

· 指南与共识 ·

中国临床血脂检测指南

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 国家卫生健康委临床检验中心 中华检验医学杂志
编辑委员会

通信作者: 鄢盛恺, Email: yanshengkai@sina.com; 潘柏申, Email: pan.baishen@zs-
hospital.sh.cn; 陈文祥, Email: wchen@bjhmoh.cn; 尚红, Email: hongshang100@hotmail.
com

【摘要】 临床血脂检测是血脂异常防治的重要组成部分,检测结果准确是有效开展血脂异常管理工作的基础。该指南从临床血脂检测相关概述、检验前阶段、检验阶段、检验后阶段及血脂测定项目的合理选择与应用等方面进行了阐述,并以多学科角度提出了相应的意见,旨在促进我国临床血脂检测与应用的进一步规范化与标准化,保障血脂异常管理工作的有效开展。

【关键词】 血脂异常; 临床实验室技术; 血脂检测; 指南

基金项目: 国家自然科学基金(82070916)

China guideline for clinical lipid profile testing

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, National Health Commission Clinical Laboratory Center, Editorial Board of Chinese Journal of Laboratory Medicine

Corresponding authors: Yan Shengkai, Email: yanshengkai@sina.com; Pan Baishen, Email: pan.baishen@zs-hospital.sh.cn; Chen Wenxiang, Email: wchen@bjhmoh.cn; Shang Hong, Email: hongshang100@hotmail.com

【Abstract】 Blood lipid profile testing played an important role in the prevention and treatment of dyslipidemia. Accurate test results are the basis for effective management of dyslipidemia. This guideline provided basic information of lipid profile testing from pre-examination phase, examination phase and post-examination phase, and the reasonable selection and their clinical applications as well. Consensus opinions from a multidisciplinary perspective were also described aiming to further promote the standardization and clinical applications of blood lipid measurements and ensure the effective management of dyslipidemia in China.

【Key words】 Dyslipidemias; Clinical laboratory techniques; Lipid profile testing; Guideline

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82070916)

临床血脂检测是血脂异常防治的重要组成部分,检测结果准确是有效开展临床血脂异常管理工作的基础。多种因素影响血脂检测的准确性,包括

受试者和样品情况、检测系统等。2003 年中华医学会检验医学分会发表了《关于临床血脂测定的建议》(以下简称“建议”)^[1],该建议的发布与实施,极

DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220829-00497

收稿日期 2022-08-29 本文编辑 干岭

引用本文: 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220829-00497.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



大地促进了我国临床实验室在血脂测定及血脂分析的临床应用等方面水平的提高,推动了血脂测定和研究工作的发展与进步,也受到了临床各科医务工作者的欢迎与采用。2007 年《中国成人血脂异常防治指南》、2016 年《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》相继引用“建议”部分内容(或修改更新内容)^[2,4]。近年来全球各国、各地区及我国有关组织或学术机构相继发表一些与临床血脂测定及应用方面相关的共识或指南^[5-9]。但时至今日,临床实验室血脂检测仍存在诸多需完善之处,血脂测定标准化仍面临着巨大的挑战,尚无涵盖整个临床血脂检测全过程、跨学科的中国指南。

参照国内相关标准和学术组织的指南、共识和建议,考虑我国目前血脂检测实际情况,由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、国家卫生健康委临床检验中心、中华检验医学杂志编辑委员会组织国内多学科专家组成专家委员会共同制定本指南,阐述临床血脂测定项目的相关概述、临床血脂检测过程(包括检验前阶段、检验阶段、检验后阶段)及血脂测定项目的合理选择与应用,并从心血管病、内分泌代谢、肾病及老年医学等多学科角度给出了相应意见,以促进我国血脂检测与临床应用的进一步规范化与标准化,保障血脂异常管理工作的有效开展。

本指南制定过程遵循世界卫生组织(WHO)和中华医学会制订/修订指南的基本方法及程序^[4, 8, 10]。首先专家委员会广泛征集指南主要内容,经研究梳理后确定了从 5 个方面(概述、检验前阶段、检验阶段、检验后阶段及血脂测定项目的合理选择与应用)进行论述。编写组根据对中英文文献数据库全面检索后提供给专家委员会进行系统综述和评价,特别收集和采用国内临床研究成果、数据及其他资料。在文献系统评价基础上,专家委员会经反复研究讨论形成共识,提出推荐建议及证据水平;当专家意见经反复讨论仍有分歧时,接受大多数专家的共识意见。

本指南对推荐类别及证据等级的定义表述借鉴欧美相关血脂指南,具体表述如下。

I 类:已证实和/或一致公认有益、有用或有效的治疗或操作,推荐使用。

II 类:有用和/或有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的治疗或操作。

II a 类:有关证据、观点倾向于有用和/或有效,

应用这些治疗或操作是合理的。

II b 类:有关证据/观点尚不能充分证明有用和/或有效,可考虑应用。

III 类:已证实和/或一致公认无用和/或无效,并对一些病例可能有害的治疗或操作,不推荐使用。

本指南对证据级别水平的定义表述如下。

证据水平 A:证据基于多项随机临床试验或荟萃分析。

证据水平 B:证据基于单项随机临床试验或多项非随机对照研究。

证据水平 C:仅为专家共识意见和/或基于小规模研究、回顾性研究和注册研究结果。

概述

要点提示

1. TC、TG、LDL-C、HDL-C 为临床血脂检测基本项目, ApoA I、ApoB、Lp(a)等项目已被越来越多临床实验室作为常规血脂检测项目。
2. 其他如 sdLDL-C、oxLDL、RLP-C、FFA、磷脂、Lp-PLA2、脂蛋白颗粒或亚组分分析及非 HDL-C 等项目的临床检测也日益受到关注。

一、血脂、脂蛋白及载脂蛋白

血脂是血液中脂类物质的总称,包括中性脂肪即甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇、磷脂、糖脂、类固醇、非酯化脂肪酸(nonesterified fatty acid, NEFA)或称游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)等。胆固醇包括游离胆固醇(free cholesterol, FC)和胆固醇酯(cholesterol ester, CE),二者合称总胆固醇(total cholesterol, TC)。由于血浆中 TG 和胆固醇都是疏水性物质,必须与血液中的特殊蛋白质和磷脂等一起组成一个亲水性的球形大分子,才能在血液中被运输,并进入组织细胞。这种球形大分子复合物称作脂蛋白。脂蛋白中的蛋白质成分称为载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)^[7, 11]。

脂蛋白常根据粒径大小和水合密度进行分类,用密度梯度超速离心法可将其分为密度<0.950 kg/L 的乳糜微粒(chylomicron, CM)、密度为 0.950~1.006 kg/L 的极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、密度为 1.006~1.019 kg/L 的中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)、密度为 1.019~1.063 kg/L 的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和密度为 1.063~



1.210 kg/L 的高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 5 大类。此外,在 LDL 和 HDL 区带之间有一特殊的脂蛋白—脂蛋白(a) [lipoprotein (a), Lp(a)], 密度为 1.050~1.100 kg/L。用超速离心法又可进一步将 LDL 分为数目不等的亚组分(2~11 种), 如小而密 LDL (small dense LDL, sdLDL) 或称为 B 型 LDL, 大而轻 LDL 或称为 A 型 LDL。HDL 也可进一步分为 2 个亚类: HDL2 (1.063~1.125 kg/L) 和 HDL3 (1.125~1.210 kg/L), 后者也常被称为小而密 HDL (small dense HDL, sdHDL), 二者的差别主要在于 HDL2 中 CE 含量较多, Apo 含量相对较少^[11-14]。

临床上则常用琼脂糖凝胶电泳, 将脂蛋白分为 CM (留在加样原点处)、 β 脂蛋白、前 β 脂蛋白和 α 脂蛋白 4 大类, 分别大致对应超速离心法的 CM、VLDL、LDL 和 HDL^[11]。

CM 主要来源于食物脂肪, 颗粒最大, 是食物来源的外源性脂质进入末梢组织的载体, 主要功能是转运外源性 TG。血中 CM 的半寿期仅为 10~15 min, 正常人进食 12 h 后血中几乎不见 CM, TG 恢复至原有水平。

VLDL 是内源性脂质进入末梢组织的脂质运输载体, 主要功能是转运内源性 TG。由于 CM 和 VLDL 都是以 TG 为主, 所以这 2 种脂蛋白常称为富含 TG 的脂蛋白 (triglyceride-rich lipoprotein, TRL)。CM 残粒和 VLDL 残粒称为 TRL 残粒, 也称残粒样脂蛋白 (remnant-like particles, RLP), 其相对富含胆固醇、CE 和 ApoE^[15]。

IDL 是 VLDL 向 LDL 转化过程中的中间产物, 正常情况下, 血浆中 IDL 含量很低。

LDL 的主要功能是将肝脏合成的内源性胆固醇转运至肝外组织。LDL 还可被氧化生成氧化 LDL (oxidized LDL, oxLDL)。

HDL 是含有 ApoA I、ApoA II、磷脂和胆固醇的小型脂蛋白颗粒, 主要功能是参与胆固醇逆转运, 因而被认为具有抗动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 作用。

血浆脂蛋白一般呈球状, 不易直接测定。由于 LDL、HDL 中胆固醇含量比较稳定, 临床上常通过检测低密度脂蛋白胆固醇 (LDL cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL cholesterol, HDL-C) 含量间接了解血浆 LDL、HDL 含量。

Apo 是构成血浆脂蛋白的重要组分, 基本功能是运载脂类物质及稳定脂蛋白的结构, 某些载脂蛋

白还有激活脂蛋白代谢酶、识别受体等功能。主要在肝脏 (部分在小肠) 合成, 按 ABC 系统命名, 各类 Apo 又可细分几个亚类, 以罗马数字表示。迄今已发现 20 余种 Apo, 如 ApoA I、A II、A IV、A V、B48、B100、C I、C II、C III、D、E、H、J 和 Apo(a) 等。

HDL 颗粒的蛋白质成分即 Apo 约占 50%, 其中 ApoA I 约占蛋白质的 65%~75%, 而其他脂蛋白中 ApoA I 极少, 所以血清 ApoA I 可以反映 HDL 水平。正常情况下, 每一个 LDL、IDL、VLDL 和 Lp(a) 颗粒中均含有 1 分子 ApoB, 因 LDL 颗粒占绝大多数, 大约 90% 的 ApoB 分布在 LDL 中。目前已知的 ApoB 有 ApoB48 和 ApoB100 两种, 前者主要存于 CM 中, 后者主要存在于 LDL 中。除特殊说明外, 临床常规测定的 ApoB 通常指的是 ApoB100^[1, 11]。

