

• 综述 •

## 甲状腺激素与心脏纤维化研究进展

陆瑄贝, 王晓东\*

南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 心衰是各种心脏疾病的不良结局,其病理基础之一是进行性间质纤维化所致的结构和功能改变。纤维化由成纤维细胞介导并激活,产生细胞外基质,过度激活会使基质蛋白积累,引发病理性纤维化,最终导致器官损伤。甲状腺激素是心血管系统的重要调节因子,亚临床和显性甲状腺功能减退通过一系列病理性机制促进心脏纤维化,甲状腺激素替代疗法也被考虑用于心脏功能保护。文章对甲状腺激素与心脏纤维化的研究现状进行了阐述。

**[关键词]** 甲状腺激素;成纤维细胞;心脏纤维化;心衰;甲状腺疾病

**[中图分类号]** R581

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2025)02-278-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN240909

### Research progress on thyroid hormone and cardiac fibrosis

LU Xuanbei, WANG Xiaodong\*

*Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China*

**[Abstract]** Heart failure is a detrimental consequence of various cardiac diseases, and one of its pathological bases is the structural and functional changes caused by progressive interstitial fibrosis. Fibroblasts mediate and activate fibrosis to generate extracellular matrix, and excessive activation leads to the accumulation of matrix proteins, ultimately resulting in pathological fibrosis and organ damage. Thyroid hormone plays a crucial role in regulating the cardiovascular system, while subclinical and overt thyroid disorders impact cardiac fibrosis through a series of pathological mechanisms. Thyroid hormone replacement therapy is also considered for safeguarding cardiac function. This review is to provide an overview of current research on thyroid hormones and cardiac fibrosis.

**[Key words]** thyroid hormone; fibroblast; cardiac fibrosis; heart failure; thyroid disease

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(02): 278-284]

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是全球范围内的重大健康问题,每年导致1 790万人死亡。各种心脏疾病如冠状动脉疾病、心律失常、瓣膜病等的最终结局是心力衰竭(heart failure, HF),这是心血管疾病致死的主要原因<sup>[1]</sup>,2017年全球患病人数约为6 430万<sup>[2]</sup>。慢性HF发生时,心脏发生重构,间质纤维化在整个心脏中持续形成,导致壁和间隔硬化。病理性纤维化是一个多因素的过程,包括心肌细胞的凋亡、内皮细胞向间充质细胞的转

化、心脏成纤维细胞的激活等<sup>[3]</sup>,是以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白如胶原蛋白和纤连蛋白的积累为特征的适应性不良反应,导致正常组织结构和功能破坏,最终引发器官衰竭<sup>[4]</sup>。

进行性间质纤维化主要由心脏成纤维细胞激活和功能介导<sup>[5]</sup>。成纤维细胞是指具有相似形态但在维持ECM稳态和调节健康成年生物体中的局部生物过程中具有特定功能的大量异质性间充质细胞。在组织损伤和存在危险信号的情况下,经历动态成纤维细胞-肌成纤维细胞的转变<sup>[6]</sup>,从而获得修复特性,其特征在于ECM分泌和表达收缩基因<sup>[5]</sup>,通过产生富含胶原纤维的ECM并最终将新形成的ECM收缩成机械稳定的瘢痕组织来快速包

**[基金项目]** 江苏省卫生健康委员会基金(ZDA2020 035)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: wangxiaodong@jsph.org.cn (ORCID: 0009-0005-1239-1867)

裹组织损伤,这对于修复急性组织损伤是有益的。然而,若成纤维细胞持续激活,ECM蛋白则会持续积累,最终可引发病理性纤维化<sup>[6-7]</sup>。当发生心肌梗死(myocardial infarct, MI)时,心脏受损区域的心肌细胞出现急性坏死和氧化应激,随后免疫细胞浸润并释放大量促纤维化细胞因子,最终激活心脏成纤维细胞并在心脏组织中产生ECM蛋白,产生修复性纤维化瘢痕,在短期内可防止心室壁破裂<sup>[5]</sup>;但当ECM蛋白过度沉积以及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和MMP组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)失调时<sup>[8]</sup>,心肌硬度相应增加,心脏组织结构重塑<sup>[9]</sup>,心脏舒张功能及收缩力学受损,最终导致HF等不良结局<sup>[8]</sup>。

