

# 双光子荧光影像技术在药物研发中的应用前景

马军, 田玉顺\* (延边大学药学院, 吉林 延吉 133002)

**摘要:** 双光子荧光显微成像技术具有高分辨率和高灵敏度, 与激光共聚焦显微镜相比, 它在成像的穿透深度上有显著提高, 大大降低光毒性和光漂白, 这些优点有利于双光子荧光显微成像技术用于组织样品的候选药物筛选, 有望成为有效缩短新药研发周期、降低新药开发成本和提高新药命中率的手段。

**关键词:** 双光子荧光影像; 药物研发; 双光子荧光探针; 活影像

中图分类号: R96 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2016)03-0381-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.03.030

## Application Prospect of Two-photon Fluorescence Imaging Technology in Drug Development

MA Jun, TIAN Yushun\* (College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, China)

**ABSTRACT:** Two-photon fluorescence imaging system is a technique with high resolution and high sensitivity. By two-photon microscopy, the imaging depth of intact sectioning is improved greatly and the phototoxicity and photobleaching level are significantly decreased compare to confocal microscopy. The imaging system therefore have the potential to enhance our understanding of drug activity in live tissues during drug screening, which could aid decision to select drug candidates. It is hopeful to be a way for drug development with effectively shorten the new drug development cycle, reduction in the drug development cost and increase success ratio of new drugs.

**KEY WORDS:** two-photon fluorescence imaging; drug development; two-photon fluorescence probe; live imaging

随着生活节奏的加快和生活环境的不断恶化, 频繁出现很多前所未闻的新疾病, 因此需要不断研发新药物。药物研发是一个长周期、高投入、高风险的工作。在通常情况下, 从发现先导化合物到新药正式上市需要约 10 年时间, 费用需要数千万美元甚至上亿美元<sup>[1]</sup>。不仅如此, 传统药物发现方法的低效导致高资金投入的候选药物最后在临床晚期试验中以失败告终的情况时常发生, 淘汰率很高, 所以药物活性筛选方法很重要。随着蛋白质组学等多种学科及相关技术的发展, 新药筛选方法的探索也不断进行, 其目的在于缩短新药研发周期、降低研发成本、提高候选化合物的新药命中率。

双光子荧光吸收是分子从基态跃迁到激发态的过程中同时吸收 2 个较低能量的近红外区的光子而产生荧光, 图 1 与图 2 是其荧光产生原理与效果图<sup>[2]</sup>。因长波长的近红外光对细胞毒性小, 光穿透力强, 适合观察厚标本, 可获得清晰三维图像, 所以双光子荧光显微成像技术将来能够成为一种理想的新药筛选手段。

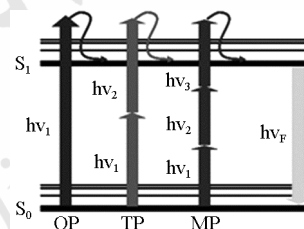


图 1 单光子与双光子荧光探针产生荧光的原理

OP-单光子荧光探针; TP-双光子荧光探针; MP-多光子荧光探针;  $h\nu$ -光子;  $h\nu_F$ -荧光。

Fig. 1 Principles of one- and two-photon fluorescent probe generate fluorescence

OP-one-photon fluorescent probe; TP-two-photon fluorescent probe; MP-multi-photon fluorescent probe;  $h\nu$ -photon;  $h\nu_F$ -fluorescence.

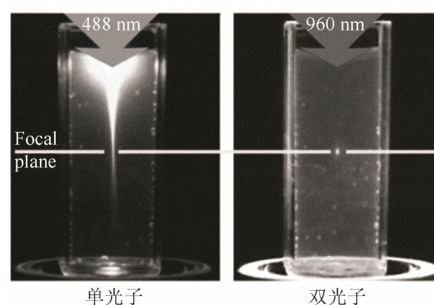


图 2 单光子与双光子荧光成像效果的区别

Fig. 2 The difference between one- and two-photon fluorescence imaging effect

基金项目: 国家自然科学基金(81260226)

作者简介: 马军, 男, 硕士生 Tel: (0433)2436028  
(0433)2436028 E-mail: tyshhanguo@hanmail.net

E-mail: piaoliulian@163.com

\*通信作者: 田玉顺, 女, 博士, 教授

Tel:

