

血清总 T3 和游离 T4 水平与急性心肌梗死后心力衰竭发生的相关性研究

李明亮¹ 陈强¹

[摘要] **目的:**探讨血清总三碘甲状腺氨酸(T₃)、游离甲状腺素(fT₄)及其比值在预测急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入术(PCI)后继发心力衰竭(heart failure, HF)的临床价值。**方法:**回顾性分析 2007-01—2015-12 我科收治的 404 例 AMI 行急诊 PCI 患者的一般治疗、行 PCI 前的血清生化标志物、超声心动图、冠状动脉造影等临床资料,以及 PCI 后 1 年内的心脑血管不良事件的发生情况,尤其是因 HF 再入院治疗的发生率,并根据有无因 HF 再入院治疗将患者分为 HF 组和非 HF 组。通过组间比较、受试者工作特征曲线(ROC 曲线)、logistics 回归分析等评估血清总 T₃、fT₄ 及其比值与 HF 再入院发生率的相关性。**结果:**404 例 AMI 患者中,18 例患者(4.5%)在 PCI 治疗后 12 个月内因 HF 再次入院治疗。HF 组的血清总 T₃ 水平低于非 HF 组[(84.3±21.0)ng/dl : (101.2±20.4) ng/dl, $P<0.001$],而 fT₄ 水平高于非 HF 组[(1.44±0.26)ng/dl : (1.23±0.22) ng/dl, $P<0.001$],并且 HF 组的总 T₃/fT₄ 值低于非 HF 组(58.39±21.35 : 124.54±24.07, $P<0.001$)。血清总 T₃ 水平、总 T₃/fT₄ 值在 ROC 曲线下面积分别为 0.763 和 0.795,其诊断阈值分别为 81.19 ng/dl 和 67.46。在多因素 logistics 回归分析中,总 T₃/fT₄ 值降低是 AMI 患者 PCI 治疗 1 年内发生 HF 的独立预测因子($OR=0.976, 95\%CI:0.964\sim0.989, P<0.001$)。**结论:**AMI 后总 T₃ 水平的降低与 PCI 治疗后 1 年内 HF 的发生密切相关,总 T₃/fT₄ 值<67.46 是预测 HF 发生的良好指标。

[关键词] 急性心肌梗死;心力衰竭;血清总 T₃;游离 T₄;总 T₃/fT₄ 值

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.04.007

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Correlation between serum total T3 and free T4 levels and heart failure after acute myocardial infarction

LI Mingliang CHEN Qiang

(Department of Cardiology, Hanzhong People's Hospital, Hanzhong, 723000, China)

Corresponding author: CHEN Qiang, E-mail: chenq3000@163.com

Abstract Objective: To investigate the predictive value of serum total T₃, free T₄ (fT₄) and their ratio in the occurrence of heart failure (HF) after acute myocardial infarction (AMI) treated with percutaneous coronary intervention (PCI). **Method:** This study retrospectively enrolled 404 cases of AMI patients treated with PCI during January 2007 to December 2015 in our department. The baseline characteristics of serum biochemical markers, echocardiography and coronary angiography results, and 1 year major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, especially for HF requiring re-hospitalization, were collected. All patients were subgrouped into HF group and non-HF group based on the occurrence of HF requiring re-hospitalization. The correlation between the total serum T₃, fT₄ and its ratio and the incidence of HF requiring re-hospitalization statistically analyzed by comparing the groups, the receiver operating characteristic curve, and the logistics regression analysis. **Result:** Among the 404 patients with AMI, 18 patients (4.5%) were rehospitalized within 12 months to control HF symptoms. The serum total T₃ levels in HF group were significantly lower than non-HF group [(84.3±21.0) ng/dl vs (101.2±20.4) ng/dl, $P<0.001$], the fT₄ levels were higher than that of non-HF group [(1.44±0.26) ng/dl vs (1.23±0.22) ng/dl, $P<0.001$], and the total T₃/fT₄ ratio in HF group were lower than that of non-HF patients (58.39±21.35 vs 124.54±24.07, $P<0.001$). The area under ROC curve for serum total T₃ level and the total T₃/fT₄ ratio were 0.763 and 0.795 respectively, and the diagnostic thresholds were 81.19 ng/dl and 67.46 for total T₃ level and the total T₃/fT₄ respectively. In the multivariate logistic regression analysis, the lower total T₃/fT₄ ratio was an independent predictor of HF requiring re-hospitalization within a year of AMI patients after PCI treatment ($OR=0.976, 95\%CI:0.964\sim0.989, P<0.001$). **Conclusion:** The decrease of total T₃ levels after AMI were well correlated with 1 year HF in patients treated with PCI, and the total T₃/fT₄ ratio <67.46 was a good index for predicting the occurrence of HF.

