

中图分类号: R972; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)03-0001-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.03.001



新型血红蛋白变构效应物肌醇三焦磷酸盐研究进展*

王月^{1,2}, 郭思瑞¹, 王晶¹, 王斯文², 金鹏飞^{1△}

(1. 北京医院·国家老年医学中心·中国医学科学院老年医学研究所·北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室, 北京 100730; 2. 先进药物递释系统全国重点实验室·山东绿叶制药有限公司, 山东烟台 264003)

摘要:目的 为新型血红蛋白(Hb)变构效应物肌醇三焦磷酸盐(ITPP)治疗低氧相关疾病的规范应用提供参考。方法 以PubMed、Embase、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方(WanFang)数据库中的数据为基础,总结了ITPP的作用机制、治疗作用及检测技术。结果 ITPP不仅具有高膜渗透性,还可靶向红细胞并在其内蓄积,能高效地与Hb的变构位点结合,降低Hb对氧气的亲和力。其在治疗心血管疾病、增强运动能力、抗肿瘤、放射治疗增敏等方面有较大潜力,其独特的作用机制与疗效为低氧相关疾病的治疗提供了新策略。但其临床应用中仍有药品不良反应、体育竞技滥用等风险,且有待进一步完善检测技术。结论 未来还应探索其在阿尔茨海默病、黄斑变性等缺氧疾病中的作用及临床应用,为患者提供更多治疗选择。

关键词:肌醇三焦磷酸盐;新型血红蛋白变构效应物;缺氧疾病;检测技术

Research Progress of the Novel Hemoglobin Allosteric Effector *Myo* - Inositol Trispyrophosphate

WANG Yue^{1,2}, GUO Sirui¹, WANG Jing¹, WANG Siwen², JIN Pengfei^{1△}

(1. Beijing Hospital · National Center of Gerontology · Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science · Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application, Beijing 100730, China; 2. State Key Laboratory of Advanced Drug Delivery and Release Systems · Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd., Yantai, Shandong 264003, China)

Abstract: Objective To provide a reference for the standardized application of the novel hemoglobin (Hb) allosteric effector *myo* - inositol trispyrophosphate (ITPP) in the treatment of hypoxia - related diseases. **Methods** Based on data from PubMed, Embase, CNKI, CBM, and WanFang database, the mechanism, therapeutic effects, and detection techniques of ITPP were summarized. **Results** ITPP not only have high membrane permeability, but also can target red blood cells and accumulate within them. It can efficiently bind to the allosteric sites of Hb, reduce the affinity between Hb and oxygen. ITPP exhibits tremendous potential in the treatment of cardiovascular diseases, enhancement of exercise capacity, anti - tumor therapy, and radiotherapy sensitization. Its unique mechanism and therapeutic effects provide a new strategy for the treatment of hypoxia - related diseases. However, there are still some potential risks such as adverse drug reactions and abuse in sports competitions in the clinical application of ITPP, and the development and improvement of ITPP detection technologies are extremely urgent. **Conclusion** In the future, its role and clinical application in other hypoxic diseases such as Alzheimer's disease and macular degeneration should be explored to provide more treatment options for patients.

Key words: *myo* - inositol trispyrophosphate; novel hemoglobin allosteric effector; hypoxia - related diseases; detection technology

肌醇三焦磷酸盐(ITPP)是一种新型血红蛋白(Hb)变构效应物,是肌醇六磷酸(IP6)的合成衍生物,可特异性地穿透红细胞质膜,直接调节Hb的氧气亲和力,增强红细胞释放氧气的的能力。临床前的研究表明,ITPP对多种低氧疾病如心血管疾病、癌症等均有显著疗效。在此,以PubMed、Embase、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方(WanFang)数据库中的数据为基础,总结了ITPP的作用机制、治疗作用及检测技术。现报道如下。

