

心外膜脂肪组织在心血管疾病中的研究进展

李硕¹, 高磊²

(1. 承德医学院, 河北 承德 067000; 2. 保定市第一中心医院, 河北 保定 071000)

摘要: 心外膜脂肪组织 (EAT) 是一种内脏脂肪组织, 因其特殊的解剖位置与生物学功能, 在冠心病、心衰、心律失常、动脉粥样斑块形成及其他疾病的心血管并发症中发挥着重要作用, 该文就其病理生理功能、影像学评估方法及相关临床应用进行了综述。

关键词: 心外膜脂肪组织; 心血管疾病; 研究进展

中图分类号: R714.252

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.23.008

本文引用格式: 李硕, 高磊. 心外膜脂肪组织在心血管疾病中的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(23): 49-55.

0 引言

1812年《新英格兰医学杂志》报道了冠状动脉疾病患者的尸检中心外膜脂肪组织 (epicardial adipose tissue, EAT) 异常沉积的发现^[1], 随着现代影像技术的发展, EAT的研究更加丰富, 其病理生理特性、影像学评估及与心血管疾病的联系逐渐被揭示。

1 解剖位置与病理生理学作用

心外膜脂肪组织是位于心肌和脏层心包之间的内脏脂肪, 在生理条件下几乎覆盖了心脏表面的80%, 其重量约占心脏总重量的20%, 约为全身总脂肪量的1%^[2]。EAT主要由脂肪细胞组成, 其内也含有神经细胞、炎细胞 (主要是巨噬细胞和肥大细胞)、内皮细胞等, 脂肪细胞有白色脂肪细胞, 也有棕色脂肪细胞, 生理条件下, EAT的心脏保护和产热基因表达增加, 白色脂肪细胞产生褐色变, 这是一种对心血管疾病有益的过程^[3]。EAT在整个心脏中的分布并不均匀, 较多分布在房室沟、室间沟及冠状动脉周围, 每个部位的EAT有不同的转录组和蛋白组, 对相邻的心脏结构有不同影响^[4]。

在生理状况下, EAT的作用主要有: ①机械保护作用, EAT由冠脉供血, 同时也可以保

护冠状动脉免受心脏收缩和动脉搏动造成的扭转; ②心脏的局部能量储存功能, 以及其在微循环中游离脂肪酸水平升高的情况下对心肌起到保护作用。EAT相较其他脂肪库具有更低的葡萄糖利用率和更高的游离脂肪酸摄取能力, 游离脂肪酸的氧化负责心脏约50%-70%的能量; ③保护心脏免受体温过低的影响; ④内分泌功能, EAT可释放脂肪因子如游离脂肪酸, 且速度约是其他脂肪库的2倍^[2], 其转录组富含编码心脏保护性脂肪因子的基因, 如ADIPOQ和ADM, 分别编码脂联素和肾上腺髓质素, 两者均具有潜在的抗炎和抗动脉粥样硬化作用, 且ADIPOQ的表达受局部心肌氧化应激活动的控制^[3]。

但在病理情况下, EAT产生过多游离脂肪酸, 通过旁分泌或血管分泌途径到达心肌及其周围, 使心肌 β 氧化过度激活, 活性氧产生增加, 肌浆网 Ca^{2+} -ATP酶改变, 影响 Ca^{2+} 的储存与释放, 从而影响心脏的舒缩功能^[5], 此外, EAT在脂毒性心肌病和心律失常中也发挥作用。

