

• 论著 •

脓毒症患者血脂与炎症因子水平的相关性研究

徐亚楠 王栋 刘欢 丁显飞 张晓娟 刘韶华 孙同文

郑州大学第一附属医院综合 ICU, 河南省重症医学重点实验室, 郑州市脓毒症重点实验室,
河南省重症医学工程研究中心, 郑州 450052

通信作者: 孙同文, Email: suntongwen@163.com

【摘要】 目的 探讨脓毒症患者血脂水平与炎症反应强度及病情严重程度的关系,以期寻找一种可以快速评估脓毒症病情及预后的生物标志物。**方法** 回顾性选择 2019 年 10 月至 2021 年 5 月郑州大学第一附属医院综合重症监护病房(ICU)收治的 449 例脓毒症患者及同期住院的 355 例非脓毒症患者为研究对象。收集两组患者的人口学资料及入院 24 h 内的血脂及其他临床指标并进行比较;采用双变量相关性研究方法分析脓毒症患者血脂水平与炎症指标及病情严重程度的关系;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),评估各血脂成分对脓毒症患者 28 d 病死率的预测价值。根据 ROC 曲线分析结果,将血脂分为不同水平两组,并采用 Kaplan-Meier 生存曲线,比较两组无终点事件发生(以 28 d 病死率为终点事件)的累积存活率。**结果** 与非脓毒症患者比较,脓毒症患者血浆总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均显著降低[TC(mmol/L): 2.93 ± 1.33 比 4.01 ± 1.14 , HDL-C(mmol/L): 0.78 ± 0.47 比 1.16 ± 0.40 , LDL-C(mmol/L): 1.53 ± 1.00 比 2.71 ± 0.98 , 均 $P < 0.05$]。在脓毒症患者中,血浆胆固醇水平与炎症程度指标及病情严重程度评分均有不同程度的相关性,其中以 HDL-C 与白细胞介素-6(IL-6; $r = -0.551$, $P = 0.000$)、降钙素原(PCT; $r = -0.598$, $P = 0.000$)、序贯器官衰竭评分(SOFA; $r = -0.285$, $P = 0.000$)的相关性最强。ROC 曲线分析显示,在所有血脂成分中,以 HDL-C 对脓毒症患者 28 d 病死率预测价值最高,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.718,当最佳截断值为 0.69 mmol/L 时,敏感度和特异度分别为 67.3%、65.2%,阳性预测值和阴性预测值分别为 60.6%、71.5%。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, HDL-C ≤ 0.69 mmol/L 组脓毒症患者死亡风险较 HDL-C > 0.69 mmol/L 组明显增高,差异有统计学意义($P < 0.0001$)。而且低 HDL-C 水平组脓毒症患者 28 d 病死率[59.73%(135/226)比 28.70%(64/223)]、多器官功能障碍发生率[41.15%(93/226)比 31.84%(71/223)]、需要机械通气和血管活性药物的概率[机械通气: 56.64%(128/226)比 46.18%(103/223), 血管活性药物: 54.42%(123/226)比 38.57%(86/223)]及微生物培养阳性率[45.58%(103/226)比 35.43%(79/223)]、出现耐药菌的比例[19.91%(45/226)比 10.31%(23/223)]均较高 HDL-C 水平组高,差异均存在统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 血脂水平尤其是 HDL-C 水平能够良好地反映脓毒症患者炎症反应强度及病情严重程度, HDL-C 水平可作为预测脓毒症患者短期预后的良好生物标志物。

【关键词】 脓毒症; 血脂; 炎症因子; 预后**基金项目:** 国家自然科学基金联合项目(U2004110); 国家自然科学基金面上项目(82172129)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211105-01646

The relationship between the lipid profiles and inflammation in patients with sepsis

Xu Ya'nan, Wang Dong, Liu Huan, Ding Xianfei, Zhang Xiaojuan, Liu Shaohua, Sun Tongwen

Department of General ICU, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan Key Laboratory of Critical Care Medicine, Zhengzhou Key Laboratory of Sepsis, Henan Engineering Research Center for Critical Care Medicine, Zhengzhou 450052, Henan, China

