

超声测量心外膜脂肪组织厚度与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究

宋平南

【摘要】 目的:探讨超声测量心外膜脂肪组织(EAT)厚度与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)发生、冠状动脉狭窄程度及斑块稳定性的相关性。 方法:选择 2018 年 2 月至 2020 年 2 月于沈阳医学院附属第二医院心内科行冠状动脉造影检查的 142 例患者作为研究对象,根据检查结果分为非冠心病组($n=35$)和冠心病组($n=107$)。比较两组患者的一般资料,多因素 logisitic 回归分析影响冠心病发生的因素;比较不同冠状动脉狭窄程度患者的 EAT 厚度和 Gensini 积分,分析两者之间的相关性;比较有易损斑块与无易损斑块患者的血清细胞因子水平及 EAT 厚度,分析 EAT 厚度与基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)、脂联素(APN)的相关性。 结果:冠心病组与非冠心病组吸烟史、合并糖尿病比例、血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平、平均 EAT 值的差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。糖尿病、血清 LDL-C 水平、EAT 厚度均是影响冠心病发生的危险因素。冠状动脉闭塞患者的 EAT 厚度、Gensini 积分明显高于重度狭窄患者,重度狭窄患者明显高于中度狭窄患者,中度狭窄患者明显高于轻度狭窄患者,EAT 厚度与 Gensini 积分呈显著正相关(P 均 <0.05);有易损斑块患者的血清 MMP-9、PAPP-A、EAT 水平显著高于无易损斑块患者,血清 APN 水平显著低于无易损斑块患者,EAT 与 MMP-9、PAPP-A 呈显著正相关,与 APN 呈显著负相关(P 均 <0.05)。 结论:超声测量的 EAT 厚度与冠心病的发生、冠状动脉狭窄程度及斑块稳定性密切相关,可能作为诊断冠心病、反映冠状动脉狭窄程度及斑块稳定性的重要指标。

【关键词】 心外膜脂肪组织;冠状动脉粥样硬化性心脏病;冠状动脉狭窄程度;斑块稳定性

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.04.015

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是老年人群的常见疾病^[1-2]。冠心病患者存在脂质代谢异常,脂质沉着于动脉内膜并逐渐堆积形成白色斑块,斑块可造成动脉狭窄,血流受阻,导致心脏缺血,产生心绞痛^[3]。心外膜脂肪组织(EAT)是指心包的脏层与心肌外表面之间的脂肪组织,冠状动脉被心外膜脂肪包绕,并且无筋膜将两者隔开^[4]。EAT 可分泌多种促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子以维持血管稳态^[5]。EAT 的增厚会导致脂肪细胞旁分泌功能的改变,脂肪细胞释放大量促炎性细胞因子,促进炎症反应的发生^[6]。研究表明,EAT 的增厚会导致心血管疾病风险升高,可能是动脉粥

样硬化性疾病的危险因素^[7]。有文献报道,EAT 的厚度可用于临床上冠心病的诊断,并且可以反映冠心病的严重程度^[8]。冠状动脉造影(CAG)是诊断冠心病的“金标准”,但其属于有创性检查,在临床应用中具有有一定的局限性^[9]。超声心动图测量 EAT 厚度为无创检查,操作方便,容易被患者接受^[10]。本研究分析超声测量 EAT 厚度与冠心病发生、冠状动脉狭窄程度及斑块稳定性的相关性,并探究其诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 2 月至 2020 年 2 月于沈阳医学院附属第二医院心内科行 CAG 检查的 142 例患者,根据是否患有冠心病,将患者分为非冠心病组和冠

心病组。非冠心病组患者 35 例,男性 28 例,女性 7 例,平均年龄(62.73 ± 11.65)岁;冠心病组患者 107 例,男性 72 例,女性 35 例,平均年龄(63.07 ± 10.98)岁。根据 Gensini 积分将冠心病组患者分为轻度狭窄组(55 例)、中度狭窄组(32 例)、重度狭窄组(17 例)及闭塞组(3 例)。根据冠心病患者斑块的稳定性将冠心病组患者分为非易损斑块组(56 例)和易损斑块组(51 例)。根据多排螺旋 CT (DSCT)心脏扫描结果,易损斑块需同时满足正性重构、点状钙化、低密度斑块的特点,否则为非易损斑块。

入组标准:(1)同意行 CAG;(2)年龄 >18 岁;(3)能耐受 CAG 且无明显手术禁忌证;(4)患者的临床资料完整。

排除标准:(1)存在胸骨畸形、心包积液等影响超声测量 EAT;(2)患有恶性心律失常、严重肝肾功能异常、瓣膜病、先天性心脏病、严重心力衰竭及其他系统疾病;(3)CAG 检查有明确冠状动脉瘤样扩张、冠状动脉-肺动脉瘘、心肌桥等。

