

· 老年人心血管疾病与代谢相关性疾病专栏 ·

甲状腺素在急性心肌梗死中变化特点及短期预后价值

王 征¹, 张福春^{1*}, 崔 鸣²

(北京大学第三医院: ¹老年内科, ²心内科, 北京 100191)

【摘要】目的 探讨急性心肌梗死患者中甲状腺激素水平变化特点及原因, 并分析其对短期死亡终点预后价值。**方法** 入选172例急性心肌梗死患者, 并选取92例不稳定型心绞痛患者为对照组。所有入选患者均于入院后第2天测定游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃)、血清游离甲状腺素 (FT₄)、促甲状腺激素 (TSH) 水平, 测定血脂水平及高敏C反应蛋白水平。同时观测住院期间心血管死亡事件。**结果** 急性心肌梗死患者中, FT₃、FT₄、TSH水平分别为 (2.33 ± 0.47) ng/L, (12.5 ± 2.4) ng/L 和 (1.32 ± 0.99) μU/L。不稳定型心绞痛患者中, FT₃、FT₄、TSH水平分别为 (2.80 ± 0.54) ng/L, (11.5 ± 1.4) ng/L和 (2.19 ± 1.07) μU/L。急性心肌梗死患者中FT₃和TSH水平较不稳定型心绞痛患者明显降低 ($P < 0.05$), 而FT₄水平在两组中差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。同时, 急性心肌梗死患者中总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高敏C反应蛋白水平较不稳定型心绞痛患者明显升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。FT₃水平与年龄、总胆固醇及高敏C反应蛋白水平呈线性相关, 应用ROC曲线分析FT₃水平对住院期间心血管事件死亡率预测价值, ROC曲线下面积为0.852, 具有较好的预测价值。分别分析ST段抬高型和非ST段抬高型心肌梗死患者中甲状腺激素及血脂水平, 两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 急性心肌梗死患者中FT₃、TSH水平下降, FT₃水平的变化对住院期间心血管事件死亡率具有较好预测价值。

【关键词】 急性心肌梗死; 甲状腺激素类; 游离三碘甲状腺原氨酸; 心血管死亡事件

【中图分类号】 R592; R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00065

Thyroid hormone changes in acute myocardial infarction and their value in short-term prognosis

WANG Zheng¹, ZHANG Fu-Chun^{1*}, CUI Ming²

(¹Department of Geriatrics, ²Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Objective To observe the features and cause of thyroid hormones changes in acute myocardial infarction(AMI) patients, and evaluate their value in the short-term prognosis the patients. **Methods** Totally 172 patients diagnosed as AMI patients without previos thyroid disorder in our hospital from October 2010 to October 2012 were enrolled, and 92 unstable angina pectoris patients were included as control group. The levels of free tri-iodothyronine (FT₃), free tetra-iodothyronine (FT₄), thyroid stimulating hormone (TSH), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and blood lipids were determined in all patients on the next day of admission. Cardiovascular mortality events of these patients in hospital were also recorded. **Results** Serum FT₃, FT₄ and TSH in the AMI group were (2.33 ± 0.47)ng/L, (12.5 ± 2.4)ng/L and (1.32 ± 0.99)μU/L, respectively. While in the angina group, serum FT₃, FT₄ and TSH were (2.80 ± 0.54)ng/L, (11.5 ± 1.4)ng/L and (2.19 ± 1.07)μU/L, respectively. The levels of FT₃ and TSH were significantly lower in the AMI group than in the angina group ($P < 0.05$). No significant difference was observed in the level of FT₄ between the two groups ($P > 0.05$). The levels of total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and hs-CRP were obviously higher in the AMI group than in the angina group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). There was a linear correlation of FT₃ with age, TC, and hs-CRP in the AMI group. When receiver operating characteristics (ROC) analysis was used to evaluate the prognostic value of FT₃ for cardiovascular mortality events in the AMI group during hospitalization, the area under the ROC curve was 0.852, suggesting well prognosis value of FT₃. There was no significant difference no matter in lipids and thyroid hormone levels in the AMI group between those with and without ST elevation ($P > 0.05$). **Conclusion** AMI patients have decreased levels of FT₃ and TSH. Serum change of FT₃ is a predictor for in-hospital cardiovascular mortality events.

