

中国 50 岁以上表观健康人群多中心外周血脂蛋白相关磷脂酶 A2 质量浓度参考区间研究

蔺亚晖¹ 龚美亮² 张鹏³ 邓新立² 于金星¹ 郑磊³ 周洲¹ 丛玉隆²

¹国家心血管病中心 中国医学科学院阜外医院实验诊断中心 心血管疾病分子诊断北京市重点实验室, 北京 100037; ²解放军总医院第二医学中心医学检验中心, 北京 100853; ³南方医科大学南方医院检验科, 广州 510515

蔺亚晖与龚美亮对本文有同等贡献

通信作者: 郑磊, Email: nfyyl@163.com; 周洲, Email: zhouzhou@fuwaihospital.org; 丛玉隆, Email: rzq818@qq.com

【摘要】 目的 调查中国 50 岁以上表观健康人群脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平分布, 建立相应参考范围, 并进行性别和地区差异分析。**方法** 全国北方和南方大部分地区的 24 个中心收集 50 岁以上表观健康人群 7 897 份标本, 排除信息缺失和离群值样本后共计 7 084 份标本纳入统计分析, 其中来自北方区和南方区的受试者分别为 4 752 和 2 332 名。年龄 50~95(63.8±10.0)岁。男性受试者 4 029 名, 年龄(64.8±10.3)岁; 女性受试者 3 055 名, 年龄(62.6±9.4)岁。空腹状态下采集外周静脉样本, 使用全自动磁微粒化学发光法检测 Lp-PLA2 质量浓度。依据中华人民共和国卫生行业标准 WS/T 402-2012 和 CLSI C28-A3 文件进行总体和亚组间参考区间分析, 采用 Z 检验确定是否按照性别和地区设置参考区间。**结果** 50 岁以上表观健康人总体、男性、女性的 Lp-PLA2 质量浓度分布均为正态分布, 分别为(143.9±52.6)、(149.0±53.7)和(137.2±50.3) μg/L, 95% 参考上限分别为 230.4 μg/L (90%CI 228.6~232.1 μg/L)、237.3 μg/L (90%CI 234.9~239.7 μg/L) 和 219.9 μg/L (90%CI 217.3~222.5 μg/L)。但性别间 Z 值(9.6)<Z*(16.3)截断值, 提示男性和女性可采用同一 95% 参考区间。北方地区和南方地区 50 岁以上表观健康人 Lp-PLA2 水平差异无统计学意义(P=0.12)。**结论** 通过数据调查分析并建立了 50 岁以上表观健康人群统一的 Lp-PLA2 质量浓度 95% 参考区间。男性 Lp-PLA2 质量浓度略高于女性, 但是不符合分组设置参考区间标准。同样南方与北方地区间 Lp-PLA2 平均质量浓度无差异。

【关键词】 老年人; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 参考区间

基金项目: 国家卫生健康委员会老龄健康司项目(2019 年); 军委后勤保障部卫生局保健专项课题(17BJZ45)

Establishment of normal reference interval of lipoprotein-associated phospholipase A2 quality concentration in apparent healthy people aged over 50 years

Lin Yahui¹, Gong Meiliang², Zhang Peng³, Deng Xinli², Yu Jinxing¹, Zheng Lei³, Zhou Zhou¹, Cong Yulong²

¹Center of Laboratory Medicine, Beijing Key Laboratory for Molecular Diagnostics of Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, National Center for

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20200823-00683

收稿日期 2020-08-23 本文编辑 干岭

引用本文: 蔺亚晖, 龚美亮, 张鹏, 等. 中国 50 岁以上表观健康人群多中心外周血脂蛋白相关磷脂酶 A2 质量浓度参考区间研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(1): 32-38. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20200823-00683.



