XXXX DOI:

血浆脂蛋白检测技术研究进展

查祉馨[1],吴倩倩[1],葛中遥[1],肖 慧[1],王志增[2],罗 阳[1]
(1.昆明医科大学生命科学与检验医学学院,昆明 650500;2.重庆大学医学院智慧检验与分子医学中心,重庆 400030)

【摘 要】血浆脂蛋白(lipoprotein)是负责血脂转运与代谢的主要载体,其水平与心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)密切相关。目前常用临床检测方法主要包括超速离心法、电泳法、均相法和Friedewald公式计算法等。近年来,为满足精准医学需求,研究者致力于开发各种适用于脂蛋白亚型检测的高性能分析平台,显著提升检测性能,推动脂蛋白检测标准化。本文综述了当前主流检测方法的优劣势与新型脂蛋白检测技术的研究进展,客观探讨了相关技术的临床应用价值,旨在为未来脂蛋白及其亚类检测技术的优化创新及心血管病的精准诊疗提供理论参考。

【关键词】血浆脂蛋白;亚组分;心血管疾病;检测技术;生物传感器
【中图分类号】R446.1 【文献标志码】A

Research advances in plasma lipoprotein detection techniques

Zha Zhixin[1], Wu Qianqian[1], Ge Zhongyao[1], Xiao Hui[1], Wang Zhizeng[2], Luo Yang[1]
(*1.College of Life Science and Laboratory Medicine, Kunming Medical University; 2.Center for Intelligent Laboratory Medicine and Molecular Medicine, School of Medicine, Chongqing University*)

【Abstract】Lipoproteins serve as the primary carriers for lipid transport and metabolism, and the levels of lipoproteins are closely associated with cardiovascular diseases. At present, the commonly used clinical detection methods mainly include ultracentrifugation, electrophoresis, homogeneous assays, and Friedewald formula calculations. To meet the needs of precision medicine in recent years, researchers have devoted themselves to developing various high-performance analytical platforms suitable for detecting lipoprotein subtypes, which has significantly improved detection capabilities and promoted the standardization of lipoprotein detection. This article reviews the strengths and weaknesses of current mainstream detection methods and the research advances in novel lipoprotein detection techniques and objectively discusses the clinical application value of related techniques, in order to provide a theoretical reference for optimization and innovation of lipoprotein detection techniques and precise diagnosis and treatment of cardiovascular diseases in the future.

【Key words】plasma lipoprotein; subfractions; cardiovascular diseases; detection techniques; biosensor

血浆脂蛋白(lipoprotein)是一类在人体内负责脂质运输的球形复合微粒,其核心由疏水性强的胆固醇脂和甘油三酯组成;外壳具有两亲性,由磷脂、游离胆固醇以及特异性载脂蛋白(包括ApoB-48、ApoB-100、ApoA-I、ApoC、ApoE等)构成[1-2]。通常基于密度将脂蛋白从低到高分为乳糜微粒(chylomicron,CM)、极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein,VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate-density lipoprotein,IDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein,LDL)和高密度脂蛋白(high-density lipoprotein,HDL)[3]。这些脂蛋白能够在组织间分配脂质,维持脂质稳态,并能作为信号传导分子参与炎症、免疫过程[4-6],其水平的代谢平衡与心血管疾病发展之间具有密切联系[7-9]。然而,每种脂蛋白都是由一系列物理化学特性和代谢途径不同的亚组分组成的多分子聚合体,其生理功能与致病性受其颗粒大小、密度及氧化修饰程度等异质性的显著影响[10-15],从而衍生了小而密低密度脂蛋白(small dense low density lipoprotein,sdLDL)、脂蛋白a[Lp(a)]、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,oxLDL)等亚型,常见亚型见表1。

作者介绍:查祉馨,Email:c_cha299@163.com,
研究方向:氧化低密度脂蛋白相关检测研究。
通信作者:罗 阳,Email:luoy@cqu.edu.cn。
基金项目:国家杰出青年科学基金资助项目(编号:82125022);云南省重点科技专项资助项目(编号:202302AA310039)。

表1 常见脂蛋白亚型分类

脂蛋白类型	主要载脂蛋白	分离方法					主要功能
		超速离心法（根据密度大小分离）			密度梯度凝胶电泳法（根据颗粒大小分离）		
		亚类	密度(g/mL)		亚类	颗粒直径(nm)	
CM	ApoB48、A1、A2			<0.950		80~500	转运外源性甘油三酯与胆固醇
VLDL	ApoB100、E	VLDL 1-6		0.950~1.006		30~80	转运内源性甘油三酯
IDL	ApoB100、E			1.006~1.019		27~30	过渡性脂蛋白，LDL前体
LDL	ApoB100	LDL 1	1.019~1.023	1.019~1.063	A型（大而轻LDL）	25.5~27.0	转运内源性胆固醇
		LDL 2	1.023~1.028				
		LDL 3	1.028~1.034		B型（小而密LDL）	20.0~25.5	
		LDL 4	1.034~1.041				
		LDL 5	1.041~1.044				
		LDL 6	1.044~1.051				
		LDL 7	1.051~1.063				
HDL	ApoA1、A2	HDL 1	1.063~1.100	1.063~1.210	HDL2b	9.7~12	逆向转运胆固醇
		HDL 2	1.100~1.125		HDL2a	8.8~9.7	
		HDL 3	1.125~1.175		HDL3a	8.2~8.8	
		HDL 4	1.175~1.210		HDL3b	7.8~8.2	
					HDL3c	7.2~7.8	

