

网络出版时间:2023-11-30 10:52:05 网络出版地址:<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20231129.1029.026>

# 潜伏相关核抗原在卡波氏肉瘤相关疱疹病毒 感染过程中的作用

路正东<sup>1</sup>,晏巍振<sup>1</sup> 综述 王林定<sup>2,3</sup>,周畅<sup>2</sup> 审校

**摘要** 卡波氏肉瘤相关疱疹病毒(KSHV)是卡波氏肉瘤(KS)的致病因素。在潜伏相关核抗原(LANA)影响下,KSHV侵入宿主细胞后早期便会出现一系列病理性活动,但目前尚无有效的早期治疗方案。该文对LANA在KSHV感染过程中的相关机制进行综述,有助于阐明LANA蛋白在KS发病机制中的具体过程,为KS潜伏期治疗提供参考。

**关键词** 卡波氏肉瘤相关疱疹病毒;潜伏相关核抗原;发病机制;信号通路;裂解复制;免疫逃逸

**中图分类号** R 373.4

**文献标志码** A 文章编号 1000-1492(2023)12-2150-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.12.026

卡波氏肉瘤相关疱疹病毒(Kaposis's sarcoma associated herpesvirus, KSHV),又称为人类疱疹病毒8型,是一种双链DNA病毒,常导致感染者出现内皮细胞肿瘤,即卡波氏肉瘤(Kaposis sarcoma, KS)。临幊上常表现为皮肤多发性斑点状或斑块状等内皮细胞侵袭性表现<sup>[1]</sup>。KSHV在宿主体内常处于潜伏和裂解两种状态,潜伏相关核抗原(latency-associated nuclear antigen, LANA)是维持其潜伏期的关键蛋白,也是潜伏期含量最高的蛋白。潜伏期间的KSHV可在LANA的介导下,将基因组连接到宿主染色体上,从而使病毒基因组和宿主细胞同步复制<sup>[2]</sup>。目前,临幊上常在裂解期进行治疗,主要原因是KSHV在潜伏期对抗病毒药物具有很强的耐药性和逃避宿主免疫杀伤的能力,而裂解期的治疗效

2023-09-23 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:91854120);安徽省高等学校省级质量工程(编号:2020mooc216、2021jxtcdl40);安徽省转化医学研究基金(编号:2022zhyx-C10);安徽省高校科学研究项目(编号:2022AH040100);病原生物学安徽省重点实验室开放课题(编号:BY-2022Z01)

作者单位:安徽医科大学<sup>1</sup>第一临床医学院、<sup>2</sup>基础医学院病原与免疫学实验室、<sup>3</sup>微生物学教研室,合肥 230032

作者简介:路正东,男,本科;

王林定,男,博士,教授,硕士生导师,责任作者,E-mail:[wanglining@ahmu.edu.cn](mailto:wanglining@ahmu.edu.cn);

周畅,男,助理实验师,责任作者,E-mail:[zhouchang@ahmu.edu.cn](mailto:zhouchang@ahmu.edu.cn)

果则相对欠佳,故LANA可作为未来的研究重点。该文就LANA蛋白的作用机制和研究进展进行综述。

## 1 概述

**1.1 KSHV** KSHV是一种致癌病毒,可导致KS等多种恶性肿瘤。KSHV基因组包含一个大约140 kb长的中央独特编码区和两侧高GC含量的非编码末端重复序列(terminal repeat units, TR)<sup>[3]</sup>,主要负责病毒蛋白表达。潜伏感染期间,病毒基因组在宿主细胞核中转换为一个环状集合体,使病毒的转录翻译能力高度受限,无法仅靠自身完成病毒的复制,必须通过和宿主细胞的基因结合才能产生下一代病毒。该机制使得病毒在宿主体内维持一个非常低的水平,难以激活宿主的免疫反应,保证了病毒基因组的长久存在。

