

# 心外膜脂肪组织参与心血管疾病发生的机制

赵宇昊 赵蕾 杨新春

**【摘要】** 心外膜脂肪组织(EAT)位于心肌和心包膜脏层之间,具有独特的解剖特性和生理特性,可以通过旁分泌及自分泌的方式调控冠状动脉及心肌组织的生理功能。该文介绍 EAT 在心血管疾病发病过程中的重要作用。

**【关键词】** 心外膜脂肪组织;冠状动脉粥样硬化性心脏病;心房颤动;心力衰竭;高血压  
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.06.004

心外膜脂肪组织(EAT)是位于心肌和心包膜脏层之间的特殊内脏脂肪组织,主要分布在房室沟及室间沟,并沿着冠状动脉的主要分支走行。与肠系膜和大网膜脂肪类似,EAT 也主要起源于中胚层<sup>[1]</sup>。

EAT 在维持心肌与冠状动脉生理性稳态中发挥重要作用。当心肌代谢增加时,EAT 可快速释放游离脂肪酸供能,同时也可以起缓冲作用,保护心脏免受高水平脂肪酸和相关脂毒性的影响。EAT 高表达特异性基因解偶联蛋白-1(UCP-1),具有棕色脂肪组织的特性,通过氧化磷酸化参与非寒战性体温调节,保护心脏免受低温的损害<sup>[2-3]</sup>。EAT 还可以为冠状动脉提供机械保护作用,减少心肌收缩导致的扭转。与其他脂肪库相类似,EAT 还参与脂质的运输过程<sup>[4]</sup>。

测量 EAT 的主要手段包括超声心动图、计算机断层扫描(CT)、心脏核磁共振(CMR)。超声心动图简便且经济,通常测量收缩末期右室游离壁到心包脏层的垂直距离,即 EAT 的厚度,测 3 个心动周期后取平均值,但超声无法直接测量 EAT 的体积,也难以区别其他心脏脂肪组织。CT 的空间分辨率高,能更准确地评估 EAT 的体积<sup>[5]</sup>,但具有放射性,对于需要连续评估的患者损伤较大。CMR 是测量脂肪组织的金标准,可以多平面成像<sup>[6]</sup>,但费用高,耗时长,且不能应用于金属植入的患者。Tran 等<sup>[7]</sup>使用 CT 测量患者左冠状动脉水平上单轴切面的 EAT(EAT<sub>LM</sub>)水平作为总 EAT(EAT<sub>Total</sub>)负荷的间接测量指标,发现

EAT<sub>LM</sub>与 EAT<sub>Total</sub>高度相关( $r=0.89, P<0.001$ ),与传统危险因素相比,在预测梗阻性冠状动脉疾病(>50%梗阻)方面两者都具有增量价值。然而,测量 EAT<sub>LM</sub>与 EAT<sub>Total</sub>的时间分别是 15~20 s 和 8~10 min,且 EAT<sub>LM</sub>在 CT 上更易标记,因此 EAT<sub>LM</sub>可作为理想的替代方案。

由于 EAT 与心肌之间无筋膜间隔,并与冠状动脉共享血供,同时 EAT 分泌的生物活性分子还可以通过旁分泌和自分泌途径作用于冠状动脉和心肌<sup>[8]</sup>,在心血管疾病的致病过程中有重要作用。

## 1 EAT 与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)

Djaberi<sup>[9]</sup>等发现 EAT 可能通过炎症反应促进冠心病的发生。

EAT 具有代谢活性,还可以分泌抗炎因子和促炎因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、肾上腺髓质素、瘦素、白细胞介素-6(IL-6)、IL-17 等,但脂肪因子的分泌取决于组织处于抗炎或促炎状态。在低氧化应激状态下,正常 EAT 主要释放脂联素,这是一种抗炎脂肪因子,可以保护冠状动脉和心肌,减轻冠状动脉和心肌的炎症反应和纤维化重构,减少不良事件的发生<sup>[10]</sup>。在冠心病患者中,EAT 从抗炎状态转向促炎状态,脂联素分泌减少,这可能与 EAT 的体积增加有关<sup>[11]</sup>。

脂肪组织在体积增加的过程中,会经历脂肪生成、血管生成、细胞外基质的重构等,此过程中基质金属蛋白酶(MMP)作为主要因子发挥了重要作用。与对照组相比,冠心病患者 EAT 的体积更大,但细胞更小,血管密度更高,且 MMP-2 和 MMP-9 的活性增加<sup>[12]</sup>。在肥胖人群中,增大的脂肪组织需要足够的氧气和营养,冠心病患者 EAT 在积聚过程中会因供

