

脓毒症相关微小 RNA 研究热点的可视化分析

易琰 朱丽菁 张礼科 孙宁 李志 冯革 刘莹莹 伍国胜 夏照帆

上海海军军医大学第一附属医院烧伤外科, 全军烧伤研究所, 中国医学科学院烧伤暨烧创复合伤救治关键技术
创新单元, 上海 200433

通信作者: 夏照帆, Email: xiazhaofan_smmu@163.com

【摘要】 目的 通过对脓毒症相关微小 RNA (miRNA) 的研究文献进行可视化分析, 探讨国内外该研究热点主题及未来研究趋势。**方法** 采用文献计量学分析, 检索中国知网和科学网(WOS)数据库核心合集中2010年1月1日至2025年1月1日发表的符合文章纳入标准的脓毒症相关 miRNA 的文献, 采用 CiteSpace6.3.1 软件进行关键词共现分析、关键词突现情况分析以及关键词聚类分析, 再将关键词按照时间排序生成关键词聚类时间线图, 探讨脓毒症相关 miRNA 现状和热点演变过程。**结果** 从中国知网和 WOS 数据库核心合集中分别检索到 135、1 278 篇文献。中国知网 135 篇文献中, 脓毒症、预后、微小 RNA、急性肺损伤、急性肾损伤等关键词出现频次和中心性较高; WOS 数据库核心合集的 1 278 篇文献中, expression、sepsis、inflammation、cells、micrornas 等关键词出现频次和中心性较高。中国知网中突现强度排前 10 位的关键词为微小 RNA、炎症反应、炎症因子、白细胞介素-10、肿瘤坏死因子- α 、急性呼吸窘迫综合征、白细胞介素-35、脓毒性休克、大鼠、微小 RNA-155(miR-155); WOS 数据库核心合集中, 突现强度排前 10 位的关键词为 expression、NF- κ B、microRNA、cells、induction、pathway、mechanisms、septic shock、mortality、cancer。中国知网中有代表性的聚类标签是 #0 预后、#1 微小 RNA、#2 脓毒性休克等; WOS 数据库核心合集中有代表性的聚类标签是 #0 acute lung injury、#1 cancer、#2 septic shock 等。在中国知网和 WOS 数据库核心合集中, 早期关键词主要围绕脓毒症相关炎症因子及相关机制的研究, 后期研究中心逐渐转移到临床生理损伤及并发症和病死率, 此外, 后期中文献更致力于深入研究微观分子机制, 出现了微小 RNA-126、AMP 活化蛋白酶、白细胞介素-35 等关键词。被引用次数排前 10 位的英文文献, 研究者对于各类 miRNA 作为脓毒症的生物标志物研究关注度很高, 如 miR-146a、miR-223、miR-146 等有潜力的生物标志物。**结论** 国内外脓毒症相关 miRNA 的研究方向和热点存在相似性及差异性。脓毒症研究范式已从早期关注患者整体并发症及预后的临床观察, 逐渐转向以炎症因子、信号通路等分子机制为核心的基础研究。在此背景下, miRNA 作为脓毒症新型生物标志物的研究日益受到重视, 无论在基础研究还是临床治疗领域, miRNA 均是脓毒症研究中极具潜力的方向。

【关键词】 脓毒症; 微小 RNA; 文献计量学; 可视化分析

基金项目: 上海市重中之重研究中心建设项目 (2023ZZ02013); 海军军医大学第一附属医院 (上海长海医院) 基础医学研究专项 (2023PY25); 海军军医大学“启航”人才计划 (2023QH051)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.04.003

Visualization of the current status and hotspots of sepsis-associated microRNA research

Yi Wei, Zhu Lijing, Zhang Like, Sun Ning, Li Zhi, Feng Ping, Liu Yingying, Wu Guosheng, Xia Zhaofan

Department of Burn Surgery, the First Affiliated Hospital of Shanghai Naval Medical University, Institute of Burn Research of the PLA, Research Unit of Key Techniques for Treatment of Burns and Combined Burns and Trauma Injury, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Xia Zhaofan, Email: xiazhaofan_smmu@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the academic literature on sepsis-related microRNA (miRNA) at worldwide, and to identify thematic hotspots and future research trends. **Methods** A bibliometric analysis was employed to retrieve the literature on sepsis-related miRNA published in the core collection of China National Knowledge Infrastructure (CNKI), and Web of Science (WOS) databases from January 1, 2010, to January 1, 2025, which met the article inclusion criteria, and used CiteSpace 6.3.1 software to perform the co-occurrence analysis of keywords, keyword emergence analysis, and cluster analysis; on the basis of these analyses, the keywords were sorted according to time to generate clustering time line figure to explore the current status and hotspot evolution process of sepsis-related miRNA. **Results** A total of 135 and 1 278 articles were retrieved from CNKI and the core collection of WOS databases, respectively. The frequency and centrality of keywords such as sepsis, prognosis, microRNA, acute lung injury, acute kidney injury, etc. were high in 135 documents in CNKI; in 1 278 documents in WOS core collection, the frequency and centrality of keywords such as expression, sepsis, inflammation, cells, micrornas, etc. were high; The top 10 keywords in the CNKI database in terms of burst intensity were: microRNA, inflammatory response, inflammatory factor, interleukin-10, tumor necrosis factor- α , acute respiratory distress syndrome, interleukin-35, septic shock,

