

本文引用: 陈凯, 陈晓, 张宁宁, 等. 致心律失常型右心室心肌病患者冠状动脉病变与心脏病理和心肌代谢组学的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(10): 841-848. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.10.003.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-10-0841-08

· 冠状动脉解剖意义及 As 防治专栏 ·

致心律失常型右心室心肌病患者冠状动脉病变与心脏病理和心肌代谢组学的关系

陈凯, 陈晓, 张宁宁, 常远, 陈实, 胡振良, 宋伸, 宋江平

(中国医学科学院北京协和医学院 国家心血管病中心阜外医院, 北京市 100037)

[摘要] **[目的]** 研究致心律失常型右心室心肌病 (ARVC) 患者冠状动脉狭窄对心脏病理和心肌代谢组学的影响。**[方法]** 取 35 例接受心脏移植的 ARVC 患者受体心脏冠状动脉和心室 6 个部位 (左心室前壁、侧壁、后壁以及右心室前壁、后壁、室间隔), 冠状动脉组织切片行 HE 染色, 并定量分析其狭窄程度; 心室组织切片行 Masson 染色, 经图像处理定量分析心脏组织中心肌、纤维、脂肪成分所占比例。冠状动脉供血区域心脏组织进行代谢物提取及代谢组学分析。无冠状动脉狭窄组、轻度冠状动脉狭窄 (<50%) 组、中重度冠状动脉狭窄 (≥50%) 组的心脏组织中心肌、纤维、脂肪成分的差异和代谢物差异进行对比分析。**[结果]** 35 例 ARVC 患者中, 中重度冠状动脉狭窄患者 10 例 (28.6%), 轻度冠状动脉狭窄患者 11 例 (31.4%), 无冠状动脉狭窄患者 14 例 (40.0%)。中重度冠状动脉狭窄患者接受心脏移植的年龄显著高于轻度冠状动脉狭窄患者和无冠状动脉狭窄患者 [(48.5±10.7) 岁比 (33.8±10.5) 岁和 (31.0±13.4) 岁, $P=0.015$]。中重度、轻度冠状动脉狭窄患者和无冠状动脉狭窄患者的心肌、纤维、脂肪成分所占比例在左心室前壁、侧壁、后壁和右心室前壁、后壁、室间隔 6 个部位的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。代谢组学检测发现 105 种代谢物, 集中于三羧酸循环、氨基酸代谢、嘌呤代谢、嘧啶代谢、戊糖磷酸代谢及糖酵解糖异生代谢等通路, 与无狭窄冠状动脉供血区心肌组织相比, 中重度、轻度狭窄冠状动脉供血区心肌组织中没有显著上调或下调的代谢产物。主成分分析和热图分析表明三组之间的代谢谱无显著差异 ($P>0.05$)。**[结论]** 在 ARVC 患者中, 中重度、轻度冠状动脉狭窄与无冠状动脉狭窄者的心脏组织中心肌、纤维、脂肪所占比例无明显组间差异, 代谢组学检测亦无明显组间差异。

[关键词] 致心律失常型右心室心肌病; 冠状动脉狭窄; 心脏病理; 心肌代谢组学

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The relationship between coronary artery disease, cardiac pathology and myocardial metabolomics in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

CHEN Kai, CHEN Xiao, ZHANG Ningning, CHANG Yuan, CHEN Shi, HU Zhenliang, SONG Shen, SONG Jiangping
(Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of coronary artery stenosis on cardiac pathology and myocardial metabolomics in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC). **Methods** Coronary and ventricular sites (anterior, lateral and posterior walls of left ventricle and anterior, posterior wall of right ventricle and interventricular septum) were studied in 35 patients with ARVC undergoing heart transplantation. Coronary artery tissue sections were stained with HE and the degree of stenosis was quantitatively analyzed; slices of ventricular tissue were stained with Masson staining, and the proportion of myocardium, fiber, and adipose tissue in the heart was quantitatively analyzed after image processing. Metabolite extraction and metabolomics analysis of cardiac tissue from coronary artery supply areas were performed. Comparative analysis was conducted on the differences in myocardium, fiber and adipose tissue, and metabolomic profiles among the group of patients without coronary artery stenosis, with mild coronary artery steno-

[收稿日期] 2022-06-26

[修回日期] 2023-09-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82000233)

[作者简介] 陈凯, 医学博士, 主治医师, 研究方向为心肌病、心衰, E-mail: ck_2003@126.com。通信作者宋江平, 医学博士, 副主任医师, 研究方向为心肌病、心衰, E-mail: fwsongjiangping@126.com。

sis (<50%) and with moderate-severe coronary artery stenosis ($\geq 50\%$). **Results** Among the 35 patients with ARVC, 10 (28.6%) had moderate-severe coronary artery stenosis, 11 (31.4%) had mild coronary artery stenosis, and 14 (40.0%) had no coronary artery stenosis. The age of patients with moderate-severe coronary artery stenosis receiving heart transplantation was significantly higher than those with mild coronary artery stenosis and those without coronary artery stenosis [(48.5 \pm 10.7) years vs. (33.8 \pm 10.5) years and (31.0 \pm 13.4) years, $P=0.015$]. There was no statistically significant difference in the proportion of myocardium, fiber and adipose tissue between patients with moderate-severe, mild coronary artery stenosis and those without coronary artery stenosis in the left ventricular anterior wall, lateral wall, posterior wall, and right ventricular anterior wall, posterior wall, and interventricular septum ($P>0.05$). There were 105 metabolites were detected from the metabolic profiles, which attributed to pathways of tricarboxylic acid cycle, amino acid metabolism, purine metabolism, pyrimidine metabolism, pentose phosphate metabolism, glycolysis and gluconeogenesis. Metabolomic analysis showed few differences among the three groups. There was no significant separation of the three groups on heat or in principle component analysis. **Conclusion** There was no difference in the proportion of myocardium, fiber and adipose tissue of the heart and metabolomic profiles among ARVC patients with moderate-severe, mild coronary artery stenosis and without coronary artery stenosis.

