

甲状腺激素治疗心力衰竭的研究进展

李梓晗 刘园桥 司道远

【摘要】 心力衰竭是一组由心脏结构和（或）功能异常引起的临床综合征。甲状腺功能减退已被证实与心力衰竭的发生、进展和不良预后密切相关。15%~30%的心力衰竭患者可出现血清三碘甲状腺原氨酸（T3）降低。有研究认为补充甲状腺激素可以改善心功能，但心力衰竭合并亚临床甲状腺功能减退或低 T3 综合征患者能否从替代治疗中获益尚存在争论。该文介绍补充甲状腺激素治疗心力衰竭的研究进展。

【关键词】 心力衰竭；甲状腺激素；亚临床甲状腺功能减退；低 T3 综合征；激素替代治疗
doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.02.008

心力衰竭（心衰）是一组由心脏结构和（或）功能异常引起的临床综合征，根据《中国心血管健康与疾病报告 2021》^[1]，在≥35 岁的中国人群中，心衰患病率为 1.3%，患者人数约为 1 139 万。尽管近年来治疗手段不断进步，心衰病死率及再住院率始终居高不下，探索心衰治疗的新靶点至关重要。除心血管疾病外，部分非心血管疾病也可导致心衰，其中甲状腺功能减退（甲减）已被证实与心衰的发生、进展和不良预后密切相关^[2]。在心衰患者中，15%~30%的患者存在血清三碘甲状腺原氨酸（T3）降低^[3]。心衰与甲减互相影响，互相促进，有研究认为补充甲状腺激素能够改善心衰患者的症状及预后，但其适应人群及治疗目标仍存在争议。

1 心衰与甲减的关系

1.1 甲减增加心衰发生风险

甲减包括各种原因导致的低甲状腺激素血症或甲状腺激素抵抗引起的全身性低代谢综合征，与心血管疾病关系密切。早在 1878 年，就有学者描述 1 例患有黏液性水肿的中年妇女的尸检结果，该患者心脏增大，并存在大量心包积液、动脉增厚、动脉粥样硬化等改变^[4]。近年来研究显示，临床甲减引起的心衰往往表现为扩张型心肌病、心肌整体运动功能减弱、心脏收缩和（或）舒张功能减退以及心包积液等^[5]。甲减促进心衰的病理机制可能包括心肌纤维化、小冠状动脉丢失、冠状动

脉血流受损、心肌细胞形状改变、内皮功能障碍等^[6]。

亚临床甲减被认为是临床甲减的前期阶段，通常缺乏明显的临床症状及体征，根据促甲状腺激素（TSH）水平又可分为轻度亚临床甲减（TSH < 10 mIU/L）和重度亚临床甲减（TSH ≥ 10 mIU/L）。研究表明，与甲状腺功能正常者相比，亚临床甲减患者发生心衰的风险较高，尤其是当 TSH ≥ 10 mIU/L 时，发生心衰的风险明显增加。Gencer 等^[7]对来自美国和欧洲 6 个前瞻性队列的 25 390 名研究对象进行荟萃分析，结果表明较高的 TSH 水平增加了心衰事件发生的风险，其中 TSH ≥ 10.0 mIU/L 更为显著（HR = 1.86，95%CI : 1.27~2.72）。然而 Hyland 等^[8]评估了 65 岁以上老年人罹患心衰和心血管死亡的风险，结果表明亚临床甲减并未增加老年人发生心衰或心血管死亡的风险。该研究结论可能与纳入的中、重度亚临床甲减患者较少、排除了既往服用甲状腺激素的患者、研究人群为社区居民而非心血管疾病易感人群等有关。

1.2 心衰患者合并甲减预后较差

心衰的预后普遍较差，据 China-HF 研究^[9]显示，住院心衰患者的病死率约为 4.1%，在已经发生心衰的患者中，合并甲减或与心衰不良预后相关。De Matteis 等^[10]的回顾性研究分析了 1 018 例因急性心衰住院患者的院内全因死亡率，多因素 Cox 分析提示临床甲减（HR = 2.1，95%CI : 1.4~3.2）与游离 T3（fT3） < 1.8 pg/mL（HR = 3.4，95%CI : 2.3~5.1）是住院期间全因死亡率的独立预测因素，提示 T3 或可用于该类患者的风险分层，同样的结

