

## 心外膜脂肪组织对冠心病的预测价值

王涛<sup>1</sup>, 刘强<sup>1</sup>, 蒲艳华<sup>2</sup>, 刘爱华<sup>3</sup>, 刘斌<sup>1</sup>, 贾如意<sup>1</sup>

(1. 济南市心血管病研究所 济南市第四人民医院心内科; 2. 济南市第四人民医院老年科;

3. 济南市第四人民医院心脏超声科, 山东省济南市 250031)

[关键词] 心外膜脂肪组织; 冠心病;  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶; 白细胞介素 10; 肿瘤坏死因子  $\alpha$

[摘要] **目的** 评价心外膜脂肪组织(EFT)对冠心病的预测价值。**方法** 连续入选 333 例行冠状动脉造影检查的患者,经超声检查采集右心室游离壁脂肪厚度。根据冠状动脉造影结果将患者分为冠心病组和非冠心病组。通过受试者工作特征曲线(ROC)和多因素 Logistic 回归分析确定右心室游离壁脂肪厚度对冠心病的预测价值以及冠心病的危险因素。**结果** 冠心病组患者 EFT 厚度、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶、血管僵硬程度显著高于非冠心病患者( $P < 0.05$ )。EFT 厚度对冠心病预测价值的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.834, 95% CI 为 0.775~0.894( $P < 0.01$ )。当心外膜脂肪厚度取 5.6 mm 时,敏感度 0.69,特异度 0.87。多因素 Logistic 回归分析显示,右心室游离壁脂肪厚度是冠心病的独立预测因子(OR = 5.17, 95% CI: 3.10~8.63)。**结论** EFT 是冠心病的独立预测因子。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Epicardial Fat Tissue Predicts Coronary Heart Disease

WANG Tao<sup>1</sup>, LIU Qiang<sup>1</sup>, PU Yan-Hua<sup>2</sup>, LIU Ai-Hua<sup>3</sup>, LIU Bin<sup>1</sup>, and JIA Ru-Yi<sup>1</sup>

(1. Jinan Institute of Cardiovascular Disease & Department of Cardiology, Jinan Fourth Hospital; 2. Department of Geriatrics, Jinan Fourth Hospital; 3. Department of Cardiac Ultrasound, Jinan Fourth Hospital, Jinan, Shandong 250031, China)

[KEY WORDS] Epicardial Fat Tissue; Coronary Heart Disease;  $\gamma$ -Glutamyltransferase; Interleukin-10; Tumor Necrosis Factor- $\alpha$

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the predictive value of epicardial fat tissue (EFT) on coronary heart disease (CHD). **Methods** Overall, 333 cases who underwent coronary angiography were classified into CHD groups and non-CHD group. EFT was measured by echocardiography. The obtained data was compared by receiver operating characteristic(ROC) curve and multi-logistic regression. **Results** The EFT in CHD group was significantly higher than that in non-CHD group (6.4  $\pm$  0.8 mm vs 4.8  $\pm$  0.7 mm,  $P < 0.01$ ). ROC curve analysis showed EFT could reliably discriminate CHD patients (AUC: 0.834, 95% CI: 0.775 ~ 0.894,  $P < 0.01$ ). Multivariate regression analysis also showed EFT was independent predictor of CHD [OR = 5.17 (95% CI: 3.10 ~ 8.63),  $P < 0.01$ ]. **Conclusion** This study showed EFT was independent predictor of CHD.