本研究均经医院伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料的收集 通过电子病历系统收集所有患者的一般资料,包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、高血压、糖尿病等。

1.2.2 血液标本的采集 患者入院后第二天清晨采集空腹静脉血 5 mL,2 500 转/min 离心 15 min,于我院中心实验室检测血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。

1.2.3 CAG 诊断冠心病 经由两位有经验的心血管介入医师经桡动脉或股动脉穿刺置管,分别行左、右 CAG 检查。右冠状动脉采用头倾位、左前斜位及右前斜位进行观察;左冠状动脉采用左前斜头位、左前斜足位、右前斜头位及右前斜足位进行观察。患者左主干动脉(LM)、左前降支动脉(LAD)、左回旋支动脉(LCX)、右冠状动脉(RCA)及其主要分支直径狭窄 $\geq 50\%$ 时诊断为冠心病。

1.2.4 冠状动脉狭窄程度的评估 冠状动脉狭窄程度的评估采用 Gensini 积分^[11];冠状动脉狭窄直径 0~25%计 1 分,26%~50%计 2 分,51%~75%

计 4 分,76%~90%计 8 分,91%~99%计 16 分,100%计 32 分。根据冠状动脉狭窄部位确定评分系数:当狭窄部位为 LM 时 $\times 5$;当狭窄部位为 LAD 时,远段 $\times 1$,中段 $\times 1.5$,近段 $\times 2.5$,第一对角支 $\times 1$,第二对角支 $\times 0.5$;当狭窄部位为 LCX 时,近段 $\times 2.5$,远段 $\times 1$,钝缘支 $\times 1$,后降支 $\times 1$,后侧支 $\times 0.5$;当狭窄部位为 RCA 时,近、中、远段及后降支均 $\times 1$ 。Gensini 积分为所得积分的总分。

1.2.5 EAT 厚度的测定 采用 Voluson E8 彩色多普勒超声仪(美国)测定 EAT 厚度,设定频率为 2.5 MHz。患者取左侧卧位,将 M5S 探头定位于胸骨旁左室长轴切面,以主动脉瓣环作为参考,垂直测量右室前壁 EAT 厚度,记录舒张末期右心室前壁的 EAT 厚度,测量 3 个心动周期,取平均值。EAT 厚度为 2 个切面的 EAT 厚度平均值。

1.2.6 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中细胞因子水平 分别检测血清中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)、脂联素(APN)水平。设置标准品建立标准曲线,样品孔加样品稀释液,37℃水浴孵育 1 h,洗板后加生物标记抗体,25℃水浴孵育 1 h,加辣根过氧化物酶亲和素复合物于 25℃水浴孵育 30 min,加底物溶液于 25℃水浴孵育 10 min 显色;加终止液终止反应。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析,作图工具采用 GraphPad Prism 5.0,计量资料采用均数 \pm 标准差表示,计数资料采用例数和百分率表示,两组间比较采用 t 检验和卡方检验,相关性分析采用 Pearson 相关性检验,采用多因素 logistic 回归分析影响冠心病发生的因素。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病组与非冠心病组患者一般资料的比较

根据 CAG 结果,将患者分为冠心病组和非冠心病组,两组患者吸烟史、合并糖尿病比例、血清 LDL-C 水平的差异均有统计学意义(P 均 <0.05),两组年龄、女性比例、BMI、合并高血压比例、血清 TC 水平、血清 TG 水平、血清 HDL-C 水平的差异均无统计学意义。冠心病组患者的平均 EAT 值显著高于非冠心病组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 冠心病组与非冠心病组患者一般资料比较

项目	冠心病组(<i>n</i> = 107)	非冠心病组(<i>n</i> = 35)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	63.07 ± 10.98	62.73 ± 11.65	0.157	0.876
女性/例(%)	35(32.71)	7(20.00)	2.046	0.153
BMI/kg · m ⁻²	23.87 ± 1.16	24.05 ± 1.74	0.698	0.486
吸烟史/例(%)	82(76.64)	10(28.57)	39.256	0.000
高血压/例(%)	82(76.64)	30(85.71)	1.305	0.253
糖尿病/例(%)	80(74.77)	14(40.00)	14.246	0.000
TC/mmol · L ⁻¹	4.05 ± 0.89	3.89 ± 1.06	0.880	0.381
TG/mmol · L ⁻¹	1.67 ± 0.85	1.58 ± 1.38	0.460	0.646
HDL-C/mmol · L ⁻¹	1.08 ± 0.20	1.13 ± 0.22	1.252	0.213
LDL-C/mmol · L ⁻¹	2.48 ± 0.78	1.98 ± 0.61	3.459	0.001
EAT 厚度/mm	6.01 ± 1.39	4.40 ± 0.89	6.427	<0.001

