



## 心脏脂肪组织与心房颤动机制的研究

许继成 公永太

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科

通信作者:公永太,电子邮箱:gongth@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.009

**【摘要】** 临床研究发现,心外膜脂肪组织(EAT)与心房颤动(AF)的发生风险、AF持续时间和严重程度等密切相关。本文将分别对EAT的来源及分布、EAT与AF相关性、EAT促进AF发生的可能机制进行阐述。

**【关键词】** 心房颤动; 心外膜脂肪组织; 脂肪细胞因子; 纤维化; 心房重构

**Research on the mechanism of cardiac adipose tissue and atrial fibrillation** Xu Jicheng, Gong Yongtai  
Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China  
Corresponding author: Gong Yongtai, Email: gongth@126.com

**【Abstract】** Clinical studies have showed that the epicardial adipose tissue (EAT) is closely related with the occurrence, duration and severity of atrial fibrillation (AF). This article will be focused on the source and distribution of EAT, correlation between EAT and AF, and the possible mechanisms by which EAT promotes the occurrence of AF.

**【Key words】** Atrial fibrillation; Epicardial adipose tissue; Adipocytokine; Fibrosis; Atrial remodeling

研究发现,心脏周围脂肪组织与心房颤动(AF)的发生风险、房颤持续时间和严重程度密切相关。新近研究证实,心外膜脂肪组织(EAT)与AF密切相关。EAT分泌的脂肪细胞因子、炎症细胞因子和活性氧可导致临近心肌重构,可能是其促进AF发生的主要机制。因此,本文将分别对EAT的来源及分布、EAT与AF相关性、EAT促进AF发生的可能机制(炎症细胞因子、心房纤维化、氧化应激及自主神经功能障碍等)做一综述。

### 1 概述

#### 1.1 心外膜脂肪组织的分布特点

正常情况下,在心脏表面存在肉眼可见的脂肪组织,心脏脂肪组织主要由分布于脏层心包表面的心包脂肪和位于心外膜与脏层心包之间的EAT构成。其中EAT与毗邻的心肌组织直接接触,更易通过旁分泌作用或密集的滋养血管对心肌发挥调控作用。心包脂肪和EAT均从棕色脂肪组织演变而来,具有明显的胚胎起源和生物学特性,但两者却无相关性。EAT作为一种自由脂肪酸的来源,能够表达解耦联蛋白1,其主要功能是参与褐色脂肪组织的产热调节和能量代谢,提示EAT发挥着为心肌供能和防止心肌出现低温的作用<sup>[1]</sup>。值得注意的是,心室EAT中解耦联蛋白1的表达高

于心房EAT<sup>[2]</sup>。

#### 1.2 EAT的分泌特点

EAT还可通过多个途径对心肌的结构和功能产生影响<sup>[3]</sup>。EAT是一个重要的内分泌器官,可分泌促炎症细胞因子主要包括肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素6(interleukins 6, IL-6)、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1),以及促纤维化因子主要包括转化生长因子(transforming growth factors, TGFs)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP);上述细胞因子以旁分泌的方式作用与邻近心肌。这些细胞因子可扩散至心包腔内,促进心房结构重构。在冠心病患者中,EAT分泌的脂联素和抗炎细胞因子减少,而分泌的TNF- $\alpha$ 、IL-6和MCP-1等增多。EAT还可通过分泌的TNF- $\alpha$ 抑制胰岛素受体信号传导和增加非酯化脂肪酸的释放,促进心肌胰岛素抵抗的发生。

