算测量前后变化量为效应量,并统一各研究的测量单位。采用Q检验评估各研究之间的异质性,若 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$,提示异质性风险较小,采用固定效应模式进行分析;若 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$,提示各研究间存在异质性,分析异质性来源,进行亚组分析;若为统计学异质性,采用随机效应模式合并分析。敏感性分析检测研究结果的稳定性,采用漏斗图及Egger检验观察发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索及纳入研究基本特征

共检索到808篇文献,剔除重复文献252篇,根据纳入排除标准,分别阅读题目、摘要及全文进行筛选,共排除543篇,最终筛选出12篇符合的研究,其中3篇^[10-12]数据形式无法与其他文献数据进行合并而排除,最终共9篇文献纳入此研究。纳入的9篇研究均为RCT,英文2篇、中文7篇,疗程3~12个月,纳入文献的基本信息见表1。

2.2 纳入研究质量评价

纳入的9篇文献中,2篇^[13,19]明确具体随机及分配隐藏的方法,其余7篇文献^[14-18,20-21]仅提及而具体方法不完善,文献风险不清楚;盲法方面,1篇文献^[13]明确实施了盲法,其余文献均未详细描述;8篇文献^[13-19,21]结果数据报告完整,1篇文献^[20]结果数据完整性较差、且存在其他偏倚;2篇文献^[13-14]无选择性报告风险,其余7篇^[15-21]不清楚选择性偏倚是否存在。偏倚风险见图1。

2.3 FT3

8篇研究^[13-20]报道了硒联合抗甲状腺药物相比于单纯抗甲状腺药物治疗Graves病患者的FT3水

表 1 纳入研究基本特征
Table 1 Characteristics of included studies

纳入研究	组别	n/例	平均年龄/ 岁	病程	干预措施	基础治疗	剂量/ μg	疗程 /月
Kahaly 2017 ^[13]	对照	35	44.5±13.4	—	安慰剂	甲巯咪唑	300	6
	研究	35	44.5±13.8	—	亚硒酸钠	甲巯咪唑	300	6
Leo 2017 ^[14]	对照	15	38±11	初发	空白	甲巯咪唑	166	3
	研究	15	43±11	—	L-硒代蛋氨酸	甲巯咪唑	166	3
何 瑶 2017 ^[15]	对照	31	38.2±10.6	初发	空白	甲巯咪唑	200	3
	研究	34	—	—	亚硒酸钠	甲巯咪唑	200	3
朱翠颜 2013 ^[16]	对照	46	43.4±12.9	2~10个月	空白	甲巯咪唑、酌情加用普萘洛尔	200	12
	研究	50	42.1±13.6	1~10个月	硒酵母胶囊	甲巯咪唑	200	12
肖新怀 2017 ^[17]	对照	30	43.0±11.0	—	空白	甲巯咪唑	200	6
	研究	35	44.6±10.2	—	硒酵母片	甲巯咪唑	200	6
龚 敏 2015 ^[18]	对照	40	36.18±3.87	6~20年	空白	甲巯咪唑及β-受体阻滞剂	200	6
	研究	40	35.76±3.87	6~23年	硒酵母片	甲巯咪唑	200	6
赖景雄 2014 ^[19]	对照	60	38.8	初发	空白	甲巯咪唑	100	3
	研究	60	37.5	—	硒酵母片	甲巯咪唑	100	3
杜映红 2013 ^[20]	对照	32	34.8±4.5	初发	空白	甲巯咪唑	150	6
	研究	38	36.2±5.3	—	硒酵母片	甲巯咪唑	150	6
黄 珊 2014 ^[21]	对照	45	34.9±6.1	1.5~6.4年	空白	甲巯咪唑、丙硫氧嘧啶或卡比马唑	200	6
	研究	45	34.8±6.3	1.4~6.6年	硒酵母片	甲巯咪唑	200	6

