DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0270　　**文章编号** 1671-8852(2025)09-1174-05

高密度脂蛋白、视黄醇结合蛋白4联合24 h动态心电图诊断冠心病并发无症状心肌缺血的价值

胡　皓[1]　李慧芳[1]　王铮亮[2]
[1]太和医院/湖北医药学院附属医院心内科　湖北　十堰　442099；
[2]湖北省第三人民医院心内科　湖北　武汉　430022

摘要　目的：观察冠心病无症状心肌缺血患者24 h动态心电图（DCG）与高密度脂蛋白颗粒大小、视黄醇结合蛋白4（RBP4）的变化情况，并分析其对患者发生无症状心肌缺血（SMI）的诊断价值。方法：纳入2022年5月—2023年5月收治的冠心病患者108例，观察发生SMI的患者与非SMI患者24 h DCG和高密度脂蛋白颗粒大小相关量化指标[高密度脂蛋白胆固醇/载脂蛋白A1（HDL-c/ApoA1）]、RBP4变化情况，并分析这些指标的变化对患者发生SMI的诊断价值。结果：经24 h DCG评估发现SMI组中阳性患者共有57例，诊断准确率为82.61%（57/69），发作时间段主要集中在6:00—11:59时间段；SMI组患者RBP4水平明显高于非SMI患者，而HDL-c/ApoA1则明显低于非SMI患者（均$P<0.05$）；经Spearman法分析显示，冠心病患者发生SMI与RBP4水平呈正相关性（$r=0.450$，$P<0.05$），与HDL-c/ApoA1水平呈负相关性（$r=-0.347$，$P<0.05$）；经ROC曲线分析显示：24 h DCG、HDL-c/ApoA1、RBP4水平对冠心病发生SMI诊断的曲线下面积（*AUC*）分别为0.798、0.708、0.771，三项联合诊断的*AUC*为0.891，明显高于各单项指标（$P<0.05$），此时诊断的敏感度和特异度分别为0.899、0.795。结论：24 h DCG对冠心病患者发生SMI具有一定的诊断价值，联合HDL-c/ApoA1、RBP4诊断则可进一步提高诊断的价值。

关键词　冠心病；无症状心肌缺血；高密度脂蛋白；视黄醇结合蛋白4；24 h动态心电图
中图分类号　R541
文献标识码　A　　**开放科学（资源服务）标识码（OSID）：**

Diagnosis value of high density lipoprotein, retinol binding protein 4 associated with 24 h DCG in coronary heart disease with asymptomatic myocardial ischemia

HU Hao[1], LI Huifang[1], WANG Zhengliang[2]
[1]Dept. of Cardiology, Taihe Hospital & Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442099, Hubei, China;
[2]Dept. of Cardiology, The Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430022, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the changes of 24 h dynamic electrocardiogram (DCG), high density lipoprotein (HDL) particle size and retinol binding protein 4 (RBP4) in patients with silent myocardial ischemia (SMI) of coronary heart disease (CHD), and to evaluate their diagnostic value in SMI. **Methods:** A total of 108 patients with CHD were enrolled from May 2022 to May 2023. The changes of 24 h DCG, HDL particle size and RBP4 in SMI patients and non-SMI patients were observed, and

课题来源：湖北省科技计划项目（编号：2021CFC843）
作者简介：胡皓，男，1987—，主治医师，主要从事心内科基础及临床研究，E-mail: huh121314@163.com

the diagnostic value of these changes in SMI patients was analyzed. **Results:** Fifty-seven SMI positive patients were evaluated by 24 h DCG, the diagnostic accuracy was 82.61%(57/69), the onset time was mainly concentrated in 6:00-11:59, RBP4 level was significantly higher and HDL-c/ApoA1 was significantly lower in SMI group than in non-SMI group. Spearman analysis showed that SMI was positively correlated with RBP4 level in patients with CHD (r=0.450, P<0.05), and there was a negative correlation between HDL-c/ApoA1 and HDL-c/ApoA1(r=−0.347, P<0.05). ROC curve analysis showed that the AUC of 24 h DCG, HDL-c/ApoA1 and RBP4 for SMI diagnosis was 0.798, 0.708 and 0.771, respectively. The AUC of combined diagnosis was 0.891, which was significantly higher than that of individual indexes (P<0.05). The sensitivity and specificity of diagnosis were 0.899 and 0.795 respectively. **Conclusion:** 24 h DCG has certain diagnostic value for SMI in patients with coronary heart disease, and the combination of HDL-c/ApoA1 and RBP4 can further improve the diagnostic value.

