

# 环孢素 A 治疗急性心肌梗死有效性的 Meta 分析

王泽光<sup>1</sup>, 田少杰<sup>1</sup>, 范春雨<sup>2</sup>



**摘要:**目的 系统评价环孢素 A 治疗急性心肌梗死病人的有效性。方法 检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Wiley、Ovid、Clinical Trials.gov、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库建库至 2017 年 10 月的数据,检索出所有再灌注治疗前使用环孢素 A 的临床随机对照试验,按照 Jadad 评分准则对符合纳入标准的文献进行质量评价,采用 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 本研究共纳入 5 项随机对照试验,1 149 例病人。使用环孢素 A 组与使用安慰剂组病人心肌梗死溶栓疗法(TIMI)血流Ⅲ级的发生率[RR=0.97,95% CI (0.94, 1.00), P=0.09]、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后病人左心室射血分数[MD=1.12, 95% CI (-0.86, 3.11), P=0.27]及全因死亡率[OR=1.18,95% CI (0.76, 1.82), P=0.46]比较差异均无统计学意义。结论 目前证据显示环孢素 A 不能缓解心肌再灌注损伤,从而使心肌梗死病人受益。

**关键词:**心肌梗死;再灌注损伤;环孢素 A;Meta 分析

**中图分类号:**R542.2 R256.2 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.19.036

再灌注治疗是缓解心肌缺血和减少心肌梗死面积的最重要治疗方法。然而再灌注治疗心肌梗死的同时,也存在加重心肌损伤的可能,即引起缺血/再灌注损伤<sup>[1-2]</sup>。环孢素 A 是一种常用的免疫抑制剂,有研究表明其在许多动物实验中有减少心肌梗死面积的作用,有 1 篇 Meta 分析提示环孢素 A 在动物模型上可以减少心肌梗死面积<sup>[3-4]</sup>。然而 CYCLE 试验公布的结果却与之相矛盾。本研究对心肌梗死病人再灌注前使用环孢素 A 的临床对照试验进行 Meta 分析,评价其有效性,为临床合理应用提供循证医学证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照研究,无论是否采取盲法。

1.1.2 研究对象 进行了再灌注治疗的急性心肌梗死病人。

1.1.3 干预措施 试验组:研究对象进行再灌注治疗前静脉注射环孢素 A,药物剂量和频次不限。对照组:研究对象进行再灌注治疗前注射等量的安慰剂。

1.1.4 结局指标 病人全因死亡率、心肌梗死溶栓疗法(TIMI)血流Ⅲ级发生率、左心室射血分数等指标。

1.1.5 排除标准 观察性研究、重复发表、未获得全文的研究;重要资料报告不全且联系作者未回复者;动物

实验及非原始文献;统计方法有误。

1.2 文献检索 系统检索 Cochrane 图书馆、PubMed、Wiley、Ovid、Clinical Trials.gov、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库建库至 2017 年 10 月的文献。中文检索词:“急性心肌梗死”“再灌注损伤”“环孢素 A”,英文检索词:“myocardial infarction”“cyclosporine”“reperfusion injury”。

1.3 资料提取 浏览所有检索出的文献标题和摘要,排除不符合纳入标准的文献后,通读可能契合纳入标准的文献。使用统一的数据提取表提取资料,主要包括:①标题、文献著者、发表时间;②研究对象的一般情况、干预措施;③结局指标。

1.4 统计学处理 采用 RevMan 5.1 软件。计量资料采用均方差(MD)及其 95% 置信区间(CI),计数资料采用相对危险度(RR)或比值比(OR)及其 95% CI 为疗效分析统计量。当各研究结果间统计学异质性可能接受( $P > 0.05$ ,  $I^2 < 50%$ )时,采用固定效应模型进行 Meta 分析。若存在统计学异质性( $P < 0.05$ ,  $I^2 > 50%$ ),必要时分析其异质性来源,对可能导致异质性的因素进行亚组分析,若研究结果间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时,可采用随机效应模型进行 Meta 分析。

