

· 优先出版 ·

基于 VAP 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

张晶梅¹ 彭红兵² 李国锋³ 苏珍珍⁴ 李萍⁵ 王自兴⁶ 丁方⁷ 王占科⁸
邹继华⁸ 徐炜烽⁸ 杨俊⁸ 王惠民⁹

¹邢台市第三医院输血科, 邢台 054000; ²邢台市第三医院血管超声科, 邢台 054000; ³邢台市第三医院神经内科, 邢台 054000; ⁴河北北方学院检验学院, 张家口 075132; ⁵河北省退役军人总医院检验科, 邢台 054000; ⁶河北省退役军人总医院心胸外科, 邢台 054000; ⁷宁波鄞州中医院神经外科, 宁波 315100; ⁸宁波美康盛德医学检验所, 宁波 315100; ⁹南通大学附属医院检验科, 南通 226006

通信作者: 王占科, Email: wangzhanke@sina.com

【摘要】 目的 探讨外周脂蛋白残粒(RLP)和低密度脂蛋白颗粒(LDL-P)浓度以及小而密 LDL 颗粒(sdLDL-P)诊断颈动脉斑块的价值。**方法** 选择邢台市第三医院 2020 年 1 月到 2021 年 6 月行颈动脉斑块超声检查人群作为研究对象, 根据超声结果分为颈动脉斑块组(146 例)和无颈动脉斑块组(对照组, 149 例)。采用垂直密度梯度离心全自动血脂谱检测法(VAP)分离测定 2 组空腹血清 RLP、LDL-P 及 sdLDL-P 等血脂亚组分浓度, 采用均相法检测各组空腹甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等血脂指标, 分析 2 组检验指标变化以及各检验指标的颈动脉斑块诊断真阳性率、诊断真阴性率、诊断假阳性率和诊断假阴性率。采用受试者工作特征(ROC)曲线及其曲线下面积(AUC)评估各检验指标对颈动脉斑块的临床诊断价值。**结果** 颈动脉斑块组 RLP、LDL-P 和 sdLDL-P 水平[分别为(1.07±0.36)mmol/L、(1 300±370)nmol/L、(435±139)nmol/L]均高于对照组[分别为(0.59±0.17)mmol/L、(781±215)nmol/L、(156±59)nmol/L; P 均<0.01]; 血清 RLP 和 LDL-P 诊断颈动脉斑块真阳性率[78.08%(114/146)、81.51%(119/146)]和真阴性率[84.56%(126/149)、86.58%(129/149)]均高于 TG[58.90%(86/146)、43.62%(65/149)]和 LDL-C[59.59%(87/146)、46.98%(70/149)], 血清 RLP 和 LDL-P 诊断颈动脉斑块假阳性率[15.44%(23/149)、13.42%(20/149)]和假阴性率[21.92%(32/146)、18.49%(27/146)]均低于 TG[56.38%(84/149)、41.10%(60/146)]和 LDL-C[53.02%(79/149)、40.41%(59/146)](P 均<0.01); 血清 RLP、LDL-P 和 sdLDL-P 诊断颈动脉斑块 AUC 值(分别为 0.890、0.902、0.973)均大于 TG(0.682)和 LDL-C(0.712), RLP 和 sdLDL-P 联合诊断颈动脉斑块 AUC 值(0.977)大于 RLP(0.890)和 sdLDL-P(0.973)(P 均<0.01)。**结论** 血清 RLP、LDL-P 和 sdLDL-P 等脂蛋白亚组分可作为颈动脉斑块的检验指标, 其诊断价值优于 TG 和 LDL-C; 血脂蛋白亚组分联合诊断效果优于单项指标。

【关键词】 动脉粥样硬化; 颈动脉斑块; 脂蛋白类, LDL; LDL 颗粒; sdLDL 颗粒; 临床实验室技术

基金项目: 邢台市科技局重点课题(2020ZC358)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220109-00020

收稿日期 2022-01-09 本文编辑 干岭

引用本文: 张晶梅, 彭红兵, 李国锋, 等. 基于 VAP 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(6): 575-581. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220109-00020.



