

促红细胞生成素与早产儿视网膜病变关系的研究进展

张恒, 李筱荣, 张珑俐

引用: 张恒, 李筱荣, 张珑俐. 促红细胞生成素与早产儿视网膜病变关系的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(11):1901-1904

作者单位: (300384) 中国天津市, 天津医科大学眼科医院 眼视光学院 眼科研究所 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室

作者简介: 张恒, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 李筱荣, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. xiaorli@163.com; 张珑俐, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病. zhanglonglieye@126.com

收稿日期: 2021-02-09 修回日期: 2021-09-18

摘要

随着围产医学技术的进步, 早产儿的存活率已大幅提高, 存活早产儿的出生胎龄和体质量也在不断降低, 但早产儿视网膜病变 (ROP) 以及早产儿贫血的发生率也随之提高。重组人类促红细胞生成素 (rhEPO) 目前可被用于治疗早产儿贫血, 促红细胞生成素 (EPO) 除能促进骨髓红细胞生成以外, 还具有调节血管生成、抑制神经细胞凋亡等作用, 因此, 临床上在使用 rhEPO 治疗早产儿贫血时, 另一方面可能会对 ROP 产生影响。EPO 对 ROP 的影响是双方面的, 既可以保护 ROP, 又可以加重 ROP。本文就 EPO 与 ROP 关系的基础研究及临床研究作一综述, 分析内源性 EPO、外源性 EPO、EPO 不同开始用药时间和给药剂量对 ROP 的影响。

关键词: 促红细胞生成素; 早产儿视网膜病变; 基础研究; 临床研究

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.11.13

Research progress on the relationship between erythropoietin and retinopathy of prematurity

Heng Zhang, Xiao-Rong Li, Long-Li Zhang

Tianjin Medical University Eye Hospital; School of Optometry & Eye Institute; Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease; Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin 300384, China

Correspondence to: Xiao-Rong Li. Tianjin Medical University Eye Hospital; School of Optometry & Eye Institute; Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease; Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin 300384, China. xiaorli@163.com; Long-Li Zhang. Tianjin Medical University Eye Hospital; School of Optometry & Eye Institute; Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease; Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin 300384, China. zhanglonglieye@126.com

Received: 2021-02-09 Accepted: 2021-09-18

Abstract

• With the development of perinatal medicine technology, the survival rate of premature infants has been greatly improved. The birth gestational age and birth weight of viable premature infants have also been continuously reduced. However, the incidence of retinopathy of prematurity (ROP) and anemia in premature infants has also been increased accordingly. Currently, recombinant human erythropoietin (rhEPO) can be used to treat anemia in premature infants. In addition to promoting bone marrow red blood cell production, erythropoietin (EPO) can also regulate angiogenesis and inhibit apoptosis of neural cells and so on. Therefore, when rhEPO is clinically used to treat anemia in premature infants, it may affect ROP on the other hand. The impact of EPO on ROP may be two-fold, which means it can not only protect but also aggravates ROP. This review summarizes the basic research and clinical research on the relationship between EPO and ROP and analyzes the effects of endogenous EPO, exogenous EPO and different initial time and dosage of EPO on ROP.

• KEYWORDS: erythropoietin; retinopathy of prematurity; basic research; clinical research

Citation: Zhang H, Li XR, Zhang LL. Research progress on the relationship between erythropoietin and retinopathy of prematurity. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(11):1901-1904

0 引言

近年来, 随着围产医学技术的进步, 超早产儿和超低出生体质量 (extremely low birth weight, ELBW) 新生儿的存活率已大幅提高, 目前, 存活早产儿最小出生胎龄可达 21⁺⁵周^[1], 最小出生体质量可达 260g^[2]。但出生胎龄越小以及出生体质量越低的早产儿, 早产儿视网膜病变 (retinopathy of prematurity, ROP) 的发生率也就越高, 胎龄 <34 周早产儿 ROP 发生率为 16.4%, 胎龄 <28 周早产儿 ROP 发生率为 56.5%, 出生体质量 1000~1499g 和 <1000g 早产儿 ROP 发生率分别为 22.1% 和 54.2%^[3]。此外, 随着出生胎龄和出生体质量的降低, 早产儿贫血的发病率也逐渐提高, 胎龄 35~37、33~34、≤32 周的早产儿贫血发生率分别是 34.6%、62.8% 和 80.0%, 出生体质量 >2000、1501~2000、≤1500g 的早产儿贫血发生率分别为 37.1%、51.6%、73.9%^[4]。重组人类促红细胞生成素 (recombinant human erythropoietin, rhEPO) 是目前可被用于治疗早产儿贫血的药物, 促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 的主要作用是促进骨髓红细胞的生成, 除此以外, EPO 还具有调节血管生成、抑制神经细胞凋亡等作用, 因此, 临床上在使用 rhEPO 治疗早产儿贫血时, 另一方面可能会对 ROP 产生影响。EPO 对 ROP 的影响是双方面的, 既可以保护

