

本文引用: 徐秀芬, 胡巍, 艾兰木·穆罕默德·优素福, 等. VAP法和公式法测定残粒脂蛋白胆固醇对糖尿病患者颈动脉斑块的诊断价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(12): 1038-1045. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.12.005.

· 脂蛋白(a)与心血管疾病专栏 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-12-1038-08

VAP法和公式法测定残粒脂蛋白胆固醇对糖尿病患者 颈动脉斑块的诊断价值

徐秀芬¹, 胡巍^{2,3}, 艾兰木·穆罕默德·优素福⁴, 李建平⁵, 张龙⁵, 陈晓敏⁴, 谢小洁⁶, 江龙⁷, 王占科^{2,3}

1. 宁波鄞州中医院内分泌科, 2. 宁波鄞州中医院检验医学科, 3. 宁波美康盛德医学检验所宁波市VAP脂蛋白亚组分精准检测重点实验室, 4. 宁波大学附属第一医院心血管内科, 浙江省宁波市315010; 5. 北京大学第一医院心血管内科, 北京市100034; 6. 浙江大学医学院附属第二医院心血管内科, 浙江省杭州市310009; 7. 南昌大学第二附属医院心血管内科, 江西省南昌市330008

[摘要] [目的] 对垂直密度梯度离心全自动血脂谱检测(VAP)法与公式法测定残粒脂蛋白胆固醇(RLPC)进行分析,比较这两种方法在诊断糖尿病动脉粥样硬化中的临床价值。[方法] 自2022年6月至2024年6月,选取宁波鄞州中医院内分泌科的糖尿病患者作为研究对象,其中糖尿病合并颈动脉斑块患者107例,设为糖尿病斑块组;糖尿病无颈动脉斑块患者103例,设为糖尿病无斑块组。同时,选取同期来医院体检的健康人群102例,设为正常对照组。采用VAP法和公式法分别测定各组外周血RLPC水平(RLPC_{VAP}和RLPC_{公式法}),首先进行这两种方法学分析,然后绘制并计算RLPC_{VAP}和RLPC_{公式法}诊断糖尿病颈动脉斑块ROC曲线下面积(AUC)。[结果] VAP法检测外周血RLPC的变异系数低于公式法,外周血RLPC采用公式法检测时负值率为3.21%,而采用VAP法检测的RLPC未出现负值。外周血RLPC_{VAP}与RLPC_{公式法}明显正相关($P<0.01$)。糖尿病无斑块组和糖尿病斑块组RLPC_{VAP}水平明显小于RLPC_{公式法}($P<0.01$)。外周血RLPC_{VAP}诊断糖尿病颈动脉斑块的AUC值明显大于RLPC_{公式法}。[结论] VAP法测定外周血RLPC的方法学表现优于公式法。VAP法能精准检测RLPC水平,在诊断糖尿病动脉粥样硬化的临床效能方面,显著优于通过公式法计算的RLPC结果。**[关键词]** 残粒脂蛋白胆固醇; VAP法; 公式法; 糖尿病; 颈动脉斑块; 诊断效能**[中图分类号]** R5 **[文献标识码]** A

The diagnostic value of remnant lipoprotein cholesterol measured by VAP method and formula method for carotid artery plaques in diabetic patients

XU Xiufen¹, HU Wei^{2,3}, AHLAM Mohamed Yusuf⁴, LI Jianping⁵, ZHANG Long⁵, CHEN Xiaomin⁴, XIE Xiaojie⁶, JIANG Long⁷, WANG Zhanke^{2,3}

1. Department of Endocrinology, Ningbo Yinzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 2. Department of Laboratory Medicine, Ningbo Yinzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, 3. Key Laboratory for Precise Detection of VAP Lipoprotein Subcomponents in Ningbo City, Ningbo Meikang Shengde Medical Laboratory, Ningbo, Zhejiang 315010, China; 4. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315010, China; 5. Department of Cardiology, the Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 6. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310009, China; 7. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330008, China

[ABSTRACT] **Aim** To analyze the vertical auto profile (VAP) method and formula method to determine remnant lipoprotein cholesterol (RLPC), and compare the clinical value of the two methods in the diagnosis of diabetic atherosclerosis. **Methods** From June 2022 to June 2024, diabetes patients from the Endocrinology Department of Ningbo Yinzhou

[收稿日期] 2025-04-30

[修回日期] 2025-08-29

[基金项目] 国家科技重大专项课题(2023ZD0503401);浙江省2025年度“尖兵领雁+X”科技计划项目(2025C02145);宁波市甬江人才工程创新团队项目(2023A-060-C)

[作者简介] 徐秀芬,硕士研究生,研究方向为糖尿病动脉粥样硬化,E-mail:dounai1981@163.com.通信作者王占科,博士,主任技师,教授,博士研究生导师,主要研究方向为动脉粥样硬化检验诊断和干预,E-mail:wangzhanke@sina.com.

Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected as the study subjects, including 107 patients with diabetes complicated with carotid plaque, who were set as the diabetic plaque group; there were 103 patients with diabetes without carotid plaque, and they were set as diabetic non-plaque group. Meanwhile, 102 healthy individuals who came to the hospital for physical examinations during the same period were selected as the normal control group. The RLPC level in peripheral blood of each group was measured by VAP method and formula method (RLPC_{VAP} and RLPC_{formula}). First, methodological comparisons of the two methods were performed, and then the area under the ROC curve (AUC) of RLPC_{VAP} and RLPC_{formula} for diagnosing carotid plaque in diabetes was drawn and calculated. **Results** The coefficient of variation of peripheral blood RLPC detected by VAP method was lower than that of formula method. The negative rate of peripheral blood RLPC detected by formula method was 3.21%, while RLPC detected by VAP method did not show negative values. There was a significant positive correlation between peripheral blood RLPC_{VAP} and RLPC_{formula} ($P < 0.01$). The levels of RLPC_{VAP} in diabetic plaque group and diabetic non-plaque group was significantly lower than those of RLPC_{formula} ($P < 0.01$). The AUC value of peripheral blood RLPC_{VAP} in the diagnosis of carotid plaque in diabetes was significantly greater than that of RLPC_{formula}. **Conclusion** The methodological performance of VAP method for measuring peripheral blood RLPC is superior to formula method. VAP method can accurately detect the level of RLPC, which is significantly superior to the RLPC results calculated by formula method in the clinical efficacy of diagnosing diabetic atherosclerosis. [KEY WORDS] remnant lipoprotein cholesterol; VAP method; formula method; diabetes; carotid plaque; diagnostic efficiency

残粒脂蛋白胆固醇 (remnant lipoprotein cholesterol, RLPC), 是指富含甘油三酯 (triglyceride, TG) 的主要从肠道来源的大颗粒乳糜颗粒 (chylomicron, CM) 和肝脏合成的极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 中的 TG 不断被降解, 导致胆固醇相对浓度持续升高, 逐步转化为小颗粒的 VLDL₃ 和中间密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL) 的残粒^[1-2]。VLDL₃ 中的 TG 继续降解, 转化为 IDL, IDL 是富含 TG 的脂蛋白残粒, IDL 中的 TG 继续被降解, 转化为富含胆固醇的低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL), VLDL₃ 和 IDL 作为脂蛋白残粒的重要组成部分, 也是富含 TG 脂蛋白转化为富含胆固醇脂蛋白的过渡脂蛋白^[3]。RLPC 升高是导致动脉粥样硬化的独立危险因素, 颈动脉斑块是颈动脉粥样硬化的晚期表现, 是糖尿病患者常见并发症^[4-6]。目前, 测定 RLPC 的方法主要包括公式法和垂直密度梯度全自动血脂检测 (vertical auto profile, VAP) 法, 不同检测方法真实检测的 RLPC 成分不同^[2]。在临床检验工作中, 常遇到高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 之和大于总胆固醇 (total cholesterol, TC) 的现象^[2]。这种情况会导致公式法计算 RLPC 时出现负值的错误结果。为解决这一问题, 寻找精准检测 RLPC 的方法, 并探讨其在血脂病因学诊断及糖尿病颈动脉斑块临床应用中的价值, 显得尤为重要。本研究通过对 VAP 法和公式法检测 RLPC 进行方法学对比, 观察这两种方法在诊断糖尿病颈动脉斑

块的临床效能方面的差异, 旨在为 RLPC 的精准检测及其临床应用提供实验参考依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取自 2022 年 6 月至 2024 年 6 月在宁波鄞州中医院内分泌科住院的糖尿病合并颈动脉斑块患者 107 例作为糖尿病斑块组, 糖尿病未合并颈动脉斑块患者 103 例作为糖尿病无斑块组。选取同期体检健康者 102 名作为正常对照组。糖尿病斑块组纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②首次确诊糖尿病, 且未服用过降糖药物和降血脂药物; ③彩色超声检查发现单侧或双侧颈动脉存在 1 个或 2 个以上颈动脉斑块。糖尿病无斑块组纳入标准: 除单侧或双侧颈动脉无斑块外, 其余标准与糖尿病斑块组相同。排除标准: ①降脂药物治疗者; ②肝、肾、肺功能不全患者; ③肿瘤、血液病患者; ④脑动脉瘤、动脉夹层及脑卒中患者; ④甲状腺功能异常患者; ⑤精神类疾病患者。糖尿病诊断标准参考文献[6]。颈动脉斑块诊断参考文献[5], 颈动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT) ≥ 1.5 mm 视为斑块形成。超声检查部位包括双侧颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉等。任何一侧颈动脉任何部位出现斑块, 诊断为颈动脉斑块。颈动脉斑块超声所用设备为 Philips EPIQ 7 型彩色多普勒超声诊断仪, 所用探头为配套 L12-3 线阵探头和 C9-2 凸阵探头, 频率为 3 ~ 9 MHz。本研究通过医院伦理委员会审核批准 (批

准号:20220316),所有研究对象均知情同意。

1.2 临床资料获取

通过询问患者的病史、查阅实验室检查报告以及填写患者信息表的方式,获取各组人群的年龄、性别、吸烟史、饮酒史、体质指数(body mass index, BMI)、血压、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)浓度以及常规血脂水平等基本信息。糖尿病患者的临床资料,包括糖尿病合并颈动脉斑块患者在内,均为住院后未经治疗的首次检查检验结果。正常对照组的临床资料则从最近一次的健康体检报告中获取。

