

急性心肌梗死合并低T3综合征发生机制的研究进展

薛万腾, 吕志慧, 王营忠*

延安大学附属医院, 陕西 延安
Email: *913600439@qq.com

收稿日期: 2021年2月8日; 录用日期: 2021年2月28日; 发布日期: 2021年3月9日

摘要

急性心肌梗死目前是缺血性心脏病的主要病因及死亡原因, 急性心肌梗死将导致甲状腺功能的急性改变, 甲状腺激素在心脏血管生理病理过程中起着重要作用, 急性心肌梗死时出现低T3综合征, 低T3综合征进一步加重心肌损害, 本文就其发生机制及危害性的研究进展做一综述。

关键词

急性心肌梗死, 低T3综合征

Research Progress on Pathogenesis and Harm of Acute Myocardial Infarction Complicated with Low T3 Syndrome

Wanteng Xue, Zhihui Lv, Yingzhong Wang*

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi
Email: *913600439@qq.com

Received: Feb. 8th, 2021; accepted: Feb. 28th, 2021; published: Mar. 9th, 2021

Abstract

Acute myocardial infarction is the leading cause of ischemic heart disease and cause of death. Acute myocardial infarction will lead to acute alterations in thyroid function. Thyroid hormone in

*通讯作者。

cardiac blood vessels plays an important role in physiological and pathological process. Low T3 syndrome occurs in acute myocardial infarction, and further aggravates myocardial damage. This paper summarizes the research progress of its occurrence mechanism and harm.

Keywords

Acute Myocardial Infarction, Low T3 Syndrome

Copyright © 2021 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. 前言

急性心肌梗死(Acute myocardial infarction, AMI), 是由于冠状动脉严重阻塞, 导致心肌细胞供血、供氧不足, 发生不可逆性坏死, 是一类临床危重症疾病, 具有高致死率、致残率等特点, 对人民的生命财产造成了巨大的损伤。三碘甲状腺原氨酸(T3)和甲状腺素(T4)是甲状腺激素的主要存在形式, 其在生命活动中起到重要作用, 心脏是其最重要的靶器官之一。血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)通过基因组和非基因组两种途径, 调节多种蛋白质的表达, 一方面 T3 与自身受体结合, 介导心肌细胞表示收缩蛋白, 另一方面激活肌球蛋白重链表达而影响肌质网 Ca^{2+} -ATP 酶的表达, 从而影响心肌细胞的表型和形态[1]。低 T3 综合征又称非甲状腺病态综合征(Non-thyroid pathological syndrome, NTIS), 主要表现为游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平降低、游离甲状腺素(FT4)及促甲状腺激素(TSH)水平处于参考范围或降低, 在临床方面, NTIS 可见于多种严重疾病(如脑外伤、严重感染、烧伤、心力衰竭、急性心肌梗死、急性脑梗死)并对于评价病情严重程度和预后均具有重要价值[2]。临床研究发现, 约 18.6%的急性心肌梗死的患者存在低 T3 综合征, 且合并低 T3 综合征的患者冠脉病变程度越重, 院内或院外不良事件的发生率越高, 患者预后情况差的同时发现低 T3 综合征是急性心肌梗死冠脉病变严重程度及预后的独立危险因素之一[3]; 国外的一项前瞻性横断面研究观察心脏重症监护室急性心肌梗死患者 400 例, 分析后发现大约 10.2%的危重患者合并低 T3 综合征, 且这部分病人预后差, 与 T3 水平降低明显相关[4]。本文就急性心肌梗死合并低 T3 综合征发生机制及危害的研究进展进行综述。

2. AMI 时低 T3 综合征的发生机制

目前急性心肌梗死后合并低 T3 综合征的发病机制尚不明确, 目前研究认为可能与以下几方面相关: 1) 下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴神经内分泌功能紊乱; 2) 5-脱碘酶活性降低; 3) 甲状腺激素结合球蛋白水平降低; 4) 细胞因子介导的氧化应激; 5) 硒缺乏等方面相关。

2.1. 下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴神经内分泌功能紊乱

应激状态下或机体被严重打击情况下会产生一系列神经 - 内分泌的改变, 急性心肌梗死后主要表现为下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴功能的紊乱, 糖皮质激素、儿茶酚胺、细胞因子的大量释放增加甲状腺细胞对 TSH 细胞的反应阈值, 从而使循环中血清 T3、T4 水平降低。肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α TNF- α)是一种由刺激的巨噬细胞分泌的多肽, 在炎症性和肿瘤性疾病中介导代谢紊乱。Pang [5]等研究发现 TNF- α 通过抑制大鼠甲状腺细胞摄取碘 125, 并在多个水平上作用于下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴, 促甲

