

# 高密度脂蛋白胆固醇对脓毒症患者继发急性肾损伤的早期预测价值

李京宴<sup>1</sup> 姚咏明<sup>2</sup> 田英平<sup>1</sup>

<sup>1</sup>河北医科大学第二医院急诊医学科, 石家庄 050000; <sup>2</sup>解放军总医院第四医学中心、医学创新研究部转化医学研究中心, 北京 100048

通信作者: 田英平, Email: tianyingping-jzh@163.com; 姚咏明, Email: c\_ff@sina.com



**【摘要】 目的** 探讨脓毒症患者高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平的变化及其对该类患者继发急性肾损伤(AKI)的早期预测价值。**方法** 采用回顾性病例系列研究方法。2019年6月—2021年6月,河北医科大学第二医院收治232例符合入选标准的脓毒症患者,其中男126例、女106例,年龄24~71岁。依据是否继发AKI,将患者分为非AKI组(158例)和AKI组(74例)。对比2组患者入院时性别、年龄、身体质量指数(BMI)、体温、心率、原发感染部位、合并基础疾病情况、急性生理学和慢性健康状况评价II(APACHE II)评分及脓毒症相关性器官功能衰竭评价(SOFA)评分,确诊脓毒症时检测的血清C反应蛋白(CRP)、降钙素原、肌酐、胱抑素C及HDL-C水平,对数据进行独立样本 $t$ 检验、 $\chi^2$ 检验。对2组比较差异有统计学意义的指标进行多因素logistic回归分析,筛选影响232例脓毒症患者继发AKI的独立危险因素,并以独立危险因素为基础构建联合预测模型。绘制独立危险因素与联合预测模型预测232例脓毒症患者继发AKI的受试者操作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)及最佳阈值与最佳阈值下的敏感度、特异度。采用DeLong检验对前述AUC的质量进行比较,采用 $\chi^2$ 检验对最佳阈值下的敏感度和特异度进行比较。**结果** 2组患者性别、年龄、BMI、体温、心率、原发感染部位、合并基础疾病以及CRP水平均相近( $P>0.05$ );AKI组患者降钙素原、肌酐、胱抑素C、APACHE II评分及SOFA评分均明显高于非AKI组( $t$ 值分别为-3.21、-16.14、-12.75、-11.13、-12.88,  $P<0.01$ ),HDL-C水平显著低于非AKI组( $t=6.33, P<0.01$ )。多因素logistic回归分析显示,肌酐、胱抑素C、HDL-C是232例脓毒症患者继发AKI的独立危险因素(比值比分别为2.45、1.68、2.12, 95%置信区间分别为1.38~15.35、1.06~3.86、0.86~2.56,  $P<0.01$ )。肌酐、胱抑素C、HDL-C、联合预测模型预测232例脓毒症患者继发AKI的ROC的AUC分别为0.69、0.79、0.89、0.93(95%置信区间分别为0.61~0.76、0.72~0.85、0.84~0.92、0.89~0.96,  $P$ 值均 $<0.01$ ),最佳阈值分别为389.53  $\mu\text{mol/L}$ 、1.56  $\text{mg/L}$ 、0.63  $\text{mmol/L}$ 、0.48,最佳阈值下的敏感度分别为76.6%、81.4%、89.7%、95.5%,最佳阈值下的特异度分别为78.6%、86.7%、88.6%、96.6%。胱抑素C的AUC质量明显优于肌酐( $z=2.34, P<0.05$ ),HDL-C的AUC质量及最佳阈值下的敏感度、特异度均明显优于胱抑素C( $z=3.33, \chi^2$ 值分别为6.43、7.87,  $P<0.01$ )与肌酐( $z=5.34, \chi^2$ 值分别为6.32、6.41,  $P<0.01$ ),联合预测模型的AUC质量及最佳阈值下的敏感度、特异度均明显优于肌酐、胱抑素C、HDL-C( $z$ 值分别6.18、4.50、2.06,  $\chi^2$ 值分别5.31、7.23、3.99、6.56、7.34、4.00,  $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。**结论** 脓毒症继发AKI患者HDL-C水平较未继发AKI患者明显降低,该指标是脓毒症患者继发AKI的独立危险因素,其诊断价值优于肌酐和胱抑素C,前述3个指标联合对脓毒症患者继发AKI的预测价值更高。

**【关键词】** 脓毒症; 预后; 急性肾损伤; 预测; 高密度脂蛋白胆固醇; 肌酐; 胱抑素C

**基金项目:**国家自然科学基金重点项目(81730057);军事医学创新工程重点项目(18CXZ026);河北省医学科学研究重点课题计划(20210013)

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210917-00325

本文引用格式:李京宴,姚咏明,田英平.高密度脂蛋白胆固醇对脓毒症患者继发急性肾损伤的早期预测价值[J].中华烧伤与创面修复杂志,2022,38(2):130-136. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210917-00325.