ROP,又可以加重ROP,本文就EPO与ROP之间的关系作一综述。

1 ROP

ROP是一种发生在早产儿或低出生体重儿的一种多因素疾病,它是儿童视力损害的主要原因。合并呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)、脑损伤等并发症的早产儿,是ROP的高危人群。许多因素影响ROP的发展,低胎龄、吸氧、机械通气和输血是主要危险因素^[5]。ROP的基本病理过程主要分为两个阶段:(1)相对高氧的环境使视网膜毛细血管生长受到抑制;(2)视网膜发育代谢的增加使视网膜无血管区更加缺氧,刺激血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等促血管生成因子过度生成,导致视网膜无血管区纤维血管组织迅速增生,形成不同程度的眼底病变。

2 EPO

EPO是一种糖蛋白激素,在胎儿肝脏和成人肾脏产生,可刺激骨髓红细胞生成。近年来,rhEPO被广泛用于治疗早产儿贫血,具有一定的效果。EPO除了有促进造血的功能之外,还具有调节血管生成、抑制神经细胞凋亡等作用^[6]。在ROP等增殖性视网膜病变中,EPO具有双方面的作用:在疾病早期阶段,EPO通过保护血-视网膜屏障和抑制神经细胞凋亡^[7],发挥保护作用;而在疾病晚期阶段,EPO诱导病理性新生血管形成^[6],产生病理作用。

3 EPO与ROP关系的基础研究

动物研究显示,在ROP的血管丢失阶段,视网膜EPO水平受到抑制,此时给予外源性的EPO可以减少此阶段的血管闭塞、随后缺氧诱导的病理性新生血管形成以及神经细胞的凋亡,并且这种抑制神经细胞凋亡的作用是通过抑制促凋亡酶caspase实现的。相反,在ROP的新生血管阶段,视网膜EPO mRNA水平升高,此时外源性的EPO不仅没有减少此阶段的视网膜无血管区的面积,反而促进了病理性新生血管的形成。EPO的早期保护作用是通过在视网膜血管和神经细胞上激活EPO受体(EPO受体和β共受体)、由NF-κB通路介导来实现的,并且EPO的保护作用与VEGF无关。此外,外源性EPO还能向视网膜招募骨髓内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)、Csf-1R⁺小胶质细胞等来促进视网膜血管的修复^[8]。亦有研究表明,在缺氧诱导的血管增殖阶段给予rhEPO,视网膜新生血管簇和视网膜前新生血管细胞数量增加,VEGF和iNOS蛋白水平均也提高,并且具有一定的剂量依赖性^[9]。另有研究发现,在血管增殖阶段,玻璃体内注射EPO siRNA可有效抑制约60%的视网膜EPO mRNA表达,并显著抑制约40%的视网膜新生血管^[10]。在氧诱导视网膜病变(oxygen-induced retinopathy, OIR)模拟ROP的模型中,HIF-1α样因子(hypoxia-inducible factor-1α-like factor, HLF)敲低的小鼠缺乏病理性新生血管形成,并且EPO基因表达受其影响,这表明EPO在ROP中的作用受HLF的调节^[11]。

4 EPO与ROP关系的临床研究

4.1 内源性EPO与ROP的关系 有不同研究通过检测出生后不同天数早产儿的血清EPO水平,来探究其与ROP之间的关系,了解内源性EPO与ROP的关系是我们合理运用rhEPO的前提条件。有研究发现,出生时血清EPO水平与ROP发生风险无关^[12]。有研究表明,与无

ROP或严重程度较轻、无需治疗的ROP的早产儿相比,有需要治疗的更严重ROP的早产儿在出生后1wk发生贫血的频率更高,并且在出生后7d有更高的血清EPO水平,但在多元分析中,产后1wk的贫血仍然是需要治疗的严重ROP的危险因素,而产后7d升高的血清EPO水平不再是其危险因素^[13]。另有研究发现,出生后14d相对高的血液EPO浓度与超早产儿中ROP风险的增加有关^[14],并且出生后14d血液中高浓度的EPO与阈值前ROP风险的增加有关^[15]。但亦有一项研究发现,与没有ROP的婴儿相比,有ROP的婴儿在出生后28d有更低的血清EPO水平,并且在多元分析中,出生后28d的血清EPO水平是ROP的独立预测因子^[16]。