Lp(a) 由 LDL 样颗粒和 Apo(a) 组成, 两者以二硫键共价结合。由于 Apo(a) 肽链长度不一, 从而使 Lp(a) 呈显著的多态性。Apo(a) 的 kringle IV (KIV) 约有 10 种类型, KIV 第 2 型中的相似环饼数量 2~40 个不等, 其他型均只有 1 个拷贝数, 这决定了 Lp(a) 的相对分子质量大小和血浆 Lp(a) 水平在不同个体间存在较大差异^[1, 16-17]。

二、脂蛋白代谢

脂蛋白的代谢过程非常复杂, 胆固醇、TG、磷脂、Apo 等一起形成各种脂蛋白颗粒, 这些颗粒中的脂质和蛋白质在脂蛋白代谢过程中处在经常不断的交换和变化之中。脂蛋白的代谢不仅涉及脂蛋白分子本身, 同时也涉及许多受体与代谢酶, 如脂蛋白受体 [如 LDL 受体 (LDL receptor, LDLR) 亦称为 apoB/E 受体、清道夫受体、LDLR 相关蛋白及 VLDL 受体等]、一些关键酶 (如脂蛋白脂肪酶、肝脂酶、卵磷脂胆固醇脂酰转移酶及 β -羟- β -甲基戊二酰辅酶 A 还原酶等) 及脂质转运蛋白 (胆固醇酯转运蛋白、磷脂转运蛋白及微粒体甘油三酯转运蛋白等)^[11]。

一般说来, 人体内脂蛋白代谢可分为外源性途径和内源性途径。脂蛋白代谢是血中脂质、脂蛋白、Apo 及其受体和酶相互作用的代谢过程。正常人体内脂类物质的产生、消耗或转化等的动态平衡, 可维持血脂水平稳定。血脂异常通常指血清中胆固醇和/或 TG 水平升高, 俗称高脂血症。随着对血脂成分的深入研究, 目前血脂异常也泛指包括低、高密度脂蛋白胆固醇血症在内的各种血脂异常。血脂异常分类较繁杂, 最简单的有病因学分类 (即原发性高脂血症与继发性高脂血症) 和临床分



类(即高胆固醇血症、高 TG 血症、混合型高脂血症及低 HDL-C 血症)2 种,其中最实用的是临床分类^[3-4, 11]。

来自流行病学、遗传学和临床干预研究的广泛证据表明,LDL-C 是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的重要致病因素^[3-5]。国际上已有血脂指南建议将非 HDL-C 作为 ASCVD 一级预防和二级预防的次要目标。非 HDL-C 是指血液中除 HDL 以外其他脂蛋白(均为致 AS 脂蛋白)所含胆固醇的总和,包括 VLDL、IDL、LDL 和 Lp(a)中的胆固醇。非 HDL-C 代表了含有 ApoB 脂蛋白颗粒中胆固醇的总量,计算公式如下:非 HDL-C=TC-HDL-C。新近研究还表明,其他含有 ApoB 的脂蛋白,包括 TRL 及其残粒,以及 Lp(a)不但参与 ASCVD 的病理生理过程,而且可能与 AS 血栓事件相关^[8, 18-19]。

三、临床血脂检测项目

血脂水平可及时反映体内脂类代谢状况,也是临床常规检验的重要项目。临床上血脂检测的基本项目为 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C。ApoA I、ApoB、Lp(a)等项目已被越来越多临床实验室作为常规血脂检测项目^[1-4]。其他如非 HDL-C、小而密 LDL-C(small dense LDL-C, sdLDL-C)、oxLDL、残粒样脂蛋白胆固醇(RLP cholesterol, RLP-C)、FFA、磷脂、脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)等项目,脂蛋白颗粒或亚组分分析等以及非空腹血脂检测的临床应用价值也日益受到关注^[6, 9, 11, 15, 20-24]。

检验前阶段

要点提示

1. 检验前阶段影响血脂检测的因素主要包括生物学因素、行为因素、临床因素及样品因素,应采取措施减少检验前因素对血脂检测结果的影响。
2. 早期发现血脂异常和监测其水平变化,是有效实施 ASCVD 防治措施的重要基础。
3. 推荐采用空腹血清样品进行临床血脂检测以减少样品类型对结果的影响。
4. 非空腹血脂检测主要适用于 ASCVD 风险评估、观察急性心肌梗死患者发病时血脂状况、诊断高 TG 血症、筛查 FH 患者,儿童、老年患者等特殊人群以及其他一些特殊状况时了解血脂水平。

一、血脂水平的影响因素

充分了解检验前的影响因素,并最大限度减少误差的来源对血脂检测非常重要^[1, 7, 9, 11]。影响血脂水平的因素主要分为以下几类。

(一)生物学因素

血脂水平存在个体、年龄、性别、种族之间的差异。研究发现,TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA I、ApoB 和 Lp(a)的平均生物学变异分别为 6.1%~11%, 23%~40%, 7%~12%, 9.5%, 7%~8%, 6.5%~10% 和 8.6%^[1, 7]。我国人群 TC、TG、HDL-C、LDL-C 的个体内生物学变异分别为 5.5%、22.3%、7.8%、7.1%^[25]。因此,若初次测定血脂异常,建议间隔 1~2 周再测 1 次,2 次的差异若<15%,可取平均值作为个体基线水平。

1. 年龄:随着年龄增加,血清 TC 和 TG 水平增加,60~70 岁后升高的趋势逐渐减弱。

2. 性别:绝经前妇女的血清 HDL-C 水平高于同龄男性;TC 低于男性;绝经后,同龄的两性 HDL-C 水平相似,女性的 TC 水平高于男性。

3. 季节因素:血清 TC、TG 以冬季最高而夏季降低,季节差异分别可达 0.31 mmol/L 和 0.23 mmol/L,男性血脂随季节变化较女性明显^[26]。

(二)行为因素

血脂水平受饮食、运动、饮酒、吸烟、精神因素等影响。

1. 饮食:影响血清胆固醇、TG 和各种脂蛋白水平。食物中的反式或饱和脂肪酸、胆固醇以及高卡路里都与 LDL-C 水平升高有关。文献显示,以不饱和脂肪酸替代饱和脂肪酸,以及富含植物类固醇、植物纤维的食物和鱼油可降低 TG、VLDL-C、LDL-C 水平^[27]。

2. 肥胖:中心型肥胖者随着体重指数增加,血清 TC、TG、ApoB 升高, HDL-C 和 ApoA I 降低, TC/HDL-C 比值升高^[28-29]。坚持锻炼和减肥对调节血脂水平是有益的,可降低血清 TG 和 LDL-C,升高 HDL-C 水平^[30]。

3. 运动:剧烈运动会促进脂肪分解并进入血液循环,产生的能量供代谢所需,可能会导致暂时性的 TG 升高。长期中等强度有氧运动可降低体内脂质过氧化物和自由基水平,降低 ASCVD 发病率。

4. 饮酒:酒精可使 TG 水平升高,其影响因酒精摄入量和方式、个体易感性、遗传变异和饮食因素而异^[31]。一般来说饮酒后酒精在体内完全清除需 30 h,因此,建议血脂检测前 2 天避免饮酒。



5. 吸烟:吸烟会升高血清 LDL-C 和 TG,降低 HDL-C 水平^[32]。

6. 精神因素:精神紧张可使交感神经兴奋,引起血液中游离脂肪酸增加^[33]。

(三)临床因素

1. 疾病因素:影响甲状腺、肝脏、肾脏、胰腺、免疫系统的慢性疾病和组织损伤均与血脂和脂蛋白浓度的变化有关,如甲状腺功能减低、肝功能不全、肾病综合征、糖尿病、感染、创伤等。

2. 药物干扰:除调脂药物外,抗肿瘤药物(尤其是抗乳腺癌药物)、抗高血压药、免疫抑制剂及雌激素等药物也可导致血脂水平发生改变。

(四)样品因素

主要涉及样品收集与处理,如禁食状态、血液浓缩、抗凝剂与防腐剂、毛细血管与静脉血、样品贮存等。

1. 禁食时间:血脂检测结果与禁食时间的长短相关,在采集空腹血时,禁食的时间应标准化(空腹约 12 h),不宜过长或过短。长时间不饮水或体位改变导致的血液浓缩也可使检测结果出现偏差。

2. 样品类型:总体来说对于有些血脂检测项目,血清与血浆样品检测结果有差异,如血浆胆固醇比血清胆固醇低,降低的程度与抗凝剂的种类有关。推荐采用空腹血清样品进行临床血脂检测以减少样品类型对结果的影响(I 类推荐, B 级证据)^[1, 7]。

3. 样品处理:样品的采集、处理、贮存不当也是造成检测结果出现偏差的原因之一。样品溶血、脂血以及血液中的药物等对检测方法的干扰同样也是不可忽视的影响因素。

4. 其他:为真实反映受试者的日常血脂水平,检测血脂需要受试者在身体状况良好、慢性疾病趋于稳定以及不存在引起血脂水平短时间内异常波动时采集血液样品。以下情形不适合采集血液样品用于 ASCVD 风险预测:(1)发热或严重感染期间或大手术后,急性时相反应会导致脂质和脂蛋白的浓度变化^[34];(2)孕期、产后 6 周内的血脂水平呈生理性升高^[35-36];(3)过量饮酒或暴饮暴食后会导致血脂出现较大波动。无论是采集空腹血还是非空腹血,为反映平常的血脂水平,均要求受试者在采血之前保持习惯性饮食(抽血前一晚清淡饮食)及空腹约 12 h;(4)甲状腺功能减退、糖尿病等内分泌或代谢性疾病未受控制,如甲状腺功能减退可致 LDL-C 升高,高血糖时可并发高血脂;(5)他汀类等

调脂药物在体内达到最大疗效通常需要 4 周以上,开始服用调脂药物以及调整药物种类或剂量后 4 周内检测血脂评估疗效欠准确^[37];(6)临时服用影响血脂代谢的药物后(如短效避孕药),可能迅速导致血脂水平波动,不能真实反映平常的血脂水平。一般来说,长期服用的药物(如抗高血压药)对血脂水平的影响趋于稳定,对血脂的风险预测功能干扰较少。

二、受检者准备及血液样品采集与处理

一般情况下,建议采取以下措施减少检验前因素对血脂检测结果的影响^[1, 7, 11]:(1)采集样品前受试者处于稳定代谢状态,至少 2 周内保持日常饮食习惯和稳定体重;(2)采集样品前受试者 24 h 内不进行剧烈身体活动;(3)采集样品前受试者禁食约 12 h(非空腹血脂测定除外);(4)用静脉血作血脂测定样品,抽血前受试者坐位休息至少 5 min,除特殊情况外,受试者取坐位接受抽血(坐位的血脂水平高于卧位);(5)静脉穿刺时止血带使用不超过 1 min;(6)血液样品保持密封,尽量避免震荡;(7)用血清作血脂分析样品,血液样品在 1~2 h 内离心,分离血清(含促凝剂采血管可在更短时间内离心);(8)及时分析血清样品,尽量避免样品存放,若必须贮存,需保持样品密封,短期(3 d 内)可存于 4 °C,长期需存于-70 °C 以下。

