

实时三维超声心动图评估亚临床甲状腺功能减低患者治疗前后左房结构及功能变化

吴党洁 李昱茜

摘要 **目的** 应用实时三维超声心动图(RT-3DE)技术评价亚临床甲状腺功能减低(SCH)患者治疗前后左房结构及功能变化。**方法** 选取我院临床诊断为亚临床甲状腺功能减低(SCH)且接受左甲状腺素钠治疗者31例(SCH组),另选同期健康体检者33例为对照组;SCH组于甲状腺功能达正常水平3个月后随访超声心动图,比较SCH组治疗前后及对照组二维超声参数即左房内径(LAD)、左室射血分数(LVEF)、左房容积(LAV)、经体表面积标准化的左房容积指数(LAVI)、二尖瓣舒张早晚期血流速度(E峰、A峰)、二尖瓣E峰减速时间(EDT)、舒张早期二尖瓣环左室侧壁侧和间隔侧运动速度(Lat e'和Sep e')及其平均值(e')、E/e',以及RT-3DE测得的左房结构参数[左房最大容积(LAV_{max})、左房收缩前容积(LAV_{pre})、左房最小容积(LAV_{min})、左房总排空分数(LAEF)、左房被动排空分数(LApEF)及左房主动排空分数(LAaEF)]及应变参数[左房储备期应变(LASr)、左房管道期应变(LAScd)、左房收缩期应变(LASct)];分析血清促甲状腺激素(TSH)水平与LAEF、LApEF、LAaEF的相关性。**结果** 对照组及SCH组治疗前、后二维超声参数LAD、LAV、LVEF、E峰、A峰、EDT、Lat e'、Sep e'、e'、E/e'比较差异均无统计学意义。与对照组及SCH组治疗前比较,SCH组治疗后LAV_{pre}A、LAV_{min}、LAaEF均降低,LAEF、LApEF均增加,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);SCH组治疗后LAV_{max}、LAV_{pre}A、LAV_{min}、LAEF、LApEF、LAaEF与对照组比较差异均无统计学意义;各组LAV_{max}比较差异无统计学意义。与SCH组治疗前比较,SCH组治疗后LASr、LAScd均增加,LASct降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);与对照组比较,SCH组治疗后LASr、LAScd均减低,LASct增加,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。Pearson相关分析法显示,治疗前TSH水平与LAEF无关($r=0.16, P=0.39$),与LApEF呈负相关($r=-0.44, P=0.01$),与LAaEF呈正相关($r=0.45, P=0.01$)。**结论** RT-3DE技术可早期发现SCH患者左房容积和机械功能损伤,且经左甲状腺素钠治疗后SCH患者左房损伤情况明显改善。

关键词 超声心动描记术,三维,实时;甲状腺功能减低,亚临床;心房功能,左

[中图分类号]R540.45;R581

[文献标识码]A

Assessment of left atrial structure and function in patients with subclinical hypothyroidism before and after treatment by real-time three-dimensional echocardiography

WU Dangjie, LI Yuxi

Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the changes of left atrium structure and function in patients with subclinical hypothyroidism(SCH) before and after treatment by real-time three-dimensional echocardiography(RT-3DE).**Methods** Thirty-one SCH patients(SCH group) who were received levothyroxine tablets in our hospital were selected. Another 33 cases of healthy subjects at the same period were selected as the control group. Follow-up echocardiography was performed in SCH group after thyroid function returned to normal for 3 months. Left atrial conventional parameters were obtained by two-dimensional ultrasound, including left atrium diameter(LAD), left ventricular ejection fraction(LVEF), left atrium volume(LAV), left atrial volume index(LAVI) normalized by body surface area, early and late mitral diastolic blood flow velocity(peak E, peak A), mitral valve E peak deceleration time(EDT), average value e' and E/e'. Left atrium structure parameters including left atrium maximum volume(LAV_{max}), left atrium pre-systolic volume(LAV_{pre}), left atrium minimum volume(LAV_{min}), left atrium total emptying index(LAEF), left atrium passive emptying index(LApEF) and the left atrial active evacuation index(LAaEF), the

