

骨髓干细胞移植对急性心肌梗死远期左室收缩功能影响的 Meta 分析

陈 龙¹,童嘉毅¹,金 辉²,金 虹¹,魏 芹¹,李拥军¹,马根山^{1*}

(¹东南大学附属中大医院心血管内科,江苏 南京 210009;²东南大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系,江苏 南京 210009)

[摘 要] 目的:对随访期 2 年或以上的随机对照试验进行 Meta 分析,探讨骨髓干细胞(BMC)移植对急性心肌梗死后患者远期左室收缩功能的影响。方法:系统检索数据库 Medline、Embase、Cochrane 图书馆和 Cochrane 对照试验注册中心、中国生物医学磁盘数据库;时间为从建库到 2012 年 7 月。用统一表格提取资料,应用 RevMan 5.0 软件进行定量分析。结果:6 篇临床试验合计 551 名患者纳入本 Meta 分析。与对照组相比,BMC 移植使左室射血分数(LVEF)显著增加(5.09%,95%CI:2.67%~7.52%, $P < 0.001$)。亚组分析显示,基线 LVEF 低于 42%的患者从 BMC 治疗中获益明显,LVEF 显著改善,而基线 LVEF 高于 42%的患者未能从中获益。结论:BMC 移植能够在标准治疗的基础上进一步增加急性心肌梗死后的 LVEF,改善左室收缩功能,该效应至少能保持 2 年以上。该效应还需要未来大规模随机对照试验来证实。

[关键词] 心肌梗死;射血分数;骨髓干细胞;Meta 分析

[中图分类号] R541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)02-260-05

doi:10.7655/NYDXBNS20140231

Long-term effect of bone marrow-derived cells transplantation on left ventricular systolic function in patients with acute myocardial infarction:a meta-analysis

Chen Long¹,Tong Jiayi¹,Jin Hui²,Jin Hong¹,Wei Qin¹,Li Yongjun¹,MA Genshan^{1*}

(¹Department of Cardiology,Zhongda Hospital,Southeast University,Nanjing 210009;²Department of Epidemiology and Health Statistics,School of Public Health,Southeast University,Nanjing 210009,China)

[Abstract] Objective:To investigate the long-term effect of bone marrow-derived cells (BMC) therapy on left ventricular systolic function in patients after acute myocardial infarction (AMI) by performing meta-analysis of randomized controlled trials with follow-up ≥ 2 years. Methods:Specific terms were used to conduct a systematic literature search of MEDLINE,EMBASE,the Cochrane Library and the Cochrane Central Register of Controlled Trials,and the China Biological Medicine Disk database from their inception to July 2012. A standardized form was used to extract information,and RevMan version 5.0 was used to analyze outcome data quantitatively. Results:Six trials comprising 551 patients were included. Compared with controls,BMC therapy significantly improved left ventricular ejection fraction (LVEF) (5.09%,95% CI:2.67% to 7.52%, $P < 0.000 1$). Subgroup analysis revealed that significant improvement of LVEF induced by BMC therapy could be observed in patients with baseline LVEF $\leq 42\%$,but disappeared in those with baseline LVEF $> 42\%$. Conclusion:Intracoronary BMC infusion in patients with AMI may further increase LVEF and improve left ventricular systolic function on top of standard therapy,and beneficial effects could last for more than 2 years. The findings need to be validated in the future.

[Key words] myocardial infarction;ejection fration;bone marrow-derived cells;meta-analysis

[Acta Univ Med Nanjing,2014,34(02):260-264]

[基金项目] 国家自然科学基金(81070083,81070265);教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20090092120059)

*通信作者 (Corresponding author),E-mail:magenshan@hotmail.com

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction,AMI)是人类主要的死亡原因之一^[1]。随着药物治疗、经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention,PCI)治疗和冠状动脉搭桥术的进步和应用,AMI 患者的存活率在过去的数十年得到大大改善。然

