

脓毒症表型研究进展

徐红跃 章金鹏 金律 周雅倩 杨亚东
长江大学附属黄冈市中心医院重症医学科,湖北黄冈 438000

摘要 脓毒症是重症医学科常见病及多发病,因患者存在异质性而具有较高的死亡率,近些年来,采用机器学习法、聚类分析法等对脓毒症相关分型的研究成为焦点,包括脓毒症内型、脓毒症表型和脓毒症亚型等。本文复习相关文献和综述,对脓毒症相关分型进行阐述。

关键词 脓毒症;分型;研究进展
中图分类号 R515.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20260120

Research progress of sepsis phenotype XU Hong-yue, ZHANG Jin-peng, JIN Lv, ZHOU Ya-qian, YANG Ya-dong. Department of Intensive Care Unit, Huanggang Central Hospital Affiliated to Yangtze University, Hubei Huanggang 438000, China
Corresponding author: YANG Ya-dong, E-mail: 16756856@qq.com

Abstract Sepsis is a prevalent and life-threatening condition in intensive care units, characterized by high mortality rates attributable to the substantial clinical heterogeneity among patients. In recent years, classification of sepsis using machine learning methods, cluster analysis, and other data-driven approaches has emerged as a critical area of research, enabling the identification of distinct subgroups such as sepsis endotypes, phenotypes, and subtypes. This article systematically reviews current literature to provide a comprehensive synthesis of advances in sepsis-related classification.

Key words Sepsis; Classification; Research progress

脓毒症被定义为宿主对感染反应失调,发生危及生命的器官功能障碍^[1],是目前危重症患者死亡的主要原因之一^[2~4]。目前关于脓毒症或脓毒性休克(septic shock)治疗上主要予以早期液体复苏、抗感染及必要时血管活性药物维持等^[5],但结局仍不理想。脓毒症的分型包括基于基因组学的脓毒症内型、基于临床大数据的脓毒症表型和基于生物标志物和临床指标的脓毒症亚型^[6,7]。本文进行系统分类综述,以期为临床治疗提供参考。

一、脓毒症内型

采用基因检测的方法对脓毒症进行分型,这也是精准靶向治疗应对脓毒症个体差异的主要方法,即通过研究基因表达的不同,来定义脓毒症异质性的特征。Davenport 团队^[8]的一项前瞻性研究通过对脓毒症患者外周血白细胞整体基因表达进行检测,把患者之间基因转录变异的基因组决定因素定位为表达定量性状位点,确定了 2 个不同的脓毒症反应特征(sepsis response signatures, SRS):SRS1 型以免疫抑制为特征,如内毒素耐受、T 细胞衰竭、人白细胞抗原(Human Leukocyte Antigen- II, HLA- II)

表达下调;SRS2 型免疫反应相对正常,结果发现相较于 SRS2 型,SRS1 型患者病情更重,死亡率更高。SRS1 型对于免疫调节治疗更加敏感,SRS2 型在成人中更具有普适性,由此可知,HLA 表达的降低也暗示着脓毒症患者免疫功能低下。单核细胞 HLA-DR 表面蛋白(count of antibodies linked to monocyte's Human Leukocyte Antigen -DR surface proteins, mHLA-DR)通过抗原呈递给 T 细胞,在适应性免疫反应的发生中起关键作用, Bodinier 等^[9]采用 Km 聚类方法把入住 ICU 患者依据 mHLA-DR 分为以下 4 种内型:非改善型、下降型、改善型和高表达型,认为前 2 种内型与不良的临床结局相关,因此该指标被认为是免疫抑制反应的标志,见表 1。一项全球观察性研究,根据 28 d 病死率将脓毒症分为 4 种亚型,结果也提示免疫抑制组型具有死亡率高、免疫功能降低的特征^[10],这与其他学者研究结论一致,为下一步支持免疫治疗干预奠定基础。综上,免疫系统的强弱和脓毒症之间的关系密切,从基因角度入手,以转录组学、代谢组学等视角看待脓毒症,根据不同的免疫分型施加不同的免疫调节治疗或许能克服异质性的困难^[11]。

基金项目:黄冈创新发展联合基金项目(2025AFD327)
通信作者:杨亚东, E-mail:16756856@qq.com, 湖北省黄冈市黄州区中心医院白潭湖院区

表 1 Bodinier 等^[9] 研究脓毒症内型分组特征

内型分型	mHLA-DR	D28 死亡 [例 (%)]	D28IAI [例 (%)]
非改善型	<4000AB/C	55 (27.8)	38 (19.3)
下降型	<7500AB/C	6 (23.1)	5 (19.2)
改善型	/	22 (16.7)	17 (12.9)
高表达型	/	2 (9.1)	0 (0)

