

文章编号:1004-7220(2012)02-0245-06

· 综述 ·

粒子跟踪微流变学技术在生物力学领域中的应用

李晓娜, 刘成星, 王晓君

(太原理工大学 应用力学与生物医学工程研究所, 山西省材料强度与结构冲击重点实验室, 太原 030024)

摘要: 作为检测生物软材料和活细胞黏弹性特性的一种新方法,粒子跟踪微流变学主要应用于细胞运动、胚胎发育、核纤层蛋白病等生物力学研究中,与以往传统的细胞力学检测手段相比具有很多优势。其利用视频显微镜检测包埋于介质中探针的布朗热运动,将探针运动轨迹转换平均平方位移,实时获取介质的时间依赖性黏弹性模量和蠕变柔量等参数。本文主要对粒子跟踪微流变学技术的基本原理及其在生物力学领域的应用进行了综述。

关键词: 粒子跟踪微流变学; 平均平方位移; 黏弹性; 蠕变柔量; 生物力学

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

Application of particle tracking microrheology in biomechanics

LI Xiao-na, LIU Cheng-xing, WANG Xiao-jun (*Institute of Applied Mechanics and Biomedical Engineering, Taiyuan University of Technology, Shanxi Key Laboratory of Material Strength and Structural Impact, Taiyuan 030024, China*)

Abstract: As a new technique of determining the viscoelasticity of soft biomaterials and cell cytoplasm in living cells, particle tracking microrheology (PTM) is mainly applied in the biomechanical research field, such as cell movement, embryo development, laminopathies. PTM has many advantages over the conventional detection methods in cell mechanics. Using this technique, the Brownian motion of probe particles embedded in the medium could be measured by the video-microscopy, and the movement trajectories of the probe could be mathematically transformed into the mean squared displacements (MSDs) thus to extract the parameters such as the frequency-dependent viscoelastic modulus or the creep compliance from the time-dependent MSDs of the probes. The basic principles of PTM technique and its application in biomechanics will be reviewed in this paper.

Key words: Particle tracking microrheology (PTM); Mean squared displacement; Viscoelasticity; Creep compliance; Biomechanics

近年来,由于视频显微镜的诸多优点及灵活性,粒子跟踪技术在很多研究领域中成为首选的实验手段。流变学家通过跟踪粒子的布朗热运动获取了介质的局部流变学特性^[1]和复杂流体的微观非均质性^[2],研究了胶体相变^[3]以及胶体微粒间的相互作用势^[4]。在生物学领域,研究了病毒感染途径^[5]、细胞膜动力学^[6]、肿瘤细胞迁移过程中细胞外基质的重塑^[7]以及药物在靶细胞内的运输^[8]等行为,从

分子水平上观测了驱动蛋白与微管蛋白以及肌球蛋白与肌动蛋白之间的相对运动^[9-10];在生物力学领域,研究了细胞局部力学特性、细胞运动、细胞骨架及其交联蛋白之间的相互作用等^[11-12]。本文重点介绍视频粒子跟踪微流变学(particle tracking microrheology, PTM)技术的基本原理及其在生物力学研究领域中的应用,并与相关的细胞力学及粒子跟踪检测手段进行了比较。

收稿日期:2011-06-30; 修回日期:2011-09-14

通讯作者:李晓娜,讲师,E-mail:lixiaona@tyut.edu.cn.

