

## · 指南与共识 ·

心血管疾病合并甲状腺功能异常临床诊治  
专家共识

中华医学会心血管病学分会 中华医学会内分泌学分会 中华心血管病杂志编辑委员会

通信作者:唐熠达,北京大学第三医院心血管内科,北京 100083, Email: tangyida@bjmu.edu.cn; 赵家军,山东第一医科大学附属省立医院内分泌代谢病科,济南 250022, Email: jjzhao@sdu.edu.cn

**【摘要】** 甲状腺激素在维持机体心血管系统稳态中发挥重要作用。然而,关于甲状腺激素调控心血管系统的具体机制尚未完全阐明,且缺乏针对合并甲状腺功能异常的心血管疾病患者的最佳治疗策略。临床上,甲状腺激素水平过量和不足都可诱发或加重心血管疾病,如心律失常、动脉粥样硬化、血脂异常和心力衰竭,进而增加心血管疾病早发风险和死亡率。此外,多项观察性研究提示,亚临床甲状腺功能异常患者的心血管风险也可能增加。近年来,国际权威期刊发表的甲状腺与心血管疾病白皮书进一步强调了心血管疾病和甲状腺功能异常之间的密切关联。然而,我国尚缺乏这一领域的专家共识。基于此,中华医学会心血管病学分会代谢性心血管疾病学组、中华医学会内分泌学分会和中华心血管病杂志编辑委员会组织国内相关领域的权威专家,通过检索国内外最新临床研究文献,并结合相关指南与共识,制定了该专家共识,旨在为合并甲状腺功能异常的心血管疾病患者提供规范化管理建议,以降低其不良心血管事件的发生风险。

**【关键词】** 心血管疾病; 甲状腺功能异常; 甲状腺激素; 心血管预后

**Expert consensus on the diagnosis and management of cardiovascular disease complicated with thyroid dysfunction**

Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology

Corresponding authors: Tang Yida, Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100083, China, Email: tangyida@bjmu.edu.cn; Zhao Jiajun, Department of Endocrinology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250022, China, Email: jjzhao@sdu.edu.cn

甲状腺激素对心血管系统有广泛影响<sup>[1]</sup>。甲状腺激素水平过量和不足均可诱发或加重心血管疾病,如心律失常、动脉粥样硬化、血脂异常和心力衰竭,从而增加心血管疾病早发风险和死亡率<sup>[2]</sup>。近年来,越来越多的研究表明,亚临床甲状腺功能异常,如亚临床甲状腺功能减退症(甲减)或亚临床

甲状腺功能亢进症(甲亢),也可能增加心血管疾病风险<sup>[3]</sup>。然而,关于甲状腺激素影响心血管系统的精确分子机制和生化调控路径,以及心血管疾病合并甲状腺功能异常的最佳治疗策略,目前仍存在较大争议。

在临床实践中,甲状腺激素监测指标的选择和

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20241021-00631

收稿日期 2024-10-21 本文编辑 徐天雨

引用本文:中华医学会心血管病学分会,中华医学会内分泌学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 心血管疾病合并甲状腺功能异常临床诊治专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2025, 53(5): 473-488. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20241021-00631.



检测频率、治疗启动的阈值界定、治疗靶目标的设定以及疗程的确定,都是临床医生需要密切关注的问题<sup>[4]</sup>。现有的临床指南和共识尚未完全覆盖心血管疾病合并甲状腺功能异常患者的多样化临床场景,导致治疗方案的选择和实施中存在不确定性。基于此,中华医学会心血管病学分会代谢性心血管疾病学组、中华医学会内分泌学分会和中华心血管病杂志编辑委员会组织国内相关领域的权威专家编写了本共识,总结了现有临床证据和多学科专家的临床经验,为心血管疾病合并甲状腺功能异常患者的诊治提供科学、系统和可操作的指导。通过梳理和分析国内外最新研究成果,我们期望为临床医生提供明确的治疗建议,以提高临床实践的规范性和一致性,最终改善患者预后。

### 共识编写方法及适用读者

本共识编写组通过系统检索心血管与甲状腺疾病领域的国内外最新临床研究,并参考相关指南与共识,以合并甲状腺功能异常的心血管疾病(包括缺血性和非缺血性)患者为管理对象,旨在降低不良事件发生风险。本共识针对不同类型心血管疾病合并甲状腺功能异常的情况给出具体推荐意见,要点与亮点包括:(1)结合最新国内外指南与共识,制定了针对我国心血管疾病合并甲状腺功能异常患者的风险评估建议,并对各种具体临床情况提出个体化的风险分层建议;(2)强调了甲状腺功能定期监测在心血管疾病治疗过程中的重要性;(3)基于最新临床证据,针对常见的心血管疾病合并甲状腺功能异常的情况,提供了个体化的治疗建议。本共识主要面向心血管疾病专科医生和内分泌专科医生,同时也适用于其他专业内科医生、全科医生及慢病管理人员。

### 心血管疾病与甲状腺功能异常的定义

本共识主要关注以下几类心血管疾病:冠心病、外周动脉疾病、心力衰竭和心律失常。冠心病定义为经皮冠状动脉造影证实的冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 。外周动脉疾病定义为影像学证实的外周动脉狭窄 $\geq 50\%$ 或进行过外周动脉血运重建术。在本共识的讨论范畴内,心力衰竭涵盖射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)、射血分数轻度降低的心力衰竭和

射血分数保留的心力衰竭;心律失常则主要包括与甲状腺功能异常相关的心房颤动(房颤)、心房扑动、室性心律失常,以及多种类型的缓慢性心律失常等。

本共识涵盖的甲状腺功能异常包括甲状腺毒症、甲减及甲状腺功能正常病态综合征<sup>[5-6]</sup>。甲减是一种由甲状腺激素合成减少、分泌不足或组织利用能力减弱所引起的全身代谢减低综合征,分为临床甲减和亚临床甲减。临床甲减表现为血清促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)升高,游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)降低;亚临床甲减表现为TSH升高,但FT4正常。甲状腺毒症是指各种原因引起血液循环中的甲状腺激素水平过多,引起甲亢表现。甲状腺功能正常病态综合征也称为低三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)综合征,是严重疾病状态导致的以T3下降为主要表现的甲状腺功能异常。这种状态通常伴随急性或慢性重症,并与不良预后相关。

### 共识推荐意见及说明

#### 一、甲状腺功能异常的人群发病率

**推荐意见 1:**临床实践中,需要根据具体人群和个体情况制定相应的甲状腺功能监测和管理策略,以有效预防和治疗甲状腺功能异常及其相关心血管疾病。

甲状腺功能异常的患病率受多种因素影响,包括TSH诊断切点、年龄、性别和种族等。国外研究表明,在美国,甲减的患病率为5%~10%,亚临床甲减的患病率高于临床甲减,患病率受TSH诊断切点的影响较大。此外,甲亢的患病率在男女之间存在较大差异,女性患病率约为3.9%,男性为0.2%<sup>[7-8]</sup>。我国关于甲状腺功能异常的最新流行病学资料来自滕卫平团队于2015—2017年在我国31个省(自治区、直辖市)进行的甲状腺疾病患病率调查。该调查以TSH $>4.2$  mU/L为诊断切点,结果显示,甲减的患病率为13.9%,其中亚临床甲减占12.9%,临床甲减占1.0%<sup>[9-10]</sup>。该调查还显示,女性甲减患病率高于男性,且患病率随年龄增长而上升。我国甲减的年发病率为2.9‰。此外,该调查还报告了临床甲亢和亚临床甲亢的患病率,分别为0.78%和0.44%,以及格雷夫斯病的患病率为0.53%。临床甲亢和格雷夫斯病多见于女性,患病高峰在30~60岁,而60岁后患病率显著降低。格雷夫斯病的



发病率为每 10 万人年中 15~30 例。

心血管疾病患者的甲状腺功能异常患病率较普通人群高。ThyrAMI-1 研究提示,以 TSH>4.0 mU/L 为诊断切点,心肌梗死患者的甲状腺功能异常患病率达 21.1%,其中亚临床甲减患病率为 17.3%<sup>[11]</sup>。一项针对心力衰竭的小型队列研究显示,心力衰竭患者中甲状腺功能异常的患病率较高,约为 35.6%<sup>[12]</sup>。

上述研究结果表明,甲状腺功能异常在不同人群中的患病率存在显著差异,这不仅取决于诊断标准和方法,还与人口学特征及环境因素等有关<sup>[13]</sup>。在临床实践中,需要根据具体人群和个体情况制定相应的监测和管理策略,以有效预防和治疗甲状腺功能异常及其相关心血管疾病。

## 二、甲状腺功能检测及其影响因素

**推荐意见 2:** 化学发光免疫分析法是目前检测甲状腺激素最常用的检测方法,具有较高的敏感性、特异性和准确性。高效液相色谱-质谱法是定量检测 FT4 和游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3) 的金标准,但尚未在临床推广应用,当怀疑甲状腺激素检测受到干扰时,可考虑采用该方法。

甲状腺功能检测及其相关影响因素在诊断和管理甲状腺功能异常中扮演重要角色<sup>[14]</sup>。总甲状腺素 (thyroxine, T4) 和总 T3 均有结合型和游离型 2 种形式,其中结合型 T4 和 T3 主要与甲状腺素结合球蛋白、甲状腺素转运蛋白及白蛋白结合。血清 TSH 检测是筛查甲状腺功能异常的主要方法<sup>[15]</sup>。TSH 的分泌对血清中 FT4 的微小变化十分敏感,在甲减早期,即使 FT4 还未检测到异常,TSH 的水平也可能已经发生改变。化学发光免疫分析法是目前检测甲状腺激素最常用的方法,其敏感性、特异性和准确性较高。高效液相色谱-质谱法则是定量检测 FT4 和 FT3 的金标准,但尚未在临床推广应用。反三碘甲状腺原氨酸的主要来源是 T4 在外周的降解,且几乎不具有生物活性。

