

## 高频超声观察正常小鼠心脏增龄性改变

汪佳佳<sup>1,2</sup>, 刘秀芬<sup>2</sup>, 尧青<sup>2</sup>, 郭霜<sup>2</sup>, 陈晓<sup>2</sup>, 黎七雄<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>湖北省智慧康养产业技术研究院 湖北咸宁

<sup>2</sup>湖北科技学院医药研究院糖尿病心脑血管病变湖北省重点实验室 湖北咸宁

<sup>3</sup>武汉大学基础医学院药理学系 湖北武汉

**【摘要】目的** 高频超声评价小鼠不同周龄时心脏结构及功能的改变。**方法** 对 10 只雄性 C57BL/6 小鼠于 12、21、38 周龄时行超声心动图检查, 观察常规超声指标室间隔舒张末期厚度 (IVS;d)、左室后壁舒张末期厚度 (LVPW;d)、左室舒张末期内径 (LVID;d)、左室收缩末期内径 (LVID;s)、射血分数 (EF)、缩短率 (FS)、二尖瓣射血时间 (DT)、等容舒张期 (IVRT); 斑点追踪成像测量左室长轴整体及节段纵向应变的变化。**结果** 与 12 周龄比较, 38 周龄时小鼠 IVS;d 显著增大 ( $p<0.05$ ), 而左室整体纵向应变、室间隔纵向应变则明显降低 ( $p<0.05$ )。**结论** 应用高频超声及斑点追踪技术可以较早地获得不同周龄正常小鼠心脏结构及功能的变化, 为探讨小鼠心脏模型的研究及心脏疾病的防治提供参考依据。

**【关键词】** 高频超声心动图; 斑点追踪成像技术; 心脏结构和功能; 增龄性改变

**【基金项目】** 湖北科技学院校内培育科研项目 (2022-23X04)

**【收稿日期】** 2025 年 2 月 10 日 **【出刊日期】** 2025 年 3 月 10 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijim.20250001

### Observation of age-related changes in the heart of normal mice using high-frequency ultrasound

Jiajia Wang<sup>1,2</sup>, Xiufen Liu<sup>2</sup>, Qing Yao<sup>2</sup>, Shuang Guo<sup>2</sup>, Xiao Chen<sup>2</sup>, Qixiong Li<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Hubei Smart Healthcare Industry Technology Research Institute, Xianning, Hubei

<sup>2</sup>Hubei Key Laboratory of Diabetic Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Medical Research Institute, Hubei University of Science and Technology, Xianning, Hubei

<sup>3</sup>Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Wuhan University, Wuhan, Hubei

**【Abstract】 Objective** To evaluate the changes in cardiac structure and function of mice at different ages using high-frequency ultrasound. **Methods** Ten C57BL/6 mice were subjected to echocardiography at 12, 21, and 38 weeks of age to observe conventional ultrasound indicators such as interventricular septal end diastolic thickness (IVS; d), left ventricular posterior wall end diastolic thickness (LVPW; d), left ventricular end diastolic diameter (LVID; d), left ventricular end systolic diameter (LVID; s), ejection fraction (EF), shortening rate (FS), mitral valve ejection time (DT), and isovoluminous diastole (IVRT); Spot tracking imaging was used to measure the overall and segmental longitudinal strain changes in the long axis of the left ventricle. **Results** Compared with 12 weeks of age, IVS; d was significantly increased ( $p<0.05$ ), while the overall longitudinal strain of the left ventricle and the longitudinal strain of the interventricular septum significantly decreased in mice at 38 weeks of age ( $p<0.05$ ). **Conclusions** The application of high-frequency ultrasound and spot tracking technology can identify early changes in the structure and function of normal mouse hearts at different weeks of age, providing reference basis for exploring mouse heart models and the prevention and treatment of heart diseases.

**【Keywords】** High frequency echocardiography; Spot tracking imaging technology; Heart structure and function; Age-related changes

\*通讯作者: 黎七雄

心脑血管疾病居各种死因首位, 已严重威胁着人类健康和生命, 尤其是心肌梗死被人类视为“健康第一杀手”, 年龄本身是心血管疾病的重要和关键风险因素<sup>[1,2]</sup>。《“健康中国 2030”规划纲要》指出<sup>[3]</sup>, 我国健康管理要从以往的注重治疗已病向注重预防未病转变, 因此了解心脏的增龄性改变对于预防心血管疾病具有重要意义。