Clinical value of remnant lipoproteins and low density lipoprotein cholesterol particle concentration detected by vertical auto profile on the diagnosis of carotid plaque

Zhang Jingmei¹, Peng Hongbing², Li Guofeng³, Su Zhenzhen⁴, Li Ping⁵, Wang Zixing⁶, Ding Fang⁷, Wang zhanke⁸, Zou Jihua⁸, Xu Weifeng⁸, Yang Jun⁸, Wang Huimin

¹Department of blood transfusion, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China; ²Department of vascular ultrasound, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China; ³Department of Neurology, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China; ⁴College of laboratory medicine, Hebei North University, Zhangjiakou, 075132, China; ⁵Department of laboratory medicine, 6Department of cardiothoracic surgery, Hebei Veterans General Hospital, Xingtai 054000, China; ⁶Department of Neurosurgery, Ningbo Yinzhou Hospital of traditional Chinese medicine, Ningbo 315100, China; ⁷Ningbo Meikang Shengde medical laboratory, Ningbo 315100, China; ⁸Department of laboratory medicine, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226006, China

Corresponding author: Wang zhanke, Email: wangzhanke@sina.com

【 Abstract 】 Objective To explore the clinical value of peripheral remnant lipoproteins (RLP), low density lipoprotein cholesterol particle (LDL-P) and sdLDL particle (sdLDL-P) measurement in the diagnosis of carotid plaque, so as to provide practical basis for the accurate diagnosis of carotid plaque and the control of carotid plaque related cardiovascular and cerebrovascular diseases. **Methods** People who underwent carotid plaque ultrasound examination in Xingtai Third Hospital, from January 2020 to June 2021 were selected as the research object. According to the ultrasound results, they were divided into carotid plaque group ($n=146$) and control group without carotid plaque ($n=149$). The fasting RLP, LDL-P and sdLDL-P of the two groups were measured by vertical auto profile (VAP) centrifugal separation phase, and the fasting TG and LDL-C were detected by routine mixed phase method. The indexes were compared between the two groups and the true positive rate, true negative rate, false positive rate and false negative rate of the diagnosis of carotid plaque were analyzed. The ROC curve of each test index was drawn, and AUC was used to evaluate the clinical diagnostic value of each test index for carotid plaque. **Results** The levels of RLP, LDL-P and sdLDL-P in carotid plaque group were significantly higher than those in non-carotid plaque group ($[1.07\pm0.36]$ mmol/L vs $[0.59\pm0.17]$ mmol/L, $[1\ 300\pm370]$ nmol/L vs $[781\pm215]$ nmol/L, $[435\pm139]$ nmol/L vs $[156\pm59]$ nmol/L, all $P<0.01$). The true positive rate (78.08% $[114/146]$, 81.51% $[119/146]$) and true negative rate (84.56% $[126/149]$, 86.58% $[129/149]$) of serum RLP and LDL-P for the diagnosis of carotid plaque were significantly higher than TG (58.90% $[86/146]$, 43.62% $[65/149]$) and LDL-C (59.59% $[87/146]$, 46.98% $[70/149]$), and the false positive rate (15.44% $[23/149]$, 13.42% $[20/149]$) and false negative rate (21.92% $[32/146]$, 18.49% $[27/146]$) were significantly lower than TG (56.38% $[84/149]$, 41.10% $[60/146]$) and LDL-C (53.02% $[79/149]$, 40.41% $[59/146]$), all $P<0.01$. The AUC of the ROC curve of RLP (0.890), LDL-P (0.902) and sdLDL-P (0.973) for the diagnosis of carotid plaque was higher than TG (0.682) and LDL-C (0.712). The AUC of ROC curve of the RLP combined with sdLDL-P (0.977) for the diagnosis of carotid plaque was higher than the RLP and sdLDL-P (all $P<0.01$). **Conclusion** The serum RLP, LDL-P and sdLDL-P can be used as indicators of carotid plaque, and their clinical diagnostic value are superior to TG and LDL-C; the combined diagnostic effect of lipoprotein subclass is better than that of single index alone.

