

脓毒症及其相关器官功能损伤分型的研究进展

胡金豪 赵光举

温州医科大学附属第一医院急诊科, 浙江温州 325000

通信作者: 赵光举, Email: zgj_0523@126.com

【摘要】 脓毒症是一种由宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍综合征, 由于感染源、病原体及患者基础情况不同, 脓毒症患者的临床表现、对治疗的反应和预后存在显著的异质性。对脓症患者进行精准分型, 并开展个体化治疗, 将有助于进一步改善脓毒症患者的预后。近年来, 人工智能与生物信息学的融合发展为脓毒症的分型研究带来了新的机遇。本综述系统介绍了多种脓毒症分型方法及其临床应用价值: 电子病历中的临床数据, 如体温等生命体征的动态变化, 可作为脓毒症分型依据, 不同体温轨迹亚型在生理特征和预后方面存在差异, 有助于预测患者预后, 并指导液体管理策略; 生物标志物分型能更全面地反映患者的病理生理状态; 免疫指标分型有助于识别免疫抑制患者, 从而开展有针对性的免疫治疗; 转录组数据和基因分型则从分子层面揭示了脓毒症的异质性, 为精准医疗提供了新的视角。此外, 本文针对脓毒症相关的器官功能损伤, 如急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、急性肾损伤 (AKI)、急性肝损伤等, 也进行了详细的系统综述, 有助于制定有针对性的器官保护和治疗策略。这些分型方法在临床实践中展现出良好的应用前景。然而, 当前研究仍存在局限性, 如分型稳定性、生物标志物选择等, 仍有待进一步探讨。未来研究应聚焦于开发稳定、高效的分型工具, 以实现脓毒症的精准治疗, 改善患者预后。

【关键词】 脓毒症; 免疫; 肺损伤; 异质性; 亚型

基金项目: 国家自然科学基金 (82272202)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240612-00504

Research progress on the classification of sepsis and sepsis-related organ dysfunction

Hu Jinhao, Zhao Guangju

Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

Corresponding author: Zhao Guangju, Email: zgj_0523@126.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction syndrome caused by a dysregulated host response to infection. Due to different infection sources, pathogens and basic conditions of patients, there is significant heterogeneity in clinical manifestations, response to treatment and prognosis of patients with sepsis. Accurate classification and individualized treatment of sepsis will help to further improve the prognosis of patients with sepsis. In recent years, the integration of artificial intelligence and bioinformatics has brought new opportunities for the research of sepsis classification. This review systematically introduces a variety of sepsis classification methods and their clinical application value. The clinical data in the electronic medical record, such as the dynamic changes of vital signs such as body temperature, can be used as the basis for sepsis classification. Different subtypes of body temperature trajectories have differences in physiological characteristics and prognosis, which contributes to predict the prognosis of patients and guide fluid management strategies. Biomarker classification can more comprehensively reflect the pathophysiological state of patients. Immune index classification is helpful to identify immunocompromised patients so as to carry out targeted immunotherapy. Transcriptome data and genotyping reveal the heterogeneity of sepsis at the molecular level and provide a new perspective for precision medicine. In addition, a detailed systematic review of sepsis-related organ function damage, such as acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute kidney injury (AKI), and acute liver injury, has also been conducted, which is helpful to develop targeted organ protection and treatment strategies. These typing methods have shown good application prospects in clinical practice. However, there are still limitations in the current research, such as typing stability and biomarker selection, which need to be further explored. Future research should focus on the development of stable and efficient typing tools to achieve precise treatment of sepsis and improve the prognosis of patients.

