

- duced by toxic level of sodium taurocholate[J]. Dtsch Tierarztl Wochenschr, 1991, 98(2): 56-60
- [17] Williamson C, Gorelik J, Eaton B M, et al. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intrauterine fetal death in obstetric cholestasis [J]. Clin Sci, 2001, 100(4): 363-369
- [18] Gorelik J, Shevchuka A I, Diakonov I, et al. Dexamethasone and ursodeoxycholic acid protect against the arrhythmogenic effect of taurocholate in an in vitro study of rat cardiomyocytes [J]. An International Journal of Obstetrics and Gynecology, 2003, 110(5): 467-474
- [19] Yang, Weiwen, Li, Min, He, Shouchun, et al. The effects of conjugated cholic acid on neonatal rat myocardial cell cultures[J]. Obstetrics and Gynecology, 2005, 105(4) supplement: 40s-41s

- [20] 葛霞, 李茂胜, 赵连军, 等. 妊娠后期皮肤瘙痒、黄疸、新生儿窒息[J]. 临床与实验病理学杂志, 1999, 15(2): 171-172
- [21] Bjornbeth BA, Labori KJ, Hvattum E, et al. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1991, 42(3): 211-215
- [22] Hansen TWR, Mathiesen SBW, Walaase SL. Bilirubin has wide spread inhibitory effects on protein phosphorylation[J]. Pediatr Res, 1996, 39(6): 1072-1077
- [23] 漆洪波, 邵勇, 吴味辛, 等. 妊娠肝内胆淤积症分度诊断和处理的临床意义[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(1): 14-17
- [24] 赵纯全, 邵勇, 吴味辛. 妊娠期肝内胆淤积症的临床分型研究: 附 501 例分析[J]. 实用妇产科杂志, 1999, 159(4): 199-200

## 促红细胞生成素的抗炎症作用研究进展<sup>\*</sup>

王伟 肖颖彬

(第三军医大学新桥医院心血管外科 重庆 400037)

**摘要:**促红细胞生成素是一种造血因子, 临床中广泛应用于治疗各种原因造成的贫血。近年的研究发现, EPO 具有多种非造血生物作用, 其中对各组织以及全身炎症反应的保护作用已成为目前的研究热点之一。但目前 EPO 抗炎症作用相关的机制尚不明确。本文对 EPO 的抗炎症作用及其可能机制作一综述, 并对 EPO 在临床中的应用前景进行了展望。

**关键词:**促红细胞生成素; 抗炎症作用; 促红细胞生成素受体

### Progress in Studies of the Anti-inflammatory effect of Erythropoietin

WANG Wei, XIAO Ying-bin

Department of Cardiovascular Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

**ABSTRACT:** Erythropoietin, the principal regulator of erythroids progenitor cells, is widely used to treat anemia caused by many diseases. In recent researches, EPO has been proved to have many different non-hematopoietic biological effects, in which the anti-inflammatory effect of EPO has drawn much attention from the researchers. However, the mechanism of this effect is still unclear. This paper reviewed the anti-inflammatory effect of EPO and its potential mechanism, and previewed the prospect of the clinical application of EPO.

**Key words:** Erythropoietin; Anti-inflammatory effect; EPOR

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种调节红细胞生成的细胞因子, 主要由肾脏产生。以往研究认为, EPO 的主要生物学作用为促进红系祖细胞分裂分化为成熟的红细胞, 增加循环中红细胞数量, 因此, 在临床上 EPO 被广泛应用于治疗各种原因引起的贫血, 包括肾性贫血、新生儿贫血、癌性贫血等。但是, 近年来研究发现, EPO 受体(EPOR)还广泛分布于各种非造血组织, 具有多种非造血生物作用, 如促进血管生成、胚胎发育、组织保护、抗炎等作用, 所以被认为是一种全身性的保护性细胞因子。本文主要对 EPO 的抗炎症作用研究进展作一综述。