多种因素如表观遗传、自身免疫性疾病、心血管疾病、饮食结构等均与心脏纤维化相关<sup>[10-13]</sup>,其中甲状腺激素是重要调控因素之一<sup>[4]</sup>。甲状腺细胞分泌甲状腺激素,包括三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)和甲状腺素(thyroxine, T4),T3通常在外周组织由T4转换而来,是TH的主要活性成分<sup>[14]</sup>。T3与核内受体(thyroxine receptor, TR)结合,通过与靶基因的特异性甲状腺激素反应元件(thyroid hormone response element, TRE)相互作用来刺激或抑制转录活性<sup>[15]</sup>。

近几年,甲状腺激素与纤维化的相关研究主要集中于甲状腺激素与肝、肺纤维化。研究发现,定向激活肝脏中甲状腺激素受体 $\beta$ (TR- $\beta$ )可减少肝脂肪变性和炎症,Kannt等<sup>[16]</sup>使用瑞美替隆(MGL-3196)激活TR- $\beta$ ,发现 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)含量降低和参与纤维形成的基因下调。在肺组织中,Wang等<sup>[17]</sup>在单细胞水平上发现T3通过调控核受体亚家族2组F成员2(nuclear receptor subfamily 2 group F member 2, Nr2f2)抑制成纤维细胞活化和ECM生成,从而促使肺纤维化消退。因此,激活甲状腺激素受体或补充甲状腺激素可能是未来纤维化治疗的一个有价值的策略。

甲状腺激素是心血管系统的重要调节因子,对维持其稳态至关重要<sup>[18]</sup>。甲状腺激素在心脏节律、收缩力、传导系统等方面的研究已较为充分<sup>[19]</sup>,但对间质蛋白及心脏纤维化的影响还知之甚少。本篇综述旨在阐述甲状腺激素与心脏纤维化的研究现状。

## 1 甲状腺功能减退促进纤维化机制

有研究表明,与甲状腺功能正常相比,甲状腺

功能减退症与心脏慢性纤维化疾病发生的可能性增加有关。人类甲状腺功能与肝、心、肺纤维化风险的Meta分析显示,有4项研究调查了甲状腺功能减退与心肌纤维化的关系,其中3项研究一致表明,显性和亚临床甲状腺功能减退症与心脏弥漫性纤维化相关程度高于甲状腺功能正常者<sup>[4]</sup>。

### 1.1 参与心脏纤维化的分子途径

#### 1.1.1 转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )/Smad蛋白信号通路

TGF- $\beta$ 被认为是目前最活跃的纤维化因子之一,在纤维化的心脏中持续激活<sup>[20]</sup>,介导心脏成纤维细胞激活、肌成纤维细胞转分化、炎症和ECM沉积<sup>[12, 21-22]</sup>,是心脏肥大和纤维化重塑的核心因素。TGF- $\beta$ 与其受体I型(T $\beta$ R I)、II型(T $\beta$ R II)结合并引起其异源二聚化,导致Smad2和Smad3磷酸化,进而与Smad4形成复合体移位到细胞核中,与其他转录因子共同刺激含有Smad结合元件(Smad-binding element, SBE)的靶基因的转录。Alonso-Merino等<sup>[23]</sup>通过在饮用水中添加甲状腺激素使小鼠甲状腺功能亢进,再通过腹腔内给予四氯化碳和使用博莱霉素分别构建动物肝纤维化和皮肤纤维化模型。结果表明,肝脏和皮肤纤维化在给予小鼠甲状腺激素后减弱,而老年TR敲除小鼠自发地积累胶原。这些结果提示,甲状腺激素及其受体可能阻断纤维化疾病的进展。随后实验者使用携带SBE受体基因的质粒,对大鼠垂体GH4C1细胞进行瞬时转染,发现T3与TR的结合能够拮抗TGF- $\beta$ /Smad依赖性转录。T3可以通过减少TR与Smad的结合、胞质Smad3磷酸化和核转运来减少TGF- $\beta$ 对转录的刺激。当发生亚临床和显性甲状腺功能减退症时,未被占据的受体TR可能通过与Smad、其他转录因子或辅助调节因子相互作用来增强转录复合体的活性或稳定性,进而增加TGF- $\beta$ /Smad信号通路对纤维化转录的刺激。

