

涂清强. 动物分子影像技术在心肌梗死研究中的应用 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(7): 145-150.

Tu QQ. Application of animal molecular imaging in myocardial infarction [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(7): 145-150.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2020.07.021

# 动物分子影像技术在心肌梗死研究中的应用

涂清强\*

(中山大学实验动物中心, 广州 510080)

**【摘要】** 心肌梗死(MI)是冠状动脉血流中断受阻而导致心肌缺血性坏死的疾病,临床症状主要表现为心肌疼痛、心力衰竭、心律失常、休克等。全球心肌梗死发病率逐年上升,且患者具有年轻化的趋势。虽然临床诊断和治疗方法也逐渐完善、效果显著,但由于疾病仍然具有普遍性和适应性,其疾病发生发展转归仍然是心血管疾病研究的热点。建立心肌梗死动物模型和运用分子影像学技术是不可或缺的手段。随着科学技术的发展,分子影像学更加前沿和多样化,形成了动物超声、动物MRI、动物SPECT/CT和动物PET/CT等多维度的分子影像方法,在诊断和辅助治疗心肌梗死疾病模型取得一系列阶段性的成果。本文综述了当前国内外分子影像技术在心肌梗死动物模型上的应用,展现了该技术的发展趋势和重要性,对临床诊断和治疗都具有重要的参考价值和借鉴意义。

**【关键词】** 心肌梗死(MI); 动物模型; 超声; MRI; SPECT/CT; PET/CT; 临床前诊断

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 07-0145-06

## Application of animal molecular imaging in myocardial infarction

TU Qingqiang\*

(Laboratory Animal Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

**【Abstract】** Myocardial infarction (MI) is a disease that causes an interruption in coronary blood flow. Resultsing in ischemic myocardial necrosis. The clinical symptoms mainly include myocardial pain, heart failure, arrhythmia, and shock. The incidence of global myocardial infarction is increasing year by year, and patients are becoming younger. Clinical diagnosis and treatment method are largely improved, and the effect is remarkable. however, because of the universality and adaptability of the disease, its occurrence and development remain the focus of cardiovascular disease research. With the development of science and technology, molecular imaging has become more cutting-edge and diverse, and multiple technologies including animal ultrasound, CT, MRI, SPECT/CT, and PET/CT have achieved a series of outcomes in the diagnosis and treatment of myocardial infarction. This article summarizes the current application of molecular imaging technology to animal models of myocardial infarction, details its developmental trends and significance, and provides important references for clinical diagnosis and treatment.

**【Keywords】** myocardial infarction (MI); animal model; ultrasound; MRI; SPECT/CT; PET/CT; pre-clinical diagnosis

冠状动脉阻塞可导致心肌持续性缺血缺氧,最终引发心肌坏死。心肌梗死是心血管急重症,其中急性心肌梗死在临床上最为常见,主要表现为突然且持续剧烈的前胸、后背疼痛、休克、心律失常、低

血压、意识不清等症状,具有发病急、病情重、病死率高、治疗难度大的特点<sup>[1]</sup>。随着分子影像学技术的发展和成熟,临床上对心肌梗死的诊断更加全面和精准,而临床前研究上的应用更是前沿和多样,

研究者通过动物超声<sup>[2]</sup>、动物 PET/CT<sup>[3-4]</sup>、小动物 MR<sup>[5]</sup> 以及小动物 SPECT/CT<sup>[6]</sup> 等技术进行心脏部位活体显像,充分利用动物分子影像技术在心肌梗死模型中的诊断优势,与临床结果达到相似性。本文综述了近些年国内外关于动物分子影像技术在心肌梗死模型中的应用进展。

## 1 动物分子影像技术原理及特征

动物分子影像技术根据自身的成像原理在不同领域的应用具有各自的独特性,可相互补充和进行多影像综合分析,其原理和特征如表 1 所示<sup>[7-9]</sup>。

## 2 动物分子影像技术的应用

### 2.1 放射性示踪剂的运用

靶向放射性示踪剂为心脏 SPECT 或 PET 成像提供功能信息,能有效的评估心肌梗死情况,其中<sup>99m</sup>Tc 标记、<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> 最为常用。与传统的示踪剂不同,靶向示踪剂可结合梗死区特异性的产物,通过示踪这些坏死性化合物可以区分急性