2 影像学测量方法

2.1 超声心动图

超声心动图测量EAT首先由Iacobellis等人提出^[6], 在超声心动图中, 患者左侧卧位, 声束方向以主动脉瓣环作为参照, 左室长轴切面,

垂直于右心室壁测量右室流出道前方的EAT厚度是最常用的方法，选择此位置测量是因为右心室周围的EAT比左心室周围厚，在较厚处便于测量，且右室前壁的EAT垂直于声束方向，可以获得较清晰的图像，根据以往学者的研究经验，此处测量具有很好的可重复性，并且与心脏MRI测量的EAT厚度和体积具有很好的相关性^[7]。测量时相应选择在收缩末期或舒张末期，至少三个心动周期取平均值。此外，常用到的测量部位还有左室短轴切面乳头肌水平右心室游离壁，声束方向垂直于心室壁测量EAT厚度。超声测量EAT厚度具有简单、可重复性强等优势，但二维测量只能得到局部厚度，不能计算全部体积，且测量结果受操作者主观影响，另外超声测量需要良好的声窗以得到清晰的图像，图像中的脂肪组织需与心包脂肪及心包积液相鉴别。Iacobellis认为收缩末期测量的EAT厚度正常成年男性约为7mm，女性约为6.5mm，Nelson认为正常人平均EAT厚度约为5mm^[6]，但EAT厚度正常值受年龄、性别、种族等影响，目前尚无统一标准。

2.2 CT

计算机断层扫描则可以立体描述EAT体积，且对脂肪组织的密度可以定量评估，是临床中EAT成像常用方法，EAT为-190HU~-30HU的低密度层。Yasunori等人研究表明非门控心脏CT可在降低辐射剂量的情况下用于量化EAT，与门控心脏CT具有很好的一致性^[8]。在一项meta分析中指出健康人EAT的CT值约为-86.4HU，出现冠脉疾病时EAT的CT值绝对值会减低^[9]，Spearman等人的研究指出，心脏CT测量的EAT体积大于125mL提示心脏病理改变^[10]。目前对于EAT的研究中，冠状动脉周围脂肪组织（perivascular adipose tissue, PCAT）逐渐成为热点，通过分析常规冠状动脉CT血管成像不仅可以评估冠状动脉狭窄程度，还可以通过冠脉血管周围CT值衰减梯度来检测炎症诱导的PCAT变化，同时有学者提出脂肪衰减指数

的概念，定义为在距冠状动脉外壁距离等于平均血管直径的径向距离内的平均PCAT衰减，其与解剖位置无关，可对PCAT的炎症程度定量表示，是急性冠脉综合征中区分不稳定斑块与稳定斑块的良好工具^[11,12]，且这种无创性检测冠状动脉周围炎症的方法可以早期预测亚临床冠心病^[13]，提供与¹⁸F-NaF PET/CT相似的影像学信息。

2.3 心脏磁共振（cardiac magnetic resonance, CMR）

磁共振成像是脂肪体积测量的金标准，且无辐射暴露，安全可靠。CMR成像基于脂肪组织显示为短T1，在多数序列上呈高信号，心包则显示为薄层低信号。EAT在图像中为低信号的心包与心肌之间的高信号区域。常用的序列包括黑血快速自旋回波T1、稳态自由进动序列、DIXON序列等^[14]。切面选择心室短轴，心房与心室间以二尖瓣环为界，左、右心室之间以室间沟为界，采用辛普森法，每层脂肪体积之和为EAT量^[15]。在影像后处理中，人工手动划分脂肪组织边界可能存在一定误差，随着人工智能的发展，可以更准确、更快地进行图像分割和量化，使心脏脂肪组织成像在临床疾病中的研究更广泛^[16]。

3 EAT与心血管疾病的关系

3.1 冠心病

肥胖与冠心病和心梗有广泛联系，功能障碍时内脏脂肪较皮下脂肪表达更多的炎症细胞因子。EAT作为特殊的内脏脂肪组织，解剖位置与冠脉紧邻，它可能与阻塞性冠状动脉疾病甚至急性冠脉综合征的各个发展阶段均有关联。研究显示，有显著冠状动脉疾病的患者比无显著冠状动脉疾病患者的EAT厚度显著增厚（EAT: 12^[9-14] vs. 8^[7-9]mm），且在传统危险因素预测冠心病的基础上增加EAT厚度，则模型预测冠心病的敏感度和特异性度将增加^[7]。