strain parameters including the left atrial reserve strain (LASr), the left atrial duct strain (LAScd) and the left atrial contraction strain (LASct) were obtained by RT-3DE. The differences of the above parameters before and after treatment in SCH group and control group were compared. Pearson correlation analysis was used to detect the correlation between TSH levels and LAEF, LApEF, and LAaEF before treatment. **Results** There were no statistical differences of LAD, LAV, LVEF, E peak, A peak, EDT, Late e', Sep e', e', E/e' between the control group and the SCH group before and after treatment. Compared with the control group and the SCH group before treatment, LAVpreA, LAVmin and LAaEF in the SCH group after treatment were decreased, while LAEF and LApEF were increased, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). LAVmax, LAVpreA, LAVmin, LAEF, LApEF and LAaEF in the SCH group after treatment were not statistically significant compared with the control group. There was no statistically significant difference of LAVmax among the groups. Compared with the SCH group before treatment, LASr and LAScd in the SCH group after treatment were increased, while LASct was decreased, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Compared with the control group, LASr and LAScd in the SCH group after treatment were decreased, while LASct was increased, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that TSH level was not correlated with LAEF before treatment ($r = 0.16, P = 0.39$), negatively correlated with LApEF ($r = -0.44, P = 0.01$), and positively correlated with LAaEF ($r = 0.45, P = 0.01$). **Conclusion** The left atrial volume and mechanical function damage of SCH patients can be detected early by RT-3DE technology, and the left atrial damage of SCH patients is significantly improved after treatment with levothyroxine tablets.

KEY WORDS Echocardiography, three-dimensional, real-time; Hypothyroidism, subclinical; Atrial function, left

亚临床甲状腺功能减低(subclinical hypothyroidism, SCH)通常缺乏明显的临床症状和体征,诊断主要依赖实验室检查,表现为血清促甲状腺激素(TSH)水平升高,总甲状腺素(TT_4)和游离甲状腺素(FT_4)水平正常^[1]。甲状腺激素的主要作用靶器官之一是心血管系统,研究^[2-4]表明SCH对心脏结构和功能的不良影响,会导致左室收缩功能和舒张功能障碍。左房的功能与左室功能密切相关,左房扩大是左室舒张功能障碍的一项重要指标^[5-6]。左甲状腺素钠是一种由人工合成的四碘甲状腺原氨酸钠盐,它通过治疗调节体内四碘甲状腺原氨酸水平,将血清TSH和甲状腺激素水平恢复至正常范围内,左甲状腺素钠常代替甲状腺激素用于临床治疗。目前国内尚无关于左甲状腺素钠替代治疗对SCH患者左房功能和力学研究的相关报道。本研究旨在应用实时三维超声心动图(RT-3DE)技术评价SCH患者接受左甲状腺素钠治疗前后左房功能及结构变化。

资料与方法

一、研究对象

选取2019年1月至2020年2月在我院内分泌科门诊或住院确诊为重度SCH,且同时接受左甲状腺素钠治疗的患者31例(SCH组),其中男10例,女21例,年龄36~50岁,平均(42.6±7.1)岁;另选同期年龄、性别等基本资料与之相匹配的健康体检者33例作为对照组,其中男11例,女22例,年龄35~49岁,平均(42.3±6.8)岁。纳入标准:①依据中华医学会内分泌学分会发布的成人甲状腺功能减退症诊治指南^[1],重度SCH入选标准TSH≥

10.0 mU/L,而 FT_4 和 TT_4 水平在正常范围;②依从性好,严格遵照医嘱进行治疗;③有完整的超声心动图及甲状腺功能随访记录。排除标准:①高血压病、糖尿病、慢性肝病、慢性肾病等基础疾病;②先天性心脏病、瓣膜病、心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病等心脏疾病;③心律失常;④使用类固醇或免疫抑制剂药物者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用GE Vivid E 95彩色多普勒超声诊断仪,M5Sc相控阵探头,频率1.4~4.6 MHz;三维4Vc探头,频率1.5~4.0 MHz。受检者取左侧卧位,连接胸导心电图,参照美国超声心动图指南标准进行操作。常规超声心动图测量参数:左房内径(LAD),Simpson双平面法获得左室射血分数(LVEF)、左房容积(LAV),并以体表面积标化获得左房容积指数(LAVI);频谱多普勒测得二尖瓣舒张早晚期血流速度(E峰、A峰)、二尖瓣E峰减速时间(EDT);组织多普勒测得舒张早期二尖瓣环左室侧壁侧、室间隔侧运动速度(Lat e'、Sep e'),同时计算其平均值(e'),获得E/e'。切换4Vc探头调节相应角度、深度至清晰显示图像后,启动4D键连续存储3个心动周期后进入4D Auto LAQ程序,获得左房容积参数:左房最大容积(LAVmax)、左房收缩前容积(LAVpreA)、左房最小容积(LAVmin);计算左房总排空分数(LAEF)、左房被动排空分数(LApEF)及左房主动排空分数(LAaEF),公式:LAEF=(LAVmax-LAVmin)/LAVmax×100%,LApEF=(LAVmax-LAVpreA)/LAVmax×100%,