【 Key words 】 Atherosclerosis; Carotid plaque; Lipoproteins, LDL; LDL particle; sdLDL particle; Clinical laboratory techniques

Fund program: Fund Project: Key Project of Xingtai science and Technology Bureau (2020zc358)

颈动脉斑块是颈动脉粥样硬化的表现,颈动脉斑块无论脱落还是造成颈动脉严重狭窄或闭塞,均可导致脑梗死发生^[1-2]。颈动脉是全身动脉重要组成部分,颈动脉粥样硬化不仅与脑梗死相关,也与动脉粥样硬化性心血管疾病相关^[3-4]。早期准确诊断颈动脉斑块并探讨其发生原因,对预警和防治心脑血管疾病具有重要意义。外周血甘油三酯

(triglyceride, TG)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高,尤其是LDL-C升高可促进动脉粥样硬化发生与发展^[5],然而有研究显示,约50%的心血管疾病住院患者外周血LDL-C未见异常,约40%的LDL-C正常人群存在1个或多个颈动脉斑块^[6-7],将LDL-C升高人群控制在正常水平仍存在较高的心血管事件残留风险^[8],

TG 和 LDL-C 可能无法满足对颈动脉斑块的准确预警和诊断。文献报道,外周血脂蛋白残粒(remnant lipoprotein, RLP)、小而密低密度脂蛋白胆固醇(small dense low-density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C)以及 LDL 颗粒(LDL particle, LDL-P)尤其是 sdLDL 颗粒(sdLDL-P)等指标升高是导致动脉粥样硬化相关性疾病的独立危险因素,并进入国内外专家共识^[9-10],但外周血 RLP、LDL-P 和 sdLDL-P 等血脂蛋白亚组分与 TG、LDL-C 等指标对颈动脉斑块的临床诊断效能评价比较,国内外鲜有报道。垂直密度梯度离心全自动血脂谱检测法(vertical auto profile, VAP)是一种新型梯度密度离心后血脂蛋白亚组分谱分离相检测方法,可同时检测外周血 RLP、sdLDL-C 和 LDL-P 等^[11-13]。本研究采用 VAP 检验方法测定血清 RLP、LDL-C、sdLDL-C 和 LDL-P 水平,采用生化均相检验方法测定 TG 和 LDL-C 水平,研究并比较不同血脂检验指标对颈动脉斑块的诊断价值。

对象与方法

一、对象

收集 2020 年 1 月至 2021 年 6 月来邢台市第三医院血管超声科做颈动脉超声体检发现颈动脉斑块者 146 例为斑块组,男 79 例,女 67 例,年龄 34~83 岁。选择同期来邢台市第三医院血管超声科做颈动脉超声体检未发现颈动脉斑块者 149 例为对照组,男 80 例,女 69 例,年龄 32~81 岁。斑块组入选标准:单侧或双侧颈动脉存在 1 个或多个斑块,未使用降血脂药物,未诊断过心肌梗死、脑梗死等心脑血管疾病,年龄>18 岁。对照组入选标准:除无颈动脉斑块以外,其他同斑块组入选标准。排除标准:肝、肾、肺功能不全患者,肿瘤、血液病患者,心肌梗死、脑梗死心脑血管疾病者,正在服用降血脂药物者,脑动脉瘤和动脉夹层患者,精神病患者。本研究技术方案通过邢台市第三医院伦理委员会审查(2020KY14),所有研究对象均知情同意。

二、方法

1. 临床资料的收集:通过填写个人信息表,获取 2 组人员年龄、性别、身高、体重、疾病种类及用药、吸烟、饮酒等信息。计算体重指数(body mass index, BMI)=体重(kg)/身高(m)²。

2. 颈动脉斑块诊断:颈动脉内膜中层厚度 ≥ 1.5 mm 诊断为斑块形成^[14]。超声检查部位包括颈

总动脉、颈外动脉和颈内动脉等,重点检查部位为颈总动脉分叉处和颈内动脉起始部。颈动脉斑块超声检查采用 Philips EPIQ 7 型彩色多普勒超声诊断仪(荷兰 Philips 公司),所用探头为配套 L12-3 线阵探头和 C9-2 凸阵探头,频率 3~9 MHz。检查时,取仰卧位,颈部垫枕,头部偏向对侧 45°,颈部充分暴露,超声探头沿颈动脉走向,自下而上,连续进行纵切面和横切面扫描和检查,不考虑斑块长度^[3],双侧颈动脉中,任何一侧颈动脉任何部位出现斑块,诊断为颈动脉斑块。颈动脉超声检查由 5 年以上经验丰富的具有高级职称的超声医生完成,必要时,需要 2 名及 2 名以上超声医生共同诊断。

