

· 前沿进展 ·

耳垂皱褶与冠心病相关性的研究进展

王 用, 邢玉龙, 邢建东, 胡 俊

【摘要】 耳垂皱褶是耳垂皮肤的褶皱和折痕, 研究表明, 耳垂皱褶是冠心病的一个独立危险因素, 可用来预测冠心病, 但其确切的发病机制尚未明确。本文从耳垂皱褶与动脉粥样硬化、冠心病危险因素、冠心病及其严重程度的相关性, 及耳垂皱褶的发生机制方面阐述了耳垂皱褶与冠心病的相关性, 并结合国内外相关报道对其研究进展进行综述。

【关键词】 冠心病; 耳垂皱褶; 动脉硬化; 综述

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.09.002

王用, 邢玉龙, 邢建东, 等. 耳垂皱褶与冠心病相关性的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23 (9): 4-6. [www.syxnf.net]

Wang Y, Xing YL, Xing JD, et al. Research on correlation between earlobe creases and coronary heart disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2015, 23 (9): 4-6.

据 2005 年统计数据, 我国心血管疾病患病人数高达 2.3 亿, 约占总人口的五分之一^[1]。心血管疾病尤其是冠心病的发病率逐年增加, 过去 20 年我国冠心病病死率增长两倍多, 每年有超过 100 万的人死于冠心病^[2]。目前, 冠心病已成为人类的首要死亡原因, 预计到 2020 年, 全球因心血管疾病死亡的人数将高达 2 500 万^[3]。临床研究显示, 冠心病的预后与其分类、血管狭窄程度及并发症等因素密切相关, 因此早期诊断、及时治疗冠心病显得尤其重要。为了降低冠心病患者早期突发事件发生率, 临床医生试图寻找血管外体征, 旨在用一种简单可靠的方法预测和识别动脉粥样硬化特别是高危动脉粥样硬化患者^[4-5]。早在 1973 年 Frank 就首次描述了耳垂皱褶可作为早期诊断冠心病的标志^[6], 之后临床上出现许多关于耳垂皱褶是冠心病危险因素的报道^[7-12]。耳垂皱褶为两侧耳垂自耳屏间切迹斜向下方穿过耳垂的一道深折痕, 多呈直线形、弧形或弓形, 长度大于耳垂的一半。近来来多项研究表明, 耳垂皱褶和动脉粥样硬化关系密切, 因此观察耳垂皱褶有助于早期诊断冠心病, 已引起临床医师的重视。根据荟萃分析结果, 当耳垂皱褶患者合并高龄、代谢综合征、颈动脉粥样硬化和斑块、氧化应激、HLA-BW54 阳性、缩短的白细胞端粒时冠心病发病率明显增加, 且耳垂皱褶发生率随冠心病病情严重程度增加而增加。本文从耳垂皱褶与动脉粥样硬化、冠心病危险因素、冠心病及其严重程度的相关性, 及耳垂皱褶的发生机制方面阐述了耳垂皱褶与冠心病的相关性, 并结合国内外相关研究进展进行综述。

1 耳垂皱褶与动脉粥样硬化的相关性

1973 年由 Frank 首次提出一个耳垂的阳性标志, 后来被记录为斜行耳垂皱褶, 其发现此标志物和冠状动脉粥样硬化心脏病有密切联系, 可作为冠心病的诊断指标。随后又有大量研究证实, 耳垂皱褶与广义上的动脉粥样硬化有密切联系, 包括颈动脉、冠状动脉、主动脉和视网膜动脉粥样硬化等。

1.1 耳垂皱褶与颈动脉粥样硬化 颈动脉内膜粥样硬化或斑

块血栓样形成是一种大中动脉退行性、增生性、全身性疾病, 动脉粥样硬化是动脉弹性减低的原因。通过测定其内膜厚度可反映动脉粥样硬化程度及斑块情况, 从而预测全身动脉状况。Celik 等^[13]于 2006 年通过 B 超对 130 名普通人颈动脉中层内膜厚度 (IMT) 进行测定, 进而预测耳垂皱褶和动脉粥样硬化的相关性, 结果得出耳垂皱褶人群 IMT 明显增加, 多元逻辑回归分析结果显示, 耳垂皱褶与 IMT 呈正相关。Shrestha 等^[14]对 212 例存在心脑血管疾病病史患者进行术前颈动脉硬化评估, 并将颈动脉 IMT > 1.1 mm 定义为存在斑块, 结果显示 30% 的患者存在耳垂皱褶, 多元逻辑回归分析结果显示, 校正性别、年龄和高血压后耳垂皱褶和动脉粥样硬化独立相关, 且耳垂皱褶和颈动脉斑块之间的关联性更强。

