

# 活体MR成像监测移植干细胞治疗SD大鼠心肌梗死并评价左心功能的可行性研究

曹 剑<sup>1</sup>, 王怡宁<sup>1\*</sup>, 孔令燕<sup>1</sup>, 薛华丹<sup>1</sup>, 马国涛<sup>2</sup>, 雷 晶<sup>1</sup>, 何泳蓝<sup>1</sup>, 李 琢<sup>1</sup>, 金征宇<sup>1</sup>, 孟 洁<sup>3</sup>

## 基金项目:

本研究受国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81000629)。

## 作者单位:

1. 中国医学科学院 北京协和医院放射科, 北京 100730
2. 中国医学科学院 北京协和医院心外科, 北京 100730
3. 中国医学科学院中国协和医科大学基础医学研究所, 北京 100730

## 第一作者简介:

曹剑(1983-), 男, 博士, 住院医师。研究方向: 心脏磁共振成像, 干细胞移植治疗急性心肌梗死。  
E-mail: libracao@126.com

通讯作者: 王怡宁, E-mail:

yiningpumc@hotmail.com

收稿日期: 2011-08-01

接受日期: 2011-09-05

中图分类号: R445.2; R542.22

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8034.2011.05.004

曹剑,王怡宁,孔令燕,等. 活体MR成像监测移植干细胞治疗SD大鼠心肌梗死并评价心功能的可行性研究. 磁共振成像, 2011, 2(5): 337-342.

**[摘要]** 目的 以超小超顺磁性氧化铁(USPIO)标记SD大鼠脂肪来源干细胞(ADSCs), 探讨临床型1.5 T MR扫描仪活体示踪SD大鼠急性心梗后心肌注射USPIO标记的干细胞并同时评估心功能的可行性。**方法** USPIO 40  $\mu$ g/ml、多聚赖氨酸(poly-L-lysine, PLL) 1.5  $\mu$ g/ml与ADSCs共孵育培养, 普鲁士蓝染色和透射电镜验证标记有效性、MTS试验验证标记安全性。开胸结扎实验组( $n=10$ )SD大鼠冠状动脉前降支建立心梗模型并于心肌内注射标记干细胞, 术后利用1.5 T MR扫描仪对实验组和空白对照组( $n=5$ )大鼠行磁共振成像, 观察心肌信号、计算并比较两组大鼠的左室舒张末容积(left-ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左室收缩末容积(left-ventricular end-systolic volume, LVESV)及左室射血分数(left-ventricular ejection fraction, LVEF)。病理组织学检查观察心肌结构和标记ADSCs的分布。**结果** 普鲁士蓝染色显示USPIO标记ADSCs的阳性率>99%, 透射电镜下可见黑色氧化铁颗粒位于细胞溶酶体内, MTS试验证实USPIO标记对ADSCs细胞活性无明显影响。开胸结扎冠脉前降支成功构建心梗模型, 实验组大鼠心脏于FIESTA和FSPGR序列图像上可见左室前壁内信号降低和室壁运动异常, 2D MDE序列图像上发现实验组心肌内延迟强化。实验组LVEDV、LVESV、LVEF分别为 $0.52 \pm 0.05$  ml,  $0.20 \pm 0.03$  ml和 $61.0 \pm 4.3\%$ , 空白对照组分别为 $0.44 \pm 0.04$  ml,  $0.25 \pm 0.05$  ml和 $42.7 \pm 13.4\%$ , 两组大鼠的LVEF、LVEDV差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。病理组织学检查于梗死心肌周边发现局灶性氧化铁颗粒沉积。**结论** 临床1.5 T MR成像仪活体示踪SD大鼠心肌梗死注射移植USPIO标记的ADSCs并同时评估SD大鼠心功能是可行的。

**[关键词]** 超小超顺磁性氧化铁; 脂肪来源干细胞; 磁共振成像; 急性心梗; 动物模型

## Magnetic resonance imaging of injected adipose derived stem cells (ADSCs) in rat myocardial infarction: the feasibility of cell tracking and left ventricular function measurement *in vivo*