内脏脂肪组织是冠心病的重要危险因素<sup>[1]</sup>。研究发现,不论性别、年龄、种族,腹型肥胖对冠心病的影响程度要强于体质指数<sup>[2]</sup>。心外膜脂肪组织(epicardial fat tissue, EFT)是包裹在心脏和冠状动脉表面的脂肪组织。EFT 与腹部脏器脂肪组织具有同源性,都起源于婴儿时期的棕色脂肪组织<sup>[3]</sup>。因此,我们推测,EFT 可能与腹部脂肪组织具有类似

效应,可能是冠心病的危险因素。 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶( $\gamma$ -glutamyltransferase, GGT)主要参与抗氧化剂谷胱甘肽的细胞外代谢,可能直接参与粥样斑块的形成<sup>[4]</sup>。研究发现 GGT 水平与冠心病危险因素具有强相关关系,并且与粥样斑块进展相关<sup>[5,6]</sup>。单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)由巨噬细胞分泌,同样参与粥样斑块进展<sup>[7]</sup>。

[收稿日期] 2013-08-25

[作者简介] 王涛,副主任医师,副教授,研究方向为冠心病的介入治疗,E-mail 为 wangtao3717@163.com。刘强,硕士,医师,研究方向为心律失常与心脏电生理,E-mail 为 liuqiangyuxi@163.com。贾如意,博士,主任医师,教授,研究方向为冠心病与心律失常的介入治疗,E-mail 为 jrycardiology@163.com。

这些指标是否是冠心病的危险因素目前尚存在争议。白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 都是由脂肪组织分泌、与粥样斑块进展相关的细胞因子<sup>[8]</sup>。EFT 作为脂肪组织是否是通过 IL-10 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子影响粥样斑块与冠心病的进展尚未有研究报道。本研究将探讨 EFT、GGT、IL-10、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 与冠心病的关系, 试图发现新的冠心病预测因素。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

连续入选 2011 年 7 月至 2012 年 6 月于我院心内科住院治疗的患者, 所有入选患者均行冠状动脉造影术。入选标准: 胸廓无畸形; 窦性心律; 无严重呼吸系统疾病。排除标准: 既往行冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass grafting, CABG) 或经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的患者; 慢性肾脏疾病 (肾小球滤过率  $< 30 \text{ mL/min}$ ) 患者; 大量心包积液患者; 超声图像采集不良, 影响脂肪厚度判断的患者。冠心病诊断标准为冠状动脉造影显示至少有一支主要血管病变狭窄  $\geq 50\%$ 。本研究经过医院伦理委员会批准, 并且得到入选患者书面知情同意。

### 1.2 血液标本测定

入院后第 2 天采集空腹血检测血脂、C 反应蛋白、血糖、GGT 水平。GGT 通过酶比色法测定。IL-10、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 由酶联免疫吸附法测定。

### 1.3 冠状动脉造影检查

由心内科专业医师操作完成, 介入医师对 EFT 厚度检查结果单盲。入路途径为常规经股动脉或桡动脉途径。左冠状动脉至少投照 4 个体位, 右冠状动脉至少投照 2 个体位, 必要时加其他体位至冠状动脉各段能够充分显示。

### 1.4 超声检查

所有入选患者经胸超声检查由同一位经验丰富的医师操作, 为防止偏倚, 冠状动脉造影检查结果对超声诊断医师单盲。超声检查仪器为荷兰飞利浦 7500, 探头频率 3.5 MHz。右心室心外膜脂肪厚度最大, 心尖四腔心切面、胸骨旁长轴和短轴切面是测量该部位脂肪厚度的最佳切面<sup>[9]</sup>。多个切面在心室收缩期末测量右心室游离壁心外膜脂肪厚度, 选取最大值。

### 1.5 统计学分析

正态分布变量以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检

验。非参数变量以中位数及分布范围表示, 由 Kruskal-Wallis tests 检验。计数资料以百分比表示, 通过  $\chi^2$  检验。心外膜脂肪厚度对冠状动脉三支病变的预测价值通过受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 确定。可能影响冠心病的因素 ( $P \leq 0.1$ ) 纳入多因素 Logistic 回归分析。应用 SPSS 18.0 软件进行数据分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

2011 年 7 月至 2012 年 6 月行冠状动脉造影检查患者共 351 例。既往行 CABG 或 PCI 患者共 15 例, 超声图像采集不良共 3 例, 最终本研究共入选患者 333 例。根据冠状动脉造影结果如愿患者分为冠心病组和非冠心病组。在多个变量中, 冠心病组患者 EFT 厚度、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、GGT、脉搏波传导速度 (PWV) 显著高于非冠心病患者 ( $P < 0.05$ ; 表 1)。

