

骨髓干细胞移植改善心肌梗死患者心功能的系统评价

刘 杨, 李晓艳, 陈盼盼, 李 君(武汉大学人民医院, 湖北省武汉市 430060)

文章亮点:

- 1 该 Meta 分析纳入文献数量、质量较高, 系统评价了自体骨髓干细胞移植后心肌梗死患者心功能的改善情况, 而非单一评价心功能的某一方面。
- 2 由于考虑到纳入研究的射血分数指标观察时间不甚一致, 所以进行了亚组分析, 结果显示, 与常规治疗相比, 自体骨髓干细胞移植 1, 6 个月时均能明显改善心肌梗死患者的射血分数。

关键词:

干细胞; 骨髓干细胞; 心肌梗死; 自体; 射血分数; 心输出量

主题词:

骨髓; 干细胞; 移植, 自体; 心肌梗塞

摘要

背景: 虽然已有很多的研究表明自体骨髓干细胞移植可以治疗心肌梗死, 但是缺乏大规模多中心的临床随机对照试验来说明自体骨髓干细胞对心肌梗死的治疗效果。

目的: 系统评价自体骨髓干细胞移植后心肌梗死患者心功能的改善情况。

方法: 计算机检索 Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、MEDLINE、EMbase、PEDro(www.pedro.org.au)、OpenSIGLE、National Technical Information Service (NTIS)、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)和中国生物医学文献数据库(CBM)中关于骨髓干细胞移植改善心肌梗死患者心功能的随机对照试验, 同时追索纳入文献的参考文献。检索时限均为从建库至 2012 年 11 月。统计学分析采用 RevMan5.1 软件。

结果与结论: 共纳入 14 个随机对照试验。Meta 分析的 3 个主要结局的结果显示: 骨髓干细胞移植治疗心肌梗死后患者的射血分数、心输出量与未进行骨髓干细胞移植患者比较, 差异有显著性意义[WMD 95%CI 分别为 5.23 (0.73, 9.72), $P < 0.01$ 和 1.69(1.23, 2.16), $P < 0.000\ 01$]。现有的研究显示, 骨髓干细胞移植治疗能明显改善患者的射血分数、心输出量。在考虑改善患者心功能的时候, 临床医生可以将骨髓干细胞移植作为推荐。但鉴于纳入研究较少、样本量较少, 各研究评价方法差异性较大, 并且存在的评价时间不相同, 故需开展大样本、多中心、方法科学和规范的高质量随机对照试验, 以求进一步验证骨髓干细胞移植的治疗方式和治疗效果。

刘杨, 李晓艳, 陈盼盼, 李君. 骨髓干细胞移植改善心肌梗死患者心功能的系统评价[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(41):6689-6695.

Bone marrow stem cell transplantation for improving heart function of patients with acute myocardial infarction: a systematic review

Liu Yang, Li Xiao-yan, Chen Pan-pan, Li Jun (Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Although increasing studies have shown that autologous bone marrow stem cell transplantation can treat myocardial infarction, but there is a lack of large-scale multi-center randomized controlled trials to illustrate the therapeutic effectiveness of autologous bone marrow stem cell treatment for myocardial infarction.

OBJECTIVE: To systematically evaluate the improvement of heart function in patients with myocardial infarction undergoing autologous bone marrow stem cell transplantation.

METHODS: Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), MEDLINE, EMbase, PEDro (www.pedro.org.au), OpenSIGLE, National Technical Information Service (NTIS), CNKI, VIP database (VIP), Wanfang Data and Chinese biomedical literature database (CBM) were searched for the randomized controlled trials addressing bone marrow stem cell transplantation for heart function in patients with myocardial infarction. The bibliographies of the included studies were also searched. The time span was from database establishment to November 2012. The extracted data were analyzed by RevMan5.1.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 14 randomized controlled trials were included. Results from the meta-analysis showed that the ejection fraction and cardiac output of patients undergoing bone marrow stem cell transplantation was significantly different from those of patients without cell transplantation (WMD=5.23, 95%CI (0.73, 9.72), $P < 0.01$; WMD=1.69, 95%CI (1.23, 2.16), $P < 0.000\ 01$). Current evidence has demonstrated that bone marrow stem cell transplantation can remarkably improve the ejection fraction and cardiac output of

刘杨, 女, 1986 年生, 湖北省恩施市人, 土家族, 武汉大学人民医院在读硕士。

通讯作者: 李晓艳, 教授, 武汉大学人民医院, 湖北省武汉市 430060

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.

2014.41.023

[<http://www.crter.org>]

中图分类号:R394.2

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2014)41-06689-07

稿件接受: 2014-09-07

Liu Yang, Studying for master's degree, Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Corresponding author: Li Xiao-yan, Professor, Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

Accepted: 2014-09-07

myocardial infarction patients, which can be clinically recommended for improvement of heart function. Due to the limitations of the included studies, more large-sample, multi-center high-quality randomized controlled trials are required to further verify the therapeutic methods and effectiveness.

Subject headings: bone marrow; stem cells; transplantation, autologous; myocardial infarction

Liu Y, Li XY, Chen PP, Li J. Bone marrow stem cell transplantation for improving heart function of patients with acute myocardial infarction: a systematic review. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(41):6689-6695.