1.2 耳垂皱褶与冠状动脉粥样硬化 冠状动脉是全身动脉中最容易发生粥样硬化的血管, 其发病率高, 目前需要有创性检查进行确诊。临床上有很多研究支持耳垂皱褶与冠状动脉粥样硬化相关^[5-12], Evrengul 等^[15]采用冠状动脉造影诊断冠心病, 将冠状动脉血管狭窄率 > 70% 定义为异常, 结果显示异常组患者耳垂皱褶发生率高于正常组, 耳垂皱褶是冠心病的独立危险因素, 且双侧耳垂皱褶与冠心病关联性更强。近期 Shmilovich 等^[16]对 430 例经冠状动脉 CTA 检查确诊的冠心病患者进行分析发现, 耳垂皱褶与冠心病发生率、血管狭窄程度及疾病严重程度呈正相关。Lichstein 等^[17]进行的尸检结果显示, 单侧耳垂皱褶、双侧耳垂皱褶均与冠状动脉粥样硬化有关。但一些研究者存在不同观点, 认为耳垂皱褶与冠心病之间不存在相关性, 其中较多的反对观点认为耳垂皱褶是皮肤老化的标志, 其发生率随年龄增加而逐渐增加^[18-20]。

1.3 耳垂皱褶与视网膜动脉粥样硬化 视网膜动脉属于微血管, 是全身唯一肉眼可见的血管, 其发生动脉粥样硬化常是全身血管硬化的一种体现。多项研究表明, 视网膜动脉粥样硬化与冠心病有密切联系, 有文献表明耳垂皱褶与视网膜动脉粥样硬化亦存在联系, Moncada 等^[21]通过对健康人群进行体检, 并按照有无耳垂皱褶进行分组, 结果显示有耳垂皱褶组患者眼底动脉粥样硬化发生率明显高于无耳垂皱褶组。Andersen

等^[22]通过对无糖尿病患者进行调查发现,存在视网膜血管病变患者耳垂皱褶发生率显著增高,许建新^[23]曾对视网膜动脉粥样硬化及正常患者的耳垂皱褶发生率进行比较,结果亦显示耳垂皱褶和视网膜动脉粥样硬化相关。视网膜动脉粥样硬化包括弥漫性变细、弯曲度增加、颜色变淡、动脉反光带增宽、血管走行平直,而眼底所见的视网膜动脉粥样硬化为老年性动脉粥样硬化和小动脉粥样硬化,其在一定程度上可反映冠状动脉和全身其他动脉情况。

1.4 耳垂皱褶与主动脉粥样硬化 主动脉是人体的主干动脉,起源于左心室,而冠状动脉起源于升主动脉,主动脉粥样硬化主要累及主动脉、冠状动脉、脑动脉和肾动脉,可引起以上动脉管腔变窄甚至闭塞,导致其所供应的器官供血障碍。有研究表明,耳垂皱褶与主动脉粥样硬化有关,朱世能等^[24]曾在解剖尸体中发现,耳垂皱褶程度与主动脉粥样硬化严重程度符合率达 70.77%,其中男性和高龄组的符合率较高。瑞典病理学家 Edston^[25]的一份尸检报告显示,耳垂皱褶更与主动脉及脑动脉病变相关,其与冠状动脉粥样硬化病变的关系更密切,且冠状动脉病变严重患者耳根部均有明显深皱褶。

