

心包脂肪组织体积与冠状动脉斑块组成的相关性研究

董莘 秦崇 时文伟 敖国昆

【摘要】 **目的** 本研究的目的是评估心包脂肪组织(PAT)体积与320排冠状动脉CT造影(CCTA)动脉硬化斑块组成的关系。**方法** 本研究纳入1597例因可疑冠心病而接受320排CCTA检查的患者(男1090例,女507例,年龄35~71岁)。其中382例发现存在动脉斑块。我们比较了冠心病和斑块组成[存在斑块、钙化斑块(CP)、非钙化斑块(NCP)、混合斑块(MP)、多支病变和梗阻性狭窄]与无冠心病者的PAT体积。**结果** 单因素分析显示存在CP、NCP、MP及多支血管病变者的PAT体积大于无斑块者[分别为 $(211.4 \pm 93.6) \text{ cm}^3$ 、 $(233.2 \pm 95.0) \text{ cm}^3$ 、 $(257.3 \pm 82.1) \text{ cm}^3$ 及 $(261.5 \pm 101.7) \text{ cm}^3$ vs. $(173.7 \pm 98.1) \text{ cm}^3$, P 值分别为0.012、0.008、0.004及0.002]。存在梗阻性狭窄者的PAT体积明显大于无斑块者[$(279.2 \pm 99.81) \text{ cm}^3$ vs. $(173.7 \pm 98.1) \text{ cm}^3$, $P < 0.001$]。在多因素Cox比例风险回归模型分析中,只有MP、多支血管病变和梗阻性狭窄者的PAT体积明显大于无斑块者($P < 0.001$)。**结论** 存在冠状动脉斑块、CP、NCP、MP、多支血管病变和梗阻性狭窄患者的PAT体积大于无斑块者,PAT体积是冠心病重要的危险因素之一。

【关键词】 脂肪组织; 体层摄影术, X线计算机; 冠心病

Pericardial adipose tissue and coronary atherosclerotic plaque composition on 320-row coronary computed tomography angiography DONG Xin, QIN Chong, SHI Wen-wei, AO Guo-kun. Department of Radiology, the 309th Hospital of PLA, Beijing 100091, China

Corresponding author: DONG Xin, Email: dongxin1963@sina.com

【Abstract】 **Objective** To assess the relationship between pericardial adipose tissue (PAT) volume and plaques composition of coronary artery detected by 320-rows coronary computed tomography angiography (CCTA). **Methods** This study consisted of 1597 consecutive patients who underwent 320-row CCTA examination for the evaluation of suspicious coronary artery disease (including 1090 men and 507 women; age range, 18-55 years). Of which 382 cases were found arterial plaques. We compared PAT volume in patients with coronary atherosclerotic plaques [presence plaque, calcified plaque (CP), non-calcified plaque (NCP), mixed plaque (MP), multivessel lesions, and obstructive stenosis] and without coronary atherosclerotic plaques. **Results** Univariate analysis showed the PAT volume in patients with presence of CP, NCP, MP and multi-vessel disease larger than those without plaques [respectively $(211.4 \pm 93.6) \text{ cm}^3$, $(233.2 \pm 95) \text{ cm}^3$, $(257.3 \pm 82.1) \text{ cm}^3$ and $(261.5 \pm 101.7) \text{ cm}^3$ vs. $(173.7 \pm 98.1) \text{ cm}^3$, $P = 0.012, 0.008, 0.004, 0.002$] and the PAT volume in patients with presence of obstructive stenosis was significantly larger than those without plaques [$(279.2 \pm 99.81) \text{ cm}^3$ vs. $(173.7 \pm 98.1) \text{ cm}^3$, $P < 0.001$]. In multivariate Cox proportional hazards regression analysis, only the PAT volume in patients with MP, multivessel disease and obstructive stenosis was significantly higher than those without plaques ($P < 0.001$). **Conclusion** The PAT volume in patients with presence of coronary plaques, CP, NCP, MP, multivessel disease and obstructive stenosis greater than those without plaque, PAT volume is an important risk factor for coronary heart disease.