养不足受到一定的限制,但低氧又促进炎症反应的发展,增加单核细胞的浸润,使其转化成浸润脂肪的巨噬细胞,并促进巨噬细胞从非炎症表型 M2 极化成炎症表型 M1,而 EAT 中巨噬细胞 M1/M2 的比值与冠心病的严重程度有关<sup>[13]</sup>。

Goeller 等<sup>[14]</sup>发现 EAT 的体积增加与冠状动脉钙化和血清斑块炎症标志物水平有关,表明 EAT 的功能紊乱可能与早期斑块形成有关。此外,脂联素、瘦素、网膜素等心外膜释放的脂肪因子可作为冠心病的标记物。

EAT 的体积增大与冠状动脉的斑块密切相关,尤其是非狭窄性和非钙化的斑块<sup>[15]</sup>。Nappi 等<sup>[16]</sup>对 270 例患者(可疑冠心病和正常心肌灌注)进行静息和应力下检查,测量了心肌灌注储备、冠状动脉钙化指数和 EAT 的体积,发现在 114 例冠状动脉钙化指数为 0 的患者中,心肌灌注储备下降与 EAT 体积增加有关,证实 EAT 可以影响冠状动脉功能,并在疾病的早期即可提示冠状动脉损伤。

EAT 与经皮冠状动脉介入术(PCI)成功率及术后并发症的发生也有关。Gohbara 等<sup>[17]</sup>发现在 ST 段抬高型心肌梗死发病 12 h 内进行 PCI 治疗的患者中,EAT 的体积越小,被挽救的心肌面积越小。这表明在某种情况下,EAT 可以保护心肌组织,但具体机制还待进一步研究。

## 2 EAT 与心房颤动(房颤)

EAT 体积与房颤的发生及严重程度密切相关。Chekakie 等<sup>[18]</sup>比较不同患者 EAT 体积,发现持续性房颤>阵发性房颤>窦性心律,且 EAT 体积每增加 10 mL,房颤的发生率增加 13%。Chao 等<sup>[19]</sup>发现非阵发性房颤患者在射频消融术前 EAT 体积大于阵发性房颤患者,经过平均 16 个月的随访后发现,EAT 厚度>6.9 mm 的非阵发性房颤和 EAT 厚度>6 mm 的阵发性房颤患者术后复发房颤的风险明显增加。

EAT 可以浸润心房,导致心房结构重构和电重构。Haemers 等<sup>[20]</sup>收集了 92 例房颤患者的心房组织标本,发现 91% 的患者心肌组织存在脂肪浸润,持续性房颤患者以纤维性脂肪浸润为主,同时心肌纤维化程度与心外膜重构呈正相关。EAT 与心房纤维化组织之间存在大量炎性细胞,以细胞毒性 T 淋巴细胞为主。Ventelef 等<sup>[21]</sup>研究发现,EAT 可以通过分泌脂肪因子(如激活素 A)促使心房肌纤维化。有研究指出,EAT 中高表达的缺氧诱导

因子-1 $\alpha$ (Hif-1 $\alpha$ )和血管生成素样蛋白 2(Angptl2)也参与了心房心肌纤维化<sup>[22]</sup>。心脏外层的祖细胞可能是脂肪细胞的分化来源,可以促进心房外 EAT 的积累。房颤患者心房分泌体的成脂性增强,可能与心房利钠肽调节脂肪蓄积有关<sup>[23]</sup>。

EAT 可能通过局部作用导致房颤发生。Alexander 等<sup>[24]</sup>研究发现,房颤患者左心房后部的脂肪组织质量明显增大,该处增加的脂肪组织质量与房颤有密切联系,并可作为新的预测因子。已有研究采用 EAT 预测房颤并发症的发生。Chu 等<sup>[25]</sup>对房颤患者进行了平均 29 个月的随访,发现随着 EAT 厚度的增加,心肌梗死等心血管事件发生风险明显增加。未来通过结合 EAT 厚度、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分、左房容积、左室射血分数等指标可以更好地预测不良心血管事件的发生。

## 3 EAT 与心力衰竭(心衰)

EAT 的体积与心衰的发生及严重程度密切相关。Woerden 等<sup>[26]</sup>分别对 LVEF>40% 的心衰患者和正常者进行 CMR 检查,发现尽管体质质量指数(BMI)相似,但心衰患者的 EAT 总体积明显增大,且肌酸激酶、肌钙蛋白 T 与 EAT 体积正相关。Wu 等<sup>[27]</sup>进一步证实了这种相关性,并发现心肌纤维化严重程度与 EAT 的体积密切相关,这可能是由于 EAT 的局部作用导致心肌纤维化加重,后者又加速了心衰的恶化。

