

兼具安全及效用的新一代內皮前驅細胞捕獲支架 (New Generation Endothelial Progenitor Cell-Capturing Stent with both Safety and Efficacy)

(新光醫院心臟內科) 邱俊仁 醫師

前言

近年來心臟科醫師及病患對於冠狀動脈介入性治療用於治療冠狀動脈病變之關切多集中在於治療後之再狹窄。一般來說，冠狀動脈氣球擴張術或傳統金屬支架 (Bare Metal Stent; BMS) 置放後仍會有約 1/3 及 1/5 之再狹窄率。藥物塗層支架 (Drug-Eluting Stent; DES) 近年來的發現及使用已大幅減少了冠狀動脈血管再通暢後之再狹窄率。然而，DES 植入後因需要較長的時間使血管內皮細胞覆合於血管壁 (endothelialization)，故較易有急性，亞急性，或晚期血栓形成而危及病患生命。同時，如此增加了 DES 使用於急性心肌梗塞 (Acute Myocardial Infarction; AMI) 或具血栓冠狀動脈病變之限制性。因此，於 DES 植入後常需併用 Aspirin 及 Clopidogrel 兩種抗血小板凝劑 12 個月以預防血栓。如此可能增加了病患出血或潰瘍的機會，增加了非心臟手術前停藥的困擾，並增加了醫療支出。簡單來說，BMS 可能具有安全性 (較少血栓形成) 但再狹窄率偏高，而 DES 較具臨床效能但有較高之血栓風險。故新一代血管支架之

目標即在同時具有安全 (safety) 及效能 (efficacy)。內皮前驅細胞 ((Endothelial Progenitor Cell; EPCs) 捕獲支架 (Capturing Stent) 即為代表性之新一代血管支架¹⁻³。

什麼是內皮前驅細胞 (EPC) ?

人體的骨髓及周邊血液中含有一些次族群之血管前驅細胞能分化成成熟之內皮細胞而被稱為 EPCs。而不同位置之 EPCs 能藉由一些前驅指標 (Progenitor markers) 而形成群聚單位，進一步促進內皮細胞生長及分化成為成熟之內皮細胞。在生物體內 (in vivo) 之研究顯示，內皮細胞受傷後，EPCs 之表現可使血管內膜再形成 (re-endothelialization) 及抑制血管內膜增生¹。對血管內皮損傷之再塑形 (remodeling) 而言，吸引足夠的 EPCs 回歸 (homing) 至血管內是很重要的。其牽涉到的步驟包括 EPC 移動 (mobilization)，吸引 (recruitment)，及附著 (adhesion) 等。並包括不同之催化酵素 (chemokines; CCL2, CXCL1, CXCL7, CXCL12)，接受體 (CCR2, CXCR2, CXCR4)，及吸附分子

(selectin, integrin) 參與。

內皮前驅細胞捕獲支架 (EPC-Capturing Stent)

早在 2006 年¹，豬隻動物實驗 (圖 A) 顯示 polymer 支架加入與 integrin 結合之 cyclic Arg-Gly-Asp (c-RGD) 胜肽用於吸收 (recruit) EPCs 相較 polymer 支架未加入任何物質或一般之 BMS 可於 4 周即呈現 CD34 染色陽性及增強之血管內皮包覆 (endothelial coverage) 之發現，代表早期之 EPC 吸收。而在 12 周時，加入 c-RGD 之支架顯示有較少之血管內皮增生 (neo-intimal hyperplasia) 及較大之殘存管腔相較於 polymer 支架未加入任何物質或 BMS。

而人體內第一次使用 EPC-capturing 支架是在 2005 年² (圖 B)。用於 de novo 之冠狀動脈病變於 16 個病人。針對其早期內皮癒合 (pro-healing) 之性質只使用 1 個月之 clopidogrel 於支架置放後。

