

甲状腺激素敏感性对冠状动脉粥样硬化性心脏病影响的研究进展

Effect of thyroid hormone sensitivity on coronary atherosclerotic heart disease

何 荟¹, 龚小霞¹, 冯璇璘^{1,2}, 常 莉², 熊诗强³, 蔡 琳^{3△}

HE Hui, GONG Xiao-xia, FENG Xuan-lin, CHANG Li, XIONG Shi-qiang, CAI Lin

1. 成都市金牛区人民医院 ICU, 四川 成都 610036; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)急诊医学科, 四川 成都 610072; 3. 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031

【摘要】 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)对我国居民健康构成严重威胁,其发病率和死亡率持续居高不下。加强对可改变危险因素的认识,可能改变患者的管理策略和治疗方法。甲状腺激素在心血管系统具有重要的生理学功能,甲状腺功能亢进、减退都会导致或加剧心血管疾病。在甲状腺功能正常人群中存在甲状腺激素敏感性改变,也与冠心病的多种高危因素及不良预后密切相关。现就甲状腺激素敏感性对冠心病的影响及最新的研究进展做一综述,以供临床实践参考。

【关键词】 甲状腺激素;甲状腺激素敏感性;冠心病

【中图分类号】 R541.4

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)04-0197-04

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)对我国居民的生命健康构成严重威胁,据《中国心血管健康与疾病报告 2023》(心血管疾病流行及介入诊疗状况)^[1]显示,我国冠心病患者超过 1139 万,由于老龄化、城市化、肥胖和不良生活方式的影响,冠心病的发病率及死亡率仍在持续上升。甲状腺

激素在维持心血管系统的稳态中发挥着显著的生物学作用。甲状腺激素通过与受体(在心肌和血管内皮广泛表达)结合发挥作用,即使这些激素仅发生轻微变化,也会影响心血管系统。甲状腺功能减退或亢进都会增加心血管疾病风险,然而,在现实生活中更为常见的是甲状腺功能正常人群。2019

- NAFLD: A multicenter cohort study[J]. Hepatology, 2023, 78(6): 1858-1866.
- [22] Allen AM, Shah VH, Therneau TM, et al. The Role of Three-Dimensional Magnetic Resonance Elastography in the Diagnosis of Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery[J]. Hepatology, 2020, 71(2): 510-521.
- [23] Wang Y, Zhou J, Lin H, et al. Viscoelastic parameters derived from multifrequency MR elastography for depicting hepatic fibrosis and inflammation in chronic viral hepatitis[J]. Insights Imaging, 2024, 15(1): 91.
- [24] Yin Z, Lu X, Cohen Cohen S, et al. A new method for quantification and 3D visualization of brain tumor adhesion using slip interface imaging in patients with meningiomas[J]. Eur Radiol, 2021, 31(8): 5554-5564.
- [25] Sangha K, Chang ST, Cheung R, et al. Cost-effectiveness of MRE versus VCTE in staging fibrosis for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients with advanced fibrosis[J]. Hepatology, 2023, 77(5): 1702-1711.
- [26] Li J, Allen AM, Shah VH, et al. Longitudinal Changes in MR Elastography-based Biomarkers in Obese Patients Treated with Bariatric Surgery[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(1): 220-222.
- [27] Chen J, Chen J, Heilman JA, et al. Abdominal MR elastography with multiple driver arrays: performance and repeatability[J]. Abdom Radiol (NY), 2023, 48(6): 1945-1954.
- [28] Li M, Yin Z, Hu B, et al. MR Elastography-Based Shear Strain Mapping for Assessment of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma[J]. Eur Radiol, 2022, 32(7): 5024-5032.
- [29] Chung SR, Lee SS, Kim N, et al. Intravoxel incoherent motion MRI for liver fibrosis assessment: a pilot study[J]. Acta Radiol, 2015, 56(12): 1428-1436.
- [30] Tosun M, Onal T, Uslu H, et al. Intravoxel incoherent motion imaging for diagnosing and staging the liver fibrosis and inflammation[J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(1): 15-23.
- [31] Seo N, Chung YE, Park YN, et al. Liver fibrosis: stretched exponential model outperforms mono-exponential and bi-exponential models of diffusion-weighted MRI[J]. Eur Radiol, 2018, 28(7): 2812-2822.
- [32] Xie S, Li Q, Cheng Y, et al. Differentiating mild and substantial hepatic fibrosis from healthy controls: a comparison of diffusion kurtosis imaging and conventional diffusion-weighted imaging[J]. Acta Radiol, 2020, 61(8): 1012-1020.
- [33] Yoshimaru D, Miyati T, Suzuki Y, et al. Diffusion kurtosis imaging with the breath-hold technique for staging hepatic fibrosis: A preliminary study[J]. Magn Reson Imaging, 2018, 47: 33-38.
- [34] Jaubert O, Arrieta C, Cruz G, et al. Multi-parametric liver tissue characterization using MR fingerprinting: Simultaneous T1, T2, T2*, and fat fraction mapping[J]. Magn Reson Med, 2020, 84(5): 2625-2635.
- [35] Fujita S, Sano K, Cruz G, et al. MR fingerprinting for liver tissue characterization: a histopathologic correlation study[J]. Radiology, 2023, 306(1): 150-159.