### 2.2 心外膜脂肪组织对冠心病的预测价值

通过 ROC 曲线分析 (图 1), 心外膜脂肪厚度对冠心病预测价值的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.834, 95% CI 为 0.775 ~ 0.894 ( $P < 0.01$ )。当心外膜脂肪厚度取 5.6 mm 时, 敏感度 0.69, 特异度 0.87。多因素 Logistic 回归分析纳入年龄、冠心病家族史、动脉僵硬、TC、LDLC、GGT、EFT 厚度等因素, 分析显示, 右心室游离壁脂肪厚度是冠心病的独立预测因子 (OR = 5.17, 95% CI 为 3.10 ~ 8.63,  $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

在该研究中, EFT 厚度、血脂水平、GGT、血管僵硬均是冠心病的危险因素, 但研究显示 EFT 是冠心病的独立预测因子。因此, EFT 并非是通过传统危险因素如血脂、体质指数等影响冠心病的发生与进展。

研究已经证明, EFT 与冠状动脉粥样斑块进展密切相关, 但具体机制不明, 可能与脂肪组织的内分泌功能有关。心脏脂肪组织是脂肪细胞因子合成和分泌的区域<sup>[3]</sup>。EFT 与心肌细胞、冠状动脉在解剖结构上毗邻, 前者可以通过内分泌和旁分泌的形式影响后者<sup>[10,11]</sup>。EFT 分泌的脂肪因子释放到心肌细胞间质, 进而可以作用于血管平滑肌细胞、内

表 1. 临床资料

Table 1. Baseline characteristics of patients

变量	非冠心病组 ( $n = 57$ )	冠心病组 ( $n = 276$ )	$P$ 值
年龄 (岁)	63 ± 13	68 ± 12	0.06
男性 (例)	43 (75.4%)	217 (78.6%)	0.60
体质指数 < 25 kg/m <sup>2</sup>	23 (40.4%)	103 (37.3%)	0.66
体质指数 ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	34 (59.6%)	173 (62.7%)	0.66
吸烟 (例)	26 (45.6%)	151 (54.7%)	0.24
高血压 (例)	25 (43.9%)	153 (55.4%)	0.14
糖尿病 (例)	10 (17.5%)	67 (24.2%)	0.31
冠心病家族史 (例)	12 (21.1%)	93 (33.7%)	0.08
LVEF	58% ± 7%	59% ± 8%	0.38
EFT 厚度 (mm)	4.8 ± 0.7	6.4 ± 0.8	< 0.01
PWV (m/s)	9.0 ± 2.9	9.6 ± 3.2	0.03
CRP (mg/L)	4 (0.50 ~ 139)	2.62 (0.50 ~ 133)	0.36
TC (mmol/L)	4.36 ± 1.17	5.33 ± 1.06	0.03
LDLC (mmol/L)	2.95 ± 0.90	3.84 ± 0.92	0.04
HDLC (mmol/L)	1.28 ± 0.49	1.24 ± 0.24	0.65
TG (mmol/L)	1.82 ± 1.25	1.81 ± 1.31	0.95
MCP-1 (ng/L)	147 ± 67	152 ± 63	0.67
TNF-α (ng/L)	0.76 (0.01 ~ 33.20)	3.62 (0.01 ~ 67.80)	0.33
IL-10 (ng/L)	3.3 (2.6 ~ 4.3)	2.6 (2.1 ~ 4.9)	0.47
GGT (U/L)	23 ± 9	27 ± 8	0.04

