

· 综述 ·

心外膜脂肪组织分布和测量及与冠心病的联系

公涵, 孙欢, 吴晗, 于波

吉林大学中日联谊医院心血管内科, 吉林 长春 130033

摘要: 心外膜脂肪组织(EAT)位于心肌与心包内脏层之间,与心肌及冠脉密切相关。生理状态下,EAT有着机械保护、产热、分泌及代谢等一系列功能,但在病理状态下,EAT可以激发炎症反应和氧化应激反应,分泌高水平的促炎及促氧化脂肪因子,最终成为血管疾病的促氧化剂及促炎介质的活性来源。这种改变与冠状动脉粥样硬化密切相关,近年来,随着EAT研究的不断深入,已经有大量文献证实EAT与疾病发展密切相关,包括冠心病、心力衰竭、心房颤动、高血压、糖尿病、非酒精性肝病、脑卒中等。本文将重点讨论EAT与冠心病之间的联系,通过EAT的生理特性及病理状态的改变,临床常见的影像测量方式,讨论EAT与冠心病之间的联系和EAT未来可能的治疗方向。

关键词: 心外膜脂肪组织; 冠状动脉粥样硬化; 炎症反应; 氧化应激; 冠心病

中图分类号: R543.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)02-0233-05

Distribution and measurement of epicardial adipose tissue and its relationship with coronary heart disease

GONG Han, SUN Huan, WU Han, YU Bo

Department of Cardiology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130033, China

Corresponding author: YU Bo, E-mail: Yubo6912@163.com

Abstract: Epicardial adipose tissue (EAT) is located between myocardium and pericardial visceral layer and is closely related to myocardium and coronary artery. In physiological state, EAT has a series of functions such as mechanical protection, heat production, secretion and metabolism. However, in pathological state, EAT can stimulate inflammatory response and oxidative stress response and secrete high levels of pro-inflammatory and pro-oxidative fat factors. Finally, it becomes the active source of pro-oxidants and pro-inflammatory mediators in vascular diseases. This change is closely related to coronary atherosclerosis. In recent years, with the deepening of EAT research, a large number of literatures have confirmed that EAT is closely related to the development of disease. Including coronary heart disease, heart failure, atrial fibrillation, hypertension, diabetes, non-alcoholic liver disease, stroke, etc. This article will focus on the relationship between EAT and coronary heart disease, through the physiological characteristics and pathological changes of EAT, the common clinical imaging measurement methods, discuss the relationship between EAT and coronary heart disease, and the possible treatment direction of EAT.

Keywords: Epicardial adipose tissue; Atherosclerosis; Inflammatory response; Oxidative stress; Coronary heart disease

Fund program: Jilin Provincial Science and Technology Department Project (20200403091SF)

1 EAT 的概念

心外膜脂肪(EAT)是一种位于心肌和心包内脏层之间的特殊脂肪组织,隶属于内脏脂肪组织,起源于中胚层,由冠状动脉分支提供血流供应,EAT多分布在房室沟和室间沟,亦可由心外膜延伸至心肌^[1]。在生理条件下可覆盖心脏表面积的百分之八十,占整个心脏质量的五分之一^[2]。

2 EAT 对心脏的作用

2.1 机械保护作用 EAT由于本身的弹性及可压缩性,在沿冠状动脉走行时可以起到保护作用,使其免受由心肌收缩等引起的过度变形^[1]。

2.2 生热作用 EAT中含有一定的棕色脂肪组织(BAT),表达一种名为解偶联蛋白1(UCP1)的独特的线粒体蛋白,可通

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.02.015

基金项目: 吉林省科技厅项目(20200403091SF)

通信作者: 于波, E-mail: Yubo6912@163.com

出版日期: 2023-02-20

过氧化磷酸化解偶联产生热量以保护心脏及冠状动脉免受寒冷损伤^[3]。此外,EAT中的UCP1和COX-IV(一种具有氧化磷酸化功能的酶)的表达显著高于纵隔脂肪组织(MAT)及皮下脂肪组织(SAT),它们与循环中的高密度脂蛋白-胆固醇水平呈正相关^[4]。而激活的BAT可以调节富含三酰甘油(TG)的脂蛋白(TLR)的代谢,从而降低TG的浓度^[5]。因此EAT还与循环中的血脂有着一定的功能性联系。