## 1 医学影像学在药物研发中的地位

自 1895 年伦琴发现 X 线, X 线就被用于诊断人体疾病, 之后相继出现了 X 线计算机断层成像(X-ray computed tomography, CT)、核磁共振成像(magnetic resonance imagery, MRI)和正电子发射体层成像(positron emission tomography, PET)等影像学诊断方法。

CT 是用 X 射线照射人体, 根据不同组织或器官的不同密度和厚度得到灰阶影像对比分布图, 进而以病灶的相对位置、形状和大小等的改变来判断病情的成像技术。CT 可提供较高的分辨率和快速的数据采集, 可量化病变部位, 为药物开发提供依据<sup>[3]</sup>, 但大部分情况下静脉注入水溶性有机碘剂等增强造影效果, 而且常常产生伪影而影响测定的准确度。MRI 是利用核磁共振原理, 使用射频脉冲磁场, 依据所释放的能量在物质内部不同结构环境中不同的衰减, 通过外加梯度磁场检测发射出的电磁波的变化来获取信号, 已用于药物的研发过程中<sup>[4-5]</sup>。MRI 技术无需注射造影剂, 无电离辐射, 不像 CT 对机体有不良影响, 不产生伪影现象, 但它具有分辨率较低、数据采集时间较长和费用高等缺点, 限制了它在药物研发的应用。PET 是用短寿命的放射性核素(<sup>18</sup>F、<sup>11</sup>C 等)标记一些生理需要的化合物或代谢底物, 将标记物引入体内后用正电子扫描机获得的体内化学影像, 根据这些物质在生物体内的聚集状态对病变进行诊断和分析的一种方法。氨基酸和葡萄糖等的代谢异常是肿瘤组织常表现的代谢异常现象, 可以用 PET 法评价药物对肿瘤代谢的影响<sup>[6-7]</sup>。但 PET 价格昂贵、特异性不强, 在观察有无肿瘤转移时, 炎症和肿瘤常常分不清楚, 而且对于解剖学的定位非常不精确。PET 等这些传统临床成像是依赖于物质的(如质子密度等)和生理的参数作为疾病监测的基础。分子成像不仅依靠这些, 还同时依靠光学成像技术。

## 2 光学分子成像技术在新药研发中的应用

光学分子成像是利用生物体内发出的能够穿透组织的光进行成像, 是研究机体生理病理过程和药物研究的重要方法之一, 通常以探针标记特定的分子后通过成像技术得到观察。与 PET 等体内光学成像技术相比, 活体生物体内光学分子成像技术有灵敏度高、易操作、结果直观、测量快速、费用低廉等特点。

## 2.1 光学分子成像技术在药物研发中的应用情况

**2.1.1 筛选药物** 光学分子成像技术是从生理、生化水平认识疾病, 为临床早期诊断、治疗和疾病的研究提供分子水平信息, 是应用影像学方法对活体状态下的生物过程进行细胞和分子水平上的定性和定量研究, 在分子水平上实现实时、无创、动态、连续的成像, 可应用于药物的高通量筛选。高通量筛选是先选择与疾病相关的一个或几个靶点, 然后结合光学成像等技术在体外寻找可以与疾病相关靶点作用的先导化合物, 再对先导化合物进行结构优化, 寻找治病功效良好、不良反应明显降低的全新药物。如果将荧光探针结合在先导化合物上, 先导化合物与靶点在一定条件下紧密结合, 通过光学分子成像技术进行特定时间的成像, 可以为最佳给药剂量、给药次数和给药方式提供依据<sup>[8-10]</sup>。目前有许多机构建议运用不干扰机体生物学过程, 但可参与代谢或特定生物学过程的标志物或示踪剂, 通过光学成像技术在早期获得药物的有效性和安全性数据, 以此调整新药研究和审批策略, 从而降低新药开发的时间和成本。有报道称<sup>[11-12]</sup>, 通过观察活体生物用药后的反应, 确定目标药物的效果, 这些方法可大大节省药物开发成本。

**2.1.2 用于新药临床前研究与临床研究** 随着科学技术的不断发展, 很多潜在的治疗靶点被发现, 针对这些靶点的苗头化合物很多, 但如何选出治疗特异性强、灵敏度高的候选药物是关键问题。虽然可以利用 PET 等影像模式在动物阶段就对候选药物进行临床前研究, 但这些仪器设备比较昂贵, 而且通过这些方法得到的临床前候选药物在向人类受试者转化时常常成功率较低<sup>[7]</sup>。光学分子成像具有敏感度高、特异性强、测定速度快等特性, 预计光学分子影像技术在临床前阶段能得到有效应用, 可最大限度减少候选药物发现的时间和费用, 进而提高从动物模型到人类受试者的转化效率。在新药的临床试验阶段需要测定药物的安全性、有效性、药动力学、不良反应、给药剂量和方式等, 而光学分子影像技术可提供有效的、说服力较强的审批数据<sup>[13]</sup>。