Key words acute myocardial infarction; heart failure; serum total T₃; free T₄; total T₃/fT₄ ratio

¹ 汉中市人民医院心血管内科(陕西汉中, 723000)
通信作者: 陈强, E-mail: chenq3000@163.com

三碘甲状腺氨酸(triiodothyronine, T3)在心血管系统中具有增加心率、增强心肌收缩力和增加心输出量的作用,同时还降低全身血管阻力并改善心室舒张^[1-2]。在非甲状腺疾病综合征(non-thyroidal illness syndrome, NTIS)中,可出现血清游离 T3(fT3)的降低和反 T3(rT3)水平的升高^[3],心力衰竭(heart failure, HF)和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是常见的 NTIS 相关性疾病。低水平 T3 往往提示机体的应激性改变,但 T3 的持续性降低可导致心功能恶化和心肌重塑的发生^[4]。T3 水平的降低与心血管疾病的严重程度和临床不良预后相关^[5]。目前仅有少数研究报道了血清 fT3 和 rT3 水平对行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的 AMI 患者临床预后的相关性^[6-7]。但目前鲜见针对血清总 T3 水平和游离甲状腺素(fT4)对 AMI 患者预后的相关性研究,因此本研究主要评估血清总 T3 和 fT4 水平在 AMI 经 PCI 治疗后 1 年内与发生 HF 的相关性研究。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析 2007-01—2015-12 我科收治的 404 例 AMI 患者,纳入标准:①患者年龄 ≥ 18 岁;②符合美国心脏病学会指南诊断标准^[8]的 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)或非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI);③急诊行 PCI 治疗;④有 1 年随访资料。排除标准:①血管痉挛性 AMI;②甲状腺疾病治疗后或治疗中;③血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) > 9 mU/L,或 fT4 > 3 ng/dl 的甲状腺功能异常。

1.2 血清生化指标检查

所有患者均在出现 AMI 症状平均 (1 ± 2) h 时送至本院,入院后即刻采血检测血清甲状腺激素和 B 型脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平,其中血清甲状腺激素包括总 T3、fT4 和 TSH。同时检测包括肌酐、心脏特异性酶[肌酸激酶同工酶(CK-MB),肌钙蛋白 I(cTnI)]、血脂水平和肾功能、肾小球滤过率(GFR)等指标。

1.3 超声心动图和冠状动脉造影检查

所有患者在入院后未即行超声心动图检查,测量并记录超声心动图参数。包括以左室射血分数(LEVF)反映左室收缩功能,以二尖瓣血流速度(E)与二尖瓣环血流速度(e')的比值(E/e')反映左室舒张功能,以室间隔、侧壁 E 平均值反映患者的室间隔运动功能,以三尖瓣反流与下腔静脉的峰值流速反映右室收缩压(ventricular systolic pressure, RVSP)。

所有患者均在入院后(心肌梗死急性发作 12 h

内)行冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)和 PCI 再灌注治疗。在标准操作流程下行 CAG 检查并根据冠状动脉直径狭窄 $> 50\%$ 诊断为冠状动脉病变。左主干的二支病变或多个冠状动脉病变的存在被认为是多支血管病变。

1.4 临床随访和心脑血管不良事件

随访记录 404 例 AMI 患者的临床资料,并在 AMI 治疗后 1 年内定期进行门诊随访或电话回访。以 HF 再入院、非致死性心肌梗死或冠状动脉重建后的严重心绞痛、缺血性脑血管意外、12 个月内的心源性死亡等定义为 AMI 治疗后 1 年的主要心脑血管不良事件(major adverse cardiac and cerebral vascular events, MACCE)。心源性死亡主要指在无其他诱因下存在心律失常或心脏停搏证据并因充血性 HF 或心肌梗死导致的死亡。

