

促红细胞生成素及其衍生物的心脏保护作用

张 丽 陈新星综述 王志禄审校

【摘要】 促红细胞生成素(EPO)能直接促进红细胞生成,可用于预防和治疗多种原因引起的贫血。EPO 广泛分布于人体各个系统,除促进造血作用外,还具有抗炎、抗凋亡、促进新生血管生成等多种作用,并可通过这些作用发挥广泛的组织保护效能。然而,长期大剂量应用 EPO 必然增加高血压、血栓形成等风险。羧基酰化促红细胞生成素(carbamylated erythropoietin, CEPO)作为 EPO 衍生物的代表,不仅药代动力学特征与 EPO 相似,且可通过抗炎、抗凋亡、促进新生血管生成等多种作用减轻心、脑、肾等器官的缺血-再灌注损伤,但其无促红细胞生成活性,不会增加高血压及血栓形成风险。因此,CEPO 的应用前景比 EPO 更为广阔。该文将 EPO 及 CEPO 的心脏保护作用作一综述。

【关键词】 促红细胞生成素;羧基酰化促红细胞生成素;心脏保护

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.02.009

促红细胞生成素(EPO)及其衍生物羧基酰化促红细胞生成素(CEPO)具有抗炎、抗凋亡、促进新生血管生成等多种作用^[1-4],并可通过这些作用使心、脑、肾等器官免于缺血、缺氧损伤,本文就 EPO 及 CEPO 的心脏保护作用作一综述。

1 EPO 及其受体

1.1 EPO 的来源及分子结构

EPO 是一种富含唾液酸的活性糖蛋白,胎儿期由肝细胞产生,出生后 90% 由肾小管间质细胞分泌,此外,骨髓巨噬细胞、脑星形胶质细胞以及心肌细胞也能产生少量 EPO^[5]。EPO 由 165 个氨基酸组成,相对分子质量为 34 000,人类的 EPO 基因位于 7 号染色体长臂 22 区(7q22),由 4 个内含子和 5 个外显子构成。

1.2 EPO 与 EPO 受体的相互作用

EPO 受体(EPOR)是细胞因子受体超家族的一员,EPOR 不仅存在于幼红细胞表面,在内皮细胞、平滑肌细胞及心肌细胞中也有表达^[6]。已发现的 EPO 受体有 2 种不同的类型:一种为 2 个同源 EPOR 组成的同型二聚体[(EPOR)₂],另一种是由 EPOR 与 β 共同受体(βcR)亚单位组成的异源二聚体,βcR 亚单位也称为 CD₁₃₁。EPO 与 (EPOR)₂ 结合可促进红系祖细胞分化增殖,进而发挥促造血作用,EPO 与 EPOR-CD₁₃₁ 结合后可通过 JAK-2/转

录激活子 5 (STAT-5)、磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3-K)/Akt、丝裂素激活蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(EPK)等多种途径激活多条信号通路^[7],发挥广泛的组织保护作用。

2 EPO 的心脏保护作用

2.1 缺血性心脏病

研究表明,永久性结扎大鼠冠状动脉前降支后立即使用重组人(rh)EPO,可显著缩小心肌梗死面积、减轻左室重构、改善心功能,表明 EPO 可以预防并治疗心脏缺血性事件^[8]。EPO 缩小心肌梗死面积呈剂量依赖性^[9]。

EPO 对缺血性心脏病的临床研究较少。Namiuchi 等^[10]研究了 101 例心肌梗死后 12 h 内行 PCI 治疗的患者,结果显示,在急性期 EPO 治疗可减少心肌细胞损伤,改善患者远期预后。心肌梗死患者血清 EPO 浓度的增加呈时间依赖性,提示即使在慢性期,EPO 也具有心脏保护作用^[11]。

2.2 慢性心力衰竭

在慢性心力衰竭患者中,贫血普遍存在^[12]。Mancini 等^[13],郭玲等^[14]对中、重度心力衰竭伴轻度贫血的患者给予 rhEPO 治疗,结果发现,rhEPO 可明显提高患者的运动耐量,改善生活质量。基础研究也提示,EPO 可明显改善心肌梗死后心力衰竭大鼠的心功能^[15,16]。

3 EPO 的心脏保护作用机制

EPO 除通过调节红细胞生成,增加组织氧供以外,还可通过抗凋亡、抗炎、促进新生血管生成等作用保护心脏。

作者单位:730000 兰州大学第一临床医学院(张 丽,王志禄);
710065 陕西省博爱医院神经内科(陈新星)

3.1 抗凋亡作用

Calvillo 等^[17]在缺氧 28 h 的大鼠心肌细胞培养基中,加入 100 ng/ml rhEPO 可以使心肌细胞凋亡数减少 50%,从而证明 EPO 对体外培养的心肌细胞具有以抗凋亡为主的保护效应。Fiordaliso 等^[4]的研究也获得同样结果。作用机制的研究提示,EPO 与 EPOR 结合后,可通过 JAK-2 等信号传导途径起到抗心肌细胞凋亡的作用^[18]。对雄性 Balb/c 小鼠缺血-再灌注模型的研究结果进一步揭示,EPO 可通过升高核转录因子 GATA-4 磷酸化水平,降低心肌细胞凋亡,进而减轻心肌缺血-再灌注损伤^[19]。