(收稿日期: 2024-04-26; 修回日期: 2024-10-30)

(本文编辑: 林 赞)

年 Laclaustra 等^[2]发现,在甲状腺功能正常人群中存在轻度获得性甲状腺激素抵抗,并提出了新的甲状腺激素中枢敏感性指数,将甲状腺功能与心血管疾病联系起来。随着研究的不断深入,发现甲状腺功能正常人群中存在的甲状腺激素敏感性受损与冠心病的多种危险因素密切相关。本文旨在综述甲状腺激素与冠心病的关系,同时评述最新研究进展,以供临床实践参考。

1 甲状腺激素概述

甲状腺激素包括总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)。T3 和 T4 通过与外周甲状腺激素受体结合而在反应性组织中产生生物效应,甲状腺激素受体对 T3 的亲合力约为 T4 的 10 倍。T4 向 T3 的转化途径由三种脱碘酶调节,心肌细胞中存在 II 型碘甲状腺腺原氨酸脱碘酶和 III 型碘甲状腺原氨酸脱碘酶。甲状腺激素通过三种方式直接影响心脏状态:与核受体结合对心肌细胞产生基因组作用、调节心肌细胞膜离子转运体的活性以及对外周循环的影响决定血流动力学、心脏充盈和收缩性。此外,研究发现甲状腺激素对急性心肌梗死患者具有促进血管生成、防止心室重构作用^[3]。

2 甲状腺激素敏感性

表 1 甲状腺激素中枢敏感性指标的意义及优缺点

指标	意义	优缺点
TT4RI ^[5] TSHI ^[6]	反映垂体对甲状腺激素反馈调节的敏感性,值越高表明中枢对甲状腺激素的敏感性越低。	计算简单,有助于早期识别亚临床垂体功能减退,在甲状腺功能异常情况下容易产生极值。
TFQI ^[2]	量化了甲状腺功能正常人群垂体对甲状腺激素的敏感性改变,取值范围为-1 ~ 1,负值和正值分别表示 TSH 对 FT4 的敏感性好与差,0 代表敏感性正常。	较 TT4RI 及 TSHI 稳定,即使在甲状腺功能异常情况下也不会产生极值,但需基于人群计算,不能用于评估单一患者的甲状腺激素敏感性改变。
PTFQI ^[2]	与 TFQI 具有相同范围和解释的近似值。	适用于任一人群计算任何新值,但计算公式较复杂。