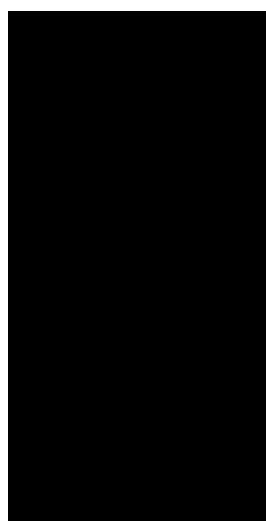


图 1 纳入文献的偏倚风险图

Fig. 1 Risk of bias of included studies

平,纳入的患者共 590 例。各研究异质性良好($I^2=7.7\%$, $P=0.371$),采用固定效应模型进行分析。结果显示联用硒治疗组 Graves 病患者 FT3 水平显著低于对照组,差异有统计学意义[$WMD=-1.48$, $95\%CI(-1.93, -1.02)$, $P=0.000$],见图 2。结果表明硒联合抗甲状腺药物治疗对 Graves 病患者 FT3 水平改善作用优于对照组。

2.4 FT4

8 篇研究^[13-20]报道了硒联合抗甲状腺药物相比于单纯抗甲状腺药物治疗 Graves 病患者的 FT4 水平,共纳入 590 例患者。各研究间存在统计学异质性($I^2=86.9\%$, $P=0.000$),采用随机效应模型进行分析。结果显示联用硒治疗组 Graves 病患者 FT4 水平显著低于对照组,差异有统计学意义[$WMD=-4.89$, $95\%CI(-7.22, -2.56)$, $P=0.000$],见图 3。

分析异质性来源,分别以疗程及是否初发进行亚组分析,组内异质性有所下降,且各亚组之间降低 FT4 水平差异有统计学意义, P 值分别为 $P=0.001$ 和 $P=0.000$,其中 1 项研究^[18]纳入患者 Graves 病病程较其他研究相对较长,病情控制不佳,且联用 β-受体阻滞剂治疗,可能是造成异质性的原因。亚组分析结果表明硒联合抗甲状腺药物治疗组相比于对照组对 Graves 病患者 FT4 水平的作用不同疗程之间存在统计学差异,治疗效果尚不完全相同,且初发与非初发患者之间治疗效果同样存在统计学差异,对初发 Graves 病患者 FT4 水平疗效更好,见图 4、图 5。总体分析结果表明硒联合抗甲状腺药物治疗对 Graves 病患者 FT4 水平改善作用优于对照组。