目前，脂蛋白检测领域的技术创新主要集中于2个维度：一是检测指标多元化，传统脂蛋白指标局限于胆固醇含量的测定，新兴检测指标逐渐涵盖脂蛋白亚组分、载脂蛋白以及脂蛋白完整颗粒的多维测定；二是检测技术精准化，传统检测方法包括超速离心法、电泳法、均相法与Friedewald公式法等，尽管这些方法具有较高的检测特异性，但仍存在对脂蛋白亚组分分辨力不足，易受甘油三酯等干扰因素影响等缺陷，难以满足当前精准医学“超越群体平均水平，实现个体化风险分层”的需求。因此开发能够捕捉早期、微小的脂蛋白水平变化、突破检测限（limit of detection，LOD）上限盲区和能够区分并定量脂蛋白的不同亚型的高灵敏、高特异性检测技术已成为当前研究热点。近年来，基于质谱技术、核磁共振谱、纳米技术等原理的新型脂蛋白检测平台不断涌现，与传统检测技术相比，这些新型技术具备高性能优势，检测限可达fg/mL级别，并兼顾检测效率和经济性，能够满足精准医学“高准确、高通量、低成本”的核心要求，从而提升其在特定人群[如高甘油三酯血症、极低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）水平患者等]中的检测准确性，避免误诊或风险低估等临床难题。

本综述系统梳理了临床现用与新兴脂蛋白检测指标与技术的研究进展（目录图见图1），以近年来该领域的代表性文献为例，讨论了各类新型技术的设计特点，并客观分析了其临床应用价值，旨在为脂蛋白检测技术的创新优化提供理论参考，推动心血管疾病等脂蛋白相关疾病精准诊疗的发展。

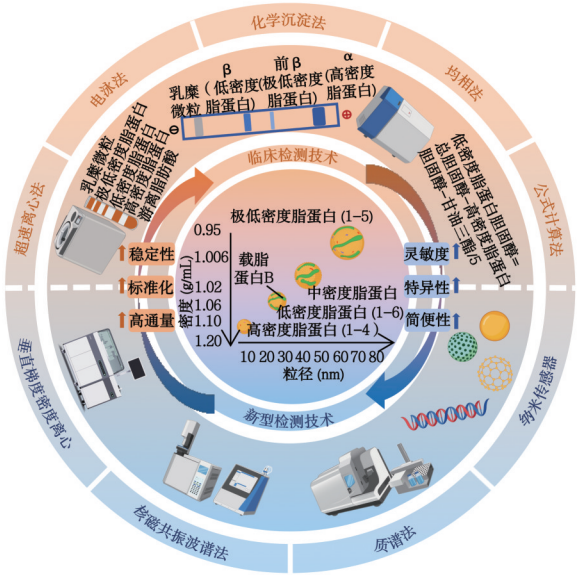


图1 血浆脂蛋白检测技术目录图

1 脂蛋白检测指标

作为常规血脂评估指标，血脂四项——LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）、总胆固醇（total cholesterol，TC）和甘油三酯（triglyceride，TG）的检测对心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）早期诊断、代谢性疾病辅助诊断、脂蛋白代谢异常性疾病风险评估

和调脂药物疗效评估等方面都具有重要价值，在临床实践中仍占据核心地位。然而随着对心血管疾病病理机制和精准医疗理念的深入，传统血脂指标已无法满足临床对心血管疾病残余风险识别、特殊人群风险分层和个体化治疗制定的需求。这种局限性推动了脂蛋白检测技术的快速迭代与新型脂蛋白亚类标志物的加速探索，从而更全面、精准的评估心血管事件风险。

sdLDL是LDL中颗粒较小，密度较大的亚组分，其抗氧化剂含量低，易被氧化修饰为oxLDL，致动脉粥样硬化能力强于普通LDL，已被美国胆固醇教育计划委员会（National Cholesterol Education Program，NCEP）列为新心血管病危险因素[16-18]。Balling M等[19]通过大规模人群（n = 38 322）研究发现，相较于LDL-C，sdLDL胆固醇（small dense low-density lipoprotein cholesterol，sdLDL-C）的升高与心肌梗死、动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）等心血管疾病具有更高的相关性，sdLDL-C每升高1 mmol/L，心肌梗死的发生风险增加率高达85%。由于每个LDL、VLDL、IDL颗粒中都只包含一分子ApoB蛋白，ApoB含量更能反映循环血浆脂蛋白颗粒数量，国内外多项指南将其纳为新型调脂靶标[20-22]。如中国血脂管理指南与美国国家脂质协会（National Lipid Association，NLA）将ApoB作为次要降脂指标与风险分层指标[20-21]，欧洲心脏病协会则更积极的将其列为主要筛查指标，建议其为LDL-C的替代指标用于特定人群的检测[22]。这一转变体现出血脂管理观念逐渐从“胆固醇含量”向“脂蛋白颗粒数量”的理念跃迁。一项基于中国健康与营养调查的研究显示[23]，尽管载脂蛋白B（apolipoprotein B，ApoB）与LDL-C及非HDL-C高度相关，但约有16%的患者出现了ApoB与后两者水平不一致的情况。进一步分析表明，在预测心血管风险方面，ApoB是比LDL-C和非HDL-C更为精确的生物标志物。进一步，ApoB与载脂蛋白a[Apo（a）]构成的LDL变体——Lp（a）被明确认定为是ASCVD和钙化性主动脉瓣狭窄的因果性独立危险因素，其水平与遗传因素相关，不受常规降脂药物影响[24-25]。Zhang B等[26]在回顾性队列研究中发现，升高的Lp（a）水平是心衰患者发生主要不良心血管事件（major adverse cardiovascular events，MACE）的独立风险因素，与MACE风险之间存在正相关关系，具有预测心血管病不良预后的能力。2025年美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）首次批准了用于测量Lp（a）的罗氏Tina定量摩尔浓度测定法（Tina-quant Gen.2）[27]，与传统以mg/dL为单位的质量浓度检测相比，该法以nmol/L为单位的颗粒浓度检测减少了因Lp（a）颗粒大小多态性导致的检测变异，提高不同实验室和检测平台间结果的可比性，推动了Lp（a）检测标准化的进展。这些研究结果证明，脂蛋白亚型的检测可以更精确的反映心血管病风险，对CVD的诊断与预后评估具有关键作用，具有成为新型心血管病标志物的潜力。

