

· 综述 ·

亚临床甲状腺功能亢进与心血管疾病关系的研究进展

杨洋 苏文凌

天津市胸科医院内分泌科 300222

通信作者:苏文凌, Email:13820515519@163.com

【摘要】 亚临床甲状腺功能亢进(亚临床甲亢)是指促甲状腺激素(TSH)低于正常范围,而 T_3 和 T_4 正常的一种状态。亚临床甲亢的发病率并不低,尤其在老年人中。亚临床甲亢不管是否发展成甲亢,都会对机体造成一定的影响,所以受到越来越多学者的关注。在亚临床甲亢状态下,机体的血流动力学发生改变,导致心率增快,心输出量增加;相对过剩的甲状腺激素通过基因组和非基因组的途径直接作用于心肌细胞,增加心肌收缩力,增加心排出量。在临床中,亚临床甲亢与房颤、心力衰竭、高血压、脑卒中等密切相关。随着年龄的增加,其对心血管系统的危害越来越大。因此,亚临床甲亢是值得关注的一种甲状腺功能紊乱状态。

【关键词】 亚临床甲状腺功能亢进;心脏;血管

基金项目:天津市胸科医院支持课题(2018XKZ31)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200827-08044

Research progress of the relationship between subclinical hyperthyroidism and cardiovascular disease

Yang Yang, Su Wenling. Department of Endocrinology, the Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China

Corresponding author: Su Wenling, Email:13820515519@163.com

【Abstract】 Subclinical hyperthyroidism, defined by reduced TSH levels in the presence of normal free thyroxine and free triiodothyronine values. The incidence rate of subclinical hyperthyroidism is not low, especially in old men; whether the subclinical hyperthyroidism develops into hyperthyroidism or not, it can damage the body and hence has obtained interests by more and more scholars. During subclinical hyperthyroidism, haemodynamics of the body has changed with increased heart rate and increased cardiac output. More thyroid hormones act directly on cardiac myocyte leading to increased cardiac contractility and heart output. The subclinical hyperthyroidism is related with atrial fibrillation, hypertension, heart failure, and stroke in clinical. The effects of subclinical hyperthyroidism on cardiovascular system is increasing with age. Subclinical hyperthyroidism is a state of dysthyroid which should be paid.

【Keywords】 Subclinical hyperthyroidism; Heart; Blood vessels

Fund program: The work was supported by the Science and Technology Funding of Tianjin Chest Hospital (2018XKZ31)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200827-08044

亚临床甲状腺功能亢进(亚临床甲亢)是血清促甲状腺激素(TSH)低于正常范围,而血清游离三碘甲腺原氨酸,游离甲状腺素仍在正常范围内,没有临床症状,或者临床症状不确切、不特异的一种疾病状态,同时除外药物或其他有明确因素引起的TSH下降。流行病学调查显示,普通人群中亚临床甲亢患病率为1.3%~9.7%,75岁以上老年人或者甲状腺肿大和甲状腺结节人群中更高。一直以来对于亚临床甲亢是否促进了心血管疾病的发生,说法不

一^[1]。但越来越多的文献显示,亚临床甲亢与心房颤动、心力衰竭、高血压、脑卒中等关系密切,故本文就亚临床甲亢与心血管疾病的关系加以综述。

1 亚临床甲亢的流行病学

美国2002年的全国健康和营养调查显示,一般人群亚临床甲亢的发生率为2.5%^[2]。在德国、意大利等不同的国家和地区,亚临床甲亢的患病率波动较大,为1.3%~4.6%,丹麦最高达到9.7%^[3]。2017年,我国滕卫平教授等牵头做的一系列不同地

区的甲状腺疾病患病率调查显示,亚临床甲亢的患病率为 0.44%,但个别高碘地区患病率在 3.7% ~ 3.9%,总体低于国外的报道^[4]。

有学者报道,随着年龄的增加,TSH 呈现下降趋势,亚临床甲亢患病率增加,75 岁以上伴有甲状腺结节的老年人亚临床甲亢发生率可达 15.4%^[5]。有研究认为,碘缺乏地区甲状腺相关抗体阳性率高,亚临床甲亢发生率较碘含量正常的地区发生率更高。