Corresponding author: Sun Tongwen, Email: suntongwen@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between the changes in the lipid profiles and the intensity of inflammatory response and disease severity in patients with sepsis, in order to find a biomarker that can quickly evaluate the condition and prognosis of sepsis. **Methods** A retrospective analysis was performed on 449 patients with sepsis admitted to department of critical care medicine of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from October 2019 to May 2021, and 355 patients without sepsis hospitalized in the same period served as the control. The general demographic data, blood lipid and other clinical indicators within 24 hours after admission were collected and compared between the two groups. Bivariate correlation study was used to analyze the relationship between blood lipid levels and inflammation indicators and severity of illness in patients with sepsis. The receiver operator characteristic curve (ROC curve) was drawn to evaluate the predictive value of each blood lipid component on the 28-day mortality of patients with sepsis. According to the results of ROC curve analysis, the blood lipids were divided into two groups with different levels, and the Kaplan-Meier survival curve was used to compare the cumulative survival rates of the two groups without end-point event (the 28-day mortality was the end-point event). **Results** Compared with non-septic patients, the levels of plasma total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein

cholesterol (LDL-C) were significantly lower in patients with sepsis [TC (mmol/L): 2.93 ± 1.33 vs. 4.01 ± 1.14 , HDL-C (mmol/L): 0.78 ± 0.47 vs. 1.16 ± 0.40 , LDL-C (mmol/L): 1.53 ± 1.00 vs. 2.71 ± 0.98 , all $P < 0.05$]. In patients with sepsis, plasma cholesterol levels were correlated with the degree of inflammation and severity of the disease to varying degrees, but the HDL-C had the strongest correlation with interleukin-6 (IL-6; $r = -0.551$, $P = 0.000$), procalcitonin (PCT, $r = -0.598$, $P = 0.000$), sequential organ failure assessment (SOFA; $r = -0.285$, $P = 0.000$). The ROC curve analysis showed that among all blood lipid components, HDL-C had the highest predictive value for 28-day mortality of sepsis patients, and the area under the ROC curve (AUC) was 0.718, when the best cut-off value was 0.69 mmol/L, the sensitivity and specificity were 67.3% and 65.2% respectively, and the positive predictive value and negative predictive value were 60.6% and 71.5% respectively. According to Kaplan-Meier survival curve analysis, the mortality of sepsis patients with HDL-C ≤ 0.69 mmol/L was significantly higher than the patients with HDL-C > 0.69 mmol/L, and the difference was statistically significant ($P < 0.0001$). In addition, the 28-day mortality [59.73% (135/226) vs. 28.70% (64/223)], the incidence of multiple organ dysfunction [41.15% (93/226) vs. 31.84% (71/223)], the probability of requiring mechanical ventilation and vasoactive drugs [mechanical ventilation: 56.64% (128/226) vs. 46.18% (103/223); vasoactive drugs: 54.42% (123/226) vs. 38.57% (86/223)], the positive rate of microbial culture [45.58% (103/226) vs. 35.43% (79/223)], and the probability of drug-resistant bacteria [19.91% (45/226) vs. 10.31% (23/223)] in the low HDL-C group of sepsis patients were all higher than the high HDL-C group, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusions** Plasma cholesterol levels, especially the HDL-C levels, can well reflect the intensity of inflammation and the severity of the disease in patients with sepsis. And the HDL-C levels can be used as a good biomarker for predicting the short-term prognosis of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Blood lipid; Inflammatory factor; Prognosis

Fund program: United Fund of National Natural Science Foundation of China (U2004110); National Natural Science Foundation of China (82172129)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211105-01646

脓毒症被定义为宿主对感染反应性失调而引起的危及生命的器官功能障碍,是全球危重症患者死亡的主要原因之一^[1]。若是能在脓毒症发病初期早识别、早评估并及时干预,则可有效降低其病死率。众所周知,脂代谢异常与众多疾病的发生发展密切相关,尤其在心脑血管领域是研究热点,近年来在特殊类型疾病中的作用也逐渐显现^[2]。最近,有研究表明,血脂在危重疾病早期可显著降低,低血脂水平的患者未来患脓毒症的风险增加,预后更差,是脓毒症的死亡风险之一^[3-5]。本研究通过对脓毒症与非脓毒症患者的血脂水平进行比较研究,并分析血脂水平与感染指标及病情严重程度评分的相关性,旨在探讨脓症患者血脂水平变化与炎症反应强度之间的关系及其对短期预后的影响,为临床诊疗提供一定指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象:回顾性选择 2019 年 10 月至 2021 年 5 月在本院综合重症监护病房(intensive care unit, ICU)治疗的脓症患者及同期住院的非脓症患者。

