

# 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道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疗效,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的意义。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)是指胃肠道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

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的临床症状和疗效可能存在区别。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、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征等因素有关(图1)。

**1.1 反流理论** 胃肠道内容物(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)和胃食管阀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

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

surface glycoproteins in correlation with KSHV LANA in the Kaposi 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, Totony 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.

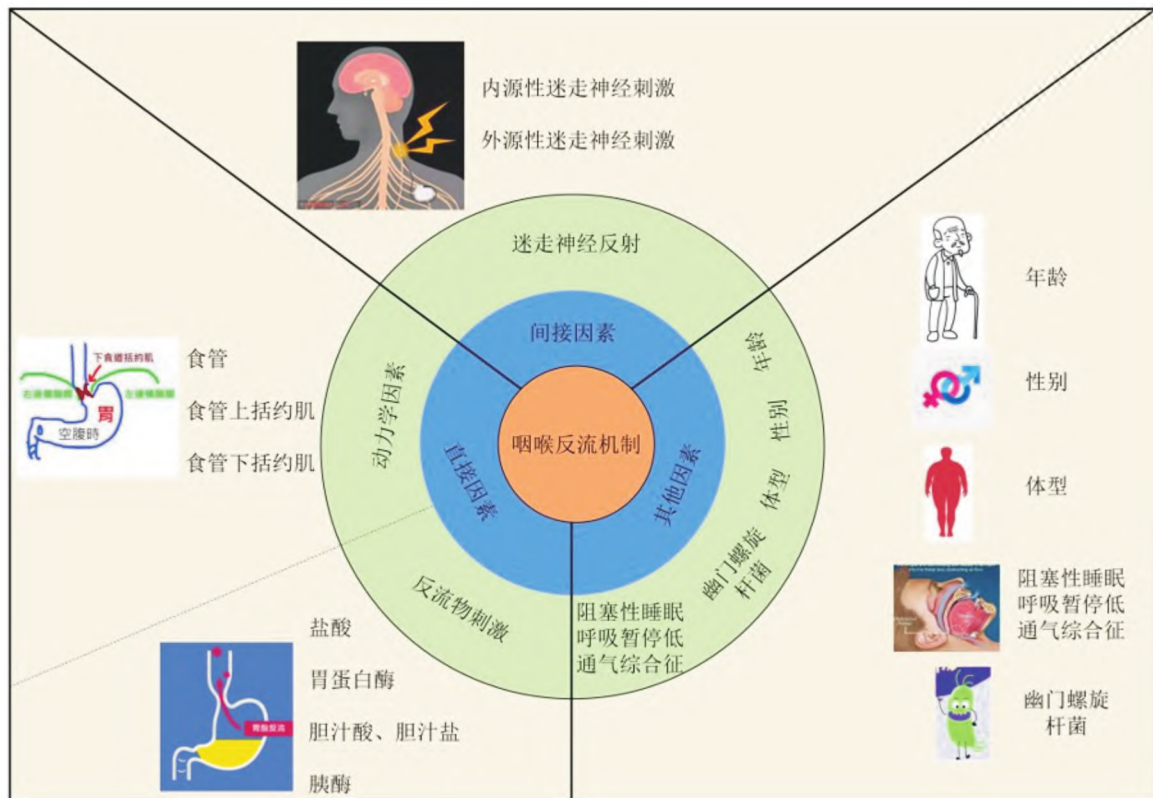


图1 LPRD主要的发病机制

导致异常反流。② LES 低压学说:LES 收缩导致压力增加可防止反流发生,而当 LES 压力降低和(或)胃内压力增高时会发生反流。研究<sup>[4]</sup>认为 LES 低压在 LPRD 发病过程中发挥中枢调节作用。③ 食管裂孔疝(hiatal hernia, HH)学说:HH 导致患者 LES 水平的高压带压力降低,降低了 LES 松弛发生的阈值,诱发性暂时性 LES 松弛,也可造成食管蠕动、清除功能、反酸频率及酸暴露时间异常,增加发病机会。