甲状腺激素信使蛋白质的合成,进一步降低 TSH 的生物活性, TNF- α 是导致 NTIS 改变的介质之一。部分研究指出下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴功能的紊乱,能增加重大疾病的病死率和致残率,考虑甲状腺激素的功能细胞因子及应激激素的释放导致下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴功能紊乱等因素相关[6]。

2.2. 5-脱碘酶活性降低

一般认为甲状腺素脱碘酶产生的氧化应激干扰,可能对甲状腺素活性造成增强或减弱作用。碘甲状腺原氨酸去碘酶是催化甲状腺激素碘去除的酶包括 I 型和 II 型脱碘酶(分别为 D1 和 D2)促进甲状腺素 T4 转化为 T3 活性,而 III 型酶(D3)则使 T4 和 T3 失活。D3 在甲状腺激素灭活过程中起最主要的作用。氧化还原状态的失衡导致 NTIS 中 D3 的功能障碍[7]。急性心肌梗死时心肌严重缺血、缺氧导致心肌细胞坏死机体处于急性应激状态,糖皮质激素、儿茶酚胺和白介素 6 (IL-6)等合成、分泌、释放增多,氧化应激的失衡导致外周组织中 T4 向 T3 转变过程减少,血清 T3 浓度下降,从而导致低 T3 综合征的发生,目前该机制被认为是 NTIS 的主要发生机制[8]。

2.3. 甲状腺激素结合球蛋白水平降低

血清中甲状腺激素 T3、T4 主要与肝脏合成的血清白蛋白结合而发挥作用,部分血清甲状腺激素以游离状态存在,二者在一定条件下相互转换,动态平衡,维持机体活动的需求。Warner 等将急性应激状态疾病模型的小鼠,敲除其 D1、D2 基因,发现肝脏细胞 D1 活性的下降晚于血清 T3、T4 的下降,间接说明急性应激状态下血清甲状腺结合球蛋白结合能力下降;另一方面血清白蛋白最为重要转运载体,可结合多种物质,急性心肌梗死时,释放大量细胞因子、糖皮质激素、脂肪酸,均可与血清白蛋白竞争性结合,尤其脂肪酸对 T3、T4 的竞争性最大,其可代替甲状腺激素与甲状腺结合球蛋白结合,急性心肌梗死合并低 T3 综合征时,肝脏合成血清白蛋白能力进一步下降,从而降低血清甲状腺激素水平[9]。

2.4. 细胞因子介导的氧化应激

白介素 6 (IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF- α)等细胞因子的释放增加,是急性期急性心肌梗死合并低 T3 综合征的标志之一。神经内分泌通路是维持机体免疫系统稳定的重要途径,其主要通过自分泌和旁分泌两种途径得以实现,研究发现细胞因子是内分泌通路的重要信号分子,参与炎症反应的发生。急性心肌梗死等应激状态下大量释放 IL-6 等炎症因子,一方面可以降低 D1、D2 的活性,减少血清中甲状腺激素 T4 向 T3 的转变;另一方面增加对 T3、T4 的灭活作用[10]。研究者测定 IL-6 对内源性辅因子介导的刺激效应和二硫苏糖醇(DTT 刺激)在人类细胞超声脱碘酶活性研究发现无论是否存在 IL-6 和亚硒酸盐,内源性脱碘酶 1 型(D1)、2 型(D2)或 3 型(D3) (尤其是 HEPG2, MSTO 和 MCF-7 细胞),可还原生理条件下底物和辅助因子的脱碘酶工作过程,所以该细胞经常被用于完整细胞模型。唑来膦酸(Zoledronic acid, ZA)诱导与血清细胞因子升高相关的急性期反应,这可能改变三种碘甲状腺原氨酸去碘酶活性。因此,研究者研究了急性期甲状腺功能的变化,发现 CRP、IL-6 和 TNF- α 水平升高的同时,FT3 水平下降,并在第 2 天达到最低点,所有甲状腺功能变化在第 3 天恢复到基线水平,但细胞因子水平仍然较高,但低于第 2 天。甲状腺激素的变化可以部分解释为 TNF- α 的增加。ZA 引起短期甲状腺激素的变化,这是 NTIS 的特征,并与 TNF- α 和 IL-6 的增加相关,IL-6 诱导活性氧和碳酰基含量增加,活性氧通过诱导 D1 和 D2 降低 T4 向 T3 的转变,同时增加 D3 催化降解血清甲状腺激素 T3。在急性心肌梗死等急性应激状态下,白介素 6 (IL-6)和肿瘤坏死因子(TNF- α)等细胞因子增加,但对改变甲状腺激素水平的因子的作用的相关研究仍较少。研究发现 IL-6 一方面抑制 D1 和 D2 介导的 T3 的生成,另一反面刺激内源性 D3 对 T3 的灭活作用。这些实验研究说明细胞因子 IL-6、TNF- α 在急性心肌梗死中激活炎症反应增加活性氧的释放,减少血清甲状腺激素 T3,表明细胞因子参与 NTIS 的过程[11]。Lehnen 等研究通过两组具有相似的梗死区