基金项目：吉林省科技发展计划基金（20200801076GH）
作者单位：130033 长春，吉林大学中日联谊医院心血管内科
通信作者：司道远，E-mail: sidaoyuan@jlu.edu.cn

论也见于其他慢性稳定型心衰患者、接受右心导管插入术的左室射血分数 (LVEF) 降低的心衰患者等^[11-12]。

除血清 T3 外,有研究认为血清 TSH 值也可预测心衰患者的预后。Thayakaran 等^[13]通过 1 项观察性研究发现, TSH>4 mIU/L 组的死亡率高于 TSH 正常 (0.4~4 mIU/L) 组,此外,当 TSH>10 mIU/L 时,患者发生心衰的风险显著增加。Iacoviello 等^[14]则认为 TSH≥7 mIU/L 的心衰患者死亡和因心衰恶化住院的风险增加,亚组分析显示年轻甲减患者的死亡风险更高。这提示相比老年人,甲减状态对年轻人群的影响或许更大。

鉴于上述结果,在临床中新诊断的急性或慢性心衰患者中都应常规进行血清 T3、甲状腺素 (T4) 和 TSH 水平的筛查,及时纠正甲状腺功能障碍,从而进一步改善心衰患者的预后。

1.3 心衰与低 T3 综合征

低 T3 综合征或非甲状腺疾病综合征是指甲状腺疾病以外的其他原因引起的 T3 水平降低,其特征是血清 T3 明显降低, T4 及 TSH 通常维持在正常范围内或略有下降,往往发生在严重的全身性疾病 (如恶性肿瘤、重度营养不良、慢性心衰、肾功能衰竭、脓毒血症等)、外伤手术、心理应激以及药物因素等情况下。在心衰患者中,低 T3 综合征较为常见,可能与心肌细胞脱碘酶活性降低、甲状腺激素摄取减少、甲状腺结合蛋白水平降低、心肌细胞甲状腺激素受体表达改变、外周 T4 向 T3 转换改变、2 型脱碘酶 (D2) 抑制导致 T3 生成减少、甲状腺激素膜转运体改变等原因有关^[15]。Takahashi 等^[16]探究 T3 水平与心衰状态的关系,结果表明 LVEF 降低与血清低 T3 水平、高脑钠肽 (BNP) 水平和低 fT3 水平显著相关。

低 T3 综合征也提示预后更差。Sato 等^[12]回顾性研究 911 例甲状腺功能正常的心衰患者,指出低 fT3 组的心源性死亡率和全因死亡率较高 ($P<0.01$),低 T3 综合征可作为心源性死亡和全因死亡的预测因子。Fraczek-Jucha 等^[17]发现,心衰患者中低 T3 综合征患病率约为 15.3%,生存分析显示低 fT3 患者的生存率较低 ($P<0.001$)。急性心衰失代偿期合并低 T3 综合征的患者 1 年全因死亡率也显著增高^[18]。

由于低甲状腺激素水平与低代谢率相关,低 T3 综合征急性期的一系列变化最初被解释为机体减

少量能量消耗的保护机制,然而近来观点认为这是一种病理状态而需要及时干预。在心衰患者中,虽然低甲状腺激素水平可以减少氧耗从而对机体有益,但由于甲状腺激素在缺血后左室重构、维持心血管功能和线粒体完整性中的重要作用,心脏低甲状腺激素水平的净效应仍可能是有害的。由此可见,心衰状态可能会导致血清低 T3 状态,而血清低 T3 状态会进一步影响心衰患者的预后情况。

