

· 临床研究 ·

低T3综合征与急性冠状动脉综合征患者冠状动脉病变程度的相关性

杨晨, 黄方, 刘瑜, 郭蕾, 陈阳希, 严好函, 万文辉*

(中国人民解放军东部战区总医院干部病房一科, 南京 210002)

【摘要】目的 探讨低T3综合征(LT3S)与急性冠状动脉综合征(ACS)患者冠状动脉病变程度的相关性。**方法** 回顾性分析2018年8月至2019年12月中国人民解放军东部战区总医院收治的204例ACS患者的临床资料, 分析其甲状腺功能情况, 排除甲亢、亚临床甲亢、甲减、亚临床甲减后, 将其余189例患者分为甲状腺功能正常组(对照组, $n=153$)和低T3综合征组($n=36$)。采用SPSS 25.0统计软件进行数据分析。根据数据类型, 分别采用 t 检验、秩和检验或 χ^2 检验进行组间比较。采用Spearman相关分析游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)与Gensini评分、支架个数及B型脑钠肽的相关性。采用非条件logistic回归分析FT3与ACS患者重度冠状动脉病变的相关性, 并绘制受试者工作特征(ROC)曲线判断FT3对ACS患者冠状动脉病变程度的预测价值。**结果** 低T3综合征组Gensini评分、支架个数及主干病变 $\geq 50\%$ 比例明显高于甲状腺功能正常组(均 $P<0.05$)。FT3与糖尿病史是影响ACS患者发生重度冠状动脉狭窄的独立危险因素($P<0.01$)。FT3预测冠状动脉发生重度狭窄的ROC曲线下面积为0.697, 最佳截断值为4.195 pmol/L, 灵敏度为69.8%, 特异度为70.0%。**结论** 低T3综合征与ACS患者冠状动脉病变程度密切相关, FT3可以作为预测ACS患者冠状动脉病变程度的独立指标。

【关键词】 急性冠状动脉综合征; 低T3综合征; 冠状动脉病变程度

【中图分类号】 R581; R543.3

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.04.052

Correlation between low T3 syndrome and degree of coronary artery lesions in patients with acute coronary syndrome

YANG Chen, HUANG Fang, LIU Yu, GUO Lei, CHEN Yang-Xi, YAN Yu-Han, WAN Wen-Hui*

(Department of Cadre's Ward, Eastern Theater General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Nanjing 210002, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between low triiodothyronine syndrome (LT3S) and degree of coronary artery lesions in the patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** A retrospective study was made on clinical data of 204 ACS patients in Eastern Theater General Hospital of Chinese People's Liberation Army from August 2018 to December 2019. After excluding those with hyperthyroidism, subclinical hyperthyroidism, hypothyroidism, and subclinical hypothyroidism based on thyroid function, the remaining 189 patients were divided into normal thyroid function group (control group, $n=153$) and LT3S group ($n=36$). SPSS 25.0 was used for data analysis. Depending on the data type, t -test, rank sum test or χ^2 test was used for comparison between groups. Spearman correlation analysis was used to determine the correlation between free triiodothyronine (FT3) and Gensini score, number of stents and B-type natriuretic peptide. Unconditional logistic regression analysis was employed to analyze the correlation between FT3 and severe coronary artery lesions, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to determine the value of FT3 in predicting the degree of coronary lesions. **Results** Gensini score, number of stents and proportion of main lesions $\geq 50\%$ in the LT3S group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$ for all). FT3 and a history of diabetes mellitus were independent risk factors for severe coronary stenosis in ACS patients ($P<0.01$). Area under the ROC curves of FT3 in predicting severe coronary stenosis was 0.697, with a best truncation value of 4.195 pmol/L, a sensitivity of 69.8%, and a specificity of 70.0%. **Conclusion** LT3S is closely associated with the degree of coronary artery lesions in ACS patients, and FT3 can be used as an independent index to predict the degree of coronary artery lesions in them.

【Key words】 acute coronary syndrome; low triiodothyronine syndrome; degree of coronary artery lesions

This work was supported by Youth Program of National Natural Science Foundation of China (81701890) and the Special Scientific Research Project for Military Healthcare (17BJZ17).