【Key words】 Adipose tissue; Tomography, X-ray computed; Coronary disease

心包脂肪组织(pericardial adipose tissue, PAT)是指心包内脂肪与心包外的纵隔脂肪组织之和,前者包括心外膜至纤维心包间的脂肪组织,后者包括心包

范围纤维心包外的纵隔脂肪组织。PAT具有正反两方面的作用,一方面可以缓冲冠状动脉因动脉脉冲和心脏收缩引起的扭转外,另一方面还可以分泌脂肪因子和促炎症反应因子,如肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素6等,这些因子都参与了动脉粥样硬化及血栓的形成。研究显示PAT体积与心血管危险因素有关,包括高血

糖、高收缩压以及高脂血症^[1-4]，但有关PAT体积与冠状动脉斑块组成关系的研究较少。冠状动脉CT血管造影(coronary computed tomographic angiography, CCTA)在非侵袭地评价冠状动脉狭窄方面起到越来越重要的作用，它不仅可以显示血管的狭窄，还可以提供斑块特征等重要信息。借助CCTA，可以准确地测量PAT体积，并具有较好的重复性。本研究以CCTA图像为基础，旨在探讨PAT体积与冠状动脉斑块组成的相关性。

资料和方法

1. 研究对象：2010年8月至2011年8月在我院共行320排CTCA检查1704例，其中74例由于严重心脏瓣膜病者、心肌病者、严重的心律不齐、冠状动脉支架植入术或旁路移植术以及33例由于图像质量为4级^[2]被排除在本研究以外。因此共1597例患者纳入本次研究，其中男1090例，女507例，年龄35~71岁。研究对象存在的冠心病危险因素分别予以记录，包括高血压[收缩压 ≥ 140 mm Hg和(或)舒张压 ≥ 90 mm Hg]、糖尿病[(1)糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 6.5\%$ ；(2)空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L；(3)口服糖耐量试验时2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L；(4)在伴有典型的高血糖或高血糖危象症状的患者，随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L]、血脂异常(空腹血清总胆固醇 > 5.72 mmol/L，甘油三酯 > 1.70 mmol/L)、高尿酸血症(非同日2次空腹血尿酸水平男性 > 420 mmol/L，女性 > 360 mmol/L)、吸烟(在过去的1个月中吸烟)以及冠心病家族史(父母、兄弟姐妹或子女，男性 < 55 岁，女性 < 65 岁)。按照Duke危险分层^[5]将其分为冠心病低度可能组(患冠心病的可能性为1%~30%)、中度可能组(患冠心病的可能性为31%~70%)和高度可能组(患冠心病的可能性为71%~99%)。

2. 320排CT冠状动脉血管成像：成像技术：扫描前获得患者或其家属知情同意，充分交代注意事项，训练患者呼吸。为获得理想的冠状动脉成像，检查前测量心率，若安静状态下心率 > 80 次/min者，舌下含服受体阻滞剂(美托洛尔)降低心率。肘正中静脉留置20 G套管针，采用双通道高压注射器，以流速4.5~5.5 ml/s注入40~50 ml非离子型对比剂优维显(370 mgI/ml)后以相同速率注入0.9%氯化钠注射液30 ml。采用东芝Aquilion one 320排动态容积CT机进行检查。扫描范围自气管隆突下1 cm至心脏膈面下，采用Sure start对比剂示踪技术自动模式触发，设定左心室水平降主动脉触发阈值为200 HU。扫描模式为volume采集，球管转速为0.35 s/圈，容积数据采集范围160 mm。管电压范围为80~120 kV，管电流范围为

350~550 mA。所有患者均采用前瞻性心电门控，心率 < 70 次/min时采集时相为70%~80%，心率 ≥ 70 次/min时采集时相为R-R间期35%~80%。患者接受的有效辐射剂量为(7.11 \pm 3.87) mSv。全部患者在接受CCTA检查后复查血清肌酐和尿素氮水平均无明显升高。