0 引言 Introduction

心肌梗死是危害人类身体健康的心血管疾病,在中国,急性心肌梗死的发病率为45/10万-55/10万。心肌梗死是在冠状动脉病变的基础上,发生冠状动脉血供急剧减少或中断,使相应的心肌严重而持久地急性缺血导致发生心肌梗死。临床表现为持久的胸骨后剧烈疼痛、发热、白细胞计数和血清心肌坏死标记物增高以及心电图进行性改变;可发生心律失常、休克或心力衰竭,属急性冠脉综合征的严重类型,严重危害人类健康和生命安全。

心肌梗死的治疗方法主要有一般治疗、药物治疗、溶栓治疗、介入治疗以及这些年来日趋成熟的自体骨髓干细胞治疗。Murry等^[1]认为自体骨髓干细胞移植主要是通过依靠干细胞的自我分化及复制能力使心肌梗死区再血管化、延缓心室重构来保护受损心脏功能。虽然已有很多的研究表明自体骨髓干细胞移植可以治疗心肌梗死,但是缺乏大规模多中心的临床随机对照试验来说明自体骨髓干细胞对心肌梗死的治疗效果。为此,本研究运用循证医学的方法,严格评价和分析自体骨髓干细胞移植对心肌梗死患者心功能的改善效果。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 文献纳入标准 自体骨髓干细胞疗法对心肌梗死患者心功能改善的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。

研究对象为:①符合2001年WHO的急性心肌梗死的诊断标准:持续胸痛 ≥ 30 min;心电图上至少两个导联的ST段存在动态演变;肌钙蛋白I升高。②急诊行冠状动脉介入术。③年龄18-80岁的急性心肌梗死后患者,80岁以上的患者对介入手术的耐受较差,可能会对试验结果造成一定的偏差,而18岁以下的患者心肌梗死患病率低,不具有代表性,而且在临床上这个年龄段的患者虽然很多有典型心绞痛的症状,最后通过造影证实大多为冠脉痉挛所致,所以予以排除。④随访时间为1个月-1年。

试验组接受自体骨髓干细胞移植治疗,其他临床治疗与对照组相同;对照组常规介入治疗后使用标准药物治疗。

主要结局指标为射血分数(ejection fractions, EF)和心输出量(cardiac output, CO)。

1.2 排除标准 ①重复发表。②未提供充分原始数据且索取无果。③样本量 <10 ,因为样本量小于10的文献的抽样误差较大,会降低文献的质量。④治疗后随访时间小于1

个月的文献。

1.3 检索策略

1.3.1 检索逻辑的确定 根据PICO模式制定检索逻辑,包括:①问题的对象即P(patient):心肌梗死患者。②干预措施即I(intervention):接受自体骨髓干细胞移植治疗。③比较因素即C(comparison):不接受骨髓干细胞移植的治疗手段。④结果即O(outcome):心功能的检测,主要包括射血分数、心输出量。

1.3.2 数据库选择 Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、MEDLINE、EMbase、PEDro(www.pedro.org.au)、OpenSIGLE、National Technical Information Service(NTIS)、中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)和中国生物医学文献数据库(CBM)。文献检索起止时间均为从建库到2014年5月。文种限中、英文。

1.3.3 检索词选择 英文检索词为“stem cell transplantation, bone marrow cell, heart function, cardiac function, acute myocardial infarction, myocardial ischemia”。中文检索词为“自体骨髓干细胞,心肌梗死,心功能”。以MEDLINE为例,英文检索策略为:#1 bone marrow cell or stem cell transplantation, #2 heart function or cardiac function, #3 acute myocardial infarction or myocardial ischemia, #1 and #2 and #3。以中国知网为例,中文检索策略为:#1 自体骨髓干细胞or骨髓细胞, #2 心肌梗死or心肌缺血, #3 心功能, #1 and #2 and #3。

1.3.4 检索步骤 文献检索分3个步骤:①在CENTRAL、MEDLINE、EMbase、PEDro、OpenSIGLE、NTIS、CNKI、VIP、Wangfang Data、CBM 等中、英文数据库中检索相关的原始论文。②运用所有相关的主题词和关键词进行数据库检索,如果摘要初步符合纳入标准,则进一步查找并阅读全文。③通过所获文献后附参考文献进行进一步手工和电子数据库检索。

1.4 文献质量评价

1.4.1 文献提取 首先,由3名独立的研究人员根据已确定的排除标准,对每篇RCT的题目和摘要进行审查和评价,确定符合入选标准的文献。最后3名独立的研究人员根据纳入及排除标准进行讨论,达成共识后,形成最终纳入还是剔除该文献的决定。

1.4.2 证据的整体质量 基于系统评价的结果,应用GRADE系统推荐分级方法^[2]评价证据质量,证据质量分级

如下: ①高质量: 进一步研究不可能改变该疗效评估结果的可信度。②中等质量: 进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度, 且可能改变该评估结果。③低质量: 进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度, 且该评估结果很可能改变。④极低质量: 任何疗效评估结果都很不确定。基于RCT得出的证据一开始被定为高质量, 但对该类证据的信心可能会因为下面5个因素而降低: ①研究的局限性。②研究结果的不一致。③间接证据。④结果不精确。⑤报告有偏倚。

