

· 综述 ·

高密度脂蛋白胆固醇在脓毒症中的代谢和作用的研究进展

于凡, 赵文静*

(徐州医科大学附属医院重症医学科, 江苏 徐州 221000)

【摘要】 脓毒症是住院期间患者死亡的主要原因之一。脓毒症的预后严峻, 死亡率超过 30%, 主要原因是对该病的了解不足和缺乏有效的治疗。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)是血液循环的重要组成部分, 在调节血管内皮功能和免疫功能中起着至关重要的作用。临床和动物实验表明 HDL-C 水平的降低是脓毒症的一个危险因素。本综述就脓毒症中 HDL-C 成分与结构的改变以及其发挥的作用展开探讨。

【关键词】 高密度脂蛋白胆固醇; 脓毒症; 代谢; 炎症免疫反应

【中图分类号】 R631 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.08.149

Progress in research on metabolism of high density lipoprotein cholesterol and its effects on sepsis

YU Fan, ZHAO Wen-Jing*

(Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China)

【Abstract】 Sepsis, one of the leading causes of death during hospitalization, has a severe prognosis with a mortality rate of more than 30% mainly due to insufficient understanding of the condition and lack of effective treatment. High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) is an important component of the blood and plays a crucial role in regulating endothelial function and immune function. Clinical trials and animal studies have shown that a decrease in HDL-C levels is a risk factor for sepsis. This review discusses the changes in the composition and structure of HDL-C in sepsis and its effects.

【Key words】 high-density lipoprotein cholesterol; sepsis; metabolism; inflammatory immune response

This work was supported by the Projects for Talents in Six Major Disciplines at Provincial Level D(2009059) and the Projects by Bureau of Science and Technology of Xuzhou (KC16SY150).

Corresponding author: ZHAO Wen-Jing, E-mail: zhaowj@sina.com

脓毒症病情凶险, 是目前危重患者的常见死因, 虽然现代医学对该病的病理生理认知及诊疗水平一直在进步, 但其病死率仍居高不下, 已成为重症监护病房(intensive care unit, ICU)的首要问题^[1]。临床数据显示, 脓毒症患者的 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平下降了 40%~70%, 这与预后不良有关。载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, Apo A1) 缺失小鼠的实验研究表明, HDL-C 缺乏的小鼠易发生脓毒性死亡, 故 HDL-C 具有保护作用^[2]。本文旨在对 HDL-C 在脓毒症中的代谢和发挥的作用做出分析与综述。

1 HDL-C 的组成

脂蛋白是机体用来运输富含脂质分子的大分子

复合物, 由磷脂层组成, 包括脂质核心(胆固醇、甘油三酯和胆固醇酯)以及位于磷脂表面的载脂蛋白, 并由肝脏和外周组织中的细胞识别, 从而进行脂质交换^[3]。根据其相对密度将脂蛋白分为五类: 乳糜、极低密度脂蛋白胆固醇、中间密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和 HDL-C。HDL-C 在肝脏(主要)和小肠合成, 有 80 余种蛋白质成分和超过 200 种脂质成分。HDL-C 功能组分包含载脂蛋白、卵磷脂-胆固醇脂酰转移酶(lecithin-cholesterol acyl-transferase, LCAT)、血小板活化因子乙酰水解酶(platelet activating factor acetyl hydrolase, PAF-AH)、对氧磷酶(paraoxonase, PON)、 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶^[4]、胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein,

CETP)、磷脂转移蛋白及急性期蛋白等。

2 脓毒症时 HDL-C 的代谢变化

2.1 分泌型磷脂酶 A2 增加

感染和组织损伤导致脂蛋白浓度、组成和功能均发生重大变化,可能对炎症调节产生关键影响。分泌型磷脂酶 A2(secretory phospholipase A2,sPLA2)是一种具有磷脂酶活性的急性期蛋白。许多组织细胞都能够合成,如血管平滑肌细胞、中性粒细胞、血小板和肝脏。sPLA2 水解磷脂,主要是磷脂酰乙醇胺,并从 sn-2 位置裂解多不饱和脂肪酸。这些脂肪酸特别容易发生过氧化,过氧化时自由基的攻击会导致前列腺素的生成,引起炎症和血管收缩。在脓毒症的动物模型和一些初步的临床研究中,sPLA2 的水平升高^[5,6]。sPLA2 增加 HDL-C 及其载脂蛋白的分解代谢,从而降低血浆 HDL-C 水平。一项专门针对脓毒症人群的研究表明,sPLA2 与脓毒症早期诊断有很强的相关性,同时能够鉴别诊断脓毒症和非脓毒症^[7]。

