

# 耳垂折痕——冠状动脉粥样硬化性心脏病的体表危险标志

屈欣怡 贾昊 刘云鹏 刘富强 王军奎

**【摘要】** 耳垂折痕是耳垂皮肤上的对角折叠或皱纹,从耳屏间切迹向后延伸约  $45^\circ$ 。有研究表明,耳垂折痕与颈动脉内膜中层厚度增加有关,而颈动脉内膜中层厚度增加是发生心脑血管疾病的风险预测因子。耳垂折痕可能是预测动脉粥样硬化的体表标志,但仍存在争议。

**【关键词】** 耳垂折痕;冠状动脉粥样硬化性心脏病;动脉硬化

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.04.006

## 1 耳垂折痕的概念

耳垂折痕也被称为 Frank's 征,是耳垂皮肤上的对角折叠或皱纹,表现为单侧或双侧,从耳屏间切迹向后延伸约  $45^\circ$  角,其发生率随着年龄的增长而增加,且男性多于女性(见图 1)。



图 1 耳垂折痕

耳垂折痕是一种后天获得的特性,在婴儿期和儿童期几乎不存在,随着年龄的增长,发生率逐渐增加。尽管耳垂折痕在老年人群中普遍存在,但原因并不清楚。丹麦哥本哈根市心脏研究中心的一项研究发现,30 岁左右的男性有耳垂折痕的约占 4%,而 70 岁以上的男性则增长至 50%<sup>[1]</sup>。白种人耳垂折痕的发生率较高,而亚洲人的发生率较低,原因可能是种族差异、生活方式的差异。

由于耳垂折痕的出现类似于面部其他部位出现的皱纹,据此推测与皮肤老化耳垂折痕的形成有

类似的过程。皮肤老化的特点是表皮和真皮的变薄,伴随着胶原蛋白和弹性纤维含量的减少和崩解。导致细皱纹的主要驱动力是暴露于光照、吸烟和较高的体质量指数<sup>[2]</sup>。有研究比较有耳垂折痕和无耳垂折痕的人耳垂穿刺活检结果,发现有耳垂折痕人群耳垂中弹性蛋白发生变性,表明弹性纤维在耳垂折痕形成中的作用。Shmilovich 等<sup>[3]</sup>使用计算机断层扫描评估冠状动脉疾病和耳垂折痕之间关系,发现 71% 的冠状动脉疾病患者存在弹性纤维撕裂、弹性蛋白变性的现象。有研究调查了患有代谢综合征合并耳垂折痕的日本男性,在这些男性外周血白细胞中发现较短的染色体端粒,而较短端粒是老化和动脉粥样硬化加速的标志<sup>[4]</sup>。

耳垂折痕与传统心血管危险因素如高血压、吸烟、肥胖、糖尿病密切相关<sup>[5]</sup>,有传统心血管危险因素者出现耳垂折痕的概率更高<sup>[6]</sup>。丹麦哥本哈根市心脏研究中心一项进行了为期 4 年的大型研究,研究纳入 2 287 名有耳垂折痕者与 6 622 名无耳垂折痕的健康人,排除年龄、性别、总胆固醇、三酰甘油、体质量指数、高血压、糖尿病、烟酒、体力活动、教育、收入、缺血性血管疾病家族史的影响,评估了个体平均累积吸烟暴露量和体质量指数之间的关系。研究证实耳垂折痕与吸烟和肥胖的关联,耳垂折痕与累积吸烟暴露量以及体质量指数的增加均有独立的相关性。然而,研究者们并没有发现其与血压和糖尿病的关联,也没有与血脂水平或其他心血管疾病危险因素关联的证据<sup>[7]</sup>。从这些结果可以推测,吸烟和肥胖可加速胶原蛋白和弹性蛋白的分

解,而胶原蛋白和弹性蛋白的分解是皮肤老化的因素,从而导致在老年人中耳垂折痕的形成。

## 2 耳垂折痕与心血管病

耳垂折痕与心血管疾病的关系首先是由美国医生 Frank<sup>[8]</sup> 于 1973 年发现的,之后大约有 30 多个研究观察了该问题,其中大部分支持耳垂折痕与冠状动脉疾病风险之间的关系,但是部分研究认为,二者的关联可以用年龄的增加或其他心血管危险因素来解释。

