

心外膜脂肪组织在心房颤动中的研究进展

苏比努尔·阿布都如苏里¹, 迪力阿热·买买提江¹, 姚娟^{2*}

¹新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院心血管内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月27日; 录用日期: 2024年2月21日; 发布日期: 2024年2月28日

摘要

尽管心房颤动(AF)的患病率不断上升, 且相关的发病率、死亡率和医疗费用不断增加, 但人们对它的病因仍知之甚少。不同脂肪组织对AF的作用引起了强烈的科学兴趣, 因为直接围绕心脏的脂肪库——心外膜脂肪组织(EAT)似乎与房颤的存在和严重程度具有最大的相关性。同样, 炎症与AF的病理生理学有关, 而EAT被认为是炎症介质的局部储存库, 这些可以很容易地扩散到心房组织中, 并有可能改变其结构和电特性。大量研究表明, EAT大小是AF的独立危险因素, 脂肪组织扩张不可避免地局部炎症过程相关。本综述首先介绍了AF, 然后转向与EAT、炎症和AF相关的流行病学数据, 最后总结了如何利用EAT来帮助AF患者的临床管理, 并讨论未来的研究途径。

关键词

心房颤动, 心外膜脂肪组织, 炎症, 临床管理

Advances in the Study of Epicardial Adipose Tissue in Atrial Fibrillation

Subinuer·Abudourusuli¹, Diliare·Maimaitijiang¹, Juan Yao^{2*}

¹Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Cardiovascular Medicine, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 27th, 2024; accepted: Feb. 21st, 2024; published: Feb. 28th, 2024

Abstract

Despite the rising prevalence of atrial fibrillation (AF) and the associated increase in morbidity,

*通讯作者。

文章引用: 苏比努尔·阿布都如苏里, 迪力阿热·买买提江, 姚娟. 心外膜脂肪组织在心房颤动中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3834-3839. DOI: 10.12677/acm.2024.142534

mortality, and healthcare costs, its etiology remains poorly understood. The role of different adipose tissues in AF has generated intense scientific interest, as epicardial adipose tissue (EAT), the fat depot that directly surrounds the heart, appears to have the greatest correlation with the presence and severity of AF. Similarly, inflammation is associated with the pathophysiology of AF, and the EAT is thought to be a local reservoir for inflammatory mediators, and these can readily diffuse into the atrial tissue and potentially alter its structural and electrical properties. Numerous studies have shown that EAT size is an independent risk factor for AF and that adipose tissue expansion is inevitably associated with local inflammatory processes. This review presents first an introduction to AF, then turns to epidemiological data related to EAT, inflammation, and AF, and finally summarizes how EAT can be used to aid in the clinical management of patients with AF and discusses avenues for future research.

Keywords

Atrial Fibrillation, Epicardial Adipose Tissue, Inflammation, Clinical Management

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 心房颤动

心房颤动(AF)是最常见的心律失常,与中风、心力衰竭和生活质量下降密切相关,给公共医疗保健造成沉重负担,并增加发病率和死亡率。心房颤动的发病率在世界范围内因种族而异[1],与白人相比,黑人临床检测到的AF调整后患病率要低得多,白人的AF患病率几乎是黑人的两倍[2]。根据动脉粥样硬化多种族研究(MESA)的结果,包括来自美国六个地区的参与者,非西班牙裔美国白人的AF发病率高于非白人、西班牙裔和华裔美国人参与者[3]。据估计,欧盟的心房颤动将从2010年的880万成年人增加到2060年的1690万成年人。因此,心房颤动在世界范围内具有重要的流行病学影响。

欧洲心脏病学会将心房颤动分为首次诊断、阵发性、持续性、长期持续性和永久性心房颤动,该分类基于心房颤动发作的表现、持续时间和自发终止[4]。然而,新指南鼓励根据卒中风险、症状严重程度、AF负荷的严重程度和基础基质对AF进行结构化描述。

心房颤动是一种多因素疾病,主要伴有其他合并症,以至于目前的ESC指南不鼓励所谓的“单纯性心房颤动”[4]。根据存在一些与相关危险因素相关的生物标志物来调整心房颤动分类可能有助于描绘更具体的策略来预防、诊断和治疗受心房颤动影响的患者。年龄[5]、高血压、糖尿病(DM) [6]和阻塞性睡眠呼吸暂停是众所周知的AF危险因素。此外,吸烟、饮酒、生活方式和遗传易感性被认为是AF易感性、维持和复发的重要因素[7]。本综述的重点是脂肪组织在心房颤动中的作用。

