

FT4/FT3与急性冠脉综合征患者术后支架内再狭窄的相关性研究

霍兰英¹, 纪翠玲^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院心血管内科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘要

目的: 探讨甲状腺素/游离三碘甲状腺原氨酸(free thyroxine/free triiodothyronine, FT4/FT3)与急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者接受经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗后发生支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的相关性, 为ACS患者PCI术后出现支架内再狭窄提供一定的参考。方法: 回顾性分析于济宁医学院附属医院行冠状动脉支架置入术, 并于2021年1月至2022年12月来院复查造影的476例患者的临床资料, 根据复查冠脉造影结果将其分为ISR组257例和非ISR组219例。比较两组患者基础资料, 通过多因素Logistic回归分析明确冠心病患者发生ISR的影响因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析FT4/FT3对冠脉支架置入后患者发生ISR的预测价值。结果: ISR组中高血压的患者比例、LDL、FT4/FT3水平高于非ISR组($P < 0.05$), 而ISR组中FT3、FT4、LVEF值、支架直径低于非ISR组($P < 0.05$); 经多因素Logistic回归分析证实, FT4/FT3、LDL、支架直径均是ISR的独立危险因素; 在预测模型中利用多因素Logistic回归分析, 校正各种混杂因素后结果显示, FT4/FT3与ISR独立相关。经ROC分析证实, FT4/FT3预测ISR的AUC为0.703 (95% CI: 0.652~0.751, $P < 0.05$), 灵敏度为0.792, 特异度为0.558。结论: FT4/FT3、LDL、支架直径是PCI术后支架内再狭窄的独立危险因素; FT4/FT3可单独预测PCI术后支架内再狭窄的发生。

关键词

冠心病, FT4/FT3, 支架内再狭窄

Study on the Correlation of FT4/FT3 with Postoperative In-Stent Restenosis in Patients with Acute Coronary Syndromes

Lanying Huo¹, Cuiling Ji^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 霍兰英, 纪翠玲. FT4/FT3 与急性冠脉综合征患者术后支架内再狭窄的相关性研究[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2393-2399. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34342

Abstract

Objective: To investigate the correlation between thyroxine/free triiodothyronine (FT4/FT3) and in-stent restenosis (ISR) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome (ACS). The correlation between PCI and ISR in patients with ACS was analyzed to provide a reference for the occurrence of in-stent restenosis in ACS patients after PCI. **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical data of 476 patients who underwent coronary stenting at the Affiliated Hospital of Jining Medical College and came to the hospital for follow-up angiography from January 2021 to December 2022, and classified them into 257 cases in the ISR group and 219 cases in the non-ISR group according to the results of follow-up coronary angiography. Comparing the basic data of patients in the two groups, we clarified the influencing factors for the occurrence of ISR in patients with coronary artery disease by multifactorial Logistic regression analysis, and analyzed the predictive value of FT4/FT3 for the occurrence of ISR in patients after coronary stent placement by using the subject's work characteristics (ROC) curve. **Results:** The proportion of patients with hypertension, LDL, and FT4/FT3 levels were higher in the ISR group than in the non-ISR group ($P < 0.05$), whereas FT3, FT4, LVEF values, and stent diameters were lower in the ISR group than in the non-ISR group ($P < 0.05$); multifactorial Logistic regression analysis confirmed that FT4/FT3, LDL, and stent diameters were independent risk factors; after correcting for various confounders using multifactorial Logistic regression analysis in the prediction model, the results showed that FT4/FT3 was independently associated with ISR. ROC analysis confirmed that FT4/FT3 predicted ISR with an AUC of 0.703 (95% CI: 0.652~0.751, $P < 0.05$), a sensitivity of 0.792, and a specificity of 0.558. **Conclusions:** FT4/FT3, LDL, and stent diameter were the independent risk factors for post-PCI in-stent restenosis; FT4/FT3 alone predicted the risk of in-stent restenosis after PCI.