**1.1.2 反流物引起咽喉部黏膜损伤的机制** 盐酸和胃蛋白酶反流是导致 LPRD 的最主要因素,它们能够直接引起咽喉部上皮细胞损伤、纤毛功能紊乱、炎症反应及局部赘生物形成<sup>[5]</sup>。盐酸损伤咽喉部黏膜的机制包括:① 碳酸酐酶Ⅲ可催化生成碳酸氢根离子以调节咽喉部 pH 值,并减少胃蛋白酶原的激活。反流物的浸润能够导致碳酸酐酶Ⅲ的表达降低,削弱其调节能力,导致咽喉部黏膜损伤。② 盐酸反流降低钙黏蛋白 E 表达,造成细胞间的黏附连接和极性破坏以及胃蛋白酶和胃酸扩散,损伤咽部细胞。胃蛋白酶作为另一个导致 LPRD 的重要因素,不存在于正常人的咽喉部,而 LPRD 患者的咽喉

部却能检测到胃蛋白酶,这些胃蛋白酶是导致细胞损伤的关键。并且研究<sup>[5]</sup>表明胃蛋白酶存在时,喉部黏膜对盐酸的抵抗力降低,此时盐酸与胃蛋白酶表现出对黏膜的协同损伤效果。

近年来也有研究<sup>[5]</sup>显示胆汁盐和胰酶也能损伤咽喉黏膜。胆汁反流通过内皮细胞转化途径诱导产生转化生长因子- $\beta 1$ ,降低钙黏蛋白 E 水平,导致咽喉部细胞间黏附连接和极性破坏,影响正常屏障功能。胰酶能调节蛋白酶激活受体-2 和瞬时感受器电位离子通道引起 LES 功能异常、刺激炎症因子的分泌、损害食管屏障,导致 LPRD 发病。

多种反流物质协同作用会导致更严重的 LPRD 症状<sup>[6]</sup>,反流物的反复浸润引起咽喉部及周围组织的活性氧增加从而导致慢性炎症;当胃酸与胆汁酸、胃蛋白酶同时反流时,反流物对声门下组织表现出更强的协同损伤。

**1.2 反射理论** 迷走神经功能异常可以导致胃蠕动、LES、UES 等功能障碍,引起 LPRD。反流物可刺激迷走神经反射引起气管和支气管的收缩,增加咳嗽敏感性和一过性食管括约肌松弛频率。研究<sup>[7]</sup>表明 LPRD 病程越长,迷走神经功能越差,提示迷走

神经功能障碍参与了疾病的发展,迷走神经功能的恢复在治疗过程中起着重要作用。

## 2 LPRD 的治疗

治疗 LPRD 可缓解其症状、提高生活质量和降低并发症的发生。常用的治疗方式、作用机制、适用范围及存在的问题见表 1。

**2.1 一般治疗** 改变饮食习惯和生活方式是治疗的第一步,是轻中度患者低成本、高效益的治疗手段。

**2.1.1 饮食疗法** 饮食疗法主要以高蛋白、高纤维、低脂、碱性食物为主,可缓解多数轻中度 LPRD 患者的症状,疗效可媲美质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI),可显著改善患者的反流症状指数评分 (reflux symptom index, RSI) 和反流体征评分 (reflux finding score, RFS)<sup>[8]</sup>。然而,目前缺乏饮食调整与 LPRD 治疗关系的研究,因此需要更多的研究以确定二者关系。

**2.1.2 改变生活习惯** 不良的生活习惯可导致 LPRD 发生。研究<sup>[9]</sup>表明肥胖者表现出更高的 RSI 可能是由于肥胖导致 LES 压力降低造成胃食管交

界处结构和功能破坏。有氧运动有助于减轻反流症状,然而剧烈运动会造成胃食管交界处损伤、胃肠血流量减少和胃食管蠕动功能改变,增加反流机会。睡眠不足、焦虑、抑郁等精神因素可通过改变饮食习惯从而加重 LPRD 症状,且二者可形成恶性循环<sup>[10]</sup>。因此,改变不良生活习惯能从一定程度上降低发病概率。