3. 图像重建：将原始数据传至Vitrea FX 3.1后处理工作站。浏览机器自动重建的最佳收缩期或舒张期图像，利用最清晰的一期图像进行轴位重建，层厚0.5 mm，层距0.5 mm，然后以此时相数据进行最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)、多平面重建(multiplanar reconstruction, MPR)、曲面重建(curved planar reconstruction, CPR)和容积再现(volume rendering, VR)重建。行电影模式显示。

4. 图像分析：所有图像均由2位有经验的放射科医师进行盲法分析，分析前均不了解患者的临床资料。如果双方观点不一致，则由其讨论后得出共同结论。根据中华放射学杂志心脏冠状动脉多排CT临床应用协作组《心脏冠状动脉多排CT临床应用专家共识》^[6]将冠状动脉分为四支15个节段。冠状动脉硬化性斑块被定义为至少在两个扫描平面显示冠状动脉壁存在清晰可辨的不同于管腔和围绕血管心外脂肪的异常结构。根据组成又将斑块分为钙化斑块(calcified plaque, CP)、非钙化斑块(non-calcified plaque, NCP)和混合斑块(mixed plaque, MP)三类，NCP定义为斑块的密度值高于周围软组织的密度而低于管腔的密度，CP定义为斑块密度值高于管腔的密度值，如果斑块中钙化成分所占体积 $< 25\%$ 则归为NCP；钙化所占体积 $> 75\%$ 则归为CP；钙化所占体积在25%~75%定义为MP^[7]。斑块的范围是指存在斑块节段数的连续变量。同时描述病变导致的管腔狭窄程度，分为5级，即无狭窄或管腔不规则(指0~25%的狭窄)、轻度狭窄(指 $< 50\%$ 的狭窄)、中度狭窄(指50%~74%的狭窄)、重度狭窄(指 $\geq 75\%$ 的狭窄)和闭塞(指100%狭窄)^[6]。当梗阻性病变只限于一个冠状动脉节段，即认为是单发梗阻性狭窄；当梗阻性病变在2个冠状动脉节段以上，则认为是多发梗阻性狭窄^[6]。CTCA结果显示382例患者的1255个节段存在动脉斑块。

5. 心包脂肪组织体积测定：在Vitrea FX 3.1后处理工作站用密度阈值的方法测定PAT体积。在增强CT图像上设定CT值-190~-30 HU范围为脂肪密度，在心包周围任何符合该密度范围的像素均定义为PAT。在右肺动脉水平沿心包膜向下至心底手动描画PAT轮廓，专用软件自动计算出PAT体积(图1)。

6. 统计学分析：所有数据采用SPSS 17.0统计软

件进行统计学分析。设定 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。单因素计数资料分析采用 χ^2 检验。单因素计量资料分析采用 t 检验。多因素分析使用 Cox 比例风险回归模型。

结 果

1. 基线特征(表1): 两组患者比较, 其性别和年龄相似, 无统计学意义(P 值分别为 0.088 和 0.913)。冠心病组患高血压、糖尿病、血脂异常、高尿酸血症、吸烟及冠心病家族史的百分率高于无冠心病组(分别为 38.7% vs. 11.1%, $P=0.021$; 36.9% vs. 8.1%, $P=0.017$; 41.6% vs. 27.3%, $P=0.037$; 20.4% vs. 4.2%, $P=0.042$; 44.8% vs. 13.0%, $P=0.039$; 27.5% vs. 2.4%, $P=0.011$)。Duke 危险分层显示冠心病组低度可能低于无冠心病组(43.5% vs. 88.0%, $P=0.013$); 中度可能高于无冠心病组(35.6% vs. 10.5%, $P=0.024$), 高度可能高于无冠心病组(20.9% vs. 1.5%, $P=0.009$)。无冠心病组 PAT 体积为 $(173.7 \pm 98.1) \text{ cm}^3$ (图2), 冠心病组 PAT 体积为 $(245.8 \pm 101.5) \text{ cm}^3$ (图3~6), 后者大于前者($P=0.005$)。

