

· 冠心病专题研究 ·

游离三碘甲状腺原氨酸水平与稳定性冠心病患者冠状动脉斑块易损性及多支病变的关系



巩杨超¹, 刘成峰², 王西强³, 刘仲伟³, 姜馨³

【摘要】 目的 探讨游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃) 水平与稳定性冠心病 (SCAD) 患者冠状动脉斑块易损性及多支病变的关系。方法 选取2021年11月至2022年6月于陕西省人民医院心血管内科住院治疗的SCAD患者86例为研究对象。收集患者的临床资料, 采用血管内超声 (IVUS) 测量脂质池面积、纤维帽厚度、外弹力膜 (EEM) 面积、斑块面积、斑块负荷、斑块长度, 根据冠状动脉造影 (CAG) 检查结果将冠状动脉病变分为单支病变和多支病变。FT₃ 水平与脂质池面积的相关性分析采用Pearson相关分析; SCAD患者发生多支病变的影响因素分析采用单因素、多因素 Logistic 回归分析; 采用ROC曲线分析FT₃水平对SCAD患者发生多支病变的评估价值。结果 86例SCAD患者的FT₃水平为2.68~6.05 pmol/L, 中位数为4.54 pmol/L, 根据FT₃水平中位数将患者分为低FT₃组 (FT₃≤4.54 pmol/L, n=43) 和高FT₃组 (FT₃>4.54 pmol/L, n=43)。两组脂质池面积、多支病变发生率比较, 差异有统计学意义 (P<0.05)。Pearson 相关分析结果显示, SCAD患者FT₃水平与脂质池面积呈负相关 (r=-0.707, P<0.001)。多因素Logistic回归分析结果显示, FT₃水平、斑块长度是SCAD患者发生多支病变的独立影响因素 (P<0.05)。ROC曲线分析结果显示, FT₃水平评估SCAD患者发生多支病变的曲线下面积为0.720 [95%CI (0.611, 0.829), P<0.001], Youden指数最大值为0.359, 最佳截断值为4.65 pmol/L, 灵敏度为71.2%, 特异度为64.7%。结论 FT₃水平与SCAD患者冠状动脉斑块易损性呈负相关, FT₃水平是SCAD患者发生多支病变的独立影响因素, 且对其具有中等评估价值。

【关键词】 冠心病; 游离三碘甲状腺原氨酸; 斑块易损性; 多支病变

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.084

Correlation between Free Triiodothyronine Levels and Coronary Atherosclerotic Plaque Vulnerability and Multi-branch Lesions in Patients with Stable Coronary Artery Disease GONG Yangchao¹, LIU Chengfeng², WANG Xiqiang³, LIU Zhongwei³, JIANG Xin³

1. Xi'an Medical University, Xi'an 710068, China

2. Yan'an University, Yan'an 716000, China

3. Cardiovascular Internal Medicine, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Corresponding author: JIANG Xin, E-mail: jiangxinwind@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between free triiodothyronine (FT₃) levels and coronary atherosclerotic plaque vulnerability and multi-branch lesions in patients with stable coronary artery disease (SCAD). **Methods** A total of 86 patients with SCAD who were hospitalized in the Cardiovascular Internal Medicine of Shaanxi Provincial People's Hospital from November 2021 to June 2022 were selected as the research subjects. The clinical data of the patients were collected, the lipid pool area, plaque fibrous cap thickness, external elastic membrane (EEM) area, plaque area, plaque load and plaque length were measured by intravascular ultrasound (IVUS). Coronary artery lesions were divided into single-vessel lesion and multi-branch lesions according to the coronary angiography (CAG) results. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between FT₃ level and lipid pool area. Univariate and multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of multi-branch lesions in patients with SCAD. ROC curve was used to analysis the value of FT₃ level in evaluating multi-branch lesions in patients with SCAD. **Results** FT₃ levels of 86 SCAD patients ranged from 2.68 to 6.05 pmol/L, with a median of 4.54 pmol/L. Patients were divided into low FT₃ group (FT₃≤4.54 pmol/L, n=43) and high FT₃ group (FT₃>4.54 pmol/L, n=43) according to the median FT₃ level. There was statistically significant differences in the lipid pool area and the incidence of multi-branch lesions between the two groups (P<0.05). The results of Pearson correlation analysis showed that

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (2019ZDLSF01-01-01)

