

· 影像医学研究 ·

7.0T心脏MR成像在肺动脉高压大鼠模型右心功能评估中的作用

袁小涵¹,徐怡^{1*},祝因芬¹,朱晓梅¹,俞敏²,韩宏浩²

¹南京医科大学第一附属医院放射科,²呼吸科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:基于7.0T心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance,CMR)观察肺动脉高压(pulmonary artery hypertension,PAH)大鼠肺动脉径线和心脏功能的变化。方法:选用36只雄性SD大鼠(随机分为6组,每组6只)采用低氧建立PAH大鼠模型。于未缺氧时(基线)及缺氧后第1、2、3、4、5周利用MR(Bruker BioSpec 7.0T)进行心脏成像,分别测量主肺动脉(main pulmonary artery,MPA)、右肺动脉(right pulmonary artery,RPA)、左肺动脉(left pulmonary artery,LPA)直径,并计算其与同层面升主动脉(ascending aorta,AA)直径之比(MPA/AA、RPA/AA、LPA/AA);四腔心位右室舒张末期最大径线(right ventricular end-diastolic maximum diameter,dRV_{max})与左室舒张末期最大径线(left ventricular end-diastolic maximum diameter,dLV_{max})之比(dRV_{max}/dLV_{max}),右室舒张末容积(right ventricular end diastolic volume,RVEDV),右室收缩末容积(right ventricular end systolic volume,RVESV),进而计算右室射血分数(right ventricular ejection fraction,RVEF);每只大鼠均行右心导管术获取右室收缩压(right ventricular systolic pressure,RVSP)。采用SPSS 24.0统计软件,应用独立样本 t 检验及ANOVA分析比较不同时间点上述各参数的差异,采用Pearson相关性分析评价各参数与RVSP的相关性。结果:造模后第1周大鼠RVSP即较基线升高[(29.92±1.94)mmHg vs.(41.55±3.14)mmHg, $P<0.01$],后每周逐步升高,MPA、dRV_{max}/dLV_{max}及RVESV、RVEDV逐渐增大($P<0.01$),RVEF在缺氧第2周显著降低($P<0.01$)。MPA/AA、dRV_{max}/dLV_{max}、RVEF与RVSP具有较好的相关性(r 分别为0.573、0.700、-0.760, P 均 <0.01)。结论:7.0T CMR可敏感地观察到PAH大鼠病程进展中肺动脉及右心形态功能的改变,为研究PAH的演变机制打下基础。

[关键词] CMR;肺动脉高压;右室功能;大鼠

[中图分类号] R445.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)01-131-05

doi:10.7655/NYDXBNS20190127

Right ventricular function evaluation by 7.0T cardiac MRI in a rat model of pulmonary artery hypertension

Yuan Xiaohan¹, Xu Yi^{1*}, Zhu Yinsu¹, Zhu Xiaomei¹, Yu Min², Han Honghao²

¹Department of Radiology, ²Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To observe the evolution of pulmonary artery diameters and cardiac functional changes in a rat model of pulmonary artery hypertension (PAH) using 7.0T cardiac magnetic resonance (CMR). **Methods:** A rat model of PAH was established by hypoxia. A total of 36 rats were divided into 6 groups on average (baseline, hypoxia at 1st, 2nd, 3rd, 4th, and 5th weeks; $n=6$). CMR was performed every week by Bruker BioSpec 7.0T. The diameters of the main pulmonary artery (MPA), right pulmonary artery (RPA), left pulmonary artery (LPA), right ventricular end-diastolic maximum diameter (dRV_{max}), left ventricular end-diastolic maximum diameter (dLV_{max}), right ventricular end-diastolic volume (RVEDV) and right ventricular end-systolic volume (RVESV) were measured on MR images; ratio of dRV_{max} to dLV_{max} (dRV_{max}/dLV_{max}), ratio of the main pulmonary artery to the ascending aorta (MPA/AA, RPA/AA, and LPA/AA), right ventricular and left ventricular ejection fraction (RVEF) were calculated. Right ventricular systolic pressure (RVSP) was obtained by right heart catheterization after CMR imaging for each rat. Comparison of above-mentioned parameters at different time points was calculated by t test and ANOVA analysis (SPSS 24.0). Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlation between above-mentioned parameters and RVSP. **Results:** The RVSP in model rats at the first week increased significantly compared with the baseline [(29.92±1.94)mmHg vs. (41.55±3.14)mmHg, $P<0.01$], and then gradually increased from the first week to the fifth ($P<0.01$). MPA, dRV_{max}/dLV_{max}, RVESV, and RVEDV gradually increased ($P<0.01$). RVEF decreased significantly in the 2nd