一项包括了 37 项观察性研究的荟萃分析表明,耳垂折痕与增加的冠状动脉疾病风险独立相关<sup>[9]</sup>。

目前耳垂折痕与缺血性心脏病风险之间的相关性研究的主要局限是小样本研究。2014 年公布的最大规模研究数据确认耳垂折痕是心血管疾病的危险标志<sup>[10]</sup>。该前瞻性研究纳入确定有心血管疾病危险因素的一般人群,证实耳垂折痕不仅是心血管疾病患者体表的重要标志,也是普通人群亚临床动脉粥样硬化的体表标志。在健康人群中耳垂折痕也与颈动脉内膜中层厚度增加或动脉僵硬度有关<sup>[11]</sup>。而颈动脉内膜中层厚度增加是动脉粥样硬化的标志。Ziyrek 等<sup>[12]</sup>首次在无临床心血管疾病的受试者中证实,耳垂折痕与颈动脉内膜中层厚度增加以及心外膜脂肪组织之间有强烈的独立相关性。Glavic 等<sup>[13]</sup>将 60 名受试者分为 2 组:A 组为耳垂折痕组,B 组为无耳垂折痕组。所有受试者进行颈动脉超声扫描,以评估内膜中层厚度,结果显示耳垂折痕与内膜中层厚度增加有关,敏感性为 73%,特异性为 70%。Shrestha 等<sup>[14]</sup>也证实耳垂折痕与无临床心血管疾病的健康受试者颈动脉内膜中层厚度及冠状动脉疾病患者均有一定的相关性。Ramos 等<sup>[15]</sup>研究耳垂折痕与外周血管疾病的关系,纳入 60 例外周动脉疾病患者及 60 例无外周动脉疾病健康者,研究发现外周血管疾病的患者中耳垂折痕的发生率明显高于无外周动脉疾病的健康者,差异具有统计学意义。同时,研究中测量了受试者的颈动脉内膜中层厚度,结果显示耳垂折痕与颈动脉内膜中层厚度的增加有关( $P=0.0001$ )。内皮功能障碍是全身动脉粥样硬化发病的早期阶段,在动脉粥样硬化的发生发展中起重要作用。Oda 等<sup>[16]</sup>研究发现双侧耳垂折痕的存在是内皮功能障碍和内皮依赖性血管功能障碍的独立预测因子。

虽然上述研究支持耳垂折痕可作为动脉粥样

硬化的体表标志,但是它是否是独立于传统的心血管疾病危险因素仍然存在争议。

Shmilovich 团队<sup>[17]</sup>公布的一项调查纳入了 421 例心肌梗死患者和 421 名健康受试者,在 77% 的心肌梗死患者中发现了耳垂折痕,而仅有 40% 的健康受试者有耳垂折痕。2011 年的一项研究纳入接受冠状动脉介入治疗的 956 例缺血性心脏病患者,证实耳垂折痕的发生与缺血性心脏病密切相关<sup>[18]</sup>。2015 年的一项研究表明耳垂折痕和心血管疾病之间的关系,同时有耳垂折痕和冠状动脉疾病或外周血管疾病者的比例为 89.6%,发生心血管事件的患者双侧耳垂折痕显著高于对照组<sup>[19]</sup>。

有学者推测,耳垂和心肌可能有解剖上的相似性,因为两者是由相同基因起源的终动脉供血<sup>[20]</sup>。也有研究认为耳垂折痕可能是一种微血管疾病,缺血性心脏病患者的耳垂活检结果显示弹性纤维受损、变性或断裂,弹性蛋白变性导致耳垂折痕的病因学作用类似于在面部出现的皱纹<sup>[21]</sup>。

巨噬细胞和 T 淋巴细胞的聚集在动脉粥样硬化早期形成中发挥重要作用。Sapira 等<sup>[22]</sup>发现,耳垂折痕者的耳垂胶原中有重复的氨基酸三联体结构,类似于动脉粥样硬化斑块上的巨噬细胞受体。这些粒细胞激活各种生理活性物质,导致内皮损伤。这些炎性反应将诱导血管平滑肌细胞的迁移和增殖,并形成纤维组织,导致动脉粥样硬化和动脉壁增厚。从耳垂折痕的组织学角度来看,耳垂折痕的形成伴随着局部动脉粥样硬化的发生。耳垂折痕者和心血管疾病患者有许多共同的风险因素。尽管动脉粥样硬化的发展和耳垂折痕的发展具有共同的病理生理学机制,但是双侧耳垂折痕和内皮功能障碍共存的确切机制仍不清楚<sup>[23]</sup>。此外,特定的躺卧姿势会对耳垂造成压力,可能促进耳垂折痕的形成;心脏和耳廓有共同的神经支配,即共同通过迷走神经支配活动,因此推测两者的联系可能与迷走神经的共同作用有关<sup>[8]</sup>。

## 3 小结

耳垂折痕可能是未来发生冠状动脉疾病、脑血管疾病和外周动脉疾病的预测因子<sup>[24]</sup>,并可预测全因死亡率和心血管事件的发生率<sup>[25]</sup>,可以作为人群普查的重要体征。

## 参 考 文 献

- [1] Kang EH, Kang HC. Association Between Earlobe Crease and the Metabolic Syndrome in a Cross-sectional Study[J].

