

# 高密度脂蛋白胆固醇对脓毒症患者并发急性肾损伤的影响

古丽吉乃提·阿西木<sup>1\*</sup>, 麦迪那姆·图尔荪<sup>2</sup>, 肖东<sup>3#</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学第五附属医院呼吸与危重症医学科, 新疆 乌鲁木齐

<sup>3</sup>新疆维吾尔自治区人民医院重症医学科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年11月21日; 录用日期: 2023年12月14日; 发布日期: 2023年12月20日

## 摘要

脓毒症(Sepsis)是由严重感染、休克、外伤及外科大手术所致的临床综合征, 其本质是形成难以控制的炎症反应和免疫抑制的恶性循环, 最终导致全身脏器功能衰竭, 其病程进展迅速, 导致的患者病死率高27%, 是ICU患者死亡的主要原因。脓毒症进展过程中易并发MODS, 其中最常见的并发症是急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。研究表明, 脓毒症所引起的AKI已成为重症脓毒症患者死亡的主要因素, 病死率较高, 已成为重症医学所面临的难题之一。因此, 在治疗脓毒症的同时, 对脓毒症所引起的AKI早诊断及治疗是改善患者预后的关键因素。

## 关键词

脓毒症, 急性肾损伤, 脓毒症相关急性肾损伤, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)

# Effect of High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) on Concurrent Acute Kidney Injury (AKI) in Patients with Sepsis

Gulijinaiti-Aximu<sup>1\*</sup>, Maidinamu·Tuersun<sup>2</sup>, Dong Xiao<sup>3#</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>3</sup>Intensive Care Department of Xinjiang Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 古丽吉乃提·阿西木, 麦迪那姆·图尔荪, 肖东. 高密度脂蛋白胆固醇对脓毒症患者并发急性肾损伤的影响[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19375-19380. DOI: 10.12677/acm.2023.13122727

## Abstract

Sepsis is a clinical syndrome caused by infection, trauma, shock and major surgical surgery. In essence, it is a vicious circle of uncontrollable inflammatory reaction and immune suppression, which eventually leads to systemic organ failure. The course of the disease advances rapidly, leading to a high case fatality rate of 27%, which is the main cause of death in ICU patients. MODS is prone to occur during sepsis progression, and acute kidney injury (AKI) is one of the most common severe complications. Studies have shown that sepsis complicated with AKI is the primary factor of death of severe sepsis patients, and the case fatality rate of sepsis-related patients is 50%~70%, which has become a clinical problem in the field of severe disease medicine. Therefore, while actively treating sepsis, the early identification and intervention of AKI secondary to sepsis are the key factors to improve the prognosis of patients with sepsis.

## Keywords

Sepsis, Acute Kidney Injury, Sepsis-Related Acute Kidney Injury, High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C)

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

目前关于脓毒症患者发生 AKI 危险因素的研究已有不少, 已知的危险因素包括性别(男性)、高龄、基线血清肌酐、脓毒症相关器官功能衰竭评分(SOFA)、高乳酸血症、血清尿酸水平升高、低蛋白血症、贫血、低血压、有创机械通气、使用肾毒性药物、造影剂暴露、其他基础病(如恶性肿瘤、糖尿病、心血管疾病、慢性肾脏病、肝病)等。近年来研究显示, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)在重症肺炎、胰腺炎等疾病患者中显著下降, 且下降程度与疾病不良预后相关, 提示 HDL-C 可能参与机体的免疫和炎症反应。下面本综述对 HDL-C 对脓毒症患者发生急性肾损伤的影响做详细的描述。

全世界每年的脓毒症患者可达 1900 万例[1], 其中 AKI 发生率的脓毒症患者达 40%~50%, 死亡率为 22.0%~70.2% [2] [3] [4]。AKI 的发生进一步延长脓毒症患者住院时间, 导致医疗费用和死亡率的增加, 而且导致远期慢性肾脏病甚至终末期肾脏病的发生[3] [5] [6] [7] [8]。但脓毒症相关 AKI 的机制仍十分复杂, 目前未完全清楚, 肾功能诊断标志物存在争议, 其治疗方案有待完善。

### 1.1. 脓毒症诊断标准

目前, 该病的诊断主要以美国和欧洲危重病医学会 2016 年所制定的 Sepsis 3 标准为主, 感染(或可疑感染)加上 SOFA 评分  $\geq 2$  是诊断脓毒症的标准。SOFA 评分内容主要包括呼吸系统、神经系统、心血管系统(平均动脉压或血管活性药物剂量: 去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺或多巴酚丁胺)、肝脏(血清胆红素)、凝血系统(血小板计数)、肾脏(血清肌酐或尿量), 具体见表 1。

