

病毒性脓毒症研究进展

熊秋成^{1,2} 邓国宏^{1,2}

¹陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院感染病科,重庆 400038;²“病毒传染病精准防治”重庆市重点实验室,重庆 400038



专家简介:邓国宏,博士,教授,博士研究生导师。现任中华医学会肝病学会分会委员,重庆市感染病学会分会副主任委员,重庆市肝病学会分会副主任委员,入选重庆市传染病学学术技术带头人和重庆英才·创新领军人才。先后主持国家自然科学基金重点项目、传染病国家科技重大专项课题等省部级以上课题 16 项,获授权国家发明专利 5 项、软件著作权 3 项、国家科技进步二等奖 1 项、北京市科技进步一等奖 1 项、中华医学科技三等奖 1 项,获全国百篇优秀博士学位论文提名奖、重庆市青年五四奖章等奖励和荣誉。以第一/通信作者在 SCI 收录的 *Gastroenterology*、*Hepatology*、*Gut*、*J Hepatol*、*PNAS* 等杂志发表论文 47 篇,参编中、英文专著 6 部,参编临床诊治指南/专家共识 7 个。

摘要 随着脓毒症 3.0 定义的发布,病毒感染引起的器官功能障碍(病毒脓毒症)开始受到关注。病毒不仅直接侵袭宿主细胞造成损伤,还可通过激活细胞因子风暴及全身性过度炎症反应,引发内皮损伤、凝血异常、补体活化等过程,导致危及生命的多器官功能障碍。本文简要介绍病毒脓毒症的概念内涵、病理生理机制、临床特点、治疗策略等方面的研究进展,并提出未来有待探索明确的问题。

关键词 脓毒症;病毒脓毒症;细胞因子风暴

中图分类号 R511 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250303

Update for viral sepsis XIONG Qiu-shu^{1,2}, DENG Guo-hong^{1,2}. ¹Department of Infectious Diseases, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing 400038, China; ²Chongqing Key Laboratory of Viral Infectious Diseases, Chongqing 400038, China

Corresponding author: DENG Guo-hong, E-mail: gh_deng@hotmail.com

Abstract With the release of the Sepsis-3.0 definition, organ dysfunction caused by viral infections (viral sepsis) has begun to attract attention. Viruses not only directly invade host cells to cause damage but can also trigger a cytokine storm and systemic hyperinflammatory response, leading to endothelial injury, coagulation abnormalities, complement activation, and other pathological processes, ultimately resulting in life-threatening multiple organ dysfunction. This article briefly reviews the conceptual framework, pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, and therapeutic strategies of viral sepsis, highlighting recent research advances and proposing unresolved questions for future exploration.

Key words Sepsis; Viral sepsis; Cytokine storm

2014 年 1 月,欧洲危重症医学会(the European Society of Intensive Care Medicine, ESICM)和美国重症医学会(the Society of Critical Care Medicine, SCCM)组织 19 名专家对脓毒症和感染性休克进行讨论,制定了新的定义和诊断标准(Sepsis 3.0)^[1]。新定义认为,脓毒症是宿主对感染的反应失调,产生危及生命的器官功能损害。该定义强调了感染导致宿主产生内稳态失衡、存在潜在致命性风险、需要紧急

识别和干预。部分学者明确提出病毒脓毒症(viral sepsis)的概念,即“宿主对病毒感染的反应失调导致危及生命的器官功能障碍”^[2]。近年调查显示,12%~36% 社区感染导致的脓毒症和埃博拉出血热、新型冠状病毒肺炎、肾综合征出血热等新发病毒感染导致的脓毒症表现,均由病毒引起^[3,4]。病毒感染引发过度免疫活化、免疫功能失衡、血管内皮细胞损伤、凝血活化,形成炎症-内皮细胞损伤-凝血

系统活化正反馈环,诱发免疫性血栓形成、广泛出血和多器官功能衰竭是病死率居高不下的关键因素。但目前对病毒脓毒症的发病机制、分期分型的研究认识不足,预测标志物、临床靶向干预手段缺乏^[5-7]。本文就病毒性脓毒症的概念、机制研究进展、临床特点与治疗策略等方面作简要介绍,提出待解决的问题以及需要研究探索的方向。

