

Manag, 2010, 6: 517-523.

- [25] Clem JR, Farver DK, Fischer JR, et al. Dronedronarone: a safety comparison to aminodronarone[J]. *Curr Drug Saf*, 2010, 5(3): 251-256.
- [26] FDA Drug Safety Communication. Severe liver injury associated with the use of dronedronarone (marketed as Muhaq) [EB/OL]. (2011-01-14) [2011-9-29] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.html>.

- [27] Chong CR, Licari G, Westley I, et al. Dronedronarone is a potent cardiac and hepatic CYP1B1 inhibitor[J]. *Circulation*, 2014, 130(Suppl 2): A12150.
- [28] Friberg L. Safety of dronedronarone in routine clinical care[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22): 2376-2384.

收稿日期: 2015-12-21 修回日期: 2016-02-05

心外膜脂肪组织与心房颤动

郑涛¹ 综述 凌智瑜^{1,2} 审校

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010)

【摘要】 心房颤动是临床上常见的心律失常, 其发生机制尚未完全阐明。近年的研究发现, 心外膜脂肪组织与心房颤动的发生发展密切相关。心外膜脂肪组织导致心房颤动的机制可能为: (1) 心外膜脂肪组织中存在大量的自主神经节, 心外膜脂肪组织增加可导致自主神经活动紊乱, 神经节内的交感神经元兴奋, 释放更多的去甲肾上腺素, 引起神经节附近的肺静脉及心房内的心肌细胞钙负荷增加, 诱发早期后除极, 从而形成肺静脉及心房内的异常放电, 并可导致心房有效不应期缩短, 使心房组织产生电重构。(2) 心外膜脂肪组织是心房组织局部炎性介质的源泉, 心外膜脂肪组织的增加可导致炎性介质过度表达促使心房肌纤维化的进展, 并导致心房产生结构重构, 为心房颤动的发生及维持提供了基质。

【关键词】 心外膜脂肪组织; 心房颤动; 神经节; 炎性介质

【中图分类号】 R541.7⁺5

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.012

Epicardial Adipose Tissue and Atrial Fibrillation

ZHENG Tao¹, LING Zhiyu^{1,2}

(1. *Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400010, China*; 2. *Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China*)

【Abstract】 Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias encountered in clinical practice, however its mechanism is not yet fully understood. Recent studies have shown that epicardial adipose tissue (EAT) plays an important role in the occurrence and development of atrial fibrillation. There are two potential mechanisms explaining for how EAT impacts the atria: (1) EAT contains abundant ganglionated plexi, and an increase in EAT may provoke abnormal autonomic nervous activity and increase the secretion of noradrenaline. This may cause calcium overload nearby pulmonary veins of the left atria, leading to the development of early afterdepolarizations, and resulting in abnormal electric activities in the pulmonary vein and atria. Additionally it can shorten the effective refractory period and lead to the electrical remodeling of atria. (2) Mechanism is that EAT is also the source of inflammatory medium, and an increase of EAT may cause the overexpression of inflammatory biomarkers and prompt the progress of the atrial fibrosis, which can result in structural remodeling of the atria, and provide the substrate for initiation and maintenance of atrial fibrillation.

【Key words】 Epicardial adipose tissue; Atrial fibrillation; Ganglionated plex; Inflammatory mediator

炎性因子是心房颤动发生的危险因素。其中肥胖导致心房颤动发生的增加可能与心外膜脂肪组织

基金项目: 重庆市卫生局重点课题(2011-1-045)

作者简介: 郑涛(1990—), 在读硕士, 主要从事心律失常、心力衰竭的治疗研究。Email: cardiologzhengtao@163.com

通信作者: 凌智瑜(1977—), 副教授, 硕士生导师, 博士, 主要从事心律失常、心力衰竭、冠心病等的哈治疗研究。Email: 13512362075@163.com

(epicardial adipose tissue, EAT) 容积增加有关。EAT 是心脏周围的一个脂肪库,主要存在于心室周围,而心房组织周围的脂肪垫同样含有丰富的迷走神经节, EAT 的增加可导致炎症介质的释放增加,与心房颤动的发生密切相关^[1-2]。现就目前 EAT 与心房颤动的相关性和机制方面做一综述。

