

[24] Cavestro C, Montrucchio F, Benci P, et al. Headache prevalence and related symptoms, family history, and treatment habits in a representative population of children in Alba, Italy [J]. *Pediatr Neurol*, 2014, 51(3): 348-353.

[25] Hikita T, Kodama H, Ogita K, et al. Cyclic Vomiting Syndrome in Infants and Children: A Clinical Follow-Up Study [J]. *Pediatr Neurol*, 2016, 57: 29-33.

[26] Wang J, Huang Q, Li N, et al. Triggers of migraine and tension-type headache in China: a clinic-based survey [J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(4): 689-696.

[27] Sanya EO, Mustapha K, Ademiluyi A, et al. Self-perceived seizure precipitants among patients with epilepsy in Middle-belt of Nigeria [J]. *Niger J Clin Pract*, 2014, 17(6): 701-705.

## 甲状腺疾病与缺血性脑卒中发病关系的研究进展

葛安岩 综述 丁晶,汪昕 审校

复旦大学附属中山医院神经内科,上海市 200032

**摘要:**早期发现并干预缺血性脑卒中的危险因素,可以对缺血性脑卒中产生预防作用。目前,已经有多个研究提示甲状腺疾病与心血管疾病及其危险因素相关,并报道了甲状腺疾病与缺血性脑卒中的关系及其发生机制,现就相关内容进行总结。

**关键词:**缺血性脑卒中;甲状腺功能亢进;甲状腺功能减退;自身免疫性甲状腺炎;甲状腺自身抗体

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.026

脑卒中是一种严重危害人类健康的常见疾病,是导致中国人死亡的第一位的原因<sup>[1]</sup>。缺血性脑卒中占有所有脑卒中的69.6%~77.8%<sup>[2]</sup>,其中不明原因的卒中占有所有缺血性脑卒中的7%~25%,而在青年人群中该比例为24%~40%<sup>[3-5]</sup>。近年来的临床研究提示:甲状腺疾病可能通过影响各种脑血管病的危险因素对缺血性脑卒中的发病产生影响。本文就甲状腺疾病与缺血性脑卒中发病的关系进行综述。

### 1 甲状腺疾病与缺血性脑卒中

#### 1.1 临床及亚临床甲状腺功能亢进与缺血性脑卒中

1.1.1 流行病学 2010年,Sheu等<sup>[3]</sup>的一项针对青年人群(18~44岁)的为期5年的前瞻性病例队列研究,共纳入了3176例甲状腺功能亢进患者和25408例非甲状腺功能亢进患者。结果显示,甲状腺功能亢进患者急性缺血性脑卒中的患病风险是非甲状腺功能亢进者的1.44倍。提示甲状

腺功能亢进可能是青年人群急性缺血性脑卒中的危险因素。

2014年,Chaker等<sup>[6]</sup>的系统综述共纳入了4项研究,其中1项研究显示亚临床甲状腺功能亢进患者脑卒中风险有增加趋势,但差异无统计学意义。另有1项研究发现甲状腺功能亢进患者罹患脑卒中的风险增加。剩余2项研究发现,亚临床甲状腺功能亢进患者脑卒中风险有减少趋势,但差异无统计学意义。最终结果显示,亚临床甲状腺功能亢进患者脑卒中风险无明显增加或减少。但该研究并未区别缺血性及出血性脑卒中。

Chang等<sup>[7]</sup>使用药物持有率(medication possession ratio, MPR)作为评价患者对药物使用依从性的指标。通过对甲状腺功能亢进患者进行为期5年的随访,发现年龄小于45岁的患者中,MPR < 0.2和0.2 ≤ MPR < 0.4的患者较MPR ≥ 0.6的患者缺血性脑卒中的风险增加。年龄大于或等于45岁患者中,仅MPR < 0.2的患者较MPR ≥ 0.6的

基金项目:中国卒中学会科研项目(CSA2016KY001)

收稿日期:2018-07-12;修回日期:2019-01-22

作者简介:葛安岩(1986-),女,主治医师,博士在读,主要研究方向:脑血管病的临床及基础。

通信作者:汪昕,男(1962-),男,教授,博士生导师,主要从事癫痫及脑血管病的临床及基础研究。E-mail:wang.xin@zs-hospital.sh.cn。