作者单位: 1.710068陕西省西安市, 西安医学院 2.716000陕西省延安市, 延安大学 3.710068陕西省西安市, 陕西省人民医院 心血管内科

通信作者: 姜馨, E-mail: jiangxinwind@126.com

FT₃ level was negatively correlated with lipid pool area in SCAD patients ($r=-0.707, P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that FT₃ level and plaque length were the independent influencing factors of multi-branch lesions in patients with SCAD ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of FT₃ level in evaluating multi-branch lesions in patients with SCAD was 0.720 [95%CI (0.611, 0.829), $P < 0.001$], the maximum value of the Youden index was 0.359, the optimal cut-off value was 4.65 pmol/L, the sensitivity was 71.2%, and the specificity was 64.7%. **Conclusion** The FT₃ level is negatively correlated with coronary atherosclerotic plaque vulnerability in patients with SCAD. FT₃ level is the independent influencing factor of multi-branch lesions in patients with SCAD and has medium evaluation value.

【Key words】 Coronary disease; Free triiodothyronine; Plaque vulnerability; Multi-branch lesions

不稳定的冠状动脉粥样硬化斑块破裂, 继而引发完全或不完全性血管闭塞是急性冠脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS) 发生的病理基础^[1], 故识别不稳定冠状动脉粥样硬化斑块并及时进行干预, 对于避免ACS引发的恶性事件具有重要的临床意义。游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT₃) 是甲状腺激素发挥其生物学效应的主要形式, 可通过影响脂质代谢、血压、血管内皮功能、炎症反应等参与动脉粥样硬化的发生及发展^[2]。已有研究表明, FT₃与甲状腺功能正常患者冠状动脉粥样硬化的严重程度呈负相关^[3], 但FT₃水平与稳定性冠心病 (stable coronary artery disease, SCAD) 患者冠状动脉斑块易损性及多支病变是否相关目前尚不明确。本研究旨在探讨FT₃水平与SCAD患者冠状动脉斑块易损性及多支病变的关系, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2021年11月至2022年6月于陕西省人民医院心血管内科住院治疗的SCAD患者86例为研究对象, 其中男71例, 女15例; 年龄36~85岁, 平均(62.3±10.2)岁。纳入标准: (1) SCAD符合《2019 ESC慢性冠脉综合征诊断与管理指南》中的诊断标准^[4]; (2) 年龄≥18岁; (3) 同意行血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 及冠状动脉造影 (coronary angiography, CAG); (4) 病历资料完整。排除标准: (1) ACS、急性心包炎、心肌炎者; (2) 伴有肝、肾、肺等重要脏器功能衰竭及其他严重疾病者; (3) 既往有甲状腺功能异常者; (4) 近期服用影响甲状腺功能的药物, 如丙硫氧嘧啶、甲硫咪唑、胺碘酮、糖皮质激素、碘剂及甲状腺素者; (5) 有下丘脑或垂体疾病史者; (6) 伴有急、慢性感染, 恶性肿瘤及自身免疫性疾病者; (7) 哺乳期或妊娠期妇女; (8) 依从性差者。本研究符合《赫尔辛基宣言》中有关伦理学的要求, 患者均签署知情同意书。

1.2 资料收集 收集患者的临床资料, 包括年龄、性别、BMI、收缩压、舒张压、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史、TC、TG、LDL-C、HDL-C、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})、尿素氮、血肌酐、尿酸、胱抑素-C、FT₃水平。

1.3 IVUS 采用美国波士顿科学公司生产的Opticross血管内超声成像仪, 探头为2.6 F, 频率为40 MHz。选择狭窄程度最严重的血管横截面, 观察指标包括脂质池面积、纤维帽厚度、外弹力膜 (external elastic membrane, EEM) 面积、斑块面积、斑块负荷、斑块长度。其中斑块负荷=斑块面积/EEM面积。

