

促红细胞生成素的多器官保护作用研究进展[△]

侯兰*,吕娟,陈莉娜[#](西安交通大学医学院,西安 710061)

中图分类号 R973 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)17-1626-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.17.30

摘要 目的:为扩展促红细胞生成素(EPO)的临床应用提供参考。方法:以“EPO器官保护”“动物实验”“临床试验”“the organ protection of EPO”“animal experiment”“clinical trial”等组合作为关键词,检索中国知网、万方数据库、万维网、PubMed、Eisevier、Springerlink等数据库2007—2013年的相关文献,综述EPO多器官保护作用在动物实验和临床试验中的研究进展。结果与结论:EPO在缺血再灌注损伤、神经损伤、炎症及外伤等动物模型及临床试验中具有多器官保护作用,如神经、心血管、肝脏、小肠、生殖系统等。EPO的多器官保护作用在动物实验中取得了较为一致且乐观的结果,但相关临床研究结果不一。

关键词 促红细胞生成素;多器官保护作用;动物实验;临床试验

促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)是由肾脏和肝脏分泌的一种内生激素,不仅具有刺激骨髓红系祖细胞生长增殖的作用,还具有多种组织器官保护作用。研究发现,EPO受体不仅存在于骨髓细胞,还广泛存在于髓外组织和细胞中,如神经元细胞、平滑肌细胞、心肌细胞等^[1]。越来越多的动物实验研究结果显示,EPO在骨髓造血微环境外发挥着许多复杂的作用,如抗氧化、抗炎症、抗凋亡等^[2],EPO的多器官保护作用也成为研究热点。在大量动物实验研究的基础上,EPO逐渐开始用于临床试验研究,以期扩展新的适应证。本文拟简要综述EPO对神经、心血管、泌尿、消化及其他系统的器官保护作用。

1 文献来源

以“EPO器官保护”“动物实验”“临床试验”“the organ protection of EPO”“animal experiment”“clinical trial”等组合作为关键词,检索中国知网、万方数据库、万维网、PubMed、Eisevier、Springerlink等数据库中2007—2013年的相关文献。除去重复文献,共检索出英文和中文文献859篇,初步浏览文献摘要后筛选出364篇,最终选取36篇关于EPO的多器官保护作用研究进展的文献进行综述。

2 EPO对神经系统的保护作用

2.1 动物实验研究

近年研究发现,EPO对中枢及外周神经系统损伤具有广泛的保护作用。动物实验结果一致显示,EPO对脑缺血性疾病^[3]、脑缺血再灌注损伤^[4]具有明确的保护作用。EPO不仅发挥着抗氧化、抗凋亡、抗炎症的作用,还通过促进内皮祖细胞的再生、促进血管形成及分泌神经营养因子,从而发挥营养神经、维持神经细胞的存活及再生的功能。此外,研究发现EPO通过改善神经损伤使其再生、增加表皮内神经纤维密度、增强神经末梢血管重建等对顺铂等化疗药物诱导的外周神经病变有保护作用^[5]。Schmidt RE等^[6]发现,EPO可逆转糖尿病引起

的神经炎症和交感神经节病变,提示有望通过应用EPO改善糖尿病患者后期的生活质量。

2.2 临床试验研究

对患有缺血缺氧脑病婴儿应用EPO处理,可预防脑病的发生,改善神经功能,促进神经发育^[7]。在蛛网膜下腔出血(SAH)患者的临床试验中,EPO显示出其改善作用^[8]。Springborg JB等^[9]研究发现,小剂量EPO(500 u)对SAH患者的脑血流和脑代谢等无显著改善。而Tseng MY等^[10]报道,接受大剂量EPO(30 000 u)治疗的患者发生严重脑血管痉挛和心肌梗死的概率明显降低,可改善预后。两次试验结果不一致的原因,可能是由于EPO较难通过血脑屏障,大剂量使用才能保证其有效浓度而发挥作用。也有学者报道,长期EPO治疗有利于抑郁症的改善^[11]。研究发现,EPO在糖尿病视网膜膜病变患者中也具有保护作用^[12]。

为了验证EPO的神经保护作用及临床使用的安全性,Ehrenreich H等^[13]进行了EPO对卒中保护的临床研究。结果显示,EPO干预不仅没有改善临床症状,还增加了死亡率。此次接受试验的患者大部分是有目的给予重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)溶栓治疗或在控制之外进行过溶栓治疗,且试验中rtPA-EPO联合治疗组患者死亡率特别高(与安慰剂组和单用EPO组相比)。虽然结果显示EPO没有明显的保护作用,但是排除临床试验的不可预期性和统计分析的标准,EPO还是具有潜在性的临床益处,rtPA与EPO的联合治疗的不利因素及禁忌证也有待进一步研究。

