

7T 心脏磁共振二维组织追踪技术评价 树鼩心功能的应用研究^{*}

王磊¹, 朱静², 朱桐², 陈榆舒², 何博², 王洋洋³,
孙家瑜², 王廷华³, 伍兵², 郜发宝^{1,2△}

1. 四川大学华西医院 分子影像研究室(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 放射科(成都 610041);
3. 四川大学华西医院 转化神经科学中心 神经疾病研究室(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨参照大鼠心功能测量方法,应用 7T 心脏磁共振二维组织追踪技术(CMR-TT)评价树鼩心功能的潜在价值。**方法** 随机分别选取 8 只正常成年雄性树鼩及 8 只正常成年雄性大鼠作为实验对象,两组动物均使用相同成像线圈及磁共振序列分别进行 7T 磁共振心脏左室短轴位磁共振电影扫描,图像数据由专业心脏图像处理软件进行二维组织追踪分析,分别测量两组动物的射血分数(EF),左心室收缩峰值径向应力(Err)和周向应力(Ecc),左心室收缩峰值径向位移(DR),并计算左心室心肌质量(LVM)以及与体质量(BM)的比值 LVM/BM。**结果** 参照大鼠成像方法对树鼩进行心脏磁共振成像,成功率达到 100%,图像可清晰显示树鼩心脏各构成要件。树鼩与大鼠之间 EF、Err 和 Ecc、DR 差异有统计学意义($P<0.01$),树鼩的 EF、Err 和 Ecc 均明显低于大鼠,并且树鼩的 Err、Ecc 出现在左室收缩期第 15 时相,大鼠的 Err、Ecc 出现在左室收缩期第 10 时相,树鼩 LVM/BM 高于大鼠 LVM/BM($P<0.05$)。**结论** 采用 7T 心脏磁共振二维组织追踪技术可以对树鼩心功能进行评价,树鼩与大鼠不同物种之间心功能存在显著差异性。

【关键词】 心脏磁共振组织追踪技术 应力 电影成像 树鼩 7T 磁共振

Evaluating Cardiac Function of Tree Shrew (*Tupaia belangeri*) using CMR at 7T with 2D Tissue Tracking WANG Lei¹, ZHU Jing², ZHU Tong², CHEN Yu-shu², HE Bo², WANG Yang-yang³, SUN Jia-yu², WANG Ting-hua³, WU Bing², GAO Fa-bao^{1,2△}. 1. Molecular Imaging Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Institute of Neurological Disease, Translational Neuroscience Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: gaofabao@wchscu.cn

【Abstract】 Objective To determine the potential value of the two-dimensional (2D) cardiac magnetic resonance imaging (CMR) tissue tracking (CMR-TT) method in assessing the cardiac function of tree shrew at 7T. **Methods** Healthy adult tree shrews (male, $n=8$) and sprague-dawley rats (male, $n=8$) were selected for this study. CMR was performed to acquire the short-axis images of left ventricle at 7T using the same appropriate coil and cine sequence for all experimental animals. The CMR images were processed using the professional cardiac analysis software, calculating ejection fraction (EF), radial peak systolic strain (Err), circumferential peak systolic strain (Ecc), radial peak systolic displacement (DR), and LVM/BM [the ratio of left ventricular mass (LVM) to body mass (BM)]. **Results** Cine imaging for the tree shrews was 100% successful following the CMR protocol for the rats, with clearly visible main segments of cardiac. Significant differences in EF, Err, Ecc and DR were found between the two groups of animals ($P<0.01$). The tree shrews has lower EF, Err and Ecc than the rats. Err and Ecc appeared in the fifteenth phase in left ventricular systole in the tree shrews, compared with the tenth phase in the rats. The tree shrews also had higher LVM/BM than the rats. **Conclusion** The cardiac function of tree shrew can be assessed using the 2D CMR-TT method despite significant differences across species.

