

基于生物标志物与亚表型的脓毒症 胃肠功能障碍分层管理策略

盖晓伟¹ 王秋艳¹ 么改琦²

¹北京大学第三医院秦皇岛医院重症医学科,河北秦皇岛 066000; ²北京大学第三医院危重医学科,北京 100191

通信作者: 么改琦, Email: Yaogaiqi@163.com

【摘要】 脓毒症常合并胃肠功能障碍会显著增加患者病死率与住院时间,构成临床治疗的重要挑战。本文介绍脓毒症胃肠功能障碍的病理生理机制,评述当前传统诊疗方法在应对个体化需求方面的局限,并归纳近年来基于生物标志物与亚表型的精准分层管理策略的研究进展。同时,回顾了可用于评估胃肠道损伤及炎症状态的相关生物标志物,总结其在临床治疗与预后判断中的潜在价值;分析不同亚表型分类标准在揭示疾病异质性方面的作用,并叙述亚表型导向的个体化医疗路径。最后指出当前研究在生物标志物筛选与亚表型识别方面仍面临挑战,提出未来应结合多组学技术与临床数据进一步优化分层诊疗体系,认为该方向将推动脓毒症胃肠功能障碍的精准管理,最终改善患者预后。

【关键词】 脓毒症; 胃肠功能障碍; 生物标志物; 亚表型; 分层管理

基金项目: 北京市重大疫情防治重点专科建设项目(京卫医[2021]135号)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.06.001

Stratified management of sepsis-associated gastrointestinal dysfunction based on subphenotypes and biomarkers

Gai Xiaowei¹, Wang Qiuyan¹, Yao Gaiqi²

¹Department of Intensive Care Unit, Peking University Third Hospital Qinhuangdao Hospital, Qinhuangdao 066000, Hebei, China; ²Department of Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Yao Gaiqi, Email: Yaogaiqi@163.com

【Abstract】 Sepsis frequently leads to gastrointestinal dysfunction, which significantly heightens patient mortality rates and prolongs hospital stays, presenting a considerable challenge for clinical management. This article explores the pathophysiological mechanisms underlying gastrointestinal dysfunction in sepsis and evaluates the shortcomings of existing traditional diagnostic and treatment approaches in addressing individual patient needs. It also highlights recent advancements in precision stratified management strategies that utilize biomarkers and subphenotypes. Additionally, the article reviews relevant biomarkers that assess gastrointestinal injury and inflammatory status, emphasizing their potential value in clinical treatment and prognosis evaluation. It analyzes how various subphenotype classification criteria can uncover disease heterogeneity and outlines individualized treatment pathways based on these subphenotypes. Ultimately, the article acknowledges that current research encounters obstacles in biomarker screening and subphenotype identification, advocating for future efforts to integrate multi-omics technologies with clinical data to refine stratified diagnosis and treatment methods. This approach is posited to enhance the precise management of gastrointestinal dysfunction in sepsis, thereby improving patient outcomes.

【Key words】 Sepsis; Gastrointestinal dysfunction; Biomarker; Subphenotype; Stratified management

Fund program: Beijing Major Epidemic Prevention and Control Key Specialty Project (Jing Wei Yi [2021] 135)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.06.001

脓毒症是一种高致死率的疾病,复杂的病理机制和多器官功能障碍给临床管理带来挑战。研究显示,胃肠道是脓毒症最早受累的靶器官,影响营养吸收和免疫调节,并加重全身炎症反应,引起多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的发生^[1]。传统诊断方法难以满足个体化治疗需求,而生物标志物和亚表型研究的兴起使得精准管理成为可能,能够实现早期识别和针对性干预,从而改善预后。胃肠功能障碍的机制涉及多种

分子和细胞通路,肝素酶(heparanase, HPA)异常高表达会破坏细胞屏障,诱发炎症反应^[1]。炎症因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)在胃肠道显著升高,参与功能障碍的发生^[2]。中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂显示出改善胃肠功能的潜力^[3]。早期识别和评估对治疗至关重要,近红外光谱技术(near-infrared spectroscopy, NIRS)与胃肠功能障碍相关^[4],成纤维细胞生长因子19可能成为新