心脏交感活动性增加是心衰的重要标志之一。EAT 内含有固有肾上腺素能和胆碱能神经,并且与外源性心脏交感和副交感神经相互作用<sup>[28]</sup>。Parisi 等<sup>[29]</sup>研究发现,心脏交感神经失神经程度与 EAT 的厚度高度相关,并且 EAT 是儿茶酚胺分泌的重要来源,表明在心脏对交感刺激的应答过程中,EAT 发挥了重要作用,同时证明 EAT 可作为交感神经系统功能障碍的独立预测因子。Agra 等<sup>[30]</sup>发现凋亡基因 p53 在心衰患者的 EAT 中表达升高,且与脂联素表达水平呈负相关,采用异丙肾上腺素刺激 EAT 后,P53 表达水平增加,这进一步解释了交感神经过度激活可加速心功能恶化。

EAT 中某些蛋白成分也参与了心衰的发病过程。Zhao 等<sup>[31]</sup>通过 EAT 蛋白质谱研究发现了 24 种相关蛋白,这些蛋白可能参与了心衰的相关病理生理过程,如炎症反应、氧化应激及脂质代谢障碍,进一步研究发现丝氨酸蛋白酶抑制剂 A3 水平在心衰患者血浆中明显增加。Yang 等<sup>[32]</sup>研究发

现,心衰患者 EAT 和血浆内肿瘤坏死因子相关蛋白-1(CTRP1)水平升高,而 CTRP1 可通过促进 IL-6 和醛固酮的分泌加速慢性心衰的进展。

#### 4 EAT 与高血压

EAT 与高血压的发生和治疗效果密切相关。Austys 等<sup>[33]</sup>发现高血压人群的 EAT 厚度和体积较正常人群显著增加,并且可作为原发性高血压的独立影响因素之一,与年龄、血脂、BMI 共同构建模型进行风险预测。Erdogan 等<sup>[34]</sup>使用超声心动图比较了难治性高血压、可控性高血压患者的 EAT 体积,发现难治性高血压患者的 EAT 体积明显大于可控性高血压患者。研究还发现,EAT 释放的脂联素减少可以降低动脉弹性和血管内皮的舒张功能,进而影响血压水平<sup>[35]</sup>。

EAT 增加可能导致炎性水平升高。Derya 等<sup>[36]</sup>对比初诊高血压患者和正常人群的中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR),发现高血压患者的 EAT 的厚度、NLR 值均大于正常人,但两者之间的具体关系需要进一步探究。此外,人类软骨糖蛋白(YKL-40)作为一种新型炎性标志物,在原发性高血压患者中水平升高,且与血压水平呈正相关<sup>[37]</sup>。与构形高血压患者相比,非构形高血压患者的 EAT 更多,且血浆 YKL-40 水平更高,通过回归分析发现两者呈正相关,认为炎性活动的增加可能与非构形高血压发生有关<sup>[38]</sup>。

#### 5 小结

EAT 具有独特的解剖位置及生理特性,通过旁分泌及自分泌的方式调控冠状动脉及心肌组织的生理功能,参与心血管疾病的病理生理学过程。可通过影像学手段评估 EAT 厚度和体积。EAT 与心血管疾病的发生及发展关系密切,虽然具体机制仍需要继续探索,但是 EAT 作为心血管疾病的危险因素之一,可以为未来心血管疾病诊疗提供新的靶点。

#### 参 考 文 献

- [1] Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(6):907-917.
- [2] Patel VB, Shah S, Verma S, et al. Epicardial adipose tissue as a metabolic transducer: role in heart failure and coronary artery disease[J]. *Heart Fail Rev*, 2017, 22(6):889-902.
- [3] Chechi K, Voisine P, Mathieu P, et al. Functional characterization of the Ucp1-associated oxidative phenotype of human epicardial adipose tissue [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15566.
- [4] Iacobellis G, Assael F, Ribaudo MC, et al. Epicardial fat