3. 标本采集和处理:入选对象空腹 12 h,无菌操作采集肘静脉血液 5 ml,分离血清,测定血清 TG、LDL-C 和 C 反应蛋白(CRP)等。然后取 500 μ l 血清加到 EF 管里,加盖密封-80 °C 低温保存,集中进行 VAP 血脂蛋白亚组分 RLP、LDL-P 和 sdLDL-P 等检测。

4. 检验指标和方法:采用 AU5400 型全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司),检测试剂盒由上海科华生物有限公司生产,均相生化酶法测定血清 TG 和 LDL-C 水平,散射比浊法测定血清 CRP。采用 MS-V600 型 VAP 血脂亚组分检测仪,VAP 离心分离相检测法测定血清 sdLDL-C、中密度脂蛋白胆固醇(intermediate density lipoprotein cholesterol, IDL-C)、极低密度脂蛋白 3 胆固醇(very low density lipoprotein 3 cholesterol, VLDL3-C)等指标;采用 MS-V800 型血脂颗粒检测仪,VAP 离心分离相检测法测定血清 LDL-P;VAP 血脂蛋白亚组分检测试剂盒及其配套检测设备,均由江西美康盛德生物科技有限公司生产。RLP=IDL-C+VLDL₃-C^[15]。sdLDL-P=LDL-P $\times$ (sdLDL-C/LDL-C)。检测血脂蛋白亚组分各指标,严格按照操作说明书进行,质控在控。

5. 检验指标诊断效能评价:参考文献[16],计算不同血脂成分检验指标的诊断真阳性率、真阴性率、假阳性率和假阴性率。参考《全国临床检验操作规程》^[17]和检测试剂盒说明书及文献[18],血清 TG、RLP、LDL-C 和 LDL-P 参考区间上限分别为 1.70 mmol/L、0.78 mmol/L、3.37 mmol/L 和 1 000 nmol/L,检验指标>参考区间上限,判断为阳性。颈动脉斑块组检验指标阳性为真阳性,检验指标阴性为假阴性;无颈动脉斑块对照组检验指标阴性为真阴性,检验指标阳性为假阳性。sdLDL-P 为

本研究提出的新检验指标,尚未建立生物参考区间,只进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线性能评价,不做诊断真阳性、真阴性率等指标评价。

三、统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料先进行正态检验,呈正态分布时用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。用 SPSS 20.0 统计软件绘制各血脂成分检验指标(包括联合检验指标)的 ROC 曲线,曲线下面积(area under curve, AUC)作为诊断效能评估指标,通过 Z 检验比较不同指标 AUC 值的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、斑块组 and 对照组基本资料和血脂成分比较

斑块组年龄、吸烟、饮酒、高血压和糖尿病比例均高于对照组(P 均 < 0.05),性别、BMI 与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。斑块组血清 TG、LDL-C、RLP、LDL-P 和 sdLDL-P 均明显高于对照组(P 均 < 0.01)(表 1)。

二、不同检验指标的颈动脉斑块诊断真阳性率、真阴性率、假阳性率和假阴性率比较

血清 TG、LDL-C、RLP 和 LDL-P 诊断颈动脉斑块真阳性率分别为 58.90%、59.59%、78.08% 和 81.51%,真阴性率分别为 43.62%、46.98%、84.56% 和 86.58%。血清 TG、LDL-C、RLP 和 LDL-P 诊断颈动脉斑块假阳性率分别为 56.38%、53.02%、15.44% 和 13.42%,假阴性率分别为 41.10%、40.41%、21.92% 和 18.49%。血清 RLP 和 LDL-P 诊断颈动脉斑块真阳性率和真阴性率均高于 TG 和 LDL-C(P 均 < 0.01),假阳性率和假阴性率均低于 TG 和 LDL-C(P 均 < 0.01),见表 2。