【Key words】 CMR-TT Strain Cine Tree shrew 7-tesla MR

^{*} 国家自然科学基金(No. 81520108014, No. 81771800, No. 81829003),四川省科技厅国际合作项目(No. 2017HH0045)和国家科技部重大研究项目(No. 2016YFA0201402)资助

△ 通信作者, E-mail: gaofabao@wchscu.cn

树鼩(*Tupaia belangeri*, tree shrew, 树鼩科)是南亚热带地区主食昆虫的小型杂食类动物,同时拥有食虫目和灵长目的混合特征,与灵长类有着密切的相似性与相关性,是一种研究人类相关疾病及社会属性理想的动物模型。目前树鼩模型已被广泛应用于基因组学^[1-2]、神经生理学^[3]、免疫学^[4-5]等方面研究,被誉为一种有前景的实验动物^[6],但目前国内外在树鼩心血管系统领域特别是心脏影像方面的模型研究鲜见报道。已见的报道对树鼩心功能的评估方法为有创的颈动脉插管方法^[7]及无创的智能血压计(鼠仪)测量方法^[8],但以上方法仅间接测量血压、心率、平均动脉压等常规心功能指标,无法直接全面评估心脏收缩及舒张功能。

心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)为近十年新兴的心血管系统磁共振影像学检测技术,因其具有无创、安全、可评估多种心功能指标、图像高分辨率等优点,目前广泛应用于临床患者心血管影像学诊断以及动物基础心血管影像研究^[9],而应用心脏磁共振组织追踪(CMR tissue tracking, CMR-TT)技术可获得心肌运动和形变参数,如左室收缩峰值径向应力(radial peak systolic strain, Err)和周向应力(circumferential peak systolic strain, Ecc)、左室收缩峰值径向位移(radial peak systolic displacement, DR)等多种指标,是当今研究磁共振心脏功能的前沿热点技术^[10]。本研究参照分析大鼠心功能方法应用7T磁共振对正常成年树鼩进行CMR电影(cine)成像,应用专业心脏图像处理软件进行二维CMR-TT分析,测量多种心功能指标,并对比树鼩与大鼠心功能的差异性,探讨应用7T心脏磁共振二维CMR-TT技术评价树鼩心功能的价值,为将来开展树鼩心脏疾病模型相关影像基础研究进行前期的探索与技术积累。

1 材料与方法

1.1 实验动物

正常成年树鼩8只,雄性,体质量(143±7.7)g,12月龄,昆明医科大学动物中心提供;Sprague Dawley正常成年大鼠8只,雄性,体质量(243±8.0)g,6月龄,购自成都达硕实验动物有限公司。本实验已经四川大学华西医院实验动物保护和使用委员会批准。

1.2 CMR成像

1.2.1 7T磁共振成像系统

使用四川大学华西医

院7T磁共振扫描仪(Bruker BioSpec 70/30 USR, Ettlingen, Germany),成像线圈选择内径72 mm鸟笼射频信号发射线圈与内径56 mm阵列表面回波信号接收线圈,使用美国Small Animal Instruments公司SAII Model 1030小动物监护/门控系统采集动物体呼吸、心电、体温生理参数;扫描全程使用美国MIDMARK公司MATRX VIP3000小动物呼吸麻醉机实时麻醉。

1.2.2 成像前动物准备工作 树鼩与大鼠先由异氟烷与氧气混合气体(异氟烷浓度2%)诱导麻醉后,迅速放入磁共振扫描床并使用专用大鼠牙杆及呼吸面罩进行持续气体吸入麻醉;动物腹部放置呼吸感应器,肛门插入温度感应器,动物两前肢及右后肢插入针式心电电极后,观察大鼠呼吸、心电、温度信号平稳后进床行磁共振扫描,扫描期间利用循环加热垫维持大鼠体温36~38℃,呼吸维持在30~55 min⁻¹。

