

本文引文格式:黄浩,梁琼,王春芳,等.高密度脂蛋白在脓毒症中的研究进展[J].
右江民族医学院学报,2025,47(2):346-350.

【医学综述】

高密度脂蛋白在脓毒症中的研究进展

黄浩¹,梁琼²,王春芳³,向淑麟⁴,梁燕冰²,邓琪¹,皮尔誉¹

1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院呼吸与危重症医学科,广西 百色 533000;
3. 右江民族医学院附属医院检验科,广西 百色 533000;
4. 广西壮族自治区人民医院重症医学科,广西 南宁 530016)

摘要: 脓毒症是一种由感染引起的全身性炎症反应综合征,其特征是机体对感染的反应失调,导致器官功能障碍。高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)作为一类具有多种生物学功能的脂蛋白,在脓毒症中发挥保护作用,不仅参与胆固醇的逆向转运,还具有抗炎、抗氧化和免疫调节等多种生物活性,在脓毒症的发病机制中扮演着重要角色。本文综述了 HDL 在脓毒症中的研究进展,包括 HDL 的生物学特性、其在脓毒症中的代谢变化和功能作用,以及脓毒症中 HDL 相关治疗策略的潜力。

关键词: 脂蛋白类, HDL; 脓毒症; 炎症反应

中图分类号: R631 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2025)02-0346-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.02.025

脓毒症作为一种由宿主对感染反应失调引起的严重临床综合征,其特征是迅速发展的器官功能障碍。脓毒症具有较高的发病率和死亡率,一项荟萃分析显示,全球脓毒症的院内发病率为每年 189/10 万人,病死率约为 26.7%^[1]。脓毒症的治疗费用昂贵,对家庭和社会经济造成重大负担,在全球范围内对公共卫生构成了重大威胁,因此早期识别与恰当处理可改善脓毒症患者的预后。目前,脓毒症的新型生物标志物有急性期反应蛋白(如降钙素原、C 反应蛋白等),细胞因子及趋化因子(如白介素-6、白介素-8)等^[2]。

高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)在心血管保护方面的研究已有深入的了解。HDL 不仅是一个简单的胆固醇载体,而且是一个复杂的蛋白质和脂质的组装体,具有多种生物学功能,包括介导胆固醇逆向转运、抗氧化、抗炎和抗血栓等^[3]。近年来,随着对 HDL 及脓毒症病理生理机制研究的深入,研究者们发现 HDL 在脓毒症的发生、发展和预后中扮演着重要角色。本综述旨在探讨 HDL 在脓毒症中的研究进展,包括 HDL 的组成、代谢、脓毒症对 HDL 的代谢变化及其在脓毒症中的潜在治疗作用。

1 HDL 的组成成分

HDL 是一种高度异质的脂蛋白颗粒, HDL 颗粒由蛋白质、脂质、微小 RNA(MicroRNA、miRNA)等多种成分组成。HDL 的组成结构包括以下几个方面:①

蛋白质成分: HDL 的主要结构蛋白是载脂蛋白 A-I, 它占 HDL 中总蛋白质的 70% 以上。其他蛋白质成分包括载脂蛋白 A-II、载脂蛋白 C-III、血清淀粉样蛋白 A、 α -突触核蛋白等^[4]。这些蛋白质在 HDL 的功能中起着至关重要的作用。②脂质成分: HDL 包含多种脂质,如胆固醇酯、甘油三酯和磷脂等^[5]。③酶和脂质转运蛋白: HDL 颗粒还包含许多种酶和脂质转运蛋白^[6],如卵磷脂-胆固醇酰基转移酶、血小板激活因子乙酰水解酶、对氧磷脂酶 1、铜蓝蛋白、胆固醇酯转运蛋白和磷脂转运蛋白等。