1 PTM 技术介绍

1.1 PTM 系统组成

PTM 系统主要由荧光倒置显微镜、CCD 和含有

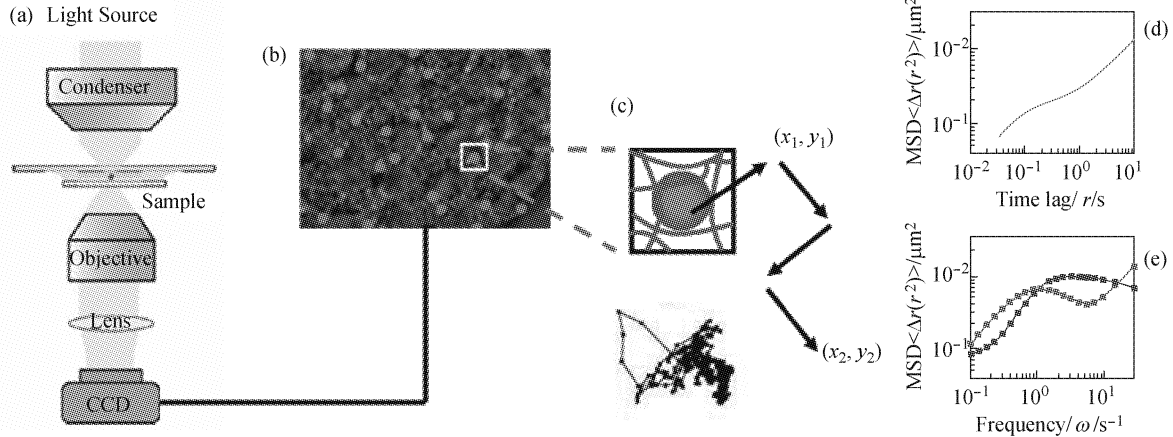


图1 粒子跟踪微流变学技术示意图 (a) 实验装置, (b) 显微荧光图片, (c) 粒子在介质中的布朗运动轨迹, (d) 将具有时间相关的 (x, y) 坐标轴转换成平均平方位移, (e) 通过计算获得介质频率依赖性黏弹性模量

Fig.1 Schematic diagram of the particle tracking microrheology (a) Experimental setup, (b) Fluorescence micrograph, (c) Trajectories of Brownian motion of a particle in the medium, (d) Time-dependent (x, y) coordinates of the particles are transformed into mean square displacements, (e) Frequency-dependent viscoelastic modulus of the medium obtained by calculation

1.2 PTM 基本原理

PTM 通过视频显微镜检测包埋于介质中的粒子布朗热运动, 实时获取介质的力学特性, 属于被动力学检测手段(不对样本施加外力)。根据实验需要分为单粒子和多粒子跟踪。单粒子跟踪主要用来探测局部微环境的力学特性, 时空分辨率相对较高。多粒子跟踪可以同时检测多个粒子的时空热运动轨迹, 更适合统计学分析和研究介质的非均质特性^[13]。

粒子热运动产生的热能 $k_B T$ (k_B : 波尔兹曼常数, T : 绝对温度) 在 $k_B T/a$ (a : 粒子半径) 的量级上对粒子产生一个随机的力 (≤ 1 pN), 使粒子附近的介质产生动态变形, 从而影响粒子的位移。粒子布朗运动与其周围介质的力学特性直接相关。当周围介质的刚度或黏性较小时, 粒子运动的幅度较大。通过对粒子布朗运动轨迹进行采集、分析, 获得具有时间依赖性的粒子运动的平均平方位移 (mean squared displacements, MSDs), 用以定量描述粒子形心在不同时间尺度下的运动情况:

$$\Delta r^2(t) = [x(t + \tau) - x(t)]^2 +$$

轨迹分析程序的图像处理分析软件组成(见图1)。显微镜物镜采用 $60\times$ 或 $100\times$ 油镜, 图像采集速度要求达到 20 帧/s (fps)。一般连续采集 20 s 并制成电影, 采用轨迹分析程序对粒子运动轨迹进行分析^[13]。

$$[y(t + \tau) - y(t)]^2 + [z(t + \tau) - z(t)]^2 \quad (1)$$

式中: t 为实耗时间; τ 为时滞。

通过 Fourier 变换将 MSDs 转换成具有频率依赖性的复模量 $G^*(\omega)$, 用以描述介质的局部黏性和弹性特性^[14-16]:

$$G^*(\omega) = \frac{k_B T}{\pi a i \omega F_u \{ \langle \Delta r^2(\tau) \rangle \}} \quad (2)$$

