

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.01.009  
文章编号: 1005-8982 (2022) 01-0047-05

综述

## 心外膜脂肪组织密度对冠状动脉粥样硬化性心脏病的诊断价值\*

冉值祯, 马跃, 侯阳

(中国医科大学附属盛京医院 放射科, 辽宁 沈阳 110004)

**摘要:** 心外膜脂肪组织是围绕在心肌与冠状动脉周围的一种特殊内脏脂肪组织, 可产生内源性促炎因子, 通过旁分泌途径影响冠状动脉粥样硬化的发生、发展。CT测量的心外膜脂肪组织密度可能为早期识别冠状动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病危险分层提供影像学依据。该文主要就CT测量心外膜脂肪组织密度的方法及其在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的应用进展作一综述。

**关键词:** 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 心外膜脂肪组织; 动脉粥样硬化; 密度

**中图分类号:** R541.4;R445

**文献标识码:** A

## Diagnostic value of epicardial adipose tissue density in coronary atherosclerotic heart disease\*

Zhi-zhen Ran, Yue Ma, Yang Hou

(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

**Abstract:** Epicardial adipose tissue, as a special visceral adipose tissue surrounding myocardium and coronary artery, can produce endogenous proinflammatory factors to affect the occurrence and development of coronary atherosclerosis through paracrine pathway. CT-measured epicardial adipose tissue density may provide imaging basis for early identification of coronary atherosclerosis and risk stratification of coronary atherosclerotic heart disease. This review mainly summarizes the progress of epicardial adipose tissue density in coronary atherosclerotic heart disease and the measurement of CT-derived epicardial adipose tissue density is reviewed in this article.

**Keywords:** coronary artery disease; epicardial adipose tissue; atherosclerosis; density

心外膜脂肪组织是一种特殊的内脏脂肪组织, 位于心肌和心包脏层之间, 毗邻心肌并且直接接触冠状动脉, 可分为冠状动脉周围脂肪组织和心肌表面脂肪组织<sup>[1]</sup>。心外膜脂肪组织可以通过旁分泌形式分泌多种抗炎及促炎因子影响冠状动脉和心肌的功能与病理生理过程, 尤其是在冠状动脉粥样硬化发展中发挥重要作用。基于CT图像的心外膜

脂肪组织密度测量可以在一定程度上反映心外膜脂肪组织的结构和代谢活性, 有助于揭示其在冠状动脉粥样硬化发生、发展中的作用, 从而为早期识别冠状动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)的危险分层提供影像学依据。本文就CT测量心外膜脂肪组织密度的方法及其在冠心病领域的应用现状作一综述。

收稿日期: 2021-08-09

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81901741)

[通信作者] 侯阳, E-mail: houyang1973@163.com

## 1 心外膜脂肪组织密度的CT测量

### 1.1 CT测量心外膜脂肪组织密度的原理

心外膜脂肪组织密度可以作为冠状动脉管壁炎症的影像标志物。心外膜脂肪组织的CT值可以反映冠状动脉周围脂肪大小及表型的变化,进而间接揭示冠状动脉炎症状态。心外膜脂肪组织密度的异常表现为密度降低和增加,分别代表不同的病理改变。当心外膜脂肪组织功能障碍,脂肪细胞肥大和/或增生,细胞内脂滴增加,导致CT值降低<sup>[2]</sup>。当脂肪细胞分化受阻、脂肪细胞内脂质含量降低、基质纤维化及血管化增加时,则表现为CT值升高<sup>[3-5]</sup>。有研究<sup>[6]</sup>证实,炎症性管壁释放的生物活性因子诱导冠状动脉周围脂肪细胞分解并阻止其进一步分化,抑制了内部脂质生成,使其从脂相逐渐过渡到水相,且冠状动脉周围脂肪组织密度随管壁距离的增加呈梯度降低,表现为靠近冠状动脉血管壁的脂肪组织密度更高。

