

本文引用:赵先锋,徐予,朱中玉,等.脐带间充质干细胞治疗慢性扩张型心肌病合并心力衰竭疗效观察[J].新乡医学院学报,2017,34(9):823-826. DOI:10.7683/xyxyxb.2017.09.011.

【临床研究】

## 脐带间充质干细胞治疗慢性扩张型心肌病合并心力衰竭疗效观察

赵先锋,徐予,朱中玉,高传玉

(河南省人民医院心血管内科 河南省心血管病医院,河南 郑州 450003)

**摘要:** **目的** 评价脐带间充质干细胞(MSCs)治疗慢性扩张型心肌病合并收缩性心力衰竭患者的临床效果。**方法** 选择2013年12月至2014年12月河南省人民医院收治的59例扩张型心肌病合并收缩性心力衰竭患者,将患者分为治疗组(30例)和对照组(29例)。治疗组患者在药物治疗基础上经冠状动脉注入脐带MSCs 20 mL;对照组患者在药物治疗基础上经冠状动脉注入等量生理盐水。治疗后1、6个月观察2组患者心功能变化、左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期径(LVEDD)、6 min步行距离、血清氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和再次住院率、病死率。**结果** 2组患者治疗后1、6个月纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级较治疗前均有所改善( $P < 0.05$ );治疗后1、6个月治疗组患者NYHA心功能分级均显著优于对照组( $\chi^2 = 12.64, 16.75, P < 0.05$ )。治疗前2组患者LVEDD、LVEF、血清NT-proBNP和6 min步行距离比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );2组患者治疗后1、6个月LVEDD、LVEF、血清NT-proBNP和6 min步行距离与治疗前比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后1个月治疗组患者LVEDD与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),LVEF、6 min步行距离较对照组显著增加,血清NT-proBNP水平较对照组显著降低( $P < 0.05$ );治疗后6个月治疗组患者LVEDD、血清NT-proBNP水平较对照组显著降低,LVEF、6 min步行距离较对照组显著增加( $P < 0.05$ )。6个月随访结果显示,对照组患者病死率为24.14%(7/29),治疗组患者病死率为6.67%(2/30),治疗组患者病死率显著低于对照组( $\chi^2 = 4.99, P < 0.05$ );对照组患者的再次住院率为31.03%(9/29),治疗组患者的再次住院率为16.67%(5/30),2组患者再次住院率比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.68, P > 0.05$ )。**结论** 脐带MSCs可改善慢性扩张型心肌病合并心力衰竭患者的心功能和心室重构,降低短期病死率。

**关键词:** 脐带间充质干细胞;扩张型心肌病;心力衰竭;有效性

中图分类号:R458.8 文献标志码:A 文章编号:1004-7239(2017)09-0823-04

### Clinical efficacy of umbilical cord mesenchymal stem cells for treatment of chronic dilated cardiomyopathy complicated with systolic heart failure

ZHAO Xian-feng, XU Yu, ZHU Zhong-yu, GAO Chuan-yu

(Department of Cardiovascular Medicine, Henan Provincial People's Hospital; Henan Provincial Cardiovascular Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the clinical effect of umbilical cord mesenchymal stem cells (MSCs) for treatment of chronic dilated cardiomyopathy complicated with systolic heart failure. **Methods** Fifty-nine patients with chronic dilated cardiomyopathy and systolic heart failure in Henan Provincial People's Hospital from December 2013 and December 2014 were selected and divided into treatment group ( $n = 30$ ) and control group ( $n = 29$ ). All patients were given routine drug treatment. Based on this, the patients in treatment group were given umbilical cord MSCs 20 mL by intracoronary transplantation; the patients in control group were given the same volume of saline. The changes of cardiac function, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), 6 minutes walking distance, the amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, the re-hospitalization rate, mortality rate of patients in the two groups were observed and compared at 1 month and 6 months after treatment. **Results** The cardiac function grading of the New York Heart Association (NYHA) of patients in the two groups were improved at 1 month and 6 months after treatment ( $P < 0.05$ ); the NYHA cardiac function grading of patients in the treatment group was significantly better than that in the control group at 1 month and 6 months after treatment ( $\chi^2 = 12.64, 16.75; P < 0.05$ ). There was no statistic difference in LVEDD, LVEF, serum level of NT-proBNP and 6-min walking distance of patients between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). There was statistic difference in LVEDD, LVEF, serum level of NT-proBNP and 6-min walking distance of patients in the two groups before treatment and 1