Key Words　Coronary Heart Disease; Silent Myocardial Ischemia; High Density Lipoprotein; Retinol Binding Protein 4; 24 h Dynamic Electrocardiogram

冠心病是导致患者死亡的主要心血管病类型，其病理学基础是冠脉粥样硬化引起的心肌缺血性损伤，随着病情程度的加重，患者多伴有明显心绞痛、呼吸困难等[1-2]。部分患者发生心肌缺血时并无明显的症状，这种无症状性心肌缺血(silent myocardial ischemia，SMI)属于一种隐匿性缺血损伤，且容易被患者和临床医师所忽视。有研究指出约有80%的冠心病患者存在SMI现象，此类患者易发生急性心肌梗死或猝死，严重威胁患者的健康及生命安全[3]。目前心电图、活动平板运动试验等是评估SMI的常见方法，但是常规心电图对心肌缺血表现常不能及时显示或不显示，而平板运动试验需要具备一定的试验条件，且对患者具有一定的风险[4]。近年来动态心电图(dynamic electrocardiogram，DCG)在临床被较多应用，在评估心肌缺血方面具有一定的价值，此外脂质代谢异常、微血栓形成等也是心肌缺血诱发的病理机制，这些指标的异常变化也有助于帮助临床医师进行辅助评估，如高密度脂蛋白(high-density lipoprotein，HDL)、视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4，RBP4)等[5-6]。为了进一步提高临床对冠心病SMI的精准评估，本文在应用24 h DCG检测的同时结合HDL颗粒大小量化指标及RBP4进行观察研究，分析其对患者发生SMI的诊断价值。

1　资料与方法

1.1　纳入患者　收集十堰市太和医院2022年5月—2023年5月收治的冠心病患者108例。根据是否发生SMI，分为SMI组和非SMI组。纳入标准：①所有患者符合冠心病的诊断标准[7]；②SMI诊断金标准根据临床指南[8]，运动放射性核素心肌显像进行评估显示心肌缺血证据，无显性临床症状，符合上述两项即可诊断为SMI；③无沟通障碍；④年龄18岁以上；⑤获得患者知情权。排除标准：①既往心血管手术史及其他心脏病史；②近2周抗凝药物使用史；③哺乳期、妊娠期；④合并恶性肿瘤、血液病、感染等疾病；⑤肝肾功能不全。研究经本院伦理委员会同意开展。

1.2　收集资料　收集入组患者资料，包括人口学信息(如性别、年龄)和既往史(如吸烟、饮酒、高血压、糖尿病等病史等)。

1.3　指标检测　24 h DCG检测，取患者坐位，前胸皮肤常规消毒，将动态心电图仪(深圳博英，BI9800)电极片贴于消毒后的部位，胶布粘贴固定，用绷带固定导联线及记录器防止脱落，开启记录器，校正时间，随后医嘱随身携带仪器即可进行日常活动。完成检测后由医师拆卸仪器，并记录24 h内心电图变化情况，包括SMI开始及结束情况。

HDL颗粒大小量化指标、RBP4检测：入组患者按要求禁食8 h，抽取患者肘部静脉血液样本3 mL，采用全自动生化分析仪检测高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol，HDL-c)、载脂蛋白A1(apolipoprotein A1，ApoA1)，计算HDL颗粒大小量化指标HDL-c/ApoA1；血清RBP4水平则采用酶联免疫吸附法检测，试剂盒购自Sigma公司。