2 HDL 的代谢

HDL 的产生是一个复杂的过程,包括细胞内胆固醇的外排和脂质的组装,涉及多种细胞和分子机制。研究表明, HDL 的生成主要通过肝脏和肠道的 ATP 结合盒转运体 A1 介导的胆固醇和磷脂的流出,形成新生的 HDL 颗粒。此外,巨噬细胞和其他细胞通过 ATP 结合盒转运体 G 成员 1 和 B 类 I 型清道夫受体等转运体也参与 HDL 的生成和成熟过程^[7]。HDL 主要在肝脏和小肠中合成。细胞内游离胆固醇通过 ATP 结合盒转运体 A1 和 ATP 结合盒转运体 G 成员 1 等转运体从细胞内转移到细胞膜上,与肝细胞和肠道上皮细胞分泌的载脂蛋白-I 结合形成新生的 HDL^[5]。卵磷脂-胆固醇酰基转移酶催化游离胆固醇与磷脂反应生成胆固醇酯,进一步成熟 HDL 颗

基金项目: 广西自然科学基金项目(2021JJA140882); 广西急性呼吸窘迫综合征诊治研究重点实验室课题(ZZH2020013)

第一作者: 黄浩,在读硕士研究生,研究方向:内科临床技能训练与研究(呼吸系统),E-mail:920754184@qq.com

通讯作者: 梁琼,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:急性呼吸窘迫综合征,E-mail:lqiangqiong@163.com

粒^[7]。成熟的 HDL 颗粒通过肝脏表面 SR-BI 受体被摄取,胆固醇酯被转运到肝脏进行代谢,肝脏将胆固醇转化为胆汁酸,并通过胆汁排出体外,完成胆固醇的逆向转运过程,而载脂蛋白主要通过肾脏排泄^[8]。外周组织细胞中的胆固醇通过 HDL 颗粒转运至肝脏的过程称为胆固醇的逆向转运。胆固醇的这种反向流动可以直接通过 HDL 颗粒与 SR-BI 之间的相互作用而发生,也可以通过胆固醇酯转运蛋白的作用介导胆固醇酯转移至非 HDL 脂蛋白而间接发生。

3 HDL 在脓毒症中的作用

3.1 抗炎作用 脂多糖是革兰阴性细菌外膜的主要成分,也是造成脓毒症的重要内毒素。大量研究表明,所有脂蛋白(乳糜微粒、极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白和 HDL)都能够结合脂多糖。脂多糖与脂蛋白的结合具有高度特异性,与其他脂蛋白相比,HDL 对脂多糖的结合能力最高,同时脂多糖也优先与 HDL 颗粒结合^[9]。脂多糖入血后,脂多糖结合蛋白识别脂多糖,并与 Toll 样受体 4 结合,通过髓样分化因子 88 依赖性和 MyD88 非依赖性信号传导通路激活 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶引起级联反应,释放大量炎症介质,形成炎症介质瀑布样反应,导致细胞损伤^[10]。HDL 可抑制由脂多糖激活的 TLR4 信号通路,通过与脂多糖结合抑制脂多糖-LBP-TLR4 复合物的形成,阻断炎症下游信号传导,减轻脓毒症期间的炎症反应^[11]。脂多糖主要通过脂多糖结合蛋白转移到脂蛋白,但磷脂转运蛋白也可以从细菌膜中提取脂多糖并将其转移到人血清中的 HDL 颗粒中。此外,脂多糖结合蛋白可以在脂多糖和 CD14 之间形成复合物,该复合物能够结合 HDL 颗粒,HDL 与脂多糖结合致使脂多糖失活。