心肌梗死和愈合性心肌梗死,可逆性缺血性损伤和不可逆性梗死,以及再灌注和闭塞性心肌梗死。分子靶向示踪剂成像在近年呈现研究显著增加的趋势。

Su 等<sup>[10]</sup> 使用<sup>99m</sup>Tc 标记的基质金属蛋白酶 (MMPs) 靶向放射性示踪剂(<sup>99m</sup>Tc-RP 805) 和<sup>201</sup>Tl 进行活体心脏成像,心肌梗死后 1~3 周小鼠经 Micro-SPECT/CT 成像,发现在<sup>201</sup>Tl 灌注减少的区域,心肌摄取明显和心肌远端活性高出对照组 2 倍,并由此建议在心肌梗死远端区域内激活 MMPs,这种新型无创靶向放射性示踪成像方法在跟踪 MMP 介导的心肌梗死重塑后的体内定位具有显著效果。在 Van 等<sup>[11]</sup> 通过放射性标记来评估心肌重塑靶向肌成纤维细胞间质改变的研究中,他们使用静脉注射<sup>99m</sup>Tc 标记的 CRIP 对冠状动脉闭塞诱导心肌梗死 2 周、4 周和 12 周的 41 只小鼠行 Micro-SPECT/CT 成像,成功评价了 MI 后神经体液拮抗剂的疗效,以及证实了联合治疗的优越性。另外,Cona 等<sup>[12]</sup> 利用金丝桃素(<sup>123</sup>I-HYP) 和<sup>99m</sup>Tc-Sestamibi 标记家兔的急性心肌梗

表 1 动物分子影像技术的原理和特征

Table 1 Principles and characteristics of animal molecular imaging technology

	超声 Ultrasound	计算机断层扫描 CT	核磁共振成像 MRI	单光子发射断层成像 SPECT/CT	正电子发射断层 成像 PET/CT
原理 Principle	测量活体动物的超声回声 <sup>[7]</sup> Measurement of ultrasonic echo in vivo animals	测量穿过样本的 X 线强度 Measurement the X-ray intensity through the sample	测量构成样本组织元素的原子核磁共振信号 Measurement of atomic nuclear magnetic resonance signals of tissue elements	测量体内放射性同位素药物放射出的 γ 射线 Measurement of γ-ray emitted by radioisotope drugs in vivo	测量体内正电子放射性药物放射出的 γ 射线 Measurement of γ-ray emitted by positron radiopharmaceuticals in vivo
特征 Characteristics	无创、连续的观察心脏和血管血流 Noninvasive、continuous observation of heart and blood vessels	擅长肺部和骨骼扫描并 3D 重建 Lung and bone scanning and 3D reconstruction	多系列成像、软组织空间分辨率高 Multi series imaging、high spatial resolution of soft tissue	骨肿瘤和转移癌显像优势明显 The advantages of bone tumor and metastasis imaging	擅长肿瘤、心肌和神经系统疾病诊断 The advantages of tumor、myocardial and nervous system diseases imaging
成像方式 Imaging method	活体成像 In vivo imaging	活体成像、离体骨骼、组织和材料成像 <sup>[8-9]</sup> In vivo imaging、Imaging of bone、tissue and material in vitro	活体成像、软组织成像 <sup>[8-9]</sup> In vivo imaging、Soft tissue imaging	活体成像、功能成像 In vivo imaging、functional imaging	活体成型、功能成像 In vivo imaging、functional imaging
劣势 Disadvantage	分辨率弱、对病灶病理性质无特异性 Weak resolution, no specificity for pathological properties of lesions	密度相近的组织难以区分 It is difficult to distinguish tissues with similar density	钙化、骨性结构显示差;图像解读难 Poor display of calcification and bone structure; image interpretation is difficult	骨肿瘤以外显像效果不佳,分辨率较差 In addition to bone tumors, other imaging results are not good and the resolution is poor	<sup>11</sup> C、 <sup>13</sup> N 半衰期短,电离辐射大 The half-life of <sup>11</sup> C and <sup>13</sup> N is short, and the ionizing radiation is large
电离辐射 Power radiation	无 No	有 Yes	无 No	有 Yes	有 Yes

死和进行 Micro-SPECT/CT 成像,发表<sup>123</sup>I-HYP 滞留于梗死心肌,正常心肌中没有,而<sup>99m</sup>Tc-Sestamibi 在梗死心肌中没有,正常心肌高于初始水平,证明了两种放射性显像剂在梗死心肌和正常心肌的选择性。

