

# 骨髓干细胞移植对急性心肌梗死 心功能影响的 meta 分析

贾佳<sup>1</sup> 晏丽<sup>2</sup> 胡继宏<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨骨髓干细胞移植治疗急性心肌梗死心功能的效果。**方法:**系统检索数据库 MEDLINE、EMBASE、Cochrane 图书馆、中国知网以及万方数据库。时间为建库到 2014 年 1 月。纳入文献用 RevMan5.2 进行分析。**结果:**共 4 篇临床试验( $n=218$ )纳入 meta 分析。结果显示:与对照组相比,骨髓干细胞移植显著提高了急性心肌梗死患者的左室射血分数( $SMD=0.84, 95\% CI: 0.12\sim 1.55, P<0.05$ )。而移植骨髓干细胞后的心肌梗死面积与注射无干细胞溶液的对照组相比,差异无统计学意义。**结论:**骨髓干细胞可改善急性心肌梗死后的左室射血分数。

**[关键词]** 心肌梗死;细胞移植;左射血分数;梗死面积

**doi:**10.13201/j.issn.1001-1439.2015.05.015

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

## Bone marrow stem cell transplantation for acute myocardial infarction: a meta-analysis

JIA Jia<sup>1</sup> YAN Li<sup>2</sup> HU Jihong<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, 730000, China; <sup>2</sup>Lanzhou Health School)

Corresponding author: HU Jihong, E-mail: hujihonghappy@163.com

**Abstract Objective:** To review the quality of clinical trials and further to evaluate the effectiveness on acute myocardial infarction using bone marrow stem cell transplantation with meta-analysis. **Method:** We searched MEDLINE database, EMBASE database, Cochrane Library, Chinese HowNet database and Wanfang Medical Data System which deadlined to January 2014, then assessed the quality of study literatures according to the Jadad score ratings and analyzed with RevMan5.2 statistical software. **Result:** A total of 4 literatures including 218 patients met the inclusion criteria. Meta-analysis showed that the left ejection fraction in the intervention group using bone marrow stem cell transplantation treatment was significantly higher than that in the control group ( $SMD=0.84, 95\% CI: 0.12\sim 1.55, P<0.05$ ). But the size of myocardial infarction was not significantly different between two groups. **Conclusion:** Transplantation of bone marrow stem cells can improve left ejection fraction.

**Key words** myocardial infarction; cell transplantation; left ejection fraction; infarct size

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是冠状动脉(冠脉)急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死,已成为威胁人类生命的主要疾病之一。目前 AMI 后主要进行的是再灌注、药物、抗心力衰竭(心衰)以及抗心律失常等对症治疗<sup>[1]</sup>。这些治疗只能延缓心肌细胞的死亡和疾病的进程,而不能逆转。近年来,干细胞移植已成为修复心肌的一种重要手段。大量的临床以及实验研究表明,干细胞移植可改善心功能,产生新的心肌细胞,使心室重构、梗死心肌面积减小,从而降低病死率<sup>[2]</sup>。本文通过分析现有骨髓干细胞移植治疗 AMI 的随机对照临床试验,评价骨髓干细胞移植治疗 AMI 的心功能影响。

### 1 对象与方法

#### 1.1 文献检索

中文检索词为“干细胞”、“急性心肌梗死”;电子检索中国知网数据库和万方数据库。英文检索词为“Stem Cell”、“Acute myocardial infarction”;电子检索 PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆。时间均为各数据库建库起至 2014 年 1 月。检索语言限定为中文和英文。

#### 1.2 纳入及排除标准

入选标准:随机对照临床试验研究;研究对象均为明确的 AMI 患者;移植组给予注入骨髓干细胞治疗;对照组为常规治疗或注入等量无细胞溶液;对退出及失访病例有详细记录;观察指标为左室射血分数(LVEF)与梗死面积;提供移植组和对照组的人数,有完整的基线及随访后 LVEF 和梗死面积变化的资料。

<sup>1</sup>甘肃中医学院(兰州,730000)