[**KEY WORDS**] arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy; coronary artery stenosis; cardiac pathology; myocardial metabolomics

致心律失常型右心室心肌病 (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC) 是一种遗传性心肌病,可引起严重的室性心律失常甚至猝死,疾病晚期可引发心力衰竭^[1-2]。心肌被纤维脂肪组织替代是 ARVC 特征性病理改变,是诊断的重要依据之一^[3]。在 ARVC 早期,纤维脂肪化的特征并非发生在整个心肌组织,常出现于“纤维发育不良三角”,即右心室流出道、右心室心尖部、右心室三尖瓣下基底侧。随着疾病进展,纤维脂肪化可以逐渐蔓延至整个右心室、室间隔,甚至左心室^[4]。因此,纤维脂肪化与年龄增长和疾病进程相关,同时也是致心律失常、心脏扩大、心力衰竭的病理基础^[5]。

冠心病是引起心衰甚至导致死亡最主要的疾病之一^[6],其病理学基础是冠状动脉粥样硬化病变。随着疾病进展,粥样硬化斑块增大阻塞冠状动脉管腔导致冠状动脉狭窄,心肌供血不足出现心绞痛症状,甚至造成心肌梗死、心力衰竭。在病理上,随着冠状动脉血供不足,心肌出现凋亡或坏死,导致心肌纤维化,进而引起心律失常或心力衰竭^[7]。此外,冠心病患者也会出现脂代谢异常^[8]。

研究表明 ARVC 患者常合并冠状动脉狭窄。ARVC 出现纤维脂肪化的机制是桥粒蛋白突变导致 Wnt 信号通路受抑制,从而促进了纤维脂肪浸润^[1-2,9]。既往研究显示冠状动脉粥样硬化也与 Wnt 信号通路相关^[10]。另一方面,脂肪组织中的脂肪因子有促炎作用,也会加速冠状动脉粥样硬化^[11-12]。在原发性扩张型心肌病中,已有研究证明心肌病变与冠状动脉病变无明显相关性。但是,冠状动脉狭窄对 ARVC 的影响尚未明确。因此,本研究拟观察

ARVC 患者冠状动脉病变情况,并探索冠状动脉病变与 ARVC 病理特征和代谢的相关性。

1 资料和方法

1.1 研究人群

本研究纳入阜外医院自 2004—2014 年 35 例接受心脏移植的 ARVC 患者。根据电子病历收集患者初诊时的临床信息,ARVC 的诊断根据 2010 版 ARVC 指南^[13]进行校对,并经病理确诊。患者出现症状的平均年龄为 (30.3 \pm 12.5) 岁,心脏移植的平均年龄为 (37.1 \pm 13.4) 岁。心脏移植指征的判断是经阜外医院多学科讨论的结果,均符合相关指南标准^[14-15],所有患者均同意参与本研究并签署知情同意书。本研究符合赫尔辛基宣言,通过了阜外医院伦理委员会审查批准。

吸烟史定义:在调查前 30 天有过吸烟,且每天至少吸 1 支卷烟;晕厥史判断按照国际疾病分类第十一版(ICD-11)的分类标准,高血压、糖尿病、高脂血症等合并症诊断均按照我国相关指南进行。患者基线血糖、总胆固醇、甘油三酯等生物化学指标检测按照检验科标准检验流程进行。

1.2 病理检查与定量分析

心肌病理取样源于受体心脏 6 个部位,包括左心室前壁、左心室侧壁、左心室后壁、室间隔、右心室前壁、右心室后壁,取材大小约 2 cm \times 2 cm,心室壁全层,制作石蜡切片。对冠状动脉的主要分支进行病理检查,每相隔 5 mm 进行横断切片,制作石蜡切片,记录分支最严重处的病变。冠状动脉供血区

域取材时,前降支相应供血区域选取左心室前壁、室间隔前部,回旋支供血区域选取左心室侧壁、左心室后壁,右冠状动脉供血区域选取右心室前壁、右心室后壁,制作石蜡切片。心肌组织进行 HE 染色和 Masson 染色,冠状动脉组织进行 HE 染色。心肌组织 Masson 染色切片进行数字化扫描。

应用 Adobe Photoshop CS5 软件对数字化扫描的心肌全层切片进行预处理,根据 Masson 染色组织学特征,分别标记心肌、纤维、脂肪组织染色区域。去除心外膜组织,包括心外膜血管、脂肪等,如心内膜增厚或纤维化,一并去除。应用 Image-Pro Plus 图像处理软件,将 Adobe Photoshop CS5 软件标记的心肌、纤维、脂肪组织染色区域进行选定,计算心肌、纤维、脂肪组织所占面积比例^[16]。

在冠状动脉层面,冠状动脉狭窄程度的定义按照国际惯例进行评估^[17-18],分为无狭窄、轻度狭窄(冠状动脉狭窄<50%)和中重度狭窄(冠状动脉狭窄≥50%)。

1.3 代谢组学分析

患者受体心脏离体后,迅速取样,并置于液氮中保存备用。由于 5 例患者无法获取完整的各个部位的心肌组织样本,在代谢组学分析研究中予以排除。代谢组学分析可获得标本的 30 例患者,分别取不同狭窄程度的冠状动脉供血区心肌进行代谢物提取与代谢组学分析。分别选取 14 支无狭窄、8 支轻度狭窄和 8 支中重度狭窄冠状动脉供血区域的左心室心肌组织,以及选取 18 支无狭窄、7 支轻度狭窄和 5 支中重度狭窄冠状动脉供血区域的右心室心肌组织用于研究。