Keywords

Coronary Heart Disease, FT4/FT3, In-Stent Restenosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在当前全球化的背景下,发展中国家面临着心脑血管病日益增多的挑战,其死亡率甚至超过了肿瘤。据《中国心血管健康与疾病报告(2021 年版)》指出,中国心血管病患病率总体处于持续上升阶段,中国心血管病的患病率持续攀升,已成为导致居民死亡的主要原因[1]。急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)作为冠心病的一种严重类型,其病理基础为冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,进而引发完全或不完全闭塞性血栓形成,长期以来,该病的发病率和死亡率一直居高不下,其5年死亡率在40%左右[2]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗冠心病的主要方法,能显著改善患者的症状及预后。然而,PCI术后也可能出现一系列并发症,其中支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)是一个重要的问题。ISR可能由动脉节段病理性修复、血管管腔丢失及炎症反应等多种因素引起,严

重时可能导致心绞痛、急性心肌梗死甚至心源性猝死等不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACEs)的发生, 从而影响患者的长期生活质量[3]。

尽管药物洗脱支架的应用已经显著降低了 ISR 的发生率, 但仍有 3%~20%的 PCI 术后患者会出现 ISR, 这一问题仍然困扰着冠脉介入治疗的进一步发展[4]。因此, 如何有效防治 ISR 已成为心血管领域亟待解决的重要课题。另一方面, 甲状腺激素(Thyroid hormones, THs)研究表明, 在心血管系统的发育和功能中发挥着至关重要的作用。研究表明, THs(尤以 T3 的生物学效应最显著)可加快心率、增强心肌收缩力、改变收缩和舒张功能以及降低全身血管阻力, 并与多种心血管不良结局密切相关, 因此, 作为可控的危险因素之一, THs 也逐渐被纳入心血管疾病的全程管理之中[5]。国外研究指出, 游离三碘甲状腺原氨酸(Free triiodothyronine, FT3)水平的降低可能会加速动脉粥样硬化的进程, 从而增加冠心病的风险[6]。此外, 显性和亚临床甲状腺功能障碍以及低 T3 综合征也被认为是增加冠心病(CAD)风险的重要因素[7]。随着研究的不断深入, 游离甲状腺素与游离三碘甲状腺原氨酸的比值(Free thyroxine/free triiodothyronine, FT4/FT3)也逐步受到关注, 这一比值被视为评价外周甲状腺素脱碘和脱碘酶活性程度的替代指标[8]。研究表明, FT4/FT3 水平的升高可能与全因死亡和心源性死亡的风险增加有关[8]。因此本研究旨在探讨 FT4/FT3 与冠状动脉支架植入术后 ISR 的关系。

2. 资料与方法

2.1. 基础资料及纳排标准

基础资料: 回顾性分析曾于济宁医学院附属医院行冠状动脉支架置入术, 并于 2021 年 1 月至 2022 年 12 月再次来院复查造影的 476 例患者的临床资料。其中男性 318 例, 女性 158 例; 年龄 30~89 岁, 平均(65.14±9.24)岁。本研究获医院伦理委员会批准。纳入标准: (1) 所有患者均于济宁医学院附属医院行 PCI 术; (2) 术后计划来院或因胸闷、胸痛等不适症状来院复查冠脉造影。排除标准: (1) 存在先天性心脏病; (2) 合并严重的肝肾肺脑等重要脏器功能不全; (3) 合并影响炎症水平的其他疾病如: 恶性肿瘤、风湿免疫、肺部感染、泌尿系统感染等急慢性感染、血液系统疾病等; (4) 妊娠、哺乳期妇女。

2.2. 资料收集、分组及诊断标准

资料收集及分组: 包括性别、年龄、糖尿病、高血压、吸烟、FT4、FT3、TSH、TC、HDL、LDL、LVEF 等资料。根据复查冠状动脉造影结果判断支架内有无再狭窄, 分为 ISR 组与非 ISR 组。支架内再狭窄诊断标准(ISR): 本研究使用影像学诊断标准, 即冠状动脉造影检查, 支架内及支架两端 5 mm 范围血管直径减少 $\geq 50\%$ 诊断为 ISR。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS27 统计学软件对数据进行处理, 符合正态分布及近似正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 符合偏态分布的计量资料以中位数 M (P25, P75)表示, 采用 Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料以百分数(%)表示, 组间比较行 χ^2 检验; 多因素分析采取 Logistic 逐步回归分析; 通过 ROC 分析 FT4/FT3 预测冠心病患者发生 ISR 的价值; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。见表 1。