1.3 标本采集和检测方法

各组研究对象禁食或禁输营养12 h以上,于次日晨空腹抽取肘静脉血3~5 mL,3 000 r/min离心10 min,分离血清。同一份血清分别采用公式法和VAP法进行RLPC测定,分别记作 $RLPC_{\text{公式法}}$ 和 $RLPC_{\text{VAP}}$ 。 $RLPC_{\text{公式法}}$ 采用均相生化法通过MS-L8080型全自动生化分析仪先检测TC、LDLC和HDLC,然后参考文献[2]计算RLPC水平, $RLPC = TC - (LDLC + HDLC)$ 。 $RLPC_{\text{VAP}}$ 采用VAP法通过MS-V600型VAP血脂亚组分检测仪直接检测血清IDL和 $VLDL_3C$ 水平,参考文献[2,5,7-8]计算RLPC水平, $RLPC = IDLC + VLDL_3C$ 。TC、LDLC和HDLC以及 $RLPC_{\text{VAP}}$ 检测试剂盒均从美康生物科技股份有限公司购买。所有检测指标均严格按照试剂盒操作说明书及相关检测设备的操作指南进行操作,室内质控处于受控状态。

1.4 VAP法和公式法在RLPC检测中的方法学分析

1.4.1 重复性实验 参照VAP脂蛋白亚组分检测试剂盒说明书,分别从小于和大于RLPC参考范围上限的血液样本中,各选取一份样本作为低值和高值样本,进行不同水平条件下的VAP法和公式法两种检验方法的重复性实验。同一份样本重复检测20次,计算均值和标准差以及变异系数(coefficient of variation, CV)。两种方法均采用变异系数作为检测重复性和精密度的指标。

1.4.2 错误结果 RLPC出现负值或0时,判定为错误结果。统计不同组别中 $RLPC_{\text{VAP}}$ 与 $RLPC_{\text{公式法}}$ 错误结果的百分率。

1.4.3 相关分析 对312份外周血标本的 $RLPC_{\text{VAP}}$ 与 $RLPC_{\text{公式法}}$ 进行相关性分析, $P < 0.05$ 视为差异具有统计学意义。

1.4.4 偏差分析 参考文献[9],两种方法检测结果相对偏差 $< 10.0\%$,判定为偏差在允许范围

内(结果一致);两种方法相对偏差 $\geq 10.0\%$,认定为RLPC检测结果不一致。绝对偏差= $RLPC_{\text{公式法}} - RLPC_{\text{VAP}}$,相对偏差= $(RLPC_{\text{公式法}} - RLPC_{\text{VAP}}) / RLPC_{\text{VAP}}$ 。

1.5 VAP法和公式法在RLPC诊断效能中的分析比较

以糖尿病无颈动脉斑块患者作为正常组(无斑块=0),以糖尿病颈动脉斑块患者作为斑块组(有斑块=1)。将 $RLPC_{\text{VAP}}$ 和 $RLPC_{\text{公式法}}$ 作为检验变量,状态变量设为斑块,状态变量值为1。通过SPSS 20.0软件绘制 $RLPC_{\text{VAP}}$ 和 $RLPC_{\text{公式法}}$ 在糖尿病颈动脉斑块检测中的ROC曲线,ROC曲线下面积(area under the curve, AUC)作为临床诊断效能评估的重要指标。AUC值越高,表明诊断效能越好。

1.6 统计学分析

采用SPSS 20.0统计学软件进行统计分析和ROC曲线绘制。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用t检验。Pearson相关分析 $RLPC_{\text{VAP}}$ 与 $RLPC_{\text{公式法}}$ 的相关性。计数资料以例(%)表示,组间采用卡方检验。ROC曲线评估 $RLPC_{\text{VAP}}$ 和 $RLPC_{\text{公式法}}$ 两种检测结果指标对糖尿病颈动脉斑块的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基本资料和实验室检查指标比较

三组间年龄、性别、吸烟、饮酒及体质指数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。糖尿病无斑块组HbA1c、TG、TC、LDLC和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平明显高于正常对照组,HDLC明显低于正常对照组($P < 0.05$);糖尿病斑块组HbA1c、TG、TC、LDLC和CRP水平明显高于糖尿病无斑块组,HDLC明显低于糖尿病无斑块组($P < 0.05$;表1)。

2.2 两种检测方法变异系数的比较

选择低值和高值RLPC外周血标本,分别进行VAP法检测和公式法计算,结果显示,低值和高值标本采用VAP法检测的CV值低于公式法的CV值(表2)。

2.3 两种检测方法RLPC负值百分率的比较

在312份外周血标本中, $RLPC_{\text{公式法}}$ 出现负值的百分率为3.21%(10/312),而 $RLPC_{\text{VAP}}$ 未出现负值($P = 0.014$)。

表 1. 三组间基本资料和实验室检查指标比较

Table 1. Comparison of basic information and laboratory indicators among the three groups

