

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.020

综 述

遗传性出血性毛细血管扩张症的药物治疗进展

赵琳综述 周宪梁审校

基金项目: 国家重点研发计划专项(2016YFC1300100); 临床与转化医学研究基金项目(2019XK320057)

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院/北京协和医学院/国家心血管病中心, 阜外医院心内科

通信作者: 周宪梁, E-mail: zhouxianliang0326@hotmail.com

【摘要】 遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)是一种常染色体显性遗传的血管病。典型的临床表现是存在血管畸形,最常见的临床表现是鼻出血、消化道出血、缺铁性贫血及特征性的皮肤黏膜毛细血管扩张。HHT的诊断主要依靠血管畸形的证据及基因检测。现阶段的治疗目标主要在于缓解症状。近年来关于HHT的药物治疗取得了一定进展,可考虑使用的药物包括抗血管生成药物、免疫调节剂、抗纤溶药物、激素、 β 受体阻滞剂等,为HHT患者的治疗提供了更多的选择。

【关键词】 遗传性出血性毛细血管扩张症; 毛细血管扩张; 药物治疗

【中图分类号】 R543.7 **【文献标识码】** A

Advances in drug therapy of hereditary hemorrhagic telangiectasia Zhao Lin, Zhou Xianliang. Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, National Center for Cardiovascular Disease, Department of Cardiology, Fuwai Hospital, Beijing 100037, China

Corresponding author: Zhou Xianliang, E-mail: zhouxianliang0326@hotmail.com

Funding program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC1300100); Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences(2019XK320057)

【Abstract】 Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is an autosomal dominant vascular disease. The typical clinical manifestation is the presence of vascular malformation. The most common clinical manifestations are epistaxis, gastrointestinal bleeding, iron deficiency anemia and characteristic telangiectasia of skin and mucosa. The diagnosis of HHT mainly depends on the evidence of vascular malformation and gene detection. The current treatment goal is mainly to alleviate symptoms. In recent years, the drug treatment of HHT has made some progress. The drugs that can be considered include anti angiogenic drugs, immunomodulators, anti-fibrinolytic drugs, hormones β Receptor blockers provide more options for the treatment of HHT patients.

【Key words】 Hereditary hemorrhagic telangiectasia; Telangiectasia; Medical therapy

遗传性出血性毛细血管扩张症(hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)又称为 Osler-Weber-Rendu 综合征,是一种常染色体显性遗传性血管病,估计患病率为 1/5 000^[1]。HHT 的临床特征是存在血管畸形,最常见的临床表现为鼻出血、消化道出血、缺铁性贫血及特征性的皮肤黏膜毛细血管扩张。此外,肺、肝和脑等器官也常有动静脉畸形(arteriovenous malformation, AVM)^[1]。目前,HHT 的治疗目标主要为缓解症状,本文重点总结 HHT 的药物治疗进展。

1 HHT 分子遗传学

HHT 被认为是骨形态发生蛋白 9/10 (bone morphogenetic protein, BMP9/10)通路异常的一种疾病^[2]。常见的突变基因有 ENG 和 ACVRL1。ENG 变异相关的 HHT 被称为 HHT1, ACVRL1 变异相关的 HHT 被称为 HHT2,约 90% 的 HHT 患者存在这 2 种基因中的 1 种突变。HHT3 和 HHT4 的基因变异分

别定位在染色体 5 和 7 上,但受到影响的确切基因还不清楚^[3]。GDF2 基因突变也会导致 HHT,被称为 HHT5。SMAD4 的致病变异通常与青少年息肉病/HHT 重叠综合征有关,但其突变的频率不超过 HHT 患者的 2%。与 HHT 疾病相关的其他基因还有 RASA1,其在血管结构发展相关的信号通路中发挥重要作用^[4]。

2 临床表现

HHT 常见的临床表现是自发性反复鼻出血,累及约 95% 的患者。约 1/3 的 HHT 患者有反复消化道出血,小肠是主要累及部位^[5]。鼻出血和消化道出血常导致缺铁性贫血。皮肤和黏膜毛细血管扩张在大多数患者中出现较晚,好发于唇、舌、颊黏膜和指尖,一般无临床意义。HHT 也会累及肺部、肝脏及脑部。HHT 肺部受累包括肺动静脉畸形(pulmonary arteriovenous malformation, PAVM)、肺动脉高压伴高输出性心力衰竭等。由于肺

