

干细胞治疗心脏疾患研究进展

瞿海龙¹, 麻月云², 边剑飞¹

(1. 河北大学附属医院急诊科, 河北 保定 071000; 2. 保定市妇幼保健院, 河北 保定 071000)

摘要: 随着再生医学研究的深入, 干细胞移植已用于临床实验。目前成骨骼肌细胞、骨髓源性干细胞、间充质干细胞和心肌固有干细胞已应用于心肌再生治疗。其中 C-kit 阳性心肌干细胞移植, 不仅对收缩性心力衰竭有明确疗效, 而且从长远来看, 无明显不良事件发生。现就与心肌再生相关细胞作一综述, 阐述何类细胞更适于心脏疾患的治疗。

关键词: 再生医学; 干细胞; 心肌梗死

中图分类号: R542.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-490X(2014)05-0055-04

Advances on stem cells in the treatment of cardiac diseases

JU Hailong¹, MA Yueyun², BIAN Jianfei¹

(1. Emergency Department, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China; 2. Maternal and Child Care Service Centre of Baoding, Baoding 071000, China)

Abstract: Various researches on regenerative medicine were carried out experimentally, and selected modalities have been introduced to the clinical arena. So far skeletal myoblasts, bone marrow-derived cells, mesenchymal stromal cells, and resident cardiac cells have been applied for therapeutic myocardial regeneration. Among them, autologous transplantation of c-kit-positive cardiac stem cells in congestive heart failure patients resulted in an outstanding outcome, with long-lasting beneficial effects without major adverse events. By reviewing these clinical trials, an endeavor was made to seek for an ideal cellular therapy for cardiovascular diseases.

Key words: regenerative medicine; stem cells; myocardial infarction

既往观点认为, 成体干细胞存在于心脏之外的多个器官, 而且也有众多实验显示这些干细胞可用于治疗心脏疾患。其中成骨骼肌细胞、骨髓源性细胞成为研究的重点。长期以来心脏被看作一终末分化器官, 心肌为不可再生细胞。然而在 2003 年, 心肌固有干细胞在心肌组织中被发现, 而且随后的研究显示, 这些细胞在生理和病理条件下, 能够实现持续的心肌再生^[1-2]。这一发现不仅推翻了心肌细胞不可再生的观点, 而且为治疗心脏疾患带来又一曙光。

1 成骨骼肌细胞

成骨骼肌细胞是从肌肉组织中提取的未分化细胞, 尽管此类细胞不能分化为心肌细胞, 然而其致瘤

收稿日期: 2014-07-20

作者简介: 瞿海龙 (1976—), 男, 河北涿水人, 副主任医师, 硕士, 主要从事急救医学。E-mail: hailongju1976@sohu.com

性低、在缺血性心肌组织中具有相对耐受性，在2001年就已用于临床实验。有研究^[3]显示，此类细胞自体移植后，可提高心室的收缩功能、抑制左室重构，改善心力衰竭患者临床症状。同时成骨骼肌细胞还可产生和分泌多种细胞因子，抑制心肌细胞外间质的断裂。

然而成骨骼肌细胞移植到心脏后，不能与其周围心肌形成电机械偶联，心脏的收缩舒张缺乏统一协调性，致使接受此类细胞治疗的患者发生难治性室速。有一项随机双盲实验，在对患者实施成骨骼肌细胞移植之前，对所有患者安置植入型心律转复除颤器，防止室速的发生，然而其研究结果并未发现此类细胞有改善心功能的疗效^[4]。

2 骨髓源性干细胞

随着对C-kit阳性骨髓细胞再生心肌的研究深入，临床上将骨髓造血干细胞用于治疗心脏疾患。到2006年，已有百余例患者接受此类细胞治疗^[5]。与成骨骼肌细胞不同，骨髓源性干细胞无需体外培养，而且可在心脏疾患的急性阶段进行应用。

近期一项治疗急性和慢性缺血性心力衰竭的荟萃分析，将36个随机对照试验和14项队列研究纳入统计范围，其中对照组1165人，治疗组1460人，骨髓源性干细胞移植数量从200万到60亿不等，观察期限为6个月。其结果显示与对照组相比，治疗组左室射血分数平均提高3.96%，尤其是对治疗前左室射血分数低于43%的患者，其左室收缩功能改善更为明显^[6]。该分析显示，要取得有益的效果，细胞移植数量至少在4000万以上。同时此项分析表明，骨髓源性干细胞移植可降低患者的病死率，减少心肌梗死的再发，且并不增加室性心律失常的发生。

