血管重建新利器-人類無細胞血管(human acellular vessel)

台灣亞太產業分析專業協進會 101 年認證產業分析師 林怡欣

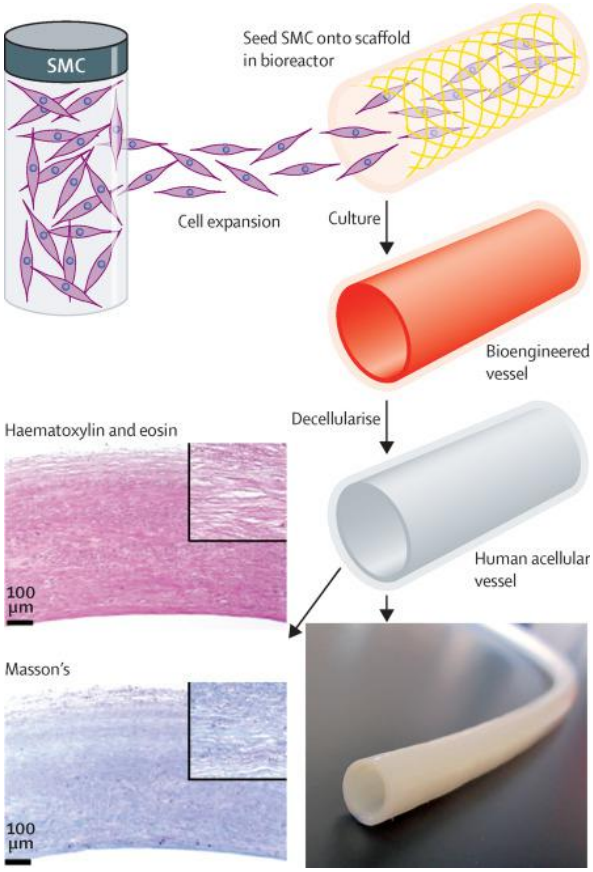
一、前言

過去幾十年來，血管繞道手術是治療周邊動脈疾病(Peripheral Arterial Disease, PAD)與血管創傷最後的治療與處置方式。由於現代人日常活飲食習慣改變，偏好高鹽、高糖、高油與高熱量飲食，造成肢體動脈粥狀硬化造成血管狹窄阻塞，進而產生缺血或壞死等病變，導致周邊動脈疾病患者日漸增加。此外，先天性心血管缺陷、外傷、腫瘤手術、器官移植以及血液透析所需要使用的動靜脈導管，也都需要自體或人工血管來進行修復和重建。現階段臨床採用病患自體的血管如大隱靜脈來進行繞道手術為外科手術最主要的治療方式，然而，在同一患者體內採集和重建血管通常會受到患者病理和生理狀況限制，如採取部位疼痛程度、傷口感染與否，以及患者是否患有血管疾病與靜脈屈張等。而在人工血管方面，聚酯纖維的 Dacron 或是聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)的 Teflon 材質的人工血管雖然也廣泛用於臨床應用，但仍有生物相容性和可能導致長期感染風險的問題。其他材料如異種移植物會導致早期血栓形成和內側鈣化率攀升；冷凍異體移植會有人體免疫排斥的問題。近年來，隨著生物組織工程技術演進，研究人員開發出新型態產品-人類無細胞血管(human acellular vessel, HAV)，以去除人體細胞為架構避免人體免疫反應，同時保留血管生物力學特徵，現已申請進入臨床 III 期試驗，也同時成立新創公司 Humacyte，未來將導入臨床市場應用。

二、人類無細胞血管(human acellular vessel, HAV)

人類無細胞血管(human acellular vessel, HAV) 是由美國國家衛生研究院(NIH)計畫支持杜克大學研究團隊研發出的組織工程人工血管，其內徑為 6 mm，長度最長可達到 42 cm。HAV 是將人類血管平滑肌細胞放置至生物降解支架上再藉由生物反應器以進行培養形成血管結構，在生物支架降解後再以去細胞化過程使這些血管去除細胞，並帶走具抗原性細胞物質，同時保留非免疫原性的細胞外基質與血管的機械與力學性能，培養時間約 10 周即可完成。

經濟部技術處科專計畫成果，未經同意不得轉載



資料來源: *The Lancet*. (2016)

圖一、人類無細胞血管製程

2004 年，Laura E. Niklason 醫學博士帶領團隊創立 Humacyte 公司，以組織工程人體無細胞血管技術為核心，研發製造應用於血管修復和重建上。HAV 具備耐用和抗感染等特性，可以解決過去血管組織修復和置換所無法克服的問題。Humacyte 於 2014 年獲得美國 FDA 授予快速審查認定(Fast Track Designation)，2017 年 3 月其人體無細胞血管產品 Humacyl 獲得美國 FDA 授予再生醫學先進療法(RMAT)資格。目前 Humacyte 已投入多項臨床試驗，並獲得多輪募資(如 Fresenius Medical Care)，預計在 FDA RMAT 支持下將可加快 Humacyl 產品上市。

