

· 专家论坛 ·

临床血脂检测新技术及其应用进展

吴嘉 汪俊军

南京大学医学院附属金陵医院, 解放军东部战区总医院检验科, 南京 210002

通信作者: 汪俊军, Email: wangjj9202@163.com

【摘要】 垂直密度梯度离心、核磁共振波谱分析、电喷雾差分电迁移率分析、液相色谱串联质谱等临床血脂检测新技术、新方法日益成熟, 促进了低密度脂蛋白、高密度脂蛋白颗粒浓度及脂蛋白亚型相关参数等新项目在动脉粥样硬化性心血管疾病风险评估、调脂治疗疗效监测等方面的临床应用与推广。该文分析与总结了近年上述血脂检测新技术、新方法的研究进展, 希望能为临床个体化、精准化的血脂管理工作提供新思路。

【关键词】 动脉粥样硬化性心血管疾病; 核磁共振波谱法; 质谱分析法; 风险评估; 血脂管理

基金项目: 国家自然科学基金(81871702, 82172360); 江苏省科教能力提升工程江苏省医学重点学科资助项目(ZDXK202238)

Progress on the new techniques and application of clinical lipid measurements

Wu Jia, Wang Junjun

Department of Clinical Laboratory, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, General Hospital of the Eastern Theater of the Chinese People's Liberation Army, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Wang Junjun, Email: wangjj9202@163.com

【Abstract】 New techniques in clinical lipid measurements, such as vertical auto profile, nuclear magnetic resonance spectroscopy, electrospray differential mobility analysis and liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry, are becoming increasingly mature. Clinical application of these new techniques significantly promoted the use of new lipid parameters including the particle concentrations of low-density lipoprotein/high-density lipoprotein and other lipoprotein subtype in the risk stratification of atherosclerotic cardiovascular disease and in the efficacy monitoring of lipid-regulating therapy, above progress is helpful on developing new individualized and precise lipid management strategies. This review analyzed and summarized the research progress of the new techniques for lipid measurements in recent years, aiming to provide evidence to develop new ideas for the individualized and accurate lipid management in clinical practice.

【Key words】 Atherosclerotic cardiovascular diseases; Nuclear magnetic resonance spectroscopy; Mass spectrometry; Risk assessment; Lipid management

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81871702, 82172360); Jiangsu Provincial Medical Key Discipline of Jiangsu Province Capability Improvement Project through Science, Technology and Education (ZDXK202238)

近年来, 国内外关于临床血脂检测及应用方面的指南与共识相继发表^[1-5]; 其中《中国临床血脂检

测指南》针对临床血脂检测相关阶段概述以及血脂测定项目合理选择与应用等进行了详细阐述, 以多

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20230116-00030

收稿日期 2023-01-16 本文编辑 干岭

引用本文: 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.



学科角度提出相应意见,促进了我国临床血脂检测及应用的进一步规范化和标准化,保障了我国血脂管理工作的有效开展^[5]。

临床血脂检测基本项目包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C),这是筛查血脂异常患者和服用调脂药物疗效评估的基本组合;另有载脂蛋白 A I (apolipoprotein A I, ApoA I)、载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB)和脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)],可作为重点关注对象动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD)风险评估的常规组合^[5]。

如今,低密度脂蛋白、高密度脂蛋白颗粒浓度及脂蛋白亚型等相关参数的临床价值逐步得到认可。垂直密度梯度离心(vertical auto profile, VAP)、核磁共振波谱分析(nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMRS)、电喷雾差分电迁移率分析(electrospray differential mobility analysis, ES-DMA)、液相色谱串联质谱(liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry, LC-MS/MS)等一系列新技术、新方法的日益成熟,促进了更多血脂检测新项目的临床应用与推广,不仅有望改善现有 ASCVD 风险评估体系的预测能力,或还有利于调脂疗效或新药物安全性的判断,进而指导临床个体化、精准化的血脂管理。本文将重点阐述上述血脂检测新技术方法的检测原理、报告内容及相关现状,并对近年来临床应用的最新研究成果进行分析与总结,旨在为进一步拓宽其应用领域及促进未来血脂检测的规范化及标准化提供参考。

