

- (4): 415–421.
- 26 Chiappini C, De Rosa E, Martinez JO, et al. Biodegradable silicon nanoneedles delivering nucleic acids intracellularly induce localized in vivo neovascularization[J]. *Nat Mater*, 2015, 14(5): 532–539.
- 27 Cocucci E, Meldolesi J. Ectosomes and exosomes: shedding the confusion between extracellular vesicles[J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(6): 364–372.
- 28 Skog J, Wünderling T, van Rijn S, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(12): 1470–1476.
- 29 Witwer KW. Circulating microRNA biomarker studies: pitfalls and potential solutions[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(1): 56–63.
- 30 Minciacchi VR, Freeman MR, Di Vizio D. Extracellular vesicles in cancer: exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 40: 41–51.
- 31 Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. Shedding microvesicles: artefacts no more[J]. *Trends Cell Biol*, 2009, 19(2): 43–51.
- 32 Zhou Q, Souba WW, Croce CM, et al. MicroRNA-29a regulates intestinal membrane permeability in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2009, 59(6): 775–784.
- 33 Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(10): 775–789.
- 34 Tagliaferri P, Rossi M, Di Martino MT, et al. Promises and challenges of microRNA-based treatment of multiple myeloma[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2012, 12(7): 838–846.
- 35 Gu DN, Huang Q, Tian L. The molecular mechanisms and therapeutic potential of microRNA-7 in cancer[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(3): 415–426.
- 36 Braicu C, Calin GA, Berindan-Neagoe I. MicroRNAs and cancer therapy -from bystanders to major players[J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(29): 3561–3573.
- [收稿日期 2016–07–11][本文编辑 谭毅 黄晓红]

## 新进展综述

# 心外膜脂肪组织的临床研究进展

刘卫华(综述), 庞振瑶(审校)

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号: Z2015490)

作者单位: 541001 广西, 桂林市第二人民医院心血管内科

作者简介: 刘卫华(1971–), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 冠状动脉粥样硬化性疾病诊治。E-mail: 1263771091@qq.com

**[摘要]** 人类心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)是一种覆盖在心脏表面及大血管表面的内在脂肪组织, 它不仅仅是贮存过分能量的场所, 而且还是一个具有内分泌功能的器官。近年来, 关于 EAT 在心血管疾病、动脉硬化、代谢综合征等方面的研究不断取得新进展, 该文就其研究进展作一综述。

**[关键词]** 心外膜脂肪组织; 高血压; 动脉粥样硬化; 心律失常; 代谢综合征

**[中图分类号]** R 54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674–3806(2017)01–0086–04

doi:10.3969/j.issn.1674–3806.2017.01.29

**Clinical research progress of epicardial adipose tissue** LIU Wei-hua, PANG Zhen-yao. Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Guilin, Guangxi 541001, China

**[Abstract]** Human epicardial adipose tissue(EAT) is a kind of covering internal fat tissues on the surface of the heart and great vessels. It is not only a place where excessive energy storages, but also an endocrine organs. In recent years, the new progress of EAT has been made in cardiovascular diseases, atherosclerosis and metabolic syndrome. The clinical research progress of epicardial adipose tissue is reviewed in this paper.

**[Key words]** Epicardial adipose tissue; Hypertension; Atherosclerosis; Arrhythmia; Metabolic syndrome

人类心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)是一种胸廓内的内在脂肪组织, 覆盖在心脏表

面及大血管表面, 在正常成人个体, EAT 主要集中于房室间及室间沟, 并沿着主要的冠状动脉分布,

EAT 构成正常心脏重量的 15%  $[(54 \pm 23) \text{ g}]$ , 在心肌不同部位脂肪厚度的分布波动在 1 ~ 15 mm 之间。EAT 与心肌成分, 冠状动脉之间, 在功能和解剖上存在紧密联系<sup>[1]</sup>。围绕血管和心脏的脂肪可起着支持、机械作用, 减弱血管张力和扭曲, 参与血管重构, 并且是细胞因子、基质和脂肪因子血管分泌和旁分泌的来源<sup>[2]</sup>。故而脂肪组织不仅仅是贮存过分能量的场所, 而且也是一个具有内分泌功能的器官<sup>[3]</sup>。所以 EAT 在心血管疾病、动脉硬化、代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 等方面有广泛的临床意义。本文对 EAT 的临床研究进展作一综述。