3.2 抗炎作用

Liu 等^[20]采用大鼠心肌缺血-再灌注损伤模型,在缺血-再灌注前 24 h 腹腔注射 rhEPO 5000 U/kg 可显著减少中性粒细胞的浸润,同时抑制核因子- κ B 和活化蛋白-1 的激活,从而减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和细胞间黏附分子-1 的产生。Li 等^[21]给心肌梗死后 6 周的心力衰竭大鼠皮下注射 EPO 1500 U/kg,1 周 2 次,给药 4 周后发现,治疗组大鼠的 TNF- α 、IL-6 及转化生长因子- β_1 的水平较对照组明显减低。Mitsuma 等^[22]的研究也证明 EPO 可抑制 TNF- α 、IL-6mRNA 的表达,从而减轻自身免疫性心肌炎。其他类似的研究显示了相同结论^[23]。

3.3 促进新生血管生成作用

EPO 可以刺激培养的内皮细胞增殖并分化形成血管结构,提示 EPO 具有促进新生血管生成的作用。EPO 可动员内皮祖细胞,进而增加梗死周围毛细血管密度^[24]。对大鼠心力衰竭模型的研究发现,EPO 可增加毛细血管密度,明显改善心功能^[15]。Nishiya 等^[25]的研究同样也证明了这一点,并指出 EPO 可以抑制心室重构,改善心功能。此外,rhEPO 还具有与血管内皮生长因子、基本的成纤维细胞生长因子相似的促进新生血管生成的作用^[26]。

4 EPO 的不良反及其衍生物

EPO 用于保护心脏作用的剂量远高于纠正贫血时的剂量,大剂量 EPO 必然使红细胞数量增多、血液黏度增加,导致高血压和血栓形成等不良反应。此外,EPO 还可引起其他一些少见的不良反应,如癫痫、过敏、高钾血症及纯红细胞生成障碍性贫血等。

EPO 的诸多不良反应大大限制了其在心血管领域的应用,因此,人们开始研发保留心脏保护作用而无促红细胞生成不良反应的 EPO 衍生物。

Leist 等^[27]在体外用氰酸钾使 rhEPO 氨甲酰化(EPO 分子中的赖氨酸转化为高瓜氨酸)得到了一种 EPO 的衍生物——CEPO,其药代动力学特点与 EPO 相似且同样具有的心脏保护效应,无任何促红细胞生成活性,不会增加高血压和血栓形成等风险。有研究提示,CEPO 可与 EPOR-CD₁₃₁ 结合,可明显缩小心肌梗死面积,抑制左室扩大和左心功能下降^[3]。Fiordaliso 等^[4]的研究也发现,CEPO 不增加红细胞压积和血红蛋白浓度,却可明显抑制心肌梗死后心肌细胞的减少,降低左室舒张末压增高幅度,降低收缩期和舒张期左室壁应力促进心功能的恢复。

5 CEPO 的心脏保护作用及其可能机制

CEPO 可通过抗炎、抗凋亡及促进新生血管生成等作用发挥神经保护及肾脏保护作用^[1,2],而有关 CEPO 心脏保护作用方面的研究很少。Fiordaliso 等^[4]用 2 种方法对 CEPO 的心脏保护作用进行了研究:一种是建立大鼠心肌缺血-再灌注损伤模型,给予 CEPO 50 μ g/kg,每日 1 次,持续 1 周,结果发现,CEPO 治疗组心肌梗死面积从 57%减少到了 45%;另一种是用 CEPO 对星形孢菌素诱导的小鼠心肌细胞进行干预,结果发现,与对照组相比,CEPO 治疗组心肌凋亡减少了 35%。以上 2 个研究均表明,CEPO 可通过减少心肌细胞凋亡发挥心脏保护作用。Moon 等^[3]的研究也发现,CEPO 可显著抑制十字孢碱诱导的心肌细胞凋亡,同时动物实验也表明,CEPO 可以明显抑制心肌缺血危险区的心肌细胞凋亡,进而发挥心脏保护作用。新近研究还发现,CEPO 通过 PI3K/Akt 信号通路减轻心肌缺血-再灌注损伤,发挥心脏保护作用^[28]。

综上所述,EPO 及 CEPO 均具有心脏保护效能。然而,目前 EPO 和 CEPO 心脏保护作用机制的研究尚处于初级阶段,有待进一步研究。不久的将来,EPO 及高效、安全的 CEPO 有望作为重要的心脏保护剂,广泛应用于心血管疾病的治疗领域。

参 考 文 献

- [1] Wang Y, Zhang ZG, Rhodes K, et al. Post-ischemic treatment with erythropoietin or carbamylated erythropoietin reduces infarction and improves neurological outcome in a rat model of focal cerebral ischemia[J]. Br J Pharmacol, 2007,151(8): 1377-1384.
- [2] Imamura R, Okumi M, Isaka Y, et al. Carbamylated erythropoietin improves angiogenesis and protects the kidneys from ischemia-reperfusion injury [J]. Cell Transplant, 2008, 17(1-2):135-141.