然而该分析纳入的每项实验样本数量少，且观察期限较短。为了克服这些局限，2012年由欧洲11个国家发起一项BAMI实验，该研究为开放随机对照实验，以急性心肌梗死患者作为研究对象，通过冠脉途径移植自体骨髓单个核细胞，监测患者的心功能和病死率。该实验将纳入3000名患者，随访3年，预计2017年结束研究。相信不久的将来，骨髓源性干细胞治疗心脏疾患的利弊将有明确循证医学的判断。

3 间充质干细胞

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)能够分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、心肌细胞等，在体外培养具有贴壁生长的特性，易于分离获取。由于MSCs具有向血管内皮细胞和心肌细胞方向分化的特性，早在2004年就将其用于治疗心血管疾患的临床研究^[7]。目前许多研究将其用于治疗急性和慢性缺血性心力衰竭，结果显示，MSCs移植可缓解心力衰竭患者临床症状，改善心功能，且短期内无不良事件发生。

MSCs表面缺乏主要组织相容性抗原(major histocompatibility complex, MHC)Ⅱ类分子，当其进入体内后，可产生免疫耐受，进而可逃避机体的免疫攻击，这使同种异体MSCs移植成为可能。Hare等^[8]将同种异体MSCs经静脉途径移植到急性心肌梗死患者体内，结果显示患者心功能改善、心律失常发生率减少。该研究小组在随后的研究中发现，将自体或异体MSCs经导管注射到缺血性心力衰竭患者的心内膜，其效果与静脉输注方法无显著性差异^[9]。

MSCs实现心肌再生的机制，目前认为一方面其自身具有向心肌细胞分化的特点，另一方面其旁分泌效应具有重要意义。MSCs可分泌多种细胞因子，这些因子可刺激C-kit阳性的心肌固有干细胞，实

现心肌的修复。

4 心肌固有干细胞

心肌固有干细胞 (cardiac stem cells, CSCs) 为 C-kit 阳性干细胞, 存在于心肌组织内, 能够再生心肌细胞, 维持心脏的稳态。有动物实验表明, 将人 CSCs 注射到心肌梗死大鼠的梗死心肌边缘, 可实现心肌组织的再生, 促进心功能改善^[10]。2009年, CSCs 首次用于临床实验, 研究对象为心肌梗死后行冠脉搭桥手术患者。在手术时, 切除患者右心耳, 用于体外提取和培养 CSCs。4个月后对于术后射血分数低于40%的患者, 经球囊导管注入200万个自体 CSCs, 20例患者成功实施细胞移植。一年后该组患者的射血分数由30%提高到38%, 2年后提高到42%, 经核磁心肌显像梗死范围缩小, 临床症状得到改善^[11]。

在另一项临床实验中, 将17例心肌梗死后2~4周的患者纳入研究对象, 通过心内膜活检获取心肌组织, 在体外培养 CSCs。1~2个月后, 将2500万个 CSCs 移植到梗死的冠脉血管内。分别在6个月、12个月时进行核磁显像检查。其结果显示, 与对照组相比, 治疗组患者心肌梗死面积明显减少, 12个月时改变更明显。左室射血分数与对照组比较无明显差异, 但移植组并未发生明显不良反应^[12]。

5 细胞治疗的最佳目标

自体干细胞移植无免疫学和伦理学问题, 而且经济实惠, 如移植途径简便, 还可重复治疗, 在临床中具有广泛的应用前景, 然而如何实现细胞治疗的最佳治疗呢?

