

·述 评·

LDL-C 的测定:现状与发展

何紫云, 鄢盛恺

(遵义医科大学检验医学院, 贵州 遵义 563006)

摘要: 血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的独立危险因素。目前临床 LDL-C 测定常用 Friedwald 公式法或匀相测定法(直接法),但都有其各自局限性。近年来国外相继报道了一些新的 LDL-C 计算方法如 Martin/Hopkins 公式法、Sampson 公式法等。同时,基于低密度脂蛋白(LDL)的临床检测项目如 LDL 颗粒(LDL-P)、小而密低密度脂蛋白胆固醇(sd LDL-C)及其他如低密度脂蛋白甘油三酯(LDL-TG)、低密度脂蛋白鞘磷脂(LDL-SM)等也相继被开发并应用于临床或科研。本文就临床 LDL-C 测定的现状及其发展进行简述,并介绍近年来几种基于 LDL 的新的临床检测项目方法学及其临床意义。

关键词: 低密度脂蛋白胆固醇;匀相测定法;动脉粥样硬化性心血管疾病;脂蛋白颗粒;小而密低密度脂蛋白

中图分类号: R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-1129(2021)06-1327-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2021.06.001

众所周知,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的独立危险因素,也是调脂治疗的首要靶标,因此,LDL-C 测定的准确性及标准化对于 ASCVD 的防治至关重要。LDL-C 的临床检测经历了从公式法到匀相测定法(直接法)的发展,近年来国内外相继报道了一些新的检测方法及基于 LDL 的新的临床检测项目如低密度脂蛋白颗粒(LDL particles, LDL-P)、小而密低密度脂蛋白胆固醇(small and dense LDL cholesterol, sd LDL-C)、低密度脂蛋白甘油三酯(LDL triglyceride, LDL-TG)、低密度脂蛋白鞘磷脂(LDL sphingomyelin, LDL-SM)等,极大地丰富了基于 LDL 的临床检测项目及其在 ASCVD 防治中的应用价值。

1 LDL-C 的测定

临床上通过测定 LDL-C 水平进行 ASCVD 患者的管理,从而提高对患者的诊治水平。研究表明,LDL-C 每降低 1mmol/L,主要心血管事件和全因死亡的相对风险分别降低 22%和 10%^[1]。2020 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南强调 LDL-C 在 AS-

CVD 一级和二级预防中的重要性,建议高危患者的 LDL-C 水平应控制在 1.8 mmol/L 或更低水平,并提出更为严格的 LDL-C 分级治疗目标^[2]。由于 LDL-C 与心血管疾病之间的紧密关系,以及它在临床实践中的重要性,准确测定患者的 LDL-C 水平尤为重要。传统 LDL-C 的检测方法如超速离心法、电泳法、Friedwald 公式法(间接法)、沉淀法、免疫法、匀相测定法等一直在不断更新与优化,测定的标准化也越来越受到临床实验室的重视。LDL-C 的测定方法、基于 LDL 的几种新的检测指标及其方法比较,见表 1。

1.1 Friedwald 公式法 Friedwald 公式法(简称 F 公式)最早于 1972 年提出,是目前临床检测 LDL-C 较为常用的方法,也是美国胆固醇教育计划(national cholesterol education program, NCEP)推荐的常规检测方法。该法通过测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)计算而得,即 $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$ (以 mg/dl 计)或 $LDL-C = TC - HDL-C - TG/2.2$ (以 mmol/L 计),具有简便、快速、直接等优点,适用于大部分人群 LDL-C 的测定^[3]。由于 F 公式以极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)组成恒定($VLDL-C/TG=0.2$,均以 mg/dl 计)的假设为前提,受脂蛋白变异程度影响较大,当待测样本中存在乳糜微粒(chylomicron, CM)、 β 脂蛋白(如

基金项目:国家自然科学基金项目(82070916);遵义市科技计划项目(遵市科合 HZ 字[2021]185 号);遵义医科大学 2019 年度学术新苗培养及创新探索专项项目(黔科平台人才[2019]043 号)

作者简介:何紫云,女,1998 年生,硕士研究生,研究方向:脂代谢异常与动脉粥样硬化。

通信作者:鄢盛恺,教授/研究员;E-mail: yanshengkai@sina.com



Ⅲ型高脂血症)及 TG>4.52 mmol/L 时,不宜采用此公式。此外,新型调脂药物如前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)单克隆抗体的使用,使得一些患者的 LDL-C 水平远低于 1.81 mmol/L,此时使用 F 公式估算 LDL-C 可能存在很大负偏差,这将影响 ASCVD 高危患者的进一步治疗^[4]。

