

- cute lung injury: definition and review[J]. Crit Care Med, 2005, 33(4):721-726.
- [15] Rao RS, Howard CA, Teague TK. Pulmonary endothelial permeability is increased by fluid from packed red cell units but not by fluid from clinically-available washed units[J]. J Trauma, 2005, 60(4):851-858.
- [16] Silliman CC. The two-event model of transfusion-related acute lung injury[J]. Crit Care Med, 2006, 34(5 Suppl):124-131.
- [17] Nicholson SE, Johnson RA, Craig T, et al. Transfusion-related acute lung injury in a rat model of trauma-hemorrhage[J]. J Trauma, 2011, 70(2):466-471.
- [18] Tung JP, Fung YL, Nataatmadja M, et al. A novel in vivo ovine model of transfusion-related acute lung injury (TRALD)[J]. Vox Sang, 2011, 100(2):219-230.
- [19] Kelher MR, Masuno T, Moore EE, et al. Plasma from stored packed red blood cells and MHC class I antibodies causes acute lung injury in a 2-event in vivo rat model[J]. Blood, 2009, 113(9):2079-2087.
- [20] Khan SY, Kelher MR, Heal JM, et al. Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury[J]. Blood, 2006, 108(7):2455-2462.
- [21] Pluvinet R, Olivar R, Krupinski J, et al. CD40: an upstream master switch for endothelial cell activation uncovered by RNAi-coupled transcriptional profiling[J]. Blood, 2008, 112(9):3624-3637.
- [22] 刘风华, 曹荣祚, 祁萍萍. 发生输血相关性急性肺损伤 2 例报告[J]. 临床血液学杂志:输血与检验版, 2010, 23(12):756-757.
- [23] 郑立. 输血相关性急性肺损伤 1 例[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(11):954-955.
- [24] 俞志勇, 施兵, 李渤涛, 等. 造血干细胞移植术后发生输血相关性急性肺损伤 1 例[J]. 人民军医, 2009, 52(3):193.
- [25] 梁文彪, 唐荣才, 栾建凤, 等. 血液预警与输血链的全面管理[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(1):2-4.

(收稿日期:2011-02-09)

• 综 述 •

小而密低密度脂蛋白的临床应用及检测

张正清, 王连升 综述, 陈福祥 审校

(上海交通大学医学院附属第九人民医院检验科 200011)

关键词:脂蛋白, LDL; 动脉粥样硬化; 脂类代谢

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.11.031

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)11-1211-02

低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)是体内转运内源性胆固醇的主要脂蛋白,在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生和发展中起着重要的调节作用。LDL 具有明显的异质性, Austin 等^[1]根据非变性梯度凝胶扫描测定的 LDL 主峰颗粒直径(peak particle diameter, PPD)将 LDL 分成两种亚型:PPD $\geq$ 25.5 nm 为 A 型 LDL,即大 LDL (large LDL, ILDL),密度接近 1.02 g/mL; PPD $<$ 25.5 nm 为 B 型 LDL,即小而密低密度脂蛋白(small dense LDL, sdLDL),密度接近 1.06 g/mL。

1 sdLDL 的代谢

LDL 颗粒的不均一性是其代谢过程受多因素调节的结果,但具体生化机制尚不十分清楚。有研究表明,血浆三酰甘油(triglyceride, TG)水平对 sdLDL 的生成有重要的调节作用,当肝内合成 TG 较多(血浆 TG 浓度大于 1.5 mmol/L)时,在胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)作用下,富含 TG 脂蛋白中的 TG 与 LDL 的胆固醇酯(cholesterol ester, CE)交换,使 LDL 颗粒内 TG 含量增加,转运到肝脏后被肝脂酶水解,使 LDL 中的胆固醇与蛋白质比值降低,颗粒变小,密度增加,形成 sdLDL^[2]。脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)也是影响 sdLDL 代谢的重要因素。LPL 活性降低时,血浆中富含 TG 的 ILDL 降解减少,在 CETP 作用下 ILDL 转化为 sdLDL 增多。血浆脂蛋白中内源性 CETP、卵磷脂胆固醇脂酰转移酶(lecithin cholesterol acyl transferase, LCAT)和外源性 LPL 导致 LDL 密度的改变。当血浆 TG 含量增加时,该作用增强,从而导致 sdLDL 的产生^[3]。LDL 颗粒大小也受性别和其他因素如运动、饮食、药物等的影响^[4]。