除了具有结合和中和脂多糖作用外,HDL 还具有促进脂多糖清除的作用,主要通过 SR-BI 结合并介导脂多糖摄取。有文献报道^[12],在体外脂多糖诱导的内毒素血症,SR-BI 基因缺失小鼠表现出内毒素清除障碍。这些研究结果说明,HDL 能作为脂多糖运载体并通过 SR-BI 促进脂多糖清除。革兰阳性菌的脂磷壁酸被认为与脂多糖相似,HDL 对脂磷壁酸的亲和力似乎最高,能够通过与脂磷壁酸结合来抑制其对巨噬细胞的激活。这表明 HDL 可能通过与革兰阳性菌的脂磷壁酸结合,发挥抗菌和抗炎作用^[5]。脂多糖和脂磷壁酸之间的结构相似,HDL 很可能通过 SR-BI 介导的脂磷壁酸摄取来中和脂磷壁酸,并促进脂磷壁酸清除。

载脂蛋白-I 在 HDL 的抗炎功能中起着关键作用,并表现出对脓毒症的保护作用。与对照小鼠相比,缺乏 HDL 的载脂蛋白-I 基因敲除小鼠血清中的脂多糖中和作用降低^[13]。另一方面,与对照组相比,载脂蛋白-I 的过度表达可适度改善小鼠的存活率,这表明 HDL 中的载脂蛋白-I 含量升高可能可防止脓毒症死亡。在脓毒症大鼠中,在 HDL 给药后注入脂多糖,

HDL 通过降低肿瘤坏死因子 α (TNF α)和一氧化氮的产生来防止脂多糖诱导的器官损伤^[14]。

3.2 抗氧化应激作用 HDL 在体内具有显著的抗氧化作用,能够通过多种机制减少氧化应激对细胞的损伤。HDL 含有多种抗氧化酶和蛋白质,如对氧磷酶 1、谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶(SOD),这些酶可以中和自由基,保护细胞免受氧化损伤^[15]。HDL 颗粒中存在的多种抗氧化酶里,研究最多的是抗氧化酶氧磷酶 1,氧磷酶 1 是肝脏合成的重要氧化酶,可保护脂蛋白免受氧化,也能增强对巨噬细胞自由基的清除^[16]。HDL 在抗氧化应激中的作用不仅限于其携带的抗氧化酶,还能够使中性粒细胞还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶失活,减少活性氧的生成。在氧化应激过程中,作为促炎和氧化介质主要来源的单核细胞表现出先天免疫系统的反应能力。在脓毒症早期,循环单核细胞迁移至血管内皮并成熟为巨噬细胞,巨噬细胞氧化脂质体并分化为泡沫细胞,释放炎症细胞因子,激活 T 淋巴细胞和更多的单核细胞。HDL 通过抑制内皮细胞黏附分子的表达减少单核细胞的活化和迁移,从而发挥抗氧化和抗炎作用^[17]。

3.3 促进内皮修复和血管生成 HDL 通过上调内皮一氧化氮合酶和内皮依赖性血管扩张、刺激内皮细胞增殖和迁移以及内皮祖细胞介导的内皮修复来促进内皮修复^[18]。HDL 通过促进连接闭合、防止糖萼层丢失、抑制凋亡、刺激成熟内皮细胞和内皮前体细胞的增殖和迁移来维持内皮细胞的完整性和功能^[19]。在人真皮微血管内皮细胞中,HDL 可直接抑制由 TNF α 诱导的血管细胞黏附分子 1、细胞间黏附分子 1 和 E-选择素表达,保护血管内皮的完整性^[20]。1-磷酸鞘氨醇是一种生物活性脂质,对维持血管屏障功能至关重要,HDL 是 S1P 在血浆中的重要载体之一,HDL 相关的 S1P 在保护肺血管内皮通透性和维持血管内皮功能方面发挥重要作用。在体外实验中,HDL-S1P 能够保护脂多糖刺激下的人脐静脉内皮细胞的增殖和迁移能力,这种保护作用可能部分通过激活 S1P 受体 1 实现,HDL-S1P 通过选择性激活 S1P 受体 1,可能减少内皮细胞的黏附表达,减少免疫细胞释放炎症因子,从而减轻脓毒症引起的肺血管内皮的损伤^[21]。研究发现 HDRACA 是一种涉及 HDL 调节血管生成的长链非编码 RNA,正常的 HDL 能够在健康个体中诱导血管生成,正常的 HDL 能够通过抑制 HDRACA 的表达来促进血管生成,正常的 HDL 能够通过激活含有 WW 结构域 E3 泛素蛋白连接酶 2,降低内皮细胞中 HDRACA 的表达,该酶催化其转录因子 Kruppel-like factor 5 的泛素化及其随后的降解,这一过程通过 S1P 受体 1 实现,正常的 HDL 还可以通过增加内皮细胞转化生长因子 β 2 的表达,激活一氧化氮合酶和 p44/42 丝裂原活化蛋白酶信号通路,调控缺氧诱导因子-1 α 的翻译后