2 耳垂皱褶与冠心病危险因素的相关性

2.1 耳垂皱褶与代谢综合征 代谢综合征是指人体蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态,是一组复杂的代谢紊乱症候群,是导致糖尿病和心脑血管疾病的危险因素。该病具有以下特点:(1)多种代谢紊乱集于一身,包括肥胖、高血糖、高血压、血脂异常、高脂血症、高尿酸血症、脂肪肝及胰岛素血症,这些代谢紊乱是心、脑血管疾病及糖尿病的病理基础。(2)与心、脑血管疾病及糖尿病有共同的病理基础,目前多认为它们的共同原因是肥胖(尤其是中心性肥胖)所致的胰岛素抵抗和高胰岛素血症。(3)可导致多种疾病发生,如高血压、冠心病、脑卒中甚至癌症。代谢综合征病因尚未明确,目前认为是多基因和多种环境因素相互作用的结果,与遗传、免疫等均有密切关系。该病受多种环境因素的影响,集中表现为高脂肪、高碳水化合物的膳食结构,胰岛素抵抗、劳动强度低及运动量少导致代谢综合征的发生发展。目前,有多项关于耳垂皱褶与代谢综合征(高血压、高脂血症、高尿酸血症及糖尿病)相关性的报道。Higuchi 等^[26]研究结果显示,日本男性代谢综合征伴耳垂皱褶者冠心病发病率明显增加。一位爱尔兰学者通过对 247 名住院患者进行研究,结果发现男性和女性耳垂皱褶均与冠心病明确相关,且与冠心病危险因素如高血压、高脂血症、吸烟、卒中及外周血管疾病关系密切^[27]。一些研究证实,耳垂皱褶发生率和高血压有一定关联,早期国内的一项调查结果显示,血压正常者和血压升高者其耳垂皱褶发生率间有明显差异。2010 年金明磊^[28]研究结果显示,糖尿病和吸烟是耳垂皱褶的危险因素。而国外一项对 300 名健康体检结果的调查发现,有耳垂皱褶组高血压发生率高于无耳垂皱褶组^[21]。Evrengül 等^[29]的研究结果也支持耳垂皱褶与冠心病的危险因素(高血压、年龄、吸烟、冠心病家族史)明显相关。

2.2 耳垂皱褶与年龄、性别 目前,一些关于耳垂皱褶与年龄、性别关系的文献资料尚未达成统一认识,部分研究者认为耳垂皱褶与年龄、性别、高血压、糖尿病、肥胖、吸烟等冠心病的危险因素无关^[17,30];而另外一些研究者则认为,耳垂皱褶不但与冠心病密切相关,且与年龄等冠心病危险因素密切相

关^[14,26-28]。支持性别和耳垂皱褶有关系的研究,目前主流观点认为耳垂皱褶与女性年龄的关联性更强。丁进^[31]在耳垂皱褶与冠心病的相关性研究中指出,女性耳垂皱褶预测冠心病的特异度更高。Celik 等^[13]研究亦发现,耳垂皱褶与年龄、性别密切相关,更能支持此观点的是英国的两份尸检报告^[12,32],其均支持女性耳垂皱褶患者冠心病发生率更高,同时心源性死亡风险明显增加。

3 耳垂皱褶与冠心病及其严重程度的关系

目前,临床上有大量关于耳垂皱褶与冠心病关系的研究,其中主流观点是认为二者之间存在相关性^[6-17,26-28],且有文献支持耳垂皱褶与冠状动脉病变严重程度呈正相关。郑玉云^[33]研究中以病变积分为因变量,将年龄、性别、高血压和耳垂皱褶评分等作为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示耳垂皱褶与冠状动脉病变严重程度呈正相关。Shmilovich 等^[16]对 430 名既往无冠心病病史的患者进行冠状动脉 CTA 检查,以评价冠状动脉病变程度,结果发现耳垂皱褶与冠心病发生率、冠状动脉病变程度及疾病严重程度呈正相关。Higuchi 等^[25]通过分析尸检报告同样提出耳垂皱褶不但可预测冠心病更能评估冠心病严重程度。

