

脓毒症休克患者血脂水平动态监测对预测短期预后的价值研究

张士跃¹, 张庆^{2a}, 刘春来¹, 齐兴^{2b} (1. 北京通州区中西医结合医院, 北京 101199; 2. 北京中医药大学东直门医院 a. 重症监护室; b. 检验科, 北京 100701)

摘要: **目的** 探讨血脂水平动态变化对脓毒症休克患者短期预后的预测价值。**方法** 选取2019年3月~2023年7月北京中医药大学东直门医院诊治的脓毒症休克患者107例为研究对象。根据患者28天生存结局分为生存组($n=76$)和死亡组($n=31$)。检测入院日(Day0), 第4 \pm 1天和第7 \pm 1天的总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、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(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)水平。受试者工作特征(ROC)曲线用于分析血脂动态变化对脓毒症休克患者生存结局的预测价值。多因素COX回归分析影响患者预后因素。**结果** 生存组入院日TC和LDL-C水平第4 \pm 1天和第7 \pm 1天的TC, HDL-C和LDL-C水平均明显高于死亡组患者, 差异具有统计学意义($Z=2.241 \sim 5.744$, 均 $P<0.05$)。入院第一周HDL-C和LDL-C变化量 $[D(7\pm 1) - D0]$ 预测生存结局的曲线下面积[AUC(95%CI)]分别为0.775(0.685~0.850), 0.646(0.547~0.736), 最佳截断值为0.16mmol/L, 0.28mmol/L; 敏感度分别为70.97%, 64.52%; 特异度分别为82.89%, 69.74%。多变量回归分析确定HDL-C动态变化与预后不良独立相关($OR=0.141$, 95%CI: 0.044~0.454, $P=0.001$)。**结论** 监测入院第1周血脂动态变化有助于预测脓毒症休克患者短期预后。

关键词: 脓毒症休克; 胆固醇; 高密度脂蛋白-胆固醇

中图分类号: R631; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2024)04-072-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.04.013

Research of the Value of Dynamic Monitoring of Blood Lipid Levels in Septic Shock for Predicting Short-Term Prognosis

ZHANG Shiyue¹, ZHANG Qing^{2a}, LIU Chunlai¹, QI Xing^{2b} (1. Department of Clinical Laboratory, the Tongzhou District Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Beijing 101199, China; 2a. Department of Intensive Care Unit; 2b. Department of Clinical Laboratory, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100701, China)

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of blood lipid dynamics of septic shock for the short-term prognosis. **Methods** A total of 107 patients with septic shock treated in Dongzhimen Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine from March 2019 to July 2023 were selected as the study subjects. They were divided into survival group ($n=76$) and death group ($n=31$) based on their 28-day outcomes. Total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and LDL cholesterol (LDL-C) concentrations were tested at disease onset (day 0), day 4 \pm 1 and day 7 \pm 1. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of lipid dynamics on outcomes in patients with septic shock. Multivariate COX regression analysis was used to analyze factors affecting the prognosis of patients with septic shock. **Result** The levels of TC and HDL-C at disease onset, as well as TC, HDL-C and LDL-C on day (4 \pm 1) and day (7 \pm 1) in the survival group were higher than those in death group, and the differences were significant ($Z=2.241 \sim 5.744$, all $P<0.05$). The areas under the curve [AUC(95%)] for the prediction of changes in HDL-C and LDL-C in the first week of admission were 0.775 (95%CI: 0.685~0.850) and 0.646 (95%CI: 0.547~0.736), with the best cutoff values of 0.16mmol/L and 0.28mmol/L, sensitivity of 70.97% and 64.52%, and specificity of 82.89% and 69.74%, respectively. Multivariate regression analysis showed that HDL-C dynamics was independently associated with poor prognosis ($OR=0.141$, 95%CI: 0.044~0.454, $P=0.001$). **Conclusion** Monitoring the dynamic changes of blood lipid at the first week of admission could help in predicting short-term outcomes in patients with septic shock.

