

• 综述 •

慢病人群脓毒症表型与个体化液体治疗的研究进展

于瑞璇 史楠 谢剑锋 邱海波

东南大学附属中大医院重症医学科,江苏省重症医学重点实验室,南京 210009

通信作者:邱海波, Email: haiboq2000@163.com

【摘要】 脓毒症是一种由宿主对感染的免疫反应失调所致的临床综合征,常导致危及生命的器官功能障碍。合并慢性基础疾病的患者由于器官储备差、免疫失衡,更易发生脓毒症并具有更高的死亡风险。液体复苏是脓毒症治疗的核心环节,但统一的液体复苏策略在慢病人群中可能并不适用。近年来,随着机器学习的发展,研究者们提出通过表型分类识别脓毒症的异质性,以指导个体化液体治疗。研究显示,基于单一或多维度临床指标、单一组学或多组学等方法所建立的脓毒症表型,与患者对液体复苏的耐受性和预后密切相关。尤其在合并心力衰竭、慢性肾病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肝硬化等基础疾病的患者中,不同表型患者对液体策略的反应存在显著差异。尽管现有证据提示表型导向的液体管理具有潜在价值,但仍面临表型重叠、动态变化以及缺乏高质量前瞻性研究的挑战。未来应结合大样本、多模态数据,建立动态、可重复的表型体系,对特异性液体策略的疗效进行前瞻验证,从而推动脓毒症液体治疗由经验性走向精准化。

【关键词】 脓毒症;慢病人群;表型;液体复苏;个体化治疗**基金项目:** 四大慢病重大专项(2023ZD0506506)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20251111-00546

Sepsis phenotypes and individualized fluid therapy in patients with chronic diseases

Yu Ruixuan, Shi Nan, Xie Jianfeng, Qiu Haibo

Department of Critical Care Medicine, Zhongda Hospital, Southeast University, Jiangsu Provincial Key Laboratory of Critical Care Medicine, Nanjing 210009, China

Corresponding author: Qiu Haibo, Email: haiboq2000@163.com

【Abstract】 Sepsis is a clinical syndrome caused by a dysregulated host response to infection, often resulting in life-threatening organ dysfunction. Patients with chronic diseases are more susceptible to sepsis and have a higher risk of mortality due to impaired organ reserve and immune imbalance. Fluid resuscitation remains a cornerstone of sepsis management. However, a "one-size-fits-all" approach may not be suitable for patients with chronic diseases. In recent years, with the development of machine learning, researchers have proposed phenotype-based classification to identify the heterogeneity of sepsis and guide individualized fluid therapy. Evidence indicates that sepsis phenotypes derived from single or multidimensional clinical indicators, as well as single-omics or multi-omics approaches, are closely associated with fluid responsiveness and patient outcomes. Notably, in patients with chronic heart failure, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), or cirrhosis, different phenotypes show distinct responses to fluid strategies. Although existing findings suggest that phenotype-directed fluid management shows significant promise, several major challenges persist, such as phenotype overlap, dynamic phenotypic shifts, and the lack of high-quality prospective clinical trials. Future research should integrate large-scale, multimodal data to establish dynamic and reproducible phenotyping systems, and validate phenotype-specific fluid strategies through clinical trials, thereby advancing sepsis treatment from empirical management toward precision medicine.

【Key words】 Sepsis; Chronic comorbidity; Phenotype; Fluid resuscitation management; Individualized therapy**Fund program:** Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (2023ZD0506506)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20251111-00546

脓毒症是一种由宿主对感染的免疫反应失调引发的严重临床综合征,可导致危及生命的器官功能障碍,严重威胁人类健康与生命安全^[1]。据统计,全球每年约有4890万例脓毒症病例,造成约1100万例患者死亡^[2]。基于全国住院数据的研究显示,2017至2019年我国住院脓毒症年龄标准化年发生率由342.06/10万人升至429.71/10万人,且57.5%的病例为65岁以上老年人,提示我国住院脓毒症负担沉重且具有明显老龄化特征^[3]。合并慢性心功能不全、慢性呼吸系统疾病等基础疾病的患者,脓毒症发病率和病死率更高,可能与慢病人群器官储备差、免疫失衡等原因相关,这也是精准治疗的核心难点^[3-5]。静脉输液治疗是目前临床