2 补充甲状腺激素治疗心衰的相关研究

鉴于甲状腺激素在心血管系统中的重要作用,以及 TSH、T3 等激素水平可能决定心衰患者的预后,学者提出常规抗心衰治疗联用甲状腺激素替代治疗的新思路。然而,甲状腺激素治疗的长期安全性和有效性尚不清楚。甲状腺激素替代治疗可以选择多种药物,包括人工合成的 T3、T4 以及甲状腺激素类似物。理论上 T4 治疗更符合人体生理规律,既往研究多采用 T4 替代治疗,但随后学者发现,心脏疾病中存在 T4 向 T3 的转化障碍,且常合并低 T3 综合征,故有研究开始尝试直接补充 T3。此外,一些具有选择性靶点的甲状腺激素类似物,如 3,5-二碘代甲状腺丙酸 (DITPA)、甲状腺激素受体 (TR) $\beta 1$ 激动剂 (如 GC-1、KB-141)、TR $\alpha 1$ 激动剂等也可能用于后续临床试验。

2.1 合并亚临床甲减的心力衰竭

甲减患者需要补充甲状腺激素以维持正常甲状腺功能。及时、适量补充甲状腺激素有利于患者的心脏功能改善^[5]。亚临床甲减是否应及时考虑补充甲状腺激素仍存在争议。

亚临床甲减患者在接受甲状腺激素替代治疗后,心功能参数可能出现逆转。1 项回顾性研究分析了 294 例亚临床甲减患者补充左旋甲状腺素 (L-T4) 前后的心脏形态和功能变化,结果表明与基线水平相比,补充 L-T4 后患者心输出量、LVEF 和 E 峰值速度与 A 峰值速度的比值均显著增加,这提示补充 L-T4 可有效改善亚临床甲减患者普遍存在的心脏收缩和舒张功能障碍^[19]。Dereli 等^[20]通过超声心动图证明亚临床甲减患者左房舒张末期容积增大,左房舒张功能受损,接受 L-T4 治疗后相关参数明显改善。有研究表明,L-T4 治疗显著延缓了颈动脉内中膜厚度的增加,增强了血管舒张功能,提示 L-T4 替代治疗可改善亚临床甲减患者的内皮功能障碍,并产生长期有益的心血管效应^[21]。另有研究认为 L-T4 替代治疗可以改善亚临床甲减患者

的临床症状及部分心血管危险因素,如总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、内皮功能障碍等^[22-24]。

已有小型随机对照研究涉及心衰合并亚临床甲减患者。Curotto 等^[25]给予心衰合并亚临床甲减患者激素替代治疗,治疗 30 d 后患者的 6 min 步行距离显著提升,差异为 (58 ± 11) m ($P < 0.011$)。1 项持续随访 6 个月的前瞻性研究发现,心衰合并亚临床甲减患者在接受甲状腺激素替代治疗后,LVEF 较对照组显著提升,不良心血管事件发生率显著降低^[26]。国内 1 项多中心研究探究上述人群经过 6 个月甲状腺替代治疗后,6 min 步行距离、纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级、心血管死亡、因心衰再住院等指标有无改善,目前试验尚在进行中^[27]。

有证据表明,在老年人群(>80 岁)中,TSH 的干预阈值已从 4.5 mIU/L 升高到 7.55 mIU/L^[28]。现有观点认为,TSH 水平的轻微升高代表正常衰老而不是真正的甲状腺功能不全,对于这类 TSH 轻微升高的人群,应谨慎观察,尽量避免激素替代治疗。

由于亚临床甲减仅存在 TSH 异常,因此在决定治疗前必须排除能够短暂导致血清 TSH 异常的原因。2022 年美国心脏病学会/美国心脏协会/美国心衰学会(AHA/ACC/HFSA)心衰管理指南^[29]提出应对心衰患者常规检查 TSH 以优化管理,但并未说明不同 TSH 水平产生的影响。TSH 与心衰发生、进展和预后的关系及以其为靶点进行治疗能否使患者获益仍存在争议。2013 年,欧洲甲状腺协会关于亚临床甲减的管理指南提出,对 65 岁以下存在甲减症状且 $TSH < 10$ mIU/L 的患者,应考虑给予甲状腺激素治疗,即使没有症状,也应该对 65 岁以下且 $TSH > 10$ mIU/L 的年轻患者给予甲状腺激素替代治疗^[30]。美国临床内分泌医师协会和美国甲状腺协会共同制定的临床实践指南中提出 $TSH > 10$ mIU/L 的 65 岁以上患者发生心力衰竭的风险增加,而 65 岁以下未接受甲状腺激素治疗的 $TSH > 10$ mIU/L 的患者具有更高的全因死亡率^[31]。我国成人甲状腺功能减退症诊治指南推荐对于重度亚临床甲减($TSH \geq 10$ mIU/L)患者给予 L-T4 替代治疗,对于轻度亚临床甲减($TSH < 10$ mIU/L)患者,如伴有甲减症状、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性、血脂异常或动脉粥样硬化性疾病,也应给予 L-T4 治疗^[32]。

