

· 临床研究 ·

自体单个核骨髓干细胞移植对急性心肌梗死后心功能的影响

陈志刚, 黄陆力, 李红军, 张永春, 张素荣, 李 强
(新乡医学院第一附属医院心内科, 河南卫辉 453100)

摘要:目的 探讨自体单个核骨髓干细胞(BMSCs)移植对前壁急性心肌梗死(AMI)后心功能的影响。方法 选择 2006 年 1 月至 2008 年 12 月本院住院的前壁 AMI 患者 32 例,按患者意愿分为移植组和对照组,各 16 例,对照组按常规行心脏介入治疗,移植组术前采集 $1 \times 10^8 \sim 3 \times 10^8$ 个自体单个核 BMSCs,介入治疗后直接经导管向冠状动脉内注入分离后的干细胞,定期观察心功能。结果 移植组左室射血分数、6 min 步行实验(6MWT)、脑钠肽等指标优于对照组。结论 自体单个核 BMSCs 移植有益于 AMI 后心功能不全的治疗。

关键词:骨髓祖代细胞;移植;心肌梗死

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.26.014

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)26-2633-02

Influence of autologous bone marrow mononuclear cells transplantation on heart function after acute myocardial infarction

Chen Zhigang, Huang Luli, Li Hongjun, Zhang Yongchun, Zhang Surong, Li Qiang

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui, Henan 453100, China)

Abstract: Objective To explore the influence of the transplantation of bone marrow stem cells on cardiac insufficiency after myocardial infarction. **Methods** 32 patients with acute myocardial infarction were divided into two groups including 16 cases in every group. Control group (C group) routinely treated by cardiac interventional therapy, and treatment group (T group) acquiring of autologous bone marrow stem cells before cardiac interventional therapy, $1 \times 10^8 \sim 3 \times 10^8$ stem cells were transplanted by catheter immediately follow the cardiac interventional therapy, the cardiac function was observed regularly. **Results** Left ventricular ejection fraction (LVEF), 6 minutes walk test (6MWT) and the brain natriuretic peptide in T group is superior to that in C group significantly. **Conclusion** Autologous bone marrow stem cell transplantation is beneficial to myocardial infarction after treatment.

Key words: myeloid progenitor cell; transplantation; myocardial infarction

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是在冠状动脉病变的基础上引起心肌细胞缺血、缺氧的一种心脏病,其中以急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)最为严重。AMI 引起大量心肌细胞坏死、凋亡,以及随后梗死区的心肌纤维化和心肌瘢痕形成,梗死区室壁延展变薄,发生心室重构是影响心脏功能的主要因素,也是导致顽固性心力衰竭乃至死亡的病理基础。现将本院前壁 AMI 患者的疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2006 年 1 月至 2008 年 12 月本院住院的前壁 AMI 患者 32 例,按患者意愿分为移植组和对照组,各 16 例。移植组单支病变 6 例,双支病变 5 例,3 支以上病变 5 例;对照组,单支病变 5 例,双支病变 6 例,3 支病变 5 例。入选标准:AMI 患者诊断符合 WHO 诊断标准,入院后未行急诊介入治疗、溶栓治疗或虽进行溶栓治疗但临床提示未通,心电图提示前壁 AMI。排除标准:有恶性肿瘤和血液系统疾病,肝、肾功能不全等。对照组经医院伦理委员会批准,入选患者签署知情同意书。两组患者性别、年龄、吸烟史、糖尿病史、高血压病史等及用药情况无统计学意义。

1.2 单个核骨髓干细胞(bone marrow stem cells, BMSCs)的制备 BMSCs 移植组行介入治疗当天,患者采用俯卧位或侧卧位,在层流手术室心电监护下,由血液科医师协助采集,利多卡因局部麻醉,多点穿刺,10 mL 注射器预抽 1 mL 肝素盐水(100 mL 生理盐水加普通肝素 3 000 U),每次抽取骨髓 9 mL,每点抽取 20~30 mL,共 150~180 mL,过滤器过滤后注入无菌容器,每隔 10 min 摇动混匀 1 次,缓慢贴壁注入 400 mL 血

袋中。单个核 BMSCs 分离制备由血液病研究室采用密度梯度离心法协助完成,计数细胞存活率及单个核细胞均在 90% 以上,干细胞总数 $1 \times 10^8 \sim 3 \times 10^8$ 个,制成 10 mL 悬液。