【Key words】 Sepsis; Immune; Lung injury; Heterogeneity; Subclass

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82272202)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240612-00504

脓毒症是一种严重的临床综合征, 是由宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。目前全球每年约有 5 000 万例新发脓毒症病例, 且每年约有 1 100 万例死亡病例。在我国, 重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 患者的

脓毒症发病率约为 20.6%, 若未及时进行有效的治疗干预, 其病死率可高达 30% ~ 40%^[2]。目前临床上针对脓毒症患者的早期管理包括抗菌药物的使用、液体复苏、器官支持治疗等, 即使严格按照标准方案进行治疗, 脓症患者仍存在较

高的死亡风险^[3-4]。

近年来研究表明,由于脓毒症患者之间存在内在差异,如年龄、性别、基础疾病、感染源、免疫反应程度等,即使是临床症状相似的患者,其基因表达模式或代谢轮廓也可能表现出不同的发展方向,从而对治疗表现出高度异质性。这种异质性的存在迫使我们制定个体化的治疗方案和预后评估,然而在临床实践中,尚缺乏针对脓毒症的有效的早期诊断和治疗策略。有学者提出了“脓毒症亚型”这一概念,用于识别高危患者及对靶向治疗有良好反应的患者,从而更好地指导个体化精准治疗^[5-6]。随着人工智能和生物信息学在脓毒症研究中的进展,越来越多的研究者采用无监督计算方法分析临床试验数据、生物标志物、免疫指标和转录组数据^[7]。这些方法有助于改善脓毒症的定义、早期识别、亚型特征描述、预后预测和个体化治疗的实施^[8]。现针对脓毒症分型的前沿研究进行系统综述,涵盖多种分型方法及其在诊断和治疗中的应用与价值,旨在为精准治疗提供科学依据,指导个体化治疗方案的制定。

1 电子病历中临床数据分型

体温是临床工作中相对容易获取的数据,发热通常被视为机体对感染或炎症状态的一种适应性反应。基于上述理念, Bhavani 等^[9-10]在纳入 12 413 例脓毒症患者的队列研究中将患者分为 4 个亚型,并详细研究了它们在生理学特征和预后方面的差异,结果显示,体温轨迹亚型与炎症细胞因子之间有显著关联,在感染情况下,“高热,快速恢复型”患者的体温变化轨迹与细胞因子水平变化轨迹呈现相似趋势;年龄较大的患者通常表现出“低温”,并伴随较低的促炎和抗炎细胞因子水平,具有更高的病死率。在随后的研究中,研究者分析了体温、心率、平均动脉压、收缩压和呼吸频率对脓毒症患者预后的影响,发现体温改变是唯一能够预测非老年脓毒症患者死亡的生理指标;然而,在老年患者中,体温的改变与预后之间没有显著相关性,这可能是由于老年患者炎症反应减弱,影响了体温变化对临床结局的判断,老年患者可能需要更多关注其他生命体征或临床指标^[11]。这一点在后续研究中也得到了证实,即体温和年龄是影响脓毒症患者预后的两个独立因素^[12-13]。在上述研究的基础上,有学者将研究对象局限于脓毒性休克患者,而非所有脓毒症患者,同样基于临床特征区分出存在不同器官功能障碍的 5 种临床表型,其中病死率最高的亚型最显著的特点是肝功能障碍和凝血功能障碍^[14]。

脓毒症的治疗选择相对有限,而静脉输液是最常见的干预措施。在脓毒症的早期阶段,及时且充足的液体复苏对于缓解组织低灌注具有重要作用。然而,过量的液体输入可能会增加器官功能损伤的风险,进而提高病死率^[15]。相关研究表明,脓毒症患者入院后不同时间点的液体管理策略及其液体种类的选择,对于临床结局具有重大影响^[16]。一项基于生命体征轨迹分型的研究特别指出,与使用生理盐水的患者相比,接受平衡晶体液治疗的患者展现出显著降低的病死率^[17]。除液体复苏这一常规治疗外,人们逐渐意识到免疫

抑制是脓毒症患者病死率居高不下的一个重要因素,如果进一步的研究证实“低温”患者代表着免疫抑制人群,那么这些患者可以尝试进行免疫刺激性治疗,如利用白细胞介素-7 (interleukin-7, IL-7)、IL-15 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF) 进行靶向治疗;相反,“高热,缓慢恢复型”患者可能从免疫抑制疗法中获益^[10, 18]。

