

本文引用: 王弘宇, 王腾玉, 尹德春, 等. 冠状动脉周围脂肪组织脂肪衰减系数的影响因素及其回归模型[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(5): 411-418. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.05.007.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-05-0411-08

· 临床研究 ·

冠状动脉周围脂肪组织脂肪衰减系数的影响因素及其回归模型

王弘宇, 王腾玉, 尹德春, 田野

(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科, 黑龙江省哈尔滨市 150001)

[摘要] **[目的]** 探究冠状动脉局部无炎症或轻度炎症时冠状动脉周围脂肪组织(PCAT)的脂肪衰减系数(FAI_{PCAT})的影响因素并建立可预测其基础值的回归模型。**[方法]** 入选哈尔滨医科大学附属第一医院2019年1月—12月既往无冠心病病史、行冠状动脉计算机断层扫描血管造影(CCTA)检查排除梗阻性冠状动脉疾病的住院患者。收集患者基线资料和临床指标包括性别、年龄、身高、体质量、既往病史以及血常规、血糖、血脂等。由一名具有3年以上影像学阅片经验的医师应用AW VolumeShare 4 CT工作软件进行CCTA图像后处理,测量并记录 FAI_{PCAT} 值和心外膜脂肪衰减(EFat值)。采用Spearman相关性检验分析各因素相关性,采用多元线性回归分析 FAI_{PCAT} 的影响因素并建立回归模型。**[结果]** 共纳入103例CCTA显示CAD-RADS 0~1级的患者。 FAI_{PCAT} 值为 (-82.2 ± 7.0) Hu, EFat值为 (-84.8 ± 4.4) Hu。相关性分析显示 FAI_{PCAT} 值与EFat值呈显著正相关($P < 0.01$),与淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)、淋巴细胞百分比呈显著负相关($P < 0.01$),与血糖水平呈正相关($P < 0.05$),与体质指数(BMI)、血脂各项指标不具有相关性;EFat值与BMI、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇比值(LDL-C/HDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)水平呈显著负相关($P < 0.01$),与HDL-C呈显著正相关($P < 0.01$),与载脂蛋白A/载脂蛋白B比值(ApoA/ApoB)呈正相关($P < 0.05$)。多元线性回归分析显示EFat值(X_1)、LMR(X_2)和血糖水平(X_3)是冠状动脉局部无炎症或轻度炎症时 FAI_{PCAT} 值(\hat{Y})的主要影响因素和预测参数,回归方程为 $\hat{Y} = -25.466 + 0.686X_1 - 0.9X_2 + 1.207X_3$ 。**[结论]** 冠状动脉局部无炎症或轻度炎症时EFat值、LMR和血糖水平是影响 FAI_{PCAT} 值的主要因素,回归模型可预测患者个体化的 FAI_{PCAT} 基础值。

[关键词] 冠状动脉周围脂肪组织; 脂肪衰减系数; 心外膜脂肪衰减; 冠状动脉计算机断层扫描血管造影; 回归模型

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Influencing factors and regression model of the fat attenuation index of pericoronary adipose tissue

WANG Hongyu, WANG Tengyu, YIN Dechun, TIAN Ye

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

[ABSTRACT] **Aim** To explore the influencing factors of fat attenuation index of pericoronary adipose tissue (FAI_{PCAT}) when there is no local inflammation or mild inflammation of coronary artery, and to establish a regression model to predict the individual baseline values of FAI_{PCAT} . **Methods** Hospitalized patients who had no previous history of coronary heart disease and underwent coronary computed tomography angiography (CCTA) examination to exclude obstructive coronary artery disease in the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University from January to December 2019 were included. The baseline data and clinical indexes such as sex, age, height, weight, past medical history, blood routine, blood glucose, and blood lipid were collected. The AW VolumeShare 4 CT working software was used to post-process the CCTA images by one doctor with more than 3 years of imaging experience, and FAI_{PCAT} and epicardial fat atten-

[收稿日期] 2022-08-09

[修回日期] 2023-02-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81727809)

[作者简介] 王弘宇, 博士研究生, 主要研究方向为冠状动脉粥样硬化的发病机制及诊疗, E-mail: 781590815@qq.com。通信作者田野, 博士后, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事声动力治疗相关心血管疾病的疗效与机制探究, 致力于医、理、工多学科交叉和转化研究, E-mail: yetian6@163.com。

uation (EFat) were measured and recorded. Spearman correlation was used to analyze the correlation of factors. Multiple linear regression was used to analyze the influencing factors of FAI_{PCAT} and then established a regression model.