1.4 CAG 经桡动脉或股动脉路径行多体位CAG, 并记录结

果, 冠状动脉狭窄率>50%的血管为病变血管, 明确病变血管位置及数量, 根据病变血管数量分为单支病变和多支病变 (病变血管数量≥2个)。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用成组t检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; FT₃水平与脂质池面积的相关性分析采用Pearson相关分析; SCAD患者发生多支病变的影响因素分析采用单因素、多因素Logistic回归分析; 采用ROC曲线分析FT₃水平对SCAD患者发生多支病变的评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 低FT₃组与高FT₃组临床资料及IVUS、CAG检查结果比较 86例SCAD患者FT₃水平为2.68~6.05 pmol/L, 中位数为4.54 pmol/L, 根据FT₃水平中位数将患者分为低FT₃组 (FT₃≤4.54 pmol/L, $n=43$) 和高FT₃组 (FT₃>4.54 pmol/L, $n=43$)。两组年龄、男性占比、BMI、收缩压、舒张压、有吸烟史者占比、有高血压病史者占比、有糖尿病病史者占比、TC、TG、LDL-C、HDL-C、HbA_{1c}、尿素氮、血肌酐、尿酸、胱抑素-C、纤维帽厚度、EEM面积、斑块面积、斑块负荷、斑块长度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组脂质池面积、多支病变发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表1。

2.2 FT₃水平与脂质池面积的相关性 Pearson相关分析结果显示, SCAD患者FT₃水平与脂质池面积呈负相关 ($r=-0.707, P < 0.001$), 见图1。

2.3 SCAD患者发生多支病变的影响因素分析 86例SCAD患者中, 发生多支病变52例 (60.5%)。以是否发生多支病变 (赋值: 否=0, 是=1) 为因变量, 以年龄 (实测值)、性别 (赋值: 女=0, 男=1)、BMI (实测值)、收缩压 (实测值)、舒张压 (实测值)、吸烟史 (赋值: 无=0, 有=1)、高血压病史 (赋值: 无=0, 有=1)、糖尿病病史 (赋值: 无=0, 有=1)、TC (实测值)、TG (实测值)、LDL-C (实测值)、HDL-C (实测值)、HbA_{1c} (实测值)、尿素氮 (实测值)、血肌酐 (实测值)、尿酸 (实测值)、胱抑素-C (实测值)、FT₃水平 (实测值)、脂质池面积 (实测值)、纤维帽厚度 (实测值)、EEM面积 (实测值)、斑块面积 (实测值)、斑块负荷 (实测值)、斑块长度 (实测值) 为自变量, 进行单因素Logistic回归分析, 结果显示, 血肌酐、胱抑素-C、FT₃水平、斑块长度可能是SCAD患者发生多支病变的影响因素 ($P < 0.05$)。将单因素分析中差异有统计学意

义的指标（血肌酐、胱抑素-C、FT₃水平、斑块长度）作为自变量，进一步行多因素Logistic回归分析，结果显示，FT₃水平、斑块长度是SCAD患者发生多支病变的独立影响因素（ $P < 0.05$ ），见表2。

2.4 FT₃水平对SCAD患者发生多支病变的评估价值 以FT₃水平为检验变量，SCAD患者发生多支病变为状态变量，绘制ROC曲线，结果显示，FT₃水平评估SCAD患者发生多支病变的曲线下面积为0.720 [95%CI (0.611, 0.829)]， $P < 0.001$ ，Youden指数最大值为0.359，最佳截断值为4.65 pmol/L，灵敏度为71.2%，特异度为64.7%，见图2。

表1 低FT₃组与高FT₃组临床资料及IVUS、CAG检查结果比较

Table 1 Comparison of clinical data, IVUS and CAG examination results between low FT₃ group and high FT₃ group