动静脉的自发性破裂,患者可出现大量咯血或血胸,但死亡较罕见。肝脏受累往往无症状,只有少部分患者会发展为有症状性肝病,严重时可导致高输出量心力衰竭、贫血、门静脉高压和胆道坏死,中枢神经系统受累的患者可表现为癫痫、短暂性脑缺血发作、脑卒中或脊髓出血^[5]。

3 实验室/影像学检查

HHT 患者常出现贫血伴缺铁,建议对 HHT 患者进行全血细胞计数、铁代谢和肝功能的实验室检测。如果临床诊断或怀疑为 HHT,建议对其常见的靶器官进行系统筛查。其中 PAVM 常用的检查方法是胸部计算机增强扫描(computed tomography, CT),肝动静脉畸形的检查方法有多普勒超声、腹部增强 CT 或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)。颅内动静脉畸形的患者危及生命的并发症是血管破裂及颅内出血,所以建议 HHT 患者使用头部 MR 筛查颅内血管病变^[6]。有创性检查如血管造影,亦被认为是 HHT 血管畸形诊断的金标准^[7]。对于青少年息肉病/HHT 重叠综合征的患者,建议从 12 岁开始,每 1~3 年进行结肠镜检查 and 上消化道内镜检查。如果发现息肉,建议每年进行 1 次内镜检查^[6]。

4 诊断

国际共识诊断标准(Curaçao 诊断标准)基于下列 4 种表现^[1,8]:(1)反复自发性鼻出血;(2)典型部位的多发性皮肤黏膜毛细血管扩张;(3)内脏受累,如消化道毛细血管扩张,肺、脑或肝 AVM;(4)一级亲属患有 HHT。符合 3~4 项可确诊,符合 2 项为可疑,符合 0~1 项可排除。需注意的是,由于部分 HHT 患者基因筛查结果为阴性,所以基因突变阳性并不是诊断的必要条件,应警惕在基因突变检测阴性的个体中存在 HHT。

5 药物治疗

5.1 抗血管生成药 健康状态下,内皮细胞依赖促血管生成和抗血管生成的平衡来控制血管生长。当出现恶性生长的细胞时,这种平衡向促血管生成因子转移,其中包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。HHT 中异常的 TGF- β 导致 VEGF 的过度产生^[9],引起异常的血管生成,进而导致动静脉畸形和毛细血管扩张。第 2 版国际 HHT 指南中关于鼻出血和消化道出血的推荐强调了抗血管生成疗法^[1]。

5.1.1 酪氨酸激酶抑制剂

5.1.1.1 贝伐珠单抗 贝伐珠单抗是一种重组的人源化单克隆 IgG1 抗体,可中和循环中的 VEGF。迄今为止发表的最大的一项国际多中心、回顾性研究评估了静脉注射贝伐珠单抗在 238 例 HHT 患者中的疗效,结果显示,贝伐珠单抗在减少 HHT 相关鼻出血和胃肠道出血方面非常有效。贝伐珠单抗使用 1 年可将平均血红蛋白增加 32 g/L 并将鼻出血严重程度评分(ESS)降低 3.4 分。与间歇性/按需维持相比,连续的贝伐珠单抗治疗可以获得更高的血红蛋白和更低的 ESS。贝伐珠单抗整体耐受性良好,高血压、疲劳和蛋白尿是最常见的不良事件^[10]。其他病例报道也支持贝伐珠单抗对 HHT 鼻出血和消化道出血的改善作用^[11]。虽然研究也报道了血栓形成的并发症,然而迄今为止并没有发现血栓率增加的明确证据。贝伐珠单抗对肝 AVM 也有改善作用,现已提出对于不符合移植条件的老年患者