小鼠因与人类基因具有高度相似性, 心脏疾病除临床临床研究外, 以小鼠作为心脏疾病模型进行基础研究, 特别是运用小鼠超声心动图对心脏变化随动物年龄变化进行动态影像学观察和评价是必要的手段<sup>[4-6]</sup>。高频超声可以清晰显示心脏结构, 无创、实时、活体研究小鼠心脏功能; 二维斑点追踪成像技术可以通过追踪声学斑点计算心室应变, 精确分析心肌整体和局部功能<sup>[7]</sup>。本研究采用高频超声和二维斑点追踪成像技术对小鼠在不同周龄时的心脏结构和功能进行分析, 为不同周龄小鼠心脏结构和功能的变化提供参考数据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

C57BL/6 小鼠 60 只, 每组 10 只, 由湖北科技学院医药研究院 SPF 实验动物中心提供并常规饲养于该动物房中。分别对 12、21、38 周龄小鼠行心脏超声检查。

### 1.2 实验仪器与试剂

Vevo2100 小动物超声系统 (VisualSonics, 加拿大), 小鼠心电仪和恒温加热平台 (VisualSonics, 加拿大), Matrx VMR 小动物麻醉机 (MIDMARK, 美国), 异氟烷 (瑞沃德, 中国)。

### 1.3 常规超声心动图

将小鼠放入诱导盒中, 使用 2% 异氟烷进行诱导麻醉, 待翻正反射消失, 取出小鼠放置于恒温加热

平台, 四肢固定于涂满导电胶的电极上。将小鼠鼻子和嘴置于鼻套内, 调整异氟烷浓度至 1% 进行维持麻醉。小鼠胸部脱毛备皮, 涂抹耦合剂, 调整探头角度和位置对小鼠行超声心动图检查。采集并保存小鼠胸骨旁左室长轴切面二维图像, 采用 M 模式记录小鼠左心室壁运动曲线, 采集三个以上连续稳定的心动周期图像并保存, 于心尖四腔切面运用频谱多普勒测量小鼠的舒张功能。

### 1.4 二维斑点追踪成像

Vevo Strain 分析左室整体及节段应变及应变率。在左室胸骨旁长轴切面视图, 选择不受呼吸频率影响的三个连续的心动周期, 从心底至心尖再到心底的顺序手动描绘左心室壁, 软件将心室分为室间隔心底段、室间隔中段、室间隔心尖段、左室后壁心底段、左室后壁中段和左室后壁心尖段并计算出左室整体及节段纵向应变。

### 1.5 数据分析

使用 Graphpad Prism 9.0 对数据进行统计学分析, 当数据满足正态分布时采用 RM one-way ANOVA 进行分析, 组间两两比较采用 Tukey 检验; 不满足正态分布时采用 Friedman 检验, 组间两两比较采用 Dunn, 检验数据以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 C57BL/6 小鼠左心结构增龄性变化

表 1 显示, 随着周龄增加, 间隔舒张末期厚度 (IVS;d)、左室后壁舒张末期厚度 (LVPW;d)、左室舒张末期内径 (LVID;d)、左室收缩末期内径 (LVID;s) 均呈现逐渐增大的趋势。其中, 与 12 周龄比较, 38 周龄时小鼠 IVS;d 显著增大 ( $p < 0.05$ ), 而 LVPW;d 略微增厚但无显著性差异; 左室大小指标 LVID;d、LVID;s 虽增大但差异不明显。

表 1 C57BL/6 小鼠不同周龄时心脏结构的变化 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

	12w	21w	38w
IVS;d (mm)	0.94 ± 0.12	0.96 ± 0.07	1.03 ± 0.10*
LVID;d (mm)	3.56 ± 0.26	3.77 ± 0.21	3.73 ± 0.29
LVID;s (mm)	1.96 ± 0.30	2.07 ± 0.22	2.16 ± 0.25
LVPW;d (mm)	0.83 ± 0.11	0.83 ± 0.15	0.89 ± 0.09

w:周龄; 与 12w 比较 \* $P < 0.05$

## 2.2 C57BL/6 小鼠左心功能增龄性变化

表 2、3 显示, 随着周龄的增加, 收缩功能射血分数 (EF)、缩短率 (FS) 略微降低但无显著性差异; 舒张功能二尖瓣射血时间 (DT) 随周龄增加有逐渐减小的趋势, 等容舒张期 (IVRT) 有逐渐增大的趋势, 但四组指标均无显著性差异。

