

• 论著 •

自体骨髓间充质干细胞移植治疗急性心肌梗死临床观察*

肖文涛¹,高传玉²,高永举³,戴国友⁴,王宪沛²,晏娟娟²,刘军²(1. 郑州大学第一附属医院心内科, 郑州市 450052; 2. 郑州大学人民医院心内科, 郑州市 450003;
3. 郑州大学人民医院核医学科, 郑州市 450003; 4. 郑州大学人民医院中心实验室, 郑州市 450003)

[摘要] 目的 探讨自体骨髓间充质干细胞经冠状动脉途径移植治疗急性心肌梗死的临床疗效。方法 NYHA 心功能Ⅱ~Ⅳ级且心肌存在灌注缺损、拟择期行介入治疗术的急性心肌梗死患者 36 例, 随机分为观察组 17 例和对照组 19 例, 2 组介入治疗术后分别通过大腔导管于梗死相关血管内注入等量骨髓间充质干细胞和生理盐水; 于介入治疗术前、术后 1, 3 个月行 24 h 动态心电图、静息心脏超声心动图及^{99m}TeSPECT 检查进行疗效及风险评价。结果 观察组左心室舒张末期内径术后 3 个月时较术前和术后 1 个月时均明显减小($P < 0.05$), 对照组手术前、后差异无统计学意义($P > 0.05$); 观察组左心室射血分数术后 1, 3 个月时均较术前和同期对照组明显增加($P < 0.05$), 对照组术后 3 个月较术前明显增大($P < 0.05$); 观察组灌注缺损面积百分比术后 3 个月时较术前和术后 1 个月时均明显减小($P < 0.05$), 对照组术后 3 个月与术前比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 术后 3 个月 2 组左心室舒张末期内径、左心室射血分数及灌注缺损面积百分比比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 2 组恶性临床事件比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 自体骨髓间充质干细胞移植治疗急性心肌梗死是相对有效安全的。

[关键词] 心肌梗死; 骨髓干细胞; 细胞移植

中图分类号: R541.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-3474(2012)02-0152-03

Autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation for acute myocardial infarction

XIAO Wen-tao*, GAO Chuan-yu, GAO Yong-jv, DAI Guo-you, WANG Xian-pei, YAN Juan-juan, LIU Jun

(* Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital to Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical effect in coronary transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) for acute myocardial infarction (AMI). **Methods** Thirty-six AMI patients with NYHA classes Ⅱ to Ⅳ and myocardial perfusion defects, who underwent elective percutaneous coronary intervention (PCI), were randomly divided into observation group ($n=17$) and control group ($n=19$). Normal saline and MSCs in the same volume were infused into the infarct related artery via the guiding catheter after PCI in the control group and the observation group respectively. The effect and risk were assessed with 24-hour dynamic electrocardiography, resting echocardiography and ^{99m}TeSPECT before PCI, one month after PCI and three months after PCI respectively. **Results** Left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd) was significantly shorter three months after PCI than that before PCI and one month after PCI in the observation group ($P < 0.05$), and there was no significant difference between before and after PCI in the control group ($P > 0.05$). Left ventricular ejection fraction (LVEF) was obviously higher one month and three months after PCI than that before PCI in the observation group ($P < 0.05$) and than that at the same period in the control group ($P < 0.05$). Perfusion defect area percentage was lower three months after PCI than that before PCI and one month after PCI in the observation group ($P < 0.05$), and than that before PCI in the control group ($P < 0.05$). There were significant differences in LVEDd, LVEF and perfusion defect area percentage three months after PCI between two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in malignant clinical events between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplantation is safe and feasible for acute myocardial infarction.

[Key words] Myocardial infarction; bone marrow stem cells; cell transplantation**急性心肌梗死** (acute myocardial infarction,

AMI) 可致大量无功能心肌形成, 梗死区域最终被瘢痕组织代替, 并逐步发生左心室重构而导致心力衰竭。再灌注疗法虽可使闭塞血管再通, 但无法使已梗死的心肌细胞再生, 而从本质上达到心功能的恢复。动物实验和初期的临床研究结果^[1]表明, 骨髓干细胞移植可通过多种机制共同作用来改善心肌血液供应、改善

* 基金项目: 河南省重大公益科研项目(091100910800)。

作者简介: 肖文涛(1985 年—), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 冠心病诊断与治疗。

通讯作者: 高传玉(1962 年—), 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 冠心病诊断与治疗, E-mail: Gaocy2000@yahoo.com.cn。