一、血脂检测新技术

1.VAP:该技术是基于密度梯度超高速离心方法分离脂蛋白,再利用特殊的表面活性剂使不同脂蛋白解离胆固醇,再通过胆固醇酯酶和胆固醇氧化酶反应在连续流动的管路中实时检测吸光度变化,从而获得连续脂蛋白胆固醇图谱;还可利用激光颗粒散射检测技术,对超离法分离 LDL 组分颗粒数进行定量,再获得 LDL 颗粒浓度(LDL particles, LDL-P)。

基于 VAP 技术的全自动血脂谱检测体系,可报告血脂基本项目 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C,还包

括极低密度脂蛋白(very-low-density lipoprotein, VLDL)及 VLDL3 亚型、中间密度脂蛋白(intermediate-low-density lipoprotein, IDL)、LDL1~4 亚型、Lp(a)、HDL2 和 HDL3 亚型的胆固醇水平及 LDL-P;另可报告非 HDL 胆固醇[即为 VLDL、IDL、LDL1~4 亚型和 Lp(a)的胆固醇之和]、脂蛋白残粒(remnant-like lipoprotein particle cholesterol, RLP)胆固醇(即为 VLDL3 亚型和 IDL 的胆固醇之和);且可提供真实的 LDL-C 水平结果(即为 LDL1~4 亚型的胆固醇之和),而传统 LDL-C 水平结果一般包括 LDL 1~4 亚型、IDL 和 Lp(a)的胆固醇之和。VAP 血脂分析,能获得更多、更全面、更精准的脂蛋白及亚型新项目的结果报告,可更真实地反映个体血脂水平及变化,从而更有效地指导临床制定个体化调脂方案。

2021 年发表的《非空腹血脂检测与临床应用建议》提到了通过 VAP 等新技术分析血脂亚组分将更好评估与监控 ASCVD 剩留风险打开新视角^[6]。最新的《中国临床血脂检测指南》也指出 VAP 等血脂检测新技术临床应用价值日益受到关注,有望实现更精准的个体化血脂分析^[5]。目前, VAP 血脂亚组分检测仪器及相关试剂盒已在国内获准注册,为进一步扩大 VAP 血脂检测的临床应用与推广奠定了基础、提供了条件。

2.NMRS:该技术属于光谱学范畴,主要基于在强磁场中带核磁性的分子或原子核吸收电磁辐射从低能态向高能态跃迁的过程中会产生共振谱,经计算机数学模型转换后,可用于分析混合相中的成分数目、类型和相对位置;在临床血脂成分检测中,通过 NMRS 可测量脂蛋白颗粒表面磷脂、未酯化胆固醇及内核中胆固醇酯、TG 末端甲基集团的质子数量,从而确定脂蛋白及其亚型颗粒的质量、数量和粒径大小等特征。

基于 NMRS 技术的脂蛋白检测,可报告脂蛋白颗粒的平均粒径及 5 个 VLDL 亚型、6 个 LDL 亚型、IDL、4 个 HDL 亚型的颗粒浓度,另可提供各类脂蛋白及其亚型的 TC、TG 分布含量。

国内近期的相关专家共识、建议或指南对 NMRS 技术在血脂亚组分分析和 ASCVD 风险评估中的潜在价值进行了认可^[4-6]。2021 年美国国家脂质协会的科学声明《心血管疾病管理中的血脂检测实用建议》,推荐 NMRS 技术检测各类脂蛋白颗粒浓度尤其是 LDL-P,可为血脂筛查或初始评估及调脂治疗监测提供合理选择;同时也指出,由于各实

实验室 NMRS 仪器设备的不同和/或方法学上的差异,现阶段基于 NMRS 技术分析的血脂结果仍不具备可比性^[4]。新近有研究对比了目前使用较广泛、分别来自德国 Numares 和美国 LabCorp 公司的 NMRS 仪器定量脂蛋白颗粒浓度的结果发现,经 2 种 NMRS 仪器检测的 LDL-P 和 HDL 颗粒浓度(HDL particles, HDL-P)结果均存在合理、可接受的相关性(相关系数均>0.9);不同 NMRS 仪器设备在脂蛋白颗粒粒径界值及系统数据算法上的差异,可能是导致其结果可比性存在偏差的主要原因,这有待相关监管机构进一步规范化和标准化,以解决其结果溯源性的问题^[7]。