脓毒症是一个动态过程,具有随时间变化的生物和生理反应,单一时间节点的生命体征可能无法准确反映脓毒症患者的复杂状态。目前的研究无法排除药物对体温轨迹的影响,并且受到采样频率和可测量时间的限制,生命体征轨迹分型的普遍适用性仍受到质疑,因此需要开展更多的前瞻性研究来支持这一分型学说。

2 生物标志物分型

在前期研究中就有学者结合生物标志物(如炎症标志物、器官功能障碍或损伤标志物及血清葡萄糖、电解质、乳酸、白蛋白等)和临床数据将脓毒症患者分为 α 、 β 、 γ 、 δ 4 种亚型。这 4 种亚型患者在临床特征上表现出多维性,且与传统的按照感染部位、器官功能障碍模式或疾病严重程度等分组方式不同。 α 亚型患者在实验室指标异常和脓毒性休克方面的表现较少,与自适应免疫和 B 细胞发育途径的主要表达相似; β 亚型患者的年龄更大,慢性疾病更多,且更容易出现肾功能障碍; γ 亚型患者更容易出现白细胞计数 (white blood cell count, WBC) 增加、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 升高、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 升高等炎症指标异常; δ 亚型患者具有更高的血清乳酸和转氨酶水平,与心血管和肝功能障碍的临床特征密切相关。临床上可以根据不同亚型的临床特点,采取不同的治疗策略,其中 α 亚型可以选择特定的免疫调节, β 亚型则需要针对肾功能的特定治疗, γ 亚型采用针对炎症的特定治疗, δ 亚型可能需要针对心血管和肝功能的特定治疗。同时,不同亚型脓毒症患者还会对血管活性药物表现出不同反应,例如: α 亚型患者对血管活性药物的需求量最低; δ 亚型患者更容易发展为脓毒性休克,具有更高的血管活性药物需求量和更高的病死率^[19]。在后续研究中, Zhang 等^[20]利用潜在类别分析确定了脓毒症患者不同临床预后的 4 种亚型,并分别命名为模式 1~4,结果显示,模式 1 的特点是病死率低,且占比最大,被认为是基线型;模式 2 以呼吸功能障碍为主要特征;模式 3 以多器官功能障碍为主要特征;模式 4 以神经功能障碍为主要特征。特别是在液体复苏反应方面,对于模式 3 而言,增加液体输入量可以降低病死率;然而对于模式 4 而言,过量的液体输入可能导致更差的结局。近年来相关研究还表明,部分亚型脓毒症患者可能从在等待足够液体输注时延迟使用去甲肾上腺素中获益^[21]。

值得注意的是, Seymour 等^[19]的研究显示,脓毒症患者的生物学指标并非固定不变。该研究存在一定的局限性:数据仅收集患者入院 6 h 内的最异常值,未能全面反映患者健康状况的演变过程。尽管该研究确保了脓毒症患者 12 h 内

数据采集的分型结果具有一致性,但未明确 12 h 以后的分型情况。同时,该研究还明确指出,不同分型脓毒症患者之间存在着长期和短期预后差异,并可能受到临床数据采集、选择和处理的影响。因此,在当前脓毒症分类研究中寻找一种稳定的生物标志物成为需要克服的难题^[22]。

3 免疫指标分型

脓毒症的核心特征在于宿主同时存在促炎反应和免疫抑制。目前相关研究表明,免疫功能紊乱是脓毒症患者高病死率的原因之一^[23]。单核细胞人类白细胞 DR 抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)表面蛋白是可以用来评判脓毒症患者免疫抑制的生物标志物,也是目前监测脓毒症患者是否发生免疫抑制的重要指标。有研究显示,脓毒症患者单核细胞 HLA-DR 表达存在异质性变化,研究人员采用纵向数据的 K 均值聚类(K-means algorithm, KMA)处理缺失数据,确定了 4 种单核细胞 HLA-DR 演变的亚型轨迹,并证明了脓毒症患者入 ICU 1 周内持续单核细胞失活与 ICU 获得性感染率、病死率显著增加及 ICU 住院时间、总住院时间显著延长有关^[24]。