## 2 结果

2.1 纳入文献的基本情况 共检索出文献 520 篇,其中中文文献 101 篇,英文文献 417 篇,通过其他途径获取相关文献 2 篇。最终入选 5 篇文献<sup>[5-9]</sup>,均为英文文献。检索流程详见图 1。

作者单位 1.山西医科大学(太原 030001);2.山西医科大学第一医院

通讯作者 范春雨, E-mail: 1369385530@qq.com

引用信息 王泽光,田少杰,范春雨.环孢素 A 治疗急性心肌梗死有效性的 Meta 分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(19):3010-3013.

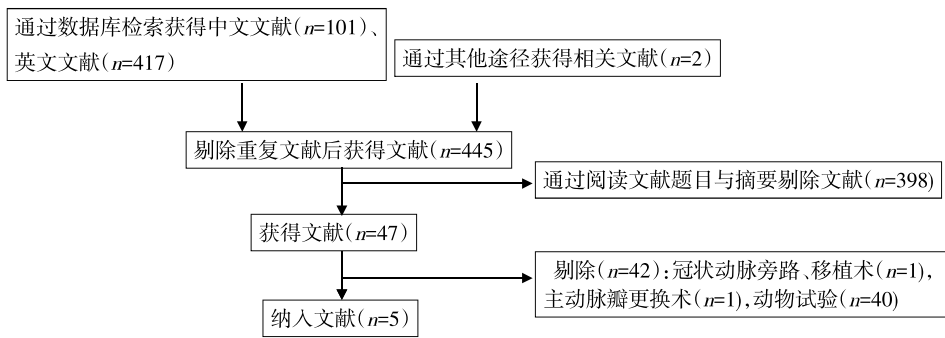


图 1 文献检索流程图

2.2 纳入文献一般特征 最终纳入的文献发表于 2008 年—2016 年,共 1 149 例病人,其中试验组 776 例,对照组 790 例。试验组均在再灌注治疗前静脉注射 2.5 mg/kg 的环孢素 A,对照组注射等量的生理盐

水。注射药物与心肌梗死发作的时间间隔以及与再灌注治疗的时间间隔所有文献均未描述。纳入文献的一般特征详见表 1。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	样本量(例)		男性(例)		年龄(岁)		吸烟(例)		糖尿病(例)		高血压(例)		血脂异常(例)		再灌注方法
	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	T	C	
Cung 等 <sup>[7]</sup> 2015	474	495	333	323	61.2	59.7	152	180	54	48	152	153	158	154	介入
Ottani 等 <sup>[6]</sup> 2016	207	203	167	160	62.5	63.2	84	81	27	31	114	113	72	83	介入
Piot 等 <sup>[5]</sup> 2008	30	28	25	21	57.0	57.0	17	16	4	4	15	13	14	12	介入
Ghaffari 等 <sup>[8]</sup> 2013	50	51	38	46	64.0	60.3	16	19	16	19	21	22	8	6	溶栓
Mewton 等 <sup>[9]</sup> 2010	15	13	12	8	60.0	63.0	8	7	4	3	4	4	6	4	介入

注:T为试验组;C为对照组

2.3 文献质量 采用 Jadad 评分标准评判文献质量。5 篇文献均为高质量文献。由于纳入文献少而未对其发表偏倚进行评价。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 PCI 术后 TIMI 血流 III 级的发生率 4 项研究<sup>[5-8]</sup>提及 PCI 术后 TIMI 血流 III 级的发生率,各研究

不存在异质性( $P = 0.91, I^2 = 0\%$ ),采用固定效应模型,Meta 分析结果显示:两组 TIMI 血流 III 级的发生率比较差异无统计学意义[RR = 0.97, 95% CI(0.94, 1.00),  $P = 0.09$ ]。表明给予环孢素 A 并不能提高 TIMI 血流 III 级的发生率。详见图 2。