一、病理生理机制

(一)炎症机制

病毒脓毒症的炎症机制核心是机体免疫系统产生了过度的炎症反应。病毒进入机体后,病毒的核酸成分或蛋白结构作为病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)被宿主免疫细胞的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别后,通过各种信号通路触发一系列的级联反应。由于可以入侵机体的病毒种类繁多,且病毒间的成分差异较大,病毒性脓毒症对不同来源病毒的触发信号通路不同。例如 Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)家族中的 TLR3 可以识别登革病毒的双链 RNA, TLR7 和 TLR8 可以识别单链 DNA 的病毒,导致核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)磷酸化,释放肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(IL)-2、干扰素- β (interferon- β , IFN- β)等细胞因子^[8,9]。由于 TLR7 和 TLR8 趋于持续激活, RNA 病毒更易产生过度炎症, DNA 病毒则通过整合到宿主基因组中,上调罹患癌症和自身免疫性疾病的风险^[10,11]。除 TLRs 外,类似的 PRR 还有视黄酸诱导型基因 I(retinoic acid-inducible gene-I, RIG-I)样受体、核苷酸寡聚化结构域样受体(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, NLR)等,诸多受体和信号通路同时发挥作用,导致机体复杂的免疫状态。随后,重度感染患者在促炎因子爆发性释放及免疫细胞、趋化因子间的正反馈效应作用下,机体发生强烈的全身性炎症反应。虽然炎症反应有助于控制病毒,但这种过度的激烈反应会导致出现继发性器官功能损伤,因为大量细胞因子进入血液循环系统中,在局部产生过度炎症效应,导致可能不止一个器官发生功能损伤,此时被称为细胞因子风暴^[12]。

除细胞因子风暴外,病毒脓毒症还存在其他的炎症机制,而这些机制本只是为了控制病毒感染。例如 NLR 家族中的 NLRC2 通过检测病毒成分来增多 IFN- β 产生, NLRC5 通过阻断抗黑色素瘤分化相关蛋白 5(melanoma differentiation-associated gene 5,

MDA5)激活来抑制病毒感染,但同时 NLR 家族的抗病毒方式会导致发生顿挫感染(abortive infection),这种失败的病毒复制过程会导致加剧炎症反应^[13-15]。中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NETs)是在 2004 年提出的中性粒细胞的新抗菌策略^[16]。有研究说明 NETs 同时也存在抗病毒效应,例如在肝脏中, NETs 能减少小鼠被痘病毒感染的肝细胞,施用针对 NETs 的 DNA 酶后,效应被抵消;人抗菌肽 LL37 以及小鼠同系物(cathelicidin-related antimicrobial peptide, CRAMP)被证明在小鼠模型中具有强大的抗病毒作用^[17,18]。但 NETs 的作用效果多样、复杂,例如:DNA 和组蛋白作为它关键的组成成分,可以作为损伤相关分子模式(danger-associated molecular pattern, DAMP)快速激活机体免疫系统;NETs 作为一种局部的高密度结构,可有效聚集免疫细胞和细胞因子,提高局部炎症程度;NETs 还可改变血管内皮细胞以及免疫细胞的表型和特征,向促炎和促血管生成反应的表型演变^[19,20]。这些特点决定了 NETs 可能在病毒性脓毒症中发挥更多的损伤性作用。

(二)凝血异常

病毒脓毒症的凝血机制涉及多系统交互作用,核心是病原体诱导的凝血级联过度激活和炎症反应的协同失调,见图 1。病毒的刺突蛋白可以在感染机体时激活单核细胞和内皮细胞释放组织因子(tissue factor, TF),启动外源性凝血途径,而后凝血通路上调凝血酶生成,促进纤维蛋白沉积和微血栓形成。这种结构可以限制病毒的扩散,但过度激活有提高各种严重疾病患者并发弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)发生率的危险^[21]。因病毒入侵而产生的 I 型干扰素也会促进巨噬细胞释放 TF,加剧凝血异常^[22]。在上文提到的病毒感染后 NLR 家族的反应中, NLRP3 炎症小体通过促进 IL-1 β 释放上调 TF 表达,增强凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin complex, TAT)和纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)-1 水平,加重凝血功能障碍。NETs 除了可以促进炎症的放大化外,在促血栓生成上也尤为重要。在颈动脉中,中性粒细胞弹性蛋白酶和组蛋白的增多导致小鼠颈动脉中血液闭塞时间延长和血栓稳定性降低;在下腔静脉中,组蛋白在静脉的狭窄部位招募到大量白细胞,有助于早期血栓的形成,因为白细胞是早期血栓的主要成分;在急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)