<sup>2</sup>兰州市卫生学校

通信作者:E-mail:hujihonghappy@163.com

排除标准:非随机对照临床研究;非 AMI 患者;非骨髓来源的干细胞;综述和重复报告的文献;未提供 LVEF 和心肌梗死面积的基线值或者随访值。

### 1.3 资料筛选

2 名研究人员独立筛选符合纳入标准的文献并进行分类评价,排除明显不符合纳入标准的文献,对可能符合纳入标准的文章进行全文阅读,以确定是否符合纳入标准。提取的资料包括:①研究的基本情况,包括第一作者、发表日期、临床背景等;②观察指标为 LVEF 以及心肌梗死面积的变化。

### 1.4 文献质量评估

入选的试验用 Jadad 评分表<sup>[3]</sup>进行文献的质量评估。在 Jadad 评分表中,计算机产生的随机数字或是类似方法为 2 分,若只是描述为随机试验但未说明随机分配方法则为 1 分,采用交替分配的方法为 0 分;随机化隐藏中,采用中心或药房控制分配方案或者密封不透光的信封等使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法为 2 分,只表明使用随机数字表或其他随机分配方案为 1 分,交替分配、病例号、开放式随机号码表等任何不能防止分组的可预测性的措施为 0 分;盲法的使用,采用了完全一致的安慰剂片或类似方法为 2 分,试验陈述为盲法,但未描述方法为 1 分,未采用盲法则为 0 分;描述了退出与失访的例数和理由为 1 分,未描述退出与失访例数或理由为 0 分。

### 1.5 统计学处理

采用 RevMan5.2 软件进行 meta 分析。利用  $\chi^2$  检验分析各研究之间的异质性,当  $P>0.1$  时,或  $I^2<50\%$ ,选择固定效应模型;当  $P<0.1$ ,或  $I^2>50\%$ 时,选择随机效应模型。采用标准化均数差及其可信区间分析骨髓干细胞移植对 LVEF 和梗死面积的影响。同时分析异质性的来源,并对可能导致异质性的因素进行敏感性分析。并利用漏斗图分析发表性偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果和质量

初检得到 288 篇文献,包括中文 236 篇,英文 52 篇。阅读标题和摘要进行初次筛选,排除与本研究无关者 52 篇,综述类文献 47 篇,保留 189 篇中、英文文献进一步分析。再进一步查找全文,按照纳入标准及排除标准筛选,并用 Jadad 量表进行评分,3 分及以上的文献纳入本研究,最终有 4 篇文献共 218 例患者被纳入本分析。4 篇文献<sup>[4-7]</sup>提供 LVEF 的变化值,共有 194 例,其中移植组 112 例,对照组 82 例;对照组采用常规治疗的有 2 篇,无骨髓干细胞溶液注射 2 篇。有 3 篇文献提供 AMI 后心肌梗死面积的变化值,共有 135 例,其中移植组 77 例,对照组 58 例;对照组采用常规治疗的有 1 篇,无骨髓干细胞溶液注射 2 篇。Jadad 评分 4 分的有 3 个试验,3 分有 1 个。各研究的基本情况见表 1。

表 1 纳入文献的基本情况及其质量评价

Table 1 General data of including papers

第 1 作者	发表时间	例数	平均年龄/岁	男性/%	临床背景	细胞类型	随机方法	盲法	退出与失访	Jadad 评分
肖文涛	2013 年	38	60.4	58.8	经皮冠脉 PCI 的 AMI 患者	BMSC	随机数字表 (2 分)	单盲 (1 分)	描述 (1 分)	4
游庆军	2008 年	23	60.5	71.4	经股动脉穿刺,左、右冠脉注入的 AMI 患者	BMSC	随机数字表 (2 分)	单盲 (1 分)	描述 (1 分)	4
Traverse	2011 年	87	57.6	79	经皮冠脉 PCI 的 AMI 患者	BMSC	随机试验 (1 分)	双盲 (2 分)	描述 (1 分)	4
李占全	2006 年	70	60.0	80.0	经股动脉造影,冠脉内球囊导管中心腔注入的 AMI 患者	BMSC	随机数字表 (2 分)	未使用盲法 (0 分)	描述 (1 分)	3

