

脂肪组织在心房颤动中的研究进展

周振 江洪

(武汉大学人民医院心内科 自主神经调控湖北省重点实验室 武汉大学心脏自主神经研究中心 武汉大学泰康生命医学中心 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室,湖北 武汉 430060)

【摘要】 肥胖及脂肪组织功能紊乱是心血管疾病的重要危险因素,可促进心房颤动的发生与发展。脂肪组织相关因素导致心房颤动的潜在机制尚不完全明确,其可能机制涉及炎症、自主神经失衡和心房结构重构等。现综述近年来以心外膜脂肪组织为代表的脂肪组织通过多途径影响心肌细胞和心脏电活动,并提出潜在干预手段靶向调控脂肪组织及其微环境,有望为心房颤动的防治带来新方向。

【关键词】 脂肪组织;心房颤动;心外膜脂肪组织;自主神经系统;炎症

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.03.008

Role of Adipose Tissue in Atrial Fibrillation

ZHOU Zhen, JIANG Hong

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University; Hubei Key Laboratory of Autonomic Nervous System Modulation; Cardiac Autonomic Nervous System Research Center of Wuhan University; Taikang Center for Life and Medical Sciences, Wuhan University; Institute of Molecular Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University; Cardiovascular Research Institute, Wuhan University; Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Obesity and adipose tissue dysfunction are important risk factors for cardiovascular disease. They can contribute to the development and progress of atrial fibrillation. The underlying mechanism of adipose tissue-related factors leading to atrial fibrillation is not completely clear. Its possible mechanism involves inflammation, autonomic nerve imbalance and atrial structural remodeling. In this review, the adipose tissue represented by epicardial adipose tissue in recent years affects cardiac myocytes and cardiac electrical activity through multiple channels, and proposes potential intervention means to target and control adipose tissue and its microenvironment, which is expected to bring new directions for the prevention and treatment of atrial fibrillation.

【Key words】 Adipose tissue; Atrial fibrillation; Epicardial adipose tissue; Autonomic nervous system; Inflammation

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常之一,近年来,以肥胖为代表的脂肪组织代谢紊乱在房颤病理生理中的作用被广泛关注。肥胖可导致促炎因子分泌增加,从而导致胰岛素抵抗和脂质代谢异常,这些改变影响心脏和血管,增加心血管事件^[1]。心外膜脂肪组织(epicardial adipose tissue, EAT)作为常见的心脏表面脂肪组织,与房颤存在密切联系。现综述脂肪组织,尤其是心脏脂肪组织对房颤的影响及其机制,有望为房颤的防治带来新思路。

1 房颤相关脂肪组织

1.1 心肌局部脂肪组织

心脏被广泛的脂肪组织包裹,包括 EAT 和心包旁脂肪组织,二者统称为心周脂肪组织。EAT 指心肌和

脏层心包之间心脏周围的内脏脂肪组织,虽主要位于房室沟和室间沟,但可覆盖 80% 的心脏表面;心包旁脂肪组织指位于纤维性心包之外的心脏脂肪组织,前者是最为被广泛研究的心周脂肪类型^[2]。心外膜在 EAT 的发育和积累中起关键作用,它是常驻多能成体心脏祖细胞的来源,可进行上皮-间质转化,心外膜祖细胞衍生的细胞迁移并产生脂肪细胞^[3,4]。EAT 具有复杂的微环境,其内包含脂肪细胞、血管内皮细胞、神经细胞和免疫细胞等各类细胞。EAT 内存在心脏神经节丛(ganglionated plexi, GP),其内含有肾上腺素能和胆碱能神经,这保证了心脏交感和迷走神经与脂肪细胞形成联系,EAT 微环境内自主神经失衡可触发心律失常。