心功能,干细胞治疗学的干预为心血管疾病的治疗提供了全新的治疗策略。本研究探讨自体骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, MSCs)移植修复AMI后无功能心肌的疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010年3月—2011年6月郑州大学人民医院心内科择期(均在AMI后1个月内)行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的AMI患者36例,男22例,女14例;年龄41~72岁。随机分为观察组17例与对照组19例,其中观察组男10例,女7例;年龄(60.4±8.9)岁;对照组男12例,女7例;年龄(58.6±10.0)岁。诊断均符合2007年心肌梗死全球统一定义诊断标准^[2],NYHA心功能Ⅱ~Ⅳ级、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)<40%、且静息心肌灌注显像存在灌注缺损(放射计数<正常心肌放射计数40%的区域^[3])者方可入选本研究。患者术前血常规、肝功能、肾功能、血电解质、心肌酶谱检查均正常,均除外出血性疾病、白血病、严重肝、肾功能不全及肿瘤等。2组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 2组均给予常规药物治疗,观察组在常规治疗基础上加行MSCs移植。观察组患者PCI术前经双侧髂后上棘6点法抽取骨髓80~100mL,分离并体外培养、扩增获得MSCs悬浮液(4.6±1.6)×10⁸个/10mL,细胞活性(93.8±2.4)%,应用流式细胞仪对获得干细胞进行细胞计数及成份鉴定。2组于PCI术后分别通过大腔导管于梗死相关血管注入等量生理盐水与MSCs,应用肝素生理盐水冲洗造影导管2次并随即复查冠状动脉造影,明确细胞注入后是否导致冠状动脉内血栓形成或远端微栓塞,术后床旁心电监护24h,第2天复查肝功能、肾功能、电解质及心肌酶谱。

1.3 观察指标

1.3.1 超声心动图检查 2组患者于术前、术后1,3个月由指定超声科医生行静息心脏超声检查,测定左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd)、LVEF并进行比较。

1.3.2 静息^{99m}TcSPECT检查 2组PCI术前、术后1,3个月行静息^{99m}TcSPECT检查,根据呈色分级法定量计算灌注缺损区面积百分比。

1.3.3 临床事件 2组PCI术前、术后1,3个月行24h动态心电监测,记录2组随访期间猝死、恶性心律失常事件(Lown分级>Ⅲ级的室性早搏、室性心动过速和心室颤动等引发血流动力学及心电不稳定事件)和微栓塞等事件的发生情况。

1.4 统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对t检验,组间比较采用方差分析,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

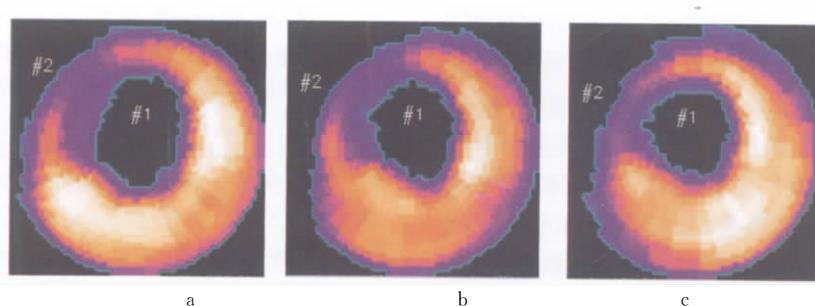
2 结果

2.1 2组不同时期LVEDd、LVEF和灌注缺损面积百分比比较 术前2组LVEDd、LVEF和灌注缺损面积百分比差异无统计学意义($P>0.05$)。术后1个月,2组LVEDd均较术前减小,但差异无统计学意义($P>0.05$);术后3个月观察组LVEDd较术前和术后1个月均明显减小($P<0.05$)。观察组术后1,3个月时LVEF均较术前和同期对照组明显增加($P<0.05$),对照组术后3个月较术前明显增大($P<0.05$)。术后1个月2组灌注缺损面积百分比均较术前减小,但差异无统计学意义($P>0.05$);术后3个月2组均较术前明显减小($P<0.05$)。术后3个月2组LVEDd、LVEF与灌注缺损面积百分比差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1,图1-2。

表1 2组不同时期LVEDd、LVEF及灌注缺损面积百分比的比较($\bar{x}\pm s$)

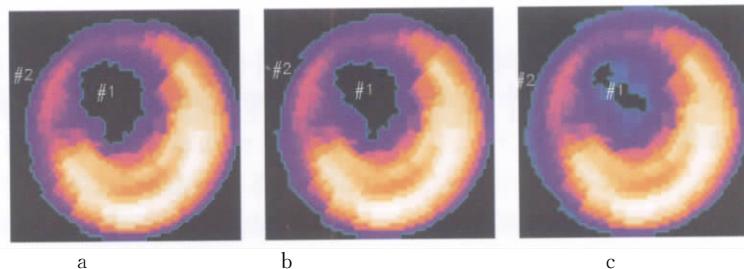
组别	观察指标		
	LVEDd/mm	LVEF/%	灌注缺损面积百分比/%
观察组			
术前	61.9±4.1	35.6±3.1	26.1±5.3
术后1个月	60.5±3.7	39.4±3.0 ^{ab}	24.2±5.1
术后3个月	56.8±3.1 ^{abc}	44.0±2.6 ^{abc}	19.4±5.0 ^{abc}
对照组			
术前	62.3±3.9	35.7±3.1	25.7±4.1
术后1个月	61.2±3.3	36.8±3.2	24.5±3.8
术后3个月	60.2±3.3	38.6±3.7 ^a	22.6±4.2 ^a

