



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.022

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.022>

· 继续教育园地 ·

对于心房颤动、胃食管反流病和阻塞性睡眠呼吸暂停三者关系的认识

何权瀛

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停; 心房颤动; 胃食管反流病

近年来,有学者对心房颤动(AF)和胃食管反流病(GERD)两个不同学科疾病的关系进行了初步探讨^[1],为我们整合和认识不同学科疾病的关系进行了初步尝试,笔者读后受到较大启示,但我们认为对于 AF 和 GERD 之间关系的研究还应该在更广泛的背景下展开。

首先简述一下 GERD 与 AF 的关系。Kunz 等^[2]的研究发现,校正 AF 相关危险因素后,GERD 可使 AF 的发生风险增加 40%;Huang 等^[3]的研究结果显示,GERD 是发生 AF 的独立危险因素;Lioni 等^[4]的研究结果显示,GERD 是阵发性 AF 患者左心房消融术后 AF 复发的独立危险因素;此外,Roman 等^[5]的 Meta 分析结果提示,GERD 患者的症状越重,其发生 AF 的风险越高。另一方面,Knopp 等^[6]对 425 例 AF 患者射频消融治疗术后进行胃镜检查结果证实,77% 的 AF 患者合并 GERD;Hwang 等^[7]研究发现,AF 患者 GERD 的发生风险是对照组的 1.37 倍;Shimazu 等^[8]的研究结果表明,AF 是 GERD 的独立危险因素;Kubota 等^[9]的研究也显示,AF 患者 GERD 的发病率明显升高,多因素分析结果显示,非瓣膜性 AF 是症状性 GERD 的独立危险因素。然而,也有结论相反的研究报道,如 Bunch 等^[10]对 5 288 例患者进行回顾性研究,在校正其他危险因素后发现,GERD 和 AF 之间并无明显相关。同时,Coutinho 等^[11]对 22 例阵发性 AF 患者进行食管 pH 和动态心电图检测,结果表明阵发性 AF 发生的时间和胃食管反流发生的时间之间并无明显相关。

既往研究对于 GERD 引起 AF 提出了以下 4 种机制,包括自主神经系统的作用、炎症因素、食道裂孔疝及其他因素^[1]。其中,在自主神经系统的作用中谈到由于食管和心房位置临近,且由相似的神经支配,交感神经、副交感神经作用失衡是 AF 和 GERD 的共同机制,这一点似乎有点太牵强,而且也未明确交感神经和副交感神经如何失衡。虽然作者在其他因素中谈到 AF 的危险因素包括肥胖、睡眠呼吸暂停、糖尿病、高血压、代谢综合征、心力衰竭、冠心病等炎症性疾病。其实,这一系列问题均可通过阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)加以概括和综合。同时,作者在其他因素中也承认 GERD 与肥胖、代谢综合征、睡眠呼吸暂停、年龄等有关,其实这些问题均可通过睡眠呼吸暂停统一解释。作者谈到 AF 和 GERD 有共同的危险因素方面提

到,肥胖和睡眠呼吸暂停是两项重要的共同危险因素,但并未深入展开讨论,我们认为在讨论 GERD 和 AF 的关系时,若加入 OSA,全面分析 OSA 和 GERD 的关系、OSA 和 AF 的关系,在此基础上进一步讨论就更容易全面理解 AF 和 GERD 的关系。因此,本文尝试逐一分析 OSA、AF 和 GERD 三者之间的关系,可能更全面、深入地认识 OSA 与 AF 及 GERD 的关系。

