

# 内皮祖细胞捕获支架的研究进展

李超综述,赵向东 审校

(天津市第一中心医院心内科 300192)

**关键词:**血管内皮祖细胞;冠心病;支架内血栓形成;捕获支架再狭窄**中图分类号:**R331;R54**文献标识码:**A**文章编号:**1671-8348(2014)35-4832-03

血管内皮祖细胞捕获支架是一种创新的设备,捕捉循环来源的内皮祖细胞至受损的血管内皮,以利支架植入术后受损血管内皮愈合。血管内皮祖细胞支架表面是由一个共价结合的多糖中间涂层与抗人 CD34 抗体连接到不锈钢支架。抗人 CD34 抗体支架置入后,将吸引循环中内皮祖细胞与之结合,从而发展成为成熟的内皮。这种加速愈合的内皮可以降低再狭窄和支架内血栓形成的风险,以及避免长时间双重抗血小板治疗。2003 年一些小到中等的上市后临床研究证实血管内皮祖细胞捕获支架良好的安全性。然而,由于缺乏大规模与裸金属支架和药物洗脱支架随机对照试验,它的有效性还不能确定。为降低再狭窄率,结合内皮祖细胞捕获技术与西罗莫司洗脱支架的技术,在动物研究中的数据令人鼓舞。第一个应用于人的组合支架的研究已经完成。本文就内皮祖细胞捕获支架的研究进展做一综述。

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)使得冠心病的治疗跨越了一大步,但是其存在 2 个主要问题,即再狭窄与血栓形成<sup>[1]</sup>。目前,支架内再狭窄已成为 PCI 治疗的主要问题。最初认为支架内再狭窄是慢性发生的,但最近的数据表明也可以表现为急性冠状动脉综合征<sup>[2]</sup>。药物洗脱支架(DES)在很大程度上可以解决支架内再狭窄,是一个显著的发展。但是,作为抗增殖作用的细胞毒性或抑制细胞生长的药物的不良反应,DES 也抑制植入的支架部位内皮生长,这是一个重要的诱发血栓形成的因素。

为了解决 DES 支架内血栓形成的问题,发明了内皮祖细胞捕获支架。血管内皮细胞损伤和随后的平滑肌增殖是主要的冠状动脉支架植入后内膜增生及再狭窄的机制。另一方面,植入支架内覆盖面不完整的内皮功能(不完全愈合)被广泛认为是支架内血栓形成的诱发因素<sup>[3]</sup>。血管内皮祖细胞可来源于骨髓、外周血和脐带血及脂肪组织,参与血管新生且具有自我更新和定向分化能力的多能干细胞,可以分化为血管内皮细胞<sup>[4]</sup>。动物研究表明,循环内皮祖细胞迁移到血管损伤部位,使血管再内皮化,从而限制了内膜增生的发展<sup>[5]</sup>。血管内皮祖细胞支架使用这一概念,将抗人 CD34 抗体用到支架表面,这有利于循环内皮祖细胞定植到支架表面,加速损伤内皮的再内皮化。从而降低了支架内血栓发生的概率。

## 1 内皮祖细胞捕获支架起源

血管内皮祖细胞捕获支架由共价多糖中间涂层与鼠单克隆抗人 CD34 抗体,连接到一个双螺旋设计的不锈钢支架。抗体专门针对 CD34 阳性细胞,包括但不是惟一的冠状动脉循环内皮祖细胞。这是假设捕获内皮祖细胞成熟并具有成内皮细胞功能,并覆盖支架支柱,最终导致低再狭窄发生率和血栓形成,以及无须长时间双重抗血小板治疗。2003 年第一个血管内皮祖细胞捕获支架在鹿特丹进行植入<sup>[6]</sup>。该血管内皮祖细

胞捕获支架 2005 年获得 CE 认证,自那时以来,在许多欧洲和亚洲国家中应用。2010 年 6 月以来,已由不锈钢支架平台改为钴铬结构,但双螺旋支架设计不变。

## 2 内皮祖细胞捕获支架临床研究

**2.1 HEALING-FIM 研究** HEALING-FIM 是血管内皮祖细胞的注册研究,患者数量相对较少,且不强制血管造影随访<sup>[7]</sup>。2003 在鹿特丹进行的血管内皮祖细胞捕获支架临床评价,研究人员招募了 16 例具有简单稳定病变的患者,随访 9 个月,证实了内皮祖细胞捕获支架的安全性和可行性,但是抗再狭窄作用没有取得预期的结果。

