

手术途径。随着对方法学的不断研究、对闭合装置的进一步改进和临床技术的不断提高这种治疗方法的适应证范围也逐渐拓展到治疗房间隔缺损(ASD)、心室间隔缺损(VSD)和静脉畸形引流等。通过更多病例数的积累和更长时间的随访观察,先天性心脏病介入治疗将不断完善,并成为介入心脏病学的一个新热点。该项技术正在国内迅速推广,已成为许多医院新的工作重点。对于老年先天性心脏病患者,介入治疗已不是主要手段,原因之

一是许多未经外科手术的幸存者,可能有严重的肺动脉高压等并发症,失去了介入治疗的机会,但也有少数患者接受了介入治疗。

近年来国内开展心脏介入治疗的单位和从事这一专业的医生成倍增加。不仅在多数大城市心血管中心,在许多地市级医院甚至条件较好的县级医院也在开展这一技术。值得注意的是,心脏介入治疗措施是一门特殊的技术,其专业性强,技术含量高,且有一定的风险和并发

症,因此不仅要求开展心脏介入治疗的单位具有较好的硬件设备,更为重要的是从事这一专业的医生要经过严格的介入技术培训。目前卫生主管部门还在制定一系列介入准入制度和规范措施,我们一定要严格遵守。

新的世纪,在介入心脏病学领域将会有更大的发展,我国心脏介入治疗水平也将会与世界各国同步,一定会取得更好的成绩。

(收稿日期:2005-05-20)

骨髓干细胞的心脏移植

葛均波 黄榕翀

[中图分类号] R 54 R 457.7 [文献标识码] A [文章编号] 1003-9198(2005)03-0116-03



葛均波教授

调查显示目前美国大约有 480 万充血性心力衰竭患者,每年新增病例 40 多万,原发病主要是心肌梗死。心血管系统疾病已经成为人群中尤其是老年人致死致残的主要原因之一。

在急性心肌梗死治疗方面尽管进展很多,但是继发于心肌梗死后心室重构导致的充血性心力衰竭的治疗,仍然是当今医疗界的主要难题之一。对终末期心力衰竭患者来说,药物疗效欠佳,心脏移植可能是唯一可供选择的治疗手段。然而,心脏移植花费巨大,而且由于供体的缺乏使其不可能广泛应用于临床。此外,使用大量的免疫抑制剂引起的并发症可能降低患者的生活质量。近来,心脏细胞治疗(cardiac cell therapy, CCT)技术迅速发展起来,这一方法包括将细胞移植至梗死区心肌,增加或保持心肌数量、改善血管供血以及提高缺血心肌的收缩功能。CCT有望成为治疗终末期心衰的新方法,其中骨髓干细胞移植治疗心肌梗死及心梗后心衰成为研究的热点之一。

1 移植细胞类型的选择研究

骨髓中含有多种干细胞,包括造血干细胞(HSCs)、内皮祖细胞(EPCs)、间充质干细胞(MSCs)以及多能成熟祖细胞(MAPSCs)。在损伤的心脏中,不同的骨髓干细胞可能形成心肌和或血管以改善心功能,骨髓干细胞很容易从成人获得,如果需要可以在体外扩增,然后回输给患者。然而,目前还不知道骨髓干细胞的哪些组分或者组分混合物最适于移植。

我们的实验发现通过极限稀释贴壁培养法结合磁珠分选技术可以从骨髓细胞中分离得到一群形状均一、分化效率高的 MSCs,与未分化的 MSCs 骨髓单个核细胞(BM-MNC)和外周单个核细胞相比,移植这种细胞并不发生心肌化,为临床干细胞治疗提供了有益的参考。

2 骨髓干细胞移植的存活率研究

目前在骨髓干细胞移植治疗心肌梗的研究中, 5-aza仍是一种提高骨髓干细胞分化效率的重要手段之一。细胞移植后如何提高细胞的存活率也是影响细胞移植治疗心梗效果的一个重要因素。众所周知, 心梗瘢痕区血供情况的好坏将直接影响到细胞移植后的存活率。故目前有学者对如何促进瘢痕区的血管增生进行了深入的研究。Yutaka认为细胞生长因子, 如成纤维细胞生长因子(bFGF)及血管内皮生长因子(VEGF), 对缺血组织的血管再生具有重要的作用。他认为理想的细胞生长因子应可以在其作用部位有足够长的时间缓慢的释放, 以利于瘢痕区获得充分的血管再生。但大部分的生长因子在体内的半衰期都很短, 因而达不到以上的要求。