1.1.1 纳入标准:① 年龄 18~80 岁;② 脓症患者符合《第三版脓毒症与感染性休克定义国际共识(Sepsis 3.0)》诊断标准。

1.1.2 排除标准:① 入住 ICU 时已临终状态、妊娠、合并严重肝、肾功能异常的患者;② 患血液系统疾病、恶性肿瘤终末期者;③ 长期应用糖皮质激素、

免疫抑制剂、抗凝药物、影响血脂类药物或入院时已接受含脂类肠外营养者;④ 临床资料不完整或不配合治疗者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经郑州大学第一附属医院医学伦理委员会审批(审批号:2021-KY-1166-002)。

1.2 研究分组:按照 Sepsis 3.0 诊断标准将研究对象分为脓毒症组和非脓毒症组,根据脓症患者 28 d 存活情况分为存活组和死亡组。本研究对死亡的界定:患者在 ICU 内确诊为死亡,或经积极救治后病情仍危重而放弃治疗且在出院后经随访确认为死亡。

1.3 观察指标:收集患者的性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、基础疾病史、感染部位(肺、腹、血流、皮肤及软组织、泌尿道及其他)、微生物培养及器官功能损伤情况;入 ICU 24 h 内急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、血脂〔总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、三酰甘油(triglyceride, TG)〕、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、降钙素原(procalcitonin,

PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及其他生化指标;28 d 预后结局。

1.4 统计学方法:使用 IBM SPSS 25.0 和 GraphPad Prism 7 软件统计分析数据。计量资料且符合正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。分析血脂与 IL-6、TNF- α 、PCT、CRP、SOFA 评分、APACHE II 评分的相关性,正态分布的计量资料采用 Pearson 相关分析,非正态分布的计量资料采用 Spearman 相关分析。对预后有意义的指标绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),分析并评估其对预后的预测价值。采用 Kaplan-Meier 生存曲线比较不同 HDL-C 水平对脓毒症患者 28 d 死亡的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料:最终纳入 449 例脓毒症患者,男性 277 例,女性 172 例;平均年龄(57.68 ± 15.91)岁;主要感染部位:肺部感染 245 例,腹部感染 138 例,血流感染 81 例,皮肤及软组织感染 49 例,泌尿道感染 26 例,其他感染 23 例;28 d 存活 250 例,死亡 199 例,28 d 病死率为 44.32%。同期非脓毒症患者共 355 例,男性 201 例,女性 154 例,平均年龄(58.82 ± 14.75)岁。

2.2 脓毒症与非脓毒症患者一般资料及入院 24 h 内血脂、感染指标及病情严重程度比较(表 1):两组患者性别、年龄、BMI 比较差异均无统计学意义

(均 $P > 0.05$)。与非脓毒症组比较,脓毒症组患者 TC、HDL-C、LDL-C 水平均显著降低,而 TG 水平明显升高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 脓毒症患者血脂水平与感染指标及病情严重程度评分的相关性分析(表 2):患者入院 24 h 内的炎症细胞因子 IL-6、TNF- α 、PCT、CRP 与血脂 TC、HDL-C、LDL-C 均呈显著负相关,其中以 HDL-C 与 IL-6、TNF- α 、PCT、CRP 的相关性最强($r_1 = -0.551$ 、 $P_1 = 0.000$, $r_2 = -0.237$ 、 $P_2 = 0.000$, $r_3 = -0.598$ 、 $P_3 = 0.000$, $r_4 = -0.262$ 、 $P_4 = 0.000$);血脂与病情严重程度评分 SOFA 评分、APACHE II 评分的相关性研究显示, HDL-C、LDL-C 与两者均呈明显负相关,但以 HDL-C 的相关性最强(r 值分别为 -0.285 、 -0.182 , 均 $P = 0.000$)。

