

低密度脂蛋白胆固醇计算公式危险分层的应用探讨

王宇^{1*}, 黎明新¹, 李春威², 张奇智³, 王礼宁⁴, 王岑¹

1. 沈阳医学院附属中心医院检验科, 辽宁 沈阳 110024

2. 沈阳医学院附属中心医院眼科, 辽宁 沈阳 110024

3. 武汉市武昌医院检验科, 湖北 武汉 430063

4. 上海健康医学院附属周浦医院检验科, 上海 201318

摘要 : 目的 旨在通过收集来我院就诊的患者血清低密度脂蛋白胆固醇检测结果, 对比三种计算公式方法与测定值的差异及危险分层一致性, 探讨应用效果。方法 选取2020年10月至2021年12月于我院住院且接受血脂检测的患者2229例为研究对象, 根据纳入排除标准筛选出2158例进行分析。以我院检验科直接法(匀相法)测定的值为参考标准, 采用统计学 Pearson 相关、线性回归分析、Bland-Altman 散点图、危险分层一致性比较、在不同 TG 区间的水平上, 对比 Sampson 公式、Martin 公式、Friedewald 公式三种方法计算值与标准参考之间的差异。结果 三种公式法计算的结果与直接法测量值具有明显的相关性 ($P < 0.001$), 以 Martin 公式的相关性为最好; 但是, 三种公式都存在造成高估或低估低密度脂蛋白水平和危险分层的情况, 以低估为显著; 危险分层总体符合率最高的是 Martin 公式; 随着甘油三酯水平的上升, Sampson 和 Friedewald 公式的计算值与直接法测得值的平均差值呈逐渐升高的趋势。结论 优选直接法进行测量。对于 $TG < 400 \text{ mg/dL}$ 的患者可以使用计算公式法, 尤其推荐 Martin 公式法进行低密度脂蛋白胆固醇的测定。

关键词 : 低密度脂蛋白胆固醇; 计算公式; 总胆固醇; 危险分层; 甘油三酯; 高密度脂蛋白胆固醇

Study on Application of the Risk Stratification in the Calculation Formula of Low-Density Lipoprotein Cholesterol

Wang Yu^{1*}, Li Mingxin¹, Li Chunwei², Zhang Qizhi³, Wang Lining⁴, Wang Cen¹

1. Department of Clinical Laboratory, Central Hospital Affiliated to Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning 110024

2. Department of Ophthalmology, Central Hospital Affiliated to Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning 110024

3. Department of Clinical Laboratory, Wuhan Wuchang Hospital, Wuhan, Hubei 430063

4. Department of Clinical Laboratory, Zhoupu Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318

Abstract: Objective This study aims to collect the detection results of serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) of patients treated at our hospital, compare the differences between the results calculated by three calculation formulas and the measured values as well as the consistency of risk stratification, and explore the application effects. Methods A total of 2,229 inpatients who received blood lipid tests in our hospital from October 2020 to December 2021 were selected as the research objects, and 2,158 cases were screened out for analysis according to the inclusion and exclusion criteria. Taking the values measured by the direct method (homogeneous method) in the clinical laboratory of our hospital as the reference standard, statistical methods such as Pearson correlation, linear regression analysis, Bland-Altman scatter plot, comparison of risk stratification consistency, and comparison of the differences between the calculated values by the Sampson formula, Martin formula, and Friedewald formula and the standard reference were carried out at different levels of the triglyceride (TG) interval. Results The results calculated by the three formula methods had obvious correlations with the measured values by the direct method ($P < 0.001$), and the correlation of the Martin formula was the best. However, all three formulas had the situations of overestimating or underestimating the LDL-C level and risk stratification, with underestimation being more significant. The Martin formula had the highest overall coincidence rate of risk stratification. With the increase of the TG level, the average differences between the calculated values by the Sampson formula and the Friedewald formula and the measured values by the direct method showed a gradually increasing trend. Conclusion The direct method is preferably selected for measurement. For patients with $TG < 400 \text{ mg/dL}$, the calculation formula

method can be used, and the Martin formula method is especially recommended for the determination of LDL-C.