3 EPO对心血管系统的保护作用

3.1 动物实验研究

EPO在全身脉管系统中具有血管保护和血管形成的作用^[14]。EPO可通过调节细胞因子水平、促进内皮祖细胞的活化增殖和抗凋亡等修复血管损伤、促进血管生成。EPO可通过上调全身肝细胞生长因子、纤维母细胞生长因子等的血浆浓度和增强局部血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子的表达,加速心肌梗死后血管生成。除了抗氧化、抗炎症、抗凋亡作用之外,还可通过上调EPO受体水平保护心脏、刺激心肌纤维和血管内皮形成、维持心室重构等,从而有益于治疗心肌缺血再灌注损伤^[15]和心肌梗死^[16]。

3.2 临床试验研究

EPO在急性心肌梗死患者的临床研究中结果并不完全一

[△] 基金项目:陕西省科技统筹创新工程计划项目(No.2011KT-CL03-20)

* 学士。研究方向:药理学。E-mail:xyhoulan@126.com

[#] 通信作者:副教授,硕士研究生导师,博士。研究方向:心血管药理学和复方药物研究。电话:029-82657468。E-mail:chenlin@mail.xjtu.edu.cn

致。Voors AA等^[17]报道,给予经皮冠状动脉介入治疗手术成功的患者,EPO治疗可明显减少主要心血管事件的发生率。但是,也有学者提出不同的观点,如Ludman AJ等^[18]在同项试验中观察到,给予EPO并不能减少心肌梗死面积或改善心脏功能,反而增加了微血管栓塞、左心室膨胀及心肌质量增加等事件的发生。试验结果之所以不同,主要是由于EPO的使用剂量、时间和频率有差异。值得注意的是,在应用EPO治疗心肌缺血、心肌梗死时,也不能忽视红细胞增多、血栓形成、血小板增多等不利因素^[19]。如能有效避免上述危险因素,临床试验将会获得更多乐观的结果。

4 EPO对泌尿系统的保护作用

4.1 动物实验研究

EPO对肾脏保护作用的研究也颇多。在肾脏缺血再灌注损伤动物模型^[20]、急性肾功能衰竭模型^[21]中,EPO存在较强的器官保护作用,其机制与其对大脑、心脏的保护机制相似,特别是EPO可通过刺激内皮祖细胞的分化、增殖和迁移来保护肾小管的完整性和功能。另外,EPO可通过改善氧化应激、基因毒性和抗凋亡等来保护顺铂诱导引起的大鼠肾脏功能衰竭^[22],为临床上预防顺铂化疗引起的肾脏并发症提供了参考。

4.2 临床试验研究

EPO在急性肾损伤(AKI)方面的临床研究结果并不乐观。EPO预处理并不能影响AKI的治疗效果^[23]且可能出现败血症^[24]。另一组研究结果显示,EPO对移植肾功能延迟(Delayed graft function, DGF)恢复无影响,也不能减少DGF的发生^[25]。另外,EPO通过增加内皮素的释放而升高血液透析患者的血压,导致血液浓缩、血管反应性及收缩性改变,可能增加血管性疾病的发生^[26]。EPO对肾脏的保护临床试验研究还有待进一步开展。

5 EPO对消化系统的保护作用

5.1 对肝脏的保护作用

肝脏的缺血再灌注损伤是临床上造成肝脏手术和移植失败及患者死亡的主要原因。研究发现,在肝脏缺血再灌注^[27]、内毒素引起的肝脏急性炎症损伤^[27]的动物实验中,EPO表现出保护作用,低剂量的EPO治疗可降低肝部分切除术大鼠的肝脏损伤,并通过提高肝细胞增殖、EPO受体信号和抗氧化酶的作用使肝脏再生。

5.2 对小肠的作用

EPO预处理可有效保护大鼠的小肠缺血再灌注损伤。结果显示,EPO通过上调抗凋亡蛋白Bcl-x1,升高血清肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素6的水平、抑制肠道细胞凋亡而发挥对肠道损伤的保护作用^[28]。值得一提的是,文献报道EPO可通过抑制肠道上皮细胞及腺细胞的凋亡,促进细胞增殖及抑制炎症反应等作用,防止获得性免疫缺陷病毒的母婴传播^[29]。

5.3 对胰腺的作用

研究发现,EPO在重症急性胰腺炎大鼠模型中表现出促进胰岛细胞增殖、抑制胰腺细胞凋亡、减轻炎症反应的作用^[30]。而且,EPO通过细胞因子途径抑制胰岛 β 细胞系NIT-1细胞的凋亡,改善由细胞因子引起的胰岛素分泌抑制^[31]。

