

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

免疫学诊断篇

Immunological Diagnosis

二〇二二年二月刊

February, 2022

Article Reading Guidance
文献导读

Article Abstract Collection
文献摘要

Featured Article
文献精读

Original Article Reading
文献原文

医学
拾萃

CONTENTS

 Article Reading Guidance
文献导读 | p01

 Article Abstract Collection
文献摘要 | p06

 Featured Article
文献精读 | p19

 Original Article Reading
文献原文 | p26

主编 邓冠华 博士
Chief Editor Dr. Guanhua Deng

联合主编 朱勇 博士
Co-Editor-in-Chief Dr. Yong Zhu

执行主编 高树勇
Executive Editor Shuyong Gao

专刊编辑 李小林 博士 孙其岭 博士 杨艳 博士
Special Editor Dr. Jerry Li Dr. Qiling Sun Dr. Yan Yang

田艳丽 博士 罗江兰
Dr. Yanli Tian Jianglan Luo

审核编辑 卢嘉丽
Audit Editor Jiali Lu

协作单位 阳普学院
Partnership Improve College

广东省医用材料血液相容性研究企业重点实验室
Guangdong Enterprise Key Laboratory of
Blood Compatibility of Medical Materials

美国吉迪思诊断有限公司
GIMDx, Inc.

联系方式 yxsc@improve-medical.com
Contact Us

 **陽普醫療**
IMPROVE MEDICAL



电子文献



Article Reading Guidance

文献导读

本期导读聚焦于心房颤动与甲状腺功能亢进症。系统介绍了甲亢患者发生房颤的机制、甲亢合并房颤患者的血栓风险变化以及对此类患者的治疗与管理。还讨论了对甲亢患者进行长期 AF 筛查与监测的重要意义，为提高规范、科学管理房颤患者，预防卒中等不良结局的发生提供了参考意见。

心房颤动与甲状腺功能亢进症

龙彩红

阳普医疗科技股份有限公司

一、介绍

心房颤动（Atrial fibrillation, AF）作为最常见的心律失常类型，是一种慢性病。AF 引发的脑卒中、心力衰竭等严重心血管事件给患者及其家庭乃至社会医疗服务系统带来巨大的经济负担。提前识别出 AF 患者并对其进行科学、规范的全生命周期管理，这对于预防脑卒中、心力衰竭等严重心血管事件的发生及减轻社会医疗负担具有非常重要的价值。那么 AF 的高危人群有哪些？如何提高 AF 的检出率？本综述重点关注与讨论甲状腺功能亢进症这类 AF 高危人群，甲状腺功能亢进症导致 AF 的病理生理机制，对甲状腺功能亢进症患者进行长期 AF 筛查的重要意义等。

甲状腺功能亢进症简称“甲亢”，是一种由于甲状腺合成和释放过多的甲状腺激素，造成机体代谢亢进和交感神经兴奋的内分泌疾病。通常表现出心悸、疲劳、焦虑、睡眠不安、体重减轻、怕热、出汗和烦渴等症状，甲亢可以是明显的或亚临床的，常见的有 Grave's 病、亚急性甲状腺炎、继发性甲亢等。研究显示，甲亢的发病率随着年龄的增长而增加，女性比男性的发病率更显著^[1]，甲亢的发病率在欧洲和美国分别为 0.8%^[1]、1.3%^[2]。众多报道证明，甲状腺功能障碍（甲亢或甲减）会增加房性和室性心律失常、动脉粥样硬化性血管疾病、血脂异常和心力衰竭等心血管疾病的发生率，其中 AF 就是甲亢最常见的严重并发症之一^[3-6]。

甲亢是 AF 的致病因素之一，甲亢患者的 AF 患病率为 10% ~ 15%^[8]。一项关于临床甲状腺功能正常的老年人的低血清促甲状腺素浓度是否是随后发生 AF 的危险因素的研究发现，与 60 岁以上甲状腺健康的人相比，甲状腺功能亢进的人发生心房颤动的风险增加 3 ~ 5 倍^[7]。Frost 及其同事进行了一项人群研究^[9]，对 20 年间在丹麦医院诊断出的 40628 例甲亢患者（20 ~ 89 岁）自诊断甲亢后 $\pm$ 30 天内进行随访，观察其是否新发 AF 或房扑，结果发现：有 8.3%（3362 例）自甲亢确诊之日起 $\pm$ 30 天内被诊断为 AF 或房扑；通过逻辑回归分析计算性别、10 岁年龄组、心血管疾病和房颤或房扑风险之间关联的优势比（OR）和 95% CI 后发现甲亢患者发生 AF 或房扑的风险增加与男性、年龄增长、缺血性心脏病、充血性心力衰竭、心脏瓣膜病均有关。

二、甲亢患者发生房颤的机制

通过测量由垂体产生的促甲状腺激素（Thyroid Stimulating Hormone, TSH）、甲状腺素（Thyroid Hormones Thyroxine, T4）和三碘甲状腺原氨酸（Triiodothyronine, T3）的浓度可确定甲状腺的状态。心脏是甲状腺素敏感的靶器官，甲状腺素水平产生轻微变化即对心脏有显著的影响，有一些研究证明，甲状腺激素对心肌细胞的效应主要是通过基因组与非基因组这两种途径来介导完成^[12-14]。在基因组途径下，T3 与靶基因启动子片段中的甲状腺反应原件结合，激活基因表达，

通过信使 RNA 编码具有不同组织特异性反应的蛋白质。通过这种机制,心脏蛋白的合成受到刺激,从而导致心肌肥大和功能障碍。而在非基因组途径下,甲状腺激素通过与甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TR)无关的信号机制影响心脏的兴奋性,可能调节几种电原性蛋白,包括电压门控钾通道、 Na^+/K^+ ATP 酶和 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ATP 酶的活性等。

目前,已有研究证明甲状腺激素水平持续过高时发生 AF 有三种潜在的机制,分别是甲状腺素水平升高引发心房电重构、甲状腺素水平升高引发心房结构重构以及甲状腺素水平升高引发心房交感神经重构。

甲状腺素水平升高引发心房电重构

Watanabe 等观察大鼠 T3 水平变化对心房动作电位持续时间(Action Potential Duration, APD)的主要离子通道的 mRNA 表达和电流的影响,结果发现 T3 增加了外向电流并减少了内向电流^[15]。由此产生的离子电流变化缩短了 APD,为心房颤动提供了基质。Hu 等为了进一步阐明甲亢时左、右心房发生的电生理变化,通过对比正常小鼠与甲亢小鼠左右心房肌细胞的 APD 及 $\text{K}(+)$ 通道 α -亚基的 mRNA 和蛋白表达水平发现甲亢小鼠左右心房的 APD 缩短, $\text{Kv}1.5$ 和 $\text{Kv}2.1$ 蛋白表达水平显著升高,进一步证实了甲亢导致右心房与左心房的 APD 缩短更显著,延迟整流器 $\text{K}(+)$ 电流增加更大^[16]。APD 和有效不应期缩短,导致心房内折返环波长缩小,形成更为细小的折返环,从而为诱发 AF 发生埋下了电生理基础。

甲状腺素水平升高引发心房结构重构

甲状腺素通过与心肌细胞内的特异性核受体结合,激发基因转录活性,从而发挥对心肌细胞各种蛋白表达的调节作用。甲亢时,甲状腺素处于持续高水平状态,作为有效细胞分裂促进剂的内皮素-1(ET-1)合成和分泌增加,ET-1 通过对心肌细胞发挥间接和直接作用,导致心肌细胞肥大、心肌肥厚^[17]。最终心房收缩能力与泵血能力降低,心房内剩余血量增多,导致心房肌细胞伸张,心房继续扩大。如此形成恶性循环,这也是甲亢持续时间越久 AF 发生率越高的原因之一^[18]。同时,心房肌细胞会处于一种缺氧缺血的状态,被诱发的 c-jun、Fas 等原癌基因与局部增多的肾素-血管紧张素系统(Renin-angiotensin System, RAS)同时发挥作用,激活凋亡基因活化及凋亡基因合成,造成大量心肌细胞凋亡^[19],进一步传导速度减慢、收缩能力与泵血能力减弱,是形成 AF 的另一个结构重构原因。

甲状腺素水平升高引发心房交感神经重构

有研究发现,甲亢的高甲状腺素状态除了改变心房结构,

同时还会改变心房自主神经空间分布^[20]。被甲亢激活的心肌局部 RAS 通过损伤的心肌神经纤维使神经元发生退行性变,轴突退缩与线粒体功能障碍,从而触发神经重构。另外,高水平的甲状腺素诱发心肌细胞 β -肾上腺素能受体数量增加,增强了肾上腺素能神经占优势的心房对交感系统儿茶酚胺的反应性和敏感性,导致自主神经功能紊乱,从而大大提高了发生心律失常的概率。

三、甲亢合并房颤患者的血栓风险

众所周知,AF 会显著增加血栓风险且中风风险比非 AF 患者高 5 倍。那么,甲亢合并 AF 患者是否会增加血栓风险?通过 PubMed、Google Scholar 搜索发现甲亢相关 AF 是否比非甲状腺 AF 具有更高的缺血性卒中风险仍存在争议。

Chung-Wah Siu 及其同事对 160 名甲亢引起的 AF 患者、160 名无 AF 的甲亢患者以及 160 名无甲亢的 AF 患者的缺血性卒中发生率进行了对比分析^[21]。结果发现,在一年时间内,分别有 15 名(9.4%)甲亢引起的 AF 患者、5 名(3.1%, $p = .02$)无甲亢的 AF 患者、1 名(0.6%, $p < .001$)无 AF 的甲亢患者观察到了缺血性卒中。在甲亢引起的 AF 患者中,在就诊的初始阶段,缺血性卒中发生的风险增加,这可能提示甲亢合并 AF 患者应尽早使用抗凝治疗。另外一项研究,对 62 名甲亢合并 AF 患者、100 名没有 AF 的甲亢患者以及 107 名无甲亢的 AF 患者进行了为期 3 年的随访,通过测量血浆 D-二聚体水平来评估血栓风险,结果发现,甲亢合并 AF 组的 D-二聚体水平明显高于无甲亢 AF 组(0.66 ± 0.06 vs. 0.34 ± 0.02 mg/l, $p < 0.001$)和无 AF 甲亢组(0.66 ± 0.06 vs. 0.27 ± 0.02 mg/l, $p < 0.001$)^[22]。这表明,与无甲亢的 AF 患者相比,甲亢合并 AF 患者的缺血性卒中发生率更高,甲亢可能会增强 AF 患者的高凝状态和缺血性卒中的风险。Chan 等进行了一项大规模研究,把 1997 年 7 月 ~ 2011 年 12 月的 9727 名中国非瓣膜性 AF 患者纳入了观察,其中有 642 名(6.6%)同时伴有甲亢和 AF^[23]。结果发现,在诊断出甲亢和 AF 的前 2 年内,有 50 名患者发生了缺血性卒中(7.8%),甲亢相关 AF 患者中风的风险很高(每年 3.9%)。

然而,最近一项关于瑞典 AF 队列的全国性队列研究,对 2005 年 7 月 1 日 ~ 2008 年 12 月 31 日期间在瑞典任何一家医院诊断为 AF 的 182678 名受试者进行了前瞻性随访(平均随访时间为 1.5 年),结果显示有甲状腺疾病史本身并未证明与较高的缺血性卒中风险相关^[25]。美国胸科医师学会循证指南临床实践指南(第 8 版)中也指出,在 AF 患者中未发现甲亢是血栓形成的独立危险因素^[26]。关于甲亢合并 AF 患者是否会增加血栓风险还需更多的研究。甲亢合并 AF 患者,建议根

据个人情况决定是否进行抗凝治疗。

四、对甲亢患者进行 AF 筛查

AF 所导致的并发症危害极大,且阵发性 AF 具有隐匿性,不易察觉。对于 AF 患者最好的管理就是关口前移,预防为主,预防脑卒中等严重心脑血管事件的发生。对于甲亢人群进行 AF 的长期筛查有着重要意义。

Tanase 等人把 791 名(700 名女性和 91 名男性)甲状腺素状态以前已得到良好控制的受试者纳入了甲状腺功能障碍相关的 AF 风险研究^[24]。根据其甲状腺素水平分成了 5 组并分别在 6 个月以及 12 个月的时候对其甲状腺状况评估,同时在研究期间密切监测 AF 发生的情况,结果发现,大多数发生 AF 的患者登记在有甲亢组,占比 34.62%。导致甲亢患者发生 AF 的危险因素有:女性(RR = 1.97)和 60 岁以上(RR = 1.33),以及个人病理记录中存在冠心病(RR = 3.31)、高血压(RR = 1.46)和心率超过 80 次/分钟(RR = 1.38),总之,无论是临床表现形式还是亚临床表现形式,甲亢或甲状腺素升高都与发生 AF 风险增加有关,这些结果提示可对甲亢人群进行 AF 的长期筛查。及早筛查、及时治疗,才能更好的预防严重心血管结局的发生,在提高 AF 检出率、预防脑卒中、心力衰竭等心血管疾病方面意义重大!

五、对甲状腺性 AF 患者的治疗与管理

AF 是甲亢患者最经常发生的心律失常类型,那么对于甲状腺性 AF 患者该如何更好的治疗与管理?什么时候进行心脏复律?其抗凝治疗参考依据有哪些?这些都需要进一步的探索与分析。

研究发现,当甲状腺功能处于亢进状态时,药物复律或者电复律通常不能使其维持窦性心律。因此,对于甲状腺性 AF 患者,治疗上应先恢复甲状腺的正常功能,有近 65%的患者在达到甲状腺功能正常状态后 8 ~ 10 周内会自行恢复正常窦性心律^[27]。而对于即使甲状腺功能恢复正常也不能自行恢复窦性心律的患者,可考虑心脏复律。药物复律可考虑使用 I 类(IA—奎尼丁和普鲁卡因胺;IC—氟卡尼和普罗帕酮)或 III 类(胺碘酮、多非利特或伊布利特)^[28]。

Hasan 等人通过比较甲亢和甲状腺功能正常患者早期电复律治疗 AF 的短期结果认为对于持续性 AF 合并甲亢患者,应尽早行电复律^[29]。Nakazawa 等人^[27]进行了一项回顾性研究,对 163 名甲状腺性 AF 患者进行平均 34 个月的随访,旨在确定甲状腺性 AF 患者的最佳复律时机。结果发现在自发逆转的患者中,在甲状腺功能正常状态之前,AF 的最长持续时间为 13 个月。如果患者处于甲状腺功能正常状态 4 个月后

仍存在 AF,则不会发生自发逆转。这表明如果在达到甲状腺功能正常状态之前的 AF 持续时间超过 13 个月,或者如果患者处于甲状腺正常状态四个月后仍然存在,则 AF 自发恢复为窦性心律的可能性很小,心脏复律应在甲状腺功能正常后第 16 周左右进行。

另外,虽然已有许多研究证实了甲亢合并 AF 患者的血栓风险会增加,但其尚还存在着争议,因此临床医生在选择对甲亢合并 AF 患者的抗凝治疗时,目前仍建议根据 CHA₂DS₂-VASc 评分进行抗凝治疗策略的选择。而 2014 年 AHA 房颤管理指南对甲亢合并 AF 患者的治疗推荐如下^[30]:I 类推荐:

(1) 除非禁忌,AF 合并甲亢患者推荐使用β受体阻滞剂控制心室率(证据级别 C);(2) 当不能使用β受体阻滞剂时,推荐非二氢吡啶类钙通道阻滞剂控制心室率(证据级别 C)。

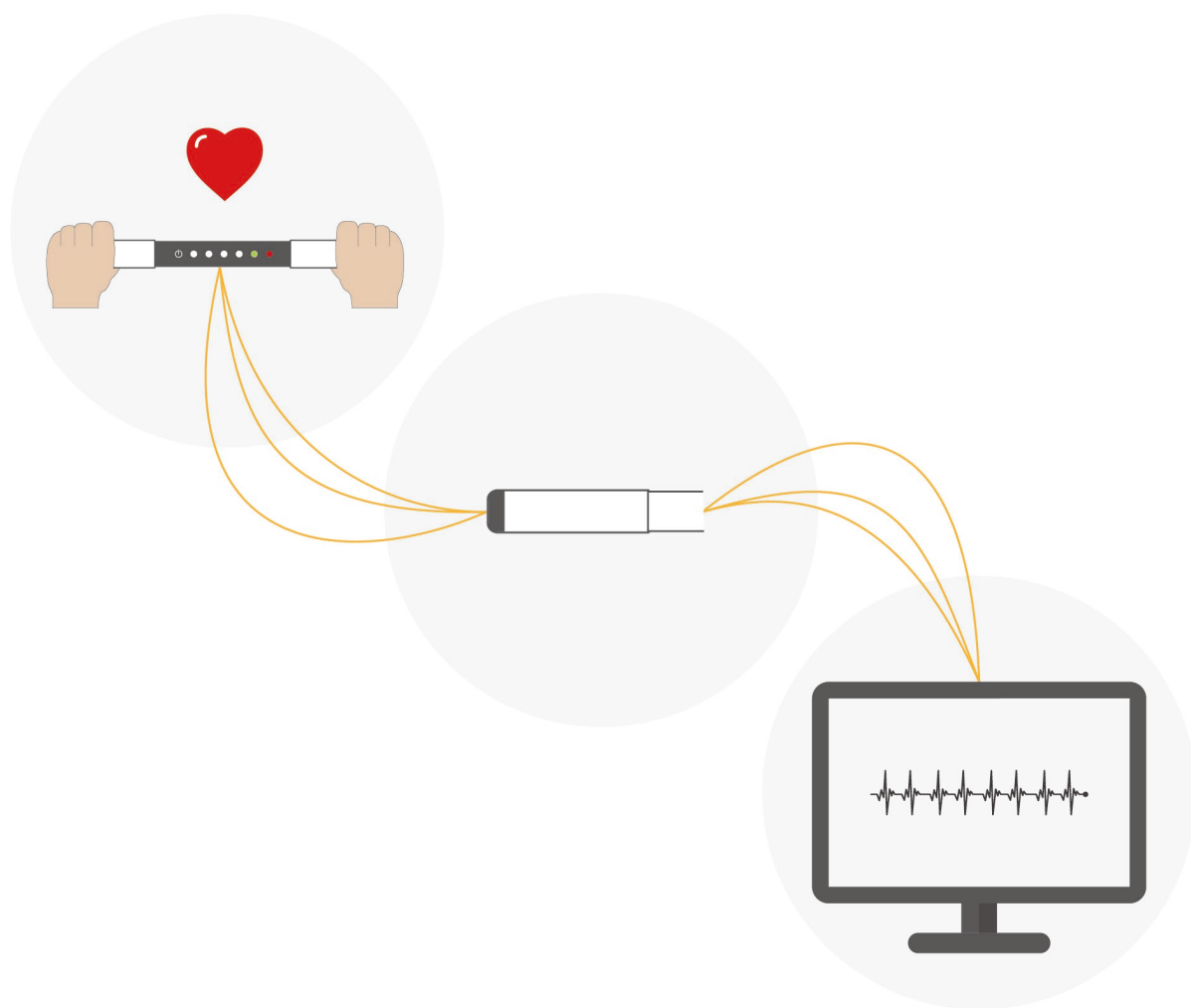
六、讨论

AF 产生的快速且不规则的心跳会增加心脏内血栓形成的风险,这些凝块可能会脱落,最终导致栓塞、中风或者心力衰竭等严重心血管疾病。而如上所述,与甲状腺功能正常人群相比,甲亢患者的 AF 发病率显著增加,且随着年龄的增长而增加。因此,笔者认为针对甲亢人群,在诊断出甲亢后用常规筛查工具进行 AF 的长期筛查与监测可能有助于及早发现隐匿性 AF,并及时给予个性化治疗与管理,可极大减少脑卒中等严重心血管结局的发生。

参考文献

1. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:923–31.
2. Hollowell JG, Stachling 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;87:489–99.
3. Parry CH 1815 *Elements of Pathology and Therapeutics: Being the Outlines of a Work.* R. Cruttwell, Bath, United Kingdom.
4. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2012 Nov;167(5):609–18.
5. Clausen P, Mersebach H, Nielsen B, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U. 2009. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 70:932–937.
6. O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, Palumbo PJ. 1993. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 68:860–866.
7. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB.

- Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994 Nov 10;331(19):1249-52.
8. Gürdoğan M, Ari H, Tenekecioglu E, et al. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence in Hyperthyroid and Euthyroid Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(2):84-91.
9. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2004 Aug 9-23;164(15):1675-8. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2005 Feb 14;165(3):307. PMID: 15302638.
10. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:31-50.
11. Sgarbi JA, Villaca FG, Garbeline B, Villar HE, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1672-1677.
12. 王丽颖,王新康.甲状腺功能亢进患者发生房颤的危险因素[J].实用心电学杂志,2021,30(2):104-107,112.
13. Le Bouter S, Demolombe S, Chambellan A, Bellocq C, Aimond F, Toumaniantz G, Lande G, Siavoshian S, Baro I, Pond AL, Nerbonne JM, Leger JJ, Escande D, Charpentier F. 2003. Microarray analysis reveals complex remodeling of cardiac ion channel expression with altered thyroid status: relation to cellular and integrated electrophysiology. *Circ Res* 92:234-242
14. Wikstrom L, Johansson C, Salto C, Barlow C, Campos Barros A, Baas F, Forrest D, Thoren P, Vennstrom B. 1998. Abnormal heart rate and body temperature in mice lacking thyroid hormone receptor alpha 1. *EMBO J* 17:455-461
15. Watanabe H, Ma M, Washizuka T, Komura S, Yoshida T, Hosaka Y, Hatada K, Chinushi M, Yamamoto T, Watanabe K, Aizawa Y. Thyroid hormone regulates mRNA expression and currents of ion channels in rat atrium. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Aug 29;308(3):439-44.
16. Hu Y, Jones SV, Dillmann WH. Effects of hyperthyroidism on delayed rectifier K⁺ currents in left and right murine atria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Oct;289(4):H1448-55. Epub 2005 May 13. Erratum in: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Jan;290(1):H489. PMID: 15894573.
17. Harada M, Itoh H, Nakagawa O, et al. Significance of ventricular myocytes and nonmyocytes interaction during cardiocyte hypertrophy [J].*Circulation*,1997,96:3737.
18. 刘洁.甲状腺功能亢进与心房颤动[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2007,21(6).
19. Sadoshina Ji , Lzumo S .Molccular characterization of angiotensin II induced hypertrophy of cardiacmyocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts[J].*Circ Res* ,2000,46(2):264.
20. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, et al. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation[J].*Circulation*, 2000,101:1185.
21. Siu CW, Pong V, Zhang X, Chan YH, Jim MH, Liu S, Yiu KH, Kung AW, Lau CP, Tse HF. Risk of ischemic stroke after new-onset atrial fibrillation in patients with hyperthyroidism. *Heart Rhythm*. 2009 Feb;6(2):169-73. Epub 2008 Nov 1. PMID: 19187905.
22. Chen Q, Yan Y, Zhang L, Cheng K, Liu Y, Zhu W. Effect of hyperthyroidism on the hypercoagulable state and thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Cardiology*. 2014;127(3):176-82.
23. Chan PH, Hai J, Yeung CY, et al. Benefit of Anticoagulation Therapy in Hyperthyroidism-Related Atrial Fibrillation. *Clin Cardiol*. 2015;38(8):476-482.
24. Tănase DM, Ionescu SD, Ouatu A, Ambăruș V, Arsenescu-Georgescu C. Risk assessment in the development of atrial fibrillation at patients with associate thyroid dysfunctions. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2013 Jul-Sep;117(3):623-9. PMID: 24502026.
25. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J*. 2012;33:1500-1510.
26. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GYH, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):546S-592S.
27. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med*. 1982 Jun;72(6):903-6.
28. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):429S-456S.
29. Ari H, Gürdoğan M, Erdogan E, Ari S, Ata Y, Tiryakioglu SK, Akkaya M, Koca V, Bozat T. Short-term outcome of early electrical cardioversion for atrial fibrillation in hyperthyroid versus euthyroid patients. *Cardiol J*. 2012;19(1):53-60.
30. *J Am Coll Cardiol*,2014;64:e1-76.

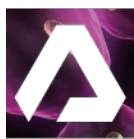


简单才是最高境界

阳普医疗房颤快速检测系统

大幅降低房颤漏诊率，预防中风、心力衰竭等心血管疾病





Article Abstract Collection

文献摘要

本期文献摘要大多翻译自文献导读相关参考文献，心房颤动是甲亢患者常并发的心脏疾病，研究发现，约 10% ~ 30% 的房颤是由甲亢引起的。除了高血压、糖尿病、老年人等常见房颤高危人群，甲亢人群的房颤情况也应给予更多的研究与关注。

参考文献摘要翻译

1. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L.

Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. Arch Intern Med. 2004 Aug 9-23;164(15):1675-8.. Erratum in: Arch Intern Med. 2005 Feb 14;165(3):307. PMID: 15302638.

摘要

背景：心房颤动是甲状腺功能亢进症的常见心脏表现。迄今为止，仅在有限数量的选定患者中分析了甲状腺功能亢进与心房颤动之间的关系，尚未估计其关联强度。我们检查了 20 年间在丹麦医院诊断出的 20 ~ 89 岁甲状腺功能亢进患者的房颤风险。

方法：我们在丹麦国家患者登记处确定了研究期间所有医院诊断为甲状腺功能亢进的患者，在这些患者中，我们确定了从医院诊断出甲亢之日起 ± 30 天内被诊断为房颤或房扑的患者。我们使用逻辑回归分析来计算性别、10 岁年龄组、心血管疾病和房颤或房扑风险之间关联的优势比 (OR) 和 95% 置信区间 (CI)。

结果：40628 例甲亢患者中，3362 例 (8.3%) 自甲亢确诊之日起 ± 30 天内被诊断为房颤或房扑。以下因素与房颤或房扑的风险相关：男性 (OR: 1.8; 95% CI: 1.6 ~ 1.9)，每 10 年增加的年龄 (OR: 1.7; 95% CI: 1.7 ~ 1.8)，缺血性心脏病 (OR: 1.8; 95% CI: 1.6 ~ 2.0)、充血性心力衰竭 (OR: 3.9; 95% CI: 3.5 ~ 4.4) 和心脏瓣膜疾病 (OR: 2.6; 95% CI: 1.9 ~ 3.4)。

结论：男性；年龄增长；缺血性心脏病；充血性心力衰竭和心脏瓣膜病与甲亢患者发生房颤或房扑的风险增加有关。

2. Tang YD, Kuzman JA, Said S, Anderson BE, Wang X, Gerdes AM. Low thyroid function leads to cardiac atrophy with chamber dilatation, impaired myocardial blood flow, loss of arterioles, and severe systolic dysfunction. Circulation. 2005 Nov 15;112(20):3122-30.

