

心肌梗死模型中三碘甲状腺原氨酸对心肌的保护作用研究

张彩霞 曾彬 廖小婷

(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,湖北 武汉 430060)

【摘要】目的 探讨三碘甲状腺原氨酸(T₃)预处理对心肌梗死后心脏的保护作用及其机制。**方法** 随机将 24 只小鼠分为 4 组,分别为:假手术组、手术组、手术+T₃组、手术+T₃+磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)抑制剂 LY294002 组(手术+T₃+LY294002 组),每组 6 只。采用结扎左冠状动脉前降支方法诱导小鼠发生急性心肌梗死。术前 3 d 腹腔注射预处理,前两组给予生理盐水,第三组给予 T₃[2 μg/(100 g·d)],第四组给予 T₃+LY294002[2 mg/(100 g·d)]。术后 4 周,采用心脏超声检测小鼠心功能;采用苏木精-伊红染色观察心肌组织病理变化;采用酶联免疫吸附法检测梗死边缘区组织中炎症因子白介素-6 和肿瘤坏死因子(TNF)-α 水平;并用蛋白免疫印迹法检测心肌组织中凋亡相关蛋白 Cleaved caspase-3、Bax、Bcl-2 及通路相关蛋白 T/p-PI3K 和 T/p-AKT 的表达变化。**结果** 与假手术组相比,手术组左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(FS)和 Bcl-2 蛋白水平明显下降,左室收缩末期腔径(LVESD)、左室舒张末期腔径(LVEDD)、心重/体重和心肌组织中白介素-6、TNF-α、Bax、Cleaved caspase-3、p-PI3K 和 p-AKT 水平明显升高($P<0.05$),心肌结构受损严重伴炎性细胞浸润;与手术组相比,手术+T₃组 LVEF、FS、Bcl-2、p-PI3K 和 p-AKT 蛋白水平升高,LVESD、LVEDD 和心肌组织中白介素-6、TNF-α、Bax 和 Cleaved caspase-3 蛋白水平下降($P<0.05$),心肌结构受损程度减轻伴炎性细胞浸润减少;与手术+T₃组相比,手术+T₃+LY294002 组 LVEF、FS、Bcl-2、p-PI3K 和 p-AKT 蛋白水平明显下降,LVESD、LVEDD 和心肌组织中白介素-6、TNF-α、Bax 和 Cleaved caspase-3 蛋白水平升高($P<0.05$),心肌结构受损程度加重伴炎性细胞浸润增加。**结论** T₃可通过 PI3K/AKT 信号通路发挥抗心肌纤维化、抗炎症损伤和抗凋亡作用以保护梗死后心肌。

【关键词】 三碘甲状腺原氨酸;心肌梗死;炎症反应;细胞凋亡;PI3K/AKT 通路

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.025

Protective Effect of Triiodothyronine on Myocardium in Myocardial Infarction Model

ZHANG Caixia, ZENG Bin, LIAO Xiaoting

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Objective To explore the protective effect and mechanism of triiodothyronine (T₃) pretreatment on the heart after myocardial infarction (MI). **Methods** To divide 24 mice into 4 groups randomly: Sham, MI, MI+T₃ and MI+T₃+PI3K/AKT inhibitor LY294002 (MI+T₃+LY294002) group, and 6 animals in each group. Acute MI was induced by ligating the left anterior descending coronary artery in mice. Pretreatment was injected intraperitoneally three days before operation. The first two groups were given normal saline, the third group was given T₃[2 μg/(100 g·d)], and the fourth group was given T₃+LY294002[2 mg/(100 g·d)]. Cardiac ultrasound was used to detect cardiac function in mice four weeks after operation, H&E staining method was used to observe the pathological changes of myocardial tissue, ELISA was used to detect the level of inflammatory factors IL-6 and TNF-α in the tissue around the infarct border, and Western blotting was used to detect the expression changes of apoptosis-related proteins Cleaved caspase-3, Bax, Bcl-2 and pathway-related proteins T/p-PI3K and T/p-AKT in myocardial tissue. **Results** Compared with the Sham group, the left ventricular ejection fraction (LVEF), fractional shortening (FS), Bcl-2 protein level in the MI group decreased significantly, the left ventricular end-systolic dimension (LVESD), left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD), heart/body weight ratio, and IL-6, TNF-α, Bax, Cleaved caspase-3, p-PI3K, p-AKT levels in myocardial tissue increased significantly ($P<0.05$), and myocardial structure was severely damaged with inflammatory cell infiltration. Compared with MI group, LVEF, FS, the protein levels of Bcl-2, p-PI3K and p-AKT increased in the MI+T₃ group. LVESD, LVEDD, IL-6 and TNF-α in myocardial tissue and the protein levels of Bax and Cleaved caspase-3 were decreased ($P<0.05$). The degree of myocardial