患者缺血性脑卒中的风险增加。即对抗甲状腺药物依从性越好的患者,急性缺血性脑卒中的发生率越低。Lin 等<sup>[3]</sup>的研究则发现,年轻甲状腺功能亢进患者急性缺血性脑卒中多发生在甲状腺功能亢进诊断的 33 个月之后,而抗甲状腺药物的应用持续时间多在 12~18 个月。因此,甲状腺功能亢进患者即使经药物治疗后,甲状腺功能恢复正常,仍应该继续进行脑卒中的预防。

### 1.1.2 相关发病机制

#### 1.1.2.1 甲状腺功能亢进与房颤

甲状腺功能亢进患者房颤的发生率在 16%~60%<sup>[8]</sup>。甲状腺功能亢进引起的房颤是否会增加缺血性脑卒中的风险,目前尚存在争议。大部分研究是在二十世纪七八十年代,且多为观察性研究或病例报道。1981 年,Bar-Sela 等<sup>[9]</sup>对 142 例甲状腺功能亢进患者进行了回顾,结果显示 21% 的患者出现房颤,8.5% 的患者发生了栓塞性疾病,且栓塞性疾病均发生在房颤患者。因此作者认为甲状腺功能亢进患者出现房颤后会增加栓塞风险,需要抗凝治疗。1988 年,Petersen 等<sup>[10]</sup>对 610 例甲状腺功能亢进患者进行了回顾性分析,发现 14.9% 的人患有房颤,远高于正常同龄人群比例。1 年的随访显示,房颤不是甲状腺功能亢进患者发生脑血管病的独立危险因素。

既往甲状腺功能亢进是否是房颤患者脑卒中的危险因素呢? Helene 等<sup>[11]</sup>对此进行了前瞻性研究:共纳入 8962 名患者,其中 141 名甲状腺功能亢进,540 名甲状腺功能减低。结果发现,甲状腺功能亢进患者与甲功正常者相比,患卒中或系统性栓塞疾病的风险无明显增加(未区分卒中及系统栓塞,平均年龄大于或等于 68 岁)。另外一项纳入房颤合并甲状腺功能亢进者 62 例、单纯房颤患者 107 例的病例对照研究(针对缺血性脑卒中,平均年龄 55 岁)发现房颤和甲状腺功能亢进共病者的缺血性脑卒中的发病率更高<sup>[12]</sup>。

因此,房颤是否是甲状腺功能亢进患者缺血性脑卒中的危险因素,目前尚有争议,美国心脏病学会房颤治疗指南指出,甲状腺功能亢进引起的房颤和普通房颤一样,其抗凝治疗也需要根据 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分结果,而不是直接抗凝<sup>[13]</sup>。

#### 1.1.2.2 甲状腺功能亢进与高凝状态

Squizzato 等<sup>[14]</sup>的系统综述认为,甲状腺功能可以影响凝血和纤溶系统的平衡。甲状腺功能亢进常伴有高

凝状态,栓塞风险增高。

## 1.2 临床及亚临床甲状腺功能减低与缺血性脑卒中

### 1.2.1 流行病学

甲状腺功能减低已经被证明与冠心病相关,增加心血管病发病的风险。但是目前尚缺乏临床病例对照研究及队列研究来证明甲状腺功能减低是大动脉粥样硬化性脑卒中的危险因素。Qureshi 等<sup>[15]</sup>2006 年的一项回顾性研究发现与甲功正常者相比,甲状腺功能减低患者缺血性脑卒中的发病风险显著增高。

2014 年,Chaker 等<sup>[6]</sup>对 5 项前瞻性队列研究进行分析发现:与甲状腺功能正常者相比,亚临床甲状腺功能减低患者的脑卒中风险未增加。虽然根据不同年龄的亚组分析结果类似,但年龄小于 65 岁的亚组脑卒中风险有增高趋势。该研究未根据脑卒中的类型进行分析,且小于 65 岁年龄段的患者入组较少。之后 Chaker<sup>[16]</sup>收集了 1972 年到 2014 年间,17 个队列的,共 47573 人的资料,分析后发现,亚临床甲状腺功能减低与甲功正常者相比,脑卒中风险以及致命性脑卒中风险无明显差别。根据年龄分层后,18~49 岁患者的脑卒中风险是增加的。年龄在 18~49 岁和 50~64 岁之间的患者其致死性脑卒中风险是增加的,其风险比分别是 4.22 和 2.86。而年龄大于或等于 65 岁的患者脑卒中的风险没有增加。该研究虽然仍未区别缺血性及出血性脑卒中,但作者发现小于 65 岁的年轻亚临床甲状腺功能减低患者,总的脑卒中风险是增加的。