影响甲状腺功能检测的常见因素包括生理因素、病理状态和药物。生理因素如年龄、妊娠状态和季节等都会影响甲状腺激素水平。TSH 水平可能会随着年龄的增长而升高。妊娠期间,尤其是妊娠早期,人绒毛膜促性腺激素水平的升高会导致 TSH 水平下降,而 FT4 和 FT3 的水平则可能会增高。此外,季节变化也可能影响甲状腺功能,冬季 TSH 水平可能稍高于夏季。

除了生理因素,病理状态也会影响甲状腺功能,急性间歇性卟啉病、肝肾疾病、急性精神障碍、库欣综合征和肢端肥大症等严重全身性疾病都可能对甲状腺功能造成干扰。此外,一些药物的使用也可能影响甲状腺功能检测结果,如多巴胺、生长抑素类似物、糖皮质激素、性激素、呋塞米、肝素、胺碘酮等。以胺碘酮为例,其可以引起破坏性甲状腺炎、甲状腺毒症或甲减。

此外,甲状腺素结合球蛋白、白蛋白和甲状腺素转运蛋白的先天性异常,以及抗甲状腺激素自身抗体、类风湿因子、嗜异性抗体等也会干扰甲状腺激素的检测结果。高浓度的血游离脂肪酸、血三酰甘油、蛋白质和直接胆红素,以及近期摄入大量生物素 (>10 mg/d) 也会影响检测结果。当怀疑甲状腺激素检测受到干扰时,应考虑更换检测方法或试剂盒进行确认。通过了解并管理上述影响因素,可以提高甲状腺功能检测的准确性,从而帮助临床医生更准确地对甲状腺功能异常患者进行评估和管理。

## 三、甲状腺功能异常与心律失常

**推荐意见 3:** 甲状腺功能异常可以导致多种心律失常,对于心律失常患者,建议常规进行甲状腺功能筛查,并积极纠正甲状腺功能异常。

**推荐意见 4:** 对于甲亢引起的房性快速型心律失常,除外禁忌证,推荐首选  $\beta$  受体阻滞剂进行治疗。洋地黄类药物也可用于心室率控制,但需密切监测其血药浓度。由于胺碘酮可能加重甲亢病情,应避免使用,可考虑使用决奈达隆控制房颤和心房扑动发作。

**推荐意见 5:** 对于甲亢引起房颤的患者,若甲亢得到控制后房颤仍无法转复,可考虑行射频消融治疗,但此类患者术后房颤复发概率显著高于无甲亢患者。

### (一) 甲状腺激素对心脏电生理特性的影响

甲状腺激素通过多种机制影响心脏的电生理特性<sup>[1, 16]</sup>。细胞水平的电生理研究显示,甲亢和甲减相关的窦性心动过速和心动过缓与甲状腺激素作用于窦房结的舒张去极化速率直接相关,这可能是甲状腺激素直接作用于心肌细胞膜的结果<sup>[17]</sup>。甲状腺激素通过调节离子通道、细胞间连接通道和钙转运系统来影响心脏的电活动,从而调节心脏节律和传导特性。甲状腺激素在恶性心律失常(如室性心动过速和心室颤动)中的作用非常复杂。研究表明,甲状腺激素通过直接和间接作用调节心脏对



心律失常的易感性<sup>[18]</sup>。直接作用包括在基因和非基因水平上调节靶蛋白,间接作用则涉及靶蛋白的活化或抑制,这些靶蛋白在心律失常的发生和维持中起关键作用。在基因水平上,甲状腺激素通过与受体结合,调控靶基因的转录,进而影响钠通道、钾通道和钙通道蛋白的表达。此外,甲状腺激素还可以通过非基因途径快速调节细胞内信号通路,例如通过影响蛋白激酶 A 和蛋白激酶 C 的活性,从而调控离子通道的功能。

## (二) 甲亢引起的心律失常的类型及表现

1. 快速型心律失常: 甲亢显著增加快速型心律失常的发生风险。研究显示,甲亢患者常因异常的室上性活动增加而引发窦性心动过速、室上性心动过速、心房扑动和房颤,而室性心律失常相对少见<sup>[19]</sup>。临床上,心悸是甲亢患者最常见的症状。24 h 心电图显示,甲亢患者心率增加,在活动时尤其明显,但其心率的昼夜节律仍得以保留。此外,甲亢患者的心率变异性下降,表现为交感神经和迷走神经的不平衡,交感神经张力增加,而迷走神经张力下降。

最新的文献报道,5%~15% 的甲亢患者发生房颤,而一般人群中房颤的患病率仅为 1%~3%<sup>[20]</sup>。无论是否存在基础心脏疾病,甲亢患者的房颤患病率均随年龄增加而升高。房颤在 40 岁以上甲亢患者中较为常见,70~80 岁患者的患病率接近 10%,而 30 岁以下患者几乎无房颤发生。近年来,亚临床甲亢与房颤风险的关系成为研究热点。Sawin 等<sup>[19]</sup>在 Framingham 研究中纳入 2 007 名 60 岁以上无房颤的老年人,10 年随访结果显示,192 人(10%)发生房颤。其中,TSH 低于 0.1 mU/L 的患者房颤累积发生率为 28%,而 TSH 正常者(0.4~5 mU/L)为 11%。该研究提出,在老年人群中,内源性或外源性因素导致的血清 TSH 降低可使房颤风险增加 3.1 倍。2001 年,Auer 等<sup>[21]</sup>在奥地利进行的回顾性横断面研究纳入了 23 638 名受试者,结果显示临床甲亢患者的房颤患病率为 13.8%,亚临床甲亢患者为 12.7%,而甲状腺功能正常者为 2.3%。相比之下,室性心律失常在甲亢患者中较少见,其发生率与普通人群相似。尽管甲亢患者可能出现室性早搏,但室性心动过速和心室颤动较少见。然而,甲亢可能通过增加触发活动相关的兴奋性影响心肌电稳定性,导致室性早搏的发生,这常是恶性心律失常的前兆。此外,甲状腺激素还可导致心率依赖性的浦肯野纤维动作电位延长和心室动作电位缩

短,这种复极化时间的差异可能增加心肌复极离散度,从而增加包括心室颤动在内的折返型心律失常的风险<sup>[1]</sup>。值得一提的是,在合并冠心病的人群中,TSH 无论是升高还是降低,均与房颤发生率的升高密切相关<sup>[22]</sup>。

甲亢引起的房颤在治疗原则上与非瓣膜性房颤在心室率控制和转复窦性心律方面存在一定差异。与非甲亢患者相比,甲亢相关房颤通常具有自限性。当甲亢患者的甲状腺功能恢复正常,约 75% 的患者可自行从房颤心律恢复为窦性心律。因此,心率控制与抗甲状腺药物相结合是初始治疗的主要手段<sup>[23]</sup>。RACE-Ⅱ 等多项研究在房颤患者中对比了宽松心室率控制策略(静息心率<110 次/min)和严格心室率控制策略(静息心率<80 次/min),但这些研究的基线人群中未明确纳入甲状腺功能异常患者,故针对甲状腺功能异常合并房颤患者的心率控制目标,目前缺乏高水平研究证据支持,建议优先采用宽松心室率控制策略,并结合患者的症状及生活质量制订个体化治疗方案。对于甲亢引起的快速型房颤患者,若无禁忌证,推荐使用 $\beta$ 受体阻滞剂控制心率,普萘洛尔可作为首选药物,静脉注射艾司洛尔也用于临时心室率控制。若使用洋地黄类药物,甲亢患者通常需要比非甲亢患者更高的剂量以控制心率。对于甲亢相关房颤患者,大部分患者在使用 $I^{131}$ 或抗甲状腺药物控制甲亢后,可自行转复为窦性心律。然而,对于顽固性房颤患者,若甲亢得到控制,可考虑行射频消融术以恢复窦性心律,但其术后房颤复发率高于非甲亢患者<sup>[24]</sup>。在抗凝治疗方面,基于非瓣膜性房颤的 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC 评分进行抗凝治疗是目前的首选方案,但对于甲亢患者是否需强化抗凝治疗仍存在争议,主要原因是甲亢是否会增加房颤患者血栓形成风险尚未达成共识。

2. 缓慢型心律失常: 甲亢引起的缓慢型心律失常较为少见,但仍有部分病例报道。2%~30% 的甲亢患者合并一度房室传导阻滞,而二度或三度房室传导阻滞相对罕见<sup>[25]</sup>。然而,文献中确有甲亢伴严重传导阻滞导致阿斯综合征的病例报道<sup>[26]</sup>。甲亢合并房室传导阻滞的机制尚未完全明确,可能与多种因素有关<sup>[27]</sup>。一方面,甲亢患者的低血钾症可能增加房室传导阻滞的风险。低血钾症会影响心肌细胞的电生理特性,导致传导延迟和阻滞。另一方面,过高的甲状腺激素水平可能抑制窦房结功能。作为心脏的天然起搏器,窦房结功能受甲状腺激素



水平的调节。高水平的甲状腺激素可能导致窦房结与心房之间的电信号传导中断,从而引发窦性心动过缓或窦房阻滞。此外,甲亢患者的交感神经系统对甲状腺激素的反应性可能降低,儿茶酚胺(如肾上腺素和去甲肾上腺素)的耗竭也可能进一步影响心率调节。这些机制共同作用,可能导致甲亢患者出现缓慢型心律失常<sup>[28]</sup>。

尽管甲亢引起的缓慢型心律失常较为少见,但仍需引起临床医生的重视。对于甲亢患者,尤其是出现心动过缓或传导阻滞的患者,应进行全面评估,包括电解质水平、甲状腺功能和心脏电生理特性的检测,以明确病因并制定相应的治疗策略。

**推荐意见 6:** 对于亚临床甲减患者(TSH>5 mU/L),左旋甲状腺素(levothyroxine, L-T4)替代治疗可能降低其恶性心律失常风险,但 L-T4 剂量调整不当有增加恶性心律失常发生风险的可能。

#### (三)甲减引起的心律失常

甲减患者的心电图常表现为窦性心动过缓、QT 间期延长、T 波低平或倒置、QRS 波低电压。这些改变可能由甲状腺激素缺乏的直接作用引起,也可能是由于甲减引起心包积液所造成。尽管甲减患者可能出现 QT 间期延长,但临床中室性心律失常和猝死的情况并不常见,心室颤动的发生率也较低<sup>[29]</sup>。研究表明,甲减患者的心率和心脏兴奋性下降,这种电生理抑制在一定程度上保护患者免于发生心律失常<sup>[30]</sup>。

