

# 基于 UPLC-MS/MS 对脓毒症患者进行血清非靶向脂质组学分析

王善<sup>1</sup> 梁继芳<sup>2</sup> 石海鹏<sup>2</sup> 夏艳梅<sup>2</sup> 李婧<sup>2</sup> 武文静<sup>2</sup> 王宏雄<sup>2</sup> 武卫东<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>山西中医药大学,山西晋中 030619;<sup>2</sup>山西白求恩医院重症医学科,太原 030032

通信作者:武卫东,Email:wwd@sxmu.edu.cn

**【摘要】** 目的 分析脓毒症患者和健康对照者血清脂质组学变化,寻求差异脂质代谢物,初步揭示脓毒症发生过程中的脂质组学变化。方法 采用前瞻性观察性研究方法,采集2019年9月至2020年4月在山西白求恩医院重症监护病房(ICU)明确诊断为脓毒症的30例患者及同期年龄匹配的30例健康体检者的上肢浅静脉晨血血样。采用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)技术进行血清脂质代谢产物分析,并对质控样本进行基峰图(BPC)分析,验证实验的重复性;运用Student-*t*检验和差异倍数(FC)分析筛选差异脂质代谢物,判断其表达变化趋势;运用主成分分析(PCA)和正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)观察两组样本整体分布情况,评价模型准确性,并结合变量权重值(VIP)选取差异显著的脂质代谢物;最后利用Metabo Analyst平台开展脂质代谢通路分析。结果 BPC结果显示实验重复性好,实验数据可靠。PCA模型主要参数模型解释率 $R^2X=0.511$ ,表示模型可靠;OPLS-DA模型主要参数模型解释率 $R^2Y=0.954$ ,预测能力 $Q^2=0.913$ ,亦表明模型稳定可靠。以 $FC>2.0$ 或 $FC<0.5$ 、 $P<0.05$ 为基础,结合 $VIP>1$ ,共筛选得到72个差异脂质代谢物,结合Metabo Analyst 5.0平台数据库比对结果,指出24个可识别的差异脂质代谢物,其中磷脂酰乙醇胺(PE)8个,溶血磷脂酰胆碱(LPC)7个,磷脂酰胆碱(PC)6个,溶血磷脂酰乙醇胺(LPE)2个,磷脂酰丝氨酸(PS)1个。与健康对照者相比,脓毒症患者大部分脂质分子表达下调,包括PC、LPC、LPE和部分PE,而部分PE和PS则表达上调,主要与甘油磷脂中的PE(18:0p/20:4)、PC(16:0/16:0)和LPC(18:1)代谢通路密切相关。结论 脓毒症患者与健康对照者脂质代谢差异显著,差异脂质分子PE(18:0p/20:4)、PC(16:0/16:0)、LPC(18:1)可能是脓毒症干预和预测的重要靶点。

**【关键词】** 脓毒症; 脂质组学; 生物标志物

基金项目:山西省应用基础研究计划项目(201901D111417)

临床试验注册:中国临床试验注册中心,ChiCTR 2200059128

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210612-00875

## Nontargeted lipidomic analysis of sera from sepsis patients based on ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry

Wang Shan<sup>1</sup>, Liang Jifang<sup>2</sup>, Shi Haipeng<sup>2</sup>, Xia Yanmei<sup>2</sup>, Li Jing<sup>2</sup>, Wu Wenjing<sup>2</sup>, Wang Hongxiong<sup>2</sup>, Wu Weidong<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619, Shanxi, China; <sup>2</sup>Department of Intensive Care Unit, Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan 030032, Shanxi, China

Corresponding author: Wu Weidong, Email: wwd@sxmu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To analyze the changes of serum lipidomics in patients with sepsis and healthy controls, search for the differences of lipid metabolites, and reveal the changes of lipidomics in the process of sepsis. **Methods** A prospective observational study was conducted. From September 2019 to April 2020, morning blood samples of upper extremity superficial veins were collected from 30 patients with definite sepsis diagnosed in intensive care unit (ICU) of Shanxi Bethune Hospital and 30 age-matched healthy subjects during the same period. Serum lipid metabolites were analyzed by ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry (UPLC-MS/MS), and the quality control samples were analyzed by base peak spectroscopy (BPC) and verified experimental repetition. Student *t*-test and fold change (FC) were used for screening significant differences in lipid metabolites and determining their expression changes. Principal component analysis (PCA) and orthogonal projection to latent structure discriminant analysis (OPLS-DA) were used to determine the entire allocation of experimental groups apiece, assess the quality of being near to the true value of model, and screen the differential lipid metabolites with variable importance of projection (VIP). Finally, Metabo Analyst platform database was used to analyze lipid molecular metabolic pathways. **Results** BPC results showed that the experimental repeatability was good and the experimental data was reliable. The main parameter model interpretation rate of PCA model  $R^2X = 0.511$ , indicating that the model was reliable. The main parameter model interpretation rate of OPLS-DA model  $R^2Y = 0.954$ ,  $Q^2 = 0.913$ , indicating that the model was stable and reliable. With  $FC > 2.0$  or  $FC < 0.5$ ,  $P < 0.05$ , a total of 72 differential lipid metabolites were obtained based on  $VIP > 1$ . Based on Metabo Analyst 5.0, 24 distinguishable lipid metabolites were identified including 8 phosphatidylethanolamine (PE), 7 lysophosphatidylcholine (LPC), 6 phosphatidylcholine (PC), 2 lysophosphatidylethanolamine (LPE) and