的生物标志物^[5]。基于生物标志物的亚表型划分为精准管理提供了依据,成功区分高低炎症亚表型,可指导个体化治疗^[6-10]。传统中医药在改善胃肠功能方面有显著疗效,结合现代技术可客观评估效果^[11-14]。多学科融合的管理策略对提升脓毒症患者的临床结局有重要意义。脓毒症胃肠功能障碍的机制复杂,通过识别生物标志物的亚表型,可为精准诊断和分层治疗提供依据,推动精准医学的发展,提高患者生存率和生活质量。

1 脓毒症胃肠功能障碍的病理生理机制

1.1 肠道屏障功能的损伤机制:脓毒症状态下,肠道屏障功能的损伤是导致胃肠功能障碍的重要病理生理基础。肠道上皮细胞凋亡增加以及紧密连接蛋白[如闭锁小带-1(znula occluden-1, ZO-1)、密封蛋白(occludin)和闭合蛋白(claudin-1)]表达水平下降,导致肠道通透性显著增加,从而使细菌和内毒素更容易穿透肠壁进入血液循环,加重系统性炎症反应。研究表明,脓毒症患者的肠道屏障破坏与HPA的异常高表达密切相关,HPA通过降解肝素硫酸蛋白多糖的侧链,破坏细胞屏障结构,促进炎症的发生发展^[1]。此外,肠道微生态失衡在脓毒症引起的胃肠功能障碍中也起着关键作用,表现为肠道菌群多样性下降、有益菌减少以及致病菌增多,这种微生态的紊乱进一步影响肠道的免疫稳态,加剧肠道屏障损伤^[15]。采用中医药如大柴胡汤和通腑汤等干预,可以通过调节肠道菌群和修复肠黏膜屏障而发挥保护作用^[11]。采用现代监测手段如NIRS监测肠系膜区域组织氧饱和度(regional tissue oxygen saturation, rSO₂),结果显示,在脓毒症患儿中,rSO₂的下降与肠道功能障碍密切相关,提示肠道缺血缺氧也是屏障功能受损的重要因素^[4]。综上所述,肠道屏障功能的损伤涉及细胞凋亡、紧密连接蛋白表达的下降及肠道微生态失衡等多种因素的交互作用,成为脓毒症胃肠功能障碍的重要机制。

1.2 炎症反应与免疫调节异常:在脓毒症过程中,炎症介质如TNF- α 和IL-6等大量释放,显著增强了肠道黏膜的炎症反应,导致肠黏膜细胞受损,进一步削弱了屏障功能^[3]。这些炎症介质的过度释放不仅破坏了肠道上皮细胞,还激活了免疫细胞,从而引起免疫功能紊乱。在脓毒症期间,免疫细胞如巨噬细胞和T细胞的功能失调,导致肠道免疫屏障的防御能力下降,容易引发感染和细菌的移位^[16]。炎症与免疫失衡相互促进,形成恶性循环,加重了胃

肠功能障碍的发生发展。有研究表明,调控核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路和丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径在抑制炎症反应、恢复肠道屏障功能方面有重要作用。如某些多糖类物质能通过抑制Toll样受体4/髓样分化因子88/NF- κ B(Toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88/NF- κ B, TLR4/MyD88/NF- κ B)通路来减轻肠道炎症,增强屏障修复^[17-18]。此外,免疫调节蛋白TNF- α 诱导蛋白8样蛋白2(TNF- α -induced protein 8-like 2, TIPE2)通过抑制T细胞及TLR信号的激活,在炎症调控中发挥着重要作用,可能成为未来治疗脓毒症胃肠功能障碍的新靶点^[19]。因此,炎症介质的过度释放与免疫细胞功能的紊乱共同导致了肠道免疫屏障的破坏,这构成了脓毒症胃肠功能障碍的重要病理基础。

1.3 肠道运动障碍与血流灌注不足:在脓毒症状态下,肠道平滑肌的功能受到损害,导致肠道动力显著减弱,表现为胃肠蠕动缓慢,食物在肠道内的推进受到阻碍,从而引发胃肠道功能障碍^[14, 20]。另一个关键机制是肠系膜血流灌注不足,加剧了组织缺血缺氧,进一步损伤肠黏膜,从而诱发肠道屏障的破坏和炎症反应。有学者通过NIRS和超声等技术监测发现,脓毒症患者的肠系膜血流量下降,肠道组织灌注减少,表明缺血缺氧在病理过程中起着重要作用^[4, 21]。运动障碍与血流灌注不足相互影响,形成恶性循环:运动障碍导致肠道内容物滞留,增加肠道内的压力,进而压迫血管,影响血流灌注;而灌注不足又削弱了肠道平滑肌的功能,进一步抑制肠道动力。在临床上,针灸和经皮电刺激等方法被发现可以改善胃肠动力,促进肠道功能的恢复^[20, 22]。此外,中医药如大承气汤和四逆汤等也被证实能改善肠道血流和运动功能,并缩短重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间^[14, 23]。因此,肠道运动障碍与血流灌注不足之间的相互作用构成了脓毒症胃肠功能障碍的重要机制,针对这2个方面的治疗策略对于改善胃肠功能有重要的临床意义。