取 50 mg 心肌组织样本,加入 1 mL 80% 甲醇溶液裂解组织提取代谢物,用真空干燥机将代谢物干燥成粉状,并加入 50 μ L 80% 甲醇溶液溶解。将 10 μ L 代谢物样品加到正离子柱上,在 1%~99% 的溶解度范围内,使用 5 mmol/L 醋酸铵将其洗脱到质

谱仪中。在 100~1 500 kg/C 的质荷比范围内收集数据,并在阳离子模式下使用串联质谱仪获取数据。分别以 70 000 dpi 和 17 500 dpi 的分辨率收集完整扫描和片段光谱。电源参数:喷雾电压 3 000 V,毛细管温度 320 $^{\circ}$ C,加热器温度 300 $^{\circ}$ C,鞘层气体流速 35 Arb,辅助气体流速 10 Arb。通过应用包含 150 种化合物的定制数据库进行追踪搜索来确定代谢物。在样品装载开始和结束时都进行质量控制,分析评估总离子电流和色谱峰。为了筛选有显著变化的代谢物,应用 MetaboAnalyst 3.0 软件进行单变量和多变量分析,具体分析按照文献^[19]报道的方法进行。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件进行统计分析。连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,分类变量用频数和百分比表示。连续变量多组间比较采用 ANOVA 分析,方差不齐时应用 Brown-Forsythe 统计方法,两两比较事后检验采用 LSD 多重检验。分类变量通过 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

35 例 ARVC 患者中,家族性 ARVC 患者 4 例(11.4%),散发病例 31 例(88.6%)。心脏移植前患者的左心室射血分数为 $31\%\pm 13\%$,纽约心功能分级 IV 级 16 例(45.7%),纽约心功能分级 III 级 17 例(48.6%)。三组患者的性别、体质量、家族史、晕厥史、高脂血症、高血压、糖尿病等合并症差异没有显著性。中重度冠状动脉狭窄患者出现症状年龄、心脏移植年龄显著高于轻度冠状动脉狭窄患者和无冠状动脉狭窄患者($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但出现症状到心脏移植的时间在三组之间没有显著差异(表 1)。

表 1. 患者临床特征

Table 1. Clinical characteristics of the patients

项目	全部($n=35$)	无冠状动脉狭窄组($n=14$)	轻度冠状动脉狭窄组($n=11$)	中重度冠状动脉狭窄组($n=10$)
男性/[例(%)]	23(65.7)	8(57.1)	7(63.6)	8(80.0)
体质量/kg	60.1 \pm 12.5	57.2 \pm 12.7	60.5 \pm 13.0	63.5 \pm 12.1
家族性 ARVC/[例(%)]	4(11.4)	2(14.3)	1(9.1)	1(10.0)
晕厥史/[例(%)]	5(14.3)	3(21.4)	1(9.1)	1(10.0)
吸烟史/[例(%)]	9(25.7)	4(28.6)	2(18.2)	3(30.0)
高脂血症/[例(%)]	5(14.3)	2(14.3)	1(9.1)	2(20.0)
高血压/[例(%)]	3(8.6)	1(7.1)	1(9.1)	1(10.0)

续表

项目	全部(n=35)	无冠状动脉狭窄组(n=14)	轻度冠状动脉狭窄组(n=11)	中重度冠状动脉狭窄组(n=10)
糖尿病/[例(%)]	1(2.9)	1(7.1)	0(0)	0(0)
空腹血糖/(mmol/L)	5.0±1.1	4.7±0.8	5.1±1.5	5.2±1.0
总胆固醇/(mmol/L)	3.7±1.0	3.8±1.1	3.4±0.7	3.8±1.1
甘油三酯/(mmol/L)	1.1±0.6	1.1±0.6	1.0±0.7	1.1±0.8
HDLC/(mmol/L)	1.0±0.3	0.9±0.3	1.1±0.4	1.1±0.2
LDLC/(mmol/L)	2.1±0.8	2.2±0.8	1.8±0.5	2.3±0.9
出现症状年龄/岁	30.3±12.5	27.3±8.6	25.6±11.2	39.5±14.3 ^{ac}
心脏移植年龄/岁	37.1±13.4	33.8±10.5	31.0±13.4	48.5±10.7 ^{bd}
症状-移植时间/月	86.3±79.3	83.3±77.8	71.5±72.3	106.6±91.9
ICD或CRT/[例(%)]	7(20.0)	4(28.6)	3(27.3)	0(0)
左心房内径/mm	39.5±10.9	42.4±12.3	33.9±11.2	41.8±6.3
左心室内径/mm	57.7±12.2	56.8±11.8	56.5±16.2	60.4±8.0
室间隔厚度/mm	8.7±1.6	8.4±1.9	8.5±1.4	9.5±1.3
右心室内径/mm	36.0±12.4	33.3±11.1	39.5±15.0	35.4±11.5
左心室射血分数/%	31.3±13.1	30.3±13.2	35.7±16.4	27.7±7.4
心脏质量/g	374.1±97.9	354.4±92.6	359.8±104.2	417.6±97.9

