



心外膜脂肪组织与心力衰竭的研究进展

毛雪聪¹, 邓争荣^{2*}

(1. 西安医学院研究生院, 陕西 西安 710068; 2. 陕西省人民医院心血管内科, 陕西 西安 710068)

摘要: EAT作为一种内脏脂肪, 贴附分布于下壁心肌血管周围, 不仅为冠脉循环提供机械保护及缓冲作用, 还具有分泌功能。近年来许多研究发现, EAT与冠心病、高血压病、房颤、心衰、糖尿病等的发生发展相关。然而, 国内外对于EAT与心衰尤其是慢性收缩性心衰的研究相对较少。目前研究表明通过改善EAT炎症状态, 可降低新发心衰风险及心衰患者死亡率。因此, 改善EAT结构和功能可能会成为治疗心衰的重要靶点。本文旨在阐述EAT与心衰的相关性。

关键词: 心外膜脂肪组织; 心力衰竭; 炎症因子; 药物干预

中图分类号: R541.6

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.60.003

本文引用格式: 毛雪聪, 邓争荣. 心外膜脂肪组织与心力衰竭的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(060): 12-18.

Research Progress of Epicardial Adipose Tissue and Heart Failure

MAO Xue-cong¹, DENG Zheng-rong^{2*}

(1. Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi 710068; 2. Vasculocardiology Department, Shaanxi Province People's Hospital, Xi'an Shaanxi 710068)

ABSTRACT: As a kind of visceral fat, EAT is attached to the myocardium of the inferior wall, which not only provides mechanical protection and buffering for coronary circulation, but has a secretory function. In recent years, many studies have found that EAT is related to the occurrence and development of coronary heart disease, hypertension, atrial fibrillation, heart failure, diabetes and other diseases. However, there are relatively few studies on EAT and heart failure, especially chronic systolic heart failure. Current studies have shown that improving the inflammatory state of EAT can reduce the risk of new heart failure and mortality of patients with heart failure. So the improvement of EAT structure and function may become important targets for the treatment of heart failure. The article is aimed to illustrate the correlation between EAT and heart failure.

KEYWORDS: epicardial adipose tissue; heart failure; inflammatory factors; drug intervention

1 EAT概述

1.1 EAT解剖

心包内和心包外脂肪一起构成心脏周围的脂肪组织。壁层心包外的胸部脂肪被称为心包外脂肪。心包内脂肪又细分为EAT和心包脂肪, EAT主要位于心肌和心包脏层之间, 约可占到正常成年人体心脏重量的20%, 同时, 成年人80%左右的心脏表面均被其所覆盖^[1], 房室间沟、右室游离壁、心尖和冠状动脉三个主要分支是EAT的几个集中分布部位, 脂肪厚度多

在1mm~15mm之间波动。心包脂肪则位于心包脏壁两层之间。尽管二者位置十分接近, 但实际上这两种脂肪组织的胚胎学起源及局部血流循环模式却截然不同, EAT起源于胸膜中胚层, 由冠状动脉及其分支供血, 而心包脂肪起源于原始的胸部间充质, 由内乳动脉的心包膈支等非冠状动脉来源供应^[2-3]。同一冠脉只是供应心包内脂肪及其相邻心肌之间进行的局部血液循环, 没有包膜等其他结构将其与邻近的心肌和冠脉隔开, 因此就难以保证将心包内脂肪从相邻心肌组织中及时准确地分离开来。

作者简介: 毛雪聪 (1997-), 女, 陕西西安, 硕士, 住院医师, 主要从事心血管病学研究。

通信作者*: 邓争荣, 主任医师。

1.2 EAT生化

相对于人体或其他动物体内的内脏脂肪，EAT中的饱和脂肪酸及蛋白含量普遍较高，脂肪细胞体积小、质量不易减轻，进出组织细胞前后动静脉血中的葡萄糖浓度差（即葡萄糖利用率）降低，一些与脂质代谢相关的酶（如脂蛋白酶、乙酰辅酶A羧化酶等）的表达较低^[4]。心外膜脂肪细胞明显小于皮下和腹膜脂肪组织细胞，可能与以下两个原因有关：(1)心外膜前脂肪细胞的数量多于成熟脂肪细胞；(2)心脏的高能量代谢可能会阻止EAT大量的脂质储存^[5]。一项使用猪EAT、心包脂肪、肾周脂肪和膈窝脂肪组织的研究表明，在儿茶酚胺作用下，EAT中游离脂肪酸（FFA）的合成和分解速度较其他部位脂肪明显升高，胰岛素抗脂解作用降低及 β -肾上腺素能活性增加可能是EAT高脂解的原因^[6]。

