

脂蛋白残粒胆固醇在血脂管理中的临床价值

宋云霄, 葛雯, 张海晨, 袁文华, 戴珺, 尤闻世

(上海市徐汇区中心医院检验科, 上海 200031)

摘要: **目的** 探讨脂蛋白残粒胆固醇 (RLP-C) 与心血管疾病 (CVD) 相关生物标志物的关联和差异及其在血脂管理中的价值。**方法** 检测 437 名体检者的血糖 (Glu)、RLP-C、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、小而密低密度脂蛋白胆固醇 (sd-LDL-C)、载脂蛋白 (apo) A1、apo B、脂蛋白 (a) [Lp (a)]、脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (Lp-PLA₂) 和 C 反应蛋白 (CRP), 将直接测得的 RLP-C 记为 RLP-C-m, 将计算得到的 RLP-C 记为 RLP-C-calc, 同时计算非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C)。通过相关性分析和分层比较探讨 RLP-C 与其他脂类风险因子的关联和差异以及不同方法对测得的 RLP-C 水平的影响。**结果** 男性与女性比较, 除年龄、Glu、LDL-C、sd-LDL-C 和 Lp-PLA₂ 外, 其他各项指标差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。RLP-C 与年龄、Glu、HDL-C、apo A1、Lp (a)、Lp-PLA₂ 和 CRP 的 r 值均较小, 呈弱相关 ($P < 0.05$)。RLP-C-m、RLP-C-calc 与 non-HDL-C、TC、TG、LDL-C、apo B 和 sd-LDL-C 均呈正相关 ($P < 0.001$)。RLP-C-m 与 TG 呈强正相关 ($r = 0.899, P < 0.001$)。RLP-C-calc 与 non-HDL-C 和 TC 呈强正相关 ($P < 0.001$)。RLP-C-m 与 RLP-C-calc、non-HDL-C 均呈强正相关 ($P < 0.001$)。RLP-C-m 结果随 RLP-C-calc 结果的升高而升高, 但总体结果低于 RLP-C-calc。将 437 名研究对象按 TG 水平 (< 1.00 、 $1.00 \sim 1.99$ 、 $2.00 \sim 2.99$ 、 ≥ 3.00 mmol/L) 进行分组。结果显示, RLP-C-m、RLP-C-calc、non-HDL-C、TC、sd-LDL-C 水平以及 RLP-C-m 占 RLP-C-calc 的百分比均随 TG 水平的升高而升高, 单因素分析显示不同 TG 水平各组间 RLP-C-m 和 RLP-C-calc 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。**结论** RLP-C 与 TG 呈强正相关, 是较为恒定的生物标志物。不同方法学测得的 RLP-C 值互不相同, 但有关联性。检测 RLP-C 水平或可为 CVD 患者的血脂管理和风险控制提供帮助, 但是否能作为独立的 CVD 风险预测因子尚需进一步研究。

关键词: 脂蛋白残粒胆固醇; 富三酰甘油脂蛋白; 血脂管理; 心血管疾病

Role of remnant lipoprotein cholesterol in the management of blood lipid SONG Yunxiao, GE Wen, ZHANG Haichen, YUAN Wenhua, DAI Jun, YOU Wenshi. (Department of Clinical Laboratory, Shanghai Xuhui Central Hospital, Shanghai 200031, China)

Abstract: Objective To investigate the role of remnant lipoprotein cholesterol (RLP-C) in the management of blood lipid and the correlation between RLP-C and cardiovascular disease (CVD) associated biomarkers. **Methods** Serum levels of RLP-C, glucose (Glu), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), small-density low-density lipoprotein cholesterol (sd-LDL-C), apolipoprotein (apo) A1, apo B, lipoprotein (a) [Lp (a)], lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) and C-reactive protein (CRP) of 437 healthy subjects were determined. The levels of RLP-C determined directly were marked RLP-C-m, and those calculated were marked RLP-C-calc, and non-HDL-C was calculated. Correlation analysis and stratified analysis were used to investigate the correlation and discrepancy between RLP-C and other CVD associated biomarkers and the influence of methodology on the level of RLP-C acquired. **Results** There was statistical significance in biomarkers between females and males,