Keywords: low-density lipoprotein cholesterol; calculation formula; total cholesterol; risk stratification; triglyceride; high-density lipoprotein cholesterol

前言

心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 是导致我国城乡居民死亡的首位疾病^[1], 构成比约为 47.35-48.98%。数据显示, 由于动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD) 近年来迅速增加, 其死亡人数占 CVD 死亡人数的比例从 1990 年的 40% 升高到 2016 年的 61%^[2], 从 1990 年的占有死亡人数比例 11% 升高到 2016 年的 25%。已经证实低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 是 ASCVD 的第二大原因^[3], 与 ASCVD 的发生、进展密切相关^[4], 是 ASCVD 一级和二级预防的主要目标。血脂异常总患病率中国成人 2018 年为 35.6%^[5]。《中国血脂管理指南 (2023 年)》进一步更新了 ASCVD 总体风险评估, 对一级、二级预防危险分层进一步细化; 进一步更新了降脂治疗的目标, 对不同的风险等级 (低危、中/高危、极高危、超高危) 设定了更为严格的降 LDL-C 指标^[6]。因此, 实验室准确测量 LDL-C 对于指导临床降脂的治疗极为关键。作为 LDL-C 定量检测的参考方法, 超速离心法由于操作步骤繁琐, 并不适用于临床实验室大量标本的检测。临床上对低密度脂蛋白胆固醇的检测, 目前应用的主要是匀相法 (直接法) 和间接公式法 (Friedewald 公式法^[7]), 因此, 对指导临床降脂治疗有重要意义的方法学进行比较, 有助于为临床提供可靠的数据支持。本文采用直接法检测的结果为参考标准, 对比 3 种公式法 (Martin 公式、Sampson 公式、Friedewald 公式)^[8-9] 与参考值之间的差异及可接受性。

一、资料与方法

(一) 研究对象

从 2020 年 10 月至 2021 年 12 月在我院住院的内分泌科、心血管科、神经科患者中选取。纳入标准: 接受过甘油三酯 (triglyceride, TG), 总胆固醇 (total cholesterol, TC) 以及高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的检测, 有完整的住院电子病历, 有肝肾功能、血常规等检查记录, 不仅有明确的病史记录, 还有明确的近期用药记录。排除标准: (1) 近期有明显影响进食的甲状腺疾病, 外科手术或疾病, 肝肾功能不全者; (2) 4 项化验血脂结果有遗漏; (3) $TG \geq 400 \text{mg/dL}$; (4) 最近 6 周内患有严重感染性疾病; (5) 长期口服激素、避孕药物; (6) 恶性肿瘤; (7) 年龄 < 18 岁; (8) 妊娠。本研究经过伦理委员会审批 (编号: SYMC-20201228-005)。

(二) 血脂检测

血脂 4 项采用 Roche 全自动生化分析仪 (Cobas 8000 C701) 及配套罗氏试剂进行检测。HDL-C 采用选择性抑制法 (PPD 法); LDL-C 采用可溶性反应法 (SOL 法); TG 采用甘油磷酸氧化酶-过氧化物酶法 (GPO-POD 法); TC 采用胆固醇氧化酶法进行测定。检验科实验室参加国家卫生健康委员会临床检验中心组织的室间质评, 成绩均合格。

(三) 方法

从 2229 例样本中筛选出 2158 例, 数据导入 SPSS 26.0 进行分析。血脂单位转换系数: $TG: 1 \text{mmol/L} = 88.4955 \text{mg/dL}$; $HDL-C, TC, LDL-C: 1 \text{mmol/L} = 38.61 \text{mg/dL}$, 数据进行整数化处理。DLDL、FLDL、MLDL、SLDL 分别为直接法、Friedewald 公式、Martin 公式、Sampson 公式的 LDL-C 值, 计算公式如下:

(1) Friedewald 公式为: $FLDL^{[7]} = TC - HDL - TG/5$ (mg/dL);

(2) Martin 公式为: $MLDL^{[8]} = TC - HDL - TG/f$ (mg/dL), (f 为可变因子, 范围从 3.1 到 11.9, 从 180 单元因子表获得);