项目	低FT ₃ 组 (n=43)	高FT ₃ 组 (n=43)	t (χ ²) 值	P值
年龄 (x̄±s, 岁)	62.1±10.1	62.5±10.4	-0.189	0.850
男性 [n (%)]	37 (86.0)	34 (79.1)	0.727 ^a	0.394
BMI (x̄±s, kg/m ²)	24.9±3.1	24.0±3.2	1.249	0.215
收缩压 (x̄±s, mm Hg)	137±24	131±17	1.452	0.150
舒张压 (x̄±s, mm Hg)	80±10	78±12	0.932	0.354
吸烟史 [n (%)]	15 (34.9)	16 (37.2)	0.050 ^a	0.822
高血压病史 [n (%)]	26 (60.5)	27 (62.8)	0.049 ^a	0.825
糖尿病病史 [n (%)]	21 (48.8)	17 (39.5)	0.754 ^a	0.385
TC (x̄±s, mmol/L)	3.64±0.98	3.85±1.07	-0.985	0.328
TG (x̄±s, mmol/L)	1.57±0.98	1.40±0.65	0.891	0.375
LDL-C (x̄±s, mmol/L)	2.20±0.72	2.37±0.83	-1.038	0.302
HDL-C (x̄±s, mmol/L)	0.99±0.25	1.06±0.22	-1.414	0.161
HbA _{1c} (x̄±s, %)	6.99±1.82	6.63±1.70	0.945	0.347
尿素氮 (x̄±s, mmol/L)	6.06±1.65	5.84±3.09	0.419	0.677
血肌酐 (x̄±s, μmol/L)	73±24	67±19	1.418	0.160
尿酸 (x̄±s, μmol/L)	330±116	314±104	0.696	0.488
胱抑素-C (x̄±s, mmol/L)	1.14±0.31	1.09±0.23	0.952	0.344
脂质池面积 (x̄±s, mm ²)	5.49±4.28	3.61±1.75	2.668	0.010
纤维帽厚度 (x̄±s, mm)	0.43±0.20	0.45±0.27	-0.371	0.711
EEM面积 (x̄±s, mm ²)	14.92±6.09	13.37±4.20	1.379	0.172
斑块面积 (x̄±s, mm ²)	10.80±5.03	9.39±3.41	0.399	0.132
斑块负荷 (x̄±s, %)	0.71±0.08	0.70±0.01	0.671	0.504
斑块长度 (x̄±s, mm)	53±25	54±25	-0.196	0.845
多支病变 [n (%)]	33 (76.7)	19 (44.2)	9.534 ^a	0.002

注：FT₃=游离三碘甲状腺原氨酸，HbA_{1c}=糖化血红蛋白，EEM=外弹力膜；^a表示χ²值

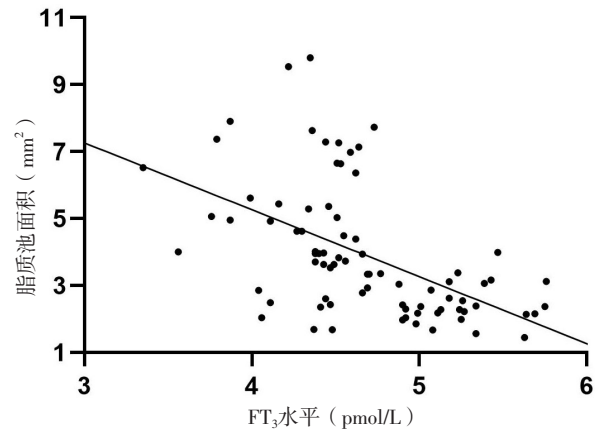
表2 SCAD患者发生多支病变影响因素的单因素及多因素Logistic回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of multi-branch lesions in patients with SCAD

变量	单因素Logistic回归分析						多因素Logistic回归分析					
	β	SE	Wald χ ² 值	P值	OR值	95%CI	β	SE	Wald χ ² 值	P值	OR值	95%CI
血肌酐	0.029	0.013	4.721	0.030	1.029	(1.033, 1.056)	0.007	0.019	0.112	0.738	1.007	(0.969, 1.046)
胱抑素-C	2.705	1.071	6.374	0.012	14.956	(1.831, 122.130)	1.968	1.575	1.560	0.212	7.154	(0.326, 156.873)
FT ₃ 水平	-1.390	0.473	8.626	0.003	0.249	(0.099, 0.630)	-1.719	0.584	8.657	0.003	0.179	(0.057, 0.563)
斑块长度	0.021	0.010	4.747	0.029	1.021	(1.002, 1.040)	0.029	0.012	5.771	0.016	1.029	(1.005, 1.053)

3 讨论

甲状腺激素与心血管疾病密切相关^[5]。FT₃由甲状腺滤泡细胞合成和分泌，是甲状腺激素发挥生物学效应的主要形式。研究发现，甲状腺激素可通过多种机制抑制动脉粥样硬化：（1）调节血脂代谢：LDL受体通过与LDL结合而降低血清LDL-C水平，而甲状腺激素可直接或间接地加快LDL受体基因的表达，从而降低血清LDL-C水平；甲状腺激素可增加胆固醇7α-羟化酶（cytochrome P450 7A1, CYP7A1）的表达，而CYP7A1通过胆固醇反向转运途径可以将胆固醇转化为胆



注：FT₃=游离三碘甲状腺原氨酸

图1 SCAD患者FT₃水平与脂质池面积相关性的散点图

Figure 1 Scatter plot of correlation between FT₃ level and lipid pool area in patients with SCAD

