

非阻塞性冠状动脉疾病与心外膜脂肪组织

唐子健 李树仁 许文华 申泽雪

【摘要】 心外膜脂肪组织(EAT)参与非阻塞性冠状动脉疾病的发生发展过程,功能异常的 EAT 可导致心外膜血管及微血管功能障碍、冠状动脉痉挛、非阻塞性高危斑块形成及破裂,临床表现为非阻塞性冠状动脉疾病。针对 EAT 的监测及治疗,可能成为非阻塞性冠状动脉疾病诊治的新靶点。该文介绍非阻塞性冠状动脉疾病与 EAT 之间的关系。

【关键词】 非阻塞性冠状动脉疾病;心外膜脂肪组织;危险因素

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.06.005

非阻塞性冠状动脉疾病(NOCAD)患者异质性强,发病机制仍未完全明确。传统心血管危险因素控制达标时,在心血管事件残余风险、非传统危险因素(自身免疫疾病及精神心理疾病等)作用下,全身脉管系统出现泛血管性疾病,冠状动脉局部表现为炎症状态,引起非阻塞性冠状动脉事件。同时,这些不良因素可使心外膜脂肪组织(EAT)功能紊乱。

1 NOCAD 及 EAT 概述

1.1 NOCAD

NOCAD 是临床表现为心肌缺血甚至心肌梗死,病因上排除非冠状动脉因素,但冠状动脉检查却未发现冠状动脉阻塞(管径狭窄 $\geq 50\%$ 的血管病变)的一类综合征。以心肌缺血为主要表现的称为非冠状动脉阻塞性缺血性心脏病,以心肌梗死为主要表现的称为非冠状动脉阻塞性心肌梗死(MINOCA)。NOCAD 人群患病率高,且预后不佳^[1-2],发病涉及多种危险因素,病理生理机制复杂。目前认为易损斑块破裂及微栓塞、心外膜血管及微血管功能障碍和冠状动脉痉挛是导致 NOCAD 的可能机制^[1,3]。

1.2 EAT

内脏脂肪组织是心血管疾病和代谢性疾病的独立危险因素,异位脂肪沉积同样会增加动脉粥样硬化和心脏代谢的风险^[4]。分布于心肌和心包膜脏层之间的脂肪组织称为 EAT,其中包绕于冠状动脉周围的 EAT 亦称为冠状动脉周围脂肪组织

(PCAT)。EAT 与冠状动脉血管直接接触,由冠状动脉供血,两者的相互作用具有解剖学基础^[5]。EAT 主要由脂肪细胞、免疫活性细胞、神经节和相互连接的神经支组成,不仅是特定的脂肪组织储存库,还是活跃的内分泌、旁分泌器官,可产生大量的脂肪因子、炎症介质^[6]。EAT 特有的转录组包括核糖体 RNA(rRNA)、转运 RNA(tRNA)、mRNA、非编码 RNA(ncRNA)等,富含与调节炎症反应、内皮功能、凝血功能和钾离子通道相关的基因^[7]。PCAT 对周围血管起着支持、减弱张力和减少扭曲等保护性作用。在代谢性疾病和冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者中,EAT 增多,脂肪量的扩增使 PCAT 成为具有脂毒性、促凝性和致炎性的器官^[8]。EAT 是人体中代谢较为活跃的组织,机体出现细微的病理生理学变化时,其结构与功能也随之发生改变。

2 NOCAD 相关危险因素导致 EAT 功能紊乱

NOCAD 发病机制复杂,往往与心血管残余风险、非传统危险因素等相关,EAT 可综合反映这些不良因素。

在有效控制传统危险因素(吸烟、肥胖、高血压、血糖升高等)后,冠状动脉粥样硬化的进程相对延缓,这可能是 NOCAD 发病率逐渐升高的原因。高敏 C 反应蛋白(hsCRP)、尿酸等是心血管事件残余风险,可导致 NOCAD 的发生。Sara 等^[9]发现高浓度 hsCRP(3~10 mg/L)与异常冠状血管反应性独立相关(OR = 1.82, 95% CI: 1.25~2.69)。Prasad 等^[10]研究发现血清尿酸水平与 NOCAD 的发生相关。这些危险因素亦可促进 EAT 积聚,引

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学研究生院(唐子健);
050051 石家庄,河北省人民医院心内科(李树仁);063210 唐山,
华北理工大学研究生院(许文华,申泽雪)

