

· 指南与共识 ·

VAP 技术检测血脂与脂蛋白亚组分及其临床应用中国专家共识(2025 版)

中华医学会检验医学分会 中国医师协会检验医师分会 中国研究型医院学会检验医学专业委员会 中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业分会 中国生物化学与分子生物学会临床医学专业分会

通信作者: 鄢盛恺, 遵义医科大学附属医院医学检验科 遵义医科大学检验医学院, 遵义 563003, Email: yanshengkai@sina.com; 潘柏申, 复旦大学附属中山医院检验科 上海 200032, Email: pan.baishen@zs-hospital.sh.cn

【摘要】 垂直梯度离心自动血脂谱检测(VAP)技术用于血脂与脂蛋白亚组分分析,可深度解析脂蛋白颗粒数量、大小、组成及脂质代谢情况,更全面地评估动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)风险(包括残余风险),有助于评估调脂药物的临床疗效。该共识从常规血脂检测的不足与心血管残余风险相关出发,系统阐述了血脂与脂蛋白亚组分、VAP 技术检测脂蛋白亚组分及其在 ASCVD 患者血脂管理中的应用等,并从多学科角度形成了专家共识,旨在规范基于 VAP 技术的血脂与脂蛋白亚组分检测及其临床应用,全面提升我国血脂综合管理水平,进一步推进 ASCVD 的有效防治。

【关键词】 血脂; 脂蛋白; 脂蛋白亚组分; 垂直梯度离心自动血脂谱检测; 动脉粥样硬化性心血管疾病

基金项目: 国家自然科学基金(82070916)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2023CN313)

Chinese expert consensus on the detection and clinical application of blood lipids and lipoprotein subfractions by VAP technology (2025 edition)

Laboratory Medicine Society of Chinese Medical Association, Chinese Medical Doctor Association of Laboratory Medicine, Laboratory Medicine Professional Committee of Chinese Research Hospital Association, Division of Lipids and Lipoproteins of Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology, Division of Clinical Medicine of Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology

Corresponding author: Yan Shengkai, Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, College of Laboratory Medicine of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China; Email: yanshengkai@sina.com; Pan Baishen, Department of Laboratory Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; Email: pan.baishen@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Vertical auto profile (VAP) technology is capable of detecting blood lipids and lipoprotein subfractions. This technology allows for a detailed analysis of the number, size, and composition of lipoprotein particles as well as lipid metabolism. As a result, this detection technique provides a more comprehensive evaluation of the risk associated with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), including the residual cardiovascular risk. This consensus addresses following aspects: the limitations of routine blood lipid testing and the associated residual cardiovascular risk; pathophysiological roles of the blood lipids and lipoprotein subfractions involved; the methodology

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20250218-00088

收稿日期 2025-02-18 本文编辑 干岭

引用本文: 中华医学会检验医学分会, 中国医师协会检验医师分会, 中国研究型医院学会检验医学专业委员会, 等. VAP 技术检测血脂与脂蛋白亚组分及其临床应用中国专家共识(2025 版)[J]. 中华检验医学杂志, 2025, 48(7): 819-833. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20250218-00088.



of VAP technology to detect these lipoprotein subfractions; and the application of VAP technology in managing blood lipids for patients with ASCVD. The consensus also presents opinions from a multidisciplinary perspective, aiming to standardize the detection of blood lipids and lipoprotein subfractions using VAP technology, as well as their clinical application. This initiative seeks to enhance lipid management and further improve the prevention and treatment strategies of ASCVD in China.

【Key words】 Plasma lipid; Lipoprotein; Lipoprotein subfractions; Vertical auto profile; Atherosclerotic cardiovascular disease

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82070916)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2023CN313)

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是以动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)为病理基础的泛血管性疾病的总称。大量证据表明血脂与脂蛋白尤其是低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高是 ASCVD 的致病性危险因素^[1-3]。血脂检测不仅是一种从儿童到老年全生命周期的血脂管理的重要手段,也是有效开展这项工作的基础。我国目前临床血脂检测的基本项目为总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、LDL-C 和非 HDL-C,后者可通过计算获得。载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)A I、ApoB、脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]等血脂项目已被越来越多的临床实验室作为常规血脂检测项目^[2-3]。其他如小而密 LDL(small dense LDL, sdLDL)、残粒样脂蛋白胆固醇(remnant lipoprotein cholesterol, RLP-C)及低密度脂蛋白颗粒(low-density lipoprotein particle, LDL-P)等血脂与脂蛋白亚组分项目的检测及其临床应用价值日益受到关注。

垂直梯度离心自动血脂谱检测(vertical auto profile, VAP)技术应用于血脂与脂蛋白亚组分分析,可较准确测定脂蛋白亚组分的胆固醇、脂蛋白颗粒含量及脂蛋白类型等参数,与常规血脂检测相比,可更为真实准确和精细地反映个体血脂水平及变化^[3-7],已被《中国临床血脂检测指南》作为有临床价值的新技术加以推荐^[3]。为进一步规范基于 VAP 技术的血脂与脂蛋白亚组分检测及其临床应用,中华医学会检验医学分会、中国医师协会检验医师分会、中国研究型医院学会检验医学专业委员会、中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业分会及中国生物化学与分子生物学会临床医学专业分会组织基础医学、临床检验诊断、心血管内

科、内分泌代谢、肾病领域的专家组成多学科专家组,参照国内外相关指南、共识和建议文件,共同制订了本专家共识。旨在规范我国临床上对血脂及脂蛋白亚组分的检测与管理,为相关领域的临床医师及实验室专业人员提供循证、科学的参考依据,但共识本身不具强制性,不作为医疗事故鉴定和医学责任认定的依据。

共识制订方法

本共识制订遵循世界卫生组织和中华医学会制订/修订指南的基本方法及程序^[8]。在广泛征求专家组成员意见基础上,经归纳整理和讨论后,明确共识需要解决的核心问题,围绕 VAP 技术在血脂与脂蛋白亚组分检测及临床应用中的必要性、适用人群、检测方法与质量管理、临床应用策略等方面,结合国内外最新循证医学证据与国内临床实践,通过多轮专家会议讨论与修订,最终确定了 11 条共识意见。在制订这些共识意见时,专家组采用基于证据的方法,利用可用的数据资料进行分析制订推荐共识意见。为获取可靠和全面的证据支持,本共识的文献检索覆盖多个中英文数据库,包括 PubMed、Web of Science、中国知网、万方数据库和中文科技期刊数据库(维普)。中文检索词包括“血脂”“脂蛋白”“脂蛋白亚组分”“垂直梯度离心自动血脂谱检测”“心血管疾病”“动脉粥样硬化性心血管疾病”等;英文检索词包括“blood lipids”“lipoprotein”“lipoprotein subfractions”“Vertical auto profile”“cardiovascular disease”“atherosclerotic cardiovascular disease”“ASCVD”等。文献检索时间为各数据库建库至 2024 年 10 月 31 日,检索文献类型包括国内外相关临床研究、随机对照研究、人群队列研究、指南、共识文件及系统综述。对纳入文献进行严格的质量评价,选取高质量的研究证据,

剔除未达到循证医学标准的研究报告。

本共识对推荐类别的表述采用以下方式：

I 类：已证实和/或公认的有益和有效的检测、操作或治疗。II 类：证据支持的有用和/或有效的检测、操作或治疗，但尚有矛盾或存在不同观点；其中，II a 类为有关证据、观点倾向于有用和/或有效，应用这些检测、操作或治疗是合理的，II b 类为有关证据、观点尚不能充分证明有用和/或有效，可考虑应用。III 类：已证实和/或公认无用和/或无效，并对一些病例可能有害的检测、操作或治疗，不推荐使用。证据水平的定义借鉴国内外同类指南，表述如下。A 级：证据源自大规模或中等规模人群队列或多项随机临床试验 (randomized clinical trial, RCT) 或荟萃分析；B 级：证据源自小规模队列研究、单项 RCT 或多项非随机对照研究；C 级：证据源自小规模研究、回顾性研究或专家共识意见。

血脂与脂蛋白亚组分

血脂是血清中的胆固醇、TG 和类脂如磷脂 (phospholipid, PL)、游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 等的总称。血脂与 Apo 结合形成球形脂蛋白颗粒才能溶于血液而稳定存在，随血液循环被运输至外周组织进行代谢。不同密度脂蛋白携带的 TG

和胆固醇含量不同，所含 Apo 的种类和数量也不同^[9-11]。一般称乳糜微粒 (chylomicrons, CM)、极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL) 为富含甘油三酯脂蛋白 (triglyceride-rich lipoproteins, TRL)^[12]。另有一种特殊脂蛋白称为 Lp(a)，其密度介于 LDL 与 HDL 之间^[11, 13-14]。由于不同的理化性质、代谢和功能的差异，脂蛋白颗粒间存在一定的异质性，根据颗粒大小和密度高低不同，可将其进一步分为不同的亚组分 (表 1)^[2-5, 15-19]。

一、脂蛋白及其亚组分

1. CM 及其亚组分：CM 是血液中颗粒最大的脂蛋白，密度最小，主要成分是 TG。餐后以及某些病理状态下 [如严重高甘油三酯血症 (hypertriglyceridemia, HTG)] 血液中含有大量 CM 时，血液外观白色混浊，称为“乳糜血”。正常人空腹 12 h 后采血时，血液 CM 和 CM 残粒均被清除掉，故无法被检测到。将血清试管放在 4℃ 静置过夜，CM 会漂浮到血清上层凝聚，状如奶油，此为检查有无 CM 存在的简便方法^[2, 9-12]。

