

低 T3 综合征对急性心肌梗死患者预后的影响

何东旭, 田春阳, 宋佳, 温宗玉, 武佳科, 于彤彤, 焦云娣, 孙志军, 孙兆青

(中国医科大学附属盛京医院心内科, 辽宁省沈阳市 110004)

[关键词] 低 T3 综合征; 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 预后

[摘要] **目的** 了解低 T3 综合征对行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的急性心肌梗死患者预后的影响。**方法** 收集 2010 年 1 月 1 日到 2014 年 10 月 31 日期间在盛京医院心内科确诊为急性心肌梗死的患者, 入选行 PCI 的患者 1604 例, 依据是否合并低 T3 综合征分为两组: 低 T3 综合征组($n=107$)和甲状腺功能正常组($n=1497$), 收集患者的临床基本资料、冠状动脉造影及介入治疗结果、术后用药情况, 记录终点事件, 回顾性分析两组患者临床特点及预后差异。**结果** 在随访期间, 两组患者全因死亡率、心源性死亡率差异有统计学意义($P<0.05$)。COX 分析显示, 低 T3 综合征与全因死亡($HR=2.137$, 95%CI 为 1.039~4.393, $P=0.039$)和心源性死亡($HR=2.796$, 95%CI 为 1.379~5.669, $P=0.004$)独立相关。**结论** 合并低 T3 综合征行 PCI 的急性心肌梗死患者具有更差的预后。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Effect of low T3 syndrome on the prognoses of patients with acute myocardial infarction

HE Dongxu, TIAN Chunyang, SONG Jia, WEN Zongyu, WU Jiake, YU Tongtong, JIAO Yundi, SUN Zhijun, SUN Zhaoqing

(Department of Cardiology, Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

[KEY WORDS] low T3 syndrome; acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention; prognosis

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of low T3 syndrome on the prognosis of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** From January 1, 2010 to October 31, 2014, 1604 patients with acute myocardial infarction diagnosed in the Department of Cardiology of Shengjing Hospital were enrolled in this study. They were divided into two groups according to whether they were complicated with low T3 syndrome: low T3 syndrome group ($n=107$) and normal thyroid function group ($n=1497$). Their general data, coronary angiographic data, PCI data, postoperative medication, and end-point events were recorded. The clinical characteristics and prognosis of the two groups were analyzed retrospectively. **Results** During the follow-up period, there were significant differences in all-cause mortality and cardiac mortality between the two groups ($P<0.05$). COX analysis showed that low T3 syndrome was independently associated with all-cause mortality ($HR=2.137$, 95%CI was 1.039~4.393, $P=0.039$) and cardiac death ($HR=2.796$, 95%CI was 1.379~5.669, $P=0.004$). **Conclusion** Patients with acute myocardial infarction combined with low T3 syndrome undergoing PCI had worse prognosis.

心血管疾病已经成为我国第一死亡原因, 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是临床急重症^[1-2]。目前 PCI 广泛应用于心肌梗死患者, PCI 可以改善心肌梗死患者的生活质量, 提高患者存活率。甲状腺激素包括三碘甲状腺原氨酸 (T3) 和甲状腺素 (T4), 是维持机体功能活动的基础性激

素, 具有促进生长发育、调节新陈代谢等作用, 与心血管系统关系密切^[3]。低 T3 综合征又称非甲状腺病态综合征 (non-thyroid sick syndrome, NTIS), 指非甲状腺疾病患者中, 血清 FT3 水平降低, FT4 及促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 水平正常或降低, 临床发现 NITS 可见于多种疾病 (如脑外

[收稿日期] 2018-01-30

[修回日期] 2018-04-10

[基金项目] 辽宁省科技厅社会发展攻关计划项目 (2011225020)

[作者简介] 何东旭, 硕士研究生, 研究方向为冠心病, E-mail 为 1570057021@qq.com。通信作者孙兆青, 博士, 主任医师, 研究方向为冠心病、高血压, E-mail 为 sunzhaoqing@vip.163.com。