2.3 代谢功能 心肌的收缩主要由游离脂肪酸(FFA)通过线粒体氧化供能,生理条件下,EAT具有高效的脂肪生成速率,也可以通过表达脂肪酸结合蛋白4(FABP4)等脂肪酸转运体来释放FFA、TG等促进脂肪分解,既可充当心肌高能量需求时的局部脂肪酸来源,又可作为脂肪酸的储存库,保护心脏及血管免受脂肪酸过量的影响,达到游离脂肪酸的动态平衡^[2,6]。而在病理条件下,线粒体功能障碍会影响正常的氧化代谢,脂肪酸的过量积累会引发炎症、氧化应激及胰岛素抵抗等,从而加重心肌功能障碍^[7]。

2.4 分泌功能 EAT是一种混合细胞,主要由前脂肪细胞和脂肪细胞组成,亦含有免疫细胞、单核细胞、神经细胞及基质血管等,同时EAT与心肌之间并无类似筋膜的组织将二者分开,因此它们享用共同的微循环,这种结构可提示二者之间存在着相互作用,而EAT的确具有丰富的分泌功能。EAT的分泌方式包括通过间质液体扩散至血管壁各层从而引起相互作用的旁分泌和直接释放至冠脉壁的血管分泌。在生理条件下,EAT可以分泌脂连素、肾上腺髓质素及网膜素等起到抗炎、抗氧化、增加脂肪酸氧化、扩张血管、刺激NO合成、抑制心肌肥大及纤维化等保护心脏和抗动脉粥样硬化的作用,还可以增强胰岛素诱导的扩张血管,达到控制血管张力的作用。但在血管损伤、肥胖、糖尿病和胰岛素抵抗等病理性应激状态下,EAT会发生从抗炎状态向促炎状态的改变^[2]。

3 EAT的测量

EAT的测量方式包括超声心动图、心脏计算机断层扫描(CCT)和心脏核磁共振(CMR)。

3.1 超声心动图 超声的优势在于其重复性好,无辐射,无创伤,应用方便且广泛。在超声心动图中,EAT被描述为无回声的空隙或高回声的组织,常于舒张末期或收缩末期测量^[8],由于右心室可以从胸骨旁的长轴和短轴切面进入,且含有最高的脂肪组织厚度。有的学者建议在右心室游离壁及心包内脏层间进行测量^[9]。Parisi等^[8]建议在Rindfleisch褶皱水平处测量EAT厚度,不仅简单实用,与CMR所测的EAT厚度及体积有很好的相关性。而且与冠心病独立相关,对常见的高血压、吸烟、糖尿病等心血管危险因素显示出附加的预测价值^[8]。超声的不足之处在于它只能测量EAT的厚度,无法进行EAT的体积量化,超声心动图成像很大程度上取决于个体的声学窗口,对于肥胖患者,图像质量可能较差^[10]。