**2.2 HEALING-II 研究** HEALING-II 是血管内皮祖细胞捕获支架在欧洲进行的多中心注册研究<sup>[8]</sup>。入选 63 例患者随访 18 个月。支架植入术后进行 1 个月的双重抗血小板治疗,没有发生支架内血栓形成,但是抗再狭窄作用仍不理想。刚刚出现的第 1 代 DES 在那个时候进入市场。预期支架植入术前使用他汀类药物可能是增强血管内皮祖细胞捕获支架的有效性一个简单的策略。HEALING-II B 研究表明,他汀联合血管内皮祖细胞捕获支架的治疗并没有减少支架内再狭窄的发生,没有表现出十分理想的抗再狭窄作用<sup>[9]</sup>。

**2.3 E-HEALING 研究** E-HEALING 研究于 2005 年 8 月被批准,是一个世界性的监测血管内皮祖细胞捕获支架上市后表现的临床研究<sup>[10]</sup>。2005~2007 年共 4 939 例患者在 144 个中心被招募。相比 HEALING-FIM 和 HEALING-II 研究,大部分在 E-HEALING 注册的患者是复杂病变,这是符合真实世界的临床实践。虽然血管造影随访的 E-HEALING 注册研究中不是强制性的,复合终点包括心源性死亡,心肌梗死和靶病变再血管化率为 7.9%,在 12 个月的临床随访,明确或可能的支架血栓发生为 1.1%。虽然这次大规模的注册研究证实了血管内皮祖细胞捕获支架的安全性,但是缺乏对照组,无法证实其有效性。

**2.4 新加坡 AMI 注册研究** 冠状动脉支架植入已广泛接受作为一个标准的急性心肌梗死的治疗手段。然而,由于 STEMI 是伴随着易形成血栓环境,对于常规使用 DES 仍有怀疑。此外,急性心肌梗死行 PCI 术时详细评估出血风险和获得的详细病史以及服药依从性的评估通常是不可能的。研究已经证实循环内皮祖细胞在急性心肌梗死血管内皮损伤修复中的作用<sup>[11]</sup>。急性心肌梗死时内皮祖细胞从骨髓中大量释放,在几个小时内开始,第 7 天达到高峰。可以想象的是,血管内皮祖细胞捕获支架可能是急性心肌梗死的一个合理选择。在新加坡的机构中,2007 年开始使用血管内皮祖细胞捕获支架作为主要的 PCI 策略。在最初的报告中,120 例 STEMI 患者(不包括心源性休克)接受植入 129 个血管内皮祖细胞捕获支架。手术成功率为 95.0%。术后给予双联抗血小板治疗 1 个月,在

血管内皮祖细胞捕获支架植入术后立即开始应用他汀类药物。平均病变长度为  $(17.40 \pm 7.15)$  mm, 平均参考血管直径为  $(3.18 \pm 0.60)$  mm。95.0% 的患者达到 TIMI 3 血流, 累计院内主要不良心脏事件发生率在 1.6%, 在 30 d 为 4.2%, 6 个月是 5.8%, 1 年是 9.2%。出现 1 例急性和 1 例亚急性支架内血栓形成, 但没有发生晚期支架血栓形成。随后的数据确认了急诊 PCI 应用血管内皮祖细胞捕获支架的可行性。也有其他一些对特定患者亚组的研究, 包括高风险患者、抗凝治疗、双重抗血小板治疗的禁忌证的患者<sup>[12-13]</sup>。总体而言, 这些研究的经验表明对于这些亚组, 内皮祖细胞捕获支架是一种安全可行的方案。