三、非空腹血脂测定

目前临床常规要求受检者在静脉采血前至少空腹 8 h(最长不超过 16 h),即检测空腹血脂。然而,空腹检测的血脂水平并不能完全反映人体血脂总负荷的真实情况,因为非空腹(即餐后)才是人体全天绝大部分时间的真实状态,故非空腹的样品也可用于血脂检测。已有的研究结果均支持非空腹血脂检测结果在预测心血管疾病风险方面与空腹具有相似的临床价值且具有采血的便利性,国内外多个共识或指南均推荐在特定情况下非空腹血脂可以合理代替空腹血脂^[24, 38]。

非空腹是指最后一次进食 8 h 之内,非空腹样品需要受检者保持习惯性饮食,在餐后 1~8 h 采血均可。餐后非空腹血脂和空腹时相比, TG 升高、TC 和 LDL-C 略降低,而 HDL-C、ApoA I、ApoB 和 Lp(a)水平不受进食的影响。由于非空腹检测的血脂结果足以发现显著的高 TG 血症和/或高胆固醇血症,因此,初次血脂检测时不必强求空腹,如果非空腹 TG 升高(>2 mmol/L),则建议后续进行空腹血脂检测(II a 类推荐, B 级证据)。



非空腹血脂检测主要适用于 ASCVD 风险评估、观察急性心肌梗死患者发病时血脂状况、诊断高 TG 血症、筛查家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 患者、儿童、老年患者等特殊人群以及其他一些特殊状况时了解血脂水平。目前,我国人群血脂检测可考虑空腹和非空腹检测并行,并依据具体临床情况进行选择^[25]。由于非空腹血脂检测异常切点与空腹样品不同,非空腹样品应在最终报告中加以标注以提示检验人员审核报告、临床医生使用此非空腹血脂检测结果时注意。建议在申请血脂检测时即做好标注并能在检测申请单中体现。

需要注意的是,进行非空腹血脂检测时,要考虑不同检测方法学对结果的影响。例如 HDL-C 和 LDL-C 匀相法测定一般均需要试剂选择性检测相关脂蛋白结合的胆固醇。进食后血液中 CM 和 VLDL 颗粒增多,导致脂蛋白比例发生改变。这种比例变化是否会影响试剂的选择性仍有待进一步的研究证实。从临床实际工作考虑,非空腹样品会给 HDL-C 和 LDL-C 检测带来一定变异性,其对检测结果准确性的影响很难在个体上评估。另外,血液中的游离甘油对 TG 测定结果的影响一直是临床十分关注的问题,非空腹样品中游离甘油的含量变化对于 TG 检测的影响也需进一步研究。基于以上原因,特别是考虑我国目前临床血脂检测的实际情况(多与其他生化指标或免疫指标共用同一血清样品),为避免因样品采集原因引起新的问题,依然推荐首选空腹血液样品进行血脂检测。

检验阶段

要点提示

1. 目前建议临床常规采用酶法进行血清 TC、TG 测定,匀相法进行血清 HDL-C、LDL-C 测定,免疫比浊法进行血清 ApoA I、ApoB 和 Lp(a) 测定。
2. 临床实验室应对血脂检测系统的精密度和准确度等性能指标进行定期验证及日常监测。
3. 临床实验室应进行内部质量控制,定期参加国家或地区认可的室间质量评价计划,重视血脂检测的标准化和一致性。

一、检测方法选择

血脂检测各项目方法原理不同,分析性能、易操作性和分析成本也有差异,血脂常规检测应酌情选择合适的测定方法^[1, 7, 11]。

1. 血清 TC 测定:测定方法包括显色法、色谱法和酶法等,其中酶法最为简便,自动化程度高,分析性能良好,是目前 TC 常规测定普遍使用的方法。其他方法目前仅用于某些特殊情况(如特定化学法和色谱法用作参考方法)。建议采用酶法(如胆固醇氧化酶-过氧化物酶-4-氨基安替比林和酚法)作为临床实验室测定血清 TC 的常规方法。

2. 血清 TG 测定:测定方法包括显色法、色谱法和酶法等,酶法同样是目前普遍采用的 TG 常规测定方法。目前多数 TG 酶法测定的是总甘油,部分酶法扣除游离甘油。建议采用酶法(如甘油磷酸氧化酶-过氧化物酶-4-氨基安替比林和酚法)作为临床实验室测定血清 TG 的常规方法,一般可使用总甘油测定方法,必要时应考虑使用可去除游离甘油的测定方法如两步酶法^[1, 39-40]。

3. 血清 HDL-C 测定:曾有许多方法测定血清 HDL-C,大致可分为超速离心法、电泳法、色谱法、沉淀法、匀相等。早期 HDL-C 常规测定主要采用沉淀法,经严格论证的沉淀法可实现较高的分析特异性,但需预先对样品进行沉淀、离心等处理,检测结果易受高 TG 的影响。目前采用的主要方法为匀相法,包括清除法、聚乙二醇修饰酶法、选择性抑制法、免疫分离法等。匀相法的最大优点是使用方便,样品不需处理,分析性能良好,适合于自动化和大批量检测,但部分方法可能特异性不高^[1, 41-43]。建议采用匀相法进行血清 HDL-C 测定。

4. 血清 LDL-C 测定:测定方法包括超速离心法、电泳法、色谱法、公式计算法、沉淀法、匀相等,常规采用的主要方法为匀相法、沉淀法和公式计算法。公式计算法曾是国际上使用最普遍的 LDL-C 测定方法,该法在 TG<2.82 mmol/L 的情况下有一定的可靠性,但不能用于 TG≥4.52 mmol/L 或某些异常脂蛋白血症的样品,结果的可靠性也受 TC、TG 和 HDL-C 这 3 项指标测定质量的影响(II a 类推荐, B 级证据)。此法较常用的公式是 Friedewald 公式,即 $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$ (单位均为 mg/dl) 或 $LDL-C = TC - HDL-C - TG/2.2$ (单位均为 mmol/L)。其优势是无需检测,计算简便,但结果在极低 LDL-C、高 TG 和非空腹时可靠性较差。新型 Martin-Hopkins 公式: $LDL-C = TC - HDL-C - TG/可$ 调因子(单位均为 mg/dl),可根据 TG 和非 HDL-C 浓度动态调整 TC/VLDL-C 比值,提高了 LDL-C 在各种条件下的准确性,包括极低 LDL-C (<1.81 mmol/L) 和非空腹样品,建议最好在 TG<4.52 mmol/L 的范围内



使用(Ⅱa类推荐,B级证据),但该公式很复杂,目前尚难推广使用^[1,44]。部分国家曾用沉淀法测定 LDL-C,但因其特异性有限且操作繁琐,应用不甚广泛。匀相法是我国目前测定 LDL-C 的主要方法,包括清除法、杯芳烃法、可溶性反应法和保护性试剂法等,这类方法使用方便,适合于自动化和大批量检测,但部分方法可能存在特异性问题^[44-47]。建议常规采用匀相法测定血清 LDL-C。

5. 血清 ApoA I、ApoB 和 Lp(a)测定:血清 ApoA I、ApoB 和 Lp(a)测定基本上基于免疫化学原理。早期测定多采用免疫电泳法、免疫扩散法、放射免疫法和酶联免疫吸附法等,这些方法操作较复杂,分析性能有限,现已很少使用。目前主要采用免疫比浊法,包括透射比浊法和散射比浊法,前者在我国应用更为广泛。这些方法使用方便,分析性能良好,部分 Lp(a)测定方法可能存在较明显的特异性问题^[1,7,48]。建议采用免疫比浊法常规测定血清 ApoA I、ApoB 和 Lp(a)。

需要注意的是,基于校准物可溯源到 WHO/IFCC SRM 2B 参考物质的 Lp(a)检测体系已逐步应用于临床,避免因 Apo(a)多态性、检测方法采用抗体的反应性及校准品差异所导致的定量误差,较好解决了常规检测系统结果可比性问题,其以 nmol/L 为结果报告单位。但目前临床实践和研究大多仍然使用传统免疫比浊法检测系统进行血清 Lp(a)测定,以 mg/L 单位报告结果(Ⅱa类推荐,B级证据)。因此,在尚无法完全统一为 nmol/L 单位之前,两类检测体系及结果报告单位均可使用。但因 Lp(a)具有高度多态性,不同 Apo(a)异构体分子量不同,导致不同 Lp(a)检测方法得到的结果不一致,故 nmol/L 结果与 mg/L 结果之间不可直接换算或进行转换^[6,11,16]。

二、检测系统选择

上述方法所需运行的特定仪器、试剂和校准物及其工作参数等称为检测系统。目前血脂常规测定普遍采用商品仪器、试剂和校准物,品牌众多,相同方法可在不同检测系统应用。不同检测系统的分析性能常不同,因此,选择可靠的检测系统是保证血脂分析质量的关键^[1,4]。

(一)检测系统类型

按分析仪器的自动化程度,可分为全自动(全自动生化分析仪)、半自动(半自动生化分析仪)和手工(分光光度计)检测系统。半自动和手工检测系统除包括分析仪器、试剂和校准物外,还包括移

液、温育等设备或器具。目前我国绝大多数临床实验室使用全自动检测系统,少数小型实验室可能使用半自动检测系统。自动化程度越高,影响因素越少。建议尽可能采用全自动检测系统进行血脂常规测定。

按仪器、试剂和校准物来源,检测系统可分为3种:(1)封闭系统:仪器、试剂和校准物为同一厂商,配套使用,工作参数内置;(2)开放系统:试剂和校准物为同一厂商,配套使用,仪器另选,参数一般由试剂厂商提供;(3)组合系统:仪器、试剂和校准物来自不同厂商或机构,由实验室自己组合并建立工作参数。目前在我国3种检测系统方式均有应用,可根据实验室具体情况进行选择。

(二)检测系统质量指标

1. 精密度、正确度和准确度:所选用的检测系统的精密度、正确度和准确度应符合下列质量技术指标^[1,7]。

精密度指在多次独立检验分析中重复分析同一样品所得结果的一致程度,反映检测系统的随机误差,常用变异系数(coefficient of variance, CV)表示。血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA I、ApoB 和 Lp(a)测定的 CV 应分别小于 3%、5%、4%、4%、3%、3% 和 4%。

正确度指在多次独立检验分析中重复分析同一样品所得结果的均值与靶值的差异,反映检测系统的系统误差,用偏倚表示。靶值一般指参考(标准)物质定值或参考方法测定值。血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA I、ApoB 和 Lp(a)测定的偏倚应分别在 $\pm 3\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 5\%$ 和 $\pm 10\%$ 范围内。

