❖实验研究

Correlation between left ventricular myocardial strain and impaired angiogenesis in rats with doxorubicin-induced cardiotoxicity

LI Lingxiao[1], *PENG Xi*[2], *LI Haichen*[3*]

(1. *Department of Nuclear Medicine*, 2. *Department of Radiology*, *the Third Hospital of Mianyang*, *Mianyang* 621022, *China*; 3. *Department of Nephrology and Rheumatology*, *Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital*, *Chongqing* 400011, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To observe the correlation between left ventricular myocardial strain and impaired angiogenesis in rats with doxorubicin-induced cardiotoxicity (DIC). **Methods** Twenty-four SD rats were randomly divided into Shexiang Baoxin pill group (group A), DIC group (group B) and control group (group C) (each $n=8$). Rats in group A and B were injected with doxorubicin (DOX) solution 2.5 mg/kg body mass, while those in group C were injected with equal volume of physiological saline solution once a day for 6 weeks. Concurrently, rats in group A underwent Shexiang Baoxin pill suspension 28 mg/kg body mass by gavage, in group B and C received equal volume of physiological saline solution by gavage once a day for 6 weeks. 7.0T cardiac MR scanning was performed to obtain left ventricular parameters. Then the left ventricular myocardial tissue was taken for pathological examination, and the microvascular density (MVD), vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression were detected. The correlation between left ventricular myocardial strain parameters and the above pathological indicators were analyzed. **Results** Significant differences of left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular global longitudinal strain (LVGLS), also of MVD, average optical density (AOD) of VEGF and eNOS were found among 3 groups (all $P<0.05$). In group B, LVGLS was negatively correlated with MVD, VEGF AOD and eNOS AOD (all $P<0.05$). **Conclusion** LVGLS was negatively correlated with MVD, VEGF AOD and eNOS AOD in DIC rats.

[**Keywords**] rats; doxorubicin; cardiotoxicity; angiogenesis; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2025.12.007

阿霉素相关心脏毒性大鼠左心室心肌应变与血管生成障碍的相关性

李凌霄[1],彭　希[2],李亥辰[3*]

[1.绵阳市第三人民医院核医学科,2.放射科,四川 绵阳　621022;3.重庆市中医院肾病(风湿免疫)科,重庆　400011]

[摘　要] **目的**　观察阿霉素相关心脏毒性(DIC)大鼠左心室心肌应变与血管生成障碍的相关性。**方法**　将 24 只 SD 大鼠随机分为麝香保心丸组(A 组)、DIC 组(B 组)及对照组(C 组),每组 8 只。对 A、B 组注射阿霉素(DOX)溶液 2.5 mg/kg 体质量,对 C 组注射等量生理盐水,每周 1 次、持续 6 周;同时对 A 组予麝香保心丸混悬液 28 mg/kg 体质量灌胃,B、C 组予等量蒸馏水灌胃,每日 1 次、持续 6 周。以 7.0T MR 仪扫描大鼠心脏,获取其左心室参数。对左心室心肌组织行病理学检查,检测微血管密度(MVD)、血管内皮生长因子(VEGF)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达;分析左心室心肌应变参数与上述病理学指标的相关性。**结果**　3 组大鼠左心室收缩末期容积(LVESV)、左心室射血分数(LVEF)及左心室整

[**第一作者**] 李凌霄(1981—),男,四川绵阳人,本科,主治医师。研究方向:SPECT/CT、PET/CT 的诊断及核素治疗。E-mail: 278136110@qq.com

[**通信作者**] 李亥辰,重庆市中医院肾病(风湿免疫)科,400011。E-mail: lhclmlzy@163.com

[**收稿日期**] 2025-06-06　　[**修回日期**] 2025-11-11

体纵向应变(LVGLS)，以及 MVD、VEGF 平均光密度(AOD)及 eNOS AOD 差异均有统计学意义(P 均<0.05)。B 组 LVGLS 与 MVD、VEGF AOD 及 eNOS AOD 均呈负相关(P 均<0.05)。**结论** DIC 大鼠 LVGLS 与 MVD、VEGF AOD 及 eNOS AOD 均呈负相关。

[**关键词**] 大鼠；阿霉素；心脏毒性；血管生成；磁共振成像

[**中图分类号**] R541；R445.2 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1003-3289(2025)12-1970-06