3.2 CMR CMR是EAT测量的金标准,可以测量EAT的面积、体积及厚度,提供极好的空间分辨率^[11]。此外,CMR不需要任何辐射曝光或造影剂,然而,CMR的费用高昂,且成像

时间过长,对于幽闭恐惧症或植入金属设备的患者并不适用,其临床可用性相对有限。

3.3 心脏CT(CCT) CCT因为其较高的空间分辨率和心脏的三维视图,更适合作为EAT测量的首选方法^[12]。Nerlekar等^[13]对CCT及经胸超声心动图对EAT的测量进行了比较,发现二者的相关性较差($r=0.29, P=0.002$),在他们的另一项研究中发现,EAT的增加与高危斑块(HRP)之间存在相关性 [$OR=1.26(95\%CI: 1.11\sim 1.43), P<0.01$],与线性厚度测量EAT(EAT-t)相比,体积量化测量EAT(EAT-v)与HRP的相关性显著 [$OR=1.19(95\%CI: 1.06\sim 1.30), P<0.01$]^[14]。即使用三维体积分析而非线性厚度测量时,EAT与HRP的存在有关。因此CCT的体积成像技术在评估EAT时可能比超声心动图更具有临床应用价值。冠状动脉CT血管造影(CCTA)目前是诊断冠心病的一线成像手段,也是至今唯一一种能同时评估冠状动脉粥样硬化及表现冠脉周围脂肪组织(PCAT)形态学变化的手段。PCAT隶属于EAT,它直接围绕冠状动脉,被认为是冠状动脉炎症的独立风险标记物^[12]。Antonopoulos等^[15]发现,正常PCAT存在的情况下,CT衰减接近-190Hu,而PCAT中存在炎症反应导致较小的前脂肪细胞内脂质减少时,CCT衰减至接近-30Hu,从而他们提出了一个新的标记物——脂肪衰减指数(FAI)。综合来看,即使CCT暴露在电离辐射中,且成本较高,仍可能是临床研究中使用的最多的技术。

4 EAT与冠心病发生发展的临床观察

Aydin等^[16]通过多层螺旋CT(MDCT)测量了150名患者前降支、右冠状动脉、回旋支等冠脉周围的EAT厚度,发现冠心病患者的平均EAT厚度明显大于非冠心病患者。EAT与冠心病程度的联系存在争议,有学者认为EAT的厚度、体积与冠心病的程度呈显著正相关^[17]。而也有学者认为EAT与冠心病的严重程度缺乏联系^[18]。

Mohamed等^[19]纳入113例接受PCI的首次STEMI患者,使用超声心动图测量右心室游离壁的EAT,结果显示EAT厚度 $>5\text{ mm}$ 的患者比EAT厚度 $<5\text{ mm}$ 的患者有更多的无复流现象,因而认为EAT的厚度与STEMI患者短期预后相关。Uslu等^[20]则提出EAT是STEMI患者冠脉血栓负荷的独立预测因子。Hao等^[21]使用结扎前降支大鼠模型观察到,心肌梗死大鼠中EAT的质量增加,此外,EAT培养基(EAT-CM)中miR-134-5p的表达明显异常,EAT-CM通过miR-134-5p/KAT7/MnSOD/过氧化氢轴增加ROS水平,miR-134-5p水平也与瘦素水平成正相关,敲除掉miR-134-5p基因可抑制EAT分泌产物促进的心肌细胞肥大及心肌成纤维细胞活化,从而有效抑制了心肌梗死后的不良室重构。因此,临床认为EAT与冠心病的联系密切,它在冠状动脉粥样硬化中起到重要作用,可以用作心肌梗死的预测因子,也作为术后不良事件的独立评估因子,在心肌梗死的治疗过程中也发挥了一定的作用^[22]。

EAT与冠状动脉钙化之间也存在联系。Milanese等^[23]测量了1344名受试对象的EAT体积和冠状动脉钙化积分(CAC),并将他们按照有无冠心病分为无CAD组(CAD0),非

梗阻性 CAD 组(管腔狭窄<50%,CAD1)及梗阻性 CAD 组(管腔狭窄>50%,CAD2),结果发现尽管 EAT 不如 CAC 一样对 CAD 具有很高的预测价值,但在 CAC 高表达的 CAD1 及 CAD2 组中,EAT 的体积也随之增加。此外,Kataoka 等^[24]纳入了 110 个疑似冠脉痉挛的患者,依据冠脉造影及乙酰胆碱诱发痉挛实验将他们分为痉挛阳性组及痉挛阴性组,使用 64 层螺旋 CT 测量 EAT 体积,结果发现有冠脉痉挛患者的 EAT 体积明显大于无冠脉痉挛的患者,从而提出 EAT 体积与冠脉痉挛有着密切的联系。

5 EAT 致动脉粥样硬化的机制

5.1 炎症反应 肥胖是冠心病的独立危险因素,是心血管疾病的标志。在肥胖患者中,脂肪细胞会经历由增生直至肥大的转变,同时由于血管生成障碍及肥胖诱导的毛细血管稀疏所致的脂肪组织血管化减少,促进了局部的缺氧和缺血性坏死,导致坏死和脂肪细胞的凋亡^[25]。这也可能反过来刺激活化的巨噬细胞浸润,并启动炎症反应的恶性循环^[26]。炎症是肥胖和心血管疾病之间的共同联系,功能失调的 EAT 主要产生和释放促进动脉粥样硬化的促炎脂肪因子,包括瘦素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、抵抗素等,同时伴有脂连素的减少^[27]。

