

促红细胞生成素对急性心肌梗死心脏
保护性作用的研究进展刘园园¹ 崔丽² 付乃宽^{1△}

[提要] 促红细胞生成素(EPO)是细胞因子超家族成员之一,对发生疾病的脏发挥重要的保护作用。大量动物实验证实,EPO可以发挥抗细胞凋亡、抗氧化、抗炎及促进血管再生等作用,减小梗死面积、减轻左室重构,并改善心功能。

[关键词] 心肌梗死;促红细胞生成素;细胞凋亡

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1439(2013)03-0168-03

Protective effects of erythropoietin against myocardial infarction

LIU Yuanyuan¹ CUI Li² FU Naikuan¹

(¹Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin, 300050, China; ²Tianjin Medical University)

Corresponding author: LIU Yuanyuan, E-mail: liuyuanyuan1977@163.com

Summary Erythropoietin (EPO) which belongs to cytokine superfamily, plays an important role in protecting diseased heart. Large number of animal experiments confirmed that EPO could against apoptosis, antioxidant, inflammation and promote blood vessel regeneration, reduce infarct size and left ventricular remodeling, thus improve cardiac function.

Key words myocardial infarction; erythropoietin; apoptosis

促红细胞生成素(EPO)是一种主要由肾脏分泌的糖蛋白类激素,在机体缺氧、缺血时分泌增多,其基本功能是促进红系祖细胞增殖和分化,并确保其在骨髓中存活,从而维持血液中的红细胞数目。急性心肌梗死(AMI)是心脏冠状动脉(冠脉)急性闭塞所致的心肌细胞缺血、缺氧及坏死,会带来进行性的左室功能损害,即左室重构,最终导致充血性心力衰竭。最先感受细胞缺氧的缺氧诱导因子1,是一种随细胞内氧浓度变化而调节基因表达的转录激活因子,可激活下游多种保护性靶基因,如EPO与血管内皮生长因子(VEGF)^[1]。大量动物实验证实,EPO可以发挥抗细胞凋亡、抗氧化、抗炎及促进血管再生等作用,从而减小梗死面积、减轻左室重构,并改善心功能。本文就EPO对AMI心脏保护作用的研究进展综述如下。

1 EPO抗细胞凋亡

以往描述EPO对心脏结构及功能的保护作用多是从EPO促进红细胞生成角度来介绍的。然而,越来越多的证据表明,EPO在非造血领域同样发挥着重要作用。已有研究表明,EPO是一种抗凋亡因子,介导多种细胞抗凋亡作用,发挥器官保护作用。EPO与跨膜EPO受体(EPOR)结合,通过上游信号转导分子JAK/STAT、Ras/MAPK和PI3K/Akt等信号转导通路,改变下游信号分子的

活性,进而维持线粒体膜电位的稳定性,减少细胞色素C的释放,抑制凋亡蛋白酶激活因子的表达和Caspase-1、3、8、9的激活,使抗凋亡蛋白Bcl-2表达增加。上述3种信号通路同样在心脏也有表达。Nishiya等^[2]发现,结扎大鼠冠脉造成大鼠心肌梗死后,腹腔注射EPO,4周后做蛋白印迹检测,Caspase-3的含量在EPO治疗组较对照组减少66%,其机制为EPO可使作为主要细胞转录调节因子的凋亡蛋白酶激活因子减少,从而减少心肌细胞凋亡,抑制心肌梗死后心脏重构,达到保护心脏的目的;而对照组凋亡蛋白酶激活因子明显增多。在大鼠心肌细胞缺氧损伤实验中发现,使用rhEPO(100 ng/ml),细胞凋亡率下降50%,同样说明EPO有抗细胞凋亡的作用。2009年,Klopsch等^[3]观察到大鼠心肌梗死后,在24和48 h时间段,促存活信号Akt和其下游的eNOS的mRNA的表达,EPO治疗组较对照组是增加的。再次证实EPO通过发挥抗细胞凋亡达到心脏保护作用。

2 EPO抗氧化作用

氧化应力在心肌梗死后再次灌注所致的心肌损伤中起着关键作用。研究显示,EPO通过铁螯合剂直接减小氧自由基对组织的损伤,同时对心肌细胞发挥抗氧化应力的保护作用。建立大鼠心肌梗死模型,测得EPO游离铁浓度在EPO治疗组较对照组低,这或许提供了EPO通过抗氧化作用保护心肌细胞的证据。

3 EPO抗炎作用

近年来的研究表明,炎症反应参与了心肌梗死

¹天津胸科医院心内科(天津,300050)