注: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),ICD为植入型心律转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator),CRT为心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy)。a为 $P<0.05$,b为 $P<0.01$,与无冠状动脉狭窄组比较;c为 $P<0.05$,d为 $P<0.01$,与轻度冠状动脉狭窄组比较。

2.2 冠状动脉病变情况

ARVC患者伴有不同程度的冠状动脉狭窄(图1)。10例(28.6%)ARVC患者存在15个狭窄程度 $\geq 50\%$ 的冠状动脉分支血管,其中前降支6个(40.0%),回旋支5个(33.3%),后降支4个

(26.7%)。3例(8.6%)冠状动脉狭窄 $\geq 75\%$,分别位于前降支、回旋支、后降支;7例(20.0%)冠状动脉狭窄程度 $\geq 50\%$ 且 $\leq 75\%$ 。11例(31.4%)ARVC患者冠状动脉狭窄程度 $<50\%$,另14例(40.0%)ARVC患者未见明显冠状动脉斑块及狭窄。

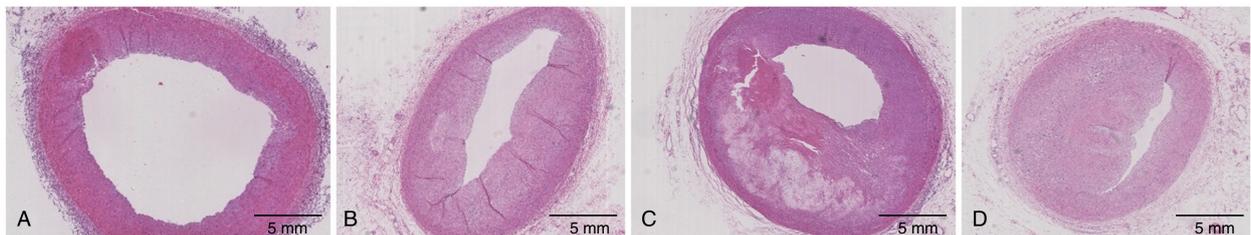


图1. ARVC患者冠状动脉病变

冠状动脉 HE 染色。A 显示无明显狭窄冠状动脉;B 显示轻度狭窄冠状动脉,可见内膜增厚和小的纤维核,冠状动脉管腔狭窄 $<50\%$; C 和 D 显示中重度狭窄冠状动脉,管腔呈偏心性狭窄,可见粥样硬化斑块和纤维帽,冠状动脉管腔狭窄 $\geq 50\%$ 。

Figure 1. Coronary artery disease in ARVC patients

2.3 心肌病理特征

ARVC患者心脏病理可见明显的纤维脂肪浸润(图2)。无冠状动脉狭窄、轻度冠状动脉狭窄和中重度冠状动脉狭窄患者左心室前壁、左心室侧壁、左心室后壁、室间隔、右心室前壁、右心室后壁心脏组织中心肌、纤维、脂肪成分占比差异均无统计学意义($P>0.05$;图3)。

无冠状动脉狭窄、轻度冠状动脉狭窄和中重度冠状动脉狭窄患者前降支供血区域(包括左心室前壁、室间隔前部)、回旋支供血区域(包括左心室侧壁、左心室后壁)、右冠状动脉供血区域(包括右心室前壁、右心室后壁)心脏组织中心肌、纤维、脂肪成分占比差异均无统计学意义($P>0.05$;图4)。

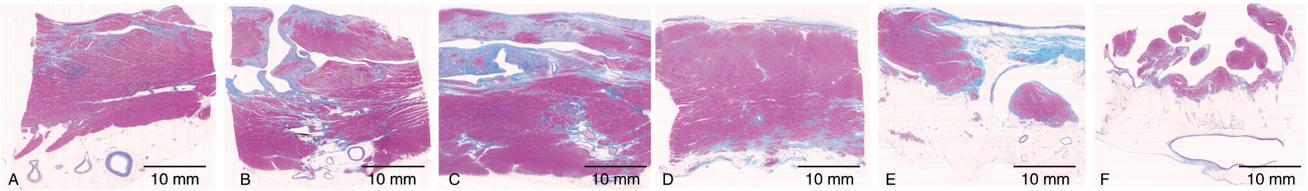


图 2. ARVC 患者心脏病理特征

心脏组织 Masson 染色。A 为左心室前壁, B 为左心室侧壁, C 为左心室后壁, D 为室间隔, E 为右心室前壁, F 为右心室后壁。

Figure 2. Cardiac pathological characteristics of ARVC patients

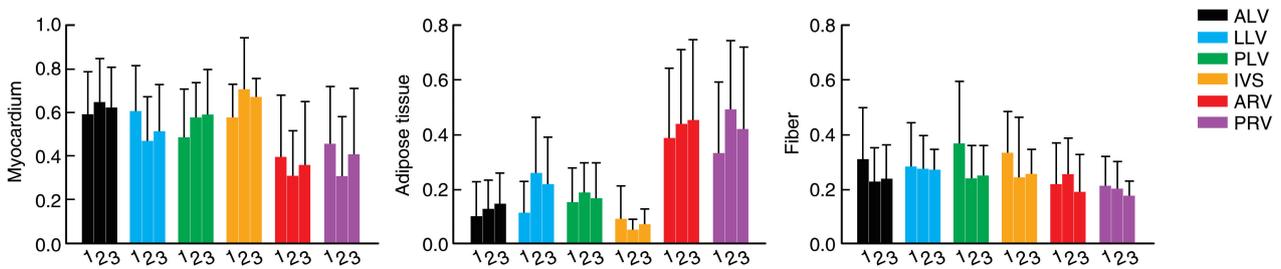


图 3. 不同冠状动脉狭窄组间心脏不同部位心肌、纤维、脂肪成分占比比较

ALV 为左心室前壁, IVS 为室间隔, LLV 为左心室侧壁, PLV 为左心室后壁, ARV 为右心室前壁, PRV 为右心室后壁。

1 为无冠状动脉狭窄组, 2 为轻度冠状动脉狭窄组, 3 为中重度冠状动脉狭窄组。

Figure 3. Comparison of the proportion of myocardium, fiber and adipose tissue components in different parts of the heart between different groups of coronary artery stenosis