**1.2 KS** KS是一种高度血管化及增生性的内皮细胞源性肿瘤,来源于淋巴内皮细胞,以炎症和广泛的新血管生成为特征,具有特殊的双阶段生命周期<sup>[4]</sup>。感染早期,常常出现充分延长的梭形细胞大量增殖的特征性表现,随着感染的加剧,梭形细胞数量增加,最终在晚期占主导地位,在血管缝周围形成交织束,产生肉眼可见的结节。临床表现为免疫逃避、炎症和血管生成的混合症状。

**1.3 LANA 基因和蛋白** LANA是一种含有1162个氨基酸,220~230 kDa大小的多功能蛋白质,分为N端、C端和中央天冬氨酸/谷氨酸的重复序列<sup>[5]</sup>。C端结构域直接与KSHV基因组的保守TR序列结合。富含赖氨酸的N端中的染色质结合结构域(chromatin-binding domain, CBD)与宿主染色体对接,从而使KSHV基因组和宿主染色体形成一个整体结构。当宿主细胞进行有丝分裂时,连接在宿主染色体上的KSHV基因组同步进行复制,使得KSHV基因组持续存在于宿主细胞中,这是LANA最具特征性的功能之一。除了介导自身复制外,LANA蛋白还可以与多种肿瘤抑制蛋白相结合,降低这些蛋白的抑癌作用<sup>[6]</sup>。此外,LANA也被认为

与促进血管的生成及宿主免疫系统逃逸有关,能够保证 KSHV 的持久存在。因此,在 KSHV 的潜伏期间,LANA 作为一种高度表达且作用广泛的致癌蛋白,在 KSHV 感染的发病机制中起着核心作用。

## 2 LANA 的作用机制

**2.1 介导自身复制** KSHV 潜伏期的特征是在高度有序的核遗传物质结构中保证自身的存在,同时保持有限的病毒基因复制,不产生感染性子代。过去的研究<sup>[7]</sup>证明,LANA 以宿主细胞中的组蛋白 H2A 和 H2B (H2A/B) 为连接点,将病毒片段连接到细胞染色体上,与宿主细胞 DNA 同时复制并分离病毒基因片段到新生成的宿主子细胞核中。除了连接作用,LANA 蛋白还具有调节作用,促进病毒基因组的连接和复制,保证病毒的长期存活和基因的稳定复制。

**2.1.1 募集核小体组装蛋白 1 (nucleosome assembly protein 1, NAP1)** NAP1L1 是核小体组装蛋白 1 的成员之一,由 391 个氨基酸蛋白组成,在转录和 DNA 复制中发挥了组蛋白结合和核小体组装等多种作用。病毒基因在 S 期复制时,NAP1L1 会与 LANA 蛋白中靠近 CBD 的氨基末端结合,结合有 NAP1L1 的 LANA 蛋白会募集于 KSHV 的 TR 区域并与其结合,从而发挥 NAP1L1 的复制与组装作用<sup>[8]</sup>。在 KSHV 基因复制过程中,除了负责复制和组装外,NAP1L1 也可以使病毒基因染色质化,降低其活性,负调控病毒裂解基因的转录,减少级联反应的发生,确保 KSHV 持续处于潜伏期状态。在 LANA 蛋白的募集作用下,NAP1L1 还可以抑制部分基因启动子的转录,如 RTA 和 K1 基因,研究<sup>[9]</sup>表明 NAP1L1 与 LANA 一起表达时,RTA 启动子和 K1 启动子的活性都有所下降,但详细机制尚不明确,可能是由 NAP1L1 破坏协同激活子 p300 与其它组蛋白的复合物结构所导致。这些研究证明了 LANA 募集的 NAP1L1 在调节部分启动子转录活性及自我复制的重要性。

**2.1.2 寡聚体结构的稳定结合性** 相关成像显示,在潜伏感染期间,LANA 蛋白中与 KSHV 基因 TR 序列结合的部位,即 LANA DNA 结合域(DNA binding domain, DBD),会形成包括十聚体、五聚体和螺旋体等多种高阶寡聚体结构<sup>[10]</sup>。在 KSHV 的复制过程中,LANA 寡聚体结构与 TR 区紧密结合,随后招募细胞复制起始因子到该区,如起源识别复合体,该因子对病毒 DNA 复制和片段维持具有重要作用。同

