

# 脐带间充质干细胞移植治疗心肌梗死大鼠心功能变化的Meta分析

· 循证医学 ·

陈思宇<sup>1</sup>, 张涛<sup>2</sup>, 殷文娟<sup>3</sup>, 蔡磊<sup>2</sup>, 李燕楠<sup>1</sup>, 颜丽英<sup>1</sup>, 左琳<sup>1</sup>(<sup>1</sup>细胞生理学教育部重点实验室, 山西省重点实验室, 山西医科大学生理学系, 山西省太原市 030001; <sup>2</sup>应用心理学专业, <sup>3</sup>基础医学院, 山西省太原市 030001)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2049

ORCID: 0000-0002-9025-9352(陈思宇)

文章快速阅读:

## 文章特点一

- (1) 脐带间充质干细胞在心肌梗死局部微环境刺激下向心肌样细胞分化, 产生耦联, 参加心室重构, 作者采用 Meta 分析方法, 搜集系列研究并分析动物实验的成功因素, 总结其有效性及可行性, 为未来临床治疗缺血性心脏病提供强有力的证据;
- (2) 以大鼠心功能指标作为评价标准, 其总体异质性较高, 然后根据结局指标评价时间和注射部位对所纳入文献进行亚组分析, 结果发现亚组内异质性明显降低;
- (3) 通过 Meta 分析比较了脐带间充质干细胞注射治疗心肌梗死相较于空白对照组治疗的有效性和安全性, 分析了超声心动图来源的心脏功能信息。

## 资料:

- (1) 纳入 9 篇关于脐带间充质干细胞治疗大鼠心肌梗死的系列研究;
- (2) 共 216 只大鼠。

## 方法:

- (1) 应用 Stata14.0 进行 Meta 统计学分析;
- (2) 依据 Cochrane 协作网的偏倚风险评价标准;
- (3) 对纳入文献进行质量评价。

## 结局指标:

- (1) 左室射血分数;
- (2) 左室短轴缩短率;
- (3) 左室舒张末期径和左室收缩末期径;
- (4) 左室舒张末期容积和左室收缩末期容积。

## 结论:

- (1) 脐带间充质干细胞移植治疗对心肌梗死大鼠的心功能有明显改善作用;
- (2) 安全性较高。

陈思宇, 女, 1996 年生, 山西省和顺县人, 汉族, 山西医科大学在读硕士, 主要从事干细胞及心肌组织工程治疗心肌梗死的研究。

通讯作者: 左琳, 博士, 副教授, 细胞生理学教育部重点实验室, 山西省重点实验室, 山西医科大学生理学系, 山西省太原市 030001

文献标识码:A

来稿日期: 2019-08-26

送审日期: 2019-08-31

采用日期: 2019-10-15

在线日期: 2019-12-21



## 文题释义:

**脐带间充质干细胞:** 是新生儿脐带组织中的一种具有自我复制能力的多功能干细胞, 因其低免疫原性和较强的增殖分化能力, 目前被广泛应用于心肌梗死方面的研究。在一定条件下它可以分化成多种组织细胞, 同时也可以分泌一些细胞因子, 为新生细胞的生长提供良好的微环境, 进而促进心肌新生, 改善血供和心功能, 降低死亡率。

**心功能:** 利用超声心动图检测心功能是目前评价心肌梗死疗效的有效手段, 具有无创、安全、简便、可重复检查等优势。大量实验研究表明, 脐带间充质干细胞移植治疗心肌梗死可以提高心室射血分数, 减少心室重构, 改善心功能, 降低心力衰竭的病死率。

## 摘要

**背景:** 研究显示, 相对于其他来源的干细胞, 脐带间充质干细胞这类多功能干细胞的免疫原性较低, 将其应用到心肌梗死大鼠基础研究中具有显著疗效。

**目的:** 系统评价脐带间充质干细胞对心肌梗死大鼠心功能的影响。

**方法:** 计算机检索 PubMed、Cochrane、Embase、CBM、中国知网、万方、维普、中国期刊数据库, 检索时限从建库起至 2019 年 6 月, 收集关于脐带间充质干细胞治疗大鼠心肌梗死的系列研究。由 2 位研究者按照纳入标准独立完成文献筛选、资料提取及方法学质量评价, 采用 Stata14.0 进行 Meta 分析。

**结果与结论:** 最终 9 篇文献纳入研究, 共计 216 只大鼠。Meta 分析结果显示: ①脐带间充质干细胞可显著升高心肌梗死大鼠的左室射血分数[95%CI (3.16, 3.76),  $P < 0.001$ ]; ②脐带间充质干细胞对心肌梗死大鼠左室短轴缩短率有显著增加作用[95%CI (0.18, 0.54),  $P < 0.001$ ]; ③脐带间充质干细胞对心肌梗死大鼠的左室舒张末期径[95%CI (-1.90, -0.99),  $P = 0.042$ ]和收缩末期径[95%CI (-6.56, -4.65),  $P < 0.001$ ]有明显缩短作用; ④脐带间充质干细胞可显著改善心肌梗死大鼠的左室舒张末期容积[95%CI (-2.01, -1.11),  $P < 0.001$ ]和收缩末期容积[95%CI (-3.44, -2.17),  $P < 0.001$ ]; ⑤结果表明, 脐带间充质干细胞移植治疗对心肌梗死大鼠的心功能有明显改善作用, 且安全性较高。受纳入文献质量的限制, 以上结论需更高质量、更大样本的随机对照实验加以验证。

## 关键词:

脐带来源间充质干细胞; 大鼠; 心肌梗死; 动物实验; 心功能指数; Meta 分析

中图分类号: R459.9; R318.11; Q813.1+1

## 基金资助:

山西省青年基金资助项目(201601D202106), 项目负责人: 左琳; 山西省回国留学人员科研基金资助项目(2014-036), 项目负责人: 左琳; 山西“1331 工程”重点学科建设(1331KSC) (XK201708), 项目参与人: 左琳

