

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.034>

促红细胞生成素对体外循环下心脏外科手术器官功能影响的研究进展

马晓贝, 林雪 综述 崔晓光 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)是心脏外科手术时维持患者机体重要器官血液供应的一种手段。由于人工管道与机体血液成分接触以及在此期间的器官缺血再灌注损伤等原因, CPB会造成患者术后重要器官损伤。研究表明: 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)除治疗贫血外, 还可以通过多种途径对重要脏器功能产生影响。

[关键词] 促红细胞生成素; 体外循环; 器官功能

Effects of erythropoietin on organ function in cardiac surgery under cardiopulmonary bypass

MA Xiaobei, LIN Xue, CUI Xiaoguang

(Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Cardiopulmonary bypass (CPB) is a method to maintain the blood supply of important organs during cardiac surgery. Because of the contact between artificial conduit and blood component and the injury of organ ischemia reperfusion during this period, CPB will cause important organ injury after operation. In addition to treating anemia, erythropoietin (EPO) can affect the function of important organs in many ways.

Keywords erythropoietin; cardiopulmonary bypass; organ function

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)保证了直视下心脏外科手术的顺利进行, 但是另外一方面, CPB过程中各种原因会导致围手术期重要器官的功能损伤。一直以来, 糖皮质激素被认为可以通过抗炎作用发挥器官保护作用, 但是大剂量的使用会导致血糖增高, 增加术后感染的概率, 影响术后伤口愈合, 更是限制了糖尿病患者的使用^[1-2]。因此有必要寻找新的疗

法, 减轻CPB心脏外科手术导致的器官损伤。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)近些年来被发现除了用来治疗贫血外, 还有器官保护作用^[3-5]。

1 CPB 造成重要器官损伤的主要机制

CPB是指应用人工管道将人体大血管与人工心

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-29

通信作者 (Corresponding author): 崔晓光, Email: cuixiaoguang1018@qq.com

肺机连接, 从静脉系统引出静脉血, 并在体外氧合, 再经血泵将氧合血输回动脉系统的全过程, 又称心肺转流, 主要应用于心脏、大血管手术, 是心脏外科手术得以安全进行的基础和保障, 但由于各种原因, 体外循环下心脏手术术后会出现不同程度的器官功能损伤。CPB后患者出现器官功能损伤的机制主要包括以下几个方面: 1) 手术创伤、输血、低体温、血液与非生理性管道的接触, 均会激活患者体内巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞以及补体系统, 释放大量的炎症因子, 从而引起的全身炎症反应, 炎症反应产物缓激肽等的释放使血管通透增加, 从而导致组织水肿和器官功能损伤^[6-7]。2) CPB期间, 主动脉阻断导致的重要脏器的缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)^[8]。3) CPB期间由于肠道黏膜血液供应剧烈减少, 肠黏膜缺血导致黏膜屏障作用降低, 从而引起肠道内细菌、毒素移位, 肠道内毒素向外周血中迁移, 会导致脓毒血症, 引发器官功能损伤^[9]。以上机制直接或间接地损害器官功能, 甚至导致重要脏器的功能衰竭, 严重影响预后。

2 EPO 功能和 EPO 作用受体

EPO在成人中主要由肾皮质产生, 可通过结合不同受体类型从而发挥不同的生物学效应, 主要为促进红细胞生成和器官保护作用。EPO受体(erythropoietin receptor, EPOR)是一个二聚体, EPO与之结合, 从而激活Janus激酶(Janus Kinase, JAK)2的磷酸化和随后JAK2介导的EPOR的细胞内膜近端酪氨酸的磷酸化, 这就启动了细胞内JAK2-信号转导和转录复活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)5等信号转导途径, 调节红细胞的生成^[10]。共同受体(common beta-subunit heteroreceptor, β cR)是由EPOR和CD131组成的异二聚体, EPO可以与EPOR/ β cR复合物结合, 从而激活JAK2-STAT5, RAS-MAPK和PI-3K-AKT级联等多个下游信号转导途径, 介导组织保护作用。然而, 这种组织保护作用只有在使用高剂量EPO时才能发挥出来^[11]。