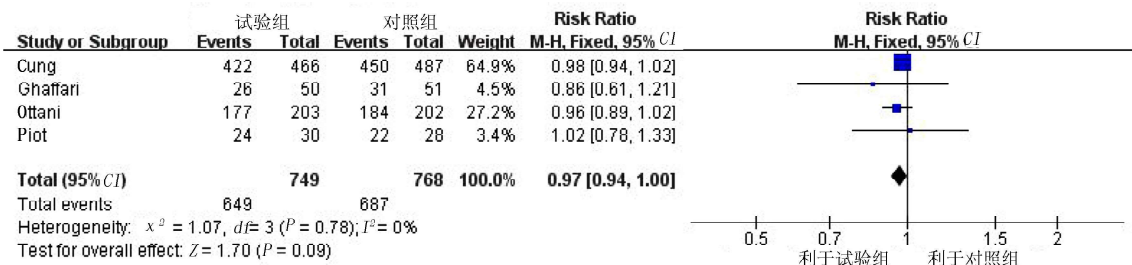


图 2 PCI 术后 TIMI 血流 III 级发生率比较的森林图

2.4.2 PCI 术后左心室射血分数 5 项研究<sup>[5-9]</sup>提及 PCI 术后左心室射血分数,各研究存在异质性( $P = 0.004, I^2 = 74\%$ ),采用随机效应模型,Meta 分析结果显示:两组 PCI 术后左心室射血分数比较差异无统计

学意义[WMD = 1.12, 95% CI (-0.86, 3.11),  $P = 0.27$ ]。表明环孢素 A 并不能提高病人 PCI 术后左心室射血分数。详见图 3。

