

冠周脂肪衰减指数与PCI术后再狭窄

刘 强

延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月24日; 发布日期: 2024年1月31日

摘 要

血管炎症被认为是导致动脉粥样硬化斑块形成和不稳定的主要因素。近年来大型前瞻性队列研究表明, 冠状动脉周围脂肪(PCAT)的CT衰减指数是冠状动脉炎症的敏感和动态生物标志物, 且是长期不良心脏事件的有力且独立的预测因子。PCI术后再狭窄是局部血管损伤后的一种修复反应, 其中炎性细胞导致血管损伤后平滑肌细胞分裂增殖能力增强, 合成大量的细胞外基质, 是再狭窄的主要病理机制。本综述讨论了PCAT的病理生理特点与PCI术后再狭窄机制的可能相关性, 以及冠周脂肪衰减指数在改善心血管危险分层的发展前景, 为广大研究者提供一篇系统、全面的冠周脂肪衰减指数与PCI术后再狭窄的综述。

关键词

冠状动脉周围脂肪, 脂肪衰减指数, PCI术后再狭窄

Perivascular Adipose Tissue CT Fat Attenuation Index for Coronary In-Stent Restenosis

Qiang Liu

School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Jan. 24th, 2024; published: Jan. 31st, 2024

Abstract

Vascular inflammation is thought to be leading to atherosclerosis plaque formation and the main factors of instability. In recent years, large prospective cohort studies have shown that the CT attenuation index of pericoronary fat (PCAT) is a sensitive and dynamic biomarker of coronary inflammation, and is a strong and independent predictor of long-term adverse cardiac events. Local

after vascular injury of PCI postoperative restenosis is a repair response, including inflammatory cells lead to smooth muscle cell proliferation after vascular injury, synthesis of a large amount of extracellular matrix, is the main pathological mechanism of restenosis. This review discusses the possible correlation between the pathophysiological characteristics of PCAT and the mechanism of restenosis after PCI, and the development prospect of pericoronid fat attenuation index in improving cardiovascular risk stratification, so as to provide a systematic and comprehensive review of pericoronid fat attenuation index and restenosis after PCI for researchers.

Keywords

Pericoronary Adipose Tissue (PCAT), Fat Attenuation Index, In-Stent Restenosis

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. 冠状动脉周围脂肪衰减指数的概念

1.1. 冠状动脉周围脂肪

EAT 是内脏脂肪的一种。根据形态学、免疫染色切片的颜色外观, 脂肪组织分为白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)。WAT中的脂肪细胞大多具有内分泌功能, 能够分泌信号分子、脂肪酸和蛋白质、脂肪细胞因子, 从而影响内皮功能和代谢稳态[1], 而成熟的 EAT 主要为 WAT, 能够表现出一定的内分泌功能。EAT 按照解剖位置分为: ① 心包脂肪, 由内脏和壁心包之间的脂肪组织和壁心包外面的脂肪组织组成; ② 心包旁脂肪组织, 为壁心包外的脂肪组织; ③ 血管周围脂肪组织, 即为 PCAT, PCAT 与冠状动脉外膜相连[2]。值得注意的是 EAT 的分布并不是随机的, 每个部分也不是均匀的, 因此对邻近的心血管结构产生不同的影响[3]。不同于其他部位的 EAT, PCAT 直接围绕在冠状动脉周围, 有着独特的形态和功能特征, 与其他 EAT 没有明确的解剖边界, 所以缺乏对 PCAT 的一致定义, 有研究将其定义为距离冠状动脉外壁与其直径相等的径向距离内的脂肪组织[4]。PCAT 的细胞有类似于 WAT 的表型, 但其内也包含不同大小和不同分化状态的脂肪细胞, 类似于 BAT [5], 很大程度上独立于内脏脂肪影响冠心病的发生发展[6]。Nakanishi 等[7]针对人体 4 个不同部位脂肪组织样本进行分析, 发现 PCAT 中炎症细胞因子(单核细胞趋化蛋白-1、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α)显著高于其他部位脂肪样本, 提示 PCAT 不同于其他 EAT 能够发挥保护冠状动脉血管或促动脉粥样硬化作用。