生理状态下 EAT 可为心肌提供机械保护,具有抵抗脂肪酸毒性,抑制炎症因子、氧化应激和产热等作用^[2]。临床研究^[5]发现,EAT 体积变化与房颤密切相关,EAT 体积增加与传导减慢、心房传导异质性增加、纤维化增加相关。一项纳入 2 042 例行冠状动脉计算机断层血管成像患者的研究^[6]显示,EAT 体积增加与非瓣膜性房颤发生显著相关,调整体重指数和临床危险因素后,EAT 体积与房颤仍显著相关。Nakanishi 等^[7]对疑似冠状动脉疾病患者的心房周围脂肪组织进行测量,结果显示心房周围脂肪组织体积可预测 3 年内新发房颤的风险。荟萃分析^[8-10]显示,EAT 体积是导管消融后房颤复发的危险因素。与机体其他稳态过程一样,EAT 的含量存在微妙的平衡。EAT 积累可能是心肌组织慢性损伤的一种代偿机制,以满足其对游离脂肪酸的高代谢需求,但这种反应会导致炎症和纤维化增加,从而产生心律失常的基质^[11]。因此,维持 EAT 稳态对房颤防治意义重大。

1.2 系统性脂肪组织

系统性肥胖可通过多种形式增加房颤的负荷和风险。健康状态下游离脂肪酸是心脏的主要能量来源,肥胖情况下循环游离脂肪酸增加可导致显著的心脏代谢变化,进一步导致心肌组织脂肪酸浸润^[2],成为房颤的重要危险因素。除传统体重指数和腹围等肥胖指标外,有研究^[12]显示,臀部脂肪组织中多不饱和脂肪酸(如二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸)含量与房颤风险呈负相关。Framingham 心脏研究^[13]随访非房颤人群(11.2 ± 5.7)年后发现,高颈围与房颤发生率相关,调整传统肥胖指标后相关性仍存在。

脂肪组织具有重要的内分泌和旁分泌功能,能分泌脂联素和瘦素等脂肪因子,作用于心肌组织及其周围微环境。解剖显示脂肪组织广泛包绕支配心脏的上游交感神经链及心脏表面的 GP,对心脏自主神经及心脏电生理具有重要的调节作用。Yu 等^[14]通过构建犬心肌梗死模型探究瘦素对脂肪组织周围交感神经的作用,结果显示左侧星状神经节脂肪微环境内的瘦素能显著激活心脏交感神经,增加心电图不稳定性和心律失常发生率。此外,Zhou 等^[15]研究发现脂联素能抑制心脏脂肪垫内的 GP 功能,降低快速心房起搏诱导房颤模型的房颤诱发性。上述研究显示,靶向系统脂肪及脂肪组织的分泌功能可能有助于治疗房颤。

2 脂肪组织导致房颤的潜在机制

房颤发生机制复杂,本部分重点阐述异常脂肪组织在房颤中的作用,其机制涉及炎症、自主神经、左心房结构重构和纤维化以及脂肪组织分泌组变化等途径。

2.1 炎症

炎症学说是首个揭示 EAT 与房颤之间机制的学说,炎症在房颤的发病机制中发挥重要作用,系统性炎症和免疫疾病(如类风湿性关节炎和代谢性疾病等)会增加房颤的患病风险^[16-17]。EAT 分泌的多种脂肪因子可促进炎症进程,由于 EAT 紧邻心房肌,EAT 微环境中的巨噬细胞表达及浸润增加,白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α 、IL-8 和 IL-1 β 可能直接作用于心房肌细胞,导致心房结构重构和电重构。有临床研究^[18]显示炎症和纤维化的新型标志物壳多糖酶 3 样蛋白 1(又名 YKL-40)在房颤患者 EAT 中高表达,可能促进房颤进程。心外膜脂联素水平升高与心脏手术后房颤发生率及炎症因子水平降低相关^[19],这也证实 EAT 炎症与房颤的联系。上述研究提示通过系统性或局部脂肪组织干预减少 EAT 炎症,可能降低房颤风险。

2.2 自主神经

心脏自主神经功能异常在房颤的进程中发挥重要作用。心外膜脂肪垫内存在的 GP 用以控制心脏上游自主神经的信号输入,以及整合内源性心脏自主神经信号。GP 以迷走神经元占主导,迷走神经可通过乙酰胆碱激活 G 蛋白门控心房 K⁺通道(I_{KACH}),导致超极化和间接抑制环磷酸腺苷,进一步造成心房动作电位时程缩短,导致触发活动和早后除极,空间异质性增加,从而导致房颤^[11,20]。此外,GP 内交感神经信号可通过直接激活 β 肾上腺素受体,增加细胞内钙离子内流,从而诱发房颤^[11]。有临床研究^[21]显示,EAT 的厚度与交感和迷走神经失衡的参数心率变异性等相关。因此,EAT 可能通过调节心脏自主神经张力影响房颤,其确切作用和潜在分子机制有待进一步挖掘。