2 脂蛋白检测技术

2.1 临床现用检测方法

早期脂蛋白检测方法主要基于其物理性质实现分离。如超速离心法（ultracentrifugation）基于物理密度梯度分离原理分离不同脂蛋白，是脂蛋白分离的金标准方法，具有准确性高且无需抗体介入的优势[28]，但受限于操作繁琐性与耗时性（常需18 h以上）。电泳法（electrophoresis）则根据脂蛋白的电荷和大小不同，导致电场迁移速率产生差异[29-30]，优势在于设备简便性与直观性，但其自动化程度低，多限于分型研究，不利于组分精确定量。

随着自动化与高通量检测的需求出现，常规生化分析逐渐成为临床主流方法。化学沉淀法（chemistry precipitation assay）如肝素-Mn^{2+}法、硫酸葡聚糖-Mg^{2+}法等，主要利用多聚阴离子与阳离子选择性沉淀特定脂蛋白[31]，具有低成本的优势，早期常用于HDL-C的定量检测，但沉淀剂的使用易影响方法特异性，逐渐被均相测定法（homogeneous assays）替代。均相法因其操作简便、通量大、自动化程度高而成为当前临床检测常规脂蛋白组分的主流方法。其无需物理分离，主要利用选择性抑制剂或表面活性剂测定特定胆固醇或载脂蛋白含量，但仍面临试剂成本高且特异性不足（易受高甘油三酯、异常脂蛋白的干扰）的挑战[32]。此外，Friedewald公式法由于成本效益显著的优势被广泛应用于LDL-C的检测，其主要通过计算（LDL-C=TC-HDL-C-TG/5）间接获得LDL-C含量，但存在极大依赖其他指标的明显局限性[33]，在TG>4.52 mmol/L时误差显著，检测准确性不足。

以上传统检测方法各具优势，但仍存在对脂蛋白各类亚组分分辨力不足或无法反映脂蛋白完整颗粒浓度等关键问题。因此，开发高灵敏、强特异、高效经济的新型脂蛋白检测技术，成为了完善脂蛋白检测体系的关键突破点，推动实现心血管疾病精准诊疗的迫切要求。

2.2 新兴脂蛋白检测技术

2.2.1 质谱技术（mass spectrometry，MS） MS具有高特异性，可提供各组分分子水平信息，在脂蛋白检测领域对实现载脂蛋白亚类的多重分析具有重要价值[34]。如Seidl C等[35]和Kim JY等[36]通过MS与其他技术联用，实现了特定载脂蛋白（包含ApoA1、ApoB、ApoJ、ApoD、ApoE）的多重定量检测，极大提升检测速率，最少仅需10 min实现HDL/LDL的分离并直接定量其亚组分含量。但该技术成本高且通量较低，存在依赖载脂蛋白或特异性多肽的技术局限，导致完整颗粒解析能力不足，在临床规模化应用上仍需进一步改进。

2.2.2 核磁共振波谱法（nuclear magnetic resonance spectroscopy，NMR） NMR在脂蛋白颗粒数检测方面具有独特优势，其主要基于脂蛋白颗粒的脂质分子中所含甲基产生的特征信号计算得出其粒径分布和颗粒浓度[37]。近年来，基于

NMR的脂蛋白预测模型构建广受研究。如Wist J等[38]将高场脂蛋白分析成功转移至80 MHz台式NMR系统，并采用稀疏广义典型相关分析（sparse generalized canonical correlation analysis，SGCCA）模型联合分析脂质甲基/亚甲基区、糖原衍生信号以及超分子磷脂复合物多谱区数据，在15 min内预测112项脂蛋白参数，其仪器小型化、免液氦的特性推动了NMR技术在资源有限地区的普及。

NMR技术表现出了高通量分析多组分的显著优势，在心血管风险分层方面具有独特应用潜力，但其依赖大型仪器与特定算法模型，对脂蛋白的即时检测能力还需进一步优化。

2.2.3 垂直梯度密度离心全自动血脂谱（vertical auto profile，VAP） VAP作为一种高分辨率脂蛋白分离技术，可一次获得多种脂蛋白的胆固醇水平、颗粒类型及浓度信息构建的脂蛋白谱[39]，实现了HDL亚类[40]、LDL亚类[18]和Lp(a)[41]等多种脂蛋白亚型精准定量检测，利于心血管疾病精细化风险评估。相关专家共识指南表明[42]，相较于传统方法，VAP技术可提供更全面的脂蛋白亚组分参数，且已有可供临床常规使用的商品化仪器及配套试剂，适用于高通量检测。但VAP存在依赖胆固醇成分信息的固有挑战，在载脂蛋白含量检测上存在缺陷，限制了方法标准化，使结果可比性降低。未来仍需通过进一步完善标准操作规程（standard operating procedure，SOP）、建立合理的室间质控方法等措施，推动VAP检测技术标准化。

