

综述

耳垂皱褶征与冠心病关系的研究进展

郭宇超综述, 吴炜审校

摘要 耳垂皱褶征是耳垂上出现的从耳屏到耳垂后外侧缘的褶皱。耳垂皱褶征和多个心血管危险因素相关, 荟萃分析和大规模流行病学调查显示耳垂皱褶征是心血管疾病的独立危险因素。目前耳垂皱褶征成因未明, 可能的机制主要有特殊睡觉姿势、遗传学背景、提早衰老、氧化应激、胶原降解等。耳垂皱褶征可以作为一个早期识别心血管疾病的体征, 有利于早期干预。

关键词 综述; 心血管疾病; 外耳; 危险因素

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是人类最重要的疾病死亡原因之一^[1]。传统的冠心病危险因素如年龄、体重指数、吸烟、糖尿病等已经被纳入许多心血管疾病预测模型中, 如 Framingham 危险评分、国人缺血性心血管病(ICVD) 10 年发病危险评分, 但是这些评分系统只适合估计冠心病发病的风险而并不作为诊断手段。而临床上常用的诊断方式如运动负荷试验、冠状动脉计算机断层摄影术(CT)及其造影(CTA)和冠状动脉造影受到便利性的限制。如果存在与冠心病相关的易于观察的患者体征, 能及时提示医务人员对患者进行进一步筛查。耳垂皱褶征(ELC, 图 1)定义为耳垂上出现耳屏到耳垂后外侧缘的褶皱, 至少占总耳垂长度的 1/3^[2, 3]。多个研究发现, 耳垂皱褶征与冠心病相关, 是冠心病的独立危险因素。本文从 ELC 与冠心病相关的流行病学、病理生理学两方面总结近年发表文献, 阐述 ELC 与冠心病的相关性和基础研究进展。

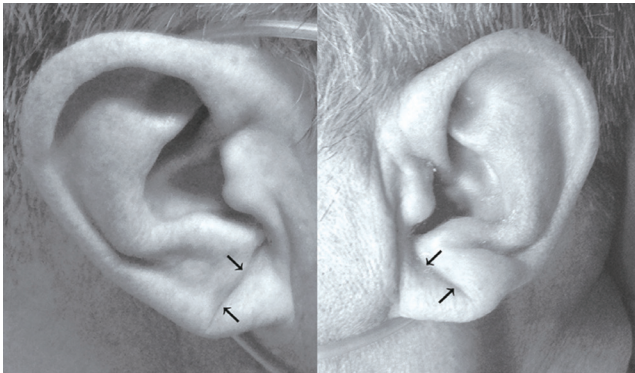


图 1 典型双侧耳垂皱褶征阳性(黑色箭头)

1 检索策略

在 pubmed 编辑以下检索式搜索近 10 年文献, 并人工剔除不相关文献、非英语或非汉语文献, 阅读全文后, 手工纳入 10 年前重要文献, 共检索得到相关文献 30 篇。检索式:

(((frank sign) OR frank's sign) OR ear lobe crease) OR earlobe crease. 在万方及知网以下列检索式检索中国科技核心期刊文献, 并人工剔除无关文献, 共检索得到相关文献 8 篇。检索式: frank 征 + 耳垂皱褶 + 褶耳征 + 耳褶征。

2 ELC 与心血管危险因素

ELC 于 1973 年在《新英格兰医学杂志》上首次被 Frank 报道, Frank 观察到有耳垂皱褶的受试者 20 人中, 19 人存在一个或者多个心血管危险因素^[2], 因此 ELC 也被称为 Frank 征。研究发现 ELC 和多个心血管危险因素相关, 如年龄、性别、高血压、吸烟、肥胖、糖尿病^[4-6]。研究发现随年龄增加, ELC 愈加常见。2014 年 Christoffersen 等^[7]发表的哥本哈根心脏研究中发现各年龄组男性 ELC 阳性率大于女性, 20~29 岁男性和女性 ELC 阳性率分别为 4% 和 0%, 而 80 岁以上人群阳性率分别为 44% 和 33%。此外在 20~79 岁各年龄组男性 ELC 阳性率均高于女性 ($P<0.05$)。但是一直有研究者争议 ELC 与心血管疾病的相关性是由年龄和其他心血管危险因素混杂造成的假象^[8]。此外 ELC 的危险因素和心血管疾病的危险因素也存在差异。Petrakis 等^[6]对于 625 位白人女性的研究发现, ELC 和饮酒呈负相关, 对于 59 岁以下女性尤为明显, 此研究结果和传统观念中酗酒是心血管疾病的危险因素的观点有所不符, 需要进一步在男性人群以及其他人群中进一步验证。