Cardiovascular Diseases, Beijing 100037, China; ² Center of Clinical Laboratory, Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³ Laboratory Medicine Department, Nanfang Hospital Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Lin Yahui and Gong Meiliang contributed equally to the article

Corresponding author: Zheng Lei, Email: nfyyzl@163.com; Zhou Zhou, Email: zhouzhou@fuwaihospital.org; Cong Yulong, Email: rzq818@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the distribution range of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) levels in apparent healthy people aged over 50 years, establish a corresponding reference interval, and analyze differences between genders and regions. **Methods** A total of 7 897 fasting venous blood samples were collected from 24 centers from apparent healthy people, and 7 084 samples were included in subsequent statistical analysis after excluding samples with missing information and outliers. Four thousand seven hundred and fifty-two samples and 2 332 samples were collected from the northern and southern China, respectively. The average age was (63.8±10.0) years old in this cohort. The average age of 4 029 males and 3 055 females were (64.8±10.3) and (62.6±9.4) years old, respectively. Automatic magnetic particle chemiluminescence method was used to detect Lp-PLA2 levels. The analysis of overall and subgroup reference interval was conducted according to the documents of the People's Republic of China Health Industry Standard WS/T 402-2012 and CLSI C28-A3. **Results** The distribution of Lp-PLA2 levels in apparent healthy people aged over 50 years follows a normal distribution among all participants, male or female population, the average levels were (143.9±52.6), (149.0±53.7) and (137.2±50.3) μg/L, respectively. The 95% reference upper limit is 230.4 μg/L (90%CI 228.6–232.1 μg/L), 237.3 μg/L (90%CI 234.9–239.7 μg/L) and 219.9 μg/L (90%CI 217.3–222.5 μg/L), respectively. The Z value between genders (9.6) was < Z* (16.3) cut-off value, suggesting that the same 95% reference interval can be used for both men and women. The average level of Lp-PLA2 from apparent healthy people aged over 50 years is similar between the northern and southern regions (P=0.12). **Conclusions** Present study established a unified 95% reference interval of Lp-PLA2 levels for apparent healthy people aged over 50 years through large cohort investigation and analysis. Although the Lp-PLA2 levels is slightly higher in males than in females, the same 95% reference interval can be used for both men and women. The Lp-PLA2 levels obtained from residents living in northern and southern China are similar.

【Key words】 Aged; Lipoprotein-associated phospholipase A2; Reference interval

Fund program: National Health Commission Aging Health Department Project (2019); Healthcare research fund of the Health Bureau of the Military Commission(17BJZ45)

心脑血管疾病是我国居民的首要死因,并且死亡率仍在不断升高,尤其在50岁以上群体中仍是健康的最大威胁^[1]。随着我国人口老龄化的进程,心血管疾病负担愈发严重。心血管疾病标志物的检测因其创伤微小、简便及可连续检测等优势在慢病管理中正发挥越来越大的作用。

大量研究显示脂蛋白相关磷脂酶A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)水平与动脉粥样硬化相关疾病密切相关,国内外相关指南或专家共识指出Lp-PLA2水平是动脉硬化性心脑血管病独立的、强相关危险因素,较超敏C反应蛋白更特异,尤其适用于评估低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)达标人群^[2-4]。但是,2015年《脂蛋白相关磷脂酶A2临床应用中国专家建议》提出目前国内尚无大规模Lp-PLA2水平人群研究及适合国人的参考区间报道,建议各实验室建立自己的

参考区间,尤其尚无50岁以上人群参考区间^[5]。考虑到Lp-PLA2在50岁以上人群中应用更为广泛,因此本研究将从全国多中心入选50岁以上表观健康人群,分析相应的参考区间。

对象与方法

一、对象

本研究入选的表观健康人群来自全国北方和南方大部分地区的24家医院,其中北方地区14家。入选标准:年龄50~95岁;收缩压≤140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)和舒张压≤90 mmHg;肝功能(丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总蛋白、白蛋白、总胆红素、直接胆红素)和肾功能(肌酐、尿素氮、尿酸)在正常值范围,各项目参考区间上限参考中华人民共和国卫生行业标准推荐的临床常用生化检验项目参考区间(WS/T 404-2012)^[6];