2 sdLDL 的理化特性

Rizzo 等^[5]分析了不同亚型 LDL 颗粒脂质的含量,发现

sdLDL 比 ILDL 含有较少的游离胆固醇(free cholesterol, FC)、磷脂(phospholipid, PL)及 CE;随着 LDL 密度的增加,氧化敏感性亦增高,这与各亚型 LDL 中 FC 浓度呈反比。Otvos 等^[6]认为,AS 危险性的增加可能与 sdLDL 中 FC 的氧化敏感性增加有关,LDL 颗粒含有的 FC、PL 和 CE 都与 LDL 大小和密度呈正相关,表明两种 LDL 化学组成的不同是物理性质不同的基础。

3 sdLDL 致 AS 的机制

LDL 是 AS 发生、发展的主要脂类危险因素,而 sdLDL 是具有致 AS 作用的主要 LDL 亚型。其作用机制包括 sdLDL 与受体的结合力减低,不易通过 LDL 受体途径从循环中清除;sdLDL 颗粒表面极性分子减少,与动脉内膜上蛋白聚糖亲和力高,易黏附于血管壁进入血管内皮细胞;sdLDL 颗粒小,易进入动脉壁内,并被动脉壁内的巨噬细胞吞噬;sdLDL 颗粒表面保护层单薄,抗氧化成分少,进入血管壁内后易被氧化,氧化后的血浆 LDL 是导致 AS 的重要诱变因素。

4 sdLDL 的临床应用

4.1 sdLDL 与糖尿病(diabetes mellitus, DM)的关系 血脂代谢异常先于 DM 发生。DM 血脂代谢异常的主要表型为 TG 升高、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)降低和 sdLDL 升高,统称为致动脉粥样硬化表型,与心脑血管并发症的发生密切相关^[5]。特别在 2 型 DM 中,血脂代谢异常导致发生微血管并发症的危险性增加^[7]。Ogita 等^[8]通过健康人口服葡萄糖耐量实验(oral glucose tolerance test, OGTT)后的血浆 sdLDL 检测,以观察健康人血糖浓度变化对 sdLDL 水平的影响。结果显示, sdLDL-C 浓度明显下降,且在口服葡萄糖 2 h 后浓度最低,在 3 h 后上升到基线水平;相

比血糖浓度, sdLDL 浓度与血清胰岛素水平更具有负相关性。孙宁玲等^[9]对高血压及高血压合并 DM 患者进行血脂成分检测, 发现高血压患者中, 当 TG $\geq$ 1.7 mmol/L 时, 其 sdLDL 呈升高趋势, 高血压合并 DM 患者 TG 水平明显高于正常值, 并伴有 sdLDL 升高, 提示高血压合并 DM 患者发生心血管病的风险高于单纯高血压患者。

4.2 sdLDL 与冠状动脉性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 及急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的关系 LDL 与 CHD 的发生和发展关系密切, 血浆 sdLDL 水平升高导致 CHD 危险性增加。Utarwuthipong 等^[10]以多种 CHD 危险因素与 sdLDL 进行多元线性回归分析, 发现 sdLDL 与 TG、体质指数、CHD 家族史和 HDL-C 均有关; 调整上述因素后, sdLDL 仍与 CHD 存在相关性。sdLDL 检测作为评估 CHD 患者脂蛋白代谢紊乱的新指标, 对预测 CHD 发生具有一定临床意义。

ACS 包括不稳定性心绞痛、急性心肌梗死和心源性猝死。研究发现, sdLDL 在急性心肌梗死患者和不稳定性心绞痛患者体内的含量较病例对照组明显增高, 说明 ACS 的发病与 sdLDL 升高有关, sdLDL 可能是通过诱导 AS 从而引发 ACS 的重要危险因素之一^[11]。因此, sdLDL 可作为了解 ACS 患者脂蛋白代谢紊乱的新指标, 对预测 ACS 发生具有重要意义。