脂连素被认为是一种可以增加高密度脂蛋白(HDL)并降低 TG 的抗炎性的脂肪因子,能减少炎症细胞因子及氧化应激。此外,脂连素可以抑制 TNF- α 诱导的 NF- κ B 活化,从而抑制了血管内皮细胞黏附因子的表达,起到抗动脉粥样硬化的作用^[28]。还可以提高心肌细胞对葡萄糖的利用率及脂肪酸的氧化^[29]。Zhou 等^[30]认为脂连素的减少在冠状动脉粥样硬化的发病机制中起独立作用,可作为非肥胖患者冠状动脉粥样硬化的敏感预测因子。

瘦素可以促进细胞增殖、活性氧(ROS)产生以及单核细胞的迁徙反应,在巨噬细胞中,瘦素通过激活 JAK2/STAT3 信号通路促进 CC-趋化因子配体的产生,同时可以促进单核细胞产生 TNF- α 和 IL-6。此外,瘦素还可以刺激血小板依赖性血栓形成,提高血管黏附分子和血栓前组织因子的表达^[31]。但瘦素与冠心病的关系观点迥异,Martin 等^[32]一项前瞻性队列研究指出,瘦素水平与心血管事件无关。而 Zhang 等^[33]则提出 EAT 中的瘦素是冠状动脉粥样硬化的独立危险因素。

抵抗素可以诱导炎症细胞因子及促进诸如血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及趋化因子配体 2(CCL2)等细胞黏附因子的表达,这有利于趋化及白细胞向炎症部位的聚集。抵抗素通过 NF- κ B 激活促炎基因、细胞因子和趋化因子的转录,也可以通过激活 p38、JNK 及 ERK1/2 等 MAP 激酶通路来诱导炎症,增加促炎因子的表达。二者皆会促进血管平滑肌细胞增殖及内皮功能障碍,一方面促进内皮-单核细胞浸润,另一方面降低 NO 的生物利用度,导致血管舒张功能受损,同时增加血栓形成、血管生成及细胞黏附的发生率。抵抗素亦可以通过激活 PCSK9 而促进 LDL 受体的下调,从而导致高胆固醇血

症,还会增加巨噬细胞中的脂质累积,导致泡沫细胞产生^[34]。

此外,EAT 中的巨噬细胞也会发生从非炎症表型(M2)到促炎表型(M1)的转换,M1 巨噬细胞分泌 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、IL-12 和 IL-23 等,而 M2 细胞可以分泌血管生成因子、趋化因子、抗炎因子和生长因子,与组织重塑及炎症消退有关^[35]。M1 巨噬细胞可以通过释放 IL-6、TNF- α 等促炎因子及趋化因子刺激未极化的巨噬细胞转化为 M1,而 M1/M2 巨噬细胞的比例与冠心病的严重程度相关^[36]。

5.2 氧化应激 相比于皮下脂肪组织,EAT 表达更高水平的活性氧(ROS)。氧化应激(OS)即是活性氧的存在超过了抗氧化缓冲能力,导致了 ROS 的积累。过量的 ROS 会导致脂质、蛋白质和 DNA 的损伤,线粒体是心血管活性氧的主要来源^[37]。而在炎症状态下,过量巨噬细胞向脂肪组织的聚集会导致线粒体氧化应激而使其功能障碍^[38]。氧化应激状态下,ROS 会激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(caspase-1)来触发炎症小体、IL-1 β 和 IL-8 的结构^[37]。还可以通过破坏 NO 信号通路,导致一氧化氮合酶(NOS)解偶联,介导内皮功能障碍和血管异常。当 NOS 解偶联时,NO 会通过 NOS1 和 NOS3 亚型转换为超氧阴离子和过氧亚硝酸盐,后者可以抑制血管的松弛,干扰 NO 对血小板聚集及血管平滑肌细胞的增殖,促进 DNA 及脂质的氧化而参与动脉粥样硬化的进程^[39]。