2. 斑块特征(表2): 存在 CP、NCP、MP 及多支血管病变的 PAT 体积大于无斑块者[分别为 $(211.4 \pm 93.6) \text{ cm}^3$ 、 $(233.2 \pm 95.0) \text{ cm}^3$ 、 $(257.3 \pm 82.1) \text{ cm}^3$ 及 $(261.5 \pm 101.7) \text{ cm}^3$ vs. $(173.7 \pm 98.1) \text{ cm}^3$, P 值分别为 0.012、0.008、0.004 及 0.002] (图2~4)。存在梗阻性狭窄的 PAT 体积明显大于无斑块者[$(279.2 \pm 99.81) \text{ cm}^3$ vs. $(173.7 \pm 98.1) \text{ cm}^3$, $P < 0.001$] (图5)。

在多因素 Cox 比例风险回归模型分析(表3)中, 只有 MP、多支血管病变和梗阻性狭窄的 PAT 体积明显大于无斑块者。

讨 论

作为脏层脂肪, PAT 覆盖了 80% 的心脏表面, 与冠状动脉粥样硬化发病机制有关。PAT 有代谢活性,

斑块特征	PAT 体积($\text{cm}^3, \bar{x} \pm s$)	P 值 ^a
无斑块	173.7±98.1	
CP	211.4±93.6	0.012
NCP	233.2±95.4	0.008
MP	257.3±82.1	0.004
多支血管病变	261.5±101.7	0.002
梗阻性狭窄	279.2±99.8	<0.001

注: ^a: 不同斑块 PAT 体积与无斑块的比较

表3 基于斑块特征 PAT 体积的 Cox 比例风险回归分析

斑块特征	危害比(95% CI)	P 值
存在斑块	4.55(1.96~9.83)	0.037
CP	2.21(0.89~5.11)	0.342
NCP	2.52(0.91~5.37)	0.077
MP	4.79(2.03~13.16)	<0.001
多支血管病变	5.35(2.48~15.19)	<0.001
梗阻性狭窄	5.87(2.80~16.51)	<0.001

是促炎症和抗炎症细胞因子的来源之一。除此之外, PAT 还分泌一些有害的脂肪细胞因子, 包括白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子- α 、来普汀、单核细胞趋化蛋白1、纤溶酶原激活物抑制1及抵抗素, 这些因子均对血管炎和动脉硬化的发生和发展起促进作用^[1,5]。研究显示与皮下脂肪比较, PAT 有更大的分泌炎性细胞因子的可能性。

PAT 体积与冠心病危险因素有关。Yerramasu 等^[8]的研究显示, PAT 体积增加与高血压、高血脂呈正相关, 而与高密度脂蛋白呈负相关。Schlett 等^[6]的研究显示, 冠心病高危病变者 >50% 的管腔狭窄或至少存在以下 2 个特征[(1) 阳性的管腔重构; (2) 低密度斑块; (3) 斑点样钙化 MP]的 PAT 体积几乎是无冠心病者的 2 倍。PAT 体积明显与冠心病高危病变形态学相关, 并且这种相关独立于肥胖、其他心血管病危险因素以及冠心病程度等临床特征。较小的 PAT 体积可以除外冠心病高危病变。本文的结果亦显示冠心病

表2 不同斑块 PAT 体积与无斑块的比较

组别	例数	男 [例,(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	高血压 [例,(%)]	糖尿病 [例,(%)]	血脂异常 [例,(%)]	高尿酸血症 [例,(%)]
冠心病	382	279(73.0)	58.4±11.7	148(38.7)	141(36.9)	155(41.6)	78(20.4)
无冠心病	1215	811(66.8)	57.8±13.1	135(11.1)	98(8.1)	332(27.3)	51(4.2)
P 值		0.088	0.913	0.021	0.017	0.037	0.042