作者简介: 宋云霄, 男, 1973年生, 副主任技师, 主要从事临床生物化学检验工作。

葛雯, 女, 1976年生, 主管技师, 主要从事临床生物化学检验工作。

宋云霄和葛雯对本研究具有同等贡献, 并列为第一作者。

通信作者: 张海晨, 联系电话: 021-31270810-62025。

except ages, Glu, LDL-C, sd-LDL-C and Lp-PLA₂ ($P<0.05$). The correlations between RLP-C and ages, Glu, HDL-C, apo A1, Lp (a), Lp-PLA₂ and CRP were relatively weak with small r ($P<0.05$). RLP-C-m and RLP-C-calc were positively correlated with non-HDL-C, TC, TG, LDL-C, apo B and sd-LDL-C ($P<0.001$). RLP-C-m was positively correlated with TG ($r=0.899$, $P<0.001$). RLP-C-calc and non-HDL-C were strongly and positively correlated with TC ($P<0.001$), and RLP-C-m was positively correlated with RLP-C-calc and non-HDL-C ($P<0.001$). The RLP-C-m level was elevated with the increase of RLP-C-calc, but it was constantly lower than RLP-C-calc. The 437 healthy subjects were stratified according to the levels of TG (<1.00, 1.00-1.99, 2.00-2.99 and ≥ 3.00 mmol/L). The levels of RLP-C-m, RLP-C-calc, non-HDL-C, TC, sd-LDL-C and RLP-C-m were elevated with the increase of TG. The analysis of variance (ANOVA) suggested that, among the biomarkers, RLP-C-m and RLP-C-calc showed statistical significance among all the groups ($P<0.001$). **Conclusions** RLP-C is a constant biomarker with strong and positive correlation with TG. The levels of RLP-C determined by different methods differs from each other, but they are correlated. The determination of RLP-C might help blood lipid management and risk control in CVD patients, but further researches are required to regard it as an independent factor for predicting CVD risk.

Key words: Remnant lipoprotein cholesterol; Triglyceride-rich lipoprotein; Blood lipid management; Cardiovascular disease

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 风险增加的患者常为致粥样硬化性脂蛋白表型, 主要临床特征为富三酰甘油脂蛋白 (triglyceride-rich lipoprotein, TRL) 和小而密低密度脂蛋白 (small-density low-density lipoprotein, sd-LDL) 水平升高, 高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 水平降低^[1]。三酰甘油 (triglyceride, TG) 是 TRL 的可测量组分, 但仅有部分 TRL 具有致动脉粥样硬化的性质。由于 TRL 是异源性的, 大小、密度和成分差异较大^[2], 因此检测总 TG 水平无法区分 TRL 的各种亚型^[3]。残粒脂蛋白 (remnant lipoprotein, RLP) 是 TRL 中具有致动脉粥样硬化作用的组成部分。与其前体 TRL 相比, RLP 去除了 TG、磷脂和载脂蛋白 (apolipoprotein, apo) C, 含有更多的 apo E 和胆固醇酯, 致动脉粥样硬化作用更强^[4-5]。流行病学研究已确认 RLP 水平与多种 CVD 的发生、发展密切相关^[6-9]。残粒脂蛋白胆固醇 (remnant lipoprotein cholesterol, RLP-C) 水平升高是心肌梗死的显著预测因子^[9], 并且与 CVD 残余风险显著相关^[10]。美国胆固醇教育计划 (the National Cholesterol Education Program, NCEP) 成人治疗组第 3 次报告中突出了 RLP 在评估 CVD 风险中的作用, 并推荐计算非高密度脂蛋白胆固醇 (non-high-

density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C) 水平作为 RLP 的测量值^[11]。日本动脉粥样硬化学会 (Japan Atherosclerosis Society, JAS) 在 2012 年的 CVD 预防风险管理指南中将 RLP-C、sd-LDL 和脂蛋白 (a) [lipoprotein (a), Lp (a)] 并列为 CVD 常规的实验室筛查项目^[12]。为此, 本研究拟初步探讨 RLP-C 与 CVD 相关生物标志物的关联和差异及其在血脂管理中的应用价值, 为 CVD 患者的血脂管理和风险控制提供帮助。