摘要

背景：虽然甲状腺功能障碍与心力衰竭有关，但尚不清楚单独的甲状腺功能减退是否会导致心力衰竭。

方法和结果：用 0.025% 的丙基硫氧嘧啶 (PTU) 治疗 6 周 (PTU-S) 和 1 年 (PTU-L)，诱发成年大鼠的甲状腺功能减退。确定超声心动图测量、左心室 (Left Ventricular, LV) 血流动力学、分离的心肌细胞长度 (KOH 方法)、心肌血流量 (荧光微球)、小动脉形态测定法和基因表达 (蛋白质印迹)。PTU-S 和 PTU-L 大鼠的心脏重量、心率、LV 收缩压、LV 射血分数、LV 缩短分数和收缩期壁厚度降低。收缩期的 LV 内径在 PTU-S 中增加了 40%，在 PTU-L 中增加了 86%。PTU-S 和 PTU-L 大鼠舒张期的 LV 内部尺寸增加，但只有 PTU-L 大鼠显示肌细胞长度显著增加，因为添加了系列肌节。PTU-S 和 PTU-L 大鼠的静息和最大 (腺苷) 心肌血流量均减少。血流受损是由于 PTU-S 和 PTU-L 中小动脉长度

密度和小动脉的大幅减少（对于上述所有比较， $p < 0.05$ 或更大）。肌浆/内质网 Ca^{2+} -ATP 酶（SERCA）-2a 和 α -肌球蛋白重链的表达在甲状腺功能减退症中减少，而磷脂酶和 β -肌球蛋白重链的表达增加。

结论：尽管心脏质量减少，甲状腺功能减退症仍会导致严重的进行性收缩功能障碍和心室直径/壁厚比增加。PTU-L 大鼠的心室扩张是由于一系列肌节增加，典型的心力衰竭。甲状腺功能减退症由于小动脉的显著丧失而导致心肌血流受损。因此，我们确定了甲状腺功能低下可能导致心力衰竭的 2 个重要的新机制。

3. Zubair Khan M, Gupta A, Hodge J, et al. Clinical outcomes of atrial fibrillation with hyperthyroidism. *J Arrhythm.* 2021;37(4):942-948. Published 2021 Jul 7.

摘要

背景介绍：心房颤动（Afib）是甲状腺功能亢进症的一种常见心脏表现。目前尚缺乏 Afib 伴或不伴甲状腺功能亢进的结果的数据。

假设：我们假设与无甲状腺功能亢进的 Afib 患者相比，Afib 和甲状腺功能亢进的患者有更好的临床效果。

研究方法：我们使用有效的 ICD-10-CM 编码查询了 2015 ~ 2017 年全国住院病人样本数据库中的 Afib 和甲状腺功能亢进症患者数据。将患者有甲亢的 Afib 和无甲亢的 Afib 这两组。

研究结果：该研究对 68095278 名患者进行了研究。共确定了 9727295 名 Afib 患者，其中 90635 名（0.9%）患有甲亢。与没有 Afib 的患者相比，有 Afib 的患者甲亢的患病率更高（0.9% vs. 0.4%， $p < 0.001$ ）。使用多变量回归分析调整各种混杂因素后，Afib 与甲亢的比值比为 2.08（CI 2.07 ~ 2.10； $p < .0001$ ）。与没有甲亢的 Afib 患者相比，有甲亢的 Afib 患者更年轻（71 岁 vs. 75 岁， $p < 0.0001$ ）并且更可能是女性（64% vs. 47%； $p < 0.0001$ ）。患有甲亢的 Afib 患者的 CAD（36% vs. 44%， $p < .0001$ ）、心肌梗死（24.1% vs. 25.9%， $p < .0001$ ）、瓣膜病（6.9% vs. 7.4%， $p < .0001$ ）、高血压（60.7% vs. 64.4%， $p < .0001$ ）、糖尿病（29% vs. 32%， $p < .0001$ ）和阻塞性睡眠呼吸暂停的患病率较低（10.5% vs. 12.2%， $p < .0001$ ）。甲亢患者的住院费用较低（14968 美元 $\pm$ 21871 美元 vs. 15955 美元 $\pm$ 22 233 美元， $p < .0001$ ），平均住院时间较短（5.7 $\pm$ 6.6 天 vs. 5.9 $\pm$ 6.6 天， p

$< .0001$ ），院内死亡率低（3.3% vs. 4.8%， $p < .0001$ ）。Afib 甲亢患者的居家倾向较高（51% vs. 42%； $p < .0001$ ）。

结论：在单变量和多变量分析中，甲亢与 Afib 相关。与没有甲亢的 Afib 患者相比，有甲亢的 Afib 患者有更好的临床结果。

关键词：心律失常；心房颤动；甲亢

4. Wong CL, Tam HV, Fok CV, Lam PE, Fung LM. Thyrotoxic Atrial Fibrillation: Factors Associated with Persistence and Risk of Ischemic Stroke. *J Thyroid Res.* 2017;2017:4259183.

摘要

背景：心房颤动（AF）是甲状腺毒症最常见的心血管表现之一。很大一部分患者患有持续性房颤，这可能会产生长期后果，例如缺血性中风。

方法：我们于 2004 年 1 月至 2016 年 6 月在一家地区医院进行了一项回顾性队列研究，以检查出现心房颤动的甲状腺毒性患者的临床特征和结局，并调查与持续性心房颤动和缺血性中风相关的可能因素。

结果：在 1918 名诊断为甲状腺毒症的患者中，133 名（6.9%）患者出现 AF。89 名（66.9%）患者发生了自发性窦性转换，其中 85 名（94%）患者在甲状腺功能正常之前或之后 6 个月内发生了窦性转换。其余 44 人（33.1%）有持续性房颤。持续性房颤患者的缺血性卒中发生率在数字上高于自发性窦性转换的患者（15.9% vs. 10.1%；log-rank 0.442， $p = 0.506$ ）。发生缺血性卒中的患者年龄较大（71 $\pm$ 11 岁 vs. 62 $\pm$ 16 岁， $p = 0.023$ ），并且 CHA₂DS₂-VASc 评分有较高的趋势（2.9 $\pm$ 1.7 vs. 2.3 $\pm$ 1.7， $p = 0.153$ ）。吸烟史（调整比值比为 4.9，95% CI 1.8 ~ 14.0， $p = 0.002$ ）、较大的左心房直径（调整比值比为 2.6，95% CI 1.2 ~ 5.5， $p = 0.014$ ），以及在多变量分析中，诊断时相对较低的游离甲状腺素水平（调整后的比值比为 2.1，95% CI 1.2 ~ 3.5， $p = 0.008$ ）均与 AF 的持续存在相关。

结论：三分之一的患者持续存在甲状腺毒性 AF，并且在甲状腺功能正常 6 个月后不太可能发生自发性窦性转换。在患有持续性甲状腺毒性 AF 和年龄较大的患者中观察到高缺血性卒中发生率。存在持续性 AF 相关因素的患者，尤其是老年人，应在 6 个月后密切监测，以便及时启动抗

凝治疗,降低缺血性卒中的风险。

5. Ponomartseva DA, Derevitskii IV, Kovalchuk SV, Babenko AY. Prediction model for thyrotoxic atrial fibrillation: a retrospective study. BMC Endocr Disord. 2021;21(1):150. Published 2021 Jul 11.

摘要

背景介绍: 甲亢性心房颤动 (TAF) 是公认的甲亢的一个重要并发症。早期识别易患 TAF 的个体将改善甲亢患者的管理。然而, 据我们所知, 目前还没有一种能确定个人患此病风险的工具。因此, 本研究的目的是建立一个 TAF 预测模型, 并利用机器学习技术对 TAF 预测因子的重要性进行排序。

研究方法: 在这项回顾性研究中, 我们对 420 名明显的甲亢患者的 36 个人口统计学和临床特征进行了调查, 其中 30% 的患者有 TAF。首先, 通过经典的统计学方法评估了这些特征与 TAF 的关系。然后, 我们用 8 种不同的机器学习分类器建立了几个 TAF 预测模型, 并通过性能指标对它们进行了比较。这些模型包括 10 个特征, 这些特征是根据它们的临床效果和对模型输出的重要性选择的。最后, 我们通过机器学习技术对从最佳最终模型中得出的 TAF 预测器进行排名。

结果: 性能最好的指标预测模型是用极端梯度提升分类器建立的。它的合理准确率为 84%, 在测试集上的 AUROC 为 0.89。该模型证实了众所周知的 TAF 风险因素, 如年龄、性别、甲状腺功能亢进症的持续时间、心率和一些伴随的心血管疾病 (动脉高血压和联合心率)。我们还发现房性早搏和室性早搏是新的 TAF 预测因素。从模型中得出的前五个 TAF 预测因子包括 (按重要性排序) PAC、PVC、甲状腺功能亢进症持续时间、甲状腺功能亢进症期间的心率和年龄。

结论: 我们开发了一个用于预测 TAF 的机器学习模型。这似乎是第一个可用于 TAF 风险评估的分析工具。此外, 我们定义了五个最重要的 TAF 预测因子, 包括房性早搏和室性早搏作为新的预测因子。这些结果为 TAF 预测研究做出了贡献, 并可作为进一步研究的基础, 侧重于 TAF 预测的改进和促进甲状腺毒症患者的管理。

关键词: 甲亢; 心房颤动; 甲亢性心房颤动; 格雷夫斯病; 预测模型; 机器学习

6. Ellervik, Christina et al. "Assessment of the Relationship Between Genetic Determinants of Thyroid Function and Atrial Fibrillation: A Mendelian Randomization Study." JAMA cardiology vol. 4,2 (2019): 144-152.

摘要

重要性: 在观察性研究中, 游离甲状腺素 (FT4) 增加和促甲状腺激素减少与房颤 (AF) 风险增加有关, 但其直接影响尚不清楚。

研究目的: 评估甲状腺特征对 AF 的潜在直接影响。

设计、环境和参与者: 研究级别的孟德尔随机化 (MR) 包括 11 项研究, 总结水平的 MR 包括 55114 名 AF 病例和 482295 名参考对象, 所有这些都是欧洲血统。

暴露: 全基因组显著变异被用作参考范围内标准化 FT4 和促甲状腺激素水平、标准化三碘甲状腺原氨酸 (FT3): FT4 比率、甲状腺功能减退症、标准化甲状腺过氧化物酶抗体水平和甲状腺功能亢进症的工具。孟德尔随机化在研究级分析中使用遗传风险评估或在 2 个样本的 MR 中使用了单个单核苷酸多态性的汇总层面数据。

主要结果和措施: 普遍和偶发性 AF。

结果: 研究水平分析包括 7679 名 AF 患者和 49233 名参照对象 [平均年龄 (标准误差) 62 (3) 岁; 15859 名男性 (29.7%)]。在研究级随机效应荟萃分析中, FT4 水平 (每分升纳克) 对 AF 的汇总风险比为 1.55 (95% CI 1.09 ~ 2.20; $p = .02$; $I^2 = 76\%$) 和在多变量调整分析中, 流行性 AF 的优势比 (OR) 为 2.80 (95% CI 1.41 ~ 5.54; $p = .003$; $I^2 = 64\%$)。FT4 遗传风险评估与 FT4 增加 0.082SD (标准误差: 0.007; $p < .001$) 有关, 但与 AF 无关 (风险比: 0.84; 95% CI 0.62 ~ 1.14; $p = .27$) 或普遍的 AF (OR: 1.32; 95% CI 0.64 ~ 2.73; $p = .46$)。在汇总级反方差加权随机效应 MR 中, 基于基因的 FT4 在参考范围内与房颤无关 (OR: 1.01; 95% CI 0.89 ~ 1.14; $p = .88$)。然而, 基于基因的 FT3:FT4 比率增加、参考范围内促甲状腺激素增加和甲状腺功能减退与 AF 相关, 反方差加权随机效应 OR 分别为 (95% CI: 1.08 ~ 1.63; $p = .006$), 分别为 0.88 (95% CI 0.84 ~ 0.92; $p < .001$) 和 0.94 (95% CI 0.90 ~ 0.99; $p = .009$), 并且对水平多效性的测试是稳定的。然而, 参与自身免疫和甲状腺过氧化物酶抗体水平的甲状腺功能减退症单核苷酸多态性子集与 AF 无关。基于基因的甲状腺功能亢进与 AF 相关, MR-

Egger OR 为 1.31 (95% CI: 1.05 ~ 1.63; $p = .02$)，并有水平多效性的证据 ($p = .045$)。

7. Lin YS, Tsai HY, Lin CY, et al. Risk of Thromboembolism in Non-Valvular Atrial Fibrillation With or Without Clinical Hyperthyroidism. *Glob Heart*. 2021;16(1):45. Published 2021 Jun 17.

摘要

背景：甲亢患者发生心房颤动（AF）的风险更高。然而，甲状腺功能亢进相关 AF 患者发生血栓栓塞事件的风险是有争议的。

目标：该研究旨在研究有/没有甲状腺功能亢进症的 AF 患者发生血栓栓塞事件的风险。

方法：全国回顾性队列研究入选的房颤人群来自于台湾国家健康保险研究数据库。在倾向性评分匹配队列和真实世界环境中，比较临床甲亢的 AF 患者（HT-AF 组）和无甲亢的 AF 患者（非甲状腺 AF 组），其中 CHA₂DS₂-VASc 水平被视为分层变量。结果是缺血性卒中和全身性血栓栓塞。

结果：HT-AF 组有 3880 例，非甲状腺 AF 组有 178711 例。经过倾向性评分分析，在 4.3 ± 3.2 年的随访期内，HT-AF 患者血栓栓塞事件和缺血性卒中的发生率低于非甲状腺 AF 患者（分别是每 100 人年 1.6 事件 vs. 2.2 事件；HR: 0.73; 95% CI 0.64 ~ 0.82 和每 100 人年 1.4 事件 vs. 1.8 事件；HR: 0.74; 95% CI 0.64 ~ 0.84）。这些差异在接受或不接受抗凝血剂的人中依然存在。在不使用抗凝剂的 AF 患者中，CHA₂DS₂-VASc 评分 ≤ 4 时，HT-AF 组的缺血性卒中/系统性血栓栓塞的发生率密度明显低于非甲状腺 AF 组（HR: 0.41; 95% CI 0.35 ~ 0.48, $p < 0.001$ ），而评分 ≥ 5 时，差异消失（HR: 0.80; 95% CI 0.63 ~ 1.02, $p = 0.071$ ）。

结论：与非甲状腺 AF 患者相比，HT-AF 患者血栓栓塞事件的发生率较低。临床甲亢的 AF 患者抗凝的 CHA₂DS₂-VASc 评分阈值应进一步评估。

亮点：甲亢相关心房颤动（HT-AF）和非甲亢心房颤动患者的血栓栓塞事件发生率不同；在 CHA₂DS₂-VASc ≤ 4 时，甲状腺功能亢进不会增加血栓栓塞事件的风险；应进一步评估抗凝策略对甲亢相关 AF 患者的益处，尤其是在 CHA₂DS₂-VASc 评分较低的情况下；

关键词：甲状腺功能亢进；心房颤动；血栓栓塞；缺血性卒中

8. Selmer C, Hansen ML, Olesen JB, et al. New-onset atrial fibrillation is a predictor of subsequent hyperthyroidism: a nationwide cohort study. *PLoS One*. 2013;8(2):e57893.

摘要

目的：研究新发房颤患者入院后发生甲亢的长期风险。甲状腺功能亢进是众所周知的心房颤动（AF）的危险因素，但新发心房颤动是否能预测后来发生的甲状腺功能亢进尚不清楚。

方法和结果：所有 1997 年至 2009 年在丹麦因新发 AF 入院的患者，他们目前和随后使用抗甲状腺药物的情况均通过全国登记处的个体水平关联来确定。排除了之前有甲状腺诊断或使用甲状腺药物的患者。甲状腺功能亢进症的发展被评估为开始使用甲硫咪唑或丙基硫氧嘧啶长达 13 年。甲亢的风险通过泊松回归模型进行分析，并对重要的混杂因素如胺碘酮治疗进行调整。普通人群中的非甲状腺炎患者作为参考。共纳入 145623 名新发房颤患者 [平均年龄 66.4 岁 (SD $\pm$ 13.2)，55.3%为男性]，其中 3% (4620 例；62.2%为女性) 在入院后出现甲亢，而普通人群 ($n = 3866889$) 中只有 1% (48609 例；82%为女性)。在女性和男性中，我们发现与普通人群相比，新发房颤相关的甲亢风险显著增加。中年男性的风险最高，而且在 13 年的观察期内持续增加。结果在对 527352 名接受过甲状腺筛查的患者进行的子研究分析中得到证实。

结论：新发房颤似乎是甲亢的一个预测因素。应该更多地关注新发房颤患者的后续甲状腺功能亢进的风险。

9. Parmar MS. Thyrotoxic atrial fibrillation. *MedGenMed*. 2005;7(1):74. Published 2005 Jan 4.

摘要与介绍

摘要：心房颤动是甲亢最常见的心脏并发症，在 15% 甲亢患者中发生。它与血栓栓塞的较高风险有关，血栓栓塞通常涉及中枢神经系统。口服抗凝剂对这些患者中的大多数预防血栓栓塞并发症很重要。这些患者需要调整各种控制心率药物的剂量，因为甲状腺功能亢进会增加清除率，而由于维生素 K 依赖性凝血因子清除率增加，因此华法林剂量需要减少。本临床综述总结了甲状腺毒性心房颤动

的管理。

介绍：一位 52 岁的女性出现了心悸和轻度气短的症状。发现她有心房颤动，心室反应迅速，达到每分钟 157 次。她有 1 年的病史，在过去的 6 个月里，她体重下降 15 磅，疲劳感越来越明显，还会间歇性心悸和潮热，没有胸痛。检查发现，她有轻度突眼和弥漫性甲状腺肿大的迹象。肺部清晰。心音不规则且快速。上周在医生办公室进行的甲状腺功能检查显示，甲状腺刺激素（TSH）水平受抑制，为 0.01，游离甲状腺素（T4）升高，为 60 pmol/L（正常值为 9 ~ 23 pmol/L）。

该患者在急诊科应如何处理？：急诊科对甲状腺毒性心房颤动患者的处理取决于相关心脏症状的存在与否。抗甲状腺药物的保守治疗适用于没有相关心脏并发症（如心绞痛或心力衰竭）的患者。但是，如果患者有心绞痛或心力衰竭的症状，则除了控制过快的心率外，还应同时启动抑制甲状腺激素释放和合成的治疗。急诊科的治疗目标是控制心室率和缓解相关的心脏症状。因为与甲状腺功能亢进相关的交感神经亢进状态， β -肾上腺素能阻滞剂可能特别有用。心脏病专家和甲状腺专家应尽早参与此类患者的管理。

10. **Gürdoğan M, Ari H, Tenekecioğlu E, et al. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence in Hyperthyroid and Euthyroid Patients. Arq Bras Cardiol. 2016;106(2):84-91.**

摘要

背景介绍：心房颤动（AF）是成人最常见的心律失常，10% ~ 15%的甲亢患者会发生这种心律失常。除非甲状腺功能恢复正常，否则对于仍有甲状腺功能亢进的心房颤动患者，药物或电复律是有争议的。

目的：本研究的目的是评估电复律的疗效和甲亢患者 AF 复发的预测因素。

研究方法：该研究包括 33 名甲状腺功能亢进（21 名男性）和 48 名甲状腺功能正常（17 名男性）但患有持续性 AF 的患者。患者在接受同步双相电击电复律前静脉注射咪达唑仑镇静。记录房颤复发率。

结果：甲状腺功能亢进组的平均随访时间为 23.63 ± 3.74 个月，甲状腺功能正常组为 22.78 ± 3.15 个月（ $p = 0.51$ ）。每组分别有 14 名（43.8%）和 21 名（44.7%）患者再次发生 AF（ $p = 0.93$ ）。每组的多变量回归分析显

示，房颤持续时间是房颤复发的唯一预测因素，甲亢组的比值比为 1.38（95% CI 1.05 ~ 1.82； $p = 0.02$ ）；甲状腺功能正常组比值比为 1.42（95% CI 1.05 ~ 1.91； $p = 0.02$ ）。

11. **Derevitskii IV, Savitskaya DA, Babenko AY, Kovalchuk SV. The Atrial Fibrillation Risk Score for Hyperthyroidism Patients. Computational Science – ICCS 2020. 2020;12140:495-508. Published 2020 May 23.**

摘要

甲状腺毒症（TT）与总死亡率和心血管死亡率的增加有关。主要的甲状腺毒症并发症之一是心房颤动（AF）。正确的 AF 预测因子有助于医务人员选择具有高风险的甲状腺毒症合并 AF（The thyrotoxic AF, TAF）患者进行最密切的随访或对甲状腺毒症进行早期根治。本研究的主要目标是创建一种实际治疗和诊断 AF 的方法。本研究提出了一种评估 TT 患者发生房颤的风险的新方法。这种方法既考虑了并发症的特点，又考虑了慢性病的特点。模型是根据甲状腺毒症患者的病历创建的。我们使用机器学习方法来创建多个模型。根据诊断和医疗目的，每种模型都有优点和缺点。由此产生的模型在预测甲状腺毒性 AF 的不同指标中显示出很好的结果。这些模型解释和使用都很简单。因此，模型可以作为治疗 AF 的医学专家的支持和决策系统（decision-making system, DSS）的一部分。

关键词：房颤风险；甲状腺毒症；机器学习；风险量表；甲状腺毒症并发症；慢性病

12. **N J, Francis J. Atrial fibrillation and hyperthyroidism. Indian Pacing Electrophysiol J. 2005;5(4):305-311. Published 2005 Oct 1.**

摘要

10% ~ 15%的甲亢患者会出现心房颤动。血清甲状腺素浓度低是心房颤动的一个独立风险因素。甲状腺素通过缩短动作电位持续时间、增强肺静脉心肌细胞的自动性和触发活动来改变心房肌细胞的电生理特征，从而促进致心律失常活动。甲状腺功能亢进症导致循环系统疾病和心律失常的发生率增加，从而导致死亡率过高。患有心房颤动的甲亢患者，尤其是老年人，脑栓塞的发生率更高，因此需要对他们进行抗凝。甲状腺功能亢进症的治疗可使多达 2/3 的患者转为窦性心律。 β -受体阻滞剂可减少甲亢患者的左心室肥厚和心房及心室心律失常。亚临床甲亢的治疗是有

争议的。对那些采用替代疗法和 β -受体阻滞剂的患者来说，优化甲状腺素的治疗剂量对外源性亚临床甲亢很有帮助。

关键词：心房颤动；甲亢；栓塞

13. 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. *JAMA Cardiol.* 2019;4(2):136-143.

摘要

重要性：甲状腺激素水平通过由垂体产生的促甲状腺素的反馈抑制而受到严格的调节。甲状腺功能亢进绝大多数是由甲状腺疾病引起的，并被公认为是导致各种心血管疾病的原因，尤其是越来越常见的心律失常房颤（AF）。

目的：确定由基因决定的甲状腺素水平与房颤之间的关系。

设计、设置和参与者：这项全表型关联研究扫描了 1318 个表型，这些表型与先前发表的全基因组关联研究确定的甲状腺素水平的多基因预测因子有关，该研究包括欧洲血统的参与者。2008 年 5 月至 2016 年 11 月，对具有纵向电子健康记录的北美欧洲血统的个体进行了分析。分析从 2018 年 3 月开始。

主要结果和措施：与甲状腺素水平的多基因预测因子有关的临床诊断。

暴露：基因决定的甲状腺素水平。

结果：在 37154 人中，19330 人（52%）为男性。甲状腺素多基因预测因子与甲状腺功能减退症呈正相关 [比值比（OR）：1.10；95% CI 1.07 ~ 1.14, $p = 5 \times 10^{-11}$]，与甲状腺功能亢进症相关的诊断呈负相关（OR：0.64；95% CI 0.54 ~ 0.74；对于毒性多结节性甲状腺肿， $p = 2 \times 10^{-8}$ ）。在非甲状腺关联中，最主要的关联是房颤/心动过速（OR：0.93；95% CI 0.9 ~ 0.95； $p = 9 \times 10^{-7}$ ）。当排除 9801 名诊断出甲状腺相关疾病的个体进行重复分析时，AF 关联仍然存在（OR：0.91；95% CI 0.88 ~ 0.95； $p = 2.9 \times 10^{-6}$ ）。为了复制这种关联，我们使用来自 17931 个房颤病例和 115142 个对照的全基因组关联研究的房颤单核苷酸变体权重进行了反方差加权平均荟萃分析。与发现分析一样，预测促甲状腺素每增加一个 SD 与房颤风险的

降低有关（OR：0.86；95% CI 0.79 ~ 0.93； $p = 4.7 \times 10^{-4}$ ）。在一组年龄大于 55 岁的房颤病例（ $n = 745$ ）和对照组（ $n = 1680$ ）中，直接测量的促甲状腺激素水平在正常范围内与 AF 风险成负相关（OR：0.91；95% CI 0.83 ~ 0.99； $p = 0.04$ ）。

结论和相关性：这项研究表明，在生理上可接受的正常范围内，由基因决定的甲状腺功能变异是房颤的一个风险因素。治疗亚临床甲状腺疾病的临床决策应考虑 AF 的风险，因为治疗甲亢的抗甲状腺药物可能会降低 AF 的风险，而甲状腺激素替代治疗甲状腺功能减退症可能会增加 AF 的风险。

14. Krishnan SK, Dohrmann ML, Brietzke SA, Fleming DA, Flaker GC. High prevalence of iatrogenic hyperthyroidism in elderly patients with atrial fibrillation in an anticoagulation clinic. *Mo Med.* 2011;108(4):280-283.

