

血清低密度脂蛋白胆固醇公式计算法与匀相测定法结果比较

杨帆¹, 陈速², 刘志明² (东南大学附属南京江北人民医院: 1. 体检中心; 2. 检验科 210048)

【摘要】目的 对匀相直接测定法测定血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)与 Martin 公式计算法的结果进行对比观察。**方法** 在 Olympus AU 5800 型全自动生化分析仪上对 790 份标本直接测定胆固醇、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇、LDL-C, 同时运用 Martin 公式计算出每份标本的 LDL-C, 按 $TG < 1.13 \text{ mmol/L}$ 、 $1.13 \sim 2.25 \text{ mmol/L}$ 、 $> 2.25 \sim 3.39 \text{ mmol/L}$ 、 $> 3.39 \sim 4.52 \text{ mmol/L}$ 、 $> 4.52 \text{ mmol/L}$ 分为 5 组进行统计分析。**结果** 匀相直接测定法与公式法呈良好的正相关, 除 $TG > 4.52 \text{ mmol/L}$ 组外, 两种方法结果差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两种方法在 LDL-C 为 $3.37 \sim 4.14 \text{ mmol/L}$ 、 $> 4.14 \text{ mmol/L}$ 时表现为较好的符合率, 在 LDL-C $< 3.37 \text{ mmol/L}$ 时符合率较差。**结论** 两种方法测定结果存在偏差, 血清 LDL-C 的公式计算值高于匀相测定值, 建议对于以治疗和监测心血管病为目的患者最好采用直接测定法。

【关键词】 低密度脂蛋白胆固醇; 公式计算法; 三酰甘油; 胆固醇

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.23.024 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)23-3510-02

Result comparison between Martin formula calculation and homogenous direct measurement for the determination of serum LDL-C YANG Fan¹, CHEN Su², LIU Zhi-ming¹ (1. Physical Examination Center; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Jiangbei Hospital of Nanjing, Medical College of Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210048, China)

【Abstract】Objective To compare the results of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) detected by Martin formula calculation and homogenous direct measurement method. **Methods** TC, TG, LDL-C and HDL-C of 790 samples were determined directly by American Olympus AU5800 automatic biochemistry analyzer. LDL-C level of each sample was calculated by Martin formula at the same time. Samples were divided into five groups according to TG levels ($< 1.13 \text{ mmol/L}$, $1.13 - 2.25 \text{ mmol/L}$, $> 2.25 - 3.39 \text{ mmol/L}$, $> 3.39 - 4.52 \text{ mmol/L}$, and $> 4.52 \text{ mmol/L}$), and statistic analysis was performed among the groups. **Results** The results of homogenous direct measurement and Martin formula calculation showed a good positive correlation. The results of homogenous direct measurement were significantly different from those of Martin formula calculation among the other four groups except for $TG > 4.52 \text{ mmol/L}$ group ($P < 0.05$). The two methods showed high coincidence when the LDL-C level was $3.37 - 4.14 \text{ mmol/L}$ and $> 4.14 \text{ mmol/L}$. When the LDL-C level was less than 3.37 mmol/L , the coincidence of the two method reduced. **Conclusion** The LDL-C result of Martin formula calculation is higher than that of homogenous direct measurement method, with an obvious bias. It suggests that homogenous direct measurement method is a better choice for the treatment or monitor in patients with cardiovascular disease.

【Key words】 low density lipoprotein cholesterol; formula calculation; triglycerides; cholesterol

冠心病与动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)发病中, 胆固醇(TC)尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)具有关键性、致病性作用^[1-2]。美国胆固醇成人治疗指南第Ⅲ版及国家胆固醇教育计划均指出, 血清中 LDL-C 水平对于治疗和评价高脂蛋白血症有重要意义, 是进行药物选择及判断预后的常用检测指标^[3-4]。目前我国临床实验室多使用匀相法直接测定 LDL-C 水平, 而简便易行的 Friedewald 公式法仍有部分实验室沿用, 但应用此公式计算 LDL-C 有诸多限制, 如三酰甘油(TG) $\geq 4.52 \text{ mmol/L}$ 时, 使用 Friedewald 公式法会产生较大误差^[5-6]。Martin 等^[7]基于个体的血脂水平, 提出使用不同的计算因子进行 LDL-C 的估算, 能够在一定程度上纠正 Friedewald 公式法的缺陷, 提高 LDL-C 估算的准确性。本研究以匀相直接测定法为对比方法, 新计算公式法为试验方法, 对同一样本用两种方法得出的 LDL-C 结果进行比较, 以了解两种方法存在的差异及是否对患者的评估和治疗有影响, 现将

