

# 血清残余脂蛋白胆固醇定量检测对动脉粥样硬化性心血管疾病诊断的临床价值研究

李才信<sup>1a</sup>, 马志强<sup>1a</sup>, 马云珊<sup>1a</sup>, 黄本林<sup>2</sup>, 胡爱萍<sup>1b</sup>, 王霖<sup>1a</sup> (1. 昆明市第三人民医院 / 云南省传染病临床医学中心 a. 长坡检验科; b. 综合内科, 昆明 650301; 2. 曲靖市第二人民医院医学检验科, 云南曲靖 655000)

**摘要:** **目的** 探索血清测量残余脂蛋白胆固醇 (residual lipoprotein cholesterol, RLP-C) 定量检测对动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 诊断的临床价值。 **方法** 选取 2019 年 3 月 ~ 2020 年 1 月在曲靖市第二人民医院就诊的 ASCVD 患者 671 例及同期无动脉粥样硬化的健康人群 325 例作为研究对象, 根据动脉粥样硬化发生部位进一步将 ASCVD 组分为外周动脉粥样硬化组 ( $n=339$ ) 和冠心病组 ( $n=332$ )。采用酶法定量测定血清 RLP-C (measured RLP-C, RLP-C<sub>m</sub>), 通过受试者工作特征 (ROC) 曲线分析探索 RLP-C<sub>m</sub> 筛查该地区 ASCVD 的切点, 并对分析 RLP-C<sub>m</sub>, 估算的 RLP-C (estimated RLP-C, RLP-C<sub>e</sub>)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、总胆固醇 (TC) 和三酰甘油 (TG) 在外周动脉粥样硬化和冠心病筛查中的诊断效能差异。 **结果** ASCVD 组与对照组相比, 两组间体重指数、血小板计数、血尿酸和血总胆红素的差异均无统计学意义 ( $\chi^2=-1.508$ ,  $z=-0.951$ ,  $-0.798$ ,  $-1.158$ , 均  $P>0.05$ ); 性别构成、高血压病史、糖尿病史、吸烟史、年龄、白细胞计数、血红蛋白、总胆固醇等的差异均有统计学意义 ( $\chi^2=49.436$ ,  $84.568$ ,  $53.301$ ,  $72.443$ ,  $-7.456$ ,  $z=-5.485$ ,  $4.878$ ,  $-2.812$ , 均  $P<0.05$ )。与对照组相比, ASCVD 组 RLP-C<sub>m</sub> 升高 [ $10.3$  ( $6.4$ ,  $15.5$ ) mg/dl vs  $9.2$  ( $6.8$ ,  $11.9$ ) mg/dl], 差异具有统计学意义 ( $z=-3.200$ ,  $P<0.001$ )。亚组分析结果显示, 与对照人群相比, 外周动脉硬化患者血清 RLP-C<sub>m</sub> 浓度 [ $9.9$  ( $5.9$ ,  $15.9$ ) mg/dl] 升高, 差异无统计学意义 ( $z=-1.926$ ,  $P=0.057$ ), 冠心病患者 RLP-C<sub>m</sub> 水平升高 [ $10.7$  ( $6.6$ ,  $15.4$ ) mg/dl], 差异具有统计学意义 ( $z=-3.785$ ,  $P=0.001$ ), 外周动脉粥样硬化组和冠心病组之间的 RLP-C<sub>m</sub> 差异无统计学意义 ( $z=-0.624$ ,  $P=0.416$ )。RLP-C<sub>m</sub> 诊断外周动脉粥样硬化的最佳 cut-off 值为  $11.75$  mg/dl, 曲线下面积 (AUC) 为  $0.686$  ( $P<0.05$ ), 敏感度和特异度分别为  $59.8\%$ ,  $76.6\%$ 。RLP-C<sub>m</sub> 诊断冠心病的最佳 cut-off 值为  $12.70$  mg/dl, AUC 为  $0.711$  ( $P<0.05$ ), 灵敏度和特异度分别为  $58.4\%$  和  $76\%$ 。RLP-C<sub>m</sub> 的诊断效能仅次于 HDL-C, 高于 RLP-C<sub>e</sub>, LDL-C, TC 和 TG。 **结论** 定量测定 RLP-C 在筛查 ASCVD 患者中的诊断效能优于估算法, 具有重要的临床指导价值。

**关键词:** 残余脂蛋白胆固醇; 动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD); 冠心病

中图分类号: R541.4; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 04-016-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.04.003

## Clinical Value of Quantitative Serum Residual Lipoprotein Cholesterol in the Diagnosis of Atherosclerotic Cardiovascular Disease

LI Caixin<sup>1a</sup>, MA Zhiqiang<sup>1a</sup>, MA Yunshan<sup>1a</sup>, HUANG Benlin<sup>2</sup>, HU Aiping<sup>1b</sup>, WANG Lin<sup>1a</sup>