2. VLDL、IDL 及其亚组分：含有 ApoB100 的 VLDL 主要由肝脏合成装配分泌入血，随着 VLDL 颗粒中 TG 被降解，VLDL 颗粒逐步变小，密度逐步

表 1 血浆脂蛋白颗粒的化学组成和功能

分类	密度 (g/ml)	直径 (nm)	主要脂质成分 (%)				载脂蛋白		主要来源	功能
			TG	胆固醇酯	磷脂	胆固醇	主要	其他		
CM	<0.950	80.0~100.0	90~95	2~4	2~6	1	B48	A1、A2、A4、A5	小肠合成	转运外源性 TG
VLDL	0.950~1.006	28.0~80.0	50~65	8~14	12~16	4~7	B100	A1、C2、C3、E、A5	肝脏合成	转运内源性 TG
VLDL ₁₋₂	0.950~0.980	35.0~80.0								
VLDL ₃	0.980~1.006	28.0~35.0								
IDL	1.006~1.019	25.0~30.0	25~40	20~35	16~24	7~11	B100	C2、C3、E	VLDL 中 TG 经脂酶水解后形成	属 LDL 前体，不经肝脏代谢
LDL	1.019~1.063	21.8~27.5	4~6	34~35	22~26	6~15	B100	无	VLDL、IDL 中 TG 经脂酶水解后形成	将肝脏合成的内源性胆固醇转运至肝外组织
LDL ₁	1.019~1.023	27.0~27.5								
LDL ₂	1.023~1.034	25.5~27.0								
LDL ₃	1.034~1.044	24.2~25.5								
LDL ₄	1.044~1.063	21.8~24.2								
HDL	1.063~1.210	7.2~12.0	7	10~20	55	5	A1	A2、C3、E、M	主要是肝脏和小肠合成	参与胆固醇的逆转运
HDL ₂	1.063~1.125	8.8~12.0					A1			
HDL ₃	1.125~1.210	7.2~8.8					A1			
Lp(a)	1.055~1.085	25~30	4~8	35~46	17~24	6~9	Apo(a)	B100	在肝脏或肝外 Apo(a) 通过二硫键与 LDL 形成的复合物	功能尚不完全清楚

注：表中脂蛋白亚组分依据垂直梯度离心自动血脂谱检测技术进行分类。CM 为乳糜微粒，VLDL 为极低密度脂蛋白，IDL 为中间密度脂蛋白，LDL 为低密度脂蛋白，HDL 为高密度脂蛋白，Lp(a) 为脂蛋白(a)，Apo(a) 为载脂蛋白(a)，TG 为甘油三酯

变大,可被代谢成 VLDL 残粒和 IDL^[9-12]。应用 VAP 技术可将血清 VLDL 按密度大小分为 VLDL₁ 和 VLDL₂(大而轻富含 TG 的亚组分)、VLDL₃(小而富含胆固醇的亚组分)^[15-19]。

IDL 是 VLDL 转化为 LDL 的中间产物,正常情况下,血浆中 IDL 含量很少。

CM 残粒和 VLDL 残粒称为 TRL 残粒,也称残粒样颗粒(remnant-like particles, RLP)或残粒样脂蛋白(remnant-like lipoprotein, RLP),是 TRL 的水解产物^[11-12]。基于 VAP 技术的 RLP 定义为 VLDL₃ 与 IDL 之和^[4-7, 15-19],其依据为 VLDL₃ 是密度最高且颗粒最小的 VLDL 亚组分,VLDL₃ 中的 TG 可继续分解生成颗粒更小和密度更高的 IDL。

3. LDL 及其亚组分:LDL 是血液中胆固醇含量最高的脂蛋白^[9-12],大多数由肝细胞和肝外的 LDL 受体进行分解代谢。采用 VAP 技术可得到 4 种 LDL 亚组分(LDL₁~LDL₄),其中 sdLDL 主要指 LDL₃ 和 LDL₄^[15-19]。

4. HDL 及其亚组分:HDL 是颗粒最小、密度最大的脂蛋白,也是一类异质性脂蛋白。应用 VAP 技术可将 HDL 颗粒按其密度大小分为 HDL₁、HDL₂ 和 HDL₃ 三类^[4-7, 15-19],人血浆中以 HDL₂ 和 HDL₃ 为主(分别占 1/3 和 2/3)^[15-19]。HDL₂ 为大的、密度较小、成熟的颗粒;HDL₃ 为小的、密度较大、未成熟的颗粒;HDL₁ 仅存在于高胆固醇膳食诱导后^[9, 20-21]。

5. Lp(a):Lp(a)由 1 分子 LDL 样颗粒和 1 分子 Apo(a)组成,两者以二硫键共价结合。Lp(a)具有显著的多态性,源于 Apo(a)肽链长度不一,可致 Lp(a)的相对分子量大小及血清 Lp(a)水平在不同个体间存在较大差异。与 LDL 不同,Lp(a)不能由 VLDL 转化而来,也不能转化为其他脂蛋白,是一类由肝脏合成的脂蛋白^[3, 5, 13-14]。

二、血脂与脂蛋白亚组分的主要指标检测

临床上检测外周血 LDL 的方式有 2 种:一种是测定 LDL 携带的胆固醇浓度即 LDL-C^[3, 9-11, 22-23],一种是采用基于 VAP、核磁共振波谱(nuclear magnetic resonance, NMR)技术等检测 LDL 的颗粒浓度(LDL particle, LDL-P)^[3-7, 24-26]。LDL-P 是指单位体积中 LDL 颗粒的数量,非常规测定的每单位体积 LDL-C 质量。由于 LDL 颗粒大小不均,LDL-C 和 LDL-P 并不完全呈一致性,使相当大一部分面临 ASCVD 风险的人群未被早期识别而得到干预^[27]。在相同血清 LDL-C 浓度下,较小颗粒的 LDL 往往比

较大颗粒的 LDL 含有更多的 ApoB,即在相同血清 LDL-C 浓度下,sdLDL 为主的患者其 LDL-P、ApoB 水平更高,可能面临更大的 ASCVD 风险^[28]。与常规 LDL-C 检测相比,LDL-P 比 LDL-C 能更好评估和预测 ASCVD 剩余风险^[21, 26-29]。即使是接受他汀类药物治疗的人群,LDL-C 通常不足以完全反映心血管风险的控制情况,LDL-P 检测可更好地评估其心血管剩余风险^[11, 30]。

VAP 技术根据密度大小将 LDL 分为 3 种不同模式,即大而轻颗粒为主的 A 型、小而密颗粒为主的 B 型和混合介于两者之间的 A/B 型^[15-19]。研究显示,LDL 模式 B 型比 A 型的 LDL 具有双倍的罹患 ASCVD 风险,或使心血管疾病风险增加 40%。在已确定的危险因素控制后,LDL 模式 B 型被认定为心血管疾病及其严重事件的独立危险因素,并且可以解释不同人群 ASCVD 风险的差异^[2-4, 29, 31]。在少数情况下,临床上可出现高 ApoB 血症而 LDL-C 水平正常的情况,如高 TG 血症时,sdLDL 即模式 B 型 LDL 增多。与大而轻 LDL(模式 A 型 LDL)相比,sdLDL 颗粒中 ApoB 含量较多而胆固醇较少,故可出现 LDL-C 不高,血清 ApoB 增高的现象,即所谓“高 ApoB 血症”,其反映 LDL 模式 B 型增多。所以 LDL 模型与 LDL-C、ApoB 同时测定有利于临床判断^[3, 11]。

目前通过测定血浆 HDL 及 HDL 亚组分的胆固醇含量及 HDL 颗粒浓度反映 HDL 的量,同时结合 HDL 功能研究,一并用于 HDL 与 ASCVD 发生发展的关联性研究^[3, 21-22, 25, 32-33]。国内研究发现,早期冠心病患者大颗粒 HDL 亚组分水平降低,小颗粒 HDL 亚组分水平升高与稳定性冠心病相关^[33]。研究显示,大而轻的 HDL₂ 与小而密的 HDL₃ 相比,其在胆固醇逆转运等脂代谢关键过程中起着核心作用,对于减少 AS 及降低 ASCVD 发病风险及病死率等方面更为重要^[22, 25, 33-34]。HDL₃-C 可能是 HDL-C 与冠心病事件相关的主要因素,低 HDL₃-C 在预测亚临床 ASCVD 风险方面比总 HDL-C 更有价值。

TRL 及其残粒与 ASCVD 风险相关。在使用他汀类药物治疗的人群中,TRL 仍是除 LDL-C 外的脂质相关心血管剩余风险的重要因素,特别是对于糖尿病患者^[12, 35-37]。空腹状态下,RLP-C 水平代表 VLDL 及 IDL 中的胆固醇;非空腹状态下,RLP-C 还包括餐后 CM 及其残粒中的胆固醇。RLP-C 可采用公式估算即 RLP-C=TC-HDL-C-LDL-C,现多采用 VAP 技术或匀相法直接测定^[3, 6, 11, 36],后者国内外

已有可供临床自动化检测的商品化试剂盒。美国食品药品监督管理局最初批准 RLP-C 仅用于Ⅲ型高脂血症的诊断,现已批准用于 ASCVD 危险性评估。日本动脉粥样硬化学会已将 RLP-C 作为危险因素纳入常规血脂筛查写入 ASCVD 预防指南^[38]。另有研究表明,在识别 Framingham 风险评分中度/高危个体时,使用餐后脂蛋白亚组分水平并不亚于使用其空腹水平。餐后和空腹的 RLP-C 和 VLDL 亚组分变化可揭示其与冠心病相关的脂质代谢机制^[39]。

Lp(a)升高是冠心病、缺血性脑卒中、外周血管病、冠状动脉钙化及钙化性主动脉瓣狭窄等的独立危险因素^[3, 11, 13]。因 Lp(a)具有高度多态性,不同 Apo(a)异构体分子量不同,导致不同 Lp(a)检测系统/方法所得结果不一致^[3, 11]。测定 Lp(a)中的胆固醇即 Lp(a)-C,可避免或减少因 Apo(a)多态性所造成的 Lp(a)定量偏差。但需要注意,高脂血症尤其是高胆固醇血症时,VAP 技术因 Lp(a)与 HDL 密度有较多重叠,可导致 Lp(a)-C 检测结果与 Lp(a)水平不一致^[40],需改用 Lp(a)质量浓度或颗粒测定以评估患者 ASCVD 风险。

