

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2022.03.09

· “迈瑞杯”临检发展专栏 ·

# 北京地区脂蛋白(a)颗粒浓度参考区间的建立

朱旭<sup>1</sup>,程歆琦<sup>1</sup>,钟远红<sup>2</sup>(1.中国医学科学院北京协和医院检验科,北京 100730;2.深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,广东深圳 518057)

**摘要:目的** 用 2 种市售脂蛋白(a) [Lp(a)] 颗粒浓度试剂检测北京地区表观健康人群血清 Lp(a) 水平,建立北京地区 Lp(a) 颗粒浓度检测方法的参考区间。**方法** 选择 2019 年 11 月至 2020 年 8 月北京协和医院 415 例体检健康成年人作为研究对象,其中男 215 例,女 200 例,按年龄段 16~44 岁、45~59 岁、60~74 岁、75 岁及以上分为 4 组。分别用迈瑞 BS-800 全自动生化分析仪和罗氏 Cobas 8000 全自动生化分析仪及其配套的 2 种市售 Lp(a) 颗粒浓度试剂组成的检测系统 A 和 B 检测 415 份血清 Lp(a) 水平,分别对 2 种系统进行精密度评价,用 Passing-Bablok 回归分析和 Bland-Altman 分析进行方法学比对。根据 Lp(a) 检测数据类型选择不同的统计学方法,分析性别、年龄因素对血清 Lp(a) 水平的相关性,以及 Lp(a) 数据百分位分布。按照美国临床和实验室标准化协会 (CLSI) C28-A3 的要求,分别建立 A、B 检测系统的血清 Lp(a) 参考区间。**结果** A、B 两种检测系统的精密度以 CV 表示,分别为 1.3%~1.9%、0.9%~2.0%,回归方程的截距、斜率、医学决定系数 ( $R^2$ )、相关系数 ( $r$ ) 分别为 -0.013、0.973、0.936、0.967,相关性良好。偏倚图显示 2 种检测系统的平均偏倚为 2.4%,在医学决定水平处的预期偏倚为 -2.69%。A、B 系统血清 Lp(a) 检测数据均呈非正态分布,分别为 16.73 (8.64, 46.52) nmol/L、16.90 (8.80, 47.40) nmol/L。男性和女性血清 Lp(a) 水平差异均有统计学意义 (A:  $t = -2.121, P = 0.034$ ; B:  $t = -2.436, P = 0.015$ ),男性和女性各自 4 个年龄段内的血清 Lp(a) 水平差异均无统计学意义 (A:  $F = 2.604, P = 0.052$ ; B:  $F = 2.456, P = 0.063$ )。以 <第 80 百分位数计算参考区间,检测系统 A 的 Lp(a) 颗粒浓度参考区间为:男 (<50 nmol/L)、女 (<70 nmol/L)、总 (<62 nmol/L);检测系统 B 的 Lp(a) 颗粒浓度参考区间为:男 (<51 nmol/L)、女 (<63 nmol/L)、总 (<60 nmol/L)。**结论** 初步建立了 2 种市售 Lp(a) 颗粒浓度检测试剂的参考区间,血清 Lp(a) 颗粒浓度水平在男性与女性不同性别组间与厂家说明书提供的参考区间存在差异,应按照不同性别分别建立血清 Lp(a) 颗粒浓度检测方法的参考区间,作为临床医生对血清 Lp(a) 实验室水平判断的依据。

**关键词:**脂蛋白(a);颗粒浓度;参考区间;表观健康人群;检测系统

中图分类号:R446

文献标志码:A

## Establishment of reference interval of particle concentration for detecting lipoprotein (a) in Beijing

ZHU Xu<sup>1</sup>, CHENG Xinqi<sup>1</sup>, ZHONG Yuanhong<sup>2</sup> (1. Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730; 2. Shenzhen Mindray Biomedical Electronics Co., Ltd, Shenzhen 518057, Guangdong, China)