1 EAT 与心房颤动的关系

1.1 EAT 是心房颤动发生的独立危险因素

近年来的研究表明, EAT 是心房颤动发生的独立危险因素。其中,近期发表的 Framingham Heart Study 研究^[3]纳入了 3 217 例患者,采用多层螺旋 CT 检查并测定 EAT 体积。发现经校正年龄、性别、身体质量指数(BMI)、收缩压、血压控制情况、PR 间期、瓣膜性心脏病危险因素后, EAT 体积的增大与心房颤动的发生仍存在密切关系,是预测心房颤动发生的独立危险因素。Greif 等^[4]通过分析 1 288 例患者的冠状动脉 CT,并计算 EAT 的体积、左房内径,将患者分为阵发性心房颤动组、持续性心房颤动组和非心房颤动组,结果发现 EAT 体积与心房颤动的发生有关,尤其是与持续性心房颤动及增大的左房直径密切相关,提示 EAT 的体积增大是心房颤动发生及左房重构的独立危险因素。近期的多项研究^[5-8]也均显示, EAT 体积的增大不仅与新发的非瓣膜性心房颤动相关,还与慢性心房颤动及导管消融的预后相关。除了采用 CT 测量 EAT 体积外,亦有采用核磁共振(MRI)测量心房颤动和非心房颤动患者的 EAT 体积的相关研究,其结果也支持增大的 EAT 体积与心房颤动的发生密切相关^[9-10]。

除 EAT 容积外,研究者发现 EAT 厚度也与心房颤动存在相关性。Batal 等^[11]分析了 169 例冠心病或心房颤动患者的血管 CT 成像结果,测量左房中部短轴截面的 EAT 厚度,发现左房-食管之间 EAT 厚度与心房颤动发生密切相关。Acet 等^[12]使用超声测量了 61 例阵发性心房颤动、63 例非阵发性心房颤动和 63 例窦性心律患者胸骨旁长轴切面 EAT 厚度,发现右室游离壁心外膜脂肪厚度与阵发性心房颤动和非阵发性心房颤动均密切相关(阵发性心房颤动: $OR\ 4.672$, $95\%\ CI\ 2.329 \sim 9.371$, $P < 0.001$; 非阵发性心房颤动: $OR\ 24.276$, $95\%\ CI\ 9.285 \sim 63.474$, $P < 0.001$)。结果表明采用超声所测右室游离壁 EAT 厚度是心房颤动发生的独立预测因素。

上述研究结果均表明,采用不同方法检测所测定的 EAT 体积与 EAT 的厚度与心房颤动均存在密切联系,是心房颤动发生的独立预测危险因素。

1.2 EAT 与心房颤动负荷/严重程度相关

EAT 体积和厚度不仅与心房颤动的发生有着密切联系,也与心房颤动的负荷/严重程度密切相关。Batal 等^[11]的研究表明,持续性心房颤动患者的左房-食管心外膜脂肪厚度明显大于阵发性心房颤动和非心房颤动患者,经年龄、BMI、左房面积校正后,增加的左房 EAT 的厚度仍与心房颤动负荷密切相关($P = 0.015$)。Acet 等^[12-13]通过超声测量右室游离壁 EAT 厚度的结果也表明持续性心房颤动患者 EAT 厚度显著大于阵发性心房颤动和窦性心律患者。Wong 等^[9]采用 CT 测定 EAT 体积的研究也发现, EAT 的体积在永久性心房颤动患者 > 持续性心房颤动患者 > 阵发性心房颤动患者 > 窦性心律患者。这些研究结果一致显示, EAT 的体积,左房后壁 EAT 的厚度及超声所测右室游离壁 EAT 的厚度均与心房颤动的负荷相关。