三、血脂与脂蛋白亚组分检测的必要性

近 20 年来,我国 18 岁以上成人的血脂水平明显上升。2020—2022 年“中国居民心血管病及其危险因素监测”项目初步调查结果显示,≥18 岁成人血脂异常患病率为 38.1%,男性(46.1%)高于女性(29.6%),城市(38.9%)高于农村(37.4%)。面对我国 ASCVD 疾病负担不断上升的趋势,积极开展血脂管理刻不容缓^[1-2]。

无论是预防 ASCVD 发生的一级预防,还是改善 ASCVD 预后的二级预防,全面评价 ASCVD 总体风险是针对患者风险水平制定个体化的综合管理和治疗决策的前提^[2]。诸多临床研究显示,即使进行积极调脂治疗、强化 LDL-C 的管理,许多患者仍存在较高 ASCVD 剩余风险^[41],伴有高 TG、低 HDL-C、sdLDL 增多、VLDL 残粒和 CM 残粒增加等致 AS 血脂异常特征^[41-42]。脂蛋白颗粒本身的特征也决定了其致 AS 的潜在风险^[43]。此外,常规血脂指标本身存在一定局限性,临床实际工作难以通过其甄别 ASCVD 剩余风险,导致患者 ASCVD 风险可能被低估^[30]。因此,结合心血管剩余风险现状与我国人群特点,在使用他汀类药物降低 LDL-C 的同时,也应充分重视对其他血脂谱或脂蛋白亚组分异常为特征的致 AS 性血脂异常的干预。

大量临床数据证明,常规血脂指标并不能完全解释心血管事件及其剩余风险,有相当一部分人群常规血脂无明显异常,或部分常规血脂异常患者因 LDL-C 达标未被判定为高风险,但仍会发生心血管事件^[14-15]。近年研究证明,这部分人群的血浆脂蛋白颗粒及脂蛋白亚组分往往存在异常^[6, 44-45]。因此,对常规血脂检测未见异常所致 ASCVD 风险评估被低估、ASCVD 患者找不到涉及血脂异常病因,或血脂异常患者调脂治疗后仍存在 ASCVD 剩余风险等情况,特别是他汀类调脂药物治疗反应不佳或 LDL-C 已达目标值但仍存在 ASCVD 剩余风险人群或有颈动脉斑块的高危人群,建议应用 VAP 等新技术进一步进行血脂与脂蛋白亚组分检测,可更加系统精准了解脂蛋白颗粒数量、大小和组成及脂质代谢情况,以便更加全面地评估患者 ASCVD 风险和调脂药物疗效^[2-3]。

共识 1 应重视临床常规血脂项目检测难以解释的心血管事件及其剩余风险人群的血浆脂蛋白颗粒及亚组分可能存在的异常(Ⅱa,A)。

共识 2 血脂与脂蛋白亚组分检测可系统精准了解脂蛋白颗粒数量、大小和组成及脂质代谢情况(Ⅰ,A),以便更加全面地评估患者 ASCVD 风险(含剩余风险),有助于评估调脂药物的临床疗效(Ⅱa,B)。

共识 3 VAP 技术可将脂蛋白进一步分为不同类型亚组分(Ⅰ,A)。不同脂蛋白及其亚组分颗粒大小、浓度及组成差异影响其致 ASCVD 能力(Ⅰ,B)。

共识 4 LDL-C 和 LDL-P 检测结果不一致时,LDL-P 可能比 LDL-C 能更好评估和预测 ASCVD 剩余风险,特别有助于指导患者进行调脂干预时初始血脂评估(Ⅱa,B)。

共识 5 TRL 及其残粒与 ASCVD 风险相关,RLP-C、sdLDL-C 可用于 ASCVD 风险评估,有望作为危险因素纳入常规血脂筛查(Ⅱa,B)。

VAP 技术检测血脂与脂蛋白亚组分

随着技术的不断进步,一些新型检测技术如 VAP、NMR、梯度凝胶电泳法(gradient gel electrophoresis, GGE)和离子淌度光谱分析(ion mobility spectrometry, IMS)等^[15-19, 25-28, 46-47]相继应用于血脂与脂蛋白亚组分分析(表 2)。除 VAP 技术外,另 3 种技术目前多用于科研,尚未在临床广泛

开展应用。

传统密度梯度超速离心法是分离 HDL 和 LDL 等脂蛋白亚组分的“金标准”。该方法的缺点是所需样本量较大,分离时间较长,成本较高^[48]。VAP 技术离心时间缩至 50 min 内,结合自动化检测仪器,是目前可用于临床血脂与脂蛋白亚组分检测的重要技术^[3-7, 25, 48-50]。VAP 技术可获得更多、更全面、更精准的血脂与脂蛋白亚组分的检测结果,更真实地反映个体血脂水平及其变化,从而更有效地指导临床制定调脂方案。此外,VAP 技术还可分选功能不同、密度相近的脂蛋白,为不同密度脂蛋白生理功能和病理作用研究提供实验条件^[11, 25]。

一、VAP 技术的检测方法

1. 检测原理:VAP 技术将改良密度梯度超速离心分别与脂蛋白胆固醇酶法分析、脂蛋白颗粒激光散射法分析相结合,进行血脂与脂蛋白亚组分检测^[3-7, 48-50](图 1)。即利用自动加样装置,将加入专用离心管中的血清样本稀释并调整至合适的密度范围,加入特定密度液,形成 2 种密度的液体层。处理好的样本使用垂直转子进行超速离心,离心后的样本,其脂蛋白依次按密度大小进行排列。

配套用的血脂亚组分检测仪,从离心管底部穿刺,使分层的脂蛋白从离心管底部流出(密度大的 HDL 先流出,密度小的其他脂蛋白相继流出),并分别用胆固醇酶法检测试剂(含表面活性剂、胆固醇酯酶、胆固醇氧化酶等)测定,获得连续的脂蛋白胆固醇检测图谱,通过软件计算出每种脂蛋白胆固醇含量。

脂蛋白颗粒浓度检测原理与之类似,加样及超

速离心阶段基本一致(仅密度液与离心时间不同),配套用血脂颗粒检测仪上机检测时采用激光散射检测器,获得连续的脂蛋白散射光图谱,根据散射光的强度与脂蛋白的颗粒浓度成正比的原理,进而计算出各种脂蛋白颗粒浓度。

两者不同之处在于,VAP 技术检测血脂与亚组分胆固醇时,离心管所用密度液的密度为 1.004 g/ml,离心条件为 416 000×g 离心 47 min,各项定量血脂与脂蛋白指标结果单位为 mmol/L;VAP 技术检测脂蛋白颗粒时,离心管所用密度液的密度为 1.050 g/ml,离心条件为 416 000×g 离心 30 min,LDL-P 结果单位为 nmol/L(图 1)。

2. 仪器与试剂:VAP 技术检测血脂与脂蛋白亚组分所用仪器包括样品处理系统、超速离心机、垂直转子、血脂亚组分检测仪、血脂颗粒检测仪。检测试剂包括配套血脂亚组分检测仪、血脂颗粒检测仪所用的稀释液、样本密度液、缓冲液和血脂检测试剂等。

二、检验过程及质量控制

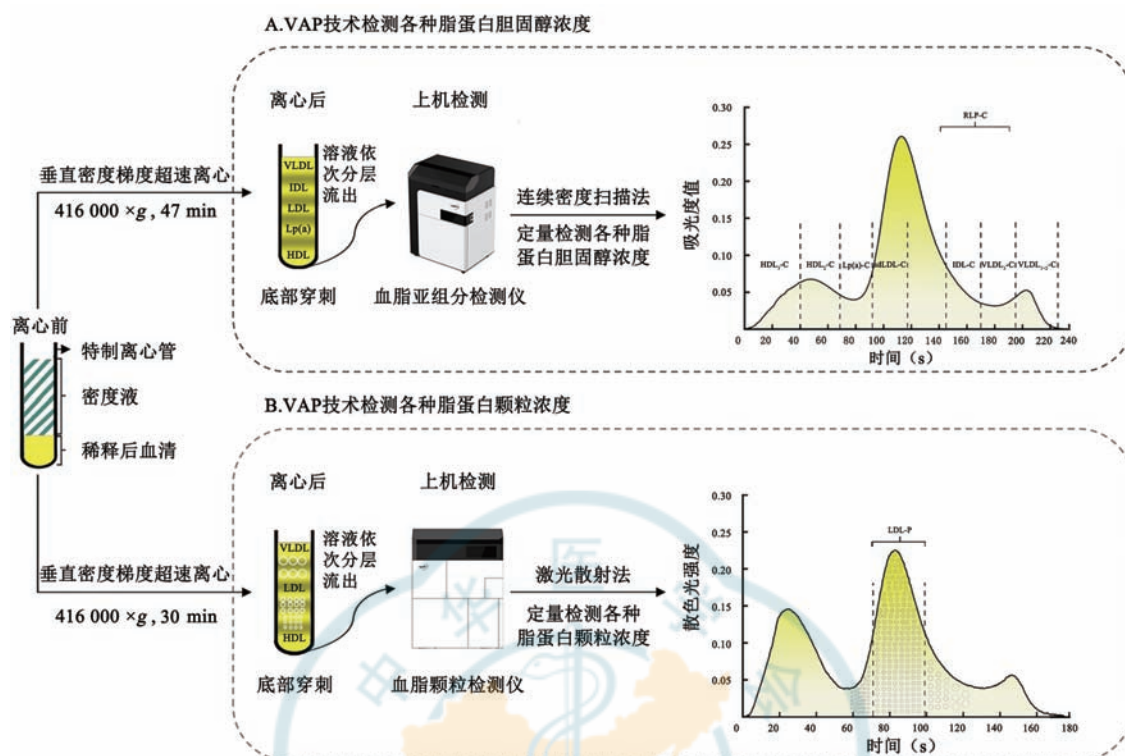
VAP 技术检测血脂与脂蛋白亚组分应按照标准操作规程(standard operating procedure, SOP)进行,同时对检验前、中、后各阶段进行质量控制。