修饰,抑制胆固醇酯转运蛋白来诱导血管生成^[22]。在一项研究中,首次表明正常的 HDL 可以通过刺激内皮自噬来增加一氧化氮合酶表达和一氧化氮生成,从而诱导血管生成,而功能失常的 HDL 通过抑制内皮自噬来减少血管生成^[23]。

3.4 抗凋亡作用 HDL 的抗凋亡功能可能与其抗氧化能力有关。细胞凋亡已被证明是氧化应激刺激后的主要结果之一,HDL 能够通过减少氧化应激来保护细胞免受损伤,从而抑制细胞凋亡。实验表明,HDL 能够保护骨髓来源的间充质干细胞免受氧化应激诱导的凋亡,这一保护作用通过激活 PI3K/Akt 途径和降低活性氧水平实现^[24]。此外,HDL 因其抗内皮细胞凋亡和心肌细胞凋亡而具有内皮保护和心肌细胞保护特性。HDL 被证明可以保护内皮细胞免于原发性细胞凋亡,并降低氧化低密度脂蛋白诱导的细胞内活性氧^[25]。HDL 通过激活 AMP-激活蛋白激酶减少了棕榈酸诱导的心肌细胞凋亡,AMP-激活蛋白激酶在心肌细胞中具有直接的抗凋亡特征^[26]。

3.5 HDL 在肾上腺生物学中的作用 糖皮质激素主要由肾上腺皮质束状带细胞合成和分泌,其分泌和生成促肾上腺皮质激素的调节。糖皮质激素的合成原料主要是胆固醇,它在肾上腺皮质细胞内的线粒体和内质网中经过一系列酶促反应转化为糖皮质激素。肾上腺功能不全的特征是糖皮质激素不足,常与脓毒症有关。由于肾上腺中仅储存少量糖皮质激素,脓毒症中的原发性肾上腺功能衰竭通常是由于糖皮质激素生物合成不足造成的^[27]。SR-BI 是一种 HDL 受体,SR-BI 在肾上腺、卵巢和睾丸中高度表达,其功能是通过从 HDL 和低密度脂蛋白中选择性吸收胆固醇酯为类固醇激素合成提供胆固醇,尽管低密度脂蛋白受体也通过低密度脂蛋白吸收参与胆固醇输送,但 SR-BI 介导的 HDL 胆固醇吸收似乎是胆固醇更重要的来源^[28]。载脂蛋白 A-I 基因缺失小鼠血浆 HDL 耗竭或 SR-BI 失活会显著降低肾上腺中的 CE 含量^[29],表明了载脂蛋白 A-I 基因缺失小鼠中,肾上腺功能受到影响,糖皮质激素生成受限。SR-BI 在糖皮质激素生成中的关键作用表明,SR-BI 介导的肾上腺 HDL 胆固醇输送下调可能是导致糖皮质激素不足的一种机制,脓毒症期间 HDL 水平降低会减少 SR-BI 介导的肾上腺 HDL 胆固醇输送。HDL 在脓毒症中的重要性也因其在上肾上腺皮质类固醇生产中的作用而得到强调。脓毒症中下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活导致肾上腺皮质糖皮质激素的产生,这代表了 HDL 维持稳态的关键调节作用。