通信作者:李树仁,E-mail:lshr64@126.com

起 EAT 功能紊乱,导致冠状动脉炎性反应和冠状动脉微循环损伤^[11]。

与男性相比,女性更易患 NOCAD,非传统危险因素在其中起重要作用。女性患抑郁症等与压力有关的精神障碍的概率是男性的 2 倍^[12]。MINOCA 患者的抑郁(35%)、焦虑(27%)发生率均高于健康对照组^[13]。Hung 等^[14]发现焦虑($OR = 5.20, 95\% CI: 4.72 \sim 5.74, P < 0.001$)和抑郁($OR = 1.98, 95\% CI: 1.50 \sim 2.62, P < 0.001$)明显增加新发冠状动脉痉挛的风险。Kahl 等^[15]研究发现,与健康对照组相比,重度抑郁患者的心包脂肪组织体积更大。自身免疫性疾病是 NOCAD 的危险因素,女性的发病率高于男性。Amigues 等^[16]在无临床心血管疾病的类风湿性关节炎(RA)患者中发现,有 1/3 的患者出现心肌微血管功能障碍。Fatma 等^[17]检测了 76 例 RA 患者与 50 名健康人的 EAT 厚度,发现 RA 患者的 EAT 厚度高于健康对照组。因此,精神心理因素、自身免疫性疾病可增加 NOCAD 的发病风险。在这些非传统危险因素作用下,EAT 会出现功能紊乱及聚集现象。

3 EAT 功能紊乱导致 NOCAD

3.1 EAT 与心外膜血管及微血管功能障碍

Sade 等^[18]分析了 65 例出现心绞痛但冠状动脉造影正常的女性患者的冠状动脉血流储备(CFR)数据,其中 26 例 CFR 减低,提示微血管功能障碍,39 例 CFR 正常。与无微血管功能障碍的患者相比,微血管功能障碍患者心外膜脂肪厚度(EFT)显著升高。EFT 是微血管功能障碍的唯一独立预测因子($P < 0.0001$)。EFT > 0.45 cm 预测 CFR < 2 的敏感度为 85%,特异度为 75%($P < 0.0001$),而传统的动脉粥样硬化危险因素不能预测女性微血管功能异常。伍琼等^[19]的一项回顾性研究发现,EFT 与非阻塞性冠状动脉的冠状动脉造影血流分级呈负相关。EFT 可以较好地预测非阻塞性冠状动脉慢血流($OR = 0.941, 95\% CI: 0.876 \sim 1.000, P < 0.01$);当 EFT = 6.1 mm 时,预测指数最大(0.766),灵敏度为 81.3%,特异度为 90%。上述研究提示,EFT 增加可导致心外膜血管及微血管功能障碍。

内皮功能受损是导致心外膜血管及微血管功能障碍的重要机制。循环内皮祖细胞(EPC)水平可反映内皮功能,EPC 水平越高,内皮功能损伤越严重。Chang 等^[20]研究发现 EFT 与 EPC 水平正相关,EPC 水平与 EFT 独立相关(标准化 $\beta = -0.233, P =$

0.001)。肥胖、糖尿病等代谢性疾病可导致血管周围脂肪组织中盐皮质激素受体的过度激活^[21],这使脂肪组织中的氧化应激增加,促炎脂肪因子释放,脂肪细胞自噬失调且异常膨胀,最终导致血管功能障碍和内皮介导的舒张功能受损。另外,血管周围脂肪组织功能障碍导致多种免疫细胞在组织中聚集,并产生多种细胞因子、基质金属蛋白酶、活性氧和趋化因子,通过组织重构、细胞信号转导和免疫调节,引起血管重构、内皮功能障碍以及一氧化氮生物利用度下降^[22-23]。

3.2 EAT 与冠状动脉痉挛

Nishio 等^[24]评估了血管痉挛性心绞痛(VSA)患者前室间沟的 EAT (EAT-AIG)与冠状动脉痉挛之间的关系。该研究发现 VSA 组的 EAT-AIG 明显大于非 VSA 组[(8.2 \pm 2.7)mm 对 (6.1 \pm 2.5)mm, $P = 0.002$]。在调整常规危险因素(吸烟、糖尿病和血脂异常)后,EAT-AIG 可较好地预测 VSA 的发生($OR = 0.81, P < 0.001$)。EAT-AIG 厚度比其他常规危险因素有更高的诊断价值($OR = 0.81$ 对 $OR = 0.64, P = 0.02$)。PCAT 出现炎性反应及其释放的多种活性物质导致血管平滑肌细胞的高反应性是引起冠状动脉痉挛的重要机制。Ohayama 等^[25]发现,与非 VSA 者相比,VSA 患者的 PCAT 容积及冠状动脉血管周围氟代脱氧葡萄糖摄取量均有明显增加。痉挛血管周围的目标背景比(TBR)明显升高(1.04 \pm 0.03 对 0.85 \pm 0.04, $P < 0.01$),血管周围 TBR 与冠状动脉对乙酰胆碱的收缩反应程度呈显著正相关($OR = 0.61, P < 0.01$)。此外,VSA 患者中 PCAT 容积指数与冠状动脉周围 TBR 呈正相关,但在非 VSA 者中则并无此现象。提示 PCAT 相关炎性反应在心外膜冠状动脉痉挛中发挥着重要作用。