Results A total of 103 patients with CCTA showing CAD-RADS 0 ~ 1 were included. The FAI_{PCAT} value is (-82.2 ± 7.0) Hu, the EFat value is (-84.8 ± 4.4) Hu. Correlation analysis showed that FAI_{PCAT} was significantly and positively correlated with EFat ($P < 0.01$), significantly and negatively correlated with lymphocyte to monocyte ratio (LMR), lymphocyte percentage ($P < 0.01$), and positively correlated with blood glucose level ($P < 0.05$). There was no correlation between FAI_{PCAT} and body mass index (BMI), blood lipid. The EFat was significantly and negatively correlated with BMI, triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol/high density lipoprotein cholesterol (LDLC/HDLC), very low density lipoprotein cholesterol (VLDLC) ($P < 0.01$), and significantly and positively correlated with HDLC ($P < 0.01$), positively correlated with apolipoprotein A/apolipoprotein B (ApoA/ApoB) ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that EFat value (X_1), LMR (X_2), and blood glucose level (X_3) were the main influencing factors and prediction parameters of FAI_{PCAT} value when there was no local inflammation or mild inflammation of coronary artery, and the regression equation was $\hat{Y} = -25.466 + 0.686X_1 - 0.9X_2 + 1.207X_3$. **Conclusion** EFat value, LMR, and blood glucose level were the main influencing factors of FAI_{PCAT} value when there was no local inflammation or mild inflammation of coronary artery, and the regression model can predict the individual baseline values of FAI_{PCAT}.

[**KEY WORDS**] pericoronary adipose tissue; fat attenuation index; epicardial fat attenuation; coronary computed tomography angiography; regression model

冠状动脉由冠状动脉壁及冠状动脉周围脂肪组织(pericoronary adipose tissue, PCAT)组成,冠状动脉壁包括内膜、中膜和外膜;PCAT是心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)的一部分^[1-2]。冠状动脉壁与PCAT之间具有复杂的双向通信;冠状动脉壁“由内向外”释放的细胞因子扩散到PCAT中,使PCAT的脂肪细胞分化减低^[3];功能失调的PCAT“由外向内”分泌的促炎脂肪因子和炎症细胞因子扩散到冠状动脉壁,促进动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)进展^[4-6]。

脂肪衰减系数(fat attenuation index, FAI)作为脂肪组织平均CT值的量化指标,代表感兴趣体积内脂肪组织的平均放射密度^[7]。PCAT的平均放射密度即PCAT的FAI值(记为FAI_{PCAT}值)目前可用来反映冠状动脉局部炎症水平^[3]、识别高危斑块^[8]和预测斑块进展^[9]。并且FAI_{PCAT}值对远期心血管事件发生风险具有预测价值,当FAI_{PCAT}值 ≥ -70.1 Hu时,患者的全因死亡率和心脏死亡率明显增加^[7]。EAT的平均放射密度即心外膜脂肪衰减(epicardial fat attenuation, EFat)与局部和全身炎症水平相关,且是评价心血管事件的独立危险因素^[10]。然而EFat值、全身炎症、糖代谢及脂代谢等因素对FAI_{PCAT}基础值的影响尚不明确。因此,本研究选取冠状动脉局部无炎症或轻度炎症的患者为研究对象,通过相关性分析确定影响FAI_{PCAT}基础值的因素,进一步通过多元线性回归建立回归模型。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究为一项回顾性分析,选取哈尔滨医科大学附属第一医院2019年1月—12月因不典型胸痛或胸闷行冠状动脉计算机断层扫描血管造影(coronary computed tomography angiography, CCTA)检查以排除梗阻性冠状动脉疾病的心内科住院患者,根据纳入和排除标准最终共纳入103例患者作为研究对象。纳入标准:(1)CCTA检查发现右冠状动脉(right coronary artery, RCA)存在冠状动脉疾病报告和数据库系统(coronary artery disease reporting and data system, CAD-RADS)0 ~ 1级^[11];(2)临床资料完整,包括性别、年龄、身高、体质量、吸烟史、既往史(糖尿病、高血压、高脂血症)以及入院期间的血常规、血糖、血脂。排除标准:(1)CCTA显示合并左主干或多支病变、或存在血管畸形和发育异常;(2)CCTA显示存在高危斑块特征:低密度斑块、正性重构、餐巾纸环征和点状钙化^[12];(3)既往有冠心病、心力衰竭、心房颤动病史;(4)既往有经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路手术史;(5)冠心病、高脂血症家族史;(6)CCTA图像质量不佳;(7)心包疾病;(8)疑似急性感染性疾病;(9)恶性肿瘤;(10)慢性肝病或肾脏疾病;(11)近期服用抗炎、调脂类药物。本研究经哈尔滨医科大学附属第一医院伦理委员会批准(研201793)。

1.2 临床资料收集

通过电子病历系统收集上述103例入组患者的

基线资料和临床指标包括性别、年龄、身高、体重、吸烟史、既往史(糖尿病、高血压、高脂血症)以及入院期间的血常规、血糖、血脂等检验结果,计算体质指数(body mass index, BMI)。

1.3 CCTA 图像分析

所有入组患者的 CCTA 成像均来自飞利浦 Brilliance iCT 扫描仪,图像扫描范围起始于主肺动脉的中下段或气管隆突下方,延伸至心尖部。由一名具有 3 年以上影像学读片经验的医师对 CCTA 图像进行多平面分析,记录冠状动脉狭窄程度、主要病变位置、病变成分分析、斑块性质定性等。冠状动脉狭窄程度和斑块分析在管腔直径 >2 mm 的所有冠状动脉节段中进行。

