# 优甲乐对甲状腺功能减退症大鼠心肌损伤中 Caspase-3和 Bcl-2表达的影响

王倩[1,2],常湛[1],李娟[1],张挺[3],王瑞英[1*],吴文成[1](1.河北医科大学第二医院内分泌科,石家庄 050000;2.北京积水潭医院内分泌科,北京 100035;3.解放军第二炮兵总医院神经外科,北京 100088)

摘要:目的 观察甲状腺功能减退症大鼠心肌损伤时 Caspase-3和 Bcl-2在心肌细胞中的表达,探讨甲减心肌损伤的发生机制以及与甲状腺功能的关系,及给予左甲状腺素钠(优甲乐,L-$T_4$)进行干预治疗后的影响。方法 用丙基硫氧嘧啶(PTU)连续灌胃制作甲状腺功能减退症大鼠模型。分别动态观察对照组、甲减组和干预组大鼠的心肌病理改变及损伤情况,并同时应用免疫组化技术及末端脱氧核苷酸转移酶介导的缺口末端标记法(TUNEL)检测 Caspase-3和 Bcl-2在心肌细胞中的表达及心肌细胞凋亡情况。结果 甲减大鼠出现心肌细胞凋亡,并且随着病程进展凋亡逐渐加重,并与甲状腺功能密切相关。优甲乐干预后细胞凋亡明显减少。结论 甲减时心肌损伤与心肌细胞凋亡密切相关,即心肌细胞凋亡可引起甲减心肌损伤,给予优甲乐干预后细胞凋亡减少,心肌损伤减轻。

关键词:甲状腺功能减退症;心肌损伤;细胞凋亡;Caspase-3;Bcl-2;缺口末端标记法;左甲状腺素钠

中图分类号:R977.14;R329.2 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2008)06-0482-06

## Effects of Caspase-3 and Bcl-2 in Myocardial Cell in Hypothyroidism Rats and the Influence after Levothyroxine Sodium Intervention

WANG Qian[1,2], CHANG Zhan[1], LI Juan[1], ZHANG Ting[3], WANG Rui-ying[1*], WU Wen-cheng[1] (1. *Department of*

基金项目:河北省科技厅科技攻关项目(项目编号:06276102D-106)

作者简介:王倩,女,硕士,住院医师 Tel:13810358087 E-mail:whiteangelqian@sina.com * 通讯作者:王瑞英,女,硕士,主任医师 Tel:13131185221 E-mail:wry0616@126.com



http://www.chinjmap.com

Endocrinology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2. Department of Endocrinology, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China; 3. Department of Neurosurgery, The Second Artillery General Hospital, Beijing 100088, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To study the expression of the effecter molecule of myocardial cell apoptosis (Caspase-3) and the resisting apoptosis protein (Bcl-2) in hypothyroidism rats revealed the pathology of occurrence and development of the myocardial injury in hypothyroidism, and effects of $LT_4$ intervention. **METHODS** The model of hypothyroidism rats was made by giving them propylthiouracil. The pathology condition of the control group and hypothyroidism group was observed dynamicly. The presence of myocardial apoptosis cell was demonstrated by the method of terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dTUP nick end labeling (TUNEL). And the immunohistochemistry was used to determine the expression of Caspase-3 and Bcl-2 in the myocardial cells. **RESULTS** The myocardial cell apoptosis appeared in hypothyroidism rats. With the development of the disease, the apoptosis was aggravated progressively, which was related with the thyroid function. The myocardial cell apoptosis had reduced after $LT_4$ intervention. **CONCLUSION** The myocardial cell apoptosis was related with the myocardial injury in hypothyroidism rats. It was said that the myocardial cell apoptosis resulted in the myocardial injury. The thyroid hormone participated in regulating apoptosis.