CAO Jian<sup>1</sup>, WANG Yi-ning<sup>1\*</sup>, KONG Ling-yan<sup>1</sup>, XUE Hua-dan<sup>1</sup>, MA Guo-tao<sup>2</sup>, LEI Jing<sup>1</sup>, HE Yong-lan<sup>1</sup>, LI Zhuo<sup>1</sup>, JIN Zheng-yu<sup>1</sup>, MENG Jie<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

<sup>2</sup>Department of Cardiac Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

<sup>3</sup>Department of Biomedical Engineering, Institute of Basic Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

\*Correspondence to: WANG YN, E-mail: yiningpumc@hotmail.com

Received 1 Aug 2011; Accepted 5 Sep 2011

**Abstract Objective:** To evaluate the feasibility of tracing the ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) labeled adipose derived stem cells (ADSCs) *in vivo* with clinical 1.5 T MR scanner. **Methods and Materials:** ADSCs were incubated with culture medium containing 40  $\mu$ g/ml USPIO and 1.5  $\mu$ g/ml poly-

l-lysine (PLL) for 24 h. The distribution of iron particles in cells was determined by Prussian blue staining and transmission electron microscopy (TEM). MTS was used to assess the viability of USPIO labeled stem cells. The anterior descending coronary artery (LAD) of the rats in experimental group ( $n=10$ ) were ligated to establish the acute myocardial infarction model. The labeled ADSCs were directly injected into the myocardium. *In vivo*, MR imaging was performed with FIESTA Cine, FSPGR Cine, and 2D MDE sequences both for rats in experimental group and those in control group ( $n=5$ ). The left-ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left-ventricular end-systolic volume (LVESV), and left-ventricular ejection fraction (LVEF) were calculated on Report Card Workstation. Postmortal study was carried out to determine the distribution of USPIO particles in the myocardium with Prussian blue stain. **Results:** After incubating the stem cells with USPIO and PLL for 24h, the percentage of labeled ADSCs reached over 99%. Iron particles in the stem cells were confirmed by TEM, which was mainly in lysosomes. MTS experiments revealed that USPIO (10, 20, 40, 80, 160  $\mu\text{g Fe/ml}$ ) exerted insignificant influence on the proliferation of ADSCs. The acute myocardial infarction animal model was successfully established by ligating LAD for all the 10 SD rats. The signal intensity of myocardium significantly decreased both on FIESTA Cine and FSPGR Cine images after injection of USPIO labeled stem cells. In addition, the ventricular wall motion abnormalities were found on cine images of rats in experimental group. Delay enhancement was observed at the regions with motion abnormalities. The LVEDV, LVESV, and LVEF were  $0.52 \pm 0.05$  ml,  $0.20 \pm 0.03$  ml, and  $61.0 \pm 4.3\%$  for rats in control group, and  $0.44 \pm 0.04$  ml,  $0.25 \pm 0.05$  ml, and  $42.7 \pm 13.4\%$  for rats in experimental group, respectively. The LVEF and LVEDV were significant different between two groups ( $P<0.05$ ). The USPIO particles were found around infarcted myocardium by Prussian blue staining. **Conclusion:** *In vivo*, it is feasible to track the USPIO labeled stem cells in the infarcted myocardium and to evaluate the motion function of left ventricular wall of SD rats by clinical 1.5 T MR imaging.