1.3 治疗方法 均予常规药物治疗。两组均在 AMI 后 10~12 d 进行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)。移植组介入治疗完成后经指引导管缓慢注入制备好的 10 mL 干细胞悬液。术前冠心病监护病房(coronary care unit, CCU)心电、血压监测,查心电图、超声心动图及 24 h 动态心电图,评价心功能及心律失常情况;查心肌酶谱、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、血常规、肝功能、肾功能。术后 CCU 监护 36 h,监测血压、心电图;术后定期随访。术后 1 个月复查 24 h 动态心电图、肝功能及肾功能,术前、3 个月、6 个月行 6 min 步行试验(6 minute walk test, 6MWT)、心脏超声、BNP、心电图等。

1.4 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件进行统计学数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组患者均介入治疗成功,6 个月随访期间无死亡病例。对照组 6 个月内有 3 例患者因活动后胸闷再次入院治疗。移植组患者 1 例注射干细胞后出现寒战,给与地塞米松 10 mg 后好转,无再入院患者。治疗前后左室射血分数(Left ventricular ejection fraction, LVEF)和左室舒张末期内径(diastolic diameters of the left ventricle, LVDd)及 6 分钟步行实验(6 minutes walk test, 6MWT)和 BNP 变化见表 1~2。

表 1 治疗前、后 LVEF 和 LVDd 的比较($\bar{x}\pm s, n=16$)

组别	LVEF(%)			LVDd(mm)		
	治疗前	3 个月	6 个月	治疗前	3 个月	6 个月
移植组	42.58±12.49	52.16±7.98*	53.14±6.23 [△] #	58.34±8.29	56.21±7.75	55.61±6.21*
对照组	43.07±11.43	47.07±7.18	48.03±7.34	58.25±8.31	57.26±7.46	57.60±6.30

*: $P<0.05$, Δ : $P<0.01$, 与治疗前比较; #: $P<0.05$, 与对照组比较。

表 2 治疗前、后 6MWT 和 BNP 的比较($\bar{x}\pm s, n=16$)

组别	6MWT(m)			BNP(ng/L)		
	治疗前	3 个月	6 个月	治疗前	3 个月	6 个月
移植组	290±44	345±53 [△]	387±56 [△] #	696±202	203±89 [△] #	187±76 [△] #
对照组	288±39	322±47*	335±47 [△]	680±213	396±118 [△]	360±107 [△]

*: $P<0.05$, Δ : $P<0.01$, 与治疗前比较; #: $P<0.01$, 与对照组比较。

3 讨 论

AMI 是严重危害人类健康的常见多发病之一,在规范药物治疗基础上进行 PCI 及冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft, CABG)是治疗冠心病的重要方法^[1],也有人采用经皮激光血运重建^[2]。由于成熟的心肌细胞缺乏增殖分化能力,尽管梗死相关血管再通可以挽救缺血心肌细胞,但无法促使坏死中心肌细胞的再生,坏死细胞由成纤维细胞填充,最终为瘢痕组织替代,并逐步发生心室重构,成为 AMI 后期顽固性心力衰竭和死亡的主要原因。近年来,干细胞技术的出现与成熟,给治疗此类疾病带来了突破性进展。有研究证实, BMSCs 修复心肌的治疗方法安全、可行。经冠状动脉移植的 BMSCs 可在梗死区心肌内存活并逐渐分化成心肌样细胞,促进毛细血管生成,显著改善心功能^[3],由于 BMSCs 取材相对方便,不存在伦理问题,自体移植不存在免疫排斥反应,因而成为再生心肌的首选细胞供体。

BMSCs 是具有自我更新和分化潜能的细胞群,单个核细胞是其重要成分,可通过表达生长因子和促血管生长因子提高移植细胞存活率,并诱导处于休眠状态下的心肌细胞重新发挥收缩功能^[4],可以促进心肌修复,使缺血区细胞凋亡减少,减轻心脏重塑^[5-6],分化成心肌细胞来修复损伤心肌,并给心室壁提供一个强有力的支架,限制心肌纤维化和坏死后扩张^[7-8],因此,干细胞移植可改善梗死心肌的收缩功能,使 LVEF 提高 5%~8%^[9],左室舒张末期容积、腔径是左心室重构改善较为理想的检测指标^[10],心肌梗死(MI)后 3 周内是进行 BMSCs 移植的最佳时机,其机制可能与心肌细胞诱导生成及新生血管形成有关^[11-14]。

本研究显示,移植组 LVDd 较移植前减小($P>0.05$),可能与病例数较少或观察时间有关;而 LVEF 较移植前明显增加,且随着时间的延长,射血分数增加,组间比较有明显的统计学差异($P<0.05$)。对照组 LVDd 较前变化不明显,LVEF 较治疗前增加($P>0.05$)。随访 6 个月中,移植组患者运动耐量增加,再住院次数较少,患者心功能改善明显可能与本研究选择前壁 AMI 患者及采取 BMSCs 较多有关。本研究从临床的角度,本着简便、实用的原则设计该试验,术前一次性采集较大骨髓组织进行分离,不需要体外扩增,经提取可获得足量的骨髓单个核细胞($>10^8$ 个),经指引导管直接注入梗死区相关血管,从而简化操作流程,缩短住院时间,利于临床操作,结果表明安全有效。

