

重症监护室患者血脂与血清内毒素及炎症因子水平的关系^{*}

安徽医科大学第一附属医院 程靖 张宝 管石侠 侯丽丽 杨乐 丁丞章 蒋建华^{*}, 合肥 230022

摘要 目的:探讨重症监护室(ICU)患者脂质代谢特点及其与血清内毒素(LPS)、炎症因子水平及预后的关系。方法:选取 ICU 非脓毒症患者 90 例为观察组,45 例同龄健康体检者作为对照组,2 组均剔除原发性高脂血症及近期服用过对血脂代谢有影响的药物患者。观察组在入 ICU 后 24 h 内采静脉血检测血脂指标及血清 LPS、C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,并进行急性生理与慢性健康状况评估(APACHE II)评分。根据观察组患者血脂水平将其分为血脂异常组(63 例)及血脂正常组(27 例),比较 2 组患者血清 LPS 及炎症因子水平。分析观察组患者感染情况、住院天数及病死率。结果:观察组患者血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)水平较对照组明显降低,而血清甘油三酯(TG)水平较对照组明显升高(均 $P < 0.01$)。与血脂正常组比较,血脂异常组患者 APACHE II 评分、血清白细胞计数(WBC)、CRP、IL-6 及 TNF- α 水平明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);患者感染率(74.60%)及 ICU 住院天数[(19.41 $\pm$ 14.82) d]明显升高(均 $P < 0.05$)。观察组患者血清 TC、LDL 及 HDL 水平与 APACHE II 评分呈负相关($r = -0.75, -0.462, -0.357$, 均 $P < 0.01$),血清 TG 水平与 WBC、CRP、IL-6 及 TNF- α 呈正相关($r = 0.493, 0.590, 0.357, 0.224$, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:ICU 大部分非脓毒症患者存在明显的脂质代谢紊乱并伴有机体炎症水平的升高,血脂代谢异常与 APACHE II 评分及炎症因子有一定的相关性并影响患者的预后。

关键词 重症监护室; 血脂; 血清内毒素; 炎症因子

中图分类号 R589.2

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20210211

Relationship between serum lipid and LPS, inflammatory factors in ICU patients CHENG Jing, ZHANG Bao, GUAN Shi-xia, HOU Li-li, YANG Le, DING Cheng-zhang, JIANG Jian-hua^{*}. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Abstract Objective: To investigate the characteristics of lipid metabolism in ICU patients and its relationship with serum LPS, inflammatory factors and prognosis. Methods: Ninety non-sepsis patients in ICU were selected as the observation group, and 45 healthy persons of the same age group were selected as the control group. The patients with primary hyperlipidemia and those who had recently taken drugs that had effects on lipid metabolism were excluded in both groups. In the observation group, serum samples were taken within 24 h after ICU admission to detect general biochemical indicators, blood lipid indicators, serum LPS, CRP, IL-6 and TNF-alpha levels, and APACHE II score was evaluated. According to the blood lipid level in the observation group, the patients were divided into dyslipidemia group and normal blood lipid group. The differences in serum LPS and inflammatory factors between the two groups were compared. The infection, hospitalization days and death of the patients in the observation group were recorded. Results: The levels of serum TC, LDL, HDL in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the levels of serum TG in the observation group were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.01$). Compared with the normal blood lipid group, the APACHEII score, number of WBC, levels of CRP, IL-6 and TNF-alpha in the abnormal group increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), the infection rate (74.60%) and ICU hospitalization days (19.41 $\pm$ 14.82days) of the patients with dyslipidemia were significantly increased ($P < 0.05$). The levels of serum TC, LDL and HDL in the observation group were negatively correlated with APACHEII score ($r = -0.75, -0.462, -0.357$), with statistically significant difference (all $P < 0.01$). The serum TG levels in the observation group were positively correlated with WBC count, CRP, IL-6 and TNF-alpha ($r = 0.493, 0.590, 0.357, 0.224$), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Conclusion: Most of the non-sepsis patients in ICU have obvious disorder of lipid metabolism with the increase of inflammatory level. Abnormal lipid metabolism is correlated with APACHEII score and inflammatory factors and affects the prognosis of patients.