#### 1.1.2 氧化应激

纤维化过程与慢性炎症、代谢动态平衡和TGF- $\beta$ 信号传递有关,氧化和抗氧化系统之间的平衡是管理这些过程的关键调节器<sup>[24]</sup>。氧化应激的主要原因是活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,ROS和抗氧化防御之间出现失衡则会诱发许多病理信号,加速病理过程,进而引起组织病理损伤<sup>[3, 24]</sup>。随着研究的深入,氧化应激已被认为是心脏纤维化的重要病理生理途径<sup>[12]</sup>。ROS在细胞质内扩散并激活氧化还原敏感性蛋白激酶<sup>[25]</sup>,进而通过促进成纤

维细胞增殖、心肌细胞凋亡和内皮细胞损伤或衰老发挥促纤维化作用<sup>[26]</sup>。在分子水平上,ROS可诱导细胞电生理紊乱、肌球蛋白链表达改变、蛋白质和脂质氧化损伤、DNA损伤以及MMP及其抑制剂失调,它们的累积效应进一步导致心脏纤维化的发展,损害心脏功能<sup>[26-27]</sup>。另外,ROS还可通过增加TGF- $\beta$  1、 $\alpha$ -SMA、胶原蛋白I和胶原蛋白III的蛋白表达,导致心脏成纤维细胞的活化<sup>[28]</sup>。如上文所述,TGF- $\beta$ 在心脏成纤维细胞的转分化和ECM沉积中起关键作用,因此氧化应激与TGF- $\beta$ 的相互作用也是导致纤维化的关键。TGF- $\beta$ 增加了ROS的产生,氧化应激也可激活潜在的TGF- $\beta$ ,这两者形成了一个正向环路<sup>[24]</sup>。以上过程共同促进基质重塑和纤维化发展。大量疾病的发病机制与自由基介导的氧化损伤有关,包括内分泌腺的自身免疫性疾病,如某些甲状腺疾病。甲状腺激素水平的变化可能是体内细胞氧化应激的主要生理调节因素<sup>[29]</sup>。其中,甲状腺功能亢进与氧化应激的关系较明确。对毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病)的研究表明,甲状腺功能亢进时氧自由基数量增加,ROS增多,通过丙基硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)治疗(300 mg/d)可减轻氧化应激<sup>[29]</sup>。然而,也有观点认为甲状腺功能减退时体内ROS的生成增加且抗氧化系统受损更明显<sup>[29-30]</sup>。在临床试验中,Torunet等<sup>[30]</sup>发现作为脂质过氧化标志物的丙二醛在甲状腺功能减退患者中较对照组升高,而对氧磷酶(paraoxonase, PON1)活性降低提示总抗氧化水平低于对照组。

综上,甲状腺激素的生物合成是一种依赖于过氧化物形成的氧化生化反应,同时参与机体氧化代谢,因此其水平的波动可能对氧化应激产生复杂的影响,且给予相应治疗后机体氧化应激水平均会有所下降。

### 1.1.3 炎症因子

促炎细胞因子是胶原代谢的重要调节者,深刻影响成纤维细胞表型和基因表达。促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、白介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 和IL-6在纤维化的心脏中持续诱导<sup>[31-32]</sup>。IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 刺激心脏成纤维细胞迁移且呈浓度依赖性。IL-1 $\beta$ 改变成纤维细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶及其抑制物的表达<sup>[33]</sup>。心脏特异性过表达TNF- $\alpha$ 的转基因小鼠MMP-2和MMP-9的活性显著增强,且更易发生由胶原合成、沉积和变性增加导致的HF<sup>[34]</sup>。这些都突显了细胞因子在心脏纤维化机制中的重要作用。既