2 生物标志物在脓毒症胃肠功能障碍中的应用

2.1 经典炎症及损伤标志物:在脓毒症的诊断和管理中,经典的炎症标志物如C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)被广泛应用。这些标志物能反映体内炎症反应的程度,从而帮助医生评估脓毒症的存在与否及其严重程度。CRP是一种急性期蛋白,能迅速对炎症刺激作

出反应,但其特异度较低,常在多种非感染性状态下也会升高,因此在评估脓毒症引起的胃肠功能障碍时,其特异度有限^[24-25]。相比之下,PCT在感染方面相对更具特异度,尤其是在细菌感染引起的全身炎症反应中表现突出,因此被广泛用于指导早期诊断和抗菌药物使用的指标^[26-27]。然而,这些经典标志物在直接反映胃肠道损伤的敏感度和特异度方面仍显不足。

肠道上皮损伤的研究表明,肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP)被视为是一个敏感且特异的生物标志物。I-FABP主要存在于肠道上皮细胞的胞质中,当肠道屏障受到损伤时,I-FABP会释放到血液中,导致血浆浓度升高,这一变化提示了肠道上皮损伤和屏障破坏的程度。有研究显示,I-FABP的水平与脓毒症患者的胃肠缺血缺氧状态密切相关,能在早期提示肠道功能障碍的发生^[3, 14]。此外,乳酸(lactic acid, Lac)水平作为组织缺氧和灌注不足的指标,同样与胃肠道的缺血缺氧密切相关。Lac水平的升高表明胃肠组织的灌注障碍,因此,它是评估脓毒症严重程度和预后的重要参数^[28-29]。

尽管CRP和PCT在临床上被广泛应用,但它们在评估脓毒症引起的胃肠功能障碍方面的特异度仍然不足。因此,结合使用肠道损伤标志物如I-FABP和Lac水平,可以更准确地反映脓毒症患者的胃肠功能状态,从而为早期诊断和干预提供有力依据。此外,在针对脓毒症胃肠功能障碍的治疗中,如中药复方和神经调节疗法等,常会利用这些标志物的动态变化作为疗效评估的指标^[3, 14, 30]。

2.2 新兴分子标志物及其临床价值:近年来,随着分子生物学和高通量测序技术的迅速发展,脓毒症相关的新兴分子标志物不断被发现,这不仅丰富了我们对疾病机制的理解,也为临床应用提供了新的可能性。脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)作为一种与肠道通透性相关的标志物,能够结合细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),从而反映肠道屏障功能的变化。当LBP水平升高时,通常意味着肠道屏障受到破坏,细菌产物更容易进入血液循环,进而诱发全身炎症反应。研究表明,在脓症患者中,LBP的水平呈现出升高的趋势,并且与疾病的严重程度存在相关性^[16]。

肠道菌群的代谢产物,特别是短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)作为肠道菌群功能的

一个重要指标,已被证实与脓毒症引起的胃肠功能障碍有密切的关系。SCFA不仅有助于维持肠道屏障的完整性,还在调节免疫反应中发挥着关键作用。当SCFA的水平降低时,通常反映出肠道菌群失调和肠道屏障功能损害。通过对16S rRNA基因进行测序分析,结果显示,脓毒症患者的肠道微生物多样性显著下降,SCFA的产生也减少,提示肠道菌群的紊乱可能在脓毒症引发的胃肠功能障碍中起到了重要作用^[15, 31]。炎症介质及细胞因子谱分析通过检测血液中多种炎症相关细胞因子的表达,如IL-6、TNF- α 和IL-10等,能够帮助识别脓毒症患者的不同炎症亚表型。这些不同的炎症亚表型反映了患者免疫状态的差异,对精准治疗有重要的指导意义。如IL-8在新生儿脓毒症中显示出良好的预后预测能力,结合其他生物标志物构建的预测模型能显著提高风险分层的准确性^[30, 32]。

