

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.03.007

低 T₃ 综合征与危重症相关性的研究进展

梁永鑫 汤文彬 陈宾 刘昌玲 张志

【摘要】 低 T₃ 综合征 (LT₃S) 是指与危重症相关的甲状腺激素代谢异常, LT₃S 无明显的甲状腺功能减退症状, 与重度烧伤等多种危重症关系密切。在危重症的发生发展中, 许多因素通过影响甲状腺激素分泌、转运及代谢诱发 LT₃S。LT₃S 是危重症发展及并发症发生的危险因素, 是评估病情严重程度及预后的良好指标。该文对 LT₃S 发病机制、与危重症的关系及治疗进展进行综述。

【关键词】 低 T₃ 综合征; 危重症; 脓毒症; 重度烧伤

Research progress in the correlation between low T₃ syndrome and critical illness Liang Yongxin, Tang Wenbin, Chen Bin, Liu Changling, Zhang Zhi. Department of Burn and Plastic Surgery, Guangzhou Red Cross Hospital Affiliated to Jinan University, Guangzhou 510220, China

Corresponding author, Zhang Zhi, E-mail: zhangzhicc48@163.com

【Abstract】 Low triiodothyronine syndrome (LT₃S) refers to the abnormal metabolism of thyroid hormones associated with critical illness, but without obvious symptoms of hypothyroidism. LT₃S is closely associated with many critical diseases, such as severe burns, etc. During the occurrence and development of critical illness, many factors can induce LT₃S by affecting the secretion, transfer and metabolism of thyroid hormones. LT₃S is a risk factor for the development of critical illness and the occurrence of complications. It is a good indicator for evaluating the severity and prognosis of critical diseases. In this article, the pathogenesis, relationship with critical illness and treatment progress of LT₃S were reviewed.

【Key words】 Low triiodothyronine syndrome; Critical illness; Sepsis; Severe burn

危重症患者存在原发脏器的损伤和功能障碍, 也会出现神经内分泌及代谢功能的改变。已有多项研究表明危重症和甲状腺激素 (TH) 代谢异常相关, 其中最突出的表现是血清 T₃ 降低而 TSH 正常。这种与危重症相关的 TH 代谢异常被称为低 T₃ 综合征 (LT₃S)。LT₃S 无明显甲状腺功能减退症状, 在危重症的发生发展中, 许多因素通过影响甲状腺激素分泌、转运及代谢诱发 LT₃S。根据目前的研究, LT₃S 不仅是危重症发展及并发症发生的危险因素, 还有助于评估病情严重程度及预后。然而, 对于 LT₃S 是机体的生理性适应还是病理性反应、是否需要治疗, 仍存在争议。本文对 LT₃S 的发病机制、与各种危重症的关系及其治疗进展进行综述。

一、病因及发病机制

1. 碘甲状腺原氨酸脱碘酶 (DIO) 表达改变

DIO 是一组可以激活或灭活 TH 的氧化还原酶, 其活性的平衡是细胞中 TH 可用性的重要决定因素。DIO 有 I 型 (DIO1)、II 型 (DIO2) 以及 III 型 (DIO3)。DIO1 和 DIO2 催化 T₄ 的外环脱碘从而转化为活性激素 T₃。相反, DIO3 催化 T₄ 的内环脱碘, 形成非活性产物反 T₃ (rT₃)^[2]。研究显示心肌梗死时超氧自由基的增加、肿瘤细胞中原癌基因 β- 连环蛋白被激活、长期营养不良导致瘦素含量降低等因素均可抑制 DIO1、DIO2 的活性, 促进 DIO3 的表达^[36]。在此情况下, T₄ 往往转化为无活性的 rT₃, 故 T₃ 分泌减少, 从而降低耗能以适应机体需求。因此, DIO 表达改变是 LT₃S 发病的关键因素。

基金项目: 广东省自然科学基金 (2016A030313425); 广州市科技局项目 (2023A03J0523)