Li JY, Yao YM, Tian YP. Early predictive value of high density lipoprotein cholesterol for secondary acute kidney injury in sepsis patients[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(2): 130-136. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210917-00325.



## Early predictive value of high density lipoprotein cholesterol for secondary acute kidney injury in sepsis patients

Li Jingyan<sup>1</sup>, Yao Yongming<sup>2</sup>, Tian Yingping<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Emergency Department, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China;

<sup>2</sup>Translational Medicine Research Center, Medical Innovation Research Division and the Fourth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding authors: Tian Yingping, Email: tianyingping-jzh@163.com; Yao Yongming, Email: c\_ff@sina.com

**[ Abstract ] Objective** To investigate the changes of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in sepsis patients and its early predictive value for secondary acute kidney injury (AKI) in such patients. **Methods** A retrospective case series study was conducted. From June 2019 to June 2021, 232 sepsis patients who met the inclusion criteria were admitted to the Second Hospital of Hebei Medical University, including 126 males and 106 females, aged 24 to 71 years. According to whether complicating secondary AKI, the patients were divided into non-AKI group ( $n=158$ ) and AKI group ( $n=74$ ). Data of patients between the two groups were compared and statistically analyzed with independent sample  $t$  test or chi-square test, including the sex, age, body mass index (BMI), body temperature, heart rate, primary infection site, combined underlying diseases, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score and sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score at admission, and the serum levels of C-reactive protein (CRP), procalcitonin, creatinine, cystatin C, and HDL-C measured at diagnosis of sepsis. The multivariate logistic regression analysis was performed on the indicators with statistically significant differences between the two groups to screen the independent risk factors for developing secondary AKI in 232 sepsis patients, and the joint prediction model was established based on the independent risk factors. The receiver operating characteristic (ROC) curve of the independent risk factors and the joint prediction model predicting secondary AKI in 232 sepsis patients were drawn, and the area under the curve (AUC), the optimal threshold, and the sensitivity and specificity under the optimal threshold were calculated. The quality of the above-mentioned AUC was compared by Delong test, and the sensitivity and specificity under the optimal threshold were compared using chi-square test. **Results** The sex, age, BMI, body temperature, heart rate, primary infection site, combined underlying diseases, and CRP level of patients between the two groups were similar ( $P>0.05$ ). The procalcitonin, creatinine, cystatin C, and scores of APACHE II and SOFA of patients in AKI group were all significantly higher than those in non-AKI group (with  $t$  values of  $-3.21$ ,  $-16.14$ ,  $-12.75$ ,  $-11.13$ , and  $-12.88$  respectively,  $P<0.01$ ), while the HDL-C level of patients in AKI group was significantly lower than that in non-AKI group ( $t=6.33$ ,  $P<0.01$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that creatinine, cystatin C, and HDL-C were the independent risk factors for secondary AKI in 232 sepsis patients (with odds ratios of 2.45, 1.68, and 2.12, respectively, 95% confidence intervals of 1.38–15.35, 1.06–3.86, and 0.86–2.56, respectively,  $P<0.01$ ). The AUCs of ROC curves of creatinine, cystatin C, HDL-C, and the joint prediction model for predicting secondary AKI in 232 sepsis patients were 0.69, 0.79, 0.89, and 0.93, respectively (with 95% confidence intervals of 0.61–0.76, 0.72–0.85, 0.84–0.92, and 0.89–0.96, respectively,  $P$  values all below 0.01); the optimal threshold were 389.53  $\mu\text{mol/L}$ , 1.56  $\text{mg/L}$ , 0.63  $\text{mmol/L}$ , and 0.48, respectively; the sensitivity under the optimal threshold were 76.6%, 81.4%, 89.7%, and 95.5%, respectively; the specificity under the optimal threshold values were 78.6%, 86.7%, 88.6%, and 96.6%, respectively. The AUC quality of cystatin C was significantly better than that of creatinine ( $z=2.34$ ,  $P<0.05$ ), the AUC quality and sensitivity and specificity under the optimal threshold of HDL-C were all significantly better than those of cystatin C ( $z=3.33$ , with  $\chi^2$  values of 6.43 and 7.87, respectively,  $P<0.01$ ) and creatinine ( $z=5.34$ , with  $\chi^2$  values of 6.32 and 6.41, respectively,  $P<0.01$ ); the AUC quality and sensitivity and specificity under the optimal threshold of the joint prediction model were all significantly better than those of creatinine, cystatin C, and HDL-C (with  $z$  values of 6.18, 4.50, and 2.06, respectively,  $\chi^2$  values of 5.31, 7.23, 3.99, 6.56, 7.34, and 4.00, respectively,  $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). **Conclusions** HDL-C level in sepsis patients with secondary AKI is significantly lower than that in patients without secondary AKI. This is an independent risk factor for secondary AKI in sepsis patients with a diagnostic value being superior to that of creatinine and cystatin C. The combination of the aforementioned three indicators would have higher predicative valuable for secondary AKI in sepsis patients.