(65 岁以上)及医学上不适合移植的 65 岁以下患者,可使用贝伐珠单抗,若有效则将其作为移植的过渡^[12]。

考虑到全身使用贝伐珠单抗的不良反应,研究者尝试使用黏膜下或壁内注射治疗 HHT 相关鼻出血。黏膜下注射贝伐珠单抗可以恢复 HHT 受累组织中局部抗血管生成和促血管生成因子之间的平衡,从而限制出血的频率和严重程度。一项对 32 例患者进行的研究表明,局部使用贝伐珠单抗对于治疗 HHT 相关鼻出血是一种相对安全的治疗方式^[13]。

5.1.1.2 帕唑帕尼 贝伐珠单抗长期给药、静脉给药的要求及其不良反应引发了对其替代药物的研究,其中之一是帕唑帕尼,这是一种多靶点酪氨酸激酶受体抑制剂。研究显示^[14],13 例输血依赖的 HHT 患者接受帕唑帕尼(中位剂量为 150 mg)治疗 12 个月后,平均血红蛋白增加了 4.8 g/dl,平均 ESS 降低了 4.77 分。另一项关于帕唑帕尼的前瞻性、多中心研究也显示,接受治疗的 HHT 患者血红蛋白水平和鼻出血都有良好的改善^[15]。帕唑帕尼的整体耐受性良好,高血压、淋巴细胞减少和疲劳是常见的不良反应。总之,帕唑帕尼在治疗 HHT 的出血方面是安全有效的,可以减轻患者的输血依赖。

5.1.2 成纤维细胞生长因子:成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)与酪氨酸激酶受体相互作用从而发挥生物学功能。FGFs 与 VEGF 协作可促进内皮细胞的增殖,诱导血管生成。因此,抑制 FGF 构成了抗 VEGF 的替代方案。既往研究已表明,抑制 FGF 信号通路可能是抑制 HHT 患者异常血管化的治疗方法。体外实验表明,酚磺乙胺可抑制伤口愈合和内皮细胞小血管生成,临床试验也证实局部喷雾酚磺乙胺治疗 HHT 可使 ESS 显著降低(4.14 vs. 2.74),且未见明显的不良反应^[16]。2018 年外用酚磺乙胺已作为 HHT 患者鼻出血的孤儿药。

5.2 免疫调节剂 沙利度胺可下调 HHT 的 VEGF 水平,改善血管壁的完整性。研究已发现,使用低剂量沙利度胺与鼻出血频率降低及时间缩短相关^[17]。沙利度胺已经被欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)认证为 HHT 的孤儿药,但研究也显示,大约有 1/3 的患者因不良反应停药,包括嗜睡、周围神经病变、恶心和便秘^[18]。欧洲罕见多系统血管疾病参考网络(European Reference Networks for Rare Multisystemic Vascular Diseases, VASCERN)评估了沙利度胺用于 HHT 患者的安全性^[11],约 55% 的患者存在沙利度胺相关不良事件,男性和女性的发生率相近,在 ENG 突变患者中的发生率高于 ACVRL1 突变患者。最常见的不良事件为周围神经病变(18%)、嗜睡(12%)和头晕(9%)。需要注意的是,沙利度胺抗血管生成的疗效与剂量有关,HHT 患者每天口服沙利度胺 50~200 mg 对降低毛细血管扩张、鼻出血和输血的次数有显著效果^[19]。但每天服用沙利度胺可能有周围神经病变、嗜睡、便秘和血栓形成等不良反应,这些不良反应可能通过减少给定剂量来降低。

5.3 抗纤溶药物 抗纤溶药物可有效减少鼻出血的严重程度。2014 年的一项试验纳入了 118 例每月鼻出血超过 60 min 或超过 28 次的 HHT 患者,将其随机分至安慰剂组或氨甲环酸组。结果发现与安慰剂组比较,氨甲环酸组的鼻出血发生率降低了 5.5%,每月鼻出血持续时间减少 17.3%^[20]。2020 年

HHT 指南^[1]提出,若局部保守治疗无效,可考虑口服氨甲环酸治疗鼻出血,氨甲环酸也被推荐用于轻度胃肠道出血的患者。氨基己酸的作用机制与氨甲环酸相似,但在已发表的 HHT 研究中临床经验要少得多。使用抗纤溶药物理论上存在血栓风险,但一项回顾性研究显示,24 例 HHT 患者接受抗纤溶治疗,中位随访时间为 13 个月,并未发现血栓事件^[21]。

