

重症社区获得性肺炎患者脂蛋白异常及血尿素氮与脂蛋白 a 比值的预后价值*

张立涛¹ 徐鑫¹

[摘要] 目的:观察重症社区获得性肺炎(severe community-acquired pneumonia, SCAP)患者的血脂水平变化,探讨血尿素氮与脂蛋白 a 比值[BUN/Lp(a)]对 SCAP 患者重症监护病房(ICU)死亡的预测价值。方法:选取 2021 年 3 月至 2023 年 3 月在急诊重症监护病房(EICU)住院的 72 例 SCAP 患者。收集患者 EICU 入院后 12 h 内的血液检查结果,以及入院后第 1 天早晨的血脂和脂蛋白水平。根据患者 ICU 内是否死亡分为生存组(55 例)和死亡组(17 例)。采用受试者工作特征曲线和曲线下面积(AUC)评价 BUN/Lp(a)比值的预测价值。结果:与生存组比较,死亡组患者白细胞介素-6(IL-6)、BUN、BUN/Lp(a)比值均显著升高($P < 0.05$)。死亡组患者氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)、血小板计数、Lp(a)均显著低于生存组($P < 0.05$)。死亡组患者脓毒性休克的比例高于生存组($P = 0.05$)。IL-6、BUN、BUN/Lp(a)比值与 SCAP 患者 ICU 死亡呈弱的正相关性($P < 0.05$)。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 和 Lp(a)与 SCAP 患者 ICU 死亡呈弱的负相关性($P < 0.05$)。Lp(a)与 SCAP 患者血小板计数、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B 呈正相关性($P < 0.05$)。Lp(a)与 IL-6 呈负相关性($P < 0.05$)。血小板计数、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、IL-6、BUN、Lp(a)水平和 BUN/Lp(a)比值预测 SCAP 患者 ICU 死亡的 AUC 分别为 0.665(95%CI 0.544~0.772)、0.709(95%CI 0.590~0.810)、0.660(95%CI 0.539~0.768)、0.678(95%CI 0.558~0.783)、0.776(95%CI 0.662~0.866)和 0.809(95%CI 0.699~0.892)(均 $P < 0.05$)。AUC 两两比较显示,BUN/Lp(a)比值的预测价值优于 BUN($P = 0.0079$)。BUN/Lp(a)比值预测 ICU 死亡的灵敏度为 65.45%,特异度为 88.24%(截断值 = 0.60)。结论:与生存组比较,SCAP 患者死亡组的 Lp(a)水平在入院时较低。BUN/Lp(a)比值是 SCAP 患者 ICU 死亡的良好预测指标,可能成为评估患者预后的一个很好的方法。

[关键词] 血尿素氮;脂蛋白(a);重症社区获得性肺炎;重症监护病房;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2024.04.008

[中图分类号] R563.1 [文献标志码] A

Lipoproteins abnormalities and prognostic value of blood urea nitrogen/lipoprotein(a) ratio in patients with severe community-acquired pneumonia

ZHANG Litao XU Xin

(Department of Emergency, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, 050000, China)

Corresponding author: ZHANG Litao, E-mail: 323245827@qq.com

Abstract Objective: To observe the changes in blood lipid levels in patients with severe community-acquired pneumonia(SCAP), and to explore the predictive value of blood urea nitrogen /lipoprotein(a) ratio(BUN/Lp[a]) for mortality in intensive care unit(ICU) of SCAP patients. **Methods:** A total of seventy-two patients with SCAP hospitalized in the emergency intensive care unit(EICU) from March 2021 to March 2023 were included. Blood test results were collected within the first 12 h of EICU admission. The plasma lipid and lipoprotein levels in the morning of the first day after EICU admission were collected. The patients were divided into a survival group(55 cases) and a death group(17 cases). The predictive value was evaluated by using receiver operating characteristic curve and the area under the curve(AUC). **Results:** Compared to patients in the survival group, the interleukin-6(IL-6), BUN, and BUN/Lp(a) ratio were significantly increased in patients with the death group($P < 0.05$). Patients in the death group had significantly lower $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, platelet count, Lp(a) than those in patients with the survival group($P < 0.05$). The proportion of septic shock in patients in the death group was higher than that in the survival group($P = 0.05$). IL-6, BUN, and BUN/Lp(a) ratio showed a weak positive correlation with ICU death in patients with SCAP($P < 0.05$). $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ and Lp(a) showed a weak negative correlation with ICU death in patients with SCAP($P < 0.05$). Lp(a) was positively correlated with platelet count, low-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B($P < 0.05$), and Lp(a) was negatively correlated with IL-6 in SCAP patients ($P < 0.05$). The AUCs of platelet count, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, IL-6, BUN, Lp(a) levels, and BUN/Lp(a) ratio for pre-