而,由于 AMI 造成的心肌细胞大量丧失、心肌内源性再生能力有限,以及传统治疗不能修复受损的心肌组织,AMI 后的心力衰竭显著增加,严重影响患者的生活质量和预期寿命^[1-2]。

近年来干细胞治疗已成为心肌修复最有潜力的治疗策略之一^[2-3]。大量的动物实验表明骨髓源性干细胞(bone marrow-derived cells,BMC)移植可以显著改善 AMI 后的左室收缩功能^[3],然而随后进行的大量临床试验得到的结果并不一致^[4-9]。已有的 Meta 分析提示,BMC 治疗可改善 AMI 后左室收缩功能,但这些 Meta 分析所纳入的临床试验随访期多较短^[10-12],目前 BMC 移植对 AMI 后左室收缩功能的远期影响尚不清楚。本文拟通过对随访期达 2 年或以上的随机对照研究进行 Meta 分析,来评估 BMC 移植对 AMI 患者远期左室收缩功能的影响。

1 资料和方法

1.1 资料

对 BMC 移植治疗 AMI 的文献进行系统检索。检索数据库包括:Medline、Embase、Cochrane 图书馆和 Cochrane 对照试验注册中心中国生物医学磁盘数据库。检索时间跨度为从各数据库建立到 2012 年 7 月。英文检索词为:(stem cell OR bone marrow cell) AND (heart infarction OR myocardial ischemia) AND (clinical study OR epidemiologic study characteristics as topic)。中文检索词为:(干细胞或骨髓细胞或祖细胞)与(心肌梗塞或心肌梗死)。同时手工检索相关综述和论文的参考文献。没有语言、出版类型和状态的限制。

1.2 方法

文献纳入标准包括:试验为随机对照研究;研究对象为 AMI 患者并成功接受急诊 PCI 治疗;试验组给予任一途径的 BMC 治疗;对照组未接受干细胞的治疗;随访期达 2 年或以上;试验结果中有左室射血分数。不符合上述全部标准的试验予以排除。由 2 名研究者分别独立地进行文献检索。

入选的试验用统一表格提取资料,包括试验来源、出版年份、患者人口学资料、临床资料、移植细胞的种类和剂量、移植途径、移植时机、随访时间以及左室射血分数等。用 Jadad 量表评分来评价纳入研究质量。由 2 名研究者独立进行资料提取和质量评估,意见有分歧且经协商不能解决的,由通讯作者来决定。

1.3 统计学方法

左室收缩功能的改变用患者随访末和基础左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)变化的平均值和标准差来评价。对于没有直接提供这些参数的试验,LVEF 变化的平均值由随访末平均 LVEF 减去基础平均 LVEF 获得。SD 参照 Hristov 的公式计算获得^[12],其中参数 R 用 BOOST 试验的数据计算获得^[8,12]。

采用 RevMan5.0 对结果进行定量分析。异质性用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 时应用随机效应模型,否则用固定效应模型。DerSimonian and Laird 方法用于随机效应模型,Mantel-Haenszel 方法用于固定效应模型。 $P \leq 0.05$ 时差异有统计学意义。用漏斗图评估可能存在的发表偏倚。此外,考虑不同基础 LVEF、移植细胞数量和随访时间等因素进行亚组分析。

2 结果

2.1 入选研究的特征和质量

初次检索共获得 2 288 篇文献,最终有 6 篇^[4-9]文献共 551 例患者被纳入本 Meta 分析(图 1)。各个试验的一般资料总结在表 1。每个试验的样本量相对较小,从 41~204 例患者不等。6 个试验均有相似的临床背景(AMI 后成功地行急诊 PCI 治疗)、相似的移植细胞种类(BMC)、相同的移植途径(经冠状动脉内注射)、相似的干细胞移植时间(PCI 术后第 4~7 天)。但移植细胞数量 $[6.80 \times 10^7 \sim 2.46 \times 10^9$ (中位 2.00×10^8),其中 1 个试验移植细胞数量未能获得]、随访时间 $[24 \sim 61$ 个月(中位 37 个月)]、基础 LVEF $[34.0\% \sim 50.7\%$ (中位 42.0%)]有较大的异质性。