LAaEF=(LAVpre-LAVmin)/LAVpreA×100% ;同时获取左房应变参数:左房储备期应变(LASr)、左房管道期应变(LAScd)、左房收缩期应变(LASct)。所有参数均由同一经验丰富的超声医师测量3次,取其均值。

2. 治疗方案:本研究左甲状腺素钠片(德国 Merck KGaA 公司,批号:H20100523,规格:50 μg*100片)的用药方案由内分泌专家遵照国内指南^[1]定制。SCH组于接受治疗前行超声心动图检查,血清TSH达正常水平3个月后再次行超声心动图评估,平均随访时间(8.2±3.4)个月。

3. 一般资料获取:所有入选患者均测量身高、体质量并计算体表面积,同时测量收缩压、舒张压、心率,并行12导联心电图检查。禁食8h后采集血样,检验指标包括FT₄、TT₄、TSH,每隔6周复查。

三、统计学处理

应用SPSS 25.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,对照组与SCH组比较行独立样本 *t* 检验,对照组、SCH组治疗前、SCH组治疗后比较采用单因素方差分析;SCH组治疗前、后比较行配对样本 *t* 检验。计数资料以例或率表示,两组比较行 χ^2 检验。TSH水平与LAEF、LApEF、LAaEF的相关性采用 Pearson 相关分析法。*P*<0.05为差异有统计学意义。

结 果

一、两组一般资料比较

两组除TSH比较差异有统计学意义外,其余比较差异均无统计学意义。见表1。

二、SCH组治疗前后及对照组二维超声参数比较

对照组及SCH组治疗前、后LAD、LAV、LVEF、E峰、A峰、EDT、Lat e'、Sep e'、e'、E/e'比较差异均无统计学意义。见表2。

三、SCH组治疗前、后及对照组RT-3DE左房参数比较

1. 左房容积参数比较:与对照组及SCH组治疗前比较,SCH组治疗后LAVpreA、LAVmin、LAaEF均降低,LAEF、LApEF均增加,差异均有统计学意义(均*P*<0.05);SCH组治疗后LAVmax、LAVpreA、LAVmin、LAEF、LApEF、LAaEF与对照组比较差异均无统计学意义。各组LAVmax比较差异无统计学意义。见表3和图1。

2. 左房应变参数比较:与SCH组治疗前比较,SCH组治疗后LASr、LAScd均增加,LASct减低,差异均有统计学意义(均*P*<0.05);与对照组比较,SCH组治疗后LASr、LAScd均减低,LASct增加,差异均有统计学意义(均*P*<0.05)。见表3和图1。

表1 两组一般资料比较

组别	年龄(岁)	男/女(例)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	心率(次/min)	BSA(m ²)	TSH(mU/L)	FT ₄ (μg/dl)	TT ₄ (μg/dl)
对照组	42.3±6.8	11/22	121.3±5.6	76.7±4.3	76.5±5.3	1.91±0.2	2.26±0.92	1.45±0.29	9.2±1.9
SCH组	42.6±7.1	10/21	119.2±5.7	75.3±3.8	74.9±5.1	1.85±0.2	25.1±6.10*	1.31±0.27	8.9±2.1

与对照组比较,**P*<0.05。BSA:体表面积;TSH:促甲状腺激素;FT₄:游离甲状腺素;TT₄:总甲状腺素。1 mm Hg=0.133 kPa

表2 对照组及SCH患者治疗前、后二维超声参数比较($\bar{x} \pm s$)