PCAT 局部棕色脂肪细胞特异性芳烃受体核转运蛋白样蛋白-1 调节血管紧张素的表达,并增加血管紧张素(Ang) II 的表达。Ang II 作用于血管壁中的平滑肌细胞,调节血管活性。病理情况下,该通路可能出现紊乱,引起相应的血管张力改变,亦可能导致血管痉挛^[26]。另外,PCAT 通过释放过氧化氢、Ang1-7、脂联素、棕榈酸甲酯、硫化氢和一氧化氮等血管活性分子来减轻不良因素引起的血管收缩。疾病状态下,这些物质生成减少,血管处于高反应状态^[27]。

3.3 EAT 与冠状动脉易损斑块及微栓塞

急性冠状动脉事件严重程度与斑块大小并不

一致,部分 NOCAD 患者斑块负荷较小,但受到多种因素干扰,机体长期处于应激状态,这会影响斑块稳定性,引起非阻塞性冠状动脉事件。Park 等^[28]发现厚 EAT 组存在更多的薄纤维帽粥样硬化斑块(TCFA),与薄 EAT 相比,较厚的 EAT 与更大的总斑块体积,更高的总斑块体积指数、平均斑块负担、坏死核心的斑块体积指数以及更多的 TCFA 相关。在多元线性回归模型中,EAT 是斑块稳定性的独立危险因素之一。Tan 等^[29]发现较厚的 EAT 与非罪犯血管中出现高危斑块相关。在危险因素作用下,EAT 中的脂肪组织开始膨胀,周围出现低氧、组织功能不全及巨噬细胞聚集。脂肪细胞大小的改变、巨噬细胞和 T 淋巴细胞的增多会减弱 PCAT 的保护作用,有利于瘦素、抵抗素、白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α 或 IL-17 等有害的脂肪细胞因子产生^[8]。这些分子通过直接扩散,使动脉壁发生炎症反应,狭窄不严重的斑块出现斑块破裂、侵蚀。

微栓塞是导致 NOCAD 的原因之一。EAT 功能紊乱,引起局部高凝,使血栓形成风险增加。随着脂肪组织的膨胀,脂肪源性纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)被释放至循环系统中,过多的 PAI-1 将导致纤维蛋白溶解异常,凝血失调,血栓溶解减少。脂肪因子可以增强血小板活性,诱导凝血级联反应^[30]。肥胖受试者的血液中血管性血友病因子、组织因子、Ⅶ因子、Ⅷ因子以及纤维蛋白原水平升高。这些凝血因子在功能异常的 EAT 包围的血管中可能出现局部水平升高,引起轻度至中度高凝状态。血小板异常活化、凝血因子水平增加及纤维蛋白溶解受损均可增加局部心肌梗死的发生率^[31]。

综上所述,功能紊乱的 EAT 使冠状动脉周围出现炎症反应,并且释放多种有害的细胞因子、脂肪因子,导致心外膜血管及微血管功能障碍、冠状动脉痉挛、非阻塞性高危斑块形成及破裂等,进而引起一系列心血管事件,临床表现为 NOCAD。

4 小结与展望

NOCAD 发病机制复杂,EAT 与 NOCAD 密切相关。早期的冠状动脉疾病也可引起局部 EAT 结构异常和功能紊乱。冠状动脉脂肪衰减指数可较好地识别 MINOCA 患者中的高危斑块^[32],针对 EAT 结构和(或)功能进行监测及评分,可能成为 NOCAD 患者危险分层的依据。积极寻找并早期控制导致 EAT 沉积的危险因素,可能减少 NOCAD