作者单位: 510220 广州, 暨南大学附属广州市红十字会医院烧伤整形外科

通信作者: 张志, E-mail: zhangzhicc48@163.com

2. 下丘脑-垂体-甲状腺轴 (HPT 轴) 功能变化

在创伤、严重感染等危急状态时, 机体应激产生大量儿茶酚胺、糖皮质激素等物质, 抑制垂体对促甲状腺激素释放激素 (TRH) 的反应, 同时还抑制 TSH 释放以及 T_4 向 T_3 的转化, 从而引发 LT_3S ^[1]。在这种情况下, 下丘脑及垂体反应的缺失表明 HPT 轴的负反馈调节发生改变。研究表明感染新型冠状病毒后多种细胞因子被激活, 产生“细胞因子风暴”引起 HPT 轴功能改变, 危重患者的 TSH、 FT_3 和 FT_4 水平显著降低, 引发 LT_3S ^[7]。此外, 危重患者常因器官功能损害等因素导致营养不良, 瘦素信号降低抑制 HPT 轴的代谢, 使 TH 生成减少^[8]。

3. TH 结合蛋白减少

TH 从甲状腺滤泡细胞释放入血后绝大部分与血浆中各种结合蛋白相结合。其中, 甲状腺结合球蛋白 (TBG) 对 TH 的亲合力最强, 是 TH 在血浆中最重要的结合蛋白。除了起运输作用外, TBG 还相当于 TH 的储存库, 可以使血液中 TH 免于被肾脏快速清除^[9]。危重患者肝脏生成 TBG 等结合蛋白出现障碍, 而且疾病消耗机体大量能量, 故血浆蛋白明显降低, 影响 TH 和 TBG 结合。TBG 水平下降使 TH 运输受限以及清除加快导致 T_3 、 T_4 水平下降^[10]。

4. 甲状腺激素转运体改变

甲状腺激素跨膜转运至细胞内发挥作用需要借助特定的转运蛋白, 其中单羧酸盐转运蛋白 (MCT) 已被广泛研究^[1]。MCT8、MCT10 转运 T_4 和 T_3 , 许多急性疾病及手术产生的急性应激反应可以下调 MCT8 和 MCT10 mRNA 表达, T_4 向外周组织的转运受阻, 所以外周组织中 T_3 生成底物的可用性随之降低。如败血症小鼠肝脏、甲状腺及膈肌中 MCT8 与 MCT10 表达减少, 提示 TH 跨膜转运及外周作用减弱, 导致血清 T_3 水平下降^[11-12]。

5. TH 受体 (TR) 改变

TH 的作用得以发挥在很大程度上依赖于与 TR 的结合^[13]。研究显示, 在急性心肌损伤和心力衰竭的过程中, 随着左心室功能障碍的进展, $TR\alpha 1$ 下降; 急性炎症导致小鼠膈肌 $TR\alpha 1$ 和 $TR\beta 1$ mRNA 表达下调^[1, 14]。由于在危重疾病期间 TR 表达下调, TH 与之结合减少, 所以 T_3 于机体发挥效能亦随之减弱。

6. 其他因素

全身缺血缺氧可引起 LT_3S , 如大面积烧伤或其他引起体液大量丢失的危重症, 机体缺血、缺氧, 血液供应重新分布从而直接影响甲状腺正常的生理功能, 抑制了 TH 的合成与释放, 故 T_3 、 T_4 合成分泌减少^[15]。药物也会影响 T_3 的生成和释放, 最近的研究显示多巴胺能系统与 HPT 轴相互关联, 多巴胺通过激活下丘脑 DIO2 受体上调 TRH, 同时抑制 TSH 和 TH^[16]。此外, 胺碘酮的使用也与 TH 降低存在显著关联^[17]。

所以, 危重症时 LT_3S 的发病由外源性及内源性因素共同促成。 T_3 的可用性降低、TH 的外周摄取被限制, 降低了能量需求和蛋白质代谢速率, 这种变化有助于减少机体能量的消耗。