表 2 449 例脓毒症患者入院 24 h 内血脂与感染指标及病情严重程度评分的相关性分析

指标	统计值	TC	TG	HDL-C	LDL-C
IL-6	r 值	-0.501	0.019	-0.551	-0.391
	P 值	0.000	0.684	0.000	0.000
TNF- α	r 值	-0.106	0.025	-0.237	-0.086
	P 值	0.025	0.593	0.000	0.070
PCT	r 值	-0.243	-0.011	-0.598	-0.357
	P 值	0.000	0.818	0.000	0.000
CRP	r 值	-0.083	0.074	-0.262	-0.143
	P 值	0.084	0.116	0.000	0.002
SOFA 评分	r 值	-0.114	0.116	-0.285	-0.266
	P 值	0.016	0.014	0.000	0.000
APACHE II 评分	r 值	-0.066	-0.021	-0.182	-0.097
	P 值	0.165	0.656	0.000	0.041

注: IL-6 为白细胞介素-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, TC 为总胆固醇, TG 为三酰甘油, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇

表 1 脓毒症组与非脓毒症组患者一般资料及入院 24 h 内血脂、感染指标及病情严重程度比较

组别	例数 (例)	男性 〔例(%)〕	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
脓毒症组	449	277 (61.69)	57.68 ± 15.91	22.17 ± 1.55	2.93 ± 1.33	1.70 ± 1.59	0.78 ± 0.47	1.53 ± 1.00
非脓毒症组	355	201 (56.62)	58.82 ± 14.75	22.33 ± 1.27	4.01 ± 1.14	1.28 ± 0.78	1.16 ± 0.40	2.71 ± 0.98
χ^2/t 值		2.116	1.040	1.588	12.278	-4.915	12.215	16.814
P 值		0.146	0.299	0.113	0.000	0.000	0.000	0.000

组别	例数 (例)	IL-6 〔ng/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	TNF- α 〔ng/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	PCT 〔 μ g/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	CRP 〔mg/L, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
脓毒症组	449	54.27 (20.41, 230.91)	2.36 (0.94, 3.50)	6.36 (2.24, 16.22)	123.33 (62.22, 198.70)	6.57 ± 3.02	19.41 ± 6.42
非脓毒症组	355	20.41 (14.47, 31.32)	1.05 (0.66, 1.80)	1.23 (0.86, 1.89)	20.13 (11.43, 29.70)	1.32 ± 1.17	14.12 ± 3.65
Z/t 值		-12.327	-8.405	-16.509	-20.653	-33.854	-14.724
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

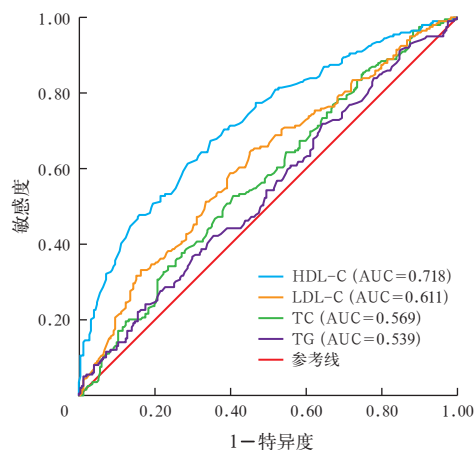
注: BMI 为体质指数, TC 为总胆固醇, TG 为三酰甘油, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, IL-6 为白细胞介素-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , PCT 为降钙素原, CRP 为 C-反应蛋白, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II

2.4 脓毒症患者血脂及其他临床检测指标的 ROC 曲线分析(表 3; 图 1): 绘制血脂(TC、TG、HDL-C、LDL-C)及临床检测指标(CRP、PCT)等变量的 ROC 曲线, 结果显示, 在所有血脂成分中, HDL-C 对脓毒症患者 28 d 死亡的预测价值最高(AUC=0.718), 最佳截断值为 0.69 mmol/L, 敏感度为 67.3%, 特异度为 65.2%, 阳性预测值为 60.6%, 阴性预测值为 71.5% (均 $P<0.05$)。

