

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.029

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210207.1417.002.html>(2021-02-07)

甲状腺激素影响心功能的研究进展^{*}

范稣圳 综述,徐 林[△]审校

(武汉大学人民医院心内科/武汉大学心血管病研究所/心血管病湖北省重点实验室,武汉 430060)

[摘要] 心脏是甲状腺激素(TH)主要的靶器官之一。血 TH 水平异常会对心脏功能造成损伤。研究 TH 对心脏的影响与机制,及时采取有效的临床措施对各种原因造成 TH 水平异常的患者进行干预,对于心脏疾病的预防和治疗有着重要的意义。本文对 TH 影响心功能的相关研究进行综述。

[关键词] 甲状腺激素;心功能;甲状腺功能异常;低 T₃ 综合征

[中图法分类号] R714.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)13-2304-05

Study progress in thyroid hormone affecting heart function^{*}

FAN Suzhen, XU Lin[△]

(Department of Cardiology, People's Hospital of Wuhan University/Cardiovascular Disease Research Institute of Wuhan University/Hubei Provincial Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Wuhan, Hubei 430060, China)

[Abstract] The heart is one of the main target organs of thyroid hormone (TH). The abnormalities of the TH levels could damage the heart function. Researching the effect and mechanism of TH on the heart and timely adopting the effective measures to conduct the intervention on the patients with abnormal TH have the important significance for the prevention and treatment of heart disease. This article reviews the related studies on TH affecting the heart function.

[Key words] thyroid hormone; heart function; thyroid dysfunction; low T₃ syndrome

甲状腺激素(TH)由甲状腺滤泡上皮细胞合成,以胶质质储存于滤泡腔中。心肌细胞是 TH 重要的靶器官之一。TH 水平异常与心功能不全(heart dysfunction)/心力衰竭(HF)关系密切。作者查阅相关文献,研究 TH 对心肌细胞和心脏功能的直接影响,本文就近年来有关 TH 影响心功能的研究进行综述。

1 TH 的代谢

血液循环中具有生物学活性的 TH 包括甲状腺素(T₄)和三碘甲腺原氨酸(T₃),其中 T₃ 同靶器官细胞核内的 TH 受体(TR)的亲和力较 T₄ 高,活性较 T₄ 强。组织细胞中含有 I~III 型脱碘酶(DIO1~3),心肌组织、脑组织和棕色脂肪组织中的 DIO2 及肾、肝脏中的 DIO1 可将 T₄ 脱碘生成 T₃。而 DIO3 则可将 T₃、T₄ 灭活生成逆-三碘甲腺原氨酸(rT₃)和二碘甲腺原氨酸(T₂)。三型 DIO 的激活都需要硒半胱氨酸插入序列结合蛋白 2(SECISBP2)的参与^[1]。局部组织内 TH 水平不仅取决于血液循环中的 TH 水平,还

与各组织各型脱碘酶的水平 and 活性密切相关。遗传学研究提示,人群中 DIO 的相关编码基因呈现遗传多态性,并与多种疾病相关^[2]。实验研究表明,当缺氧或 TH 水平发生变化及 HF、扩张性心肌病(DCM)、心肌梗死(MI)等心脏疾病发生时,心肌细胞 DIO 的活性水平会发生变化^[3-5]。

2 TH 对心肌细胞的生理作用

TH 对于心肌细胞的生理作用包括通过直接激活或抑制靶基因转录的基因组效应和作用于细胞膜表面蛋白或细胞质蛋白及细胞信号通路的非基因组效应。

2.1 TH 的基因组效应对心肌细胞的影响

一般认为,TH 受体(TR)分布于细胞核内。人体内有主要分布于心肌、骨骼肌、骨骼和胃肠道的 TR α 1,分布于脑、棕色脂肪组织、肾脏和睾丸的 TR α 2,分布于肝脏、肾脏的 TR β 1,分布于垂体、下丘脑的 TR β 2 等 TR 的不同亚型。TH 进入细胞核后,

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81370283)。作者简介:范稣圳(1994—),住院医师,硕士,主要从事慢性心力衰竭发病机制方面的研究。[△] 通信作者,E-mail:linxu2018@whu.edu.cn。

核内的 TR α 与其结合,并形成 TR 同二聚体或与辅助蛋白维甲酸 X 受体(RXR)形成异二聚体,而 TR 上的共抑制因子组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)被共激活因子组蛋白乙酰基转移酶(HAT)和 RNA 聚合酶 II 所取代,以激活靶基因的转录。携带共激活因子的 TR α 1 同位于靶基因调控区的 TH 反应元件(TREs)相互作用,参与靶基因转录,即基因组效应。