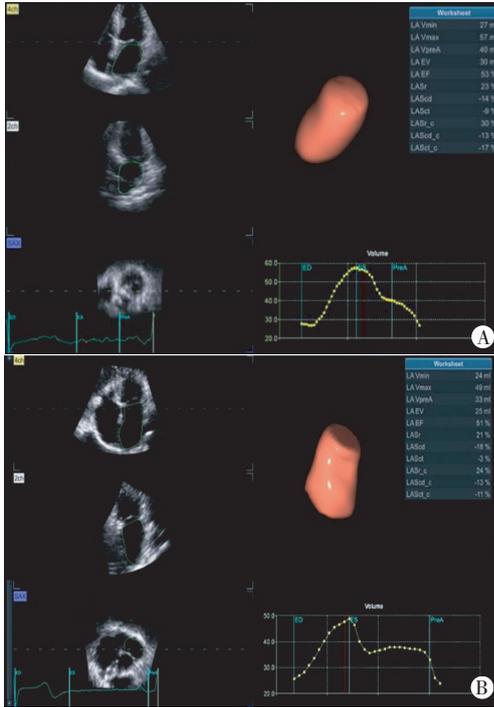
组别	LAD(mm)	LAVI(ml)	LVEF(%)	E峰(cm/s)	A峰(cm/s)	EDT(ms)	Lat e'(cm/s)	Sep e'(cm/s)	e'(cm/s)	E/e'
对照组	33.5±1.7	21.5±2.3	66.2±2.9	72.8±7.9	68.2±7.3	182.7±14.5	10.9±1.1	9.4±1.3	10.2±1.1	7.2±0.9
SCH组										
治疗前	34.1±1.3	21.7±1.9	65.3±2.9	71.8±8.7	67.2±6.4	181.2±12.6	10.7±1.2	9.2±1.4	9.9±1.2	7.4±1.5
治疗后	33.7±1.4	21.5±2.5	66.7±2.5	72.2±6.7	67.7±6.3	181.1±13.1	10.8±0.9	9.3±1.2	10.1±1.0	7.3±1.1

LAD:左房内径;LAVI:左房容积指数;LVEF:左室射血分数;E、A:二尖瓣舒张早、晚期血流速度;EDT:二尖瓣E峰减速时间;Lat e':舒张早期二尖瓣环左室侧壁侧运动速度;Sep e':舒张早期室间隔侧运动速度;e':舒张早期二尖瓣环左室侧壁侧和室间隔侧运动速度平均值;E/e':二尖瓣舒张早期血流速度与舒张早期二尖瓣环左室侧壁侧和室间隔侧运动速度平均值比值

表3 对照组及SCH组治疗前、后RT-3DE左房参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	容积参数						应变参数(%)		
	LAVmax(ml)	LAVpreA(ml)	LAVmin(ml)	LAEF(%)	LApEF(%)	LAaEF(%)	LASr	LAScd	LASct
对照组	45.2±5.4	27.1±4.9	17.2±2.6	0.62±0.05	0.40±0.09	0.36±0.05	36.9±4.3	-18.1±2.1	-15.3±3.2
SCH组									
治疗前	46.6±6.2	32.9±4.8*	19.4±2.9*	0.58±0.05*	0.29±0.04*	0.41±0.06*	29.5±3.7*	-15.5±2.0*	-18.9±2.4*
治疗后	46.2±4.7	27.7±3.3#	17.4±2.4#	0.62±0.04#	0.39±0.06#	0.37±0.05#	32.9±4.9#	-16.7±1.6##	-17.3±2.1##

与对照组比较,**P*<0.05;与SCH组治疗前比较,#*P*<0.05。LAVmax:左房最大容积;LAVpreA:左房收缩前容积;LAVmin:左房最小容积;LAEF:左房总排空分数;LApEF:左房被动排空分数;LAaEF:左房主动排空分数;LASr:左房储备期应变;LAScd:左房管道期应变;LASct:左房收缩期应变



A: 治疗前, LAVmax 为 57 ml, LAVpreA 为 40 ml, LASr 为 23%, LAScd 为 -14%; B: 治疗后, LAVmax 为 49 ml, LAVpreA 为 33 ml, LASr 为 21%, LAScd 为 -18%