冠状动脉粥样硬化的形成是单核细胞吞

噬脂质形成泡沫细胞,血管损伤促进炎症细胞因子、黏附因子、趋化因子分泌以及血管内皮细胞增殖的共同作用,是从血管内皮损伤开始的“由内而外”的过程;正常的EAT受胰岛素抵抗、过量能量供应、糖尿病等因素影响向促炎型转变,脂肪中的单核细胞迁移、活化进入巨噬细胞,释放更多的细胞因子,并通过血管分泌及旁分泌作用于冠状动脉血管,导致其血管平滑肌细胞增殖、NO生成减少、内皮功能障碍及血液高凝状态,诱发动脉硬化及粥样斑块形成,此过程是“由外向内”的过程^[17],这种脂肪组织和心血管系统间的相互影响是双向的^[18]。近年研究发现,EAT分泌的脂肪因子C1q/TNF相关蛋白(CTRP)家族中的CTRP1和CTRP5会对冠脉疾病产生不利影响^[19]。

EAT厚度与冠状动脉微血管功能障碍独立相关^[20]。在未出现临床症状的冠心病患者中,EAT相较于腹部内脏脂肪组织而言与冠状动脉痉挛有很强的关联,EAT增厚是冠脉痉挛发生的独立危险因素,心脏CT测量EAT体积或可作为诊断冠状动脉痉挛的补充工具^[21]。

3.2 房颤

EAT与房颤相关的潜在机制包括以下几种:

①EAT的炎症状态。正常情况下EAT中的脂联素可减少炎症和纤维化。然而病理状态下时,EAT产生和分泌炎症细胞因子和介质,导致心房胶原沉积和纤维化,从而介导心房重塑^[22],此为房颤的解剖基础,Mazurek等人的回顾性研究结果显示房颤患者的PET/CT检查中18氟脱氧葡萄糖的最大标准化摄取值所反映的EAT炎症活性高于对照组,且与BMI无关^[23],另有研究者取房颤患者右心耳组织做切片并评估其纤维化程度,发现右心耳心肌细胞纤维化程度与右心房前EAT体积之间存在显著相关性($r=0.78, P<0.001$)^[24]。此外,Laura Petraglia等人发现EAT中较高水平的IL-6和单核细胞趋化蛋白-1与术后房颤的发生密切相关,他汀类药物对预防此类术后房颤的发

生有帮助^[25]。

②心房的脂肪浸润。EAT可通过脂肪直接浸润、促进心肌纤维化、影响传导介质等多种致心律失常机制促进房颤的发展,持续性房颤的脂肪浸润比阵发性房颤更明显^[26]。通过对右心耳切片染色观察,EAT向心肌的直接浸润不仅构成细胞间传导的物理屏障,且脂肪细胞的旁分泌作用也对局部电生理产生影响,绵羊的EAT片段与人诱导多能干细胞衍生的心肌细胞在多电极阵列上共同培养24小时,其自发搏动率显著低于对照组^[24]。另外,研究者发现Cx40间隙连接蛋白是细胞间信号传导的关键介质,其从纵向到横向的重分布将降低心肌细胞间电耦合的方向性,从而导致心房传导异质性的增加,促进折返形成^[24]。

③EAT中的自主神经系统障碍。EAT中含有丰富的心脏自主神经节,对窦房结和房室结的自主神经功能起到调控作用,交感神经功能障碍与EAT厚度有关^[27]。

3.3 心衰

在心衰患者中,分为射血分数减低的心衰、射血分数中等减低的心衰及射血分数保留的心衰(heart failure with preserved,HFpEF),约有50%为HFpEF^[28],其病因及发病机制复杂。EAT在射血分数保留的心衰的病理生理中起重要作用,HFpEF是指具有心力衰竭的临床症状和(或)体征且左室射血分数正常(>50%)的左室舒张功能不全,研究证明HFpEF患者的EAT体积高于健康对照组^[2,29],在HFpEF中,EAT厚度的增加与左房和左室的功能降低有关^[30],这种增厚的EAT在心脏的收缩生理中可能充当坚硬、增厚的心包,限制心肌的舒张导致体循环淤血^[4],Koepp KE的研究佐证了这一观点,他们发现EAT增加者表现出更高的左心室偏心指数及肺毛细血管楔压,表明心室相互依赖性增加,舒张受限^[31]。