【Key words】 acute myocardial infarction; thyroid hormones; free tri-iodothyronine; cardiovascular mortality events

近年来针对心血管危重症患者甲状腺功能的研究日益受到重视。有研究报道甲状腺激素水平降低是冠心病、心力衰竭预后不佳的观测指标之一^[1]。亦有学者认为甲状腺激素水平在长期稳定型心绞痛患者中水平降低是心肌缺血预适应的保护机制之一,并且观察到这类患者即使发生心肌梗死,心肌梗死的面积也往往较小^[2]。针对心肌梗死患者出现甲状腺激素水平降低时,是否需要接受甲状腺素替代疗法的研究亦存在不同的声音,本研究通过回顾性分析急性ST段抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)和非ST段抬高型心肌梗死(non-ST-elevation myocardial infarction, NSTEMI)患者甲状腺激素水平的变化,进一步探讨了心肌梗死患者与不稳定型心绞痛(ustable angina pectoris, UAP)患者中甲状腺激素水平的变化特点,以及其对死亡终点事件的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2010年10月至2012年10月于北京大学第三医院住院的急性心肌梗死患者172例,其中男124例,女48例;急性STEMI患者116例,急性NSTEMI共56例。选取同时期住院诊断为UAP患者92例为对照组,急性心肌梗死诊断符合美国心脏病学学院/美国心脏学会(American College Cardiology Foundation/American Heart Association, ACC/AHA)急性心肌梗死诊断治疗指南^[3]。

排除标准:(1)既往有甲状腺疾病病史;(2)既往服用胺碘酮、激素等可能影响甲状腺功能的药物;(3)伴随其他重大疾病如恶性肿瘤等;(4)合并严重肝肾功能不全患者。

1.2 研究方法

264例患者均在入院次日清晨(空腹)采血,测定

血脂(包括总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇)、高敏C反应蛋白和基础甲状腺激素水平:游离三碘甲状腺原氨酸(free tri-iodothyronine, FT₃)、血清游离甲状腺素(free tetra-iodothyronine, FT₄)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)。采用化学发光法测定的FT₃、FT₄、TSH的正常参考值分别为2.3~4.2ng/L, 8.9~18.0ng/L, 0.55~4.78μU/L。

心血管事件统计:记录入选患者住院期间死亡事件。

1.3 统计学处理

应用SPSS13.0统计学软件进行统计学分析。计数资料以百分率表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析(ANOVA)检验。甲状腺激素水平与其他相关因素分析采用线性回归方法,并绘制散点图。甲状腺激素水平对心血管事件死亡率之间的预测分析采用绘制ROC曲线计算曲线下面积的方法。

2 结果

2.1 入选患者的基本资料比较

表1结果表明,各组间比较,年龄差异无统计学意义($P > 0.05$);心肌梗死组与UAP组比较,总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平明显升高($P < 0.05$);且高敏C反应蛋白较UAP组明显升高($P < 0.01$);住院期间死亡事件发生率,心肌梗死组为14例(8.14%),UAP组无死亡。

从表1可以看出,STEMI与NSTEMI患者比较,年龄、血脂水平及高敏C反应蛋白间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。伴随疾病方面,在NSTEMI患者中,合并2型糖尿病患者较STEMI多,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。合并高血压疾病的发生率,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 入选患者基本资料
Table 1 Baseline characteristics of all patients