(3) Sampson 公式为:

$SLDL^{[9]} = TC/0.948 - HDL/0.971 - (TG/8.56 + TG * NonHDL / 2140 - TG^2 / 16100) - 9.44$ (mg/dL)。

(四) 统计学方法

利用 SPSS 26.0、Medcalc 20.010 等软件进行统计分析, $P < 0.05$ 具有统计学意义。用 $M(Q1, Q3)$ 表示非连续变量, 用 $\bar{X} \pm s$ 表示连续变量正态分布, 用率表示分类变量。采用皮尔森相关和线性回归分析, 分别评价三种公式计算值 FLDL, SLDL, MLDL 和测量值 DLDL 之间的相关性; Bland-Altman 散点图评估三种公式计算值 FLDL, SLDL, MLDL 和测量值 DLDL 之间的总体一致性; 计算三种公式法与直接法相比较, 危险分层的一致性、符合率以及向上危险层错分类率和向下危险层错分类率, LDL-C 的错

基金项目: 沈阳医学院科学研究基金项目 (20201020)。

通讯作者: 王宇 (1975.04-), 女, 主任技师, 研究方向: 检验方法学、微生物检验。邮箱: 18002477193@163.com

误分类危险级别的比例；在不同 TG 水平区间，使用配对 t 检验分析三种公式法与直接法差值的水平及变化规律。

二、结果

(一) 患者临床基本特征 临床基本数据为2158例，见表1。

表1 患者基本资料

项目	数据 (n=2158)	TC (mg/dL)	177 ± 38
年龄 (岁)	64 ± 11	TG (mg/dL)	124 (91, 172)
男性 / 例 (%)	1077 (49.9)	HDL-C (mg/dL)	46 ± 12
高血压 / 例 (%)	1376 (63.8)	Non-HDL-C (mg/dL)	130 ± 37
2型糖尿病 / 例 (%)	683 (31.6)	DLDL (mg/dL)	119 ± 35
冠心病 / 例 (%)	1270 (58.9)	SLDL (mg/dL)	106 ± 34
脑血管疾病 / 例 (%)	1521 (70.5)	FLDL (mg/dL)	103 ± 33
已接受他汀治疗 / 例 (%)	1441 (66.8)	MLDL (mg/dL)	106 ± 33

(二) 相关性及其一致性分析

用皮尔森相关和线性回归进行分析显示，Friedewald公式、Martin公式、Sampson公式三公式计算值都显示出与直接法检测值显著的相关性，其中MLDL与DLDL的相关性最高 (MLDL: $r=0.986$, $R^2=0.971$, $P<0.001$; SLDL: $r=0.984$, $R^2=0.969$, $P<0.001$; FLDL: $r=0.981$, $R^2=0.962$, $P<0.001$)。布兰德-阿尔特曼散点图显示，DLDL与MLDL、SLDL、FLDL的平均差值分别是14.0 mg/dL (95%CI为1.7~26.2 mg/dL)、14.2 mg/dL (95%CI为1.9~26.4mg/dL)、17.4mg/dL (95%CI为3.9~31.0mg/dL)。

根据我国专家共识和防治指南 [5,10]，极高危、高危和中危、低危的 LDL-C 临床干预临界值为 1.8 mmol/L (70 mg/dl)，2.6 mmol/L (100 mg/dl)，3.4 mmol/L (130 mg/dl)，4.9 mmol/L (190 mg/dl)，因此本研究按照此范围进行分段分析危险分层的一致性。与直接法相比较，三种公式都存在危险分层错分类率下行的风险，以 Friedewald 公式错分类率最高；同时也出现高估 LDL-C 水平极其危险分层的情况，Martin 公式最高；Martin 公式的总体危险分层符合率最高，见表2。与直接法相比较，三种公式对于 LDL-C 水平极其危险分层，均存在倾向于低估为主的趋势。