[基金项目] 国家自然科学基金(81601464,81701651)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: aleenxu@163.com

week of modeling ($P < 0.01$). There were moderate correlations between the MPA/AA, dRV_{max}/dLV_{max} , RVEF and RVSP in model rats ($r=0.573$, $r=0.700$, $r=-0.760$, all $P < 0.01$). **Conclusion:** 7.0T CMR can sensitively observed changes in pulmonary artery diameter and right ventricular function during the progression of PAH rats, which lays a foundation for studying the evolutionary mechanism of PAH.

[Key words] cardiac magnetic resonance; pulmonary artery hypertension; right ventricular function; rat

[Acta Univ Med Nanjing, 2019, 39(01):131-135]

慢性缺氧是慢性阻塞性肺病、间质性肺病等多种疾病的共同病因,慢性缺氧诱发的肺动脉高压(pulmonary artery hypertension, PAH)进一步加剧肺功能恶化,最终导致患者心功能不全甚至死亡^[1-2],因此早期发现与诊断PAH具有重要意义。目前临床上PAH最常用的诊断方法为超声,但其准确性较易受操作者经验的影响;右心导管造影是评估肺动脉压力的金标准,但它是一项侵入性检查并不适用于所有患者^[3-4]。心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance, CMR)具有较高的软组织分辨率,不仅能够无创观察肺动脉解剖还可进行右心功能的测量^[5],有效评估PAH情况。然而,目前国内外CMR多应用于PAH大鼠成模后的实验研究,而缺乏对造模过程的动态观察。本研究旨在利用CMR评估模型鼠PAH进程中各个时间点肺动脉演变和心脏结构与功能变化。

1 材料和方法

1.1 材料

清洁级健康雄性SD大鼠36只,体重(230 ± 10)g,由南京医科大学动物中心提供,本实验所有操作经由南京医科大学实验动物福利伦理审查委员会许可(IACUC-1712011)。

注射用药血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂Z-3[(2,4-二甲基吡咯-5-烃基)亚甲基]-2-吡啶酮(SU5416, MCE公司,美国),常压低氧箱(XBS-08,杭州艾普仪器设备有限公司);超高场强小动物磁共振仪(Bruker BioSpin MRI GmbH, PharmaScan 7.0 Tesla, Siemens公司,德国)。

1.2 方法

1.2.1 PAH大鼠模型建立

36只大鼠实验开始时用二甲基亚砷(DMSO)溶解SU5416,配成浓度为4 mg/mL溶液,按20 mg/kg单次腹腔皮下注射,随后置于常压低氧箱内,每天持续低氧24 h,舱内氧气浓度稳定于(10.0 ± 0.5)%,并放置碱石灰吸收CO₂,使其浓度低于3%,变色硅胶吸