1.4 平均放射密度的测量

应用 AW VolumeShare 4 工作软件(GE Healthcare, USA)进一步分析所有重建的 CCTA 图像数据,在不告知对应患者的特征和临床数据的情况下,由一名具有 3 年以上影像学读片经验的医师对入组患者的 CCTA 图像进行半自动勾画感兴趣区(region of interests, ROI),测量并记录 FAI_{PCAT} 值和 EFat 值(图 1)。

FAI_{PCAT} 值的测量:选用 RCA 作为本次实验的研究模型^[2]。RCA 的 FAI 定义为距 RCA 外壁径向距离等于被追踪 RCA 节段平均直径的一层组织中脂肪组织的平均 CT 值^[7]。为了避免主动脉壁的影响,从距离 RCA 最近端 10 mm 开始,依次向下半自动勾画 ROI,共画 20 层,每层间隔 1 mm 厚,然后手动排除包绕小侧支或冠状静脉的 ROI。在所有的 ROI 内,CT 值介于 $(-190 \sim -30)$ Hu 之间的像素被算作脂肪。在软件中将 ROI 的 CT 值范围设定在 $(-190 \sim -30)$ Hu 之间,得到 FAI_{PCAT} 值曲线,记录平均值作为最终的 FAI_{PCAT} 值。

EFat 值的测量:EAT 定义为被心包包裹的所有脂肪组织^[13]。目前的研究基于胸部平扫 CT 或心脏 CT 血管造影图像,进行图像后处理可得到 EFat 值^[10,14]。根据所有轴向成像平面上的 ROI 评估总 EAT,勾画范围从肺动脉分叉到左心室尖端,每层间隔 1 mm 厚,半自动勾画大体轮廓,然后手动调整以修改和跟踪每层 EAT 的轮廓^[10]。在软件中将 ROI 的 CT 值范围设定在 $(-190 \sim -30)$ Hu 之间,得到 EAT 模拟图和 EFat 值曲线,记录平均值作为最终的 EFat 值。

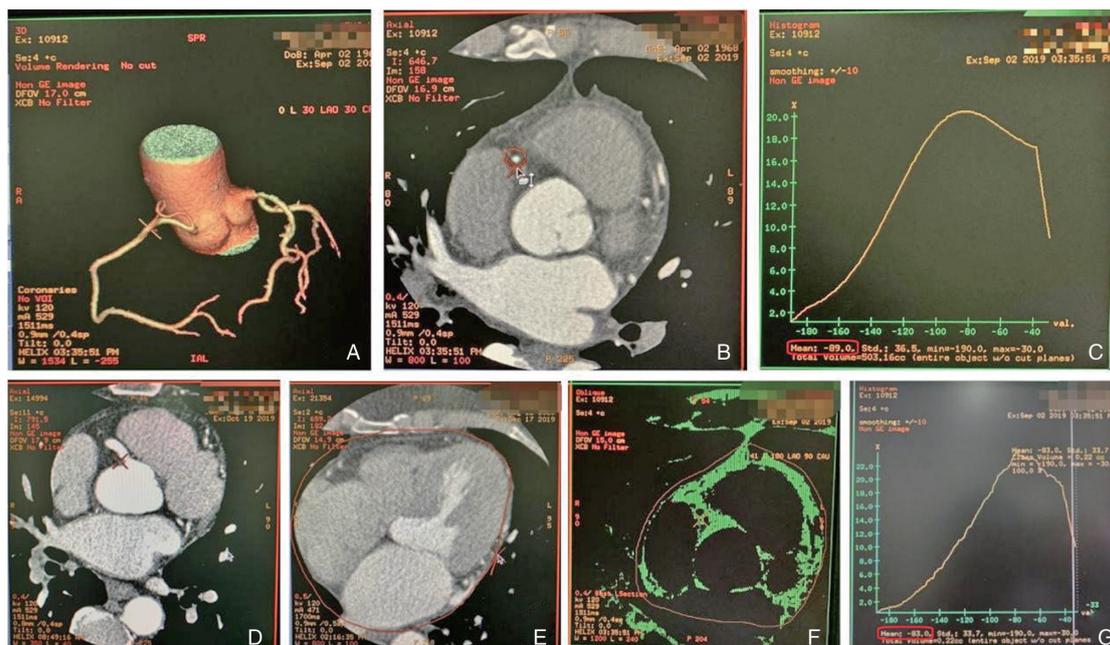


图 1. 冠状动脉周围脂肪组织的脂肪衰减系数 (FAI_{PCAT}) 和心外膜脂肪衰减 (EFat) 的测量示例

A 为冠状动脉三维重建模型,定位在 RCA;B 为 RCA 近端横断面图,以红色突出显示;C 为 FAI_{PCAT} 值曲线,平均值以红色突出显示;D 为肺动脉水平轴位图,心包清晰可见;E 为任意层面轴位图,心外膜脂肪组织边界以红色突出显示;F 为将 CT 值范围设定在 $(-190 \sim -30)$ Hu,得到心外膜脂肪组织的模拟图,绿色部分代表脂肪组织,心外膜脂肪组织边界以红色突出显示;G 为 EFat 值曲线,平均值以红色突出显示。