6 EPO对其他系统的保护作用

EPO对其他系统,如呼吸系统、运动系统、内分泌系统、生殖系统等也有保护作用。有文献报道,EPO在大鼠肺脏缺血再灌注损伤中有保护作用^[32]。EPO在严重肢体缺血动物模型

中也表现出保护作用,主要机制是EPO具有促进血管生成、抑制细胞凋亡和促进细胞因子的分泌等作用^[33]。研究发现,EPO可提高缺氧条件下肝细胞中的瘦素受体及胰岛素受体的表达水平,增加血浆中瘦素的浓度,这对于研究胰岛素抵抗及肥胖具有潜在价值^[34]。Sayyah-Melli M等^[35]的临床研究结果显示,EPO可有效缓解年轻女性卵巢缺血再灌注后的氧化损伤,防止卵巢功能紊乱。Ji YQ等^[36]的临床试验结果显示,EPO的表达水平对早期妊娠的结果有重要影响,表现在EPO通过刺激信号转导和转录激活因子5,钝化p38信号转导而促进滋养细胞和蜕膜基质细胞的增殖、抑制其凋亡。

7 结语

动物实验结果显示,EPO具有明确的多器官保护作用,如何将动物实验结果转化为临床结果是研究者今后的必由之路。临床研究中应着重考虑EPO的临床应用问题(剂量、时间、频率、周期等)和安全性。回顾近些年的临床研究,即使是针对同一对象,不同剂量、不同给药时间,EPO也可能带来不同的结果。更有报道称,大剂量EPO的使用可产生一些不利因素,如血栓形成、血小板增多、血压增高、血管狭窄等。因此,研究开发不具有造血作用、仅具有多器官保护作用的EPO衍生物,将在临床研究方面更具前景。

参考文献

- [1] Sargin D, Friedrichs H, El-Kordi A, et al. Erythropoietin as neuroprotective and neuroregenerative treatment strategy: comprehensive overview of 12 years of preclinical and clinical research[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2010, 24(4): 573.
- [2] Chateauvieux S, Grigorakaki C, Morceau F, et al. Erythropoietin, erythropoiesis and beyond[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(10): 1 291.
- [3] Letourneur A, Petit E, Roussel S, et al. Brain ischemic injury in rodents: the protective effect of EPO[J]. *Methods Mol Biol*, 2013(982): 79.
- [4] Vogel J, Gassmann M. Erythropoietic and non-erythropoietic functions of erythropoietin in mouse models[J]. *The Journal of Physiology*, 2011, 589(Pt 6): 1 259.
- [5] Bianchi R, Gilardini A, Rodriguez-Menendez V, et al. Cisplatin-induced peripheral neuropathy: neuroprotection by erythropoietin without affecting tumour growth[J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(4): 710.
- [6] Schmidt RE, Feng D, Wang Q, et al. Effect of insulin and an erythropoietin-derived peptide (ARA290) on established neuritic dystrophy and neuronopathy in Akita (Ins2 Akita) diabetic mouse sympathetic ganglia[J]. *Exp Neurol*, 2011, 232(2): 126.
- [7] Elmahdy H, El-Mashad AR, El-Bahrawy H, et al. Human recombinant erythropoietin in asphyxia neonatorum: pilot trial[J]. *Pediatrics*, 2010, 125(5): e1 135.
- [8] Turner JD, Mammis A, Prestigiacomo CJ. Erythropoietin for the treatment of subarachnoid hemorrhage: a review[J]. *World Neurosurg*, 2010, 73(5): 500.
- [9] Springborg JB, Møller C, Gideon P, et al. Erythropoietin in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a