干细胞如何修复心脏呢? 在实验室里的培养皿中的高度特定的生长条件下, 干细胞可以诱导分化成为新的心肌细胞和血管内皮细胞。Orlic等人报道用造血干细胞再生心脏组织的实验。他们通过阻断小鼠左主干造成心肌梗死, 通过识别细胞表面特殊标记, 研究人员筛选出一批骨髓干细胞, 该细胞具有分化为多种细胞的能力。注入病损心室壁后, 该细胞定向分化为新的心肌细胞、血管内皮细胞以及平滑肌细胞。在移植骨髓干细胞 9 d后, 这些新生心肌组织占据了 68%的病损心肌区, 达到了有活性有功能的心肌代替坏死心肌的效果。实验者发现接受干细胞移植的心梗小鼠其存活率高于未接受移植的心梗小鼠。Chiu和其他一些学者研究发现, 在损伤或梗死的心肌注入骨髓干细胞, 基质细胞能够改善瘢痕的

过瘢痕组织和邻近的正常组织注射, 某些基质细胞能够分化为横纹肌——尽管不是心肌, 可以明显影响心脏功能。最近几年有研究显示一定数量的骨髓干细胞 Lin⁻ c kit^{10S} 亚组能够使梗死区域的心肌和血管组织再生。尽管这是令人兴奋的进展, 但是这些数据只是在小鼠实验中证实。事实上, 原先的研究人员没能在非人类的灵长类动物中重复这一实验。而另外 2组研究人员的最新数据对他们的研究结果提出质疑。而且, 该研究中也并没有提到对心功能的影响。

基于以上的基础研究, 不少研究人员进行了小规模非随机 I 期临床研究, 检测自体细胞移植治疗慢性缺血性心力衰竭或急性心肌梗死的可行性和安全性。继 2001 年 9 月德国杜塞尔多夫的医学家在世界上进行了首例自体骨髓干细胞移植治疗急性心肌梗死的临床实验后, 2003 年以后国内外关于自体骨髓干细胞或骨髓单个核细胞或基因修饰的骨髓间充质干细胞治疗急性心肌梗死、心肌病合并心衰的报道越来越多。

一项临床研究中使用 AC133⁺ 骨髓细胞植入 6 例陈旧性心肌梗死患者并施行了 CABG 手术, 骨髓干细胞包括造血干细胞和多能干细胞, $1 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 细胞植入到梗死边缘区。术后 9~16 月测定心功能, 没有患者出现室性心律失常, 4 例患者心功能改善, 5 例患者梗死区组织灌注增加。此研究提示这一数量的骨髓干细胞在不影响安全性的情况下可以增加心肌新生血管。

在一项类似的研究——TOPCARE-AM I 中, 对照研究了 EPCs 和骨髓单个核细胞植入后的益处。实验中, 直接将 EPCs 或者 BM-MNC 经

肌梗死的患者体内, 11 例患者接受了 EPCs, 9 例接受了单个核细胞。4 月后 2 组患者心肌灌注、射血分数及室壁运动情况均明显改善, 2 组间比较没有明显差异。总体说来, 这些数据表明骨髓干细胞可能改善继发于心脏灌注增加后的心肌工作能力, 它也为利用多能干细胞治疗心脏损伤带来了希望。

3 骨髓干细胞移植安全性研究

众多临床实验表明, 骨髓干细胞移植安全性良好。我们进行的临床随机对照实验和澳大利亚 Vienna 医院、美国 Washington 大学医学院的 Guven 以及阿根廷的 Vina 等的临床病例研究结果均显示 BM-MNC 移植是安全的, 没有发现相关的微栓塞、感染、心律失常、支架内再狭窄和肿瘤等副作用。在干细胞动员修复损伤心脏方面, Cleveland 医学中心 Ellis 等的 9 例 I 期临床试验发现, 应用低剂量粒细胞集落刺激因子(G-CSF) [$5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 5 \text{d}$] 动员后的急性心肌梗死的 30 d 病死率明显低于安慰剂组, 也明显减少室壁变薄的趋势, 并未发生支架内再狭窄。而 2004 年韩国汉城国际大学医学院的 Kang 等应用高剂量 [$10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 4 \text{d}$] 动员后却引起支架内再狭窄率明显增加。因此, 适当的治疗剂量是避免此类副作用发生的关键, 至于合适的剂量仍有待进一步探讨。

4 骨髓干细胞移植途径研究

如何将移植细胞输送到心梗区也是一个比较重要的问题。目前使用的方法主要包括经心梗相关区冠脉注射、心梗区局部注射和经静脉注射。Bodo 认为经静脉途径注入移植细胞只能在少部分能够到达