此 6 个研究均未能保持双盲到随访期结束。5 个试验 Jadad 评分为 3 分,1 个为 2 分(表 2)。发表偏倚的统计学检验结果:LVEF 增加值的 Begg's 检

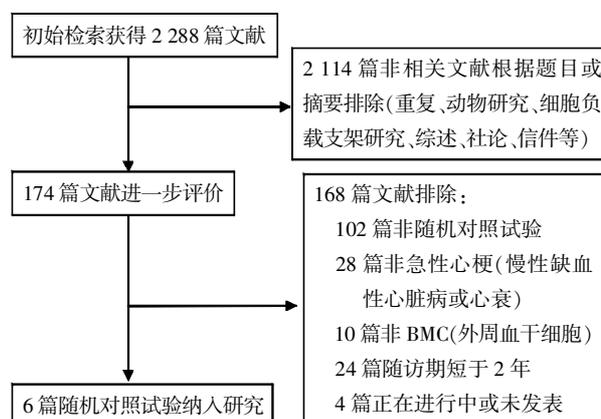


图 1 入选研究的筛选过程

Figure 1 Identification process for eligible studies

表 1 Meta 分析所纳入研究的一般特征

Table 1 Characteristics of studies included in the meta-analysis

作者	出版时间	样本量	男性 (%)	年龄 (岁)	临床背景	细胞类型	移植细胞数量	途径	细胞治疗的时机	随访时间 (月)
Assmus et al ^[4]	2010 年	204	82.0	56.0	急性 STEMI 后成功地行急诊 PCI	BMC	(2.36±1.74)×10 ⁸	经冠状动脉内注射	PCI 术后 4 d	24
Beitnes et al ^[5]	2011 年	100	84.0	57.4	急性 STEMI 后成功地行急诊 PCI	BMC	6.80×10 ⁷	经冠状动脉内注射	PCI 术后 6 d	37
Cao et al ^[6]	2009 年	86	94.2	51.0	急性 STEMI 后成功地行急诊 PCI	BMC	1.25×10 ⁸	经冠状动脉内注射	PCI 术后 7 d	48
Malagoli et al ^[7]	2010 年	41	-	-	急性 STEMI 后成功地行急诊 PCI	BMC	-	经冠状动脉内注射	PCI 术后 5 d	37
Meyer et al ^[8]	2009 年	60	70.0	56.0	急性 STEMI 后成功地行急诊 PCI	BMC	(2.46±0.94)×10 ⁹	经冠状动脉内注射	PCI 术后 4.8 d	61
Plewka et al ^[9]	2011 年	60	70.0	56.0	急性 STEMI 后成功地行急诊 PCI	BMC	(1.44±0.49)×10 ⁸	经冠状动脉内注射	PCI 术后 7 d	24

验 = 0.56, P = 0.573; Egger's 检验 = 0.71, P = 0.516。这意味着不存在发表偏性。

表 2 Meta 分析所纳入研究的 Jadad 评分

Table 2 Jadad score of each study included in the meta-analysis

纳入试验	随机化方法	盲法	失访与退出	Jadad 评分
Assmus et al ^[4]	2	0	1	3
Beitnes et al ^[5]	2	0	1	3
Cao et al ^[6]	2	0	1	3
Malagoli et al ^[7]	1	0	1	2
Meyer et al ^[8]	2	0	1	3
Plewka et al ^[9]	2	0	1	3

2.2 左心室收缩功能的变化

6 个试验的左室射血分数的变化总结在表 3。因异质性显著(χ² 检验: P < 0.05, I² > 50%, 图 2), 故选用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 与对照组相比, BMC 移植组的 LVEF 显著增加 5.09% (95% CI: 2.67%~7.52%, P < 0.001, 图 2)。

