

南京地区 8 442 例健康成人 Lp(a)水平调查分析*

陈晓婷, 李云飞, 张炳峰 (南京医科大学第一附属医院检验学部, 南京 210029)

摘要:目的 分析南京地区健康人群血清脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]水平与年龄、性别之间的关系。方法 收集2014年在南京医科大学第一附属医院体检的8 442份血清样本,采用胶乳增强免疫比浊法检测Lp(a),依性别和年龄分组,年龄分成6个组:15~29,30~44,45~59,60~69,70~79和≥80岁。采用SPSS21.0软件进行统计分析。结果 女性总体Lp(a)水平[134±197mg/L(M±QR,下同)]高于男性(126±178 mg/L),差异有统计学意义($U=8\,355\,137, P<0.001$)。不同性别人群中,Lp(a)水平与年龄呈弱相关性($r=0.154, P<0.001$),随年龄组增大Lp(a)水平有升高的趋势。男性1~6组Lp(a)分别为:106.5±151.0,119.0±170.0,128.0±179.0,159.0±206.0,145.0±200.0和162.0±190.0 mg/L,1,2组、2,3组、3,4组间比较差异有统计学意义(U 分别为645 152.5,1 006 572.0和197 595.0; P 均<0.05),4,5组、5,6组间比较差异无统计学意义(U 分别为59 127.0和15 959.5; P 均>0.05);女性1~6组Lp(a)分别为:128.0±194.0,128.0±187.0,139.0±207.0,157.0±228.0,173.5±227.0和150.0±201.0 mg/L,2,3组间比较差异有统计学意义(U 为641 147, P 为0.006),1,2组、3,4组、4,5组、5,6组间比较差异无统计学意义(U 分别为783 676,92 442.5,16 069.5和3 038; P 均>0.05)。结论 南京地区健康人群Lp(a)水平与性别、年龄有关,有必要建立不同的参考区间。
关键词:脂蛋白a;冠状动脉粥样硬化性心脏病;年龄因素;性别因素
中图分类号:R446.112 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2016)01-140-04
doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.01.041

Investigation of Lipoprotein(a) Levels in 8 442 Adults in Nanjing

CHEN Xiao-ting, LI Yun-fei, ZHANG Bing-feng (Department of Medical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between Lp (a) level and age, gender in Nanjing area. **Methods** 8 442 serum specimens from examination individuals were collected in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University in 2014. Lp (a) was measured by immune turbidimetry method. All the subjects were divided into six groups: 15~29, 30~44, 45~59, 60~69, 70~79 and ≥80 years old. SPSS21.0 software was used to carry out statistics. **Results** The Lp(a) level in female [134±197 mg/L (M±QR, the same below)] was higher than that in male significantly ($U=8\,355\,137, P<0.001$). LP (a) levels from people of different sex correlated with the age weakly ($r=0.154, P<0.001$), and increased with age groups. Lp(a) of six groups in male were 106.5±151.0, 119.0±170.0, 128.0±179.0, 159.0±206.0, 145.0±200.0 and 162.0±190.0 mg/L respectively. The difference was statistically significant between between 1 and 2 groups, 2 and 3 groups, 3 and 4 groups, the U value were 645 152.5, 1 006 572.0, 197 595.0 respectively; P all<0.05. The difference was not statistically significant between 4 and 5 groups, 5 and 6 groups, 3 and 4 groups, the U value were 59 127.0 and 15 959.5 respectively, $P>0.05$. Lp(a) of six groups in female were 128.0±194.0, 128.0±187.0, 139.0±207.0, 157.0±228.0, 173.5±227.0 and 150.0±201.0 mg/L. The difference was statistically significant between 2 and 3 groups, the U value was 641 147, $P=0.006$, respectively. The difference was not statistically significant between 1 and 2 groups, 3 and 4 groups, 4 and 5 groups, 5 and 6 groups, the U value were 783 676, 92 442.5, 16 069.5 and 3 038, respectively; P all>0.05. **Conclusion** Lp (a) level in healthy population in Nanjing area is related to gender and age groups, it is necessary to establish different reference ranges.

