

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.17.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220425.0956.004.html\(2022-04-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220425.0956.004.html(2022-04-25))

严重冠状动脉左主干病变并 Graves 病 1 例报道并文献复习*

周帝伶¹, 郑惠娟¹, 朱章志^{2△}

(1. 广州中医药大学, 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

[摘要] 目的 由临床病例延伸, 讨论 Graves 病与冠状动脉病变相关性, 为临床医疗提供参考。方法 于国内外文献库中搜索相关文献, 并结合临床病例具体情况进一步分析、探讨、总结 Graves 病与冠状动脉病变相关性。结果 查证相关文献发现, Graves 病患者即使不合并其他心血管事件危险因素, 也可能因为甲状腺激素分泌异常对血管内皮细胞功能、凝血过程的影响而导致冠状动脉病变, 罹患极严重的心血管事件。结论 Graves 病与冠状动脉病变存在相关性。

[关键词] 冠状动脉左主干; 毒性弥漫性甲状腺肿; 甲状腺功能亢进; 血管内皮细胞; 凝血; 病例报道**[中图法分类号]** R581.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)17-2915-03

Severe left main coronary artery lesion complicated with Graves' disease: a case report and literature review*

ZHOU Diling¹, ZHENG Huijuan¹, ZHU Zhangzhi^{2△}

(1. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China)

[Abstract] **Objective** To discuss the correlation between Graves' disease and coronary artery lesions by extending clinical cases, and to provide reference for clinical treatment. **Methods** The relevant literature in domestic and international literature databases were searched, and the correlation between Graves' disease and coronary artery lesions was further analyzed, discussed, and summarized based on the specific clinical cases. **Results** Review of relevant literature found that patients with Graves' disease may suffer from coronary artery disease and extremely serious cardiovascular events due to the effects of abnormal thyroid hormone secretion on vascular endothelial function and coagulation process, even without other risk factors for cardiovascular events. **Conclusion** There is a correlation between Graves' disease and coronary artery lesions.

[Key words] left main coronary artery; toxic diffuse goiter; hyperthyroidism; vascular endothelial cell; blood coagulation; case report

1 临床资料

患者, 女, 51 岁, 因“反复胸闷痛 3 d, 加重 3 h”于 2021 年 1 月 16 日至广州中医药大学第一附属医院就诊。入院前 3 d 患者反复胸闷、胸痛, 疼痛可向咽部放射, 每次持续约 4 min 自行缓解, 未予重视及系统治疗。3 h 前再次出现胸前区闷痛不适, 疼痛程度较前明显加重, 遂就诊。既往 Graves 病史 10 余年, 规律服用甲巯咪唑治疗 2 年后停药, 后未复查甲状腺功能, 偶有心悸不适, 未予重视。否认其他病史。月经规律来潮, 过敏史、个人史、婚育史、家族史无特殊。急诊查心电图提示: 窦性心律, AVR 导联、V1 导联

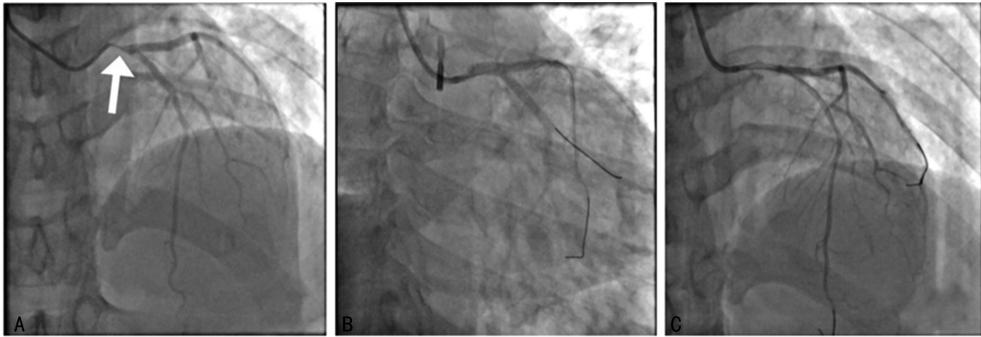
ST 段抬高, AVR 导联 ST 段抬高幅度大于 V1 导联, V2~V6 导联和 I、II、AVL 导联 ST 段压低。考虑急性心肌梗死(左主干病变)。