在近期一项研究中,Tang 等^[25]通过对免疫细胞及其介质进行系统分析,验证了不同临床结局的患者通常会表现出不同的免疫指标变化,具体而言:存活患者体内的某些指标反映了正常的免疫潜力,如 CD4⁺ T 细胞计数、阳性单核细胞 HLA-DR 和成熟树突状细胞(mature dendritic cell, mDC)比例;相反,死亡患者体内抑制性细胞和抗炎细胞因子水平高于存活患者。其中,白细胞介素-1 受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA)是最重要的变量之一,在反映免疫抑制程度方面比其他抗炎细胞因子更为有效。此外,该研究中采用针对 80 个免疫指标的无监督 KMA 分析结果将患者分为 3 个免疫亚型,即“效应型”“潜在型”“失调型”。需要注意的是,“失调型”患者往往表现为同时过度释放促炎因子和抗炎因子,并伴有大量的免疫抑制细胞释放,这种完全的免疫功能紊乱通常导致患者预后不良。前期已有研究证实了 GM-CSF 和胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗能够改善脓毒症患者的预后,在面对这些存在免疫抑制的患者时,可同时进行抗炎和免疫增强治疗^[26]。然而,基于免疫指标的脓毒症分型结果解读容易受到样本量和病源体不同的限制,同时,药物的使用及试剂的选择都会对分型结果产生影响,免疫分型仍需进一步深入研究加以完善。

4 转录组数据和基因分型

目前已明确,感染性疾病的易感性和临床结局与遗传因素存在显著关联,特别是对于脓毒症患者。宿主基因组变异可能在脓毒症患者异质性中起到了重要的作用。有学者通过分析外周血白细胞的基因表达识别出两种脓毒症响应标志物(sepsis response signature, SRS),其中 SRS1 能识别具有免疫抑制亚型的个体,包括内毒素耐受、T 细胞衰竭、HLA-DR 下调,并且与 SRS2 亚型相比,这些个体具有更高的 14 d 病死率^[27]。随后研究者利用基因预测模型在成人粪性腹膜炎患者中进行了验证,再次证实了 SRS 亚型;研究者在该研究中

还观察到,接受氢化可的松治疗后,SRS2 亚型患者的病死率显著升高^[28]。还有研究者发现,46% 脓毒症患者的连续基因表达谱样本随时间推移而在不同 SRS 亚型之间转变,这一结果暗示了 SRS 分型的标志物可能是宿主免疫状态的一个指标,而并非亚型分组依据^[29]。在一项针对转录组数据的脓毒症分型研究中,研究人员扩大了样本规模,并将其发现的 3 个稳定亚型分别命名为“炎症型”“适应型”“凝血障碍型”;同时,研究者发现,“适应型”脓毒症患者表现出与 SRS2 亚型相似的临床特征,这是一个与干扰素信号相关、病死率较低的群体,而“凝血障碍型”患者则具有更高的病死率和更差的凝血功能^[30]。

在另一项研究中,研究者通过对全血白细胞基因表达谱分析确定了 4 种脓毒症亚型,即脓毒症分子诊断与风险分层 1~4 (molecular diagnosis and risk stratification of sepsis 1~4, MARS1~4)。然而,这 4 种亚型并不容易通过患者的临床表现被识别,其中 MARS1 亚型患者表现出免疫抑制和预后不良,其特征是先天免疫细胞功能和适应性免疫细胞功能相关基因表达显著下调,如 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)、抗原呈递、T 细胞受体信号转导等,同时伴有血红素生物合成通路等特定代谢通路基因的表达上调。MARS3 亚型主要与适应性免疫途径基因的表达增加相关,患者具有更好的临床预后及更少的风险因素,与 SRS2 亚型存在显著关联^[31]。特定基因的表达特征能够准确预测急诊室及 ICU 患者疾病严重程度和器官功能障碍,这些差异表达基因(differentially expressed gene, DEG)是决策不同亚型脓毒症患者临床表现和预后异质性的关键因素^[32-33]。有研究表明,基于 N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)RNA 甲基化对基因表达的调节,与脓毒症的发病机制密切相关^[34]。