式中: $\omega = 1/\tau$, $F_u \{ \langle \Delta r^2(\tau) \rangle \}$ 为 $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ 的 Fourier 变换形式, $\langle \rangle$ 表示总体平均。

根据多个粒子的 MSDs, 可以获得总体平均 MSD $\langle \Delta r^2(\tau) \rangle$ 、MSD 的分布、蠕变柔量 $\Gamma(\tau)$ 及分布和黏弹性等参数, 用以判断介质的力学性质及均一性。

2 PTM 技术在生物力学中的应用

2.1 在活细胞力学特性研究中的应用

Yamada 等^[17] 和 Tseng 等^[12] 首次将单粒子和多粒子跟踪微流变学技术应用在细胞力学研究中, 通过显微注射法将聚苯乙烯荧光微球注入到细胞内, 利用 PTM 获得了活细胞的黏弹性特性。BIN(ballis-

tic intracellular nanorheology) 技术的使用不仅极大地提高了显微注射效率,而且实现了 PTM 对细胞在三维基质中力学行为的实时检测^[19]。采用 PTM 技术揭示了各种力学和化学刺激下胞浆力学特性与细胞功能及信号转导之间的关联,以及病理状态下胞浆力学特性的变化。

与重构的肌动蛋白骨架网络相比,活细胞胞浆在力学特性方面更具有非均一性。同一细胞内不同部位的胞浆黏弹性存在明显差异。核周区域的平均黏性是整个胞浆平均黏性的 100 倍^[18]。与分化的细胞不同,胚胎细胞胞浆表现出高度的黏性,几乎检测不到弹性。第一次卵裂时细胞胞浆黏性沿胚胎前后轴无差别。该结果支持纺锤体的不对称定位源于力的不对称分布,而非胞浆黏性差异的假说^[19]。

贴壁生长的成纤维细胞在血清饥饿条件下,由于胞浆缺乏肌动蛋白网架,胞浆黏性和弹性均降低。但在剪切力作用下肌动蛋白纤维发生重组,胞浆黏性和弹性均上调,细胞刚度增加。抑制肌动蛋白-肌球蛋白的相互作用及 Rho 激酶可以消除由剪切力介导的胞浆刚度增加现象。提示在受到剪切力刺激时,细胞的第一反应是通过肌动蛋白纤维的组装和 Rho 激酶介导的收缩使胞浆刚度增加,阻止细胞从基底上脱落^[20]。

由细胞运动引起的骨架重组导致运动细胞的前缘与核周区域的刚度均增加,细胞运动前缘更明显,表明正在进行的迁移细胞对其力学特性在空间分布上进行了一定调整。微管蛋白参与了这一过程的调控。激活处于静止状态细胞的 Rac 和 Cdc42,使细胞力学特性与正在迁移细胞的力学特性类似,这对细胞方向性迁移至关重要^[21]。

一些疾病的研究也采用了 PTM 技术。核纤层蛋白病是一种由 LMNA 基因及其编码蛋白 Lamin A/C 异常引起的一组人类遗传病,其发病机制目前尚不清楚。Hale 等^[22]通过建立核纤层蛋白病鼠模型,结合 PTM 技术研究了核膜蛋白 Emerin、核骨架与细胞骨架连接蛋白 LINC 复合物在这类疾病中的作用。结果提示:核纤层蛋白病与极化能力的缺失之间并不存在直接关联,而与胞浆弹性显著下降、以及阻断 LINC 复合物后与基底黏附降低直接相关。LINC 复合物缺失使细胞抵抗机械剪切力的能力明显下降^[23]。

PTM 技术还被应用到细胞在三维基质中力学和生物学行为的研究中。与基底裱衬有基质的人内皮细胞二维培养相比,三维培养条件下细胞胞浆相对变软。血管内皮生长因子通过 ROCK 途径上调细胞变形能力,使内皮细胞在三维基质内的迁移能力增强^[24]。不同类型细胞胞浆力学特性的比较参考文献^[16]。