**[ Key words ]** Sepsis; Prognosis; Acute kidney injury; Forecasting; High density lipoprotein cholesterol; Creatinine; Cystatin C

**Fund program:** Key Program of National Natural Science Foundation of China (81730057); Key Project of Innovation Engineering in Military Medicine (18CXZ026); Plan for Key Research Topics of Medical Science in Hebei Province of China (20210013)

脓毒症是由感染、外伤、休克及外科大手术所致的临床综合征<sup>[1-3]</sup>,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<sup>[4-7]</sup>,其病程进展迅速,导致的患者病死率高达 27%<sup>[8-10]</sup>,是 ICU 患者死亡的主要原因<sup>[11-13]</sup>。脓毒症进展过程中易并发 MODS,其中急性肾损伤(AKI)是最常见的严重并发症之一。研究表明,脓毒症继发 AKI 是重症脓毒症患者死亡的首要因素,该继发病所致患者病死率为 50%~70%,已成为重症医学领域的临床难题<sup>[14]</sup>。因此,在积极治疗脓毒症的同时,对脓毒症继发 AKI 的早期识别及干预是改善脓毒症患者预后的关键因素。

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,具有潜在的诊断及预测价值。本研究旨在探讨常用生物标志物 C 反应蛋白(CRP)、降钙素原、肌酐、胱抑素 C 等以及新近研究指标 HDL-C 在脓毒症患者继发 AKI 早期预测中的价值和差异。

## 1 对象与方法

### 1.1 伦理学声明

本回顾性病例系列研究符合《赫尔辛基宣言》的基本原则,根据河北医科大学第二医院伦理委员会政策,临床资料可以在不泄露患者身份信息的前提下进行分析、使用。

### 1.2 入选标准

纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)诊断为脓毒症,即符合 2016 年修订的《脓毒症和脓毒症休克定义的第三次国际共识》<sup>[15]</sup>中的脓毒症诊断标准;(3)临床资料完善者。排除标准:(1)合并血液疾病晚期者;(2)合并肿瘤疾病晚期者;(3)合并免疫性疾病者;(4)长期服用免疫抑制剂、激素及影响脂类代谢药物者;(5)入院 24 h 内死亡或放弃治疗者。

### 1.3 临床资料与分组比较及指标检测

2019 年 6 月—2021 年 6 月,河北医科大学第二医院收治 232 例符合入选标准的脓毒症患者,其中男 126 例、女 106 例,年龄 24~71 岁。依据是否继发 AKI(根据 2012 版《KDIGO 急性肾损伤临床实践指南》<sup>[16]</sup>制订的 AKI 诊断标准诊断),将患者分为非 AKI 组(158 例)和 AKI 组(74 例)。记录所有患者入院时的性别、年龄、身体质量指数(BMI)、体温、心