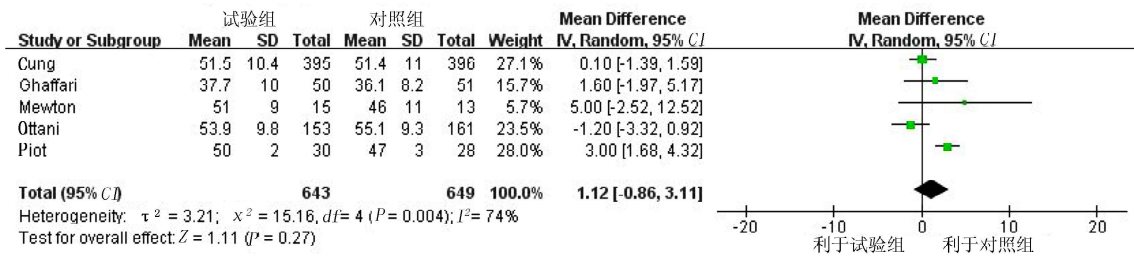


图3 PCI术后左心室射血分数比较的森林图

2.4.3 PCI术后全因死亡率 3项研究<sup>[6-8]</sup>提及PCI术后全因死亡情况,各研究存在异质性( $P = 0.48$ ,  $I^2 = 0\%$ ),采用随机效益模型,Meta分析结果显示:两组全

因死亡发生情况比较差异无统计学意义[OR = 1.18, 95% CI (0.76, 1.82),  $P = 0.46$ ]. 详见图4。

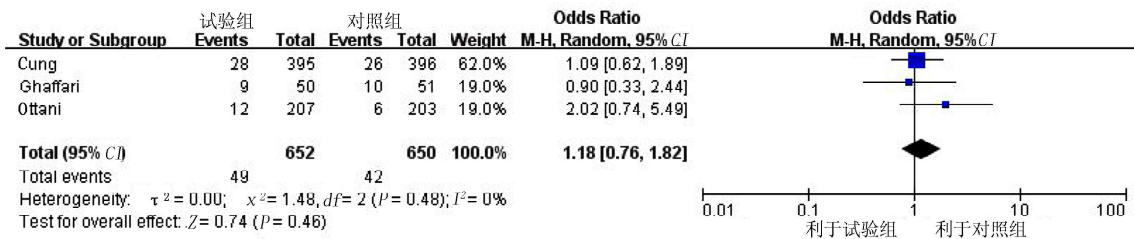


图4 PCI术后全因死亡率比较的森林图

### 3 讨论

在心肌缺血再灌注损伤发生后,线粒体是一项决定心肌细胞是否死亡的重要因素,而线粒体通过通透性转换孔开放(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)可引起心肌细胞凋亡或坏死<sup>[2]</sup>。环孢素A保护心脏的机制除了通过抑制MPTP外<sup>[2]</sup>,还存在促进氯离子外流,加强细胞的容量调节作用<sup>[10]</sup>,抑制钙磷调节酶<sup>[11]</sup>以及内质网应激途径<sup>[12]</sup>,与亲环素D相结合,通过抑制其介导的RIPK1-RIPK3-MLKL依赖性程序性死亡,都可以减少心肌梗死面积,改善病人预后<sup>[11-13]</sup>。Hausenloy等<sup>[14]</sup>的研究表明在体外大鼠心脏心肌再灌注模型使用环孢素A可减少梗死面积,试验结果提示环孢素A组较对照组心肌梗死面积明显减少,此后又有Matsubara等<sup>[15]</sup>在兔的再灌注模型,以及Zalewski等<sup>[16]</sup>在猪的再灌注模型试验中均提示环孢素A可减少心肌梗死面积。Piot等<sup>[5]</sup>进行了临床试验,共58例病人纳入研究,分为环孢素A组和生理盐水对照组,在行介入治疗前给予试验组2.5 mg/kg的环孢素A,而对照组给予等量的生理盐水,最终的实验结果表明环孢素A可以减少心肌梗死面积。Cung等<sup>[7]</sup>选取经皮冠状动脉介入治疗的ST段抬高型心肌梗死病人,在介入治疗前给予试验组环孢素A,给予

对照组(396例)等量生理盐水,通过观察1年全因死亡、心力衰竭、心室重塑等相关指标,并未发现两组之间差异有统计学意义。同样Ghaffari等<sup>[8]</sup>在急性心肌梗死病人溶栓前使用环孢素A,同样也未取得理想效果。

目前尽管有相关的理论支持,但环孢素A在心肌梗死相关的临床试验中并未显示出其应有的效果。可能与以下原因相关:①时间窗,环孢素A的治疗窗比较窄,在血浆浓度(0.5~2.0 mol/L)时有效,而较高剂量( $\geq 5$  mol/L)时有效性丧失<sup>[8]</sup>;②药物分布,环孢素A在体内可能分布不均,尤其是在冠状动脉,其实际剂量可能小于有效剂量(0.5~2.0 mol/L);③心肌梗死时间,长时间的心肌缺血不仅导致更严重的局部缺血/再灌注损伤,而且还影响所采用的心脏保护策略的功效<sup>[17]</sup>;④环孢素种类不同,Hausenloy等<sup>[18]</sup>在对环孢素A的临床研究发现,应用的环孢素类药物不同对心肌缺血再灌注损伤进行临床试验会得出不同的结果;⑤合并疾病,Huhn等<sup>[19]</sup>的研究提示对于患有糖尿病的大鼠再灌注前使用环孢素A以减少梗死面积,其表现出抵抗效果,但是也有研究指出,糖尿病、高血压和血脂异常对临床结局没有增加不利影响<sup>[14]</sup>。

尽管在动物试验中环孢素A取得了许多阳性结

果,但是根据目前的临床试验,仍不能在临床中发挥其作用,未来需要更多的基础研究,明确其在心肌再灌注损伤中的确切机制,通过动物试验来验证其有效性,为大规模的临床试验提供理论基础,从而使其可以安全、有效地为临床服务。