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(30900609); 国家自然科学基金(81270271, 81570333); 中央高校基本科研业务费专项资金(2042020kf1014)

通信作者: 曾彬, E-mail: zengbinwhu@163.com

structural damage was reduced with reduced inflammatory cell infiltration. Compared with the MI+T3 group, LVEF, FS, protein levels of Bcl-2, p-PI3K and p-AKT in the MI+T3+LY294002 group decreased significantly, and LVESD, LVEDD, IL-6 and TNF- α in myocardial tissue and protein levels of Bax and Cleaved caspase-3 increased ($P < 0.05$). The degree of damage to myocardial structure increased with increased inflammatory cell infiltration. **Conclusion** Triiodothyronine can play the role of anti-myocardial fibrosis, anti-inflammatory damage and anti-apoptosis through PI3K-AKT signaling pathway to protect the myocardium after infarction.

【Key words】 Triiodothyronine; Myocardial infarction; Inflammation; Apoptosis; PI3K-AKT signaling pathway

心肌梗死是冠状动脉血流受阻和缺血引起的心肌细胞的损伤、自噬、凋亡和坏死,致使心肌细胞代谢异常、线粒体功能和心脏舒张收缩功能严重受损,最终发生心律失常、休克和心力衰竭等^[1-2]。甲状腺激素(thyroid hormone, TH)是生长的“生理”调节剂,可通过调节心肌细胞内信号传导增加心肌对缺血的耐受性,并通过其正性肌力和抗凋亡作用改善缺血再灌注环境中的血流动力学,具有心脏保护作用^[3]。因此,笔者推测 TH 的主要活性成分三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)对小鼠心肌梗死后心脏可产生保护作用,本研究采用 T3 预处理后建立心肌梗死模型的研究方法探讨心肌保护的具体机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品与试剂

T3、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 抑制剂 LY294002 购自美国 Sigma-Aldrich 公司,小鼠白介素(IL)-6 酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒、小鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA 试剂盒购自武汉科鹿生物科技有限责任公司。一抗(均为兔抗鼠抗体): Bcl-2 抗体(批号: ab59348)、T-PI3K 抗体(批号: ab40755)和 p-PI3K 抗体(批号: ab182651)购自美国 Abcam 公司。活化的半胱氨酸蛋白酶 3 (Cleaved caspase-3) 抗体(批号: #9664)、Bax 抗体(批号: #2772)、T-AKT 抗体(批号: #9272)和 p-AKT 抗体(批号: #4060)购自美国 CST 公司。 β -肌动蛋白抗体(批号: TDY051)购自北京天德悦生物科技有限公司。二喹啉甲酸(BCA)法蛋白质浓度测定试剂盒(批号: AS1086)、电化学发光检测试剂盒(批号: AS1059)、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(批号: AS1107)购自南非 Aspen 公司。

1.1.2 动物

雄性 8~12 周 C57/B6 小鼠, 25~30 g, 购自湖北省实验动物研究中心, 饲养于武汉大学人民医院动物实验中心, 饲养环境 SPF 级。所有针对于动物的实验均通过武汉大学动物护理和使用委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 动物分组、给药及建模