### 1.2 CT测量心外膜脂肪组织密度的方法

通常 120 kV 成像时 CT 图像上脂肪组织的衰减值定义为 $-190 \sim -30$  HU<sup>[7]</sup>。CT 测量心外膜脂肪组织密度的方法按照测量位置的不同分为:①整体心外膜脂肪组织密度,即采用冠状动脉 CT 血管成像或 CT 平扫图像重建三维感兴趣区域,将心包脏层及心肌外壁之间的,CT 值在脂肪密度范围内的组织作为心外膜脂肪组织,采用软件自动测量其平均 CT 值作为整体心外膜脂肪组织密度;②脂肪衰减指数,即图像重建后 CT 测量的感兴趣区内脂肪组织的平均衰减指数,为近来提出的一种全新的测量指标。采用专业软件测量右冠状动脉近段周围向外直径 20 mm 的三维圆柱体范围内每 1 mm 层厚脂肪组织的密度,计算平均值,用于分析局部冠状动脉周围脂肪及非冠状动脉周围脂肪的脂肪衰减指数差异,而右冠状动脉近段 10~50 mm、左前降支及左回旋支近段 40 mm 的血管外壁周围相应血管直径范围内的平均脂肪组织密度则可作为 3 条冠状动脉的周围脂肪衰减指数<sup>[6, 8]</sup>。病变周围脂肪衰减指数则是测量靶血管病变长度周围相应血管直径范围三维体积内脂肪组织的平均 CT 值,相当于病变局部冠状动脉周围脂肪组织密度。

## 2 心外膜脂肪组织与冠状动脉粥样硬化

心外膜脂肪组织由脂肪细胞、免疫细胞及炎症细胞等多种细胞组成,可通过旁分泌或血管滋养管途径释放各种抗炎及促炎因子参与冠状动脉粥样硬化过程<sup>[9]</sup>。心外膜脂肪组织主要的抗炎因子有脂联素和肾上腺髓质素,而促炎因子包括白细胞介素-6、白细胞介素-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 及单核细胞趋化蛋白-1。研究<sup>[10]</sup>表明局部冠状动脉周围脂肪组织与血管壁之间的作用是双向的,病变节段血管释放炎症细胞因子等生物活性分子,由内向外影响局部冠状动脉周围脂肪的组成及其表型,冠状动脉周围脂肪组织可作为血管氧化和炎症的感受器并反向释放保护因子对血管壁起抗氧化作用。但在病理条件下,抗炎、促炎因子分泌失衡,大量有害的生物活性分子上调,加重了炎症,而炎症被认为是冠状动脉粥样硬化过程中的关键环节<sup>[11]</sup>。HIRATA 等<sup>[12]</sup>发现冠心病患者心外膜脂肪组织中巨噬细胞 M1(促炎表型)/M2(抗炎表型)比例升高,并与冠心病的严重程度呈正相关,表明炎症反应在心外膜脂肪组织功能障碍中起重要作用。

## 3 心外膜脂肪组织密度与心血管危险因素及不良心血管事件

整体心外膜脂肪组织密度与年龄、性别、体质指数、高血压、糖尿病等多种传统冠心病危险因素相关,具备上述危险因素的人群整体心外膜脂肪组织密度更低<sup>[13-15]</sup>。心外膜脂肪组织密度可能是一个比心外膜脂肪组织容积更为敏感的心血管风险的有效生物标志物<sup>[13]</sup>,能进一步发挥潜在作用。另有研究<sup>[16]</sup>发现在具有心血管危险因素的人群中,无动脉粥样硬化的冠状动脉节段周围脂肪组织密度与整体心外膜脂肪组织体积和体质量指数呈负相关,有冠心病家族史者冠状动脉周围脂肪组织密度更低。OIKONOMOU 等<sup>[8]</sup>指出右冠状动脉近段的冠状动脉周围脂肪衰减指数可反映整体冠状动脉的炎症水平,进一步发挥预测全因死亡和心源性死亡的作用,并提高心脏风险预测度和重新分层,高脂肪衰减指数值(临界值 $\geq -70.1$  HU)可预测心源性死亡风险的增加,但血管周围高脂肪衰减指数值的预测作用在接受他汀类或阿司匹林药物治疗之后