2.3 左心房结构重构和纤维化

左心房扩大是心房结构重构的标志,与心肌间质纤维化有关,心肌间质纤维化会导致传导不均一性增加,促进房颤的发生^[4]。有研究^[22]显示,房颤患者中与 EAT 相邻的左心房纤维化程度更严重,这可能是由 EAT 的旁分泌机制介导。肥胖动物模型中,慢性体重增加与心脏脂肪组织增加、心房体积增大、心房间质纤维化和炎症、房颤诱发性增加等相关^[23]。Framingham 心脏研究^[24]显示,心周脂肪、胸腔内脂肪和内脏脂肪组织体积与左心房大小直接相关。荟萃分析^[25]也显示,EAT 体积与左心房扩大独立相关。近期 Mancio 等^[26]研究发现,EAT 体积与左心房增大、功能受损和心脏术后房颤风险独立相关,对 EAT 进一步行蛋白组学分析发现,左心房功能受损和术后房颤的发生与 EAT 内炎症性和血栓性蛋白上调有关,同时与

具有抗炎和抗脂毒性的心脏保护蛋白下调有关。研究人员通过分析英国生物银行 42 598 例研究对象的心周脂肪组织发现,心周脂肪组织含量升高与左心房射血分数、左心室功能下降和结构异常等独立相关^[27]。基于以上证据可知,左心房重构和纤维化与心脏脂肪组织密切相关,可能导致房颤的发生和发展,二者因果关系及其对房颤影响的确切机制也有待进一步研究。

2.4 脂肪组织分泌组

细胞间交流通过信号分子介导,EAT 分泌组指的是 EAT 分泌的所有分子,它包括多种可溶性因子(生长因子、细胞因子和生物活性脂类)和细胞外囊泡。Shaihov-Teper 等^[28]近期研究发现,房颤患者的心外膜脂肪源性细胞外囊泡中含有促炎因子、促纤维化因子以及促纤维化的微小 RNA。除此之外,EAT 内无筋膜结构,这使得脂肪细胞可直接释放脂联素、瘦素和 IL-6 等生物活性物质,改变钾和钙电流以及缝隙连接蛋白表达,影响电重构和纤维化水平^[4]。Ernauld 等^[29]将 EAT 和新生大鼠心肌细胞孵育后发现,心肌细胞钾通道亚基 *Kcnj2* 转录水平降低,内向整流 K^+ 电流 (I_{K1}) 相应地降低了 35%,心肌传导异质性增加,进一步通过人左心房计算机模拟发现,EAT 部分覆盖心肌会引起持续性折返性心律失常。EAT 分泌组的蛋白组学研究^[30]发现,冠状动脉搭桥术后新发房颤患者的 EAT 中凝溶胶蛋白(参与炎症和离子通道调节)表达显著降低。转录组测序也发现在房颤患者 EAT 中存在长链非编码 RNA 的差异表达谱^[31]。上述研究显示明确 EAT 的分泌组变化可能为房颤治疗带来新思路。

3 脂肪组织为房颤的潜在防治靶点

房颤的发生、维持和复发机制目前尚不完全明确,临床缺乏根治房颤的有效策略,研究人员从针对房颤相关的主要危险因素入手,干预全身系统性和局部脂肪组织以及心脏脂肪组织微环境,试图通过重塑脂肪特征达到防治房颤的目的。

3.1 EAT 干预

EAT 沉积与房颤心电图特征紧密联系。EAT 通过形成解剖障碍延迟心肌细胞激活,从而改变心脏电生理,这种传导的不均一性促进了房颤的折返^[4]。因此,改变 EAT 特征可能是防治房颤的潜在策略。有临床研究显示,消融心外膜脂肪垫可增加房颤肺静脉隔离术成功率^[32],其原因可能为手术消融了肺静脉前庭的自主神经。但有临床研究显示冷冻球囊消融心房表面脂肪垫后,所有 4 个心房 GP 的表面积均显著减小^[33],因此不排除消融脂肪组织本身对房颤带来的潜在保护作用。针对房颤的炎症机制,有动物模型研