小鼠适应实验环境 1 周后随机分为 4 组: 假手术

组、手术组、手术+T3 组、手术+T3+LY294002 组, 每组 6 只。术前 3 d 腹腔注射预处理, 前两组给予生理盐水, 第三组给予 T3 [2 μ g/(100 g·d)], 第四组给予 T3+LY294002 [2 mg/(100 g·d)], 每天 1 次。3% 戊巴比妥(80 mg/kg)腹腔麻醉后固定好实验小鼠, 胸部及颈部备皮。剪开颈部皮肤, 分离气管行插管, 呼吸机正压辅助呼吸。于小鼠左侧第 4 肋间横切口开胸, 暴露心脏后剪开心包, 在肺动脉圆锥与左心耳交界处 1~2 mm 处用 6~0# 无损伤线结扎左冠状动脉前降支, 当左室前壁变苍白, 心电图 ST 段出现弓背向上抬高变化时, 提示心肌梗死模型成功。假手术组的小鼠在未结扎的情况下进行相同的手术。

1.2.2 超声检测心脏功能

术后 4 周进行小鼠心脏功能检测, 各组小鼠再次麻醉, 二维 M 型超声心动图测量左室的功能和结构参数, 包括: 左室收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESD)、左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和左室短轴缩短率(fractional shortening, FS)。

1.2.3 实验动物取材

超声心动图测量后, 称取并记录小鼠体重。将小鼠颈椎脱臼处死, 打开胸腔剪下完整心脏, 先置于 10% KCl 溶液待心脏停止搏动后, 置于生理盐水中洗净心腔内的血液并修剪多余组织。用吸水纸吸去多余水分后称取心脏重量, 用于计算心重/体重。手术组取以结扎线为标志的左室梗死苍白区边缘至边缘 3 mm 以内的心肌组织, 假手术组取左室游离壁的心肌组织行苏木精-伊红(HE)染色、ELISA 检测及蛋白免疫印迹检测。

1.2.4 HE 染色法

取各组石蜡包埋的心肌组织标本做厚度 5 μ m 的切片。横断面用 HE 染色, 显微镜下观察拍片。

1.2.5 ELISA 检测

各组梗死边缘区组织置于 10 倍体积的裂解缓冲液中冰浴彻底匀浆, 完全裂解后超声处理, 4℃ 高速离心(10 000 \times g, 5 min)后收集上清液。按照小鼠 IL-6 ELISA 试剂盒和小鼠 TNF- α ELISA 试剂盒说明书逐步操作, 从标准曲线计算两种炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的浓度。

1.2.6 蛋白免疫印迹法

各组心肌组织置于 10 倍体积的组织蛋白提取试剂冰浴彻底匀浆,完全裂解后,4℃ 高速离心 (13 000×g, 5 min), 收集上清总蛋白溶液。使用 BCA 法测定其蛋白浓度。将组织蛋白在 10% SDS-PAGE 凝胶上电泳分离后,转移到聚偏二氟乙烯膜上,在 5% 脱脂牛奶中封闭膜 90 min,一抗 Bax (1 : 2 000)、Bcl-2 (1 : 500)、Cleaved caspase-3 (1 : 1 000)、p-AKT (1 : 1 000)、T-AKT (1 : 2 000)、p-PI3K (1 : 500)、T-PI3K (1 : 1 000)、β-Actin (1 : 10 000) 4℃ 孵育过夜, Tris-HCl-Tween 缓冲盐溶液 (TBST) 溶液洗膜 3 次,室温下用辣根过氧化物酶标记的二抗 (1 : 10 000) 孵育 90 min, TBST 溶液洗膜 4 次,按照电化学试剂盒使用说明进行显色,Alpha Ease FC 软件分析目的条带的光密度值。

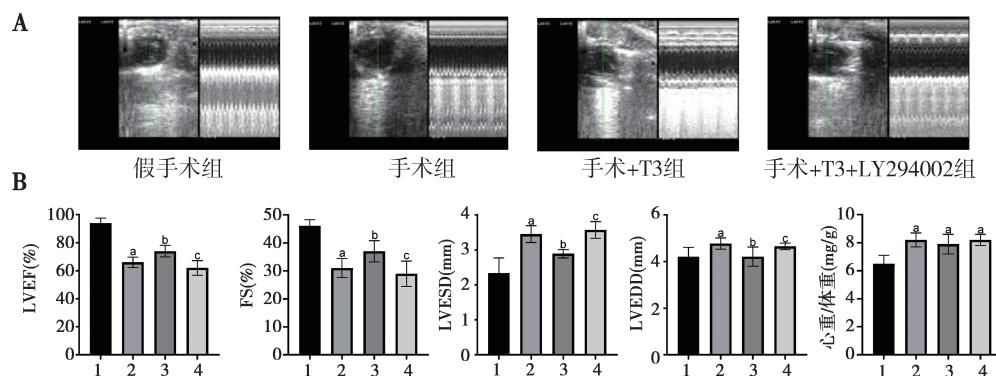
1.3 统计学处理

应用 GraphPad Prism 8.0.1 软件进行统计分析。计量数据用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较用成组资料 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 超声心动图评价各组小鼠的心功能