2.2.4 纳米技术 近年来，纳米材料（如：金属纳米颗粒、量子点、碳纳米管等）因其高比表面积、表面等离子共振效应等物理化学特性，被广泛应用为信号放大与功能转换的有力工具。在脂蛋白检测领域，纳米材料常通过与高特异性生物识别元件（如抗体、适体等）结合，将目标脂蛋白及其亚组分与相应识别元件的特异性结合信号转换为可定量检测的输出信号，构建了各类基于电化学、光学等的高性能生物传感器。

2.2.4.1 电化学传感技术 与传统检测方法不同，电化学传感器主要将特异载脂蛋白与电极表面生物识别元件的结合信息转化为电信号来实现定量检测，具有高灵敏、响应迅速等优势[43]，其根据信号转换机制可分为：电化学发光法、电化学阻抗法、伏安法等。

电化学发光（electrochemiluminescence，ECL）的核心机制在于通过电极直接激发发光物质氧化还原反应，无需引入外部光源，避免激发光源干扰，常结合纳米材料的光电协同效应实现信号放大[44]。如Qi JL等[45]以具有大比表面积的三维锌草酸金属有机框架（metal-organic framework，MOF）封装$Ru(bpy)_3^{2+}$作为发光探针，通过Pd@Au核壳结构修饰电极协同放大ECL信号检测Apo-A1。该方法将检测限推进至1 fg/mL，实现了血清和尿液中Apo-A1的超灵敏检测。ECL技术在灵敏度上展现出独特优势，逐步突破传统方法的检测限盲区，为心血管疾病的早期诊断提供了新途径。

电化学阻抗谱（electrochemical impedance spectroscopy，EIS）仅需施加一个小振幅的交流电信号就可获得电极界面多种信息的频谱特性[46-47]，其发展核心主要在于电极材料优化与识别策略创新。早期EIS传感器普遍依赖氧化还原探针反映脂蛋白结合信号响应[48-50]，易受生物基质干扰。针对该局限，多项研究聚焦于电极基质材料的优化，如Kaur G等[51]基于具备优异电荷转移特性的P型半导体氧化镍薄膜技术，开发了针对LDL、总胆固醇与游离胆固醇的多重检测平台。然而，氧化还原性探针生物相容性差、信号易衰减等问题制约了EIS的临床转化。近年来，EIS技术对脂蛋白的检测获得了从“探针依赖型”向“界面响应型”范式转变的新突破[52]，避免氧化还原探针与参比电极的引入，从源头上有效消除了生物分子变性的风险，这一转变推动EIS技术迈入免标记、高保真的实时监测新阶段。

电化学伏安法（voltammetry）的核心原理是通过记录氧化还原反应产生的电流信号，实现对目标物的定性定量分析[53]。高特异性抗体仍是精密检测的基石，如Rudewicz-Kowalczyk D等[54]通过抗LDL和抗丙二醛修饰的低密度脂蛋白（malondialdehyde-low density lipoprotein，MDA-LDL）抗体构建功能化磁珠实现了LDL与其氧化亚型的同时检测。为突破抗体依赖，研究者还开发了适体与仿生材料的新识别路径。如Wang JQ等[55]和Li GY等[56]通过不同仿生材料与LDL适体结合，实现LDL的快速、高灵敏捕获，最快可在20 min内完成检测，为早期筛查提供了高效检测平台。另外，Rudewicz-Kowalczyk D等[57]首次系统比较了基于抗体和适体的电化学传感器的检测性能，其研究结果证实适体传感器在检测限（适体法为0.25 ng/mL，抗体法为0.31 ng/mL）、血清选择性、制备效率（适体法制备时间为3 h，远少于抗体法的22 h）以及长期稳定性上均超越了抗体法，揭示了适体作为新一代POCT核心识别元件的巨大应用潜力。

电化学传感器通过电极基底材料设计创新的策略，构建了快速、灵敏的新平台，未来仍需通过器件微型化与技术标准化实现高灵敏度与实用性的平衡。

3.2.4.2 光学传感技术 石英晶体微天平（quartz crystal microbalance，QCM）技术能将石英晶体电极表面质量变化转化为电信号频率变化，具有高测量精度[58]。Chunta S等[59-60]开发的以分子印迹聚合物（molecularly imprinted polymer，MIP）作为仿生识别材料的三电极QCM传感器阵列，可在7 min内对LDL-C与HDL-C同步定量检测与非空腹血清中VLDL-C的直接检测，突破了相似脂蛋白区分难题，未来有望通过多种脂蛋白阵列的集成发展全脂蛋白谱床旁检测，推动个性化血脂管理。

核酸扩增技术在脂蛋白完整颗粒浓度的检测方面展现出独特优势[61-63]，具有可编辑性、灵敏度高等优点，常通过“扩增提升灵敏度，荧光确保特异性”的策略与荧光法联用，实现微量标志物的精准定量检测[64-66]。Chen HJ等[67]率先开

发了一种双靶标触发荧光平台，基于杂交链式反应（hybridization chain reaction，HCR）和DNAzyme级联放大信号，利用邻近连接效应同时识别脂蛋白表面载脂蛋白和游离胆固醇分子，在免酶免分离的条件下完成对两种脂蛋白完整颗粒的直接定量检测。该方法颠覆了依赖胆固醇含量间接推算脂蛋白颗粒浓度的传统逻辑，为脂蛋白颗粒的精准检测研究提供了全新策略。后续多项研究沿用该双靶标触发机制，并结合多样的核酸扩增技术，如邻近连接滚环扩增（proximity ligation RCA）[68]、Cas12a[69]、Cas14a1/crRNA[70]等，推动检测性能向超高灵敏与多重分析跃升。上述技术共同推进了脂蛋白检测从“间接生化指标”转变为“直接颗粒定量”，有望成为脂蛋白颗粒精确检测的有力策略。