项目	正常对照组 (n=102)	糖尿病无斑块组 (n=103)	糖尿病斑块组 (n=107)	检验值	P
年龄/岁	60.24±15.09	62.10±12.58 ^a	65.28±15.57 ^b	1.759	0.060
男性/[例(%)]	58(59.2)	62(60.2)	67(62.6)	0.13	0.718
吸烟/[例(%)]	48(47.1)	45(43.7)	59(55.1)	2.314	0.097
饮酒/[例(%)]	50(49.0)	43(41.7)	57(53.2)	2.974	0.095
BMI/(kg/m ²)	20.13±8.23	22.70±10.66	23.78±10.10	0.754	0.226
HbA1c/(mmol/L)	4.11±2.33	10.30±4.21 ^a	13.44±3.53 ^b	5.865	0.000
TG/(mmol/L)	1.23±0.57	2.80±0.67 ^a	3.69±0.96 ^b	7.763	0.000
TC/(mmol/L)	4.10±1.02	5.17±0.44 ^a	5.48±0.35 ^b	4.563	0.000
LDLC/(mmol/L)	2.53±0.69	3.41±0.64 ^a	4.01±0.80 ^b	5.988	0.000
HDLC/(mmol/L)	1.05±0.93	1.01±0.72 ^a	0.83±0.62 ^b	1.836	0.034
CRP/(mmol/L)	1.02±0.08	2.53±0.34 ^a	8.33±0.91 ^b	60.729	0.000

注:a 为 P<0.05,与正常对照组比较;b 为 P<0.05,与糖尿病无斑块组比较。

表 2. 两种检验 RLPC 方法变异系数的比较

Table 2. Comparison of coefficient of variation between two RLPC testing methods

项目	重复次数	RLPC _{VAP} 均值	RLPC _{公式法} 均值	VAP 法 CV 值	公式法 CV 值
低值标本	20	0.32	0.36	8.4%	18.9%
高值标本	20	1.15	1.30	9.7%	20.4%

2.4 两种检测方法检测 RLPC 的相关性

在 312 份外周血标本中,RLPC_{VAP} 与 RLPC_{公式法} 明显正相关($r=0.630, P<0.01$;图 1)。

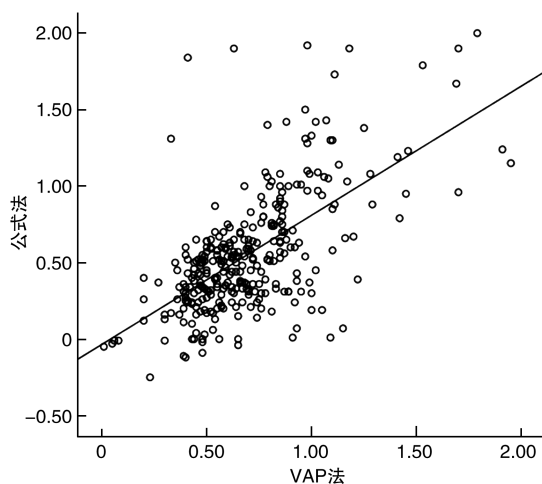


图 1. 两种检测方法检测 RLPC 的相关性
Figure 1. Correlation of RLPC measured by two assay methods

2.5 各组 RLPC_{VAP} 与 RLPC_{公式法} 比较

糖尿病无斑块组和糖尿病斑块组 RLPC_{VAP} 水平明显低于 RLPC_{公式法} 水平($P<0.01$),正常对照组 RLPC_{VAP} 与 RLPC_{公式法} 相比差异无显著性($P>0.05$;表 3)。

表 3. 各组 RLPC_{VAP} 与 RLPC_{公式法} 比较

Table 3. Comparison of RLPC_{VAP} and RLPC_{formula} in each group

分组	例数	RLPC _{公式法}	RLPC _{VAP}	统计值	P
正常对照组	102	0.41±0.30	0.38±0.23	0.847	0.199
糖尿病无斑块组	103	1.07±0.21	0.85±0.10 ^a	9.599	0.000
糖尿病斑块组	107	1.48±0.24	1.21±0.13 ^a	10.232	0.000

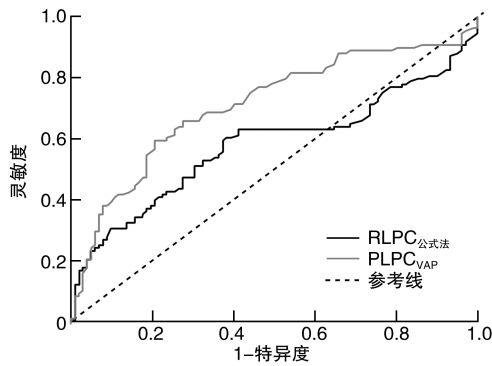
注:a 为 P<0.05,与 RLPC_{公式法} 比较。

2.6 RLPC_{VAP} 与 RLPC_{公式法} 诊断糖尿病颈动脉斑块效能比较

外周血 RLPC_{VAP} 和 RLPC_{公式法} 诊断糖尿病颈动脉斑块的 AUC 值分别为 0.713(95% CI:0.636~0.790) 和 0.601(95% CI:0.511~0.691)。RLPC_{VAP} 和 RLPC_{公式法} 诊断颈动脉斑块的截断值分别为 0.78 mmol/L(灵敏度和特异度分别为 0.637 和 0.735) 和 0.85 mmol/L(灵敏度和特异度分别为 0.549 和 0.676)。外周血 RLPC_{VAP} 对糖尿病颈动脉斑块的诊断效果优于 RLPC_{公式法}(表 4 和图 2)。

表 4. $RLPC_{VAP}$ 和 $RLPC_{公式法}$ 对糖尿病颈动脉斑块的 ROC 曲线分析Table 4. ROC curve analysis of carotid plaque in diabetes by $RLPC_{VAP}$ and $RLPC_{formula}$