一、OSA 中 AF 的发生率及发生机制

1983 年,Guilleminault 等^[12]首次清楚地描述了阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)与 AF 之间存在一定关系,这是一项非随机的对照研究,通过对 400 例睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)≥25 次/小时的 OSAHS 患者进行 24 小时动态心电图监测,发现 3% 的患者存在夜间 AF 阵发性发作。Moore 等^[13]通过对 121 例准备进行冠状动脉旁路移植术的 OSAHS 患者进行随访,发现 AHI ≥ 5 次/小时患者中有 32% 发生 AF。Mehra 等^[14]的一项样本量较大的横断面对照研究对 228 例重度 OSAHS(AHI ≥ 30 次/小时)患者和 338 例非 OSAHS 患者(AHI < 5 次/小时)进行比较,结果发现 OSAHS 患者的 AF 发病率高,高于非 OSAHS 患者(4.8% 比 0.9%, $P=0.003$),上述研究结果表明 OSAHS 患者 AF 发病率较高。为了进一步证明 OSAHS 是 AF 的独立危险因素,Gami 等^[15]进行了一项到目前为止样本量最大的回顾性队列研究,对经多导睡眠监测(PSG)诊断为 OSAHS 的 3 542 例患者进行长达 4.7 年的随访,结果发现新发 AF 患者 133 例,其发生率明显高于非 OSAHS 患者(4.3% 比 2.1%, $P<0.05$);单因素方差分析结果显示,OSAHS($HR=2.18$,95% CI 1.34 ~ 3.54, $P=0.002$)和年龄、性别、高血压、吸烟同样均是 AF 的预测因子;多因素分析发现,在年龄 < 65 岁的患者中,OSAHS 是发生 AF 的独立危险因素。早期的研究还表明,OSAHS 越严重,患者心律失常的发病率越高。Tanigawa 等^[16]关于夜间血氧饱和度与 AF 发病关系的研究结果显示,AHI 为 5 ~ 15 次/小时 OSAHS 患者的 AF 发病率低于 AHI > 15 次/小时的 OSAHS 患者(2.47% 比 5.66%, $P=0.02$),表明 OSAHS 的严重程度与 AF 的发生率密切相关。另外,有研究发现男性 OSAHS 患者夜间阵发性心律失常多见,其中夜间阵发性 AF 的发生率为 3.0%,而在普通人群中仅为 0.4% ~ 1.0%^[17]。流行病学研究显示,AF 在 40 岁以上人群中的患病率为 0.4%,而在 40 岁以上 OSAHS 患者中,其患病率为 3%,高于一般人群的 6 倍以上^[18]。Cadby

等^[19]的研究指出, AHI > 5 次/小时是 AF 发生的独立危险因素。我国台湾地区的一项大规模队列研究结果为进一步阐明 OSAHS 与 AF 的关系提供了更可靠的证据, 该研究纳入年龄为 20 ~ 75 岁、既往无心律失常病史且无高血压、糖尿病、心力衰竭、缺血性卒中等重要基础合并症的研究对象共 579 521 例, 其中 OSAHS 患者 4 082 例, 其余为对照组, 研究终点指标为出现新发 AF, 平均随访 (9.2 ± 2.0) 年, 结果显示, 与对照组比较, OSAHS 组新发 AF 率更高 (1.3% 比 0.7%, $P < 0.001$); OSAHS 组和对对照组 AF 年发病率分别为 1.38‰ 和 0.76‰; 校正年龄和性别等因素后发现, OSA 是 AF 发生的重要危险因素 ($HR = 1.536$), 且 AF 的发生风险随 OSA 严重程度的增加而增加^[20]。

国内学者对此问题也进行了一些研究。周黎阳等^[21]采用 Berlin 问卷对 1 800 例睡眠障碍患者进行 OSAHS 诊断和分析, 同时对其进行心电图检测, 随机抽取 60 例患者进行 PSG, 结果显示, OSAHS 组患者 AF 的患病率明显高于对照组 (7.4% 比 3.8%, $P < 0.001$)。罗亚黎等^[22]的研究结果显示, OSA 与 COPD 重叠 (重叠综合征) 患者的 AF 发生率高于对照组 ($OR = 6.71$, 95% CI 3.81 ~ 11.86, $P < 0.001$), 校正人口学数据和合并症后差异仍有统计学意义 ($OR = 2.04$, 95% CI 1.09 ~ 3.78, $P = 0.025$), 提示重叠综合征患者的 AF 发生率较高。

