

学校编码：10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号：24520141153589

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕士学位论文

心磷脂对甲亢性心脏病 HDAC6 和 HDAC9  
的表达的影响

The effect of cardiolipin on the expression of HDAC6 and  
HDAC9 under hyperthyroid heart disease

蒋海龙

指导教师姓名：叶本兰 教授

专 业 名 药理学

论文提交日期：2017 年 4 月

论文答辩日期：2017 年 5 月

学位授予日期：2017 年 5 月

答辩委员会主席：\_\_\_\_\_

评阅人：\_\_\_\_\_

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（ ）课题（组）的研究成果，获得（ ）课题（组）经费或实验室的资助，在（ ）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。）

声明人（签名）：

年 月 日

# 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

# 目录

摘要.....	VIII
Abstract.....	X
第一章 前言.....	1
1.1 甲亢.....	1
1.1.1 甲状腺激素对心脏的直接作用.....	3
1.1.2 甲状腺激素对心脏基因表达的影响.....	3
1.1.3 自主神经功能紊乱.....	4
1.1.4 甲亢和心房颤动.....	4
1.1.5 甲亢与心力衰竭.....	5
1.2 心磷脂.....	6
1.2.1 心磷脂的分子结构.....	6
1.2.2 心磷脂的合成.....	7
1.3 组蛋白去乙酰化酶.....	9
1.3.1 组蛋白乙酰化酶的分类.....	10
1.3.2 组蛋白的去乙酰化与基因调控.....	11
1.3.3 HDAC6 的主要功能.....	12
1.3.3.1 HDAC6 的结构.....	12
1.3.3.2 HDAC6 的生理功能.....	13
1.3.3.3 HDAC6 与疾病之间的关系.....	14
1.3.4 HDAC9 的主要功能.....	14
1.3.4.1 HDAC9 的结构.....	14
1.3.4.2 HDAC9 的生理功能.....	15
1.3.4.3 HDAC9 与疾病的关系.....	15
第二章 实验材料与方法.....	17
2.1 实验材料与设备.....	17
2.1.1 实验细胞及动物.....	17
2.1.2 主要仪器.....	17
2.1.3 主要试剂.....	17
2.1.4 主要试剂配制方法：.....	18
(一) 实验器皿的准备：.....	18
(二) 实验试剂的准备.....	18
2.2 实验方法和步骤.....	20
2.2.1 H9C2 细胞传代：.....	20
2.2.2 H9C2 细胞的冻存：.....	21
2.2.3 H9c2 细胞的复苏：.....	22
2.2.4 甲亢动物模型的建立：.....	22
2.2.5 蛋白免疫印迹：.....	23
2.2.6 PCR.....	28
2.2.7 细胞免疫荧光.....	30
2.2.8 流式细胞术.....	31
2.3 统计学分析：.....	32
第三章 实验结果.....	33

3.1 甲亢性心脏病变的制备 .....	33
3.2 T4 和心磷脂对 HDAC9 的影响 .....	33
3.2.1 心脏组织 HDAC9 表达量的变化 .....	33
3.2.2 T4 及不同饱和度心磷脂对 HDAC9 的影响 .....	35
3.2.3 心磷脂合成抑制剂对 HDAC9 的影响 .....	41
3.3 T4 和心磷脂对 HDAC6 的影响 .....	44
3.3.1 心脏组织 HDAC6 表达量的变化 .....	44
3.3.2 T4 及不同饱和度对 HDAC6 的影响 .....	46
3.3.3 心磷脂合成抑制剂对 HDAC6 的影响 .....	47
第四章 讨 论 .....	50
参 考 文 献 .....	55
英文缩略词索引 .....	67
致 谢 .....	68

