

内皮祖细胞捕获支架的研究及其临床应用进展

黄宇婷^(通讯作者) 孙权权 王禹都

上海加奇生物科技苏州有限公司 江苏 苏州 215000

【摘要】：血管疾病是全球范围内的重大健康问题，血管修复对于改善患者预后至关重要。内皮祖细胞捕获支架作为一种新兴的血管内治疗策略，在血管修复领域展现出巨大潜力。本文综述了内皮祖细胞的生物学特性，内皮祖细胞捕获支架的设计原理与类型及其临床研究现状。

【关键词】：内皮祖细胞；支架；血管修复

DOI:10.12417/2705-098X.26.15.033

引言

血管疾病是导致全球人口死亡和致残的主要原因之一，血管内支架置入术是治疗血管狭窄或阻塞的重要手段，但传统支架存在内皮化不完全、血栓形成和再狭窄率高等问题^[1,2]。加速支架再内皮化、快速恢复内皮完整性是目前预防血栓形成和血管再狭窄的最佳策略^[3]。

内皮祖细胞（EPCs）在血管修复中具有重要作用^[4]，EPCs捕获支架的出现为解决上述问题提供了新的思路和方法。通过在支架上直接接种EPCs或捕获循环EPCs可以加速EPCs动员，促进其增殖、迁移、分化，使损伤血管快速愈合，弥补药物洗脱支架（DES）再内皮化延迟及晚期再狭窄的缺陷，减少支架置入术并发症^[5]。

本文旨在综述EPCs捕获支架在血管修复中的研究与临床应用，包括EPCs的生物学特性，EPCs捕获支架的设计原理与类型及其临床研究现状。

1 内皮祖细胞的来源、分类及功能特点

EPCs是一种可用于血管再生修复策略的重要候选细胞，可以从骨髓、外周血、脐带血和脂肪等多处提取、分离和培养^[6]。根据细胞表面标志物，可分为不同亚群，如CD34⁺细胞、CD133⁺细胞、VEGFR2⁺细胞。根据谱系表型及功能可以分成两大类，造血谱系（即早期EPCs）和内皮谱系（即晚期EPCs）。

早期EPCs通常在纤连蛋白包被的培养板上培养，在培养早期（约4—7天）出现。尽管这些细胞增殖能力较低，在培养中仅能存活4周左右，但其促血管生成的旁分泌能力可以增加成熟内皮细胞生成的管腔数量^[7]。早期EPCs在生长早期表达祖细胞表面标志物，还表现出更类似于单核细胞的表达模式——表达造血生物标志物和炎症生物标志物。早期EPCs因被发现是髓系来源而非内皮来源被定义为髓系血管生成细胞，其内皮细胞分化潜力低，但可通过旁分泌机制增强血管生成^[8]。

早期EPCs能分泌包括血管内皮生长因子（VEGF）、基质细胞衍生因子-1（SDF-1）、血小板衍生生长因子（PDGF）等来促进血管生成和组织修复^[4,9]。

晚期EPCs也称为ECFC，在胶原蛋白包被的培养板上生长，培养约一周后出现，形成边界清晰的鹅卵石样特征的单层细胞集落^[7]。晚期EPCs的表面标志物主要是CD31、vWF和CD146。晚期EPCs依赖早期EPCs和自身分泌的细胞因子生长，具有更高的增殖能力、存活能力以及更强的成管能力和血管生成潜力^[10-12]。晚期EPCs可以释放大量的NO来维持其功能并参与新生血管形成，还可以直接分化为内皮细胞并整合到受损血管中促进血管修复^[4]。

2 内皮祖细胞捕获支架的设计原理与类型

EPCs捕获支架是一种新型血管介入医疗器械，通过在支架表面应用特殊的涂层技术，固定能够特异性识别和捕获EPCs的抗体或其他生物活性分子。当支架植入血管病变部位后，循环血液中的EPCs会被这些分子“捕获”，在支架表面黏附、增殖和分化，加速受损血管内皮的修复，从而减少支架内再狭窄和血栓形成等并发症的发生^[13]。