1.2.3 成像序列流程 先行胸部三平面定位序列扫描,参考定位像扫描四腔心切面后确定标准心脏左室短轴位,再由心尖至心底逐层行左室短轴位流动补偿快速小角度激发扰相梯度回波电影序列Cine-Flash-flc扫描成像,相关参数如下:重复时间(TR)为5.5 ms,回波时间(TE)为2.5 ms,反转角(FA)为25°,层厚为1.5 mm,电影时相为20,视野范围(FOV)为50 mm×50 mm,矩阵大小(matrix size)为256×256,重复次数(NEX)为2,扫描时间(TA)为180 s。

1.3 指标测算 应用专业心脏图像处理软件Circle cvi42(Circle Cardiovascular Imaging Inc., Calgary, Alberta, Canada)导入两组动物磁共振cine图像数据进行二维CMR-TT,分析测量树鼩及大鼠左心室射血分数(ejection fraction, EF)、Err和Ecc、DR,以及该动物的左心室心肌质量(left ventricular mass, LVM)以及与体质量(body mass, BM)的比值LVM/BM。

1.4 统计学方法

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组数据间比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 树鼩CMR成像结果

利用7T磁共振大鼠专用心脏成像线圈及小动物监护/门控系统可采集到树鼩的心电、呼吸信息,并能进行心电-呼吸双门控触发心脏左室短轴Cine-

Flash-ffc 序列成像。树鼯及大鼠心脏由心尖至心底共成像 6 个层面,层厚为 1.5 mm,cine 心脏左室短轴图像包含 20 个左室收缩及舒张时相,每个时相图像可清晰显示心脏室间隔、左心室、右心室、乳头肌

等结构,左室舒张末容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)至左室收缩末容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)改变过程可见左室心肌壁厚度的改变情况。见图 1。