1.2. PCAT 衰减指数

冠状动脉 CT 血管造影(CCTA)作为疑诊 CAD 患者最常采用的检测方法, 除了分析血管管腔狭窄程度以外, 还可以进一步评估冠状动脉斑块负荷和斑块类型等斑块特征, 以预测主要心血管不良事件的发生, 促进我们对冠状动脉粥样硬化的认识[8] [9] [10]。通过分析 CCTA 冠状动脉周围脂肪组织(PCAT)衰减(或密度)的变化, 有研究者提出了一种无创性定量冠状动脉炎症的新方法。即冠状动脉存在炎症时, 周围脂肪组织衰减(或密度)增加, 这一现象与全身其他部位炎症有异曲同工之妙, 脂肪组织中密度的增加常被用作邻近组织炎症的标志, 例如阑尾炎等。这一新的生物标记物被称为脂肪衰减指数(FAI), 它克服了现有生物标记物的许多局限性[11]。这一生物标记物被认为是早期无创检测冠状动脉炎症的有效方式, 可作为心血管病死亡率的独立预测因子, 同时可以用来识别易损斑块[12]。

2. PCI 术后再狭窄

2.1. 经皮冠状动脉介入治疗

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)技术取得了长足的进展,逐渐发展成为一种成熟的冠心病治疗方法。PCI 可以很好的实现血运重建,显著的减轻患者的症状,改善患者的生活质量,降低急性心肌梗死(AMI)的病残率以及死亡率。然而,PCI 使患者受益的同时,也会造成血管再狭窄,虽然药物洗脱支架的引入一定程度上降低了支架植入术后的再狭窄率,但国内外一系列大规模的临床试验表明,药物涂层支架仍存在 5%左右的再狭窄率[13] [14]。引起 PCI 术后再狭窄的原因和机制复杂,涉及内皮损伤,血栓形成,平滑肌细胞(SMC)增殖、迁移,血管重构以及局部的炎症反应、各种细胞因子的释放。

2.2. PCI 术后再狭窄的定义、分类及诊断方法

PCI 术后再狭窄是指复查冠状动脉造影提示支架内或支架后 5 mm 范围内血管管腔狭窄程度 > 50%,参照血管为支架远端的正常血管[15]。根据再狭窄与支架的关系及其长度,可分为:局灶型、弥漫型、增殖型、闭塞型、激进型,其中闭塞型可导致靶血管完全阻塞,为最严重的类型。冠状动脉造影被认为是诊断 PCI 术后再狭窄的常用手段,其评价较大的再狭窄准确性较高,也逐渐成为支架术后随访的选择。

3. 冠状动脉周围脂肪与 PCI 术后再狭窄

3.1. PCAT 的病理生理学作用

近年来研究显示,脂肪组织的质量和分布是影响心脏代谢的关键性因素,不同部位的脂肪组织的储脂能力的差异和分泌特征在脂肪组织与心血管疾病的复杂关联中十分重要[16]。冠状动脉周围脂肪组织(PCAT)解剖学上接近血管壁,PCAT 可通过旁分泌和血管分泌的双向作用调节血管、心肌相关疾病的关键信号通路[17],被确定为心血管稳态和疾病的关键参与者。最近的研究表明,PCAT 不但可作为干预血管壁炎症反应的治疗靶点,而且由于血管壁可通过局部释放的炎症介质和/或氧化产物改变 PCAT 细胞的表型引起临床特征的变化[18],使其还可作为反应血管炎症剧烈程度的新指标,为冠脉病变的发展及预后提供线索。

3.2. PCI 术后再狭窄机制

PCI 术后再狭窄是局部血管损伤后的一种修复反应,包括血管弹性回缩、血小板沉积、血栓形成、炎症反应、基质沉积、血管重塑、血管平滑肌细胞过度增殖及凋亡减少等多种因素参与。PCI 支架植入术是一种有创性手术,可对血管造成机械性的刺激,并且是一种持续的刺激,能激活内皮细胞、单核巨噬细胞、血小板、平滑肌细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等多种细胞,引起血管及机体发生急性和慢性的炎症反应,合成并分泌多种炎症因子[19],包括 C 反应蛋白(CRP),白细胞介素 1、6、8 (IL-1、6、8),基质金属蛋白酶(MMP)、肿瘤坏死因子(TNF- α),黏附分子(AM)等[20]发炎症反应,促使白细胞和血小板对内皮的黏附以及在内皮下聚集,血管 SMC 由收缩型向合成型转变,从中膜向内膜迁移、增殖,以及细胞外基质的合成,最终导致血管再狭窄的发生。

3.3. PCAT 衰减指数的测定

最近有研究提出使用标准化 PCAT 的概念来精确定义的 PCAT 的范围,通过分析 PCAT 的组织学和基因表达差异,认为血管外壁向外延伸到当前截面的血管直径长度的范围内的脂肪组织即为 PCAT 的分布范围。由于血管炎症反应导致血管向 PCAT 释放促炎症因子阻碍前脂肪细胞向成熟的脂质负载脂肪细胞的分化,使得脂肪细胞体积减小、脂质减少,因此 CT 上 PCAT 的衰减指数(FAI PCAT)进一步上升。