阿霉素(doxorubicin，DOX)为广谱抗肿瘤药物，可致心肌损伤和心功能下降，即 DOX 相关心脏毒性(DOX-induced cardiotoxicity，DIC)；其发生机制主要涉及血管生成障碍[1-2]。治疗性血管生成可调控内皮细胞中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)和内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase，eNOS)表达，使心肌新生微血管密度(microvessel density，MVD)增加、促进建立侧支循环，修复 DOX 损伤心肌[3]。心脏 MR(cardiac MR，CMR)为评估心功能的“影像学金标准”，可通过组织追踪(tissue tracking，TT)技术获取心肌应变参数，以整体和节段视角反映心肌形变能力。心肌整体纵向应变(global longitudinal strain，GLS)为反映亚临床心肌功能障碍的主要心肌力学指标[4]。目前左心室心肌应变参数与 DIC 所致心肌血管生成障碍的关系尚不明确。本研究观察 DIC 大鼠左心室心肌应变参数与血管生成障碍的相关性。

1 材料与方法

1.1 实验动物 24 只无特定病原体(specific pathogen free，SPF)级 SD 大鼠，雌、雄各 12 只，10～12 周龄，体质量 220～250 g；适应性饲养 1 周后，随机分为麝香保心丸组(A 组)、DIC 组(B 组)及对照组(C 组)，每组 8 只。本实验经医院动物伦理委员会批准(20211129A)。

1.2 主要试剂及仪器 DOX(北京索莱宝，D8570)，麝香保心丸混悬液(上海和黄药业，Z31020068)，异氟烷(深圳瑞沃德，R510-22)，戊巴比妥钠(美国 Sigma，1030001)，兔抗大鼠 CD34 抗体(美国 Abcam，ab81289)，VEGF 抗体(美国 Affinity，AF5131)，eNOS 抗体(美国 Affinity，AF0096)，辣根过氧化物酶标记山羊抗兔免疫球蛋白 G(immunoglobulin G，IgG)(美国 Abcam，ab32084)；HE 染色试剂盒(北京索莱宝，20221226)，Masson 染色试剂盒(北京索莱宝，20230512)；小动物专用麻醉机(美国 Midmark，Matrx VIP300)，MR 兼容动物生理监护仪和门控系统(美国 Small Animal Instruments Inc.，SAII Model 1030)，7.0T 小动物 MR 扫描仪(德国 Bruker，BIOSPEC 70/30)及后处理分析软件(加拿大 Circle Cardiovascular Imaging，CVI42.0)。

1.3 建立模型 将 10 mg DOX 冻干粉末溶于 10 ml 生理盐水中，配制为浓度 1 mg/ml 的 DOX 溶液，置于 4 ℃下备用。参照文献[5]方法，对 A、B 组经尾静脉注射 DOX 溶液 2.5 mg/kg 体质量，C 组注射等量生理盐水，每周 1 次、持续 6 周；同时，根据成人临床等效剂量换算[6]，对 A 组予麝香保心丸混悬液 28 mg/kg 体质量灌胃，B、C 组以等量蒸馏水灌胃，每日 1 次、持续 6 周。

1.4 CMR 检查 造模结束后 12 h 行 CMR 扫描。以 2.5%异氟烷麻醉大鼠并以俯卧位保定于扫描床上。采用动物生理监护仪和门控系统监测心率及呼吸，平稳后先以无门控快速成像序列采集定位像；参照所获左心室纵轴位四腔心和两腔心标准图像，由心底至心尖逐层行流动补偿快速小角度激发扰相梯度回波电影序列(flow compensation-fast low angle shot-spoiled gradient echo-cine，FC-FLASH-SPGR-cine)扫描，范围包含整个左心室，获得左心室短轴位两腔心标准图像，具体参数见表 1。扫描过程中随时观察心电及呼吸监护，适当调节异氟烷浓度以确保大鼠心率和呼吸基本稳定。

1.5 图像分析 由 2 名影像科医师独立分析图像，4 周后由其中 1 名医师再次分析图像；以 3 次分析所得参数的平均值为最终结果。首先将左心室短轴位两腔心图像导入 CVI[42.0] short 3D 模块，分析常规心功能参数；手动逐层勾画舒张末期和收缩末期左心室心内、外膜轮廓，软件自动获得左心室舒张末期容积(left ventricular end-diastolic volume，LVEDV)、左心室收