1-phosphatidylserine (PS). Compared with healthy volunteers, the lipid molecules expression proved down-regulated in most sepsis patients, including PC, LPC, LPE, and some PE, while some PE and PS were up-regulated, which was mainly related to the PE (18 : 0p/20 : 4), PC (16 : 0/16 : 0) and LPC (18 : 1) metabolic pathways in glycerophospholipids.

**Conclusions** There are significant differences in lipid metabolites between the sera of sepsis patients and healthy volunteers. PE (18 : 0p/20 : 4), PC (16 : 0/16 : 0) and LPC (18 : 1) may be new targets for sepsis prediction and intervention.

**【Key words】** Sepsis; Lipidomics; Biomarker

**Fund program:** Basic Applied Study Program of Shanxi Province (201901D111417)

**Trial Registration:** Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2200059128

DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20210612-00875

脓毒症是宿主对感染的反应失控导致的危及生命的器官功能障碍,是重症监护病房(intensive care unit, ICU)主要死亡原因之一<sup>[1]</sup>。虽然近年危重病的救治手段不断增多,脓毒症患者的病死率不断下降,但短期病死率仍为15%~30%,若发展为脓毒性休克,则短期病死率可高达50%<sup>[2-4]</sup>。全球每年因脓毒症死亡的危重病患者约1100万例,但其发病机制尚不清晰<sup>[5]</sup>,因此,世界卫生大会/世界卫生组织(World Health Assembly/World Health Organization, WHA/WHO)在2017年通过了一项决议,优先考虑减轻脓毒症的全球负担,其中包括强调早期识别和治疗脓毒症的临床行动;近年我国也发表了脓毒症早期预防与阻断的专家共识<sup>[6]</sup>。然而,脓毒症的生理病理学机制复杂,需要良好的生物标志物来确定患者感染的严重程度,并根据生理病理学特征为诊断、治疗和预后提供指导。目前,ICU中许多常用生物标志物的特异度和敏感度较低,均无法起到较好的识别作用。

脂质组学可以全面准确地反映样本的脂质代谢变化。研究表明,脂质异常与癌症<sup>[7]</sup>、脑血管疾病<sup>[8]</sup>等多种危重疾病有关。因此,对脓症患者血清进行脂质组学研究,可以更好地探讨其发病机制和挖掘治疗靶点<sup>[9-10]</sup>,但当前对于脓毒症脂质水平变化的研究相对较少。目前,脓毒症相关的生物标志物检测能力参差不齐<sup>[11]</sup>。本研究通过脂质组学分析对脓症患者与健康对照者进行对比,探讨脂质分子及其代谢产物对脓毒症患者的影响,以期寻求更为有效的脓毒症新型标志物。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:**采用前瞻性观察性研究方法,选择2019年9月至2020年4月在山西白求恩医院ICU确诊为脓毒症的30例患者,并选择同期30例年龄匹配的健康体检者作为对照。

**1.1.1 纳入标准:**脓毒症诊断标准参照2016年发布的脓毒症3.0定义<sup>[12]</sup>,且满足转入ICU后24 h内完成静脉血采集条件者。

**1.1.2 排除标准:**① 未满18岁,拒绝参加或未提供知情同意书的患者和志愿者;② 妊娠期和哺乳期女性;③ 合并其他严重心血管疾病;④ 合并其他精神类疾病或在治疗过程中配合程度低;⑤ 合并肿瘤或免疫缺陷等对免疫力影响较大的疾病;⑥ 长期服用激素类药物或其他对实验数据有影响的药物。