(1a. Department of Clinical Laboratory, Chang Po; 1b. Department of General Internal Medicine, the Third People's Hospital of Kunming/Yunnan Clinical Medical Center for Infectious Diseases, Kunming 650301, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Qujing, Yunnan Qujing 655000, China)

**Abstract: Objective** To explore the clinical value of quantitative determination of serum residual lipoprotein cholesterol (RLP-C) in atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). **Methods** 671 patients with ASCVD in the Second People's Hospital of Qujing from March 2019 to January 2020 and 325 healthy controls were enrolled. The ASCVD group was further divided into peripheral artery atherosclerosis group ( $n=339$ ) and coronary heart disease group ( $n=332$ ) according to the site of atherosclerosis occurrence. The cut-off of RLP-C<sub>m</sub> screening for ASCVD in the region were explored by ROC curve analysis based on serum RLP-C (RLP-C<sub>m</sub>) quantitatively measured by enzymes. The diagnostic efficacy of RLP-C<sub>m</sub>, estimated RLP-C (RLP-C<sub>e</sub>), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) in the diagnosis of peripheral atherosclerosis and coronary heart disease was compared. **Results** There were

**基金项目:** 昆明市卫生科技人才培养项目暨“十百千”工程培养“千”工程后备人选 (项目号: 2019-SW(后备)-25) 2020-sw(后备-72)。

**作者简介:** 李才信 (1982-), 男, 本科, 副主任技师, 主要研究方向: 临床微生物, E-mail: 954003892@qq.com。

**通讯作者:** 王霖 (1979-), 男, 本科, 主任技师, 主要从事生化免疫及分子生物学研究工作, E-mail: 626182669@qq.com

胡爱萍 (1990-), 女, 本科, 主管护师, 主要从事综合内科学护理研究工作, E-mail: 385598014@qq.com。

no significant differences in BMI, platelet count, blood uric acid and total bilirubin between ASCVD group and control group ( $\chi^2 = -1.508$ ,  $z = -0.951$ ,  $-0.798$ ,  $-1.158$ , all  $P > 0.05$ ). There were significant differences in gender composition, history of hypertension, diabetes, smoking history, age, white blood cells count, hemoglobin and total cholesterol ( $\chi^2 = 49.436$ ,  $84.568$ ,  $53.301$ ,  $72.443$ ,  $-7.456$ ,  $z = -5.485$ ,  $4.878$ ,  $-2.812$ , all  $P < 0.05$ ). RLP-C<sub>m</sub> in ASCVD group was higher than the control group [10.3 (6.4, 15.5) mg/dl vs 9.2 (6.8, 11.9) mg/dl], the difference was statistically significant ( $z = -3.200$ ,  $P < 0.001$ ). Compared with the control, there was no significant difference in the increase in patients with peripheral arteriosclerosis [9.9 (5.9, 15.9) mg/dl], the difference was statistically significant ( $z = -1.926$ ,  $P = 0.057$ ). Elevated RLP-C in patients with coronary heart disease statistically significant [10.7 (6.6, 15.4) mg/dl], the difference was statistically significant ( $z = -3.785$ ,  $P = 0.001$ ), but there was no significant difference between the peripheral atherosclerosis group and the coronary heart disease group ( $z = -0.624$ ,  $P = 0.416$ ). The optimal cut-off value for the diagnosis of peripheral atherosclerosis was 11.75 mg/dl, area under the curve (AUC) was 0.686 ( $P < 0.05$ ), with the sensitivity and specificity was 59.8%, 76.6%, respectively. The optimal cut-off value for the diagnosis of coronary heart disease by RLP-C was 12.70 mg/dl, and AUC was 0.711 ( $P < 0.05$ ), with the sensitivity and specificity was 58.4%, 76% respectively. RLP-C<sub>m</sub> was second to HDL-C and higher than RLP-C<sub>e</sub>, LDL-C, TC and TG. **Conclusion** The efficacy of quantitative RLP-C in screening patients with ASCVD was better than that of estimation method, and it may have important affect on clinical practice.

**Keywords:** residual lipoprotein cholesterol; atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD); coronary heart disease