Corresponding author: WAN Wen-Hui, E-mail: wanwhnj@sina.com

收稿日期: 2021-07-08; 接受日期: 2021-08-13

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81701890); 军队保健专项科研课题(17BJZ17)

通信作者: 万文辉, E-mail: wanwhnj@sina.com

甲状腺激素在维持心血管系统功能及血流动力学中起着重要作用,在各种非甲状腺性全身性疾病中,时常会出现血清三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine,T3)降低、甲状腺素(thyroxine,T4)降低或正常、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone,TSH)一般正常的现象,称之为低T3综合征(low triiodothyronine syndrome,LT3S)。研究表明T3降低会加速动脉粥样硬化,使冠心病发生率增加^[1],并与冠心病的血管病变程度^[2]及预后^[3]相关。目前关于LT3S和急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)患者冠状动脉病变程度相关性的研究较少。本研究以行冠状动脉造影的ACS患者为研究对象,分析低LT3S与ACS患者冠状动脉病变程度的相关性,探讨游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,FT3)对冠状动脉病变严重程度的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2018年8月至2019年12月中国人民解放军东部战区总医院收治的204例ACS患者的临床资料。纳入标准:(1)急性心肌梗死或不稳定型心绞痛诊断明确,诊断标准根据《急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[4]和《不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南》^[5];(2)入院后行冠状动脉造影检查。排除标准:(1)既往明确有甲状腺功能异常、垂体、下丘脑疾病;(2)使用胺碘酮、甲状腺素制剂等影响甲状腺功能的药物治疗;(3)既往或入院前行血管开通术;(4)严重肝肾功能不全、心功能不全、脓毒症或恶性肿瘤。本研究经中国人民解放军东部战区总医院伦理委员会同意。

1.2 方法

收集所有入组患者的年龄、性别、吸烟饮酒史、既往史、甲状腺功能、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、B型脑钠肽(B-type natriuretic peptide,BNP)及冠状动脉造影各血管分支的病变情况。甲状腺功能各指标的参考范围分别为:FT3 3.8~6.5 pmol/L;FT4 7.9~17.2 pmol/L;TSH 0.49~4.5 mIU/L。204例患者中甲状腺功能正常者153例(FT3、FT4、TSH均正常),甲亢0例,亚临床甲亢4例,甲减4例,亚临床甲减7例,LT3S(FT3<3.8 pmol/L)36例。排除甲亢、亚临床甲亢、甲减、亚临床甲减后,将其余189例患者分为甲状腺功能正常组(对照组,

$n=153$)和LT3S组($n=36$)。

采用Gensini评分法^[6]对纳入患者的冠状动脉狭窄程度进行评估,并将患者分为轻度冠状动脉狭窄组(<60分, $n=129$)和重度冠状动脉狭窄组(≥ 60 分, $n=60$)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验;非正态分布的计量资料,以中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,采用秩和检验。计数资料以例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验。采用Spearman相关分析游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)与Gensini评分、支架个数及BNP的相关性。采用非条件多因素logistic回归分析发生重度冠状动脉狭窄的危险因素。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线,评价FT3对ACS患者冠脉病变程度判断的灵敏度和特异度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 LT3S组与对照组患者患者临床资料比较

LT3S组和对照组高血压病史、脑梗死病史、年龄、吸烟史、饮酒史、TC、LDL-C、FT4及TSH比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);LT3S组女性患病率及糖尿病患病率更高,FT3、TG降低,HDL-C、BNP升高,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$;表1)。

2.2 LT3S组与对照组患者冠状动脉病变情况比较

LT3S组与对照组相比,Gensini评分、支架个数、主干病变 $\geq 50\%$ 比例明显升高(均 $P<0.05$;表2)。

2.3 FT3与Gensini评分、支架个数及BNP的相关性

Spearman相关性分析显示,FT3与Gensini评分($r=-0.306,P<0.01$)、支架个数($r=-0.297,P<0.01$)及BNP($r=-0.315,P<0.01$)均呈负相关。

2.4 冠状动脉病变程度的危险因素分析

以患者是否发生重度冠状动脉狭窄作为因变量,以单因素分析显示差异有统计学意义的指标及公认的冠心病危险因素作为自变量,进行非条件logistic回归分析,结果显示FT3、糖尿病是ACS患者发生重度冠状动脉狭窄的独立危险因素(表3)。

2.5 FT3对ACS患者冠状动脉病变程度的预测价值

绘制ROC曲线,结果显示FT3预测冠状动脉发生重度狭窄的曲线下面积(area under the curve,AUC)为0.697,最佳截断值为4.195 pmol/L,灵敏度为69.8%,特异度为70.0%(图1)。