时,寡聚体结构可以自动调节 ORF73 基因的转录,在 KSHV 基因组的 TR 序列和 ORF73 序列之间存在一个使用染色质构象捕获(chromatin conformation capture, 3C) 的 DNA 环,该环结构可以有效维持病毒的潜伏期,而寡聚体结构可以促进该 DNA 环的形成。若 LANA DBD 未形成寡聚体结构,LANA 与 TR 结合的稳定性下降,病毒基因组易发生重排,DNA 组易丢失,无法在宿主体细胞中完成正常复制。此外,3C DNA 环也可能丢失,从而使病毒脱离潜伏期进入活跃期,无法建立持久的潜伏感染。LANA DBD 寡聚结构的复杂性也会影响 KSHV 的复制能力,简单的寡聚体结构可以有效驱动病毒 DNA 的有效连接和类宿主染色质化,从而达到感染期间的持续潜伏状态。低寡聚体结构也可以促进核小体复合体的合成,通过克服 LANA 蛋白与核小体结合的能力<sup>[11]</sup>,提供 LANA 蛋白结合于宿主 DNA 及合成核小体复合体的驱动力。

**2.2 促血管产生** 促血管产生是 KS 肿瘤的一个重要标志,KS 肿瘤的早期阶段也存在高度血管化,即组织学变化表现为血管裂隙增生、红细胞外渗和大量水肿。一般而言,血管产生是一种可暂时缓解病情的代偿性表现,但在部分情况下,血管增生反而会进一步加重病情。KSHV 感染过程中可诱导多种血管生成细胞因子,包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, b-FGF)、血管生成素-2 等,以两种不同的分泌方式诱导血管生成<sup>[12]</sup>。异常血管的产生有利于 KSHV 的转移,进而加重病情,同时也会为肿瘤细胞提供营养物质,促进肿瘤细胞的增生和转移。

**2.2.1 上调表皮生长因子样结构域 7(epidermal growth factor-like domain 7, EGFL7)** EGFL7 是一种促血管生成细胞因子,也被称为血管内皮抑制素,属于 VEGF 家族。EGFL7 在内皮性病变部位高度上调,常导致宿主出现病理性的血管生成和内皮细胞增殖。研究<sup>[13]</sup>表明,与正常人相比,KS 肿瘤病人的 EGFL7 水平升高,且 LANA 的表达是导致该因子上调的主要原因。LANA 对 EGFL7 表达的调控表现为隔离死亡域相关蛋白(death-associated protein, Daxx),降低 Daxx 与 EGFL7 的结合,从而减少 Daxx 对于 EGFL7 的抑制作用。Daxx 是一种多功能蛋白,可与多种宿主细胞蛋白结合,参与调节转录和凋亡等多种细胞活动。Daxx 通过与禽红母细胞病病毒 E26 癌基因同源物 1 (avian erythroblastosis virus

E26 oncogene homolog 1, Ets-1)结合从而抑制 Ets-1 活性, Ets-1 是正调控 EGFL7 表达所需的核心转录因子。而 LANA Glu/ Asp 结构域与 Daxx 结合后, 具有对 Daxx 的隔离能力以及消除其对 Ets-1 的抑制作用的能力。Co-IP 和免疫印迹实验<sup>[14]</sup>表明, LANA 与 Daxx 的结合破坏了 Daxx 与 Ets-1 之间的联系, 使 EGFL7 表达上调, 促进血管的生成和内皮细胞的生长; 除此之外, 该实验也证明当 LANA 蛋白过表达时, 不仅隔离了过表达的内源性 Daxx, 还隔离外源性 Daxx, 这加大了相关临床治疗的难度。除了促血管生成作用, EGFL7 还参与肿瘤的生长和转移。临床研究<sup>[15]</sup>表明, KSHV 感染的原发性渗出性淋巴瘤细胞(BC3 和 BCBL1)的 EGFL7 蛋白上调, 提示 EGFL7 可能在 KSHV 诱导的恶性肿瘤中起重要作用。