4 耳垂皱褶的发生机制

目前,发生耳垂皱褶的内在机制尚不十分明确,但可能与以下几点有关:(1)耳垂的解剖学构造比较特殊,其主要由皮肤和脂肪组织构成,是耳郭唯一无软骨的部位,而耳垂局部单薄但血管十分丰富;动脉粥样硬化是全身性疾病,其病理基础为血管炎症、血管内皮细胞功能不全、完整性遭破坏及平滑肌细胞和成纤维细胞增生;动脉内膜增厚、斑块堵塞和完全闭塞。耳垂血供来自颈动脉发出的耳后及颞浅动脉,当冠状动脉发生粥样硬化时,耳垂部血管也会因硬化而发生局部供血障碍,从而导致皮肤老化和皱褶形成。(2)中医有“耳为宗脉之所聚”(《灵枢·口问》)之说。人体六阴经、六阳经和奇经八脉均与耳有联系,说明耳不是一个孤立的器官,其与全身脏器是统一的整体,和机体病理生理息息相关。(3)最近公布的数据表明,氧化应激是动脉粥样硬化形成的重要机制,可增强毛囊的黑色素细胞数量,导致其选择性早衰和凋亡^[34]。类似的机制可能参与皮肤损伤的发病机制,通过激活分解 I 型胶原蛋白的金属蛋白酶而导致其衰老,即形成皱纹和耳垂皱褶^[35]。因此,应对以上提示皮肤过早衰老的指标进行进一步研究,从而找到评估和诊断心血管疾病的方法。(4)冠心病患者存在真皮下基质缺乏现象,真皮下基质是一种胶样物质,其分布在纤维和细胞间,且耳垂组织中较丰富,因此当冠心病患者缺乏该物质时耳垂可发生胶原纤维和弹性纤维退化及断裂,从而形成皱褶。一项对冠心病患者耳垂组织和冠状动脉进行活检的研究结果显示,冠心病患者胶原纤维和弹性纤维大量丢失,进而证实此基质可能是耳垂皱褶和动脉粥样硬化形成的原因^[7]。王万春^[36]研究发现,耳垂皱褶与 HLA-BW54 相关。Bouissou 等^[37]认为耳垂皱褶是人体老化的标志,且随着年龄增加其出现的概率增加。Higuchi 等^[26]认为,耳垂皱褶与外周血白细胞中缩短的染色体端粒有关,此端粒可作为动脉粥样硬化和细胞衰老的标志。