**Key words** Ultrasmall superparamagnetic iron oxide; Adipose derived stem cells; Magnetic resonance imaging; Acute myocardial infarction; Animal model

近年来, 细胞疗法(cell-based therapy)已经成为治疗缺血性心脏病的一种选择<sup>[1-2]</sup>。动物模型及临床心梗患者的研究表明, 干细胞移植治疗对心梗后左室重构及心室功能的改善都有积极意义<sup>[3-5]</sup>。干细胞移植途径选择最多的为经冠脉注射和心肌内直接注射。虽然前者在介入操作下可以对目标血管进行灌注给药, 但是当冠脉闭塞时, 后者更具有优势, 可以对靶心肌进行注射给药以达到治疗目的<sup>[6]</sup>。既往涉及小动物模型的研究中, 多采用有创性手段检测心功能, 提取病理组织标本对移植细胞进行监测<sup>[7-8]</sup>, 这些手段对于今后临床应用不是最佳选择。在临床心脏成像方面, 磁共振检查已经成为常规项目, 其中1.5 T MR成像是目前应用最广泛的。本研究通过建立心梗模型并选择心肌内直接注射方式移植超小超顺磁性氧化铁(USPIO)标记的干细胞, 探索利用临床型1.5 T MR成像是目前应用最广泛的。本研究通过建立心梗模型并选择心肌内直接注射方式移植超小超顺磁性氧化铁(USPIO)标记的干细胞, 探索利用临床型1.5 T MR成像是目前应用最广泛的。本研究通过建立心梗模型并选择心肌内直接注射方式移植超小超顺磁性氧化铁(USPIO)标记的干细胞, 探索利用临床型1.5 T MR成像是目前应用最广泛的。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验材料

#### 1.1.1 实验动物

健康成年SD大鼠15只, 随机分为空白对照组( $n=5$ )和实验组( $n=10$ ), 性别不限, 体重320~370 g, 购自北京协和医院动物实验中心。本研究获得中国医学科学院北京协和医院伦理审查委员会同意。

#### 1.1.2 实验试剂

SD大鼠脂肪来源干细胞(adipose derived stem cells, ADSCs)及完全培养基(赛业(广州)生物科技有限公司), USPIO (Bayer Schering Pharma AG公司, 德国), 0.01%多聚赖氨酸(PLL)(Sigma, 美国), MTS(Promega, 美国)。

#### 1.1.3 实验设备

1.5 T超导型磁共振扫描仪(Signal Excite HD, GE, 美国), ALC-V8D小动物呼吸机(北京吉安得尔科技有限公司)。

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 USPIO体外标记SD大鼠ADSCs

配制浓度为USPIO 40  $\mu\text{g Fe/ml}$ 、PLL 1.5  $\mu\text{g/ml}$ 的含铁培养基, 其中PLL作为转染剂, 将状态良好的ADSCs在37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 条件下培养孵育过夜(24 h)。选择普鲁士蓝染色和透射电镜检查对标记有效性进行检测: 普鲁士蓝染色可将USPIO颗粒染成蓝色, 光学显微镜下观察并计算标记阳性率; 透射电镜可直接观察到USPIO颗粒是否位于ADSCs内部。

#### 1.2.2 标记安全性检测

选择MTS(3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium, inner salt)比色分析法对不同浓度的USPIO(浓度梯度: 0、10、20、40、80、160  $\mu\text{g Fe/ml}$ )标记细胞的安全性进行检测, 利用酶标仪比色检测, 评价标记安全性。

#### 1.2.3 建立SD大鼠心梗模型及心肌注射标记ADSCs

空白对照组( $n=5$ )不做任何处理, 实验组( $n=10$ )

表1 扫描序列参数  
Tab 1 Detail parameters of the sequences

Sequence	FA (°)	TR (ms)	TE (ms)	TI(ms)	FOV (mm×mm)	Slice thickness (mm)	Matrix	NEX
FSPGR Cine	30	7.6	3.5		13×13	3	160×160	2
FIESTA Cine	40	6.1	2.4		13×13	4.3	192×192	2
2D MDE	30	9.1	4.3	100	13×13	3	192×196	2

Notes: FA: flip angle, TR: repetition time, TE: echo time, TI: inversion time, FOV: field of view.