1.2 匀相测定法 目前临床实验室测定血清 LDL-C 普遍采用匀相测定法(直接法),其原理基于不同的表面活性剂(或特异性抗体等)特异性遮蔽或溶解其余脂蛋白,然后直接定量测定 LDL-C,包括表面活性剂清除法(SUR 法)、过氧化氢酶清除法(CAT 法)、可溶性反应法(SOL 法)、保护性试剂法(PRO 法)和杯芳烃法(CAL 法)等。这类方法无需对样本进行预处理,具有所需标本少、操作简便、易于自动化等优点,因此在国内外得到迅速发展和应用^[5]。但这些方法测定 LDL-C 仍存在偏差较大的问题,有些试剂尚不能满足 NCEP 分析质量目标要求。美国疾病控制与预防中心(Center for Disease Control and Prevention, CDC)的超速离心-肝素锰沉淀-AK 胆固醇测定法[也称为 β -定量法(beta quantification, BQ 法)],是国际上广泛认可的 LDL-C 测定参考方法,被 NCEP 所推荐,也是国际临床化学学会联合溯源委员会(JCTLM)参考方法列表中列出的唯一的 LDL-C 参考方法(<https://www.bipm.org/jctlm/>)。美国国家标准与技术研究所(NIST)研制的 3 个批次的参考物质 CRM 1951a、1951b 和 1951c(每个批次为 2 个不同浓度水平的冰冻人血清)均用此法定值。我国目前已有国家一级标准物质 GBW09178-09180 和 GBW09193-09196 等几种 LDL-C 冰冻血清,使用的是小体积 BQ 法定值。应该注意的是,冰冻血清对于 LDL-C 测定可能不具互通性,将其用于常规方法溯源或不同常规方法间的比对并不十分可靠,用其校准的分析系统检测实际样品时可能会产生偏差。行之有效的 LDL-C 标准化方法可能是使用参考方法与常规方法且都使用新鲜血清进行一分为二的样品比对^[6]。Yano 等^[7]应用日本协和(Kyowa Medex)和日本积水(Sekisui Medical)公司两种不同 LDL-C 匀相测定法试剂,分别对 198 例新鲜高 TG 血清样本[≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dl)]进行测定,结果表明两法具有很强的相关性;同时,对其中 32 例 LDL-C 结果有明显差异或高甘油三酯血症 [TG $\geq$

4.5 mmol/L (400 mg/dl)]标本应用 BQ 法进行测定,结果显示两法与 BQ 法均具有很好的相关性。最近 Kayamori 等^[8]比较了日本临床化学学会(JSCC)推荐的自动化测定 LDL-C 的参考方法(基于超速离心-硫酸葡聚糖镁沉淀结合酶法分析的原理)与传统 BQ 法测定 47 例健康对照和 126 例病例 [TG < 11.29 mmol/L (1000 mg/dl)]血清 LDL-C 水平。结果表明,两者具有很好的一致性($r=0.999$),显示这种准确、简便、自动化的方法可用于 LDL-C 定量分析及测定的标准化。

1.3 Martin/Hopkins 公式法 Martin/Hopkins 公式法(简称 Martin 公式)是基于垂直自动超速离心(vertical auto profile, VAP)技术直接计算 LDL-C 的新方法,即 $LDL-C = TC - HDL-C - TG/\text{可调因子}$ (以 mg/dl 计)^[9]。该公式最大的优势在于 LDL-C 浓度极低时,可准确计算 LDL-C,且对标本是否禁食无特殊要求,方便患者检查和临床样本收集。Song 等^[10]用近 18 万韩国人群队列数据比较了多个 LDL-C 的计算公式,认为 Martin 公式可能是评估亚洲人群 LDL-C 与 ASCVD 风险关联的最佳方法。因此,2018 年包括 ACC/AHA 在内的多个学会血脂管理指南均推荐 Martin 公式作为低 LDL-C 首选估算方法^[11]。Martin 公式与 F 公式类似,不同点是依赖于用 TG 与非 HDL-C 水平的可调因子来估算 LDL-C,多数情况下,两者测定的结果具有良好的一致性。但对于严重的高 TG 血症患者,由于 CM 和 VLDL 等大颗粒脂蛋白增加,可致 Martin 公式测得 LDL-C 结果偏低;此外,使用 Martin 公式进行 LDL-C 估算时,还需在实验室信息软件中查找最佳调节因子,操作过程较 F 公式更为复杂。