研究表明,甲状腺激素影响室壁运动的均一性,L-T4 替代治疗可以降低原发性甲减患者发生恶性室性心律失常和心脏性猝死的风险<sup>[1]</sup>。临床甲减可引起 QT 间期延长,而亚临床甲减同样可影响心率自主调节功能,导致心室复极时间不均一。研究证实,亚临床甲减与临床甲减均可引起 QTc 间期延长。尽管亚临床甲减患者开始 L-T4 替代治疗的 TSH 界值尚无统一意见,但研究提示,TSH 水平在 5~10 mU/L 之间的亚临床甲减患者可能出现持续的 QT 间期延长和 QT 离散度增加,因此这类患者可能需要 L-T4 替代治疗<sup>[1,31]</sup>。甲状腺激素缺乏可能通过多种机制引起电生理改变。首先,甲状腺激素直接影响心肌细胞膜的离子通道,特别是钠通道和钙通道。其次,甲状腺激素缺乏可导致心脏发生结构性改变(如心包积液),从而增加心脏电生理不稳定性。最后,甲状腺激素对自主神经系统的调节至关重要。甲减时迷走神经张力增加,交感神经张力下降,导致心率变异性减低和 QT 间期延长。

综上所述,甲减对心脏电生理特性的影响是多方面的。尽管甲减患者发生室性心律失常的风险较低,但其心电图的显著改变及潜在的严重事件风险仍需临床医生高度关注,并及时采取个体化的管理策略。

#### 四、甲状腺功能异常与心力衰竭

**推荐意见 7:** 对于合并心力衰竭的甲减患者,应考虑甲状腺激素替代治疗。治疗目标是恢复并维持甲状腺功能的正常状态。治疗过程中应避免超生理剂量的甲状腺激素(即“药理学”甲状腺毒症),因其可能增加潜在危险。

##### (一)甲状腺激素对心脏收缩和舒张功能的影响

甲状腺激素对心脏的收缩和舒张功能具有显著的调节作用。在收缩期,甲状腺激素对心肌细胞具有强烈的正性变时和变力作用,可增加心肌收缩的力量和速度,同时延长舒张期的持续时间。这些变化不仅由甲状腺激素对心肌细胞的直接作用引起,还通过其对外周血管和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的间接作用来介导<sup>[32]</sup>。在甲亢状态下,尤其是疾病早期,甲状腺激素通过增加基质金属蛋白酶-1 的活性促进胶原蛋白分解,引起心肌肥大,但不增加心肌纤维化。相反,在甲减状态下,甲状腺激素缺乏引起的心脏基因表达变化,如肌浆网/内质网  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶 2 (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2, SERCA2) 水平降低,可导致心脏收缩力降低和舒张功能异常。此外,甲状腺功能障碍还会影响血压调节。高血压合并甲减患者通常表现为低肾素水平。动物模型研究显示,心肌梗死后给予低剂量 T3 可以改善心脏结构和功能,降低快速型心律失常的发生率,并减轻不良的左心室重构<sup>[33]</sup>。这些发现提示,甲状腺激素在治疗心脏舒张和收缩功能障碍中具有潜在的应用价值。

甲状腺激素通过作用于  $\beta_1$  肾上腺素能受体调节心脏收缩性<sup>[34]</sup>。在甲亢状态下,T3 使  $\beta_1$  肾上腺素能受体水平升高,从而增强心脏的变力作用。在心肌细胞中,T3 与细胞核内的甲状腺激素受体结合,并与特定的 T3 反应元件相互作用,进而调控靶基因转录。甲状腺激素受体  $\alpha$  是心脏中主要的甲状腺激素受体亚型,调控心脏的收缩和电生理功能,而甲状腺激素受体  $\beta$  在窦房结的某些起搏细胞中表达,参与心率的调节<sup>[35]</sup>。通过与 T3 反应元件结合,甲状腺激素可激活多个靶基因,包括肌球蛋白重链  $\alpha$  和  $\beta$ 、SERCA2、钠/钙离子交换器和电压门

控钾离子通道(Kv1.5和Kv4.2)等。其中,肌球蛋白重链 $\alpha$ 和SERCA2受甲状腺激素的正向调控,而肌球蛋白重链 $\beta$ 则受其负向调控。肌球蛋白重链 $\alpha$ 和SERCA2的上调改变了心肌细胞内钙瞬变的动力学,促进钙离子更有效地流入或流出肌浆网,从而提高钙诱导的钙释放和钙再摄取效率。这些过程最终增强心肌细胞的收缩和舒张功能。

## (二)心力衰竭合并甲状腺功能异常

心力衰竭患者常伴有甲状腺激素水平异常。随着心力衰竭程度的加重,甲状腺激素水平降低,低甲状腺激素水平的心力衰竭患者预后更差<sup>[36]</sup>。心力衰竭是65岁以上人群住院的主要原因之一,早期识别和治疗心力衰竭的危险因素在心力衰竭防治中起重要作用。甲减与心脏舒张和收缩功能障碍密切相关,有观点认为甲状腺激素替代治疗可改善心力衰竭。甲亢患者可能出现心力衰竭表现,也称为高动力学心力衰竭。慢性甲亢患者常因窦性心动过速和房颤等快速型心律失常导致快心室率相关的心功能不全,同时继发的心肌缺血和高血压也进一步促进心力衰竭的进展。Frost等<sup>[37]</sup>的研究指出,在60岁以上人群中,TSH水平降低与房颤风险增高有关,而房颤又可导致充血性心力衰竭的发生。此外,肺动脉压升高可能是甲亢患者发生心力衰竭的前兆,而颈静脉怒张和外周水肿则提示右心功能受损<sup>[38]</sup>。

## (三)心力衰竭患者的甲状腺激素替代治疗

甲状腺激素替代治疗在合并甲减的心力衰竭患者中的应用是当前研究的热点<sup>[39]</sup>。尽管甲减只是引起心力衰竭的众多原因之一,但既往动物实验表明,对存在扩张性心肌病的大鼠进行甲状腺激素替代治疗可以逆转心肌缺血,防止心肌细胞损失和左心室功能恶化<sup>[40]</sup>。近年来,越来越多的临床研究逐步开展,旨在评估不同类型的合成甲状腺激素和甲状腺激素模拟剂在心力衰竭治疗中的价值,明确相关适应证、副作用以及合理的药物使用剂量和疗程。

1.T4在心力衰竭治疗中的作用:早期研究探索了T4在心力衰竭中的治疗作用。Moruzzi等<sup>[41]</sup>对非缺血性扩张性心肌病患者给予生理剂量的人工合成T4治疗(L-T4, 100  $\mu\text{g}/\text{d}$ )。结果显示,接受L-T4治疗的患者表现出良好的耐受性,心脏泵功能显著改善,包括静息状态下心输出量的增加和运动耐力的提升,同时体循环血管阻力降低。此外,与安慰剂组相比,L-T4治疗组患者在较低剂量多巴酚

丁胺( $10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ )的作用下即可显著增加心输出量并提高心率,提示L-T4可能通过上调肾上腺素受体的敏感性发挥作用,这与实验条件下甲状腺激素上调 $\beta$ 肾上腺素受体活性的现象一致。

另一项临床研究纳入10例对传统正性肌力药物和主动脉内球囊反搏治疗反应不佳的收缩性心力衰竭或心源性休克患者<sup>[42]</sup>,予以静脉注射T4( $20\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ )。仅有3例患者在治疗前检测了基线T3水平,且均存在低T3综合征,但研究未报告T4注射后患者的T3或T4水平。结果显示,T4注射后患者心脏指数增加,同时平均动脉压和肺毛细血管楔压升高。持续静脉注射T4所产生的心血管效应可以持续较长时间,足以支持完成包括心脏移植和左心室辅助装置植入在内的大规模心脏外科手术。

对于亚临床甲减合并HFrEF患者,近期一项小规模的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)表明,在标准HFrEF治疗基础上加用L-T4可在6个月时明显改善患者活动耐力、纽约心脏协会心功能分级和甲状腺功能<sup>[43]</sup>。然而未来需要更多高质量的临床试验以证实上述结果。

2.T3在心力衰竭治疗中的作用:目前已有几项小规模临床研究评估了人工合成T3替代疗法在心力衰竭治疗中的效果,这些研究采取了不同的注射方案<sup>[44-46]</sup>。Hamilton等<sup>[44]</sup>的研究纳入了合并低T3综合征(有或无血浆反三碘甲状腺原氨酸升高)的严重心力衰竭患者(纽约心脏协会心功能分级III~IV级),予以高剂量T3治疗(初始剂量 $0.7\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射,随后6~12 h持续滴注,总剂量达到1或 $2\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ )。治疗后,患者的心输出量显著提高,体循环阻力下降。尽管由于未进行个体化剂量调整导致治疗后循环T3水平差异较大(均高于正常上限),但未观察到明显副作用。另一项研究采用无创心脏磁共振成像评估左心室功能,结果相似<sup>[47]</sup>。上述2项研究纳入了缺血性和非缺血性的扩张性心力衰竭合并低T3综合征的患者,所有患者均接受积极的传统心力衰竭治疗以保证患者处于临床稳定状态。在使用有创方法的研究中,持续静脉注射T3可逐步降低体循环阻力,提高射血分数和心输出量(通过Swan-Ganz导管测量),患者在尿量增加的同时,心率和动脉收缩压未发生显著变化<sup>[44]</sup>。在采用无创评估方法的研究中,患者被随机分配到T3治疗组和安慰剂组,经过3 d持续T3注射治疗后,心脏磁共振成像提示T3治疗组患者的每搏输



出量增加,这可能与舒张末期容量增加有关<sup>[47]</sup>。舒张末期容量的增加可视为对剩余心室充盈储备的募集,而这正是心力衰竭患者维持心输出量的重要代偿机制。