发生改变。以上研究提示心外膜脂肪组织的代谢特性和功能失调可能与全身低度炎症状态相关,其密度的异常改变反映了不同的病理生理基础。

## 4 心外膜脂肪组织密度与冠状动脉粥样硬化斑块的发生、发展

### 4.1 心外膜脂肪组织密度与斑块类型

斑块直接导致冠状动脉血管管腔狭窄,心外膜脂肪组织与斑块相互作用,其密度的改变可能提示不同斑块类型。MARWAN 等<sup>[17]</sup>研究发现动脉粥样硬化的斑块节段冠状动脉周围脂肪组织密度高于正常冠状动脉节段,但纤维斑块和富脂斑块的冠状动脉周围脂肪组织密度却无明显差异。而非钙化斑块与钙化斑块冠状动脉周围脂肪组织密度存在差异:GOELLER 等<sup>[18]</sup>在无症状的动脉粥样硬化人群中发现有冠状动脉钙化者其整体心外膜脂肪组织密度更低,随着动脉粥样硬化进展,心外膜脂肪组织密度逐渐降低,晚期阶段降低更明显,较低的心外膜脂肪组织密度提示冠状动脉钙化。另有研究<sup>[19-20]</sup>也认为心外膜脂肪组织密度是冠状动脉钙化的独立预测因子,可发挥预测冠心病的作用。与之相反,有研究<sup>[21-22]</sup>发现心血管高危患者整体心外膜脂肪组织密度与冠状动脉钙化积分呈正相关。ANTONOPOULOS 等<sup>[6]</sup>在冠心病患者中发现非钙化斑块与钙化斑块冠状动脉周围脂肪衰减指数差异无统计学意义,而血管周围容积特性指数能更好地识别非钙化斑块。上述研究结果的差异可能因为多数研究为横断面研究,观察点位于动脉粥样硬化疾病的不同阶段,而随着动脉粥样硬化病程进展,心外膜脂肪组织处于不同病理状态,呈现出不同的 CT 密度表征。另外,钙化密度较高的冠状动脉节段易出现线束硬化伪影,可能影响 CT 测量心外膜脂肪组织密度。因此,心外膜脂肪组织密度与斑块类型的关系需进一步研究。

### 4.2 心外膜脂肪组织密度与高危斑块

冠状动脉管壁炎症抑制了冠状动脉周围脂肪的成熟和脂质积累,导致其表型改变,CT 测量的密度增加。冠状动脉罪犯病变的斑块破裂可导致冠状动脉管腔内血栓形成,引发急性冠脉综合征,且病变冠状动脉管壁与冠状动脉周围脂肪组织相互作用,加剧了斑块的不稳定性。罪犯病变冠状动脉

周围脂肪组织密度高于非罪犯病变冠状动脉,提示冠状动脉周围脂肪组织密度的增加对急性冠脉综合征的发生有一定的预警作用。研究<sup>[23]</sup>发现,急性冠脉综合征患者罪犯病变冠状动脉周围脂肪组织密度不仅较非罪犯病变冠状动脉增加,同时也高于稳定冠心病患者冠状动脉最严重病变处周围脂肪组织密度,且冠状动脉周围脂肪组织密度 $\geq -68.2$  HU 有望作为潜在截断值用以鉴别罪犯病变与非罪犯病变。GOELLER 等<sup>[24]</sup>通过随访冠心病或疑似冠心病患者后发现,冠状动脉周围脂肪组织密度的变化与非钙化斑块和低密度非钙化斑块负荷变化呈正相关,冠状动脉周围脂肪组织密度 $\geq -75$  HU 与非钙化斑块负荷增加相关,冠状动脉周围脂肪组织密度的增加有助于识别高危斑块进展风险增加的患者,而整体心外膜脂肪组织密度与斑块负荷变化无相关性。LU 等<sup>[25]</sup>在 ROMICAT II 试验发现,尽管具有高危斑块的急性胸痛患者整体心外膜脂肪组织平均密度较低,但在多变量分析中,整体心外膜脂肪组织密度与高危斑块无相关性。由此可见常规冠状动脉 CT 血管成像检查结合定量的高危斑块特征和局部冠状动脉周围脂肪组织密度可以更可靠地识别易损斑块,对临床及时治疗有重要作用。