摘要

在接受甲状腺替代治疗的已确诊心房颤动（AF）的老年患者中，通常不会定期检测甲状腺功能，从而使患者面临医源性甲状腺功能亢进症的风险。在抗凝门诊随访的 215 名患者中，41 名接受了甲状腺替代治疗，其中 15 名被发现患有甲亢。有 8 名患者的 AF 与甲状腺功能异常同时存在。此外，此外，只有 22 名接受甲状腺置换手术的患者每年出现 TSH。（thyroid stimulating hormone, TSH, 促甲状腺激素）检查。总之，由于对血清 TSH 监测不足，AF 患者的先天性甲状腺功能亢进症可能经常被漏诊。

在抗凝门诊随访的老年 AF 患者中，甲状腺置换很常见。37% 的实验室证据表明甲状腺功能亢进，通常发生在接受较高剂量甲状腺替代治疗的患者中，并且常与 AF 相关。AF 患者医源性甲状腺功能亢进的频率可能被低估，因为许多接受甲状腺替代治疗的患者没有定期监测血清 TSH。

15. Goldstein SA, Green J, Huber K, et al. Characteristics and Outcomes of Atrial Fibrillation in Patients With Thyroid Disease (from the ARISTOTLE Trial). *Am J Cardiol.* 2019;124(9):1406-1412.

摘要

房颤（AF）合并甲状腺疾病患者在临床上是否无甲状

腺疾病的 AF 患者不同尚不清楚。此外，在甲状腺疾病患者中，抗凝治疗对预防 AF 相关血栓栓塞事件的有效性还没有得到充分的研究。在阿哌沙班减少 AF 患者中风和其他血栓栓塞事件的研究中，比较了阿哌沙班与华法林在 AF 患者中的作用 ($n = 18201$)，入选的患者在随机时按甲状腺疾病史进行分类（甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症和无甲状腺疾病。），入选的患者随机化按甲状腺疾病史分类（甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进和无甲状腺疾病）。来自 Cox 模型的调整后的风险比用于比较甲状腺疾病史的结果。使用具有交互项的 Cox 模型检查随机治疗与甲状腺疾病史结果之间的关联。共有 18021/18201 (99%) 名患者在随机分组时有明确的甲状腺疾病史：1656 (9%) 名患有甲状腺功能减退症，321 (2%) 名患有甲状腺功能亢进症，16044 (89%) 名患者没有甲状腺疾病。与没有甲状腺疾病史的患者相比，甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进的患者更可能是女性 (60.4% vs. 32.1%；52.0% vs. 32.1%；两者 $p < 0.0001$)。并且更有可能以前有过跌倒的经历。甲状腺疾病史的临床结果没有差异。无论甲状腺疾病史如何，阿哌沙班与华法林的益处相似 (相互作用 $p > 0.10$)。总之，尽管患有和不患有甲状腺疾病的患者在基线特征上存在差异，但他们的临床结果是相似的。无论是否有甲状腺疾病史，阿哌沙班与华法林相比的益处都得以保留。

16. Traube E, Coplan NL. Embolic risk in atrial fibrillation that arises from hyperthyroidism: review of the medical literature. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):225-228.

摘要

房颤是甲亢最常见的心脏并发症，估计有 10%~25% 的明显甲亢患者发生。在一般人群和甲状腺毒症患者中，房颤的患病率随着年龄的增长而增加。甲状腺毒症合并房颤患者的其他危险因素包括男性、缺血性或瓣膜性心脏病以及充血性心力衰竭。甲亢性心房颤动中动脉栓塞或中风的发生率尚不清楚。有许多与甲亢相关的动脉血栓栓塞的报告，包括除甲亢性心房颤动外没有其他并存危险因素的年轻成年人的病例。

使用抗凝剂预防甲状腺毒性心房颤动的血栓栓塞后遗症是有争议的：国家组织在其实践指南中提供了相互矛盾的建议。在此，我们回顾了医学文献并检查了建议背后的证据，以确定对伴有甲亢的心房颤动患者预防血栓栓塞的最佳方法。

关键词：抗凝剂/给药与剂量；心房颤动/药物治疗；以临床试验为主题；栓塞/预防与控制；循证医学；心脏病/病理生理学；甲亢/并发症/流行病学；随机对照试验为主题；危险因素；血栓栓塞/预防和控制；甲状腺毒症/并发症

17. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Res*. 2009;2(1):4. Published 2009 Apr 2.

摘要

心房颤动 (AF) 是一种复杂的疾病，有多种可能的影响因素。AF 产生的快速且不规则的心跳会增加心脏内血栓形成的风险。这些凝块最终可能会脱落，导致栓塞、中风和其他疾病。AF 发生在高达 15% 的甲状腺功能亢进患者中，而在一般人群中为 4%，并且在男性和三碘甲状腺原氨酸 (T3) 中毒患者中更为常见。AF 的发生率随着年龄的增长而增加。此外，亚临床甲状腺功能亢进症是与 AF 发生率增加 3 倍相关的危险因素。甲状腺毒症对电脉冲产生（促时效应）和传导（促变效应）有显著影响。甲状腺激素对 AF 风险的影响有几种潜在的机制，包括继发于左心室质量增加和心室松弛受损的左心房压力升高，静息心率增加导致的缺血，以及心房异位活动增加。再进入已被推测为导致 AF 的主要机制之一。如果有效不应期短且传导缓慢，则更可能发生 AF。甲状腺功能亢进与动作电位持续时间缩短有关，这也可能导致 AF。

18. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O, Eber B. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2001 Nov;142(5):838-42.

摘要

目的：心房颤动是众所周知的甲状腺功能亢进的表现。我们研究了亚临床甲状腺功能亢进症，其促甲状腺素浓度较低，而游离甲状腺素浓度在正常范围内，这是否是随后发生心房颤动的危险因素。

方法：我们研究了 23638 人。根据受试者血清促甲状腺素浓度进行分类：第 1 组包括血清促甲状腺素浓度正常值 ($> 0.4-5.0$ mU/L) 且游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素浓度在正常范围内的受试者 (22300 名受试者)；第 2 组包括血清促甲状腺素值 (≤ 0.03 mU/L) 和游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素浓度升高的患者 (725 名受试者)。

者)；第3组包括血清促甲状腺素值低 ($< 0.4 \text{ mU/L}$) 和游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素浓度均在正常范围内的受试者 (613 名受试者)。

结果：第1组中有 513 人 (2.3%) 血清甲状腺素值正常；第2组中有 100 人 (13.8%) 有明显的甲亢；第3组中有 78 人 (12.7%) 有亚临床甲亢。血清促甲状腺素浓度低 ($< 0.4 \text{ mU/L}$) 患者的心房颤动患病率为 13.3%，而血清促甲状腺素浓度正常的患者为 2.3% ($p < .01$)。与血清促甲状腺素浓度正常的受试者相比，血清促甲状腺素低、游离三碘甲状腺原氨酸和游离甲状腺素浓度正常的受试者发生房颤的相对风险为 5.2 (95% CI 2.1 ~ 8.7, $p < .01$)。

结论：血清甲状腺素浓度低与出现心房颤动的可能性高出 5 倍以上，亚临床和明显的甲状腺功能亢进症之间没有明显的区别。(Am Heart J 2001; 142:838-42.)

19. Heeringa J, Hoogendoorn EH, van der Deure WM, Hofman A, Peeters RP, Hop WC, den Heijer M, Visser TJ, Witteman JC. High-normal thyroid function and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. Arch Intern Med. 2008 Nov 10;168(20):2219-24.

摘要

背景：显性的和亚临床的甲亢都是众所周知的心房颤动的独立危险因素。我们的目的是在一项基于人口的前瞻性研究中调查甲状腺功能高度正常与心房颤动发生的关系。

方法：在 1426 名促甲状腺激素 (Thyroid-stimulating hormone, TSH) 水平在正常范围 ($0.4 \sim 4.0 \text{ mU/L}$) 且基线时没有心房颤动的受试者中检查了 TSH 水平与心房颤动之间的关系。对该组 1426 人中的 1177 人，我们还检查了正常范围内的游离甲状腺素水平 [$0.86 \sim 1.94 \text{ ng/dL}$ (转换为每升皮摩尔，乘以 12.871)] 与心房颤动之间的关联。在中位随访 8 年期间，确定了 105 例新的房颤病例。在调整了年龄、性别、目前吸烟、以前吸烟、体重指数、收缩压、高血压、心肌梗塞史、有无心力衰竭、心电图上的左心室肥厚、糖尿病、总胆固醇水平和抽取血样的时间后，用 Cox 比例危害模型计算了危险比 (HRs) 和 95% 置信区间 (CIs)。

结果：心房颤动的风险与 TSH 水平相关。多变量调整后的 HR 为 1.94 (95% CI 1.13 ~ 3.34, 最低与最高四分位数；趋势 $p = 0.02$)。多变量调整后的游离甲状腺素水平

与心房颤动的风险呈分级关联 (HR: 1.62; 95% CI 0.84 ~ 3.14; 最高与最低四分位数；趋势 $p = 0.06$)。

结论：在甲状腺参数正常范围内，甲状腺功能正常的人发生房颤的风险增加。

20. Aras D, Maden O, Ozdemir O, Aras S, Topaloglu S, Yetkin E, Demir AD, Soyulu MO, Erdogan ME, Kisacik HL, Korkmaz S. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal atrial fibrillation in hyperthyroidism. Int J Cardiol. 2005 Mar 10;99(1):59-64.

摘要

背景：甲亢是阵发性心房颤动 (AF) 的主要原因。本研究目的是评估临床和亚临床甲亢患者 AF 的预测因素。

方法和结果：研究人群由四组组成：第一组 (57 名甲状腺功能正常的健康人)、第二组 (33 名亚临床甲亢患者)、第三组 (69 名明显甲亢患者) 和第四组 (31 名明显甲亢并记录有阵发性 AF 患者)。第四组 ($114 \pm 8 \text{ ms}$) 的最大 P 波持续时间 (P 最大值) 显著高于第一组 ($102 \pm 7 \text{ ms}$, $p < 0.001$)、第二组 ($106 \pm 7 \text{ ms}$, $p < 0.001$) 和第三组 ($108 \pm 9 \text{ ms}$, $p < 0.005$)。在第四组中测得的 P 波离散度 (PWD) 为 $46 \pm 9 \text{ ms}$ ，这显著高于第一组 ($29 \pm 8 \text{ ms}$, $p < 0.001$)、第二组 ($36 \pm 9 \text{ ms}$, $p < 0.001$) 和第三组 ($38 \pm 8 \text{ ms}$, $p = 0.001$)。与健康个体相比，亚临床甲亢患者的 P 最大值和 PWD 更高。单变量回归分析显示年龄、Pmax 和 PWD，而多变量分析显示 Pmax 和 PWD 是阵发性 AF 的显著预测因子。37.5 ms 的 PWD 值将第四组与其他组分开，灵敏度为 90%，特异性为 85%，阳性预测准确率为 77%。

结论：只需测量 P 最大值和 PWD 值，就可以识别发生 AF 的高危患者，这些简单的心电图参数有助于临床判断亚临床甲亢患者的治疗需求。

21. Zhang Y, Dedkov EI, Teplitsky D, et al. Both hypothyroidism and hyperthyroidism increase atrial fibrillation inducibility in rats. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2013;6(5):952-959.

摘要

背景：有证据表明，心脏甲状腺功能减退症可能会导致心力衰竭 (heart failure, HF) 的进展。众所周知，HF 与心房颤动 (AF) 的风险增加有关。虽然已经确定甲状腺功

能亢进会增加 AF 的发生率，但甲状腺功能减退对 AF 的影响尚不清楚。本研究调查了不同甲状腺激素水平（从甲状腺功能减退到甲状腺功能亢进）对甲状腺切除大鼠 AF 诱发性的影响。

方法和结果：把术后 1 个月血清结果证实甲状腺功能减退的甲状腺切除大鼠随机分为甲状腺功能减退组（ $n = 9$ ）、甲状腺功能正常（ $n = 9$ ）和甲状腺功能亢进组（ $n = 9$ ）。大鼠分别接受安慰剂、3.3 mg L-甲状腺素（T4）或 20mg T4 丸剂（60 天释放形式），为期 2 个月。在治疗结束时，确认甲状腺功能减退（甲减）、甲状腺功能正常和甲状腺功能亢进（甲亢）状态。甲减大鼠表现出心脏萎缩和心脏收缩和舒张功能降低，而甲亢大鼠表现出心脏肥大和心脏功能增加。甲减和甲亢在心率和心房有效不应期产生相反的电生理变化，但都显著增加了房颤的易感性。AF 发生率在甲减组为 78%，在甲亢组为 67%，诱发 AF 的持续时间也更长，而甲状腺功能正常组为 11%（均 $p < 0.05$ ）。甲减增加心房间质纤维化，但连接蛋白 43 不受影响。

结论：在大鼠甲状腺切除术模型中，甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进都会导致房颤易感性增加。我们的结果强调，维持正常的心脏电生理和预防心律失常和 AF 需要正常的甲状腺激素水平。

关键词：甲状腺激素；房颤；心律失常；电生理



22. Iwasaki T, Naka M, Hiramatsu K, Yamada T, Niwa A, Aizawa T, Murakami M, Ishihara M, Miyahara Y. Echocardiographic studies on the relationship between atrial fibrillation and atrial enlargement in patients with hyperthyroidism of Graves' disease. *Cardiology*. 1989;76(1):10-7.

摘要

为了研究甲状腺毒症患者左心房大小与心房颤动 (AF) 之间的关系，对 92 名 Graves 病患者进行了检查。在 92 名患者（23 名男性和 69 名女性，7 ~71 岁）中，21%患有

AF：31%的 40 岁以上患者有房颤，而 40 岁以下的患者没有房颤。超声心动图显示 40 岁以下的患者有 7%、40 岁以上没有房颤的患者有 2%、40 岁以上有房颤的患者有 94%存在左心房扩大（超过 40 毫米）。当分析年龄大于 40 岁的患者时，AF 患者的血清总三碘甲状腺氨酸和甲状腺素血清总甲状腺素高于非 AF 患者。

23. Tănase DM, Ionescu SD, Ouatu A, Ambăruș V, Arsenescu-Georgescu C. Risk assessment in the development of atrial fibrillation at patients with associate thyroid dysfunctions. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2013 Jul-Sep;117(3):623-9. PMID: 24502026.

摘要

甲状腺激素是心脏功能和血管系统的重要调节剂。房颤是一种常见的心律失常，是缺血性脑血管意外和心力衰竭的重要危险因素。

目的：检查与整个甲状腺功能障碍相关的心房颤动风险。

材料和方法：我们研究的所有参与者都选自患有心血管疾病的受试者，这些受试者的甲状腺激素状态以前已经得到控制，并且没有接受过甲状腺功能障碍的治疗。根据这些标准，我们定义了一个由 791 名受试者组成的研究批次，其中包括 700 名女性和 91 名男性，年龄在 22 至 86 岁之间，平均年龄约为 60 岁，根据甲状腺激素水平分为五组。批次组成后，在 6 个月和 12 个月时对心血管和甲状腺状况进行评估。

结果：在监测期间，大多数发生心房颤动的患者发生在有明显临床甲状腺功能亢进症和亚临床甲状腺功能减退症组，分别为 34.62%、38.6%。临床表现甲亢患者的主要危险因素为：女性（RR = 1.97）和年龄 60 岁以上（RR = 1.33），以及个人病理记录中存在冠心病（RR = 3.31）、高血压（RR = 1.46）和心率超过 80 次/分钟（RR = 1.38）。导致亚临床甲状腺功能减退症患者发生房颤的主要危险因素是：肥胖（RR = 2.21）、有心脏病（RR = 2.0）、年龄 60 岁以上（RR = 1.90）和女性（RR = 1.30）。对于入院前已使用 β 受体阻滞剂（RR = 0.99）、ACEI（RR = 0.85）和/或抗心律失常药物（RR = 0.54）的患者，该药物代表了防止发生心房颤动的保护因素。

结论：无论是临床表现形式还是亚临床表现形式，甲状腺功能障碍都与发生心房颤动的风险增加有关。这些结果支持房颤患者甲状腺功能异常的长期筛查。

24. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*. 2012 Nov 27;345:e7895.

摘要

目的：在一个大型队列研究中，研究心房颤动风险与甲状腺功能全谱的关系。

设计：基于群的全科患者队列研究，通过个人层面的全国注册链接确定。

地点：哥本哈根市的初级保健患者。

受试者：586460 名成年人的登记数据，在 2000 ~ 2010 年期间全科医生第一次对其甲状腺功能进行评估，并且之前没有甲状腺疾病或心房颤动的记录。

主要结果测量：使用泊松回归模型来通过甲状腺功能估计房颤风险。

结果：在研究人群的 586460 个个体 [平均 (SD) 年龄为 50.2 (16.9) 岁，男性占 39%] 中，562461 (96.0%) 名甲状腺功能正常，1670 (0.3%) 名患有显性甲状腺功能减退症，12087 (2.0%) 名患有甲状腺功能减退症亚临床甲减，3966 人 (0.7%) 有明显甲亢，6276 人 (1.0%) 有亚临床甲亢。与甲状腺功能正常的个体相比，心房颤动的风险随着促甲状腺激素 (TSH) 水平的降低而增加，从高正常甲状腺功能亢进 [发生率比 1.12 (95% CI 1.03 ~ 1.21)] 到亚临床甲状腺功能亢进，TSH 降低 [1.16 (0.99 ~ 1.36)] 和亚临床甲亢伴 TSH 抑制 [1.41 (1.25 ~ 1.59)]。明显和亚临床甲状腺功能减退症都与较低的房颤风险相关。

结论：房颤风险与甲状腺活动密切相关，显性甲状腺功能减退房颤风险低，甲状腺功能亢进房颤风险高，并且 TSH 水平与亚临床甲状腺疾病范围内的房颤风险相关。

25. Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, et al. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(22):2100-2116.

摘要

背景：心房颤动 (AF) 是一种非常普遍的疾病，可导致心

力衰竭、中风和死亡。加强对可改变风险因素的了解可能会产生预防机会。亚临床甲亢患者发生房颤的风险增加，但尚不确定正常范围内的甲状腺功能变化或亚临床甲减是否也与房颤相关。

方法：我们进行了一项系统评价，并从前瞻性队列研究中获得了个体参与者数据，这些研究测量了基线时的甲状腺功能并评估了 AF 事件。研究从 MEDLINE 和 EMBASE 数据库中确定，从开始到 2016 年 7 月 27 日。甲状腺功能正常状态定义为促甲状腺激素 (Thyroid Stimulating Hormone, TSH) 为 0.45 ~ 4.49mIU/l，亚临床甲状腺功能减退症定义为 TSH 在 4.5 ~ 19.9mIU/l 和游离甲状腺素 (fT4) 参考范围内的水平。使用 Cox 比例风险模型检查甲状腺功能正常和亚临床甲状腺功能减退范围内的 TSH 水平与 AF 事件的关联。在甲状腺功能正常的参与者中，我们还检查了 fT4 水平与 AF 事件之间的关联。

结果：在来自 11 个队列的 30085 名参与者 (随访 27955 人年) 中，1958 人 (6.5%) 患有亚临床甲状腺功能减退症，2574 人 (8.6%) 在随访期间发展为 AF。在甲状腺功能正常的参与者或亚临床甲状腺功能减退症的参与者中，基线时的 TSH 与发生 AF 没有显著相关性。在年龄和性别调整后的分析中，甲状腺功能正常个体基线时较高的 fT4 水平与 AF 风险增加相关 (fT4 的最高四分位数与最低四分位数的危险比 = 1.45; 95% CI 1.26 ~ 1.66; 各四分位数的趋势 $p \leq 0.001$)。在对先前存在的心血管疾病进行进一步调整后，估计值没有显著差异。

结论：在甲状腺功能正常的个体中，较高的循环 fT4 水平 (而非 TSH 水平) 与发生 AF 的风险增加有关。

关键词：房颤；亚临床甲状腺功能减退症；促甲状腺激素；游离甲状腺素

26. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994 Nov 10;331(19):1249-52.

摘要

背景：低血清促甲状腺素浓度是甲状腺功能亢进的敏感指标，但也可能发生在没有该疾病临床表现的人群中。我们研究了临床甲状腺功能正常的老年人的低血清促甲状腺素浓度是否是随后发生心房颤动的危险因素。

方法：我们研究了 2007 名 60 岁或以上没有心房颤动的人（814 名男性和 1193 名女性），以确定在 10 年随访期间这种心律失常的频率。受试者根据其血清促甲状腺素浓度进行分类：低值（ ≤ 0.1 mU/L；61 名受试者）；轻度低值（ $0.1 \sim 0.4$ mU/L；187 名受试者）；正常值（ $0.4 \sim 5.0$ mU/L；1576 名受试者）；高值（ > 5.0 mU/L；183 名受试者）。

结果：10 年随访期间，血清促甲状腺素低值组、轻度低值组、正常值组及高值组分别有 13 例、23 例、133 例及 23 例发生心房颤动。血清促甲状腺素低值组（ ≤ 0.1 mU/L）的受试者 10 年心房颤动的累积发生率为 28%，而正常值的累计发生率为 11%；心房颤动的年龄调整发生率在低值中为每 1000 人年 28 例，在正常值者中为每 1000 人年 10 例（ $p = 0.005$ ）。在调整其他已知危险因素后，与血清促甲状腺素浓度正常的老年人相比，血清促甲状腺素浓度低的老年受试者发生心房颤动的相对风险为 3.1（95% CI 1.7 ~ 5.5； $p < 0.001$ ）。血清促甲状腺素值略低和偏高组的 10 年房颤发生率与正常值组无显著差异。

结论：在 60 岁或 60 岁以上的人群中，低血清促甲状腺素浓度与随后十年发生心房颤动的风险增加三倍有关。

27. Chaker L, Heeringa J, Dehghan A, Medici M, Visser WE, Baumgartner C, Hofman A, Rodondi N, Peeters RP, Franco OH. Normal Thyroid Function and the Risk of Atrial Fibrillation: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct;100(10):3718-24.

摘要

背景：甲状腺功能亢进是心房颤动（AF）的既定危险因素，但缺乏关于甲状腺功能正常范围内变异和高危亚组的相关信息。

目的：本研究旨在前瞻性地调查正常甲状腺功能与 AF 之间的关联，并探讨潜在的差异风险模式。

设计、环境和参与者：从 Rotterdam 研究中，我们纳入了 9166 名 ≥ 45 岁的参与者，这些参与者进行了促甲状腺激素（Thyroid Stimulating Hormone, TSH）和/或游离 T4（free T4, FT4）测量和 AF 评估（1997 ~ 2012 年中位随访时间，6.8 年），其中 399 例普遍房颤病例和 403 例偶发房颤病例。

主要结果测量：结果测量有 3 个方面：1) 通过 Cox 比例危险模型测量发生房颤风险的危险比（HRs）；2) 考虑到竞争性死亡风险的 10 年绝对风险；3) 将 FT4 加入 CHARGE-AF 简单模型（一种成熟的房颤预测模型）的分辨能力。

结果：当将最高四分位数与最低四分位数进行比较时，较高的 FT4 水平与较高的 AF 风险相关（HR: 1.63；95% CI 1.19 ~ 2.22）。10 年绝对风险随着 FT4 升高而增加，在 ≤ 65 岁的参与者中的 1% ~ 9% 增加到在 ≥ 65 岁的受试者的 6% ~ 12%。将 FT4 添加到简单模型时，预测模型的辨别力得到改善（c 统计量：0.722 vs. 0.729； $p = .039$ ）。TSH 水平与 AF 无关。

结论：正常范围内的 FT4 水平较高会增加 AF 的风险，尤其是在年轻受试者中。将 FT4 添加到简单模型中略微改善了风险预测的辨别力。

28. Worku B, Tortolani AJ, Gulkarov I, Isom OW, Klein I. Preoperative hypothyroidism is a risk factor for postoperative atrial fibrillation in cardiac surgical patients. *J Card Surg.* 2015 Apr;30(4):307-12.

摘要

背景和目的：虽然分析甲状腺补充剂对心脏手术后发病率和死亡率影响的研究尚无定论，但它们表明在预防术后房颤方面有一定作用。为了进一步探索这种关系，我们进行了一项回顾性研究，以确定常规术前甲状腺功能研究中的异常是否与术后房颤的发生率相关。

方法：自 2004 年 5 月至 2011 年 7 月，821 例术前完成甲状腺功能检查的患者接受了心脏手术。回顾性评估术前、术中和术后实验室、临床和血流动力学数据，包括术后心电图监测。

结果：平均年龄为 65.7 岁，36%（294）的患者为女性。平均术前射血分数为 48.6%，18%（100）有临床心力衰竭。90%（682）的患者甲状腺功能正常，10%（77）的患者甲状腺功能减退。甲状腺功能减退患者的房颤发生率明显更高（33.4% vs. 22.5%； $p = .033$ ）。在多变量分析中，促甲状腺激素（TSH）水平升高（OR: 1.11；CI: 1.01 - 1.22； $p = .030$ ）是术后房颤的独立预测因素。术前 24 小时内使用 β 受体阻滞剂具有保护作用（OR: 0.54；CI 0.35 ~ 0.83； $p = .005$ ）。术后房颤患者的住院时间明显更长（9.1 天 vs. 6.5 天； $p < .001$ ）。

结论：在目前的研究中，术前甲状腺功能减退与术后房颤有关。需要进一步的研究来确定术前甲状腺功能减退是否是一种有用的生物标志物，用于选择最有可能从术前甲状腺补充剂预防术后房颤的患者中获益。

29. Buccelletti F, Carroccia A, Marsiliani D, Gilardi E, Silveri NG, Franceschi F. Utility of routine thyroid-stimulating hormone determination in new-onset atrial fibrillation in the ED. *Am J Emerg Med.* 2011 Nov;29(9):1158-62. doi: 10.1016/j.ajem.2010.06.010. Epub 2010 Aug 13. PMID: 20708873.