项目	AUC	95% CI	截断值	P	约登指数	灵敏度	特异度
$RLPC_{VAP}$	0.713	0.636 ~ 0.790	0.78 mmol/L	<0.01	0.371	0.637	0.735
$RLPC_{公式法}$	0.601	0.511 ~ 0.681	0.85 mmol/L	<0.01	0.225	0.549	0.676

图 2. $RLPC_{VAP}$ 和 $RLPC_{公式法}$ 诊断糖尿病颈动脉斑块的 ROC 曲线Figure 2. The ROC curves of $RLPC_{VAP}$ and $RLPC_{formula}$ in diagnosing carotid plaque in diabetes

3 讨论

不同检测方法所检测到的 RLPC 所包含的脂蛋白亚组分的成分存在差异^[10]。公式法计算 RLPC 仅需检测 TC、LDLC 和 HDLC 三项指标,操作简便。然而,该方法所计算的 RLPC 涵盖了 LDL 和 HDL 之外的所有脂蛋白胆固醇,这些脂蛋白胆固醇成分复杂,至少包括 CM、VLDL 和 IDLC^[2,11]。RLPC 指的是 CM 和 VLDL 的残粒,而非 CM 和 VLDL 本身^[2]。由于 CM 和 VLDL 的颗粒较大,可能难以穿透血管内皮细胞进入其下层,因此它们可能并不属于致动脉粥样硬化的脂蛋白。VLDL 亚组分包括密度小和颗粒大的 VLDL₂,以及密度较大和颗粒较小的 VLDL₃。其中,颗粒较小的 VLDL₃ 更容易进入血管内皮细胞下,从而导致动脉粥样硬化。富含 TG 的 VLDL₃ 和 IDL 的脂蛋白残粒可引起炎症反应,被认为是致动脉粥样硬化的脂蛋白^[10,12-14]。VAP 可精准检测 RLPC 中的 VLDL₃ 和 IDLC^[10]。

变异系数是评价检测方法精密度的一个评估指标。采用公式法计算 RLPC 时,技术层面要求 TC、LDLC 和 HDLC 三项血脂指标的检测方法必须同步精准。若其中任一指标出现正偏差或负偏差,均会直接影响 $RLPC_{公式法}$ 计算的精准度。本研究分别选取糖尿病患者 RLPC 高值和低值血清作为方法

学变异系数的评价样本,发现无论高值血清还是低值血清,VAP 法的变异系数均显著低于公式法,这表明 VAP 法在检测 RLPC 时的重复性和精密度均优于公式法。

RLPC 在理论上是不会出现负值的,若 RLPC 显示负值,则应视为错误结果。本研究发现, $RLPC_{公式法}$ 在计算过程中会出现负值现象,尽管负值出现的百分率不超过 5.0%,但在大样本量情况下,这一问题不容忽视。 $RLPC_{公式法}$ 的负值问题给检验科和临床科在血脂解读方面带来了困惑。相比之下,采用 VAP 法检测 RLPC 时,未发现结果出现负值的情况。本研究结果说明,VAP 法检测 RLPC 精准度方面可能优于公式法。公式法计算 RLPC 采用的是减法,而 VAP 法检测 RLPC 采用的是加法,加法不会出现负值问题。公式法计算 RLPC,当 LDLC 和 HDLC 之和大于 TC 时,将会出现错误的负值结果。LDLC 和 HDLC 之和大于 TC 的原因多种多样,不同的检测体系会导致检测误差,特别是当 TC 出现负误差,而 LDLC 和 HDLC 出现正误差时,便会导致公式法检测 RLPC 时出现负值的问题^[2,15]。在使用公式法计算 RLPC 时,通过同一检测系统同步检测 TC、LDLC 和 HDLC,可以有效降低这三个指标的检测误差,这对于减少 $RLPC_{公式法}$ 中出现负值的问题具有重要意义。

在排除检测技术误差的前提下,理论上,外周血 $RLPC_{公式法}$ 包括了除 LDLC 和 HDLC 之外的所有脂蛋白胆固醇及游离胆固醇。因此, $RLPC_{公式法}$ 与 $RLPC_{VAP}$ 之间可能会出现不一致性,且 $RLPC_{公式法}$ 的理论值应大于或等于 $RLPC_{VAP}$ 。本研究结果显示,尽管 $RLPC_{公式法}$ 与 $RLPC_{VAP}$ 存在正相关关系,但两者得出的结果却存在明显差异。具体而言, $RLPC_{公式法}$ 偏高标本的占比显著高于其偏低和结果一致的标本。这一现象与理论推测中 $RLPC_{公式法}$ 相较于 $RLPC_{VAP}$ 偏高的结论相吻合。

为进一步探究 $RLPC_{公式法}$ 相对于 $RLPC_{VAP}$ 结果偏高的原因,本研究对正常对照者、糖尿病无颈动脉斑块患者和糖尿病颈动脉斑块患者进行了同步检测和计算,对比了 $RLPC_{VAP}$ 与 $RLPC_{公式法}$ 的结果。

