

心外膜脂肪组织影像学检测进展

王 骏 张代富

【摘要】 冠状动脉粥样硬化发生机制复杂。研究发现,心外膜脂肪组织可能参与动脉粥样硬化的形成与发展,检测心外膜脂肪组织厚度与体积有望成为预测冠心病发生以及判断预后的新的标志物。该文就心外膜脂肪组织致冠状动脉粥样硬化的基础研究和相关影像学检测作一介绍。

【关键词】 心外膜脂肪组织; 冠状动脉; 粥样硬化

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.06.006

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)业已成为 21 世纪全球面临的最为常见且最具挑战性的疾病。美国现有近 600 万例患者,每年发生心脏事件约 150 万例,用于冠心病开支约 500 亿美元。在我国 10 年间冠心病发病率增加了 2~3 倍,是全球冠心病死亡第二大国,仅次于印度。动脉粥样硬化是导致冠心病最主要的原因,其发生机制包括血管内皮损伤^[1]、氧化应激^[2]、脂质代谢失衡^[3]、慢性炎症^[4]以及免疫应答^[5]等。近年来,心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)在动脉粥样硬化发生、发展的病理生理学机制正日益受到关注。

1 EAT 的基础研究

传统观念认为,EAT 仅为能量储备器官和心脏保护支持结构,但新近研究发现 EAT 与动脉粥样硬化的发生和发展密切相关。1994 年,Zhang 等^[6]首次在大鼠中成功克隆肥胖基因并确定该基因表达瘦素蛋白,揭开了脂肪组织研究的新起点。EAT 属于特殊的内脏白色脂肪组织,约占全身质量的 0.02%,沉积于心脏周围特别是围绕在冠状动脉周围。EAT 覆盖成年人 80% 的心脏表面,常沿右心室游离壁、前壁和左心室心尖部分布,较少位于心房游离壁和心耳周围,当 EAT 增加时,它逐渐填充至心室间空隙,甚至包绕全部心脏表面。少量的脂肪组织也可沿着冠状动脉分支从心外膜表面延伸至心肌。解剖学证实这些脂肪组织与附近的心肌由同一冠状动脉供血,没有类似于筋膜的结构分隔脂肪和心肌^[7]。

人体脂肪组织分为白色脂肪和棕色脂肪,较之棕色脂肪,白色脂肪组织属于低血管、低神经分布以及低生物活性的脂质储存库^[8]。然而,组织学研究发现,EAT 虽然以白色脂肪组织为主,却类似棕色脂肪组织富含巨噬细胞和 T 淋巴细胞^[9],同时高度表达脂肪因子^[10]。

正是由于 EAT 特殊的解剖位置和组织学生理特性,使其与心肌成分之间有着紧密的功能学和解剖联系。生理情况下 EAT 可能起着局部能量供应及(或)对心肌和动脉循环中毒性水平的游离脂肪酸起缓冲作用;病理情况下它可通过内分泌、旁分泌作用释放大量细胞因子^[11]、基质^[12]和脂肪因子^[13]导致冠状动脉硬化。因此,较之皮下脂肪组织,EAT 与冠状动脉粥样硬化可能有更好的相关性。

2 EAT 测定与动脉粥样硬化的关系

鉴于 EAT 在冠心病发病机制中的基础研究进展,EAT 扩增能否成为预测冠心病发生、发展的新标志物,能否作为冠心病危险分层和预后分析的指标,成为研究热点。

EAT 检测主要有多排螺旋 CT(MSCT)、心脏核磁共振(CMR)及超声心动图 3 种手段。超声心动图常采用测量右心室游离壁的脂肪厚度以及三维重建技术的脂肪容积来评估 EAT。众多临床研究证实了超声检测的心外膜脂肪厚度与冠状动脉粥样硬化有良好的相关性^[14-16]。然而,超声心动图只能检测右心室游离壁脂肪的厚度,很难区分心外膜及心包内脂肪,同时受到心脏位置变异等影响,误差较大,可重复性不高。MSCT、CMR 可以通过检测 EAT 的容积来定量评估,被认为是测量心包

脂肪组织的金标准技术,具有可重复性高的特点^[17]。CMR 因为价格昂贵、检测耗时等因素无法成为临床常用检测手段,相关研究较少^[18]。因此,MSCT 是目前用来评估 EAT 最具应用前景的检测手段。