动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 是心脑血管疾病中以动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 为基本病理特点的一系列疾病的总称。关于 AS 的发生机制, 主流观点有脂源性学说、内皮细胞损伤学说还有免疫和炎症机制等<sup>[1-3]</sup>。血脂异常是 AS 形成的核心因素, 低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 作为“坏胆固醇”, 向来被认为是致 AS 的罪魁祸首<sup>[4]</sup>。因此, 过去几十年主要集中于降低 LDL-C 水平的调脂策略成为 ASCVD 预防的基石<sup>[5]</sup>。然而, 部分研究发现将 LDL-C 降至推荐浓度后, 仍有很高再次发生心血管事件的残留风险<sup>[6-8]</sup>。目前主流观念将残余脂蛋白胆固醇 (residual lipoprotein cholesterol, RLP-C)<sup>[9]</sup> 定义为富含三酰甘油 (TG) 的胆固醇, 由空腹状态下的极低密度脂蛋白-胆固醇 (very low-density lipoproteins-cholesterol, VLDL-C) 和中间密度脂蛋白胆固醇 (intermediate-density lipoproteins-cholesterol, IDL-C) 以及非空腹状态下的 VLDL-C, IDL-C 和乳糜微粒残余物组成。大量研究表明, 不管从临床队列研究还是从生物学机制角度, RLP-C 与 ASCVD 的残留风险密切相关。既往研究中评估 RLP-C 水平采用的方法主要分为两大类: 测量法和估算法。测量法主要有免疫分离法<sup>[10]</sup>、超速离心法<sup>[11-12]</sup>、酶联免疫吸附法<sup>[13]</sup>和硫代巴比妥酸反应法<sup>[14]</sup>等。因操作方便, 估算法在队列研究中逐渐得到推广和应用。但是, 目前国内外尚无 RLP-C 明确定义、标准参考方法和参考物质, 缺乏统一的溯源性, 这是目前临床应用 RLP-C 遇到的最大挑战。本研究除了探索对照人群和 ASCVD 患者之间以及外周动脉粥样硬化和冠心病患者之间 RLP-C 浓度差异, 还对比分析了测定

的 RLP-C (measured RLP-C, RLP-C<sub>m</sub>)、估算的 RLP-C (estimated RLP-C, RLP-C<sub>e</sub>)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 和 TG 在诊断外周动脉粥样硬化和冠心病中的灵敏度和特异度, 以期 RLP-C 在临床实践中的推广应用提供新的科学依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 3 月 ~ 2020 年 1 月在曲靖市第二人民医院心脏内科、糖尿病科和内分泌科就诊的 671 例动脉粥样硬化患者为病例组, 筛选同时期住院的无动脉粥样硬化的 325 例患者为对照人群, 两组人群的一般人口学资料见表 1。病例组和对照组年龄、性别构成、身高、体重、收缩压和舒张压、吸烟史、高血压史、糖尿病史等一般资料比较差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ), 体质指数 (body mass index, BMI) 和肥胖情况差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。纳入标准: ①对照人群: 经血管超声检查未发现颈部动脉、下肢动脉血管壁内膜中层厚度增厚, 未发现斑块形成; 冠状动脉造影检查未发现斑块形成以及因其造成的冠脉狭窄; ②外周动脉粥样硬化患者: 颈总动脉、颈外动脉、颈内动脉外段及分叉处以及股总动脉、股浅动脉、股深动脉、腘动脉、胫前动脉、胫后动脉和足背动脉。③冠状动脉粥样硬化性心脏病患者: 不同于传统冠心病诊断标准<sup>[20]</sup>, 本研究中冠状动脉造影检查发现任意分支冠脉出现粥样斑块或狭窄即可达到冠状动脉粥样硬化诊断标准。排除标准: ①年龄  $> 85$  岁或  $< 18$  岁; ②急性感染或创伤; ③存在严重肝肾功能不全、凝血功能障碍; ④既往有恶性肿瘤、血液性疾病及精神异常等相关病史; ⑤其他原因不能耐受动脉超声检查和冠脉造影检查; ⑥信息资料

不完善者。本研究获得入选研究对象的知情同意,临床资料收集和数据分析时,对相关信息进行保密处理。

动脉粥样硬化诊断标准:动脉内膜完整光滑,且内-中膜厚度(intima media thickness, IMT) <1.0mm 为正常;1.2mm ≥ IMT ≥ 1.0mm 为动脉内膜增厚;IMT ≥ 1.2mm 或为临近部位IMT值的1.5倍或以上时诊断为粥样斑块形成。

表1 病例组和对照组人群一般人口学资料 [M ( IQR ), n ( % ) ]

类别	正常对照组 (n=325)	ASCVD组 (n=671)	$\chi^2/t$	P
性别 (男性)	133 (40.92)	431 (64.2)	49.436	<0.001
年龄 (岁)	54.38 (17.22)	61.19 (11.27)	-7.456	<0.001
身高 (m)	1.62 (0.08)	1.64 (0.08)	-4.099	<0.001
体重 (kg)	62.07 (12.37)	64.78 (11.69)	-3.374	0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.62 (3.76)	23.99 (3.49)	-1.508	0.132
收缩压 (mmHg)	119.65 (17.28)	127.70 (19.28)	-6.384	<0.001
舒张压 (mmHg)	76.76 (10.50)	78.56 (12.96)	-2.182	0.029
肥胖情况 *	正常	189 (58.2)	360 (53.7)	
	偏重	101 (31.1)	236 (35.2)	2.302
	肥胖	35 (10.8)	75 (11.2)	0.382
吸烟	47 (14.5)	278 (41.4)	72.443	<0.001
高血压	76 (23.4)	364 (54.2)	84.568	<0.001
糖尿病	35 (10.8)	216 (32.2)	53.301	<0.001