## 1 心外膜脂肪组织检测

EAT 可采用螺旋 CT、磁共振 (MRI)、超声心电图测量。螺旋 CT 具有亚毫米准直器, 可以对 EAT 进行精确定量, 定量指标有厚度测量、体积测量。MRI 对脂肪组织具有较高分辨率, 一直以来被认为是评估内脏脂肪的“金标准”。但 MRI 在评估 EAT 时, 也有一定的缺陷, 主要是由于它的空间分辨率低, 使得 MRI 无法作为 EAT 常规研究工具。超声心电图与 CT、MRI 相比较为价廉, 方便, 经济, 且有相近可信度, 因此超声检查可较为准确反映真实 EAT<sup>[4,5]</sup>。因右心室 EAT 厚度最大, 超声检查采用于胸骨旁左心室长轴切面, 取线垂直于右心室游离壁, 以主动脉瓣环为定位标识, 测量心室舒张末期右心室游离壁与心包脏层之间的脂肪厚度, 测量 5 个周期, 取平均值<sup>[6]</sup>。

## 2 心外膜脂肪组织与冠心病的关系

**2.1 EAT 与冠状动脉的关系** 王涛等<sup>[5]</sup>对 333 例行冠脉造影检查的患者, 经超声检查右心室游离壁脂肪厚度, 评价心外脂肪组织对冠心病的预防价值, 结果表明心外脂肪组织是冠心病的独立预测因子, 另外对连续入选 169 例急性心肌梗死患者, 分别进行冠脉造影检查和经胸超声心电图检查, 测量右心室游离壁 EAT 厚度, 冠脉严重程度以 SYNTA 评分, 评价 EAT 与冠脉病变严重程度的关系, 结果显示心肌梗死患者 EAT 与 SYNTA 评分具有显著相关性 ( $P < 0.01$ ), EAT 与 SYNTA 评分存在独立的关联<sup>[5]</sup>。心外脂肪体积 (EATV) 与冠心病相关性受到多种因素影响。周亮亮等<sup>[7]</sup>运用双源 CT (DSCT) 心脏成像测定 EATV, 探讨 EATV 和冠心病及其危险因素的关系及其在不同年龄和性别人群中的差异。认为 EATV 是影响冠心病发生的危险因素。EAT 与冠脉斑块及心血管疾病相关的具体机制不明, 可能与脂肪组织的内分泌功能有关, 脂肪细胞因子可以从多环节影响动脉粥样硬化的过程, 特别是 EAT 和心肌

细胞、冠脉在解剖结构上毗邻, EAT 通过内分泌和旁分泌的形成影响心肌细胞和冠脉 (通过作用于冠状动脉内皮, 促进炎症反应, 引起内皮损害, 直接促进了粥样硬化斑块的进展)。

**2.2 EAT 与心功能及心脏结构的关系** Corradi 等<sup>[8]</sup>通过对 117 例尸检病例分离 EAT 发现, EAT 构成支撑心脏重量的 15%  $[(54 \pm 23) \text{ g}]$ , 还发现左心室和右心室重量与 EAT 具有直接的相关性。Mookadam 等<sup>[9]</sup>应用超声心动图测量 EAT 的厚度, 发现 EAT 厚度  $> 5 \text{ mm}$  与左房增大、射血分数减低、左室质量增加、舒张功能相关, 而 EAT 厚度  $> 5.2 \text{ mm}$ , 诊断冠心病的敏感性为 85%, 特异性为 81%。Fontes-Carvalho 等<sup>[10]</sup>和 Mahabadi 等<sup>[11]</sup>研究认为, EAT 与左心室舒张功能障碍、左心房扩大有关。