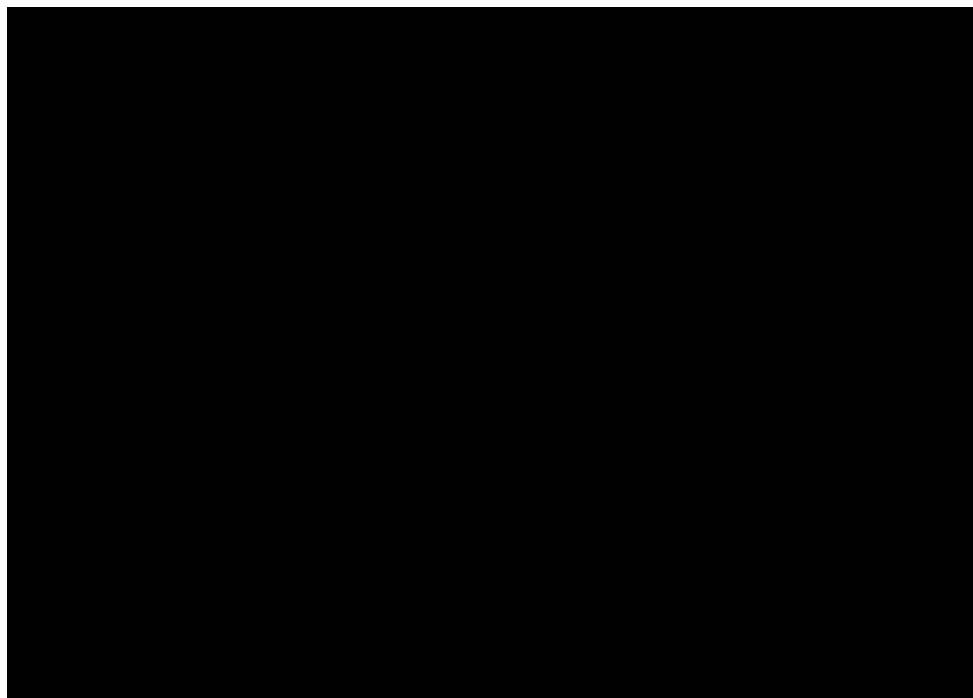


图2 硒对FT3水平影响的Meta-分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot for changes in FT3

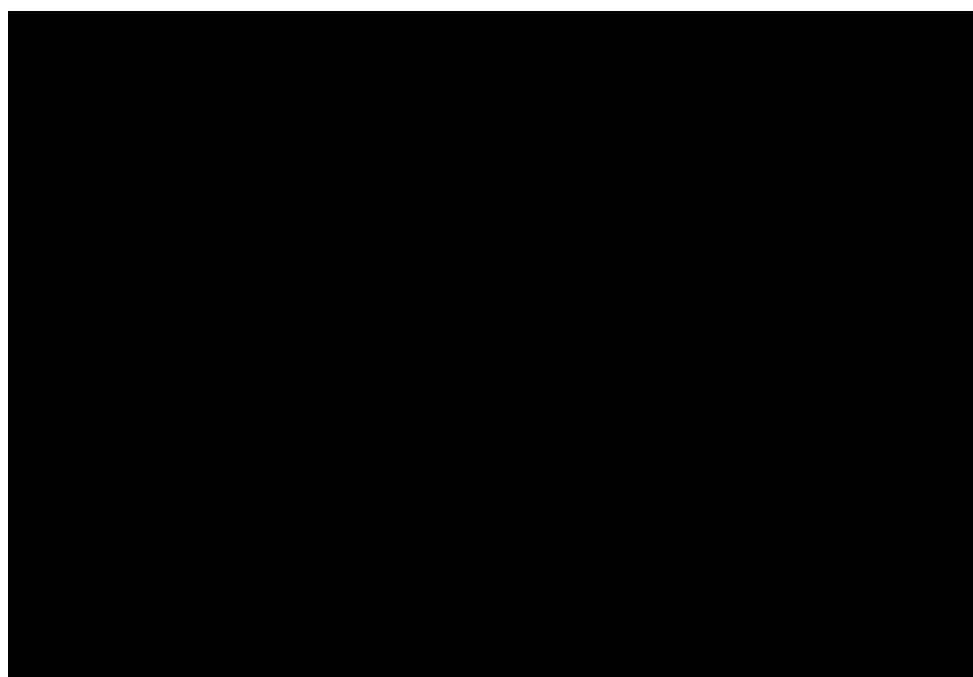


图3 对FT4水平影响的Meta-分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot for changes in FT4

2.5 TSH

5篇研究^[15-18,20]报道了硒联合抗甲状腺药物相比于单纯抗甲状腺药物治疗 Graves 病患者的 TSH 水平,纳入研究患者共 376 例。各研究间存在统计学异质性($I^2=94.7\%$, $P=0.000$),采用随机效应模型进行分析。结果显示联用硒治疗组 Graves 病患者

TSH 水平显著高于对照组,差异有统计学意义 [$WMD=0.57$, $95\%CI(0.29, 0.86)$, $P=0.000$],见图 6。结果表明硒联合抗甲状腺药物治疗与对照组相比可显著升高 Graves 病患者 TSH 水平,改善作用优于对照组。

