

NHR 在脓毒症的研究进展

李颖聪^{1,2} 童世君^{1,2} (通讯作者)

1.青海大学研究生院 青海 西宁 810000

2.青海大学附属医院 青海 西宁 810000

【摘要】：脓毒血症 (sepsis) 是重症监护室中患者常见的死亡原因之一，而活跃在脓毒血症过程的中性粒细胞作为白细胞的一种^[1]，在急性感染中起关键作用，其通过吞噬、脱颗粒、形成 NETs 等方式抵御感染，并在炎症和组织修复中发挥关键作用；高密度脂蛋白 (HDL) 近年来被视为心血管疾病风险的生物标志物，其具有抑制炎症在机体中的反应的作用，减缓炎症反应对机体的损害，增加机体对炎症的耐受性，从而改善患者的预后，本文针对 NHR (中性粒细胞与高密度脂蛋白比率 Neutrophil to HDL Ratio) 在脓毒症中的研究进展进行综述。

【关键词】：脓毒症 (sepsis)；中性粒细胞 (Neutrophil)；高密度脂蛋白 (HDL)；生物标志物

DOI:10.12417/2811-051X.25.11.021

脓毒症被定义为宿主对感染反应失调所引起的危及生命以及器官功能障碍^[2]，现用 sepsis 3.0 诊断标准，采用 SOFA ≥ 2 分来诊断脓毒症，其死亡率大于 10%^[2]。脓毒性休克则被定义为在脓毒症的基础上，存在严重的循环、细胞及代谢异常，其死亡率大于 40%。随着人口老龄化的快速加剧，脓毒症的发病率逐年提升，给社会经济带来了沉重的负担。重症医学科作为急危重症患者的抢救和延续性生命支持、发生多器官功能障碍患者的治疗和器官功能支持、防治多脏器功能障碍综合症等重要角色。因此，在患者收入时尽早发现和干预脓毒症进程，可最大化降低脓毒症的发生率和死亡率。然而，SOFA 评分等由于需要各种检验数据进行序贯性评价，对于急诊患者的早期诊断和快速诊断有一定的局限性^[3]。

1 中性粒细胞

中性粒细胞是人体血液中含量最丰富的白细胞，在先天免疫中起着核心作用，是一线免疫防御的一部分。它保护身体免受入侵细菌、真菌、病毒等病原体的侵害^[4]。中性粒细胞是感染和炎症的第一反应者，是第一个从血液迁移到损伤或感染部位的白细胞，不仅发挥吞噬病原体、降解细胞毒性物质的作用^[5]，通过在吞噬溶酶体中合成 ROS、脱颗粒或释放抗菌肽以及产生中性粒细胞细胞外陷阱 (Neutrophil extracellular traps, NETs) 三种机制发挥消灭病原体的作用^[6]其中中性粒细胞 CD64 (nCD64) 属于超家族成员，是存在于中性粒细胞上的高亲和力受体，同样为感染性疾病的早期诊断、病情监测及预后评估等方面的重要指标。研究显示，细菌性感染发生后，通 nCD64 诊断的灵敏度为 85%，特异度为 90%^[7]。还有余艳艳^[8]等的研究中，nCD64 在判断活动性结核存在较高的灵敏度和特异度，分别是 80.90%、72.40%。还有李艳^[9]等提出，nCD64 在社区获得性肺炎患者早期诊断、风险分层中存在重要价值，且预测死亡风险的曲线下面积 (AUC) 较高。