表 3 血脂及 CRP、PCT、IL-6、TNF- α 对脓毒症患者 28 d 死亡的预测价值分析

指标	AUC	95%CI
TC	0.569	0.516 ~ 0.622
TG	0.539	0.485 ~ 0.593
HDL-C	0.718	0.671 ~ 0.766
LDL-C	0.611	0.558 ~ 0.663
CRP	0.576	0.522 ~ 0.630
PCT	0.697	0.649 ~ 0.745
IL-6	0.608	0.556 ~ 0.661
TNF- α	0.562	0.508 ~ 0.616

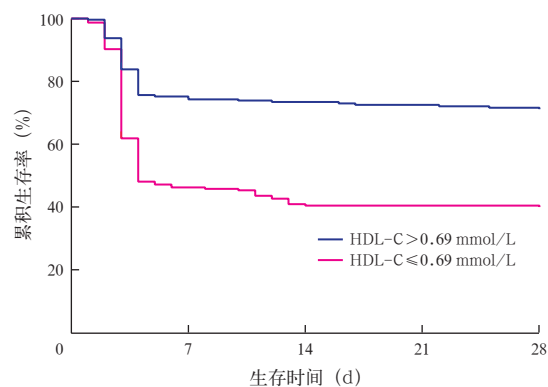
注: CRP 为 C-反应蛋白, PCT 为降钙素原, IL-6 为白细胞介素-6, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , TC 为总胆固醇, TG 为三酰甘油, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间



注: ROC 曲线为受试者工作特征曲线, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇, TC 为总胆固醇, TG 为甘油三酯, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 1 血脂成分预测脓毒症患者 28 d 预后的 ROC 曲线

2.5 不同 HDL-C 水平脓毒症患者 28 d 结局比较(图 2; 表 4): 按 ROC 曲线分析结果, 以 HDL-C 预测脓毒症患者 28 d 死亡的最佳截断值(0.69 mmol/L)为界限分组。图 2 Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, HDL-C ≤ 0.69 mmol/L 的脓毒症患者 28 d 病死率明显高于 HDL-C > 0.69 mmol/L 组, 差异有统计学意义($P<0.000 1$)。表 4 结果显示, 低 HDL-C 水平组需要机械通气和血管活性药物的比例及微生物培养阳性率、出现耐药菌的比例均较高 HDL-C 水平组高, 而且低 HDL-C 水平组多器官功能障碍发生率和 28 d 病死率更高, 差异均存在统计学意义(均 $P<0.05$); 但两组间 ICU 住院时间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。



注: HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇

图 2 不同 HDL-C 水平两组脓毒症患者 28 d 结局的 Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

本研究结果显示, 脓毒症组患者 TC、HDL-C、LDL-C 水平较非脓毒症组明显降低, TG 水平明显升高。双变量相关性研究提示, TC、HDL-C、LDL-C 与 IL-6、TNF- α 、CRP、PCT、SOFA 评分、APACHE II 评分均有不同程度的相关性, 但 HDL-C 与上述指标的相关性最强。ROC 曲线分析显示, 血脂成分中 HDL-C 对脓毒症患者 28 d 病死率的预测价值最高(AUC 为 0.718)。与高 HDL-C 水平相比,

表 4 不同 HDL-C 水平脓毒症患者临床诊治过程及结局比较

组别	例数 (例)	ICU 住院时间 [d, M(Q _L , Q _U)]	机械通气 [% (例)]	血管活性药物 [% (例)]	微生物培养阳性 [% (例)]	出现耐药菌 [% (例)]	器官损伤 > 2 个 [% (例)]	28 d 病死率 [% (例)]
HDL-C ≤ 0.69 mmol/L	226	4.0 (3.0, 6.0)	56.64 (128)	54.42 (123)	45.58 (103)	19.91 (45)	41.15 (93)	59.73 (135)
HDL-C > 0.69 mmol/L	223	5.0 (3.0, 7.0)	46.19 (103)	38.57 (86)	35.43 (79)	10.31 (23)	31.84 (71)	28.70 (64)
Z/ χ^2 值		-1.606	4.906	11.347	4.797	8.045	4.198	43.810
P 值		0.108	0.027	0.001	0.029	0.005	0.040	0.000

