

综述

心外膜脂肪在心房心肌病和心房重构中作用的研究进展

李梓溪¹, 古佳茹¹, 国真², 李影³, 夏雪¹, 刘斌¹ 综述 孙欢¹ 审校

1. 吉林大学中日联谊医院 心血管内科(长春 130033); 2. 吉林大学 白求恩医学部(长春 130033);
3. 前郭尔罗斯蒙古族自治县医院 心血管内科(松原 131100)

【摘要】心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)作为沉积在心脏周围的内脏脂肪库,已被证实与许多心血管疾病的发生发展密切相关,也因此受到了越来越多的关注。在病理情况下,它会通过旁分泌促炎及促纤维化脂肪因子、直接浸润、氧化应激等病理机制作用于临近心肌,诱导心肌重构,包括心房结构、电生理及功能重构。本文聚焦于EAT与心房重构的关系,通过探讨EAT的解剖特点、促进心房重构的病理生理机制、现有的影像学测量技术方法、临床评估的作用和意义及有效干预措施。并且归纳了动物实验和临床研究的最新成果,对EAT和心房心肌病及心房重构的关联做一综述,以期今后的相关机制研究和临床探索提供参考。

【关键词】心外膜脂肪组织;心房心肌病;心房重构

【中图分类号】 R541.7+5

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.016

Advances in the role of epicardial fat in atrial cardiomyopathy and atrial remodeling

LI Zixi¹, GU Jiaru¹, GUO Zhen², LI Ying³, XIA Xue¹, LIU Bin¹ reviewing SUN Huan¹ checking

1. Department of Cardiology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China; 2. Norman Bethune Health Science Center of Jilin University, Changchun 130033, China; 3. Department of Cardiology, Qianguoros Mongolian Autonomous County Hospital, Songyuan 131100, China

【Abstract】 Epicardial adipose tissue (EAT), a visceral fat depot deposited around the heart, has been proved to be closely associated with the development of many cardiovascular diseases, thus garnering growing attention. Under pathological conditions, it acts on the adjacent myocardium through pathological mechanisms such as paracrine pro-inflammatory and pro-fibrotic adipokines, direct infiltration, and oxidative stress to induce myocardial remodeling, including atrial structural, electrophysiological, and functional remodeling. This article focused on the relationship between EAT and atrial remodeling, by exploring the anatomical features of EAT, the pathophysiological mechanisms that promote atrial remodeling, the available technical methods of imaging measurements, the roles and significance of clinical assessment, and effective interventions. Besides, the latest results of animal experiments and clinical studies were summarized to provide an overview of the association between EAT and atrial cardiomyopathy and atrial remodeling, with a view to providing a reference for future related mechanism studies and clinical exploration.

【Key words】 Epicardial adipose tissue; Atrial cardiomyopathy; Atrial remodeling

心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)作为沉积在心脏周围的局部内脏脂肪库已被证实与许多心血管疾病的发生发展密切相关。既往许多研究已证实体脂异常是介导多种心血管疾病的危险因素之一,更多研究以身体质量指数(body mass index, BMI)这一指标作为衡量体脂异常的标准,但考虑到不同个体间存在体脂分布差异,因此更加细致地评估局部内脏周围脂肪组织已受到越来越多学者的关注,沉积在心脏周围的脂肪组织, EAT已被发现与许多心血管疾病密切相关,主要集中于其生理病理特点及干预措施的研究。

随着各种影像学技术的快速发展,从最初简单地使用二维经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)测量EAT厚度,到使用电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术评估EAT的体积,再到现今使用心脏核磁共振(cardiovascular magnetic resonance, CMR)技术在无辐射情况下更精确地定量评估EAT,为该领域的深入研究提供了必要的技术条件。

心房心肌病是影响心房结构、收缩或电生理特征,并导致心房重塑、传导异常等相关临床表现的一种疾病^[1]。一系列相关研究指出, EAT通过多种途径影响心

基金项目: 吉林省科学技术厅项目(20220402076GH)

通信作者: 孙欢, E-mail: sunhuan0404@jlu.edu.cn

引用本文: 李梓溪, 古佳茹, 国真, 等. 心外膜脂肪在心房心肌病和心房重构中作用的研究进展[J]. 西南医科大学学报, 2024(4): 000-000. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.001.4

房重构,促进心房心肌病发展,同时与心房颤动(atrial fibrillation, AF)、心力衰竭(heart failure, HF)及其它以心肌重构为病理特点的心血管疾病发生及发展密切相关^[2]。

本文主要从 EAT 的病理生理特点、与心房重构的关系、定量评估、临床应用及其干预措施等方面进行综述,以期提高对 EAT 促心房心肌病机制的认识,为治疗心房心肌病相关疾病提供新的思路。

1 EAT 的特点

EAT 是指位于心肌外壁与脏层心包间的特殊内脏脂肪组织^[3]。解剖学上, EAT 与心肌间无明确界限,二者共同由冠状动脉供血,主要分布于房室沟和室间沟及冠状动脉主要分支周围、右心室游离壁和左心室前壁以及心房周围,覆盖了心脏表面积的近 80%,占心脏总重量的 20%^[4]。胚胎学上, EAT 来源于脏层胸膜中胚层^[5],在表型上与白色脂肪类似,但因其可以高度表达一种与产热密切相关的解偶联蛋白 1(uncoupling protein-1, UCP-1),被认为在功能上兼具棕色脂肪的特点。EAT 是一个复杂的微环境,其中有脂肪细胞、间质血管细胞(前脂肪细胞、成纤维细胞和内皮细胞)、神经细胞、免疫细胞及不同程度的白细胞积累,包括 T 淋巴细胞、巨噬细胞和肥大细胞相互作用^[4,6]。此外, EAT 中存在肾上腺素能神经和胆碱能神经,允许其与心脏交感神经和副交感神经系统进行通信^[6]。

脂肪组织是游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)的主要储备库,生理情况下, FFAs 氧化为心肌供能,成为心肌的主要能量来源^[7]。EAT 具有高度的代谢活性,较皮下脂肪组织(subcutaneous fatty tissue, SAT)具有更高 FFAs 摄取能力^[8],它既可通过大量合成和快速利用 FFAs 为心肌提供能量,同时可以维持局部 FFAs 浓度,从而保护心肌细胞免受脂肪酸毒性损害。EAT 高度表达的 UCP-1 位于线粒体内膜,可以产生热量,使心肌和冠脉免受低温影响^[9],参与体温调节。此外,由于 EAT 具有弹性和可压缩性,在心脏收缩时,它类似于一个保护层可以减少冠脉扭曲和心肌间张力,发挥抗机械变形和缓冲的作用^[10]。