2. 脂肪组织与心房颤动的关联

2.1. 心外膜脂肪组织

EAT定义为直接围绕心肌层、位于内脏心包膜深处的脂肪。心外膜脂肪组织覆盖了心脏表面的80%和心脏重量的20%,横跨心房、心室、冠状动脉以及房室和室间沟。EAT在健康方面的假定功能包括为心肌提供丰富的局部游离脂肪酸来源、分泌与调节冠状血管舒缩张力相关的因子、细胞因子分泌、温度调节以及在动脉搏动期间防止冠状动脉扭转的机械保护和心脏收缩。

2.1.1. 心外膜脂肪组织与心房颤动之间的流行病学联系

许多研究支持心外膜脂肪与房颤的存在相关。心外膜总脂肪体积(而非心旁或腹腔内脂肪)与 AF 的患病率独立相关,心外膜脂肪总量也与 AF 的患病率相关。其他研究试图探索心房周围的心外膜脂肪是否与 AF 相关。还有研究发现,心包脂肪体积(而非体重指数或体表面积等总体肥胖指标)可以独立预测房颤的患病率。支持对脂肪组织库进行标准化术语和量化的证据表明,根据是否测量心外膜或心包脂肪,可能存在不同强度的关联,这些结果可能与解剖学上连续的心外膜脂肪的生物学上更合理的效应一致,在量化心包脂肪的研究中纳入了不太相关的其他脂肪组织,减弱了关联性。

2.1.2. 心外膜脂肪组织对心房颤动机制

一些研究根据经典的 BMI、脂肪量或无脂肪质量测量描述了不同的 AF 风险。此外,成像技术的创新允许根据其在人体中的空间情况来表征特定的局部脂肪库。心外膜脂肪在心血管疾病(CVD)(如 AF)中的显着生物学价值。EAT 是与心肌最接近的代谢活性脂肪库,与心血管疾病有关。与心包脂肪不同,EAT 可以表现出细胞间的接触或浸润,并且与心肌共享相同的血液循环,以及其他特定特征。在这方面,心外膜脂肪比一般肥胖更能特异性地辨别脂肪组织受累的心房颤动。

EAT 来源的细胞浸润到心肌中可能会促进传导异质性和异常的心脏冲动传播。一项在人类左心房中使用 OCT 的具体研究确定了静脉介质附近、心肌束内、肺静脉(PV)外膜和隔膜周围的脂肪组织[8]。因此,通过 OCT 整合导管定位心外膜脂肪可能有助于提高 AF 消融的成功率。

对可能将心外膜脂肪与潜在心肌相互连接的不同信号分子的研究可能为靶向心房颤动提供机会。心房周围脂肪组织的数量和质量可能与这种心律失常有关。通过 CT 衰减评估的左侧心房周围脂肪组织质量是导管消融术后心房颤动的独立危险因素。心外膜脂肪组织是血管活性分子的丰富局部来源,包括促炎和抗炎脂肪因子、生长因子以及其他可以对心肌发挥旁分泌和血管分泌作用的物质。此外,它们可能被分泌到冠状动脉供应中以发挥其作用。多种证据强烈表明炎症是 EAT-AF 联系中的关键因素。首先,与皮下脂肪组织(SAT)的配对样本相比,在 EAT 中观察到白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平显着升高接受冠状动脉搭桥手术的患者。其次,各种研究已将炎症标志物 C 反应蛋白(CRP)与随时间推移或与术后复发相关的 AF 风险相关联。第三,与其他内脏脂肪库相比,EAT 表达显着更高水平的白细胞标记物 CD45,表明明显的免疫细胞浸润和局部 EAT 炎症。

2.1.3. 心外膜脂肪组织的测量

通过各种不同的成像技术可以相对容易地评估 EAT 的量化。二维经胸超声心动图是 EAT 测量最方便、最安全的方法。尽管仅限于右心室周围的 EAT,但 TTE 检查的结果与磁共振成像(MRI)获得的结果密切相关。此外,在低风险人群中,>5 毫米的值被建议作为定义为“增加”的 EAT 厚度的阈值。软件分析技术的进步目前允许对 EAT 进行半自动量化,但超声心动图对 EAT 厚度的测定仍然因重复性低而存在偏差。因此,计算机断层扫描(CT)和 MRI 最初被用作超声心动图的补充技术,但由于其可重复性、高空间分辨率和体积量化而获得了突出的地位。心脏磁共振(CMR)目前被认为是 EAT 定量的黄金标准。厚度和体积都可以通过 CMR 轻松测量,尤其是在开发出基于三维 3D-Dixon 的 CMR 方法后。最后,由于与超声和 CMR 相比,CT 具有更高的空间分辨率,因此可提供最灵敏、最准确的 EAT 评估。可以评估区域 EAT 厚度和体积,并与冠状动脉钙评分和狭窄程度潜在相关。3D 图像可以通过多探测器行 CT 重建,进一步提高空间分辨率。尽管该技术受到电离辐射暴露和高成本的困扰,但心脏 CT 可能是临床研究中最常用的技术。

