

全国心脑血管病防治研讨会 论文汇编



中国老年学学会老年医学委员会

二〇〇五年六月

中国老年学学会老年医学委员会 简 介

中国老年学学会老年医学委员会,是经中华人民共和国民政部注册核准的全国性的社会学术团体。业务主管部门是中国老年学学会。学会于1994年12月成立,主任委员由国家卫生部医政司司长于宗河同志担任。2000年因于宗河同志工作变动,经中国老年学学会常务理事会议定,由中国老年学学会副会长、总后卫生部原部长张立平同志接任主任委员。总后卫生部全军保健办公室原主任杜玉奎同志担任老年医学委员会副主任委员兼秘书长。2000年10月召开第二届常委会,健全组织,修改章程,明确未来学会发展与工作任务。

学会是由我国著名老年医学专家担任学会名誉主任,中央保健委员会副主任、国家卫生部保健局原局长兼北京医院院长耿德章同志,中国老年学学会名誉会长、原会长、中国科学院院士、北京西苑医院教授陈可冀同志,解放军总医院原副院长、老年医学教授牟善初同志,北京医院名誉院长、心血管病教授钱貽简同志等担任学会的名誉主任。学会委员是由一批从事老年医学、老年医疗保健工作的医学专家、学者以及热心老年医疗保健事业的社会科学家、医药产业学者组成。学会下设办公室、专家委员会、专业分委会、咨询服务中心等。学会协助各省市老年学学会成立省市老年医学委员会。

学会的宗旨是:组织与团结我国老年医学专家、学者和医药卫生人员,认真贯彻党的科技和卫生政策、法规,以现代医学、中国传统医学的理论和高新技术为指导,从实际出发,研究、探索老年医学的规律和延缓衰老的对策;围绕有益于中老年健康,探索防治老年病的理论与实践,为发展老年医疗保健事业、提高老年人生命质量做好服务;开展学术交流,培训老年医学人才;进行健康与医疗保健科普教育、咨询服务;发挥中介、桥梁、纽带作用,为发展有中国特色的老年医学事业,实现健康老龄化作贡献。

学会追求以人为本,面向群体与基层,诚信、服务至上,以健康保护、健康促进为中心,立足新世纪科学技术的前沿,树立团结协作,求真务实、开拓创新、与时俱进的新理念,竭力发挥医学与相关科技领域专家的积极性和创造性,研究解决老年人群疾病防治、促进健康、提高生活质量的新技术、新方法,为促进我国老年医学的进步与发展,为提高老年人健康水平 and 生活质量,做出不懈努力。

学会的主要任务是:根据社会需求、科技发展和学会自身力量开展以下工作。接受委托,组织医学专家和学术团体对老年医学领域的课题进行协作研究,推存、奖励老年医学成果;协同科研、企业联合研究开发老年医疗保健科技产品;组织开展国内外老年医学学术研讨活动,发展与国际老年医学界的联系与合作,举办不同层次老年医学人才的培训班和研讨班,推进老年医学的发展;开展老年健康和疾病防治的科普教育,宣传、传播老年医疗保健知

识,为社区、干休所提供医疗保健服务,促进老年人健康长寿;依法创办科技和经济实体,编辑出版专业书籍、刊物和有关资料;创造条件为企业健康与老年医疗保健领域的技术咨询与服务、技术中介与评估;学会可随时发展会员组织,并及时为会员组织提供信息。

学会的经济来源:按照国家统一规定,由学会自筹经费,严格按照有关财务制度管理。对学会工作人员和对学会发展有功人员,按贡献大小予以奖励。

学会地址:北京市 39 支局丰台路 5 号解放军医学图书馆

中国老年医学会

邮 编:100039

电 话:军 线:0201-932435 传 真:010-88219382

地方线:010-66932435 010-88219382

目 录

中国老年学学会老年医学委员会简介	(1)
------------------------	-------

专 题 讲 座

干细胞移植治疗心肌梗死	黎 健(3)
老年人外科手术的心脏问题	孙 明(8)
急性缺血性脑血管病的诊治进展	王伯余(15)
药物流行病学与药品不良反应监测	陶国枢(21)
医药卫生科学数据共享	尹 岭(24)

