

文章编号: 1673-8640 (2023) 02-0148-05 中图分类号: R446.1 文献标志码: A DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2023.02.009

血清 LDL-P 与 LDL-C 检测结果一致性分析

苏珍珍¹ 邹继华² 王惠民³ 徐炜烽² 丁方⁴ 张晶梅⁵ 王占科²

(1.河北北方学院医学检验学院, 河北 张家口 075000;

2.美康盛德医学检验所血脂研究院, 浙江 宁波 315040;

3.南通大学附属医院检验科, 江苏 南通 226019;

4.宁波鄞州中医院神经康复科, 浙江 宁波 315040;

5.邢台市第三院输血科, 河北 邢台 054000)

摘要: **目的** 探讨基于垂直密度梯度离心(VAP)法检测低密度脂蛋白颗粒(LDL-P)与生化均相法检测低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的一致性。**方法** 选取冠状动脉粥样硬化性心脏病患者417例和健康体检者154名,采用VAP法检测LDL-P,采用生化均相法检测LDL-C。分别以3.37 mmol/L和1 000 nmol/L作为LDL-C和LDL-P参考区间的上限。将LDL-C和LDL-P结果一致的样本纳入A组,再细分为A1组(LDL-C和LDL-P结果均正常)和A2组(LDL-C和LDL-P结果均升高);将LDL-C和LDL-P结果不一致的样本纳入B组,再细分为B1(LDL-C正常、LDL-P升高)和B2组(LDL-C升高、LDL-P正常)。采用Pearson相关分析评估各项指标之间的相关性。**结果** Pearson相关分析结果显示,LDL-C与LDL-P呈正相关($r=0.666$, $P=0.000$)。A组合计为181例(31.70%),其中A1组95例(16.64%)、A2组86例(15.06%);B组合计为390例(68.30%),其中B1组373例(65.32%)、B2组17例(2.98%)。**结论** LDL-C与LDL-P不一致的情况主要为LDL-P升高,临床应关注LDL-P检测结果,避免对LDL-C水平正常人群的漏检。

关键词: 低密度脂蛋白颗粒;低密度脂蛋白胆固醇;垂直密度梯度离心;一致性

Consistency of serum LDL-P and LDL-C determination results SU Zhenzhen¹, ZOU Jihua², WANG Huimin³, XU Weifeng², DING Fang⁴, ZHANG Jingmei⁵, WANG Zhanke². (1. Academy of Medical Laboratory, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China; 2. Ningbo Meikang Shengde Medical Laboratory Lipid Research Institute, Ningbo 315040, Zhejiang, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226019, Jiangsu, China; 4. Department of Neurorehabilitation, Ningbo Yinzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ningbo 315040, Zhejiang, China; 5. Department of Blood Transfusion, the Third Hospital of Xingtai, Xingtai 054000, Hebei, China)

Abstract: Objective To investigate the consistency between the determination of low-density lipoprotein particles (LDL-P) by vertical auto profile (VAP) and the determination of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by biochemical homogeneity. **Methods** A total of 417 patients with coronary atherosclerotic heart disease and 154 healthy subjects were enrolled to determine LDL-P by VAP and LDL-C level by biochemical homogeneity. The 3.37 mmol/L and 1 000 nmol/L were used as the upper limits of the reference intervals for LDL-C and LDL-P, respectively. The samples with consistent LDL-C and LDL-P results were included in group A and classified into group A1 (both LDL-C and LDL-P results were normal) and group A2 (both LDL-C and LDL-P results were elevated) according to the determination results. The samples with inconsistent LDL-C and LDL-P results were classified into group B, and they were classified into B1 (LDL-C normal, LDL-P elevated) and B2 (LDL-C elevated, LDL-P normal). Pearson correlation analysis was used to assess the correlation between the indicators. **Results** The results

基金项目: 邢台市科技局重点课题(2020ZC358)

作者简介: 苏珍珍,女,1995年生,技师,主要从事临床检验工作。

通信作者: 王占科, E-mail: wangzhanke@sina.com; 张晶梅, E-mail: 504565370@qq.com。

引用本文: 苏珍珍, 邹继华, 王惠民, 等. 血清LDL-P与LDL-C检测结果一致性分析[J]. 检验医学, 2023, 38(2): 148-152.

of Pearson correlation analysis showed that LDL-C and LDL-P were positively correlated ($r=0.666$, $P=0.000$). There were 181 cases (31.70%) in group A, including 95 cases (16.64%) in group A1 and 86 cases (15.06%) in group A2. There were 390 cases (68.30%) in group B, including 373 cases (65.32%) in group B1 and 17 cases (2.98%) in group B2. **Conclusions** The inconsistency between LDL-C and LDL-P is mainly present in patients with high LDL-P, suggesting that LDL-P should be clinically concerned to prevent missed determination in subjects with normal LDL-C levels.