### 1.2.2 发病机制

#### 1.2.2.1 临床及亚临床甲状腺功能减低与高脂血症

超过 90% 的甲状腺功能减低患者有高脂血症<sup>[17]</sup>。甲状腺功能减低患者的血清总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL)水平增加 30%<sup>[18,19]</sup>。研究表明亚临床甲状腺功能减低患者的 TC 和 LDL 显著增高。由于亚临床甲状腺功能减低患者的甲状腺激素水平在正常水平,因此研究者们推测促甲状腺激素释放激素可能在脂质代谢紊乱中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。

#### 1.2.2.2 亚临床甲状腺功能减低与颈动脉内中膜厚度

研究表明亚临床甲状腺功能减低患者的颈动脉内中膜厚度增加,可能与促甲状腺激素释放激素增高、脂质代谢紊乱、高血压有关<sup>[21]</sup>。

#### 1.2.2.3 甲状腺功能减低与高血压

甲状腺功

能减低患者的血压(尤其是舒张压)较正常对照明显升高。甲状腺功能正常的人术后出现甲状腺功能减低,其舒张压会增加<sup>[22,23]</sup>。

1.2.2.4 甲状腺功能减低与凝血机制 Squizzato等<sup>[14]</sup>的系统综述认为,甲状腺功能减低相关的血管性事件最常见的是出血。Bruere等<sup>[11]</sup>针对房颤患者的一项前瞻性研究提示,既往甲状腺功能减退是出血性事件的一个危险因素。但其对出(凝)血的影响还是与患者甲状腺疾病的严重程度相关<sup>[24]</sup>。

### 1.3 自身免疫性甲状腺炎与缺血性脑卒中

自身免疫性甲状腺炎(autoimmune thyroiditis, AIT)是最常见的自身免疫性疾病<sup>[25]</sup>。已有Meta分析提示,AIT患者冠心病的风险增加20%,而较少有流行病学研究AIT与缺血性脑卒中的关系。Thomas等<sup>[26]</sup>对34907例AIT患者开始接受治疗后的首次卒中(未区别出血性及缺血性)或者短暂性脑缺血发作的情况进行了回顾统计,并与非AIT患者的情况进行比较。结果发现,AIT患者的脑卒中风险轻度升高,尤其是在诊断为AIT后的第1年,且这种风险增高是部分独立于心血管病危险因素的。

## 2 甲状腺疾病与特殊类型的缺血性脑卒中

### 2.1 甲状腺疾病与静脉窦血栓形成

脑静脉窦血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis, CVT)是一种比较少见的疾病,占到所有脑卒中的0.5%~1%。CVT的死亡率在5%~30%左右,其危险因素有口服抗凝药、孕期、产后、遗传性易栓症,但仍有25%的患者病因不明<sup>[27]</sup>。早在1927年就有关于甲状腺疾病合并CVT的病例报道。Bensalah等<sup>[28]</sup>对此进行了综述:26例共病患者:其中16例(61.5%)是女性;18例(69.2%)诊为Graves病,还有1例是亚甲炎、1例是产后甲状腺炎。有18(69.2%)例患者其静脉窦血栓形成是发生在上矢状窦。超过10例患者测血VIII因子增高。除了高凝状态、血流动力学的因素,脱水、甲状腺肿导致的脑静脉血流瘀滞也是CVT的原因<sup>[29]</sup>。目前报道的甲状腺功能亢进并发CVT的病例数之多远不能用巧合来解释<sup>[30]</sup>,两者之间可能存在某种联系。

