



# 心外膜脂肪组织与心房颤动的分子机制 研究进展\*

李泰然 陈桂英\*\*

(哈尔滨医科大学附属第一医院, 哈尔滨 150000)

**摘要** 心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是临床上常见的心律失常, 与心血管疾病的发病率和死亡率增加相关. 心外膜脂肪组织 (epicardial adipose tissue, EAT) 是具有重要内分泌功能的生物活性器官. 近年来已有大量的研究显示 EAT 的体积、厚度与 AF 的发生、严重程度及复发相关, 但 EAT 在 AF 发病机理中的确切作用尚需进一步阐明, 为通过干预 EAT 来治疗 AF 提供新思路.

**关键词** 心外膜脂肪组织, 心房颤动, 治疗策略

**中图分类号** R541

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2020.0428

随着现代影像学技术的飞速发展, 定量分析包括心脏外周在内的各区域脂肪组织沉积技术日趋成熟, 心外膜脂肪组织 (epicardial adipose tissue, EAT) 作为更为精确的肥胖衡量指标受到了更多的关注. 越来越多的流行病学和临床研究数据表明, EAT 与心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 的发生、严重程度和复发相关. 基础科学和转化研究的证据也表明, 致心律失常的机制可能涉及脂肪浸润、促纤维化和促炎症旁分泌作用、氧化应激及其他途径. Al Chekatie 等<sup>[1]</sup>发现, 在校正了 BMI 后 EAT 仍与 AF 的发生、维持相关. 本文就心外膜脂肪组织的特点、影像学指标与 AF 的关系及其在 AF 发生、发展中分子机制的最新进展及治疗策略作一综述.

## 1 EAT 的解剖学、生理学及病理生理学特点

### 1.1 解剖学特点

EAT 是心肌和脏层心包之间局部沉积的脂肪组织, 与心肌毗邻<sup>[2]</sup>, 约占心脏重量的 20%, 但个体间差异较大, 从 4% 到 52% 不等. EAT 主要分布于房室和室间沟, 沿冠状动脉和静脉分布, 其次分布于右心室, 尤其是游离壁以及心脏底部、左室心

尖. EAT 起源于脏层中胚层, 主要由脂肪细胞组成, 此外还包含间质血管细胞、炎症/免疫细胞及神经节等<sup>[3]</sup>. EAT 和心肌之间存在着密切的功能和解剖关系, 两者具有相同的微循环, 且 EAT 和冠脉/心肌之间不存在解剖屏障 (无筋膜), EAT 分泌的生物活性物质可通过自分泌或旁分泌途径直接作用于心肌细胞<sup>[4]</sup>.

### 1.2 生理学特点

在正常生理条件下, 心外膜脂肪具有产热 (类似棕色脂肪)、代谢和机械 (保护冠脉/心肌) 特性. EAT 的脂肪细胞大部分为线粒体棕色脂肪解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 阳性的小单房脂肪细胞, 该细胞在寒冷、自身体温下降等应激情况下能产生大量热量并调节能量代谢, 维持机体体温恒定及能量稳态, 这表明 EAT 具有棕色脂肪组织特征. EAT 属于高代谢性脂肪组织, 相较于其他内脏脂肪, 其游离脂肪酸的摄取、释放能力更为显著, 葡萄糖利用率更低. EAT 以此来调节脂肪

\* 哈尔滨医科大学附属第一医院科研创新基金 (2020M21) 和黑龙  
江省卫生健康委科研课题 (202007) 资助项目.

\*\* 通讯联系人.