Chen Siyu, Master candidate, Key Laboratory of Cellular Physiology of Ministry of Education, Shanxi Provincial Key Laboratory, Department of Physiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Corresponding author: Zuo Lin, MD, Associate professor, Key Laboratory of Cellular Physiology of Ministry of Education, Shanxi Provincial Key Laboratory, Department of Physiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

## Changes of cardiac function in rats with myocardial infarction after umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation: a meta-analysis

Chen Siyu<sup>1</sup>, Zhang Tao<sup>2</sup>, Yin Wenjuan<sup>3</sup>, Cai Lei<sup>2</sup>, Li Yannan<sup>1</sup>, Xie Liying<sup>1</sup>, Zuo Lin<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Key Laboratory of Cellular Physiology of Ministry of Education, Shanxi Provincial Key Laboratory, Department of Physiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China; <sup>2</sup>Department of Applied Psychology, <sup>3</sup>School of Basic Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China)

### Abstract

**BACKGROUND:** It has been shown that compared with stem cells from other sources, umbilical cord-derived mesenchymal stem cells have lower immunogenicity, and their application has significant effect in rats with myocardial infarction.

**OBJECTIVE:** To systematically evaluate the effects of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on cardiac function of rats with myocardial infarction.

**METHODS:** PubMed, Cochrane, Embase, CBM, CNKI, WanFang, VIP and CJD databases were retrieved for the literature concerning umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for treating rats with myocardial infarction published before June 2019. Two researchers independently completed literature screening, data extraction and methodological quality evaluation according to the inclusion criteria. Meta-analysis was conducted on Stata 14.0.

**RESULTS AND CONCLUSION:** A total of 9 articles were included, involving 216 rats. Meta-analysis showed that: (1) Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells significantly increased the left ventricular ejection fraction after myocardial infarction in rats [95% confidence interval (CI) (3.16, 3.76),  $P < 0.001$ ]. (2) Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells significantly increased the left ventricular short axis shortening rate after myocardial infarction in rats [95% CI (0.18, 0.54),  $P < 0.001$ ]. (3) Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells significantly shortened the left ventricular end-diastolic internal diameter [95% CI (-1.90, -0.99),  $P = 0.042$ ] and left ventricular end-systolic internal diameter [95% CI (-6.56, -4.65),  $P < 0.001$ ]. (4) Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells significantly improved the left ventricular end-diastolic volume [95% CI (-2.01, -1.11),  $P < 0.001$ ] and left ventricular end-systolic volume [95% CI (-3.44, -2.17),  $P < 0.001$ ]. In summary, umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation is effective and safe in the treatment of myocardial infarction in rats. Due to the limitation of the quality of the included literature, the above conclusions need to be validated by high-quality and large-sample randomized controlled trials.

**Key words:** umbilical cord-derived mesenchymal stem cells; rats; myocardial infarction; animal experiments; cardiac function index; Meta-analysis

**Funding:** the Shanxi Provincial Youth Foundation, No. 201601D202106 (to ZL); the Scientific Research Fund for Returned Overseas Students in Shanxi Province, No. 2014-036 (to ZL); the Key Subject Construction of Shanxi "1331 Project" (1331KSC), No. XK201708 (to ZL [project participant])

## 0 引言 Introduction

心肌梗死是由冠状动脉堵塞而导致心肌细胞缺血坏死的一种心血管疾病<sup>[1-3]</sup>。据《中国心血管病报告2018》统计数据显示,中国心血管病的死亡人数占城乡居民死亡总数的首位,其中心肌梗死的患病率呈现逐年上升的趋势<sup>[4]</sup>。心肌梗死发生后,大量心肌细胞缺血坏死被纤维瘢痕组织替代,而新形成的纤维瘢痕会导致电生理异质性增加,极易诱发心脏收缩不同步,进而引起恶性心律失常甚至急性猝死<sup>[4-6]</sup>。目前,临床上针对心肌梗死的药物治疗、介入治疗及外科冠脉搭桥术,可以通过恢复血液灌注来改善缺血症状,但却不能从根本上解决心肌梗死后心肌细胞渐进性丢失及心功能进行性恶化等一系列问题<sup>[7-10]</sup>。

近年来兴起的干细胞移植治疗为心肌梗死患者提供了新型治疗手段,可通过分化再生心肌细胞而达到修复受损心肌的目的<sup>[11-14]</sup>。脐带间充质干细胞是新生儿脐带组织中的一种多功能干细胞,因其具有低免疫原性、较强的增殖分化能力及伦理学争议少等特性,被广泛应用于心肌梗死的治疗研究<sup>[15-18]</sup>。研究表明,脐带间充质干细胞治疗心肌梗死通过旁分泌作用诱导细胞归巢、分泌多种促血管生长的细胞因子,进而启动和调节新血管出芽,促进侧支循环的重建,改善缺血但尚未坏死的心肌细胞的功能,最终缓解心室重构<sup>[19-22]</sup>。目前,应用脐带间充质干细胞治疗实验动物缺血性心脏病模型的研究已经日趋成熟,但其有效性的循证依据尚不清楚。该研究筛选了不同研究者关于脐带

间充质干细胞治疗大鼠心肌梗死的研究,并在此基础上进行了系统评价和Meta分析。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 检索策略** 计算机检索PubMed、Cochrane、Embase、CBM、中国知网、万方、维普、中国期刊数据库,检索时限从建库起至2019年6月,检索关于脐带间充质干细胞治疗大鼠心肌梗死的系列研究。采取主题词与自由词组合的方式检索,英文检索词:“rat”“PCMSCs”“MI”“myocardial infarction”“animal experiments”“cardiac function index”“LV function”;中文检索词:“大鼠”“脐带间充质干细胞”“心肌梗死”“动物实验”“心功能指数”。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 研究类型** 实验性随机对照实验(randomized controlled trials, RCTs)或半随机对照实验(quasi-RCTs),发表语种为中文或者英文。