实践指南中的关键组成部分^[6]。然而,目前指南已将“统一给予30 mL/kg液体快速复苏”的推荐等级由“强推荐”下调为“弱推荐”,临床医生日益关注液体过负荷所带来的潜在危害^[7]。

不同的脓毒症患者对于同一治疗的反应存在差异,这可能归因于脓毒症的病理生理机制复杂,具有高度异质性^[8]。精准识别能够从特定治疗中获益的患者,是实现更为有效的治疗的关键。近年来,随着机器学习的发展,通过多维度评估疾病特征可以将患者划分为不同亚组,即表型^[9]。识别脓毒症表型可以筛选出对液体治疗反应不同的患者,为个体化治疗提供证据支持。因此,本文就脓毒症表型和个体化液

体治疗相关研究进展进行综述,按分型指标来源区分表型研究类型,在此基础上讨论其在慢病人群液体治疗中的应用证据,以期优化脓毒症治疗提供理论依据。

1 文献检索策略

本研究以“sepsis”“chronic disease”“fluid therapy”为英文检索词,在美国国立医学图书馆 PubMed 数据库进行检索。检索时间为各数据库建立至 2025 年 11 月。文献纳入标准:① 研究类型为临床试验或队列研究;② 研究内容聚焦于液体治疗;③ 研究对象为合并慢性基础疾病的脓毒症成人患者。文献排除标准:① 与研究内容不相关的文献;② 内容重复的文献;③ 无法获取全文的文献;④ 非英文文献。依据上述方法共检索到文献 328 篇。利用 Covidence 网站剔除重复文献,并根据纳入与排除标准,最终筛选出英文文献 15 篇。

2 基于临床表型指导的个体化液体复苏策略

2.1 单一临床指标分型指导慢病人群个体化液体复苏:基于单一临床指标的脓毒症分型,围绕合并不同慢性基础疾病的患者展开,明确心力衰竭(心衰)、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、慢性肺病、肝硬化等患者各自适宜的液体复苏策略,为个体化治疗提供初步依据。

合并慢性心功能不全的脓症患者容易出现液体过负荷,此类患者的液体策略可能需要更加保守。Powell 等^[10]根据入院前左室射血分数是否 ≤ 0.40 ,将 5 278 例脓症患者分为左室射血分数降低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者与非 HFrEF 患者,研究显示, HFrEF 组接受指南推荐液体复苏比例显著低于非 HFrEF 组(25% 比 37%, $P < 0.001$),但两组患者的住院病死率无显著差异(12% 比 3%, $P = 0.830$),液体复苏量与住院病死率之间无显著交互作用,提示此类患者无需标准复苏。美国 Premier Healthcare 数据库研究亦显示,充血性心衰患者液体复苏剂量与病死率呈“U”型关系,中等剂量组[4.0(2.4, 5.1)L]患者病死率最低^[11]。

对于合并晚期 CKD 的感染性休克患者,早期限制性液体策略可能更合适。在 CLOVERS 随机对照试验(randomized control trial, RCT)中,感染性休克患者分为限制性液体复苏策略组和开放性液体复苏策略组,两组患者的总体预后无显著差异^[12]。在二次分析中,根据估算肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 筛选出 196 例晚期 CKD 患者,结果显示,与开放性液体策略组相比,限制性液体策略组患者的 90 d 病死率显著降低[21.7% 比 39.4%, 风险比(hazard ratio, HR)=0.5, 95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 0.29~0.85], 28 d 内无器官支持天数也更多^[13]。同样的二次分析在合并急性肾功能不全的患者中进行,但液体复苏策略与此类患者的预后并无显著相关性^[14]。Rice 等^[15]对 105 例合并 CKD 的感染性休克患者进行回顾性研究,也发现晶体入量 $< 27 \text{ mL/kg}$ 的限制性液体治疗组患者的中位住院时间显著短于晶体入量 $\geq 27 \text{ mL/kg}$ 的开放性液体治疗组(5.1 d 比 7.7 d, $P = 0.003$)。CKD 患者肾脏排钠能力减退,给予过量液体会导致容量超负荷风险增加^[16]。