给予阿司匹林 300 mg + 氯吡格雷片 300 mg 抗血小板聚集, 行急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术。术中见: 冠状动脉成左优势型。左主干开口狭窄约 95%, 左前降支近段局限性狭窄约 30%, 远段血流通畅, TIMI 3 级; 左旋支血管未见狭窄, 右冠状动脉开口狭窄 60%~70%, 血流通畅(见图 1A)。行主动脉内球囊反搏术 + 药物洗脱冠状动脉支架植入术, 沿 Runthrough 导丝于左主干开口处至左前降支近段成

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81873190)。 作者简介: 周帝伶(1996—), 在读硕士研究生, 主要从事中西医结合内分泌疾病诊治研究。 △ 通信作者, E-mail: zzz@gzucm.edu.cn。

功植入吉威 4 mm×24 mm 支架,造影显示左主干血流通畅,开口狭窄闭塞消失,远端 TIMI 3 级(见图

1B,C)。



A:左主干开口狭窄约 95%;B,C:支架植入后左主干血流恢复。

图 1 支架植入前后冠状动脉造影图

术后收入心血管科继续治疗,完善相关检查,血液分析(2021年1月17日):白细胞总数 $7.66 \times 10^9/L$,中性粒细胞百分数 63.7%,血红蛋白量 97 g/L,血小板总数 $358 \times 10^9/L$;C-反应蛋白 11.2 mg/L;肌酸激酶 89 U/L,肌酸激酶 MB 同工酶 19 U/L;肌红蛋白 126.6 ng/mL,超敏肌钙蛋白 I 0.918 ng/mL;总胆固醇 2.45 mmol/L,甘油三酯 0.79 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇 1.04 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇 1.20 mmol/L,肌酐 $45 \mu\text{mol/L}$,肾小球滤过率 89.20 mL/min;甲状腺功能:超敏促甲状腺素 < 0.005 mIU/L,游离三碘甲状腺原氨酸 16.31 pmol/L,游离甲状腺素 55.04 pmol/L,总三碘甲状腺原氨酸 3.80 pmol/L,甲状腺素 253.44 pmol/L。促甲状腺激素受体抗体 39.34 IU/L;甲状腺球蛋白抗体 236.84 IU/mL,甲状腺过氧化物酶抗体 1 225.85 IU/mL。糖化血红蛋白 5.9%,凝血、抗 dsDNA 抗体、抗核抗体、抗心磷脂抗体、狼疮抗凝剂效价未见明显异常。甲状腺彩超:甲状腺弥漫性肿大伴血供丰富,考虑甲状腺功能亢进(甲亢)声像。甲状腺不对称性肿大伴多发实性、囊实性结节,考虑结节性甲状腺肿。CDFI:双侧甲状腺血管弥漫性增多,血流信号丰富。心脏彩超未见明显异常。动态复查心电图(2021年1月17日、2021年1月18日)提示窦性心动过速。诊断:(1)急性 ST 段抬高型心肌梗死(泵功能 I 级);(2)冠状动脉粥样硬化性心脏病(三支血管病变,累及左主干、左前降支、右冠状动脉,左主干-PCI 术后);(3)Graves 病。

给予阿司匹林 100 mg(每日 1 次口服)联合氯吡格雷 75 mg(每日 1 次口服)、阿托伐他汀钙片 20 mg(每晚 1 次口服)、甲巯咪唑 20 mg(每日 1 次口服)等治疗,复查甲状腺功能(2021年1月22日):超敏促甲状腺素 0.005 mIU/L,游离三碘甲状腺原氨酸 8.67 pmol/L,游离甲状腺素 26.47 pmol/L。肌红蛋白 24.5 ng/mL。出院后随诊,规律行抗甲状腺(甲巯咪唑逐渐减量至 5 mg,每日 1 次口服)、抗血小板聚集

(阿司匹林 100 mg,每日 1 次口服+氯吡格雷片 75 mg,每日 1 次口服)等治疗,门诊规律复查甲状腺功能、心肌损伤标志物未见异常,未再发胸闷胸痛、心悸等不适。