率、合并基础疾病情况、原发感染部位、急性生理学和慢性健康状况评价 II(APACHE II)评分及脓毒症相关性器官功能衰竭评价(SOFA)评分,确诊脓毒症时采集外周静脉血检测的血清学指标 CRP、降钙素原、肌酐、胱抑素 C 及 HDL-C 水平。血清 CRP、降钙素原应用购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司的 ELISA 试剂盒测定,正常水平分别为 0~10 mg/L、0~0.06 ng/mL;肌酐、胱抑素 C 采用微粒子免疫分析法检测,正常水平分别为 30~110  $\mu$ mol/L、0.51~1.09 mg/L,试剂盒购于南京森贝伽生物科技有限公司;HDL-C 使用罗氏诊断产品(上海)有限公司提供的 Cobasic 701 型罗氏分析仪和配套试剂进行分析,其正常水平为 1.04~1.55 mmol/L。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件与 MedCalc 19.0 软件对数据进行分析。计量资料数据均符合正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料数据以频数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。将 2 组比较差异有统计学意义的指标纳入多因素 logistic 回归分析,筛选影响 232 例脓毒症患者继发 AKI 的独立危险因素,并以独立危险因素为基础构建联合预测模型。绘制独立危险因素与联合预测模型预测 232 例脓毒症患者继发 AKI 的受试者操作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)及最佳阈值与最佳阈值下的敏感度、特异度。采用 DeLong 检验对前述 AUC 的质量进行比较,采用  $\chi^2$  检验对最佳阈值下的敏感度和特异度进行比较。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者一般资料

2 组患者性别、年龄、BMI、体温、心率、原发感染部位、合并基础疾病以及 CRP 水平均相近( $P > 0.05$ );AKI 组患者降钙素原、肌酐、胱抑素 C、APACHE II 评分及 SOFA 评分均明显高于非 AKI 组( $P < 0.01$ ),HDL-C 水平显著低于非 AKI 组( $P < 0.01$ )。见表 1。

### 2.2 脓毒症患者继发 AKI 独立危险因素及模型构建

以是否继发 AKI 为因变量,将单因素分析中差异有统计学意义的指标降钙素原、肌酐、胱抑素 C、HDL-C、APACHE II 评分及 SOFA 评分作为自变量并以原始值代入进行多因素 logistic 回归分析,结果

表 1 2 组脓毒症患者临床资料比较

组别	例数	性别 (例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	体温(℃, $\bar{x} \pm s$ )	心率(次/min, $\bar{x} \pm s$ )	合并基础疾病(例)					
		男	女					高血压	冠心病	糖尿病	COPD	脑血管疾病	脑血管疾病
非 AKI 组	158	82	76	54±12	21.8±2.9	38.5±0.9	97±17	57	28	32	15	22	10
AKI 组	74	44	30	55±9	22.5±3.6	38.8±0.8	101±18	22	13	21	10	13	8
统计量值		$\chi^2=1.16$		$t=-0.71$	$t=-1.43$	$t=-1.60$	$t=-1.79$	$\chi^2=0.90$	$\chi^2=0.01$	$\chi^2=1.89$	$\chi^2=0.85$	$\chi^2=0.52$	$\chi^2=1.41$
P 值		0.323		0.477	0.153	0.109	0.073	0.375	0.977	0.182	0.370	0.555	0.292

组别	例数	原发感染部位(例)					系统评分(分, $\bar{x} \pm s$ )		血清学指标				
		呼吸道	腹部	泌尿系统	皮肤软组织	其他部位	APACHE II	SOFA	CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	降钙素原(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	肌酐( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	胱抑素 C(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
非 AKI 组	158	66	36	23	26	7	17±4	7.3±2.3	87±6	6.9±2.9	203±111	1.0±0.5	1.0±0.5
AKI 组	74	23	17	21	10	3	24±5	11.4±2.1	88±4	8.1±2.0	448±100	1.8±0.5	0.6±0.3
统计量值		$\chi^2=-6.88$					$t=-11.13$	$t=-12.88$	$t=-1.70$	$t=-3.21$	$t=-16.14$	$t=-12.75$	$t=6.33$
P 值		0.143					<0.001	<0.001	0.091	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

注:AKI为急性肾损伤,BMI为身体质量指数,COPD为慢性阻塞性肺疾病,APACHE II为急性生理学和慢性健康状况评价II,SOFA为脓毒症相关性器官功能衰竭评价,CRP为C反应蛋白,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇

显示,肌酐、胱抑素 C、HDL-C 是 232 例脓毒症患者继发 AKI 的独立危险因素 ( $P<0.01$ );降钙素原、APACHE II 评分、SOFA 评分不是 232 例脓毒症患者继发 AKI 的独立危险因素 ( $P>0.05$ )。见表 2。以独立危险因素肌酐、胱抑素 C、HDL-C 为基础,应用 logistic 回归分析构建的联合预测模型如下:  $\text{logit}(p)=0.155 \times \text{肌酐}(\mu\text{mol/L})+0.182 \times \text{胱抑素 C}(\text{mg/L})+0.515 \times \text{HDL-C}(\text{mmol/L})-9.383$ 。