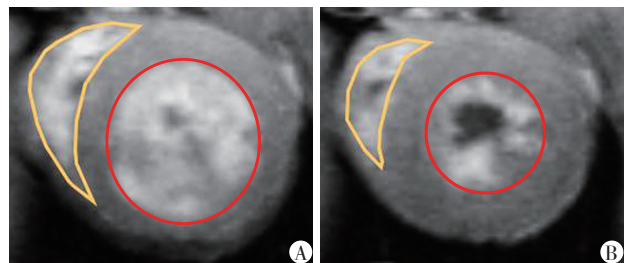
收水蒸气。

1.2.2 CMR检查

将慢性缺氧诱导的PAH大鼠模型随机分为6组,每组6只,分别于基线及缺氧后第1、2、3、4、5周进行CMR成像。

扫描前采用2%~3%异氟烷对大鼠进行吸入麻醉,当大鼠完全麻醉后将大鼠俯卧位固定于扫描床上,大鼠胸部位于线圈中心。首先进行梯度回波序列(fast low angle shot, FLASH)扫描大鼠胸腔标准横轴位,然后进行心脏电影成像获得心脏两腔心、四腔心及短轴位图像。于呼气末屏气进行扫描获得5~6层心室短轴位电影图像,整个采集过程由心电和呼吸门控触发。扫描参数:TE 2.3 ms, TR 157 ms, 翻转角 20°, 层厚 1.2 mm, 层间距 0.5 mm, FOV 60 mm × 60 mm, 激励次数 NEX=4, 每个心动周期采集 15 帧电影图像。

扫描完成后在大鼠胸腔标准横轴位上测量主肺动脉(main pulmonary artery, MPA)、左肺动脉(left pulmonary artery, LPA)、右肺动脉(right pulmonary artery, RPA)直径并分别计算其与同层面升主动脉(ascending aorta, AA)直径之比(MPA/AA、LPA/AA、RPA/AA)(图1),在舒张末期四腔心位测得右室最大径(right ventricular end-diastolic maximum diameter, dRV_{max})与左室最大径(left ventricular end-di-

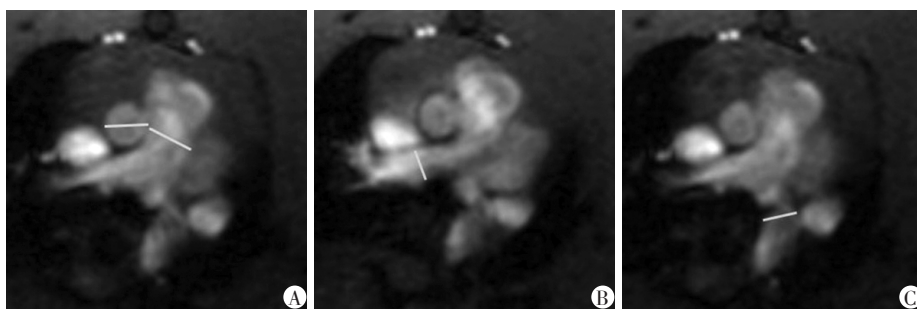


在 Argus 软件上分别对大鼠舒张末期(A)及收缩末期(B)左室及右室内膜进行勾画。黄色曲线勾画为右室心腔,红色曲线勾画为左室心腔。

图1 利用Argus软件勾画大鼠心内膜

Figure 1 Delineating the endocardium by Argus

astolic maximum diameter, dLV_{max})并计算比值(dRV_{max}/dLV_{max})。将CMR图像传至工作站(Leonardo, Simens公司, 德国),应用心功能测量软件(Argus, Simens公司, 德国)进行右室功能测量。软件自动识别心脏舒张末期及收缩末期,在软件识别的基础上进行判断与调整,手动逐层描记这两个时相右室心内膜轮廓(图2),获得右室舒张末容积(right ventricular end diastolic volume, RVEDV)、右室收缩末容积(right ventricular end systolic volume, RVESV),进而计算右室射血分数(right ventricular ejection fraction, RVEF)。



在大鼠胸腔标准横轴位上测量升主动脉及肺动脉(A)、右肺动脉(B)、左肺动脉(C)直径。

图2 肺动脉直径的测量

Figure 2 Measurement of pulmonary artery diameter

1.3 统计学方法

应用SPSS24.0统计软件,结果以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验及ANOVA分析进行不同时间点的组间比较;应用Pearson相关性分析,分别评价CMR检查结果与RVSP的相关性, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线及缺氧后第1、2、3、4、5周RVSP的改变