伤、严重感染、烧伤、心力衰竭、终末期肾病)并影响其预后,NITS 对于评估患者病情严重程度和预测预后具有重要价值^[4-6]。当前关于 NTIS 合并急性心肌梗死的报道较少,因此,本研究对近几年来我院收治的低 T3 水平的急性心肌梗死患者与同一时期正常 T3 水平的急性心肌梗死患者进行对比分析,了解低 T3 综合征是否影响急性心肌梗死患者的病情及预后,以期急性心肌梗死合并低 T3 综合症患者的临床防治提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集 2010 年 1 月 1 日到 2014 年 10 月 31 日期间在盛京医院心内科确诊为急性心肌梗死的患者,纳入行 PCI 的患者 1604 例作为研究对象。依据是否合并低 T3 综合征分为两组:低 T3 综合征组($n=107$)和甲状腺功能正常组($n=1497$)。纳入标准:①确诊急性心肌梗死且行冠状动脉介入治疗;②住院期间各观察指标及病史资料记录完整并成功随访。排除标准:①既往或入院时诊断为甲状腺功能减退、亚临床甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、亚临床甲状腺功能亢进;②既往或住院期间使用胺碘酮或类固醇类等影响甲状腺功能测定的药物;③合并恶性肿瘤且预期寿命少于 1 年;④感染、恶病质、严重的全身性疾病或系统性疾病。本研究经中国医科大学附属盛京医院伦理委员会批准,并获得患者及家属的知情同意,符合医学伦理学标准。

1.2 方法

本研究方法为回顾性研究,记录患者的一般临床资料及实验室检验结果、冠状动脉造影及介入指标、术后用药情况、主要不良心血管事件发生情况。入院后 24 h 内测定各项生化指标,甲状腺功能检测为入院后在室温下抽取静脉血,迅速离心,在盛京医院中心实验室采用雅培 i2000 全自动化学发光仪及原装配套试剂测定。主要不良心血管事件包括非致死性心肌梗死、非计划再次血运重建、全因死亡及心源性死亡。2015 年 10 月起对出院患者通过电话访问、门诊或住院随访,记录的死亡是指患者在随访期间死亡,包括全因死亡、心源性死亡,记录有无终点事件发生及发生时间,终点为主要不良心血管事件(其中包括非致死性心肌梗死、非计划再次血运重建、全因死亡及心源性死亡),并对两组患者进行对比分析。

1.3 诊断标准

低 T3 综合征诊断标准:FT3 低于正常,FT4、TSH 正常或降低,或 FT4 降低,FT3、TSH 正常。FT3 正常参考值范围为 3.10~6.80 pmol/L,FT4 为 12.00~22.00 pmol/L,TSH 为 0.27~4.20 mIU/L。急性心肌梗死诊断标准:典型胸痛症状、有特征性的心肌酶升高和心电图表现。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计软件对相关数据进行统计学分析。正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两样本均数比较采用 t 检验;非正态分布变量以中位数表示,采用秩和检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,以 Log-Rank 检验比较两组生存率,以 $P<0.05$ (双侧)为差异有统计学意义。生存分析采用多因素 COX 回归分析,将单因素 COX 回归中对预后具有显著影响的因素纳入多因素 COX 回归分析,计算 HR 及 95%CI。

2 结果

2.1 一般特征比较

与甲状腺功能正常组比较,低 T3 综合征组年龄更大,女性比例更高,糖尿病史及前壁心肌梗死比例更高,血肌酐、脑钠肽、HDLC 值更高,入院心率更快,Killip 分级更高,吸烟史更少,射血分数、收缩压更低($P<0.05$);而 TC、LDLC、TSH、高血压、陈旧性心肌梗死、既往 PCI 等比较差异无统计学意义($P>0.05$;表 1)。

2.2 冠状动脉造影及介入指标比较

与甲状腺功能正常组比较,低 T3 综合征组左主干病变、主动脉球囊反搏比例更高,术后血流 TIMI3 级比例更低($P<0.05$;表 2)。

2.3 术后用药比较

与甲状腺功能正常组比较,低 T3 综合征组术后用药为阿司匹林、氯吡格雷、他汀类、ACEI、 β 受体阻滞剂,用药比例更低($P<0.05$;表 3)。

2.4 术后随访比较

随访期间,甲状腺功能正常组主要不良心血管事件为 234 例,低 T3 综合征组主要不良心血管事件为 26 例,低 T3 综合征组全因死亡率、心源性死亡率发生率更高($P<0.05$;表 4)。