Tel: 18646551867, E-mail: cgy669@163.com

收稿日期: 2020-12-06, 接受日期: 2021-02-22

酸的代谢平衡, 保护心肌细胞免受高浓度脂肪酸引起的心肌收缩功能抑制。

### 1.3 病理生理学特点

EAT 能通过自分泌和旁分泌效应诱导 AF 的发生。在生理情况下, EAT 能分泌多种保护性脂肪/细胞因子, 如脂联素、肾上腺髓质素, 这些因子具有减轻炎症反应、舒张血管及调节心肌功能的作用。病理状态下, 分泌物的量随之发生改变, 保护性脂肪因子分泌减少, 损伤性脂肪因子如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 及 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子分泌增加。EAT 和心肌之间无筋膜阻隔, 这些产物可直接渗透到心肌组织, 引起心肌炎症及纤维化, 导致心肌电生理特性的改变, 诱发 AF。

## 2 EAT的影像学指标与AF的关系

目前已有大量研究证实了 EAT 参与 AF 的发生、发展、预后及并发症等过程。EAT 相关的影像学指标可用于预测 AF 的发生、复发, 识别高危个体以及进行预后评估, 评价术后 AF 复发率与出现并发症的风险。

### 2.1 体积

相关研究显示, EAT 体积指数与阵发性房颤 (paroxysmal atrial fibrillation, PAF) 和持续性房颤 (persistent atrial fibrillation, PeAF) 的发病相关, 是 AF 发生的独立危险因素, 可预测 PAF 和 PeAF 的发展<sup>[5]</sup>。此外, EAT 体积与心脏手术后心房颤动 (postoperative atrial fibrillation, POAF) 相关, Kogo 等<sup>[6]</sup>发现, 左心房 EAT/总 EAT 比值越高, 越容易发生 POAF。

### 2.2 厚度

Chu 等<sup>[7]</sup>研究发现, EAT 厚度与 AF 的发生及严重程度高度相关, EAT 厚度可用于预测心血管不良事件的发生。另外, EAT 厚度可作为肺静脉隔离手术后 AF 复发的预测因素<sup>[8]</sup>。

### 2.3 密度

密度能反映组织特征的变化, 提供潜在的生物学信息。目前 EAT 密度这一指标多应用于冠状动脉相关疾病的研究中, 其与 AF 之间关系的研究尚少。

Klein 等<sup>[9]</sup>发现有 AF 病史的患者左心房周围 EAT 低密度与低电压区的存在有关 (心房纤维化表

现为低电压区), 而 EAT 厚度、体积及总 EAT 密度与低电压区的存在无关。

## 3 EAT和AF相关的机制

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 导致 AF 的可能分子机制见图 1。

### 3.1 炎症

有大量研究显示, 炎症反应在 AF 发生、维持过程中起重要作用<sup>[10-11]</sup>。炎症反应会导致舒张期肌质网 (sarcoplasmic reticulum, SR)  $\text{Ca}^{2+}$  释放, 激活  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换通道, 产生瞬态内向电流, 引起心肌细胞膜去极化, 进而达到触发 AF 需要的条件——延迟后去极化, 缝隙连接蛋白 (connexin, Cx) 40 的下调和磷酸化以及 Cx43 的下调导致心肌细胞传导速度减慢, 促进 AF 的维持。此外, Mazurek 等<sup>[12]</sup>通过正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) 观察 AF 患者和正常人群的 EAT 炎症活动, 结果显示 AF 患者 EAT 对氟-18-脱氧葡萄糖 (18-FDG) 最大标准摄取值 (SUV) 明显高于对照组, 提示 AF 患者的 EAT 具有更高的炎症活性。

EAT 中单核细胞趋化因子 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、IL-1、IL-6、CRP、TNF- $\alpha$  的 mRNA 及蛋白质表达水平显著升高<sup>[13]</sup>。IL-6 主要作用于 Janus 激酶/信号转导与转录激活子 3 (the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3, JAK-STAT3) 信号通路, 构成胞内信号转导网络, 引发炎症级联反应, 下调心脏缝隙连接蛋白, 导致心房电重构, 诱发 AF<sup>[14]</sup>。TNF- $\alpha$  与 TNF- $\alpha$  受体相结合, 通过核因子  $\kappa\text{B}$  (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ ) 信号通路降低 T 型钙通道 (ICa, T) 电流密度, 下调通道蛋白表达, 抑制 T 型钙通道, 降低通道功能, 促进电重构<sup>[15]</sup>。程新春<sup>[16]</sup>研究发现, MCP-1 可能直接刺激成纤维细胞分泌胶原蛋白导致局部心肌发生纤维化, 还可通过刺激成纤维细胞分泌转化生长因子  $\beta 1$  (transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF $\beta 1$ ) 等促纤维化因子间接影响心肌纤维化。CRP 通过激活补体系统, 促进内皮黏附因子及细胞因子的合成, 诱发炎症反应, 损伤心肌, 导致结构重构。CRP 还能与磷脂酰胆碱结合, 抑制肌膜内囊泡中  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换, 引起细胞跨膜电位不稳, 导致心房电重构<sup>[17]</sup>。