Keywords: lipoprotein(a); coronary atherosclerotic heart disease; age; gender

血清脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]存在生理变异,不同种族的Lp(a)水平差异较大^[1]。而对于Lp(a)水平的年龄和性别差异方面,国内外文献多有争议,有的认为没有差异,有的认为女性较男性高,有的认为绝经后女性血浆Lp(a)浓度较绝经前及围绝经期高^[2]。目前临床一般以300 mg/L作为Lp(a)参考范围,没有考虑年龄、性别、地区等

的差异。本研究通过对8 442例健康成人Lp(a)水平的调查统计,分析南京地区人群的分布情况,为确定不同性别年龄Lp(a)的参考范围提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2014年1月~12月南京医科大学第一附属医院体检人群,剔除患有肝肾疾

* 作者简介:陈晓婷(1971—),女,硕士,主任技师,主要从事临床生物化学检验研究,E-mail:13851522791@163.com。

通讯作者:李云飞,E-mail:ccttnnhh@163.com

病、高血糖、高胆固醇、高三酰甘油、近一月内有外伤手术史者及妊娠期妇女,共收集 8 442 名体检者,其中男性 4 566 名,年龄 16~95 岁(中位年龄 44.3±15.5 岁),女性 3 876 名,年龄 17 岁~93 岁(中位年龄 40.2±13.7 岁)。

将所有对象依据 WHO GBD2000 年龄分组分成 6 组(1~6 组):15~29 岁 1(组)、30~44 岁(2 组)、45~59 岁(3 组)、60~69 岁(4 组)、70~79 岁(5 组)和 80 岁以上组(6 组)。

1.2 试剂和仪器 仪器采用 OLYMPUS AU5421 全自动生化分析仪,试剂和校准品(批号分别是 MJ09/MJ24 和 LCS1241)由日本 SHIMA Laboratories CO. LTD 提供(上海蓝怡科技有限公司代理)。

1.3 方法 采用带分离胶的真空采样管,清晨空腹采集受检者 3 ml 静脉血,室温放置 30 min 后以 3 000 r/min 离心 5 min,于 4 h 内检测血清中的 Lp(a)水平。Lp(a)检测方法为胶乳增强免疫比浊法。室内质控品为伯乐公司脂类质控品(批号:57261,57262)。整个检测过程严格按照 SOP 进行,室内质控在控后方进行检测。参加中国卫计委

及江苏省卫计委室间质评结果满意。
1.4 统计学分析 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理,由于 Lp(a)数据呈非正态分布(正偏态分布),用中位数±四分位数间距(M±QR)表示,不同变量间的相关分析采用 Spearman 相关分析,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。多组间两两比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同性别体检者 Lp(a)水平比较 见表 1。分析数据,8 442 例体检者 Lp(a)水平呈正偏态分布,故用 Mann-Whitney *U* 检验将全体和各年龄段人员分别进行男女之间的比较。Lp(a)水平(M±QR,单位 mg/L):女性(3 876 例)为 134±197 mg/L,高于男性(4 566 例)的 126±178 mg/L,差异具有统计学意义(*P*<0.001)(*P*=0.000);分年龄段统计:第 1~3 组(15~59 岁),女性 Lp(a)水平高于男性,差异具有统计学意义(*P*<0.01),第 4~6 组(>60 岁),男女之间差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 1 各年龄组不同性别之间 Lp(a)水平比较(M±QR,mg/L)								
年龄分组	全部体检人员		男 性		女 性		Z 值	P 值
	<i>n</i>	Lp(a)	<i>n</i>	Lp(a)	<i>n</i>	Lp(a)		
第 1 组	1 664	116.0±168.0	766	106.5±151.0	898	128.0±194.0	-4.584	0.000
第 2 组	3 619	124.0±578.0	1 845	119.0±170.0	1 774	128.0±187.0	-3.129	0.002
第 3 组	1 925	134.0±184.0	1 149	128.0±179.0	776	139.0±207.0	-2.943	0.003
第 4 组	636	158.5±218.0	389	159.0±206.0	247	157.0±228.0	-0.130	0.897
第 5 组	443	149.0±214.0	311	145.0±200.0	132	173.5±227.0	-0.723	0.469
第 6 组	155	153.0±196	106	162.0±190.0	49	150.0±201.0	-0.655	0.655