1.4 Sampson 公式法 Sampson 公式法是利用美国国立卫生研究院数据库推导出的一种适用于高 TG (≥ 9.03 mmol/L)标本估计 LDL-C 的新方法,即:

$$LDL-C = \frac{TC}{0.948} - \frac{HDL-C}{0.971} - \left(\frac{TG}{8.56} + \frac{TG \times nonHDL}{2140} - \frac{TG^2}{16100} \right) - 9.44 \quad (\text{以 mg/dl 计})$$

特别适用于 LDL-C 水平极低和 TG 水平极高患者 LDL-C 水平的估算^[12]。Martinez-Morillo 等^[13]进行了 F 公式、Martin 公式与 Sampson 公式估算 LDL-C 准确性的比较研究,认为 Sampson 公式可能是临床实验室计算 LDL-C 的一种经济有效的替代方法。Piani 等^[14]研究比较了包括 F 公式在内的

12 种不同公式计算 LDL-C 水平,结果显示,Martin 公式和 Sampson 公式最具优势。Sampson 公式相较于 Martin 公式最明显的特点是在大多数实验室信息系统可以自动计算,更易在一般临床实验室推广使用。

2 LDL-P 的测定

LDL 颗粒是血液循环中胆固醇的主要载体,其在动脉内膜的聚集可造成动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)及 ASCVD 的发生发展。与 LDL-C 测定的是 LDL 颗粒中的胆固醇质量不同,LDL-P 测定的是 LDL 颗粒的实际数量(颗粒浓度),是从 LDL 颗粒的具体数量来反映 LDL 水平的,相比 LDL-C 而言其更能直观反映 LDL 对血管内皮损伤的危害程度。因为每个 LDL 所含的胆固醇含量不同,LDL 颗粒数量可能比颗粒大小更重要,尤其是 LDL-C 与 LDL-P 不一致时,LDL-P 可能比 LDL-C 更能预测心血管事件的风险,更适用于判断他汀治疗后心血管残余风险并指导调整治疗方案^[15],因此,LDL-P 的临床检测与应用越来越受到各国学者的重视。通常建议 ASCVD 中危患者的 LDL-P 应 <1200 nmol/L,高危或极高危患者则应 <1000 nmol/L^[16]。目前测定 LDL-P 的方法主要有:VAP 技术、凝胶电泳法(gel electrophoresis,GE)及核磁共振波谱法(nuclear magnetic resonance spectroscopy,NMR)等。

2.1 VAP 技术 VAP 技术是一种基于 DGUC 的改良技术,通过单垂直旋转密度梯度超速离心分离脂蛋白。其通过特殊的缓冲液和离心体系可有效缩短离心时间,且无需患者空腹,不受 TG 水平干扰,能满足临床快速检测的要求。该法可在 1h 内同时测定脂蛋白颗粒(含 LDL-P)和亚组分的胆固醇含量(含 LDL-C),是美国国家脂质协会(NLA)等组织推荐使用的方法。Williams 等^[17]使用 VAP 技术检测 136 例冠状动脉造影患者 LDL-P 含量,测定结果精密度高[变异系数(CV) $<5\%$]。但该法需特殊设备且运营成本高,在项目测定标准化、溯源性等方面仍有一些问题需要解决,且我国缺乏多中心标准化的对比实验数据。美康生物科技血脂亚组分检测用 VAP 仪器及配套试剂盒已获国家药品监督管理局注册证,这将极大地推动 VAP 技术在我国临床研究及其在 ASCVD 防治中的应用。

2.2 凝胶电泳法 凝胶电泳法(GE)是以琼脂凝胶、聚丙烯酰胺凝胶(polyacrylamide gradient gel,PAG)