准确度指在多次独立检验分析中单次测量结果与靶值的最大差异,用总误差(TE)表示。靶值一般指参考方法定值、其他可靠方法的测定值,或来自多种方法的均值(公议值)。在检测系统特异性良好的前提下,TE 主要来源于精密度和正确度(用公式表示为:TE=偏倚绝对值+ $1.96 \times CV$)。血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 测定的允许总误差应分别小于 9%、15%、13% 和 12%。

精密度、正确度和准确度,尤其准确度是检测系统的主要分析质量指标。目前我国绝大多数血脂检测系统精密度良好,部分检测系统可能存在正确度和准确度不佳的问题^[49]。

2. 特异性:特异性是影响准确度的重要因素。检测系统应具备只作用于目标血脂指标、不受其他



血清成分影响的能力。目前我国 TC 和 TG 检测系统特异性良好,部分脂蛋白和载脂蛋白检测系统可能存在特异性问题。

3. 测量区间:检测系统测量区间应至少覆盖下列血脂范围:TC 2.00~10.00 mmol/L, TG 0.30~10.00 mmol/L, HDL-C 0.30~2.50 mmol/L, LDL-C 0.50~7.00 mmol/L, ApoA I 0.50~2.00 g/L, ApoB 0.50~2.00 g/L, Lp(a) 5~800 mg/L 或 7~240 nmol/L。

(三)检测系统性能验证

任何新选用的检测系统,在用于临床样品检验前,均应进行性能验证,以保证检测系统性能符合上述质量技术指标。具体验证方法可参阅有关行业标准或文献。

(四)血脂检测

使用经过验证的检测系统进行临床样品血脂分析,按检测系统或试剂说明书规定的程序进行分析操作。

需要注意的是,校准是正确度的关键因素。检测系统校准物的定值应使临床样品测定结果可溯源到已有的参考系统^[4, 50],若非封闭系统,组合系统的校准物在该系统中要具有互换性。

三、质量保证

临床实验室应建立完善的全面质量管理体系,规定血脂测定各主要环节的工作条件和程序。对血脂检测准确度、精密度等指标进行定期评估与日常监控(I类推荐,B级证据)。

我国医疗机构样品采集和检验分析有时分属不同部门,部门间应密切沟通,保证相关工作程序的有效实施,尽量减小检验前因素对血脂测定的影响。

临床实验室应根据工作经验、行业交流、科学文献等选用性能可靠的血脂测定方法和检测系统(主要是试剂和校准物)。应尽量保持使用同种检测系统,不宜随意、频繁更换。如需更换系统,在用于临床检测前,应对新的检测系统进行方法验证,并与原检测系统进行比对。

临床实验室应进行内部质量控制。质控品应适宜血脂分析,足够均匀、稳定,浓度在主要医学决定水平附近至少2个水平;应尽量长期使用同种质控品,不宜频繁更换;每批检验分析至少进行1次质控。

临床实验室应定期参加国家或地区认可的室间质量评价计划,尤其是基于参考法定值的标准化计划室间质评(正确度验证计划)以提高血脂检测的正确度。

四、量值溯源及标准化

血脂测定的标准化的核心是量值溯源。即在

建立1个可靠的参考系统作为正确度基础的情况下,通过标准化计划将正确度转移到常规测定中去,使常规测定结果可溯源到参考系统所提供的正确度基础上来。

1. 血脂测定的参考系统:国际上已建立较完整的 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 测定的参考方法,研制了 TC 和 TG 的一级(纯度)和二级(血清基质)参考物质,并建立了基于同位素稀释气相色谱质谱法(isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry, ID-GC/MS)和同位素稀释液相色谱质谱法(isotope dilution liquid chromatography-mass spectrometry, ID-LC/MS)等原理的参考方法。HDL-C、LDL-C 也建立了参考方法和二级参考物质。ApoA I、ApoB 和 Lp(a)测定的标准化问题非常复杂,目前尚无公认的参考方法。美国疾病控制与预防中心(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)建立了 ApoA I 测定的高效液相色谱质谱法(high performance liquid chromatography mass spectrometry, HPLC-MS)候选参考方法,正在研发基于 ID-LC/MS 的 Lp(a)候选参考方法。二级参考物质为 WHO/IFCC ApoA I(冻干血清,编号 SP1-01)、ApoB(冰冻血清,编号 SP3-08)和 Lp(a)(编号 IFCC SRM2B)。我国现已建立较完整的 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 测定的参考系统,其他项目测定的参考系统正在建立中^[51-58]。目前国内外公认的血脂与脂蛋白分析参考系统见表1。

2. 血脂测定的标准化计划:主要有应用参考物质和应用参考方法2种方式,各有其优缺点^[7, 57, 59]。应用参考物质相对简便,是目前最常用的方式,如美国 CDC-国家心肺血液研究所血脂标准化计划和我国国家卫生健康委员会临检中心的血脂正确度验证计划等;但参考物质种类和浓度水平有限,还可能存在基质效应。应用参考方法,即用参考方法和常规方法同时分析有代表性的、足够数量的、分别取自不同个体的新鲜样品,是最有效的标准化方式。如美国 CDC 的胆固醇参考方法实验室网络(Cholesterol Reference Method Laboratory Network, CRMLN)血脂标准化计划,但此方式比较复杂,受有无参考方法和足够量新鲜临床样品的限制。ApoA I、ApoB 的标准化计划与 Lp(a)标准化计划类似,所进行的工作主要是一系列的检测系统校准程序(通常分为3个阶段),主要面向试剂或检测系统生产厂家和血脂参考实验室。



表 1 血脂与脂蛋白测定的参考系统

项目	1 级参考材料	参考方法	2 级参考材料
TC	纯胆固醇 NIST SRM911C 我国 GBW09203C	ALBK 法(CDC) HPLC 法(我国 JCTLM 认证) ID-LC-MS/MS 法(我国 JCTLM 认证) ID-GC-MS 法(NIST、CDC 等)	NIST SRM909C, SRM1951C 我国 GBW09138, GBW09145~09148, GBW 09178C~09180C, GBW(E)090995~090999
TG	NIST SRM1595 我国 GBW09149	二氯甲烷/硅酸/变色酸法(CDC) (NCEP 推荐) ID-LC-MS/MS 法(我国 CDC 比对方法) ID-GC-MS 法(NIST、CDC 等)	NIST SRM909C, NIST SRM1951c 我国 GBW09145~09148, GBW 09178C~09180C, GBW(E)090995~ 090999
HDL-C	同 TC	超离心/肝素 Mn^{2+} /ALBK 法 (CDC)(NCEP 推荐)	NIST SRM1951c 我国 GBW 09178C~09180C, GBW(E)090995~090999
LDL-C	同 TC	β 定量法(CDC)(NCEP 推荐)	NIST SRM1951c 我国 GBW 09178C~09180C, GBW(E)090995~090999
ApoA I	纯化的 ApoA I BCR CRM393	暂无	WHO/IFCC SP1-01 CDC 用 RIA 法为对比方法定值 我国 GBW09193~09196
ApoB	超离心纯化的 LDL (d 1.030~1.050)	暂无	WHO/IFCC SP3-08 NWLRL 用 INA 法为对比方法定值;我国 GBW 09193~09196
Lp(a)	2 份超离心纯化 Lp(a)	暂无	WHO/IFCC SRM 2B NWLRL 用 ELISA 法为对比方法定值

注:TC 为总胆固醇, TG 为甘油三酯, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, ApoA I 为载脂蛋白 A I, ApoB 为载脂蛋白 B, Lp(a) 为脂蛋白(a), CDC 为美国疾病控制与预防中心, NCEP 为美国国家胆固醇教育计划, NIST 为美国标准物质研究院, WHO 为世界卫生组织, NWLRL 为美国西北脂质研究实验室, JCTLM 为国际检验医学溯源联合委员会, IFCC 为国际临床化学联合会, ID-MS 为同位素稀释质谱法, ID-LC-MS/MS 为同位素稀释液相色谱串联质谱法, ID-GC-MS 为同位素稀释气相色谱质谱法, INA 为免疫散射比浊法, RIA 为放射免疫测定, SRM 为标准参考物质, CRM 为有证标准物质, ELISA 为酶联免疫吸附试验, ALBK 为正己烷抽提 L-B 反应显色法, HPLC 为高效液相色谱法, GBW 为国家一级标准物质, GBW(E) 为国家二级标准物质

检验后阶段

要点提示

1. 临床血脂检验结果报告中除了为医生或患者提供准确、及时和可靠的检测数据外,还应包括解释结果所必需的信息。
2. 国内外主张以显著增高冠心病危险的血脂水平作为血脂异常划分标准,同时也根据危险水平进行干预及制定治疗目标。
3. 血脂合适水平和异常切点主要适用于一般普通人群。
4. 血脂检测项目是 ASCVD 危险因素指标,不是诊断指标;对血脂测定结果的解释,需考虑生物学变异和临床指征,并结合其他危险因素进行综合分析。

一、结果报告

血脂检验结果受生理、遗传及药物等因素影响较大,因此,在血脂检验结果报告中除了要向医生或患者提供准确、及时和可靠的检测数据外,还应包括检验方法及解释结果所必需的信息等(Ⅱa类推荐, B 级证据)^[5, 7, 11]。应满足国家医疗管理部门及医学实验室质量和能力认可(ISO15189)对检验结果报告的所有要求^[60]。

(一)血脂检验结果报告内容

1. 临床信息:(1)医嘱信息,如患者姓名、性别、

年龄、民族、住院/门诊号、联系方式等,以及其他人口学资料(包括体重指数、身高等),危险因素(冠心病史、糖尿病史、高血压史和吸烟史),用药情况等。(2)样品信息,注明为空腹静脉血,或是非空腹静脉血;(3)其他,包括申请医生、申请科室,临床诊断,申请检验的具体项目和申请时间等。

2. 检测信息:(1)检测实验室名称、联系电话等;(2)样品编号、采样时间、接收时间、检测时间和报告时间;(3)原始样品类型;(4)检测方法:如酶法、免疫比浊法等;(5)用 SI 单位或可溯源至 SI 单位报告的检测结果;(6)生物参考区间(临床危险性分层值)等;(7)以文字形式对检测结果进行解释,必要时可用图或表格形式表达;(8)其他警示性或解释性注释(如可能影响检验结果的原始样品质量等);(9)检验者、报告(审核)者姓名。

现阶段限于实际条件,各医疗机构血脂检验结果报告中可能仅包含部分检验信息和大部分检测信息,要求包含上述所有信息可能暂时比较困难。一些医疗机构已创造条件逐步改进血脂检验报告单,并取得较好效果^[61]。进一步加强与临床科室医生沟通配合,完善医院及实验室信息系统和严格按照标准操作规程录入并审核报告的各项信息等,是目前需要各方努力的重点工作。



(二)检测结果的表达形式

临床实验室可规定血脂检验的报告格式和介质(电子或纸质)以及从实验室发出报告的方式。必要时可增加检验诊断/结论等。

二、血脂合适水平和异常切点

近些年以来国内外主张以显著增高 ASCVD 危险的血脂水平作为血脂异常划分标准,同时也根据危险水平进行干预及制定治疗目标^[4, 11]。我国一般普通人群血脂水平分层标准见表 2。