1.4　心肌缺血评估　空腹6～12 h，检查前1 h口服500 mg乐脂平，静息下静注99mTc-MIBI 740

MBq,0.5 h后口服无糖牛奶、葡萄糖粉,其间监测血糖。静注^{18}F-FDG 6～8 mCi,40 min后采用GE infinia双探头SPECT仪开始采集图像,每个探头采集90°,3°/帧,共60帧。放大倍数1.25,矩阵64×64,以R波触发门电路采集,每个心动周期采集8帧。99mTc图像采用140 keV能峰,20%能窗,散射干扰图像采用170 keV,^{18}F图像采用511 keV能峰,20%能窗。根据灌注及代谢图像评估是否存在心肌缺血。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0软件和medcalc软件处理本文数据,性别、既往史等计数资料采用百分比表示,组间采用卡方检验,HDL-c/ApoA1、RBP4等计量资料服从正态分布,以$\bar{x}\pm s$表示,组间比较采用t检验。以Spearman法分析HDL-c/ApoA1、RBP4水平与冠心病患者发生SMI的相关性,采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve,ROC)分析24 h DCG、HDL-c/ApoA1、RBP4对冠心病患者发生SMI的诊断价值,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料结果 本次入组108例患者经金标准诊断有69例为SMI患者,占比63.89%(69/108),如表1所示。SMI组患者与非SMI组患者在性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史等资料上差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表1 基线资料结果比较[例(%);$\bar{x}\pm s$]

观察指标	SMI(n=69)	非SMI(n=39)	χ^2/t	P
男性	41(59.42)	26(66.67)	0.556	0.456
年龄/岁	51.46±8.52	54.36±9.41	1.636	0.105
吸烟史	18(26.09)	11(28.21)	0.057	0.811
饮酒史	24(34.78)	15(38.46)	0.146	0.702
高血压史	19(27.54)	14(35.90)	0.821	0.365
糖尿病史	6(8.70)	2(5.13)	0.462	0.497

2.2 24 h DCG结果 经24 h DCG评估,发现SMI组中阳性患者共有57例,诊断准确率为82.61%(57/69)。时间段分布情况,0:00—5:59有7例,6:00—11:59有35例,12:00—17:59有9例,18:00—24:59有6例,可见发作时间段主要集中在6:00—11:59时间段。

2.3 HDL-c/ApoA1、RBP4结果比较 如表2所示,SMI组患者RBP4水平明显高于非SMI患者,而HDL-c/ApoA1则明显低于非SMI患者($P<0.05$)。

表2 HDL-c/ApoA1、RBP4结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HDL-c/ApoA1	RBP4/ng•L^{-1}
SMI组	69	0.32±0.09	9.28±2.97
非SMI组	39	0.39±0.09	6.62±2.39
t	—	4.138	4.850
P	—	<0.001	<0.001

2.4 HDL-c/ApoA1、RBP4水平与冠心病发生SMI的相关性分析 如表3所示,经Spearman法分析显示,冠心病患者发生SMI与RBP4水平呈正相关,与HDL-c/ApoA1水平呈负相关($P<0.05$)。

表3 HDL-c/ApoA1、RBP4水平与冠心病发生SMI的相关性分析

指标	冠心病发生SMI	
	r	P
HDL-c/ApoA1	−0.347	<0.001
RBP4	0.466	<0.001

2.5 24 h DCG、HDL-c/ApoA1、RBP4水平对冠心病发生SMI的诊断价值 如表4、图1所示,将三项指标纳入二元回归模型,建立联合诊断指标(方程式=−6.882×HDL-c/ApoA1+0.382×RBP4+2.815×24 h DCG−1.517),经ROC曲线分析显示:24 h DCG及HDL-c/ApoA1、RBP4水平对冠心病发生SMI诊断的曲线下面积(area under the curve,AUC)分别为0.798、0.708、0.771,三项联合诊断的AUC为0.891,明显高于各单项指标($P<0.05$),此时诊断的敏感度和特异度分别为0.899、0.795。