1.3 EAT病理生理

1.3.1 生理学

机械作用：在冠状动脉搏动或心脏收缩时，EAT可发挥其弹性及缓冲作用，避免引起心脏扭转，促进冠脉重塑^[7]。**产热作用：**线粒体和大量解偶联蛋白-1(UCP-1)存在于心外膜的棕色脂肪组织中，寒冷刺激时能产生热量从而保护心脏免受低温的影响。**代谢作用：**FFA的氧化是心脏能量产生的主要来源，而EAT富含饱和脂肪酸，对FFA的释放和摄取率高，在严重心肌缺血或耗氧明显时能够维持心肌能量供应^[8]。

1.3.2 内分泌作用

EAT是一种功能强大且复杂的内分泌器官，能自动分化产生多种生物活性细胞因子而显著影响机体的各种合成与生理代谢功能。生理条件下，EAT能直接激活产生一些有抗炎活性或抗动脉粥样硬化作用等有保护性功能的细胞因子，如脂联素，仅由脂肪细胞产生，可间接诱导并激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)通路，从而增加机体内FFA的氧化，

减少心脏周围的脂质沉积，此外，还能抑制其他炎症因子的产生，稳定心血管系统的微环境^[9]，肥胖和胰岛素抵抗可使其释放减少。在一些疾病条件下，EAT可能同时产生促炎或促动脉粥样硬化等不利作用的多种细胞因子，包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素因子-6(IL-6)、抵抗素、内脂素、瘦素、单核细胞趋化蛋白-1、神经干细胞生长因子等。

1.3.3 旁分泌作用

由于没有物理屏障，EAT可通过旁分泌发挥局部代谢作用。各种细胞因子和FFA是通过血管滋养、心肌间质渗入或冠脉血流扩散等几种特殊作用途径被外周血系统输送到整个心肌，使得血管周围细胞因子浓度逐渐升高，与冠脉周围的血管平滑肌细胞、内皮细胞、斑块内的细胞成分等相互作用，导致血管内皮功能障碍、组织受损和平滑肌细胞局部分裂增殖。还可通过刺激新生血管形成或细胞凋亡来增加氧化应激损伤和斑块形成的不稳定性，加快局部动脉粥样硬化过程^[10]。除了脂肪细胞，其他细胞类型（如平滑肌、内皮细胞、成纤维细胞等）也可能参与脂肪组织的旁分泌信号传导。

1.4 EAT测量

1.4.1 超声心动图

超声可清晰直观的显示EAT的位置、厚度及范围，精准定位其与邻近结构的关系，且只需要平面超声及常规切面。测量方法：取胸骨旁长轴位，测量收缩期末连续三个心动周期Rindfleisch褶皱（右心室游离壁和升主动脉前表面的折叠水平处）EAT厚度，取平均值。此外，超声测量EAT厚度的无创性及实时性使之成为可靠的治疗前后量化指标，但重复性较差，有时难以与心包脂肪区别，与测量医师的经验密切相关^[11-13]。

1.4.2 多层螺旋CT

CT空间分辨率高，具有良好的均质性，其后处理软件的裁剪、阈值设定可对EAT进行精确的定量评估，是EAT体积量化的首选成像模

式。但对人体的辐射作用在一定程度地限制了其临床推广，且在肾功能不全及造影剂过敏者中应用受限^[11-13]。

1.4.3 磁共振成像 (MRI)

MRI敏感性、特异性和可重复性高，对人体无辐射危害，是测量EAT的“金标准”。但空间分辨率低，成像耗费时间长，检查费用高，不适用于部分肥胖或幽闭恐惧症患者^[11-13]。

1.4.4 正电子发射计算机断层显像(PET)

通过使用放射性示踪剂（如¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖）来定量摄取脂肪组织功能信息，最终通过标准化摄取值来评估人体EAT代谢功能。但空间分辨能力偏低、存在大量电离辐射、操作背景噪音大、价格昂贵，因此目前很少应用于临床^[14]。