图1 SCH组一43岁女性患者治疗前后RT-3DE左房参数比较

四、TSH水平与左房功能参数的相关性分析

Pearson 相关分析法显示, TSH 水平与 LAEF 之间无相关性 ($r=0.16, P=0.39$), 与 LApEF 之间呈负相关 ($r=-0.44, P=0.01$), 与 LAaEF 之间呈正相关 ($r=0.45, P=0.01$)。见图 2, 3。

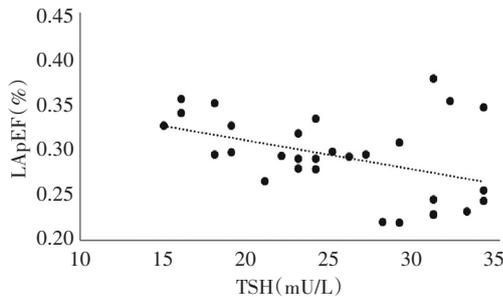


图2 治疗前TSH与LApEF之间相关性分析散点图

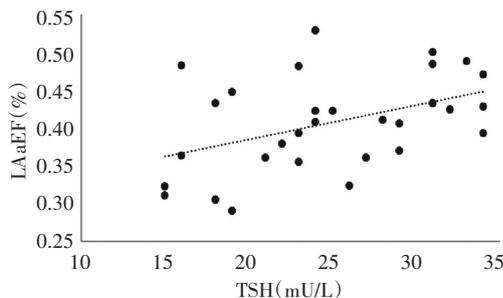


图3 治疗前TSH与LAaEF之间相关性分析散点图

讨 论

SCH是临床常见的内分泌系统疾病,在我国成人中的发生率约为16.7%^[7]。Inoue等^[8]研究显示TSH升高是心血管疾病的危险因素之一,即使TSH轻度升高也会导致心血管疾病死亡率增加,因此临床中对SCH患者的诊疗工作仍不能忽视。既往研究^[4]显示SCH导致的心肌损伤是可逆的,经过一段时间替代治疗后当TSH水平恢复正常时,左室收缩功能随之恢复。Tadic等^[9]研究发现, SCH患者二维斑点追踪左房应变参数LASr、LAScd及LASct均受损,经1年治疗后左房应变参数明显改善。RT-3DE可提供动态容积测量数据,较传统方法能更准确地评估左房容积,同时还可提供力学参数。本研究旨在应用RT-3DE技术评估SCH患者接受左甲状腺素钠治疗前后左房结构及功能早期变化。

本研究结果显示,与SCH治疗前比较,治疗后左房容积参数LAVpreA、LAVmin均减低(均 $P<0.05$),而LAVmax无变化,说明SCH引起左房改变的早期首先变化的是LAVpreA和LAVmin,如SCH进一步发展则可能会发生心肌重构导致LAVmax也相应增加^[10]。导致此结果的另一原因可能与本研究入选的患者人群有关,多数病例处于舒张功能障碍早期,在左室舒张功能障碍早期LAVpreA和LAVmin增加的幅度大于LAVmax,尚处于代偿期的左房心肌未发生重构,与Tadica等^[11]研究一致。与治疗前比较, SCH患者治疗后反映左房整体功能的LAEF、LASr增加,反映左房管道功能的LApEF、LAScd增加,反映左房收缩功能的LAaEF、LASct减低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。在某种程度上应变参数LASr的减小意味着左室充盈压的升高, SCH患者早期左室顺应性减低,左室硬度增加,同时左室主动松弛能力减弱,随着SCH进展通过左房管道功能进入左室的血液减少,在此情况下根据Frank-Starling机制左房心肌细胞必然会代偿性增加收缩功能^[12],与以往研究^[11,13]结果一致。

本研究还发现当SCH患者甲状腺水平恢复3个月后,与对照组比较,左房力学变化指标LASr、LAScd及LASct均未完全恢复,而左房容积参数LAVmin、LAVpreA、LAEF、LApEF、LAaEF均无差异。说明在反映左房功能上应变参数较机械参数更敏感,同时证明了SCH患者需要更长时间的药物维持治疗。Tadic等^[4]研究显示SCH患者甲状腺功能恢复1年后,左室