学 术 交 流

同型半胱氨酸代谢相关酶基因多态性与高血压伴周围动脉闭塞性疾病关系的病例对照研究	刘建伟 叶 玲 刘 静 李小鹰(27)
上海市农村社区脑卒中队列人群基线调查报告	王桂清 黄久仪 郭吉平 曹奕丰 杨永举 俞学海(32)
急性冠脉综合征患者血清晚期氧化蛋白产物水平的测定意义	张汉平 谭家余 贺 桦 黄 湘(36)
苯磺酸左旋氨氯地平的抗高血压及左室肥厚的逆转作用	方志高 冯湘君(39)
糖尿病伴冠心病患者的血小板功能研究	谢平金 谢 杨 赵元攸(41)
老年不同疾病血浆内皮素浓度变化的临床观察	汪海静 孙晓春 邵拥军(44)
80 岁以上老年人围手术期心血管并发症临床分析	何 瑞 杜利平 施凤英(47)
老年难治性心力衰竭合并代谢综合征 64 例临床分析	笪星星 吴贵霞(49)
应用“血液流变学检测技术”以“血液辐射、充氧、稀释综合疗法”预防、治疗缺血性心脑血管病的体会	王 欣 温海玲 孟维明 笪海龙 王毓香 赵志伟(51)
甲状腺功能减退症伴心脏损害的超声与临床分析	许 宁 车桂华(53)
脑卒中的预警因素研究进展	万东君 罗晓红 张新宇(56)
108 例老年人充血性心力衰竭的循证治疗	刘定彬 张红亮 张渊泓 石亚光(59)
卒中高危人群筛选与干预策略——上海市南汇区 70 万人群卒中预防试点讨论分析	黄久仪 王桂清 曹奕丰 郭吉平(61)
缺血性脑卒中的预警研究进展	郭吉平 黄久仪(65)
影响高血压药物治疗效果的原因分析	何子祥(68)
中风致残患者应注重家庭康复	文 维 汪金生(70)
低分子肝素钙与降纤酶治疗糖尿病脑梗塞 40 例疗效研究	彭武治 彭 科 唐跃明 张金花(72)

96 例脑梗死胰岛素抵抗与血脂代谢临床分析	姚国荣(75)
后期康复对脑损伤患者废用及误用综合症的影响	李 丹 许志强(79)
436 例老年脑血管病患者的康复治疗	刘 璞 吴桂凤(83)
高血压与老年性瓣膜病的超声观察	冯金辉 林 娜 王进华(85)
浅谈高龄老人心律失常的治疗方法	王海燕(86)
中医治疗中风病用药经验	李心甫(89)
糖脉康对糖耐量减退者胰岛素敏感性研究	左文标 张春香 张庆涛(92)
老年脑血管病致脑心综合征 226 例临床分析报告	李贤卓(94)

学 术 论 文

苯磺酸左旋氨地平和依拉普利治疗老年Ⅱ型糖尿病肾病高血压和蛋白尿的临床观察	刘丽华 李 兢 刘 勤(99)
波依定对老年高血压患者脉压的研究	张文礼 汪 宗(101)
84 例高血压病分析与防治	苏云华(102)
有效控制高血压与预防心脑血管病的探讨	卞金陵 董巧儿(103)
高血压病的基层门诊预防与治疗	梁翠玲 姜祥舜(105)
高血压病人如何选用降压药物浅谈	张江源 邹 峰(107)
联合用药治疗老年高血压病	李如清(109)
阿替洛尔治疗重症心衰 42 例观察分析	刘建敏 杨玉田(109)
老年血压正常高值非药物治疗研究	张进军 林 波 袁志丹 栗朝明 叶美英 杨海伟 张建军(111)
高血压分类及防治新进展	白永昌 宋桂荣 王 蕾(111)
住院老年人常见慢性病临床调查分析	赵克洪 沈江明(112)
老年人患高血压的特点及用药注意事项	焦定标(113)
老年顽固性高血压的特点及防治	贾 维 闫 峻(114)
老年阵发性心房纤颤的治疗 63 例分析	王祥林 张继平 黄 璐 朱石太(116)
苯磺酸左旋氨地平和依拉普利治疗变异性心绞痛的疗效分析	屈金刚(118)
复方丹参滴丸治疗老年冠心病心绞痛伴高粘滞血症的临床研究	蒋家祥 罗爱萍(119)
血痹通治疗脉管炎静脉炎 123 例临床报告	唐 弘(119)
缬沙坦治疗高血压或伴心功能不全的疗效观察	韩性运(121)
老年人非典型急性心肌梗死的早期诊断	周培夫(122)
215 例心脑血管病住院患者疾病分析	王桂荣 赵雅娟(123)
急性心肌梗死院前急救 51 例分析	时玉芳 赵福建 孙 琳(124)
急性心肌梗塞早期诊断的体会	张幼文 赵福建 方 勤(125)
心力衰竭患者循环内分泌和细胞因子的研究	肖婵华 何建新(126)
急性心肌梗塞患者红细胞变形性的研究	党智民 冯慧勤(127)
老年糖尿病发生低血糖症 26 例分析	王书籍 孔令恩 石秀彩(129)
老年人功能性便秘综合疗养效果观察	顾海蓉(130)
浅论张仲景对心脑血管病变诊断治疗的贡献	吴瑞廉(132)
补阳还五汤治疗老年性糖尿病足	张春香 谭淑琴 孟令海(134)