## 2.2 当前光学分子成像技术应用的局限性

光学成像技术与分子光学标记技术的结合诞生了光学分子成像这一新兴交叉研究领域。目前, 光学分子成像技术已成为国际上公认的开展活体

内分子事件研究的主流手段之一。其中, 20 世纪 80 年代发展起来的激光扫描共聚焦显微成像技术是目前在科研领域应用广泛的、较好的光学成像技术, 该技术利用与被测物质特异性结合的各种荧光探针或标记染料, 对细胞的结构及其内部物质进行观测和检测<sup>[14]</sup>。虽然这一技术在一定范围内实现了高精度断层荧光扫描成像的功能, 而且有一些用于药物研发过程的报道<sup>[15]</sup>, 但它依赖小孔光阑成像原理隔离背景光而实现纵深方向的断层扫描原理, 所以存在较多的缺点。因为它常常使用单光子荧光探针, 其光漂白现象严重而不适合于长时间的检测, 只在样品的表面能观测较强的荧光, 测定厚度一般 $\leq 80\ \mu\text{m}$ 。生物体内的蛋白质和血红蛋白等生物大分子发色团(350~600 nm 处有光吸收)可吸收紫外区激发光, 所以使用单光子荧光探针的共聚焦显微镜成像可产生较强的背景干扰, 荧光强度会受到影响, 而且光在生物组织内传播时会被散射<sup>[16]</sup>。另外, 共聚焦显微镜检测器端共焦小孔光阑对荧光收集效率有很大的损失, 只能对未经散射的光子成像, 为了获得足够清晰的图像只能增强激发光的照射强度, 如此一来不可避免对样品的光损伤。

### 3 双光子荧光显微成像技术在药物研发中的应用前景

#### 3.1 双光子吸收过程

1990 年 Denk 等<sup>[17]</sup>制造出世界上第 1 台双光子扫描显微镜以来, 它在科研领域中的应用越来越广泛。单光子激发过程是处于基态的荧光分子受到单个高能光子激发而跃迁到较高能级的激发态, 经过短暂弛豫后返回到基态的过程中产生荧光, 其荧光强度与激发光强度成正比, 是线性过程, 而双光子激发是在强光激发下, 分子从基态到激发态跃迁过程中同时吸收 2 个较低能量的近红外区的光子, 弛豫后回到基态时产生荧光, 荧光强度与入射光强度的平方成正比, 是一个非线性过程<sup>[18]</sup>。单光子探针的双光子荧光活性吸收截面偏小, 需要用紫外光等短波长光激发, 如图 1 所示, 其激发光能量较大, 容易造成光漂白现象, 光毒性严重, 且由于激发波长较短, 成像深度有限, 如图 2 所示。双光子显微技术结合了共聚焦激光扫描技术和双光子激发技术<sup>[19-20]</sup>, 以近红外超快激光作为激发光源。长波长的近红外光比短波长的紫外光对细胞毒性小, 只在焦平面上才有

光漂白和光毒性, 光穿透力强, 适合观察厚标本( $>500\ \mu\text{m}$ ), 故适合活细胞或活组织的三维、四维实时观测, 而且可以避免生物组织和细胞内的蛋白质等生物大分子发色团吸收激发光而削弱荧光强度的现象。

目前双光子荧光显微镜较广泛普及在生物、药物等研究领域, 但双光子荧光探针的研究相对滞后。近年来, 具有双光子荧光活性的探针相继出现并应用到活细胞或活组织的成像研究中, 已有离子探针<sup>[21-24]</sup>、葡萄糖示踪器<sup>[25]</sup>、巯基探针<sup>[26]</sup>、小分子探针<sup>[27]</sup>、脂筏探针<sup>[28]</sup>、pH 探针<sup>[29]</sup>等。