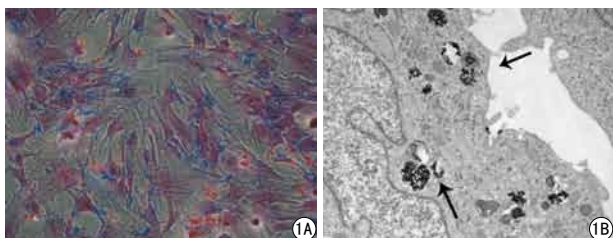


图1 普鲁士蓝染色及透射电镜结果。1A: 普鲁士蓝染色光镜图片(×200), 蓝色为铁颗粒, 标记阳性率接近100%, 蓝染颗粒多位于细胞核周围; 1B: 透射电镜图片(×25000), 黑色USPIO颗粒(箭头)位于溶酶体中

**Fig 1** Results of Prussian blue staining and TEM. 1A: Prussian blue staining (×200), blue particles around the nuclear could be visualized almost in all cells; 1B: The black USPIO particles (arrow) are showed in the lysosome by TEM (×25,000).

于腹腔麻醉成功后行气管穿刺插管, 小动物呼吸机辅助通气条件下, 开胸以6-0聚丙烯(polypropylene)缝线结扎冠脉左前降支(left anterior descending, LAD), 术中监测心电图, 以出现ST段抬高作为心梗成功标志。建模成功后, 直视下使用微量注射器于梗死心肌周边注射标记ADSCs(数量 $1.0 \times 10^7$ , 体积 $100 \mu l$ ), 缝合关胸, 观察15 min后拔管脱机。

#### 1.2.4 心脏磁共振成像示踪标记ADSCs

空白对照组及实验组均行心脏磁共振成像, 空白对照组时间不限, 实验组于注射标记细胞后第3天进行。SD大鼠于磁共振检查前行腹腔麻醉, 前胸备皮后粘贴电极片以实现心电门控。扫描采用3英寸线圈, 参照美国心脏协会推荐的左室标准解剖平面, 选择快速平衡稳态进动序列(fast imaging employ steadt state acquisition, FIESTA)和快速扰相位梯度回波(fast spoiled gradient recalled echo, FSPGR)序列进行扫描, 实验组加扫2D MDE延迟强化序列(对比剂选用Gd-DTPA, 0.2 ml/100 g; 具体参数见表1)。

#### 1.2.5 评估SD大鼠左室心功能

扫描完成后将实验组和空白对照组Cine序列MR图像传输至Report Card工作站, 选取短轴两腔心电影序列图像, 手动勾画左室心肌内膜轮廓,

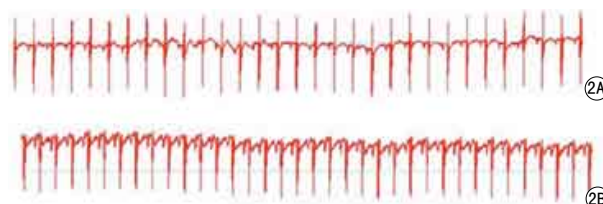


图2 正常SD大鼠(2A, HR 340 bpm)及急性心梗SD大鼠(2B, HR 357 bpm)心电图, 心梗鼠心电图可见明显ST段抬高性改变

**Fig 2** ECG of normal SD rat (2A, HR 340 bpm) and AMI SD rat (2B, HR 357 bpm). The latter shows the elevation of ST segment.

计算左室舒张末容积(left-ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左室收缩末容积(left-ventricular end-systolic volume, LVESV)及左室射血分数(left-ventricular ejection fraction, LVEF)。

#### 1.2.6 病理组织学检查

磁共振成像后第2天处死SD大鼠, 根据MR图像及术中缝线切取梗死区心肌, 行石蜡切片, 进行HE染色观察心肌结构, 普鲁士蓝染色检查USPIO分布。

#### 1.2.7 统计学分析

应用t检验比较实验组和空白对照组SD大鼠的LVEDV、LVESV及LVEF,  $P < 0.05$ 表示具有统计学差异, 双侧检验。统计分析使用SPSS 18.0软件。