2.6 抗体水平

关于硒联合抗甲状腺药物相比于单纯抗甲状

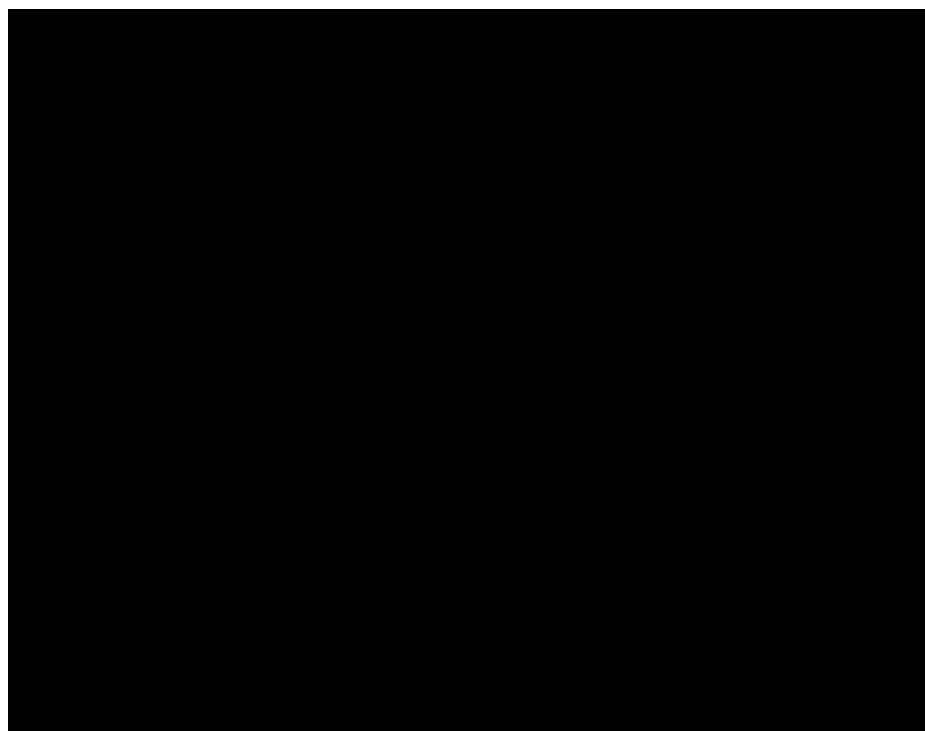


图4 FT4水平疗程的亚组Meta-分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot for FT4 in duration subgroups

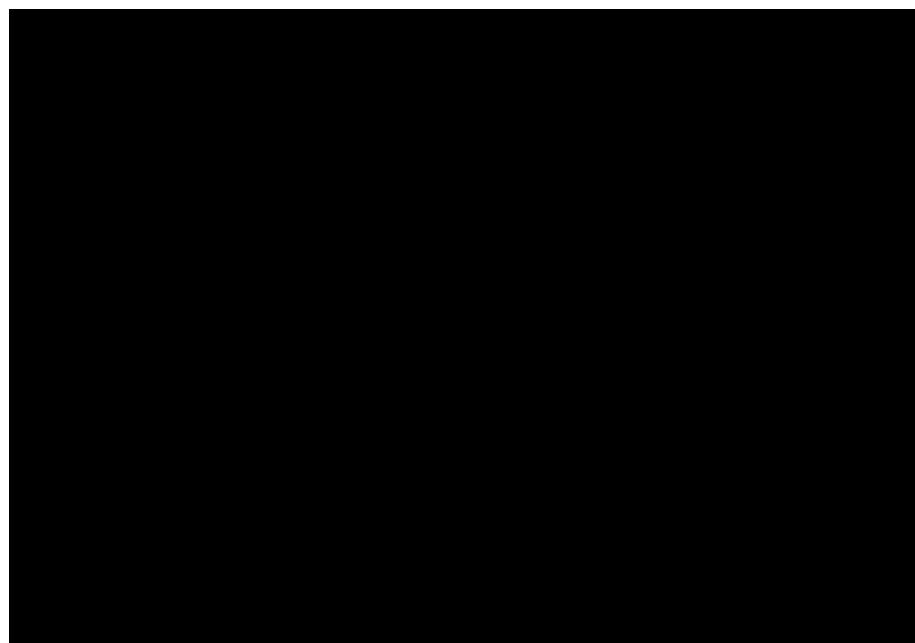


图5 FT4水平是否初发的亚组Meta-分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot for FT4 in incipient disease or not subgroups