Table 1. SOFA scoring criteria

表 1. 脓毒症相关器官功能衰竭评分标准

指标	评分分值(分)			
	1	2	3	4
呼吸系统	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7)	<100 (13.3)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mmHg(kPa)]			+机械通气	+机械通气
神经系统 Glasgow 昏迷评分(分)	13~14	10~12	6~9	<6
心血管系统药物剂量(ug/kg/min)	平均动脉压 < 70 mmHg	多巴酚丁胺(任何剂量) 或多巴胺 ≤ 5 mmHg	多巴胺 > 5 或(去甲) 肾上腺 ≤ 0.1	多巴胺 > 5 或(去甲) 肾上腺 > 0.1
肝脏胆红素(mg/dL (umol/L))	1.2~1.9 (20~32)	2.0~5.9 (33~101)	6.0~11.9 (102~204)	>12 (>204)
凝血系统血小板 × 10 <sup>9</sup> /L	<150	<100	<50	<20
肾脏肌酐[mg/dL (umol/L)] 或尿量(ml/d)	1.2~1.9 (110~170)	2.0~3.4 (171~299)	3.5~4.9 (300~440 或 <500 ml/d)	5 (>440)或<200 ml/d

注: SOFA: 脓毒症相关器官功能衰竭评分。

## 1.2. AKI 的诊断及分期标准

AKI 的诊断及分期以 KDIGO 组织制定的标准为主[9]。如 2 d 内血清肌酐高于 0.3 mg/mL, 或一周升高到基线值的 1.5 倍, 或尿量 ≤ 0.5 ml/kg.h 并持续 6 h 以上, 可诊断为 AKI。该标准 2005 年第一次制定以后, 2012 年进行详细的修改, 并根据临床症状分为 1、2、3 期。

## 1.3. 脓毒症相关 AKI 的发病机制

脓症患者发生 AKI 的机制十分复杂, 目前尚未完全清楚, 但已提出相关的观点有以下几点:

(1) 肾脏微循环障碍: 内皮功能障碍、一氧化氮介导的血管舒张的区域缺陷、活性氧的产生、炎症细胞因子的过度释放、糖萼的损伤、凝血级联反应激活(促凝血 - 抗凝血平衡的改变)等引起肾内微循环血流重新分布, 造成肾髓质缺血缺氧[10]; (2) 免疫炎症性损伤: 病原体所引起的组织损伤释放相关的危险信号, 从而免疫细胞、内皮细胞、肾小管上皮细胞识别上述危险信号, 继而引发炎症因子风暴, 肾毛细血管通透性增加、免疫系统持续激活, 最终引起组织水肿和炎症损伤[10]; (3) 肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cells, TECs)的适应性反应: 在炎症反应和氧化应激损伤的刺激下, TECs 会做出如下适应性反应: 代谢重编程和重新确定能量消耗的优先级(如优先保障细胞存活)、一般自噬和线粒体自噬、细胞周期阻滞[9], 最后肾小管上皮细胞凋亡; (4) 微粒的释放: 微粒是来源于质膜的完整囊泡, 有促炎、促血栓形成作用。微粒可直接调节内皮细胞一氧化氮和前列环素的产生, 刺激细胞因子释放和诱导组织因子, 促进单核细胞趋化性和对内皮细胞的粘附, 也可引发弥散性血管内凝血, 促成脓毒症血栓形成[11]。

高密度脂蛋白胆固醇是对机体起保护性作用, 其可作为脂质载体将脂质转入肝脏进行分解及代谢。与其他三类血脂不同的是, 年龄不会影响 HDL-C 水平[12], 主要受全身性的疾病和环境因素的影响, 伴有肥胖症、重度营养不良及肝脏疾病的患者 HDL-C 水平可明显低于正常水平, 而坚持长期锻炼的人群 HDL-C 水平可显著升高。研究表明, 血浆 HDL-C 水平越低, ASCVD 的发病风险越大, 反之, 其发病风险降低, 两者之间呈明显的负相关性。中国血脂指南定义血浆 HDL-C < 1.0 mmol/L 为降低, 目前还未对 HDL-C 水平制定明确的上限[13]。

## 1.4. HDL-C 的组成

HDL 是主要合成在肝脏和小肠中, 是血浆中体积最小、密度最高的脂蛋白。HDL 的主要结构蛋白成

分为载脂蛋白 AI (约占 60%), 分为初生(盘状) HDL 和成熟(球状) HDL, 血浆中以成熟(球状) HDL 颗粒为主。成熟(球状) HDL 分两层, 低电子密度的核心是内层, 主要包含胆固醇酯和甘油三酯; 而高电子密度的外壳是外层, 主要为非酯化的胆固醇和磷脂。此外, HDL 颗粒还包含许多种脂质转运蛋白和酶, 主要包含卵磷脂—胆固醇酰基转移酶、铜蓝蛋白、胆固醇酯转运蛋白及磷脂转运蛋白等多种脂质转运蛋白和酶[14]。总之, 上述成分和结构是 HDL 生物活性的基础, 因此发生疾病时, 影响其成分和结构从而导致 HDL 功能的改变。