表 1 大鼠 CMR 扫描参数

序列	TR(ms)	TE(ms)	FA(°)	FOV(mm)	矩阵	层厚(mm)	层间距(mm)	NEX	时相
无门控快速成像	40	2.5	35	60×60	256×256	1.0	—	18	1
FC-FLASH-SPGR-cine	8	2.5	15	50×50	192×192	1.5	0	4	24

缩末期容积（left ventricular end-systolic volume，LVESV）、左心室每搏输出量（left ventricular stroke volume，LVSV）、左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）及左心室心肌质量（left ventricular myocardial mass，LVM）。之后采用 TT 模块行心肌应变参数分析，逐层手动定位舒张末期和收缩末期室间隔，软件自动追踪不同相位和层面上心肌像素点位置变化，获得左心室整体圆周应变（left ventricular global circumferential strain，LVGCS）、左心室整体径向应变（left ventricular global radial strain，LVGRS）及左心室 GLS（left ventricular GLS，LVGLS）；其中，LVGCS 和 LVGRS 基于左心室短轴位获得、LVGLS 基于心脏长轴方向图像获得。见图 1。

1.6　病理学检查　扫描结束后经腹腔注射 10%戊巴比妥钠溶液（0.3 ml/100 g）麻醉大鼠；自腹正中线向上剪开皮肤、膈肌和双侧腋中线处肋骨，充分暴露胸腔；摘取心脏并立即放入预冷的生理盐水中，冲洗、漂净、擦干；留取左心室心肌组织，静置于 4%多聚甲醛中固定 24 h。

1.6.1　HE 和 Masson 染色　经梯度浓度乙醇脱水、石蜡包埋、切片后，行 HE 及 Masson 染色，观察各组左心室心肌组织空泡变性、坏死、炎性细胞浸润及间质纤维化情况。

1.6.2　免疫组织化学检查　取心肌组织切片脱蜡至水，置于修复液中进行抗原修复；自然冷却后，经磷酸盐缓冲液（phosphate buffer saline，PBS）清洗、室温下避光孵育、PBS 室温封闭、甩除；之后，分别加入以 1∶100稀释的 CD34、VEGF 及 eNOS 一抗，4 ℃孵育过夜；次日，滴加二抗，室温孵育，二氨基联苯胺（diaminobenzidine，DAB）显色，并于显微镜下控制显色时间（1～2 min）；最后，冲洗切片终止显色，以苏木素复染、脱水、透明及封片。观察染色切片，以光镜下细胞呈棕黄色为阳性；于 400 倍视野下随机选取 5 个视野，记录阳性染色微血管数目并计算其平均值，以该值除以视野面积（0.18 mm^2）为心肌组织 MVD；以图像分析软件测量染色阳性区域平均光密度（average optical density，AOD），评估 VEGF 及 eNOS 蛋白阳性表达率。