2.3 亚组分析

由于纳入试验的异质性较大, 分别对不同基础 LVEF、移植细胞数量和随访时间的试验分组进行了亚组分析(表 4)。结果显示: 基础 LVEF ≤ 42% 的患者能从 BMC 治疗中显著获益, 当基础 LVEF > 42% 时

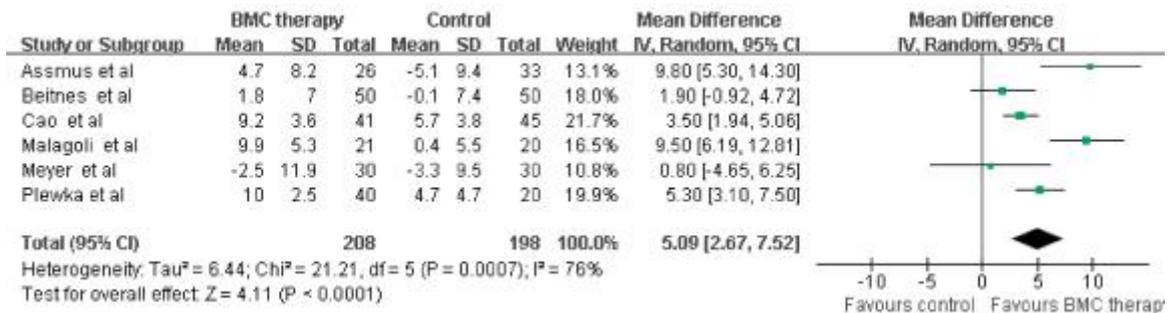


图 2 左室射血分数加权平均后的森林图

Figure 2 Forest plot of weighted mean difference in left ventricular ejection fraction

表 3 Meta 分析所纳入研究的左室射血分数

Table 3 Left ventricular ejection fraction at baseline and follow-up of studies included in the meta-analysis

纳入试验	入选受试者数		基础 LVEF (%), mean(SD)		随访末 LVEF (%), mean(SD)		LVEF 的增加值 (%), mean(SD)	
	移植组	对照组	移植组	对照组	移植组	对照组	移植组	对照组
Assmus et al ^[4]	26	33	45.4(9.4)	48.7(10.4)	50.1(1.8)	43.6(1.6)	4.7(8.2)	-5.1(9.4)
Beitnes et al ^[5]	50	50	45.7(9.4)	46.9(9.6)	47.5(9.0)	46.8(8.6)	1.8(7.0)	-0.1(7.4)
Cao et al ^[6]	41	45	41.3(2.8)	40.7(3.1)	50.5(5.0)	46.4(5.2)	9.2(3.6)	5.7(3.8)
Malagoli et al ^[7]	21	20	38.4(1.5)	38.9(1.4)	-	-	9.9(5.3)	0.4(5.5)
Meyer et al ^[8]	30	30	50.0(10.0)	51.3(9.3)	47.5(16.7)	48.1(12.9)	-2.5(11.9)	-3.3(9.5)
Plewka et al ^[9]	40	20	35(6)	33(7)	-	-	10(2.5)	4.7(4.7)

表 4 亚组分析

Table 4 Subgroup analysis determining the significance of LVEF of baseline, number of cells Injected, and follow-up duration on LVEF

亚组分析	纳入试验*	Mean difference, % (95%CI)	P 值
基础 LVEF			
LVEF ≤ 42%	3, 4, 6	5.79 (2.78, 8.81)	<0.001
LVEF > 42%	1, 2, 5	4.15 (-1.16, 9.47)	0.130
移植细胞数量			
≤ 2.0 × 10 ⁸	2, 3, 6	3.70 (2.04, 5.36)	<0.001
> 2.0 × 10 ⁸	1, 5	5.44 (-3.38, 14.25)	0.230
随访时间(月)			
≤ 37	1, 2, 4, 6	6.38 (2.91, 9.85)	<0.001
> 37	3, 5	3.29 (1.79, 4.80)	<0.001

纳入试验: 1=Assmus et al, 2=Beitnes et al, 3=Cao et al, 4=Malagoli et al, 5=Meyer et al, 6=Plewka et al.