**2.2.2 上调缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)** HIF-1 血管生成因子由组成型表达的  $\beta$  亚基和氧调节的  $\alpha$  亚基组成,  $\alpha$  亚基在正常氧张力下不稳定, 但在低氧张力环境或一些激活的异常生长因子作用下稳定。KSHV 感染后, LANA 会使  $\alpha$  亚基在宿主体内异常稳定表达,  $\alpha$  亚基的两个同源物 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  表达明显上调, 增加 HIF-1 的转录活性。在 LANA 的影响下, HIF 因子与邻近内皮细胞上的受体结合, 上调 VEGF 等蛋白表达, 促进新血管的生成及 KS 肿瘤的生长。LANA 除了直接调节 HIF-1 外, 也能调控丙酮酸激酶 M2 型(pyruvate kinase M2, PKM2)来间接调节 HIF。PKM2 作为 HIF-1 的辅助激活因子被转运到细胞核中, 促进 HIF-1 $\alpha$  的合成, 其含量的增加保证了 HIF-1 对于新血管生成的高效调控。相关研究<sup>[16]</sup>表明, 抑制 KSHV 细胞中 PKM2 会导致 HIF-1 所调控的基因表达减少; 使用 PKM2 siRNA 抑制 PKM2 可以阻断 HIF-1 依赖的 VEGF 启动子的激活、表达和分泌。

### 2.3 延长 KSHV 生存时间

**2.3.1 酸性结构域读取器抑制 p53 的作用** 近期研究<sup>[17]</sup>表明, LANA 包含两个串联的、部分重叠的酸性结构域序列, 位于第 332~465 氨基酸, 与 SET 易位蛋白(SE translocation, SET)癌蛋白酸性结构域序列同源。该结构域可以模拟 SET 结合的过程, 优先与非乙酰化 p53 的羧基末端相互作用形成免疫共沉淀, 抑制 p53 活性。同时, LANA 还可能结合其它蛋白质来对病毒的持久性产生影响。例如, cAMP 反应元件结合蛋白(CBP)可以和 p53 结合, 使 p53 出现乙酰化, 显著降低 LANA 与 p53 的相互作用; LANA 可以与 CBP 相互作用并抑制其乙酰化酶的活

性, 从而保证自身对于 p53 的抑制作用, 防止宿主细胞被 p53 蛋白破坏, 避免自身凋亡, 延长了感染细胞与 KSHV 自身的生存时间。虽然 LANA 片段中的第 845~895 氨基酸中也存在较低的同源酸性序列, 但病毒的持久潜伏状态仍主要依赖于 LANA 第 332~465 片段中的酸性结构域读取器<sup>[18]</sup>。如果缺少相关的酸性结构域读取器, 那病毒将无法保持持久的潜伏感染状态。此外, LANA 的富酸性结构域可以直接与 Daxx 相互作用, 促进血管的生成, 也可以为自身的长期存在提供有利的条件。

**2.3.2 LANA 操纵 G<sub>1</sub>-S 进程** 在细胞周期中, E2F 基因的表达是细胞周期进入 S 期所必需的, 对于维持正常的细胞稳态及复制具有重大意义。正常情况下, Cdk4/6-cyclin D 和 Cdk2-cyclin E 在表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等多种细胞因子作用下激活, 激活的复合物会磷酸化视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, RB)家族蛋白, 抑制其对于 E2F 转录因子的失活影响<sup>[19]</sup>。在感染细胞中, LANA 与 RB 相互作用并增强对于 E2F 转录因子的失活作用, 使细胞周期无法正常进入 S 期。LANA 还可以与糖原合酶激酶(glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )相互作用, GSK-3 $\beta$  参与磷酸化和周期调节因子的降解, 导致 G<sub>1</sub>-S 进程延长。在细胞周期中, 毛细血管扩张性共济失调(ataxia telangiectasia mutated, ATM)/毛细血管扩张性共济失调相关(ataxia telangiectasia and related, ATR)蛋白和细胞周期检测点激酶 1(checkpoint kinase1, Chk1)/细胞周期检测点激酶 2(checkpoint kinase2, Chk2)可以调节细胞的自身凋亡, 通过磷酸化 p53 蛋白来阻滞 G<sub>1</sub>-S 的进程。研究<sup>[20]</sup>表明, LANA 可以直接与 Chk2 相互作用, 阻断 ATM/ATR 介导的自身凋亡, 延长 G<sub>1</sub>-S 进程。除了作用于 Chk2, LANA 蛋白也与 ATM/ATR 结合, 降低其对 murine double minute2(Mdm2)因子的失活作用。此外, LANA 也可以直接结合并阻断 p53 介导的转录活性, 进而抑制 p53 诱导的细胞凋亡, 延长宿主细胞周期。LANA 还可以正向调节细胞周期依赖启动子, 并通过维持周期蛋白依赖激酶抑制剂 p16 的过表达来诱导 G<sub>1</sub>-S 细胞周期的延长。在高 LANA 含量的细胞中, Chk1/Chk2 蛋白明显上调, p53 蛋白活性降低, KSHV 感染细胞存活率明显上升。