**1.2.2 纳入标准** 研究对象为心肌梗死造模成功的Wistar种或SD种大鼠。干预措施为实验组采取脐带间充质干细胞心肌局部注射或尾静脉注射治疗,对照组采取空白对照、生理盐水或PBS治疗。

**1.2.3 排除标准** ①结局指标不包括超声心动图检测左室功能指数;②未设立对照组或者对照组无结局指标;③植入的干细胞类型并非脐带间充质干细胞;④非Wistar种或SD种大鼠,如家兔、猪、小鼠等。

**1.2.4 结局指标** 以左心室心脏功能整体指标为结局指标: ①左心室射血分数(LVEF); ②左室短轴缩短率(LVFS); ③左室舒张末期内径(LVIDd) 和左室收缩末期内径(LVIDs); ④左室舒张末期容积(LVEDV)和左室收缩末期容积(LVESV)。

**1.3 资料提取与质量评价** 由2名研究者独立按照纳入和排除标准筛选文献, 并对纳入研究的基线资料进行提取整理, 包括纳入研究的文献题目、第一作者、发表时间、大鼠品种、干预分组、每组大鼠例数、研究类型、评价时间、结局指标。文献资料提取完成后由2名研究者交叉核对, 对于有分歧的纳入研究, 交给第3名研究者协助判定。依据Cochrane协作网的偏倚风险评价标准<sup>[23]</sup>, 对所有纳入研究文献进行质量评价。评价标准各项若均为低偏倚风险, 则文献质量记为A级, 若有1项或以上为中偏倚风险则记为B级, 若有1项或以上为高偏倚风险则记为C级。

**1.4 统计学分析** 应用Stata 14.0进行Meta统计学分析, 对于连续性变量采用标准化均数差(SMD)及95%置信区间(confident interval, CI)表示。纳入研究结果间的异质性通过 $I^2$ 进行评估, 当 $I^2 < 50\%$ 时, 证明各研究间异质性差异小, 使用固定效应模型(fixed effect model); 当 $I^2 > 50\%$ 时, 证明各研究间异质性差异较大, 则应积极寻找异质性的来源, 进行亚组分析, 如果找不到异质性来源, 将使用随机效应模型(random effect model)分析。

## 2 结果 Results

**2.1 文献检索结果** 根据检索策略, 共检索出相关文章421篇, 通过Endnote软件排除重复文献123篇, 剩下的文献通过阅读题目、摘要和全文, 排除不符合要求文献289篇, 最终纳入文章9篇<sup>[24-32]</sup>, 进行研究的大鼠共计216只, 详见图1。

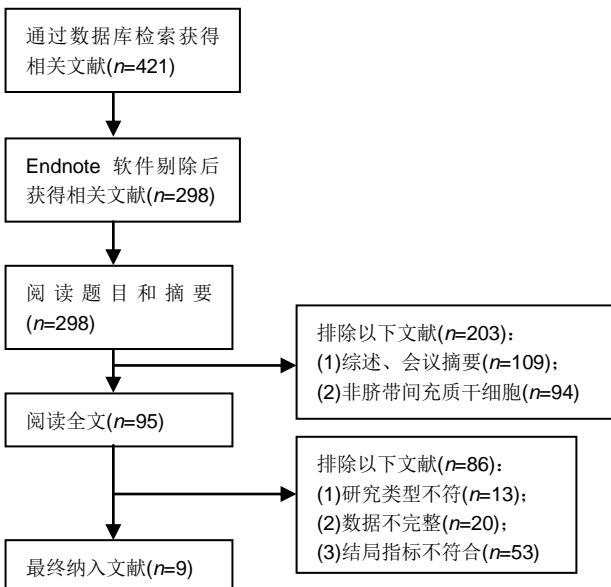


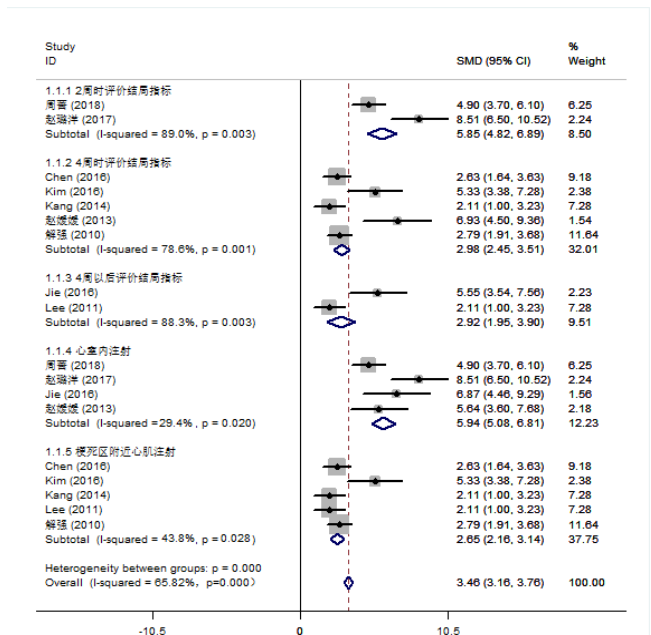
图1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of the literature screening