往研究提示,甲状腺功能减退症和低度炎症之间可能存在关联。有研究表明,将PTU以0.1 g/100 mL的终浓度添加到饮用水中6周以构建甲状腺功能减退大鼠模型并检测血清炎症标志物,提示C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、TNF- $\alpha$ 、IL-6和TGF- $\beta$ 1水平显著升高。Diez等<sup>[35]</sup>更发现甲状腺功能减退患者的血清TNF- $\alpha$ 及其受体水平明显升高。在一项前瞻性研究中,纳入了17例近期诊断为桥本甲状腺炎引起的原发性甲状腺功能减退症且未服用左旋甲状腺素的患者,在平均剂量为1.5~1.7  $\mu$ g/(kg·d)的左旋甲状腺素给药前、给药6个月和给药12个月,检测甲状腺激素和炎症因子水平。结果显示,血清IL-6水平与游离甲状腺激素(free thyroxine, FT4)水平呈负相关,服用左旋甲状腺素后促炎细胞因子减少,抗炎细胞因子增加,炎症状态发生显著变化<sup>[36]</sup>。以上结果表明,甲状腺功能减退很可能通过促进促炎因子的表达而产生促纤维化作用。

### 1.2 甲状腺功能减退影响基质基因的表达

甲状腺激素除了作用于心脏纤维化相关的病理性通路及细胞因子,还可直接影响ECM基因的表达。Chen等<sup>[15]</sup>通过前胶原基因 $\alpha$ 1(I)[pro- $\alpha$ 1(I)]与氯霉素乙酰转移酶(chloramphenicol acetyltransferase, CAT)基因融合而成的嵌合质粒ColCAT转染及TR-DNA结合测定表明TR $\beta$ 1与含有TRE的片段结合,该片段位于大鼠pro- $\alpha$ 1(I)胶原蛋白基因57侧翼区域-35和+115之间,证实甲状腺激素能够调控pro- $\alpha$ 1(I)胶原基因的转录。同时在甲状腺功能减退时,Northern分析和Western分析均表明血清中I型胶原的生物合成增加,明确了甲状腺功能减退对I型胶原合成的影响。Hajje等<sup>[9]</sup>给20只小鼠进食含PTU的食物以诱导甲状腺功能减退,后续给10只小鼠注射甲状腺素以迅速恢复小鼠的甲状腺功能,其余10只甲状腺功能减退小鼠注射生理盐水。结果发现,甲状腺功能减退诱导心脏细胞外基质组分I型胶原和III型胶原基因的表达,同时成纤维细胞向肌成纤维细胞分化增加,而在甲状腺功能正常后分化恢复正常。提示了甲状腺激素,尤其甲状腺功能减退发生时对ECM基因表达的深远影响。

## 2 补充甲状腺激素的保护作用

以上众多实验已证实甲状腺功能减退能够促进心脏纤维化,加速心脏重构。而在大鼠缺血/再灌注模型中,早期T3替代治疗减少瘢痕大小,改善了纤维化。因此,甲状腺激素的合理应用对慢性心脏

纤维化具有保护作用<sup>[18]</sup>。

### 2.1 甲状腺激素的心脏保护作用具有浓度依赖性

虽然有研究表明, 由于T3的心脏毒性, 长期摄入高浓度T3[50 μg/100(g·d)]可导致心肌肥厚、心律失常等不良后果<sup>[37]</sup>。但事实上, 临床或亚临床甲状腺功能减退时甲状腺激素的合理使用可将病理性肥大转化为生理性肥大<sup>[38]</sup>。目前已有相关实验对甲状腺激素发挥心脏保护作用的条件进行探索。在发生MI之后72 h皮下输注T3[1.2 μg/(kg·d)]持续4周或在手术后即给予6 μg/(kg·d)的T3持续2个月的治疗, 可减小瘢痕面积、逆转左心室重构且改善心功能<sup>[39]</sup>。Hajje等<sup>[9]</sup>研究也进一步证实甲状腺激素治疗(6 μg/mL的L-thyroxine/LT4溶液)降低了成纤维细胞I型胶原基因的表达, 其诱导的心脏肥大没有任何心肌纤维化的迹象, 引起肥厚的发展与心肌僵硬度的增加无关, 最终大鼠也没有明显的HF迹象。