4 HDL 在脓毒症期间的代谢变化

在感染性休克的急性期,HDL 水平急剧下降,并向大 HDL 颗粒转变^[30]。同时在脓毒症发生后早期,HDL 的载脂蛋白成分发生变化,如载脂蛋白 A-I 水

平下降,而急性期蛋白血清淀粉样蛋白 A 显著增加并可能取代载脂蛋白 A-I 成为 HDL 的主要载脂蛋白,急性期蛋白血清淀粉样蛋白 A 的富集可能导致 HDL 的抗炎功能受损,并可能使其从抗炎转变为促炎状态,影响 HDL 在炎症反应中的作用^[31]。脂质和其他蛋白质成分也发生变化,例如磷脂含量降低,游离胆固醇、甘油三酯、脂多糖结合蛋白含量增加^[8]。脓毒症患者中与脂蛋白代谢有关的酶,如卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性、卵磷脂胆固醇酰基转移酶浓度和胆固醇酯转移蛋白活性显著降低,而磷脂转移蛋白和内皮脂酶显著升高^[32]。高水平的胆固醇酯转移蛋白活性会导致 HDL 消耗掉胆固醇,并更快地从循环中移除,导致较低的 HDL 水平。内毒素可抑制胆固醇酯转移蛋白的表达和血浆胆固醇酯转移蛋白的活性,从而减轻脓毒症时 HDL 的下降。卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性的降低可能阻碍胆固醇酯的形成,影响 HDL 的成熟和功能,对氧磷酶 1 活性的降低可能减弱 HDL 的抗氧化性能,影响其保护作用。

5 HDL 在脓毒症中的治疗潜力

CSL-111(一种重组高密度脂蛋白)是由从人血浆中纯化的载脂蛋白 AI 与大豆磷脂酰胆碱结合形成类似于天然重组 HDL 的盘状颗粒组成。输注 CSL-111 可提高脓毒症小鼠的存活率,与生理盐水组相比,在腹膜炎和肺炎模型中,注射 CSL-111 可减轻血浆和肺的炎症,经 CSL-111 治疗的小鼠在脓毒症后 24 h 血浆、肝脏和肺部细菌计数的减少均有统计学意义,肺内巨噬细胞浸润也较少。这些结果强调了 HDL 在细菌中和和清除中的关键作用,为探索 HDL 在脓毒性疾病中的治疗潜力提供了机会^[33]。同样,补充合成 HDL (sHDL ETC-642)不仅可以中和脂多糖,还可以显著抑制 TLR4-NF- κ B 信号和促炎细胞因子的产生,从而改善脓毒症小鼠的器官功能障碍和 7 d 生存率^[34]。研究表明有严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 感染入住 ICU 的患者,接受由人重组载脂蛋白 A-I 和磷脂 CER-001(一种工程化的高密度模拟物)组成的合成 HDL 短期治疗(q12 h,1~2 d),在所有病例中,CER-001 都能迅速降低不同细胞因子的水平,并相应改善患者的临床状况^[35-36]。CER-001 作为一种新的辅助治疗脓毒症的潜在作用的研究中,证明了 CER-001 具有通过胆汁清除内毒素的显著作用,以及其调节细胞因子风暴、减少内皮功能障碍和防止器官损伤的能力,并且进行了一项概念验证性临床研究,证实了 CER-001 在脓毒症患者中的多效作用在减少肾损害、器官支持需求和 ICU 住院方面,体现了这种治疗方法的潜在临床意义^[37]。载脂蛋白 A-I 是 HDL 的主要蛋白质成分,具有抗炎和抗氧化特性,可能在脓毒症的炎症免疫反应中发挥重要作用。载脂蛋白 A-I 模拟肽是人工合成的肽类,具有与天然载脂蛋白 A-I 类似的功能载