微小RNA(microRNA, miRNA)作为调节基因表达的重要分子,近年来研究显示,其具有脓毒症的诊断和预后评估潜力。由于miRNA在血液和其他体液中的稳定性和特异性,它们可以被检测到,并反映出机体的炎症和免疫状态。相关的系统回顾研究表明,miRNA在脓毒症中的表达谱发生了显著变化,并且这些变化与疾病的严重程度和预后密切相关。然而,临床转化仍面临样本标准化和大规模验证的挑战^[33-34]。另一方面,循环游离DNA(circulating free DNA, cfDNA)作为细胞损伤和死亡的标志物,也被用于辅助早期诊断和预后判断,尤其是在脓毒症中,cfDNA能反映细胞坏死和免疫激活的情况^[28]。

综上所述,新兴分子标志物为脓毒症相关胃肠功能障碍提供了早期诊断、亚表型识别和预后评估的新工具,这不仅推动了精准医学的发展,也为临床实践带来了新的希望。未来,需要通过大规模的多中心研究来验证这些标志物在临床应用中的实际价值,以确保其能够有效改善患者的管理和治疗效果。

2.3 多标志物联合应用及生物信息学分析:单一生物标志物由于其敏感度和特异度的局限性,难以满足临床上对复杂病情的诊断和管理需求。因此,多标志物联合检测已成为提高脓毒症及其相关胃肠功能障碍的诊断准确性和风险分层的重要策略。研究显示,通过组合使用炎症标志物(如CRP和PCT)、肠道损伤标志物(如I-FABP)、细胞因子谱及新兴分子标志物(如miRNA和cfDNA),可以显著提高诊断的敏感度和特异度。这种方法不仅有助于不同炎症

亚表型的划分,还能实现对患者的精准分层,从而为临床提供更为有效的指导^[35-36]。

机器学习和大数据分析技术的应用使得多维度生物标志物数据的整合与分析成为可能。通过使用机器学习算法,如层次聚类和贝叶斯分类器,研究人员能够从复杂的临床和生物标志物数据中识别出不同的脓毒症亚表型及其特征。这些亚表型在炎症反应、器官功能损害程度及预后方面存在显著差异,为个体化治疗提供了重要依据^[36-37]。如基于临床变量和 42 种血液及尿液生物标志物的机器学习分析,成功区分出早期器官功能障碍和恢复亚型,这一发现预示着不同的临床结局^[37]。

动态监测生物标志物的变化对于指导治疗调整和评估疗效同样至关重要。通过对 CRP、PCT、I-FABP、炎症细胞因子及新兴分子标志物的连续监测,可有效反映疾病的进展和对治疗的反应,从而及时调整治疗方案,进而提高患者的生存率和预后。如在脓毒症伴胃肠功能障碍的患者进行远程缺血预适应(remote ischemic preconditioning, RIPC)治疗时,I-FABP 和炎症因子的水平动态下降,这表明肠道损伤和炎症得到了缓解^[38]。生物信息学结合高通量测序等技术,能深入探讨脓毒症引起的胃肠功能障碍的分子机制,从而发现新的潜在生物标志物,这将推动诊断和治疗的创新。展望未来,整合多种生物标志物的联合检测与人工智能分析,将有助于实现脓毒症胃肠功能障碍的精准诊疗,并提升临床管理水平。

3 脓毒症胃肠功能障碍的亚表型划分及分层管理策略

3.1 亚表型划分的理论基础与方法:脓毒症胃肠功能障碍是脓毒症复杂病理过程中的一个重要组成部分,表现出显著的临床异质性。为了更好地理解这一现象,研究者们通过亚表型划分来深入分析患者的情况。这种划分基于临床表现、生物标志物和分子特征,旨在利用统计学方法,如聚类分析和潜类分析,对患者进行更细致的分类,从而揭示其背后的病理机制差异及临床结局的多样性。具体而言,亚表型的划分注重整合多维度数据,包括炎症因子(如 TNF- α 和 IL-6)、肠道屏障功能指标(如二胺氧化酶和 D-乳酸)及分子生物学标志物(如 HPA 和成纤维细胞生长因子 19),同时结合临床评分如急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 和胃肠功能