Biondi 等^[6]认为,亚临床甲亢可以发展成临床甲状腺功能亢进症(甲亢),也可以恢复正常;而碘缺乏会促使亚临床甲亢最终发展为多发结节性甲状腺肿。Hoermann 等^[7]认为,即使碘的摄入足够,5 年内仍有 10% 的亚临床甲亢会发展为毒性甲状腺结节。Zhang 等^[8]研究发现,TSH 的水平可能成为亚临床甲亢是否发展为甲亢的一个重要的预测指标:TSH 在 0.1 ~ 0.4 mU/L,发展为甲亢的风险较低;TSH < 0.1 mU/L,发展为甲亢的风险达到 20%。此外,还有 25% ~ 50% 的亚临床甲亢可能是甲状腺自身免疫反应的一个短暂的病理过程,即甲状腺炎的一个中间期,属于自限性疾病过程^[8]。

2 亚临床甲亢促进心血管疾病发生的机制

过去有观点认为,亚临床甲亢对心血管的危害独立于甲状腺激素水平的升高,而是与亚临床甲亢患者体内升高的炎症因子、胰岛素抵抗因子、纤维蛋白原水平等因素有关^[9]。但是近年来的文献更多认为,亚临床甲亢与甲亢对心血管系统危害的发病机制是相同的,只是程度不同而已。

85% 的甲亢患者有心悸、劳力性呼吸困难的表现,50% 的患者主诉乏力,甚至出现心绞痛或急性冠脉综合征的表现,这可能源于高水平的甲状腺激素导致心肌氧的需求与供应不平衡或者血管痉挛。亚临床甲亢的临床表现并不典型,但是其发病机制是相同的,TSH 水平下降,提示体内游离甲状腺激素相对增多,游离甲状腺激素水平超过自身需要量,也同样产生了一系列的血液动力学变化,出现上述病理生理改变。

在甲状腺激素的作用下,代谢产物增加,耗氧增加、平滑肌舒张导致周围血管扩张,引起全身血管阻力平均下降 50% ~ 60%,后者是甲亢或亚临床甲亢患者血液动力学变化的中心环节,导致心率加快和

血流量向某一特定器官增加,如皮肤、骨骼肌、心脏,同时也导致舒张压下降,脉压差增加;血管扩张和肾血流不足会引起肾灌注压不足,进而引起肾素-血管紧张素系统的激活,增加钠的重吸收和血容量。增加的血容量和心室舒张期的延长,共同增加了左心室舒张末期容积(LVEDV),即前负荷。同样,全身血管阻力下降和心肌收缩力的提高共同导致了左室收缩末期容积(LVESV)减小,即后负荷变小。前负荷增加和后负荷减少的净效应是心室每搏输出量显著增加;随着心率增快和输出量增加,心输出量呈 2 ~ 3 倍的增加,基础代谢率也大幅度的增加。