在缺氧后第1周大鼠RVSP即升高,并随着缺氧时间的延长稳定升高($P < 0.01$,图3)。在实验过程中,共5只大鼠死亡,实验总样本量 $n=31$ 。

2.2 基线及缺氧后第1、2、3、4、5周肺动脉径线的变化

随缺氧时间的增加,大鼠MPA、LPA、RPA逐渐增宽,LPA/AA、RPA/AA未见明显变化,MPA/AA逐渐增大($P < 0.01$,表1),并与RVSP中度相关($r=0.573, P < 0.01$,图4A)。

2.3 基线及缺氧后第1、2、3、4、5周CMR相关参数的变化

随着RVSP增高, dRV_{max}/dLV_{max} 、RVESV、RVEDV逐渐增大,RVEF显著降低($P < 0.01$,表2)。

1.2.3 右心导管检查

分别于基线、缺氧后第1、2、3、4、5周完成CMR扫描后将各组大鼠称重,用戊巴比妥钠(65 mg/kg)腹腔注射麻醉,分离右颈外静脉并做V型小切口,插入充盈肝素溶液微型导管,经右侧颈外静脉、右心房至右心室,导管的另一端与压力传感器相连(TSD104A 血压换能器, BIOPAC Systems公司, 美国),应用16通道生理信号记录分析系统(MP100, BIOPAC Systems公司, 美国)测定右室收缩压(right ventricular systolic pressure, RVSP)。

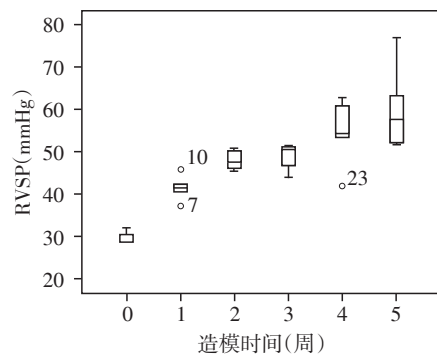


图3 基线、造模第1~5周RVSP的变化

Figure 3 The changes in RVSP of baseline and the 1st to 5th week of modeling

dRV_{max}/dLV_{max} 、RVEF在缺氧后第1周与基线相比稍有改变,缺氧后第2周变化增大; dRV_{max}/dLV_{max} 、RVEF与RVSP中度相关($r=0.700, P < 0.01$; $r=-0.760, P < 0.001$,图4B、C),RVESV、RVEDV与RVSP不具有相关性($P=0.477$)。

3 讨论

以慢性阻塞性肺疾病为主的慢性缺氧性肺疾病是临床较常见的疾病,随着病程进展,PAH的发生会导致右心功能的下降,并向慢性肺源性心脏

表1 基线、造模第1~5周肺动脉参数的变化

Table 1 The changes in pulmonary artery parameters of baseline and the 1st to 5th week of modeling ($\bar{x} \pm s$)

肺动脉参数	基线	第1周	第2周	第3周	第4周	第5周	P值
MPA(mm)	2.40 ± 0.10	2.65 ± 0.41	3.33 ± 0.22	3.47 ± 0.17	3.36 ± 0.14	3.83 ± 0.28	<0.001
RPA(mm)	1.83 ± 0.21	2.12 ± 0.50	2.32 ± 0.20	2.34 ± 0.18	2.56 ± 0.27	2.61 ± 0.22	0.009
LPA(mm)	2.00 ± 0.10	2.20 ± 0.41	2.20 ± 0.37	2.52 ± 0.08	2.65 ± 0.21	2.57 ± 0.39	0.042
RPA/AA	0.68 ± 0.12	0.81 ± 0.16	0.77 ± 0.06	0.76 ± 0.06	0.84 ± 0.15	0.82 ± 0.08	0.426
LPA/AA	0.73 ± 0.06	0.84 ± 0.15	0.73 ± 0.13	0.83 ± 0.03	0.87 ± 0.09	0.80 ± 0.12	0.319
MPA/AA	0.88 ± 0.05	1.01 ± 0.08	1.11 ± 0.03	1.14 ± 0.04	1.10 ± 0.11	1.20 ± 0.08	<0.001