表 2 232 例脓毒症患者继发急性肾损伤的多因素 logistic 回归分析结果

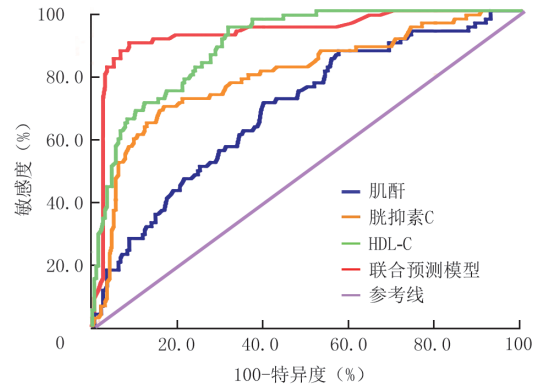
因素	回归系数	标准误	比值比	95% 置信区间	P 值
降钙素原(ng/mL)	0.21	0.33	0.59	0.56~0.71	0.055
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	4.13	4.62	2.45	1.38~15.35	<0.001
胱抑素 C(mg/L)	0.91	0.53	1.68	1.06~3.86	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.02	0.41	2.12	0.86~2.56	<0.001
APACHE II 评分(分)	0.07	0.02	0.96	0.91~1.53	0.083
SOFA 评分(分)	0.28	0.15	1.31	0.78~1.72	0.112

注:HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,APACHE II为急性生理学和慢性健康状况评价II,SOFA为脓毒症相关性器官功能衰竭评价

### 2.3 独立危险因素与联合预测模型对脓毒症患者继发 AKI 的预测价值与相关指标比较

肌酐、胱抑素 C、HDL-C、联合预测模型预测 232 例脓毒症患者继发 AKI 的 ROC 的 AUC 分别为 0.69、0.79、0.89、0.93(95% 置信区间分别为 0.61~0.76、0.72~0.85、0.84~0.92、0.89~0.96,  $P$  值均 < 0.001), 最佳阈值分别 389.53  $\mu\text{mol/L}$ 、1.56 mg/L、

0.63 mmol/L、0.48, 最佳阈值下的敏感度分别为 76.6%、81.4%、89.7%、95.5%, 最佳阈值下的特异度分别为 78.6%、86.7%、88.6%、96.6%。见图 1。



注:HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;联合预测模型以肌酐、胱抑素 C 与 HDL-C 为基础

图 1 3 种独立危险因素与联合预测模型预测 232 例脓毒症患者继发急性肾损伤的受试者操作特征曲线

胱抑素 C 的 AUC 质量明显优于肌酐 ( $P<0.05$ ), 最佳阈值下的敏感度、特异度均与肌酐相近 ( $P>0.05$ );HDL-C 的 AUC 质量及最佳阈值下的敏感度、特异度均明显优于胱抑素 C ( $P<0.01$ ) 与肌酐 ( $P<0.01$ );联合预测模型的 AUC 质量及最佳阈值下的敏感度、特异度均明显优于肌酐、胱抑素 C、HDL-C ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。见表 3。

### 3 讨论

脓毒症在过度炎症反应期因固有免疫反应造

表 3 3 种独立危险因素与联合预测模型对 232 例脓毒症患者继发 AKI 预测的受试者操作特征曲线的曲线下面积质量及最佳阈值下敏感度和特异度比较

对比因素或模型	曲线下面积					敏感度		特异度	
	曲线下面积差值	标准误	95% 置信区间	z 值	P 值	$\chi^2$ 值	P 值	$\chi^2$ 值	P 值
肌酐与胱抑素 C	0.10	0.05	0.02~0.20	2.34	0.019	3.43	0.213	3.22	0.108
肌酐与 HDL-C	0.20	0.04	0.13~0.28	5.34	0.001	6.32	0.001	6.41	0.001
肌酐与联合预测模型	0.24	0.04	0.17~0.32	6.18	0.001	5.31	0.001	6.56	0.001
胱抑素 C 与 HDL-C	0.10	0.03	0.04~0.16	3.33	0.001	6.43	0.001	7.87	0.001
胱抑素 C 与联合预测模型	0.14	0.03	0.08~0.20	4.50	0.001	7.23	0.001	7.34	0.001
HDL-C 与联合预测模型	0.04	0.02	0.01~0.07	2.06	0.039	3.99	0.028	4.00	0.023