1. 检验前阶段:正确填写申请单,并告知被检测者 2 周内保持日常饮食习惯和体重,至少前一晚餐避免在外就餐、勿油腻食物、勿甜食、勿饮酒。空腹 12 h 后采血,在 2 h 内分离血清;无法及时检测时血清样本需密封,在 2~8 ℃ 保存不超过 3 d。如需长途运输或长期保存需置于 -70 ℃ 以下时,需用黄色头盖惰性分离胶的真空管采血,避免反复冻融。

表 2 血脂与脂蛋白亚组分检测主要技术比较

方法	原理	优点	缺点
VAP	基于改良的密度梯度超速离心结合自动化检测仪器进行脂蛋白亚组分分析	可直接测定各脂蛋白亚组分胆固醇及颗粒浓度水平;自动化程度高,适用于高通量检测,结果可比性好	目前取得国内注册证的产品仅提供 LDL-P、RLP-C 等 10 余项血脂与脂蛋白亚组分检测结果
核磁共振波谱分析	根据 HDL 和 LDL 颗粒内核和外壳中脂类甲基团的质子磁共振信号检测颗粒大小,利用甲基团的不同信号区分各亚组分,以 NMR 甲基团振幅测定亚组分浓度。	可直接分析各脂蛋白亚组分颗粒的大小、浓度及 TC、TG 分布含量;适用于高通量检测	属混合相检测,不是直接检测脂蛋白亚组分含量。不能分离 Lp(a)进行检测;数据结果处理复杂,不同仪器设备尚未标准化和规范化
梯度凝胶电泳法	利用聚丙烯酰胺凝胶的分子筛和电荷效应分离脂蛋白亚组分,并根据各自所占比例结合 TC 计算出各组分胆固醇水平	操作相对简单,只需微量血清就能检测,且可同时检测多个样本	分离时间超过 24 h,且特异性较差,无法对 HDL 和 LDL 亚组分进行精确定量分析
离子淌度光谱分析	通过差分电迁移率分析测量不同大小、不同形状颗粒迁移的平均速率,最后转化为颗粒的粒径分布和数量信息,用于血脂亚组分分析	可提供完整的不同粒径范围的脂蛋白颗粒浓度	需进行特定的样品预处理步骤,专业技术要求高。可与质谱技术联用,以提高分析特异性、增加分析维度

注:VAP 为垂直梯度离心自动血脂谱检测,LDL-P 为低密度脂蛋白颗粒,RLP-C 为残粒样脂蛋白胆固醇,NMR 为核磁共振波谱,Lp(a)为脂蛋白(a),TC 为总胆固醇,TG 为甘油三酯,HDL 为高密度脂蛋白,LDL 为低密度脂蛋白



注：VAP为垂直密度梯度离心自动血脂谱检测

图1 VAP技术检测血脂与脂蛋白亚组分原理和流程示意图

此外，样本溶血、脂血以及血液中的药物对检测的干扰，也是不可忽视的影响因素。

2. 检验阶段：使用前需要对检测系统进行性能验证，包括正确度、精密度和线性范围等。已有行业标准的项目可以参考行业标准，对于无行业标准的项目可按参考厂家给定的操作说明书或者参照行业标准建立本实验室的内部标准。室内质控参考《临床实验室定量测定室内质量控制指南》，每批次样本检测过程均需有2个不同水平的质控物。质控物需采用和样本同源的基质，最好用人源类型的质控物。通过进一步完善SOP、建立多中心参考区间、制定合理的室间比对或室间质评方案（每年2次，覆盖sdLDL-C、RLP-C、LDL-P等关键指标）等措施积极推动VAP技术的标准化。

3. 检验后阶段：结果签发前对照室内质控、患者信息、临床诊断、病史及历史结果对检测结果进行综合分析评估；必要时复检，检测后的样本要保留、储存和安全处置。需要注意样本TC水平极低（ $<0.20\text{ mmol/L}$ ）或HDL-C、VLDL-C水平极低（ $<0.10\text{ mmol/L}$ ）等血脂异常情况时，反应曲线明显异常，会导致分析软件无法正确识别各脂蛋白胆固醇或颗粒峰图，此时需人工审核图形确认或结合临床情况查找原因。

三、检测项目申请及结果报告

申请单信息包括基本信息（条形码、姓名、出生日期、性别、年龄、医院条码、送检单位、送检医师、是否空腹、临床诊断、标本性状、采样时间、接收时间、报告时间、报告编码）和相关病史（血脂异常史、高血压史、糖尿病史）、体重指数、吸烟史和其他诊治及检查等。

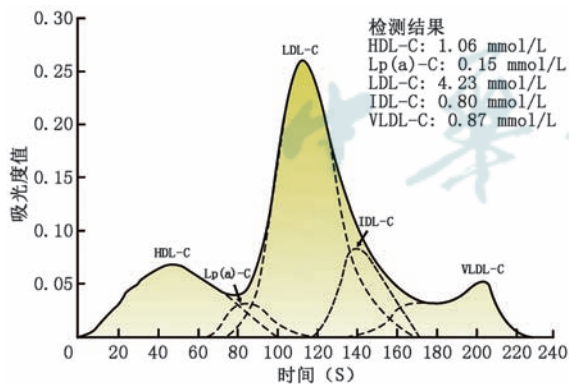
VAP技术检测血脂与脂蛋白亚组分报告内容包括TC、LDL-C、HDL-C、VLDL₃-C、VLDL-C、IDL-C、LDL₄₊₃₊₂₊₁-C、LDL-P、RLP-C、sdLDL-C、LDL密度模式、非HDL-C、Lp(a)-C、HDL₂-C、HDL₃-C等指标名称、单位、检测结果、参考区间（如合适水平、边缘升高、升高等）、备注等异常结果提示等（表3）、血脂与脂蛋白亚组分图谱[包括VAP技术检测脂蛋白亚组分胆固醇图谱（图2）及脂蛋白颗粒浓度图谱（图3）]。如有条件可进一步结合检测报告，为受试者提供报告解读（VAP技术检测血脂与脂蛋白亚组分部分项目的临床意义见表4）、血脂异常的防治及血脂管理建议等。

共识6 VAP技术基于垂直密度梯度离心原理进行血脂与脂蛋白亚组分检测(I,A)，与NMR、GGE及IMS技术相比，自动化程度高，适合临床高通量检测(IIa,B)。

表3 VAP技术检测血脂与脂蛋白亚组分结果

序号	指标	单位	参考区间		
			合适水平	边缘升高	升高
1	TC	mmol/L	<5.18	5.18~6.22	≥6.22
2	LDL-C ^a	mmol/L	<3.37	3.37~4.14	≥4.14
3	HDL-C	mmol/L	≥1.04		
4	RLP-C ^b	mmol/L	<0.78		≥0.78
5	IDL-C	mmol/L	<0.52	0.52~0.78	≥0.78
6	VLDL ₃ -C	mmol/L	<0.26	0.26~0.34	>0.34
7	LDL-P	nmol/L	<1 000	1 000~1 400	>1 400
8	sdLDL-C	mmol/L	<0.2	0.2~1.4	>1.4
9	LDL密度模式 ^c				
10	非HDL-C ^d	mmol/L	<4.14	4.14~4.92	≥4.92
11	LDL ₄₊₃₊₂₊₁ -C	mmol/L	<2.59	2.59~3.37	≥3.37
12	Lp(a)-C	mmol/L	≤0.26		>0.26
13	VLDL-C	mmol/L	<0.78		≥0.78
14	HDL ₂ -C	mmol/L	>0.26		
15	HDL ₃ -C	mmol/L	>0.78		

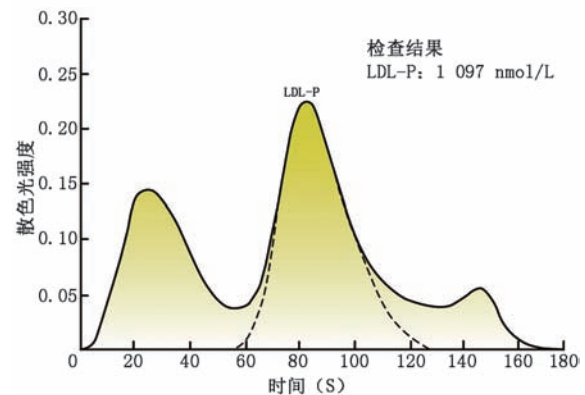
注:VAP为垂直梯度离心自动血脂谱检测,TC为总胆固醇,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,RLP-C为残粒样脂蛋白胆固醇,IDL-C为中密度脂蛋白胆固醇,VLDL₃-C为极低密度脂蛋白3亚型胆固醇,LDL-P为低密度脂蛋白颗粒,sdLDL-C为小而致密低密度脂蛋白胆固醇,非HDL-C为非高密度脂蛋白胆固醇,LDL₄₊₃₊₂₊₁-C为低密度脂蛋白1~4亚型胆固醇,Lp(a)-C为脂蛋白(a)胆固醇,VLDL-C为极低密度脂蛋白胆固醇,HDL₂-C为高密度脂蛋白2亚型胆固醇,HDL₃-C为高密度脂蛋白3亚型胆固醇;^a除LDL₄₊₃₊₂₊₁-C外,包括IDL-C和Lp(a)-C;^b包括IDL-C及VLDL₃-C;^c包括小而密、混合、大而轻3种模式;^d包括LDL₄₊₃₊₂₊₁-C、IDL-C、Lp(a)-C及VLDL-C



注:VAP为垂直梯度离心自动血脂谱检测,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,Lp(a)-C为脂蛋白(a)胆固醇,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,IDL-C为中密度脂蛋白胆固醇,VLDL-C为极低密度脂蛋白胆固醇