追蹤 9 個月後可發現只有 1 例再狹窄，而無血栓形成。其中，主要之心臟及腦血管不良事件 (major cardiac and cerebrovascular adverse event; MACCE) 發生率為 6.3%。此初次證實了 EPC-capturing 支架安全及效能之研究帶動了之後一系列之研究於不同族群之病人。

內皮前驅細胞捕獲支架之研究結果

1) 於一般病患之使用 - 安全及效能

EPC-capturing 支架從上市至今，起初使用的是一般 de novo 血管病變病患²。因認為其兼具安全及效能，故漸漸將其使用於醫院中之 all comers 病患³，左主幹及分歧部病變⁴急性 ST 節段上昇心肌梗塞 (STEMI) 病例⁵⁻¹⁰，或冠狀動脈介入性高危險群病患¹¹等。累積了超過 5,000 名病患追蹤了 12 個月以上之結果發現其安全性及臨床療效皆極佳 -target lesion revascularization (TLR) 比率：4.4%，major adverse cardiac event (MACE) 比率：7.7%，late thrombosis 比率：0.3%。此結論顯示 EPC-capturing 支架之療效不亞於 DES，而產生血栓之機率極低且可比美 BMS。

2) 與 BMS 比較

EPC-capturing 支架與 BMS 兩者 head to head 比較之研究並不多見。

但從近年來 EPC-capturing 支架的研究結果顯示，其 TLR 或 MACE 的發生率大多低於傳統之 BMS。而血栓發生率部分 EPC-capturing 支架及 BMS 兩者皆很低。而一針對分歧部病變 (bifurcation lesions) 以 provisional T-stent 治療比較 178 例 EPC-capturing 支架及 469 例 BMS 之研究顯示前者有較低之 12 個月 TLR 比率 (17.2% vs. 12.4%， $p = 0.13$)，而兩組病人血栓發生率相近 (0.6% vs. 0.4%， $p = 0.64$)。然而，EPC-capturing 支架與 BMS 之比較必須要有長期，大規模之隨機分派試驗結果後才能有真正之結論。

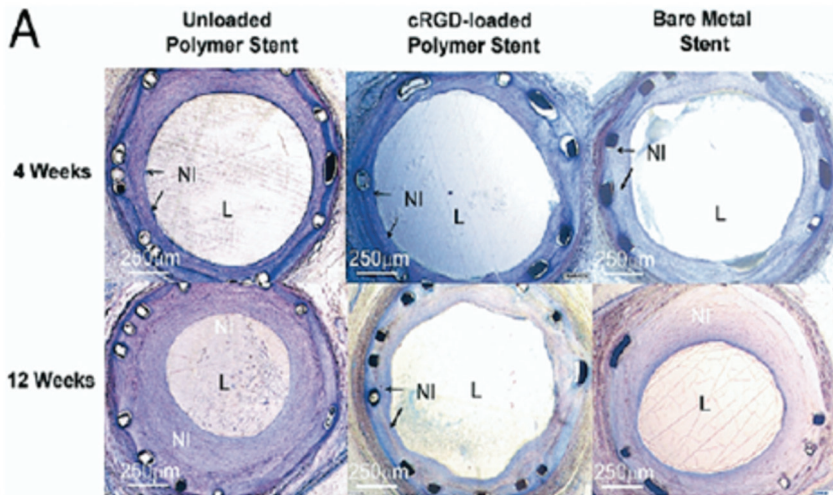


圖 A：左圖為 polymer 支架未加入任何物質；中圖為 polymer 支架加入與 integrin 結合之 cyclic Arg-Gly-Asp (c-RGD) 胜肽用於吸收 (recruit) EPCs；右圖為一般之 BMS。CD34 染色陽性及增強之血管內皮包覆早在 4 周後即可在加入 c-RGD 之支架發現，代表早期之 EPC 吸收。而在 12 周時加入 c-RGD 之支架顯示有較少之血管內皮增生 (NI; neo-intimal hyperplasia) 及較大之殘存管腔 (L; lumen)。Blindt R, et al. J Am Coll Cardiol 2006;47:1786-95.