左心房通过左冠状动脉和右冠状动脉分支供应,因此左心房更直接地与冠状动脉循环相关。由于冠状动脉疾病是心血管疾病的主要原因之一,左心房 EAT 的存在与房颤的发生和维持有关。测量左心房

EAT 提供了更直接的指标，可用于评估患者冠状动脉健康和心血管风险。

2.2. 临床治疗

2.2.1. 导管消融期间心外膜脂肪组织和心房颤动标测

利用心脏 CT 和 CMR 的先进心脏成像提高了准确、体积测量 EAT 的能力。鉴于 AF 的所有亚型和 EAT 体积之间存在独立关联，即使传统的 AF 风险因素和整体肥胖进行了调整，EAT 很可能是 AF 基质形成以及持续维持 AF 基质的关键因素。AF。因此，利用 EAT 测量(例如容量)可以用作新算法的一部分，以更准确地预测 AF 发生的风险、AF 的进展以及随后通过节律控制策略复发的风险。提高 AF 消融(尤其是持续性 AF)有效性的一种策略是利用 LA-EAT 的位置来引导消融区域。从术前心脏 CT 获得的左心房和周围区域的体积数据可以与 AF 测绘过程中通常创建的电解剖图相结合。组合数据可以确定 EAT 区域是否与复杂分割心房电图部位或高主频(DF)部位相关，复杂的分割心房电图和 DF 部位被认为反映了可能作为 AF 驱动因素的微折返回路或放电灶。因此，识别和利用这些参数可以指导消融。

肥胖与 AF 导管消融后 65% 的失败率相关。局部肥胖，特别是心房脂肪组织，比全身肥胖更能预测消融后房颤复发，因此，必须制定新策略来提高导管消融的成功率。一些研究人员建议在手术前通过饮食干预或减肥手术来减轻体重。心外膜脂肪的质量而非其数量与房颤的进展有关。在消融过程中还应考虑其他生物物理策略，因为心外膜脂肪会干扰射频传递到下面的心肌组织。有研究在永久性 AF 患者中，PV 隔离后 2 个月观察到 LA 的结构和电逆重塑，未来对心外膜脂肪质量的调节可能会改善非药物治疗的战略结果。

2.2.2. 冷冻消融期间心外膜脂肪组织和心房颤动标测

冷冻消融是一种治疗 AF 的介入性心脏手术，STOPAF 试验比较了冷冻消融和 AAD，并证明了冷冻消融疗法作为抗心律失常药物的替代疗法用于治疗有症状的 PAF 患者(至少一种 AAD 失败)的安全性和有效性。冷冻球囊是一种位于肺静脉内部的球囊导管，具有良好的闭塞性，只需一次冷冻应用即可在较短的手术时间内相当简单地实现肺静脉隔离。在冷冻消融手术过程中，EAT 可能是重点关注的对象。在手术之前，影像学检查(如心脏 MRI 或 CT)被用来详细评估患者的心脏解剖结构，包括 EAT 的位置和厚度。在手术过程中，医生可能会注意观察 EAT 的分布，特别是与 AF 发生和维持有关的区域。通过导管的电极可以监测心脏的电信号。此外，光学相干断层扫描(OCT)可以为心房颤动消融术提供实时成像指导，量化脂肪组织和纤维取向[9]。此外，EAT 是一个活跃的组织，可能释放炎症标志物。炎症与 AF 的发生有关，因此医生可能会关注这些标志物的水平。

2.2.3. 左心耳封堵期间心外膜脂肪组织和心房颤动标测

左心耳封堵是一种用于治疗房颤的介入性手术，一项随机对照试验表明，在长期持续性房颤患者中，经验性左心耳隔离可改善房性心律失常的长期症状，且不会增加并发症。在这个手术过程中，对 EAT 和心房颤动的标测通常会涉及一系列的检查和监测。在手术前，患者通常会接受一系列的评估，包括心电图、心脏超声、可能还包括 MRI 或 CT 等检查，以评估心脏解剖结构和确定手术的适应症，同时可以确定 EAT 的分布和心脏结构，医生可能会关注左心耳周围的 EAT，包括与导管放置相邻的区域。

3. 房颤的二级预防

越来越多的证据表明积极的危险因素管理对 AF 患者在减轻症状负担和严重程度方面的作用。减肥可以导致房颤事件和症状负担显著减少，在进一步的研究中，这种症状获益延长至 5 年，其中随着体重减轻的增加，无心律失常生存期更长。脂肪体积(包括心外膜和心旁脂肪组织)的减少、与 AF 消融后的无