厦门大学博硕士论文摘要库

## contents

Abstract.....	X
introduction.....	1
1.1 .....	1
1.1.1 The direct effect of thyroid hormone on the heart.....	3
1.1.2 The influence of thyroid hormone gene expression for the heart.....	3
1.1.3 nerve dysfunction .....	4
1.1.4 Hyperthyroidism and atrial fibrillation .....	4
1.1.5 Hyperthyroidism and heart failure .....	5
1.2 cardiolipin .....	6
1.2.1 The molecular structure of cardiolipin.....	6
1.2.2 The synthesis of phospholipids.....	7
1.3 HDAC.....	9
1.3.1 Histone acetylation classification.....	10
1.3.2 Histone acetylation and gene regulation .....	11
1.3.3 The main function of HDAC6 .....	12
1.3.3.1 The structure of HDAC6.....	12
1.3.3.2 The physiological functions of HDAC6 .....	13
3.3.3 The relationship between HDAC6 and disease .....	14
1.3.4 The main function of HDAC9 .....	14
1.3.4.1 The structure of HDAC9.....	14
1.3.4.2 The physiological functions of HDAC9 .....	15
1.3.4.3 The relationship between HDAC9 and disease.....	15
Chapter two The experimental materials and methods.....	17
2.1 The experimental materials and equipment .....	17
2.1.1 Experiments and animal cells.....	17
2.1.2 Primary instrument.....	17
2.1.3 Primary Reagent.....	17
2.1.4 Primary reagent preparation method : .....	18
(一) The experimental vessel : .....	18
(二) The reagent preparation.....	18
2.2 Experimental methods and steps.....	20
2.2.1 H9C2 cells culture : .....	20
2.2.2 H9C2 cells cryopreserved : .....	21
2.2.3 The recovery of H9c2 cells : .....	22
2.2.4 Hyperthyroid mice model : .....	22
2.2.5 western blot : .....	23
2.2.6 PCR.....	28
2.2.7 Cell immunofluorescence .....	30
2.2.8 Flow cytometry .....	31
2.3 Statistics : .....	32
Chapter three Result.....	33

3.1 Hyperthyroid mice model.....	33
3.2 T4 and cardiolipin influence HDAC9.....	33
3.2.1 HDAC9 in heart .....	33
3.2.2 T4 and cardiolipin influence HDAC9 in H9C2 .....	35
3.2.3 The effect of cardiolipin inhibitors on HDAC9.....	41
3.3 T4 and cardiolipin influence HDAC6.....	44
3.3.1 HDAC6 in heart .....	44
3.3.2 T4 and cardiolipin influence HDAC6 in H9C2 .....	46
3.3.3 The effect of cardiolipin inhibitors on HDAC6.....	47
Chapter four Discussion .....	50
Reference .....	55
Acronyms index.....	67
acknowledge .....	68

厦门大学博硕士学位论文摘要库

## 摘要

甲状腺机能亢进症是一种常见的代谢紊乱性疾病，在成年女性发病率略高于男性。甲亢性心脏病是甲状腺功能亢进的严重并发症之一，是甲亢患者死亡的重要原因之一，直接危及患者的健康和生命。我们课题组在前期关于在甲亢性心脏病条件下心磷脂对甲亢性心脏病的相关研究中发现：甲状腺功能亢进可显著影响心磷脂的表达。我们前期相关实验还通过采用心磷脂酰基转移酶（ALCAT1）敲除小鼠建立甲亢模型，研究发现：甲亢条件下心磷脂含量的增加并不仅仅是甲状腺激素作用下的一个伴随性结果，心磷脂在表达增加的同时，还参与了甲亢性心脏功能的病理变化过程。据文献报道，HDAC9 直接调控心脏的生长<sup>[1]</sup>，在维持心脏正常功能方面具有十分重要的作用。据文献报道，HDAC6 与心脏的心率失常密切相关<sup>[2]</sup>。甲状腺激素含量过高导致的甲亢性心脏病的主要特征包括心律失常和心肌肥大，这可能与 HDAC6 和 HDAC9 密切相关，因此我们探讨心磷脂对甲亢性心脏病 HDAC6 和 HDAC9 表达所起到的作用。