Keywords: septic shock; cholesterol; high density lipoprotein cholesterol

脓毒症是机体对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。脓毒症休克是脓毒症最严重的

作者简介: 张士跃(1977-), 男, 副主任技师, 研究方向: 临床生物化学, E-mail: liuchunlai 520@126.com。

通讯作者: 齐兴, E-mail: myqx1990@163.com。

病程阶段，住院病死率高^[2]。因此，寻找早期预后标志物对脓毒症休克诊疗具有重要意义。研究表明脓毒症会引起细胞水平能量需求的巨大变化，导致免疫细胞和基质细胞的代谢重编程^[3-4]。血脂作为能量代谢关键物质发挥免疫稳态和氧化应激保护作用^[5]。文献报道脓毒症患者表现出与全身性炎症反应综合征和多器官功能衰竭相关的脂质代谢特征^[6-7]。为进一步了解脂质代谢与脓毒症预后的关联，本研究旨在探讨血脂动态变化对脓毒症休克患者短期预后的预测价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象 回顾性分析2019年3月~2023年7月北京中医药大学东直门医院收治的脓毒性休克患者107例。脓毒性休克^[1]定义为患者经充分容量复苏后仍存在持续性低血压，需要缩血管药物维持平均动脉压 ≥ 65 mmHg且血清乳酸 ≥ 2 mmol/L。排除标准：①发病超过24 h入院；②并发其他非感染性因素引起的多脏器功能障碍；③并发心源性休克和低血容量性休克；④并发用类固醇或免疫抑制疗法治疗的自身免疫性疾病；⑤入院前使用降脂药；⑥主要研究数据不完整。本研究通过医院医学伦理委员会的审核和批准。

研究人群平均年龄 61.2 ± 14.0 岁，男性57例，女性50例。78例（72.9%）患者并发一种或多种慢性基础疾病，高血压38例（35.5%），糖尿病31例（29.0%），冠心病27例（25.2%）和慢性阻塞性肺疾病16例（15.0%）。此外，97例（90.7%）患者入院时出现呼吸衰竭，41例（38.3%）患者发生急性肾损伤。最常见的感染部位是肺部感染65例，其次是腹部感染17例，伤口感染10例，血流感染8例及其他感染部位7例。

1.2 仪器与试剂 迈瑞BS-2000生化分析仪及配套试剂。三酰甘油（triglyceride, TG）和总胆固醇（total cholesterol, TG）测定试剂盒采用氧化酶法，

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（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）测定试剂盒采用直接法。

1.3 方法 所有研究对象均在入院日（Day0）、第 4 ± 1 天[D(4 \pm 1)]和第 7 ± 1 天[D(7 \pm 1)]空腹采集静脉血3 ml，3 000r/min离心10min，测定血清TC，TG，HDL-C和LDL-C水平，如同一时间段内有多个符合收集条件的临床数据，则计算平均值用于后续统计分析。入院24h内计算的脓毒症相关器官衰竭评分（sepsis-related organ failure assessment, SOFA）评估疾病严重程度。根据28天生存结局，将患者分为生存组（ $n=76$ ，71.0%）和死亡组（ $n=31$ ，29.0%）。

1.4 统计学分析 采用SPSS23.0和GraphPad prism 8.0软件进行数据分析。符合正态分布计量资料用均数 \pm 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用独立样本 t 检验。非正态分布计量资料采用M（ P_{25} ， P_{75} ）表示，组间比较采用中位数（ P_{25} ， P_{75} ）Mann-Whitney U 检验。计数资料采用百分比（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。趋势检验采用线性回归。两变量间相关效应采用Spearman相关分析。多变量COX回归分析脓毒症休克患者预后的影响因素。采用受试者工作特征（receiver operating, ROC）曲线分析血脂动态变化对脓毒症休克患者生存结局的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床实验室资料比较 见表1。相较于死亡组，生存组患者白细胞、血小板和氧合指数明显升高，而丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、肌酐、乳酸及序贯器官衰竭评估（sequential organ failure assessment, SOFA）评分明显减低，差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。