- from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction[J]. *Obes Res*, 2003, 11(2):304-310.
- [5] Davidovich D, Gastaldelli A, Sicari R. Imaging cardiac fat [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013, 14(7):625-630.
- [6] Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, et al. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2013, 101(1):e18-e28.
- [7] Tran T, Small G, Cocker M, et al. A single slice measure of epicardial adipose tissue can serve as an indirect measure of total epicardial adipose tissue burden and is associated with obstructive coronary artery disease [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(4):423-430.
- [8] Le Jemtel TH, Samson R, Ayinapudi K, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular disease[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(5):36.
- [9] Djaberi R, Schuijf JD, van Werkhoven JM, et al. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(12):1602-1607.
- [10] Salazar J, Luzardo E, Mejias JC, et al. Epicardial fat: physiological, pathological, and therapeutic implications[J]. *Cardiol Res Pract*, 2016:1291537.
- [11] Alam MS, Green R, de Kemp R, et al. Epicardial adipose tissue thickness as a predictor of impaired microvascular function in patients with non-obstructive coronary artery disease[J]. *J Nucl Cardiol*, 2013, 20(5):804-812.
- [12] Miksztowicz V, Morales C, Barchuk M, et al. Metalloproteinase 2 and 9 activity increase in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(2):135-143.
- [13] Castoldi A, Naffah de Souza C, Câmara NO, et al. The macrophage switch in obesity development[J]. *Front Immunol*, 2015, 6:637.
- [14] Goeller M, Achenbach S, Marwan M, et al. Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2018, 12(1):67-73.
- [15] Oka T, Yamamoto H, Ohashi N, et al. Association between epicardial adipose tissue volume and characteristics of non-calcified plaques assessed by coronary computed tomographic angiography[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 161(1):45-49.
- [16] Nappi C, Ponsiglione A, Acampa W, et al. Relationship between epicardial adipose tissue and coronary vascular function in patients with suspected coronary artery disease and normal myocardial perfusion imaging[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019, 20(12):1379-1387.
- [17] Gohbara M, Iwahashi N, Akiyama E, et al. Association between epicardial adipose tissue volume and myocardial salvage in patients with a first ST-segment elevation myocardial infarction: an epicardial adipose tissue paradox[J]. *J Cardiol*, 2016, 68(5):399-405.
- [18] Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, et al. Pericardial fat is

- independently associated with human atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(10):784-788.
- [19] Chao TF, Hung CL, Tsao HM, et al. Epicardial adipose tissue thickness and ablation outcome of atrial fibrillation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74926.
- [20] Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(1):53-61.
- [21] Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(13):795-805.
- [22] Abe I, Teshima Y, Kondo H, et al. Association of fibrotic remodeling and cytokineschemokines content in epicardialadipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(11):1717-1727.
- [23] Suffee N, Moore-Morris T, Farahmand P, et al. Atrial natriuretic peptide regulates adipose tissue accumulation in adult atria[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(5):E771-E780.
- [24] van Rosendael AR, Dimitriu-Leen AC, van Rosendael PJ, et al. Association between posterior left atrial adipose tissue mass and atrial fibrillation [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2017, 10(2):004614
- [25] Chu C, Lee W, Hsu P, et al. Association of increased epicardial adipose tissue thickness with adverse cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation[J]. *Medicine*, 2016, 95(11):e2874.
- [26] van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, et al. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(11):1559-1566.
- [27] Wu CK, Tsai HY, Su MM, et al. Evolutional change in epicardial fat and its correlation with myocardial diffuse fibrosis in heart failure patients[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(6):1421-1431.
- [28] White IA. Cardiac sympathetic denervation in the failing heart: a role for epicardial adipose tissue[J]. *Circ Res*, 2016, 118(8):1189-1191.
- [29] Parisi V, Rengo G, Perrone-Filardi P, et al. Increased epicardial adipose tissue volume correlates with cardiac sympathetic denervation in patients with heart failure[J]. *Circ Res*, 2016, 118(8):1244-1253.
- [30] Agra RM, Teijeira-Fernández E, Pascual-Figal D, et al. Adiponectin and p53 mRNA in epicardial and subcutaneous fat from heart failure patients[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(1):29-37.
- [31] Zhao L, Guo Z, Wang P, et al. Proteomics of epicardial adipose tissue in patients with heart failure[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1):511-520.
- [32] Yang Y, Liu S, Zhang R, et al. Association between C1q/TNF-related protein-1 levels in human plasma and epicardial adipose tissues and congestive heart failure[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(5):2130-2143.
- [33] Austys D, Dobrovolskij A, Jablonskienė V, et al. Epicardial adipose tissue accumulation and essential hypertension in non-obese adults[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(8):456.
- [34] Erdogan G, Belen E, Sungur M A, et al. Assessment of epicardial adipose tissue thickness in patients with resistant hypertension[J]. *Blood Press Monit*, 2016, 21(1):16-20.
- [35] Teijeira-Fernandez E, Eiras S, Grigorian-Shamagian L, et al. Epicardial adipose tissue expression of adiponectin is lower in patients with hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 2008, 22(12):856-863.
- [36] Derya MA, Demir V, Ede H. Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and epicardial fat tissue thickness in patients with newly diagnosed hypertension[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(3):940-950.
- [37] 刁盈盈, 吕迁洲, 杨昌生, 等. 高血压患者血清人软骨糖蛋白水平变化及其与内皮功能的相关性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(2):121-125.
- [38] Bakirci V EM, Degirmenci H, Hamur H, et al. New inflammatory markers for prediction of non-dipper blood pressure pattern in patients with essential hypertension: Serum YKL-40/Chitinase 3-like protein 1 levels and echocardiographic epicardial adipose tissue thickness[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2015, 37(6):505-510.

(收稿:2020-01-17 修回:2020-08-06)

(本文编辑:丁媛媛)