表1 低T3综合征组与对照组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between LT3S group and control group

Item	Control group (<i>n</i> =153)	LT3S group (<i>n</i> =36)	<i>t</i> / χ^2	P value
Age (years, $\bar{x}\pm s$)	54.95±16.79	58.50±27.41	-0.744	0.461
Gender [<i>n</i> (%)]			16.081	<0.01
Male	128(83.66)	19(52.78)		
Female	25(16.34)	17(47.22)		
Smoking [<i>n</i> (%)]	79(51.63)	12(33.33)	3.910	0.063
Alcohol drinking [<i>n</i> (%)]	34(22.22)	5(13.89)	1.236	0.361
BNP [pg/ml, <i>M</i> (<i>Q₁</i> , <i>Q₃</i>)]	44.60(11.15, 113.60)	83.41(28.80, 348.55)	-2.408	0.016
TC (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.31±1.04	4.30±0.90	0.021	0.983
TG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.95±1.20	1.27±0.63	4.738	<0.01
HDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.01±0.22	1.16±0.32	-2.679	0.010
LDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.76±0.96	2.72±0.86	0.189	0.850
FT3 (pmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.47±0.48	3.29±0.38	13.817	<0.01
FT4 (pmol/L, $\bar{x}\pm s$)	11.15±1.67	11.43±1.75	-0.926	0.356
TSH (mIU/L, $\bar{x}\pm s$)	1.71±0.92	1.82±1.00	-0.659	0.510
Hypertension [<i>n</i> (%)]	92(60.13)	25(69.44)	1.072	0.344
Diabetes mellitus [<i>n</i> (%)]	34(22.22)	17(47.22)	9.245	0.004
Cerebral infarction [<i>n</i> (%)]	14(9.15)	3(8.33)	0.002	1.000

LT3S: low triiodothyronine syndrome; BNP: B-type natriuretic peptide; TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; FT3: free triiodothyronine; FT4: free thyroxine; TSH: thyroid stimulating hormone.

表2 低T3综合征组与对照组冠状动脉病变情况比较

Table 2 Comparison of coronary artery lesions between LT3S group and control group

Group	<i>n</i>	Gensini score (points, $\bar{x}\pm s$)	Number of stents ($\bar{x}\pm s$)	Main coronary artery lesion $\geq 50\% [n(\%)]$
Control	153	45.83±31.75	1.12±0.91	1(0.65)
LT3S	36	57.08±28.88	1.56±1.08	4(11.11)
<i>t</i> / χ^2		-2.063	-2.188	12.196
P value		0.044	0.034	0.005

LT3S: low triiodothyronine syndrome.

表3 logistic 回归分析冠状动脉病变程度的危险因素

Table 3 Logistic regression analysis of risk factors for degree of coronary artery lesions

Risk factor	B	SE	Wald χ^2	P value	OR (95%CI)
Age	0.014	0.009	2.260	0.133	1.014(0.996~1.033)
Diabetes mellitus	0.815	0.371	4.825	0.028	2.259(1.092~4.675)
Hypertension	-0.192	0.365	0.275	0.600	0.826(0.404~1.689)
FT3	-0.889	0.288	9.517	0.002	0.411(0.234~0.723)

FT3: free triiodothyronine.

3 讨论

甲状腺素有T4和T3两种主要形式,T3较T4具有更强的生物活性,T4主要来源于甲状腺本身,而甲状腺分泌T3的量仅占全部T3的20%,其余80%的T3是在外周组织中由T4在脱碘酶的作用下转化产生,而T4在脱碘酶的作用下转化为反三碘甲状腺原氨酸(reverse triiodothyronine, rT3),其生物活性基本消失^[7]。在癌症、心肌肥厚、心肌梗死、慢性炎症或危重症等病理状态下,脱碘酶的活性会发生改变^[8],尤其在低组织灌注的情况下更

为明显^[9]。本研究以行冠状动脉造影的ACS患者为研究对象,分析LT3S与ACS冠状动脉病变程度的相关性及FT3判断冠状动脉病变程度的预测价值。

国外文献报道,ACS患者中LT3S的患病率为5%~35%^[10]。本研究对204例ACS患者的临床资料进行分析,发现合并LT3S患者是ACS患者中发病率最高的一种甲状腺功能异常。与甲状腺功能正常组相比,LT3S组Gensini评分、支架个数、主干病变 $\geq 50\%$ 比例明显升高,LT3S与ACS患者冠状动脉病变程度明显相关。