2 讨论

血管内皮细胞衬着在血管内壁,不仅是循环血液和血管平滑肌之间的重要机械屏障,且具有接受、传递信息、内分泌等功能,其结构的完整和功能的正常对保障血管壁的光滑和血流的通畅具有重要意义^[1-2]。血管内皮损伤引起的血管内皮功能障碍与心脑血管疾病的发生、发展密切相关^[3-4]。血管性血友病因子(vWF)、内皮素-1、一氧化氮(NO)、P-选择素等均是血管内皮损伤的标志物,其合成释放增多提示血管内皮有损伤^[5-6]。常曼丽等^[7]在甲亢与血管内皮损伤关系的临床研究中发现,单纯甲亢及自身免疫性甲状腺疾病患者的血管内皮损伤指标 vWF、内皮素-1、P-选择素水平远高于对照组,且发生血管内皮损伤的危险性是健康人群的 2.37 倍,单纯性甲亢和自身免疫性甲状腺疾病是血管内皮损伤的高危因素。在甲亢与血管内皮细胞损伤关系的研究中也发现,甲亢组患者血浆中 vWF、血栓调节蛋白(TM)、NO、内皮素-1 和 P-选择素等血管内皮损伤标志物水平较正常对照组均明显升高^[8]。除通过实验室方法检测血管内皮损伤标志物评估血管内皮功能外,李现彪^[9]利用彩超技术,通过对比甲亢患者治疗前后血管弹性系数(E_p)、僵硬度(β)、顺应性(AC)等数据,证实 Graves 病患者存在血管内皮功能障碍。陈耿钦等^[10]通过对比甲亢患者治疗前后的血管内皮依赖性舒张功能、血管内皮非依赖性舒张功能亦证实甲亢患者存在血管内皮功能障碍。

上述研究均提示甲亢会导致血管内皮损伤,其机制可能与甲亢引起的血流动力学改变、内分泌功能改变相关。血流动力学方面,甲状腺激素分泌增多,导致外周血管阻力降低,脉压升高,增加了动脉牵拉,导

致血管壁所受的压力增大,管壁弹性成分容易疲劳、断裂,最终引起内膜损伤,导致血管内皮功能的损害^[11]。同时,甲亢可引起持续的血流高动力状态,造成血流剪切力增加,使血管管径不断增大,最终使其失去代偿能力,造成血管内皮细胞的损伤。另一方面,甲状腺激素分泌增多,会增高机体对血管紧张素Ⅱ、儿茶酚胺的敏感性,刺激血管内皮细胞释放内皮素,打破内皮素和NO的动态平衡,升高的内皮素、NO对血管内皮细胞又是损伤因子,其将进一步造成血管内皮损伤,导致血管内皮功能障碍^[12-13]。

李现彪^[9]关于甲亢患者血管内皮功能改变及治疗前后的观察对比研究中还发现,早在甲亢患者血管形态学改变出现之前,其血管内皮功能改变就已出现,且甲亢患者经过单纯的抗甲状腺药物治疗后,虽然其症状及体征消失,甲状腺激素水平得到控制,但并不能早期有效地改善血管内皮功能,消除其继发血管疾病的危险性。因此,早期、准确地观察到甲亢患者的血管内皮功能改变,对防治甲亢继发的血管疾病有重要意义。目前评估冠状动脉内皮功能的有创性方法主要是冠状动脉内或肱动脉内注入血管活性物质(如乙酰胆碱等),无创性方法多致力于评估外周血管内皮功能来间接评估冠状动脉内皮细胞功能,如血管舒张功能(FMD)^[14]、低血流量介导的血管收缩(L-FMC)、外周动脉压力测定(RH-PAT)、静脉闭塞体积描记法(VOP)、光电容积脉搏波描记法(PPG)等技术,虽然这些技术不是直接测量冠状动脉内皮细胞功能,但已有研究证明其与侵入性检查具有合理相关性^[15]。其中,FMD和RH-PAT是心血管事件的独立预测因子,且由RH-PAT评估的外周动脉内皮细胞功能障碍与无法解释的胸痛患者和左心室射血分数正常的心力衰竭患者未来心血管事件独立相关^[16]。