1 ITPP的作用机制

ITPP含有3个七元环焦磷酸环(见图1),能高效地

与Hb的变构位点结合,降低Hb对氧气的亲和力。这种结合导致红细胞内的氧气平衡曲线右移,从而促进红细胞中的氧气释放,增强低氧区域的氧气供应。带有高电荷的分子通常难以穿透细胞膜,但ITPP与其他变构效应物[如2,3-二磷酸甘油酸(BPG)和IP6]不同,它不仅具有高膜渗透性,还可靶向红细胞并蓄积^[1]。这种转运能力与红细胞膜上的Band 3蛋白密切相关,由于Band 3蛋白是红细胞膜上特异性表达的一种整合糖蛋白,负责多种阴离子的转运,通过Band 3蛋白穿透红细胞质膜是将ITPP运输到红细胞的唯一途径,这也使ITPP对红细胞具有靶向性^[2]。此外,ITPP的有效性也依

*基金项目:先进药物递释系统全国重点实验室开放课题[DSQZ-ZD-20250102];首都卫生发展科研专项项目[首发2024-1-4052]。

第一作者:王月,女,博士,主管药师,研究方向为医院药学和药剂学,(电子信箱)85007536@qq.com。

△通信作者:金鹏飞,男,博士,主任药师,研究方向为药物分析和医院药学,(电子信箱)j790101@163.com。

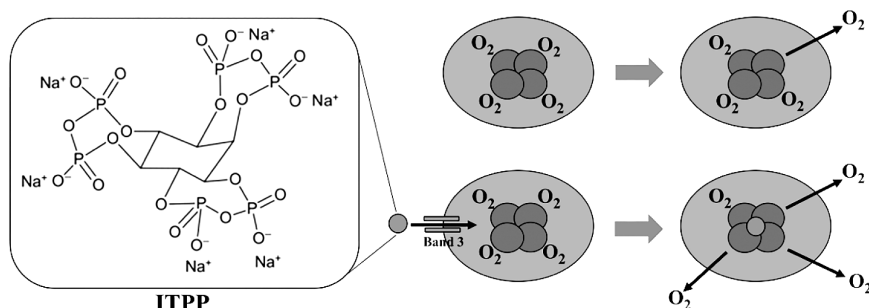


图1 肌醇三焦磷酸盐的化学结构及其作用机制

Fig. 1 Chemical structures and mechanism of ITPP

赖于细胞质的pH。在 $\text{pH} < 7$ 的酸性环境中,ITPP能显著增强Hb解离曲线的右移,而在 $\text{pH} > 7$ 的碱性环境中影响不大^[2]。这一特性对处于酸性环境疾病(如经常伴随缺氧的癌症和心血管疾病)的治疗具有重要意义。

2 ITPP 的治疗作用

2.1 治疗心血管疾病

氧气输送不足是多数心血管疾病的基础。任何影响氧气输送的疾病(如冠状动脉疾病、肺动脉高压、贫血、血液循环障碍等)均可能引发心肺功能异常。长期的缺氧状态还可能促使心脏重塑,影响心脏的泵血功能,最终可能导致心力衰竭(简称心衰)。ITPP增加红细胞中氧气释放的能力有助于治疗心脑血管疾病。BIOLO等^[3]的研究证实,ITPP可通过增加心肌的氧输送和减少低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的过表达,有效防治小鼠的心衰。OKNIŃSKA等^[4]的研究结果显示,ITPP不仅能有效预防心肌梗死大鼠继发的左室功能衰竭,还能促进心肌梗死后左心室重构的恢复。该研究团队随后又在野百合碱诱导的肺动脉高压(PH)大鼠模型中考察了ITPP的作用,结果显示,ITPP可改善野百合碱诱导的PH大鼠右心室氧分压和心肌缺氧情况^[5]。长期ITPP治疗可特异性地减轻右心室缺氧情况,改善右心室功能,显著降低PH相关的死亡率^[6]。目前,ITPP拟进入治疗慢性心力衰竭的临床试验阶段^[1]。