### 1 EPO 及其受体的生物学特性

EPO 是一种糖基化蛋白质激素, 缺氧是其最强的诱导因子<sup>[1]</sup>。人 EPO 基因组为单拷贝, 5.4 kb 长, 有 5 个外显子和 4 个内含子, 其 5' UTR 处有 AP-1、SP-1、NF-IL-6、GRE 和 NF-κB 的结合序列。EPO cDNA 编码 193 个氨基酸, 包括 27 个氨基酸先导序列, 成熟 EPO 分子由 166 个氨基酸残基(AA)组成, 分子量为 18 kDa。在 CHO 细胞中表达 EPO 为 30 kDa, 糖

基含量为 39%, 在人尿中的 EPO 为 34 kDa 糖蛋白<sup>[2]</sup>。

EPO 的产生由组织的氧合状态调节。大约 90% 的 EPO 由肾小管旁间质细胞分泌。正常人血浆 EPO 水平维持在 15-20 IU/L<sup>[1]</sup>。肾脏的缺氧可导致 EPO 合成增加并刺激红细胞生成。当缺氧因素刺激时, 产 EPO 的管周细胞参与 EPO 的合成, 缺氧因素消除后, 此细胞恢复非分泌状态<sup>[2]</sup>。

这一机制最主要的调节因子是 HIF-1, HIF-1 是至少 20 个红细胞生成和血管发生基因的转录激活子, 包括 Epo、转铁蛋白、血管内皮生长因子(VEGF)以及一系列葡萄糖代谢的重要基因<sup>[3]</sup>。

EPOR 为一跨膜受体, 属细胞因子受体超家族, 与 EPO 的作用高度保守, 已知不能与 EPO 外的其他细胞因子作用。EPOR 糖基化后为 66 kDa, 由 508 个 AA 组成, 包括 24 个 AA 的先导序列, 成熟 EPOR 为 484 个 AA, 其中, 胞膜外区 226、穿膜区 22、胞浆区 236 个 AA。EPOR 有高亲和力和低亲和力两种, 至今对 EPOR 组成的确切结构和信号转导还不清楚。目前至少已发现 3 种在自然状态下由于膜受体裂解脱落的可溶性 EPO 受体(sEPOR)。EPO 作用于受体后, 形成同源二聚体, 进而激活受体相关 JAK2, 启动细胞内信号转导通路<sup>[4]</sup>。

\* 作者简介: 王伟(1982-), 男, 在读硕士研究生 联系方式: E-Mail: donadel@263.net

(收稿日期: 2006-02-15 接受日期: 2006-03-10)

## 2 EPO 的抗炎症作用

炎症反应参与了各种损伤,而 EPO 可减少许多致炎因子的释放、减轻炎症细胞的浸润,还可激活内源性保护机制,从而发挥重要的抗炎作用<sup>[5]</sup>。Shurtz 等<sup>[6]</sup>报道 EPO 可抑制持续不卧床腹膜透析病人的炎症反应,表现为减少外周血中性粒细胞计数,抑制中性粒细胞激活,减少炎症细胞因子的产生等;Villa 等<sup>[7]</sup>报道 EPO 能显著减少脑梗死区内的致炎因子,如 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等的释放,减轻炎症细胞如星形细胞及小胶质细胞的浸润;Brines 等<sup>[8]</sup>报道在鼠实验性的自身免疫性脑脊髓炎及鼠钝器脑外伤模型中,EPO 能明显减轻神经炎症反应;Patel<sup>[9]</sup>等报道 EPO 预处理能减少肾缺血/再灌注损伤中白细胞的浸润;Sezpfm<sup>[10]</sup>等研究肝缺血/再灌注损伤时发现 EPO 预处理能减少血 TNF- $\alpha$ 、IL-2 从而减轻肝脏的组织病理损害;秦川等<sup>[11]</sup>报道 EPO 预处理可抑制缺氧复氧损伤后心肌细胞 TNF- $\alpha$  mRNA 及基因表达。以上这些研究结果表明 EPO 对于机体的炎症反应具有重要的调节作用。