腺药物治疗 Graves 病患者的 TPOAb、TGAb 及 TRAb 水平分别有 5 篇^[15-18,21]、4 篇^[15-18]及 6 篇^[15-19,21]研究对此进行了报道,纳入的患者例数分别为 396、306、516 例。报道 TPOAb 及 TGAb 各研究之间均存在统计学异质性($I^2=60.0\%$ 、 $P=0.040$ 及 $I^2=83.4\%$ 、 $P=0.000$),采用随机效应模型进行分析,结果显示联用

硒治疗组 Graves 病患者 TPOAb、TGAb 水平均显著低于对照组,差异均有统计学意义[$WMD=-22.08$, $95\%CI(-30.62, -13.53)$, $P=0.000$ 及 $WMD=-97.62$, $95\%CI(-129.60, -65.65)$, $P=0.000$],表明硒联合抗甲状腺药物治疗与对照组相比可显著改善 Graves 病患者 TPOAb 及 TGAb 水平。各研究之

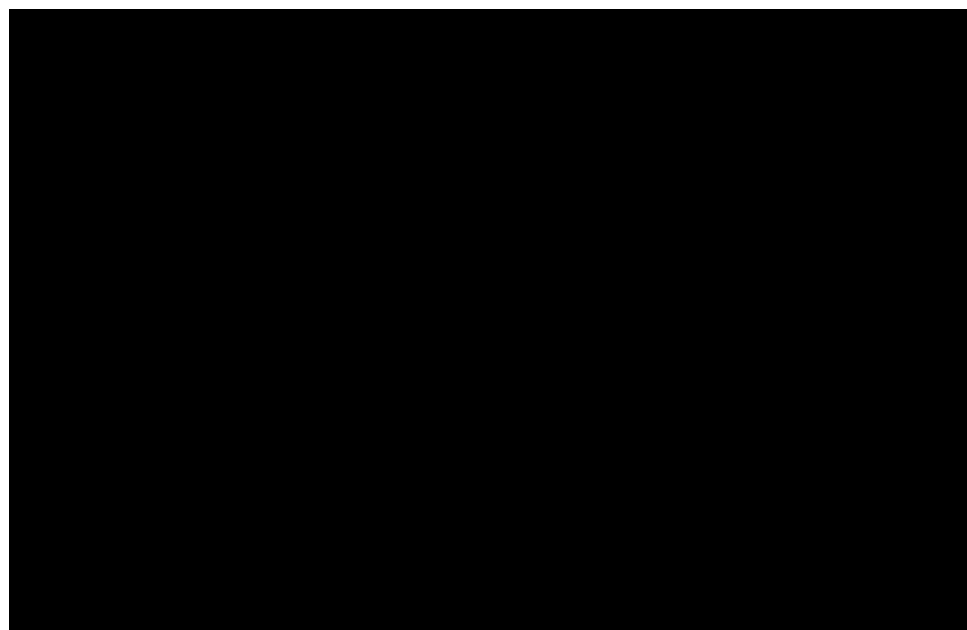


图6 对TSH水平影响的Meta-分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot for changes in TSH

间不存在统计学异质性($I^2=46.4\%$ 、 $P=0.097$),采用固定效应模型进行分析,结果显示联用硒治疗组Graves病患者TRAb水平显著低于对照组,差异有统计学意义[$WMD=-2.02$, $95\%CI(-2.17, -1.86)$, $P=0.000$],表明硒联合抗甲状腺药物治疗改善Graves病患者TRAb水平作用优于对照组,见表2。