2.2 多因素 logistic 回归分析影响冠心病发生的因素

以表 1 中两组差异具有统计学意义的指标作为自变量,以是否发生冠心病(0 = 非冠心病,1 = 冠心

病)为因变量,采用 logisitic 回归分析影响冠心病发生的因素,结果如表 2 所示,糖尿病、血清 LDL-C 水平、EAT 厚度均是影响冠心病发生的独立危险因素。

表 2 多因素 logistic 回归分析影响冠心病发生的因素

项目	β	S. E.	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
吸烟史	0.965	1.357	3.186	0.052	1.142(0.924~2.742)
糖尿病	1.365	1.421	4.672	0.001	1.425(1.164~3.512)
LDL-C	1.473	1.314	3.352	0.002	1.418(1.209~3.386)
EAT 厚度	1.269	1.452	2.960	0.000	1.379(1.208~4.064)

2.3 不同冠状动脉狭窄程度患者的 EAT 厚度及 Gensini 积分的比较

根据 Gensini 积分将患者的冠状动脉狭窄程度分为轻度狭窄、中度狭窄、重度狭窄和闭塞。冠状动脉闭塞组的 EAT 厚度、Gensini 积分显著高于重度狭窄组,重度狭窄组显著高于中度狭窄组,中度狭窄组显著高于轻度狭窄组(*P* 均<0.05),见表 3。

2.4 EAT 厚度与 Gensini 积分的相关性分析

采用 Pearson 相关性分析方法对冠状动脉狭窄患者的 EAT 厚度与 Gensini 积分进行相关性分析,结果如图 1 所示,EAT 厚度与 Gensini 积分呈显著正相关(*P*<0.05),即 Gensini 积分可能随着 EAT 厚度的增加而增加。

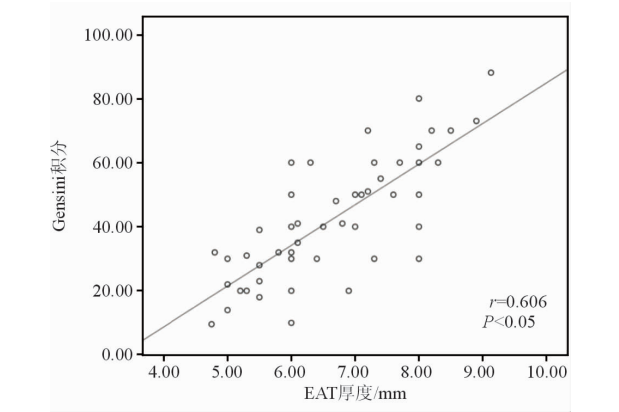


图 1 EAT 厚度与 Gensini 积分的相关性分析

表 3 不同冠状动脉狭窄程度患者的 EAT 厚度及 Gensini 积分的比较

组别	例数	测量指标	
		EAT 厚度/mm	Gensini 积分
轻度狭窄组	55	4.75 ± 0.96	9.58 ± 4.89
中度狭窄组	32	6.83 ± 1.08 ⁽¹⁾	27.34 ± 7.12 ⁽¹⁾
重度狭窄组	17	7.97 ± 0.86 ⁽¹⁾⁽²⁾	45.52 ± 14.23 ⁽¹⁾⁽²⁾
闭塞组	3	9.13 ± 0.58 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾	88.06 ± 11.46 ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

注:与轻度狭窄组相比,⁽¹⁾*P*<0.05;与中度狭窄组相比,⁽²⁾*P*<0.05;与重度狭窄组相比,⁽³⁾*P*<0.05

2.5 易损斑块组与非易损斑块组血清中细胞因子水平及 EAT 厚度的比较

根据冠状动脉斑块的稳定性,将患者分为非易损斑块组和易损斑块组。易损斑块组患者的血浆

MMP-9、PAPP-A 水平及 EAT 厚度显著高于非易损斑块组,血清 APN 水平显著低于非易损斑块组(P 均 <0.05)。见表 4。

表 4 易损斑块组与非易损斑块组血清细胞因子水平及 EAT 厚度的比较

项目	非易损斑块组($n=49$)	易损斑块组($n=58$)	t	P
MMP-9/ng·mL ⁻¹	1.87±0.61	2.31±0.63	3.652	<0.001
PAPP-A/ng·mL ⁻¹	70.42±20.18	106.39±21.42	8.886	<0.001
APN/ng·mL ⁻¹	9.79±1.32	8.96±1.25	3.335	0.001
EAT 厚度/mm	5.12±0.98	8.37±1.02	16.718	<0.001