糖化血红蛋白 $\leq 6.5\%$ 或空腹血糖 ≤ 6.1 mmol/L; 总胆固醇 ≤ 1.76 mmol/L、甘油三酯 ≤ 5.98 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇 ≥ 0.7 mmol/L、LDL-C ≤ 3.4 mmol/L。排除急慢性感染者、心力衰竭患者、尿毒症患者、系统性红斑狼疮患者以及 4 周内发生急性冠状动脉综合征或动脉粥样硬化性缺血性卒中的患者。

依据标本采集地将受试者分为北方和南方区, 北方地区包括北京、天津、河北、山东、内蒙古和甘肃 6 个省市, 南方地区包括上海、广东、广西、福建、海南和云南 6 个省市。其中, 解放军总医院 754 名, 中国医学科学院阜外医院 430 名, 北京航天中心医院 442 名, 北京市中医医院 249 名, 山东大学齐鲁医院 428 名, 天津胸科医院 378 名, 河北省中医院 434 名, 石家庄市第一人民医院 475 名, 解放军联勤保障部队第九四〇医院 756 名, 内蒙古肿瘤医院 46 名, 南方医科大学南方医院 348 名, 南方医科大学深圳医院 87 名, 上海第一人民医院 311 名, 厦门大学附属第一医院 183 名, 福建医科大学附属协和医院 52 名, 昆明医科大学第二附属医院 564 名, 广西壮族自治区民族医院 198 名, 东莞市第五人民医院 91 名, 汕头大学医学院第一附属医院 245 名, 海口市中医医院 253 名, 威海市妇幼保健院 50 名, 威海市立医院 84 名, 威海市中心医院 143 名和威海卫人民医院 83 名。本研究通过解放军总医院医学伦理委员会审查批准(批准日期: 2018 年 1 月 1 日)。

二、仪器和试剂

所有样本分析同时采用山东威高生物科技有限公司全自动化学发光分析仪 Autolumis 3000 及其配套的脂蛋白相关磷脂酶 A(Lp-PLA2)检测试剂盒(磁微粒化学发光法), 试剂及校准品批号 20190318, 质控品批号 20190422, 在有效期内使用。

三、方法

1. 标本采集: 研究对象在采血前一天保持清淡饮食且无饮酒、剧烈运动等, 空腹状态下用普通血清采集管或促凝血清管采集静脉血, 采集后 4 h 内分离(1 800×g/min 离心 10 min)血清, 分装后-20℃以下保存, 直至使用时取出。

2. 设备校准与质控: 24 家中心全自动化学发光分析仪采用同一批号试剂和校准液定标后, 检测同一批号质控液。质控液为厂家提供的定值质控液, 浓度分别为 174.71、214.01 和 285.52 ng/L, 以确定检测系统质量。各中心在同一时间段检测收集的标本每次实验前, 均对上述定值质控液再次检测,

各中心 3 种浓度检测偏倚均 $\leq 15\%$ 。

4. 样本检测: 冷冻分装保存的标本, 在室温放置 30 min, 1 800×g/min 离心 10 min, 取上清进行检测。

四、统计学分析

所有数据采用 SPSS 19.0 和 MedCalc 15.2.2 统计软件进行分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 对计量资料进行正态性检验, 正态分布数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布数据用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。依据中华人民共和国卫生行业标准 WS/T 402-2012 和 CLSI C28-A3 文件排除离群值(Reed 法), 即用极大(或极小)值与相邻值的绝对差异 D 除以数据全距 R, 如 D/R 比值 $\geq 1/3$, 则将此时的极端值视为离群值剔除, 反之则保留。若有 2 个以上疑似离群值, 可将最小的疑似离群值作如上处理, 若都 $>1/3$, 则需要将所有点都剔除; 若都 $<1/3$, 则保留所有数据。参考区间统计按照正态分布统计右侧 95% 分布范围。采用 Z 检验判断参考区间是否需要性别和地区分组设定。若计算 $Z > Z^*$ 可按照分组设定参考区间。性别间、地区间的组间均值差异性比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、质量保证

为保证结果一致性, 24 个中心在检测标本前统一检测同一批号质控的总体变异度分别为: 低值(174.71 $\mu\text{g/L}$) 4.0%、中值(214.01 $\mu\text{g/L}$) 3.8%、高值(285.52 $\mu\text{g/L}$) 3.9%。与靶值的偏倚分别为: 低值-10.7%~10.5%、中值-8.6%~13.3%、高值-8.5%~10.3%, 均在 $\pm 15\%$ 之内。