2.5 生存分析

Kaplan-Meier 方法(Log-Rank 检验)分析显示,两组患者在累积生存率方面差异有统计学意义($P<0.05$;图 1)。

表 1. 两组患者一般特征比较

Table 1. Comparison of the general characteristics in the two groups of patients

项目	低 T3 综合征组 (n=107)	甲状腺功能 正常组 (n=1497)	χ ² 值/ t 值/ Z 值	P 值
年龄(岁)	65.0±12.4	61.6±12.1	2.826	0.005
女性[例(%)]	40(37.38)	411(27.45)	4.870	0.027
高血压[例(%)]	61(57.00)	819(54.70)	0.213	0.644
吸烟史[例(%)]	45(42.05)	826(55.17)	6.928	0.008
糖尿病史[例(%)]	51(47.66)	527(35.20)	6.726	0.010
TC(mmol/L)	4.4(3.6,5.0)	4.5(3.8,5.2)	-1.109	0.268
LDLC(mmol/L)	2.8(2.2,3.4)	2.9(2.2,3.5)	-0.883	0.377
HLDC(mmol/L)	1.0(0.9,1.3)	1.0(0.8,1.1)	-2.332	0.020
TG(mmol/L)	1.2(0.8,1.8)	1.5(1.0,2.2)	-2.313	0.021
肌酐(μmol/L)	85.3 (69.9,115.0)	74.8 (62.4,89.0)	2.405	0.016
BNP(ng/L)	428.6 (186.2,794.7)	199.0 (86.2,472.5)	5.632	<0.001
TSH(nmol/L)	1.2(0.7,2.3)	1.3(0.8,2.1)	-0.324	0.746
FT3(nmol/L)	2.3±0.3	3.9±0.6	-26.4	<0.001
FT4(nmol/L)	13.6±2.1	14.2±2.1	-2.911	0.004
入院心率(次/分)	80(70,90)	76(66,86)	-2.887	0.004
收缩压(mmHg)	124.7±22.8	132.8±23.1	-3.497	<0.001
陈旧性心肌梗死 [例(%)]	8(7.47)	80(5.34)	0.876	0.349
前壁心肌梗死 [例(%)]	37(34.58)	378(25.25)	4.532	0.033
既往 PCI[例(%)]	9(8.41)	85(5.68)	1.352	0.245
入院射血分数(%)	52.8±10.3	56.3±9.8	-3.545	<0.001
Killip 分级[例(%)]				
I-II	93(86.92)	1436(95.93)	18.185	<0.001
III-IV	14(13.08)	61(4.07)		

表 2. 两组患者冠状动脉造影及介入指标比较

Table 2. Comparison of coronary angiography and interventional indicators in the two groups of patients

冠状动脉 介入指标	低 T3 综合征组 (n=107)	甲状腺功能 正常组 (n=1497)	χ ² 值/ t 值/ Z 值	P 值
左主干病变[例(%)]	16(14.95)	137(9.15)	3.895	0.048
三支血管病变[例(%)]	27(25.23)	479(31.99)	2.116	0.146
IABP 置入术[例(%)]	16(14.95)	90(6.01)	12.936	<0.001
术前血流 TIMI 2/3 级 [例(%)]	11(10.28)	120(8.01)	0.683	0.409
术后血流 TIMI 3 级 [例(%)]	103(96.26)	1493(99.73)	24.245	<0.001
支架长度(mm)	39(25,76)	43(25,72)	-0.562	0.574
置入支架(个)	2(1,3)	2(1,3)	-0.93	0.352

表 3. 两组患者术后用药比较[例(%)]

Table 3. Comparison of drug administration in the two groups of patients[Case(%)]

术后用药	低 T3 综合征组 (n=107)	甲状腺功能 正常组 (n=1497)	χ ² 值	P 值
阿司匹林	99(92.52)	1445(96.53)	4.444	0.035
氯吡格雷	97(90.65)	1436(95.93)	6.558	0.01
替格瑞洛	2(1.87)	20(1.34)	0.21	0.647
他汀类	95(88.78)	1428(95.39)	9.088	0.003
β 受体阻滞剂	47(43.93)	836(55.85)	5.734	0.017
ACEI	50(46.73)	905(60.45)	7.809	0.005

表 4. 两组患者术后随访比较[例(%)]

Table 4. Comparison of postoperative follow-up results in the two groups of patients[Case(%)]

术后转归	低 T3 综合征组 (n=107)	甲状腺功能 正常组 (n=1497)	χ ² 值	P 值
全因死亡	10(9.35)	44(2.94)	12.599	<0.001
心源性死亡	10(9.35)	39(2.61)	15.321	<0.001
非致死性心肌梗死	1(0.93)	42(2.81)	1.34	0.247
非计划再次血运重建	5(4.67)	109(7.28)	1.029	0.31

