

# 促红细胞生成素在非肾病疾病中的应用

彭严琴 王利华 乔玉峰

促红细胞生成素(EPO)是肾脏近曲小管产生的一种酸性糖蛋白,其相对分子质量约 34kDa,可刺激骨髓红系造血母细胞的增生与分化,对红细胞的发育起重要作用。1983 年人们克隆出促红细胞生成素,血浆 EPO 水平和 Hct 呈负相关,反映组织氧供和生成速率的关系。1987 年合成重组人红细胞生成素(rhEPO),到 1989 年很快应用于临床治疗肾性贫血。rhEPO 的基因序列和 EPO 的基因序列大体相同,只是多增加数个糖基<sup>[1]</sup>。EPO 静脉注射半衰期 5~11h,而皮下注射的半衰期是 19~25h,可能药物代谢动力学原因,EPO 静脉较皮下所需的剂量大。临床研究表明 rhEPO 可升高血红蛋白含量,减少输血量,改善生活质量,但人们担心其存在高血压、癫痫、血栓及 rhEPO 抵抗等不良反应,还尚未广泛运用于急性心肌梗死、充血性心力衰竭、急性中枢神经损伤、肿瘤及其他疾病。

## 一、心脑血管疾病

1. 心肌缺血再灌注损伤:魏来等<sup>[2]</sup>研究表明 EPO 可以减少缺血再灌注(I/R)心肌损伤。他们发现 I/R 心肌细胞舒张期钙明显增加,钙衰减时程延长,但收缩期细胞内钙无改变,钙瞬变幅度减小。钙瞬变减小和衰减减慢是心肌收缩能力下降的主要原因。EPO 可使心肌细胞减少钙达峰值时程,舒张期钙减少,对抗心肌 I/R 损伤。此外<sup>[3]</sup>,心肌 I/R 时,心肌一氧化氮合成酶增加,产生大量 NO,促进氧自由基生成,损害心肌,EPO 可使一氧化氮酶活性下降,减少细胞毒作用,抑制心肌缺血再灌注损伤,抑制缺血导致的炎症反应,促进心肌细胞增生,促进血管生成和改善心功能,因此急性心肌梗死、溶栓或 PCI 术后者使用 EPO 可能受益。

2. 慢性心力衰竭:慢性心力衰竭患者(CHF)中约 15%~25% 出现贫血。Opasich 等人在对 CHF 贫血者的回顾性分析中发现 50% 的 CHF 贫血者 EPO 生成受损,可能与肾受损和结构破坏引起 EPO 生成迟钝相关。贫血时 Hb 下降,细胞外液增加,CHF 患者肾

灌注减少,激活 RAS 系统,导致水钠潴留,进一步增加细胞外液。CHF 患者发生体液潴留较发生贫血预后差。因此,考虑应用 EPO 治疗 CHF 性贫血前需开始或增加利尿剂更为合理。41 名慢性心力衰竭患者 NYHA 分级 2~3 级接受达依泊汀(darbepoietin)- $\alpha$  以 1.5 $\mu$ g/kg 治疗并每 20 天加服铁剂<sup>[4]</sup>,较单纯服用铁剂者左心室射血分数(LVEF)[(26 $\pm$ 6)%~(32 $\pm$ 6)%],6min 步行长度(6MWT)[(201 $\pm$ 113)~(274 $\pm$ 97)m],Hb[(10.9 $\pm$ 1.0)g/dl~(12.8 $\pm$ 1.4)g/dl]有所改善,说明 darbepoietin- $\alpha$  可改善 CHF 生活质量并增加运动耐量。