另外，为满足POCT的临床刚需，微流控技术加速了集成化进程。Li ZH等[71]提出的激光发射振动显微镜技术结合喷墨打印制备的超疏水表面微滴阵列实现对液体黏度的高通量测量，在25 min内完成超过2 000次检测，且单滴血液可支持数百万次测量，尤其适用于床旁检测与快速筛查，并在高脂血症等心血管疾病中通过血清黏度与血脂水平的强相关性展现出良好的临床转化潜力。这种集成化策略将实验室级性能压缩至床旁规模，推动脂蛋白检测向高灵敏与操作便捷性新平衡演进。

比色生物传感器通过视觉识别或对引起颜色变化的物质进行定量检测，因其低成本和实时监测能力的特点被广泛应用[72]，其核心在于高效催化剂的开发[73]。相较于天然酶，纳米酶凭借其稳定的催化活性与易于规模制备的特性成为了比色检测的理想催化剂[74]。例如Cao JF等[75]利用适体功能化AuNPs构建的多重编码器系统实现对LDL、HDL和VLDL的无抗体、100%准确鉴别，为脂蛋白亚类精准分型检测提供了新平台。

检测平台技术的快速发展推动着精准脂蛋白检测成为心血管健康管理的常规工具，各类技术各有优缺点（表2），但不同平台的结果可比性与基层机构可及性的同步提升是技术普及的关键。针对可比性不足这一核心瓶颈，解决路径核心在于推动行业共识，建立国际参考系统并实施校准品溯源。具体措施包括明确所测亚组分的化学实质定义，并以高纯度、性质稳定的目标物为参考物质，以此为基础建立国际公认的高准确性参考方法；要求各检测平台将其校准品向上溯源至国际参考系统，实现互通性验证等。近年发布的VAP技术专家共识与Lp（a）检测的标准化（nmol/L）一定程度上推动了脂蛋白检测规范化进程[27,42]，但要突破基层推广的限制还需加强POCT设备的开发，以协同集成化核心、数字化神经网络与便捷化特性的POCT设备满足基层“即检即出”的需求。

3 结语与展望

血浆脂蛋白的精准定量检测是心血管疾病临床诊疗体系的重要基石，其定量结果直接关联疾病早期诊断、风险分层、疗效评估及预后判断的临床决策。当前临床检测面临三大核心挑战：血浆脂蛋白系统的高度异质性导致传统检测方法特异性不足；常规生化分析无法准确反映脂蛋白颗粒的物理浓度及亚型分布特征；现有方法对复杂样本的基质效应较高，且检测灵敏度（通常为μg/mL级）有限。针对上述技术瓶

表2 脂蛋白检测技术优缺点

方法类别	具体方法		核心原理	优点	缺点/挑战	技术成熟度与主要应用场景
传统方法	超速离心法		物理密度差异	金标准，无需抗体	设备昂贵、耗时极长、操作复杂	参考方法；用于标定其他方法，非临床常规
	电泳法		电荷和大小差异	设备要求低，直观分型	半定量，准确性差	限于分型定性研究；不适于精确定量
	化学沉淀法		化学试剂选择性沉淀	低成本	低稳定性，步骤繁琐	临床传统方法：曾用于HDL-C检测，被均相法替代
	均相测定法		选择性抑制剂/表面活性剂	简便、高通量、自动化	试剂成本高，特异性不足	临床主流方法：常规血脂项目检测
	公式计算法		通过TC、HDL-C、TG数值公式估算LDL-C	成本极低	准确性低	临床筛查方法：仅用于TG正常人群的初步评估
新兴方法	VAP		梯度密度离心结合化学检测	提供更全面的血脂谱信息，商品化	无法直接检测载脂蛋白	临床特殊检测：心血管风险精细评估
	NMR		检测脂质核心甲基固有信号	直接测量脂蛋白颗粒浓度，高通量	依赖大型仪器和专用算法，高成本	大型队列研究
	MS		离子质荷比	高特异，高准确，提供颗粒浓度	依赖载脂蛋白信息，设备昂贵，通量低	载脂蛋白绝对定量
	纳米传感器	电化学/光学传感器	纳米材料放大生物识别信号	超高灵敏，POCT，直接定量脂蛋白颗粒浓度	多限于实验室验证阶段	可用于脂蛋白亚类精准分型与完整颗粒浓度实时监测