1.4.3 偏倚风险评估 由3名独立的研究人员根据Cochrane 协助网推荐的偏倚风险评估方法对纳入RCT进行评估, 评估的方法学标准与领域如下: ①随机分配方案的产生。②隐蔽分组。③对患者实施盲法。④对医生或治疗师实施盲法。⑤对资料收集和分析人员实施盲法。⑥结果数据不完整。⑦选择性的结果报告。⑧影响真实性的其他潜在危险。作者对每篇RCT根据以下标准进行偏倚风险评估: “是”表示低偏倚风险; “否”表示高偏倚风险; “不清楚”表示文献对偏倚评估未提供足够的或不确定的信息。3名研究人员根据以上标准和方法进行讨论, 必要时根据第三方意见进行商议, 最后达成一致意见。

1.5 资料提取 由2名研究人员对资料进行提取并交叉核对, 内容包括: 样本的入选标准和样本量, 抽样和分组的方法和过程, 研究对象的基本资料, 结局指标中连续性指标的均数和标准差等。

1.6 统计学分析 采用RevMan 5.1版软件对资料进行定量综合分析。首先通过卡方检验确定研究间是否存在异质性, 若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 可认为多个同类研究具有同质性, 可选用固定效应模型进行Meta分析; 如果 $P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$, 但临床上判断各组间具有一致性需要进行合并时, 则选择随机效应模型。如 $P < 0.1$ 且无法判断异质性的来源, 则不进行Meta分析, 采用描述性分析。

2 结果 Results

2.1 纳入研究的一般情况 初检出相关文献525篇, 其中中文199篇, 英文326篇。剔除重复发表及明显不符合纳入标准的文献278篇, 经阅读文题和摘要, 纳入46篇临床对照研究。进一步查找和阅读全文, 排除其中的非随机对照试验和无对照组的临床试验后, 最终纳入14篇RCT^[3-16], 其中中文9篇^[3-11], 英文5篇^[12-16], 见表1。

2.2 纳入研究的偏倚风险评价 见图1和图2。根据Cochrane协助网推荐的偏倚风险评估方法, 在纳入的14项研究中, 11项研究随机分组方案明确^[3-5, 7-9, 12-16], 3项研究随机方案不清楚^[6, 10-11]; 14篇文章中未提及是否采用隐蔽分组; 1项研究对资料收集和分析人员实施盲法^[12], 其他13项研究对资料收集和分析人员是否实施盲法描述不清楚^[3-11, 13-16]; 1项研究对患者实施了盲法^[11]; 14项研究均报道了完整的结果数据^[3-16]; 14项研究对选择性报道

的描述均不清楚^[3-16]。

就每项研究而言, Beitnes等^[12]为低偏倚风险; Gajek等^[13]、Hebots等^[14]、Suarezde等^[15]、Schachinger等^[16]、尹作民等^[3]、李晓林等^[4]、李长江等^[5]、刘品发等^[7]、晏凯利等^[8]、刘俊等^[9]的研究为中偏倚风险; 张清队等^[6]、刘平等^[10]、张宇燕等^[11]的研究为高偏倚风险。

2.3 自体骨髓干细胞移植对心肌梗死患者心功能Meta分析

2.3.1 自体骨髓干细胞移植对射血分数的影响 用心脏超声来测量患者的心脏射血分数。14项研究均报道了自体骨髓干细胞移植对心肌梗死患者射血分数的影响。因各研究间存在异质性, 采用随机效应模式进行分析。结果显示: 自体骨髓干细胞治疗后心肌梗死患者的射血分数与常规治疗患者比较, 其差异有显著性意义 $[WMD=5.23, 95\%CI(0.73, 9.72)]$, $P < 0.01$ (图3)。敏感性分析剔除刘平、张宇燕、张清队高偏倚风险的文献后, 结果差异仍有显著性意义, 说明Meta分析结果稳定。

漏斗图4不对称, 提示可能与阴性结果未发表相关。

由于考虑到纳入研究的指标观察时间不甚一致, 所以进行了亚组分析, 其中有4项研究统计了术后1个月对射血分数的影响, Meta分析结果为 $[WMD=3.48, 95\%CI(1.46, 5.50)]$, $P=0.0007$, 差异有显著性意义。研究提示其中有7项研究统计了术后6个月对射血分数的影响, Meta分析结果为 $[WMD=1.65, 95\%CI(0.22, 3.08)]$, $P=0.03$, 差异有显著性意义(图5, 6)。提示骨髓干细胞移植治疗有利于心肌梗死患者射血分数的改善。

2.3.2 自体骨髓干细胞移植后对心肌梗死患者心输出量的影响 有3项研究报道了自体骨髓干细胞移植后对心肌梗死患者心输出量的影响^[4, 8-9]。因各研究间异质性为0%, 采用固定效应模式进行分析。结果显示: 自体骨髓干细胞治疗后心肌梗死患者的心输出量与常规治疗的心肌梗死患者比较, 其差异有显著性意义 $[WMD=1.69, 95\%CI(1.23, 2.16)]$, $P < 0.00001$ (图7)。说明骨髓干细胞移植治疗对心输出量的改善强于常规治疗。因研究资料有限, 未能进行漏斗图分析。