### 1.5. HDL-C 的代谢

HDL 的合成代谢始于载脂蛋白。随后, 载脂蛋白吸收磷脂形成的新生盘状 HDL 颗粒, 称为 pre B-HDL。HDL 颗粒与转运蛋白 ABCA1 相互作用, 从而捕获更多的胆固醇和磷脂。然后, 将胆固醇和磷脂移向 HDL 颗粒的中心, HDL 颗粒逐渐变大, 形成成熟(球状) HDL 颗粒, 称为  $\alpha$ -HDL。胆固醇通过 RCT 过程转运至肝脏, 然后 HDL-C 在肝脏代谢过程中卸下胆固醇和脂质, 最终胆固醇通过胆管排泄体外或转化为胆盐, 而载脂蛋白通过肾脏排泄[15]。

### 1.6. HDL-C 临床机制

HDL-C 还可抑制低密度脂蛋白(LDL)聚集或氧化修饰, 从而减少动脉粥样硬化。HDL-C 通过卵磷脂胆固醇酰基转移酶、谷胱甘肽过氧化物酶、血小板激活因子—乙酰水解酶和屏障酶等能够影响参与 LDL 氧化修饰过程及其氧化磷酸脂等, 破坏 LDL 的结构及减少其合成, 抑制 LDL 对血管内皮细胞的损坏, 从而发挥抗血栓和感染的功能[16]。此外, HDL-C 还通过增加组织纤溶酶原激活物的形成而激活纤溶酶原, 从而促进纤溶和减少血栓形成。此外, HDL-C 通过减少有害因子的产生, 从而抑制血管平滑肌细胞的增殖等。HDL-C 可调控动脉斑块的生长, 甚至能够加快其消退。研究表明, 当 HDL-C 浓度的降低, 显著增加脑梗和冠心病等疾病的发生, 如 HDL-C 浓度每降低 10%, 发生率则增加 13% [17]。因此, 许多国家将 HDL-C 列为心血管疾病防治水平的重要指标。

### 1.7. 在机体脓毒症期间的 HDL 水平和组成

机体处在全身炎症、脓毒症及其休克期间, 导致血脂和脂蛋白浓度的显著变化[18], 如患者的总胆固醇、LDL-C 及 HDL-C 水平显著降低, TG 和 VLDL 水平升高, 而乳糜微粒始终保持不变。脓毒症患者的 HDL-C 水平下降的可能机制有: (1) 发生炎症时肝细胞载脂蛋白的合成被 CK 和 LPS 抑制, 导致 HDL 的减少; (2) lcat 酶活性的下降引起胆固醇酯的减少, 最终阻碍初生 HDL 的成熟; (3) SAA 代替 apoAI 成为 HDL 的主要载脂蛋白, 使 apoCI 的含量下降、而使 apoE 和 sPLA2 的含量增加, 从而加快 HDL 的分解代谢。

机体在脓毒症期间 HDL 的组成会发生一定的变化, 如载脂蛋白 AI、载脂蛋白 II、载脂蛋白 C、载脂蛋白 M 及磷脂含量降低, 而游离胆固醇、载脂蛋白 J、载脂蛋白 IV、载脂蛋白 V、TG、SAA、及脂多糖结合蛋白(LBP)含量显著增加[19]。上述变化除了发生在载脂蛋白和脂质中外, 还发生在参与脂蛋白代谢的酶中, 如肝脂肪酶、CETP、LCAT 及 PON1 的活性下降, 而 PLTP 的活性增强, 从而影响 HDL 的代谢及其功能。

## 2. 总结

HDL-C 是血浆中主要的脂蛋白, 其体内含量随脓毒症严重程度的进展而降低, 有资料显示, 血浆 HDL-C 水平高低与脓症患者生存率呈正相关, 在一定程度上反映了脓症患者病情的严重程度。近期有些相关研究显示[20], 当人体处于炎症状态时, 体内 HDL-C 水平会下降 40%~70%, 而低水平的 HDL-C

可能增加脓毒症并发 AKI 的风险。研究证明, 脓毒症是 HDL-C 主要通过降低载脂蛋白 L1、增加 LPS 结合力, 以及与 I 型清道夫受体结合从而清除 LPS, 发挥对肾脏的保护作用[21]; 此外, HDL-C 可通过多种代谢途径, 如与革兰阳性菌释放的脂壁酸结合、抑制内皮细胞间黏附分 1 表达、促进类固醇的合成进而影响肾脏功能[22]。