rat, tiny microRNA-155 (miR-155); the top 10 keywords in the core collection of the WOS database in terms of burst intensity were: expression, NF- κ B, microRNA, cells, induction, pathway, mechanisms, septic shock, mortality, cancer. Representative clustering tags in the CNKI are #0 prognosis, #1 miRNA, #2 septic shock; The representative clustering labels in the core collection of WOS database are #0 acute lung injury, #1 cancer, #2 septic shock, and so on. In CNKI and WOS core databases, the early keywords mainly revolve around the study of inflammatory factors and related mechanisms of sepsis, and the research center gradually shifts to the clinical physiological injuries as well as complications and mortality in the later stage, miRNA-126, AMP-activated protein kinase, interleukin-35 and other keywords have emerged. Among the top 10 most-cited English literature, researchers have paid particular attention to studying various miRNA as potential biomarkers of sepsis, including miR-146a, miR-223 and miR-146. **Conclusions** There are similarities and differences in the direction and hotspots of sepsis-related miRNA research in China and abroad. The research paradigm of sepsis has gradually shifted from the early clinical observation focusing on the overall complications and prognosis of patients to the basic research centered on the molecular mechanisms of inflammatory factors and signaling pathways. In this context, the study of miRNA as novel biomarkers for sepsis has been increasingly emphasized, and miRNA represent a promising direction for sepsis research, with potential applications both in basic research and clinical treatment.

[Key words] Sepsis; MicroRNA; Bibliometric; Visual analysis

Fund program: Key Research Center Construction Project of Shanghai (2023ZZ02013); Fundamental Medical Research Project of the First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Shanghai Changhai Hospital) (2023PY25); "Qihang" Talent Program of Naval Medical University (2023QH051)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.04.003

脓毒症为宿主对感染的反应失调而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)危重患者死亡的重要原因之一。研究显示,脓毒症住院患者的总病死率为 26.7%,而在 ICU 的总病死率上升至 41.9%^[1]。国内 ICU 脓毒症的发病率为 20.6%,患者 90 d 病死率高达 35.5%^[2]。目前脓毒症的发病机制尚未完全阐明,其病因复杂,高危因素包括糖尿病、肝硬化、恶性肿瘤等基础疾病,还包括器官移植、长期使用免疫抑制剂和长期留置导管等干预措施^[3]。众所周知,脓毒症患者治疗费用高昂,预后较差,即使是幸存者也可能会经历长期认知和功能障碍,给家庭和社会带来巨大的经济负担^[4]。微小 RNA (microRNA, miRNA) 通过降解 mRNA 或阻断其翻译达到抑制部分蛋白表达,在广泛的生理和病理过程中发挥重要作用^[5]。既往已有研究显示,miRNA 不仅参与脓毒症发病机制的调控,亦可作为生物标志物辅助脓毒症的诊断和预警^[6-8]。为此,本研究应用 CiteSpace 6.3.1 软件对中国知网及科学网(Web of Science, WOS)数据库核心合集 2010 至 2025 年脓毒症相关 miRNA 的研究进行文献可视化分析,系统揭示脓毒症相关 miRNA 的热点前沿,旨在为后续研究提供借鉴和参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源:检索中国知网数据库和 WOS 数据库核心合集中 2010 年 1 月 1 日至 2025 年 1 月 1 日公开发表的文献,文献类型为论著和综述,剔除学位论文、会议论文等。采用检索式=(主题:脓毒症 +

脓毒性休克 + 脓毒血症)AND(主题: microRNA + microrna+micrornas+ 微小 RNA+miRNA+miR)检索中国知网数据库。采用检索式=(TS=(miRNA OR microRNA OR miRNA OR miR-1* OR miR-2* OR miR-3* OR miR-4* OR miR-5* OR miR-6* OR miR-7* OR miR-8* OR miR-9*))AND TS=(sepsis OR severe sepsis OR septic shock OR endotoxemia OR SIRS OR systematic inflammatory response syndrome)检索 WOS 数据库。检索结果均由第一和第二作者通过阅读文献题目和摘要人工手动筛选符合纳入标准的文献。鉴于本研究的性质和数据来源,本院伦理委员会在研究立项时已对本研究进行审查,并给予伦理豁免的决定。

1.2 可视化分析:采用 1.1 的文献入选标准和检索式,检索中国知网数据库和 WOS 数据库核心合集。

1.2.1 数据处理与参数设置:将在中国知网检索到的文献以“refworks”格式导出到本地,将在 WOS 数据库核心合集中检索到的文献以“txt”格式导出到本地,再导入 CiteSpace 6.3.1 软件中格式转换后进行可视化分析,时间分区设置为 1 年,设置节点类型为关键词。参数设置完成成功运行后对关键词进行分析。