上述研究结果与轻度原发性甲减患者的研究结果一致<sup>[29]</sup>。在左心室功能正常的轻度原发性甲减患者中,甲状腺激素替代治疗后,每搏输出量、射血分数和心脏指数显著提高,而血压和心率无明显变化。重要的是,通过血压与心率的乘积评估心肌耗氧量的结果显示,T3 治疗在改善心脏功能的同时未增加心肌耗氧。这一改善心肌代谢的作用与 Hamilton 等<sup>[44]</sup>的研究结果一致,并通过间接测热法证实,T3 注射后并未增加机体的代谢需求。

此外,T3 替代治疗在改善心肌功能的同时,还伴随神经内分泌系统的去活化。患者血浆中的血管收缩剂(如去甲肾上腺素)和钠潴留剂(如醛固酮)水平显著降低,其拮抗剂 N 末端 B 型利钠肽原水平也相应下降。然而,目前尚不清楚这种神经内分泌系统的调整是 T3 改善心功能后的间接效应,还是 T3 的直接作用。此前研究表明,甲状腺激素通常增加而非减少儿茶酚胺类、B 型利钠肽和醛固酮的释放。无论机制如何,鉴于已有文献报道醛固酮拮抗剂和  $\beta$  受体阻滞剂可为心力衰竭患者带来临床获益(包括改善生存率、降低住院率、缓解症状和改善心脏功能),可以推测 T3 介导的神经内分泌去活化作用具有积极的临床意义。

五、甲状腺功能异常与动脉粥样硬化性心血管疾病

**推荐意见 8:** 甲亢和甲减均可导致心血管损害,但甲状腺功能异常引起的心血管改变具有一定的可逆性。因此,在动脉粥样硬化、冠心病、高血压、外周动脉疾病等患者中应加强甲状腺功能检测。对于此类患者,需早期诊断、及时纠正甲状腺功能异常,并定期监测甲状腺功能。

**推荐意见 9:** 对于原发性甲亢患者,建议积极纠正甲亢状态,以部分或完全逆转其导致的心血管改变。尽管亚临床甲亢的处理原则尚需更多证据支持,但现有研究显示,纠正亚临床甲亢状态可为心血管健康带来获益。

**推荐意见 10:** 对于合并甲减的冠心病、动脉粥样硬化及外周动脉疾病患者,甲状腺激素替代治疗是必要的,不仅有助于改善心血管状况,还能减缓动脉粥样硬化的进展。

**推荐意见 11:** 对于合并甲亢的冠心病患者,需

重点关注心律和心率控制,在甲亢充分控制前应定期进行普通心电图或动态心电图检查。建议使用  $\beta$  受体阻滞剂控制心率,以降低心肌氧耗并减少心绞痛发作。对于甲减合并冠心病患者,应警惕缓慢型心律失常的发生,必要时减少  $\beta$  受体阻滞剂等药物的使用。

**推荐意见 12:** 对于合并甲状腺功能异常的冠心病患者,应调整冠心病二级预防药物,特别是降脂治疗药物。甲亢患者因病情本身及抗甲状腺药物治疗,肝功能异常发生率较高,需及时调整他汀类药物的使用,必要时加用肝脏保护药物或更换降脂方案。合并甲减的冠心病患者,胆固醇水平总体呈升高趋势,应及时强化降胆固醇治疗以达到目标水平。

(一) 甲状腺功能异常与动脉粥样硬化的相关性

甲状腺功能与脂代谢和脂蛋白代谢密切相关。甲减常伴脂质代谢紊乱,主要表现为总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高,部分患者甘油三酯水平升高,而高密度脂蛋白胆固醇水平下降<sup>[48]</sup>,这种脂质代谢紊乱可能导致动脉内膜脂质浸润,促进动脉粥样硬化的发生和发展。内皮功能障碍也参与早期血管内皮损伤,是动脉粥样硬化发展的始动步骤,与心血管事件风险增加密切相关<sup>[2]</sup>。甲状腺功能异常可引起内皮功能障碍,进而导致或加重动脉粥样硬化。亚临床甲减状态下,TSH 水平升高可引发炎症反应、血管内皮损伤和脂质沉积,进而导致动脉粥样硬化和非酒精性脂肪肝等<sup>[49-50]</sup>。

在甲减患者中,甲状腺激素替代治疗可以有效逆转异常的 TC 和 LDL-C 水平。然而,亚临床甲减患者的甲状腺激素(如 L-T4)替代治疗仍存在争议<sup>[51-52]</sup>。2017 年的 TRUST 研究表明,在 65 岁以上的老年人群中,甲状腺激素替代治疗不能改变颈动脉斑块或动脉中膜厚度<sup>[53]</sup>。进一步研究提示,在各项全面指标检测中,甲状腺激素替代治疗对患有亚临床甲减的高龄老人并无明显获益。一项来自美国的荟萃分析显示,在 8 项有关甲状腺激素替代治疗的临床试验中,仅 3 项研究获得血脂降低方面的阳性结果,这可能与给药剂量、时间和疗程有关,仍需进一步研究<sup>[54]</sup>。对于亚临床甲减人群,寻找新的甲状腺替代治疗策略是下一步研究的关键方向<sup>[55]</sup>。



## (二)冠心病

甲状腺功能异常与冠心病密切相关。甲减与甲亢不仅能引起或加重冠心病,还能增加不良心血管事件的发生风险。甲状腺激素在提高心率和增强心肌收缩力方面发挥重要作用,而甲亢患者则可能因心肌需氧量增加和(或)冠状动脉痉挛而出现症状加重,进而引发血流动力学改变和心血管事件。多项人群队列研究结果表明,亚临床甲亢同样会增加冠心病事件的风险<sup>[51]</sup>。

国内外多项研究显示,甲减是冠心病的独立危险因素,它不仅促进冠心病的发生和发展,同时增加冠心病的患病率和死亡率<sup>[1, 56]</sup>。一项对 2 108 名健康受试者进行 20 年随访的研究显示,与甲状腺功能正常者相比,亚临床甲减患者发生冠心病的可能性更高。荟萃分析进一步揭示了年龄在亚临床甲减与冠心病关系中扮演重要角色<sup>[57]</sup>。当平均年龄 <60 岁时,亚临床甲减是冠心病的独立危险因素。此外,当冠心病进展为急性心肌梗死,许多患者的甲状腺激素水平会出现显著变化。在心肌梗死后的 72 h 内,部分患者的甲状腺激素水平急剧下降,即低 T3 综合征<sup>[58]</sup>。多项研究提示,低 T3 和高反三碘甲状腺原氨酸水平出现的时间与急性心肌梗死死亡率相关,是心肌梗死的独立预测因子。而心肌梗死后的 T3 水平也是晚期恢复的独立预测因子<sup>[57]</sup>。

在治疗方面,根据国际多项研究及指南的推荐,冠心病患者的心率控制目标以 55~60 次/min 为宜,且  $\beta$  受体阻滞剂被视为首选药物<sup>[59-60]</sup>。然而,相关研究未纳入甲状腺功能异常的患者,因此,对于冠心病合并甲状腺功能异常患者,其心率控制目标尚缺乏充分的研究证据支持。应用  $\beta$  受体阻滞剂可能是甲亢合并冠心病患者控制心率的一个可行选择。纠正冠心病合并甲亢或甲减患者的甲状腺激素水平是有益的,但由于伦理原因,尚缺乏相应的 RCT。同时,对于亚临床甲减和亚临床甲亢患者,给予甲状腺激素替代治疗后,其甲状腺功能恢复时间往往早于冠心病事件的发生。因此,关于甲状腺激素替代治疗是否真正获益的问题仍存在争议。另有相关研究表明,在接受经皮冠状动脉介入治疗的患者中,与甲状腺功能正常者相比,亚临床甲减和甲减患者的不良心血管事件发生率明显更高,而给予甲状腺激素替代治疗可以在一定程度上降低这些患者的不良心血管事件发生率<sup>[61]</sup>。相反,2020 年发表于 *Journal of the American Medical*

*Association* 杂志的一项 RCT 提示,对于亚临床甲减患者,给予甲状腺激素(如 L-T4)替代治疗并不能改善其左心室射血分数,但由于样本量较小,该研究结论具有一定局限性<sup>[62]</sup>。目前,针对冠心病患者进行甲状腺激素替代治疗尚需进一步的临床试验证据来支持,以制定出最佳的给药策略。

## (三)外周动脉疾病

甲亢与甲减均可导致内皮功能障碍,进而引起或加重动脉粥样硬化等疾病。研究表明,甲减或亚临床甲减患者的内皮依赖性血管舒张功能显著降低。多项 RCT 表明,对亚临床甲减患者给予 L-T4 替代治疗可改善内皮依赖性血管舒张功能。一项纳入 100 例亚临床甲减患者的随机双盲交叉试验显示,接受 L-T4 替代治疗后患者的肱动脉舒张血流增加<sup>[63]</sup>。另一项非随机临床试验评估了 14 例亚临床甲减患者在 6 个月 L-T4 替代治疗前后,乙酰胆碱输注后内皮依赖性血管舒张功能的反应情况,结果显示治疗后的内皮功能显著改善<sup>[64]</sup>。

甲减可加速动脉粥样硬化的进展。一项纳入 35 例甲减患者的研究表明,这些患者的颈动脉内中膜厚度及 TC 水平显著高于经年龄和性别匹配的对照组<sup>[65]</sup>。L-T4 替代治疗 1 年后,患者的 TSH 水平恢复正常,颈动脉内中膜厚度下降。这一发现提示,L-T4 替代治疗对甲减患者的外周动脉硬化具有积极的改善作用。

## 六、甲状腺功能异常与心血管疾病危险因素

### (一)对血脂的影响

**推荐意见 13:**对初诊高胆固醇血症或接受降胆固醇治疗过程中血脂控制不佳的患者,建议筛查甲状腺功能。对于合并临床甲减的高胆固醇血症患者,建议积极纠正甲减状态。对于合并亚临床甲减的高胆固醇血症患者,若优化降脂治疗后仍不能达到降脂靶目标,可考虑纠正亚临床甲减状态以辅助降脂治疗。