HAV 應用範圍涵蓋周邊動脈疾病血管修復重建、血液透析導管、兒童心臟手術、冠狀動脈繞道手術以及第 1 型糖尿病治療等應用。近期在周邊動脈疾病臨床試驗中，針對 20 名周邊動脈疾病患者植入 HAV，作為膝上、股骨到腘動脈的血管繞道手術以改善血液循環，其初步結果顯示沒有患者對 HAV 產生免疫排斥反應和感染情況發生，並持續追蹤 2 年，也無病患因

經濟部技術處科專計畫成果，未經同意不得轉載

HAV 植入後產生併發症而需要截肢。

在末期腎臟疾病(End-Stage Renal Disease, ESRD)臨床試驗中，Humacyte 招募 240 多名患有 ESRD 的受試者，將 HAV 植入病患上肢手臂內，停留時間長達 16~200 周不等，受試者同時也接受每周 3 次透析治療。過去血液透析患者是採用動靜脈瘻管來進行透析治療，但仍受限於患者自身血管條件狀況是否適用而有所限制。透過 HAV 植入試驗發現患者自身的細胞會嵌入 HAV，並在數週後這些細胞會產生多層活性組織，將無細胞的 HAV 轉化為具功能性的自我維持血管組織(self-sustaining blood vessel)。此外，Humacyte 也正在進行 355 名不適合放置瘻管的 ESRD 患者進行臨床 III 期試驗，比較 HAV 與聚四氟乙烯(ePTFE)導管間的差異與耐用度，以期未來臨床試驗成功後可望投入臨床應用。

除了投入 PAD 與血液透析導管臨床試驗外，2022 年 11 月 Humacyte 在美國心臟學會上發表 HAV 用於冠狀動脈繞道手術(Coronary artery bypass graft, CABG) 之臨床前動物試驗，本次動物試驗在 3 隻靈長類動物狒狒的主動脈到右冠狀動脈間植入 3.5 mm 的 HAV，歷時 6 個月後分析結果發現，植入的 HAV 被受試動物的細胞重新填入且生長出類似原來的血管，其結構完整且血流功能順暢可引導血流流向心臟，成為一條活的血管。目前 Humacyte 仍持續進行靈長類動物試驗，評估其安全性與有效性，以作為日後進入人體試驗之依據。

表一、Humacyte 正在招募與進行之臨床試驗

試驗名稱	起訖日期	研究類型	試驗目標	試驗案例數	備註
恩慈療法：**HAV 在嚴重肢體缺血和血管創傷患者使用狀況**	2021/07/01~ 正在進行與招募中	擴展性 Expanded Access	評估 HAV 治療嚴重肢體缺血和血管創傷的療效。	計劃招募 20 名受試者	2022 年 1 月發表在第 46 屆血管和血管內外科學會(VESS)，初步結果顯示 HAV 為安全、未發現感染
HAV 在血管外傷患者中的應用 臨床 II 期	2018/09/01~ 2023/03/01 正在進行與招募中	介入性 Interventional	評估 HAV 在頸部以下血管創傷受試者中接受血管重建手術的療效。	計劃招募 40 名受試者	2022 年 6 月發表在美國醫學會雜誌(JAMA)潛力分析 共同合作：Atlantic Research Group、美國陸軍醫療研究司令部

經濟部技術處科專計畫成果，未經同意不得轉載

HAV 與瘻管作為血液透析病患導管之比較 臨床 III 期	2017/09/29~ 2024/03/01 正在進行與招募中	介入性 Interventional	比較 HAV 與動靜脈瘻管(AVF)在末期腎臟疾病(ESRD)受試者中的安全性和有效性。	計劃招募 240 名受試者	共同合作: California Institute for Regenerative Medicine、CTI Clinical Trial and Consulting Inc
HAV 在需要血管通路之血液透析患者之評估 臨床 II 期	2019/11/12~ 2021/05/15 正在進行	介入性 Interventional	評估 HAV 在需要血管通路之血液透析患者其安全性和有效性	已招募 30 名受試者 (波蘭)	2021 年 11 月發表在第 6 屆組織工程與再生醫學國際學會，根據 12 個月的追蹤結果，HAV 對血液透析患者是安全的
HAV 用於 PAD 患者的股腘動脈繞道手術 臨床 II 期	2016/12/20~ 2020/12/01 正在進行	介入性 Interventional	評估 HAV 在患有外周邊動脈疾病(PAD)並接受股腘動脈繞道手術之受試者其安全性和有效性	已招募 25 名受試者	共同合作：Atlantic Research Group
ESRD 患者血液透析血管假體的安全性和有效性評估 臨床 II 期	2012/11/22~ 2016/04/01 正在進行	介入性 Interventional	評估 HAV 作為末期腎臟病(ESRD)患者血液透析血管假體之安全性和有效性	已招募 40 名受試者(波蘭)	2021 年 5 月於 Charing Cross 研討會公布 HAV 用於血液透析患者 5 年數據，發表於共同合作: FGK Clinical Research GmbH
HAV 與 ePTFE **人工血管作**為血液透析導管的比較 臨床 III 期	2016/05/24~ 2023/05/21 正在進行	介入性 Interventional	比較 HAV 與聚四氟乙烯(ePTFE)人工血管作為在血液透析導之安全性和有效性	已招募 355 名受試者	共同合作: California Institute for Regenerative Medicine、CTI Clinical Trial and Consulting Inc