氨肽酶(CD<sub>13</sub>)在再生血管区域有较强的表达,为此 Hendrikx 等<sup>[13]</sup>设计了一款无创的双同位素血管成像探针(<sup>111</sup>In-DTPA-cNGR 和<sup>99m</sup>Tc-Sestamibi),并利用 Micro-SPECT 可观察到小鼠梗死心肌灌注后缺损区域和梗死心肌边缘区域的 CD<sub>13</sub>显像,这对于评估治疗缺血性心脏病的药效及 cNGR 三肽在临床血管成像中的运用具有重要参考价值。

为了评价亚急性心肌梗死绵羊代谢、组织学和功能随访之间的关系, Mesotten 等<sup>[14]</sup>通过冠状动脉微栓塞建立了 8 只幼年羊心肌梗死模型,栓塞后 6 周进行第一次 PET 成像,由于细胞外基质存活细胞并不能快速回复,从而观察到栓塞区<sup>18</sup>F-FDG 摄取严重降低,栓塞后 16 周成像才发现心肌<sup>18</sup>F-FDG 摄取明显恢复,与组织学和超声心动图观察结果吻合。 Juárez-Orozco 等<sup>[15]</sup>对 10 只雄性 Wistar 大鼠进行<sup>13</sup>NH<sub>3</sub> 心肌灌注并 Micro-PET/CT 扫描。结果显示:梗死心脏灌注摄取显著降低,可见<sup>13</sup>NH<sub>3</sub> Micro-PET/CT 成像技术有助于评估梗死心肌。

为了探讨早期有氧运动对心梗诱发心衰小鼠心肌功能的影响, Jiang 等<sup>[16]</sup>运用<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>18</sup>F-FTHA 分别对模型小鼠行 Micro-PET/CT 扫描,结果显示:4 周有氧运动后心衰小鼠体内心肌葡萄糖代谢增强,通过调节糖酵解和线粒体呼吸来改善心功能。可能的机制是:运动后葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1)的 mRNA 和蛋白表达均上调,运动还激活了心肌 AMP 激活蛋白激酶(AMPK),AMPK 磷酸化组蛋白去乙酰化酶 4 (HDAC4),抑制 HDAC4 也能改善心衰小鼠的心功能。

## 2.2 干细胞治疗中的应用

随着以基因工程干细胞为基础的心肌梗死治疗技术的迅速发展,无创活体成像技术在未来的研究中可发挥重要作用。间充质干细胞(MSCs)移植到缺血心肌组织是一种新兴的治疗方法<sup>[17]</sup>,近年来,研究者们开始尝试用超声靶向微泡破坏技术(UTMD)、MRI 以及 PET/CT 成像技术用于心肌梗死后干细胞靶向治疗。但是 MSCs 的分化受微环境的影响,最终的分化模式是由微环境决定的,而不是它们的 DNA 序列,对微环境重塑反应可以诱导干

细胞在基因激活方面保持静止状态静止,从而导致干细胞杂交谱系的分化<sup>[18]</sup>。

冠状动脉内灌注 MSCs 联合 UTMD 可通过改变局部微环境和释放 UTMD 激活的多种细胞因子,显著促进移植细胞向缺血心肌的归巢,Zhong 等<sup>[17]</sup>把心肌梗死犬随机分为接受 UTMD 和不接受 UTMD 两组,结果显示,治疗组 VEGF、SDF-1、VCAM-1 和 IL-1b 的表达明显高于未治疗组。他们认为是毛细血管破裂,血管通透性增加,细胞因子表达增加使得 UTMD 改变局部心肌微环境。同时毛细血管破裂和内皮间隙增宽可促进干细胞粘附到损伤的内皮层上,一些增加的细胞因子可能有助于干细胞的归巢。该课题组<sup>[18]</sup>还观察了 UTMD 对心肌干细胞微环境的影响,超声心动图显示心肌梗死犬心功能和室壁运动评分指数显著高于对照组,可见 UTMD 在心脏干细胞移植治疗中有很大的潜力。