项 目	STEMI(n = 116)	NSTEMI(n = 56)	AMI(n = 172)	UAP(n = 92)
年龄(岁)	63.71 ± 15.35	71.46 ± 12.51	66.23 ± 14.87	68.76 ± 10.29
男性[n(%)]	90 (77.62)	34 (60.71)	124 (72.12)	55 (59.78)
高血压[n(%)]	76 (65.51)	36 (64.29)	112 (65.12)	59 (64.13)
2型糖尿病[n(%)]	20 (17.24)	24 (42.86)	44 (25.58)	30 (32.60)
TC(mmol/L)	4.24 ± 0.86*	4.17 ± 1.04*	4.22 ± 0.91*	3.31 ± 0.36
LDL-C(mmol/L)	2.70 ± 0.74*	2.50 ± 0.94*	2.63 ± 0.80*	1.62 ± 0.29
HDL-C(mmol/L)	0.89 ± 0.24	1.02 ± 0.22	0.93 ± 0.24	0.92 ± 0.20
hs-CRP(mg/L)	45.95 ± 68.12**	41.90 ± 70.19**	44.64 ± 68.26**	5.83 ± 8.45
住院期间死亡[n(%)]	8 (6.90)	6 (10.71)	14 (8.14)	0 (0.00)

注: TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; hs-CRP: 高敏C反应蛋白; STEMI: ST段抬高型心肌梗死; NSTEMI: 非ST段抬高型心肌梗死; AMI: 急性心肌梗死; UAP: 不稳定型心绞痛。与UAP组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 甲状腺激素水平在急性心肌梗死患者和不稳定型心绞痛患者中的差异

表2结果表明,急性心肌梗死组中FT₃、TSH水平较UAP组明显降低($P < 0.05$),而FT₄在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

STEMI与NSTEMI组间比较,无论FT₃、TSH还是FT₄水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。采用方差分析中的Bonferroni方法进行两两比较,两者FT₃、TSH水平与UAP组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 心肌梗死组与不稳定性心绞痛组间甲状腺激素水平比较
Table 2 Comparison of thyroid hormone in AMI group and UAP group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FT ₃ (ng/L)	FT ₄ (ng/L)	TSH(μU/L)
STEMI	116	2.39 ± 0.39*	12.5 ± 2.0	1.45 ± 1.00*
NSTEMI	56	2.23 ± 0.57*	12.4 ± 3.1	1.09 ± 0.96*
AMI	172	2.33 ± 0.47*	12.5 ± 2.4	1.32 ± 0.99*
UAP	92	2.80 ± 0.54	11.5 ± 1.4	2.19 ± 1.07

注: STEMI: ST段抬高型心肌梗死; NSTEMI: 非ST段抬高型心肌梗死; AMI: 急性心肌梗死; UAP: 不稳定型心绞痛; FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT₄: 游离甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素。与UAP组比较, * $P < 0.05$

2.3 急性心肌梗死患者中FT₃水平与血脂、年龄及高敏C反应蛋白的相关性分析

图1结果表明,急性心肌梗死组中FT₃水平与年龄、血脂水平及高敏C反应蛋白进行多重线性回归分析,提示FT₃与年龄、总胆固醇水平和高敏C反应蛋白间呈线性相关性(回归方程: $FT_3 = 4.189 - 0.016 \times \text{年龄} - 0.02 \times \text{hsCRP} - 0.473 \times \text{TC} + 0.482 \times \text{LDL} + 0.068 \times \text{HDL}$, 对年龄、hsCRP、TC、LDL、LDLC的回归系数的t检验中, t值分别为-3.936 ($P = 0.000 < 0.01$), -2.961 ($P = 0.006 < 0.01$), -1.672 ($P = 0.104 > 0.05$), 1.534 ($P = 0.134 > 0.05$), 0.167 ($P = 0.869 > 0.05$)。回归的复相关系数R为0.740, 决定系数R²为0.577)。

2.4 FT₃预测心血管事件住院期间死亡率的预测分析

针对心肌梗死患者中FT₃与住院期间患者死亡病例做ROC曲线分析(图2), 示曲线下面积为0.852, 具有中等诊断预测价值。

3 讨论

近年来, 不少研究发现, 在慢性心血管疾病中, FT₃减低被认为是判断预后不佳的指标。在心肌缺血和心肌再灌注损伤过程中, 甲状腺激素具有一定的心肌保护作用。一系列动物试验和临床研究证实了这种假设。