2.2 在细胞骨架及其交联蛋白研究中的应用

体外构建的肌动蛋白纤维网架,在肌动蛋白纤维浓度的增加或添加交联蛋白 Fascin 的情况下,网架的非均一性增强。将外源性 α -actinin 注入到活细胞内,细胞刚度增加^[12,25]。Arp2/3 复合物与其他交联蛋白有所不同。Arp2/3 复合物可以使肌动蛋白网架的刚度增加,并且迅速转变成均一性介质。提示 Arp2/3 可以通过这种力学特性的改变来稳定运动细胞的前缘^[26]。

2.3 其他

PTM 还被用于研究基质在肿瘤细胞迁移过程中力学特性的变化。正在迁移细胞尾部的基质首先发生松弛,允许细胞向前运动,而后为细胞运动前缘。细胞运动前缘附近区域的基质表现为弹性变形,基本可逆,但后缘周围的基质则发生不可逆的断裂。基质重塑在空间上与细胞伪足突触活动有关。肌球蛋白 II 和 Rac1 参与了这种行为的调控。提示细胞外基质重塑参与了肿瘤细胞在三维基质内的迁移^[7]。此外,PTM 从纳米尺度为宫颈阴道黏液力学特性以及如何阻止异物颗粒穿透黏液等研究提供了新思路^[27]。

3 与相关粒子跟踪技术及细胞力学检测技术的比较

3.1 与相关粒子跟踪技术的比较

3.1.1 激光跟踪微流变技术 (laser-tracking microrheology, LTM) LTM 技术采用微米级羧基聚苯乙烯微球与细胞表面结合,作为细胞表面力学环境的无创探针^[28]。与仅可以检测几十 Hz 的 PTM 相比,LTM 具有频谱宽(10 Hz 到几万 Hz)等优势。此外,LTM 的灵敏度为 1~2 nm,PTM 为 5~10 nm。LTM 每次只能跟踪一两个粒子,仅能反映材料的局部力学特性;探测范围局限于 0.4 μm 之内,不宜长时间跟踪^[20],而 PTM 的检测范围可达 120 μm ^[11]。

3.1.2 扩散光谱仪 (diffusing wave spectroscopy, DWS) DWS 基于光散射原理用以研究生物多聚体网架的线性流变学特性。该技术可以同时对成千上万微球的位移进行监测,便于统计。DWS 的频率可以达到 1 MHz,比一般力学流变仪高 4 个数量级。但 DWS 技术采用总体平均导致很多信息丢失,因此不能用于分析 MSDs 分布^[13]。

3.1.3 激光干涉技术 (laser interferometry, LI) LI 利用线性反应理论检测粒子所处介质的局部黏弹性特性。该技术缺点是只能在单轴方向上监测粒子位移,优势在于分辨率高 (< 1 nm)、频谱宽 (0.1 ~ 20 kHz)^[13]。

3.2 与其他细胞力学检测技术的比较

PTM 通过微球与胞浆内的亚细胞结构紧密接触,直接检测活细胞胞浆的力学特性。相比之下,目前大多数单细胞力学检测手段主要采用探针与细胞表面接触(如原子力显微镜和磁扭转分别采用针尖或磁珠与受体结合)。所获得的表观黏弹性模量很大程度上依赖于探针表面包被的配体类型,使探针与细胞的接触面不易控制^[16]。

将磁珠包埋在活细胞胞浆内可以检测频率依赖性黏弹性模量。但该方法所使用的磁珠直径一般大于 1 μm ,这将扰乱胞浆局部环境,产生较高的力学干扰背景。而且很难分辨磁珠与亚细胞结构为特异性还是非特异性结合。反应速度较慢也使该技术不适用于检测细胞力学特性随时间的变化^[29]。