1.7　统计学分析　采用 SPSS 25.0 统计分析软件。以

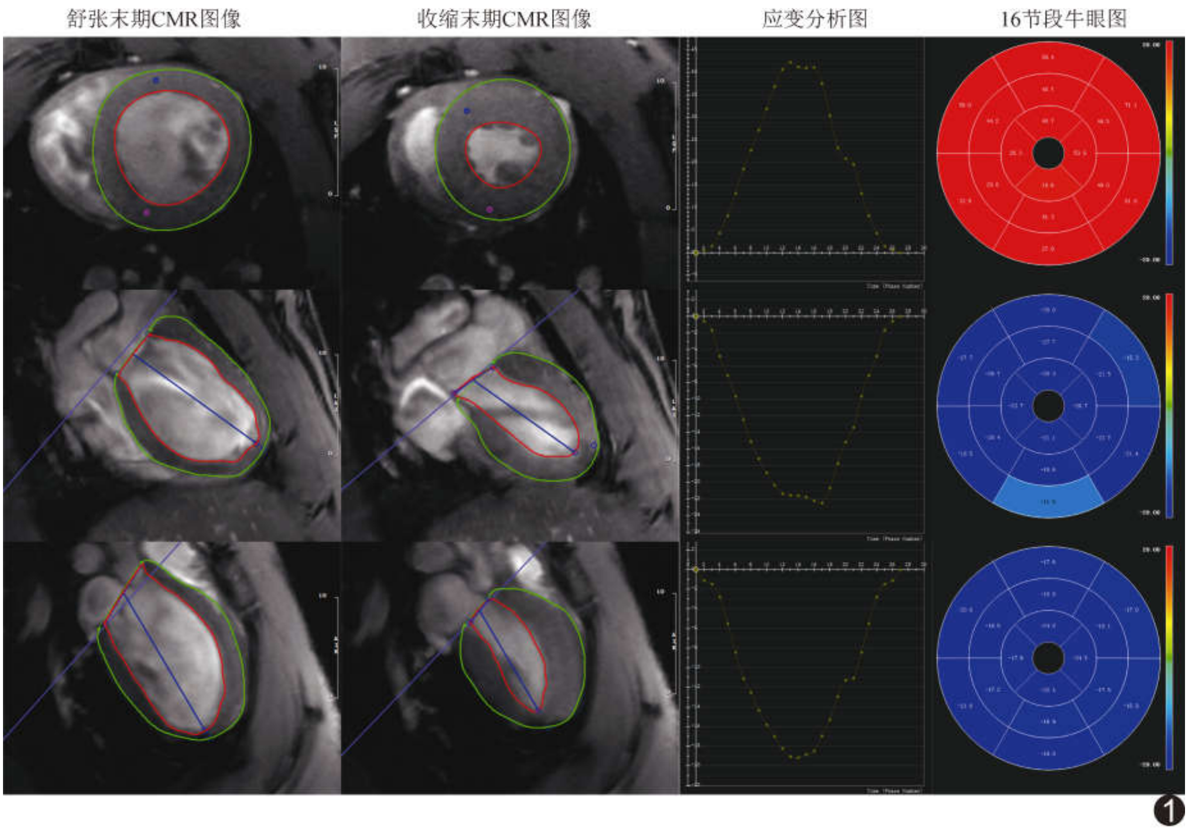

图 1　左心室 CMR 后处理分析图（绿线为心外膜，红线为心内膜，蓝线为室间隔；舒张末期及收缩末期 CMR 图像自上而下均依次为短轴位、四腔心位及两腔心位；应变分析图和 16 节段牛眼图由上至下均依次为 LVGRS、LVGCS 及 LVGLS）

$\bar{x} \pm s$描述符合正态分布的计量资料，采用单因素方差分析进行多组间比较、以 LSD-t 检验行 2 组间比较。利用 Pearson 相关分析观察 B 组大鼠左心室心肌应变参数与 MVD、VEGF 和 eNOS 蛋白 AOD 的相关性。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　CMR 参数　3 组间 LVESV、LVEF 及 LVGLS 差异均有统计学意义（P 均<0.05）；A、B 组 LVESV 显著大于、LVEF 显著小于 C 组（P 均<0.05），A 组 LVEF 大于 B 组（$P<0.05$），且 A、C 组 LVGLS 大于 B 组（P 均<0.05）。见表 2。

2.2　心肌组织病理学　A 组大鼠心肌组织仅见少量炎性细胞浸润和小面积间质纤维化；B 组见心肌细胞空泡变性、溶解坏死，伴大量炎性细胞浸润及大面积心肌间质纤维化；C 组未见明显异常。见图 2。

3 组大鼠心肌组织 MVD、VEGF AOD 及 eNOS AOD 差异均有统计学意义（P 均<0.05）；B 组上述三者显著低于 C 组，A 组上述三者高于 B 组、而 MVD 及 eNOS AOD 低于 C 组（P 均<0.05）。见表 3 及图 3。

2.3　相关性分析　B 组 LVGLS 与 MVD、VEGF 及 eNOS AOD 均呈负相关（P 均<0.05）。见表 4。

3　讨论

DOX 具有剂量依赖性及时间累积性心脏毒性风险并可致 DIC。DIC 病理损伤过程多呈渐进性，从亚临床心肌细胞损伤到无症状左心功能下降，最终进展为不可逆心肌受损[7]。

目前临床主要根据左心收缩功能评估 DIC 严重程度，且各指南均推荐以 LVEF 为标准诊断 DIC[8]；但 LVEF 降低多见于心肌不可逆损伤阶段[9]，导致最佳治疗时机。本研究 B、C 组 LVEF 虽存在明显差异，但 B 组 LVEF 下降程度并未达诊断 DIC 标准[8]，而 HE 和 Masson 染色显示 B 组左心室心肌组织已出现大量心肌细胞空泡变性、坏死及间质纤维化等病理表现。