3.LC-MS/MS:该技术以高效液相色谱为分离手段、以质谱为鉴定测量手段,是一种集高效分离和多组分定性、定量于一体的方法。基于 LC-MS/MS 的血脂分析,主要应用于更小分子脂类化合物的检测,不仅可作为临床 TC 和 TG 检测的参考方法,还能获得个体完整的载脂蛋白谱,有望建立基于 LC-MS/MS 技术的载脂蛋白检测参考方法,推进临床载脂蛋白检测标准化进程^[2,5]。此外,LC-MS/MS 是脂质代谢组学研究的主要技术之一,在多种疾病鉴定脂类标志物、筛选新药物治疗靶点及其作用机制研究等方面均具有重要科学意义^[2]。

4. ES-DMA: 该技术是离子淌度光谱 (ion mobility spectrometry, IMS) 分析中的一种,先通过电喷雾接口雾化脂蛋白生成高电荷气溶胶颗粒,再经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。基于 ES-DMA 技术的血脂分析,可报告完整的包括不同粒径范围脂蛋白的颗粒浓度。新的美国国家脂质协会科学声明《心血管疾病管理中的血脂检测实用建议》,将 ES-DMA 技术与 NMRS 技术作为同等级别进行推荐,是脂蛋白及其亚型颗粒

浓度初步评估的合理选择^[1]。

IMS 还可与质谱技术联合使用,以进一步提高分析特异性、增加分离维度,尤其是在异构体等结构或理化性质相似物的分离及可疑样品干扰物的鉴定方面具有一定优势^[8]。目前,IMS-质谱在 LDL 和 HDL 亚型分离及其脂质组成分析中的应用仍十分有限;未来仍需考虑在监管条件下制定 IMS-质谱的标准化指南,以扩大其在实验室诊断、检测和临床试验中的应用。国外已有相关指导文件的发表,建议了 IMS-质谱结果数据报告的标准化流程^[9]。

5. 微流控芯片电泳技术:该技术是在玻璃、石英、塑料等基片的微细通道中,以电场为驱动力,借助离子或分子在纳升级分子网筛媒介中电迁移或分配行为上的差异,对复杂样品中的多组分进行快速高效分离的分析手段。基于微流控芯片电泳技术可开展 LDL 和 HDL 脂蛋白亚型分析,目前国内已有针对 HDL2b 亚型的检测仪器与试剂盒获准注册。

血脂检测新技术优缺点比较见表 1。

二、血脂检测新技术的临床应用

1.VAP 技术:一项针对 15 397 名健康个体的大型流行病学研究,通过 VAP 技术分析各脂蛋白亚型的胆固醇水平,同时采用 IMS 技术分析各脂蛋白亚型的颗粒浓度,旨在比较空腹和非空腹时各脂蛋白及其亚型检测结果的差异,发现非空腹时 VLDL 的胆固醇水平和颗粒浓度均明显高于空腹时结果,但是 IDL 和小而密 LDL 亚型的检测结果则不受空腹或非空腹条件的影响^[10]。

国内学者以 VAP 报告的真实 LDL-C 水平作为参考标准,比较了中国人群采用 Friedewald、Martin-Hopkins、Vujovic 和 Sampson 公式计算的 LDL-C 结果在空腹和餐后条件下的差异,发现空腹时由 Friedewald 公式计算的 LDL-C 结果与 VAP 报

表 1 血脂检测新技术比较

检测技术	优点	缺点
VAP	基于密度梯度超高速离心分离脂蛋白的原理,可直接测定各脂蛋白亚型胆固醇水平;适用于高通量检测,结果可比性好	不能提供除 LDL 外其他脂蛋白颗粒的大小和浓度结果
NMRS	可直接分析各脂蛋白亚型颗粒的大小、浓度及 TC、TG 分布含量;适用于高通量检测	不能分离 Lp(a)进行检测;数据结果处理复杂,需专业分析系统软件,不同仪器设备尚未标准化和规范化
LC-MS/MS	适用于小分子脂类化合物、胆固醇及其代谢物、载脂蛋白的定量检测	不能分析完整的脂蛋白颗粒浓度
ES-DMA	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,目前主要应用于科研中
微流控芯片电泳技术	对颗粒较小的脂蛋白亚型分离具有良好的重复性	芯片生产核心技术尚未标准化和规范化

