

甲状腺激素与心力衰竭合并房颤的研究进展

许艳 徐威

【摘要】 甲状腺激素 (TH) 异常可促进心肌重构,引起心房颤动,导致心力衰竭 (心衰) 加重,是心衰预后不良的独立危险因素。心衰时,三碘甲状腺原氨酸水平降低会加重心肌舒缩功能障碍,使心脏对儿茶酚胺的敏感性和反应性降低,导致心肌内钙超载,引起心肌纤维化和炎症反应,使心功能进一步恶化,促使房颤发生。该文介绍 TH 参与心衰合并房颤的发生发展机制的最新进展。

【关键词】 甲状腺激素;心力衰竭;心房颤动

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.02.005

心力衰竭 (心衰) 是各种心血管疾病终末期的临床表现,特征为血流动力学改变、神经体液改变及心肌重构,也是心衰出现并发症的基础。心房颤动 (房颤) 是心衰时常见心律失常。房颤发生进一步降低心衰患者的心功能,提高患者卒中风险和死亡率,严重影响患者的生活质量^[1]。心脏是甲状腺激素 (TH) 重要的靶器官,TH 对心脏的多重影响由不同的信号通路介导。心衰多伴有血清游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃) 降低,直接和 / 或间接影响心脏的结构和功能,最终导致心肌重构和房颤,TH 对心衰合并房颤患者心功能及预后的评估有重要价值。

1 血流动力学机制

心衰时三碘甲状腺原氨酸 (T₃) 水平降低后。T₃ 降低心肌代谢和氧消耗,抑制血管扩张,还使磷脂酰肌醇-3-激酶 / 丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶通路信号转导受阻,使内皮细胞一氧化氮产生减少,导致全身血管阻力增高,心输出量减少,加重心功能障碍^[2]。FT₃ 降低可使肌浆网 Ca²⁺-三磷酸腺苷 (ATP) 酶、磷酸化蛋白表达降低,使舒张末期细胞质中 Ca²⁺ 浓度升高,减少心脏收缩期 Ca²⁺ 转运,加重心肌收缩功能障碍,同时 FT₃ 调节血管平滑肌细胞内信号通路的能力减弱,使全身血管阻力增加,阻碍了心脏变力和变时作用^[2]。FT₃ 水平降低会加重心肌舒缩功能障碍,使心输出量减少^[3],促进心肌重构,最终导致房颤。

2 神经内分泌调节机制

肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活使内源性皮质激素合成释放增多,反射性抑制促甲状腺激素 (TSH) 分泌,线粒体脱碘酶活性下降,抑制 T₄ 向 T₃ 转化,导致 FT₃ 降低,血管紧张素 II 及醛固酮水平升高,引起心肌纤维化及房颤^[1,4-6]。研究发现 FT₃ 可以抑制神经内分泌系统,降低血浆去甲肾上腺素、N-末端脑钠肽前体和醛固酮水平^[7-8],心衰时醛固酮水平升高,导致 FT₃ 降低,引起心肌重构,诱发房颤。

心衰时交感神经系统激活,FT₃ 水平下降使心脏对儿茶酚胺的敏感性和反应性降低。β1-肾上腺素能受体 (AR) 的基因多态性与心衰、房颤有关。有研究发现,心衰时 β1-AR 和 TH 受体密度均减少,TH 受体减少与心肌细胞 β1-AR 表达的减少密切相关,功能衰竭心脏中 β1-AR 表达水平降低,TH 受体活性降低可能在心衰时 β1-AR 减少中发挥作用;TH 受体的改变也可能是心肌细胞减少耗氧量的一种防御机制,心脏 AR 减少是心衰进展的特征,可导致交感神经系统对心衰的反应增强,体循环中儿茶酚胺水平的升高,可加强对肾上腺素能受体的刺激^[9-10]。心衰时 β3-AR 表达显著增加,β3-AR 对心肌有负性肌力作用,且参与心房重构,促进房颤的发生^[11-12],但 FT₃ 是否参与 β3-AR 表达增加尚无明确结论。TH 与心脏神经内分泌系统相互调节可能由 TH 的直接影响和心功能改变产生的间接影响介导。低 T₃ 综合征可能是适应性的过程,尽量减少能量消耗,但持续低 T₃ 是心衰患者发生房颤的危险因素。

基金项目:国家自然科学基金 (81400294)

作者单位:150081 哈尔滨医科大学附属第二医院心内科

通信作者:徐威, E-mail: vivie1977@163.com

3 细胞机制

3.1 细胞核外机制

心肌细胞内钙转运异常所致的钙稳态失衡是心衰时心肌舒缩功能障碍的主要原因。活性 T_3 主要通过调节钙调控蛋白的基因转录水平和蛋白质表达水平参与维持心肌钙稳态, T_3 调控多个与心肌收缩功能密切相关的基因。心衰时钙稳态失衡常表现为低 T_3 综合征, Ca^{2+} -ATP 酶转运能力降低, Na^+ / Ca^{2+} 交换减少, 胞浆内的 Ca^{2+} 无法回收至肌浆网, 导致心肌细胞内钙超载。 Ca^{2+} 进入成纤维细胞并调节成纤维细胞外信号相关激酶磷酸化, 促进成纤维细胞增殖, 引起心肌纤维化, 加重心衰并诱发房颤^[13]。