- [3] Moon C, Krawczyk M, Paik D, et al. Erythropoietin, modified to not stimulate red blood cell production, retains its cardioprotective properties [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 316(3):999-1005.
- [4] Fiordaliso F, Chimenti S, Staszewsky L, et al. A nonerythropoietic derivative of erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(6):2046-2051.
- [5] Siren AL, Knerlich F, Poser W, et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor in human ischemic/hypoxic brain[J]. *Acta Neuropathol*, 2001, 101(3):271-276.
- [6] Lipsic E, Schoemaker RG, van der Meer P, et al. Protective effects of erythropoietin in cardiac ischemia; from bench to bedside[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(11):2161-2167.
- [7] Tramontano AF, Muniyappa R, Black AD, et al. Erythropoietin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced apoptosis through an Akt-dependent pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308(4):990-994.
- [8] Moon C, Krawczyk M, Ahn D, et al. Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(20):11612-11617.
- [9] Hirata A, Minamino T, Asanuma H, et al. Erythropoietin just before reperfusion reduces both lethal arrhythmias and infarct size via the phosphatidylinositol-3 kinase-dependent pathway in canine hearts[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005, 19(1):33-40.
- [10] Namiuchi S, Kagaya Y, Ohta J, et al. High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(9):1406-1412.
- [11] Nakamura R, Takahashi A, Yamada T, et al. Erythropoietin in patients with acute coronary syndrome and its cardioprotective action after percutaneous coronary intervention[J]. *Circ J*, 2009, 73(10):1920-1926.
- [12] Garty M, Shotan A, Gottlieb S, et al. The management, early and one year outcome in hospitalized patients with heart failure: a national Heart Failure Survey in Israel—HFSIS 2003[J]. *Isr Med Assoc J*, 2007, 9(4):227-233.
- [13] Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2003, 107(2):294-299.
- [14] 郭玲, 王爱红, 吕琳等. Epo 辅助治疗慢性心力衰竭合并贫血 52 例临床观察[J]. *山东医药*, 2007, 47(5):57-58.
- [15] van der Meer P, Lipsic E, Henning RH, et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(1):125-133.
- [16] Lipsic E, Westenbrink BD, van der Meer P, et al. Low-dose erythropoietin improves cardiac function in experimental heart failure without increasing haematocrit[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(1):22-29.
- [17] Calvillo L, Latini R, Kajstura J, et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(8):4802-4806.
- [18] Chong ZZ, Li F, Maiese K. Activating Akt and the brain's resources to drive cellular survival and prevent inflammatory injury[J]. *Histol Histopathol*, 2005, 20(1):299-315.
- [19] Shan X, Xu X, Cao B, et al. Transcription factor GATA-4 is involved in erythropoietin-induced cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 134(3):384-392.
- [20] Liu X, Xie W, Liu P, et al. Mechanism of the cardioprotection of rhEPO pretreatment on suppressing the inflammatory response in ischemia-reperfusion[J]. *Life Sci*, 2006, 78(19):2255-2264.
- [21] Li Y, Takemura G, Okada H, et al. Reduction of inflammatory cytokine expression and oxidative damage by erythropoietin in chronic heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 71(4):684-694.
- [22] Mitsuma W, Ito M, Kodama M, et al. Cardioprotective effects of recombinant human erythropoietin in rats with experimental autoimmune myocarditis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 344(3):987-994.
- [23] 刘晓明, 贾真, 周志强, 等. 重组人促红细胞生成素预处理对缺血再灌注大鼠心肌梗死保护作用的研究[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(35):2463-2467.
- [24] Prunier F, Pfister O, Hadri L, et al. Delayed erythropoietin therapy reduces post-MI cardiac remodeling only at a dose that mobilizes endothelial progenitor cells[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(1):H522-H529.
- [25] Nishiya D, Omura T, Shimada K, et al. Effects of erythropoietin on cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. *J Pharmacol Sci*, 2006, 101(1):31-39.
- [26] Pagonopoulou O, Eftimiadou A, Lambropoulou M, et al. Erythropoietin and growth factors exhibit differential angiogenic potential in mouse heart [J]. *In Vivo*, 2008, 22(5):587-591.
- [27] Leist M, Ghezzi P, Grasso G, et al. Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic[J]. *Science*, 2004, 305(5681):239-242.
- [28] Xu X, Cao Z, Cao B, et al. Carbamylated erythropoietin protects the myocardium from acute ischemia/reperfusion injury through a PI3K/Akt-dependent mechanism [J]. *Surgery*, 2009, 146(3):506-514.

(收稿:2010-09-03 修回:2010-12-01)

(本文编辑:金谷英)