

类风湿关节炎合并甲状腺功能异常:心血管潜在的危险因素

何杰¹ 唐建辉² 黄长久² 张川² 刘玲玉² 汪汉³

(1. 金堂县第二人民医院心血管科, 四川 成都 610404; 2. 金堂县第二人民医院内分泌科, 四川 成都 610404;

3. 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】 类风湿关节炎是一种常见的全身性免疫功能失调的结缔组织病, 甲状腺功能失调也是临床常见疾病, 其中自身免疫性甲状腺疾病是导致甲状腺功能异常的主要原因之一。目前关于系统性红斑狼疮等自身免疫病伴发甲状腺功能异常的相关研究较多, 关于类风湿关节炎与甲状腺疾病之间关系的研究虽有不少报道, 但角度不一, 缺乏一个明确的结论。现通过研究类风湿关节炎合并甲状腺疾病的流行病学, 探索两种疾病的可能共同诱因、临床联系及对心血管的影响。

【关键词】 类风湿关节炎; 甲状腺疾病; 自身免疫病; 心血管风险

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.05.018

Thyroid Dysfunction in Rheumatoid Arthritis: A Potential Cardiovascular Risk Factor

HE Jie¹, TANG Jianhui², HUANG Changjiu², ZHANG Chuan², LIU Lingyu², WANG Han³

(1. Department of Cardiology, The Second People's Hospital of Jintang County, Chengdu 610404, Sichuan, China;

2. Department of Endocrinology, The Second People's Hospital of Jintang County, Chengdu 610404, Sichuan, China;

3. Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Rheumatoid arthritis is a common connective tissue disease with systemic immune dysfunction. Thyroid dysfunction is a common clinical disease, among which autoimmune thyroid disease is one of the main causes of abnormal thyroid function. At present, there are many related studies on thyroid dysfunction associated with autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus. Although there are many reports on the relationship between rheumatoid arthritis and thyroid disease, there are different angles and lack of a clear conclusion. By studying the epidemiology of rheumatoid arthritis complicated with thyroid disease, this paper explores the possible common inducement, clinical connection and cardiovascular impact of the two diseases.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; Thyroid disease; Autoimmune disease; Cardiovascular risk

甲状腺功能异常包括临床/亚临床甲状腺功能亢进(甲亢)以及临床/亚临床甲状腺功能减退(甲减), 与心血管疾病密切相关。目前甲状腺功能异常已成为世界性常见疾病。流行病学研究^[1]发现, 美国亚临床甲减的患病率为 4.3%, 临床甲减患病率为 0.3%, 2010 年中国 10 个城市甲状腺疾病患病率调查结果显示亚临床甲减患病率为 16.7%, 临床甲减患病率为 1.1%^[2]。甲亢、亚临床甲亢和毒性弥漫性甲状腺肿(graves disease, GD)的患病率分别为 0.89%、0.72% 和 0.61%^[3]。其中自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)包括自身免疫性甲状腺炎和 GD 等, 是导致甲状腺功能异常最主要原因

之一。

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性关节炎为主要表现的全身性自身免疫病, 主要表现为以双手和腕关节等小关节受累为主的对称和持续性多关节炎, 其发病机制与遗传和环境因素之间的相互作用相关^[4]。RA 严重影响患者的生活质量, 致残率及病死率高, 预后较差。心血管疾病是 RA 患者死亡的主要原因之一, 在 RA 患者的死亡原因中, 心源性约占 50% 的比例。而甲亢/甲减在心血管疾病中扮演重要角色^[5-6], 可直接导致心律失常、心脏增大甚至心力衰竭(心衰), 加快 RA 患者的死亡进程。

有文献^[7]指出 AITD 与自身免疫性结缔组织病的

发病机制有相同的可能,目前已揭示了甲状腺疾病与其他自身免疫病如系统性红斑狼疮和干燥综合征等疾病之间的关联,但 AITD 与 RA 的发病机制及互相影响尚不完全清楚,因此本文主要探讨 RA 与甲状腺功能异常二者之间的关系,阐述这两种疾病的流行病学、可能的共同发病原因、发病机制及二者的临床联系对心血管的影响。