### 3 内皮祖细胞捕获支架与药物支架随机对照临床试验

**3.1 TRIAS 计划** 尽管血管内皮祖细胞捕获支架在欧洲和亚洲许多国家可供临床使用, 但是缺乏高质量的随机临床试验。该项研究是一项前瞻性、随机、单中心试点研究<sup>[14]</sup>。入选 193 例患者/病变亚组, 包括在高危支架内再狭窄(糖尿病患者患者, 小血管直径小于 2.8 mm, 长病变大于 23.0 mm, 慢性完全闭塞病变), 以 1:1 的比例分为血管内皮祖细胞捕获支架组或紫杉醇洗脱支架组。鉴于 HEALING-II 中, 他汀类药物的使用时间与更高的血管内皮祖细胞数量及更少的管腔丢失相关, 所有患者在入选前至少应用他汀类药物 1 周。在 12 个月的随访中, 应用血管内皮祖细胞捕获支架组靶血管血运重建率明显较高。一组 90 例患者的研究, 8 个月复查冠状动脉造影, 血管内皮祖细胞捕获支架与较高支架内晚期管腔丢失相关  $[(1.14 \pm 0.64)$  mm vs.  $(0.55 \pm 0.61)$  mm,  $P < 0.01$ ]。在 2 年的随访中, 采用血管内皮祖细胞捕获支架治疗, 与紫杉醇洗脱支架相比, 靶血管失败率比较差异无统计学意义  $(20.4\%$  vs.  $15.8\%)$ 。尽管与紫杉醇洗脱支架相比有效性低于预期, 但是没有在血管内皮祖细胞捕获支架植入患者中观察到血栓形成, 而对照组有 5 例血栓形成<sup>[15]</sup>。

**3.2 ST 段抬高心肌梗死(GENIUS-STEMI)试验** GENIUS-STEMI 试验为 GENIUS-STEMI 的一个单中心、随机试验, 比较植入患者内皮祖细胞捕获支架或钴铬金属裸支架的临床预后<sup>[16]</sup>。对 100 例单支血管病变的 STEMI 患者随机植入血管内皮祖细胞捕获支架或钴铬合金支架。对这两组人群双重抗血小板治疗给药 30 d。进行 6 个月随访, 比较主要心脏不良事件率及靶病变血运重建, 内皮祖细胞捕获支架与钴铬合金裸金属支架组比较  $(24.0\%$  vs.  $10.0\%$ ,  $P = 0.06$ ) 与  $(4.0\%$  vs.  $14.0\%$ ,  $P = 0.08$ )。与此前卓越的安全数据比较, 在上述提到的研究中, 内皮祖细胞捕获支架有 3 例支架内血栓形成  $(6.0\%)$ , 而在对照组无血栓形成<sup>[17]</sup>。

### 4 血管内皮祖细胞捕获支架与药物洗脱球囊

内皮祖细胞捕获支架和药物洗脱支架球囊被期望能够克服单纯祖细胞捕获支架的高在狭窄率。PERFECT STENT 是在一个前瞻性、随机试验, 评价紫杉醇洗脱球囊及内皮祖细胞捕获支架治疗冠心病的研究<sup>[18]</sup>, 120 例患者随机分成单独应用内皮祖细胞捕获支架组及合并使用内皮祖细胞捕获支架及紫杉醇洗脱球囊后扩张组。所有患者均规定在血管内皮祖细胞捕获支架植入术后双重抗血小板治疗 3 个月。在 6 个月造影随访结果, 治疗紫杉醇洗脱支架组加上血管内皮祖细胞捕获支架优于单独应用血管内皮祖细胞捕获支架, 支架内的晚期丢失分别为  $[0.34 \pm 0.45)$  mm vs.  $(0.88 \pm 0.48)$  mm,  $P < 0.01$ ]。再次支架植入率由 23.2% 降至 5.1%, 支架内血栓形成两组间差异有统计学意义  $(P < 0.01)$ <sup>[19]</sup>。