DOI:10.7683/xyxyxb.2017.09.011

收稿日期:2017-04-23

基金项目:河南省科技厅重大科技攻关项目(编号:122101310500)。

作者简介:赵先锋(1972-),男,河南驻马店人,硕士,副主任医师,主要从事心力衰竭治疗研究。

通信作者:徐予(1957-),女,河南郑州人,学士,主任医师,主要从事高血压、终末期心力衰竭的治疗;E-mail:xyu66@sina.com。

month, 6 months after treatment ( $P > 0.05$ ). There was no statistic difference in LVEDD of patients between the two groups at 1 month after treatment ( $P > 0.05$ ); the LVEF, 6-min walking distance of patients in the treatment group were significantly higher than those in the control group, but the serum level of NT-proBNP of patients in the treatment group was significantly lower than that in the control group at 1 month after treatment ( $P < 0.05$ ). At 6 months after treatment, the LVEDD, serum level of NT-proBNP of patients in the treatment group were significantly lower than those in the control group, but the LVEF and 6-min walking distance of patients in the treatment group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The mortality rate of patients in the treatment group (6.67%, 2/30) was significantly lower than that in the control group (24.14%, 7/29) ( $\chi^2 = 4.99, P < 0.05$ ). The re-hospitalization rate of patients in the treatment group and control group was 16.67% (5/30) and 31.03% (9/29) respectively; there was no statistic difference in the re-hospitalization rate of patients between the two groups ( $\chi^2 = 1.68, P > 0.05$ ). **Conclusion** Umbilical cord MSCs can improve the cardiac function and cardiac remodeling, reduce the mortality rate of patients with chronic dilated cardiomyopathy complicated with systolic heart failure.

**Key words:** umbilical cord mesenchymal stem cells; dilated cardiomyopathy; heart failure; validity

心力衰竭是一种慢性进行性疾病,也是各种心脏病的终末阶段。一旦发生,即使没有新的致病因子,仍会进行性恶化,如何有效治疗心力衰竭成为目前治疗的难点。药物治疗虽然在一定程度上能延缓心力衰竭进展,但对已经坏死的心肌没有作用。目前最有效的治疗方法为心脏移植,但心脏移植由于供体严重不足、后期花费大以及后续的免疫抑制治疗使其临床应用受到限制。干细胞是一种具有自我复制和多向分化潜能的原始细胞,干细胞移植作为治疗心力衰竭的新途径,给心力衰竭的治疗带来了新的曙光。脐带间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种新型的种子细胞,来源广泛,增殖分化能力强,免疫原性低,且收集脐带为无创伤性,因此越来越受到重视。人脐带 MSCs 具备较强的分化能力,能够分化为心肌样细胞<sup>[1]</sup>、血管内皮祖细胞<sup>[2]</sup>。该细胞作为细胞移植的重要来源,在心血管疾病中得到应用,能有效改善患者预后,促进患者早日恢复<sup>[3]</sup>。本研究探讨应用脐带 MSCs 移植对慢性扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)合并收缩性心力衰竭患者心功能、心脏重构及临床预后的影响,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2013 年 12 月至 2014 年 12 月河南省人民医院心血管内科收治的 59 例临床确诊为 DCM 合并收缩性心力衰竭患者。心力衰竭诊断标准符合 2010 中国慢性充血性心力衰竭诊断治疗指南<sup>[4]</sup>。入选标准:(1)年龄 18 ~ 75 岁;(2)临床上诊断为慢性重度失代偿收缩性心力衰竭、纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级为 III ~ IV a 级 DCM 患者;(3)同一心脏超声心动图测得左心室舒张末期内径(left ventricular