### 2.2 BMSC 移植对 LVEF 变化的影响

4 项研究均提供了 BMSC 移植前后 LVEF 的变化值,根据异质性检验结果显示  $\chi^2=14.03$ ,  $P<0.1$ ,采用随机效应模型进行分析,结果显示  $SMD=0.84$ ,  $95\% CI: 0.12\sim 1.55$ ,  $Z=2.30$ ,  $P<0.05$ ,提示 BMSC 移植后 LVEF 比对照组显著提高(图

1)。

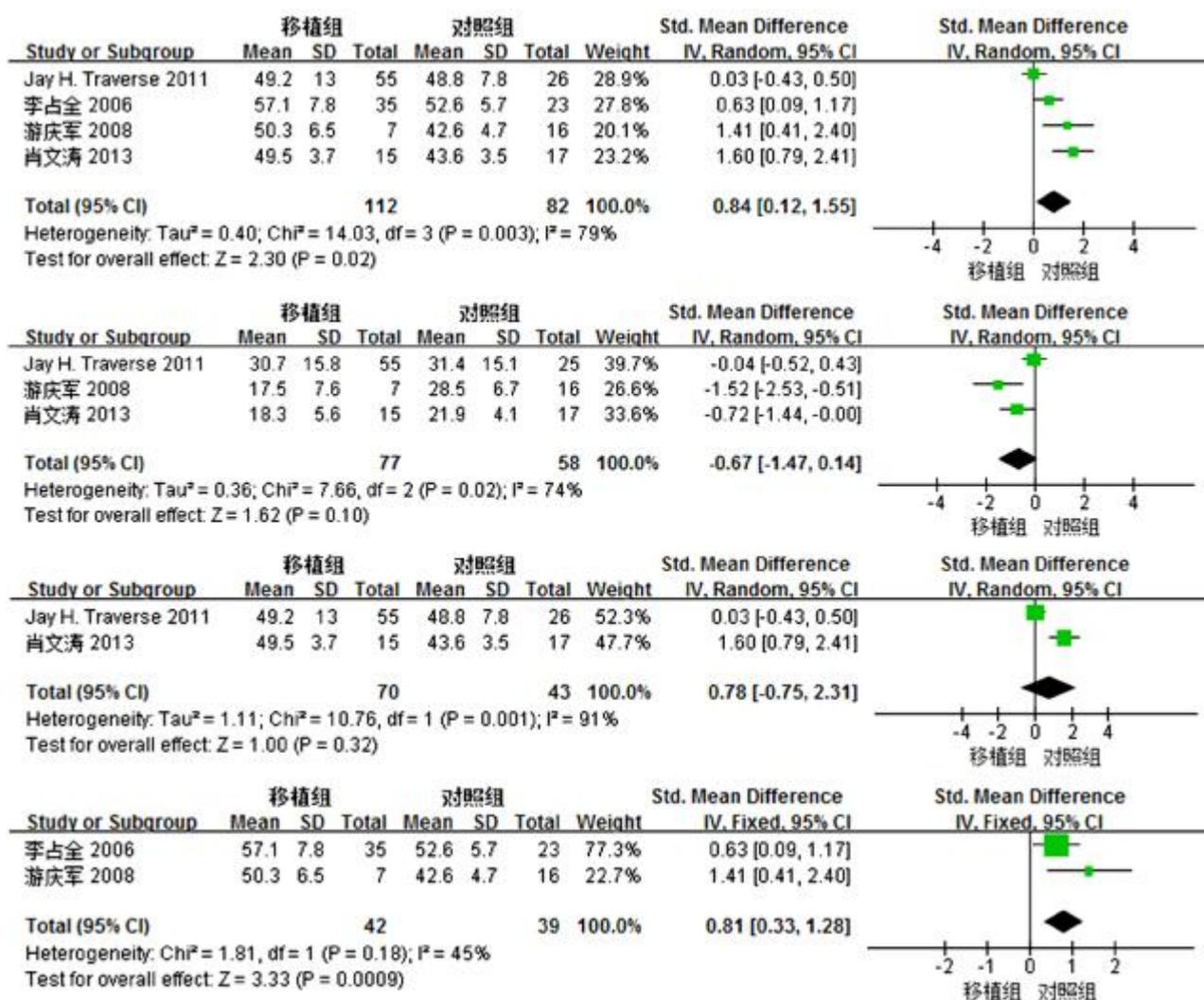
### 2.3 BMSC 移植对心肌梗死面积变化的影响

有 3 项研究提供了 BMSC 移植前后心肌梗死面积的变化值,根据异质性检验结果显示  $\chi^2=7.66$ ,  $P<0.1$ ,采用随机效应模型进行分析,结果显示  $SMD=-0.67$ ,  $95\% CI: -1.47\sim 0.14$ ,  $Z=$

1.62,  $P=0.1$ , 差异无统计学意义(图 1)。进一步根据对照措施的不同进行亚组分析, meta 分析结果:以注射无细胞溶液为对照的 2 个试验显示:  $SMD=-0.33$ ,  $95\% CI: -0.98 \sim 0.33$ ,  $Z=0.98$ ,  $P>0.05$ , 差异无统计学意义;以常规治疗为对照的 1 个试验显示移植治疗的效果为  $-1.52$  ( $-2.53$ ,  $-0.51$ )<sup>[6]</sup>。

## 2.4 敏感性分析

因考虑注射途径会对试验结果产生影响,进行了 2 种不同途径对 LVEF 影响的敏感性分析。根据注射途径不同,其中经皮冠脉两篇, meta 分析结果:  $SMD=0.78$ ,  $95\% CI: -0.75, 2.31$ ,  $Z=1.00$ ,  $P>0.05$ , 差异无统计学意义(图 1);经股动脉穿刺两篇, meta 分析结果:  $SMD=0.81$ ,  $95\% CI(0.33, 1.28)$ ,  $Z=3.33$ ,  $P<0.05$ , 差异有统计学意义(图 1)。