*基金项目:河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划(No:20230270)

¹河北省人民医院急诊科(石家庄,050000)

通信作者:张立涛,E-mail:323245827@qq.com

dicting ICU death in patients with SCAP were 0.665(95%CI 0.544-0.772), 0.709(95%CI 0.590-0.810), 0.660(95%CI 0.539-0.768), 0.678(95%CI 0.558-0.783), 0.776(95%CI 0.662-0.866) and 0.809(95%CI 0.699-0.892), respectively($P < 0.05$). A pairwise comparison of AUCs showed that the predictive value of BUN/Lp(a) ratio was significantly better than that of BUN($P = 0.0079$). The sensitivity and specificity of the BUN/Lp(a) ratio in predicting ICU mortality were 65.45% and 88.24%, respectively, with a cut-off value of 0.60. **Conclusion:** Compared with the survival group, the Lp(a) level in the death group of SCAP patients decreased upon admission. The BUN/Lp(a) ratio is a good predictor of ICU mortality in SCAP patients and may become a good alternate option for evaluating the prognosis of patients.

Key words blood urea nitrogen; lipoprotein(a); severe community-acquired pneumonia; intensive care unit; prognosis

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)是一种在医疗机构之外获得的肺实质感染。《2017年全球疾病、伤害和风险因素负担研究》显示,2017年下呼吸道感染影响了约4.718亿人,造成260万人死亡^[1]。一项针对住院CAP患者的大规模人群监测研究发现,21%的患者需要收住重症监护病房(ICU),26%的患者需要机械通气^[2]。重症社区获得性肺炎(severe community-acquired pneumonia, SCAP)是一种起病凶险的进行性疾病,常导致急性呼吸衰竭、感染性休克、多器官功能障碍综合征等并发症^[3],从而导致死亡率显著增加^[4-5]。因此,SCAP是一项重要的临床挑战,需要尽早治疗并评估患者的预后。SCAP患者的预后评估可以帮助早期识别高死亡风险患者,促进医疗资源的合理分配,以改善患者结局。

血脂水平常常在严重感染时受到影响^[6]。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平几乎一致地与脓毒症的严重程度呈正比^[7-8],并且伴有功能改变,如高密度脂蛋白(HDL)相关的芳基酯酶活性降低^[9]。HDL-C和LDL-C水平降低往往与菌血症患者的不良预后相关。较低的HDL-C和LDL-C水平与ICU住院和30d死亡率相关。HDL-C < 20 mg/dL和LDL-C < 55 mg/dL的患者需要ICU治疗的相对危险度为2.85,30d内死亡的相对危险度为2^[8]。此外,脂蛋白(a)[Lp(a)]水平与包括CAP在内的各种炎症性疾病有关。Lp(a)是由一个载脂蛋白B100(ApoB100)与一个载脂蛋白(a)[Apo(a)]分子以二硫键相连而组成的富含胆固醇的特殊大分子脂蛋白,主要在肝脏合成。血浆Lp(a)水平在很大程度上由遗传因素决定^[10],但在炎症反应中Lp(a)表现为负性的急性期反应物^[11]。目前研究已经证实脓毒症患者脂质稳态和能量代谢的微妙改变会影响疾病的预后。

血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)是反映患者营养状况、蛋白质代谢与肾脏状况之间复杂相互关系的重要指标。既往研究表明,在多种情况下BUN水平与患者死亡率之间存在关联^[12-13]。然而,两个参数联合[BUN/Lp(a)]能否预测SCAP患者的预后尚不清楚。

因此,在本项单中心回顾性研究中,我们收集相关临床数据以评估SCAP患者住院期间血脂水平的异常,并探讨入院时Lp(a)水平和BUN/Lp(a)比值是否与SCAP患者的不良结局相关,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究为单中心回顾性研究,并经河北省人民医院伦理委员会批准(批准号:2022172)。选取2021年3月至2023年3月在急诊重症监护病房(EICU)住院的SCAP患者。SCAP的诊断标准参照美国传染病学会(IDSA)/美国胸科学会(ATS)成人CAP诊断与管理指南^[14]。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②入住EICU时诊断为SCAP。排除标准:①恶性肿瘤、原发性免疫缺陷或免疫抑制治疗的患者;②失代偿性肝硬化、遗传性疾病、先天性代谢性疾病或其他慢性疾病终末期伴有器官功能障碍的患者;③孕期妇女;④数据不完整;⑤姑息治疗患者。研究期间有117例新发SCAP的危重患者连续入住EICU。根据预先指定的标准,排除45例患者后共纳入了72例患者。所有入组患者在EICU住院期间均按照指南接受标准治疗。