### 2.2 补充甲状腺激素的保护机制

#### 2.2.1 胰岛素生长因子1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)/磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路

Zeng等<sup>[18]</sup>对成年雄性小鼠行假手术/冠状动脉左前降支结扎术建立MI模型, 术前给予T3、IGF-1受体抑制剂(BMS-754807)。结果发现, 与MI组相比, T3预处理组[1.4 μg/100(g·d)]显著降低了MI后左室壁厚的变化, Masson染色显示T3输注可显著缩小MI后的梗死面积, 减小心肌纤维化空间和胶原体积。相反, BMS-754807抑制了这种作用, 导致更大的梗死面积和更严重的心肌纤维化。此外, MI+T3组小鼠的炎症标志物水平明显低于MI组, 而与MI+T3组相比, MI+T3+BMS-754807组中炎症细胞因子的水平明显增加。综上, 接受T3预处理的MI小鼠, 其炎症因子水平降低, 梗死面积及心脏纤维化减少, 显著改善了心梗后的结构与功能。而以上所有T3的保护作用都被BMS-754807抑制, 因此推测T3预处理对心功能障碍的保护作用可能与IGF-1/PI3K/AKT信号转导相关。越来越多的证据表明IGF-1/PI3K/AKT信号通路在心血管疾病的调控中起重要作用。IGF-1和其受体参与调节心脏的生理和病理状况, 可降低血管阻力并增加血流量, 同时促进心脏组织生长、修复和抗纤维化<sup>[40-41]</sup>, 补充TH可促进IGF-1与其受体结合, 激活IGF-1/PI3K/AKT信号通路。在斑马鱼和文昌鱼中, IGF-I基因受T3调节<sup>[42]</sup>。血清IGF-1水平与T3水平相关, 甲状腺激素

缺陷小鼠IGF-1的血清水平降低了36%, 甲状腺激素治疗(20 ng/d)增加了肝脏和骨骼中IGF-1的表达, 并使血清IGF-1水平正常化<sup>[43]</sup>。T3预处理可通过激活IGF-1/PI3K/AKT信号通路介导MI后心脏保护作用, 减少心肌细胞凋亡, 缩小梗死面积, 减小心肌纤维化和胶原体积, 从而改善心功能并提高MI后的生存率。这表明T3具有抗心脏重构作用, 最终可能有助于改善心脏的结构与功能<sup>[18]</sup>。

#### 2.2.2 微小核糖核酸-29(miRNA-29)

有关miRNA在心脏纤维化中作用的研究表明, MI或其他纤维化病变后, 在心脏纤维化调节中发挥作用的几种miRNA的表达发生改变<sup>[44-46]</sup>, 其中miRNA-29家族发挥重要的抗纤维化作用。miRNA-29家族包括miRNA29a、miRNA29b和miRNA29c共3个成员, 都主要在心脏成纤维细胞中表达。miRNA-29靶向编码多种胶原蛋白、纤维蛋白和弹性蛋白的mRNA, 从而增强纤维化反应。下调miRNA-29会诱导胶原蛋白基因表达, 而过表达miRNA-29则胶原蛋白基因表达减少, 表明miRNA-29确实是心脏纤维化的抑制剂<sup>[46]</sup>。Nicolini等<sup>[8]</sup>实验表明, 大鼠缺血/再灌注后早期T3替代诱导miRNA-29c的表达, 有助于抑制心脏纤维化并改善后续心脏功能。因此, 心脏纤维化的调节因子miRNA-29具有作为组织纤维化治疗靶点的潜力。