**1.2 伦理学:**本研究基于医学伦理学标准执行,并通过医院医学伦理委员会的批准(审批号:YXLL-2019-84),同时在中国临床试验注册中心进行了注册(注册号:ChiCTR 2200059128),所有检测均获得受试者的知情同意。

**1.3 样本采集及预处理:**采集受试者清晨空腹上肢浅静脉血5 mL,14 000×g、10℃离心15 min,取两组等量样本混合作为质控样本,-80℃保存。冰上解冻样本并涡旋混匀,取100 μL于1.5 mL离心管,加入200 μL 4℃水,混匀后加入240 μL预冷甲醇,混合后加入800 μL甲基叔丁基醚(methyl tert-butyl ether, MTBE),低温超声20 min,室温静置0.5 h,14 000×g、10℃离心15 min,取上清液氮气吹干,-80℃保存样本,检测时用100 μL异丙醇复溶,质控样本随机插入样本的检测序列。

## 1.4 检测条件

**1.4.1 色谱条件:**选择超高效液相色谱(ultra-high performance liquid chromatography, UPLC)系统(日本SHIMADZU公司)分离预处理血清样本。流动相选择10 mmol/L甲酸铵乙腈水溶液和甲酸铵乙腈异丙醇溶液。将处理的血清样本放置在10℃自动进样器中,随机进行样本监测,以避免因仪器信号波动导致的误差,减少对实验结果有影响的因素。

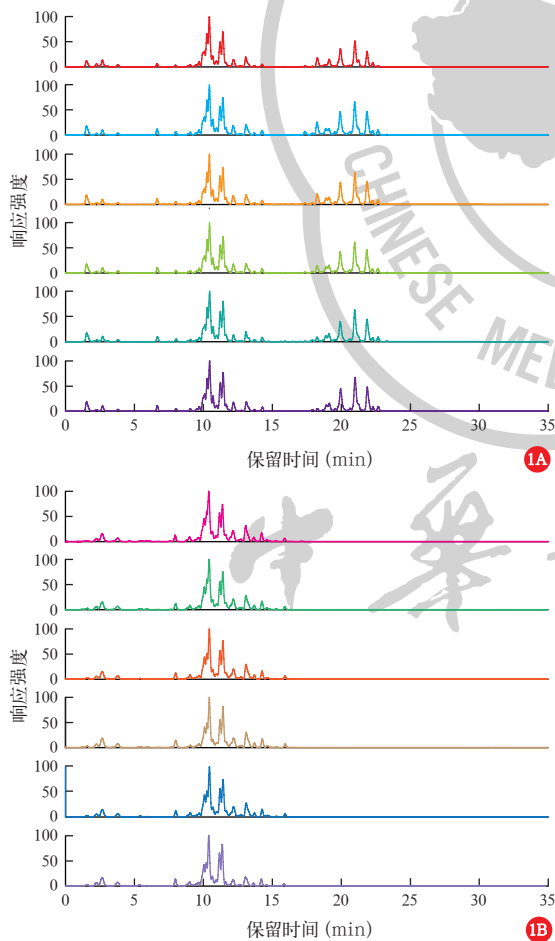
**1.4.2 质谱(mass spectrometry, MS)条件:**MS分析选用电喷雾电离,正负离子同时扫描。血清样本分离后采用质谱仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)进行MS分析。

**1.4.3 脂质碎片质荷比采集:**在质荷比为100时,MS1和MS2分辨率分别为70 000、17 500,全扫描采集10个碎片图谱。

**1.5 数据处理:**通过基峰图(base peak chromatogram, BPC)对质控样本进行分析,考察仪器的稳定性、实验的重复性、数据质量的可靠性。采用 LipidSearch 软件对脂质组学原始数据进行色谱峰识别、提取,对识别的色谱峰进行脂质鉴定。对提取数据进行单变量和多元变量分析,主要包括 *t* 检验、差异倍数(fold change, FC)分析、主成分分析(principal component analysis, PCA)、正交偏最小二乘判别分析(orthogonal projection to latent structure discriminant analysis, OPLS-DA)和火山图可视化处理。最后结合 Metabo Analyst 平台开展差异脂质分子代谢通路分析。

**2 结果**

**2.1 实验样本质控(图 1):**BPC 可以对质控样本进行全面评价,结果显示,质控样本 BPC 整体重叠较好,各样本响应强度和保留时间基本一致,说明仪器稳定性好,实验重复性好,数据可靠。

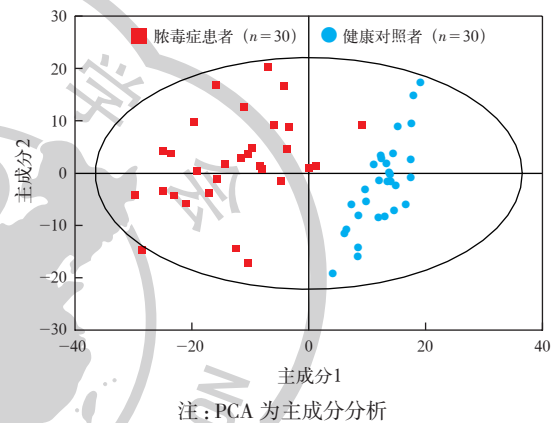


注:UPLC-MS/MS 为超高效液相色谱-串联质谱,BPC 为基峰图;质控样本由脓毒症患者与健康对照者等量待测样本混合制备;质控样本在检测过程中随机插入检测 6 次,以验证实验数据的可靠性