3 甲状腺激素敏感性与冠心病的相关性研究

随着甲状腺素敏感性改变的发现,单一血清学指标或许不能反映轻微的甲状腺功能改变。在甲状腺功能正常人群中存在的甲状腺素激素敏感性改变越来越受到人们的关注。多项研究发现甲状腺激素敏感性改变与冠心病的多种高危因素、病变程度及预后相关。

3.1 甲状腺激素敏感性与冠心病的危险因素相关

3.1.1 甲状腺激素中枢敏感性与冠心病的危险因素

研究证明在甲状腺功能正常人群中存在的甲

近年来,人们发现在甲状腺功能正常人群,存在甲状腺激素敏感性改变,可以更早地反映甲状腺激素稳态变化。甲状腺激素敏感性受损^[4]是指血清促甲状腺激素(TSH)和甲状腺激素明显不一致的情况,其特征是组织对甲状腺激素的反应性降低。包括中枢敏感性(HPT 轴调节)受损和外周敏感性(甲状腺激素的代谢作用)受损,前者比后者更容易评估,因为它们可以通过甲状腺激素和 TSH 浓度衍生的复合型指数来量化,代表对甲状腺激素的一般敏感性,中枢不敏感常伴有外周不敏感^[2]。

2.1 甲状腺激素中枢敏感性指数 甲状腺激素中枢敏感性指数反映垂体对甲状腺激素的反应状态,包括促甲状腺激素-甲状腺素抵抗指数(TT4RI)^[5],和促甲状腺激素指数(TSHI)^[6],以及 2019 年 Laclaustra 等提出的甲状腺反馈分位指数(TFQI)^[2]以及参数化甲状腺反馈分位数指数(PTFQI)^[2]。甲状腺激素中枢敏感性各指标的意义及优缺点总结于表 1。

2.2 外周敏感性指数 FT3/FT4 和外周脱碘酶活性总和(SPINA-GD)代表部分外周甲状腺激素敏感性。FT3/FT4 反映脱碘酶活性,代表 T4 向 T3 的转化,FT3/FT4 越高,表明外周甲状腺激素敏感性越高,SPINA-GD 通过 SPINA Thyre 软件计算^[7]。

甲状腺激素中枢敏感性受损(较高的 TFQI 水平)与代谢综合征、肥胖、糖尿病有关^[2]。随后,国内外多项研究显示甲状腺激素中枢敏感性受损与体重指数、血压、尿酸、血脂、糖尿病及代谢综合征呈正相关^[8~12]。此外,甘油三酯-葡萄糖指数(反应胰岛素抵抗的指标)及同型半胱氨酸作为心血管疾病的已知危险因素,也与甲状腺功能有关。一项基于美国人群的横断面调查研究发现甘油三酯-葡萄糖指数与 TSHI 和 TT4RI 之间存在负相关^[13]。Ding 等^[12]在甲状腺功能正常人群中发现 TFQI、PTFQI、TSHI 和 TT4RI 的高四分位与同型半胱氨酸水平升高相关,表明甲状腺激素中枢敏感性受损增加动脉粥样硬化的风险。Liu 等^[14]的 RCSCD-TCM 研究结果显示甲状腺激素中枢敏感性受损(TFQI、PTFQI、TT4RI、TSHI 升高)与颈动脉斑块风险存在显著正

【基金项目】四川省科技厅重点研发项目(编号:2023YFS0204);四川省成都市医学科研项目(编号:2023266);四川省成都市金牛区医学会科研项目(编号:JNKY2024-41)

△通讯作者

相关,这种关系在男性、年龄 ≤ 60 岁、吸烟、及饮酒人群中更显著。Alonso-Ventura^[15]在 PTFQI 与代谢和心血管疾病潜在关系的研究结果发现:PTFQI 水平增高,2 型糖尿病、缺血性心脏病、心房颤动和高血压的患病率显著增加。此外,他们的另一项研究发现,甲状腺功能正常人群心房颤动患者的 PTFQI 高于普通人群,PTFQI 三分层发生心房颤动的风险增加 0.88 倍,在心房颤动患者中观察到较高的 PTFQI 与睡眠呼吸暂停/低通气综合征(OSAS)相关^[16]。表明在甲状腺功能正常人群中存在的甲状腺激素中枢敏感性受损与已知的多种冠心病高危因素、动脉粥样硬化斑块及心房颤动风险增加相关。