### 3 不足与展望

目前众多研究以血液循环中甲状腺激素水平波动为模型, 但有研究表明, 衰老导致甲状腺功能减退, 补充甲状腺激素后肝脏和心脏的代谢及组织反应存在差异, 但鲜有针对甲状腺激素靶组织因各种原因出现对甲状腺激素敏感性下降时, 局部组织纤维化的影响及机制的研究<sup>[47]</sup>。其次, 目前甲状腺激素受体激动剂主要有: MGL-3196、GC-1和KB-2115, 这些受体激动剂主要用于代谢相关肝脏疾病中<sup>[16, 48-51]</sup>, 针对改善心脏纤维化的甲状腺激素受体激动剂研究较少, 是未来可进行的研究方向之一。另外, 虽然甲状腺功能减退患者的甲状腺替代治疗已被证明可用于改善其预后并降低心血管疾病风险<sup>[8, 51-54]</sup>, 然而正如前文所述, 长期摄入高浓度甲状腺激素也可导致心肌肥厚、心律失常等不良后果; 尽管接受了治疗, 一些甲状腺功能减退症患者与循环系统疾病、缺血性心脏病以及其他全身表现相关的发病风险仍然可能增加<sup>[55-57]</sup>。因此, 未来的动物研究应包括更多的甲状腺激素状态增量和治疗窗

口,以微调最佳剂量和时间框架,同时有必要确定最佳甲状腺状态,并考虑针对不同心血管疾病患者提出不同的甲状腺激素治疗方案。甲状腺激素抗纤维化的最佳治疗剂量及持续时间仍值得进一步探讨。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

#### Conflict of Interests:

The authors declare no conflict of interest.

#### 作者贡献声明:

陆瑄贝负责文献查询、撰写初稿并对文章进行后续修改;王晓东提供监督指导并参与写作审编;所有作者审阅了文章手稿。

#### Author's Contributions:

LU Xuanbei was in charge of literature search, writing-original draft and revising the article. WANG Xiaodong provided supervision and participated in writing-review and editing. All the authors reviewed the manuscript.

#### [参考文献]

- [1] XIE S, XING Y, SHI W, et al. Cardiac fibroblast heat shock protein 47 aggravates cardiac fibrosis post myocardial ischemia-reperfusion injury by encouraging ubiquitin specific peptidase 10 dependent Smad4 deubiquitination [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(11): 4138-4153
- [2] SAVARESE G, BECHER P M, LUND L H, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17): 3272-3287
- [3] LIU Z Y, SONG K, TU B, et al. Crosstalk between oxidative stress and epigenetic marks: new roles and therapeutic implications in cardiac fibrosis [J]. *Redox Biol*, 2023, 65: 102820
- [4] BANO A, CHAKER L, MUKA T, et al. Thyroid function and the risk of fibrosis of the liver, heart, and lung in humans: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thyroid*, 2020, 30(6): 806-820
- [5] PATRICK R, JANBANDHU V, TALLAPRAGADA V, et al. Integration mapping of cardiac fibroblast single-cell transcriptomes elucidates cellular principles of fibrosis in diverse pathologies [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(25): eadk8501
- [6] YOUNESI F S, MILLER A E, BARKER T H, et al. Fibroblast and myofibroblast activation in normal tissue repair and fibrosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(8): 617-638
- [7] LURJE I, GAISA N T, WEISKIRCHEN R, et al. Mechanisms of organ fibrosis: emerging concepts and implications for novel treatment strategies [J]. *Mol Aspects Med*, 2023, 92: 101191
- [8] 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
- [9] HAJJE G, SALIBA Y, ITANI T, et al. Hypothyroidism and its rapid correction alter cardiac remodeling [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109753
- [10] AGUADO-ALVARO L P, GARITANO N, PELACHO B. Fibroblast diversity and epigenetic regulation in cardiac fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6004
- [11] CHENAMADHAVUNI A, ABUSHAHIN L, JIN N, et al. Risk factors and biomarkers for immune-related adverse events: a practical guide to identifying high-risk patients and rechallenging immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 779691
- [12] MARUYAMA K, IMANAKA-YOSHIDA K. The pathogenesis of cardiac fibrosis: a review of recent progress [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2617
- [13] 赫义君, 盛云露, 夏凡, 等. 高脂饮食通过小肠上皮组织外泌体促进心脏纤维化 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2023, 43(5): 663-668
- [13] HE Y J, SHENG Y L, XIA F, et al. Highfat diet promotes cardiac fibrosis through exosomes from small intestinal epithelium [J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2023, 43(5): 663-668
- [14] SALAS-LUCIA F, BIANCO A C. T3 levels and thyroid hormone signaling [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1044691
- [15] CHEN W J, LIN K H, LEE Y S. Molecular characterization of myocardial fibrosis during hypothyroidism: evidence for negative regulation of the pro- $\alpha 1$  (I) collagen gene expression by thyroid hormone receptor [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2000, 162(1-2): 45-55
- [16] KANNT A, WOHLFART P, MADSEN A N, et al. Activation of thyroid hormone receptor- $\beta$  improved disease activity and metabolism independent of body weight in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(12): 2412-2423
- [17] WANG L, LI Z, WAN R, et al. Single-cell RNA sequencing provides new insights into therapeutic roles of thyroid hormone in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2023, 69(4): 456-469
- [18] ZENG B, LIAO X, LIU L, et al. Thyroid hormone mediates cardioprotection against postinfarction remodeling and dysfunction through the IGF-1/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2021, 267: 118977
- [19] YAMAKAWA H, KATO T S, NOH J Y, et al. Thyroid hormone plays an important role in cardiac function: from bench to bedside [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 606931
- [20] FRANGOIANNIS N G. Transforming growth factor- $\beta$  in