有学者认为,甲状腺激素对心肌的作用有基因组和非基因组两方面的因素,基因组主要是指通过一些特异的和非特异的的心脏基因直接影响心肌的收缩功能,非基因组的作用主要指甲状腺素直接作用于质膜、线粒体、内质网发挥作用。甲状腺主要合成的是 T_4 , T_4 在脱碘酶的作用下,转化成 T_3 或者反 T_3 ,发挥生物学作用或者失活^[10]。然而有学者的研究发现,心肌细胞间几乎检测不到脱碘酶的活性,提示这种转化不是在心肌细胞间完成的。但心脏主要依赖 T_3 的活性,游离 T_3 通过跨膜转运蛋白进入细胞核,调节相应的基因表达。因为甲状腺激素的脂溶性特点,血液循环中的甲状腺激素更容易穿过胞膜,包括心肌细胞膜。 T_3 进入细胞核,与两个甲状腺激素受体(THR)结合,形成两个有活性的同分异构体,即甲状腺激素/甲状腺激素受体/甲状腺激素受体复合物或甲状腺激素/甲状腺激素受体/异二聚体的视黄醇受体复合物,该受体复合物由一系列基因序列组成,甲状腺反应元件存在于靶基因的增强子区,这个反应元件与蛋白结合后,靶基因的启动子被激活,促发基因转录。甲状腺激素转录活化的靶基因包括MHC- α (myosin heavy chain alpha)、SERCA(sarcoplasmic reticulum calcium-ATPase)、 Na^+-K^+-ATP 酶($Na^+-K^+-ATPase$)、 β_1 -肾上腺素能受体、肌钙蛋白 I、心房利尿钠肽等基因,甲状腺激素诱发心肌收缩力的增强是多基因作用的结果。研究发现,心室肌存在 3 种肌球蛋白亚型,V1(MHC- α/α)、V2(MHC- α/β)、V3(MHC- β/β),随着MHC- α 和MHC- β 的转录激活,甲状腺激素通过增强V1的合成,降低V3的合成,心室肌纤维缩短频率增加,从而使甲亢或亚临床甲亢患者的心肌收缩力

增强^[11]。非基因组因素是指甲状腺激素可以加速肌浆网钙的再摄取,加速心肌收缩达峰时间,缩短左心室收缩持续时间,导致心肌舒张功能下降;心肌收缩力增加可能源于心肌 β 肾上腺素受体数量增加和敏感性增加,目前仍存在争议^[12]。与基因组途径相比,非基因组途径是认为静脉血中甲状腺激素 T_3 的增加,导致心排量增加,具体机制认为:甲状腺激素 T_3 延长钠通道的不应期,增加钠的摄取,促进钠-钙交换; T_3 也可以直接作用在 L-钙通道,促进钙进入心肌细胞内,由此增加心肌收缩力,增加心排血量。

3 亚临床甲亢与心血管疾病

3.1 亚临床甲亢与心房颤动 甲亢患者心房颤动的发生率可达到 15% ~ 20%,国外甚至有报道达到 30%。近年来一系列研究证明,亚临床甲亢也是心房颤动发生的一个危险因素。Bel Lassen 等^[13]的研究认为,亚临床甲亢患者中有 28% 会发生心房颤动,而正常人仅 11% 发生心房颤动;而且 TSH 水平越低,心房颤动的发生风险越高。但是不同地区,不同人群,不同样本量的研究结果有所不同,主要是亚临床甲亢患者发生心房颤动的风险不同。荷兰的一项调查纳入 1 426 名 65 岁以上、甲状腺功能正常的老年人,随访 8 年后发现 TSH 水平较低组相对于 TSH 水平较高组心房颤动的发生率增加 2 倍^[14]。Larsson 等^[15]研究发现,亚临床甲亢不仅与心房颤动的发病相关,对房性期前收缩和室性期前收缩也有一定的预测价值。尽管如此,也有不同的研究结果,Rosario 认为,老年女性的心房颤动与亚临床甲亢关系不大。临床观察证实,亚临床甲亢引起的房颤可能与心房之间的传导时间延长有关。

3.2 亚临床甲亢与高血压 高血压与亚临床甲亢的相关性目前存在争议。Roberts 等^[16]的一项小样本调查显示,TSH < 0.1 mU/L 时,较 TSH 在 0.1 ~ 0.4 mU/L 高血压的发生率明显升高;Gold^[17]的动态血压监测也表明,亚临床甲亢患者高血压的患病率更高,平均动脉压高于对照组。然而也有一些病例对照研究显示,亚临床甲亢组高血压的患病率与对照组无显著差别^[18]。一项 5 年的人群随访研究证实,亚临床甲亢患者高血压患病率为 31%,而甲状腺功能正常的人群高血压患病率为 19%,回归分析显示,校正了心血管的其他危险因素,亚临床甲亢与高血压呈现正相关^[19]。甲状腺癌术后服用甲状腺

