

• 论 著 •

湖北地区 14~96 岁健康人群 sdLDL-C 生物水平参考区间的建立^{*}

黄 允, 李 艳[△], 戴 雯, 彭 锐

(武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060)

摘要:目的 调查统计湖北地区 14~96 岁健康人群血清小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)水平分布, 建立生物水平参考区间。方法 选取湖北地区健康人群 1 217 例, 女 615 例, 男 602 例。检测统计上述人群血清 sdLDL-C 水平, 与检测试剂盒提供的参考区间对比, 根据 sdLDL-C 在该地区人群的分布情况, 建立实验室参考区间。结果 湖北地区 14~96 岁健康人群 sdLDL-C 水平分布情况如下。女 1 组 $M=0.460\ 0\ \text{mmol/L}$, 2 组 $M=0.530\ 0\ \text{mmol/L}$, 3、4 组 $M=0.600\ 0\ \text{mmol/L}$, 5 组 $M=0.715\ 0\ \text{mmol/L}$; 男 6 组 $M=0.550\ 0\ \text{mmol/L}$, 7 组 $M=0.610\ 0\ \text{mmol/L}$, 8 组 $M=0.580\ 0\ \text{mmol/L}$, 9 组 $M=0.630\ 0\ \text{mmol/L}$, 10 组 $M=0.640\ 0\ \text{mmol/L}$; 男性小于 50 岁人群 sdLDL-C 水平显著高于同年龄段女性($P=0.01$)。年龄大于 50 岁人群 sdLDL-C 水平无性别差异, 但女性大于 60 岁人群 sdLDL-C 水平增幅比同龄男性高。该地区 sdLDL-C 生物水平参考区间如下: 女 15~29 岁为 $0.310\ 0\sim0.878\ 8\ \text{mmol/L}$, >29~39 岁为 $0.341\ 0\sim0.930\ 0\ \text{mmol/L}$, >39~59 岁为 $0.350\ 0\sim1.040\ 0\ \text{mmol/L}$, >59~96 岁为 $0.374\ 8\sim1.175\ 2\ \text{mmol/L}$; 男 14~32 岁为 $0.323\ 5\sim0.916\ 0\ \text{mmol/L}$, >32~96 岁为 $0.370\ 0\sim1.210\ 0\ \text{mmol/L}$ 。结论 湖北地区人群 sdLDL-C 水平分布情况与试剂参考区间存在差异, 该参考区间的建立可为湖北地区实验室提供参考。

关键词:小而密低密度脂蛋白胆固醇; 参考区间; 血脂水平

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.07.002 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2017)07-0906-03

Establishment of reference intervals of sdLDL-C biological levels among healthy population aged 14—96 years old in Hubei area^{*}

HUANG Yun, LI Yan[△], DAI Wen, PENG Rui

(Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: **Objective** To conduct the survey and statistics on the distribution of small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) among the healthy population aged 14—96 years old in Hubei area for establishing the reference intervals of sdLDL-C biological levels. **Methods** A total of 1 217 healthy people in this area, including 602 males and 615 females, were included. The sdLDL-C level in this population was detected for conducting statistics. The detection results were compared with the reference intervals offered by the reagent kit. Finally the sdLDL-C reference intervals for local laboratory were established. **Results** The distribution situation of sdLDL-C in the healthy population of Hubei area was as follows. The female group 1, $M=0.460\ 0\ \text{mmol/L}$; group 2, $M=0.530\ 0\ \text{mmol/L}$; group 3, $M=0.600\ 0\ \text{mmol/L}$; group 4, $M=0.600\ 0\ \text{mmol/L}$; group 5, $M=0.715\ 0\ \text{mmol/L}$; male group 6, $M=0.550\ 0\ \text{mmol/L}$; group 7, $M=0.610\ 0\ \text{mmol/L}$; group 8, $M=0.580\ 0\ \text{mmol/L}$; group 9, $M=0.630\ 0\ \text{mmol/L}$; group 10, $M=0.640\ 0\ \text{mmol/L}$; the sdLDL-C level in female people aged below 50 years old was significantly higher than that in the same age of female ($P=0.01$). The sdLDL-C level in people aged over 50 year old had no sexual difference, but the sdLDL-C increment amplitude in females aged over 60 years old was higher than that in the same age of males. The reference intervals of sdLDL-C biological levels were female aged 15—29 years old, $0.310\ 0\sim0.878\ 8\ \text{mmol/L}$; >29—39 years old, $0.341\ 0\sim0.930\ 0\ \text{mmol/L}$, >39—59 years old, $0.350\ 0\sim1.040\ 0\ \text{mmol/L}$, 60—96 years old, $0.374\ 8\sim1.175\ 2\ \text{mmol/L}$; male, 14—32 years old, $0.323\ 5\sim0.916\ 0\ \text{mmol/L}$, >32—96 years old, $0.370\ 0\sim1.210\ 0\ \text{mmol/L}$. **Conclusion** The distribution situation of sdLDL-C level in the population of Hubei area has difference from the reference range offered by reagent kit, and these established reference intervals can provide a basis for the laboratories in Hubei area.