Figure 1. Measurement of the FAI_{PCAT} and EFat

1.5 统计学方法

使用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行统计分析。连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量采用患者例数和百分比表示。连续变量的正态分布采用 Kolmogorov-Smirnov 检验。采用 Spearman 相关性分析评价 FAI_{PCAT} 值和 EFat 值与各临床指标的关系。采用多元线性回归分析研究 FAI_{PCAT} 的主要影响因素,并建立 FAI_{PCAT} 基础值的最优回归模型。所有的假设检验以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入 103 例冠状动脉局部无炎症或轻度炎症的患者作为研究对象,年龄(55.9±10.3)岁,其中男性 38 例(36.9%)。CCTA 图像后处理结果显示 FAI_{PCAT} 值为(-82.2±7.0)Hu,EFat 值为(-84.8±4.4)Hu,患者其他一般资料详见表 1。

表 1. 患者基本资料统计($n=103$)

Table 1. Baseline characteristics of the patient population ($n=103$)

指标	数值
年龄/岁	55.9±10.3
男性/[例(%)]	38(36.9)
BMI/(kg/m ²)	24.8±3.6
糖尿病/[例(%)]	10(9.7)
高脂血症/[例(%)]	27(26.2)
高血压/[例(%)]	30(29.1)
吸烟史/[例(%)]	19(18.4)
白细胞计数/($\times 10^9$ L ⁻¹)	6.8±1.8
中性粒细胞/($\times 10^9$ L ⁻¹)	4.4±1.6
淋巴细胞/($\times 10^9$ L ⁻¹)	1.9±0.6
单核细胞/($\times 10^9$ L ⁻¹)	0.4±0.1
血糖/(mmol/L)	5.4±1.4
TC/(mmol/L)	5.2±1.2
TG/(mmol/L)	1.6±0.8
HDLC/(mmol/L)	1.2±0.3
LDLC/(mmol/L)	3.2±0.8
VLDLC/(mmol/L)	0.3±0.1
Lp(a)/(mmol/L)	266.8±247.6
ApoA/(g/L)	1.3±0.2
ApoB/(g/L)	1.0±0.3
EFat/Hu	-84.8±4.4
FAI _{PCAT} /Hu	-82.2±7.0

注:TC 为总胆固醇(total cholesterol),TG 为甘油三酯(triglyceride),HDLC 为高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol),LDLC 为低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol),VLDLC 为极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol),Lp(a)为脂蛋白(a)[lipoprotein(a)],ApoA 为载脂蛋白 A(apolipoprotein A),ApoB 为载脂蛋白 B(apolipoprotein B)。

2.2 FAI_{PCAT} 值和 EFat 值与基线特征的相关性

FAI_{PCAT} 值与各基线特征指标均不具有相关性($P > 0.05$),但与 EFat 值呈显著正相关($r = 0.316$, $P < 0.01$);EFat 值与 BMI、糖尿病呈显著负相关($P < 0.01$;表 2)。

表 2. FAI_{PCAT} 值和 EFat 值与基线特征指标的相关性

Table 2. Correlation analysis between the FAI_{PCAT}, EFat and baseline characteristics indexes

基线特征指标	FAI _{PCAT}		EFat	
	r	P	r	P
年龄	0.135	0.174	-0.166	0.093
性别	-0.188	0.058	0.072	0.472
BMI	-0.075	0.461	-0.392	0.001
糖尿病	0.041	0.687	-0.284	0.004
高血压	0.106	0.284	-0.056	0.578
吸烟史	0.058	0.560	0.030	0.767
EFat	0.316	0.001	—	—

注:“—”表示无法获取。

2.3 FAI_{PCAT} 值和 EFat 值与血常规的相关性

FAI_{PCAT} 值与淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte to monocyte ratio,LMR)、淋巴细胞百分率呈显著负相关($P < 0.01$);FAI_{PCAT} 值与中性粒细胞百分率、中性粒细胞绝对值、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio,NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio,PLR)呈正相关($P < 0.05$);EFat 值与白细胞计数、中性粒细胞绝对值、单核细胞绝对值呈负相关($P < 0.05$;表 3)。

表 3. FAI_{PCAT} 值和 EFat 值与血常规的相关性

Table 3. Correlation analysis between the FAI_{PCAT}, EFat and blood cell analysis

血常规	FAI _{PCAT}		EFat	
	r	P	r	P
白细胞计数	0.163	0.104	-0.248	0.012
中性粒细胞百分率	0.232	0.019	-0.096	0.340
中性粒细胞绝对值	0.220	0.027	-0.246	0.013
淋巴细胞百分率	-0.265	0.007	0.102	0.311
淋巴细胞绝对值	-0.148	0.139	-0.095	0.344
单核细胞百分率	0.075	0.457	-0.091	0.365
单核细胞绝对值	0.174	0.082	-0.250	0.012
NLR	0.252	0.011	-0.105	0.294
LMR	-0.277	0.005	0.136	0.175
红细胞计数	0.094	0.349	-0.117	0.244
血红蛋白	0.111	0.268	-0.162	0.106
血小板计数	0.103	0.306	-0.009	0.929
PLR	0.203	0.042	0.079	0.430