心脑血管疾病用药的时辰药理	门 超(135)
老年人药源性肾功能不全 25 例临床分析	罗 静(135)
碳酸氢钠治疗老年常见病的临床应用	李义华(137)
心脑血管病防治探讨	姜祥舜(139)
干休所院前抢救心脑血管急症的体会	张金德(140)
116 例海军离退休老干部冠心病心理因素分析	沈 澄 杜筱丽(142)
浅谈干休所门诊的医疗保健工作	郑家平 史开喜 郭 军(142)
老年保健需重视的两个问题	吴晓宁(144)
低血糖诱发心律失常 2 例	徐加军(145)
开展积极有效的社区干预提高心脑血管病的防治水平	鹿达怀(146)
心血管疾病的社区护理	陈 英(146)
重复服用格列本脲致低血糖性休克一例	唐景礼(147)
重视老年高血压病人的早期综合性治疗	张其周 张江元(148)
以低血压为主要临床表现的心绞痛发作 1 例	刘娜琳 闫 彩(150)
慢性老年性血管疾病门诊药物矫治疗效 525 例分析	李德斌(151)
老年腔隙性脑梗死 140 例临床及 CT 分析	邓仁辉 袁迎春 任海丹(153)
康复治疗在脑卒中恢复期的作用	王英虹 张春菊(155)
貌似脑胶质瘤的颅内脉管炎误诊分析一例	张广智 李景隆(156)
c-fos 原癌基因表达在脑缺血方面的研究进展	王 岩 黄久仪(157)
中西医结合治疗脑血管意外后遗症 16 例体会	董丽贞(160)
川芎嗪胞二磷胆碱保健治疗脑梗塞 30 例疗效观察	张益群 殷孝刚 王佩莉 周 琪 赵有宏(161)
川芎素爱维治治疗脑血管病的临床观察	朱武政(162)
川芎嗪注射液治疗急性脑梗死临床观察	王应高(163)
糖尿病脑梗塞 45 例临床分析	贺少枫 秦 霞(165)
中西医结合治疗缺血性脑血管病的临床观察	张 涛(167)
59 例休干恶性肿瘤临床分析	罗军席 贾丽萍 李春华 刘宝根 蔡丽丽(169)

第一部分 专题讲座

干细胞移植治疗心肌梗死

卫生部北京老年医学研究所 黎健

近年来,干细胞包括骨骼肌成肌细胞、胚胎干细胞和骨髓干细胞已被应用于心肌再生。心肌梗死动物模型的实验研究表明,干细胞移植改善了梗死心肌的功能,但其作用机制尚不十分清楚。本文将对干细胞移植治疗心肌梗死研究中取得的鼓舞人心的成就、目前的研究焦点和有待解决的问题以及将来临床应用的潜力做一个总的评述。

冠状动脉粥样硬化性心脏病如心肌梗死是由于冠状动脉闭塞导致心脏血流供应中断而形成的以心肌细胞坏死为特征的疾病。心肌细胞是一种终末分化细胞,故心肌损伤后不能通过细胞再生获得修复,而是形成纤维化瘢痕,随后,梗死区心室壁延展变薄,发生心室重构,成为心肌梗死患者后期出现心功能不全和心源性死亡的主要原因。目前临床上应用的治疗方法如药物治疗(溶栓)、冠状动脉内介入治疗和冠状动脉旁路搭桥术可以使闭塞血管再通,梗死心肌血运重建,一定程度上限制和减轻心室重构的进展,改善了患者的症状,降低了病死率。但由于这些疗法无法促使梗死的心肌再生,使心肌梗死患者的远期预后不能得到显著改善。另一种治疗方法—心脏移植因存在供体来源缺乏、免疫排斥、有创性及代价昂贵等问题而在应用上受到很大的限制。因此迫切需要探寻能够修复与再生坏死心肌细胞、阻止或延缓心室重构和心力衰竭发生的新疗法。

细胞心肌成形术(Cellular cardiomyoplasty, CCM)便是这样一种新的治疗手段,它是在干细胞研究的基础上应运而生的,通过干细胞移植促进心肌细胞再生,防止心室重构和改善心脏功能。目前国内外已尝试应用多种类型的干细胞移植治疗心肌梗死,包括骨骼肌卫星细胞、胚胎干细胞和骨髓干细胞等。虽然还有许多尚待解决的问题,但是动物实验乃至临床研究结果都展现了干细胞移植治疗心肌梗死的广阔前景。