大量临床证据表明,凝血的复杂过程受甲状腺激素影响,甲亢导致病理性凝血(包括深静脉血栓、肺栓塞、脑窦静脉血栓等)的风险明显增高^[17]。这可能与甲亢患者血液循环中凝血因子、纤溶相关物质的表达水平改变相关。既往研究发现,甲亢患者血液循环中凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ及纤维蛋白原、vWF、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平升高,而纤溶酶原激活因子(t-PA)水平降低,这使得甲亢患者的止血平衡向高凝血、低纤溶状态转化^[18-19]。此外,还有研究提示,甲亢导致的高血栓风险可能还存在一组其他血栓前机制,包括甲状腺激素增强血小板活化,刺激释放前调节性细胞因子和趋化因子,以及活化的血小板和内皮细胞可能的相互作用等,这些机制已经在临床研究和体外模型中公开,它们依赖于甲状腺激素水平的变化而变化,这些机制可能为血管内血栓形成提供特定的基础^[20]。最近的观察强调了甲亢合并病理性凝血的

可能性,以及甲状腺激素刺激凝血过程中以前未被重视的机制,这些机制涉及凝血因子、血小板、细胞因子和内皮细胞等。医师是否应常规监测甲亢患者的血栓形成风险,需要临床进一步评估。

综上所述,甲亢患者即使不合并其余心血管事件危险因素,也可能因为甲状腺激素分泌异常影响血管内皮细胞功能、凝血过程,而导致冠状动脉病变,罹患极严重的心血管事件。因此,临床诊治甲亢患者时,除治疗其原发病外,还应同时监测心血管事件风险,并及时、合理地进行干预,避免发生严重或致死的心血管事件。

参考文献

- [1] 李芳芳,张琪.川芎嗪对血管内皮损伤的保护作用机制研究进展[J].中国医药导报,2020,17(8):25-28.
- [2] 刘彩霞,邓常清.中药及复方改善血管内皮细胞氧化应激损伤的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2021,41(1):151-158.
- [3] 张琦悦,张伟丽.血管老化在动脉粥样硬化中的研究进展[J].基础医学与临床,2022,42(3):372-377.
- [4] 奥通沙·热合买提,杨丽娟,阿不都热合满·买买提,等.后循环缺血性头晕患者发生认知功能障碍与血管内皮功能、氧化应激和脑白质改变的相关性研究[J].中国医药导报,2022,19(5):71-74.
- [5] 马欣,李运伦.从血管内皮细胞损伤研究冠心病血瘀证病理基础[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(1):117-120.
- [6] 方奕鹏,张会娟,郭喆,等.血管内皮标志物在脓毒症诊断和预后评估中的研究进展[J].中国急救医学,2021,41(12):1091-1096.
- [7] 常曼丽,于天龙,景淼,等.甲状腺功能亢进症与血管内皮损伤关系的临床研究[J].中华地方病学杂志,2019,38(11):918-921.
- [8] YU T, JING M, GAO Y, et al. Study on the relationship between hyperthyroidism and vascular endothelial cell damage[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):6992.
- [9] 李现彪.甲状腺功能亢进症对心血管系统功能的影响及分析[D].长春:吉林大学,2016.
- [10] 陈耿钦,薛银华.甲疏咪唑联合比索洛尔治疗甲状腺功能亢进性心肌病的效果及其对血管内皮功能的影响[J].中外医学研究,2022,20(4):12-16.