2.4 FAI_{PCAT} 值和 EFat 值与血脂、血糖水平的相关性

FAI_{PCAT} 值与血脂各项指标不具有相关性 ($P > 0.05$)。EFat 值与 TG、LDLC/HDLC、VLDLC 呈显著负相关 ($P < 0.01$)；EFat 值与 HDLC 呈显著正相关 ($r = 0.270, P < 0.01$)；EFat 值与 ApoA/ApoB 呈正相关 ($r = 0.206, P < 0.05$ ；表 4)。FAI_{PCAT} 值与血糖水平呈正相关 ($r = 0.240, P < 0.05$)；EFat 值与血糖水平呈负相关 ($r = -0.240, P < 0.05$ ；表 4)。

表 4. FAI_{PCAT} 值和 EFat 值与血脂、血糖水平的相关性

Table 4. Correlation analysis between the FAI_{PCAT}, EFat and the levels of blood lipid, blood glucose

指标	FAI _{PCAT}		EFat	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TC	0.073	0.466	0.025	0.799
TG	-0.060	0.548	-0.292	0.003
LDLC	0.075	0.449	0.017	0.866
HDLC	0.093	0.352	0.270	0.006
LDLC/HDLC	-0.042	0.674	-0.311	0.001
VLDLC	-0.060	0.546	-0.294	0.003
ApoA	0.084	0.400	0.187	0.059
ApoB	0.035	0.726	-0.093	0.350
ApoA/ApoB	0.011	0.911	0.206	0.036
Lp(a)	-0.072	0.471	-0.041	0.682
血糖	0.240	0.015	-0.240	0.015

2.5 FAI_{PCAT} 多元线性回归模型的建立

采用多元线性回归建立各相关变量与 FAI_{PCAT} 的线性预测模型,多元逐步回归分析后三项因素被纳入,结果显示 EFat 值 (X_1)、LMR (X_2) 和血糖水平 (X_3) 是影响冠状动脉局部无炎症或轻度炎症时患者 FAI_{PCAT} 值 (\hat{Y}) 的主要因素和预测参数,筛选得出最优回归模型(第 3 步),拟合优度情况为复相关系数 (R) = 0.481,决定系数 (R^2) = 0.232,校正决定系数 (adjust R^2) = 0.208,估计标准误 = 6.112 (表 5)。根据最优回归模型的系数及检验结果得到最终的回归方程, $\hat{Y} = -25.466 + 0.686X_1 - 0.9X_2 + 1.207X_3$ ($F = 9.749, P < 0.001$),各项回归系数均具有统计学意义(表 6)。

2.6 回归模型有效性的检验

绘制 P-P 图和散点图分析比较实际测得的 FAI_{PCAT} 值与按上述回归方程计算出的预测值的差异。标准化残差的正态 P-P 图可见残差独立,说明回归方程有效;标准化残差与标准化预测值的散点

图可见标准化残差随机分布,且大部分数据分布在 (-2,2) 的区间内,表明大部分数据具有正态性和方差齐性,说明回归方程有效(图 2)。

表 5. FAI_{PCAT} 基础值回归模型的拟合优度情况

Table 5. Goodness-of-fit of baseline values of FAI_{PCAT} regression model

模型(步骤)	复相关系数	决定系数	校正决定系数	估计标准误
第 1 步	0.321 ^a	0.103	0.094	6.536
第 2 步	0.421 ^b	0.177	0.160	6.293
第 3 步	0.481 ^c	0.232	0.208	6.112

注:a:预测变量包括常数、EFat;b:预测变量包括常数、EFat 和 LMR;c:预测变量包括常数、EFat、LMR 和血糖。

表 6. FAI_{PCAT} 基础值最优回归模型系数

Table 6. Baseline values of FAI_{PCAT} optimal regression model coefficients

最优模型	偏回归系数	标准误	标准偏回归系数	<i>t</i>	<i>P</i>
常数	-25.466	12.224	—	-2.083	0.040
X_1	0.686	0.148	0.444	4.647	<0.001
X_2	-0.900	0.291	-0.278	-3.094	0.003
X_3	1.207	0.459	0.249	2.629	0.010

注:“—”表示无法获取。

3 讨论

本研究主要贡献为:(1)发现了 EFat 值、LMR 和血糖水平是冠状动脉局部无炎症或轻度炎症时患者 FAI_{PCAT} 值的主要影响因素;(2)建立了 FAI_{PCAT} 基础值的回归模型,即 $\hat{Y} = -25.466 + 0.686X_1 - 0.9X_2 + 1.207X_3$ 。