**2.3.3 逃避宿主免疫监测** KSHV 可以抑制多种免疫系统途径, 躲避宿主免疫监测是重要的辅助发病模式之一, LANA 可以促使 CD8<sup>+</sup> T 细胞产生干扰

蛋白酶体来抑制主要组织相容性复合体 I 类 (major histocompatibility complex, MHC-I) 的表达, 也可以通过抑制 CD4<sup>+</sup> T 细胞来阻断 II 类反式激活蛋白 (class II transactivator, CIITA) 转录和其与调节因子 X (regulatory factor X, RFX) 复合物相互作用, 从而下调主要组织相容性复合体 II 类 (major histocompatibility complex, MHC-II) 基因的反应<sup>[3]</sup>。LANA 通过与 KSHV 的 mRNA 形成 g - 四链复合物则是上述免疫逃逸反应的主要影响因素。LANA 在与自身 mRNA 结合形成四链复合物后, 可以有效减少 mRNA 翻译来抑制氨基酸抗原的合成, 降低抗原的呈递, 以此来逃脱宿主的免疫系统。相关研究<sup>[21]</sup> 显示, 当 KSHV 阳性细胞中 g - 四联体结构稳定时, LANA 的抗原提呈被下调。LANA 还可以抑制会对 g - 四重体的合成起负向调节作用的异质核核糖核蛋白 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, hnRNPs), 以此来发挥免疫逃逸作用。hnRNPs 是一种 RNA 结合蛋白家族, 主要调节基因表达, 包括 mRNA 剪接、维持 mRNA 的稳定转运以及蛋白质翻译的调节。hnRNPs 可与 g - 四联体选择性结合, 潜在破坏 g - 四重复合物, 而 LANA 则可以显著抑制上述的破坏作用<sup>[22]</sup>。潜伏期 KSHV 感染的宿主细胞中, LANA 水平和 hnRNP A1 与 LANA mRNA 的相对结合量常呈反比关系。当 LANA 在细胞核中的浓度足够高时, 相对结合量则较低, 以此确保 hnRNP A1 不会破坏 g - 四重体, 抑制 mRNA 输出到细胞质, 使其无法翻译, 降低可用于抗原提呈的蛋白质水平。由于 g - 四环复合物在病毒生命周期中发挥了关键性作用, 作为 KSHV 的药物治疗靶点具有重要意义。

### 3 展望

LANA 具有介导自身复制、上调 EGFL7 促血管生成、逃避宿主免疫系统等多种功能。基于 LANA 能够阻断 Daxx 与 Ets-1 的相互作用、上调 EGFL7 和促进血管生成这一机制, 采用人为调控 EGFL7 进行靶向治疗或联合治疗, 减少血管的生成, 阻断 KSHV 相关恶性肿瘤的发展。除此之外, LANA 蛋白能够直接结合并阻断 Chk1/Chk2 蛋白的诱导凋亡、减少 p53 蛋白的磷酸化及抑制 p53, 从而逃避宿主免疫系统。以该机制为研究方向, 可有效促进抗原的提呈, 使 KSHV 及时被宿主免疫系统识别, 阻滞 KSHV 的复制, 提高机体的免疫能力。对 LANA 蛋白主导下的多种机制进行深入研究, 可以为开发新型抗病毒药物和早期抗感染药物提供重要依据。