1.2 数据收集

从医院电子病历系统中获得的临床数据包括首次诊断、人口统计学数据、基础疾病和进入EICU时的临床特征,如心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和动脉血氧分压(PaO₂)/吸入氧浓度(FiO₂)。在EICU入院后12h内收集患者中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、乳酸(Lac)、血清肌酐(Scr)、BUN、总胆红素(TBil)、白蛋白(Alb)、D-二聚体(D-dimer)、降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)和白细胞介素-6(IL-6)水平。同时收集患者入院后第1天早晨的血脂水平,即总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、HDL-C、LDL-C、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、载脂蛋白A-1(ApoA-1)、载脂蛋白B(ApoB)、Lp(a)。计算BUN/Lp(a)比值。采用急性生理与慢性健康II评分(APACHE II评分)评估疾病的严重程度。所有符合条件的患者根据其是否发生ICU内死亡,分为生存组(55例)和死亡组(17例)。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 26.0 对数据进行处理和分析。使用 Kolmogorov-Smirnov 方法检验数据的正态性。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 Student *t* 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。采用 Spearman 相关检验评估相关性。计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。使用 MedCalc 12.7.0 软件计算受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)。采用 *Z* 检验对两个 AUC 进行比较。计算约登指数, 取最大约登指数处的值作为截断值。根据截断值确定灵敏度、特异度、阳性和阴性似然比。如果数据结果超过检测上限, 使用最高检测阈值进

行统计分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线特征及实验室检查结果比较

本研究共筛选了 72 例患者, 生存组 55 例, 死亡组 17 例。2 组患者在年龄、性别、SBP、DBP、HR、APACHE II 评分和合并症方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与生存组比较, 死亡组患者 IL-6、BUN、BUN/Lp(a) 比值均显著升高 ($P < 0.05$)。死亡组患者 PaO₂/FiO₂、血小板计数和 Lp(a) 均明显低于生存组 ($P < 0.05$)。与生存组比较, 死亡组患者脓毒性休克的比例较高 ($P = 0.05$)。2 组间其他实验室检查结果比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组患者基线特征及实验室检查结果比较

| 临床资料 | 生存组(55 例) | 死亡组(17 例) | <i>P</i> |
|--|----------------------|------------------------|----------|
| 基线特征 | | | |
| 年龄/岁 | 73(62,83) | 78(64,84) | 0.546 |
| 男/例(%) | 41(74.5) | 13(76.5) | 1.000 |
| APACHE II 评分 | 19.4±5.8 | 21.8±8.1 | 0.182 |
| SBP/mmHg [△] | 119.6±25.3 | 111.7±17.8 | 0.240 |
| DBP/mmHg | 70(63,80) | 63(55,68) | 0.065 |
| HR/(次/min) | 99.8±17.9 | 108.2±26.6 | 0.236 |
| PaO ₂ /FiO ₂ /mmHg | 185.6±79.1 | 136.0±73.8 | 0.025 |
| 脓毒性休克/例(%) | 15(27.3) | 9(52.9) | 0.050 |
| 合并症/例(%) | | | |
| 高血压 | 29(52.7) | 11(64.7) | 0.385 |
| 糖尿病 | 17(30.9) | 4(23.5) | 0.762 |
| 肾脏疾病 | 1(1.8) | 1(5.9) | 0.419 |
| 冠心病 | 13(23.6) | 6(35.3) | 0.359 |
| 慢性阻塞性肺疾病 | 2(3.6) | 0 | 1.000 |
| 脑血管病 | 35(63.6) | 11(64.7) | 0.936 |
| 肝功能异常 | 3(5.5) | 0 | 1.000 |
| 常规实验室检查 | | | |
| PCT/(ng/mL) | 1.81(0.51,15.44) | 6.91(0.45,19.44) | 0.600 |
| CRP/(mg/L) | 159.36±120.47 | 191.55±94.30 | 0.317 |
| IL-6/(pg/mL) | 124.00(57.52,434.00) | 390.10(86.81,3 194.50) | 0.047 |
| 中性粒细胞计数/(×10 ⁹ /L) | 9.85(6.12,12.76) | 11.68(6.71,18.92) | 0.225 |
| 淋巴细胞计数/(×10 ⁹ /L) | 0.90(0.42,1.37) | 0.47(0.26,1.09) | 0.054 |
| 血小板计数/(×10 ⁹ /L) | 188(143,274) | 151(109,209) | 0.041 |
| D-dimer/(mg/L) | 3.24(1.47,5.89) | 2.28(1.22,8.72) | 0.858 |
| Lac/(mmol/L) | 2.50(1.60,3.73) | 2.70(1.85,4.55) | 0.310 |
| Alb/(g/L) | 30.10(26.40,33.00) | 31.10(27.10,32.40) | 0.974 |
| TbIL/(μmol/L) | 16.40(11.70,22.80) | 19.90(11.80,31.20) | 0.389 |
| Scr/(μmol/L) | 72.00(55.10,113.30) | 119.60(59.70,186.75) | 0.132 |
| BUN/(mmol/L) | 8.30(4.90,13.60) | 13.20(8.35,22.30) | 0.027 |
| 血脂检查 | | | |
| TC/(mmol/L) | 2.89±1.05 | 2.59±1.13 | 0.312 |
| TG/(mmol/L) | 1.13(0.77,1.64) | 1.25(0.79,1.80) | 0.507 |
| HDL-C/(mmol/L) | 0.79±0.26 | 0.74±0.38 | 0.553 |
| LDL-C/(mmol/L) | 1.80±0.70 | 1.59±0.75 | 0.304 |
| VLDL-C/(mmol/L) | 0.26(0.16,0.41) | 0.24(0.13,0.38) | 0.591 |
| ApoA-1/(g/L) | 0.73±0.28 | 0.62±0.28 | 0.154 |
| ApoB/(g/L) | 0.59±0.22 | 0.51±0.19 | 0.182 |
| Lp(a)/(mg/dL) | 15.81(11.16,29.48) | 7.52(5.77,14.46) | 0.001 |
| BUN/Lp(a)比值 | 0.46(0.21,0.98) | 1.77(0.80,2.69) | <0.001 |