4.3 sdLDL 与脑卒中的关系 约 80% 的脑卒中属于缺血性脑梗死, 其主要病理基础是 AS。sdLDL 与颈动脉内膜中层厚度具有正相关性, 是颈动脉粥样硬化最好的脂质标记^[12]。Zeljko 等^[13]采用非变性梯度凝胶电泳, 对经头颅计算机断层扫描和核磁共振检查证实的脑卒中患者的血浆 sdLDL 水平进行检测分析, 在调整了其他危险因素 (高血压病史、DM 病史等) 后, 统计分析显示, sdLDL 与缺血性脑梗死的发生密切相关; 与腔隙性脑梗死和脑出血的关系差异无统计学意义, 提示 sdLDL 是缺血性脑卒中发病和患者短期内死亡的独立危险因素。

4.4 sdLDL 与家族型高脂血症的关系 Jarauta 等^[14]通过比较家族性混合型高脂血症 (familial combined hyperlipidemia, FCHL) 患者与对照组, 发现 FCHL 患者 sdLDL 颗粒含有较少的 CE, 颗粒表面 FC 和 PL 较少, LDL 中 sdLDL 所占比例更高, 且不依赖于血浆 TG 浓度。Hirano 等^[15]的研究表明, 混合型高脂血症 (combined hyperlipidemia, CHL) 患者 sdLDL-C 水平高于血脂正常组和高胆固醇血症组; 在 CHL 组中, FCHL 患者 sdLDL-C 水平高于无家族史患者; FCHL 特点为载脂蛋白 B (apoprotein B, apoB) 和 sdLDL 浓度增加, 94% 的 FCHL 患者同时有 apoB 和 sdLDL 浓度升高 (apoB $>$ 120 g/L, sdLDL $>$ 33 g/L)。

5 sdLDL 检测方法及其评价 sdLDL 的检测方法有多种, 其中密度梯度超速离心法是检测 LDL 亚型的金标准, 而梯度凝胶电泳法则是最常用方法^[16-17]; 其他检测方法包括质子核磁共振光谱法、分子筛色谱法、电子显微镜技术、动态光散射法等^[18-20], 但由于需要特殊实验设备, 因此不适用于临床常规检测。近年来, 微流控芯片毛细管电泳被认为是分离检测 sdLDL 较为高效的方法^[21], 但需自制芯片且操作步骤繁琐, 难以推广使用。肝素-镁沉淀法则是 sdLDL 检测方法的研究热点。Hirano 等^[22]利用肝素-镁离子可选择性沉淀密度小于 1.044 g/mL 脂蛋白的特点, 分离得到密度大于 1.044 g/mL 的 sdLDL 和 HDL 上清液, 通过自动生化分析仪选择性测定上

清液中 sdLDL-C 和 sdLDL-apoB 含量, 进而实现 sdLDL 的定量评价; 其测得的 sdLDL-C 和 sdLDL-apoB 含量与超速离心所测结果具有显著相关性^[23]。临床研究表明, 利用该方法测得的 sdLDL-C 和 sdLDL-apoB 含量对 AS 危险性具有很好的评价作用, 可用于临床常规检测^[24]。肝素-镁沉淀法操作简单、无需特殊实验设备, 并可对大量样品进行快速、精确的 sdLDL 检测。

综上所述, sdLDL 可促进 AS 的发生、发展, 是心脑血管事件发生的独立危险因素之一; sdLDL 比 LDL 更具有致 AS 作用, 检测不同 LDL 亚型水平比仅测定 LDL-C 临床价值更高, 且定量检测高危患者 sdLDL 水平更为重要。密度梯度超速离心法是分离检测 sdLDL 的参考方法, 但操作繁琐、耗时较长, 难以应用于临床常规检测; 肝素-镁沉淀法具有简便、快速的优点, 为临床常规检测 sdLDL 提供了可能。