3.2 细胞核内机制

甲状腺激素受体 $\alpha 1$ (TR $\alpha 1$) 是心脏中最常见的 TH 受体亚型, T_3 通过结合 TR $\alpha 1$ 调节 Na^+ -K $^+$ -ATP 酶、肌凝蛋白重链 (MHC) - α 、MHC- β 和肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶的表达, 并通过下调磷酸蛋白、 $\beta 1$ -AR、电压门控钾通道、腺苷酸环化酶和 Na^+ - Ca^{2+} 交换器降低静息的胞质 Ca^{2+} 浓度, 增强心脏的舒缩功能^[2]。心衰时 T_3 降低, 过量的 Ca^{2+} 引起心肌纤维化, 导致房颤的发生, 促进心功能恶性发展。

4 氧化应激、线粒体障碍机制

氧化应激贯穿心衰的每一个阶段。过量的活性氧促进心肌纤维化, 导致心脏重构, 促进房颤发生^[14-16]。 FT_3 与线粒体蛋白水平上调有关, FT_3 促进抑癌基因 $p53$ 表达介导线粒体保护作用, 而且 FT_3 可以直接或间接影响抗氧化状态。研究表明, TH 可以通过促进去乙酰化酶生成并增强其活性调控线粒体的形态和功能, 也可以通过增加心肌线粒体 DNA 水平增强心肌线粒体氧化呼吸酶活性、细胞色素水平和特定线粒体磷脂 (特别是心磷脂) 水平实现心肌保护作用^[17]。此外, FT_3 可以调控心肌线粒体 DNA 和蛋白质的更新, 影响线粒体的更新^[18], 进而影响心肌 ATP 的合成与周转^[19]。另一方面 TH 可以增加氧化磷酸化, 产生活性氧破坏线粒体^[20], 这可能与维持线粒体活性及周转相关, 具体机制目前尚不清楚。心衰时 FT_3 降低引起线粒体功能障碍, 导致氧化和抗氧化的不平衡, 加重了心衰患者心肌重构, 进而诱发房颤^[20-21]。

5 炎症因子机制

心衰患者血清炎症因子水平较健康人显著升高, 且升高程度与心功能受损程度呈正相关, 炎症

因子会促进心肌重构, 导致房颤, 加快心功能障碍的进展。心衰患者多伴有 T_3 降低, 通常白细胞介素 (IL) -6、肿瘤坏死因子 (TNF) 和 C 反应蛋白 (CRP) 水平的升高, 且与 FT_3 水平负相关^[8]。IL-6 和 TNF 能够抑制脱碘酶的表达, 导致 T_4 向 T_3 的转换减少, 活性 T_3 的产生减少, 且 IL-6 水平升高可促进左房内径的增加^[8,21-22], 进而导致房颤; TNF 还可以通过调节连接蛋白 40 的活性影响缝隙连接并缩短心房肌细胞有效不应期。此外, 心衰时 CRP 升高也是导致心肌纤维化及房颤的原因^[22]。 FT_3 水平和炎症反应之间关系密切, 相互影响, 促进心脏结构和功能障碍及房颤的发生。

循环 TSH 水平的变化较迅速, TSH 可通过刺激 TH 的释放促进心肌细胞存活, 调控心肌能量代谢, 增强心肌收缩力, 保护心肌细胞形态, 调控心肌胶原生成和心脏室壁结构, 调节心肌重构过程。TSH 水平与炎症因子、血管舒张功能及心脏代谢密切相关^[23]。心衰时 IL-6 和 TNF 会抑制 TSH 的分泌, 且 TNF 可能抑制 IL-6 介导的下丘脑 - 垂体轴^[24-25], 具体的机制目前尚不清楚。心衰时炎症因子通过降低 TSH 水平参与心肌重构, 促进房颤发生, 加重心功能障碍。因此 TSH 有望成为判断心衰合并房颤患者的病情的敏感指标, 但 TSH 水平是否能成为评估早期患者预后的敏感指标有待于更进一步的探究。

6 小结

TH 与心衰和房颤密切相关。TH 水平与心衰合并房颤患者心功能是否相关以及能否评估预后仍需进一步研究。TH 在心功能不全每个阶段的变化是否相同, TH 能否应用于临床来改善患者的心功能及生活质量, TH 用于改善心功能的治疗剂量, 也是值得深入研究的方向。

参考文献

- [1] 夏平, 杨浩. 心力衰竭合并心房颤动: 从基础科学到临床实践[J]. 国际心血管病杂志, 2016, 43(2):87-89.
- [2] Abdel-Moneim A, Gaber AM, Gouda S, et al. Relationship of thyroid dysfunction with cardiovascular diseases: updated review on heart failure progression[J]. Hormones (Athens), 2020, 19(3):301-309.
- [3] Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, et al. Heart and atrial fibrillation, like fire and fury[J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(6):447-456.
- [4] Sweeney M, Corden B, Cook SA. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle?[J]. EMBO Mol Med, 2020, 12(10):e10865.