3.1.2 甲状腺激素外周敏感性对冠心病的危险因素 在上述国内的 RCSCD-TCM 研究结果还发现 FT3/FT4 比值与颈动脉斑块呈负相关,并且男性、 ≤ 60 岁、吸烟和饮酒者的颈动脉斑块的 OR 值较低^[14]。Li^[17]对 2 型糖尿病患者的研究中发现,在一定范围内,FT3/FT4 比值的增加与 2 型糖尿病患者血糖变异性的降低有关。胰岛素抵抗是早期诊断和减轻心脏病的重要机制,具有很大的潜在性。Štěpánek^[18]发现 FT3/FT4 比值是胰岛素抵抗指数稳态模型评估法(HOMA-IR)和胰岛素水平的重要预测因子,表明胰岛素水平与 FT3/FT4 比值显著相关。谷军星等^[19]在冠心病患者中发现,与 FT3/FT4 比值为 0.18~0.27 的患者相比,FT3/FT4 比值为 1.99~2.23 的患者罹患血脂异常的风险显著降低。金乾凯等^[20]探讨甲状腺功能正常人群 FT3/FT4 比值与代谢综合征的相关性研究中发现:FT3/FT4 四分位数水平与代谢综合征患病风险呈正相关。Yu^[21]等的研究中发现甲状腺功能正常人群中 FT3/FT4 比值升高患者的冠心病患病风险显著降低。一项孟德尔随机研究 发现 FT3/FT4 比值与甘油三酯及低密度脂蛋白水平显著相关^[22]。国内覃秋语^[23]等在 STEMI 患者中探讨 FT3/FT4 比值与冠状动脉病变严重程度(采用 Gensini 评分法评估)的相关性研究中发现:FT3/FT4 比值、FT3 与 Gensini 评分呈明显负相关性($P<0.01$),但是调整混杂因素后发现 FT3/FT4 比值与 STEMI 患者的冠脉病变程度无相关性。

3.2 甲状腺激素敏感性受损与冠心病患者的预后相关

3.2.1 甲状腺激素中枢敏感性对冠心病患者的预后的影响 一项对 1089 名行冠脉造影检查的参与者进行为期 111 个月随访观察发现,较高水平的 TFQI、TT4RI 和 TSHI 与心肌梗死、不稳定型心绞痛、冠状动脉血运重建术、心力衰竭、中风、短暂性

脑缺血发作和心血管死亡等不良心血管事件的发生风险增加相关^[24]。

3.2.2 甲状腺激素外周敏感性对冠心病患者的预后的影响 国内一项回顾性队列研究,调查 2007~2012 年参加国家健康和营养检查调查的 8018 名测量甲状腺功能和先前无甲状腺疾病的参与者,结果显示较高的 FT3/FT4 比值与全因死亡率,心血管死亡率和心血管疾病风险降低相关。表明 FT3/FT4 比值(不是 FT3)是心血管死亡率和心血管疾病风险的独立预测因子^[25]。Yu 等^[26,27]在接受冠状动脉介入(PCI)治疗的甲状腺功能正常的急性心肌梗死和非急性 ST 段抬高性急性冠脉综合征患者中的研究发现,FT3/FT4 比值与一年全因死亡、长期主要不良心脑血管事件(MACCES)的风险增加相关,其在预测 1 年全因死亡的预后表现与全球急性冠脉事件登记(GRACE)评分相似,且使用 FT3/FT4 与 GRACE 风险评分相结合可以增强风险评估,有助于此类患者的风险分层。LANG 等^[28,29]的研究结果也显示 FT3/FT4 是急性心肌梗死或 PCI 术后心衰、心源性死亡和全因死亡的独立预测因子。在 Yuan^[30]的另一项研究中发现低水平的 FT3/FT4 比值与甲状腺功能正常的冠状动脉三支病变患者全因死亡、心源性死亡和 MACCE 风险增加独立相关,FT3/FT4 比值低的患者多为女性、老年、糖尿病患者。FT3/FT4 比值的常规评估可能有助于识别甲状腺功能正常人群中的高风险个体。