3 讨论 Discussion

心肌梗死后, 患者的心肌细胞出现不可逆的损伤, 而且心肌细胞的再生功能弱, 很难通过心肌组织的自身修护来恢复心脏的功能。近年来出现了通过干细胞移植治疗方式来修复损伤的心肌组织。干细胞移植治疗改善心室重构的机制尚不完全明确, 目前有大量的研究证明骨髓干细胞可通过自分泌和旁分泌的形式产生各种细胞因子, 产生的细胞因子可促进缺血区新生血管的形成、调节炎症反应和心肌纤维化, 从而改善心室重构和心功能^[17]。有动物实验发现干细胞移植后还可以通过抑制心肌细胞凋亡和心肌保护作用来改善缺血部位的心肌以及改善心肌梗死的面积,

表 1 纳入的文章基本资料

Table 1 The baseline data of included articles

纳入研究	平均年龄(岁)		样本量		干预措施		结局指标	结论
	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组		
尹作民 2010 ^[3]	59±7	59±7	18	20	常规治疗+骨髓干细胞移植	常规治疗	术后 1 周和术后 6 个月超声观察射血分数	实验组的各项指标优于对照组
李晓林 2007 ^[4]	61.2	60.5	16	20	常规治疗+骨髓干细胞移植	常规治疗	术后 2, 4, 6, 8 周观察射血分数、心输出量	实验组的各项指标优于对照组
李长江2010 ^[5]	60±8.7	58±4.8	10	15	常规治疗+骨髓干细胞移植	常规治疗	术前 1 周和术后 6 个月超声观察射血分数	实验组的各项指标优于对照组
张清队 2010 ^[6]	59±6.1	58±8.1	20	10	常规治疗+骨髓干细胞移植(10 例冠脉移植; 10 例静脉移植)	常规治疗	术前和术后 1, 3, 6 个月观察射血分数	实验组的各项指标优于对照组
刘品发 2009 ^[7]	61±8.9	63±6.7	14	19	常规治疗+骨髓干细胞移植	常规治疗	术前和术后 6, 12 个月超声观察射血分数	实验组的各项指标优于对照组
晏凯利2008 ^[8]	61.3±6.7	63.5±7.5	15	15	常规治疗+粒细胞集落刺激因子	常规治疗	术前 1 d 和术后 4 周、12 周超声观察射血分数、梗死面积、心输出量	实验组的各项指标优于对照组
刘俊2006 ^[9]	62.5	63.5	9	16	常规治疗+骨髓干细胞移植	常规治疗	术前 1 周和术后 4, 8 周超声观察射血分数和心输出量	实验组的各项指标优于对照组
刘平2006 ^[10]	61.8±10.2	62.2±9.8	18	15	常规治疗+骨髓干细胞移植	常规治疗	术后 6 个月超声观察射血分数	实验组的各项指标优于对照组
张宇燕2006 ^[11]	62.3±8.6	63.4±9.6	8	6	常规治疗+骨髓干细胞移植	常规治疗	术后 3, 8 个月超声观察射血分数	实验组的各项指标优于对照组
Beitnes JO 2011 ^[12]	58.1±8.5	56.7±9.6	50	50	常规治疗+骨髓干细胞移植	常规治疗	术前和术后第3, 6, 12个月的射血分数、左室收缩末期容积、舒张末期容积	实验组的各项指标优于对照组
Giajek S 2006 ^[13]	60±8	63±10	31	14	常规治疗+骨髓干细胞移植	常规治疗	术前和术后第3, 6, 12个月的射血分数、左室收缩末期容积、舒张末期容积	实验组的各项指标优于对照组
Hebots L 2009 ^[14]	58±11	58±10	33	34	常规治疗+骨髓干细胞移植	常规治疗	术前和术后4个月的射血分数、左室收缩末期容积、舒张末期容积	实验组的各项指标优于对照组
Suarez-de LJ 2007 ^[15]	52±12	55±11	20	10	10 例常规治疗+骨髓干细胞移植, 10 例常规治疗+粒细胞集落刺激因子	常规治疗	术前和术后3个月射血分数	实验组的各项指标优于对照组
Schach-inger V 2006 ^[16]	57±11	55±11	103	101	常规治疗+骨髓干细胞移植	常规治疗	术前和术后4个月的射血分数、左室收缩末期容积、舒张末期容积	实验组的各项指标优于对照组