其他细胞力学检测手段如微管吸吮、微针等主要用于悬浮细胞力学特性的检测,不能获得细胞频率依赖性黏弹性参数,并且都忽略了胞浆高度不均一性这一重要特性。现有细胞力学实验技术的比较如表 1 所示。

4 PTM 的优点

4.1 时间尺度上的优势

PTM 仅靠热能在 10 ~ 20 s 内完成数据的采集,达到检测细胞局部的频率依赖性黏弹性模量的目的,这对细胞骨架力学尤其重要。在长时间尺度或低剪切率下,细胞骨架表现为流体特性;在短时间尺度或高剪切率下,则表现为弹性固体特性。此外,PTM 通过同时检测多个粒子的热运动反映细胞不同部位的力学变化,这对于同一细胞内黏弹性参数

差别可达两个数量级以上是非常重要的。细胞运动的时间尺度约在 10 s 之内,故 PTM 可以用来检测到运动细胞胞浆的力学特性^[16]。

表 1 现有细胞力学实验技术比较

Tab.1 Comparison of the existing experimental techniques applied in cell mechanics

实验技术	细胞状态		所能获得的力学参数	外力施加方式
MPA	悬浮	整体	弹性、黏弹性	主动
GN	悬浮	整体	表面张力	主动
AFM	贴壁	皮层局部	频率依赖性黏弹性	主动
MTC	贴壁	皮层局部	频率依赖性黏弹性	主动
LTM	贴壁	皮层局部	频率依赖性黏弹性、力学相角	被动
PTM	贴壁	胞浆局部	频率依赖性黏弹性、胞浆均一性	被动

注:微管吸吮(micropipette aspiration, MPA);微玻璃针(micro-glass needle, GN);原子力显微镜(atomic force microscopy, AFM);磁扭转(magnetic twisting cytometry, MTC)

4.2 探针上的优势

PTM 中的探针通常使用羧化微球或聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 包被的聚苯乙烯微球 (直径 0.1 ~ 1 μm),探针基本不与介质结合^[30]。PTM 所获得的重构肌动蛋白纤维网架或 DNA 溶液的流变学检测结果与传统流变仪在量级上相当^[31],表明微球的存在并不影响多聚体网架的力学特性。

4.3 与传统流变仪具有可比性

传统流变仪可以检测已知标准流体力学特性,PTM 获得的力学参数可以与之比较。由 PTM 测得的活细胞浆黏弹性与重构的肌动蛋白及其交联蛋白网架结果一致,均在几十到几百 Pa 的量级上。此外,PTM 所获得的力学参数为绝对值,而非相对值,可在不同细胞类型、重构的细胞骨架网络以及不同模型预测值之间进行比较。

在实际应用中,粒子位移检测精度受以下因素影响:(1)显微镜物镜的分辨率。分辨率越高误差越小;(2)显微镜的机械稳定性。应尽量避免震动,最大程度限制培养皿及物镜垂直方向的漂移;(3)粒子注射到细胞内后,及时去除残留在细胞外的粒

子,避免粒子通过胞饮方式进入细胞;(4)尽可能使粒子成像与背景对比最优化;(5)同一粒子在相邻图片中的定位;(6)粒子浓度适宜(每个视野10~30个),避免粒子间产生碰撞^[13,29]。有关活细胞内的马达蛋白对粒子运动轨迹的影响尚需进一步研究。

5 展望

很多细胞和亚细胞行为均与胞浆的力学特性息息相关。与其他细胞力学检测手段相比,PTM有很多优势。它不仅可以探测二维静态及运动细胞的频率依赖性力学特性的分布及变化,而且还可以研究三维培养的细胞和胚胎细胞的力学特性,揭示病理细胞在流体剪切力的作用下细胞力学特性的改变^[16]。此外,结合整体或局部加药技术、基因学手段和现代成像技术,对细胞骨架蛋白及其交联蛋白或关键信号蛋白进行干预,对探索胚胎发生学、细胞迁移、有丝分裂以及相关疾病中的力-化耦合行为颇有好处。