颈，近年技术创新呈现多模态融合发展趋势：检测理念上，实现了从“胆固醇含量间接代表脂蛋白含量”到“脂蛋白整体颗粒浓度”的根本性转变，Lp(a)、sdLDL等亚型指标的价值日渐凸显。技术平台上，各类精确检测技术逐步成熟，基于电化学原理构建的纳米界面传感器联合生物识别元件策略将检测限提升至fg/mL级别；基于比色法的多重编码器实现脂蛋白亚类的准确鉴别；核酸扩增技术与荧光法联用实现脂蛋白完整颗粒浓度的高灵敏度检测等，这些突破性技术进展为建立精确、高效的全脂蛋白谱检测体系提供了新范式。未来脂蛋白检测方法可聚焦于：①建立标准化检测体系，推进国内外指南的衔接与统一，建立从传统血脂指标到新型标志物的完整标准化路径，提升跨平台检测结果可比性；②推动POCT技术创新，开发快速、精准且用户友好的全脂蛋白智能检测设备，扩大精准检测在基层医疗和社会经济落后地区的可及性；③深化脂蛋白完整颗粒检测研究，在脂蛋白的胆固醇水平相同的情况下，其颗粒数量及亚型分布能更准确地预测不同患者的心血管疾病风险，应进一步提升检测适用性，建立基于多组学整合的个体化风险评估体系。目前多数新型检测平台尚处于实验室验证阶段，亟需临床转化研究解决可重复性低、低通量等实际临床难题，实现从“技术验证”到“临床实用”的瓶颈跨越，为心血管疾病精准医学提供坚实技术支撑。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 查祉馨：负责论文思路设计与文章初稿撰写；吴倩倩：负责论文思路设计与文章修改；葛中遥、肖慧：负责文献收集与整理；王志增：负责论文审阅修改；罗阳：负责总体指导与论文审阅

参 考 文 献

[1] Mehta A, Shapiro MD. Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease[J]. Nat Rev Cardiol, 2022, 19(3): 168-179.

[2] Berndsen ZT, Cassidy CK. The structure of apolipoprotein B100 from human low-density lipoprotein[J]. Nature, 2025, 638(8051): 836-843.

[3] Alonzi T, Mancone C, Amicone L, et al. Elucidation of lipoprotein particles structure by proteomic analysis[J]. Expert Rev Proteomics, 2008, 5(1): 91-104.

[4] Ikonen E, Olkkonen VM. Intracellular cholesterol trafficking[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2023, 15(8): a041404.

[5] Borén J, Taskinen MR, Packard CJ. Biosynthesis and metabolism of ApoB-containing lipoproteins[J]. Annu Rev Nutr, 2024, 44(1): 179-204.

[6] 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.

[7] von Eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT, et al. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance[J]. Eur Heart J, 2023, 44(16): 1394-1407.

[8] Dykun I, Mincu R, Hendricks S, et al. Efficacy of lipid-lowering therapy beyond statins to prevent cardiovascular events: a meta-analysis[J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 27(15): 1675-1678.

[9] Adhyaru BB, Jacobson TA. Role of non-statins, LDL-C thresholds, and special population considerations: a look at the updated 2016 ACC consensus committee recommendations[J]. Curr Atheroscler Rep, 2017, 19(6): 29.

[10] Stanciulescu LA, Scafa-Udriste A, Dorobantu M. Exploring the association between low-density lipoprotein subfractions and major adverse cardiovascular outcomes-a comprehensive review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6669.

[11] Jin X, Yang SJ, Lu J, et al. Small, dense low-density lipoprotein-cholesterol and atherosclerosis: relationship and therapeutic strategies[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 8: 804214.

[12] Nikolic D, Katsiki N, Montalto G, et al. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches[J]. Nutrients, 2013, 5(3): 928-948.

[13] Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien JF, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System[J]. Clin Chem, 2001, 47(2): 266-274.

[14] Martínez-Beamonte R, Lou-Bonafonte JM, Martínez-Gracia MV, et al. Sphingomyelin in high-density lipoproteins: structural role and biological function[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(4): 7716-7741.

[15] Lutomski CA, Gordon SM, Remaley AT, et al. Resolution of lipoprotein subclasses by charge detection mass spectrometry[J]. Anal Chem, 2018, 90(11): 6353-6356.

[16] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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)[J]. JAMA, 2001, 285(19): 2486-2497.

[17] Duran EK, Aday AW, Cook NR, et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol, small dense LDL cholesterol, and incident cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(17): 2122-2135.

[18] Ma XT, Wang QT, Hu XY, et al. Association of sdLDL-C with incident carotid plaques with stable and vulnerable morphology: a prospective cohort study[J]. Stroke, 2024, 55(3): 576-585.

[19] Balling M, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol predicts atherosclerotic cardiovascular disease in the Copenhagen general population study[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(22): 2873-2875.

[20] 王增武，郭远林. 中国血脂管理指南(基层版2024年)[J]. 中国循环杂志，2024，39(4)：313-321.

Wang ZW, Guo YL. Chinese guideline for lipid management (primary care version 2024)[J]. Chin Circ J, 2024, 39(4): 313-321.

[21] Soffer DE, Marston NA, Maki KC, et al. Role of apolipoprotein B in the clinical management of cardiovascular risk in adults: An Expert Clinical Consensus from the National Lipid Association[J]. J Clin Lipidol, 2024, 18(5): e647-e663.

[22] Frank LJV, François M, Yvo MS, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)[J]. Eur Heart J, 2022, 43(42): 4468.

[23] Su X, Wang MP, Zuo YT, et al. Apolipoprotein particle and cardiovascular risk prediction (from a prospective cohort study)[J]. Am J Cardiol, 2023, 201: 34-41.

[24] François M, Konstantinos CK, Jeanine ERL, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)[J]. Eur. Heart J. 2025, 42(46): 4359-4378.

[25] Greco A, Finocchiaro S, Spagnolo M, et al. Lipoprotein(a) as a pharmacological target: premises, promises, and prospects[J]. Circulation, 2025, 151(6): 400-415.

[26] Zhang BY, Xu YX, Huang X, et al. Lipoprotein(a) as a novel biomarker for predicting adverse outcomes in ischemic heart failure[J]. Front Cardiovasc Med, 2024, 11: 1466146.

[27] U.S. Food and Drug Administration. FDA clears first assay designed to measure lipoprotein(a) in nanomoles[EB/OL]. (2025-02-24)[2025-11-27].