2.2 血清淀粉样蛋白 A 增加

血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A,SAA)是 3 种主要的 HDL-C 急性期蛋白之一,由肝细胞受到细胞因子如白细胞介素 1(interleukin-1,IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis α ,TNF- α)等刺激时产生。急性期时,其血清水平可能比正常水平(1~5 mg/ml)高出 1 000 倍(500~1 000 mg/ml)。在感染和炎症时,SAA 取代 Apo A1,成为急性时相 HDL-C 的主要载脂蛋白,导致正常的 HDL-C 减少,而总急性时相 HDL-C 保持不变^[8]。SAA 激活血管平滑肌细胞单核细胞趋化蛋白-1,使 HDL-C 从抑制炎症转变为促进炎症的急性期 HDL-C。另外,SAA 的增加加强了急性时相 HDL-C 的分解代谢。体内实验表明,SAA 能够激活 sPLA2,促进降解 HDL-C 载脂蛋白和胆固醇酯。体外实验却表明,SAA 对 sPLA2 并无这种作用^[9]。Yu 等^[10]研究表明,SAA 可作为危重患者脓毒症的独立预后指标,缩短确诊时间,提高治疗决策水平。

2.3 Apo A1 降低

在脓毒症时,SAA、触珠蛋白和血浆铜蓝蛋白会替代 Apo A1 成为主要的蛋白质,引起 Apo A1 水平下降。Apo A1 是 HDL-C 最主要的蛋白组分,并具备多种关键性功能,包括逆向转运胆固醇、清除脂多糖和脂磷壁酸发挥抗炎及调节免疫作用^[11]。研究人员发现危重病患者的死亡率随 Apo A1 水平下降而增加。

2.4 LCAT 降低

LCAT 是在肝脏中合成的一种酶,在血液中以游离或与脂蛋白结合的形式存在,在血浆中起催化作用。LCAT 可以经过转酯化反应促成新生成的盘状 HDL-C 游离胆固醇的酯化,降低 HDL-C 中游离胆固醇的浓度,形成胆固醇从细胞膜流向血浆脂蛋白的浓度梯度,从而促进肝外组织游离胆固醇向 HDL-C 的外流^[12]。人和小鼠 LCAT 缺乏症与 HDL-C 和 Apo A1 水平显著降低有关,并且脓毒症时 LCAT 合成减少,导致胆固醇酯形成受损和 HDL-C 成熟^[13],可能是 HDL-C 减少的一个因素。

2.5 PON1 降低

PON1 是一种由肝脏合成的重要抗氧化酶,可以增加巨噬细胞对自由基清除。PON1 可能通过水解脂质过氧化物、胆固醇酯及磷脂来保护脂蛋白免受氧化,从而限制内皮细胞的活化。研究表明氧化脂质在动脉粥样硬化形成中具有关键作用,并通过增加黏附分子的表达来促进单核细胞的迁移。然而,研究者发现 PON1 可以抑制这种反应,起到抑制炎症作用^[14]。所以在脓毒症时,在急性时相 HDL-C 丢失了保护性酶 PON1、PAF-AH,同时伴有 SSA 和血浆铜蓝蛋白的增加,将导致急性期 HDL-C 抗氧化作用丢失。实验表明,脓症患者血清 PON1 水平与过氧化物水平呈负相关,HDL-C 未能发挥抗氧化应激作用^[15]。

2.6 PAF-AH 降低

PAF-AH 是一种 HDL-C 相关酶,可以水解 PAF sn-2 位置的乙酰基基团,从而使 PAF 分子失活,PAF-AH 还能水解 LDL-C 中磷脂中的氧化脂肪酸,从而保护 LDL-C 免受进一步的氧化。PAF 可以引起白细胞的激活,增加血管通透性,并导致低血压。因此,PAF-AH 可能通过抑制循环 PAF 的活性而减轻炎症反应。PAF-AH 与 HDL-C 的其他组分协同作用,可提供保护,使其免受全身感染。脓毒症时 HDL-C 转变为急性时相 HDL-C,引起 PAF-AH 活性下降^[16]。

3 HDL-C 对脓毒症的保护机制

HDL-C 对脓毒症有多种保护作用,包括内毒素解毒、抑制免疫效应细胞炎症信号和抑制血管内皮细胞的活化。

3.1 解毒作用

细菌感染是脓毒症的主要原因。感染后革兰阴性菌释放脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)与 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4,TLR4)结合,启动下游信