由此可见,EAT 通过其旁分泌及血管分泌等方式分泌大量的促炎脂肪因子、趋化因子、细胞因子等所激活的炎症反应及氧化应激均会导致心肌及心血管发生一系列病理生理改变,最终导致动脉粥样硬化形成。而炎症通路似乎与氧化应激之间应该是互相关联,比如抵抗素可以通过激活氧化应激来抑制 NOS,促进巨噬细胞中泡沫细胞的形成^[40]。此外,脂肪细胞和心肌细胞之间存在双向的相互作用,除了上述 EAT 对心脏“由外向内”作用的介绍,最近发现同样存在着“由内向外”的作用,心肌细胞以旁分泌的方式影响脂肪细胞的基因表达,比如在冠状动脉粥样硬化存在的情况下,EAT 炎症脂肪因子表达显著增加^[41]。EAT 的氧化还原相关蛋白表达上调,用来应对局部的氧化应激负荷^[42],因此,EAT 的扩张和重塑可能与部分心脏疾病相关,基因组学分析表明,EAT 高表达与细胞外基质重塑、血栓形成、炎症等相关的基因,目前为止,对于 EAT 功能障碍及炎症改变是冠状动脉粥样硬化的结果抑或原因还是二者相互促进,并没有一个明确的认知,但是可以确定的是 EAT 与冠心病之间有着密切的联系。

6 EAT 的干预方法

近年来关于 EAT 的促病机制的研究越来越多,EAT 被认为是一种新的危险因素。以 EAT 为靶点的治疗策略受到关注。运动、饮食、减肥手术及药物干预都可以减少 EAT^[43]。生活干预方面,适当的体育锻炼、减肥及低热量饮食可以减少肥胖患者的 EAT,从而降低心血管疾病的风险;相比于低脂饮食,低碳水地中海饮食能更有效的减少内脏脂肪^[44]。药物干预方面,二甲双胍是治疗胰岛素抵抗的首选药物,而 Güneş 等^[45]发现,二甲双胍还可以减少 EAT 厚度及心房的电-机械

延迟。关于利拉鲁肽的作用现在仍存在争议,有学者发现在服用二甲双胍的患者中加用利拉鲁肽,可以显著减少EAT^[46]。Bizino等^[47]则发现利拉鲁肽可以减轻体重,但不能降低EAT含量。Rasmussen等^[48]总结了现有的几项实验,纳入了102名受试者,根据是否使用利拉鲁肽治疗,将他们分为利拉鲁肽组和安慰剂组,使用CT测量治疗结束后的EAT体积,发现利拉鲁肽组的EAT体积明显降低。此外,索马鲁肽、度拉鲁肽等其他胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂也被发现有显著降低EAT厚度的作用,且达到最大用量时,EAT减少最为明显^[49]。达格列净等钠-葡萄糖共转运蛋白-2(SGLT-2)也有着减少EAT的作用^[50]。他汀类药物不仅能明显降低EAT厚度,同时还可以减轻EAT炎症。其中阿托伐他汀对EAT的影响更为显著,他汀类在EAT中减少脂肪因子的分泌要远胜于皮下脂肪组织,虽然具体机制尚未阐明,但是有可能是因为EAT的脂肪细胞较小,同时有着良好的血液供应,他汀类药物能够容易地渗透而发挥作用^[51]。虽然有很多药物干预对EAT的影响的报道,但是具体的机制仍不明确,药物减少EAT可能是未来临床治疗的热门方向。手术干预方面,Elmah等^[52]发现在适宜的年龄及BMI下,减重手术可以减少EAT的体积,且会改善患者的心脏收缩及舒张功能,有助于他们的心功能恢复。

