

SPECT 对自体外周血干细胞移植治疗心肌梗死疗效的评价

李 强 刘艳超 刘 超 孟自力 刘永辉 贺延法

摘 要 **目的** 通过单光子发射型电子计算机断层显像术(SPECT)评价自体外周血干细胞移植(APBSCT)治疗心肌梗死的临床疗效。**方法** 自2012年1月~2015年2月就诊于河北省胸科医院心肌梗死患者76例,根据是否行APBSCT分为移植组46例、对照组30例。入选患者常规药物治疗,移植组冠状动脉旁路移植术(CABG)前5天,进行自体外周血干细胞(APBSC)的动员及扩增,CABG前1天进行APBSC采集。入选患者采取非体外循环下CABG,移植组经心外膜下及冠状动脉桥血管注入采集的APBSC。两组均在术前及术后6个月运用SPECT评价心肌灌注情况;运用超声心动图评价左心室形态、室壁节段运动指数(WMSI)及心功能指标。**结果** 术后6个月时两组与术前相比心肌灌注缺损面积减小,左心室舒张末期内径(LVDd)较术前明显减小,左心室射血分数(LVEF)较术前明显增高,WMSI较术前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。移植组术后指标更优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** CABG同期APBSCT治疗心肌梗死能改善心肌血流灌注,SPECT对APBSCT治疗心肌梗死有较高的临床价值。

关键词 心肌梗死 干细胞 外周血 细胞移植 SPECT

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.009

Clinical Effect of SPECT Imaging in Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Myocardial Infarction. Li Qiang, Liu Yanchao, Liu Chao, et al. Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Chest Hospital of Hebei Province, Hebei 050041, China

Abstract Objective To assess the clinical effect of single-photon emission computed tomography (SPECT) imaging in autologous peripheral blood stem cell transplantation (APBSCT) for myocardial infarction. **Methods** Totally 76 patients with myocardial infarction treated in Chest Hospital of Hebei Province from January 2012 to February 2015 were divided into the transplantation group ($n = 46$) and control group ($n = 30$) on the basis of whether being treated with APBSCT. In addition to the therapy of conventional drug, the patients in the transplantation group were given the mobilization and expansion of autologous peripheral blood stem cell (APBSC) 5 days before the coronary artery bypass graft (CABG) and then APBSC was collected 1 day before CABG. The selected patients were given the off-pump CABG, while patients in the transplantation group were injected with the collected APBSC via the subepicardium and coronary arterial bridge vessel. The blood perfusion of myocardial ischemia was evaluated using SPECT on patients in both groups before the operation and 6 months after the operation. Besides, the echocardiography was employed to evaluate the left ventricular morphology, wall motion score index (WMSI) and index of cardiac function before and after the operation. **Results** Six months after CABG, the defect area of myocardial perfusion was decreased, the left ventricular end-diastolic diameter (LVDd) decreased, the left ventricular ejection fraction (LVEF) increased and WMSI decreased compared with the ones before the operation, with the statistical difference ($P < 0.05$). The indices for patients in the transplantation group after the operation were significantly better than that in the control group, with the statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined treatment of CABG and APBSCT myocardial infarction can improve the blood perfusion. SPECT has the high clinical value in APBSCT treatment for myocardial infarction.

Key words Myocardial infarction; Stem cell; Peripheral blood; Cellular transplantation; SPECT

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30860279);河北省医学科学研究重点课题计划(20120237)

作者单位:050041 石家庄,河北省胸科医院心脏外科(李强、刘艳超、孟自力、刘永辉、贺延法);050041 石家庄,河北省胸科医院心内科(刘超)

通讯作者:孟自力,主任医师,电子信箱:mengzili@163.com

心肌梗死患者经内科介入或外科搭桥可以改善临床症状,但由于凋亡的心肌细胞不能再生,原有的梗死区域心室发生重构,最终导致心功能下降或心力衰竭。最近研究表明,干细胞移植后梗死区域心肌样细胞增加,新生血管形成,心室重构得到改善,为心肌梗死的治疗开辟了一条崭新的道路^[1~7]。本研究在

冠状动脉旁路移植术 (CABG) 同期,经心外膜下及冠状动脉桥血管注入自体外周血干细胞 (APBSC),通过单光子发射型电子计算机断层显像术 (SPECT) 评价自体外周血干细胞移植 (APBSCT) 治疗心肌梗死的临床疗效。