组别	例数	吸烟 [例,(%)]	冠心病家族史 [例,(%)]	Duke 分层[例,(%)]			PAT 体积 ($\text{cm}^3, \bar{x} \pm s$)
				低度可能组	中度可能组	高度可能组	
冠心病	382	171(44.8)	105(27.5)	166(43.5)	136(35.6)	80(20.9)	245.8±101.5
无冠心病	1215	158(13.0)	29(2.4)	1070(88.0)	127(10.5)	18(1.5)	173.7±98.1

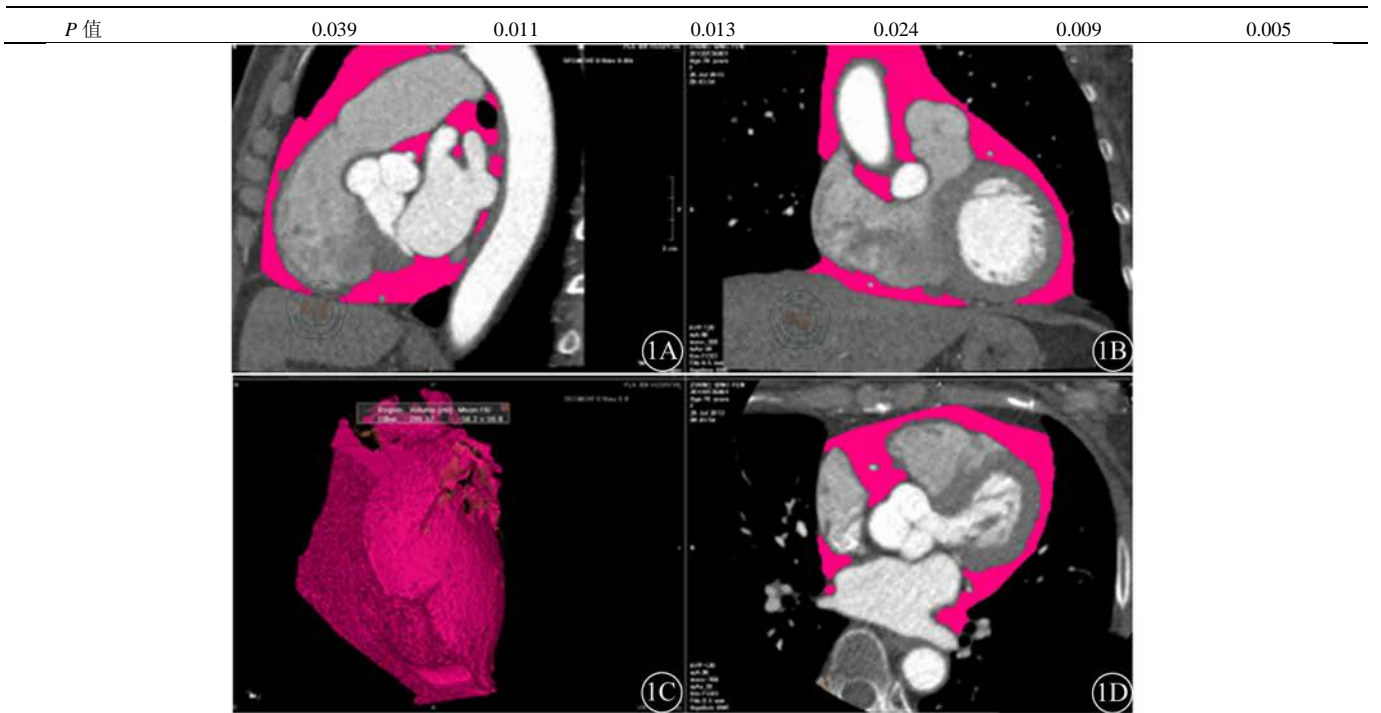


图1 手动描画心包轮廓后, Vitrea FX 3.1后处理工作站自动计算PAT体积。1A、1B和1C分别为轴位、冠状位和矢状位显示PAT (粉色阴影部分)