使用抗CD34抗体捕获EPCs是一种常见的EPCs捕获支架制备策略。CD34是EPCs表面的一种标志物，CD34抗体能够识别并结合循环EPCs。研究表明CD34抗体功能化支架可以特异性地从外周血中捕获CD34⁺细胞，提高了支架的血液相容性，但这些细胞中只有部分是EPCs，EPCs特异性捕获能力有限^[14]。表面修饰抗CD34抗体的316L支架经体内外实验证明可有效促进支架再内皮化^[15]。OrbusNeich公司基于CD34抗体研发出的首款商用GENOUSTM支架和最新一代EPCs捕获支架COMBO®plus双疗法支架（图1）^[16]，目前已用于冠脉和外周血管介入治疗。但需注意，血液中的CD34⁺细胞除了EPCs还包含多种其他细胞类型^[17]，CD34抗体修饰支架对EPCs的

作者简介：黄宇婷，女（1995—），汉族，新疆维吾尔自治区伊犁哈萨克自治州人，博士，上海加奇生物科技苏州有限公司，研究员，研究方向：功能性血管支架涂层的研究及应用。

基金项目：苏州市介入医疗技术创新联合体项目——“抗凝/促内皮化多功能涂层支架的研发”项目。

特异性捕获能力有限；CD34 抗体涂层加速了组织形成，但并未减少内膜增生^[18]。因此，需要挖掘出 EPCs 结合特异性更强且内皮细胞定向分化能力更稳定的 EPCs 捕获抗体或生物分子，提高 EPCs 捕获效率和定向分化稳定性。CD146+是晚期 EPCs 的代表性表型，抗 CD146 抗体涂层支架可以捕获相比裸支架 8 倍多的晚期 EPCs^[13]；在猪冠脉再狭窄模型中血管内植入 4 周后，涂层支架相比裸支架显著抑制了内膜增生、降低了支架内再狭窄程度。综上，基于抗体或配体的 EPCs 捕获技术有利于支架再内皮化和血管修复。考虑到 EPCs 特异性捕获能力和不同 EPCs 的定向分化能力对内皮化的影响，探索更具内皮细胞定向分化能力的 EPCs 特异性捕获分子仍值得进一步研究。

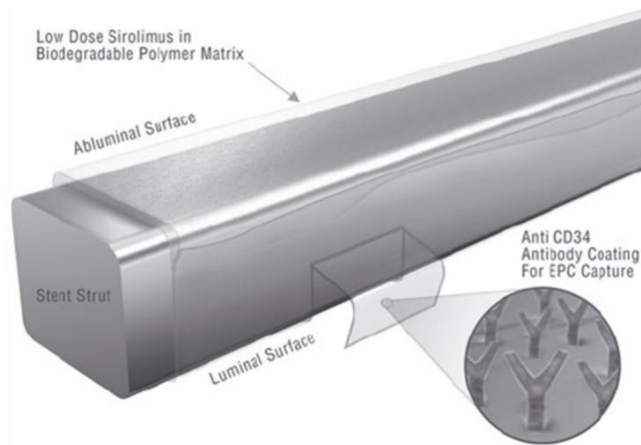


图 1 COMBO®Plus 支架^[16]。

除了抗体，一些生长因子也被用于 EPCs 捕获功能性涂层，如 VEGF、肝细胞生长因子（HGF）、腺苷激酶 siRNA^[19-21]，通过释放生长因子提供适宜的细胞外基质微环境，诱导 EPCs 增殖和分化。例如，当 EPCs 被捕获到 CD34 抗体修饰的支架表面后，VEGF 共修饰涂层能够提供一个有利于细胞生长和分化的微环境，促进 EPCs 向成熟内皮细胞转化，从而形成完整的内皮细胞层帮助血管修复^[19]。

多功能一体化涂层策略也是目前 EPCs 捕获支架的主要设计方向。这是一种将 EPCs 捕获功能分子与其他血管修复功能（如抗凝血、药物缓释等）相结合的设计思路，旨在构建一种既能有效捕获 EPCs，又能在血管修复过程中发挥多种协同作用的智能支架系统，以提高血管修复的整体效果。例如，将具有抗凝功能的肝素分子和 EPCs 捕获功能的 DNA 适配体通过静电相互作用结合固定在支架表面，所建立的肝素/适配体多功能涂层可以提高支架的血液相容性、促进支架再内皮化^[22]。还可以将西罗莫司药物洗脱涂层与 CD34 抗体相结合，捕获 EPCs 的同时抑制平滑肌细胞过度增生，以进一步提高冠状动脉介入治疗的安全性和有效性^[23]。还可与可降解支架技术融合，研发可降解 EPCs 捕获支架，在血管修复完成后逐渐降解，减少长期异物反应，进一步提高安全性。