- myocardial disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(7): 435-455
- [21] LIU C, LIM S T, TEO M H Y, et al. Collaborative regulation of LRG1 by TGF- $\beta$ 1 and PPAR- $\beta/\delta$  modulates chronic pressure overload - induced cardiac fibrosis [J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(12): e005962
- [22] PENG D, FU M, WANG M, et al. Targeting TGF- $\beta$  signal transduction for fibrosis and cancer therapy [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 104
- [23] ALONSO - MERINO E, MARTÍN OROZCO R, RUÍZ - LLORENTE L, et al. Thyroid hormones inhibit TGF- $\beta$  signaling and attenuate fibrotic responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(24): E3451-E3460
- [24] ANTAR S A, ASHOUR N A, MARAWAN M E, et al. Fibrosis: types, effects, markers, mechanisms for disease progression, and its relation with oxidative stress, immunity, and inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 4004
- [25] DIMAURO I, PARONETTO M P, CAPOROSI D. Exercise, redox homeostasis and the epigenetic landscape [J]. *Redox Biol*, 2020, 35: 101477
- [26] VAN DER POL A, VAN GILST W H, VOORS A A, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(4): 425-435
- [27] MARTINS D, GARCIA L R, QUEIROZ D A R, et al. Oxidative stress as a therapeutic target of cardiac remodeling [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12): 2371
- [28] HUANG X, LIN X, WANG L, et al. Substitution of SERCA2 Cys674 aggravates cardiac fibrosis by promoting the transformation of cardiac fibroblasts to cardiac myofibroblasts [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 203: 115164
- [29] ERDAMAR H, DEMIRCI H, YAMAN H, et al. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46(7): 1004-1010
- [30] PAN T, ZHONG M, ZHONG X, et al. Levothyroxine replacement therapy with vitamin E supplementation prevents oxidative stress and cognitive deficit in experimental hypothyroidism [J]. *Endocrine*, 2013, 43(2): 434-439
- [31] HANNA A, FRANGOIANNIS N G. Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(6): 849-863
- [32] LIU M, LÓPEZ DE JUAN ABAD B, CHENG K. Cardiac fibrosis: myofibroblast - mediated pathological regulation and drug delivery strategies [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 173: 504-519
- [33] THOMAS T P, GRISANTI L A. The dynamic interplay between cardiac inflammation and fibrosis [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 529075
- [34] LI Y Y, FENG Y Q, KADOKAMI T, et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti - tumor necrosis factor alpha therapy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(23): 12746-12751
- [35] DÍEZ J J, HERNANZ A, MEDINA S, et al. Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF-alpha receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 57(4): 515-521
- [36] MARCHIORI R C, PEREIRA L A F, NAUJORKS A A, et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment [J]. *BMC Endocr Disord*, 2015, 15: 32
- [37] KUZMAN J A, O'CONNELL T D, GERDES A M. Rapamycin prevents thyroid hormone - induced cardiac hypertrophy [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(7): 3477-3484
- [38] KERP H, HÖNES G S, TOLSTIK E, et al. Protective effects of thyroid hormone deprivation on progression of maladaptive cardiac hypertrophy and heart failure [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 683522
- [39] PINGITORE A, IERVASI G, FORINI F. Role of the thyroid system in the dynamic complex network of cardioprotection [J]. *Eur Cardiol*, 2016, 11(1): 36-42
- [40] LARSSON S C, MICHAËLSSON K, BURGESS S. IGF-1 and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomisation study [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(9): 1775-1782
- [41] YANG Q, HUANG D D, LI D G, et al. Tetramethylpyrazine exerts a protective effect against injury from acute myocardial ischemia by regulating the PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24: 17
- [42] WANG Y, ZHANG S. Expression and regulation by thyroid hormone (TH) of zebrafish IGF-I gene and amphioxus IGF1 gene with implication of the origin of TH/IGF signaling pathway [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2011, 160(4): 474-479
- [43] XING W, GOVONI K E, DONAHUE L R, et al. Genetic evidence that thyroid hormone is indispensable for prepubertal insulin-like growth factor-I expression and bone acquisition in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(5): 1067-1079
- [44] SCHÜTTE J P, MANKE M-C, HEMMEN K, et al. Platelet-derived micrnas regulate cardiac remodeling after myocardial ischemia [J]. *Circ Res*, 2023, 132(7): e96-e113
- [45] LIU M N, LUO G, GAO W J, et al. miR-29 family: a potential therapeutic target for cardiovascular disease [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 166: 105510