1.5 统计学处理

本研究采用 SPSS22.0 统计学软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并以 t 检验分析;计数资料以 % 表示,并以 χ^2 检验分析;以受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)评估预测 HF 的血清总 T3 水平、总 T3/fT4 值的阈值,并以 ROC 曲线下面积(the area under curve, AUC)评估诊断价值;以 Kaplan-Meier 生存曲线分析不同组间的生存率差异;以多因素 logistic 回归分析比较各相关指标的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料和甲状腺激素水平比较

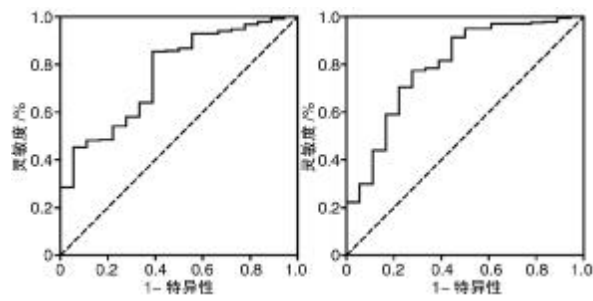
404 例 AMI 患者中,59 例(14.6%)在 1 年随访期内出现 MACCE,其中包括 18 例(4.5%)因 HF 再入院患者。笔者根据有无 HF 的发生将患者分为 HF 组(18 例,占 4.5%)和非 HF 组(386 例,占 95.5%),2 组患者的基线资料见表 1。2 组的年龄、性别、心功能分级、BNP 水平、LVEF、平均 E/e'、RVSP、T3 水平和 fT4 水平等比较均差异有统计学意义,而冠状动脉病变部位无明显差异。

2.2 甲状腺激素对 HF 的诊断价值

通过 ROC 曲线 $AUC = 0.763$ ($P < 0.001$)证实 T3 水平对 HF 具有较好的诊断预测价值,其诊断阈值为 81.19 ng/dl (特异度 61.2%、灵敏度 85.5%)(图 1)。通过总 T3/fT4 值来反映 fT4 的变化水平,证实 HF 组患者的总 T3/fT4 值低于非 HF 组(表 1),以总 T3/fT4 值的 ROC 曲线 $AUC = 0.795$ ($P < 0.001$)证实总 T3/fT4 值对 HF 的发生具有较好的诊断预测价值,其诊断阈值为 67.46 (特异度 72.2%、灵敏度 77.5%)(图 1)。总 T3/fT4 值对 HF 的诊断预测价值略优于总 T3 水平。