参考文献:

- [1] Chen D, Weeks ER, Crocker JC, *et al.* Rheological microscopy: Local mechanical properties from microrheology [J]. *Phys Rev Lett*, 2003, 90(10): 108301.
- [2] Valentine MT, Kaplan PD, Thota D, *et al.* Investigating the microenvironments of inhomogeneous soft materials with multiple particle tracking [J]. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2001, 64(6 pt 1): 061506.
- [3] Murray CA, Sprenger WO, Wenk RA. Comparison of melting in three and two dimensions: Microscopy of colloidal spheres [J]. *Phys Rev B Condens Matter*, 1990, 42(1): 688-703.
- [4] Crocker JC, Grier DG. Microscopic measurement of the pair interaction potential of charge-stabilized colloid [J]. *Phys Rev Lett*, 1994, 73(2): 352-355.
- [5] Seisenberger GM, Ried U, Endress T, *et al.* Real-time single-molecule imaging of the infection pathway of an adenovirus [J]. *Science*, 2001, 294(5548): 1929-1932.
- [6] Alcor D, Gouzer G, Triller A. Single-particle tracking methods for the study of membrane receptors dynamics [J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 30(6): 987-997.
- [7] Bloom RJ, George JP, Celedon A, *et al.* Mapping local matrix remodeling induced by a migrating tumor cell using three-dimensional multiple-particle tracking [J]. *Biophys J*, 2008, 95(8): 4077-4088.
- [8] Suha J, Dawson M, Hanes J. Real-time multiple-particle tracking: Applications to drug and gene delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(1): 63-78.
- [9] Gelles J, Schnapp BJ, Sheetz MP. Tracking kinesin-driven movements with nanometre-scale precision [J]. *Nature*, 1988, 331(6155): 450-453.
- [10] Yildiz AJ, Forkey N, McKinney SA, *et al.* Myosin V walks hand-over-hand: Single fluorophore imaging with 1.5-nm localization [J]. *Science*, 2003, 300(5628): 2061-2065.
- [11] Tseng Y, Kole TP, Wirtz D. Micromechanical mapping of live cells by multiple-particle-tracking microrheology [J]. *Biophys J*, 2002, 83(6): 3162-3176.
- [12] Apgar J, Tseng Y, Fedorov E, *et al.* Multiple-particle tracking measurements of heterogeneities in solutions of actin filaments and actin bundles [J]. *Biophys J*, 2000, 79(2): 1095-1106.
- [13] Selvaggi L, Saleme M, Vaccaro C, *et al.* Multiple-Particle-Tracking to investigate viscoelastic properties in living cells [J]. *Methods*, 2010, 51(1): 20-26.
- [14] Ortega F, Ritacco H, Rubio RG. Interfacial microrheology: Particle tracking and related techniques [J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2010, 15(4): 237-245.
- [15] Mason TG, Ganesan K, van Zanten JV, *et al.* Particle-tracking microrheology of complex fluids [J]. *Phys Rev Lett*, 1997b, 79(17): 3282-3285.
- [16] Wirtz D. Particle-tracking microrheology of living cells: Principles and applications [J]. *Annu Rev Biophys*, 2009, 38(1): 301-326.
- [17] Yamada S, Wirtz D, Kuo SC. Mechanics of living cells measured by laser tracking microrheology [J]. *Biophys J*, 2000, 78(4): 1736-1747.
- [18] Panorchan P, Lee JS, Daniels BR, *et al.* Probing cellular mechanical responses to stimuli using ballistic intracellular nanorheology [J]. *Methods Cell Biol*, 2007, 83(6): 115-140.
- [19] Daniels BR, Masi BC, Wirtz D. Probing single-cell micromechanics in vivo: The microrheology of *C. elegans* developing embryos [J]. *Biophys J*, 2006, 90(12): 4712-4719.
- [20] Lee JS, Panorchan P, Hale CM, *et al.* Ballistic intracellular nanorheology reveals ROCK-hard cytoplasmic stiffening response to fluid flow [J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 9): 1760-1768.
- [21] Kole TP, Tseng Y, Jiang I, *et al.* Intracellular mechanics of migrating fibroblasts [J]. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(1): 328-338.
- [22] Hale CM, Shrestha AL, Khatau SB, *et al.* Dysfunctional connections between the nucleus and the actin and microtubule networks in laminopathic models [J]. *Biophys J*,