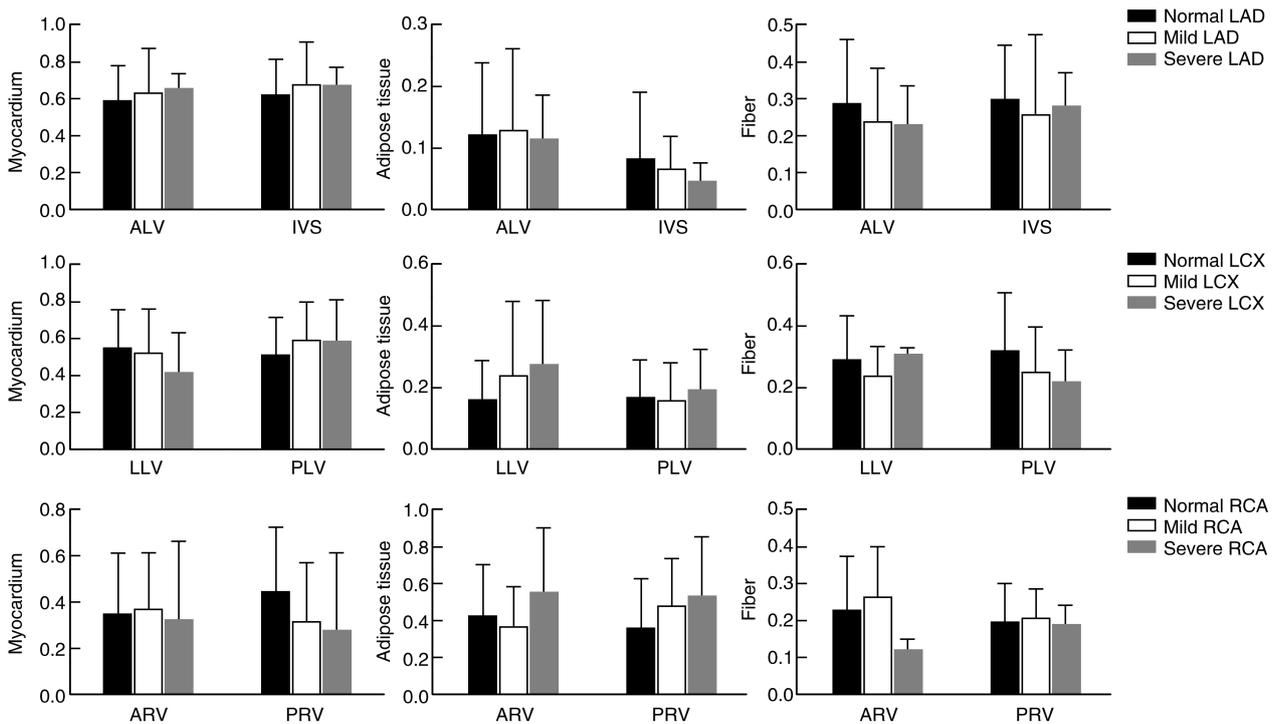


图 4. 不同冠状动脉狭窄组冠状动脉相对供血区心肌、纤维、脂肪成分占比比较

LAD 为冠状动脉前降支, LCX 为冠状动脉回旋支, RCA 为右冠状动脉, ALV 为左心室前壁, IVS 为室间隔,

LLV 为左心室侧壁, PLV 为左心室后壁, ARV 为右心室前壁, PRV 为右心室后壁。

Figure 4. Comparison of the proportion of myocardium, fiber and adipose tissue components in the relative supply area of coronary arteries among different groups of coronary artery stenosis

2.4 代谢组学分析

为了进一步探究冠状动脉狭窄对心脏代谢的潜在影响,对其中 30 例患者的心肌组织进行了代谢组学分析。心肌组织代谢组学分析共发现了 105 种代谢物,通路分析显示代谢物集中于三羧酸循环、氨基酸代谢、嘌呤代谢、嘧啶代谢、戊糖磷酸代谢、糖酵解糖异生代谢等通路(图 5)。左心室代谢组热图显示,无冠状动脉狭窄、轻度冠状动脉狭窄和中重度冠状动脉狭窄患者的冠状动脉对应供血区心肌没有显著上调或下调的代谢产物。左心室代谢物主成分分析进一步证明了上述结果,无冠状动脉狭窄、轻度冠状动脉狭窄和中重度冠状动脉狭窄患者的冠状动脉对应供血区心肌的代谢物图谱并没有显著差异(图 6)。右心室代谢组热图分析显示,中重度冠状动脉狭窄患者冠状动脉对应的心肌各代谢产物均有下调的趋势。然而,右心室代谢物主成分分析表明,代谢物变化水平无法区分无病变冠状动脉、轻度狭窄冠状动脉、中重度狭窄冠状动脉对应供血区心肌(图 7)。