Table 1. Comparison of baseline data between the two groups

表 1. 两组基线资料比较

项目	非 ISR 组(N = 219)	ISR 组(N = 257)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
年龄(岁)	65.63 ± 9.55	66.43 ± 8.77	-2.33	0.215
WBC (10 ⁹ /L)	6.36 ± 1.86	6.60 ± 1.76	1.48	0.140
UA (umol/L)	297.80 ± 69.33	291.44 ± 87.48	0.85	0.404

续表

GLU (mmol/L)	5.95 ± 1.93	6.26 ± 2.14	-1.65	0.101
TC (mmol/L)	1.48 ± 0.95	1.53 ± 0.91	-0.59	0.558
HDL (mmol/L)	1.15 ± 0.25	1.19 ± 0.27	-1.65	0.100
FT3 (mmol/L)	4.76 ± 1.15	4.62 ± 1.19	-1.24	0.040
FT4 (mmol/L)	16.1 (14,17.2)	15.6 (14,17.2)	2.25	0.024
FT4/FT3	3.410 ± 0.67	3.56 ± 0.83	-0.75	<0.001
HB (g/L)	136.00 (125,148)	135 (123,146)	-0.92	0.357
TSH (mmol/L)	1.08 ± 0.90	1.04 ± 0.72	2.09	0.502
LDL (mmol/L)	1.87 ± 0.52	2.19 ± 0.62	-5.99	<0.001
LVEF	59.93 ± 4.09	57.67 ± 6.05	4.71	<0.001
支架长度(mm)	25.61 ± 7.43	24.27 ± 7.77	1.88	0.060
支架直径(mm)	3.19 ± 0.54	2.99 ± 0.45	4.09	<0.001
支架数目(个)	1.34 ± 0.56	1.44 ± 0.65	4.12	0.082
性别(%)	139 (63.47%)	179 (69.65%)	2.04	0.154
高血压(%)	114 (52.05%)	157 (61.09%)	3.94	0.047
糖尿病(%)	99 (45.21%)	108 (42.02%)	0.49	0.485
吸烟(%)	86 (39.27%)	112 (43.58%)	0.90	0.342
靶血管(%)			3.50	0.174
回旋支	54 (25.12%)	47 (18.80%)		
前降支	101 (46.98%)	118 (47.20%)		
右冠脉	60 (27.91%)	85 (34.00%)		
病变支数(%)			0.64	0.724
单支病变	45 (25.00%)	65 (26.21%)		
双支病变	52 (28.89%)	63 (25.40%)		
三支病变	83 (46.11%)	120 (48.39%)		

2.4. 多因素 Logistic 回归分析

经单因素分析, 高血压、FT3、FT4、FT4/FT3、LDL、LVEF、支架直径可能是发生 PCI 术后支架内再狭窄的危险因素($P < 0.05$), 将 PCI 术后是否发生 ISR 作为因变量, 将高血压、FT3、FT4、FT4/FT3、LDL、LVEF、支架直径作为自变量, 纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: FT4/FT3、LDL、支架直径是 PCI 术后支架内再狭窄的独立危险因素。见表 2。

Table 2. Multifactor Logistic regression analysis

表 2. 多因素 Logistic 回归分析

Exposure	β 值	标准误	Wald χ^2	P 值	OR (95% CI)
LDL	0.202	0.102	3.907	0.048	1.224 (1.002, 1.495)
FT4/FT3	-0.076	0.023	11.293	<0.001	0.927 (0.887, 0.969)
支架直径	-0.460	0.204	5.076	0.024	0.631 (0.423, 0.942)

3. 建立不同模型分析 FT3/FT4 与 ISR 的相关性

3.1. 建立模型

首先将 FT3/FT4 纳入多因素 Logistic 回归分析建立模型 I; 其次调整性别、年龄、高血压, 建立模型 II; 最后结合文献及临床相关, 调整性别、年龄、高血压、吸烟、血尿酸、支架长度、支架直径、糖尿病、LVEF 纳入模型 III (考虑 LDL 为中介变量, 故不纳入模型)。结果显示: 在未调整模型中, FT4/FT3 每增

加一个单位, 术后 ISR 风险增加 0.09 倍, 在调整变量模型 III 中, FT4/FT3 每增加一个单位, 术后 ISR 风险增加 0.15 倍, FT4/FT3 与术后 ISR 呈正相关。见表 3。

Table 3. Correlation between FT4/FT3 and ISR in different models

表 3. 不同模型中 FT4/FT3 与 ISR 的相关性

项目	未调整 I	模型 II	模型 III
FT4/FT3	1.09 (0.87, 0.95) < 0.001	1.05 (0.88, 0.96) 0.002	1.15 (0.61, 1.23) 0.032