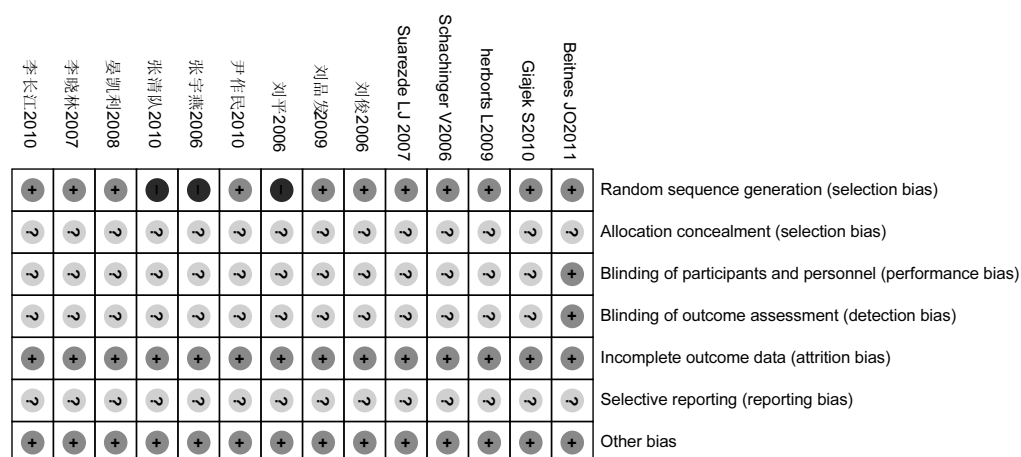


图 2 偏倚风险图: 所有纳入研究中每个偏倚风险项目的判断

Figure 2 Bias risk map: the judgment of bias risk items in the included studies

图注: Beitnes JO 的研究为低偏倚风险; Giajek S、Hebots L、Suarezde LJ、Schachinger V、尹作民、李晓林、李长江、刘俊、晏凯利、刘品发等的研究为中偏倚风险; 刘平、张宇燕、张清队的研究为高偏倚风险。

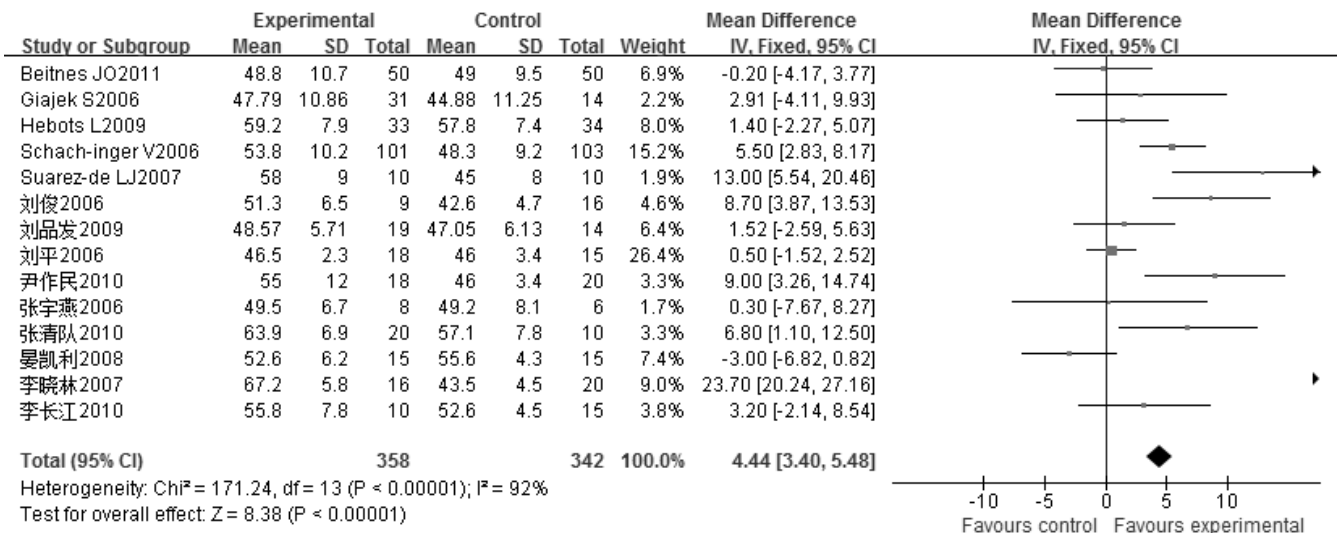


图3 自体骨髓干细胞移植对心肌梗死患者射血分数影响的森林图

Figure 3 The forest plot of the effects of autologous bone marrow stem cell transplantation on ejection fraction in patients with myocardial infarction

图注: 自体骨髓干细胞能显著改善患者射血分数($P < 0.01$)。

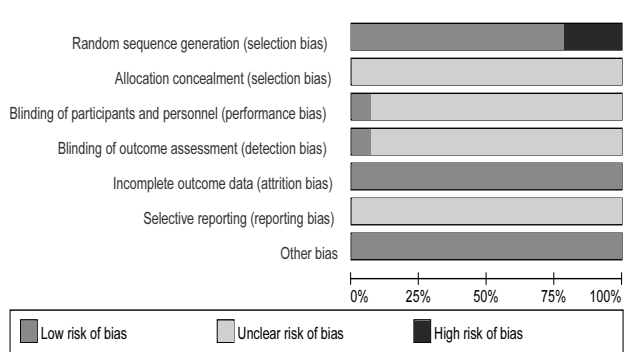


图1 偏倚风险图: 所有纳入研究产生偏倚风险的项目所占百分比的判断

Figure 1 Bias risk map: the percentage of bias risk items in the included studies

图注: 纳入文献中 75% 随机分组方案明确, 纳入 14 篇均未提及是否采用隐蔽分组; 1 项研究均对资料收集和分析人员实施盲法; 1 项研究对患者实施了盲法; 14 项研究均报道了完整的结果数据; 14 项研究对选择性报道的描述均不清楚。