end diastolic diameter, LVEDD):男性 > 55 mm 或女性 > 50 mm,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)  $\leq 35\%$ ;(4)血清氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)  $\geq 1\ 500\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ (入选前 2 周内测得即可)。排除标准:瓣膜型心脏病、肥厚型心肌病、限制型心肌病、先天性心脏病、急性病毒性心肌炎、起搏器置入、急性冠状动脉综合征、恶性肿瘤、严重肝肾功能障碍等。将患者分为治疗组(30 例)和对照组(29 例)。治疗组:男 12 例,女 18 例,平均年龄( $52.90 \pm 16.32$ )岁, LVEDD ( $69.53 \pm 9.28$ ) mm, LVEF ( $0.30 \pm 0.05$ )%, NT-proBNP ( $4\ 376.27 \pm 510.71$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 6 min 步行距离 ( $342.17 \pm 18.42$ ) m; 对照组:男 10 例,女 19 例,平均年龄 ( $53.21 \pm 11.46$ ) 岁, LVEDD ( $59.14 \pm 7.44$ ) mm, LVEF ( $0.28 \pm 0.05$ )%, NT-proBNP ( $4\ 701.76 \pm 513.53$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 6 min 步行距离 ( $369.97 \pm 82.05$ ) m; 2 组患者性别、年龄、心功能分级、LVEDD、LVEF、NT-proBNP、6 min 步行距离比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 组织块法培养脐带 MSCs** 取健康足月胎儿脐带,均征得父母授权同意及医院伦理委员会批准备案。在河南省人民医院中心实验室细胞中心通过组织块贴壁法<sup>[5-6]</sup>培养脐带 MSCs。

**1.3 治疗方法** 2 组患者药物治疗方法相同,包括血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 $\beta$  受体拮抗剂、醛固酮受体拮抗剂、强心剂、袪利尿剂等。所有患者冠状动脉造影结果显示直径无狭窄或狭窄小于 50%,对照组患者经冠状动脉造影注入 20 mL 生理盐水,治疗组患者经冠状动脉注入培养第 3 代的活性脐带 MSCs 20 mL,2 组患者均随访观察 6 个月。

**1.4 观察指标** 患者随访6个月,采用飞利浦IE33心脏超声心动图(上海寰熙医疗器械有限公司)改良的Simpson法测量LVEDD、LVEF。采用NT-proBNP定量测定试剂盒(美国强生有限公司)干式免疫荧光定量法测血清NT-proBNP水平;测定6 min步行距离及观察心功能(胸闷、乏力、运动耐量等)情况,统计随访期间患者再住院率及病死率。

**1.5 统计学处理** 应用SPSS 17.0统计学软件进行分析,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,非正态分布通过对数转换为正态分布,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,治疗前后比较采用配对资料 $t$ 检验;计数资料以百分率表示,采用 $\chi^2$ 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2组患者治疗前后心功能分级比较** 结果见表1。2组患者治疗后1、6个月心功能较治疗前均有所改善,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后1、6个月治疗组患者NYHA心功能分级显著优于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.64、16.75, P < 0.05$ )。

**表1 2组扩张型心脏病合并心力衰竭患者治疗前后NYHA心功能分级比较**

**Tab.1 Comparison of NYHA cardiac functional grading in dilated cardiomyopathy complicated with heart failure patients between the two groups before and after treatment**

组别	<i>n</i>	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例
对照组	29				
治疗前		0	0	12	17
治疗后1个月		0	2	14	13
治疗后6个月		0	4	16	9
治疗组	30				
治疗前		0	0	14	16
治疗后1个月		0	4	16	10
治疗后6个月		0	8	18	4

**2.2 2组患者治疗前后心功能指标比较** 结果见表2。治疗前2组患者LVEDD、LVEF、血清NT-proBNP和6 min步行距离比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。2组患者治疗后1、6个月LVEDD、LVEF、血清NT-proBNP和6 min步行距离与治疗前比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后1个月治疗组患者LVEDD与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。LVEF、6 min步行距离较对照组显著增加,血清NT-proBNP水平较对照组显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后6个月治疗组患者LVEDD、血清NT-proBNP水平较对照组

显著降低,LVEF、6 min步行距离较对照组显著增加,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**表2 2组患者治疗前后心功能指标比较**