参考文献

- [1] Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction[J]. JAMA, 1988, 260(13): 1917-1921.
- [2] Rizzo M, Berneis K. Should we measure routinely the LDL peak particle size[J]. Int J Cardiol, 2006, 107(2): 166-170.
- [3] Younis NN, Soran H, Sharma R, et al. Small-dense LDL and LDL glycation in metabolic syndrome and in statin-treated and non-statin-treated type 2 diabetes[J]. Diab Vasc Dis Res, 2010, 7(4): 289-295.
- [4] Ai M, Otokoza S, Asztalos BF, et al. Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham offspring study[J]. Clin Chem, 2010, 56(6): 967-976.
- [5] Rizzo M, Rini GB, Berneis K. Effects of statins, fibrates, rosuvastatin, and ezetimibe beyond cholesterol: the modulation of LDL size and subclasses in high-risk patients[J]. Adv Ther, 2007, 24(3): 575-582.
- [6] Otvos JD, Collins D, Freedman DS, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial[J]. Circulation, 2006, 113(12): 1556-1563.
- [7] Bell DS, Al Badarin F, O'Keefe JH Jr. Therapies for diabetic dyslipidemia[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(4): 312-325.
- [8] Ogita K, Ai M, Tanaka A, et al. Serum concentration of small dense low-density lipoprotein-cholesterol during oral glucose tolerance test and oral fat tolerance test[J]. Clin Chim Acta, 2008, 387(1/2): 36-41.
- [9] 孙宁玲, 王及华, 陈琦玲. 高血压合并糖尿病患者甘油三酯与小而密低密度脂蛋白的变化及洛伐他汀的干预作用[J]. 中国循环杂志, 2002, 17(5): 364-366.
- [10] Utarwuthipong T, Komindr S, Pakpeankitvatana V, et al. Small dense low-density lipoprotein concentration and oxidative susceptibility changes after consumption of soybean oil, rice bran oil, palm oil and mixed rice bran/palm oil in hypercholesterolemic women[J]. Int Med Res, 2009, 37(1): 96-104.
- [11] Toft-Petersen AP, Tilsted HH, Aaroe J, et al. small dense LDL particles - a predictor of coronary artery disease evaluated by invasive and CT-based techniques: a case-control study[J]. Lipids Health Dis, 2011, http://www.ncbi. (下转第 1219 页)

情监测和疗效观察方面具有一定的作用,但该法仅为定性实验,不能判断 HBV-M 各指标的具体含量,不能实现 HBV 感染的动态观察,也不能对需要进行预防接种的高危人群和需要接受肝移植、血液透析及免疫抑制剂治疗的患者等进行表面抗体浓度值的定期、动态检测,因此难以判断 HBV 感染病情和病毒复制水平^[4-5]。TRFIA 是继放射标记、酶标记、化学发光、电化学发光等方法后的新兴的标记免疫检测方法,该技术灵敏度可高达 10~18 mol/L,HBsAg 最低检出限可达 0.2 ng/mL,而 ELISA 检测 HBsAg 的最低检出限为 0.5 ng/mL^[6];TRFIA 的高灵敏度主要受益于所用标记物(稀土离子)具有的物理性质及化学性质,稀土离子体积很小(为原子标记),不影响被标记物的空间立体结构,不影响被标记物与待测物结合所形成复合物的稳定性(对蛋白质的影响更小),因此具备高稳定性、干扰因素少等优点^[7-9]。本研究显示,TRFIA 检测结果中 HBsAg、HBsAb 和 HBeAg 的阳性率均高于 ELISA 检测,而 HBeAb 和 HBcAb 的阳性率低于 ELISA 检测,可能与干扰 ELISA 检测 HBeAb 和 HBcAb 的因素较多,容易出现假阳性结果有关^[10]。总之,TRFIA 检测 HBV-M 灵敏度高于 ELISA,更适合用于弱阳性标本的检测;TRFIA 的定量检测能够为判断 HBV 感染病情进展、病毒复制水平和治疗效果,以及疫苗注射效果等方面提供可靠依据,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 吴正林,何英,叶军,等. 电化学发光法和 ELISA 法检测乙肝血清标志物结果对比分析[J]. 现代检验医学杂志,2010,25(4):103-