**2.2 纳入研究的基本特征及质量评价** 纳入研究的基线特征和质量评价见表1, 根据Cochrane协作网的偏倚风险评价标准, 文献质量均为B级。

### 2.3 Meta分析结果

**2.3.1 左室射血分数Meta分析结果** 9篇文献报道了脐带间充质干细胞对大鼠心肌梗死后左室射血分数的影响<sup>[24-32]</sup>, 根据2周、4周和4周以后3个评价结局指标时间以及心室内注射和梗死心肌周围注射2种注射部位, 将纳入的9篇文献分为5个亚组, 进行了组间的差异对比分析。由于各研究结果之间存在异质性( $I^2 > 50\%$ ), 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示: ①2周时, 脐带间充质干细胞组的左室射血分数显著高于对照组, 差异有显著性意义[SMD=5.85, 95%CI(4.82, 6.89),  $P=0.003$ ],  $I^2=89.0\%$ , 组内异质性高; ②4周时, 脐带间充质干细胞组的左室射血分数显著高于对照组, 差异有显著性意义[SMD=2.98, 95%CI(2.45, 3.51),  $P=0.001$ ],  $I^2=78.6\%$ , 组内异质性较高; ③4周之后, 脐带间充质干细胞组的左室射血分数显著高于对照组, 差异有显著性意义[SMD=2.92, 95%CI(1.95, 3.90),  $P=0.003$ ],  $I^2=88.3\%$ , 组内异质性较高; ④心室内注射, 脐带间充质干细胞组的左室射血分数显著高于对照组, 差异有显著性意义[SMD=5.94, 95%CI(5.08, 6.81),  $P=0.020$ ],  $I^2=29.4\%$ , 亚组内异质性低; ⑤梗死区附近心肌注射, 脐带间充质干细胞组的左室射血分数显著高于对照组, 差异有显著性意义[SMD=2.65, 95%CI(2.16, 3.14),  $P=0.028$ ],  $I^2=43.8\%$ , 亚组内异质性较低, 见图2。



图注: 在2周[95%CI(4.82, 6.89),  $P=0.003$ ]、4周[95%CI(2.45, 3.51),  $P=0.001$ ]、4周以后[95%CI(1.95, 3.90),  $P=0.003$ ]、梗死区附近心肌注射[95%CI(5.08, 6.81),  $P=0.020$ ]、心室内注射[95%CI(2.16, 3.14),  $P=0.028$ ]不同情况下, 脐带间充质干细胞移植治疗可显著提高大鼠心肌梗死后的左室射血分数, 其疗效优于对照组

图2 左室射血分数 Meta 分析结果

Figure 2 Meta-analysis of the left ventricular ejection fraction

表 1 纳入文献基线资料

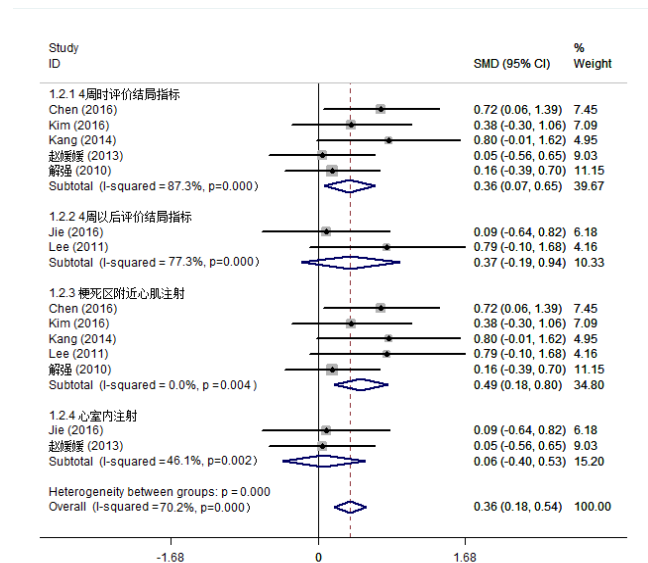
Table 1 Baseline data of the included studies

纳入文献	大鼠品种	例数(实验组/对照组)	研究疾病类型	干预措施		评价时间	结局指标	文献质量
				实验组	对照组			
周善等 <sup>[24]</sup> (2018)	SD 大鼠	21/23	急性心肌梗死	心室内注射人脐带间充质干细胞悬液 2 mL (1.0×10 <sup>6</sup> 个)	心室内注射生理盐水 2 mL	2 周	1, 4	B
赵璐洋等 <sup>[25]</sup> (2017)	SD 大鼠	20/20	心肌梗死	心室内注入人脐带间充质干细胞悬液 2 mL (1.0×10 <sup>6</sup> 个)	心室内注射生理盐水 2 mL	2 周	1, 4	B
CHEN 等 <sup>[26]</sup> (2016)	SD 大鼠	15/15	心肌梗死	梗死边界区分 4 点注射 500 μL 含 2.0×10 <sup>6</sup> 个人脐带间充质干细胞的细胞悬液	梗死边界区分 4 点注射 500 μL 生理盐水	4 周	1, 2, 3, 4	B
MA 等 <sup>[27]</sup> (2017)	SD 大鼠	9/9	急性心肌梗死	心室内注射 2.0×10 <sup>5</sup> 个人脐带间充质干细胞	注射等体积 PBS	5 周	1, 2, 3	B
KIM 等 <sup>[28]</sup> (2016)	SD 大鼠	5/5	心肌梗死	心肌内注射 2.5×10 <sup>6</sup> 个人脐带间充质干细胞	心肌内注射等体积 PBS	4 周	1, 2	B
KANG 等 <sup>[29]</sup> (2014)	SD 大鼠	10/4	心肌梗死	梗死及周围心肌区域注射 2.5×10 <sup>6</sup> 个人脐带间充质干细胞	空白对照, 不做任何处理	4 周	1, 2, 3	B
赵媛媛等 <sup>[30]</sup> (2013)	SD 大鼠	8/8	急性心肌梗死	心室内注射 2.0×10 <sup>6</sup> 个人脐带间充质干细胞	注射等体积 PBS	4 周	1, 2, 3, 4	B
LEE 等 <sup>[31]</sup> (2012)	SD 大鼠	7/7	心肌梗死	每只大鼠心肌注射 2.0×10 <sup>6</sup> 个人脐带间充质干细胞	空白对照, 不做任何处理	9 周	1, 2	B
解强等 <sup>[32]</sup> (2010)	Wistar 大鼠	10/20	心肌梗死	将 500 μL 人脐带间充质干细胞悬液分 6 点注入到梗死区边缘的心肌组织	空白对照, 不做任何处理	4 周	1, 2	B

表注: 1: 左室射血分数(LVEF); 2: 左室短轴缩短率(LVFS); 3: 左室舒张末期内径(LVIDd)和左室舒收缩末期内径(LVIDs); 4: 左室舒张末期容积(LVEDV)和左室收缩末期容积(LVESV)