Key words Intensive care unit; Blood fat; LPS; Inflammatory factors

^{*}基金项目:安徽省科技攻关计划项目(No:1604a0802081)

^{*}通信作者:蒋建华, E-mail: Jjhua@yeah.net

危重症患者存在脂质代谢紊乱,其中高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)的异常与机体炎症反应有一定的关系^[1]。本文观察重症监护室(ICU)患者和健康人群的血脂、血清内毒素(lipopolysaccharide, LPS)及炎症因子水平,探讨 ICU 患者脂质代谢变化及其与 LPS、炎症因子的关系。

资料与方法

一般资料 前瞻性观察 2016 年 7 月~2018 年 11 月安徽医科大学第一附属医院重症监护室(ICU)收治的非脓毒症患者 90 例作为观察组,且急性生理与慢性健康状况评估(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分 ≥ 15 分,年龄 >18 岁,ICU 住院时间 >3 d,无肝功能异常,非妊娠状态及恶性肿瘤。另选取健康体检者 45 例为对照组。2 组均剔除原发性高脂血症(既往有高脂血症病史或存在血脂异常的患者)及近期服用过对血脂代谢有影响的药物患者。脓毒症诊断标准采用 2001 年美国危重病学会制定的脓毒症诊断标准^[2]。根据中国成人血脂异常防治指南^[3]中的血脂异常的临床分型,将观察组患者分为血脂异常组(63 例)和血脂正常组(27 例)。本研究通过安徽医科大学伦理委员会的批准,患者家属或本人知情同意并签署同意书。

方法 观察组患者在入 ICU 24 h 内进行 APACHE II 评分,并采集空腹外周静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,用 Roche 公司日立-7600 型全自动生化分析仪检测血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、HDL、低密度脂蛋白(LDL)水平;采用酶联免疫吸附法检测血清 LPS、白介素-6(interleukin 6, IL-6)及肿瘤

坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的水平。

统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验,计数资料用百分数(%)表示,比较采用 χ^2 检验及 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

观察组和对照组一般指标及生化指标的比较 2 组患者性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)比较,差异无明显统计学意义(均 $P > 0.05$);观察组血清 TC、LDL、HDL 水平较对照组明显降低,血清 TG 水平明显升高(均 $P < 0.01$),见表 1。

血脂异常组和血脂正常组患者一般资料的比较 2 组患者性别、年龄、BMI 及疾病的种类比较,差异无明显统计学意义(均 $P > 0.05$);血脂异常组较血脂正常组 APACHE II 评分明显升高($P < 0.05$),见表 2。

观察组患者血脂水平与 APACHE II 评分的相关性分析 观察组患者血清 TC、LDL 及 HDL 水平与 APACHE II 评分呈负相关(均 $P < 0.05$),血清 TG 水平与 APACHE II 评分无相关性($P > 0.05$),见表 3。

表 3 APACHE II 评分与血脂相关性分析

指标	r 值	P 值
TC	-0.75	0.000
LDL	-0.462	0.000
TG	-0.179	0.091
HDL	-0.357	0.001

血脂异常组和血脂正常组血清 LPS 及炎症因子水平的比较 与血脂正常组比较,血脂异常组患者血清 WBC、CRP、IL-6 及 TNF- α 水平明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),2 组患者血清 LPS 水平比较,差异无明显统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 1 观察组和对照组患者一般资料及生化指标的比较

组别	例	男性 [例(%)]	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)
观察组	90	60(67)	53.43 $\pm$ 15.67	21.34 $\pm$ 3.10	3.38 $\pm$ 1.23 *	2.10 $\pm$ 1.62 *	1.95 $\pm$ 0.96 *	0.76 $\pm$ 0.43 *
对照组	45	28(63)	51.69 $\pm$ 8.41	21.95 $\pm$ 2.18	4.80 $\pm$ 0.73	1.25 $\pm$ 0.36	2.46 $\pm$ 0.59	1.30 $\pm$ 0.29

注:与对照组比较,* $P < 0.01$

表 2 血脂异常组和血脂正常组患者一般资料的比较

组别	例	男性[例(%)]	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	APACHE II 评分(分)
血脂异常组	63	41(65)	52.40 $\pm$ 15.52	20.93 $\pm$ 2.88	25.65 $\pm$ 6.03 *
血脂正常组	27	19(70)	55.85 $\pm$ 16.04	22.30 $\pm$ 3.42	23.00 $\pm$ 4.23

组别	例	颅脑创伤(例)	脑血管疾病(例)	多发性创伤(例)	慢性阻塞性肺疾病(例)	其他(例)
血脂异常组	63	16	18	15	9	5
血脂正常组	27	6	8	7	5	1