注:a与同组术前比较, $P<0.05$;b与对照组同期比较, $P<0.05$;c与同组术后1个月比较, $P<0.05$ 。



注:a为术前,灌注缺损面积百分比为29%;b为术后1个月,灌注缺损面积百分比为28%;c为术后3个月,灌注缺损面积百分比为25%。

图1 对照组患者不同时期SPECT灌注缺损面积百分比比较



注:a为术前,灌注缺损面积百分比为21%;b为术后1个月,灌注缺损面积百分比为18%;c为术后3个月,灌注缺损面积百分比为7%。

图2 观察组患者不同时期SPECT灌注缺损面积百分比比较

2.2 恶性临床事件 2组随访期间均未见微栓塞形成。观察组恶性临床事件发生率为17.6%(3/17),对照组为10.5%(2/19),差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

心肌细胞不是终末分化细胞,其成熟后仍有再生能力,但其再生的细胞数量不能满足心脏修复的需要^[4]。骨髓干细胞是有自我更新和多向分化能力的细胞^[5],来源充足、取材方便、定向分化能力强、无排斥反应,其中MSCs因可体外培养、扩增,纯度高、特异性分化能力强而成为临床干细胞移植治疗的最佳种子^[6]。Strauer等^[7]首次将自体干细胞用于临床,初步证实通过移植外源性功能细胞可替代和修复或加强无功能心肌的生物学功能、改善心功能。BOOST研究^[8]、REPAIR-AMI研究^[9]均证实干细胞对损伤心肌修复有一定价值。

李莉等^[10]发现应用自体骨髓单个核干细胞经冠状动脉内移植治疗心血管疾病安全、有效。本研究结果显示,PCI治疗后1个月时观察组LVEDd和灌注缺损面积百分比较术前和同期对照组均减小,但差异均无统计学意义;LVEF明显增大,与术前及同期对照组比较差异均有统计学意义;对照组与术前比较差异无统计学意义。提示观察组心功能改善明显优于对照组,可能与移植后干细胞的内分泌机制致微血管形成、促进冬眠及损伤心肌功能恢复和抑制损伤处心肌细胞凋亡有关。PCI治疗后3个月时,观察组LVEDd和灌注缺损面积百分比较术前和同期对照组均明显减小,LVEF值明显增大,且与术后1个月比较差异均有统计学意义;对照组仅LVEF和灌注缺损面积百分与术前比较差异有统计学意义,与1个月时比较差异无统计学意义。说明再灌注及常规药物治疗可一定程度上改善AMI患者心功能、促进损伤心肌的功能恢复;在此基础上行MSCs移植,可明显改善患者左心室重构。推测与移植干细胞在微环境作用下增殖和/或分化为心肌细胞和/或心肌样细胞及侧支循环进一步建立有关,从而使坏死缺血的范围缩小^[11];且新生细胞与宿主细胞建立了电-机械耦合,直接参与宿主心脏收缩,形成功能合胞体,进而抑制心室重构、改善心功能^[12]。此外,注入的干细胞可增强宿主心脏的厚度和弹性,防止梗死区变薄、扩张,协助改善心脏构型及心功能。随访结果显示2组恶性临床事件发生率比较差

异无统计学意义,表明干细胞移植治疗安全可行。因此AMI急性期行自身MSCs移植能抑制心室重构、修复无功能心肌和改善心功能,且不增加恶性临床事件发生率。

参考文献

- Psaltis P J, Zannettino A C, Worthley S G, et al. Concise review: mesenchymal stromal cells: potential for cardiovascular repair[J]. Stem Cells, 2008, 26(9): 2201-2210.
- Thygesen K, Alpert J S, White H D. Universal definition of myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(22): 2173-2195.
- Garcia E V, Coke C D, van Train K F, et al. Technical aspects of myocardial SPECT imaging with technetium-99m sestamibi[J]. Am J Cardiol, 1990, 66(13): 23E-31E.
- Beltrami A P, Urbanek K, Kajstura J, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2001, 344(23): 1750-1757.
- Blau H M, Brazelton T R, Weimann J M. The evolving concept of a stem cell: entity or function[J]. Cell, 2001, 105(7): 829-841.
- 步星耀,赵红卫,钱宝延,等.自体骨髓间质干细胞移植联合神经营养因子及综合康复治疗脊髓损伤[J].中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(4):329-331.
- Strauer B E, Brehm M, Zeus T, et al. Intracoronary, human autologous stem cell transplantation for myocardial regeneration following myocardial infarction[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2001, 126(34-35): 932-938.
- Meyer G P, Wollert K C, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction: 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial[J]. Eur Heart J, 2009, 30(24): 2978-2984.
- Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, et al. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial[J]. Eur Heart J, 2006, 27(23): 2775-2783.
- 李莉,高恩民,高传玉,等.骨髓单个核细胞治疗急性心肌梗死患者的临床观察[J].实用诊断与治疗杂志,2005,19(3):162-166.
- 郭素萍,高传玉,刘煜昊.骨髓干细胞动员剂对大鼠急性心肌梗死肌钙蛋白I的影响[J].实用诊断与治疗杂志,2005,19(2):114-116.
- Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium[J]. Nature, 2001, 410(6829): 701-705.

收稿日期:2011-08-31 修回日期:2011-11-17

(本文编辑:王君秋)