表4 24 h DCG、HDL-c/ApoA1、RBP4水平及三项联合对冠心病发生SMI的诊断价值

指标	AUC	P	敏感度	特异度	95%CI
HDL-c/ApoA1	0.708*	<0.001	0.522	0.820	0.608～0.808
RBP4	0.771*	<0.001	0.812	0.667	0.675～0.866
24 h DCG	0.798*	<0.001	0.826	0.769	0.705～0.890
三项联合	0.891	<0.001	0.899	0.795	0.818～0.964

与三项联合指标比较,*$P<0.05$

3 讨论

随着近年来人口老龄化进程的加快,冠心病的疾病负担日益沉重,已成为临床心因性死亡的主要因素,即使是接受临床规范化方案治疗,其病情仍呈慢性进行性发展,对患者生命健康造成了严重威胁[9-10]。在冠心病患者中相对于症状性心肌缺血,SMI患者更需要临床医师警惕,这种隐匿性心肌损伤很难被发现及重视,但任由其发展,患者发生不

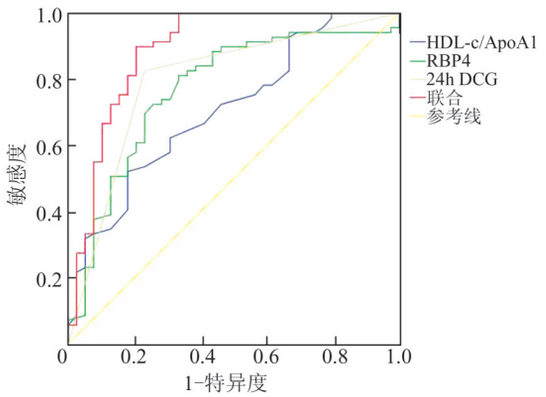


图 1　24 h DCG、HDL-c/ApoA1、RBP4 水平及三项联合对冠心病发生 SMI 的诊断价值

良心血管事件的风险将会急剧升高[11-12]。不仅如此，临床对于 SMI 仍十分缺乏行之有效的评估方案。

基于此背景，本文在 DCG 的基础上结合 HDL-c/ApoA1、RBP4 检测，发现冠心病患者发生 SMI 时 HDL-c/ApoA1、RBP4 水平异常，且与冠心病患者发生 SMI 分别呈负、正相关，这提示这 2 个因子可能与冠心病患者发生 SMI 风险有关。DCG 是目前临床常用监测 SMI 的方法，不仅价廉、便捷，且能动态监测心电图信号，对 SMI 具有较好的检出率。有研究发现 DCG 能有效观测 ST 段下移幅度和 ST 段下移持续时间，诊断有效率最高可达 90% 左右，对 SMI 诊断的敏感性和特异度分别为 87.1% 和 70.4%，但是相对于螺旋 CT 冠脉成像等仍有所不足。另研究发现螺旋 CT 冠脉成像对 SMI 的检出率、灵敏度以及特异度均高于 DCG 和超声心动图，漏诊率与误诊率相对更低[13-14]。可见仅通过 DCG 评估冠心病发生 SMI 仍存在一定的误诊和漏诊的风险，本文数据也发现 24 h DCG 对 SMI 检出的准确率仅为 82.61%，故而优化评估方案仍是临床医师需要探究的重要任务。为此本文通过检测 HDL-c/ApoA1、RBP4 水平发现这 2 个因子与冠心病患者发生 SMI 具有一定的相关性，提示其可能对评估 SMI 有着一定的价值。HDL-c/ApoA1 是 HDL 颗粒大小的量化指标，在万进东等[15]研究中指出 HDL 颗粒更适合作为评估心血管事件的标志物，该指标能在一定程度上反映 HDL 颗粒的密度、大小和胆固醇负荷，揭示患者机体脂质代谢的紊乱情况，该研究发现该指标与冠状动脉病变程度相关，且是冠心病患者发生 SMI 的影响因子，其预测 SMI 的价值较其他血脂指标更高。而在王鲲等[16]研究中也指出 HDL 在近年来抗动脉粥样硬化方面受到质疑，尤其是其浓度超过 1.55 mmol•L^{-1}时心血管风险会增加，究其原因是与 HDL 的组成成分和功能异质性有关，研究发现在 HDL 中大颗粒与冠心病事件呈负相关，小颗粒 HDL 则与冠心病严重程度呈正相关，是冠心病患者血运重建的风险因素，可见 HDL 颗粒大小对 SMI 评估具有一定的价值。此外 RBP4 属于机体脂肪因子，一般在动脉硬化斑块中的泡沫细胞及平滑肌细胞中均呈现高表达，并能促进甘油三酯水平升高，导致糖脂代谢紊乱，直接或间接作用于血管，促使血管平滑肌细胞增生、肥大、凋亡，导致血管壁增厚、动脉弹性下降，同时还能引起内皮细胞的炎症反应，促进白细胞黏附和血小板聚集，形成微血栓，增加微血管血流阻力，引起冠脉血流速度减慢。研究[17-19]发现高水平的 RBP4 与不良的心肌血流灌注和血流分级有关。基于上述研究可知 HDL 颗粒大小、RBP4 水平可影响冠脉病变程度，减弱冠脉供血情况，从而诱发 SMI。本文通过 24 h DCG 检测并结合 HDL 颗粒大小、RBP4 水平进一步行 ROC 曲线分析发现，这三项检测联合应用评估冠心病患者发生 SMI 的 *AUC* 值为 0.891，明显高于各单项指标，可见三项指标联合应用具有较高评估价值。

