

甲状腺功能减退症与心房颤动

刘晋婷 谢瑞芹

【摘要】 甲状腺功能与心房颤动的发生发展密切相关,甲状腺功能减退症会影响心脏手术后心房颤动的发生情况,并对心房颤动的治疗及预后产生影响。该文介绍甲状腺功能减退症与心房颤动的相关性、潜在机制及心房颤动合并甲状腺功能减退症患者的治疗进展。

【关键词】 心房颤动;甲状腺功能减退症;导管消融

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.06.013

心房颤动(房颤)是最常见的心律失常。房颤除了对心功能造成损伤外,也是缺血性脑卒中的危险因素,具有较高的发病率和死亡率。甲状腺功能(甲功)与房颤密切相关,目前已经明确甲状腺功能亢进(甲亢)是房颤的独立危险因素,而甲状腺功能减退症(甲减)与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、室性心律失常及心力衰竭相关。

1 甲减与房颤

1.1 甲减与房颤的直接关系

现有研究中甲减与房颤的关系复杂。(1)人群中开展的大规模观察性研究,瑞典 1 项大型病例对照研究发现,房颤人群发生甲减的风险比无房颤人群高 1.4 倍^[1]。丹麦研究者对 586 460 名既往无甲状腺疾病和房颤的人群根据甲功筛查结果分组,进行平均随访时间为 5.5 年的队列研究,结果发现甲亢、甲功正常和甲减人群的房颤发生率分别为 4.6%、2.9% 和 2.5%,随着促甲状腺激素(TSH)水平的降低,发生房颤的风险呈线性增加^[2]。还有研究者利用美国 Framingham 心脏研究的基线资料选取研究对象,进行随访时间长达 10 年的队列研究,最终结果虽然显示高 TSH 组有房颤发生率降低的趋势,但结果并无统计学意义,因此认为房颤与甲减并无关联^[3]。(2) meta 分析,仅仅将现有研究进行综合,随着同类研究的进一步深入和发展,其结果可能会发生改变。1 项关于 TSH 水平与房颤风险相关性的 meta 分析结果显示, TSH 水平与房颤发生率呈 U 型关系,并非丹麦研究所发现的线性

关系;且不是甲减,而是亚临床甲减与房颤风险的增加相关^[4]。(3) 孟德尔随机化研究,有学者利用孟德尔随机化的研究方法推断甲减与房颤的因果效应,得出的结论与丹麦研究一致。Salem 等^[5]发现基因介导的 TSH 水平每增加 1 个标准差,房颤的发生风险降低 14%。Ellervik 等^[6]不仅证实了 Salem 等^[5]甲状腺激素与房颤负相关的结论,还发现基因水平上游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)与游离甲状腺素(FT₄)比值升高与房颤易感性正相关。

3 种研究方法均存在自身局限性:观察性研究规模虽大,但不能就研究结果的因果关系得出直接结论,且数据来源于病例记录,可能会遗漏部分无症状房颤患者;meta 分析的结果取决于纳入的所有研究,受纳入试验随访时间差异较大的限制;孟德尔随机化研究可以从基因角度分析甲状腺激素内分泌轴对房颤的影响,但目前构建的可靠遗传预测因子有限,很难完全检测到基因的多向性。且以上研究样本人群多为欧洲血统,国内缺乏类似研究,亚洲人群中甲减与房颤的关系仍未可知。

1.2 甲减与房颤的间接关系

尽管目前甲减与房颤的直接关系并不明确,但甲减可以在其他心脏疾病的基础上间接影响房颤的发生率。在梗阻性肥厚型心肌病患者中,甲减及亚临床甲减患者房颤的患病率明显高于甲功正常患者;尤其是低甲功状态(低 FT₃、高 FT₄ 及高 TSH)与房颤的发生独立相关^[7]。在稳定型心绞痛患者中,无论 TSH 增高或降低,房颤的发生率都会增加,提示甲减与甲亢都会在此基础疾病上增加房颤的发生风险。这可能与合并甲减或甲亢的稳定

型心绞痛患者体内超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平升高有关^[8]。

甲减还会影响心脏外科手术后房颤的发生率。Worku 等^[9]发现甲减患者心脏外科手术后房颤的发生率更高; Komatsu 等^[10]却认为甲减是术后房颤发生的保护因素。2 项研究方法基本类似, 结论却不同, Komatsu 等^[10]研究样本量更大, 结论似乎更可靠。但 2 项研究对心脏外科的手术种类并未分组筛选, 甲减对不同类型手术后的影响可能不同, 因此 2 项研究可能都未真实地反映二者的关系。台湾 1 项回顾性研究显示甲减对冠状动脉旁路移植术 (CABG) 后房颤的发生风险无影响^[11], 但甲减对心脏瓣膜置换术等其他心脏手术的影响, 以及心脏手术前甲状腺素替代治疗对术后房颤发生率的影响仍有待进一步研究。