**Abstract: Objective** To use two commercially available lipoprotein(a) [Lp(a)] particle concentration reagents to detect serum Lp(a) levels in apparently healthy population in Beijing, and to establish reference intervals for Lp(a) particle concentration detection methods. **Methods** A total of 415 healthy adults (215 males and 200 females) with physical examination in Peking Union Medical College Hospital were selected as the research objects during November 2019 and August 2020, they were divided into 4 groups by different age, respectively 16-44 years old, 45-59 years old, 60-74 years old and above 75 years old. The levels of 415 serum Lp(a) were detected by Mindray BS-800 (system A) and Roche Cobas 8000 (system B) automatic biochemical analyzers and their matching two commercially available Lp(a) particle concentration reagents. Two systems were compared with the precision evaluation, Passing-Bablok regression analysis and Bland-Altman analysis method. Analyze the correlation of gender and age factors to the serum Lp(a) levels, and the percentile distribution of Lp(a) data by different statistical methods according to the Lp(a) detection data type. In accordance with the requirements of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) C28-A3, the serum Lp(a) reference intervals of systems A and B were established respectively. **Results** The precisions of systems A and B were 1.3%-1.9%, 0.9%-2.0%, and the intercept, slope, coefficient of determination ( $R^2$ ), and correlation coefficient ( $r$ ) of the regression equation were -0.013, 0.973, 0.936, 0.967, the correlation is good. The bias graph showed that the average bias of two detection systems was 2.4%, and the expected bias at the medical decision level was -2.69%. The serum Lp(a) test data of two systems A and B were non-normally distributed, and the median ( $P_{25}, P_{75}$ ) were 16.73 (8.64, 46.52) nmol/L and 16.90 (8.80, 47.40) nmol/L. The difference in serum Lp(a) levels between males and females was statistically significant (A:  $t = -2.121, P = 0.034$ ; B:  $t = -2.436, P = 0.015$ ). But the difference

作者简介:朱旭,1992年生,男,技师,硕士研究生,主要从事临床生化与免疫学检验工作。

通信作者:程歆琦,副主任医师,硕士研究生导师,E-mail:chengxq@pumch.cn。

within 4 age groups was no statistically significant (A:  $F=2.604$ ,  $P=0.052$ ; B:  $F=2.456$ ,  $P=0.063$ ). The reference intervals of Lp(a) particle concentration were calculated based on the <P80, system A was: male (<50 nmol/L), female (<70 nmol/L), total (<62 nmol/L); system B was: male (<51 nmol/L), female (<63 nmol/L), total (<60 nmol/L). **Conclusion** The reference intervals of two commercially available Lp(a) particle concentration detection reagents were initially established. The serum Lp(a) particle concentration level is different from the reference interval provided by the manufacturer's instructions in male and female gender groups. The reference interval for the detection method of serum Lp(a) particle concentration should be established based on different genders respectively as the basis for clinicians to judge the laboratory level of serum Lp(a).

**Key words:** lipoprotein (a); particle concentration; reference interval; apparently healthy population; detection system

脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp(a)] 是一种在肝脏合成的低密度脂蛋白颗粒,由载脂蛋白(a) [apolipoprotein (a), apo(a)] 与 apoB100 通过二硫键共价结合而成,结构与纤溶酶原具有高度同源性<sup>[1]</sup>。Lp(a) 在 1963 年被瑞典遗传学家 Kare Berg 发现后受到了广泛的关注,是目前公认的冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 的独立危险因素<sup>[2-3]</sup>。目前既有用免疫散射比浊法或免疫透射比浊法测定质量浓度 (mg/L) 的 Lp(a) 检测试剂,也有用国际临床化学和检验医学联合会 (the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) 确定的 Standard Reference Material (SRM) 2B 作为 Lp(a) 参考物质测定颗粒浓度 (nmol/L) 的 Lp(a) 检测试剂。因此, Lp(a) 检测结果缺乏可比性。Cui 等<sup>[4]</sup>报道了针对中国汉族人群 Lp(a) 质量浓度的截断值,但对以 nmol/L 为单位的中国人 Lp(a) 颗粒浓度截断值的研究报道较少。Lp(a) 检测试剂盒说明书提供的参考区间大多根据白种人而建立,不符合中国人人群的实际情况。根据美国临床和实验室标准协会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 文件 C28-A3《医学实验室参考区间的定义、建立和确认》<sup>[5]</sup> 的要求,本研究用 2 种可溯源至 SRM 2B、以 nmol/L 为报告单位的市售 Lp(a) 颗粒浓度检测试剂测定北京地区表观健康人群血清 Lp(a) 水平,建立不同系统 Lp(a) 颗粒浓度检测指标的参考区间,以期为用 Lp(a) 评估中国人人群 CAD 风险提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 11 月至 2020 年 8 月北京协和医院体检健康成年人 415 例作为研究对象。按照 CLSI EP28-A3<sup>[6]</sup> 的要求,纳入研究对象的体检结果正常,排除肝病、肾病、内分泌疾病、冠心病、高血压、糖尿病、肿瘤等影响脂类代谢的疾病者,有家族遗传病史、近 1 个月服用他汀类药物、有外伤手术史者,以及妊娠期妇女和年龄小于 16 岁

者。其中男 215 例,女 200 例,分别按年龄段 16~44 岁 (120 例)、45~59 岁 (120 例)、60~74 岁 (120 例)、75 岁及以上 (55 例) 分为 4 组。收集上述研究对象血清标本,排除溶血、黄疸和脂血标本。血清标本分装并冻存于 -80 °C,保存时间不超过 7 d。

### 1.2 仪器与试剂

**1.2.1 检测系统 A** 迈瑞 BS-800 全自动生化分析仪 (深圳迈瑞公司) 及配套血清 Lp(a) 颗粒浓度检测试剂盒 (单位为 nmol/L, 批号 148420001)、校准品 (批号 161020001)、质控品 (批号 061120001)。

**1.2.2 检测系统 B** 罗氏 Cobas 8000 全自动生化分析仪 (瑞士罗氏公司) 及配套血清 Lp(a) 颗粒浓度检测试剂盒 (单位为 nmol/L, 批号 40030901)、校准品 (批号 47501201)、质控品 (批号 43731702)。

**1.2.3 其他项目** 贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特公司), 血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 试剂盒及配套校准品和质控品由日本积水化学工业株式会社提供。

### 1.3 方法

**1.3.1 精密度评价** 按照 CLSI EP15-A2<sup>[7]</sup> 的要求,用系统 A、B 分别检测 Lp(a) 低值和高值 2 个水平质控品,每天每个水平重复测定 4 次,连续监测 5 d,计算各水平重复性和实验室内不精密度的均值 ( $\bar{x}$ )、标准差 ( $s$ ) 和变异系数 (coefficient of variation, CV)。按照国家卫生健康委临床检验中心室内质量评价标准的要求, Lp(a) 的重复性以 CV 表示应 < 7.5%; 实验室内不精密度以 CV 表示应 < 10%。

**1.3.2 标本检测** 在仪器正常运行的状态下分别检测 415 例标本 TC、TG、HDL-C、LDL-C, 确保纳入研究对象符合脂类代谢正常的要求。系统 A、B 使用配套校准品进行校准,并检测配套质控品,确认质控结果在控。冻存标本复融并充分混匀后用系

统 A、B 检测血清 Lp(a) 水平。

**1.3.3 方法学比对** 参考 CLSI EP9-A2 方案, 用 415 例血清标本的 Lp(a) 水平绘制散点图, 并计算回归方程  $Y = a + bX$  的截距、斜率、医学决定系数 ( $R^2$ ) 及其 95% 可信区间 (95% CI) 和医学决定水平处的预期偏倚等, 从而对系统 A、B 间的比对结果进行评价。