合并脓毒症患者中收集的肺组织里,切片显示有大量的 NETs 和小血栓形成^[23~25]。这种凝血和炎症交织的关系构成了病毒脓毒症患者重症化的病理基础。

血小板降低在病毒脓毒症中十分常见且与预后相关,可能是病毒可以通过不同的方法来减少血小板水平^[26]。人疱疹病毒(human herpes virus, HHV)通过改变宿主的细胞因子水平;丙型肝炎病毒(hepatitis c virus, HCV)通过破坏肝组织直接干扰肝脏促血小板生成素的产生;人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)和 HCV 在巨核细胞中复制的同时影响巨核细胞增殖;血小板表达各种 PRR,能够介导各种病毒的结合和进入,同时自身被病毒通过表面凝集素等方式直接破坏^[27]。除了在止血中发挥作用外,血小板是免疫反应与凝血系统交叉的关键,病毒通过各种 PRR 激活血小板后,活化的血小板刺激肝脏和脾脏来增强清除血小板的能力,并且血小板本身也可以释放细胞因子和趋化因子等,促进炎症反应的产生。

(三)补体活化

病毒脓毒症中存在补体系统活化。HIV 和流感病毒可通过直接结合补体成分 C3b 或 C4b 来激活补体系统;对于凝集素途径,如严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)等包膜病毒的糖蛋白可能通

过结合甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)进行激活^[28,29]。但补体活化是一把双刃剑:一方面它可能可以直接裂解病毒和协调免疫应答控制感染,例如在猴子的眼镜蛇毒模型中补体发挥了保护作用,但很多病毒存在一定对补体的抗性,导致补体系统的抗病毒作用不太明显^[30~32];另一方面补体的激活会导致细胞因子风暴、凝血障碍及多器官损伤。补体级联反应的产物 C5a 作为一个强烈的趋化因子,通过趋化作用招募中性粒细胞、单核细胞等,释放促炎因子(如 TNF- α 、IL-6),加剧全身炎症反应^[33]。凝血途径虽作为补体活化的新途径,但也不能忽视补体对凝血系统的调节作用,补体 C3、C5 的存在对维持血栓稳定性有较强作用,补体 C3 缺失的小鼠丧失了大部分 NETs 的形成能力,补体 C5a 可以招募大量中性粒细胞形成 NETs^[34,35]。在补体系统过度激活下,上述效应将会被放大,在器官局部形成过度炎症和血栓的风险,造成器官功能衰竭。

(四)内皮损伤

病毒直接或间接导致的内皮损伤是多种严重病理生理过程的重要环节,找到关键的损伤机制可帮助重度感染患者减轻疾病危险度。损伤的机制较为复杂,首先病毒可以直接感染和损伤内皮细胞,如腺病毒可感染肺血管内皮,导致自噬小体形成以及破坏内皮屏障完整性;登革病毒的 EIII 蛋白通过激活半胱天冬酶-3 途径诱导内皮细胞凋亡;流感病毒和 SARS-CoV-2 可以分别破坏内皮糖萼和内皮细胞骨

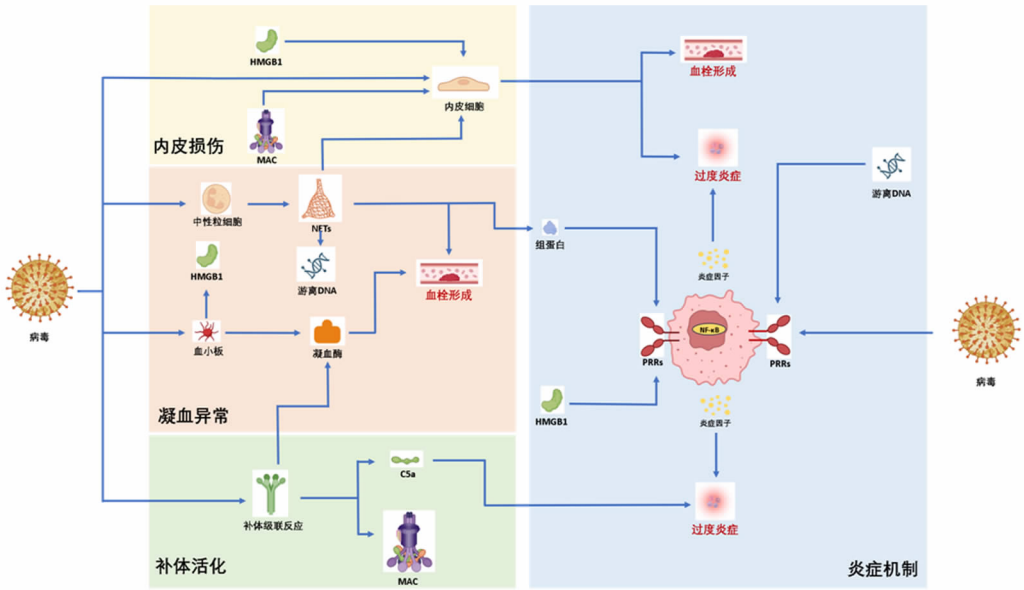


图1 病毒脓毒症病理生理机制图(注:HMGB1 为高迁移率蛋白 1;MAC 为膜攻击复合物)