注: \* 肥胖情况: 18.5kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI < 24kg/m<sup>2</sup> 为正常, 24kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI < 28kg/m<sup>2</sup> 为偏重, 28kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI 为肥胖。

1.2 仪器和试剂 主要仪器为cobas8000全自动生化分析仪, TC测定采用胆固醇氧化酶法; TG测定采用酶比色法; HDL-C, LDL-C测定采用均相酶比色法; 以上检测指标所用试剂均为德国罗氏诊断公司。脂蛋白残粒胆固醇测定试剂盒(酶法)(上海鸿润生物科技有限公司)。

### 1.3 方法

1.3.1 资料收集及血清样品采集: 收集所有研究对象的一般临床资料和实验室指标, 包括性别、年龄、吸烟史、高血压病史以及血脂、血糖和尿酸等项目。在入院次日清晨空腹状态下抽取病例组和对照组患者静脉血5 ml, 离心, 收集上清, 置于-80℃冰箱中备用。

1.3.2 定量 RLP-C 测定: 反应原理: ①试剂中的表面活性剂和磷脂酶 D 协同作用, 选择性的修饰残粒样脂蛋白(RLPs), 使其溶于反应体系中, 形成溶解态的残粒样脂蛋白, 同时屏蔽其他脂蛋

白不溶于反应体系中。②溶解态的残粒样脂蛋白中的胆固醇酯(RLP-C ester)经胆固醇酯酶水解, 形成游离胆固醇。③生成的游离胆固醇在胆固醇氧化酶的作用下, 生成胆甾烯酮和双氧水, 并经特林德尔(Trinder)反应产生色源显色。整个反应过程中, 经表面活性剂、磷脂酶 D 和胆固醇酯酶等多种酶的共同作用, 将 RLPs 以外的其他脂蛋白排除。

结果计算:  $RLP-C (mg/dl) = (\Delta A_{测定} / \Delta A_{标准}) \times C_{标准}$

1.3.3 相关公式: 估算法  $RLP-C (RLP-C_e) = TC - (HDL-C + LDL-C)$ ,  $non-HDL-C = TC - HDL-C$ 。

1.4 统计学分析 采用SPSS 24, R3.4.2 软件及相关包进行数据整理、统计分析和作图。数据分布特征采用 S-W 正态性检验并结合频率分布直方图、Q-Q 图及偏度系数综合判断。正态分布的计量资料以平均值(标准差)  $\bar{x}(s)$  表示, 组间差异性分析采用独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) [M ( IQR ) ] 表示, 进行独立样本 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以相对数 n(%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC) 对比分析 RLP-C<sub>m</sub>, RLP-C<sub>e</sub>, TC, HDL-C, LDL-C 和 TG 在筛查外周动脉粥样硬化和冠心病中的诊断效能。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 对照组和病例组实验室检查结果比较 见表2。本研究共纳入996例受试对象, 对照组325例, 病例组671例。与对照组群相比, 病例组血小板、尿酸和血总胆红素水平差异无统计学意义(均 P>0.05), 白细胞计数、红细胞分布宽度、LDL-C, HDL-C, 血肌酐等项目差异均有统计学意义(均 P<0.05)。

2.2 对照组和病例组 RLP-C<sub>m</sub> 浓度比较 病例组 RLP-C<sub>m</sub> 浓度高于对照组 [10.3 (6.4, 15.5) mg/dl vs 9.2 (6.8, 11.9) mg/dl], 差异具有统计学意义 (z=-3.200, P<0.001)。进一步将病例组患者分为外周动脉粥样硬化组和冠心病组。亚组分析结果显示, 与对照组相比, 外周动脉粥样硬化患者血清 RLP-C<sub>m</sub> 浓度 [9.9 (5.9, 15.9) mg/dl] 升高, 但差异无统计学意义 (z=-1.926, P=0.057), 冠心病患者 RLP-C<sub>m</sub> 水平 [10.7 (6.6, 15.4) mg/dl] 升高, 差异有统计学意义 (z=-3.785, P=0.001), 冠心病组 RLP-C<sub>m</sub> 浓度较外周动脉粥样硬化组 [10.7 (6.6, 15.4) mg/dl] 升高, 差异无统计学意义 (z=-0.624, P=0.416)。



表2 对照组和病例组实验室检查结果比较[M(IQR), n(%)]