7 结 论

EAT有着丰富的生理及病理特性和独特的解剖位置,可以对心肌及冠脉直接产生影响,目前对EAT的测量主要依靠影像学手段,通过炎症反应及氧化应激等,EAT参与到动脉粥样硬化的进程中,尽管机制尚未完全阐明,但是已经明确EAT与冠心病密切相关,作为冠心病的危险预测因子,未来EAT可能作为新兴的治疗靶点,参与到冠心病的防治当中,这仍需要大量的临床试验及研究来加以证实。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Wu Y, Zhang AJ, Hamilton DJ, et al. Epicardial fat in the maintenance of cardiovascular health[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2017, 13(1): 20-24.
- [2] Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 278: 254-260.
- [3] Chechi K, Richard D. Thermogenic potential and physiological relevance of human epicardial adipose tissue[J]. *Int J Obes Suppl*, 2015, 5(Suppl 1): S28-S34.
- [4] Chechi KT, Blanchard PG, Mathieu P, et al. Brown fat like gene expression in the epicardial fat depot correlates with circulating HDL-cholesterol and triglycerides in patients with coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(5): 2264-2270.
- [5] Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, et al. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance[J]. *Nat Med*, 2011, 17(2): 200-205.
- [6] Vural B, Atalar F, Ciftci C, et al. Presence of fatty-acid-binding protein 4 expression in human epicardial adipose tissue in metabolic syndrome[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2008, 17(6): 392-398.
- [7] Gandoy-Fieiras N, Gonzalez-Juanatey JR, Eiras S. Myocardium metabolism in physiological and pathophysiological states: implications of epicardial adipose tissue and potential therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2641.
- [8] Parisi V, Petraglia L, Formisano R, et al. Validation of the echocardiographic assessment of epicardial adipose tissue thickness at the Rindfleisch fold for the prediction of coronary artery disease[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(1): 99-105.
- [9] Gaborit B, Sengenès C, Ancel P, et al. Role of epicardial adipose tissue in health and disease: a matter of fat? [J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(3): 1051-1082.
- [10] Finkelhor RS, Moallem M, Bahler RC. Characteristics and impact of obesity on the outpatient echocardiography laboratory[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(7): 1082-1084.
- [11] Flüchter S, Haghi D, Dinter D, et al. Volumetric assessment of epicardial adipose tissue with cardiovascular magnetic resonance imaging[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, 15(4): 870-878.
- [12] Guglielmo M, Lin A, Dey D, et al. Epicardial fat and coronary artery disease: role of cardiac imaging[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 321: 30-38.
- [13] Nerlekar N, Baey YW, Brown AJ, et al. Poor correlation, reproducibility, and agreement between volumetric versus linear epicardial adipose tissue measurement: a 3D computed tomography versus 2D echocardiography comparison[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(7): 1035-1036.
- [14] Nerlekar N, Brown AJ, Muthalaly RG, et al. Association of epicardial adipose tissue and high-risk plaque characteristics: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8): e006379.
- [15] Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(398): eaal2658.
- [16] Aydın AM, Kayalı A, Poyraz AK, et al. The relationship between coronary artery disease and pericoronary epicardial adipose tissue thickness[J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(1): 17-25.
- [17] Bo X, Ma L, Fan J, et al. Epicardial fat volume is correlated with coronary lesion and its severity[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 4328-4334.
- [18] Yamada H. Epicardial adipose tissue volume is not a simple marker of coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 322: 45.
- [19] Mohamed A. Predicting mortality and no-reflow in STEMI patients using epicardial adipose tissue[J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(10): 1371-1376.
- [20] Uslu A, Kup A, Dogan C, et al. Relationship between epicardial adipose tissue thickness and coronary *Thrombus* burden in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2020, 164(2): 141-146.
- [21] Hao S, Sui X, Wang J, et al. Secretory products from epicardial adipose tissue induce adverse myocardial remodeling after myocardial