2 心力衰竭概述

心力衰竭分为3大类：射血分数保留心力衰竭（HFpEF，LVEF≥50%）、射血分数中间值心力衰竭（HFmrEF，LVEF 40%~49%）和射血分数降低心力衰竭（HFrEF，LVEF<40%）。目前研究的资料表明β受体阻滞剂、螺内酯、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（ARNI）、达格列净、血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）等药物可以改善HFrEF患者心脏重构并显著降低其死亡率，但目前仍没有令人信服的药物或治疗方法改善HFpEF预后，只是针对其基础疾病进行对症处理^[15]。

3 心外膜脂肪组织与心力衰竭

EAT通过调节脂肪生成、胰岛素抵抗、肾素-血管紧张素-醛固酮系统等途径来改善心脏重构和心输出量，从而干预心衰的病理生理过程^[16]。在包括年龄、性别、BMI、糖尿病和房颤等的多变量回归模型中，心衰仍然与心外膜脂肪总量独立相关^[17]。心外膜和外周心肌组织

通过一个畅通无阻的共同微循环通路紧密交织融合在一起，当机体全身性炎症损伤和代谢紊乱导致心外膜脂肪细胞过度增殖生长时，心肌的正常生理营养功能可转变为缺血促炎状态，分泌释放各种细胞因子，导致心肌微循环功能紊乱。若受累的林EAT包围左心房，可能发生电解剖碎裂和结构重塑，导致房颤；若毗邻左心室，心室舒张功能可能受到损害从而导致HFpEF^[18]。研究发现，HFpEF通常与系统性炎症或代谢紊乱有关，后者可直接影响冠脉内皮功能，这些患者的收缩功能相对保留，但心房电活动紊乱，心室的容积只有轻微的增加。相比，HFrEF主要是心肌细胞的丧失和伸展，如心肌梗死，大量心肌细胞缺血坏死，心室明显增大和重构，心脏收缩功能受损^[19]。

3.1 EAT与HFrEF

EAT主要由富含能量的白色脂肪细胞组成，是代谢的蓄水池。先前的证据表明，相对于HFpEF，HFrEF与代谢增加相关的病理生理通路上调^[19]。Pugliese等人通过超声多普勒心动图的方法测定了393例严重心衰患者和44例对照组的心外膜脂肪厚度（EFT）及血清炎症性标志物，研究人员发现，在HFrEF患者中，EFT与高敏c反应蛋白(hs-CRP)、IL-6、N-末端B型脑钠肽前体(NT-ProBNP)和血清肌钙蛋白T(cTnT)呈负相关；在HFpEF中，EFT与cTnT、hs-CRP和IL-6呈正相关。Pugliese等人的研究也发现，与没有心衰的健康对照组相比，HFpEF患者的EFT显著增加，而HFrEF患者的EFT减少，这可能反映了HFrEF患者心脏潜在的能量需求增加，导致心外膜脂肪垫的消耗，对邻近心肌的滋养能力减弱^[20]。临床研究发现EFT与左心室质量(LVM)直接相关，与BMI无关。有证据表明，在代谢疾病个体中，EFT增加与BNP或NT-proBNP水平升高之间存在明显的关联，因此测量EFT为心衰的危险分层、诊断和预后提供了一个强大可重复的诊断工具。新的证据也表明EFT可能是了解心脏健

康、预测早期心肌紊乱、确定心力衰竭风险的一个关键特征^[21]。

动物研究发现，肥胖小鼠EAT中的脂肪炎性因子水平较其他内脏脂肪显著升高^[22]。因此，EAT有可能是某些炎性细胞因子的潜在局灶性来源，导致心肌纤维化。IL-6是一种最重要的与慢性心衰发病相关的促炎细胞因子，由外周血单核巨噬细胞、T淋巴细胞直接合成，在急性炎症反应时，可迅速促进急性期反应蛋白的大量生成^[23]。通过IL-6受体和gp130信号通路影响心肌细胞，上调心肌一氧化氮合酶和下调肌浆网Ca²⁺ ATP酶，导致心肌收缩力下降。在慢性心衰中，IL-6可反应疾病严重程度，是一个独立的死亡率预测因子。年龄、较高的血尿素氮、肌酐、NT-proBNP和缺血性病因与基线水平较高的IL-6相关。相反，β受体阻滞剂、ACEI和醛固酮受体拮抗剂（MRA）的使用与较低的IL-6水平相关^[24]。Hirata等人发现，冠心病患者的EAT可表达更高水平的IL-6，且受累的冠脉数量越多，EAT表达IL-6水平就越高，从而加速炎症反应，诱导冠状动脉粥样硬化，最终发展成为冠状动脉粥样硬化型心脏病^[25]。有趣的是，最近一项使用二代测序技术的基础研究表明，病变冠脉周围的EAT中存在细菌DNA，这表明EAT可能易受微生物定植的影响，进而引发促炎反应^[26]。