液体复苏过量易导致肺水肿的出现,合并慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的患者可能需要更保守的液体复苏策略。一项纳入重症监护病房(intensive care unit, ICU)内 162 例 COPD 患者的回顾性研究显示,在入 ICU 4 d 内,液体正平衡较高的患者有更高的病死率;与死亡患者相比,存活患者入 ICU 第 1 天的液体平衡中位数显著降低(200 mL 比 550 mL, $P = 0.003$)^[17]。虽然 COPD 患者可能因血流动力学不稳定需要补液,但过度液体复苏,尤其在早期阶段,可能会加重肺部负担,并不利于患者预后改善。

对于合并肝硬化的脓症患者,液体复苏策略的争论往往聚焦于对复苏液类型的选择。肝硬化患者的白蛋白水平通常低于一般人群,导致基线血压水平较低,免疫反应受损,氧化应激过度,并且容易出现浆膜腔积液^[18]。Brinkman 等^[19]的回顾性研究纳入 132 例合并肝硬化的感染性休克患者,其中 63.6% 患者在入院 6 h 内使用白蛋白,但白蛋白的应用并未改善患者肾脏替代治疗的使用率或病死率。该项回顾性研究的样本量较小,且白蛋白使用缺乏统一指征,存在明显的选择偏倚^[19]。之后 Philips 等^[20]进行 RCT 研究,纳入标准更为严格,且复苏方案相对规范。研究纳入 308 例肝硬化合并感染性休克患者,比较 5% 人白蛋白与生理盐水的复苏效果,结果显示,5% 人白蛋白组患者 28 d 病死率更低(43.7% 比 58.5%, $P = 0.03$)^[20]。Maiwall 等^[21]后续又对 20% 的白蛋白胶体液或平衡型晶体液进行 RCT 研究,结果显示,与平衡型晶体液组相比,白蛋白胶体液组更易达成平均动脉压 $\geq 65 \text{ mmHg}$ (1 mmHg=0.133 kPa)的目标(62% 比 22%, $P < 0.001$),透析需求减少(48% 比 62%, $P = 0.16$),但两组间 28 d 病死率无显著差异(58% 比 62%, $P = 0.57$)。两项研究在白蛋白浓度、给药时机及合并器官功能状态方面均存在差异,这些因素可能影响治疗效果。因此,目前关于白蛋白在肝硬化合并脓毒症中的作用仍缺乏一致结论,尚需进一步高质量研究验证。

2.2 多维度临床指标分型指导慢病人群个体化液体复苏:基于多维度临床指标的脓毒症分型通过聚类分析整合多项指标,既构建了反映异质性的静态表型,也建立了随病程动态变化的表型,为液体治疗的精准与动态调整提供更全面的支持。

通过临床指标聚类分析,可以更准确、全面地反映脓毒症的异质性。Seymour 等^[9]基于 29 项临床指标,采用一致性 K 均值聚类,将脓症患者分为 4 种临床表型,即 SENECA 分型,其中 β 表型患者以高龄、合并慢性疾病及肾功能障碍为特征。在 ProCESS 研究中,尽管早期目标导向治疗(early goal-directed therapy, EGDT)未改善患者预后^[22],但若研究人群以 α 型患者为主,EGDT 获益概率可升至 35%;反之,若 δ 型患者占比达 50%,出现有害结果的概率超过 60%;表明不同表型对治疗反应存在显著差异,个体化策略可能优化疗效。

在国内队列中,通过多维度临床指标同样发现脓症患者

者预后与个体化液体治疗存在关联。Zhang 等^[23]通过潜在剖面分析识别出 4 种脓毒症表型,揭示了预后与液体治疗的关联,其中多器官功能障碍型患者病死率高达 45.4%,每增加 1 000 mL 液体,患者死亡风险下降 11%;而在神经功能障碍型患者中,液体每增加 1 000 mL,患者死亡风险上升 20%。这提示液体治疗效应具有明显异质性,应根据患者表型精准调整。