架蛋白,增加内皮细胞的渗透性^[36~38]。除了病毒的直接损伤外,更多的内皮损伤是与细胞因子风暴和凝血系统紊乱相互作用的结果。2019 冠状病毒 (COVID-19) 中 IL-6 水平升高与内皮糖萼脱落标志物的增多显著相关;细胞焦亡中的半胱天冬蛋白酶-11/焦孔素 D (caspase-11/ gasdermin D) 信号转导通路激活会诱导高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 增多,通过晚期糖基化终产物 (the receptor of advanced glycation endproducts, RAGE) 受体加重全身血管损伤;内皮细胞表面血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 表达下调,抑制蛋白 C 活化,上调 TF 表达,促进凝血酶生成和纤维蛋白沉积;补体系统形成的膜攻击复合物 (membrane attack complex, MAC) 可直接破坏感染病毒的宿主细胞,其中也包括内皮细胞,导致器官功能障碍^[39~41]。病毒脓毒症内皮损伤是多重机制交织的结果,涉及病毒直接攻击、宿主免疫过度反应及凝血-炎症恶性循环。

二、临床表现

感染在住院患者中的发生率极高,脓毒症作为感染患者的一种进展疾病,十分常见。不同病原体种类导致的脓毒症存在一定特征,下面将对病毒脓毒症和细菌脓毒症进行比较^[42]:首先在发热模式上,病毒脓毒症大多是低度到中度的发热,很少存在超过 39° 的高热,而细菌脓毒症由于大量细菌的强烈促炎性,患者常为高热伴寒战。其次具体症状,病毒脓毒症的全身症状较明显,即使轻度脓毒症也有很大可能出现全身乏力和肌肉酸痛,但在细菌脓毒症中,只有严重感染才有明显的全身症状。在实验室检查中,除了 EB 病毒感染等少数几种病毒感染,病毒脓毒症大多呈现白细胞数量正常或下降、淋巴细胞比例上升的情况,炎性指标正常或轻微升高,细菌脓毒症则是白细胞数量、C 反应蛋白及降钙素原均显著上升^[43]。在不常用的实验室指标中,IL-18 在病毒脓毒症中升高,IFN- γ 则在细菌脓毒症中升高^[44]。最后在病程上,病毒脓毒症转归和机体的免疫稳态恢复情况有关,重症患者常常是免疫系统不稳定的儿童、免疫力低下的老年人以及免疫抑制群体,而细菌脓毒症转归与抗生素使用的准确性和时间点有关,在正确使用抗生素后可以明显控制症状。

病毒脓毒症具体症状,主要是存在感染病毒的特异性损伤以及炎症反应带来的损伤,在局部器官造成器官功能障碍。各器官多样的临床表现决定了

复杂治疗策略。在心脏,柯萨奇病毒 B3、腺病毒等病毒感染后,部分患者出现急性病毒性心肌炎以及后期的慢性心力衰竭,这与病毒的直接侵袭浸润心肌细胞有关,也有患者出现以心肌收缩能力下降,肌钙蛋白升高、心律失常或心功能不全为特点的脓毒症心肌病 (sepsis-induced cardiomyopathy, SCM),这与全身性炎症反应相关^[45]。在肺部,流感病毒和冠状病毒入侵肺泡上皮细胞和诱发全身性炎症反应,炎症反应在抑制病毒的同时进一步损伤肺功能,造成呼吸困难、低氧血症和双肺浸润影,后续可发展为急性低氧性呼吸衰竭和 ARDS^[46]。在肾脏,汉坦病毒和 H1N1 感染患者有较高概率出现急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI),主要症状为血肌酐升高、少尿或无尿。在肝脏,慢性乙肝病毒 (hepatitis b virus, HBV) 感染患者因病毒再激活可导致发生慢加急性肝衰竭,肝脏损伤和全身炎症反应会导致转氨酶剧烈升高、胆红素升高或凝血功能异常,导致肝脏出现不可逆性衰竭和其他脏器功能障碍^[47]。在中枢神经系统,寨卡病毒和单纯疱疹病毒的嗜神经倾向使患者出现意识障碍、脑病、癫痫等症状^[48]。在血液系统,凝血功能异常和血管内皮发生的损伤使血小板数量降低以及血栓生成和脱落的风险增高,易发生影响重症患者死亡率的血小板减少症及 DIC。以上的临床表现在不同病毒和不同感染人群中出现的频率不同,当功能障碍程度与器官可能的原发疾病不相符时,应着重考虑病毒脓毒症的可能。