4.2 外源性EPO与ROP的关系 EPO可以穿过血-视网膜屏障的特点使得外源性EPO对ROP能产生作用^[7,17],近年来,多位学者研究了rhEPO治疗与ROP之间的关系。有研究表明,接受rhEPO治疗的新生儿严重ROP(3~5期)的发生率更高,rhEPO使用与ROP严重程度的增加有关^[18]。在ELBW新生儿中,接受rhEPO治疗的婴儿阈值ROP发生率显著高于未接受EPO治疗的婴儿,rhEPO的使用是ELBW新生儿中阈值ROP发生的一个独立预测因子^[19]。但亦有学者有不同结论,他们发现rhEPO治疗与ROP的发生率和严重程度无关^[20],rhEPO使用不会增加ROP发生的风险^[21],也不会增加严重ROP(3~5期)的发生率^[22]。另有学者表明,rhEPO虽对ROP的总发生率无明显影响,但降低了2型ROP的发生率^[23]。

4.3 rhEPO开始用药时间对ROP的影响 鉴于在ROP的不同阶段,EPO所产生的作用可能不同,有多项研究探究了rhEPO的不同开始用药时间对ROP的影响。有学者观察了早期使用rhEPO(出生后5~7d开始,直到34周矫正胎龄或出院)对ROP的影响,他们发现早期使用rhEPO增加了2.4倍1期ROP发生的风险^[24]。此外,有研究显示,与晚期使用rhEPO(出生后8~28d开始)相比,早期使用rhEPO(出生后8d内开始)增加ROP的总发生风险,但不会增加3期及3期以上ROP的发生风险^[25]。但有学者发现,晚期使用rhEPO(出生后8~28d开始)亦增加ROP发生的风险^[26],rhEPO治疗在出生后14d以后开始的婴儿发生严重ROP(3期及3期以上)的风险明显高于出生后14d以前开始的婴儿^[27]。然而,另有研究显示早期使用rhEPO(出生后8d内开始)和晚期使用rhEPO(出生后8~28d开始)对于ROP的总发生风险和3期以上ROP的发生风险均没有影响^[28]。目前关于rhEPO开始用药时间对ROP影响的结论尚不一致。

4.4 rhEPO给药剂量对ROP的影响 rhEPO的不同给药剂量对ROP的影响是另一重要方面。有研究表明,按每周3次、每次剂量250U/kg给药,rhEPO治疗次数≥10次的婴儿发生严重ROP(3期及3期以上)的风险高于rhEPO治疗次数<10次的婴儿^[27]。有学者发现,出生后6wk内高累积剂量的rhEPO(3000~4000U/kg,出生后8~15d开始)与ROP进展的风险增加有关,并且每增加500U/kg rhEPO,ROP进展的风险增加27%^[29]。但亦有学者通过比较重度ROP(3~5期)新生儿与轻度ROP(1~2期)新生儿的rhEPO累积剂量,发现两者之间并无显著差异^[18],高剂量rhEPO(出生后24h内开始静脉注射rhEPO,剂量为1000U/kg,每48h静脉注射1次,共6次;然后,每周3次皮下注射rhEPO,维持剂量为400U/kg,持续至产后

32wk)不会影响ROP的发生率^[30]。

4.5 rhEPO 伴随铁剂使用对 ROP 的影响 铁本身可以是氧自由基发生器,铁的补充可能导致铁的储存增加,在早产儿体内,结合、储存和转运蛋白的浓度较低,因此,血浆铁蛋白水平的升高和铁过量时转铁蛋白的饱和可能导致大量游离铁被运送到不成熟的视网膜,从而增加 ROP 发生的风险^[22]。有研究证实,rhEPO 联合铁剂补充治疗的早产儿,其 ROP 的总发生率以及 1~2、3~4 期 ROP 的发生率均显著增高^[31]。