[△]1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 SCAP 患者 ICU 死亡相关因素的 Spearman 分析

相关性分析发现,IL-6、BUN、BUN/Lp(a) 比值与 SCAP 患者 ICU 死亡呈弱的正相关性($P < 0.05$), PaO_2/FiO_2 和 Lp(a) 与 SCAP 患者 ICU 死亡呈弱的负相关性($P < 0.05$),见表 2。

表 2 SCAP 患者 ICU 死亡相关因素的 Spearman 分析

| 相关因素 | <i>r</i> | <i>P</i> |
|---------------|----------|----------|
| 年龄 | 0.071 | 0.552 |
| PaO_2/FiO_2 | -0.264 | 0.025 |
| 脓毒性休克 | 0.231 | 0.051 |
| APACHE II 评分 | 0.159 | 0.182 |
| PCT | 0.046 | 0.701 |
| CRP | 0.120 | 0.317 |
| IL-6 | 0.343 | 0.003 |
| 中性粒细胞计数 | 0.154 | 0.196 |
| 淋巴细胞计数 | -0.192 | 0.106 |
| 血小板计数 | -0.226 | 0.057 |
| D-dimer | 0.065 | 0.589 |
| Lac | 0.066 | 0.580 |
| Alb | -0.005 | 0.964 |
| TBiL | 0.214 | 0.071 |
| Scr | 0.117 | 0.329 |
| BUN | 0.273 | 0.020 |
| TC | -0.121 | 0.312 |
| TG | 0.027 | 0.821 |
| HDL-C | -0.071 | 0.553 |
| LDL-C | -0.123 | 0.304 |
| VLDL-C | -0.101 | 0.400 |
| ApoA-1 | -0.170 | 0.154 |
| ApoB | -0.159 | 0.182 |
| Lp(a) | -0.308 | 0.008 |
| BUN/Lp(a) 比值 | 0.395 | 0.001 |

2.3 SCAP 患者 Lp(a) 水平相关因素的 Spearman 分析

对 SCAP 患者 Lp(a) 水平与常规指标的相关性分析显示,Lp(a) 水平与血小板计数、LDL-C 和 ApoB 呈正相关性($P < 0.05$),与 IL-6 呈负相关性($P < 0.05$),见表 3。