**图 1 基于 UPLC-MS/MS 对脓毒症患者进行血清非靶向脂质组学分析的质控样本正离子(A)和负离子(B)BPC 重叠图谱**

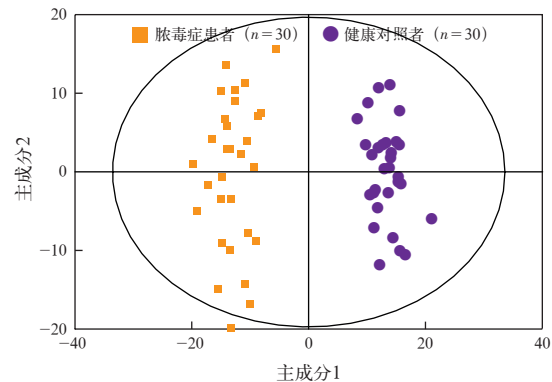
**2.2 脂质成分分析:**采用 LipidSearch 软件进行数据分析,结果显示,本实验鉴定到的脂质化合物共涉及 32 个脂质亚类、1 467 个脂质分子,主要包括甘油磷脂类 662 个,鞘脂类 423 个,甘油酯类 333 个,其他脂类 49 个。

**2.3 PCA 分析(图 2):**应用 PCA 分析从整体上观察组间样本的总体分布趋势和差异度。数据处理后得到脓毒症组与健康对照组血清样本代谢物的分布情况和 PCA 得分,结果表明两组分离效果较好。PCA 模型的主要参数模型解释率  $R^2X=0.511$ ,该值大于 0.5 表示模型可靠。



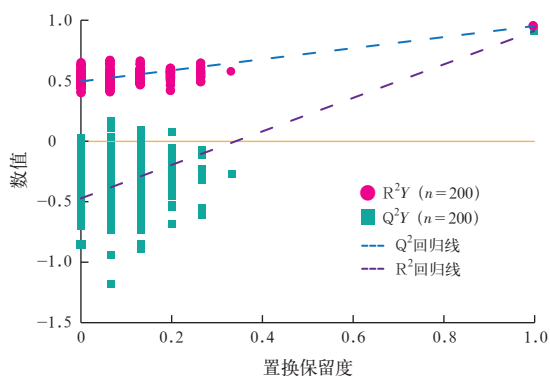
**图 2 脓毒症患者与健康对照者血清脂质代谢物的 PCA 分析**

**2.4 OPLS-DA 分析(图 3~4):**对数据进行 OPLS-DA 分析,进一步验证两组血清分离情况,分析差异代谢物。随机将 Y 变量打乱,进行 200 次模型置换,结果显示,两组样本明显分离,说明模型可信且稳定。经 7 次循环交互验证,得到模型解释率  $R^2Y=0.954$ ,预测能力  $Q^2=0.913$ ,提示该模型稳定可靠,可信度高。置换检验结果显示,  $R^2$  值和  $Q^2$  值均表现为原始模型较大,模型未发生拟合,预测能力较好。



注:OPLS-DA 为正交偏最小二乘判别分析

**图 3 脓毒症患者与健康对照者血清脂质代谢物的 OPLS-DA 分析**

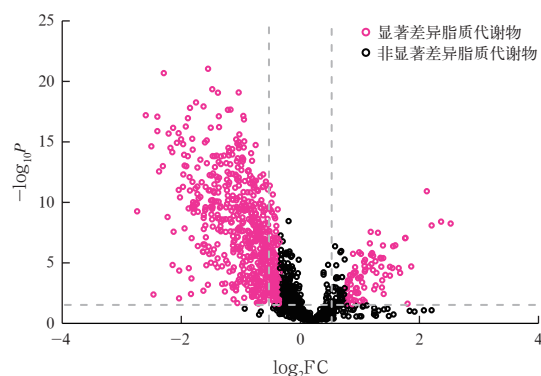


注：OPLS-DA 为正交偏最小二乘判别分析；  
R<sup>2</sup>Y 为模型解释率，Q<sup>2</sup>Y 为预测能力

**图 4 脓毒症患者与健康对照者血清脂质代谢物的 OPLS-DA 置换检验**

**2.5 组间差异分析：**为分析脓毒症组与健康对照组间脂质变化的显著性，筛选潜在的脂质生物标志物，本研究利用 FC 分析、*t* 检验的单变量统计方法进行分析，并通过火山图对差异脂质分子表达情况进行可视化，直观展示脂质分子的整体 FC 表达情况。结果显示，以 FC > 1.5 或 FC < 0.67、*P* < 0.05 为筛选条件，与健康对照组相比，脓毒症组大部分差异脂质分子表达下调，少部分表达上调(图 5)。