摘要

简介：甲亢是心房颤动的一种相对少见但很重要的病因。本研究的目的探讨在急诊科（ED）对稳定新发房颤患者进行常规促甲状腺激素（TSH）测定的有效性。我们推导出的一组临床标准，其中 TSH 可能正常，因此甲状腺功能评估可推迟到与 ED 访问不同的时间。

方法：在一所大学医院进行横断面观察研究。在连续 30 个月内，因新发房颤而入住 ED 观察室的所有患者均测量促甲状腺激素。记录患者的临床特征和在急诊室接受的治疗。递归分配分析技术用于确定哪些预测因子与低于 0.35 $\mu\text{IU/mL}$ 的 TSH 水平相关。

结果：在入组的 433 名患者中，47 名（10.8%）的 TSH 较低。促甲状腺激素与 FT3 和 FT4 水平高度相关（ $p < .001$ ），证实了其作为筛查工具的良好预测价值。递归分区分析显示，既往甲状腺疾病（ $p < .01$ ）、中风/短暂性脑缺血发作（ $p < .01$ ）和高血压（ $p = .10$ ）与低 TSH 相关。最终模型的灵敏度为 93%，特异性为 31%，对应于

0.02（0.01 ~ 0.07）的阴性似然比。

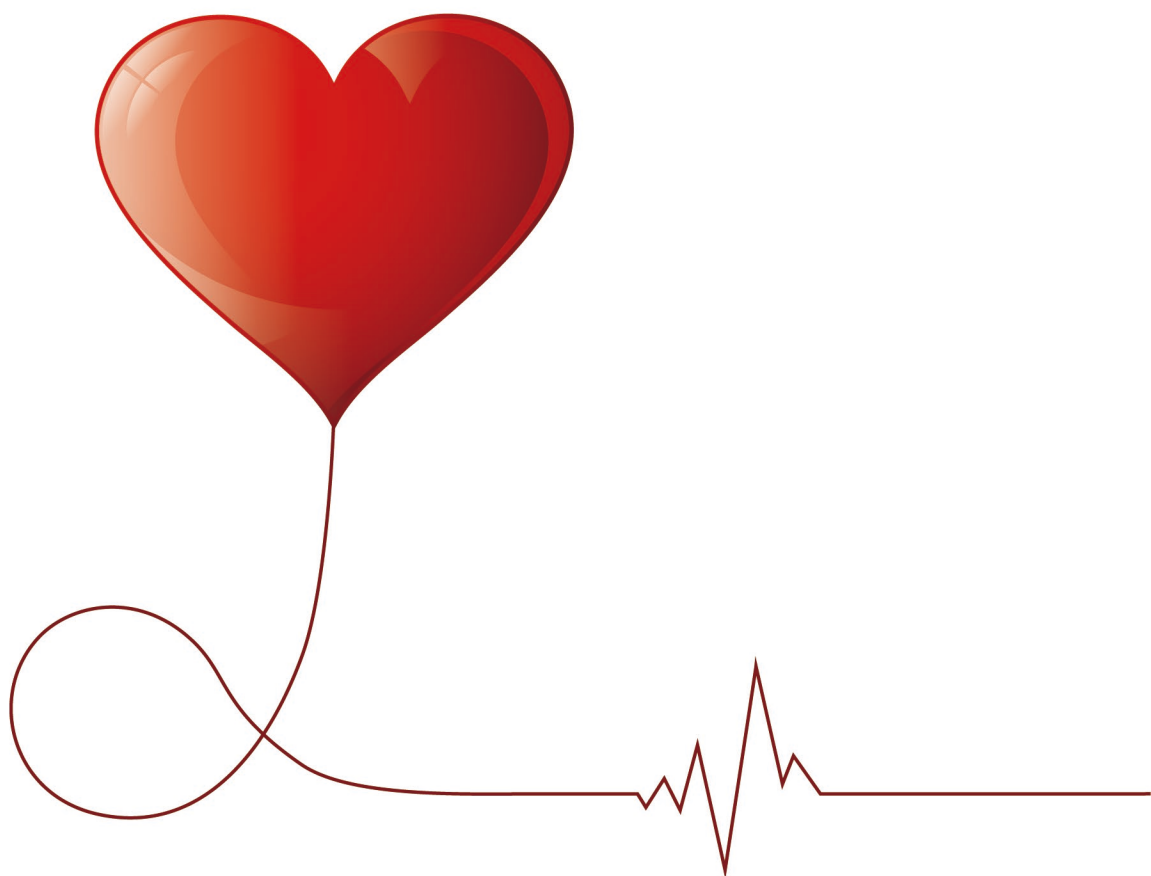
结论：近 10% 的新发房颤存在甲状腺功能亢进。尽管建议对所有患者进行甲状腺功能筛查，但包括既往甲状腺疾病、中风和高血压的简单模型可能有助于识别 ED 中的高危（低 TSH）患者。

30. Traube E, Coplan NL. Embolic risk in atrial fibrillation that arises from hyperthyroidism: review of the medical literature. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(3):225-8. PMID: 21720457; PMCID: PMC3113146

摘要

房颤是甲亢最常见的心脏并发症，约有 10% ~ 25% 的明显甲亢患者会发生。在一般人群和甲状腺毒症患者中，房颤的患病率随着年龄的增长而增加。甲状腺毒症心房颤动患者的其他危险因素包括男性、缺血性或瓣膜性心脏病以及充血性心力衰竭。甲状腺毒性心房颤动中动脉栓塞或中风的发生率尚不清楚。有许多与甲状腺功能亢进相关的动脉血栓栓塞的报告，包括除甲状腺毒性心房颤动外没有共存危险因素的年轻成人病例。使用抗凝剂预防甲状腺毒性心房颤动的血栓栓塞后遗症是有争议的：国家组织在其实践指南中提供了相互矛盾的建议。在此，我们回顾了医学文献并检查了建议背后的证据，以确定与甲状腺功能亢进相关的房颤患者预防血栓栓塞的最佳方法。

关键词：抗凝剂/用法用量；心房颤动/药物治疗；以临床试验为主题；栓塞/预防和控制；循证医学；心脏病/病理生理学；甲状腺功能亢进症/并发症/流行病学；作为主题的随机对照试验；风险因素；血栓栓塞/预防和控制；甲状腺毒症/并发症。



远离房颤，从心开始

阳普医疗房颤快速检测系统

大幅降低房颤漏诊率，预防中风、心力衰竭等心血管疾病





本期文献精读选取了关于甲状腺激素的促心律失常信号与亚临床甲亢相关性的综述性研究。本综述提供了关于甲状腺状态改变对心律失常（主要是 AF）发生和复发的影响的最新信息。此外，它还强调了对普通人群以及甲状腺功能障碍和恶性肿瘤患者进行甲状腺状态监测和房颤筛查的重要性。

甲状腺激素的促心律失常信号及其在亚临床甲亢中的相关性

摘要

一项长期任务是预防最常见或危及生命的心律失常的发生和/或复发，例如心房颤动（AF）和心室颤动（VF）。在没有植入式心律转复除颤器或此设备出现故障的情况下，VF 可能是致命的。房颤的发生，即使是无症状的房颤，也会因其并发症而危及患者的生命，尤其是栓塞性中风的高风险。因此，人们对亚临床房颤筛查和寻找新的电生理和分子标记物的兴趣越来越大。考虑到全球甲状腺功能障碍和疾病（包括甲状腺癌）病例的增加，我们旨在探索甲状腺激素在病理生理环境中促心律失常信号传导中的意义。本综述提供了关于甲状腺状态改变对心律失常（主要是 AF）发生和复发的影响的最新信息。此外，它还强调了对普通人群以及甲状腺功能障碍和恶性肿瘤患者进行甲状腺状态监测和房颤筛查的重要性。与甲状腺功能有关的早期房颤识别的相关数据很少。尽管在接受甲状腺抑制治疗的甲状腺恶性肿瘤患者中，有症状的房颤是罕见的，但临床医生应该意识到无症状房颤的潜在影响。这可能会预防不良后果并提高患者生活质量。这个问题对于临床实践中更新的 AF 注册可能具有挑战性。由于甲状腺激素具有多方面的细胞作用，因此应被视为心律失常筛查及其定制管理的生物标志物。

关键词：甲状腺疾病；甲状腺激素信号；心律失常

1. 介绍

心房颤动（AF）和心室颤动（VF）是临床相关且可能危及生命的心律失常。尽管存在一些差异，但人们认为 AF 和 VF 都是由于脉冲启动和脉冲传播所涉及的活动异常所致^[1-9]。前者是由于心肌细胞的自动性增强（即起搏器样活动）或触发活动，表现为早期后去极化（EAD）或延迟后去极化（DAD）。后者与促进折返兴奋（最可能是由于电解偶联）、细胞间连接蛋白（Cx）通道紊乱、心肌结构重塑（肥大和/或纤维化、肥胖）和不应期相关。正如本综述中提到的如图 1 所示，甲状腺激素（TH）可以参与所有这些机制，以及影响心律失常发生的自主神经系统（ANS）和肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）的调节。

甲状腺产生甲状腺素（T4），它是一种相对不活跃的激素原，以及少量的活性激素三碘甲状腺原氨酸（T3）。大约 20% 的 T3 由甲状腺产生，另外 80% 来自 T4，由广泛分布的 1 型碘甲状腺原氨酸脱碘酶（ID₁）转化而来。2 型 ID 催化 FT4 和 FT3 的失活，而 3 型 ID 的作用类似于 1 型 ID，并在骨骼肌和心肌中表达，从而提供局部细胞内的 T3 生产^[10]。

甲状腺释放 TH 受大脑下丘脑的促甲状腺激素释放激素和垂体产生的促甲状腺激素（TSH）控制。这形成了下丘脑-垂体-甲状腺轴的反馈回路的一部分^[11]。甲状腺机能亢进时甲状腺可能变得过度活跃，或在甲状腺机能减退时变得不活跃。后者通常伴有称为甲状腺肿大。甲状腺毒症可能是由于甲状腺功能亢进 [如 Graves 病（自身免疫性甲状腺功能亢进）]、甲状腺炎症、良性甲状腺肿瘤或影响下丘脑、垂体或甲状腺功能的

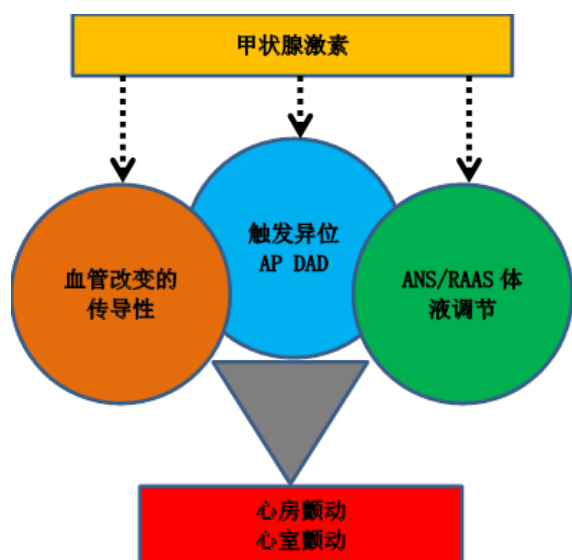


图 1. 甲状腺激素 (TH) 过多会促进参与心律失常的主要因素的发生: 底物、触发器、自主神经系统 (ANS) 和肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 失衡。

因素所致^[12]。获得性免疫缺陷综合征和抗逆转录病毒治疗也可能引起甲状腺功能亢进症^[13]。此外, 临床实践中甲状腺功能亢进症的一个不太常见的原因是医源性原因, 这是由于药物 (即胺碘酮) 的不良作用所致。除此之外, 各种胃肠道疾病可能会阻碍 T4 的吸收并增加发生医源性甲亢的风险^[14]。

显性和亚临床 (潜伏性) 甲状腺功能亢进症都是由于 TH 分泌过多导致的内分泌疾病。TSH 是甲状腺功能的敏感指标。亚临床甲状腺功能亢进症在一般人群中很常见, 其频率因年龄、性别和碘状态而异^[15-17], 被定义为较低的血清 TSH 水平 ($< 0.10 \text{ mIU/L}$), 而游离 T4 和 T3 浓度在参考范围内。甲状腺功能正常状态定义为 TSH 水平在 $0.45 \sim 4.49 \text{ mIU/L}$ 范围内的状态。在全国健康与营养检查调查中, 2.5% 的人群血清 TSH 低于参考范围下限^[18]。

TH 通过基因组和非基因组作用机制的相互作用影响心脏代谢、电特性和功能^[17-22]。因此, 循环 TH 的慢性和急性变化对心脏电生理、 Ca^{2+} 处理和结构重塑具有根本性影响。TH 失衡导致的这些细胞因子紊乱会影响心脏对心律失常的易感性^[4,15,17]。

人类显性和亚临床甲亢都会增加心律失常的风险, 尤其是 AF^[17,23-24]。最近的数据表明, 即使在甲状腺功能正常的个体中, 循环游离 T4 的高正常范围也与 AF 发生率增加有关^[25]。与实验动物不同, 仅由甲状腺状态失衡引起的 VF 发生率在人类中较少发生, 实验动物在响应过量 TH 时容易发生 AF 和 VF^[15,26-27]。

应该注意的是, 外源性 T4 给药会导致心脏组织中的循环以及 T3 水平的类似增加^[28]。有证据表明, 与 TH 抑制疗法相关的甲状腺功能障碍和甲状腺疾病可能对心脏对心律失常的易感性以及治疗结果产生临床相关影响。由于在心脏中检测到了 TH 生物合成机制, 并且由于心脏病变而发生了改变, 这个问题就更加复杂了^[29]。

2. 心房颤动和 TH 的促心律失常信号传递

2.1. 关于 AF 的简短概述

关于 AF, 与肺静脉重叠的心肌细胞袖以及 Ca^{2+} 处理障碍是异位电活动的来源, 而再入回路由心房组织异质性和连接蛋白 (Cx) 通道介导的细胞间电耦合障碍所促进^[3,5,8-9,30-34]。AF 与心房 Cx37 和 Cx40 基因多态性的关联^[35], 以及 GJA5 (编码 Cx40) 的体细胞突变, 已经在 AF 中被发现^[36-37]。由于基于肺静脉隔离的方法可以解决 50% ~ 70% 的患者的房颤, 这意味着房颤的其他驱动因素仍有待确定^[38]。TH 可能是这些房颤的驱动因素之一。

房颤的危险因素, 如衰老、阻塞性睡眠呼吸暂停、糖尿病、高血压、血脂异常、肥胖、癌症、肾功能不全和甲状腺疾病, 均伴有有害的氧化应激, 可能协同作用导致房颤^[5,15,39-44], 其中非编码 microRNA 将细胞应激源 (如活性氧) 转化为 AF 发病机制^[45]。新出现的证据表明, 心房代谢改变、蛋白质磷酸化、炎症和自身免疫通道病以及 M2-毒蕈碱和 β_1 -肾上腺素能受体自身抗体的存在 AF 的发病机制中具有重要作用^[46-54]。由于这些提到的慢性压力源涉及电重构和不良的风险因素控制, AF 的发病率在全球范围内增加。

根据不规则的 R-R 间期和 ECG 中缺失的 P 波识别出的 AF 是一种非常普遍的心律失常, 会导致心力衰竭、栓塞性中风和死亡^[55]。即使是短暂的亚临床 AF 发作也与卒中风险增加有关^[56]。阵发性以及持续和永久性形式的 AF 会给患者带来严重的临床负担并恶化患者的生活质量。

房颤的管理包括抗心律失常药物治疗, 但这些药物往往不能有效地终止房颤或防止其复发, 可能是因为这些药物针对的是单一的病理生理机制^[8]。针对心律失常触发物的导管消融是 AF 治疗的另一种选择, 它不能避免 AF 复发, 这可能是因为致心律失常基质的持续存在^[55,57]。在晚期房颤中, 异常的心房基质、Cx43、Cx40 和 Cx45 异常被认为是心律失常持续的驱动因素^[35,41,58,59]。自主神经系统的调节已经显示出对标准房颤治疗的有希望的替代方案^[60]。尽管如此, 更好地了解可改变的生物标志物 (包括甲状腺状态的改变) 和分子因素 (包括自身抗体) 可能为我们提供预防 AF 或调整治

疗以避免有害后果的机会。值得注意的是,与男性相比,女性的 AF 相关症状更严重且通常不典型,并且卒中和死亡风险更高^[61]。

然而,应该强调的是,相当多的人没有症状^[62,63],这是心律失常筛查中检测房颤的一个主要困难。因此,无症状或亚临床 AF 是一个主要的健康问题,特别是因为它与中风有关。需要新的方法以及诊断和预后生物标志物^[64]。间歇性手持心电图记录显示,在一项基于人群的研究中,AF 的患病率约为 30%^[65]。房颤患者的循环 N 端 B 型利钠肽 (NT-proBNP) 以及成纤维细胞生长因子-23 (FGF-23) 水平升高。这些标志物的升高可以预测高危受试者 AF 的发展或识别 AF 患者^[66-68]。在这种情况下,它似乎也与监控 TH 状态相关。

2.2. 甲状腺状态失衡促进 AF

TH 是与 AF 相关的因素之一,也是 AF 的潜在驱动因素^[16,22,69]。自动性增加和触发活动增强可能会增加甲亢患者肺静脉心肌细胞的致心律失常活动^[70]。动物^[71]以及人类的显性或亚临床甲状腺功能亢进症的 AF 倾向会增加,这种情况在普通人群中更为常见,并经常伴随着各种疾病^[15,72,73]。事实上,TSH 水平 ≤ 0.1 mIU/L 与 AF 风险增加 3 倍有关^[17]。即使在血清 TSH 水平正常的健康受试者中,游离 T4 浓度也与 AF 独立相关^[74]。内源性和外源性亚临床甲状腺功能亢进症患者的最大 P 波持续时间和 P 波离散度(阵发性 AF 风险的指标)更长^[72]。阵发性 AF 的发生率在毒性结节性甲状腺肿^[75]和 Graves 病^[76,77]患者中较高,这是由针对 G 蛋白偶联 TSH 受体的 TSH 自身抗体的存在引起的^[78]。甲状腺内和甲状腺外 T4 向 T3 的转化率在 Graves 病中升高,主要是由于脱碘酶-1 活性增加。据报道,Graves 病的甲状腺切除术可以消除 AF 负荷^[77]。值得注意的是,这种情况下房颤的发生与同时存在的针对 β 1-肾上腺素能和 M2 毒蕈碱受体的自身抗体有关^[79-83]。这些自身抗体和 T4 在动物模型中也促进了房颤的诱导^[82]。激活心脏中 G 蛋白偶联 β 1-肾上腺素能受体的自身抗体与 AF 和 VF 的发生有关^[84-87]。因此,自主神经自身抗体和 TH 增强了心脏对 AF 的脆弱性。考虑到 TH 对 AF 发展的影响,AF 的筛查不仅对明显的患者,而且对亚临床甲状腺功能亢进的患者具有高度相关性。

此外,TH 影响 AF 有创治疗后的预后。因此,高循环 T3 以及高正常 T4 或较低的 TSH 水平与致心律失常灶消融后 AF 复发有关^[23,88-91]。即使在正常范围内,游离 T4 水平也会影响消融手术的成功率。同样,TH 替代疗法对房颤消融的结果也有影响^[92]。尽管采用了复杂的侵入性方法,但 AF 的复发仍然是临床实践中未解决的问题,对进一步研究具有挑战性^[8]。

3. 甲状腺激素对室性心律失常的影响

3.1 VF 简介

关于 VF 这种危及生命的心律失常的发展类似于多因素 AF 的发展^[2,6,93]。VF 由离子和连接蛋白通道的功能障碍以及异常的 Ca^{2+} 处理引发,并在致心律失常的结构底物(如心肌梗大、纤维化和连接蛋白的错误分布)的存在下促进。所有这些事件都受到调节因素的影响,例如缺血或自主神经系统 (ANS) 和激素失衡,包括 TH。由肥厚引起的特异性 QRS 复合模式可潜在地预测室性心律失常^[94]。当结构异常不明显时,自身免疫性通道病已被确定为心律失常的新机制^[51-54,95,96]。特别是,在心脏中已经发现了针对钙、钾或钠通道的促心律失常的自身抗体和抗桥粒自身抗体。这些自身抗体促进了传导障碍,并诱发了大量的电生理变化,促进了威胁生命的室性心律失常。

尽管认识到了可引起 VF 的基本机制,但对心电特性的变化仍知之甚少。在不同的心脏状况下,电紊乱是由一种或其他致心律失常机制的直接运作造成的。因此,较高的总 T3 水平与心率、QTc 呈正相关,与 PR 间期和 QRS 时间呈负相关^[97]。

值得注意的是,许多与 AF 和 VF 发展有关的病理生理过程与线粒体功能障碍有关,线粒体功能障碍会导致钙稳态改变、活性氧形成过多(氧化应激)和耗氧量的改变。线粒体被认为是一个代谢池和^[98]抑制心律失常的目标^[99]。

尽管心脏病的治疗和心律失常的管理取得了进展,但由恶性室性心律失常引起的心源性猝死仍然是全球主要的死亡原因^[93]。植入式心律转复除颤器在发生 VF 时可能有效预防因 VF 引起的猝死,但不能防止 VF 发展和/或其复发。这个问题仍有待研究,以降低发生 VF 事件的风险。

3.2 甲状腺状态失衡促进 VF 的发展

与 AF 的患病率相比,仅由甲状腺功能亢进状态引起的 VF 发生率较低,其发病率与甲状腺功能正常人群相似^[15]。这可能是因为在 TH 水平升高但没有观察到致心律失常的结构基质或通道病的情况下是例外的^[100]。然而,在患有 Graves 病的甲状腺功能亢进患者中也发现了室性心动过速,并且与 β 1-肾上腺素能、M2 毒蕈碱和 TSH 受体自身抗体的相互作用有关^[75]。虽然 Graves 病的甲状腺切除术可减少室性心律失常的发生^[77],但在伴有自身抗体的存在时,甲状腺状态改变的个体可能会发生 VF。

自身免疫可能会改变心肌电特性,促进特发性室性心律失常

常的发生^[101,102]。最近的数据特别指出，针对 β_1 和 β_2 肾上腺素能受体或 M2 毒蕈碱受体和肌球蛋白重链的自身抗体与心律失常的发生有关^[80,84,86,87,103]。抗 β 肾上腺素能和抗毒蕈碱受体抗体影响心肌电生理特性，据报道是各种心脏病患者心脏性猝死的独立预测因子^[104]。自身抗体对钙和钾离子通道的失调作用可以为遗传性心脏通道病的自身免疫表型奠定基础^[53]。自身免疫性心脏通道病已被认为是心律失常发生的一种新机制^[52]。

偶尔，伴有严重低钾血症的急性甲状腺毒症可诱发持续性室性心动过速^[105]。与人类证据不足不同，TH 对实验动物 VF 发展的影响已得到充分证明^[26,106-108]，并且与基因组和非基因组 TH 作用有关^[109]。也许是因为高 TH 剂量，离子和 Cx43 通道的氧化应激相关损伤在动物模型中更为明显。

关于 TH，房性心律失常与室性心律失常的患病率与由离子和连接蛋白通道表达、有效不应期持续时间、传导速度和局部激活时间的差异有关^[15,110,111]，以及众多信号传导途径^[112]和不同的组织促纤维化特性^[32]。当然，由于兴奋性增加和复极缩短，甲状腺功能亢进会促进心肌电不稳定性^[113]，从而促进触发活动和室性早搏，这通常在结构改变的肝脏中引发恶性心律失常^[114]。TH 还可能通过 ANS 的影响来影响室性心律失常的发生^[115]，因为已经证明，用 TH 进行慢性或急性治疗会增强肾上腺素能结合位点的密度^[116,117]。

4. 甲状腺恶性肿瘤、治疗和心律失常风险

4.1. 甲状腺癌 (Thyroid Carcinoma TCA) 的病理机制、发病率和治疗

甲状腺功能障碍和疾病在女性中更为普遍（大约是男性的 5 ~ 20 倍），并且随着年龄的增长其发病率更加明显^[118]。同样，55 岁以上人群中分化型甲状腺癌（differentiated thyroid cancer DTCA）的发病率增加^[119]。乳头状和滤泡状甲状腺癌是最常见的 DTCA 类型^[120]。然而，未分化髓样和间变性甲状腺癌的预后不如 DTCA^[121]。

炎症和氧化应激参与癌症的发病机制，其方式与心血管疾病相似^[122-125]，有助于这些疾病的启动、进展和并发症^[126]。遗传图谱清晰可见，基因重排根据 RAS 类肿瘤和 BRAF 类肿瘤的图谱进行分类^[127]。BRAF^{V600E} 突变阳性和端粒酶逆转录酶启动子的突变也可能是 TCA 进展或复发的预兆^[128,129]。突变分析有助于确定适当的初始管理、辅助治疗、监测方案和治疗方法^[130]。

TCA 患者的标准管理包括全甲状腺切除术、颈部淋巴结清扫术（如果有指征）和放射性碘（radioactive iodine RAI）

消融，然后是 TSH 抑制性 T4 治疗。手术是切除肿瘤和受累区域淋巴结的主要关键治疗方法，助于对疾病进行准确分期，将疾病复发和转移的风险降至最低，并便于术后用 RAI 治疗和对复发进行准确的长期监测^[131]。放射性碘后 SPECT/CT 的准确性可预测 DTCA 的长期结果^[128,132]。