2.4 血小板计数、 PaO_2/FiO_2 、IL-6、BUN、Lp(a) 和 BUN/Lp(a) 比值用于预测 SCAP 患者预后的 ROC 曲线

血小板计数、 PaO_2/FiO_2 、IL-6、BUN、Lp(a) 水平和 BUN/Lp(a) 比值预测 SCAP 患者 ICU 死亡的 ROC 曲线和 AUC 见图 1 和表 4。AUC 两两比较显示,BUN/Lp(a) 的预测价值明显优于 BUN ($P = 0.0079$),其余两两比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 SCAP 患者 Lp(a) 水平相关因素的 Spearman 分析

| 相关因素 | <i>r</i> | <i>P</i> |
|---------------|----------|----------|
| PaO_2/FiO_2 | 0.070 | 0.559 |
| 脓毒性休克 | -0.177 | 0.136 |
| APACHE II 评分 | 0.046 | 0.704 |
| PCT | -0.089 | 0.457 |
| CRP | -0.096 | 0.423 |
| IL-6 | -0.260 | 0.027 |
| 中性粒细胞计数 | -0.080 | 0.503 |
| 淋巴细胞计数 | 0.091 | 0.446 |
| 血小板计数 | 0.314 | 0.007 |
| D-dimer | -0.121 | 0.311 |
| Lac | -0.155 | 0.193 |
| Alb | -0.096 | 0.423 |
| TBiL | -0.224 | 0.059 |
| Scr | 0.027 | 0.825 |
| BUN | -0.061 | 0.610 |
| TC | 0.210 | 0.077 |
| TG | -0.050 | 0.676 |
| HDL-C | 0.073 | 0.541 |
| LDL-C | 0.259 | 0.028 |
| VLDL-C | 0.063 | 0.598 |
| ApoA-1 | 0.148 | 0.214 |
| ApoB | 0.241 | 0.041 |

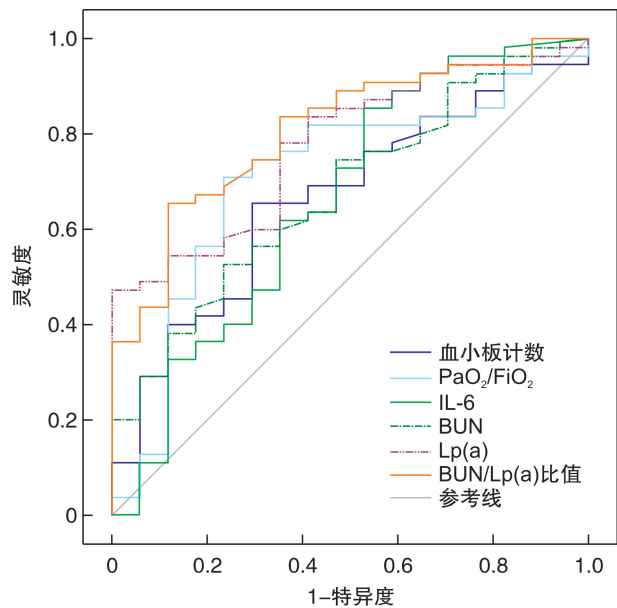


图 1 血小板计数、 PaO_2/FiO_2 、IL-6、BUN、Lp(a) 和 BUN/Lp(a) 比值预测 SCAP 患者 ICU 死亡的 ROC 曲线

表 4 ROC 分析结果

| 相关因素 | AUC | 95%CI | <i>P</i> |
|---------------|-------|-------------|----------|
| 血小板计数 | 0.665 | 0.544~0.772 | 0.024 |
| PaO_2/FiO_2 | 0.709 | 0.590~0.810 | 0.006 |
| IL-6 | 0.660 | 0.539~0.768 | 0.047 |
| BUN | 0.678 | 0.558~0.783 | 0.013 |
| Lp(a) | 0.776 | 0.662~0.866 | <0.001 |
| BUN/Lp(a) 比值 | 0.809 | 0.699~0.892 | <0.001 |

2.5 血小板计数、PaO₂/FiO₂、IL-6、BUN、Lp(a) 和 BUN/Lp(a) 比值预测 SCAP 患者 ICU 死亡的最佳截断值、灵敏度和特异度

血小板计数、PaO₂/FiO₂、IL-6、BUN、Lp(a) 和 BUN/Lp(a) 比值预测 SCAP 患者 ICU 死亡的最佳截断值、灵敏度和特异度见表 5。