结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 10~12 月本院门诊及住院患者共 790 例, 其中男 449 例、女 341 例, 平均年龄(51.00 ± 16.82)岁。将所有标本按 TG 水平进行分组: A 组 $TG < 1.13 \text{ mmol/L}$; B 组 $TG 1.13 \sim 2.25 \text{ mmol/L}$; C 组 $TG > 2.25 \sim 3.39 \text{ mmol/L}$; D 组 $TG > 3.39 \sim 4.52 \text{ mmol/L}$; E 组 $TG > 4.52 \text{ mmol/L}$, 共分为 5 组。

1.2 仪器与试剂 检测仪器为 Olympus 全自动生化分析仪 AU5800; TC、TG 采用氧化酶法测定, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)采用化学修饰酶法测定, LDL-C 采用匀相法测定。试剂盒均采用上海执诚公司产品; 校准品和质控品为英国 Randox 公司产品。

1.3 方法 采集患者清晨空腹静脉血 4 mL, $3\ 000 \text{ r/min}$ 离心 15 min, 收集血清。仪器常规维护、保养, 室内质控检测在控

后及时测定 HDL-C、TC、TG、LDL-C 水平,并利用 3 项结果通过 $LDL-C = (TC - HDL-C) - (TG/X)$ 公式,计算出相应的 LDL-C 水平, X 为 Martin 等^[7]文中相应的计算因子。根据中国成人血脂异常防治指南进行危险分层:LDL-C<3.37 mmol/L 为合适范围;LDL-C:3.37~4.14 mmol/L 为边缘升高;LDL-C>4.14 mmol/L 为升高。以匀相直接测定值为参考值计算在不同水平范围内的直接测定值与计算值的符合率。

1.4 统计学处理 本研究采用 SPSS19.0 软件进行分析。HDL-C、TC、TG、LDL-C、LDL-CN 值为计量资料,经 Kolmogorov-Smirnov 检验,为正态分布资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

血清 LDL-C 水平匀相法测定值和公式计算值之间有显著的相关关系 ($Y = 1.137\ 3X + 0.568\ 8$, X 为 LDL-C 匀相法测定值, Y 为 LDL-C 公式法计算值, $r = 0.915$, $P < 0.05$),见图 1。在不同 TG 水平下,除 $TG > 4.52$ mmol/L 外,两种方法所得 LDL-C 值差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),血清 LDL-C 的公式计算值高于匀相法测定值,同步检测的偏差范围为 $-4.45 \sim 1.57$ mmol/L,差值均值为 -0.91 mmol/L,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。LDL-C 3.37~4.14 mmol/L, > 4.14 mmol/L 二者表现较好的符合率,分别为 95.90%、100.00%,LDL-C<3.37 mmol/L 组符合率较差,为 57.92%,见表 2。

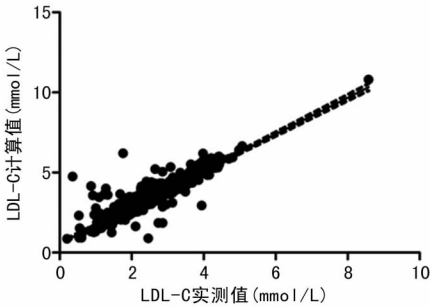


图 1 LDL-C 匀相法测定值与公式估算值相关性分析

表 1 不同 TG 水平匀相法测定值与公式法计算的 LDL-C 结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

TG (mmol/L)	n	LDL-C (mmol/L)		t	P	r
		匀相法	公式法			
<1.13	387	2.32±0.78	3.09±0.97	53.63	<0.05	0.97
1.13~2.25	297	2.63±0.77	3.57±0.92	62.97	<0.05	0.97
>2.25~3.39	69	2.77±0.91	4.04±0.99	16.78	<0.05	0.78
>3.39~4.52	17	2.74±1.08	4.03±1.13	8.29	<0.05	0.83
>4.52	20	2.27±0.77	3.81±1.14	5.49	>0.05	0.18
合计	790	2.48±0.81	3.39±1.01	60.44	<0.05	0.92

表 2 匀相法与公式法在 LDL-C 不同水平范围的符合结果 [n (%)]

匀相法 LDL-C 水平 (mmol/L)	n	公式法 LDL-C 水平 (mmol/L)		
		<3.37	3.37~4.14	>4.14
<3.37	694	402(57.92)	219(31.56)	73(10.52)
3.37~4.14	73	1(1.36)	2(2.74)	70(95.90)
>4.14	23	—	—	23(100.00)