(三) 危险分层比较

表2 危险分层与直接法一致性比较

项目	范围	DLDL (mg/dL)					
		例数 (N)	<70(N=168)	70-9(N=451)	100-129(N=701)	130-189(N=789)	≥ 190(N=49)
SLDL (mg/dL)	<70	314	168	146 (a)	0	0	0
	70-99	657	0	304	352(a)	1(a)	0
	100-129	698	0	1(b)	348	349(a)	0
	130-189	465	0	0	1(b)	437	27(a)
	≥ 190	24	0	0	0	2(b)	22
MLDL (mg/dL)	<70	292	164	128(a)	0	0	0
	70-99	655	4(b)	321	330(a)	0	0
	100-129	724	0	2(b)	369	353(a)	0
	130-189	468	0	0	2(b)	435	31 (a)
	≥ 190	19	0	0	0	0	18
FLDL (mg/dL)	<70	371	168	201(a)	2(a)	0	0
	70-99	671	0	249	417(a)	5(a)	0
	100-129	682	0	1(b)	282	399(a)	0
	130-189	415	0	0	0	385	30(a)
	≥ 190	19	0	0	0	0	19

注 a:公式法低估；b:公式法高估。直接法相比：总体符合率、危险层下行错分率、危险层上行错分率分别是：SLDL:1279/2158=59.26%、875/2158=40.54%、4/2158=0.19%；MLDL:1307/2158=60.56%、842/2112=39.02%、8/2158=0.37%；FLDL:1103/2158=51.11%、1054/2158=48.84%、1/2158=0.05%。

(四) 在不同 TG 水平区间上的差值

表3 与直接法相比三种公式在不同 TG 区间的水平上的差值

项目		TG (mg/dL)		
		<150(n=1405)	150-199(n=379)	199-400(n=374)
DLDL-SLDL (mg/dL)	平均差值	13.12 ± 4.71	15.25 ± 6.26	17.08 ± 9.42
	t 值 (p)	104.22(P<0.001)	47.39(P<0.001)	35.04(P<0.001)
DLDL-MLDL (mg/dL)	平均差值	14.48 ± 4.98	14.32 ± 6.04	11.68 ± 9.24
	t 值 (p)	109.04(P<0.001)	46.17(P<0.001)	23.98(P<0.001)

报道显示 LDL-C 的水平与 TG 水平有关，特别是 TG ≥ 400mg/dL 患者中，准确性可能会受到影响，因此，本研究选择 TG < 400mg/dL 的患者进行研究。根据 TG 水平分为三组，当 TG 位于分组 TG < 150mg/dL、150~199mg/dL、200~400mg/dL 时，发现 DLDL 与 SLDL 的平均差值随着 TG 水平升高，呈现逐渐增大的趋势；FLDL 与 SLDL 的趋势相似。但是 MLDL 和 DLDL 的差值变化不明显，见表3。

DLDL-FLDL (mg/dL)	平均差值 t值 (p)	14.90 ± 4.93 113.48(P<0.001)	19.73 ± 5.77 66.63(P<0.001)	24.72 ± 8.21 58.24(P<0.001)
----------------------	----------------	---------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

注：以 mg/dL 表示 LDL-C 方程与直接法之间的平均差值 ± 1.96 个标准差，P 值 < 0.05 有统计学意义

三、讨论分析

ASCVD 的致病性危险因素是 LDL-C，而 LDL-C 的准确测定是指导临床降脂的关键。血脂不足可能会引起动脉粥样硬化，从而使心脑血管疾病病情加重。数据显示，我国成年人血脂异常患病率逐年升高，对临床 LDL-C 的准确测定提出了更迫切的需求。