注:AB/C 指每细胞计数;IAI 指 ICU 获得性感染;“/”代表 mHLA-DR 第 1 周或迅速达到参考区间

二、脓毒症亚型
(一) 体温与脓毒症

脓毒症的定义经过多次更新,从全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 到以快速器官序贯评分 (quick sequential organ failure score, qSOFA) 来早期定义脓毒症,发热仍是诊断感染的早期标志之一,发热是感染的前兆,而感染患者往往伴随发热,近些年关于体温与脓毒症之间关系的研究越来越引起人们的关注,认为低体温与更高的脓毒症死亡率相关。Beak 等^[12] 在一项多中心回顾研究中纳入 15 574 例患者,90 d 病死率为 20.5%,K-plan 分析结果显示,在低温组 (<36℃)、正常体温组 (36~38℃) 和高体温组 (>38℃) 中,90 d 病死率分别为 27.4%、19.6% 和 11.9%,且聚类分析显示,年龄较大、体温较低的患者死亡率较高。另一项研究纳入脓症患者 325 例,按 6 h 温差值依次由高到低设置 A (温差≤0)、B (0<温差≤1) 和 C (温差>1) 3 组,总死亡率 36%,28 d 死亡率分别为 53.1%、36.0% 和 30.0%,认为在低温脓症患者中,最初 6 h 后体温升高 1℃ 或更多与 28 d 死亡率降低相关^[13]。综上,低体温脓毒症患者的死亡率高于高体温脓症患者,为进一步认识体温与脓毒症关系的异质性提供参考,但临床上体温的影响因素较多,以体温进行脓毒症分型的价值有限。

(二) 脓毒症与多脏器衰竭

脓毒症病理生理机制复杂,不仅是全身炎症反应过程,还涉及病原体与宿主免疫系统间相互作用及体内多器官功能变化,包括炎症反应失衡、免疫功能障碍、凝血功能障碍、神经-内分泌免疫网络异常等病理生理过程,最终导致器官衰竭,甚至死亡,其中对于肝、肾、凝血功能等的影响尤为突出,见表 2。一项大型回顾性研究把脓毒症分为 4 种亚型,分组涉及肝脏、肾脏、呼吸功能和神经功能障碍等器官或

系统,结果提示不同的表型,显示出不同的死亡率和不同的液体反应性^[14]。

表 2 脓毒症亚型之脓毒症与多器官衰竭

器官或系统	机制	分型依据
肾脏	炎症导致肾内皮细胞功能障碍,肾	生物标志物、
	小管损伤等	临床表现
凝血系统	出、凝血障碍,凝血因子消耗	生物标志物
肺脏	炎症导致肺毛细血管通透性改变等	生物标志物、
		临床表现
肝脏	炎症和肝功能不全互为因果	生物标志物
神经系统	炎症导致血脑屏障障碍等	生物标志物、
		临床表现

1. 脓毒症与急性肾损伤:脓毒症相关性急性肾损伤 (sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI) 是一种异质性综合征,是脓毒症的直接后果或脓毒症干预驱动的间接结果,脓毒症诱导的 AKI 被认为是 SA-AKI 的亚表型,其中脓毒症诱导的机制直接导致肾脏损伤。其病理生理学机制包括内皮功能障碍、炎症、肾脏微循环改变、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS) 激活、线粒体功能障碍、补体激活、直接肾小管损伤等^[15,16]。一项研究纳入 4 001 例 SA-AKI 患者,利用 2 546 个组合特征进行 K-means 聚类,确定了 3 个亚表型,亚表型 1 肝病比例、胆红素水平、肝酶等指标低于亚表型 2 和 3,此外,亚表型 1 的透析需求最低、28 d 死亡率最低,见表 3^[17] 和图 1,鉴于危重症患者及其基础疾病的异质性,AKI 不同的亚型对患者预后及病死率影响也不尽相同。另一项研究纳入脓毒症和急性肾损伤的患者,依据不同变量特征分型,结果也提示不同亚型间肾脏恢复的概率和 90 天死亡率不同^[18]。综上,SA-AKI 分型尚不统一,仍需进一步明确损伤标志物以辅助亚型识别和分型。聚类分析可根据疾病不同的病理生理学机制和宿主反应鉴定疾病亚型,识别对治疗反应不同的亚型患者群体,有利于在临床试验中针对其亚型实施精准治疗^[19]。

2. 脓毒症与脓毒症性凝血病:脓毒症性凝血病 (sepsis-induced coagulopathy, SIC) 是脓毒症导致的血管内皮细胞损伤和凝血紊乱。机制为脓毒症激活单核细胞,导致内皮细胞损伤,启动外源性凝血途径,消耗大量的凝血因子等致使凝血功能异常,表现为血栓、出血等,同样凝血功能障碍和脓毒症互为