从上到下依次为 BMSC 移植对 LVEF 变化的影响、BMSC 移植对心肌梗死面积变化的影响、经皮冠脉注射对 LVEF 的影响及经股动脉注射对 LVEF 的影响。

图 1 Meta 分析结果

Figure 1 Results of meta

## 3 讨论

射血分数与心肌收缩力有关,是目前临床上最常用的心脏功能指标。4 项临床随机对照研究的 meta 分析的结果显示,AMI 患者经骨髓干细胞移植与常规治疗/非干细胞移植治疗相比, LVEF 显著升高 ( $SMD = 0.84$ ,  $95\% CI: 0.12 \sim 1.55$ )。LVEF 能更灵敏地反应左心功能的变化, LVEF 显

著提高说明心肌收缩力增强,每搏输出量增多,心功能得到改善<sup>[8]</sup>。

考虑不同注射途径移植骨髓干细胞可能对 LVEF 的影响不同,进一步进行亚组分析,结果显示经股动脉的结果是:  $SMD=0.81$ ,  $95\% CI: 0.33 \sim 1.28$ ,  $P<0.05$ ;经皮的结果是  $SMD=0.78$ ,  $95\% CI: -0.75 \sim 2.31$ ,  $P>0.05$ 。有研究证明,经皮冠

脉与经股动脉介入治疗心肌梗死效果相当,但由于经皮介入治疗的并发症发生低于经股介入治疗,所以目前多用经皮介入治疗<sup>[9-10]</sup>。但 meta 分析显示,经股动脉注入骨髓干细胞溶液的结果具有统计学意义,提示或许骨髓干细胞移植相比其他介入治疗手段,在治疗心肌梗死时采用经股动脉注入途径更有效。这还需要更大规模的临床随机对照研究进行验证,以便为骨髓干细胞移植治疗心肌梗死最佳注射途径的选择提供依据。