## 2 结果

### 2.1 ADSCs标记及标记有效性、安全性检测

普鲁士蓝染色见干细胞内有大量蓝染颗粒, 部分聚集成团, 颗粒分布以核周和靠近细胞膜处较为明显, 偶见标记阴性的细胞, 细胞染色阳性率 $>99\%$ 。透射电镜于标记细胞胞质内见黑色颗粒聚集, 主要位于各级溶酶体内(图1)。MTS比色分析法显示培养基中USPIO浓度在0、10、20、40、80和 $160 \mu g Fe/ml$ 时, 各组细胞活性均保持在90%以上。

### 2.2 SD大鼠心梗建模及心肌内注射移植标记ADSCs

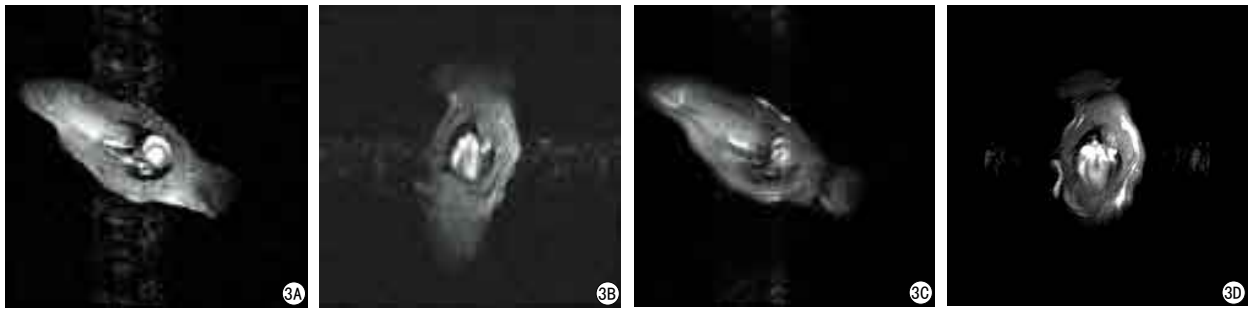


图3 正常SD大鼠心脏MR图像。3A: FSPGR Cine序列, 短轴心图像; 3B: FSPGR Cine序列, 长轴心图像; 3C: FIESTA Cine序列, 短轴心图像; 3D: FIESTA Cine序列, 长轴心图像

**Fig 3** Cardiac MRI of normal SD rats. Short-axis (3A) and long-axis (3B) images with FSPGR Cine sequence, Short-axis (3C) and long-axis (3D) images with FIESTA Cine sequence.

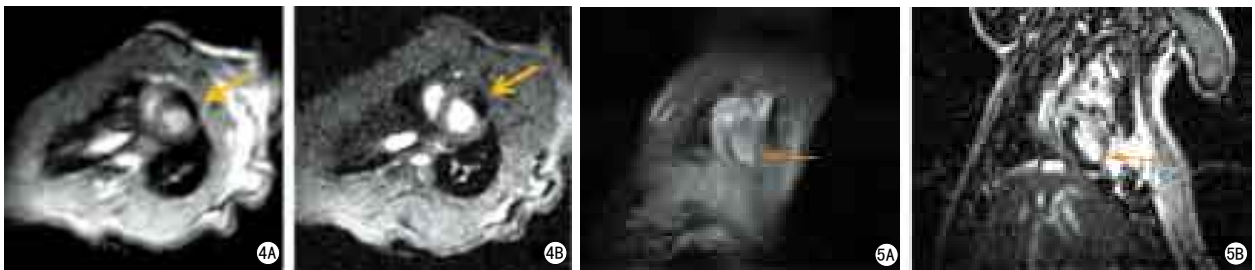


图4 实验组SD大鼠心肌局部注射USPIO标记干细胞后心脏MR图像。4A: FIESTA Cine序列, 短轴心图像; 4B: FSPGR Cine序列, 短轴心图像。左室前壁信号减低明显可见(黄色箭头), 部位与手术注射部位一致

图5 运动异常及延迟强化MR图像。5A: FIESTA Cine序列图像, 黄色箭头所指为电影序列上所见运动异常区域; 5B: 2D MDE序列图像, 黄色箭头所指为延迟强化心肌。两者位置相符

**Fig 4** Cardiac MRI of SD rats in experimental group injected USPIO-labeled stem cells. Short-axis images with FSPGR Cine (4A) and FIESTA Cine (4B) sequence. The signal of anterior left ventricle decreases significantly (yellow arrow), corresponding with the part of injection.