Ca²⁺ 在心脏肌电活动、机械收缩和能量代谢等生理活动的调节中都起到了非常重要的作用。TH 能增加心肌细胞 L 型 Ca²⁺ 通道(LTCC)、肌浆网钙泵(SERCA2)mRNA 的转录和 2 相平台期 L 型钙电流(ICa-L)的峰值,并降低调控 SERCA2 的受磷蛋白(PLN)和钠钙交换体(NCX1)mRNA 的水平^[6]。电压门控钾通道(Kv4.2/Kv4.3)参与复极 1 期瞬时外向钾电流(Ito)的形成。Kv4.2/Kv4.3 由 KCND2/3 基因编码。动物实验表明,TH 能通过 TR α 1 上调 KCND3 的转录水平^[7]。

心肌 α 、 β 肌球蛋白重链亚型 (α/β -MHC)为 ATP 酶。正常情况下, β -MHC 在胚胎心脏中的水平较高,三磷酸腺苷(ATP)酶的活性较弱,由其构成的肌丝滑行距离较短;而 α -MHC 在成人心脏中的水平较高,具有较强的 ATP 酶活性,由其构成的肌丝具有较长的滑行距离。在心脏发育的过程中,TH 能促进 α -MHC mRNA 的转录,并使心肌 β -MHC 的相对水平下降^[8]。

TH 还能通过基因组效应上调心肌细胞内 β 肾上腺素能受体(β -AR)水平,下调腺苷环化酶(AC) V 和 V1 水平^[9]。

2.2 TH 的非基因组效应对心肌细胞的影响

实验研究表明,TH 还能直接作用于细胞质膜表面的 TR α 1 p30 残基、整合素(integrin α v β 3)受体等细胞膜蛋白及其他胞浆蛋白(如丙酮酸激酶),这种不通过核受体 TR 来调节细胞的生命活动,即 TH 的非基因组效应^[10-11]。

包括细胞外信号调节激酶(ERK1/2)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)的 MAPKs 家族与 Akt 是细胞内的两组丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。细胞表面的整合素有 S1 和 S2 两个 TH 结合位点。其中,S1 位点与生理水平下的 T3 结合能使 Akt 的上游蛋白磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)磷酸化激活;S2 位点与 T4 的亲性和性更高,并能使 ERK1/2 活化。TH 还能激活 p38 MAPK 信号通路,并与转化生长因子 β 活化激酶 1(TAK1)有关^[12]。

3 血 TH 水平异常与心脏功能

3.1 甲状腺功能减退症(简称甲减)与心脏功能

甲减患者可见心率减慢、每搏输出量(LVSV)和心排量减少,严重患者可见心肌间质水肿、心肌纤

维肿胀,出现心脏扩大,心音低弱及心包积液等体征和病理改变,称甲减性心脏病,其临床表现复杂多变,极易出现误诊。一般认为,由于心肌耗氧量的减少,甲减性心脏病患者若不伴有其他心脏疾病很少发展为有心血管系统症状的 HF。

牛升梅等^[13]对 144 例甲减患者心脏超声的结果进行分析,发现甲减患者相比于血 TH 水平正常的亚临床甲减和健康者左心室舒张末期内径(LVEDD)降低。心血管核磁共振(CMR)T1mapping 成像技术已广泛应用于心脏疾病的诊断,T1 值的升高能较敏感地反映心肌在病理状态下的组织水肿。LIU 等^[14]对 82 例患者通过 CMR T1mapping 成像和心脏形变分析(HAD)来评估甲减患者心脏功能,发现甲减患者左心室射血分数(LVEF)没有显著减低,但相比于健康者和亚临床甲减的患者,甲减患者左心室周向应变(LVCS)、纵向应变(LVLS)和径向应变(LVRS)值降低,T1 值增高,表明 TH 水平的降低造成了一定的组织水肿和心功能的损伤,且 LV T1 值、LVLS、LVRS、LVCS 等指标值与 TH 水平呈现相关性。GAO 等^[15]观察 41 例甲减患者后,发现甲减患者在服用 L-T4 后心脏 T1 值较服药前降低,LVEF、LVSV、心脏指数(CI)升高,表明甲减患者服用 L-T4 后心脏功能改善。