移植细胞的广泛死亡阻碍了干细胞治疗急性心肌梗死(AMI),然而他汀类药物可保护内皮功能和微血管的完整性,从而保护心脏,鉴于此, Yang 等<sup>[19]</sup>研究利用辛伐他汀(SIMV)来提高 AMI 后 MSC 移植的疗效。他们将 28 只中国迷你猪随机分为对照组、SIMV 组、MSC 移植组和 SIMV+MSCs 组,每组 7 只。造模分组 6 周后, MRI 显示 MSC 移植组与对照组相比则无明显改善, SIMV+MSC 组心肌梗死后移植细胞的存活率和分化率高于单纯 MSC 移植组。表明短期应用小剂量辛伐他汀可提高 MSC 移植后细胞性心肌成形术的疗效,改善心脏功能。

Shi 等<sup>[20]</sup>构建了(Lv-EF1 $\alpha$ -NIS-IRES-EGFP)慢病毒载体来诱导 BMSC 中 NIS 和绿色荧光蛋白(EGFP)的表达。BMSC 移植梗死心肌后 1 周,用<sup>99m</sup>Tc99 g 尾静脉注射 45 min 后,通过 Micro-SPECT 观察到 Lv-EF1 $\alpha$ -NIS-IRES-EGFP 处理的 BMSC 在心脏、胃、膀胱、肠中有明显的放射性摄取,其他组织摄取<sup>99m</sup>Tc99 g 并不影响移植 BMSCs 的信号,而单纯的 Lv-EF1 $\alpha$ -NIS-IRES-EGFP 组仅在甲状腺中观察到少量的放射性摄取。

Micro-PET/CT 成像跟踪在脂肪组织源性干细胞(ADSC)研究等再生医学新兴领域有广阔的应用前景。许多研究都强调联合使用“支架”对增加心肌内干细胞滞留的重要性。Yang 等<sup>[21]</sup>提出了一种新型高效表达 ADSC 的方法,即慢病毒载体携带萤火虫荧光素酶、单体红荧光蛋白和截短的胸腺嘧啶核苷激酶(FLUC-MRFP-TTK)组成的三核融合报告

基因,对转导的 ADSC 进行生物学评估,并用纤维蛋白支架移植到大鼠梗死心脏,通过 Micro-PET/CT 成像跟踪心肌内干细胞滞留情况,并对再生细胞进行组织学评估。结果表明:慢病毒转导不影响细胞功能,PET/CT 成像观察到心肌中转导的 ADSC,精确定位了滞留细胞。

### 2.3 疾病机制的应用

为了研究心肌梗死后的分子和细胞变化情况,犬、羊、猴、啮齿动物、猪和兔子等心肌梗死模型逐渐被研究,同时,分子影像技术的精准评价能力亦推动了这些模型的研究应用,最终都能够获得有利于临床研究的参考信息。

猪由于在冠状动脉解剖和心脏生理学上与人类有更大的相似性而越来越受欢迎,Derek 等<sup>[22]</sup>建立了 8 只 D1-LAD 栓塞的尤卡坦微型猪心肌梗死模型,超声心动图很容易看到心肌梗死区被隔离到左室壁病,并可监测左心室结构和功能,发现慢性心肌梗死猪的大体和组织病理学病变分布不均匀,具有临床病理学的代表性。因此,超声心动图可作为监测 D1-LAD 栓塞的猪心肌损伤模型的新方法,并与心肌梗死患者的病理生理学密切相关。王静等<sup>[23]</sup>应用小动物超声评价心肌梗死小鼠心脏结构及心脏功能,采用超声心动图观察小鼠心梗模型能够更精准敏感地判断心肌梗死位置和梗死程度。苗淑杰等<sup>[24]</sup>利用小动物超声观察冠脉通片对肾虚心肌梗死大鼠心肌改善作用,冠脉通片全方组对 ST 段、EF%、梗死面积均有显著作用,可有效降低血清肌酐、升高总三碘甲状腺原氨酸、总甲状腺激素水平,冠脉通全方组药效显著。Wang 等<sup>[25]</sup>对恒河猴急性和慢性心肌梗死时心肌纤维进行了评价,利用 MRI 成像定量评估恒河猴亚急性心肌梗死期心肌纤维的早期变化,与对照组相比,心肌梗死区透明质酸(Ha)显示出明显的差异,有助于诊断临床亚急性心肌梗死的患者。