3.2 EAT与HFpEF

基础研究表明，肥胖使EAT积聚，白色脂肪组织倾向于分解，脂联素释放减少，促炎因子分泌增加，导致FFA释放和反应性炎症，破坏微血管系统。在肥胖人群中，EAT的积累与心肌微循环受损、心脏舒张充盈异常、血管硬化增加和左房扩张密切相关。此外，肥胖动物的EAT与心脏炎症程度有关，肥胖人群的系统性炎症与慢性心衰患者的心脏纤维化程度有关^[27]。在猪模型中，手术切除EAT可改善动脉粥样硬化，表明EAT在冠心病中起因果作用^[28]。在心肌梗死大鼠模型中，手术切除EAT可抑制炎症

信号，改善左室重构^[29]。豚鼠的EAT是细胞因子和趋化因子的丰富来源，且EAT数量随着年龄的增长而增加^[30]。这些临床观察在动物模型上的机制研究很少，小动物模型如小鼠和大鼠通常很少或没有EAT，因此难以成为研究的实验室模型。

肥胖人群最常见的心肌疾病是HFpEF^[31]。临床研究发现，与非肥胖对照组相比，HFpEF的肥胖受试者表现出更多的左室向心性重塑、更大的右心室扩张、功能障碍及心外膜脂肪厚度和体积增加^[32]。全身性肥胖与全身炎症、氧化应激、神经激素激活、代谢应激和血流动力学改变有关，所有这些都可能有损于HFpEF的发生^[33]。另一项研究发现，与EAT正常组的HFpEF患者相比，EAT增加组的HFpEF患者在休息和运动时，左、右心脏充盈压和肺动脉压更高，且表现出更高的体质指数^[34]。体重减轻的益处也主要出现在HFpEF患者中，相反，在收缩功能不全的心衰患者中，体重减轻仅对射血分数产生微小的改变，而对于有心肌梗死病史的患者，这种益处尤其降低^[35]。台湾的一项临床研究发现，EAT与HFpEF的心肌脂肪变性有关，而与HFrEF的心肌脂肪变性无关^[36]。新加坡的一项大型多中心研究通过心脏磁共振成像显示，与没有心衰的对照组相比，HFrEF和HFpEF患者总的EAT体积增加，但EAT与左室质量比下降，尤其是在HFrEF患者中^[37]，该研究表明，过量EAT是HFpEF更强的预测因子。

4 药物干预

4.1 抗炎药物

他汀类药物具有抗炎特性，可改善心房肌病的发展，在一项随机对照试验中发现，其降低了HFpEF的患病风险，但对HFrEF无任何益处^[38]。醛固酮可以促进EAT积累，所以MRA可能有助于减少EAT，且在腹型肥胖的HFrEF患者中更有效^[39]。抗细胞因子药物可用于治疗

局部或全身炎症性结缔组织病(如类风湿关节炎、银屑病和炎症性肠病等),在预防或降低HFpEF的发生风险方面有一定益处,但同时能促进醛固酮合成引起水钠潴留,从而加重HFrEF患者的病情进展^[38]。

4.2 抗高血糖药物

二甲双胍促进脂联素生成的作用,可抑制脂肪组织炎症,减少EAT炎症因子的分泌,防止微血管紊乱、心肌纤维化和心肌肥厚,从而改善心房电活动异常,改善心室重构和预防心衰。炎症状态下钠离子-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)活性增加,SGLT2抑制剂可明显阻断Nlrp3炎症小体的生物活性,最大限度地减少促炎细胞因子释放,改善局部脂肪细胞肥大和炎症,减少心肌纤维化,降低心衰患者的发病率及住院率。噻唑烷二酮类药物(TZD),作为过氧化物酶体增殖物和激活受体(PPAR)激动剂,虽然增加了EAT的生成,但同时减少了炎症因子的分泌,减轻心室肌纤维化和舒张功能异常,抑制HFpEF进展,但可能会引起钠潴留和神经激素激活,恶化HFrEF的临床病程。胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)也能改善HFpEF,但其正性肌力及变时性作用可能对HFrEF有害^[38]。