## 3 心外膜脂肪组织与动脉粥样硬化的关系

EAT 不仅可缓冲冠状动脉因动脉脉冲和心脏收缩的扭转外, 还可以分泌脂肪因子和炎症反应因子, 如肿瘤坏死因子、白细胞介素 6 及活性纤溶酶原激活物抑制剂 1 等, 这些因子都可以参与动脉粥样硬化和血栓的形成。有研究表明 EAT 是一种具有转分化潜能的脂肪组织, 是动脉粥样硬化的一种新的危险因素<sup>[12]</sup>。李健等<sup>[13]</sup>采用 CT 量化 EAT 并对冠状动脉斑块性质加以区分, 表明 EAT 体积与冠状动脉粥样硬化斑块形成存在较强的相关性, 而与性别、年龄、斑块性质无关。周亮亮等<sup>[14]</sup>通过双源 64 排 CT 评估冠状动脉狭窄程度及测定 EATV, 同期行外周血脂肪因子、胰岛素抵抗指数等测定, 发现 EATV 是影响冠心病及斑块易损性的危险因素, 且独立于其他传统危险因素, 控制 EAT 数量的增加及炎症状态将有力抑制血管正性重构, 减低冠心病斑块易损的风险。

## 4 心外膜脂肪组织与高血压的关系

内脏性肥胖与高血压、糖尿病、血脂障碍等多种心血管疾病的危险因素密切相关<sup>[15]</sup>。周亮亮等<sup>[16]</sup>分析 301 例高血压患者发现 EATV 增加与高血压的发生、血压昼夜节律紊乱密切相关。这种相关性可能是与 EAT 表达的脂联素水平下降有关, 而有研究表明高血压与脂联素水平呈负相关<sup>[17]</sup>。又有研究表明高血压可造成左心室肥厚, 心肌的耗氧及耗能增加, 而 EAT 作为心肌的局部供能组织, 代偿性地引起 EAT 体积增大<sup>[18]</sup>。Gianrossi 等<sup>[19]</sup>应用超声检测 EAT 厚度, 观察高血压与 EAT 的关系发现, EAT 每增加一个标准差, 收缩压、舒张压均明显升高。

## 5 心外膜脂肪组织与房颤的关系

在正常生理情况下,EAT能够对心脏和冠状动脉产生保护作用。但在异常状态下,如肥胖、糖尿病及心力衰竭(简称心衰)等情况下,EAT能够产生大量的脂肪细胞因子导致心房肌层明显的纤维化,从而诱导房颤的发生<sup>[20-21]</sup>。Al Chekakie等<sup>[22]</sup>的研究证明,EAT是独立于BMI、左心房扩大及其他传统危险因素之外的房颤预测因素。王地等<sup>[23]</sup>观察88例房颤患者,EAT的厚度和左心房与房颤发生密切相关,是房颤发生的危险因素。刘赛哲等<sup>[24]</sup>研究90例房颤导管射频消融治疗的非瓣膜性房颤患者,记录红细胞比积、血小板平均体积、D-二聚体和纤维蛋白原(FIB)等凝血状态指标,并进行CHA2DS2-VASc评分和超声心动图检查,测量总EAT体积及左房周EAT体积后得出,EAT可能参与了房颤患者房颤时血栓前状态的形成,其体积大小可能是房颤患者发生血栓栓塞的独立风险预报因子。

## 6 心外膜脂肪组织与代谢综合征的关系

MS包括高血糖、腹型肥胖、高甘油三酯血症、高密度脂蛋白降低、高血压。在同一个体同时发生多种的代谢异常,往往伴随心血管疾病。有证据表明内脏脂肪在MS发生中起重要作用,其检测可作为评估MS的重要工具<sup>[25]</sup>。EAT是沉积在心脏表面心外膜下的内脏脂肪组织<sup>[26]</sup>。Eroglu等<sup>[27]</sup>研究显示MS组EAT厚度 $(6.6 \pm 1.5)$  mm明显高于非MS组 $(5.2 \pm 1.6)$  mm,同时患有MS和冠心病患者,EAT值最高。赖长春等<sup>[28]</sup>研究显示EAT厚度与年龄、腰围、体质指数、空腹血糖、尿酸、低密度脂蛋白胆固醇等呈正相关,与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关。Iacobellis等<sup>[29]</sup>发现超声心动图测量EAT厚度可作为MS相关心血管风险分类的工具,在男性和女性白种人中,MS高危的EAT厚度阈值的中位值分别为9.5 mm和7.5 mm。