1.2.2 关键词共现:在 CiteSpace 中选择 Pathfinder 修建选项,使节点和连线更加突出。对两个数据库中的文献进行共现分析,确定文献代表学科中各主题之间的联系及该领域研究热点随时间演变过程。本研究统计了中国知网和 WOS 数据库中突现强度

前 25 位的关键词和相关突显情况,从突显强度及持续时间方面揭示了在某一段时间内所受到高度关注的研究热点。

1.2.3 关键词聚类:关键词聚类是指在 CiteSpace 软件中将关键词分为多个文献簇群^[9]。其编号越靠前,代表其聚类规模越大。本研究使用 CiteSpace 软件中对数极大似然比聚类算法,在关键词共现基础上得到了关键词聚类图。图谱的结构显著性和聚类效果由模块值 Q 和平均轮廓值 S 来判断。当 $Q > 0.03$ 时,表示聚类结构显著;当 $S > 0.7$ 时,表示聚类结果合理可信,并且该数值越大则代表该聚类成员的相似性越高。在关键词聚类的基础上,按照时间分布进行转化得到时间线图,从时间维度展示关键词演进过程和文献之间各研究进展及其联系。

2 结果

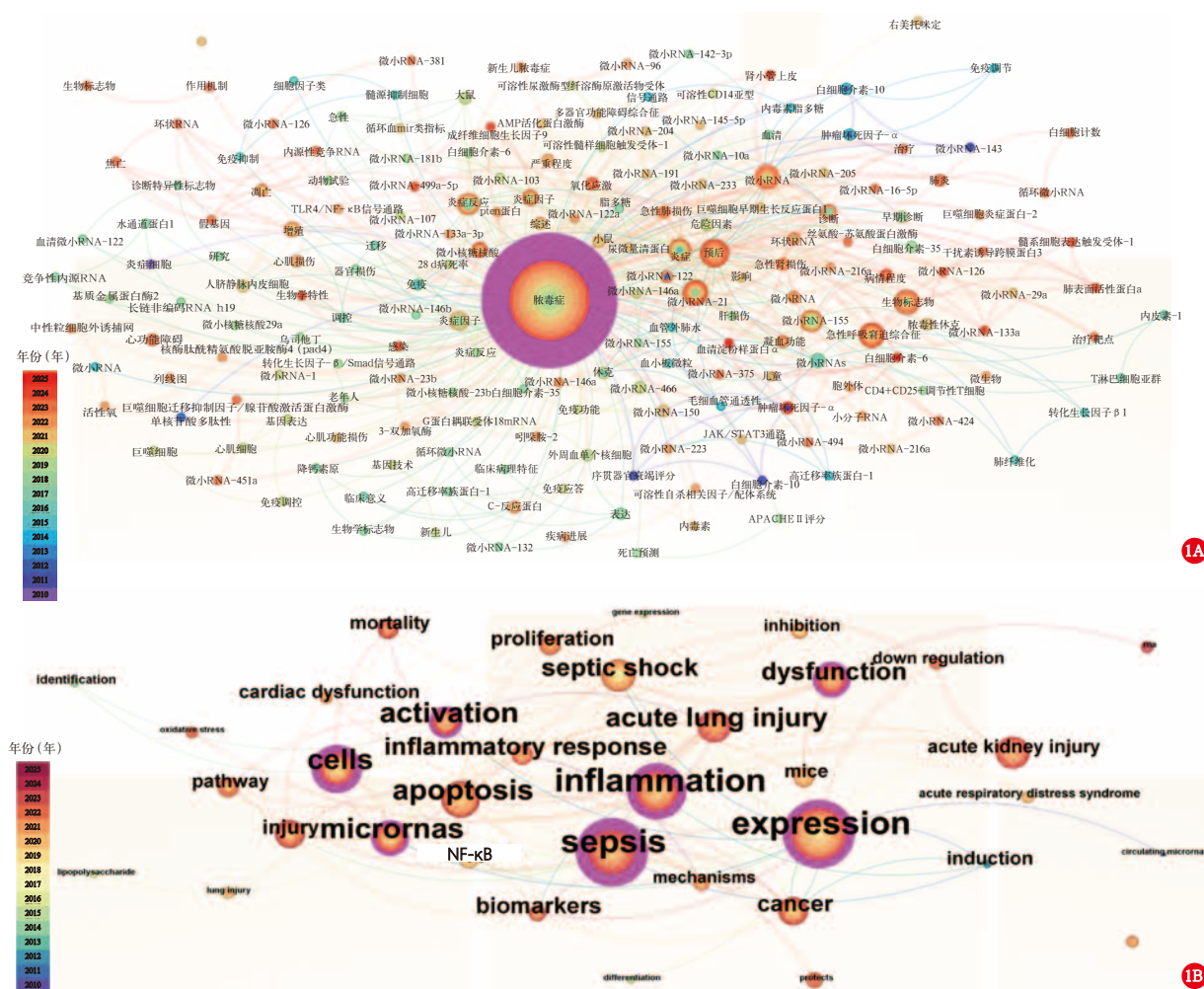
2.1 发文量:从 WOS 数据库核心合集中检索出

1 278 篇有效英文文献,从中国知网中检索出 135 篇有效中文文献。2010 至 2021 年,脓毒症相关 miRNA 领域英文文献发文量呈迅速上升趋势,尤其是 2020 和 2021 年达到较高水平,均在 200 篇以上;中文文献的发文量波动较大,在 2015 至 2021 年发文量较高,尤其是 2020 年达到峰值为 23 篇。