5 “新的 ROP”概念及 EPO 与其之间的关系

目前,“新的 ROP”概念的提出对 EPO 在 ROP 中的作用会有新的理解。几乎所有的超低出生胎龄(extremely low gestational age, ELGA)新生儿在出生后的最初几周都会经历反复的间歇性缺氧(intermittent hypoxia, IH),IH 引起的视网膜氧合的频繁波动^[32],会导致在机械通气或氧疗期间,ROP 的两个阶段——高氧引起的血管闭塞和缺氧引起的血管增生在几秒内相继或同时发生,而这一现象在过去没有被很好地理解,这就是所谓的“新的 ROP”概念。有研究发现,IH 之间的氧恢复对未成熟的视网膜同样有害,导致 OIR^[33]。在 IH 与其间的氧恢复的反复多次发生后,就达到了一个“临界”点,即 IH 引起的损伤机制与氧恢复引起的损伤机制无法区分^[34],这两种机制的融合导致氧化损伤,并对线粒体内稳态和氧化还原状态产生有害影响,导致许多基因的表达发生改变^[35]。IH 是严重 ROP 的危险因素^[36],其致损伤机制通过持续的高氧和缺氧循环而在早期被激活,并且对视网膜的影响是不可逆的^[33,37]。动物研究显示,高氧暴露期间 EPO 给药有助于减少血管闭塞,但这在经历频繁的高氧间期缺氧循环的早产儿中难以观察到,IH 可以部分解释动物研究和临床研究之间结果的矛盾。此外,在 IH 模式中使用 EPO 可导致过量的游离铁,当其与 H₂O₂ 发生芬顿反应时,可产生毒性高的羟基自由基,引起脂质过氧化^[38]。到目前为止,还没有动物研究观察 EPO 在 IH 引起的 OIR 中的作用。

6 小结

综上所述,鉴于 EPO 在 ROP 中的作用:(1)临床医生在使用 rhEPO 治疗早产儿贫血时,应同时关注到其对 ROP 是否产生影响;(2)在使用 rhEPO 治疗早产儿贫血合并 ROP 的患儿时,因定期进行眼底检查以注意 ROP 是否产生变化。关于 rhEPO 的不同开始用药时间及剂量等对 ROP 的影响,未来也仍需更多进一步的研究来明确。

参考文献

- Sung SI, Ahn SY, Yoo HS, et al. The youngest survivor with gestational age of 21 5/7 weeks. *J Korean Med Sci* 2018;33(3):e22
- Bell EF, Zumbach DK. The tiniest babies; a registry of survivors with birth weight less than 400 grams. *Pediatrics* 2011;127(1):58-61
- 朱艳萍,蒋思远,王晓康,等.中国多中心新生儿重症监护室胎龄小于 34 周早产儿出院前视网膜病变发生率的横断面调查. *中国循证儿科杂志* 2020;15(1):45-49
- 郝素芳,丁瑛雪,杨丽君,等.影响早产儿贫血的相关因素分析. *中国妇幼健康研究* 2017;28(12):1503-1507
- Romagnoli C. Risk factors and growth factors in ROP. *Early Hum Dev* 2009;85(10 suppl):S79-S82
- Romagnoli C, Tesfagabir MG, Giannantonio C, et al. Erythropoietin and retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev* 2011;87(Suppl 1):S39-S42
- Shirley DSL, Leow SN, Munisvaradass R, et al. Revisiting the role of