²天津医科大学

△审校者

通信作者:刘园园, E-mail: liuyuanyuan1977@163.com

后的心室重构过程。研究发现,EPO可以减少致炎因子的释放,并减少炎性细胞的浸润,进而发挥重要的抗炎作用。Mitsuma等^[4]发现,EPO可以减弱肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6的表达,从而减轻炎性细胞的浸润。在动物心肌梗死模型中,将超敏C反应蛋白(hs-CRP)的含量作为炎症反应的标记物,发现6周后hs-CRP浓度在EPO治疗组较对照组低,而hs-CRP浓度与左室功能呈负相关,说明EPO具有抗炎作用。另有研究表明,心肌梗死后炎症反应早期,炎性因子激活产生基质金属蛋白酶(MMP)类物质,而MMP又是细胞外胶原重塑的重要调节物。

4 EPO促进血管内皮细胞及血管再生

EPO不仅可以促进内皮细胞有丝分裂和化学趋向性,还可以诱导MMP-2产生,这些作用可能与EPO诱导新血管生成有关。心肌梗死后,存活的心肌细胞和细胞外基质能导致左室肥大和心功能衰竭。当前研究的热点主要是EPO是否能促进微血管的生成,而这是EPO最有前景的治疗方向^[5]。Westenbrink等^[6]建立大鼠心肌梗死模型,第1次阐明骨髓源祖细胞是EPO治疗心脏修复机制的一部分。该研究发现,EPO介导的新生血管生成与增加内皮祖细胞动员、归巢至心肌细胞及内皮祖细胞参与构建血管内皮密切相关。广泛的内皮祖细胞介导新生血管化引起心肌微血管的再生,进而抑制心肌梗死引起的左室肥大和左室功能的降低。

5 EPO减小梗死面积及减轻左室重构

心室重构是心肌梗死后的严重后果,影响心脏的有效收缩,最终导致心脏功能衰竭。近年来,大量研究表明,EPO可以通过心脏保护作用减小梗死面积,同时减轻左室重构,从而改善心脏功能。EPO能通过血管生成作用使氧快速运输到心肌,提高心肌细胞氧及营养物质的供应。血管生成增加可以减轻环梗死区的纤维化,并减轻左室肥大,维持左室功能^[7-8]。大鼠心肌梗死即刻注射EPO 3 000 U/kg,能减少50%的心肌细胞凋亡,减小梗死面积,且在8周后未发现心脏重构^[9]。

6 EPO治疗时间窗与剂量

目前,在大量关于心肌梗死模型的实验研究中,EPO的使用剂量及使用时间尚无定论。Moon等^[9]实验证实,在大鼠心肌梗死模型中,单一剂量注射EPO 3 000 U是足够的,可以获得全面的心脏保护作用。大量实验证实,无论在缺血之前还是缺血时给予EPO,都有强大的心脏保护作用。更令人兴奋的是,在AMI发病数小时之后,注射EPO可以减少心肌梗死面积^[10]。

7 EPO临床应用进展

EPO治疗心肌梗死已有大量的动物实验报道,提示EPO不仅是一种内源性造血生长因子,更是

一种多功能细胞因子。2006年12月,Lipsic等^[11]完成了第1个EPO治疗AMI的单中心随机临床试验,22例首次AMI患者在PCI前接受单次静脉注射EPO 300 μ g,血清EPO水平在24 h内增加到对照组的130~270倍,内皮祖细胞在72 h达到对照组的218倍,而红细胞压积无明显改变;随访30 d无不良事件发生,4个月后左室射血分数在两组间差异无统计学意义。该试验表明,AMI患者单次大剂量注射EPO是安全且可以耐受的。但是,在EPO治疗组并没有发现心功能改善,因此需要更大规模的临床试验来证明EPO对于心肌梗死患者心脏保护的有效性。

Nakamura等^[12]对24例AMI患者检测血清EPO水平,以了解EPO的心脏保护作用,发现在PCI治疗后第3天,血清EPO浓度明显高于心绞痛组,且EPO浓度升高的程度与左室射血分数及左室舒张末期容积明显相关,EPO峰值浓度与左室射血分数的变化明显相关。另有研究证实,在AMI患者中,血清EPO浓度增加的同时,血红蛋白浓度也会增加,但两者是独立的^[13]。以上研究均说明,EPO对于心肌梗死后的心脏发挥着非造血的保护作用。也有报道称,血清EPO浓度与左室舒张末期容积指数呈负相关,即EPO可以改善心脏功能^[14]。

日本一项最新的临床研究显示,将接受PCI术的急性冠脉综合征患者分成两组,分别给予EPO 12 000 U静脉注射和0.9%氯化钠静脉注射,结果显示,接受EPO注射的患者左室射血分数从(51.0 \pm 19.6)%提高至(58.5 \pm 15.0)%,并且没有临床不良反应发生,而接受0.9%氯化钠注射的患者左室射血分数提高不甚明显^[15]。

8 展望

尽管从动物实验及人体试验中得出EPO组织保护作用有很大的发展前景,但目前仍缺乏大规模、多中心及双盲的临床试验来证实EPO的心脏保护作用,且EPO治疗心肌梗死的分子生物学机制、给药时机与剂量仍需进一步探讨。相信随着研究的深入,EPO会尽早用于临床治疗,使更多心血管病患者受益。