二、基本临床资料

24 个中心共采集 7 897 份标本, 排除信息缺失和离群值标本 814 份, 共计 7 084 份标本纳入后续统计分析, 基本信息见表 1。

三、50 岁以上表观健康人 Lp-PLA2 水平分布及性别差异

分布图及偏态、峰度系数分析显示, 50 岁以上表观健康人总体、男性、女性的 Lp-PLA2 水平分布均为正态分布(图 1)。总体 Lp-PLA2 水平为(143.9 \pm 52.6) $\mu\text{g/L}$, 男性、女性分别为(149.0 \pm 53.7)和(137.2 \pm 50.3) $\mu\text{g/L}$, 男女性别比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。总体 Lp-PLA2 水平 95% 参考上限为 230.4 (90%CI 228.6~232.1 $\mu\text{g/L}$), 男性 Lp-PLA2 水

表 1 24 个中心受试者基本临床资料

项目	总体(7 084 名)	男性(4 029 名)	女性(3 055 名)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.8±10.0	64.8±10.3	62.6±9.4 ^a
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	122±11	123±11	121±11 ^a
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	75±9	76±8	74±9 ^a
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.3±3.3	24.6±3.1	24.0±3.4 ^a
ALT(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	18±8	19±8	17±7 ^a
AST(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	21±5	21±6	21±5
总胆红素(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	13.2±5.9	13.7±5.5	12.5±6.5 ^a
直接胆红素(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.2±2.2	4.4±2.0	3.8±2.3 ^a
血肌酐(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	65.2±25.7	72.4±27.0	55.8±20.2 ^a
血尿素氮(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	31.4±79.3	36.4±89.7	24.8±62.4 ^a
尿酸(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	285±105	306±112	257±88 ^a
糖化血红蛋白(% , $\bar{x} \pm s$)	5.72±0.77	5.76±0.84	5.63±0.58 ^a
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.27±0.94	5.32±0.90	5.20±0.98 ^a
白细胞总数($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	5.71±1.35	5.88±1.36	5.48±1.31 ^a
中性粒细胞绝对值($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	3.38±1.23	3.48±1.30	3.23±1.09 ^a
淋巴细胞绝对值($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	1.84±0.59	1.84±0.60	1.84±0.57
嗜碱性粒细胞绝对值($\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$)	0.03(0.02, 0.04)	0.03(0.02, 0.04)	0.03(0.01, 0.03) ^a
嗜酸性粒细胞绝对值($\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$)	0.16(0.06, 0.20)	0.17(0.07, 0.22)	0.14(0.05, 0.16) ^a
单核细胞绝对值($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	0.38±0.19	0.40±0.21	0.36±0.15 ^a
血红蛋白浓度(g/L, $\bar{x} \pm s$)	141±27	148±26	132±26 ^a
血小板总数($10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	215±58	208±55	224±60 ^a
C反应蛋白[mg/L, $M(Q_1, Q_3)$]	0.70(0.02, 0.59)	0.40(0.01, 0.20)	1.90(0.22, 2.70) ^a
甘油三酯(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.10±0.36	1.08±0.36	1.12±0.37 ^a
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.40±0.69	4.27±0.69	4.58±0.66 ^a
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.53±0.48	1.42±0.45	1.68±0.50 ^a
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.51±0.67	2.49±0.67	2.54±0.66 ^a

注: 1 mmHg=0.133 kPa; ALT 为丙氨酸氨基转移酶, AST 为天冬氨酸氨基转移酶, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; 与男性比较, ^a $P<0.05$

平 95% 参考上限为 237.3 μ g/L (90%CI 234.9~239.7 μ g/L), 略高于女性的 219.9 μ g/L (90%CI 217.3~222.5 μ g/L)。但依据《临床实验室检验项目参考区间的制定》(WS/T 402-201), 性别间 Z 值 (9.6)< Z^* (16.3) 截断值, 提示男性和女性可采用同一 95% 参考区间。