一、骨骼肌卫星细胞

卫星细胞(Satellite Cells)是一种未分化的骨骼肌成肌细胞(Skeletal myoblasts),主要位于骨骼肌基底层下,在适当条件下可分化成有收缩能力的肌细胞。虽然存在于骨骼肌中的卫星细胞较少,一般只有3-4%,但卫星细胞易于从骨骼肌中分离并能够在体外增殖,因此很容易得到足够数量的细胞用于细胞移植。科学家们在动物模型上做了骨骼肌卫星细胞移植治疗心肌梗死的尝试。

他们结扎大鼠、新西兰白兔和小型猪左冠状动脉前降支远端,建立了急性前壁心肌梗死模型。再从同一动物的四肢骨骼肌中分离卫星细胞,经培养后通过心内膜下注射或经冠状动脉内注射进入梗死区边缘处。结果表明骨骼肌成肌细胞有效整合到受损心肌部位,改善了左心室的功能。免疫组化染色证实移植2个月后在梗死区有些细胞表达骨骼肌特异的肌浆球蛋白重链,超声心动图显示左心室射血分数增加30%。动物实验的结果使人们认识到了卫星细胞移植在治疗心肌梗死中的潜在应用价值。此外,骨骼肌卫星细胞来源于受试的动物本身,不存在免疫排斥反应,也没有致癌的危险性。在实验研究基础上,一些学者开始了卫星细胞移植治疗心肌梗死的临床研究,他们在对急性心肌梗死存活者施行冠状动脉搭

桥时经心外膜下心肌内注射骨骼肌卫星细胞或者应用心脏自动导航系统(NOGA)对不开胸的心肌梗死患者经心内膜下心肌内注射成肌细胞。这些卫星细胞取材于患者的股外肌,经分离、培养 2 周后再进行移植。超声心动图显示移植 3 个月后左心室射血分数从 $26\% \pm 11\%$ 增加到 $40\% \pm 9\%$; MRI 显示左心室壁厚度从 0.9mm 增加到 1.8mm; PET - 心肌显像证实移植后患者的梗死面积减少。这些结果表明,骨骼肌卫星细胞移植改善了心肌梗死患者左心室功能。然而,由于骨骼肌卫星细胞只能分化成骨骼肌细胞而非心肌细胞,在心肌内新生的骨骼肌细胞与宿主心肌细胞之间超微结构不同而无法直接形成电 - 机械耦联、与宿主心肌细胞收缩舒张不同步,导致心律失常,患者可能需要植入昂贵的心脏自动复律除颤起搏器。这些缺陷使人们对骨骼肌卫星细胞移植的有效性和安全性提出质疑。

二、胚胎干细胞

胚胎干细胞(Embryonic stem cells, ES 细胞)是从胚胎发育过程形成的胚泡内细胞团分离而来。胚胎干细胞具有两种特性,一是多潜能性,胚胎干细胞能分化成许多种类的细胞,包括心肌细胞。另一种特性为可增殖性,在胚胎成纤维细胞作为饲养细胞或者在白血病抑制因子(Leukemia inhibitory factor, LIF)存在下,ES 细胞可以在体外增殖并维持非分化状态和保持其多潜能性。ES 细胞的这种特性受到转录因子 OCT4 和 STAT3 的调控。当 ES 细胞以胚小体(Embryoid bodies, EBs)的形式在没有 LIF 的条件下培养时,一些干细胞可以分化成心肌细胞。干细胞来源的心肌细胞表达一些收缩蛋白,例如心室肌浆球蛋白轻链 2(Ventricular myosinlight Chain2, MLC2V)和 β - 肌浆球蛋白重链(β - myosin heavy chain, β - MHC)以及 α - 辅肌动蛋白(α - actinin)等。因此在显微镜下可看到胚小体中有自发收缩的细胞团;电镜下观察到缝隙连接和桥粒,细胞内肌小节排列整齐;电生理也显示了典型的兴奋收缩耦联反应,表明这些已分化的具有收缩能力的细胞为成熟的心肌细胞。业已证明,转录因子如肌细胞特异的增强因子 2C(Myocyte - specific enhancer factor 2C, MEF2C)、GATA4 和 NKX2.5 在心肌细胞分化过程中起关键作用,它们通过调控心肌特异的 MLC2V、 α - MHC、 β - MHC 等基因的表达促进 ES 细胞向心肌细胞分化。目前大部分实验室采用悬滴法(Hanging drop)将 ES 细胞聚集成胚小体,在体外分化成心肌细胞。一般认为影响心肌细胞分化率的因素包括:(1)悬滴中的细胞数;(2)细胞培养基与胎牛血清;(3)生长因子如转化生长因子 - β_1 (Transform growth factor - β_1 , TGF - β_1)和胰岛素样生长因子 I(Insulin - like growth factor I, IGF I)等;(4)胚小体种植到 0.1% 明胶包被的培养皿的时间。此外,我们的研究结果显示,信号传导通路中的第二信使如钙离子和活性氧(Reactive oxygen species, ROS)在心肌细胞分化中起重要作用。细胞内适当水平的钙离子和活性氧通过激活心肌特异的转录因子 MEF2C 调控心肌相关基因如 MLC2V 的表达,从而显著增强心肌细胞的分化。