究^[34]发现二甲双胍通过下调 EAT 中 IL-6、肿瘤坏死因子- α 和转化生长因子- β_1 ,进而降低房颤诱发性。有临床研究^[35]显示短期服用阿托伐他汀可降低房颤患者肺静脉隔离术后的 EAT 体积和炎症相关标志物水平。上述研究表明,EAT 是房颤治疗的新靶点,更多获益有待进一步研究。

3.2 减重干预

肥胖是房颤的重要危险因素,在房颤合并肥胖患者中,减轻体重和心脏代谢危险因素管理可减轻房颤负荷。一项探究减重对心房基质重构作用的研究^[36]表明,减重与心房结构和电生理逆转有关,且能降低心房炎症、纤维化、心外膜脂肪浸润和房颤诱发性。此外,减肥手术后患者超声心动图评估的 EAT 厚度显著下降,房颤负荷减轻^[37]。近期两项荟萃分析^[38-39]进一步明确体育运动对减少 EAT 体积的有效性,提示减重、生活方式干预等可能通过影响 EAT 而降低房颤风险。减重对房颤发展的有益作用可能与各种血流动力学、代谢和炎症刺激的减弱有关,从而影响心脏的结构和功能,降低房颤的风险。目前尚不清楚房颤风险的降低是否与 EAT 直接相关,相关机制需进一步的研究证实。

3.3 自主神经干预

心外膜脂肪垫微环境内存在广泛的神经、免疫及代谢联系,干预其中的自主神经可有效地重塑脂肪微环境,改变心律失常的基质和触发因素。有研究^[40-41]显示,磁纳米颗粒携带神经毒素或氯化钙,可在外部磁场引导下靶向调控心房脂肪垫内的 GP,抑制心房自主神经活性,降低房颤诱发性。基于此,有临床研究^[42]发现心房 GP 内注射氯化钙可显著降低心脏术后房颤风险,其作用机制可能是钙离子介导的神经毒性抑制了自主神经功能。肉毒素是被美国食品和药物管理局批准的用于医疗美容的神经毒素,其同样具有抑制神经功能的特点。有研究^[43]显示,心房脂肪垫内注射肉毒素可抑制心房 GP 功能,并可长期抑制房颤的发生。此外,星状神经节内注射肉毒素也可抑制心肌梗死后心律失常的发生^[44]。进一步临床研究^[45]发现,EAT 内注射肉毒素可抑制乙酰胆碱释放,减少心脏手术后房颤的发生。有随访研究^[46]显示这种保护作用可达 3 年。其他神经干预也可抑制心律失常,如选择性刺激房室结脂肪垫可控制术后快速性心律失常。自主神经作为调节心脏功能的重要上游系统,干预神经可调节神经-脂肪微环境;反之,干预脂肪亦有望调控神经系统,进而调节心脏功能和房颤进程。

4 总结与展望

本文综述了脂肪组织,尤其是 EAT 对房颤的影响

及其潜在机制,并阐述了针对系统和局部脂肪组织以及心脏脂肪局部神经微环境的治疗策略。然而房颤的发生机制复杂,脂肪组织仅是其中一个方面,相关研究结果也有待临床实践进一步证实。新技术的应用,如多组学工具、基因编辑技术、单克隆抗体和小干扰 RNA 等有望进一步用于筛选新的房颤治疗靶点,并开发新的治疗手段,阐明脂肪组织靶向疗法对房颤治疗的重要意义。