材料与方法

1. 病例选择:自 2012 年 1 月 ~ 2015 年 2 月就诊于河北省胸科医院的心肌梗死患者,共 76 例,其中,男性 46 例,女性 30 例,患者年龄为 59.46 ± 5.33 岁,体重为 69.53 ± 8.58 kg,所有患者均经冠状动脉造影证实为 2 ~ 3 支病变,根据是否行 APBSCT 分为移植组 46 例、对照组 30 例。入选标准: LVEF < 45%;经药物治疗心力衰竭缓解较差或反复发作;知情同意。

2. APBSC 的动员与采集:移植组 CABG 前 5 天,根据患者体重,皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF) $450 \mu\text{g/d}$ (≤ 65 kg) 或 $600 \mu\text{g/d}$ (> 65 kg),共 5 天,第 5 剂在 APBSC 采集前 90 min 使用。于 CABG 前 1 天采用大容量白细胞单采术 (LVL) 进行 APBSC 采集,采集的指标是 $\text{CD}34^+$ 细胞 $> 2.0 \times 10^6/\text{kg}$,单个核细胞 (MNC) $> 2.0 \times 10^8/\text{kg}$ 。

3. 非体外循环下 CABG:入选心肌梗死患者均采用平卧位,胸骨正中切口,以左乳内动脉 (LIMA)、桡动脉或大隐静脉为移植血管,选择 Medtronic 公司的 Starfish 心尖固定器及 Octopus 心脏稳定系统,采用 7-0 或 8-0 滑线连续缝合移植血管远端和冠状动脉,观察血流阻力及通畅性没有问题后,夹主动脉侧壁钳,采用 6-0 滑线连续缝合移植血管近端和升主动脉,移植血管排气。

4. APBSC 移植:移植组在完成冠状动脉端血管桥吻合后,将采集的干细胞注射至桥血管;在完成主动脉端血管桥吻合后,将采集的干细胞注射至梗死区域心外膜下的心肌组织,共分 3 或 4 次,干细胞移植时间为 3 min,间隔 3 min 后进行第 2 次移植。

5. 心肌灌注显像:由 1 名指定核医学医师在术前 1 周及术后 6 个月运用 SPECT 评价 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -甲氧基异丁基异腈 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI) 心肌灌注显像,静脉注射 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 740 MBq ,30 min 后给予脂肪餐,1 h 后采集图像,旋转探头围绕心脏采集断层影像,ECG 作为门控信号,每个心动周期采集 8 ~ 12 帧,放大倍数 1.2,窗宽 20%,矩阵 64×64 ,图像经断层重建,得到水平长轴、垂直长轴和短轴的心肌灌注图像及靶心图^[8]。在靶心图的基础上勾画出心肌灌注缺损区,并计算出靶心图心肌灌注缺损区面积及放射性计数百分比。

计算公式:心肌灌注缺损区面积 = 缺损区像素值/左心室总像素值 $\times 100\%$;心肌灌注缺损区放射性计数 = 缺损区放射性计数/左心室总放射性计数 $\times 100\%$ 。放射性计数低于正常心肌放射性计数 40% 的区域定义为灌注缺损区,根据色阶分级法定量计算出心肌灌注缺损区面积^[9]。

6. 心功能评价:由 1 名指定超声科医师应用彩色多普勒超声心动图仪,探头频率为 (2 ~ 4) MHz,于 CABG 术前 1 周及术后 6 个月检查左心室形态、室壁节段运动指数及心功能指标的改变。所有测量指标均取得 3 个连续心动周期的平均值,左心室射血分数测量采用双平面 Simpson 法。

7. 统计学方法:采用 SPSS 11.5 统计软件分析资料,数据均经正态性检验符合正态分布,采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计量指标采用配对 t 检验和方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组心肌灌注缺损区面积明显减小,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),移植组术后指标更优于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 1。术后 6 个月时两组与术前相比放射性分布降低区核素摄取逐渐增高,原有的缺损区部分放射性填充,提示缺损面积逐渐缩小,心肌灌注有明显改善,详见图 1、图 2。