通过胚小体自然分化得到的心肌细胞较少,一般只占 5%。因此需要从胚小体分化的众多类型细胞中筛选和富集心肌细胞。应用 percoll 密度梯度离心法能够富集一定纯度的心肌细胞,但如果直接用这些细胞进行细胞移植,将存在致癌的危险性。因此还需通过其它方法进一步纯化。一些实验室将心脏细胞特异的启动子与特殊表达基因如新霉素抗性基因或绿色荧光蛋白(Green fluorescent protein, GFP)基因融合,构建成真核表达载体。将启动子和表达基因导入 ES 细胞后,由于启动子只能特异地在心脏细胞中被激活,所以只有那些向心脏细胞分化的 ES 细胞能够表达新霉素抗性蛋白或 GFP。ES 细胞经体外分化后,可通过 G418(Geneticin, 新霉素)筛选得到纯度 > 99% 的心脏细胞或通过荧光激活细胞分选术(Fluorescence - activated cell sorting, FACS)得到 GFP 阳性的心脏细胞。目前已应用的特异启动子包

括 α -MHC 启动子、 α -肌动蛋白(α -actin)启动子和 MLC2V 启动子,其中以 MLC2V 启动子的应用效果最佳,因为 α -MHC 启动子在所有心脏细胞中都起作用,包括心房细胞、起搏细胞等,所以经过 G418 或 FACS 筛选的细胞,是多种心脏细胞类型的混合物。相似的,用 α -actin 启动子筛选得到的也是多种心脏细胞的混合物。这种混合细胞移植后,很可能导致心律不齐,不利于长期心功能的维持。而 MLC2V 启动子只可特异地在心室肌细胞中被激活,因此通过 FACS 筛选可得到纯化的心室肌细胞,为细胞移植治疗心肌梗死提供了很好的细胞源。

由于 ES 细胞在体外能定向分化为结构、功能典型的具有收缩能力的心肌细胞,而且这些分化的心肌细胞能够被富集和纯化,所以国外一些学者尝试在动物模型上应用 ES 细胞源性心肌细胞治疗心肌梗死。结果表明,将含有 GFP 基因的 ES 源性心肌细胞移植到大鼠梗死的的心脏,6 周后大鼠的心功能有显著改善。免疫荧光证实 GFP 基因在心脏表达,说明移植的心肌细胞能够在体内存活。GFP 和心肌特异的肌钙蛋白 I(Cardiac troponin I, cTnI)双染色阳性提示移植的细胞已分化为成熟的心肌细胞。心肌细胞移植后促进心功能的恢复,得益于有功能的心肌细胞取代了瘢痕细胞而使梗死面积减少。另外,移植的细胞可以释放一些细胞保护因子,如血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)等,可以促进新生血管形成,改善心肌缺血,修复缺血组织。但有人根据体外实验结果认为 ES 细胞来源的心肌细胞其动作电位与正常心肌细胞有所差异,最大上升速率下降,动作电位间歇期延长,容易触发产生心律失常,并不适合于细胞移植。然而体内移植实验并未观察到此类现象。

迄今为止,ES 细胞移植治疗心肌梗死还未用于临床研究。主要原因包括:(1)ES 细胞定向分化心肌细胞的效率低,难以纯化得到足够数量的心肌细胞;(2)ES 细胞移植后产生免疫排斥反应;(3)ES 细胞来源于囊胚期胚胎,对其进行研究和应用涉及到伦理学问题;(4)ES 细胞存在致瘤性,其安全性需进一步研究。鉴于这些原因,一些科学家探索应用骨髓干细胞治疗心肌梗死的可能性。

三、骨髓干细胞

骨髓干细胞包括造血干细胞(Hematopoietic stem cells)和间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs),其中 MSCs 是中胚层来源的具有多向分化能力的干细胞,在一定的诱导条件下能分化为骨细胞、脂肪细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞及心肌细胞等,与骨骼肌卫星细胞和胚胎干细胞相比,骨髓干细胞具有其特有的优势:(1)在一定条件下可诱导分化为心肌样细胞,这些新形成的细胞与宿主心肌细胞之间形成有效的电-机械耦联。这能弥补骨骼肌卫星细胞移植的缺点;(2)容易从自体采集,体外扩增也比较容易,避免了胚胎干细胞移植而面临的伦理问题和致癌的危险性;(3)自体骨髓干细胞移植不存在免疫排斥反应。因此,骨髓干细胞是用子治疗心肌梗死的较为理想的细胞来源。