1 RA 与甲状腺功能异常的流行病学情况

1.1 RA 与 AITD 的流行病学

RA 与 AITD 这两种疾病都是全身免疫性疾病,发病可能与遗传和环境等有共同关系,可能存在共同的自身免疫性病因。人口研究^[8]证实在 RA 患者中 AITD 的患病率增加,反之亦然,与普通人群相比,AITD 患者中 RA 的患病率增加了 1~3 倍,RA 患者中 AITD 的患病率增加了 1~6 倍。研究者们^[9]推测自身免疫病往往由于共同的免疫耐受缺陷而在同一患者和家庭中聚集。亦有国外相关文献^[7]提示,RA 患者合并 AITD 的发生率较普通人群高,抗甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibodies, anti-TGAb)阳性与 RA 呈正相关($OR = 2.81, 95\% CI 2.16 \sim 2.65, P < 0.05$),抗甲状腺过氧化物酶自身抗体(anti-thyroid peroxidase autoantibody, anti-TPOAb)阳性与 RA 亦呈正相关($OR = 1.99, 95\% CI 1.30 \sim 3.05, P < 0.05$)。以上研究可得知 RA 与 AITD 发病具有一定的关联性。

1.2 RA 与甲减的流行病学

在欧洲进行的研究表明,RA 患者合并甲减的患病率从匈牙利的 4.9% 到斯洛伐克的 27.0%。在北美的分析中,甲减的患病率为 2.1%~9.8%,但 RA 患者与非 RA 患者的甲减之间无显著差异^[10]。Mahagna 等^[11]观察到,RA 女性患者临床甲减的患病率是普通人群女性患者的 3 倍。在亚洲人群中,RA 患者并发甲减的患病率从印度的 5.1%^[12]到中国的 32.3%^[13]。各地区结论虽有不同,但总体来看,RA 与甲减呈一定的正相关。

1.3 RA 与甲亢的流行病学

欧洲研究表明,有 1.0%~1.6% 的 RA 患者合并 GD,普通人群的 GD 患病率为 1.2%~1.6%,二者不具有明显差异。Boelaert 等^[14]报告显示在英国,RA 患者 GD 的患病率为 4.24%,高于普通人群患病率。在北美,RA 患者 GD 的患病率为 0.60%~0.84%^[15],与普通人群患病率相似。在中国最近进行的一项研究中,健康对照组甲亢患者占 0.7%,而 RA 患者合并甲亢占 6.2%。以上研究结论存在冲突,可能与样本量、诊断方法、地理和饮食等有关,目前 RA 与甲亢的流行病学尚无确切的结论。

1.4 甲状腺功能异常与风湿病聚集现象

自身免疫性甲状腺炎与多种风湿表现有关,在过去,这些表现大多归因于潜在的甲状腺功能障碍,尤其是甲减表现出的肢体无力以及僵硬,但不能解释即使未发生甲减,AITD 患者也可能有多种风湿表现^[16]。而自身免疫病的共同机制似乎可解释,因自身免疫病通常具有相似的病理通路,疾病可能存在聚集现象。英国的一项大样本量研究^[14]显示($n = 3\ 286$),RA 是与 AITD 相关的第一个自身免疫病,出现在 3.50% 的 GD 患者和 4.24% 的桥本甲状腺炎患者中。一项意大利前瞻性研究^[17]调查了 3 209 例 GD 患者中其他自身免疫病的患病率,发现 RA 是第三大最常见的自身免疫病。虽然目前缺少甲状腺功能异常患者合并结缔组织病的确切研究,但诸多证据表明甲状腺功能异常伴随风湿病的表现。

综上,虽然 RA 和甲状腺功能障碍之间的流行病学几十年来有相关的研究,但仍缺乏一个明确的结论。一部分学者认为 RA 患者更容易合并甲状腺功能异常,另一部分学者则认为系统性免疫紊乱很少并发器官特异性自身免疫紊乱,RA 并发甲状腺疾病的发病率虽然高于健康人群,但二者差异无统计学意义^[18]。这种高度差异性可由几个因素解释。首先,AITD 的诊断标准未统一;其次,在这些研究中人群、饮食以及背景不同。此外,对于甲减的定义,促甲状腺激素水平的正常上限仍无共识。根据众多临床研究结果,目前以 RA 患者更容易合并 AITD 或甲减的观点为主。