等作为支持介质的区带电泳法,根据 LDL-P 在电场中的迁徙率不同将 LDL 中的各种颗粒成分分离。基于 GE 法的 LDL-P 测定方法包括梯度凝胶电泳法(GGE)、管状凝胶电泳法(TGE)和 PAGE 等。GGE 的优势在于具有高分辨能力且已有商业化的试剂,但对操作者的熟练程度要求高、分离时间长(>12 h)且结果的自动化分析困难限制了此方法的应用。Quantimetrix 公司研发出 Lipoprint™ 脂蛋白分析系统已获美国食品和药物管理局(FDA)认证批准,具有高效快速、低实验消耗等优点,与 GGE 法具有良好的相关性。该系统根据脂蛋白颗粒大小和所带电荷多少,通过 3%高分辨率聚丙烯酰胺管状凝胶电泳法(PTGE)分离 LDL 和 HDL,可在 1h 内把 LDL 分成 7 个亚型,同时测定包括 LDL-P 在内的各种脂蛋白颗粒大小、表型及浓度。Varady 等^[18]通过测定 16 例肥胖者在 4 个不同时间点的 LDL-P 的大小,比较了此法与 PAGE 之间的一致性,发现尽管两种方法在不同 LDL 颗粒(大、中、小)大小分布方面有很好的-一致性,但 LDL-P 大小绝对值之间还是存在一定差异,Lipoprint™ 脂蛋白分析系统测定 LDL-P 大小比 PAGE 法结果整体偏高($1.1 \pm 3.0\text{\AA}$)。

2.3 NMR 技术 NMR 技术是利用不同脂蛋白颗粒脂质甲基独有的核磁共振光谱信号区分脂蛋白组分并进行脂蛋白颗粒定量测定的方法。该法测定 LDL-P 具有较好精密度(批内、批间 CV 为 2.6%~5.8%),可满足临床实验室的常规检测要求^[19]。LipoScience Corp 研制开发的 Vantera 分析仪及配套 NMR Lipo Profile 试剂盒已获 FDA 批准,可用于脂蛋白颗粒及亚组分的测定^[20]。Fernández-Cidón 等^[21]使用 NMR 技术进行 85 例男性患者 LDL-P 的测定,结果表明 NMR 技术为 AS 提供了比传统脂质谱更好的 ASCVD 风险分层信息。蔺亚晖等^[22]进行了 NMR 技术稳定性的评估,并在 1 091 例中国人群中进行了血脂谱一致性的比较,结果表明 NMR 技术检测可获得更丰富的血脂亚类谱。但该法缺点是需特殊实验平台(仪器)、运营成本甚至高于 VAP 技术,难以在常规临床实验室普及采用。

3 sd LDL-C 的测定

通常将密度 >1.034 g/ml,直径为 22.0~24.1 nm 的 LDL 称作 sdLDL。研究表明,sdLDL 比大而轻的 LDL 更易被氧化,更易促进泡沫细胞形成,是 AS 斑块发展及心肌梗死的危险因素。Ikezaki 等^[23]进行

了一项包含 3 094 名受试者的 Framingham 子代预期研究, 比较血浆 TC、TG、HDL-C、LDL-C、sd LDL-C、LDL-TG、残粒样颗粒脂蛋白胆固醇(remnant-like particles cholesterol, RLP-C)、富含甘油三酯脂蛋白胆固醇(triglyceride-rich lipoprotein cholesterol, TRL-C)及脂蛋白(a)[Lp(a)]等指标, 结果表明 sd LDL-C 是最易致 AS 的脂蛋白参数。sd LDL-C 水平与冠状动脉狭窄程度、颈动脉内膜中层厚度、内脏脂肪面积、胰岛素抵抗指数等密切相关, 有助于 ASCVD 风险评估及相关疾病的严重程度判断。因此, sd LDL-C 作为一种新兴的与 ASCVD 及其并发症相关的生物标志物, 在结合传统血脂分析指标基础上, 可考虑将其列为临床常规筛查项目, 且需更深入地了解如何控制其水平。对于临床实验室而言, 根据所用检测方法建立适当的 sd LDL-C 参考区间非常必要。目前检测 sd LDL-C 的方法主要有: 高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)、过氧化物酶检测法、凝胶电泳法、NMR 技术、算法、DGUC 等。