全甲状腺切除术后再进行 RAI 与高危患者的获益有关，也与 TCA 复发的减少有关。当前指南推荐对 RAI 适应症采取个体化方法^[133]，因为它对低风险患者的益处没有得到证据的支持^[134-136]。尽管 RAI 有潜在的副作用，但它在 DTCA 患者中的应用增加^[137,138]。最近有报道称 TCA 幸存者的生活质量下降^[139]，但缺乏有关心律失常的信息。

手术后用 T4 进行抑制性治疗会下调垂体 TSH，促进残留恶性甲状腺细胞的生长^[140]。因此，用外源性 T4 降低 TSH 水平参与 DTCA 的长期管理^[141]。这种疗法对高风险患者有益，但对低风险患者无效^[134]。长期使用 T4 治疗会影响 TH 代谢，导致稳定的亚临床甲状腺功能亢进状态以及脱碘酶 1-2 的下调和脱碘酶 3 的上调^[142]。这些患者是否表现出心律失常尚不清楚，而 TSH 水平与 AF 风险之间的负相关性已在良性甲状腺疾病中得到很好的证实^[143]。

除了外源性 T4 外，具有拟甲状腺活性的 TH 类似物，如三碘甲腺乙酸（T3 的乙酸代谢物）和四碘甲腺乙酸（T4 的衍生物），可降低癌症进展的风险、增强治疗效果并抑制癌症复发^[144]。然而，正如早期和最近的研究所表明的那样，所有外源性方法都会产生不利的心血管影响^[140,145-149]。这对心律失常的筛查是一个挑战。

甲状腺轴“设定点”在长期 T4 治疗后发生显著改变，抑制 TSH 所需的剂量可能会随着时间的推移而减少^[150]。然而，根据指南之间的差异，TSH 抑制的适当程度仍未确定^[151]。尽管如此，对于大多数 DTCA 患者来说，低于正常范围 < 1 mIU/L 的 TSH 似乎更好^[133]。在缺乏前瞻性试验的情况下，关于手术范围、术后 RAI 的益处和剂量以及 TH 抑制治疗的最佳水平和持续时间的讨论仍然存在^[134]。更新的试验在考虑房颤的易感性时，也应注意心律失常的风险分层，包括无症状的。

4.2. 甲状腺癌抑制治疗与心律失常的风险

AF 和甲状腺结节之间存在联系，其中可能涉及细胞因子和生长因子，如 IGF-1、EGF 和 FGF^[152]。此外，TH 调节氧化代谢并在产生自由基中起重要作用，从而促进氧化应激。该事件以及自身免疫性甲状腺炎已被证明与 TCA 患者的发病机制和不良反应有关^[122-125]。老年人，即使是临床甲状腺功能正常但 TSH 水平低或正常低的老年人，发生 AF 的风险也会增加^[153]。

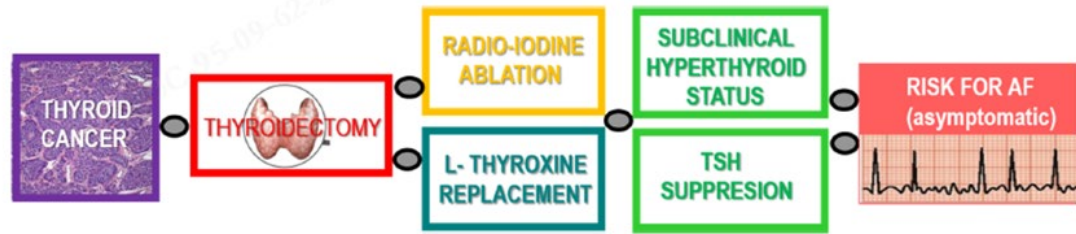


图 2. 甲状腺癌治疗的算法和亚临床甲状腺功能亢进症引起的心房颤动 (AF) 的可能风险

TCA 与众所周知的 AF 危险因素一起被认为是 AF 的独立预测因子^[140,154,155]。值得注意的是,接受 DTCA 治疗但无心血管疾病的患者发生 AF 的风险增加,可能需要定期筛查这种心律失常^[156]。这与最近的一项研究一致,该研究表明 DTCA 以及 TSH 抑制低于 0.1 mIU/L 的患者发生 AF 的风险较高^[151]。一些试验未发现 TSH 水平之间存在关联,但发现 TCA 队列中 RAI 的累积剂量与 AF 之间存在关联^[140]。

根据瑞典的一项全国性研究,与一般人群相比,DTCA 患者的 AF 发病率更高,女性脑血管疾病的发病率略高^[157]。因此,在随访期间关注 AF 危险因素以及早期识别 TCA 患者的心律紊乱似乎是相关的(图 2)。这可以预防 AF 相关并发症并减轻症状。准确的风险分层和长期结果数据以支持治疗决策,对于那些早期、风险很低的肿瘤患者,以及晚期和转移性疾病患者来说,都是非常重要的^[134]。关于与可能引起心律失常的长期低钙血症相关的 DTCA 治疗相关发病率的信息也有限^[158]。

在心律失常方面,出现了一个有趣的问题,即 TCA 患者在随访期间是否表现出一些特定的心律失常危险因素,例如促心律失常的 β 1-肾上腺素能和 M2 毒蕈碱受体自身抗体或心肌连接蛋白的变化。研究表明,TSH 和 TH 可调节包括甲状腺在内的多种靶组织中连接蛋白的表达^[159]。甲状腺组织中连接蛋白 43 表达的降低可将 TCA 与良性疾病区分开来,并提供作为恶性肿瘤标志物的临床效用^[160,161],而在实验性甲状腺功能亢进环境中心脏组织中连接蛋白 43 蛋白丰度的降低会增加发生 AF 和 VF 的倾向^[26,27,108,162]。另一方面,心房连接蛋白 40 的上调也预示着 AF^[163]。连接蛋白 43 和连接蛋白 40 丰度的改变会损害细胞间电耦合,从而影响心肌传导并促进心律失常^[5,6]。

5. 可能参与 TH 促心律失常信号传导的细胞和分子作用

TH 是心脏电特性的强大调节剂^[15,17,23,164],因此在由电干扰引起的心律失常的发展中起着重要作用。表 1 总结了与可能促进 AF 或 VF 发生的电不稳定性有关的 TH 分子靶点。

5.1. 靶向心脏离子通道

微阵列分析表明,甲状腺功能亢进状态增加了编码电压门控钾通道蛋白的基因的表达水平,特别是 KCNA5 (Kv1.5) 和 KCNB1 (Kv2.1),这有助于主要的复极化 K⁺电流,以及编码起搏器 I_f通道的 HCN2 和 HCN4 基因^[178]。相反,产生心脏延迟整流慢速成分 I_{Ks} 电流的 KCNQ1 (KvLQT1) 及其调节器 KCNE1 (minK) 的表达量下降。Kv1.5 mRNA 的上调在心房中比在心室中更大。

电生理研究表明,窦性心动过速与 TH 通过起搏器 HCN2 (I_f) 电流增加对起搏器细胞舒张期去极化率的影响有关^[165,166]。在这种情况下,应该注意的是,超极化激活的环核苷酸门控 HCN 通道亚型也在心房和心室组织中表达;因此,它们可能与促进病理生理环境中的触发活动有关^[179]。事实上,TH 可以激活电触发器,导致异常去极化^[180],这通常是由与肺静脉重叠的心肌细胞引起的。

触发活动的增强可能会增加心律失常的活动,因为 DAD 的发生率较高,往往会引发 AF^[70]。延迟整流器的 I_{Kur} 和乙酰胆碱调节的 I_{K,ACh} 电流仅存在于心房组织中^[181]。甲亢大鼠心房动作电位持续时间 (APD) 的缩短与 I_{Kur} 明显增加和 L 型 Ca²⁺ 电流减少有关^[169,173,182],而后者在心室中增加^[172]。与折返率下降相关的 APD 缩短被认为是甲状腺功能亢进症发生 AF 风险的主要机制之一^[166,173,183]。这些情况可能会影响 P 波的持续时间,并可能增加 P 波的离散性,容易导致 AF^[184]。

值得注意的是, β 1-肾上腺素能受体自身抗体与靶受体的相互作用放大了 L 型 Ca²⁺ 电流 (I_{Ca}) 和快速延迟整流 K⁺ 电流 (I_{Ks}, I_{Kr}),从而导致 APD 降低和平台期膜电位的增加^[53]。M2 毒蕈碱受体自身抗体与靶受体的相互作用抑制 I_{Ca} 并增加外向乙酰胆碱调节的钾电流 (I_{K,ACh}),从而导致超极化和 APD 缩短^[85]。

5.2. 靶向心脏 Ca²⁺ 处理

甲状腺状态通过调节参与 Ca²⁺ 循环的基因转录来影响心肌 Ca²⁺ 处理和细胞内游离 Ca²⁺ 浓度^[11]。肌浆网 Ca²⁺-ATP 酶 (SERCA2a) 的基因表达和蛋白质水平平均随着 TH^[15] 以及受磷

表 1. 细胞作用可能与心脏 TH 的促心律失常信号有关

目标分子	行动	反应/促进作用
TH 核受体介导的作用		
HCN2 通道	上调 ^[165, 166]	增强起搏器活动
Na ⁺ K ⁺ ATP 酶	上调 ^[167]	超极化/增强的兴奋性
Ca ²⁺ ATP 酶	上调 ^[168]	改变 Ca ²⁺ 处理/触发活动
瑞安定受体	上调 ^[106]	自发性 Ca ²⁺ 泄漏/触发活动
Kv1.5; 4.2; 4.3 通道	上调 ^[169]	K ⁺ 电流增加/缩短 APD
连接蛋白-40	上调 ^[163]	细胞间电耦合改变
β1-肾上腺素能受体	上调 ^[170]	交感过度
α-肌球蛋白重链	上调 ^[171]	结构重塑/增强收缩性
磷酸胺	下调 ^[168]	改变 Ca ²⁺ 处理/触发活动
Na/Ca 交换剂	下调 ^[168]	改变 Ca ²⁺ 处理/Ca ²⁺ 过载
L-Ca ²⁺ 通道	下调 ^[172]	改变 Ca ²⁺ 处理/触发活动
Kv 1.2; Kv 1.4 通道	下调 ^[169,173]	K ⁺ 电流增加/缩短 APD
连接蛋白-43	下调 ^[107]	细胞间电耦合改变
α1-肾上腺素能受体	下调 ^[116]	交感过度
蛋白激酶 C-ε	下调 ^[174]	减少的蛋白质 (Cx) 磷酸化
β-肌球蛋白重链	下调 ^[171]	结构重塑/增强收缩性
TH 的非核受体介导的作用		
HCN2 (I _f) 电流	激活 ^[165,166]	增强起搏器活动
Ca ²⁺ ATP 酶	激活 ^[172]	改变 Ca ²⁺ 处理
Na ⁺ K ⁺ ATP 酶	激活 ^[21,167]	超极化/增强的兴奋性
L-Ca ²⁺ 通道	抑制 ^[172]	改变 Ca ²⁺ 处理
Ryanodine 渠道	激活 ^[175]	改变 Ca ²⁺ 处理
Na ⁺ 通道	激活 ^[176,177]	超极化
Na/Ca 交换剂	激活 ^[21]	改变 Ca ²⁺ 处理
K ⁺ 通道	激活 ^[21,177]	缩短 APD
β-肾上腺素能受体	激活 ^[117]	交感过度

蛋白表达的抑制而增加^[169]。这表明肌浆网对 Ca²⁺的摄取增加, 因此其 Ca²⁺超载可能促进自发的 Ca²⁺泄漏。异常的 Ca²⁺循环和通过肌浆网的 Ryanodine 受体 (RyR) 的 Ca²⁺泄漏参与了触发活动的发生, 如 EAD 或 DAD, 随后是过早收缩^[170]。DAD 可能发生在甲状腺功能亢进的心动过速期间, 并直接导致心脏对 AF 和 VF 的易感性增加^[8]。此外, TH 增加了 I_{Na} 电流, 导致细胞内 Ca²⁺增加, 可能是通过 Na⁺/Ca²⁺交换器的加速反向模式^[167]。高的舒张期 Ca²⁺和 Ca²⁺过载抑制了由连接素通道介导的细胞间交流, 可能导致传导减慢或阻断, 促进再发心律失常^[171,174]。

5.3. 靶向心肌代谢、结构和细胞间偶联

TH 诱发高动力心血管状态, 伴随着左心房压力的升高和心房大小的增加, 从而促进阵发性 AF^[185]。这表明, 除了离子和 Ca²⁺处理改变之外, 结构性致心律失常底物 (如肥大) 的存在促进了 AF 的发生。这与 Cx40、Cx43 和 Cx45 通道的表达、磷酸化和分布的改变有关^[35,41,58,59,162,163]。连接蛋白通道的损伤会恶化 AP 传播所需的电耦合, 从而影响心肌传导并促进再进入机制^[8]。甲状腺功能亢进大鼠的心房和心室组织中的

Cx43 表达下调, 并且容易发生电诱导的 AF 和 VF^[21,101,158]。在这种情况下, 应该注意的是, 功能性磷酸化形式的 Cx43 在甲亢大鼠的心房和心室中均受到显著抑制。这可归因于被 TH 抑制的蛋白激酶 C epsilon (PKCε) 的下调^[15,20]。

此外, 各种病因 (包括甲状腺功能亢进) 引起的心脏超负荷与心肌氧化还原状态和氧化应激的改变有关, 这会损害包括离子和连接蛋白通道在内的多种靶蛋白的功能, 从而促进 AF 或 VF 的发展^[5-6]。

5.4. 靶向 ANS 和 RAAS

TH 通过增强对交感神经刺激的反应性来与交感神经系统相互作用, 大概是通过调节肾上腺素能受体的功能和/或密度。心肌肾上腺素能受体结合位点已被证明可通过 TH 的慢性和急性治疗得到增强^[15]。TH 和肾素-血管紧张素-醛固酮系统之间也有交叉作用^[186]。TH 通过 TH 反应元件 (TRE) 激活 RAAS, 从而增加肾素 mRNA 的表达。综上所述, ANS 和 RAAS 可能是与甲状腺机能亢进心律失常发展有关的其他参与者, 这似乎是现实的。

6. 结论

TH 调节多种核和核外过程，以维持心脏功能。由甲状腺疾病引起的明显或更频繁的亚临床甲状腺功能亢进状态会扰乱这种调节，促进心律失常的发展，主要是 AF。由于 Ca^{2+} 处理的改变，以及 HCN、 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 通道的表达和功能的改变以及连接蛋白通道介导的细胞间偶联受损，似乎是 TH 促心

律失常信号传导的关键因素。因此，长期亚临床甲状腺功能亢进状态包括使用 L-甲状腺素抑制 TSH 治疗可能会增加甲状腺切除术后患者发生 AF 的风险。尽管相对不常见，也许是因为筛查过程中的局限性导致缺乏真正的证据^[187]，但需要认识到促进 AF 的潜在相互作用，特别是无症状的 AF，并需要预防不良后果。



Review

Pro-Arrhythmic Signaling of Thyroid Hormones and Its Relevance in Subclinical Hyperthyroidism

Narcis Tribulova^{1,*}, Lin Hai Kurahara², Peter Hlivak³, Katsuya Hirano² and Barbara Szeiffova Bacova^{1,*}

¹ Centre of Experimental Medicine, Slovak Academy of Sciences, Institute for Heart Research, 84104 Bratislava, Slovakia

² Department of Cardiovascular Physiology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa 76 0793, Japan; hailin@med.kagawa-u.ac.jp (L.H.K.); khirano@med.kagawa-u.ac.jp (K.H.)

³ Department of Arrhythmias and Pacing, National Institute of Cardiovascular Diseases, Pod Krásnou Hôrkou 1, 83348 Bratislava, Slovakia; hlivakp@gmail.com

* Correspondence: narcisa.tribulova@savba.sk (N.T.); barbara.bacova@savba.sk (B.S.B.); Tel.: +421-2-32295-423 (B.S.B.)

Received: 13 March 2020; Accepted: 17 April 2020; Published: 19 April 2020



Abstract: A perennial task is to prevent the occurrence and/or recurrence of most frequent or life-threatening cardiac arrhythmias such as atrial fibrillation (AF) and ventricular fibrillation (VF). VF may be lethal in cases without an implantable cardioverter defibrillator or with failure of this device. Incidences of AF, even the asymptomatic ones, jeopardize the patient's life due to its complication, notably the high risk of embolic stroke. Therefore, there has been a growing interest in subclinical AF screening and searching for novel electrophysiological and molecular markers. Considering the worldwide increase in cases of thyroid dysfunction and diseases, including thyroid carcinoma, we aimed to explore the implication of thyroid hormones in pro-arrhythmic signaling in the pathophysiological setting. The present review provides updated information about the impact of altered thyroid status on both the occurrence and recurrence of cardiac arrhythmias, predominantly AF. Moreover, it emphasizes the importance of both thyroid status monitoring and AF screening in the general population, as well as in patients with thyroid dysfunction and malignancies. Real-world data on early AF identification in relation to thyroid function are scarce. Even though symptomatic AF is rare in patients with thyroid malignancies, who are under thyroid suppressive therapy, clinicians should be aware of potential interaction with asymptomatic AF. It may prevent adverse consequences and improve the quality of life. This issue may be challenging for an updated registry of AF in clinical practice. Thyroid hormones should be considered a biomarker for cardiac arrhythmias screening and their tailored management because of their multifaceted cellular actions.

Keywords: thyroid diseases; thyroid hormone signaling; cardiac arrhythmias

1. Introduction

Atrial fibrillation (AF) and ventricular fibrillation (VF) are clinically relevant and potentially life-threatening arrhythmias. Despite some differences, both AF and VF have been assumed to occur due to abnormalities in the electrical activity involved in impulse initiation and impulse propagation [1–9]. The former is due to an enhanced automaticity of the cardiomyocytes (i.e., pacemaker-like activity) or triggered activity expressed as early after-depolarization (EAD) or delayed after-depolarization (DAD). The latter is associated with a conduction block promoting a re-entrant excitation (most likely due to an electrical uncoupling), disorders at the intercellular connexin (Cx) channels, myocardial structural remodeling (hypertrophy and/or fibrosis, adiposity), and variations in the refractory periods.

As mentioned in this review and depicted in Figure 1, thyroid hormones (TH) can be involved in all of these mechanisms, as well as in the modulation of the autonomous nervous system (ANS) and the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) that affect arrhythmogenesis.

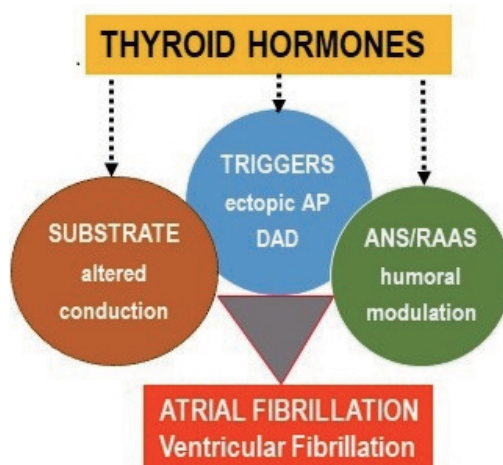


Figure 1. An excess of thyroid hormones (TH) promotes the occurrence of the main factors involved in cardiac arrhythmogenesis: Substrate, triggers, autonomous nervous system (ANS), and renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) imbalance.

The thyroid gland produces thyroxine (T_4), which is a relatively inactive prohormone, and lower amounts of the active hormone, triiodothyronine (T_3). About 20% of T_3 is made by the thyroid gland and the other 80% comes from T_4 upon conversion by type 1 iodothyronine deiodinases (IDs), which is widely distributed. Type 2 ID catalyzes the inactivation of FT_4 and FT_3 while type 3 ID acts like type 1 ID, and is expressed in skeletal and cardiac muscles, thus providing local intracellular production of T_3 [10].

The release of TH from the thyroid gland is controlled by the thyrotrophin-releasing hormone from the hypothalamus in the brain and by the thyroid-stimulating hormone (TSH) produced by the pituitary gland. This forms part of a feedback loop known as the hypothalamic–pituitary–thyroid axis [11]. The thyroid gland can become overactive in hyperthyroidism or underactive in hypothyroidism. The latter is often accompanied by an enlargement of the thyroid gland known as goiter. Thyrotoxicosis may be the result of hyperthyroidism as in Graves' disease (autoimmune hyperthyroidism), inflammation of the thyroid, benign thyroid tumor, or due to factors that affect hypothalamic, pituitary, or thyroid function [12]. Hyperthyroidism can also be caused by an acquired immune deficiency syndrome along with anti-retroviral therapy [13]. Moreover, a not-so-infrequent cause of hyperthyroidism in clinical practice is an iatrogenic one due to the adverse action of drugs, namely amiodarone. Apart from that, various gastrointestinal disorders may impede the absorption of T_4 and increase the risk of developing iatrogenic hyperthyroidism [14].

Both overt and subclinical (latent) hyperthyroidism are endocrine disorders that occur as a result of excessive TH secretion. TSH is a sensitive indicator of thyroid function. Subclinical hyperthyroidism is common in the general population and its frequency is variable, depending on age, sex, and iodine status [15–17], and has been defined as lower serum TSH levels (<0.10 mIU/L), while the free T_4 and T_3 concentrations are within the reference range. The euthyroid status is defined as the condition wherein the TSH level is within the range from 0.45 to 4.49 mIU/L. In the National Health and Nutrition Examination Survey, 2.5% of the population had a serum TSH below the lower limit of the reference range [18].

TH affect heart metabolism, electrical properties, and function through the interplay of genomic and non-genomic mechanisms of action [17,19–22]. Accordingly, chronic and acute changes in the circulating TH have a fundamental impact on cardiac electrophysiology, Ca^{2+} handling, and structural

remodeling. Disorders of these cellular factors due to a TH imbalance affect the susceptibility of the heart to arrhythmias [4,15,17].

Both overt and subclinical hyperthyroidism in humans increases the risk for cardiac arrhythmias, especially AF [17,23,24]. Recent data indicate that even in euthyroid individuals, the high-normal range of the circulating free T₄ is associated with an increased AF incidence [25]. The incidence of VF attributed solely to the thyroid status imbalance is less frequent in humans, unlike the experimental animals, which are prone to both AF and VF in response to an excess of TH [15,26,27].

It should be noted that an exogenous T₄ administration results in similar increases in circulation, as well as the T₃ levels, in cardiac tissues [28]. Evidence suggests that thyroid dysfunction and thyroid diseases associated with a TH suppressive therapy may exert a clinically relevant impact on the susceptibility of the heart to arrhythmias, as well as the outcomes of treatment. This issue is even more complicated due to the fact that TH biosynthesis machinery has been detected in the heart and has been altered due to cardiac pathology [29].

2. Atrial Fibrillation and Pro-Arrhythmic Signaling of TH

2.1. A Short Overview on AF

Concerning AF, the cardiomyocyte sleeves overlapping the pulmonary veins along with Ca²⁺ handling disorders are the sources of the ectopic electrical activity, while re-entry circuits are promoted by the atrial tissue heterogeneity and disorders in the intercellular electrical coupling mediated by connexin (Cx) channels [3,5,8,9,30–34]. The association of AF with the atrial Cx37 and Cx40 gene polymorphisms [35], as well as somatic mutations in GJA5 (encoding Cx40), have been identified in AF [36,37]. As a pulmonary veins isolation-based approach can resolve AF in 50%–70% of patients, it implies that other drivers of AF remain to be determined [38]. TH may be one of those drivers for AF.

Risk factors for AF, such as aging, obstructive sleep apnea, diabetes, hypertension, dyslipidemia, obesity, cancer, renal dysfunction, and thyroid diseases, which are all accompanied by deleterious oxidative stress, may act synergistically to cause AF [5,15,39–44], whereby the noncoding microRNAs translate cellular stressors, such as reactive oxygen species, into AF pathogenesis [45]. Emerging evidence suggests a significant role of the altered atrial metabolism, phosphorylation of proteins, inflammatory and autoimmune channelopathies, and presence of autoantibodies to the M2-muscarinic and β 1-adrenergic receptors in the pathogenesis of AF [46–54]. Due to these mentioned chronic stressors implicated in electrical remodeling and poor risk factors control, the incidence of AF increases globally.

AF, as recognized according to an irregular R–R interval and a missing P wave in an ECG, is a highly prevalent arrhythmia promoting heart failure, embolic stroke, and death [55]. Even short, subclinical episodes of AF are associated with an increased risk of stroke [56]. Paroxysmal, as well as sustained and permanent forms of AF, confer a significant clinical burden and worsens the patient's quality of life.

Management of AF includes antiarrhythmic drug therapies that are often ineffective in terminating AF or preventing its recurrences, possibly because these drugs target a single pathophysiological mechanism [8]. Catheter ablation of the arrhythmogenic triggers, another option of AF treatment, does not prevent recurrence of AF, probably because of the persistence of the arrhythmogenic substrate [55,57]. In the advanced form of AF, the abnormal atrial substrate, Cx43, Cx40, and Cx45 abnormalities are thought to act as drivers of arrhythmia perpetuation [35,41,58,59]. Modulation of the autonomic nervous system has shown promising alternatives to the standard AF treatment [60]. Nevertheless, a better understanding of the modifiable biomarkers, including an altered thyroid status, and molecular factors, including autoantibodies, may provide us with a chance to prevent AF or to tailor the treatment to avoid harmful consequences. It is noteworthy that women have worse and often atypical symptoms, as well as a higher risk for stroke and death, associated with AF compared to the risk in men [61].

It should, however, be emphasized that a considerable number of individuals have no AF symptoms [62,63], which is a major difficulty in an arrhythmia screening for detection of AF. Therefore, silent or subclinical AF is a major health concern, particularly because of its association with stroke. There is a need for novel approaches, as well as diagnostic and prognostic biomarkers [64]. Intermittent hand-held ECG recording revealed that the prevalence of AF in a population-based study was about 30% [65]. Patients with AF exhibit increased levels of the circulating N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), as well as the fibroblast growth factor-23 (FGF-23). Elevation of these markers can predict the development of AF in high-risk subjects or identify patients with AF [66–68]. In this context, it appears relevant to monitor TH status as well.