心肌梗死面积与心功能密切相关,可估计 AMI 的病情和预后,对选择治疗、评价治疗效果也具有十分重要的意义<sup>[11]</sup>。心肌梗死面积相对于 LVEF 这一功能性指标而言,其是病理的最终阶段,是组织结构的变化。目前有关骨髓干细胞移植对心肌梗死面积的影响存在争议<sup>[6]</sup>。本次 meta 分析结果显示, SMD = -0.67, 95% CI: -1.47 ~ 0.14, 提示细胞移植可能对心肌梗死面积没有影响。这可能与纳入分析的研究数量较少,且对照措施存在差异,干预时间较短等有关。从功能改变到组织结构的病理性变化需要很长时间,或许当补充更大规模、干预时间更长的原始研究会发现骨髓间充质干细胞移植对心肌梗死面积的影响。

综上所述,经冠脉移植的骨髓干细胞可显著增加 AMI 患者 LVEF,但对梗死面积的影响尚无定论。本研究因为纳入的文献较少,对 LVEF 和心肌梗死面积的文献分析均存在发表偏倚,还需要更多原始研究补充来减少发表偏倚。现有研究表明,移植的骨髓干细胞通过自分泌或是旁分泌的作用可产生多种生物活性因子,是否对移植后的骨髓干细胞具有抗凋亡作用,还有待于进一步探讨<sup>[12]</sup>。目前还有其他问题有待验证,例如骨髓干细胞移植后的生存率、移植后定向分化为心肌细胞的概率及其影响因素等。

#### 参考文献

[1] 杨汉杰. AMI 的诊断与治疗[J]. 中国现代医生杂志,

2010,48(19):8-9.

- [2] 王有,刘海明,张晋,等. 干细胞移植治疗心脏病的研究现状及进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2007,6(4):285-288.
- [3] 邱明星,熊国兵,龚百生,等. 中医药治疗前列腺炎随机对照试验的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(1):56-72.
- [4] 肖文涛,高传玉,戴国友,等. 不同类型自体骨髓干细胞序贯移植治疗 AMI 的临床观察[J]. 临床心血管病杂志,2013,29(5):370-373.
- [5] 李占全,张明,金元哲,等. 粒细胞集落刺激因子动员自体外周血干细胞移植治疗 AMI 的临床研究[J]. 中华心血管病杂志,2006,34(2):99-102.
- [6] 游庆军,沈振亚,肖明第,等. 自体骨髓干细胞移植对心力衰竭患者近期心功能的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复杂志,2008,12(8):1467-1471.
- [7] TRAVERSE J H, HENRY T D, ELLIS S G, et. al. Effect of intracoronary delivery of autologous bone marrow mononuclear cells two to three weeks following acute myocardial infarction on left-ventricular function; the Late TIME Randomized Trial [J]. J Am Med Associat,2011,306:2110-2119.
- [8] 周军波,周建庆,廉姜芳,等. 左室射血分数降低的冠心病患者的冠脉造影分析[J]. 现代实用医学,2009,21(12):1312-1313.
- [9] 姚红军. 经桡动脉与经股动脉入径行急诊经皮冠状动脉介入治疗 ST 段抬高型 AMI 临床对比研究[J]. 中国医学创新,2013,10(26):36-38.
- [10] 左晶,马春野,王勇,等. 经股动脉与桡动脉冠脉介入治疗急性心梗的疗效观察[J]. 现代预防医学,2011,38(4):790-791.
- [11] 王燕慧,张灏. 测量心肌梗死面积的方法学进展[J]. 国际内科学杂志,2009,36(9):516-519.
- [12] ANGOULVANT D. Neovascularization derived from cell transplantation in ischemic myocardium[J]. Mol Cell Biochem,2004,264:133-142.

(收稿日期:2014-09-11)