表 1 2 组基线特征的比较				
Table 1 General data			例(%), $\bar{x}\pm s$	
项目	HF 组(18 例)	非 HF 组(386 例)	t/χ^2	P
年龄/岁	70.4±9.6	63.9±10.1	2.67	0.008
性别			6.790	0.009
女	10(55.6)	105(27.2)		
男	8(44.4)	281(72.8)		
BMI	23.0±4.2	23.4±3.8	0.434	0.665
心血管危险因素				
高血压	11(61.1)	179(46.4)	1.500	0.221
糖尿病	7(38.9)	108(28.0)	1.005	0.316
血脂异常	3(16.7)	96(24.9)	0.626	0.429
吸烟史	4(22.2)	179(46.4)	4.048	0.044
既往史				
缺血性心脏病	4(22.2)	54(14.0)	0.948	0.330
HF	1(5.6)	2(0.5)	5.921	0.015
血管重建术	2(11.1)	22(5.7)	0.901	0.342
缺血性卒中	2(11.1)	17(4.4)	1.726	0.189
慢性肾病	2(11.1)	13(3.4)	2.884	0.089
收缩压/mmHg [△]	129.0±33.7	124.5±29.0	0.638	0.524
舒张压/mmHg	73.3±21.3	78.1±27.6	0.727	0.468
心率/(次·min ⁻¹)	86.5±28.5	74.4±23.5	2.111	0.035
心功能分级			11.429	0.010
I	11(61.1)	328(85.0)		
II	3(16.7)	12(3.1)		
III	1(5.6)	16(4.1)		
IV	3(16.7)	30(7.8)		
STEMI	10(55.6)	169(43.8)	0.966	0.326
实验室检查				
BNP 水平/(pg·ml ⁻¹)	1 033.80±1 240.10	198.30±433.00	6.960	<0.001
CK-MB/(ng·ml ⁻¹)	189.00±132.30	148.10±149.20	1.141	0.255
cTnI/(ng·ml ⁻¹)	33.40±30.60	31.00±29.40	0.338	0.736
总胆固醇/(mg·dl ⁻¹)	192.30±44.10	178.20±38.40	1.510	0.132
HDL-C/(mg·dl ⁻¹)	51.20±14.50	48.20±12.20	1.001	0.313
LDL-C/(mg·dl ⁻¹)	103.50±37.30	114.00±41.90	1.043	0.298
总 T3 水平/(ng·dl ⁻¹)	84.30±21.00	101.20±20.40	3.427	<0.001
fT4 水平/(ng·dl ⁻¹)	1.44±0.26	1.23±0.22	3.920	<0.001
总 T3/fT4 值	58.39±21.35	124.54±24.07	11.449	<0.001
TSH/(mU·L ⁻¹)	2.23±1.48	1.87±1.23	1.201	0.231
GFR/(ml·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	33.80±23.50	76.20±33.10	5.366	<0.001
冠状动脉造影				
梗死动脉			3.954	0.267
左主干	2(11.1)	13(3.4)		
左前降支	8(44.4)	155(40.2)		
左回旋支	5(27.8)	91(23.6)		
冠状动脉右支	3(16.7)	117(30.3)		
多支血管病变	9(50.0)	207(53.6)	0.091	0.763
超声心动图				
LEVF/%	41.2±10.0	55.4±8.1	7.179	<0.001
平均 E/e'	14.1±4.8	10.4±3.9	3.887	<0.001
RVSP/mmHg	38.4±10.1	26.3±7.7	6.408	<0.001

[△] 1 mmHg=0.133 kPa。HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇。



左:血清总 T3 水平;右:总 T3/FT4 值。

图 1 甲状腺激素诊断 HF 的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve analysis of thyroid hormone in the diagnosis of HF

2.3 基于总 T3/FT4 值的 HF 发生率的 Kaplan-Meier 曲线分析

为了评估 AMI 患者的总 T3/FT4 值(阈值 = 67.46 时)预测 HF 的相关性,笔者将所有患者分为总 T3/FT4 值 ≥ 67.46 组和总 T3/FT4 值 < 67.46 组。其中总 T3/FT4 值 ≥ 67.46 组患者 204 例(75.2%),5 例因 HF 再入院治疗,其 HF 发生率为 1.6%;总 T3/FT4 值 < 67.46 组 100 例(24.8%),13 例因 HF 再入院治疗,其 HF 发生率为 13.0%。2 组患者的 HF 发生率存在显著性差异($P < 0.001$),HF 发生率与 PCI 治疗后 12 个月随访的 Kaplan-Meier 曲线见图 2。

2.4 AMI 治疗后 1 年内因 HF 再入院治疗的相关因素回归分析

通过单因素 logistic 回归分析提示,患者的年龄、性别、心率、心功能分级、血清 BNP 水平、总 T3、FT4、总 T3/FT4 值、LVEF、平均 E/e' 值、GFR 等与 AMI 患者 1 年内因 HF 再入院治疗有相关性。进一步通过多因素 logistics 回归分析证实,高水平的血清 BNP、低总 T3/FT4 值和低 LVEF 是 HF 发生的独立预测因素。见表 2。