首先, 关于移植对象的问题。患者病情越严重, 从细胞移植中获取的利益越大。如果左室射血分数只是中度下降, 这类患者并不能从细胞移植中获益。而对于移植技术尚未成熟的机构, 不适宜将细胞治疗作为最初的治疗手段。

其次, 关于移植时机的问题。有研究显示心肌梗死后5d以上进行细胞移植比早期应用具有更好的临床疗效^[5]。其原因为心肌梗死早期, 梗死心肌局部环境不适宜外源性细胞的存活。随着急诊医学的发展, 众多急性心肌梗死患者能够得到较好的治疗, 无论是急性溶栓还是急诊介入治疗, 都能使患者平稳度过急性期。然而对梗死后心衰却缺乏特异性治疗, 此时应用干细胞移植, 不仅使细胞在体外有扩增时间, 而且梗死心肌炎症反应减弱, 无疑具有更好的效果。

第三, 关于移植途径的问题。对于需心外科手术治疗的, 手术时将干细胞直接注射到心肌组织内是最理想的移植途径。然而如需对患者进行重复治疗, 此方式显然不现实。有实验对心导管冠脉输注和心肌内注射进行分析比较, 结果显示, 将 CSCs 经冠脉途径输注, 其在心脏内分布均匀, 比心肌内注射临床效果更明显^[13]。经心导管冠脉输注具有创伤小、可重复性强的特点, 是临床首选的治疗途径。

第四, 哪类细胞更适于临床应用。安全问题是临床首先需要考虑的, 成骨骼肌细胞可造成致命性室性心律失常, 显然并非理想选择。骨髓源性干细胞取材方便, 无需体外培养, 可用于心脏疾患的急性期治疗。然而此类细胞成分复杂, 在体内有形成肿瘤、促进肿瘤转移的可能^[14]。MSCs 具有体外易培养、无免疫原性的特点, 且可向心肌细胞分化, 是较为理想的移植细胞, 有研究显示此类细胞有加重血管内再狭窄的可能^[15], 应用时仍需谨慎。CSCs 虽目前临床实验结果较少, 但其为心脏组织所固有, 在体内必然分化为心肌组织, 其安全性可靠。但 CSCs 需有创获得, 且体外培养时间较长, 要得到临床广泛应用, 仍有一定困难。

总之,干细胞移植治疗心脏疾患已取得令人鼓舞的临床疗效,相信不久的将来其必然会成为治疗心血管疾病的有效手段。

参考文献:

- [1] BELTRAMI A P, BARLUCCHI L, TORELLA D, et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration[J]. *Cell*, 2003, 114(6): 763–776.
- [2] BERGMANN O, BHARDWAJ R D, BERNARD S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans[J]. *Science*, 2009, 324(5923): 98–102.
- [3] MENASCHÉ P, HAGÈGE A A, SCORSIN M, et al. Myoblast transplantation for heart failure[J]. *Lancet*, 2001, 357(9252): 279–280.
- [4] MENASCHÉ P, ALFIERI O, JANSSENS S, et al. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation[J]. *Circulation*, 2008, 117(9): 1189–1200.
- [5] SCHACHINGER V, ERBS S, ELSASSER A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(12): 1210–1221.
- [6] JEEVANANTHAM V, BUTLER M, SAAD A, et al. Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis. Adult bone marrow cell therapy improves survival and induces long-term improvement in cardiac parameters: a systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2012, 126(5): 551–568.
- [7] 瞿海龙, 边剑飞, 张冰, 等. 间充质干细胞临床应用的前景与困惑[J]. *医学研究与教育*, 2011, 28(5): 72–75.
- [8] HARE J M, TRAVERSE J H, HENRY T D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells(prochymal)after acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(24): 2277–2286.
- [9] HARE J M, FISHMAN J E, GERSTENBLITH G, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 308(22): 2369–2379.
- [10] BEARZI C, ROTA M, HOSODA T, et al. Human cardiac stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(35): 14068–14073.
- [11] BOLLI R, CHUGH A R, D'AMARIO D, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9806): 1847–1857.
- [12] MAKKAR R R, SMITH R R, Cheng K, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9819): 895–904.
- [13] LI Qianghong, GUO Yiru, QU Qinghui, et al. Intracoronary administration of cardiac stem cells in mice: a new, improved technique for cell therapy in murine models[J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(5): 849–864.
- [14] DONDOSSOLA E, RANGEL R, GUZMAN-ROJAS L. CD13-positive bone marrow-derived myeloid cells promote angiogenesis, tumor growth, and metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(51): 20717–20722.
- [15] 陈晓春, 单鸿伟, 瞿海龙, 等. 骨髓间充质干细胞移植加重大鼠主动脉血管成形术后再狭窄程度[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(9): 802–804.

(责任编辑: 刘俊华)