表 5 血小板计数、PaO₂/FiO₂、IL-6、BUN、Lp(a) 和 BUN/Lp(a) 比值预测 SCAP 患者 ICU 死亡的最佳临界值、灵敏度和特异度

| 相关因素 | 截断值 | 灵敏度/% | 特异度/% | 阳性似然比 | 阴性似然比 |
|--|----------|------------------------|--------------------------|-------|-------|
| 血小板计数/(×10 ⁹ /L) | 169.00 | 65.45(95%CI 51.4~77.8) | 70.59(95%CI 44.0~89.7) | 2.23 | 0.49 |
| PaO ₂ /FiO ₂ /mmHg | 152.67 | 70.91(95%CI 57.1~82.4) | 76.47(95%CI 50.1~93.2) | 3.01 | 0.38 |
| IL-6/(pg/mL) | 1 111.00 | 85.45(95%CI 73.3~93.5) | 47.06(95%CI 23.0~72.2) | 1.61 | 0.31 |
| BUN/(mmol/L) | 8.60 | 52.73(95%CI 38.8~66.3) | 76.47(95%CI 50.1~93.2) | 2.24 | 0.62 |
| Lp(a)/(mg/dL) | 20.22 | 47.27(95%CI 33.7~61.2) | 100.00(95%CI 80.5~100.0) | — | 0.53 |
| BUN/Lp(a) 比值 | 0.60 | 65.45(95%CI 51.4~77.8) | 88.24(95%CI 63.6~98.5) | 5.56 | 0.39 |

3 讨论

本研究的主要目的是观察 BUN/Lp(a) 比值对 SCAP 患者 ICU 内死亡的预测价值,主要发现生存组和死亡组患者入院时血脂水平存在一定的差异, Lp(a) 水平在死亡组明显低于生存组,并且 Lp(a) 与血小板计数、LDL-C、ApoB 呈正相关性,与 IL-6 呈负相关性;与生存组比较,死亡组患者 IL-6、BUN、BUN/Lp(a) 比值较高,PaO₂/FiO₂ 和血小板计数较低,同时死亡组患者合并脓毒性休克的比例高于生存组;ROC 曲线显示 BUN/Lp(a) 预测 SCAP 患者 ICU 死亡的 AUC 最大,其次为 Lp(a)。

脂蛋白是携带脂质分子的大分子复合物,为肝脏和外周组织提供脂质交换。脂蛋白根据其相对密度分为乳糜微粒、低密度脂蛋白(LDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)、中密度脂蛋白(IDL)和高密度脂蛋白(HDL)。脓毒症患者经常出现脂质代谢的改变,血浆 HDL-C 水平在脓毒症早期就可出现下降。多因素 logistic 回归分析显示,血浆 HDL-C 水平与多器官功能障碍综合征的发生(AUC = 0.749, 阈值 = 30.9 mg/dL, 灵敏度 = 71.6%, 特异度 = 69.0%)和 28 d 死亡率(AUC = 0.818, 阈值 = 25.1 mg/dL, 灵敏度 = 85.7%, 特异度 = 69.9%)显著相关,LDL-C 和 TG 则没有预测价值^[6]。而一项包含 29 项研究的系统综述显示,脓毒症患者的 HDL、TC 和 LDL 水平出现降低,TG 水平升高,并且与炎症程度呈正比^[15]。导致脓毒症患者低胆固醇血症的生物学机制尚不完全清楚,除了在危重疾病时脂肪摄入减少和肠道吸收受损外^[16],还可能涉及合成减少、胆固醇转运受损、代谢增加和毒素清除消耗等^[17]。本研究显示 LDL-C、HDL-C、TC 和 TG 与 SCAP 患者的 ICU 死亡无相关性,但没有 SCAP 患者和健康组的比较是本文的不足之一。

感染和炎症引起类似的细胞因子诱导的脂质和脂蛋白代谢变化,其中包括血浆 ApoA-1、ApoB 和 Lp(a) 水平的降低^[18]。载脂蛋白使疏水物质能够进入脂蛋白的微团内,在调节脂蛋白通过不同细胞和器官的转运过程中也发挥关键作用^[5]。血浆

Lp(a) 水平升高与动脉粥样硬化的过早发生有关。血浆 Lp(a) 水平因人而异,主要由编码 Apo(a) 的基因序列决定,只有某些特定的生理因素、疾病状况或环境因素被证明可以改变血浆 Lp(a) 水平^[18]。早期的一项小样本研究发现,在脓毒症和烧伤患者中血浆 Lp(a) 与血浆 LDL-C 水平同时出现快速的下降^[19]。本研究进一步证明在 SCAP 患者中死亡组较生存组 Lp(a) 水平更低,并可以预测 SCAP 患者的预后。SCAP 患者血浆 Lp(a) 水平急性降低的机制尚不完全清楚,本研究中 Lp(a) 与 IL-6 水平呈负相关,说明 Lp(a) 的变化可能与炎症反应相关,也可能是多因素作用的结果。