结果显示,糖尿病无颈动脉斑块患者和糖尿病颈动脉斑块患者的外周血 $RLPC_{\text{公式法}}$ 水平显著高于 $RLPC_{\text{VAP}}$,而正常对照者的外周血 $RLPC_{\text{公式法}}$ 与 $RLPC_{\text{VAP}}$ 水平之间并无显著差异。外周血中的 TC 包括脂蛋白携带的胆固醇、游离胆固醇以及 CM 所携带的胆固醇。 $RLPC_{\text{公式法}}$ 在数值上等于 LDLC 和 HDLC 以外的胆固醇,至少包括 IDLC、 $VLDL_3C$ 、 $VLDL_{2+1}C$ 、CMC 以及其他形式的胆固醇。 $RLPC_{\text{VAP}}$ 在数值上只包括 IDLC 和 $VLDL_3C$ 。糖尿病无颈动脉斑块患者和糖尿病颈动脉斑块患者的外周血 $RLPC_{\text{公式法}}$ 检测结果偏高,可能与糖尿病无颈动脉斑块患者和糖尿病颈动脉斑块患者存在的脂代谢障碍有关^[6]。这种障碍导致样本中除 LDLC 和 HDLC 以外的脂质成分增多,尤其是 CM 和 VLDL 含量偏高。研究报道,家族性高甘油三酯血症患者空腹外周血也会出现 CM 颗粒,甚至乳糜血^[16]。此外,CM 和 VLDL 颗粒中也含有一定数量的胆固醇成分。糖尿病无颈动脉斑块患者和糖尿病颈动脉斑块患者通常存在脂代谢障碍,主要表现为富含 TG 的脂代谢异常^[17]。CM 无法及时转化为 $VLDL_2$,而 $VLDL_2$ 也无法及时转化为 $VLDL_3$ 和 IDL。这可能导致糖尿病及其颈动脉斑块患者在空腹状态下仍存在大量颗粒的 CM 和 $VLDL_2$ 等成分。这解释了本研究结果发现的糖尿病及其颈动脉斑块患者的 $RLPC_{\text{VAP}}$ 均明显低于 $RLPC_{\text{公式法}}$ 的可能原因。

本研究中,正常对照者采用公式法和 VAP 法检测的 $RLPC$ 基本一致,这可能与正常对照者空腹外周血标本中,除 LDLC 和 HDLC 以外的 CM 和 $VLDL_2$ 含量较低,几乎等同于 $VLDL_3C$ 和 IDLC 之和有关。本研究结果提示,公式法计算的 $RLPC$ 不适合空腹外周血中含有大颗粒 CM 和 $VLDL_2$ 的标本,也不适合非空腹外周血标本 $RLPC$ 检测,因为非空腹外周血含有更多不致动脉粥样硬化的大颗粒 CM 和 VLDL。VAP 法可能不受非空腹状态下外周血中大颗粒 CM 和 VLDL 的影响,因此适用于非空腹外周血标本中 $RLPC$ 的检测。VAP 法和公式法均可用于检测非空腹 $RLPC$,然而仍需进一步研究以验证其有效性。

为进一步探讨 $RLPC_{\text{公式法}}$ 和 $RLPC_{\text{VAP}}$ 在诊断糖尿病颈动脉斑块效能上的差异,本研究选取糖尿病无颈动脉斑块患者作为正常组,糖尿病合并颈动脉斑块患者作为斑块组,分别绘制 $RLPC_{\text{公式法}}$ 和 $RLPC_{\text{VAP}}$ 的 ROC 曲线,并观察两者的 AUC 值。结果显示, $RLPC_{\text{VAP}}$ 的 AUC 值显著高于 $RLPC_{\text{公式法}}$,且

$RLPC_{\text{VAP}}$ 在诊断糖尿病颈动脉斑块方面的特异度和灵敏度也明显优于 $RLPC_{\text{公式法}}$ 。本研究结果表明,VAP 法检测 $RLPC$ 在糖尿病颈动脉斑块的临床诊断效能上优于公式法。公式法在计算 $RLPC$ 诊断糖尿病颈动脉斑块的临床效能方面,效果不及 VAP 法,这可能与公式法计算出的 $RLPC$ 包含了非致动脉粥样硬化的脂质成分(如大颗粒的 CM 和 VLDL 等)有关。

VAP 属于通过垂直密度梯度离心后的分离相检测脂蛋白亚组分技术^[18-19],对于公式法计算 $RLPC$ 出现负值结果的标本,可用 VAP 法解决。对于高 TG 血标本,尤其是乳糜血标本,公式法计算出来的 RLP ,可能包含了不致动脉粥样硬化的 CM 和大颗粒 VLDL 成分,导致 $RLPC$ 结果偏高和动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)临床诊断效能偏低。VAP 法能够精准检测到颗粒更小且密度更高的 $VLDL_3$ 和 IDL,堪称真正意义上的 CM 及 VLDL 残粒脂蛋白。外周血中富含 TG 的 $RLPC$ 水平升高,是解释 LDLC 虽已控制在正常或更低水平,但 ASCVD 仍存在剩余风险的原因之一^[1]。富含 TG 的脂蛋白属于一大类脂蛋白,正常人群与血脂异常人群的代谢特征存在显著差异^[20]。在不同个体及疾病患者的空腹状态下,外周血中除 LDLC 和 HDLC 以外的成分存在差异,且并非每种成分都必然具有致动脉粥样硬化的作用。动脉粥样硬化是一种由多种因素引起的、以动脉斑块形成为主要特征的慢性炎症性病变^[21]。富含 TG 的脂蛋白通过形成内脂滴、激活 NF- κ B 炎症通路及促进 VCAM-1 表达等机制,加剧动脉粥样硬化斑块的不稳定性^[22];此外, $RLPC$ 在动脉粥样硬化的炎症反应过程中也扮演着重要角色^[23-24]。