2 EAT 与心房重构

心房重构指心房心肌组织应对负荷增大或心律失常所发生的结构、电生理及功能改变,包括心房的结构、电生理及功能重构。EAT 不仅仅是一个脂肪储存组织,更是一个复杂的分泌体。病理条件下, EAT 产生和分泌促炎细胞因子和介质,又因其邻近心肌和冠脉,可通过直接浸润、旁分泌和血管分泌途径与心肌和冠脉相互作用,从而参与调节心房重构。

2.1 EAT 与心房纤维化

心房纤维化是心房发生结构重构的最重要特征,心脏成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CFs)在心房纤维化过程中起着关键作用。在病理条件下, CFs 会迅速增殖并分化为表达 α -平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)的心肌肌成纤维细胞(myofibroblasts, MF)表型,其具有更强的收缩、分泌功能,可以合成并分泌富含胶原蛋白的细胞外基质蛋白(extracellular matrix, ECM)^[11],过量的 ECM 沉积导致心房纤维化改变。EAT 含有丰富的脂肪细胞,可分泌多种可溶性因子(生长因子、细胞因子和生物活性脂质)和可携带蛋白质、脂质和信号分子等的细胞外囊泡(extracellular vesicles, Evs),这些物质在病理状态下表达上调,通过促进 CFs 的增殖与分化、胶原蛋白沉积等过程,参与心房发生纤维化改变的过程^[12-14]。

2.1.1 转化生长因子- β 1 EAT 分泌转化生长因子- β 1(transforming growth factor-beta 1, TGF- β 1)^[15],它是迄今为止发现的最强的细胞外基质启动子,被认为是关键的纤维生成因子之一。在病理条件下, TGF- β 1 介导 CFs 分化为 MF^[16],促进胶原蛋白合成,破坏 ECM 稳态,导致心脏纤维化重构。激活素 A 是 TGF- β 1 超家族成员之一, VENTECLEF 等^[12]从 39 例接受冠状动脉搭桥手术的患者中获得 EAT 和 SAT 样本,在大鼠心房的器官培养模型中进行实验,结果发现,与 SAT 相比, EAT 会分泌大量激活素 A,且 EAT 分泌组诱导大鼠心房整体纤维化更为明显。实验为进一步验证激活素 A 参与 EAT 诱导的心房纤维化的假设,使用添加了激活素 A 的培养基对器官培养模型进行处理,结果显示:激活素 A 诱导了 I 型、III 型胶原的从头合成,在心肌的心内膜、心外膜面和心肌细胞之间均观察到胶原蛋白的积累,且较对照组相比,该心房模型显示出明显的纤维化;其次,当 EAT 条件培养基与激活素 A 中和抗体预培养时,未观察到明显的心肌纤维化。以上实验结果提示: EAT 通过分泌激活素 A 促使胶原蛋白累计从而诱导心房心肌纤维化改变。

2.1.2 基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)具有降解 ECM 几乎所有成分的能力,与金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)共同参与调节 ECM 稳态。其中, MMP-1、MMP-2、MMP-8 和 MMP-9 均可由 EAT 分泌^[12]。病理情况下, EAT 高水平分泌 MMPs,同时,由 EAT 分泌的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)也可以通过 TGF- β 1 信号通路激活 MF,增加 MMP-2 和 MMP-9 的分泌。MMPs 表达增加使 MMP-TIMP 动态平衡失调,正常的 ECM 成分降解,胶原的代谢平衡被破坏,导致胶原沉积和胶原变性,造成心肌组织重塑。

2.1.3 YKL-40 YKL-40 是一种炎症、组织重塑和纤维化的新型生物标志物。WANG 等^[17]发现, YKL-40

mRNA在AF患者EAT中的表达高于SAT和无AF患者的EAT,且其表达量与心房肌胶原蛋白体积分数呈线性关系,提示YKL-40通过增加胶原蛋白含量促进纤维化。

2.1.4 血管生成素样蛋白-2 血管生成素样蛋白-2(Angptl2)主要由脂肪组织分泌,其过表达诱导慢性炎症和脂肪组织重塑^[18]。ABE等^[19]证实EAT中Angptl2的含量与EAT中促炎、促纤维化细胞因子和心房肌总胶原含量呈正相关;KIRA等^[20]使用EAT条件培养基对大鼠心外膜进行培养,在培养的成纤维细胞中,Angptl2上调了 α -SMA的表达,诱导大鼠心房纤维化,同时使用Angptl2抗体可抑制该纤维化。这些结果也表明EAT分泌的Angptl2在EAT诱导心房纤维化中起着关键作用。

2.1.5 缺氧诱导因子-1 α 缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)是一种转录因子,能对细胞环境中可用氧的变化做出反应,尤其是对缺氧做出反应。当EAT增多,扩张到血液供应的灌注区域外时,会形成小的缺血和缺氧区域。而在非缺血区域,腺嘌呤核酸转氨酶通过刺激线粒体呼吸,从而增加氧气消耗,进一步形成缺氧区域。因此,无论是缺血区域和非缺血区域都有助于脂肪组织中相对缺氧的环境,导致脂肪细胞产生更多的HIF-1 α ^[21]。随着HIF-1 α 诱导的脂肪组织纤维化转录程序的激活,I型、III型和IV型胶原和赖氨酸氧化酶的表达增加,赖氨酸氧化酶交联I型和III型胶原,从而形成纤维状胶原,促进纤维化。

2.1.6 细胞外囊泡 细胞外囊泡(extracellular vesicles, Evs)是一类具有膜结构的细胞器,在细胞间穿梭以传递信息和货物(蛋白质、脂质和信号分子)^[22],它还包含信使RNA(mRNA)和非编码RNA(长链非编码RNA、微小RNA和环状RNA)^[23]。SHAIHOV-TEPER等^[24]最近的研究发现,来自AF患者的心外膜脂肪来源的Evs含有促炎和促纤维化细胞因子以及促纤维化的microRNA,提示可能会通过促进心脏纤维化从而促进AF的发生。

2.1.7 氧化应激 生理情况下EAT可通过摄取FFAs氧化为心脏供能,但在病理状态下,如果线粒体的氧化能力超过EAT对FFAs的摄取能力,氧化系统和抗氧化系统失衡,即发生氧化应激,诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生^[25]。在心肌梗死大鼠EAT的条件培养基中发现,EAT通过提高细胞内ROS水平,从而增加心肌细胞大小,激活CFs活化成MF,并且在使用抗氧化剂后可有效降低心肌细胞纤维化改变^[26]。