2 甲减对房颤的潜在机制

目前已在动物研究中初步认识了甲减与房颤的关系、机制。1996 年就有研究观察到房颤犬的甲减发生率明显升高, 且甲减会在其原有心脏病的基础上增加房颤的发生风险^[12]。之后 Zhang 等^[13]对甲亢、甲功正常以及甲减模型大鼠进行房颤诱导实验, 结果显示甲亢、甲减组的房颤诱导率及诱导成功后房颤的持续时间均高于甲功正常组。Zhang 等^[14]后续研究认为甲减组大鼠心房间质胶原蛋白增加, 心肌纤维化程度高, 导致心房传导速度减慢和传导异质性增加, 房颤易感性增加。Li 等^[15]对甲减大鼠进行房颤诱导实验, 不仅证实 Zhang 等^[14]甲减会增加房颤易感性的结论, 还对其机制进行深入研究。他们发现甲减大鼠部分钾离子通道蛋白及转化生长因子- β (TGF- β) 蛋白水平表达上调。这些离子通道在心房复极化中扮演着重要角色, 其高表达可缩短心房有效不应期; 而 TGF- β 高表达会加重心房纤维化, 二者均会增加房颤易感性。有研究发现神经生长因子在甲减大鼠的心房组织中表达上调, 神经生长因子是促进交感神经元存活和分化的关键因子, 可刺激心房交感神经重构, 这可能是为甲减增加房颤易感性的机制之一^[16]。

3 甲减合并房颤的预后

欧洲 1 项横断面研究表明, 超过 1/3 的房颤患者在 1 年跟踪治疗后仍有症状, 甲减和慢性心力衰竭等合并症是 1 年后症状持续的独立预测因子^[17]; 更有研究表明 FT₃ 水平与射频导管消融术后房颤复发率之间存在非线性 U 型关系^[18]。有研究者对

477 例接受射频导管消融术治疗的房颤患者按 TSH 水平分组, 在 1 年的随访过程中发现甲减患者房性心律失常的发生率明显高于甲功正常者; 且 TSH 正常高值也会增加术后房颤复发风险, 尤其是 TSH 水平位于上四分位数与正常值上限之间, 这一现象在阵发性房颤患者中更为显著^[19]。上述研究提示对房颤本身而言, 甲减的存在是不利的。但对房颤相关的并发症而言, 甲减是减少其发生的有利因素。Marouli 等^[20]的孟德尔随机化研究显示, TSH 正常高值可以通过降低房颤风险减低脑卒中风险。国内 1 项多中心横断面研究发现在 31 486 例房颤患者中, 甲减是住院主要不良心血管事件的保护因素, 这可能与甲减患者心率低、女性比例高及吸烟史少有关^[21]。

4 房颤合并甲减的临床治疗

4.1 甲减的甲状腺素替代治疗

甲减多采用甲状腺素替代治疗。虽然 Zhang 等^[14]发现甲状腺素替代治疗会降低大鼠心肌纤维化, 改善大鼠心功能和血流动力学, 减少心房扩张, 降低甲减大鼠的房颤诱导率, 但临床上房颤患者应用甲状腺素替代治疗会增加射频消融术后的复发风险。陈英伟等^[22]统计了 112 例房颤患者在射频消融术后的复发情况, 其中 56 例合并甲减, 并同时接受甲状腺素治疗, 结果发现这 56 例患者不仅术后房颤复发率高, 且复发后二次手术成功率偏低。这可能与甲状腺素的补充量难以控制有关。不少患者在补充甲状腺素后虽然实验室指标恢复正常, 但仍有甲减症状, 导致其接受过量的甲状腺素治疗, FT₄ 及 FT₃ 处于正常高值水平, 增加射频导管消融术后房颤复发风险。国外 1 项研究发现行甲状腺素替代治疗的患者, 射频消融术中非肺静脉的触发活动更为常见, 手术成功率也更低^[23]。来源于右心房非肺静脉的病灶是心房异常电活动的重要触发点, 成为房颤射频消融术后复发的原因之一。