1.3 EAT 与心房颤动消融术后复发相关

近期研究表明 EAT 与心房颤动导管消融术后复发密切相关,心房颤动消融术后复发的患者较未复发的拥有更大的心外膜脂肪体积^[8-9]。Stojanovska 等^[5]在对 169 例心房颤动消融术后的患者随访中发现:在矫正年龄、性别、BMI 后, EAT 体积与心房颤动消融术后复发仍存在相关性($OR\ 1.009$, $P = 0.02$);心房颤动患者 EAT 体积较大($> 117\ cm^3$)的患者射频消融术后复发率较高($54\% \text{ vs } 46\%$, $P = 0.002$),且心房颤动复发时间更早。随后 Chao 等^[13-14]分别使用超声和 CT 测量心外膜脂肪厚度,结果也表明增加的 EAT 厚度与心房颤动射频消融术后复发成正相关,是预测术后心房颤动复发的危险因素。Tsao 等^[8]对 68 例心房颤动术后未复发($n = 44$)和复发($n = 24$)患者的术前 EAT 体积进行分析,结果表明心房颤动复发组术前 EAT 体积明显大于未复发组,认为 EAT 体积是心房颤动消融术后复发的独立危险因素。其潜在的机制可能是射频消融术后, EAT 仍持续通过直接或间接的作用促进心房颤动的发生。

1.4 消融 EAT 减少心房颤动复发

Higuchi 等^[15]对 60 例心房颤动患者在导管消融术后 3 个月进行了 MRI 检测,通过 MRI 重建获得 EAT 三维图像,并与 MRI 延迟成像检测的消融所致心房瘢痕图像融合,发现在无心房颤动复发的患者消融线覆盖 EAT 更为广泛,认为肺静脉隔离(PVI)联合消融线附近神经节消融可提高心房颤动导管消融的成功率。Nakahara 等^[16]将 60 例持续性心房颤动患者的 CT 三维 EAT 图像融合于 NavX 标测系统,进行 PVI 和 EAT 的消融,并与采用阶梯式消融的患者比较,通过 16 个

月的随访,结果显示 PVI 联合 EAT 消融组患者无复发的比例明显高于对照组(78% vs 60%, $P < 0.05$)。其机制可能为射频消融导致消融部位周围的心外膜脂肪损伤,使心外膜内细胞因子释放减少和副交感神经破坏,削弱了 EAT 所致心房颤动的发生、维持及复发机制。

2 EAT 导致心房颤动的机制

目前 EAT 导致心房颤动的机制还不是很明确,主要集中在 EAT 导致心房电重构、自主神经活动紊乱、炎症介质等几个方面。

2.1 EAT 可导致心房电重构

心脏自主神经系统包含交感和副交感神经,心脏自主神经激活可导致乙酰胆碱和儿茶酚胺过度释放,进一步触发肺静脉及心房组织的快速电活动,并导致心房不应期缩短和复极离散度增加,从而诱发心房颤动^[17]。研究表明,心房颤动患者心房高主频电位区域与 EAT 覆盖部位一致^[18-19],并认为心房有效不应期(AERP)缩短是 EAT 引起心房颤动的重要电生理机制。缩短的 AERP 使心房颤动易于诱发和维持。研究发现通过刺激 EAT 或快速心房起搏,可引起副交感活动增强和 AERP 缩短,切除 EAT 后可以减少刺激导致的 AERP 缩短和心房颤动的诱发率^[18-19]。此外,心房电机械延迟(AEMD)心房肌电活动紊乱的标志,是心房颤动发生的重要预测因子^[20-21]。EAT 的厚度与 AEMD 密切相关,是 AEMD 的独立预测因素,并认为 AEMD 可能是 EAT 导致心房颤动的重要电生理基础^[22]。

2.2 自主神经活动紊乱机制

EAT 里含有丰富的神经丛,该神经丛中自主神经的激活在心房颤动的发生和维持中扮演重要角色^[23-24]。EAT 中的心脏神经节可对调节心脏电活动的交感和副交感神经系统产生影响^[25]。EAT 体积增大的患者可能会导致外周肾上腺素能和胆碱能神经元增加,肾上腺素能神经激活可导致钙内流增加,然而胆碱能神经激活可导致动作电位时限缩短,动作电位时程 3 相晚期大量的钙离子瞬时进入细胞内,导致 3 相晚期的早后除极,形成肺静脉与心房肌的触发激动,这使得心房颤动易于触发和发展^[23]。在动物模型中,刺激 EAT 可使 AERP 缩短导致心房颤动发生率增加;切除 EAT 后可抑制心外膜刺激时导致的 AERP 缩短,减少心房颤动发生率^[26]。综上所述,体积增大的 EAT 可导致自主神经功能紊乱、肺静脉和心房电活动改变,使心房颤动易于发作和维持,是心房颤动发生和维持的一个重要机制。

