

• 新药介绍 •

红细胞生成素——一种激素类抗贫血新药

浙江医科大学药理学系(杭州, 310006) 章元沛

提要 用基因工程技术生产红细胞生成素已获成功。临床试验结果表明该激素对慢性肾衰引起的贫血有特效, 还有其他用途。本文就红细胞生成素的开发史、化学、效价检定、药效学、药动学、临床应用、制剂及不良反应等方面作了综述。

红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种能促进红细胞生成的糖蛋白类激素。十余年前人们已认识其生理作用, 并预测有广阔临床应用前景^[1], 只因当时来源困难, 而无法试用。近年由于基因工程技术的精进, 重组人红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, r-HuEPO, 以下统称EPO)的生产技术已成熟, EPO已成为一种抗贫血新药在临床应用。

历史^[2,3] 1906年 Carnot 等指出机体缺氧时可出现一种能刺激红细胞生成的体液因子。1948年Bonsdorff 等将上述体液因子命名为红细胞生成素。1957年 Jacobson 等阐明肾脏是成年哺乳动物产生 EPO 的主要器官(现知产生于近端小管周围的间质细胞)。1977年 Miyake 等从再生障碍性贫血患者的尿中分离得高纯度 EPO, 为研究其分子结构提供了可能性。1985年 Jacobs 等分离出人 EPO mRNA 的互补 DNA 克隆并阐明其性质。同年 Lin 等报告将人的 EPO 基因整合到体外培养中国仓鼠卵巢细胞的基因组, 能产生与天然产物具有相同生物活性的 EPO。美国 Amgen 公司立即利用此种新技术组织生产, 其产品已于 1989 年得到 FDA 的认可。

化学^[4,5] EPO 是一种糖蛋白。原始基因指导合成产物有 1 条包含 193 个氨基酸残基

的多肽链。在分泌过程中, 起始端由 27 个氨基酸残基组成的顶链与末端的精氨酸残基被切去、剩下由 165 个氨基酸残基组成的糖蛋白分子便是 EPO 的活性形式(见图)。EPO 的分子结构中有 2 个二硫键和 4 个糖链(1 个连接于氧原子, 3 个连接于氮原子)。糖链中有唾液酸的结构。EPO 分子中的糖链并非发挥生物效应所必需, 但能减慢在肝内的代谢, 延长在体内的存留时间, 从而提高其体内活性。EPO 的分子量约为 34000。目前的基因工程产品与天然产品可能在糖基化的形式方面尚有微小区别, 但两者的生物活性与抗原性质则属相同。

效价检定^[2,6] 现有的 EPO 国际参考标准品建立于六十年代末, 是一种从人尿中提得的粗制品, 每单位(U)含蛋白质 0.4 mg, 保存于伦敦英国国家医学研究所。现在国际公认的效价检定法于 1961 年由 Cotes 等提出。其大致原则为先使小鼠在低气压下生活 2 周, 造成红细胞增多症, 再将小鼠移置常压下。4—5 天后动物本身的 EPO 分泌功能极度降低。如于此时注射含 EPO 的样品及枸橼酸 ⁵⁹Fe, 即可从测定红细胞的含 ⁵⁹Fe 量得知造血功能的状态, 从而推算出样品的 EPO 效价。此法步骤复杂, 目前在日常中多已为体外培养大鼠骨髓细胞法与放射免疫

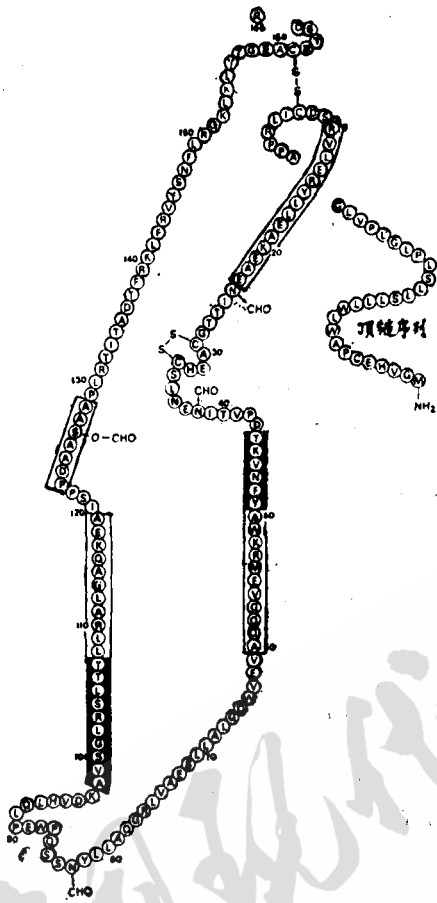


图 红细胞生成素三级结构之设想

由27个氨基酸残基组成的顶链和166位的精氨酸残基断落后成为活性形式。打黑线框部分是 α -螺旋，打黑块框部分是 β -片层。

法所取代。现有最纯EPO的此活性已达 $180000 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$ 。