2.2 增强运动能力

影响运动能力的主要因素为运动肌肉的氧气供应,降低Hb的氧亲和力可显著提高慢性心力衰竭小鼠的运动能力^[7]。故在Hb浓度恒定的条件下,使用ITPP降低Hb对氧结合的亲和力,可促进氧气在缺氧组织中的释放,从而增加对运动肌肉的氧气输送。BIOLO等^[3]的研究结果显示,ITPP全身给药可显著增强正常小鼠及严重心力衰竭小鼠的最大运动能力。ITPP的有效性受环境pH的影响,当 $\text{pH} < 7$ 时,ITPP的促氧能力会增强,有助于提高代谢酸性组织的氧气输送,改善包括肺组织在内的基本区域的氧吸收,这有利于改善酸中毒等运动后遗症^[2]。以上研究提示,ITPP在提升运动耐力

方面有显著效果,但可能在体育运动中成为一种潜在的兴奋剂。目前,ITPP已被世界反兴奋剂机构(WADA)列为禁用药物。

2.3 抗肿瘤作用

肿瘤的快速生长会导致核心血管缺乏,使肿瘤内的氧气和营养物质供应不足。肿瘤血管的结构异常,常为扭曲、狭窄且分布不均,进一步影响了血液流动和氧气输送。此外,肿瘤细胞通过改变其代谢途径,特别是增强糖酵解过程,进一步加剧了内部的氧气消耗。这种缺氧环境对肿瘤的发展和治理带来了多重弊端,如激活HIF等信号通路,促进肿瘤血管的异常生成,形成新的供血通道,使肿瘤增长、转移^[8]。缺氧还会增强肿瘤对放射治疗(简称放疗)和化学治疗(简称化疗)的抵抗性。故缓解肿瘤内部的缺氧状态对抑制肿瘤的发展和提高疗效具有重要作用。

ITPP在肿瘤组织的缺氧环境中可特异性地增强红细胞释放氧气的的能力,有效改善肿瘤内的氧气供应^[9-10]。ITPP对缺氧环境的改善能抑制HIF-1 α 的表达,减少其对血管内皮生长因子(VEGF)及其VEGF受体2(VEGFR2)表达的上调^[8],从而减少血管生成^[11]。KIEDA等^[12]的研究结果显示,ITPP还能通过内皮细胞膜激活磷酸酶和紧张素同源物基因(PTEN),抑制胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)下游的信号通路,从而抑制HIF的活动,使肿瘤血管系统正常化。APRAHAMIAN等^[13]的研究结果显示,长期给药ITPP会导致肿瘤细胞凋亡标志物caspase-3的表达增强,提示ITPP可能发挥了促进肿瘤细胞凋亡的作用。此外,缺氧环境可能会干扰肿瘤微环境中免疫细胞的功能,削弱身体对肿瘤细胞的免疫监视和清除能力。ITPP能促进活跃免疫细胞的浸润,降低T细胞共调节蛋白(免疫检查点)的活性和内皮细胞程序性死亡配体-1(PD-L1)的表达水平,允许免疫细胞进入肿瘤,影响肿瘤微环境,增强抗肿瘤效果^[14]。协同抗肿瘤药物也是ITPP治疗肿瘤的途径。RAYKOV等^[15]的研究结果显示,ITPP具有增加肿瘤细胞对化疗药物吉西他滨灵敏度的效果,表明ITPP在联合治疗中有潜力。

KHOUZAM 等^[16]的研究结果表明,ITPP对多种肿瘤组织的氧合水平、肿瘤体积及远端转移均有积极影响,提高了患癌动物的存活率,且无明显不良反应。对肝胆恶性肿瘤患者采用ITPP治疗的Ib期临床试验结果显示,采用ITPP单一或联合后续化疗均可对肝胆肿瘤产生积极的治疗效果,单药治疗后多数患者的血管生成标志物及瘤内缺氧标志物的表达减少,如VEGFA、碳酸酐酶CAC-9等,其不良反应主要为高钙血症(59.4%),但症状较轻,不需干预^[11-19],表明ITPP可通过促进血管系统恢复健康而改善肿瘤缺氧,这为克服抗血管生成治疗加剧瘤内缺氧的情况开辟了新的治疗策略。