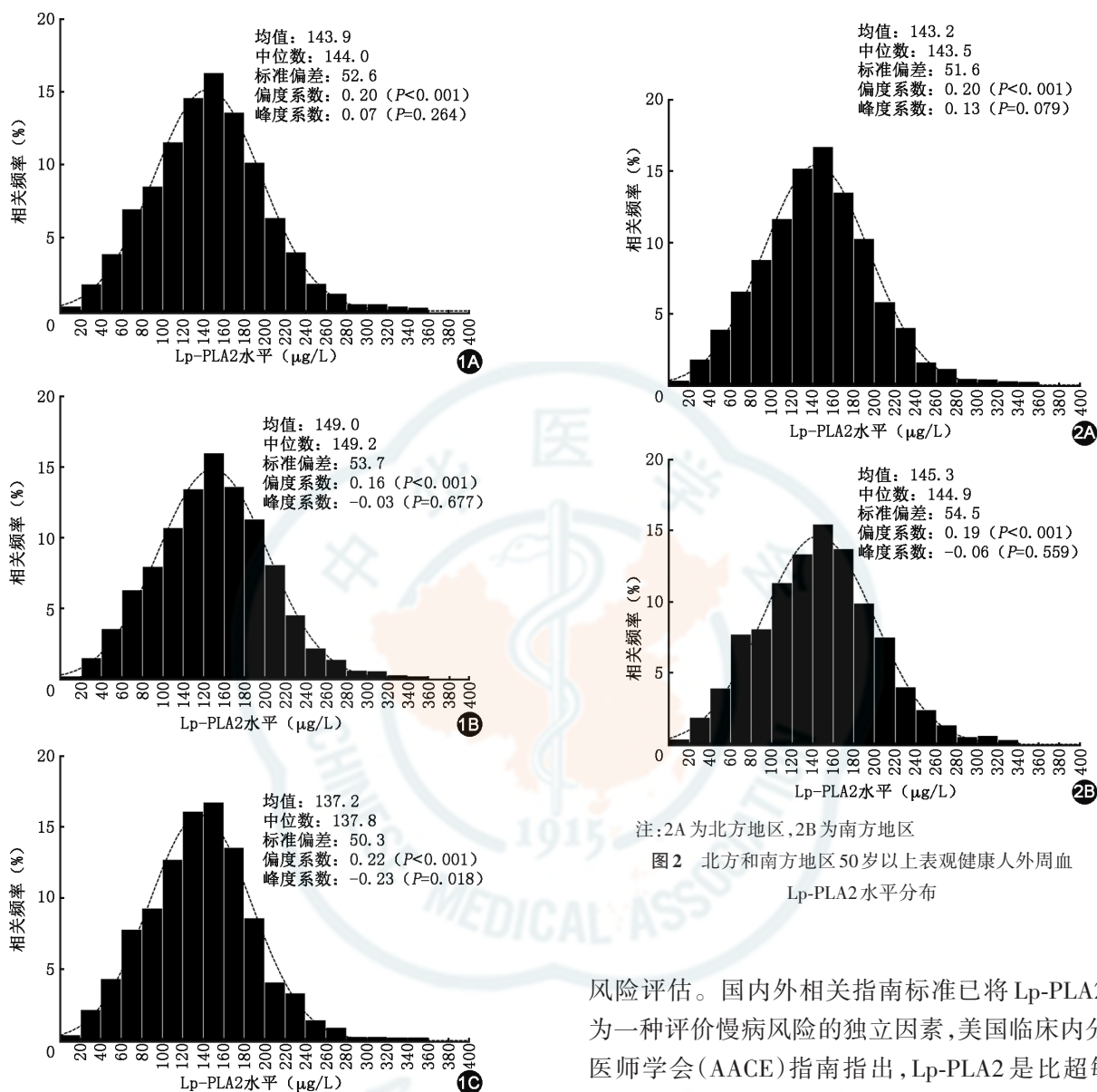
四、50 岁以上表观健康人 Lp-PLA2 水平分布及地区差异

北方地区和南方地区 50 岁以上表观健康人 Lp-PLA2 水平差异无统计学意义 [(143.2±51.6) μ g/L 比 (145.3±54.5) μ g/L, $P=0.12$]。北方地区 Lp-PLA2 水平 95% 参考上限为 228.0 μ g/L (90%CI 225.9~230.2 μ g/L), 略低于南方地区的 235.0 μ g/L (90%CI 231.7~238.2 μ g/L), 但北方与南方之间 Z 值 (-1.5)< Z^* (16.3) 截断值, 因此对北方和南方地区可采用同一 95% 参考区间。