综上所述，24 h DCG 对监测冠心病发生 SMI 具有较好的检出率，同时 HDL 颗粒大小、RBP4 水平与冠心病患者发生 SMI 有关，三项检测均对 SMI 有一定的预测效能，尤其是三项检测联合应用能提高其评估价值。

参考文献

[1] VOUTILAINEN A, BRESTER C, KOLEHMAINEN M, et al. Epidemiological analysis of coronary heart disease and its main risk factors: Are their associations multiplicative, additive, or interactive? [J]. Ann Med, 2022, 54(1): 1500-1510.

[2] SHAYA G E, LEUCKER T M, JONES S R, et al. Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond[J]. Trends Cardiovasc Med, 2022, 32(4): 181-194.

[3] DOI S, SUZUKI M, FUNAMIZU T, et al. Clinical features of potential after-effects of percutaneous coronary intervention in the treatment of silent myocardial ischemia[J]. Heart Vessels, 2019, 34(12): 1917-1924.

[4] 余小佳，兀花妮，白一苹，等 . 动态心电图应用于临床诊断冠心病无症状性心肌缺血的效果评价[J]. 贵州医药，2021，45(2): 290-291.
YU X J, WU H N, BAI Y P, et al. Evaluation of the

effect of dynamic electrocardiogram in clinical diagnosis of asymptomatic myocardial ischemia of coronary heart disease[J]. Guizhou Med J, 2021, 45(2): 290-291.

[5] 吴颖, 刘卫其, 张励庭, 等. 血清BNP、hs-CRP联合24 h动态心电图对老年冠状动脉性心脏病并发无症状心肌缺血的诊断价值[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2021, 21(3): 3945-3948.
WU Y, LIU W Q, ZHANG L T, et al. Diagnostic value of serum BNP and hs-CRP combined with 24 h dynamic electrocardiogram in elderly patients with coronary heart disease complicated with asymptomatic myocardial ischemia[J]. Mol Cardiol China, 2021, 21(3): 3945-3948.

[6] 许璨, 龚朵, 刘厂辉, 等. 高密度脂蛋白功能研究新进展[J]. 生理科学进展, 2022, 53(5): 363-367.
XU C, GONG D, LIU C H, et al. New progress in the research of high-density lipoprotein function[J]. Prog Physiol Sci, 2022, 53(5): 363-367.

[7] 郭宏洲, 黄榕翀. 2019 ESC慢性冠状动脉综合征指南解读[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(S1): 18-23.
GUO H Z, HUANG R C. Interpretation of 2019 ESC guidelines for chronic coronary syndrome[J]. Chin Circ J, 2019, 34(S1): 18-23.