2.3.2 左室短轴缩短率Meta分析结果 7篇文献报道了脐带间充质干细胞对大鼠心肌梗死后左室短轴缩短率的影响<sup>[26-32]</sup>, 根据4周和4周以后2个评价结局指标时间以及心室内注射和梗死心肌周围注射2种注射部位, 将纳入的7篇文献分为4个亚组, 进行了组间的差异对比分析。因为各研究结果之间存在异质性( $I^2 > 50%$ ), 故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示: ①4周时, 脐带间充质干细胞组的左室短轴缩短率显著高于对照组, 差异有显著性意义[SMD=0.36, 95%CI(0.07, 0.65),  $P < 0.001$ ],  $I^2=87.3%$ , 组内异质性高; ②4周以后, 脐带间充质干细胞组的左室短轴缩短率显著高于对照组, 差异有显著性意义[SMD=0.37, 95%CI(-0.19, 0.94),  $P < 0.001$ ],  $I^2=77.3%$ , 组内异质性较高; ③梗死区附近心肌注射, 脐带间充质干细胞组的左室短轴缩短率显著高于对照组, 差异有显著性意义[SMD=0.49, 95%CI(0.18, 0.80),  $P=0.004$ ],  $I^2=0.0%$ , 亚组内异质性小; ④心室内注射, 脐带间充质干细胞组的左室短轴缩短率显著高于对照组, 差异有显著性意义[SMD=0.06, 95%CI(-0.40, 0.53),  $P=0.002$ ],  $I^2=46.1%$ , 亚组内异质性较小, 见图3。

2.3.3 左室舒张末期内径和左室收缩末期内径Meta分析结果 5篇文献报道了脐带间充质干细胞对大鼠心肌梗死后左室舒张末期内径和左室收缩末期内径的影响<sup>[26-27, 29-30, 32]</sup>, 根据心室内注射和梗死心肌周围注射2种注射部位, 将纳入的4篇文献分为2个亚组, 进行了组间的差异对比。由于各研究关于左室舒张末期内径和左室收缩末期内径的异质性检验结果显示异质性较高( $I^2 > 50%$ ), 故使用随机效应模型进行分析。结果显示: ①梗死区周围心肌组织注射脐



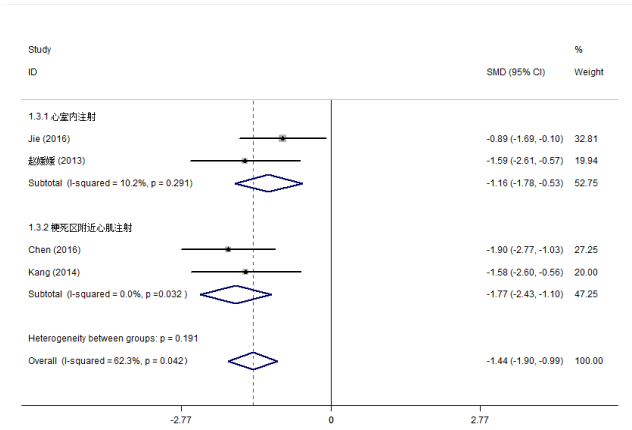
图注: 在 4 周[95%CI (0.07, 0.65),  $P < 0.001$ ]、4 周以后[95%CI (-0.19, 0.94),  $P < 0.001$ ]、梗死区附近心肌注射[95%CI (0.18, 0.80),  $P=0.004$ ]、心室内注射[95%CI (-0.40, 0.53),  $P=0.002$ ]不同情况下, 脐带间充质干细胞移植治疗可显著提高大鼠心肌梗死后的左室短轴缩短率, 其疗效优于对照组

图 3 左室短轴缩短率 Meta 分析结果

Figure 3 Meta-analysis of the left ventricular short axis shortening rate

带间充质干细胞移植治疗对大鼠心肌梗死后的左室舒张末期内径有显著减小作用, 其疗效优于对照组, 两组间差异有显著性意义[SMD=-1.77, 95%CI (-2.43, -1.10),  $P=0.032$ ],  $I^2=0.0%$ , 组内异质性较小; 而心室内注射时两组差异无显著性意义[SMD=-1.16, 95%CI (-1.78, -0.53),  $P=0.291$ ],  $I^2=10.2%$ , 组内异质性较小, 见图4; ②梗死

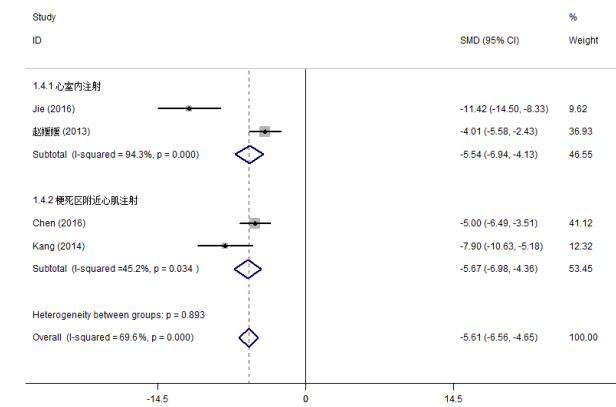
区附近心肌注射脐带间充质干细胞移植治疗的左室收缩末期内径显著小于对照组, 差异有显著性意义[SMD=-5.67, 95%CI (-6.98, -4.36),  $P=0.034$ ],  $I^2=45.2\%$ , 亚组内异质性低; 心室内注射脐带间充质干细胞移植治疗的左室收缩末期内径显著高于对照组, 差异有显著性意义[SMD=-5.54, 95%CI (-6.94, -4.13),  $P < 0.001$ ],  $I^2=94.3\%$ , 组内异质性高, 见图5。



图注: 在梗死区附近心肌注射时[95%CI (-2.43, -1.10),  $P=0.032$ ], 脐带间充质干细胞移植治疗可显著降低大鼠心肌梗死后的左室舒张末期内径, 其疗效优于对照组