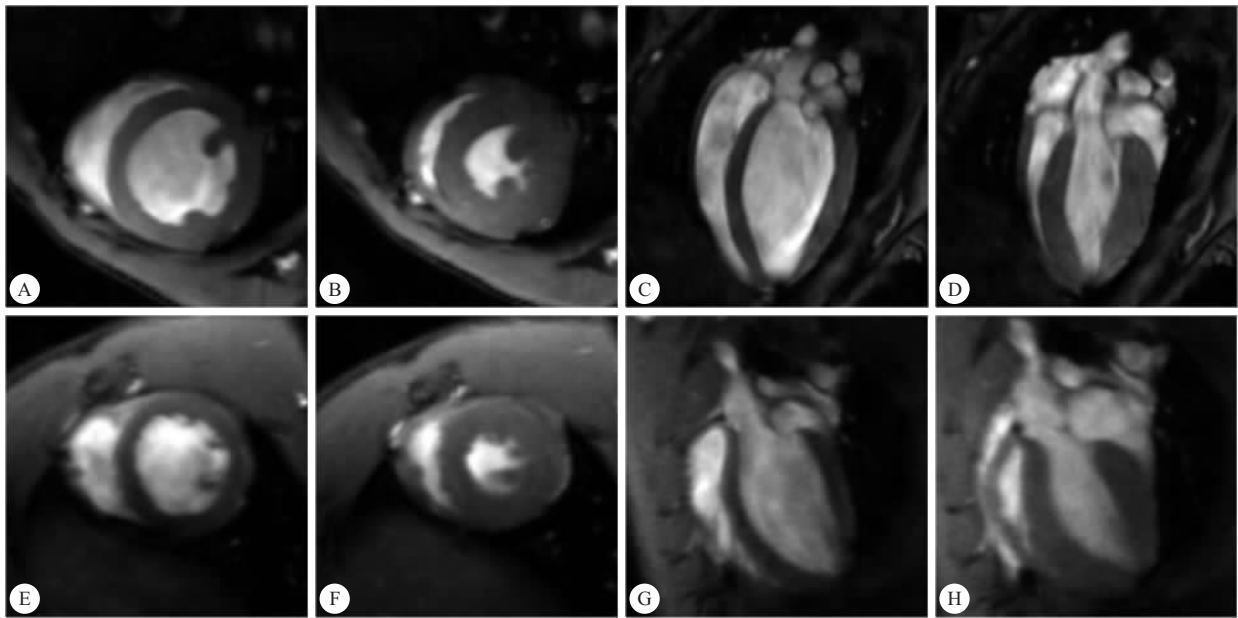


图 1 树鼯及大鼠心脏 cine 成像收缩期图像:树鼯心脏短轴乳头肌层面左室舒张末(A)及左室收缩末(B)时相,树鼯心脏长轴左室舒张末(C)及左室收缩末(D)时相;大鼠心脏短轴乳头肌层面左室舒张末(E)及左室收缩末(F)时相,大鼠心脏长轴左室舒张末(G)及左室收缩末(H)时相

Fig 1 Cardiac cine images of tree shrews and rats in the systole. The left ventricular end-diastolic phase (A) and left ventricular end-systolic phase (B) were shown in the papillary muscle short-axis slice of the tree shrews. The left ventricular end-diastolic phase (C) and left ventricular end-systolic phase (D) were shown in long-axis slice of the tree shrews. The left ventricular end-diastolic phase (E) and left ventricular end-systolic phase (F) were shown in the papillary muscle short-axis slice of the rats. The left ventricular end-diastolic phase (G) and left ventricular end-systolic phase (H) were shown in the long-axis slice of the rats

2.2 树鼯及大鼠各心功能指标的差异性

通过专业心脏图像处理软件测得树鼯及大鼠的 EF、Err 和 Ecc、DR 和 LVM 值,并计算 LVM/BM。两组动物各指标之间差异均有统计学意义($P<0.05$),树鼯 LVM/BM 高于大鼠 LVM/BM($P<0.05$),见附表。

附表 树鼯及大鼠心功能指标

Table The CMR-TT parameters of tree shrews and rats

Parameter	Tree shrews (n=8)	Rats (n=8)	P
LVM/g	0.41±0.07	0.31±0.04	0.01
LVM/BM	0.29±0.05	0.13±0.02	0.00
EF/%	53.14±7.33	68.12±2.35	0.00
Err/%	24.74±7.29	45.44±3.19	0.00
Ecc/%	-15.11±3.24	-23.09±0.88	0.00
DR/mm	0.71±0.10	1.72±0.43	0.00

2.3 树鼯与大鼠左室心肌应变张量随左室收缩时相的变化情况

两组动物左室心肌径向应力和周向应力随左室

收缩期时相的变化,其中树鼯 Err、Ecc 出现在左室收缩期第 15 时相,大鼠的 Err、Ecc 出现在左室收缩期第 10 时相。见图 2。

3 讨论

近十年国内外的研究表明,CMR 已逐渐成为评价临床患者及动物模型相关心脏疾病的金标准^[11],并衍生出心肌标记(Tagging)、延迟强化(LGE)、灌注成像(PWI)和组织追踪(CMR-TT)等成像技术,人们应用这些技术形成多参数指标,全面评价心脏的结构及功能。树鼯与灵长类在生理结构及社会学属性方面有着密切的关系,而国内外对树鼯心功能影像学的研究尚未开展,应用 CMR 评价树鼯心功能的研究更属空白。鉴于成年树鼯体型与大鼠较为相似,本研究的 8 只正常树鼯 CMR 成像使用大鼠心脏专用线圈,应用大鼠心脏成像序列及辅助监控/门控系统等,完成全部树鼯 CMR 成像。