项目	对照组(n=325)	病例组(n=671)	$t/z/\chi^2$	P
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	6.31(1.78)	7.17(2.53)	-5.485	<0.001
中性粒细胞( $\times 10^9/L$ )	3.40[2.69, 4.35]	3.98[3.16, 5.29]	-6.784	<0.001
淋巴细胞( $\times 10^9/L$ )	1.99[1.62, 2.41]	1.80[1.44, 2.23]	-4.245	<0.001
单核细胞( $\times 10^9/L$ )	0.37[0.29, 0.48]	0.45[0.35, 0.60]	-7.777	<0.001
红细胞计数( $\times 10^{12}/L$ )	4.96(0.55)	4.72(0.60)	5.832	<0.001
血红蛋白(g/L)	150.68(16.19)	144.58(19.55)	4.878	<0.001
红细胞分布宽度(%)	0.14(0.01)	0.13(0.02)	2.803	0.005
血小板( $\times 10^9/L$ )	216.78(59.50)	221.34(76.03)	-0.951	0.342
单核细胞/HDL-C	0.30[0.21, 0.40]	0.46[0.33, 0.62]	-11.981	<0.001
TG(mmol/L)	1.47(0.85)	1.86(1.39)	-4.635	<0.001
TC(mmol/L)	4.14(0.67)	4.32(1.03)	-2.812	0.005
HDL-C(mmol/L)	1.29(0.31)	1.04(0.26)	12.891	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.48(0.54)	2.71(0.93)	-4.070	<0.001
non-HDL(mmol/L)	2.88[2.42, 3.34]	3.09[2.56, 3.87]	-5.657	<0.001
RLP-C <sub>e</sub> (mg/dL)	13.18[7.75, 19.77]	16.67[10.47, 27.52]	-6.322	<0.001
血尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	379.98(87.70)	385.87(118.41)	-0.798	0.425
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	76.23(15.23)	85.90(35.88)	-4.658	<0.001
总胆红素( $\mu\text{mol/L}$ )	11.98(6.12)	12.52(7.20)	-1.158	0.247
空腹血糖(mmol/L)	4.56[4.20, 5.10]	5.21[4.47, 6.60]	-8.085	<0.001
纤维蛋白原(g/L)	2.98(0.78)	3.38(0.91)	-6.868	<0.001

注: RLP-C 单位换算: 1mg/dl=0.025 8mmol/L。

2.3 RLP-C<sub>m</sub>对ASCVD发生的诊断价值 ROC曲线分析结果显示, RLP-C<sub>m</sub>截断值为11.75mg/dl, 诊断外周动脉粥样硬化的灵敏度和特异度分别为59.8%和76.6%, ROC曲线下面积(AUC)为0.686(95%CI: 0.653 ~ 0.720,  $P<0.05$ ), 见图1。RLP-C<sub>m</sub>截断值为12.70mg/dl, 诊断冠心病的灵敏度和特异度分别为58.4%和76.0%, AUC为0.711(95%CI: 0.653-0.720,  $P<0.05$ ), 见图2。血脂单项指标筛查外周动脉粥样硬化和冠心病时, RLP-C<sub>m</sub>的诊断效能优于RLP-C<sub>e</sub>, LDL-C, TC和TG, 见表3和表4。

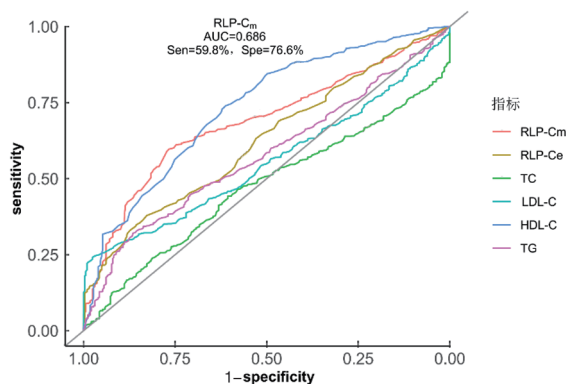
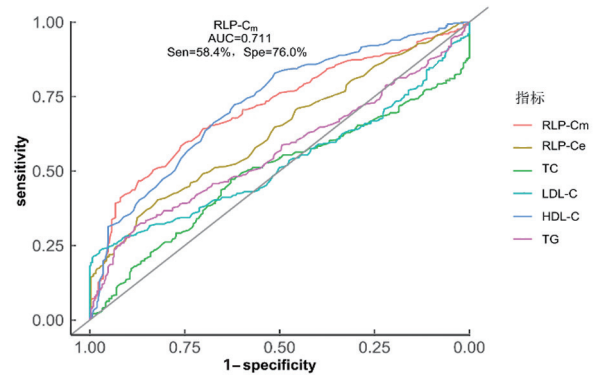
图1 血清 RLP-C<sub>m</sub> 诊断外周动脉粥样硬化的 ROC 曲线图2 血清 RLP-C<sub>m</sub> 诊断冠心病的 ROC 曲线

表3 血脂指标对外周动脉粥样硬化发生的诊断价值

项目	AUC (95%CI)	Cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)
RLP-C <sub>m</sub>	0.686 (0.653, 0.720)	11.75mg/dl	59.80	76.60
RLP-C <sub>e</sub>	0.623 (0.588, 0.659)	16.47mg/dl	51.00	61.54
TC	0.528 (0.492, 0.564)	4.48mmol/L	40.20	66.70
TG	0.578 (0.542, 0.614)	1.29mmol/L	59.90	48.90
LDL-C	0.555 (0.520, 0.590)	2.52mmol/L	54.10	51.70
HDL-C	0.732 (0.699, 0.765)	1.18mmol/L	73.90	61.20