本实验从动物模型水平（KM 小鼠心脏组织）和离体细胞水平（H9C2 心肌细胞系）分别研究甲状腺激素对 HDAC6 和 HDAC9 的影响，以及不同饱和度心磷脂及心磷脂抑制剂对 HDAC6 和 HDAC9 的影响。并在此基础上通过 H9c2 细胞来探讨，心磷脂在甲状腺激素作用下对 HDAC6 和 HDAC9 表达所起到的作用。

(1)HDAC9 结果,结果显示:KM 小鼠腹腔注射 T4 实验心肌细胞中 HDAC9 蛋白表达量和基因表达量均增加。在离体实验中，给大鼠心肌细胞加入甲状腺激素以后，从给药 1 小时开始到给药 48 小时通过蛋白质印迹技术可以看到，在 12h 以内 HDAC9 的蛋白表达量均比空白对照组高，且蛋白表达量不断减少，在 24 小时以后 HDAC9 的蛋白表达量才明显低于空白对照组。我们的研究发现 CL18:2，CL18:1 和 CL14:0 能使 H9C2 细胞 HDAC9 蛋白表达量升高，随着给药时间的延长不同饱和度的心磷脂变化程度不同。CL14:0 对心肌细胞中 HDAC9 蛋白的表达量随着给药时间的延长而不断降低，CL18:2，CL18:1 对 H9C2 细胞中 HDAC9 蛋白的表达不随着时间的推移而变化，均比空白对照组表现出升高。我们的实验结果表明心磷脂的不饱和程度可能影响 HDAC9 蛋白的表达。在加入心磷脂抑制剂后，HDAC9 的蛋白表达量显著减少，在加入 T4 也只能恢复到接近空白对照的水平。



(2) HDAC6 结果, 实验结果表明: 在甲亢性心脏病小鼠中, 心肌细胞中的 HDAC6 的蛋白表达量明显低于空白对照组, 对其基因进行 RT-PCR 分析可以发现 HDAC6 的 mRNA 却明显高于空白对照组。在离体实验中, 给大鼠心肌细胞加入甲状腺激素以后, 从给药 1 小时开始到给药 48 小时通过蛋白质印迹技术可以看到, HDAC6 的蛋白表达量都一致减少, 在所有小时段均比空白对照低, 与 HDAC9 不一样在各个时间段均表现为减少。在基因水平检测可以看到 HDAC6 的 mRNA 表达量明显升高与空白对照组相比。此外, CL18:2, CL18:1 和 CL14:0 均能使 H9C2 细胞 HDAC6 蛋白表达量降低, 但 CL18:1 降低 HDAC6 的幅度最大。同样的方法在给药 12 小时后, 收细胞, 提取蛋白, 进行蛋白质印迹发现加入钨红后, HDAC6 蛋白表达量明显降低, 加入 T4 后明显升高但与空白对照组相比无明显差异。说明 HDAC6 很有可能是 T4 通过心磷脂来产生作用的。通过以上的实验表明, CL18:1 对 HDAC6 影响的幅度最大。通过以上的试验可以看出 T4 和 CL18:1 密切相关, 基本上保持同增同减。这表明 T4 很有可能是通过 CL18:1 来影响或者作用于 HDAC6 的。

综合以上实验结果, 关于 HDAC9: (1) T4 促进 HDAC9 的表达, 且心磷脂在其中有重要的作用; (2) 不同饱和度的心磷脂对 HDAC9 的促进作用程度不同, CL14:0 的促进作用最显著; (3) 加入心磷脂抑制剂后, HDAC9 的表达明显下调, 且加入 T4 后 HDAC9 表达上调, 但只接近于空白对照组。关于 HDAC6: (1) T4 抑制 HDAC6 的表达, 且心磷脂在其中有重要的作用; (2) 不同饱和度的心磷脂对 HDAC6 的抑制作用程度不同, CL18:1 的抑制作用最显著; (3) 加入心磷脂抑制剂后, HDAC6 的表达明显下调, 且加入 T4 后 HDAC9 表达上调, 但只接近于空白对照组。

**关键词:** 甲亢性心脏病 HDAC9 HDAC6 H9C2 心磷脂

## Abstract

Hyperthyroidism is a common metabolic disorder, the morbidity of hyperthyroidism in man is lower than woman. Hyperthyroid heart disease is a common and serious complication for hyperthyroidism. It is one of the most important causes of death in patients with hyperthyroidism, directly endanger the lives and health of patients. Recent evidences of our group indicate that hyperthyroidism significantly affects the cardiolipin expression. Our previous relevant experiments also show that cardiolipin plays a key role in the pathway of hyperthyroid heart disease. HDAC9 directly controls the growth of the heart, and plays an important role in maintaining the normal function of heart. HDAC6 is closely related to the cardiac disorders.