2.2 关键词共现分析

2.2.1 关键词共现:中国知网脓毒症相关 miRNA 领域的文献中频次靠前的 5 个关键词从高到低排列,依次为:脓毒症、预后、微小 RNA、急性肺损伤(acute lung injury, ALI)和急性肾损伤。WOS 数据库核心合集中脓毒症相关 miRNA 领域的文献中频次靠前的 5 个关键词从高到低排列依次为:expression、sepsis、inflammation、cells、micrornas (图 1)。

2.2.2 关键词突显:在中国知网中,突显强度排前



注:紫色圆环标识关键词的高中心性;节点大小反映关键词的出现频率,节点越大,出现频率越高;连线数量体现关键词之间的关联,连线越多,表明关键词在同一篇文献中共现的频率越高;TLR4 为 Toll 样受体 4, JAK/STAT3 为 Janus 激酶 / 信号转导与转录激活因子 3, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II

图 1 2010 至 2025 年中国知网中 135 篇(A)和 WOS 数据库核心合集中 1 278 篇(B)脓毒症相关 miRNA 文献的关键词共现图

10 位的关键词为：微小 RNA、炎症反应、炎症因子、白细胞介素 -10、肿瘤坏死因子 - α 、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、白细胞介素 -35、脓毒性休克、大鼠、微小 RNA-155；WOS 数据库核心合集中，突现强度排前 10 位的关键词为：expression、NF-kappaB、micrornas、cells、induction、pathway、mechanisms、septic shock、mortality、cancer。中文文献中突现持续时间最长的关键词 (2011 至 2015 年) 为白细胞介素 -10 和肿瘤坏死因子 - α ，突现强度最高的关键词为微小 RNA。英文文献中突现持续时间最长的关键词 (2012 至 2017 年) 是 microRNA，突现强度最高的关键词是 expression (表 1)。

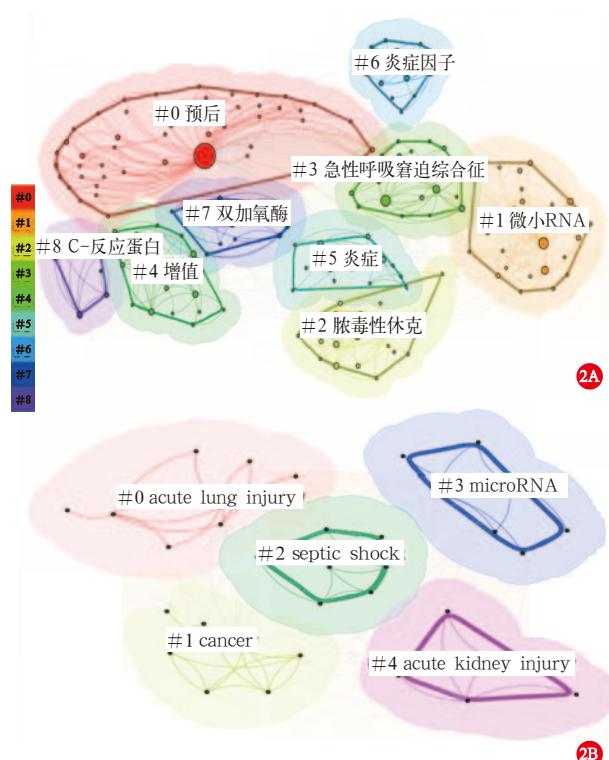
表 1 2010 至 2025 年中国知网中 135 篇和 WOS 数据库核心合集中 1 278 篇脓毒症相关 miRNA 文献突现强度排前 10 位关键词的突现情况

关键词	突现强度	关键词	突现强度
微小 RNA	1.70	expression	10.09
炎症反应	1.51	NF- κ B	9.80
炎症因子	1.38	microRNA	9.42
白细胞介素 -10	1.22	cells	7.94
肿瘤坏死因子 - α	1.22	induction	6.03
急性呼吸窘迫综合征	1.20	pathway	5.45
白细胞介素 -35	0.99	mechanisms	5.30
脓毒性休克	0.94	septic shock	4.80
大鼠	0.94	mortality	4.78
微小 RNA-155	0.93	cancer	4.46