## 3 辅助成像技术的发展

### 3.1 造影剂辅助成像

随着分子影像学的发展,CT 增强造影剂在临床和临床前研究中得到广泛运用,增强分辨率和清晰度,提高诊断精确度,造影剂应用也从高渗离子型向非离子型发展应用,副作用明显减少。

Malyar 等<sup>[26]</sup>利用 Micro-CT 扫描灌注的心肌梗死猪,从栓塞心肌的三维图像中定量分析左室壁动

力学(壁增厚变化;WT%)和心博量(SV)来评估整体心肌收缩功能。研究表明无论是心肌灌注还是心肌梗死心肌体积都与梗死引起的前壁增厚百分比下降显著相关。Nahrendorf 等<sup>[27]</sup>将 20 只心肌梗死小鼠静脉持续灌注 60 min 同时行 Micro-CT 增强扫描。结果显示,梗死区域的信号强度明显高于远端未受伤心肌,左心室重构显著,左心室扩张明显且射血分数降低。Ashton 等<sup>[28]</sup>利用新型造影剂 eXIA 160 结合 Micro-CT 对心肌梗死小鼠扫描,可观察到心肌和棕色脂肪组织代谢显著,梗死心肌几乎不摄取造影剂,易于与未梗死灌注心肌鉴别,并定量测定了梗死面积。由于碳纳米管 Micro-CT 对小鼠心脏成像有特殊的优势。为此,Burk 等<sup>[29]</sup>利用碘海醇(Iohexol)结合碳纳米管 Micro-CT 增强扫描心梗小鼠,发现梗死区域与周围未受损伤的左室组织差异明显,与组织学 TTC 染色结果一致,此外,在舒张期和收缩期获得 CT 图像可测量射血分数,可定量分析缺血再灌注后心脏功能显著下降的情况。Sawall 等<sup>[30]</sup>开发了一种新型 Micro-CT 成像造影剂 ExiTron,该造影剂即使在非常低的剂量也能检测到小鼠心肌栓塞,并定量测定心肌栓塞灶的大小。

心脏 MRI 增强扫描是指经静脉高压快速注入含钆造影剂后再行扫描的技术,提高血液和心肌之间的对比,显示心脏结构,提升病灶诊断的精准度,评价心脏功能,了解心肌组织存活情况,对巨大的临床意义。

Apelin-13(A13)可调节心脏内稳态,动员内源性干细胞修复心肌梗死边缘区,维持严重心肌损伤后的心脏功能,为此,Chung 等<sup>[31]</sup>利用 MRI 增强显像观察 A13 治疗的心肌梗死小鼠,发现梗死周围体积百分比在 1~4 周内明显少于对照组,充分说明了 A13 有调节心室重塑基因表达、抑制凋亡和有益的血流动力学效应。为了监测经心肌激光血运重建术(TMLR)引起的远端心肌灌注变化,探讨 TMLR 对左心室形态和功能的影响,Nahrendorf 等<sup>[32]</sup>利用高分辨 MRI 观察 TMLR 治疗的 8 周心梗大鼠,12 周行多巴酚丁胺诱导应激后再次 MRI 观察,发现 TMLR 治疗的远端心肌局部功能(收缩壁增厚)得到改善,但左室舒张和肥厚比治疗前增加。

### 3.2 分析软件/方法的运用

分子影像设备配套的软件使图像更加清晰而真实,研究结果更加准确详实。Stegger 等<sup>[33]</sup>通过基于弹性曲面模型的自动分割算法对心电图门控方法

采集的 PET 图像进行分析,可定量测定不同程度心梗小鼠的左室容积和 EF 值,对于大量动物的连续成像比 MRI 更具优势。

Saleh 等<sup>[34]</sup>利用临床 3T MRI 的小动物线圈扫描心梗大鼠,并通过半自动分割软件提取心梗大鼠左室重塑和功能参数,如左室射血分数,诱导大鼠非灌注性心肌梗死后的舒张末期和收缩末期容积,可以准确、快速地评估非灌注心肌梗死后的长期左心室重构,并证明此方法的可行性。Oliveira 等<sup>[35]</sup>研制了一种高分辨率的基于针孔准直器的 SPECT 成像系统。用系统配置软件 Amide Medical Image Data Examiner 可监测心梗大鼠心肌纤维化区域并定量分析。Wakabayashi 等<sup>[36]</sup>利用 SPECT-QGS 成像分析系统可观察心梗大鼠早期不同步性,并对预测不良结果和优化治疗方案有一定的意义。