2.2 TSH正常的心衰

甲状腺激素对心血管系统有着广泛影响,低 T3 综合征是心脏病患者甲状腺激素代谢最常见的改变,部分学者由此提出能否在甲状腺功能正常或仅有低 T3 综合征的心衰患者中补充甲状腺激素以改善患者心功能及预后。然而目前尚无大型随机对照研究,现有结论具有争议。

对于单纯心衰患者,部分研究认为补充甲状腺激素可改善患者心功能。Badran 等^[33]将 60 例接受常规抗心衰治疗的特发性扩张型心肌病患者随机分为口服 L-T4 组和安慰剂组,结果表明所有接受 L-T4 治疗的患者的 NYHA 心功能分级,超声心动图参数包括左室舒张末期内径、左室收缩末期内径、二尖瓣反流严重程度、射血分数、纵向和周向的心肌应变均有显著改善。Chen 等^[34]通过 meta 分析探究扩张型心肌病患者补充甲状腺激素的安全性及有效性,结果显示激素治疗后患者 LVEF、心输出量增加,左室舒张末期内径减小,提示在扩张型心肌病患者的常规抗心衰治疗中加入甲状腺激素可能是有效且耐受性良好的治疗选择。

对于心衰合并低 T3 综合征的患者,补充甲状腺激素对患者的症状及预后具有有益作用。Pingitore 等^[35]的小型随机对照研究表明,稳定的缺血性或非缺血性扩张型心肌病患者短期输注替代剂量的合成左旋三碘甲状腺原氨酸(L-T3)可抑制神经内分泌系统的启动及激活,改善心室功能障碍和左室每搏输出量。Amin 等^[36]认为口服 T3 可以显著提高心衰合并低 T3 综合征患者的 LVEF、6 min 步行距离。Shi 等^[37]通过 meta 分析评估甲状腺激素治疗对心衰合并低 T3 综合征患者的疗效,结果表明甲状腺激素替代治疗对心衰合并低 T3 综合征患者有效。然而,Holmager 等^[38]却认为对于只有适度收缩功能障碍和血清低 T3 水平的稳定型慢性心衰患者,持续口服 T3 可能没有益处。

现有研究多采用静脉或口服 T4 替代治疗,结果表明既往无甲状腺疾病的患者也可能通过补充甲状腺激素获益,这为心衰患者的治疗和管理提供了新的思路。近年来关于 T3 替代治疗的研究增加,但鉴于 T3 半衰期较短,剂量较难掌握,易引起血清水平的波动,且在骨代谢和整体安全性方面尚无明确的临床资料,故现有指南并不支持单独应用 L-T3 作为甲减的替代治疗药物,部分新型甲状腺激素类似物仍需进行深入临床研究。