## 5 心外膜脂肪组织密度与冠状动脉狭窄

多项研究<sup>[6, 22, 26]</sup>显示心外膜脂肪组织密度的增加与冠状动脉管腔狭窄程度相关,有望发挥预测冠心病的作用。KONISHI 等<sup>[26]</sup>发现阻塞性冠心病患者(冠状动脉狭窄程度 $\geq 50\%$ )冠状动脉周围脂肪组织密度增加,且该组患者冠状动脉周围(与冠状动脉距离 5 mm)和非冠状动脉周围(与冠状动脉距离 $\geq 1$  cm)脂肪组织密度差值比较,差异有统计学意义。ANTONOPOULOS 等<sup>[6]</sup>证实冠心病者和非冠心病者之间冠状动脉周围脂肪衰减指数有显著差异,脂肪衰减指数与冠状动脉狭窄程度 $> 50\%$  相关。YU 等<sup>[27]</sup>研究了脂肪衰减指数与功能性缺血狭窄的相关性,以冠状动脉血流储备分数 $\leq 0.8$  为金标准,结果显示,存在血流受限病变周围脂肪衰减指数升高,并且结合狭窄直径、病变长度及总斑块体积等指标后,诊断缺血性冠状动脉狭窄的准确率为 74.0%,与以冠状动脉 CT 血管成像得到的冠状动脉血流储备分数相当。而 LIU 等<sup>[21]</sup>的研究却发现心血管疾病高

危人群整体心外膜脂肪组织密度与冠状动脉狭窄程度 $\geq 50\%$ 无相关性。上述结果显示局部冠状动脉周围脂肪与冠状动脉狭窄的相关性优于整体心外膜脂肪组织,且病变局部脂肪衰减指数在结合血管狭窄程度及斑块特征指标后有望提高预测缺血性冠状动脉狭窄的准确性。

## 6 心外膜脂肪组织密度与心肌缺血及心肌梗死

有关心外膜脂肪组织密度与心肌缺血及心肌梗死的研究较少,相关研究结果存在一定差异,彼此的关系尚不明确,需进一步探究。HELL等<sup>[14]</sup>研究发现心肌缺血患者整体心外膜脂肪组织密度与对照组相比差异无统计学意义。MAHABADI等<sup>[28]</sup>发现心肌梗死患者整体心外膜脂肪组织密度大于稳定冠心病患者,心外膜脂肪组织密度与心肌梗死呈正相关,有望在预测心肌梗死风险方面提供更多信息。GAIBAZZI等<sup>[29]</sup>研究表明冠状动脉非阻塞性心肌梗死/Takotsubo心肌病患者冠状动脉周围脂肪衰减指数均高于对照组,且冠状动脉周围脂肪衰减指数 $\geq -70.83$  HU是与冠状动脉非阻塞性心肌梗死/Takotsubo心肌病相关的最佳临界值,ROC曲线下面积为0.823,敏感性为0.613,特异性为0.924,脂肪衰减指数 $\geq -70$  HU可在一定程度上反映冠状动脉的炎症状态。BALCER等<sup>[30]</sup>对急性心肌梗死患者的研究却发现,罪犯病变与非罪犯病变冠状动脉周围脂肪组织密度比较,差异无统计学意义。