#### 3.2 双光子荧光显微技术在三维药物筛选模型中的应用可能性

随着分子生物学和细胞生物学的发展, 新药不断涌现, 对药物筛选模型的要求也越来越高。与传统的整体动物模型相比较, 细胞分子水平的药物筛选模型省去了喂养动物的繁琐, 而且具有材料用量少、药物作用机制比较明确、可实现大规模的筛选等特点, 已成为目前药物筛选的主要方法。目前, 细胞分子水平的药物筛选模型中体外药物筛选的主要方法为二维细胞培养, 通常在塑料或玻璃表面培养, 但二维培养不能提供细胞正常生长发育所需的微环境。正常的细胞在体内不是平面生长的, 而是在三维或更复杂的环境中, 这就使得二维细胞培养模型与动物体内模型在药物筛选中存在出入。近年来的研究发现, 二维培养与三维培养的细胞在骨架组成、细胞黏附、细胞迁移、信号转导、分化机制和药物应答等方面存在不同<sup>[30]</sup>。产生这种差别在于体内细胞是在三维的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中生长, 三维培养体系为细胞提供类似 ECM 的微环境, 细胞通过紧密连接和缝隙连接等连接方式建立细胞间及细胞与胞外基质之间的联系, 形成一定的三维结构。药物细胞筛选模型是基于细胞寻找某种化合物具有药理活性的实验方法, 它在药物研发过程中是关键步骤。利用凝胶等<sup>[31]</sup>建立的三维模型目的在于在体外得到药物更真实的药理作用, 但是药物对支架上细胞的生物学功能用何种方法检测, 能否用传统的生物学检测方法等很多问题有待解决。双光子荧光显微成像技术具有高分辨率、厚探测深度、极低样品损伤能力和适合实时动态测定等优点<sup>[19-20]</sup>, 有望成为三维药物筛选模型的检测手段。

### 3.3 双光子荧光显微技术在药物研发中的应用前景

利用双光子荧光显微成像技术可以提高荧光成像的穿透深度,并且双光子激发利用了生物体对光的非线性效应可以获得较单光子激发更高的激发层析分辨能力,目前这种技术已应用于活体动物的脑切片、人体正常组织与肿瘤组织等的长时间动态观测中<sup>[21-22,25-26,32]</sup>。葡萄糖是细胞生长必不可少的主要能源物质,快速成长的肿瘤组织的糖分解速度比正常组织快,因此,肿瘤细胞对糖的摄入速度与转运速度很快,根据这些特征通过监控活细胞内的糖代谢可以为肿瘤等疾病的诊断提供依据。Tian 等<sup>[25]</sup>利用双光子葡萄糖示踪剂在人大肠肿瘤组织和正常组织中长时间实时观测糖代谢情况,还确认了临床常用抗肿瘤药物紫杉醇的肿瘤治疗作用,此研究结果为利用人离体组织快速筛选有抗肿瘤活性的新药研发方法提供宝贵依据,有望成为缩短新药临床试验时间、降低新药研发费用、提高从动物模型到人类受试者的转化效率、提高新药命中率的新模式。

## 4 展望

双光子荧光成像技术因具有高分辨率、极低光毒性、极低光漂白和厚样品三维成像能力等优势,已逐步替代以往的激光共聚焦显微成像等分子成像技术,逐渐在肿瘤学等领域发挥重要作用,它能弥补现有的分子成像技术普遍存在的不能分辨活体任何深度的细胞活动问题,是三维模型中药物筛选的一种有力的候选检测手段,而且通过在临床上能够获取的人体组织来筛选候选药物,从而可显著降低新药开发和临床试验过程中的风险和成本,还可增加新药的命中率。

尽管双光子荧光显微成像技术有很多优势,但目前首先要解决的重要问题是开发理想的双光子荧光探针,探针的设计与开发是双光子分子影像学进步的必要前提之一,会影响到药物开发及药物的高通量筛选。要获得对靶点有高度敏感、特异性强、易清除等特征的探针是不容易,要解决这些问题,必须实现化学、生物学和计算机学等多学科相互交叉,通过多种方法相互组合,使双光子荧光显微成像技术成为新药研发的重要工具,显著降低药物研发工作量和成本,确保药效和安全性,造福人类。