- erythropoietin for treatment of ocular disorders. *Eye (Lond)* 2016;30(10):1293-1309
- Chen J, Connor KM, Aderman CM, et al. Erythropoietin deficiency decreases vascular stability in mice. *J Clin Invest* 2008;118(2):526-533
- Yang N, Zhang WX, He T, et al. Exogenous erythropoietin aggravates retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy. *Turkish J Med Sci* 2017;47(5):1642-1650
- Chen J, Connor KM, Aderman CM, et al. Suppression of retinal neovascularization by erythropoietin siRNA in a mouse model of proliferative retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(3):1329
- Morita M, Ohneda O, Yamashita T, et al. HLF/HIF-2alpha is a key factor in retinopathy of prematurity in association with erythropoietin. *Embo J* 2003;22(5):1134-1146
- Yenice O, Cerman E, Ashour A, et al. Serum erythropoietin, insulin-like growth factor 1, and vascular endothelial growth factor in etiopathogenesis of retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2013;44(6):549-554
- Lundgren P, Hellgren G, Pivodic A, et al. Erythropoietin serum levels, versus anaemia as risk factors for severe retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2019;86(2):276-282
- Holm M, Skranes J, Dammann O, et al. Systemic endogenous erythropoietin and associated disorders in extremely preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101(5):458-463
- Holm M, Morken TS, Fichorova RN, et al. Systemic inflammation-associated proteins and retinopathy of prematurity in infants born before the 28th week of gestation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(14):6419-6428
- Yang X, Ze B, Dai Y, et al. The alteration and significance of erythropoietin serum levels in preterm infants with retinopathy of prematurity. *Am J Perinatol* 2017;34(10):1020-1025
- Grimm C, Wenzel A, Groszer M, et al. HIF-1-induced erythropoietin in the hypoxic retina protects against light-induced retinal degeneration. *Nat Med* 2002;8(7):718-724
- Kandasamy Y, Kumar P, Hartley L. The effect of erythropoietin on the severity of retinopathy of prematurity. *Eye (Lond)* 2014;28(7):814-818
- Manzoni P, Memo L, Mostert M, et al. Use of erythropoietin is associated with threshold retinopathy of prematurity (ROP) in preterm ELBW neonates: a retrospective, cohort study from two large tertiary NICUs in Italy. *Early Hum Dev* 2014;90(Suppl 2):S29-S33
- Mayock DE, Xie ZM, Comstock BA, et al. High-dose erythropoietin in extremely low gestational age neonates does not alter risk of retinopathy of prematurity. *Neonatology* 2020;117(5):650-657
- Ananthan A, Balasubramanian H, Rao S, et al. Clinical outcomes related to the gastrointestinal trophic effects of erythropoietin in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr* 2018;9(3):238-246
- Schneider JK, Gardner DK, Cordero L. Use of recombinant human erythropoietin and risk of severe retinopathy in extremely low-birth-weight infants. *Pharmacotherapy* 2008;28(11):1335-1340
- Sun H, Song J, Kang W, et al. Effect of early prophylactic low-dose recombinant human erythropoietin on retinopathy of prematurity in very preterm infants. *J Transl Med* 2020;18(1):397
- Figuera-Alloy J, Alvarez-Domínguez E, Morales-Ballus M, et al. Early administration of erythropoietin in the extreme premature, a risk factor for retinopathy of prematurity? *An Pediatr (Barc)* 2010;73(6):327-333
- Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD004865
- Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoiesis-stimulating agents to

prevent red blood cell transfusion in preterm or low birth weight infants.

Cochrane Database Syst Rev 2019;2:CD004868

27 何金水, 黄仲玲, 杨鸿, 等. 重组人类基因促红细胞生成素对早产儿视网膜病变影响的分析. *中国实用儿科杂志* 2009;24(5):375-378

28 Chou HH, Chung MY, Zhou XG, *et al.* Early erythropoietin administration does not increase the risk of retinopathy in preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2017;58(1):48-56

29 Brown MS, Barón AE, France EK, *et al.* Association between higher cumulative doses of recombinant erythropoietin and risk for retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2006;10(2):143-149

30 Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, *et al.* A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. *N Engl J Med* 2020;382(3):233-243

31 Romagnoli C, Zecca E, Gallini F, *et al.* Do recombinant human erythropoietin and iron supplementation increase the risk of retinopathy of prematurity? *Eur J Pediatr* 2000;159(8):627-628

32 Hartnett ME. The effects of oxygen stresses on the development of features of severe retinopathy of prematurity: knowledge from the 50/10 OIR model. *Doc Ophthalmol* 2010;120(1):25-39

33 Beharry K, Cai C, Skelton J, *et al.* Oxygen-induced retinopathy from recurrent intermittent hypoxia is not dependent on resolution with room air or oxygen, in neonatal rats. *Int J Mol Sci* 2018;19(5):1337

34 Beharry KD, Cai CL, Sharma P, *et al.* Hydrogen peroxide accumulation in the choroid during intermittent hypoxia increases risk of severe oxygen-induced retinopathy in neonatal rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(12):7644-7657

35 Gao J, Ding XS, Zhang YM, *et al.* Hypoxia/oxidative stress alters the pharmacokinetics of CPU86017-RS through mitochondrial dysfunction and NADPH oxidase activation. *Acta Pharmacol Sin* 2013;34(12):1575-1584

36 Di Fiore JM, Kaffashi F, Loparo K, *et al.* The relationship between patterns of intermittent hypoxia and retinopathy of prematurity in preterm infants. *Pediatr Res* 2012;72(6):606-612

37 Beharry KD, Cai CL, Ahmad T, *et al.* Impact of Chronic Neonatal Intermittent Hypoxia on Severity of Retinal Damage in a Rat Model of Oxygen-Induced Retinopathy. *J Nat Sci* 2018;4(3):e488

38 Aranda JV, Qu J, Valencia GB, *et al.* Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Semin Perinatol* 2019;43(6):360-366