三、不同血脂指标临床诊断效能比较

表 1 斑块组和对照组人群一般情况和血脂成分检验指标比较

项目	对照组 ($n=149$)	斑块组 ($n=146$)	t/χ^2 值	P 值
男/女(例)	80/69	79/67	0.09	0.760
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	45.30±25.10	50.34±21.83	1.86	0.032
BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	20.98±7.45	23.48±8.23	1.46	0.073
吸烟[例(%)]	20(13.42)	38(26.03)	7.42	0.006
饮酒[例(%)]	15(10.07)	28(19.18)	4.92	0.027
高血压[例(%)]	13(8.72)	39(26.70)	15.15	0.001
糖尿病[例(%)]	8(5.37)	20(13.70)	7.18	0.007
CRP(mg/L , $\bar{x} \pm s$)	0.36±0.14	0.75±0.21	18.80	<0.001
TG(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	1.71±0.69	2.40±0.93	7.27	<0.001
RLP(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	0.59±0.17	1.07±0.36	14.91	<0.001
LDL-C(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	2.96±1.23	4.15±1.95	6.26	<0.001
LDL-P(nmol/L , $\bar{x} \pm s$)	781±215	1 300±370	14.82	<0.001
sdLDL-P(nmol/L , $\bar{x} \pm s$)	156±59	435±139	22.79	<0.001

注: BMI 为体重指数, CRP 为 C 反应蛋白, TG 为甘油三酯, RLP 为脂蛋白残粒, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, LDL-P 为低密度脂蛋白颗粒, sdLDL-P 为小而密低密度脂蛋白颗粒

血清 TG、LDL-C、RLP、LDL-P、sdLDL-P 及 RLP 联合 sdLDL-P 诊断颈动脉斑块的 AUC 值和 95% 可信区间分别为 0.682 (0.576~0.788)、0.712 (0.619~0.812)、0.890 (0.829~0.951)、0.902 (0.842~0.961)、0.973 (0.948~0.996) 和 0.977 (0.954~0.999)。诊断颈动脉斑块的 AUC 值比较, RLP 大于 TG, LDL-P 大于 LDL-C, sdLDL-P 大于 LDL-P ($P < 0.01$), RLP 联合 sdLDL-P 大于单独 RLP (P 均 < 0.01)(图 1)。

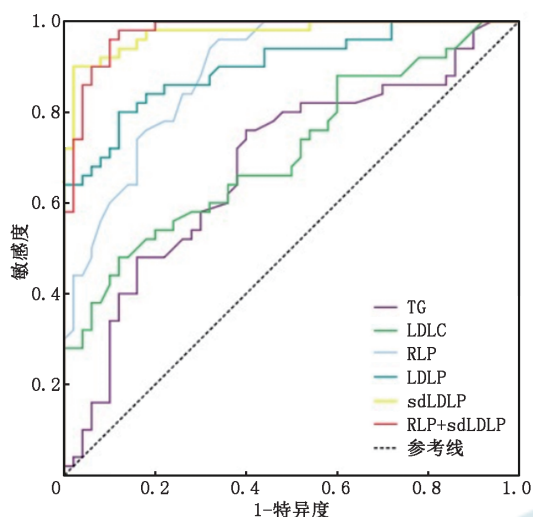
讨 论

血脂和血糖、血尿酸不同, 血糖和血尿酸都是明确的分子, 但血脂成分很复杂, 血脂异常是指血脂成分异常。血脂成分异常可导致动脉粥样硬化。血脂成分包括游离的 TG 和 TC 成分以及携带 TG 和 TC 的各种脂蛋白成分, 脂蛋白成分按照密度梯度离心分为高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、IDL(中间密度脂蛋白)、VLDL(极低密度脂

表 2 血脂指标对颈动脉斑块的诊断效能比较(%)

项目	真阳性率	真阴性率	假阳性率	假阴性率
TG	58.90(86/146)	43.62(65/149)	56.38(84/149)	41.10(60/146)
LDL-C	59.59(87/146)	46.98(70/149)	53.02(79/149)	40.41(59/146)
RLP	78.08(114/146) ^{ab}	84.56(126/149) ^{ab}	15.44(23/149) ^{ab}	21.92(32/146) ^{ab}
LDL-P	81.51(119/146) ^{ab}	86.58(129/149) ^{ab}	13.42(20/149) ^{ab}	18.49(27/146) ^{ab}

注: TG 为甘油三酯, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, RLP 为脂蛋白残粒, LDL-P 为低密度脂蛋白颗粒; 与 TG 比较, ^a $P < 0.01$; 与 LDL-C 比较, ^b $P < 0.01$