径注射移植细胞,可以使足量的细胞进入梗死区,故效果优于经静脉注射途径。Bodo在利用骨髓干细胞移植治疗心梗患者的研究中,经冠状动脉插入球囊导管,然后用高压将骨髓干细胞注入梗死区域,并且保持球囊扩张 2~3 min。在 Bodo治疗的 1组心梗患者中($n=10$),采用这种移植方法治疗使患者的心功能有了明显的改善。这种经冠状动脉注射移植细胞的方法,有可能成为细胞移植治疗心梗的一种有前途的手段。

5 骨髓干细胞移植最佳时机研究

如何选择合适的时机进行骨髓干细胞移植同样是需要解决的一个问题。Soeki发现在心梗后第 7天,促使血管再生的 VEGF的分泌达到高峰,这将有利于提高移植细胞的存活率。在心梗发生后 2周,由于瘢痕的形成似乎也不利于细胞移植。基于上述原因,Bodo推测骨髓干细胞移植的最佳时机是 7~14 d。但 Silesian 医学院的 Wojakowski等分析了 56例 ST段抬高型急性心肌梗死患者发病后 24 h、4 d和 7 d时干细胞动员情况,他们发现在心肌梗死早期,能明显动员循环血中组织干细胞,包括 $CD34^{+}$ 细胞、 $CXCR4^{+}$ 细胞和 $CD117^{+}$ 细胞,以梗死后 24 h最显著,提示此时进行干细

胞移植,自身动员的干细胞将协同外来的干细胞一起参与梗死心肌的修复。我们的临床实验证实,在 20例经冠脉内移植自体 BM-MNC 治疗 24 h 以内的急性心肌梗死患者的随机化临床研究,随访 6月发现心肌梗死超急性期(24 h内)进行骨髓干细胞移植能明显改善缺血心脏功能和左室灌注。澳大利亚 Vienna医院的 Beran等对 10例 ST段抬高型急性心肌梗死 8周患者,进行冠脉内移植联合心内膜下注射 BM-MNC,随访 3月、6月,发现左室射血分数提高并不显著。这些结果表明在急性心肌梗死急性期进行的干细胞移植可能较梗死后期更有利于心脏恢复。

6 骨髓干细胞“可塑性”研究

关于骨髓干细胞“可塑性”研究目前仍有争议。有证据表明骨髓干细胞具有潜在的“可塑性”,但有学者对其可塑性提出了质疑。2002年,Ying及 Tzerada几乎同时发现 ESCs在体外与神经或造血干细胞之间的融合,诱导神经干细胞或造血干细胞“横向分化”为胚胎样细胞,然后表现出 ESCs的表型特征与相应功能。2004年 Nature发表了美国 Balsam 和 Mary 的研究结果,他们发现造血干细胞移植到心肌梗死后心肌并不转化为心肌细

胞,仍然表达造血干细胞的表型特征。

病损心脏的细胞治疗确实为心血管疾病治疗提供了一种新方法,开创了崭新的生物学治疗时代。利用基因组学、蛋白质组学、组织工程以及先进的影像医学技术我们能够找到更适于临床应用的骨髓干细胞类型,能够更好地理解细胞移植后改善心功能的机制及提高长期移植效果。在今后的临床研究中我们有必要在不施行介入治疗或手术治疗干预的情况下,观察细胞移植的安全性和有效性。总之,尽管目前基于多种动物基础研究的临床研究表明骨髓干细胞治疗有效而且安全,但是我们仍然对干细胞移植的机制、移植后微环境对干细胞的影响、移植干细胞的数量与功能的关系以及移植细胞在受体组织中长期命运的转归、移植细胞示踪剂选择等问题缺乏深入的了解,我们应该审慎地进行多中心随机对照临床实验,为心脏损伤患者选择最合适的细胞类型,而不能盲目地在临床推广这一技术。一方面我们高兴地看到有机会和世界同行一起站在医疗前沿,同时也要清醒地认识到可能出现的失败,让细胞移植技术真正成为心脏损伤患者带来光明。

(收稿日期:2005-05-20)

冠心病介入治疗的现状与进展

霍勇 王日胜

[中图分类号] R 541.4 R 459.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1003-9198(2005)03-0118-03

1 冠心病介入治疗的发展过程

作者单位:100034 北京市,北京大学第一医院

1977年 9月,Guarentiz进行了

形术(PTCA),开创了介入心脏病学的新纪元。在此后的 20年中,以 PTCA 为基础的冠心病介入治疗技