2.2. *Thyroid Status Imbalance Promoting AF*

TH are one of the factors associated with AF and potential drivers of AF [16,22,69]. Increased automaticity and an enhanced triggered activity may increase the arrhythmogenic activity of cardiomyocytes at the pulmonary veins in hyperthyroidism [70]. The propensity for AF is increased in animals [71], as well as in humans with overt or subclinical hyperthyroidism that is more common in the general population and often accompanies various diseases [15,72,73]. Indeed, TSH levels ≤ 0.1 mIU/L have been linked with a three-fold increase in AF risk [17]. Even in euthyroid subjects with normal serum TSH levels, the free T_4 concentration has been independently associated with AF [74]. Maximum P-wave duration and P-wave dispersion (indicators for the risk of paroxysmal AF) were longer in patients with endogenous and exogenous subclinical hyperthyroidism [72]. The incidence of paroxysmal AF is higher in toxic nodular goiter [75] and in patients suffering from Graves' disease [76,77], which is caused by the presence of TSH autoantibodies directed toward the G protein-coupled TSH receptor [78]. The rate of intra- and extra-thyroidal conversion of T_4 to T_3 is elevated in Graves' disease mostly due to an increased deiodase-1 activity. Thyroidectomy in Graves' disease has been reported to abolish the AF load [77]. It is worthwhile to note that the occurrence of AF in this condition is associated with concomitant autoantibodies toward the β_1 -adrenergic and the M2 muscarinic receptors [79–83]. These autoantibodies and T_4 facilitated the induction of AF in animal models as well [82]. Autoantibodies activating the G protein-coupled β_1 -adrenergic receptors in the heart have been implicated in the development of both AF and VF [84–87]. Thus, autonomic autoantibodies along with TH potentiate the vulnerability of the heart to AF. Considering the impact of TH on the development of AF, the screening for AF is highly relevant not only in patients with an overt but particularly with a subclinical hyperthyroidism.

Moreover, TH affect the outcomes after an invasive treatment of AF. Accordingly, high circulating T_3 , as well as high-normal T_4 or lower TSH levels, have been associated with AF recurrence after an arrhythmogenic foci ablation [23,88–91]. Free T_4 levels influence the success rate of ablation procedures even in the normal range. Likewise, TH replacement therapy exerts an impact on the AF ablation outcome [92]. Despite sophisticated invasive approaches, the recurrence of AF remains an unresolved problem in clinical practice, challenging for further research [8].

3. **Impact of Thyroid Hormones on Ventricular Arrhythmias**

3.1. *A Brief Overview on VF*

Concerning VF, development of this life-threatening arrhythmia is similar to the development of a multifactorial AF [2,6,93]. VF is triggered by the dysfunction of ion and connexin channels along with abnormal Ca^{2+} -handling and facilitated in the presence of an arrhythmogenic structural substrate (such as myocardial hypertrophy, fibrosis, and misdistribution of connexins). All these events are influenced by the modulating factors, such as ischemia or autonomous nervous system (ANS) and hormonal imbalance, including TH. Specific QRS complex patterns, recognized due to hypertrophy, may potentially predict ventricular arrhythmias [94]. When structural abnormalities are not evident, autoimmune channelopathies have been established as a novel mechanism in

cardiac arrhythmias [51–54,95,96]. In particular, proarrhythmic autoantibodies targeting calcium, potassium, or sodium channels and anti-desmosome antibodies in the heart have been identified. These autoantibodies promote conduction disturbances and induce substantial electrophysiological changes facilitating life-threatening ventricular arrhythmias.

Despite recognizing the basic mechanisms that can cause VF, the changes in the cardiac electrical properties remain poorly understood. Electrical disturbances result from the immediate operation of one or other arrhythmogenic mechanisms in different heart conditions. Accordingly, higher levels of total T₃ have been positively associated with the heart rate, QTc, and negatively associated with the PR interval and QRS duration [97].

Notably, many pathophysiological processes implicated in the development of AF and VF are linked to a mitochondrial dysfunction, which causes an altered calcium homeostasis, an excess of reactive oxygen species formation (oxidative stress), and alterations in the oxygen consumption. Mitochondria are considered to be a metabolic sink and [98] the targets for suppressing arrhythmias [99].

Despite the progress in the treatment of heart diseases and the management of arrhythmias, sudden cardiac death, occurring due to malignant ventricular arrhythmias, remains a major cause of mortality globally [93]. An implantable cardioverter defibrillator may be efficient in preventing sudden death due to VF when it occurs but cannot prevent VF development and/or its recurrence. This issue remains to be investigated to reduce the risk of an incident VF.

3.2. *Thyroid Status Imbalance Promotes VF*

In contrast to the prevalence of AF, the incidence of VF attributed solely to the hyperthyroid status is less common and registered with a frequency similar to that in the euthyroid population [15]. It is likely because VF is exceptional in those cases where TH levels are elevated but without the observation of an arrhythmogenic structural substrate or channelopathies [100]. Nevertheless, ventricular tachycardia has been registered in hyperthyroid patients suffering from Grave's disease and it has been associated with the interaction of autoantibodies of the β 1-adrenergic, the M2 muscarinic, and the TSH-receptors [75]. While thyroidectomy in Graves' disease attenuates the occurrence of ventricular arrhythmias [77], it seems likely that VF may occur in individuals with an altered thyroid status when accompanied by the presence of the autoantibodies.

Autoimmunity may alter the myocardial electrical properties promoting idiopathic ventricular arrhythmias [101,102]. Recent data strongly point out the implication of autoantibodies toward the β 1 and β 2 adrenergic or the M2 muscarinic receptors and the myosin heavy chain in the occurrence of cardiac rhythm disturbances [80,84,86,87,103]. Anti- β adrenergic and anti-muscarinic receptor antibodies affect the myocardial electrophysiological properties and have been reported to be the independent predictors of sudden cardiac death in patients with various heart diseases [104]. The dysregulating effects of the autoantibodies against the calcium and potassium ion channels can play the basis for autoimmune phenocopies of genetic cardiac channelopathies [53]. Autoimmune cardiac channelopathies have been suggested as a novel mechanism in the development of cardiac arrhythmias [52].

Occasionally, acute thyrotoxicosis accompanied by severe hypokalemia can induce a persistent ventricular tachycardia [105]. Unlike poor evidence in humans, the impact of TH on the development of VF in experimental animals is well documented [26,106–108] and associated with both the genomic and non-genomic TH actions [109]. Perhaps because of high TH dose, the oxidative stress-related impairment of ion and Cx43 channels is more pronounced in animal models.

Concerning TH, the prevalence of atrial versus ventricular arrhythmias may be explained by the chamber-related differences in the expression of ion and connexin channels, the duration of the effective refractory period, conduction velocity, and local activation time [15,110,111], as well as in numerous signaling pathways [112] and distinct tissue pro-fibrotic properties [32]. Certainly, hyperthyroidism promotes a myocardial electrical instability [113] due to an increased excitability and shortening of the repolarization, thereby facilitating triggered activity and ventricular premature beats that often

initiate malignant arrhythmias in a structurally altered heart [114]. TH may also affect ventricular arrhythmogenesis via an influence of the ANS [115] as the density of the adrenergic binding sites has been shown to be enhanced by a chronic or an acute treatment with TH [116,117].

4. Thyroid Malignancies, Treatment, and Risk for Arrhythmias

4.1. Pathomechanisms, Incidence, and Treatment of Thyroid Carcinoma (TCA)

Thyroid dysfunction and diseases are more prevalent in women (about 5–20 times higher than those in men) and their incidence is more pronounced with age [118]. Likewise, the incidence of differentiated thyroid cancer (DTCA) increases in the population over 55 years [119]. Papillary and follicular thyroid carcinoma are the most common types of DTCA [120]. Undifferentiated medullary and anaplastic thyroid cancer have, however, a less favorable prognosis than that for DTCA ([121].

Inflammation and oxidative stress are involved in the pathogenesis of cancer in a manner similar to that in cardiovascular diseases [122–125] by contributing to the initiation, progression, and complication of these diseases [126]. The genetic landscape is clearly evident and gene rearrangements are classified according to a spectrum of the RAS-like and BRAF-like tumors [127]. BRAF^{V600E} mutation positivity and mutations in the telomerase reverse transcriptase promoter may also be prognostic in TCA progression or recurrence [128,129]. A mutational analysis helps to define the appropriate initial management, adjuvant therapy, surveillance protocols, and treatment [130].

Standard management of the TCA patients includes a total thyroidectomy, a neck lymph node dissection (if indicated), and radioactive iodine (RAI) ablation followed by a TSH suppressive T₄ therapy. Surgery is the primary crucial treatment to remove the tumor and the involved regional lymph nodes, to facilitate an accurate staging of the disease, to minimize the risk of disease recurrence and metastasis, and to facilitate a postoperative treatment with RAI and an accurate long-term surveillance for recurrence [131]. The accuracy of the post-radioiodine SPECT/CT predicts a long-term outcome of DTCA [128,132].

Total thyroidectomy followed by RAI has been associated with benefits in high-risk patients, as well as in the decrease in TCA recurrence. Current guidelines recommend an individualized approach for RAI indication [133] because its benefit in low-risk patients was not supported by evidence [134–136]. Despite the potential adverse effects of RAI, its application increases in patients with DTCA [137,138]. Decreased quality of life in TCA survivors has been recently reported [139], but there is a lack of information about arrhythmias.

Post-surgery suppressive therapy with T₄ downregulates the pituitary TSH that promotes growth of the residual malignant thyroid cells [140]. Thus, lowering the TSH levels with an exogenous T₄ is involved in the long-term management of DTCA [141]. The benefit of this therapy has been established for high-risk but not for low-risk patients [134]. Long-term treatment with T₄ affects the TH metabolism and results in a stable subclinical hyperthyroid state along with the down-regulation of deiodinases 1–2 and upregulation of deiodinase 3 [142]. Whether these patients exhibit cardiac rhythm disturbances is not known, while an inverse correlation between TSH levels and the risk of AF has been well established in a benign thyroid disease [143].

Besides exogenous T₄, TH analogs possessing a thyroidomimetic activity, such as triiodothyroacetic acid (an acetic acid metabolite of T₃) and tetraiodothyroacetic acid (a derivate of T₄), reduce the risk of cancer progression, enhance therapeutic effects, and suppress cancer recurrence [144]. However, all exogenous approaches exert adverse cardiovascular effects as indicated by earlier and recent studies [140,145–149]. It is challenging for cardiac arrhythmia screening.

The thyroid axis ‘set-points’ are significantly altered after a long-term T₄ therapy and the dosage required for the TSH suppression may be reduced over time [150]. However, the appropriate degree of TSH suppression remains unsettled according to discrepancies among guidelines [151]. Nevertheless, TSH in the low-normal range <1 mIU/L seems to be preferable in most patients with DTCA [133]. In the absence of prospective trials, the discussion still remains concerning the extent of surgery,

benefit and dosing of postoperative RAI, as well as the optimal level and duration of a TH-suppressive therapy [134]. The updated trials should also pay attention to arrhythmia risk stratification when considering predisposition to AF, including asymptomatic.

4.2. Thyroid Carcinoma Suppressive Therapy and Risk for Cardiac Arrhythmias

There is a link between AF and thyroid nodules, whereby cytokines and growth factors, such as IGF-1, EGF, and FGF, may be involved [152]. Moreover, TH regulate oxidative metabolism and plays an important role in the production of free oxygen radicals, thereby promoting oxidative stress. This event, as well as autoimmune thyroiditis, has been shown to be involved in the pathogenesis, as well as adverse effects in patients suffering from TCA [122–125]. Elderly persons, even clinically euthyroid but with low or low-normal TSH level, are at increased risk for AF [153].

TCA is considered an independent predictor for AF along with well-known AF risk factors [140,154,155]. Notably, the increased risk of AF in patients treated for DTCA but without pre-existing cardiovascular disease may warrant periodic screening for this arrhythmia [156]. This is in line with a recent study indicating that patients with DTCA along with TSH suppression below 0.1 mIU/L have a higher risk of AF [151]. Some trials did not find an association between the TSH level but have found an association between the cumulative dose of RAI and AF within the TCA cohort [140].

According to a Swedish Nationwide Study, DTCA patients have a higher AF incidence compared to the general population, and females face a slightly higher incidence of cerebrovascular disease [157]. Thus, it appears relevant to pay attention to the AF risk factors as well as to an early identification of cardiac rhythm disturbances in TCA patients during their follow up (Figure 2). It may prevent AF-related complications and reduce the symptoms. The need for accurate risk stratification and long-term outcome data to support the treatment decisions is highly relevant for those with early-stage, very low-risk tumors, as well as for those with advanced and metastatic disease [134]. There is also limited information regarding the DTCA treatment-related morbidity associated with a long-term hypocalcemia [158] that may provoke rhythm disturbances.

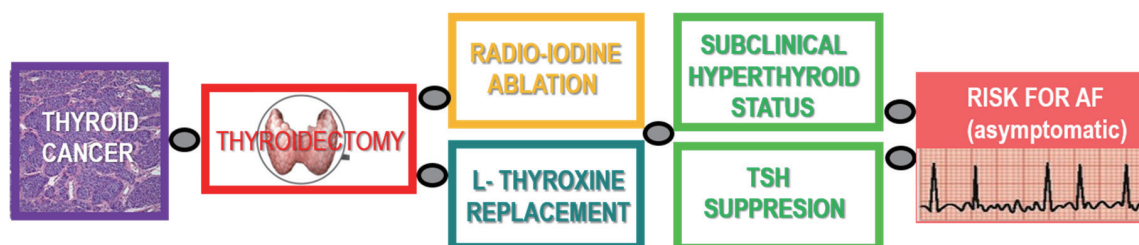


Figure 2. Algorithm of the thyroid cancer therapy and possible risk for development of atrial fibrillation (AF) due to subclinical hyperthyroidism.

In the context of arrhythmias, an interesting question arises as to whether TCA patients during follow-up exhibit some specific risk factors for cardiac arrhythmias, such as the pro-arrhythmic β 1-adrenergic and M2 muscarinic receptor autoantibodies or changes in the myocardial connexins. It has been shown that TSH and TH regulate the expression of connexins in a variety of target tissues, including the thyroid gland [159]. Reduced connexin-43 expression in the thyroid tissue differentiates TCA from a benign disease and provides clinical utility as a marker for malignancy [160,161], while decreased connexin-43 protein abundance in the cardiac tissue in the experimental hyperthyroid setting increases the propensity to AF and VF [26,27,108,162]. On the other hand, the upregulation of atrial connexin-40 precedes AF as well [163]. Alteration of both connexin-43 and connexin-40 abundance impairs an intercellular electrical coupling, thereby affecting the myocardial conduction and facilitating cardiac arrhythmias [5,6].

5. Cellular and Molecular Actions Potentially Involved in Pro-Arrhythmic Signaling of TH

TH are powerful modulators of electrical properties of the heart [15,17,23,164], thus playing an important role in the development of cardiac arrhythmias that occur due to electrical disturbances. Molecular targets for TH implicated in electrical instability that may facilitate AF or VF occurrence have been summarized in Table 1.

Table 1. Cellular actions potentially involved in pro-arrhythmic signaling of TH in the heart.

Target Molecule	Action	Response/Putative Effects
Nuclear TH receptor-mediated actions		
HCN2 channels	Upregulation [165,166]	Enhanced pacemaker activity
Na ⁺ K ⁺ ATPase	Upregulation [167]	Hyperpolarization/Enhanced excitability
Ca ²⁺ ATPase	Upregulation [168]	Altered Ca ²⁺ handling/Triggered activity
Ryanodine receptor	Upregulation [106]	Spontaneous Ca ²⁺ leak/Triggered activity
Kv1.5; 4.2; 4.3 channels	Upregulation [169]	K ⁺ current increase/Shortening APD
Connexin-40	Upregulation [163]	Altered intercellular electrical coupling
β1-adrenergic receptor	Upregulation [170]	Sympathetic overdrive
α-myosin heavy chain	Upregulation [171]	Structural remodeling/Enhanced contractility
Phospholamban	Downregulation [168]	Altered Ca ²⁺ handling/Triggered activity
Na/Ca exchanger	Downregulation [168]	Altered Ca ²⁺ handling/Ca ²⁺ overload
L-Ca ²⁺ channels	Downregulation [172]	Altered Ca ²⁺ handling/Triggered activity
Kv 1.2; Kv 1.4 channels	Downregulation [169,173]	K ⁺ current increase/Shortening APD
Connexin-43	Downregulation [107]	Altered intercellular electrical coupling
α1-adrenergic receptor	Downregulation [116]	Sympathetic overdrive
Protein kinase C-ε	Downregulation [174]	Reduced protein (Cx) phosphorylation
β-myosin heavy chain	Downregulation [171]	Structural remodeling/Enhanced contractility
Non-nuclear receptor-mediated actions of TH		
HCN2 (I _f) current	Activation [165,166]	Enhanced pacemaker activity
Ca ²⁺ ATPase	Activation [172]	Altered Ca ²⁺ handling
Na ⁺ K ⁺ ATPase	Activation [21,167]	Hyperpolarization/Enhanced excitability
L-Ca ²⁺ channels	Suppression [172]	Altered Ca ²⁺ handling
Ryanodine channels	Activation [175]	Altered Ca ²⁺ handling
Na ⁺ channels	Activation [176,177]	Hyperpolarization
Na/Ca exchanger	Activation [21]	Altered Ca ²⁺ handling
K ⁺ channels	Activation [21,177]	Shortening APD
β-adrenergic receptors	Activation [117]	Sympathetic overdrive

5.1. Targeting Cardiac Ion Channels

Microarrays analyses showed that the hyperthyroid status increased the expression levels of genes encoding the voltage-gated potassium channel proteins, notably *KCNA5* (Kv1.5) and *KCNB1* (Kv2.1), that contributed to the main repolarizing K⁺ currents, as well as the *HCN2* and *HCN4* genes encoding pacemaker I_f channels [178]. In contrast, the expression of *KCNQ1* (KvLQT1) and its regulator *KCNE1* (minK) generating the slow component of cardiac delayed rectification, I_{Ks} current, was decreased. The up-regulation of Kv1.5 mRNA was greater in the atrium than that in the ventricle.

Electrophysiological studies revealed that the sinus tachycardia was related to the effect of TH on the rate of diastolic depolarization of the pacemaker cells via the increase in the pacemaker HCN2 (I_f) current [165,166]. In this context, it should be noted that the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated HCN channels isoforms are also expressed in the atrial and ventricular tissue; therefore, they may be implicated in promoting a triggered activity in a pathophysiological setting [179]. Indeed, TH can activate electrical triggers inducing an abnormal depolarization [180] that often arises from the cardiomyocytes overlapping the pulmonary veins.

Enhanced triggered activity may increase the arrhythmogenic activity due to a higher incidence of DAD that often initiate AF [70]. Delayed-rectifier I_{Kur} and acetylcholine-regulated I_{KAch} currents

are present solely in the atrial tissue [181]. The shortening of the action potential duration (APD) in hyperthyroid rat atria was linked with a remarkably increased I_{Kur} and a decreased L-type Ca^{2+} current [169,173,182], while the latter was increased in the ventricle [172]. The shortening of the APD associated with decreased refractoriness has been considered as one of the main mechanisms for the risk of AF in hyperthyroidism [166,173,183]. These conditions likely affect the P-wave duration and may increase the P-wave dispersion predisposing to an AF [184].

It is noteworthy that the interaction of $\beta 1$ -adrenergic receptor autoantibodies with the target receptor amplifies the L-type Ca^{2+} current (I_{Ca}) and rapid delayed rectifier K^+ currents (I_{ks} , I_{kr}), which result in a decreased APD and the increase in the membrane potential during the plateau phase [53]. Interaction of the M2 muscarinic receptor autoantibodies with the target receptor inhibits I_{Ca} and increases the outward acetylcholine-regulated potassium current ($I_{K,Ach}$), which results in a hyperpolarization and shortening of APD [85].

5.2. Targeting Cardiac Ca^{2+} Handling

Thyroid status affects myocardial Ca^{2+} handling and intracellular free Ca^{2+} concentration by regulating the transcription of the genes involved in Ca^{2+} cycling [11]. Both gene expression and protein levels of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA2a) increase in response to TH [15], along with suppression of phospholamban expression [169]. It suggests an increase in Ca^{2+} uptake by sarcoplasmic reticulum whereby its Ca^{2+} overload may facilitate spontaneous Ca^{2+} leaks. An abnormal Ca^{2+} cycling and Ca^{2+} leak through the ryanodine receptor (RyR) in sarcoplasmic reticulum are involved in the occurrence of triggered activity such as EAD or DAD, followed by premature contraction [170]. DAD may occur during tachycardia in hyperthyroidism and contribute directly to increased susceptibility of the heart to AF and VF [8]. Moreover, TH increased the I_{Na} current, resulting in an increase in intracellular Ca^{2+} likely via an accelerated reverse mode of Na^+/Ca^{2+} exchanger [167]. High diastolic Ca^{2+} and Ca^{2+} overloads inhibit intercellular communication mediated by connexin channels that may result in a slower or block of conduction promoting re-entrant arrhythmias [171,174].

5.3. Targeting Myocardial Metabolism, Structure, and Intercellular Coupling

TH induce a hyperdynamic cardiovascular state accompanied by an elevation of the left atrial pressure and increase in the size of the atria that facilitates a paroxysmal AF [185]. It suggests that, apart from the ion and Ca^{2+} -handling alterations, AF occurrence is promoted by the presence of a structural arrhythmogenic substrate, such as hypertrophy. This is linked with alterations in the expression, phosphorylation, and distribution of the Cx40, Cx43, and Cx45 channels [35,41,58,59,162,163]. Impairment of the connexin channels deteriorates the electrical coupling required for an AP propagation, thereby affecting the myocardial conduction and promoting re-entry mechanisms [8]. Hyperthyroid rats exhibited a down-regulation of Cx43 in both the atrial and ventricular tissues and were prone to an electrically inducible AF and VF [21,101,158]. In this context, it should be noted that functional phosphorylated forms of Cx43 were markedly suppressed in both the atria and ventricles of hyperthyroid rats. It can be attributed to the down-regulation of the protein kinase C epsilon (PKC ϵ) that is suppressed by TH [15,20].

Moreover, a cardiac overload of various etiologies (including hyperthyroidism) is associated with an altered myocardial redox state and oxidative stress, which impairs the function of numerous target proteins including the ion and connexin channels, thereby facilitating the development of AF or VF [5,6].

5.4. Targeting ANS and RAAS

TH interact with the sympathetic nervous system by augmenting responsiveness to a sympathetic stimulation presumably via modulating the adrenergic receptor function and/or density. Myocardial adrenergic receptor binding sites have been shown to be enhanced by a chronic, as well as an acute treatment with TH [15]. There is also cross-talk between TH and the renin–angiotensin–aldosterone

system [186]. TH activate RAAS through the TH response elements (TREs), thereby increasing the expression of mRNA for renin. Taken together, it seems realistic that ANS and RAAS may be additional players implicated in the development of arrhythmias in hyperthyroidism.

6. Conclusions

TH regulate multiple nuclear and extra-nuclear processes that operate to maintain the cardiac function. An overt or more frequent subclinical hyperthyroid state due to thyroid diseases disturb this regulation, promoting the development of cardiac arrhythmias, mostly AF. Disorders in the intracellular Ca^{2+} due to an altered Ca^{2+} handling, along with alteration of the expression and function of the HCN, Na^+ , K^+ , and Ca^{2+} channel and an impairment in the connexin channel-mediated cell-to-cell coupling, seem to be crucial factors in the proarrhythmic signaling of TH. Accordingly, it appears that the long-term subclinical hyperthyroid state including a TSH suppressive therapy with L-thyroxine may increase the risk for AF in post-thyroidectomy patients. Though relatively uncommon, perhaps because of a lack of real evidence due to limitations in the screening process [187], awareness about potential interactions promoting AF, particularly asymptomatic, and to prevent undesirable consequences is required.

Author Contributions: Conceptualization, writing review, editing, funding acquisition, N.T.; Writing review, editing, funding acquisition, L.H.K.; Visualization, editing, P.H.; Editing, K.H.; Writing review, editing, funding acquisition, B.S.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was supported by Slovak VEGA 2/0002/20, 2/0158/19, APVV 18-0548, EU ITMS 26230120009, and MEXT-Supported Program in Kagawa University.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. Farré, J.; Wellens, H.J. Philippe Coumel: A founding father of modern arrhythmology. *Europace* **2004**, *6*, 464–465. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Hoffman, B.F. Cardiac arrhythmias: What do we need to know about basic mechanisms? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **1999**, *10*, 414–416. [[PubMed](#)]
3. Heijman, J.; Voigt, N.; Nattel, S.; Dobrev, D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ. Res.* **2014**, *114*, 1483–1499. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Voigt, N.; Heijman, J.; Wang, Q.; Chiang, D.; Li, N.; Karck, M.; Wehrens, X.; Nattel, S.; Dobrev, D. Cellular and Molecular Mechanisms of Atrial Arrhythmogenesis in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation* **2014**, *129*, 145–156. [[CrossRef](#)]
5. Tribulova, N.; Egan Benova, T.; Szeiffova Bacova, B.; Viczenczova, C.; Barancik, M. New aspects of pathogenesis of atrial fibrillation: Remodeling of intercalated discs. *J. Physiol. Pharmacol.* **2015**, *66*, 625–634.
6. Tribulova, N.; Szeiffova Bacova, B.; Benova, T.; Viczenczova, C. Can we protect from malignant arrhythmias by modulation of cardiac cell-to-cell coupling? *J. Electrocardiol.* **2015**, *48*, 434–440. [[CrossRef](#)]
7. Fabritz, L.; Schotten, U.; Kirchhof, P. *ESC CardioMed*, 3rd ed.; Camm, A.J., Lüsche, T.F., Maurer, G., Serruys, P.W., Eds.; Oxford University Press: Oxford, UK, 2018; ISBN 9780198784906.
8. Wijesurendra, R.S.; Casadei, B. Mechanisms of atrial fibrillation. *Heart* **2019**, *105*, 1860–1867. [[CrossRef](#)]
9. Roney, C.H.; Wit, A.L.; Peters, N.S. Challenges Associated with Interpreting Mechanisms of AF. *Arrhythmia Electrophysiol. Rev.* **2019**, *8*, 273–284. [[CrossRef](#)]
10. Bianco, A.C.; Salvatore, D.; Gereben, B.; Berry, M.J.; Larsen, P.R. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr. Rev.* **2002**, *23*, 38–89. [[CrossRef](#)]
11. Larsen, P. Thyroid-pituitary interaction: Feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. *N. Engl. J. Med.* **1982**, *306*, 23–32.
12. Franklyn, J.A.; Boelaert, K. Thyrotoxicosis. *Lancet* **2012**, *379*, 1155–1166. [[CrossRef](#)]
13. Wang, J.; Zhou, J.J.; Yuan, X.; Li, C.; Sheng, H.; Su, B.; Sheng, C.; Qu, S.; Li, H. Hyperthyroidism caused by acquired immune deficiency syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. Hyperthyroid.* **2014**, *18*, 875–879.