术后 4 周采用超声心动图对小鼠心脏功能进行评价。结果显示,手术组左室功能受损,LVEF 和 FS 分别显著降低至 (66±3.7)% 和 (31±3.4)%,明显低于假手术组的 (94±3.6)% 和 (46±2.3)%;LVESD 和 LVEDD 分别升高至 (3.45±0.24) mm 和 (4.77±0.24) mm,明显高于假手术组的 (2.34±0.43) mm 和 (4.21±0.40) mm。但 T3 预处理后心功能明显恢复,LVEF 和 FS 升高 [(74±4.1)%、(37±3.8)%],LVESD 和 LVEDD 降低 [(2.89±0.12) mm、(4.21±0.41) mm]。LY294002 是一种特异性的 PI3K 抑制剂,可抑制 T3 刺激作用,导致手术+T3+LY294002 组的 LVEF、FS 降低为 (62±5.2)% 和 (29±4.5)%,LVESD 和 LVEDD 升至 (3.57±0.24) mm 和 (4.65±0.14) mm。另外,与假手术组相比,实施心肌梗死手术的各组小鼠的心重/体重明显增加 (*P* 均 < 0.05)。见图 1。



注:A 图为以短轴为标志的左室型超声心动图;B 图为 LVEF、FS、LVESD、LVEDD 和心重/体重统计结果;1:假手术组;2:手术组;3:手术+T3 组;4:手术+T3+LY294002 组;a 表示与假手术组相比,*P* < 0.05;b 表示与手术组相比,*P* < 0.05;c 表示与手术+T3 组相比,*P* < 0.05。

图 1 各组小鼠心肌梗死 4 周后超声心动图结果 (*n* = 6)

2.2 T3 改善心肌梗死术后小鼠心肌纤维化

采用 HE 染色法观察手术 4 周后梗死边缘区心肌组织的病理变化。结果显示:假手术组的心肌细胞形态排列规则,细胞界限清晰,肌纤维排列正常,心肌间质无炎性细胞浸润。手术组心肌细胞排列紊乱,细胞核大而深染,细胞间隙不清,肌纤维增粗和变长,结构

严重受损,同时心肌间质可见大量炎性细胞浸润。经 T3 预处理后,梗死边缘区心肌纤维轻度肿胀,排列较整齐,细胞间隙较手术组清晰,可见少量细胞增生,炎性细胞浸润较手术组减少。而手术+T3+LY294002 组的病理表现与手术组相似。见图 2。

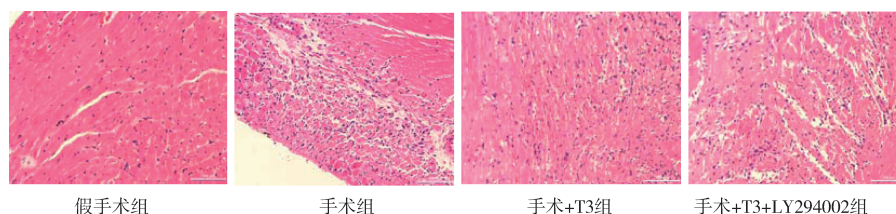
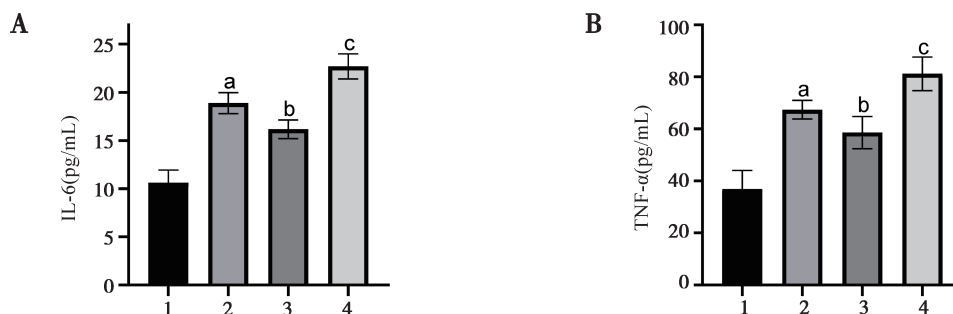