参 考 文 献

- [1] Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2021, 143(21):e984-e1010.
- [2] Gawalko M, Saljic A, Li N, et al. Adiposity-associated atrial fibrillation: molecular determinants, mechanisms and clinical significance [J]. *Cardiovasc Res*, 2022 Jun 11:evac093.
- [3] Yamaguchi Y, Cavallero S, Patterson M, et al. Adipogenesis and epicardial adipose tissue: a novel fate of the epicardium induced by mesenchymal transformation and PPAR γ activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(7):2070-2075.
- [4] Ernault AC, Meijborg VMF, Coronel R. Modulation of cardiac arrhythmogenesis by epicardial adipose tissue: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(17):1730-1745.
- [5] Nalliah CJ, Bell JR, Raaijmakers AJA, et al. Epicardial adipose tissue accumulation confers atrial conduction abnormality [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(10):1197-1211.
- [6] Zhu J, Yang Z, Chen X, et al. A stronger association of epicardial fat volume with non-valvular atrial fibrillation than measures of general obesity in Chinese patients undergoing computed tomography coronary angiography [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14:1223-1232.
- [7] 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.
- [8] Chen J, Mei Z, Yang Y, et al. Epicardial adipose tissue is associated with higher recurrence risk after catheter ablation in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1):264.
- [9] Ciuffo L, Nguyen H, Marques MD, et al. Periatrial fat quality predicts atrial fibrillation ablation outcome [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(6):e008764.
- [10] Dereli S, Bayramoğlu A, Yontar OC, et al. Epicardial fat thickness: a new predictor of successful electrical cardioversion and atrial fibrillation recurrence [J]. *Echocardiography*, 2018, 35(12):1926-1931.
- [11] Pabon MA, Manocha K, Cheung JW, et al. Linking arrhythmias and adipocytes: insights, mechanisms, and future directions [J]. *Front Physiol*, 2018, 9:1752.
- [12] Rix TA, Dinesen P, Lundbye-Christensen S, et al. Omega-3 fatty acids in adipose tissue and risk of atrial fibrillation [J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(1):e13649.
- [13] Kornej J, Lin H, Trinquart L, et al. Neck circumference and risk of incident atrial fibrillation in the Framingham Heart Study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(4):e022340.
- [14] Yu L, Wang Y, Zhou X, et al. Leptin injection into the left stellate ganglion augments ischemia-related ventricular arrhythmias via sympathetic nerve activation [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(4):597-606.
- [15] Zhou Z, Li S, Sheng X, et al. Interactions between metabolism regulator adiponectin and intrinsic cardiac autonomic nervous system: a potential treatment target for atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 302:59-66.
- [16] Dobrev D, Heijman J, Hiram R, et al. Inflammatory signalling in atrial cardiomyocytes: a novel unifying principle in atrial fibrillation pathophysiology [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(3):145-167.
- [17] Couselo-Seijas M, Rodríguez-Mañero M, González-Juanatey JR, et al. Updates on epicardial adipose tissue mechanisms on atrial fibrillation [J]. *Obes Rev*, 2021, 22(9):e13277.
- [18] Wang Q, Shen H, Min J, et al. YKL-40 is highly expressed in the epicardial adipose tissue of patients with atrial fibrillation and associated with atrial fibrosis [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):229.
- [19] Kourliouros A, Karastergiou K, Nowell J, et al. Protective effect of epicardial adiponectin on atrial fibrillation following cardiac surgery [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 39(2):228-232.
- [20] Samanta R, Pouliopoulos J, Thiagalingam A, et al. Role of adipose tissue in the pathogenesis of cardiac arrhythmias [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(1):311-320.
- [21] Jian B, Li Z, Wang J, et al. Correlation analysis between heart rate variability, epicardial fat thickness, visfatin and AF recurrence post radiofrequency ablation [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1):65.
- [22] Abe I, Teshima Y, Kondo H, et al. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(11):1717-1727.
- [23] Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation [J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(1):90-100.
- [24] Fox CS, Gona P, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2009, 119(12):1586-1591.
- [25] Mancio J, Azevedo D, Fragao-Marques M, et al. Meta-analysis of relation of epicardial adipose tissue volume to left atrial dilation and to left ventricular hypertrophy and functions [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(3):523-531.
- [26] Mancio J, Sousa-Nunes F, Martins R, et al. Decoding the radiomic and proteomic phenotype of epicardial adipose tissue associated with adverse left atrial remodelling and post-operative atrial fibrillation in aortic stenosis [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, 23(9):1248-1259.
- [27] Ardissino M, McCracken C, Bard A, et al. Pericardial adiposity is independently linked to adverse cardiovascular phenotypes: a CMR study of 42 598 UK Biobank participants [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, 23(11):1471-1481.
- [28] Shaihov-Teper O, Ram E, Ballan N, et al. Extracellular vesicles from epicardial fat facilitate atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2021, 143(25):2475-2493.
- [29] Ernault AC, Verkerk AO, Bayer JD, et al. Secretome of atrial epicardial adipose tissue facilitates reentrant arrhythmias by myocardial remodeling [J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(9):1461-1470.
- [30] Viviano A, Yin X, Zampetaki A, et al. Proteomics of the epicardial fat secretome and its role in post-operative atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2018, 20(7):1201-1208.
- [31] Zhao L, Ma Z, Guo Z, et al. Analysis of long non-coding RNA and mRNA profiles in epicardial adipose tissue of patients with atrial fibrillation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109634.
- [32] Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(24):2318-2325.
- [33] Garabelli P, Stavrakis S, Kenney JFA, et al. Effect of 28-mm cryoballoon ablation on major atrial ganglionated plexi [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(6):831-838.
- [34] Li B, Po SS, Zhang B, et al. Metformin regulates adiponectin signalling in epicardial adipose tissue and reduces atrial fibrillation vulnerability [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(14):7751-7766.