**KEY WORDS:** hypothyroidism; the myocardial injury; apoptosis; Caspase-3; Bcl-2; Termind deoxynudeotidy transferase mediated dTUP nick end labeling; levothyroxine sodium

甲状腺功能减退症(Hypothyroidism,简称甲减)可引起全身多器官损害,其中以心血管系统表现最为突出,由甲减造成的心脏病临床上称甲减性心脏病(甲减心),甲减心主要包括心肌、心包及冠状动脉的损害。近年研究已证实许多心血管疾病与凋亡有关,并发现心肌细胞凋亡与甲状腺功能状态可能密切相关。本试验在甲减发展到一定程度后给予优甲乐进行干预治疗,来探讨应用优甲乐对甲减时心肌细胞凋亡引起的心肌损伤的影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 动物分组及模型建立

健康 SD雄性大鼠 42只,体重 180~200 g,动物合格证编号是 DK0503-0062,由河北医科大学动物中心提供。所有动物购回后适应性喂养 1周,无不良反应,饮食、水正常者,即纳入实验。将 SD大鼠随机分为 AB两组,室温 20~25 ℃,光照与黑暗每日 12 h更替,普通饲料和三蒸水喂养。

A组:正常对照组(18只):给予同甲状腺功能减退组大鼠等剂量的三蒸水灌胃,每日 1次。随机分为 3组,每组 6只,分别于 3,8,12周经心脏取血,宰杀,取心脏。

B组:甲状腺功能减退组(24只):给予丙基硫氧嘧啶(PTU)连续灌胃制备甲减动物模型,将 PTU溶于三蒸水中,按大鼠每天每 100 g体重给予 20 mg PTU,计算相应的剂量(每周称量体重 1次,根据体重改变药物量)。分别于 3,8周各取 6只经心脏取血,宰杀,取心脏。于 8周时起将剩余 12只动物随机分为两组,一组为甲减组 6只($B_1$组):继续给予原量 PTU灌胃;另一组为干预组 6只($B_2$组):给予左甲状腺素钠($L-T_4$),将 $L-T_4$溶于三蒸水中,每只大鼠每天给予 6 μg $L-T_4$灌胃治疗,以上两组同期于第 12周宰杀,取血,取心脏。

### 1.2 试验试剂

细胞凋亡检测试剂盒,兔抗大鼠 Caspase-3、Bcl-2多克隆抗体,SP免疫组化试剂盒,DAB显色剂及山羊血清均购于北京中山生物技术有限公司(Santa Cruz公司产品);血清促甲状腺激素(TSH),游离三碘甲状腺原氨酸($FT_3$),游离甲状腺素($FT_4$)试剂盒由中国原子能研究所提供;心肌酶试剂购自河北博海生物工程开发有限公司。丙基硫氧嘧啶(Propylthiouracil, PTU;上海复星朝晖药厂出品),左甲状腺素钠($L-T_4$,商品名为优甲乐,德国默克公司产品)。

### 1.3 动物标本的提取

处死各组实验大鼠前一天禁食水,以 10%水合氯醛(350 mg·$kg^{-1}$体重)腹腔注射麻醉大鼠,经心脏取血,分别用以检测甲状腺功能 TSH, $FT_3$, $FT_4$和心肌酶,迅速取出心脏,滤纸吸干水分,制备病理样品。

### 1.4 心肌组织 Caspase-3、Bcl-2免疫组化染色

按 SP法免疫组化试剂盒染色步骤进行,PBS代替一抗作为阴性对照。

### 1.5 心肌细胞凋亡检测方法

采用 DNA缺口原位末端标记(Terminal deoxynucleotidyl transferase mediated dTUP nick end labeling, TUNEL)染色检测心肌细胞凋亡。

### 1.6 切片观察及结果判定

Caspase-3阳性表达为细胞核内呈现棕黄色颗粒,凋亡细胞的细胞核呈棕黄(褐)色即为阳性,Bcl-2阳性表达为细胞浆呈棕黄(褐)色,所有标本均在 Motic Med 6.0数码医学图像分析系统内在放大 400倍数下观察,每张玻片随机选取 3个视野测量,Caspase-3和凋亡细胞是以计数视野内平均阳性细胞数来表示,Bcl-2是以阳性细胞染色的积分吸光度值($A$)值来表示抗原表达量。

### 1.7 统计学处理

所有处理数据均采用 $\bar{x}\pm s$表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 $q$检验。变量之间采用直线相关分析方法。$P<0.05$有统计学意义(运用 SPSS 11.5统计软件处理)。