1 材料和方法

1.1 研究对象

随机选取 2017 年 10—12 月上海市徐汇区中心医院体检者 437 名, 其中男 228 名、女 209 名, 年龄 41~99 岁。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 采集所有对象空腹静脉血 5 mL, 2 h 内离心分离血清, 在 24 h 内进行检测的样本冷藏 (2~8 °C) 保存。24 h 内无法检测的样本冷冻 (-20 °C 及以下) 保存, 不能反复冻融, 冷冻保存的样本最多保存 6 个月。血清样本体积不少于 5 mL。

1.2.2 检测指标 血糖 (glucose, Glu) (已糖激酶法)、总胆固醇 (total cholesterol, TC) (氧化酶法)、TG (氧化酶法)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol,

HDL-C) (直接法)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) (直接法)、apo A1 (免疫透射比浊法)、apo B (免疫透射比浊法)、Lp (a) (免疫透射比浊法)、C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) (免疫透射比浊法) 试剂均购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司。将直接检测得到的RLP-C水平记为RLP-C-m, RLP-C-m (过氧化物酶法)、脂蛋白相关磷脂酶A₂ (lipoprotein-associated phospholipase A₂, Lp-PLA₂) (连续监测法)、小而密低密度脂蛋白 (small-density low-density lipoprotein cholesterol, sd-LDL-C) (过氧化物酶法) 试剂均购自上海润鸿生物科技有限公司。以上项目的检测仪器为BS-2000M全自动生化分析仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)。将计算得到的RLP-C水平记为RLP-C-calc, RLP-C-calc (mmol/L) = TC-LDL-C-HDL-C。non-HDL-C (mmol/L) = TC-

HDL-C。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。采用Kolmogorov-Smirnov法对数据进行正态性检验。呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 相关性分析采用Pearson相关分析。非正态分布的计量资料采用中位数 (M) [四分位数 ($P_{25} \sim P_{75}$)]表示, 组间比较采用Mann-Whitney检验, 相关性分析采用Spearman相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 437名研究对象各项指标的检测结果

男性与女性比较, 除年龄、Glu、LDL-C、sd-LDL-C和Lp-PLA₂外, 其他各项指标差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。除CRP外, 女性各项指标的检测结果均略高于男性。见表1。

表1 437名研究对象各项指标的检测结果

组别	例数	年龄 (岁)	Glu (U/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
男性	228	72 (62~85)	5.94 (4.82~6.37)	4.28±1.08	1.25 (0.86~1.77)	0.99 (0.83~1.23)
女性	209	77 (65~85)	5.96 (4.69~6.32)	4.69±1.09***	1.39 (0.91~1.97)***	1.13 (0.95~1.43)***
合计	437	74 (64~85)	5.95 (4.74~6.36)	4.47±1.11	1.32 (0.88~1.89)	1.05 (0.89~1.30)
组别	LDL-C (mmol/L)	non-HDL-C (mmol/L)	apo A1 (g/L)	apo B (g/L)	Lp (a) (g/L)	
男性	2.30 (1.77~2.61)	3.23±1.05	1.17±0.21	0.86±0.30	0.23 (0.13~0.38)	
女性	2.30 (1.93~2.81)	3.48±1.01*	1.32±0.23***	0.92±0.29*	0.27 (0.17~0.40)*	
合计	2.30 (1.88~2.71)	3.35±1.04	1.24±0.23	0.89±0.29	0.24 (0.15~0.39)	
组别	sd-LDL-C (mmol/L)	RLP-C-m (mmol/L)	RLP-C-calc (mmol/L)	Lp-PLA ₂ (U/L)	CRP (mg/L)	
男性	0.46 (0.36~0.63)	0.21 (0.13~0.33)	0.90 (0.66~1.15)	439 (341~548)	2.25 (0.80~10.55)	
女性	0.52 (0.36~0.75)	0.23 (0.15~0.36)*	1.01 (0.77~1.27)**	427 (340~522)	1.70 (0.70~4.70)*	
合计	0.47 (0.36~0.69)	0.22 (0.14~0.34)	0.94 (0.70~1.22)	435 (340~537)	1.90 (0.80~7.28)	