3. 急性中枢神经系统损伤:Takadera 等<sup>[5]</sup>发现在大鼠脑 I/R 后,脑组织中 IL-1 $\beta$  和 MPO(髓过氧化物酶)在 6h 升高,2h 达高峰,说明 IL-1 $\beta$  和 MPO 使白细胞浸润增加,促进脑损伤。在 EPO 干预后脑组织中 IL-1 $\beta$  和 MPO 含量减少,神经功能改善,提示 EPO 可能通过抗炎作用起到 I/R 保护作用。EPO 去除促进造血及血栓生成的结构后,形成 EPO 衍生物(CEPO)较 EPO 更具有保护神经作用<sup>[6]</sup>。Chiara 等人发现注射 CEPO10U/L 较 EPO10U/L,12h、24h、28h 在海马区更减轻缺血区细胞的病理改变,从而减轻水肿程度,降低急性脑损伤程度,恢复凋亡细胞。这种情况与局部脑血流再灌注、神经功能改善有关。但 Michael G 等<sup>[7]</sup>在一项回顾性研究中发现 61 名年龄小于 18 周岁的神经源性脊柱侧弯患者,术前应用 EPO 的 35 人(57.3%)较术前未使用 EPO 者血红蛋白升高。两组间并发症、ICU 住院天数并无区别。多变量分析表明脊柱融合水平的数量和手术时间具有统计学意义。他们认为这类疾病患者使用 EPO 没有临床意义。

## 二、恶性肿瘤

1. 肿瘤相关性贫血:恶性肿瘤者伴贫血时明显缩短生存期。输血是传统有效改善癌性贫血的主要治疗方法,但只有 Hb<8.0g/L 时才考虑使用。前瞻性随机剂量研究表明<sup>[8]</sup>,接受化疗的 83 名癌症患者每周应用 epotin- $\beta$  3600U 较 9000U 明显增加血红蛋白水平。每周 36000U 与 200U/kg 每周 3 次治疗的临

作者单位:030800 太原,山西医科大学第二临床医院肾内科

通讯作者:王处华,电子信箱:lihuawang236@126.com

床效果相同。当血红蛋白大于 12g/dl 时可明显提高生活质量。2002 年 ASCO 临床实践指南建议化疗相关性贫血当血红蛋白小于 10g/dl 时应使用 rhEPO。患者血红蛋白 10 ~ 12g/dl 时根据临床实际情况决定是否应用 rhEPO。

2. EPO 对肿瘤的作用:Kayser 首先提出人肿瘤细胞可能存在促细胞生成素受体 (EPOR), 随后在人胃癌、乳腺癌、子宫颈癌、神经母细胞瘤、肾母细胞瘤中证实。体外试验证明肿瘤细胞通过自分泌和旁分泌促进肿瘤细胞增生与凋亡。为了研究 EPO 对肿瘤生长的直接作用,Hardee 等<sup>[9]</sup>在乳腺癌鼠注射 EPO 后可见到明显肿瘤新生血管形成和肿瘤生长,注射抗 EPO 抗体可抑制新生血管形成,控制肿瘤发展,从而证明 EPO 可能促进肿瘤细胞分化,参与肿瘤发生发展。FDA 声称在 PREPARE (preoperative epirubicin paclitaxel aranesp study) 研究中对 733 名乳癌切除术后化疗的患者接受 darbepoetin -  $\alpha$  治疗者,3 年后其病死率 (14%) 较未使用者 (4.29%) 高<sup>[10]</sup>。

### 三、创伤后贫血

创伤者急性失血数分钟后血 EPO 升高,4 ~ 8h 内 mRNA EPO 达高峰。全身炎症反应综合征时释放的炎症介质阻止 EPO 生成,在肾内 IL - 6 阻止 EPO 生成,在体外 IL - 1 $\alpha$ 、TNF -  $\alpha$ 、TGF -  $\beta$  阻止 EPO 生成。Georgopulos 等人发现每周 1 次或 3 次 40000U 注射 rhEPO 可减少 RBC 输血次数,增加血红蛋白及网织红细胞 (Hct)。在 rhEPO 治疗组可减少 2.2 ~ 2.4U 输血。多数人认为在应用 rhEPO 时加用静脉铁改变功能铁缺乏是有必要的。总之,创伤后严重炎症反应引起 EPO 反应迟钝,导致骨髓造血功能下降。治疗创伤后贫血已从传统输血转变为开始应用 rhEPO 刺

激骨髓造血。

综上所述,EPO 能使改善器官缺血再灌注损伤、提高非肾病慢性贫血患者 Hb 水平,减少输血量并改善生活质量,但因其价格昂贵限制了临床应用,从卫生经济学角度考虑达到费用/利益最佳化还需进一步研究。