图 4 左室舒张末期内径 Meta 分析结果

Figure 4 Meta-analysis of the left ventricular end-diastolic internal diameter



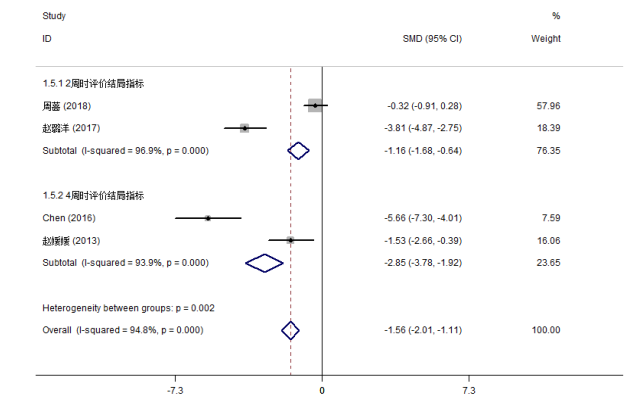
图注: 在梗死区附近心肌注射[95%CI (-6.98, -4.36),  $P=0.034$ ]、心室内注射[95%CI (-6.94, -4.13),  $P < 0.001$ ]不同治疗手段下, 脐带间充质干细胞移植治疗可显著降低大鼠心肌梗死后的左室收缩末期内径, 其疗效优于对照组

图 5 左室收缩末期内径 Meta 分析结果

Figure 5 Meta-analysis of the left ventricular end-systolic internal diameter

**2.3.4 左室舒张末期容积和左室收缩末期容积Meta分析结果** 4篇文章报道了脐带间充质干细胞对大鼠心肌梗死后左室舒张末期容积和左室收缩末期容积的影响<sup>[24-26, 31]</sup>, 根据结局指标评价时间不同, 将纳入的4篇文章分为2个亚组, 进行了组间的差异对比。由于各研究关于左室舒张末期容积和左室收缩末期容积的异质性检验结果显示异质性

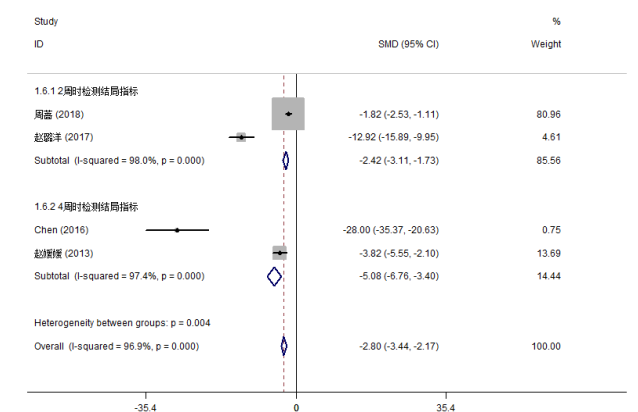
较高( $I^2 > 50\%$ ), 故使用随机效应模型进行分析。结果显示: ①2周时, 脐带间充质干细胞组的左室舒张末期容积显著优于对照组, 差异有显著性意义[SMD=-1.16, 95%CI (-1.68, -0.64),  $P < 0.001$ ],  $I^2=96.9\%$ , 但亚组内异质性高; 4周时, 脐带间充质干细胞组的左室舒张末期容积相对于对照组显著改善, 差异有显著性意义[SMD=-2.85, 95%CI (-3.78, -1.92),  $P < 0.001$ ],  $I^2=93.9\%$ , 亚组内异质性较高, 见图6; ②2周时, 脐带间充质干细胞组的左室收缩末期容积显著小于对照组, 差异有显著性意义[SMD=-2.42, 95%CI (-3.11, -1.73),  $P < 0.001$ ],  $I^2=98.0\%$ , 亚组内异质性高; 4周时, 脐带间充质干细胞组的左室收缩末期容积相对于对照组显著改善, 差异有显著性意义[SMD=-5.08, 95%CI (-6.76, -3.40),  $P < 0.001$ ],  $I^2=97.4\%$ , 亚组内异质性高, 见图7。



图注: 在2周[95%CI (-1.68, -0.64),  $P < 0.001$ ]、4周[95%CI (-3.78, -1.92),  $P < 0.001$ ]时, 脐带间充质干细胞组大鼠左室舒张末期容积显著优于对照组

图 6 左室舒张末期容积 Meta 分析结果

Figure 6 Meta-analysis of the left ventricular end-diastolic volume



图注: 在2周[95%CI (-3.11, -1.73),  $P < 0.001$ ]、4周[95%CI (-6.76, -3.40),  $P < 0.001$ ]时, 脐带间充质干细胞组大鼠左室收缩末期容积显著优于对照组

图 7 左室收缩末期容积 Meta 分析结果

Figure 7 Meta-analysis of the left ventricular end-systolic volume

### 3 讨论 Discussion

近年来干细胞的研究为治疗心肌梗死提供了新的方向<sup>[33-35]</sup>, 脐带间充质干细胞是一类具有自我复制能力的多

潜能细胞,在一定条件下它可以分化成多种功能组织细胞,同时也可以分泌一些细胞因子,如释放生长因子、抑制凋亡因子,为新生细胞的生长提供良好的微环境<sup>[36-38]</sup>,将其用于大鼠急性心肌梗死和心力衰竭的治疗,证实脐带间充质干细胞可促进心肌新生,改善血供和心功能,降低死亡率<sup>[39]</sup>。目前评价干细胞移植治疗心肌梗死的效果有很多方法,分别从细胞学、组织学、心功能等不同方面和环节对其疗效进行评估。超声心动图作为一种评价左室重构和心功能的重要手段,具有无创、安全、简便、可重复检查等优势。大量实验研究表明,脐带间充质干细胞移植治疗心肌梗死可促进新生血管的形成,并在局部微环境刺激下向心肌样细胞分化,产生耦联,参加心室重构<sup>[24-32, 40]</sup>。但是在干细胞移植治疗兴起的近些年来,利用脐带间充质干细胞治疗心脏缺血类疾病的临床研究很少,因此作者采用Meta分析的方法,以此搜集脐带间充质干细胞移植治疗大鼠心肌梗死的研究,分析动物实验的成功因素,总结其有效性及可行性,为未来临床治疗缺血性心脏病提供强有力的证据。