2.2 EAT与心房电生理重构

心肌电生理重构是心房心肌病致心律失常的重要机制之一,主要包括心肌细胞离子通道、钙稳态及心肌电传导活动等异常变化,而EAT可参与诱导心房电生

理重构的发生。

2.2.1 EAT致心肌细胞动作电位异常 离子通道表达异常及胞内钙过载会使心房动作电位持续时间(action potential duration, APD)及有效不应期(effective refractory period, AERP)缩短,导致AF发作频率增加以及发作持续时间延长。

氧化应激条件下线粒体、内质网功能障碍、ROS产生增多,触发了内质网中的Ca²⁺异常释放至胞浆内,引起胞内钙过载;而细胞内钙稳态的调节异常,会进一步诱发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[27],进而加剧胞内钙超载现象,延长APD,并促进触发活动发生,形成恶性循环^[28]。另外有研究发现使用抗坏血酸进行抗氧化治疗,可有效对抗心肌电重构,降低术后AF复发几率^[29],这一发现也提示抗氧化应激可作为心房重构治疗的潜在靶点。

肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-6(IL-6)等均是EAT分泌的促炎症细胞因子,三者都参与钙离子稳态的调节。IL-6已被证明参与调节L型钙离子通道(ICaL)密度,HAGIWARA等^[30]在实验中发现,使用可溶性IL-6受体处理的小鼠心室肌细胞的ICaL密度较未处理对照组显著增加;此外,IL-6也可以直接下调肌浆网Ca²⁺-ATP酶(sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase, SERCA2)的活性^[31],延迟肌浆网对钙离子的重回收,使胞内Ca²⁺增多。

自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)的调节在AF的发生和维持中起着关键作用。EAT含有丰富的自主神经节^[32],当EAT增加时,一方面,交感神经激活释放肾上腺素,使钙离子内流增加,从而增强心肌自律性和触发活动;另一方面,迷走神经激活会释放乙酰胆碱,使动作电位和不应期均缩短,诱发早期后除极,使心房或心房周围组织(如肺静脉)产生异常的电活动,诱导心律失常的发生^[33-34]。POKUSHALOV等^[33]向实施过心脏手术的患者的心房注射肉毒杆菌毒素,通过该方法抑制EAT中的潜在神经节,从而抑制心脏ANS活动,可以显著降低AF术后复发率。

2.2.2 EAT导致心肌细胞电传导异常 心房传导异常在心电图中主要表现为P波指数(P wave index, PWI)的改变。一项有关Framingham心脏研究的实验表明,在调整协变量后,健康受试者的EAT厚度与P波持续时间之间呈正相关^[35];JHUO等^[36]发现EAT量与P波持续时间和心房传导阻滞呈正相关。这些研究证实EAT导致心房传导减慢,相关机制可能为如下几方面:

EAT与底层心肌间缺少筋膜组织分隔,使得脂肪细胞可以直接浸润到邻近心肌细胞。先前在绵羊模型中已经发现,与非肥胖组动物相比,持续的肥胖会导致EAT累积,并伴有更明显的心肌脂肪浸润(特别是在左

心房的后壁),且心肌脂肪浸润程度与EAT体积呈正相关^[37]。局部脂肪组织直接浸润导致心肌细胞之间失去连接,彼此分离,形成一个解剖屏障,迫使电脉冲从直线传导变为“之”字形传导^[38],导致心房电压不均匀和传导各向异性增加,从而延缓心房心肌传导。此外,脂肪浸润也有助于心房心肌心外膜下区域的进行性纤维化。

缝隙连接(gap junction, GJ)是一种特殊的细胞结构,它允许细胞之间进行电流、离子和物质的交换,提供胞间电和化学交流的结构基础。在心肌细胞中,细胞间的导电性是由位于缝隙连接处的连接蛋白来维持的,EAT的脂肪细胞也表达缝隙连接通道蛋白,比如:Cx40。NALLIAH等^[39]通过临床研究证明Cx40表达的改变与AF易感性相关,而EAT体积增大的患者会表现出更广泛的心肌膜Cx40重构,即缝隙连接蛋白从纵向到横向的重新分布,这种重新分布会降低心肌细胞间电耦合的方向性,导致心房传导不均一性增加,使心房心肌细胞传导速度下降,出现自发性房性心律失常的倾向增多。

如前所述,EAT会引起心肌纤维化改变,而这种改变导致心外膜连续性丧失,减少心肌细胞间的电耦合,心肌细胞间横向电传导受损,电同步效应降低。此外,ROS也会改变心肌细胞之间的电耦合,导致钠通道活性下调甚至失活,从而降低心肌细胞兴奋性并导致兴奋性分散,使传导速度降低和传导阻滞风险增加,进而增加心律失常的风险^[40]。

2.3 EAT与心房功能重构

心房包括储存、导管和泵血三大功能,不同时相的功能相互作用协助左心室充盈。一方面,EAT通过介导心房结构及电重构,引起心房功能障碍;另一方面,过多的EAT积累在解剖上也如同一层“外壳”紧密贴附在心房周围,使心房顺应性下降,从而导致心房功能受限。评价心房功能的参数包括不同时相心房射血分数和心房心肌应变(strain),目前认为strain是临床评价心房功能障碍的一个更为敏感的参数。AF早期心房容积可能因心脏的代偿作用而尚未发生明显改变,根据心房容积计算所得的心房射血分数也未出现明显变化,而strain变化出现地较早及较为敏感,可以为临床治疗提供更多的信息。

心脏磁共振特征追踪技术(cardiac magnetic resonance-feature tracking, CMR-FT)可在常规电影扫描序列中通过后处理软件探测心动周期中心肌长度随时间的变化情况,反映心肌在张力作用下发生形变的能力,从而获得反映心肌功能的应变和应变率,具有客观、稳定且重复性好等优点^[41-42]。目前许多研究已证实AF患者心肌应变参数降低。HABIBI等^[43]的研究表明,与健康受试者相比,AF患者所有LA心肌应变参数

均受损。另一项研究^[44]报道,在有卒中危险因素但还未发生AF的患者中,LA主动应变 $< 17%$ 的患者AF发生率是其他患者的2倍。此外,GASTL等^[45]在一项针对52例进行了肺静脉隔离术的AF患者的回顾性研究中发现,AF复发患者LA主动应变明显低于未复发者,提示LA主动应变受损是AF复发的预测因子之一。基于上述EAT与AF及strain与AF相关性研究提出假设,探索三者相关性,可进一步明确EAT与AF患者心房功能间的关系。CHEN等^[46]探究了不同脂肪组织的分布特征与LA重构和功能障碍的关系,结果发现EAT,尤其是LA周围EAT,与AF患者的LA重构和功能障碍有关。另外有研究^[47]使用TTE测量AF患者右室游离壁周围EAT厚度、LA strain,并分析二者相关性,结果显示EAT厚度与房颤患者LA功能的降低显著相关,但该研究仅使用右室游离壁周围EAT厚度为代表,存在局限性。