In this study, the effects of thyroid hormones on HDAC6 and HDAC9 were studied at different levels of body tissue (KM mouse heart tissue) and cells (H9C2 cardiomyocyte), respectively. The effects of different saturation cardiolipin and cardiolipin inhibitors on HDAC6 and HDAC9 is researched. And on this basis, we explore cardiolipin how to influence HDAC6 and HDAC9 expression with thyroid hormone.

Our experimental results show that intraperitoneal injection T4 KM mice of HDAC9 protein's expression and genes' expression increase. After the addition of thyroid hormones to H9C2 cells, the protein expression of HDAC9 was reduced from 1 hour after administration to 48 hours of administration, and after 12 hours it was higher than the blank control and then 24 hours after HDAC9 protein expression was significantly lower than the control group. Our study show that CL18: 2, CL18: 1 and CL14: 0 could increase the expression of HDAC9 protein in H9C2 cells, and different concentrations of cardiolipin were

different with the prolongation of administration time. The expression of HDAC9 protein in cardiomyocytes decreased with the prolongation of administration time with CL14: 0. The expression of HDAC9 protein in H9C2 cells did not change with time with CL18: 2, CL18: 1, all the group showed it increased. The results of this group indicate that the degree of saturation of cardiolipin may affect the expression of HDAC9 protein. After adding the cardiolipin inhibitor, the expression of HDAC9 protein was significantly reduced, with the addition of T4 can only be restored to close to the level of blank control.

Our experimental results show that intraperitoneal injection T4 KM mice of HDAC6 protein's expression and genes' expression decrease. After the addition of thyroid hormones to H9C2 cells, the protein expression of HDAC6 was reduced from 1 hour after administration to 48 hours of administration. Our study show that CL18: 2, CL18: 1 and CL14: 0 could decrease the expression of HDAC6 protein in H9C2 cells, and different concentrations of cardiolipin were different with the prolongation of administration time. The expression of HDAC6 protein in cardiomyocytes decreased with the prolongation of administration time with CL14: 0. The expression of HDAC6 protein in H9C2 cells did not change with time with CL18: 2, CL18: 1, all the group showed it increased. The results of this group indicate that the degree of saturation of cardiolipin may affect the expression of HDAC6 protein. After adding the cardiolipin inhibitor, the expression of HDAC6 protein was significantly reduced, with the addition of T4 can only be restored to close to the level of blank control.

As a conclusion of our research: (1) T4 increases the expression of HDAC9 and plays an important role in the phospholipid; (2) The effect of different saturation of cardiolipin on HDAC9 is different, CL14:0 has a significant influence on the expression of HDAC9 (3) The

expression of HDAC9 was down-regulated after adding the cardiolipin inhibitor, and the expression of HDAC9 was up-regulated after T4 addition, but only close to the blank control phase.

Our study show that (1) T4 inhibited the expression of HDAC6, and cardiolipin plays an important role; (2) different saturation of cardiolipin on HDAC6 inhibitory effect has different degrees, CL18:1 has significant influence on the expression of HDAC6(3) The expression of HDAC6 was significantly down-regulated after adding the cardiolipin inhibitor, and the expression of HDAC6 was up-regulated after T4 addition, but only close to the blank control phase.