## 3 EPO 抗炎症作用的机制

### 3.1 NF- $\kappa$ B 和 AP-1

NF- $\kappa$ B 是促炎症反应的关键调节子,可调控 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子的基因表达。缺血再灌注损伤可激活 NF- $\kappa$ B 和 AP-1,启动 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等重要炎症因子的基因转录,进而诱导严重的炎症反应。Xiaoming Liu 等<sup>[12]</sup>报道在大鼠模型中 EPO 预处理可明显降低缺血再灌注损伤后的 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 的活性,并降低循环 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的水平。秦川等<sup>[13]</sup>报道 EPO 预处理可使大鼠缺氧复氧后 TNF- $\alpha$  的基因表达下调,可能与 EPO 诱导的 NF- $\kappa$ B 激活后的负反馈机制有关。EPO 与其受体 EPOR 结合后,EPOR 在其胞外部分一个 20 个氨基酸组成的片段的引导下发生同种二聚反应,并通过 PI3K/Akt、MAPKs 和 JAK2 等途径,对 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 进行调控。因此,NF- $\kappa$ B 和 AP-1 可能是 EPO 调控炎症反应的重要转录因子。

### 3.2 IL-10

Xiaoming Liu 等<sup>[12]</sup>研究发现在大鼠模型中,rhEPO 预处理可提高大鼠循环 IL-10 水平。IL-10 的抗炎症作用已在大量的体内及动物试验中得到证实:IL-10 可在转录水平抑制细胞因子和趋化因子的产生,也可通过调控 mRNA 降解的机制在转录后水平发挥作用<sup>[16,17]</sup>;IL-10 可上调体内细胞因子拮抗剂如 IL-1RA 及可溶性的 P55、P75 TNFR 基因的表达,从而拮抗 IL-1、TNF 的促炎作用<sup>[18,19]</sup>;IL-10 可通过下调环氧化酶-2(COX-2)的表达来抑制前列腺素 PGE-2 的产生;IL-10 还可下调 LPS 信号传导通路中介导天然免疫的受体 Toll 样受体的表达,从而间接减轻炎症反应<sup>[20]</sup>;此外 IL-10 可抑制 NF- $\kappa$ B、Ras 等信号转导通路,从而抑制多种相关的重要炎症介质的产生<sup>[21]</sup>。因此,IL-10 可能在 EPO 的抗炎症作用中发挥重要的作用。

### 3.3 NO

Wu 等研究发现,EPO(20U/ml)可刺激内皮细胞 NO 合成的增加<sup>[22]</sup>。内皮细胞持续低量合成、释放 NO 是可抑制白细胞与内皮细胞的粘附、抑制白细胞的激活和释放氧自由基、降低血管通透性和抑制炎症渗出、中和氧自由基。虽然内皮源性 NO 对炎性损伤具有保护作用,但 iNOS 诱导生成后合成大量 NO,则具有细胞毒作用,可造成炎症部位的正常组织损伤。NO 可能在 EPO 诱导的抗炎症作用中有一定的调节作用。

## 4 EPO 的临床应用前景

全的药物。研究表明,EPO 可广泛作用于多种器官中并对其起保护作用,最近 Ehrenreich 等<sup>[23]</sup>报道 EPO 能改善脑卒中病人预后,因此 EPO 有可能用于各种缺血性损伤。EPO 对于炎症反应的调节作用,可能将为炎症性疾病的治疗提供新的思路和方法。

同时,我们也应该认识到,上述实验及临床研究中 EPO 的用量远远超过治疗贫血的常规剂量,而且 EPO 在增加红细胞生成的同时也有血栓形成、高血压以及影响血小板功能等不良反应。此外,红细胞增多症及其危害已成共识,长期、大量地应用 EPO 必然会给病人带来危害。因此应该正确认识 EPO 的非造血生物作用,同时研发不具备促红细胞生成作用的器官保护药物。