素的患者血压均有所升高,也从侧面证实了亚临床甲亢刺激高血压的发生。其机制可能与亚临床甲亢患者交感神经兴奋性增强以及心排出量增加有关,短期内可逆。

3.3 亚临床甲亢与心力衰竭 心力衰竭与心率、血压、血氧都密切相关。一般认为亚临床甲亢可导致心率加快、血压升高、耗氧量增加,尤其是后者,所以心力衰竭的发生风险增加,或者加重心力衰竭的病情。欧洲心脏病指南指出,甲状腺激素是心力衰竭发生的一个因素,要求心力衰竭患者必须检查甲状腺功能。Selmer 等研究认为,亚临床甲亢与心力衰竭的发生有关,但是心力衰竭的程度与 TSH 下降的幅度关系不大。一些荟萃分析结果也支持亚临床甲亢与心力衰竭风险增加有关,且发现随着 TSH 水平下降 (TSH 0.1 ~ 0.4 mU/L 下降到 TSH < 0.1 mU/L),心力衰竭风险由 1.31 增加到 1.91。反之,一项随访 12 年的研究认为,亚临床甲亢与心力衰竭风险无相关性。Reddy 等认为,当研究对象为高龄,且亚临床甲亢已经影响到心脏节律时,二者之间才会有相关性。可见亚临床甲亢中心力衰竭的发生率变异较大,这可能与不同的心力衰竭诊断标准和研究对象入选标准不同有关,需要更精准的临床实验证实。

3.4 亚临床甲亢与脑卒中 通常脑卒中事件归为心血管高危的因素。根据脑梗死的发病机制,可分为血管局部血栓形成和外来栓子脱落堵塞。Osun 的报道认为,12% 的急诊脑梗死患者中伴有甲状腺功能异常。Donangelo 研究证实,需要住院的脑梗死患者 11.5% 伴有亚临床甲亢。然而一项纳入 3 233 名研究对象的心血管健康调查以及一项涉及 5 万余名研究对象,10 个研究项目的荟萃分析并没有发现亚临床甲亢与脑血管事件相关;另外在糖尿病患者中的调查也没有发现亚临床甲亢与脑卒中之间的相关证据。然而当笔者把研究的终点设定包括一些心血管事件,如非致死性心肌梗死及非致死性脑卒中,就会发现这类研究中,亚临床甲亢与脑梗死相关性明显增加。目前认为亚临床甲亢导致脑梗死的机制是亚临床甲亢增加了房颤的风险,房颤导致心脏内栓子脱落而造成脑梗死。

4 亚临床甲亢的治疗

关于是否干预亚临床甲亢问题,尚有争论。有

报道认为,心房的传导时间与房颤的发生密切相关,于是研究者观察了 30 例亚临床甲亢以及 30 例对照组患者,患者服用丙基硫氧嘧啶后随访 11 ~ 17 周,采用二维和三维超声多普勒技术测定心房之间的传导时间,发现应用抗甲状腺药物后,跟基线相比,心房传导时间明显下降,与对照组比较有显著差异 ($P < 0.001$),提示在亚临床甲亢时应用抗甲状腺药物可能抑制房颤的发生^[20]。然而也有研究显示,在中青年人群中,亚临床甲亢对心血管疾病的发病风险及全因死亡影响不大,给予干预治疗与否并没有统计学意义,因此只建议在老年人、心血管高危的人群中进行干预。