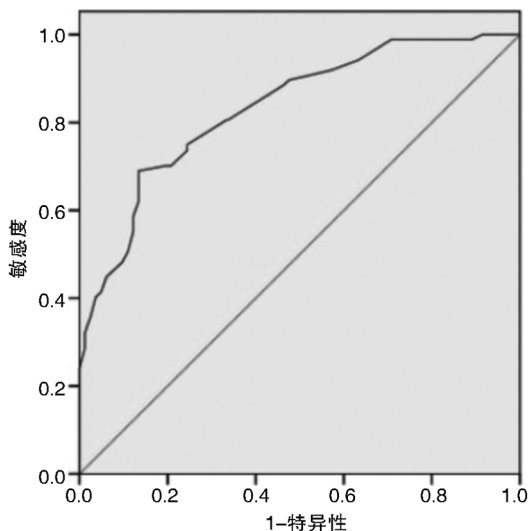


图 1. 心外膜脂肪厚度对冠心病预测价值的 ROC 曲线

Figure 1. ROC curve of the predictive value of epicardial fat tissue on coronary heart disease

皮细胞和粥样斑块的细胞成分。因此, EFT 对冠状动脉粥样斑块的形成和发展有直接促进作用。也有研究发现, 冠状动脉周围脂肪组织释放的细胞因子可以通过由外至内的方式改变冠状动脉的相对稳定状态, 引起血管内皮功能障碍, 促进炎症反应, 引起内膜损害, 促进斑块进展<sup>[12,13]</sup>。冠状动脉周围的 EFT, 可以产生高水平的致炎因子, 诱导炎症细胞出现, 而这些炎症细胞可以直接作用于冠状动脉。

因此, EFT 作为冠心病的独立危险因素, 主要是其作用于冠状动脉内皮, 直接促进粥样斑块的进展。

超重患者往往有较高水平的炎症因子和促炎因子, 如 CRP、IL-6、TNF-α<sup>[14]</sup>。其他细胞因子如 IL-10 与 TNF-α 相作用, 显示出抗炎反应的特性。但该研究中并未发现 CRP、IL-6、TNF-α、IL-10 在冠心病和非冠心病患者间存在差异。本研究中, 冠心病和非冠心病患者 EFT 存在显著差异, 但外周循环中细胞因子无明显差别, 这可能是心脏的局部脂肪组织分泌不能影响人体整体水平的细胞因子。但如果提取 EFT 中的细胞因子则可能存在差别, 这有待进一步研究。

血管僵硬是心血管疾病的重要危险因素, 参与到心血管疾病的发生过程<sup>[15]</sup>, 但具体机制尚不清楚。氧化应激反应、炎症反应、动脉钙化、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活等可能参与了这一过程<sup>[16]</sup>。既往研究中发现 EFT 与血管僵硬之间存在相关性, 共同作用于心血管疾病的发生。EFT 是血管僵硬度的独立预测因子<sup>[17]</sup>。在该研究中我们同样发现冠心病患者血管僵硬度高于非冠心病患者, 但 EFT 与血管僵硬之间未发现相关关系。

肥胖是心血管疾病的危险因素, 但肥胖与心血管疾病相关的根本机制尚不明确。在该研究中, 体质指数与冠心病没有明确关系。一般认为, EFT 作为全身脂肪组织的一部分, 其与体质指数呈正相关。因此, 据此推测, 体质指数较高的患者发生冠

状动脉严重病变的可能性更大,但本研究未显示这一趋势。近期的一项研究可以解释这一问题,Ruberg 等<sup>[17]</sup>的研究发现,局部脂肪组织与体质指数无明显相关关系。因此,EFT 作为心脏的局部脂肪组织是冠心病的预测因子,但体质指数则可能与冠心病没有显著相关关系。