最新研究发现 EPO 衍生物-氨基甲酰 EPO(CEPO)在动物试验中,具有与 EPO 相当的组织和全身保护作用,但没有增加红细胞生成的作用。与其它 EPO 的衍生物相比,CEPO 保持活性的时间更长,因此在治疗中具有更大的临床潜力。但其长期应用的安全性评价及剂量仍有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] John E Baker. Erythropoietin mimics ischemic preconditioning[J]. *Vascular Pharmacology*, 2005, 42: 233-41
- [2] Koury, S T, Koury, M J, Bondurant, M C, et al. Quantitation of erythropoietin-producing cells in kidneys of mice by in situ hybridization: correlation with hematocrit, renalethrythropoietin mRNA, and serum erythropoietin concentration[J]. *Blood* 1989,74(2): 645-51
- [3] Ebert BL, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene[J]. *Blood*, 1999,94(6), 1864-77
- [4] Gouilleux F, Pallard C, Disanter- Fout I, et al. Prolactin, growth hormone, erythropoietin and granulocyte-macrophage colony stimulating factor induce MGF-Stat5 DNA binding activity[J]. *EMBO J*. 1995, 14: 2005-13
- [5] Gorio A, Gokmen N, Ebayraktar S, et al. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 9450-55
- [6] Shurtz Swirski R, Kristal B, Shasha SM, et al. Interaction between erythropoietin and peripheral polymorphonuclear leukocytes in continuous ambulatory dialysis patients[J]. *Nephron*. 2002, 91(4): 759-61
- [7] Villa P, Bigini P, Mennini T, et al. Erythropoietin selectively attenuates cytokine production and inflammation in cerebral ischemia by targeting neuronal apoptosis[J]. *Exp Neurol*. 2003, 198: 971
- [8] Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 10526
- [9] Patel NS, Sharples EJ, Cuzzocrea S, et al. Pretreatment with EPO reduces the injury and dysfunction caused by ischemia/reperfusion in the mouse kidney in vivo[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 983
- [10] Sezpfm Y, Ersin A, Cigdem T, et al. The protective effect of erythropoietin on ischemia/reperfusion injury of liver[J]. *J Int Hepatol Pancreat Biliary Assoc*, 2004,6(3): 169
- [11] Qin Chuan, Xiao Yinglin, Chen Lin, et al. Protective effects of erythropoietin pretreatment on myocardium with hypoxia/reoxygenation injury in rats[J]. *Journal of Medical Colleges of PLA*, 2004, 19(6): 329-32
- [12] Xiaoming Liu, Weiyang Xie, Pichu Liu, et al. Mechanism of the cardioprotection of rhEPO pretreatment on suppressing the inflammatory response in ischemia-reperfusion[J]. *Life Sciences*, 2005, 09: 53
- [13] Qin Chuan, Xiao Yinglin, Chen Lin, et al. Role of NF- $\kappa$ B in protection of EPO pretreatment on neonatal rat cardiac myocytes with hypoxia/reoxygenation injury[J]. *Journal of Medical Colleges of PLA*, 2005, 20(4): 223-27
- [14] Guirao X, Lowry SF. Biologic control of injury and inflammation: much

- more than too little or too late[J]. World J Surg, 1996, 20: 437
- [15] 郝京生,董玉环,贾东华,等. 白细胞介素-10的生物学活性. 中国实验临床免疫学杂志, 1996, 8(5): 47
- [16] Aste-Amezaga M, Ma X, Sartori A, et al. Molecular mechanisms of the induction of IL-12 and its inhibition by IL-10[J]. J Immunol, 1998, 160(12): 5936-44
- [17] Brown CY, Lagnado CA, Vadas MA, et al. Differential regulation of the stability of cytokine mRNAs in lipopolysaccharide-activated blood monocytes in response to interleukin-10[J]. J Biol Chem, 1996, 271(33): 20108-12
- [18] Dickensheets HL, Freeman SL, Smith MF, et al. Interleukin-10 up-regulates tumor necrosis factor receptor type-II (p75) gene expression in endotoxin-stimulated human monocytes[J]. Blood, 1997, 90(10): 4162-71
- [19] Dickensheets HL, Donnelly RP. IFN-gamma and IL-10 inhibit induction of IL-1 receptor type I and type II gene expression by IL-4 and IL-13 in human monocytes[J]. J Immunol, 1997, 159(12): 6226-33

- [10] Muzio M, Bosio D, Polentarutti N, et al. Differential expression and regulation of toll-like receptors (TLR) in human leukocytes: selective expression of TLR3 in dendritic cells[J]. J Immunol, 2000, 164(11): 5998-6004
- [21] Schottelius AJ, Mayo MW, Sartor RB, et al. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kappaB kinase activity and nuclear factor kappaB DNA binding[J]. J Biol Chem, 1999, 274(45): 31868-74
- [22] Wu XC, Johns EJ, Richards NT. Relationship between erythropoietin and nitric oxide in the contraction of rat renal arcuate arteries and human umbilical vein endothelial cells[J]. Clin Sci, 1999, 97(4): 413-19
- [23] Ehrenreich H, Hasselblatt M, Knedlich F, et al. A hematopoietic growth factor, thrombopoietin, has a proapoptotic role in the brain[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(3): 862-7
- [24] Costanza S, Rosetta P, Fulvio B, et al. Delayed administration of erythropoietin and its non-erythropoietic derivatives ameliorates chronic murine autoimmune encephalomyelitis[J]. Journal of Neuroimmunology, 2006, 172: 27-37