综上所述,现在主流观点支持耳垂皱褶与冠心病和动脉粥样硬化密切相关,其可作为诊断冠心病的有效标志物,可为冠心病的早期诊断和治疗提参考。但目前耳垂皱褶与冠心病有关

的具体机制尚不清楚,有待进一步研究。

参考文献

- [1] He J, Gu D, Wu X, et al. Major cause of death among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (11): 1124-1134.
- [2] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010; findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9882): 1987-2015.
- [3] World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update [R]. Geneva: WHO, 2008.
- [4] Wu X, Yang D, Zhao Y, et al. Effectiveness of percutaneous coronary intervention within 12 hours to 28 days of ST-elevation myocardial infarction in a real-world Chinese population [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (3): e58382.
- [5] Friedlande AH, López-López J, Velasco-Ortega E. Diagonal ear lobe crease and atherosclerosis: a review of the medical literature and dental implications [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2012, 17 (1): e153-e159.
- [6] Frank ST. Aural sign of coronary-artery disease [J]. *N Engl J Med*, 1973, 289 (6): 327-328.
- [7] Kaukola S. The diagonal ear-lobe crease, a physical sign associated with coronary heart disease [J]. *Acta Med Scand*, 1978, 619: 1-49.
- [8] Pasternac A, Sami M. Predictive value of the ear-crease sign in coronary artery disease [J]. *Can Med Assoc J*, 1982, 126 (6): 645-649.
- [9] Elliot WJ. Ear lobe crease and coronary artery disease. 1, 000 patients and review of the literature [J]. *Am J Med*, 1983, 75 (6): 1024-1032.
- [10] Gutiu I, el Rifa C, Mallozi M. Relation between diagonal earlobe crease and ischemic chronic heart disease and the factors of coronary risk [J]. *Méd Interne*, 1986, 24 (2): 111-116.
- [11] Ishii T, Asuwa N, Masuda S, et al. Earlobe crease and atherosclerosis. An autopsy study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1990, 38 (8): 871-876.
- [12] Patel V, Champ C, Andrews PS, et al. Diagonal earlobe crease and atheromatous disease: A postmortem study [J]. *J R Coll Physicians Lond*, 1992, 26 (2): 274-277.
- [13] 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 [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 192 (2): 428-431.
- [14] Shrestha I, Ohtsuki T, Takahashi T, et al. Diagonal ear-lobe crease is correlated with atherosclerotic changes in carotid arteries [J]. *Circ J*, 2009, 73 (10): 1945-1949.
- [15] Evrengül H, Dursunoglu D, Kaftan A, et al. Bilateral diagonal ear lobe crease and coronary artery disease: A significant association [J]. *Dermatology*, 2004, 209 (4): 271-275.
- [16] Shmilovich H, Cheng VY, Rajani R, et al. Relation of diagonal ear lobe crease to the presence, extent, and severity of coronary artery disease determined by coronary computed tomography angiography [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109 (9): 1283-1287.
- [17] Lichstein E, Chapman I, Gupta PK, et al. Diagonal ear lobe crease and coronary artery sclerosis [J]. *Ann Intern Med*, 1976, 85: 337.
- [18] Brady PM, Zive MA, Goldberg RJ, et al. A new wrinkle to the ear-lobe crease [J]. *Arch Intern Med*, 1987, 147 (1): 65-66.
- [19] Gral T, Thornburg M. Earlobe crease in a cohort of elderly veterans [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1983, 31 (3): 134-136.
- [20] Mehta J, Hamby RI. Diagonal ear-lobe crease as a coronary risk factor [J]. *N Engl J Med*, 1974, 291 (5): 260.
- [21] Moncada B, Ruíz JM, Rodríguez E, et al. Ear-lobe crease [J]. *Lancet*, 1979, 1: 220-221.
- [22] Andersen AR, Christiansen JS, Jensen JK. Diagonal ear-lobe crease and diabetic retinal angiopathy (letter) [J]. *N Engl J Med*, 1976, 294 (21): 1182-1183.
- [23] 许健新. 老年人耳折症和动脉硬化 [J]. 右江民族医学院学报, 1987, 9 (2): 21.
- [24] 朱世能. 耳垂斜行皱褶与动脉粥样硬化的关系 (尸检资料观察分析) [J]. 上海医学, 1986, 9 (12): 687.
- [25] Edston E. The ear lobe crease, coronary artery disease, and sudden cardiac death: An autopsy study of 520 individuals [J]. *Am J Forensic Med Pathol*, 2006, 27 (2): 129-123.
- [26] Higuchi Y, Maeda T, Guan JZ, et al. Diagonal earlobe crease are associated with shorter telomere in male Japanese patients with metabolic syndrome [J]. *Circ J*, 2009, 73 (2): 274-279.
- [27] Moraes D, McCormack P, Tyrrell J, et al. Ear lobe crease and coronary heart disease [J]. *Ir Med J*, 1992, 85 (4): 131-132.
- [28] 金明磊. 冠状动脉造影结果与耳垂皱纹相关性临床研究 [J]. 河北医学, 2010, 16 (6): 667-669.
- [29] Evrengül H, Dursunoglu D, Kaftan A, et al. Bilateral diagonal earlobe crease and coronary artery disease: a significant association [J]. *Dermatol*, 2004, 209 (4): 271-275.
- [30] Toyosaki N, Tsuchiya M, Hashimoto T, et al. Ear lobe crease and coronary heart disease in Japanese [J]. *Heart Vessels*, 1986, 2 (3): 161-165.
- [31] 丁进. 耳垂皱褶和冠心病的相关性研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18 (29): 3535-3536.
- [32] Kirkham N, Murrells T, Melcher DH, et al. Diagonal ear lobe creases and fatal cardiovascular disease: A necropsy study [J]. *Br Heart J*, 1989, 61 (4): 361-364.
- [33] 郑玉云. 耳垂皱褶与冠状动脉造影对冠心病诊断的一致性检验 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 2 (14): 205.
- [34] Arck PC, Overall R, Spatz K, et al. Towards a "free radical theory of graying": melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage [J]. *FASEB J*, 2006, 20 (9): 1567-1569.
- [35] Hofmann B, Adam AC, Jacobs K, et al. Advanced glycation end product associated skin autofluorescence: A mirror of vascular function? [J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48 (1): 38-44.
- [36] 王万春. 耳垂皱褶、高胆固醇血症和HLA [J]. 上海医学, 1982, 5 (4): 204-206.
- [37] Bouissou H, Pieraggi MT, Julian M, et al. Value of skin biopsy in coronary insufficiency [J]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1973, 66 (5): 655-660.

(收稿日期: 2015-07-13; 修回日期: 2015-09-10)

(本文编辑: 谢武英)