注: HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, ICU 为重症监护病房

低 HDL-C 水平 ($\text{HDL-C} \leq 0.69 \text{ mmol/L}$) 脓毒症患者 28 d 病死率、多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 发生率均显著升高。

血脂在先天性免疫方面有重要作用,当机体处于急性生理应激状态时,血脂和脂蛋白的浓度及组成会发生明显变化^[6]。有研究显示,低血浆胆固醇水平与感染的发生及严重程度密切相关,具有较高的敏感度和特异度^[7-10]。Chien 等^[11]研究表明,在因 MODS 而入 ICU 的患者中, HDL-C 水平 $< 200 \text{ mg/L}$ 与 30 d 病死率增加、ICU 住院时间延长及更高的医院获得性感染率增加相关。Lüthold 等^[12]研究发现, HDL-C 与 CRP 明显相关,且对脓毒症的诊断价值优于 CRP,而存活组与死亡组间胆固醇水平无显著差异,但该研究的样本量较少,结果需要进一步证实。本研究显示,与非脓毒症组比较,脓毒症组患者入院 24 h 内的 TC、HDL-C、LDL-C 水平显著降低,且血脂水平与炎症反应强度及病情严重程度存在负相关,其中 HDL-C 与 IL-6、PCT、SOFA 评分的相关性最强。这说明血脂水平,尤其是 HDL-C 在早期就能敏感地反映感染情况,并且与脓毒症患者预后有较强的相关性,可作为脓毒症早期独立的生存预测指标,这与国内外一些学者得出的结论^[13-14]一致。

有研究证实,脂蛋白之所以对感染患者具有保护作用,主要是因为脂蛋白可结合并中和革兰阴性菌的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和革兰阳性菌的脂磷壁酸,能有效封闭内毒素的生物效应部位,阻断其激活炎性细胞^[15-16]。动物实验表明,经 LPS 注射或活体感染后,血中脂蛋白浓度升高的动物体内细胞因子水平降低,器官功能障碍减少, LPS 清除增加,存活率提高^[17-19]。同样,在接受低剂量 LPS 刺激的健康人机体也发现了与上述研究一致的结局^[20-21]。本研究结果同样显示,在 HDL-C 水平 $\leq 0.69 \text{ mmol/L}$ 的脓毒症患者中,有更高的 28 d 病死率、MODS 和休克发生率。Levels 等^[22]研究表明,在所有脂蛋白中, HDL-C 具有最高的 LPS 和脂磷壁酸结合能力。本研究同样证实, HDL-C 水平越低的脓毒症患者,血中 IL-6、TNF- α 、PCT、CRP 的水平越高。此外,脂蛋白还具有其他多种保护机制,如 HDL-C 可以保护 LDL 抵抗氧化^[23],在感染期间有助于维持正常的微血管结构和内皮完整性^[24-25],并激活巨噬细胞清除 LPS 等^[26]。因此, HDL-C 水平降低,上述保护机制将会受损,可导致炎症反应失衡和内皮损伤,最终导致脓毒症患者器

官损伤和死亡。

目前,有关脓毒症患者血浆脂蛋白水平下降的机制尚未明确,可能为多种因素综合所导致,主要包括合成减少和分解代谢增强。有研究证实, IL-6、IL-1、TNF- α 、PCT、CRP 和肝素结合蛋白 (heparin binding protein, HBP) 等是参与脓毒症炎症反应的主要炎症介质^[27-28]。另有研究表明, IL-6 和 TNF- α 等细胞因子是脂类代谢的重要调节因子,高浓度的 TNF- α 和 IL-6 可抑制脂蛋白的产生并促进其降解^[29-30]。以上证据同样表明,血脂和细菌 LPS 之间存在相互作用的体内效应,即脂蛋白的缺乏使宿主更易受到细菌的侵袭,从而导致细胞因子的过量产生和脂蛋白的进一步消耗,形成恶性循环。