体外培养、动物实验、人体研究均证实了骨髓干细胞移植治疗心肌梗死的潜力。大鼠骨髓 MSCs 在体外经 5-氮胞苷(5-azacytidine)处理 2 周后可见有搏动的心肌细胞形成,电子显微镜下可见心肌细胞样超微结构,并可测到动作电位。细胞移植后 MSCs 在受体心肌内生长良好,组织学检查可见 MSCs 向心肌细胞转化并表达 MHC 和收缩蛋白以及心肌细胞特异转录因子 GATA4、NKx2.5,间隙连接蛋白 43(connexin43)阳性亦说明了与受体心肌细胞间形成了闰盘。MSCs 植入后明显改善梗死后心肌的舒缩功能。在临床实践方面,Strauer 等首先将自体骨髓单核细胞移植应用于临床。在 10 名患者发生急性心肌梗死后 5-9 天将细胞

注入冠状动脉内,3个月后进行观察。通过心肌单光子发射计算机断层(SPECT)、多巴胺负荷超声心动图和核素心室造影显示心肌梗死范围从 $30 \pm 13\%$ 减少到 $12 \pm 7\%$ ($P=0.005$),梗死壁活动速度从 $2.0 \pm 1.1 \text{ cm/s}$ 增加到 $4.0 \pm 2.6 \text{ cm/s}$ ($P=0.028$)。然而心脏射血分数虽然从 $51 \pm 14\%$ 升高到 $53 \pm 13\%$ 但没有显著性差异。

目前,围绕着骨髓干细胞移植治疗心肌梗死的研究焦点主要包括几个方面:

1. 细胞移植途径。目前有开胸后经心外膜心肌注射、应用 NOGA 系统经心内膜注射、外周静脉注射、冠状静脉窦内注射和经冠状动脉导管梗死相关血管内注射等几种细胞移植途径,其中冠状动脉内注射较为直接同时创伤性少,可能是最有前途的移植途径。

2. 移植的细胞类型。目前用于移植的骨髓干细胞主要包括骨髓单核细胞、造血干细胞、MSCs、边缘细胞群(Side population cells, SP 细胞)等。骨髓单核细胞不需要体外扩增和诱导分化,但由于混有大量的白细胞,可能会加重坏死心肌的炎症反应。骨髓造血干细胞数量较少,而且分离成本高。MSCs 需要经过体外扩增、诱导及分化,但成本较低,且可获得大量细胞。SP 细胞是纯度高,组成均一的骨髓干细胞,可能将成为应用于移植的主要干细胞。此外,是选择单核细胞、MSCs、造血干细胞、SP 细胞还是定向诱导后的成熟细胞,抑或是处于这细胞之间的祖细胞来进行移植,还有待进行系统的比较研究。

3. 移植的时机。一般认为急性心肌梗死发生后的第 7、8 天为细胞移植的最佳时机。一方面因为急性心肌梗死后引发炎症反应的高峰期在梗死发生后 1~3 天,如果此时移植势必影响到移植细胞的存活。另一方面,心肌梗死发生 20 天后梗死区域的肌血管壁将形成,从而妨碍移植细胞的迁移,因此在梗死后一周移植可以保障骨髓干细胞有效地迁移到梗死区域。此外,一些有助于干细胞迁移的生长因子如血管内皮生长因子的浓度在梗死后 7 天达到最高峰。

4. 影响骨髓干细胞迁移的因子。当机体发生心肌梗死时,一些因子能动员骨髓干细胞从骨髓迁移到受损心肌部位。这些因子包括:干细胞因子(Stem cell factor, SCF);基质细胞源性因子-1(Stromal cell-derived factor-1, SDF-1);粒细胞克隆刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF); VEGF。

5. 骨髓干细胞的分化机制。这是目前最具争议的焦点问题。Orlic 等认为骨髓 MSCs 移植后可分化成心肌细胞,其分化由两个关键因素决定,即损伤的组织环境和足够数量的多能干细胞,另外的研究表明, MSCs 通过冠状动脉到达心肌损伤部位,在特殊微环境下,在形成心肌细胞的同时,也向成纤维细胞方向分化,促进瘢痕形成。最近, Nygren 等提出相反观点,他们的研究结果显示,移植后的骨髓干细胞不是分化成心肌细胞而是与心肌组织中的心肌细胞发生细胞融合。因此,骨髓干细胞能否分化成心肌细胞这一焦点问题还有待通过大规模深入的研究来阐明。