号级联反应。TLR4 结合导致促炎基因活化,产生大量细胞因子,如 TNF- α 和 IL-6,导致细胞损伤。TLR4 与 MD-2、CD14 和 LPS 结合蛋白(LPS binding protein, LBP)等其他蛋白质都可以识别 LPS。LBP 催化 LPS 向 CD14 的转移,从而增强 LPS 诱导的细胞活化^[17]。为了防止对 LPS 的过度反应,宿主开发了几种控制机制,包括抑制 LPS 结合蛋白和血浆脂蛋白。HDL-C 和其他血浆脂蛋白可以结合和中和 LPS 和革兰阳性细菌脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)。在内毒素血症大鼠中,HDL-C 给药后注入 LPS,急性时相 HDL-C 可减轻 LPS 所致的器官损伤,并伴有较低的 TNF- α 和一氧化氮生成^[18]。急性时相 HDL-C 除了在 LPS 中和中发挥作用外,还通过促进 LPS 的清除,发挥其对脓毒症的保护作用。事实上,血液中几乎所有的 LPS 均以 LPS-HDL-C 复合体的形式存在。HDL-C 的受体 bi 型清道夫受体(scavenger receptor bi, SR-bi)结合并介导 LPS 的摄取,HDL-C 促进这种作用。急性时相 HDL-C 也抑制 LPS 诱导的中性粒细胞活化。最近,De Nardo 等^[19]研究发现,急性时相 HDL-C 促进巨噬细胞中 ATF3 的表达,这是一种抑制 TLR2 表达的转录调节因子。值得注意的是,HDL-C 对 TLR 诱导的炎症的保护作用在体外和体内都完全依赖于 ATF3。

Berbee 等^[20]研究发现,在注射肺炎克雷伯杆菌 24 h 后,Apo C1 小鼠体内 TNF- α 水平与 Apo C1 成正相关,48 h 后,Apo C1-/-的小鼠细菌数量是 Apo C1 小鼠的 25 倍,这表明急性时相 HDL-C 对脓毒症有保护作用的另一个机制是诱导机体对革兰阴性菌的早期炎症反应,有助于维持宿主早期对 LPS 的敏感反应。Apo C1 与 LPS 结合,阻止肝脏和脾脏清除 LPS,从而刺激 LPS 诱导的促炎反应,防止脓毒性死亡。这些发现表明,细菌在血液中扩散后,当 LPS 释放到血浆中时,Apo C1 与 LPS 结合,并呈现给巨噬细胞等反应细胞,从而导致促炎细胞因子的快速产生,起到有效根除细菌感染的作用。

Apo A1 是一种主要的 HDL-C 成分,抗炎作用中起着核心作用,并具有对脓毒症的保护作用。Apo A1 可以经过蛋白质与蛋白质的相互作用直接灭活细菌内毒素,还能通过 C-末端的功能位点中和 LPS,同时也抑制 LPS 诱导的单核细胞释放细胞因子^[21]。此外,Apo A1 还降低了大鼠 LPS 攻击过程中 TNF- α 的水平,提高了大鼠的存活率,提示 Apo A1 可能抑制 LPS 与巨噬细胞的结合,从而抑制与脓毒症相关的炎性细胞因子的产生。有研究表明,在小鼠中,Apo A1 的过度表达(导致血清 Apo A1 和

HDL-C 的升高)可减轻 LPS 所致的肺和肾急性损伤。LPS 诱导的促炎细胞因子减少,以及 CD14 在肝、肺中表达减少,对全身炎症和多器官损害具有保护作用。

LTA 可以激活 TLR 2/6 通路,产生大量细胞因子,引起细胞损伤。考虑到 LPS 和 LTA 之间的结构相似,HDL-C 很可能通过 SR-bi 介导的 LTA 摄取来中和 LTA,并促进 LTA 清除。

3.2 调节巨噬细胞炎症反应

巨噬细胞是脓毒症中产生细胞因子的主要细胞。巨噬细胞的炎症反应是对抗感染所必需的。然而,巨噬细胞的调节失调会产生过多的细胞因子,导致脓毒症的血管内皮功能障碍和器官损伤。研究者发现 HDL-C 是巨噬细胞炎症反应的关键调节因子,HDL-C 促进巨噬细胞释放游离胆固醇,从而抑制 LPS 引起的巨噬细胞炎症反应^[22]。