2 AITD 与 RA 的共同诱因、免疫异常及发病机制

2.1 共同诱因

遗传学证实的阳性家族史会增加 AITD 和 RA 的风险,几个基因位点已被认为与 RA 和 AITD 的易感性有关,比如 HLA-DR 基因的一些等位基因可促进抗原反应;HLA-DRB1-ARG74(在 $\beta 74$ 位置含有精氨酸的人类白细胞抗原 DR)和 anti-TGAb 是 AITD 发病的共有易感基因^[19];HLA-DRB1 已被证明是 RA 主要的易感基因^[20]。其次,性别差异也是一个重要因素,RA 和 AITD 在女性比在男性中更常见,在 RA 和 GD 患者中观察到两种疾病在怀孕期间都会有所改善,尤其是在孕晚期,此时雌激素和黄体酮浓度最高,而分娩后疾病活动的爆发明显,推测性激素可能在这种性别差异中发挥重要作用。第三是环境因素,关于当前吸烟与 RA 风险之间的关联存在许多证据^[21]。其他的如维生素 D 水平与 RA 或 AITD 之间关联也被发现。

2.2 免疫异常

根据目前的诊断学得知,anti-TPOAb 和 anti-TGAb

被认为是诊断 AITD 的主要指标,它们与特异性靶抗原结合后沉积在甲状腺组织中,引起 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞浸润并激活杀伤细胞,破坏甲状腺组织,从而导致甲状腺功能异常,导致疾病的发生。RA 也有类似的免疫失调,类风湿因子、抗修饰蛋白抗体和抗瓜氨酸化蛋白抗体等各种修饰的抗体以及 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞进入滑膜^[22],在 RA 的发病过程中发挥重要作用。免疫异常导致炎症因子的释放在两种疾病的发病过程中起重要作用,RA 与 AITD 共属于免疫性疾病,目前猜测可能含有某些相似的抗原而促使自身抗体的形成。已有研究发现 RA 与甲状腺功能异常有共同的炎症介导性细胞因子如白介素-1、白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的参与^[23],当 RA 患者上述炎症因子被释放后作用于甲状腺组织而易发生甲状腺功能异常。

2.3 发病机制

RA 与 AITD 完整的发病机制目前暂不明确,但 RA 和 AITD 作为自身免疫病,病因复杂,均涉及遗传和环境因素。目前共识认为,自身免疫病是遗传易感性与环境因素之间的相互作用导致耐受性下降和疾病发展的后果。一些研究人员发现,在 RA 和 AITD 中,由于甲状腺功能障碍主要由 AITD 引起,AITD 共同的特征是血清存在针对甲状腺的自身抗体,最后造成甲状腺激素合成和分泌障碍。此疾病常伴有其他器官和非器官特异性自身免疫病,包括 RA。同时 RA 患者甲状腺功能障碍的风险也有增加,可能与 RA 和 AITD 的发病机制中涉及的共同因素有关。综上,虽然自身免疫病共存的确切致病机制尚未完全明确,但遗传、环境因素和炎症可能在整个免疫系统发病中起关键作用。

3 RA 与甲状腺功能异常的临床联系及对心血管的影响

3.1 RA 与甲状腺功能异常的临床联系

在二者临床症状及检验相关性上,有研究^[24]显示甲状腺功能障碍已被证明与 RA 晨僵持续时间有关,甲状腺功能的恢复可能会改善 RA 患者的活动(如减少关节晨僵时间以及改善关节疼痛等)。血清促甲状腺激素水平升高与 RA 疾病活动性参数(包括红细胞沉降率和 DAS28 评分)呈正相关,而血清游离三碘甲状腺原氨酸水平与 RA 疾病活动度呈负相关^[25]。在二者治疗上,据报道^[26]使用传统合成改善病情抗风湿药对甲状腺功能无影响。抗风湿药如甲氨蝶呤还可降低 anti-TPOAb 和 anti-TGAb 滴度^[27]。同时糖皮质激素给药可导致甲减患者和健康受试者的血浆促甲状腺激素浓度降低,还会抑制甲状腺素向 3,5,3'-三