国内外大规模前瞻性流行病学调查结果一致显示,罹患 ASCVD 危险性不仅取决于血脂水平、个体具有某一危险因素的严重程度,更取决于个体同时具有危险因素的数目和具体情况。我国目前按照有无冠心病及其他动脉粥样硬化性病变、有无高血压、其他心血管危险因素的多少,结合血脂水平来综合评估 ASCVD 的发病危险。将人群进行危险性高低分类并有相应的 LDL-C 治疗目标值,如低中危人群<3.37 mmol/L,高危人群<2.59 mmol/L,极高危人群<1.81 mmol/L,超高危人群<1.42 mmol/L,指导临床开展血脂异常的个体化干预与综合管理。

三、血脂分析的临床意义

1.TC:指血液中各种脂蛋白所含胆固醇之总和。TC 对 ASCVD 的危险评估和预测价值不及 LDL-C 精准。TC 升高可见于遗传因素和多种临床因素,如各种高脂蛋白血症、梗阻性黄疸、肾病综合征、甲状腺功能低下、慢性肾功能衰竭、糖尿病等。TC 降低可见于各种脂蛋白缺陷状态、肝硬化、恶性肿瘤、营养不良、巨幼细胞性贫血等。

2.TG:受遗传和环境因素的双重影响,与种族、年龄、性别以及生活习惯,如饮食、运动等有关。TG 水平个体内与个体间变异大,同一个体的 TG 水平受饮食和不同采血时间等因素的影响,在不同时间的 TG 值可能有较大差异。人群中血清 TG 水平呈明显的正偏态分布。血清 TG 升高多见于肥胖、

代谢综合征、酗酒。血清 TG 水平轻至中度升高者患冠心病的危险性增加。当 TG 重度升高时,常可伴发急性胰腺炎。TG 降低可见于慢性阻塞性肺疾患、脑梗死、甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、营养不良、吸收不良综合征、先天性 α 或 β 脂蛋白血症等。

3.LDL-C:LDL-C 升高是 AS 的主要危险因素,在 ASCVD 致病中起着核心作用。提倡以降低血清 LDL-C 水平来防控 ASCVD,也是目前国内外血脂异常防治指南推荐的调脂治疗首要干预靶点(I 类推荐, A 级证据)^[4, 8-9, 62]。LDL-C 升高可见于 FH、家族性 ApoB 缺陷症、混合型高脂血症、甲状腺功能低下、肾病综合征等。LDL-C 降低可见于家族性无 β 或低 β 脂蛋白血症、营养不良、甲状腺功能亢进、消化吸收不良、肝硬化、慢性消耗性疾病、恶性肿瘤等。

4.HDL-C:HDL-C 水平与 ASCVD 发病危险呈负相关^[4]。TG 升高常伴随着 HDL-C 的降低,严重营养不良者伴随血清 TC 明显降低, HDL-C 也低下。HDL-C 降低还可见于急性感染、糖尿病、肥胖、慢性肾功能衰竭、肝炎和肝硬化等疾病。但也需注意, HDL-C 水平过高(如>2.07 mmol/L)被定义为过高 HDL-C,与全因死亡增加相关^[63]。

5.非 HDL-C:这一指标包含了所有致动脉粥样硬化性脂蛋白中含有的胆固醇水平,其中 LDL-C 占 70% 以上。国内外血脂异常防治指南推荐其作为调脂治疗的次要干预靶点(II a 类推荐, B 级证据)^[4, 6, 8-9],适用于 TG 水平轻中度升高(2.26~5.65 mmol/L),特别是 VLDL-C 增高、HDL-C 偏低而 LDL-C 不高或已达治疗目标的个体,尤其是糖尿病、代谢综合征或慢性肾病伴高非 HDL-C 的患者。非 HDL-C 治疗目标值比 LDL-C 高约 0.78 mmol/L。

6.ApoA I:血清 ApoA I 与 HDL-C 水平常呈正相关,其临床意义大体相似。家族性高 TG 血症患

表 2 我国普通人群血脂水平分层标准[mmol/L(mg/dl)]

分层	TC	LDL-C	HDL-C	非 HDL-C	TG
理想范围	—	<2.59(100)	—	<3.37(130)	—
合适范围	<5.18(200)	2.59~3.37(100~130)	—	<4.14(160)	<1.70(150)
边缘升高	5.18~6.22(200~240)	3.37~4.14(130~160)	—	4.14~4.92(160~190)	1.70~2.26(150~200)
升高	≥6.22(240)	≥4.14(160)	—	≥4.92(190)	≥2.26(200)
降低	—	—	<1.04(40)	—	—

注:TC 为总胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, TG 为甘油三酯。血脂项目的不同单位间相互转换系数 TC、HDL-C、LDL-C 为 1 mg/dl=0.025 9 mmol/L, TG 为 1 mg/dl=0.011 3 mmol/L



者 HDL-C 往往偏低,但 ApoA I 不一定低,不增加冠心病风险。而家族性混合型高脂血症患者 ApoA I 与 HDL-C 均会下降,冠心病风险增加。ApoA I 缺乏症(如 Tangier 病)、家族性低 α 脂蛋白血症、鱼眼病等血清中 ApoA I 与 HDL-C 极低。ApoA I 升高主要见于妊娠、雌激素疗法、运动、饮酒。

7. ApoB: ApoB 反映血液中致 AS 脂蛋白颗粒的总数量,与血清 LDL-C 水平呈明显正相关,两者临床意义相似。当高 TG 血症时,由于 sdLDL(B 型 LDL)颗粒增多,此时 ApoB 含量高而胆固醇含量相对较少,故可出现血 LDL-C 水平虽然不高,但血清 ApoB 水平增高的所谓“高 ApoB 血症”,它反映 B 型 LDL 增多。所以 ApoB 与 LDL-C 同时测定有利于临床判断。ApoB 降低主要见于 I 型高脂血症、雌激素疗法、肝病、运动及感染等。

8. Lp(a): 血清 Lp(a) 浓度主要与遗传有关,基本不受性别、年龄、体重、适度体育锻炼和大多数降胆固醇药物的影响。正常人群中 Lp(a) 水平呈明显偏态分布,且有地域和种族差异。虽然个别人可高达 1 000 mg/L 以上,但 80% 的正常人在 200 mg/L 以下。通常以 300 mg/L 为切点,高于此水平者患冠心病的危险性明显增高,提示 Lp(a) 可能具有致 AS 作用,但尚缺乏临床干预疗效的研究证据。此外, Lp(a) 增高还可见于各种急性时相反应、肾病综合征、糖尿病肾病、妊娠和服用生长激素等。在排除各种应激性升高的情况下, Lp(a) 被认为是 ASCVD 的一项独立危险因素^[6, 11, 16, 64-65]。

四、异常结果解释处理及其他注意事项

1. LDL-C 算法与直接测定结果不一致: 脂蛋白 X(lipoprotein X, Lp-X) 与 LDL 密度相似。Lp-X 存在可致超速离心法测定 LDL-C 结果假性升高,而匀相法直接测定 LDL-C 的结果假性降低,出现直接测定的 LDL-C 与计算的 LDL-C 结果不一致的情况^[66-67]。因 Lp-X 不含 ApoB, 如同样品发现 LDL-C 异常升高,但与 ApoB 升高不一致时,应怀疑存在 Lp-X。常见于梗阻性黄疸患者,可用 (HDL-C+LDL-C)/TC 比值降低初步鉴别继发 Lp-X 的血脂异常^[68]。也可用脂蛋白电泳加以区分: 样品图谱可见迁移至负极的异常 β 脂蛋白,即可能是 Lp-X。

2. HDL-C 与 LDL-C 之和大于 TC: 由于 TC、HDL-C 和 LDL-C 检测均存在各自的测量误差和偏差,即使它们非常小,并且每次检测均在允许的总误差范围之内,但有时仍可能出现 HDL-C 与 LDL-C

之和大于 TC 的现象。同时,由于某些直接检测法的特异性欠佳,如果 LDL-C 和 HDL-C 检测的分析误差重叠,也可能导致 HDL-C 和 LDL-C 之和大于 TC。此外,某些样品的 LDL-C、HDL-C 结果升高或降低也可能由其他干扰引起,例如 IgM 和 IgG 引起的干扰^[69]。

3. 同一样品 LDL-C 与 ApoB 结果、或 HDL-C 与 ApoA I 结果不一致: 一般情况下,血清 ApoB 主要代表 LDL 水平,它与 LDL-C 呈正相关。但当高 TG 血症时(VLDL 极高),sdLDL 增高,与大而轻 LDL 相比,则 ApoB 含量较多而胆固醇较少,故可出现 LDL-C 虽然不高,但血清 ApoB 增高的所谓“高 ApoB 血症”,反映 sdLDL 增多。所以 ApoB 与 LDL-C 同时测定有利于临床判断^[1, 70]。

同样,血清 ApoA I 一般情况下也可以代表 HDL 水平,与 HDL-C 呈明显正相关。病理状态下 HDL 亚类与组成往往发生变化,则 ApoA I 的含量不一定与 HDL-C 成比例,同时测定 ApoA I 与 HDL-C 对病理状态的分析更有帮助。家族性高 TG 血症患者 HDL-C 往往偏低,但 ApoA I 不一定低,不增加冠心病风险;但家族性混合型高脂血症患者 ApoA I 与 HDL-C 却会轻度下降,增加冠心病风险。

此外,HDL-C 匀相测定法容易受到非典型样品以及异常蛋白如免疫球蛋白(IgG 或 IgM)性质及浓度干扰,由于异常蛋白与试剂中的聚乙二醇修饰酶和硫酸 α -环糊精可能发生非特异性反应,造成 HDL-C 测定偏差的情况,从而导致 ApoA I 与 HDL-C 结果不一致,而影响治疗决策。

4. 脂血样品血脂结果的处理: 脂血样品是临床检测常见的干扰原因,对比浊法和比色法的项目可以造成较大干扰^[7]。对不同的检测项目可以采用不同的处理方法来减少或消除干扰。建议患者严格空腹约 12 h 后采血,如果是非空腹采血患者或急诊患者,应根据检测项目进行相应的去血脂处理。严重脂血的常规样品可做拒收处理,或有条件的实验室可进行超速离心分离后再检测;也可以进行稀释后再测,但同时要避免稀释后浓度过低超出检测下限的问题。在不具备清除脂血条件的基层实验室,脂血样品测试完成后,应在报告单中标注样品类型为脂血样品,并告知临床科室。

值得注意的是,对血脂测定结果的解释,需考虑生物学变异和临床指征。血脂水平在心血管整体危险评估、生活方式干预及调脂治疗疗效判断时,需根据多次血脂测定结果作出医学决策。血脂