## 2.2 药物治疗

**2.2.1 PPI 和钾竞争性酸阻断剂 (P-cab)** PPI 是目前治疗 LPRD 的首选药物,PPI 可通过抑制胃壁细胞的  $H^+/K^+-ATP$  酶来减少胃酸的分泌,降低反流物酸性,抑制胃蛋白酶原激活,从而缓解咳嗽、声嘶、异物感等症状<sup>[11]</sup>。高剂量 PPI 疗法能大幅度降低酸暴露量和时间,因此治疗指南推荐使用高剂量 PPI 疗法。

目前对于 PPI 的治疗方案尚存在争议。一项 PPI 与安慰剂对照试验的 meta 分析<sup>[12]</sup>指出 PPI 治疗效果仅稍优于安慰剂,其原因可能是:① 研究对象中包括非酸性反流者;② LPRD 诊断和疗效评估指标缺乏特异性和统一性,并且长期服用 PPI 有严重的副作用(表 2),可导致继发性胃泌素增高从而

表 1 LPRD 治疗方式

| 治疗方式        | 使用方法                       | 作用机制                         | 适用范围或存在的问题                        |
|-------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 饮食疗法        | 以低脂、低酸、高蛋白、高纤维饮食为主         | 中和胃酸并抑制分泌                    | 基础治疗,对轻中度患者疗效较好                   |
| 改变生活习惯      | 戒烟酒、减肥、改变睡眠姿势、进行有氧运动等      | 增加食管括约肌压力,减少反流频率             | 部分生活习惯改变能否改善反流症状尚存争议              |
| PPI         | 10~40 mg/次, bid, 持续 8~12 周 | 抑制胃壁细胞 $H^+/K^+-ATP$ 酶减少胃酸释放 | 对非酸性或弱酸性反流效果较差                    |
| P-cab       | 治疗酸有关疾病一般为 20 mg, qd       | 与 $K^+$ 离子进行可逆竞争而抑制酸的释放      | 在 LPRD 治疗的研究暂不充分                  |
| $H_2$ 受体拮抗剂 | 根据情况用药                     | 阻断胃壁细胞上的组胺受体抑制胃酸释放           | 对频繁出现症状的个体疗效较差                    |
| 促胃肠动力药      | 常与 PPI 联合使用                | 促进胃排空,增强食管清除力和 LES 压力        | 可改善伴有轻度胃瘫患者的胃动力,尚未发现对食管蠕动和收缩幅度有影响 |
| 海藻酸盐制剂      | 10~20 ml/次, tid            | 形成黏膜屏障和抗反流筏,且可结合胃蛋白酶和胆盐      | 对于 PPI 治疗无效的弱酸性或非酸性 LPRD 效果较好     |
| 巴氯芬         | 服用方案较灵活                    | 抑制 LES 松弛,增加压力,减少反流次数        | 半衰期短,副作用较多                        |
| 中药治疗        | 服用方案较灵活                    | 采用整体观和局部观相结合的治疗方式            | 中西医结合治疗效果良好,副作用较少,临床上值得借鉴         |
| UES 外加压装置   | 施加环状软骨约 2.6~4.0 kPa 压力     | 增加 UES 压力,改善功能               | 治疗的新疗法,副作用较少,但临床上应用较少             |
| 腹腔镜或外科手术治疗  | 腹腔镜胃底折叠术                   | 重建胃食管瓣膜形成抗反流屏障               | 只有当药物治疗无效且伴有胃食管反流病时考虑             |