碘甲状腺原氨酸的转化^[3]。应强调的是,RA 疾病的控制对免疫性甲状腺疾病具有一定的影响,而自身免疫性甲状腺炎是甲减的最常见原因。同时甲减与 RA 疾病的高活动性有关,在发生甲减的情况下,用左甲状腺素替代疗法也可能会促使风湿症状逐步改善。

3.2 RA 与甲状腺功能异常对心血管的影响

两种疾病都对心血管有密切影响。众所周知,甲状腺激素在心血管系统中作用广泛,甲亢或甲减直接影响心室收缩及舒张功能。而亚临床甲状腺疾病也与心血管疾病风险和病死率增加密切相关,主要表现在增高胆固醇水平、高半胱氨酸、胰岛素抵抗、内皮功能障碍、血栓形成活化及高凝状态的风险。在治疗方面,使用左旋甲状腺素治疗临床/亚临床甲减可促进患者血脂代谢改善,对心血管有保护作用,治疗预后效果佳^[28]。使用甲巯咪唑控制甲亢可延缓充血性心衰进程^[29],种种研究都显示促使甲状腺功能恢复正常可减少心血管疾病的发生。

RA 明显增高心血管疾病发生的风险,可诱发多种心血管疾病包括心衰和缺血性心脏病等^[30],其中心衰为 RA 死亡的第一位心血管病因,RA 患者心衰的发生率大约是普通人群的 2 倍^[31]。目前共识认为 RA 患者的炎症活动可能与心衰关系密切,且多为舒张性心衰^[30]。在治疗上,最新研究^[32]显示使用甲氨蝶呤可减少心血管风险事件。对传统合成改善病情抗风湿药反应不佳的 RA 患者发生急性冠状动脉综合征的风险高于那些可由传统合成改善病情抗风湿药控制病情的对照者^[33]。以上证据都提示,控制关节炎病情的活动可降低心血管疾病风险。

有研究^[34]显示合并甲减和 RA 的患者罹患心血管疾病的风险高于单病种风险,尤其是女性患者,是对照者的近 4 倍,而单纯 RA 和甲减患者的 OR 分别为 1.48(95% CI 1.10 ~ 2.00) 和 1.19(95% CI 0.99 ~ 1.43)。综上,RA 合并甲状腺功能异常会导致心血管疾病的发生率更高,及时治疗两种疾病可降低心血管疾病的风险。

4 临床指导意义

上述多项研究数据已证明,RA 患者甲状腺疾病发生率高于正常人群,且以甲减最为常见。多项最新研究均提示合并甲减的 RA 患者发生心血管疾病的风险增加,尤其是女性患者。而 RA 患者的原始症状可能会掩盖某些甲减的症状,使疾病不易早期被发现、早期被诊断与及时治疗,因此本综述旨在提高临床医生对 RA 患者进行甲状腺功能检测的重视。对 RA 并发甲减患者,积极抗风湿治疗并纠正甲减可降低心血管疾病的风险。在患有 AITD 的患者中也应当监测类