检测项目是 ASCVD 危险因素指标,不是诊断指标,应避免把危险因素当作诊断指标看待,应认识到血脂异常只是 ASCVD 危险因素的一部分,ASCVD 还有其他已知或未知的危险因素。

血脂测定项目的合理选择与应用

要点提示

1. TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 是临床上筛查血脂异常患者和服用降脂药物疗效评估的基本项目组合,结合 ApoA I、ApoB、Lp(a) 是血脂检测关注对象的 ASCVD 风险评估的常规组合。
2. LDL-P、RLP-C 等血脂亚组分分析有利于 ASCVD 风险评估,基因检测可用于诊断 FH 患者或辅助个体化降脂治疗。
3. VAP、NMR 等血脂检测新技术的临床应用价值日益受到关注。

一、血脂测定项目的合理选择

我国绝大部分医疗机构均具有血脂检测的条件,基层医疗机构针对一般就诊人群开展血脂检测基本项目 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 的组合筛查,可及时检出血脂异常患者,进行初步 ASCVD 风险和降脂药物疗效的评估^[1,4]。

对于部分血脂检测对象,特别是:(1)疑为 ASCVD 但常规血脂检测结果正常或 TC/LDL-C 水平降低者;(2)中青年心脑血管病患者;(3)有早发 ASCVD 家族史者;(4)直系亲属中有低 ApoA I、或高 ApoB、或高 Lp(a)者;(5)FH 或其他遗传性血脂异常患者;(6)轻到重度 TG 升高、糖尿病、肥胖、代谢综合征患者等,应考虑增加 ApoA I、ApoB 和 Lp(a) 等检测项目,以进一步识别受检者体内的致 AS 脂蛋白负荷^[4,6,11,16]。

需注意的是,临床十分关注常规血脂检测未见异常所致 ASCVD 风险评估漏检、ASCVD 患者找不到涉及血脂病因,或者血脂异常患者调脂治疗后仍存在 ASCVD 剩余风险等问题。特别是他汀类降脂药物治疗反应不佳或 LDL-C 已达目标值但仍存在 ASCVD 剩余风险人群或颈动脉斑块 ASCVD 高危人群,可进一步进行 RLP-C、LDL-P、sdLDL-C 等项目检测和选用垂直梯度离心(vertical auto profile, VAP)技术等进行全面血脂亚组分检测分析^[6,11,23,71]。

目前情况下,以区域医疗中心为单位,其中至

少要有 1 家公立三级医疗机构能够开展专业的血脂检测项目^[72-73],如对于家族性高脂血症或异常脂蛋白血症的患者,宜再进行脂蛋白电泳、脂质超速离心、脂代谢相关基因突变/基因型检测等特殊检查,帮助其临床分型与鉴别,以进行专业的血脂管理。脂蛋白电泳、脂质超速离心是血脂分离的传统方法,常涉及复杂的仪器设备或需要高水平的操作技术,不适用于大批量样品的临床常规检测,故一般实验室难以普及推广。

二、其他血脂测定项目

1. 低密度脂蛋白颗粒(LDL particle, LDL-P): LDL-P 是指每单位体积中 LDL 颗粒数量,而不是常规测定的每体积 LDL-C 质量;可采用基于 VAP^[22,71,74-75]、核磁共振波谱分析(nuclear magnetic resonance, NMR)^[9,76]等技术进行检测。由于 LDL 的异质性,LDL-C 水平相同的个体,高 LDL-P 提示血液中 LDL 颗粒以 sdLDL 为主;sdLDL 亚型比大而轻的 LDL 亚型更易致 AS 发生。因此,与常规 LDL-C 检测相比,LDL-P 检测更有利于 ASCVD 风险的精准评估。2015 年,美国国家脂质协会(NLA)的血脂异常管理建议,将 LDL-P 作为评估 ASCVD 残留风险的指标之一^[77],尤其适合 LDL-C 和非 HDL-C 已达标人群。2017 年,美国临床内分泌学家协会(AACE)和美国内分泌学会(ACE)的血脂异常管理与 CVD 预防指南建议,将 LDL-P 作为 ASCVD 的其他危险因素纳入评估体系^[78]。2020 年,AACE 和 ACE 的新版 2 型糖尿病综合管理方案也建议将 LDL-P 作为糖尿病患者治疗监测的靶标^[79]。2021 年,NLA 的 CVD 管理中血脂检测实用建议强调 TG>5.65 mmol/L、有 ASCVD 病史或家族史者均应考虑检测 LDL-P,以评估其 ASCVD 风险(Ⅱb 类推荐,B 级证据)^[9]。

2. sdLDL-C: LDL 亚型中 sdLDL 与 AS 关系更为密切^[21,80]。sdLDL-C 匀相法检测技术可实现对样品的直接测定,满足高通量和快速检测的要求^[11,44]。2017 年,AACE 和 ACE 的血脂异常管理与 CVD 预防指南建议,将 sdLDL-C 作为 ASCVD 的其他危险因素纳入评估体系^[78]。2018 年,日本动脉粥样硬化协会(JAS)的 ASCVD 预防指南将 sdLDL-C 作为 ASCVD 危险因素纳入了常规血脂筛查⁸¹。针对 sdLDL-C 水平的检测,有望改进传统的 ASCVD 风险评估模型^[81]。

3. oxLDL: oxLDL 作为 LDL 的氧化产物,被认为是 AS 发生的独立危险因素^[11,82-84]。目前,oxLDL 的



酶联免疫检测法大多使用的是针对 ApoB100 中被醛基修饰的赖氨酸残基表位的单克隆 4E6 抗体^[82]。oxLDL 水平检测在 ASCVD 早期诊断、病情监测与预后评估方面均具有潜在临床价值^[83-84]。

4. RLP-C: RLP 是富含 TG 脂蛋白的水解产物^[6, 11, 15]。空腹状态下, RLP-C 水平代表 VLDL 及 IDL 中的胆固醇;非空腹状态下, RLP-C 水平还包括餐后 CM 及其残粒中的胆固醇。RLP-C 可采用公式估算: $RLP-C = VLDL3-C + IDL-C$ ^[22, 85] 或 $RLP-C = TC - HDL-C - LDL-C$ ^[86], 或采用免疫分离法即按 Apo 免疫特性分离和测定 RLP-C, 后者国外已有可供临床检测使用的商品化试剂盒。美国 FDA 最初批准 RLP-C 仅用于 III 型高脂血症的诊断, 现已批准用于 ASCVD 危险性评估。2018 年, JAS 的 ASCVD 预防指南也将 RLP-C 作为 ASCVD 危险因素纳入了常规血脂筛查^[81]。

5. NEFA: NEFA 是脂肪代谢的中间产物, 可促进炎症反应、加速 AS 进程。酶法测定 NEFA, 可用于自动生化分析仪^[11]; 液相色谱质谱 (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) 技术可更高效、精准的检测多种 NEFA 含量^[87]。空腹血浆 NEFA 几乎全部来自脂肪细胞内 TG 水解, 但餐后血浆 NEFA 约 40%~50% 来自食物脂肪 CM 中的 TG 被 LPL 水解, 脂肪的利用被胰岛素抑制, 在富含碳水化合物餐后 NEFA 浓度下降。因而, NEFA 有助于反映机体脂质代谢、糖代谢及内分泌功能状态, 对探索 ASCVD、糖尿病等发病机制及防治策略具有重要意义^[87-88]。

6. 磷脂: 是一类含有磷酸的脂类物质, 血液中的磷脂主要包括卵磷脂 (磷脂酰胆碱)、溶血卵磷脂、脑磷脂 (磷脂酰乙醇胺) 和鞘磷脂。血清磷脂定量方法包括测定无机磷化学法和酶法两大类, 建议酶法如胆碱氧化酶-过氧化物酶-4-氨基安替比林和酚法作为临床实验室测定血清磷脂的常规方法^[11], 增高常见于高脂血症、胆汁淤积 (可能与 Lp-X 增高有关)、甲状腺功能减低等; 降低常见于急性感染、甲状腺功能亢进及营养障碍等。基于 LC-MS 技术的代谢组学研究, 可实现对血浆中的磷脂谱的系统分析, 有助于进一步了解机体磷脂变化与代谢变化之间的关联, 阐明相关代谢性疾病的病理生理机制^[89]。

7. Lp-PLA2: Lp-PLA2 属于磷脂酶 A2 超家族成员, 作为一种血管特异性的炎症因子, 与内皮功能紊乱、斑块稳定性降低等密切相关。Lp-PLA2 的检

测有活性及质量两种方式, 临床上推荐检测 Lp-PLA2 的质量浓度 ($\mu\text{g/L}$)^[11, 23]。研究提示, 随 Lp-PLA2 水平升高, 冠心病和卒中风险增加, 尤其是老年人和无症状的 ASCVD 高危人群。因此, Lp-PLA2 可用于无症状 ASCVD 高危人群的筛查。已接受他汀治疗且胆固醇水平控制较好的患者, 检测 Lp-PLA2 水平可提高心血管病事件风险预测价值。发生急性血栓事件的患者, 包括急性冠状动脉综合征和缺血性卒中患者, 检测 Lp-PLA2 有助于远期风险评估, 如与高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 联合检测可提高预测价值^[23, 90-91]。

8. 血脂相关基因检测: 血脂相关基因检测主要用于 FH 诊断、提示或监测个体对调脂药物治疗的反应性。目前国内外专家共识均以检测到 LDLR、ApoB、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 和 LDLR 衔接蛋白 1 基因的致病性突变作为诊断 FH 的金标准^[92-95]; 其他基因如 ApoE、三磷酸腺苷结合盒转运体 G5/G8 基因突变等也可导致 FH 发生^[93-94]。他汀类药物广泛应用于 ASCVD 的调脂治疗。ApoE、溶质载体有机阴离子转运蛋白家族 1B1、细胞色素 P450 酶系统等基因型可影响个体对他汀类药物治疗的反应性。针对他汀类药物相关基因多态性的检测, 有利于判断其治疗的疗效及安全性, 指导临床制定更为合理的个体化用药方案^[96]。

三、新的血脂测定技术与应用

1. VAP 技术: VAP 全自动血脂谱检测技术是一种基于密度梯度超高速离心分离脂蛋白, 再利用特殊表面活性剂与不同脂蛋白反应, 从而获得连续脂蛋白亚组分胆固醇图谱的技术。VAP 血脂检测可同时报告 TC、LDL-C、HDL-C、LDL-P、sdLDL-C、VLDL-C、VLDL3-C、IDL-C、Lp (a)-C、RLP-C、非 HDL-C、HDL2-C、HDL3-C 等项目, 有望实现更加精准的血脂分析结果^[22, 71, 74-75]。2019 年国内已有公司取得 VAP 血脂亚组分检测仪和 VAP 血脂亚组分检测试剂盒 (连续密度扫描法) 的注册证, 这为扩大 VAP 血脂检测技术的临床应用与推广奠定了基础、提供了条件。