域的模型雄性大鼠分别接受 N-乙酰半胱氨酸(NAC)和安慰剂治疗,测量心肌梗死后 10 天及 28 天血清 T3 水平,结果安慰剂组血清 T3 降低,NAC 组没变化且较安慰剂组有较高的射血分数。心肌梗死后 10 天和 28 天,安慰剂组梗死周围组织样品中的 3 型碘化甲腺氨酸脱碘酶染色增强,但 NAC 治疗组没有。提示急性心肌梗死抗氧化应激治疗,可减少合并低 T3 综合征的风险[12]。Vidart 等一项随机多中心临床研究提示氧化应激是周围甲状腺激素代谢紊乱的一个原因。67 名急性心肌梗死合并 NTIS 患者在 48 小时内随机接受 N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine)或安慰剂,结果显示 NAC 可防止急性心肌梗死急性期常见的甲状腺激素浓度紊乱,这表明危重症患者氧化应激状态下由于脱碘酶功能的抑制,降低了血清 T3 与 T4 的比值,降低了 D1 和 D2 介导的 T4 向 T3 转化同时增加 D3 介导的 T3 失活,参与 NTIS 的病理生理过程[13]。综上所述细胞因子 IL-6、TNF- α 等细胞因子的释放介导的氧化应激反应是急性心肌梗死合并低 T3 综合征的重要发生机制。IL-6、TNF- α 等细胞因子仅通过减少 TSH 对甲状腺激素细胞的作用,并不对甲状腺细胞造成损伤的方式,减少血清中甲状腺激素 T3 的含量。

2.5. 硒缺乏

硒是维持生命活动的一种重要微量元素,在人体中主要存在于 D1 和谷胱甘肽过氧化酶(GPX),主要通过硫氧还原蛋白还原酶(TRX)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)发挥抗氧化作用,当体内硒缺乏时会降低甲状腺中谷胱甘肽过氧化酶(GPX)和硫氧还原蛋白还原酶(TRX)的活性降低甲状腺细胞抗氧化的能力,然而在甲状腺激素 T4 活化的过程中需要通过氧自由基通路;血清微量元素硒不足时血清 D3 的活性将进一步降低,从而大大降低血清 T3 的合成。Liu 等对 53 例尿毒症血液透析患者进行的一项研究中发现血透组患者血清硒水平与白蛋白、HDL-C、TT3、FT3 等呈显著正相关,提示在急性重症疾病状态下,微量元素硒的缺乏更易发生低 T3 综合征,血清硒水平与 FT3 水平呈显著正相关,高度说明急性应激状态下,尤其是急性心肌梗死等疾病下硒缺乏可能参与低 T3 综合征的发生[14]。