5 脓毒症相关器官功能损伤分型

5.1 急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)相关分型:脓毒症是 ARDS 的常见致病因素之一^[35]。与其他 ARDS 病因相比,脓毒症所致的 ARDS 表现出更严重的情况,患者具有更差的预后和更高的病死率。脓毒症所致 ARDS 的机制包括上皮细胞和内皮细胞损伤、多种细胞死亡、氧化应激、微循环障碍、肺水肿等^[35]。有研究人员通过对一项多中心随机试验进行二次分析,确定了 ARDS 患者的两种亚型,即“高炎症型”和“低炎症型”。与“低炎症型”ARDS 患者相比,“高炎症型”ARDS 患者需要更长时间的机械通气支持;同时,“高炎症型”ARDS 患者非肺脏器官功能衰竭天数较“低炎症型”ARDS 患者更多,60 d 病死率通常较“低炎症型”ARDS 患者升高至少 2 倍;此外,该研究还显示,这两种分型在随机分配的呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)、液体管理和他汀类药物方面表现出明显差异^[28]。研究表明,辛伐他汀能够改善“高炎症型”ARDS 患者的生存率^[36];然而,在治疗上述两种亚型患者时未观察到瑞舒伐他汀的效果存在显著差异^[37]。一项关于患者呼吸数据的回顾性研究将 ARDS 患者分为 5 个亚型,并根据不同亚型患者的临床特征制定机械通气治疗策略,从而更好地改善

患者的预后^[38]。为了能更好地将亚型分类应用于临床实践,一些学者采用 2 个蛋白质生物标志物和 3~4 个临床变量来开发简约分类模型,以识别 ARDS 的分型^[28,39],并证明了上述模型较以往研究中的模型具有更高的准确度和更好的简洁性。当然,简约模型在研究中存在一定的局限性,需要进一步开展更多的前瞻性研究验证。

5.2 脓毒症相关性急性肾损伤(sepsis associated-acute kidney injury, SA-AKI)相关分型:急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症患者的常见并发症,也是不良临床结局的已知风险因素,包括增加病死率、延长 ICU 住院时间及导致慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的发生^[40]。第 28 届急性疾病质量倡议共识报告提出了 SA-AKI 的定义,即脓毒症发作后 7 d 内出现的 AKI^[40]。在此之前,已有研究人员通过实验室指标和生命体征推算出 3 种亚型 SA-AKI 患者,尤其是亚型 3 患者存在差异明显的肝损伤标志物及较差的肾功能参数,并且伴随更高水平的严重感染指标和急性期反应物,同时需要使用更多的血管活性药物;同时,研究者还指出,亚型 3 患者的病死率较高,可能是由于在疾病发生率、AKI 严重程度和持续时间、严重感染情况等方面存在差异所致;需要注意的是,亚型 3 患者的临床症状最严重,且呈现年龄最小化趋势^[41]。在一项基于生物标志物的分型研究中,研究人员发现了一种高炎症水平和内皮损伤标志物亚型,该亚型与长期肾功能障碍及更高的 90 d 病死率相关^[42]。有研究者通过对肾损伤轨迹的分析将 SA-AKI 分为 4 种亚型,并描述了不同亚型的宿主反应情况;此外,该研究者进一步开发了基于基因特征的支持向量机(support vector machine, SVM)模型,用于预测肾功能轨迹,与临床变量相比,基因模型能够提供更高的效率^[43]。