参考文献:

- [1] YELLON D M, HAUSENLOY D J. Myocardial reperfusion injury [J]. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357(11): 1121-1135.
- [2] ONG S B, HALL A R, DONGWORTH R K, *et al*. Akt protects the heart against ischaemia-reperfusion injury by modulating mitochondrial morphology [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(3): 513-521.
- [3] GILL R S, BIGAM D L, CHEUNG P Y. The role of cyclosporine in the treatment of myocardial reperfusion injury [J]. *Shock*, 2012, 37(4): 341-347.
- [4] LIM W Y, MESSOW C M, BERRY C. Cyclosporin variably and inconsistently reduces infarct size in experimental models of reperfused myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2012, 165(7): 2034-2043.
- [5] PIOT C, CROISILLE P, STAAT P, *et al*. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction [J]. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359(5): 473-481.
- [6] OTTANI F, LATINI R, STASZEWSKY L, *et al*. Cyclosporine A in reperfused myocardial infarction: the multicenter, controlled, open-label CYCLE trial [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, 67(4): 365-374.
- [7] CUNG T T, MOREL O, CAYLA G, *et al*. Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction [J]. *New England Journal of Medicine*, 2015, 373(11): 1021-1031.
- [8] GHAFFARI S, KAZEMI B, TOLUEY M, *et al*. The effect of pre-thrombolytic cyclosporine-A injection on clinical outcome of acute anterior ST-elevation myocardial infarction [J]. *Cardiovascular Therapeutics*, 2013, 31(4): e34-e39.
- [9] MEWTON N, CROISILLE P, GAHIDE G, *et al*. Effect of cyclosporine on left ventricular remodeling after reperfused myocardial infarction [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010, 55(12): 1200-1205.
- [10] DIAZ R J, FERNANDES K, LYTUVYN Y, *et al*. Enhanced cell-volume regulation in cyclosporin A cardioprotection [J]. *Cardiovascular research*, 2013, 98(3): 411-419.
- [11] LIANG H, VENEMA V J, WANG X, *et al*. Regulation of angiotensin II-induced phosphorylation of STAT3 in vascular smooth muscle cells [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(28): 19846-19851.
- [12] BELAIDI E, DECORPS J, AUGÉUL L, *et al*. Endoplasmic reticulum stress contributes to heart protection induced by cyclophilin D inhibition [J]. *Basic Research in Cardiology*, 2013, 108(4): 363.
- [13] ALAM M R, BAETZ D, OVIZE M. Cyclophilin D and myocardial ischemia-reperfusion injury: a fresh perspective [J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2015, 78: 80-89.
- [14] HAUSENLOY D J, MADDOCK H L, BAXTER G F, *et al*. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? [J]. *Cardiovascular Research*, 2002, 55(3): 534-543.
- [15] MATSUBARA M, RANJANI M, LESHNOWER B G, *et al*. In vivo fluorometric assessment of cyclosporine on mitochondrial function during myocardial ischemia and reperfusion [J]. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2010, 89(5): 1532-1537.
- [16] ZALEWSKI J, CLAUS P, BOGAERT J, *et al*. Cyclosporine A reduces microvascular obstruction and preserves left ventricular function deterioration following myocardial ischemia and reperfusion [J]. *Basic Research in Cardiology*, 2015, 110(2): 1-17.
- [17] GERSH B J, STONE G W, WHITE H D, *et al*. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? [J]. *JAMA*, 2005, 293(8): 979-986.
- [18] HAUSENLOY D J, YELLON D M. Targeting myocardial reperfusion injury the search continues [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 373(11): 1073-1075.
- [19] HUHN R, HEINEN A, HOLLMANN M W, *et al*. Cyclosporine A administered during reperfusion fails to restore cardioprotection in prediabetic Zucker obese rats in vivo [J]. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2010, 20(10): 706-712.

(收稿日期: 2017-12-24)

(本文编辑 王丽)