## REFERENCES

[1] WILLMANN J K, VAN BRUGGEN N, DINKELBORG L M,

- et al. Molecular imaging in drug development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(7): 591-607.
- [2] ZIPFEL W R, WILLIAMS R M, WEBB W W. Nonlinear magic: multiphoton microscopy in the biosciences [J]. *Nat Biotechnol*, 2003, 21(11): 1369-1377.
- [3] MULSHINE J L, AVILA R S, HIRSCH F R, et al. Developing CT image-processing tools to accelerate progress in lung cancer drug development [J]. *Oncology(Williston Park)*, 2006, 20(12): 1606, 1608-1610, 1614 passim.
- [4] SILVA M D, CHANDRA S. MRI in preclinical drug development [J]. *Methods Mol Med*, 2006, 124: 299-322.
- [5] CHENG H L. Dynamic contrast-enhanced MRI in oncology drug development [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2007, 2(2): 111-122.
- [6] MARIK J, BOHORQUEZ S M S, WILLIAMS S P, et al. New imaging paradigms in drug development: the PET imaging approach [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2011, 8(2/4): 63-69.
- [7] KELLOFF G J, HOFFMAN J M, JOHNSON B, et al. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development [J]. *Clin Cance Res*, 2005, 11(8): 2785-2808.
- [8] KITAMBI S S, MCCULLOCH K J, PETERSON R T, et al. Small molecular screen for compound that affect vascular development in the zebrafish retina [J]. *Mech Dev*, 2009, 126(5/6): 464-477.
- [9] CHEN C Y, BAKER S C, DARTON R C. The application of a high throughput analysis method for screening of potential bio-surfactants from natural sources [J]. *J Microbiol Methods*, 2007, 70(3): 503-510.
- [10] HERTZBERG R P, POPE A J. High throughput screening new technology for 21st century [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2000, 4(4): 445-451.
- [11] HARGREAVES R J. The role of molecular imaging in drug discovery and development [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(2): 349-353.
- [12] GROSS S, PIWNICA-WORMS D. Molecular imaging strategies for drug discovery and development [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2006, 10(4): 334-342.
- [13] PIEN H H, FISCHMAN A J, THRALL J H, et al. Using imaging biomarkers to accelerate drug development and clinical trials [J]. *Drug Discov Today*, 2005, 10(4): 259-266.
- [14] RAJADHYAKSHA M, ANDERSON R R, WEBB R H. Video-rate confocal scanning laser microscope for imaging human tissues *in vivo* [J]. *Appl Opt*, 1999, 38(10): 2105-2115.
- [15] LANG P, YEOW K, NICHOLS A, et al. Cellular imaging in drug discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(4): 343-356.
- [16] RICE BW, CABLE M D, NELSON M B. *In vivo* imaging of light emitting probes [J]. *J Biomed Opt*, 2001, 6(4): 432-440.
- [17] DENK W, STRIEKER J H, WEBB W W. Two-photon laser scanning fluorescence microscopy [J]. *Science*, 1990, 248(4951): 73-76.
- [18] DRUMMEN G P. Fluorescent probes and fluorescence (microscopy) techniques-Illuminating biological and biomedical research [J]. *Molecules*, 2012, 17(12): 14067-14090.
- [19] DIASPRO A, ROBELLO M. Two-photon excitation of fluorescence for three-dimensional optical imaging of biological structures [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2000, 55(1):1-8.
- [20] NIKOLENKO V, NEMET B, YUSTE R. A two-photon and second-harmonic microscopy [J]. *Methods*, 2003, 30: 3-15.
- [21] LIM C S, KANG D W, TIAN Y S, et al. Detection of mercury in fish organ with a two-photon fluorescent probe [J]. *Chem Commun(Camb)*, 2010, 46(14): 2388-2390.
- [22] DANISH I A, LIM C S, TIAN Y S, et al. Two-photon probes