注: 与男性比较, * $P<0.05$ 、** $P<0.01$ 、*** $P<0.001$

2.2 各项生化指标相关性分析结果

RLP-C-m、RLP-C-calc、non-HDL-C、TC、TG、HDL-C、LDL-C、sd-LDL-C和Lp-PLA₂与年龄、Glu、Lp (a)和CRP的 r 值均较小, 呈弱相关 ($P<0.05$)。RLP-C-m、RLP-C-calc与non-HDL-C、TC、TG、LDL-C、apo B和sd-LDL-C均呈正相关 ($P<0.001$)。RLP-C-m与TG呈强正相关 ($r=0.899$, $P<0.001$)。RLP-C-calc与non-HDL-C、TC呈强正相关 (r 值分别为0.809、0.745, $P<0.001$)。RLP-C-m与RLP-

C-calc、non-HDL-C均呈强正相关 (r 值分别为0.687、0.623, $P<0.001$)。各指标间的相关性分析结果见表2。

2.3 RLP-C-m与RLP-C-calc、non-HDL-C的比较

分别以RLP-C-calc和non-HDL-C结果为横坐标, RLP-C-m结果为纵坐标作散点图。RLP-C-m与RLP-C-calc、non-HDL-C均呈正相关 (r 值分别为0.687、0.623, $P<0.001$), RLP-C-m结果随RLP-C-calc和non-HDL-C结果的升高而升高, 但总体结果低于RLP-C-calc。见图1。

表2 各项生化指标之间的r值

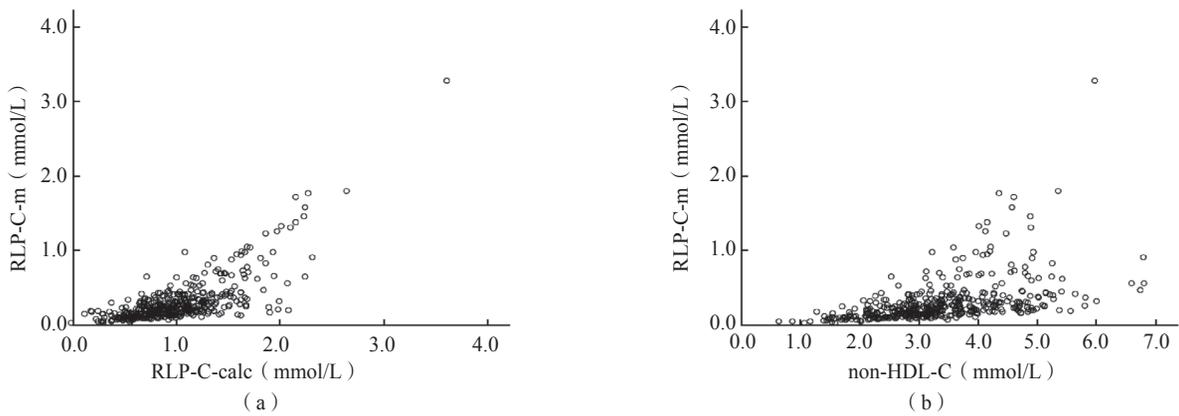
指标	RLP-C-m	RLP-C-calc	non-HDL-C	TC	TG	HDL-C	LDL-C	sd-LDL-C	Lp-PLA ₂
RLP-C-m		0.687***	0.623***	0.486***	0.899***	-0.280***	0.460***	0.649***	0.286***
RLP-C-calc			0.809***	0.745***	0.585***	-0.014	0.557***	0.615***	0.358***
non-HDL-C				0.947***	0.455***	0.039	0.922***	0.679***	0.509***
TC					0.282***	0.340***	0.881***	0.618***	0.444***
TG						-0.437***	0.285***	0.581***	0.164***
HDL-C							0.088	-0.067	-0.090
LDL-C								0.566***	0.498***
sd-LDL-C									0.378***
年龄	-0.136**	-0.139**	-0.207**	-0.179**	-0.120*	0.013	-0.223**	-0.165**	-0.026
Glu	0.170**	0.148**	0.083	0.016	0.276**	-0.200**	0.017	0.235**	0.008
apo A1	0.052	0.207**	0.200	0.463**	-0.090*	0.869**	0.186**	0.183**	-0.029
apo B	0.483**	0.679**	0.914**	0.856**	0.357**	0.028	0.923**	0.589**	0.510**
Lp (a)	-0.102*	0.028	0.091	0.118*	-0.091	0.076	0.134**	-0.081	0.031
CRP	-0.172**	-0.079**	-0.053	-0.102*	-0.107*	-0.213**	-0.034	-0.146**	0.014