2.3 关键词聚类分析

2.3.1 关键词聚类图：中国知网关键词聚类图谱模块值 Q 为 0.4879，平均轮廓值 S 为 0.8577，前 9 个具有代表性的聚类标签分别是 #0 预后、#1 微小 RNA、#2 脓毒性休克、#3 急性呼吸窘迫综合征、#4 增殖、#5 炎症、#6 炎症因子、#7 双加氧酶、#8 C-反应蛋白。WOS 数据库核心合集中关键词聚类图谱的模块值 Q 为 0.20，平均轮廓值 S 为 0.61，前 5 个具有代表性的聚类标签分别是 #0 acute lung injury、#1 cancer、#2 septic shock、#3 microRNA、#4 acute kidney injury (图 2)。

2.3.2 关键词聚类时间线图：在中国知网和 WOS 数据库核心合集，早期关键词主要围绕脓毒症相关炎症因子及相关机制的研究，出现了肿瘤坏死因子 - α 、白细胞介素 -10、微小 RNA-150、单核苷酸多态性及 activation、NF- κ B 等关键词。后期中国知网与 WOS 数据库核心合集关注点略有不同，两者相同的地方在于研究中心逐渐转移到临床生理损伤及



注：聚类标签数值越小表示聚类规模越大、所包含关键词节点越多

图 2 2010 至 2025 年中国知网中 135 篇 (A) 和 WOS 数据库核心合集中 1 278 篇 (B) 脓毒症相关 miRNA 文献的关键词聚类图

并发症和病死率，出现了脓毒症心肌病、脓毒症心肌损伤、急性腹膜炎、急性肾损伤等及 dysfunction、cardiac dysfunction、acute kidney injury、mortality 等；不同之处在于，中文文献致力于研究更深入更广泛的分子机制，出现了微小 RNA-126、AMP 活化蛋白酶、白细胞介素 -35、可溶性 cd14 亚型、作用机制等关键词 (图 3)。

2.4 文献被引分析：2015 年后，WOS 核心数据库核心合集中出现了较多被引文献，排名前 3 位的文献分别是 Singer 等^[10]、Benz 等^[11] 和并列第二的 Cecconi 等^[12] 及排名第 3 的 Poston 等^[13] 发表文献。同时本研究对 WOS 数据库核心合集的文献进行了文献被引次数的统计，并且列出了被引用次数最多的 10 篇文献。文献被引次数是衡量其学术价值和影响力的重要指标之一，被频繁引用的文献往往意味着其研究成果得到了学术界的广泛认可，具有较高的质量和参考价值。同时也能一定程度上体现研究领域的热门程度。在被引用次数前十的文献中，研究者对于各类 miRNA 作为脓毒症的生物标志物研究关注度很高，miR-146a、miR-223、miR-146、miR-150 均被列为具有潜力的生物标志物 (表 2)。