综上所述,EAT通过诱导心肌纤维化,产生结构重构;通过影响心肌细胞动作电位及电传导,产生电重构;心房结构和电生理的改变及机械变形作用造成心房心肌功能障碍。上述病理改变共同参与又相互作用,促进心房心肌病产生,EAT相关病理生理机制归纳如表1所示。

3 EAT的测量

目前,EAT可以通过二维经胸超声心动图(TTE)、电子计算机断层扫描(CT)、心脏核磁共振(CMR)等无创成像技术进行测量,使用人工智能技术全自动量化分隔EAT也已得到研究^[49],可测量参数包括EAT的厚度、面积、体积、质量、密度、衰减等。

3.1 二维经胸超声心动图(TTE)

TTE是评估EAT厚度最便捷、安全的方法。该方法经济方便、可重复性高且不受电离辐射影响^[50],测量者通常采用左侧位,选取胸骨旁长轴、短轴视图,在心脏舒张末期垂直测量右心室游离壁上的EAT厚度^[51-52],使用连续三次测量的平均值为最终结果。JEONG等^[53]对200多名接受冠状动脉造影的患者进行EAT厚度测量,结果示其平均值为6.4 mm;NELSON等^[54]发现,356名无症状患者EAT厚度的平均值为 (4.7 ± 1.5) mm。目前认为EAT厚度的临界值为5 mm,以此来区分心血管风险较高的个体^[54]。虽然该技术更为方便,但其空间分辨力低,易受声窗影响及易与心包积液混淆,所以对操作者有高度要求;且该方法因其成像的限制性,多只能用来测量心室周围EAT厚度,无法定量评估EAT容积等参数,而心外膜脂肪的分布显示出很大的个体差异,因此这种定点测量EAT厚度的方法似乎缺乏准确性。

3.2 电子计算机断层扫描(CT)

表1 EAT相关病理生理机制的研究归纳
Table 1 Generalization of studies on pathophysiological mechanisms related to EAT

研究团队	研究对象	途径	机制概要
Venteclef <i>et al</i> ^[12]	小鼠	激活素A	激活素A通过促进胶原蛋白合成,诱导纤维化。
Wang, Q., <i>et al</i> ^[17]	人	YKL-40	YKL-40通过增加胶原蛋白含量,诱导纤维化
Abe, I., <i>et al</i> ^[19]	人	Angpt2	Angpt2通过增加胶原蛋白含量,诱导纤维化
Abe, I., <i>et al</i> ^[19]	人	HIF-1 α	HIF-1 α 促进胶原纤维形成胶原,诱导纤维化。
Zibadi, S., <i>et al</i> ^[48]	小鼠	瘦素(Leptin)	瘦素通过合成胶原蛋白促心脏纤维化
Shahhov-Teper <i>et al</i> ^[24]	人	Evs	Evs可缩短APD,并诱导持续转子形成。
Ly, L.D., <i>et al</i> ^[28]	小鼠	氧化应激	过量的ROS可改变心肌细胞中的离子通道、心肌细胞耦联和细胞外基质等重要元素导致折返和局灶性活动,引起心律失常
Hagiwara, Y., <i>et al</i> ^[30]	小鼠	IL-6	IL-6显著增加ICaL密度
Mahajan, R., <i>et al</i> ^[37]	绵羊	直接浸润	局部脂肪组织增多直接导致心肌细胞之间失去连接,彼此分离,形成一个解剖屏障,迫使电脉冲沿着一个“锯齿形”的路径移动,减慢传导速度及出现传导不均匀性。
Nalliah, C.J., <i>et al</i> ^[39]	人	缝隙连接	Cx40高表达会降低心肌细胞间电耦合的方向性,导致心房传导不均一性增加。导致心肌细胞的电生理改变,参与到AF的电重构。

注:Angpt2:血管生成素样蛋白-2;HIF-1 α :缺氧诱导因子-1 α ;Leptin:瘦素;IL-6:白介素-6;Evs:细胞外囊泡。

迄今为止,大多数研究EAT与心血管疾病关系的临床研究都使用CT进行评估,该技术具有高空间分辨率、高特异性和敏感性的优点,可对EAT的厚度、体积、密度^[55]、衰减^[56]等多种参数进行测量。NERLEKAR等^[57]通过TTE和CT对106例疑似冠状动脉疾病患者测量EAT,结果证实与TTE相比,CT具有较高的可重复性。CHEN等^[46]使用CT对205名受试者的EAT厚度进行测量,包括心脏周围的总EAT和特定区域的平均EAT厚度,结果发现非房颤、阵发性房颤与持续性房颤者EAT厚度分别为:(6.31 \pm 0.63)mm、(6.76 \pm 0.79)mm和(7.01 \pm 1.18)mm。除厚度外CT可用来评估EAT体积(EATV),测量范围为肺动脉干分叉到心脏心尖部,通过在每个横截面上人工绘制出心包轮廓,确定CT值在(-190 ~ -30)HU之间^[58],表现为低密度影的EAT区域后,使用专用软件进一步定量评估。SHMILOVICH等^[59]通过CT测量226例低心血管风险人群正常EATV的上限,结果显示EATV与单位体表面积相关的第95个百分位数为68.1 mL/m²。使用CT测量EAT虽应用较广,但因为该技术受电离辐射的影响,所以在需要频繁评估(如随访)时常会受到限制。

3.3 心脏核磁共振(CMR)

CMR目前被认为是EAT定量评估的参考标准^[60],该技术较TTE和CT相比,不受电离辐射影响、可重复性高,并且具有良好的软组织空间分辨率和高对比分辨率^[61]。在CMR成像中目前最常用的序列是稳态自由进动序列(SSFP),该序列中EAT可以显示为位于心肌和内脏心包之间的一个低信号、浅灰色区域,可利用该特点在舒张末期进行心外膜脂肪组织的定量分析,使用CMR图像分析工具——CVI42软件,区分出每一层心内膜及心外膜轮廓,然后人工描绘EAT相应区域、计算心外膜脂肪面积、容积来得到准确的定量结果。

虽然CMR具有成像时间较长、费用较高等问题,

但因其高精确性目前已在临床得到越来越多的应用。此外,CMR成像同时还可以用来测量评价心脏功能的参数,如心房容积、心肌应变等,有利于综合评估、比较疾病的病理基础^[62]。因此,近年来通过CMR测量EAT已受到越来越多人的关注。