5.4 激素 绝经女性患者鼻出血的发生率有所增加,这表明雌激素可能在女性的 HHT 相关出血中发挥保护作用。使用全身雌激素、孕激素和选择性雌激素反应调节剂来治疗 HHT 的数据仍有限。但是这些药物在凝血和纤维蛋白溶解方面有良好特性,它们也可改善血管完整性,增强鼻鳞状上皮功能。雷洛昔芬是 ENG 和 ACVRL1 启动子的转录激活因子^[22],2010 年,EMA 和美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)已将盐酸雷洛昔芬指定为治疗 HHT 患者出血的孤儿药。醋酸巴多昔芬是一种特异性的雌激素受体调节剂,可显著降低鼻衄的频率和强度^[23]。2014 年,巴多昔芬也被 EMA 认定为治疗 HHT 的孤儿药。需注意的是,雌激素和特异性雌激素受体调节剂作为激素受体配体,也会增加凝血因子基因的转录。所以应对接受这些治疗的 HHT 患者定期进行检测,以防止血栓事件。同时雌激素可能导致一些不良反应,包括体质量增加、男性乳房发育和性欲丧失等。

5.5 β 受体阻滞剂 非选择性肾上腺素能 β 受体阻滞剂与血管收缩、抑制内皮细胞迁移及降低 VEGF 表达等抗血管生成特性有关。随机对照试验证实局部使用 β 受体阻滞剂可改善鼻出血。2020 年一项随机对照试验纳入了 20 例 HHT 鼻出血患者,将其随机分至 1.5% 普萘洛尔凝胶剂和安慰剂组。结果显示,8 周后普萘洛尔组的 ESS 显著降低,血红蛋白水平显著升高,静脉补铁和输血需求也减少^[24]。有研究显示,鼻内使用噻吗洛尔也能减少鼻出血的频率和严重程度^[25],但是另外一项研究结果显示局部使用噻吗洛尔凝胶剂未见显著获益^[26],关于噻吗洛尔的作用后续仍需更多的研究证实。全身摄取 β 受体阻滞剂也有不良反应,如心动过缓和低血压。但目前局部使用未发现类似的不良反应,可能与局部的剂量较低有关。

5.6 其他用药

5.6.1 他克莫司:他克莫司是 BMP9-ALK1-BMP2-Smad1/5/9 信号级联的有效激活因子,被证明可增强内皮细胞中的 ALK-1 信号通路,抑制 VEGF 信号传导和血管过度形成。低剂量他克莫司可有效治疗 HHT 患者的鼻出血或胃肠道出血,但未减轻肺动脉高压进展^[27]。有研究显示,他克莫司激活 BMP2 信号通路并可逆转严重的实验性肺动脉高压^[28]。他克莫司为治疗 ALK-1 基因突变的 HHT 和肺动脉高压的患者提供了一种新的治疗选择,关于他克莫司的疗效需要进行更多研究。

5.6.2 伊曲康唑:伊曲康唑是一种抗真菌药物,也被用于抗癌治疗,其机制包括抑制 VEGF 通路中的内皮细胞增殖。一项纳入 21 例 HHT 患者的研究中^[29],患者每日口服 200 mg 伊曲康唑,持续 16 周。治疗期间,中位鼻出血 ESS 从 6.0 分下降到 3.8 分,每月的鼻出血频率从 56 次下降到 38 次,每月的持续时间从 407 min 下降到 278 min。所以口服伊曲康唑可显著改善

HHT 患者的鼻出血。伊曲康唑最常见的不良反应是胃肠道反应(20%)、肝功能异常(5%)和皮疹(3%)。长期治疗可出现头痛和周围神经病变。少数可发生中度或严重的不良反应,如药物诱导的肝损伤和充血性心力衰竭。

5.6.3 中医药:目前中医药在 HHT 治疗中的研究仍较少,孙凤等^[30]对鼻出血的 HHT 患者进行回顾性分析显示这些患者属于中医脾肾两虚型,对患者使用补肾健脾中药 1 个月后,患者的脾肾两虚证候得到纠正,鼻出血得到有效控制。范愈燕等^[31]探究了玉女煎加味治疗 HHT 的临床疗效,其在鼻科填塞基础上,对鼻出血的 HHT 患者采用玉女煎随证加减治疗,结果显示中药玉女煎加味可明显改善 HHT 患者鼻出血的症状。期待更多关于中医药在 HHT 疾病治疗中的探索结果。