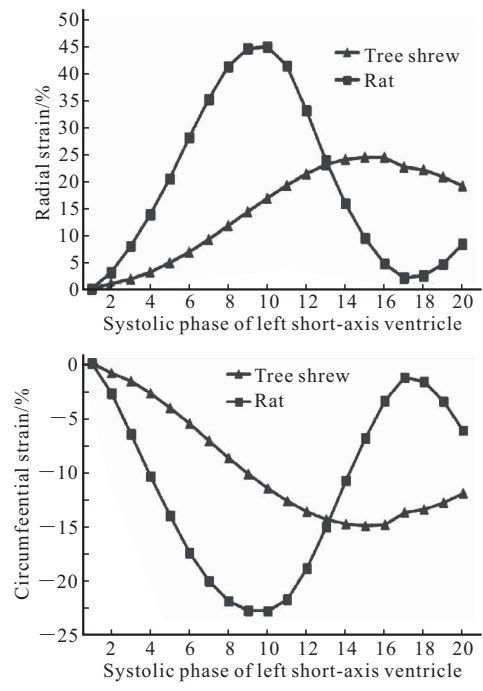


图 2 树鼩与大鼠左室短轴收缩期心肌应力时相变化曲线

Fig 2 The curves correlated to strain value and systolic phases of the left short-axis ventricle for tree shrews and rats

因不同物种之间结构、功能及活动习性等皆存在明显的差异性,CMR 成像可能是一种区别此差异性的有效方法。本研究 中树鼩的 EF、Err 和 Ecc 均显著低于大鼠,并且树鼩的 Err、Ecc 出现在左室收缩期第 15 时相,大鼠的 Err、Ecc 出现在左室收缩期第 10 时相,表明在相同的 CMR 成像条件下大鼠左室收缩应变达峰时间早于树鼩,且大鼠左室心肌应变幅度亦强于树鼩;基于以上两种物种的心功能差异性,再结合树鼩 LVM/BM 显著高于大鼠 LVM/BM 这一现象,表明相同环境条件下树鼩维持正常生理活动所需代谢能量低于大鼠,也就是说树鼩对极端环境的适应能力可能比大鼠更强。另外,两组动物磁共振扫描时均由麻醉气体进行全身麻醉,动物保持身躯不运动,我们认为可以将此时动物代谢状态视为基础代谢状态,而针对树鼩及大鼠的能量及氧化代谢相关研究已广泛开展^[12-14],以往通常的方法是测定动物体温、体质量、排泄物和氧消耗等综合计算基础代谢率,此过程较为繁琐复杂,且测定越多,存在误差的可能性就越大。应用 CMR-TT 技术可能是分析物种基础代谢率的一种简单有效的新方法,如何将心功能与基础代谢率相关联,是下一步值得研究的内容。

目前 CMR 和超声心动图的组织追踪技术已形

成规范应用于临床评价患者心功能^[15],超声心动图是以多普勒技术为基础的心脏成像影像手段,超声心动图心肌组织斑点追踪技术已被广泛应用^[16]。已有研究表明,应用超声心动图心肌组织斑点追踪技术测量的左室质量被过高的估计,可能是因为该技术需要提前预估心脏几何位置信息^[17];另外,超声心动图心肌组织斑点追踪技术必须获得高分辨率和高质量的图像,才能实现最佳的心内膜边缘追踪^[18],这些因素都会影响超声心动图心肌组织斑点追踪的效果。不同于超声心动图,CMR-TT 技术不需要提前进行心脏几何位置信息预判,更能进行任意角度成像,CMR-TT 技术可利用磁共振现有 cine 等序列生成具有高分辨率的应力图像^[19],因此 CMR 在评价心功能方面比超声心动图更具有优势。

本研究的局限性是两组动物的样本量不足,且关于树鼩心肌应变功能方面可参考的研究文献极少,无法利用现有标准的正常树鼩心功能指标作为参考,因此本研究以正常大鼠磁共振心功能作为参照。

综上所述,本研究首次利用 CMR 成像技术对比树鼩与大鼠心功能的差异性,表明 7T 心脏磁共振二维 CMR-TT 技术评价树鼩心功能具有应用价值。CMR 成像可能是一种适合树鼩的心功能影像学评价方法,应用该方法可以无创、动态且多指标评价树鼩心功能,而树鼩相关心脏疾病模型的 CMR 成像研究有待下一步完成。

参 考 文 献

[1] FAN Y, HUANG ZY, CAO CC, *et al.* Genome of the Chinese tree shrew. *Nat Commun*, 2013, 4: 1426 [2019-04-21]. <https://doi.org/10.1038/ncomms2416>.