### 5 组合支架临床研究

内皮祖细胞捕获技术使得当前的 DES 技术更安全? 要回

答这个问题, 一个旨在结合近腔洗脱血管内皮祖细胞捕获技术及控制新生内膜增生的西罗莫司生物工程西罗莫司洗脱支架成为“组合支架”(OrbusNeich 公司, 佛罗里达州, 美国)。总的西罗莫司药物含量是市售西罗莫司洗脱支架的一半, 但具有相同的释放曲线。聚合物的完全降解是 90~180 d 的概念相结合的与国内的血管内皮祖细胞捕获支架的安全功能西罗莫司洗脱支架是一种行之有效十分吸引人的。在临床前研究中, 共在 18 头猪中植入 50 个支架(依维莫司洗脱支架=8, 西罗莫司洗脱支架=8, 血管内皮祖细胞捕获支架=6, 低剂量组合支架=14, 组合支架=14), 在植入在 14、28 d 进行光学相关断层扫描成像和支架组织学检查。在植入后 28 d, 小组合支架的内膜厚度  $(0.173 \pm 0.088)$  mm 与西罗莫司洗脱支架相比  $(0.358 \pm 0.225)$  mm 明显较小, 低剂量组合  $(0.316 \pm 0.228)$  mm 和依维莫司洗脱支架  $(0.305 \pm 0.252)$  mm 比较, 差异有统计学意义  $(P < 0.01)$ 。免疫组织化学分析内皮表明血管内皮祖细胞捕获支架的血小板内皮细胞黏附分子的表达程度最高(87%), 其次是组合支架(75%), 低剂量组合支架(65%), 西罗莫司洗脱支架(58%)<sup>[20]</sup>。组合支架的炎症和异物反应不太明显。因此, 组合支架可以有效抑制内膜生长, 同时增强内皮覆盖。

REMEDEE 研究是应用组合支架的一项临床观察, 这是一项前瞻性、多中心、随机临床试验, 比较组合支架和紫杉醇洗脱支架的临床疗效, 共入选患者 183 例<sup>[21]</sup>。给予 6 个月的双重抗血小板治疗, 主要的终点是在 9 个月的晚期管腔丢失。研究结果表明, 9 个月的组合支架和紫杉醇洗脱支架晚期管腔丢失分别为  $(0.39 \pm 0.45)$  mm 和  $(0.44 \pm 0.56)$  mm。主要不良心脏事件率 9 个月时组合支架组为 8.7%, 而紫杉醇组为 11.0%。两组均无支架内血栓形成。

### 6 总结与展望

血管内皮祖细胞捕获支架, 俗称生物工程支架, 是一种新颖的技术, 这并不属于任何裸金属支架或 DES。基于广泛的上市后在欧洲和亚洲临床经验, 也没有证据表明使用会增加任何其主要不良心脏事件的风险。不同于 DES 支架, 需要关注晚期支架血栓形成, 尽管也要进行 1 个月的双重抗血小板治疗。特别是, 对于不能耐受阿司匹林的患者, 血管内皮祖细胞捕获支架单独使用噻氯匹定, 似乎是安全的。

内皮祖细胞捕获支架的有效性在不同层面得到证实。相对于传统药物支架, 它可以恢复冠状动脉血流灌注, 减轻缺血, 是媲美任何其他冠状动脉支架的一种有效的工具。同样地, 它还可以减少双联抗血小板治疗的时间, 内皮捕获支架双联抗血小板时间为 1 个月, 而传统药物支架双联抗血小板时间为 12~18 个月。根据目前数据, 它在减少支架再狭窄与靶血管血运重建方面仍然具有不确定性。

血管内皮祖细胞捕获支架是一种新型的技术, 在冠状动脉支架植入中开辟了新的领域。在几个注册表研究中已经证明了其安全性和有效性。绝大多数研究证实其支架血栓形成风险较低证明。虽然血管内皮祖细胞捕获支架, 相对于 DES, 促进内皮愈合的速度较快, 但不能有效地防止再狭窄。下一代血管内皮祖细胞捕获支架, 抗人 CD34 抗体涂层的西罗莫司支架, 已经进入临床研究。预期内皮捕获支架与传统药物支架的组合支架能够更有效地抑制新内膜增生, 比老一代血管内皮祖细胞捕获支架更加有效的预防再狭窄, 值得期待。