图 2 各组小鼠心肌梗死边缘区心肌组织 HE 染色结果 (×100, *n* = 3)

2.3 T3 减轻心肌梗死小鼠心肌的炎症反应

采用 ELISA 检测梗死边缘区组织匀浆中 IL-6 和 TNF- α 水平。结果显示,手术组炎症反应明显,IL-6 和 TNF- α 水平分别显著升高至 (18.89 ± 1.09) pg/mL 和 (67.38 ± 3.56) pg/mL,明显高于假手术组的 (10.61 ± 9.00) pg/mL 和 (36.91 ± 7.14) pg/mL。但 T3 预处理

后炎症反应减轻,IL-6 和 TNF- α 水平降低为 (16.17 ± 0.97) pg/mL 和 (58.59 ± 6.21) pg/mL。而手术+T3+LY294002 组 IL-6 和 TNF- α 水平高于手术+T3 组,分别为 (22.69 ± 1.30) pg/mL 和 (81.17 ± 6.45) pg/mL (P 均 < 0.05)。见图 3。



注:1:假手术组;2:手术组;3:手术+T3 组;4:手术+T3+LY294002 组;a表示与假手术组相比, $P < 0.05$;b表示与手术组相比, $P < 0.05$;c表示与手术+T3 组相比, $P < 0.05$ 。

图3 各组小鼠心肌梗死边缘区组织中 IL-6 和 TNF- α 水平结果 ($n=6$)

2.4 T3 减少心肌梗死小鼠心肌细胞的凋亡

用蛋白免疫印迹法检测各组小鼠心肌梗死边缘区组织凋亡相关蛋白的表达变化。结果显示:手术组促凋亡蛋白 Bax 和凋亡发生标志酶 Cleaved caspase-3 蛋白表达水平明显升高 [Bax/ β -actin: $(0.516 \pm 0.020)\%$ 、Cleaved caspase-3/ β -actin: $(0.732 \pm 0.050)\%$], 高于假手术组 [$(0.065 \pm 0.010)\%$ 、 $(0.363 \pm 0.010)\%$]。手术组凋亡抑制蛋白 Bcl-2 表达水平明显低于对照组 [Bcl-2/ β -actin: $(0.211 \pm 0.020)\%$ vs $(0.450 \pm 0.030)\%$]。与手术组相比,T3 预处理后 Cleaved caspase-3 和 Bax 表达显著下降 [$(0.439 \pm 0.030)\%$ 、 $(0.189 \pm 0.050)\%$], Bcl-2 的表达明显上升 [$(0.482 \pm 0.050)\%$];而与手术+T3 组相比,手术+T3+LY294002 组心肌组织中 Cleaved caspase-3 和 Bax 蛋白表达水平明显升高 [$(0.965 \pm 0.010)\%$ 、 $(0.641 \pm 0.030)\%$], Bcl-2 蛋白表达水平明显降低 [$(0.131 \pm 0.010)\%$] (P 均 < 0.05)。见图 4。