蛋脂白 A-I 已在动物模型中显示出对脓毒症介导的急性肺损伤的保护作用,其主要保护机制是直接抑制内毒素活性和维持 HDL 的抗氧化活性^[38]。国外学者对脓毒症患者 HDL 代谢相关基因进行了靶向重测序,发现了 CETP(rs1800777-A)中一种罕见的错义变异,该变异与脓毒症期间 HDL 水平的显著降低有关^[39],这种遗传方法表明,由于 CETP 基因的功能获得变异,遗传相关的低 HDL 水平是脓毒症生存率降低的一个因果危险因素,也说明 HDL 在感染时受到 CETP 的强烈调节,这是 CETP 免疫调节作用的高度支持证据,为基于 CETP 提高 HDL 水平的基因治疗提供了一定的依据^[40]。最近的一项研究表明,CETP 抑制剂通过 HDL 依赖性机制减少炎症,并可能通过 HDL 独立机制激活巨噬细胞,CETP 抑制剂显著提高了小鼠肺炎模型的生存率,并减少了肺炎的严重程度^[41]。这些发现表明,最初用于治疗心血管疾病的 CETP 抑制剂有可能被重新用作脓毒症的治疗方法。EL 是一种由内皮细胞合成并固定在内皮细胞腔表面的酶,它主要水解 HDL 中的磷脂,是调节血浆 HDL 浓度的主要因素^[42]。人体研究结果表明血浆 EL 水平与 HDL 水平呈反比关系,EL 过表达导致血浆 HDL 浓度降低,而 EL 功能丧失的人 HDL 水平升高^[43],因此选择性抑制 EL 能增加 HDL 并为脓毒症的治疗提供潜在益处。类似的,基于 HDL 的脓毒症治疗还涉及一些调节 HDL 代谢、颗粒有关的酶,包括重组卵磷脂—胆固醇酰基转移酶、重组磷脂转运蛋白等^[44]。

6 结语

在脓毒症患者中,HDL 水平的显著降低与病情的严重程度和不良预后密切相关。HDL 不仅能够通过结合和中和内毒素来减轻脓毒症机体的炎症反应,还可能通过抗氧化、保护内皮细胞功能等多重机制参与脓毒症的病理生理过程。此外,HDL 的组成和代谢在脓毒症期间也会发生显著变化,这些变化可能影响了 HDL 的功能,从而在脓毒症的进展中起到关键作用。重组 HDL、合成 HDL、载蛋脂白 A-I 模拟肽、CETP 抑制剂等药物具有治疗脓毒症患者的潜力,有望成为临床治疗脓毒症的研究靶点。因脓毒症存在很大的异质性,有学者提出了脓毒症亚型,根据分类基础的不同,脓毒症亚型主要分为以下几类:①基于基因组学指标的脓毒症内型;②基于生物标志物和临床指标的脓毒症亚型;③基于临床大数据的脓毒症表型^[45]。不同的亚型反应性不同,为了针对不同的亚型采取精准治疗,如何在脓毒症亚型中实现基于 HDL 的相关治疗,还有很多方面仍有待完善。

参考文献:

[1] FLEISCHMANN-STRUZEK C, MELLHAMMAR L, ROSE N, et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expand-

ed systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(8): 1552-1562.