2.3 EAT 可产生炎性介质

EAT 可产生多种细胞因子,如炎症因子和脂肪细胞因子^[27]。其中炎症细胞、生长因子(活性素 A)、基质金属蛋白酶是心房颤动发病机制中的一个重要因素^[28-29]。研究发现在心房颤动患者中超敏 C 反应蛋白是非心房颤动患者的两倍,且慢性心房颤动高于阵发性心房颤动患者^[28]。此外白介素-6,白介素-8,白介素-1b,肿瘤坏死因子- α 也是心房颤动发生的独立预测因子,这些炎症因子均来自于 EAT,其分泌量与 EAT 的厚度或者体积大小正相关^[7, 30]。

活性素 A 是转化生长因子- β 超家族的一员,具有促进肝纤维化的作用。在人群中研究发现与外周脂肪组织相比,活性素 A 在 EAT 中高表达,并促进心房纤维化,而使用中和抗体可拮抗活性素 A 的促纤维化作用^[31]。培养基中注入外源性 EAT 分泌组蛋白重组人活性素 A 可复制出心房肌纤维化,而活性素 A 抗体可阻断 EAT 分泌蛋白组的这种纤维化作用^[28]。

基质金属蛋白酶是细胞外基质稳态重要的调节点,包括对各种胶原纤维和基底膜成分的调节。心房颤动发生时部分基质金属蛋白酶的活性会显著上调,导致心肌间质纤维化的积累^[28]。在心力衰竭患者中活性素 A 和基质金属蛋白酶 8 的表达水平升高。在 2 型糖尿病患者中,活性素 A 在 EAT 中表达水平明显高于非糖尿病患者^[32]。心力衰竭和糖尿病均是预测心房颤动较好的危险因素,在这些流行病学关系中,EAT 的生物活性可能对心房颤动的发生产生了显著的作用^[28]。研究表明 EAT 体积越大与之相关的炎症性细胞因子生物活性越高^[33],而使用具有抗炎作用的瑞舒伐他汀治疗可以降低心房颤动发生率^[34]。综上所述,炎症介质与心房颤动的发生和维持密切相关,其机制可能是 EAT 中过表达的炎症介质改变左房细胞基质结构,导致心房颤动发作。

3 结语

EAT 与心房颤动的发生和维持密切相关,EAT 的体积和厚度与心房颤动的负荷/严重程度相关,且与心房颤动射频消融术后的复发率呈正相关。EAT 体积增大或者厚度增加导致心房颤动发生增加的机制可能为:(1)EAT 中自主神经功能紊乱导致心房重构,使心房颤动易于发作和维持。(2)EAT 中过表达的炎症介质促进心房肌纤维化,导致心房结构改变,为心房颤动的发生提供了基质。随着对 EAT 及心房颤动研究的深入,将不断阐明 EAT 在心房颤动的发生及发展中所起的重要作用,为心房颤动的治疗提供新的治疗靶点和干预手段。

[参 考 文 献]