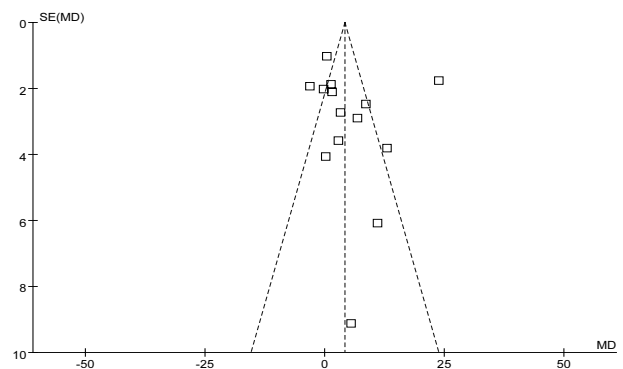


图4 自体骨髓干细胞移植对心肌梗死患者的射血分数影响的漏斗图

Figure 4 The funnel plots of the effect of autologous bone marrow stem cell transplantation on ejection fraction in patients with myocardial infarction

图注: 漏斗图不对称, 提示可能与阴性结果未发表相关。

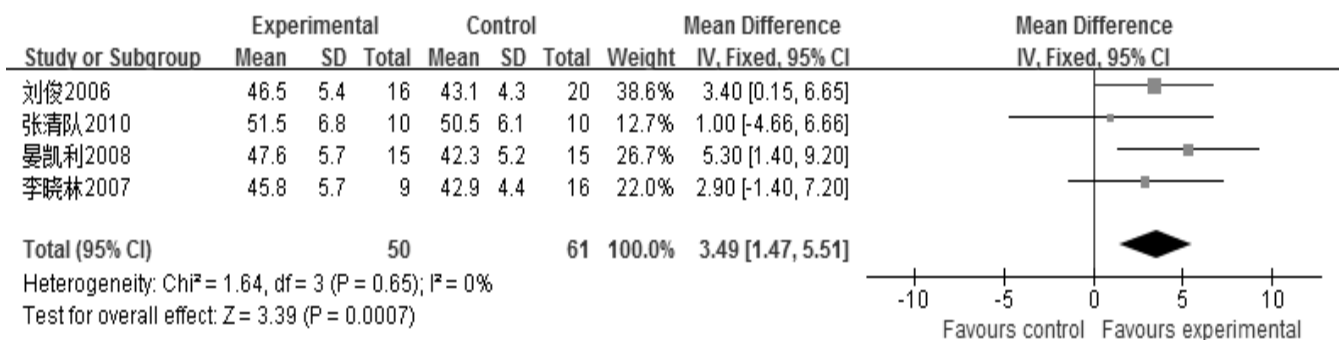


图5 亚组分析: 自体骨髓干细胞移植1个月对心肌梗死患者射血分数影响的森林图

Figure 5 The subgroup analysis: the forest map of the changes in the ejection fraction of patients with myocardial infarction at 1 month after autologous bone marrow stem cell transplantation

图注: 自体骨髓干细胞能1个月显著改善患者射血分数($P = 0.0007$)。

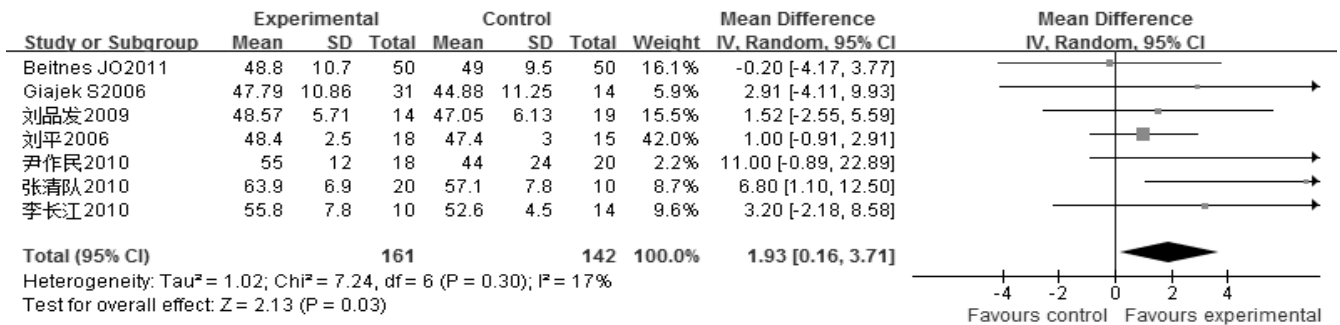


图6 亚组分析: 自体骨髓干细胞移植6个月对心肌梗死患者射血分数影响的森林图

Figure 6 The subgroup analysis: the forest map of the changes in the ejection fraction of patients with myocardial infarction at 6 months after autologous bone marrow stem cell transplantation