障碍评分及肠道微生态特征,通过无监督学习方法识别出有内在联系的亚群体。这种方法不仅有助于更好地理解脓毒症胃肠功能障碍的复杂性,还可能为临床治疗提供新的思路。

典型的亚表型通常可以分为 3 类:炎症高反应型、免疫抑制型和混合型。炎症高反应型的特点是强烈的炎症反应和肠道屏障的破坏,相关的生物标志物如 HPA 显著升高,这表明炎症介导的肠道损伤正在加重^[1];免疫抑制型则表现为免疫功能低下,导致患者容易发生继发感染,这类患者在免疫调节方面存在潜在的治疗需求^[39];混合型则同时具备上述 2 种类型的特征,临床表现较为复杂,因此需要综合的治疗策略。这种分类不仅反映了病理机制的多样性,还为个体化治疗方案的设计提供了理论基础,推动了精准医疗的发展。

机器学习和人工智能技术在亚表型划分中的应用正变得越来越普遍。如通过结合快速免疫测定技术与生物标志物数据,可以实现实时的亚表型分类,从而为临床决策提供支持^[40]。这种基于多模态数据融合的分层方法,有望推动脓毒症胃肠功能障碍的精准诊断和治疗,为制定个体化管理策略奠定坚实的基础。

3.2 不同亚表型的临床特征与预后差异:不同亚表型的脓毒症胃肠功能障碍患者在临床表现、免疫状态和预后方面存在显著差异。炎症高反应型患者通常表现出严重的全身炎症反应,这种反应导致肠道屏障功能受损,进而增加肠黏膜的通透性,使得细菌和内毒素更容易进入血液,进一步加重脓毒症的进展。这类患者的生物标志物如 HPA、IL-6、TNF- α 和 D-乳酸等明显升高,且其胃肠功能障碍评分和 APACHE II 评分也较高,预后较差,病死率显著增加^[1, 3]。此外,肠道微生态失衡在这一亚表型中尤为明显,特定菌群如大肠杆菌和志贺氏菌、肠球菌的数量增加,与肠道屏障的损伤密切相关^[15]。免疫抑制型患者的主要特征是免疫功能低下,具体表现为单核细胞人白细胞 DR 抗原(human leukocyte antigen DR, HLA-DR)的表达下降,伴随免疫抑制状态。这类患者容易发生继发感染和多器官功能障碍,因此可能需要重点的免疫支持治疗,如使用免疫激活剂或生物制剂,以帮助恢复免疫功能并减少与感染相关的病死率^[39]。在临床上,这些患者通常表现为感染控制不佳,胃肠功能障碍相对轻微且炎症指标较低。

混合型患者同时表现出炎症高反应和免疫抑制的特征,导致其临床表现复杂多样。这类患者不仅会经历强烈的炎症反应,还会面临免疫功能的抑制。因此,在治疗过程中,需要综合调控炎症与免疫状态,采取协调的措施,包括营养支持、免疫调节和肠道保护等多个方面^[39]。由于这些因素的交织,混合型患者的治疗难度较大,预后相对较差。

亚表型之间的预后差异显著。炎症高反应型和混合型患者的多器官功能障碍发生率和病死率明显高于免疫抑制型患者。在儿童脓毒症患者中,胃肠功能障碍的发生率高达 49%,这与较长的机械通气时间和更高的 28 d 病死率相关联^[4]。早期识别不同的亚表型对于预测临床结局和优化治疗方案有重要意义。

3.3 分层管理的临床应用与挑战:基于亚表型的分层管理策略在脓毒症胃肠功能障碍的临床实践中展现出重要价值。针对不同亚表型,制定个体化的营养支持、免疫调节和肠道保护措施,能显著改善患者的结局。如对于炎症高反应型患者,需要重点控制炎症反应,可以应用中药如大柴胡汤和调气通腑汤等经典方剂,结合现代药物治疗,能有效降低炎症指标及改善胃肠功能障碍评分^[11, 13]。另一方面,免疫抑制型患者则需要加强免疫支持,监测单核细胞 HLA-DR 的表达,并进行针对性的免疫治疗^[39]。而对于混合型患者,则需要多学科协作,综合运用药物、营养及支持疗法,以达到最佳的治疗效果。

在临床实践中,动态评估亚表型的变化显得尤为重要。随着病程的进展,患者的免疫和炎症状态可能会发生变化,因此需要及时调整治疗方案。如通过 NIRS 监测肠系膜区域的 rSO_2 ,可以反映胃肠功能的变化,从而为临床决策提供辅助支持^[4]。此外,有研究显示,快速免疫检测技术与多种生物标志物的联合检测,显著提高了亚表型识别的时效性和准确性^[40],这为未来多组学联合检测生物标志物应用于脓毒症的亚表型研究提供了思路。