2 高密度脂蛋白

(HDL) 主要由胆固醇、甘油三酯、磷脂以及载脂蛋白组成是血浆脂蛋白的主要成分。它的主要功能是参与胆固醇的逆转运，是心血管疾病的独立保护因素。近年来，许多国内外学者发现，HDL 在脓毒血症及脓毒血症休克中也扮演了十分重要的角色。细菌感染是脓毒血症最为常见的原因，脂多糖 (LPS) 作为革兰阴性菌细胞壁的主要成分，它能介导炎症介质，是诱发炎症反应的始动因素。有大量研究表明，HDL 对抗内毒素的作用包括几个方面：①能与 LPS 结合而中和 LPS 的毒性；②与 HDL 关联的酶如对磷酶和 PAF-AH 能保护低密度脂蛋白 (LDL) 对抗过氧化损伤；③能抑制内皮细胞黏附分子的表达和炎症因子的释放，防止炎症细胞的渗透和诱发多脏器功能不全；④脂蛋白可中和及结合革兰阴性 (G-) 微生物来源的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和革兰阳性 (G+) 微生物来源的脂质酸，有效封闭内毒素生物效应部位，阻断其激活炎性细胞的作用^[10]。在脓毒血症和脓毒血症休克病例中，机体发生一系列的应激反应，如各种炎症因子的放，白细胞 (WBC) 数量和 C 反应蛋白 (CRP) 水平增高^[11]一项前瞻性队列研究和病例对照分析血 HDL-C 有保护作用，每增加 0.026 mmol/L，可使住院期间严重脓毒症的发生率降低 3%^[12]但是目前只有少数研究了脂类浓度对危重病和严重脓毒症患者预后的预测能力。Cirstea 等^[13]已经证明，在脓毒症患者中，较低的 HDL-C 水平与死亡率的增加和不良的临床结果显著相关。Lekkou 等^[14]进行的一项前瞻性研究表明脓毒症患者第 3 天的 IL-10 水平 (OR=0.92;95%CI 0.85~0.99; P=0.027) 是预后不良的独立预测因素；而入院时 HDL-C 水平 (OR=1.3; 95%CI 1.03~1.63;P=0.021) 是严重脓毒症患者生存的良好预测指标。HDL-C 可能具有抗炎特性，因为它具有结合及中和革兰阴性菌的 LPS 和革兰阳性菌的磷脂壁酸的能力^[15]。

3 NHR

中性粒细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值 (neutrophil to

high-density lipoprotein cholesterol ratio), 最早是 2017 年提出, 临床相关报道指出, 与伴有暂时性器官衰竭的急性胰腺炎患者相比, 伴持续性器官衰竭的重症急性胰腺炎患者血清 HDL 及载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, apoA-I) 水平降低, 差异具有统计学意义。有研究表明 NHR、MHR、LHR 作为全血细胞计数与高密度脂蛋白胆固醇结合的综合炎症反应指标, 与 AP (急性胰腺炎) 的病情严重程度呈正相关, 是 AP-AKI 的独立危险因素。而且重症急性胰腺炎患者血清 HDL 及 apoA-I 水平与 Ranson 评分、APACHE II 评分、SOFA 评分、改良 Marshall 评分、血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平及血清白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平呈负相关, 相关性分析具有统计学意义^[16], 后于 2020 年作为一个新型炎症指标, 被用于分析与代谢综合征的相关性公之于众^[17], 现我们回顾 NHR 在相关人体系统中的临床研究和试验, 分析 NHR 相关的生物学功能, NHR 作为一种新型生物标志物, 能够反映炎症状态和脂质代谢的紊乱, 并展现炎症与脂质代谢不同通路间的互补关系, 比单一指标更为全面。LIU Z^[18]等研究表明 NHR 是 PD 发生的独立危险因素, 其预测 PD 发生的 AUC 为 0.654, 且 NHR 与病程呈负相关性。该报道认为 NHR 对预测 PD 发生具有一定价值, 并能在一定程度上反映 PD 的病程。范文馨等人^[19]研究结果与该报道相似, 结果为 NHR 的 AUC 为 0.665, 进一步提示 NHR 可能在预测 PD 发生方面发挥

作用。此外, 该研究结果表明 NHR 与 PD 病程之间呈负相关 ($r=-0.325$), 并首次发现 NHR 与 Hoehn-Yahr 分级呈正相关 ($r=0.220$), 结果提示 PD 的病程越短, 疾病严重程度越高, NHR 水平相应升高。这强调了 NHR 作为预测 PD 发生的潜在标志物的价值, 并在评估 PD 的病程及疾病严重程度方面具有一定潜力。综上所述, NHR 是 PD 发生的独立危险因素可在一定程度上预测 PD 的发生, 同时 NHR 可在一定程度上反映 PD 的病程及病情严重程度。