6 预后情况

通过积极治疗,HHT 患者整体的期望寿命与常人无异。但如果疾病未得到良好控制,HHT 患者的期望寿命会缩短,特别是在合并颅内血管病变和出血性并发症的患者中。在 HHT 确实促成死亡的情况下,计算得出的期望寿命平均缩短 19 年^[32]。慢性胃肠道出血、贫血和有症状的肝动静脉畸形(HAVM)与 HHT 患者的病死率增加相关^[33],这表明需要注重 HHT 患者中并发症的治疗,以降低 HHT 患者的病死率。此外,与具有 ACVRL1 或 ENG 突变的患者相比,具有 SMAD4 突变的患者病死率更高,但鉴于 SMAD4 患者的罕见性,尚需要进一步证实^[33]。

7 小结与展望

总之,HHT 是一种少见且需被重视的遗传性出血性疾病,该疾病生活质量的下降大多数是病情复发和严重鼻出血的结果。若对 HHT 患者及时干预,患者的生活质量及预期寿命均可改善。现阶段 HHT 的治疗方法主要在于缓解症状,尚缺乏针对 BMP9/10-ALK1-SMAD1/5/9 信号通路突变成分的病因学治疗方法。基于此,希望今后会出现更多机制驱动的药物,扩大可用于治疗 HHT 的药物选择。

参考文献

- [1] Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, et al. Second international guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(12):989-1001. DOI: 10.7326/m20-1443.
- [2] Robert F, Desroches-Castan A, Bailly S, et al. Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1):4. DOI:10.1186/s13023-019-1281-4.
- [3] Lam S, Guthrie KS, Latif MA, et al. Genetic counseling and testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Clin Genet*, 2022, 101(3):275-284. DOI:10.1111/cge.14050.
- [4] Hernandez F, Huether R, Carter L, et al. Mutations in *rasal* and *gdf2* identified in patients with clinical features of hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. *Hum Genome Var*, 2015, 2(2):15040. DOI:10.1038/hgv.2015.40.
- [5] 秦丽丽,高笑宇,孙德俊.遗传性出血性毛细血管扩张症研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(6):642-644. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2021.06.027.
- [6] Kroon S, Snijder RJ, Faughnan ME, et al. Systematic screening in he-