BUN 是肝脏产生的代谢废物,通过血液到达肾脏并从血液中过滤出来。当过量蛋白质分解或肾小球滤过率降低时 BUN 水平升高。脓毒症患者蛋白质分解代谢率显著增加^[20],同时常合并急性肾损伤^[21],这些因素可导致严重感染患者 BUN 水平的升高。研究显示 BUN 水平与脓毒症患者 30 d 死亡率之间存在非线性相关性,以 41.1 mg/dL 作为 BUN 的临界值,患者的死亡风险有显著差异^[22]。另一项研究显示,BUN/Alb 比值升高是医院获得性肺炎患者死亡的独立危险因素^[23],也是大肠杆菌菌血症患者 30 d 死亡的独立危险因素(AUC = 0.712, 灵敏度 = 67.5%, 特异度 = 65.1%)^[24]。本研究进一步证实了 BUN 是预测 SCAP 患者预后的比较理想的生物标志物之一(AUC = 0.678, 灵敏度 = 52.73%, 特异度 = 76.47%),且检测方法简单,结果稳定。

对 SCAP 患者进行快速风险分层具有重要的临床价值,一个简单而常用的指标可以帮助早期识别高危患者,从而合理分配医疗资源,提高 SCAP 患者治疗的总体成功率。本研究表明 Lp(a) 和 BUN 水平可作为 SCAP 患者死亡风险增加的预测因子(AUC 分别为 0.776、0.678, P < 0.05),但 Lp(a) 的灵敏度相对较低(灵敏度 47.27%, 特异度 100.00%)。因此,我们探讨了 BUN/Lp(a) 比值对 SCAP 患者预后的预测价值。结果表明

BUN/Lp(a)比值的 AUC 高于 BUN,灵敏度优于 Lp(a)。因此,BUN/Lp(a)比值具有更高的预测价值(AUC=0.809,灵敏度=65.45%,特异度=88.24%)。

与既往的研究结果一致,本研究证实传统的生物标志物如 PaO₂/FiO₂、IL-6 和血小板计数同样可以评估患者的预后。IL-6 在细胞发育、先天免疫启动和适应性免疫中发挥至关重要的作用^[25]。脓毒症患者血浆中 IL-6 水平升高与死亡率增加相关^[26]。最新研究发现,APACHE II 评分[比值比(OR)=1.166,95%CI 1.005~1.352,P=0.042]、IL-6(OR=1.001,95%CI 1.000~1.001,P=0.003)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)(OR=1.099,95%CI 1.027~1.176,P=0.006)与脓毒症休克患者的 ICU 死亡独立相关。APACHE II 评分、IL-6 和 NSE(第4天)预测脓毒性休克患者预后的 AUC 分别为 0.650、0.694 和 0.770(P<0.05)^[27]。本研究证实 IL-6 是 SCAP 患者 ICU 死亡的预测因子,但预测能力较差(AUC=0.660)。脓毒症患者常出现血小板减少,发生率高达 55%^[28]。在一项前瞻性、多中心、观察性队列研究中发现,血小板减少患者 28 d 生存率较低,患者死亡风险随血小板减少而增加(风险比=1.65,95%CI 1.31~2.08,血小板计数<50×10⁹/L vs 血小板计数>150×10⁹/L,P<0.000 1)^[29]。血小板减少是脓毒症患者预后较差的独立危险因素,患者出现大出血、肾损伤的风险增加,住院时间明显延长^[30]。本研究再次证实了血小板减少在感染性疾病中的预测价值。此外,在临床实践中监测血小板计数价格便宜、方法简单,是其优势之一。

本研究也有一定的局限性。首先,该单中心回顾性研究需要更多的前瞻性队列研究进一步证明,同时需要增加样本量以减少样本误差。其次,需要进一步评估患者合并症可能产生的影响,包括肥胖和高脂血症等。第三,本研究未纳入健康对照组和 CAP 组,因此未与 SCAP 患者进行血脂水平的比较。最后,血脂水平仅在一个时间点测量,进一步的研究需观察不同时间点血脂水平的变化及临床意义。

综上所述,早期 Lp(a)水平降低与 SCAP 患者 ICU 死亡风险增加相关。BUN/Lp(a)比值是预测 SCAP 患者 ICU 死亡的良好指标,可能成为评估患者预后的一种新方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10159):