- infarction by promoting reactive oxygen species accumulation [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 848.
- [22] Massalha S, Walpot J, Dey D, et al. Epicardial adipose tissue: an independent predictor of post-operative adverse cardiovascular events (CTA VISION substudy)[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(3): 882–884.
- [23] Milanese G, Silva M, Ledda RE, et al. Validity of epicardial fat volume as biomarker of coronary artery disease in symptomatic individuals: results from the ALTER-BIO registry [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 314: 20–24.
- [24] Kataoka T, Harada K, Tanaka A, et al. Relationship between epicardial adipose tissue volume and coronary artery spasm [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 324: 8–12.
- [25] Gealekman O, Guseva N, Hartigan C, et al. Depot-specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity [J]. *Circulation*, 2011, 123(2): 186–194.
- [26] Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship [J]. *Metabolism*, 2019, 92: 98–107.
- [27] Feijóo-Bandín S, Aragón-Herrera A, Moraña-Fernández S, et al. Adipokines and inflammation: focus on cardiovascular diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7711.
- [28] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway [J]. *Circulation*, 2000, 102(11): 1296–1301.
- [29] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase [J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1288–1295.
- [30] Zhou Y, Wei YT, Wang L, et al. Decreased adiponectin and increased inflammation expression in epicardial adipose tissue in coronary artery disease [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 2.
- [31] Lee MW, Lee M, Oh KJ. Adipose tissue-derived signatures for obesity and type 2 diabetes: adipokines, batokines and microRNAs [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(6): 854.
- [32] Martin SS, Blaha MJ, Muse ED, et al. Leptin and incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 67–72.
- [33] Zhang TW, Yang PK, Li TH, et al. Leptin expression in human epicardial adipose tissue is associated with local coronary atherosclerosis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 9913–9922.
- [34] Taouis M, Benomar Y. Is resistin the master link between inflammation and inflammation-related chronic diseases? [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 533: 111341.
- [35] Berg G, Miksztovcz V, Morales C, et al. Epicardial adipose tissue in cardiovascular disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1127: 131–143.
- [36] Conceição G, Martins D, Miranda IM, et al. Unraveling the role of epicardial adipose tissue in coronary artery disease: partners in crime? [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8866.
- [37] Akhigbe R, Ajayi A. The impact of reactive oxygen species in the development of cardiometabolic disorders: a review [J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 23.
- [38] Villasante Fricke AC, Iacobellis G. Epicardial adipose tissue: clinical biomarker of cardio-metabolic risk [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5989.
- [39] Dubois-Deruy E, Peugnet V, Turkieh A, et al. Oxidative stress in cardiovascular diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9): 864.
- [40] Park HK, Kwak MK, Kim HJ, et al. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases [J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(2): 239–247.
- [41] Shimabukuro M, Hirata Y, Tabata M, et al. Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(5): 1077–1084.
- [42] Antonopoulos AS, Antoniadis C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles [J]. *J Physiol*, 2017, 595(12): 3907–3917.
- [43] Launbo N, Zobel EH, von Scholten BJ, et al. Targeting epicardial adipose tissue with exercise, diet, bariatric surgery or pharmaceutical interventions: a systematic review and meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2021, 22(1): e13136.
- [44] Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, et al. Effect of distinct lifestyle interventions on mobilization of fat storage pools: central magnetic resonance imaging randomized controlled trial [J]. *Circulation*, 2018, 137(11): 1143–1157.
- [45] Güneş H, Güneş H, Özmen Ş, et al. Effects of metformin on epicardial adipose tissue and atrial electromechanical delay of obese children with insulin resistance [J]. *Cardiol Young*, 2020, 30(10): 1429–1432.
- [46] Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, et al. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2017, 25(2): 311–316.
- [47] Bizino MB, Jazet IM, de Heer P, et al. Placebo-controlled randomised trial with liraglutide on magnetic resonance endpoints in individuals with type 2 diabetes: a pre-specified secondary study on ectopic fat accumulation [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(1): 65–74.
- [48] Rasmussen IKB, Zobel EH, Ripa RS, et al. Liraglutide reduces cardiac adipose tissue in type 2 diabetes: a secondary analysis of the LIRAFLAME randomized placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(12): 2651–2659.
- [49] Iacobellis G, Villasante Fricke AC. Effects of semaglutide versus dulaglutide on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity [J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(4): bvz042.
- [50] Masson W, Lavallo-Cobo A, Nogueira JP. Effect of SGLT2-inhibitors on epicardial adipose tissue: a meta-analysis [J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2150.
- [51] Beltowski J. Epicardial adipose tissue: the new target for statin therapy [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 274: 353–354.
- [52] Elmali F, Tekindal MA, Altun C, et al. Optimization of change in epicardial fat thickness for obese patients who lost weight via the bariatric surgery method using central composite and Box-Behnken experimental designs [J]. *Peer J*, 2021, 9: e11831.