在 OPLS-DA 模型中得到变量权重值(variable



注：FC 为差异倍数

**图 5 脓毒症患者与健康对照者血清差异脂质代谢物的火山图**

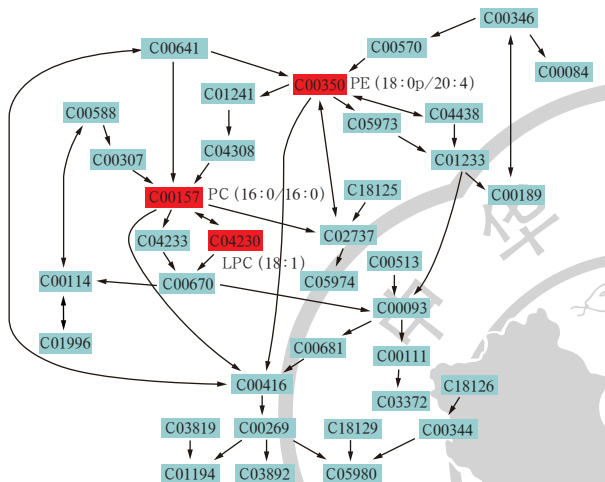
importance for the projection, VIP), 以 VIP > 1 为条件, 结合 FC > 2.0 或 FC < 0.5、*P* < 0.05, 进一步筛选显著差异脂质代谢物, 获得 72 个差异脂质分子, 并经过 Metabo Analyst 5.0 平台指认得到 24 个显著差异脂质分子, 其中磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 8 个, 溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, LPC) 7 个, 磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine, PC) 6 个, 溶血磷脂酰乙醇胺 (lysophosphatidyl ethanolamine, LPE) 2 个, 磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 1 个 (表 1)。

**表 1 脓毒症患者与健康对照者血清中 24 个显著差异脂质代谢物情况**

脂质分子	脂质亚类	分子式	理论质荷比	保留时间 (min)	<i>P</i> 值	VIP	变化趋势
LPC (16 : 0)+HCOO	LPC	C25 H51 O9 N1 P1	540.330 7	2.668 7	6.60 × 10 <sup>-14</sup>	6.956 9	↓
LPC (18 : 2)+HCOO	LPC	C27 H51 O9 N1 P1	564.330 7	2.254 0	1.96 × 10 <sup>-21</sup>	5.775 5	↓
LPC (18 : 0)+HCOO	LPC	C27 H55 O9 N1 P1	568.362 0	3.778 8	1.21 × 10 <sup>-15</sup>	5.230 9	↓
LPC (16 : 0)+H	LPC	C24 H51 O7 N1 P1	496.339 8	2.649 7	1.73 × 10 <sup>-14</sup>	5.087 0	↓
PE (18 : 1/20 : 5)-H	PE	C43 H73 O8 N1 P1	762.507 9	10.196 5	1.80 × 10 <sup>-5</sup>	5.048 6	↑
PC (36 : 4)+H	PC	C44 H81 O8 N1 P1	782.569 4	9.567 8	5.70 × 10 <sup>-17</sup>	4.899 7	↓
PE (16 : 0/18 : 2)-H	PE	C39 H73 O8 N1 P1	714.507 9	10.680 6	1.16 × 10 <sup>-7</sup>	3.827 8	↑
LPC (18 : 1)+HCOO	LPC	C27 H53 O9 N1 P1	566.346 3	2.811 6	5.38 × 10 <sup>-13</sup>	3.054 8	↓
PE (16 : 0/20 : 4)-H	PE	C41 H73 O8 N1 P1	738.507 9	10.499 3	1.05 × 10 <sup>-5</sup>	2.831 2	↑
PC (18 : 2/20 : 4)+HCOO	PC	C47 H81 O10 N1 P1	850.560 4	9.450 4	1.59 × 10 <sup>-18</sup>	2.799 7	↓
PC (38 : 6)+H	PC	C46 H81 O8 N1 P1	806.569 4	9.426 4	7.40 × 10 <sup>-17</sup>	2.737 8	↓
PE (16 : 0/18 : 1)-H	PE	C39 H75 O8 N1 P1	716.523 6	11.456 7	1.07 × 10 <sup>-8</sup>	2.611 4	↑
PE (18 : 0/18 : 1)-H	PE	C41 H79 O8 N1 P1	744.554 9	12.395 2	3.00 × 10 <sup>-5</sup>	2.215 6	↑
LPC (20 : 4)+HCOO	LPC	C29 H51 O9 N1 P1	588.330 7	2.168 2	1.44 × 10 <sup>-10</sup>	2.190 9	↓
LPE (18 : 2)-H	LPE	C23 H43 O7 N1 P1	476.278 3	2.338 3	4.38 × 10 <sup>-11</sup>	1.704 3	↓
PE (18 : 1p/22 : 6)-H	PE	C45 H75 O7 N1 P1	772.528 7	10.750 3	5.96 × 10 <sup>-9</sup>	1.578 7	↓
PC (16 : 1/20 : 3)+H	PC	C44 H81 O8 N1 P1	782.569 4	10.169 4	5.35 × 10 <sup>-9</sup>	1.510 2	↓
LPC (16 : 0)+Na	LPC	C24 H50 O7 N1 P1 Na1	518.321 7	2.649 7	1.01 × 10 <sup>-13</sup>	1.330 7	↓
LPE (20 : 4)-H	LPE	C25 H43 O7 N1 P1	500.278 3	2.245 6	2.87 × 10 <sup>-4</sup>	1.324 9	↓
PE (34 : 2)+H	PE	C39 H75 O8 N1 P1	716.522 5	10.635 8	1.25 × 10 <sup>-7</sup>	1.309 3	↑
PC (16 : 1/16 : 1)+HCOO	PC	C41 H77 O10 N1 P1	774.529 1	9.286 8	3.03 × 10 <sup>-8</sup>	1.240 9	↓
PE (16 : 0/22 : 6)+H	PE	C43 H75 O8 N1 P1	764.522 5	10.165 4	5.04 × 10 <sup>-7</sup>	1.119 8	↑
PC (32 : 2)+H	PC	C40 H77 O8 N1 P1	730.538 1	9.253 2	1.95 × 10 <sup>-7</sup>	1.116 2	↓
PS (18 : 1/20 : 3)-H	PS	C44 H77 O10 N1 P1	810.529 1	11.627 6	3.67 × 10 <sup>-8</sup>	1.051 9	↑