- [5] Cannavo A, Elia A, Liccardo D, et al. Aldosterone and myocardial pathology[J]. *Vitam Horm*, 2019, 109:387-406.
- [6] Martin N, Manoharan K, Davies C, et al. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6(6):CD012721.
- [7] Biondi B. The management of thyroid abnormalities in chronic heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2019, 15(3):393-398.
- [8] Mastorci F, Sabatino L, Vassalle C, et al. Cardioprotection and thyroid hormones in the clinical setting of heart failure[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:927.
- [9] Modesti PA, Marchetta M, Gamberi T, et al. Reduced expression of thyroid hormone receptors and betaadrenergic receptors in human failing cardiomyocytes[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(4):900-906.
- [10] Laudette M, Formoso K, Lezoualc'h F. GRKs and Epac1 interaction in cardiac remodeling and heart failure[J]. *Cells*, 2021, 10(1):154.
- [11] Shao Q, Cheng HJ, Callahan MF, et al. Overexpression myocardial inducible nitric oxide synthase exacerbates cardiac dysfunction and beta-adrenergic desensitization in experimental hypothyroidism[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 204:229-241.
- [12] Michel LYM, Farah C, Balligand JL. The beta3 adrenergic receptor in healthy and pathological cardiovascular tissues[J]. *Cells*, 2020, 9(12):2584.
- [13] Nattel S. Molecular and cellular mechanisms of atrial fibrosis in atrial fibrillation[J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2017, 3(5):425-435.
- [14] Zeng B, Liu L, Liao X, et al. Thyroid hormone protects cardiomyocytes from H₂O₂-induced oxidative stress via the PI3K-AKT signaling pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 380(2):205-215.
- [15] Vassalle C. New biomarkers and traditional cardiovascular risk scores: any crystal ball for current effective advice and future exact prediction?[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56(11):1803-1805.
- [16] Mancini A, Vergani E, Bruno C, et al. Oxidative stress as a possible mechanism underlying multi-hormonal deficiency in chronic heart failure[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12):3936-3961.
- [17] Marín-García J. Thyroid hormone and myocardial mitochondrial biogenesis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2010, 52(3/4):120-130.
- [18] Sinha RA, Singh BK, Zhou J, et al. Thyroid hormone induction of mitochondrial activity is coupled to mitophagy via ROS-AMPK-ULK1 signaling[J]. *Autophagy*, 2015, 11(8):1341-1357.
- [19] Lanni A, Moreno M, Goglia F. Mitochondrial actions of thyroid hormone[J]. *Compr Physiol*, 2016, 6(4):1591-1607.
- [20] Khakisahneh S, Zhang XY, Nouri Z, et al. Thyroid hormones mediate metabolic rate and oxidative, anti-oxidative balance at different temperatures in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*)[J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2019, 216:101-109.
- [21] Al-Khaldi A, Sultan S. The expression of sirtuins, superoxide dismutase, and lipid peroxidation status in peripheral blood from patients with diabetes and hypothyroidism[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1):19.
- [22] Harada M, Nattel S. Implications of inflammation and fibrosis in atrial fibrillation pathophysiology[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2021, 13(1):25-35.
- [23] Burger D, Gagnon A, Lochnan HA, et al. Thyroid-stimulating hormone acutely increases levels of circulating pro-coagulant microparticles[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83(2):285-287.
- [24] Zhang YJ, Zhao W, Zhu MY, et al. Thyroid-stimulating hormone induces the secretion of tumor necrosis factor- α from 3T₃-L1 adipocytes via a protein kinase A-dependent pathway[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2013, 121(8):488-493.
- [25] Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, et al. Thyroid hormones, oxidative stress, and inflammation[J]. *Mediators Inflamm*, 2016:6757154.

(收稿:2021-08-19 修回:2022-01-04)

(本文编辑:王雨婷)

(上接第 79 页)

- [39] Raja SG, Husain M, Salhiyyah K, et al. Concomitant off-pump coronary artery bypass grafting results in improved in-hospital outcomes for patients with ischemic mitral regurgitation undergoing surgery[J]. *Heart Surg Forum*, 2013, 16(1):E15-E20.
- [40] Kron IL, Hung J, Overbey JR, et al. Predicting recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair for severe ischemic mitral regurgitation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(3):752-761.
- [41] Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral-valve repair in patients with heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24):2307-2318.
- [42] Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(24):2297-2306.

(收稿:2021-03-28 修回:2021-12-12)

(本文编辑:胡晓静)