1736-1788.
[2] Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U. S. Adults [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (5): 415-427.
[3] 王重阳,王璐,郭仁楠,等. ROX 指数预测老年重症社区获得性肺炎患者气管插管的有效性分析[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(12): 854-858.
[4] Cillóniz C, Dominedò C, Garcia-Vidal C, et al. Community-acquired pneumonia as an emergency condition [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(6): 531-539.
[5] Montull B, Menéndez R, Torres A, et al. Predictors of Severe Sepsis among Patients Hospitalized for Community-Acquired Pneumonia [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (1): e0145929.
[6] Laudanski K. Persistence of Lipoproteins and Cholesterol Alterations after Sepsis: Implication for Atherosclerosis Progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10517.
[7] 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.
[8] Pizzini A, Kurz K, Orth-Hoeller D, et al. The impact of bacteremia on lipoprotein concentrations and patient's outcome: a retrospective analysis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(7): 1279-1286.
[9] Reisinger AC, Schuller M, Holzer M, et al. Arylesterase Activity of HDL Associated Paraoxonase as a Potential Prognostic Marker in Patients With Sepsis and Septic Shock-A Prospective Pilot Study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 579677.
[10] Reyes-Soffer G, Westerterp M. Beyond Lipoprotein(a) plasma measurements: Lipoprotein(a) and inflammation [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105689.
[11] Apostolou F, Gazi IF, Lagos K, et al. Acute infection with Epstein-Barr virus is associated with atherogenic lipid changes [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212 (2): 607-613.
[12] Liu J, Sun LL, Wang J, et al. Blood urea nitrogen in the prediction of in-hospital mortality of patients with acute aortic dissection [J]. *Cardiol J*, 2018, 25 (3): 371-376.
[13] Gary T, Pichler M, Schilcher G, et al. Elevated Blood Urea Nitrogen is Associated With Critical Limb Ischemia in Peripheral Arterial Disease Patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(24): e948.
[14] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7): e45-e67.
[15] Golucci APBS, Marson FAL, 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.
- [16] Ali Abdelhamid Y, Cousins CE, Sim JA, et al. Effect of Critical Illness on Triglyceride Absorption [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39(8): 966-972.
- [17] Hofmaenner DA, Kleyman A, Press A, et al. The Many Roles of Cholesterol in Sepsis: A Review [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(4): 388-396.
- [18] Apostolou F, Gazi IF, Kostoula A, et al. Persistence of an atherogenic lipid profile after treatment of acute infection with *Brucella* [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(12): 2532-2539.
- [19] Mooser V, Berger MM, Tappy L, et al. Major reduction in plasma Lp(a) levels during sepsis and burns [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(4): 1137-1142.
- [20] Klaude M, Mori M, Tjäder I, et al. Protein metabolism and gene expression in skeletal muscle of critically ill patients with sepsis [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(3): 133-142.
- [21] Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5): 1083-1099.
- [22] Li X, Zheng R, Zhang T, et al. Association between blood urea nitrogen and 30-day mortality in patients with sepsis: a retrospective analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11): 11653-11663.
- [23] Feng DY, Zhou YQ, Zou XL, et al. Elevated Blood Urea Nitrogen-to-Serum Albumin Ratio as a Factor That Negatively Affects the Mortality of Patients with Hospital-Acquired Pneumonia [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2019, 2019: 1547405.
- [24] Zou XL, Feng DY, Wu WB, et al. Blood urea nitrogen to serum albumin ratio independently predicts 30-day mortality and severity in patients with *Escherichia coli* bacteraemia [J]. *Med Clin (Barc)*, 2021, 157(5): 219-225.
- [25] Gentile LF, Cuenca AG, Vanzant EL, et al. Is there value in plasma cytokine measurements in patients with severe trauma and sepsis? [J]. *Methods*, 2013, 61(1): 3-9.
- [26] Georgescu AM, Grigorescu BL, Chirteş IR, et al. The Relevance of Coding Gene Polymorphisms of Cytokines and Cellular Receptors in Sepsis [J]. *J Crit Care Med (Targu Mures)*, 2017, 3(1): 5-11.
- [27] Zhang LT, Xu X, Han H, et al. The value of NSE to predict ICU mortality in patients with septic shock: A prospective observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(40): e30941.
- [28] Sharma B, Sharma M, Majumder M, et al. Thrombocytopenia in septic shock patients—a prospective observational study of incidence, risk factors and correlation with clinical outcome [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2007, 35(6): 874-880.
- [29] Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, et al. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(4): 764-772.
- [30] Venkata C, Kashyap R, Farmer JC, et al. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome [J]. *J Intensive Care*, 2013, 1(1): 9.

(收稿日期: 2024-01-11)