此外,2篇研究^[17,21]对硒联合抗甲状腺药物相比于单纯抗甲状腺药物治疗Graves病患者的免疫球蛋白水平进行了报道,分别研究了患者IgA、IgG及IgM水平,共纳入研究患者145例,IgA水平两研究之间存在统计学异质性($I^2=84.3\%$ 、 $P=0.012$),采用随机效应模型进行分析,结果为[$WMD=-0.44$, $95\%CI(-0.87, -0.01)$, $P=0.043$],显示联用硒治疗组Graves病患者免疫球蛋白IgA水平显著低于对照组,差异有统计学意义;IgG及IgM水平两研究之间不存在统计学异质性($I^2=0.0\%$ 、 $P=0.682$ 及 $I^2=0.0\%$ 、

$P=0.941$),均采用固定效应模型进行分析,分析结果显示联用硒治疗组Graves病患者免疫球蛋白IgG水平显著低于对照组,差异有统计学意义[$WMD=-2.41$, $95\%CI(-3.53, -1.29)$, $P=0.000$],而IgM水平联用硒治疗组与对照组相比两者之间差异无统计学意义[$WMD=0.03$, $95\%CI(-0.20, 0.25)$, $P=0.830$]。结果表明硒联合抗甲状腺药物治疗与对照组相比可显著降低Graves病患者免疫球蛋白IgA、IgG水平,而IgM水平与对照组相比无显著性差异,见表2。

2.7 偏倚分析

以FT3指标作倒漏斗图进行偏倚分析,见图7,各研究散落分布,对称性较好;Egger对称性检验结果 $P=0.506$,表明差异无统计学意义,不存在发表偏倚。

2.8 敏感性分析

对各结局指标进行敏感性分析,逐次剔除单个

表2 抗体水平的结果

Table 2 Results of antibody level

抗体指标	研究数/篇	n/例	WMD(95%CI)	I ² /%	P值
TPOAb/(U·mL ⁻¹)	5	396	-22.08(-30.62, -13.53)	60.0	0.000
TGAb/(U·mL ⁻¹)	4	306	-97.62(-129.60, -65.65)	83.4	0.000
TRAb/(U·L ⁻¹)	6	516	-2.02(-2.17, -1.86)	46.4	0.000
IgA/(g·L ⁻¹)	2	145	-0.44(-0.87, -0.01)	84.3	0.043
IgG/(g·L ⁻¹)	2	145	-2.41(-3.53, -1.29)	0.0	0.000
IgM/(g·L ⁻¹)	2	145	0.03(-0.20, 0.25)	0.0	0.830

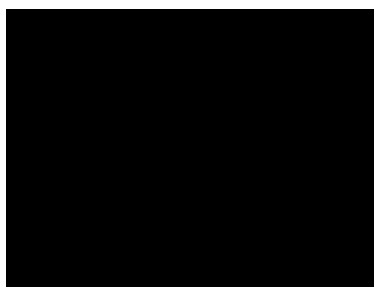


图7 FT3水平的倒漏斗图

Fig. 7 Inverted funnel plot of FT3

纳入的研究后效应量合并结果未发生较大变化,提示敏感性较低,结果较稳健。

3 讨论

3.1 Graves病与血清硒的关系

Graves病是自身免疫性甲状腺疾病中的一种,Graves病的发病和病情演变与甲状腺兴奋性自身抗体关系十分密切,其中以促甲状腺激素受体抗体TRAb为主^[22]。硒作为人体必需的微量元素之一,丰富存在于甲状腺组织中,具有调节免疫、抗氧化等作用,同时可参与甲状腺激素的合成^[23],硒缺乏可引起谷胱甘肽过氧化物酶及硫氧还蛋白还原酶系统抗氧化作用减弱,自由基清除不足,造成甲状腺组织的破坏,甲状腺过氧化物和球蛋白释放入血,引起甲状腺自身免疫反应,导致自身免疫性甲状腺疾病的发生,且有研究表明Graves病患者血硒水平较正常健康人较低^[24-27]。