注:VAP 为垂直密度梯度离心,LDL 为低密度脂蛋白,NMRS 为核磁共振波谱分析,Lp(a)为脂蛋白 a,TC 为总胆固醇,TG 为甘油三酯,LC-MS/MS 为液相色谱串联质谱,ES-DMA 为电喷雾差分电迁移率分析

告的真实 LDL-C 水平一致,而 Sampson 公式则是餐后条件下计算 LDL-C 结果的更优选择^[11]。另一项研究显示,采用 VAP 技术检测餐后脂蛋白亚型参数,在识别中或高 ASCVD 风险人群方面的分层价值并不亚于常规空腹血脂检测^[12]。

基于 VAP 技术分析的各脂蛋白亚型参数包括 RLP 胆固醇、LDL-P、小而密 LDL 亚型颗粒浓度,可作为颈动脉粥样硬化斑块的检测指标,其诊断价值优于传统 TG 和 LDL-C 水平^[13]。VAP 血脂分析,还有助于全面评估个体 ASCVD 风险或合理选择调脂药物,尤其适用于高 TG 血症及某些遗传性血脂异常的特殊患者^[14-16]。

2.NMRS 技术:有研究通过 NMRS 技术分析青春期至成年期的血清脂蛋白特征,发现休闲时间体育活动与 VLDL 颗粒大小、浓度及其 TG 含量呈负相关,与 HDL 颗粒大小、浓度及其 TC 浓度呈正相关;该结果支持了关于青少年体育活动的建议,以促进健康并降低潜在的 ASCVD 风险^[17]。在常规血脂正常的肥胖青少年中,通过 NMRS 技术检测的 LDL-P 特别是小 LDL 亚型颗粒浓度能可靠反映其心脏受累严重程度、合并代谢综合征等情况;可见 NMRS 血脂分析能为 ASCVD 早期预防或血脂管理提供更多有效信息^[18]。

跟踪 LDL 和 HDL 颗粒中脂质成分 TC、TG 分布的细微变化,有助于一般人群或健康个体的 ASCVD 风险评估^[19-20]。一项汇总 4 个大型队列 15 784 名非 ASCVD 参与者的研究,对比了常规 HDL-C 和 NMRS 技术检测的 HDL-P 分别对缺血事件综合结局方面的预测价值,随访 8~12 年,发现基线 HDL-P 在总体人群中始终与心肌梗死、缺血性脑卒中的个体终点呈负相关,比 HDL-C 更具价值^[21]。另一项基于社区队列研究纳入 1 507 名大于 71 岁的参与者,随访 27 年,发现通过 NMRS 技术检测基线小 HDL 亚型颗粒浓度是老年人长寿的关键决定因素之一;在临床实践中的寿命预测方面,HDL 亚型颗粒参数比常规血脂组合更具优势^[22]。

基于 NMRS 技术分析的各脂蛋白亚型参数,例如针对 VLDL 和 LDL 亚型的分析,可鉴别不同冠状动脉病变严重程度的不稳定性心绞痛患者^[23];针对不同 HDL 亚型的分析,可预测冠状动脉粥样硬化斑块破裂风险及主要心血管不良事件的发生^[24]。国内一项多中心队列招募 1 991 例 2 型糖尿病患者,中位随访时间 5.2 年,发现 NMRS 技术检测的基线 HDL-P 及小 HDL 亚型颗粒浓度均与糖尿病患者

的 ASCVD 和全因死亡率呈负相关,比传统危险因素更有助于糖尿病患者不良结局的预测和 ASCVD 剩留风险的评估^[25]。

一项针对 118 461 名英国生物样本库队列参与者的流行病学研究,通过 NMRS 技术发现并识别出一系列当前健康或未来疾病的生物标志物;这些血浆中大量存在的脂质及代谢产物,并不仅仅局限于心脏代谢性疾病,还与多种常见疾病的患病率、发病率和死亡率相关联;该项工作突出强调了基于 NMRS 技术分析代谢生物标志物对公共卫生研究和转化的价值^[26]。已有研究开始运用 NMRS 代谢生物标志物的数据,涵盖疾病风险预测、因果分析、基因发现和药物靶点验证等多方面的相关应用^[27]。目前,国内也有研究采用 NMRS 技术初步建立了中国健康成人血脂各亚组分的参考区间,这将为 NMRS 血脂分析在我国 ASCVD 防治和风险评估方面的临床应用提供基础依据^[10]。