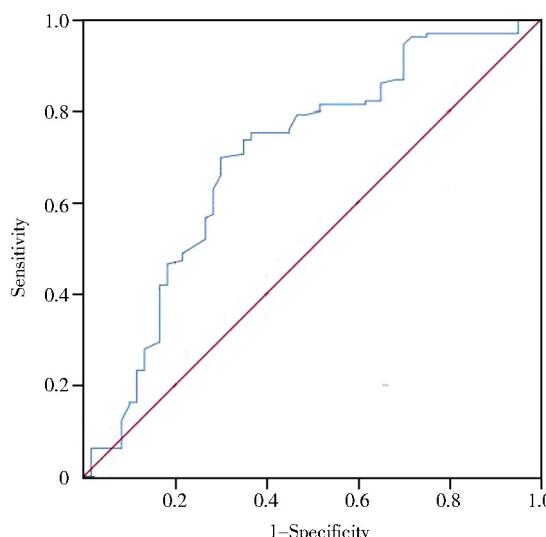


图1 FT3 预测冠状动脉病变程度的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve for predicting severity of coronary lesions by FT3

FT3: free triiodothyronine; ROC: receiver operating characteristic.

LT3S 患者常伴有血清中脂质的改变, 王国峰等^[11]研究发现, 与甲状腺功能正常组相比, LT3S 患者 TC、TG、LDL-C 水平显著升高。而本研究中, LT3S 组较甲状腺功能正常组 TC、LDL-C 无明显差异, 而 TG 明显下降($P<0.05$)。侯海文等^[12]对急性心肌梗死患者进行分析, 结果显示, LT3S 组与正常甲状腺功能组相比, 两者 TC 也无明显差异。低 T3 与冠状动脉病变程度相关, 考虑这种结果可能由于 LT3S 患者更倾向于曾服用降脂药物治疗或降脂治疗强度更强, 从而掩盖了 2 组间 TC、LDL-C 的差异, 同时降低了 TG。

Daswani 等^[13]在甲状腺功能正常的稳定性心绞痛患者中发现, FT3 水平与 Gensini 评分呈负相关($r=-0.30, P=0.002$)。薛书峰等^[14]对存在严重冠状动脉病变而心功能尚未明显受损的不稳定心绞痛患者分析发现, 血清 FT3 水平与冠状动脉病变评分呈负相关($r=-0.3942, P<0.01$)。本研究也得出相似结论, Spearman 相关分析显示 FT3 与 Gensini 评分及支架个数负相关, 表明 FT3 下降是 ACS 患者冠状动脉病变程度加重的危险因素。甲状腺激素可以保护线粒体功能, 具有抗纤维化和促血管生成作用, 对预防心力衰竭至关重要^[15]。本研究发现 FT3 与 BNP 呈负相关, 因此我们认为 LT3S 会加重 ACS 患者心功能的恶化。

Daswani 等^[13]纳入 100 例甲状腺功能正常的稳

定性心绞痛患者, 结果显示 $FT3 \leq 2.7 \text{ pg/ml}$ (文中正常参考范围: $2.0 \sim 4.4 \text{ pg/ml}$) 预测冠心病严重程度的 AUC 为 0.755, 灵敏度为 70%, 特异度为 60%。目前国内尚未发现 FT3 对 ACS 患者冠状动脉病变程度预测价值的研究。本研究结果显示, FT3 是 ACS 患者发生重度冠状动脉狭窄的独立危险因素, FT3 预测冠状动脉重度狭窄的 AUC 为 0.697, $FT3 < 4.195 \text{ pmol/L}$ 预测的灵敏度为 69.8%, 特异度为 70.0%。

综上, LT3S 是 ACS 患者最常见的一种甲状腺功能异常综合征。FT3 降低是 ACS 患者冠状动脉病变程度加重的独立危险因素, 对冠状动脉病变的严重程度具有良好预测价值, 因此临床医师必须重视 ACS 患者的甲状腺功能检查。本研究是回顾性分析, 且样本量偏小, 未来仍需大规模的前瞻性研究对结果进行证实, 并进一步对 FT3 与 ACS 患者预后的相关性进行探讨。