临床患者的病情实时变化,动态表型的建立对于指导液体治疗的意义更大。Ma 等^[24]在 1 459 例感染性休克患者中,利用有限混合模型结合 K 均值聚类,基于 17 项临床指标建立 5 种表型。更多液体入量与呼吸衰竭类患者死亡风险增加相关($HR=1.15$),而与危重类患者死亡风险降低相关($HR=0.81$)。研究提示液体治疗应结合表型及病程阶段动态调整,个体化管理有助于优化复苏策略。

3 基于生物学表型指导的个体化液体复苏策略

3.1 单一组学分型指导慢病人群个体化液体复苏:基于单一组学的脓毒症生物学表型从代谢、转录层面揭示异质性,明确代谢失衡表型、转录组学表型与慢病人群液体反应的关联。

代谢组学的研究表明,脓症患者存在稳定的表型,不同的代谢状态与基础疾病有密切的关系,与液体管理反应密切相关。Antcliffe 等^[25]通过对两个感染性休克的 RCT 队列中 474 种血浆代谢物进行分析,识别出 3 种代谢表型,以溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)水平为核心特征,结果显示,与代谢相对正常的表型相比,低 LPC 表型患者的炎症水平更高,且 90 d 病死率显著增加。该研究中代谢失衡表型与糖尿病、CKD 等基础疾病有生物学重叠,提示慢病人群在罹患脓毒症时可能更易进展为高风险代谢表型,会有更高的炎症反应风险^[25]。而高炎症反应往往与血管通透性增加相关,这与液体复苏的效果密切相关^[26-27]。

转录组学研究同样提示脓毒症存在不同免疫与代谢表型,不同表型对液体复苏的耐受程度不同,提示液体管理需个体化。Chenoweth 等^[28]基于全球多中心脓毒症队列的外周血核糖核酸测序,利用无监督聚类识别出 4 种表型,包括免疫抑制型、高炎症型、免疫代谢型和免疫健全型,不同亚型在 28 d 病死率方面存在显著差异。慢性基础疾病在高炎症和免疫代谢型患者中更常见,提示慢病背景患者在脓毒症时会表现出不同的特征。本研究不仅揭示了慢病人群脓毒症的生物学异质性,也为液体管理的个体化提供了潜在依据。

3.2 多维度组学分型指导慢病人群个体化液体复苏:基于转录组学与蛋白质组学整合的多组学分型,通过构建预测模型,实现对患者液体策略反应的精准预测,为提升个体化液体治疗生存率提供技术支撑。

多组学整合可进一步提升液体策略预测的精准度。有学者通过整合转录组和蛋白质组数据,构建了预测限制性或积极性液体策略获益的多组学模型,研究利用最小绝对收缩与选择算子回归(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)模型从转录组数据中筛选出与治疗反应相

关的基因,计算每位患者的获益评分并将患者分为限制性液体治疗获益组和开放性液体治疗获益组,结果显示,患者实际接受的液体策略与模型推荐一致时,生存率显著提高;可从限制性液体复苏中获益的患者主要表现为更严重的肺损伤和肾损伤,但不同液体治疗策略获益患者的临床特征差异较小,而在转录组层面差异更明显,涉及免疫调节、细胞激活、血管通透性、细胞黏附、补体级联反应等通路的基因表达更高^[29]。

从临床角度看,该研究所识别的限制性液体复苏获益型患者表现出更严重的肺损伤和肾损伤^[29],这一特征在合并慢性心肺疾病或 CKD 的脓症患者中尤为常见。多组学分型通过捕捉分子通路差异,为识别这类高风险慢病患者提供了比传统临床指标更敏感的工具。因此,尽管该模型并非专门为慢病人群构建,其结果在慢病患者中的临床外推具有较高的生物学合理性。多组学分型作为补充工具,可弥补慢病人群中临床表型与真实生物学状态之间的“信息鸿沟”。未来仍需在慢病人群中开展前瞻性研究,验证多组学分型指导液体策略的安全性和有效性。