- Epidemiol Health, 2012, 34:e2012004.
- [ 2 ] Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, et al. Skin ageing[J]. J Eur AcadDermatol Venereol, 2011, 25(8):873-884.
- [ 3 ] Shmilovich H, Cheng VY, Rajani R, et al. Relation of diagonal ear lobe crease to the presence, extent, and severity of coronary artery disease determined by coronary computed tomography angiography[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(9): 1283-1287.
- [ 4 ] Higuchi Y, Maeda T, Guan JZ, et al. Diagonal earlobe crease are associated with shorter telomere in male Japanese patients with metabolic syndrome[J]. Circ J, 2009, 73(2): 274-279.
- [ 5 ] Friedlander AH, Scully C. Diagonal ear lobe crease and atherosclerosis: a review of the medical literature and oral and maxillofacial implications[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2010, 68(12):3043-3050.
- [ 6 ] Nazzal S, Hijazi B, Khalila L, et al. Diagonal Earlobe Crease (Frank's Sign): A Predictor of Cerebral Vascular Events[J]. Am J Med, 2017, 130(11):1324. e1-1324. e5.
- [ 7 ] Petrakis NL, et al. Earlobe crease in women: evaluation of reproductive factors, alcohol use, and Quetelet index and relation to atherosclerotic disease[J]. Am. J. Med. 1995, 99 (4):356-361.
- [ 8 ] Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease[J]. N Engl J Med, 1973, 289(6):327-328.
- [ 9 ] Lucenteforte E, Romoli M, Zagli G, et al. Ear lobe crease as a marker of coronary artery disease: a meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2014, 175(1):171-175.
- [10] Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, et al. Visible age-related signs and risk of ischemic heart disease in the general population: a prospective cohort study [J]. Circulation, 2014, 129(9):990-998.
- [11] Korkmaz L, Ağaç MT, Acar Z, et al. Earlobe crease may provide predictive information on asymptomatic peripheral arterial disease in patients clinically free of atherosclerotic vascular disease[J]. Angiology, 2014, 65(4):303-307.
- [12] Ziyrek M, Sahin S, Özdemir E, et al. Diagonal earlobe crease associated with increased epicardial adipose tissue and carotid intima media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2016, 44(6):474-480.
- [13] Glavic J, Cerimagic D, Lovrencic-Huzjan A, et al. Frank's sign as a risk factor for cerebrovascular disease [J]. Atherosclerosis, 2008, 196(1):477-478.
- [14] Shrestha I, Ohtsuki T, Takahashi T, et al. Diagonal earlobe crease is correlated with atherosclerotic changes in carotid arteries[J]. Circ J, 2009, 73(10):1945-1949.
- [15] Ramos PM, Gumieiro JH, Miot HA. Association between ear creases and peripheral arterial disease[J]. Clinics, 2010, 65(12):1325-1327.
- [16] Oda N, Maruhashi T, Kishimoto S, et al. Relation of the bilateral earlobe crease to endothelial dysfunction[J]. Am J Cardiol, 2017, 119(12):1983-1988.
- [17] Shmilovich H, Cheng VY, Rajani R, et al. Relation of diagonal ear lobe crease to the presence, extent, and severity of coronary artery disease determined by coronary computed tomography angiography[J]. Am J Cardiol. 2012, 109(9): 1283-1287.
- [18] Ohry A. Physical diagnosis: diagonal earlobe crease and atheromatous coronary. [J]. Harefuah, 2011, 150 (3): 264-265.
- [19] Rodríguez-Loópez C, Garlito-Díaz H, Madronñero-Mariscal R, et al. Earlobe crease shapes and cardiovascular events[J]. Am J Cardiol. 2015, 116(2):286-293.
- [20] Shmilovich H, Cheng VY, Rajani R, et al. Relation of diagonal ear lobe crease to the presence, extent, and severity of coronary artery disease determined by coronary computed tomography angiography[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(9): 1283-1287.
- [21] Mallinson TE, Brooke D. Limited Diagnostic Potential of Diagonal Earlobe Crease[J]. Ann Emerg Med, 2017, 70(4): 602-603.
- [22] Sapira JD. Earlobe creases and macrophage receptors[J]. South Med J, 1991, 84(4):537-538.
- [23] Kriszbacher I, Koppán M, Bódis J. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2005, 352(16):429-430.
- [24] Christoffersen M, Tybjaerg-Hansen A. Visible aging signs as risk markers for ischemic heart disease: epidemiology, pathogenesis and clinical implications[J]. Ageing Res Rev, 2016, 25:24-41.
- [25] Korkmaz L, Ağaç MT, Acar Z, et al. Earlobe crease may provide predictive information on asymptomatic peripheral arterial disease in patients clinically free of atherosclerotic vascular disease[J]. Angiology, 2014, 65(4):303-307.

(收稿:2018-03-05 修回:2018-04-01)

(本文编辑:丁媛媛)