### 3.2 脂肪浸润

AF与心外膜下脂肪浸润相关. 心肌细胞被脂肪组织分隔, 产生类似于微纤维化的电传导异常<sup>[18]</sup>, 致使左房异常扩张, 影响心肌功能及局部电传导. 其机制包括传导不均一性<sup>[19]</sup> (由心肌细胞间不平衡的脂肪细胞浸润引起, 导致传导阻滞) 以及EAT释放的脂肪因子影响传导时间<sup>[20]</sup> (主要影响动作电位持续时间). 此外, 脂肪组织浸润心外膜、心肌, 引起心肌细胞结构紊乱并形成AF基质<sup>[21]</sup>.

### 3.3 心肌纤维化

心房重构是AF发生的重要机制之一, 而心肌纤维化是心房重构最显著的特征. Abe等<sup>[22]</sup>发现, 激活素A在EAT致心房纤维化中起着重要作用. 激活素A能诱导TGFβ1的表达, TGFβ1通过整合素激活Smad3信号传导通路, 使赖氨酸羟化酶2 (lysyl hydroxylase 2, LH2) 活性增强, 基因和蛋白质表达水平上调, 羟基化的胶原吡啶合成增多, 促进了肌成纤维细胞外基质α-SMA的合成和转录, 肌成纤维细胞分泌大量胶原, 引起纤维化蛋白合成增加, 加速纤维化进程<sup>[23-24]</sup>.

此外, EAT还可以通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS), 尤其是血管紧张素II (angiotensin II,

AngII) 引起心肌纤维化<sup>[25]</sup>. AngII的促纤维化作用主要由TGFβ1介导, 其通过Smad信号通路上调特定基因的表达, 促进醛固酮的产生以及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶的活化, 加速炎症反应和细胞凋亡<sup>[26]</sup>. AngII还能通过介导细胞内Ca<sup>2+</sup>超载, 引起细胞膜中L型钙通道功能下降和肌浆网内Ca<sup>2+</sup>调控蛋白基因表达的改变而导致心房电重构<sup>[27]</sup>.

### 3.4 自主神经调节

自主神经系统的调节在AF的发生和维持中起着关键作用. 研究证实, EAT厚度与自主神经系统失衡有关<sup>[28]</sup>. EAT内含有丰富的自主神经丛, 约30%神经丛具有双肾上腺素能表型, 肾上腺素能激活, Ca<sup>2+</sup>内流增加, 引起细胞膜电位出现早期后除极或延迟后除极. 胆碱能激活引起动作电位时程 (action potential duration, APD) 缩短, 利于心房与肺静脉交界处的折返发生<sup>[29-30]</sup>. 二者协同作用, 引起神经丛之间串联或并联信号传输效应, 同时产生正反馈, 以放大上述激活效应, 导致心房心肌细胞与迅速释放的大量神经递质接触, 继而使得心肌细胞自律性增加, 诱发早期后除极, 触发肺静脉和 (或) 心房心肌的电活动, 触发并维持AF<sup>[31]</sup>.