- editary hemorrhagic telangiectasia: A review [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24(3): 260-268. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000472.
- [7] 王闻博,刘宏达,刘兆臣,等. 肝脏遗传性出血性毛细血管扩张症的研究进展[J]. *中国现代普通外科进展*, 2015, 18(5): 388-391. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2015.05.014.
- [8] Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia [J]. *J Med Genet*, 2011, 48(2): 73-87. DOI: 10.1136/jmg.2009.069013.
- [9] Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: Diagnosis and management from the hematologist's perspective [J]. *Haematologica*, 2018, 103(9): 1433-1443. DOI: 10.3324/haematol.2018.193003.
- [10] Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: The inhibit-bleed study [J]. *Haematologica*, 2021, 106(8): 2161-2169. DOI: 10.3324/haematol.2020.261859.
- [11] Buscarini E, Botella LM, Geisthoff U, et al. Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 28. DOI: 10.1186/s13023-018-0982-4.
- [12] Dupuis-Girod S, Buscarini E. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: To transplant or not to transplant [J]. *Liver Int*, 2016, 36(12): 1741-1744. DOI:10.1111/liv.13210.
- [13] Karnezis TT, Davidson TM. Efficacy of intranasal bevacizumab (avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis [J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(3): 636-638. DOI:10.1002/lary.21415.
- [14] Parambil JG, Gossage JR, McCrae KR, et al. Pazopanib for severe bleeding and transfusion-dependent anemia in hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Angiogenesis*, 2021, 25(1): 87-97. DOI: 10.1007/s10456-021-09807-4.
- [15] Faughnan ME, Gossage JR, Chakinala MM, et al. Pazopanib may reduce bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Angiogenesis*, 2019, 22(1): 145-155. DOI: 10.1007/s10456-018-9646-1.
- [16] Albinana V, Giménez-Gallego G, García-Mato A, et al. Topically applied etamsylate: A new orphan drug for hht-derived epistaxis (anti-angiogenesis through fgf pathway inhibition) [J]. *TH Open*, 2019, 3(3): e230-e243. DOI:10.1055/s-0039-1693710.
- [17] Harrison L, Kundra A, Jervis P. The use of thalidomide therapy for refractory epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia: Systematic review [J]. *J Laryngol Otol*, 2018, 132(10): 866-871. DOI: 10.1017/s0022215118001536.
- [18] Fang J, Chen X, Zhu B, et al. Thalidomide for epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: A preliminary study [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 157(2): 217-221. DOI: 10.1177/0194599817700573.
- [19] Franchini M, Frattini F, Crestani S, et al. Novel treatments for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A systematic review of the clinical experience with thalidomide [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2013, 36(3): 355-357. DOI:10.1007/s11239-012-0840-5.
- [20] Gaillard S, Dupuis-Girod S, Boutitie F, et al. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: A european cross-over controlled trial in a rare disease [J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(9): 1494-1502. DOI:10.1111/jth.12654.
- [21] Beckman JD, Li Q, Hester ST, et al. Integration of clinical parameters, genotype and epistaxis severity score to guide treatment for hereditary hemorrhagic telangiectasia associated bleeding [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 185. DOI:10.1186/s13023-020-01453-1.
- [22] Albinana V, Bernabeu-Herrero ME, Zarrabeitia R, et al. Estrogen therapy for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): Effects of raloxifene, on endoglin and alk1 expression in endothelial cells [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(3): 525-534. DOI:10.1160/th09-07-0425.
- [23] Zarrabeitia R, Ojeda-Fernandez L, Recio L, et al. Bazedoxifene, a new orphan drug for the treatment of bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(6): 1167-1177. DOI:10.1160/th15-03-0239.
- [24] Mei-Zahav M, Gendler Y, Bruckheimer E, et al. Topical propranolol improves epistaxis control in hereditary hemorrhagic telangiectasia (hht): A randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10): 3130. DOI:10.3390/jcm9103130.
- [25] Olitsky SE. Topical timolol for the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Am J Otolaryngol*, 2012, 33(3): 375-376. DOI:10.1016/j.amjoto.2011.10.011.
- [26] Dupuis-Girod S, Pitiot V, Bergerot C, et al. Efficacy of timolol nasal spray as a treatment for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11986. DOI:10.1038/s41598-019-48502-9.
- [27] Sommer N, Droege F, Gamen KE, et al. Treatment with low-dose tadalafil inhibits bleeding complications in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arterial hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2019, 9(2): 1-3. DOI:10.1177/2045894018805406.
- [28] Spiekerkoetter E, Tian X, Cai J, et al. Fk506 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8): 3600-3613. DOI: 10.1172/jci65592.
- [29] Kroon S, Snijder RJ, Hosman AE, et al. Oral itraconazole for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A proof of concept study [J]. *Angiogenesis*, 2021, 24(2): 379-386. DOI: 10.1007/s10456-020-09758-2.
- [30] 孙凤,高明洁,雍彦礼. 补肾健脾法治疗遗传性出血性毛细血管扩张症体会 [J/OL]. *世界最新医学信息文摘: 电子版*, 2014, 8(8): 136, 141. DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2014.08.102.
- [31] 范愈燕,王向东,锡林,等. 玉女煎加味治疗遗传性出血性毛细血管扩张症的疗效观察 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2015, 22(3): 128-131. DOI:10.16066/j.1672-7002.2015.03.006.
- [32] Droege F, Thangavelu K, Stuck BA, et al. Life expectancy and comorbidities in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Vasc Med*, 2018, 23(4): 377-383. DOI: 10.1177/1358863x18767761.
- [33] Thompson KP, Nelson J, Kim H, et al. Predictors of mortality in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16(1): 12. DOI: 10.1186/s13023-020-01579-2.