近 10 年来,通过冠脉 CT 血管造影(CTA)检测 EAT 与冠状动脉粥样硬化关系的研究不断问世。在一项 Framingham 社区研究中,Rosito 等^[19]发现经 CTA 的 EAT 定量与冠状动脉钙化显著相关,在经过对传统的危险因素进行校正后相关性依然存在,而胸廓内脂肪却与冠状动脉钙化无相关性。Konishi 等^[20]发现,CTA 测定的 EAT 容积与非狭窄病变、非钙化病在内的任何形式的斑块显著相关。在另一项包括 124 例行 CTA 检查患者的研究中发现,在非钙化与混合斑块的患者中,EAT 体积较钙化或无病变的患者明显增大,在经过对传统危险因素和体表面积进行校正后相关性依然存在^[21]。Mohamed 等^[22]根据 CTA 显示冠脉狭窄程度是否 >50% 将 112 例患者分为冠脉显著狭窄组和非显著狭窄组,结果狭窄组 EAT 容积明显增大,在经过年龄和体质量指数校正后相关性依然存在。有趣的是,Gorter 等^[23]对 128 例因心绞痛经冠状动脉造影的患者进行观察,结果仅在低体重患者中发现 CTA 的 EAT 容积与冠状动脉病变程度呈显著正相关,而在肥胖患者中并未发现类似相关性。这可能与肥胖患者由于胰岛素抵抗导致血浆炎症因子水平增加而促发动脉粥样硬化,此类患者受 EAT 局部的促粥样硬化的影响较小有关。

Wang 等^[24]通过 4 个基于 CTA 的评分系统(狭窄程度、病变范围、钙化积分、病变血管支数)对冠状动脉病变程度进行界定,观察 EAT 容积与左房室环 EAT 厚度与冠状动脉病变程度之间的关系,结果发现左房室环 EAT 厚度与 4 项评分均有显著相关性,而与 EAT 总容积则缺乏相关性。这一研究结果进一步支持 EAT 促动脉粥样硬化作用存在空间异质性,其局部作用要远大于全身效应。基于此,Mahabadi 等^[25]对 78 例患者 311 个冠脉节段的 EAT 定量分析显示,冠脉周围富含脂肪组织的节段发现冠脉斑块的概率明显升高。另一研究通过 64 排 CT 对 357 例患者的冠脉病变性质和 EAT 容积进行分析,结果显示 EAT 容积 >100ml 与易损斑块(非钙化斑块、低密度斑块、正性重构)显著相关,独立于体质量指数、腹围以及冠脉钙化

评分单独存在^[26]。Sarin 等^[27]同样发现,EAT 容积 >100ml 患者的冠心病比例以及冠脉钙化评分较 EAT 容积 <100ml 患者显著增高。Iwasaki 等^[28]亦将 EAT 容积检测界值定为 100ml,观察 EAT 容积与冠状动脉钙化和冠脉狭窄之间的关系,结果显示 EAT 容积与冠脉钙化正相关;100ml 者钙化评分以及狭窄 >50% 的概率更高。通过 CTA 随访甚至发现 EAT 容积增加与冠状动脉钙化病变进展有显著相关性^[29]。Ueno 等^[30]对 71 例冠心病患者进行 CTA 检测,结果发现 EAT 容积与冠状动脉狭窄程度呈正相关,与斑块形态评分呈显著正相关,其中急性冠脉综合征及有慢性闭塞性病史者较其他患者 EAT 容积更大。

综上所述,越来越多证据表明 EAT 是导致动脉粥样硬化病变发生和发展的重要发病机制之一。EAT 无创性检测能否成为预测冠心病、冠心病诊断和危险分层、预后判定以及观察治疗效果的常规检查手段,关系到我们在冠心病诊治领域能否拥有一把新的利器。尽管越来越多的证据表明多排 CT 在判断 EAT 与冠脉病变的相关性方面有极大的应用前景,但仍有许多不足之处,指南中尚未推荐使用。

EAT 检测可能的研究前景包括:(1)基于人群流行病学调查,观察 EAT 与冠心病相关性的大样本资料;(2)前瞻性、大规模临床研究观察 EAT 容积增加的患者冠心病发生率;(3)前瞻性、大规模临床研究观察 EAT 容积与冠脉事件之间的关系;(4)改进研究方法:由于 CTA 在诊断冠状动脉病变的狭窄程度、病变范围、病变性质等方面的局限,其研究结果缺乏说服力,这也是造成目前相关研究结果不尽一致的原因之一。

参 考 文 献

- [1] Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(25): 2379-2393.
- [2] Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis [J]. Hellenic J Cardiol, 2009, 50(5): 402-409.
- [3] Kwon GP, Schroeder JL, Amar MJ, et al. Contribution of macromolecular structure to the retention of low-density lipoprotein at arterial branch points[J]. Circulation, 2008, 117 (22): 2919-2927.
- [4] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Cell, 2011, 145(3): 341-355.
- [5] Keaney JF Jr. Immune modulation of atherosclerosis[J].