**Tab.2 Comparison of heart functional parameter of patients between the two groups before and after treatment**

组别	<i>n</i>	LVEDD/mm	LVEF/%	NT-proBNP/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	6 min步行距离/m
对照组	29				
治疗前		70.62 $\pm$ 6.43	0.28 $\pm$ 0.05	4 701.76 $\pm$ 513.50	295.07 $\pm$ 46.87
治疗后1个月		65.29 $\pm$ 5.84 <sup>a</sup>	0.35 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	4 142.32 $\pm$ 488.10 <sup>a</sup>	320.17 $\pm$ 52.78 <sup>a</sup>
治疗后6个月		63.13 $\pm$ 6.40 <sup>a</sup>	0.39 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	2 835.09 $\pm$ 412.03 <sup>a</sup>	334.27 $\pm$ 43.75 <sup>a</sup>
治疗组	30				
治疗前		69.53 $\pm$ 9.28	0.30 $\pm$ 0.05	4 376.51 $\pm$ 510.71	312.17 $\pm$ 89.19
治疗后1个月		61.93 $\pm$ 8.04 <sup>a</sup>	0.46 $\pm$ 0.06 <sup>ab</sup>	2 517.04 $\pm$ 413.79 <sup>ab</sup>	422.04 $\pm$ 50.59 <sup>ab</sup>
治疗后6个月		56.39 $\pm$ 5.17 <sup>ab</sup>	0.49 $\pm$ 0.05 <sup>ab</sup>	1 648.96 $\pm$ 304.54 <sup>ab</sup>	466.36 $\pm$ 82.86 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 2组患者病死率及再住院率比较** 6个月随访结果显示,对照组患者病死率为24.14%(7/29),治疗组患者病死率为6.67%(2/30),治疗组患者病死率显著低于对照组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.99, P < 0.05$ );对照组患者中有31.03%(9/29)的患者再次住院,治疗组患者中有16.67%(5/30)的患者再次住院,2组患者再次住院率比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.68, P > 0.05$ )。

**2.4 2组患者不良反应发生情况** 治疗组患者中,1例在注入干细胞过程中出现胸部不适及ST-T改变,给予减慢注射速度,生理盐水冲洗后观察15 min上述情况自行缓解,余29例患者术中未见不良反应。对照组患者在冠状动脉造影过程中均未见不良反应。

## 3 讨论

DCM是一类以单侧或双侧心室扩大伴收缩功能障碍为特征的心肌疾病。DCM由于心腔扩大,心肌细胞减少,间质增生、心内膜增厚及纤维化,导致心肌收缩力减弱,心功能下降,LVEF降低,LVEDD增大,NT-proBNP升高。细胞治疗是将干细胞或细胞因子移植于DCM患者心脏中,可以补充凋亡细胞,改善心室重构,缩小已经扩大的LVEDD和提高LVEF,降低血清NT-proBNP水平。研究表明,CD34<sup>+</sup>细胞移植可以降低DCM患者的5 a病死率,改善心功能,提高活动耐量<sup>[7]</sup>。脐带MSCs在心肌微环境下可增殖分化为心肌样细胞<sup>[8-11]</sup>,通过旁分泌作用分泌血管新生因子,促进血管新生,阻止心脏增大,减小瘢痕面积,促进心功能的恢复<sup>[12-13]</sup>,改善

心室重构。

心脏彩色多普勒超声检查是评价心功能、心室重构的良好手段,血清 NT-proBNP 水平是评价心功能状态的良好指标<sup>[14]</sup>,6 min 步行试验是量化评价心力衰竭患者治疗前后运动耐量变化的公认指标。本研究结果显示,经冠状动脉植入脐带 MSCs 治疗 DCM 合并收缩性心力衰竭,观察 1、6 个月治疗组患者 NYHA 心功能分级较对照组明显改善,说明早期心功能的改善可能与血管再生、心肌修复、血流灌注增加,损伤心肌恢复有关<sup>[15]</sup>。治疗后 1 个月治疗组患者心室重构指标 LVEDD 与对照组相比,差异无统计学意义,可能与心室重构、心脏结构的改变滞后等有关;治疗后 1 个月,治疗组患者心功能状态指标 LVEF、6 min 步行距离与对照组比较显著增加,血清 NT-proBNP 显著降低,差异均有统计学意义;治疗后 6 个月治疗组患者 LVEDD、血清 NT-proBNP 水平较对照组显著降低,LVEF、6 min 步行距离显著增加,最终患者获得病死率的下降,差异均有统计学意义,再次住院率有所下降,但 2 组患者差异无统计学意义。再次住院率无明显获益可能与心力衰竭影响因素复杂、观察时间短、患者数量少等因素有关。其临床获益充分表明脐带 MSCs 移植能改善短期心功能状态及心肌重塑,增加运动耐量,改善临床预后。其机制可能是脐带 MSCs 移植入心肌后,与宿主心肌细胞形成耦联,通过表达内皮血管生长因子等细胞生长因子,促进细胞增殖与血管再生,改善心室重构。移植的干细胞分化为心肌样细胞,能有效改善心力衰竭患者的心肌舒缩功能,改善心功能,提高生活质量,改善预后。