表1 两组患者临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$, M（ P_{25} , P_{75} ）]				
项目	生存组（ $n=76$ ）	死亡组（ $n=31$ ）	$t/\chi^2/Z$	P
白细胞（ $\times 10^9/L$ ）	19.1 ± 6.9	15.3 ± 10.7	2.249	0.027
血小板（ $\times 10^9/L$ ）	253 (180, 373)	135 (82, 285)	3.303	0.001
乳酸（mmol/L）	3.1 (2.5, 4.0)	4.8 (3.6, 7.1)	-4.571	<0.001
肌酐（ $\mu\text{mol/L}$ ）	109 (69, 185)	146 (104, 235)	-2.359	0.018
总胆红素（ $\mu\text{mol/L}$ ）	12.2 (8.0, 21.1)	15.5 (9.4, 47.2)	-1.431	0.152
氧合指数	271.7 ± 121.2	205.5 ± 108.9	2.226	0.030
SOFA评分	6.61 ± 3.39	10.32 ± 3.65	5.918	<0.001
丙氨酸氨基转移酶（U/L）	31 (17, 50)	43 (33, 100)	-2.831	0.005
天门冬氨酸氨基转移酶（U/L）	39 (19, 76)	83 (34, 209)	-2.738	0.006

2.2 两组血脂动态监测结果比较 见表2。生存组入院基线TC和LDL-C水平以及第 4 ± 1 天和第

7 ± 1 天的 TC, HDL-C 和 LDL-C 水平均明显高于死亡组患者, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。线性回归显示生存组 HDL-C 水平随病程而升高 ($F = 4.135, P = 0.017$)。

表 2 两组血脂水平随病程的动态变化 [M (P₂₅, P₇₅)]

项 目		生存组	死亡组	Z 值	P 值
TC (mmol/L)	D0	2.70 (2.32, 3.17)	1.71 (1.31, 2.16)	5.333	<0.001
	D(4 ± 1)	2.59 (2.12, 3.20)	1.42 (1.29, 1.74)	5.744	<0.001
	D(7 ± 1)	3.04 (2.39, 3.48)	1.96 (1.58, 2.26)	5.236	<0.001
TG (mmol/L)	D0	1.79 (1.25, 2.40)	1.36 (0.83, 2.11)	1.768	0.077
	D(4 ± 1)	1.64 (1.08, 2.45)	1.34 (0.78, 1.97)	1.597	0.110
	D(7 ± 1)	1.97 (1.33, 2.24)	1.19 (0.61, 1.80)	2.118	0.034
HDL-C (mmol/L)	D0	0.43 (0.29, 0.74)	0.32 (0.26, 0.61)	1.810	0.070
	D(4 ± 1)	0.52 (0.30, 0.75)	0.29 (0.23, 0.33)	3.282	0.001
	D(7 ± 1)	0.67 (0.46, 0.85)	0.35 (0.27, 0.63)	2.241	0.025
LDL-C (mmol/L)	D0	1.34 (0.90, 1.77)	0.61 (0.41, 1.02)	4.457	<0.001
	D(4 ± 1)	1.20 (0.82, 1.65)	0.59 (0.46, 0.75)	3.858	<0.001
	D(7 ± 1)	1.56 (1.09, 2.06)	0.68 (0.59, 1.28)	5.076	<0.001

2.3 血脂动态变化对生存结局的预测价值 见图 1, 表 3。以入院第 1 周血脂变化量 [D(7 ± 1) - D0] 作为研究指标, ROC 曲线分析显示 HDL-C 和 LDL-C 变化量的曲线下面积 (95% 置信区间) 分别为 0.775 (95%CI: 0.685 ~ 0.850), 0.646 (95%CI: 0.547 ~ 0.736), 最佳截断值为 0.16mmol/L, 0.28mmol/L; 敏感度分别为 70.97%, 64.52%; 特异度分别为 82.89%, 69.74%。