3. 低 T3 综合征对急性心肌梗死的危害

急性心肌梗死合并低 T3 综合征临床并不少见,常与病人不良预后及并发症相关,目前主要认为可能与以下几种并发症相关。

3.1. 诱发心力衰竭

急性心肌梗死后心竭是最常见的并发症之一,往往预示着患者预后严重不良,以血流动力学不稳定及心室重构为主要表现。急性心肌梗死后合并低 T3 综合征,一方面抑制 T4 向 T3 的转化,游离 T4 转化为无活性的反三碘甲状腺原氨酸(rT3),较低的 T3 水平导致细胞内肌质网 Ca²⁺-ATP 酶、Na⁺-K⁺-ATP 酶活性降低,发挥负性肌力作用,减少心排出血量,减慢心率。另一方面低 T3 水平可改变肾素-血管紧张素-醛固酮及肾上腺素能活性,影响血液动力学增加心室前负荷,促进心室重构。Pinellim 等研究发现部分低 T3 综合征患者 NT-Pro BNP 升高,临床中 NT-Pro BNP 浓度升高往往预警急性心肌梗死患者合并心衰,说明 NT-Pro BNP 与 T3 存在关联[15]。Okayamad 等研究发现,急性心肌梗死伴急性心衰患者,T3 水平与院内死亡率独立相关,且 1 年内 MACE 事件发生率明显高于 T3 正常者组[16]。多项研究表明,低 T3 水平的程度与心衰患者心功能分层高度相关,且 T3 水平是急性心肌梗死合并心衰 MACE 事件发生的独立危险因素[17]。

3.2. 诱发心率失常

急性心肌梗死后心脏结构变化,易发生心电功能的紊乱。研究发现,T3 水平降低是冠心病并发心房颤动的独立危险因素。Dietrich 等在一项 17 例心脏术后房颤(Postoperative atrial fibrillation)患者的研究中

发现其中 7 例表现为非甲状腺疾病综合征。POAF 患者血清 FT3 浓度明显降低, 但仍在参考范围内。多变量 logistic 回归分析显示 FT3、总心房传导时间、左房容积指数和是 POAF 的独立预测因子[18] [19]。

4. 甲状腺激素替代治疗

机体各个器官对甲状腺激素的敏感程度不一, 且甲状腺激素与疾病的预后密切相关, 因此对于合并 T3 综合征的患者是否接受甲状腺激素替代治疗, 目前仍存在较大争议。Pingitore 等的一项随机安慰剂对照研究给予缺血性心脏病合并低 T3 综合征患者小剂量甲状腺激素替代治疗, 可显著改善患者症状[20]。一项对于 686 例行经皮冠状动脉介入治疗后合并低 T3 综合征患者予以甲状腺激素替代治疗的研究发现, 甲状腺激素替代治疗, 可明显减少 MACE 事件的发生[21]。也有动物实验提示, 给予急性心肌梗死动物生理剂量 T3 可有效预防心室重构, 但过剂量的甲状腺激素补充可引起心肌耗氧量增大诱发心率失常。目前关于甲状腺激素替代治疗的使用时机、剂量、使用时间尚无统一标准, 仍需大量实验进行探索。

5. 小结与展望

综上所述, 急性心肌梗死合并低 T3 综合征的发病机制由多种机制参与, 研究表明低 T3 综合征在评估急性心肌梗死患者的病变严重程度及预后具有重要意义。目前对于是否补充甲状腺激素尚无统一观点, 随着更多新型甲状腺激素的研发和临床试验及基础机制研究的开展, 相信未来会为临床治疗提供更合理、更科学的指导。