注: *P<0.05、**P<0.01、***P<0.001

2.4 按TG水平进行分层比较

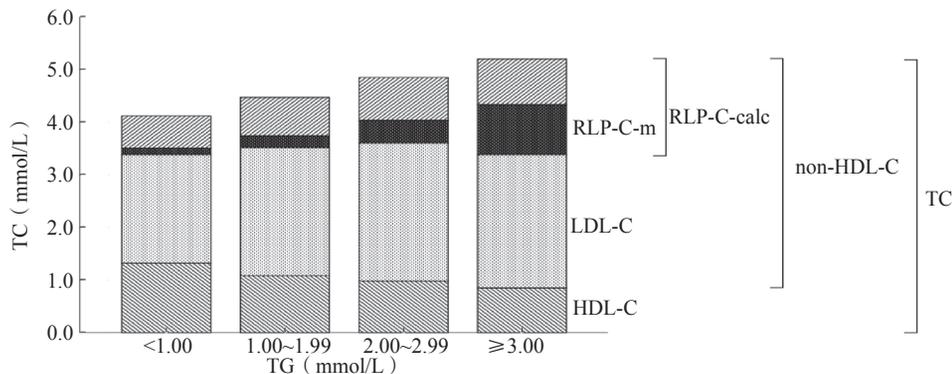
将437名研究对象按TG水平 (<1.00、1.00~1.99、2.00~2.99、≥3.00 mmol/L) 进行分组。结果显示, RLP-C-m、RLP-C-calc和non-HDL-C、TC、sd-LDL-C水平均随TG

水平的升高而升高, RLP-C-m占RLP-C-calc的百分比也逐渐升高, 依次为17%、24%、36%、56%; HDL-C水平随TG水平的升高而降低; LDL-C水平未显示出明显的趋势。见图2、表3。



注: (a) RLP-C-m和RLP-C-calc的散点图; (b) RLP-C-m和non-HDL-C的散点图

图1 RLP-C-m、RLP-C-calc和non-HDL-C之间的相关性



注: ▨RLP-C-calc—RLP-C-m; ▩RLP-C-m; ▤LDL-C; ▥HDL-C

图2 RLP-C-m、RLP-C-calc和non-HDL-C与其他脂蛋白胆固醇的水平

采用单因素分析进行组间比较, 结果显示不同TG水平各组间RLP-C-m和RLP-C-calc水平差异有统计学意义 (F 值分别为330.5、105.6, $P < 0.001$), 且随TG水平的升高而升高。不同TG水平各组间sd-LDL-C差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。TG < 1.00 mmol/L组HDL-C、LDL-C、sd-LDL-C和non-HDL-C水平与其他3组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 、

$P < 0.001$)。TG ≥ 3.00 mmol/L组HDL-C水平低于TG 1.00 ~ 1.99 mmol/L组 ($P < 0.001$)。TG 1.00 ~ 1.99 mmol/L组non-HDL-C水平明显高于TG 2.00 ~ 2.99 mmol/L组和TG ≥ 3.00 mmol/L组, 而TG 2.00 ~ 2.99 mmol/L组与TG ≥ 3.00 mmol/L组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。TG ≥ 1.00 mmol/L的各组间LDL-C水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表3。

表3 不同TG水平组后各项指标的比较

组别	例数	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
TG < 1.00 mmol/L组	136	4.12 ± 1.13	1.28 (1.01~1.58)	2.06 ± 0.71***
TG 1.00 ~ 1.99 mmol/L组	209	4.48 ± 1.04*	1.04 (0.90~1.24)***	2.43 ± 0.77***
TG 2.00 ~ 2.99 mmol/L组	57	4.86 ± 1.07***	0.99 (0.79~1.09)***	2.62 ± 0.74***
TG ≥ 3.00 mmol/L组	35	5.20 ± 0.94***#	0.85 (0.76~0.97)***##	2.53 ± 0.57**