表4 血脂指标对冠心病发生的诊断价值

项目	AUC (95%CI)	Cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)
RLP-C <sub>m</sub>	0.711 (0.653, 0.720)	12.7mg/dL	68.60	75.80
RLP-C <sub>e</sub>	0.621 (0.582, 0.661)	20.93mg/dL	43.50	77.90
TC	0.500 (0.459, 0.541)	4.65mmol/L	34.40	73.72
TG	0.567 (0.527, 0.607)	1.61mmol/L	42.00	71.79
LDL-C	0.524 (0.483, 0.565)	2.89mmol/L	37.30	71.15
HDL-C	0.721 (0.684, 0.757)	1.18mmol/L	71.70	61.86

注: RLP-C<sub>m</sub>和 RLP-C<sub>e</sub>单位换算: 1mg/dl=0.025 8mmol/L。

### 3 讨论

长期以来以降 LDL-C 为主的调脂策略在降低 ASCVD 的发病风险方面显现了不错的效果。将 LDL-C 降得越低, 心血管净获益越大<sup>[15-16]</sup>。作为脂蛋白代谢中的重要部分, 升高的血清 RLP-C 能解释 ASCVD 患者降 LDL-C 治疗达标情况下再次发生心血管意外的残留风险<sup>[17]</sup>。丹麦哥本哈根大学的 VARBO 教授等<sup>[18]</sup>发现, 独立于降低的 HDL-C, 非空腹 RLP-C 浓度增加 1mmol/L (39mg/dl), 相应的 IHD 的发病风险上升 2.8 倍。最新研究还发现<sup>[19]</sup>, 既往诊断为心肌梗死的患者, 血清 RLP-C 每降低 0.8mmol/L (32mg/dl), 二级预防中再次出现心血管事件的风险降低 20%。

通过分析 671 例 ASCVD 患者和 325 例对照人群血清中 RLP-C<sub>m</sub> 水平差异, 初步探索利用 RLP-C<sub>m</sub> 筛查 ASCVD 的临床价值。对照人群血清 RLP-C<sub>m</sub> 浓度明显低于 ASCVD 患者, 进一步将 ASCVD 患者分为外周动脉粥样硬化组和冠心病组, 发现两组 RLP-C<sub>m</sub> 差异无统计学意义。对于一个筛查性血

清指标而言,找到区分正常人群和患病者的切点尤为重要。本研究中,RLP-C<sub>m</sub>筛查外周动脉粥样硬化和筛查冠心病,具有较好的特异度,灵敏度不是特别满意,但总体诊断效能优于 RLP-C<sub>e</sub>, TC, TG 和 LDL-C。就本研究的结果推测,利用 RLP-C<sub>m</sub> 作为 ASCVD 的筛查指标,具有一定临床指导价值。当然,血脂代谢异常相关指标主要在提示疾病的危险因素并促使受检对象采取有效预防措施方面发挥重要临床价值。从发病机制来说,RLP-C 比 LDL-C 颗粒大,既往人们认为其对动脉壁的渗透仅通过物理吸附。然而,载脂蛋白 B100 和 ApoB48 均可从 AS 斑块中提取到<sup>[20]</sup>,这说明比 LDL-C 颗粒大的脂质也有可能穿透动脉内膜。后续实验证据表明 RLP-C 可以进入动脉内膜,导致 AS,而乳糜微粒及其残留物无法穿透内皮层。巨噬细胞通过识别 RLP-C 表面的 ApoE 触发脂蛋白摄取,故 RLP-C 不需要氧化修饰就能被巨噬细胞摄取<sup>[21-22]</sup>。此外,炎症介导了 AS 的发生发展,VERBO 等<sup>[23]</sup>研究发现 RLP-C 的增加与低度炎症和 IHD 有因果关系,而 LDL-C 与此无关。杨莉婷等<sup>[24]</sup>的研究也发现 RLP-C 与超敏 C 反应蛋白密切相关。这些都表明,不同于 LDL-C,RLP-C 是通过驱动炎症组分导致 AS。在临床观察性研究中,高浓度的 RLP-C 比 TG 和 LDL-C 在预测易损斑块的发生上具有更高价值<sup>[25]</sup>。针对 LDL-C 水平进行干预和治疗的同时,额外地监测 RLP-C 水平,有助于评估心血管残余风险,对预防心血管事件发生具有意义。我们在接下来的研究中,对入组对象进行了随访跟踪,进一步明确了 RLP-C<sub>m</sub> 水平升高与 ASCVD 患者预后的关系,目前尚未正式报告研究结果。