- [1] Dey D, Nakazato R, Li D, et al. Epicardial and thoracic fat—noninvasive measurement and clinical implications[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2012, 2(2): 85-93.
- [2] Selthofer-Relatic K, Bosnjak I. Myocardial fat as a part of cardiac visceral adipose tissue: physiological and pathophysiological view[J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38(9): 933-939.
- [3] Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3(4): 345-350.
- [4] Greif M, von Ziegler F, Wakili R, et al. Increased pericardial adipose tissue is correlated with atrial fibrillation and left atrial dilatation[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(8): 555-562.
- [5] Stojanovska J, Kazerooni EA, Sinno M, et al. Increased epicardial fat is independently associated with the presence and chronicity of atrial fibrillation and radiofrequency ablation outcome[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(8): 2298-2309.
- [6] Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Peri-atrial epicardial adipose tissue is associated with new-onset nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Circ J*, 2012, 76(12): 2748-2754.
- [7] Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Association between epicardial adipose tissue volumes on 3-dimensional reconstructed CT images and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation[J]. *Circ Journal*, 2011, 75(11): 2559-2565.
- [8] Tsao HM, Hu WC, Wu MH, et al. Quantitative analysis of quantity and distribution of epicardial adipose tissue surrounding the left atrium in patients with atrial fibrillation and effect of recurrence after ablation[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(10): 1498-1503.
- [9] Wong CX, Abed HS, Molaee P, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(17): 1745-1751.
- [10] Muhib S, Fujino T, Sato N, et al. Epicardial adipose tissue is associated with prevalent atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Int Heart J*, 2013, 54(5): 297-303.
- [11] Batal O, Schoenhagen P, Shao M, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3(3): 230-236.
- [12] Acet H, Ertas F, Akil MA, et al. New inflammatory predictors for non-valvular atrial fibrillation: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 30(1): 81-89.
- [13] Chao TF, Hung CL, Tsao HM, et al. Epicardial adipose tissue thickness and ablation outcome of atrial fibrillation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74926.
- [14] Kocyigit D, Gurses KM, Yalcin MU, et al. Periatrial epicardial adipose tissue thickness is an independent predictor of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based pulmonary vein isolation[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2015, 9(4): 295-302.
- [15] Higuchi K, Akkaya M, Koopmann M, et al. The effect of fat pad modification during ablation of atrial fibrillation: late gadolinium enhancement MRI analysis[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2013, 36(4): 467-476.
- [16] Nakahara S, Hori Y, Kobayashi S, et al. Epicardial adipose tissue-based de-fractionation approach to persistent atrial fibrillation: its impact on complex fractionated electrograms and ablation outcome[J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(8): 1343-1351.
- [17] Male S, Scherlag BJ. Role of neural modulation in the pathophysiology of atrial fibrillation[J]. *Indian J Med Res*, 2014, 139(4): 512-522.
- [18] Chang D, Zhang S, Yang D, et al. Effect of epicardial fat pad ablation on acute atrial electrical remodeling and inducibility of atrial fibrillation[J]. *Circ J*, 2010, 74(5): 885-894.
- [19] Zhou QN, Zhang XQ, Zhang L, et al. Efficacy of sequential ablation of sinus atrial node fat pad and atrial ventricular node fat pad on inducibility of atrial fibrillation evoked by vagus trunk stimulation[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2011, 39(12): 1088-1093.
- [20] Nar G, Inci S, Aksan G, et al. The relationships between atrial electromechanical delay and CHA2DS2-VASc score in patients diagnosed with paroxysmal AF[J]. *Echocardiography*, 2015, 32(9): 1359-1366.
- [21] Ari H, Ari S, Akkaya M, et al. Predictive value of atrial electromechanical delay for atrial fibrillation recurrence[J]. *Cardiol J*, 2013, 20(6): 639-647.
- [22] Akyl A, Yayla KG, Erat M, et al. Relationship between epicardial adipose tissue thickness and atrial electromechanical delay in hypertensive patients[J]. *Echocardiography*, 2015, 32(10): 1498-1503.
- [23] Chen PS, Turker I. Epicardial adipose tissue and neural mechanisms of atrial fibrillation[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, 5(4): 618-620.
- [24] Cherniavskii AM, Rakhmonov SS, Pak IA, et al. The role of autonomous nervous system in the development of atrial fibrillation[J]. *Klin Med (Mosk)*, 2013, 91(1): 16-20.
- [25] Ardell JL. The cardiac neuronal hierarchy and susceptibility to arrhythmias[J]. *Heart Rhythm*, 2011, 8(4): 590-591.
- [26] White CM, Sander S, Coleman CI, et al. Impact of epicardial anterior fat pad retention on postcardiothoracic surgery atrial fibrillation incidence: the AFIST-III Study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(3): 298-303.
- [27] Park HW, Shen MJ, Lin SF, et al. Neural mechanisms of atrial fibrillation[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2012, 27(1): 24-28.
- [28] Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(2): 205-213.
- [29] Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, et al. Relation of proinflammatory activity of epicardial adipose tissue to the occurrence of atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(9): 1505-1508.
- [30] Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ[J]. *Horm Metab Res*, 2008, 40(7): 442-445.
- [31] Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipokines[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(13): 795-805a.
- [32] Greulich S, Maxhara B, Vandenplas G, et al. Secretory products from epicardial adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus induce cardiomyocyte dysfunction[J]. *Circulation*, 2012, 126(19): 2324-2334.
- [33] Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11): 4620-4627.
- [34] Pena JM, MacFadyen J, Glynn RJ, et al. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(4): 531-537.

收稿日期: 2016-01-13 修回日期: 2016-02-25