2.6 影响患者预后的多因素 COX 分析

在校正表 1 至表 3 所有有差异因素(年龄、性别、吸烟、糖尿病、入院心率、肌酐、脑钠肽、射血分数、收缩压、TG 等)后,多因素 COX 回归分析显示,FT3 水平与全因死亡、心源性死亡独立相关(表 5)。

表 5. COX 回归对长期预后风险分析

Table 5. Long term prognostic risk analysis by COX regression

项目	单因素 COX			多因素 COX		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
全因死亡	3.319	1.67~6.595	0.001	2.137	1.039~4.393	0.039
心源性死亡	3.743	1.869~7.499	<0.001	2.796	1.379~5.669	0.004
非致死性 心肌梗死	0.33	0.045~2.399	0.273	-	-	
非计划再次 血运重建	0.586	0.239~1.437	0.243	-	-	

3 讨论

关于急性心肌梗死患者中 NTIS 发生率,各研究结果不尽相同,Lazzeri 等^[7]的一项 641 例 ST 段抬高型心肌梗死患者的研究中 NTIS 的发生率为 18.6%,Wang 等^[8]研究显示急性心肌梗死患者中 NTIS 的发生率为 18.9%,急性冠状动脉综合症患者

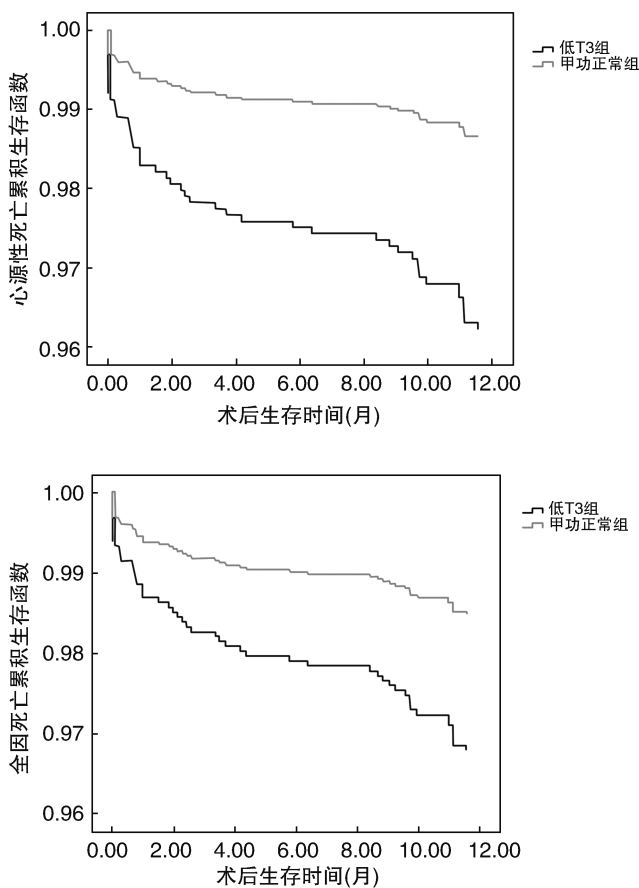


图 1. 两组患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 1. Kaplan-Meier survival curves of the two groups of patients

中 NTIS 的发生率为 17.1%, Abdulaziz 等^[9] 的一项 400 例急性冠状动脉综合征患者的研究中 NTIS 的发生率为 10.2%, 本研究中 NTIS 在急性心肌梗死患者中占 6.28%。本研究中低 T3 综合征组年龄偏大, 与高倩等^[10] 研究结果相似, 考虑与老年人基础疾病较多, 身体机能较差有关。本研究中, 低 T3 综合征组女性比例高于甲状腺功能正常组, 但多因素分析显示与性别无统计学意义。糖尿病史、吸烟史等是急性心肌梗死患者远期死亡危险因素, 本研究中低 T3 综合征组急性前壁心肌梗死比例更高, 考虑前壁心肌梗死更容易导致心源性猝死、再梗死、心力衰竭、恶性心律失常等有关^[11]; 本研究中低 T3 综合征组血肌酐更高, 考虑肾功能与冠心病严重程度等有关^[12]。本研究中, 低 T3 综合征组左主干病变比例更高, 主要原因可能是发生以左主干病变为基础的急性心肌梗死病情危重, 通过上述应激机制引起低 T3 可导致血液凝固性增高, 血小板功能异常, 内皮功能紊乱, 形成恶性循环, 导致心血管事件的发生^[13]。但这些因素在 COX 多因素分析中无统计学