[28] Chapman MJ, Goldstein S, Lagrange D, et al. A density gradient ultracentrifugal procedure for the isolation of the major lipoprotein classes from human serum[J]. J Lipid Res, 1981, 22(2): 339-358.

[29] Basu A, Bebu I, Jenkins AJ, et al. Serum apolipoproteins and apolipoprotein-defined lipoprotein subclasses: a hypothesis-generating prospective study of cardiovascular events in T1D[J]. J Lipid Res, 2019, 60(8): 1432-1439.

[30] Steiner M. Comparison of a direct enzymatic assay and polyacrylamide tube gel electrophoresis for measurement of small, dense low-density lipoprotein cholesterol[J]. Ann Clin Biochem, 2015, 52(3): 418.

[31] Hirano T, Ito Y, Saegusa H, et al. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL[J]. J Lipid Res, 2003, 44(11): 2193-2201.

[32] Jensen T, Truong Q, Frandsen M, et al. Comparison of a homogeneous assay with a precipitation method for the measurement of HDL cholesterol in diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2002, 25(11): 1914-1918.

[33] Mora S, Rifai N, Buring JE, et al. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27, 331 women[J]. Clin Chem, 2009, 55(5): 888-894.

[34] Thomas SN, French D, Jannetto PJ, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for clinical diagnostics[J]. Nat Rev Methods Primers, 2022, 2(1): 96.

[35] Seidl C, Flaten Z, Li DN. Characterization of human plasma lipoproteins using anion exchange fast protein liquid chromatography and targeted mass spectrometry assay[J]. Proteomics, 2021, 21(6): e2000224.

[36] Kim JY, Lee GB, Lee JC, et al. High-speed screening of lipoprotein components using online miniaturized asymmetrical flow field-flow fractionation and electrospray ionization tandem mass spectrometry: application to hepatocellular carcinoma plasma samples[J]. Anal Chem, 2021, 93(11): 4867-4875.

[37] Berg B, Fex G, Tryding N, et al. Reference intervals for retinol-binding protein in serum and urine[J]. Clin Chim Acta, 1991, 197(2): 149-152.

[38] Wist J, Nitschke P, Conde R, et al. Benchtop proton NMR spectroscopy for high-throughput lipoprotein quantification in human serum and plasma[J]. Anal Chem, 2025, 97(12): 6399-6409.

[39] Chung BH, Segrest JP, Cone JT, et al. High resolution plasma lipoprotein cholesterol profiles by a rapid, high volume semi-automated method[J]. J Lipid Res, 1981, 22(6): 1003-1014.

[40] Matera R, Horvath KV, Nair H, et al. HDL particle measurement: comparison of 5 methods[J]. Clin Chem, 2018, 64(3): 492-500.

[41] Calvin Y, Sotrios T. Lipoprotein(a)-cholesterol (Lp(a)-C) levels determined by vertical auto profile (VAP) correlates weakly with Lp(a) mass in hypercholesterolemic subjects[J]. J. Am. Coll. Cardiol, 2016, 67(13): 1953.

[42] 中华医学会检验医学分会,中国医师协会检验医师分会,中国研究型医院学会检验医学专业委员会,等. VAP技术检测血脂与脂蛋白亚组分及其临床应用中国专家共识(2025版)[J]. 中华检验医学杂志, 2025, 48(7): 819-833.

Chinese Society of Laboratory Medicine, Chinese Medical Doctor Association-Chinese Society of Laboratory Physicians, Chinese Research Hospital Association-Society of Laboratory Medicine, et al. Detection of blood lipid and lipoprotein subfractions by VAP technology and its clinical application: consensus of experts in China(2025 edition)[J]. Chin J Lab Med, 2025, 48(7): 819-833.

[43] Ramesh M, Janani R, Deepa C, et al. Nanotechnology-enabled biosensors: a review of fundamentals, design principles, materials, and applications[J]. Biosensors, 2023, 13(1): 40.

[44] Song K, Zhao W, Zhou Y, et al. Innovative strategies in metal-organic frameworks for enhanced electrochemiluminescence biosensors[J]. Coord Chem Rev, 2024, 520: 216161.

[45] Qi JL, Zhang XL, Zhang QY, et al. Ultrasensitive "signal-on" sandwich electrochemiluminescence immunosensor based on Pd@Au-L-cysteine enabled multiple-amplification strategy for Apolipoprotein-A1 detection[J]. Microchem J, 2022, 178: 107409.

[46] Wang SS, Zhang JB, Gharbi O, et al. Electrochemical impedance

spectroscopy[J]. Nat Rev Meth Primers,2021,1:41.

[47] Grieshaber D, MacKenzie R, Vörös J, et al. Electrochemical biosensors - sensor principles and architectures[J]. Sensors, 2008, 8(3): 1400-1458.

[48] Yan W, Chen XJ, Li XH, et al. Fabrication of a label-free electrochemical immunosensor of low-density lipoprotein[J]. J Phys Chem B, 2008, 112(4): 1275-1281.

[49] Matharu Z, Sumana G, Gupta V, et al. Langmuir - Blodgett films of polyaniline for low density lipoprotein detection[J]. Thin Solid Films, 2010, 519(3): 1110-1114.

[50] Ali MA, Singh N, Srivastava S, et al. Chitosan-modified carbon nanotubes-based platform for low-density lipoprotein detection[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2014, 174(3): 926-935.

[51] Kaur G, Tomar M, Gupta V. Nanostructured NiO-based reagentless biosensor for total cholesterol and low density lipoprotein detection [J]. Anal Bioanal Chem, 2017, 409(8): 1995-2005.