5.3 脓毒症相关性急性肝损伤相关分型:肝功能障碍和肝功能衰竭是脓毒症患者的严重并发症,与单纯脓症患者相比,合并急性肝损伤的脓症患者具有病情更重、对连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)的需求更多且治疗时间更长、休克更难以纠正和病死率更高的临床特点^[44]。Miao 等^[45]通过筛选与脓毒症或肝功能障碍相关的临床变量作为聚类分析的指标,对脓毒症引起肝功能障碍的亚型进行了详细分析,并根据分析结果确认了 4 类亚型,分别命名为“多器官功能衰竭组”“高胆红素组”“老年组”“轻症组”。该研究结果显示,“多器官功能衰竭组”患者表现为休克并伴有多个器官功能受损,尤其是以转氨酶水平升高为主的肝功能障碍,通常与高胆红素水平并存,且与患者不良预后密切相关;“高胆红素组”患者的主要特点是胆红素水平显著升高,还会出现凝血异常和血小板减少,且基础肝病的比例较高;“老年组”患者的肝功能特征表现为轻微升高的丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)水平,并伴随较大比例的慢性疾病;“轻症组”患者则是年龄最小的群体,其 28 d 病死率最低。

5.4 脓毒症相关性凝血功能障碍相关分型:目前,关于脓毒

症相关性凝血功能障碍相关分型的研究仍处于初级阶段。Kudo 等^[46]通过检测凝血相关生物标志物水平,将脓症患者划分为 4 个亚型,即 dA、dB、dC、dD。在该研究中,存在严重凝血功能障碍的 dA 亚型患者表现出较高水平的纤维蛋白原/纤维蛋白降解产物(fibrinogen/fibrin degradation product, FDP)和 D-二聚体,同时伴有严重的器官功能损害和较高的病死率;该研究还显示,与其他亚型患者相比,重组人血栓调节蛋白(recombinant human thrombomodulin, rhTM)对 dA 亚型患者预后具有显著的改善作用。

6 其他脓毒症相关分型

目前已提出了超过 100 种脓毒症亚型,除上文提到的分型外,还能够通过序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)轨迹来预测患者的预后^[47],以及关注感染部位对脓症患者预后影响的分型^[48]。此外,还有学者通过微生物学修正脓毒症宿主的分型^[49];不同数据来源的脓毒症分型在生物标志物和临床特征方面存在着一定程度的重叠,目前尚不清楚每个新的亚型策略是否对患者具有额外价值^[50],因此仍需要进一步开展更多研究以完善脓毒症的分型方法。

7 总结

综上所述,脓毒症作为一种临床上普遍存在的严重感染性疾病,其诊治正随着人工智能和生物信息学的飞速进展而迎来革新。当前,利用计算机技术对脓毒症患者的数据进行深入分析,实现对疾病的精准分类,已成为制定个体化治疗方案、提升治疗成功率、实现精确医疗目标的关键。我们可以期待在不久的将来,脓毒症的分型方法将变得更加高效和稳定;其在临床实践中的应用也将进一步扩大。

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] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. Intensive Care Med, 2021, 47 (11): 1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- [3] Vincent JL. Current sepsis therapeutics [J]. EBioMedicine, 2022, 86: 104318. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104318.
- [4] Gavelli F, Castello LM, Avanzi GC. Management of sepsis and septic shock in the emergency department [J]. Intern Emerg Med, 2021, 16 (6): 1649-1661. DOI: 10.1007/s11739-021-02735-7.
- [5] Seymour CW, Gomez H, Chang CH, et al. Precision medicine for all? Challenges and opportunities for a precision medicine approach to critical illness [J]. Crit Care, 2017, 21 (1): 257. DOI: 10.1186/s13054-017-1836-5.
- [6] DeMerle KM, Angus DC, Baillie JK, et al. Sepsis subclasses: a framework for development and interpretation [J]. Crit Care Med, 2021, 49 (5): 748-759. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004842.
- [7] 魏启美, 修光辉. 人工智能在脓毒症早期诊断及预测中应用的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (11): 1218-1221. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220628-00611.
- [8] Komorowski M, Green A, Tatham KC, et al. Sepsis biomarkers and diagnostic tools with a focus on machine learning [J]. EBioMedicine, 2022, 86: 104394. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104394.
- [9] Bhavani SV, Carey KA, Gilbert ER, et al. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200 (3): 327-335. DOI: 10.1164/rccm.201806-11970C.