Friedwald 公式法虽然具有简便、快速的优点，但其具有局限性，有研究报告存在低估了 LDL-C 的水平。在我国《临床实验室的血脂检测与管理》中强调了检验前，检验中和检验后各环节对结果的影响，在《临床血脂测定建议》及《临床实验室的血脂检测与管理》中，推荐了匀相法作为临床实验室检测 LDL-C 的常规方法。因此，本研究采用匀相法（SOL 法）检测结果为参考，在我院 2158 例患者的数据分析显示，Pearson 相关与线性回归分析显示，Martin 公式、Sampson 公式、Friedewald 公式三种公式与匀相法都有显著的相关性，其中 Martin 公式和匀相法的相关性最好。蔡红军等对 490 例标本使用 BeckmanCoulter AU5821 全自动生化分析仪，采用酶法进行测定的值与公式法进行比较，显示 Martin 公式的相关性最好，与实测值的差值最小，一致性最佳，与本研究结果相吻合。赵芳竹使用日立 7600-110E 全自动生化分析仪，采用表面活性剂清除法的试剂进行比较，Friedewald 公式法适用于 TG<4.52 mmol/L 的人群。这些数据表明虽然使用不同的检测系统，采用来自匀相法中的不同具体方法（SOL 法、酶法、表面活性剂清除法）进行 LDL-C 检测，均得到相似的结论，即公式法适用于 TG<400mg/dL 的患者。

与常规使用空腹样本进行评估的研究相对比，沈盈等采用非空腹血液样本，采用 cobas 701 全自动生化分析仪检测公式法与匀相法的差异，发现非空腹状态下，血脂水平的变化主要为 TG 升高，亦是推荐 Martin 公式检测 LDL-C，Martin 公式可能是最适合中国人群使用的计算公式。

陈宣男等使用贝克曼 AU5421 全自动生化分析仪进行检测的研究表明，Friedewald 公式与匀相法的差值呈连续性变化，在 TG<3.5 mmol/L (134 mg/dl) 时移动相关系数比较可靠，随后随着 TG 增高相关性急剧下降，提示若 TG 水平过高，公式法可能导致偏差较大。本研究结果显示随着 TG 水平升高，Sampson 公式、Friedewald 公式与匀相法的差值也呈现逐渐增大的趋势，Martin 公式和匀相法的差值变化不明显。

于培霞等和其他的研究结果表明 Friedewald 和 Martin 公式可能会导致 LDL-C 浓度过高。本研究对危险分层进行分析，三种公式均可能导致向上危险层错分类和向下危险层错分类，其中以向下危险层错分类为主。Martin 公式的危险分层总体符合率最高。与直接法相比较，三个公式都存在低估 LDL-C 水平和其危险分层的风险，这与其他研究团队的研究结果一致。究其危险分层不一致的

原因，可能与患者饮食、肥胖、地域等多种因素有关。本研究结果表明 Martin 公式的结果与直接法测量值之间的相关性最好，危险分层整体一致性最高，在 TG<400mg/dL 区间，偏移不随着 TG 水平的变化而加大，因此对于 TG<400mg/dL 的患者可以使用计算公式法，尤其推荐 Martin 公式法进行 LDL-C 的测定。

四、结语

ASCVD 的致病性危险因素是 LDL - C，准确测定对临床降脂至关重要。我国成年人血脂异常患病率上升，对 LDL - C 准确测定需求迫切。研究对比多种公式法与匀相法，虽不同检测系统和匀相具体方法得出相似结论，公式法适用于 TG<400mg/dL 患者，其中 Martin 公式与匀相法相关性最好，危险分层总体符合率最高，最推荐用于该类患者 LDL - C 测定。

参考文献

- [1] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告2023》要点解读[J].中国心血管杂志,2024,29(4):305-324.
- [2] ZHAO D, LIU J, WANG M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16: 203-212.
- [3] 《中国心血管健康与疾病报告2022》编写组.《中国心血管健康与疾病报告2022》概述[J].中国心血管病研究,2023,21(7):577-600.
- [4] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [J]. Eur Heart J, 2017, 38(32): 2459-2472.
- [5] 社区成人血脂管理中国专家共识撰写组.社区成人血脂管理中国专家共识(2024年)[J].中华全科医师杂志,2024,23(3):220-228.
- [6] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会.中国血脂管理指南(2023年)[J].中国循环杂志,2023,38(3):237-271.
- [7] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge [J]. Clinical Chemistry, 1972, 18(6): 499-502.
- [8] 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 the Journal of the American Medical Association, 2013, 310(19): 2061-2068.
- [9] Sampson M, Ling C R, Sun Q, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia [J]. Jama Cardiology, 2020, 5(5): 540-548.
- [10] 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].中华健康管理学杂志,2017,11(1):7-28.