3.2 硒对自身免疫性甲状腺疾病疗效的研究现状

目前有关于硒对自身免疫性甲状腺疾病疗效的相关研究,其中1篇关于补硒治疗对桥本甲状腺炎患者疗效的meta分析^[28],结果表明联用硒治疗可降低桥本甲状腺炎患者TPOAb水平,同时,另1篇关于硒对自身免疫性甲状腺炎患者自身抗体水平影响的研究^[29],研究结果同样表明硒可有效抑制患者的自身免疫,降低TPOAb水平。然而目前硒对于Graves病患者的治疗效果的影响尚不完全明确,1篇2016年发表的硒治疗自身免疫性甲状腺疾病的荟萃分析^[30]研究中,针对元素硒补充治疗Graves病进行了分析,但纳入的相关研究较少,因此,本研究补充近几年的研究,对相关随机对照研究进行综合分析,系统评价补硒治疗对Graves病患者的治疗效果。

3.3 硒联合抗甲状腺药物治疗Graves病的系统评价

本研究系统评价应用硒联合抗甲状腺药物治疗对Graves病患者甲状腺功能水平及自身抗体水平的影响,Meta-分析结果显示联用硒治疗组与对照

组相比,血清FT3、FT4水平均显著降低,而TSH水平显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),表明联用硒补充治疗对Graves病患者甲状腺功能水平作用优于对照组。分析FT4水平时,各研究之间存在较大异质性,分析其来源,纳入研究患者病程、药物治疗疗程及是否初发均可能是产生异质性的原因,通过对是否初发进行亚组分析,分析结果表明硒联合治疗对初发Graves病患者的FT4水平作用效果优于非初发患者。同时,本研究针对抗体水平指标进行评价,包括TPOAb、TGAb、TRAb以及免疫球蛋白IgA、IgG及IgM水平,结果显示联用硒治疗组与对照组相比,TPOAb、TGAb、TRAb、IgA及IgG水平均显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),而IgM水平联用硒治疗组与对照组相比,差异无统计学意义,表明联用硒补充治疗对Graves病患者甲状腺自身抗体水平作用优于对照组,而免疫球蛋白水平由于仅2篇研究对此进行了评价,研究样本量相对较少,尚有待进一步评价与分析。

3.4 本研究的局限性

本研究仍存在一定的局限性,首先,纳入的部分研究未详细描述随机的方式及是否采取分配隐藏及盲法,对本研究的证据强度可能具有一定的限制;其次,纳入部分研究患者病程持续较长,与其他研究相比差异较大,患者甲状腺功能及自身抗体水平的调节作用较初发患者可能存在一定的差异,可能是本研究中异质性的主要来源;此外,纳入研究数量不多,各研究样本量较少。因此,关于联用硒补充治疗Graves病患者的治疗效果的这一研究方向,尚需更多高质量、大样本的随机对照试验提供支持。

综上,抗甲状腺药物联合硒补充治疗Graves病相比于单纯抗甲状腺治疗具有优势,其中可显著改善Graves病患者甲状腺功能水平,显著降低FT3及FT4水平,升高TSH水平,同时可改善Graves病患者自身抗体水平,显著降低TPOAb、TGAb、TRAb、IgA及IgG水平,而免疫球蛋白IgM水平两组作用程度相似。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882.
- [2] 陈波, 朱常青, 李婉媚, 等. 不同剂量的甲巯咪唑治疗Graves病疗效的前瞻性研究[J]. 当代医学, 2013(17): 35-36.