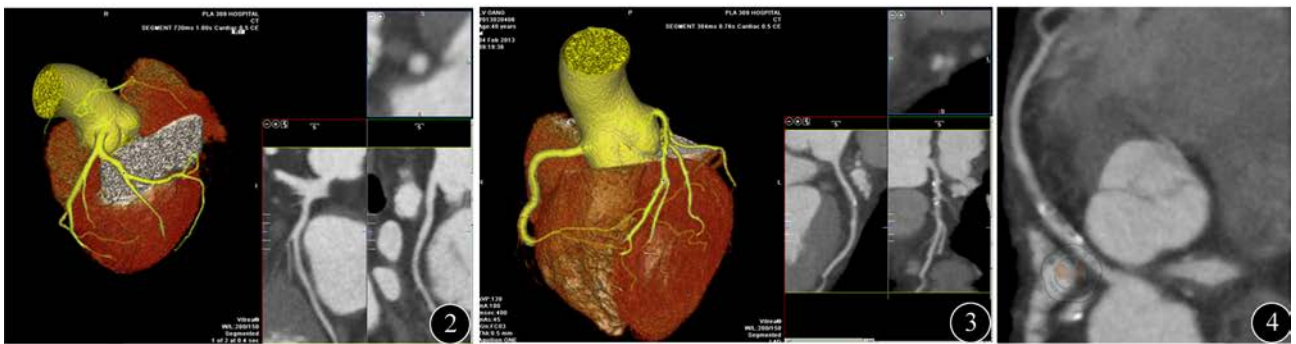


图2 患者男, 53岁, 高血压病。CCTA未见异常。PAT体积170.2 cm³ 图3 患者男, 46岁, 糖尿病。冠状动脉前降支CP。PAT体积218.5 cm³ 图4 患者女, 56岁, 高血压病。右冠状动脉MP。PAT体积253.7 cm³

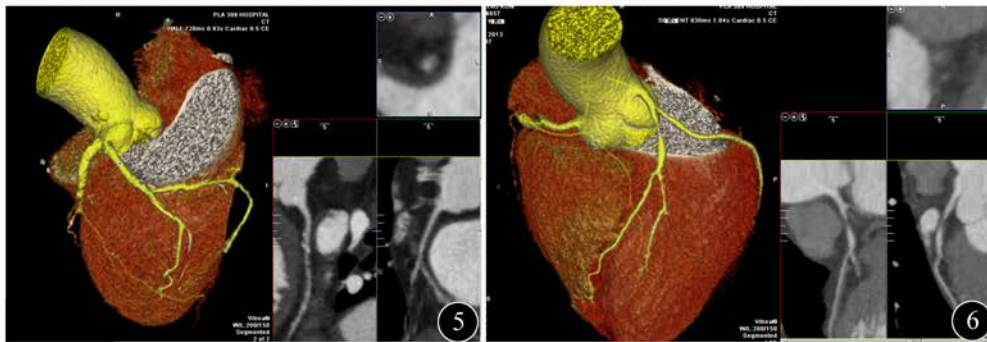


图5 患者男, 56岁, 糖尿病。冠状动脉三支病变。PAT体积268.1 cm³ 图6 患者男, 55岁, 糖尿病, 高血压病。冠状动脉前降支NCP, 梗阻性狭窄。PAT体积282.3 cm³

的 PAT 体积高于无冠心病者。提示 PAT 体积是冠心病重要的危险因素之一。

PAT 体积与存在冠状动脉斑块及其组成相关。本研究单因素分析显示存在冠状动脉斑块、CP、NCP、MP、多支血管病变和梗阻性狭窄者的 PAT 体积大于

无斑块者; 多因素 Cox 比例风险回归分析显示存在冠状动脉斑块、MP、多支血管病变和梗阻性狭窄者的 PAT 体积大于无斑块者。Alexopoulos 等^[7]的研究显示 PAT 体积与存在冠状动脉斑块、NCP 和 MP 相关。提示大的 PAT 释放更多的有害因子, 导致了活动性冠状