3.LC-MS/MS 技术:在直接定量分析血清各类载脂蛋白方面,LC-MS/MS 技术应用已较成熟^[28]。近年来靶向降低 Lp(a) 水平是临床调脂治疗研究领域的热点问题,有研究通过 LC-MS/MS 技术检测了接受他汀类药物治疗后 Lp(a) 仍高和不高患者的载脂蛋白(a)[apolipoprotein(a), Apo(a)] 水平差异,并结合电泳和蛋白免疫印迹结果计算了 Apo(a) 的产生率和分解代谢率,发现经他汀治疗后 Lp(a) 颗粒浓度仍高可能是其肝脏生成增加的结果,这为靶向 Apo(a) 合成的调脂策略提供了动力学依据^[29];另有研究利用 LC-MS/MS 技术发现补充 ω -3 脂肪酸可降低接受他汀类药物和/或依折麦布治疗的家族性高胆固醇血症患者餐后富含 TG 脂蛋白中的 Apo(a) 水平,这为 ω -3 脂肪酸在 TG 和 Lp(a) 升高患者中的代谢作用提供了新见解^[30];还有研究通过 LC-MS/MS 技术检测了接受前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂治疗前后患者 Apo(a) 水平变化,结合 Apo(a) 亚型大小分析,发现 Apo(a) 分子越大,经 PCSK9 抑制剂治疗后 Lp(a) 降低更为明显;Apo(a) 的多态性特征是 PCSK9 抑制剂诱导 Lp(a) 降低疗效的独立决定因素;在如今个体化治疗时代,这将有助于临床选择 PCSK9 抑制剂降低 Lp(a) 获益更多的患者^[31];可见,利用 LC-MS/MS 技术开展 Apo(a) 水平的检测对临床靶向降低 Lp(a) 治疗评估具有重要的参考和指导价值。

此外,LC-MS/MS 技术还可检测鞘磷脂家族成

员神经酰胺等新指标应用于识别急性冠状动脉综合征、糖尿病、脑微出血或卒中患者的心血管和全因死亡风险^[32-35]。基于 LC-MS/MS 获得的循环神经酰胺和磷脂酰胆碱水平可建立心血管事件风险测试评分体系,能有效预测冠状动脉疾病患者的剩留心血管事件风险^[36-39]。

4.ES-DMA/IMS 技术:通过 IMS 分析脂蛋白及其亚型颗粒浓度有助于识别胰岛素抵抗个体,与 TG/HDL-C 的组合可进一步改善单一指标对胰岛素抵抗的预测能力^[40]。一项针对 2 型糖尿病患者为期 2 年的营养性酮症随机对照临床试验,发现极低碳水化合物饮食诱导的营养性酮症可降低患者小 LDL 亚型颗粒浓度、升高较大 LDL 亚型颗粒浓度,但对总 LDL-P、ApoB 及颈动脉内膜中层厚度进展均无影响;可见利用 IMS 技术检测脂蛋白及其亚型颗粒浓度,能为 2 型糖尿病患者的饮食管理提供指导意见^[41]。在美国国家心肺和血液研究所资助的一项动脉粥样硬化多种族前瞻性队列研究中,纳入 6 814 名非 ASCVD 参与者,平均随访 5.9 年,通过 IMS 技术检测的基线 LDL-P 尤其是较小 LDL 亚型的颗粒浓度与冠状动脉钙化评分、颈动脉斑块进展评分均密切相关,且独立于传统 LDL-C 等水平分析;该结果进一步突显了 IMS 血脂分析在总体和剩留 ASCVD 风险评估中应用价值^[42]。