### 参考文献

- [1] 王心琛, 桂思语, 华 珂, 等. KSHV 信号膜蛋白 K15 的致病机制 [J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(2): 333-6.
- [2] Liu X, Gan J, Du S, et al. Proteomic profiling identifies Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)-encoded LANA (SIM)-associated proteins in hypoxia [J]. mSystems, 2021, 6(6): e0110921.
- [3] van der Meulen E, Anderton M, Blumenthal M J, et al. Cellular receptors involved in KSHV infection [J]. Viruses, 2021, 13(1): 118.
- [4] Lange P, Damania B. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) [J]. Trends Microbiol, 2020, 28(3): 236-7.
- [5] Juillard F, De León Vázquez E, Tan M, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus LANA-adjacent regions with distinct functions in episome segregation or maintenance [J]. J Virol, 2019, 93(6): e02158-18.
- [6] Tan M, Li S, Juillard F, et al. MLL1 is regulated by KSHV LANA and is important for virus latency [J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(22): 12895-911.
- [7] Sandhu P K, Damania B. The regulation of KSHV lytic reactivation by viral and cellular factors [J]. Curr Opin Virol, 2022, 52: 39-47.
- [8] Broussard G, Damania B. Regulation of KSHV latency and lytic reactivation [J]. Viruses, 2020, 12(9): 1034.
- [9] Schulz T F, Freise A, Stein S C. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen: more than a key mediator of viral persistence [J]. Curr Opin Virol, 2023, 61: 101336.
- [10] Iftode N, Rădulescu M A, Aramă Ş S, et al. Update on Kaposi sarcoma - associated herpesvirus (KSHV or HHV8) -review [J]. Rom J Intern Med, 2020, 58(4): 199-208.
- [11] De Leo A, Deng Z, Vladimirova O, et al. LANA oligomeric architecture is essential for KSHV nuclear body formation and viral genome maintenance during latency [J]. PLoS Pathog, 2019, 15(1): e1007489.
- [12] Cesarman E, Chadburn A, Rubinstein P G. KSHV/HHV8-mediated hematologic diseases [J]. Blood, 2022, 139(7): 1013-25.
- [13] Di C, Zheng G, Zhang Y, et al. RTA and LANA competitively regulate let-7a/RBPJ signal to control KSHV replication [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 804215.
- [14] Vladimirova O, De Leo A, Deng Z, et al. Phase separation and DAXX redistribution contribute to LANA nuclear body and KSHV genome dynamics during latency and reactivation [J]. PLoS Pathog, 2021, 17(1): e1009231.
- [15] Pardamean C I, Wu T T. Inhibition of host gene expression by KSHV: sabotaging mRNA stability and nuclear export [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 648055.
- [16] Mendez-Solis O, Bendjennat M, Naipauer J, et al. Kaposi's sarcoma herpesvirus activates the hypoxia response to usurp HIF2alpha-dependent translation initiation for replication and oncogenesis [J]. Cell Rep, 2021, 37(13): 110144.
- [17] Privatt S R, Ngalamika O, Zhang J, et al. Upregulation of cell

网络出版时间:2023-11-29 16:36:24 网络出版地址:<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20231129.1030.027>

## 咽喉反流性疾病发病机制与治疗的研究进展

王太保<sup>1</sup>,杨丹<sup>1</sup>,梁冰雨<sup>1</sup>,王琴<sup>1</sup> 综述 廖晨钟<sup>2</sup>,张晨<sup>1</sup> 审校

**摘要** 咽喉反流性疾病是指胃肠内容物反流到咽喉等部位引起一系列症状和体征的总称。其发病机制复杂,近年来,随着该疾病发病机制研究的不断发展和深入,针对该疾病的治疗方法也不断更新和优化。由于不同发病机制导致的咽喉反流性疾病呈现出不同的临床症状和治疗效果,对其发病机制和治疗方法进行综述对基础研究和临床治疗均有一定意义。该文总结了咽喉反流性疾病的发病机制及治疗方案并提出开发有效的胃蛋白酶抑制剂可作为未来治疗的新方法,这为进一步了解和治疗该疾病提供新方向。