4.2 房颤的抗心律失常药物

目前用于治疗房颤的所有抗心律失常药物中, 胺碘酮维持窦性心律效果最佳, 然而其不良反应限制了其临床的广泛使用。胺碘酮在代谢后使人体碘负荷加重, 抑制三碘甲状腺原氨酸 (T₄) 向三碘甲状腺原氨酸 (T₃) 的转化, 同时甲状腺释放 T₄ 减少, 导致 T₃ 水平下降, T₄ 和 TSH 水平升高, 发生胺碘酮诱导的甲状腺功能减退症 (AIH)。AIH 发

生后需同时评估房颤控制情况及甲功。若房颤控制良好,可停用胺碘酮,改用美托洛尔等其他抗心律失常药物,同时根据患者情况决定是否行甲状腺素替代治疗。许多既往无甲状腺疾病的 AIH 患者在停用胺碘酮 2~4 个月后甲功即可恢复正常。若在房颤控制不佳的情况下停用胺碘酮,单用左旋甲状腺素会增加房颤复发率。由于左旋甲状腺素对胺碘酮的抗心律失常药理作用无影响,对有潜在甲状腺疾病和不能停用胺碘酮的房颤患者,胺碘酮联合左旋甲状腺素更为安全^[24]。

与此同时,研究者正试图寻找胺碘酮的替代药物,以减轻或避免应用胺碘酮带来的不良反应。决奈达隆是非碘化的苯并呋喃衍生物,于 2009 年获欧洲联盟批准用于房颤的速率和节律控制。决奈达隆在节律控制上次于胺碘酮,但降低了甲功异常等不良事件的发生率,可改善房颤患者预后及生活质量。虽然决奈达隆在永久性房颤及严重心力衰竭患者中的安全性不能保证,但仍不失为胺碘酮的替代药物,成为非永久性房颤患者日常管理的药物选择之一^[25]。

4.3 房颤的抗凝治疗

甲亢状态下机体处于高凝状态;但甲减时高凝与低凝状态均有可能出现。甲状腺素促进肝脏清除胆固醇,甲减状态下甲状腺素分泌不足,血液中脂质堆积,导致高凝状态。同时甲减状态下凝血因子清除率降低,产生部分拮抗华法林的作用,为达到同等抗凝效果,治疗时需增加华法林用量,若发现患者对华法林耐药,甚至可考虑进一步查明患者是否合并甲减。另一方面,甲减患者体内凝血因子Ⅷ和血管性血友病因子活性降低,引起低凝状态,甲减还可通过增加腺苷酸和胶原诱导的血小板聚集改变血小板功能,且桥本甲状腺炎患者可因自身免疫因素导致血小板损伤。因此严重甲减患者对阿司匹林更敏感。此前曾报道未经或接受治疗的甲减患者在服用阿司匹林后出现大出血的事件^[26]。尽管如此,Goldstein 等^[27]发现甲功并不会影响房颤患者口服抗凝药的疗效和安全性。Bruere 等^[28]发现在接受华法林治疗的房颤患者中,甲减组与甲功正常组脑卒中发生率并无明显差异,但甲减组出血事件发生率明显增加。甲减组高龄患者比例更高,合并症更多(心力衰竭、冠心病及肾功能不全等),可能是其发生较多出血事件的原因之一。该研究还发现将甲功纳入脑卒中风险评分对并未额

外使房颤患者获益,CHA₂DS₂-VASc 评分仍是制定房颤抗凝方案的最佳工具。

5 亚临床甲减与房颤

亚临床甲减与房颤的关系同样存在争议。有研究先后在持续性房颤合并亚临床甲减患者中观察到左房压力的升高以及阵发性房颤合并亚临床甲减患者 P 波离散度的增加,提示亚临床甲减可能会增加房颤的发生风险^[29-30],这与 Huang 等^[4]meta 分析结果一致。但丹麦回顾性研究发现 TSH 水平与房颤发生风险呈负相关^[2],提示亚临床甲减对房颤具有保护作用。后续多项观察性研究均未发现亚临床甲减与房颤的直接关系^[31-32]。

亚临床甲减同样会影响心脏手术后房颤的发生情况。Park 等^[33]在行 CABG 的 224 例甲功正常组和 36 例亚临床甲减组患者中发现后者术后房颤发生率更高。国内有研究者应用类似的研究方法,并扩大样本量,共选取 6 718 例甲功正常和 548 例亚临床甲减患者,结果发现 2 组 CABG 术后房颤发生率并无明显差异^[34]。2 项研究结论不同,除样本量的差异外,研究人群的差异(受试者的种族和地理位置等)也发挥了重要作用。还有研究者发现在行主动脉瓣置换术的患者中,亚临床甲减组术后房颤发生率为 57%,甲功正常组为 30.3%,差异有统计学意义,因此认为亚临床甲减是主动脉瓣置换术后房颤发生的危险因素^[35]。