表 1 术前、术后两组心肌灌注缺损区面积的变化 ($\bar{x} \pm s$)

分组	移植组	对照组	P
术前	29.5 ± 6.2	28.9 ± 7.1	> 0.05
术后	15.3 ± 5.1	19.2 ± 6.1	< 0.05
P	< 0.05	< 0.05	

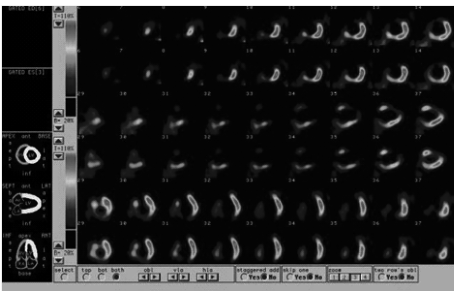


图 1 术前心肌灌注断层扫描

术后 6 个月时对照组、移植组与术前相比,左心室舒张末期内径 (LVDd) 较术前明显减小,左心室射血分数 (LVEF) 较术前明显增高,室壁节段运动指数

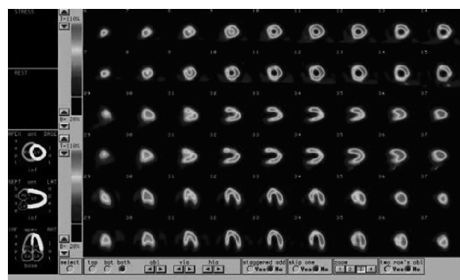


图2 术后6个月心肌灌注断层扫描

(WMSI) 较术前明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。移植组术后指标更优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表2。

表2 移植组及对照组术后6个月超声心动图比较 ($\bar{x} \pm s$)

参数	对照组 ($n = 30$)	移植组 ($n = 46$)
LVDd	57.19 ± 4.62	53.75 ± 3.37
LVEF (%)	53.27 ± 3.24	58.50 ± 4.03
WMSI	1.24 ± 0.18	1.02 ± 0.13

P 均 < 0.05

讨 论

CABG 是治疗心肌梗死最为有效的方法之一, 但对于梗死区域面积较大或室壁瘤形成的患者, CABG 的疗效不能得到很好的体现。各种干细胞移植治疗心肌梗死以实现心肌细胞的再生已成为心血管领域研究的热点。判断移植后心肌的存活与否, 对评估干细胞移植的治疗效果非常重要。目前有很多种检测存活心肌的方法, 主要依据局部收缩功能储备、局部血流灌注、细胞膜的完整性及心肌代谢的存在。心肌灌注显像是应用一种能被存活心肌细胞摄取的示踪剂注入机体使心肌显像, 其被心肌摄取的数量与心肌局部血供以及心肌细胞的完整性和功能状态呈正相关, 能直接反映缺血部位、程度和范围, 以及心肌细胞的存活与活性。本研究在 CABG 同期, 经心外膜下及冠状动脉桥血管注入 APBSC, 通过 SPECT 心肌灌注显像评价 APBSCT 治疗心肌梗死的临床疗效。

SPECT 心肌灌注显像在心肌存活评估中得到广泛应用, 血流灌注缺损范围、程度和可逆性可以通过门控技术定量分析, 同时可以定量计算局部功能参数。靖文斌等^[10]对猪急性心梗模型行人脐带间充质干细胞移植, 术后6周发现干细胞在促进血管新生的同时减轻心肌纤维化, 改善梗死区域的心肌存活和收缩功能, 抑制心室重构的发生。刘房春等^[11]亦对猪

心肌梗死模型行人脐带间充质干细胞移植, 术后6周发现心功能改善, 新生毛细血管密度增高。陈治国等^[12]联合应用 CABG 和髓干细胞移植治疗心肌梗死, 术后1年随访发现心肌灌注缺损面积下降。张清队等^[13]对心肌梗死患者行骨髓干细胞移植, 术后6个月发现缺血及梗死心肌节段数明显减少, 原缺损区部分放射性填充, 心肌梗死边缘带放射性摄取明显改善。本研究移植组和对照组患者术后6个月 SPECT 显示, 心肌灌注缺损面积分别由 $29.5\% \pm 6.2\%$ 和 $28.9\% \pm 7.1\%$ 降低至 $15.3\% \pm 5.1\%$ 和 $19.2\% \pm 6.1\%$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。组间比较移植组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后6个月时两组与术前相比放射性分布降低区核素摄取逐渐增高, 原有的缺损区部分放射性填充, 提示存活心肌细胞数目增多, 缺损面积逐渐缩小, 心肌灌注有明显改善, 间接证实干细胞移植分化为心肌细胞而改善心功能^[14]。术后6个月超声心动图显示, LVEF 较术前均明显改善, LVDd 明显减小, WMSI 明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。组间比较移植组优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这表明缺血心肌得到重新灌注后, 心肌功能得到恢复, 心肌收缩力较前提高。