2.5 T3 可通过 PI3K/AKT 信号通路保护心肌

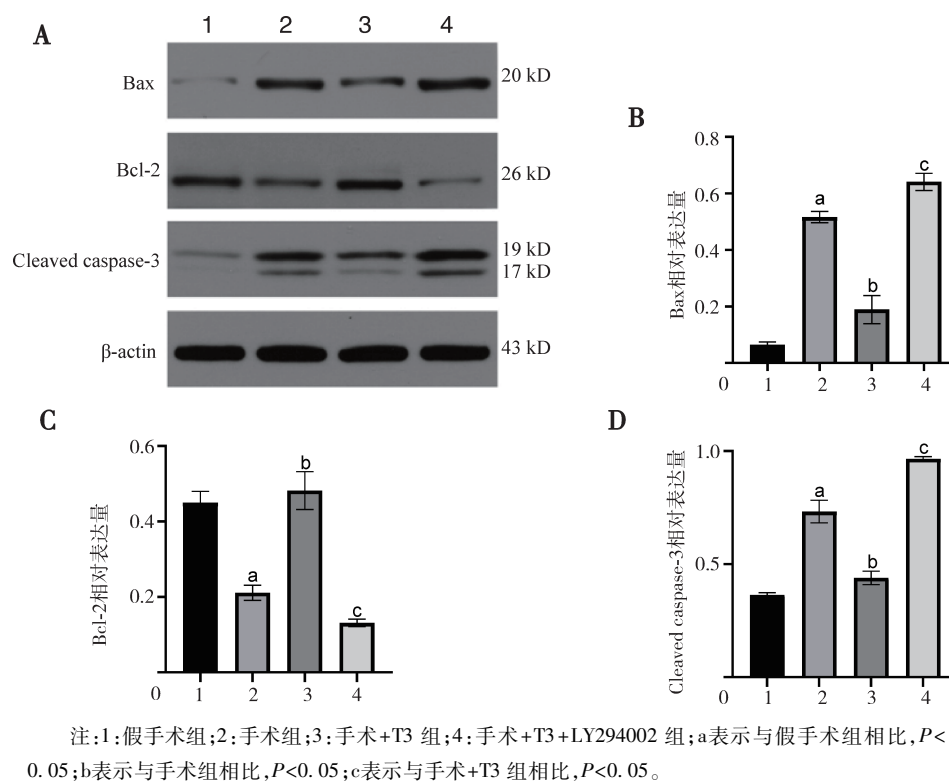
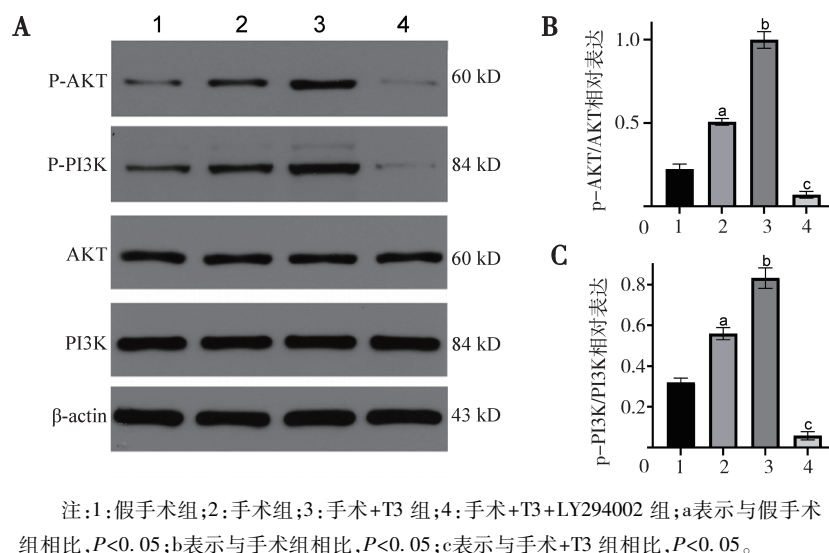
用蛋白免疫印迹法检测各组小鼠心肌梗死边缘区组织凋亡通路相关蛋白的表达。结果显示:手术组心肌组织中 p-PI3K 和 p-AKT 的蛋白表达量升高 [p-PI3K/PI3K: $(0.559 \pm 0.030)\%$ 、p-AKT/AKT: $(0.506 \pm 0.020)\%$], 高于假手术组 [$(0.320 \pm 0.020)\%$ 、 $(0.223 \pm 0.030)\%$]。与手术组相比,T3 预处理后 p-PI3K 和 p-AKT 表达显著升高 [$(0.831 \pm 0.050)\%$ 、 $(0.998 \pm 0.050)\%$];而与手术+T3 组相比,手术+T3+LY294002 组心肌组织中 p-PI3K 和 p-AKT 蛋