2.2 Lp(a)水平与年龄间的相关性分析 所有体检者、男性组、女性组的 Lp(a)水平与年龄之间有弱相关性,Spearman 相关系数分别为 0.154,0.232,0.211,*P* 均<0.01,此相关系数差异均有统计学意义。

2.3 各年龄组体检者 Lp(a)水平比较 各年龄组体检者 Lp(a)水平比较见表 1,全部体检人员和男性体检者 15~69 岁各年龄组间 Lp(a)水平随着年龄的上升逐渐升高,70 岁以后平缓;女性体检者 15~79 岁 Lp(a)水平随着年龄的上升逐渐升高,80 岁以上组平缓。

由于 Lp(a)水平存在性别差异,故将男女各自进行年龄组间的比较(多组间比较,K-W *H* 检验),结果显示男性、女性的各年龄组间比较差异有统计学意义(男: $\chi^2=76.731$,*P*=0.000;女: $\chi^2=20.377$,*P*=0.001)。再将相邻的两个年龄组两两

比较(M-H *U* 检验),结果见表 2;男性第 1,2 组、第 2,3 组、第 3,4 组之间的差异有统计学意义,第 4,5 组和第 5,6 组之间比较差异无统计学意义;女性第 2,3 组之间的比较差异有统计学意义,而第 1,2 组、第 3,4 组、第 4,5 组和第 5,6 组之间的比较差异无统计学意义。

表 2 各相邻年龄组间 Lp(a)水平两两比较的 M-W U 检验结果						
年龄分组	男 性			女 性		
	<i>U</i> 值	Z 值	<i>P</i> 值	<i>U</i> 值	Z 值	<i>P</i> 值
第 1,2 组间	645 152.5	-3.505	0.000	783 676	-0.682	0.495
第 2,3 组间	1 006 572	-2.321	0.020	641 147	-2.757	0.006
第 3,4 组间	197 595	-3.419	0.001	92 442.5	-0.839	0.401
第 4,5 组间	59 127	-0.513	0.608	16 069.5	-0.229	0.819
第 5,6 组间	15 959.5	-0.489	0.625	3 038	-0.626	0.531

2.4 重新分组后各年龄组 Lp(a) 统计及 Lp(a) 参考区间的探讨 根据前述各相邻年龄组间两两比较的结果,将差异无统计学意义的相邻组合并,并每组用 SPSS 箱图剔除离群值后计算各统计量(表 3,表 4)。男性第 2 组和第 3 组差异虽然有统计学意义,但 Lp(a)检测数值之间比较接近(见表 1),也合并计算。

表 3 男性重新分组后各年龄组 Lp(a)统计(mg/L)

年龄组(岁)	n	\bar{x}	s	M	QR	P80	P85	P90	P95
第 1 组(15~29)	735	140.8	124.1	98.0	131.0	215.0	259.0	332.0	432.0
第 2~3 组(30~59)	2 947	175.0	154.6	120.0	167.0	275.0	324.0	394.2	509.6
第 4~6 组(60~)	797	212.4	176.0	151.0	201.0	330.0	377.0	460.2	616.1

表 4 女性重新分组后各年龄组 Lp(a)统计(mg/L)

年龄组(岁)	n	\bar{x}	s	M	QR	P80	P85	P90	P95
第 1~2 组(15~44)	2 602	186.8	171.0	124.0	175.0	286.6	345.7	442.0	595.7
第 3~6 组(45~)	1 168	209.7	187.8	143.0	191.0	322.0	381.2	480.0	618.0

3 讨论 作为冠心病的独立危险因素,Lp(a)水平越来越受到重视。临床一般认为 Lp(a)水平与年龄性别无关,而本文的统计结果揭示了 Lp(a)水平与年龄、性别有关。本研究中女性 45 岁以后 Lp(a)高于 44 岁以前,这可能和女性绝经期有关,这与国外的报道一致^[2,3]。绝经期女性 Lp(a)升高可能是雌激素水平下降所致,Boffelli 等^[4]的研究提示雌激素可能通过调节基因转录水平而影响血浆 Lp(a)浓度,雌激素抑制 Apo(a)基因表达的作用区域位于 Apo(a)基因启动子后约 26 碱基处。