4 结论与展望

综上所述,冠心病严重危害人类健康。甲状腺功能与冠心病的发生发展密切相关,由于下丘脑-垂体-甲状腺轴中各激素间的相互作用以及甲状腺激素在外周的代谢情况,单一血清学指标可能无法完全反映轻微的甲状腺功能改变,采用复合型指数为解释轻度甲状腺激素有效性变化与冠心病的关联性提供新思路。使用更敏感的复合性指标可能有助于临床医生早期识别冠心病高危患者。尽管甲状腺激素敏感性受损对冠心病的影响越来越受到人们的关注,但是目前的研究仍然有限,对不同人群中甲状腺激素敏感性改变对冠心病众多高危因素及不良预后的研究结果并不一致,未来仍需深入探讨。且目前的研究不能确立两者间的因果关系,甲状腺激素敏感性影响心血管风险的潜在机制尚不清楚。未来,需要进行高质量的临床和基础研究来揭示甲状腺激素敏感性对冠心病的影响。此外,现有甲状腺激素中枢敏感性的计算方法较复杂,仍需开发更为简单易行的甲状腺激素敏感性替代指标使其更具有临床应用价值。

【参考文献】

- [1] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2023》概要(心血管疾病流行及介入诊疗状况)[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2024, 32(10):541-550.
- [2] Laclaustra M, Moreno-Franco B, Lou-Bonafonte JM, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with diabetes and metabolic syndrome[J]. Diabetes Care, 2019, 42(2):303-310.
- [3] Pingitore A, Nicolini G, Kusmic C, et al. Cardioprotection and thyroid hormones[J]. Heart Fail Rev, 2016, 21(4):391-399.
- [4] Fu J, Refetoff S, Dumitrescu AM. Inherited defects of thyroid hormone-cell-membrane transport: review of recent findings[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013, 20(5):434-440.
- [5] Yagi H, Pohlenz J, Hayashi Y, et al. Resistance to thyroid hormone caused by two mutant thyroid hormone receptors beta, R243Q and R243W, with marked impairment of function that cannot be explained by altered in vitro 3,5,3'-triiodothyronine binding affinity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(5):1608-1614.
- [6] Jostel A, Ryder WDJ, Shalet SM. The use of thyroid function tests in the diagnosis of hypopituitarism: definition and evaluation of the TSH Index[J]. Clinical Endocrinology, 2009, 71(4):529-534.
- [7] Dietrich JW, Landgrafe-Mende G, Wiora E, et al. Calculated parameters of thyroid homeostasis: emerging tools for differential diagnosis and clinical research[J]. Front Endocrinol, 2016, 7:57.
- [8] Alonso SP, Valdés S, Maldonado-Araque C, et al. Thyroid hormone resistance index and mortality in euthyroid subjects: Di@bet.es study[J]. European Journal of Endocrinology, 2022, 186(1):95-103.
- [9] Lu Y, Wang J, An Y, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with hyperuricemia in a Chinese euthyroid population[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14:1132543.
- [10] Yu L, Li Z, Yang R, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with elevated blood glucose in coronary heart disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:895843.
- [11] Sun Y, Teng D, Zhao L, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with hyperuricemia, obesity, and cardiovascular disease risk in subjects with subclinical hypothyroidism[J]. Thyroid, 2022, 32(4):376-384.
- [12] Ding X, Wang Y, Liu J, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with elevated homocysteine levels in the euthyroid population[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(9):e3731-e3737.
- [13] Cheng H, Hu Y, Zhao H, et al. Exploring the association between triglyceride-glucose index and thyroid function[J]. Eur J Med Res. 2023, 28(1):508.
- [14] Liu Y, Li Z, Yang T, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones and carotid plaque in patients with coronary heart disease: A RCSCD-TCM study in China[J]. Front Endocrinol, 2022, 13:940633.