二、AF 患者中 OSAHS 的患病率及发生机制

AF 患者中 OSAHS 的发生率较高。波兰一项单中心研究结果显示, 住院 AF 患者中 OSAHS 的患病率高达 45.49%, 远高于同年龄普通人群^[23]。Braga 等^[24]的研究结果提示, AF 患者中 OSAHS 的患病率高达 81.6%, 明显高于对照人群 (60.0%, $P = 0.03$)。有研究结果显示, 阵发性或持续性 AF 患者中 OSAHS 的患病率是非 AF 患者的 2 倍^[25]。Gami 等^[26]的研究结果显示, 在 312 例 AF 患者中, OSAHS 患者的比例高达 49%, 而在 312 例普通心脏病患者中 OSAHS 患者的比例为 32%, 差异有统计学意义; 多因素分析发现, BMI、高血压和 OSAHS 与 AF 明显相关。据报道, AF 患者中 OSAHS 的患病率为 49%^[18]。Szymanski 等^[27]的研究得出了类似结论, 该研究共纳入 266 例拟行射频消融术的 AF 患者, 其中合并 OSAHS 者 121 例 (45.9%); OSAHS 患者更易合并持续性 AF, 而非 OSAHS 患者更易发生阵发性 AF。

汤日波等^[28]关于颈围在 AF 患者合并 OSA 中意义的研究纳入行 PSG 的 AF 患者 50 例, 结果显示, 其中 36 例 (72%) 患有 OSA; 颈围、校正颈围与 OSAHS 的严重程度具有良好的相关性, 是 AF 患者合并 OSA 初步筛查的可靠指标。薛社亮等^[29]比较系统地研究了合并长 R-R 间歇的 AF 与 OSAHS 的相关性, 共纳入 126 例 AF 患者, 同时进行动态心电图和夜间 PSG, 结果显示, 67 例 (53.2%) 符合 OSAHS 的诊断标准, 其中 AF 伴长 R-R 间歇的发生率为 71.1%, AF 无长 R-R 间歇的发生率为 45.5%, 差异有统计学意义 ($P = 0.008$); Pearson 相关分析结果表明, OSAHS、AHI 与 AF 长 R-R 间歇相关 ($P < 0.05$); 多因素回归分析结果显示, AHI 是 AF 长 R-R 间歇的独立危险因素, AHI 每增加 1 个单位, 长 R-R 间歇的发生风险增加 11.9%; 合并长 R-R 间歇的 AF 患者 OSAHS 发生率较高, AHI 增加可预测 AF 长 R-R

间歇的发生, 此外, 动态心电图监测还显示 38 例 (81.6%) 长 R-R 间歇患者中有 31 例发生于 22:00 ~ 次日 6:00 (睡眠期间)。

目前认为, OSAHS 引发 AF 发生的可能机制包括以下几点: (1) 胸内压的大幅度波动; (2) 全身性的炎症反应; (3) 自主神经功能紊乱; (4) 心房重构。而 AF 导致或加重 OSAHS 的具体机制目前尚未明确, 可能与以下原因有关: (1) AF 伴心功能减低时, 心脏后负荷增加, 静脉血回心受阻从而引起咽喉部组织水肿, 加重呼吸道阻塞; (2) AF 伴快速心律失常可引起心率依赖性左心功能减低, 肺毛细血管楔压增加, 从而刺激肺部迷走神经感受器对呼吸暂停产生影响。

三、OSA 与 GERD

GERD 以烧心和反流为主要症状, 随着患者年龄增长, 临床表现复杂, 且治疗较困难。随着社会发展、生活节奏加快、饮食规律等改变, GERD 的发病率逐年上升。

国内外早期研究发现 OSA 与 GERD 常合并出现。较多研究证实 OSA 患者中 GERD 的发病率明显高于普通人群。OSA 与 GERD 的关系很早就有学者关注。既往研究报道, 55% ~ 75% 的 OSA 患者同时患有 GERD。Heinemann 等^[30]的研究证实, 76% 的轻度 OSA 患者存在病理性 GERD, 68% 的中重度 OSA 患者存在病理性 GERD。国外研究结果证实约 70% 的 OSA 患者存在病理性 GERD, 且上呼吸道阻塞可诱发和加重 GERD。Green 等^[31]对 331 例 OSA 患者夜间发生 GERD 情况进行前瞻性研究, 结果显示, 夜间 GERD 的发病率为 62%, 与 Valipour 等^[32]报道的研究结果 (58%) 基本一致, 且发现 OSA 与夜间 GERD 存在一定程度的相关性。北京协和医院的调查结果表明, 59% 的 OSA 患者存在明显的 GERD 症状^[33]。蔡连英等^[34]的研究表明, 55% 的 OSA 患者有明显的 GERD 症状。孙璟等^[35]收集了 100 例 OSA 患者, 所有患者均完成反流性疾病诊断问卷调查, 根据是否伴有 GERD 症状, 将患者分为 GERD 组和非 GERD 组, 比较两组患者的 GERD 症状积分、AHI 及 BMI, 结果显示, OSA 患者中 GERD 的发生率为 58%, GERD 组患者的 GERD 症状积分、AHI 及 BMI 均高于非 GERD 组 ($P < 0.05$)。王林等^[36]对 76 例 OSA 患者行 PSG 和夜间食道下端 pH 监测以了解 OSA 患者中 GERD 的发生率, 结果显示, OSA 患者中 48 例 (63.2%) 合并 GERD。