## 7 问题及展望

大量临床研究已证实心外膜脂肪组织作为一种特殊的内脏脂肪组织与冠状动脉粥样硬化的发生、发展密切相关,心外膜脂肪组织密度可作为反映动脉粥样硬化炎症程度的无创影像学标志物。然而目前相关临床研究的结论存在一定分歧,主要原因可能是:①研究样本小,研究的人群存在基础特征差异;②方法学上存在局限性,比如未考虑到选择误差、各种混杂因素及前因后果关系;③检测心外膜脂肪组织密度方法不同,缺乏统一标准;④设备及管电压等不同参数的设置可能影响CT测量值;⑤CT测量的冠状动脉周围脂肪组织密度不单只显示脂肪组织成分和代谢变化,同样

也可能受到部分容积效应和图像插值影响,并且增强扫描导致心外膜脂肪组织内微血管强化也一定程度地影响其密度的测量。

综上所述,心外膜脂肪组织密度与冠状动脉粥样硬化发生、发展关系的研究方兴未艾,但其作为一种影像学标志物进一步提高冠心病预测度的重要性不言而喻。未来研究需要进一步解决上述问题,使心外膜脂肪组织密度成为一种可靠的影像学标志物用于早期提示冠状动脉血管炎症,进而运用于临床,发挥高危斑块预警功能、疗效观察及判断预后的作用。

### 参考文献:

- [1] VERHAGEN S N, VISSEREN F L. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 214(1): 3-10.
- [2] SUN K, KUSMINSKI C M, SCHERER P E. Adipose tissue remodeling and obesity[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(6): 2094-2101.
- [3] ROSENQUIST K J, MASSARO J M, PEDLEY A, et al. Fat quality and incident cardiovascular disease, all-cause mortality, and cancer mortality[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015, 100(1): 227-234.
- [4] AHMADI N, HAJSADEGHI F, CONNEELY M, et al. Accurate detection of metabolically active "brown" and "white" adipose tissues with computed tomography[J]. *Academic Radiology*, 2013, 20(11): 1443-1447.
- [5] MURPHY R A, REGISTER T C, SHIVELY C A, et al. Adipose tissue density, a novel biomarker predicting mortality risk in older adults[J]. *The Journals of Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 2014, 69(1): 109-117.
- [6] ANTONOPOULOS A S, SANNA F, SABHARWAL N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat[J]. *Science Translational Medicine*, 2017, 9(398): DOI: 10.1126/scitranslmed.aal2658.
- [7] HU H H, CHUNG S A, NAYAK K S, et al. Differential computed tomographic attenuation of metabolically active and inactive adipose tissues: preliminary findings[J]. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 2011, 35(1): 65-71.
- [8] OIKONOMOU E K, MARWAN M, DESAI M Y, et al. 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[J]. *Lancet*, 2018, 392(10151): 929-939.
- [9] YUDKIN J S, ERINGA E, STEHOUWER C D. "Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease[J]. *Lancet*, 2005, 365(9473): 1817-1820.