3 EPO 对多器官功能的影响

3.1 心脏

CPB手术对心脏的损伤不仅有机械性的, 还有IRI、炎性物质浸润、自由基氧化、应激损伤等。在Kim等^[3]的临床研究中, 麻醉诱导时单次推注EPO 500 U/kg, 显著降低了CPB后心肌梗死, 充血

性心力衰竭和心房颤动等心脏并发症, 改善了心脏指数, 降低了术后长期依赖血管加压素的发生率。然而, 另有研究报道了不同的结果。Mocini等^[12]在研究中发现: 体外循环下冠状动脉搭桥术患者术前即刻给予单次推注40 000 U EPO进行预处理, EPO组与对照组相比, 术后cTnI和CK水平的峰值并未表现出任何差异, 未能使心肌免受缺血再灌注损伤。亦有其他研究^[13]显示: 与对照组相比, 在CPB前静脉给与800 U/kg的EPO并不能预防CPB手术期间发生的心脏IRI和炎症反应。上述研究结果之所以不同, 分析原因可能是由于EPO的使用剂量和时间存在差异。因此, EPO的最佳使用方法仍有待进一步研究。

3.2 神经系统

神经功能障碍是心脏直视手术常见的并发症, 由全身炎症反应引起的血脑屏障功能障碍引起的脑炎被认为是可能的病因^[14]。Skitek等^[4]的研究发现: EPO组患者分别在术前1 d、手术当天及术后第1天接受24 000 U的EPO静脉注射, 术后5 d内的MRI扫描显示: 用EPO治疗的患者没有发生急性术后缺血性脑损伤。然而, 另有研究^[13]报道: CPB前给予EPO 800 U/kg EPO并不能保护CPB心脏手术期间发生的脑缺血以及炎症反应, 虽然长期的临床效果仍然未知, 但此发现并不支持EPO作为心脏手术患者的细胞保护剂或抗炎药物, 至少在这种剂量方案中是如此。以上研究表明: EPO似乎具有一些神经保护特性, 但仍需要进一步的研究来确定其适宜的剂量和给药时间以改善CPB心脏术后的脑功能恢复。

3.3 肾

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是CPB下心脏手术后的一种严重并发症, 会导致患者预后不良以及增加医疗费用, 因此预防AKI非常重要。有研究^[5]证实: EPO的预处理方案对肾IRI有显著的保护作用。在大鼠心肺分流模型中发现: 腹腔内注射EPO 5 000 U/kg可以抑制CPB诱发的肾小球损伤^[15]。有研究^[16]发现: 在冠状动脉旁路移植手术中, 麻醉诱导后给予EPO 300 U/kg可减少AKI和慢性肾病的发生。值得注意的是, 在复杂的瓣膜心脏手术中, 麻醉诱导后静脉内给予300 U/kg的EPO并没有表现这一作用^[17]。有几种可能性或许可以解释这些看似矛盾的研究发现^[18]。首先, 不同类型的心脏手术CPB持续时间不同, 诱导产生的肾损伤程度也不同, 所需的EPO剂量可能存在一定差异。其次, 有高危因素的患者经常会并发

其他疾病, 需要服用多种药物, 其中一些药物可能具有肾毒性, 从而影响研究结果。

3.4 肺

患者CPB后多数会发生不同程度的肺功能障碍, 有效的减轻CPB后肺损伤对促进患者术后恢复, 减轻其经济负担有重要意义。尽管目前还没有研究报道EPO在CPB后肺损伤中的作用。但是有动物研究^[19]表明: EPO的外源性给药可以促进肺泡上皮血管生成及抑制肺部炎症反应, 从而减弱小鼠脓毒症所致的急性肺损伤。EPO还可以抑制上皮细胞凋亡, 促进肺表面活性物质的生成, 保护肺泡上皮细胞, 从而改善创伤性脑损伤后肺功能^[20]。同时, 还有研究^[21]报道: EPO可以减轻缺血再灌注诱导的肺损伤。考虑到体外循环后肺损伤的发生机制, 或许EPO能减轻CPB所致的肺损伤, 这就需要大量的动物和临床资料来证实其应用于临床的有效性和安全性。