[52] Assaifan AK, Alqahtani FA, Alnamlah S, et al. Detection and real-time monitoring of LDL-cholesterol by redox-free impedimetric biosensors[J]. BioChip J, 2022, 16(2): 197-206.

[53] Farka Z, Juřík T, Kovář D, et al. Nanoparticle-based immunochemical biosensors and assays: recent advances and challenges[J]. Chem Rev, 2017, 117(15): 9973-10042.

[54] Rudewicz-Kowalczyk D, Grabowska I. Simultaneous electrochemical detection of LDL and MDA-LDL using antibody-ferrocene or anthraquinone conjugates coated magnetic beads[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 6005.

[55] Wang JQ, Wang QQ, Zhong Y, et al. A sandwich-type aptasensor for point-of-care measurements of low-density lipoprotein in plasma based on aptamer-modified MOF and magnetic silica composite probes [J]. Microchem J, 2020, 158: 105288.

[56] Li GY, Li SN, Huang Q, et al. Rapid and specific detection of LDL based on light addressable potentiometric sensor decorated with reduced graphene oxide-polyaniline-hemin nanocomposites[J]. Microchem J, 2023, 194: 109314.

[57] Rudewicz-Kowalczyk D, Grabowska I. Detection of low density lipoprotein-comparison of electrochemical immuno- and aptasensor[J]. Sensors, 2021, 21(22): 7733.

[58] Chen Q, Xu SM, Liu QX, et al. QCM-D study of nanoparticle interactions[J]. Adv Colloid Interface Sci, 2016, 233: 94-114.

[59] Chunta S, Suedee R, Singsanan S, et al. Sensing array based on molecularly imprinted polymers for simultaneous assessment of lipoproteins[J]. Sens Actuat B Chem, 2019, 298: 126828.

[60] Chunta S, Boonsriwong W, Wattanasin P, et al. Direct assessment of very-low-density lipoprotein by mass sensitive sensor with molecularly imprinted polymers[J]. Talanta, 2021, 221: 121549.

[61] Bi S, Yue SZ, Zhang SS. Hybridization chain reaction: a versatile molecular tool for biosensing, bioimaging, and biomedicine[J]. Chem Soc Rev, 2017, 46(14): 4281-4298.

[62] Ali MM, Li F, Zhang ZQ, et al. Rolling circle amplification: a versatile tool for chemical biology, materials science and medicine[J]. Chem Soc Rev, 2014, 43(10): 3324-3341.

[63] Wong YP, Othman S, Lau YL, et al. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a versatile technique for detection of micro-organisms[J]. J Appl Microbiol, 2018, 124(3): 626-643.

[64] Zhao YX, Chen F, Li Q, et al. Isothermal amplification of nucleic acids[J]. Chem Rev, 2015, 115(22): 12491-12545.

[65] Zhang H, Hu XL, Bao XD, et al. Commercial strip-inspired one-pot CRISPR-based chip for multiplexed detection of respiratory viruses [J]. Small Methods, 2025, 9(1): e2400917.

[66] Chen Y, Chen HY, Chen XH, et al. Precision detection of hepatocellular carcinoma-associated telomerase RNA with SA@Comb-HCR nanosystem[J]. Biosens Bioelectron, 2024, 261: 116496.

[67] Chen HJ, Hu YS, Yao PY, et al. Accurate and efficient lipoprotein detection based on the HCR-DNAzyme platform[J]. Anal Chem, 2021, 93(15): 6128-6134.

[68] Zhang XY, Li J, Yang M, et al. Accurate and sensitive low-density lipoprotein (LDL) detection based on the proximity ligation assisted rolling circle amplification (RCA)[J]. Anal Methods, 2024, 16 (13): 1894-1900.

[69] Liu XY, Peng H, Gong LS, et al. Reliable and precise lipoprotein detection based on a self-priming hairpin-triggered Cas12a/crRNA based signaling strategy[J]. Analyst, 2024, 150(1): 46-54.

[70] Ning LH, Zhou Y, Yu F, et al. Proximity ligation induced DNAzyme motor cooperating with exponential amplification reaction for accurate low-density lipoprotein(LDL) detection[J]. ACS Omega, 2025, 10 (4): 4037-4043.

[71] Li ZH, Cai ZH, Wang YH, et al. Laser-emission vibrational microscopy of microdroplet arrays for high-throughput screening of hyperlipidemia[J]. Light Sci Appl, 2025, 14(1): 327.

[72] Liu B, Zhuang JY, Wei G. Recent advances in the design of colorimetric sensors for environmental monitoring[J]. Environ Sci: Nano, 2020, 7(8): 2195-2213.

[73] Wu J, Wang XY, Wang Q, et al. Nanomaterials with enzyme-like characteristics(nanozymes): next-generation artificial enzymes (II)[J]. Chem Soc Rev, 2019, 48(4): 1004-1076.

[74] Chi ZM, Wang Q, Gu JL. Recent advances in colorimetric sensors based on nanozymes with peroxidase-like activity[J]. Analyst, 2023, 148 (3): 487-506.

[75] Cao JF, Lv PY, Shu Y, et al. Aptamer/AuNPs encoders endow precise identification and discrimination of lipoprotein subclasses[J]. Biosens Bioelectron, 2022, 196: 113743.

(收稿:2025-11-04;修回:2025-12-18;录用:2025-12-22)

(责任编辑:李青颖)

本文引用格式:

查祉馨,吴倩倩,葛中遥,等.血浆脂蛋白检测技术研究进展[J].重庆医科大学学报,XXXX,XX(XX):1-8.