心律失常有关。

与生活方式相关的新的可改变的危险因素导致了房颤患病率的增加,一篇研究在 HF (RACE3)试验数据集中,对预防早期 AF 的常规与积极的风险因素驱动的上游节律控制的分析表明,总体 RACE3 试验的结果显示目标人群改善了 12%,与此相比,这些研究人员区分出了最佳的靶向治疗(达到血压、低密度脂蛋白(LDL)胆固醇和血压选定标准的患者)。N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,窦性心律维持率提高了 24%。此外,考虑运动或减肥干预措施是合理的,因为它们与减少 EATv 和 AF 复发有关。

4. 将饮食作为房颤的治疗目标

将 EAT 与 AF 联系起来的研究不断增加,缺乏对 AF 发生、维持或复发机制的了解,以及缺乏根除该疾病的有效治疗方法,导致研究人员将注意力集中在与这种心律失常相关的主要危险因素上。改变上述 EAT 特征的可能性证实了该脂肪组织是治疗或预防 AF 的潜在治疗靶点,EAT 可以通过其广泛的特性进行调节,例如分化、分泌或浸润到心肌中。在 AF 犬模型中证明了二甲双胍通过下调 LA 和 EAT 中 IL-6、TNF α 和 TGF- β 1 以及上调 PPAR γ /APN 来减轻炎症,二甲双胍还被发现可以抑制 ROS 诱导和 NF- κ B 磷酸化,结果表明,二甲双胍治疗可降低房颤诱发性 and 脆弱性。此外,还有研究表明他汀类药物治疗(短期阿托伐他汀给药)导致选择接受 PVI 的 AF 患者的 EATv 和炎症相关标志物减少。除了减少 EAT 厚度外,阿托伐他汀体外治疗还显着减少了一些最重要的促炎细胞因子,例如 IL-8、IL-6、IL-4 和 IL-1 β 。

5. 结论

EAT 在 AF 中的作用已经得到证实。因此,针对这一特定脂肪库的研究数量不断增加。在此,我们在截至 2020 年 12 月发表的出版物的更新综述中总结了迄今为止的发现。主要关注的是 EAT 作为 AF 的危险因素,强调了有关其关系和调节的一些最新发现。还总结了 AF 的治疗方案,并简要说明了针对 EAT 功能的药物,将这些药物纳入 AF 患者的临床试验中,将为预防和治疗这种心律失常建立新的治疗选择。

基金项目

自治区区域协同创新专项(科技援疆计划)——《穿戴式 12 导联心电设备早期预警监测体系在心房颤动筛查和术后随访中的临床应用及推广》(No. 2021E02076)。

参考文献

- [1] Nanda, A. and Kabra, R. (2019) Racial Differences in Atrial Fibrillation Epidemiology, Management, and Outcomes. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, **21**, Article Number: 85. <https://doi.org/10.1007/s11936-019-0793-5>
- [2] Norby, F.L., Benjamin, E.J., Alonso, A., et al. (2021) Racial and Ethnic Considerations in Patients with Atrial Fibrillation: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*, **78**, 2563-2572. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.110>
- [3] Blum, S., Meyre, P., Aeschbacher, S., et al. (2019) Incidence and Predictors of Atrial Fibrillation Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Rhythm*, **16**, 502-510. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.10.022>
- [4] ESC Scientific Document Group, Hindricks, G., Potpara, T., et al. (2021) 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, **42**, 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [5] Laredo, M., Waldmann, V., Khairy, P., et al. (2018) Age as a Critical Determinant of Atrial Fibrillation: A Two-Sided Relationship. *Canadian Journal of Cardiology*, **34**, 1396-1406. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.08.007>
- [6] Kim, Y.G., Han, K.-D., Choi, J.-I., et al. (2019) The Impact of Body Weight and Diabetes on New-Onset Atrial Fibrillation: A Nationwide Population Based Study. *Cardiovascular Diabetology*, **18**, Article Number: 128. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0932-z>

- [7] Voskoboinik, A., Kalman, J.M., De Silva, A., *et al.* (2020) Alcohol Abstinence in Drinkers with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine, Massachusetts Medical Society*, **382**, 20-28. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817591>
- [8] Marinelli, A., Trachanas, K., Corso, M., *et al.* (2023) Epicardial Adipose Tissue, Pulmonary Veins Anatomy, and the P-Wave/PR Interval Ratio in Young Patients with Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm O2*, **4**, 692-699. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2023.09.010>
- [9] Lye, T.H., Marboe, C.C. and Hendon, C.P. (2019) Imaging of Subendocardial Adipose Tissue and Fiber Orientation Distributions in the Human Left Atrium Using Optical Coherence Tomography. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, **30**, 2950-2959. <https://doi.org/10.1111/jce.14255>