3.1 HPLC HPLC 是一种基于粒度分离的高级脂蛋白分析的参考方法, 可进行脂蛋白亚组分包括 sd LDL-C 在内的颗粒数量测定。HPLC 测定 sd LDL-C 主要有阴离子交换高效液相色谱法(AEX-HPLC)和凝胶渗透高效液相色谱法(GP-HPLC)。Manita 等^[24]建立了一种基于 AEX-HPLC 测定 sd LDL-C 的方法并进行了验证, 认为该方法可用于心血管疾病风险的预估和常规临床实验室分析。Toshima 等^[25]建立了基于 GP-HPLC 进行高通量脂蛋白谱检测的 LipoSEARCH[®]系统, 可进行包括脂蛋白亚组分在内的全套脂蛋白测定, 具有所需标本量少、标本类型覆盖范围广、准确和快速等特点。Masuda^[26]通过测定 404 名患者服用降脂药后的脂蛋白亚类水平(包括 sd LDL-C), 比较了 HPLC 与 F 公式法的测量准确性, 认为在评估经治疗后患者的 LDL-C 水平时 HPLC 更准确, 在低 LDL-C [<1.0 mmol/L (40 mg/dl)]患者中, 测量值往往高于计算值。

3.2 过氧化物酶检测法 过氧化物酶检测法(也称“直接酶法”)利用聚氧乙烯苄基苯基醚衍生物作为表面活性剂, 选择性地与 sd LDL-C 发生显色反应。此法具有操作简便、易于临床实验室使用等优点, 为 sd LDL-C 的临床常规检测提供了可能。

Denka Seiken 公司研发的过氧化物酶检测试剂盒是 FDA 批准的首个 sd LDL-C 检测试剂, 其操作简单, 精密度高(批内、批间 CV 均 $<5\%$), 与 DGUC 具有良好的相关性。Vanavan 等^[27]应用直接酶法和 PTGE 同时测定了 242 例患者血清 sd LDL-C 水平, 并探讨其在代谢综合征患者 ASCVD 风险预测方面的差异。结果显示, 两种测定方法具有良好的相关性, 直接酶法测定的致 AS 脂蛋白颗粒比 PTGE 法范围更广, 可识别潜在的有血管风险的患者。国内 Fan 等^[28]对市售的七种 sd LDL-C 直接酶法试剂进行性能验证研究, 发现这些商品化试剂盒性能基本能够满足临床检测要求, 但试剂之间可比性较差, 测定的标准化的问题亟待解决。

4 其它基于 LDL 的检测项目

4.1 LDL-TG 的测定 LDL 是一种复杂的颗粒混合物, 除胆固醇外, 其脂类部分主要由磷脂和 TG 组成。作为一种新的检测项目, LDL-TG 有可能成为 LDL-C 对 ASCVD 风险预测的补充。Hirano 等^[29]研究表明, LDL-TG 是除 LDL-C 以外用于预测 ASCVD 风险的敏感指标, 且与全身性炎症的关系密切。但 LDL-TG 与 ASCVD 关联的机制尚不清楚, 有可能与 AS 表型相同的现象有关。LDL-TG 检测的经典方法包括超速离心法、HPLC 和电泳分离法。最近, Ito 等^[30]开发了一种检测 LDL-TG 的自动化匀相测定法, 其原理与匀相测定法测定 LDL-C 相似。主要利用两种不同的表面活性剂(1 和 2), 在自动分析仪上直接测定 LDL-TG, 这种方法与传统 DGUC 分离 LDL 之后测定 LDL-TG 的结果之间有很好的相关性。应用该法测定正常人群 LDL-TG 中位数为 0.09 mmol/L, LDL-TG 摩尔含量约为 LDL-C 含量的 5%。目前该方法主要用于科研领域, 尚未在临床常规应用。

4.2 LDL-SM 的测定 鞘磷脂(SM)是脂蛋白磷脂的主要成分之一, 主要存在于富含载脂蛋白 B 颗粒的 VLDL 及其分解代谢物 LDL 中。研究发现, LDL-SM 在人冠状动脉平滑肌细胞中诱导炎症反应, 血清 LDL-SM 水平较高患者 LDL 聚集敏感性增加, 提示 LDL-SM 也可能是 ASCVD 的预测因子^[31]。通过使用 PCSK9 抑制剂或健康饮食诱导的类似成分变化, 可降低 LDL-SM 及 LDL 聚集敏感性, 从而降低 ASCVD 风险并减缓 AS 发生发展。LDL-SM 的检测主要使用质谱法(mass spectrometry, MS)。Ruuth 等^[32]建立了 MS 检测血清 LDL-SM 含量的方