模型 I: 调整性别、年龄、高血压。模型 II: 调整性别、年龄、高血压、吸烟、血尿酸、支架长度、支架直径、糖尿病、LVEF。

3.2. FT4/FT3 预测 ISR 的 ROC 曲线

经 ROC 分析显示, FT4/FT3 预测的 AUC 为 0.703 (95% CI: 0.652~0.751, $P < 0.05$), 灵敏度为 0.792, 特异度为 0.558。见图 1。

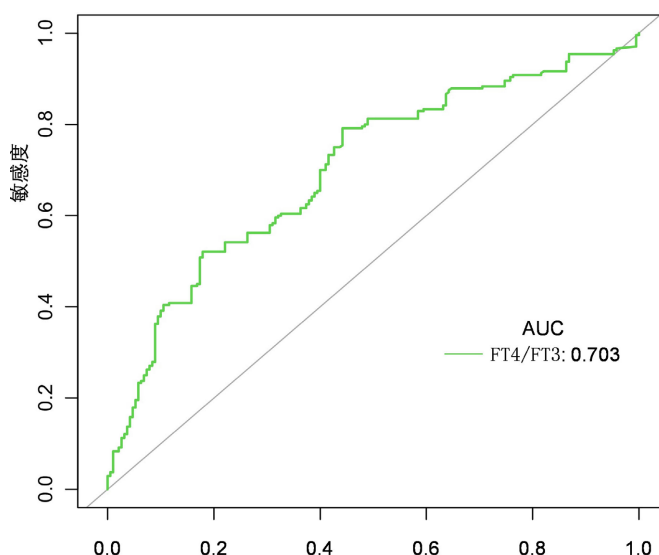


Figure 1. ROC curves for FT4/FT3 prediction of ISR

图 1. FT4/FT3 预测 ISR 的 ROC 曲线

4. 讨论

随着我国社会经济的快速发展, 民众的膳食结构等生活方式发生了巨大改变, 同时人口老龄化及环境污染日益加剧, 这些因素共同导致了冠状动脉粥样硬化性心脏病的发病率逐年攀升。目前, 支架内再狭窄是 PCI 术后的主要并发症, 也是影响 PCI 远期预后的重要因素之一。而判断支架内再狭窄的生物标志物较少, 本研究结果发现 LDL、FT4/FT3、支架直径是支架内再狭窄的危险因素。

众多研究揭示了甲状腺激素与心血管疾病之间的紧密联系。血浆或组织 THs 水平的变化与心血管功能的显著变化密切相关[9]。甲状腺功能异常会影响心脏收缩力、心率、传导系统、心室功能及全身血管阻力, 从而增加恶性心律失常、心力衰竭和高血压等疾病的发病风险[10]。特别是 T3 与甲状腺受体的亲和力高于 T4, 促使 T4 向 T3 的转化, 而 FT4/FT3 比值作为这一转化过程的反映, 被用作评估外周甲状腺素脱碘酶活性的替代指标。

本研究将 FT4/FT3 作为判断支架内再狭窄指标, 通过 Logistic 多因素回归分析排除混杂因素, 发现

再狭窄组 FT4/FT3 水平明显低于非再狭窄组, 说明低水 FT4/FT3 平与支架内再狭窄发生独立相关, 且 ROC 曲线表明 FT4/FT3 对术后 ISR 有着较好的预测价值。这一发现与国内外多项关于 FT4/FT3 与心血管疾病相关性的研究结果相吻合, 例如, 一项针对有心血管事件史的甲状腺功能正常患者的队列研究发现, FT4/FT3 比值升高可预测全因死亡和心源性死亡[11]。此外, 在甲状腺功能正常的心肌梗死伴非阻塞性冠脉疾病(MINOCA)患者中, 较低的 FT3/FT4 比值也被发现是主要心血管不良事件的可靠预测因素[12]。较高的 FT4/FT3 比值可能反映甲状腺素脱碘活性降低, 预示 FT3 水平下降, 这可能加速动脉粥样硬化, 增加冠心病风险, 并可能促进 ISR 的形成[13]。同时, FT3 降低还可能损害心室功能, 增加缺血再灌注损伤后的冠脉阻力, 减少冠脉血流量。此外, 甲状腺功能减退与冠心病预后相关性的研究也指出, THs 减少可能导致内皮功能障碍、高凝状态、纤维蛋白溶解受损等病理生理变化, 这可能是 FT4/FT3 导致术后 ISR 的潜在机制之一。