- [46] CHIOCCIOLI M, ROY S, NEWELL R, et al. A lung targeted miR-29 mimic as a therapy for pulmonary fibrosis[J]. *EBioMedicine*, 2022, 85: 104304
- [47] RAKOV H, DE ANGELIS M, RENKO K, et al. Aging is associated with low thyroid state and organ-specific sensitivity to thyroxine [J]. *Thyroid*, 2019, 29(12): 1723-1733
- [48] ZHANG Y H, XIE R, DAI C S, et al. Thyroid hormone receptor-beta agonist HSK31679 alleviates MASLD by modulating gut microbial sphingolipids [J]. *J Hepatol*, 2024, DOI: 10.1016/j.jhep.2024.08.008
- [49] KOSAR K, CORNUET P, SINGH S, et al. The thyromimetic sobetirome (GC-1) alters bile acid metabolism in a mouse model of hepatic cholestasis [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(5): 1006-1017
- [50] SINHA R A, BRUINSTROOP E, YEN P M. Actions of thyroid hormones and thyromimetics on the liver [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2024, DOI: 10.1038/s41575-024-00991-4
- [51] SUE L Y, LEUNG A M. Levothyroxine for the treatment of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease [J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2020, 11: 591588
- [52] AHMADI N, AHMADI F, SADIQI M, et al. Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: a comprehensive review of the literature [J]. *Endokrynol Pol*, 2020, 71(5): 466-478
- [53] SHI C, BAO Y, CHEN X, TIAN L. The effectiveness of thyroid hormone replacement therapy on heart failure and low-triiodothyronine syndrome: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Endocr Pract*, 2022, 28(11): 1178-1186
- [54] ABDEL-MONEIM A, GABER A M, GOUDA S, et al. Relationship of thyroid dysfunction with cardiovascular diseases: updated review on heart failure progression [J]. *Hormones(Athens)*, 2020, 19(3): 301-309
- [55] STEMLER M, BAKOS B, SOLYMOSI T, et al. Analysis of factors influencing the dose of levothyroxine treatment in adequately controlled hypothyroid patients of different etiologies [J]. *Heliyon*, 2024, 10(20): e39639
- [56] PENNA G C, BIANCO A C, ETTLESON M D. A cross-sectional analysis of cardiovascular and bone health care utilization during treatment with thyroid hormone [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(3): e1143-e1150
- [57] ETTLESON M D, PAPALEONTIOU M. Evaluating health outcomes in the treatment of hypothyroidism [J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2022, 13: 1026262

[收稿日期] 2024-12-09  
(本文编辑:唐震)