### 2.2 甲状腺疾病与脑底异常血管网

脑底异常血管网又称Moyamoya病,是以颈内动脉及其分支进行性狭窄为主要特征性疾病,患者颅内血管分支在动脉造影时呈现烟雾状。Moyamoya

病的病因目前尚不明确,但已经有研究发现可能与甲状腺自身抗体增高及甲状腺功能亢进有关。之后也有越来越多病例报道及研究发现,除了动脉粥样硬化外,甲状腺疾病是其最常见的共病类型<sup>[31,32]</sup>。近年来人们开始探索两者之间是否存在共同的发病机制。Li等<sup>[33]</sup>的一项纳入114例儿童的病例对照研究发现,Moyamoya病患儿的甲状腺激素和甲状腺自身抗体水平均比正常对照明显增高。Lei等<sup>[34]</sup>2014年的系统综述也认为,甲状腺自身抗体增高和甲状腺功能亢进分别都与Moyamoya病独立相关。而一项入组63例Moyamoya病、71例非Moyamoya病脑卒中患者和200例健康对照的为期3年的前瞻性观察性研究显示,Moyamoya病患者甲状腺自身抗体较其它两组增高。与非Moyamoya病的脑卒中患者相比,Moyamoya病的发病与升高的甲状腺自身抗体独立相关。甲状腺功能亢进会增加交感神经系统的敏感性,从而参与到异常血管的形成过程中。另外,T细胞的失调可能同时参与了脑底异常血管网的细胞增殖、血管失调以及甲状腺自身免疫的触发<sup>[35]</sup>。与甲状腺功能异常相比,甲状腺自身免疫异常可能发挥更主要的作用<sup>[36]</sup>。

有研究发现,甲状腺自身抗体增高(尤其是甲状腺过氧化物酶抗体)与甲状腺功能亢进卒中患者颅内动脉狭窄有关。因此建议,伴有甲状腺自身抗体增高的甲状腺功能亢进卒中患者对颅内血管情况进行评估<sup>[37]</sup>。

### 2.3 亚临床甲状腺功能减低与脑小血管病

目前针对甲状腺疾病与脑小血管病之间关系的研究较少。Lei等<sup>[38]</sup>对小卒中或短暂性脑缺血发作患者脑小血管病的负荷进行整体评估,结果发现,与对照相比,亚临床甲状腺功能减低可能与患者脑小血管病负荷增加相关。

## 3 总结

综上,甲状腺功能亢进可能是年轻患者缺血性脑卒中的危险因素、年轻亚临床甲状腺功能减低患者总的脑卒中的风险增加。可见甲状腺疾病对于脑卒中的影响在年轻患者中更加明显。推测这可能与年轻患者和年老患者脑卒中病因组成不同是有关系的。甲状腺疾病与缺血性脑血管病的多种危险因素相关。甲状腺自身免疫的触发可能与甲状腺功能亢进患者颅内动脉狭窄有关。现存临床研究大多未能区分脑卒中缺血性及出血性的类型,且尚缺乏针对脑小血管病和甲状腺疾病关系的系