## 2.3 C57BL/6 小鼠左室心肌应变增龄性变化

图 1 显示, 随着周龄增加, 小鼠左室整体纵向应变逐渐降低, 至 38 周龄时, 左室整体应变显著减少

少, 与 12 周龄比较  $P < 0.05$ ; 对左室心肌进行节段性分析, 将左室心肌节段分为室间隔段和左室后壁段, 与 12 周龄时比较, 室间隔纵向应变在 38 周龄时显著降低  $P < 0.05$ , 而左室后壁纵向应变虽有降低但无明显差异。

图 2 显示, 每一根线条代表一个节段的心肌纵向应变变化, 不同颜色的线条代表不同节段的心肌, 线条峰值是这段心肌收缩期的峰值应变。38 周龄时, 小鼠左室整体应变显著减少。

表 2 C57BL/6 小鼠不同周龄左心收缩功能的变化 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

	12w	21w	38w
EF (%)	76.88 ± 5.72	76.66 ± 4.91	73.87 ± 3.65
FS (%)	45.05 ± 5.42	44.94 ± 4.73	42.22 ± 3.15

表 3 C57BL/6 小鼠不同周龄左心舒张功能的变化 ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

	12w	21w	38w
DT (ms)	29.00 ± 4.76	26.89 ± 5.69	24.11 ± 4.83
IVRT (ms)	17.61 ± 3.18	19.67 ± 4.11	22.52 ± 4.66

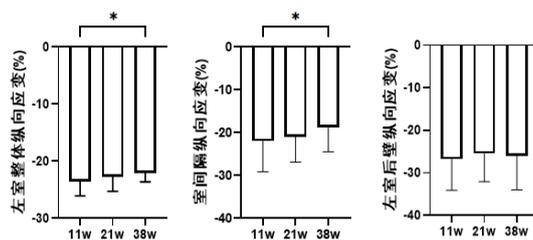


图 1 C57BL/6 小鼠左室整体及节段纵向应变

w:周龄; 与 12 周龄比较 \* $P < 0.05$

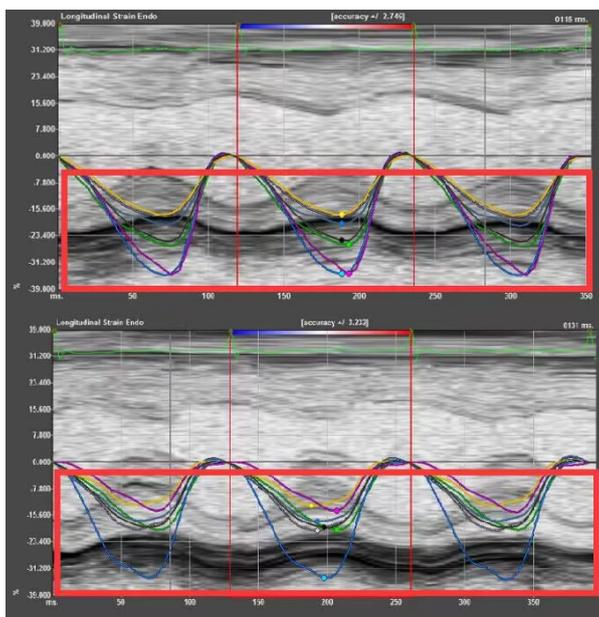


图 2 C57BL/6 小鼠左室整体及节段纵向应变图像变化

### 3 讨论

本文从 C57BL/6 小鼠 12 周龄时开始进行超声心动图检查, 此周龄小鼠达到体成熟, 身体各组织器官已具备成年固有形态和结构特点, 但尚未受衰老影响; 21 周龄时小鼠进入中年期, 38 周龄已迈入中老年期。本研究以同一组小鼠作自身对照, 避免了因个体化差异对观察结果带来的影响。本实验观察到, 在 12 周龄至 38 周龄的时间段内, C57BL/6 小鼠的室间隔显著增厚, 而左室后壁厚度差异不明显, 呈不对称性增厚的特点, 这与人类心脏衰老的变化相似<sup>[5,8-10]</sup>; 在此时间段内, C57BL/6 小鼠心脏的收缩、舒张功能有随周龄增加而减低的趋势, 而斑点追踪成像结果显示, 随周龄增加小鼠左室整体纵向应变和室间隔纵向应变均减低, 表明心脏功能降低。已有文献表明, 衰老小鼠已成为研究心脏衰老的分子过程以及新靶点治疗的手段<sup>[11,12]</sup>。