该获益消失。同时, 仅移植细胞数量少于 2.0×10^8 时, BMC 治疗使患者获益明显。此外, 随访期的长短对 LVEF 的变化没有影响。

3 讨 论

通过 BMC 移植来改善心梗后的左室收缩功能是近年来心血管和干细胞领域研究的热点之一, 但目前由临床试验所得的结果并不一致^[4-9], 特别是远期效果尚不明确。本研究首次对随访期 2 年或以上的随机对照临床研究进行了 Meta 分析, 结果表明: BMC 治疗可显著改善 AMI 后患者远期左室收缩功能。该结果与随访期较短的临床试验 Meta 结果基本一致^[10-12]。

如图 2 所示, 与对照组相比, BMC 治疗使得 AMI 患者的 LVEF 在 2 年后增加了 5.09% ($P < 0.001$)。这意味着 BMC 移植可作为潜在的补充治疗, 在 AMI 患者获得标准治疗的基础上进一步改善患者的远期左室功能, 因此具有重要的临床意义。BMC 移植改善心梗后心功能的确切机制尚不清楚, 既往认为干细胞直接转分化为心肌细胞为其主要机制^[13], 晚近倾向于多因素机制, 其中旁分泌机制可能起主导作用^[14]。本课题组既往的研究发现^[15], 用 BMC 移植猪心梗模型 3 个月后, 局部心肌移植的 BMC 消失; 免疫组化显示移植的 BMC 被心脏局部的巨噬细胞所吞噬; 但 3 个月后移植组的 LVEF 仍显著高于对照组, 间接提示 BMC 移植带来的心功能改善是由旁分泌作用而非转分化机制所介导。

由于纳入试验有较大的异质性, 对可能的影响因素进行了亚组分析。心梗后基础 LVEF 低于 42%

的患者在 BMC 移植后左室收缩功能明显改善 (5.09%), 而基础 LVEF 高于 42% 的患者心功能改善并不明显。将基础心功能最高的试验 BOOST 排除后, Meta 分析的结果显示 LVEF 进一步改善 (从 5.09% 增加到 5.62%)。提示基础心功能较低的心梗患者从 BMC 移植中的获益可能更大。有报道称 BMC 的移植数量与 LVEF 的改善程度呈正相关^[11, 14]。但这一现象在本 Meta 分析中并未见到。这与 BOOST 试验移植的细胞数量最多, 但可能由于入选患者的基础 LVEF 较高, 使得 LVEF 的改善程度最低 (0.8%) 有关^[8]。此外, 亚组分析提示, 随访时间长于 37 个月和短于 37 个月的临床试验中, BMC 移植组的 LVEF 均较对照组明显改善, 提示 BMC 治疗可使 AMI 患者长期获益。

因本 Meta 分析中设定了严格的入选标准, 故纳入的试验较少, 样本量较小。此外, 由于纳入的 6 个试验均未能自始至终保持双盲状态, 因此 Jadad 质量评分不太令人满意。其主要原因是: 其中 3 个临床试验最初设计时随访期没有足够长^[4-5, 8], 2 个试验的对照组未接受骨髓穿刺检查^[6, 9]; 1 个试验仅对研究者采取盲法^[7]。因此, 分析本文结果时应考虑以上提到的限制因素。

总之, 本 Meta 分析提示 BMC 移植能够在标准治疗的基础上进一步增加急性心肌梗死后的 LVEF, 改善其左室收缩功能, 并且该效应至少能保持 2 年以上。该效应还需要未来大规模随机对照试验来证实。

[参考文献]