- [3] 高莹, 郭晓蕙. Graves病的个体化治疗[J]. 临床内科杂志, 2011, 28(3): 151-154.
- [4] 戴红, 陈炎斌, 张笑丹, 等. 不同方法治疗 Graves病的回顾性对比研究[J]. 武警医学, 2008, 19(8): 693-696.
- [5] 齐秀萍, 王勤奋. 抗甲状腺药物治疗 Graves病的现状和进展[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(12): 1574-1577.
- [6] 刘静. 血清硒水平与 Graves病复发的关系及机制探讨[D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [7] Orunesu E, Bagnasco M, Salmaso C, et al. Use of an artificial neural network to predict Graves' disease outcome within 2 years of drug withdrawal [J]. Eur J Clin Invest, 2004, 34(3): 210.
- [8] Ross D S, Burch H B, Cooper D S, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis [J]. Thy Off J Am, 2016, 26(10): 1343.
- [9] Higgins J P, Altman D G, Gøtzsche P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343(7829): 889-893.
- [10] Jan C, Emil M, Larsen E H, et al. A Prospective Investigation of Graves' disease and selenium: thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms [J]. Eur Thy J, 2015, 4(2): 93-98.
- [11] Wang L, Wang B, Chen S R, et al. Effect of selenium supplementation on recurrent hyperthyroidism caused by Graves' disease: a prospective pilot study [J]. Horm Metab Res, 2016, 48(09): 559-564.
- [12] 王俊芳, 张薇, 李京丽, 等. 硒对 Graves病患者血清 TPOAb、TGAb 水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(4): 502-503.
- [13] Kahaly G J, Riedl M, König J, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial of selenium in Graves hyperthyroidism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(11): 4333.
- [14] Leo M, Bartalena L, Rotondo D G, et al. Effects of selenium on short-term control of hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole: results of a randomized clinical trial [J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(3): 1-7.
- [15] 何瑶, 陈赞, 马维青, 等. 硒对甲巯咪唑治疗 Graves病合并甲状腺功能亢进短期控制的影响[J]. 临床与病理杂志, 2017(12): 2576-2582.
- [16] 朱翠颜, 王筱菁, 邓承宗. 硒对弥漫性毒性甲状腺肿自身免疫抗体的影响[J]. 吉林医学, 2013, 34(16): 3147-3148.
- [17] 肖新怀, 陈澍, 苏丽芳. 硒辅助治疗 Graves病伴轻度突眼的临床疗效[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(11): 91-94.
- [18] 龚敏, 王爱华. 硒酵母联合甲巯咪唑治疗 Graves病合并甲亢的临床研究[J]. 中国中医药科技, 2015, 22(2): 130-132.
- [19] 赖景雄. 硒酵母片联合甲巯咪唑治疗 Graves病疗效观察[J]. 药物流行病学杂志, 2014(8): 472-474.
- [20] 杜映红, 毛睿睿. 硒联合甲巯咪唑治疗 Graves'病患者的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(12): 73-73.
- [21] 黄珊, 谢珊, 冼碧霞. 微量元素硒对弥漫性毒性甲状腺肿的影响及其护理探讨[J]. 海南医学, 2014(10): 1546-1548.
- [22] 王辰, 王建安. 内科学. 第3版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [23] 李玉姝, 单忠艳. 自身免疫性甲状腺疾病的诊断和治疗[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2012, 32(3): 155-158.
- [24] Duntas L H. Selenium and the thyroid: a close. knit connection [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(12): 5180-5188.
- [25] 傅欢, 王丽云. 硒酵母联合甲巯咪唑治疗 Graves病合并甲亢的临床研究[J]. 中外医学研究, 2017, 15(10): 26-27.
- [26] 王颖, 赖晓阳. 硒及 NF- κ B 与自身免疫性甲状腺疾病的相关性研究[J]. 江西医药, 2013, 48(4): 315-318.
- [27] Kucharzewski M, Braziewicz J, Majewska U, et al. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases [J]. Biol Trace Elem Res, 2002, 88(1): 25-30.
- [28] Toulis K A, Anastasilakis A D, Tzellos T G, et al. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis [J]. Thyroid Off J Am, 2010, 20(10): 1163.
- [29] 朱琳, 白雪, 滕卫平, 等. 硒对自身免疫性甲状腺炎自身抗体的影响[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(32): 2256-2260.
- [30] 房方, 卫红艳, 王坤玲, 等. 硒治疗自身免疫性甲状腺疾病的荟萃分析[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2016, 36(4): 247-252.