参考文献

- [1] SLOMIANY M G, ROSENZWEIG S A. Hypoxia-inducible factor-1-dependent and-independent regulation of insulin-like growth factor-1-stimulated vascular endothelial growth factor secretion[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318: 666-675.
- [2] NISHIYA D, OMURA T, SHIMADA K, et al. Effects of erythropoietin on cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. *J Pharmacol Sci*, 2006, 101: 31-39.
- [3] KLOPSCH C, FURLANI D, GABEL R, et al. Intracardiac injection of erythropoietin induces stem cell re-

- cruitment and improves cardiac functions in a rat myocardial infarction model[J]. *J Cell Mol Med*,2009,13:664-679.
- [4] 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*,2006,344:987-994.
- [5] VAN DER MEER P, LIPSIC E. Erythropoietin: repair of the failing heart[J]. *J Am Coll Cardiol*,2006,48:185-186.
- [6] WESTENBRINK B D. Erythropoietin improves cardiac function through endothelial progenitor cell and vascular endothelial growth factor mediated neovascularization[J]. *Eur Heart J*,2007,28:2018-2027.
- [7] TOMA C. Positive effect of darbepoetin on peri-infarction remodeling in a porcine model of myocardial ischemia-reperfusion[J]. *J Mol Coll Cardiol*,2007,43:130-136.
- [8] HIRATA A, MINAMINO T, ASANUMA H, et al. Erythropoietin enhances neovascularization of ischemic myocardium and improves left ventricular dysfunction after myocardial infarction in dogs[J]. *J Am Coll Cardiol*,2006,48:176-184.
- [9] MOON C, KRAWCZYK M, LAKATTA E G, et al. Therapeutic effectiveness of a single vs multiple doses of erythropoietin after experimental myocardial infarction in rats[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*,2006,20:245-251.
- [10] GAO E, BOUCHER M, CHUPRUN J K, et al. Darbepoetin alfa, a long-acting erythropoietin analog, offers novel and delayed cardioprotection for the ischemic heart[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2007,293:60-68.
- [11] LIPSIC E, VAN DER MEER P, VOORS A A, et al. A single bolus of a long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alfa in patients with acute myocardial infarction: a randomized feasibility [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*,2006,20:135-141.
- [12] 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*,2009,73:1920-1926.
- [13] FERRARIO M, MASSA M, ROSTI V, et al. Early haemoglobin-independent increase of plasma erythropoietin levels in patients with acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*,2007,28:1805-1813.
- [14] BELONJE A M, WESTENBRINK B D, VOORS A A, et al. Erythropoietin levels in heart failure after an acute myocardial infarction: Determinants, prognostic value, and the effects of captopril versus losartan[J]. *Am Heart J*,2009,157:91-96.
- [15] OZAWA T. Single-dose intravenous administration of recombinant human erythropoietin is a promising treatment for patients with acute myocardial infarction-randomized controlled pilot trial of EPO/AMI-1 study[J]. *Circ J*,2010,74:1415-1423.

(收稿日期:2012-06-11)

科技论文中表格的规范化(一)

表格是记录数据或事物分类等的一种有效表达方式。对于用文字表述不够清楚明了,或对一些项目多而较繁杂、用再多的语言也都无法表述清楚的问题,如果用表格表达出来,则显得清晰直观。由于表格具有简洁、清晰、准确的特点,同时其逻辑性和对比性又很强,因而表格在科技期刊中被广泛采用。如果表格选用得合适,设计得合理,不仅会使文章论述清楚、明白,还可收到美化版面、节省版面的效果。

1.1 表格的位置

表格的编排一般应随文列出,出现在“见表×”或(见表×)文字后的自然段落之下,即要先见文字后见表格。

1.2 表格的精选

文章中较简单的内容,用少量文字即可表达清楚的不宜列表。

相同的内容不宜同时使用文字、表格和插图重复表达,应根据内容的需要选择一种适宜的表达形式。选择的的原则是:①一般能用文字概括的内容不用图表;②为使读者便于对照比较和了解精确结果时,以表格的形式表达为宜(引出表格的文字只需对表格内数据的规律性进行概括总结,而不需要重复表述表格内的数据);③如果强调事物的形貌或让读者了解事物发展趋向时,则应以插图表达为宜。

1.3 表格的形式

使用三线表,即一个表中只有3条线:顶线、底线和栏目线。其中顶线和底线为粗线,排版时俗称“反线”;栏目线为细线,俗称为“正线”。表格应有自明性,即只看表格、表题和表注,不阅读正文就可理解表格所要表达的内容与含义。

1.4 表序与表题

表序应按表格在文中出现的先后用从“1”开始的阿拉伯数字连续编号,如“表1”、“表2”等。如果一篇论文中只有1个表格,则表序编为“表1”。