男性中也存在性激素对 Lp(a)的调节,Pang 等^[5]的研究显示睾丸切除术后 Lp(a)升高了 20%,布庆侠等^[6]的研究显示,男性 Lp(a)与睾酮水平呈负相关。本研究中男性 Lp(a)水平随着年龄段的上升逐渐升高可能与睾酮水平的下降有一定关系。

目前很多医院检验科所使用的参考区间都参照《临床检验操作规程》(第 3 版)、试剂厂家说明书,或小规模(小范围)实验数据作为参考区间的来源依据^[7]。操作规程所给出的参考区间往往源于国外资料,试剂厂家说明书中所给出的参考区间一般是试剂厂家自己建立的参考区间,并不能确定当时在建立参考区间时实验对象的情况,很可能与实验室所服务的当地人群不同。本文根据大量的体检数据,调查分析健康成人 Lp(a)水平,建立南京地区的参考区间供同行参考。由于 Lp(a)存在年龄和性别的差异,采用单一的参考区间是不合适的。本文按年龄和性别分组分别建立参考区间。偏态分布的数据参考区间一般采用单侧第 95 百分

位数(P95)来表示,但本文体检人群虽已剔除高血糖、高胆固醇、高三酰甘油和肝肾疾病者,但未进行动脉粥样硬化方面的检查,根据《中国心血管疾病报告 2013》^[8],我国心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)患病率估算为 20%,而我们已剔除的高脂高糖者中含有心血管疾病患者,故以第 85 百分位数(P85)来估算 Lp(a)参考区间,本地区本实验室男性 15~29 岁组、30~59 岁组和 60 岁以上组的参考区间分别为≤259 mg/L、≤324 mg/L、≤377 mg/L,女性 15~44 岁组和 45 岁以上组的参考区间分别为≤345.7 mg/L 和≤381.2 mg/L。

一项总覆盖 36 项试验 126 634 位研究对象的前瞻性研究显示,Lp(a)的浓度与传统心血管病风险因子间关联不明显,但与冠心病发病风险呈正相关^[9]。《全球疾病负担报告 2013》评估了各国的死亡情况,在中国,脑卒中和缺血性心脏病分列死因的第一、二位^[10]。控制血脂水平,预防心脑血管疾病刻不容缓。目前,对于降低 Lp(a)的治疗也有了一定的进展。欧洲心脏病协会和欧洲动脉粥样硬化协会在 2011 年发表的血脂异常管理指南中提出对于以下患者:①有 CVD 病史患者;②家族性高脂血症患者;③有 CVD 病史的家族和(或)高 Lp(a)患者;④经他汀类药物治疗仍然发生 CVD 者;⑤危险分层值超过 10%者应定期筛查循环 Lp(a)水平。对于应用药物或者其他手段治疗的患者,应定期监测 Lp(a)水平,治疗目标以 Lp(a)<500 mg/L 为宜^[11]。各国或不同地区人群的心血管病流行病学不一样,而 Lp(a)又存在种族、地区等差异,简单照搬国外的血脂合适水平是不合适的,迫切需要进行我国人群调查和流行病学的评估,从而设立我国的血脂合适水平,辅助确定不同危险程度的决定水平,进而建立推行 Lp(a)治疗的目标值。

参考文献:

[1] Matthews KA, Sowers MF, Derby CA, et al. Ethnic differences in cardiovascular risk factor burden among middle-aged women: study of women's health across the nation(SWAN)[J]. Am Heart J, 2005, 149(6): 1066-1073.

[2] Ushioda M, Makita K, Takamatsu K, et al. Serum lipoprotein(a) dynamics before/after menopause and long-term effects of hormone replacement therapy on lipoprotein(a) levels in middle-aged and older Japanese women[J]. Horm Metab Res, 2006, 38(9): 581-586.