表 1 基于 LDL 的检测指标与方法比较

检测项目	检测方法	原理	局限性	应用情况	参考文献
LDL-C	Friedwald 公式	超速离心	只适用于 TG <4.52mmol/L 样本	临床常规	[3]
	匀相测定法	匀相直接测定	血脂异常样本检测不准确	临床常规	[5]
	Martin 公式	超速离心 / 计算	只适用于 TG <4.52mmol/L 样本	临床常规	[9]
	Sampson 公式	计算	未在亚洲人群中验证	临床常规	[12]
LDL-P	VAP 技术	超速离心	尚待大范围普及应用	实验室参考 / 临床常规	[17]
	TGE 法	电泳分析	需专用设备、分析复杂	临床常规 / 科研	[18]
	NMR 技术	核磁共振	操作复杂、设备昂贵	科研	[19]
sd LDL-C	HPLC	色谱分析	需专用设备	科研	[26]
	过氧化物酶法	直接酶法测定	影响因素多,需标准化	临床常规	[27]
LDL-TG	匀相测定法	匀相试剂测定	尚未推广应用	科研	[30]
LDL-SM	MS	质谱分析	样品制备、操作复杂	科研	[32]

注: TG: 甘油三酯; VAP 技术: 垂直自动分离技术; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; LDL-P: 低密度脂蛋白颗粒; TGE 法: 管状凝胶电泳技术; NMR 技术: 核磁共振波谱法; HPLC: 高效液相色谱法; sd LDL-C: 小而密低密度脂蛋白胆固醇; LDL-TG: 低密度脂蛋白甘油三酯; LDL-SM: 低密度脂蛋白鞘磷脂; MS: 质谱法。

法,并用于评估 LDL 颗粒聚集敏感性及药物和饮食的影响。目前,尚未有可在临床常规实验室开展 LDL-SM 检测的方法,在 LDL-SM 测定的方法学及临床应用领域还需做更多的工作。

5 小结

LDL-C 作为临床上对 ASCVD 患者进行管理的重要指标,依赖于临床实验室的准确测定及与临床的良好沟通。随着一些新型高效调脂药物如 PCSK9 抑制剂等和非禁食样本的逐步使用,临床对 LDL-C 检测的准确性要求也越来越高,选择更加准确的 LDL-C 检测方法或开发基于 LDL 其他成分的检测方法,有益于患者更好地进行降脂治疗、减少相关不良反应。建立包括参考方法、参考物质和标准化计划在内的可靠的参考系统,开发适合各种临床病例(如异常 TG 水平)的准确、特异、具有自主知识产权的临床检测试剂仍是目前 LDL-C 研究的热点与难点。尽管我国在 LDL-C 测定的标准化方面做了大量的工作,匀相测定法检测试剂质量已大幅提高,研发出了可供临床使用的 LDL-C 冰冻血清国家标准物质,但 LDL-C 测定的标准化工作仍然面临诸多问题,如研制与实际血清样本行为一致的具有互通性(没有基质效应)的参考物质/质控物质等。sd LDL-C、LDL-P、LDL-TG、LDL-SM 等几种基于 LDL 其他成分的新的临床检测项目被开发,极大地丰富了血脂管理在 ASCVD 防治中的临床应用价值。但这些项目除 sd LDL-C 外还多处于研究、验证及发展阶段,建立这些新项目测定的参考方法,特别是开发出适合临

床实验室常规开展的检测试剂,建立各自合适的参考区间,并在临床推广使用这些新的检验项目,将会为 ASCVD 的防治提供更多的帮助、助推精准诊治的发展。

参考文献

- [1]Brownstein AJ, Martin SS. More accurate LDL-C calculation: Externally validated, guideline endorsed [J]. Clin Chim Acta, 2020, 506: 149-153.
- [2]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.
- [3]Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge [J]. Clin Chem, 1972, 18(6): 499-502.
- [4]Kjellmo CA, Hovland A, Lappegaard KT. CVD risk stratification in the PCSK9 era: Is there a role for LDL subfractions [J]. Diseases, 2018, 6(2): 45.
- [5]鄢盛恺. 关于临床血脂测定的建议 [J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(3): 182-184.
- [6]董军, 陈文祥. 高密度和低密度脂蛋白胆固醇测定参考系统现状及有关问题 [J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(8): 602-606.
- [7]Yano M, Matsunaga A, Harada S, et al. Comparison of two homogeneous LDL-cholesterol assays using fresh hypertriglyceridemic serum and quantitative ultracentrifugation fractions [J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(11): 979-988.
- [8]Kayamori Y, Nakamura M, Kishi K, et al. Comparison of the Japan Society of Clinical Chemistry reference method and CDC method for HDL and LDL cholesterol measurements using fresh sera [J]. Pract Lab Med, 2021, 25: e00228.
- [9]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]. JA-