- 2008, 95(11): 5462-5475.
- [23] Stewart-Hutchinson PJ, Hale CM, Wirtz D, *et al.* Structural requirements for the assembly of LINC complexes and their function in cellular mechanical stiffness [J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314(8): 1892-1905.
- [24] Panorchan P, Lee JS, Kole TP, *et al.* Microrheology and ROCK signaling of human endothelial cells embedded in a 3D matrix [J]. *Biophys J*, 2006, 91(9): 3499-3507.
- [25] Tseng Y, Wirtz D. Mechanics and multiple-particle tracking microheterogeneity of alpha-actinin-cross-linked actin filament networks [J]. *Biophys J*, 2001, 81(3): 1643-1656.
- [26] Tseng Y, Wirtz D. Dendritic branching and homogenization of actin networks mediated by arp2/3 complex [J]. *Phys Rev Lett*, 2004, 93(25): 258104.
- [27] Lai SK, Wang YY, Cone R, *et al.* Altering mucus rheology to "solidify" human mucus at the nanoscale [J]. *PLoS One*, 2009, 4(1): e4294.
- [28] Girard KD, Kuo SC, Robinson DN. Dictyostelium myosin II mechanochemistry promotes active behavior of the cortex on long time scales [J]. *PNAS*, 2006, 103(7): 2103-2108.
- [29] Kole TP, Tseng Y, Wirtz D. Intracellular microrheology as a tool for the measurement of the local mechanical properties of live cells [J]. *Methods Cell Biol*, 2004, 78(3): 45-64.
- [30] Valentine MT, Perlman ZE, Gardel ML, *et al.* Colloid surface chemistry critically affects multiple particle tracking measurements of biomaterials [J]. *Biophys J*, 2004, 86(6): 4004-4014.
- [31] Xu J, Viasnoff V, Wirtz D. Compliance of actin filament networks measured by particle-tracking microrheology and diffusing wave spectroscopy [J]. *Rheol Acta*, 1998, 37(4): 387-398.

2012 年中美临床和转化医学国际论坛会议通知

由中国工程院、中国医学科学院、美国国立卫生研究院临床研究中心、全球医生组织共同主办的“2012 年中美临床和转化医学国际论坛”将于 2012 年 6 月 27-29 日在上海国际会议中心召开。

本届论坛旨在建立临床和转化医学国际合作与交流的桥梁;同时,建立中美医学界最高水平、最具有科学影响力,引导医学前沿研究领域的励志品牌和国际合作平台。把医药卫生科研人员以及交叉学科领域专家学者所共同关心的理论基础、临床医学及科研转化研究的国际合作提到日程上来,并开展广泛的、有成效的交流合作。临床和转化医学研究关系到社会整体健康水平的发展,也关系到每个国际多中心的临床人体试验,药物研制创新,更涉及到从实验室成果转化成为患者病床前临床应用的全部过程。因此,转化医学研究是人们所共同关心的提高健康和医疗服务质量的前提和保障。

2010 年与 2011 年的论坛都取得了圆满成功。本届论坛级别高、规模大(约 500 人)。注册费:机构和学术代表:2500 元/人,企业代表:5000 元/人,在校学生:1500 元/人。在 4 月 30 日前报名享受减免注册费 25% 的优惠。

联系电话:021-63875151 转 669 联系人:李 峰

邮 箱:sas.ctm@gmail.com 网 站:www.transmed.org.cn