分层管理在实施过程中面临着多重挑战。首先,生物标志物的标准化及检测平台的普及尚未完全实现,这限制了其在临床上的广泛应用^[39]。其次,脓毒症胃肠功能障碍的亚表型划分方法多种多样,缺乏统一的标准,这使得不同研究之间的结果难以进行有效比较。此外,多学科协作机制仍需进一步完善,特别是在重症监护、营养、免疫学及中医药等领域的融合管理方面。如何将复杂的亚表型信息转化

为简明有效的临床决策支持系统,也是当前亟待解决的重要问题。未来,结合人工智能和机器学习技术,开发快速且精准的亚表型分类工具,并构建动态监测和调整机制,将有助于推动分层管理在临床实践中的应用。这种方法不仅能提升生物标志物和临床指标的多中心大样本验证,还能通过制定统一规范,增强分层管理策略的科学性和实用性。此外,多学科团队的协作及个体化治疗方案的实施,将显著改善脓毒症患者胃肠功能障碍的治疗效果和生存率。

4 结论

脓毒症胃肠功能障碍是影响患者预后的关键因素,其复杂的病理机制正在逐步被深入解析。通过对肠道屏障损伤、炎症失衡及肠道运动障碍等多重病理过程的综合研究,学界逐渐认识到胃肠功能障碍不仅是脓毒症的并发症,更是病情恶化和多器官功能障碍的驱动因素之一。这一认识的深化为临床干预提供了新的靶点和思路。在生物标志物的研究领域,尤其是肠道特异性标志物的发现和应用,极大地推动了早期诊断和病理机制的揭示。多项研究表明,生物标志物不仅可作为疾病活动的敏感指示器,还能辅助判断病情严重程度及预后风险。然而,当前不同研究中所采用的标志物种类和检测方法存在较大差异,导致结果的可比性和临床推广受到限制。因此,未来研究亟需在生物标志物的标准化检测技术、阈值界定及临床适用性方面达成共识,以提升其在临床实践中的准确性和实用价值。亚表型划分作为精准医学的重要体现,通过整合临床、影像、生物标志物及基因组学等多维度数据,揭示了脓毒症胃肠功能障碍患者的异质性。这一策略不仅有助于识别不同病理机制主导的患者亚群,更为个体化治疗方案的制定提供了理论基础。尽管现有亚表型模型展示出良好的分层能力,但其在不同人群和临床环境中的普适性及稳定性尚需大量研究验证。此外,如何将复杂的多维数据转换为临床可操作的分层工具,是未来研究的重要挑战。从专家视角来看,脓毒症胃肠功能障碍的研究应更加注重多学科协作与跨领域整合,平衡基础研究与临床应用之间的关系。不同研究在病理机制探讨和标志物选择上存在差异,强调了该领域的复杂性与多样性。因此,应倡导建立大型、多中心的前瞻性研究平台,汇聚多样化样本和数据资源,以验证并优化现有的生物标志物和亚表型模型。此外,临床转化研究应聚焦于如何将研究成果转化为易于实施的诊疗指南和工具,