虽然目前尚不明确血浆脂蛋白水平降低是加剧脓毒症不良预后的原因,还是继发于脓毒症的病理表现,但已有研究发现长期低胆固醇水平可增加其未来患脓毒症的风险^[7,9]。本研究同样发现,入院时低 HDL-C 水平与脓毒症不良预后明显相关。因此,考虑低血浆胆固醇水平是加剧脓毒症的风险因素,这可能与脂蛋白结合并中和细菌内毒素的能力等有关。此外,本研究还发现 HDL-C 水平对脓毒症患者 28 d 病死率的预测价值要优于 CRP 和 PCT,这与 Cirstea 等^[8]得出的结论一致。因此,较 PCT、CRP 而言,由于 HDL-C 具有检验迅速、廉价、敏感度相对较高等优点,可在早期评估脓毒症患者预后方面有很大的预测价值。另外, HDL-C 在治疗脓毒症方面也有重大意义,有动物研究发现,输注重组高密度脂蛋白可下调 LPS 受体 CD14,从而显著降低 IL-6、TNF- α 等细胞因子水平,进而减轻多器官损伤,提高存活率^[31-32]。然而, Dellinger 等^[33]进行的一项多中心随机对照研究发现,输注脂类后并不能改善脓毒症患者的 28 d 病死率及 MODS 发生率,这可能由于研究对象的异质性、给药时间及剂量不同等因素造成,需要后续进一步研究。