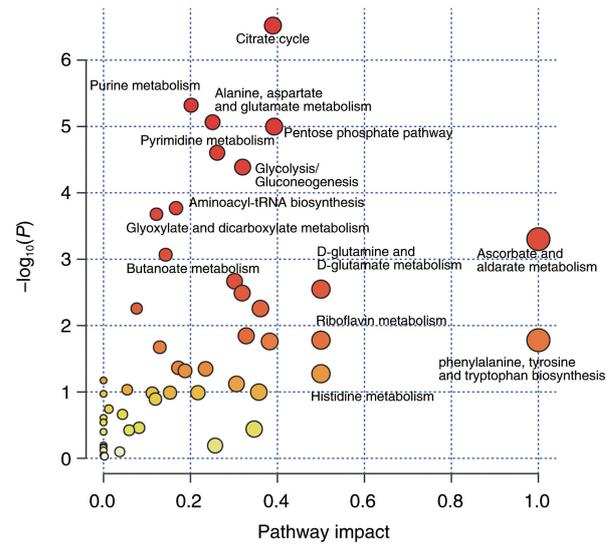


图 5. 代谢通路分析图

代谢通路气泡图。每一个气泡代表一个通路,气泡颜色越深表示 -log₁₀(P) 值越大,即越显著;气泡越大表示通路权重越大。

Figure 5. Metabolic pathway analysis diagram

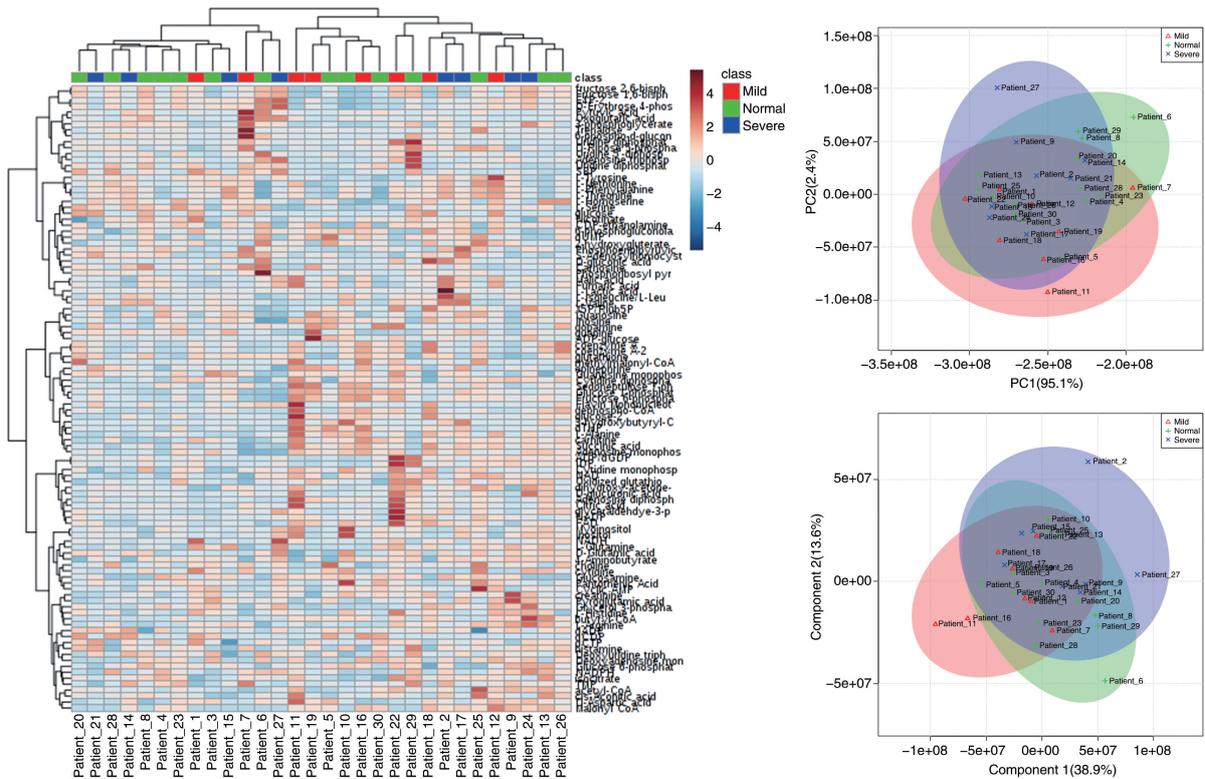


图 6. 左心室心肌代谢组学分析

左图为代谢组学各指标变化的热图,蓝色越深代表代谢产物表达量越低,红色越深代表代谢产物表达量越高;右图为代谢组主成分分析图,绿色代表正常冠状动脉供血区心肌,橙色代表轻度狭窄冠状动脉供血区心肌,蓝色代表中重度狭窄冠状动脉供血区心肌。