3 内皮祖细胞捕获支架的临床研究

具有自我更新及内皮细胞定向分化能力的 EPCs 在血管修复中的临床应用潜力巨大。EPCs 捕获支架与传统支架相比，在促进内皮化、减少血栓形成、降低再狭窄率和生物相容性等方面有诸多优势。

目前在 ClinicalTrials.gov 上注册的 EPCs 干预相关研究超过 340 项，研究的疾病范围包括心肌梗死和外周血管疾病等缺血性血管疾病。EPCs 捕获支架干预类临床研究项目 25 项，主要是围绕 OrbusNeich 公司研发的 GENOUS 支架和 COMBO®Plus 支架的临床研究。

GENOUS 支架是 OrbusNeich 公司研发的首款商用冠脉 EPCs 捕获支架，于 2005 年首先获得 CE 认证。GENOUS 支架是一种生物修饰的 316L 不锈钢冠状动脉支架，具有抗 CD34 抗体的生物相容性圆周涂层。在血管内介入治疗时通过结合并捕获 CD34+循环 EPCs，将其固定在支架表面，并促进 EPCs 增殖分化为内皮细胞，建立新生内膜层。在 ClinicalTrials.gov 上的注册信息显示，截至目前围绕 GENOUS 支架共开展了 11 项临床研究。其中，HEALING-FIM 研究（NCT00349895）表明，GENOUS 支架在临床上治疗冠状动脉狭窄方面是安全有效的^[24]。一项中长期临床随访研究证实了 GENOUS 支架对需要紧急血运重建的急性冠脉综合征患者的治疗来说是可行且安全的^[25]。但 CD34 抗体涂层虽然可以促进内皮化加速内膜形成，但并未减少内膜增生^[18]。

2016 年推出的 COMBO®Plus 支架（图 1）是基于 GENOUS 支架的功能增量版，COMBO®Plus 支架表面不仅修饰了 CD34 抗体，还结合了西罗莫司生物可降解聚合物涂层，兼具 EPCs 捕获功能和抑制平滑肌细胞过度增生防止支架内再狭窄的作用，有利于支架内皮化和内皮层的功能恢复，减少长期不良事件发生率。在 ClinicalTrials.gov 上的注册信息显示，截至目前围绕 COMBO®Plus 支架共开展了 16 项临床研究。其中，2014 年开展的 EGO-COMBO 临床研究（NCT02263313）评估了 COMBO®Plus 支架临床应用超过 36 个月的安全性和有效性^[16]。这项单中心观察性研究结果显示，在植入后 9 到 24 个月，COMBO®Plus 支架显示出独特的晚期内膜消退现象，而这在任何药物洗脱支架中都没有相关报道；在植入后 36 个月随访时，COMBO®Plus 支架表现出良好的临床结果，主要不良心脏事件发生率为 3.3%，管腔再狭窄程度低且无晚期支架内血栓形成。尽管目前临床研究使用的 EPCs 捕获支架仍旧面临并发症发生的风险，但以上临床研究逐步证明了 EPCs 捕获支架的血管内治疗优势，未来有望拓展临床应用范围，治疗更复杂的血管病变。

4 小结

从裸支架到药物洗脱支架（DES）的问世，为血管疾病患

者带来了曙光,但存在支架内再狭窄与血栓形成问题。越来越多的证据显示,EPCs 捕获支架有助于降低管腔再狭窄和血栓形成的发生率,具备更好的治疗潜力,为血管损伤修复提供了新策略。

参考文献:

- [1] Tommaso G,Alberto P,Ciro I,et al.Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice[J].Nat Rev Cardiol,2019,16(4):243-256.
- [2] Masahito N,Shinichi O,Masanori S,et al.Prevention of neointimal hyperplasia induced by an endovascular stent via intravenous infusion of mesenchymal stem cells[J].J Neurosurg,2019,133(6):1-13.
- [3] Lan H,Wang Y,Yin T,et al.Progress and prospects of endothelial progenitor cell therapy in coronary stent implantation[J].J Biomed Mater Res B Appl Biomater,2016,104(6):1237-47.
- [4] Yan F,Liu X,Ding H,et al.Paracrine mechanisms of endothelial progenitor cells in vascular repair[J].Acta Histochem,2022,124(1):151833-151833.
- [5] Khan W,Farah S,Domb A J,et al Drug eluting stents:developments and current status[J].J Control Release,2012,161:703-12.
- [6] Asahara T,Murohara T,Sullivan A,et al.Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis[J].Science.1997,275(5302):964-7.
- [7] Wang X,Wang R,Jiang L,et al.Endothelial repair by stem and progenitor cells[J].J Mol Cell Cardiol,2022,163:133-146.
- [8] Medina R J,Barber C L,Sabatier F,et al.Endothelial progenitors:A consensus statement on nomenclature[J].Stem Cells Transl Med,2017,6(5):1316-1320.
- [9] Doris S,Renate H,Caterina S,et al.Cytokine-like 1 is a novel proangiogenic factor secreted by and mediating functions of endothelial progenitor cells[J].Circ Res,2019,124(2):243-255.
- [10] Guan M,Chen M,Li H,et al.Biological properties of bone marrow-derived early and late endothelial progenitor cells in different culture media[J].Mol Med Rep,2013,8(6):1722-8.
- [11] Keighron C,Lyons J C,Creane M,et al.Recent advances in endothelial progenitor cells toward their use in clinical translation[J].Front Med,2018,5:354.
- [12] Minami Y,Nakajima T,Ikutomi M,et al.Angiogenic potential of early and late outgrowth endothelial progenitor cells is dependent on the time of emergence[J].Int J Cardiol,2015,186:305-314.
- [13] Park K,Kang N S,Kim H D,et al.Late endothelial progenitor cell-capture stents with CD146 antibody and nanostructure reduce in-stent restenosis and thrombosis[J].Acta Biomater,2020,111(prepublish):91-101.
- [14] Tan A,Goh D,Farhatnia Y,et al.An anti-CD34 antibody-functionalized clinical-grade POSS-PCU nanocomposite polymer for cardiovascular stent coating applications:a preliminary assessment of endothelial progenitor cell capture and hemocompatibility[J].PLoS One,2017,8(10):e77112.
- [15] Fu G,Yu Z,Chen Y,et al.Direct Adsorption of anti-CD34 antibodies on the nano-porous stent surface to enhance endothelialization[J].Acta Cardiol Sin,2016,32(3):273-80.
- [16] Sethi R,Lee C.Endothelial progenitor cell capture stent:safety and effectiveness[J].J Interv Cardiol,2012,25(5):493-500.
- [17] Hassanpour M,Salybekov A A,Kobayashi S,et al.CD34 positive cells as endothelial progenitor cells in biology and medicine[J].Front Cell Dev Biol,2023,11:1128134.
- [18] van Beusekom H M,ErtasG,Sorop O,et al.The Genous™endothelial progenitor cell capture stent accelerates stent re-endothelialization but does not affect intimal hyperplasia in porcine coronary arteries[J].Catheter Cardiovasc Interv.2012,79(2):231-42.
- [19] Sun A,Huang X,Jiao Y,et al.Construction of biological factor-coated stent and its effect on promoting endothelialization[J].Mater Sci Eng C Mater Biol Appl,2021,122:111943-111943.
- [20] Huang C,Zheng X,Mei H,et al.Rescuing impaired re-endothelialization of drug eluting stents using the hepatocyte growth factor[J].Ann Vasc Surg,2016,36:273-282.

- [21] Chen W,Yang M,Bai J,et al.Exosome-modified tissue engineered blood vessel for endothelial progenitor cell capture and targeted siRNA delivery[J].Macromol Biosci,2018,18(2).
- [22] Deng J,Yuan S,Li X,et al.Heparin/DNA aptamer co-assembled multifunctional catecholamine coating for EPC capture and improved hemocompatibility of vascular devices[J].Mater Sci Eng C Mater Biol Appl,2017,79:305-314.
- [23] Lu T,Sakuma M,Sohma R,et al.Mobilization of endothelial progenitor cells after implantation of CD34 antibody-covered sirolimus-eluting COMBO®stent:assessment with EPC colony-forming assay[J].Heart Vessels,2024,(prepublish):1-11.
- [24] Aoki J,Serruys P W,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):1574-9.
- [25] Co M,Tay E,Lee H C,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):128-32.