4 EAT临床评估的作用及意义

EAT独特的病理生理机制为进一步研究心血管疾病的发生发展提供了基础,而日益成熟的影像学定位定量技术为评估EAT提供了临床手段,因此定量评估EAT已被越来越多应用于临床,相关的临床研究见表2。

AF是临床上最常见的心律失常之一,具有较高的患病率、致残率和致死率,它不仅可能会导致脑卒中、肺栓塞等严重临床并发症的出现,对患者的生活质量也会产生严重影响^[63]。AF是一种进行性、多因素的心律失常,其发病机制复杂且至今尚未确切阐明,有研究认为心房重构是其重要的病理基础,而如上所述EAT的旁分泌生物活性分子、直接浸润、氧化应激、自主神经功能障碍等机制均可参与心房重构过程。一项有关弗雷明汉心脏研究的报告^[64]结果指出,在调整了常见的房颤危险因素后,心包脂肪量每增加一个标准差,房颤发生的几率就会增加40%。WONG等^[3]通过荟萃分析63项观察性研究发现,EAT与AF的存在和严重程度相关,EFV每增加1个标准差,AF发生概率会增加2.6倍,而持续性AF与窦性心律和阵发性AF相比,发生率分别高5.4倍和2.2倍,且与消融术后和复律后心房颤动仍存在类似的关联。同样,翁静飞等^[65]也通过研究证明心外膜脂肪是AF有效的预测因子。

经导管射频消融术是治疗AF常用且最有效的手段之一,有研究发现,EAT与AF术后复发间也存在相关性,EAT增加导致导管消融效果降低,可以预测导管

表2 EAT相关的临床研究
Table 2 EAT related clinical studies

研究团队	实验对象	测量方法	实验结果
Thanassoulis, G., <i>et al</i> ^[64]	3 529例符合适应症的合格受试者	CT测量EATV	在调整了常见的房颤危险因素(年龄、性别、血压、PR间期和临床瓣膜疾病)后,EAT每增加一个标准差,AF发生的几率就会增加40%。
Wong, C.X., A.N ^[3]	荟萃分析		EFV每增加1个标准差,AF发生概率会增加2.6倍,持续性AF与窦性心律和阵发性AF相比,发生率分别高5.4倍和2.2倍。
Al, C.M., <i>et al</i> ^[69]	273例患者:76例窦性心律患者、126例阵发性AF患者和71例持续性AF患者。	CT测量EATV	与窦性心律患者相比,AF患者的EAT明显增多[(101.6 ± 44.1)mL vs (76.1 ± 36.3)mL, $P < 0.001$];阵发性AF的EAT明显大于窦性心律组[(93.9 ± 39.1)mL vs (76.1 ± 36.3)mL, $P = 0.02$];持续性AF患者较阵发性AF患者的EAT显著增加[(115.4 ± 49.3)mL vs (93.9 ± 39.1)mL, $P = 0.001$]。EAT与阵发性AF($P = 0.04$)和持续性AF($P = 0.004$)相关,这种关联与年龄、高血压、性别、左心房扩大、瓣膜性心脏病、左心室射血分数、糖尿病和体重指数完全无关。
Maeda, M., <i>et al</i> ^[67]	218例接受房颤消融的患者	CT测量EATV	EAT体积是房颤消融后复发的预测因子,高EATV ≥ 85 mL/m ² 或EAT容积指数 ≥ 116 mL/m ² 可以预测导管消融术后复发性心房颤动,且不受其他危险因素影响(HR:1.02, 95%CI:1.00 ~ 1.03, $P = 0.012$)。
Chen, Q., <i>et al</i> ^[46]	112例AF患者	CT测量EAT厚度	与非房颤受试者[(6.31 ± 0.63)mm]相比,阵发性房颤患者[(6.76 ± 0.76)mm]和持续性房颤患者[(7.01 ± 1.18)mm]EAT厚度显著增加;LA-EAT与房颤的存在显著相关($OR = 4.781$, 95%CI:2.589 ~ 8.831, $P < 0.001$)。
Chu <i>et al</i> ^[51]	190例持续性AF患者	TTE测量EAT厚度	EAT厚度与心血管不良事件结局相关:心血管死亡率、心力衰竭住院、心肌梗死和中风($OR = 1.224$, 95%CI:1.096 ~ 1.368, $P < 0.001$)。
Tsao <i>et al</i> ^[70]	102例受试者:窦性心律34例;AF患者:68例	CT测量EATV	EATV与房颤发生相关:与对照组相比,房颤患者的EATV显著增加($P < 0.01$);EAT增加与消融后AF复发独立相关($P = 0.038$)。
Wong, C.X., <i>et al</i> ^[71]	110例接受首次房颤消融的患者和20例无房颤的参考患者	CMR测量EATV	EATV与AF的存在($OR = 13.28$, 95%CI:2.23 ~ 79.98, $P = 0.005$)、AF的严重程度($OR = 3.28$, 95%CI:1.25 ~ 8.59, $P = 0.015$)、LAV($r = 0.49$, $P < 0.01$)和AF消融术后复发($P = 0.035$)均相关。

消融术后的复发性AF,是其独立预测因子。王俊等^[66]比较了AF射频消融术后复发与非复发者的EAT体积,结果显示复发者较未复发者LA体积及心房周围EAT体积更大,而总EAT量无差异。MAEDA等^[67]提出了EATV可作为导管消融术后AF复发的新的预测指标。同样, TSAO等^[68]也研究了EAT累积与AF患者心血管结局之间的相关性,通过CT评估心房周围EAT体积,结果表明EAT评估可作为预测卒中风险的有效工具。

目前,EAT相关研究是一个迅速发展的领域,其作为一种可定量评估的心血管危险因素在临床研究中发挥了重要作用及意义,为心血管疾病的病理生理学提供了一个新的视角,也为心血管疾病的风险分层及治疗铺平了道路。

5 EAT的干预

随着对EAT与心房重构间联系的认识加深,其逐渐被定位为一个很有前景的治疗靶点,使用非药物与药物治疗手段干预EAT受到广泛关注。

5.1 生活方式干预

减少EAT需要从干预生活方式着手,保持健康的生活方式,调整饮食结构,以及以有氧运动为主的适度活动均可减少EAT量^[72]。在一项对受试者行减肥手术前后的超声心动图对比研究中发现,体重减轻与内脏脂肪面积减少30%和EAT厚度减少14%相关^[73]。