亚临床甲减患者是否需补充甲状腺素仍存争议,虽然亚临床甲减对房颤射频导管消融术后复发无明显影响^[36],但考虑到甲状腺素替代治疗可能会增加房颤射频导管消融术后复发风险,亚临床甲减合并房颤患者的治疗方案更需谨慎选择。多数指南建议,治疗决策应根据患者年龄、TSH 水平、症状、心血管风险和其他合并症制定个体化方案^[37]。亚临床甲减对凝血功能的影响尚不明确,有研究发现亚临床甲减可使华法林的稳定性和敏感性均降低,针对该类患者的抗凝治疗还需更多的研究证据。

6 小结

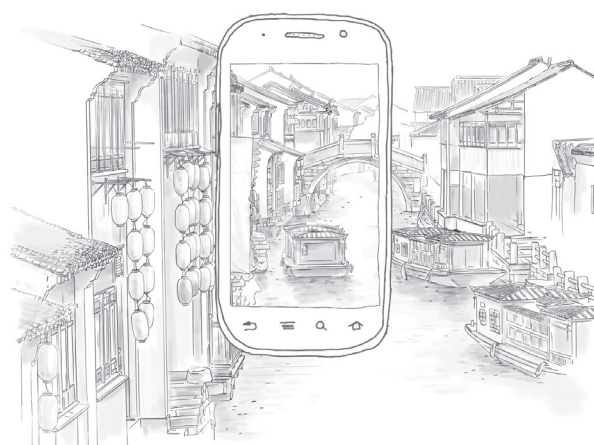
甲减对房颤的直接作用虽未明确,但甲减与房颤的危险因素有重叠,包括肥胖、收缩压升高、糖尿病和炎症等,目前的研究仍提示甲减在房颤的发生发展及后续治疗中发挥一定作用。