切实提升患者的治疗效果和生存率。总体而言,脓毒症胃肠功能障碍领域正处于快速发展阶段。通过深化病理机制研究、标准化生物标志物应用及完善亚表型分层体系,未来有望实现更精准的诊断和个体化治疗。只有在科研与临床紧密结合的基础上,推动分层管理策略的广泛应用,才能显著改善患者预后,减轻脓毒症所带来的临床负担,为全球公共卫生健康贡献力量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen TT, Lv JJ, Chen L, et al. Role of heparinase in the gastrointestinal dysfunction of sepsis (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23 (2): 119. DOI: 10.3892/etm.2021.11042.
- [2] Chen FQ, Xu WZ, Gao HY, et al. Clinical effect of Changweishu on gastrointestinal dysfunction in patients with sepsis [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48 (8): 300060520919579. DOI: 10.1177/0300060520919579.
- [3] Sun JK, Li JJ, Deng YH, et al. The beneficial effects of neutrophil elastase inhibitor on gastrointestinal dysfunction in sepsis [J]. *Clin Transl Sci*, 2024, 17 (5): e13829. DOI: 10.1111/cts.13829.
- [4] 姚德贞, 王丽杰. 应用近红外光谱技术监测脓毒症患儿胃肠功能障碍的前瞻性研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24 (6): 620-625. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2202099.
- [5] Guan LS, Wang FY, Chen JN, et al. Clinical value of fibroblast growth factor 19 in predicting gastrointestinal dysfunction in patients with sepsis [J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1442203. DOI: 10.3389/fnut.2024.1442203.
- [6] Antcliffe DB, Burrell A, Boyle AJ, et al. Sepsis subphenotypes, theragnostics and personalized sepsis care [J]. *Intensive Care Med*, 2025, 51 (4): 756-768. DOI: 10.1007/s00134-025-07873-6.
- [7] Iba T, Helms J, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy (SIC) in the management of sepsis [J]. *Ann Intensive Care*, 2024, 14 (1): 148. DOI: 10.1186/s13613-024-01380-5.
- [8] Bhavani SV, Spicer A, Sinha P, et al. Distinct immune profiles and clinical outcomes in sepsis subphenotypes based on temperature trajectories [J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50 (12): 2094-2104. DOI: 10.1007/s00134-024-07669-0.
- [9] Jariyasakoolroj T, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Potential biomarkers used for risk estimation of pediatric sepsis-associated organ dysfunction and immune dysregulation [J]. *Pediatr Res*, 2025, 97 (7): 2243-2257. DOI: 10.1038/s41390-024-03289-y.
- [10] Weiss SL, Fitzgerald JC. Pediatric sepsis diagnosis, management, and sub-phenotypes [J]. *Pediatrics*, 2024, 153 (1): e2023062967. DOI: 10.1542/peds.2023-062967.
- [11] Sang ZY, Wang YC, Wu CX, et al. The impact of traditional Chinese medicine on gastrointestinal dysfunction in sepsis patients: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1648809. DOI: 10.3389/fphar.2025.1648809.
- [12] 王桂倩, 郑慧娟, 曹迎, 等. 近两年中医药干预脓毒症胃肠功能障碍临床试验结局指标的分析 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47 (3): 819-828. DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20211013.501.
- [13] Zhang LJ, Wu QM, Chen PP, et al. Effect of Tongfu traditional Chinese medicine preparation on patients with septic gastrointestinal dysfunction: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10 (12): 12072-12085. DOI: 10.21037/apm-21-2461.
- [14] 李探, 张潇月, 刘克琴, 等. 床旁超声测量胃窦横截面积评估大承气汤治疗脓毒症胃肠功能障碍的临床研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35 (9): 975-979. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221203-01055.
- [15] Zuo ZG, Pei L, Liu TZ, et al. Investigation of gut microbiota disorders in sepsis and sepsis complicated with acute gastrointestinal injury based on 16S rRNA genes illumina sequencing [J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 7389-7403. DOI: 10.2147/IDR.S440335.
- [16] An J, Liu YQ, Wang YQ, et al. The role of intestinal mucosal barrier in autoimmune disease: a potential target [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 871713. DOI: 10.3389/fimmu.2022.871713.
- [17] Huo JY, Li M, Wei JW, et al. RNA-seq based elucidation of mechanism underlying the protective effect of Huangshui polysaccharide on intestinal barrier injury in Caco-2 cells [J]. *Food Res Int*, 2022, 162 (Pt B): 112175. DOI: 10.1016/j.foodres.2022.112175.