## 参考文献

- [1] Adhikari, N.K., Fowler, R.A., Bhagwanjee, S. and Rubenfeld, G.D. (2010) Critical Care and the Global Burden of Critical Illness in Adults. *The Lancet*, **376**, 1339-1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60446-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60446-1)
- [2] Gómez, H. and Kellum, J.A. (2016) Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Current Opinion in Critical Care*, **22**, 546-553. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000356>
- [3] Bellomo, R., Kellum, J.A., Ronco, C., et al. (2017) Acute Kidney Injury in Sepsis. *Intensive Care Medicine*, **43**, 816-828. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4755-7>
- [4] Ma, S., Evans, R.G., Iguchi, N., et al. (2019) Sepsis-Induced Acute Kidney Injury: A Disease of the Microcirculation. *Microcirculation*, **26**, e12483. <https://doi.org/10.1111/micc.12483>
- [5] Zhou, J., Bai, Y., Wang, X., et al. (2019) A Simple Risk Score for Prediction of Sepsis Associated-Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *Journal of Nephrology*, **32**, 947-956. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00625-y>
- [6] Schortgen, F. and Asfar, P. (2015) Update in Sepsis and Acute Kidney Injury 2014. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **191**, 1226-1231. <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0307UP>
- [7] Hoste, E., Kellum, J.A., Selby, N.M., et al. (2018) Global Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury. *Nature Reviews Nephrology*, **14**, 607-625. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0052-0>
- [8] 徐大民, 杨莉. 脓毒症相关急性肾损伤[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(6): 441-444.
- [9] 蒋远霞. 高尿酸血症对脓毒症患者发生急性肾损伤的影响[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2020.
- [10] 魏凯, 杨万杰. 脓毒症相关性急性肾损伤流行病学及发病机制研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(3): 473-476.
- [11] Umbro, I., Gentile, G., Tinti, F., Muiasan, P. and Mitterhofer, A.P. (2016) Recent Advances in Pathophysiology and Biomarkers of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of Infection*, **72**, 131-142. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.11.008>
- [12] 陆惠芬, 李寒英, 赵勤英. 体检人群高密度脂蛋白水平与性别、年龄及常见慢性病的关系[J]. 浙江医学, 2005, 27(1): 66-67.
- [13] Boden, W.E., Probstfield, J.L., Anderson, T., et al. (2011) Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 2255-2267. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal107579>
- [14] Rizzo, M., Otvos, J., Nikolic, D., et al. (2014) Subfractions and Subpopulations of HDL: An Update. *Current Medicinal Chemistry*, **21**, 2881-2891. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140414103455>
- [15] Pajkrt, D., Doran, J.E., Koster, F., et al. (1996) Antiinflammatory Effects of Reconstituted High-Density Lipoprotein during Human Endotoxemia. *Journal of Experimental Medicine*, **184**, 1601-1608. <https://doi.org/10.1084/jem.184.5.1601>
- [16] Lekkou, A., Mouzaki, A., Siagris, D., et al. (2014) Serum Lipid Profile, Cytokine Production, and Clinical Outcome in Patients with Severe Sepsis. *Journal of Critical Care*, **29**, 723-727. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2014.04.018>
- [17] Hosseini, M. and Ramazani, J. (2016) Evaluation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Sequential Organ Failure Assessment Scoring Systems for Prognostication of Outcomes among Intensive Care Unit's Patients. *Saudi Journal of Anaesthesia*, **10**, 168-173. <https://doi.org/10.4103/1658-354X.168817>
- [18] Golucci, A.P.B.S., Marson, F.A.L., Ribeiro, A.F., et al. (2018) Lipid profile Associated with the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis in Critically Ill Patients. *Nutrition*, **55-56**, 7-14. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.04.007>
- [19] Trinder, M., Boyd, J.H. and Brunham, L.R. (2019) Molecular Regulation of Plasma Lipid Levels during Systemic Inflammation and Sepsis. *Current Opinion in Lipidology*, **30**, 108-116. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000577>
- [20] Singh, I.M., Shishehbor, M.H. and Ansell, B.J. (2007) High-Density Lipoprotein as a Therapeutic Target: A Systematic Review. *JAMA*, **298**, 786-798. <https://doi.org/10.1001/jama.298.7.786>
- [21] Hu, P., Chen, Y., Pang, J. and Chen, X.H. (2019) Association between IL-6 Polymorphisms and Sepsis. *Innate Immun-*

ity, **25**, 465-472. <https://doi.org/10.1177/1753425919872818>

- [22] Rochweg, B., Oczkowski, S.J., Siemieniuk, R., *et al.* (2018) Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*, **46**, 1411-1420. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003262>