EAT参与心衰的机制尚不明确,根据EAT的病理生理特点,EAT通过血管分泌和旁分泌作用,将产生的细胞因子,如瘦素、IL-6、

TNF、抵抗素、肾上腺髓质素及几种miRNA作用于心肌及周围血管，介导了心肌的凋亡、氧化应激，以及成纤维细胞增殖，导致心肌变化和左室腔几何形态改变，且具有抗炎及心脏保护功能的脂联素分泌水平降低，瘦素及脂联素的失调，将加重心肌重塑，其终末结果即心衰发生^[32,33]。有学者提出，超声心动图测量EAT可预测高危心衰患者的预后^[34]。

4 与新型冠状病毒的相关研究

严重的COVID-19患者的临床症状表现为急性呼吸窘迫综合征和多脏器功能衰竭，除呼吸系统症状外，还可表现为心肌损伤、心率失常、甚至心脏骤停等心血管危害^[35]，有学者提出，新型冠状病毒可通过识别血管紧张素转换酶2（ACE2）受体^[36]，引发体内细胞因子风暴，导致爆发性炎症^[35]。许多研究表明，EAT不只是脂肪组织，同时还是具有引发全身急性炎症的免疫活性器官，从脂肪组织中释放的促炎介质可刺激免疫系统，导致临床症状恶化甚至死亡。中性粒细胞、淋巴细胞以及血小板计数和比率等炎症标志物可反映炎症强度，EAT体积增加与中性粒细胞-淋巴细胞比率和血小板-淋巴细胞比率升高以及淋巴细胞-CRP比率降低之间存在显著关联^[37]。在影像学评估方面，Hélène Bihan的研究显示，随EAT体积的增加，患者的每分钟面罩高流量鼻氧量和进入ICU和（或）死亡转归的危险程度均增加，EAT每增加10cm³，不良转归事件发生增加1.2倍，但EAT增加量与肺受累程度没有明显相关性^[38]。另有学者发现随着新型冠状病毒肺炎严重程度的增加，EAT的CT值衰减更大，EAT的CT值衰减反映了脂肪中的炎症变化，再次说明EAT中的炎症变化与该疾病不无关系^[39,40]。因此EAT在分泌脂肪因子、介导炎症产生这一途径上对新型冠状病毒肺炎产生影响，控制EAT体积可能改善患者的临床症状及预后。

5 EAT与临床应用

改变生活方式，控制饮食减重，减肥手术或药物治疗可能较少EAT量^[17]。Konwerski等人评估了马拉松运动员与久坐对照组的EAT和心血管风险，发现运动员的心脏核磁EAT体积显著低于久坐者，且运动员具有更低的高血浆IL-6率和更优的脂质分布^[41]，Christensen等人的研究表明，腹型肥胖患者进行12周的耐力和阻力运动训练后，EAT质量均减少^[42]，因此定期体育锻炼似乎能够调节EAT体积及性质，有利于降低心血管疾病风险。

治疗糖尿病的药物如胰高血糖素样肽-1类似物、钠-葡萄糖转运体2抑制剂、二甲双胍等可减少EAT量，对糖尿病患者心血管结局有积极影响，Iacobellis等人的研究表明利拉鲁肽治疗6个月可使EAT减少36%^[43]，Sato等人发现达格列净治疗糖尿病合并冠心病患者6个月后EAT减少14%^[44]，Hatice等人的前瞻性研究证明二甲双胍可减少胰岛素抵抗的肥胖患儿的EAT厚度，并降低其心房电-机械延迟^[45]，Murat等人的研究也证明，成人二甲双胍单药治疗三个月后，二型糖尿病患者EAT厚度减低有统计学意义^[46]。