该研究以大鼠的心功能指标(左心室射血分数、左室短轴缩短率、左心室舒张末期内径、左心室收缩末期内径、左心室舒张末期容积、左心室收缩末期容积)作为评价标准,对纳入的216只大鼠进行系统评价和Meta分析。各指标总体异质性均较高,通过结局指标的评价时间不同和注射部位不同对所纳入文献指标进行亚组分析,结果发现亚组内异质性明显降低,具体显示为:①在左室射血分数和左室短轴缩短率指标评价方面,按照不同评价时间(2周、4周和4周以后)评价结局指标时,差异有显著性意义,但组内异质性都很高;按照注射部位不同(心室内注射、梗死区附近心肌注射)评价结局指标时,差异也有显著性意义,组内异质性明显下降。②在梗死区附近心肌注射[95%CI (-2.43, -1.10),  $P=0.032$ ]时,脐带间充质干细胞移植治疗可显著降低大鼠心肌梗死后的左室舒张末期内径,其疗效优于对照组;同样的,在梗死区附近心肌注射[95%CI (-6.98, -4.36),  $P=0.034$ ]、心室内注射[95%CI (-6.94, -4.13),  $P<0.001$ ]不同治疗手段下,脐带间充质干细胞移植治疗可显著降低大鼠心肌梗死后的左心室收缩末期内径。出现以上结果可能的原因:脐带间充质干细胞注射部位不同时,细胞在梗死周围发挥的效应不同,梗死区周围心肌注射细胞分化和旁分泌作用更为突出,而心室内注射则更依赖于归巢作用<sup>[35]</sup>,2种不同注射治疗手段在心肌梗死动物基础研究中已非常成熟,因此增加该亚组后异质性明显降低。③由于纳入研究数量所限,对左室舒张末期容积和左室收缩末期容积的亚组分析未能增加注射部位不同的亚组,因此组内异质性仍很高,但实验组和对照组具有显著性差异,今后随着基础研究的深入和补充,将对该结局指标进一步分析研究。

此次研究的不足之处:①所纳入的文献是基于动物实

验的基础研究,由于基础研究的自身特殊性,目前尚缺乏规范的动物实验Meta分析的方法学研究,建立并不断完善动物基础实验研究文献检索和质量评价体系,增强其与临床研究的可比性是当前亟待解决的问题;②纳入文献的部分结局指标存在发表偏倚,可能由于研究样本量太少所致,若想获得研究结果的可靠性,仍需大样本、高质量的文献研究纳入分析;③干细胞发挥最大效应的具体时间是影响结局评价效果的重要指标,但检索文献中发现对这一时间的研究少之又少,所以成为该类基础研究亟待解决的问题。

综上所述,脐带间充质干细胞可以有效提高心肌梗死大鼠的心功能,对进一步开展体内动物实验研究及临床研究有指导意义。脐带间充质干细胞在治疗缺血性心脏病方面发挥的有效作用是毋庸置疑的,今后的临床试验需要对其疗效进行更深入的评估。但受纳入研究质量所限,该研究结论尚需更多高质量的研究加以验证。

**致谢:** 特别感谢山西医科大学生理学系和心理学系各位老师和在读硕士的指导和帮助。

**作者贡献:** 实验设计为陈思宇,实验实施为陈思宇、蔡磊、殷文娟,实验评估为张涛、左琳,资料收集为李燕楠、顾丽英。

**经费支持:** 该文章接受了“山西省青年基金项目(201601D202106)”“山西省回国留学人员科研基金项目(2014-036)”“山西“1331工程”重点学科建设(1331KSC)(XK201708)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**机构伦理问题:** 该研究的实施符合山西医科大学相关伦理要求。

**写作指南:** 研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

**文章查重:** 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

**文章外审:** 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

**生物统计学声明:** 文章统计学方法已经通过山西医科大学生物统计学专家审核。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》(署名-非商业性使用-相同方式共享4.0)条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

## 4 参考文献 References

- [1] HUU AL, PRAKASH S, SHUM-TIM D. Cellular cardiomyoplasty: current state of the field. Regen Med. 2012;7(4):571-582.
- [2] BENJAMIN EJ, BLAHA MJ, CHIUVE SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135(10):e146-e603.
- [3] BURNS RJ, GIBBONS RJ, YI Q, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. J Am Coll Cardiol. 2002;39(1):30-36.
- [4] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [5] LIU H, PAUL C, XU M. Optimal Environmental Stiffness for Stem Cell Mediated Ischemic Myocardium Repair. Methods Mol Biol. 2017;1553:293-304.