二、 LT_3S 与各种危重症的关系

1. 脓毒症

脓毒症期间, 细胞因子大量生成减少了 T_3 的合成, 影响机体免疫应答功能^[13]。Vidart 等^[18]对 25 项关于 ICU 的研究进行分析后发现, 成年脓毒症患者的 T_3 普遍降低而且与不良预后相关, 其中有 19 项研究显示死亡患者的 T_3 和 FT_3 水平低于存活者; 12 项研究表明 LT_3S 与危重症患者死亡风险增加独立相关。该团队的另一项研究报道了 ICU 中脓毒症患者的 LT_3S 发病率高达 86.5%, 该类患者于 28 d 内进展为慢性危重病 (CCI), 且死亡风险明显增高; $T_3 < 60$ ng/dL 对预测病死率和向 CCI 演变的敏感度和特异度最好, 甚至优于序贯性器官功能衰竭评分 (SOFA) 和 Charlson 合并症指数等常用的预后评分系统^[19]。Sun 等^[20]利用受试者操作特征 (ROC) 曲线分析脓毒性休克患者的病死率, 同样得出血清 T_3 的预测能力优于 APACHE II、SOFA 等指标的结论, $T_3 < 0.48$ nmol/L 时病死率增高, 而且 T_3 作为单一预测指标时具有较高的特异度 (82.6%)。这些研究表明血清 T_3 降低不利于脓毒症患者的生存, 其在判断患者预后方面有较好的效能。

2. 急性心力衰竭 (AHF)

甲状腺激素在心脏功能中起重要作用。据报道, 约 30%~40% 的 AHF 患者存在 LT_3S ^[21]。通过分析 LT_3S 的危险因素发现合并 LT_3S 的 AHF 患者与高龄和营养不良显著相关^[22]。另一项研究也证实了营养指标白蛋白降低与心力衰竭 (HF) 指标 B

型钠尿肽升高是ICU患者并发LT₃S的独立危险因素^[23]。血清T₃水平降低可能对HF患者有不良影响，Rothberger等^[24]的研究显示AHF合并LT₃S的患者住院时间、ICU入住率及机械通气需求率均显著增加。Asai等^[22]利用多因素Cox回归分析证实LT₃S是AHF患者病死及HF复发的独立预测因子。

3. 呼吸衰竭

甲状腺激素水平降低可影响通气功能和呼吸中枢对缺氧、高碳酸血症的反应，导致睡眠呼吸暂停甚至呼吸骤停。Rothberger等^[25]对162例在ICU接受机械通气的患者进行研究后发现，低T₃组患者脱离呼吸机时间较正常T₃组明显缩短（请核对是长还是短），而且病死率显著升高。出现明显的甲状腺功能减退时患者的呼吸肌无力，进而出现自主排痰困难导致痰液蓄积并发肺炎、难以脱离呼吸机，所以甲状腺功能减退可能是机械通气时间延长的危险因素。此结论在Shen等^[26]的研究中得以验证，其发现接受心脏手术的重症患者术前低T₃与机械通气时间延长显著相关，而且在手术后T₃水平进一步下降，T₃可作为心脏手术患者机械通气时间延长的有效预测因子。

4. 肝、肾衰竭

LT₃S与慢性肝、肾衰竭患者的预后不良和高病死率相关。Pan等^[27]的研究表明慢性肾脏疾病5期患者LT₃S的发病率高达69.1%，并且T₃和FT₃与肾小球滤过率的下降水平一致，呈正相关。可以认为T₃与肾功能损害程度存在相关性。Feng等^[28]发现因肝衰竭死亡的患者FT₃水平明显低于存活患者，将FT₃联合终末期肝病模型（MELD）建立FT₃-MELD评分模型作为预测肝衰竭患者病死率的评估指标，其准确性优于单独评估MELD、Child-Turcotte-Pugh肝功能分级和慢性肝衰竭-SOFA，所以FT₃可能是预测终末期肝病病死率的有效指标。

5. 重度烧伤

已有研究显示甲状腺激素代谢异常和重度烧伤相关，其中最突出的表现是血清T₃降低，且在烧伤后一段时间内处于较低水平^[29]。Ziegler等^[30]发现烧伤患者的应激激素——去甲肾上腺素和T₃之间呈负相关，由该结论得出烧伤后交感神经异常兴奋导致激素分泌增加可能参与了LT₃S的发病。