CMR 基于 TT 技术获得的左心室心肌应变参数可直接反映心肌收缩能力。LVGLS 可在保证与 LVEF 准

表 2　各组大鼠 CMR 参数比较

组别	LVEDV(ml)	LVESV(ml)	LVSV(ml)	LVM(g)
A 组(n=8)	0.44±0.04	0.15±0.02*	0.28±0.03	0.49±0.02
B 组(n=8)	0.44±0.04	0.17±0.03*	0.27±0.03	0.51±0.03
C 组(n=8)	0.41±0.03	0.12±0.02	0.29±0.02	0.51±0.03
F 值	0.755	0.172	0.883	0.236
P 值	0.356	0.008	0.304	0.187
组别	LVGRS(%)	LVGCS(%)	LVGLS(%)	LVEF(%)
A 组(n=8)	38.38±1.97	−22.66±0.96	−20.84±2.52#	63.64±2.44*#
B 组(n=8)	37.56±2.13	−22.21±0.96	−16.65±1.03	61.07±1.87*
C 组(n=8)	39.54±2.98	−23.02±0.56	−20.23±1.23#	66.11±1.96
F 值	0.736	0.238	0.091	0.933
P 值	0.283	0.187	<0.001	<0.001

注：*：与 C 组比较 $P<0.05$；#：与 B 组比较 $P<0.05$

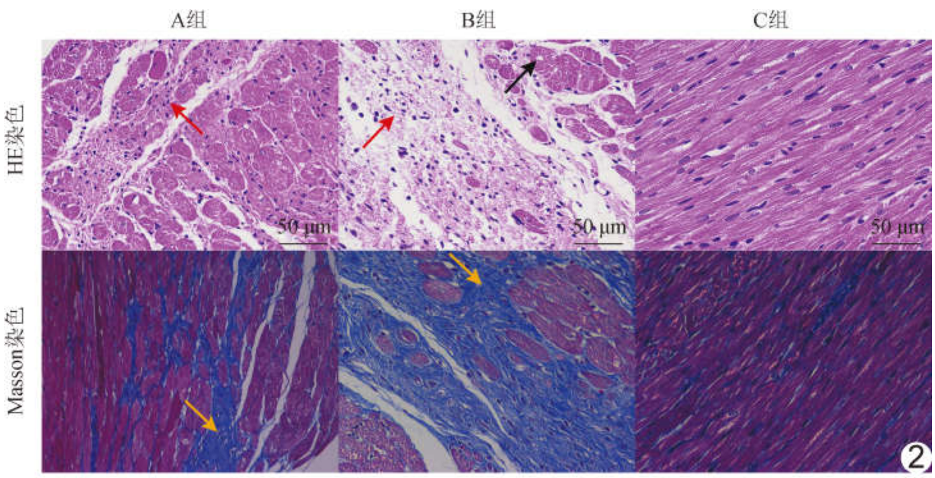

图 2　大鼠左心室心肌组织病理图（×400）（红箭示炎性细胞浸润；黑箭示心肌细胞空泡变性；黄箭示细胞间质纤维化）

表 3　各组大鼠左心室心肌组织 MVD、VEGF 及 eNOS 蛋白阳性表达率比较

组别	MVD(个/mm²)	VEGF AOD	eNOS AOD
A 组(n=8)	806.17±74.11*#	97.51±9.11#	98.75±6.59*#
B 组(n=8)	350.13±37.23*	17.48±4.66*	14.20±4.69*
C 组(n=8)	1 018.57±59.71	97.15±9.65	47.95±4.15
F 值	0.118	0.152	0.276
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注：*：与 C 组比较 $P<0.05$；#：与 B 组比较 $P<0.05$