HAJJE 等^[16]通过饮水中添加丙基硫氧嘧啶(PTU)获得成年甲减大鼠模型,发现甲减组大鼠血清 C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、转化生长因子-1(TGF- β 1)等炎症介质和脑钠肽(BNP)水平升高,心肌组织 β -Mhc、Tgf- β 、Col-1、Col-3、Mcp-1 mRNA 水平升高,LVEF 降低。在饮水中添加 L-T4 的甲减大鼠出现 BNP 水平和 LVEF 的恢复,心肌组织 Col-1、Col-3 mRNA 水平降低,但血清炎症介质水平和心肌 Tgf- β 、Mcp-1 mRNA 仍增高。文献[17-18]通过 PTU 灌胃和在饮水中添加 PTU 获得成年甲减大鼠模型,发现甲减模型大鼠心肌细胞凋亡水平增加,同时心肌超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)水平降低,丙二醛(MDA)水平增高。给予 L-T4 和(或)维生素 E 的甲减大鼠较模型组 SOD 和 CAT 水平升高,心肌细胞凋亡水平和 MDA 水平降低,表明甲减时心肌细胞凋亡水平增高与氧化应激反应有关。SAHIN 等^[19]观察到甲减模型大鼠心肌组织 MDA 水平增高,炎症介质核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白(NLRP3)和 IL-1 β 转换酶(ICE)水平升高。

3.2 低 T3 综合征与心脏功能

低 T3 综合征又称正常甲状腺功能病态综合征(ESS)、非甲状腺疾病综合征(NTIS),表现为血清 T3 水平降低,T4 和促甲状腺激素(TSH)水平多为正常,rT3 水平升高,常发生于慢性心力衰竭(CHF)、MI、慢

性肾衰等严重的非甲状腺疾病时。CHF 患者出现 ESS 的病理机制大致如下:(1)心肌细胞长期的缺血缺氧,使 DIO1 和 DIO2 活性降低,血液循环中的 T4 不能向 T3 转化,T3 生成减少;(2)心肌细胞内 DIO3 活性增高,rT3 生成过多积聚于体内而引起;(3)CHF 时的体循环淤血等原因使胃肠道营养吸收功能减弱,甲状腺素结合球蛋白(TBG)等结合蛋白减少,使肾脏对血 T3 滤过的增加;(4)CHF 时血 TNF- α 、CRP、IL-6、IL-10 等炎性介质水平增高,抑制 TH 的分泌。此外,PYVOVAR 等^[20]对 354 例 HF 患者进行调查,发现 ESS 与患者 β 肾上腺素能受体(β -AR)基因多态性有关。

一般认为,ESS 时 T3 水平的降低能减少机体在危重疾病时的能量消耗,缓解组织缺氧和缺血造成的一系列病理反应,是一种适应性的病理生理反应。但持续的低 T3 状态可能会导致心功能损伤加重。有研究显示,ESS 与 CHF 的预后密切相关。刘昌松等^[21]对 210 例 HF 患者进行临床观察,发现伴有 ESS 的患者住院病死率、半年内再住院率和 1 年病死率均高于不伴有 ESS 的患者。ASAI 等^[22]对 1 190 例急性 HF 患者进行临床观察,发现在高于 75 岁和预后营养指数(PNI) <43.4 的患者中,伴 ESS 的急性 HF 患者较 T3 正常患者有更高的 1 年内全因病死率。而在低于 75 岁和 PNI ≥ 43.4 的患者中,没有相应的差异,表明营养不良和高龄影响伴 ESS 的急性 HF 患者预后。SATO 等^[23]对 911 例 HF 患者进行了临床观察显示,甲状腺功能正常伴有 ESS 的患者虽 LVEF 没有明显降低,但与不伴 ESS 的患者相比,心血管事件病死率和全因病死率增加,而且峰值摄氧量(VO_2peak)降低,二氧化碳通气当量斜率(E/VCO_2 slope)升高。

AN 等^[24]对 MI 模型大鼠的 TH 水平进行检测,发现 MI 模型组血 T3 水平较对照组降低,在 MI 模型组大鼠的饮用水中添加 T3,给药后经体外超声和对 Langenforff-胶原酶离体灌注法的心肌细胞观察发现,心脏 LVEF 较未给药的 MI 模型组增加,心肌细胞的最大舒张速度(V_{max})增加,收缩用时缩短,表明补充 T3 能改善伴 ESS 的 MI 模型大鼠的心脏功能。AMIN 等^[25]在 50 例伴 ESS 的 CHF 患者间进行临床试验发现,与安慰剂组相比,给予外源性 T3 能提高伴 ESS 的 CHF 患者的射血分数和 6 min 步行距离,降低血清 N-末端脑钠肽前体(NT-pro-BNP)和 CRP 水平。