注：LPC 为溶血磷脂酰胆碱，PE 为磷脂酰乙醇胺，PC 为磷脂酰胆碱，LPE 为溶血磷脂酰乙醇胺，PS 为磷脂酰丝氨酸，VIP 为变量权重值；括号中比号前数字为碳链长度，比号后数字为碳链上双键数目，两组数字表示该化合物由两个较长的碳链组成，p 表示碳链上有含磷的基团；+HCOO 和 -H 为脂质分子变化基团

2.6 差异脂质分子的代谢通路分析(图6):为了探讨脓毒症组与健康对照组差异脂质分子的代谢通路,本研究利用 Metabo Analyst 平台,以 0.01 为代谢通路影响的临界值,对筛选出的 24 个显著差异脂质分子开展脂质分子代谢通路分析。结果显示,脓毒症与甘油磷脂代谢通路密切相关,该通路中包括 PE (18:0p/20:4)、PC (16:0/16:0) 和 LPC (18:1) 所在的 3 个位置被映射。



注:PE 为磷脂酰乙醇胺,PC 为磷脂酰胆碱,LPC 为溶血磷脂酰胆碱;括号中比号前数字为碳链长度,比号后数字为碳链上双键数目,两组数字表示该化合物由两个较长的碳链组成,p 表示碳链上有含磷的基团;方框内字母和数字表示 Metabo Analyst 平台对接的京都基因与基因组百科全书数据库(KEGG)中的化合物代号,红色方框为代谢通路中的重要途径

图6 脓毒症患者与健康对照者血清差异脂质代谢物甘油磷脂代谢通路图

### 3 讨论

脓毒症的病理过程复杂,涉及炎症<sup>[13]</sup>、免疫<sup>[14]</sup>等多种机制。本研究中采用非靶向脂质组学分析技术,运用基于 UPLC-MS/MS 的分析方法,同时结合 LipidSearch 软件、Metabo Analyst 分析平台,对脓毒症患者和健康对照者的血清进行脂质鉴定、数据预处理及代谢通路分析。

本研究中质控样本 BPC 结果表明实验数据稳定可靠,重复性较好。PCA 分析结果显示,脓毒症组与健康对照组分离效果较好,模型解释率高,说明模型可靠。经过 OPLS-DA 分析,同时综合 FC>2.0 或 FC<0.5、P<0.05 及 VIP>1 的结果发现,脓毒症组与健康对照组之间共有 72 个差异脂质代谢物,利用 Metabo Analyst 5.0 比对,指出 24 个可识别的差异脂质代谢物。与健康对照者相比,脓毒症患者大部分脂质分子表达下调,包括 PC、LPC、LPE、部分 PE,部分 PE 和 PS 表达上调。差异脂质代谢通路分析