**1.4 统计学分析** 用 SPSS 25.0 及 MedCalc 20.0 统计软件进行数据统计分析。采用 Kolmogorov-Smirnov Z 法进行正态性检验, 符合正态分布 ( $P > 0.05$ ) 的资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 非正态分布 ( $P < 0.05$ ) 资料用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示。非正态分布资料转换为正态分布资料, 性别之间比较采用两独立样本的  $t$  检验; 年龄组间比较采用单因素方差分析。用 Bland-Altman 分析方法比较 2 种检测系统的偏倚, 相关性分析采用 Passing-Bablok 回归分析,  $0.36 <$  相关系数 ( $r$ )  $< 0.67$  表示中等程度相关,  $r > 0.68$  表示强相关<sup>[8]</sup>, 以  $P < 0.05$  为有统计学意义。按照 CLSI C28-A3 的要求, 采用 Dixon 法判断并剔除离群值, 即计算观测值与相邻值之间差值 D 的绝对值和所有数据全距 R 的比值。当  $D/R \geq 1/3$  时, 该观测值可以被判定为离群值, 应当被剔除。以百分位数法建立系统 A、B 的血清 Lp(a) 的参考区间。

## 2 结果

**2.1 精密度评价** 见表 1。系统 A、B 的重复性和实验室内不精密度均符合国家卫生健康委临床检验中心室间质量评价标准的要求。

表 1 系统 A、B 的精密度验证结果

系统	$\bar{x} \pm s$ (nmol/L)		重复性 (CV, %)		实验室内不精密度 (CV, %)	
	低值	高值	低值	高值	低值	高值
A	55.64±0.96	182.69±3.35	1.9	1.3	1.8	1.8
B	52.29±1.11	171.05±2.36	1.6	0.9	2.0	1.3

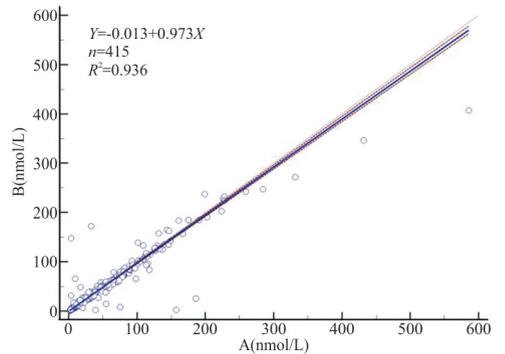
**2.2 血脂指标** 见表 2。纳入研究的体检健康成年人 TC、TG、HDL-C、LDL-C 结果均在参考区间内。

表 2 纳入研究的体检健康成年人的血脂指标结果

项目	中位数	$P_{25}$	$P_{75}$	参考区间
TC (mmol/L)	4.65	3.99	5.11	2.85~5.70
TG (mmol/L)	0.99	0.81	1.27	0.45~1.70
HDL-C (mmol/L)	1.34	1.13	1.60	0.93~1.81
LDL-C (mmol/L)	2.67	2.04	3.14	<3.37

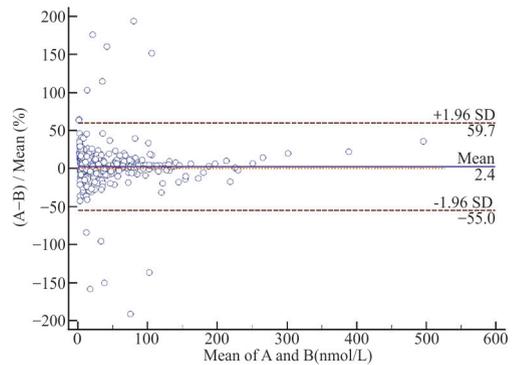
**2.3 方法学比对** 对系统 A、B 检测血清 Lp(a) 的

结果进行 Passing-Bablok 回归分析, 见图 1, 截距为  $-0.013$  (95% CI:  $-0.224 \sim 0.177$ ), 斜率为  $0.973$  (95% CI:  $0.962 \sim 0.987$ ),  $R^2$  为  $0.936$  (95% CI:  $0.923 \sim 0.947$ ),  $r$  为  $0.967$  (95% CI:  $0.961 \sim 0.973$ ), 2 种检测系统间的一致性较好。Bland-Altman 偏倚图显示, 2 种检测系统的平均偏倚为  $2.4\%$  (95% CI:  $-55.0\% \sim 59.7\%$ ), 见图 2。根据 2 种试剂制造商说明书标注的参考区间, 将  $75 \text{ nmol/L}$  作为系统 A、B 用于方法学比对的医学决定水平, 2 种检测系统在医学决定水平处的预期偏倚为  $-2.69\%$ 。