#### 4 结语

由于心肌梗死疾病具有普遍性和复杂性,受到国际研究者和临床医生的普遍关注,尤其是急性心肌梗死发病率快、死亡率高,给患者造成巨大的危害,这也是临床心血管专科医学面临的巨大挑战。综上所述,动物分子影像技术对心肌梗死动物模型的诊断具有多样性和前瞻性,能够精确诊断和心肌梗死动物模型,帮助研究者更好的指导临床前研究,与临床数据达到一致性,对临床患者的诊断和治疗具有一定的借鉴意义和参考价值。

#### 参考文献:

- [ 1 ] 康峰. 急性心肌梗死心血管内科治疗临床体会 [J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(27): 153.
- [ 2 ] Qin M, Luo Y, Meng XB, et al. Myricitrin attenuates endothelial cell apoptosis to prevent atherosclerosis: an insight into PI<sub>3</sub>K/Akt activation and STAT<sub>3</sub> signaling pathways [J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 70: 23-34.
- [ 3 ] 王琴, 张春银. 小动物 PET 在缺血性脑血管病中的应用进展 [J]. 中国医学影像技术, 2014, 30(7): 1117-1120.
- [ 4 ] Tara S, Kurobe H, Maxfield MW, et al. Evaluation of remodeling process in small-diameter cell-free tissue-engineered arterial graft [J]. *J Vasc Surg*, 2015, 62(3): 734-743.
- [ 5 ] Oh-Ici D, Wespi P, Busch J, et al. Hyperpolarized Metabolic MR imaging of acute myocardial changes and recovery after ischemia-reperfusion in a small-animal mode [J]. *Radiology*, 2016, 278(3): 742-751.
- [ 6 ] Al-Faham Z, Rydberg JN, Oliver W. Use of SPECT/CT with <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scintigraphy to diagnose sacral insufficiency fracture [J]. *J Nucl Med Technol*, 2014, 42(3): 240-241.
- [ 7 ] Su Q, Li L, Liu T, et al. Effects of atorvastatin on PDCD4/NF-κB/TNF-α signaling pathway during coronary microembolization of miniature pigs [J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 99(3): 564-569.
- [ 8 ] Malyar NM, Gössl M, Beighley PE, et al. Relationship between arterial diameter and perfused tissue volume in myocardial microcirculation: a micro-CT-based analysis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286(6): H2386-H2392.
- [ 9 ] Badea CT, Hedlund LW, Lin MD, et al. Tumor imaging in small animals with a combined micro - CT/micro - DSA system using iodinated conventional and blood pool contrast agents [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2006, 1(4): 153-164.
- [ 10 ] Su H, Spinale FG, Dobrucki LW, et al. Noninvasive targeted imaging of matrix metalloproteinase activation in a murine model of postinfarction remodeling [J]. *Circulation*, 2005, 112(20): 3157-3167.
- [ 11 ] Van den Borne SWM, Isobe S, Zandbergen HR, et al. Molecular imaging for efficacy of pharmacologic intervention in myocardial remodeling [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(2): 187-198.
- [ 12 ] Cona MM, Feng YB, Li Y, et al. Comparative study of iodine-123-labeled hypericin and <sup>99m</sup>Tc-labeled hexakis [2-methoxy isobutyl isonitrile] in a rabbit model of myocardial infarction [J]. *J Cardiovasc pharmacol*, 2013, 62(3): 304-311.
- [ 13 ] Hendriks G, Saint-Hubert MD, Dijkgraaf I, et al. Molecular imaging of angiogenesis after myocardial infarction by <sup>111</sup>In-DTPA-eNGR and <sup>99m</sup>Tc-sestamibi dual-isotope myocardial SPECT [J]. *EJNMMI Res*, 2015, 5(2): 1-10.
- [ 14 ] Mesotten L, Dispersyn GD, Maes A, et al. PET reversed mismatch in an experimental model of subacute myocardial infarction [J]. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(4): 457-465.
- [ 15 ] Juárez-Orozco LE, Szymanski MK, Hillege HL, et al. Imaging of cardiac and renal perfusion in a rat model with <sup>13</sup>N-NH<sub>3</sub> micro-PET [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2015, 31(1): 213-219.
- [ 16 ] Jiang H, Jia DL, Zhang BJ, et al. Exercise improves cardiac function and glucose metabolism in mice with experimental myocardial infarction through inhibiting HDAC4 and upregulating GLUT1 expression [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(3): 28.
- [ 17 ] Zhong SG, Shu SY, Wang ZG, et al. Enhanced homing of mesenchymal stem cells to the ischemic myocardium by ultrasound-targeted microbubble destruction [J]. *Ultrasonics*, 2012, 52(2): 281-286.
- [ 18 ] Ling ZY, Shu SY, Zhong SG, et al. Ultrasound targeted microbubble destruction promotes angiogenesis and heart function by inducing myocardial microenvironment change [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(11): 2001-2010.
- [ 19 ] Yang YJ, Qian HY, Huang J, et al. Combined therapy with simvastatin and bone marrow-derived mesenchymal stem cells increases Benefits in infarcted swine hearts [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(12): 2076-2082.
- [ 20 ] Shi S, Zhang M, Guo R, et al. Feasibility of lentiviral-mediated sodium iodide symporter gene delivery for the efficient monitoring