综上所述, 本研究结果表明, CABG 同期 APBSCT 治疗心肌梗死可以更有效地改善患者心肌血流灌注和心功能。SPECT 心肌灌注显像是评价缺血心肌细胞活性及血运改善较为有效的方法, 对 APBSCT 治疗心肌梗死有较高的临床价值。

参考文献

- 1 Chen XM, Yang ZY, Cui DY, et al. Clinical observation of cardiac function in patients with acute myocardial infarction complicated with heart failure undergoing stem cell transplantation: a 2-year follow-up visit[J]. Chinese J Tissue Eng Res, 2014, 18(19): 3048-3053
- 2 韩珂, 于海初, 桂桂霞. 自体外周血干细胞移植联合 EPO 对猪急性心肌梗死心肌细胞凋亡的影响[J]. 黑龙江医药, 2012, 25(6): 831-834
- 3 崔丽杰, 李占全, 朱芳, 等. 自体外周血干细胞移植治疗急性心肌梗死的随访观察[J]. 疑难病杂志, 2014, 13(9): 891-893
- 4 于乐, 张明. 自体外周血单个核细胞移植老年急性心肌梗死: 5年心功能评价[J]. 中国组织工程, 2014, 18(1): 125-130
- 5 孙丽, 熊飞, 高毅. 自体外周血干细胞经冠状动脉移植治疗心肌梗死的 Meta 分析[J]. 临床荟萃, 2014, 29(11): 1207-1212
- 6 刘泽梅. 干细胞移植治疗心肌梗死的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(20): 3120-3121
- 7 虞桂平, 沈振亚, 余云. 骨髓间充质干细胞在急性心肌梗死后心室重构中的应用[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(10): 1748-1751

(下转第35页)

讨 论

氧化应激学说最早来源于自由基衰老学说,认为机体在遭受各种不良刺激时,体内活性氧和活性氮等高活性分子的自由基产生过多,导致机体被氧化的程度超出了其清除氧化物的能力,从而引发机体氧化系统和抗氧化系统失衡,造成细胞组织损伤。Basha 等^[8]研究了氟对 3 代大鼠的影响,发现高氟能使 3 代大鼠均发生氧化应激反应,导致脑组织 MDA 升高,过氧化氢酶(catalase, CAT)、GSH - Px、GST、GSH 等活性下降,并且与第 1 代鼠相比,第 2 代和第 3 代鼠对氟的损伤表现更为敏感。国内研究者通过测定亚慢性染铝的大鼠的神经行为学改变以及脑组织的脂质过氧化反应,认为铝的神经毒性机制可能与铝引起脑组织脂质过氧化损伤密切相关^[9]。

本实验通过检测大鼠脑组织氧化应激水平发现氟组、铝组和氟铝组均可致 GSH - Px、GST、T - SOD 活性降低,且以铝组最严重,说明氟和铝联合作用时,氟铝之间可能存在拮抗作用,宋沈超等^[10]认为氟与铝剂量比值 < 2 时,表现为氟铝的互相拮抗作用,比值 > 2 时拮抗作用不明显。戴国友等^[11]在铝高出氟剂量一倍的条件下,认为铝拮抗小剂量氟的效果较好,而高剂量氟则可增加铝的吸收。本实验氟铝组 MDA 含量未见明显变化可能也是氟铝拮抗作用所致。高剂量高氟砖茶组 GSH - Px、GST 活性显著降低,而 T - SOD 活性和 MDA 含量未见显著变化,可能是砖茶中的茶多酚、儿茶素、硒等微量元素的抗氧化作用的结果,而低氟低铝砖茶则具有很好的抗氧化效果^[12,13]。然而由于砖茶中混杂