### 参考文献

- 1 Michael R. Savona, and Samuel M. Silver. Erythropoietin - stimulating agents. The Cancer Journal, Volume 14, Number 2, March/April, 2008:75 - 84
- 2 魏来,易定华,张海峰,等. 促红细胞生成素对缺血/再灌注心肌细胞收缩功能和钙瞬变的影响. [J] 第四军医大学学报,2008,29 (7):616 - 618
- 3 Claudio Contalolo, Ahmed Elsherbini, Nicole Lindenblatt, et al. Erythropoietin enhances oxygenation in critically perfused tissue through modulation of nitric oxide synthase. Shock,2009,31:599 - 606
- 4 Maya E, Guglin and Deepak koul. Cardiovascular effects of Erythropoietin. Cardiology in Review,2006,14:200 - 204
- 5 Takadera T, Ohyashiki T. Prostaglandin E2 deteriorates N - methyl - D - aspartate receptor mediated cytotoxicity possibly by activating EP2 receptors in cultured cortical neurons. [J]. Life Sci,2006,78 (16): 1878 - 1883
- 6 Chiara Adembri, Alessandra assagrande, Alessia Tani, et al. Carbamylated erythropoietin is neuroprotective in an experimental of traumatic brain injury. Crit Care Med,2008,36:975 - 978
- 7 Michael G. Vitale, David M. Privitera, Hiroko Matsu moto, et al. Efficacy of preoperative erythropoietin administration in pediatric neuromuscular scoliosis patients. Spine,2007,32:2262 - 2667
- 8 Yasuo Morishima, Michinoui Ogura, Shaichi Yoneda, et al. Once - weekly epoetin -  $\beta$  improves hemoglobin levels in cancer patients with chemotherapy - induced anemia:a randomized, double - blind, dose - finding study. Jpan J Clin Oncol,2006,36 (10):655 - 661
- 9 Hardee ME, Cao Y, Fu P, et al. erythropoietin blockade inhibits the induction of tumor angiogenesis and progression [J]. Plos ONE,2007,2 (6):549 - 550
- 10 Mike Mitka. FDA sounds alert on anemia drugs. JAMA,2007,17:1868 - 1869

(收稿:2009 - 09 - 01)

(上接第 110 页)

虽然 2 例临床应用不能充分说明问题,但随着解剖学研究和临床应用的深入,游离足背皮瓣的应用范围、适应证将会进一步扩展,在口腔颌面部软组织缺损修复的优越性将会得到充分体现。

### 参考文献

- 1 朱盛修. 现代显微外科学[M]. 长沙:湖南科技出版社,1994:273 - 277
- 2 朱小弟,王利,明浩,等. 游离足背皮瓣修复手背部皮肤软组织缺损[J]. 实用医学杂志,2003,19 (1):86 - 87
- 3 黄显军,刘海昌,陆志方,等. 带神经血管蒂足背复合组织皮瓣一期修复手背组织缺损[J]. 苏州大学学报(医学版),2009,29 (1): 178 - 179

- 4 程国良. 足部皮瓣在拇指及手指再造与修复中的应用[J]. 中华显微外科杂志,2005,28 (4):291 - 294
- 5 黄相道,后农生,李炳万,等. 游离足背皮瓣修复口腔颌面部恶性肿瘤术后软组织缺损二例[J]. 中国修复重建外科杂志,2008,22 (8):1006 - 1007
- 6 顾玉东. 临床显微外科学[M]. 北京:科学技术文献出版社,2002: 312 - 313
- 7 Disa JJ, Pusic AL, Hidalgo DA, et al. Simplifying Microvascular Head and Neck Reconstruction: A Rational Approach to Donor Site Selection[J]. Ann Plastic Surg,2001,47 (4):385 - 389
- 8 张陈平,张志愿,邱蔚六,等. 口腔颌面部缺损的修复重建——1973 例临床分析[J]. 中国修复重建外科杂志,2005,19 (10):773 - 776

(收稿:2009 - 12 - 28)

(修回:2010 - 01 - 25)