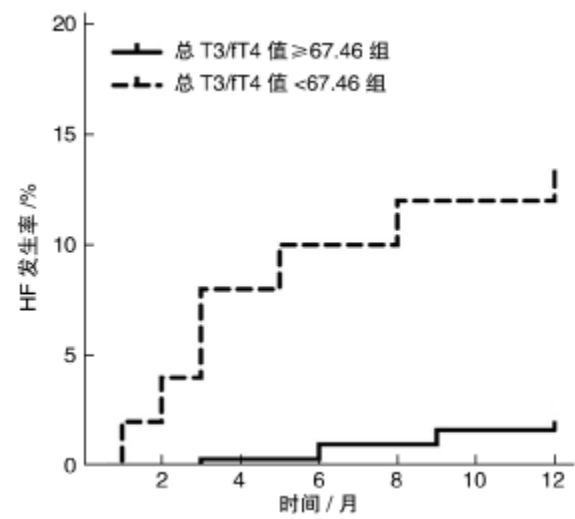


图 2 基于总 T3/FT4 值的 HF 发生率的 Kaplan-Meier 曲线分析

Figure 2 Kaplan-Meier curve analysis for HF incidence based on T3/FT4 ratio

3 讨论

NTIS 的发生和 T3 水平的降低见于非“下丘脑-垂体-甲状腺素轴”相关疾病的急、慢性严重系统疾病,T3 水平的降低和 rT3 水平的升高是急性 NTIS 早期最显著的特征。NTIS 的发生与炎症和氧化应激病理生理机制密切相关,机体应激性炎症促进了细胞因子的释放而抑制“下丘脑-垂体-甲状腺素轴”,同时炎性因子的释放激活脱碘酶(包括 D1、D2、D3)的活性从而导致血清和细胞内的 T3 水平降低及 rT3 水平的升高^[9]。

尽管低水平的 T3 能够通过抑制 D1 和 D2 的活性并诱导 D3 的激活而利于降低能量转换和耗氧量,但甲状腺功能的减退可导致进一步的氧化应激而形成恶性循环^[4]。在心血管系统中,甲状腺激素能够降低血管阻力、激活肾素-血管紧张素-醛固酮

表 2 AMI 治疗后 1 年内因 HF 再入院的相关因素回归分析

Table 2 Logistics regression analysis of related parameters to HF requiring re-hospitalization within 1 year after AMI treatment

参数	单因素分析		多因素分析	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
年龄/岁	1.232(1.011~1.483)	0.033	0.982(0.878~1.034)	0.663
女性	2.788(1.990~4.455)	< 0.001	1.673(0.788~4.334)	0.237
心率	1.113(1.012~1.301)	0.095	—	—
心功能分级	1.877(1.560~1.984)	< 0.001	0.773(0.419~1.308)	0.375
BNP	10.234(5.426~18.277)	< 0.001	3.010(1.912~5.678)	0.002
总 T3	0.901(0.876~0.964)	< 0.001	—	—
FT4	7.872(4.012~14.140)	< 0.001	—	—
总 T3/FT4 值	1.123(1.024~1.281)	0.043	0.976(0.964~0.989)	< 0.001
LVEF	1.201(1.083~1.368)	0.002	0.801(0.781~0.823)	< 0.001
平均 E/e'	1.098(1.033~1.167)	0.003	0.910(0.772~1.023)	0.189
GFR	1.049(1.010~1.061)	< 0.001	0.989(0.964~1.012)	0.372

系统、增加外周血容量,从而增加心脏收缩功能和心输出量。而在 NTIS 病程中,T3 水平持续性减低将导致心脏收缩和舒张功能的持续性恶化^[10-11]。由于甲状腺激素具有促血管生成的作用,T3 水平持续性降低将导致心肌重塑和 HF 的发生^[12]。因此甲状腺功能的减退可能与心血管疾病的不良预后密切相关。