2.6 EAT 厚度与 MMP-9、PAPP-A、APN 的相关性分析

采用 Pearson 相关性分析方法分别对冠心病患者的 EAT 厚度与患者血清中细胞因子水平进行相关性分析,结果如表 5 所示,冠心病患者的 EAT 厚度与 MMP-9、PAPP-A、APN 均具有显著相关性(P 均 <0.05),EAT 值分别与 MMP-9、PAPP-A 呈显著正相关,与 APN 呈显著负相关。

表 5 EAT 厚度与 MMP-9、PAPP-A、APN 的相关性分析

指标	EAT 厚度	
	r	P
MMP-9	0.692	0.013
PAPP-A	0.583	0.025
APN	-0.648	0.018

3 讨论

CAG 是诊断冠心病的“金标准”,但属于有创检查,检查费用较高,寻找经济、无创的诊疗手段是临床研究的热点^[12-13]。EAT 堆积于心脏表面,与大网膜、肠系膜等内脏脂肪组织共同起源于棕色脂肪组织^[14]。成年人的心脏表面有 80% 被 EAT 覆盖,右心室覆盖面积最广^[15]。研究表明,EAT 厚度增加是冠心病的独立危险因素,且能够反映冠心病的严重程度^[16]。在超声检查过程中,EAT 与周围组织的回声差异显著,超声心动图能比较容易地观察到 EAT,并准确测量其厚度^[17]。超声心动图检查 EAT 为无创性检查,操作简便,易被接受,已经较为广泛地应用于国内各级医院,成为临床上的常规检查项目。

冠心病的发生与多种因素相关,年龄、吸烟、高血压、糖尿病、血清 LDL-C 水平均是导致冠心病发生的独立危险因素^[18]。研究显示,超声测量的 EAT 厚度也与冠心病的发生密切相关^[19]。本研究

采用单因素及多因素 logisitic 回归分析影响冠心病发生的因素,结果表明糖尿病、血清 LDL-C 水平、EAT 厚度均是影响冠心病发生的独立危险因素,冠心病组患糖尿病比例、血清 LDL-C 水平、EAT 厚度均显著高于非冠心病组患者。

冠状动脉狭窄是冠心病发生的最主要原因^[20]。冠状动脉狭窄程度可分为轻度狭窄、中度狭窄、重度狭窄、完全闭塞,狭窄程度越严重越容易诱发急性心肌梗死^[21]。研究表明,超声测量的 EAT 厚度与冠心病患者的冠状动脉狭窄程度密切相关,与反映冠状动脉狭窄程度的 Gensini 积分呈显著正相关^[22]。本研究结果表明,随着冠状动脉狭窄程度的增加,患者的 EAT 厚度、Gensini 积分显著增加,EAT 厚度与 Gensini 积分呈显著正相关,提示超声测量的 EAT 厚度与患者冠状动脉狭窄程度具有相关性,可作为反映冠状动脉狭窄程度的指标。

斑块不稳定、破裂、局部血栓形成和血管收缩是导致急性冠状动脉综合征的重要原因^[23]。炎症反应在冠状动脉粥样硬化斑块稳定性中发挥重要作用。影响斑块稳定性的因素有多种,血液中的 MMP-9、PAPP-A 等细胞因子与斑块稳定性密切相关,高水平的 MMP-9、PAPP-A 可引起斑块的破裂^[24]。APN 是一种仅由脂肪组织分泌的脂肪细胞因子,能够抑制内皮细胞生长,诱导其凋亡,从而维持斑块的稳定性^[25]。研究表明,超声测量的 EAT 厚度与冠状动脉粥样硬化斑块稳定性密切相关,与影响斑块稳定性的 MMP-9、PAPP-A、APN 等细胞因子显著相关^[24]。在本研究中,易损斑块组与非易损斑块组患者血清 MMP-9、PAPP-A、APN 水平及 EAT 厚度的差异均具有统计学意义,EAT 厚度与 MMP-9、PAPP-A 呈显著正相关,与 APN 呈显著负相关,提示 EAT 厚度与动脉粥样硬化斑块的稳定性具有相关性,可作为反映斑块稳定性的指标。