- [15] Alonso-Ventura V, Civeira F, Alvarado-Rosas A, et al. A cross-sectional study examining the parametric thyroid feedback quantile index and its relationship with metabolic and cardiovascular diseases[J]. Thyroid, 2022, 32(12):1488-1499.
- [16] Alonso-Ventura V, Campos-Magallon P, Moreno-Franco B, et al. An elevated parametric thyroid feedback quantile-based index is associated with atrial fibrillation[J]. Front Endocrinol, 2023, 14:1087958.
- [17] Li Y, Pan T, Wang L, et al. Increased FT3/FT4 ratio in a certain range is associated with decreased glycemic variability in patients with type 2 diabetes[J]. Scientific reports, 2024, 14(1):26556.
- [18] Štěpánek L, Horáková D, Štěpánek L, et al. Free triiodothyronine/free thyroxine (FT3/FT4) ratio is strongly associated with insulin resistance in euthyroid and hypothyroid adults: a cross-sectional study[J]. Endokrynol Pol, 2021, 72(1):8-13.
- [19] 谷军星, 陈众, 李延飞. 冠心病患者外周甲状腺激素敏感性升高(FT3/FT4 比值升高)与血脂异常风险降低相关性研究[J]. 中国医学工程, 2024, 32(12):114-118.
- [20] 金乾凯, 黄国庆, 田小庆, 等. 正常甲状腺功能人群 TSH、FT3/FT4 比值与代谢综合征的相关性研究. 浙江临床医学, 2023, 25(3):337-340.
- [21] Yu N, Wang L, Zeng Y, et al. The association of thyroid hormones with coronary atherosclerotic severity in euthyroid patients[J]. Hormone and Metabolic Research, 2022, 54(1):12-19.
- [22] Wang JJ, Zhuang ZH, Shao CL, et al. Assessment of causal association between thyroid function and lipid metabolism: a Mendelian randomization study[J]. Chinese medical journal, 2021, 134(9):1064-1069.
- [23] 覃秋语. WMR、FAR、FT3/FT4 比值与 STEMI 患者冠脉病变程度的相关性研究[D]. 桂林: 桂林医学院, 2021.
- [24] Qin Z, Muhanhali D, Ling Y. Impaired thyroid hormone sensitivity increases risk of cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(6):1550-1564.
- [25] Lang X, Li Y, Zhang D, et al. FT3/FT4 ratio is correlated with all-cause mortality, cardiovascular mortality, and cardiovascular disease risk: NHANES 2007-2012[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:964822.
- [26] Yu T, Tian C, Song J, et al. Value of the FT3/FT4 ratio and its combination with the GRACE risk score in predicting the prognosis in euthyroid patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2018, 18(1):181.
- [27] Han C, Wang L, Liu C, et al. FT3/FT4 enhances risk assessment in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention based on GRACE 2.0 score[J]. Angiology, 2025, 76(2):125-140.
- [28] Lang X, Zhao B, Fang S, et al. Higher peripheral thyroid sensitivity is linked to a lower risk of heart failure after acute myocardial infarction[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(11):2950-2960.
- [29] Yuan D, Jia S, Zhu P, et al. Usefulness of FT3 to FT4 ratio to predict mortality in euthyroid patients with prior cardiovascular events undergoing PCI: five-year findings from a large single-center cohort study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:700349.
- [30] Yuan D, Zhang C, Jia S, et al. Predictive value of free triiodothyronine (FT3) to free thyroxine (FT4) ratio in long-term outcomes of euthyroid patients with three-vessel coronary artery disease[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(2):579-586.

(收稿日期:2024-09-20;修回日期:2025-01-16)

(本文编辑:侯晓林)