**Key word:** hyperthyroid heart disease , HDAC6 HDAC9 H9C2 cardiolipin

## 第一章 前言

### 1.1 甲亢

甲状腺机能亢进症（Hyperthyroidism, 甲亢）是一种常见的代谢紊乱性疾病，是指由多种因素引起的甲状腺功能增强，甲状腺激素（Thyroid hormones, THs）分泌过多所致的疾病，以机体的神经、循环及消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要临床表现<sup>[3]</sup>。甲亢的发病非常普遍，目前的调查表明9%-15%的成年女性患有不同程度的甲亢，在成年男性中发病略低于女性，然而随着年龄的增长，在统计80岁以下的发病率时发现，男女发病率趋于一致<sup>[4]</sup>。目前在美国确认甲亢的主要指标是血液中的促甲状腺激素（TSH），含量大于5  $\mu$  IU/ml，即可认为有初级的甲亢。其中甲亢性心脏病（Hyperthyroid heart disease, HHD）是甲状腺功能亢进的严重并发症之一，临床上甲亢性心脏病发生率仅次于甲亢危象，是甲亢患者死亡的重要原因之一，直接危及患者的生命和健康。严重的甲亢性心脏病并心率失常者，是甲亢患者死亡的主要原因<sup>[5]</sup>。关于甲亢性心脏病的诊断主要依据两套标准，美国纽约心脏病协会提出的甲亢性心脏病的诊断标准：I 房性心律失常（房性心动过速、心房扑动或心房颤动），心脏增大或心力衰竭；II 伴甲亢的临床体征和生化证据；III 特殊治疗后，以上所见消失<sup>[6]</sup>。国内学者提出的标准是：（1）确诊甲亢；（2）具备下列至少1项者：心律失常，心房纤颤最常见，10% ~15%甲亢发生心房纤颤；心脏扩大（一侧或双侧）；心力衰竭（右心衰或全心衰）患甲亢后心绞痛或心肌梗死；左房室瓣脱垂；（3）排除心脏其他原因引起的心脏病；（4）甲亢治愈或控制后，心脏病变消失或好转，但长期随访未发现其他心脏病<sup>[6]</sup>。甲亢性心脏病作为甲亢的主要并发症之一，是甲亢所致并发症致死的主要原因，多在中老年人群中发生，发病率可达到5-10%，占甲亢性心脏病的50-90%<sup>[7]</sup>。其发病率与甲亢病程呈正相关，尤其见于40岁以上者，男性多见，此症的发病率会随着年龄增长而逐渐升高，是甲亢发展到一定阶段造成的心脏损害<sup>[8]</sup>。甲亢性心脏病患者心脏的形

态和功能均发生改变，且常伴有心动过速（Tachyrrhythmia）、心律失常（arrhythmia）、心脏肥大（Hypertrophy）等心脏病变，严重者甚至出现充血性心力衰竭（Congestive heart failure）<sup>[9-12]</sup>。