- [1] Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, et al. Heart failure after myocardial infarction: clinical implications and treatment [J]. Clin Cardiol, 2011, 34(7): 410-414
- [2] Laflamme MA, Murry CE. Heart regeneration [J]. Nature, 2011, 473(7374): 326-335
- [3] Templin C, Lüscher TF, Landmesser U. Cell-based cardiovascular repair and regeneration in acute myocardial infarction and chronic ischemic cardiomyopathy - current status and future developments [J]. Int J Dev Biol, 2011, 55(4-5): 407-417
- [4] Assmus B, Rolf A, Erbs S, et al. REPAIR-AMI Investigators. Clinical outcome 2 years after intracoronary administration of bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction [J]. Circ Heart Fail, 2010, 3(1): 89-96
- [5] Beitnes JO, Hopp E, Lunde K, et al. Long-term results after intracoronary injection of autologous mononuclear

bone marrow cells in acute myocardial infarction; the AS-TAMI randomised, controlled study [J]. Heart, 2009, 95(24):1983-1989

[6] Cao F, Sun D, Li C, et al. Long-term myocardial functional improvement after autologous bone marrow mononuclear cells transplantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction; 4 years follow-up [J]. Eur Heart J, 2009, 30(16):1986-1994

[7] Malagoli A, Piepoli MF, Armentano C, et al. Bone marrow cell transplantation in patients after acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction; long term effects on heart function and remodeling [J]. Eur J Heart Fail Suppl, 2010, 9(增刊):S97-98

[8] Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, et al. Intracoronary bone marrow cell transfer after myocardial infarction; 5-year follow-up from the randomized-controlled BOOST trial[J]. Eur Heart J, 2009, 30(24):2978-2984

[9] Plewka M, Krzemińska-Pakuła M, Peruga JZ, et al. The effects of intracoronary delivery of mononuclear bone marrow cells in patients with myocardial infarction; a two year follow-up results[J]. Kardiol Pol, 2011, 69(12):1234-1240

[10] Martin-Rendon E, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction; a systematic review [J]. Eur Heart J, 2008, 29(15):1807-1818

[11] Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair; a systematic review and meta-analysis [J]. Arch Intern Med, 2007, 167(10):989-997

[12] Hristov M, Heussen N, Schober A, et al. Intracoronary infusion of autologous bone marrow cells and left ventricular function after acute myocardial infarction; a meta-analysis[J]. J Cell Mol Med, 2006, 10(3):727-733

[13] 王俊, 陈斌, 刘翔, 等. 5-氮胞苷诱导大鼠骨髓间充质干细胞向心肌样细胞分化的实验研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版, 2012, 32(5):631-635

[14] Malliaras K, Marbón E. Cardiac cell therapy: where we've been, where we are, and where we should be headed[J]. Br Med Bull, 2011, 98(1):161-185

[15] Jiang Y, Chen L, Tang Y, et al. HO-1 gene overexpression enhances the beneficial effects of superparamagnetic iron oxide labeled bone marrow stromal cells transplantation in swine hearts underwent ischemia/reperfusion; an MRI study[J]. Basic Res Cardiol, 2010, 105(3):431-442

[收稿日期] 2013-06-26

科技出版物中阿拉伯数字的书写规则

1. 为使多位数字便于阅读, 可将数字分成组, 从小数点起, 向左或向右每 3 位分成 1 组, 组间留空隙(约为一个汉字的 1/4), 不得用逗号、圆点或其他方式。
2. 纯小数必须写出小数点前用以定位的“0”。
3. 阿拉伯数字不得与除万、亿及法定计量单位词头外的汉字数字连用。如 453 000 000 可写成 45 300 万或 4.53 亿或 4 亿 5 300 万, 但不能写成 4 亿 5 千 3 百万; 三千元写成 3 000 元或 0.3 万元, 但不能写成 3 千元。
4. 一个用阿拉伯数字书写的数值, 包括小数与百分数, 不能拆开转行。
5. 表示用阿拉伯数字书写的数值范围, 使用波浪号“~”。如 10%~20%, (2~6)×10³ 或 2×10³~6×10³, 30~40 km。

(本刊编辑: 接雅俐)