此外，他汀类药物的抗炎作用可能在减少EAT中起作用，Valentina等人对接受心脏手术的患者超声心动图测量EAT厚度，并取脂肪组织进行体外培养，发现使用他汀类药物患者的EAT厚度较不使用者低，且离体的脂肪组织中脂肪因子及其他炎症趋化因子均较少，体外培养的脂肪组织培养基中加入他汀类药物亦可使脂肪因子减少^[47]。

6 结束语

总之，EAT不只是解剖意义上的脂肪组织，且是具有内分泌功能的组织，参与多种疾病的病理生理过程，包括冠心病、心衰、心律

失常及COVID-19的血管并发症等。EAT的功能可以通过改变生活方式和药物调节,针对EAT的新型疗法的研究或可改变相关疾病患者的预后。

参考文献

- [1] Yamada H. Epicardial adipose tissue volume is not a simple marker of coronary artery disease[J]. *Int J Cardiol*,2021,322:45.
- [2] Martínez-Gómez E, Higuera J, Olmos C. Constrictive physiology due to epicardial fat[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*,2020,73(12):1066–1068.
- [3] Doukbi E, Soghomonian A, Sengenès C, et al. Browning Epicardial Adipose Tissue: Friend or Foe?[J].*Cells*,2022,11(6):991.
- [4] Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022,19(9):593–606.
- [5] 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.
- [6] Eroğlu S. How do we measure epicardial adipose tissue thickness by transthoracic echocardiography? [J]. *Anatol J Cardiol*,2015,5(5):416–9.
- [7] 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.
- [8] Nagayama Y, Nakamura N, Itatani R, et al. Epicardial fat volume measured on nongated chest CT is a predictor of coronary artery disease[J]. *Eur Radiol*,2019,29(7):3638–3646.
- [9] Monti CB, Capra D, Zanardo M, et al. CT-derived epicardial adipose tissue density: Systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Radiol*,2021,143:109902.
- [10] Spearman JV, Renker M, Schoepf UJ, et al. Prognostic value of epicardial fat volume measurements by computed tomography: a systematic review of the literature[J]. *Eur Radiol*,2015,25(11):3372–81.
- [11] Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat[J]. *Sci Transl Med*,2017,9(398):eaal2658.
- [12] Antoniades C, Shirodaria C. Detecting Coronary Inflammation With Perivascular Fat Attenuation Imaging: Making Sense From Perivascular Attenuation Maps[J].*JACC Cardiovasc Imaging*,2019,12(10):2011–2014.
- [13] Mancio J, Oikonomou EK, Antoniades C. Perivascular adipose tissue and coronary atherosclerosis[J]. *Heart*,2018,104(20):1654–1662.
- [14] 马延,王晶鑫,王斌,等.心外膜脂肪组织心脏磁共振成像序列及研究进展[J].*磁共振成像*,2022,13(08):142–145.
- [15] van Woerden G, van Veldhuisen DJ, Gorter TM, et al. Importance of epicardial adipose tissue localization using cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure with mid-range and preserved ejection fraction[J]. *Clin Cardiol*,2021,44(7):987–993.
- [16] Zhang L, Sun J, Jiang B, et al. Development of artificial intelligence in epicardial and pericoronary adipose tissue imaging: a systematic review[J]. *Eur J Hybrid Imaging*,2021,5(1):14.
- [17] Ansaldo AM, Montecucco F, Sahebkar A, et al. Epicardial adipose tissue and cardiovascular diseases[J]. *Int J Cardiol*,2019,278:254–260.
- [18] Guglielmo M, Lin A, Dey D, et al. Epicardial fat and coronary artery disease: Role of cardiac imaging[J]. *Atherosclerosis*,2021,321:30–38.
- [19] Si Y, Fan W, Sun L. A Review of the Relationship Between CTRP Family and Coronary Artery Disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*,2020,22(6):22.
- [20] Mahmoud I, Dykun I, Kärner L, et al. Epicardial adipose tissue differentiates in patients with and without coronary microvascular dysfunction[J]. *Int J Obes (Lond)*,2021,45(9):2058–2063.
- [21] 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.
- [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[J]. *Heart Rhythm*,2018,15(11):1717–1727.
- [23] Mazurek T, Kiliszek M, Kobylecka M, et al. Relation of proinflammatory activity of epicardial adipose tissue to the occurrence of atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*,2014,113(9):1505–8.