4 EPO的器官保护作用机制

4.1 抗炎作用

机体内促炎因子和抗炎因子的产生通常是均衡的, 以维持生物体内的稳态, 当这种平衡被外界刺激打破, 会导致炎症反应的产生。炎症因子的相对或绝对增加, 使得机体血管通透性改变, 从而导致组织水肿和器官功能损伤。而EPO可以降低促炎细胞因子TNF- α , IL-6和IL-1 β 的表达, 而增加抗炎细胞因子IL-10的表达, 减少巨噬细胞的浸润, 减轻炎症反应, 发挥器官保护作用^[22]。这种抑制炎症作用可能与EPO通过抑制Toll样受体-4/核因子 κ B(TLR4/NF- κ B)途径, 从而减少炎症细胞因子的血浆浓度有关^[23]。

4.2 抗氧化应激作用

氧化应激的发生代表机体受到了刺激, 体内氧化还原过程失衡, 而且氧化作用占了主要地位^[24]。氧化应激时, 自由基等氧化中间产物在破坏入侵的病原体方面有积极作用, 但它们的水平超出了机体的清除能力时, 则表现出对机体的有害氧化作用。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)具有抗氧化作用, 其活性高低可以评估机体的还原及修复能力。丙二醛(malondialdehyde, MDA)是脂质过氧化的标志物, 其浓度大小可以反映了机体氧化应激的程度。在胸部钝性损伤诱导的肺挫伤大鼠模型中, EPO组在

肺损伤后立即给予EPO治疗, 研究结果与对照组相比, 血清中SOD水平偏高, 而MDA水平显著降低, 表明EPO可以通过抑制机体氧化应激, 显著减轻早期的氧化损伤, 发挥组织保护作用^[21]。

4.3 抗凋亡作用

细胞凋亡是受基因控制的一种生理性过程, 是生物体进行的一种自主而有序的细胞死亡, 正常不会对机体造成病理性伤害。但当病理性刺激诱导细胞凋亡增加时, 会导致细胞增生和凋亡过程严重失衡, 对机体造成损伤。Bax和Bcl-2分别是Bcl-2家族的典型促凋亡和抗凋亡成员。研究^[25]表明: 表皮生长因子样结构域7(epidermal growth factor-like domain 7, EGFL7)是内皮细胞分泌的蛋白质, 可通过抑制线粒体依赖性凋亡途径发挥抗细胞凋亡作用。在高氧诱导的肺损伤小鼠模型中, EPO治疗可以通过上调新生大鼠EGFL7的表达, 降低促凋亡蛋白Bax的表达水平, 并增加抗凋亡蛋白Bcl-2的表达水平, 减少细胞凋亡, 显著减轻肺损伤, 发挥一定器官保护作用^[26]。

4.4 促进血管生成

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)血管生成的必需生长因子, 其受体为血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)^[27]。有研究^[28]表明: EPO可以上调VEGF/VEGFR的表达, 从而诱导新血管形成的能力, 减轻脓毒症诱导的肾和肺损伤。EPO的作用是通过其与EPOR的相互作用介导的, EPOR优先在红系细胞中表达, 但在许多非造血细胞中表达, 例如血管内皮细胞。在多种组织中, EPO通过JAK-2/STAT-5信号转导途径, 增加内皮细胞的数目, 刺激血管生成, 并稳定血管稳定性, 利于血管重建, 使机体免受缺血等损伤, 可用于缺血性心脏保护, 腿部缺血治疗, 骨修复, 视网膜病变治疗等产生器官保护作用^[27,29-30]。