4 结论

NHR 作为一个新型的生物炎症标志物, 能够反映炎症状态和脂质代谢的紊乱, 与人类诸多系统疾病中存在表达, 其中, 中性粒细胞和脂蛋白的与炎症等机体免疫等病理上述已予部分阐明, 其不仅发挥吞噬病原体、降解细胞毒性物质的作用, 还可以通过在吞噬溶酶体中合成 ROS、脱颗粒或释放抗菌肽以及产生中性粒细胞细胞外陷阱; 而脂蛋白既能中和 LPS 的毒性, 亦能抑制内皮细胞黏附分子的表达和炎症因子的释放, 表明其有应用于诊断的价值, 因此 NHR 可能在临床上更能早期判断脓毒血症的一项检验指标。但目前既有的研究发现 NHR 在各器官疾病与组织之间存在表达差异。综上所述, NHR 可能成为新的临床早期判断脓毒血症的生物标志物, NHR 与脓毒血症发病的具体联系仍有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 俸娜,张邦国,刘雨林,et al.亚甲蓝对脓毒症小鼠肠道屏障损伤的保护作用及机制研究[J].药学报:1-12.
- [2] SEYMOUR C W,LIU V X,IWASHYNA T J,et al.Assessment of Clinical Criteria for Sepsis:For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3)[J].Jama,2016,315(8):762-74.
- [3] 刘敏,程守勤,杨羽.探索脓毒症新的诊治疗法[N].2024-02-28.
- [4] KVEDARAITE E.Neutrophil-T cell crosstalk in inflammatory bowel disease[J].Immunology,2021,164(4):657-64.
- [5] MOLLINEDO F.Neutrophil Degranulation,Plasticity,and Cancer Metastasis[J].Trends Immunol,2019,40(3):228-42.
- [6] LIEW P X,KUBES P.The Neutrophil's Role During Health and Disease[J].Physiol Rev,2019,99(2):1223-48.
- [7] 高雪丹,蔡宜含,冯伟华,et al.改良中性粒细胞 CD64 指数鉴别诊断感染的临床应用效能[J].实用医学杂志,2021,37(11):1418-22+27.
- [8] 余艳艳,谭云洪,李文彬,et al.人中性粒细胞分化抗原 CD64 指数在结核病辅助诊断中的应用价值[J].中国人兽共患病学报,2023,39(03):299-304.
- [9] 李艳,董树安,张圆,et al.中性粒细胞 CD64 指数在老年社区获得性肺炎患者炎症及免疫方向的临床应用[J].医学检验与临床,2023,34(7):35-9.
- [10] 金娴,梁永杰.高密度脂蛋白抗炎作用的新进展[J].诊断学理论与实践,2011,10(04):380-3.
- [11] 常玉坤,涛波,苏俐.高密度脂蛋白在脓毒血症以及脓毒血症休克中的变化研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2011,14(03):342-3.
- [12] GRION C M,CARDOSO L T,PERAZOLO T F,et al.Lipoproteins and CETP levels as risk factors for severe sepsis in hospitalized patients[J].Eur J Clin Invest,2010,40(4):330-8.
- [13] CIRSTE A M,WALLEY K R,RUSSELL J A,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,2017,38:289-94.

- [14] 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(5):723-7.
- [15] 于凡,韩双剑,张宁,et al.脓毒症患者高密度脂蛋白胆固醇水平的变化及其对患者预后的影响[J].中华老年多器官疾病杂志,2020,19(11):822-7.
- [16] WANG Z Z,XIANG H,XIA S L,et al.[Research progress in the modulating effect of high-density lipoprotein on neutrophil function][J].Sheng Li Xue Bao,2017,69(6):852-60.
- [17] JIALAL I,JIALAL G,ADAMS-HUET B,et al.Neutrophil and monocyte ratios to high-density lipoprotein-cholesterol and adiponectin as biomarkers of nascent metabolic syndrome[J].Horm Mol Biol Clin Investig,2020,41(2).
- [18] LIU Z,FAN Q,WU S,et al.Compared with the monocyte to high-density lipoprotein ratio(MHR)and the neutrophil to lymphocyte ratio(NLR),the neutrophil to high-density lipoprotein ratio(NHR)is more valuable for assessing the inflammatory process in Parkinson's disease[J].Lipids Health Dis,2021,20(1):35.
- [19] 范文馨,巴晓红,刘媛媛,et al.NLR、NHR 对帕金森病病情严重程度和病程的预测及评估价值[J].锦州医科大学学报,2024,45(04):97-102.