白表达水平明显降低 [$(0.058 \pm 0.020)\%$ 、 $(0.069 \pm 0.020)\%$] (P 均 < 0.05)。说明 T3 可通过 PI3K/AKT 信号通路实现梗死后心肌保护。见图 5。

3 讨论

近年来缺血性心脏病是全球范围内发病率和死亡率较高的疾病,且有不断上升趋势。越来越多的研究表明,TH 可促进组织分化,从而调节细胞新陈代谢、细胞收缩和电功能以及应激反应并优化细胞形态以对器官产生保护作用^[3-5]。有临床数据显示,低 TH 状态在缺血性心脏病中并不罕见,TH 或其类似物可能是治疗缺血性心脏病的新选择^[6-8]。本研究表明,T3 预处理可改善心脏的舒张和收缩功能,减轻心肌纤维化的病理损伤和炎症反应,抑制心肌细胞凋亡,并通过 PI3K/AKT 信号通路对心脏产生保护作用。

心肌梗死后早期,心脏功能会受到缺血性损伤的损害,通过超声心动图可评估心脏功能。LVEF 和 FS 是评估心脏功能的合适指标,已在研究中用于评估心肌梗死后的功能恢复,测试治疗效果可作为心脏相关疾病的预后指标^[9]。研究表明,T3 可通过调节收缩蛋白、钙处理和离子通道来控制收缩功能,通过增加左室射血功能和减轻缺血引起的病理损伤,改善心脏功能障碍^[2,10]。在本实验中,超声心动图评估显示:T3 预处理后小鼠的 LVEF 和 FS 明显升高,LVESD 和 LVEDD 下降,表明 T3 可改善心肌梗死术后小鼠心脏的舒张和收缩功能。而 HE 染色直接评估了心肌的病理损伤程度,结果表明:T3 预处理后心肌细胞的形态结构较手术组正常,且炎性细胞浸润减少。

图 4 各组小鼠心肌梗死边缘区组织凋亡相关蛋白的表达 ($n=6$)图 5 各组小鼠心肌梗死边缘区组织通路相关蛋白的表达 ($n=6$)

一般认为,心肌梗死后会出现强烈的全身和局部炎症^[11]。炎症反应起始于血管内皮的破坏,随后白细胞黏附于血管内皮,其激活后可促进 IL-6、TNF- α 和 IL-1 等炎症介质的释放。炎症介质可通过核因子 κ B 信号通路激活更多的炎症细胞释放大量炎症介质,产生炎症级联反应,促进心肌梗死的发生^[12]。炎症程度被认为是心肌梗死程度及随后心脏重塑和功能的主要决定因素^[13]。在本研究中,实施心肌梗死手术后,T3 预处理组的炎症介质 IL-6 和 TNF- α 明显减少,病理组织切片显示少量炎性细胞浸润,说明 T3 可改善心肌

梗死术后心脏的炎症反应,具有抗炎作用。

心肌细胞凋亡是心肌在病理因素作用下发生的有序且主动的程序性死亡,是各种心脏疾病发生的重要机制。在缺血早期,以心肌凋亡为主,缺血达到一定时间后会发生心肌坏死^[14]。在心脏缺血再灌注实验模型中,在再灌注时使用 T3 治疗可改善缺血后的功能恢复,同时限制细胞凋亡^[15]。在基因调控凋亡的过程中 Bcl-2 蛋白家族起重要作用,其中抗凋亡蛋白 Bcl-2 和促凋亡蛋白 Bax 的氨基酸序列高度同源,可结合形成异二聚体,促使 Bcl-2 发挥抗凋亡作用^[16]。另外,

caspase 家族在介导凋亡的过程中也起着重要作用^[17]。在本实验中,实施心肌梗死手术后,T3 预处理使 Cleaved caspase-3 和 Bax 表达降低,Bcl-2 表达增加,说明 T3 可干预调控凋亡基因的表达,进而发挥抗心肌凋亡的作用;加入 PI3K/AKT 信号通路阻断剂后,Cleaved caspase-3 和 Bax 表达增加,Bcl-2 表达降低,提示 T3 具有抗凋亡作用,且与 PI3K/AKT 信号通路相关。