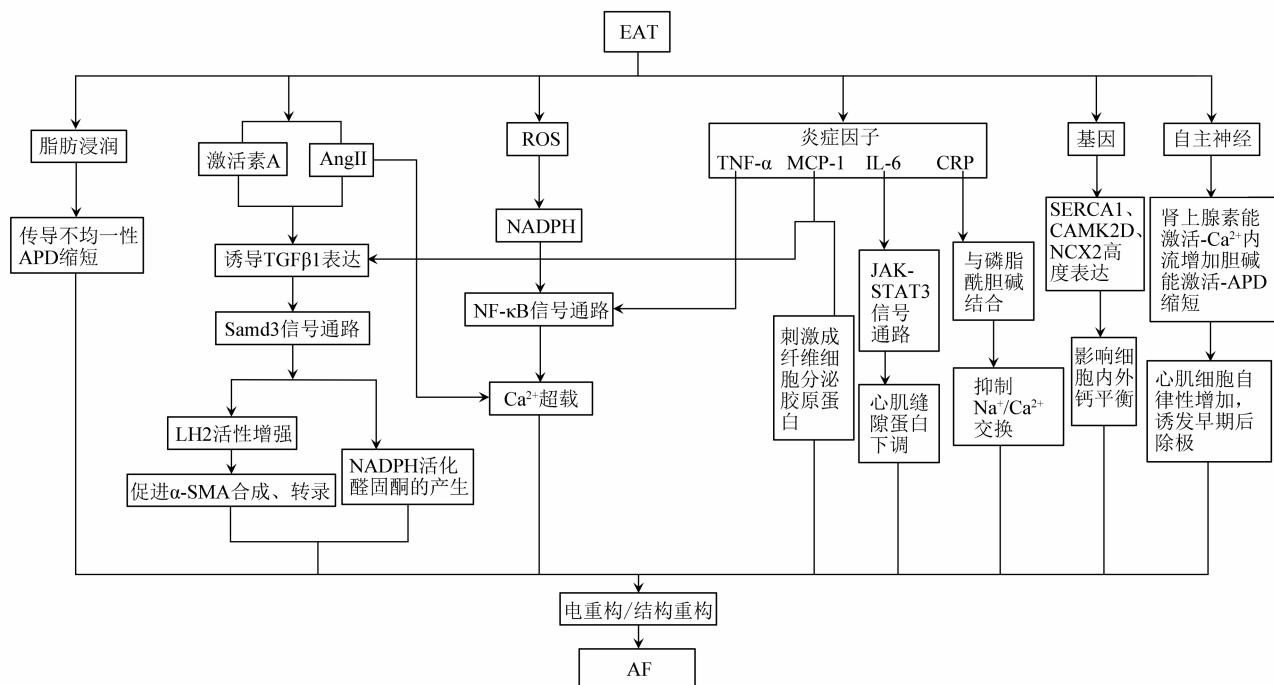


Fig 1 The molecular mechanism of the effect of EAT on atrial fibrillation

图1 EAT影响AF的分子机制示意图

### 3.5 氧化应激

氧化应激增强时会产生大量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS)。有研究表明, ROS 能导致内皮细胞损伤和内皮功能障碍, 同时通过激活 NADPH 氧化酶, 作用于 NF- $\kappa$ B 信号通路, 引起脂质过氧化和细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超载, 参与心电重构和结构重构, 促进 AF 的发生和维持<sup>[32-33]</sup>。有趣的是, 在 EAT 中检测到的 ROS 水平明显高于其他脂肪组织, 这提示 EAT 具有产生 ROS 的功能<sup>[34]</sup>。而 EAT 还能分泌有抗炎作用的脂联素, 其能通过抑制磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP) 激酶介导的 Rac1 和 p47 (phox) 跨膜转运来降低心肌 NADPH 的活性, 保护心肌免受氧化应激<sup>[35]</sup>。由此推测, 过度氧化应激与脂联素保护作用的失衡可能是 AF 发生的机制。

### 3.6 基因表达

EAT 内的基因表达为进一步了解 AF 的病理机制以及 AF 与 EAT 的关系提供了一个新的视角。Gaborit 等<sup>[36]</sup> 观察到, EAT 内钙信号通路相关基因 SERCA1、CAMK2D、NCX2 高度表达, 影响细胞内外 Ca<sup>2+</sup> 平衡, 诱发 AF。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是指长度 >200 nt 的 RNA, Shi 等<sup>[37]</sup> 研究发现, EAT 内存在 lncRNA 差异性表达, 并且 AF 患者 HOXA 转录反义 RNA 髓系异构体 1 (HOTAIRM1)、同源盒 A 簇反义 RNA2 (HOXA-AS2)、同源盒 B 簇反义 RNA2 (HOXB-AS2) 表达显著下调, 生物学功能预测分析表明, lncRNA 可能通过 TNF- $\alpha$  信号通路参与 AF 的发生和维持。