注: A、B 分别代表迈瑞、罗氏检测系统 Lp(a) 检测结果。

图 1 Passing-Bablok 回归分析结果



注: A、B 分别代表迈瑞、罗氏检测系统 Lp(a) 检测结果。

图 2 Bland-Altman 偏倚分析结果

**2.4 血清 Lp(a) 水平** 系统 A、B 检测血清 Lp(a) 结果分别经 Kolmogorov-Smirnov Z 法进行正态性检验, 均呈非正态分布 ( $P < 0.01$ ), 系统 A、B 检测血清 Lp(a) 水平分别为  $16.73$  (8.64, 46.52) nmol/L、 $16.90$  (8.80, 47.40) nmol/L。将 2 组数据转换为正态分布资料后, 用 Dixon 法判断离群值, 剔除 2 个离群值, 最终入组 413 例有效数据。不同性别、年龄研究对象血清 Lp(a) 水平见表 3、4。根据  $t$  检验结果, 女性血清 Lp(a) 水平高于男性, 差异有统计学意义 (A:  $t = -2.121, P = 0.034$ ; B:  $t = -2.436, P = 0.015$ ), 应按性别分别统计参考区间。经单因素方差分析统计, 4 个年龄组 Lp(a) 水平差异无统计学意义。

(A:  $F=2.604, P=0.052$ ; B:  $F=2.456, P=0.063$ )。

表 3 男性、女性血清 Lp(a) 水平结果比较

性别	n	A (nmol/L)			B (nmol/L)		
		M	$P_{25}$	$P_{75}$	M	$P_{25}$	$P_{75}$
男性	214	15.75	8.29	38.55	15.30	8.10	38.90
女性	199	17.32	10.06	55.64	17.55	9.83	52.10

表 4 不同年龄组 Lp(a) 水平结果比较

年龄组别	n	A (nmol/L)			B (nmol/L)		
		M	$P_{25}$	$P_{75}$	M	$P_{25}$	$P_{75}$
16~44 岁	119	6.88	13.19	37.25	8.08	14.10	38.68
45~59 岁	120	9.40	17.24	46.27	9.20	17.80	49.90
60~74 岁	120	9.61	16.64	53.36	8.63	15.90	47.68
≥75 岁	54	12.47	26.30	57.40	12.28	25.55	58.78

**2.5 系统 A、B 血清 Lp(a) 的参考区间** 根据 2016 年血脂胆固醇管理指南 (2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias)<sup>[9]</sup>, Lp(a) ≥ 第 80 百分位点时 CVD 风险增强, 本研究以 < 第 80 百分位数 ( $P_{80}$ ) 建立系统 A、B 的血清 Lp(a) 参考区间。检测系统 A 的 Lp(a) 颗粒浓度参考区间分别为: <50 nmol/L (男)、<70 nmol/L (女)、<62 nmol/L (总); 检测系统 B 的 Lp(a) 颗粒浓度参考区间分别为: <51 nmol/L (男)、<63 nmol/L (女)、<60 nmol/L (总)。

### 3 讨论

适用和准确的参考区间是检验结果判断、疾病诊断监测和预后评估的重要依据, 选择或建立可靠的参考区间是临床实验室做好医疗诊断的基本要求。对于同一种检测项目, 其参考区间也会受不同检测方法、生物学特性和试剂厂商而有所差异<sup>[10]</sup>。因此, 临床实验室应该建立属于自己实验室的参考区间。本研究选取了目前 2 种市售 Lp(a) 颗粒浓度检测试剂, 初步建立了北京地区表观健康人群 Lp(a) 颗粒浓度检测方法的参考区间, 并对 2 种试剂参考区间的差异情况进行了分析。