综上所述,超声测量的 EAT 厚度与冠心病的发生、冠状动脉狭窄程度及斑块稳定性密切相关,可能具有重要临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] 朱琴,张娜,龙云霞,等. 昆明地区 40 岁及以上中老年人人群心血管疾病相关危险因素分析[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(4):363-367.
- [2] Hagström E, Norlund F, Stebbins A, et al. Psychosocial stress and major cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease[J]. J Intern Med, 2018, 283(1): 83-92.
- [3] Jin K, Khonsari S, Gallagher R, et al. Telehealth interventions for the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Cardiovasc Nurs, 2019, 18(4):260-271.
- [4] Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, et al. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipofibrokinase indicator profiles post-myocardial infarction [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1):40.
- [5] Nabati M, Salehi A, Hatami G, et al. Epicardial adipose tissue and its association with cardiovascular risk factors and mitral annular Calcium deposits[J]. Ultrasound, 2019, 27(4):217-224.
- [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] Hruskova J, Maugeri A, Podroužková H, et al. Association of cardiovascular health with epicardial adipose tissue and intima media thickness: the kardiovize study[J]. J Clin Med, 2018, 7(5):113.
- [8] Lu C, Jia H, Wang Z. Association between epicardial adipose tissue and adverse outcomes in coronary heart disease patients with percutaneous coronary intervention [J]. Biosci Rep, 2019, 39(5):BSR20182278.
- [9] Elnabawi YA, Dey AK, Mehta NN. Emerging applications of coronary CT angiography in coronary heart disease: getting better with time[J]. Eur Heart J, 2018, 39(41): 3682-3684.
- [10] 张彦月,李旭,林文华,等. 心外膜脂肪组织容积与冠心病介入治疗患者临床预后的关系[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(3):208-212.
- [11] 刘佟,韩超,史菲,等. CHADS₂ 和 CHA₂DS₂-VASc 评分与冠心病患者血浆炎性脂肪因子水平及冠状动脉狭窄程度的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(1):29-34.
- [12] Munkhaugen J, Otterstad JE, Dammen T, et al. The prevalence and predictors of elevated C-reactive protein after a coronary heart disease event[J]. Eur J Prev Cardiol, 2018, 25(9):923-931.
- [13] Vallée A, Zhang Y, Protogerou A, et al. Added value of aortic pulse wave velocity index for the detection of coronary heart disease by elective coronary angiography [J]. Blood Press, 2019, 28(6):375-384.
- [14] Chov DH, Joo HJ, Kim MN, et al. Association between epicardial adipose tissue, high-sensitivity C-reactive protein and myocardial dysfunction in middle-aged men with suspected metabolic syndrome [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1):95.
- [15] Senoo A, Kitagawa T, Torimaki S, et al. Association between histological features of epicardial adipose tissue and coronary plaque characteristics on computed tomography angiography[J]. Heart Vessels, 2018, 33(8):827-836.
- [16] Rhee TM, Kim HL, Lim WH, et al. Association between epicardial adipose tissue thickness and parameters of target organ damage in patients undergoing coronary angiography [J]. Hypertens Res, 2019, 42(4):549-55.
- [17] Quisi A, Şentürk SE, Harbalioğlu H, et al. The relationship between echocardiographic epicardial adipose tissue, P-wave dispersion, and corrected QT interval [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2018, 46(6):471-478.
- [18] Nichols GA, Philip S, Reynolds K, et al. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(2):366-371.
- [19] 袁帅,王梦,杨鑫泉,等. 心外膜脂肪组织厚度与冠心病相关性的 Meta 分析[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(2): 134-137.
- [20] Liu C, Chen G, Liu D, et al. Observational study of the association between TCM zheng and types of coronary artery stenosis: protocol of a multicenter case series study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018:2564914.
- [21] Malota Z, Glowacki J, Sadowski W, et al. Numerical analysis of the impact of flow rate, heart rate, vessel geometry, and degree of stenosis on coronary hemodynamic indices[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1):132.
- [22] 沈蕾,李晓惠,廖敏蕾. 心外膜脂肪组织体积与冠状动脉粥样硬化严重程度及预后的关系[J]. 天津医药, 2018, 46(10):1079-1083.
- [23] Liu D, Yang G, Zhao X, et al. Effects of probucol on atherosclerotic plaque and soluble thrombomodulin in patients with coronary heart disease[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(2):886-890.
- [24] 王强. 血浆 CTRP9 及心外膜脂肪体积与冠心病发生、冠脉狭窄程度及斑块稳定性的相关性研究[D]. 南京:南京大学, 2014.
- [25] 史际华,崔建娇. 冠心病患者 CTRP9、APN、SAA、hs-CRP 水平与冠脉斑块稳定性的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(14):3365-3368.

(收稿:2020-12-03 修回:2021-02-24)

(本文编辑:胡晓静)