**Fig 5** MRI of abnormal movement and late enhancement. MR images with FIESTA Cine sequence demonstrating the area of abnormal movement (5A, yellow arrow), which is correspondecne with the late gadolium enhancement of myocardium (5B, yellow arrow) in 2D MDE images.

实验组SD大鼠成功建模并完成心肌内干细胞注射移植的共8只, 建模成功率80%; 另外2只由于术中大出血( $n=1$ )和术后脱机未遂( $n=1$ )而死亡。

结扎SD大鼠LAD后, 相应供血区域心肌颜色明显加深变黑, 心电图出现ST段抬高改变(图2)。梗死心肌周边注射标记ADSCs, 注射部位心肌略鼓起, 穿刺点部位少量出血。

### 2.3 SD大鼠心脏MR检查

共有13只SD大鼠进行心脏MR扫描, 其中成功完成扫描共10只: 空白对照组5只, 完成FIESTA Cine和FSPGR Cine序列扫描; 实验组5只, 完成FIESTA Cine和FSPGR Cine序列扫描, 其中2只还完成2D MDE序列扫描; 实验组中另外3只由于心律不齐( $n=2$ )和麻醉意外死亡( $n=1$ )未能完成扫描。

FIESTA Cine和FSPGR Cine序列均可对SD大鼠

心脏结构进行观察。5只空白对照组大鼠心脏室壁运动规律, 心肌信号均匀, 未见明显信号减低区域(见图3)。实验组5只大鼠心肌内均可见到明显低信号区, 位于左室前壁, 与术中注射部位相符(见图4)。其中2只进行2D MDE延迟强化序列扫描的SD大鼠心肌内可见延迟强化, 位于左室前壁, 与其电影序列图像上室壁运动异常部位相一致(见图5)。

### 2.4 心功能评估

实验组和空白对照组LVEDV、LVESV、LVEF结果见表2。实验组和空白对照组LVEDV、LVEF的差异具有统计学意义, 两组间的LVESV无统计学差异。

### 2.5 病理组织学检查

HE染色见实验组大鼠梗死心肌呈凝固性坏死: 细胞轮廓存在, 但细胞核消失, 普鲁士蓝染色于梗



表2 空白对照组及实验组SD大鼠心功能测量结果  
Tab 2 Results of the cardiac function of SD rats in two groups

Group	Control( $\bar{x}\pm s$ )	Experiment( $\bar{x}\pm s$ )	P
HR (bpm)	311±24	297±30	0.36
LVEDV (ml)	0.52±0.05	0.44±0.04	0.02
LVESV (ml)	0.20±0.03	0.25±0.05	0.07
LVEF (%)	61.0±4.3	42.7±13.4	0.04

Notes: HR stands for heart rate, LVEDV stands for left-ventricular end-diastolic volume, LVESV stands for left-ventricular end-systolic volume, LVEF stands for left-ventricular ejection fraction

死心肌周边可见局灶性分布蓝染颗粒，非注射部位区域亦可见少量蓝染颗粒分布。

### 3 讨论

本研究在转染剂PLL的作用，将USPIO与ADSCs共孵育培养，高效且安全地实现了干细胞的磁共振标记。构建SD大鼠急性心梗模型，于梗死心肌周围注射USPIO标记干细胞，临床1.5 T MR成像仪显示USPIO标记干细胞注射后局部心肌信号明显减低，利用ReportCard软件，可以计算SD大鼠心功能，研究结果证实了临床1.5 T MR成像仪活体示踪移植USPIO标记干细胞并同时评估大鼠心功能的可行性。