Key words: sdLDL-C; reference interval; blood lipid level

小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)是按照颗粒大小及密度区分出的一种亚型低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 因 sdLDL-C 颗粒较小(直径约 25 nm)、密度较大(接近 1.06), 从而更容易浸润血管内皮细胞, 且易氧化, 是致血管动脉粥样硬化及心血管疾病的强危险因素^[1-6]。有研究表明, sdLDL-C 作为一项心血管疾病相关的血脂水平指标, sdLDL-C 水平与总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、载脂蛋白(Apo)B 呈正相关, 与

高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、ApoA1 呈负相关^[2]。血清 sdLDL-C 可作为预测冠心病危险性的指标^[7]。sdLDL-C 受年龄、性别、饮食、地域等因素的影响, 各地区实验室有必要根据年龄、性别、饮食、地域的不同建立参考区间^[2]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 4 月 29 日至 2016 年 8 月 6 日体检人群, 经血清学检查、询问病史、心电图检查等排除心脑血管

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81572069); 国家临床重点专科建设项目(财社[2010]305 号)。

作者简介: 黄允, 女, 在读硕士, 主要从事临床检验诊断学方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: yanlitf1120@163.com。

血管疾病、糖尿病、肾脏疾病患病史及家族史,得到 1 217 例血脂正常的人群资料,其中男 602 例,年龄 14~96 岁,中位年龄 46 岁;女 615 例,年龄 15~96 岁,中位年龄 43 岁。上述健康人群空腹血清 TC<5.2 mmol/L、TG<1.7 mmol/L、HDL-C<1.55 mmol/L、LDL-C<3.1 mmol/L。

1.2 检测方法 所有样本均在空腹状态下采集血液标本,经预处理后在 3 h 内完成血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、sdLDL-C 的测定。血清 TC 的检测使用总胆固醇检测试剂盒(COD-CE-PAP 法),参考区间为 3.10~5.20 mmol/L;TG 的检测使用 TG 检测试剂盒(GPO-PAP 法),参考区间为 0.56~1.70 mmol/L;HDL-C、LDL-C 的检测使用直接酶学比色法(CHE/CHOD 法),参考区间为 1.00~1.55 mmol/L、1.90~3.10 mmol/L;sdLDL-C 的检测使用 CHE/CHOD 法,试剂盒由北京九强生物技术股份有限公司生产。所有标本及指标的检测均由 ADVIA2400 全自动生化分析仪完成。

1.3 样本分组 样本按照试剂盒分组的年龄段分组对比,见表 1;在保证每个组样本量大于 100 的前提下对本地健康人群进行分组。收录本地区健康人群 1 217 例,女 615 例(1 组 15~29 岁,2 组>29~39 岁,3 组>39~49 岁,4 组>49~59 岁,5 组>59~69 岁),男 602 例(6 组 14~32 岁,7 组>32~42 岁,8 组>42~52 岁,9 组>52~62 岁,10 组>62~96 岁)。设定本地区参考区间。

表 1 湖北地区人群按试剂盒年龄分组
sdLDL-C 参考区间对比

年龄(岁)	性别	n	试剂盒	样本人群	
				$P_{2.5} \sim P_{97.5}$	$P_{0.5} \sim P_{99.5}$
20~44	男	272	0.246~1.393	0.340 0~1.190 0	0.301 0~1.302 7
20~54	女	465	0.243~1.109	0.336 5~0.940 0	0.300 0~1.066 7
>44~79	男	459	0.246~1.362	0.380 0~1.200 0	0.315 0~1.340 0
>54~79	女	459	0.246~1.362	0.380 0~1.200 0	0.315 0~1.340 0

1.4 统计学处理 本次研究的样本数据 sdLDL-C 在人群中 and 各组中的分布都为非正态的偏态分布,在进行统计学描述时采用四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$,进行多组间比较时使用非参数检验中的 Kruskal-Wallis H 检验,组间有差异后的两两比较使用 Mann-Whitney U 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。正态分布样本参考区间的建立采用正态分布法,非正太分布样本参考区间的建立采用百分位数法。

2 结 果

2.1 与试剂盒参考区间比对 湖北地区人群按北京九强生物技术有限公司提供的试剂说明书参考区间分组后,采用非参数检验的多个样本进行检验($P=0.00$),说明组间比较差异有统计学意义,分组后数据为非正太分布,采用百分位数法得到 2.5%~97.5%及 0.5%~99.5%的参考区间,见表 1。