注:—表示无数据。

3 讨 论

血清 LDL-C 水平升高是冠心病及动脉粥样硬化性心血管疾病的一项主要危险因素,根据 LDL-C 水平可对冠心病及动脉粥样硬化性心血管疾病危险进行分层,作为防治的目标之一,准确测定 LDL-C 水平对临床工作非常重要^[7-9]。

β -定量法为美国疾病防治与控制中心和 Lipids Reserch Clinic 脂类研究所测定 LDL-C 的参考方法,但因其技术要求高,操作复杂,费时,且需昂贵的设备,不易在普通实验室常规开展^[10]。匀相测定法因其操作简单,可直接在生化分析仪上检测,已被临床广泛接受、使用。Friedewald 公式是 NCEP 推荐常规测定 LDL-C 的估计方法,该法在 $TG < 4.20$ mmol/L 时与超速离心法有很好的相关性。此外还有 Tsai 等^[11]建立估算公式进行 LDL-C 水平计算。

Martin 等^[7]基于个体的血脂水平,使用不同的计算因子进行 LDL-C 估算,能够在一定程度上纠正 Friedewald 公式法的缺陷,提高 LDL-C 估算的准确性。本研究观察到匀相法测定值和 Martin 公式法计算值间有很好的相关性,支持该公式在实践应用中的有效性,但 Martin 公式明显高估了 LDL-C 值,与 Meeusen 等^[10]的研究结果相一致。TG 水平越高, Martin 公式法与匀相直接法相差越远,甚至会出现负值。他汀类药物现已成为目前临床上应用最为广泛的调脂治疗药物,其发挥心血管保护作用的关键,在于该药能够有效降低胆固醇^[12-13]。由于 Martin 公式高估了 LDL-C 值,会对患者的危险分层、他汀类药物治疗剂量及控制血脂的目标水平均会产生影响。Martin 公式法不能摆脱 TG 及 TC 对其的影响,在确保 TG、TC、HDL-C 结果准确、可靠的情况下,可以考虑使用简单、经济的 Martin 公式法对大规模健康体检作为参考或进行一些回顾性研究,但 Martin 公式法在高血脂症诊断、评估心血管疾病危害性的运用还有待于进一步研究。对于临床上以治疗及监测冠心病、动脉粥样硬化性心血管疾病为目的患者,应选用《关于临床血脂测定的建议》中推荐的匀相测定法作为临床实验室测定 LDL-C 的常规方法^[14]。

参考文献

[1] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25):2889-2934.

[2] 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.

[3] 胡大一. 对 2013 年美国治疗血脂胆固醇降低成人动脉粥样硬化心血管疾病风险指南的思考、评论和质疑[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(1):3-5.

[4] 赵水平, 彭道泉, 于碧莲, 等. 美国治疗胆固醇新指南带来的思考[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2):123-125.

[5] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report[J]. Circulation, 2002, 106(25):3143-3421.

(下转第 3514 页)

有 CHD、圆锥动脉干-面部异常综合征、腭-心-面综合征 (VCFS) 及迪格奥尔格综合征。现今仍没有关于遗传病的有效治疗手段,从优生优育角度出发,防止患重大先天性疾病患儿的出生是主要手段,而准确、有效的产前诊断是降低患病患儿出生率的重要方法。

目前研究指出 22q11 微缺失主要是由于染色体在减数分裂后期进行重组时出现了不对称等异常现象造成的,该微片段的缺失会造成新生儿多方面的身体缺陷,主要包括 DiGeorge 综合征、锥干型心脏畸形、VCFS 等,其他 22q11 缺失的表型还有低血钙症、免疫功能低下等。22q11 微缺失片段在 D22S427/1638 到 D22S306/308 区间内,片段大小 1.5~3.0 Mb,小于染色体核型分析的分辨率下限 5 Mb,因此需要分辨率更高的技术手段才能进行检测^[12]。FISH 检查法通过特异性探针与羊水细胞杂交,检测 TUPLE1 基因,可用于判定胎儿是否存在 22q11 微缺失,可为 22q11 微缺失 CHD 疑似胎儿的产前诊断提供更可靠的检测依据,为遗传咨询、优生优育提供参考,有利于下一步及时的临床干预和风险评估。