三、治疗策略

病毒脓毒症的治疗策略与其他类型脓毒症比较,最重要区别是多数病毒缺乏特异性直接抗病毒药物 (direct antiviral agent, DAA)。在仅存的少数病毒中,乙肝病毒再激活引起的慢加急性肝衰竭给予核苷类似物等特异性药物可以降低死亡风险;恩赛特韦等新型冠状病毒抗病毒药物可有效缩短新冠患者病程;神经氨酸酶抑制剂可以针对特定的流感病毒亚型进行有效杀伤^[49~51],见表 1。其他多数病毒无特异抗病毒药物可用,只能行支持治疗来维持患者基本状态^[63]。针对患者出现的器官功能衰竭,可以使用机械通气和体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 来进行呼吸支持、液体复苏和血管活性药物来支持循环系统;肾脏替代治疗 (renal replacement therapy, RRT) 和血液透析来支持肾脏功能;人工肝系统来暂时替代肝脏的解毒和合成功能等。

表 1 部分 DAA 总结表

病毒	治疗药物	参考文献
SARS-CoV-2	奈玛特韦片、阿兹夫定等	[52~54]
HBV	恩替卡韦、富马酸替诺福韦酯等	[55,56]
HCV	索磷布韦、可洛派韦等	[57,58]
HIV	齐多夫定、利匹韦林等	[59,60]
流感病毒	奥司他韦、玛巴洛沙韦等	[61,62]

近年,针对各机制的治疗措施为病毒性脓毒症带来了新选择。炎症反应作为发病机制的核心,抗炎治疗可以从多个方向进行。在细胞因子风暴前期,及时使用激素类药物可以减轻炎症损伤;在疱疹病毒感染中,针对其病毒 microRNA 的治疗展现出一定潜力;磷酸二酯酶-4 (phosphodiesterase 4, PDE-4) 抑制相关药物抑制环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 降解可以减少脓毒症中的肾损伤^[64~66]。针对肾功能较好的重症新冠患者,早期使用低剂量肝素可以降低出血并发症,口服依度沙班等抗凝剂可以降低血栓形成的风险,新鲜冰冻血浆可以帮助国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 显著升高的患者维持病情稳定^[67,68]。对于 IL-6 导致的内皮损伤,适时的抗 IL-6 治疗不仅有通过防止炎症风暴来调节机体免疫稳态的潜力,还可以通过减少内皮糖萼的脱落来保护内皮细胞^[69]。在新冠患者中,例如依库珠单抗等靶向补体的抑制剂有效发挥抗炎作用,患者 C 反应蛋白、IL-6 水平急剧下降,呼吸窘迫症状消退,同时补体抑制剂被建议用于防止内皮损伤带来的微血栓形成,可降低形成严重 DIC 的风险^[70]。对于吸附细胞因子的血液灌流技术,被证明可能在脓毒症患者中起到平衡免疫紊乱和稳定器官功能失调的作用,但这一项侵入性操作也可能增加额外感染的风险。人为平衡各细胞因子是一个高频率动态评估的过程,细胞因子的多面性作用导致对并发症的不可控使得这项技术未达到理想的效果^[71,72]。

四、问题与展望

现有研究已经揭示了病毒脓毒症的一些致病机理和损伤机制,但仍存在待认识和解决的问题:①免疫失调的具体机制尚未完整阐明。在病毒脓毒症发生发展过程中,机体从促炎状态到免疫抑制的过程是动态且复杂的,尚未明确免疫炎症应答如何发挥“双刃剑”作用。②病毒脓毒症特异性血液标志物。病毒性脓毒症的诊断仍依靠序贯器官衰竭评估 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分及炎症指标,难以区分病原体的种类,更难以说明机体当前

的病程状态。③特异性治疗药物的缺失。致病的病毒种类繁多,各病毒株毒力差异原因和机制不清晰,当前只有数种病毒有临床可用的特异性药物,导致治疗手段多依靠支持治疗。④免疫治疗的矛盾性有待解决。不同人群不同疾病阶段的免疫状态不同,目前尚未明确各类人群的免疫特点和应给予的精准靶向抗炎干预时机。⑤凝血异常机制及干预时机。病毒脓毒症患者凝血异常的通路复杂多样,抗凝药物效果在不同个体间参差不齐,缺乏可靠清晰的靶向干预方案和策略。