6. 骨髓干细胞的作用机制。动物实验和临床研究均证实,骨髓干细胞移植改善心脏功能,其作用机制可能涉及以下几个方面:(1)骨髓干细胞分化为血管内皮细胞和血管平滑肌细胞,直接形成新的血管来恢复缺血心肌血供,拯救濒临凋亡的心肌细胞;(2)少数移植细胞可能分化成心肌细胞,改善心室功能;(3)移植细胞与宿主心肌细胞融合,直接参与宿主心脏收缩;(4)移植细胞能分泌促血管生长的细胞因子如 VEGF 和碱性成纤维生长因子(bFGF),促进侧支循环建立;(5)刺激宿主心肌组织分泌 VEGF,促进原血管系统的再生。

7. 骨髓干细胞移植的安全性。虽然自体骨髓干细胞移植避免了致癌的危险性,但其安全性还需长期观察。最新的动物实验发现,经过骨髓干细胞移植后存活的急性心肌梗死大

鼠中有 28.5% 的心脏出现严重的钙化现象,其机制尚未清楚。

四、展望

虽然干细胞移植为治疗心肌梗死提供了一种很有潜力的新手段。但要真正用于临床还需先解决一些应用中的关键问题。

由于骨骼肌卫星细胞移植存在致心律失常的危险性,随着胚胎干细胞和骨髓干细胞研究的深入以及移植技术的不断完善,骨骼肌卫星细胞移植将可能逐渐被摒弃。

ES 细胞能在体内外分化成功能良好的心肌细胞,为细胞治疗提供优质充足的原材料。ES 细胞移植存在致癌危险性的问题可以通过体外诱导 ES 细胞分化成心肌细胞并用纯化的心肌细胞进行移植来解决。因此 ES 细胞移植面临的首要问题就是免疫排斥。使用大量免疫抑制药物固然可以保证移植成功,但会引起许多副反应如药物毒性反应、移植后淋巴组织增生、出现恶性肿瘤等,所以单纯使用免疫抑制剂绝非上策。对 ES 细胞进行适当的改造,例如将抑制免疫的分子如 Fas 配体整合进 ES 细胞或应用 RNA 干扰技术抑制 ES 细胞的主要组织相容性抗原(MHC)的表达,就可以减少或消除宿主对移植细胞的免疫排斥。另外,建立胚胎干细胞库也是一种选择,估计只要建立 4000 个人 ES 细胞系就可以基本解决免疫配型问题。细胞核转移技术也能够成功解决免疫排斥问题。取宿主正常体细胞,将其细胞核转入已去核的卵母细胞。体外培养发育到囊胚后就可以分离得到与宿主基因完全一致的 ES 细胞。用这种细胞移植,基本上可以避免免疫排斥的发生。尽管技术难度很大,但已有成功报道。相信,随着克隆技术的发展,这种方法定能发挥重要作用。此外,另一个需要解决的问题是研究心脏发育机制,使 ES 细胞能高效地分化成心肌细胞,以得到能应用于临床的大量细胞。

在骨髓干细胞移植方面,将来的发展方向可能有几个方面:(1)将细胞移植与传统治疗方法相结合,例如细胞移植与心血管介入治疗或冠状动脉搭桥术联合应用不仅能改善心肌供血,也能通过再生心肌细胞改善心室功能,提高患者的生活质量,延长其寿命;细胞移植与药物如血管紧张素酶抑制剂或血管紧张素受体抑制剂联合应用,可以重建梗死组织血管,明显减少与心梗后左心室重塑相关的病残率和病死率;(2)研究骨髓干细胞分化成心肌细胞的机制,优化骨髓干细胞体外分化心肌细胞的条件,最终应用自体骨髓干细胞来源的心肌细胞作为移植的细胞源;(3)骨髓干细胞移植与基因治疗技术联合应用,例如将促血管生成的基因如 VEGF 或增强细胞保护的基因如 IGF-1 导入骨髓干细胞,以增强细胞治疗的效果。

理想的细胞心肌成形术应既能再生心肌,又能促进心肌微血管生成,实现心肌的主体修复,以减少新生心肌细胞在缺血微环境中的电生理异常,甚至再次损伤坏死。干细胞移植的研究将会沿着这个方向发展,相信在不久的将来,我们将真正看到干细胞移植治疗心肌梗死的时代到来。