#### 3.1 活体MR成像示踪USPIO标记干细胞的可行性

移植干细胞通过在微环境作用下的定向分化和分泌相关细胞因子的方式对特定疾病进行治疗已经成为近几年的研究热点<sup>[1,9]</sup>。在干细胞移植进入体内后，为了评估细胞疗法的机制以及疗效，研究人员需要有效地对移植细胞的分布、迁移甚至分化进行监测；在临床应用时，无创性的监测方式是研究的首选。MRI没有辐射，有着极佳的组织分辨率和空间分辨率，可同时获得临床价值极高的解剖及生理信息<sup>[10]</sup>，对深部组织的影像学特征进行精细、准确的定位、定量分析，具有其他影像学技术不可比拟的优越性，是一种非常理想的无创性影像学分析技术。而通过MR对比剂(如USPIO、SPIO等)对移植细胞进行体外标记，可使用MR成像仪对移植细胞进行连续、无创、重复性的多时间点监测。

本研究在转染剂PLL的作用下，将USPIO与ADSCs共孵育培养，通过干细胞自身吞噬作用实现磁共振显像标记。USPIO标记干细胞移植进入大鼠心肌后，心脏磁共振FIESTA和FSPGR Cine两种序列图像均可清楚显示标记细胞注射区域的信号强度比邻近正常心肌和梗死心肌更低，呈“黑区”(black

spots)，这为我们重复、无创性动态监测标记干细胞提供了可能。Kim等<sup>[11]</sup>以SPIO标记人骨髓间充质干细胞(hMSC)，然后将标记干细胞于心梗建模后注射至心梗大鼠心肌内，磁共振成像表明直到移植后第10周，仍可以在MR图像上清楚显示心肌内低信号区。由于磁共振图像的信号减低反映的是氧化铁的信息，因此MR图像上出现的信号减低并不能直接提示移植的标记干细胞的存活，即会产生假阳性结果，导致过高估计移植后干细胞的存活率。除此之外，心肌出血含铁血黄素的沉积也会带来假阳性的问题。假阳性结果需要结合病理染色、免疫组化等多种方式加以排除。但亦有研究表明，标记干细胞死亡后，其胞质内的氧化铁颗粒短时间内就可以通过特殊途径离开心肌，因此部分学者认为，心肌内的信号减低可以代表存活的标记干细胞<sup>[12]</sup>。移植细胞死亡后胞质内铁颗粒的去向问题，尚有待进一步的研究证实。

#### 3.2 活体MR成像评价心功能的可行性

心脏MR的电影序列(Cine)得到的为亮血信号图像，血液与心肌之间有着很高的对比度，是观察心脏室壁运动、测量室壁厚度、计算射血分数的理想选择<sup>[12]</sup>。利用这一序列成像，可以实现无创检测SD大鼠心功能、评估细胞疗法治疗效果的目的。本研究中，FIESTA和FSPGR两种序列都可以清楚显示心脏结构，但FSPGR Cine图像信噪比要优于FIESTA序列。扫描参数上，FIESTA Cine序列可以实现的最小层厚为3.9 mm，而FSPGR序列为2.3 mm。因此本研究组选择FSPGR Cine序列进行SD大鼠心功能的计算，结果与国内外学者研究结果相符<sup>[11,13-14]</sup>。在干细胞移植治疗急性心肌梗死的远期效果方面，目前国内外文献所展示的心功能的改善程度不一，LVEDV、LVESV变化趋势也不尽一致<sup>[11,13-14]</sup>；本研究组后续研究会ADSCs移植治疗SD大鼠急性心肌梗死后进行多时间点监测，以评估干细胞移植治疗的有效性，明确心功能各参数的变化趋势。