5 结语

EAT的解剖、生化及病理生理学特征决定了其在心血管疾病中的独特作用,EAT不仅是一个储存组织,还是一个复杂的具有内分泌和旁分泌的组织,受遗传和环境因素的共同影响。如上述提到的,HFpEF患者的EAT增加,而HFrEF患者的EAT减少。脂肪炎症因子(如IL-6、hs-CRP等)在HFpEF患者中呈正相关,而在HFrEF患者中呈负相关。肥胖人群炎症因子升高更明显,更易发生舒张性心衰。此外,药物干预EAT的益处也主要体现在HFpEF患者中。目前仍认为需要多中心和较大规模的动物

实验数据及临床研究来充分证实EAT与心衰的相关性,更准确地评价药物干预EAT带来的益处,为心衰患者的治疗及预后提供更多的理论依据。

参考文献

- [1] Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 278: 254–260.
- [2] Dey D, Nakazato R, Li D, et al. Epicardial and thoracic fat – Noninvasive measurement and clinical implications[J]. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 2012, 2(2): 85–93.
- [3] Meenakshi K, Rajendran M, et al. Epicardial fat thickness: A surrogate marker of coronary artery disease – Assessment by echocardiography[J]. *Indian Heart J*, 2016, 68(3): 336–41.
- [4] 秦秀娇, 闫百灵, 赵慧颖. 心外膜脂肪与冠心病的临床研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(001): 244–245.
- [5] Iacobellis G (2015) Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(6): 363–71.
- [6] Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties[J]. *Comp Biochem Physiol B*, 1989, 94(2): 225–32.
- [7] Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CD. “Vasocrine” signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease[J]. *Lancet*, 2005, 365(9473): 1817–20.
- [8] Schäffler A, Schölmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology[J]. *Trends Immunol*, 2010, 31(6): 228–35.
- [9] Fang X, Palanivel R, Cresser J, et al. An APPL1–AMPK signaling axis mediates beneficial metabolic effects of adiponectin in the heart[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(5): E721–9.
- [10] 李健, 周瑞臣, 刘景旺, 等. 心外膜脂肪组织体积与冠状动脉粥样斑块的关系[J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31(6): 850–853.

- [11] Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(9):715–725.
- [12] Villasante Fricke AC, Iacobellis G. Epicardial adipose tissue: clinical biomarker of cardio-metabolic risk[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5989.
- [13] 刘卫华, 庞振瑶. 心外膜脂肪组织的临床研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2017, 10(01):86–89.
- [14] Mancio J, Oikonomou EK, Antoniades C. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis[J]. *Heart*, 2018, 104: 1654 – 1662.
- [15] 杨孚杰. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760–771.
- [16] Song Y, Song F, Wu C, et al. The roles of epicardial adipose tissue in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(1):369–377.
- [17] van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, et al. Gorter. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction[J]. *European Journal of Heart Failure*, 2018, 20(11):1559–1566.
- [18] Packer M. The epicardial adipose inflammatory triad: coronary atherosclerosis, atrial fibrillation, and heart failure with a preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20:1567–1569.
- [19] Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W, et al. Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72:1081–1090.
- [20] Jasper Tromp. The diverging role of epicardial adipose tissue in heart failure with reduced and preserved ejection fraction: not all fat is created equal[J]. *European journal of heart failure*, 2021, 23(11):1872–1874.
- [21] Nyawo TA, Dlodla PV, Mazibuko-Mbeje SE. A systematic review exploring the significance of measuring epicardial fat thickness in correlation to B-type natriuretic peptide levels as prognostic and diagnostic markers in patients with or at risk of heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(2):665–675.
- [22] Shailendra P. Singh, John A. McClung. Cardioprotective Heme Oxygenase-1-PGC1 α Signaling in Epicardial Fat Attenuates Cardiovascular Risk in Humans as in Obese Mice[J]. *Obesity*, 2019, 27(10):1–10.
- [23] Shahrivari M, Wise E, Resende M, et al. Peripheral Blood Cytokine Levels After Acute Myocardial Infarction: IL-1 β and IL-6 Related Impairment of Bone Marrow Function[J]. *Circ Res*, 2017, 120(12):1947–1957.
- [24] Perez AL, Grodin JL, Chaikijurajai T, et al. Interleukin-6 and Outcomes in Acute Heart Failure: An ASCEND-HF Substudy[J]. *J Cardiac Fail*, 2021, 27:670–676
- [25] Hirata H, Tabata M, Kumbe H, et al. Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 12:248.55.
- [26] Pedicino D, Severino A, Ucci S, et al. Epicardial adipose tissue microbial colonization and inflammasome activation in acute coronary syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236(1):95–99.
- [27] Milton Packer, MD. Epicardial Adipose Tissue as a Transducer in Obesity and Inflammation on the Myocardium[J]. *ELSEVIER*, 2018, 03(509):2361–2366
- [28] McKenney-Drake ML, Rodenbeck SD, Bruning RS, et al. Epicardial adipose tissue removal potentiates outward remodeling and arrests coronary atherogenesis[J]. *Ann. Thorac. Surg*, 2017, 103:1622–1630.
- [29] Chang HX, Zhao XJ, Zhu QL, et al. Removal of epicardial adipose tissue after myocardial infarction improves cardiac function[J]. *Herz*, 2018, 43(3):258–264.
- [30] Janine Swifka. Epicardial Fat from Guinea Pig: A Model to Study the Paracrine Network of Interactions between Epicardial Fat and Myocardium?[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2008, 22:107–114.