的发生。使用抑制 EAT 聚集的药物(如抗细胞因子制剂、某些钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂)治疗是否使 NOCAD 患者获益,仍需临床研究验证^[33]。动物实验发现切除 EAT 可以阻止冠状动脉疾病的进展^[34]。对于高风险 NOCAD(反复 VSA 并出现心肌梗死)患者,针对 EAT 的射频消融是否可行,值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA) developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade[J]. Circulation, 2017, 135(11):1075-1092.
- [2] Dreyer RP, Tavella R, Curtis JP, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as compared with myocardial infarction and obstructive coronary disease: outcomes in a medicare population[J]. Eur Heart J, 2020, 41(7):870-878.
- [3] Crea F, Montone RA, Niccoli G. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: dealing with pears and apples[J]. Eur Heart J, 2020, 41(7):879-881.
- [4] Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(9):715-725.
- [5] 胡成平, 赵迎新. 心外膜脂肪组织与冠心病的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5):447-450.
- [6] Matloch Z, Cinkajzlova A, Mraz M, et al. The role of inflammation in epicardial adipose tissue in heart diseases[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(3):297-309.
- [7] Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot [J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(6):363-371.
- [8] Iozzo P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat [J]. Diabetes Care, 2011, Suppl 2:S371-S379.
- [9] Sara JDS, Prasad M, Zhang M, et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent marker of abnormal coronary vasoreactivity in patients with non-obstructive coronary artery disease[J]. Am Heart J, 2017, 190:1-11.
- [10] Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women [J]. Hypertension, 2017, 69(2):236-242.
- [11] 廖玉华, 余森, 史河水. 心外膜脂肪组织:心血管病防治的新靶点[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(1):11-14.
- [12] Vaccarino V, Bremner JD. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 74 (Pt B):297-309.
- [13] Daniel M, Agewall S, Berglund F, et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with myocardial

- infarction with non-obstructive coronary arteries[J]. *Am J Med*, 2018, 131(9):1118-1124.
- [14] Hung MY, Mao CT, Hung MJ, et al. Coronary artery spasm as related to anxiety and depression: a nationwide population-based study[J]. *Psychosom Med*, 2019, 81(3): 237-245.
- [15] Kahl KG, Hueper K, Schweiger U, et al. Pericardial, intra-abdominal, and subcutaneous adipose tissue in patients with major depressive disorder[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2014, 130(2):137-143.
- [16] Amigues I, Russo C, Giles JT, et al. Myocardial microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(1):e30636512.
- [17] Fatma E, Bunyamin K, Savas S, et al. Epicardial fat thickness in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Afr Health Sci*, 2015, 15(2):489-495.
- [18] Sade LE, Eroglu S, Bozba H, et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2):580-585.
- [19] 伍琼, 杨波. 心外膜脂肪垫厚度与非阻塞性冠状动脉慢血流的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(11):956-960.
- [20] Chang TY, Hsu CY, Chiu CC, et al. Association between echocardiographic epicardial fat thickness and circulating endothelial progenitor cell level in patients with stable angina pectoris[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(9):697-703.
- [21] Jia G, Aroor AR, Sowers JR. The role of mineralocorticoid receptor signaling in the cross-talk between adipose tissue and the vascular wall [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(9): 1055-1063.
- [22] Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, et al. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(9):1009-1023.
- [23] Nosalski R, Guzik TJ. Perivascular adipose tissue inflammation in vascular disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(20):3496-3513.
- [24] Nishio S, Kusunose K, Yamada H, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue thickness is associated with symptomatic coronary vasospasm during provocative testing [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2017, 30(10):1021-1027.
- [25] Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, et al. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patient with vasospastic angina[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(4):414-425.
- [26] Chang L, Xiong W, Zhao XJ, et al. Bmal1 in perivascular adipose tissue regulates resting-phase blood pressure through transcriptional regulation of angiotensinogen[J]. *Circulation*, 2018, 138(1):67-79.
- [27] Xia N, Li HG. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(20):3425-3442.
- [28] Park JS, Choi SY, Zheng M, et al. Epicardial adipose tissue thickness is a predictor for plaque vulnerability in patients with significant coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 226(1):134-139.
- [29] Tan Y, Zhou J, Zhou Y, et al. Epicardial adipose tissue is associated with high-risk plaque feature progression in non-culprit lesions[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, 33(12): 2029-2037.
- [30] Kaji H. Adipose tissue-derived plasminogen activator inhibitor-1 function and regulation[J]. *Compr Physiol*, 2016, 6(4):1873-1896.
- [31] Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(9):1046-1054.
- [32] Gaibazzi N, Martini C, Botti A, et al. Coronary inflammation by computed tomography pericoronary fat attenuation in MINOCA and Tako-Tsubo syndrome[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(17):e013235.
- [33] Packer M. Drugs that ameliorate epicardial adipose tissue inflammation may have discordant effects in heart failure with a preserved ejection fraction as compared with a reduced ejection fraction[J]. *J Card Fail*, 2019, 25(12):986-1003.
- [34] Mckenney-Drake ML, Rodenbeck SD, Bruning RS, et al. Epicardial adipose tissue removal potentiates outward remodeling and arrests coronary atherogenesis [J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(5):1622-1630.

(收稿:2020-06-11 修回 2020-9-22)

(本文编辑:胡晓静)