5.微流控芯片电泳技术:通过该技术开展的临床应用研究近年多为针对 HDL 亚型的检测分析。国内学者通过微流控芯片电泳技术平台发现高水平 HDL3 和低水平 HDL2b 百分比与队列人群中代谢不健康或肥胖状态有关;其中 HDL2b 颗粒可能通过负调节淋巴细胞活化来发挥了抗炎作用,有望作为未来代谢疾病的潜在治疗靶点^[43]。另有报道采用微流控芯片电泳技术发现多囊卵巢综合征患者的血清 HDL2b 百分比降低,这可能是增加其动脉粥样硬化以及冠心病发生风险的重要因素^[44]。目前,大多是微流控芯片电泳技术仅限于科研实验室的研发阶段,由于缺乏独立检测平台的限制,在实现自动化、大通量检测方面仍有一定提升空间,相关仪器和试剂的实用价值仍有待进一步的临床验证。

三、LC-MS/MS 技术在血脂测定标准化中的应用

LC-MS/MS 技术有利于载脂蛋白及其亚型的同时定量、分型及标准化。近年来,国际临床化学和实验室医学联合会成立了质谱法定量载脂蛋白工

作组,旨在通过 LC-MS/MS 平台建立基于蛋白特征性肽校准的血清 ApoA I、ApoB、ApoC I/II/III、ApoE、Apo(a)可溯源的新型多重参考测量系统,为上述 7 种血清载脂蛋白的标准化进程奠定科学和技术基础^[45];目前,开发的 Apo(a)候选参考测量程序已获得国际临床化学和实验室医学联合会认可,并将进一步建立运行该参考测量系统的可持续的校准实验室网络^[46-47];该法是基于质谱技术对蛋白水解消化后产生的特定蛋白肽片段进行直接测量,对 Apo(a)亚型不敏感,特别是使用基于非 kringle 特异性 Apo(a)定量肽作为校准物质时有望获得准确的 Lp(a) nmol/L 结果,从而与基于免疫法测量的 Lp(a) nmol/L 结果具有良好的线性相关性^[48]。此外,美国华盛顿大学基于靶向定量 Apo(a)的 LC-MS/MS 技术,使用由人重组 Apo(a)组成的参考物质进行校准,开发了血浆 Lp(a) nmol/L 检测的候选参考方法,该法可溯源至 SI 单位并不受 Apo(a)亚型的影响,与免疫法测量结果可比^[49]。上述研究也进一步突显了 LC-MS/MS 技术在 Lp(a)测定标准化方面的潜力。

四、展望

临床血脂检测是血脂异常防治和 ASCVD 风险评估的重要组成部分。基于 VAP、NMRS、IMS 及 LC-MS/MS 等新技术、新方法的高级血脂分析策略,可提供更多、更全面的个体化血脂谱,进一步促进了脂蛋白颗粒浓度及各脂蛋白亚型、亚组分检测的临床应用与推广,有望提升 ASCVD 总体风险尤其是剩留风险评估的预测能力,进而指导临床对调脂治疗方案的调整或优化。然而,目前血脂检测的高新技术,大多基于不同的脂蛋白/脂质分离原理,又或是检测的脂蛋白/脂质不同的生物学特性、结构、大小等,其数据结果的可比性、一致性尚难以保证,因此未来血脂检测的发展趋势应更加重视新技术方法的规范化和标准化问题,以便更好地应用于临床血脂筛查与管理等工作。

近年来随着检验医学的发展和多学科交叉的协同攻关,血脂检测逐渐形成个体化、精准化的综合解决方案,旨在应用更优、更完整的血脂、脂蛋白及其亚型参数或者神经酰胺、磷脂等脂类新指标,开发更自动化、更高通量、更低价的血脂检测体系平台,致力于强化血脂筛查与管理的重要性,从而提高个体 ASCVD 风险评估与分层的准确性,最终改善 ASCVD 防治现状,进一步增加临床获益。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 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.

[2] Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM[J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 58(4): 496-517. DOI: 10.1515/cclm-2019-1253.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 刘玲, 赵水平. 非空腹血脂检测与临床应用建议[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(5): 400-405. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200429-00436.

[7] Rief M, Raggam R, Rief P, et al. Comparison of two nuclear magnetic resonance spectroscopy methods for the measurement of lipoprotein particle concentrations[J]. Biomedicines, 2022, 10(7): 1766. DOI: 10.3390/biomedicines10071766.

[8] 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.

[9] Gabelica V, Shvartsburg AA, Afonso C, et al. Recommendations for reporting ion mobility mass spectrometry measurements[J]. Mass Spectrom Rev, 2019, 38(3):291-320. DOI: 10.1002/mas.21585.