图2 VAP技术检测脂蛋白亚组分胆固醇图谱

共识7 VAP技术进行血脂与脂蛋白亚组分检测,应严格遵守SOP,对检验前、中、后各阶段进行质量控制(Ⅱa,C)。



注:VAP为垂直梯度离心自动血脂谱检测,LDL-P为低密度脂蛋白颗粒

图3 VAP技术检测脂蛋白颗粒浓度图谱

共识8 通过进一步完善SOP、建立多中心参考区间、制定合理的室间比对或室间质评方案等措施积极推动VAP技术检测血脂与脂蛋白亚组分的标准化(Ⅱa,C)。

共识9 注重VAP技术检测血脂与脂蛋白亚组分结果报告的完整规范,有条件可结合临床,为受试者提供报告解读、血脂异常的防治及血脂管理建议(Ⅱa,C)。

VAP技术检测脂蛋白亚组分在ASCVD患者血脂管理中的应用

VAP技术现可提供10余种血脂与脂蛋白亚组分项目检测结果,实现更全面准确的血脂与脂蛋白亚组分分析,更真实反映个体血脂水平及全貌,检测易致ASCVD风险的血脂与脂蛋白亚组分改变,从而更准确全面评估个体ASCVD风险及心血管剩余风险,合理选择调脂药物,实现更精准、更有效的血脂管理^[7, 49-52]。

一、VAP技术检测脂蛋白亚组分的临床路径

临床工作中,依据常规血脂检测情况,根据结果是否异常并结合患者有无ASCVD危险因素及风险增强因素^[2],是否为ASCVD或ASCVD高危人群或心血管剩余风险人群等具体分析,合理选择与应用VAP技术检测脂蛋白亚组分,帮助临床医生更准确地评估ASCVD风险,指导临床决策(如调脂治疗及治疗监测)及综合管理^[2-3, 50-52]。VAP技术检测脂蛋白亚组分临床路径见图4。

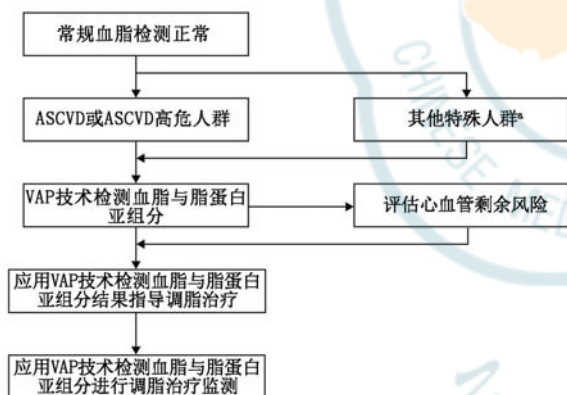
二、VAP技术检测脂蛋白亚组分的主要适用人群

研究证实,一些患者尽管LDL-C水平维持在目

表 4 VAP 技术检测脂蛋白亚组部分指标的临床意义

指标	临床意义
VLDL ₃ -C	VLDL 中密度最大、颗粒最小亚组分, 是 IDL 的主要前体, 易进入动脉血管内皮细胞下层; 升高与 ASCVD 风险正相关
VLDL-C	转运肝脏合成的内源性 TG 至外周组织的脂蛋白 (VLDL ₁ +VLDL ₂ +VLDL ₃) 所结合胆固醇之和, 其颗粒逐步变小、密度变大; 升高与 ASCVD 风险呈正相关
IDL-C	正常情况下, 血浆中 IDL 含量很少; 升高与 ASCVD 风险呈正相关
LDL ₄₊₃₊₂₊₁ -C	与 ASCVD 风险直接相关, LDL 亚组分是预测他汀治疗效果的有效指标
LDL-P	高 LDL-P 提示 LDL 颗粒以 sdLDL 为主, 比大而轻 LDL 亚组分更易致 AS 发生; LDL-P 检测有利于 ASCVD 风险的精准评估
RLP-C	ASCVD 独立风险因素, 可预测心血管事件, 其颗粒更小、更富含胆固醇酯而具有更强的致 ASCVD 风险
sdLDL-C	有助于 ASCVD 风险评估及相关疾病严重程度的判断, 作为无糖尿病合并症的 CHD 患者预测因子优于 LDL-C
LDL 密度模式 (小而密、混合、大而轻)	以大而轻颗粒 LDL 为主的 A 型模式, 见于正常人群, 而小而密颗粒 LDL 为主的 B 型, 常见于血脂异常者, 可能是 CHD 及严重事件的独立危险因素, LDL 密度模式与 LDL-C、ApoB 同时测定有利于临床判断
非 HDL-C	含所有致 AS 脂蛋白所含的胆固醇总和, 可作为调脂治疗的次要靶目标, 尤其 TG 升高、糖尿病、代谢综合征或慢性肾病等患者
HDL ₂ -C	临床意义有待进一步研究。有研究认为, HDL ₂ -C 可能具有保护血管发生 AS 作用, 与 ASCVD 风险呈负相关; HDL ₂ -C/HDL ₃ -C 比例与胰岛素抵抗和肝硬化有关
HDL ₃ -C	临床意义有待进一步研究。有研究认为, HDL ₃ 可能促进 AS 发生与发展, HDL ₃ -C 不是越高越好, 高水平的 HDL ₃ -C 可能与 ASCVD 风险相关

注: VLDL₃-C 为极低密度脂蛋白 3 亚型胆固醇, VLDL-C 为极低密度脂蛋白胆固醇, IDL-C 为中密度脂蛋白胆固醇, LDL₄₊₃₊₂₊₁-C 为低密度脂蛋白 1~4 亚型胆固醇, LDL-P 为低密度脂蛋白颗粒, RLP-C 为残粒样脂蛋白胆固醇, sdLDL-C 为小而密低密度脂蛋白胆固醇, 非 HDL-C 为非高密度脂蛋白胆固醇, HDL₂-C 为高密度脂蛋白 2 亚型胆固醇, HDL₃-C 为高密度脂蛋白 3 亚型胆固醇



注: “其他特殊人群”主要包括无传统危险因素及常规血脂水平异常的早发或复发动脉粥样硬化性心血管疾病、存在胰岛素抵抗相关致病因素的血脂异常、罕见或复杂的脂代谢紊乱、常规血脂检测方法不适用的患者等; ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病, VAP 为垂直梯度离心自动血脂谱检测

图 4 VAP 技术检测脂蛋白亚组分的临床路径

标范围内,但因致 AS 血脂与脂蛋白亚组分异常(包括脂蛋白的含量、颗粒数量、组分及大小等)所致心血管剩余风险,仍可发生 ASCVD,常见于代谢性疾病(如糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝等)、遗传性脂代谢异常[如家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)、家族性混合型高脂血症等]、特殊场景[如接受前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase enzyme subtilisin kexin 9, PCSK9)抑制剂治疗、极低 LDL-C 等]及不明原因早

发/复发 ASCVD 患者等^[41-45, 53], 这些患者仅测定 LDL-C 水平等常规血脂项目往往不足以评估脂代谢异常改变过程中的心血管风险,往往需要进一步应用 VAP 技术检测 LDL-P、sdLDL-C、RLP-C 等脂蛋白亚组分指标进行分析判断^[2-3, 11, 25, 54-57]。

(一)无传统危险因素及常规血脂水平异常的早发或复发 ASCVD 患者

主要多见于常规血脂项目检测结果在合适范围内,无明显的高胆固醇血症的早发或复发 ASCVD 患者,这类患者常可利用 VAP 技术检测脂蛋白颗粒的数量或组成的变化进行区分辨别。

有研究纳入 1 779 例无传统心血管风险因素中年人群,发现 49.7% 人群都存在 AS 斑块或冠状动脉钙化,提示常规血脂如 LDL-C 水平正常人群也存在早期全身性 AS,应采取更有效的降低 LDL-C 及预防措施^[44]。在未检测到传统风险指标显著异常的患者中,常可观察到脂蛋白颗粒的数量或组成的变化。张晶梅等^[6]研究发现,RLP-C 诊断 ASCVD 高危人群阳性为 78.08%,比 TG (58.90%) 高 19.18%; LDL-P 诊断 ASCVD 高危人群阳性率为 81.51%,比 LDL-C (59.59%) 高 21.92%;提示 RLP-C 和 LDL-P 可发现更多的常规血脂 TG 和 LDL-C 检测“正常”的 ASCVD 高危人群。初发急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者血清 RLP-C、LDL-P 异常率均高于 LDL-C 异常率,提示脂蛋白亚组分检

测可弥补常规血脂检测在 AMI 患者预警方面的缺陷^[58]。导致这类 ASCVD 发生的主要原因可能是直径 <70 nm、含有 ApoB 的致 AS 脂蛋白 (atherogenic lipoproteins, ALP) 颗粒增多所致,应用 VAP 技术检测血脂与脂蛋白亚组分可加以解释与阐明。

(二) 存在胰岛素抵抗相关致病因素的血脂异常患者

糖尿病、腹部肥胖、代谢综合征等患者常伴有胰岛素抵抗及血脂异常^[2, 45, 59], 主要多见于: (1) 非 HDL-C 水平或 ApoB 与 LDL-C 水平不一致的 ASCVD 风险为高危或极高危患者, 通常表现出 TRL 增加和致 AS 血脂异常, 提示血脂水平与脂蛋白颗粒的数量和大小不一致^[60]。(2) 混合型高脂血症患者, 其 LDL-C 或非 HDL-C 水平适中, 但 ApoB 增高。这些传统血脂参数之间的不一致可通过 VAP 技术检测及鉴别。

有研究纳入 1 970 例 2 型糖尿病患者 (平均年龄 61 岁, 51% 为男性), 观察 LDL-P 浓度变化情况, 尽管 LDL-C < 1.30 mmol/L 或非 HDL-C < 2.70 mmol/L, 已达到极高危人群所需调脂的目标值, 但仍有多数患者 LDL-P > 500 nmol/L, 存在潜在的心血管剩余风险^[61]。Cromwell 和 Otvos^[62] 对 2 355 例 LDL-C < 2.60 mmol/L 的 2 型糖尿病患者进行了 LDL-C 和 LDL-P 检测的对比分析, 发现在 1 484 例 LDL-C 水平为 1.80~2.60 mmol/L 的患者中, 只有 385 例 (25.9%) 的 LDL-P 水平较低; 即使在 871 例 LDL-C 非常低的患者中 (< 1.80 mmol/L), 仍有 349 例 (40.1%) 的 LDL-P 水平升高 (> 1 000 nmol/L)。这些患者通常显示 TRL 颗粒增加和 ALP 异常, 提示常规血脂检测值与脂蛋白颗粒的数量和大小不一致。采用 VAP 技术识别与胰岛素抵抗相关的患者, 表现为更小、更密集的 LDL-P, 这些脂蛋白亚组分可能与 CHD 的风险增加有关^[63]。