未来亟待研究探索的方向:①通过多组学技术、“人类免疫力解码计划”、开发免疫力动态检测技术等,实现对病毒脓毒症患者的精准分型。②加大对病毒致病机制的探索,揭示病毒与病毒、病毒与其他病原体的相互作用,为靶向宿主炎症应答、凝血、补体等不同环节的精准干预药物研发提供有效靶点。③开发广谱抗病毒药物和其他特异性高的抗病毒疗法,减少抗病毒治疗带来的副作用和并发症,实现对病毒脓毒症的病因预防和治疗。④通过人工智能技术分析患者数据,发现病毒性脓毒症重症化趋势的预测标志物,构建疾病早期预警和结局预测的大数据模型。通过对病理生理机制的深入研究和干预靶点/技术的创新研发,有助于降低病毒感染的重症率,提升对病毒脓毒症的诊治水平。

参 考 文 献

1 Singer M,Deuschman CS,Seymour CW,et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA,2016,315(8): 801.

2 Lin GL,McGinley JP,Drysdale SB,et al. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis[J]. Front Immunol,2018,9: 2147.

3 Perner A,Gordon AC,De Backer D,et al. Sepsis frontiers in diagnosis resuscitation and antibiotic therapy[J]. Intensive Care Med,2016,42(12):1958-1969.

4 Shappell CN,Klompas M,Chan C,et al. Use of electronic clinical data to track incidence and mortality for SARS-CoV-2-associated sepsis[J]. JAMA Netw Open,2023,6(9):e2335728.

5 Musher DM. Pure viral sepsis secondary to community-acquired pneumonia in adults: risk and prognostic factors[J]. J Infect Dis,2020,222(2):333-334.

6 Li Q,Lu Q,Zhu MQ,et al. Lower level of complement component C3 and C3a in the plasma means poor outcome in the patients with hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure[J]. BMC Gastroenterol,2020,20(1):106.

7 Fozouni P,Son S,Díaz De León Derby M,et al. Amplification-free detection of SARS-CoV-2 with CRISPR-Cas13a and mobile phone microscopy[J]. Cell,2021,184(2):323-333. e9.