国内外对 GERD 中 OSA 发生情况的研究较少。Cummings 等^[37]、You 等^[38]、Vela 等^[39]采用 Berlin 问卷评估 GERD 人群中 OSA 的发生风险。早前, 北京协和医院柯美云^[33]的调查研究结果显示, 临床上 GERD 患者合并 OSA 较常见。郭兮钧等^[40]的研究结果显示, 35 例 GERD 患者中, 12 例合并 OSA, 主要表现为卧位发生胃食管反流为主, 占 24 小时总胃食管反流次数的 69.4%; 最长反流持续时间多发生于睡眠呼吸暂停最频繁时期; 内镜检查结果显示, GERD 合并 OSA 患者食管黏膜病变较单纯 GERD 者严重, 认为 OSA 与 GERD 关系密切, 胃食管反流是睡眠呼吸暂停的一个重要诱因。陈美玲等^[41]采用病例对照研究的方法系统地探讨了胃食管反流合并 OSA 人群的特征, 使用 Berlin 问卷评估 OSA 的发生风险, 共纳入 177 例受试者, 其中 GERD 组 97 例, 对照组 80 例, GERD 组高危 OSA 的发生率明

显高于对照组 (36.1% 比 17.5%, $P=0.005$); 反流性食管炎患者高危 OSA 的发生率明显高于非糜烂性反流病患者及对照组 (53.3% 比 20.8% 比 17.5%, $P=0.001$); 多因素回归分析显示, 男性 ($OR=12.156$, 95% CI 1.382 ~ 106.905, $P=0.024$)、年龄 ($OR=1.142$, 95% CI 1.051 ~ 1.220, $P=0.001$)、反酸合并反流性食管炎 ($OR=5.157$, 95% CI 1.327 ~ 20.034, $P=0.018$) 是 GERD 患者发生 OSA 的独立危险因素, 与 Vela 等^[39]的研究结果相似。既往研究结果显示, 男性发生高危 OSA 的风险是女性的 12.156 倍, 年龄每增加 1 岁, 发生高危 OSA 的风险增加 13.2%, 反酸症状是 GERD 患者发生高危 OSA 的独立危险因素, 具有反酸症状患者发生高危 OSA 的风险是无反酸症状患者的 5.37 倍, 而具有反酸症状同时合并胃食管反流患者发生高危 OSA 的风险提高至 5.17 倍^[41]。Hernandez 等^[42]对反流症状与 OSA 的关系也进行了研究, 纳入 67 例 OSA 患者, 结果显示, 烧心是 OSA 的独立危险因素。

1989 年, Samelson^[43]指出发生 OSA 时, 胸腔负压明显增加可引起胃内容物反流到食管, 并减慢食管对反流物的清除, 推测 OSA 可能是导致 GERD 的病因之一。目前认为, OSA 患者发生呼吸暂停后必然会引发重新呼吸, 这时会引起胸腔内负压明显增大, 胸腔内负压增大会引起食管括约肌跨壁压增大, 从而使胃内容物容易反流到食道而引起 GERD。另外, 呼吸暂停过程中由于患者上呼吸道阻力和吸气做功增加, 从而引起频繁觉醒反应和吞咽动作, 继而诱发食管括约肌一过性松弛。胃、十二指肠内容物不断反流还导致食管黏膜上皮的防御机制下降, 引起胃酸、胃蛋白酶及胆汁酸、胰酶对食道黏膜的损伤, 最终加重 GERD, 因此, 理论上 OSA 可能引起 GERD, GERD 又可能引起 OSA, 两者之间互为因果关系。但是目前对于 OSA 与 GERD 之间关系的研究尚存在争议, 有学者认为 OSA 与 GERD 均为临床常见疾病, 两者存在一些共同的发病危险因素, 如肥胖、吸烟和饮酒等, 这可能是 OSA 患者中 GERD 患病率高的原因, 同时 OSA 和 GERD 相伴也很常见, GERD 可能是 OSA 常见的并发症。