本研究结果显示, 系统 A、B 的回归方程为  $Y = -0.013 + 0.973X$  ( $R^2 = 0.936$ ), Bland-Altman 偏倚图显示 2 种检测系统的平均偏倚为 2.4%, 95% CI 为 -55.0% ~ 59.7%, 2 个系统一致性较好。2 个系统检测所得血清 Lp(a) 颗粒浓度水平均呈偏态分布, 女性血清 Lp(a) 水平高于男性, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 与 Varvel 等<sup>[11]</sup> 和 Cui 等<sup>[4]</sup> 研究结果一致。Varvel 等<sup>[11]</sup> 研究结果显示, 在迄今最大的 Lp(a) 分布数据库评估中, 女性血清 Lp(a) 水平的平均值和中位数均高于男性 ( $P < 0.01$ )。另外, 男、女

性各自 4 个年龄段内的血清 Lp(a) 水平差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。根据哥本哈根一般人群研究 (Copenhagen General Population Study, CGPS)<sup>[12]</sup> 对丹麦高加索人群中 6 000 名表观健康亚裔人群的流行病学调查研究, 欧洲动脉粥样硬化学会 (European Atherosclerosis Society, EAS) 共识小组建议血清 Lp(a) 水平阈值应为低于第 80 个百分位数人口水平。因此, 本研究以  $< P_{80}$  计算男、女血清 Lp(a) 的参考区间。系统 A、B 总体及男、女分组在  $P_{80}$  处的截断值百分偏差分别为 -3.23%、2% 和 -10%, 2 个系统校准品均溯源至 IFCC 参考物质 SRM 2B, 但样本分装及检测时的状态、纳入研究范围的样本例数及随机误差均会造成 2 个系统截断值的差异。

试剂说明书提供的参考区间是通过 Lp(a) 质量浓度阈值换算而来, Lp(a) 质量浓度换算为 Lp(a) 颗粒浓度的换算系数在高加索人群中的单位大约为 2.5<sup>[13]</sup>。因此, 以高加索人群建立的 Lp(a) 质量浓度参考区间 <300 mg/L 对应于 Lp(a) 颗粒浓度参考区间 <75 nmol/L, 即试剂说明书提供的参考区间。应用这样的换算系数得出的结果显然是不正确的, 由于 Lp(a) 的异质性, 白种人与中国汉族人群不同种族之间的 Lp(a) 颗粒大小不一致。中国汉族人群 Lp(a) 质量浓度换算为 Lp(a) 颗粒浓度的换算系数有待进一步研究, 若继续沿用厂家的参考区间可能会造成过高的假阴性。

异质性是 Lp(a) 的独特特性, 也是不同地区、种族和个体间 Lp(a) 水平有所差异的主要原因<sup>[14]</sup>。Patel 等<sup>[2]</sup> 的前瞻性队列研究显示, Lp(a) 在不同地区和种族间差异有统计学意义。研究显示, 白种人、南亚人、黑种人和中国人人群的 Lp(a) 水平中位数分别为 19、31、75 和 16 nmol/L, 与 Klingel 等<sup>[15]</sup> 的报道结果一致。Lp(a) 颗粒的多态性主要由内含的 apo(a) 的不同决定的, apo(a) 在个体内和个体间的颗粒大小变化很大。编码 apo(a) 的基因从纤溶酶原基因进化而来<sup>[16]</sup>, 通常纤溶酶原由 5 种不同的环饼结构域 (Kringles) (K I、K II、K III、K IV 和 K V) 和 1 个蛋白酶结构域 (protease domain, PD) 组成。与纤溶酶原相比, apo(a) 不包含 K I、K II 和 K III, 而是包含不同数量的 K IV、1 个重复的 K V 和 1 个非活性的 PD。apo(a) 中的 K IV 有 10 种亚型 (K IV-1 ~ K IV-10), 由此构成的 Lp(a) 颗粒有 40 多种异构体<sup>[17]</sup>, 使得 Lp(a) 颗粒大小在个体内和个体间差异很大。