注: TG 为甘油三酯, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, RLP 为脂蛋白残粒, LDL-P 为低密度脂蛋白颗粒, sdLDL-P 为小而密低密度脂蛋白颗粒

图 1 血脂指标对颈动脉斑块预测价值的受试者工作特征曲线

蛋白)和乳糜颗粒等, VAP 离心分离法可把 VLDL 按密度高低分为 VLDL3 和 VLDL2, 将 LDL 分为 sdLDL-C (B 型) 和大而疏的 LDL (A 型)^[19-21]。VAP 技术具有同时检测血脂亚组分多个指标的的优点, 且方法简便、结果准确^[12], 本研究采用 VAP 技术检测不同组人群血清 RLP、sdLDL-C 和 LDL-P, 再通过 LDL-P 乘以 sdLDL-C 与 LDL-C 比值计算 sdLDL-P 浓度。sdLDL-C 与 LDL-C 比值指 sdLDL-C 占总 LDL-C 的比值, LDL-P 是指总 LDL 颗粒浓度, 这是本研究采用总 LDL-P 浓度乘以 sdLDL-C 占总 LDL-C 的比值作为 sdLDL-P 的计算公式的理论依据。

颈动脉和冠状动脉不同, 可被超声直接检测, 颈动脉斑块的形成往往不是孤立的, 常伴随有冠状动脉粥样硬化和斑块形成^[22-23]。文献报道^[11, 15, 24-25], RLP、LDL-P 及 sdLDL-P 是导致动脉粥样硬化病因学指标。本研究发现, 颈动脉斑块组人群 RLP、LDL-P 和 sdLDL-P 等均明显高于同期体检的无颈动脉斑块组人群, 提示颈动脉斑块形成与 RLP、LDL-P 和 sdLDL-P 升高有关。

RLP 为富含 TG 的脂蛋白, 是乳糜颗粒和 VLDL 经脂蛋白脂酶水解后的代谢产物, RLP 主要包括 IDL 和 VLDL3 脂蛋白亚组分^[26]。RLP 是可导致动脉粥样硬化的脂蛋白, 不需氧化修饰, 可被单核细胞来源的巨噬细胞直接摄取, 从而形成泡沫细胞, 导致动脉粥样硬化的发生与发展^[15]。采用 VAP 技术可检测 IDL 和 VLDL3 脂蛋白含量^[15], 本研究将

IDL 和 VLDL3 之和作为 RLP 的含量。本研究发现, 尽管斑块组 RLP 和 TG 均明显高于无斑块对照组, RLP 诊断颈动脉斑块真阳性率和真阴性率以及 AUC 值均高于 TG, 诊断假阳性率和假阴性率明显低于 TG, 提示 RLP 诊断动脉粥样硬化临床效能优于 TG, 即检测 RLP 较相比 TG 能诊断出更多的颈动脉斑块人群。

近年来 LDL-P 与动脉粥样硬化的关系已被高度重视, 本研究表明, 颈动脉斑块组 LDL-P 明显高于对照组, LDL-P 诊断颈动脉斑块真阳性率和真阴性率以及 AUC 值均高于 LDL-C, 诊断假阳性率和假阴性率低于 LDL-C, 提示 LDL-P 诊断动脉粥样硬化临床效能优于 LDL-C。sdLDL-C 与 LDL-C 的比值可作为颈动脉斑块的诊断指标^[27], VAP 技术可同时检测 LDL-P、sdLDL-C 和 LDL-C 浓度, 通过计算得到 sdLDL-P 检验新指标。斑块组 sdLDL-P 和 LDL-P 均高于对照组, sdLDL-P 诊断颈动脉斑块的 AUC 值高于 LDL-P, RLP 联合 sdLDL-P 诊断颈动脉斑块的 AUC 值明显高于 sdLDL-P, 提示 sdLDL-P 对动脉粥样硬化诊断临床效能优于 LDL-P, RLP 联合 sdLDL-P 诊断临床效能又优于 sdLDL-P, 即 RLP 联合 sdLDL-P 较 LDL-P 能诊断出更多的颈动脉斑块。