## 左旋肉碱在医疗、保健食品领域的研究应用新进展<sup>\*</sup>

田景莹

(江苏亚邦药业集团 江苏常州 213003)

**摘要:** 左旋肉碱是一种广泛存在于机体组织的特殊氨基酸,其主要生理功能是氧化脂肪,为机体提供能量。本文综述了左旋肉碱近年来在我国临床治疗领域、功能性保健食品添加等方面的新的试验结果。

**关键词:** 左旋肉碱; 临床应用; 营养强化剂; 保健食品

### Application of Levo-carnitine in Medical Treatment and Health Food

TIAN Jing-xuan

Jiangsu Yabang Pharmaceutical Group 213003, Jiangsu, China

**ABSTRACT:** Levo-carnitine is an especial vitamin which exists in the organism. Its primary function is oxidizing fat and supplying energy. In this paper, it was reviewed that the new studies of clinical application and adding in health food of levo-carnitine were done in China in recent years.

**Key words:** Levo-carnitine; Clinical application; Nutrient supplement; Health food

左旋肉碱(L-Carnitine, 又名左卡尼汀、肉毒碱、维生素BT), 是一种广泛存在于机体组织的特殊氨基酸, 它将长链脂酰基带入线粒体内氧化释放出能量, 又可将线粒体内的短链脂酰基运送到膜外, 调节线粒体内外脂酰基 CoA/CoA 的比率等<sup>[1]</sup>, 因此它是脂肪代谢的必须辅助因子。自左旋肉碱 1905 年被发现, 一个世纪以来人们不断探索拓展它的新用途, 现就近年来左旋肉碱在我国临床、保健食品等方面的研究及应用综述如下。

## 1 临床应用

### 1.1 在慢性肾衰腹膜血透方面的应用

现今左旋肉碱作为药品应用于临床上最多的当属在血液透析方面的应用, 如据楼宏青<sup>[2]</sup>报道, 在给予尿毒症血液透析患者促红细胞素(EPO) 常规治疗的同时加用左旋肉碱, 可使患者 Hb 及 Hct 显著升高; 罗家林等<sup>[3]</sup>则发现在加用左旋肉碱后血液透析患者的 EPO 的用量可以逐步降低, 这样由于使用

EPO 而导致患者高血压的发生率也随之降低。

徐洪实等<sup>[4]</sup>证实长期血液透析患者由于血液中左旋肉碱流失、食物摄入减少的原因, 造成了左旋肉碱的缺乏, 从而使患者产生了能量代谢障碍, 出现了虚弱、乏力、肌肉痉挛, 甚至心绞痛, 心律失常等; 并且血浆游离左旋肉碱浓度与时间直接相关, 通过补充左旋肉碱可提高血浆内左旋肉碱浓度, 减少上述相关并发症的发生。

孙倩美等<sup>[5]</sup>研究了左旋肉碱在减轻腹膜透析造成的患者胰岛素抵抗方面的作用。经实验证实, 维持性血液透析的患者的确存在胰岛素抵抗的现象, 而在治疗中适量补充左旋肉碱则能改善患者的胰岛素抵抗现象。

### 1.2 左旋肉碱在心血管疾病中的应用

大量动物和人体实验都证实, 补充左旋肉碱对治疗心血管疾病大有益处。目前我国临床研究最为广泛深入的是左旋肉碱的抗心肌缺血、心律失常和降血脂作用。

秦晓文等<sup>[6]</sup>对充血性心力衰竭患者在使用洋地黄制剂、

\* 作者简介: 田景莹, (1973-), 女, 制药工程硕士, 主要从事药品情报与专利信息调研工作 Email: tjx73928@yahoo.com.cn

(收稿日期: 2006-02-26 接受日期: 2006-03-13)