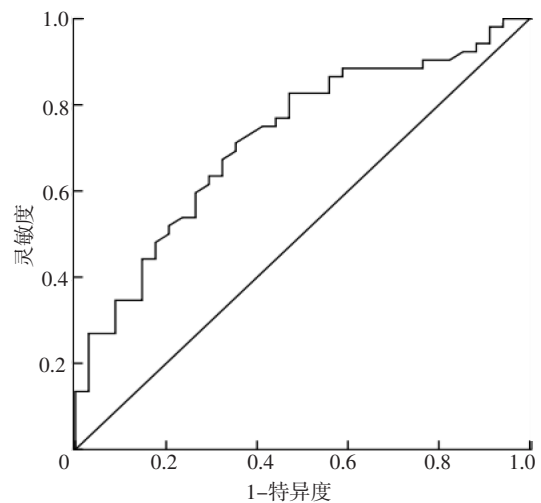


图2 FT₃水平评估SCAD患者发生多支病变的ROC曲线

Figure 2 ROC curve of FT₃ level in predicting multi-branch lesions in patients with SCAD

汁酸^[6-7]; 甲状腺激素还可以增加LDL受体相关蛋白1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1) 的转录, 而LRP1是一种参与清除乳糜微粒残留和极低密度脂蛋白的脂蛋白^[8]。(2) 促进NO生成: 甲状腺激素可通过PI3K/Akt信号通路促进NO的生成^[9], 而NO有松弛血管平滑肌、改善血管内皮细胞功能、抑制血小板聚集、抗血栓形成等作用^[10]。(3) 抗炎作用: 甲状腺激素可以促进巨噬细胞自噬^[11], 而自噬可导致斑块局部炎症加重、纤维帽变薄, 最终演变为不稳定斑块^[12]。所以FT₃水平降低可影响脂质代谢、血压、血管内皮功能、炎症反应等, 从而促进动脉粥样硬化的发生及发展。大量研究已经证明, 在参考范围内时FT₃水平与动脉粥样硬化严重程度呈负相关^[3, 13-14]。YU等^[3]在一项包括340例甲状腺功能正常患者的横断面研究中发现, FT₃水平与冠状动脉粥样硬化严重程度呈负相关; 张宇云等^[15]通过多因素Logistic回归分析发现, 高水平FT₃是冠心病的保护因素, 冠心病的发病风险随着FT₃水平的降低而升高。

既往研究发现, ACS患者易损斑块发生率66%^[16]。ACS作为冠心病中最严重的类型, 对人们的生命与健康造成巨大威胁, 其病理基础是冠状动脉斑块不稳定, 因而斑块易损性的评估对于ACS的早发现、早预防至关重要。随着血管侵入性检查技术(如IVUS、光学相干断层扫描)的不断发展^[17], 斑块易损性的评估指标逐渐量化, 包括脂质池面积^[18]、纤维帽厚度^[19]、斑块面积^[20]、斑块负荷^[21]等。一项荟萃分析发现, 与SCAD患者相比, ACS患者冠状动脉斑块具有更大的坏死核心和更薄的纤维帽^[22]。目前大多数研究仅依靠Gensini评分判断冠状动脉病变的严重程度, 不能有效地评估斑块易损性, 而IVUS可直接扫描血管病变部位, 更客观地分析冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性。

血浆脂蛋白和内皮下凋亡的泡沫细胞释放的脂质构成了脂质池的主要成分^[23]。脂质池中的脂质可以通过促进白细胞黏附因子、趋化因子的释放而参与动脉粥样硬化的进展^[24]。同时, 巨噬细胞在炎症因子的刺激下可分泌基质金属蛋白酶和其他蛋白酶家族成员, 进而能够降解胶原纤维, 削弱纤维帽对大脂质池斑块的保护作用^[25]。本研究结果显示, 低FT₃组脂质池面积大于高FT₃组, FT₃水平与脂质池面积呈负相关。FT₃可以通过降低血浆胆固醇和其他脂质的含量而减少脂质在血管内皮上的沉积以及缩小脂质池面积^[7-8]; 同时, FT₃可以通过促进巨噬细胞自噬而减少巨噬细胞分泌炎症因子和基质金属蛋白酶, 从而抑制动脉粥样硬化的炎症过程和斑块破裂。伊鑫等^[26]研究发现, 低FT₃组冠心病患者炎性纤维帽粥样硬化斑块占比高于高FT₃组。但本研究未发现两组间纤维帽厚度、EEM面积、斑块面积、斑块负荷、斑块长度等其他IVUS定量指标有统计学差异, 可能与样本量较小有关。