甲状腺功能异常与患者血脂水平异常密切相关<sup>[66]</sup>。多项国际研究显示,亚临床甲减患者接受 T4 替代治疗后的血脂和脂蛋白的变化趋势不一致<sup>[52, 67-68]</sup>。为了探讨这些研究间的异质性,Danese 等<sup>[69]</sup>早期开展了一项涵盖 13 项临床研究的荟萃分析,结果显示,甲状腺激素替代治疗后,患者的 TC 和 LDL-C 分别平均下降 0.21 和 0.26 mmol/L。基线 TC 水平超过 6.24 mmol/L 或明确甲减诊断的患者,在接受 L-T4 替代治疗后,TC 及 LDL-C 水平显著下降。相反,在基线 TC 水平低于 6.24 mmol/L 或轻度



甲减的患者中,治疗后未观察到显著获益<sup>[69]</sup>。一项只纳入 RCT 的荟萃分析显示,L-T4 替代治疗对亚临床甲减患者未表现出降低 TC 及 LDL-C 的治疗效应。进一步亚组分析显示,在血浆 LDL-C 水平高于 4.03 mmol/L 的人群中,L-T4 替代治疗可使 LDL-C 水平呈现下降趋势<sup>[70]</sup>。尽管已有一些临床研究证实,补充 L-T4 可能对亚临床甲减患者有一定的降脂作用,但仍需更多高质量临床证据的支持。

## (二)对血压的影响

**推荐意见 14:** 建议对高血压患者常规筛查甲状腺功能。对于合并甲亢的高血压患者,应积极纠正甲亢状态,同时在降压药物选择方面建议优先选择  $\beta$  受体阻滞剂,以减少甲亢引起的交感激活。对于合并临床甲减的高血压患者,在给予甲状腺激素替代治疗的过程中应注意其对血压和心率的影响,及时调整降压方案。长期合并亚临床甲减可能促进高血压及其靶器官损伤的出现,但甲状腺素替代治疗是否获益尚缺少证据支持。

甲亢和甲减均可引发血压异常。研究表明,甲亢导致血压变化的原因与其提高心输出量及降低外周血管阻力的效应有关<sup>[71-72]</sup>。甲状腺激素能提升几乎所有组织和器官的基础代谢率,进而对心输出量和全身血管阻力及血压产生影响。目前尚缺乏明确证据证明亚临床甲亢与血压的相关性。甲减及亚临床甲减与舒张期高血压及血管功能受损有关<sup>[1]</sup>,这是由于甲减状态下血管内皮功能受损,血管平滑肌舒张功能下降,导致外周血管阻力增加。在此情况下,L-T4 替代治疗可以逆转这些不良的变化<sup>[73]</sup>。流行病学研究显示,甲减患者的高血压患病率存在较大差异,但多数研究表明,甲减患者的高血压发病率上升。因此,应在甲状腺激素水平恢复正常之后再决定是否给予针对高血压的治疗。甲减相关的高血压通常表现为低肾素性高血压,其主要病理生理机制是外周血管阻力增加。另外,黏液性水肿与舒张压升高相关,而甲亢患者的过度治疗可能导致黏液性水肿和舒张压升高,但甲状腺激素水平恢复正常后,舒张压可恢复至正常。一项研究纳入 688 例持续性高血压患者,其中 3.6% 的患者伴有甲减。在接受适当的 T4 替代治疗后,患者的舒张压显著降低<sup>[74]</sup>。此外,Ferreira 等<sup>[75]</sup>的研究显示,随着 TSH 水平的增高,舒张压和心血管疾病风险均呈上升趋势。对于舒张期高血压患者,适当的 L-T4 替代治疗可能具有一定治疗价值。

## (三)对血糖的影响

**推荐意见 15:** 建议对糖尿病人群常规筛查甲状腺功能。对于甲状腺功能异常患者,建议早期进行糖尿病筛查。针对同时存在甲状腺功能异常和糖尿病的人群,建议同时启动针对甲状腺功能异常及糖尿病的治疗,以改善治疗效果。

多国大型流行病学研究结果一致表明,甲状腺功能异常(无论是甲亢还是甲减)在糖尿病人群中的发病率显著高于非糖尿病人群。一项大型队列研究显示,甲亢患者的糖尿病患病率相较非甲亢对照组更高,并且在 2 型糖尿病合并甲减的患者中,TSH 水平与糖化血红蛋白水平呈正相关<sup>[76-78]</sup>。欧洲一项前瞻性大型队列研究旨在评估甲状腺功能异常人群在长期随访中的共患病发生情况,结果显示,这部分人群新发糖尿病的风险显著增加<sup>[79]</sup>。上述研究结果均强调了甲状腺功能异常与糖尿病之间的密切关系。可能的作用机制主要包括:(1)胰岛素和甲状腺激素在调控糖脂代谢中具有协同作用;(2)炎症;(3)胰岛素抵抗<sup>[65, 80-81]</sup>。然而,尽管存在上述关联,但甲状腺功能异常与糖尿病之间是否存在直接的病因学联系目前尚无定论。在实际治疗中,对甲状腺功能异常合并糖尿病的患者分别给予相应药物治疗时,2 种疾病的转归可能会相互影响。日本一项小规模前瞻性临床研究显示,甲亢患者在接受抗甲状腺药物治疗后,其血糖水平下降<sup>[82]</sup>。同样地,糖尿病合并甲减患者接受二甲双胍治疗后,其 TSH 水平亦明显降低<sup>[83]</sup>。

## 七、甲状腺功能异常与心血管重症和心脏外科手术

**推荐意见 16:** 对于心血管重症(如急性心肌梗死、急性心力衰竭等)和接受心脏外科手术(如冠状动脉旁路移植术)的患者,需密切监测其甲状腺功能,对于伴发甲减者,需考虑予以甲状腺激素替代治疗。

### (一)心血管重症状态下的甲状腺功能调整

低 T3 综合征与心血管重症密切相关。低 T3 综合征是指血清 T3 水平降低,但临床上无甲状腺功能低下表现的非甲状腺疾病状态。低 T3 综合征和亚临床甲减是心力衰竭患者最常见的甲状腺功能异常。心力衰竭可导致 T3 水平下降的原因在于,缺氧会诱发心肌细胞发生炎症反应,炎症反应连同缺氧本身会降低心肌细胞中的脱碘酶活性,并随之降低血浆 T3 水平,进而使得细胞内 T3 的生物利用度降低。20%~30% 的心力衰竭患者会发生低



T3 综合征。研究表明,低 T3 综合征和亚临床甲减与心力衰竭患者较差的预后相关<sup>[84]</sup>。

此外,心肌梗死后也常出现甲状腺功能异常,其中以低 T3 综合征最为常见。15%~20% 的急性心肌梗死患者会出现低 T3 综合征,近 10% 的急性心肌梗死患者会出现亚临床甲减。急性心肌梗死后的甲状腺激素水平变化被视为适应性反应,有助于减少分解代谢,从而保存机体能量。然而,急性心肌梗死患者的甲状腺功能改变与临床状况恶化以及预后不佳相关。在左心室功能不全、大面积心肌梗死以及伴有强烈促炎症反应和应激反应的患者中,T3 水平下调更显著<sup>[85]</sup>。

## (二)心脏外科手术时的甲状腺功能异常

多项临床研究表明,因心脏手术接受体外循环的患者在术后往往面临严重且持久的甲状腺激素水平下降<sup>[86-87]</sup>。同时,冠状动脉旁路移植术后患者也常出现甲状腺激素降低,并且这种低甲状腺激素水平已被证实是手术患者预后不良及死亡的预测因子。而接受 T3 替代治疗可降低这些患者的死亡率。在心脏外科手术过程中,甲状腺激素水平的异常不仅会增加围术期并发症的风险,还会导致手术效果不佳<sup>[41]</sup>。

大规模前瞻性观察性研究提示,相较于甲状腺功能正常的心血管疾病患者,亚临床甲减患者的心血管死亡和全因死亡率明显更高<sup>[88]</sup>。这一发现强调了维持正常甲状腺功能对于机体全身及心血管稳态的重要性。另一项研究显示,心肌梗死后患者的 T3 水平与心肌梗死后 48 h 及 6 个月的左心室功能恢复情况密切相关,因此,T3 水平被视为左心室功能延迟恢复的独立预测因子。低 T3 综合征可导致全身血管阻力增加、舒张压升高和心肌收缩力降低,引起血清胆固醇水平升高及红细胞 2,3-二磷酸甘油酸降低<sup>[89]</sup>。在急性病毒性心肌炎患者中,合并低 T3 综合征可能增加急性病毒性心肌炎患者不良心血管事件的风险<sup>[90]</sup>。鉴于此,有研究建议在常规心力衰竭治疗的基础上,对心力衰竭患者加用小剂量甲状腺激素补充治疗,将有利于纠正心力衰竭,但目前尚缺乏大规模且有效的临床研究来充分证实这一治疗建议的有效性。随着人们对甲状腺激素对心力衰竭作用机制的深入理解,补充甲状腺激素或其类似物可能成为治疗心力衰竭的新手段。

八、甲状腺危象对心血管系统的影响与处理原则

## 推荐意见 17: 甲状腺危象对心血管系统影响

显著,可诱发高血压急症、急性心力衰竭和心律失常等。治疗时首选丙硫氧嘧啶和碘剂以控制甲状腺毒症,同时积极使用  $\beta$  受体阻滞剂控制甲状腺激素的交感激活作用,并密切监测电解质,及时积极纠正电解质紊乱。对于甲亢危象诱发的各类心律失常,禁用胺碘酮,应根据患者总体病情选择抗心律失常药物。

甲状腺危象是危及生命的内分泌急症,其本质是甲状腺毒症恶化,常由机体内甲状腺激素水平骤然升高引起<sup>[91]</sup>。与甲状腺毒症相比,甲状腺危象的症状更为严重,包括严重高热和大量出汗导致的液体流失。此外,甲状腺毒症患者还会出现心悸、气短、心动过速等心血管症状,以及全身多汗、烦躁,这些症状可能进一步恶化至谵妄或昏迷。同时,患者还可能伴有恶心、呕吐和腹泻,严重时甚至引发黄疸<sup>[92]</sup>。