3.3 调节内皮细胞功能

内皮细胞被 LPS 和炎性细胞因子激活。如前所述,HDL-C 通过促进 LPS 的解毒和抑制巨噬细胞炎性细胞因子的产生而减弱血管内皮细胞的激活。此外,早期的研究表明 HDL-C 具有多种调节血管内皮细胞功能的活性。(1)白细胞与内皮细胞的黏附是白细胞在炎症反应中迁移到组织中的必要的第一步。急性时相 HDL-C 在体外和体内急性炎症模型中均能抑制细胞因子诱导的内皮细胞黏附分子(VCAM-1、iCAM-1 和 E-selectin)的表达。(2)急性时相 HDL-C 还能防止内毒素休克大鼠中性粒细胞的黏附和迁移,在内毒素休克、失血性休克和缺血再灌注损伤的大鼠模型中能预防炎症浸润和随后的多器官功能障碍。(3)eNOS 的活化^[23]。eNOS 在小血管生成的 NO 对于促进小血管的血液供应和抑制脓毒症中的血栓形成至关重要。早期研究表明,HDL-C 激活 eNOS 以不依赖于 SR-bi 的方式释放 NO。(4)通过促进前列环素和 COX2 的产生,抑制组织因子和黏附分子的表达,防止内皮血栓的激活^[24]。

3.4 促进受损 T 细胞凋亡

约 95% 的胸腺细胞在胸腺内的阳性和阴性选择中发生凋亡,仅有 5% 的胸腺细胞发育成熟并输送至胸腺外。糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)对胸腺细胞凋亡有促进作用,糖皮质激素在进入细胞后与 GR 结合,导致 GR 从胞浆转移到细胞核,GR 作为转录因子激活凋亡信号。SR-bi 是一种 HDL-C 受体,主要在肝脏和类固醇组织中表达,从 HDL-C 中摄取胆固醇酯,为肾上腺合成糖皮质激

素。HDL-C 与 SR-bi 结合后能显著增强去除脓毒症时出现的大量应激胸腺细胞能力,产生合适的胸腺细胞,避免功能受损的 T 细胞的出现^[25]。

3.5 调节补体功能

脓毒症时,通过经典途径、旁路途径、凝集素途径激活的大量补体引发一连串的蛋白质分解,导致大量的促炎细胞因子的产生和攻膜复合物的形成。HDL-C 携带许多已知的补体抑制剂。聚集素与循环中的 Apo A1 形成复合物,并能抑制 c5b-9 复合物的溶细胞活性。HDL-C 上的 Apo E 也可结合补体调节蛋白因子 H,参与旁路途径调节。Apo A1 和 Apo A2 干扰大量攻膜复合物的形成和插入细胞膜^[26],从而保护内皮细胞免受补体诱导的细胞死亡。

4 HDL-C 的临床研究

脓毒症患者的死亡率高,寻找能够预测脓毒症预后后的生物指标一直是科学家们努力研究的方向。陈珍等^[27]对收入 ICU 的 89 例老年脓毒症患者研究发现,死亡组 HDL-C 水平明显低于存活组($P < 0.05$),logistic 回归分析显示 HDL-C 和 APACHEII 评分是影响老年脓毒症患者预后的 2 个独立影响因素;且 HDL-C 水平越低,APACHEII 评分越高,患者预后越差,这表明 HDL-C 是一种保护性因素。Cirstea 等^[28]对急诊科疑似脓毒症患者的研究表明,相较于血乳酸等传统脓毒症预后预测指标,HDL-C 可以较好地预测多器官功能障碍综合征的发展(AUC=0.749,最佳截断值为 30.9 mg/dl,灵敏度 0.716,特异度 0.690)和 28 d 死亡率(AUC = 0.818,最佳截断值为 25.1 mg/dl,灵敏度 0.857,特异度 0.699)。然而,Guirguis 等^[29]最近的一项旨在分析低胆固醇水平与脓毒症事件之间的关系的研究发现,HDL-C 可能与脓毒症的发生无关,LDL-C 水平 < 3.49 mmol/L 则易于发生脓毒症,这可能是因为该研究选取的是长期存在慢性炎症的患者,HDL-C 在慢性炎症状态下会变为功能失调和促炎,从而失去保护作用。一项前瞻性研究发现功能失调的 HDL-C (Dys-HDL-C) 与 SOFA 评分具有显著相关性($r = 0.23, P = 0.024$),死亡组比存活组 Dys-HDL 更高($P = 0.016$),提示早期的 dys-HDL-C 水平与脓毒症中器官衰竭的严重程度有关^[30]。