风湿因子、红细胞沉降率和 C 反应蛋白等风湿免疫指标,以及早发现风湿疾病并及时治疗,避免增加心血管疾病的风险。

参考文献

- [1] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(2): 489-499.
- [2] 中华医学会. 甲状腺功能减退症基层诊疗指南(2019 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(11): 1022-1028.
- [3] 中华医学会. 甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(2019 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(12): 1118-1128.
- [4] McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2328-2337.
- [5] Udani K, Patel D, Hart L, et al. Impact of hyperthyroidism on in-hospital outcomes of patients with heart failure [J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2021, 11(1): 158-162.
- [6] McCoy SS, Crowson CS, Gabriel SE, et al. Hypothyroidism as a risk factor for development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(5): 954-958.
- [7] Wang Q, Shangguan J, Zhang Y, et al. The prevalence of thyroid autoantibodies in autoimmune connective tissue diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020, 16(9): 923-930.
- [8] Weetman AP. Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 74(4): 411-418.
- [9] Qamar T, Mukherjee S. Genetic approaches for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis through personalized medicine [J]. *Gene Reports*, 2021, 23: 101173.
- [10] Raterman HG, Nurmohamed MT. Hypothyroidism in rheumatoid arthritis—To screen or not to screen? [J]. *J Rheumatol*, 2012, 39(5): 885-886.
- [11] Mahagna H, Caplan A, Watad A, et al. Rheumatoid arthritis and thyroid dysfunction: a cross-sectional study and a review of the literature [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2018, 32(5): 683-691.
- [12] Anoop J, Geetha F, Jyothi I, et al. Unravelling thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: history matters [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(3): 688-692.
- [13] Huang CM, Sung FC, Chen HJ, et al. Hypothyroidism risk associated with rheumatoid arthritis: a population-based retrospective cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(1): e28487.
- [14] Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease [J]. *Am J Med*, 2010, 123(2): 183. e1-e9.
- [15] Otón T, Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2019, 33(5): 101477.
- [16] Lazúrová I, Jochmanová I, Benhatchi K, et al. Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis: relationship and the role of genetics [J]. *Immunol Res*, 2014, 60(2-3): 193-200.
- [17] Ferrari SM, Fallahi P, Ruffilli I, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): review of the literature and report of a large series [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(3): 287-292.
- [18] Przygodzka M, Filipowicz-Sosnowska A. Prevalence of thyroid diseases and antithyroid antibodies in women with rheumatoid arthritis [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2009, 119(1-2): 39-43.
- [19] Jang HW, Shin HW, Cho HJ, et al. Identification of HLA-DRB1 alleles associated with Graves' disease in Koreans by sequence-based typing [J]. *Immunol Invest*, 2011, 40(2): 172-182.
- [20] Conigliaro P, Triggianese P, de Martino E, et al. Challenges in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(7): 706-713.
- [21] Wiersinga WM. Smoking and thyroid [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 9(2): 145-151.
- [22] Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102400.
- [23] Raterman HG, Jamnitski A, Lems WF, et al. Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: a pilot study [J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(2): 247-251.
- [24] Conigliaro P, D'Antonio A, Pinto S, et al. Autoimmune thyroid disorders and rheumatoid arthritis: a bidirectional interplay [J]. *Autoimmunity Rev*, 2020, 19(6): 102529.
- [25] Elattar EA, Younes TB, Mobasher SA. Hypothyroidism in patients with rheumatoid arthritis and its relation to disease activity [J]. *Egypt Rheumatol Rehabil*, 2014, 41: 58-65.
- [26] McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2328-2337.
- [27] Raterman HG, Voskuyl AE, Simsek S, et al. Increased progression of carotid intima media thickness in thyroid peroxidase antibodies-positive rheumatoid arthritis patients [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(6): 751-757.
- [28] 董坤坤. 左甲状腺素治疗亚临床甲状腺功能减退症伴心血管疾病患者的疗效观察 [J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15(14): 114-117.
- [29] Udovcic M, Pena RH, Patham B, et al. Hypothyroidism and the heart [J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2017, 13(2): 55-59.
- [30] Chen J, Norling LV, Cooper D. Cardiac dysfunction in rheumatoid arthritis: the role of inflammation [J]. *Cells*, 2021, 10(4): 881.
- [31] Ferreira MB, Fonseca T, Costa R, et al. Prevalence, risk factors and proteomic bioprofiles associated with heart failure in rheumatoid arthritis: the RA-HF study [J]. *Eur J Intern Med*, 2021, 85: 41-49.
- [32] Johnson TM, Sayles HR, Baker JF, et al. Investigating changes in disease activity as a mediator of cardiovascular risk reduction with methotrexate use in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(11): 1385-1392.
- [33] Hsu CY, Su YJ, Chen JF, et al. Patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs at a higher risk of acute coronary syndrome [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(8): e018290.
- [34] Raterman HG, Nielsen MM, Peters MJ, et al. Coexistence of hypothyroidism with inflammatory arthritis is associated with cardiovascular disease in women [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(7): 1216-1218.

收稿日期: 2021-12-16