三者之间没有明显分离现象,表明三者的代谢图谱没有显著差异。

Figure 6. Analysis of left ventricular myocardial metabolomics

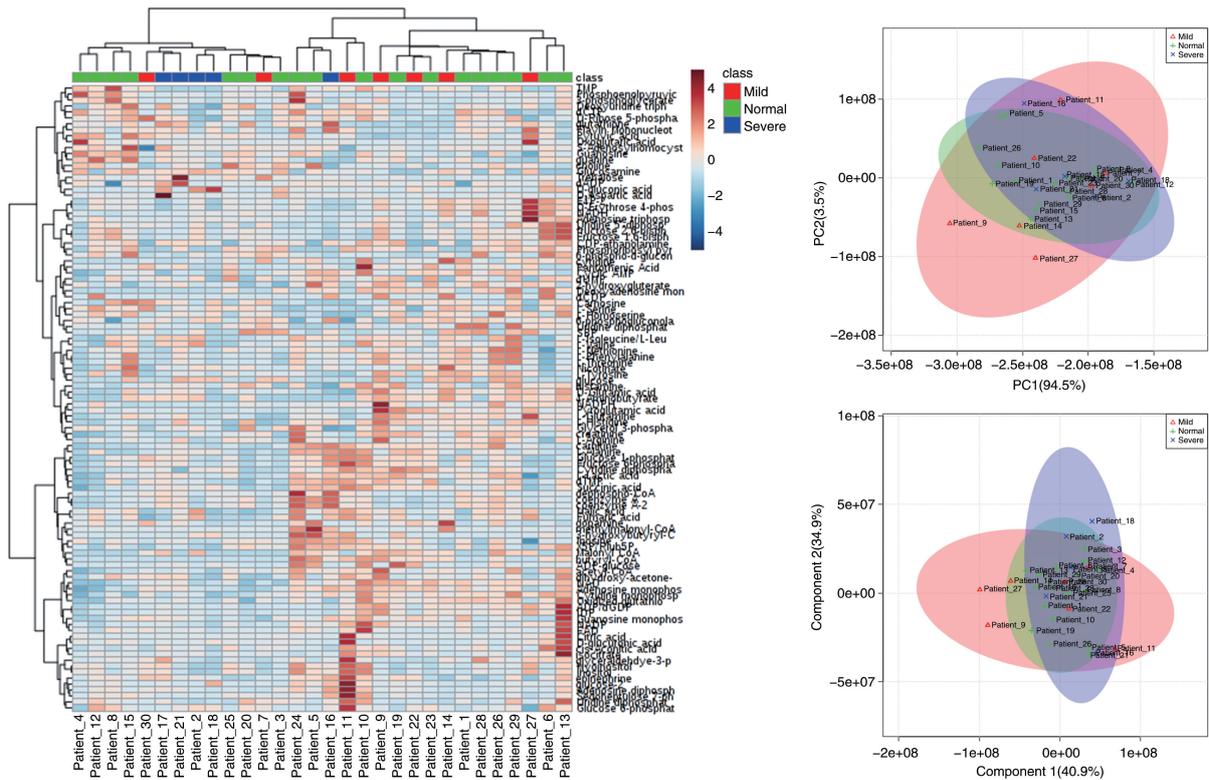


图 7. 右心室心肌代谢组学分析

左图为代谢物热图,蓝色越深代表代谢产物表达量越低,红色越深代表代谢产物表达量越高;右图为代谢物主成分分析图,绿色代表正常冠状动脉供血区心肌,橙色代表轻度狭窄冠状动脉供血区心肌,蓝色代表中重度狭窄冠状动脉供血区心肌。三者之间没有明显分离现象,表明三者的代谢图谱没有显著差异。

Figure 7. Analysis of right ventricular myocardial metabolomics

3 讨论

冠心病是最常见的心血管疾病。既往研究表明扩张型心肌病与冠心病没有直接的关联^[20],但是冠状动脉狭窄与 ARVC 的关系尚不明确。本研究通过定量心肌病理变化和代谢组学分析探讨了冠状动脉狭窄与 ARVC 的关系。

本研究显示大多数接受心脏移植的 ARVC 患者存在冠状动脉狭窄,以轻度为主,仅有少数合并中重度冠状动脉狭窄。与既往基于非心因死亡人群尸检的研究相比,本研究发现冠状动脉狭窄在 ARVC 中的发生率与报道人群发生率基本一致,但严重冠状动脉狭窄的发生率低于该人群的发生率^[21]。因为 ARVC 患者发病较早,患者人群的年龄较小^[22],而冠状动脉狭窄与年龄增大明显相关,所以 ARVC 患者中严重冠状动脉狭窄发生率低。本研究表明,存在中重度冠状动脉狭窄的 ARVC 患者出现症状年龄和心脏移植年龄均高于轻度冠状动脉狭窄患者和无冠状动脉狭窄患者,这与冠心病随年龄增大发生增加的疾病特征相符。不同冠状动脉狭窄患者的左心室内径、右心室内径和左心室射血分

数无明显差异,也说明冠状动脉狭窄可能对 ARVC 患者的心脏本身病变没有显著影响。与无冠状动脉狭窄和轻度冠状动脉狭窄的患者相比,中重度冠状动脉狭窄的 ARVC 患者心脏组织中心肌、纤维、脂肪成分差异无显著性。ARVC 的特征性病理表现为心肌成分的减少和纤维脂肪成分增加^[23]。在冠心病中,由于心肌缺血坏死,也伴随有心肌成分的减少和纤维成分增加^[24]。本研究中,ARVC 患者心脏纤维脂肪成分的增加是源于 ARVC 疾病本身的病理改变,而非冠状动脉狭窄对 ARVC 心脏组织病理的影响。

通过代谢组学分析,本研究进一步探讨了在 ARVC 疾病背景下冠状动脉狭窄对心肌代谢产物的影响。冠状动脉狭窄会引起代谢组的显著变化^[25],因此本研究通过观察不同程度冠状动脉狭窄的 ARVC 患者心肌代谢产物变化,推测冠状动脉狭窄对 ARVC 的影响。左心室代谢组学分析结果表明不同程度冠状动脉狭窄的 ARVC 患者心肌代谢产物的差异没有显著性。不同程度冠状动脉狭窄的 ARVC 患者,在三羧酸循环、氨基酸代谢、嘌呤代谢、嘧啶代谢、戊糖磷酸代谢、糖酵解糖异生代谢等心脏的重要代谢通路中,均未发现差异具有显著性。