4 表型指导个体化液体治疗的挑战与方向

4.1 表型重叠:基于脓毒症表型的精准治疗在全球范围内进展迅速,但目前脓毒症表型研究面临表型重叠导致的分类模糊,以及循证医学证据不足两大核心挑战,制约了其向临床转化的进程。

表型之间存在部分重叠,不能完全区分临床患者。一项多中心前瞻性观察研究纳入 522 例脓症患者,比较几种不同的亚型分类方法^[30]:基于临床数据的 SENECA(α 、 β 、 γ 、 δ)、基于炎症标志物的急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)亚型(高炎症型和低炎症型)^[31]等。比较 SENECA 亚型与 ARDS 亚型时,71.3% 的 γ 型患者被归类为低炎症;同时,在 δ 型患者中,64% 被归类为高炎症^[30]。由不同研究团队采用不同类型数据所识别的亚表型之间存在重叠、互补关系,同一型患者群体中异质性依然存在。利用新的大数据库,结合临床表现和多组学特征开发新的分型策略,有望解决这一问题。

4.2 动态变化与循证证据缺乏:脓毒症表型主要以静态的回顾性研究数据为主,未纳入异质性足够显著的脓毒症人群,也未考虑表型的动态变化。表型会随着疾病的进展和治理措施干预而出现动态变化^[32]。需要多中心大样本的前瞻性纵向数据进行脓毒症表型的建立,才能充分阐释脓毒症的异质性。

从循证医学角度看,目前表型指导液体治疗的证据质量整体仍处于中等至较低水平。多数研究基于回顾性队列或随机试验的次级分析。仅有少数研究在前瞻性设计中验证了表型与治疗反应的关联,且尚缺乏以表型指导治疗为干预手段的 RCT。因此,现有证据更适合用于提出假设和风险分层,而非直接指导临床实践。

需要指出的是,目前多数脓毒症表型研究并非专门在合并慢性基础疾病的人群中开展。然而,慢病患者并非形成独

立于普通脓毒症患者之外的“全新疾病实体”，而是在既有脓毒症病理生理通路基础上叠加器官储备下降、免疫调控异常及代谢背景改变等特征。因此，基于炎症反应强度、免疫功能状态、器官功能损伤模式等核心病理过程所识别的脓毒症表型，在理论上具有向慢病人群外推的生物学合理性。

慢病人群脓毒症表型的建立充满了挑战，但伴随的是其潜在的临床转化价值。面对当前挑战，一方面，应整合大样本、多模态数据（临床指标 + 多组学数据），构建动态、可重复的表型分类体系，克服表型重叠与静态分型的局限性；另一方面，需通过多中心前瞻性研究验证表型的外部可重复性和有效性，再通过高质量 RCT 证实表型特异性液体策略的疗效，确保其在临床实践中能切实改善患者预后，最终实现脓毒症治疗的精准化突破。