由于其代谢特点,RLP-C 检测方法的探索经历了漫长而艰辛的过程。本研究是国内为数不多的采用全自动生化分析仪定量检测血清 RLP-C 的研究,使用酶法检测血清 RLP-C,结果显示检测系统性能良好,结果稳定可靠<sup>[26]</sup>,可用于临床实践。方程估算法因方便、直观、价格低廉等优点,在临床工作和实验研究中得到青睐,但相对而言,定量测定法如超速离心 VAP 法、核磁共振光谱学、直接自动化分析等测量方法可能更准确可靠。本课题组既往的研究<sup>[27]</sup>显示,相对于定量测定法,估算法的平均阳性偏倚为 0.2mmol/L[95%CI (0.18 ~ 0.23)]。目前国内仅在局部地区进行调查,康晓涛等<sup>[28]</sup>对 60 例苏州非冠心病病人进行研究,得出 RLP-C 均值为 0.4mmol/L,这与本研究中健康人群 RLP-C<sub>m</sub> 中位数 9.2mg/dl (0.24mmol/L) 存在差异。欧洲动脉粥样硬化化学会和欧洲临床化学与检验医学联合会联合声明共识<sup>[29]</sup>RLP-C 的临界值为 0.9mmol/L,

而本研究中筛查 ASCVD 的临界值为 11.75mg/dl (0.3mmol/L)。国内外得出的结论有所差别,考虑人种、饮食、生活习惯等差别所致可能性大,因此,建立适宜我国人群特点的参考区间作为临床工作和研究的指导范围非常重要。此外,国内外仍没有定量检测 RLP-C 的参考方法,各实验室的结果没有可比性。RLP-C 估算法不能完美替代定量检测法,我们急需制定 RLP-C 的标准定义和测量参考方法。

本研究也存在诸多缺点和不足,如样本量不够大,仅为观察性研究,入选对象大多限于云南省内,没有排除既往进行过降脂治疗的对象等因素,可能对所得结论产生一定影响。

综上所述,ASCVD 患者血清 RLP-C<sub>m</sub> 水平较对照人群明显升高,选择 RLP-C<sub>m</sub> 作为筛查 ASCVD 患者的指标,总体诊断效能优于 RLP-C<sub>e</sub>, LDL-C, TC 和 TG,具有十分重要的临床应用价值。为了减缓我国 ASCVD 近年剧增的严峻形势,未来 ASCVD 一级预防和二级预防策略或许应给予 RLP-C 足够的重视。

#### 参考文献:

- [1] 曾高峰. 动脉粥样硬化性疾病[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(5): 433-435.  
ZENG Gaofeng. Atherosclerotic disease[J]. Medical Science Journal of Central South China, 2017, 45(5): 433-435.
- [2] SALAGIANNI M, GALANI I E, LUNDBERG A M, et al. Toll-like receptor 7 protects from atherosclerosis by constraining "inflammatory" macrophage activation[J]. Circulation, 2012, 126(8): 952-962.
- [3] LAWLER P R, BHATT D L, GODOY L C, et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation[J]. European Heart Journal, 2021, 42(1): 113-131.
- [4] PIRILLO A, NORATA G D, CATAPANO A L. Beyond LDL-C levels, does remnant cholesterol estimation matter?[J]. European Journal of Preventive Cardiology, 2020, 27(10): 1088-1090.
- [5] GRAHAM I, ATAR D, BORCH-JOHNSSEN K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary[J]. Atherosclerosis, 2007, 194(1): 1-45.
- [6] SAMPSON U K, FAZIO S, LINTON M F. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges[J]. Current Atherosclerosis Reports, 2012, 14(1): 1-10.
- [7] MORA S, WENGER N K, DEMICCO D A, et al. Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high- versus low-dose statin therapy: the Treating to New Targets (TNT) study[J]. Circulation, 2012, 125(16): 1979-1987.
- [8] CHAPMAN M J, GINSBERG H N, AMARENCO P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management[J]. European Heart Journal, 2011, 32(11): 1345-1361.
- [9] NORDESTGAARD B G, BENN M, SCHNOHR P,