综上所述,血脂水平尤其是 HDL-C 水平能够较好地反映脓毒症患者炎症反应强度及病情严重程度, HDL-C 水平可作为预测脓毒症患者短期预后的良好生物标志物,并且有望为临床治疗脓毒症提供新的靶点。本研究为单中心回顾性研究,未对患者血浆胆固醇水平进行连续性监测,且缺乏对患者胃肠功能的评估,因此还需要前瞻性、多中心临床试验进一步研究证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] 马麟麟. 器官移植受者血脂异常的治疗进展 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2020, 8 (2): 158–162. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2020.02.020.
- [3] Maile MD, Sigakis MJ, Stringer KA, et al. Impact of the pre-illness lipid profile on sepsis mortality [J]. *J Crit Care*, 2020, 57: 197–202. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.01.016.
- [4] Feng QP, Wei WQ, Chaugai S, et al. Association between low-density lipoprotein cholesterol levels and risk for sepsis among patients admitted to the hospital with infection [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2 (1): e187223. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7223.
- [5] 赵鹏跃, 李宇轩, 朱圣宇, 等. 脓毒症患者死亡危险因素研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (4): 505–509. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.033.
- [6] Carpentier YA, Scruel O. Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2002, 5 (2): 153–158. DOI: 10.1097/00075197-200203000-00006.
- [7] Guirgis FW, Donnelly JP, Dodani S, et al. Cholesterol levels and long-term rates of community-acquired sepsis [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 408. DOI: 10.1186/s13054-016-1579-8.
- [8] Cirstea M, Walley KR, Russell JA, et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis [J]. *J Crit Care*, 2017, 38: 289–294. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.11.041.
- [9] Madsen CM, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, et al. U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (14): 1181–1190. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx665.
- [10] 于凡, 韩双剑, 张宇, 等. 脓毒症患者高密度脂蛋白胆固醇水平的变化及其对患者预后的影响 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19 (11): 822–827. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.11.191.
- [11] Chien JY, Jerng JS, Yu CJ, et al. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2005, 33 (8): 1688–1693. DOI: 10.1097/01.ccm.0000171183.79525.6b.
- [12] Lüthold S, Berneis K, Bady P, et al. Effects of infectious disease on plasma lipids and their diagnostic significance in critical illness [J]. *Eur J Clin Invest*, 2007, 37 (7): 573–579. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01826.x.
- [13] Lekkou A, Mouzaki A, Siagris D, et al. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis [J]. *J Crit Care*, 2014, 29 (5): 723–727. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.04.018.
- [14] 白静, 林瑾, 庄海舟, 等. 脓毒症患者血浆胆固醇水平变化特点及死亡危险因素分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (2): 164–168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.015.
- [15] Wu AH, Hinds CJ, Thiernemann C. High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions, and therapeutic applications [J]. *Shock*, 2004, 21 (3): 210–221. DOI: 10.1097/01.shk.000011661.09279.82.
- [16] Grin PM, Dwivedi DJ, Chathely KM, et al. Low-density lipoprotein (LDL)-dependent uptake of Gram-positive lipoteichoic acid and Gram-negative lipopolysaccharide occurs through LDL receptor [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 10496. DOI: 10.1038/s41598-018-28777-0.
- [17] McDonald MC, Dhadly P, Cockerill GW, et al. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates organ injury and adhesion molecule expression in a rodent model of endotoxic shock [J]. *Shock*, 2003, 20 (6): 551–557. DOI: 10.1097/01.shk.0000097249.97298.a3.
- [18] Guo L, Ai JT, Zheng Z, et al. High density lipoprotein protects against polymicrobe-induced sepsis in mice [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (25): 17947–17953. DOI: 10.1074/jbc.M112.442699.
- [19] Lee RP, Lin NT, Chao YF, et al. High-density lipoprotein prevents organ damage in endotoxemia [J]. *Res Nurs Health*, 2007, 30 (3): 250–260. DOI: 10.1002/nur.20187.
- [20] Pajkrt D, Doran JE, Koster F, et al. Antiinflammatory effects of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxemia [J]. *J Exp Med*, 1996, 184 (5): 1601–1608. DOI: 10.1084/jem.184.5.1601.
- [21] Birjmohun RS, van Leuven SI, Levels JH, et al. High-density lipoprotein attenuates inflammation and coagulation response on endotoxin challenge in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27 (5): 1153–1158. DOI: 10.1161/ATVBAHA.106.136325.
- [22] Levels JH, Abraham PR, van Barreveld EP, et al. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound lipoteichoic acid [J]. *Infect Immun*, 2003, 71 (6): 3280–3284. DOI: 10.1128/IAI.71.6.3280-3284.2003.
- [23] Zerrad-Saadi A, Therond P, Chantepie S, et al. HDL3-mediated inactivation of LDL-associated phospholipid hydroperoxides is determined by the redox status of apolipoprotein A-I and HDL particle surface lipid rigidity: relevance to inflammation and atherogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29 (12): 2169–2175. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.194555.
- [24] Chung DW, Chen JM, Ling MH, et al. High-density lipoprotein modulates thrombosis by preventing von Willebrand factor self-association and subsequent platelet adhesion [J]. *Blood*, 2016, 127 (5): 637–645. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599530.
- [25] Tso C, Martinic G, Fan WH, et al. High-density lipoproteins enhance progenitor-mediated endothelium repair in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26 (5): 1144–1149. DOI: 10.1161/01.ATV.0000216600.37436.cf.
- [26] van Leeuwen HJ, van Beek AP, Dallinga-Thie GM, et al. The role of high density lipoprotein in sepsis [J]. *Neth J Med*, 2001, 59 (3): 102–110. DOI: 10.1016/s0300-2977(01)00144-9.
- [27] Grondman I, Pirvu A, Riza A, et al. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48 (1): 1–14. DOI: 10.1042/BST20190029.
- [28] 张艳, 黄深华, 何大海, 等. 肝素结合蛋白浓度检测在脓毒症诊断中的应用价值 [J]. 实用检验医师杂志, 2019, 11 (1): 55–58. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2019.01.016.
- [29] Wendel M, Paul R, Heller AR. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33 (1): 25–35. DOI: 10.1007/s00134-006-0433-x.
- [30] de la Llera Moya M, McGillicuddy FC, Hinkle CC, et al. Inflammation modulates human HDL composition and function *in vivo* [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222 (2): 390–394. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.032.
- [31] Zhang XB, Wang LY, Chen BS. Recombinant HDL (Milano) protects endotoxin-challenged rats from multiple organ injury and dysfunction [J]. *Biol Chem*, 2015, 396 (1): 53–60. DOI: 10.1515/hsz-2014-0188.
- [32] Tanaka S, Genève C, Zappella N, et al. Reconstituted high-density lipoprotein therapy improves survival in mouse models of sepsis [J]. *Anesthesiology*, 2020, 132 (4): 825–838. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003155.
- [33] Dellinger RP, Tomayko JF, Angus DC, et al. Efficacy and safety of a phospholipid emulsion (GR270773) in Gram-negative severe sepsis: results of a phase II multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-finding clinical trial [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (11): 2929–2938. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b0266c.

(收稿日期: 2021-11-05)