2.4 放疗增敏作用

在放疗过程中,氧分子参与电离辐射破坏肿瘤细胞DNA的过程。有研究表明,缺氧细胞的辐射耐受性是正常细胞的2~3倍^[20-21],故缺氧条件下的肿瘤细胞对放疗的敏感性会显著降低。放疗可能还会进一步损害肿瘤血管系统,使肿瘤缺氧,从而抵消放疗本身产生的免疫细胞浸润和有效的免疫反应。使用增氧剂是提高肿瘤放疗敏感度的一种有效方法。GRGIC等^[21]的研究结果显示,ITPP能快速增加并维持多种肿瘤模型中的瘤内氧合水平,放疗前使用ITPP可显著增强肿瘤对辐射的反应,从而抑制肿瘤的生长,且未观察到明显的正常组织毒性。此外,ITPP还能减少辐射引起的血管损伤和瘤内缺氧,这可能有助于提高淋巴细胞浸润和细胞因子释放的增加,改善肿瘤微环境,增强放疗的免疫效应^[21]。但也有研究未观察到ITPP显著的放疗增敏效果,可能与给药剂量、给药时间及肿瘤类型相关,提示临床应用中应仔细考虑以上因素^[22],未来应进一步探索ITPP的作用机制,以及如何优化其在临床的应用,以充分发挥其作为放疗增敏剂的潜力。

2.5 其他作用

BIRRER等^[23]的研究发现,小鼠在扩大肝切除治疗后,肝脏会出现早期缺氧,这与缺氧因子2A(HIF2A)水平的升高相关。缺氧导致脂质氧化(PPARA/PGC1 α)下调,引起脂质氧化不足等代谢异常,无法满足组织生长和代谢的能量需求,进而导致手术性肝衰竭(SLF)的发生,而低剂量ITPP可有效降低HIF2A水平,恢复下游PPARA/PGC1 α 的表达及脂质氧化的活性,从而减少了小鼠SLF的发生率。通过恢复正常的脂质氧化过程和减少SLF的发生风险,尤其是在肝切除术后的早期阶段,这对改善患者的预后和手术结果具有重要意义。但也有研究表明,肝组织切除后,缺氧具有促肝细胞再生的功能,是肝再生过程中的关键调控因素,提示采用ITPP改善组织缺氧可能会在一定程度上影响切除术后肝脏功能的恢复^[24-25]。因此,尽管ITPP在预防SLF方面有积极效果,但在肝切除术前后的应用是否有利仍

需进一步探索。

3 检测技术

近年来,ITPP因具有提高释氧能力、增加运动能力方面的潜力,但也导致其在体育领域具有潜在的滥用风险,甚至可能已被用于竞技比赛^[26-27]。但目前ITPP尚无用于兴奋剂测定的公认检测方法及测定标准,这为竞技比赛中的公平性带来了隐患。故开发有效的ITPP检测方法对于反兴奋剂控制至关重要。ITPP的亲水性非常强,在水溶液中广泛电离,使其难以从血液、尿液这类复杂的基质中被萃取分离,且在反相高效液相色谱中也很难保留,故传统的检测方法并不适用。

WONG等^[26]基于ITPP的亲水性质开发了一种亲水相互作用液相色谱串联质谱(HILIC-LC/MS)的检测方法,并通过混合型弱阴离子交换固相萃取柱从复杂的生物基质(尿、血液等)中提取样本,成功地在马血浆和尿液中检测到痕量(ppb级)ITPP。该方法检测时间短、灵敏度高(马血浆 $< 2 \text{ ng/mL}$,马尿液 $< 5 \text{ ng/mL}$),对样本基质的干扰可忽略不计,适用于常规定性筛查。