参 考 文 献

- [1] Mourtzinis G, Adamsson Eryd S, Rosengren A, et al. Primary

- aldosteronism and thyroid disorders in atrial fibrillation: a Swedish nationwide case-control study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(7):694-701.
- [2] Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study[J]. *BMJ*, 2012, 345:e7895.
- [3] Kim EJ, Lyass A, Wang N, et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham Heart Study)[J]. *Am Heart J*, 2014, 167(1):123-126.
- [4] Huang M, Yang SY, Ge G, et al. Effects of thyroid dysfunction and the thyroid-stimulating hormone levels on the risk of atrial fibrillation: a systematic review and dose-response meta-analysis from cohort studies[J]. *Endocr Pract*, 2022, 28(8):822-831.
- [5] 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.
- [6] Ellervik C, Roselli C, Christophersen IE, et al. Assessment of the relationship between genetic determinants of thyroid function and fibrillation: a mendelian randomization study[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(2):144-152.
- [7] Liu LM, Shen LS, Liu SY, et al. Correlations between low thyroid function and incidence of atrial fibrillation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2020, 6(1):35-45.
- [8] 陈明辉. 甲状腺功能减退对稳定性心绞痛患者发生房颤的影响[J]. *哈尔滨医药*, 2015, 35(3):177-179.
- [9] Worku B, Tortolani AJ, Gulkarov I, et al. Preoperative hypothyroidism is a risk factor for postoperative atrial fibrillation in cardiac surgical patients[J]. *J Card Surg*, 2015, 30(4):307-312.
- [10] Komatsu R, Karimi NK, Zimmerman NM, et al. Biochemically diagnosed hypothyroidism and postoperative complications after cardiac surgery: a retrospective cohort analysis[J]. *J Anesth*, 2018, 32(5):663-672.
- [11] Lin JY, Kao PC, Tsai YT, et al. Hypothyroidism is correlated with ventilator complications and longer hospital days after coronary artery bypass grafting surgery in a relatively young population: a nationwide, population-based study[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(13):3881.
- [12] Gerritsen RJ, van den Brom WE, Stokhof AA. Relationship between atrial fibrillation and primary hypothyroidism in the dog[J]. *Vet Q*, 1996, 18(2):49-51.
- [13] Zhang YH, Dedkov EI, Teplitsky D, et al. Both hypothyroidism and hyperthyroidism increase atrial fibrillation inducibility in rats[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6(5):952-959.
- [14] Zhang YH, Dedkov EI, Lee B 3rd, et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates atrial remodeling and reduces atrial fibrillation inducibility in a rat myocardial infarction-heart failure model[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(12):1012-1019.
- [15] Li JQ, Liu ZR, Zhao HW, et al. Alterations in atrial ion channels and tissue structure promote atrial fibrillation in hypothyroid rats[J]. *Endocrine*, 2019, 65(2):338-347.
- [16] Liu L, Yun FX, Zhao HW, et al. Atrial sympathetic remodeling in experimental hyperthyroidism and hypothyroidism rats[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 187:148-150.
- [17] Guerra F, Brambatti M, Nieuwlaar R, et al. Symptomatic atrial fibrillation and risk of cardiovascular events: data from the Euro Heart Survey[J]. *Europace*, 2017, 19(12):1922-1929.
- [18] Wei SB, Wang W, Liu N, et al. U-shaped association between serum free triiodothyronine and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2018, 51(3):263-270.
- [19] Morishima I, Okumura K, Morita Y, et al. High-normal thyroid-stimulating hormone shows a potential causal association with arrhythmia recurrence after catheter ablation for atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(14):e009158.
- [20] Marouli E, Kus A, Del Greco MF, et al. Thyroid function affects the risk of stroke via atrial fibrillation: a mendelian randomization study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(8):2634-2641.
- [21] Dong MY, Xu CB, Zhang LS, et al. The relationship between history of thyroid diseases and risk of in-hospital cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation: findings from the CCC-AF (Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Atrial Fibrillation) Project[J]. *Med Clin (Barc)*, 2021, 156(9):421-427.
- [22] 陈英伟, 郭炜华, 秦小飞, 等. 甲状腺素替代治疗对老年心房颤动患者导管消融成功率的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2017, 36(7):735-738.
- [23] Kim KH, Mohanty S, Mohanty P, et al. Prevalence of right atrial non-pulmonary vein triggers in atrial fibrillation patients treated with thyroid hormone replacement therapy[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2017, 49(2):111-117.
- [24] Huang JH, Lin YK, Hsieh MH, et al. Thyroxine monotherapy without amiodarone enhances atrial fibrillation recurrences in amiodarone-induced hypothyroidism[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 152(2):277-278.
- [25] Boriani G, Blomström-Lundqvist C, Hohnloser SH, et al. Safety and efficacy of dronedarone from clinical trials to real-world evidence: implications for its use in atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2019, 21(12):1764-1775.
- [26] Elbers LPB, Fliers E, Cannegieter SC. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical Consequences[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(4):634-645.
- [27] Goldstein SA, Green J, Huber K, et al. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation in patients with thyroid disease (from the Aristotle trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(9):1406-1412.
- [28] Bruere H, Fauchier L, Bernard Brunet A, et al. History of thyroid disorders in relation to clinical outcomes in atrial

- fibrillation[J]. Am J Med, 2015, 128(1):30-37.
- [29] 陈星, 肖平喜. 亚临床甲减合并阵发性房颤患者P波离散度与心率变异性的相关性[J]. 实用心电图学杂志, 2021, 30(2):117-120.
- [30] Sairaku A, Nakano Y, Uchimura Y, et al. Increased left atrial pressure in non-heart failure patients with subclinical hypothyroidism and atrial fibrillation[J]. Endocr Connect, 2016, 5(3):101-106.
- [31] Moutzouri E, Lyko C, Feller M, et al. Subclinical thyroid function and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185(3):375-385.
- [32] Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, et al. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation[J]. Circulation, 2017, 136(22):2100-2116.
- [33] Park YJ, Yoon JW, Kim KI, et al. Subclinical hypothyroidism might increase the risk of transient atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting[J]. Ann Thorac Surg, 2009, 87(6):1846-1852.
- [34] Zhao D, Xu F, Yuan X, et al. Impact of subclinical hypothyroidism on outcomes of coronary bypass surgery[J]. J Card Surg, 2021, 36(4):1431-1438.
- [35] Martínez-Comendador J, Marcos-Vidal JM, Gualis J, et al. Subclinical hypothyroidism might increase the risk of postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2015, 64(5):427-433.
- [36] Li RB, Yang XH, Zhang JD, et al. The association between subclinical thyroid dysfunction and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:902411.
- [37] Sue LY, Leung AM. Levothyroxine for the treatment of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11:591588.
- (收稿:2023-03-24 修回:2023-09-26)
(本文编辑:洪玮)



美景不止于方寸之间
回归自然生活·拥有健康人生

中宣部宣教局 中国文明网