注:与血脂正常组比较,* $P < 0.05$

表 4 血脂异常组和血脂正常组患者血清 LPS 及炎症因子水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例	LPS (IU/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
血脂异常组	63	0.54 $\pm$ 0.33	11.91 $\pm$ 4.49*	78.55 $\pm$ 46.11**	224.64 $\pm$ 48.4**	35.43 $\pm$ 4.48**
血脂正常组	27	0.53 $\pm$ 0.35	9.92 $\pm$ 2.74	49.87 $\pm$ 31.20	185.43 $\pm$ 43.33	25.37 $\pm$ 5.95

注:与血脂正常组比较,* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

观察组患者血脂水平与炎症因子的相关性分析
观察组患者血清 TC、LDL 及 HDL 水平与 WBC、CRP、IL-6 及 TNF- α 无相关性(均 $P > 0.05$),血清 TG 水平与 WBC、CRP、IL-6 及 TNF- α 呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 5。

表 5 TG 与炎症因子相关性分析

指标	r 值	P 值
WBC	0.493	0.000
CRP	0.590	0.000
IL-6	0.357	0.001
TNF- α	0.224	0.034

血脂异常组和血脂正常组预后的比较 与血脂正常组比较,血脂异常组患者感染率及 ICU 住院天数明显升高(均 $P < 0.05$);2 组患者病死率比较,差异无明显统计学意义($P > 0.05$),见表 6。

表 6 血脂异常组和血脂正常组患者预后的比较

组别	例	感染率 [例(%)]	入住 ICU 时间 (d)	病死率 [例(%)]
血脂异常组	63	47(74.60)*	19.41 $\pm$ 14.82*	8(12.70)
血脂正常组	27	14(51.85)	13.11 $\pm$ 7.19	3(11.11)

注:与血脂正常组比较,* $P < 0.05$

讨 论

非脓毒症创伤性损伤患者均存在全身炎症反应并伴有严重的代谢改变,这些改变可能与体内儿茶酚胺、应激激素和炎症介质的大量升高有关,从而导致机体肌肉蛋白和脂肪分解增加^[4,5]。有报道危重症患者的早期脂类和脂蛋白的浓度和组成发生了明显改变^[6],存在全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的患者血清 TC、LDL 和 HDL 水平均显著下降^[7,8]。本研究发现非感染患者在入 ICU 的早期即存在明显的血脂改变,与正常人相比其血清 TC、LDL、HDL 水平明显降低,血清 TG 水平明显升高。可能机制是组织脂蛋白脂肪酶受抑制,高血糖和高胰岛素血症上调了肝脏甘油三酯的产生,合成和利用平衡的破坏,细胞因子和内毒素的相互作用。

一项对 182 例危重症患者的脂质代谢研究发现,心源性休克、SIRS 及脓毒症患者均存在血清 TG

水平的升高及 TC、LDL、HDL 水平的降低^[9],而低水平的 HDL 与入住 ICU 患者的高水平炎症细胞因子、持续性器官衰竭和住院病死率相关^[10]。有研究发现血 TG 值与脓毒症患者病死率存在一定关系,血 TG 值是判断脓毒症预后的一项有价值的指标^[11]。目前,APACHE II 评分是对危重症患者疾病严重程度和预后评估的常用方法,也是 ICU 患者死亡的独立危险因素^[12]。本研究中血脂异常组较血脂正常组 APACHE II 评分明显升高,观察组患者血清 TC、LDL 及 HDL 水平与 APACHE II 评分均呈负相关,与患者血清 TG 水平无相关性。提示存在血脂异常尤其是血脂水平低的危重症患者病情可能较血脂正常的患者危重。有学者发现,随着病情的逐渐加重,危重病患者血清 TC、HDL、LDL 水平逐渐降低,其中 HDL 下降最明显,且 TC、HDL、LDL 水平与 APACHE II 评分均呈负相关^[13]。所以早期监测危重症患者的血脂水平,可以作为判断危重症患者疾病严重程度的重要指标。