[2] HAN YL, LI BW, YIN TT, *et al.* Molecular mechanism of the tree shrew's insensitivity to spiciness. *PLoS Biol*, 2018, 16 (7): e2004921 [2019-04-21]. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2004921>.

[3] LU CX, SUN XM, LI N, *et al.* CircRNAs in the tree shrew (*Tupaia belangeri*) brain during postnatal development and aging. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(4): 833-852.

[4] GU TL, YU DD, LI Y, *et al.* Establishment and characterization of an immortalized renal line of the chinese tree shrew (*Tupaia belangeri chinesis*). *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(5): 2171-2180.

[5] ZHANG X, XU J, WU Z, *et al.* Development of a tree shrew-specific interferon-gamma assay. *J Immunoassay Immunochem*, 2017, 39(2): 136-149.

[6] XIAO J, LIU R, CHEN CS. Tree shrew (*Tupaia belangeri*) as a novel laboratory disease animal model. *Zool Res*, 2017,

- 38(3):127-137.
- [7] 毕 春, 孟 强, 刘光鉴, 等. 光化学诱导树鼩血栓性脑缺血脑水含量、血浆去甲肾上腺素及心功能的变化. 基础医学与临床, 2010, 30(11):1216-1217.
- [8] 全品芬, 陆彩霞, 江勤芳, 等. 树鼩血压和心率的无创测定. 中国比较医学杂志, 2013, 23(4):52-56.
- [9] CHEN W, ZHANG B, XIA R, *et al.* T2 mapping at 7T MRI can quantitatively assess intramyocardial hemorrhage in rats with acute reperfused myocardial infarction *in vivo*. J Magn Reson Imaging, 2016, 44(1):194-203.
- [10] INOUE YY, ALISSA A, KHURRAM IM, *et al.* Quantitative tissue - tracking cardiac magnetic resonance (CMR) of left atrial deformation and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. J Am Heart Assoc, 2015, 4(4): e001844 [2019-04-21]. [https:// doi: 10. 1161/JAHA. 115. 001844](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.001844)
- [11] KARAMITSOS TD, FRANCIS JM, MYERSON S, *et al.* The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(15):1407-1424.
- [12] SONNAY S, POIROT J, JUST N, *et al.* Astrocytic and neuronal oxidative metabolism are coupled to the rate of glutamate-glutamine cycle in the tree shrew visual cortex. Glia, 2018, 66(3):477-491.
- [13] FORSUM E, HILLMAN PE, NESHEIM MC. Effect of energy restriction on total heat production, basal metabolic rate, and specific dynamic action of food in rats. J Nutr, 1981, 111(10):1691-1697.
- [14] 李晓婷, 朱万龙, 刘 鑫, 等. 中缅树鼩能量代谢的季节变化. 兽类学报, 2011, 31(3):291-298.
- [15] PEDRIZZETTI G, CLAUS P, KILNER PJ, *et al.* Principles of cardiovascular magnetic resonance feature tracking and echocardiographic speckle tracking for informed clinical use. J Cardiovasc Magn Reson, 2016, 18(1):51.
- [16] MICHAEL D, HANS L, CHRISTOPH K, *et al.* Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. Curr Cardiol Rev, 2009, 5(2):133-148.
- [17] ARMSTRONG AC, SAMUEL G, OLA G, *et al.* LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. Jacc Cardiovasc Imaging, 2012, 5(8):837-848.
- [18] PENG Y, POPOVIC ZB, SOPKO N, *et al.* Speckle tracking echocardiography in the assessment of mouse models of cardiac dysfunction. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 297(2):H811-820.
- [19] DANIEL K, GILSON WD, KRAMER CM, *et al.* Myocardial tissue tracking with two-dimensional cine displacement-encoded MR imaging: development and initial evaluation. Radiology, 2004, 230(3):862-871.
- (2019 - 04 - 27 收稿, 2019 - 05 - 16 修回)
- 编辑 汤 洁