此外,由于 DIO 脱碘需要硒的参与,部分学者认为 ESS 的发生与硒缺乏有关。戴燕萍等^[26]对 100 例 ICU 危重老年患者的血硒水平和血 TH 水平进行分析发现,ESS 组 fT3、T3 和血硒水平均低于非 ESS 组和健康对照组,且血硒水平分别与血 T3、fT3 水平呈

正相关。但 FRACZEK-JUCHA 等^[27]基于临床数据认为,血硒水平与血 TH 水平并没有相关性。硒与伴 ESS 的 CHF 患者心脏功能之间的关系尚需更多的研究作为基础。

3.3 甲状腺毒症与心脏功能

甲状腺毒症患者能排除高血压性心脏病、风湿性心脏病、冠心病,又同时伴有:(1)频发室性期前收缩、持续性或阵发性房颤、房扑及 II $^{\circ}$ ~III $^{\circ}$ 房室传导阻滞等严重心律失常;(2)心脏扩大和 HF;(3)心绞痛或 MI 的等心脏疾病表现之一,可诊断为甲状腺毒症性心脏病(THD)。一般认为,THD 和甲状腺功能亢进(以下简称甲亢)性 HF 表现出外周血管阻力降低、回心血量和心排血量增加的特点,虽射血分数降低但心排出量仍高于正常人群。除 CHF 外,甲亢患者往往伴随着多个器官功能的损伤,临床表现复杂多变,容易造成误诊和漏诊,临床中需注意与其他疾病相鉴别。

史军^[28]通过分析 228 例甲状腺毒症患者的血管紧张素受体自身抗体(AT1RAA)、 $\alpha 1$ -AR 自身抗体($\alpha 1$ -ARAA)、 $\beta 1$ -ARAA 水平,发现合并 THD 的甲状腺毒症患者 AT1RAA、 $\alpha 1$ -ARAA、 $\beta 1$ -ARAA 阳性率明显高于未合并 THD 的甲状腺毒症患者。且经抗甲状腺药物(ATD)治疗后,TH 水平未恢复正常患者 AT1RAA、 $\alpha 1$ -ARAA、 $\beta 1$ -ARAA 自身抗体阳性率明显高于 TH 水平已恢复正常的患者,表明甲状腺毒症引起的心脏功能损伤可能与自身免疫的异常有关。

甲亢对心脏功能的影响所涉及的病理机制主要与以下几个方面有关:(1)TH 能上调心肌细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶水平,加速 ATP 分解,并促进氧化磷酸化水平,增加心肌耗氧量^[29];(2)过多的 TH 能上调心肌细胞膜表面儿茶酚胺受体和 AT1R 水平,升高血管紧张素转换酶 2(ACE2),降低血管紧张素-(1-7)[Ang-(1-7)]/Ang II 的比值,加重心室重构^[30];(3)TH 能上调心肌组织内心房利钠肽(ANP)mRNA 水平和血浆 ANP 水平;(4)过高的 TH 会增加心肌细胞内的活性氧簇(ROS)/自由基(free radical)水平,引起氧化应激和细胞损伤^[31]。

褪黑素受体激动剂阿戈美拉汀和 melaxen 能通过增加谷胱甘肽(GSH)的水平,增加顺乌头酸水合酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PDH)、NADP 依赖型异柠檬酸脱氢酶(NADP-IDH)、SOD、CAT、GSH 还原酶、GSH 过氧化物酶(GSHPx)、谷胱甘肽转移酶的 mRNA 转录水平和(或)活性,减少甲亢模型大鼠心肌细胞内的 ROS/自由基和共轭二烯等氧化产物的生成和水平^[31]。MISHRA 等^[32]通过在饮水中添加 T4 获得甲亢大鼠模型,发现姜黄素(curcumin)和维生素 E 能提高甲亢模型组大鼠心肌 SOD、CAT、GPx 等抗氧