資料來源: GlobalData (2022)

三、軍事戰爭臨床創傷應用

戰爭會導致大量血管創傷患者增加，也是導致士兵死亡率攀升的主要原因，因此血管修復與重建在戰場上需求龐大，現行治療方式均是採用自體靜脈或是人工合成血管來進行血管修復，但此方式容易造成感染並引發血栓併發症。2022 年烏俄戰爭爆發，血管創傷的烏克蘭士兵與民眾遽增，一位熟悉 HAV 技術的烏克蘭外科醫師向 Humacyte 提出人道救援，隨即其他烏克蘭各地外科醫師也提出相同需求 嗣後 Humacyte 與美國 FDA 國際項目辦公室和烏克蘭衛生部合作，對烏克蘭包含基輔、哈爾科夫等 6 家醫院提供 HAV 用於血管創傷患者治療。2022 年 9 月，烏克蘭外科醫師 Oleksandr Sokolov 和 Vasyl Shaprynskyi 醫學博士共同於第 36 屆歐洲

經濟部技術處科專計畫成果，未經同意不得轉載

血管外科學會(ESVS)年會發表成果報告，在戰場上血管創傷病例中約有 82%為爆炸創傷所造成，受損部位多在肩部和下肢血管損傷，透過使用 HAV 可縮短找尋自體靜脈的時間，提高血管重建能力，並降低感染截肢的風險。在 Shaprynskyi 的報告中，有一名右大腿槍傷的患者，最初使用合成血管來治療受損的動脈，但不幸移植處發生感染，患者面臨截肢的風險，之後立刻改換成 HAV 替換受感染的移植物，歷經三個月後，HAV 開始為腿部供應血流也無感染情況發生。隨著戰場上試驗正向結果不斷回傳，HAV 已獲得美國國防部優先指定用於血管創傷治療。根據美國陸軍報告中顯示，美國國防部鼓勵 Humacyte 與醫療技術企業聯盟(Medical Technology Enterprise Consortium, MTEC)合作，開發創新醫療技術解決方案，並由 MTEC 提供 Humacyte 提供超過 680 萬美元的資金來開發 HAV 產品。

四、結論

血管導管對於動靜脈重建至關重要，可應用於外傷、PAD、血液透析和冠狀動脈繞道手術等治療。人體無細胞血管 HAV 可以在醫院製造和儲存，並可立即用於動靜脈血管重建手術。儘管 HAV 在植入時是無細胞狀態，但在經過臨床前和臨床試驗結果顯示，HAV 會重新填充受測者自身的血管細胞，且不會產生免疫反應，或是血管退化、感染和截肢的風險。相較於合成血管，HAV 提供與合成血管相同的便利性，但又具有活性組織的優勢，成為組織工程血管未來之星。

Humacyte 除了持續進行各項臨床試驗外，也加強與股東 Fresenius Medical Care 之合作關係，透過 FMC 在全球血液透析領導者的地位，授予其在美國境外獨家銷售 HAV 的權利。Humacyte 也與 FMC 旗下的臨床研究小組 Frenova 合作，分析美國與歐洲國家弱勢族群患者血液透析之治療費用與產生併發症狀況，運用人口統計、併發症、感染、住院率和死亡率等相關資料數據分析，提供 Humacyte 未來可以投入的方向與目標客戶。

五、參考資料

1. Robert D Kirkton, Maribel Santiago-Maysonet, Jeffrey H Lawson, William E Tente, Shannon L M Dahl, Laura E Niklason, Heather L Prichard. Bioengineered human acellular vessels recellularize and evolve into living blood vessels after human implantation. *Sci Transl Med.* 2019 Mar 27;11(485):eaau6934.

2. Piotr Gutowski, Shawn M Gage, Malgorzata Guziewicz, Marek Ilzecki, Arkadiusz

經濟部技術處科專計畫成果，未經同意不得轉載

Kazimierczak, Robert D Kirkton, Laura E Niklason, Alison Pilgrim, Heather L Prichard, Stanislaw Przywara, Rabih Samad, Bill Tente, Jakub Turek, Wojcieh Witkiewicz, Norbert Zapotoczny, Tomaz Zubilewicz, Jeffrey H Lawson. Arterial reconstruction with human bioengineered acellular blood vessels in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2020 Oct;72(4):1247-1258.

(本文作者為工研院產科國際所執行產業技術基磐研究與知識服務計畫產業分析師)

原文出處：ITIS 智網 http://www.itis.org.tw/

經濟部技術處科專計畫成果，未經同意不得轉載