结果显示,脓毒症与甘油磷脂代谢通路相关性极大,且该通路中 PE (18:0p/20:4)、PC (16:0/16:0) 和 LPC (18:1) 被映射,在各类中响应最为明显,可作为潜在生物标志物深入研究。

临床上多项指标联合诊断的敏感度要优于单项指标<sup>[15]</sup>,理想的生物标志物应具有早期诊断和评判预后的能力,并兼顾敏感度、特异度和准确性。脓毒症发生过程中脂质分子表达变化显著,可以较为全面地解读细胞的代谢状态,且脂质代谢在各类疾病中发挥着重要作用。同时,有研究表明,一些侵入性的细菌感染可以导致血液中磷脂水平降低<sup>[16]</sup>,这与本研究结果相符。

甘油磷脂是细胞膜的重要组成成分,与生命体的代谢过程和细胞间信号的传递息息相关。PC 是生物膜结构骨架的重要成分,对于维持细胞膜的结构和多样性具有重要意义<sup>[17]</sup>。PC 的代谢过程中有多种物质参与,同时也会产生多种代谢产物,这些代谢产物可以发出信号诱导机体发生反应,LPC 就是其中主要的一种。LPC 主要作用于生物膜结构,可以对其造成损害,致使细胞膜破裂,LPC 作用于红细胞时,会破坏红细胞膜结构,引发溶血,导致细胞坏死<sup>[18]</sup>。相关文献报道,LPC 的生物活性也对机体影响较大,在机体发生炎症反应时 LPC 高度活跃,同时增加黏附分子水平,使白细胞大量聚集,细胞内外渗透压发生变化,细胞膜的通透性改变,从而导致细胞凋亡和坏死<sup>[19]</sup>。动物实验表明,提前注射多烯磷脂酰胆碱(polyene phosphatidyl choline, PPC)可以有效改善脓毒症大鼠的炎症紊乱,降低炎症反应,提高存活率<sup>[20]</sup>。

PE 在脂质代谢过程中同样发挥着重要的作用。PE 在代谢过程中酶解产生 LPE,两种物质共同作用对细胞的多种代谢产生影响<sup>[21]</sup>。研究表明,LPE 及其代谢物对于炎症基因的表达有较强干预作用,可以下调肝细胞中的炎症因子表达,进而抑制机体诱发炎症反应<sup>[22]</sup>。炎症反应是脓毒症发病机制中较为重要的一种,这些差异脂质代谢物可能通过调节炎症反应从而达到干预脓毒症的作用。