本研究中,GGT 在冠心病患者明显高于非冠心病患者,这与之前的研究相符<sup>[4]</sup>。GGT 是氧化应激反应的标志物,其可以间接促进低密度脂蛋白氧化,因此在冠心病患者中升高。既往研究发现,TNF- $\alpha$  和 IL-10 可以引起细胞外基质降解酶活化,降低粥样斑块稳定性<sup>[8]</sup>。但本研究中未发现 TNF- $\alpha$ 、IL-10 在冠心病患者中明显升高,这可能与本研究中冠心病组稳定型冠心病患者比例较高有关,稳定型冠心病患者斑块一般较为稳定,因此 TNF- $\alpha$  可能正常。MCP-1 可能促进粥样斑块的进展<sup>[19]</sup>,最近的一项荟萃分析发现,MCP-1 与冠心病之间并无明确的相关关系,本研究也证实了这一点。

EFT 主要存在于房室交界处和室间沟。一般选择右心室游离壁作为测量部位。心脏超声、CT 检查、心脏磁共振检查均能测量 EFT,但心脏超声与 CT 和心脏磁共振相比较为价廉、方便,且具有相近的可信度<sup>[20]</sup>。本研究选择超声检查右心室游离壁脂肪厚度,可以较为准确的反映真实的心外膜脂肪厚度。

目前尚缺乏统一的测量心外膜脂肪厚度的标准,且本研究的样本数目偏少,因此有待更大规模的研究论证这一观点。

#### [参考文献]

[1] Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments. Association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2007, 116(1): 39-48.

[2] Heitmann BL, Lissner L. Hip Hip Hurrah! Hip size inversely related to heart disease and total mortality [J]. *Obes Rev*, 2011, 12(6): 478-481.

[3] Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators [J]. *Circulation*, 2003, 108(20): 2 460-466.

[4] Mason JE, Starke RD, Van Kirk JE. Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker [J]. *Prev Cardiol*, 2010, 13(1): 36-41.

[5] Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study [J]. *Clin Chem*, 2003, 49(8): 1 358-366.

[6] Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, et al. Images in cardiovascular medicine. Human atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl

transpeptidase enzyme activity [J]. *Circulation*, 2004, 109(11): 1 440.

[7] Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(5): 2 273-282.

[8] Lee WH, Kim SH, Lee Y, et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily 14 is involved in atherogenesis by inducing proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(12): 2 004-010.

[9] Dey D, Nakazato R, Li D, Berman DS. Epicardial and thoracic fat-Noninvasive measurement and clinical implications [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2012, 2(2): 85-93.

[10] Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin A, et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis [J]? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(12): 2 594-599.

[11] 赖长春, 童岳峰, 王云乡, 等. 超声测量心外膜脂肪组织厚度对冠心病的诊断预测价值 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2010, 16(4): 281-284.

[12] Miyata K, Shimokawa H, Kandabashi T, et al. Rho-kinase is involved in macrophage-mediated formation of coronary vascular lesions in pigs in vivo [J]. *Arterioscler Thromb Vas Biol*, 2000, 20(11): 2 351-358.

[13] Hilgers RH, Xing D, Gong K, et al. Acute O-GlcNAcylation prevents inflammation-induced vascular dysfunction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(5): H513-522.

[14] Kern PA, Ranganathan S, Li C, et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 280(5): E745-751.

[15] 宋洪斌, 刘振东, 路方红, 等. 不同类型肥胖对原发性高血压患者动脉僵硬度的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(8): 737-740.

[16] Kanbay M, Afsar B, Gusbeth-Tatomir P, et al. Arterial stiffness in dialysis patients: where are we now [J]? *Int Urol Nephrol*, 2010, 42(3): 741-752.

[17] Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives [J]. *Eur J Echocardiogr*, 2009, 10(4): 549-555.

[18] Ruberg FL, Chen Z, Hua N, et al. The relationship of ectopic lipid accumulation to cardiac and vascular function in obesity and metabolic syndrome [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18(6): 1 116-121.

[19] Wang Y, Zhang W, Li S, et al. Genetic variants of the monocyte chemoattractant protein-1 gene and its receptor CCR2 and risk of coronary artery disease: a meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(1): 224-230.

[20] Xu Y, Cheng X, Hong K, et al. How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis [J]. *Coron Artery Dis*, 2012, 23(4): 227-233.