14. Skelin, M.; Lucijanić, T.; Amidžić Klarić, D.; Rešić, A.; Bakula, M.; Liberati-Čizmek, A.M.; Gharib, H.; Rahelić, D. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clin. Ther.* **2017**, *39*, 378–403. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Tribulova, N.; Knezl, V.; Shainberg, A.; Seki, S.; Soukup, T. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias. *Vasc. Pharmacol.* **2010**, *52*, 102–112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Collet, T.H.; Gussekloo, J.; Bauer, D.C.; Den Elzen, W.P.J.; Cappola, A.R.; Balmer, P.; Iervasi, G.; Åsvold, B.O.; Sgarbi, J.A.; Völzke, H.; et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch. Intern. Med.* **2012**, *172*, 799–809. [[CrossRef](#)]
17. Cappola, A.R.; Desai, A.S.; Medici, M.; Cooper, L.S.; Egan, D.; Sopko, G.; Fishman, G.I.; Goldman, S.; Cooper, D.S.; Mora, S.; et al. Thyroid and Cardiovascular Disease: Research Agenda for Enhancing Knowledge, Prevention, and Treatment. *Circulation* **2019**, *139*, 2892–2909. [[CrossRef](#)]
18. Hollowell, J.G.; Staehling, N.W.; Dana Flanders, W.; Harry Hannon, W.; Gunter, E.W.; Spencer, C.A.; Braverman, L.E. Serum TSH, T4, 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*, 489–499. [[CrossRef](#)]
19. Portman, M.A. Thyroid hormone regulation of heart metabolism. *Thyroid* **2008**, *18*, 217–225. [[CrossRef](#)]
20. Iordanidou, A.; Hadzopoulou-Cladaras, M.; Lazou, A. Non-genomic effects of thyroid hormone in adult cardiac myocytes: Relevance to gene expression and cell growth. *Mol. Cell. Biochem.* **2010**, *340*, 291–300. [[CrossRef](#)]
21. Davis, P.J.; Goglia, F.; Leonard, J.L. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2016**, *12*, 111–121. [[CrossRef](#)]
22. Jabbar, A.; Pingitore, A.; Pearce, S.H.S.; Zaman, A.; Iervasi, G.; Razvi, S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* **2016**, *14*, 39–55. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Reddy, V.; Taha, W.; Kundumadam, S.; Khan, M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. *Indian Heart J.* **2017**, *69*, 545–550. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Ellervik, C.; Roselli, C.; Christophersen, I.E.; Alonso, A.; Pietzner, M.; Sitlani, C.M.; Trompet, S.; Arking, D.E.; Geelhoed, B.; Guo, X.; et al. Assessment of the relationship between genetic determinants of thyroid function and atrial fibrillation: A mendelian randomization study. *JAMA Cardiol.* **2019**, *4*, 144–152. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Baumgartner, C.; Da Costa, B.R.; Collet, T.H.; Feller, M.; Floriani, C.; Bauer, D.C.; Cappola, A.R.; Heckbert, S.R.; Ceresini, G.; Gussekloo, J.; et al. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation* **2017**, *136*, 2100–2116. [[CrossRef](#)]
26. Szeiffová Bačová, B.; Egan Beňová, T.; Vicenczová, C.; Soukup, T.; Rauchová, H.; Pavelka, S.; Knezl, V.; Barancík, M.; Tribulová, N. Cardiac connexin-43 and PKC signaling in rats with altered thyroid status without and with omega-3 fatty acids intake. *Physiol. Res.* **2016**, *65*, 77–90. [[CrossRef](#)]
27. Bačová, B.S.; Vincenzová, C.; Žurmanová, J.; Kašparová, D.; Knezl, V.; Beňová, T.E.; Pavelka, S.; Soukup, T.; Tribulová, N. Altered thyroid status affects myocardial expression of connexin-43 and susceptibility of rat heart to malignant arrhythmias that can be partially normalized by red palm oil intake. *Histochem. Cell Biol.* **2017**, *147*, 63–73. [[CrossRef](#)]
28. Donzelli, R.; Colligiani, D.; Kusmic, C.; Sabatini, M.; Lorenzini, L.; Accorroni, A.; Nannipieri, M.; Saba, A.; Iervasi, G.; Zucchi, R. Effect of Hypothyroidism and Hyperthyroidism on Tissue Thyroid Hormone Concentrations in Rat. *Eur. Thyroid J.* **2016**, *5*, 27–34. [[CrossRef](#)]
29. Gil-Cayuela, C.; Roselló-Lletí, E.; Tarazón, E.; Ortega, A.; Sandoval, J.; Martínez-Dolz, L.; Cinca, J.; Jorge, E.; González-Juanatey, J.R.; Lago, F.; et al. Thyroid hormone biosynthesis machinery is altered in the ischemic myocardium: An epigenomic study. *Int. J. Cardiol.* **2017**, *243*, 27–33. [[CrossRef](#)]
30. Heijman, J.; Voigt, N.; Ghezelbash, S.; Schirmer, I.; Dobrev, D. Calcium handling abnormalities as a target for Atrial fibrillation therapeutics: How close to clinical implementation? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2015**, *66*, 515–522. [[CrossRef](#)]
31. Yan, J.; Zhao, W.; Thomson, J.K.; Gao, X.; DeMarco, D.M.; Carrillo, E.; Chen, B.; Wu, X.; Ginsburg, K.S.; Bakhos, M.; et al. Stress signaling JNK2 crosstalk with CaMKII underlies enhanced atrial arrhythmogenesis. *Circ. Res.* **2018**, *122*, 821–835. [[CrossRef](#)]

32. Rahmutula, D.; Zhang, H.; Wilson, E.; Olgin, J. Absence of natriuretic peptide clearance receptor attenuates TGF- β 1-induced selective atrial fibrosis and atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* **2019**, *115*, 357–372. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Wiedmann, F.; Schulte, J.S.; Gomes, B.; Zafeiriou, M.P.; Ratte, A.; Rathjens, F.; Fehrmann, E.; Scholz, B.; Voigt, N.; Müller, F.U.; et al. Atrial fibrillation and heart failure-associated remodeling of two-pore-domain potassium (K2P) channels in murine disease models: Focus on TASK-1. *Basic Res. Cardiol.* **2018**, *113*, 27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Tanaka, Y.; Obata, K.; Ohmori, T.; Ishiwata, K.; Abe, M.; Hamaguchi, S.; Namekata, I.; Tanaka, H. Angiotensin II Induces Automatic Activity of the Isolated Guinea Pig Pulmonary Vein Myocardium through Activation of the IP₃ Receptor and the Na⁺-Ca²⁺ Exchanger. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 1768. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Carballo, S.; Pfenniger, A.; Carballo, D.; Garin, N.; James, R.W.; Mach, F.; Shah, D.; Kwak, B.R. Differential association of Cx37 and Cx40 genetic variants in atrial fibrillation with and without underlying structural heart disease. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 295. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Bai, D. Atrial fibrillation-linked GJA5/connexin40 mutants impaired gap junctions via different mechanisms. *FEBS Lett.* **2014**, *588*, 1238–1243. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Noureldin, M.; Chen, H.; Bai, D. Functional characterization of novel atrial fibrillation-linked GJA5 (CX40) mutants. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 977. [[CrossRef](#)]
38. Mann, I.; Sandler, B.; Linton, N.; Kanagaratnam, P. Drivers of atrial fibrillation: Theoretical considerations and practical concerns. *Arrhythmia Electrophysiol. Rev.* **2018**, *7*, 49–54. [[CrossRef](#)]
39. Hohl, M.; Linz, B.; Böhm, M.; Linz, D. Obstructive sleep apnea and atrial arrhythmogenesis. *Curr. Cardiol. Rev.* **2014**, *10*, 362–368. [[CrossRef](#)]
40. Wolke, C.; Bukowska, A.; Goette, A.; Lendeckel, U. Redox control of cardiac remodeling in atrial fibrillation. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **2015**, *1850*, 1555–1565. [[CrossRef](#)]
41. Jalife, J.; Kaur, K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc. Med.* **2015**, *25*, 475–484. [[CrossRef](#)]
42. Schmidt, C.; Wiedmann, F.; Voigt, N.; Zhou, X.B.; Heijman, J.; Lang, S.; Albert, V.; Kallenberger, S.; Ruhparwar, A.; Szabó, G.; et al. Upregulation of K2P 3.1 K⁺ Current Causes Action Potential Shortening in Patients with Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation* **2015**, *132*, 82–92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Seyed Ahmadi, S.; Svensson, A.M.; Pivodic, A.; Rosengren, A.; Lind, M. Risk of atrial fibrillation in persons with type 2 diabetes and the excess risk in relation to glycaemic control and renal function: A Swedish cohort study. *Cardiovasc. Diabetol.* **2020**, *19*, 1–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Lee, H.; Lin, Y. The Pathogenic Role of Very Low Density Lipoprotein on Atrial Remodeling in the Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 891. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Lee, S.; Choi, E.; Cha, M.J.; Hwang, K.C. Looking into a conceptual framework of ROS–miRNA–Atrial fibrillation. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *15*, 21754–21776. [[CrossRef](#)]
46. Liew, R.; Khairunnisa, K.; Gu, Y.; Tee, N.; Yin, N.O.; Naylynn, T.M.; Moe, K.T. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. *Circ. J.* **2013**, *77*, 1171–1179. [[CrossRef](#)]
47. Harada, M.; Van Wagoner, D.R.; Nattel, S. Role of inflammation in Atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ. J.* **2015**, *79*, 495–502. [[CrossRef](#)]
48. Chiang, D.Y.; Lebesgue, N.; Beavers, D.L.; Alsina, K.M.; Damen, J.M.A.; Voigt, N.; Dobrev, D.; Wehrens, X.H.T.; Scholten, A. Alterations in the interactome of serine/threonine protein phosphatase type-1 in atrial fibrillation patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2015**, *65*, 163–173. [[CrossRef](#)]
49. Ghezelbash, S.; Molina, C.E.; Dobrev, D. Altered atrial metabolism: An underappreciated contributor to the initiation and progression of atrial fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.* **2015**, *4*, e001808. [[CrossRef](#)]
50. Hu, B.; Sun, Y.; Li, S.; Sun, J.; Liu, T.; Wu, Z.; Feng, L. Association of β 1-Adrenergic, M2-Muscarinic Receptor Autoantibody with Occurrence and Development of Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Pace Pacing Clin. Electrophysiol.* **2016**, *39*, 1379–1387. [[CrossRef](#)]
51. Capecchi, P.L.; Laghi-Pasini, F.; El-Sherif, N.; Qu, Y.; Boutjdir, M.; Lazzerini, P.E. Autoimmune and inflammatory K⁺ channelopathies in cardiac arrhythmias: Clinical evidence and molecular mechanisms. *Heart Rhythm* **2019**, *16*, 1273–1280. [[CrossRef](#)]
52. Lazzerini, P.E.; Capecchi, P.L.; Laghi-Pasini, F.; Boutjdir, M. Autoimmune channelopathies as a novel mechanism in cardiac arrhythmias. *Nat. Rev. Cardiol.* **2017**, *14*, 521–535. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

53. Chera, H.; Nagar, M.; Richler, A.; Pourriahi, M.; Al-Sadawi, M.; Gunsburg, M.; Shoenfeld, Y.; Rosen, Y. Autoantibodies for Cardiac Channels and Sudden Cardiac Death and its Relationship to Autoimmune Disorders. *Curr. Cardiol. Rev.* **2018**, *15*, 49–54. [\[CrossRef\]](#)
54. Qu, Y.S.; Lazzerini, P.E.; Capecci, P.L.; Laghi-Pasini, F.; El Sherif, N.; Boutjdir, M. Autoimmune Calcium Channelopathies and Cardiac Electrical Abnormalities. *Front. Cardiovasc. Med.* **2019**, *6*, 54. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Packer, M. Effect of catheter ablation on pre-existing abnormalities of left atrial systolic, diastolic, and neurohormonal functions in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 1873–1879. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. Mahajan, R.; Perera, T.; Elliott, A.D.; Twomey, D.J.; Kumar, S.; Munwar, D.A.; Khokhar, K.B.; Thiagarajah, A.; Middeldorp, M.E.; Nalliah, C.J.; et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* **2018**, *39*, 1407–1415. [\[CrossRef\]](#)
57. Brandes, A.; Smit, M.D.; Nguyen, B.O.; Rienstra, M.; Van Gelder, I.C. Risk factor management in atrial fibrillation. *Arrhythmia Electrophysiol. Rev.* **2018**, *7*, 118–127. [\[CrossRef\]](#)
58. Weil, B.; Ozcan, C. Cardiomyocyte Remodeling in Atrial Fibrillation and Hibernating Myocardium: Shared Pathophysiologic Traits Identify Novel Treatment Strategies? *BioMed Res. Int.* **2015**, *2015*, 587361. [\[CrossRef\]](#)
59. Ali, R.L.; Hakim, J.B.; Boyle, P.M.; Zahid, S.; Sivasambu, B.; Marine, J.E.; Calkins, H.; Trayanova, N.A.; Spragg, D.D. Arrhythmogenic propensity of the fibrotic substrate after atrial fibrillation ablation: A longitudinal study using magnetic resonance imaging-based atrial models. *Cardiovasc. Res.* **2019**, *115*, 1757–1765. [\[CrossRef\]](#)
60. Sohinki, D.; Stavakis, S. New approaches for treating atrial fibrillation: Focus on autonomic modulation. *Trends Cardiovasc. Med.* **2019**. [\[CrossRef\]](#)
61. Odening, K.E.; Deiß, S.; Dilling-Boer, D.; Didenko, M.; Eriksson, U.; Nedios, S.; Ng, F.S.; Roca Luque, I.; Sanchez Borque, P.; Vernoo, K.; et al. Mechanisms of sex differences in atrial fibrillation: Role of hormones and differences in electrophysiology, structure, function, and remodelling. *Europace* **2019**, *21*, 366–376. [\[CrossRef\]](#)
62. Diederichsen, S.Z.; Haugan, K.J.; Brandes, A.; Lanng, M.B.; Graff, C.; Krieger, D.; Kronborg, C.; Holst, A.G.; Køber, L.; Højberg, S.; et al. Natural History of Subclinical Atrial Fibrillation Detected by Implanted Loop Recorders. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, *74*, 2771–2781. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
63. McIntyre, W.F.; Yong, J.H.E.; Sandhu, R.K.; Gladstone, D.J.; Simek, K.; Liu, Y.Y.; Quinn, F.R.; Tytus, R.; Zizzo, D.; Henein, S.; et al. Prevalence of undiagnosed atrial fibrillation in elderly individuals and potential cost-effectiveness of non-invasive ambulatory electrocardiographic screening: The ASSERT-III study. *J. Electrocardiol.* **2020**, *58*, 56–60. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
64. Matusik, P.T. Biomarkers and cardiovascular risk stratification. *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 1483–1485. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
65. Engdahl, J.; Andersson, L.; Mirskaya, M.; Rosenqvist, M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: Implications for stroke prevention. *Circulation* **2013**, *127*, 930–937. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
66. Chua, W.; Purmah, Y.; Cardoso, V.R.; Gkoutos, G.V.; Tull, S.P.; Neculau, G.; Thomas, M.R.; Kotecha, D.; Lip, G.Y.H.; Kirchhof, P.; et al. Data-driven discovery and validation of circulating blood-based biomarkers associated with prevalent atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 1268–1276. [\[CrossRef\]](#)
67. Patton, K.K.; Heckbert, S.R.; Alonso, A.; Bahrami, H.; Lima, J.A.C.; Burke, G.; Kronmal, R.A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of incident atrial fibrillation in the Multi-Ethnic study of atherosclerosis: The effects of age, sex and ethnicity. *Heart* **2013**, *99*, 1832–1836. [\[CrossRef\]](#)
68. Kemp Gudmundsdottir, K.; Fredriksson, T.; Svennberg, E.; Al-Khalili, F.; Friberg, L.; Frykman, V.; Hijazi, Z.; Rosenqvist, M.; Engdahl, J. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: The STROKESTOP II study. *Europace* **2020**, *22*, 24–32. [\[CrossRef\]](#)
69. Bielecka-Dabrowa, A.; Mikhailidis, D.P.; Rysz, J.; Banach, M. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Thyroid Res.* **2009**, *2*, 4. [\[CrossRef\]](#)
70. Chen, Y.C.; Chen, S.A.; Chen, Y.J.; Chang, M.S.; Chan, P.; Lin, C.I. Effects of thyroid hormone on the arrhythmogenic activity of pulmonary vein cardiomyocytes. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2002**, *39*, 366–372. [\[CrossRef\]](#)

71. Yu, Z.; Huang, C.X.; Wang, S.Y.; Wang, T.; Xu, L. Thyroid hormone predisposes rabbits to atrial arrhythmias by shortening monophasic action period and effective refractory period: Results from an in vivo study. *J. Endocrinol. Investig.* **2009**, *32*, 253–257. [[CrossRef](#)]
72. Gen, R.; Akbay, E.; Çamsari, A.; Özcan, T. P-wave dispersion in endogenous and exogenous subclinical hyperthyroidism. *J. Endocrinol. Investig.* **2010**, *33*, 88–91. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Vadiveloo, T.; Donnan, P.T.; Cochrane, L.; Leese, G.P. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): Morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 1344–1351. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Chaker, L.; Heeringa, J.; Dehghan, A.; Medici, M.; Visser, W.E.; Baumgartner, C.; Hofman, A.; Rodondi, N.; Peeters, R.P.; Franco, O.H. Normal thyroid function and the risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, 3718–3724. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Turan, E.; Can, I.; Turan, Y.; Uyar, M.; Cakır, M. Comparison of cardiac arrhythmia types between hyperthyroid patients with graves' disease and toxic nodular goiter. *Acta Endocrinol. (Buchar.)* **2018**, *14*, 324–329. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Li, J.; Tan, H.; Huang, J.; Luo, D.; Tang, Y.; Yu, R.; Huang, H. Case report of recurrent atrial fibrillation induced by thyrotropin-secreting pituitary adenoma with Graves' disease. *Med. (Baltim.)* **2018**, *97*, e11047. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Gauthier, J.M.; Mohamed, H.E.; Noureldine, S.I.; Nazari-Shafti, T.Z.; Thethi, T.K.; Kandil, E. Impact of thyroidectomy on cardiac manifestations of Graves' disease. *Laryngoscope* **2016**, *126*, 1256–1259. [[CrossRef](#)]
78. Weetman, A.P. Graves' disease following immune reconstitution or immunomodulatory treatment: Should we manage it any differently? *Clin. Endocrinol.* **2014**, *80*, 629–632. [[CrossRef](#)]
79. Stavrakis, S.; Yu, X.; Patterson, E.; Huang, S.; Hamlett, S.R.; Chalmers, L.; Pappy, R.; Cunningham, M.W.; Morshed, S.A.; Davies, T.F.; et al. Activating Autoantibodies to the Beta-1 Adrenergic and M2 Muscarinic Receptors Facilitate Atrial Fibrillation in Patients With Graves' Hyperthyroidism. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2009**, *54*, 1309–1316. [[CrossRef](#)]
80. Nussinovitch, U.; Shoenfeld, Y. The Diagnostic and clinical significance of anti-muscarinic receptor autoantibodies. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2012**, *42*, 298–308. [[CrossRef](#)]
81. Galloway, A.; Li, H.; Vanderlinde-Wood, M.; Khan, M.; Benbrook, A.; Liles, C.; Zillner, C.; Rao, V.; Cunningham, M.W.; Yu, X.; et al. Activating autoantibodies to the β 1/2-adrenergic and M2 muscarinic receptors associate with atrial tachyarrhythmias in patients with hyperthyroidism. *Endocrine* **2015**, *49*, 457–463. [[CrossRef](#)]
82. Li, H.; Murphy, T.; Zhang, L.; Huang, B.; Veitla, V.; Scherlag, B.J.; Kem, D.C.; Yu, X. β 1-Adrenergic and M2 muscarinic autoantibodies and thyroid hormone facilitate induction of atrial fibrillation in male rabbits. *Endocrinology* **2016**, *157*, 16–22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Becker, N.P.; Müller, J.; Göttel, P.; Wallukat, G.; Schimke, I. Cardiomyopathy—An approach to the autoimmune background. *Autoimmun. Rev.* **2017**, *16*, 269–286. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Nussinovitch, U.; Shoenfeld, Y. The clinical significance of Anti-Beta-1 adrenergic receptor autoantibodies in cardiac disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2013**, *44*, 75–83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Yalcin, M.U.; Gurses, K.M.; Kocyigit, D.; Kesikli, S.A.; Dural, M.; Evranos, B.; Yorgun, H.; Sahiner, L.; Kaya, E.B.; Oto, M.A.; et al. Cardiac autoantibody levels predict recurrence following cryoballoon-based pulmonary vein isolation in paroxysmal atrial fibrillation patients. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* **2015**, *26*, 615–621. [[CrossRef](#)]
86. Pfenniger, A.; Arora, R. Beyond beta-blockers: Targeting the sympathetic nervous system for the prevention and treatment of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* **2019**, *115*, 1940–1942. [[CrossRef](#)]
87. Bacova, B.S.; Radosinska, J.; Wallukat, G.; Barancik, M.; Wallukat, A.; Knezl, V.; Sykora, M.; Paulis, L.; Tribulova, N. Suppression of β 1-adrenoceptor autoantibodies is involved in the antiarrhythmic effects of omega-3 fatty acids in male and female hypertensive rats. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 526. [[CrossRef](#)]
88. Tang, R.B.; Liu, D.L.; Dong, J.Z.; Liu, X.P.; Long, D.Y.; Yu, R.H.; Hu, F.L.; Wu, J.H.; Liu, X.H.; Ma, C.S. High-normal thyroid function and risk of recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Circ. J.* **2010**, *74*, 1317–1321. [[CrossRef](#)]
89. Sousa, P.A.; Providência, R.; Albenque, J.P.; Khoeiry, Z.; Combes, N.; Combes, S.; Boveda, S. Impact of Free Thyroxine on the Outcomes of Left Atrial Ablation Procedures. *Am. J. Cardiol.* **2015**, *116*, 1863–1868. [[CrossRef](#)]

90. Morishima, I.; Okumura, K.; Morita, Y.; Kanzaki, Y.; Takagi, K.; Yoshida, R.; Nagai, H.; Ikai, Y.; Furui, K.; Yoshioka, N.; et al. High-normal thyroid-stimulating hormone shows a potential causal association with arrhythmia recurrence after catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.* **2018**, *7*, e009158. [\[CrossRef\]](#)
91. Wei, S.B.; Wang, W.; Liu, N.; Chen, J.; Guo, X.Y.; Tang, R.B.; Yu, R.H.; Long, D.Y.; Sang, C.H.; Jiang, C.X.; et al. U-shaped association between serum free triiodothyronine and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **2018**, *51*, 263–270. [\[CrossRef\]](#)
92. Kim, K.H.; Mohanty, S.; Mohanty, P.; Trivedi, C.; Morris, E.H.; Santangeli, P.; Bai, R.; Al-Ahmad, A.; Burkhardt, J.D.; Gallinhouse, J.G.; et al. Prevalence of right atrial non-pulmonary vein triggers in atrial fibrillation patients treated with thyroid hormone replacement therapy. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **2017**, *49*, 111–117. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
93. Zipes, D.P. Antiarrhythmic therapy in 2014: Contemporary approaches to treating arrhythmias. *Nat. Rev. Cardiol.* **2015**, *12*, 68–69. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
94. Bacharova, L. Missing link between molecular aspects of ventricular arrhythmias and QRS complex morphology in left ventricular hypertrophy. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *21*, 48. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
95. Zhao, Y.H.; Huang, H.X.; Liu, P.; Du, Y.H.; Wang, P.; Wang, W.; Wu, Y.; Wang, L.; Ma, C.S.; Liu, H.R. β 1-Adrenoceptor autoantibodies increase the susceptibility to ventricular arrhythmias involving abnormal repolarization in guinea-pigs. *Exp. Physiol.* **2017**, *102*, 25–33. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
96. Chatterjee, D.; Fatah, M.; Akdis, D.; Spears, D.A.; Koopmann, T.T.; Mittal, K.; Rafiq, M.A.; Cattanach, B.M.; Zhao, Q.; Healey, J.S.; et al. An autoantibody identifies arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and participates in its pathogenesis. *Eur. Heart J.* **2018**, *39*, 3932–3944. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
97. Isaksen, J.L.; Graff, C.; Ellervik, C.; Kanters, J.K. Electrocardiographic effect of thyroid hormones. *J. Electrocardiol.* **2019**, *57*, S108–S109. [\[CrossRef\]](#)
98. Akar, F.G.; O'Rourke, B. Mitochondria are sources of metabolic sink and arrhythmias. *Pharmacol. Ther.* **2011**, *131*, 287–294. [\[CrossRef\]](#)
99. Akar, F.G. Mitochondrial targets for arrhythmia suppression: Is there a role for pharmacological intervention? *J. Interv. Card. Electrophysiol.* **2013**, *37*, 249–258. [\[CrossRef\]](#)
100. Nadkarni, P.J.; Sharma, M.; Zinsmeister, B.; Wartofsky, L.; Burman, K.D. Thyrotoxicosis-induced ventricular arrhythmias. *Thyroid* **2008**, *18*, 1111–1114. [\[CrossRef\]](#)
101. Eisen, A.; Arnson, Y.; Dovrish, Z.; Hadary, R.; Amital, H. Arrhythmias and Conduction Defects in Rheumatological Diseases-A Comprehensive Review. *Semin. Arthritis Rheum.* **2009**, *39*, 145–156. [\[CrossRef\]](#)
102. Lee, H.C.; Huang, K.T.L.; Wang, X.L.; Shen, W.K. Autoantibodies and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* **2011**, *8*, 1788–1795. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
103. Brisinda, D.; Sorbo, A.R.; Venuti, A.; Ruggieri, M.P.; Manna, R.; Fenici, P.; Wallukat, G.; Hoebeke, J.; Frustaci, A.; Fenici, R. Anti- β -adrenoceptors autoimmunity causing “idiopathic” arrhythmias and cardiomyopathy. *Circ. J.* **2012**, *76*, 1345–1353. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
104. Ryabkova, V.A.; Shubik, Y.V.; Erman, M.V.; Churilov, L.P.; Kanduc, D.; Shoenfeld, Y. Lethal immunoglobulins: Autoantibodies and sudden cardiac death. *Autoimmun. Rev.* **2019**, *18*, 415–425. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
105. Tsai, I.H.; Su, Y.J. Thyrotoxic periodic paralysis with ventricular tachycardia. *J. Electrocardiol.* **2019**, *54*, 93–95. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
106. Xia, H.J.; Dai, D.Z.; Dai, Y. Up-regulated inflammatory factors endothelin, NF κ B, TNF α and iNOS involved in exaggerated cardiac arrhythmias in l-thyroxine-induced cardiomyopathy are suppressed by darusentan in rats. *Life Sci.* **2006**, *79*, 1812–1819. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
107. Lin, H.; Mitasikova, M.; Dlugosova, K.; Okruhlicova, L.; Imanaga, I.; Ogawa, K.; Weismann, P.; Tribulova, N. Thyroid hormones suppress ϵ -PKC signalling, down-regulate connexin-43 and increase lethal arrhythmia susceptibility in non-diabetic and diabetic rat hearts. *J. Physiol. Pharmacol.* **2008**, *59*, 271–285.
108. Bačová, B.; Vicenczová, C.; Žurmanová, J.; Kašparová, D.; Knezl, V.; Beňová, T.; Pavelka, S.; Soukup, T.; Tribulová, N. Susceptibility of rats with altered thyroid status to malignant arrhythmias is related mainly to myocardial levels of connexin-43 and can be partially ameliorated by supplementation with red palm oil. *Exp. Clin. Cardiol.* **2013**, *18*, 41–46.
109. Knezl, V.; Soukup, T.; Okruhlicová, L.; Slezák, J.; Tribulová, N. Thyroid hormones modulate occurrence and termination of ventricular fibrillation by both long-term and acute actions. *Physiol. Res.* **2008**, *57*, 91–96.