参考文献

- [1] Galli, E., Pingitore, A. and Iervasi, G. (2010) The Role of Thyroid Hormone in the Pathophysiology of Heart Failure: Clinical Evidence. *Heart Failure Reviews*, **15**, 155-169. <https://doi.org/10.1007/s10741-008-9126-6>
- [2] Adomas, B., Timothy, S. and Laws, E.R. (2016) Low Tri-Iodothyronine Syndrome in Neurosurgical Patients: A Systematic Review of Literature. *World Neurosurgery*, **95**, 197-207. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.07.035>
- [3] Cocceani, M. (2013) Heart Disease in Patients with Thyroid Dysfunction: Hyperthyroidism, Hypothyroidism and Beyond. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, **13**, 62-66.
- [4] Abdulaziz, Q.F. (2015) Thyroid Hormone Profile in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, **17**, e26919. <https://doi.org/10.5812/ircmj.26919v2>
- [5] Pang, X.P., Hershman, J.M., Mirell, C.J., et al. (1989) Impairment of Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Function in Rats Treated with Human Recombinant Tumor Necrosis Factor-Alpha (Cachectin). *Endocrinology*, **125**, 76-84. <https://doi.org/10.1210/endo-125-1-76>
- [6] Müller, J. and Heuer, H. (2012) Understanding the Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis in mct8 Deficiency. *European Thyroid Journal*, **1**, 72-79. <https://doi.org/10.1159/000339474>
- [7] Lehnen, T.E., Marschner, R., Dias, F., Maia, A.L. and Wajner, S.M. (2020) Oxidative Remote Induction of Type 3 Deiodinase Impacts Nonthyroidal Illness Syndrome. *Journal of Endocrinology*, **246**, 237-246. <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0574>
- [8] 胡圆圆, 叶山东. 低 T3 综合征研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(12): 2160-2164.
- [9] Wajner, S.M., Goemann, I.M., Bueno, A.L., et al. (2011) IL-6 Promotes Nonthyroidal Illness Syndrome by Blocking Thyroxine Activation While Promoting Thyroid Hormone Inactivation in Human Cells. *The Journal of Clinical Investigation*, **121**, 1834-1845. <https://doi.org/10.1172/JCI44678>
- [10] Qin, S.L., He, Q., Hu, L., He, C.Y., Gao, L.C., Young, C.A., Chen, J., Jiang, C.F., Luo, X.F., Zhou, Y., Sheng, X., Li, Z.H., Chen, M.L. and Xu, G. (2018) The Relationship between Inflammatory Factors, Oxidative Stress and DIO-1 Concentration in Patients with Chronic Renal Failure Accompanied with or without Euthyroid Sick Syndrome. *Journal of International Medical Research*, **46**, 4061-4070. <https://doi.org/10.1177/0300060518778190>
- [11] Karga, H., Giagourta, I., Papaioannou, G., et al. (2011) Transient Changes in Thyroid Functions Tests after Zoledronic Acid Infusion. *Endocrine Journal*, **58**, 969-977. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ11-0039>
- [12] Lehnen, T.E., Santos, M.V., Lima, A., et al. (2017) N-Acetylcysteine Prevents Low T3 Syndrome and Attenuates Cardiac Dysfunction in a Male Rat Model of Myocardial Infarction. *Endocrinology*, **158**, 1502-1510.

- <https://doi.org/10.1210/en.2016-1586>
- [13] Vidart, J., Wajner, S.M., Leite, R.S., *et al.* (2014) N-Acetylcysteine Administration Prevents Nonthyroidal Illness Syndrome in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, 4537-4545. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2192>
- [14] Liu, M.-L., Xu, G., Huang, Z.-Y., *et al.* (2011) Euthyroid Sick Syndrome and Nutritional Status Are Correlated with Hyposelenemia in Hemodialysis Patients. *The International Journal of Artificial Organs*, **34**, 577-583. <https://doi.org/10.5301/IJAO.2011.8474>
- [15] Pinelli, M., Bindi, M., Cassetti, G., *et al.* (2007) Relationship between Low T3 Syndrome and NT-proBNP Levels in Non-Cardiac Patients. *Acta Cardiologica*, **62**, 19-24. <https://doi.org/10.2143/AC.62.1.2019366>
- [16] Okayama, D., Minami, Y., Kataoka, S., *et al.* (2015) Thyroid Function on Admission and Outcome in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiology*, **66**, 205-211. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.04.006>
- [17] Chuang, C.-P., Jong, Y.-S., Wu, C.-Y., *et al.* (2014) Impact of Triiodothyronine and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide on the Long-Term Survival of Critically Ill Patients with Acute Heart Failure. *American Journal of Cardiology*, **113**, 845-850. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.11.039>
- [18] Cerillo, A.G., Storti, S., Kallushi, E., *et al.* (2014) The Low Triiodothyronine Syndrome: A Strong Predictor of Low Cardiac Output and Death in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery*, **97**, 2089-2095. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.01.049>
- [19] Dietrich, J.W., Müller, P., Schiedat, F., *et al.* (2015) Nonthyroidal Illness Syndrome in Cardiac Illness Involves Elevated Concentrations of 3,5-Diiodothyronine and Correlates with Atrial Remodeling. *European Thyroid Journal*, **4**, 129-137. <https://doi.org/10.1159/000381543>
- [20] Pingitore, A., Galli, E., Barison, A., *et al.* (2008) Acute Effects of Triiodothyronine (T3) Replacement Therapy in Patients with Chronic Heart Failure and Low-T3 Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93**, 1351-1358. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2210>
- [21] Zhang, M., Sara, J.D.S., Matsuzawa, Y., *et al.* (2016) Clinical Outcomes of Patients with Hypothyroidism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *European Heart Journal*, **37**, 2055-2065. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv737>