药效学^[4,7] EPO能与红系祖细胞的表面受体相结合，通过第二信使的介导促进细胞的增殖、分化与成熟，有剂量依赖关系。其中晚红系祖细胞(CFU-E)对之最为敏感，早红系祖细胞(BFU-E)次之，幼红细胞(erythroblast)也稍受影响。慢性肾功能衰竭病人给EPO后先出现网织细胞增多，然后可见到红细胞压积(Hct)与血红蛋白(Hb)的升高。EPO治疗期间血清中的铁蛋白可有

减少，常需动用组织中的铁贮备。严重缺铁时其促进造血作用减弱。因而以EPO进行治疗时宜适当补充铁剂。

药动学^[4,8] EPO在接受血液透析慢性肾衰患者的药动学参数见附表(附表)。在体内EPO的消除主要依赖肝脏，肾脏只起较小作用。在健康人以原形从尿中排泄的EPO不到10%。

临床应用^[4,9,10] EPO的主要适应症为治疗接受血液透析的慢性肾衰患者。这种病人因肾脏的EPO合成功能受损，都有不同程度的贫血，常因长年需要输血而不胜负担。数

表 EPO单次给药后在接受血液透析慢性肾衰患者的药动学参数

参 数	给 药 途 径	
	静脉注射	皮下注射
达峰时间(h)	0	5—8
消除半衰期(h)	8(3—16)	28
消除速率常数(h^{-1})	0.087	0.025
生物利用度(%)		21.5(24 h), 31(72 h)
分布容积($\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$)	0.033—0.055	
清除率($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$)	0.047(0.032—0.085)	

千例的试用结果表明EPO $50-100 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，每周3次，静脉或皮下给药，绝大部分病例皆有效。1—3周内Hct开始升高。4—6周内Hct到达30—36%，Hb到达10—12g·dl⁻¹。如连续给药，可长期维持药效，已有数百例用药逾1年的记录。病人的体力、精神情绪、睡眠等均有所改善。少数病人对EPO较不敏感，但提高剂量后仍能有效。EPO尚可用于暂时毋需透析治疗的慢性肾衰患者、接受化疗的肿瘤患者、有贫血症状的风湿性关节炎患者等。对再生障碍性贫血的疗效尚无一致结论。该药的另一种用途为给将要进行手术治疗的病人作注射，使红细胞增多，取血贮存，以供手术期间自身输血之用。这对解决稀有血型病人的输血问题及

预防输血感染等有价值。

制剂及用法^[7,11]国外商品有epoetin(通用名)及 epogen, eprex (注册名)等注射液。这是一种含人血白蛋白的EPO生理盐水溶液,每瓶含2000, 4000或10000U,供单次静脉或皮下注射用。建议的初始剂量为50—100 U·kg⁻¹,每周3次,静脉或皮下注射。以后根据病人Hct值之变化随时调整。维持阶段也不宜让Hct值超过36%,以防不良反应之出现。

不良反应^[4,7,12]自1986年初次试用迄今,未发现因用EPO而发生变态反应之病例,亦未在使用EPO患者的血液中查出EPO抗体。在接受透析治疗的慢性肾衰病人中,较常见的不良反应为高血压加重或新发生、血管插管部位或透析器中发生凝血,据认为皆与红细胞总量急剧增加、血液粘度提高有关,可分别适当采用降压药与肝素以克服之。有人报告曾有未经控制的高血压患者发生抽搐。总之,EPO是继胰岛素之后又一种

作用比较剧烈的激素类药物,使用务须审慎,更不能骤给大量。

参 考 文 献

- [1] Eschbach JW et al: New Engl J Med 1967, 276, 653
- [2] Fisher JW: Ann Rev Pharmacol Toxicol 1988, 28, 101
- [3] Lin F-K et al: Proc Natl Acad Sci USA 1985, 82, 7580
- [4] Faulds D et al: Drugs 1989, 38, 863
- [5] Takeuchi M et al: J Biol Chem 1988, 263, 3657
- [6] Cotes PM et al: Nature 1961, 191, 1065
- [7] Hillman RS: Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed, p 1277. Pergamon, New York, 1990
- [8] Fukuda MN et al: Blood 1989, 73, 84
- [9] 平岛邦猛. 他: 诊断与治疗1990, 78:252
- [10] Goodnough LT et al, New Engl J Med 1989, 321, 1163
- [11] 平岛邦猛: 诊断与治疗1990, 78:2398
- [12] Winearls CG, Drugs 1989, 38, 342