甲状腺危象最常见的心血管症状表现有心悸、心动过速、运动不耐受、气短和脉压增宽,且这些症状极易转化为房性心律失常,并可能导致不同程度的心室功能不全及充血性心力衰竭<sup>[93]</sup>。甲状腺毒症不仅可能加剧已有的心脏疾病,还可能使心脏结构正常的个体出现心脏并发症。窦性心动过速是最普遍的心律失常类型,但老年人群、男性、瓣膜病和冠状动脉疾病患者更易出现房颤。由于心肌需氧量增加和冠状动脉痉挛,患者可能会出现类似心绞痛的胸痛。此外,持续的容量过载和心脏做功增加会导致左心室重量代偿性增加或肥厚。肺动脉压和右心室充盈压的增加则可能引发右心衰竭。长期的甲状腺激素水平过高导致的血流动力学紊乱,可能进一步发展为左心室功能障碍。充血性心力衰竭主要发生在患有缺血性、高血压性或酒精性心肌病等基础心脏病的患者中,代谢需求的增加会进一步损害已经受损的心肌。然而,大多数充血性心力衰竭是可逆的,并随着原发性甲亢和心力衰竭的治疗而得到改善。在极少数情况下,患者可能同时出现房颤和左心室功能障碍<sup>[94]</sup>。

甲状腺危象的治疗目标包括:控制甲状腺毒症、缓解全身症状和体征、处理器官特异性表现、识别并治疗诱因以及最终治愈甲状腺毒症<sup>[95]</sup>。甲状腺毒症的治疗方法有抗甲状腺药物、放射性碘治疗、甲状腺手术和症状控制药物。抗甲状腺药物是治疗甲状腺危象的基础<sup>[96]</sup>。最常用的抗甲状腺药物是硫脲类药物,如丙基硫氧嘧啶和甲硫咪唑。这些药物通过抑制甲状腺激素的合成来缓解甲状腺



毒症症状。丙基硫氧嘧啶还具有抑制外周甲状腺激素转化的能力,因此在急性甲状腺危象中更为有效。放射性碘治疗通常用于无法耐受药物治疗或手术的患者,但在急性甲状腺危象中不推荐使用,因为其疗效通常需要数周才能显现。放射性碘治疗主要用于格雷夫斯病和毒性结节,但治疗后患者可能会面临甲减的风险。甲状腺手术,尤其是甲状腺近全切除术或全切除术,是快速且有效的治疗手段,适用于对药物治疗无反应或有严重副作用的患者。然而,该方法具有侵入性强和费用昂贵的缺点,且患者在手术前需要确保甲状腺功能保持在正常状态。此外,手术可能导致永久性甲减和暂时性低钙血症,因此在决定手术前需仔细评估患者的具体情况。

#### 九、心血管系统用药对甲状腺功能的影响

**推荐意见 18:**对于显性的胺碘酮诱导的甲减(amiodarone-induced hypothyroidism, AIH)患者(血清 TSH>10 mU/L,低 FT4 水平),建议考虑 L-T4 替代治疗;而对于亚临床 AIH 患者(血清 TSH 水平介于参考值上限和 10 mU/L 之间,FT4 水平正常),尤其是老年患者,L-T4 替代治疗不是必须的,但应监测甲状腺功能。

**推荐意见 19:**胺碘酮诱导的甲状腺毒症(amiodarone-induced thyrotoxicosis, AIT)患者是否可以继续使用胺碘酮,尚无一致建议,相关证据亦不充足。建议基于患者的风险分级,并考虑个体差异,由心血管专科医师和内分泌专科医师共同决策。必要时可考虑采用其他药物替代胺碘酮治疗。

##### (一)胺碘酮对甲状腺功能的影响和用药建议

胺碘酮是苯并呋喃衍生物,广泛应用于心律失常的治疗。然而,其高碘含量可能导致甲状腺功能紊乱,包括 AIH 和 AIT<sup>[97]</sup>。AIH 的临床表现与原发性甲减相似,包括皮肤干燥、疲劳、精神迟缓和耐寒能力减弱。严重的甲减会引发危及生命的心律失常(如尖端扭转型室性心动过速)。部分 AIH 具有自限性,无需停用胺碘酮。对于 AIH 的治疗,首选 L-T4,且 L-T4 不会影响胺碘酮的抗心律失常效果。对于显性 AIH 患者(血清 TSH>10 mU/L,低 FT4 水平),建议考虑 L-T4 替代治疗。而对于亚临床 AIH 患者(血清 TSH 水平介于参考值上限和 10 mU/L 之间,FT4 水平正常),尤其是老年患者,L-T4 替代治疗不是必须的,但需定期监测甲状腺功能<sup>[98]</sup>。

AIT 由甲状腺自动调节机制失效所致,可分为

AIT1 和 AIT2 两种类型。AIT1 通常由碘诱导的甲亢引起,多见于潜在性结节性甲状腺肿或隐匿性格雷夫斯病患者;AIT2 则是破坏性甲状腺炎,多发生于功能基本正常的甲状腺中。对于 AIT1 的治疗,应采用抗甲状腺药物(甲巯咪唑或丙硫氧嘧啶)。当甲状腺功能恢复正常后,AIT1 患者应考虑接受甲状腺切除术或放射性碘治疗。相比之下,AIT2 通常具有自限性,但可能会加重潜在的心脏疾病风险,因此需要适当治疗,如口服糖皮质激素等。在甲状腺功能恢复后,AIT2 患者可以进行定期随访,通常无需进一步治疗。对于混合型或不确定型的 AIT 患者,可首先尝试甲巯咪唑或丙硫氧嘧啶治疗,若疗效不佳,再考虑添加糖皮质激素。若 AIT 患者的心脏功能出现迅速恶化,则可能需进行急诊甲状腺切除术<sup>[99]</sup>。

关于 AIT 患者是否应继续使用胺碘酮,目前尚无一致建议,且相关证据不足。因此,建议根据患者的风险分级,并考虑个体差异,由心血管专科医师和内分泌专科医师共同决策。

##### (二)合并心血管疾病的甲状腺功能异常患者应用碘对比剂的推荐

**推荐意见 20:**在冠状动脉造影及介入治疗前,应考虑患者是否存在甲状腺疾病,并告知患者可能出现的激素水平的变化及相应临床症状,术后需监测甲状腺功能。

**推荐意见 21:**对于活动性、未得到控制且临床症状明显的甲状腺功能异常疑似心脏疾病患者,应考虑择期行造影检查或介入治疗。对于病情危重需紧急冠状动脉造影检查的患者,可考虑使用无碘对比剂,以减少并发症的发生。

碘是人体必需的微量元素,人体每日用于甲状腺激素合成的碘量为 52  $\mu\text{g}$ ,世界卫生组织推荐成人每日碘摄入量大于 150  $\mu\text{g}$ 。1 次冠状动脉造影使用的碘对比剂中含碘总量为 15~30 g,其中游离碘量为 2 500~5 000  $\mu\text{g}$ ,相当于世界卫生组织推荐日摄入量的 16~33 倍。面对过量碘暴露,甲状腺会暂时减少甲状腺激素的合成,但这一临时保护机制的持续时间不超过 48 h,被称为急性 Wolff-Chaikoff 效应<sup>[1, 100]</sup>。急性 Wolff-Chaikoff 效应通常不会导致甲减,因为在碘超负荷 48 h 后,甲状腺会恢复甲状腺激素的合成能力,此现象被称为 Wolff-Chaikoff 效应逃逸。得益于甲状腺的正常代偿调节机制,急性碘超负荷不会对甲状腺功能产生长期影响。当 Wolff-Chaikoff 效应逃逸异常时,可能导致碘诱导的



甲减,这种情况多见于甲状腺功能正常但存在潜在甲状腺疾病的患者,如桥本甲状腺炎和甲状腺叶切除术后患者等<sup>[101]</sup>。

基于 2021 年欧洲甲状腺学会发布的含碘造影剂致甲状腺功能异常管理指南<sup>[102]</sup>,本共识针对合并潜在甲状腺功能异常的冠心病患者使用碘对比剂作出如下建议:在冠状动脉造影及介入治疗前,应考虑患者是否存在甲状腺疾病。术后需严密监测患者甲状腺功能,并向患者说明可能出现的激素水平变化以及相应的临床症状。对于甲状腺功能正常的患者,术后甲状腺功能的改变通常是暂时性的,无需治疗,但需持续监测。对于高危人群(如老年人、结节性甲状腺肿患者、自身免疫性甲状腺炎患者、高功能腺瘤患者、分化型甲状腺癌转移或复发患者、隐匿性格雷夫斯病患者),应严格监测其血液中 T<sub>4</sub> 和 TSH 水平。对于活动性、未得到控制且临床症状明显的甲状腺功能异常疑似心脏病患者,应考虑择期行造影检查或介入治疗。对于病情危重需紧急冠状动脉造影检查的患者,可考虑使用无碘对比剂,以降低并发症的风险。

## 总 结

甲状腺激素对心血管系统具有显著的调节作用,既表现出积极作用,也存在潜在负面效应。在心血管系统中,甲状腺激素可增强心肌收缩力并促进血管扩张和血管生成,这些效应使甲状腺激素在心力衰竭的治疗中展现出潜在的积极作用。然而,甲状腺激素同时也会提高心率和能量代谢,这可能增加心脏负荷并导致代谢紊乱。

对于心血管疾病高危人群,甲状腺激素替代治疗在预防心力衰竭方面可能发挥关键作用,但其确切的作用机制和临床效果仍需进一步研究。同时,甲状腺激素在心血管疾病患者中的管理策略及其对心血管结局的影响也需更多证据支持。

在进一步推进个性化甲状腺疾病管理的过程中,理想的治疗时机应基于个体甲状腺激素水平,并同时考虑患者的整体特征和个体化需求。具体的临床管理建议包括:(1)心律失常的管理:对于甲亢引起的快速型心律失常,建议使用抗甲状腺药物和 $\beta$ 受体阻滞剂。对于甲减引起的心律失常,则优先选择甲状腺激素替代治疗;(2)心力衰竭的管理:在心力衰竭患者中,甲状腺功能异常的管理尤为重要。虽然补充甲状腺激素可改善患者心功能,但需