### 2 EAT含量与AF的相关性

#### 2.1 EAT含量与心房颤动的发生密切相关

多项研究证实,心脏脂肪组织含量与AF发生密切相关。研究发现,EAT与AF的发生风险及严重程度相关。多项研究证实,心脏脂肪含量是指心包脂肪和EAT两者总含



官方网站

腾讯微信

量,并未将心包脂肪组织和 EAT 区别开来。研究发现,即使在校正多种 AF 危险因素和全身脂肪含量(如体质指数)后,通过 CT 测定的心脏脂肪体积仍是 AF 发生的独立预测因子。Wong 等<sup>[4]</sup>发现采用心脏 MRI 测定的心脏脂肪组织含量与 AF 发生、AF 严重程度和左心房容积密切相关。心脏脂肪含量还是孤立性 AF、结构性心脏病(如肥厚型心肌病等)所致 AF 和冠状动脉搭桥术后 AF 的独立预测因子<sup>[5]</sup>。心脏脂肪组织含量不仅是 AF 发生的重要预测因子,还与 AF 持续性和症状严重程度均密切相关<sup>[4]</sup>,EAT 容积与 AF 持续时间亦密切相关<sup>[6]</sup>。

## 2.2 EAT 含量是 AF 复发的独立预测因子

多项研究表明,EAT 含量可预测射频消融或电复律后 AF 复发风险<sup>[7]</sup>。Nagashima 等<sup>[4]</sup>发现经 CT 测量的左心房 EAT 容积是射频消融后 AF 复发的独立预测因子。经 MRI 测量的两侧心房和左心房心脏脂肪容积和经超声心动图测量的 EAT 厚度可预测 AF 导管消融的预后,且此预测价值独立于左心房大小和体重指数。最近,Kocyigitetal 等<sup>[8]</sup>证实通过 CT 测得的左心房 EAT 厚度可预测肺静脉隔离术后 AF 复发。然而,研究发现,左心房 EAT 厚度只对 AF 射频消融术后早期复发具有预测价值,并不能预测晚期复发,且这种预测价值仅适用于持续性 AF 而非阵发性 AF 患者。上述研究表明,EAT 含量与 AF 长期持续和消融复律后 AF 复发风险密切相关,提示 EAT 可能促进 AF 机制的形成。综上所述可知,评估 EAT 的含量可为诊断和治疗提供一定的益处。EAT 是一种全新的心血管风险预测因子。因此,在临床上 EAT 可为 AF 提供新的治疗靶点<sup>[9]</sup>。

## 3 EAT 促进 AF 发生及进展的机制

### 3.1 分泌炎性细胞因子

局部炎症信号通路可影响左心房结构的改变、诱发房颤的发生。EAT 可分泌大量炎性细胞因子,其中一些炎性细胞因子,如 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等,与 AF 发生或 AF 消融术后复发相关<sup>[7]</sup>。此外,脂肪细胞还可分泌 MCP-1,后者可诱导单核细胞进入脂肪组织,促进炎性细胞因子分泌。因此,EAT 可能是炎性细胞因子的重要来源,其分泌的炎性细胞因子可扩散至邻近心肌内或积聚于心包液内发挥生物学作用。研究证实,炎症反应可通过多种机制促进 AF 发生及进展。在小鼠模型中,TNF- $\alpha$  可通过 TGF- $\beta$ 1 信号通路激活肌纤维母细胞,促进 MMP 分泌并调控缝隙连接蛋白表达<sup>[10]</sup>,故炎性细胞因子在心脏脂肪组织与房颤的发生机制中起到关键性作用。

### 3.2 心房纤维化

心房 EAT 参与氧化磷酸化的基因表达、细胞黏附、心肌收缩和细胞内钙信号通路,提示 EAT 在心肌收缩及舒张功能中的重要作用。研究发现,AF 相关的电生理发生机制包括心房有效不应期缩短、电活动异质性增加和局部传导阻滞等,上述机制导致电活动自律性增加和折返形成。心房的结