#### 3.3 磁共振示踪成像的不足与展望

磁共振成像的局限性在于敏感性较低，随着移植干细胞的繁殖、分化和死亡，心肌内氧化铁的量 and 浓度会逐渐减低<sup>[15]</sup>，当低于MR成像敏感性时，磁共振活体示踪检测将不能实现。本研究中，病理检查于非注射部位发现的少量蓝染颗粒，磁共振图像上却没有发现相应的可检测的信号强度改变。因此，为了实现长期监测的目的，一方面可以通过改善MR扫描仪器软、硬件条件提高成像敏感性，另外可以选择其他更为敏感地示踪手段。高敏感性的光学成像是种很好的选择<sup>[16]</sup>，通过基因转导引入荧光

素酶基因, 需要成像时注射底物, 通过底物与酶的作用实现发光。光学的高敏感性与MR的高时空分辨力, 是一种理想的多模态成像模式, 亦是本研究小组下一步的研究方向。

综上所述, 应用临床型1.5 T MR扫描仪对标记干细胞进行活体示踪, 同时行心功能测量是可行的, 心脏磁共振成像在今后无创性监测干细胞移植的临床应用中有着广泛前景。

#### 参考文献 [References]

- [1] Schoenhard JA, Hatzopoulos AK. Stem cell therapy: pieces of the puzzle. *J Cardiovasc Transl Res*, 2010, 3(1): 49-60.
- [2] Charwat S, Gyongyosi M, Lang I, et al. Role of adult bone marrow stem cells in the repair of ischemic myocardium: current state of the art. *Exp Hematol*, 2008, 36(6): 672-680.
- [3] Wei HM, Wong P, Hsu LF, et al. Human bone marrow-derived adult stem cells for post-myocardial infarction cardiac repair: current status and future directions. *Singapore Med J*, 2009, 50(10): 935-942.
- [4] Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Pediatr Transplant*, 2003, 7(Suppl 3): 86-88.
- [5] Aassmus B, Rolf A, Erbs S, et al. Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(1): 89-96.
- [6] van der Spoel TI, Lee JC, Vrijssen K, et al. Non-surgical stem cell delivery strategies and *in vivo* cell tracking to injured myocardium. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2011, 27(3): 367-383.
- [7] Min JY, Yang Y, Sullivan MF, et al. Long-term improvement of cardiac function in rats after infarction by transplantation of embryonic stem cells. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2003, 125(2): 361-369.
- [8] Min JY, Yang Y, Converso KL, et al. Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats. *J Appl Physiol*, 2002, 92(1): 288-296.
- [9] Passier R, van Laake LW, Mummery CL. Stem-cell-based therapy and lessons from the heart. *Nature*, 2008, 453(7193): 322-329.
- [10] San Román JA, Fernández-Avilés F. The role of noninvasive imaging techniques in the assessment of stem cell therapy after acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2006, 3(Suppl 1): S38-S41.
- [11] Kim YJ, Huh YM, Choe KO, et al. *In vivo* magnetic resonance imaging of injected mesenchymal stem cells in rat myocardial infarction; simultaneous cell tracking and left ventricular function measurement. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2009, 25(Suppl 1): 99-109.
- [12] He G, Zhang H, Wei H, et al. *In vivo* imaging of bone marrow mesenchymal stem cells transplanted into myocardium using magnetic resonance imaging: A novel method to trace the transplanted cells. *Int J Cardiol*, 2007, 114(14): 4-10.
- [13] Montet-Abou K, Daire JL, Ivancevic MK, et al. Optimization of cardiac cine in the rat on a clinical 1.5-T MR system. *Magn Reson Mater Phys*, 2006, 19(3): 144-151.
- [14] Higuchi T, Nekolla SG, Jankaukas A, et al. Characterization of Normal and Infarcted Rat Myocardium Using a Combination of Small-Animal PET and Clinical MRI. *J Nucl Med*, 2007, 48(2): 288-294.
- [15] Lau JF, Anderson SA, Adler E. Imaging approaches for the study of cell-based cardiac therapies. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(2): 97-105.
- [16] Choy G, Choyke P, Libutti SK. Current advances in molecular imaging: noninvasive *in vivo* bioluminescent and fluorescent optical imaging in cancer research. *Mol imaging*, 2003, 2(4): 303-312.