## 2 结果

### 2.1 血清 TSH, $FT_3$, $FT_4$值

与对照组相比,甲减组大鼠从灌胃大约 3周起开始出现饮食水减少,体重减轻,活动减少,对外界环境刺激反应淡漠。部分甲减大鼠出现后颈部毛发脱落,稀疏。随着病程的进展甲减大鼠体重逐渐减轻。血清 $FT_3$, $FT_4$降低及 TSH升高。干预组大鼠体重较甲减组大鼠有所增加,饮食水增加,活动及对外界刺激均好于甲减大鼠。

### 2.2 心肌细胞 Caspase-3表达变化

正常心肌细胞 Caspase-3表达水平低下;而在凋亡心肌细胞中免疫阳性产物位于心肌细胞细胞核,呈棕黄色深染,少数心肌细胞以浓染颗粒偏于核一侧,见图 1。随着甲减病程的进展,其阳性细胞数呈现明显增高趋势,并且甲减组阳性细胞数明显高于同期对照组($P<0.01$),见图 2~4。在 12周时干预组阳性细胞数较同期甲减组显著减低($P<0.01$),见图 5。心肌细胞 Caspase-3表达变化见表 1。

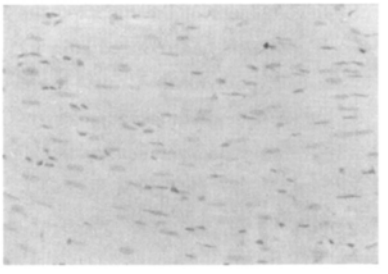

图 1 Caspase-3 在正常对照组(1,3,8 周)的表达

**Fig 1** Caspase-3 expression in normal group(1,3,8 week) (S-P×400)

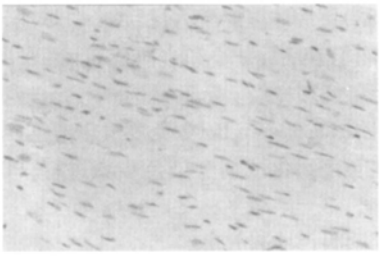

图 2 Caspase-3 在甲减组(第 3 周)的表达

**Fig 2** Caspase-3 expression in Hypothyroidism group at week 3 (S-P×400)

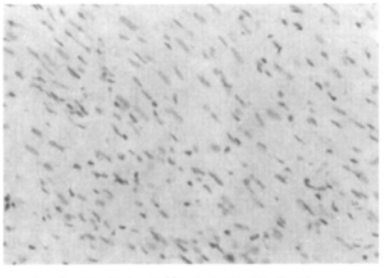

图 3 Caspase-3 在甲减组(第 8 周)的表达

**Fig 3** Caspase-3 expression in Hypothyroidism group at week 8 (S-P×400)

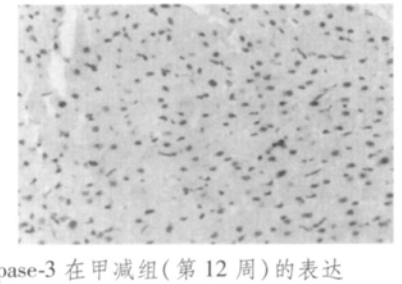

图 4 Caspase-3 在甲减组(第 12 周)的表达

**Fig 4** Caspase-3 expression in Hypothyroidism group at week 12 (S-P×400)

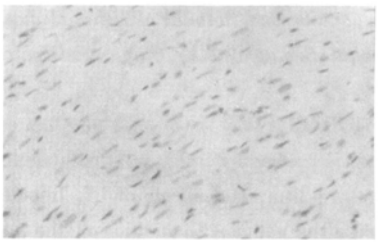

图 5 Caspase-3在干预组(第 12周)的表达

**Fig 5** Caspase-3 expression in the intervention group at week 12(S-P×400)

表 1 Caspase-3在心肌细胞的表达结果(免疫组化法)($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

**Tab 1** Results of Caspase-3 in myocardial cells by immunohisto-chemistry($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

| | 对照组 | 甲减组 | 干预组 |
|---|---|---|---|
| 3周 | 4.6±1.5 | 16.0±2.0[1)] | |
| 8周 | 4.9±1.9 | 34.3±3.5[1)] | |
| 12周 | 5.1±1.8 | 57.1±5.7[1)] | 13.0±2.4[2)] |