甲状腺激素包括四碘甲状腺氨酸（甲状腺素，T<sub>4</sub>）和三碘甲状腺氨酸（T<sub>3</sub>），甲状腺激素是在促甲状腺激素（TSH）的作用下由甲状腺分泌的，甲状腺分泌的 T<sub>4</sub> 和 T<sub>3</sub> 的比例大概是 7:1<sup>[4]</sup>。T<sub>3</sub> 是甲状腺激素的活性形式，除甲状腺分泌的 T<sub>3</sub> 外，大部分都需要通过肝脏、肾脏和骨骼肌中的 T<sub>4</sub> 外环脱碘转化而来，对维持心肌细胞的正常功能发挥着至关重要的作用<sup>[13, 14]</sup>。T<sub>3</sub> 基本作用于全身的各个器官组织（除脾和睾丸等典型的例外）<sup>[15]</sup>。心肌细胞对血液中的 T<sub>3</sub> 非常敏感，在甲减模型大鼠，加入 5 μg/kg 的 T<sub>3</sub> 在 30 分钟内就可以看到心肌细胞的应激反应<sup>[9, 10, 16]</sup>。T<sub>3</sub> 对心血管系统的影响主要表现为：心跳加速，舒张血管平滑肌，降低动脉阻力，使舒张压下降。T<sub>3</sub> 也可直接作用心脏，调节心脏功能和影响心血管血液动力学。研究发现 T<sub>3</sub> 可以穿过细胞膜，与细胞核上特异的受体结合，从而影响心肌细胞特定蛋白的基因表达，对心肌细胞中一些重要的功能性结构蛋白和调节蛋白的基因表达起着重要的调节作用<sup>[17]</sup>。这其中包括心肌肌质网中钙调节 ATP 酶、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP 酶、α/β 肌球蛋白重链，导致心肌细胞中功能性钙离子和钾离子蛋白质的结构改变及含量上的变化<sup>[18-20]</sup>。在心肌细胞中，钙泵向内质网中泵入钙离子，这是心肌细胞生理过程中至关重要的一步，对心肌收缩和舒张功能至关重要，直接影响到心肌细胞的收缩和舒张，最终影响心脏做功<sup>[21]</sup>。T<sub>3</sub> 除了对心血管系统的直接作用，还可增加外周组织氧消耗率和酶作用底物，这些也可以增加心脏收缩功能<sup>[22]</sup>。甲状腺激素分泌失调导致的甲状腺功能减退或者甲状腺功能亢进都会引起心脏心力衰竭（HF）<sup>[23, 24]</sup>。越来越多的研究表明在 HF 的发展过程中，甲状腺功能紊乱是一个独立的危险因素并且很有可能是一些心脏疾病的诱发因素<sup>[25, 26]</sup>。近年的研究表明，甲状腺激素除了与细胞核内受体结合外，在核糖体、线粒体、细胞膜都有其结合位点，因此，其不仅影响蛋白的转录，对转录后的过程、线粒体的生物氧化作用以及细胞膜的转运功能均有影响<sup>[4, 9, 10, 20]</sup>。一般认为甲状腺激素（TH）对心脏的直接作用、自主神经功能紊乱和心脏特定基因表达异常等导致心脏生理学和血流动力

学改变, 从而引起甲亢性心脏病<sup>[27]</sup>。用甲状腺素 (Thyroxine, T4) 制备的甲亢性心脏病模型符合甲亢性心脏病的病理特点。

### 1.1.1 甲状腺激素对心脏的直接作用

Sawin 研究表明血液中甲状腺激素过多时可以促进蛋白质合成, 增加心肌中钠钾 ATP 酶的活性, 增加肌浆中钙离子 ATP 酶的活性, 增加肌球蛋白 ATP 酶的活性, 从而增强心肌收缩力和心搏量<sup>[18, 20, 28]</sup>。同时血液中甲状腺激素过多时还可增加心肌腺苷环化酶活性, 增加受体数目和心房的应激性, 提高儿茶酚胺作用和敏感性<sup>[29, 30]</sup>。Mogulkoc R 等认为甲状腺激素可以增加大脑, 肝脏和心脏的氧化和抗氧化作用, 但增加的抗氧化活性并不足以对抗同时产生的氧化损伤<sup>[31]</sup>。Araujo AS 认为甲亢产生的心脏功能障碍和氧化应激介导的氧化及抗氧化酶活性与特定的蛋白的表达量和活性增加有关<sup>[31]</sup>。Schultz 发现甲亢患者神经末端 B 型利钠肽 (NT-Pro-BNP) 蛋白表达低于正常人, T4 和 T3 分别相互独立的和 NT-Pro-BNP 蛋白表达相关, 和心输出量、心率无直接相关<sup>[32, 33]</sup>。Mayer O Jr 等认为血管内游离性 T4 浓度轻微变化都可能影响甲亢性心脏病的心衰程度。甲状腺功能对患者神经末端 B 型利钠肽 (NT-Pro-BNP) 蛋白水平的影响是甲状腺激素的直接刺激作用<sup>[33]</sup>。冯烈等发现甲亢性心脏病的心房利钠肽 (ANP) 表达显著下降, 且 8 个小时和 16 个小时无明显差异, 生理节律性消失。甲状腺激素还可以直接引起血管内皮功能异常<sup>[34]</sup>。Modzelewska 等发现甲亢患者血管细胞内黏附分子 (VCAM-1) 与正常人相比显著增高, 并且内黏附分子的表达量和甲状腺激素水平成正相关。过量的甲状腺激素还可刺激肥厚心肌中的钙离子浓度增加, 使心肌细胞内钙超载, 从而导致心肌细胞损伤<sup>[35]</sup>。