[8] 高润霖. 中华医学百科全书:心血管病学[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2017:977-980.
GAO R L. Chinese Medical Encyclopedia: Cardiovascular Disease [M]. Beijing: China Union Medical College Press,2017:977-980.

[9] OHLOW M A, WINTERHALTER M. Coronary heart disease - A protracted treatment course[J]. Dtsch Arztebl Int, 2023, 120(6): 98.

[10] DUBROFF R, DEMASI M. Heart disease: The forgotten pandemic[J]. Prev Med, 2021, 153: 106791.

[11] ROY R, ALDIWANI H, DAROUIAN N, et al. Ambulatory and silent myocardial ischemia in women with coronary microvascular dysfunction: Results from the Cardiac Autonomic Nervous System study (CANS)[J]. Int J Cardiol, 2020, 316: 1-6.

[12] KRIEVINS D, ZELLANS E, LATKOVSKIS G, et al. Diagnosis and management of silent coronary ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy[J]. J Vasc Surg, 2021, 73(2): 533-541.

[13] 张新菊, 吴敏, 郑小妹. 动态心电图在诊断无症状心肌缺血中临床价值研究[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(4): 491-494.
ZHANG X J, WU M, ZHENG X M. Clinical value of dynamic electrocardiogram in diagnosis of asymptomatic myocardial ischemia[J]. J Xinjiang Med Univ, 2020, 43(4): 491-494.

[14] 魏芳. ECHO、DCG及MSCT冠脉成像在无症状心肌缺血临床诊断中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2022, 20(5): 116-118.
WEI F. Application of ECHO, DCG, and MSCT coronary artery imaging in the clinical diagnosis of silent myocardial ischemia[J]. Chin J CT MRI, 2022, 20(5): 116-118.

[15] 万进东, 冉飞, 夏思维, 等. 高密度脂蛋白颗粒大小与青年冠心病无症状性心肌缺血的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(12): 1054-1059.
WAN J D, RAN F, XIA S W, et al. Association between high density lipoprotein particle size and silent myocardial ischemia in young patients with coronary heart disease[J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(12): 1054-1059.

[16] 王鲲, 王慧峰, 王凤群, 等. 高密度脂蛋白颗粒与冠心病患者介入治疗后再次血运重建的关系[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(7): 1033-1035.
WANG K, WANG H F, WANG F Q, et al. Relationship between high-density lipoprotein particles and revascularization after interventional therapy in patients with coronary heart disease[J]. Chin Remedies Clin, 2019, 19(7): 1033-1035.

[17] 高秀珍, 尹成坤. γ谷氨酰胺转肽酶、一氧化氮与内皮素-1比值、视黄醇结合蛋白4与急性心肌梗死患者PCI治疗后血流分级的关联性[J]. 岭南心血管病杂志, 2022, 28(4): 298-301.
GAO X Z, YIN C K. Correlation between gamma-glutamyl transferase, nitric oxide and endothelin-1 ratio, retinol binding protein 4 and blood flow classification in patients with acute myocardial infarction after PCI[J]. South China J Cardiovasc Dis, 2022, 28(4): 298-301.

[18] 胡剑威, 于洪尧, 刘欣欣, 等. 内脂素、视黄醇结合蛋白4与冠心病的相关性分析[J]. 现代预防医学, 2020, 47(1): 181-184.
HU J W, YU H Y, LIU X X, et al. Correlation between visfatin, retinol binding protein 4 and coronary heart disease[J]. Mod Prev Med, 2020, 47(1): 181-184.

[19] 陈入菲,郑俊晨,秦建宁,等. 冠心病患者血清IMA、cathepsin S、RBP4水平与炎性因子及心肌缺血程度的相关性研究[J]. 现代生物医学进展,2021,21(16): 3101-3105.
CHEN R F, ZHENG J C, QIN J N, et al. The study of correlation between serum IMA, cathepsin S, RBP4 levels and inflammatory factors and degree of myocardial ischemia in patients with coronary heart disease[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2021, 21(16): 3101-3105.

(2024-04-15收稿)
编辑 沈建国