众所周知，烧伤后心血管系统是受影响最严重的系统，而且烧伤诱导的HF是患者死亡的关键因素。持续低T₃水平使心肌肌浆网钙离子-ATP酶2和肌球蛋白重链的水平显著降低，导致心脏

收缩力和舒张力受损，促使HF发生^[31]。由以上研究结果得知，LT₃S可能是烧伤后心功能不全的发生机制或恶化因素之一，如果这一概念得到证实，FT₃可能成为烧伤患者HF的新治疗靶点。严重烧伤除影响心肌功能外，还易引发脓毒症，使心肌收缩功能障碍加重，这成为烧伤患者并发HF的重要因素^[32]。而HF和脓毒症也可引发LT₃S，由此说明严重烧伤患者并发LT₃S的发生率可能更高且发病机制更复杂^[12, 18, 33]。另外，研究显示LT₃S在评估烧伤患者的严重程度方面具有临床价值，FT₃水平随烧伤面积增大而降低，rT₃水平随烧伤面积增大而升高，而且非幸存者显示出更低的FT₃水平^[34]。Gangemi等^[35]则在评估患者预后方面证实了烧伤患者血清低FT₃水平与病死率的升高显著相关。

综上所述，动态监测甲状腺激素水平对危重症患者病情判断及预后评估有重要意义。甲状腺激素谱易于测量，或可作为监测危重症患者病情的好指标。

三、治 疗

关于危重症患者LT₃S的治疗，目前认为最重要的是针对原发疾病的治疗。使危重症患者TH水平正常化的干预措施是否有益，到目前为止仍存在争议。

部分学者发表了危重症患者治疗LT₃S后获益的观点。Zeng等^[36]在T₃预处理的心肌梗死小鼠身上发现，注射T₃ [1.4 μg/100 (g·d)]后小鼠心肌梗死面积明显缩小，心肌细胞凋亡和纤维化明显抑制，左心室功能明显改善，存活率显著提高。Chen等^[37]发现神经系统危重症患者被诊断为LT₃S后若立即接受左旋甲状腺激素钠（100 μg/d）替代治疗，其中位生存期明显延长。然而，部分学者认为LT₃S是机体遭受危重症打击后的自我反馈保护性反应，若给予外源性甲状腺激素治疗，人为提高了机体代谢率，则有可能打破这种适应性变化，反而对机体不利。Kovacevic等^[38]予伴LT₃S的脓毒症患者口服补充T₃（60 μg/d），患者的28 d病死率高达75%。Sciacchitano等^[39]分析了4项关于TH治疗后获益的随机对照试验发现其缺乏令人信服的结果，并主张无甲状腺功能减退症状的情况下，不推荐使用TH治疗。

疾病种类、评估措施及治疗方法的差异性导致不同研究难以得出一致结论。因此，需要更多的数据和研究来评估TH治疗对患者的作用。值

得注意的是,使血清中TH水平正常化并不一定代表TH在器官组织中的水平也正常^[10]。若证实患者存在LT₃S需要治疗,那么需要关注的问题有以下:治疗目标是TH水平应在血清中达到正常化还是在器官组织中达到正常化,抑或两者中的TH水平均需要被纠正?TH使用的种类、需要治疗的患者类型以及治疗的时机是什么?这些问题均需要通过大规模、多中心和高质量的临床研究来验证。

四、小结与展望

危重症患者常伴发LT₃S,其发病与机体遭受疾病打击时体内DIO、HPT轴等发生变化相关,但这些变化的根本原因尚未明确,这在一定程度上增加了治疗的难度。LT₃S的TH替代治疗在一些研究中显示出了改善病情的益处,但目前尚无基于证据的共识或指南主张在危重患者中使用TH治疗LT₃S,故在此方面仍需要更加充分的研究来论证治疗的可行性和必要性。LT₃S已被发现与重度烧伤、急性心血管疾病等多种危重症患者的临床预后密切相关,T₃降低越显著则提示患者预后越不理想。所以,临床医师应重视危重症患者TH水平的变化,将其作为评估病情严重程度、预后及并发症的预测指标将有助于疾病治疗及改善预后。