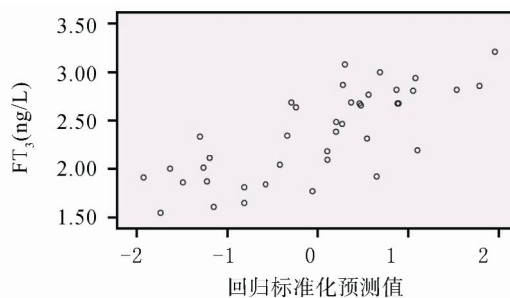


图1 AMI组中FT₃与年龄、血脂及高敏C反应蛋白的相关性分析
Figure 1 Correlation between FT₃ and age, TC, hs-CRP in AMI group

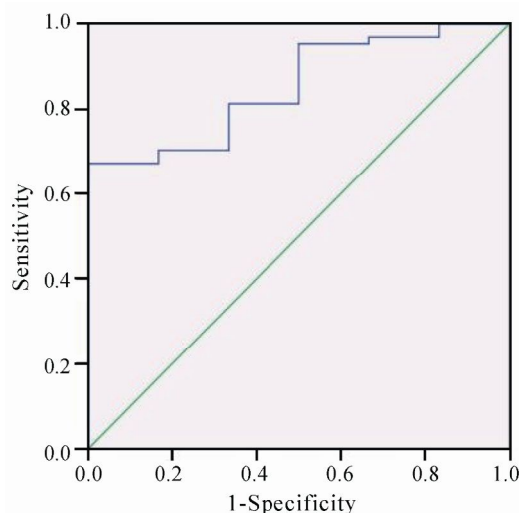


图2 FT₃对住院期间心肌梗死患者死亡事件预测价值判断
Figure 2 Prognosis value of FT₃ on cardiovascular mortality events of AMI patients in hospital

本研究发现, 在急性心肌梗死患者中, FT₃水平明显降低。究其原因, 可能有如下几方面: (1) 急性心肌梗死患者中, 大量生成的炎症因子导致心脏及外周组织缺氧及儿茶酚胺大量释放, 引起外周组织中5-脱碘酶活性受到抑制, T₄向T₃转化减少, 活性甲状腺激素生成减少。Abo-Zenah^[4]的研究报道, 急性心肌梗死患者中, 白介素-6 (interleutin-6, IL-6) 的水平与FT₃呈负相关; 既往亦有研究发现^[2,5], 急性心肌梗死患者中, C-反应蛋白与FT₃水平呈负相关, IL-6和C-反应蛋白水平升高均提示心肌梗死损伤加重及细胞凋亡增加, 亦与本研究的结果相似; (2) 机体对反T₃ (rT₃) 清除率减低, 导致rT₃水平增加, 血浆T₃水平降低; (3) 组织低氧可使外周T₄脱碘途径发生改变, 无活性T₃生成增加; (4) 急性心肌梗死发生后低能量状态进一步促使儿茶酚胺及糖皮质激素升高, β受体阻滞剂的应用影响到甲状腺激素的代谢; (5) 低T₃的出现, 可以减少心肌耗氧, 维持组织的低代谢率, 对机体起保护作用。但这种保护作用并不能抵消其带来的不良影响, 本研究亦发现, T₃水平可以作为住院期间患者因性死亡率的预测因素。

基础研究分别从甲状腺激素在血管内皮功能、缺血再灌注损伤及缺血预适应等方面进一步阐述了甲状腺激素的血管和心肌的保护作用。

甲状腺激素的降低会导致一氧化氮的获取减少^[6],进而影响到血管内皮功能。 T_3 还可以通过上调纤维母细胞生长因子水平,促进新生血管的生成^[7]。在缺血心肌中, T_3 促进新生血管增生的作用会促进冠状动脉侧支循环的形成,进而起到改善心肌供血的作用^[8]。甲状腺激素在心肌缺血再灌注损伤中,通过蛋白激酶途径^[9]、小热休克蛋白途径^[10]等多种信号传导通路启动心肌细胞在缺血再灌注损伤中的保护作用。因此甲状腺激素水平下降必然导致心肌保护功能减低。此外年龄因素亦会影响甲状腺激素水平。本研究发现,急性心肌梗死患者中甲状腺激素水平与年龄呈负相关,既往在Yun等的研究^[11]中有相似发现,报道称甲状腺激素水平与年龄和Gensini评分密切相关。因此,高龄患者中甲状腺激素水平减低提示心肌保护作用的减弱。