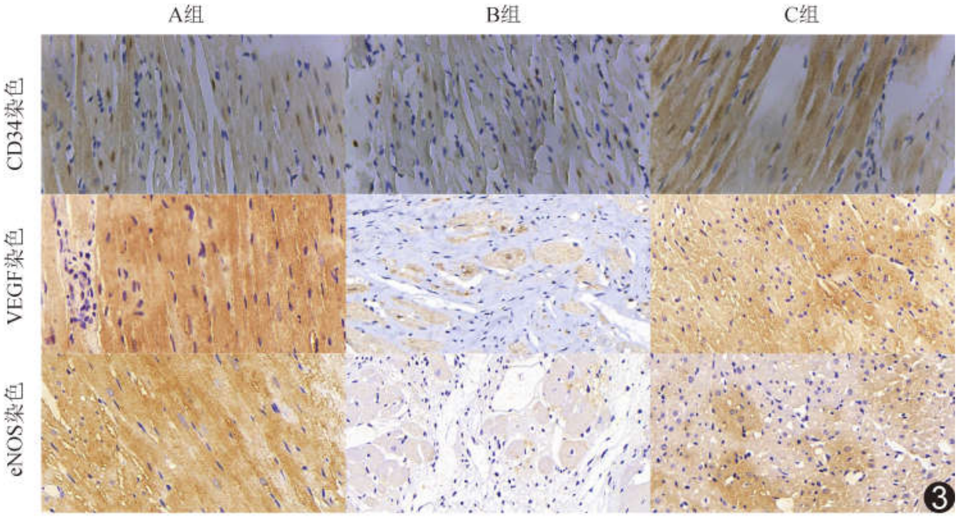

图 3 大鼠左心室心肌组织免疫组织化学染色图(×400)

表 4 DIC 大鼠左心室心肌应变参数与血管生成指标的相关性分析

左心室心肌应变参数	血管生成指标	r 值(95%CI)	P 值
LVGRS(%)	MVD	0.265(−0.155,0.604)	0.211
	VEGF AOD	0.275(−0.145,0.610)	0.194
	eNOS AOD	0.121(−0.297,0.500)	0.573
LVGCS(%)	MVD	−0.309(−0.633,0.108)	0.142
	VEGF AOD	−0.379(−0.678,0.029)	0.068
	eNOS AOD	−0.160(−0.529,0.261)	0.457
LVGLS(%)	MVD	−0.647(−0.833,−0.329)	<0.001
	VEGF AOD	−0.754(−0.888,−0.504)	<0.001
	eNOS AOD	−0.636(−0.827,−0.313)	<0.001

确率相当的前提下于 LVEF 降低前检出不同心血管疾病所致左心室功能障碍,并作为后续 LVEF 降低和不良心血管事件的独立预测因子。2020 年欧洲心脏病学会[10]将 GLS 下降>15%列为诊断 DIC 标准之一。本研究结果显示,相比 C 组,B 组 LVGLS 显著下降且>15%,而 LVGCS 和 LVGRS 未见明显变化,提示 LVGLS 可作为监测 DIC 的理想影像学标志物。

DIC 发病机制尚未明确,或与血管生成障碍有关。治疗性血管生成为缺血、缺氧及炎症等刺激下产生功能性新生血管的补偿性反应,或有助于修复其受损心肌组织[11]。麝香保心丸具有扩张冠状动脉、抑制心室重构及减轻炎症反应等作用,还可使新生微血管数目和密度增加、促进血管内皮细胞增殖迁移及血管新生调节因子表达等[12]。CD34 特异性表达于血管内皮细胞表面,参与内皮细胞聚集并形成新生血管及修复血管内膜,是目前基于 MVD 评估血管生成的主要指标。VEGF 为常见血管生成促进因子,可与 VEGF 受体 2 结合而有效促进新生血管内皮细胞增殖、迁移及侧支血管生成。既往研究[13]发现,基于 eNOS 合成的一氧化氮具有舒张血管、调节局部血流及血管平滑肌功能,可促进大鼠缺血后肢治疗性血管生成。本研究结果显示,麝香保心丸可显著提高 DIC 大鼠心肌组织 MVD、VEGF 及 eNOS 蛋白表达,证实其具有靶向治疗 DIC 潜在价值;LVGLS 与 MVD、VEGF AOD 及 eNOS AOD 均呈负相关,提示 LVGLS 可作为反映血管生成障碍及监测相关靶点药物疗效的影像学指标。

综上,DIC 大鼠 LVGLS 与 MVD、VEGF AOD 及 eNOS AOD 均呈负相关。但本研究样本量小,未纵向观察 DOX 所致大鼠心功能障碍和心肌病理学变化,且未监测血清生物学指标如脑钠肽及肌钙蛋白等,均有待进一步观察。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:李凌霄研究设计和实施、撰写文章;彭希指导、图像处理和分析;李亥辰审阅和修改文章。

[参考文献]

[1] RAWAT P S, JAISWAL A, KHURANA A, et al. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management[J]. Biomed Pharmacother, 2021,139:111708.