化物酶体的活性和水平,降低氧化产物的水平。MAYYAS 等^[33]观察到螺内酯(spironolactone)不仅能提高能甲亢模型组大鼠心肌 SOD、CAT 等抗氧化酶体的活性和水平,还能降低模型组大鼠的血 TH 水平。miRNA 是一类起调节作用的单链非编码 RNA, QIANG 等^[34]通过 T4 小鼠腹腔注射造模和含 T3 的培养液培养心肌细胞,发现 miRNA-762 能抑制 TH 诱导的心肌肥厚和自噬,同时心肌 ANP 等心肌肥厚相关指标下降。SENGER 等^[35]皮下注射 T3 获得甲亢大鼠模型,发现 TGR(A1~7)3292 转基因大鼠的 Ang(1~7)相关基因的过表达能减轻模型鼠 T3 引起的心肌肥厚,并伴随血浆 Ang II 水平降低。

4 展 望

TH 作为一种对机体基础代谢和多器官,尤其是心脏功能有重要影响的激素,维持 TH 水平在正常范围内对于心脏功能有着重要意义。将甲状腺功能异常患者的血 TH 水平控制后,其心脏损伤往往会得到较大程度的控制,心功能得到恢复或部分改善。TH 水平异常时出现的氧化应激等多种病理反应或可为 TH 引起的心功能不全的治疗提供新的方向。

参考文献

- [1] VAN DER SPEK A H, FLIERS E, BOELEN A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 458 (15): 29-38.
- [2] ESTIVALET A F, LEONARDO B L, JOSÉ M D. Thr92Ala and PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphisms interact in the modulation of insulin resistance in type 2 diabetic patients[J]. *Obesity*, 2011, 19(4): 825-832.
- [3] HAFE M V, NEVES J S, VALE C, et al. The impact of thyroid hormone dysfunction on ischemic heart disease[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(5): R76-90.
- [4] JANSSEN R, MULLER A, SIMONIDES W. Cardiac thyroid hormone metabolism and heart failure[J]. *Eur Thyroid J*, 2017, 6(3): 130-137.
- [5] WASSNER A J, REBECCA H J, DORFMAN D M, et al. Myocardial induction of type 3 deiodinase in dilated cardiomyopathy[J]. *Thyroid*, 2017, 27(5): 732-737.
- [6] CAMPANHA F G, PERONE D, CAMPOS D D, et al. Thyroxine increases Serca2 and Ryr2 gene expression in heart failure rats with euthyroid sick syndrome[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2016, 60(6): 582-586.
- [7] OJAMAA K, CARRILLO-SEPULVEDA M A. Thyroid hormone signaling mechanisms in the heart and vasculature, *Thyroid and Heart* [M]. Gewerbestrasse, Switzerland: Springer Cham, 2020: 23-41.
- [8] NISHIMURA K, TAKEDA M, YAMASHITA J K, et al. Type 3 iodothyronine deiodinase is expressed in human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes[J]. *Life Sci*, 2018, 203(15): 276-281.
- [9] VARGAS-URICOECHEA H, BONELO-PERDO MO A. Thyroid dysfunction and heart failure: mechanisms and associations[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(1): 48-58.
- [10] HAMMES S R, DAVIS P J. Overlapping non-genomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29(4): 581-93.
- [11] KALYANARAMAN H, SCHWAPPACHER R, JOSHUA J, et al. Nongenomic thyroid hormone signaling occurs through a plasma membrane-localized receptor[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(326): ra48.
- [12] HÖNES G S, RAKOV H, LOGAN J, et al. Noncanonical thyroid hormone signaling mediates cardiometabolic effects in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(52): E11323-11332.
- [13] 牛升梅, 石慧丽, 钟光珍, 等. 亚临床甲状腺功能减退与甲状腺功能减退患者心脏结构及功能的改变[J]. *安徽医学*, 2018, 39(12): 1423-1426.
- [14] LIU M, LIU W, ZHANG P, et al. Left ventricular myocardial T1 mapping and strain analysis evaluate cardiac abnormality in hypothyroidism[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(3): 507-515.
- [15] GAO X, CHEN Z, LIU M, et al. Effects of short-term levothyroxine therapy on myocardial injuries in patients with severe overt hypothyroidism: evidence from a cardiac MRI Study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 46(3): 897-904.
- [16] HAJJE G, SALIBA Y, ITANI T, et al. Hypothyroidism and its rapid correction alter cardiac remodeling[J]. *PLoS One*, 2014, 15(10): e109753.
- [17] YE J, ZHONG X, DU Y, et al. Role of levothy-