LAM等^[28]通过添加氘化ITPP(ITPP-d6)作为定量马血浆和尿液中ITPP的内标,对这一方法的准确性进行了进一步优化。

GÖRGENS等^[29]以ITPP-d6为内标,首次采用HILIC-MS/MS方法检测到尿液中的ITPP,该方法未采用固相萃取,操作更简单,可快速、灵敏地测定尿液中的ITPP,且在5~125 ng/mL质量浓度范围内有良好的线性关系。此外,该研究还考察了ITPP在人类尿液中的稳定性,结果在常规储存条件下(4, -20 °C),ITPP可稳定保存3个月以上,这满足了反兴奋剂实验室对样本存储期限的要求。

WONG等^[27]首次报道了一种离子色谱高分辨质谱(IC-HRMS)法,可同时检测马血浆中痕量ITPP和双膦酸盐,且该方法的灵敏度和稳健性均良好,可作为常规的定性筛选方法。

4 结语

ITPP在治疗心血管疾病、抗肿瘤、增强运动能力等方面有巨大潜力,其独特的作用机制和治疗效果为低氧相关疾病的治疗提供了新策略,但ITPP的临床方案还需进一步探究,以确保其治疗的安全性和有效性。同时,由于其在体育竞技中存在潜在的滥用风险,建议尽快开发和完善ITPP检测技术,以维护体育竞赛的公平性和运动员的健康。未来应继续探索ITPP在其他缺氧疾病(如阿尔茨海默病、黄斑变性等)中的治疗效果,以及如何更好地将其应用于临床治疗,为患者提供更多元化的治疗方案。

参考文献

- [1] OKNIŃSKA M, MACKIEWICZ U, ZAJDA K, et al. New potential treatment for cardiovascular disease through modulation of