动脉粥样硬化的发生与发展不仅涉及血脂成分的改变,还涉及炎症反应和血管内皮损伤等多种因素的共同作用^[25]。作为 CM 残粒的 $VLDL_3$ 以及作为 VLDL 残粒的 IDL-C 在糖尿病患者动脉粥样硬化发生及发展中的作用机制,仍有待进一步深入探究。

综上所述,公式法计算 $RLPC$ 存在负值问题,VAP 法不存在负值问题。VAP 可精准检测富含 TG 的脂蛋白中的 $VLDL_3C$ 和 IDLC,公式法检测的是 LDLC 和 HDLC 以外的所有胆固醇。公式法计算 $RLPC$ 简便易行,便于推广;VAP 法检测 $RLPC$ 精度较高,但技术要求严格。在 VAP 检测技术不具备的情况下,采用公式法计算 $RLPC$ 不仅成本低廉,且仍具有较高的应用价值,值得在科研和临床领域推广

使用。本研究存在一定的局限性:首先,纳入的样本量较小,难免导致一定程度的结果偏倚;其次,作为一项初步的探索性研究,尚需更大样本量及多中心的深入探讨。此外,在评估 RLPC 诊断糖尿病颈动脉斑块的效能时,由于研究设计未区分稳定性斑块与不稳定斑块,存在一定的不足。

[参考文献]

- [1] GINSBERG H N, PACKARD C J, CHAPMAN M J, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants; metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European atherosclerosis society[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47): 4791-4806.
- [2] 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.
Laboratory Medicine Society of Chinese Medical Association, Branch of Laboratory Physicians of Chinese Medical Doctor Association, Lipids and Lipoproteins Committee Chinese Society of Biochemistry and Molecular Biology, et al. China guideline for clinical lipid profile testing[J]. *Chin J Lab Med*, 2022, 45(10): 1017-1033.
- [3] LANGLOIS M R, CHAPMAN M J, COBBAERT C, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM[J]. *Clin Chem*, 2018, 64(7): 1006-1033.
- [4] 苏珍珍, 邹继华, 王惠民, 等. 脂蛋白残粒与 2 型糖尿病合并心血管疾病的研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30(12): 945-948.
SU Z Z, ZOU J H, WANG H M, et al. Research progress of lipoprotein residues in type 2 diabetes mellitus complicated with cardiovascular disease[J]. *Chin J Diabetes*, 2022, 30(12): 945-948.
- [5] 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.
ZHANG J M, PENG H B, LI G F, et al. Clinical value of remnant lipoproteins and low density lipoprotein cholesterol particle concentration detected by vertical auto profile on the diagnosis of carotid plaque[J]. *Chin J Lab Med*, 2022, 45(7): 704-710.
- [6] 徐秀芬, 王占科, 陈宾生, 等. 诊断糖尿病患者合并颈动脉斑块标志物的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2024, 32(4): 261-266.
XU X F, WANG Z K, CHEN B S, et al. Research of the biomarkers in diagnosis of patients with diabetes mellitus and carotid plaque[J]. *Chin J Diabetes*, 2024, 32(4): 261-266.
- [7] MARTIN S S, FARIDI K F, JOSHI P H, et al. Remnant lipoprotein cholesterol and mortality after acute myocardial infarction: further evidence for a hypercholesterolemia paradox from the TRIUMPH registry[J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38(11): 660-667.
- [8] GONG H, LIU Y, LYU X, et al. Lipoprotein subfractions in patients with sarcopenia and their relevance to skeletal muscle mass and function[J]. *Exp Gerontol*, 2022, 159: 111668.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference testing in clinical chemistry: CLSI EP07-A3[S]. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
- [10] 俞蝶, 邹继华, 陈霜霜, 等. 脂蛋白残粒胆固醇和炎症在动脉粥样硬化性心血管疾病中的作用研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(24): 3039-3044.
YU D, ZOU J H, CHEN S S, et al. Research progress on the role of remnant lipoprotein and inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Int J Lab Med*, 2024, 45(24): 3039-3044.
- [11] 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.
- [12] HUANG X, SUN T N, ZHANG B Y, et al. Prognostic value of remnant-like particle cholesterol in ischemic heart failure patients following percutaneous coronary intervention[J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2458200.
- [13] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会. 中国血脂管理指南(2023 年)[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(3): 221-255.
Joint Committee on the Chinese Guidelines for Lipid Management. Chinese guidelines for lipid management (2023)[J]. *Chin J Cardiol*, 2023, 51(3): 221-255.
- [14] 钱学贤. 致动脉粥样硬化脂蛋白谱与代谢综合征[J]. *中华内科杂志*, 2000, 39(2): 79-80.
QIAN X X. Atherogenic lipoprotein profile and metabolic syndrome[J]. *Chin J Int Med*, 2000, 39(2): 79-80.
- [15] PANG R W C, TAM S C F. Novel use of the Friedewald formula to tackle anomalous HDL-C results in two cases of paraproteinaemia[J]. *Clin Biochem*, 2004, 37(3): 238-240.
- [16] 梁芙萌, 王方芳, 唐熠达. 家族性乳糜微粒血症综合征的研究进展[J]. *中国心血管杂志*, 2024, 29(1): 80-84.
LIANG F M, WANG F F, TANG Y D. Research progress in familial chylomicronemia syndrome[J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2024, 29(1): 80-84.
- [17] CARVALHO L S F, BENSEÑOR I M, NOGUEIRA A C C, et al. Increased particle size of triacylglycerol-enriched remnant lipoproteins, but not their plasma concentration or lipid content, augments risk prediction of incident type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(2): 385-396.