注:与对照组比较,[1)] $P<0.05$;与甲减组比较,[2)] $P<0.01$

Note: Compared with control group,[1)] $P<0.05$, compared with hypothyroidism group,[2)] $P<0.01$

### 2.3 心肌细胞 Bcl-2表达变化

正常心肌组织中有 Bcl-2蛋白表达,呈浅棕色,免疫阳性产物以细颗粒状弥散分布于部分心肌细胞胞浆,见图 6;随着甲减病程的进展,Bcl-2表达呈递减趋势,甲减组比同期对照组表达率减低($P<0.05$),见图 7~9。在 12周时干预组染色均较同期甲减组加深,表明 Bcl-2蛋白表达较同期甲减组均显著增加($P<0.01$),见图 10。心肌细胞 Bcl-2表达变化见表 2。

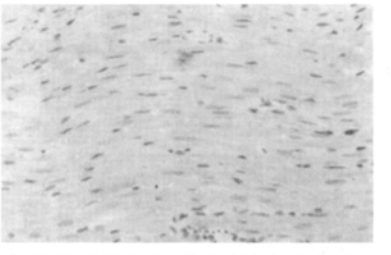

图 6 Bcl-2 在正常对照组(1,3,8 周)中的表达

**Fig 6** Bcl-2 expression in normal group (1,3,8week) (S-P×400)

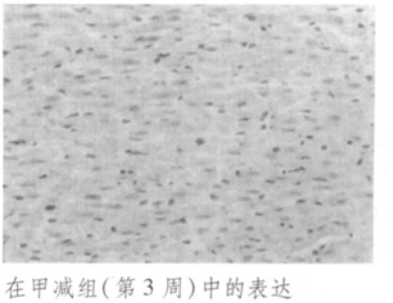

图 7 Bcl-2 在甲减组(第 3 周)中的表达

**Fig 7** Bcl-2 expression in Hypothyroidism group at week 3 (S-P×400)

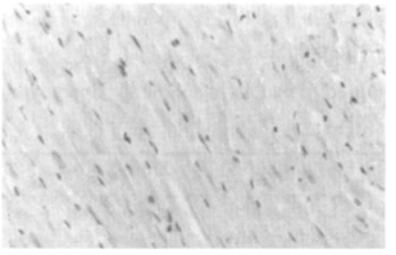

图 8　Bcl-2 在甲减组(第 8 周)中的表达

**Fig 8**　Bcl-2 expression in Hypothyroidism group at week 8 (S-P×400)

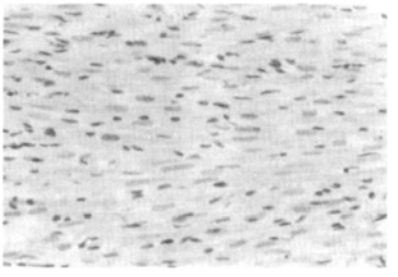

图 9　Bcl-2 在甲减组(第 12 周)中的表达

**Fig 9**　Bcl-2 expression in Hypothyroidism group at week 12 (S-P×400)

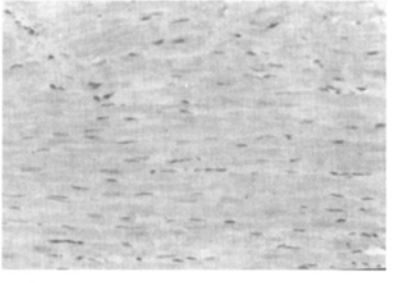

图 10　Bcl-2 在干预组(第 12 周)中的表达

**Fig 10**　Bcl-2 expression in the intervention group at week 12 (S-P×400)

表 2　Bcl-2在心肌细胞的表达结果(免疫组化法)($\bar{x}\pm s$)

**Tab 2**　Results of Bcl-2 in myocardial cells by immunohistochemistry ($\bar{x}\pm s$)

| | 例数 | 对照组 | 甲减组 | 干预组 |
|---|---|---|---|---|
| 3周 | 6 | 0.167 ±0.021 | 0.145 ±0.027[1)] | |
| 8周 | 6 | 0.187 ±0.018 | 0.091 ±0.015[2)] | |
| 12周 | 6 | 0.158 ±0.017 | 0.066 ±0.007[2)] | 0.142 ±0.009[3)] |