超声心动图是心血管疾病的常用检查手段, 但在基础研究中, 由于小鼠心脏较小, 位置距离体表较浅, 检查较为困难, 而高频超声的出现解决了小鼠心脏超声的难题<sup>[13]</sup>。本实验通过多切面和频谱多普勒进行检查, 可得出室壁厚度、内径大小、射血分数、等容舒张期等一系列指标来反映左室结构和收舒功能。而斑点追踪成像与常规超声心动图相比, 通过对心肌进行斑点追踪, 得出整体和局部心室肌的应变参数, 因无角度依赖性, 相较组织多普勒能更准确地反映局部及整体心肌改变。Claudiode Lucia 等采用高频超声心动图评价心梗小鼠左室整体功能和节段性室壁运动变化, 对 6 个月 (24 周)、12 个月 (48 周)、15 (个月 60 周) 和 20 个月大 (80 周) 的小鼠进行超声心动图 (ECHO) 观察, 发现年轻 (6 个月大, 24 周) 和老年 (20 个月大, 80 周) 小鼠之间心功能才有差异<sup>[14]</sup>。本实验通过采用高频超声观察正常小鼠心脏增龄性改变, 发现 38 周的小鼠与 12 周的小鼠比较, 左心结构和左室心肌应变性就产生了变化, 与 Claudiode Lucia 等研究的比较, 我们研究 C57BL/6 的小鼠心脏功能的变化早了, 并发现随周龄增长, 在常规指标射血分数和缩短率发生明显变化之前, 左心整体纵向应变出现了显著降低, 节段心肌分析显示室间隔纵向应变减低, 这与室间隔厚度增加呈相反趋势, 因此提示斑点追踪成像技术比常规超心功能指标能更早观察到增龄过程中心

功能的改变, 表明高频超声有利于心脏功能的研究, 本研究也发现正常 C57BL/6 小鼠心脏功能较早的变化为探讨小鼠心脏模型的研究及心脏疾病的防治提供参考依据。

本研究也存在不足之处, 舒张功能由于小鼠心率较快难以被测值, 所以样本量较小所测指标较少, 更多舒张功能指标尚待后续实验深入研究。

### 参考文献

- [1] Odden MC, Coxson PG, Moran A, et al. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States[J]. *Am J Med*, 2011, 124: 827-833.e5
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in aging-United States and worldwide. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2003, 52:101-106.
- [3] 中共中央、国务院. “健康中国 2030”规划纲要[R]. 中共中央 国务院印发, 2016.
- [4] 高嘉梦, 胡兵, 申铎. 小鼠超声心动图的实验操作现状与建议[J]. *中华医学超声杂志*, 2020, 17(1):85-89.
- [5] Bauer M, Cheng S, Unno K, et al. Regional cardiac dysfunction and dyssynchrony in a murine model of afterload stress[J]. *PLoS One*, 2013, 8:e59915.
- [6] Zheng M, Pan F, Liu Y, et al. Echocardiographic strain analysis for the early detection of myocardial structural abnormality and initiation of drug therapy in a mouse model of dilated cardiomyopathy[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 3:2914-2924.
- [7] Schnelle M, Catibog N, Zhang M, et al. Echocardiographic evaluation of diastolic function in mouse models of heart disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 114:20-28.
- [8] Bauer M, Cheng S, Jain M, et al. Echocardiographic speckle-tracking based strain imaging for rapid cardiovascular phenotyping in mice[J]. *Circ Res*, 2011, 108:908-916.
- [9] Crendal E, Dutheil F, Naughton G, et al. Increased myocardial dysfunction, dyssynchrony, and epicardial fat across the lifespan in healthy males[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:95-104.
- [10] Dai DF, Chen T, Johnson SC, et al. Cardiac aging: from molecular mechanisms to significance in human health and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16:1492

- 1526.
- [11] Liao CY, Kennedy BK. Mouse models and aging: longevity and progeria[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2014, 109:249-285.
- [12] Tang T, Hammond HK, Firth A, et al. Adenylyl cyclase 6 improves calcium uptake and left ventricular function in aged hearts[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57:1846-1855.
- [13] 王静, 谭伟江, 李想, 等. 高频超声心动图评价心肌梗小鼠左室整体功能和节段性室壁运动异常[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(08): 1014-1021.
- [14] Claudio de Lucia, Markus Wallner, Deborah M, et al.

Echocardiographic Strain Analysis for the Early Detection of Left Ventricular Systolic/Diastolic Dysfunction and Dyssynchrony in a Mouse Model of Physiological Aging[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74(4): 455-461.

**版权声明:** ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**