- MA, 2013,310(19):2061–2068.
- [10]Song Y, Lee HS, Baik SJ, et al. Comparison of the effectiveness of Martin's equation, Friedewald's equation, and a novel equation in low-density lipoprotein cholesterol estimation[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):13545.
- [11]Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2019,139(25): e1082–e1143.
- [12]Sampson M, Ling C, Sun Q, et al. A new equation for calculation of low-density lipoprotein cholesterol in patients with normolipidemia and/or hypertriglyceridemia [J]. *JAMA Cardiol*, 2020,5(5): 540–548.
- [13]Martinez-Morillo E, Garcia-Garcia M, Concha M, et al. Evaluation of a new equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol through the comparison with various recommended methods[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2021,31(1):10701.
- [14]Piani F, Cicero AFG, Borghi C. Uric acid and hypertension: Prognostic role and guide for treatment[J]. *J Clin Med*, 2021,10(3):448.
- [15]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.
- [16]Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology – clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015[J]. *Endocr Pract*, 2015, 21 (Suppl 1):1–87.
- [17]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.
- [18]Varady KA, Lamarche B. Lipoprint adequately estimates LDL size distribution, but not absolute size, versus polyacrylamide gradient gel electrophoresis[J]. *Lipids*, 2011,46(12):1163–1167.
- [19]Fernández-Cidón B, Candás-Estébanez B, Gil-Serret M, et al. Physicochemical properties of lipoproteins assessed by nuclear magnetic resonance as a predictor of premature cardiovascular disease. PRESARV-SEA study[J]. *J Clin Med*, 2021,10(7):1379.
- [20]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.
- [21]Fernández-Cidón B, Candás-Estébanez B, Ribalta J, et al. Precipitated sdLDL: An easy method to estimate LDL particle size[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020,34(7): e23282.
- [22]蒯亚晖, 杨琼, 苏保满, 等. 磁共振波谱技术测定中国人群血脂亚组分的初步探讨[J]. *中国循环杂志*, 2020,35(5):487–494.
- [23]Ikezaki H, Lim E, Cupples LA, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol is the most atherogenic lipoprotein parameter in the prospective Framingham Offspring Study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021,10(5): e19140.
- [24]Manita D, Yoshida H, Koyama I, et al. Verification of low-density lipoprotein cholesterol levels measured by anion-exchange high-performance liquid chromatography in comparison with Beta Quantification reference measurement procedure[J]. *J Appl Lab Med*, 2021,6(3):654–667.
- [25]Toshima G, Iwama Y, Kimura F, et al. LipoSEARCH ; Analytical GP-HPLC method for lipoprotein profiling and its applications[J]. *J Biol Macromol*, 2013, 13(2): 21–32.
- [26]Masuda D, Kiyosue A, Hirayama A, et al. Evolocumab effects on lipoproteins, measured by high-performance liquid chromatography [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020,27(11):1183–1207.
- [27]Vanavan S, Srisawasdi P, Rochanawutanon M, et al. Comparison of a direct enzymatic assay and polyacrylamide tube gel electrophoresis for measurement of small, dense low-density lipoprotein cholesterol[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015,53(1):139–148.
- [28]Xuesong F, Enshi W, Jianxun H, et al. Comparison of seven different reagents of peroxidase method for small and dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) measurement[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021,35(3): e23660.
- [29]Hirano T, Kadera R, Hirashima T, et al. Metabolic properties of lowdensity lipoprotein (LDL) triglycerides in patients with type 2 diabetes, comparison with small dense LDL-cholesterol[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(4): 62789.
- [30]Ito Y, Ohta M, Ikezaki H, et al. Development and population results of a fully automated homogeneous assay for LDL triglyceride [J]. *J Appl Lab Med*, 2018,2(5):746–756.
- [31]Kikas P, Chalikias G, Tziakas D. Cardiovascular implications of sphingomyelin presence in biological membranes[J]. *Eur Cardiol*, 2018 ,13(1):42–45.
- [32]Ruuth M, Nguyen SD, Vihervaara T, et al. Susceptibility of low-density lipoprotein particles to aggregate depends on particle lipidome, is modifiable, and associates with future cardiovascular deaths[J]. *Eur Heart J*, 2018,39(27):2562–2573.

(收稿日期 2021-11-01)