图注: 移植6个月实验组的射血分数仍优于对照组($P=0.03$)。

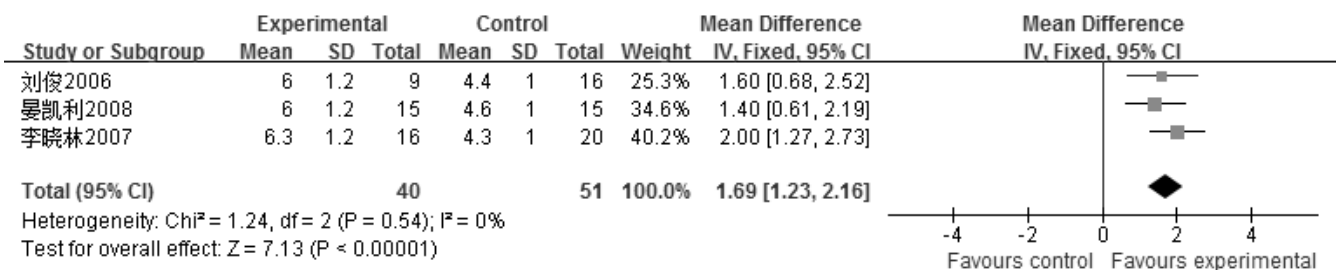


图7 自体骨髓干细胞移植对心肌梗死患者心输出量影响的森林图

Figure 7 The forest map of the effect of autologous bone marrow stem cell transplantation on cardiac output in patients with myocardial infarction

图注: 自体骨髓干细胞移植可显著改善心输出量($P < 0.00001$)。

从而改善心室重构和心功能^[18]。近年来也有很多研究报道了骨髓干细胞移植治疗对心肌梗死后患者心功能的影响, 但是研究的结果并不一致。本研究通过循证医学的方式来原因骨髓干细胞移植治疗对心肌梗死患者心功能的改善作用。

本文对纳入的14研究结果进行Meta分析显示, 在心脏射血分数这项指标上, 干细胞移植治疗组与常规治疗组相比差异有显著性意义[WMD=5.23, 95%CI(0.73, 9.72)], $P < 0.01$ 。亚组分析结果与Meta分析结果一致, 提示了自体骨髓干细胞移植比仅常规治疗相比更能改善心肌梗死患者的射血分数。在心输出量的统计学分析中, 结果为[WMD=1.69, 95%CI(1.23, 2.16)], $P < 0.00001$, 差异有显著性意义。说明骨髓干细胞移植治疗较常规治疗可以明显改善患者的心输出量。但由于有关心输出量的文献较少, 所以未能亚组分析。

骨髓干细胞治疗对射血分数、心输出量的改善明显, 故在临床治疗中对条件适合的患者, 临床医师可以考虑患者行自体骨髓干细胞移植治疗。

本文纳入的14篇研究在骨髓干细胞移植的时间上不统一, 有5篇研究注射骨髓干细胞治疗的时间是在心肌梗死后的14 d^[3-7], 有3篇研究报道了骨髓干细胞的移植时间是在1周内^[10, 12-13], 还有6篇研究没有给出具体的移植时间^[8-9, 11, 14-16]。目前对骨髓干细胞移植的具体时间并没有

达成一致, 但大多数人还是认为在心肌梗死后的1周到2周内为最佳时期, Li等^[19]对急性心肌梗死的小鼠分别于不同时间点经心外膜移植心肌细胞至心肌梗死区域(包括24 h内组、2周组、4周组), 经研究观察后发现2周组及4周组均能显著改善小鼠的心脏功能和梗死区域瘢痕面积, 且2周移植组更优于4周移植组。分析与心肌梗死1周后炎症反应减弱, 基质细胞衍生因子释放达到高峰有关, 其能够与骨髓干细胞表达的CXCR4受体相互作用促进干细胞迁移并能促进新生血管生成^[20-21]。

在骨髓干细胞的用量方面, 有9篇研究的骨髓干细胞用量在 $(2-5) \times 10^{10} L^{-1}$ ^[4, 7, 9-10, 12-16], 有5篇研究没有指明骨髓干细胞的具体用量^[3, 5-6, 8, 11]。理论上讲骨髓干细胞的移植数量与心脏功能的改善呈正相关, 梗死区内骨髓干细胞的数量越多, 对心脏功能改善的效果就越好。在动物实验中Iwasaki等^[22]发现向鼠的梗死心肌注入CD34⁺细胞, 其心肌及血管发生具有剂量依赖性。高剂量的CD34⁺细胞在增加血管密度, 防止左室心肌纤维化, 提高左室功能较低剂量更为有效。在人体试验中Meluzin等^[23]的研究经随访后发现低剂量组(10^7)、高剂量组(10^8)与对照组相比明显提高了患者的射血分数, 但高剂量与低剂量组间并没有差异。骨髓干细胞的移植数量和其移植的途径密切相关, 目前大多数研究采用的标准是心肌局部直接注射途径注射的骨髓干细胞一般多在 10^7 个左右, 经冠脉内注射途径移植的骨髓干

细胞数量在 10^6 – 10^7 个,而经外周静脉移植的骨髓干细胞通常较前两者需要更多。

尽管搜集的均为随RCT,样本含量也很大,且试验结果提示骨髓干细胞移植治疗心肌梗死疗效显著,但是本研究仍然存在一些局限性。由于纳入研究的移植时间和用量的不统一,可能会给Meta分析带来一定的异质性,所以仍然需要开展大样本量、多中心、方法科学和规范的高质量RCT,以求进一步验证自体骨髓干细胞移植治疗对心肌梗死患者心功能的改善效果。

作者贡献: 试验设计为刘杨,实施为刘杨、陈盼盼、李君,评估为李晓艳,资料收集为刘杨、陈盼盼、李君。刘杨成文,李晓艳审校,刘杨对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