- Circulation, 2011, 124(22): e559-e560.
- [6] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. Nature 1994, 372(6505): 425-432.
- [7] Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM, et al. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart [J]. Cardiovascular Medicine, 2005, 2 (10): 536-543.
- [8] Sacks HS, Fain JN, Holman B, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(9):3611-3615.
- [9] Verlohren S, Dubrovskaya G, Tsang SY, et al. Visceral periaortic adipose tissue regulates arterial tone of mesenteric arteries [J]. Hypertension, 2004, 44 (3): 271-276.
- [10] Fitzgibbons TP, Kogan S, Aouadi M, et al. Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissues and their resistance to diet-induced inflammation [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 301(4): H1425-H1437.
- [11] Szasz T, Webb RC. Perivascular adipose tissue: more than just structural support[J]. Clin Sci, 2012, 122(1):1-12.
- [12] Verhagen SN, Visseren FL. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2011, 214(1): 3-10.
- [13] Barandier C, Montani JP, Yang Z. Mature adipocytes and perivascular adipose tissue stimulate vascular smooth muscle cell proliferation: effects of aging and obesity[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 289(5): H1807-H1813.
- [14] Ahn SG, Lim HS, Joe DY, et al. Relationship of epicardial adipose tissue by echocardiography to coronary artery disease [J]. Heart, 2008, 94(3):e7.
- [15] Eroglu S, Sade LE, Yildirim A, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19(3):211-217.
- [16] Jeong JW, Jeong MH, Yun KH, et al. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease[J]. Circ J, 2007, 71(4):536-539.
- [17] Wheeler GL, Shi R, Beck SR, et al. Pericardial and visceral adipose tissues measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families [J]. Invest Radiol, 2005, 40(2):97-101.
- [18] Kim HM, Kim KJ, Lee HJ, et al. Epicardial adipose tissue thickness in an indicator for coronary artery stenosis in asymptomatic type 2 diabetic patients: its assessment by cardiac magnetic resonance[J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11: 83.
- [19] Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2008, 117(5): 605-613.
- [20] Konishi M, Sugiyama S, Sugamura K, et al. Association of pericardial fat accumulation rather than abdominal obesity with coronary atherosclerotic plaque formation in patients with suspected coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2010, 209(2):573-578.
- [21] Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics [J]. Atherosclerosis, 2010, 210(1):150-154.
- [22] Mohamed M, Stephan A. Quantification of epicardial fat by computed tomography: why, when and how? [J]. J Cardiovasc Comput Tomo, 2013, 7(1):3-10.
- [23] Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography[J]. Am J Cardiol, 2008, 102(4):380-385.
- [24] Wang TD, Lee WJ, Shih FY, et al. Association of epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis is region-specific and independent of conventional risk factors and intra-abdominal adiposity [J]. Atherosclerosis, 2010, 213 (1): 279-287.
- [25] Mahabadi AA, Reinsch N, Lehmann N, et al. Association of pericoronary fat volume with atherosclerotic plaque burden in the underlying coronary artery: a segment analysis [J]. Atherosclerosis, 2010, 211(1):195-199.
- [26] 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, 2011, 161(1):45-49.
- [27] Sarin S, Wenger C, Marwaha A, et al. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography[J]. Am J Cardiol, 2008, 102(6):767-771.
- [28] Iwasaki K, Matsumoto T, Aono H, et al. Relationship between epicardial fat measured by 64-multidetector computed tomography and coronary artery disease[J]. Clin Cardiol, 2011, 34(3):166-171.
- [29] Nakanishi R, Rajani R, Cheng VY, et al. Increase in epicardial fat volume is associated with greater coronary artery calcification progression in subjects at intermediate risk by coronary calcium score: a serial study using non-contrast cardiac CT [J]. Atherosclerosis, 2011, 218(2):363-368.
- [30] Ueno K, Anzai T, Jinzaki M, et al. Increased epicardial fat volume quantified by 64-multidetector computed tomography is associated with coronary atherosclerosis and totally occlusive lesions[J]. Circ J, 2009, 73(10):1927-1933.

(收稿:2013-10-09 修回:2013-10-15)

(本文编辑:丁媛媛)