需指出的是本研究为回顾性研究, 样本量有限, 样本来源单一, 结论具有一定的局限性, 未来需要多中心、大样本的研究进一步验证 FT4/FT3 在 ISR 临床防治中的作用及机制, 为 ISR 的防治提供更多科学依据。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明

霍兰英: 数据统计分析、作图、数据整理、文章撰写; 纪翠玲: 论文审阅、论文修改。

致 谢

感谢本次科研及论文协作过程中导师及科室同事的指导和大力支持。

基金项目

济宁市重点研发计划项目(2023YXNS202)。

参考文献

- [1] Palomo, I., Wehinger, S., Andrés, V., García-García, F.J. and Fuentes, E. (2024) RhoA/Rho Kinase Pathway Activation in Age-Associated Endothelial Cell Dysfunction and Thrombosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **28**, e18153. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18153>
- [2] 施景文, 孙颖. 急性冠脉综合征预后模型研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2024, 44(7): 607-610.
- [3] Gremmel, T., Frelinger, A.L. and Michelson, A.D. (2024) Platelet Physiology. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **50**, 1173-1186. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1786387>
- [4] Zhang, W., Zhang, W., Deng, Y., Gu, N., Qiu, Z., Deng, C., *et al.* (2024) Non-Target Lesion Progression: Unveiling Critical Predictors and Outcomes in Patients with In-Stent Restenosis. *International Journal of Cardiology*, **416**, Article ID: 132451. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132451>
- [5] Chen, Z., Yildiz, S., Markova, B., de Rooij, L.J., Leeuwenburgh, S., Hamers, T., *et al.* (2024) 3, 3', 5-Triiodothyroacetic Acid Transporters. *Thyroid*, **34**, 1027-1037. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0467>
- [6] Feldt-Rasmussen, U., Effraimidis, G., Bliddal, S. and Klohe, M. (2023) Risks of Suboptimal and Excessive Thyroid Hormone Replacement across Ages. *Journal of Endocrinological Investigation*, **47**, 1083-1090. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02229-7>
- [7] Soetedjo, N.N.M., Agustini, D. and Permana, H. (2024) The Impact of Thyroid Disorder on Cardiovascular Disease: Unraveling the Connection and Implications for Patient Care. *IJC Heart & Vasculture*, **55**, Article ID: 101536. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2024.101536>
- [8] Spartalis, M., Spartalis, E., Paschou, S.A., Iliopoulos, D.C. and Siasos, G. (2024) The Thyroid-Cardiac Axis: Thyroid

- Function, Cardiac Rhythmology, and Sudden Cardiac Death. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, **24**, 1127-1130. <https://doi.org/10.2174/0118715303243951231024112208>
- [9] Singh, H., Shahid, M.Z., Harrison, S.L., Lane, D.A., Lip, G.Y.H. and Logantha, S.J.R.J. (2024) Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLOS ONE*, **19**, e0296413. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296413>
- [10] 俞海青, 邢玉龙, 安宗仁. 低T3综合征与重症心血管疾病患者预后关系的研究进展[J]. 岭南心血管病杂志, 2024, 30(4): 442-446.
- [11] Wang, S., Wang, Y., Sun, S., Li, F., Zhao, W., Li, X., *et al.* (2024) Free Triiodothyronine to Free Thyroxine Ratio as a Marker of Poor Prognosis in Euthyroid Patients with Acute Coronary Syndrome and Diabetes after Percutaneous Coronary Intervention. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article 1322969. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1322969>
- [12] Gao, S., Ma, W., Huang, S., Lin, X. and Yu, M. (2021) Predictive Value of Free Triiodothyronine to Free Thyroxine Ratio in Euthyroid Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 708216. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.708216>
- [13] Onuk, T., Polat, F., Yaylak, B., Çalik, A.N., Eren, S. and Akyüz, Ş. (2024) Valor Prognóstico da Escore Precise Dapt em Resultados de Curto e Longo Prazo em Pacientes Minoca com Síndrome Coronariana Aguda. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, **121**, e20230791. <https://doi.org/10.36660/abc.20230791>