- [18] 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.
HE Z J, HE J C, ZHANG Y P, et al. Analysis of lipoprotein subclasses of family with familial hypertriglyceridemia based on VAP method[J]. J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci), 2022, 42(4): 482-489.
- [19] 徐秀芬, 邹继华, 陈凯云, 等. 均相法和 VAP 分离相法检测低密度脂蛋白胆固醇水平的比较[J]. 临床检验杂志, 2024, 42(6): 411-415.
XU X F, ZOU J H, CHEN K Y, et al. Comparative analysis of homogeneous phase and vertical auto profile separation phase methods for detecting low-density lipoprotein cholesterol levels[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2024, 42(6): 411-415.
- [20] BORÉN J, TASKINEN M R, BJÖRNSSON E, et al. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in health and dyslipidaemia[J]. Nat Rev Cardiol, 2022, 19(9): 577-592.
- [21] 徐倩, 姜志胜. 动脉粥样硬化机制研究的新认识[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(11): 921-931.
XU Q, JIANG Z S. New insights into the mechanisms of atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(11): 921-931.
- [22] BOREN J, PACKARD C, NORDESTGAARD BG, et al. Great debate: plasma triglycerides are an important causal factor and therapeutic target for atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Eur Heart J, 2025, 46(27): 2643-2656.
- [23] ZHAO Z, WANG H, HOU Q, et al. Non-traditional lipid parameters as potential predictors of carotid plaque vulnerability and stenosis in patients with acute ischemic stroke[J]. Neurol Sci, 2023, 44(3): 835-843.
- [24] GUO X, ZHAI Y, SONG C, et al. Elevated postprandial triglyceride-rich lipoproteins in patients with diabetes and stable coronary artery disease correlated with early renal damage and systemic inflammation[J]. Lipids Health Dis, 2023, 22(1): 58.
- [25] 努尔柯孜·阿卜杜合力力, 张莎, 吴弘. 血管壁细胞在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(1): 85-92.
NUERKEZI A, ZHANG S, WU H. Research progress of vascular wall cells in atherosclerosis[J]. Chin J Arterioscler, 2025, 33(1): 85-92.
- (此文编辑 文玉珊)

(上接第 1037 页)

- [12] 陈严, 何乾, 卢家路, 等. ST 段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术后 1 年内支架内血栓形成的危险因素分析[J]. 微创医学, 2023, 18(2): 171-176.
CHEN Y, HE Q, LU J L, et al. Risk factors of stent thrombosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within one year after percutaneous coronary intervention; an analysis study[J]. J Minim Invasive Med, 2023, 18(2): 171-176.
- [13] NORDESTGAARD B G, LANGSTED A. Lipoprotein (a) and cardiovascular disease[J]. Lancet, 2024, 404(10459): 1255-1264.
- [14] TSIMIKAS S, GORDTS P L S M, NORA C, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels[J]. Eur Heart J, 2020, 41(24): 2275-2284.
- [15] ZHU L, FANG Y, GAO B, et al. Correction: effect of an increase in Lp(a) following statin therapy on cardiovascular prognosis in secondary prevention population of coronary artery disease[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22(1): 577.
- [16] VON HODENBERG E, PESTEL E, KREUZER J, et al. Effects of lipoprotein (a) on thrombolysis[J]. Chem Phys Lipids, 1994, 67/68: 381-385.
- [17] KRONENBERG F, MORA S, STROES E S G, et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis; a European atherosclerosis society consensus statement[J]. Eur Heart J, 2022, 43(39): 3925-3946.
- [18] KAUR G, ABDELRAHMAN K, BERMAN A N, et al. Lipoprotein(a): emerging insights and therapeutics[J]. Am J Prev Cardiol, 2024, 18: 100641.
- [19] IATAN I, KOSCHINSKY M L, TRENAMAN L, et al. Rationale for the routine screening of lipoprotein (a) in cardiovascular risk assessment[J]. Eur J Prev Cardiol, 2025. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaf342.
- [20] HAMUR H, DUMAN H, BAKIRCI E M, et al. Bilirubin levels and thrombus burden in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Angiology, 2016, 67(6): 565-570.
- [21] ZHANG Y, LUAN H, SONG P. Bilirubin metabolism and its application in disease prevention: mechanisms and research advances[J]. Inflamm Res, 2025, 74(1): 81.
- [22] WANG Z, LIU S, SHI J, et al. Empagliflozin ameliorates RSL3-induced ferroptosis in vascular endothelial cells via the NRF2/HO-1 pathway[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2025, 25(1): 437.
- [23] BU Y, LIU Y, LIU M, et al. TRIM55 aggravates cardiomyocyte apoptosis after myocardial infarction via modulation of the Nrf2/HO-1 pathway[J]. JACC Basic Transl Sci, 2024, 9(9): 1104-1122.
- (此文编辑 许雪梅)