本研究发现, 高达 41.10% 明确诊断斑块者 TG 结果正常, 高达 40.41% 明确诊断斑块者 LDL-C 结果正常, 国外报道 50% 以上的无颈动脉斑块人群 TG 和 LDL-C 升高^[6], 提示 TG 和 LDL-C 未必能反映动脉粥样硬化的真实情况。此外, 本研究发现, 血清 RLP 和 LDL-P 诊断颈动脉斑块假阳性率和假阴性率均低于 TG 和 LDL-C, 提示检测 RLP 和 LDL-P 指标可为解决 TG 和 LDL-C 在颈动脉斑块和心脑血管疾病预警诊断方面的缺陷提供新思路。

TG 和 LDL-C 诊断颈动脉斑块效能较低, 可能与血液中的 TG 和 LDL 携带的胆固醇分子不能直接导致动脉粥样硬化有关, 因为无论是 TG 还是 LDL 携带的胆固醇都是体内营养小分子, 无抗原性, 本身均无法启动血管内皮下炎症反应。LDL 属于异质体, 包括大颗粒和小颗粒 LDL、非氧化型和氧化型 LDL, 只有小颗粒密度大的 LDL 和氧化型 LDL 才是导致动脉粥样硬化的关键因素。有文献报道, LDL 颗粒进入血管内皮下, 被氧化修饰, 才能被巨噬细胞识别, 产生增生性炎症反应^[26]。本研究中, 颈动脉斑块组炎症因子 CRP 明显升高, 提示颈动脉斑块发生不仅与血脂亚组分异常也与机体免疫力有关。

LDL 作用于血管可能是以 LDL 颗粒形式作用于血管,而不是以 LDL 颗粒内的胆固醇分子形式作用于血管导致动脉粥样硬化。LDL-C 只是 LDL 颗粒携带的胆固醇含量,既不能代表 LDL-P,更不能代表 sdLDL-P。目前没有证据证明 LDL-C 升高或正常与 LDL-P 尤其是 sdLDL-P 呈完全一致性,LDL-C 正常,LDL-P 未必正常;反之亦然。LDL 以颗粒形式作用于血管的间接证据包括:(1)高血压造成 LDL-P 对血管冲击力大(高血压效应),高血压患者颈动脉分叉拐弯处易出现颈动脉斑块^[28],本研究也证实颈动脉斑块组合并高血压者较多;(2)空气雾霾颗粒中不含有胆固醇或 TG,只要粒径足够小,也会导致动脉粥样硬化^[29],这进一步提示检测 LDL-P 和 sdLDL-P 比 LDL-C 在预警诊断动脉粥样硬化方面更具临床价值。

文献报道,LDL-P 可作为糖尿病患者预防心脑血管疾病的靶标分子^[30],心脑血管疾病患者 RLP 和 LDL-P 治疗达标对预防心血管疾病复发的效果均优于 LDL-C 达标效果^[31-32],基于 VAP 技术检测 RLP 和 LDL-P 达标管理可降低心脑血管疾病发生率,节约医疗保险费用,符合卫生经济学原理^[33]。RLP 和 LDL-P 以及 sdLDL-P 检验指标有望成为预防心脑血管疾病和出院后复发的调脂靶标分子,基于 VAP 技术的 RLP 和 LDL-P 以及 sdLDL-P 指标在临床中有较好的应用价值。人体大部分时间处于非空腹状态,研究餐后非空腹条件下的血脂成分检验指标的参考区间,很有必要^[34-35]。对 VAP 技术检测更多血脂亚组分指标临床价值的探讨,以及建立健康人空腹和非空腹 sdLDL-P 等血脂成分生理参考区间,均有待进一步研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张晶梅:实验的设计、研究的实施、数据分析及文章写作;苏珍珍:实验操作、数据的分析;彭红兵:数据采集、研究的实施;李萍、王自兴、李国锋、丁方、邹继华、徐炜烽、王惠民、杨俊:技术支持;王占科:酝酿和设计实验、文章内容批评性审阅及文章写作指导工作