综上所述,脓毒症患者血清差异脂质代谢途径与甘油磷脂代谢通路中 PE、PC 和 LPC 密切相关,其中 PE (18:0p/20:4)、PC (16:0/16:0) 和 LPC (18:1) 在各类中响应最为明显,为脓毒症生物标志物的深入研究提供了依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] Lobo SM, Rezende E, Mendes CL, et al. Mortality due to sepsis in Brazil in a real scenario: the Brazilian ICUs project [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2019, 31 (1): 1-4. DOI: 10.5935/0103-507X.20190008.
- [3] Xie JF, Wang HL, Kang Y, et al. The epidemiology of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (3): e209-e218. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004155.
- [4] Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014 [J]. *JAMA*, 2017, 318 (13): 1241-1249. DOI: 10.1001/jama.2017.13836.
- [5] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219): 200-211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [6] 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.
- [7] Wang JN, Wang CY, Han XL. Mass spectrometry-based shotgun lipidomics for cancer research [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1280: 39-55. DOI: 10.1007/978-3-030-51652-9\_3.
- [8] 张铭洋, 韩克非, 李清, 等. 基于游离脂肪酸靶向脂质组学的脑缺血再灌注血浆生物标志物的筛选 [J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55 (2): 111-115. DOI: 10.11669/cpj.2020.02.006.
- [9] Oresic M, Hänninen VA, Vidal-Puig A. Lipidomics: a new window to biomedical frontiers [J]. *Trends Biotechnol*, 2008, 26 (12): 647-652. DOI: 10.1016/j.tibtech.2008.09.001.
- [10] 张笑婷, 纪文焘, 薄禄龙, 等. 脓毒症基础研究的进展及未来方向 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (8): 919-921. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210126-00132.
- [11] 袁周, 郑瑞强, 陈齐红, 等. 早期诊断脓毒症的生物标志物 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (3): 381-384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.03.026.
- [12] 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.
- [13] Frencken JF, van Vught LA, Peelen LM, et al. An unbalanced inflammatory cytokine response is not associated with mortality following sepsis: a prospective cohort study [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (5): e493-e499. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002292.
- [14] Jia YM, Zhao YZ, Li CS, et al. The expression of programmed death-1 on CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in patients with type 2 diabetes and severe sepsis [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (7): e0159383. DOI: 10.1371/journal.pone.0159383.
- [15] 陈瑞娟, 周熙谋, 芮庆林, 等. 影响脓毒症短期预后危险因素的联合预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (3): 307-312. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200306-00218.
- [16] Cronan JE Jr. Phospholipid modifications in bacteria [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2002, 5 (2): 202-205. DOI: 10.1016/s1369-5274(02)00297-7.
- [17] Yang CF, Ma RS, Jiang T, et al. Contributions of phosphatidylserine-positive platelets and leukocytes and microparticles to hypercoagulable state in gastric cancer patients [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37 (6): 7881-7891. DOI: 10.1007/s13277-015-4667-5.
- [18] Kannadorai RK, Udumala SK, Sidney YW. Noninvasive *in vivo* multispectral optoacoustic imaging of apoptosis in triple negative breast cancer using indocyanine green conjugated phosphatidylserine monoclonal antibody [J]. *J Biomed Opt*, 2016, 21 (12): 126002. DOI: 10.1117/1.JBO.21.12.126002.
- [19] 田超. TRPA1 在 THP-1 来源巨噬细胞上表达及调控 LPC 诱导的炎症反应 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2019.
- [20] 赵擎宇, 王浩渊, 张文筱, 等. 多烯磷脂酰胆碱对脓毒症大鼠肝脏的保护作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2011, 23 (7): 401-404. 前插 1. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.07.007.
- [21] da Costa KA, Sanders LM, Fischer LM, et al. Docosahexaenoic acid in plasma phosphatidylcholine may be a potential marker for *in vivo* phosphatidylethanolamine N-methyltransferase activity in humans [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93 (5): 968-974. DOI: 10.3945/ajcn.110.011064.
- [22] Pathil A, Mueller J, Warth A, et al. Ursodeoxycholyly lysophosphatidylethanolamide improves steatosis and inflammation in murine models of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2012, 55 (5): 1369-1378. DOI: 10.1002/hep.25531.

(收稿日期: 2021-06-12)

## • 科研新闻速递 •

## 停用氯己定漱口水并实施集束化口腔护理对机械通气患者病死率的影响

## ——一项多中心阶梯整群随机对照试验

氯己定漱口水已被广泛用于机械通气患者以预防与感染有关的呼吸机相关性并发症 (infection-related ventilator-associated complication, IVAC), 但最近的研究表明其可能会增加患者的死亡风险。为此, 加拿大学者进行了一项多中心阶梯整群随机对照试验, 旨在明确停用氯己定漱口水并实施集束化口腔护理是否会降低机械通气患者的重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 病死率。该研究在加拿大多伦多的 6 个 ICU 中进行, 采用阶梯式楔形设计进行整群随机分组, 分别接受控制期和干预期治疗。各个 ICU 中心根据分组后确定的治疗计划表实施相应治疗, 控制期组所有患者都使用氯己定漱口水进行口腔护理; 干预期组所有患者都完全停用氯己定漱口水并实施集束化口腔护理; 两组治疗时间均为 2 个月。主要评价指标是患者的 ICU 病死率; 次要评价指标包括 IVAC、口腔疼痛和口腔健康功能障碍等。结果显示: 该研究共招募了 3 260 例患者, 其中控制期 1 560 例, 干预期 1 700 例。干预期与控制期患者 ICU 病死率分别为 23.5% (399/1 700) 和 21.2% (330/1 560), 差异无统计学意义 [调整后的优势比 (odds ratio, OR) 为 1.13, 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 0.82 ~ 1.54,  $P=0.46$ ]。两组患者的 IVAC 发生率、存活患者的拔管时间和口腔疼痛发生率差异均无统计学意义 [调整后的风险比 (hazard ratio, HR) 及 95%CI 分别为 1.06 (0.44 ~ 2.57)、1.03 (0.85 ~ 1.23)、0.62 (0.34 ~ 1.10), 均  $P>0.05$ ]; 然而, 干预期患者口腔健康功能障碍评分较控制期明显改善 (差值为 -0.96, 95%CI 为 -1.75 ~ -0.17,  $P=0.02$ )。研究人员据此得出结论: 在 ICU 机械通气患者中没有观察到停用氯己定漱口水并实施集束化口腔护理对患者 ICU 病死率、IVAC、口腔疼痛或拔管时间的益处, 但可能有助于改善患者的口腔健康。

罗红敏, 编译自《Intensive Care Med》, 2021, 47(11): 1295-1302