危重症患者机体的炎症反应是一种复杂的病理生理改变,有研究发现脂蛋白在预防感染和炎症方面起着重要的作用^[14]。HDL 和 LDL 均可以结合内毒素,并中和内毒素的炎症效应从而调节炎症反应中细胞因子的产生^[15-17]。本研究中血脂异常组患者血清 WBC、CRP、IL-6 及 TNF- α 水平均明显升高,提示存在血脂异常的危重症患者更易出现严重的炎症反应。而进一步相关性分析发现,观察组患者血清 TC、LDL 及 HDL 水平与 WBC、CRP、IL-6 及 TNF- α 均无相关性,而 TG 水平与 WBC、CRP、IL-6 及 TNF- α 均呈正相关,此研究提示危重症患者的高 TG 水平与机体的炎症反应有一定的相关性。有研究显示,富含 TG 的脂蛋白可通过激活血管内皮细胞的炎症状态,导致白细胞黏附分子和单核细胞在血管内皮细胞黏附的增加^[18],富含 TG 的脂蛋白另一个可能的促炎机制依赖于它所具有的另外一种载脂蛋白 C III (apoC III),其能增加单核细胞黏附于血管内皮细胞,并通过蛋白激酶 C 途径激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路^[19]。

本研究对象主要为 ICU 颅脑创伤和脑血管意

外的患者,而 ICU 中颅脑损伤的患者常合并应激性高血糖、血脂代谢紊乱,血脂代谢紊乱不仅与炎症有一定的关系,还可影响患者的预后。在今后对 ICU 颅脑损伤患者的治疗中应积极预防并改善脂代谢紊乱,更好地改善患者的预后。

参考文献

- Remaley AT, Norata GD, Catapano AL. Novel concepts in HDL pharmacology[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103: 423-428.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(4): 1250-1256.
- 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10): 833-850.
- Briassoulis G, Venkataraman S, Thompson A. Cytokines and metabolic patterns in pediatric patients with critical illness[J]. *Clin Dev Immunol*, 2010, 2010: 354047.
- Prieto MB, Cid JL. Malnutrition in the critically ill child: The importance of enteral nutrition[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2011, 8: 435-466.
- 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: 723-727.
- Golucci AP, Marson FA, Ribeiro AF, et al. Lipid profile associated with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in critically ill patients[J]. *Nutrition*, 2018, 55-56: 7-14.
- Ngaosuwan K, Hounngam N, Limpisook P, et al. Apolipoprotein A-V is not a major determinant of triglyceride levels during human sepsis[J]. *J Crit Care*, 2015, 30: 727-731.
- Ilias I, Vassiliadi DA, Theodorakopoulou M, et al. Adipose tissue lipolysis and circulating lipids in acute and subacute critical illness: effects of shock and treatment[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(6): 1130.
- Peng YS, Chen YC, Tian YC, et al. Serum levels of apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein can predict organ failure in acute pancreatitis[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 88.
- 吴贵军, 毛万里, 凌云, 等. 血脂异常与脓毒症住院死亡的关系分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2013, 19(5): 290-291.
- 梁建峰, 李智勇, 董海山, 等. 458 例 ICU 急性肾损伤患者预后影响因素的 Logistic 回归分析[J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(3): 202-205.
- 金炯, 梁永杰. 120 例危重病患者高密度脂蛋白及炎症因子的监测分析[J]. *中国急救医学杂志*, 2014, 34(7): 5-11.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6: 2-8.
- Morin EE, Guo L, Schwendeman A, et al. HDL in sepsis: risk factor and therapeutic approach[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 244.
- Yu Y, Cui Y, Zhao Y, et al. The binding capability of plasma phospholipid transfer protein, but not HDL pool size, is critical to repress LPS induced inflammation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20845.
- 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: 10496.
- Ting HJ, Stice JP, Schaff UY, et al. Triglyceride-rich lipoproteins prime aortic endothelium for inflammatory responses to TNF- α [J]. *Circ Res*, 2007, 100: 381-390.
- 舒燕, 何森, 陈晓平, 等. 甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇与炎症的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40(2): 125-130.

(2019-10-15 收稿 2020-07-25 修回)

(上接第 120 页)

- Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(5): 271-272.
- Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study[J]. *Rheumatol Int*, 2020, 40(12): 2015-2021.
- Riegler LL, Jones GP, Lee DW. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15: 323-335.
- Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 56.
- Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2020, 117(20): 10970-10975.
- Favalli EG, Ingegnoli F, Cimaz R, et al. What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(2): e18.
- Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Bereciartua E, et al. Second week methylprednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data[J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0239401.
- Ricardo JW, Lipner SR. Considerations for safety in the use of systemic medications for psoriasis and atopic dermatitis during the COVID-19 pandemic[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(5): e13687.

(2021-03-29 收稿 2021-04-12 修回)