动脉病变(NCP和MP)。Schlett等^[6]的研究显示PAT体积与冠状动脉CP相关。Yerramasu等^[8]的研究显示PAT体积与冠状动脉钙化积分相关。研究显示CP代表较晚期和较稳定的冠状动脉病变^[3,9]。通过测量对脂肪相关性疾病有抑制作用的脂联素研究显示,低水平的脂联素与NCP和MP相关,而与CP呈负相关^[10-11]。

本研究使用320排CT检查所有患者,患者接受的有效辐射剂量为(7.11±3.87)mSv,明显低于64排CT的(13.21±0.82)mSv^[12]。对比剂为优维显370,用量为40~50ml,亦低于64排CT的50~70ml^[13]。全部本研究患者在接受320排CCTA检查后均无肾功能损害。

本研究尚存在不足。首先,本研究为单中心回顾性研究,结果需进一步的多中心前瞻性研究予以充实。其次,本研究没有对NCP进行进一步分级,其中脂肪性(低密度)斑块较纤维性(软组织密度)斑块更不稳定,代表活动性病变,与冠状动脉不良事件相关。它可能更与PAT体积相关。第三,考虑到放射剂量,本研究没有计算冠状动脉积分。最后,有关脂肪密度范围的界定尚无共识。本研究在增强CT图像上设定CT值-190~-30HU范围为脂肪密度,其他研究选择不同的上下限范围作为脂肪密度,可能导致研究结果的差异。

总之,存在冠状动脉斑块、CP、NCP、MP、多支血管病变和梗阻性狭窄者的PAT体积大于无斑块者,PAT体积是冠心病重要的危险因素之一。

参 考 文 献

- [1] Sacks HS, Fain JN. Human epicardial fat: what is new and what is missing? 2011, 38: 879-887.
[2] Matt D, Scheffel H, Leschka S, et al. Dual-source CT coronary

angiography: image quality, mean heart rate, and heart rate variability. AJR Am J Roentgenol, 2007, 189: 567-573.

- [3] 中华放射学杂志心脏冠状动脉多排CT临床应用协作组. 心脏冠状动脉多排CT临床应用专家共识. 中华放射学杂志, 2011; 45: 9-17.
[4] Cheng VY, Wolak A, Gutstein A, et al. Low-density lipoprotein and noncalcified coronary plaque composition in patients with newly diagnosed coronary artery disease on computed tomographic angiography. Am J Cardiol, 2010, 105: 761-766.
[5] Katsiki N, Mikhailidis DP, Wierzbicki AS. Epicardial fat and vascular risk: a narrative review. Curr Opin Cardiol, 2013, 28: 458-463.
[6] Schlett CL, Ferencik M, Krieger MF, et al. Association of pericardial fat and coronary high-risk lesions as determined by cardiac CT. Atherosclerosis, 2012, 222: 129-134.
[7] Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. Atherosclerosis, 2010, 210: 150-154.
[8] Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, et al. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis. Atherosclerosis, 2012, 220: 223-230.
[9] Obaid DR, Calvert PA, Gopalan D, et al. Atherosclerotic plaque composition and classification identified by coronary computed tomography: assessment of computed tomography-generated plaque maps compared with virtual histology intravascular ultrasound and histology. Circ Cardiovasc Imaging, 2013, 6: 655-664.
[10] Hajer GR, van Haefen TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. Eur Heart J, 2008, 29: 2959-2971.
[11] Broedl UC, Leberherz C, Lehrke M, et al. Low adiponectin levels are an independent predictor of mixed and non-calcified coronary atherosclerotic plaques. PLoS One, 2009, 4: e4733.
[12] Cho I, Min HS, Chun EJ, et al. Coronary atherosclerosis detected by coronary CT angiography in asymptomatic subjects with early chronic kidney disease. Atherosclerosis, 2010, 208: 406-411.
[13] Xu L, Zhang Z. Coronary CT angiography with low radiation dose. Int J Cardiovasc Imaging, 2010, 26 Suppl 1: 17-25.

(收稿日期: 2013-10-17)

(本文编辑: 吴莹)

董莘, 秦崇, 时文伟, 等. 心包脂肪组织体积与冠状动脉斑块组成的相关性研究 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(24): 11144-11148.