3 ELC 与心血管疾病

关于 ELC 研究的荟萃分析和大规模流行病学证据均提示, ELC 是心血管疾病的独立危险因素。在 Lucenteforte 等于 2014 年发表荟萃分析中, 作者总结了 2013-12 以前发表的 ELC 与冠心病相关的研究, 总共纳入超过 31 100 名受试者, 分析结果发现 ELC 对于冠心病诊断的总体敏感性为 62%, 总体特异性为 67%, 有 ELC 者患心血管病风险升高 3.3 倍; 且在不同年龄亚组、不同性别亚组、不同人种亚组分析均显示 ELC 为心血管疾病独立危险因素^[9]。但是该研究存在问题是在纳入的部分研究样本量较小, 多为横断面研究, 有一定的选择偏倚且没有纳入合适的对照组。而 2014 年发表的哥本哈

作者单位: 100730 北京市, 北京协和医学院 中国医学科学院 北京协和医院 心血管内科

作者简介: 郭宇超 博士研究生 研究方向为心血管内科 Email: thuguo yuchao@foxmail.com 通讯作者: 吴炜 Email: camsw@hotmail.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0295-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.021

根心脏研究公布了在普通人群中最大规模的前瞻性研究结果,该研究共纳入了 10 885 名无缺血性心脏病患者,随访 35 年,发现 ELC 和缺血性心脏病[相对风险(RR)值分别为 1.09, 95% 可信区间(CI)为 1.01~1.18]以及心肌梗死相关[RR 为 1.09, 95%CI 为 0.98~1.22]^[7]。由于动脉粥样硬化症(AS)与心血管疾病联系密切,有研究将颈动脉内膜及中膜厚度^[10, 11]、脉搏波传导速度^[12, 13]作为动脉粥样硬化的检测指标,发现 ELC 与 AS 相关,间接证明其与冠心病的相关性。中国人群也有类似的发现。国内学者 Wu 等^[14]发现在中国行冠状动脉造影的人群中,双侧的 ELC 是冠心病的独立危险因素[比值比(OR)为 3.408, 95% CI 为 2.235~5.196]。部分研究者认为 ELC 与心血管事件不独立相关而和心血管危险因素相关,Cheng 等对 3 155 名中国人 ELC 和心血管事件的相关性分析发现 ELC 并不能预测心血管事件,而和年龄相关^[15]。

不同耳垂形状与心血管事件(包括冠心病、卒中和周围血管疾病)也有相关性。Claudia 等研究 ELC 患者不同耳垂形状和心血管事件的关系,对耳垂褶皱的长度(是否大于 1/3)、倾斜度(对角线、与耳垂前缘平行、不能分类的耳垂)、深度(浅即模糊可见、中能看见褶皱的末端、深即看不见褶皱末端)以及双侧性进行了亚组分析,研究发现双侧且均为对角线性的耳垂褶皱和心血管事件相关,但其他亚组分析显示平行褶皱、褶皱深度、长度和心血管事件无关^[3]。ELC 还与除冠心病和动脉粥样硬化以外其他一些疾病有关,如出血性卒中、蛛网膜下腔出血、压力、焦虑、精神分裂症、双相情感障碍、高血压、代谢综合征或肥胖^[15]。总之,现有大多数流行病学证据提示 ELC 与心血管事件相关,可以作为早期识别动脉粥样硬化以及冠心病的临床体征。

4 ELC 的病理生理学机制

诸多流行病学证据证明了 ELC 和冠心病发生的相关性,但是背后的病理生理学机制尚不明确。目前认为 ELC 是一种获得性体征,婴儿和儿童中罕见,随年龄增加,该体征愈加常见^[7]。但何种因素导致了耳垂褶皱形成,何种机制将其与心血管疾病关联,目前尚未有明确结论。目前主要有以下五种主要理论:

4.1 ELC 和睡觉姿势相关

在 20 世纪 80 年代,学者认为 ELC 与睡觉姿势相关。临床观察发现早期褶皱晨起明显,但在日间可以复原。Sapira 等^[16]发现受试者睡觉时耳垂会形成褶皱并折到耳朵后方,但是晨起后该情况消失,连续观察 6 个月后耳垂形成了永久性的耳垂褶皱。

4.2 ELC 有遗传学背景

Elliott 发现不同人种之间 ELC 发现率不同,高加索人种 ELC 发现率最高,黄种人发现率低,提示 ELC 背后可能有相关调控基因^[8]。但是到目前为止,还未发现相关调控基因。研究者猜想不同人种之间生活方式的差异,例如吸烟率和肥胖率的不同可能 ELC 发生率不同的原因。