我们入选了 CCTA 显示 CAD-RADS 0~1 级且排除了存在高危斑块(低密度斑块、正性重构、餐巾纸环征和点状钙化)的患者。CAD-RADS 分级取决于冠状动脉狭窄的严重程度,CAD-RADS 0~1 级定义为冠状动脉管腔狭窄 <25%,包括冠状动脉无狭窄和存在正性重构斑块的微小狭窄^[11]。斑块负荷是导致血管炎症的原因,研究发现 FAI_{PCAT} 值与非钙化斑块、低密度非钙化斑块和总斑块的斑块负荷呈正相关,而与钙化斑块的斑块负荷无关^[3,9]。本研究排除了导致血管炎症的斑块因素,以冠状动脉局部无炎症或轻度炎症时的 FAI_{PCAT} 值代表 FAI_{PCAT} 基础值。

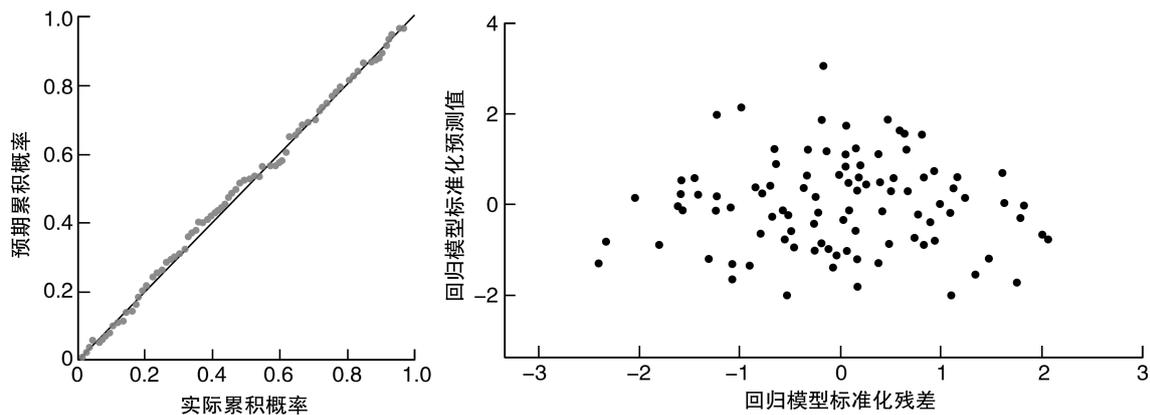


图 2. 多元线性回归模型有效性的检验

A 为标准化残差的正态 P-P 图, B 为标准化残差与标准化预测值的散点图。

Figure 2. Validity test of multiple linear regression model

我们选用 RCA 作为本实验的研究模型。FAI_{PCAT} 值在三条主要的心外膜冠状动脉(左前降支、左回旋支和右冠状动脉)中测量都是可行的,因为 RCA 没有主要的侧支且周围有丰富的脂肪组织,在 CCTA 图像上可以清晰地辨认,勾画 ROI 时可以避免其他分支周围脂肪组织的干扰,减小实验的误差,目前 RCA 已经被用作 PCAT 分析的标准化模型^[3]。本研究应用 AW VolumeShare 4 工作软件半自动勾画脂肪组织 ROI 的方法来测量 FAI_{PCAT} 值和 EFat 值,结果显示 EFat 值与 BMI 呈显著负相关,与 TG 呈显著负相关,与 HDLC 呈显著正相关,这一结果与 Goeller 等^[10] 和 Hell 等^[15] 的研究结果一致;本研究结果中 EFat 值与糖尿病病史呈显著负相关,与血糖水平呈负相关,这一结果与 Verhagen 等^[16] 的研究结果相似。以上结果证明本研究测定 FAI 值的方法具有可信性和准确性。

PCAT 是 EAT 中包裹冠状动脉的脂肪组织,与冠状动脉外膜直接相连,无筋膜边界^[17],表达与其余 EAT 不同的脂肪细胞表型和分泌代谢功能。EAT 是一种具有混合表型的脂肪组织,由棕色脂肪组织和散在的白色脂肪组织组成^[18]。PCAT 的形态与白色脂肪组织相似,但 PCAT 的脂肪细胞体积更小,形状更不规则,分化和成熟程度更低^[19]。在一项尸检研究中,研究者发现 PCAT 中脂肪因子和细胞因子的表达与 As 有关,而 EAT 中脂肪因子和细胞因子的表达与 As 无关^[20]。我们发现 FAI_{PCAT} 值与 EFat 值呈显著正相关,这进一步说明 PCAT 与 EAT 之间存在密不可分的联系;还发现两者各自的相关因素不完全相同,对于两者在生理和病理状态下表型的转化、代谢特征的变化以及两者间的相互