[3] Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration PEPI investigators. Postmenopausal estrogen/progestin interventions[J]. Circulation,

- 1998,97(10):979-986.
- [4] Boffelli D, Zajchowski DA, Yang Z, et al. Estrogen modulation of apolipoprotein(a) expression. Identification of a regulatory element[J]. J Biol Chem, 1999, 274(22):15569-15574.
 - [5] Pang RW, Lam KS. Hormonal influences on lipoprotein(a) metabolism[J]. Diabetes Obesity Meta, 2002, 4(3):156-165.
 - [6] 布庆侠,徐 军. 老年男性急性脑梗死患者血 Lp(a) 与性激素的相关性[J]. 实用老年杂志, 2007, 21(2): 99-100.
Bu QX, Xu J. Study on correlation between lipoprotein(a) and sex hormone in elderly male patients with acute cerebral infarction[J]. Pract Geriatr, 2007, 21(2):99-100.
 - [7] 钟 堃,王 薇,何法霖,等. 国内临床化学 9 项常规项目参考区间与即将发布的卫生行业标准的比较和分析[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(3):38-42.
Zhong K, Wang W, He FL, et al. Comparison and analysis of the reference intervals of 9 serum routine chemical analytes between the current application of clinical laboratories and the latest health industrial standards draft for approval[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(3):38-42.
 - [8] 陈伟伟,高润霖,刘力生. 中国心血管病报告 2013 概要[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(7):487-491.
Chen WW, Gao RL, Liu LS. 2013 report on cardiovascular diseases in China[J]. Chinese Circulation Journal, 2014, 29(7):487-491.
 - [9] Emerging Risk Factors Collaboration, Ergou 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.
 - [10] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2015, 385(9963):117-171.
 - [11] Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)[J]. Atherosclerosis, 2011, 217(1):3-46.

收稿日期:2015-07-06

修回日期:2015-09-23

(上接 139 页)可诱导金黄色葡萄球菌产生耐药性且耐药性稳定,耐药株生长速率较敏感株降低,表型及部分生化特性有改变,与其它药物无交叉耐药。

参考文献:

- [1] Yang Z, Wang J, Wang W, et al. Proportions of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with surgical site infections in mainland China: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(1):e0116079.
- [2] Gardiner BJ, Grayson ML, Wood GM. Inducible resistance to clindamycin in *Staphylococcus aureus*: validation of Vitek-2 against CLSI D-test[J]. Pathology, 2013, 45(2):181-184.
- [3] 陈方圆,马笑雪,蔡景钰,等. 多重耐药性金黄色葡萄球菌(MRSA)的临床药物治疗及耐药机制研究[J]. 微生物学杂志, 2010, 30(1):71-74.
Chen FY, Ma XX, Cai JY, et al. Clinical medical treatment against multiple drug-resistant *Staphylococcus aureus* (MDRSA) and its drug-resistance mechanism [J]. Journal of Microbiology, 2010, 30(1):71-74.
- [4] 郝秀红,赵强元,李艳君,等. 2008 年~2011 年金黄色葡萄球菌的临床分布和耐药特征[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(1):59-62.
Hao XH, Zhao QY, Li YJ, et al. Clinical distribution and drug resistance of *Staphylococcus aureus* to antibiotics in recent four years[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2013, 28(1):59-62.
- [5] 李艳芬,王 俊,王淑香,等. 利奈唑胺体外诱导金黄色葡萄球菌耐药的实验研究[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(5):694-698.
Li YF, Wang J, Wang SX, et al. The drug-resistance of *Staphylococcus aureus* induced by linezolid in vitro [J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases (Electronic Edition), 2013, 7(5):694-698.
- [6] 王 强,王 跃,刘明方. 红霉素体外诱导肺炎链球菌耐药的研究[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(12), 1185-1188.
Wang Q, Wang Y, Liu MF. Study on the *Streptococcus pneumoniae* resistance induced by erythromycin in vitro [J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2009, 31(12), 1185-1188.
- [7] 王 轶,刘珊珊,黄 瑾. 红霉素诱导呼吸道分离金黄色葡萄球菌耐药状况研究[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(10):1719-1720.
Wang Y, Liu SS, Huang J. Study on *Staphylococcus aureus* from respiratory tract resistance induced by erythromycin [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2011, 15(10):1719-1720.

收稿日期:2015-05-08

修回日期:2015-08-20