组别	sd-LDL-C (mmol/L)	RLP-C-calc (mmol/L)	RLP-C-m (mmol/L)	non-HDL-C (mmol/L)
TG < 1.00 mmol/L组	0.36 (0.28~0.47)	0.74 ± 0.34	0.12 (0.10~0.16)	2.80 ± 0.91
TG 1.00 ~ 1.99 mmol/L组	0.47 (0.39~0.62)**	0.96 ± 0.31***	0.23 (0.19~0.30)***	3.39 ± 0.95***
TG 2.00 ~ 2.99 mmol/L组	0.68 (0.52~0.95)***#	1.25 ± 0.31***##	0.43 (0.38~0.53)***##	3.88 ± 0.99***#
TG ≥ 3.00 mmol/L组	1.08 (0.78~1.38)***#△	1.82 ± 0.50***##△△	0.95 (0.71~1.30)***##△△	4.35 ± 0.85***##

注: 与TG < 1.00 mmol/L组比较, * $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$; 与TG 1.00 ~ 1.99 mmol/L组比较, # $P < 0.01$ 、## $P < 0.001$; 与TG 2.00 ~ 2.99 mmol/L组比较, △ $P < 0.05$ 、△△ $P < 0.001$

3 讨论

TG水平升高常反映极低密度脂蛋白 (very-low-density lipoprotein, VLDL) 及其残粒增多, 这些RLP具有直接致动脉粥样硬化的作用^[13], 但血清或血浆TG水平是否可作为CVD的独立风险因子仍存争议^[2]。尽管TG水平与CVD呈单因素强相关, 但该相关性常依赖于其他脂质, 如在PROCAM研究中, TG与CVD的相关性取决于HDL水平^[14]。导致该现象的原因主要有2个: 一是TG水平个体内和个体间差异较大, 二是循环系统中的TRL呈高度异源性。作为TRL中具有致动脉粥样硬化作用的组成部分, RLP在体内也具有异源性, 主要有2种来源: (1) 肠源性的乳糜微粒在进入循环时脂解形成乳糜微粒残粒, 以apo B48和apo E为主要成分; (2) 肝源性的VLDL脂解形成VLDL残粒, 其主要成分为apo B100和apo E^[2]。由于RLP很难与其前体TRL分离, 加上RLP的代谢速度较快, 在血浆中的水平很低, 因此定量测定RLP十分困难。CHAN等^[15]使用了RLP-C、apo B48、apo C-III和代谢速率4种方法来评估RLP的代谢, 结果显示RLP-C为评估RLP水平的最佳标志物。

MASUOKA等^[16]的研究结果显示, TG水平正常的冠心病患者血清RLP-C水平与冠状动脉狭窄显著相关 ($P = 0.021$)。NAKADA等^[17]的研究结果显示, 冠心病患者血清RLP-C水平明显升高, 且独立于TG水平。相对于检测TG水平, 检测RLP-C水平的最大优势是提供了一种直接测量TRL中致动脉粥样硬化性脂蛋白颗粒的方法, 而不是测量非致动脉粥样硬化性的TRL^[5]。

分离RLP的传统方法为离心法。在离心分离RLP后检测中密度脂蛋白 (intermediate-density lipoprotein, IDL) 组分中的胆固醇水平, 但离心法效率较低且准确性较差。随后, 免疫色谱层析法被引入RLP-C的检测中, 并用于诊断III型血脂紊乱和评估CVD风险, 但该方法需对样本进行前处理, 不利于大规模推广。本研究采用过氧化物酶法检测RLP-C水平, 该方法采用特异性表面活性剂选择性溶解富TG RLP、VLDL残粒和乳糜微粒残粒, 经验证与免疫色谱层析法具有等效性^[17-18]。

本研究结果显示, 男、女性之间血清RLP-C差异有统计学意义 ($P < 0.05$), RLP-C-m和RLP-C-calc与年龄、Glu、Lp (a) 和CRP的 r