- double blind randomised clinical trial[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2007, 149(11):1 089.
- [10] Tseng MY, Hutchinson PJ, Richards HK, *et al.* Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Neurosurg*, 2009, 111(1):171.
- [11] Miskowiak KW, Vinberg M, Harmer CJ, *et al.* Erythropoietin: a candidate treatment for mood symptoms and memory dysfunction in depression[J]. *Psychopharmacology: Berl*, 2012, 219(3):687.
- [12] Hu LM, Lei X, Ma B, *et al.* Erythropoietin receptor positive circulating progenitor cells and endothelial progenitor cells in patients with different stages of diabetic retinopathy[J]. *Chin Med Sci J*, 2011, 26(2):69.
- [13] Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, *et al.* Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40(12):e647.
- [14] Kawachi K, Iso Y, Sato T, *et al.* Effects of erythropoietin on angiogenesis after myocardial infarction in porcine [J]. *Heart Vessels*, 2012, 27(1):79.
- [15] 吕传君, 邹延新, 杨磊. 促红细胞生成素对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[J]. *中国基层医药*, 2012, 19(21):3 230.
- [16] 张波, 刘春洪. 促红细胞生成素对急性心肌梗死家兔心室重构的影响[J]. *中日友好医院学报*, 2010, 24(4):226.
- [17] Voors AA, Belonje AM, Zijlstra F, *et al.* A single dose of erythropoietin in ST-elevation myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(21):2 593.
- [18] Ludman AJ, Yellon DM, Hasleton J, *et al.* Effect of erythropoietin as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention: a randomised controlled clinical trial[J]. *Heart*, 2011, 97(19):1 560.
- [19] Janmaat ML, Heerkens JL, de Bruin AM, *et al.* Erythropoietin accelerates smooth muscle cell-rich vascular lesion formation in mice through endothelial cell activation involving enhanced PDGF-BB release[J]. *Blood*, 2010, 115(7):1 453.
- [20] Hu L, Yang C, Zhao T, *et al.* Erythropoietin ameliorates renal ischemia and reperfusion injury via inhibiting tubulointerstitial inflammation[J]. *J Surg Res*, 2012, 176(1):260.
- [21] Fu W, Liao X, Ruan J, *et al.* Recombinant human erythropoietin preconditioning attenuates liver ischemia reperfusion injury through the phosphatidylinositol-3 kinase/AKT/endothelial nitric oxide synthase pathway[J]. *J Surg Res*, 2013, 183(2):876.
- [22] Rjiba-Touati K, Ayed-Boussema I, Bouaziz C, *et al.* Protective effect of erythropoietin against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats: antigenotoxic and antiapoptotic effect[J]. *Drug Chem Toxicol*, 2012, 35(1):89.
- [23] Song YR, Lee T, You SJ, *et al.* Prevention of acute kidney injury by erythropoietin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a pilot study[J]. *Am J Nephrol*, 2009, 30(3):253.
- [24] Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW, *et al.* Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury: the EARLYARF trial[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(11):1 020.
- [25] Martinez F, Kamar N, Pallet N, *et al.* High dose epoetin beta in the first weeks following renal transplantation and delayed graft function: results of the Neo-PDGF Study[J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(7):1 695.
- [26] Kanbay M, Akcay A, Delibasi T, *et al.* Comparison of effects of darbepoetin alfa and epoetin alfa on serum endothelin level and blood pressure[J]. *Adv Ther*, 2007, 24(2):346.
- [27] Dijkstra F, Jozwiak M, De Matteo R, *et al.* Erythropoietin ameliorates damage to the placenta and fetal liver induced by exposure to lipopolysaccharide[J]. *Placenta*, 2010, 31(4):282.
- [28] Sayan H, Ozacmak VH, Sen F, *et al.* Pharmacological preconditioning with erythropoietin reduces ischemia-reperfusion injury in the small intestine of rats[J]. *Life Sci*, 2009, 84(11):364.
- [29] Arsenault JE, Webb AL, Koulinska IN, *et al.* Association between breast milk erythropoietin and reduced risk of mother-to-child transmission of HIV[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(3):370.
- [30] 李接兴, 罗羽宏, 李震东, 等. 促红细胞生成素预处理对重症急性胰腺炎促炎抗炎失衡的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(1):93.
- [31] Shuai H, Zhang J, Zhang J, *et al.* Erythropoietin protects pancreatic β -cell line NIT-1 cells against cytokine-induced apoptosis via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling [J]. *Endocr Res*, 2011, 36(1):25.
- [32] 陈琳. 促红细胞生成素预处理对兔肺缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2010:20-28.
- [33] Joshi D, Tsui J, Ho TK, *et al.* Review of the role of erythropoietin in critical leg ischemia[J]. *Angiology*, 2010, 61(6):541.
- [34] Qin L, Xiang Y, Song Z, *et al.* Erythropoietin as a possible mechanism for the effects of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and leptin in mice[J]. *Regul Peptides*, 2010, 165(2):168.
- [35] Sayyah-Melli M, Rashidi MR, Kaseb-Ganeh M, *et al.* The effect of erythropoietin against oxidative damage associated with reperfusion following ovarian detorsion[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 162(2):182.
- [36] Ji YQ, Zhang YQ, Li MQ, *et al.* EPO improves the proliferation and inhibits apoptosis of trophoblast and decidual stromal cells through activating STAT-5 and inactivating p38 signal in human early pregnancy[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011, 4(8):765.

(收稿日期:2013-08-26 修回日期:2013-09-23)