- [10] Bhavani SV, Wolfe KS, Hrusch CL, et al. Temperature trajectory subphenotypes correlate with immune responses in patients with sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (11): 1645–1653. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004610.
- [11] JAAM FORECAST Group. Significance of body temperature in elderly patients with sepsis [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 387. DOI: 10.1186/s13054-020-02976-6.
- [12] Baek MS, Kim JH, Kwon YS. Cluster analysis integrating age and body temperature for mortality in patients with sepsis: a multicenter retrospective study [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 1090. DOI: 10.1038/s41598-022-05088-z.
- [13] Korean Sepsis Alliance (KSA) Study Group. Normothermia in patients with sepsis who present to emergency departments is associated with low compliance with sepsis bundles and increased in-hospital mortality rate [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (10): 1462–1470. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004493.
- [14] Aldewereld ZT, Zhang LA, Urbano A, et al. Identification of clinical phenotypes in septic patients presenting with hypotension or elevated lactate [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 794423. DOI: 10.3389/fmed.2022.794423.
- [15] 杨晓玲, 原娇娇, 袁琪茜, 等. 脓毒症液体过负荷与急性肾损伤 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28 (1): 119–121. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.01.030.
- [16] 黄锐, 董裕康, 周永芳, 等. 脓毒症患者液体平衡与预后的时间相关性 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (11): 1182–1187. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230807-00591.
- [17] Bhavani SV, Semler M, Qian ET, et al. Development and validation of novel sepsis subphenotypes using trajectories of vital signs [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48 (11): 1582–1592. DOI: 10.1007/s00134-022-06890-z.
- [18] 陈怡慧, 董鹏, 张喜洋. 促炎细胞因子在脓毒症中作用的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (2): 212–216. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220919-00846.
- [19] Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis [J]. *JAMA*, 2019, 321 (20): 2003–2017. DOI: 10.1001/jama.2019.5791.
- [20] Zhang ZH, Zhang GS, Goyal H, et al. Identification of subclasses of sepsis that showed different clinical outcomes and responses to amount of fluid resuscitation: a latent profile analysis [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 347. DOI: 10.1186/s13054-018-2279-3.
- [21] Ma PL, Liu JT, Shen F, et al. Individualized resuscitation strategy for septic shock formalized by finite mixture modeling and dynamic treatment regimen [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1): 243. DOI: 10.1186/s13054-021-03682-7.
- [22] Leligdowicz A, Matthay MA. Heterogeneity in sepsis: new biological evidence with clinical applications [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 80. DOI: 10.1186/s13054-019-2372-2.
- [23] Shankar-Hari M, Calandra T, Soares MP, et al. Reframing sepsis immunobiology for translation: towards informative subtyping and targeted immunomodulatory therapies [J]. *Lancet Respir Med*, 2024, 12 (4): 323–336. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00468-X.
- [24] REALISM study group. Monocyte trajectories: endotypes are associated with worsening in septic patients [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 795052. DOI: 10.3389/fimmu.2021.795052.
- [25] Tang GX, Luo Y, Song HJ, et al. The immune landscape of sepsis and using immune clusters for identifying sepsis endotypes [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1287415. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1287415.
- [26] Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9 (1): 56. DOI: 10.1186/s40779-022-00422-y.
- [27] Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study [J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4 (4): 259–271. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00046-1.
- [28] Sinha P, Meyer NJ, Calfee CS. Biological phenotyping in sepsis and acute respiratory distress syndrome [J]. *Annu Rev Med*, 2023, 74: 457–471. DOI: 10.1146/annurev-med-043021-014005.
- [29] Reddy K, Sinha P, O'Kane CM, et al. Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (6): 631–643. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30124-7.
- [30] Sweeney TE, Azad TD, Donato M, et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (6): 915–925. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003084.