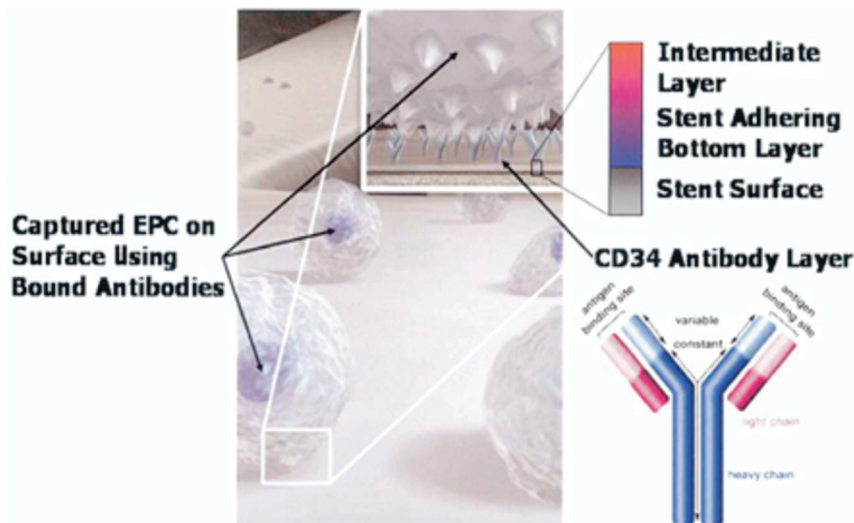


Figure 1. Endothelial progenitor cell (EPC) capture coating technology.

圖 B：EPC-capturing stent 之作用方式。支架表面有特殊吸附部分藉由與 CD34 抗體之結合用於捕獲 (capture) EPC 於支架置入血管後。Aoki J, et al. J Am Coll Cardiol 2005;45:1574-9.

3) 於急性心肌梗塞病患

EPC-capturing 支架因有早期達到血管內膜 endothelialization 之特性，故被認為具有較低之支架血栓發生率。故近年來許多研究⁵⁻¹⁰都針對急性 STEMI 之病患進行以了解 EPC-capturing 支架之安全性及臨床療效。最具代表性的研究為新加坡大學的研究。2008 年發表於 American Heart Journal 之研究將 EPC-capturing 支架用於 129 位 STEMI 之病人，結果顯示 12 個月之 TLR 比率為 5.8%，MACE 比率為 9.2%，而血栓發生率為 1.7%。2010 年發表於 Journal of Interventional Cardiology 之研究同時比較了 EPC-capturing 支架（95 例），DES（Sirolimus-eluting; 53 例），及 BMS（Liberte: 218 例）用於 STEMI 病患追蹤兩年的結果。結果顯示，EPC-capturing 支架僅有一例急性血栓形成。而其 MACE 比率與 DES 相當（13.7% vs. 15.1%）而優於 BMS（19.7%）。故 EPC-capturing 支架用於 STEMI 病人可說是 safe and feasible。

4) 於高危險族群病患

80 位病人使用 93 支 EPC-capturing 支架用於高危險族群病患（糖尿病，不穩定性心絞痛，左心室功能不全，三條冠狀動脈狹窄，type B2/C 冠狀動脈病變等其中具兩者以上）追蹤一年以上之研究¹¹顯示無血栓形成發生，而 TLR 比率為 13.7%。此研究初步認為 EPC-capturing 支架為 DES 或 BMS 外之另一選擇。

5) 與 DES 比較

EPS-capturing 支架與 DES 之比較尚需大規模的研究來證實。一項針對 193 位高危險群病人之隨機分派研究¹²追蹤一年顯示 EPS-capturing 支架相對於 Taxus Liberte 支架有較高之 target vessel failure 比率（但統計無顯著意義），較多之再次 target vessel revascularization，及較多之支架管腔 late loss。但 EPC-capturing 支架有較低之血栓產生（0 vs. 4 例）。