意义。在冠状动脉粥样硬化、心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病中, 大多存在甲状腺激素水平改变^[14], 其在心血管系统中发挥了重要的调节作用。心脏有广泛的甲状腺作用靶点, 甲状腺激素通过调节心肌细胞内钙离子浓度对心脏的收缩和舒张功能起重要作用; 甲状腺激素通过调节心肌收缩蛋白, 从而提高了心脏的收缩频率; 通过调控血管平滑肌内电压门控钾通道, 产生血管扩张效应, 进而影响血流动力学。甲状腺激素在心肌重塑、血管内皮功能、缺血再灌注损伤及缺血预适应等方面对心血管系统起保护作用, 其相关保护作用是通过蛋白激酶 C (PKC) 途径^[15]、热休克蛋白 (HSP) 途径^[16] 等多种信号传导通路实现的。在应激、败血症、手术、心肌梗死或创伤的 NTIS 急性期, 在发病后数小时内已经可以观察到循环中 FT3 水平下降, 同时伴有一个短暂的 FT4 和 TSH 上升。目前的研究显示, 在动物模型和患者中, 心肌梗死后 FT3 水平显著下降, 是由于 T4 转化为 T3 减少、3 型脱碘酶 (D3) 的上调而导致 T4 转化成非活性的反 T3 增加, 同时伴有炎症因子 IL-6 和 CRP 的改变。在既往研究中, 有学者认为心肌梗死患者 FT3 降低是应激情况下有益心脏调节的, 这种功能下调可降低心肌代谢、减少心肌氧耗并减少心肌梗死面积^[17]。但目前部分临床研究发现, 急性心肌梗死患者继发性的甲状腺功能减退可能影响患者预后, 认为 NTIS 可能增加患者死亡风险。NTIS 因降低心室收缩和舒张功能, 并使缺血再灌注损伤后心脏的冠状动脉阻力增加, 减少冠状动脉血供, 加重心肌损害程度; 以及引起多种内分泌激素水平发生改变, 心肌重塑进行性加重, 导致心功能恶化, 强烈提示患者预后不良^[18-21]。

目前在临床中, 甲状腺功能减低状态是需要临床干预的, 在普通甲状腺功能减低的患者中应用左旋甲状腺激素治疗是安全有效的, 临床中不少研究者对心衰合并甲状腺功能减低的患者补充甲状腺激素进行治疗, 取得一定临床疗效^[22-23]; 但对于合并低 T3 综合征的急性心肌梗死患者, 治疗策略还不明确, 实验研究发现心肌梗死小鼠长期的低剂量补充甲状腺素可显著减少心肌纤维化, 改善心功能^[24-26]。临床中未强调对合并低 T3 综合征的急性心肌梗死患者纠正低 T3 状态, 主要顾虑甲状腺激素过量可能导致心脏耗氧增加, 心脏负荷加重。尚缺乏相关临床研究, 因此临床上目前并未对该类患者补充甲状腺激素治疗。

本研究显示, 低 T3 综合征是急性心肌梗死患者死亡的独立预测因素, 临床测定血清 FT3 相对廉

价、重复性高、快捷易行、干扰因素少、且准确性高,作为急性心肌梗死患者预后指标是可行的;从动物试验结果来看,小剂量甲状腺激素替代治疗可改善心肌梗死小鼠心功能,本研究尚未进行临床干预性研究,考虑未来小剂量甲状腺激素替代治疗改善合并 NTIS 的心肌梗死患者心功能、改善患者预后是可行的,也是本研究未来的方向。

本研究的不足之处是单中心临床研究,样本量不大,且该研究随访时间短,上述因素造成的偏倚可通过扩大样本量进一步研究。

在急性心肌梗死患者中,低 T3 综合征与死亡率明显负相关,低 T3 综合征是全因死亡和心源性死亡的独立危险因素。急性心肌梗死患者可通过监测甲状腺功能,及时识别高危患者,充分认识,优化诊疗策略。小剂量甲状腺激素补充治疗能否改善心功能,减少不良事件发生率,尚需在以后的研究中明确。

[参考文献]