目前认为 OSA 引起 GERD 的主要机制可能包括: (1) OSA 患者发生呼吸暂停后恢复呼吸时不仅需要克服阻塞的上气道, 而且会引起胸腔内压大幅度下降、横膈压力增高, 这些均会引起 GERD。(2) OSA 患者夜间频繁觉醒, 睡眠效率降低, 可触发一过性食道下端括约肌松弛, 引起并加重反流。(3) 动物实验研究表明, 上呼吸道阻塞可能会引起胸腹腔呼气末压力梯度变化, 从而发生 GERD。(4) 发生呼吸道阻塞时, 经常由于吸气产生的咳嗽会增加腹腔内压力, 从而引起 GERD。(5) OSA 患者吞咽反射常减弱, 也会引起 GERD。(6) 仰卧位时会延长食管清除率, 也会引起 GERD。

GERD 可能也是引起 OSA 的原因或高危因素, GERD 可能通过以下几个方面引起或加重 OSA: (1) 夜间发生胃食管反流可加重 OSA 患者日间嗜睡; (2) 胃食管反流可能引起呼吸道痉挛, 从而加重 OSA 患者的呼吸暂停。(3) 胃食管反流可引起反流性喉炎, 导致口咽部组织充血水肿, 加重上呼吸道阻塞, 引起或加重 OSA。

总之, 目前认为 OSA 与 GERD 的发病因素相似。多数研究结果提示两者可互相影响, GERD 可引起 OSA, OSA 又可引起

GERD, 从而使病情更加复杂和严重。只要终止其中一个环节, 另外一个环节引起的症状即可减轻。如果我们在 AF 与 GERD 两个事件中加上 OSA, 或将 AF、GERD 与 OSA 放在一起考虑, 那么, 我们对于上述问题的认识将会更加全面和深入。