5.2 药物干预

5.2.1 二甲双胍 二甲双胍(MET)作为一种降糖药物被广泛使用,但已有研究证明了其对心脏的保护作用高于其降糖作用^[74-75]。MET具有抗炎^[75-77]和抗氧化应激^[78]的特性,既往研究表明,MET不仅会减少EAT的累积^[79],而且可以显著减少有害脂肪因子的分泌,从而有效改善心房重构。在此基础上,一项犬心房快速起搏实验已证实,MET可通过抑制活性氧/核因子 κ B(ROS/NF- κ B)的激活,下调EAT中促炎因子(IL-6、TNF- α 和TGF- β 1)和上调EAT中PPAR γ /APN的表达,减弱心房快速起搏下所诱导的心房重构^[25]。因此,目前认为MET可能是预防和治疗AF的一种潜在治疗药物,但MET能否在代谢正常的患者中提供同样的保护作用及其潜在机制尚不清楚。

5.2.2 胰高血糖素样肽-1受体激动剂 胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RAs)主要包括:短效GLP-1RA如艾塞那肽、贝那鲁肽、利司那肽,长效GLP-1RA如利拉鲁肽,超长效(周制剂)GLP-1RA如度拉糖肽、司美格鲁肽等。它不仅能够促进胰岛素、抑制胰高血糖素的分泌从而降低血糖,而且能够延迟胃排空、抑制食欲,适度减重。此外,其对心血管也具有保护作用^[80],但具体机制尚不清楚。EAT表达了GLP-1受体(GLP-1R)基因和蛋白^[81],因此许多研究就两者相关性进行探索。DUTOUR等^[82]研究发现接受艾塞那肽治疗

26周后,核磁下测量的EAT厚度降低了约8.8%; IACOBELLIS等^[83]对95名2型糖尿病患者进行了为期24周的试验,试验证明接受利拉鲁肽联合二甲双胍治疗患者的EAT厚度较单用二甲双胍患者显著降低;在一项针对司美格鲁肽及度拉糖肽的实验中发现,这两种药物应用12周后经超声测量发现均可诱导EAT厚度显著减少,且减少程度与用药剂量相关^[84]。但目前相关实验选取的人群多数为2型糖尿病患者,要探讨GLP-1RA是否可以通过减少EAT而干预心血管疾病的发生发展,还需要未来进一步探索。

5.2.3 钠-葡萄糖共转运体2抑制剂 EAT高表达钠-葡萄糖共转运体2抑制剂(SGLT-2),介导心肌纤维化和心肌肥厚,因此SGLT-2抑制剂也成为心脏代谢重构防治的重要靶点,已有研究证实SGLT2i可以使EAT的厚度减少20%^[85],从而发挥心脏保护效应。

5.2.4 他汀类药物 他汀类药物可通过减轻炎症反应,调节炎症因子的表达,从而对EAT产生影响。一项连续CT扫描以测量冠状动脉钙化的研究发现他汀类药物使用1年可以减少EAT的衰减^[86]。SOUCEK等^[87]对接受肺静脉隔离术的AF患者进行队列研究,治疗3个月后阿托伐他汀治疗组的EAT容积下降。

基于EAT特殊的解剖、生理及分泌多种生物活性物质的特性,结合生活干预、药物、手术等干预措施可减少EAT含量,从而减轻或抑制心房心肌病的关键病理基础——心房重构的形成,但目前有关干预EAT使心房心肌病患者获益的研究还很有限,未来需要开展更多相关研究。

6 小结与启示

EAT通过炎症微环境的形成、纤维化、心肌脂肪浸润、自主神经功能障碍和氧化应激诱导心房发生重构,从而介导心房心肌病的发生、发展,进一步促进心血管疾病的恶化和进展。作为新的影像和病理标志物,EAT与心房重构之间的相互作用在被不断揭示。未来可着眼于使用更为安全准确的EAT测量分析技术,对EAT及心房功能评估参数进行定量分析,通过探讨二者相关性对疾病进行风险分层、确定新的潜在治疗靶点,以期对疾病的预防、治疗提供新的思路。

7 参考文献

- [1] GOETTE A, KALMAN JM, AGUINAGA L, *et al.* EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication[J]. *Europace*, 2016, 18(10): 1455-1490.
- [2] GOETTE A, LENDECKEL U. Atrial cardiomyopathy: pathophysiology and clinical consequences[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2605.
- [3] WONG CX, GANESAN AN, SELVANAYAGAM JB. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms,

- clinical implications, and future directions[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(17): 1294-1302.
- [4] ANSALDO AM, MONTECUCCO F, SAHEBKAR A, *et al.* Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 278: 254-260.
- [5] SACKS HS, FAIN JN. Human epicardial adipose tissue: a review[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(6): 907-917.
- [6] CHEN PS, TURKER I. Epicardial adipose tissue and neural mechanisms of atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(4): 618-620.
- [7] 姜卫东,高想,张锋莉,等. 调节游离脂肪酸代谢对心力衰竭大鼠心肌的保护作用[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(13): 1393-1394, 1436.
- [8] HANNUKAINEN JC, KALLIOKOSKI KK, BORRA RJ, *et al.* Higher free fatty acid uptake in visceral than in abdominal subcutaneous fat tissue in men[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18(2): 261-265.
- [9] GOUDIS CA, VASILEIADIS IE, LIU T. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms, clinical implications, and potential therapies[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(11): 1933-1943.
- [10] WU Y, ZHANG AJ, HAMILTON DJ, *et al.* Epicardial fat in the maintenance of cardiovascular health[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2017, 13(1): 20-24.
- [11] LAJINESS JD, CONWAY SJ. The dynamic role of cardiac fibroblasts in development and disease[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2012, 5(6): 739-748.
- [12] 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): 795-805a.
- [13] VERHEULE S, SATO T, EVERETT T IV, *et al.* Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF- β 1[J]. *Circ Res*, 2004, 94(11): 1458-1465.
- [14] BOIXEL C, FONTAINE V, RÜCKER-MARTIN C, *et al.* Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(2): 336-344.
- [15] CHEN YB, LIU F, HAN F, *et al.* Omentin-1 is associated with atrial fibrillation in patients with cardiac valve disease[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 214.
- [16] WIPFF PJ, RIFKIN DB, MEISTER JJ, *et al.* Myofibroblast contraction activates latent TGF-beta1 from the extracellular matrix[J]. *J Cell Biol*, 2007, 179(6): 1311-1323.
- [17] WANG Q, SHEN H, MIN J, *et al.* YKL-40 is highly expressed in the epicardial adipose tissue of patients with atrial fibrillation and associated with atrial fibrosis[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 229.
- [18] KADOMATSU T, ENDO M, MIYATA K, *et al.* Diverse roles of ANGPTL2 in physiology and pathophysiology[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(5): 245-254.
- [19] ABE I, TESHIMA Y, KONDO H, *et al.* Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(11): 1717-1727.
- [20] KIRA S, ABE I, ISHII Y, *et al.* Role of angiotensin-like protein 2 in atrial fibrosis induced by human epicardial adipose tissue: analysis using an organo-culture system[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9): 1591-1601.
- [21] LEE YS, KIM JW, OSBORNE O, *et al.* Increased adipocyte O₂ consumption triggers HIF-1 α , causing inflammation and insulin resistance in obesity[J]. *Cell*, 2014, 157(6): 1339-1352.
- [22] VAN NIEL G, D'ANGELO G, RAPOSO G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles[J]. *Nat Rev Mol Cell*