注: AKI 为急性肾损伤, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; 联合预测模型以肌酐、胱抑素 C 与 HDL-C 为基础

成细胞、组织、器官损伤, 其中肾脏受累较其他脏器更为常见且对脓毒症患者的预后造成极大威胁。因此, 做到对脓毒症继发 AKI 的早期预测及诊断是提高治愈率、降低病死率的关键<sup>[15-18]</sup>。

本研究通过回顾性分析观察到非 AKI 组和 AKI 组脓毒症患者在性别、年龄、BMI、体温、心率以及合并基础疾病等一般资料对比上无明显差异, 提示这些临床指标缺乏早期识别脓毒症患者继发 AKI 风险的特异性。原发感染病灶释放的炎症介质诱发脓毒症后, 促使机体释放大量的细胞因子和炎症介质, 最终导致免疫紊乱。尽管原发感染灶的严重程度对免疫功能紊乱造成一定影响, 但本研究表明 2 组患者在原发感染灶方面无显著差异, 这与 Jain<sup>[19]</sup>的研究结果一致, 即原发感染灶和疾病的预后无关。

研究证实, CRP 作为非特异性炎症指标, 其半衰期较短且反应灵敏, 在炎症反应早期可快速升高, 48 h 内可达高峰。因此, CRP 被认为是急性感染性疾病的诊断及病情监测的指标<sup>[20]</sup>。同样, 降钙素原亦是临床中广泛应用的炎症指标。过度炎症状态下的炎症细胞分泌大量降钙素原, 其水平可在一定程度上反映炎症的轻重程度<sup>[21-22]</sup>。本研究显示 AKI 组患者降钙素原水平明显高于非 AKI 组, 提示继发 AKI 的脓毒症患者病情较重, 这也与本研究观察到 AKI 组患者 APACHE II 评分和 SOFA 评分明显高于非 AKI 组的结果相一致。然而, 统计学分析证实 2 组患者 CRP 水平相近, 且多因素 logistic 回归分析显示降钙素原、APACHE II 评分和 SOFA 评分并不是脓毒症患者继发 AKI 的独立危险因素, 说明上述指标在预测脓毒症患者是否继发 AKI 方面无确切意义。

血肌酐是传统意义上评价肾损伤的指标, 但由于其特异度和敏感度较低, 因此单独用来评价 AKI

仍缺乏足够说服力<sup>[23]</sup>。胱抑素 C 是一种特异性半胱氨酸蛋白抑制剂, 由机体的核细胞产生并参与机体多项生理及生物化学反应, 在肾脏的发育及调节中发挥关键作用<sup>[24-26]</sup>。Xie 等<sup>[27]</sup>研究显示, 胱抑素 C 作为肝硬化患者继发 AKI 的早期诊断指标, 其敏感度和特异度均较高。本研究通过多因素 logistic 回归分析了解到, 肌酐和胱抑素 C 作为独立危险因素对脓毒症患者继发 AKI 的诊断具有一定意义。ROC 曲线分析显示, 肌酐和胱抑素 C 预测脓毒症患者继发 AKI 最佳阈值分别为 389.53  $\mu\text{mol/L}$ 、1.56 mg/L, 提示脓毒症患者上述血清学指标超过最佳阈值时需警惕继发 AKI 的可能, 为临床脓毒症 AKI 进展的判断提供了参考。

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 水平高低与脓毒症患者生存率呈正相关, 在一定程度上反映了脓毒症患者病情的严重程度<sup>[28]</sup>。Roveran Genga 等<sup>[29]</sup>研究显示, 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 可增加脓毒症继发 AKI 的风险。研究证明, 脓毒症时 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<sup>[30-32]</sup>; 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子 1 表达、促进类固醇的合成进而影响肾脏功能<sup>[33-35]</sup>。本研究显示, 脓毒症继发 AKI 患者体内 HDL-C 水平显著降低; HDL-C 作为脓毒症继发 AKI 的独立危险因素, 其最佳阈值为 0.63 mmol/L, AUC、敏感度和特异度均大于肌酐和胱抑素 C, 提示 HDL-C 在临床上对脓毒症患者继发 AKI 的早期诊断价值优于肌酐和胱抑素 C。ROC 曲线分析显示, 以肌酐、胱抑素 C 和 HDL-C 为基础构建的联合预测模型对脓毒症继发 AKI 的预测价值更