综上所述,脐带 MSCs 能够改善 DCM 合并收缩性心力衰竭患者的心功能,改善左心室重构。随着干细胞研究的不断深入,不久的将来,脐带 MSCs 移植可作为一种新的治疗手段,为慢性 DCM 合并失代偿收缩性心力衰竭治疗提供一条新思路。由于本研究观察时间短,病例少,为单中心研究,脐带 MSCs 治疗 DCM 合并收缩性心力衰竭有效性需要多中心随机、双盲、对照等循证医学试验验证,这些也是今后研究需要改进的地方。

#### 参考文献:

[1] ROHAINA C M, THEN K Y, NG A M, *et al.* Reconstruction of limbal stem cell deficient corneal surface with induced human bone

marrow mesenchmal stem cells on amniotic membrane [J]. *Transl Res*, 2014, 163(3): 200-210.

- [2] RIBEIRO J, PEREIRA T, AMORIM I, *et al.* Cell therapy with human MSCs isolated from the umbilical cord Wharton jelly associated to a PVA membrane in the treatment of chronic skin wounds [J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(10): 979-987.
- [3] 卢润章, 赵经慧, 程梅, 等. 人脐带间充质干细胞体外培养的生物学特性研究 [J]. *黑龙江医学*, 2013, 37(2): 81-83.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(3): 195-208.
- [5] 庞荣清, 赵晶, 李福兵, 等. 一种简单的人脐带间充质干细胞分离培养 [J]. *中华细胞与干细胞杂志*, 2012, 1(2): 31-33.
- [6] 李铎, 石钊, 洪敬欣, 等. 组织块法分离人脐带间充质干细胞的研究 [J]. *中国医药导报*, 2011, 8(24): 19-22.
- [7] VRTOVEC B, POGLAJEN G, LEZAIC L, *et al.* Effects of intracoronary CD34<sup>+</sup> stem cell transplantation in nonischemic dilated cardiomyopathy patients: 5-year follow-up [J]. *Circ Res*, 2013, 112: 165-173.
- [8] 何红艳, 林晓波, 应文娟, 等. 人脐带间充质干细胞经体内定值并向心肌样细胞分化的研究 [J]. *中国输血杂志*, 2009, 22(3): 188-191.
- [9] 赵庆华, 祝加学, 王雷, 等. 人脐带间充质干细胞的生物学特性及向软骨细胞、骨细胞分化实验研究 [J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(5): 317-321.
- [10] GUO R M, CAO N, ZHANG F, *et al.* Controllable labelling of stem with a novel superparamagnetic iron oxide-loaded cationic nanovesicle for MR imaging [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(11): 2328-2337.
- [11] WU K H, MO X M, ZHOU B, *et al.* Cardiac potential of stem cells from whole human umbilical cord tissue [J]. *J Cell Biochem*, 2009, 107(5): 926-932.
- [12] LI X, HU Y D, GUO Y, *et al.* Safety and efficacy of intracoronary human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell treatment for very old patients with coronary chronic total occlusion [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(11): 1426-1432.
- [13] 李丽, 马海英, 马玲, 等. 人胎盘来源的间充质干细胞向血管内皮细胞分化潜能的研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(11): 2142-2148.
- [14] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16): e147-239.
- [15] NESSELMANN C, LI W, MA N, *et al.* Stem cell-mediated neovascularization in heart repair [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2010, 4(1): 27-42.

(本文编辑:徐刚珍 英文编辑:孟月)