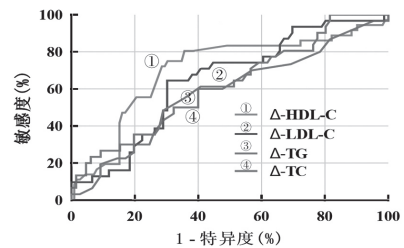


图 1 血脂动态变化预测 28 天生存结局的 ROC 曲线

表 3 血脂动态变化对生存结局的预测价值

项 目	AUC (95% CI)	Cut-off	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值
Δ-TC	0.592 (0.486 ~ 0.691)	0.27	60.00	60.00	0.166
Δ-TG	0.612 (0.513 ~ 0.705)	0.31	61.29	59.21	0.070
Δ-LDL-C	0.646 (0.547 ~ 0.736)	0.28	64.52	69.74	0.011
Δ-HDL-C	0.775 (0.685 ~ 0.850)	0.16	70.97	82.89	<0.001

2.4 血脂与 SOFA 评分的相关性分析 脓毒症休克患者入院日 TC, LDL-C, HDL-C 水平与 SOFA 评分呈显著负相关 ($r = -0.245, -0.295, -0.320$, 均 $P < 0.05$)。

2.5 多因素 COX 回归分析影响脓毒症休克患者预

后的因素 见表 4。将单因素分析结果差异有统计学意义的因素 ($P < 0.05$) 纳入多因素 COX 分析, 采用向前逐步回归法对 OR 值调整后显示, 年龄, SOFA 评分和 HDL-C 变化量是影响脓毒症休克患者 28 天预后的独立危险因素。

表 4 多因素 COX 回归分析影响患者预后因素

因 素	β	Wald	OR (95% CI)	P
年龄	0.056	4.110	1.058 (1.002 ~ 1.117)	0.043
SOFA 评分	0.383	6.922	1.466 (1.103 ~ 1.950)	0.009
Δ-HDL-C	-1.962	10.769	0.141 (0.044 ~ 0.454)	0.001

3 讨论

脓毒性休克是脓毒症的亚型, 死亡率高达 30% 以上^[1-2]。早期识别和干预对改善脓毒症休克患者预后至关重要。研究认为能量代谢动态变化是脓毒症期间细胞活动的基础^[8-9], 而血脂可能在脓毒症患

者能量代谢、氧化应激、内皮功能和免疫调节等机制中发挥作用^[5]。因此, 分析脓毒症休克患者血脂水平, 可能有助于寻找潜在治疗靶点, 改善预后。

本研究通过分析脓毒症休克患者血脂动态变化, 发现生存组患者入院日 TC 和 LDL-C 水平显著

高于死亡组,且HDL-C水平随病程而逐渐升高。虽然其背后机制不完全清楚,课题组分析脓毒症获得性低胆固醇血症,可能与全身炎症反应状态下,脂蛋白结合病原体相关脂质导致消耗增加有关。研究发现低血脂变化与血清淀粉样蛋白和C反应蛋白浓度相关^[10],HDL-C对脂多糖和脂磷壁酸具有较高的结合能力^[11]。此外,本研究推测肝脏功能损伤导致脂蛋白的合成和/或分泌减少也可能是重要原因。一项大样本回顾性研究结果显示,脓毒症发生前LDL-C和TG基础水平与患者的住院死亡率相关^[12]。另一项前瞻性研究显示脓症患者HDL-C多基因评分与28天死亡率呈显著负相关^[13]。上述研究结果强调血脂与脓毒症预后相关,间接支持本研究监测血脂动态变化对脓毒症休克患者预后的预测价值。