因此推测冠状动脉狭窄对 ARVC 患者心肌代谢并未产生明显影响。右心室代谢组学分析虽然发现中重度冠状动脉狭窄患者的心肌各代谢产物均有下调趋势,但无法通过代谢产物变化来明显区分无冠状动脉狭窄、轻度冠状动脉狭窄、中重度冠状动脉狭窄的心肌样本。中重度冠状动脉狭窄引起心肌灌注不足,是主要代谢通路减低的潜在原因。右心室作为 ARVC 疾病受累的“重灾区”,心肌代谢的主要影响因素仍旧是 ARVC 疾病本身,冠状动脉狭窄对代谢产物的影响相对较小。

本研究尚有不足:首先,本研究样本量较少,阴性结果有可能与样本量太少有关,在后续的研究中应加大样本的积累进一步验证本研究所得出的结论;其次,本研究应用的是终末期 ARVC 患者样本,反应的是终末期病理、代谢特征,疾病早期心肌样本需心肌活检获取,难度较大;最后,由于无法获取正常心肌组织,缺乏正常心肌组织对照。

总之,终末期接受心脏移植的 ARVC 患者合并有不同程度的冠状动脉狭窄,与无明显冠状动脉狭窄和轻度冠状动脉狭窄的患者相比,中重度冠状动脉狭窄的患者心脏移植时年龄更大,而在病理变化和代谢变化层面未发现显著差异。

【参考文献】

- [1] ALBLAIHED L, KOSITZ C, BRADY W J, et al. Diagnosis and management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. *Am J Emerg Med*, 2023, 65: 146-153.
- [2] OLIVETTI N Q S, SACILOTTO L, WULKAN F, et al. Clinical features, genetic findings, and risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: data from a Brazilian cohort[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2023, 16(2): e011391.
- [3] CORRADO D, PERAZZOLO MARRA M, ZORZI A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 319: 106-114.
- [4] GANDJBAKHCH E, REDHEUIL A, POUSSET F, et al. Clinical diagnosis, imaging, and genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(7): 784-804.
- [5] GAINE S P, CALKINS H. Antiarrhythmic drug therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(4): 1213.
- [6] DUGGAN J P, PETERS A S, TRACHIOTIS G D, et al. Epidemiology of coronary artery disease[J]. *Surg Clin North Am*, 2022, 102(3): 499-516.
- [7] KATTA N, LOETHEN T, LAVIE C J, et al. Obesity and coronary heart disease: epidemiology, pathology, and coronary artery imaging [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2021, 46(3): 100655.
- [8] 郭明秋, 殷晓捷, 刁殿琰, 等. 脂质代谢水平与冠状动脉粥样硬化病变的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(2): 149-155.
- [9] PARROTTA E I, PROCOPIO A, SCALISE S, et al. Deciphering the role of Wnt and Rho signaling pathway in iPSC-derived ARVC cardiomyocytes by in silico mathematical modeling[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2004.
- [10] MATTHIJS BLANKESTEIJN W, HERMANS K C. Wnt signaling in atherosclerosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763(Pt A): 122-130.
- [11] ZHANG H, CUI J, ZHANG C. Emerging role of adipokines as mediators in atherosclerosis[J]. *World J Cardiol*, 2010, 2(11): 370-376.
- [12] LAGO F, DIEGUEZ C, GOMEZ-REINO J, et al. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation[J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2007, 3(12): 716-724.
- [13] MARCUS F I, MCKENNA W J, SHERRILL D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(7): 806-814.
- [14] MANCINI D, LIETZ K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010[J]. *Circulation*, 2010, 122(2): 173-183.
- [15] MEHRA M R, CANTER C E, HANNAN M M, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35(1): 1-23.
- [16] CHEN K, SONG J, WANG Z, et al. Absence of a primary role for TTN missense variants in arrhythmogenic cardiomyopathy: from a clinical and pathological perspective[J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41(5): 615-622.
- [17] STARY H C, CHANDLER A B, DINSMORE R E, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association [J]. *Circulation*, 1995, 92(5): 1355-1374.
- [18] VIRMANI R, KOLODZIE F D, BURKE A P, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(5): 1262-1275.
- [19] XIA J, SINELNIKOV I V, HAN B, et al. MetaboAnalyst 3.0: making metabolomics more meaningful[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(W1): W251-W257.
- [20] REPETTO A, DAL BELLO B, PASOTTI M, et al. Coronary atherosclerosis in end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy: an innocent bystander[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(15): 1519-1527.
- [21] ARBUSTINI E, GRASSO M, DIEGOLI M, et al. Coronary thrombosis in non-cardiac death[J]. *Coron Artery Dis*, 1993, 4(9): 751-759.
- [22] GASPERETTI A, JAMES C A, CERRONE M, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and sports activity: from molecular pathways in diseased hearts to new insights into the athletic heart mimicry[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(13): 1231-1243.
- [23] CORRADO D, ZORZI A, CIPRIANI A, et al. Scarring/arrhythmogenic cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2023, 25(Suppl C): C144-C154.
- [24] OUALHA D, BEN ABDERRAHIM S, BEN ABDELJELIL N, et al. Cardiac rupture during acute myocardial infarction: autopsy study (2004-2020)[J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2023, 72(3): 101601.
- [25] ZHANG C Y, XU R Q, WANG X Q, et al. Comprehensive transcriptomics and metabolomics analyses reveal that hyperhomocysteinemia is a high risk factor for coronary artery disease in a chinese obese population aged 40-65: a prospective cross-sectional study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 219.