讨 论

本研究首次完成全国多中心 50 岁以上表观健康人大队列的 Lp-PLA2 水平研究, 建立中国 50 岁以上表观健康人群的 95% 参考区间, 同时发现 50 岁以上男性和女性之间 Lp-PLA2 水平分布具有略微差异, 但是并不符合分组建立参考区间的标准。研究也证实, 北方地区和南方地区省市地区表观健康人的 Lp-PLA2 水平无明显差异, 提示可以采用统一参考区间。

Lp-PLA2 酶活性属丝氨酸依赖性, 不需要二价阳离子如钙离子等, 可催化多种氧化磷脂 Sn-2 位上酯键水解, 产生游离脂肪酸和溶血磷脂, 也可水解血小板活化因子使其失活, 因此又名血小板活化因子乙酰水解酶。在动脉粥样硬化斑块形成过程中, 单核细胞和 T 淋巴细胞分泌的 Lp-PLA2 水解氧化型 LDL 为溶血磷脂胆碱和氧化型未酯化脂肪酸, 二



注: 2A 为北方地区, 2B 为南方地区

图2 北方和南方地区 50 岁以上表观健康人外周血 Lp-PLA2 水平分布

注: 1A 为总体 50 岁以上表观健康人外周血 Lp-PLA2 水平分布; 1B 为男性 50 岁以上表观健康人外周血 Lp-PLA2 水平分布; 1C 为女性 50 岁以上表观健康人外周血 Lp-PLA2 水平分布

图1 50 岁以上表观健康人外周血 Lp-PLA2 水平分布

者可通过诱导平滑肌细胞凋亡、内皮细胞功能异常、趋化免疫细胞,并进一步激活细胞因子等作用促进不稳定斑块形成。多项研究显示,Lp-PLA2 质量与活性均与冠心病事件风险呈对数线性相关,对冠心病预测有积极作用^[7]。另一方面,个体内空腹或非空腹情况下以及个体内日间、周间、月间的 Lp-PLA2 活性水平也无明显差异,术后急性炎症状态下可观察到超敏 C 反应蛋白水平明显升高,但 Lp-PLA2 无明显变化^[8]。因此,Lp-PLA2 在体内血管以外因素影响下浓度波动较小,非常适合慢性病

风险评估。国内外相关指南标准已将 Lp-PLA2 作为一种评价慢病风险的独立因素,美国临床内分泌医师学会(AACE)指南指出,Lp-PLA2 是比超敏 C 反应蛋白更特异、更独立的动脉粥样硬化性心血管疾病和心血管疾病的危险因素,可用于评估低 LDL-C 人群的残余心血管病风险^[3]。《脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床应用中国专家建议》推荐 Lp-PLA2 可用于评估冠心病及缺血性卒中的风险,尤其适用于无症状高危人群、已接受他汀治疗且胆固醇水平控制较好个体和发生急性血栓事件患者的风险评估,同时建议暂时采用欧美指南的 Lp-PLA2 浓度界限作为评估标准(<200 $\mu\text{g/L}$ 为正常水平、200~223 $\mu\text{g/L}$ 为中度升高、 ≥ 223 $\mu\text{g/L}$ 为明显升高)^[5]。本研究结果显示,如果按照上述指南评估标准,我国 50 岁以上表观健康人外周血脂蛋白相关磷脂酶 A2 总体 95% 正常参考上限(230.4 $\mu\text{g/L}$)和男性 95% 正常参考上限(237.3 $\mu\text{g/L}$)均达到明显升高范围,女性 219.9 $\mu\text{g/L}$ 亦达到中度升高水平,但是是否需要对 50 岁以上