5 HDL-C 的治疗前景

用 Apo A1 蛋白或 Apo A1 模拟肽制成的合成高密度脂蛋白胆固醇(sHDL-C)和重组高密度脂蛋白

胆固醇(rHDL-C)是一种改善 HDL-C 生物学活性的新策略。基于 HDL-C 保护性作用的一系列研究发现,重组高密度脂蛋白(rHDL-C)系统性输注如 Apo A1、Apo A1 Milano、CSL-111、HDL-C 模拟肽,可以增加 HDL-C^[31,32],改善肾和肝脏功能,抑制细胞因子 TNF- α ,IL-1 β ,IL-6,下调 CD14 单核细胞水平。

包括治疗脑血管病的第二阶段临床试验在内的实验和临床研究表明,输注 sHDL-C 可提高循环 HDL-C 水平,改善内皮功能,减少血小板聚集^[33]。住院时 HDL-C 水平与脓毒症患者的生存率呈正相关。HDL-C 替代治疗已成为脓毒症研究的热门领域。体内体外实验均表明 HDL-C 不仅通过维持内皮屏障的完整性和逆转胆固醇的转运而赋予心脏保护作用,而且还能对抗炎症和氧化。

6 小结

HDL-C 可能在促进 LPS/LTA 解毒、抑制巨噬细胞炎症反应和抑制血管内皮细胞活化、调节补体等方面发挥重要作用,可能对脓毒症内皮功能障碍有多种保护作用。sHDL-C 及 rHDL-C 系统性输注改善炎症反应失调引起的器官功能障碍对机体的损伤。因此,rHDL-C 和 sHDL-C 具有治疗脓毒症患者的潜力,能降低患者死亡,有望成为临床治疗脓毒症的研究靶点。

【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]. *J Am Med Assoc*, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] 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.
- [3] Karavia EA, Zvintzou E, Petropoulou PI, *et al.* HDL quality and functionality: what can proteins and genes predict? [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2014, 12(4): 521-532. DOI: 10.1586/14779072.2014.896741.
- [4] 赵莉,姚树桐,王义围,等. 高密度脂蛋白蛋白成分修饰对其抗动脉粥样硬化功能的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(10): 1067-1071.
Zhao L, Yao ST, Wang YW, *et al.* Effect of protein modification of high density lipoprotein on its antiatherogenic function [J]. *Chin J Arterioscler*, 2014, 22(10): 1067-1071.
- [5] Tan TL, Ahmad NS, Nasuruddin DN, *et al.* CD64 and Group II secretory phospholipase A2 (sPLA2-II A) as biomarkers for distinguishing adult sepsis and bacterial infections in the emergency department [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e152065. DOI: 10.1371/journal.pone.0152065.
- [6] Movert E, Wu Y, Lambeau G, *et al.* Secreted group II A phospholipase A2 protects humans against the group B streptococcus:

- experimental and clinical evidence [J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(12): 2025–2035. DOI: 10.1093/infdis/jit359.
- [7] Berg E, Paukovits J, Axelband J, *et al.* Measurement of a novel biomarker, secretory phospholipase A2 Group II A as a marker of sepsis: a pilot study[J]. *J Emerg Trauma Shock*, 2018, 11(2): 135–139. DOI: 10.4103/JETS.JETS_29_17.
- [8] Kisilevsky R, Manley PN. Acute-phase serum amyloid A: perspectives on its physiological and pathological roles[J]. *Amyloid*, 2012, 19(1): 5–14. DOI: 10.3109/13506129.2011.654294.
- [9] Tietge UJ, Maugeais C, Lund-Katz S, *et al.* Human secretory phospholipase A2 mediates decreased plasma levels of HDL cholesterol and Apo A1 in response to inflammation in human Apo A1 transgenic mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(7): 1213–1218. DOI: 10.1161/01.atv.0000023228.90866.29.
- [10] Yu MH, Chen MH, Han F, *et al.* Prognostic value of the biomarkers serum amyloid A and nitric oxide in patients with sepsis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 62: 287–292. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.07.024.
- [11] Figueroa DM, Gordon EM, Yao XL, *et al.* Apolipoproteins as context-dependent regulators of lung inflammation[M]. 1st Ed. New York: Academic Press, 2019; 301–326.
- [12] Trinder M, Boyd JH, Brunham LR. Molecular regulation of plasma lipid levels during systemic inflammation and sepsis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2019, 30(2): 108–116. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000577.
- [13] Filippas-Ntekouan S, Liberopoulos E, Elisaf M. Lipid testing in infectious diseases: possible role in diagnosis and prognosis[J]. *Infection*, 2017, 45(5): 575–588. DOI: 10.1007/s15010-017-1022-3.
- [14] Camps J, Iftimie S, Garcia-Heredia A, *et al.* Paraoxonases and infectious diseases[J]. *Clin Biochem*, 2017, 50(13–14): 804–811. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2017.04.016.
- [15] Draganov D, Teiber J, Watson C, *et al.* PON1 and oxidative stress in human sepsis and an animal model of sepsis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 660: 89–97. DOI: 10.1007/978-1-60761-350-3_9.
- [16] Yamamoto Y, Sugimura R, Watanabe T, *et al.* Class A CpG oligonucleotide priming rescues mice from septic shock *via* activation of platelet-activating factor acetylhydrolase [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1049. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01049.
- [17] Ryu JK, Kim SJ, Rah SH, *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. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.11.007.
- [18] Lee RP, Lin NT, Chao YF, *et al.* High-density lipoprotein prevents organ damage in endotoxemia[J]. *Res Nurs Health*, 2007, 30(3): 250–260. DOI: 10.1002/nur.20187.
- [19] 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.
- [20] Berbee JFP. Apolipoprotein CI stimulates the response to lipopolysaccharide and reduces mortality in Gram-negative sepsis[J]. *FASEB J*, 2006, 20(12): 2162–2164. DOI: 10.1096/fj.05-5639je.
- [21] Bermudes ACG, Carvalho WBD, Zamberlan P, *et al.* Changes in lipid metabolism in pediatric patients with severe sepsis and septic shock [J]. *Nutrition*, 2018, 47: 104. DOI: 10.1016/j.nut.2017.09.015.
- [22] Puff N, Lamaziere A, Seigneuret M, *et al.* HDLs induce raft domain vanishing in heterogeneous giant vesicles[J]. *Chem Phys Lipids*, 2005, 133(2): 195–202. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2004.10.003.
- [23] Westerterp M, Wang N, Tall AR. High-density lipoproteins, endothelial function, and mendelian randomization[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 13–15. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309116.
- [24] Riwanto M, Landmesser U. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(12): 3227–3243. DOI: 10.1194/jlr.R037762.
- [25] Guo L, Zheng Z, Ai J, *et al.* Scavenger receptor BI and high-density lipoprotein regulate thymocyte apoptosis in sepsis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(5): 966–975. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302484.
- [26] Gordon SM, Remaley AT. High density lipoproteins are modulators of protease activity: implications in inflammation, complement activation, and atherothrombosis [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 259: 104–113. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.015.
- [27] 陈珍, 郑一玮, 苏和毅, 等. 血脂水平对老年脓毒症患者预后的影响[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(14): 2371–2373. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.14.035.
- Chen Z, Zheng YW, Su HY, *et al.* Effect of blood lipid level on prognosis of elderly patients with sepsis[J]. *J Pract Med*, 2016, 32(14): 2371–2373. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.14.035.
- [28] 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. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.11.041.
- [29] Guirguis FW, Dodani S, Leeuwenburgh C, *et al.* HDL inflammatory index correlates with and predicts severity of organ failure in patients with sepsis and septic shock [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e203813. DOI: 10.1371/journal.pone.0203813.
- [30] Zakiev E, Feng M, Sukhorukov V, *et al.* HDL-targeting therapeutics: past, present and future[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(8): 1207–1215. DOI: 10.2174/1381612822666161027153140.
- [31] Zhang X, Wang L, Chen B. Recombinant HDL (Milano) protects endotoxin-challenged rats from multiple organ injury and dysfunction[J]. *Biol Chem*, 2015, 396(1): 53–60. DOI: 10.1515/hsz-2014-0188.
- [32] 刘湘, 欧志君, 李艳, 等. 载脂蛋白 A1 模拟肽的研究进展[J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(12): 20–24. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2016.12.005.
- Liu X, Ou ZJ, Li Y, *et al.* Research advances on the apolipoprotein A-I mimetic peptides [J]. *Chin J Biochem Pharmaceut*, 2016, 36(12): 20–24. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1678.2016.12.005.
- [33] Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, *et al.* Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial[J]. *J Am Med Assoc*, 2007, 297(15): 1675–1682. DOI: 10.1001/jama.297.15.jpc70004.