- Biol, 2018, 19(4): 213-228.
- [23] KIM KM, ABDELMOHSEN K, MUSTAPIC M, *et al.* RNA in extracellular vesicles[J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2017, 8(4). DOI: 10.1002/wrna.1413.
- [24] SHAIHOV-TEPER O, RAM E, BALLAN N, *et al.* Extracellular vesicles from epicardial fat facilitate atrial fibrillation[J]. Circulation, 2021, 143(25): 2475-2493.
- [25] LI B, PO SS, ZHANG BJ, *et al.* Metformin regulates adiponectin signalling in epicardial adipose tissue and reduces atrial fibrillation vulnerability[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(14): 7751-7766.
- [26] HAO S, SUI X, WANG J, *et al.* Secretory products from epicardial adipose tissue induce adverse myocardial remodeling after myocardial infarction by promoting reactive oxygen species accumulation[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(9): 848.
- [27] 王俊. 心外膜脂肪组织内质网应激与心房颤动心房纤维化的相关性研究[D]. 中国人民解放军海军军医大学, 2021.
- [28] LY LD, XU SH, CHOI SK, *et al.* Oxidative stress and calcium dysregulation by palmitate in type 2 diabetes[J]. Exp Mol Med, 2017, 49(2): e291.
- [29] CARNES CA, CHUNG MK, NAKAYAMA T, *et al.* Ascorbate attenuates atrial pacing-induced peroxynitrite formation and electrical remodeling and decreases the incidence of postoperative atrial fibrillation[J]. Circ Res, 2001, 89(6): E32-E38.
- [30] HAGIWARA Y, MIYOSHI S, FUKUDA K, *et al.* SHP2-mediated signaling cascade through gp130 is essential for LIF-dependent I CaL, [Ca²⁺]_i transient, and APD increase in cardiomyocytes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2007, 43(6): 710-716.
- [31] ALÍ A, BOUTJDIR M, AROMOLARAN AS. Cardioprototoxicity, inflammation, and arrhythmias: role for interleukin-6 molecular mechanisms[J]. Front Physiol, 2018, 9: 1866.
- [32] GABORIT B, VENTECLEF N, ANCEL P, *et al.* Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, peri-ventricular, or peri-coronary location[J]. Cardiovasc Res, 2015, 108(1): 62-73.
- [33] POKUSHALOV E, KOZLOV B, ROMANOV A, *et al.* Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: one-year follow-up of a randomized pilot study[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015, 8(6): 1334-1341.
- [34] TAKAHASHI K, OKUMURA Y, WATANABE I, *et al.* Anatomical proximity between ganglionated plexi and epicardial adipose tissue in the left atrium: implication for 3D reconstructed epicardial adipose tissue-based ablation[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2016, 47(2): 203-212.
- [35] FRIEDMAN DJ, WANG N, MEIGS JB, *et al.* Pericardial fat is associated with atrial conduction: the Framingham Heart Study[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(2): e000477.
- [36] JHUO SJ, HSIEH TJ, TANG WH, *et al.* The association of the amounts of epicardial fat, P wave duration, and PR interval in electrocardiogram[J]. J Electrocardiol, 2018, 51(4): 645-651.
- [37] MAHAJAN R, LAU DH, BROOKS AG, *et al.* Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the Atria as consequences of sustained obesity[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(1): 1-11.
- [38] ERNAULT AC, MEIJBOURG VMF, CORONEL R. Modulation of cardiac arrhythmogenesis by epicardial adipose tissue: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(17): 1730-1745.
- [39] NALLIAH CJ, BELL JR, RAAIJMAKERS AJA, *et al.* Epicardial adipose tissue accumulation confers atrial conduction abnormality[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(10): 1197-1211.
- [40] RANJAN P, KUMARI R, VERMA SK. Cardiac fibroblasts and cardiac fibrosis: precise role of exosomes[J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 318.
- [41] 薛迪, 吴江, 李璇, 等. 心脏磁共振左房应变分析的应用进展[J]. 放射学实践, 2023, 38(6): 798-803.
- [42] 田迪, 张靖雨, 熊梓琦, 等. 心脏磁共振特征衍生的左心房应变及应变率参数用于中国健康成人的初步研究[J]. 临床放射学杂志, 2023, 42(9): 1453-1458.
- [43] HABIBI M, LIMA JAC, KHURRAM IM, *et al.* Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation: cardiac magnetic resonance study[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2015, 8(2): e002769.
- [44] BERTELSEN L, DIEDERICHSEN SZ, HAUGAN KJ, *et al.* Left atrial volume and function assessed by cardiac magnetic resonance imaging are markers of subclinical atrial fibrillation as detected by continuous monitoring[J]. Europace, 2020, 22(5): 724-731.
- [45] GASTL M, BEJNARIU A, BEHM P, *et al.* Role of CMR-derived atrial deformation analysis in the prediction of atrial fibrillation recurrence rate after pulmonary vein isolation[J]. Eur J Radiol, 2022, 155: 110452.
- [46] CHEN Q, CHEN XZ, WANG JF, *et al.* Redistribution of adipose tissue is associated with left atrial remodeling and dysfunction in patients with atrial fibrillation[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 969513.
- [47] 杨优, 刘表虎, 王德国, 等. 超声评估心房颤动患者右室游离壁周围心外膜脂肪厚度与左房时相功能的相关性研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2023, 34(5): 344-348.
- [48] ZIBADI S, CORDOVA F, SLACK EH, *et al.* Leptin's regulation of obesity-induced cardiac extracellular matrix remodeling[J]. Cardiovasc Toxicol, 2011, 11(4): 325-333.
- [49] 胡婷, 吴叶凡, 刘佳林, 等. 人工智能分割心外膜脂肪组织研究进展[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(4): 606-609.
- [50] IACOBELLIS G, RIBAUDO MC, ASSAEL F, *et al.* Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(11): 5163-5168.
- [51] CHU CY, LEE WH, HSU PC, *et al.* Association of increased epicardial adipose tissue thickness with adverse cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(11): e2874.
- [52] VAN WOERDEN G, VAN VELDHUISEN DJ, GORTER TM, *et al.* The value of echocardiographic measurement of epicardial adipose tissue in heart failure patients[J]. ESC Heart Fail, 2022, 9(2): 953-957.
- [53] JEONG JW, JEONG MH, YUN KH, *et al.* Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease[J]. Circ J, 2007, 71(4): 536-539.
- [54] NELSON MR, MOOKADAM F, THOTA V, *et al.* Epicardial fat: an additional measurement for subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk stratification?[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2011, 24(3): 339-345.
- [55] 李珊珊, 马少卫, 周可, 等. 左心房心外膜脂肪组织CT密度与心房颤动的相关性研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2021, 32(9): 627-631, 668.
- [56] 桑传义, 张冬冬, 李承宗, 等. 心房颤动射频消融术后复发和非复发患者左房心外膜脂肪衰减值和体积的比较[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2023, 37(1): 26-30.
- [57] NERLEKAR N, BAEY YW, BROWN AJ, *et al.* Poor correlation, reproducibility, and agreement between volumetric versus linear epicardial adipose tissue measurement: a 3D computed tomography versus 2D echocardiography comparison[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2018, 11(7): 1035-1036.
- [58] MANCIO J, AZEVEDO D, SARAIVA F, *et al.* Epicardial adipose tissue volume assessed by computed tomography and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis[J].

- Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018, 19(5): 490-497.
- [59] SHMILOVICH H, DEY D, CHENG VY, *et al.* Threshold for the upper normal limit of indexed epicardial fat volume: derivation in a healthy population and validation in an outcome-based study [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(11): 1680-1685.
- [60] 马延, 王晶鑫, 王斌, 等. 心外膜脂肪组织心脏磁共振成像序列及研究进展[J]. *磁共振成像*, 2022, 13(8): 142-145.
- [61] REQUENA-IBÁÑEZ JA, SANTOS-GALLEGO CG, RODRIGUEZ CORDERO AJ, *et al.* Not only how much, but also how to, when measuring epicardial adipose tissue[J]. *Magn Reson Imaging*, 2022, 86: 149-151.
- [62] SKODA I, HENNINGSSON M, STENBERG S, *et al.* Simultaneous assessment of left atrial fibrosis and epicardial adipose tissue using 3D late gadolinium enhanced Dixon MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2022, 56(5): 1393-1403.
- [63] LIPPI G, SANCHIS-GOMAR F, CERVELLIN G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(2): 217-221.
- [64] THANASSOULIS G, MASSARO JM, O' DONNELL CJ, *et al.* Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3(4): 345-350.
- [65] 翁静飞, 王雪, 何宇情, 等. 心外膜脂肪分布、左心大小与房颤相关性研究[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2022, 28(6): 590-595.
- [66] 王俊, 徐宗政, 李祥东, 等. 心房颤动消融后复发与非复发者左房结构及其心外脂肪体积差异[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2023, 37(3): 215-218.
- [67] MAEDA M, OBA K, YAMAGUCHI S, *et al.* Usefulness of epicardial adipose tissue volume to predict recurrent atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(10): 1694-1700.
- [68] TSAO HM, HU WC, TSAI PH, *et al.* The abundance of epicardial adipose tissue surrounding left atrium is associated with the occurrence of stroke in patients with atrial fibrillation[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(14): e3260.
- [69] AL CHEKAKIE 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.
- [70] TSAO HM, HU WC, WU MH, *et al.* Quantitative analysis of quantity and distribution of epicardial adipose tissue surrounding the left atrium in patients with atrial fibrillation and effect of recurrence after ablation[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(10): 1498-1503.
- [71] WONG CX, ABED HS, MOLAEI P, *et al.* Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(17): 1745-1751.
- [72] 邢星, 葛新颖, 耿敖, 等. 心脏运动康复对冠心病患者心外膜脂肪厚度的影响[J]. *康复学报*, 2020, 30(5): 365-369.
- [73] SORIMACHI H, OBOKATA M, OMOTE K, *et al.* Long-term changes in cardiac structure and function following bariatric surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(16): 1501-1512.
- [74] VARJABEDIAN L, BOURJI M, POURAFKARI L, *et al.* Cardio-protection by metformin: beneficial effects beyond glucose reduction[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2018, 18(3): 181-193.
- [75] VASAMSETTI SB, KARNEWAR S, KANUGULA AK, *et al.* Metformin inhibits monocyte-to-macrophage differentiation via AMPK-mediated inhibition of STAT3 activation: potential role in atherosclerosis[J]. *Diabetes*, 2015, 64(6): 2028-2041.
- [76] CAMERON AR, MORRISON VL, LEVIN D, *et al.* Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status [J]. *Circ Res*, 2016, 119(5): 652-665.
- [77] QI T, CHEN YM, LI HG, *et al.* A role for PFKFB3/iPKK2 in metformin suppression of adipocyte inflammatory responses[J]. *J Mol Endocrinol*, 2017, 59(1): 49-59.
- [78] CHANG SH, WU LS, CHIOU MJ, *et al.* Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and *in vitro* studies[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 123.
- [79] JONKER JT, LAMB HJ, VAN DER MEER RW, *et al.* Pioglitazone compared with metformin increases pericardial fat volume in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 456-460.
- [80] KRISTENSEN SL, RØRTH R, JHUND PS, *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10): 776-785.
- [81] IACOBELLIS G, CAMARENA V, SANT DW, *et al.* Human epicardial fat expresses glucagon-like peptide 1 and 2 receptors genes[J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49(8): 625-630.
- [82] DUTOUR A, ABDESSELAM I, ANCEL P, *et al.* Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(9): 882-891.
- [83] IACOBELLIS G, MOHSENI M, BIANCO SD, *et al.* Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2017, 25(2): 311-316.
- [84] IACOBELLIS G, VILLASANTE FRICKE AC. Effects of semaglutide versus dulaglutide on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity[J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(4): bvz042.
- [85] IACOBELLIS G, BARONI MG. Cardiovascular risk reduction throughout GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor modulation of epicardial fat[J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(3): 489-495.
- [86] RAGGI P, GADIYARAM V, ZHANG C, *et al.* Statins reduce epicardial adipose tissue attenuation independent of lipid lowering: a potential pleiotropic effect[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(12): e013104.
- [87] SOUCEK F, COVASSIN N, SINGH P, *et al.* Effects of atorvastatin (80 Mg) therapy on quantity of epicardial adipose tissue in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(9): 1443-1446.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-02-17;修回日期:2024-06-01)