5 结语

EPO可通过抗炎、抗氧化应激、抗凋亡以及促进血管生成等机制对CPB下心脏外科手术患者术后心、脑、肾、肺的功能产生影响, 并且已经在一些动物实验和临床试验中得到验证。值得一提的是, EPO的组织保护作用仅在高剂量时发生^[31-32], 这可能引起与其红细胞生成作用相关的严

重不良反应,同时高剂量的EPO会增加高血压和高凝的发生率^[11,33]。考虑到这些安全性问题,EPO的适用范围、最佳使用剂量、时间和频率有待进一步研究,也期待EPO在多学科、多领域、多器官的功能保护中发挥更积极的作用。

参考文献

- Heying R, Wehage E, Schumacher K, et al. Dexamethasone pretreatment provides anti-inflammatory and myocardial protection in neonatal arterial switch operation[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(3): 869-876.
- Dreher M, Glatz AC, Kennedy A, et al. A single-center analysis of methylprednisolone use during pediatric cardiopulmonary bypass[J]. *J Extra Corpor Technol*, 2015, 47(3): 155-159.
- Kim JE, Song SW, Kim JY, et al. Effect of a single bolus of erythropoietin on renoprotection in patients undergoing thoracic aortic surgery with moderate hypothermic circulatory arrest[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(2): 690-696.
- Skitek M, Jerin A. Proenkefalin A and protachykinin in ischemic neurological complications after cardiac surgery[J]. *Med Glas (Zenica)*, 2016, 13(1): 8-13.
- Zhang Y, Chen W, Wu Y. Renoprotection and mechanisms of erythropoietin and its derivatives helix B surface peptide in kidney injuries[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2017, 18(12): 1183-1190.
- Graham EM, Atz AM, Mchugh KE, et al. Preoperative steroid treatment does not improve markers of inflammation after cardiac surgery in neonates: results from a randomized trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 147(3): 902-908.
- Sugita J, Fujii K. Systemic inflammatory stress response during cardiac surgery[J]. *Int Heart J*, 2018, 59(3): 457-459.
- Xiong Y, Yao H, Cheng Y, et al. Effects of monoacylglycerol lipase inhibitor URB602 on lung ischemia-reperfusion injury in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(3): 578-584.
- Adamik B, Kübler A, Gozdzik A. Prolonged cardiopulmonary bypass is a risk factor for intestinal ischaemic damage and endotoxaemia[J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(7): 717-723.
- Miljus N, Massih B, Weis MA, et al. Neuroprotection and endocytosis: erythropoietin receptors in insect nervous systems[J]. *J Neurochem*, 2017, 141(1): 63-74.
- Zhang C, Yang C, Zhu T. From erythropoietin to its peptide derivatives: smaller but stronger[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2017, 18(12): 1191-1194.
- Mocini D, Muso P, Guendouz E, et al. Endogenous erythropoietin and a single bolus of 40,000 IU of epoetin alpha do not protect the heart from ischaemia-reperfusion injury during extracorporeal circulation for cardiac surgery[J]. *Perfusion*, 2008, 23(3): 187-192.
- Joyeux-Faure M, Durand M, Bedague D, et al. Evaluation of the effect of one large dose of erythropoietin against cardiac and cerebral ischemic injury occurring during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 26(6): 761-770.
- Danielson M, Reinsfelt B, Westerlind A, et al. Effects of methylprednisolone on blood-brain barrier and cerebral inflammation in cardiac surgery—a randomized trial[J]. *J Neuroinflamm*, 2018, 15(1): 283.
- Liu X, Zhang T, Xia W, et al. Recombinant human erythropoietin pretreatment alleviates renal glomerular injury induced by cardiopulmonary bypass by reducing transient receptor potential channel 6—nuclear factor of activated T-cells pathway activation[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(3): 681-687.
- Oh SW, Chin HJ, Dong WC, et al. Erythropoietin improves long-term outcomes in patients with acute kidney injury after coronary artery bypass grafting[J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27(5): 506-511.
- Kim JH, Shim JK, Song JW, et al. Effect of erythropoietin on the incidence of acute kidney injury following complex valvular heart surgery: a double blind, randomized clinical trial of efficacy and safety[J]. *Crit Care*, 2013, 17(5): R254.
- Tie HT, Luo MZ, Lin D, et al. Erythropoietin administration for prevention of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 48(1): 32-39.
- Heitrich M, García DM, Stoyanoff TR, et al. Erythropoietin attenuates renal and pulmonary injury in polymicrobial induced-sepsis through EPO-R, VEGF and VEGF-R2 modulation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82: 606-613.
- Gammella E, Leuenberger C, Gassmann M, et al. Evidence of synergistic/additive effects of sildenafil and erythropoietin in enhancing survival and migration of hypoxic endothelial cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 304(4): L230-L239.
- Bakan V, Kurutaş EB, Çıralık H, et al. Endogenous erythropoietin level and effects of exogenous erythropoietin in a rat model of blunt chest trauma-induced pulmonary contusion[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2016, 22(4): 322-327.
- Liu Y, Lu J, Wang X, et al. Erythropoietin-derived peptide protects against acute lung injury after rat traumatic brain injury[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(5): 2037-2044.
- He Q, Zhao X, Bi S, et al. Pretreatment with erythropoietin attenuates lung ischemia/reperfusion injury via toll-like receptor-4/nuclear factor- κ B (TLR4/NF- κ B) pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1251-1257.
- Otsmane A, Kacimi G, Adane S, et al. Clinico-epidemiological profile and redox imbalance of lung cancer patients in Algeria[J]. *J Med Life*, 2018, 11(3): 210-217.