[2] HERRMANN J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: Cardiotoxicity and arrhythmia[J]. Nat Rev Cardiol, 2020,17(8):474-502.

[3] YARMOHAMMADI F, KARBASFOROOSHAN H, HAYES A W, et al. Inflammation suppression in doxorubicin-induced cardiotoxicity: Natural compounds as therapeutic options[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2021,394(10):2003-2011.

[4] 张梦迪,朱冬勇,马露,等.心脏 MRI 评估阿霉素诱导卵巢切除大鼠模型心肌毒性[J].中国医学影像技术,2022,38(1):6-11.

[5] WANG S, ZHU T, WANG C, et al. Identifying early stages of doxorubicin-induced cardiotoxicity in rat model by 7.0 Tesla

cardiovascular magnetic resonance combining hematological and pathological parameters［J］. Magn Reson Imaging，2022，90：17-25.

［6］ YU F，YU Y，TIAN S，et al. Quantitative proteomics reveals Shexiang Baoxin Pill exerts cardioprotective effects by preserving energy metabolism in a rat model of myocardial infarction［J］. J Ethnopharmacol，2021，266：113460.

［7］ MENA SEBASTIÁ E，TIRAPU SOLA L，VILLANUEVA VÁZQUEZ R，et al. Cancer，onco-haematological treatment and cardiovascular toxicity［J］. Hipertens Riesgo Vasc，2021，38(2)：72-82.

［8］ CAMILLI M，CIPOLLA C M，DENT S，et al. Anthracycline cardiotoxicity in adultcancer patients：JACC：Cardiooncology state-of-the-art review［J］. JACC CardioOncol，2024，6(5)：655-677.

［9］ PARK H S，HONG Y J，HAN K，et al. Ultrahigh-field cardiovascular magnetic resonance T1 and T2 mapping for the assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity in rat models：Validation against histopathologic changes［J］. J Cardiovasc Magn Reson，2021，23(1)：76.

［10］ ČELUTKIENĖ J，PUDIL R，LÓPEZ-FERNÁNDEZ T，et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies：A position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA)，the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC)［J］. Eur J Heart Fail，2020，22(9)：1504-1524.

［11］ ZARE-ZARDINI H，HEDAYATI-GOUDARZI M T，ALIZADEH A，et al. A review of cardioprotective effect of ginsenosides in chemotherapy-induced cardiotoxicity［J］. Biomed Eng Online，2024，23(1)：128.

［12］ 李芃琪，信琪琪，袁蓉，等. 麝香保心丸调控冠心病血管新生的研究进展［J］. 中国实验方剂学杂志，2022，28(14)：242-253.

［13］ 宋礼坡，郭连瑞，张建，等. eNOS 基因治疗促进大鼠缺血后肢的血管新生［J］. 现代生物医学进展，2018，18(11)：2001-2005.

《中国介入影像与治疗学》杂志 2026 年征订启事

《中国介入影像与治疗学》杂志创刊于 2004 年，是由中国科学院主管，中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊，主编为肖越勇教授、李肖教授、金龙教授。刊号：ISSN 1672-8475，CN 11-5213/R。为中国精品科技期刊(第 2 届)、中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、WHO《西太平洋地区医学索引》(WPRIM)来源期刊、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊。

《中国介入影像与治疗学》杂志以报道介入影像与治疗学、介入超声学、介入材料学、药物学与护理学等方面的临床研究、基础研究及医、理、工结合的成果与新进展为主，是介入影像、介入治疗专业人员学习、交流的平台。

《中国介入影像与治疗学》为月刊，64 页，大 16 开，彩色印刷。单价：20 元，全年定价 240 元。订户可随时向当地邮局订阅，邮发代号：80-220；亦可向编辑部直接订阅，免邮寄费(银行、支付宝转账均可，附言栏请注明订阅杂志名称)。

网　　址　www.cjiit.com
编辑部地址　北京市海淀区中关村东路 66 号，世纪科贸大厦 C 座 2606 室　**邮编**　100190
联 系 人　杜老师　**联系电话**　010-82547903　**传真**　010-82547903
银行账户名　《中国医学影像技术》期刊社有限公司
开 户 行　招商银行股份有限公司北京清华园科技金融支行
账　　号　110907929010201
支付宝账号　cjmit@mail.ioa.ac.cn(账户名同银行账户名)