参 考 文 献

- [1] 马小秀,鲁建华.颈动脉粥样硬化与老年脑梗死患者的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(20):2210-2216. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.20.364.
- [2] 吴秀美,严江志,蔡俊秀,等.不同程度颈内动脉狭窄患者脑分水岭区灌注状态研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(4):407-410. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2019.04.018.
- [3] 穆彦,徐勇,智光,等.颈动脉斑块评分与冠状动脉粥样硬化严重程度的相关性[J].中华医学杂志,2013,93(24):1891-1893. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.24.009.
- [4] Amato M, Veglia F, de Faire U, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification[J]. Atherosclerosis, 2017, 263:412-419. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.023.
- [5] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J].中华心血管病杂志,2016,44(10):833-853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.
- [6] 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.
- [7] Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines[J]. Am Heart J, 2009, 157(1):111-117.e2. DOI: 10.1016/j.jahj.2008.08.010.
- [8] 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.血脂相关性心血管病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.
- [9] 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.
- [10] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report[J]. J Clin Lipidol, 2015, 9(2):129-169. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.02.003.
- [11] 梁纯子,朱满,伍仕敏,等.VAP+技术在高三酰甘油血症患者血浆 LDL-C 和 LDL-P 检测中的应用[J].临床检验杂志,2020,38(2):90-94. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2020.02.03.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会血管超声专业委员会,中国超声医学工程学会浅表器官及外周血管超声专业委员会,中国超声医学工程学会颅脑及颈部血管超声专业委员会.头颈部血管超声若干问题的专家共识(颈动脉部分)[J].中国脑血管病杂志,2020,17(6):3. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2020.06.013.
- [15] Joshi PH, Khokhar AA, Massaro JM, et al. Remnant lipoprotein cholesterol and incident coronary heart disease: the jackson heart and framingham offspring cohort studies[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(5):DOI: 10.1161/JAHA.115.002765.
- [16] 孙振球,徐勇勇.医用统计学(第三版)[M].北京:人民卫生出版社,2014.

- 版社, 2010:569-570.
- [17] 中华人民共和国卫生部医政医管处. 全国临床检验操作规程(第四版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:317-326.
- [18] Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA, et al. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists[J]. *J Clin Lipidol*, 2011, 5(5): 338-367. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.07.005.
- [19] 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.
- [20] Grundy SM, Vega GL, Tomassini JE, et al. Comparisons of apolipoprotein B levels estimated by immunoassay, nuclear magnetic resonance, vertical auto profile, and non-high-density lipoprotein cholesterol in subjects with hypertriglyceridemia (SAFARI Trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(1):40-46. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.003.
- [21] Pallazola VA, Sathiyakumar V, Park J, et al. Modern prevalence of dysbetalipoproteinemia (Fredrickson-Levy-Lees type III hyperlipoproteinemia) [J]. *Arch Med Sci*, 2020, 16(5): 993-1003. DOI: 10.5114/aoms.2019.86972.
- [22] 高睿, 于波. 通过颈动脉斑块特征评价冠状动脉斑块特征[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(12):1240-1243.
- [23] Song P, Fang Z, Wang H, et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(5): e721-721e729. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0.
- [24] Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(2):537-557. DOI: 10.1210/er.2018-00184.
- [25] Bhanpuri NH, Hallberg SJ, Williams PT, et al. Cardiovascular disease risk factor responses to a type 2 diabetes care model including nutritional ketosis induced by sustained carbohydrate restriction at 1 year: an open label, non-randomized, controlled study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 56. DOI: 10.1186/s12933-018-0698-8.
- [26] 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.
- [27] 范雪松, 王恩世, 贺建勋, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇及其与低密度脂蛋白胆固醇之比与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(3):219-226. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2018.03.009.
- [28] 张琛涛, 莫新玲. 冠心病、高血压与血清同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(5): 1035-1037. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.05.021.
- [29] 秦纲, 吕吉元. 颗粒物污染与动脉粥样硬化研究进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(3): 282-284. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.03.026.
- [30] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] McAna JE, Goldfarb NI, Couto J, et al. Improved cardiac management with a disease management program incorporating comprehensive lipid profiling[J]. *Popul Health Manag*, 2012, 15(1): 46-51. DOI: 10.1089/pop.2011.0024.
- [34] 高莹, 郭远林, 吴娜琼, 等. 住院患者空腹与早餐后血脂检测水平的比较[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(6): 431-435. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2017.06.006.
- [35] 王娜, 谷春, 许丹, 等. 北京部分社区健康中老年人非空腹血清甘油三酯参考区间的初步建立[J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(3): 312-316. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2020.03.022.