参 考 文 献

- [1] 肖蓉, 李波. 胃食管反流病与心房颤动关系的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(11): 791-792.
- [2] Kunz JS, Hemann B, Edwin AJ, et al. Is there a link between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation? [J]. Clin Cardiol, 2009, 32(10): 584-587.
- [3] Huang CC, Chan WL, Luo JC, et al. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a nationwide population-based study [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47575.
- [4] Lioni L, Letsas KP, Efremidis M, et al. Gastroesophageal reflux disease is a predictor of atrial fibrillation recurrence following left atrial ablation [J]. Int J Cardiol, 2015, 18(3): 211-213.
- [5] Roman C, Bruley des Varannes S, Muresan L, et al. Atrial fibrillation in patients with gastroesophageal reflux disease: a comprehensive review [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(28): 9592-9599.
- [6] Knopp H, Halm U, Lamberts R, et al. Incidental and ablation-induced findings during upper gastrointestinal endoscopy in patients after ablation of atrial fibrillation: a retrospective study of 425 patients [J]. Heart Rhythm, 2014, 11(4): 574-578.
- [7] Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, et al. Is atrial fibrillation a risk factor for gastroesophageal reflux disease occurrence? [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(43): e1921.
- [8] Shimazu H, Nakaji G, Fukata M, et al. Relationship between atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: a multicenter questionnaire survey [J]. Cardiology, 2011, 119(4): 217-223.
- [9] Kubota S, Nakaji G, Shimazu H, et al. Further assessment of atrial fibrillation as a risk factor for gastroesophageal reflux disease: a multicenter questionnaire survey [J]. Intern Med, 2013, 52(21): 2401-2407.
- [10] Bunch TJ, Packer DL, Jahangir A, et al. Long-term risk of atrial fibrillation with symptomatic gastroesophageal reflux disease and esophagitis [J]. Am J Cardiol, 2008, 102(9): 1207-1211.
- [11] Coutinho EL, Herbella FAM, Lovato CAV, et al. Objective Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation [J]. World J Surg, 2018, 42(5): 1458-1462.
- [12] Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome [J]. Am J Cardiol, 1983, 52(5): 490-494.
- [13] Mooe T, Gullsbj S, Rabben T, et al. Sleep-disordered breathing novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery [J]. Coron Artery Dis, 1996, 7(6): 475-478.
- [14] Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep disordered breathing: The Sleep Heart Health Study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(8): 910-916.
- [15] Gami AS, Hodge DO, Herges RM, et al. Obstructive sleep apnea; obesity, and the risk of incident atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(5): 565-567.
- [16] Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, et al. Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation [J]. Heart, 2006, 92(12): 1854-1855.
- [17] Matassini MV, Brambatti M, Guerra F, et al. Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation: review of the evidence [J]. Cardiol Rev, 2015, 23(2): 79-86.
- [18] Gami AS, Friedman PA, Chung MK, et al. Therapy insight: interactions between atrial fibrillation and obstructive sleep apnea [J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2005, 2(3): 145-149.
- [19] Cadby G, McArdle N, Briffa T, et al. Severity of OSA is an independent predictor of incident atrial fibrillation hospitalization in a large sleep-clinic cohort [J]. Chest, 2015, 148(4): 945-952.
- [20] Chao TF, Liu CJ, Chen S, et al. Incidence and risk of atrial fibrillation in sleep-disordered breathing without coexistent systemic disease [J]. Circ J, 2014, 78(9): 2182-2187.
- [21] 周黎阳, 郑玉龙, 王玉峰, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与房颤的相关性研究 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(1): 29-31.
- [22] 罗亚黎, 谢江. 重叠综合征与房颤的相关性分析 [J]. 北京医学, 2018, 40(2): 97-99.
- [23] Szymanski FM, Filipiak KJ, Platek AE, et al. Presence and severity of obstructive sleep apnea and remote outcomes of atrial fibrillation ablations—a long-term prospective, cross-sectional cohort study [J]. Sleep Breath, 2015, 19(3): 849-856.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.023

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.023

· 继续教育园地 ·

1 型血小板反应蛋白 7A 域与膜性肾病关系的研究进展

刘圆圆 陈星华 丁国华

[关键词] 膜性肾病; 1 型血小板反应蛋白 7A 域

膜性肾病(MN)是一种自身免疫性疾病,寻找自身抗原一直是其研究热点^[1],2009 年 Beck 等^[2]发现抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)抗体为多数原发性膜性肾病(IMN)的特异性靶抗原。目前抗 PLA2R 抗体已成为 IMN 诊断、疾病分类、疾病活动检测的重要生物指标。2014 年 Tomas 等^[3]发现 1 型血小板反应蛋白 7A 域(THSD7A)是第 2 种参与 MN 的自身抗原,这一发现对于 MN 的进一步研究有重要意义。本文现对 THSD7A 与 MN 关系的研究进展进行探讨。

一、THSD7A 的生物学特征

THSD7A 是一种含有 1 657 个氨基酸、分子量为 250 kD 的 I 型跨膜蛋白,由细胞外 N-末端区域、单个跨膜结构域和细胞内 C-末端尾部组成^[3]。THSD7A 存在多个抗体结合位点,并优先结合细胞外 N-末端区域^[4]。

THSD7A 最初表达于胎盘脉管系统、脐静脉内皮细胞、神经

元细胞等,参与内皮细胞迁移、血管生成、神经系统发育等生理过程^[5]。免疫电镜观察发现,THSD7A 存在于足突和裂孔隔膜附近^[6]。同抗 PLA2R 抗体的 IgG 亚型一样,大多数抗 THSD7A 抗体的 IgG 亚型也为 IgG4^[2],且抗 THSD7A 抗体能够识别 THSD7A 中的一个或多个构象依赖性表位。