(上接第 1212 页)

nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC3038964/? tool=pubmed.
[12] Shoji T, Hatsuda S, Tsuchikura S, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2009, 202(2): 582-588.
[13] Zeljkovic A, Vekic J, Spasojevic-Kalimanovska V, et al. LDL and HDL subclasses in acute ischemic stroke: prediction of risk and short-term mortality[J]. Atherosclerosis, 2010, 210(2): 548-554.
[14] Jarauta E, Mateo-Gallego R, Gilabert R, et al. Carotid atherosclerosis and lipoprotein particle subclasses in familial hypercholesterolaemia and familial combined hyperlipidaemia [J/OL]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2010, <http://beta.docguide.com/carotid-atherosclerosis-and-lipoprotein-particle-subclasses-familial-hypercholesterolaemia-and-famil? tsid=5>.
[15] Hirano T, Nohtomi K, Sato Y, et al. Small dense LDL-cholesterol determined by a simple precipitation assay for screening familial combined hyperlipidemia[J]. Atherosclerosis, 2009, 205(2): 603-607.
[16] Davies IG, Graham JM, Griffin BA. Rapid separation of LDL subclasses by iodixanol gradient ultracentrifugation[J]. Clin Chem, 2003, 49(11): 1865-1872.
[17] Singh Y, Lakshmy R, Gupta R, et al. A rapid 3% polyacrylamide slab gel electrophoresis method for high through put screening of LDL phenotype[J/OL]. Lipids Health Dis, 2008, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2607270/? tool=pubmed>

104.
[2] 胡晓燕,吴明辉. 重视血清乙肝标志物少见模式的临床意义[J]. 临床和医药实践杂志, 2009, 8(8): 127-128.
[3] 徐杰,段正军,田鹏飞. 时间分辨荧光免疫测定技术在乙肝两对半定量检测中的临床意义以及酶联免疫法与时间分辨法的比较分析[J]. 中国中西医结合临床杂志, 2007, 2(6): 1024.
[4] 段正军,徐杰,田鹏飞. 两种方法对比检测乙型肝炎病毒血清标志物[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(7): 636-637.
[5] 孙宝苓,王静霞,付莉,等. 儿科乙型肝炎病毒性肝炎血清五项标志物常见模式和不常见模式分析[J]. 中国医学检验杂志, 2006, 7(5): 322-323.
[6] 崔清潭,陈静波,李泽仙. 免疫电化学发光分析技术检测乙肝两对半结果的模式分析[J]. 中国临床医药研究杂志, 2006, 12(3): 79-80.
[7] 龙波,陈铁奇,徐金平. 时间分辨荧光免疫分析与酶联免疫吸附分析检测血清甲胎蛋白的比较[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(11): 1041-1042.
[8] 杭建峰,吴英松,李明. 时间分辨荧光免疫分析的研究进展及应用[J]. 热带医学杂志, 2004, 4(3): 340-342.
[9] 宁明哲,童明庆. 稀土元素铕标记技术的应用研究[J]. 临床检验杂志, 2004, 22(4): 313-315.
[10] 文家远. 酶联免疫吸附试验检测抗-HBe 与抗-HBc 假阳性分析[J]. 医学信息, 2009, 22(8): 1602-1603.

(收稿日期:2010-10-09)

[18] Otvos JD. Measurement of lipoprotein subclass profiles by nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. Clin Lab, 2002, 48(3/4): 171-180.
[19] Yamaguchi Y, Kunitomo M, Haginaka J. Assay methods of modified lipoproteins in plasma[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2002, 781(1/2): 313-330.
[20] Sakurai T, Trirongjitmoah S, Nishibata Y, et al. Measurement of lipoprotein particle sizes using dynamic light scattering[J]. Ann Clin Biochem, 2010, 47(5): 476-481.
[21] 汪骅,金庆辉,王惠民. 小而密低密度脂蛋白的检测方法[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(10): 908-910.
[22] Hirano T, Ito Y, Saegusa H, et al. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL[J]. Journal of Lipid Research, 2003, 44(11): 2193-2201.
[23] Albers JJ, Kennedy H, Marcovina SM. Evaluation of a new homogenous method for detection of small dense LDL cholesterol: comparison with the LDL cholesterol profile obtained by density gradient ultracentrifugation[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(7/8): 556-561.
[24] Hirano T, Ito Y, Yoshino G. Measurement of small dense low-density lipoprotein particles[J]. J Atheroscler Thromb, 2005, 12(2): 67-72.

(收稿日期:2011-01-17)