学术术语: 心肌梗死-又称心肌缺血性坏死,是在冠状动脉病变的基础上,发生冠状动脉血供急剧减少或中断,使相应的心肌严重而持久地急性缺血导致心肌坏死。急性心肌梗死临床表现有持久的胸骨后剧烈疼痛、发热、白细胞计数和血清心肌坏死标记物增高以及心电图进行性改变;可发生心律失常、休克或心力衰竭,属急性冠脉综合征的严重类型。

作者声明: 文章为原创作品,无抄袭剽窃,无泄密及署名和专利争议,内容及数据真实,文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Murry CE, Wiseman RW, Schwartz SM, et al. Skeletal myoblast transplantation for repair of myocardial necrosis. J Clin Invest. 1996;98(11):2512-2523.
- [2] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328(7454):1490.
- [3] 尹作民,李长江,王燕,等.冠状动脉内注射自体骨髓干细胞改善急性心肌梗死患者的心功能[J].中国医药,2010,5(9):785-787.
- [4] 李晓林,王志强,蒋锡初,等.冠状动脉内自体骨髓干细胞移植治疗急性心肌梗死[J].中国血液流变学杂志,2007,17(3):399-402.
- [5] 李长江,尹作民,王燕,等.急性心肌梗死患者自体骨髓干细胞移植对改善心功能和VEGF影响的临床研究[J].中国临床新医学,2010,3(4):302-305.
- [6] 张清队,祁春梅,武维恒,等.经静脉和冠状动脉自体骨髓干细胞移植治疗急性心肌梗死的临床研究[J].实用医院临床杂志,2012,9(3):61-64.
- [7] 刘品发,余海茹,高琴,等.西宁地区经冠状动脉自体骨髓干细胞移植治疗急性心肌梗死的临床研究[J].陕西医学杂志,2009,38(8):965-967,1009.
- [8] 晏凯利,陈苏,刘汉华.自体骨髓干细胞动员对急性心肌梗死患者心功能的影响[J].华中医学杂志,2008,32(5):335-337.
- [9] 刘俊,游庆军,蒋锡初.自体骨髓干细胞移植对心肌梗死患者近期心功能的影响[J].山东医药,2006,46(30):13-14.
- [10] 刘平,曾建平,黄河,等.自体骨髓干细胞移植治疗急性心肌梗死的临床研究[J].中国医师杂志,2006,8(10):1303-1305.
- [11] 张宇燕,丁志坚,张馥敏,等.自体骨髓干细胞移植治疗心肌梗死患者心肌代谢及收缩功能的变化[J].江苏大学学报:医学版,2006,16(5):416-420.
- [12] Beitnes JO, Gjesdal O, Lunde K, et al. Left ventricular systolic and diastolic function improve after acute myocardial infarction treated with acute percutaneous coronary intervention, but are not influenced by intracoronary injection of autologous mononuclear bone marrow cells: a 3 year serial echocardiographic sub-study of the randomized-controlled ASTAMI study. Eur J Echocardiogr. 2011;12(2):98-106.
- [13] Grajek S, Popiel M, Gil L, et al. Influence of bone marrow stem cells on left ventricle perfusion and ejection fraction in patients with acute myocardial infarction of anterior wall: randomized clinical trial: Impact of bone marrow stem cell intracoronary infusion on improvement of microcirculation. Eur Heart J. 2010;31(6):691-702.
- [14] Herbots L, D'hooge J, Eroglu E, et al. Improved regional function after autologous bone marrow-derived stem cell transfer in patients with acute myocardial infarction: a randomized, double-blind strain rate imaging study. Eur Heart J. 2009;30(6):662-670.
- [15] Suárez de Lezo J, Herrera C, Pan M, et al. Regenerative therapy in patients with a revascularized acute anterior myocardial infarction and depressed ventricular function. Rev Esp Cardiol. 2007;60(4):357-365.
- [16] Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2006;355(12):1210-1221.
- [17] Angoulvant D, Fazel S, Li RK. Neovascularization derived from cell transplantation in ischemic myocardium. Mol Cell Biochem. 2004;264(1-2):133-142.
- [18] Uemura R, Xu M, Ahmad N, et al. Bone marrow stem cells prevent left ventricular remodeling of ischemic heart through paracrine signaling. Circ Res. 2006;98(11):1414-1421.
- [19] Li ZQ, Zhang M, Jing YZ, et al. The clinical study of autologous peripheral blood stem cell transplantation by intracoronary infusion in patients with acute myocardial infarction (AMI). Int J Cardiol. 2007;115(1):52-56.
- [20] Martin-Rendon E, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. Eur Heart J. 2008;29(15):1807-1818.
- [21] Zhao Q, Sun Y, Xia L, et al. Randomized study of mononuclear bone marrow cell transplantation in patients with coronary surgery. Ann Thorac Surg. 2008;86(6):1833-1840.
- [22] Iwasaki H, Kawamoto A, Ishikawa M, et al. Dose-dependent contribution of CD34-positive cell transplantation to concurrent vasculogenesis and cardiomyogenesis for functional regenerative recovery after myocardial infarction. Circulation. 2006;113(10):1311-1325.
- [23] Meluzín J, Janousek S, Mayer J, et al. Three-, 6-, and 12-month results of autologous transplantation of mononuclear bone marrow cells in patients with acute myocardial infarction. Int J Cardiol. 2008;128(2):185-192.