参考文献:

- [1] 王安伟,罗素新,向睿. 266 例冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗的临床分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(12): 1582-1583.
- [2] 何国祥,宋治远,迟路湘,等. 经皮激光心肌血运重建术治疗严重冠心病患者的疗效和随访结果[J]. 重庆医学, 2008, 37(23): 2635-2637.
- [3] 金鹏,金丽娟,朱红,等. 自体骨髓间充质干细胞移植对急性 AMI 后心功能的影响[J]. 心脏杂志, 2008, 20(1): 9-12.
- [4] Rafii R, Meeus M, Dias S, et al. Contribution of marrow-derived progenitors to vascular and cardiac regeneration [J]. *Semi Cell Dev Biol*, 2002, 13(1): 61-67.
- [5] Kocher AA, Schuster MD, Szabo MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function [J]. *Nat Med*, 2001, 7(4): 430-436.
- [6] Hiasa K, Egashira K, Kitamoto S, et al. Bone marrow mononuclear cell therapy limits myocardial infarct size through vascular endothelial growth factor [J]. *Basic Res Cardiol*, 2004, 99(3): 165-172.
- [7] Fedak PW, Altamentova SM, Weisel RD, et al. Matrix remodeling in experimental and human heart failure: a possible regulatory role for TIMP-3 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 284(2): 626-634.
- [8] Thiele J, Varus E, Wickenhauser C, et al. Regeneration of heart muscle tissue: quantification of chimeric cardiomyocytes and endothelial cells following transplantation [J]. *Histol Histopathol*, 2004, 19(1): 201-209.
- [9] Bauersachs J, Thum T, Frantz S, et al. Cardiac regeneration by progenitor cell——bedside before bench [J]. *Eur J Clin Invest*, 2005, 35(7): 417-420.
- [10] Frigerio M, Roubina E. Drugs for left ventricular remodeling heart failure [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96(12A): 10-18.
- [11] 王梦洪,付勇南,郑梦琪,等. 自体骨髓(下转第 2636 页)

肺功能评估,以便更好地处理穿刺置管。

3.3 操作者经验不足 本组有 5 例穿刺失败主要为操作者心理紧张、操作不熟练、穿刺点定位不准确、进针角度及深度等问题。本研究认为,操作者应熟悉局部解剖结构,切忌在同一部位反复多次穿刺,连续穿刺 3 次不成功,应及时更换穿刺部位^[5]。操作时越沉着、冷静,成功率越高^[6-7]。

3.4 导丝放置困难 本组 8 例穿刺时抽推血液进出较顺畅,但却不能推送导丝进入血管,原因为穿刺针头不在血管中央,而是偏向一侧,致血管壁堵住针头造成,或锁骨下静脉迂曲及静脉内膜嵴形成^[8-9],或并未真正穿刺成功,对此情况不能强行推进,可调整针尖方向,再放置导丝,重新定位、改变方向重新穿刺。本组 1 例因强行推送导丝,致导丝穿破血管,导管进入纵隔,行胸片提示导管进入纵隔而拔除。

3.5 特殊体型和解剖结构异位 本组肥胖 1 例和极度消瘦 1 例,肥胖患者体表标志不明显,皮下脂肪厚,而消瘦者皮下组织减少,锁骨及胸锁关节突出,两者进针角度、深度和方向与常规操作时有区别而不易把握。穿刺时肥胖者进针宜偏深,消瘦者进针宜浅,进针时针头应贴于锁骨下缘平行进针。胸廓畸形 1 例,由于患者正常解剖结构发生了变化,应慎重进针,必要时可在超声引导下进行^[10]。乳腺癌根治术及放疗后 1 例,对于乳腺癌一侧锁骨上区曾做过手术、放疗者应选择健侧进行穿刺^[11-12],因淋巴结清扫术后锁骨下静脉走行可能出现异位,放疗使血管失去原有的柔韧性变得僵硬,穿刺时易造成血管损伤出血及判断失误,从而影响穿刺成功率。