2.2 sdLDL-C 分布情况 sdLDL-C 在湖北地区人群中的分布情况,女 3 组与 4 组间 sdLDL-C 水平差异无统计学意义($P>0.05$),其余各组间 sdLDL-C 水平比较差异有统计学意义($P=0.00$)。男 7~10 组与 6 组 sdLDL-C 水平比较差异有统计学意义($P=0.00$),7~10 组组间 sdLDL-C 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。总体样本的 sdLDL-C 水平随着年龄

增长都有增高趋势,在 0.01 水平显著相关($r=0.281$)。小于 40 岁男性 sdLDL-C 水平比同年龄阶段女性 sdLDL-C 水平高,女性大于 50 岁(绝经期以后)sdLDL-C 水平的增高幅度大于男性 50 岁以后的增幅,这与相关文献中报道的 70 岁以后 sdLDL-C 水平有所下降不相符。各年龄段分组的中位数及百分位数见表 2。

表 2 湖北地区人群 sdLDL-C 分布情况

分组	年龄(岁)	n	sdLDL-C
			$[M(P_{25} \sim P_{75}), \text{mmol/L}]$
女 1 组	15~29	104	0.460 0(0.400 0~0.550 0)
女 2 组	>29~39	141	0.530 0(0.440 0~0.680 0)*
女 3 组	>39~49	153	0.600 0(0.502 5~0.730 0)*#
女 4 组	>49~59	116	0.600 0(0.500 0~0.777 5)*#
女 5 组	>59~96	101	0.715 0(0.541 5~0.910 0)*#△▽
男 6 组	14~32	107	0.550 0(0.440 0~0.640 0)
男 7 组	>32~42	139	0.610 0(0.490 0~0.750 0)▲
男 8 组	>42~52	127	0.580 0(0.480 0~0.760 0)▲
男 9 组	>52~62	123	0.630 0(0.530 0~0.800 0)▲
男 10 组	>62~96	106	0.640 0(0.525 0~0.790 0)▲

注:与女 1 组比较,* $P<0.05$;与女 2 组比较,# $P<0.05$;与女 3 组比较,△ $P<0.05$;与女 4 组比较,▽ $P<0.05$;与男 6 组比,▲ $P<0.05$ 。

2.3 本地血清 sdLDL-C 水平参考区间 表 2 中 1~10 组经统计学处理后 H 检验发现,组间差异有统计学意义($P=0.00$),采用 U 检验进行两两比较,将组间差异无统计学意义的组合并后,采用百分位数法($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)得到相应的参考区间,见表 3。

表 3 湖北地区健康人群 sdLDL-C 生物参考区间

年龄(岁)	性别	n	参考区间(mmol/L)
14~32	男	107	0.323 5~0.916 0
>32~96	男	495	0.370 0~1.210 0
15~29	女	104	0.310 0~0.878 8
>29~39	女	141	0.341 0~0.930 0
>39~59	女	269	0.350 0~1.040 0
>59~96	女	101	0.374 8~1.175 2

3 讨 论

sdLDL-C 体积小且密度大,根据脂质浸润学说,更加容易侵入血管内皮细胞,沉积在血管壁上,是致动脉粥样硬化的强危险因素^[1-4]。相关研究证实,sdLDL-C 与冠心病的发生发展有密切关系^[7-10]。近年来,sdLDL-C 的实验室测定已经成为现实,但 sdLDL-C 在人群中的分布情况很难统一^[11-12]。本实验室使用的试剂盒参考区间设定根据上海、湖北、广西、内蒙古等地 2 199 例健康人群血清标本得出。本研究显示,湖北地区相同年龄段健康人群的参考区间与试剂盒对比差异较大,因此,有必要根据本地区人群 sdLDL-C 的分布情况设定相应的参考区间。通过本研究建立的参考区间受本实验室测定条件、环境、测试仪器等不可控因素的影响,仅为非湖北地区实验室提供方

法学参考。本研究发现,湖北地区人群 sdLDL-C 水平随年龄增加有增高趋势,与相关研究报道的 70 岁以上人群 sdLDL-C 水平有所下降不一致^[2]。年龄小于 50 岁的人群中,男性的 sdLDL-C 水平高于同龄女性,年龄大于 60 岁女性 sdLDL-C 水平的增幅远高于相同年龄阶段的男性,sdLDL-C 的表达和在血清中水平的高低是否受激素水平的影响有待进一步调查研究。建立本地区的生物水平参考区间对个体化医疗发展有重大意义。

参考文献

[1] King RI, Florkowski CM, Yeo J, et al. What is the best predictor of the atherogenic LDL subclass phenotype 'pattern B' in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Ann Clin Biochem, 2011, 48(Pt2): 166-169.