4.3 ELC 是一种早老的标志

ELC 的出现率与年龄相关,年龄越大 ELC 越常见,而年龄是心血管疾病重要危险因素,因此有学者认为 ELC 提示了患者相对于同龄人更早衰老。研究显示具有秃头、头发变灰、皮肤褶皱等早老相关体征的患者更加易患心血管疾病^[7, 17]。Higuchi 等^[18]发现日本男性代谢综合征患者中,有 ELC 的患者

比无 ELC 患者外周血细胞端粒酶长度更短,该研究结果进一步支持 ELC 是一种早老的表现这一假说。

4.4 ELC 与氧化应激相关

目前研究认为粥样硬化与系统性的血管炎症反应相关。Koyama 等^[19]比较 134 名 ELC 阳性受试者和 89 名 ELC 阴性受试者血清炎症标志物、氧化应激指标,发现 ELC 阳性者丙二醛化低密度脂蛋白(MDA-LDL)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、穿透素 3 (PTX3)水平较高。ELC 患者升高的炎症标志物和氧化应激指标可能反映这部分患者易发展为动脉粥样硬化。

4.5 ELC 与胶原降解相关

组织学研究提示 ELC 与胶原以及弹力蛋白代谢相关。Shoenfeld 等^[20]对于大体耳垂标本进行切片染色,发现 ELC 阳性者弹力蛋白发生了断裂、小血管壁周增厚,这种微血管变化可能间接反映了冠状动脉血管床的病变。Elliott 等^[8]比较了有和无耳垂褶皱志愿者的活检结果,发现 ELC 阳性者的耳垂局部弹力蛋白发生了与皮肤老化类似的降解。而耳垂局部胶原蛋白及弹力蛋白降解反映了全身血管壁成分改变,提示与心血管疾病发生相关。目前主要有三种理论支持该假说。(1)血管老化和耳垂褶皱成因类似:病理学均表现为血管壁胶原空隙增大和弹力蛋白含量减少。而在临床中血管老化常表现为动脉僵硬度的升高,并和心血管疾病的风险升高相关。Choi 等^[12]与 Korkmaz 等^[13]分别发现 ELC 患者脉搏波传导速度(PWV)和肱踝指数(AKI)上升,提示动脉僵硬度上升。(2)糖基化终末产物可导致血管胶原支链增加,减弱血管弹性:年龄增长后血管壁糖基化终末产物增加,引起血管胶原间支链富集,最终减弱血管弹性^[21]。(3)巨噬细胞受体与胶原结构类似:巨噬细胞通过表面受体识别并处理胆固醇,耳垂胶原含有甘氨酸-X-Y 单体重复形成的三重螺旋,这种结构和巨噬细胞表面处理胆固醇的受体类似。如果 ELC 者耳垂的胶原结构遭到了破坏,研究者猜测巨噬细胞处理运输胆固醇的受体也会遭到破坏,导致的动脉粥样硬化斑块形成,从而导致冠心病的发生^[16]。但是此后并没有相关的细胞学研究进一步证实这一点,也尚未有研究比较 ELC 与血脂异常的关系。

总之,ELC 阳性者可能有着未知的易感基因或更多的心血管危险因素,从而导致氧化应激状态变化以及端粒酶缩短,这部分人的血管壁表现的比常人更早老,更加易患动脉粥样硬化以及心血管疾病。

5 总结

ELC 是一个易于观察的体征,目前大量流行病学证据提示 ELC 阳性者和心血管疾病相关,可以在临床中识别高危患者,但耳垂褶皱是否和心血管疾病独立相关目前尚未有定论。ELC 阳性者心血管危险因素较多、氧化应激压力大,可能是早老的标志,从而更加易患心血管疾病。因此可以尝试在临床工作中将 ELC 作为一个早期识别心血管疾病的体征,及早进行宣教、预防和干预。

参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2014》概要.中国循环杂志,2015,30: 617-622.
- [2] Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease. N Engl J Med, 1973, 289: 327-328.
- [3] Rodriguez-Lopez C, Garlito-Diaz H, Madronero-Mariscal R, et al.

Earlobe crease shapes and cardiovascular events. *Am J Cardiol*, 2015, 116: 286–293.

[4] Evrengul H, Dursunoglu D, Kaftan A, et al. Bilateral diagonal earlobe crease and coronary artery disease: a significant association. *Dermatology*, 2004, 209: 271–275.

[5] Friedlander AH, Scully C. Diagonal ear lobe crease and atherosclerosis: a review of the medical literature and oral and maxillofacial implications. *J Oral Maxillofac Surg*, 2010, 68: 3043–3050.

[6] Petrakis NL. Earlobe crease in women: evaluation of reproductive factors, alcohol use, and Quetelet index and relation to atherosclerotic disease. *Am J Med*, 1995, 99: 356–361.

[7] Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, et al. Visible age-related signs and risk of ischemic heart disease in the general population: a prospective cohort study. *Circulation*, 2014, 129: 990–998.