- et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women[J]. JAMA, 2007, 298(3): 299-308.
- [10] NAKAJIMA K, SAITO T, TAMURA A, et al. Cholesterol in remnant-like lipoproteins in human serum using monoclonal anti apo B-100 and anti apo A-I immunoaffinity mixed gels[J]. Clinica Chimica Acta, 1993, 223(1/2): 53-71.
- [11] KULKARNI K R. Cholesterol profile measurement by vertical auto profile method[J]. Clinics in Laboratory Medicine, 2006, 26(4): 787-802.
- [12] JOSHI P H, KHOKHAR A A, MASSARO J M, et al. Remnant lipoprotein cholesterol and incident coronary heart disease: the Jackson heart and framingham offspring cohort studies[J]. Journal of the American Heart Association, 2016, 5(5): e002765.
- [13] KINOSHITA M, KOJIMA M, MATSUSHIMA T, et al. Determination of apolipoprotein B-48 in serum by a sandwich ELISA[J]. Clinica Chimica Acta, 2005, 351(1/2): 115-120.
- [14] TAMURA M, TANAKA A, YUI K, et al. Oxidation of remnant-like particles from serum of diabetic patients, patients with ischemic heart disease and normal subjects[J]. Hormone and Metabolic Research, 1997, 29(8): 398-402.
- [15] MIHAYLOVA B, EMBERSON J, BLACKWELL L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials[J]. Lancet, 2012, 380(9841): 581-590.
- [16] LOWE R N, VANDE GRIEND J P, SASEEN J J. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease in the elderly[J]. The Consultant Pharmacist, 2015, 30(1): 20-30.
- [17] MORA S, WENGER N K, DEMICCO D A, et al. Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high- versus low-dose statin therapy: the Treating to New Targets (TNT) study[J]. Circulation, 2012, 125(16): 1979-1987.
- [18] VARBO A, BENN M, TYBJÆRG-HANSEN A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2013, 61(4): 427-436.
- [19] LANGSTED A, MADSEN C M, NORDESTGAARD B G. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk[J]. Journal of Internal Medicine, 2020, 288(1): 116-127.
- [20] TADA H, KAWASHIRI M A, YAMAGISHI M. Comprehensive genotyping in dyslipidemia: mendelian dyslipidemias caused by rare variants and Mendelian randomization studies using common variants[J]. Journal of Human Genetics, 2017, 62(4): 453-458.
- [21] SAEED A, FEOFANOVA E V, YU Bing, et al. Remnant-Like particle cholesterol, Low-Density lipoprotein triglycerides, and incident cardiovascular disease[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2018, 72(2): 156-169.
- [22] TWICKLER T, DALLINGA-THIE G M, CHAPMAN M J, et al. Remnant lipoproteins and atherosclerosis[J]. Current Atherosclerosis Reports, 2005, 7(2): 140-147.
- [23] VARBO A, BENN M, TYBJÆRG-HANSEN A, et al. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease where as elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation[J]. Circulation, 2013, 128(12): 1298-1309.
- [24] 杨莉婷, 陈翠, 蒋兴亮. 2型糖尿病患者血清残余胆固醇水平与超敏C反应蛋白表达的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(4): 45-49.
- YANG Liting, CHEN Cui, JIANG Xingliang. Association between serum remnant cholesterol levels and expression of high sensitive C-reactive protein in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(4): 45-49.
- [25] 陈新杰, 邓凌达, 陈海雄, 等. 血清残余脂蛋白胆固醇浓度对冠状动脉粥样硬化斑块的诊断价值[J]. 广东医学, 2022, 43(5): 597-602.
- CHEN Xinjie, DENG Lingda, CHEN Haixiong, et al. The diagnostic significance of serum residual lipoprotein cholesterol concentration for coronary artery vulnerable plaque[J]. Guangdong Medical Journal, 2022, 43(5): 597-602.
- [26] 黄本林. 酶法检测残余脂蛋白胆固醇的性能评价及临床应用研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- HUANG Benlin. Performance evaluation and clinical utility of an enzymatic method of the measurement of RLP-C[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2020.
- [27] 黄本林, 王宁, 王妮, 等. 估算法和测量法在血清残余脂蛋白胆固醇评估中的比较[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(4): 257-261.
- HUANG Ben-lin, WANG Ning, WANG Ni, et al. Comparative analysis of estimated and measured remnant lipoprotein cholesterol in serum[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2022, 40(4): 257-261.
- [28] 康小涛, 徐彬彬, 杨向军. 青年急性心肌梗死与残余胆固醇的关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23(1): 11-13, 18.
- KANG Xiaotao, XU Binbin, YANG Xiangjun. Relationship of acute myocardial infarction and remnant cholesterol in youth patients[J]. South China Journal of Cardiovascular Diseases, 2017, 23(1): 11-13, 18.
- [29] NORDESTGAARD B G, 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]. European Heart Journal, 2016, 37(25): 1944-1958.

收稿日期: 2023-02-21 修回日期: 2023-03-19

(上接第7页)

- XU Xiaoyan, WANG Jianjun, YAN Chen, et al. ALKBH5 promotes epithelial mesenchymal transition and angiogenesis of breast invasive ductal carcinoma cells, and enhances cell invasion and metastasis[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2021, 37(4): 355-361.
- [21] CHEN Fengqiu, ZHENG Hao, GU Ting, et al.

Modification of STIM2 by m(6)A RNA methylation inhibits metastasis of cholangiocarcinoma[J]. Annals of Translational Medicine, 2022, 10(2): 40.

- [22] TAO Min, LI Xiaoyu, HE Lei, et al. Decreased RNA m(6)A methylation enhances the process of the epithelial mesenchymal transition and vasculogenic mimicry in glioblastoma[J]. American Journal of Cancer Research, 2022, 12(2): 893-906.

收稿日期: 2023-03-11 修回日期: 2023-05-05