避免超生理剂量,以防止心脏负荷的增加;(3)动脉粥样硬化的管理:甲状腺功能异常会导致脂质代谢紊乱和内皮功能障碍,需通过调节甲状腺激素水平来管理这些风险;(4)血脂、血压和血糖的管理:甲状腺功能异常与血脂、血压和血糖水平密切相关。对甲状腺功能异常患者,应密切监测这些指标,并根据个体情况制定治疗策略;(5)心血管重症和心脏外科手术患者的管理:在心血管重症和心脏外科手术患者中,需密切监测甲状腺功能,必要时予以甲状腺激素替代治疗。

综上,本共识结合了最新的国内外指南与共识,制定了针对心血管疾病合并甲状腺功能异常患者的风险评估和个性化治疗建议,强调定期监测甲状腺功能在心血管疾病治疗过程中的重要性,旨在为临床医生提供明确的治疗指导,提高临床实践的规范性和一致性,从而改善患者预后。

**执笔专家:**关海霞(广东省人民医院),王文尧(北京大学第三医院),郑一天(北京大学第三医院)

**专家组成员(按姓氏笔画排序):**刘东方(重庆医科大学附属第二医院),刘晨(中山大学附属第一医院),李永乐(天津医科大学总医院),朱丽华(武汉大学人民医院),闫承慧(解放军北部战区总医院),吕朝晖(解放军总医院),张海清(山东省立医院),陈刚(福建省立医院),折剑青(西安交通大学第一附属医院),杨晓蕾(大连医科大学附属第一医院),杨艳敏(中国医学科学院阜外医院),郑昭芬(湖南省人民医院),武晓泓(浙江省人民医院),单忠艳(中国医科大学附属第一医院),郭远林(中国医学科学院阜外医院),赵家军(山东第一医科大学附属省立医院),唐熠达(北京大学第三医院),徐标(南京鼓楼医院),陶贵周(大连医科大学附属第一医院),校蕾(西安交通大学医学部),高莹(北京大学第一医院),崔丽艳(北京大学第三医院),曾天舒(华中科技大学附属协和医院),程敬琦(北京协和医院),黎励文(广东省人民医院)

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system[J]. N Engl J Med, 2001, 344(7): 501-509. DOI: 10.1056/NEJM200102153440707.
- [2] Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction[J]. Endocr Rev, 2008, 29(1): 76-131. DOI: 10.1210/er.2006-0043.
- [3] Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management[J]. JAMA, 2004, 291(2): 228-238. DOI: 10.1001/jama.291.2.228.
- [4] Fliers E, Bianco AC, Langouche L, et al. Thyroid function



- in critically ill patients[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(10): 816-825. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00225-9.
- [5] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1343-1421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
- [6] Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism[J]. *Eur Thyroid J*, 2013, 2(4): 215-228. DOI: 10.1159/000356507.
- [7] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): national health and nutrition examination survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(2): 489-499. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8182.
- [8] Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995, 43(1): 55-68. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x.
- [9] Zhang F, Teng D, Tong N, et al. Gender-specific associations between metabolic disorders and thyroid nodules: a cross-sectional population-based study from China[J]. *Thyroid*, 2022, 32(5): 571-580. DOI: 10.1089/thy.2021.0686.
- [10] Song B, Lu C, Teng D, et al. Association between different metabolic phenotypes of obesity and thyroid disorders among Chinese adults: a nationwide cross-sectional study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1158013. DOI: 10.3389/fendo.2023.1158013.
- [11] Jabbar A, Ingole L, Thomas H, et al. Prevalence, predictors and outcomes of thyroid dysfunction in patients with acute myocardial infarction: the ThyAMI-1 study[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(6): 1209-1218. DOI: 10.1007/s40618-020-01408-0.
- [12] Mohamud MA, Ibrahim IG, Ahmed SA, et al. Prevalence of thyroid dysfunction among patients with heart failure at a tertiary hospital in Mogadishu, Somalia[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 6335-6339. DOI: 10.2147/IJGM.S371697.
- [13] Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, et al. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3): 923-931. DOI: 10.1210/jc.2013-2409.
- [14] Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, et al. National health and nutrition examination survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(11): 4236-4240. DOI: 10.1210/jc.2007-0287.
- [15] Thienpont LM, Van Uytendaele K, De Grande L, et al. Harmonization of serum thyroid-stimulating hormone measurements paves the way for the adoption of a more uniform reference interval[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(7): 1248-1260. DOI: 10.1373/clinchem.2016.269456.
- [16] Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart[J]. *Circulation*, 2007, 116(15): 1725-1735. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326.
- [17] Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart[J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(5): 704-728. DOI: 10.1210/er.2003-0033.
- [18] Shohet RV, Kisanuki YY, Zhao XS, et al. Mice with cardiomyocyte-specific disruption of the endothelin-1 gene are resistant to hyperthyroid cardiac hypertrophy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(7): 2088-2093. DOI: 10.1073/pnas.0307159101.
- [19] Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons[J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(19): 1249-1252. DOI: 10.1056/NEJM199411103311901.
- [20] Kostopoulos G, Effraimidis G. Epidemiology, prognosis, and challenges in the management of hyperthyroidism-related atrial fibrillation[J]. *Eur Thyroid J*, 2024, 13(2): e230254. DOI: 10.1530/ETJ-23-0254.
- [21] Auer J, Scheibner P, Mische T, et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation[J]. *Am Heart J*, 2001, 142(5): 838-842. DOI: 10.1067/mhj.2001.119370.
- [22] 徐予, 国杨, 王文尧, 等. 甲状腺功能异常与稳定性心绞痛患者心房颤动的发生相关[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(5): 374-378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.05.005.
- [23] Gorenek B, Boriani G, Dan GA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*, 2018, 20(6): 895-896. DOI: 10.1093/europace/euy051.
- [24] Wongcharoen W, Lin YJ, Chang SL, et al. History of hyperthyroidism and long-term outcome of catheter ablation of drug-refractory atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(9): 1956-1962. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.06.004.
- [25] Aryaputra AB, Bagaswoto HP. A rare case of ventricular standstill and high-grade AV block in patient with thyrotoxicosis[J]. *Indonesian Journal of Cardiology*, 2022, 43: 159-167.
- [26] Przybojewski JZ, Knott-Craig CJ. Hyperkalaemic complete heart block. A report of 2 unique cases and a review of the literature[J]. *S Afr Med J*, 1983, 63(11): 413-420.
- [27] Osman F, Ayuk J, Dale J, et al. Thyrotoxicosis with heart block[J]. *J R Soc Med*, 2001, 94(7): 346-348. DOI: 10.1177/014107680109400708.
- [28] Biondi B, Kahaly GJ. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(8): 431-443. DOI: 10.1038/nrendo.2010.105.
- [29] Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(11): 904-914. DOI: 10.7326/0003-4819-137-11-200212030-00011.
- [30] Debmalha S, Saumitra R, Singh MH. Interplay between cardiovascular and thyroid dysfunctions: a review of clinical implications and management strategies[J]. *Endocr Regul*, 2022, 56(4): 311-328. DOI: 10.2478/enr-2022-0033.
- [31] Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system[J]. *Recent Prog*



- Horm Res, 2004, 59: 31-50. DOI: 10.1210/rp.59.1.31.
- [32] Dillmann W. Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling[J]. Heart Fail Rev, 2010, 15(2): 125-132. DOI: 10.1007/s10741-008-9125-7.
- [33] Zhang K, Tang YD, Zhang Y, et al. Comparison of therapeutic triiodothyronine versus metoprolol in the treatment of myocardial infarction in rats[J]. Thyroid, 2018, 28(6): 799-810. DOI: 10.1089/thy.2017.0544.
- [34] 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. DOI: 10.3390/biomedicines11030975.
- [35] Kathju S, Gallo PH, Satish L. Scarless integumentary wound healing in the mammalian fetus: molecular basis and therapeutic implications[J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2012, 96(3): 223-236. DOI: 10.1002/bdrc.21015.
- [36] Saad M, Lacoste AG, Balar P, et al. The subclinical hypothyroid state might predict 30-day readmission in patients admitted with acute heart failure syndrome and reduced left ventricular ejection fraction[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2020, 14: 1753944720977742. DOI: 10.1177/1753944720977742.
- [37] Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study[J]. Arch Intern Med, 2004, 164(15): 1675-1678. DOI: 10.1001/archinte.164.15.1675.
- [38] Baptista A, Costa RP, Ferreira C, et al. Pulmonary hypertension, heart failure and hyperthyroidism: a case report[J]. Rev Port Cardiol, 2013, 32(3): 253-256. DOI: 10.1016/j.repc.2012.12.005.
- [39] Ruiz-Pacheco MG, Hernández I, Hernández-Estrella G, et al. Severity of fatigue and its relationship with TSH before and after levothyroxine replacement therapy in patients with primary hypothyroidism[J]. Biomedicines, 2023, 11(3): 811. DOI: 10.3390/biomedicines11030811.
- [40] Bacova BS, Andelova K, Sykora M, et al. Does myocardial atrophy represent anti-arrhythmic phenotype? [J]. Biomedicines, 2022, 10(11): 2819. DOI: 10.3390/biomedicines10112819.
- [41] Moruzzi P, Doria E, Agostoni PG. Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Am J Med, 1996, 101(5): 461-467. DOI: 10.1016/s0002-9343(96)00281-1.
- [42] Malik FS, Mehra MR, Uber PA, et al. Intravenous thyroid hormone supplementation in heart failure with cardiogenic shock[J]. J Card Fail, 1999, 5(1): 31-37. DOI: 10.1016/s1071-9164(99)90022-2.
- [43] Wang W, Zhang X, Gao J, et al. Effects of levothyroxine in subclinical hypothyroidism and heart failure with reduced ejection fraction: an open-label randomized trial [J]. Cell Rep Med, 2024, 5(4): 101473. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101473.
- [44] Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, et al. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure[J]. Am J Cardiol, 1998, 81(4): 443-447. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00950-8.
- [45] 金顺姬, 金香实, 张弘子, 等. 原发性甲状腺功能减退症经左旋甲状腺激素替代治疗后的心肌酶变化[J]. 中国实用医药, 2012, 7(25): 34-35. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2012.25.019.
- [46] 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. DOI: 10.2174/1871530319666191119112950.
- [47] Pingitore A, Galli E, Barison A, et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(4): 1351-1358. DOI: 10.1210/jc.2007-2210.
- [48] Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism[J]. Med Clin North Am, 2012, 96(2): 269-281. DOI: 10.1016/j.mcna.2012.01.012.
- [49] Yang C, Lu M, Chen W, et al. Thyrotropin aggravates atherosclerosis by promoting macrophage inflammation in plaques[J]. J Exp Med, 2019, 216(5): 1182-1198. DOI: 10.1084/jem.20181473.
- [50] Yan F, Wang Q, Lu M, et al. Thyrotropin increases hepatic triglyceride content through upregulation of SREBP-1c activity[J]. J Hepatol, 2014, 61(6): 1358-1364. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.037.
- [51] Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, et al. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham survey cohort[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(4): 1734-1740. DOI: 10.1210/jc.2009-1749.
- [52] Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(21): 2460-2466. DOI: 10.1001/archinte.165.21.2460.
- [53] Hannah-Shmouni F, Soldin SJ. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. N Engl J Med, 2017, 377(14): e20. DOI: 10.1056/NEJMc1709989.
- [54] Feller M, Snel M, Moutzouri E, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2018, 320(13): 1349-1359. DOI: 10.1001/jama.2018.13770.
- [55] Cappola AR, Desai AS, Medici M, et al. Thyroid and cardiovascular disease: research agenda for enhancing knowledge, prevention, and treatment[J]. Thyroid, 2019, 29(6): 760-777. DOI: 10.1089/thy.2018.0416.
- [56] Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(7): 3365-3370. DOI: 10.1210/jc.2003-031089.
- [57] Ochs N, Auer R, Bauer DC, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality[J]. Ann Intern Med, 2008, 148(11): 832-845. DOI: 10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00225.
- [58] Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease[J]. Circulation, 2003, 107(5): 708-713. DOI: 10.1161/01.cir.0000048124.64204.3f.
- [59] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2020, 41(3): 407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- [60] Palatini P, Faria-Neto JR, Santos RD. The clinical value of  $\beta$ -blockers in patients with stable angina[J]. Curr Med Res Opin, 2024, 40(sup1): 33-41. DOI: 10.1080/03007995.