- [24] Nalliah CJ, Bell JR, Raaijmakers AJA, et al. Epicardial Adipose Tissue Accumulation Confers Atrial Conduction Abnormality[J]. *J Am Coll Cardiol*,2020,76(10):1197–1211.
- [25] Petraglia L, Conte M, Comentale G, et al. Epicardial Adipose Tissue and Postoperative Atrial Fibrillation[J]. *Front Cardiovasc Med*,2022,9:810334.
- [26] Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, et al. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age[J]. *J Am Coll Cardiol*,2011,58(21):2225–32.
- [27] Balcioglu AS, Çiçek D, Akinç S, et al. Arrhythmogenic evidence for epicardial adipose tissue: heart rate variability and turbulence are influenced by epicardial fat thickness[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*,2015,38(1):99–106.
- [28] Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective[J]. *Circ Res*,2019,124(11):1598–1617.
- [29] van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, et al. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*,2018,20(11):1559–1566.
- [30] Jin X, Hung CL, Tay WT, et al. Epicardial adipose tissue related to left atrial and ventricular function in heart failure with preserved versus reduced and mildly reduced ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*,2022,24(8):1346–1356.
- [31] 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.
- [32] Kamareddine L, Ghantous CM, Allouch S, et al. Between Inflammation and Autophagy: The Role of Leptin–Adiponectin Axis in Cardiac Remodeling[J]. *J Inflamm Res*,2021,14:5349–5365.
- [33] Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium[J]. *J Am Coll Cardiol*,2018,71(20):2360–2372.
- [34] Parisi V, Conte M, Petraglia L, et al. Echocardiographic Epicardial Adipose Tissue Thickness for Risk Stratification of Patients With Heart Failure[J]. *Front Physiol*,2020,11:43.
- [35] Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, et al. COVID–19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*,2021,19(3):345–357.
- [36] Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS–CoV–2[J]. *Cardiovasc Res*, 2020,116(6):1097–1100.
- [37] Abrishami A, Eslami V, Baharvand Z, et al. Epicardial adipose tissue, inflammatory biomarkers and COVID–19: Is there a possible relationship?[J]. *Int Immunopharmacol*,2021,90:107174.
- [38] Bihan H, Heidar R, Beloeuvre A, et al. Epicardial adipose tissue and severe Coronavirus Disease 19[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2021,20(1):147.
- [39] Iacobellis G, Secchi F, Capitanio G, et al. Epicardial Fat Inflammation in Severe COVID–19[J]. *Obesity (Silver Spring)*,2020,28(12):2260–2262.
- [40] 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.

- [41] Konwerski M, Postuła M, Barczuk–Falecka M, et al. Epicardial Adipose Tissue and Cardiovascular Risk Assessment in Ultra–Marathon Runners: A Pilot Study[J]. *Int J Environ Res Public Health*,2021,18(6):3136.
- [42] Christensen RH, Wedell–Neergaard AS, Lehrskov LL, et al.Effect of Aerobic and Resistance Exercise on Cardiac Adipose Tissues: Secondary Analyses From a Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Cardiol*,2019,4(8):778–787.
- [43]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.
- [44]Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, Kishi S, et al.The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2018,17(1):6.
- [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]Ziyrek M, Kahraman S, Ozdemir E, et al. Metformin monotherapy significantly decreases epicardial adipose tissue thickness in newly diagnosed type 2 diabetes patients[J]. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*,2019,38(6):419–423.
- [47]Parisi V, Petraglia L, D’ Esposito V, et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue[J]. *Int J Cardiol*,2019,274:326–330.