- [10] MANCIO J, OIKONOMOU E K, ANTONIADES C. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis[J]. Heart, 2018, 104(20): 1654-1662.
- [11] ROSS R. Atherosclerosis - an inflammatory disease[J]. The New England Journal of Medicine, 1999, 340(2): 115-126.
- [12] HIRATA Y, TABATA M, KUROBE H, et al. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2011, 58(3): 248-255.
- [13] FRANSENS B T, NATHOE H M, LEINER T, et al. Relation between cardiovascular disease risk factors and epicardial adipose tissue density on cardiac computed tomography in patients at high risk of cardiovascular events[J]. Eur J PrevCardiol, 2017, 24(6): 660-670.
- [14] HELL M M, DING X, RUBEAUX M, et al. Epicardial adipose tissue volume but not density is an independent predictor for myocardial ischemia[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2016, 10(2): 141-149.
- [15] MILANESE G, SILVA M, BRUNO L, et al. Quantification of epicardial fat with cardiac CT angiography and association with cardiovascular risk factors in symptomatic patients: from the ALTER-BIO (Alternative Cardiovascular Bio-Imaging markers) registry[J]. Diagn Interv Radiol, 2019, 25(1): 35-41.
- [16] HELL M M, ACHENBACH S, SCHUHBAECK A, et al. CT-based analysis of pericoronary adipose tissue density: relation to cardiovascular risk factors and epicardial adipose tissue volume[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2016, 10(1): 52-60.
- [17] MARWAN M, HELL M, SCHUHBACK A, et al. CT attenuation of pericoronary adipose tissue in normal versus atherosclerotic coronary segments as defined by intravascular ultrasound[J]. J Comput Assist Tomogr, 2017, 41(5): 762-767.
- [18] GOELLER M, ACHENBACH S, MARWAN M, et al. Epicardial adipose tissue density and volume are related to subclinical atherosclerosis, inflammation and major adverse cardiac events in asymptomatic subjects[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2018, 12(1): 67-73.
- [19] ABAZID R M, SMETTEI O A, KATTEA M O, et al. Relation between epicardial fat and subclinical atherosclerosis in asymptomatic individuals[J]. J Thorac Imaging, 2017, 32(6): 378-382.
- [20] FRANSSENS B T, NATHOE H M, VISSEREN L F, et al. Relation of epicardial adipose tissue radiodensity to coronary artery calcium on cardiac computed tomography in patients at high risk for cardiovascular disease[J]. Am J Cardiol, 2017, 119(9): 1359-1365.
- [21] LIU Z H, WANG S J, WANG Y Q, et al. Association of epicardial adipose tissue attenuation with coronary atherosclerosis in patients with a high risk of coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2019, 284: 230-236.
- [22] PRACON R, KRUK M, KEPKA C, et al. Epicardial adipose tissue radiodensity is independently related to coronary atherosclerosis[J]. Circulation Journal, 2011, 75(2): 391-397.
- [23] GOELLER M, ACHENBACH S, CADET S, et al. Pericoronary adipose tissue computed tomography attenuation and high-risk plaque characteristics in acute coronary syndrome compared with stable coronary artery disease[J]. JAMA Cardiol, 2018, 3(9): 858-863.
- [24] GOELLER M, TAMARAPPOO B K, KWAN A C, et al. Relationship between changes in pericoronary adipose tissue attenuation and coronary plaque burden quantified from coronary computed tomography angiography[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2019, 20(6): 636-643.
- [25] LU M T, PARK J, GHEMIGIAN K, et al. Epicardial and paracardial adipose tissue volume and attenuation-association with high-risk coronary plaque on computed tomographic angiography in the ROMICAT II trial[J]. Atherosclerosis, 2016, 251: 47-54.
- [26] KONISHI M, SUGIYAMA S, SATO Y, et al. Pericardial fat inflammation correlates with coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2010, 213(2): 649-655.
- [27] YU M M, DAI X, DENG J H, et al. Diagnostic performance of perivascular fat attenuation index to predict hemodynamic significance of coronary stenosis: a preliminary coronary computed tomography angiography study[J]. European Radiology, 2019, 30(2): 673-681.
- [28] MAHABADI A A, BALCER B, DYKUN I, et al. Cardiac computed tomography-derived epicardial fat volume and attenuation independently distinguish patients with and without myocardial infarction[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0183514.
- [29] GAIBAZZI N, MARTINI C, BOTTI A, et al. Coronary inflammation by computed tomography pericoronary fat attenuation in MINOCA and Tako-Tsubo syndrome[J]. Journal of the American Heart Association, 2019, 8(17): e013235.
- [30] BALCER B, DYKUN I, SCHLOSSER T, et al. Pericoronary fat volume but not attenuation differentiates culprit lesions in patients with myocardial infarction[J]. Atherosclerosis, 2018, 276: 182-188.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 冉值祯, 马跃, 侯阳. 心外膜脂肪组织密度对冠状动脉粥样硬化性心脏病的诊断价值[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(1): 47-51.

Cite this article as: RAN Z Z, MA Y, HOU Y. Diagnostic value of epicardial adipose tissue density in coronary atherosclerotic heart disease[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(1): 47-51.