相比于冠状动脉单支病变, 发生多支病变的患者预后更差、死亡率更高^[27-29], 因此寻找预测冠状动脉多支病变的指标至关重要。本研究结果显示, 低FT₃组多支病变发生率高于高FT₃组, FT₃水平、斑块长度是SCAD患者发生多支病变的独立影响因素, ROC曲线分析结果显示, 以FT₃<4.65 pmol/L评估SCAD患者发生多支病变的曲线下面积为0.720, 灵敏度为

71.2%, 特异度为64.7%, 提示FT₃水平对SCAD患者发生多支病变有一定评估价值。梁丕等^[30]研究发现, 随着冠状动脉病变血管数量增多, FT₃水平逐渐下降, 究其原因, 除上文所述的FT₃水平降低可抑制动脉粥样硬化病变外, 不能排除冠心病患者儿茶酚胺水平升高抑制5-脱碘酶的活性, 进而抑制T₄转化为T₃这一原因^[31]。DASWANI等^[32]研究发现, 参考范围内的FT₃水平降低与冠状动脉多支病变有关, 且低FT₃组冠状动脉病变累及范围更广、程度更重, 本研究结果与之一致。

综上所述, FT₃水平与SCAD患者冠状动脉斑块易损性呈负相关, FT₃水平是SCAD患者发生多支病变的独立影响因素, 且对其具有中等评价价值。FT₃水平获取简便、检验费用较低, 对于制定合理的治疗策略、预防ACS的发生具有重要的临床价值。但本研究为单中心、回顾性研究, 样本量较少, 可能未排除潜在的混杂因素而影响研究结果, 未来需要多中心、大样本量、前瞻性研究进一步验证此结论。

作者贡献: 巩杨超进行文章的构思与设计、结果的分析与解释、论文撰写与修订; 刘成峰、王西强进行数据收集、整理、分析; 刘仲伟进行研究的实施与可行性分析; 姜馨负责质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] BENTZON J F, OTSUKA F, VIRMANI R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture [J]. *Circ Res*, 2014, 114 (12): 1852-1866. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
- [2] JABBAR A, PINGITORE A, PEARCE S H S, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14 (1): 39-55. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.174.
- [3] YU N, WANG L J, ZENG Y, et al. The association of thyroid hormones with coronary atherosclerotic severity in euthyroid patients [J]. *Horm Metab*, 2022, 54 (1): 12-19. DOI: 10.1055/a-1718-6283.
- [4] KNUUTI J, WIJNS W, SARASTE A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (3): 407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- [5] PASCHOU S A, BLETSA E, STAMPOULOGLOU P K, et al. Thyroid disorders and cardiovascular manifestations: an update [J]. *Endocrine*, 2022, 75 (3): 672-683. DOI: 10.1007/s12020-022-02982-4.
- [6] 曾超, 姚远, 范智文, 等. 2型糖尿病并冠心病患者游离三碘甲状腺原氨酸和促甲状腺激素水平变化及其临床意义 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26 (2): 17-19, 23. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.02.005.
- [7] CAPPOLA A R, DESAI A S, MEDICI M, et al. Thyroid and cardiovascular disease research agenda for enhancing knowledge, prevention, and treatment [J]. *Circulation*, 2019. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859.
- [8] SINHA R A, SINGH B K, YEN P M. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14 (5): 259-269. DOI: 10.1038/nrendo.2018.10.
- [9] CARRILLO-SEPÚLVEDA M A, CERAVOLO G S, FORTES Z