## 4 治疗策略

### 4.1 降糖药

GLP 1 受体激动剂 (GLP-1RA) 可以显著降低 EAT 厚度并减少 EAT 的沉积<sup>[38]</sup>。一项为期 6 个月的干预性试验研究<sup>[39]</sup> 发现, 在二甲双胍单药治疗未得到充分控制的超重/肥胖 2 型糖尿病患者中, 加用二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂西格列汀可显著而迅速地降低 EAT 厚度。Sato 等<sup>[40]</sup> 的研究结果显示, 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂不仅能减少 EAT 的体积, 还能降低 TNF- $\alpha$  的水平。这些降糖药为 AF 的靶向治疗提供了新的方向。

### 4.2 降脂药

他汀类药物治疗与 EAT 厚度减少显著相关, 并对 EAT 具有直接和选择性的抗炎作用<sup>[41]</sup>。

### 4.3 运动

体育锻炼, 特别是耐力训练, 被认为是减少超重/肥胖个体 EAT 的有效策略, 能降低心血管风险<sup>[42]</sup>。

## 5 不足与展望

尽管已有大量研究表明 EAT 在 AF 发生、发展中具有重要意义, 但在 EAT 影响 AF 的机制研究和 EAT 检测方法方面仍存在问题: a. 目前研究多集中于二者间关系的临床研究, 且多为回顾性研究, 缺少相关的动物实验; b. 是 EAT 浸润导致了 AF 的发生、发展, 还是 AF 促进了 EAT 的堆积, 亦或是二者相互作用, 尚无明确定论; c. 目前对 EAT 的定量检测方法多种多样, 但尚无统一标准, 且受测量方式、图像质量、操作者人为干扰等外界因素影响。

今后的研究仍需建立相关 AF 动物模型, 比较 AF 发生前后 EAT 相关指标变化情况, 提取动物 EAT 做相关研究分析, 对心外膜脂肪与 AF 的相关性及分子机制进行更深一步的基础研究; 也需在以后的临床试验中进行前瞻性队列研究及大样本量的多中心研究来确定 EAT 相关指标的定量及阈值标准, EAT 能否作为预测 AF 治疗后远期效果的指标等。此外, EAT 密度是否可作为更为敏感的 AF 标志物用于预测 AF 的发生、复发、并发症和预后等尚需进一步研究。同时更应着重关注 EAT 指标在临床中的实用性, 为诊断和治疗提供依据。随着影像设备的发展, 未来可能会产生更精确和更新的 EAT 定量测量指标, 为研究 AF 的发生、发展、治疗策略及预后提供新的思路。

## 参 考 文 献

- [1] Al Chekatie M O, Welles C C, Metoyer R, *et al.* Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2010, **56**(10): 784-788
- [2] Zhou M, Wang H, Chen J, *et al.* Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: possible mechanisms, potential therapies, and future direction. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2020, **43**(1): 133-145
- [3] Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, **11**(6): 363-371
- [4] Iacobellis G, Corradi D, Sharma A M. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2005, **2**(10): 536-543
- [5] Oba K, Maeda M, Maimaituxun G, *et al.* Effect of the epicardial adipose tissue volume on the prevalence of paroxysmal and