- [31]Kitzman DW, Shah SJ. The HFpEF obesity phenotype: the elephant in the room[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016,68:200–3.
- [32]Obokata M, Reddy YN, Pislaru SV, et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circulation*, 2017,136(1):6–19.
- [33]Selvaraj S, Martinez EE, Aguilar FG, et al. Association of central adiposity with adverse cardiac mechanics: findings from the hypertension genetic epidemiology network study[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016,9(6):10.
- [34]Koepp KE, Obokata M, Reddy YNV, et al. Hemodynamic and Functional Impact of Epicardial Adipose Tissue in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction[J]. *JACC Heart Fail*, 2020,8(8):657–666.
- [35]Vest AR, Patel P, Schauer PR, et al. Clinical and echocardiographic outcomes after bariatric surgery in obese patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. *JACC Heart Fail*, 2016,9(3):e002260.
- [36]Wu CK, Lee JK, Hsu JC, et al. Myocardial adipose deposition and the development of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020,22:445–454.
- [37]Tromp J, Bryant JA, Jin X, et al. Epicardial fat in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021,23: 835–838.
- [38]Milton Packer M, D. Do Drugs That Ameliorate Epicardial Adipose Tissue Inflammation Have Concordant Benefits on Atrial Fibrillation and on Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction?[J]. *J Card Fail*, 2019,25(12):986–1003.
- [39]Olivier A, Pitt B, Girerd N, et al. Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity. Insight from the EMPHASIS–HF trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017,19:1186–1197.

(上接第 11 页)

- future of immune checkpoint cancer therapy after PD–1 and CTLA–4[J]. *Immunotherapy*, 2017,9(8):681–692.
- [42]Chen X, Song X, Li K, et al. FcγR3 Binding Is an Important Functional Attribute for Immune Checkpoint Antibodies in Cancer Immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2019,10:292.
- [43]Yu X, Harden K, Gonzalez L C, et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells[J]. *Nat Immunol*, 2009,10(1):48–57.
- [44]Stanietsky N, Simic H, Arapovic J, et al. The interaction of TIGIT with PVR and PVRL2 inhibits human NK cell cytotoxicity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009,106(42):17858–17863.
- [45]Dougall W C, Kurtulus S, Smyth M J, et al. TIGIT and CD96: new checkpoint receptor targets for cancer immunotherapy[J]. *Immunol Rev*, 2017,276(1):112–120.
- [46]Zhang Q, Bi J, Zheng X, et al. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity[J]. *Nat Immunol*, 2018,19(7):723–732.
- [47]Solomon B L, Garrido–Laguna I. TIGIT: a novel immunotherapy target moving from bench to bedside[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018,67(11):1659–1667.