值均较小,呈弱相关($P<0.05$ 、 $P<0.01$)。说明RLP-C受年龄、Glu和体内炎症环境影响较小,是较为恒定的脂类代谢物。RLP-C-m与Lp-PLA₂和HDL-C均呈弱相关(r 值分别为0.286和-0.280, $P<0.001$),与non-HDL-C、TC、TG、LDL-C和sd-LDL-C均呈正相关(r 值为0.460~0.899, $P<0.001$),其中RLP-C-m与TG呈强正相关($r=0.899$, $P<0.001$)。RLP-C-calc与Lp-PLA₂呈弱正相关($r=0.358$, $P<0.001$),与HDL-C无相关性($r=-0.014$, $P>0.05$),与non-HDL-C和TC呈强正相关(r 值分别为0.809和0.745, $P<0.001$)。这可能是由于2种RLP-C获得方式不同造成的。RLP-C-calc和non-HDL-C均由TC、HDL-C和LDL-C经简单计算得到,因此彼此间的关联性较强,而RLP-C-m为直接测定得到,二者与apo A1和apo B的相关性差异较大可佐证这一假设。此外,RLP-C-m和RLP-C-calc与LDL-C、sd-LDL-C和Lp-PLA₂的 r 值接近,说明二者与LDL及其亚型以及与LDL结合的酶蛋白的关联性类似,间接说明二者具有相关性。需要注意的是,尽管non-HDL-C与RLP-C-m和RLP-C-calc的 r 值分别达0.623 ($P<0.001$)和0.809 ($P<0.001$),但其与TC、LDL-C呈强正相关(r 值分别为0.947和0.922, $P<0.001$)。本研究结果显示,采用直接测定法(RLP-C-m)和计算法(RLP-C-calc或non-HDL-C)获得的RLP-C水平有相关性。采用过氧化物酶法直接测定RLP-C时是测定TRL中的RLP-C,相对于RLP-C-calc和non-HDL-C,直接测定法获得的RLP-C值受TC、LDL或HDL的影响更小,是相对更为独立的指标。RLP-C-calc和non-HDL-C是目前常用的2种估算RLP-C水平的方法,均由直接测得的胆固醇水平计算获得,二者之间呈强正相关($r=0.809$, $P<0.001$),但二者与TG的相关性均低于RLP-C-m。随着RLP-C-calc和non-HDL-C水平的升高,直接测定法测得的RLP-C-m结果亦升高,但其总体结果低于计算法获得的RLP-C结果。随着TG水平的升高,RLP-C-calc中可被直接测定法测得的组分逐渐增加(表3和图2),这主要是由RLP的异源性造成的。相关性分析显示,RLP-C-m与2种计算法获得的RLP-C水平(RLP-C-calc和non-HDL-C)的 r 值近似,

且与TG呈强正相关($r=0.899$, $P<0.001$),而RLP-C-calc和non-HDL-C与胆固醇类标志物的相关性更高。将所有研究对象按TG水平(<1.00 、 $1.00\sim 1.99$ 、 $2.00\sim 2.99$ 、 ≥ 3.00 mmol/L)进行分组,并比较各项血脂指标的水平,其结果显示直接测量法或计算法获得的RLP-C水平均随TG水平的升高而升高,各组间RLP-C-m和RLP-C-calc水平差异均有统计学意义($P<0.001$),而non-HDL-C水平在TG $2.00\sim 2.99$ mmol/L组和TG ≥ 3.00 mmol/L组之间差异无统计学意义($P>0.05$); LDL-C水平未显示出明显的变化趋势,在TG ≥ 1.00 mmol/L的各组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。由此提示,对于TG水平升高的患者,RLP-C可作为比LDL-C及其他血脂指标更准确的风险因子。

目前,流行病学研究已证实RLP与动脉粥样硬化及CVD显著相关,可不依赖于其他脂类心血管疾病风险因子(TC、LDL等)独立预测CVD风险^[19-20]。但也有研究者提出质疑,因此尚需系统研究来验证RLP-C是否是比TG更优异的预测心血管疾病风险的生物标志物^[21]。本研究结果显示,血清RLP-C水平与TG水平密切相关,但又有别于TG。血清RLP-C水平是否能作为独立的CVD风险预测因子尚需进一步研究。