[8] Elliott WJ. Ear lobe crease and coronary artery disease. 1, 000 patients and review of the literature. *Am J Med*, 1983, 75: 1024–1032.

[9] Lucenteforte E, Romoli M, Zagli G, et al. Ear lobe crease as a marker of coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2014, 175: 171–175.

[10] Celik S, Erdogan T, Gedikli O, et al. Diagonal ear-lobe crease is associated with carotid intima-media thickness in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 2007, 192: 428–431.

[11] Shrestha I, Ohtsuki T, Takahashi T, et al. Diagonal ear-lobe crease is correlated with atherosclerotic changes in carotid arteries. *Circ J*, 2009, 73: 1945–1949.

[12] Choi SI, Kang HC, Kim CO, et al. Relationship Between Earlobe Crease and Brachial-ankle Pulse Wave Velocity in Non-hypertensive, Non-diabetic Adults in Korea. *Epidemiol Health*, 2009, 31: e2009002.

[13] Korkmaz L, Agac MT, Acar Z, et al. Earlobe crease may provide predictive information on asymptomatic peripheral arterial disease in patients clinically free of atherosclerotic vascular disease. *Angiology*, 2014, 65: 303–307.

[14] Wu XL, Yang DY, Zhao YS, et al. Diagonal earlobe crease and coronary artery disease in a Chinese population. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 43.

[15] Agouridis AP, Elisaf MS, Nair DR, et al. Ear lobe crease: A marker of coronary artery disease?. *Arch of Med Sci*, 2015, 11: 1145–1155.

[16] Sapira JD. Earlobe creases and macrophage receptors. *South Med J*, 1991, 84: 537–538.

[17] Christoffersen M, Tybjaerg-Hansen A. Visible aging signs as risk markers for ischemic heart disease: Epidemiology, pathogenesis and clinical implications. *Ageing Res Rev*, 2016, 25: 24–41.

[18] Higuchi Y, Maeda T, Guan JZ, et al. Diagonal earlobe crease are associated with shorter telomere in male Japanese patients with metabolic syndrome. *Circ J*, 2009, 73: 274–279.

[19] Koyama T, Watanabe H, Ito H. The association of circulating inflammatory and oxidative stress biomarker levels with diagonal earlobe crease in patients with atherosclerotic diseases. *J Cardiol*, 2016, 67: 347–351.

[20] Shoenfeld Y, Mor R, Weinberger A, et al. Diagonal ear lobe crease and coronary risk factors. *J Am Geriatr Soc*, 1980, 28: 184–187.

[21] Hofmann B, Adam AC, Jacobs K, et al. Advanced glycation end product associated skin autofluorescence: a mirror of vascular function?. *Exp Gerontol*, 2013, 48: 38–44.

(收稿日期: 2016-07-01)

(编辑: 梅平)

综述

二肽基肽酶 -4 抑制剂非胰高血糖素样肽 -1 依赖多效性及其机制探讨

杨光、类延娜综述，成宪武审校

摘要 二肽基肽酶 -4 抑制剂 (DPP4-I) 是一类新型口服降糖药，通过抑制二肽基肽酶 -4 (DPP-4) 活性，提高血液内胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 以及其他多种内源性肠促胰岛素，发挥降糖作用。近年，DPP4-I 的非降糖作用依赖的多面效应备受关注。已经证实 DPP4-I 抑制 DPP-4，调节对多种炎症因子、趋化因子、生长肽和神经肽降解或修饰作用，发挥抗炎、降血脂、降血压以及心血管保护作用。本文结合基础和临床的最新研究结果，将关于 DPP4-I 非 GLP-1 依赖多效性及其机制做一综述。

关键词 综述；二肽基肽酶 -4 抑制剂；心血管疾病

二肽基肽酶 -4 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP-4) 是一种由 766 个氨基酸组成的跨膜丝氨酸蛋白酶，具有切

割多肽 N 末端 Xproline 二肽的催化活性，降解各种炎症趋化因子及肽类激素而发挥生物学效应。DPP-4 的主要底物

基金项目: 国家自然科学基金(81260068, 81560240); 韩国科技部火炬计划(生物 R&D:2010-0019913); 吉林省教育厅 "十二五" 科学技术研究项目(吉教科合字 2015 第 5 号); 延边大学科技发展计划项目(延大科合字 2014 第 33 号)

作者单位: 133000 吉林省延吉市, 延边大学附属医院 心血管内科(杨光), 重症监护病房(类延娜)

作者简介: 杨光 博士 硕士研究生导师 主要研究方向: 心血管病临床与基础研究 Email: minyouli0728@163.com 通讯作者: 成宪武

Email: chengxw0908@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 03-0297-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.022