该研究证实于心梗患者中, 相对同一患者的其他病变或其他稳定性心绞痛患者, 罪犯血管外周的 PCAT 上 FAI 显著增加, 且较 5 周前行基础扫描时明显下降, 这提示 FAI PCAT 可以帮助评估炎症负担, 评估冠状动脉斑块的易损性, FAI PCAT 的变化可作为粥样硬化进展的预测指[21]。这些发现提示 FAI PCAT 可识别具有急性冠状动脉事件的风险较高且可能受益于更积极的医疗干预的患者, 特别是在没有可见冠状动脉病变且未通过传统 CT 血管造影检测到的高风险个体。最新的研究也表明, 经 PET-CT 提示, PCAT 的 FAI 与心肌缺血息息相关[22]。

4. 总结

综上所述, PCAT 已经成为一个对心血管领域的新兴研究对象。PCAT 可通过脂肪因子的旁分泌等作用来改变局部血管生物学, 血管壁可通过炎症反应影响 PCAT 的生物学特征和临床表现。最近的证据表明, PCAT 的 CT 衰减指数可以作为反应冠状动脉炎症的指标, 同时炎症反应又是 PCI 术后再狭窄的重要因素之一, 然而现在有关 PCAT 与 PCI 术后再狭窄的临床研究较少, 两者之间是否有关系仍然需要我们进一步去验证考察。不论是 PCAT 的衰减指数还是 PCI 术后再狭窄的诊断, 都可由冠脉造影来评价。由于该检测指标基于经济、常见的 CT 检查, 无需额外费用或更多的辐射暴露, 因此该指标在改善心血管危险分层和识别个体中拥有广阔的发展空间和实践意义, 为现有心血管疾病危险分层和预防提供有力的补充。

参考文献

- [1] Ruscica, M., Baragetti, A., Catapano, A.L., *et al.* (2017) Translating the Biology of Adipokines in Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases: Gaps and Open Questions. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, **27**, 379-395. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.12.005>
- [2] Goeller, M., Achenbach, S., Marwan, M., *et al.* (2018) Epicardial Adipose Tissue Density and Volume Are Related to Subclinical Atherosclerosis, Inflammation and Major Adverse Cardiac Events in a Symptomatic Subject. *JCardiovasc-ComputTomogr*, **12**, 67-73.
- [3] Iacobellis, G. (2022) Epicardial Adipose Tissue in Contemporary Cardiology. *Nature Reviews Cardiology*, **19**, 593-606. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>
- [4] 周茜洋, 唐春香, 杨桂芬, 等. 心包脂肪影像学的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2020, 43(4): 447-451.
- [5] Chatterjee, T.K., Aronow, B.J., Tong, W.S., *et al.* (2013) Human Coronary Artery Perivascular Adipocytes Overexpress Genes Responsible for Regulating Vascular Morphology, Inflammation, and Hemostasis. *Physiological Genomics*, **45**, 697-709. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00042.2013>
- [6] 周茜洋, 唐春香, 张龙江, 等. 冠状动脉周围脂肪影像学的研究进展[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(3): 320-323.
- [7] Nakanishi, K., Fukuda, S., Tanaka, A., *et al.* (2013) Augmented Inflammation in Pericoronary Adipose Tissue Is Associated with Future Acute Coronary Syndrome in Patients with Coronary Artery Disease. *European Heart Journal*, **34**. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs307.154>
- [8] Muhlestein, J.B., Lappe, D.L., Lima, J.A., Rosen, B.D., May, H.T., Knight, S., Bluemke, D.A., Towner, S.R., Le, V., Bair, T.L., Vavere, A.L. and Anderson, J.L. (2014) Effect of Screening for Coronary Artery Disease Using CT Angiography on Mortality and Cardiac Events in High-Risk Patients with Diabetes: The FACTOR-64 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **312**, 2234-2243. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15825>
- [9] Williams, M.C., Kwiecinski, J., Doris, M., McElhinney, P., D'Souza, M.S., Cadet, S., Adamson, P.D., Moss, A.J., Alam, S., Hunter, A., Shah, A.S.V., Mills, N.L., Pawade, T., Wang, C., Weir McCall, J., Bonnici-Mallia, M., Murrills, C., Roditi, G., van Beek, E.J.R., Shaw, L.J., Nicol, E.D., Berman, D.S., Slomka, P.J., Newby, D.E., Dweck, M.R. and Dey, D. (2020) Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results from the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the Heart). *Circulation*, **141**, 1452-1462. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044720>
- [10] Oikonomou, E.K., Williams, M.C., Kotanidis, C.P., Desai, M.Y., Marwan, M., Antonopoulos, A.S., Thomas, K.E., Thomas, S., Akoumianakis, I., Fan, L.M., Kesavan, S., Herdman, L., Alashi, A., Centeno, E.H., Lyasheva, M., Griffin, B.P., Flamm, S.D., Shirodaria, C., Sabharwal, N., Kelion, A., Dweck, M.R., Van Beek, E.J.R., Deanfield, J., Hopewell, J.C., Neubauer, S., Channon, K.M., Achenbach, S., Newby, D.E. and Antoniades, C. (2019) A Novel Machine Learn-