### 1.1.2 甲状腺激素对心脏基因表达的影响

前人的研究表明甲状腺激素是心脏功能和心脏血流动力学的重要调节器之一。T3 是甲状腺激素的生理激活型, 可以和细胞核受体蛋白结合, 影响几个重要的心脏基因的表达 (正调节基因包括: 肌球蛋白 (MHC)- $\alpha$  重链、肌浆网 Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶, 负调节基因包括: MHC- $\beta$ 、肌浆网磷酸接纳蛋白)<sup>[11, 36, 37]</sup>。Moolman JA 认为甲状腺激素通过调节钙离子的流动来影响心肌细胞基因的表

达, 从而影响心脏收缩和舒张功能, 还直接作用于周围血管平滑肌, 改变左心室和动脉的偶联<sup>[38-40]</sup>。Danzi S 等发现组蛋白是 T3 调整心脏 MHC- $\alpha$  转录的辅助因子之一。Watanabe H 等发现甲亢鼠的钙通道蛋白  $\alpha 1-c$  亚基 mRNA 的表达比甲状腺功能的正常鼠要低, 比索洛尔能够减少甲状腺激素介导  $\alpha 1-c$  亚基 mRNA 的表达<sup>[41]</sup>。鼠心室肌细胞通过甲状腺激素激活 L-钙通道腺嘌呤核苷酸环化酶, 在钙通道的蛋白基因表达减少时增加 L-钙的流量<sup>[42]</sup>。Abe A 等在研究大鼠心脏、脑对甲状腺激素的反应时发现 T3 能够特异地作用于大鼠心肌激动相关的钾离子通道 Kv1.4 基因蛋白的 mRNA, 使其明显减少<sup>[43, 44]</sup>。

### 1.1.3 自主神经功能紊乱

甲状腺激素能够提高心肌细胞  $\beta$ -肾上腺素受体的密度和组织对儿茶酚胺的敏感性, 从而使自主神经功能紊乱<sup>[45]</sup>。甲亢时机体处于代谢亢进状态, 导致心肌收缩力增强、心率加快、传导加速, 长期负荷过重将导致心脏血流动力学发生改变及心房心室增大, 最终导致心力衰竭<sup>[46]</sup>。同时外周血管阻力下降, 回心血量增加, 使交感神经张力增强导致冠状动脉血管痉挛发生心绞痛和心肌梗死, 交感神经的兴奋性增强和迷走神经的张力失衡是导致甲亢性心脏病的根本因素<sup>[47, 48]</sup>。Chen 发现甲亢患者心率变异性 (HRV) 与正常人相比有显著差别<sup>[49]</sup>。Burggraaf J 指出心率的失常是由交感神经和迷走神经协同作用引起的心脏功能的变化, 甲状腺功能亢进具有特异性的自主神经紊乱, 增高了交感神经的活性并且降低了迷走神经的张力<sup>[50]</sup>。

### 1.1.4 甲亢和心房颤动

甲亢与心血管病人的死亡密切相关。甲亢病人出现的心率失常大部分都是窦性心动过速, 临床症状不明显的大龄甲亢病人大都有心房颤动 (AF)<sup>[51]</sup>。甲亢并发的心房颤动被认为是心血管病人发病及死亡的重要原因之一<sup>[52]</sup>。最近的研究表明甲亢病人在确诊甲亢后 30 天内有 8.3% 的病人诊断有心房颤动<sup>[53]</sup>。过量的甲状腺激素影响凝固纤维素酶和溶解纤维素酶的结构及功能<sup>[54]</sup>。在症状不明显及明显得甲亢病人中凝固及溶解纤维素酶的功能 (包括凝血因子 VIII 和凝血因子 IX, 纤维蛋白原, 血管假性血友病因子, 纤溶酶激活物抑制剂 1) 有不



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库