综上所述,亚临床甲亢是一种重要的甲状腺功能紊乱的状态,随着年龄的增加,其对心血管系统的危害越来越大,值得临床工作者去关注。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Goichot B, Caron P, Landron F, et al. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 84 (3): 445-451. DOI: 10.1111/cen.12816.
- [2] Delitala AP. Subclinical hyperthyroidism and the cardiovascular disease [J]. Horm Metab Res, 2017, 49 (10): 723-731. DOI: 10.1055/s-0043-117893.
- [3] Biondi B, Cooper DS. Subclinical hyperthyroidism [J]. N Engl J Med, 2018, 378(25): 2411-2419. DOI: 10.1056/NEJMc1709318.
- [4] 单忠艳, 滕卫平. 我国甲状腺疾病的防治现状、对策及挑战 [J]. 诊断学理论与实践, 2020, 19 (4): 329-333. DOI: 10.16150/j.1671-2870.2020.04.001.
- [5] Floriani C, Gencer B, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases; 2016 update [J]. Eur Heart J, 2018, 39 (7): 503-507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx050.
- [6] Biondi B, Cooper DS. Subclinical hyperthyroidism [J]. N Engl J Med, 2018, 379(15): 1484-1485. DOI: 10.1056/NEJMc1809627.
- [7] Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, et al. Heterogenous biochemical expression of hormone activity in subclinical/overt hyperthyroidism and exogenous thyrotoxicosis [J]. J Clin Transl Endocrinol, 2020, 19: 100219. DOI: 10.1016/j.jcte.2020.100219.
- [8] Zhang J, Huang C, Meng Z, et al. Gender-specific differences on the association of hypertension with subclinical thyroid dysfunction [J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 6053068. DOI: 10.1155/2019/6053068.
- [9] Mastroianno S, Di Stolfo G, Maggio A, et al. Role of subclinical iatrogenic hyperthyroidism in the setting of heart disease and arrhythmic burden [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2020, 20(6): 959-962. DOI: 10.2174/1871530320666191227103627.
- [10] 郑辉, 常宝成, 葛焕琦. 3'-碘甲状腺原氨酸: 保护心脏和调节代谢的新武器 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39 (2): 124-127. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.02.013.
- [11] Reyes Domingo F, Avey MT, Doull M. Screening for thyroid dysfunction and treatment of screen-detected thyroid dysfunction in asymptomatic, community-dwelling adults: a systematic review [J]. Syst Rev, 2019, 8 (1): 260. DOI: 10.1186/s13643-019-1181-7.
- [12] Zoltek M, Andersson TM, Hedman C, et al. Cardiovascular incidence in 6900 patients with differentiated thyroid cancer: a Swedish nationwide study [J]. World J Surg, 2020, 44 (2): 436-441. DOI: 10.1007/s00268-019-05249-8.
- [13] Bel Lassen P, Kyriaki A, Lytrivi M, et al. Graves' disease, multinodular goiter and subclinical hyperthyroidism [J]. Ann Endocrinol (Paris), 2019, 80 (4): 240-249. DOI: 10.1016/j.ando.2018.09.004.
- [14] Rajão KMAB, Ribeiro ALP, Passos VMA, et al. Subclinical thyroid dysfunction was not associated with cardiac arrhythmias in a cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil study [J]. Arq Bras Cardiol, 2019, 112 (6): 758-766. DOI: 10.5935/abc.20190037.
- [15] Larsson SC, Allara E, Mason AM, et al. Thyroid function and dysfunction in relation to 16 cardiovascular diseases [J]. Circ Genom Precis Med, 2019, 12 (3): e002468. DOI: 10.1161/CIRCGEN.118.002468.
- [16] Roberts L, McCahon D, Johnson O, et al. Stability of thyroid function in older adults: the Birmingham elderly thyroid study [J]. Br J Gen Pract, 2018, 68 (675): e718-726. DOI: 10.3399/bjgp18X698861.
- [17] Gold MR. Response by Gold to letter regarding article, "treatment of subclinical atrial fibrillation: does one plus one always equal two?" [J]. Circulation, 2018, 138 (1): 124. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034858.
- [18] Dischinger U, Fassnacht M. Thyroid gland and the heart: pathophysiological background, diagnostic and therapeutic consequences [J]. Internist (Berl), 2018, 59 (7): 668-673. DOI: 10.1007/s00108-018-0441-2.
- [19] Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(12): 4701-4705. DOI: 10.1210/jcem.85.12.7085.
- [20] Salem JE, Shoemaker MB, Bastarache L, et al. Association of thyroid function genetic predictors with atrial fibrillation: a phenome-wide association study and inverse-variance weighted average meta-analysis [J]. JAMA Cardiol, 2019, 4 (2): 136-143. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4615.

(收稿日期: 2020-08-27)