## 7 对心外膜脂肪组织的干预

EAT因人而异,年龄、肥胖、心脏重量等均可作为决定EAT的重要因素,故而改变生活方式可改变EAT。曾广伟等<sup>[30]</sup>探讨肥胖家兔心外膜脂肪、血液、心房肌中致房颤炎症因子C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-12(IL-12)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平及阿托伐他汀的干预作用,认为阿托伐他汀能够明显降低肥胖家兔心房肌、EAT以及血液中的炎症因子的水平。Grosso等<sup>[31]</sup>对73例冠心病患者进行分组研究发现,辛伐他汀与吡格列酮联合治疗更能明显减轻冠心病患者的

EAT及血清炎性标志。Goldstein等<sup>[32]</sup>在研究他汀类药物引发“新发”糖尿病的机制中指出其可能的机制:他汀引发心肌细胞、脂肪细胞、胰岛素B细胞中的线粒体功能障碍,导致胰岛素分泌减少,并增加外周胰岛素抵抗,提示他汀类药物对脂肪细胞有影响,但是他汀类药物这些非降脂作用在临床能发挥多大的益处尚难确定<sup>[33]</sup>。

## 8 结语

综上所述,EAT组织是沉积在心脏表面的内脏脂肪组织,具有特殊的解剖、生理、生化及分泌多种脂肪细胞因子的特性,可以通过旁分泌调节、毛细血管机制对心肌、冠状动脉产生影响,进而影响心脏功能及代谢功能。通过生活干预、药物等干预治疗EAT,可以促进心血管并发症及代谢相关疾病如MS、肥胖、糖尿病等疾病的治疗效果。因此,对EAT的研究仍是一个具有潜能的领域,对心血管疾病的临床及预后有重要作用。

## 参考文献

- 1 自加吉,邓刚.人类心外脂肪组织与肥胖患者心血管疾病的关系[J].四川解剖学杂志,2010,18(2):41-43.
- 2 Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity[J]. Obes Rev, 2007, 8(3): 253-261.
- 3 Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ[J]. Proc Nutr Soc, 2001, 609(3): 329-339.
- 4 祁荣兴,田国才,龚沈初.心外膜脂肪组织不同影像学定量方法及临床意义[J].临床放射学杂志,2014,33(1):146-148.
- 5 王涛,刘强,柳翠霞,等.心外膜脂肪组织厚度与冠状动脉病变严重程度的关系[J].中国循环杂志,2014,29(2):99-102.
- 6 魏育涛,付文博,刘诚,等.心外膜脂肪厚度与冠心病的相关性研究[J].临床心血管病杂志,2014,30(9):758-761.
- 7 周亮亮,程训民,张启高,等.年龄和性别差异对心外膜脂肪体积与冠心病相关性的影响[J].医学研究生学报,2014,27(1):51-54.
- 8 Corradi D, Maestri R, Callegari S, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts[J]. Cardiovasc Pathol, 2004, 13(6): 313-316.
- 9 Mookadam F, Goel R, Alharthi MS, et al. Epicardial fat and its association with cardiovascular risk: a cross-sectional observational study[J]. Heart Views, 2010, 11(3): 103-108.
- 10 Fontes-Carvalho R, Fontes-Oliveira M, Sampaio F, et al. Influence of epicardial and visceral fat on left ventricular diastolic and systolic functions in patients after myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2014, 114(11): 1663-1669.
- 11 Mahabadi AA, Lehmann N, Kälsch H, et al. Association of epicardial adipose tissue and left atrial size on non-contrast CT with atrial fibrillation: the Heinz Nixdorf Recall Study[J]. Eur Heart J Cardio-