- 8 Tsai YT, Chang SY, Lee CN, et al. Human TLR3 recognizes dengue virus and modulates viral replication in vitro [J]. *Cell Microbiol*, 2009, 11 (4) : 604-615.
- 9 Lester SN, Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity [J]. *J Mol Biol*, 2014, 426 (6) : 1246-1264.
- 10 Saidoune F, Lee D, Domizio JD, et al. Enhanced TLR7-dependent production of type I interferon by pDCs underlies pandemic chilblains [J]. *J Exp Med*, 2025, 222 (7) : e20231497.
- 11 Hristova DB, Oliveira M, Wagner E, et al. DNA-PKcs is required for cGAS/STING-dependent viral DNA sensing in human cells [J]. *Isience*, 2024, 27 (1) : 108760.
- 12 Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (23) : 2255-2273.
- 13 Godkowitz M, Druszczyńska M. NOD1 NOD2 and NLRC5 receptors in antiviral and antimycobacterial immunity [J]. *Vaccines*, 2022, 10 (9) : 1487.
- 14 Kibby EM, Conte AN, Burroughs AM, et al. Bacterial NLR-related proteins protect against phage [J]. *Cell*, 2023, 186 (11) : 2410-2424. e18.
- 15 Duan T, Xing C, Chu J, et al. ACE2-dependent and -independent SARS-CoV-2 entries dictate viral replication and inflammatory response during infection [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26 (4) : 628-644.
- 16 Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, 303 (5663) : 1532-1535.
- 17 Jenne CN, Wong CHY, Zemp FJ, et al. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps [J]. *Cell Host Microbe*, 2013, 13 (2) : 169-180.
- 18 Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37 [J]. *PLOS One*, 2011, 6 (10) : e25333.
- 19 Dömer D, Walther T, Möller S, et al. Neutrophil extracellular traps activate proinflammatory functions of human neutrophils [J]. *Front Immunol*, 2021, 12 : 636954.
- 20 Zhang H, Liu J, Zhou Y, et al. Neutrophil extracellular traps mediate m6A modification and regulates sepsis-associated acute lung injury by activating ferroptosis in alveolar epithelial cells [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18 (8) : 3337-3357.
- 21 Sachetto ATA, Mackman N. Monocyte tissue factor expression: lipopolysaccharide induction and roles in pathological activation of coagulation [J]. *Thromb Haemost*, 2023, 123 (11) : 1017-1033.
- 22 Ryan TAJ, Hooftman A, Rehill AM, et al. Dimethyl fumarate and 4-octyl itaconate are anticoagulants that suppress tissue factor in macrophages via inhibition of type I interferon [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 : 3513.
- 23 Herrero-Cervera A, Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19 (2) : 177-191.
- 24 De Meyer SF, Suidan GL, Fuchs TA, et al. Extracellular chromatin is an important mediator of ischemic stroke in mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32 (8) : 1884-1891.
- 25 Jiménez-Alcázar M, Rangaswamy C, Panda R, et al. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps [J]. *Science*, 2017, 358 (6367) : 1202-1206.
- 26 Cox D. Sepsis - it is all about the platelets [J]. *Front Immunol*, 2023, 14 : 1210219.
- 27 Assinger A, Kral JB, Yaiw KC, et al. Human cytomegalovirus-platelet interaction triggers toll-like receptor 2-dependent proinflammatory and proangiogenic responses [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34 (4) : 801-809.
- 28 Santos NB, Vaz da Silva ZE, Gomes C, et al. Complement decay-accelerating factor is a modulator of influenza A virus lung immunopathology [J]. *PLOS Pathog*, 2021, 17 (7) : e1009381.
- 29 Mastellos DC, Pires da Silva BGP, Fonseca BAL, et al. Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: early clinical findings reveal differential biological efficacy [J]. *Clin Immunol*, 2020, 220 : 108598.
- 30 Schmitz JE, Lifton MA, Reimann KA, et al. Effect of complement consumption by cobra venom factor on the course of primary infection with simian immunodeficiency virus in rhesus monkeys [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1999, 15 (2) : 195-202.
- 31 Stoiber H, Clivio A, Dierich MP. Role of complement in hiv infection [J]. *Annu Rev Immunol*, 1997, 15 (1) : 649-674.
- 32 Nag J, Mukesh RK, Suma SM, et al. A factor I-like activity associated with chikungunya virus contributes to its resistance to the human complement system [J]. *J Virol*, 2020, 94 (7) : e02062-19.
- 33 Pinto AK, Ramos HJ, Wu X, et al. Deficient IFN signaling by myeloid cells leads to MAVS-dependent virus-induced sepsis [J]. *PLOS Pathog*, 2014, 10 (4) : e1004086.
- 34 Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway [J]. *Nat Med*, 2006, 12 (6) : 682-687.
- 35 Huang Y, Wang H, Wang C, et al. Promotion of hypercoagulability in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis by C5a - induced tissue factor-expressing microparticles and neutrophil extracellular traps [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67 (10) : 2780-2790.
- 36 Chen Z, Yang Z, Rao L, et al. Human adenovirus type 7 (HAdV-7) infection induces pulmonary vascular endothelial injury through the activation of endothelial autophagy [J]. *Respir Res*, 2024, 25 (1) : 425.
- 37 Lien TS, Sun DS, Wu WS, et al. Dengue envelope protein as a cytotoxic factor inducing hemorrhage and endothelial cell death in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (19) : 10858.
- 38 Chang JC. COVID-19 sepsis: pathogenesis and endothelial molecular mechanisms based on "two-path unifying theory" of hemostasis and endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease, and proposed therapeutic approach with antimicrothrombotic therapy [J]. *Vasc Health Risk Manage*, 2021, 17 : 273-298.
- 39 Kim WY, Kweon OJ, Cha MJ, et al. Dexamethasone may improve severe COVID-19 via ameliorating endothelial injury and inflammation: a preliminary pilot study [J]. *PLOS One*, 2021, 16 (7) : 665-674.
- 40 Su E, Song X, Wei L, et al. Endothelial GSDMD underlies LPS-induced systemic vascular injury and lethality [J]. *Jci Insight*, 2025, 10 (3) : e182398.
- 41 Esposito L, Cancro FP, Silverio A, et al. COVID-19 and acute coronary syndromes: from pathophysiology to clinical perspectives [J]. *Oxid Med Cell Longevity*, 2021, 2021 : 4936571.