参 考 文 献

- [1] Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome [J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44 (8): 1597-1607.
- [2] Bianco A C, Dumitrescu A, Gereben B, et al. Paradigms of dynamic control of thyroid hormone signaling [J]. Endocr Rev, 2019, 40 (4): 1000-1047.
- [3] Lehnen T E, Marschner R, Dias F, et al. Oxidative remote induction of type 3 deiodinase impacts nonthyroidal illness syndrome [J]. J Endocrinol, 2020, 246 (3): 237-246.
- [4] Saggliocchi S, Cicatiello A G, Di Cicco E, et al. The thyroid hormone activating enzyme, type 2 deiodinase, induces myogenic differentiation by regulating mitochondrial metabolism and reducing oxidative stress [J]. Redox Biol, 2019, 24: 101228.
- [5] 张桂虾, 施飞熊, 周宇. DIO3 基因在肿瘤发病机制中的作用研究进展 [J]. 新医学, 2019, 50 (10): 725-728.
Zhang G X, Shi F X, Zhou Y. Research progress on the role of DIO3 gene in tumor pathogenesis [J]. J New Med, 2019, 50 (10): 725-728.
- [6] Weiner J, Roth L, Kranz M, et al. Leptin counteracts hypothermia in hypothyroidism through its pyrexia effects and by stabilizing serum thyroid hormone levels [J]. Mol Metab, 2021, 54: 101348.
- [7] Kang S, Tanaka T, Narazaki M, et al. Targeting interleukin-6 signaling in clinic [J]. Immunity, 2019, 50 (4): 1007-1023.
- [8] Campos A M P, Teixeira P D S, Wasinski F, et al. Differences between rats and mice in the leptin action on the paraventricular nucleus of the hypothalamus: implications for the regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis [J]. J Neuroendocrinology, 2020, 32 (9): e12895.
- [9] Bagga A D, Johnson B P, Zhang Q. A minimal human physiologically based kinetic model of thyroid hormones and chemical disruption of plasma thyroid hormone binding proteins [J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1168663.
- [10] Maiden M J, Torpy D J. Thyroid hormones in critical illness [J]. Crit Care Clin, 2019, 35 (2): 375-388.
- [11] Fontes K N, Cabanelas A, Bloise F F, et al. Differential regulation of thyroid hormone metabolism target genes during non-thyroidal [corrected] illness syndrome triggered by fasting or sepsis in adult mice [J]. Front Physiol, 2017, 8: 828.
- [12] Bloise F F, Santos A T, de Brito J, et al. Sepsis impairs thyroid hormone signaling and mitochondrial function in the mouse diaphragm [J]. Thyroid, 2020, 30 (7): 1079-1090.
- [13] Lasa M, Contreras-Jurado C. Thyroid hormones act as modulators of inflammation through their nuclear receptors [J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 937099.
- [14] Mantzouratou P, Malaxianaki E, Cerullo D, et al. Thyroid hormone and heart failure: charting known pathways for cardiac repair/regeneration [J]. Biomedicines, 2023, 11 (3): 975.
- [15] Lourbopoulos A I, Mourouzis I S, Trikas A G, et al. Effects of thyroid hormone on tissue hypoxia: relevance to sepsis therapy [J]. J Clin Med, 2021, 10 (24): 5855.
- [16] Mohammadi S, Dolatshahi M, Rahmani F. Shedding light on thyroid hormone disorders and Parkinson disease pathology: mechanisms and risk factors [J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44 (1): 1-13.
- [17] Yokoyama S, Tanaka Y, Hosomi K, et al. Polypharmacy is associated with amiodarone-induced hypothyroidism [J]. Int J Med Sci, 2021, 18 (15): 3574-3580.
- [18] Vidart J, Jaskulski P, Kunzler A L, et al. Non-thyroidal illness syndrome predicts outcome in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Endocr Connect, 2022, 11 (2): e210504.
- [19] Vidart J, Axelrud L, Braun A C, et al. Relationship among low T3 levels, type 3 deiodinase, oxidative stress, and mortality in sepsis and septic shock: defining patient outcomes [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (4): 3935.
- [20] Sun C, Bao L, Guo L, et al. Prognostic significance of thyroid hormone T3 in patients with septic shock: a retrospective cohort study [J]. PeerJ, 2023, 11: e15335.
- [21] Sato Y, Yoshihisa A, Kimishima Y, et al. Low T3 syndrome is associated with high mortality in hospitalized patients with heart failure [J]. J Card Fail, 2019, 25 (3): 195-203.
- [22] Asai K, Shirakabe A, Kiuchi K, et al. Relation of low triiodothyronine syndrome associated with aging and malnutrition