丝氨酸/苏氨酸激酶(又称作蛋白激酶 B)是 PI3K 的下游激活蛋白,在调控心肌细胞的代谢、凋亡以及心肌收缩力等方面发挥重要作用^[18]。PI3K/AKT 发挥抗凋亡作用可能途径有调节 Bcl-2 和 caspase 家族成员的活性,加速糖酵解使三磷酸腺苷生成增加和调节线粒体功能等^[17]。在本实验中,实施心肌梗死手术后,T3 预处理组的 p-PI3K 和 p-AKT 蛋白表达显著升高。而 T3 和抑制剂 LY294002 共同预处理组的心功能下降,心肌病理损伤严重,炎症因子 IL-6 和 TNF- α 水平升高,心肌组织中 Cleaved caspase-3 和 Bax 蛋白水平升高而 Bcl-2、p-PI3K 和 p-AKT 蛋白水平明显降低,由此说明 T3 的心肌保护作用与 PI3K/AKT 通路有关。

综上所述,T3 预处理对梗死后心肌产生一定的保护作用,且具有抗炎症损伤和抗凋亡效应,其具体保护机制与 PI3K/AKT 信号通路相关。

参考文献

- [1] Boateng S, Sanborn T. Acute myocardial infarction[J]. *Dis Mon*, 2013, 59(3): 83-96.
- [2] Zeng B, Liu L, Liao XT, et al. Thyroid hormone protects cardiomyocytes from H₂O₂-induced oxidative stress via the PI3K-AKT signaling pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 380(2): 205-215.
- [3] Pantos C, Mourouzis I, Xinaris C, et al. Thyroid hormone and myocardial ischaemia[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 109(3-5): 314-322.
- [4] Forini F, Nicolini G, Pitto L, et al. Novel insight into the epigenetic and post-transcriptional control of cardiac gene expression by thyroid hormone[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 601.
- [5] Pantos C, Mourouzis I, Cokkinos DV. Rebuilding the post-infarcted myocardium by activating 'physiologic' hypertrophic signaling pathways; the thyroid hormone paradigm[J]. *Heart Fail Rev*, 2010, 15(2): 143-154.
- [6] Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease[J]. *Circulation*, 2003, 107(5): 708-713.
- [7] Nicolini G, Pitto L, Kusmic C, et al. New insights into mechanisms of cardioprotection mediated by thyroid hormones[J]. *J Thyroid Res*, 2013, 2013: 264387.
- [8] Lymvaos I, Mourouzis I, Cokkinos DV, et al. Thyroid hormone and recovery of cardiac function in patients with acute myocardial infarction: a strong association[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(1): 107-114.
- [9] Mangion K, McComb C, Auger DA, et al. Magnetic resonance imaging of myocardial strain after acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a systematic review[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8): e006498.
- [10] Pantos C, Mourouzis I, Xinaris C, et al. Thyroid hormone and cardiac metamorphosis: potential therapeutic implications[J]. *Pharmacol Ther*, 2008, 118(2): 277-294.
- [11] Moreira DM, da Silva RL, Vieira JL, et al. Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis. Inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2015, 15(1): 1-11.
- [12] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 91-112.
- [13] Wang X, Guo Z, Ding Z, et al. Inflammation, autophagy, and apoptosis after myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(9): e008024.
- [14] Anversa P, Cheng W, Liu Y, et al. Apoptosis and myocardial infarction[J]. *Basic Res Cardiol*, 1998, 93 suppl 3: 8-12.
- [15] Pantos C, Mourouzis I, Saranteas T, et al. Thyroid hormone improves post-ischemic recovery of function while limiting apoptosis: a new therapeutic approach to support hemodynamics in the setting of ischemia-reperfusion[J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(1): 69-77.
- [16] Singh R, Letai A, Sarosiek K. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3): 175-193.
- [17] Green DR, Lambi F. Cell death signaling[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(12): a006080.
- [18] Rota M, Boni A, Urbanek K, et al. Nuclear targeting of Akt enhances ventricular function and myocyte contractility[J]. *Circ Res*, 2005, 97(12): 1332-1341.

收稿日期: 2020-04-12

欢迎投稿 · 欢迎订阅