高,提示临床工作者针对脓毒症患者,做到不依赖单一指标,而是多项指标联合检测会具有更积极的临床意义。

本研究为单中心的回顾性研究,纳入研究对象数量有限,研究结论需通过前瞻性研究进一步验证;此外,纳入患者入院时血脂水平缺乏特异性评估,入院前胃肠道功能可能影响研究结果,故仍需深入研究以证实本研究结果。但此项研究主要针对入院时的各项指标变化对脓毒症患者后期是否继发 AKI 进行判断,患者入院时已经确诊脓毒症,各脏器包括肾脏已有不同程度损害,同时各项指标早期已发生明显变化,于进行干预治疗前收集上述数据,并根据后期脓毒症患者是否继发 AKI 对上述数据进行分析比较,从而得到脓毒症患者继发 AKI 时各项指标变化的阈值,这在一定程度上弥补了上述不足,增加了本次研究的可信度。

总之,血清肌酐及胱抑素 C、HDL-C 是脓毒症患者继发 AKI 的独立危险因素,其中 HDL-C 对早期预测脓毒症继发 AKI 的敏感度和特异度最高;前述 3 种指标联合检测意义更大,可作为脓毒症患者继发 AKI 的早期诊断及改善预后辅助检测指标。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 李京宴: 论文撰写、数据整理、统计学分析; 姚咏明、田英平: 研究指导、论文修改、经费支持

#### 参考文献

- [1] Ludwig KR, Hummon AB. Mass spectrometry for the discovery of biomarkers of sepsis[J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13(4): 648-664. DOI: 10.1039/c6mb00656f.
- [2] Belgian Outcome in Burn Injury Study Group. Development and validation of a model for prediction of mortality in patients with acute burn injury[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(1): 111-117. DOI: 10.1002/bjs.6329.
- [3] Mouri T, Kawahara H, Matsumoto T, et al. Respiratory disorder at the end of surgery for peritonitis due to colorectal perforation is a critical predictor of postoperative sepsis[J]. *In Vivo*, 2019, 33(4): 1329-1332. DOI: 10.21873/invivo.11607.
- [4] Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units[J]. *JAMA*, 2009, 302(21): 2323-2329. DOI: 10.1001/jama.2009.1754.
- [5] Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodríguez M, et al. Sepsis: a review of advances in management[J]. *Adv Ther*, 2017, 34(11): 2393-2411. DOI: 10.1007/s12325-017-0622-8.
- [6] 夏照帆, 伍国胜. 浅谈细胞因子在脓毒症中的作用及临床应用现状[J]. *中华烧伤杂志*, 2019, 35(1): 3-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.01.002.
- [7] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国“脓毒症早期预防与阻断”急诊专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(5): 518-530. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200514-00414.
- [8] Czura CJ. "Merinoff symposium 2010: sepsis"-speaking with one voice[J]. *Mol Med*, 2011, 17(1/2): 2-3. DOI: 10.2119/molmed.2010.00001.commentary.
- [9] Wu L, Feng Q, Ai ML, et al. The dynamic change of serum S100B levels from day 1 to day 3 is more associated with sepsis-associated encephalopathy[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7718. DOI: 10.1038/s41598-020-64200-3.
- [10] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 840-851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623.
- [11] Coopersmith CM, Wunsch H, Fink MP, et al. A comparison of critical care research funding and the financial burden of critical illness in the United States[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(4): 1072-1079. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823c8d03.
- [12] Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, et al. Host innate immune responses to sepsis[J]. *Virulence*, 2014, 5(1): 36-44. DOI: 10.4161/viru.25436.
- [13] Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 165974. DOI: 10.1155/2013/165974.
- [14] Smith LE. High-density lipoproteins and acute kidney injury[J]. *Semin Nephrol*, 2020, 40(2): 232-242. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2020.01.013.
- [15] 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.
- [16] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-184. DOI: 10.1159/000339789.
- [17] 黄祺, 孙宇, 罗莉, 等. ICU 创伤患者并发脓毒症预警评分系统的建立[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(4): 422-427. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.010.
- [18] 杨建华, 王旭, 张安强, 等. 创伤脓毒症风险预警诊断和预后评估模型建立与评价[J]. *中华创伤杂志*, 2017, 33(5): 447-452. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2017.05.013.
- [19] Jain S. Sepsis: an update on current practices in diagnosis and management[J]. *Am J Med Sci*, 2018, 356(3): 277-286. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.012.
- [20] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [21] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [22] Tabet F, Vickers KC, Cuesta Torres LF, et al. HDL-transferred microRNA-223 regulates ICAM-1 expression in endothelial cells [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3292. DOI: 10.1038/ncomms4292.
- [23] van Zonneveld AJ, Rabelink TJ, Bijkerk R. miRNA-coordinated networks as promising therapeutic targets for acute kidney injury [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(1): 20-24. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.10.017.
- [24] Ren GL, Zhu J, Li J, et al. Noncoding RNAs in acute kidney injury [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2266-2276. DOI: 10.1002/jcp.27203.
- [25] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update[J]. *Crit Care Med*, 2018, 44(6): 997-1000. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003119.
- [26] Nunez Lopez O, Cambiaso-Daniel J, Branski LK, et al. Predicting and managing sepsis in burn patients: current perspectives[J].