本研究发现入院第1周HDL-C动态变化与短期预后独立相关,这可能与HDL-C抗炎特性有关。研究报道通过输注重组HDL-C注射液和载脂蛋白A模拟肽注射液可以降低脓毒症动物模型的全身炎症反应和死亡率,其机制可能是HDL-C促进脂多糖清除、调节皮质醇产生和白细胞募集等保护作用^[14-15]。此外,本研究还发现年龄和SOFA评分与不良预后相关,这可能与纳入人群并发慢性基础疾病以及入院时发生器官功能衰竭比例较高有关。

本研究局限性在于,这是一项单中心较小样本研究,结果应在多中心大样本研究中进行验证。另外,本研究对血脂动态变化在脓毒症病理生理学中的作用提出机制假设,这需要在未来的研究中进行调查。总之,本研究发现入院基线血脂水平与脓毒症全身炎症反应和疾病严重程度相关,治疗第1周HDL-C动态变化与预后独立相关。研究结果对基层医院评估脓毒症休克患者预后及治疗指导有一定的提示作用。

参考文献:

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] 张晨,孙虹佳. 新型感染标志物在脓毒症早期诊断中的应用及研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 156-160.
ZHANG Chen, SUN Hongjia. Latest research progress of early serum inflammatory and oxidative stress mediator of sepsis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1): 156-160.
- [3] APPIAH M G, PARK E J, AKAMA Y, et al. Cellular and exosomal regulations of sepsis-induced metabolic alterations[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(15): 8295.
- [4] LIU Jingjing, ZHOU Gaosheng, WANG Xiaoting, et al. Metabolic reprogramming consequences of sepsis: adaptations and contradictions[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2022, 79(8): 456.
- [5] 梁群,薛鸿征,冯文佳. 脂蛋白在脓毒症中作用的研究进展[J]. 中国急救医学, 2021, 41(8): 729-733.
LIANG Qun, XUE Hongzheng, FENG Wenjia. Advances in the role of lipoproteins in sepsis[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2021, 41(8): 729-733.
- [6] LEVELS J H, LEMAIRE L C, VAN DEN ENDE A E, et al. Lipid composition and lipopolysaccharide binding capacity of lipoproteins in plasma and lymph of patients with systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure[J]. Critical Care Medicine, 2003, 31(6): 1647-1653.
- [7] KHALIQ W, GROßMANN P, NEUGEBAUER S, et al. Lipid metabolic signatures deviate in sepsis survivors compared to non-survivors[J]. Computational and Structural Biotechnology Journal, 2020, 18: 3678-3691.
- [8] CHENG Long, ZHANG Feng, XUE Wenjing, et al. Association of dynamic change of triglyceride-glucose index during hospital stay with all-cause mortality in critically ill patients: a retrospective cohort study from MIMIC IV2.0[J]. Cardiovascular Diabetology, 2023, 22(1): 142.
- [9] JOFFRE J, HELLMAN J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation[J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2021, 35(15): 1291-1307.
- [10] BEHLING-KELLY E, HAAK C E, CARNEY P, et al. Acute phase protein response and changes in lipoprotein particle size in dogs with systemic inflammatory response syndrome[J]. Journal of Veterinary Internal Medicine, 2022, 36(3): 993-1004.
- [11] DE GEEST B, MISHRA M. Impact of high-density lipoproteins on sepsis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(21): 12965.
- [12] MAILE M D, SIGAKIS M J, STRINGER K A, et al. Impact of the pre-illness lipid profile on sepsis mortality[J]. Journal of Critical Care, 2020, 57: 197-202.
- [13] TRINDER M, WALLEY K R, BOYD J H, et al. Causal inference for genetically determined levels of high-density lipoprotein cholesterol and risk of infectious disease[J]. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 2020, 40(1): 267-278.
- [14] 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.
- [15] CHAGUÉ C, GAUTIER T, DAL ZUFFO L, et al. High-density lipoprotein infusion protects from acute graft-versus-host disease in experimental allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. American Journal of Transplantation, 2022, 22(5): 1350-1361.

收稿日期: 2023-11-16

修回日期: 2024-01-23