**关键词** 咽喉反流性疾病;发病机制;治疗;钾竞争性酸阻断剂;胃蛋白酶

**中图分类号** R 76

**文献标志码** A 文章编号 1000-1492(2023)12-2154-06  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.12.027

咽喉反流性疾病(laryngopharyngeal reflux disease, LPRD)是指胃肠内容物反流到食管上括约肌(upper esophageal sphincter, UES)以上部位引起一系列症状和体征的总称。严重的LPRD是咽喉部恶性肿瘤的危险因素,并与慢性渗出性中耳炎、慢性鼻

2023-11-06 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:8170041559);安徽高校科学研究项目(编号:2022AH051156)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科,合肥 230022

<sup>2</sup>合肥工业大学食品与生物工程学院药物科学与工程系,合肥 230009

作者简介:王太保,男,硕士研究生;  
王琴,女,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,  
E-mail:wangqin@ahmu.edu.cn

窦炎、过敏性鼻炎、哮喘、特发性肺纤维化等疾病相关<sup>[1]</sup>。不同病理生理机制导致LPRD的临床症状和治疗效果可能存在区别。该文对LPRD现有发病机制及致病因素进行综述,介绍现有治疗方法的优缺点,为未来治疗LPRD提供新方向。

### 1 发病机制

LPRD是一种多因素综合征,发病因素可归纳为两大类:①反流理论:抗反流屏障结构破坏和黏膜保护屏障损伤。②反射理论:食管酸刺激引起迷走神经反射致咽喉黏膜损伤。此外,LPRD发生还与幽门螺杆菌、患者自身的年龄、性别、体型、阻塞性睡眠暂停低通气综合征等因素有关(图1)。

**1.1 反流理论** 胃肠内容物(包括盐酸、胃蛋白酶、胆汁酸、胆汁盐、胰酶及胃肠道细菌)反流损伤咽喉部黏膜导致抗反流屏障的结构和功能异常,从而导致LPRD的发生。

**1.1.1 反流发生的动力学机制** UES、食管下括约肌(lower esophageal sphincter, LES)、膈脚、膈食管韧带、食管与胃底间的锐角(His角)和胃食管瓣是构成抗反流屏障的主要结构,其破坏是LPRD发生的解剖学基础。食管-UES收缩反射是抗反流的保护机制,然而,食管酸刺激会造成该收缩反射敏感性降低及食管清除功能障碍<sup>[2]</sup>,此时反流物更易于进入咽喉部并导致炎症反应,进一步减弱抗反流能力<sup>[3]</sup>,两者形成恶性循环。LES功能障碍导致LPRD发生的机制有<sup>[4]</sup>:①暂时性LES松弛学说:LES松弛频率增加或每次松弛时反流频率的增加会

- surface glycoproteins in correlation with KSHV LANA in the Kaposi's sarcoma tumor microenvironment[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(7):2171.
- [18] Juillard F, de Miranda M P, Li S, et al. KSHV LANA acetylation-selective acidic domain reader sequence mediates virus persistence[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(36):22443-51.
- [19] Alomari N, Totonchy J. Cytokine-targeted therapeutics for KSHV-associated disease[J]. Viruses, 2020, 12(10):1097.
- [20] Dabral P, Uppal T, Rossetto C C, et al. Minichromosome maintenance proteins cooperate with LANA during the G(1)/S phase of

the cell cycle to support viral DNA replication[J]. J Virol, 2019, 93(7):e02256-18.

- [21] Dabral P, Babu J, Zareie A, et al. LANA and hnRNP A1 regulate the translation of LANA mRNA through G-Quadruplexes[J]. J Virol, 2020, 94(3):e01508-19.
- [22] Medina M V, D'Agostino A, Ma Q, et al. KSHV G-protein coupled receptor vGPCR oncogenic signaling upregulation of Cyclooxygenase-2 expression mediates angiogenesis and tumorigenesis in Kaposi's sarcoma[J]. PLoS Pathog, 2020, 16(10):e1009006.