3 小结

心衰与甲减关系密切,互为因果。不论是临床甲减还是亚临床甲减,都可能会在一定程度上增加心衰的发生率。同时,心衰也可能导致血清 T3 水平下降,心衰患者一旦合并甲减往往预后较差。虽然目前心衰合并亚临床甲减患者采用甲状腺激素替代治疗能否获益尚存在争议,但是在某些亚组分析中仍可以观察到替代治疗的有益作用。结合相关临床研究和指南,年龄 < 65 岁、TSH 较高 (TSH ≥ 10 mIU/L)、具有甲减的相关症状、TPOAb 阳性、血脂异常、患有动脉粥样硬化性疾病、存在心血管疾病易患因素等的患者更可能从中获益^[30,32]。甲状腺激素替代治疗的剂量尚未统一,欧洲甲状腺协会 (ETA) 指南认为普通患者应根据体质量,每日补充 T4 1.5 μg/kg,而合并心脏病的患者应从小剂量 (25~50 μg) 起始,每 14~21 d 增加 25 μg 直至目标剂量^[30]。目前,多数随机对照研究倾向于补充甲状腺激素替代治疗应从小剂量 (12.5 μg) 起始^[26-27],服用 2 个月后再次检测血清 TSH 水平以调整激素剂量,此后定期复查。未来尚需要进一步研究以明确激素替代疗法在预测心衰风险及改善心衰患者预后方面的作用,进而完善心衰患者的管理与治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2021》概述[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(7):577-596.
- [2] Bielecka-Dabrowa A, Godoy B, Suzuki T, et al. Subclinical hypothyroidism and the development of heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function[J]. Clin Res Cardiol, 2019, 108(3):225-233.
- [3] Lisco G, De Tullio A, Iacoviello M, et al. Congestive heart failure and thyroid dysfunction: the role of the low T3 syndrome and therapeutic aspects[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2020, 20(5):646-653.
- [4] Ord WM. On myxœdema, a term proposed to be applied to an essential condition in the "Cretinoid" affection occasionally observed in middle-aged women[J]. Med Chir Trans, 1878, 61:57-78. 55.
- [5] Rastogi P, Dua A, Attri S, et al. Hypothyroidism-induced reversible dilated cardiomyopathy[J]. J Postgrad Med, 2018, 64(3):177-179.
- [6] Rizzo C, Gioia MI, Parisi G, et al. Dysthyroidism and chronic heart failure: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1067:239-253.
- [7] Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts[J]. Circulation, 2012, 126(9):1040-1049.
- [8] Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, et al. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(2):533-540.
- [9] Zhang Y, Zhang J, Butler J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for Heart Failure in China: results from the China Heart Failure (China-HF) registry[J]. J Card Fail, 2017, 23 (12):868-875.
- [10] De Matteis G, Covino M, Burzo ML, et al. Prognostic role of hypothyroidism and low free-triiodothyronine levels in patients hospitalized with acute heart failure[J]. Intern Emerg Med, 2021, 16(6):1477-1486.
- [11] Cetin EH, Cetin MS, Könte HC, et al. Lower levels of triiodothyronine are associated with poor hemodynamic profile and all-cause mortality in heart failure[J]. Biomark Med, 2021, 15(4):273-283.
- [12] 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.
- [13] Thayakaran R, Adderley NJ, Sainsbury C, et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study[J]. BMJ, 2019, 366:l4892.
- [14] Iacoviello M, Parisi G, Gioia MI, et al. Thyroid disorders and prognosis in chronic heart failure: a long-term follow-up study[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2020, 20(3):437-445.
- [15] Vale C, Neves JS, von Hafe M, et al. The role of thyroid hormones in heart failure[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2019, 33(2):179-188.
- [16] Takahashi H, Kashiwagi Y, Nagoshi T, et al. Low triiodothyronine levels correlate with high B-type natriuretic peptide levels in patients with heart failure[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):21865.
- [17] 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.
- [18] Zhao X, Zhang R, Jiang H, et al. Combined use of low T3 syndrome and NT-proBNP as predictors for death in patients with acute decompensated heart failure[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1):140.
- [19] Wang X, Wang H, Li Q, et al. Effect of levothyroxine supplementation on the cardiac morphology and function in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(9):2674-2683.
- [20] Dereli S, Bayramoğlu A, Özer N, et al. Evaluation of left atrial volume and functions by real time three-dimensional echocardiography in patients with subclinical hypothyroidism before and after levothyroxine therapy[J]. Echocardiography, 2019, 36(5):916-923.
- [21] Zhao T, Chen B, Zhou Y, et al. Effect of levothyroxine on the progression of carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism patients: a meta-analysis[J]. BMJ Open, 2017, 7(10):e016053.
- [22] Cooper DS, Halpern R, Wood LC, et al. L-Thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. A double-blind, placebo-controlled trial[J]. Ann Intern Med, 1984, 101(1):18-24.

(下转第 100 页)