(三) 罕见或复杂的脂代谢紊乱患者

主要见于: (1) HDL-C 水平升高的 ASCVD 二级预防患者; (2) 严重的原发性和/或混合性高脂血症 (如 TC 或非 HDL-C 异常升高等)。这类患者常表现出特殊的血脂、脂蛋白表型或分布模式^[57, 63-68], 可通过 VAP 技术进行识别或分类判断, 有利于指导患者诊断与治疗监测。

研究显示, 原发性家族性高 α 脂蛋白血症、胆固醇酯转运蛋白缺乏症和内皮脂肪酶缺乏症等遗传性疾病, 常以显著升高的 HDL-C 水平为特征, 但其 ASCVD 风险并未降低, 表明较高水平的 HDL-C

并不一定对心血管疾病有保护作用, 甚至在极高水平时可能有害^[64]。英国、丹麦及日本的研究相继揭示 HDL-C 水平与男女全因死亡率之间存在“U 型”关联^[65], 但 Yang 等^[66]在韩国大规模人群研究中并未观察到此现象。有指南强调, 当 HDL-C > 2.30 mmol/L 时, ASCVD 的患病风险可能会增加^[35], 其确切原因尚不清楚。目前 HDL-C 与心血管不良事件潜在因果关系的研究已转向 HDL 及其亚组分的质和量的改变等方面^[64-66], HDL 功能检测越来越受到临床关注。在某些个体中, 极高的 HDL-C 水平可能反映了改变的 HDL-P (小而密的 HDL 或功能失调的 HDL), 这些颗粒可能促进心血管疾病的发展或进展。

Miller 等^[67]采用 VAP 技术对超大规模脂质研究数据库-17 (VLDL-17) 进行 FH 筛查及脂质表型研究发现, 单凭 LDL-C 进行人群 FH 筛查存在一定局限性, 综合考虑 RLP-C 和 Lp(a)-C 等指标改进表型分类, 可能有助于细化 FH 亚型的风险分层和治疗方案。Quispe 等^[51]应用 VAP 技术检测的脂蛋白亚组分数据, 根据 Fredrickson-Levy-Lees (FLL) 分型标准进行血脂异常表型分类。结果显示, 共有 11.9% 的个体符合 FLL 分型 HTG 表型标准。与非 CM 血症表型个体比较, CM 血症表型个体的 TG 水平高出 2 倍。IIb 型个体的非 HDL-C 水平最高。除 III 型外, 所有表型 VLDL₁₊₂-C 均高于 VLDL₃-C。与非 CM 血症相比, CM 血症表型个体 HDL-C 水平显著降低, 但 HDL₂-C/HDL₃-C 比值较高, Lp(a)-C 含量显著升高。VAP 技术应用于这类罕见或复杂的脂代谢异常情况分析, 可弥补传统血脂检测项目在疾病筛查、分类判断及综合血脂管理方面的不足。

(四) 常规血脂检测方法不适用的患者

主要见于: (1) 疑似 III 型高脂血症、植物固醇血症或溶酶体酸性脂肪酶缺乏症等患者; (2) 接受强调脂治疗应用 PCSK9 抑制剂等的患者中 LDL-C 浓度低的患者。VAP 技术不仅可解决这些患者常规血脂测定 LDL-C 等不准确以及公式法计算 RLP-C 可能存在负值等问题, 也有助于全面评估其 ASCVD 风险, 并指导临床合理选择应用调脂药物^[11, 48, 51, 57, 68-69]。

Heidemann 等^[68]对 28 例确诊 III 型高脂血症患者的 LDL-C 及非 HDL-C 研究发现, Friedewald 与 Martin/Hopkins 公式法、直接测定法、凝胶法及超速离心法等 LDL-C 测定方法, Bland-Altman 一致性分析均显示 LDL-C 水平被高估或低估, 推荐采用非

HDL-C 替代 LDL-C 作为调脂治疗靶标。Sajja 等^[69]对 111 939 例 TG 水平为 4.52~9.03 mmol/L 的患者研究发现,与 VAP 技术直接测定 LDL-C 比较, Martin/Hopkins、Friedewald、Sampson 这 3 种公式法估算 LDL-C 结果差异明显,对于根据指南分类 LDL-C<1.04 mmol/L 人群而言,使用这 3 种公式法低估 LDL-C 的人数分别占 43%、96% 和 86%。

国内研究也证实,直接测定法检测 LDL-C 与 VAP 法结果并不完全一致,可能与直接测定法检测的 LDL-C 中包含了 Lp(a)-C 和 IDL-C 组分有关^[40, 70]。因此,对于较低 LDL-C 水平的情形,虽然 Martin/Hopkins 公式估算 LDL-C 的准确性高于其他公式,且不受禁食影响,但仍应考虑采用 VAP 技术检测血脂与脂蛋白亚组分进行综合分析。

三、VAP 技术检测脂蛋白亚组分为个体化治疗提供用药依据

2018 年欧洲动脉粥样硬化学会和欧洲临床化学和检验医学联合会专家共识推荐 RLP-C 作为 ASCVD 调脂治疗靶标^[53],2019 年美国临床内分泌协会和美国内分泌学会专家共识推荐 LDL-P 是 2 型糖尿病患者预防 ASCVD 调脂治疗的靶标,建议 ASCVD 高危患者的治疗靶标应<1 200 nmol/L,极高危患者应<1 000 nmol/L^[71]。文献报道,外周血 RLP-C 和 LDL-P 可作为 ASCVD 高危人群和确诊患者的调脂治疗的靶标,控制 ASCVD 患者外周血 RLP-C 和 LDL-P 以及非 HDL-C 达标效果优于控制 LDL-C,控制 LDL-P 可预防糖尿病患者心脑血管事件发生^[52, 72]。

已有应用 VAP 技术研究不同类型调脂药物在降低 LDL-C 的同时,对其他 ALP 参数影响的差异性报道^[73-75]。Miller 等^[67]研究结果显示,与每日 40 mg 普伐他汀相比,4 mg 匹伐他汀除可显著降低 RLP-C 外,还可显著降低 IDL-C、VLDL-C 及 VLDL₃-C, HDL-C、HDL₂-C、HDL₃-C 及 Lp(a)-C 无明显变化。在他汀治疗的基础上联用 PCSK9 抑制剂阿利尤单抗发现,阿利尤单抗除显著降低 LDL-C 及 LDL₁-C、LDL₂-C 及 LDL₃₊₄-C (即 sdLDL-C) 外,还能显著降低 TG、ApoC2、ApoC3、RLP-C、VLDL-C 及 IDL-C^[74]。Engler 等^[75]针对 12 例 FH、8 例家族性混合型高脂血症患儿研究发现,在美国胆固醇教育计划 II 推荐饮食方案基础上联合二十二碳六烯酸(DHA, 1.2 g/d)治疗,6 周后血清 LDL-C 和 HDL-C 水平均升高,但 VAP 检测脂蛋白亚组分显示,大而轻 LDL(A 型, LDL₁ 与 LDL₂)、大而轻 HDL(HDL₂)增多,小而密

LDL(B 型, LDL₃)减少,推测 ALP 小而密颗粒转变为大而轻颗粒^[76]。

研究显示,VAP 技术可用于指导临床制定个体化的调脂治疗策略^[76-79]。如果富含胆固醇的脂蛋白亚组分 LDL-P、sdLDL-C 升高或 LDL 呈小而密型,建议使用他汀类药物(阿托伐他汀等)、红曲、胆固醇吸收抑制剂(依折麦布等)治疗,在降低 LDL-C 的同时,也能降低 LDL-P 和 sdLDL-C,对于他汀类等调脂效果不好或有严重不良反应者,可选择 PCSK9 抑制剂强化调脂,同时降低脂蛋白亚组分 LDL-P 等。对 TRL 亚组分 RLP-C、VLDL-C、IDL-C 和 VLDL₃-C 升高者,建议使用医用处方级鱼油类、烟酸类、贝特类等降 TG 药物。

共识 10 建议依据常规血脂检测情况,结合患者是否为 ASCVD 或 ASCVD 高危人群或心血管剩留风险人群等具体分析,合理选择与应用 VAP 技术检测脂蛋白亚组分,从而更准确地评估患者 ASCVD 风险,科学指导临床决策及综合管理(II a, C)。

共识 11 VAP 技术检测脂蛋白亚组分主要适用以下患者的 ASCVD 管理:(1)无传统危险因素及常规血脂水平异常的早发或复发 ASCVD 患者(II a, A);(2)存在胰岛素抵抗相关致病因素的血脂异常患者(II a, A);(3)罕见或复杂的脂代谢紊乱患者(II a, B);(4)常规血脂检测方法不适用的患者(如疑似 III 型高脂蛋白血症、接受强调脂治疗 LDL-C 水平非常低者等)(II a, B)。

总结与展望

VAP 技术通过系统分析血脂与脂蛋白亚组分的数量、大小、组成及代谢特征,能更全面地评估 ASCVD 风险(含心血管剩余风险),有助于评估调脂药物的临床疗效。VAP 技术弥补了常规血脂检测(如 LDL-C、TG 等)的不足。其检测的关键指标包括 LDL-P、RLP-C、sdLDL-C 等已越来越受到临床重视。适用人群主要涵盖常规血脂正常但存在早发/复发 ASCVD、胰岛素抵抗(如糖尿病、代谢综合征)、复杂脂代谢紊乱(如家族性高脂血症)的患者及接受强效调脂治疗(如 PCSK9 抑制剂)导致 LDL-C 极低等常规检测方法不适用的患者。与 NMR、GGE 及 IMS 等其他技术相比,VAP 技术的优势在于已有可供临床常规使用的商品化仪器及配套试剂、通量高、可提供更全面的脂蛋白亚组分参