2. NMR 技术: NMR 技术属于混合相检测, 主要通过检测脂蛋白颗粒表面的磷脂、FC 以及内核中胆固醇酯和 TG 的末端甲基质子数量, 来确定脂蛋白亚组分的质量、颗粒数和粒径等特征, 可对 LDL 平均粒径、VLDL、IDL、LDL、HDL 亚型及其脂质分布进行定量^[9, 76]。但由于各实验室仪器设备的原理不尽相同, LDL、VLDL 等颗粒浓度通过 NMR 技



术检测的参考区间可能不一致,因此,临床实验室在报告结果时应注明具体的检测方法或原理。2020年,国内已有研究团队首次采用NMR技术,提供了中国表观健康人群血脂亚组分的参考数据,为NMR血脂检测在ASCVD防治的临床应用做了基础准备^[76]。

3. 液相色谱串联质谱(liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry, LC-MS/MS)技术:LC-MS/MS是一种集高效分离和多组分定性、定量于一体的技术。LC-MS/MS在血脂检测领域的应用,始于小分子化合物的准确测定,如目前国内外被广泛应用的血清TC和TG测定的参考方法^[56-57]。近年来,LC-MS/MS也用于多种载脂蛋白定量,单次测定可获得个体完整的载脂蛋白谱,有望建立基于LC-MS/MS的载脂蛋白参考方法,推进载脂蛋白检测的标准化。此外,LC-MS/MS也是脂质代谢组学研究的主要技术之一,已广泛用于疾病脂质生物标志物的识别、早期诊断、药物靶点筛选及药物作用机制研究等领域^[9, 97]。

执笔人:鄢盛恺(遵义医科大学附属医院检验科 遵义医科大学检验医学院),潘柏申(复旦大学附属中山医院检验科),陈文祥(北京医院 国家卫生健康委临床检验中心),彭永祥(原香港大学玛丽医院生化科),汪俊军(东部战区总医院检验科),胡敏(中南大学湘雅二医院检验科),叶平(解放军总医院第二医学中心心内科),周新(武汉大学中南医院检验科)

专家组成员(按姓氏拼音排序):陈文祥(北京医院 国家卫生健康委临床检验中心),崔丽艳(北京大学第三医院检验科),段勇(昆明医科大学第一附属医院检验科),董军(北京医院 国家卫生健康委北京老年医学研究所),干岭(中华检验医学杂志编辑部),何津春(兰州大学第一医院医学检验中心),胡敏(中南大学湘雅二医院检验科),胡晓波(上海市临床检验中心),李建军(中国医学科学院阜外心血管病医院心内科),刘德培(中国医学科学院北京协和医学院),刘树业(天津市第三中心医院检验科),刘向祎(首都医科大学附属北京同仁医院检验科),潘柏申(复旦大学附属中山医院检验科),彭永祥(原香港大学玛丽医院生化科),阮雄中(重庆医科大学附属第二医院脂质研究中心),尚红(中国医科大学附属第一医院),涂建成(武汉大学中南医院检验科),王昌敏(新疆维吾尔自治区人民医院临床检验中心),王成彬(解放军总医院第一医学中心医学检验中心),王惠民(南通大学附属医院检验科),王绿娅(首都医科大学附属北京安贞医院心内科),王传新(山东大学第二医院检验科),王琳(华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科),王学晶(民航总医院检验科),王增武(中国医学科学院阜外心血管病医院心内科),王占科(宁波美康盛德医学检验所),王治国

(北京医院 国家卫生健康委临床检验中心),汪俊军(东部战区总医院检验科),文江平(清华大学第一附属医院 北京华信医院检验科),叶平(解放军总医院第二医学中心心内科),鄢盛恺(遵义医科大学附属医院检验科 遵义医科大学检验医学院),张国军(首都医科大学附属北京天坛医院检验科),赵家军(山东省立医院内分泌科),周新(武汉大学中南医院检验科),周伟燕(北京医院 国家卫生健康委临床检验中心),周洲(中国医学科学院阜外心血管病医院实验诊断中心)

学术秘书:刘锦嵩(遵义医科大学附属医院检验科 遵义医科大学检验医学院),代海兵(遵义医科大学附属医院检验科 遵义医科大学检验医学院),邓凤琳(遵义医科大学附属医院检验科 遵义医科大学检验医学院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 鄢盛恺. 关于临床血脂测定的建议[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(3): 182-184. DOI: 10.3760/j. issn: 1009-9158. 2003.03.019.
- [2] 周新, 鄢盛恺. 临床血脂分析的现状与发展[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(7): 393-395. DOI: 10.3760/j. issn: 1009-9158.2003.07.00.
- [3] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2007.05.003.
- [4] 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. DOI: 10.3969/j. issn. 1000-3614.2016. 10.001.
- [5] 世界华人检验与病理医师协会. 血脂异常疾病检验诊断报告模式专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(22): 1739-1742. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 0376-2491.2018. 22.004.
- [6] 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 非传统血脂指标与动脉粥样硬化性心血管疾病风险管理中国专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2022, 56(4): 405-421. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20211130-01106.
- [7] Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH. Handbook of lipoprotein testing[M]. Washington: AACC Press, 2001.
- [8] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- [9] Wilson P, Jacobson TA, Martin SS, et al. Lipid measurements in the management of cardiovascular diseases: practical recommendations a scientific statement from the national lipid association writing group[J]. J Clin Lipidol, 2021, 15(5): 629-648. DOI: 10.1016/j.jacl.2021.09.046.
- [10] 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制定/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(4): 250-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.004.
- [11] 郑铁生, 鄢盛恺. 临床生物化学检验(第4版)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020.
- [12] Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity[J]. J Lipid Res, 2002,



- 43(9):1363-1379. DOI: 10.1194/jlr.200004-jlr200.
- [13] Xu RX, Li S, Li XL, et al. High-density lipoprotein subfractions in relation with the severity of coronary artery disease: a Gensini score assessment[J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(1): 26-34. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.11.003.
- [14] Casula M, Colpani O, Xie S, et al. HDL in atherosclerotic cardiovascular disease: in search of a role[J]. *Cells*, 2021, 10(8):1869. DOI: 10.3390/cells10081869.
- [15] Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab551.
- [16] 北京心脏学会. 脂蛋白(a)[Lp(a)]与心血管疾病风险关系及临床管理专家科学建议[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(12): 1158-1167. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.12.003.
- [17] Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6): 692-711. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.042.
- [18] Wang S, Wang S, Yu X, et al. Magnetic nanoparticles functionalized with immobilized apolipoprotein antibodies for direct detection of non-high density lipoprotein cholesterol in human serum[J]. *Chem Eng J*, 2020, 385:123465. DOI: 10.1016/j.cej.2019.123465.
- [19] Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2012, 307(12):1302-1309. DOI: 10.1001/jama.2012.366.
- [20] Vallejo-Vaz AJ, Fayyad R, Boekholdt SM, 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032318.
- [21] 吴嘉, 汪俊军. 小而密低密度脂蛋白检测方法及应用进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(6): 417-420. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2017.06.003.
- [22] 张晶梅, 彭红兵, 李国峰, 等. 基于 VAP 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20220109-00020.
- [23] 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.
- [24] 刘玲, 赵水平. 非空腹血脂检测与临床应用建议[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(5): 400-405. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200429-00436.
- [25] 曾洁, 赵海舰, 张传宝, 等. 19 项临床生化检验项目的分析前变异和个体内生物学变异[J]. *中华检验医学杂志*, 2010, 33(8): 776-781. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2010.08.016.
- [26] Gordon DJ, Trost DC, Hyde J, et al. Seasonal cholesterol cycles: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial placebo group[J]. *Circulation*, 1987, 76(6):1224-1231. DOI: 10.1161/01.cir.76.6.1224.
- [27] Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins[J]. *J Lipid Res*, 1990, 31(7):1149-1172.
- [28] Wolf RN, Grundy SM. Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients[J]. *Arteriosclerosis*, 1983, 3(2):160-169. DOI: 10.1161/01.atv.3.2.160.
- [29] Newman B, Selby JV, Quesenberry CP, et al. Nongenetic influences of obesity on other cardiovascular disease risk factors: an analysis of identical twins[J]. *Am J Public Health*, 1990, 80(6):675-678. DOI: 10.2105/ajph.80.6.675.
- [30] Wood PD, Haskell WL. The effect of exercise on plasma high density lipoproteins[J]. *Lipids*, 1979, 14(4):417-427. DOI: 10.1007/BF02533428.
- [31] Taskinen MR, Nikkilä EA, Välimäki M, et al. Alcohol-induced changes in serum lipoproteins and in their metabolism[J]. *Am Heart J*, 1987, 113(2 Pt 2): 458-464. DOI: 10.1016/0002-8703(87)90614-4.
- [32] Brischetto CS, Connor WE, Connor SL, et al. Plasma lipid and lipoprotein profiles of cigarette smokers from randomly selected families: enhancement of hyperlipidemia and depression of high-density lipoprotein[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 52(7): 675-680. DOI: 10.1016/0002-9149(83)90396-x.
- [33] Motta E, Motta J, Souza LN, Vieira BB, et al. Acute physical and mental stress resulted in an increase in fatty acids, norepinephrine, and hemodynamic changes in normal individuals: a possible pathophysiological mechanism for hypertension-Pilot study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(4): 888-894. DOI: 10.1111/jch.14190.
- [34] Alvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection[J]. *Clin Chem*, 1986, 32(1 Pt 1): 142-145.
- [35] 应春妹, 岳朝艳, 张淳义, 等. 妊娠中、晚期孕妇血脂水平的检测及其正常参考值区间的建立[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(12): 926-930. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2015.12.009.
- [36] Lind T. Clinical chemistry of pregnancy[J]. *Adv Clin Chem*, 1981, 21:3-24. DOI: 10.1016/s0065-2423(08)60085-2.
- [37] Jones GR. Recommendations for lipid testing and reporting by Australian pathology laboratories: an important development[J]. *Clin Biochem Rev*, 2007, 28(2): 50-51.
- [38] Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(25): 1944-1958. DOI: 10.1373/clinchem.2016.258897.
- [39] 鄢盛恺. 应更加关注三酰甘油的临床检测与应用[J]. *现代检验医学杂志*, 2011, 26(3): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2011.03.001.
- [40] 鄢盛恺, 夏良裕. 血清甘油三酯的测定方法与标准化研究最新进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2005, 28(5): 454-456. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2005.04.040.
- [41] 鄢盛恺, 林其燧. 高密度脂蛋白胆固醇的检测方法及标准化研究进展[J]. *中华医学检验杂志*, 1998, 21(1): 19-22. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.1998.01.006.
- [42] Warnick GR, Nauck M, Rifai N. Evolution of methods for measurement of HDL-cholesterol: from