表2 长期服用PPI的副作用

| 系统    | PPI治疗可能的副作用                       | 可信度  | 补充事项                                                        |
|-------|-----------------------------------|------|-------------------------------------------------------------|
| 胃肠    | 增加胃肠肿瘤患病风险                        | 高度可疑 | 长期使用可增加胃癌风险,特别是非贲门癌;长期用药患维生素B <sub>12</sub> 缺乏风险较高;有致死性肠道感染 |
|       | 增加机体缺钙、铁、镁、维生素B <sub>12</sub> 等风险 | 可疑   | 时,考虑中断PPI治疗                                                 |
|       | 增加胃肠道细菌感染的风险                      | 可疑   | 肝功能受损时,PPI服用剂量需调整                                           |
| 肝脏    | 增加肿瘤患病风险和细菌感染风险                   | 可疑   | 肾功能不全时一般无需调整剂量                                              |
| 肾脏    | 增加急性间质性肾炎风险                       | 高度可疑 |                                                             |
|       | 增加慢性肾脏病风险                         | 可疑   |                                                             |
| 骨     | 增加骨质疏松症和骨折风险                      | 可疑   | 对钙需求较多或骨折风险高的人群,建议用药时监测血钙、骨密度等指标                            |
| 大脑    | 增加患痴呆症风险                          | 可疑   | 之前研究缺乏有力证据证明PPI和痴呆症之间有联系                                    |
| 肺     | 增加患肺炎风险                           | 可疑   | 必须使用PPI治疗时,肺炎患者没有证据支持停用                                     |
| 心血管系统 | 增加患心血管疾病风险                        | 可疑   | 无                                                           |
|       | 增加血电解质失衡风险                        | 可疑   |                                                             |

造成症状复发或恶化。

由于PPI治疗的副作用,近年来效果更好、副作用更小的抑酸剂P-cab得到了快速发展。其通过可逆性、竞争性抑制K<sup>+</sup>与H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶的结合,阻滞K<sup>+</sup>与H<sup>+</sup>交换,从而抑制胃酸分泌。较PPI有吸收更快,抑酸更强;半衰期更长,抑酸时间更长,服药次数更少;稳定性更高,食物对其影响更小;安全性更高,副作用更少等优势<sup>[13]</sup>。目前P-cab对胃十二指肠溃疡、糜烂性食管炎等酸相关疾病的疗效优于PPI<sup>[14]</sup>。但P-cab对LPRD的作用仍需进一步探究。

**2.2.2 H<sub>2</sub>受体拮抗剂** H<sub>2</sub>受体拮抗剂通过阻断胃壁细胞上的组胺受体,抑制胃酸释放,减少暂时性LES松弛次数并增加其张力,可有效缓解咽喉症状、促进咽喉破损黏膜修复。研究<sup>[15]</sup>表明H<sub>2</sub>受体拮抗剂雷尼替丁联合PPI使用表现出良好的疗效和治疗安全性,但其抑酸效果较弱,作用时间较短,属于治疗的二线用药。

**2.2.3 胃肠动力药** 食管蠕动异常可导致LPRD的发生和症状加重<sup>[3]</sup>。常见的促胃肠动力药如莫沙必利可通过促进胃肠运动、增加LES张力和增强食管清除能力治疗LPRD,与PPI联合使用疗效较好<sup>[16]</sup>。

**2.2.4 海藻酸盐及其他胃黏膜保护剂** 海藻酸盐制剂主要由海藻酸盐和活性成分碳酸盐组成,其能够通过以下机制发挥黏膜保护作用:当海藻酸盐制剂与胃酸接触时,海藻酸盐制剂中的碳酸盐成分能够中和胃酸,将其分解为二氧化碳,其中的金属阳离子可促进相邻海藻酸盐分子中的α-L-古洛糖醛酸残基交联,形成低密度泡沫凝胶状抗反流漂浮于胃酸表面,阻碍胃内容物反流<sup>[17]</sup>。其副作用极少,生

物相容性好;起效快、维持时间较长;对胃蛋白酶和胆盐反流为主的LPRD疗效好,且对胃蛋白酶诱导的咽喉肿瘤的生长有抑制作用。研究<sup>[17]</sup>显示单独使用海藻酸盐的疗效并不次于PPI,可作为PPI的替代疗法。除海藻酸盐外,其他的胃黏膜保护剂,如铝碳酸镁也有良好的疗效和较高的安全性,可有效改善咽喉部炎症<sup>[18]</sup>。

**2.2.5 巴氯芬的治疗** 巴氯芬可通过抑制LES松弛减少反流次数和时间。在一项对32名接受PPI治疗但仍有症状的受试者的研究<sup>[19]</sup>中发现,服用巴氯芬后,53%患者症状明显缓解。但由于其半衰期短,需多次服药,且为亲脂性药物,可透过血脑屏障致中枢神经系统功能异常,一旦出现神经系统症状应立即停药。