- of bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation and survival [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(6): 1547-1554.
- [21] Yang JJ, Liu ZQ, Zhang JM, et al. Real-time tracking of adipose tissue-derived stem cells with injectable scaffolds in the infarcted heart [J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(3): 385-396.
- [22] Derek WH, Wong ML, Chang CWJ, et al. Embolization of the first diagonal branch of the left anterior descending coronary artery as a porcine model of chronic trans-mural myocardial infarction [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 187.
- [23] 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(8): 1014-1021.
- [24] 苗淑杰, 王蕾, 吕楠, 等. 冠脉通片补肾活血法对大鼠肾阳虚梗模型拆方的研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(6): 783-786.
- [25] Wang YQ, Cai W, Wang L, et al. Evaluation of the differences of myocardial fibers between acute and chronic myocardial infarction: application of diffusion tensor magnetic resonance imaging in a rhesus monkey model [J]. *Korean J Radiol*, 2016, 17(5): 725-733.
- [26] Malyar NM, Lerman LO, Gössl M, et al. Relation of nonperfused myocardial volume and surface area to left ventricular performance in coronary microembolization [J]. *Circulation*, 2004, 110(14): 1946-1952.
- [27] Nahrendorf M, Badaea C, Hedlund LW, et al. High-resolution imaging of murine myocardial infarction with delayed-enhancement cine micro-CT [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(6): H3172-H3178.
- [28] Ashton JR, Befera N, Clark D, et al. Anatomical and functional imaging of myocardial infarction in mice using micro-CT and eXIA 160 contrast agent [J]. *Contrast Media Mol I*, 2014, 9(2): 161-168.
- [29] Burk LM, Wang KH, Wait JM, et al. Delayed contrast enhancement imaging of a murine model for ischemia reperfusion with carbon nanotube micro-CT [J]. *PloS One*, 2015, 10(1): e0115607.
- [30] Sawall S, Franke D, Kirchherr A, et al. *In vivo* quantification of myocardial infarction in mice using micro-CT and a novel blood pool agent [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2017, 2017: 2617047.
- [31] Chung WJ, Chod A, Byunc K, et al. Apelin-13 infusion salvages the peri-infarct region to preserve cardiac function after severe myocardial injury [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222(1): 361-367.
- [32] Nahrendorf M, Hiller KH, Theisen D, et al. Effect of transmyocardial laser revascularization on myocardial perfusion and left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats [J]. *Radiology*, 2002, 225(2): 487-493.
- [33] Stegger L, Heijman E, Schafers KP, et al. Quantification of left ventricular volumes and ejection fraction in mice using PET compared with MRI [J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(1): 132-138.
- [34] Saleh MG, Sharp SK, Alhamud A, et al. Long-term left ventricular remodeling in rat model of nonreperfused myocardial infarction: sequential MR imaging using a 3T clinical scanner [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 504037.
- [35] Oliveira LF, Mejia J, Carvalho EE, et al. Myocardial infarction area quantification using high-resolution SPECT images in rats [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2013, 101(1): 59-67.
- [36] Wakabayashi H, Taki J, Inaki A, et al. Prognostic value of early evaluation of left ventricular dyssynchrony after myocardial infarction [J]. *Mol Imaging Biol*, 2019, 21(4): 654-659.

[收稿日期]2019-10-09