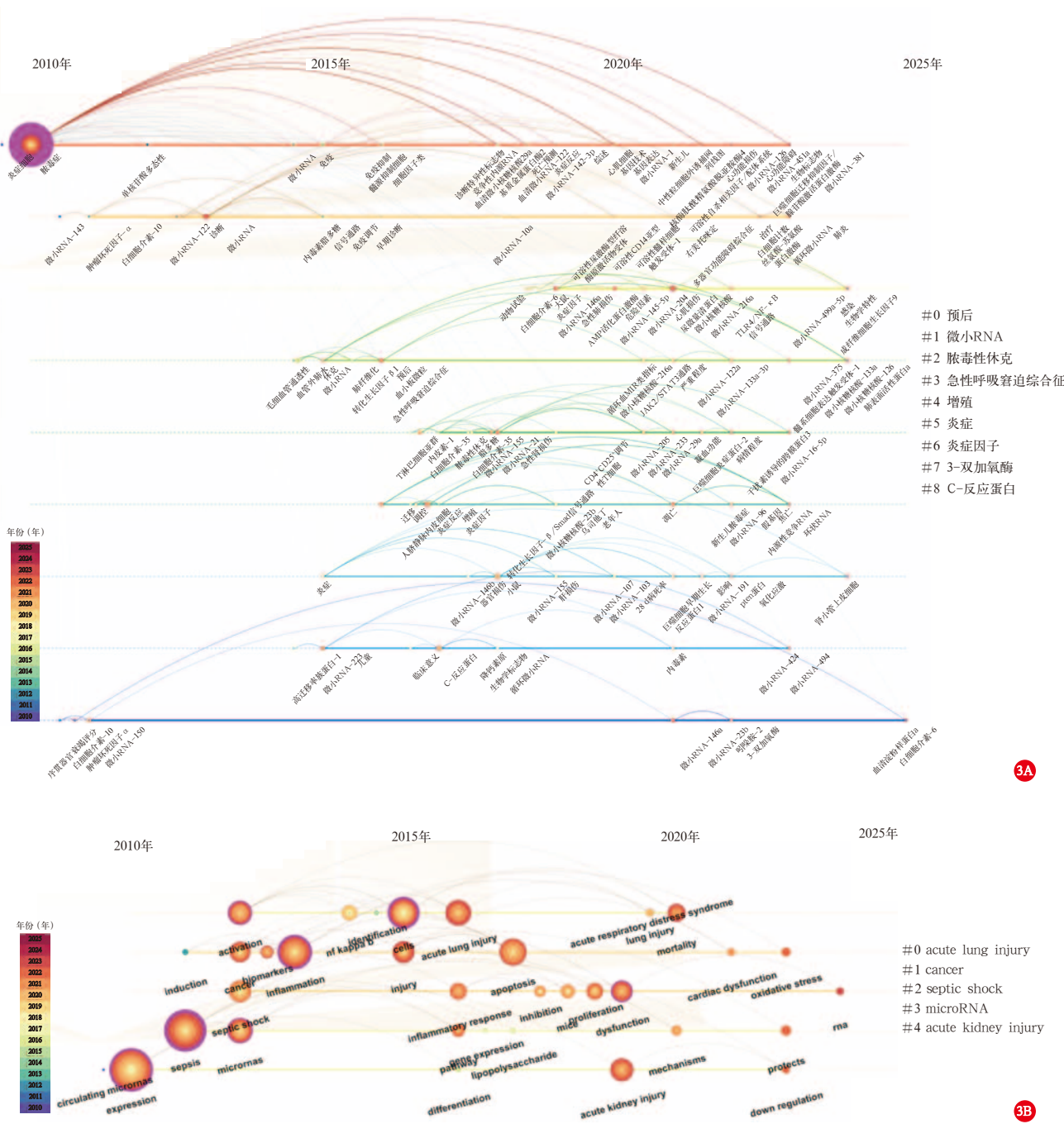


表 2 2010 至 2025 年 WOS 数据库核心合集中脓毒症相关 miRNA 被引次数排前 10 位的文献									
作者	年份 (年)	文献 类型	影响因子 (2023 年)	被引次数 (次)	作者	年份 (年)	文献 类型	影响因子 (2023 年)	被引次数 (次)
Bartel ^[5]	2004	论著	64.5	117	Wang 等 ^[15]	2010	临床试验	3.1	112
Singer 等 ^[10]	2016	论著	120.7	255	Taganov 等 ^[16]	2006	论著	11.1	109
Benz 等 ^[11]	2016	论著	5.6	100	Vasilescu 等 ^[17]	2009	论著	3.7	108
Cecconi 等 ^[12]	2018	论著	168.9	73	Bartel ^[18]	2009	论著	64.5	79
Livak 等 ^[14]	2001	论著	4.8	123	Roderburg 等 ^[19]	2013	论著	3.7	72

3 讨论

一直以来 miRNA 是脓毒症领域的研究热点,本研究基于 CiteSpace 分析了近 15 年来国内外脓毒症相关 miRNA 领域的文献。CiteSpace 是一个用于文献计量学和可视化分析的工具^[20]。

发文量在一定程度上能反映特定领域的研究热度和关注度^[21]。自 2024 年以来,国内外文献虽仍在关注脓毒症相关 miRNA 领域的研究,但整体呈现缓慢下降趋势,从侧面反映了脓毒症相关 miRNA 研究热度在逐渐下降,于我国国情而言,可能是因为:① 由于 miRNA 的种类复杂性及异质性,对其进行的研究结果大相径庭^[22];② miRNA 检测中存在的技术挑战,如标准化方法的缺乏及样本来源和实验设计的异质性,显著影响了研究结果的可重复性和跨研究可比性;③ 研究热点逐渐分散,如中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)在脓毒症中的作用逐渐受到国内外学者关注^[23];④ 尽管 miRNA 作为诊断标志物和治疗靶点有广阔前景,但其临床应用仍面临重大挑战;⑤ 病理机制认知已从单纯的炎症反应模式转向免疫失衡理论框架,研究范式随之发生显著转变:一方面,免疫细胞亚型的功能分析逐渐成为研究核心,全身免疫性调节的临床转化也受到了更多关注^[24-26]。此外,高通量测序技术的快速发展,特别是转录组测序、单细胞测序和空间转录组测序等技术的突破性进展,极大地推动了相关领域的研究热潮^[27-30]。随着基因编辑技术和递送系统的不断完善,miRNA 作为一种重要的调控分子,仍可能在疾病早期诊断标志物开发、靶向辅助治疗等细分领域重新获得研究者的关注,展现出独特的应用价值。

关键词共现分析和聚类分析能揭示某一研究领域的核心主题和热点问题,通过将高频关键词进行归类 and 可视化展示,形成清晰的研究脉络。而关键词突现分析则侧重于捕捉关键词在不同时间段内的变化趋势,从而反映研究领域的动态演变和未来发展方向。此外,时间线图能以时间序列的方式呈现研究主题的演变路径,直观展示学科领域的发展进程^[20]。关键词共现分析结果显示,国内外已发表论文的关键词多集中于脓毒性休克、炎症、急性肺/肾损伤、预后等方面。此外,关键词聚类分析结果亦提示 ALI/ARDS 为焦点。其原因可能为:① ALI/ARDS 在脓毒症中的高发病率、致命性,然而目前尚缺乏特异性治疗手段,传统支持疗法