### 参考文献:

[1] Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal stent rest-

- enosis is not a benign clinical entity[J]. *Am Heart*, 2006, 151(6):1260-1264.
- [2] Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(1):193-202.
  - [3] Aoki J, Serruys PW, Van Beusekom H, et al. Endothelial progenitor cell capture by stents coated with antibody against CD34: the HEALING-FIM (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth-First In Man) Registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(10):1574-1579.
  - [4] Duckers HJ, Silber S, De Winter R, et al. Circulating endothelial progenitor cells predict angiographic and intravascular ultrasound outcome following percutaneous coronary interventions in the HEALING- II trial: evaluation of an endothelial progenitor cell capturing stent[J]. *EuroIntervention*, 2007, 3(1):67-75.
  - [5] Duckers HJ, Soullié T, den Heijer P, et al. Accelerated vascular repair following percutaneous coronary intervention by capture of endothelial progenitor cells promotes regression of neointimal growth at long term follow-up: Final results of the Healing II trial using an endothelial progenitor cell capturing stent (Genous R stent) [J]. *Euro Intervention*, 2007, 3(3):350-358.
  - [6] Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization; a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells [J]. *Circulation*, 2002, 105(25):3017-3024.
  - [7] Silber S, Damman P, Klomp M, et al. Clinical results after coronary stenting with the Genous Bio-engineered R stent: 12-month outcomes of the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) worldwide registry[J]. *Euro Intervention*, 2011, 6(7):819-825.
  - [8] Shintani S, Murohara T, Ikeda H, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2001, 103(23):2776-2779.
  - [9] Co M, Tay E, Lee CH, et al. Use of endothelial progenitor cell capture stent (Genous Bio-Engineered R Stent) during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: intermediate- to long-term clinical follow-up[J]. *Am Heart J*, 2008, 155(1):128-132.
  - [10] Lee YP, Tay E, Lee CH, et al. Endothelial progenitor cell capture stent implantation in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: one year follow-up [J]. *Euro Intervention*, 2010, 5(6):698-702.
  - [11] Low AF, Lee CH, Teo SG, et al. Effectiveness and safety of the genous endothelial progenitor cell-capture stent in acute ST-elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(2):202-205.
  - [12] Miglionico M, Patti G, D'ambrosio A, et al. Percutaneous coronary intervention utilizing a new endothelial progenitor cells antibody-coated stent: a prospective single-center registry in high-risk patients[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 71(5):600-604.
  - [13] Martin-Yuste V, Brugaletta S, Ferreira-González I, et al. Endothelial progenitor cell capturing stent and short dual antiplatelet therapy in patients on chronic anti-vitamin k regimen undergoing percutaneous coronary interventions: long-term outcomes of a single centre registry[J]. *Euro Intervention*, 2011, 6(7):831-837.
  - [14] Scacciatella P, Meliga E, D'amico M, et al. Percutaneous coronary interventions with an endothelial progenitor cell capture stent for high risk patients with no option for drug eluting stents: long term clinical outcomes of a single centre registry[J]. *Euro Intervention*, 2011, 6(7):826-830.
  - [15] Beijk M, Klomp M, Verouden NJ, et al. Genous endothelial progenitor cell capturing stent vs. the Taxus Liberté stent in patients with de novo coronary lesions with a high-risk of coronary restenosis: a randomized, single-centre, pilot study[J]. *Eur Heart J* 2010, 31(9):1055-1064.
  - [16] Beijk MA, Klomp M, van Geloven N, et al. Two-year follow-up of the Genous™ endothelial progenitor cell capturing stent versus the Taxus Liberté stent in patients with de novo coronary artery lesions with a high-risk of restenosis: A randomized, single-center, pilot study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 78(2):189-195.
  - [17] Klomp M, Beijk MA, Varma C, et al. 1-year outcome of TRIAS HR (TRI-stent adjudication study-high risk of restenosis) a multicenter, randomized trial comparing genous endothelial progenitor cell capturing stents with drug-eluting stents[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(8):896-904.
  - [18] Bystron M, Cervinka P, Sparek R, et al. Randomized comparison of endothelial progenitor cells capture stent versus cobalt-chromium stent for treatment of ST-elevation myocardial infarction. Six-month clinical, angiographic, and IVUS follow-up [J]. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010, 76(5):627-631.
  - [19] Wöhrle J, Birkemeyer R, Markovic S, et al. Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for de novo coronary artery disease [J]. *Heart*, 2011, 97(16):1338-1342.
  - [20] Granada JF, Inami S, Aboodi MS, et al. Development of a novel prohealing stent designed to deliver sirolimus from a biodegradable abluminal matrix[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3(3):257-266.
  - [21] Garg S, Duckers HJ, Serruys PW. Endothelial progenitor cell capture stents: Will this technology and its niche in contemporary practice? [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(9):1032-1035.