- [1] Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(1): 1-25.
- [2] Weiwei C, Runlin G, Lisheng L, et al. Outline of thereport on cardiovascular diseaassess in China, 2014 [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2016, 18(Suppl F): F2-F11.
- [3] Tohidi M, Derakhshan A, Akbarpour S, et al. Thyroid dysfunction steata and incident cardiovascular events; The Tehran Thyroid Study [J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(1): e1.
- [4] De Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the nonthyroidal illness syndrome[J]. *J Endocrinol*, 2015, 225(3): R67-81.
- [5] Bunevicius A, Smith T, Laws ER. Low tri-iodothyronine syndrome in neurosurgical patients: A systematic review of literature [J]. *World Neurosurg*, 2016, 95: 197-207.
- [6] Flier E, Bianco AC, Langouche L, et al. Thyroid function in critically ill patients[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(10): 816-825.
- [7] Lazzeri C, Sori A, Picariello C, et al. Nonthyroidal illness syndrome in ST-elevation myocardial infarction treated with mechanical revascularization[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 158(1): 103-104.
- [8] Wang B, Liu S, Li L, et al. Non-thyroidal illness syndrome in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 226: 1-10.
- [9] Abdulaziz Qari F. Thyroid hormone profile in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int Red Crescent Med J*, 2015, 17(7): e26919.
- [10] 高倩,任颖,魏盟,等.非甲状腺病态综合征和急性心肌梗死的临床研究[J].*中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(11): 925-930.
- [11] 钟雷,丛涛,苏德淳,等.合并低 T3 综合征对急性前壁心肌梗死患者远期预后的影响[J].*大连医科大学学报*, 2014, 36(3): 246-249.
- [12] 熊晓清,徐刚,张扬,等.甲状腺功能正常的 2 型糖尿病患者甲状腺激素水平与冠心病严重程度和心脏功能的关系[J].*中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(9): 928-932.
- [13] Satar S, Seydaoglu G, Avcı A, et al. Prognostic value of thyroid hormone levels in acute myocardial infarction: just an epiphenomenon[J]. *Am Heart Hosp J*, 2005, 3(4): 227-233.
- [14] Bano A, Chaker L, Mattace-Raso FU, et al. Thyroid function and the risk of atherosclerotic cardiovascular morbidity and mortality: The Rotterdam Study[J]. *Circ Res*, 2017, 121(12): 1392-1400.
- [15] Inagaki K, Churchill E, Mochly-Rosen D. Epsilon protein kinase C as a potential therapeutic targey for the ischemic heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 70(2): 2222-2230.
- [16] Vogt S, Portig I, Irqsusi M, et al. Heat shock protein expression and change of cytochrome c oxidase activity: presence of two phylogenetic old systems to protect tissues in ischemia and reperfusion[J]. *J Bioenerg Biomenbr*, 2011, 43(4): 425-435.
- [17] Friberg L, Werner S, Eggertsen G, et al. Rapid down-regulation of thyroid hormones in acute myocardial infarction: Is it cardioprotective in patients with angina [J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(12): 1388-1394.
- [18] Iervasi G, Molinaro S, Landi P, et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(14): 1526-1532.
- [19] Ozcan KS, Osmonov D, Toprak E, et al. Sick euthyroid syndrome is associated with poor prognosis in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention[J]. *Cardiol J*, 2014, 21(3): 238-244.
- [20] Lervasi G, Nicolini G. Thyroid hormone and cardiovascular system: from basic concepts to clinical application[J]. *Intern Emerg Med*, 2013, 8(Suppl 1): S71-74.
- [21] Chen YY, Shu XR, Su ZZ, et al. A low-normal free triiodothyronine level is associated with adverse prognosis in euthyroid patients with heart failure receiving cardiac resynchronization therapy [J]. *Int Heart J*, 2017, 58(6): 908-914.
- [22] Gendes AM. Restoration of thyroid hormone balance: a game changers in the treatment of heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(1): H1-10.
- [23] Nicolini G, Forini F, Kusmic C, et al. Early and short-term triiodothyronine supplementation prevents adverse post-ischemic cardiac remodeling; role of transforming growth factor- β 1 and anti-fibrotic miRNA signaling [J]. *Mol Med*, 2015, doi: 10.2119/molmed.2015.00140.
- [24] Forini F, Lionetti V, Ardehali H, et al. Early long-term L-T3 replacement rescues mitochondria and prevents ischemic cardiac remodeling in rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(3): 514-524.
- [25] de Castro AL, Fernandes RO, Ortiz VD, et al. Thyroid hormones improve cardiac function and decrease expression of pro-apoptotic proteins in the heart of rats 14 days after infarction[J]. *Apoptosis*, 2016, 21(2): 184-194.
- [26] Chen YF, Weltman NY, Li X, et al. Improvement of left ventricular remodeling after myocardial infarction with eight weeks L-thyroxine treatment in rats[J]. *J Transl Med*, 2013, 11: 40.