- [2] 陈师林,王兰,邓亚萍. 脓毒症早期识别及评估预后的生物标志物的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(10): 52-55.
- [3] 孔抒月,邵俊,於江泉,等. 高密度脂蛋白在脓毒症中的研究进展[J]. *大连医科大学学报*, 2023, 45(6): 544-549.
- [4] VON ECKARDSTEIN A, NORDESTGAARD B G, REMALEY A T, et al. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(16): 1394-1407.
- [5] 许臻,龚朵,刘厂辉,等. 高密度脂蛋白功能研究新进展[J]. *生理科学进展*, 2022, 53(5): 363-367.
- [6] RIZZO M, OTVOS J, NIKOLIC D, et al. Subfractions and subpopulations of HDL: an update[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(25): 2881-2891.
- [7] CHO K H. The current status of research on high-density lipoproteins (HDL): a paradigm shift from HDL quantity to HDL quality and HDL functionality[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3967.
- [8] 许智坤,郑标林,许小泽,等. 高密度脂蛋白与脓毒症关系的研究进展[J]. *内科*, 2020, 15(6): 711-715.
- [9] LEVELS J H, ABRAHAM P R, VAN DEN ENDE A, et al. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin[J]. *Infect Immun*, 2001, 69(5): 2821-2828.
- [10] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [11] RYU J K, KIM S J, RAH S H, et al. Reconstruction of LPS transfer cascade reveals structural determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for efficient LPS recognition and transfer[J]. *Immunity*, 2017, 46(1): 38-50.
- [12] GUO L, SONG Z Q, LI M T, et al. Scavenger receptor BI protects against septic death through its role in modulating inflammatory response[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(30): 19826-19834.
- [13] GUO L, AI J T, ZHENG Z, et al. High density lipoprotein protects against polymicrobe-induced sepsis in mice[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(25): 17947-17953.
- [14] LEE R P, LIN N T, CHAO Y C, et al. High-density lipoprotein prevents organ damage in endotoxemia[J]. *Res Nurs Health*, 2007, 30(3): 250-260.
- [15] CHIESA S T, CHARAKIDA M. High-density lipoprotein function and dysfunction in health and disease[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(2): 207-219.
- [16] 梁群,薛鸿征,冯文佳. 脂蛋白在脓毒症中作用的研究进展[J]. *中国急救医学*, 2021, 41(8): 729-733.
- [17] LI J Y, YAO R Q, LIU S Q, et al. Efficiency of monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio combined with neutrophil/lymphocyte ratio in predicting 28-day mortality in patients with sepsis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 741015.
- [18] HE D, ZHAO M M, WU C Y, et al. Apolipoprotein A-1 mimetic peptide 4F promotes endothelial repairing and