25. Xu D, Perez RE, Ekekezie II, et al. Epidermal growth factor-like domain 7 protects endothelial cells from hyperoxia-induced cell death[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294(1): L17.
26. Cui H, He J, Chen H, et al. Erythropoietin attenuates hyperoxia-induced lung injury by upregulating epidermal growth factor-like domain 7 in newborn rats[J]. *Biomed Rep*, 2017, 6(1): 32-38.
27. Kimáková P, Solár P, Solárová Z, et al. Erythropoietin and its angiogenic activity[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): E1519.
28. Heitrich M, García DM, Stoyanoff TR, et al. Erythropoietin attenuates renal and pulmonary injury in polymicrobial induced-sepsis through EPO-R, VEGF and VEGF-R2 modulation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82: 606-613.
29. 肖锦雯, 李龙虎, 洪炳哲, 等. 促红细胞生成素缓释明胶水凝胶微球治疗小鼠下肢缺血的效果及机制[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(6): 524-529.
- XIAO Jinwen, LI Longhu, HONG Bingzhe, et al. Therapeutic effects and related mechanisms of erythropoietin sustained-release gelatin hydrogel microspheres on a murine model of hindlimb ischemia[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2016, 44(6): 524-529.
30. Caprara C, Britschgi C, Samardzija M, et al. The erythropoietin receptor is not required for the development, function, and aging of rods and cells in the retinal periphery[J]. *Mol Vis*, 2014, 20(5): 307-324.
31. Teramo KA, Klemetti MM, Widness JA. Robust increases in erythropoietin production by the hypoxic fetus is a response to protect the brain and other vital organs[J]. *Pediatr Res*, 2018. [Epub ahead of print].
32. Nangaku M. Tissue protection by erythropoietin: new findings in a moving field[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3): 427-429.
33. Krapf R, Hulter HN. Arterial hypertension induced by erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents (ESA)[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(2): 470-480.

本文引用: 马晓贝, 林雪, 崔晓光. 促红细胞生成素对体外循环下心脏外科手术器官功能影响的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(3): 663-667. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.034

Cite this article as: MA Xiaobei, LIN Xue, CUI Xiaoguang. Effects of erythropoietin on organ function in cardiac surgery under cardiopulmonary bypass[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(3): 663-667. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.03.034