- 661-664.
- [3] 李少杰,李晖,孔霞. 公立医院多学科整合门诊服务模式的实践探索[J]. 中国医院管理,2017,37(2):39-41.
- [4] 余江,戴小霞,胡琳,等. 基于病种的一站式 MDT 服务模式做法与体会[J]. 中国医院管理,2019,39(1):33-34.
- [5] 敬小梅,李扬,张兆晖,等. 肿瘤专科医院如何开展多学科诊疗[J]. 中国卫生质量管理,2020,27(2):7-9.
- [6] 胡群玲,蓝姝. 我国肿瘤多学科诊疗团队运行管理现状分析[J]. 中医药管理杂志,2021,29(8):69-70.
- [7] 吴毓,蒋旻珏,贾慧珣,等. 中国大陆部分医院癌症诊疗模式和临床分期使用情况的调查[J]. 中国癌症杂志,2015,25(1):67-72.
- [8] 刘翔,王莹,刘新亚,等. 肿瘤专科医院多学科诊疗模式难点及初步解决策略[J]. 中国肿瘤,2017,26(9):673-676.
- [9] 潘凤,蔡萍,唐波,等. 1 例结肠癌肝转移患者多学科团队诊治与分析[J]. 第三军医大学学报,2019,41(10):974-979.
- [10] 吴梅,李应龙,单莉. 肺癌 MDT 对于 III 期非小细胞肺癌患者的临床决策影响及预后分析[J]. 中国癌症杂志,2018,28(11):840-846.
- [11] 彭婷婷,姜艳,蒋晓英,等. 基于群体决策理论的多学科诊疗运行过程及其影响因素[J]. 医学与社会,2021,34(12):75-79.
- [12] 顾芳慧,仲西瑶,孙光宇,等. 整合医学模式在肿瘤专科医院管理中的应用实践[J]. 中国医院管理,2021,41(4):91-93.
- [13] 聂俊,何文杰,江波. 肺癌多学科综合诊疗模式的探讨[J]. 医学与哲学,2017,38(3):79-81.
- [14] 邵双阳,任菁菁,魏国庆,等. 综合性医院多学科综合门诊病例特点分析[J]. 中国全科医学,2021,24(22):2810-2813.
- [15] 圣孟飞,周姜平,宋宝香,等. 肿瘤多学科诊疗工作管理体系构建的实践与探索[J]. 中国医院管理,2021,41(11):48-50.
- [16] 向润,李强. 肺癌“一体化诊疗、全程管理”模式的发展现状与思考:基于四川省肿瘤医院肺癌 MDT 团队经验[J]. 中国肺癌杂志,2020,23(4):211-215.
- [17] 吕艺芝,杨坚,陈郁明,等. 我国三级医院多学科协作诊疗模式开展现状调查分析[J]. 中国医院,2021,25(2):21-23.

(收稿日期:2021-12-03 修回日期:2022-04-01)

(上接第 2917 页)

- [11] ANAKWUE R C, ONWUBERE B J, IKEH V, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular function in thyrotoxicosis and implications for the therapeutics of thyrotoxic cardiac disease[J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11: 189-200.
- [12] 董伟伟,吴彩兰. 甲状腺功能亢进症与血栓形成相关性研究进展[J]. 陕西医学杂志,2021,50(2):251-253.
- [13] 贾海晗,景森,刘畅,等. 甲状腺素及丙硫氧嘧啶对人脐静脉内皮细胞一氧化氮合酶表达的影响[J]. 中华地方病学杂志,2020,39(3):168-171.
- [14] 王焱,谢作钢. 肱动脉超声测定血管内皮功能在勃起功能障碍诊疗中的应用进展[J]. 浙江中西医结合杂志,2022,32(3):291-294.
- [15] 王云飞,汪丽,杨萍,等. 无创外周血管检测技术评估血管功能的应用及进展[J]. 中国老年学杂志,2016,36(8):2014-2018.
- [16] AKIYAMA E, SUGIYAMA S, MATSUZAWA Y, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(18):1778-1786.
- [17] DEBEIJ J, VAN Z B, DEKKERS O M, et al. High levels of procoagulant factors mediate the association between free thyroxine and the risk of venous thrombosis: the MEGA study[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(6):839-846.
- [18] 邢蒙,王小梅. 血浆纤维蛋白原、APTT 及 D-二聚体水平在甲状腺功能亢进患者的检测价值[J]. 血栓与止血学,2022,28(3):911-913.
- [19] 陈剑霞,梅敏,钱子龙. 甲状腺疾病患者血小板参数及凝血功能变化的临床意义[J]. 深圳中西医结合杂志,2021,31(14):82-84.
- [20] DAVIS P J, MOUSA S A, SCHECHTER G P. New interfaces of thyroid hormone actions with blood coagulation and thrombosis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(7):1014-1019.

(收稿日期:2021-11-23 修回日期:2022-03-23)