参考文献

- [1] TWICKLER T B, DALLINGA-THIE G M, COHN J S, et al. Elevated remnant-like particle cholesterol concentration: a characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype[J]. Circulation, 2004, 109 (16): 1918-1925.
- [2] COHN J S, MARCOUX C, DAVIGNON J. Detection, quantification, and characterization of potentially atherogenic triglyceride-rich remnant lipoproteins[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19 (10): 2474-2486.
- [3] JIALAI I, DEVARAJ S. Remnant lipoproteins: measurement and clinical significance[J]. Clin Chem, 2002, 48 (2): 217-219.
- [4] ZILVERSMIT D B. Atherogenic nature of triglycerides, postprandial lipemia, and triglyceride-rich remnant lipoproteins[J]. Clin Chem, 1995, 41 (1): 153-158.
- [5] MCNAMARA J R, SHAN P K, NAKAJIMA K, et al. Remnant lipoprotein cholesterol and triglyceride reference ranges from the Framingham Heart Study[J]. Clin Chem, 1998, 44 (6 Pt 1): 1224-1232.

[6] VARBO A, NORDESTGAARD B G. Remnant cholesterol and triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerosis progression and cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36 (11) : 2133-2135.

[7] SAEED A, FEOFANOVA E V, YU B, et al. Remnant-like particle cholesterol, low-density lipoprotein triglycerides, and incident cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72 (2) : 156-169.

[8] VALLEJO-VAZ A J, FAYYAD R, BOEKHOLDT S M, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial[J]. *Circulation*, 2018, 138 (8) : 770-781.

[9] VARBO A, FREIBERG J J, NORDESTGAARD B G, et al. Remnant cholesterol and myocardial infarction in normal weight, overweight, and obese individuals from the Copenhagen general population study[J]. *Clin Chem*, 2018, 64 (1) : 219-230.

[10] JEPSEN A M, LANGSTED A, VARBO A, et al. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5 414 patients with ischemic heart disease[J]. *Clin Chem*, 2016, 62 (4) : 593-604.

[11] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285 (19) : 2486-2497.

[12] TERAMOTO T, SASAKI J, ISHIBASHI S, et al. Cardiovascular disease risk factors other than dyslipidemia Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan-2012 version[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20 (10) : 733-742.

[13] 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]. *中国循环杂志*, 2016, 31 (10) : 937-950.

[14] ASSMANN G, SCHULTE H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience) . Prospective cardiovascular münster study[J]. *Am J Cardiol*, 1992, 70 (7) : 733-737.

[15] CHAN D C, WATTS G F, BARRETT P H, et al. Markers of triglyceride-rich lipoprotein remnant metabolism in visceral obesity[J]. *Clin Chem*, 2002, 48 (2) : 278-283.

[16] MASUOKA H, KAMEI S, OZAKI M, et al. Predictive value of remnant-like particle cholesterol as an indicator of coronary artery stenosis in patients with normal serum triglyceride levels[J]. *Intern Med*, 2000, 39 (7) : 540-546.

[17] NAKADA Y, KUROSAWA Y, TOHYAMA J, et al. Increased remnant lipoprotein in patients with coronary artery disease-evaluation utilizing a newly developed remnant assay, remnant lipoprotein cholesterol homogenous assay (RemL-C) [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2007, 14 (2) : 56-64.

[18] YOSHIDA H, KUROSAWA H, HIROWATARI Y, et al. Characteristic comparison of triglyceride-rich remnant lipoprotein measurement between a new homogenous assay (RemL-C) and a conventional immunoseparation method (RLP-C) [J]. *Lipids Health Dis*, 2008, 7: 18.

[19] MCNAMARA J R, SHAH P K, NAKAJIMA K, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 154 (1) : 229-236.

[20] VARBO A, NORDESTGAARD B G. Remnant lipoproteins[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28 (4) : 300-307.

[21] IMKE C, RODRIGUEZ B L, GROVE J S, et al. Are remnant-like particles independent predictors of coronary heart disease incidence? The Honolulu heart study[J]. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (8) : 1718-1722.

(收稿日期: 2018-12-17)

(本文编辑: 龚晓霖)



微笑
是人类的专利品