Key words: Low-density lipoprotein particle; Low-density lipoprotein cholesterol; Vertical auto profile; Consistency

低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 已广泛用于心血管疾病的风险评估和预后评价^[1]。低密度脂蛋白颗粒 (low-density lipoprotein particle, LDL-P) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 均与心血管疾病的发生、发展紧密相关^[2]。LDL 的检测较为复杂, 而 LDL 中胆固醇含量非常丰富, 且胆固醇的检测技术较为成熟, 多采用传统的生化匀相法来检测, 因此临床实践中一般用测量或估计的胆固醇含量来表示 LDL 水平^[3]。目前, 临床常基于三酰甘油 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、LDL-C 和高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平来判断心血管疾病进程^[4]。然而, LDL 是以颗粒形式作用于血管, 导致动脉粥样硬化^[5]。因此, 检测 LDL-P 浓度可能具有更高的临床价值。垂直密度梯度离心 (vertical auto profile, VAP) 法是根据沉降速率来分离脂蛋白的方法, 符合最初定义脂蛋白类别的原则。VAP 法的基本原理为: 先调整溶液密度, 并进行垂直超速离心, 单独分离出 LDL-P 区带, 再采用激光颗粒散射检测对 LDL-P 进行定量分析^[6-7]。目前, 已有学者证实了脂蛋白 (a) [lipoprotein (a), Lp (a)] 质量浓度和颗粒浓度结果不一致^[8-9]。但有关 VAP 检测 LDL-P 与传统生化均相法检测 LDL-C 结果的比较鲜有报道。为此, 本研究拟对 LDL-P 与 LDL-C 的一致性进行分析。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 1—10 月宁波鄞州中医院体检中心体检者和门诊、住院患者共 571 例, 其中男 305 例、女 266 例, 年龄 (54.16 ± 10.74) 岁。571 例研究对象中, 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 417 例, 健康体检者 154 名。本研究通过宁波

鄞州中医院伦理委员会批准 (批准号: 2021-12-001), 所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本采集与处理

采用带分离胶的真空采血管采集所有研究对象肘正中静脉血 5 mL, 离心分离血清, 用于检测 LDL-C。将分离好的血清采用 FREEDOM EVO-2 CLINICAL 100 免疫分析全自动液体加样仪 (瑞士帝肯公司) 加样, 置于 XPN-900 超速离心机 (美国贝克曼库尔特公司) 中, 以 $338\,839 \times g$ 离心 35 min, 分离上清液, 上机检测 LDL-P。排除乳糜血、溶血等样本。

1.2.2 血清 LDL-P 和 LDL-C 检测

采用 MS-V800 型血脂颗粒分析仪 (美康生物科技股份有限公司) 及配套试剂 (VAP 法)、质控品 (批号 VLP-1) 检测 LDL-P。血清 LDL-C 水平采用生化均相法 (直接法-表面活性剂清除法) 检测, 试剂盒和质控品 (批号 20201127-1) 购自宁波美康生物科技股份有限公司, 检测仪器为 AU5800 全自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特公司)。

1.2.3 精密度评估

分别采用 VAP 法和生化均相法检测 LDL-P 质控品和 LDL-C 质控品 20 次, 计算各自的 $\bar{x}$ 、 s 和变异系数 (coefficient of variation, CV)。

1.2.4 分组

分别以 3.37 mmol/L 和 $1\,000\text{ nmol/L}$ 作为 LDL-C 和 LDL-P 参考区间的上限^[10-11], 小于或等于参考区间上限为结果正常, 大于参考区间上限为升高。将 LDL-C 和 LDL-P 结果一致的样本纳入 A 组, 再细分为 A1 组 (LDL-C 和 LDL-P 结果均正常) 和 A2 组 (LDL-C 和 LDL-P 结果均升高)。将 LDL-C 和 LDL-P 结果不一致的样本纳入 B 组, 再细分为 B1 组 (LDL-C 正常、LDL-P 升高) 和 B2 组 (LDL-C 升高、LDL-P 正常)。