**2.2.6 中药治疗** 与西医的对症治疗相比,中医采用整体观和局部观相结合的方式,在治疗中具有优势。中医治疗主要包括情绪疏导、辨证治疗和中医外治法,同时也需结合饮食调整<sup>[20]</sup>。中西医结合治疗疗效显著,能够避免只使用西药产生的依赖性,实现优势互补<sup>[21]</sup>,如PPI联合贝母瓜蒌散<sup>[22]</sup>等中医疗法能有效缓解症状、缩短治疗时间、降低不良反应发生率。

**2.3 UES外加压治疗** 在环状软骨外使用加压装置可增加UES压力并改善UES功能,减少反流的发生。研究<sup>[23]</sup>表明接受PPI治疗后再接受此装置治疗4周,55%患者RSI明显降低,且此疗法副作用小,在3个月的随访中,只有4.57%因不适停止使用。另一项研究<sup>[24]</sup>显示,有治疗效果者往往具有较低的体质指数、较高的唾液胃蛋白酶、较小的HH,且同时联合PPI治疗效果可能更佳。UES外加

压治疗拓宽了 LPRD 治疗策略,未来需要收集更多临床数据进行研究从而更好地服务于临床治疗。

**2.4 手术治疗** 药物无效或难治性 LPRD 可以考虑手术治疗。腹腔镜 Nissen 胃底折叠术(laparoscopic Nissen fundoplication, LNF)和腹腔镜 Toupet 胃底折叠术(laparoscopic toupet fundoplication, LTF)是最常见的抗反流手术,一般以 LNF 作为首选,其原理是通过增加 LES 高压带压力,减少反流的发生。研究<sup>[25]</sup>显示,10%~30%药物治疗效果较差的患者手术治疗成功率为 48%~94%。一项研究<sup>[26]</sup>对 176 名符合手术治疗的患者进行手术,其 RSI 从平均术前值 19.2 降低到 7.8(2 周)、6.1(8 周)和 10.9(1 年),且术前 RSI 最高的对手术的效果最好。手术最有可能改善胃灼热、声嘶和吞咽困难等症状,研究<sup>[26]</sup>显示经 LNF 术后声嘶改善 66%、消退 42%;咳嗽改善 74%、消退 41%;喘息改善 69%、消退 42%。此外,手术能够显著减少术后反流次数和时间,多数患者术后能够停止药物治疗,从而减轻由于长期服用药物导致的不良反应。虽然手术治疗效果较好,但症状完全缓解很少见<sup>[27]</sup>,且会造成吞咽困难(29%)和腹胀(14%)等其他并发症<sup>[28]</sup>,因此,手术治疗需谨慎。

**2.5 其他疗法** 除上述方法,治疗方法还包括使用疼痛调节剂、语言练习、声音练习、呼吸练习、膈脚的康复治疗、声道卫生管理等。

### 3 开发有效的胃蛋白酶抑制剂是治疗 LPRD 的新方向

鉴于胃蛋白酶在 LPRD 中的关键作用,有学者<sup>[29]</sup>提出胃蛋白酶可能是潜在的治疗靶点,胃蛋白酶抑制剂的作用机制包括:①使胃蛋白酶失活并抑制其在酸性条件下的重新激活;②通过受体拮抗剂阻止受体介导胃蛋白酶进入细胞内。然而市场上此类抑制剂的水溶性和药代动力学特性较差,需要进一步研究胃蛋白酶在 LPRD 中的作用,开发有效的抑制剂以及解决现有药物的不足<sup>[29]</sup>。

### 4 总结与展望

LPRD 发病机制的研究对于其治疗有重要意义,不同的发病机制采用相对应的治疗方案,可能获得最佳治疗效果。LPRD 的发病机制主要包括反流理论(反流物刺激)和反射理论(迷走神经反射),并且幽门螺杆菌感染、肥胖、年龄、性别等其他因素亦可导致其发生,未来有待进一步深入探索发病机制