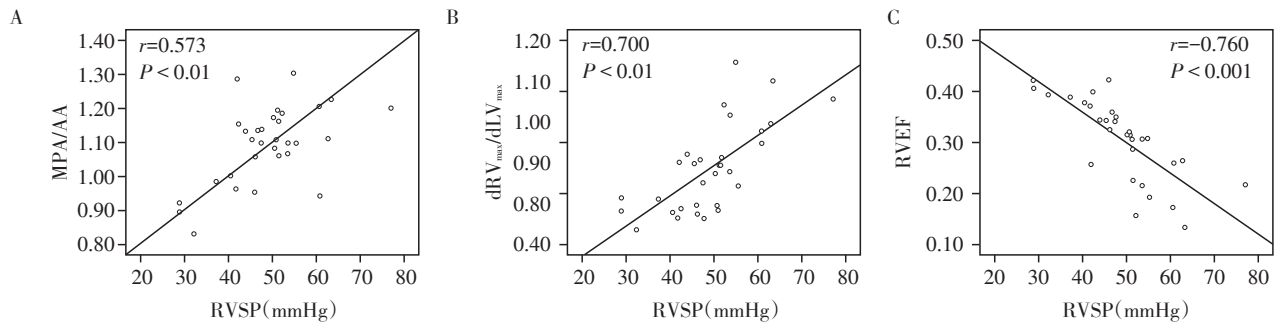


图4 PAH大鼠MPA/AA、dRV_{max}/dLV_{max}、右室射血分数(RVEF)与右室收缩压(RVSP)的相关性

Figure 4 Correlation of the MPA/AA, dRV_{max}/dLV_{max}, and RVEF with the RVSP in PAH rats

表2 基线和造模第1~5周RVSP及CMR参数间的比较

Table 2 Comparison between RVSP and CMR parameters of baseline and the 1st to 5th week of modeling ($\bar{x} \pm s$)

参数	基线	第1周	第2周	第3周	第4周	第5周	P值
dRV _{max} /dLV _{max}	0.52 ± 0.06	0.54 ± 0.03	0.60 ± 0.09	0.69 ± 0.08	0.77 ± 0.11	0.94 ± 0.14	<0.001
RVEDV(mm ³)	195.18 ± 34.13	193.50 ± 54.22	265.83 ± 46.95	176.79 ± 32.12	204.29 ± 45.35	256.54 ± 37.24	<0.001
RVESV(mm ³)	115.41 ± 17.34	118.50 ± 35.84	178.27 ± 34.78	119.81 ± 22.78	154.43 ± 38.65	206.87 ± 43.10	<0.001
RVEF	0.41 ± 0.01	0.39 ± 0.02	0.33 ± 0.02	0.32 ± 0.03	0.25 ± 0.04	0.20 ± 0.06	0.008

病转归^[6]。PAH的发生是患者预后不良的独立危险因素^[7],其发生往往是由于肺小血管的痉挛与重构^[8],肺动脉压力增加、管径扩张及弹性降低,引起右心后负荷增加,从而导致右心室增大、右心功能减退,最终导致心力衰竭。

本实验采用了更接近慢性缺氧性肺疾病自然病程的PAH大鼠模型^[9]。在本实验中可以发现在缺氧后第1周大鼠RVSP即明显升高,第3周趋于平稳,肺动脉参数变化与RVSP相一致;以RVSP为金标准,发现随着大鼠肺动脉压力增高,肺动脉直径逐渐增宽,右室功能减退。而CMR所获得的右室相关参数dRV_{max}/dLV_{max}、RVEF在缺氧后第1周仅稍有改变,第2周才出现明显改变,这一结果表明在肺动脉压力升高初期,右心尚具有较好代偿功能,临床上若能在右心功能降低前进行有效治疗,对改善慢