(如机械通气)效果有限,其治疗可能成为脓毒症的突破;② 脓毒症相关 ALI/ARDS 的病理机制复杂,涉及炎症、内皮损伤、氧化应激等,而 miRNA 的多靶点调控特性适合研究这些复杂机制,可能成为脓毒症相关 ALI/ARDS 精准干预的靶点。Yang 等^[6]通过动物实验发现,来源于 M2 样巨噬细胞的细胞外囊泡可以 miR-709 介导的方式,有效减轻 ALI,为评估疾病严重程度和治疗 ALI/ARDS 提供了潜在策略。Dos Santos 等^[7]通过给予间充质基质细胞降低 miR-193b-5p 的表达,发现体内抑制其表达可保护小鼠免受内毒素诱导的肺损伤。Hawez 等^[8]通过对野生型小鼠和 miR-155 基因敲除小鼠实行盲肠结扎穿孔,结果显示基因敲除小鼠肺部炎症细胞和炎症标志物较野生型小鼠显著降低。

虽然脓毒症已经确定了集中于初步筛选的生物标志物,但基于其生物标志物的非特异性,学者们更加专注于研究更敏感和特异的生物标志物,如 miRNA^[31]。一项纳入 5 225 例脓毒症患者和 4 008 例对照者,针对脓毒症诊断中 miRNA 使用情况的荟萃分析显示,血清标本中 miR-155-5p 有可靠诊断准确性^[32]。另一项涉及了 2 210 例脓毒症患者和 1 502 例对照者的研究发现,miR-223-3p 可作为诊断脓毒症的可靠生物标志物^[33]。但目前尚无国际认可的 miRNA 提取方案,并且 miRNA 含量和数量会由于分离方法差异而变化,如传统超速离心和 TRIzol-LS 方法及不同类型试剂盒的使用^[34]。这可能成为 miRNA 进行临床转化应用的障碍之一。近年来,基于机器学习的多模态整合模型,人工智能(artificial intelligence, AI)技术在脓毒症的早期诊断与预后预测领域展现出显著潜力。AI 能通过常规临床数据和实验室检查对于脓毒症和严重脓毒症(伴器官衰竭脓毒症)进行检测, Mao 等^[35]在 684 000 例患者的多中心队列中衍生出了针对脓毒症和脓毒性休克的预测工具 InSight,其受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)下面积(area under the curve, AUC)分别达到了 0.92 和 0.87;且发病 4 h 前预测脓毒性休克的 AUC 为 0.96,严重脓毒症的 AUC 为 0.85。同时 AI 对于非常规生物标志物和脓毒症的预测模型也初有成效,一项涉及 3 012 例患者 19 项研究的荟萃分析显示,用于诊断脓毒症的降钙素原 AUC 为 0.84^[36]。除了诊断,脓毒症的病死率预测可以通过转录组学数据实现, Galtung 等^[37]和 Brakenridge