內皮前驅細胞捕獲支架之適用病患對象

- 1) 急性 STEMI 病患。
- 2) 急性冠心症候群合併血管內血栓病患。
- 3) BMS 再狹窄病患。
- 4) 不能使用 Aspirin 或 dual anti-platelet agents 者，如腸胃潰瘍或 Aspirin 過敏。
- 5) 無法長時間使用抗血小板凝劑或 Clopidogrel 者，如準備手術開刀者（因 EPC-capturing 支架一般只需使用 Clopidogrel 一個月）。

結語

EPC-capturing 支架為一兼具安全性及臨床效能之新一代支架。其置入後再狹窄率一般認為低於 BMS，而血栓發生率則低於 DES。因 EPC-capturing 作用機轉可使血管內皮 endothelialization 於四周即產生，故可減少血栓產生。同時，病患只需服用一個月之 Clopidogrel 即可。因上述特性，故 EPC-capturing 支架較 DES 更適合使用於 STEMI 之病人。現今已有 EPC-capturing 加上 Sirolimus-

eluting 合併之複合 (combo) 支架正在研發試驗中¹³⁻¹⁴。可望在不久的未來可預見安全及效能並重之更新一代支架問世，大家不妨拭目以待。

參考文獻

1. Blöndt R, Vogt F, Astafieva I, et al. A novel drug-eluting stent coated with an integrin-binding cyclic Arg-Gly-Asp peptide inhibits neointimal hyperplasia by recruiting endothelial progenitor cells. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(9):1786-95.
2. 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 Am Coll Cardiol*. 2005; 45(10):1574-9.
3. Klomp M, Beijk MA, Tijssen Phd JG, et al. One-year clinical outcome in an unselected patient population treated with the genous(tm) endothelial progenitor cell capturing stent. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Sep 17. [Epub ahead of print].
4. Beijk MA, Klomp M, Koch KT, et al. One-year clinical outcome after provisional T-stenting for bifurcation lesions with the endothelial progenitor cell capturing stent compared with the bare-metal stent. *Atherosclerosis*. 2010 Sep 29. [Epub ahead of print].
5. Kaul U, Bhatia V, Ghose T, et al. Angiographic follow-up of genous bioengineered stent in acute myocardial infarction (GENAMI) - a pilot study. *Indian Heart J*. 2008; 60(6):532-5.
6. 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. *EuroIntervention*. 2010; 5(6):698-702. 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. *Am Heart J*. 2008; 155(1):128-32.
7. Byströň M, Cervinka P, Spaček 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. *Eur Heart J*. 2010; 31(21):2625-32.
8. Chong E, Poh KK, Liang S, et al. Two-year clinical registry follow-up of endothelial progenitor cell capture stent versus sirolimus-eluting bioabsorbable polymer-coated stent versus bare metal stents in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010; 76(5):627-31.
9. 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 Interv Cardiol.* 2010 Apr;23(2):101-8.
10. 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. *Am Heart J.* 2008; 155(1):128-32.
 11. Miglionic 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. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008; 71(5):600-4.
 12. Beijk MA, Klomp M, Verouden NJ, et al. Genous endothelial progenitor cell capturing stent vs. the Taxus Liberte stent in patients with de novo coronary lesions with a high-risk of coronary restenosis: a randomized, single-centre, pilot study. *Eur Heart J.* 2010; 31(9):1055-64.
 13. Granada JF, Inami S, Aboodi MS, et al. Development of a novel prohealing stent designed to deliver sirolimus from a biodegradable abluminal matrix. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; 3(3):257-66.
 14. Nakazawa G, Granada JF, Alviar CL, et al. Anti-CD34 antibodies immobilized on the surface of sirolimus-eluting stents enhance stent endothelialization. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010; 3(1):68-75.