Ther Clin Risk Manag, 2017, 13: 1107-1117. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003119.

[27] Xie Y, Wang Q, Wang C, et al. Association between the levels of urine kidney injury molecule-1 and the progression of acute kidney injury in the elderly[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171076. DOI: 10.1371/journal.pone.0171076.

[28] Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review[J]. JAMA, 2007, 298(7): 786-798. DOI: 10.1001/jama.298.7.786.

[29] Roveran Genga K, Lo C, Cirstea M, et al. Two-year follow-up of patients with septic shock presenting with low HDL: the effect upon acute kidney injury, death and estimated glomerular filtration rate[J]. J Intern Med, 2017, 281(5): 518-529. DOI: 10.1111/joim.12601.

[30] Guo L, Ai J, 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.

[31] Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(11): 2071-2077. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.168690.

[32] De Nardo D, Labzin LI, Kono H, et al. High-density lipoprotein mediates anti-inflammatory reprogramming of macrophages via the transcriptional regulator ATF3[J]. Nat Immunol, 2014, 15(2): 152-160. DOI: 10.1038/ni.2784.

[33] Lee DW, Faubel S, Edelstein CL. Cytokines in acute kidney injury (AKI) [J]. Clin Nephrol, 2011, 76(3): 165-173. DOI: 10.5414/cn106921.

[34] Hu P, Chen Y, Pang J, et al. Association between IL-6 polymorphisms and sepsis[J]. Innate Immun, 2019, 25(8): 465-472. DOI: 10.1177/1753425919872818.

[35] Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk R, et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2018, 46(9): 1411-1420. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003262.

(收稿日期: 2021-09-17)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 本刊可直接使用英文缩写的常用词汇

已被公知公认的缩略语如 ATP、CT、DNA、HBsAg、Ig、mRNA、PCR、RNA，可不加注释直接使用。对本刊常用的以下词汇，也允许在正文中图表以外处直接使用英文缩写(按首字母排序)。

脱细胞真皮基质(ADM)	重症监护病房(ICU)	动脉血氧分压(PaO <sub>2</sub> )
丙氨酸转氨酶(ALT)	白细胞介素(IL)	磷酸盐缓冲液(PBS)
急性呼吸窘迫综合征(ARDS)	角质形成细胞(KC)	反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)
天冬氨酸转氨酶(AST)	半数致死烧伤面积(LA50)	全身炎症反应综合征(SIRS)
集落形成单位(CFU)	内毒素/脂多糖(LPS)	超氧化物歧化酶(SOD)
细胞外基质(ECM)	丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)	动脉血氧饱和度(SaO <sub>2</sub> )
表皮生长因子(EGF)	最低抑菌浓度(MIC)	体表总面积(TBSA)
酶联免疫吸附测定(ELISA)	多器官功能障碍综合征(MODS)	转化生长因子(TGF)
成纤维细胞(Fb)	多器官功能衰竭(MOF)	辅助性T淋巴细胞(Th)
成纤维细胞生长因子(FGF)	一氧化氮合酶(NOS)	肿瘤坏死因子(TNF)
3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)	负压伤口疗法(NPWT)	血管内皮生长因子(VEGF)
苏木精-伊红(HE)	动脉血二氧化碳分压(PaCO <sub>2</sub> )	负压封闭引流(VSD)

本刊编辑委员会