- ultracentrifugation to homogeneous assays[J]. Clin Chem, 2001, 47(9):1579-1596.
- [43] Miller WG, Myers GL, 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. DOI: 10.1373/clinchem.2009.142810.
- [44] 何紫云, 鄢盛恺. LDL-C 的测定: 现状与发展[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(6): 1327-1332. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2021.06.001.
- [45] 鄢盛恺, 宋耀虹. 低密度脂蛋白胆固醇的检测方法与标准化研究[J]. 中华医学检验杂志, 1998, 21(6): 328-331. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.1998.06.002.
- [46] Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation[J]. Clin Chem, 2002, 48(2):236-254.
- [47] Mora S, Rifai N, Buring JE, et al. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27, 331 women[J]. Clin Chem, 2009, 55(5): 888-894. DOI: 10.1373/clinchem.2008.117929.
- [48] Dong J, Guo H, Yang R, et al. A novel and precise method for simultaneous measurement of serum HDL and LDL subfractions and lipoprotein(a) cholesterol by ultracentrifugation and high-performance liquid chromatography[J]. Clin Chim Acta, 2012, 11; 1071-1076. DOI: 10.1016/j.cca.2012.02.022.
- [49] Zhou W, Luo W, Yu S, et al. Performance of HDL-C measurements assessed by a 4-year trueness-based EQA/PT program in China[J]. Clin Chem Lab Med, 2022, 60(10):1586-1597. DOI: 10.1515/cclm-2020-0658.
- [50] 唐文佳, 彭颖斐, 吴炯, 等. 血脂检测结果一致性比较及其对临床诊断决策的影响[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(9): 832-835. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2013.09.013.
- [51] 王抒, 李培英, 陈文祥, 等. 血清胆固醇标准参考物质的研制[J]. 中华医学检验杂志, 1996, 19(4): 216-219.
- [52] 董军, 李红霞, 满永, 等. 血清总胆固醇、总甘油、游离甘油和甘油三酯标准物质的研制[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31:276-279. DOI: 10.3321/j.issn:1009-9158.2008.03.008.
- [53] 李红霞, 国汉邦, 周伟燕, 等. 血清高、低密度脂蛋白胆固醇标准物质的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(4): 10-13.53. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2011.04.003.
- [54] 周伟燕, 张传宝, 董军, 等. 血清总胆固醇、总甘油、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇标准物质的研制[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(11): 1013-1017. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2013.11.011.
- [55] Meng Q, Zhou W, Zhang C, et al. Serum triglyceride measurements: the commutability of reference materials and the accuracy of results[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(9):1284-1290. DOI: 10.1515/cclm-2016-0682.
- [56] 周伟燕, 赵海建, 王冬环, 等. 同位素稀释质谱法与高效液相色谱法测定胆固醇的方法学比较: JCTLM 列表中两个国际公认参考方法的比对研究[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(10): 782-786. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2017.10.010.
- [57] 周伟燕, 李红霞, 张传宝, 等. 同位素稀释质谱法在美国 CDC-CRMLN 计划中的比对结果分析[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(9): 690-695. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2017.09.13.
- [58] 董军, 陈文祥. 高密度和低密度脂蛋白胆固醇测定参考系统研究现状及有关问题[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(8): 602-606. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.08.004.
- [59] 鄢盛恺, 陈文祥. 临床血脂测定的方法学与标准化进展[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(11): 1050-1053. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2004.11.038.
- [60] Bietenbeck A, Cadamuro J, Holdenrieder S, et al. Requirements for electronic laboratory reports according to the German guideline Rili-BAEK and ISO 15189[J]. Lab Med, 2021, 45: 197-203. DOI: 10.1515/LABMED-2020-0130.
- [61] 鄢盛恺, 柯元南, 李坤坤, 等. 相关科室血脂异常患者对检验报告单有用性评价及调脂治疗相关知识调查[J]. 北京大学学报(医学版), 2010, 42(6): 675-680. DOI: 10.3969/j.issn.1671-167X.2010.06.017.
- [62] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2016, 316(12):1289-1297. DOI: 10.1001/jama.2016.13985.
- [63] Liu C, Dhindsa D, Almuwaqqat Z, et al. Association between high-density lipoprotein cholesterol levels and adverse cardiovascular outcomes in high-risk populations[J]. JAMA Cardiol, 2022, 7(7): 672-680. DOI: 10.1001/jamacardio.2022.0912.
- [64] Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality[J]. JAMA, 2009, 302(4): 412-423. DOI: 10.1001/jama.2009.1063.
- [65] Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of lipoprotein (a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association[J]. J Clin Lipidol, 2019, 13(3): 374-392. DOI: 10.1016/j.jacl.2019.04.010.
- [66] Ćwiklińska A, Mickiewicz A, Kowalski R, et al. Detection of lipoprotein X (LpX): a challenge in patients with severe hypercholesterolaemia[J]. J Med Biochem, 2020, 39(3): 283-289. DOI: 10.2478/jomb-2019-0038.
- [67] Huygen LPM, Westerink J, Mol GC, et al. When LDL cholesterol is not LDL cholesterol: LpX, a clinical lesson[J]. JACC Case Rep, 2022, 4(11):690-693. DOI: 10.1016/j.jaccas.2022.03.009.
- [68] Zhao Y, Wang S, Liang S, et al. Clinical laboratory characteristics of patients with obstructive jaundice accompanied by dyslipidemia[J]. Clin Biochem, 2021, 94: 42-47. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.04.017.
- [69] Pang RW, Tam SC. 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. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2003.11.003.
- [70] Davidson MH. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol (TRL-C): the ugly stepsister of LDL-C[J]. Eur Heart J, 2018, 39(7):620-622. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx741.
- [71] 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家系血脂亚组分分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(4):482-489. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.04.010.
- [72] Twomey PJ, Griffin D, Tormey W, et al. National laboratory handbook: recommendations for the testing and reporting of



- lipids in clinical diagnostic laboratories within the Republic of Ireland[EB/OL]. (2019-07-31) [2022-09-02]. <https://www.hse.ie/eng/about/who/cspd/ncps/pathology/resources/lab-testing-for-lipids111.pdf>.
- [73] Australian Pathology Lipid Interest Group, Appleton CA, Caldwell G, et al. Recommendations for lipid testing and reporting by Australian pathology laboratories[J]. Clin Biochem Rev, 2007, 28(2):32-45.
- [74] French K, Wang Y, Jia J, et al. Using the VAP lipid panel for the detection, evaluation, and treatment of patients "at risk" for CAD[J]. Fron Lab Med, 2017: 182-185. DOI: 10.1016/j.flm.2017.11.001.
- [75] Kulkarni KR. Cholesterol profile measurement by vertical auto profile method[J]. Clin Lab Med, 2006, 26(4): 787-802. DOI: 10.1016/j.cl.2006.07.004.
- [76] 蔺亚晖, 杨琼, 苏保满, 等. 磁共振波谱技术测定中国人群血脂亚组分的初步探讨[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(5): 487-494. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.05.012.
- [77] Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2[J]. J Clin Lipidol, 2015, 9(6 Suppl): S1-122. e1. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.09.002.
- [78] 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.
- [79] Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2020 executive summary[J]. Endocr Pract, 2020, 26(1):107-139. DOI: 10.4158/CS-2019-0472.
- [80] Higashioka M, Sakata S, Honda T, et al. The association of small dense low-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in subjects at high cardiovascular risk[J]. J Atheroscler Thromb, 2021, 28(1): 79-89. DOI: 10.5551/jat.55350.
- [81] Kinoshita M, Yokote K, Arai H, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2017[J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(9):846-984. DOI: 10.5551/jat.GL.2017.
- [82] Jové M, Mota-Martorell N, Pradas I, et al. The advanced lipoxidation end-product malondialdehyde-lysine in aging and longevity[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(11): 1132. DOI: 10.3390/antiox9111132.
- [83] Zhao X, Zhang HW, Xu RX, et al. Oxidized-LDL is a useful marker for predicting the very early coronary artery disease and cardiovascular outcomes[J]. Per Med, 2018, 15(6):521-529. DOI: 10.2217/pme-2018-0046.
- [84] Wang A, Zhang X, Li S, et al. Oxidative lipoprotein markers predict poor functional outcome in patients with minor stroke or transient ischaemic attack[J]. Eur J Neurol, 2019, 26(8):1082-1090. DOI: 10.1111/ene.13943.
- [85] Martin SS, Faridi KF, Joshi PH, 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. DOI: 10.1002/clc.22470.
- [86] Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(4):427-436. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1026.
- [87] Lee-Okada HC, Hama K, Yokoyama K, et al. Development of a liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometric method for the simultaneous analysis of free fatty acids[J]. J Biochem, 2021, 170(3): 389-397. DOI: 10.1093/jb/mvab054.
- [88] Nomura SO, Karger AB, Weir NL, et al. Free fatty acids, cardiovascular disease, and mortality in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. J Clin Lipidol, 2020, 14(4): 531-541. DOI: 10.1016/j.jacl.2020.06.005.
- [89] Chen S, Zong G, Wu Q, et al. Associations of plasma glycerophospholipid profile with modifiable lifestyles and incident diabetes in middle-aged and older Chinese[J]. Diabetologia, 2022, 65(2): 315-328. DOI: 10.1007/s00125-021-05611-3.
- [90] Huang F, Wang K, Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: the story continues[J]. Med Res Rev, 2020, 40(1):79-134. DOI: 10.1002/med.21597.
- [91] Li J, Cao T, Wei Y, et al. A Review of novel cardiac biomarkers in acute or chronic cardiovascular diseases: the role of soluble ST2 (sST2), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), myeloperoxidase (MPO), and procalcitonin (PCT) [J]. Dis Markers, 2021, 2021: 6258865. DOI: 10.1155/2021/6258865.
- [92] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化及冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 家族性高胆固醇血症筛查与诊治中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2): 99-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.02.006.
- [93] Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(6):662-680. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.044.
- [94] Cao YX, Sun D, Liu HH, et al. Improvement of definite diagnosis of familial hypercholesterolemia using an expanding genetic analysis[J]. JACC: Aisa, 2021, 1: 82-89. DOI: 10.1016/J.JACASI.2021.04.001.
- [95] Lee S, Akioyamen LE, Aljenedil S, et al. Genetic testing for familial hypercholesterolemia: impact on diagnosis, treatment and cardiovascular risk[J]. Eur J Prev Cardiol, 2019, 26(12): 1262-1270. DOI: 10.1177/2047487319829746.
- [96] Ahangari N, Doosti M, Ghayour Mobarhan M, et al. Personalised medicine in hypercholesterolaemia: the role of pharmacogenetics in statin therapy[J]. Ann Med, 2020, 52(8):462-470. DOI: 10.1080/07853890.2020.1800074.
- [97] Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM[J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 58(4):496-517. DOI: 10.1515/cclm-2019-1253.