[2] 陈力平, 林杰, 孔维菊, 等. 不同血脂水平人群小而密 LDL 胆固醇分布及其与血脂组分的相关性[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(4): 354-358.

[3] 黎晓绮, 郭翼华, 熊燕, 等. 不同人群 sdLDL-C 水平及其与血脂组分的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 4(4): 472-474.

[4] 李俊菠, 李晓颖, 傅强, 等. 高脂血症 LDL 亚类与血脂关系的研究[J]. 西部医学, 2011, 23(6): 1022-1025.

[5] 濮伟, 沈昊, 银李琼, 等. 血清小而密低密度脂蛋白胆固醇和同型半胱氨酸与颈动脉斑块的关系[J]. 中国医药导

报, 2015, 12(26): 58-60.

[6] 沈昊, 沈国荣, 杨鸿林, 等. 小颗粒致密低密度脂蛋白与颈动脉斑块形成及危险因素的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(11): 926-928.

[7] 王刚林, 张淑香, 潘能科, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇临床研究进展[J]. 检验医学与临床, 2015, 6(12): 1804-1806.

[8] 周丽娟, 韩崇旭. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与冠心病关系的研究[J]. 实验与检验医学, 2014, 32(2): 112-113.

[9] 朱同华, 沈昊, 沈国荣, 等. 老年脑梗死患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇水平与颈动脉狭窄的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(24): 5405-5406.

[10] 王连升, 庄兴, 张琦, 等. 阿伐他丁对急性冠状动脉综合征患者血清 sdLDL-C 的影响[J]. 检验医学, 2011, 26(11): 726-729.

[11] 于群, 王惠民, 季伙燕, 等. 直接法测定小而密低密度脂蛋白的方法学评价[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(6): 54-56.

[12] Renjith RS, Jayakumari N. A simple economical method for assay of atherogenic small dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol (sdLDL-C) [J]. Indian J Clin Biochem, 2011, 26(4): 385-388.

(收稿日期: 2016-12-26 修回日期: 2017-01-17)

(上接第 905 页)

醇的提取, 目标物的纯化, 再到检测条件的建立, 均是稳定可行的, 可以应用于定性定量分析细胞内的胆固醇。

参考文献

[1] 姜利英, 姚斐斐, 陈青华, 等. 胆固醇检测技术研究现状[J]. 传感器世界, 2010, 16(1): 6-9.

[2] 朱婷婷. 高脂高胆固醇饮食导致 C57BL/6J 小鼠肺脂质蓄积及其机制的初步研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2012: 1-58.

[3] 杨晓青, 王佐, 吴峻. HPLC 法测定 RAW264. 7 源性泡沫细胞中胆固醇酯的含量[J]. 中国药房, 2008, 19(4): 259-261.

[4] Zhang H, Ching S, Chen Q, et al. Localized inflammation in peripheral tissue signals the CNS for sickness response in the absence of interleukin-1 and cyclooxygenase-2 in the blood and[J]. Neuroscience, 2008, 157(4): 895-907.

[5] 王术玲, 潘华新, 王培训. THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞模型的建立及鉴定[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(3): 281-284.

[6] 张庆林, 吴祖泽, 曹菊荣, 等. 高效液相色谱法分析人胎肝细胞培养液中 7-铜基胆固醇[J]. 军事医学科学院, 1997, 21(2): 49-51.

[7] Araki N, Horiuchi S, Takata K, et al. Microquantification of cholesterol and cholesteryl esters in rat peritoneal macrophages by reverse phase high performance liquid chromatography[J]. Anal Biochem, 1990, 185(2): 339-345.

[8] Cheng B, Kowal J. Analysis of adrenal cholesteryl esters by reversed phase high performance liquid chromatography[J]. Lipid Res, 1994, 35(6): 1115-1121.

[9] Vercaemst R, Union A, Rosseneu M, et al. Quantitation of plasma free cholesterol and cholesteryl esters by high performance liquid chromatography[J]. Atherosclerosis, 1989, 78(2/3): 245-250.

[10] Vercaemst R, Union A, Rosseneu M. Separation and quantitation of free cholesterol and cholesteryl esters in a macrophage cell by high performance liquid chromatography[J]. Chromatogr, 1989, 494(494): 43-52.

[11] 梁中书, 杨侃, 陈本美. 液相色谱-质谱联用法测定 U937 细胞内胆固醇[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(20): 51-56.

[12] 郭玮, 陈方俊, 潘柏申. 胆固醇检测方法的发展历史及标准化[J]. 检验医学, 2013, 28(11): 970-974.

(收稿日期: 2016-10-25 修回日期: 2016-12-19)