应变参数仍未完全恢复,尚需继续治疗。Ripoli 等^[14]应用心脏MRI获得SCH患者左房容积,研究发现SCH患者左房容积较正常对照组增加,在接受治疗后左房容积可恢复正常。另有研究^[15]表明,SCH患者在接受6个月的左甲状腺素钠替代治疗后主动脉弹性明显增加,动脉硬化程度减低。本研究不仅首次揭示SCH患者左房力学参数治疗前后变化,同时发现治疗前TSH水平的变化与机械功能参数LApEF和LAaEF之间有一定相关性($r=-0.44, 0.45$,均 $P=0.01$)。进一步揭示了TSH对心脏功能的影响,提示TSH水平可能在后续随访中作为SCH患者心脏重构的重要指标。但本研究样本量较少,且由于SCH患者缺乏临床症状,无法追踪患病具体时间。

综上所述,RT-3DE可早期发现SCH患者左房容积和机械功能损伤,且经左甲状腺素钠治疗后SCH患者左房损伤情况明显改善。临床可考虑选择RT-3DE技术来观察无症状SCH患者的早期心脏受累情况。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会.成人甲状腺功能减退症诊治指南[J].中华内分泌代谢杂志,2017,33(2):167-178.
- [2] Suh S, Kim DK. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease[J]. Endocrinol Metab, 2015, 30(3):246-251.
- [3] Meena CL, Meena RD, Nawal R, et al. Assessment of left ventricular diastolic dysfunction in sub-clinical hypothyroidism[J]. Acta Inform Med, 2012, 20(4):218-220.
- [4] Tadic M, Ilic S, Kostic N, et al. Subclinical hypothyroidism and left ventricular mechanics: a three-dimensional speckle tracking study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(1):307-314.
- [5] Torii Y, Kusunose K, Yamada H, et al. Updated left ventricular diastolic function recommendations and cardiovascular events in patients with heart failure hospitalization[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2019, 32(10):1286-1297.
- [6] Gounoue AC, Tamdja AD, Choukem SP, et al. Echocardiographic left atrial remodelling and determinants of left atrial size in the early phase of high blood pressure: a comparative cross-sectional study in Douala, Cameroon[J]. Cardiovasc J Afr, 2020, 31(1):40-46.
- [7] Shan ZY, Chen LL, Lian XL, et al. Iodine status and prevalence of thyroid disorders after introduction of mandatory universal salt iodization for 16 years in China: a cross-sectional study in 10 cities [J]. Thyroid, 2016, 26(8):1125-1130.
- [8] Inoue K, Ritz B, Brent GA, et al. Association of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease with mortality [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(2):e1920745.
- [9] Tadic M, Ilic S, Ivanovic B, et al. Left atrial phasic function and mechanics in women with subclinical hypothyroidism: the effects of levothyroxine therapy[J]. Echocardiography, 2014, 31(10):1221-1229.
- [10] Blondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism [J]. Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(6):2064-2067.
- [11] Tadic M, Cuspidi C, Ilic S, et al. Subclinical hyperthyroidism and biatrial function and mechanics: a two- and three-dimensional echocardiographic study[J]. Scand Cardiovasc J, 2016, 50(2):88-98.
- [12] Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure: the cardiovascular health study [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(14):1152-1159.
- [13] Karabag T, Dogan SM, Bayraktaroglu T, et al. Assessment of left atrial mechanical functions in thyroid dysfunction [J]. Pol Arch Med Wewn, 2013, 123(11):596-602.
- [14] Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, et al. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(3):439-445.
- [15] Owen P, Rajiv C, Vinereanu D, et al. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(6):2126-2132.

(收稿日期:2020-03-01)

《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准,集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行,月刊。为“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”、“中国科技论文统计源期刊”、“中国科技核心期刊”。设有临床研究、实验研究、综述、经验交流、临床报道、病例报道、述评、专家讲座、工程技术及译文等栏目,以各级超声医学工作者、相关临床专业医师及医学院校师生为主要读者对象。

本刊刊号:ISSN 1008-6978;CN 50-1116/R;邮发代号 78-116。

每期定价:19元,全年228元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅。

地址:重庆市渝中区临江路74号,重庆医科大学附属第二医院内,临床超声医学杂志编辑部。邮编:400010

电话:023-63811304 023-63693117 Email:lccsq@vip.163.com