等^[38]进行的前瞻性观察研究证实了转录组学方法能够增强急诊科和手术患者脓毒症死亡的预测准确性。基于此类成功案例, miRNA 作为新兴生物标志物,或许能借助 AI 的机器学习算法整合高通量 miRNA 表达谱与临床数据,构建合理的动态预测模型以提升脓毒症早期诊断和预后评估时效性,从而加速其临床转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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 expanded systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (8): 1552–1562. DOI: 10.1007/s00134-020-06151-x.
- [2] 黄玲玲. 我国脓毒症患者 300 万,病死率达 32% [N]. *医师报*, 2023-11-02 (B03).
- [3] Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M, et al. Hospital incidence and mortality rates of sepsis [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2016, 113 (10): 159–166. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0159.
- [4] Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis [J]. *JAMA*, 2010, 304 (16): 1787–1794. DOI: 10.1001/jama.2010.1553.
- [5] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, 116 (2): 281–297. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5.
- [6] Yang J, Huang XF, Yu Q, et al. Extracellular vesicles derived from M2-like macrophages alleviate acute lung injury in a miR-709-mediated manner [J]. *J Extracell Vesicles*, 2024, 13 (4): e12437. DOI: 10.1002/jev2.12437.
- [7] Dos Santos CC, Amatullah H, Vaswani CM, et al. Mesenchymal stromal (stem) cell therapy modulates miR-193b-5p expression to attenuate sepsis-induced acute lung injury [J]. *Eur Respir J*, 2022, 59 (1): DOI: 10.1183/13993003.04216-2020.
- [8] Hawez A, Taha D, Algabber A, et al. MiR-155 regulates neutrophil extracellular trap formation and lung injury in abdominal sepsis [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 111 (2): 391–400. DOI: 10.1002/JLB.3A1220-789RR.
- [9] Chen CM. Searching for intellectual turning points: progressive knowledge domain visualization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101 Suppl 1 (Suppl 1): 5303–5310. DOI: 10.1073/pnas.0307513100.
- [10] 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.
- [11] Benz F, Roy S, Trautwein C, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for sepsis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (1): 78. DOI: 10.3390/ijms17010078.
- [12] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10141): 75–87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
- [13] Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury [J]. *BMJ*, 2019, 364: k4891. DOI: 10.1136/bmj.k4891.
- [14] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-(Delta Delta C(T))} Method [J]. *Methods*, 2001, 25 (4): 402–408. DOI: 10.1006/meth.2001.1262.
- [15] Wang JF, Yu ML, Yu G, et al. Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for sepsis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394 (1): 184–188. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.145.
- [16] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103 (33): 12481–12486. DOI: 10.1073/pnas.0605298103.
- [17] Vasilescu C, Rossi S, Shimizu M, et al. MicroRNA fingerprints identify miR-150 as a plasma prognostic marker in patients with sepsis [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (10): e7405. DOI: 10.1371/journal.pone.0007405.
- [18] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. *Cell*, 2009, 136 (2): 215–233. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
- [19] Roderburg C, Luedde M, Vargas Cardenas D, et al. Circulating microRNA-150 serum levels predict survival in patients with critical illness and sepsis [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (1): e54612. DOI: 10.1371/journal.pone.0054612.
- [20] 陈悦,陈超美,刘则渊,等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. *科学学研究*, 2015, 32 (2): 242–253. DOI: 10.3969/j.issn.1003-2053.2015.02.009.
- [21] 邱均平,王明芝. 1999 ~ 2008 年国内数字图书馆研究论文的计量分析 [J]. *情报杂志*, 2010, 29 (2): 1–5. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1965.2010.02.001.
- [22] Shen K, Wang X, Wang Y, et al. miR-125b-5p in adipose derived stem cells exosome alleviates pulmonary microvascular endothelial cells ferroptosis via Keap1/Nrf2/GPX4 in sepsis lung injury [J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102655. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102655.
- [23] Zhang H, Wang Y, Qu M, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13 (1): e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170.
- [24] Wang Z, Wang Z. The role of macrophages polarization in sepsis-induced acute lung injury [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1209438. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1209438.
- [25] Zhang K, Wang Y, Chen S, et al. TREM2hi resident macrophages protect the septic heart by maintaining cardiomyocyte homeostasis [J]. *Nat Metab*, 2023, 5 (1): 129–146. DOI: 10.1038/s42255-022-00715-5.
- [26] Lai K, Song C, Gao M, et al. Uridine alleviates sepsis-induced acute lung injury by inhibiting ferroptosis of macrophage [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (6): 5093. DOI: 10.3390/ijms24065093.
- [27] Kumar KR, Cowley MJ, Davis RL. Next-generation sequencing and emerging technologies [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2024, 50 (7): 1026–1038. DOI: 10.1055/s-0044-1786397.
- [28] Van de Sande B, Lee JS, Mutasa-Gottgens E, et al. Applications of single-cell RNA sequencing in drug discovery and development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22 (6): 496–520. DOI: 10.1038/s41573-023-00688-4.
- [29] Wang Z, Wang Y, Chang M, et al. Single-cell transcriptomic analyses provide insights into the cellular origins and drivers of brain metastasis from lung adenocarcinoma [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25 (7): 1262–1274. DOI: 10.1093/neuonc/noad017.
- [30] Shi ZD, Sun Z, Zhu ZB, et al. Integrated single-cell and spatial transcriptomic profiling reveals higher intratumour heterogeneity and epithelial-fibroblast interactions in recurrent bladder cancer [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13 (7): e1338. DOI: 10.1002/ctm2.1338.
- [31] He RR, Yue GL, Dong ML, et al. Sepsis biomarkers: advancements and clinical applications—a narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (16): 9010. DOI: 10.3390/ijms25169010.
- [32] Shen XM, Zhang JJ, Huang YC, et al. Accuracy of circulating microRNAs in diagnosis of sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Intensive Care*, 2020, 8 (1): 84. DOI: 10.1186/s40560-020-00497-6.
- [33] Chen M, Wang FQ, Xia HF, et al. MicroRNA-155: regulation of immune cells in sepsis [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 8874854. DOI: 10.1155/2021/8874854.
- [34] Tang YT, Huang YY, Zheng L, et al. Comparison of isolation methods of exosomes and exosomal RNA from cell culture medium and serum [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40 (3): 834–844. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3080.
- [35] Mao QQ, Jay M, Hoffman JL, et al. Multicentre validation of a sepsis prediction algorithm using only vital sign data in the emergency department, general ward and ICU [J]. *BMJ Open*, 2018, 8 (1): e017833. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017833.
- [36] Kondo Y, Umehara Y, Hayashida K, et al. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Intensive Care*, 2019, 7: 22. DOI: 10.1186/s40560-019-0374-4.
- [37] Galtung N, Diehl-Wiesenecker E, Lehmann D, et al. Prospective validation of a transcriptomic severity classifier among patients with suspected acute infection and sepsis in the emergency department [J]. *Eur J Emerg Med*, 2022, 29 (5): 357–365. DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000931.
- [38] Brakenridge SC, Starostik P, Ghita G, et al. A transcriptomic severity metric that predicts clinical outcomes in critically ill surgical sepsis patients [J]. *Crit Care Explor*, 2021, 3 (10): e0554. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000554.

(收稿日期: 2025-04-09)

(责任编辑: 邱美仙)