老年人外科手术的心脏问题

中南大学湘雅医院 孙 明

1. 老年人生理病理特点

静止期 SV、CI↓、心肌收缩速度↓、收缩力↑

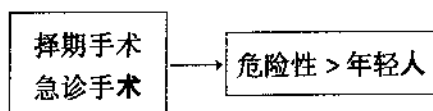
静止期左室功能↓、大 A 弹性↓、收缩压↑

心肌兴奋性↑、周围血管阻力↑

心肌储备力↓、冠脉最大血流量↓

心肌壁强直度↑、正常血管张力↓

2. 老年人外科手术危险性



3. 外科入院病人中老年人增加

择期手术

>65y 25%

>75y 10%

急诊手术

45 ~ 64y 30%

65 ~ 74y 50%

· 耽搁择期手术时期

4. 外科老年病人心血管病发生率

>65y 37 ~ 51%

>70y 41 ~ 67%

>80y 79 ~ 88%

>65y ECG 明显异常 53%

正常 21%

5. 老年人行非心脏手术

心血管病死亡率(近期) 6%

心梗发生率 1 ~ 4% (1/2 为无痛性)

心衰发生率 4 ~ 10%

6. 老年与手术风险

年龄—不是绝对禁忌症

手术不可避免(急腹症、外伤、癌、前列腺肥大)

选择手术时期

注意术前、术中、术后恰当处理

7. 影响手术的危险因素(1)

年龄:危险性随之增高

性别:无影响

吸烟:对心脏无直接影响

肥胖:无影响

急诊手术:危险性 $\uparrow$ 3-4倍

术前活动受限者:危险性 $\uparrow$ 2倍

8. 影响手术的危险因素(2)

贫血

低蛋白血症

低血容量

感染

9. 危险性大的疾病

AMI < 3M

重症心衰

严重进行性心绞痛

恶性BP $\uparrow$

难控心律失常

急性心肌炎、心包炎、心内膜炎

心肌病

肺心病、心衰、呼衰

AVB - A. SSyn

10. 危险性较大的情况

不稳定型心绞痛

明显心率增快

肺心代偿

轻度心衰

BP $\uparrow$ 、BUN $\uparrow$ 、肾功 $\downarrow$ 50%

风心病(AS、MS)

营养状况:A $\downarrow$ 、Hb $\downarrow$

水盐失衡

11. 心脏危险指数 (Goldman)

>70y	5	} 53
MI <6 月	10	
S ₃ 颈 V ↑	11	
EKG 异常	7	
PO ₂ <60 或 PCO ₂ >50	7	
K ⁺ <3HCO ₃ <2075		
BUN >50		
慢性肺病、肝病	3	
卧床不起		
胸腹腔主 A 手术	3	
急诊手术	4	

手术风险评估

指数记分	轻无并发症	威胁生命并发症	心并死亡
I 0 ~ 599%	0.7%	0.2%	
II 6 ~ 12	99	52	
III 13 ~ 25	86	11	2
IV ≥26	22	22	56

总分 >15 请内科会诊, >26 非救命手术不做

12. 全麻对健康心脏的影响

直接抑制心肌

心肌兴奋性 ↑ — 心律失常

心率 ↑、CO ↓

低血容量 — BP ↓

左房压力 ↑

13. 全麻对心脏病的影响

影响最小 风心病 (AS、MS 危险性 ↑)

其次 高心病

再其次 冠心病

最危险 肺心病

14. 术前准备

心脏最佳状态 — 手术

尽量择期手术

(急诊手术比择期手术死亡率大 3 ~ 4 倍)

15. 术前评估

手术: 非由内科医师单方决定

手术必要性 (救命、延长寿命)

心脏能否耐受(危险性多大)

16. 生活质量

估计手术大小及危险性大小

手术大小及危险性估计

例1. 前列腺大

并冠心病、室早、心衰、心绞痛

例2. 卵巢囊肿恶变

并 RHD、Af

17. 术前检查

血 R(出、凝血时间)、尿 R

肝、肾功能

ECG、ECHO(心功能)

胸片、血气分析、肺功能

18. 减少术前危险因素

戒烟 术前 8 周

增加活动 1~3 周心功能↑

控制心衰

控制高血压

治疗肺部感染

19. 手术前注意事项

长期用激素者不能停用

加用地塞米松静滴

预防血压↓、虚脱

心动过速→西地兰

停抗凝剂

停β-受体阻滞剂

20. 心律失常对手术的影响

主要取决于心脏病本身

老年人心律失常 12% Holler60%

有心律失常者心并发症↑、死亡率↑(心律失常与心并发症无直接关系)

控制严重心律失常

21. 心律失常治疗

心率过快:西地兰

心率过缓:阿托品

室上速:西地兰、心律平

室早:利多卡因、慢心律

房颤(快):西地兰

22. 心衰与手术危险性

心功能分级 心并发症

I 10%