性缺氧引发的这类肺疾病预后具有重要意义^[10-12]。上述参数中,MPA/AA、dRV_{max}/dLV_{max}及RVEF与RVSP具有中度相关性,而其他参数包括主肺动脉直径、右室舒张末期容积、右室收缩末期容积则无明显相关性。由此证明,CMR可敏感反映PAH的病程发展;且MPA/AA、RVEF和dRV_{max}/dLV_{max}较绝对参数(MPA、RVEDV、RVESV)更能准确反映肺动脉压力的变化。

本研究还发现部分大鼠在肺动脉压力升高后右心功能并未发生明显下降,或者右心功能明显减退时肺动脉压力未见明显升高,即所谓病程进展与肺动脉压力“不成比例现象”^[13]。出现这种现象的可能原因为:慢性缺氧及炎症导致肺小动脉内皮细胞的损伤;部分患者伴有明显肺气肿,慢性缺氧还可以导致肺小血管床面积丧失;上述两种原因都会

在较早时期造成肺动脉压力明显升高,而此时右心代偿功能并未明显受损。而在疾病进展到中晚期时右心功能衰竭,右心输出量减少,肺动脉血流量降低从而出现肺动脉压力升高不明显的现象^[1,14-15]。综上所述,单纯对肺动脉压力或心功能进行评估并不能准确反映PAH进展,而CMR不仅可以计算心功能,同时还能对肺动脉参数进行测量,在PAH的评估中具有较大优势。

本研究具有一定局限性:实验样本量较小,对实验结果可能造成一定影响;且在不同时间点未设立空白对照组,无法消除鼠的自然生长过程中肺动脉径线及右室形态功能的变化,有待今后实验中进一步完善。

[参考文献]

- [1] Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry [J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(6): 1292-1301
- [2] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 69(2): 177
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(11): 979-987
- [4] Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study [J]. *Arthritis Rheum*, 2014, 52(12): 3792-3800
- [5] 祝因苏,王之悦,唐立钧,等. 心血管磁共振在评估肺高压中的应用[J]. *实用放射学杂志*, 2015(8): 1374-1377
- [6] Blanco I, Piccari L, Barbera J A. Pulmonary vasculature in COPD: The silent component [J]. *Respirology*, 2016, 21(6): 984-994
- [7] Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(9): 1091-1099
- [8] Matsuura Y, Kawata N, Yanagawa N, et al. Quantitative assessment of cross-sectional area of small pulmonary vessels in patients with COPD using inspiratory and expiratory MDCT [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(10): 1804-1810
- [9] de Raaf MA, Schalij I, Gomez-Arroyo J, et al. SuHx rat model: partly reversible pulmonary hypertension and progressive intima obstruction [J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(1): 160-168
- [10] Yoshimura K, Suzuki Y, Uto T, et al. Morphological changes in small pulmonary vessels are associated with severe acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 1435-1445
- [11] Rubin LJ. Pulmonary artery denervation for pulmonary artery hypertension [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(15): 2024-2025
- [12] Li X, Qiu J, Pan M, et al. Correlation between congenital heart disease complicated with pulmonary artery hypertension and circulating endothelial cells as well as endothelin-1 [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 10743-10751
- [13] Minai OA, Chaouat A, Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective [J]. *Chest*, 2010, 137(6): 39-51
- [14] 兰平起,黄慧俐,俞洋,等. 慢性阻塞性肺疾病合并“不成比例”肺动脉高压与血CRP、D-二聚体水平的相关性[J]. *中华保健医学杂志*, 2014, 16(4): 283-285
- [15] Matsuoka S, Yamashiro T, Matsushita S, et al. Quantitative CT evaluation in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlation with pulmonary function [J]. *Acad Radiol*, 2015, 22(5): 626-631

[收稿日期] 2018-11-05