注:与对照组比较,[1)] $P<0.05$,[2)] $P<0.01$;与甲减组比较,[3)] $P<0.01$

Note: Compared with control group,[2)] $P<0.05$, compared with hypothyroidism group,[3)] $P<0.01$

## 2.4　心肌细胞凋亡情况(TUNEL)

以细胞核呈棕黄(褐)色为阳性,计算单位面积里阳性细胞的个数,取其平均值为心肌细胞凋亡细胞数,见表 3。甲减组较同期对照组凋亡细胞数显著增加($P<0.01$),随着甲减病程的进展,心肌细胞凋亡细胞数逐渐增高($P<0.01$),见图 11 ~14。在 12周时干预组心肌细胞凋亡细胞数较同期甲减组显著减少($P<0.01$),见图 15。

表 3　凋亡细胞在心肌细胞的表达结果(TUNEL法)($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

**Tab 3**　Results of apoptosis cells in myocardial cells by TUNEL ($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

| | 对照组 | 甲减组 | 干预组 |
|---|---|---|---|
| 3周 | 4.38 ±1.4 | 19.5 ±2.67[1)] | |
| 8周 | 6.35 ±1.90 | 49.75 ±3.10[1)] | |
| 12周 | 6.12 ±1.70 | 71.00 ±2.27[1)] | 19.33 ±3.40[2)] |

注:与对照组比较,[1)] $P<0.05$;与甲减组比较,[2)] $P<0.01$

Note: Compared with control group,[1)] $P<0.05$, compared with hypothyroidism group,[2)] $P<0.01$