- to adverse outcome in patients with acute heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125 (3) : 427-435.
- [23] Guo J, Hong Y, Wang Z, et al. Analysis of the incidence of euthyroid sick syndrome in comprehensive intensive care units and related risk factors[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12 : 656641.
- [24] Rothberger G D, Gadhvi S, Michelakis N, et al. Usefulness of serum triiodothyronine (T3) to predict outcomes in patients hospitalized with acute heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119 (4) : 599-603.
- [25] Rothberger G D, Valestra P K, Knight K, et al. Low free T3 is associated with worse outcomes in patients in the ICU requiring invasive mechanical ventilation[J]. *J Intensive Care Med*, 2021, 36 (3) : 313-318.
- [26] Shen X, Sun J, Hong L, et al. Decreased triiodothyronine (T3) as a predictor for prolonged mechanical ventilation in critically ill patients with cardiac surgery[J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22 (1) : 66.
- [27] Pan B, Du X, Zhang H, et al. Relationships of chronic kidney disease and thyroid dysfunction in non-dialysis patients: a pilot study[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2019, 44 (2) : 170-178.
- [28] Feng H L, Li Q, Cao W K, et al. Changes in thyroid function in patients with liver failure and their clinical significance: a clinical study of non-thyroidal illness syndrome in patients with liver failure[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2020, 19 (6) : 561-566.
- [29] Scott D E, Vaughan G M, Pruitt B A. Hypothalamic neuroendocrine correlates of cutaneous burn injury in the rat: i. scanning electron microscopy[J]. *Brain Res Bull*, 1986, 17(3) : 367-378.
- [30] Ziegler M G, Morrissey E C, Marshall L F. Catecholamine and thyroid hormones in traumatic injury[J]. *Crit Care Med*, 1990, 18 (3) : 253-258.
- [31] Abdel-Moneim A, Gaber A M, Gouda S, et al. Relationship of thyroid dysfunction with cardiovascular diseases: updated review on heart failure progression[J]. *Hormones*, 2020, 19 (3) : 301-309.
- [32] Tapping C, Popp D, Herndon D N, et al. Cardiac dysfunction in severely burned patients: current understanding of etiology, pathophysiology, and treatment[J]. *Shock*, 2020, 53 (6) : 669-678.
- [33] Fraczek-Jucha M, Zbierska-Rubinkiewicz K, Kabat M, et al. Low triiodothyronine syndrome and selenium deficiency - undervalued players in advanced heart failure? A single center pilot study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19 (1) : 105.
- [34] Becker R A, Vaughan G M, Ziegler M G, et al. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury[J]. *Crit Care Med*, 1982, 10 (12) : 870-875.
- [35] Gangemi E N, Garino F, Berchialla P, et al. Low triiodothyronine serum levels as a predictor of poor prognosis in burn patients[J]. *Burns*, 2008, 34 (6) : 817-824.
- [36] Zeng B, Liao X, Liu L, et al. Thyroid hormone mediates cardioprotection against postinfarction remodeling and dysfunction through the IGF-1/PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2021, 267 : 118977.
- [37] Chen Y, Chang J, Yin R, et al. Diagnosis and treatment of low T3 syndrome in neurocritical patients[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45 (4) : 759-766.
- [38] Kovacevic M, Adam V N, Causevic S. Triiodothyronine hormone supplementation therapy in septic shock patients with euthyroid sick syndrome: two pilot, placebo-controlled, randomized trials[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2023, 43 (2) : 101336.
- [39] Sciacchitano S, Capalbo C, Napoli C, et al. Nonthyroidal illness syndrome: to treat or not to treat? Have we answered the question? A review of metaanalyses[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13 : 850328.

(收稿日期: 2023-08-14)

(本文编辑: 洪悦民)