3.6 并发症致操作中中断 本组误入锁骨下动脉和颈内静脉各 1 例,由于锁骨下静脉和动脉距离近、伴行途径长,误穿动脉机会较大。为了避免误穿锁骨下动脉,实际操作中应正确地识别动、静脉,其中静脉血压力小,呈暗红色,退导丝时血液不会溢出管外,静脉滴注时畅通。而动脉血压力大,呈鲜红色,退导丝时血液易溢出管外,滴注时不滴或见血液回流。一旦误入动脉,应立即拔出。局部按压后予冰袋外敷。置入颈内静脉的发生率文献报道高达 13.5%^[13],为了避免误入颈内静脉,在行锁骨下静脉穿刺时,针头斜面应朝向心脏方向^[14],导入导丝过程中及输液后注意询问患者颈部、耳后部有无不适,如有疼痛或耳鸣不适,应及时处理。气胸 1 例,气胸是锁骨下静脉穿刺置管术中常见,又极有可能导致严重后果的合并症^[15]。本例患者因肺癌合并肺气肿、肺大疱,穿刺时注射器回抽有气体,随后患者出现胸闷、憋气,进而呼吸困难不能平卧,听诊同侧呼吸音减弱,诊断并发气胸,经胸腔闭式引流后逐渐好转。为了避免因并发气胸而导致穿刺置管失败,操作者应根据局部解剖特点

进行操作,穿刺时避免进针过深、角度过大及在原穿刺点反复穿刺。

总之,锁骨下静脉穿刺置管术虽然存在着一定的置管困难,但操作者如果熟悉局部解剖结构及熟练地掌握操作技术完全可以预防和避免置管失败。

参考文献:

- [1] 周际昌.实用肿瘤内科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2005:42.
- [2] 郭爱萍.锁骨下静脉置管在肿瘤患者治疗中的应用及其护理[J].中国临床研究,2011,24(1):80-81.
- [3] 吕亮,段惠玲,高超,等.1150例锁骨下静脉穿刺置管术临床分析[J].宁夏医学杂志,2009,31(2):154-155.
- [4] 徐放,胡昕,陈晓华.280例锁骨下静脉穿刺置管分析[J].医学研究与教育,2010,27(2):37-39.
- [5] 熊显良,黄咏梅,龚伟.锁骨下静脉穿刺经验及失败原因分析[J].四川医学,2010,31(7):981-982.
- [6] 杨士云.静脉穿刺失败的心理分析与对策[J].实用护理杂志,1999,15(10):49-50.
- [7] 马志敏,须玉红.三中点法锁骨下静脉穿刺置管术失败的原因及对策[J].解放军护理杂志,2010,27(6):955-956.
- [8] 李富德,王月莲.静脉角和附近腔内结构的观测及临床意义[J].长治医学院学报,1998,12(4):246-247.
- [9] 郑春华,刘启明,周胜华,等.锁骨下静脉穿刺后插管困难原因分析及处理[J].中国医师杂志,2004,6(3):135.
- [10] 赵恩锋,邵春燕,唐毅灵,等.无超声引导的锁骨下静脉穿刺置管术失败原因分析[J].中国误诊学杂志,2008,8(20):4813-4814.
- [11] 罗凤.深静脉穿刺置管在 340 例乳腺癌化疗中的应用及护理[J].重庆医学,2003,32(1):79-80.
- [12] 赵增虎,李成云,王利端.肿瘤患者锁骨下静脉穿刺置管注意事项[J].中国误诊学杂志,2008,8(5):1084-1085.
- [13] 王强,叶涛,谢玉秋,等.锁骨下静脉置管方法的改进研究[J].中国实用医药,2011,6(5):52-53.
- [14] 王绍霞.锁骨下静脉穿刺置管两种方法的探讨[J].医药论坛杂志,2010,31(18):187-188.
- [15] 刘波,李霞,史忠,等.422例锁骨下中心静脉穿刺置管术并发症临床分析[J].重庆医学,2007,36(18):1814-1815.

(收稿日期:2011-06-10 修回日期:2011-07-03)

(上接第 2634 页)

间充质干细胞移植治疗 AMI 的时机选择[J].临床心血管病杂志,2009,25(4):263-265.

- [12] Menasche P. Cell transplantation for the treatment of heart failure[J]. Semi Thorac Cardiovasc Surg,2002,14(2):157-166.
- [13] Okamoto K, Miyoshi S, Toyoda M, et al. 'Working' cardiomyocytes exhibiting plateau action potentials from hu-

man placenta-derived extraembryonic mesodermal cells [J]. Exp Cell Res,2007,313(12):2550-2562.

- [14] Baffour R, Pakala R, Hellinga D, et al. Bone marrow-derived stem cell interactions with adult cardiomyocytes and skeletal myoblasts in vitro[J]. Cardiovasc Revasc Med,2006,7(4):222-230.

(收稿日期:2011-04-26 修回日期:2011-05-25)