甲状腺激素水平的变化能否预测心血管事件的发生目前尚缺乏大规模临床研究证实。本研究显示, FT_3 水平对住院期间急性心肌梗死患者死亡事件有中等预测价值。Lymvaivos等^[12]研究报道, T_3 水平与急性心肌梗死后心功能有明确相关性,无论在术后48h内或是术后6个月后的随访中, T_3 均是心功能变化的独立预测因素。客观显示了甲状腺素功能对心肌梗死后心功能恢复的影响。Hak等^[13]研究显示亚临床甲状腺功能减低患者中,高脂血症和心肌梗死的发生率明显升高。Auer等^[14]曾报道, FT_3 水平降低是甲状腺功能正常心绞痛患者出现多支病变的预测因素。认为 FT_3 较TSH对多支病变的预测因素更强。大规模临床研究有助于进一步判断甲状腺激素水平对急性心肌梗死病例的预后预测价值。

4 结 论

急性心肌梗死患者甲状腺激素水平的变化,是应激状态下机体的一种自身保护机制。但与心绞痛患者相比,急性心肌梗死患者中,明显减低的 FT_3 会导致血管内皮功能、抵抗心肌再灌注损伤方面的能力下降,同时, FT_3 水平降低在住院患者中心因性死亡事件的预测上具有一定价值。

【参考文献】

- [1] Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2010, 52(3-4): 151-156.
- [2] Friberg L, Werner S, Eggertsen G, *et al*. Rapid down-regulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction: is it cardioprotective in patients with angina[J]? *Arch Intern Med*,

- 2002, 162(12): 1388-1394.
- [3] Wight RS, Anderson JL, Alams CD, *et al*. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): A report of the American College Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2011, 123(18): 2022-2060.
- [4] Abo-Zenah HA, Shoeb SA, Sabry AA, *et al*. Relating circulating thyroid hormone concentrations to serum interleukins-6 and -10 in association with non-thyroidal illnesses including chronic renal insufficiency[J]. *BMC Endocr Disord*, 2008, 8(1):1.
- [5] Jublanc C, Bruckert E, Giral P, *et al*. Relationship of circulating C-reactive protein levels to thyroid status and cardiovascular risk in hyperlipidemic euthyroid subjects: low free thyroxine is associated with elevated hsCRP[J]. *Atherosclerosis*, 2004; 172(1): 7-11.
- [6] Hiroi Y, Kim HH, Ying H, *et al*. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(38): 14104-14109.
- [7] Tomanek RJ, Doty MK, Sandra A. Early coronary angiogenesis in response to thyroxine: growth characteristics and upregulation of basic fibroblast growth factor[J]. *Circ Res*, 1998, 82(5): 587-593.
- [8] Bergh JJ, Lin HY, Lansing L, *et al*. Integrin $\alpha V\beta 3$ contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(7): 2864-2871.
- [9] Cross HR, Murphy E, Bolli R, *et al*. Expression of activated PKC epsilon (PKC) protects the ischaemic heart, without attenuating ischaemic H^+ production[J]. *Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(3): 361-367.
- [10] Pipkin W, Johnson JA, Creazzo TL, *et al*. Localization, macromolecular associations, and function of the small heat shock-related protein HSP20 in rat heart[J]. *Circulation*, 2003, 107(3): 469-476.
- [11] Yun KH, Jeong MH, Oh SK, *et al*. Relationship of thyroid stimulating hormone with coronary atherosclerosis in angina patients[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 122(1): 56-60.
- [12] Lymvaivos I, Mourouzis I, Cokkinos DV, *et al*. Thyroid hormone and recovery of cardiac function in patients with acute myocardial infarction: a strong association[J]? *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(1): 107-114.
- [13] Hak AE, Pols HA, Visser TJ, *et al*. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study[J]. *Ann Intern Med*, 2000, 132(4): 270-278.
- [14] Auer J, Berent R, Weber T, *et al*. Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis[J]. *Clin Cardiol*, 2003, 26(12): 569-573.