人群建立新的风险评估界值,仍需通过进一步随访研究确定。

目前国内尚无大规模的 Lp-PLA2 水平人群研究及适合国人的参考区间报道, Lee 等^[9]通过对 714 名平均年龄 66 岁的健康老人 Lp-PLA2 平均水平分析显示,白种人为 227 $\mu\text{g/L}$,非裔美国人为 233 $\mu\text{g/L}$,西班牙裔美国人为 198 $\mu\text{g/L}$,亚洲人为 202 $\mu\text{g/L}$ 。本研究中,中国 50 岁以上健康人的 Lp-PLA2 平均水平为 143.9 $\mu\text{g/L}$,远低于 Lee 等报道的结果。排除方法学因素,本研究纳入的样本数远高于 Lee 等研究中纳入的 52 例亚洲受试者,两个队列所在的生活环境上也有较大差异,因此本研究数据更具有代表性。另一方面,根据之前的小规模人群队列研究显示,不同地区和民族间 Lp-PLA2 水平也有一定差异^[10-11]。本研究队列中分别在南方和北方地区纳入了云南、广西、甘肃和内蒙古等少数民族比较多地区的人群。研究结果显示,中国北方和南方地区之间 Lp-PLA2 质量浓度分布差异无统计学意义,提示我国不同人群可采用同一参考范围,同时也说明本研究的结果整体偏差小,数据可信。

本研究仍存在局限性。第一,本研究未校正降脂药物对 Lp-PLA2 水平的影响。众所周知, Lp-PLA2 在血浆中与脂蛋白颗粒结合,其中体内 70%~80% Lp-PLA2 与低密度脂蛋白结合, 20%~30% Lp-PLA2 与高密度脂蛋白结合,降脂药降低 LDL-C 的同时也可降低 Lp-PLA2 水平。但有研究表明,中国人血脂异常和使用降脂药物的比例均较低,本研究从 24 个中心纳入的 7 084 例受试者为健康体检患者,降脂药的使用率应该也较低^[12]。第二,本研究未对所有受试者进行冠状动脉或颈动脉影像学检查,以排除动脉粥样硬化发生情况。第三,目前临床常用的 Lp-PLA2 检测方法有采用生化、发光和酶免平台的质量浓度法和采用酶法检测的活性浓度法,质量浓度法和活性浓度法各有优缺点^[13],但本研究仅采用了一种磁微粒化学发光法检测 Lp-PLA2 质量水平,下一步将进一步研究活性浓度法和其他质量法的参考区间水平。同时也将进一步探索 Lp-PLA2 检测方法间的标准化问题。第四,本研究未排除吸烟个体,已有研究证实吸烟与 Lp-PLA2 的水平呈正相关性,且与吸烟的剂量有显著相关,尤其对于吸烟量 >20 支/d 的人群^[14]。吸烟导致心血管疾病的主要作用包括氧化应激和炎症反应,通常吸烟者白细胞数、细胞间黏附因子数、C

反应蛋白等都有升高。但是在本研究人群入选时,已排除白细胞计数及 C 反应蛋白异常者,因此最终入选的人群中长期大量吸烟者比例已经较低(中国 50 岁以上吸烟比例 29.1%)。

本研究首次采用多中心大数据方式建立了 50 岁以上中国表观健康人 Lp-PLA2 质量浓度参考区间,为 Lp-PLA2 在心脑血管病管理提供了依据,但是仍需要进一步通过前瞻性随访研究确定 Lp-PLA2 与风险评估的关系,获得 Lp-PLA2 的目标截断值。