- hemoglobin oxygen binding curve: *Myo* - inositol trispyrophosphate (ITPP), from cancer to cardiovascular disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154: 113544.
- [2] EVANS BA, ANSARI AK, KAMYSZEK RW, et al. Modulation of red blood cell oxygen affinity with a novel allosteric modifier of hemoglobin is additive to the Bohr effect [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2021, 87: 102520.
- [3] BIOLO A, GREFERATH R, SIWIK DA, et al. Enhanced exercise capacity in mice with severe heart failure treated with an allosteric effector of hemoglobin, *myo* - inositol trispyrophosphate [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(6): 1926 - 1929.
- [4] OKNIŃSKA M, EL - HAFNY - RAHBI B, PATEREK A, et al. Treatment of hypoxia - dependent cardiovascular diseases by *myo* - inositol trispyrophosphate (ITPP) - enhancement of oxygen delivery by red blood cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(3): 2272 - 2283.
- [5] OKNIŃSKA M, ZAMBROWSKA Z, ZAJDA K, et al. Right ventricular myocardial oxygen tension is reduced in monocrotaline - induced pulmonary hypertension in the rat and restored by *myo* - inositol trispyrophosphate [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18002.
- [6] OKNIŃSKA M, PATEREK A, GRZANKA M, et al. *Myo* - inositol trispyrophosphate prevents right ventricular failure and improves survival in monocrotaline - induced pulmonary hypertension in the rat [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(20): 4050 - 4066.
- [7] WATANABE T, TAKEDA T, OMIYA S, et al. Reduction in hemoglobin - oxygen affinity results in the improvement of exercise capacity in mice with chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(9): 779 - 786.
- [8] KIEDA C, GREFERATH R, CROLA DA SILVA C, et al. Suppression of hypoxia - induced HIF - 1 α and of angiogenesis in endothelial cells by *myo* - inositol trispyrophosphate - treated erythrocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(42): 15576 - 15581.
- [9] KRZYKAWSKA - SERDA M, SZCZYGIEL D, GAWEL S, et al. Oxygen therapeutic window induced by *myo* - inositol trispyrophosphate (ITPP) - Local pO₂ study in murine tumors [J]. *PLoS One*, 2023, 18(5): e0285318.
- [10] CAO - PHAM TT, TRAN - LY - BINH A, HEYERICK A, et al. Combined endogenous MR biomarkers to assess changes in tumor oxygenation induced by an allosteric effector of hemoglobin [J]. *NMR Biomed*, 2020, 33(2): e4181.
- [11] SIHN G, WALTER T, KLEIN JC, et al. Anti - angiogenic properties of *myo* - inositol trispyrophosphate in ovo and growth reduction of implanted glioma [J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(5): 962 - 966.
- [12] KIEDA C, EL HAFNY - RAHBI B, COLLET G, et al. Stable tumor vessel normalization with pO₂ increase and endothelial PTEN activation by inositol trispyrophosphate brings novel tumor treatment [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91(7): 883 - 899.
- [13] APRAHAMIAN M, BOUR G, AKLADIOS CY, et al. *Myo* - InositolTrisPyroPhosphate treatment leads to HIF - 1 α suppression and eradication of early hepatoma tumors in rats [J]. *Chembiochem*, 2011, 12(5): 777 - 783.
- [14] EL HAFNY - RAHBI B, BRODACZEWSKA K, COLLET G, et al. Tumour angiogenesis normalized by *myo* - inositol trispyrophosphate alleviates hypoxia in the microenvironment and promotes antitumor immune response [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(7): 3284 - 3299.
- [15] RAYKOV Z, GREKOVA SP, BOUR G, et al. *Myo* - inositol trispyrophosphate - mediated hypoxia reversion controls pancreatic cancer in rodents and enhances gemcitabine efficacy [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(11): 2572 - 2582.
- [16] KHOUZAM RA, AMORIM FI, RIFATH A, et al. Abstract 5384: The hypoxia - alleviating agent ITPP restores vascular function in zebrafish xenografts of pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2024, 84 (6_Supplement): 5384.
- [17] DERBAL - WOLFROM L, PENCREACH E, SAANDI T, et al. Increasing the oxygen load by treatment with *myo* - inositol trispyrophosphate reduces growth of colon cancer and modulates the intestine homeobox gene *Cdx2* [J]. *Oncogene*, 2013, 32(36): 4313 - 4318.
- [18] LIMANI P, LINECKER M, KACHAYLO E, et al. Antihypoxic Potentiation of Standard Therapy for Experimental Colorectal Liver Metastasis through *Myo* - Inositol Trispyrophosphate [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(23): 5887 - 5897.
- [19] LIMANI P, LINECKER M, SCHNEIDER MA, et al. The Allosteric Hemoglobin Effector ITPP Inhibits Metastatic Colon Cancer in Mice [J]. *Ann Surg*, 2017, 266(5): 746 - 753.
- [20] ZDROWOWICZ M, SPISZ P, HAĆ A, et al. Influence of Hypoxia on Radiosensitization of Cancer Cells by 5 - Bromo - 2' - deoxyuridine [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1429.
- [21] GRGIC I, TSCHANZ F, BORGEAUD N, et al. Tumor Oxygenation by *Myo* - Inositol Trispyrophosphate Enhances Radiation Response [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110(4): 1222 - 1233.
- [22] TRAN LB, CAO - PHAM TT, JORDAN BF, et al. Impact of *myo* - inositol trispyrophosphate (ITPP) on tumour oxygenation and response to irradiation in rodent tumour models [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 1908 - 1916.
- [23] BIRRER DL, KACHAYLO E, BREUER E, et al. Normalization of lipid oxidation defects arising from hypoxia early posthepatectomy prevents liver failure in mouse [J]. *Am J Transplant*, 2023, 23(2): 190 - 201.
- [24] KRON P, LINECKER M, LIMANI P, et al. Hypoxia - driven Hif2 α coordinates mouse liver regeneration by coupling parenchymal growth to vascular expansion [J]. *Hepatology*, 2016, 64(6): 2198 - 2209.
- [25] DILI A, BERTRAND C, LEBRUN V, et al. Hypoxia protects the liver from Small for Size Syndrome: A lesson learned from