- [35] Soucek F, Covassin N, Singh P, et al. Effects of atorvastatin (80 mg) therapy on quantity of epicardial adipose tissue in patients undergoing pulmonary vein isolation for atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(9):1443-1446.
- [36] Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, et al. Atrial fibrillation and obesity: reverse remodeling of atrial substrate with weight reduction [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2021, 7(5):630-641.
- [37] Conte M, Petraglia L, Cabaro S, et al. Epicardial adipose tissue and cardiac arrhythmias; focus on atrial fibrillation [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:932262.
- [38] Colonetti T, Grande AJ, Amaral MC, et al. Effect of exercise on epicardial adipose tissue in adults: a systematic review and meta-analyses [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(6):1399-1411.
- [39] Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Castillo-García A, et al. Physical exercise and epicardial adipose tissue: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Obes Rev*, 2021, 22(1):e13103.
- [40] Yu L, Scherlag BJ, Dormer K, et al. Autonomic denervation with magnetic nanoparticles [J]. *Circulation*, 2010, 122(25):2653-2659.
- [41] Yu L, Scherlag BS, Dormer K, et al. Targeted ganglionated plexi denervation using magnetic nanoparticles carrying calcium chloride payload [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(10):1347-1358.
- [42] Wang H, Zhang Y, Xin F, et al. Calcium-induced autonomic denervation in patients with post-operative atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(1):57-67.
- [43] Lo LW, Chang HY, Scherlag BJ, et al. Temporary suppression of cardiac ganglionated plexi leads to long-term suppression of atrial fibrillation; evidence of early autonomic intervention to break the vicious cycle of "AF begets AF" [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(7):e003309.
- [44] Zhang S, Wang M, Jiao L, et al. Ultrasound-guided injection of botulinum toxin type A blocks cardiac sympathetic ganglion to improve cardiac remodeling in a large animal model of chronic myocardial infarction [J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(12):2095-2104.
- [45] Couselo-Seijas M, López-Canoa JN, Agra-Bermejo RM, et al. Cholinergic activity regulates the secretome of epicardial adipose tissue: association with atrial fibrillation [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7):10512-10522.
- [46] Romanov A, Pokushalov E, Ponomarev D, et al. Long-term suppression of atrial fibrillation by botulinum toxin injection into epicardial fat pads in patients undergoing cardiac surgery: three-year follow-up of a randomized study [J]. *Heart Rhythm*, 2019, 16(2):172-177.

收稿日期:2022-10-11

本刊增加论著栏目的启事

本刊 2019 年起新增论著栏目,论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 6 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献);论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论),摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜,并有完整的英文(含文题、作者、单位、摘要和关键词);关键词以 3~8 个为宜;论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题,其他科研基金资助的项目,请在文稿首页脚注“【基金项目】xxx 科研资助项目(编号)”,如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目,将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿,请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后,点击“作者投稿”,在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1)稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2)论文投送介绍信和著作权授权书(可发电子版):来稿需经作者单位审核,应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投等学术不端行为以及其他与国家有关法律法规相违背的问题,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)若此项研究为基金项目者,需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部