作用还需要更深入的研究。

白细胞的变化已被认为是预测心血管事件的独立危险因素^[21]。研究表明,术前 NLR 对 ST 段抬高型患者经皮冠状动脉介入治疗后的主要不良心血管事件和冠状动脉再通具有良好的预测价值^[22-24]。LMR 是全身炎症反应的有效标志物,与心血管疾病的预后不良有关,研究发现,当 LMR 下降时,非致死性心肌梗死及心血管性死亡率明显增加^[25-26]。本研究结果显示 EFat 值与白细胞计数、中性粒细胞绝对值和单核细胞绝对值呈负相关,这与其他研究结果一致,说明 EAT 受全身炎症水平的影响^[10,27]。从结果来看,FAI_{PCAT} 值与炎症指标的相关性表现为与 EFat 值相反,这可能是因为在感受到机体一过性免疫功能下降时就已经做出反应,通过改变自身的分泌代谢特征来抵抗外界环境干扰的局部代偿机制,而当机体免疫功能失调时,则表现为全身炎症状态,这时 EAT 也将被调动起来。Antonopoulos 等^[3] 研究表明,FAI_{PCAT} 值与血管局部炎症状态相关,但本研究中发现 FAI_{PCAT} 值与全身炎症指标也存在相关性,对于这个结果尚需进一步探究。

FAI_{PCAT} 值与血糖水平的相关性表现为与 EFat 值相反的结果,可能是由于血糖水平升高时,PCAT 中的棕色脂肪细胞会最先活跃,在解偶联蛋白 1 的作用下通过燃烧大量葡萄糖产热,改善整体心脏代谢、葡萄糖稳态和胰岛素敏感性;由于棕色脂肪组织比其他类型脂肪组织有更高的密度而导致 FAI_{PCAT} 值随血糖水平升高而增加^[28-29]。EAT 作为心脏的内脏脂肪库,白色脂肪细胞表型占主导地位,血糖水平升高时,因为胰岛素抵抗减少了葡萄

糖的摄取,脂肪细胞不得不使用脂肪酸作为主要的能量,而细胞内甘油三酯储存过剩就会导致脂质过度沉积,使脂肪组织密度减低,表现为 EFat 值减低^[30]。

PCAT 是最邻近冠状动脉的 EAT,它受全身代谢状态的影响不如 EAT 大,因此,FAI_{PCAT} 值与 BMI 和血脂水平的相关性不强。而 EAT 作为心脏的内脏脂肪库,受全身肥胖程度和脂质代谢水平影响较大。BMI 是反映患者肥胖程度的一个客观指标,肥胖患者的脂肪组织表型更容易发生改变,这是由于在人体内脏脂肪库中最常见的是白色脂肪细胞,它是能量储存的主要部位,肥胖时易发生肥大,脂肪细胞体积越大,脂肪组织密度越低,表现为 EFat 值越小。此外,高脂血症会导致脂肪细胞内脂质的过度积聚,脂肪细胞内的脂质含量不断增加,使脂肪组织整体密度减小,表现为 EFat 值减低^[30]。以上结论进一步揭示了 PCAT 与 EAT 虽然解剖部位相近,但结构、功能和代谢特点是不同的。

PCAT 是对冠状动脉局部炎症变化敏感的组织,由 CCTA 衍生的 FAI_{PCAT} 值可间接反映冠状动脉局部炎症水平^[3]。随着对 FAI_{PCAT} 值的深入认识,在使用 FAI_{PCAT} 值反映局部炎症水平时,应充分考虑 FAI_{PCAT} 基础值的个体化差异。在中国当前的医疗环境下,CCTA 检查作为体检常规项目往往不被人群接受,鲜能直接得到患者发病前或健康状态下的 FAI_{PCAT} 基础值。因此,探究冠状动脉局部无炎症或轻度炎症下 FAI_{PCAT} 值的影响因素并建立 FAI_{PCAT} 基础值的回归模型,将有助于 FAI_{PCAT} 值更好地应用于临床。在患者无 CCTA 图像时,可通过患者发病前或健康状态下的胸部平扫 CT 得到 EFat 值^[14],再回顾体检资料得到 LMR 和血糖水平,应用本研究建立的回归模型可得到患者的 FAI_{PCAT} 基础值。

本研究有一定局限性:首先本研究为单中心回顾性分析,样本量较小;其次研究人群不包括门诊患者,可能存在选择偏差;另外选取 RCA 作为 FAI_{PCAT} 值的测量对象,最终得到的回归模型仍需进一步在其他冠状动脉分支上进行验证。

综上所述,冠状动脉局部无炎症或轻度炎症时 EFat 值、LMR 和血糖水平是影响 FAI_{PCAT} 值的主要因素。在未来的临床实践中,将实测 CCTA 的 FAI_{PCAT} 值与本研究回归模型计算出的理论 FAI_{PCAT} 基础值相比较,其差值可个体化反映冠状动脉局部炎症程度并预测未来心血管事件发生风险。

[参考文献]