110. Caves, R.E.; Cheng, H.; Choisy, S.C.; Gadeberg, H.C.; Bryant, S.M.; Hancox, J.C.; James, A.F. Atrial-ventricular differences in rabbit cardiac voltage-gated Na⁺ currents: Basis for atrial-selective block by ranolazine. *Heart Rhythm* **2017**, *14*, 1657–1664. [[CrossRef](#)]
111. Lane, J.D.; Montaigne, D.; Tinker, A. Tissue-Level Cardiac Electrophysiology Studied in Murine Myocardium Using a Microelectrode Array: Autonomic and Thermal Modulation. *J. Membr. Biol.* **2017**, *250*, 471–481. [[CrossRef](#)]
112. Johnson, E.K.; Matkovich, S.J.; Nerbonne, J.M. Regional Differences in mRNA and lncRNA Expression Profiles in Non-Failing Human Atria and Ventricles. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 1–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
113. Di Meo, S.; De Martino Rosaroll, P.; Piro, M.C.; De Leo, T. Electrophysiological properties of the hyperthyroid rat heart. *Arch. Int. Physiol. Biochim. Biophys.* **1994**, *102*, 153–159.
114. Buscemi, S.; Verga, S.; Cottone, S.; Andronico, G.; D'Orio, L.; Mannino, V.; Panzavecchia, D.; Vitale, F.C.G. Favorable clinical heart and bone effects of anti-thyroid drug therapy in endogenous subclinical hyperthyroidism. *J. Endocrinol. Investig.* **2007**, *30*, 230–235. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
115. Polikar, R.; Burger, A.; Scherrer, U.; Nicod, P. The Thyroid and the Heart. *Circulation* **1993**, *87*, 1435–1441. [[CrossRef](#)]
116. Gross, G.; Lues, I. Thyroid-dependent alterations of myocardial adrenoceptors and adrenoceptor-mediated responses in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1985**, *329*, 427–439. [[CrossRef](#)]
117. Tielens, E.T.; Forder, J.R.; Chatham, J.C.; Marrelli, S.P.; Ladenson, P.W. Acute L-triiodothyronine administration potentiates inotropic responses to β -adrenergic stimulation in the isolated perfused rat heart. *Cardiovasc. Res.* **1996**, *32*, 306–310. [[CrossRef](#)]
118. Gietka-Czernel, M. The thyroid gland in postmenopausal women: Physiology and diseases. *Prz. Menopauzalny* **2017**, *16*, 33–37. [[CrossRef](#)]
119. Wang, T.S.; Sosa, J.A. Thyroid surgery for differentiated thyroid cancer—Recent advances and future directions. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2018**, *14*, 670–683. [[CrossRef](#)]
120. DeSantis, C.E.; Lin, C.C.; Mariotto, A.B.; Siegel, R.L.; Stein, K.D.; Kramer, J.L.; Alteri, R.; Robbins, A.S.; Jemal, A. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.* **2014**, *64*, 252–271. [[CrossRef](#)]
121. Shin, H.J.; Hwang, K.A.; Choi, K.C. Antitumor effect of various phytochemicals on diverse types of thyroid cancers. *Nutrients* **2019**, *11*, 125. [[CrossRef](#)]
122. Wang, D.; Feng, J.F.; Zeng, P.; Yang, Y.H.; Luo, J.; Yang, Y.W. Total oxidant/antioxidant status in sera of patients with thyroid cancers. *Endocr. Relat. Cancer* **2011**, *18*, 773–782. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
123. Hosseini-Zijoud, S.M.; Ebadi, S.A.; Goodarzi, M.T.; Hedayati, M.; Abbasalipourkabir, R.; Mahjoob, M.P.; Poorolajal, J.; Zicker, F.; Sheikh, N. Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with medullary thyroid carcinoma: A case-control study. *J. Clin. Diagn. Res.* **2016**, *10*, BC04–BC07. [[PubMed](#)]
124. Katerji, M.; Filippova, M.; Duerksen-Hughes, P. Approaches and methods to measure oxidative stress in clinical samples: Research applications in the cancer field. *Oxidative Med. Cell. Longev.* **2019**, *2019*, 1279250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
125. Macejova, D.; Podoba, J.; Toporova, L.; Grigerova, M.; Kajo, K.; Machalekova, K.; Brtko, J. Causal associations of autoimmune thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: mRNA expression of selected nuclear receptors and other molecular targets. *Oncol. Lett.* **2019**, *18*, 4270–4277. [[CrossRef](#)]
126. Libby, P.; Kobold, S. Inflammation: A common contributor to cancer, aging, and cardiovascular diseases—Expanding the concept of cardio-oncology. *Cardiovasc. Res.* **2019**, *115*, 824–829. [[CrossRef](#)]
127. Kebebew, E. Thyroid Cancer: Is It All in the Genes? *J. Natl. Cancer Inst.* **2018**, *110*, 327–328. [[CrossRef](#)]
128. Takacsova, E.; Kralik, R.; Waczulikova, I.; Zavodna, K.; Kausitz, J. A different prognostic value of BRAFV600E mutation positivity in various age groups of patients with papillary thyroid cancer. *Neoplasma* **2017**, *64*, 156–164. [[CrossRef](#)]
129. Donati, B.; Ciarrocchi, A. Telomerase and telomeres biology in thyroid cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 2887. [[CrossRef](#)]
130. McIver, B.; Freeman, J.; Shah, J.P.; Shaha, A.R.; Haugen, B.; Cohen, E.; Witterick, I.J.; Randolph, G.W. Summary of the third world congress on thyroid cancer. *Thyroid* **2018**, *28*, 1401–1405. [[CrossRef](#)]
131. Callender, G.G.; Carling, T.; Christison-Lagay, E.; Udelsman, R. Surgery for thyroid cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* **2014**, *43*, 443–458. [[CrossRef](#)]

132. Szujo, S.; Sira, L.; Bajnok, L.; Bodis, B.; Gyory, F.; Nemes, O.; Rucz, K.; Kenyeres, P.; Valkusz, Z.; Sepp, K.; et al. The impact of post-radioiodine therapy SPECT/CT on early risk stratification in differentiated thyroid cancer; a bi-institutional study. *Oncotarget* **2017**, *8*, 79825–79834. [[CrossRef](#)]
133. Haugen, B.R.; Alexander, E.K.; Bible, K.C.; Doherty, G.M.; Mandel, S.J.; Nikiforov, Y.E.; Pacini, F.; Randolph, G.W.; Sawka, A.M.; Schlumberger, M.; et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* **2016**, *26*, 1–133. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
134. Carhill, A.A.; Litofsky, D.R.; Ross, D.S.; Jonklaas, J.; Cooper, D.S.; Brierley, J.D.; Ladenson, P.W.; Ain, K.B.; Fein, H.G.; Haugen, B.R.; et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987–2012. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, 3270–3279. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
135. Ballal, S.; Soundararajan, R.; Garg, A.; Chopra, S.; Bal, C. Intermediate-risk differentiated thyroid carcinoma patients who were surgically ablated do not need adjuvant radioiodine therapy: Long-term outcome study. *Clin. Endocrinol.* **2016**, *84*, 408–416. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
136. Florenzano, P.; Guarda, F.J.; Jaimovich, R.; Droppelmann, N.; González, H.; Domínguez, J.M. Radioactive Iodine Administration Is Associated with Persistent Related Symptoms in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Int. J. Endocrinol.* **2016**, *2016*, 2586512. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
137. Haymart, M.R.; Banerjee, M.; Stewart, A.K.; Koenig, R.J.; Birkmeyer, J.D.; Griggs, J.J. Use of radioactive iodine for thyroid cancer. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **2011**, *306*, 721–728. [[CrossRef](#)]
138. Lee, Y.S.; Chang, H.S.; Park, C.S. Changing trends in the management of well-differentiated thyroid carcinoma in Korea. *Endocr. J.* **2016**, *63*, 515–521. [[CrossRef](#)]
139. Aschebrook-Kilfoy, B.; James, B.; Nagar, S.; Kaplan, S.; Seng, V.; Ahsan, H.; Angelos, P.; Kaplan, E.L.; Guerrero, M.A.; Kuo, J.H.; et al. Risk Factors for Decreased Quality of Life in Thyroid Cancer Survivors: Initial Findings from the North American Thyroid Cancer Survivorship Study. *Thyroid* **2015**, *25*, 1313–1321. [[CrossRef](#)]
140. Hesselink, E.N.K.; Lefrandt, J.D.; Schuurmans, E.P.; Burgerhof, J.G.M.; Groen, B.; Gansevoort, R.T.; Van Der Horst-Schrivers, A.N.A.; Dullaart, R.P.F.; Van Gelder, I.C.; Brouwers, A.H.; et al. Increased risk of atrial fibrillation after treatment for differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2015**, *100*, 4563–4569. [[CrossRef](#)]
141. Liu, Y.C.; Yeh, C.T.; Lin, K.H. Molecular functions of thyroid hormone signaling in regulation of cancer progression and anti-apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 4986. [[CrossRef](#)]
142. Verburg, F.A.; Smit, J.W.A.; Grelle, I.; Visser, T.J.; Peeters, R.P.; Reiners, C. Changes within the thyroid axis after long-term TSH-suppressive levothyroxine therapy. *Clin. Endocrinol.* **2012**, *76*, 577–581. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
143. Selmer, C.; Olesen, J.B.; Hansen, M.L.; Lindhardsen, J.; Olsen, A.M.S.; Madsen, J.C.; Faber, J.; Hansen, P.R.; Pedersen, O.D.; Torp-Pedersen, C.; et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: A large population cohort study. *BMJ (Online)* **2012**, *345*, e7895. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
144. Davis, P.J.; Sudha, T.; Lin, H.Y.; Mousa, S.A. Thyroid hormone, hormone analogs, and angiogenesis. *Compr. Physiol.* **2016**, *6*, 353–362.
145. Horne, M.K.; Singh, K.K.; Rosenfeld, K.G.; Wesley, R.; Skarulis, M.C.; Merryman, P.K.; Cullinane, A.; Costello, R.; Patterson, A.; Eggerman, T.; et al. Is thyroid hormone suppression therapy prothrombotic? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2004**, *89*, 4469–4473. [[CrossRef](#)]
146. Miyakawa, M. Effects of thyrotropin-suppressive therapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Nihon Rinsho Jpn. J. Clin. Med.* **2007**, *65*, 2073–2077.
147. Biondi, B.; Cooper, D.S. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* **2010**, *20*, 135–146. [[CrossRef](#)]
148. Klein Hesselink, E.N.; Klein Hesselink, M.S.; De Bock, G.H.; Gansevoort, R.T.; Bakker, S.J.L.; Vredeveld, E.J.; Van Der Horst-Schrivers, A.N.A.; Van Der Horst, I.C.C.; Kamphuisen, P.W.; Plukker, J.T.M.; et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: An observational study. *J. Clin. Oncol.* **2013**, *31*, 4046–4053. [[CrossRef](#)]
149. Abdulrahman, R.M.; Delgado, V.; Hoftijzer, H.C.; Ng, A.C.T.; Ewe, S.H.; Marsan, N.A.; Holman, E.R.; Hovens, G.C.; Corssmit, E.P.; Romijn, J.A.; et al. Both exogenous subclinical hyperthyroidism and short-term overt hypothyroidism affect myocardial strain in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*

150. Verburg, F.A.; Mäder, U.; Grelle, I.; Visser, T.J.; Peeters, R.P.; Smit, J.W.A.; Reiners, C. The thyroid axis “setpoints” are significantly altered after long-term suppressive LT4 therapy. *Horm. Metab. Res.* **2014**, *46*, 794–799. [\[CrossRef\]](#)
151. Pajamäki, N.; Metso, S.; Hakala, T.; Ebeling, T.; Huhtala, H.; Ryödi, E.; Sand, J.; Jukkola-Vuorinen, A.; Kellokumpu-Lehtinen, P.L.; Jaatinen, P. Long-term cardiovascular morbidity and mortality in patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin. Endocrinol.* **2018**, *88*, 303–310. [\[CrossRef\]](#)
152. Bindi, M.; Moruzzo, D.; Rosada, J.; Castiglioni, M.; Romanelli, A.M. Atrial fibrillation and thyroid nodules. *Recenti Progress. Med.* **2011**, *102*, 17–19.
153. Sawin, C.T.; Geller, A.; Wolf, P.A.; Belanger, A.J.; Baker, E.; Bacharach, P.; Wilson, P.W.; Benjamin, E.J. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N. Engl. J. Med.* **1994**, *331*, 249–252. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
154. Abonowara, A.; Quraishi, A.; Sapp, J.L.; Alqambar, M.H.; Saric, A.; O’Connell, C.M.; Rajaraman, M.M.; Hart, R.D.; Imran, S.A. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. *Clin. Investig. Med.* **2012**, *35*, 152–156. [\[CrossRef\]](#)
155. Xia, Q.; Dong, S.; Da Bian, P.; Wang, J.; Li, C.J. Effects of endocrine therapy on the prognosis of elderly patients after surgery for papillary thyroid carcinoma. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* **2016**, *273*, 1037–1043. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
156. Toulis, K.A.; Viola, D.; Gkoutos, G.; Keerthy, D.; Boelaert, K.; Nirantharakumar, K. Risk of incident circulatory disease in patients treated for differentiated thyroid carcinoma with no history of cardiovascular disease. *Clin. Endocrinol.* **2019**, *91*, 323–330. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
157. Zoltek, M.; Andersson, T.M.L.; Hedman, C.; Ihre-Lundgren, C.; Nordenvall, C. Cardiovascular Incidence in 6900 Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Swedish Nationwide Study. *World J. Surg.* **2020**, *44*, 436–441. [\[CrossRef\]](#)
158. Parker, W.A.; Edafe, O.; Balasubramanian, S.P. Long-term treatment-related morbidity in differentiated thyroid cancer: A systematic review of the literature. *Pragmatic Obs. Res.* **2017**, *8*, 57–67. [\[CrossRef\]](#)
159. Hodson, D.J.; Legros, C.; Desarménien, M.G.; Guérineau, N.C. Roles of connexins and pannexins in (neuro)endocrine physiology. *Cell. Mol. Life Sci.* **2015**, *72*, 2911–2928. [\[CrossRef\]](#)
160. Darr, E.A.; Patel, A.D.; Yu, G.; Komorowski, Z.; McCormick, S.; Tiwari, R.; Schantz, S.P.; Geliebter, J. Reduced Cx43 gap junction plaque expression differentiates thyroid carcinomas from benign disease. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2011**, *137*, 1161–1165. [\[CrossRef\]](#)
161. Dominguez, C.; Karayan-Tapon, L.; Desurmont, T.; Gibelin, H.; Crespin, S.; Fromont, G.; Levillain, P.; Bouche, G.; Cantereau, A.; Mesnil, M.; et al. Altered expression of the gap junction protein Connexin43 Is associated with papillary thyroid carcinomas when compared with other noncancer pathologies of the thyroid. *Thyroid* **2011**, *21*, 1057–1066. [\[CrossRef\]](#)
162. Mitašiková, M.; Lin, H.; Soukup, T.; Imanaga, I.; Tribulová, N. Diabetes and thyroid hormones affect connexin-43 and PKC- ϵ expression in rat heart atria. *Physiol. Res.* **2009**, *58*, 211–217. [\[PubMed\]](#)
163. Almeida, N.A.S.; Cordeiro, A.; Machado, D.S.; Souza, L.L.; Ortiga-Carvalho, T.M.; Campos-de-Carvalho, A.C.; Wondisford, F.E.; Pazos-Moura, C.C. Connexin40 messenger ribonucleic acid is positively regulated by thyroid hormone (TH) acting in cardiac atria via the TH receptor. *Endocrinology* **2009**, *150*, 546. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
164. Osuna, P.M.; Udovcic, M.; Sharma, M.D. Hyperthyroidism and the heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc. J.* **2017**, *13*, 60–63. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
165. Renaudon, B.; Lenfant, J.; Decressac, S.; Bois, P. Thyroid hormone increases the conductance density of f-channels in rabbit sino-atrial node cells. *Recept. Channels* **2000**, *7*, 1–8. [\[PubMed\]](#)
166. Sun, Z.Q.; Ojamaa, K.; Nakamura, T.Y.; Artman, M.; Klein, I.; Coetzee, W.A. Thyroid hormone increases pacemaker activity in rat neonatal atrial myocytes. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2001**, *33*, 811–824. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
167. Awais, D.; Shao, Y.; Ismail-Beigi, F. Thyroid hormone regulation of myocardial Na/K-ATPase gene expression. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2000**, *32*, 1969–1980. [\[CrossRef\]](#)
168. Shenoy, R.; Klein, I.; Ojamaa, K. Differential regulation of SR calcium transporters by thyroid hormone in rat atria and ventricles. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2001**, *281*, 1690–1696. [\[CrossRef\]](#)

169. Ma, M.L.; Watanabe, K.; Watanabe, H.; Hosaka, Y.; Komura, S.; Aizawa, Y.; Yamamoto, T. Different gene expression of potassium channels by thyroid hormone and an antithyroid drug between the atrium and ventricle of rats. *Jpn. Heart J.* **2003**, *44*, 101–110. [\[CrossRef\]](#)
170. Hoit, B.D.; Khoury, S.F.; Shao, Y.; Gabel, M.; Liggett, S.B.; Walsh, R.A. Effects of thyroid hormone on cardiac β -adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation* **1997**, *96*, 592–598. [\[CrossRef\]](#)
171. Morkin, E. Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation* **1993**, *87*, 1451–1460. [\[CrossRef\]](#)
172. Watanabe, H.; Washizuka, T.; Komura, S.; Yoshida, T.; Hosaka, Y.; Hatada, K.; Aizawa, Y.; Chinushi, M.; Yamamoto, T.; Ma, M.; et al. Genomic and non-genomic regulation of L-type calcium channels in rat ventricle by thyroid hormone. *Endocr. Res.* **2005**, *31*, 59–70. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
173. Sunagawa, M.; Yamakawa, M.; Shimabukuro, M.; Higa, N.; Takasu, N.; Kosugi, T. Electrophysiologic characteristics of atrial myocytes in levo-thyroxine-treated rats. *Thyroid* **2005**, *15*, 3–11. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
174. Hamasaki, Y.; Shinohara, O.; Ishida, H.; Hayashi, Y.; Nakazawa, H. Decreased protein kinase C-epsilon expression in hypertrophied cardiac ventricles induced by triiodothyronine treatment in the rat. *Life Sci.* **2000**, *67*, 1859–1868. [\[CrossRef\]](#)
175. Connelly, T.J.; El-Hayek, R.; Sukhareva, M.; Coronado, R. L-thyroxine activates the intracellular Ca^{2+} release channel of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *Biochem. Mol. Biol. Int.* **1994**, *32*, 441–448. [\[PubMed\]](#)
176. Wang, Y.G.; Dedkova, E.N.; Fiening, J.P.; Ojamaa, K.; Blatter, L.A.; Lipsius, S.L. Acute exposure to thyroid hormone increases Na^+ current and intracellular Ca^{2+} in cat atrial myocytes. *J. Physiol.* **2003**, *546*, 491–499. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
177. Dudley, S.C.; Baumgarten, C.M. Bursting of cardiac sodium channels after acute exposure to 3,5,3'-triiodo-L-thyronine. *Circ. Res.* **1993**, *73*, 301–313. [\[CrossRef\]](#)
178. Le Bouter, S.; Demolombe, S.; Chambellan, A.; Bellocq, C.; Aimond, F.; Toumaniantz, G.; Lande, G.; Siavoshian, S.; Baró, I.; Pond, A.L.; et al. Microarray analysis reveals complex remodeling of cardiac ion channel expression with altered thyroid status: Relation to cellular and integrated electrophysiology. *Circ. Res.* **2003**, *92*, 234–242. [\[CrossRef\]](#)
179. Sartiani, L.; Mannaioni, G.; Masi, A.; Romanelli, M.N.; Cerbai, E. The hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels: From biophysics to pharmacology of a unique family of ion channels. *Pharmacol. Rev.* **2017**, *69*, 354–395. [\[CrossRef\]](#)
180. Wustmann, K.; Kucera, J.P.; Zanchi, A.; Burow, A.; Stuber, T.; Chappuis, B.; Diem, P.; Delacrétaiz, E. Activation of electrical triggers of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2008**, *93*, 2104–2108. [\[CrossRef\]](#)
181. Ehrlich, J.R.; Biliczki, P.; Hohnloser, S.H.; Nattel, S. Atrial-Selective Approaches for the Treatment of Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2008**, *51*, 787–792. [\[CrossRef\]](#)
182. Hu, Y.; Jones, S.V.P.; Dillmann, W.H. Effects of hyperthyroidism on delayed rectifier K^+ currents in left and right murine atria. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **2005**, *289*, 1448–1455. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
183. Komiya, N.; Isomoto, S.; Nakao, K.; Hayano, M.; Yano, K. Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with paroxysmal atrial fibrillation associated with hyperthyroidism. *Clin. Endocrinol.* **2002**, *56*, 39–44. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
184. Katircibasi, M.T.; Deniz, F.; Pamukcu, B.; Binici, S.; Atar, I. Effects of short-term propylthiouracil treatment on P wave duration and P wave dispersion in patients with overt hyperthyroidism. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* **2007**, *115*, 376–379. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
185. Colkesen, Y.; Acil, T.; Abayli, B.; Yigit, F.; Katircibasi, T.; Kocum, T.; Demircan, S.; Sezgin, A.; Ozin, B.; Muderrisoglu, H. Mean platelet volume is elevated during paroxysmal atrial fibrillation: A marker of increased platelet activation? *Blood Coagul. Fibrinolysis* **2008**, *19*, 411. [\[CrossRef\]](#)
186. Patel, S.; Rauf, A.; Khan, H.; Abu-Izneid, T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *94*, 317–325. [\[CrossRef\]](#)
187. Jones, N.R.; Taylor, C.J.; Hobbs, F.D.R.; Bowman, L.; Casadei, B. Screening for atrial fibrillation: A call for evidence. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 1075–1085. [\[CrossRef\]](#)



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



与时间赛跑，捕获即刻心电图

阳普医疗房颤快速检测系统

大幅降低房颤漏诊率，预防中风、心力衰竭等心血管疾病



阳普医疗科技股份有限公司出版
仅供阳普医疗内部使用。
本刊所连载及翻译文章, 版权属原作者及
阳普医疗所有, 请勿用于其他用途!

MKDAPC-B40:202202

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

 阳普醫療科技股份有限公司
IMPROVE MEDICAL INSTRUMENTS CO., LTD

地址：珠海市横琴新区环岛东路3000号ICC大厦南塔23层

服务热线：4001-300030

电话：+86 20-3231-2666

传真：+86 20-3231-2667

网站：www.improve-medical.com

邮编：510530