利益冲突 本研究由山东威高生物科技有限公司资助,但研究结果及观点不受资助方影响

致谢 北京航天中心医院(梁国威)、北京市中医医院(洪燕英)、东莞市第五人民医院(周涵)、福建医科大学附属协和医院(曹颖平)、广西壮族自治区民族医院(黄之虎)、海口市中医医院(符生苗)、河北省中医院(田伟)、昆明医科大学第二附属医院(王玉明)、解放军联勤保障部队第九四〇医院(哈小琴)、南方医科大学深圳医院(周义文)、内蒙古肿瘤医院(吴金锁)、山东大学齐鲁医院(张义和庄学伟)、厦门大学附属第一医院(洪国舜)、汕头大学医学院第一附属医院(张俏忻)、上海市第一人民医院(沈军)、石家庄市第一人民医院(宋国威)、天津胸科医院侯敏、威海市妇幼保健院(唐翠燕)、威海市立医院(王明义)、威海市中心医院(成勇)和威海卫人民医院(邹翠敏)

参 考 文 献

- [1] 李镒冲,刘世伟,曾新颖,等. 1990—2016 年中国及省级行政区心血管疾病负担报告[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(08): 729-740. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-3614. 2019.08.001.
- [2] Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies[J]. Lancet, 2010, 375(9725): 1536-1544. DOI: 10.1016/S0140-6736(10) 60319-4.
- [3] Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists and American College of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease[J]. Endocr Pract, 2017, 23(Suppl 2): 1-87. DOI: 10.4158/ EP171764.APPGL.
- [4] Rosenson RS, Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis[J]. Eur Heart J, 2012, 33(23):2899-2909. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs148.
- [5] 中国老年学学会心脑血管病专业委员会, 中国医师协会检验医师分会心脑血管病专家委员会. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床应用专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(10): 843-847. DOI: 10.3760/cma. j. issn.0253-3758.2015.10.002.
- [6] 国家卫生健康委员会. WS/T 402-2012 临床实验室检验项目参考区间的制定[S/OL]. [2012-12-28] [2019-10-10]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/s9492/201212/84c035163f324785877dd138936f2fd1.shtml>.

- [7] Burke JE, Dennis EA. Phospholipase A2 structure/function, mechanism, and signaling[J]. J Lipid Res, 2009, 50 Suppl:S237-242. DOI: 10.1194/jlr.R800033-JLR200.
- [8] Donato LJ, Meeusen JW, Jenkins SM, et al. Biological variability of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in healthy individuals[J]. Clin Biochem, 2017, 50(6):347-349. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.11.028.
- [9] Lee KK, Fortmann SP, Varady A, et al. Racial variation in lipoprotein-associated phospholipase A₂ in older adults[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2011, 11:38. DOI: 10.1186/1471-2261-11-38.
- [10] 廖琳, 胡敏, 陈若虹, 等. 长沙地区体检健康成年人血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 活性参考区间的建立[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(6): 422-425. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2018.06.06.
- [11] 吴建榕, 马奕晶, 马春梅. 建立北京健康人血浆髓过氧化物酶参考值和氧化低密度脂蛋白、脂蛋白磷脂酶参考区间[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2016, 4(2):116-121. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-5820.2016.02.012.
- [12] Zhuo S, Wolfert RL, Yuan C. Biochemical differences in the mass and activity tests of lipoprotein-associated phospholipase A2 explain the discordance in results between the two assay methods[J]. Clin Biochem, 2017, 50(18): 1209-1215. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.08.019.
- [13] Topbas C, Swick A, Razavi M, et al. Measurement of lipoprotein-associated phospholipase A2 by use of 3 different methods: exploration of discordance between ELISA and activity assays[J]. Clin Chem, 2018, 64(4): 697-704. DOI: 10.1373/clinchem.2017.279752.
- [14] Tibuakuu M, Kianoush S, DeFilippis AP, et al. Usefulness of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and C-reactive protein in identifying high-risk smokers for atherosclerotic cardiovascular disease (from the atherosclerosis risk in communities study) [J]. Am J Cardiol, 2018, 121(9):1056-1064. DOI: 10.1016/j.

·读者·作者·编者·

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下 4 项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应应对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其

Email 地址。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。

确需著录同等贡献作者时,可在脚注作者项后另起一行著录“前×位作者对本文有同等贡献”,英文为“××× and ××× contributed equally to the article”。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提交全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

四、志谢

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)作出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将被志谢人作为作者,混淆二者的权利和义务。