之间的联系。此外,医疗工作者在开发新型临床疗法时也应注意对传统疗法的研究和发展,探索出更科学合理的疗法。目前,针对胃蛋白酶的治疗可能是未来治疗 LPRD 较好的突破口。实现治疗的突破需要包括耳鼻喉科、呼吸科、消化科等多学科在内的共同合作。

### 参考文献

- [1] Wang J, Zhao Y, Ren J, et al. Heat shock protein 70 is induced by pepsin via MAPK signaling in human nasal epithelial cells[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276(3):767-74.
- [2] Lang I M, Medda B K, Shaker R. Effects of esophageal acidification on esophageal reflexes controlling the upper esophageal sphincter[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2019, 316(1):G45-54.
- [3] Sikavi D R, Cai J X, Carroll T L, et al. Prevalence and clinical significance of esophageal motility disorders in patients with laryngopharyngeal reflux symptoms[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(8):2076-82.
- [4] Lim K G, Morgenthaler T I, Katzka D A. Sleep and nocturnal gastroesophageal reflux: an update[J]. Chest, 2018, 154(4):963-71.
- [5] Li Y, Xu G, Zhou B, et al. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2022, 279(6):2743-52.
- [6] Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid[J]. Ann N Y Acad Sci, 2021, 1486(1):3-14.
- [7] Wang A M, Wang G, Huang N, et al. Association between laryngopharyngeal reflux disease and autonomic nerve dysfunction[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276(8):2283-7.
- [8] Lechien J R, Huet K, Khalife M, et al. Alkaline, protein, low-fat and low-acid diet in laryngopharyngeal reflux disease: our experience on 65 patients[J]. Clin Otolaryngol, 2019, 44(3):379-84.
- [9] Lechien J R, Bobin F, Muls V, et al. Laryngopharyngeal reflux disease is more severe in obese patients: a prospective multicenter study[J]. Laryngoscope, 2021, 131(11):E2742-8.
- [10] Wang M, Mo T, Tan J, et al. Risk factor-related lifestyle habits of patients with laryngopharyngeal reflux[J]. Ear Nose Throat J, 2022, 0(0):1-10.
- [11] 刘兰花. 奥美拉唑不同剂量应用于反流性咽喉炎的效果观察[J]. 北方药学, 2019, 16(9):91-2.
- [12] Lechien J R, Saussez S, Schindler A, et al. Clinical outcomes of laryngopharyngeal reflux treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Laryngoscope, 2019, 129(5):1174-87.
- [13] Hwang I, Ji S C, Oh J, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of zastaprazan (JP-1366), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy subjects[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2023, 57(7):763-72.
- [14] Abdel-Aziz Y, Metz D C, Howden C W. Review article: potassium-competitive acid blockers for the treatment of acid-related dis-

网络出版时间:2023-11-29 16:36:12 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20231129.1030.028

## m6A 甲基化修饰在肾细胞癌中的研究进展

徐丽秀<sup>1</sup>,倪伟建<sup>1</sup>,王伟<sup>2</sup>,侯冰冰<sup>2</sup> 综述 郝宗耀<sup>2</sup>,温家根<sup>1</sup> 审校

**摘要** m6A 甲基化修饰是近年来新发现的一种表观修饰类型,是由甲基转移酶、去甲基转移酶和阅读蛋白协同完成的 RNA 甲基化修饰的动态过程,在多种疾病中发挥了重要作用,受到广泛关注。肾细胞癌(RCC)是常见的泌尿系统恶性肿瘤,发病率高,预后差。m6A 修饰的各种调控因子在 RCC 的发生、发展及预后中发挥了重要作用。该文综述了 m6A

甲基化修饰在 RCC 中的作用,旨在为 RCC 的治疗和研究提供思路 and 参考。

**关键词** m6A;甲基化修饰;肾细胞癌;表观遗传学;肾脏疾病

**中图分类号** R 737.1

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2023)12-2159-06  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.12.028

2023-09-05 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82070724);安徽省转化医学研究院科研基金项目(编号:2022zhyc-C08);安徽医科大学药学创新基金科研项目(编号:YXCX202203)

作者单位:<sup>1</sup> 安徽医科大学药学院基础与临床药理学教研室,合肥 230032

<sup>2</sup> 安徽医科大学第一附属医院泌尿外科,合肥 230022

作者简介:徐丽秀,女,硕士,助理实验师;