构和功能改变均可导致心房电重构<sup>[11]</sup>。其中,心房纤维化在此过程中发挥关键作用。

EAT 可通过分泌炎性细胞因子、生长因子和 MMP 等促纤维化因子导致邻近心房肌纤维化<sup>[12-13]</sup>。Venteclerf 等<sup>[12]</sup>研究发现,取自于接受冠状动脉搭桥术治疗的窦性心律患者的 EAT、室间隔和房室沟脂肪组织,与大鼠心房体外共培养时,分泌的细胞因子可导致心房纤维化及心房成纤维细胞转化为肌纤维母细胞。取自上述患者的皮下脂肪组织,其分泌的细胞因子对心房纤维化却无明显影响,提示促纤维化作用可能是 EAT 特有的功能。在众多脂肪因子中,激活素 A 在 EAT 促心房纤维化过程中发挥重要作用。激活素 A 属于 TGF $\beta$  超家族成员,它在多种组织中均有表达,具有多种生物学功能,其在肝脏纤维化过程中发挥重要调控作用<sup>[12]</sup>。Venteclerf 等<sup>[12]</sup>研究显示抗激活素 A 抗体可阻断 EAT 的促心肌纤维化作用,说明激活素 A 确实可引起心房肌纤维化。不同疾病状态下 EAT 分泌的激活素 A 含量不同,心力衰竭和伴 2 型糖尿病的肥胖患者中外周血激活素 A 含量较高,而上述两种疾病均具有较高的 AF 发生风险<sup>[14]</sup>。

除心房纤维化程度外,心房纤维化部位在心律失常发生中也至关重要。研究显示心房碎裂电位和“转子”主要存在于心房心外膜下心肌层。因该部位位于心外膜层和心内膜层交界处,心外膜层和心内膜层肌纤维异向性排列导致该部位出现电传导障碍,而心外膜下心肌纤维化会加重这种传导障碍<sup>[15]</sup>。

### 3.3 氧化应激

由于 EAT 与 AF 之间结构和功能的相互作用,以及心房结构异常、脂肪细胞浸润的证据,提示了 EAT 与 AF 之间的因果关系,即最终可导致心房纤维化进而诱发 AF 的发生<sup>[16]</sup>。EAT 也是活性氧自由基的重要来源,具有高氧化应激活性,可能参与 AF 的发生<sup>[17]</sup>。早前有研究证实分解催化剂可减少犬的心房起搏,导致犬类出现神经毒素样反应,以及人类术后 AF 的发生。这说明由 EAT 产生的氧化应激和细胞因子在心房重构和 AF 的发生中起到关键的作用。氧化应激反应是 AF 发生的另一重要机制,其在缺血性心脏病或心脏外科手术 AF 发生中发挥重要作用。因此 EAT 还可能通过引起心房肌氧化应激损伤促进 AF 发生及进展。

### 3.4 心脏自主神经功能障碍

EAT 作为内源性自主神经系统(即神经丛和相互连接的神经)的解剖部位,尤其是在肺静脉开口处聚集了丰富的神经丛<sup>[18]</sup>。这些神经丛(包括交感神经和副交感神经刺激邻近的心房/肺静脉)是诱发和维持 AF 发生的关键因素。研究发现,左心房 EAT 覆盖五大解剖神经丛,主要通过高频刺激识别迷走神经反应部位。左心房 EAT 与迷走神经反应位点和心房复杂碎裂电位之间具有相关性,而与低压区无关;提示相对于健康组织而言,左心房 EAT 可能通过自主神经丛参与部分心房电活动。神经丛位于心房的心外膜上,与左心房周围 EAT 有关。由于神经丛不能直接依附在左心房



表面,周围的 EAT 可能在接收神经活动及产生促炎症细胞因子上发挥辅助作用<sup>[19]</sup>。一些研究中,影像学方法可确定 EAT 的精确位置,并建议在 EAT 与神经节可能重叠的区域进行导管射频消融术<sup>[20]</sup>。

#### 4 结论

EAT 最近成为研究的热点,越来越多的证据表明它在 AF 的发生和发展中具有重要意义。EAT 与 AF 之间具有密切的相关性,EAT 诱导 AF 发生,可能机制包括纤维化、炎症和氧化应激、自主神经系统等。因此,应对 EAT 的定义及量化方法达成共识,评估 EAT 的含量成为诊疗工作的需要,EAT 有望成为新的 AF 防治靶点。