分析A、B组样本数量所占比例以及2个组之间LDL-C与LDL-P的相关性。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件和Excel 2010软件进行统计分析。采用Kolmogorov-Smirnov正态性检验评估数据的正态性。呈正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,呈非正态分布的计量资料采用中位数(M) [四分位数(P_{25} , P_{75})]表示。采用Pearson相关分析或Spearman相关分析评估各组各项指标之间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VAP法检测LDL-P和生化均相法检测LDL-C的精密性

VAP法检测LDL-P质控品的 $\bar{x}$ 为1 232 nmol/L, s 为65.51 nmol/L, CV 为5.32%。生化均相法检测LDL-C质控品的 $\bar{x}$ 为1.96 mmol/L, s 为0.08 mmol/L, CV 为4.08%。2种方法的 CV 接近。

2.2 LDL-P和LDL-C检测结果的相关性

Pearson相关分析结果显示, LDL-C与LDL-P呈正相关($r=0.666$, $P=0.000$)。见图1。

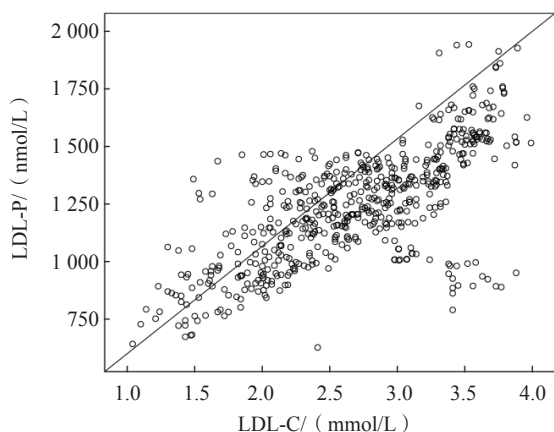


图1 LDL-P和LDL-C检测结果的相关性

2.3 各细分组所占比例和LDL-C、LDL-P检测结果分析

A组合计181例(31.70%), 其中A1组95例(16.64%)、A2组86例(15.06%)。B组合计390例(68.30%), 其中B1组373例(65.32%)、B2组17例(2.98%)。

A组和B组LDL-C分别为(2.65 ± 0.94) mmol/L和2.73 (2.37, 3.05) mmol/L, LDL-P浓度分别为($1\,224.07 \pm 373.15$) nmol/L、1 253.00 (1 140.50, 1 360.00) nmol/L。

3 讨论

临床实验室检测LDL一般是检测LDL-C和LDL-P这两个指标。目前, 相关指南^[12-13]均将LDL-C作为动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的主要危险因素和治疗靶标, 临床据此提出了LDL-C水平越低越好的建议^[5]。一项前瞻性研究结果表明, LDL-P水平与周围动脉疾病事件的发生密切相关^[14]。2017年, 美国临床内分泌学家协会和美国内分泌学会发布的血脂异常处理和心血管疾病预防指南将LDL-P作为主要的ASCVD危险因素^[2]。LDL-P也被用于跟踪心血管事件, 有研究结果显示, LDL-P浓度达到1 000 nmol/L的高危患者接受降脂治疗后, 冠心病、卒中事件的发生率显著低于LDL-C水平达到2.59 mmol/L的患者^[11]。WILLIAMS等^[15]的研究结果显示, 冠状动脉的狭窄程度与VAP法得出的小而密低密度脂蛋白(small and dense low-density lipoprotein, sd-LDL)浓度显著相关($P=0.002$)。另有研究发现, VAP法虽然具有根据沉降速率分离脂蛋白的优势, 即符合最初定义脂蛋白类别的原则, 但尚未建立可追溯至国际单位的结果单位^[6]。尽管VAP法检测结果的可追溯性仍有待进一步研究, 但有专家指出, 该法可以较为真实地反映各血浆脂蛋白的分布状态和胆固醇水平, 且在传统血脂检测指标的基础上增加了特殊内容, 如LDL-P、脂蛋白残粒(remnant lipoprotein, RLP)、sd-LDL、LDL密度模式等, 为临床提供了新的实验室依据^[7, 16]。