有研究证实在 AMI 发生的早期可出现 NTIS 样的病理进程,表现为血清 fT3 水平的降低和 rT3 水平的升高,并且与心肌梗死的严重程度、不良预后等密切相关。Ojamaa 等^[13]在动物模型中发现 AMI 发生后 1 周内可出现 T3 水平的降低,并持续至 AMI 发生 4 周后。Olivares 等^[14]研究发现 AMI 发生后 8 周内血清 T3 呈持续性低水平状态。有报道称,在 AMI 发生后的 12 h 内即可出现 T3 水平的改变,并在 72 h 达到最低水平,而 T3 水平的改变与心肌损伤相关。已有研究报道了 fT3 和 rT3 水平对 AMI 预后的诊断价值,但总 T3 水平与 AMI 预后的相关性研究较少。Lymvaivos 等^[11]证实了在 AMI 发生的早期出现 T3 水平的下降,并且 48 h 内总 T3 水平的恢复与 LVEF 的恢复呈正相关。本研究发现 AMI 经 PCI 治疗后出现 HF 的患者血清总 T3 基线水平明显低于非 HF 患者,AMI 患者在 PCI 治疗前的血清总 T3 基线水平与患者出现 HF 的不良预后密切相关,提示 T3 水平的降低与 NTIS 不良预后和 HF 的进展恶化相关。

此外,本研究还证实了在 AMI 的早期可出现 fT4 水平升高,并且与 HF 发生率呈正相关。同时总 T3/fT4 值对预测 AMI 后发生 HF 的诊断价值略高于单一的总 T3 水平,并且低总 T3/fT4 值是 HF 发生的独立预测因素。因此笔者认为 fT4 的改变能够加强总 T3 水平对 HF 发生的预测价值,总 T3/fT4 值<67.46 的 AMI 患者 1 年内因 HF 再入院治疗的预测特异性较高。由于血清总 T3 水平、fT4 水平以及总 T3/fT4 值的检测在临床上相对便捷,因此血清总 T3 水平、fT4 水平以及总 T3/fT4 值在预测 AMI 患者发生 HF 时具有较高的临床应用价值。

总之,本研究证实了 AMI 经 PCI 治疗后发生 HF 的患者在 AMI 早期阶段即可出现血清总 T3 水平的降低,此现象对 AMI 后发生 HF 具有较好的预测价值。同时总 T3/fT4 值<67.46 是发生 HF 的独立预测因素,在预测 AMI 后发生 HF 的预测价值优于血清总 T3 水平。因此血清总 T3 水平、总 T3/fT4 值对预防 AMI 患者发生 HF 具有重要的指导价值。

参考文献

[1] Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system[J]. N Engl J Med, 2001, 344(7): 501

—509.

- [2] Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart[J]. Circulation, 2007, 116(15): 1725—1735.
- [3] Friberg L, Drvota V, Bjelak AH, et al. Association between increased levels of reverse triiodothyronine and mortality after acute myocardial infarction[J]. Am J Med, 2001, 111(9): 699—703.
- [4] Mancini A, Di Segni C, Raimondo S, et al. Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016(1): 6757154.
- [5] Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T3 syndrome a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease[J]. Circulation, 2003, 107(5): 708—713.
- [6] 薛增明, 杨彦立, 安巨会, 等. 甲状腺激素对急性 ST 段抬高型心肌梗死合并急性心力衰竭患者预后的研究[J]. 心肺血管病杂志, 2015, 34(7): 533—536.
- [7] Zhang B, Peng W, Wang C, et al. A low fT3 level as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarctions[J]. Intern Med, 2012, 51(21): 3009—3015.
- [8] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. Circulation, 2016, 133(11): 1135—1147.
- [9] de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome[J]. J Endocrinol, 2015, 225(3): R67—R81.
- [10] Senthil S, Irwin K, Sara D, et al. Association of serum triiodothyronine with B-type natriuretic peptide and severe left ventricular diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction[J]. Am J Cardiol, 2012, 110(2): 234—239.
- [11] 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.
- [12] Liu Y, Sherer BA, Redetzke RA, et al. Regulation of arteriolar density in adult myocardium during low thyroid conditions[J]. Vascul Pharmacol, 2010, 52(3—4): 146—150.
- [13] Ojamaa K, Kenessey A, Shenoy R, et al. Thyroid hormone metabolism and cardiac gene expression after acute myocardial infarction in the rat[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000, 279(6): E1319—E1324.
- [14] Olivares EL, Marassi MP, Fortunato RS, et al. Thyroid function disturbance and type 3 iodothyronine deiodinase induction after myocardial infarction in rats a time course study[J]. Endocrinology, 2007, 148(10): 4786—4792.

(收稿日期:2017-09-05;修回日期:2017-11-13)