- [31] MARS consortium. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (10): 816–826. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30294-1.
- [32] Baghela A, Pena OM, Lee AH, et al. Predicting sepsis severity at first clinical presentation: the role of endotypes and mechanistic signatures [J]. *EBioMedicine*, 2022, 75: 103776. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103776.
- [33] Lai YX, Lin CJ, Lin X, et al. Comprehensive analysis of molecular subtypes and hub genes of sepsis by gene expression profiles [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 884762. DOI: 10.3389/fgene.2022.884762.
- [34] Zhang QQ, Bao XW, Cui MT, et al. Identification and validation of key biomarkers based on RNA methylation genes in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1231898. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1231898.
- [35] Xu HK, Sheng SY, Luo WW, et al. Acute respiratory distress syndrome heterogeneity and the septic ARDS subgroup [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1277161. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1277161.
- [36] Irish Critical Care Trials Group. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6 (9): 691–698. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30177-2.
- [37] NHLBI ARDS Network. Latent class analysis of ARDS subphenotypes: a secondary analysis of the statins for acutely injured lungs from sepsis (SAILS) study [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (11): 1859–1869. DOI: 10.1007/s00134-018-5378-3.
- [38] Su LX, Zhang ZH, Zheng FL, et al. Five novel clinical phenotypes for critically ill patients with mechanical ventilation in intensive care units: a retrospective and multi database study [J]. *Respir Res*, 2020, 21 (1): 325. DOI: 10.1186/s12931-020-01588-6.
- [39] Sinha P, Delucchi KL, McAuley DF, et al. Development and validation of parsimonious algorithms to classify acute respiratory distress syndrome phenotypes: a secondary analysis of randomised controlled trials [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (3): 247–257. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30369-8.
- [40] Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19 (6): 401–417. DOI: 10.1038/s41581-023-00683-3.
- [41] Chaudhary K, Vaid A, Duffy A, et al. Utilization of deep learning for subphenotype identification in sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15 (11): 1557–1565. DOI: 10.2215/CJN.09330819.
- [42] Wiersma R, Jukarainen S, Vaara ST, et al. Two subphenotypes of septic acute kidney injury are associated with different 90-day mortality and renal recovery [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 150. DOI: 10.1186/s13054-020-02866-x.
- [43] CMAISE Consortium. Gene signature for the prediction of the trajectories of sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2022, 26 (1): 398. DOI: 10.1186/s13054-022-04234-3.
- [44] 林慧, 梁琦强, 蔡旗旗, 等. 脓毒症相关性肝损伤的高危因素及临床特点分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (2): 186–191. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201118-00627.
- [45] Miao H, Cui ZG, Guo ZT, et al. Identification of subphenotypes of sepsis-associated liver dysfunction using cluster analysis [J]. *Shock*, 2023, 59 (3): 368–374. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002068.
- [46] Kudo D, Goto T, Uchimoto R, et al. Coagulation phenotypes in sepsis and effects of recombinant human thrombomodulin: an analysis of three multicentre observational studies [J]. *Crit Care*, 2021, 25 (1): 114. DOI: 10.1186/s13054-021-03541-5.
- [47] Karakike E, Kyriazopoulou E, Tsangaris I, et al. The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 387. DOI: 10.1186/s13054-019-2665-5.
- [48] Stortz JA, Cox MC, Hawkins RB, et al. Phenotypic heterogeneity by site of infection in surgical sepsis: a prospective longitudinal study [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 203. DOI: 10.1186/s13054-020-02917-3.
- [49] Zhao HY, Kennedy JN, Wang S, et al. Revising host phenotypes of sepsis using microbiology [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 775511. DOI: 10.3389/fmed.2021.775511.
- [50] MARS Consortium. Uncovering heterogeneity in sepsis: a comparative analysis of subphenotypes [J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49 (11): 1360–1369. DOI: 10.1007/s00134-023-07239-w.

(收稿日期: 2024-06-12)
(责任编辑: 孙茜 李银平)