- for  $Zn^{2+}$  ions with various dissociation constants. Detection of  $Zn^{2+}$  ions in live cells and tissues by two-photon microscopy [J]. Chem Asian J, 2011, 6(5): 1234-1240.
- [23] KIM H M, JUNG C, KIM B R, et al. Environment-sensitive two-photon probes for intracellular free magnesium ions in live tissue [J]. Angew Chem Int Ed, 2007, 46 (19): 3460-3463.
- [24] KIM H M, SEO M S, AN M J, et al. Two-photon fluorescent probes for intracellular free zinc ions in living tissue [J]. Angew Chem Int Ed, 2008, 120(28): 5245-5248.
- [25] TIAN Y S, LEE H Y, LIM C S, et al. A two-photon tracer for glucose uptake [J]. Angew Chem Int Ed, 2009, 48(43): 8027-8031.
- [26] LEE J H, LIM C S, TIAN Y S, et al. A two-photon fluorescent probe for thiols in live cells and tissues [J]. J Am Chem Soc, 2010, 132: 1216-1217.
- [27] LIM C S, CHUNG C, KIM H M, et al. A two-photon turn-on probe for glucose uptake [J]. Chem Commun(Camb), 2012, 48(15): 2122-2124.
- [28] LIM C S, KIM H J, LEE H J, et al. A two-photon turn-on probe for lipid rafts with minimum internalization[J]. Chembiochem, 2011, 12(3): 392-395.
- [29] PARK H J, LIM C S, KIM E S, et al. Measurement of pH values in human tissues by two-photon microscopy [J]. Angew Chem Int Ed, 2012, 51(11): 2673-2676.
- [30] SCHINDLER M, NUR-E-KAMAL A, AHMED I, et al. Living in three dimensions: 3D nanostructured environments for cell culture and regenerative medicine [J]. Cell Biochem Biophys, 2006, 45(2): 215-227.
- [31] LAZZERI L, CASCONI M G, DANTI S, et al. Gelatin/PL-LA sponge-like scaffold: Morphological and biological characterization [J]. J Mater Sci Mater Med, 2007, 18(7): 1399-1405.
- [32] MOHAN P S, LIM C S, TIAN Y S, et al. A two-photon fluorescent probe for near-membrane calcium ions in live cells and tissues [J]. Chem Commun(Camb), 2009(36): 5365- 5367.
- 收稿日期: 2015-10-10

## 巨噬细胞在心肌梗死治疗中的研究现状

姚张婷, 陈羲, 张洁琼, 梁桂开, 陈卉卉, 刘瑞阳, 丁玲\* (浙江大学药学院, 杭州 310058)

**摘要:** 巨噬细胞在心肌梗死损伤中发挥了“双刃”作用。近年来研究表明, 心肌细胞浸润的巨噬细胞在不同因子刺激下极化成功能不同的亚群, 即 M1 和 M2。M1 型巨噬细胞主要发挥促炎作用, 加重心肌损伤, 而 M2 型巨噬细胞则主要抑制受损组织炎症发生, 同时能促进新生血管的生成。因此 M2 型巨噬细胞在心肌损伤中发挥的正面作用越来越受到关注。本文对近年来国内外关于 M2 型巨噬细胞在心肌组织中发挥的作用, 及其重要调控机制等进行了综述, 并对 M2 型极化在促心肌微血管治疗中的研究现状及其物质基础进行了概述。

**关键词:** 心肌梗死; M2 型巨噬细胞; 微血管生成

中图分类号: R963

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)03-0385-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.03.031

### Current Study of Macrophages in the Healing Process of Myocardial Infarction

YAO Zhangting, CHEN Xi, ZHANG Jieqiong, LIANG Guikai, CHEN Huihui, LIU Ruiyang, DING Ling\* (College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**ABSTRACT:** Macrophages play a double role in the healing process of myocardial injury. Recent studies show that myocardium-infiltrating macrophages undergo M1 or M2 activation, which represent 2 extremes under the effect of different stimulating factors. M1-like macrophages play a pro-inflammatory role and aggravate tissue damage, whereas M2-like macrophages suppress inflammation and promote angiogenesis at the injury site. Due to their positive role in the healing process of cardiac damage, M2-like macrophages are attracting more attention in recent years. In this review, we summarized the current progress in the study of macrophages in cardiac injury, including their cardio-protective function the regulatory mechanism for phenotype shifting, and the effect on micro-angiogenesis induction.

**KEY WORDS:** myocardial infarction; M2-like macrophage; micro-angiogenesis

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是由冠状动脉的血栓闭塞引起的, 从而导致无灌注区域发生进行性心肌细胞死亡, 其居高不下的发病率及死亡率使其成为危害公众健康的“头号杀手”。

当前临床上对 MI 急性治疗多采用药物扩血管, 溶栓及手术对心肌进行再灌注, 而在 MI 恢复期则没有特异性的针对 MI 引起的心肌损伤和心脏功能受损的有效药物及修复手段。

作者简介: 姚张婷, 女, 博士生 Tel: 15868836381

E-mail: yzt127@zju.edu.cn

\*通信作者: 丁玲, 女, 副教授, 博导

Tel:

15868836381 E-mail: ld362@zju.edu.cn