VAP法具有较好的重复性和准确性。KULKARNI^[17]对VAP法进行了方法学性能评价, 检测TC、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、LDL、极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate-density lipoprotein, IDL)、Lp(a)、LDL(4+3+2+1)、HDL2、HDL3和LDL最大峰值时间, 并分别进行了批间、日内和日间重复性实验, 结果显示 CV 为0.3%~9.7%, 表明VAP法具有较好的重复性; 同时, 他还将以上各项指标的检测结果与美国疾病预防控制中心指定的参考实验室的参考方法进行了比对, 结果显示 r 值为0.770~0.990, 表

明VAP法具有良好的准确性。本研究所用的VAP法与KULKARNI^[17]使用的VAP法相同。

本研究结果显示, LDL-C与LDL-P呈正相关($r=0.666$, $P=0.000$), 其结果一致的比例为31.70%, 结果不一致的比例为68.30%, 表明有较多的受试者LDL-C和LDL-P结果不一致。单独以LDL-C升高或正常为标准, 可能存在高估或低估现象。一般情况下, LDL-C和LDL-P结果应高度一致, 但在某些特殊情况下, 如患糖尿病、代谢综合征等, 可能会由于脂蛋白中sd-LDL占优势而使LDL-C和LDL-P结果变得不一致, 这时检测LDL-P或能更准确地反映LDL与ASCVD之间的因果关系^[4]。本研究仅有17例样本LDL-C升高而LDL-P正常, 推测此17例样本可能为大颗粒LDL, 对于这种情况尚需增加样本量进一步研究。值得注意的是, 本研究发现, LDL-C结果与LDL-P结果不相符的情况主要存在于LDL-C正常而LDL-P升高的患者中, 这就需要临床重点关注sd-LDL。LDL-C与LDL-P结果不一致的原因可能有: 1) 生化均相法检测LDL-C一般先用表面活性剂将除LDL以外的脂蛋白解离, 留下完整的LDL, 再加入相应试剂, 使LDL中的胆固醇被释放出来, 并参与反应而显色, 该方法可能会因试剂变异度较大导致检测结果准确度不足^[18]; 2) 使用VAP法可以检测出LDL(4+3+2+1)、RLP、sd-LDL和LDL密度模式。VAP法检测的LDL(4+3+2+1)也被认为是真实的LDL-C水平, 而生化均相法检测的LDL-C是LDL(4+3+2+1)、IDL、Lp(a)的总和, 其结果相较于VAP法可能会偏高。RLP、sd-LDL和sd-LDL密度模式是公认的心血管疾病残余风险, 与TG代谢密切相关。有研究指出, LDL-C在个体间变化极大, 且与TG水平密切相关^[19]。故许多与TG代谢相关的脂质, 如高RLP、sd-LDL、sd-LDL密度模式、低HDL-C, 可能与颗粒浓度和质量浓度检测结果的差异有关。美国疾病预防控制中心在2010年就对直接法检测LDL-C作出了几乎否认的评价^[20], 尤其是当样本中含有高浓度TG或为乳糜血时, 该检测方法更不可行^[21]。有研究结果显示, 仅仅检测LDL-C水平不足以评估ASCVD风险, LDL-P作为ASCVD的预测因子可能优于LDL-C^[19, 22]。因

此, 当LDL-C检测结果与LDL-P检测结果出现不一致时, LDL-P可能更适合作为ASCVD的风险因素。

综上所述, LDL-C结果与LDL-P结果不一致的情况主要存在于高LDL-P患者中, 这可能是因为LDL中sd-LDL比例占优, 具体原因尚需进一步探讨。临床需更加关注LDL-P水平升高的患者, 以防止在LDL-C水平正常的人群中出现漏检的情况。