统临床研究,有待大规模前瞻性队列研究的结果。

### 参 考 文 献

- [1] 黄银辉,何文钦,陈振杰,等. 房颤对急性缺血性脑卒中患者尿激酶溶栓疗效的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2012, 39(6): 498-503.
- [2] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [3] Sheu JJ, Kang JH, Lin HC, et al. Hyperthyroidism and risk of ischemic stroke in young adults: a 5-year follow-up study [J]. *Stroke*, 2010, 41(5): 961-966.
- [4] Smajlovic D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 24(11): 157-164.
- [5] Tomita H, Sasaki S, Hagi J, et al. Covert atrial fibrillation and atrial high-rate episodes as a potential cause of embolic strokes of undetermined source: Their detection and possible management strategy [J]. *J Cardiol*, 2018, 72(1): 1-9.
- [6] Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Epidemiol*, 2014, 29(11): 791-800.
- [7] Tsai MS, Chuang PY, Huang CH, et al. Better adherence to antithyroid drug is associated with decreased risk of stroke in hyperthyroidism patients [J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 69(12): 1473-1485.
- [8] Reddy V, Taha W, Kundumadam S, et al. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review [J]. *Indian Heart J*, 2017, 69(4): 545-550.
- [9] Bar-Sela S, Ehrenfeld M, Eliakim M. Arterial embolism in thyrotoxicosis with atrial fibrillation [J]. *Arch Intern Med*, 1981, 141(9): 1191-1192.
- [10] Petersen P, Hansen JM. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 1988, 19(1): 15-18.
- [11] Bruere H, Fauchier L, Bernard BA, et al. History of thyroid disorders in relation to clinical outcomes in atrial fibrillation [J]. *Am J Med*, 2015, 128(1): 30-37.
- [12] Chen Q, Yan Y, Zhang L, et al. Effect of hyperthyroidism on the hypercoagulable state and thromboembolic events in patients with atrial fibrillation [J]. *Cardiology*, 2014, 127(3): 176-182.
- [13] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *Circulation*, 2014, 130(23): 2071-2104.
- [14] Squizzato A, Romualdi E, Buller HR, et al. Clinical review: Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7): 2415-2420.
- [15] Qureshi AI, Suri FK, Nasar A, et al. Free thyroxine index and risk of stroke: results from the National Health and Nutrition Examination Survey Follow-up Study [J]. *Med Sci Monit*, 2006, 12(12): R501-R506.
- [16] Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(6): 2181-2191.
- [17] O'Brien T, Dinneen SF, O'Brien PC, et al. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism [J]. *Mayo Clin Proc*, 1993, 68(9): 860-866.
- [18] Kuusi T, Taskinen MR, Nikkila EA. Lipoproteins, lipolytic enzymes, and hormonal status in hypothyroid women at different levels of substitution [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 66(1): 51-56.
- [19] Martinez-Triguero ML, Hernandez-Mijares A, Nguyen TT, et al. Effect of thyroid hormone replacement on lipoprotein (a), lipids, and apolipoproteins in subjects with hypothyroidism [J]. *Mayo Clin Proc*, 1998, 73(9): 837-841.
- [20] Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study [J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(4): 526-534.
- [21] Gao N, Zhang W, Zhang YZ, et al. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227(1): 18-25.
- [22] Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1994, 23(2): 379-386.
- [23] Polikar R, Burger AG, Scherrer U, et al. The thyroid and the heart [J]. *Circulation*, 1993, 87(5): 1435-1441.
- [24] Franchini M. Hemostasis and thyroid diseases revisited [J]. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27(9): 886-892.
- [25] Flynn RW, MacDonald TM, Morris AD, et al. The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(8): 3879-3884.
- [26] Karch A, Thomas SL. Autoimmune thyroiditis as a risk factor for stroke: a historical cohort study [J]. *Neurology*, 2014, 82(18): 1643-1652.
- [27] Stam J. Cerebral venous and sinus thrombosis: incidence and causes [J]. *Adv Neurol*, 2003, 92: 225-232.
- [28] Bensalah M, Squizzato A, Ould KS, et al. Cerebral vein and sinus thrombosis and hyperthyroidism: a case report and a systematic review of the literature [J]. *Thromb Res*, 2011, 128(1): 98-100.

- [29] Squizzato A, Gerdes VE, Brandjes DP, et al. Thyroid diseases and cerebrovascular disease [J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2302-2310.
- [30] Ra CS, Lui CC, Liang CL, et al. Superior sagittal sinus thrombosis induced by thyrotoxicosis. Case report [J]. *J Neurosurg*, 2001, 94(1): 130-132.
- [31] Ryu B, Kawamata T, Yamaguchi K, et al. Moyamoya disease concurrent with Graves' disease treated by direct bypass: clinical features and treatment strategies [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(7): 1095-1102.
- [32] Wei YC, Liu CH, Chang TY, et al. Coexisting diseases of moyamoya vasculopathy [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1344-1350.
- [33] Li H, Zhang ZS, Dong ZN, et al. Increased thyroid function and elevated thyroid autoantibodies in pediatric patients with moyamoya disease: a case-control study [J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 1138-1139.
- [34] Lei C, Wu B, Ma Z, et al. Association of moyamoya disease with thyroid autoantibodies and thyroid function: a case-control study and meta-analysis [J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(7): 996-1001.
- [35] Kim SJ, Heo KG, Shin HY, et al. Association of thyroid autoantibodies with moyamoya-type cerebrovascular disease: a prospective study [J]. *Stroke*, 2010, 41(1): 173-176.
- [36] Lanterna LA, Galliani S, Brembilla C, et al. Association of moyamoya disease with thyroid autoantibodies and thyroid function [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(2): e9.
- [37] Zhang X, Chen Z, Shi Z, et al. Correlation between thyroid autoantibodies and intracranial arterial stenosis in stroke patients with hyperthyroidism [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 318(1-2): 82-84.
- [38] Zhang X, Xie Y, Ding C, et al. Subclinical hypothyroidism and risk of cerebral small vessel disease: A hospital-based observational study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(5): 581-586.