[10] 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.

[11] Xu J, Du X, Zhang S, et al. The accuracy of four formulas for LDL-C calculation at the fasting and postprandial states[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 944003. DOI: 10.3389/fcvm.2022.944003.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 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.

[15] Toth PP, Bays HE, Brown WV, et al. Comparing remnant lipoprotein cholesterol measurement methods to evaluate efficacy of ezetimibe/statin vs statin therapy[J]. J Clin Lipidol, 2019, 13(6): 997-1007. e8. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.09.001.

[16] 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.

[17] Lehtovirta M, Wu F, Rovio SP, et al. Association of physical activity with metabolic profile from adolescence to adulthood[J]. Scand J Med Sci Sports, 2023, 33(3): 307-318. DOI: 10.1111/sms.14261.

[18] Siurana JM, Sabaté-Rotés A, Amigó N, et al. Different profiles of lipoprotein particles associate various degrees of cardiac involvement in adolescents with morbid obesity[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 887771. DOI: 10.3389/fped.2022.887771.

[19] Balling M, Afzal S, Davey Smith G, et al. Elevated LDL triglycerides and atherosclerotic risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(2):136-152. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.10.019.

[20] Kostara CE, Bairaktari ET, Tsimihodimos V. Effect of clinical and laboratory parameters on HDL particle composition[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 1995. DOI: 10.3390/ijms24031995.

[21] Singh K, Chandra A, Sperry T, et al. Associations between high-density lipoprotein particles and ischemic events by vascular domain, sex, and ethnicity: a pooled cohort analysis[J]. Circulation, 2020, 142(7): 657-669. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045713.

[22] Kraus VB, Ma S, Tourani R, et al. Causal analysis identifies small HDL particles and physical activity as key determinants of longevity of older adults[J]. EBioMedicine, 2022, 85: 104292. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104292.

[23] Ye Y, Fan J, Chen Z, et al. Alterations of NMR-based lipoprotein profile distinguish unstable angina patients with different severity of coronary lesions[J]. Metabolites, 2023, 13(2):273. DOI: 10.3390/metabo13020273.

[24] McGarrah RW, Ferencik M, Giamberardino SN, et al. Lipoprotein subclasses associated with high-risk coronary atherosclerotic plaque: insights from the PROMISE clinical trial[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(1): e026662. DOI: 10.1161/JAHA.122.026662.

[25] Jin Q, Lau E, Luk AO, et al. High-density lipoprotein subclasses and cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: analysis from the Hong Kong Diabetes Biobank[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 293. DOI: 10.1186/s12933-022-01726-y.

[26] Julkunen H, Cichońska A, Tiainen M, et al. Atlas of plasma NMR biomarkers for health and disease in 118, 461 individuals from the UK Biobank[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):604. DOI: 10.1038/s41467-023-36231-7.

[27] Lu Q, Chen J, Li R, et al. Healthy lifestyle, plasma metabolites, and risk of cardiovascular disease among individuals with diabetes[J]. Atherosclerosis, 2023, 367:

- 48-55. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.12.008.
- [28] Blanchard V, Garçon D, Jaunet C, et al. A high-throughput mass spectrometry-based assay for large-scale profiling of circulating human apolipoproteins[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(7):1128-1139. DOI: 10.1194/jlr.D120000835.
- [29] Ma L, Chan DC, Ooi E, et al. Apolipoprotein(a) kinetics in statin-treated patients with elevated plasma lipoprotein (a) concentration[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(12):6247-6255. DOI: 10.1210/jc.2019-01382.
- [30] Ying Q, Croyal M, Chan DC, et al. Effect of Omega-3 fatty acid supplementation on the postprandial metabolism of apolipoprotein(a) in familial hypercholesterolemia[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(3):274-286. DOI: 10.5551/jat.63587.
- [31] Blanchard V, Chemello K, Hollstein T, et al. The size of apolipoprotein (a) is an independent determinant of the reduction in lipoprotein (a) induced by PCSK9 inhibitors [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(9): 2103-2111. DOI: 10.1093/cvr/cvab247.
- [32] Li F, Li D, Yu J, et al. Association between plasma ceramides and one-year mortality in patients with acute coronary syndrome: insight from the PEACP study[J]. *Clin Interv Aging*, 2023, 18: 571-584. DOI: 10.2147/CIA.S402253.
- [33] Jensen PN, Fretts AM, Hoofnagle AN, et al. Circulating ceramides and sphingomyelins and the risk of incident cardiovascular disease among people with diabetes: the strong heart study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 167. DOI: 10.1186/s12933-022-01596-4.
- [34] Ighodaro ET, Graff-Radford J, Syrjanen JA, et al. Associations between plasma ceramides and cerebral microbleeds or lacunes[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(11): 2785-2793. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314796.
- [35] Gui YK, Li Q, Liu L, et al. Plasma levels of ceramides relate to ischemic stroke risk and clinical severity[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 158: 122-127. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.03.009.
- [36] Leihner A, Mündlein A, Laaksonen R, et al. Comparison of recent ceramide-based coronary risk prediction scores in cardiovascular disease patients[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(6):947-956. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab112.
- [37] Hilvo M, Jylhä A, Lääperi M, et al. Absolute and relative risk prediction in cardiovascular primary prevention with a modified SCORE chart incorporating ceramide-phospholipid risk score and diabetes mellitus [J]. *Eur Heart J Open*, 2021, 1(3):oeab010. DOI: 10.1093/ehjopen/oeab010.
- [38] Hilvo M, Meikle PJ, Pedersen ER, et al. Development and validation of a ceramide-and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3): 371-380. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz387.
- [39] Hilvo M, Wallentin L, Ghukasyan Lakic T, et al. Prediction of residual risk by ceramide-phospholipid score in patients with stable coronary heart disease on optimal medical therapy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(10): e015258. DOI: 10.1161/JAHA.119.015258.
- [40] Rowland CM, Abbasi F, Shiffman D, et al. The relationship between insulin resistance and ion mobility lipoprotein fractions[J]. *Am J Prev Cardiol*, 2023, 13: 100457. DOI: 10.1016/j.ajpc.2022.100457.
- [41] Athinarayanan SJ, Hallberg SJ, McKenzie AL, et al. Impact of a 2-year trial of nutritional ketosis on indices of cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 208. DOI: 10.1186/s12933-020-01178-2.
- [42] Ceroni 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.
- [43] Tang H, Xiang Z, Li L, et al. Potential role of anti-inflammatory HDL subclasses in metabolic unhealth/obesity[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2021, 49(1): 565-575. DOI: 10.1080/21691401.2021.1961798.
- [44] Hu W, Chen L, Mao S, et al. A case-control study on reduced HDL2b in patients with polycystic ovarian syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(10):848-851. DOI: 10.1080/09513590.2016.1182151.
- [45] Cobbaert CM, Althaus H, Begcevic Brkovic I, et al. Towards an SI-traceable reference measurement system for seven serum apolipoproteins using bottom-up quantitative proteomics: conceptual approach enabled by cross-disciplinary/cross-sector collaboration[J]. *Clin Chem*, 2021, 67(3): 478-489. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa239.
- [46] Ruhaak LR, Romijn F, Begcevic Brkovic I, et al. Development of an LC-MRM-MS-based candidate reference measurement procedure for standardization of serum apolipoprotein (a) tests[J]. *Clin Chem*, 2023, 69(3): 251-261. DOI: 10.1093/clinchem/hvac204.
- [47] Diederiks NM, van der Burgt Y, Ruhaak LR, et al. Developing an SI-traceable Lp(a) reference measurement system: a pilgrimage to selective and accurate apo(a) quantification[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2023: 1-19. DOI: 10.1080/10408363.2023.2199353.
- [48] Dikaos I, Althaus H, Angles-Cano E, et al. Commutability assessment of candidate reference materials for lipoprotein(a) by comparison of a ms-based candidate reference measurement procedure with immunoassays [J]. *Clin Chem*, 2023, 69(3): 262-272. DOI: 10.1093/clinchem/hvac203.
- [49] Marcovina SM, Clouet-Foraison N, Koschinsky ML, et al. Development of an LC-MS/MS proposed candidate reference method for the standardization of analytical methods to measure lipoprotein(a) [J]. *Clin Chem*, 2021, 67(3):490-499. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa324.