- [6] TURKSEN K. Adult stem cells and cardiac regeneration. *Stem Cell Rev Rep*. 2013;9(5):537-540.
- [7] KOUDSTAAL S, JANSEN OF LORKEERS SJ, GAETANI R, et al. Concise review: heart regeneration and the role of cardiac stem cells. *Stem Cells Transl Med*. 2013;2(6):434-443.
- [8] MU J, LI X, YUAN S, et al. Directional differentiation of human embryonic stem cells into cardiomyocytes by direct adherent culture. *Journal of Histotechnology*. 2014;37(4):125-131.
- [9] LI J, ZHU K, WANG Y, et al. Combination of IGF-1 gene manipulation and 5-AZA treatment promotes differentiation of mesenchymal stem cells into cardiomyocyte-like cells. *Mol Med Rep*. 2015;11(2):815-820.
- [10] JUMABAY M, MATSUMOTO T, YOKOYAMA S, et al. Dedifferentiated fat cells convert to cardiomyocyte phenotype and repair infarcted cardiac tissue in rats. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;47(5):565-575.
- [11] WEGENER M, BADER A, GIRI S. How to mend a broken heart: adult and induced pluripotent stem cell therapy for heart repair and regeneration. *Drug Discov Today*. 2015;20(6):667-685.
- [12] HONG KU, BOLLI R. Cardiac stem cell therapy for cardiac repair. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014;16(7):324.
- [13] NATSUMEDA M, FLOREA V, CASTELLANOS AM, et al. The Combination of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells and Cardiac Stem Cells Produce Synergistic Effects in Cardiac Regeneration. *Circulation*. 2016;134:A19681.
- [14] KIM JT, CHUNG HJ, SEO JY, et al. A fibrin-supported myocardial organ culture for isolation of cardiac stem cells via the recapitulation of cardiac homeostasis. *Biomaterials*. 2015;48:66-83.
- [15] ZHENG SX, WENG YL, ZHOU CQ, et al. Comparison of cardiac stem cells and mesenchymal stem cells transplantation on the cardiac electrophysiology in rats with myocardial infarction. *Stem Cell Rev Rep*. 2013;9(3):339-349.
- [16] MUSIALEK P, MAZUREK A, JAROSCHA D, et al. Myocardial regeneration strategy using Wharton's jelly mesenchymal stem cells as an off-the-shelf 'unlimited' therapeutic agent: results from the Acute Myocardial Infarction First-in-Man Study. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2015;11(2):100-107.
- [17] XIONG ZH, WEI J, LU MQ, et al. Protective effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes on preserving the morphology and angiogenesis of placenta in rats with preeclampsia. *Biomed Pharmacother*. 2018;105:1240-1247.
- [18] SHELTON E, ALLEGRETTI JR, STEVENS B, et al. Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2879-2885.
- [19] WAN M, CUI S, WEI W, et al. Bi-component synergic effect in lily-like CdS/Cu<sub>7</sub>S<sub>4</sub> QDs for dye degradation. *Rsc Adv*. 2019;9(5): 2441-2450.
- [20] REYNOLDS K, GO AS, LEONG TK, et al. Trends in Incidence of Hospitalized Acute Myocardial Infarction in the Cardiovascular Research Network (CVRN). *Am J Med*. 2017;130(3):317-327.
- [21] JUN Y, CHUNJU Y, QI A, et al. The effects of compound danshen dripping pills and human umbilical cord blood mononuclear cell transplant after acute myocardial infarction. *Exp Clin Transplant*. 2014;12(2):123-128.
- [22] LI T, MA Q, NING M, et al. Cotransplantation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and umbilical cord blood-derived CD34<sup>+</sup> cells in a rabbit model of myocardial infarction. *Mol Cell Biochem*. 2014;387(1-2):91-100.
- [23] LUNDH A, GÖTZSCHE PC. Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:22.
- [24] 周蕾,邢燕. 缺血灌注液联合心室内注射人脐带间充质干细胞对急性心肌梗死大鼠心功能的影响及机制探讨[J]. 河北中医, 2018, 40(11):1709-1713.
- [25] 赵璐洋,孙璞,李连冲. 心室内注射人脐带间充质干细胞改善心肌梗死大鼠心功能及作用机制[J]. 中国组织工程研究, 2017,21(25):4026-4031.
- [26] CHEN G, YUE A, YU H, et al. Mesenchymal Stem Cells and Mononuclear Cells From Cord Blood: Cotransplantation Provides a Better Effect in Treating Myocardial Infarction. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(3):350-357.
- [27] MA J, ZHAO Y, SUN L, et al. Exosomes Derived from Akt-Modified Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Improve Cardiac Regeneration and Promote Angiogenesis via Activating Platelet-Derived Growth Factor D. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(1):51-59.
- [28] KIM SW, JIN HL, KANG SM, et al. Therapeutic effects of late outgrowth endothelial progenitor cells or mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood on infarct repair. *Int J Cardiol*. 2016;203:498-507.
- [29] KANG BJ, KIM H, LEE SK, et al. Umbilical-cord-blood-derived mesenchymal stem cells seeded onto fibronectin-immobilized polycaprolactone nanofiber improve cardiac function. *Acta Biomater*. 2014;10(7):3007-3017.
- [30] 赵媛媛,曹文明,马洁,等. 构建大鼠急性心肌梗死模型并初步探讨人脐带间充质干细胞的修复作用[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(12):919-922.
- [31] LEE EJ, CHOI EK, KANG SK, et al. N-cadherin determines individual variations in the therapeutic efficacy of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in a rat model of myocardial infarction. *Mol Ther*. 2012;20(1):155-167.
- [32] 解强,江宏伟,白雪涛,等. 人脐血干细胞移植治疗大鼠心肌梗死的实验研究[J]. 成都医学院学报, 2010,5(1):39-42.
- [33] KELLE S, ROES SD, KLEIN C, et al. Prognostic value of myocardial infarct size and contractile reserve using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1770-1777.
- [34] VELAGALETI RS, PENCINA MJ, MURABITO JM, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118(20):2057-2062.
- [35] WOLLERT KC, DREXLER H. Cell therapy for the treatment of coronary heart disease: a critical appraisal. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(4):204-215.
- [36] WANG G, ZHAO Q, CHENG Q, et al. Comparison short time discharge with long time discharge following uncomplicated percutaneous coronary intervention for Non-ST elevation myocardial infarction patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):109.
- [37] WRITING GROUP MEMBERS, LLOYD-JONES D, ADAMS RJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215.
- [38] HASIN T, GERBER Y, WESTON SA, et al. Heart Failure After Myocardial Infarction Is Associated With Increased Risk of Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(3):265-271.
- [39] 王巍,李肖甫,李中健. 不同孕周人脐带间充质干细胞移植改善心肌梗死模型心脏功能的比较[J]. 中国组织工程研究, 2016,20(6):799-806.
- [40] TAKIZAWA S, NAGATA E, NAKAYAMA T, et al. Recent Progress in Endothelial Progenitor Cell Culture Systems: Potential for Stroke Therapy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(6):302-309.