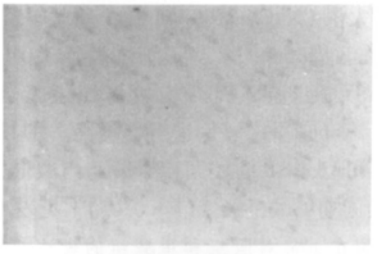

图 11　正常对照组的心肌凋亡细胞

**Fig 11**　Apoptosis cells in normal group (S-P×400)

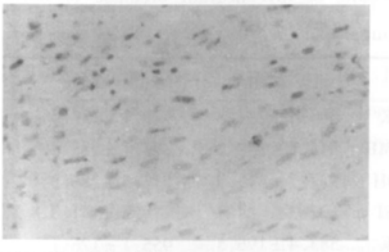

图 12　甲减组(第 3 周)的凋亡心肌细胞

**Fig 12**　Apoptosis cells in Hypothyroidism group at week 3 (S-P×400)

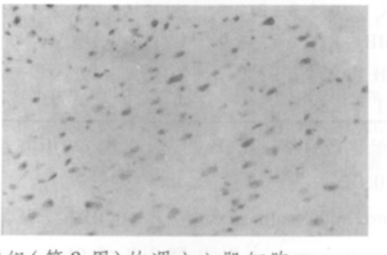

图 13　甲减组(第 8 周)的凋亡心肌细胞

**Fig 13**　Apoptosis cells in Hypothyroidism group at week 8 (S-P×400)

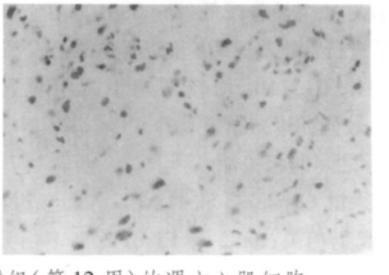

图 14　甲减组(第 12 周)的凋亡心肌细胞

**Fig 14**　Apoptosis cells in Hypothyroidism group at week 12 (S-P×400)

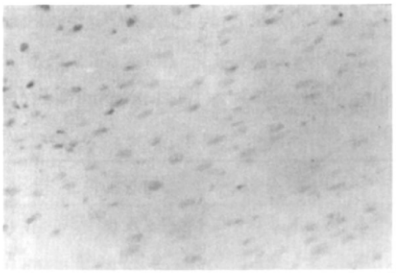

图 15 干预组(第 12周)的凋亡心肌细胞

**Fig 15** Apoptosis cells in the intervention group at week 12(S-P×400)

**2 5** 血清心肌酶情况

甲减组大鼠 CK, CK-MB, AST在 3周时较对照组无明显差异, LDH在 3周时较对照组显著增高($P<0.05$); CK, CK-MB, LDH, AST在 8, 12周时均较对照组显著增高($P<0.05$); 并且随着病程进展呈进行性增高。在 12周时, 干预组大鼠 CK, LDH, AST均较同期甲减组组减低($P<0.01$), CK-MB均较同期甲减组减低($P<0.05$)。见表 4。

**表 4** 心肌酶在正常对照组和甲减组的表达结果. U/L($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

**Tab 4** Results of myocardium creatase of normal, Hypothyroidism groups U/L($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

| | | 对照组 | 甲减组 | 干预组 |
|---|---|---|---|---|
| 3周 | CK | 665.3±231.8 | 775.1±159.6 | |
| | CKMB | 844.7±332.2 | 977.1±283.4 | |
| | LDH | 927.7±413.9 | 1 512.5±286.3[1)] | |
| | AST | 102.3±24.7 | 130.3±41.8 | |
| 8周 | CK | 583.4±196.5 | 955.1±126.1[2)] | |
| | CKMB | 802.7±282.7 | 1 183.1±236.4[1)] | |
| | LDH | 877.6±386.9 | 2 157.7±436.4[2)] | |
| | AST | 89.5±22.3 | 246.6±79.7[2)] | |
| 12周 | CK | 635.8±211.3 | 1 138.9±225.3[2)] | 748.8±80.2[4)] |
| | CKMB | 814.0±345.1 | 1 243.0±185.6[2)] | 900.5±139.6[3)] |
| | LDH | 933.5±350.2 | 2 316.0±392.9[2)] | 940.4±128.9[4)] |
| | AST | 88.9±28.9 | 242.8±53.5[2)] | 124.5±51.5[4)] |

注: 与对照组比较, [1)] $P<0.05$, [2)] $P<0.01$; 与甲减组比较, [3)] $P<0.05$, [4)] $P<0.01$

Note: Compared with control group, [1)] $P<0.05$, [2)] $P<0.01$; compared with hypothyroidism group, [3)] $P<0.05$, [4)] $P<0.01$

甲减组大鼠 TC, TG, LDL在 3, 8, 12周时均较对照组显著增高($P<0.05$), HDL在 3周时较对照组无明显差异, 在 8, 12周时较对照组显著减低($P<0.01$)。TC, TG, LDL随着病程进展呈进行性增高, HDL呈进行性减低。在 12周时, 干预组大鼠 TC, TG, LDL均较同期甲减组显著减低($P<0.01$), HDL较同期甲减组显著升高($P<0.01$)。见表 5。

**2 6** 各指标之间的相关性

甲减组大鼠 Caspase-3和 TUNEL结果与 $FT_3$, $FT_4$呈负相关, 与 TSH成正相关; Bcl-2与 $FT_3$, $FT_4$呈正相关, 与 TSH成负相关; Bcl-2与 Caspase-3之间呈负相关($r=-0.898$, $P<0.05$); Caspase-3和 TUNEL结果成正相关($r=0.855$, $P<0.01$)。

**表 5** 血脂在正常对照组和甲减组的表达结果. mmol·$L^{-1}$($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

**Tab 5** Results of blood fat of normal, Hypothyroidism groups mmol·$L^{-1}$($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

| | | 对照组 | 甲减组 | 干预组 |
|---|---|---|---|---|
| 3周 | TC | 1.18±0.50 | 2.31±0.50[1)] | |
| | TG | 0.13±0.10 | 0.26±0.13[2)] | |
| | HDL | 1.10±0.40 | 0.90±0.18 | |
| | LDL | 0.89±0.23 | 1.23±0.21[2)] | |
| 8周 | TC | 1.09±0.30 | 2.19±0.40[2)] | |
| | TG | 0.13±0.08 | 0.29±0.09[2)] | |
| | HDL | 1.60±0.30 | 0.72±0.18[2)] | |
| | LDL | 0.81±0.20 | 1.15±0.31[1)] | |
| 12周 | TC | 1.23±0.60 | 2.55±0.50[2)] | 1.54±0.50[3)] |
| | TG | 0.10±0.03 | 0.39±0.06[2)] | 0.15±0.06[3)] |
| | HDL | 1.20±0.40 | 0.64±0.11[2)] | 1.02±0.21[3)] |
| | LDL | 0.90±0.25 | 1.34±0.14[2)] | 0.95±0.14[3)] |