郝宗耀,男,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail:haozongyao@163.com;

温家根,男,校聘副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail:jiagen168@163.com

肾癌在我国泌尿生殖系统肿瘤中占第 2 位,仅次于膀胱癌,每年全球新增病例超过 40 万例,发病率仍在逐年上升<sup>[1]</sup>。肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是肾癌中最常见的恶性肿瘤,约占 90% 左右。由于肾癌早期无明显临床症状,通过肾脏彩超、CT 和核磁共振才可诊断,因此肾癌发现时往往已出现远端转移<sup>[2]</sup>。早期 RCC 以手术治疗为主,约 30%~50% 的患者手术切除原发肿瘤后出现远端转移,晚期和转移性 RCC 则以药物治疗为主,但传统

orders[J]. Aliment Pharmacol Ther,2021,53(7):794-809.

[15] 刘春丽. 质子泵抑制剂联合雷尼替丁治疗咽喉反流的临床疗效研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2020,34(8):710-2,718.

[16] Jain S, Gupta S, Ramalingam W V B S. To compare and evaluate laryngeal changes in patients with dysphonia in laryngopharyngeal reflux (LPR) before and after treatment with proton pump inhibitors (PPI) and prokinetic drugs[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg,2021,74(Suppl 3):4933-47.

[17] Pizzorni N, Ambrogi F, Eplite A, et al. Magnesium alginate versus proton pump inhibitors for the treatment of laryngopharyngeal reflux: a non-inferiority randomized controlled trial[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol,2022,279(5):2533-42.

[18] 温振雷,谭福宪,修艳艳. 质子泵抑制剂联合铝碳酸镁治疗反流性咽喉炎患者的临床效果及对血清炎症因子水平的影响[J]. 中国实用医药,2022,17(1):150-2.

[19] Lee Y C, Jung A R, Kwon O E, et al. The effect of baclofen combined with a proton pump inhibitor in patients with refractory laryngopharyngeal reflux: a prospective, open-label study in thirty-two patients[J]. Clin Otolaryngol,2019,44(3):431-4.

[20] 刘锦,刘静. 咽喉反流性疾病的中西医结合诊疗进展[J]. 山东中医杂志,2019,38(6):599-602,611.

[21] 曾恒光,李志珍,张丽萍. 中西医结合治疗反流性咽喉炎 41 例疗效观察[J]. 中国实用医药,2020,15(19):159-61.

[22] 颜微微. 中西医结合治疗反流性咽喉炎的临床疗效分析[J].

中国全科医学,2019,22(S1):180-2.

[23] Yadlapati R, Pandolfino J E, Greytak M, et al. Upper esophageal sphincter compression device as an adjunct to proton pump inhibition for laryngopharyngeal reflux[J]. Dig Dis Sci,2022,67(7):3045-54.

[24] Krause A J, Walsh E H, Weissbrod P A, et al. An update on current treatment strategies for laryngopharyngeal reflux symptoms[J]. Ann N Y Acad Sci,2022,1510(1):5-17.

[25] Lechien J R, Dapri G, Dequanter D, et al. Surgical treatment for laryngopharyngeal reflux disease a systematic review[J]. JAMA Otolaryngology Head Neck Surg,2019,145(7):655-66.

[26] Hessler L K, Xu Y, Shada A L, et al. Antireflux surgery leads to durable improvement in laryngopharyngeal reflux symptoms[J]. Surg Endosc,2022,36(1):778-86.

[27] Falk G L, Gooley S C, Church N G, et al. How effective is the control of laryngopharyngeal reflux symptoms by fundoplication? symptom score analysis[J]. Eur Surg,2020,52(3):123-6.

[28] Raghu G, Pellegrini C A, Yow E, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial[J]. Lancet Respir Med,2018,6(9):707-14.

[29] Klimara M J, Randall D R, Allen J, et al. Proximal reflux: biochemical mediators, markers, therapeutic targets, and clinical correlations[J]. Ann N Y Acad Sci,2020,1481(1):127-38.