数等方面。VAP 技术面临的挑战为检测标准化不足,结果可比性受限,需进一步规范检测流程、参考区间及完善实验室间比对及室间质评等。对 ASCVD、ASCVD 高危人群或常规血脂结果与临床评估不符的患者,推荐联合 VAP 技术检测脂蛋白亚组分。根据亚组分异常类型选择个体化治疗(如 sdLDL-C 升高时联用他汀/PCSK9 抑制剂,RLP-C 升高时联用贝特类或鱼油制剂)并应用 VAP 技术进行有效的治疗监测。

VAP 技术未来研究方向包括:(1)扩展 VAP 技术可检测各种脂蛋白颗粒项目类别,克服目前取得国内注册证的产品仅提供 LDL-P 报告的不足;(2)建立完善的 VAP 技术标准化检测流程及不同人群(地区、民族)的参考范围;(3)进一步探索脂蛋白亚组分与 ASCVD 发病机制的关系,优化剩余风险管理策略;(4)研究 VAP 技术对非 ASCVD(如非酒精性脂肪肝、CKD 等)患者心血管剩余风险预测价值等方面中的应用。VAP 技术为 ASCVD 风险评估和血脂管理提供了更精准的工具,尤其适用于传统血脂指标无法解释的 ASCVD 高危及心血管剩余风险患者,可显著降低 ASCVD 发生率,合理降低医疗费用。同时,应加强检验与临床各科沟通协作,在解决 VAP 技术标准化问题的基础上,开展跨区域、多学科的联合研究,以进一步深化其临床应用价值。

执笔人:鄢盛恺(遵义医科大学附属医院医学检验科 遵义医科大学检验医学院),潘柏申(复旦大学附属中山医院检验科),何津春(兰州大学第一医院医学检验中心),汪俊军(东部战区总医院检验科),胡敏(中南大学湘雅二医院检验科),罗阳(重庆大学医学院重庆大学附属人民医院检验科),李建军(中国医学科学院阜外心血管病医院心内科),赵水平(中南大学湘雅二医院心内科)

专家组成员(按姓氏拼音排序):陈文祥(北京医院 国家卫生健康委临床检验中心),程敬琦(中国医学科学院北京协和医院检验科),崔丽艳(北京大学第三医院检验科),董军(北京医院 国家卫生健康委北京老年医学研究所),董作亮(天津医科大学总医院医学检验科),范列英(同济大学附属东方医院检验科),府伟灵(陆军军医大学第一附属医院检验科),何津春(兰州大学第一医院医学检验中心),胡敏(中南大学湘雅二医院检验科),胡晓波(上海市临床检验中心),康熙雄(首都医科大学附属北京天坛医院检验科),李传保(北京医院检验科),李国平(北京医院 国家卫生健康委北京老年医学研究所),黎健(北京医院 国家卫生健康委北京老年医学研究所),李洪春(徐州医科大学附属医院检验科),李建军(中国医学科学院阜外心血管病医院心内科),刘向祎(首都医科大学附属北京同仁医院检验科),

潘柏申(复旦大学附属中山医院检验科),彭永祥(原香港大学玛丽医院生化科),阮雄中(重庆医科大学附属第二医院脂质研究中心),盛慧明(上海交通大学医学院附属同仁医院),涂建成(武汉大学中南医院检验科),王昌敏(新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心),王成彬(解放军总医院第一医学中心医学检验中心),王惠民(南通大学附属医院检验科),王绿娅(首都医科大学附属北京安贞医院心内科),王传新(山东大学第二医院检验科),王琳(华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科),王胜煌(宁波大学附属第一医院心内科),王学晶(民航总医院检验科),王玉明(昆明医科大学第二附属医院检验科),王占科(宁波美康盛德医学检验所),王治国(北京医院 国家卫生健康委临床检验中心),汪俊军(东部战区总医院检验科),文江平(清华大学第一附属医院 北京华信医院检验科),谢小洁(浙江大学医学院附属第二医院心血管内科),鄢仁晴(遵义医科大学附属医院检验科 遵义医科大学检验医学院),鄢盛恺(遵义医科大学附属医院医学检验科 遵义医科大学检验医学院),杨毅宁(新疆维吾尔自治区人民医院心脏及泛血管医学诊疗中心),张国军(首都医科大学附属北京天坛医院医学检验科),赵家军(山东省立医院内分泌科),郑芳(武汉大学中南医院检验科),周洲(中国医学科学院阜外心血管病医院实验诊断中心)

学术秘书:刘锦嵩(遵义医科大学附属医院医学检验科 遵义医科大学检验医学院),邓凤琳(遵义医科大学附属医院医学检验科 遵义医科大学检验医学院),林鹏(遵义医科大学附属医院医学检验科 遵义医科大学检验医学院),王敬航(遵义医科大学附属医院医学检验科 遵义医科大学检验医学院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组,胡盛寿.中国心血管健康与疾病报告 2023 概要[J].中国循环杂志,2024,39(7):625-660. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2024.07.001.
- [2] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会.中国血脂管理指南(2023 年)[J].中华心血管病杂志,2023,51(3):221-255. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230119-00038.
- [3] 中华医学会检验医学分会,中国医师协会检验医师分会,中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会,等.中国临床血脂检测指南[J].中华检验医学杂志,2022,45(10):1017-1033. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220829-00497.
- [4] 梁纯子,朱满,涂建成.VAP 检测血浆脂蛋白亚组分的新进展及应用分析[J].检验医学,2019,34(1):76-81. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2019.01.016.
- [5] 邹继华,张维,沈敏,等.血清脂蛋白亚组分和脂蛋白(a)分离技术的研究进展[J].检验医学,2021,36(10):1078-1086. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2021.010.019.
- [6] 张晶梅,彭红兵,李国锋,等.基于 VAP 技术检测脂蛋白残粒和低密度脂蛋白颗粒浓度对颈动脉斑块的诊断价值[J].中

- 华检验医学杂志, 2022, 45(7):704-710. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220109-00020.
- [7] 何志洁, 何津春, 张燕培, 等. 基于垂直密度梯度离心全自动血脂谱检测法的家族性高三酰甘油血症家系血脂亚组分分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(4): 482-489. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.04.010.
- [8] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [9] 赵水平, 张大庆, 赵旺. 中国血脂学[M]. 湖南科学技术出版社, 2019.
- [10] Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH. Handbook of lipoprotein testing [M]. Washington: AACC Press, 2000.
- [11] 鄢盛恺, 倪培华. 临床生物化学检验第 5 版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2024.
- [12] Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society[J]. Eur Heart J, 2021, 42(47): 4791-4806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab551.
- [13] 北京心脏学会. 脂蛋白(a)与心血管疾病风险关系及临床管理的专家科学建议[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(12): 1158-1167. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.12.003.
- [14] Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein (a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association [J]. J Clin Lipidol, 2019, 13(3): 374-392. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.04.010.
- [15] Chung BH, Segrest JP, Cone JT, et al. High resolution plasma lipoprotein cholesterol profiles by a rapid, high volume semi-automated method[J]. J Lipid Res, 1981, 22(6):1003-1014. DOI: 10.1089/jlr.1981.1.613.
- [16] Cone JT, Segrest JP, Chung BH, et al. Computerized rapid high resolution quantitative analysis of plasma lipoproteins based upon single vertical spin centrifugation[J]. J Lipid Res, 1982, 23(6): 923-935. DOI: 10.1089/jlr.1982.2.593.
- [17] Kulkarni KR, Garber DW, Marcovina SM, et al. Quantification of cholesterol in all lipoprotein classes by the VAP-II method[J]. J Lipid Res, 1994, 35(1):159-168.
- [18] Kulkarni KR, Marcovina SM, Krauss RM, et al. Quantification of HDL2 and HDL3 cholesterol by the Vertical Auto Profile-II (VAP-II) methodology[J]. J Lipid Res, 1997, 38(11):2353-2364.
- [19] Kulkarni KR. Cholesterol profile measurement by vertical auto profile method[J]. Clin Lab Med, 2006, 26(4): 787-802. DOI: 10.1016/j.cll.2006.07.004.
- [20] 侯卓奇, 李刚, 张至. 高密度脂蛋白胆固醇的前世今生和未来[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(12):1185-1189. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2017.12.031.
- [21] Movva R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function[J]. Clin Chem, 2008, 54(5): 788-800. DOI: 10.1373/clinchem.2007.101923.
- [22] 鄢盛恺, 宋耀虹. 低密度脂蛋白胆固醇的检测方法与标准化研究[J]. 中华医学检验杂志, 1998(6): 328-331. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.1998.06.002.
- [23] 何紫云, 鄢盛恺. LDL-C 的测定: 现状与发展[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(6): 1327-1332. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2021.06.001.
- [24] 蒯亚晖, 杨琼, 苏保满, 等. 磁共振波谱技术测定中国人血脂亚组分的初步探讨[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(5): 487-494. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.05.012.
- [25] 吴嘉, 汪俊军. 临床血脂检测新技术及其应用进展[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(7):660-666. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20230116-00030.
- [26] Wilson P, Jacobson TA, Martin SS, et al. Lipid measurements in the management of cardiovascular diseases: Practical recommendations a scientific statement from the national lipid association writing group[J]. J Clin Lipidol, 2021, 15(5): 629-648. DOI: 10.1016/j.jacl.2021.09.046.
- [27] Klapak D, Broadfoot S, Penner G, et al. Development of novel aptamers for low-density lipoprotein particle quantification[J]. PLoS One, 2018, 13(10):e0205460. DOI: 10.1371/journal.pone.0205460.
- [28] Ceponiene I, Li D, El Khoudary SR, et al. Association of coronary calcium, carotid wall thickness, and carotid plaque progression with low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle concentration measured by ion mobility (from multiethnic study of atherosclerosis [MESA])[J]. Am J Cardiol, 2021, 142:52-58. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.11.026.
- [29] Mora S, Buring JE, Ridker PM. Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events[J]. Circulation, 2014, 129(5): 553-561. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005873.
- [30] Rosenson RS, Underberg JA. Systematic review: Evaluating the effect of lipid-lowering therapy on lipoprotein and lipid values[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2013, 27(5):465-479. DOI: 10.1007/s10557-013-6477-6.
- [31] Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J, 2020, 41(24): 2313-2330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962.
- [32] 鄢盛恺, 林其燧. 高密度脂蛋白胆固醇的检测方法及标准化研究进展[J]. 中华医学检验杂志, 1998, 21(1):19-22. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.1998.01.006.
- [33] Zhang Y, Zhu CG, Xu RX, et al. HDL subfractions and very early CAD: novel findings from untreated patients in a Chinese cohort[J]. Sci Rep, 2016, 6:30741. DOI: 10.1038/srep30741.
- [34] McGarrah RW, Craig DM, Haynes C, et al. High-density lipoprotein subclass measurements improve mortality risk prediction, discrimination and reclassification in a cardiac catheterization cohort[J]. Atherosclerosis, 2016, 246:229-235. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.012.
- [35] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. Eur Heart J, 2020, 41(1):111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [36] Martin SS, Faridi KF, Joshi PH, et al. Remnant lipoprotein cholesterol and mortality after acute myocardial infarction: further evidence for a hypercholesterolemia paradox from the TRIUMPH registry[J]. Clin Cardiol, 2015, 38(11):660-667. DOI: 10.1002/clc.22470.
- [37] Chait A, Ginsberg HN, Vaisar T, et al. Remnants of the triglyceride-rich lipoproteins, diabetes, and