二、THSD7A 的致病机制

目前研究发现,THSD7A 可通过形成原位免疫复合物、激活凝集素补体途径和直接损伤足细胞等破坏肾小球滤过屏障导致 MN 的发生。

1. 形成原位免疫复合物:Tomas 等^[7]向小鼠体内注射 THSD7A 相关 MN 患者的血清发现,人抗 THSD7A 抗体可特异性结合小鼠肾小球 THSD7A 抗原,并沿着肾小球毛细血管壁呈线性分布,且可观察到与人 MN 相似的病理学改变及肾小球上皮颗粒状沉积物补体 C3 染色阳性。该研究结果表明,抗 THSD7A 抗体可特异性结合肾小球 THSD7A 抗原,形成原位免疫复合物,激活补体系统,破坏肾小球滤过屏障,导致 MN。同时利用相同的小鼠模型分别注射人抗 THSD7A 抗体和兔抗 THSD7A 抗体^[7-8],均能得到相似结果,进一步证明了上述观点。

- [24] Braga B, Poyares D, Cintra F. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation[J]. Sleep Med, 2009, 10(2): 212-216.
- [25] Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function[J]. Eur Heart J, 2008, 29(13): 1662-1669.
- [26] Gami AS, Pressman C, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea[J]. Circulation, 2004, 110(4): 364-367.
- [27] Szymanski FM, Platek AE, Karpinski G, et al. Obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish population[J]. Kardiologia Pol, 2014, 72(8): 716-724.
- [28] 汤日波, 刘双, 马长生, 等. 颈围在心房颤动患者合并阻塞性睡眠呼吸暂停初筛的意义[J]. 中国综合临床, 2009, 25(1): 6-8.
- [29] 薛社亮, 周燕娟, 庄志方, 等. 合并长 R-R 间歇的心房颤动与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的相关性研究[J]. 江苏大学学报(医学版), 2017, 27(1): 61-63.
- [30] Heinemann S, Graf KI, Karaus M, et al. Occurrence of obstructive sleep related respiratory disorder in conjunction with gastroesophageal reflux[J]. Pneumologie, 1995, 49 Suppl 1: 139-141.
- [31] Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure[J]. Arch Intern Med, 2003, 163(1): 41-45.
- [32] Valipour A, Makker HK, Hardy R, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder[J]. Chest, 2002, 121(6): 1748-1753.
- [33] 柯美云. 胃食管反流病的研究现状[J]. 中华消化杂志, 1994, 14(1): 63-64.

- [34] 蔡联英, 张法灿, 刘建红. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与胃食管反流病关系的研究[J]. 广西医学, 2005, 27(11): 1710-1711.
- [35] 孙璟, 胡家安, 徐志红, 等. 胃食管反流病与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2011, 31(1): 60-63.
- [36] 王林, 刘吉祥, 秦永欣, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与胃食管反流关系的研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科, 2009, 44(1): 26-30.
- [37] Cummings LC, Shah N, Maimone S, et al. Barrett's esophagus and the risk of obstructive sleep apnea: a case-control study[J]. BMC Gastroenterol, 2013, 13: 82.
- [38] You CR, Oh JH, Seo M, et al. Association between non-erosive reflux disease and high risk of obstructive sleep apnea in Korean population[J]. J Neurogastroenterol Motil, 2014, 20(2): 197-204.
- [39] Vela MF, Kramer JR, Richardson PA, et al. Poor sleep quality and obstructive sleep apnea in patients with GERD and Barrett's esophagus[J]. Neurogastroenterol Motil, 2014, 26(3): 346-352.
- [40] 郭钧钧, 郭兮华, 俞亚琴, 等. 胃食管反流病与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征[J]. 中华消化杂志, 1998, 18(4): 256.
- [41] 陈美玲, 熊鹰, 曾理, 等. 胃食管反流病合并高危阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的人群特征分析[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(11): 824-829.
- [42] Hernandez LV, Guda N, Affi A, et al. Correlation between gastroesophageal reflux symptoms and obstructive sleep apnea[J]. Am Gastroenterol, 2000, 95(2): 2422.
- [43] Samelson CF. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea[J]. sleep, 1989, 12(5): 475-476.

(收稿日期: 2019-08-14)

(本文编辑: 周三凤)