注: 与对照组比较, [1)] $P<0.05$, [2)] $P<0.01$; 与甲减组比较, [3)] $P<0.01$

Note: Compared with control group, [1)] $P<0.05$, [2)] $P<0.01$; compared with hypothyroidism group, [3)] $P<0.01$

## 3 讨论

心肌细胞功能有赖于在复杂的调控下达到内环境稳定, 细胞凋亡(apoptosis), 亦即细胞程序性死亡(programmed cell death)在维持细胞间这种平衡状态起了重要的作用。细胞凋亡受物理性、化学性、生物性、营养性、病毒感染、代谢性及遗传性的影响[1-3]。一些致病因素可使凋亡基因失控, 使细胞凋亡增强或减弱而引起疾病。

本试验通过对心肌酶的监测提示甲减大鼠从 3周出现甲状腺功能减退时即开始出现心肌损伤, 同时合并有血脂代谢的异常。甲减常合并有高脂血症, 高脂血症患者中有 10%~15%与甲状腺功能密切相关, 本研究与国内外许多报道一致, 甲减已成为影响血脂代谢的主要原因之一。有实验证明, 甲状腺激素可以促进 TC合成和降解, 但其促进 TC降解的作用比促进增加合成的作用更强[4]。体外研究发现[5], 甲状腺激素可减少 TG合成, 使 TG的清除率增高, 甲减患者体内甲状腺激素含量减少, TG合成相对增多, 脂蛋白酯酶(LPL)活性下降, 从而可使 TG部分分解率下降为正常人的一半, 导致甲减患者血中 TG的升高[6-7]。

甲减时心肌损伤与心肌细胞凋亡有密切关系。导致心肌细胞凋亡的细胞因子可通过细胞内信号转导引起心肌细胞凋亡因子表达, 同时还有各种抗凋亡因子表达, 形成一种比较复杂的互相制约的网络。本试验从促凋亡与抑凋亡基因的表达着手, 分析甲减时心肌损伤的可能机制。本试验不仅证实甲减大鼠心肌细胞的凋亡增加, 而且在甲减大鼠心肌细胞中作为凋亡效应分子的 Caspase-3的表达上调, 而抗凋亡的 Bcl-2蛋白表达下调, 诱导细胞凋亡产生。利用末端转移酶介导的缺口末端标记法检测心肌细胞凋亡, 其凋亡程度与血清 $T_3$、$T_4$呈负相关, 与 TSH呈正相关。并且, 随着甲减的逐步发展, Caspase-3的表达逐渐增高, 与血清 $T_3$、$T_4$呈负相关, 与 TSH呈正相关, 并且与细胞凋亡呈正相关($r=0.855$, $P<0.01$), 表明 Caspase-3表达的增高与细胞凋亡密

切相关。Bcl-2是抑凋亡基因,由于甲减导致许多具有酶活性的蛋白质功能丧失,并且影响核基因的转录,从而影响信号转导途径,释放出大量促凋亡物质,如细胞色素 C等,使 Bcl-2的抑凋亡作用难以发挥。本试验中 Bcl-2与 Caspase-3表达呈负相关($r=-0.898$, $P<0.05$),这种蛋白表达呈现反向平衡,提示在细胞凋亡过程中促凋亡基因 Caspase-3与抗凋亡基因 Bcl-2关系密切,共同调节细胞的凋亡,影响心肌结构。Bcl-2的高表达往往被看作是对各种凋亡刺激的保护,因此 Bcl-2低表达或缺失的细胞死亡率明显增加。由此可看出在甲减发展过程中,随着甲减的逐渐发展,促凋亡基因 Caspase-3表达不断增加,使抗凋亡基因 Bcl-2表达不断减低,抑制其抗凋亡作用,从而使心肌细胞凋亡进行性加重,进而使甲减心肌损伤逐渐加重。