【参考文献】

- [1] 刘玉杰. 甲状腺功能异常对冠状动脉病变程度及预后的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(4): 55-58. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2015.04.021.
- [2] Liu YJ. Effect of thyroid dysfunction on the degree and prognosis of coronary artery lesions[J]. Chin J Clin, 2015, 43(4): 55-58. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2015.04.021.
- [3] 许维忠, 高鹏芝, 孙建华, 等. 不同年龄冠心病患者甲状腺功能与冠状动脉病变程度的关系[J]. 安徽医学, 2019, 40(9): 1034-1037. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2019.09.021.
- [4] Xu WZ, Gao PZ, Sun JH, et al. Relationship between thyroid function and degree of coronary artery lesions in patients with coronary heart disease at different ages[J]. Anhui Med J, 2019, 40(9): 1034-1037. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2019.09.021.
- [5] 李宁, 顾伟, 李志忠, 等. 低 T3 综合征对冠心病患者 PCI 后预后的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(12): 1505-1507, 1511. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2019.12.23.
- [6] Li N, Gu W, Li ZZ, et al. Effect of low T3 syndrome on prognosis of patients with coronary heart disease after PCI[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2019, 11(12): 1505-1507, 1511. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2019.12.23.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.05.003.

Chinese Society of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with ST-

- elevation myocardial infarction [J]. Chin J Cardiol, 2015, 43(5): 380–393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.05.003.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295–304. DOI: 10.3760/j.issn: 0253-3758. 2007.04.003.
- Chinese Society of Cardiology, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Guideline for diagnosis and treatment of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Chin J Cardiol, 2007, 35(4): 295–304. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2007.04.003.
- [6] Ertaş F, Kaya H, Soyding MS. Low serum free triiodothyronine levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease in the euthyroid patients: an observational study[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2012, 12(7): 591–596. DOI: 10.5152/akd.2012.187.
- [7] 李莉, 吴彩军. 危重症患者低 T3 综合征研究进展[J]. 中国急救医学, 2019, 39(2): 165–169. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.02.019.
- Li L, Wu CJ. Research progress on low triiodothyronine syndrome in critically ill patients[J]. Chin J Crit Care Med, 2019, 39(2): 165–169. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2019.02.019.
- [8] Gereben B, Zeöld A, Dentice M, et al. Activation and inactivation of thyroid hormone by deiodinases: local action with general consequences[J]. Cell Mol Life Sci, 2008, 65(4): 570–590. DOI: 10.1007/s00018-007-7396-0.
- [9] Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(7): 3202–3211. DOI: 10.1210/jc.2002-022013.
- [10] Lamprou V, Varvarousis D, Polytarchou K, et al. The role of thyroid hormones in acute coronary syndromes: prognostic value of alterations in thyroid hormones[J]. Clin Cardiol, 2017, 40(8): 528–533. DOI: 10.1002/clc.22689.
- [11] 王国峰, 崔玉玲, 李宁, 等. 低 T3 综合征对老年冠心病患者病情严重程度及预后的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(10): 1255–1257, 1261. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.10.24.
- Wang GF, Cui YL, Li N, et al. Influence of low tri-iodothyronine syndrome on illness severity and prognosis in elderly patients with coronary heart disease[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2020, 12(10): 1255–1257, 1261. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2020.10.24.
- [12] 侯海文, 陈礴. 伴低 T3 综合征心肌梗死患者的临床特征及预后分析[J]. 河北医学, 2018, 24(1): 125–129. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2018.01.033.
- Hou HW, Chen B. Clinical features and prognostic analysis of patients with myocardial infarction with low T3 syndrome [J]. Hebei Med, 2018, 24(1): 125–129. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2018.01.033.
- [13] Daswani R, Jayaprakash B, Shetty R, et al. Association of thyroid function with severity of coronary artery disease in euthyroid patients[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(6): OC10–OC13. DOI: 10.7860/JCDR/2015/10908.6059.
- [14] 薛书峰, 娄书花, 张桂清, 等. 不稳定型心绞痛患者甲状腺激素水平与冠状动脉病变的关系[J]. 中国心血管病研究杂志, 2005, 3(2): 122–124. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2005.02.015.
- Xue SF, Lou SH, Zhang GQ, et al. The relationship study between plasma thyroid hormone in patients with unstable angina and the severity of coronary lesions[J]. Chin J Cardiovasc Rev, 2005, 3(2): 122–124. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2005.02.015.
- [15] Pingitore A, Nicolini G, Kusmic C, et al. Cardioprotection and thyroid hormones[J]. Heart Fail Rev, 2016, 21(4): 391–399. DOI: 10.1007/s10741-016-9545-8.

(编辑: 郑真真)