综上所述，慢病人群脓毒症表型的建立为液体治疗提供了从“经验性”到“精准化”的转型契机。未来需结合多模态数据建立动态分型体系，通过前瞻性研究验证其外部可重复性和有效性，并通过临床试验验证表型特异性策略的疗效，最终改善患者预后。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623. Erratum in: *N Engl J Med*, 2013, 369(21): 2069.
- [2] 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.
- [3] China Critical Care Clinical Trials Group (CCCCCTG). National incidence and mortality of hospitalized sepsis in China[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 84. DOI: 10.1186/s13054-023-04385-x.
- [4] Danaei PA, Moss M, Mannino DM, et al. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy[J]. *Chest*, 2006, 129(6): 1432–1440. DOI: 10.1378/chest.129.6.1432.
- [5] Collège des Utilisateurs des Bases des données en Réanimation (CUB-Réa) Group. Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study*[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(7): 1666–1675. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000321.
- [6] 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.
- [7] Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death[J]. *Shock*, 2015, 43(1): 68–73. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000268.
- [8] Leligedowicz 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.
- [9] 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.
- [10] Powell RE, Kennedy JN, Senussi MH, et al. Association between preexisting heart failure with reduced ejection fraction and fluid administration among patients with sepsis[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(10): e2235331. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.35331.
- [11] Corl KA, Levy MM, Holder AL, et al. Moderate IV fluid resuscitation is associated with decreased sepsis mortality[J]. *Crit Care Med*, 2024, 52(11): e557–e567. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006394.
- [12] National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network. Early restrictive or liberal fluid management for sepsis-induced hypotension[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(6): 499–510. DOI: 10.1056/NEJMoa2212663.
- [13] Jorda A, Douglas IS, Staudinger T, et al. Fluid management for sepsis-induced hypotension in patients with advanced chronic kidney disease: a secondary analysis of the CLOVERS trial[J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 231. DOI: 10.1186/s13054-024-05019-6.
- [14] Khader A, Zelnick LR, Sathe NA, et al. The interaction of acute kidney injury with resuscitation strategy in sepsis: a secondary analysis of a multicenter, phase 3, randomized clinical trial (CLOVERS)[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 208(12): 1335–1338. DOI: 10.1164/rccm.202308-1448LE.
- [15] Rice DM, Ratliff PD, Judd WR, et al. Assessing the impact of CKD on outcomes in septic shock patients receiving standard Vs reduced initial fluid volume[J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38(10): 2147–2150. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.07.055.
- [16] NephroTest Study Group. Extracellular fluid volume is associated with incident end-stage kidney disease and mortality in patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(4): 1020–1029. DOI: 10.1016/j.kint.2019.06.017.
- [17] Köksal A, Acar N, Yildirim H, et al. The effect of fluid therapy on the clinical outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department[J/OL]. *Egypt J Bronchology*, 2025, 19: 21 [2025-09-05]. <https://link.springer.com/article/10.1186/s43168-025-00380-8>.
- [18] Durand F, Kellum JA, Nadim MK. Fluid resuscitation in patients with cirrhosis and sepsis: a multidisciplinary perspective[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(1): 240–246. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.02.024.
- [19] Brinkman HM, Kashani KB, Gallo de Moraes A, et al. Impact of early albumin use for resuscitation in patients with septic shock and cirrhosis[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2025, 2025: 8637440. DOI: 10.1155/cjgh/8637440.
- [20] Philips CA, Maiwall R, Sharma MK, et al. Comparison of 5% human albumin and normal saline for fluid resuscitation in sepsis induced hypotension among patients with cirrhosis (FRISC study): a randomized controlled trial[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(4): 983–994. DOI: 10.1007/s12072-021-10164-z.
- [21] Maiwall R, Kumar A, Pasupuleti SSR, et al. A randomized-controlled trial comparing 20% albumin to plasmalyte in patients with cirrhosis and sepsis-induced hypotension [ALPS trial][J]. *J Hepatol*, 2022, 77(3): 670–682. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.043.
- [22] ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(18): 1683–1693. DOI: 10.1056/NEJMoa1401602.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Anteliff DB, Harte E, Hussain H, et al. Metabolic septic shock sub-phenotypes, stability over time and association with clinical outcome[J]. *Intensive Care Med*, 2025, 51(3): 529–541. DOI: 10.1007/s00134-025-07859-4.
- [26] Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(7): 689–691. DOI: 10.1056/NEJMcibr1007320.
- [27] ADQI XIV Workgroup. The endothelium in sepsis[J]. *Shock*, 2016, 45(3): 259–270. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000473.
- [28] Chenoweth JG, Brandsma J, Striegel DA, et al. Sepsis endotypes identified by host gene expression across global cohorts[J]. *Commun Med (Lond)*, 2024, 4(1): 120. DOI: 10.1038/s43856-024-00542-7.
- [29] Chinese Multi-omics Advances In Sepsis (CMAISE) Consortium. Identifying septic shock subgroups to tailor fluid strategies through multi-omics integration[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9028. DOI: 10.1038/s41467-024-53239-9.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Xu ZX, Mao CS, Su C, et al. Sepsis subphenotyping based on organ dysfunction trajectory[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 197. DOI: 10.1186/s13054-022-04071-4.

(收稿日期: 2025-11-11)

(本文编辑: 张耘菲)