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.021

综 述

瞬时受体电位通道在食管疾病中的作用及机制研究进展

吴静,余晓云综述 沈磊审校

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81570490)

作者单位:430000 武汉大学人民医院消化内科(吴静、沈磊);430022 华中科技大学协和医院消化内科(余晓云)

通信作者:沈磊,E-mail:szggyx2017@163.com

【摘要】 瞬时受体电位(TRP)通道广泛表达于哺乳动物组织和细胞中,在炎症反应、免疫、感觉传导等方面发挥多重作用,其功能状态的异常与疾病的发生密切相关。近年来,多项研究显示,TRP通道参与食管相关疾病的发生发展。因此,文章对TRP通道在食管疾病中的作用与机制进行综述,展望其在食管疾病治疗中的应用前景,并为未来临床治疗提供新思路。

【关键词】 瞬时受体电位通道;胃食管反流病;食管癌;嗜酸性食管炎;作用机制

【中图分类号】 R571 **【文献标识码】** A

Research progress on the role and mechanism of transient receptor potential channels in esophageal diseases Wu Jing*, Yu Xiaoyun, Shen Lei. *Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430000, China

Corresponding author: Shen Lei, E-mail: szggyx2017@163.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81570490)

【Abstract】 Transient receptor potential (TRP) channels are widely expressed in mammalian tissues and cells, and play multiple roles in inflammatory response, immunity, sensory conduction, etc. The abnormality of their functional status is closely related to the occurrence of diseases. In recent years, a number of studies have shown that TRP channels are involved in the occurrence and development of esophagus-related diseases. Therefore, this article reviews the role and mechanism of TRP channel in esophageal diseases, looks forward to its application prospects in the treatment of esophageal diseases, and provides new ideas for future clinical treatment.

【Key words】 Transient receptor potential channel; Gastroesophageal reflux disease; Esophageal carcinoma; Eosinophilic esophagitis; Mechanism

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道家族是广泛表达于哺乳动物不同细胞类型和组织中的非选择性阳离子通道蛋白,其参与多种生理和病理过程,如传导感觉信号、炎症反应调控、通道功能异常状态致各种疾病相关等^[1]。近年来,越来越多的研究发现^[2-3],TRP通道与内脏高敏感、食管癌等食管疾病状态密切相关,不同亚型的TRP通道在各种食管疾病中发挥着不同的作用。因此,改变特定TRP通道的活性,或许能为食管疾病治疗提供新的思路。本文主要综述TRP通道在食管疾病中的作用机制及临床应用前景,有望为未来的研究提供新见解。

1 TRP通道家族概述

根据氨基酸序列和拓扑结构的差异进行分类,TRP家族有6种亚型存在于哺乳动物中,包括TRPC、TRPV、TRPM、TRPA、TRPP、TRPML^[4]。TRP多由4个亚基组成同型或异型四聚体结构,每个亚基以6个跨膜结构域(S1~S6)的形式存在于质膜中,S5和S6之间有1个成孔环路,两侧是胞内由多种结构域组

成的N和C末端,从而形成功能性通道以适应细胞内外的刺激。除了对Ca²⁺具有特异性的TRPV5和TRPV6,以及对一价阳离子具有高度选择性的TRPM4和TRPM5之外,TRP通道均可渗透一价和二价离子^[5]。它们广泛分布于中枢和外周神经系统,也存在于哺乳动物的非神经细胞中。TRP通道充当多种和特定刺激的分子传感器,可被温度、pH、渗透压等多种外源性或局部内源性刺激激活或致敏。在神经细胞中,TRP通道激活可导致质膜去极化,引发Ca²⁺内流,增加动作电位的产生,促使刺激信号到达自主和中枢神经系统,引起反射和感觉。在非兴奋性细胞中,TRP通道主要参与调节细胞内钙浓度,参与血管舒张和细胞增殖等多种生理病理过程。此外,某些TRP通道还存在于特定的细胞器中(包括纤毛和溶酶体),通过不同机制调控相关细胞器的活动^[6]。

1.1 TRPC TRPC是TRP家族中的经典型,包括7个成员(TRPC1~7),其中TRPC2是人类的假基因,在人类和猿猴中不表达^[4-5]。TRPC蛋白形成非选择性阳离子通道,定位于细胞质