目前考虑甲减引起细胞凋亡的原因有:①甲减时低代谢率引起的能量供应减少远远大于心肌能量消耗减少的部分,相对心肌细胞仍然是能量供应障碍,引起营养性心肌细胞凋亡。②心肌组织间黏蛋白、黏多糖沉积,心肌间质水肿引起心肌细胞凋亡。③细胞内钙超载。$T_3$能够直接激活 $Ca^{2+}$泵和肌浆网(SR)调节心肌细胞的钙离子代谢。甲减时由于 $T_3$降低,上述离子泵活性减低,造成细胞内 $Ca^{2+}$增高,蛋白水解酶释放和自由基产生增加,导致心肌细胞变性、坏死。近年来认为细胞内 $Ca^{2+}$积聚是组织细胞不可逆损伤过程中的重要环节[8-9]。

本试验从 8周起给予优甲乐干预治疗,外源性补充甲状腺激素(最长 4周)对甲减进行干预。甲减大鼠自 3周起甲状腺功能即开始出现减低(相对于对照组,$P<0.01$),但在 3周时仅有 LDH较同期对照组减低($P<0.05$),自 8周起 CK, CK-MB, LDH, AST均较同期对照组减低($P<0.05$),说明心肌损伤较甲功减低相对较晚,即当甲功减低到一定程度才开始出现心肌损伤。当给予优甲乐干预后,随着甲状腺功能的逐步改善心肌细胞凋亡逐渐减轻,心肌酶及血脂也逐渐减低,心肌损伤逐渐减轻,表明甲减时心肌细胞凋亡和甲状腺功能状态密切相关,当甲状腺功能减低到一定程度时心肌细胞出现凋亡,随着甲状腺功能的改善心肌损伤也逐渐得到改善。由此可看出甲减时应用优甲乐纠正甲状腺功能可使心肌酶、血脂降低,心肌细胞凋亡减轻,从而延缓心肌损伤的进展,保护心脏。

## REFERENCES


[1] ROSSÉ T, OLIVER R, MONNEY L. Bcl-2 prolongs cell survival after Bax induced release of cytochrome c[J]. Nature, 1998, 391(6666): 496-499.

[2] GUO Z G, WU P S, HOU Y Q, *et al*. Levels of thyroid Hormone and its clinical significance in patients with coronary artery disease[J]. J Clin Cardiol(临床心血管病杂志), 1999, 15(11): 502-503.

[3] FEUERATEIN G Z. Apoptosis in cardiac diseases—new opportunities for novel therapeutics for heart diseases[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 1999, 13(4): 289-294.

[4] STAELS B, VAN TOL A, CHAN L, *et al*. Alterations in thyroid status modulate apolipoprotein, hepatic triglyceride lipase, and low density lipoprotein receptor in rats[J]. Endocrinology, 1990, 127(3): 1144-1152.

[5] HANNA A N, TITTERINGTON L C, LANTRY L E, *et al*. Thyronines and probucol inhibition of human capillary endothelial cell-induced low density lipoprotein oxidation[J]. Biochem Pharmacol, 1995, 50(10): 1627-1633.

[6] DIEKMAN T, DEMACKER P N, KASTELEIN J J, *et al*. Increased oxidizability of low-density lipoproteins in hypothyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(5): 1752-1755.

[7] GLUECK C J, STREICHER P. Cardiovascular and medical ramifications of treatment of subclinical hypothyroidism[J]. Curr Atheroscler Rep, 2003, 5(1): 73-77.

[8] LI H, KOLLURI S K, GU J, *et al*. Cytochrome c release and apoptosis induced by mitochondrial targeting of nuclear orphan receptor TR3[J]. Science, 2000, 289(5482): 1159-1164.

[9] HÉNNAFF M, ANTOINE S, MERCADIER J J, *et al*. The Voltage-independent B-type $Ca^{2+}$ channel modulates apoptosis of cardiac myocytes[J]. FASEB J, 2002, 16(1): 99-101.


收稿日期:2007-05-10

http://www.clinjmap.com