的元素众多,要得到更加准确可靠的结论需要开展深入的研究。

参考文献

- 1 刘庆斌,刘晓波,王在君. 内蒙古农村牧区饮茶型氟中毒调查[J]. 中国地方病防治杂志, 2011, 26(2): 152 - 153
- 2 曹进,陈罕,赵燕. 砖茶型氟中毒大鼠的氟斑牙[J]. 湖南医科大学学报, 1998, 23(3): 257 - 260
- 3 王金明,马艳琴,郝婧. 氟骨症不同动物模型的建立与评价[J]. 中国实验动物学报, 2011, 19(3): 207 - 210
- 4 王丽华,孙殿军,石玉霞. 饮茶型氟中毒动物模型建立及组织病理学观察[J]. 中国地方病学杂志, 2003, 22(1): 22 - 24
- 5 刘庆斌,王五一,刘学慧. 内蒙古鄂温克族牧民砖茶型氟铝联合中毒调查[J]. 中国地方病防治杂志, 2006, 21(5): 283 - 285
- 6 白静. 慢性饮茶型氟铝联合中毒动物模型建立及其对机体的相关影响[D]. 呼和浩特:内蒙古医学院, 2009
- 7 贾德永. C - Abl 在高糖诱导胚胎神经前体细胞凋亡中的作用及作用机制的研究[D]. 济南:山东大学, 2009
- 8 Basha PM, Rai P, Begum S. Evaluation of fluoride - induce oxidative stress in rat brain: A Multigeneration Study[J]. Biol Trace Elem Res, 2011, 142(3): 623 - 637
- 9 靳翠红,刘秋芳,王军明,等. 亚慢性铝暴露对大鼠神经行为学指标和脑组织脂质过氧化的影响[J]. 环境与健康杂志, 2009, 25(9): 767 - 769
- 10 宋沈超,魏赞道,周琳业,等. 铝在氟中毒病因中的地位实验研究[J]. 贵阳医学院学报, 1991, 16(3): 217 - 225
- 11 戴国友,魏赞道,周琳业,等. 氟铝联合作用实验研究[J]. 贵阳医学院学报, 1990, 15(2): 81 - 88
- 12 张兵,张爱君. 硒与氟中毒[J]. 中国地方病防治杂志, 2008, 23(4): 262 - 267
- 13 袁华兵. 氟和铝在茶型氟中毒大鼠海马神经细胞凋亡中的联合作用及机制研究[D]. 长沙:中南大学硕士学位论文, 2009

(收稿日期:2015 - 09 - 29)

(修回日期:2015 - 10 - 10)

(上接第 32 页)

- 8 李婷,李剑明,史蓉芳. SPECT 心肌灌注显像评价介入栓塞法猪急性心肌梗死模型[J]. 中华临床医学杂志, 2013, 7(5): 2038 - 2041
- 9 徐岩,徐予,高传玉,等. 单光子放射计算机断层显像术对自体骨髓单个核细胞移植治疗缺血性心脏病的评价[J]. 中华心血管病研究, 2008, 6(11): 831 - 833
- 10 靖文斌,张崑,杨力,等. hHGF 基因修饰的 hUC - MSCs 移植在急性心肌梗死模型心肌损伤修复中的作用[J]. 山东医药, 2014, 54(3): 23 - 26
- 11 刘房春,张健,陈卫强,等. 经冠状动脉移植同种异体脐带间充质干细胞治疗猪心肌梗死的实验研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(7):

891 - 895

- 12 陈治国,陈宝钧,赵轲. 自体骨髓细胞心肌内注射治疗缺血性心脏病[J]. 武汉大学学报:医学版, 2011, 32(6): 783 - 785
- 13 张清队,祁春梅,武维恒,等. 经静脉和冠状动脉自体骨髓干细胞移植治疗急性心肌梗死的临床研究[J]. 实用医学临床杂志, 2012, 9(3): 61 - 64
- 14 赵燕敏,孙爱军. 急诊经冠状动脉自体骨髓单个核细胞移植对急性心肌梗死患者远期心功能的影响[J]. 上海医学, 2011, 34(8): 620 - 623

(收稿日期:2015 - 11 - 18)

(修回日期:2015 - 12 - 07)