- ing-Derived Radiotranscriptomic Signature of Perivascular Fat Improves Cardiac Risk Prediction Using Coronary CT Angiography. *European Heart Journal*, **40**, 3529-3543. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz592>
- [11] Oikonomou, E.K., Marwan, M., Desai, M.Y., Mancio, J., Alashi, A., Hutt Centeno, E., Thomas, S., Herdman, L., Kotanidis, C.P., Thomas, K.E., Griffin, B.P., Flamm, S.D., Antonopoulos, A.S., Shirodaria, C., Sabharwal, N., Deanfield, J., Neubauer, S., Hopewell, J.C., Channon, K.M., Achenbach, S. and Antoniades, C. (2018) 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. *The Lancet*, **392**, 929-939. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31114-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31114-0)
- [12] Goeller, M., Achenbach, S., Cadet, S., Kwan, A.C., Commandeur, F., Slomka, P.J., Gransar, H., Albrecht, M.H., Tamarappoo, B.K., Berman, D.S., Marwan, M. and Dey, D. (2018) Pericoronary Adipose Tissue Computed Tomography Attenuation and High-Risk Plaque Characteristics in Acute Coronary Syndrome Compared with Stable Coronary Artery Disease. *JAMA*, **3**, 858-863. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.1997>
- [13] Auer, J., Leitner, A., Berent, R., Lamm, G., *et al.* (2010) Long-Term Outcomes Following Coronary Drug-Eluting- and Bare-Metal-Stent Implantation. *Atherosclerosis*, **210**, 503-509. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.003>
- [14] Finn, A.V., Nakazawa, G., Joner, M., *et al.* (2007) Vascular Responses to Drug Eluting Stents: Importance of Delayed Healing. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **27**, 1500-1510. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.144220>
- [15] Kang, S.J., Mintz, G.S., Park, D.W., *et al.* (2011) Mechanisms of In-Stent Rest-Enosis after Drug-Eluting Stent Implantation Intravascular Ultrasound Analysis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, **4**, 9-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.940320>
- [16] Fuster, J.J., Ouchi, N., Gokce, N. and Walsh, K. (2016) Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, **118**, 1786-1807. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306885>
- [17] Akoumianakis, I. and Antoniades, C. (2017) The Interplay between Adipose Tissue and the Cardiovascular System: Is Fat Always Bad? *Cardiovascular Research*, **113**, 999-1008. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx111>
- [18] Antonopoulos, A.S., Margaritis, M., Verheule, S., *et al.* (2016) Mutual Regulation of Epicardial Adipose Tissue and Myocardial Redox State by PPAR-Gamma/Adiponectin Signalling. *Circulation Research*, **118**, 842-855. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307856>
- [19] Garg, R., Tellez, A., Alviar, C., *et al.* (2008) The Effect of Percutaneous Coronary Intervention on Inflammatory Response and Endothelial Progenitor Cell Recruitment. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **72**, 205-209. <https://doi.org/10.1002/ccd.21611>
- [20] Mokhtari, N., Zschernitz, S., Sebens, S., *et al.* (2010) Cardiac Release and Kinetics of Cytokines after Elective Bare Metal Coronary Stenting. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **30**, 391-397. <https://doi.org/10.1007/s11239-010-0466-4>
- [21] Antonopoulos, A.S., Sanna, F., Sabharwal, N., *et al.* (2017) Detecting Human Coronary Inflammation by Imaging Perivascular Fat. *Science Translational Medicine*, **9**. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal2658>
- [22] Nomura, C.H., Assuncao Jr., A.N., Guimarães, P.O., *et al.* (2020) Association between Perivascular Inflammation and Downstream Myocardial Perfusion in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, **21**, 599-605. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa023>