- [1] 王弘宇,田野. 血管外膜在冠状动脉粥样硬化发病机制中的新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(10): 896-902.
WANG H Y, TIAN Y. Recent advances in the pathogenesis of coronary atherosclerosis in the adventitia of arteries[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(10): 896-902.
- [2] MANCIO J, OIKONOMOU E K, ANTONIADES C. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis[J]. Heart, 2018, 104(20): 1654-1662.
- [3] ANTONOPOULOS A S, SANNA F B, SABHARWAL N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(398): eaal2658.
- [4] TANAKA K, SATA M S T. Roles of perivascular adipose tissue in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Front Physiol, 2018, 9: 3.
- [5] ANTONIADES C, KOTANIDIS C P, BERMAN D S. State-of-the-art review article. Atherosclerosis affecting fat: What can we learn by imaging perivascular adipose tissue? [J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2019, 13(5): 288-296.
- [6] LIN A, DEY D, WONG D T L, et al. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis: from biology to imaging phenotyping[J]. Curr Atheroscler Rep, 2019, 21(12): 47.
- [7] OIKONOMOU E K, MARWAN M, DESAI M Y, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data [J]. Lancet, 2018, 392(10151): 929-939.
- [8] GOELLER M, ACHENBACH S, CADET S, et al. Pericoronary adipose tissue computed tomography attenuation and high-risk plaque characteristics in acute coronary syndrome compared with stable coronary artery disease [J]. JAMA Cardiol, 2018, 3(9): 858-863.
- [9] GOELLER M, TAMARAPPOO B K, KWAN A C, et al. Relationship between changes in pericoronary adipose tissue attenuation and coronary plaque burden quantified from coronary computed tomography angiography [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2019, 20(6): 636-643.
- [10] GOELLER M, ACHENBACH S, MARWAN M, et al. Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects [J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2018, 12(1): 67-73.
- [11] CURY R C, ABBARA S, ACHENBACH S, et al. CAD-RADS (TM) coronary artery disease-reporting and data system. An expert consensus document of the society of

- cardiovascular computed tomography (SCCT), the American college of radiology (ACR) and the North American society for cardiovascular imaging (NASCI). Endorsed by the American college of cardiology[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2016, 10(4): 269-281.
- [12] DAI X, DENG J H, YU M M, et al. Perivascular fat attenuation index and high-risk plaque features evaluated by coronary CT angiography: relationship with serum inflammatory marker level[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(4): 723-730.
- [13] CAMARENA V, SANT D, MOHSENI M, et al. Novel atherogenic pathways from the differential transcriptome analysis of diabetic epicardial adipose tissue [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(8): 739-750.
- [14] LIU Z H, WANG S J, WANG Y Q, et al. Association of epicardial adipose tissue attenuation with coronary atherosclerosis in patients with a high risk of coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 284: 230-236.
- [15] HELL M M, DING X W, RUBEAUX M, et al. Epicardial adipose tissue volume but not density is an independent predictor for myocardial ischemia[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2016, 10(2): 141-149.
- [16] VERHAGEN S N, VISSEREN F L J. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 214(1): 3-10.
- [17] IACOBELLIS G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(6): 363-371.
- [18] 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.
- [19] CHATTERJEE T K, ARONOW B J, TONG W S, et al. Human coronary artery perivascular adipocytes overexpress genes responsible for regulating vascular morphology, inflammation, and hemostasis [J]. *Physiol Genomics*, 2013, 45(16): 697-709.
- [20] SPIROGLOU S G, KOSTOPOULOS C G, VARAKIS J N, et al. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(2): 115-130.
- [21] 吕俊兴, 许海燕. 白细胞分类计数在急性冠状动脉综合征预后评估中的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(7): 635-640.
- LÜ J X, XU H Y. Research progress of leukocyte differential count in prognosis evaluation of acute coronary syndrome[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(7): 635-640.
- [22] AKPEK M, KAYA M G, LAM Y Y, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(5): 621-627.
- [23] 徐娜, 唐晓芳, 许晶晶, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性心肌梗死合并多支血管病变患者远期预后的预测价值[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(1): 42-48.
- XU N, TANG X F, XU J J, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio on long-term outcomes of acute myocardial infarction patients with multivessel disease [J]. *Chin J Cardiol*, 2019, 47(1): 42-48.
- [24] LIN G L, DAI C Z, XU K Z, et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio and red cell distribution width on death for ST segment elevation myocardial infarction[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11506.
- [25] KOSE N, AKIN F, YILDIRIM T, et al. The association between the lymphocyte-to-monocyte ratio and coronary artery disease severity in patients with stable coronary artery disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(6): 2570-2575.
- [26] WANG Q, MA J F, JIANG Z Y, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with in-hospital and long-term major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with ST-elevated myocardial infarction[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(34): e7897.
- [27] CREWE C, AN Y A, SCHERER P E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 74-82.
- [28] CHONDRONIKOLA M, VOLPI E, BØRSHEIM E, et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans [J]. *Diabetes*, 2014, 63(12): 4089-4099.
- [29] WANG Z C, WANG Q A, LIU Y, et al. Energy metabolism in brown adipose tissue [J]. *FEBS J*, 2021, 288(12): 3647-3662.
- [30] GANDOFY-FIEIRAS N, GONZALEZ-JUANATEY J R, EIRAS S. Myocardium metabolism in physiological and pathophysiological states: implications of epicardial adipose tissue and potential therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2641.
- (此文编辑 许雪梅)