- cardiovascular disease[J]. *Diabetes*, 2020, 69(4):508-516. DOI: 10.2337/dbi19-0007.
- [38] Kinoshita M, Yokote K, Arai H, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2017[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(9):846-984. DOI: 10.5551/jat.GL2017.
- [39] Gu C, Wang N, Ren P, et al. Association between postprandial lipoprotein subclasses and Framingham cardiovascular disease risk stratification[J]. *Clin Biochem*, 2021, 89:51-57. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2020.12.009.
- [40] Yeang C, Clopton PC, Tsimikas S. Lipoprotein (a)-cholesterol levels estimated by vertical auto profile correlate poorly with Lp(a) mass in hyperlipidemic subjects: Implications for clinical practice interpretation of Lp(a)-mediated risk[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(6):1389-1396. DOI: 10.1016/j.jacl.2016.09.012.
- [41] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 血脂相关性心血管剩留风险控制的中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(7):547-553. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2012.07.002.
- [42] Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(10 Suppl): 1K-34K. DOI: 10.1016/S0002-9149(8)01833-X.
- [43] Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2016, 27(5):473-483. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000330.
- [44] Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(24): 2979-2991. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.024.
- [45] Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2016, 18(Suppl C): C2-C12. DOI: 10.1093/eurheartj/suw009.
- [46] Hirany SV, Othman Y, Kutscher P, et al. Comparison of low-density lipoprotein size by polyacrylamide tube gel electrophoresis and polyacrylamide gradient gel electrophoresis[J]. *Am J Clin Pathol*, 2003, 119(3):439-445. DOI: 10.1309/h4e6ktyuff23hfn.
- [47] Dubland JA. Lipid analysis by ion mobility spectrometry combined with mass spectrometry: A brief update with a perspective on applications in the clinical laboratory[J]. *J Mass Spectrom Adv Clin Lab*, 2022, 23: 7-13. DOI: 10.1016/j.jmsacl.2021.12.005.
- [48] Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile[J]. *JAMA*, 2013, 310(19):2061-2068. DOI: 10.1001/jama.2013.280532.
- [49] Williams PT, Zhao XQ, Marcovina SM, et al. Comparison of four methods of analysis of lipoprotein particle subfractions for their association with angiographic progression of coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 713-720. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.034.
- [50] French K, Wang Y, Jia J, et al. Using the VAP lipid panel for the detection, evaluation, and treatment of patients "at risk" for CAD[J]. *Front Lab Med*, 2017, 1(4):182-185. DOI: 10.1016/j.flm.2017.11.001.
- [51] Quispe R, Hendrani AD, Baradaran-Noveiry B, et al. Characterization of lipoprotein profiles in patients with hypertriglyceridemic Fredrickson-Levy and Lees dyslipidemia phenotypes: the Very Large Database of Lipids Studies 6 and 7[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(5):1195-1202. DOI: 10.5114/aoms.2019.87207.
- [52] Toth PP, Grabner M, Punekar RS, et al. Cardiovascular risk in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol and particle targets[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2):585-591. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.914.
- [53] Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM[J]. *Clin Chem*, 2018, 64(7):1006-1033. DOI: 10.1373/clinchem.2018.287037.
- [54] Farukhi ZM, Demler OV, Caulfield MP, et al. Comparison of nonfasting and fasting lipoprotein subfractions and size in 15, 397 apparently healthy individuals: an analysis from the vitamin D and Omega-3 trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(2):241-251. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.02.005.
- [55] Jug B, Papazian J, Lee R, et al. Association of lipoprotein subfractions and coronary artery calcium in patient at intermediate cardiovascular risk[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(2):213-218. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.09.016.
- [56] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 非传统血脂指标与动脉粥样硬化性心血管疾病风险管理中国专家共识[J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(4):405-421. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20211130-01106.
- [57] Pintó X, Masana L, Civeira F, et al. Consensus document of an expert group from the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) on the clinical use of nuclear magnetic resonance to assess lipoprotein metabolism (Liposcale®) [J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2020, 32(5):219-229. DOI: 10.1016/j.arteri.2020.04.004.
- [58] 王勇, 李振威, 王占科, 等. 基于 VAP 技术检测的脂蛋白亚组分在急性心肌梗死患者诊治中的价值分析[J]. *现代实用医学*, 2024, 36(10):1305-1307. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2024.10.011.
- [59] Sharma S, Merchant J, Fleming SE. Lp(a)-cholesterol is associated with HDL-cholesterol in overweight and obese African American children and is not an independent risk factor for CVD[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11:10. DOI: 10.1186/1475-2840-11-10.
- [60] Tan KC, Shiu SW, Chu BY. Roles of hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein in determining low density lipoprotein subfraction distribution in Chinese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Atherosclerosis*, 1999, 145(2): 273-278. DOI: 10.1016/s0021-9150(99)00077-5.
- [61] Malave H, Castro M, Burkle J, et al. Evaluation of low-density lipoprotein particle number distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl and non-high-density lipoprotein cholesterol <80 mg/dl[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(5):662-665. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.046.
- [62] Cromwell WC, Otvos JD. Heterogeneity of low-density

- lipoprotein particle number in patients with type 2 diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol<100 mg/dl[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(12): 1599-1602. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.07.036.
- [63] Chu JW, Abbasi F, Kulkarni KR, et al. Multiple lipoprotein abnormalities associated with insulin resistance in healthy volunteers are identified by the vertical auto profile-II methodology[J]. *Clin Chem*, 2003, 49(6 Pt 1): 1014-1017. DOI: 10.1373/49.6.1014.
- [64] Cho YK, Jung CH. HDL-C and cardiovascular risk: you don't need to worry about extremely high HDL-C levels[J]. *J Lipid Atheroscler*, 2021, 10(1): 57-61. DOI: 10.12997/jla.2021.10.1.57.
- [65] Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32): 2478-2486. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx163.
- [66] Yang Y, Han K, Park SH, et al. High-density lipoprotein cholesterol and the risk of myocardial infarction, stroke, and cause-specific mortality: a nationwide cohort study in Korea[J]. *J Lipid Atheroscler*, 2021, 10(1): 74-87. DOI: 10.12997/jla.2021.10.1.74.
- [67] Miller PE, Martin SS, Toth PP, et al. Screening and advanced lipid phenotyping in familial hypercholesterolemia: The Very Large Database of Lipids Study-17 (VLDL-17) [J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(5):676-683. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.06.015.
- [68] Heidemann BE, Koopal C, Roeters van Lennep JE, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol measurement in Familial Dysbetalipoproteinemia[J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 539:114-121. DOI: 10.1016/j.cca.2022.11.035.
- [69] Sajja A, Park J, Sathiyakumar V, et al. Comparison of methods to estimate low-density lipoprotein cholesterol in patients with high triglyceride levels[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(10): e2128817. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28817.
- [70] 徐秀芬, 邹继华, 陈凯云, 等. 均相法和 VAP 分离相法检测低密度脂蛋白胆固醇水平的比较[J]. *临床检验杂志*, 2024, 42(6):411-415. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2024.06.03.
- [71] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement By The American Association of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2019 executive summary[J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(1):69-100. DOI: 10.4158/CS-2018-0535.
- [72] Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(1):116-127. DOI: 10.1111/joim.13059.
- [73] American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), et al. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2018, 13(6): 612-632. DOI: 10.1177/1747493018778713.
- [74] Toth PP, Hamon SC, Jones SR, et al. Effect of alirocumab on specific lipoprotein non-high-density lipoprotein cholesterol and subfractions as measured by the vertical auto profile method: analysis of 3 randomized trials versus placebo[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 28. DOI: 10.1186/s12944-016-0197-4.
- [75] Engler MM, Engler MB, Malloy M, et al. Docosahexaenoic acid restores endothelial function in children with hyperlipidemia: results from the EARLY study[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2004, 42(12): 672-679. DOI: 10.5414/cpp42672.
- [76] Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, et al. Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study) [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(7): 869-871. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.12.014.
- [77] Rembold CM, Fan R, Rembold KE, et al. Effectiveness of multiple antilipidemic agents on Vertical Auto Profile II guided treatment of dyslipoproteinemia[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(8): 887-890. DOI: 10.1016/s0002-9149(2)02716-9.
- [78] Tribble DL, Farnier M, Macdonell G, et al. Effects of fenofibrate and ezetimibe, both as monotherapy and in coadministration, on cholesterol mass within lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein peak particle size in patients with mixed hyperlipidemia[J]. *Metabolism*, 2008, 57(6): 796-801. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.01.026.
- [79] Ballantyne C, Gleim G, Liu N, et al. Effects of coadministered extended-release niacin/laropiprant and simvastatin on lipoprotein subclasses in patients with dyslipidemia[J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(3): 235-243. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.11.004.