- vasc Imaging, 2014, 15(8): 863 – 869.
- 12 Dozio E, Vianello E, Briganti S, et al. Increased reactive oxygen species production in epicardial adipose tissues from coronary artery disease patients is associated with brown-to-white adipocyte trans-differentiation[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(2): 413 – 414.
- 13 李 健, 周瑞臣, 刘景旺, 等. 心外膜脂肪组织体积与冠状动脉粥样斑块的关系[J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31(6): 850 – 853.
- 14 周亮亮, 宫剑滨, 李德闽, 等. 心外膜脂肪定量及其炎症因子基质金属蛋白酶 9 与冠状动脉粥样硬化血管重构的关系[J]. *中华临床医师杂志*, 2014, 8(11): 1966 – 1971.
- 15 杨 波, 阮琴韵, 林 玲, 等. 超声测量心包脂肪厚度与高血压病的关系研究[J]. *临床超声医学杂志*, 2015, 17(5): 354 – 355.
- 16 周亮亮, 严宝力, 程训民, 等. 心外膜脂肪体积与血压水平及血压昼夜节律变化的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2014, 22(4): 342 – 346.
- 17 Teixeira-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.
- 18 Erdoğan T, Getin M, Kocaman SA, et al. Epicardial adipose tissue is independently associated with increased left ventricular mass in untreated hypertensive patients: an observational study[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2013, 13(4): 320 – 327.
- 19 Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis[J]. *Circulation*, 1989, 80(1): 87 – 98.
- 20 Greulich S, Maxhera B, Vandenplas G, et al. Secretory products from epicardial adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus induce cardiomyocyte dysfunction[J]. *Circulation*, 2012, 126(19): 2324 – 2334.
- 21 Lin YK, Chen YC, Chang SL, et al. Heart failure epicardial fat increases atrial arrhythmogenesis[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5): 1979 – 1983.
- 22 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.
- 23 王 地, 高传玉, 李牧蔚, 等. 心外膜脂肪组织厚度在非瓣膜性心房颤动发生及维持中的意义[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(9): 1451 – 1452.
- 24 刘赛哲, 官 媛, 时向民, 等. 非瓣膜性心房颤动患者心外膜脂肪组织与血栓前状态的相关性研究[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2015, 29(4): 312 – 316.
- 25 Wannamethee SC, Shaper AG, Morris RW, et al. Measures of adiposity in the identification of metabolic abnormalities in elderly men[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81(6): 1313 – 1321.
- 26 Şengül C, Özveren O. Epicardial adipose tissue: a review of physiology, pathophysiology, and clinical applications[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2013, 13(3): 261 – 265.
- 27 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.
- 28 赖长春, 童跃锋, 徐永远, 等. 超声测量内脏脂肪和心外膜脂肪组织厚度对代谢综合征的诊断预测价值[J]. *临床内科杂志*, 2008, 25(6): 400 – 402.
- 29 Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, et al. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(4): 887 – 892.
- 30 曾广伟, 郑强荪, 刘雄涛, 等. 阿托伐他汀对肥胖家兔心房肌及心外膜脂肪中致心房颤动炎症因子的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(7): 1260 – 1262.
- 31 Grosso AF, de Oliveira SF, Higuchi Mde L, et al. Synergistic anti-inflammatory effect: simvastatin and pioglitazone reduce inflammatory markers of plasma and epicardial adipose tissue of coronary patients with metabolic syndrome[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6(1): 47.
- 32 Goldstein MR, Mascitelli L. Do statins cause diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(3): 381 – 390.
- 33 赵水平. 急性冠状动脉综合征调脂治疗[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(7): 542 – 543.

[收稿日期 2016-06-29][本文编辑 谭 毅 刘京虹]

欢 迎 订 阅

欢 迎 投 稿

欢 迎 刊 登 广 告

本刊地址:广西南宁市桃源路 6 号, 邮编: 530021, 电话: (0771) 2186013

E-mail: zgclxyxzz@163.com

《中国临床新医学》杂志编辑部