Lp(a) 与 CAD 的发生发展密切相关, 是预测

CAD 的独立危险因素。使用 Lp(a) 颗粒浓度(以 nmol/L 为单位)相较于 Lp(a) 质量浓度(以 mg/L 为单位)能更准确地预测 CAD 的风险<sup>[18-19]</sup>, IFCC 亦推荐以 nmol/L 报告 Lp(a) 水平。但目前针对中国人群 Lp(a) 以 nmol/L 为单位的未见大样本研究的报道。

#### 4 参考文献

- [1] Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, *et al.* Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(8): 1339-1359.
- [2] Patel AP, Wang MW, Pirruccello JP, *et al.* Lp(a) (lipoprotein [a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 465-474.
- [3] Brandt EJ, Mani A, Spatz ES, *et al.* Lipoprotein(a) levels and association with myocardial infarction and stroke in a nationally representative cross-sectional US cohort [J]. *J Clin Lipidol*, 2020, 14(5): 695-706.e4.
- [4] Cui FM, Fang F, He YM, *et al.* Establishing age and sex dependent upper reference limits for the plasma lipoprotein (a) in a Chinese health check-up population and according to its relative risk of primary myocardial infarction [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 232-236.
- [5] Dati F, Tate JR, Marcovina SM, *et al.* First WHO/IFCC international reference reagent for lipoprotein(a) for immunoassay: lp(a) SRM 2B [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2004, 42(6): 670-676.
- [6] Higgins V, Asgari S, Adeli K. Choosing the best statistical method for reference interval estimation [J]. *Clin Biochem*, 2019, 71: 14-16.
- [7] Carey R, Anderson F, George H. CLSI/NCCLS: EP15-A2. User verification of performance for precision and trueness [S]. 2006.
- [8] Taylor R. Interpretation of the correlation coefficient: a basic review [J]. *J Diagn Med Sonogr*, 1990, 6(1): 35-39.
- [9] Catapano AL, Graham I, de Backer G, *et al.* 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058.
- [10] Zierk J, Arzideh F, Kapsner LA, *et al.* Reference interval estimation from mixed distributions using truncation points and the Kolmogorov-Smirnov distance (kosmic) [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1704.
- [11] Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of elevated lp(a) mass levels and patient thresholds in 532 359 patients in the United States [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(11): 2239-2245.
- [12] Verbeek R, Boekholdt SM, Stoekenbroek RM, *et al.* Population and assay thresholds for the predictive value of lipoprotein (a) for coronary artery disease: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(4): 697-705.
- [13] Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6): 692-711.
- [14] Berman AN, Biery DW, Ginder C, *et al.* Study of lipoprotein(a) and its impact on atherosclerotic cardiovascular disease: design and rationale of the Mass General Brigham Lp(a) Registry [J]. *Clin Cardiol*, 2020, 43(11): 1209-1215.
- [15] Klingel R, Heigl F, Schettler V, *et al.* Lipoprotein(a) - Marker for cardiovascular risk and target for lipoprotein apheresis [J]. *Atheroscler Suppl*, 2019, 40: 17-22.
- [16] Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, *et al.* Structure, function, and genetics of lipoprotein (a) [J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(8): 1339-1359.
- [17] Kamgang P, Chazot G, Njonfang E, *et al.* Mantle sources and *Magma* evolution beneath the Cameroon Volcanic Line: Geochemistry of mafic rocks from the Bamenda Mountains (NW Cameroon) [J]. *Gondwana Res*, 2013, 24(2): 727-741.
- [18] Hopewell JC, Seedorf U, Farrall M, *et al.* Impact of lipoprotein (a) levels and apolipoprotein(a) isoform size on risk of coronary heart disease [J]. *J Intern Med*, 2014, 276(3): 260-268.
- [19] Tsimikas S, Stroes ESG. The dedicated "Lp(a) clinic": a concept whose time has arrived? [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 300: 1-9.

(收稿日期:2021-07-30)

(本文编辑:王海燕)