- B, et al. Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85 (3): 560-570. DOI: 10.1093/cvr/cvp304.
- [10] CYR A R, HUCKABY L V, SHIVA S S, et al. Nitric oxide and endothelial dysfunction [J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36 (2): 307-321. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.12.009.
- [11] OHBA K, IWAKI T. Role of thyroid hormone in an experimental model of atherosclerosis: the potential mediating role of immune response and autophagy [J]. *Endocr J*, 2022, 69 (9): 1043-1052. DOI: 10.1507/endocrj.EJ22-0177.
- [12] SERGIN I, EVANS T D, ZHANG X Y, et al. Exploiting macrophage autophagy-lysosomal biogenesis as a therapy for atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15750. DOI: 10.1038/ncomms15750.
- [13] WANG P, DU R, LIN L, et al. Association between free triiodothyronine levels and peripheral arterial disease in euthyroid participants [J]. *Biomed Environ Sci*, 2017, 30 (2): 128-133. DOI: 10.3967/bes2017.016.
- [14] GU Y Q, MENG G, ZHANG Q, et al. Association of longitudinal trends in thyroid function with incident carotid atherosclerosis in middle-aged and older euthyroid subjects: the Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health (TCLSIH) cohort study [J]. *Age Ageing*, 2022, 51 (1): afab276. DOI: 10.1093/ageing/afab276.
- [15] 张宇云, 陈小紫. 甲状腺功能正常人群甲状腺激素水平与冠心病的相关性研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23 (9): 22-24. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.09.007.
- [16] ZHU K F, WANG Y M, WANG Y Q, et al. The relationship between serum levels of total bilirubin and coronary plaque vulnerability [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27 (1): 52-58. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000309.
- [17] LEGUTKO J, BRYNIARSKI K L, KALUZA G L, et al. Intracoronary imaging of vulnerable plaque—from clinical research to everyday practice [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (22): 6639. DOI: 10.3390/jcm11226639.
- [18] ERLINGE D, MAEHARA A, BEN-YEHUDA O, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10278): 985-995. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00249-X.
- [19] KEDHI E, BERTA B, ROLEDER T, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42 (45): 4671-4679. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab433.
- [20] CHANG H J, LIN F Y, LEE S E, et al. Coronary atherosclerotic precursors of acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (22): 2511-2522. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.079.
- [21] LEE S E, SUNG J M, RIZVI A, et al. Quantification of coronary atherosclerosis in the assessment of coronary artery disease [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2018, 11 (7): e007562. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007562.
- [22] HOMORODEAN C, LEUCUTA D C, OBER M, et al. Intravascular ultrasound insights into the unstable features of the coronary atherosclerotic plaques: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52 (1): e13671. DOI: 10.1111/eci.13671.
- [23] NIDORF S M, FIOLET A, ABELA G S. Viewing atherosclerosis through a crystal lens: how the evolving structure of cholesterol crystals in atherosclerotic plaque alters its stability [J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14 (5): 619-630. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.07.003.
- [24] LIBBY P, HANSSON G K. From focal lipid storage to systemic inflammation: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74 (12): 1594-1607. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.061.
- [25] CHEN Y J, WAQAR A B, NISHIJIMA K, et al. Macrophage-derived MMP-9 enhances the progression of atherosclerotic lesions and vascular calcification in transgenic rabbits [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (7): 4261-4274. DOI: 10.1111/jcmm.15087.
- [26] 伊鑫, 刘灿章, 王聪, 等. 游离三碘甲腺原氨酸水平与冠状动脉斑块虚拟组织学血管内超声容积参数的关系及其预测斑块性质的价值 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2022, 19 (4): 225-229. DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2022.04.008.
- [27] LI S, LIU H H, GUO Y L, et al. Current guideline risk stratification and cardiovascular outcomes in Chinese patients suffered from atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 860698. DOI: 10.3389/fendo.2022.860698.
- [28] 吴永辉, 任凤学, 吴立华, 等. 冠心病多支病变患者临床特征及生长刺激基因表达蛋白-2信号转导通路中单核苷酸多态位点分析 [J]. *临床军医杂志*, 2020, 48 (7): 862-863. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.07.47.
- [29] 王怀根, 王东琦. ST段抬高型心肌梗死合并多支血管病变患者经皮冠状动脉介入治疗策略的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (8): 108-112. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.08.022.
- [30] 梁丕, 和至峰, 邓先科. 甲状腺激素水平与老年患者冠状动脉病变严重程度的关系分析 [J]. *临床医学工程*, 2018, 25 (5): 637-638. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2018.05.0637.
- [31] DRATMAN M B, MARTIN J V. The many faces of thyroxine [J]. *AIMS Neurosci*, 2020, 7 (1): 17-29. DOI: 10.3934/Neuroscience.2020002.
- [32] 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): OC10-13. DOI: 10.7860/JCDR/2015/10908.6059.

(收稿日期: 2022-11-27; 修回日期: 2023-02-23)

(本文编辑: 陈素芳)