本研究中的 52 例孕妇羊水细胞的染色体核型分析均显示无异常,而 FISH 检查有 3 例呈阳性,阳性病例中有 2 例是室间隔缺损的指征,说明 22q11 微缺失可能与胎儿心脏室间隔缺损有较大相关性,最终阳性病例均选择了引产终止妊娠。另 20 例彩色多普勒超声显示胎儿有心脏畸形、22q11 微缺失高风险的病例最终 FISH 检测结果呈阴性,说明 CHD 是多基因遗传与环境因素共同作用的结果,未来还需对 CHD 的病因进行更深入的分析以指导诊断与治疗^[13]。目前对于患有 22q11 微缺失综合征新生儿的治疗方法有手术治疗心脏畸形,手术整形、矫正腭及面部异常,加强补钙治疗低血钙症,存在语言、认知、行动发育缓慢者,应及时进行早教干预加以控制,以期慢慢得到改善。

参考文献

- [1] van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol,

2011,58(21):2241-2247.

- [2] 郑莉娟,朱小梅,卢雪珍,等.先天性心脏病流行病学调查分析及干预对策[J].中国妇幼保健,2008,23(26):3754-3756.
- [3] 黄娟娟.先天性心脏病发生相关因素研究[D].郑州:郑州大学,2013.
- [4] McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome)[J]. Medicine,2011,90(1):1-18.
- [5] 辛毅,潘晓冬,刘晴,等.荧光原位杂交技术产前诊断先天性心脏病 22q11.2 微缺失应用价值[J].心肺血管病杂志,2012,41(3):236-240.
- [6] 王敏,邓伶兰.彩色多普勒超声心动图在小儿先天性心脏病诊断中的价值研究[J].中国医药导刊,2013,15(12):1978.
- [7] Lee MY, Won HS, Baek JW, et al. Variety of prenatally diagnosed congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome[J]. Obstet Gynecol Sci,2014,57(1):11-16.
- [8] 孙晓燕,王云英,瓮占平,等. TUPLE1 基因缺失在先天性心脏病发病机制中作用的研究[J].中国优生与遗传杂志,2013,19(2):11-13.
- [9] Richards AA, Garg V. Genetics of congenital heart disease[J]. Curr Cardio Rev,2010,6(2):91-97.
- [10] 杨文娟,吴青青.胎儿畸形与 22q11 微缺失相关性的研究进展[J].中国妇产科临床杂志,2011,12(2):151-153.
- [11] 李胜利.胎儿先天性心脏病的筛查和诊断[J].中国实用妇科与产科杂志,2010,26(12):920-922.
- [12] 王凤羽,马林先,李聪敏,等.先天性心脏病患儿 22q11 微缺失的临床研究[J].中国计划生育学杂志,2012,21(2):109-113.
- [13] 刘珍,朱军.先天性心脏病的环境与遗传高危因素研究进展[J].实用妇产科杂志,2011,27(4):260-264.

(收稿日期:2015-04-02 修回日期:2015-06-29)

(上接第 3511 页)

- [6] Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications[J]. J Am Coll Cardiol,2013,62(8):732-739.
- [7] Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile[J]. JAMA,2013,310(19):2061-2068.
- [8] Lane DM. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP. III): A switch from dietary modification to risk factor assessment[J]. Curr Opin Investig Drugs,2001,2(9):1235-1236.
- [9] 武阳丰,赵冬,周北凡,等.中国成人血脂异常诊断和危险分层方案的研究[J].中华心血管病杂志,2007,35(5):428-433.
- [10] Meeusen JW, Lueke AJ, Jaffe AS, et al. Validation of a proposed novel equation for estimating LDL cholesterol

[J]. Clin Chem,2014,60(12):1519-1523.

- [11] Tsai CH, Wu HH, Weng SJ. Comparison of various formulae for estimating low-density lipoprotein cholesterol by a combination of ages and genders in Taiwanese adults[J]. BMC Cardiovasc Disord,2014,14(2):113-119.
- [12] Teerakanchana T, Puavilai W, Suriyaprom K, et al. Comparative study of LDL-cholesterol levels in Thai patients by the direct method and using the Friedewald formula[J]. Southeast Asian J Trop Med Public Health,2007,38(3):519-527.
- [13] 仲鹏,孙晓斐,丛培玲,等.瑞舒伐他汀对 LDL-C 轻度增高的高血压病患者动脉硬化的疗效观察[J].济宁医学院学报,2014,37(1):33-36.
- [14] 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):53-55.

(收稿日期:2015-03-17 修回日期:2015-06-28)