- compromises reendothelialization impaired by oxidized HDL through SR-B1[J]. *Redox Biol*, 2018, 15: 228-242.
- [19] ROBERT J, OSTO E, VON ECKARDSTEIN A. The endothelium is both a target and a barrier of HDL's protective functions[J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1041.
- [20] MUÑOZ-VEGA M, MASSÓ F, PÁEZ A, et al. Characterization of immortalized human dermal microvascular endothelial cells (HMEC-1) for the study of HDL functionality[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 44.
- [21] 范怡雯. 探究高密度脂蛋白相关 1-磷酸鞘氨醇在脓毒症中对肺血管内皮功能的作用及其机制[D]. 上海: 上海交通大学, 2020.
- [22] MO Z W, PENG Y M, ZHANG Y X, et al. High-density lipoprotein regulates angiogenesis by long non-coding RNA HDRACA [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 299.
- [23] KANG B A, LI H M, CHEN Y T, et al. High-density lipoprotein regulates angiogenesis by affecting autophagy via miRNA-181a-5p[J]. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(2): 286-300.
- [24] XU J F, QIAN J Y, XIE X X, et al. High density lipoprotein protects mesenchymal stem cells from oxidative stress-induced apoptosis via activation of the PI3K/Akt pathway and suppression of reactive oxygen species[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(12): 17104-17120.
- [25] DE SOUZA J A, VINDIS C, NÈGRE-SALVAYRE A, et al. Small, dense HDL 3 particles attenuate apoptosis in endothelial cells: pivotal role of apolipoprotein A- I [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(3): 608-620.
- [26] SPILLMANN F, TRIMPERT C, PENG J, et al. High-density lipoproteins reduce palmitate-induced cardiomyocyte apoptosis in an AMPK-dependent manner[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(2): 272-277.
- [27] MILLER W L. StAR search-what we know about how the steroidogenic acute regulatory protein mediates mitochondrial cholesterol import[J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(3): 589-601.
- [28] PLUMP A S, ERICKSON S K, WENG W, et al. Apolipoprotein A- I is required for cholesteryl ester accumulation in steroidogenic cells and for normal adrenal steroid production[J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(11): 2660-2671.
- [29] RIGOTTI A, TRIGATTI B L, PENMAN M, et al. A targeted mutation in the murine gene encoding the high density lipoprotein (HDL) receptor scavenger receptor class B type I reveals its key role in HDL metabolism [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1997, 94(23): 12610-12615.
- [30] TANAKA S, DIALLO D, DELBOSC S, et al. High-density lipoprotein (HDL) particle size and concentration changes in septic shock patients[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 68.
- [31] WEBB N R. High-density lipoproteins and serum amyloid A (SAA)[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(2): 7.
- [32] REISINGER A C, SCHULLER M, SOURIJ H, et al. Impact of sepsis on high-density lipoprotein metabolism [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 9: 795460.
- [33] TANAKA S, GENÈVE C, ZAPPELLA N, et al. Reconstituted high-density lipoprotein therapy improves survival in mouse models of sepsis [J]. *Anesthesiology*, 2020, 132(4): 825-838.
- [34] GUO L, MORIN E E, YU M Z, et al. Replenishing HDL with synthetic HDL has multiple protective effects against sepsis in mice [J]. *Sci Signal*, 2022, 15(725): eabl9322.
- [35] FAGUER S, DEL BELLD A, DANET C, et al. Apolipoprotein-A- I for severe COVID-19-induced hyperinflammatory states: a prospective case study[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 936659.
- [36] TANAKA S, BEGUE F, VEEREN B, et al. First recombinant high-density lipoprotein particles administration in a severe ICU COVID-19 patient, a multi-omics exploratory investigation[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4): 754.
- [37] STASI A, FIORENTINO M, FRANZIN R, et al. Beneficial effects of recombinant CER-001 high-density lipoprotein infusion in sepsis: results from a bench to bedside translational research project [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 392.
- [38] SHARIFOV O F, XU X, GAGGAR A, et al. Anti-inflammatory mechanisms of apolipoprotein A- I mimetic peptide in acute respiratory distress syndrome secondary to sepsis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64486.
- [39] TRINDER M, GENGA K R, KONG H J, et al. Cholesteryl ester transfer protein influences high-density lipoprotein levels and survival in sepsis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(7): 854-862.
- [40] BLAUW L L, WANG Y N, WILLEMS V D K, et al. A novel role for CETP as immunological gatekeeper: raising HDL to cure sepsis? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(5): 334-343.
- [41] DENG H Y, LIANG W Y, CHEN L Q, et al. CETP inhibition enhances monocyte activation and bacterial clearance and reduces streptococcus pneumonia-associated mortality in mice[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(8): e173205.
- [42] KNAPP M, GORSKI J. Endothelial lipase: regulation and biological function[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2022, 73(3). DOI: 10.26402/jpp.2022.3.01.
- [43] WU Y E, MA L, ZHANG H, et al. Significant association between the endothelial lipase gene 584C/T polymorphism and coronary artery disease risk[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(9): BSR20200027.
- [44] SINGH S A, ANDRASKI A B, HIGASHI H, et al. Metabolism of PLTP, CETP, and LCAT on multiple HDL sizes using the orbitrap fusion lumos [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(3): e143526.
- [45] 郝辰肖, 安友仲, 赵慧颖. 脓毒症亚型与精准治疗: 进展和趋势[J]. *中华重症医学电子杂志*, 2022, 8(2): 105-109.

收稿日期: 2024-08-30; 修回日期: 2024-11-10

(本文编辑 钟琳)