- 2024.2317443.
- [61] Wang W, Wang S, Zhang K, et al. Hypothyroidism is associated with clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: subgroup analysis of China PEACE study[J]. *Endocrine*, 2021, 74(1): 128-137. DOI: 10.1007/s12020-021-02742-w.
  - [62] Jabbar A, Ingoe L, Junejo S, et al. Effect of levothyroxine on left ventricular ejection fraction in patients with subclinical hypothyroidism and acute myocardial infarction: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(3): 249-258. DOI: 10.1001/jama.2020.9389.
  - [63] Monzani F, Caraccio N, Kozàkowà M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5): 2099-2106. DOI: 10.1210/jc.2003-031669.
  - [64] Taddei S, Caraccio N, Virdis A, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8): 3731-3737. DOI: 10.1210/jc.2003-030039.
  - [65] Díez JJ, Hernanz A, Medina S, et al. Serum concentrations of tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and soluble TNF- $\alpha$  receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 57(4): 515-521. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01629.x.
  - [66] Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(6): 2438-2444. DOI: 10.1210/jc.2003-030398.
  - [67] Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, et al. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(14): 1533-1538. DOI: 10.1001/archinte.167.14.1533.
  - [68] Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The cardiovascular health study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(14): 1152-1159. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.009.
  - [69] Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(9): 2993-3001. DOI: 10.1210/jcem.85.9.6841.
  - [70] Villar HC, Saconato H, Valente O, et al. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 2007(3): CD003419. DOI: 10.1002/14651858.CD003419.pub2.
  - [71] Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2003, 5(6): 513-520. DOI: 10.1007/s11906-003-0060-7.
  - [72] Ching GW, Franklyn JA, Stallard TJ, et al. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis[J]. *Heart*, 1996, 75(4): 363-368. DOI: 10.1136/hrt.75.4.363.
  - [73] Asvold BO, Bjørø T, Nilsen TI, et al. Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(3): 841-845. DOI: 10.1210/jc.2006-2208.
  - [74] Streeten DH, Anderson GH Jr, Howland T, et al. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension[J]. *Hypertension*, 1988, 11(1): 78-83. DOI: 10.1161/01.hyp.11.1.78.
  - [75] Ferreira MM, Teixeira Pde F, Mansur VA, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive patients with subclinical hypothyroidism[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2010, 94(6): 806-812. DOI: 10.1590/s0066-782x2010005000040.
  - [76] Uppal V, Vij C, Bedi GK, et al. Thyroid disorders in patients of type 2 diabetes mellitus[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2013, 28(4): 336-341. DOI: 10.1007/s12291-012-0293-9.
  - [77] Velija-Asimi Z, Karamehic J. The effects of treatment of subclinical hypothyroidism on metabolic control and hyperinsulinemia[J]. *Med Arh*, 2007, 61(1):20-21.
  - [78] Zhao W, Zeng H, Zhang X, et al. A high thyroid stimulating hormone level is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 115: 122-129. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.01.018.
  - [79] Thvilum M, Brandt F, Almind D, et al. Type and extent of somatic morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism. a nationwide register study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75789. DOI: 10.1371/journal.pone.0075789.
  - [80] Kim SR, Tull ES, Talbott EO, et al. A hypothesis of synergism: the interrelationship of T3 and insulin to disturbances in metabolic homeostasis[J]. *Med Hypotheses*, 2002, 59(6): 660-666. DOI: 10.1016/s0306-9877(2)00211-6.
  - [81] Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 163(4): 625-630. DOI: 10.1530/EJE-10-0246.
  - [82] Komiya I, Yamada T, Sato A, et al. Effects of antithyroid drug therapy on blood glucose, serum insulin, and insulin binding to red blood cells in hyperthyroid patients of different ages[J]. *Diabetes Care*, 1985, 8(2): 161-168. DOI: 10.2337/diacare.8.2.161.
  - [83] Lupoli R, Di Minno A, Tortora A, et al. Effects of treatment with metformin on TSH levels: a meta-analysis of literature studies[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1): E143-148. DOI: 10.1210/jc.2013-2965.
  - [84] Iervasi G, Molinaro S, Landi P, et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(14): 1526-1532. DOI: 10.1001/archinte.167.14.1526.
  - [85] Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(2): 329-334. DOI: 10.1210/jcem.82.2.3745.
  - [86] Zhao L, Song F, Mu M, et al. The discussion of the relationship between cardiopulmonary bypass and postoperative thyroid function changes in pediatric congenital heart disease, and the analysis of oral thyroid hormone therapy and cardiac prognosis[J]. *Perfusion*, 2024: 2676591241298200. DOI: 10.1177/02676591241298200.
  - [87] Reinhardt W, Mockler V, Jockenhövel F, et al. Influence of coronary artery bypass surgery on thyroid hormone parameters[J]. *Horm Res*, 1997, 47(1): 1-8. DOI: 10.1159/000185253.
  - [88] Novitzky D, Cooper DKC. Thyroid hormone treatment in



- heart surgery and heart transplantation[M]//Iervasi G, Pingitore A, Gerdes A, et al. Thyroid and Heart. Springer, 2020: 409-436.
- [89] Gao S, Ma W, Huang S, et al. Impact of low triiodothyronine syndrome on long-term outcomes in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries[J]. Ann Med, 2021, 53(1): 741-749. DOI: 10.1080/07853890.2021.1931428.
- [90] 赵妍, 王文尧, 田间, 等. 合并低三碘甲状腺原氨酸综合征对急性病毒性心肌炎患者不良心血管事件的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(6): 447-451. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.06.005
- [91] Elmenyar E, Aoun S, Al Saadi Z, et al. Data analysis and systematic scoping review on the pathogenesis and modalities of treatment of thyroid storm complicated with myocardial involvement and shock[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(19): 3028. DOI: 10.3390/diagnostics13193028.
- [92] Akamizu T. Thyroid storm: a Japanese perspective[J]. Thyroid, 2018, 28(1): 32-40. DOI: 10.1089/thy.2017.0243.
- [93] Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2006, 35(4): 663-686, vii. DOI: 10.1016/j.ecl.2006.09.008.
- [94] De Almeida R, McCalmon S, Cabandugama PK. Clinical review and update on the management of thyroid storm [J]. Mo Med, 2022, 119(4): 366-371.
- [95] Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists[J]. Thyroid, 2011, 21(6): 593-646. DOI: 10.1089/thy.2010.0417.
- [96] Andersen SL, Andersen S. Antithyroid drugs and birth defects[J]. Thyroid Res, 2020, 13: 11. DOI: 10.1186/s13044-020-00085-8.
- [97] Seminara SB, Daniels GH. Amiodarone and the thyroid[J]. Endocr Pract, 1998, 4(1): 48-57. DOI: 10.4158/EP4.1.48.
- [98] Souza L, Campagnolo MT, Martins L, et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis-literature review & clinical update[J]. Arq Bras Cardiol, 2021, 117(5): 1038-1044. DOI: 10.36660/abc.20190757.
- [99] Moazezi T, Koh CK. The use of plasmapheresis in a severe case of amiodarone-induced thyrotoxicosis[J]. JCEM Case Rep, 2023, 1(6): luad123. DOI: 10.1210/jcemcr/luad123.
- [100] Whittingham S, Mackay IR. Autoantibodies in patients with thyrotoxicosis in an endemic goitre area after iodation of bread[J]. Lancet, 1970, 1(7645): 520. DOI: 10.1016/s0140-6736(70)91602-8.
- [101] Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(6): 2529-2535. DOI: 10.1210/jc.2010-0180.
- [102] Bednarczuk T, Brix TH, Schima W, et al. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the management of iodine-based contrast media-induced thyroid dysfunction [J]. Eur Thyroid J, 2021, 10(4): 269-284. DOI: 10.1159/000517175.

·读者·作者·编者·

## 关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和Email地址注册账号,这些账号的投稿IP地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离,涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端,我们已将排查到的稿件信息通报各编辑部,杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理,相关稿件一律做退稿处理。

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,请广大读者和作者务必提高认识,规范行为,以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

中华医学会杂志社