- [18] Zeng SJ, Cao J, Chen YZ, et al. Polysaccharides from *Artocarpus heterophyllus* Lam. (jackfruit) pulp improves intestinal barrier functions of high fat diet-induced obese rats [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1035619. DOI: 10.3389/fnut.2022.1035619.
- [19] Shi BQ, Hao YQ, Li W, et al. The enigmatic role of TIPE2 in asthma [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2020, 319 (1): L163-L172. DOI: 10.1152/ajplung.00069.2020.
- [20] 刘欢, 朱瑾, 倪海滨, 等. 穴位电刺激改善脓毒症胃肠功能障碍患者早期肠内营养耐受性: 多中心随机对照研究 [J]. *中国针灸*, 2020, 40 (3): 229-233. DOI: 10.13703/j.0255-2930.20190426-0003.
- [21] Gasser B, Uscategui R, Aires L, et al. Abdominal perfusion in canine patients with pyometra and sepsis evaluated by Doppler and contrast-enhanced ultrasound [J]. *BMC Vet Res*, 2023, 19 (1): 180. DOI: 10.1186/s12917-023-03747-5.
- [22] 李海峰, 胡国强, 刘雯雯. 针刺华佗夹脊穴治疗脓毒症胃肠功能障碍临床疗效观察 [J]. *针刺研究*, 2019, 44 (1): 43-46. DOI: 10.13702/j.1000-0607.170579.
- [23] Du YT, Hu JJ, Zhang PP, et al. Application of Simi decoction at acupoint on gastrointestinal dysfunction in patients with sepsis: a clinical study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103 (44): e40464. DOI: 10.1097/MD.0000000000004064.
- [24] Kataria Y, Remick D. Sepsis biomarkers [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2321: 177-189. DOI: 10.1007/978-1-0716-1488-4_16.
- [25] Wong HR. Sepsis biomarkers [J]. *J Pediatr Intensive Care*, 2019, 8 (1): 11-16. DOI: 10.1055/s-0038-1677537.
- [26] Saxena J, Das S, Kumar A, et al. Biomarkers in sepsis [J]. *Clin Chim Acta*, 2024, 562: 119891. DOI: 10.1016/j.cca.2024.119891.
- [27] Bourika V, Rekoumi EA, Giamarellos-Bourboulis EJ. Biomarkers to guide sepsis management [J]. *Ann Intensive Care*, 2025, 15 (1): 103. DOI: 10.1186/s13613-025-01524-1.
- [28] Narasimhan K, D'Acunto K. Can biomarkers help identify sepsis in adults? [J]. *JAAPA*, 2024, 37 (1): 17-21. DOI: 10.1097/01.JAA.0000995636.14022.1b.
- [29] Marin MJ, van Wijk X, Chambliss AB. Advances in sepsis biomarkers [J]. *Adv Clin Chem*, 2024, 119: 117-166. DOI: 10.1016/bs.acc.2024.02.003.
- [30] 曾苗, 彭毅志, 袁志强. 脓毒症生物标志物的研究进展 [J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2023, 39 (7): 679-684. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20230320-00086.
- [31] Yuan YX, Xiao YJ, Zhao JZ, et al. Exosomes as novel biomarkers in sepsis and sepsis related organ failure [J]. *J Transl Med*, 2024, 22 (1): 1078. DOI: 10.1186/s12967-024-05817-0.
- [32] Al Gharaibeh FN, Lahni P, Alder MN, et al. Biomarkers estimating baseline mortality risk for neonatal sepsis: nPERSEVERE: neonate-specific sepsis biomarker risk model [J]. *Pediatr Res*, 2024, 94 (4): 1451-1456. DOI: 10.1038/s41390-022-02414-z.
- [33] Bindayna K. MicroRNA as Sepsis biomarkers: a comprehensive review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (12): DOI: 10.3390/ijms25126476.
- [34] Kim MH, Choi JH. An update on sepsis biomarkers [J]. *Infect Chemother*, 2020, 52 (1): 1-18. DOI: 10.3947/ic.2020.52.1.1.
- [35] Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 287. DOI: 10.1186/s13054-020-02993-5.
- [36] Opal SM, Wittebole X. Biomarkers of infection and sepsis [J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36 (1): 11-22. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.08.002.
- [37] Madushani R, Patel V, Loftus T, et al. Early biomarker signatures in surgical sepsis [J]. *J Surg Res*, 2022, 277: 372-383. DOI: 10.1016/j.jss.2022.04.052.
- [38] Yi MY, Wu Y, Li M, et al. Effect of remote ischemic preconditioning on postoperative gastrointestinal function in patients undergoing laparoscopic colorectal cancer resection [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2023, 38 (1): 68. DOI: 10.1007/s00384-023-04346-4.
- [39] Herwanto V, Lie KC, Sinto R, et al. Subphenotypic classification of immune response in sepsis: predicting mortality and guiding future personalized immunotherapy [J]. *Acta Med Indones*, 2025, 57 (2): 264-272.
- [40] Sallee CJ, Taylor CS, Zinter MS, et al. Evaluation of a rapid immunoassay for molecular subphenotype classification in pediatric acute cardiorespiratory failure [J]. *Res Sq*, 2025: rs.3.rs-7596498. DOI: 10.21203/rs.3.rs-7596498/v1.

(收稿日期: 2025-11-03)

(责任编辑: 邸美仙)