利益冲突:无

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Sacks HS, Fain JN, Holman B, et al. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues; epicardial fat functioning as brown fat [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 ( 9 ): 3611-3615. DOI: 10.1210/jc.2009-0571.
- [ 2 ] Gaborit B, Venticlef N, Ancel P, et al. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, peri-ventricular, or peri-coronary location [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 108 ( 1 ): 62-73. DOI: 10.1093/cvr/cvv208.
- [ 3 ] Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 ( 1 ): 53-61. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv625.
- [ 4 ] Kanazawa H, Yamabe H, Enomoto K, et al. Importance of pericardial fat in the formation of complex fractionated atrial electrogram region in atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol* 2014, 174 ( 3 ): 557-564. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.135.
- [ 5 ] Opolski MP, Staruch AD, Kusmierczyk M, et al. Computed tomography angiography for prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: proof of concept [J]. *Cardiol*, 2015, 65 ( 4 ): 285-292. DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.12.006.
- [ 6 ] Cho KI, Kim BJ, Cha TJ, et al. Impact of duration and dosage of statin treatment and epicardial fat thickness on the recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion [J]. *Heart Vessels*, 2015, 30 ( 4 ): 490-497. DOI: 10.1007/s00380-014-0505-8.
- [ 7 ] 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]. *Cardiovasc Comput Tomogr*, 2015, 9 ( 4 ): 295-302. DOI: 10.1016/j.jcct.2015.03.011.
- [ 8 ] Masuda M, Mizuno H, Enchi Y, et al. Abundant epicardial adipose tissue surrounding the left atrium predicts early rather than late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation [J]. *Interv Card Electrophysiol*, 2015, 44 ( 1 ): 31-37. DOI: 10.1007/s10840-015-0031-3.
- [ 9 ] Leqqio M, Severi P, D'Emidio S, et al. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation; The other side of the coin [J]. *Anatol J Cardiol*, 2017, 17 ( 5 ): 415-416. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7752.
- [ 10 ] Liew R, Khairunnisa K, Gu Y, et al. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate [J]. *Circ J*, 2013, 77 ( 5 ): 1171-1179.
- [ 11 ] Venticlef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinines [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 ( 13 ): 795-805. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv099.
- [ 12 ] Greulich S, Maxhera 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039586.
- [ 13 ] Pallisgaard JL, Schjerming AM, Lindhardt TB, et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus; a nationwide cohort study [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23 ( 6 ): 621-627. DOI: 10.1177/2047487315599892.
- [ 14 ] Verheule S, Tuyls E, Gharaviri A, et al. Loss of continuity in the thin epicardial layer because of endomyocardial fibrosis increases the complexity of atrial fibrillatory conduction [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013, 6 ( 1 ): 202-211. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.975144.
- [ 15 ] Haemers P, Hamdi H, Guedj K, et al. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodeling of adipose tissue in the subepicardium of adipose tissue of human and sheep atria [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38 ( 1 ): 53-61. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv625.
- [ 16 ] Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14 ( 1 ): e3-e40. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.05.028.
- [ 17 ] Salgado-Somoza A, Teixeira-Fernández E, Fernández AL, et al. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299 ( 1 ): H202-H209. DOI: 10.1152/ajpheart.00120.2010.
- [ 18 ] Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11 ( 6 ): 363-371. DOI: 10.1038/nrendo.2015.58.
- [ 19 ] Venticlef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinines [J]. *Eur Heart J* 2015, 36 ( 13 ): 795-805a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv099.
- [ 20 ] Takahashi K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Anatomical proximity between ganglionated plexi and epicardial adipose tissue in the left atrium; implication for 3D reconstructed epicardial adipose tissue-based ablation [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2016, 47 ( 2 ): 203-212. DOI: 10.1007/s10840-016-0130-9.

(收稿日期:2017-12-19)  
(本文编辑:李鹏)