- 42 Dolin HH, Papadimos TJ, Chen X, et al. Characterization of pathogenic sepsis etiologies and patient profiles: a novel approach to triage and treatment[J]. *Microbiol Insights*, 2019, 12: 1178636118825081.
- 43 Nuutila J, Lilius EM. Distinction between bacterial and viral infections[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2007, 20(3): 304-310.
- 44 Jackson HR, Zandstra J, Menikou S, et al. A multi-platform approach to identify a blood-based host protein signature for distinguishing between bacterial and viral infections in febrile children (PERFORM): a multi-cohort machine learning study[J]. *Lancet Digit Health*, 2023, 5(11): e774-e785.
- 45 Boissier F. Septic cardiomyopathy: diagnosis and management[J]. *J Intensive Med*, 2021, 2(1): 8-16.
- 46 Ventura-Santana E, Ninan JR, Snyder CM, et al. Neutrophil extracellular traps sepsis and COVID-19 - a tripod stand[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 902206.
- 47 Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology mechanisms and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(3): 131-149.
- 48 Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system[J]. *Cell Host Microb*, 2013, 13(4): 379-393.
- 49 Moreau R, Tonon M, Krag A, et al. EASL clinical practice guidelines on acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 461-491.
- 50 Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, et al. Efficacy and safety of 5-day oral ensitrelvir for patients with mild to moderate COVID-19[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(2): e2354991.
- 51 Li Y, Huo S, Yin Z, et al. Retracted and republished from: "The current state of research on influenza antiviral drug development: drugs in clinical trial and licensed drugs"[J]. *Mbio*, 2024, 15(5): e00175-24.
- 52 Amani B, Amani B. Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid) for COVID - 19: a rapid review and meta - analysis[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(2): e28441.
- 53 Zhang JL, Li YH, Wang LL, et al. Azvudine is a thymus-homing anti-SARS-CoV-2 drug effective in treating COVID-19 patients[J]. *Signal Transduction Targeted Ther*, 2021, 6(1): 414.
- 54 潘玲, 郭文璟, 郑以州, 等. 成人恶性血液病患者感染 omicron 突变株的防治策略[J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(2): 89-95.
- 55 Henriquez-Camacho C, Hijas-Gomez AI, Risco Risco C, et al. Lamivudine and entecavir for acute hepatitis B: a systematic review and meta-analysis[J]. *Viruses*, 2023, 15(11): 2241.
- 56 Pan CQ. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for preventing vertical transmission in chronic hepatitis B mothers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2024, 79(4): 953-964.
- 57 Kow CS, Javed A, Ramachandram D, et al. Clinical outcomes of sofosbuvir-based antivirals in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Expert Rev Anti-Infect Ther*, 2022, 20(4): 567-575.
- 58 Gao Y, Kong F, Li G, et al. Clobopasvir and sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis C virus infection in China: a single-arm, open-label, phase 3 trial[J]. *Liver Int*, 2020, 40(11): 2685-2693.
- 59 Li G, Wang Y, De Clercq E. Approved HIV reverse transcriptase inhibitors in the past decade[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(4): 1567-1590.
- 60 Pereira M, Vale N. Evolution of antiretroviral drug rilpivirine and approach to oncology[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2890.
- 61 Moreno G, Carbonell R, Díaz E, et al. Effectiveness of prolonged versus standard—course of oseltamivir in critically ill patients with severe influenza infection: a multicentre cohort study[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(8): e29010.
- 62 Dufresne F. Baloxavir marboxil: an original new drug against influenza[J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 15(1): 28.
- 63 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.
- 64 Tohyama M, Hashimoto K, Oda F, et al. Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug - induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms[J]. *J. Dermatol*, 2020, 47(5): 476-482.
- 65 Giza DE, Fuentes-Mattei E, Bullock MD, et al. Cellular and viral microRNAs in sepsis: mechanisms of action and clinical applications[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(12): 1906-1918.
- 66 Kazmi I, Al-Abbasi FA, Afzal M, et al. Phosphodiesterase-4 inhibitor roflumilast-mediated protective effect in sepsis-induced late-phase event of acute kidney injury: a narrative review[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(7): 899.
- 67 Sugiyama Y, Tsuchiya T, Tanaka R, et al. Cerebral venous thrombosis in COVID-19-associated coagulopathy: A case report[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 79: 30-32.
- 68 Aziz KB, Saxonhouse M, Mahesh D, et al. The frequency and timing of sepsis-associated coagulopathy in the neonatal intensive care unit[J]. *Front Pediatr*, 2024, 12: 1364725.
- 69 Diaz F, Bustos BR, Yagnam F, et al. Comparison of interleukin-6 plasma concentration in multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and pediatric sepsis[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 756083.
- 70 Valga F, Vega- Díaz N, Macia M, et al. Targeting complement in severe coronavirus disease 2019 to address microthrombosis[J]. *Clin Kidney J*, 2020, 13(3): 477-479.
- 71 Goetz G, Hawlik K, Wild C. Extracorporeal cytokine adsorption therapy As a preventive measure in cardiac surgery and As a therapeutic add-on treatment in sepsis: an updated systematic review of comparative efficacy and safety[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(8): 1347-1357.
- 72 Xing YF, Cai JR, Qin JJ, et al. Expansion of monocytic myeloid-derived suppressor cells in patients under hemodialysis might lead to cardiovascular and cerebrovascular events[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 577253.