- roxine and vitamin E supplementation in the treatment of oxidative stress-induced injury and apoptosis of myocardial cells in hypothyroid rats[J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(7): 713-719.
- [18] HEDAYATI M, NIAZMAND S, HOSSEINI M, et al. Vitamin E improved redox homeostasis in heart and aorta of hypothyroid rats[J]. *Endocr Regul*, 2017, 51(4): 205-212.
- [19] SAHIN E, BEKTUR E, BAYCU C, et al. Hypothyroidism increases expression of sterile inflammation proteins in rat heart tissue[J]. *Acta Endocrinol Buchar*, 2019, 5(1): 39-45.
- [20] PYVOVAR S M, RUDYK I S, KOPYTSYA M P, et al. The association of polymorphisms of β -adrenergic receptors genes with the low triiodothyronine syndrome in patients with a heart failure [J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2019, 47(281): 170-176.
- [21] 刘昌松, 刘东风, 苏双, 等. 慢性心力衰竭患者出现低 T3 综合征对预后的影响及相关原因[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(24): 6101-6103.
- [22] ASAI K, SHIRAKABE A, KIUCHI K, et al. Relation of low triiodothyronine syndrome associated with aging and malnutrition to adverse outcome in patients with acute heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125(3): 427-435.
- [23] SATO Y, YOSHIHISA A, KIMISHIMA Y, et al. Low T3 syndrome is associated with high mortality in hospitalized patients with heart failure[J]. *J Card Fail*, 2019, 25(3): 195-203.
- [24] AN S, GILANI N, HUANG Y, et al. Adverse transverse-tubule remodeling in a rat model of heart failure is attenuated with low-dose triiodothyronine treatment[J]. *Mol Med*, 2019, 25(1): 53.
- [25] AMIN A, CHITSAZAN M, TAGHAVI S, et al. Effects of triiodothyronine replacement therapy in patients with chronic stable heart failure and low-triiodothyronine syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *ESC Heart Fail*, 2015, 2(1): 5-11.
- [26] 戴燕萍, 翁跃颂, 姚浔平. 危重老年患者正常甲状腺功能病态综合征与血清硒含量之间的关联性[J]. *中国卫生检验杂志*, 2016, 26(1): 84-86.
- [27] FRACZEK-JUCHA M, ZBIERSKA-RUBINKIEWICZ K, KABAT M, et al. Low triiodothyronine syndrome and selenium deficiency - undervalued players in advanced heart failure? A single center pilot study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 105.
- [28] 史军. AT1R、 α 1R 和 β 1R 自身抗体与甲状腺毒症性心脏病的关系研究[J]. *中国临床实用医学*, 2016, 7(1): 57-59.
- [29] BARRETO-CHAVES M L, SENGHER N, FERREIRO M, et al. Impact of hyperthyroidism on cardiac hypertrophy [J]. *Endocr Connect*, 2020, 9(3): R59-69.
- [30] 王冰, 张再重, 王邓超, 等. 甲状腺功能亢进时血中血管紧张素(1-7)、血管紧张素 II 比值变化及其意义[J]. *临床外科杂志*, 2017, 25(3): 219-222.
- [31] POPOVA T N, AGARKOV A A, GORBENKO M V, et al. Effects of melaxen and valdoxon on free-radical oxidation in rat heart with experimental hyperthyroidism[J]. *Pharmaceutical Chemistry J*, 2016, 50(8): 505-508.
- [32] MISHRA P, PAITAL B, JENA S, et al. Possible activation of NRF2 by Vitamin E/Curcumin against altered thyroid hormone induced oxidative stress via NF- κ B/AKT/mTOR/KEAP1 signalling in rat heart[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 7408.
- [33] MAYYAS F A, ALJOHMANI A I, ALZOUBI K H. Impact of spironolactone on markers of myocardial oxidative status, inflammation and remodeling in hyperthyroid rats[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2020, 13(3): 206-215.
- [34] QIANG Z, JIN B, PENG Y, et al. miR-762 modulates thyroxine-induced cardiomyocyte hypertrophy by inhibiting Beclin-1[J]. *Endocrine*, 2019, 66(19): 585-595.
- [35] SENGHER N, MELO M B, DINIZ G P, et al. Angiotensin-(1-7) reduces cardiac effects of thyroid hormone by GSK3B/NFATc3 signaling pathway[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(11): 1117-1133.