参考文献

- [1] MICHOS E D, MCEVOY J W, BLUMENTHAL R S. Lipid management for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2019, 381(16): 1557-1567.
- [2] JELLINGER P S, HANDELSMAN Y, ROSENBLIT P D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease-executive summary[J]. Endocr Pract, 2017, 23(4): 479-497.
- [3] WOLSKA A, REMALEY A T. Measuring LDL-cholesterol: what is the best way to do it? [J]. Curr Opin Cardiol, 2020, 35(4): 405-411.
- [4] GERMAN C A, SHAPIRO M D. Assessing atherosclerotic cardiovascular disease risk with advanced lipid testing: state of the science[J]. Eur Cardiol, 2020, 15: e56.
- [5] BORÉN J, CHAPMAN M J, KRAUSS R M, 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.
- [6] DELATOUR V, CLOUET-FORAISSON N, GAIE-LEVREL F, et al. Comparability of lipoprotein particle number concentrations across ES-DMA, NMR, LC-MS/MS, immunonephelometry, and VAP: in search of a candidate reference measurement procedure for apoB and non-HDL-P standardization[J]. Clin Chem, 2018, 64(10): 1485-1495.
- [7] 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.
- [8] 孙晓, 吕礼应. 血清脂蛋白(a)颗粒浓度与质量浓度检测方法的比较及其临床应用[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(2): 90-93.
- [9] 印中鹏, 吴嘉, 汪俊军. 慢性肾脏疾病患者血清脂蛋白(a)颗粒浓度与质量浓度检测结果的差异比较[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(7): 6.
- [10] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

- [11] TOTH P P, GRABNER M, PUNEKAR R S, et al. Cardiovascular risk in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol and particle targets[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235 (2): 585-591.
- [12] GRUNDY S M, STONE N J, BAILEY A L, 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.
- [13] 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.
- [14] ADAY A W, LAWLER P R, COOK N R, et al. Lipoprotein particle profiles, standard lipids, and peripheral artery disease incidence[J]. *Circulation*, 2018, 138 (21): 2330-2341.
- [15] WILLIAMS P T, ZHAO X Q, MARCOVINA S M, 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.
- [16] 梁纯子, 朱满, 涂建成. VAP检测血浆脂蛋白亚组分的新进展及应用分析[J]. *检验医学*, 2019, 34 (1): 76-81.
- [17] KULKARNI K R. Cholesterol profile measurement by vertical auto profile method[J]. *Clin Lab Med*, 2006, 26 (4): 787-802.
- [18] 邹继华, 张维, 沈敏, 等. 血清脂蛋白亚组分和脂蛋白(a)分离技术的研究进展[J]. *检验医学*, 2021, 36 (10): 1078-1086.
- [19] CROMWELL W C, OTVOS J D, KEYES M J, et al. LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study-implications for LDL management[J]. *J Clin Lipidol*, 2007, 1 (6): 583-592.
- [20] MILLER W G, MYERS G L, SAKURABAYASHI I, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures[J]. *Clin Chem*, 2010, 56 (6): 977-986.
- [21] 冯仁丰. 致动脉粥样硬化的是LDL-C还是LDL颗粒?[J]. *检验医学*, 2013, 28 (11): 957-964.
- [22] BHANPURI N H, HALLBERG S J, WILLIAMS P T, 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.
- (收稿日期: 2022-01-08; 修回日期: 2022-05-19)
(本文编辑: 龚晓霖)

欢迎加入《检验医学》特约审稿人队伍

《检验医学》由上海市卫生健康委员会主管, 上海市临床检验中心主办, 作为检验医学领域核心期刊, 其学科影响力不断扩大。随着检验医学学术水平的不断发展, 相关研究不断细化、交叉, 为更客观地评价作者来稿, 并不断拓展《检验医学》编委会的人员结构, 本刊拟招募特约审稿人, 积极搭建更具优势的检验医学领域学术成果展示平台。

1 特约审稿人的基本条件

1) 具有良好的职业道德, 学风正派; 2) 具有较强的独立思考、分析问题、解决问题能力, 在本专业的研究领域具有较突出的成绩、较高的专业素质和学术水平; 3) 具有副高及以上专业技术职称或硕士及以上学历, 特别优秀的中级职称技术人员可破格; 4) 热心于期刊工作, 可撰写本专业领域导向性的审稿意见和评论性文章。

2 特约审稿人的职责

1) 完成审稿任务; 2) 根据专业发展方向, 每年至少为杂志推荐或撰写1篇高质量的学术论文; 3) 为杂志提供相关专业的最新学术动向, 将重大课题的研究成果及内容新颖、有创意的稿件及时推荐给编辑部; 4) 广泛听取、收集各方面的意见、建议, 为杂志发展出谋划策; 5) 积极宣传杂志, 扩大杂志影响力及发行量。

有意者请至本刊网站(www.shjyxx.com)“相关下载”栏目下载特约审稿人申请表格, 填写完成后将表格发送至shjyxxzz@126.com, 并请在邮件主题处标明“特约审稿人”字样。

《检验医学》编辑部联系方式: 021-68315766、68316211。

(《检验医学》编辑部)