- persistent atrial fibrillation. *Circ J*, 2018, **82**(7): 1778-1787
- [6] Kogo H, Sezai A, Osaka S, *et al.* Does epicardial adipose tissue influence postoperative atrial fibrillation?. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, **25**(3): 149-157
- [7] Chu C Y, Lee W H, Hsu P, *et al.* Association of increased epicardial adipose tissue thickness with adverse cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation. *Medicine (Baltimore)*, 2016, **95**(11): e2874
- [8] Mirolo A, Viart G, Savouré A, *et al.* Epicardial fat thickness predicts atrial fibrillation recurrence after a first pulmonary vein isolation procedure using a second-generation cryoballoon. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019, **112**(5): 314-322
- [9] Klein C, Brunereau J, Lacroix D, *et al.* Left atrial epicardial adipose tissue radiodensity is associated with electrophysiological properties of atrial myocardium in patients with atrial fibrillation. *Eur Radiol*, 2019, **29**(6): 3027-3035
- [10] Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, *et al.* The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the biostat-chf study. *Eur J Heart Fail*, 2019, **21**(8): 965-973
- [11] Goudis C A, Vasileiadis I E, Liu T. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms, clinical implications and potential therapies. *Curr Med Res Opin*, 2018, **34**(11): 1933-1943
- [12] Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, *et al.* Relation of proinflammatory activity of epicardial adipose tissue to the occurrence of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2014, **113**(9): 1505-1508
- [13] Wong C X, Ganesan A N, Selvanayagam J B. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions. *Eur Heart J*, 2017, **38**(17): 1294-1302
- [14] Lazzarini P E, Laghi-Pasini F, Acampa M, *et al.* Systemic inflammation rapidly induces reversible atrial electrical remodeling: the role of interleukin-6-mediated changes in connexin expression. *J Am Heart Assoc*, 2019, **8**(16): e011006
- [15] Rao F, Xue Y M, Wei W, *et al.* Role of tumour necrosis factor- $\alpha$  in the regulation of T-type calcium channel current in HL-1 cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, **43**(7): 706-711
- [16] 程新春. MCP-1 在增龄性心房颤动心房纤维化中的作用及机制[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2018  
Cheng X C. Role and Mechanism of MCP-1 in Atrial Fibrillation[D]. Xinjiang: Xinjiang Medical University, 2018
- [17] Pavlović M, Apostolović S, Stokanović D, *et al.* The association between galectin-3 and hs-crp and the clinical outcome after non-ST-elevation myocardial infarction with preexisting atrial fibrillation. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 15106
- [18] Pouliopoulos J, Chik W W, Kanthan A, *et al.* Intramyocardial adiposity after myocardial infarction: new implications of a substrate for ventricular tachycardia. *Circulation*, 2013, **128**(21): 2296-2308
- [19] Anumonwo J M B, Herron T. Fatty infiltration of the myocardium and arrhythmogenesis: potential cellular and molecular mechanisms. *Front Physiol*, 2018, **9**: 2
- [20] Lee K T, Tang P W, Tsai W C, *et al.* Differential effects of central and peripheral fat tissues on the delayed rectifier K(+) outward currents in cardiac myocytes. *Cardiology*, 2013, **125**(2): 118-124
- [21] Al-Kaisey A M, Parameswaran R, Kalman J M. Atrial fibrillation structural substrates: aetiology, identification and implications. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 2020, **9**(3): 113-120
- [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. *Heart Rhythm*, 2018, **15**(11): 1717-1727
- [23] Rocher M, Robert P Y, Desmoulière A. The myofibroblast, biological activities and roles in eye repair and fibrosis. A focus on healing mechanisms in avascular cornea. *Eye (Lond)*, 2020, **34**(2): 232-240
- [24] 邵松军, 方海燕, 叶贤伟, 等. TGF $\beta$ 1/Smad3 信号通路介导的赖氨酸羟化酶 2 活性变化在肺纤维化胶原沉积中的作用. *中国病理生理杂志*, 2019, **35**(10): 1858-1863  
Shao S J, Fang H Y, Ye X W. *Chin J Pathophys*, 2019, **35**(10): 1858-1863
- [25] Song Y, Song F, Wu C, *et al.* The roles of epicardial adipose tissue in heart failure. *Heart Fail Rev*, 2020, <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09997-x>
- [26] Polejaeva I A, Ranjan R, Davies C J, *et al.* Increased susceptibility to atrial fibrillation secondary to atrial fibrosis in transgenic goats expressing transforming growth factor -  $\beta$ 1. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, **27**(10): 1220-1229
- [27] Ju Y K, Lee B H, Trajanovska S, *et al.* The involvement of trpc3 channels in sinoatrial arrhythmias. *Front Physiol*, 2015, **6**: 86
- [28] Balcioglu A S, Çiçek D, Akinci S, *et al.* Arrhythmogenic evidence for epicardial adipose tissue: heart rate variability and turbulence are influenced by epicardial fat thickness. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2015, **38**(1): 99-106
- [29] Chen P S, Chen L S, Fishbein M C, *et al.* Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*, 2014, **114**(9): 1500-1515
- [30] Chen P S, Turker I. Epicardial adipose tissue and neural mechanisms of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012, **5**(4): 618-620
- [31] Qin M, Zeng C, Liu X. The cardiac autonomic nervous system: a target for modulation of atrial fibrillation. *Clin Cardiol*, 2019, **42**(6): 644-652
- [32] Djuric D, Jakovljevic V, Zivkovic V, *et al.* Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, **96**(10): 991-1003
- [33] Zhang Z, Wei C, Zhou Y, *et al.* Homocysteine induces apoptosis of human umbilical vein endothelial cells *via* mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, **2017**: 5736506
- [34] Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernández E, Fernández A L, *et al.*

- Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, **299**(1): H202-H209
- [35] Antonopoulos A S, Margaritis M, Verheule S, *et al.* Mutual regulation of epicardial adipose tissue and myocardial redox state by ppar- $\gamma$ /adiponectin signalling. *Circ Res*, 2016, **118**(5): 842-855
- [36] Gaborit B, Venteclef 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. *Cardiovasc Res*, 2015, **108**(1): 62-73
- [37] Shi X, Shao X, Liu B, *et al.* Genome-wide screening of functional long noncoding rnas in the epicardial adipose tissues of atrial fibrillation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, **1866**(7): 165757
- [38] Iacobellis G, Mohseni M, Bianco S D, *et al.* Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring)*, 2017, **25**(2): 311-316
- [39] Lima-Martínez M M, Paoli M, Rodney M, *et al.* Effect of sitagliptin on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity: a pilot study. *Endocrine*, 2016, **51**(3): 448-455
- [40] Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, *et al.* The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, **17**(1): 6
- [41] Parisi V, Petraglia L, D'Esposito V, *et al.* Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. *Int J Cardiol*, 2019, **274**: 326-330
- [42] Saco-Ledo G, Valenzuela P L, Castillo-García A, *et al.* Physical exercise and epicardial adipose tissue: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*, 2021, **22**(1): e13103

## Research Progress on Molecular Mechanism of Epicardial Adipose Tissue and Atrial Fibrillation\*

LI Tai-Ran, CHEN Gui-Ying\*\*

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

**Abstract** Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in clinical practice and is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Recently, rather than general fat distribution, epicardial adipose tissue (EAT) gains a growing concern. EAT is the local adipose deposition between myocardium and pericardium. Accumulated evidence revealed several distinguishing characteristics of EAT. It lies contiguously with the myocardium and could infiltrate into myocardium, actively secretes cytokines and adipokines mediating inflammation or remodeling, and contains abundant ganglionated plexi. It is suggested that EAT is associated with the initiation, perpetuation and recurrence of AF, but the precise role of EAT in AF pathogenesis is not completely elucidated. Mechanisms involve adipocyte infiltration, profibrotic and pro-inflammatory paracrine effects, oxidative stress, neural mechanisms and genetic factors. This article reviews the characteristics of EAT, the relationship between imaging parameters and AF, the latest progress of molecular mechanism and treatment strategy in the occurrence and development of AF.

**Key words** epicardial adipose tissue, atrial fibrillation, treatment strategy

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2020.0428

---

\* This work was supported by grants from Scientific Research and Innovation Fund of the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University (2020M21) and Scientific Research Project of Heilongjiang Health Commission (202007).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-18646551867, E-mail: cgy669@163.com

Received: December 6, 2020 Accepted: February 22, 2021