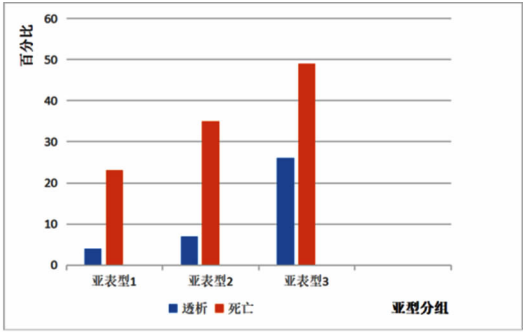


图 1 3 组亚表型的透析和死亡率

表 3 Chaudhary 等^[17] 研究分型部分参数比较

患者特征	亚表型 1 (n = 1443)	亚表型 2 (n = 1898)	亚表型 3 (n = 660)
ALT(U/L)	38	44	103
AST(U/L)	33	31	71
胆红素(mg/mL)	0.7	1.1	2.7
肌酐(mg/mL)	1	1.2	1.6

注:ALT 为天冬氨酸转氨酶;AST 为丙氨酸转氨酶

因果,对疾病的发生、发展产生巨大影响^[20],其中, SIC 的亚型引起人们的关注,分为高凝血症及低凝血症 2 种表型,临床上主要表现为血栓或出血^[21]。有研究对患者的表型进行建模,根据生存图,将患者分为 4 组表型:C1 组以白细胞计数、中性粒细胞低、淋巴细胞比例升高为特征;C2 组序贯器官衰竭评分最低,生存率最高;C3 组以凝血时间延长,使用肝素的比例高于其他组;C4 组预后最差的脓毒症凝血病患者,研究结果表明,凝血异常的脓毒症患者预后不良,凝血异常会增加脓毒症期间的死亡率^[22]。一项随机试验研究血栓调节蛋白与脓毒症凝血病关系,得出 4 种基于凝血标志物的脓毒症表型,结果也证实严重 SIC 与死亡率相关^[23]。因此,及早识别不同程度 SIC 至关重要。

3. 脓毒症与急性呼吸窘迫综合征:急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是肺内(肺炎、误吸等)或肺外(脓毒症、急性胰腺炎、外伤等)原因所引发的一种危及生命的呼吸衰竭,以严重低氧血症、通气血流比例失调、肺顺应性降低、动静脉分流增多和生理死腔增加为主的病理生理过程^[24]。因脓毒症所致 ARDS 异质性,治疗 ARDS 的临床结局不同,迫切需要进行 ARDS 的分型。Calfee 等^[25]把 ARDS 分为低炎症表型 1,如 IL-6、IL-8、可溶性肿瘤坏死因子受体-1(soluble tumor necrosis factor receptor-1, sTNFr-1)等和高炎症表型 2,与表型 1 相比,表型 2 在两个队列中的死亡率更

高(44% vs 23%),预后相对更差。由此,针对 ARDS 高炎症表型进行积极治疗是治疗的重点。

4. 脓毒症与急性肝功能不全:急性肝功能不全是脓毒症所致多脏器功能不全的主要脏器之一,因其通过诸如细菌清除、急性期蛋白或细胞因子的产生以及炎症适应性代谢调节等机制,在全身性感染期间对免疫防御进行调节至关重要,损伤原因包括如缺血缺氧、胆汁淤积、感染及炎症反应等因素,最终导致肝衰竭,表现为黄疸、转氨酶升高、凝血功能障碍、低蛋白血症、肝性脑病等^[26]。脓毒症具有高度异质性,不同表型对肝脏的影响存在差异:高炎症型以细胞因子风暴[IL-6、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)显著升高]为主,全身炎症反应强烈,临床可出现肝酶升高至正常值 10 倍以上;免疫抑制型以淋巴细胞耗竭、免疫麻痹,易继发真菌或耐药菌感染,临床可出现碱性磷酸酶显著升高;凝血障碍型以弥散性血管内凝血、血小板减少为特征,临床出现国际标准比值升高更显著;代谢紊乱型以乳酸升高、线粒体功能障碍为特征,表现为乳酸升高、线粒体功能障碍^[27]。Seymour 等^[28]将脓毒症分为 4 种表型,其中 δ 表型:休克及肝功能不全,病死率最高,所测炎症标志物和异常凝血都有所增加,如 IL-6、IL-10 和 TNF 的升高,累计 28d 死亡率为 29%,与其他表型相比,δ 表型的重症监护病房入住率较高($P < 0.01$)。应指出的是脓毒症和急性肝功能不全互为因果,肝硬化患者因免疫功能低下容易发生感染,进而导致脓毒症,脓毒症本身也可能通过炎症反应、缺血缺氧、药物毒性等机制引发肝损伤。

5. 脓毒症与神经功能障碍:脓毒症会引起急性神经功能障碍,即脓毒症相关性脑病(sepsis associated encephalopathy, SAE),主要机制包括全身炎症、神经炎症、血脑屏障障碍、灌注不足导致的缺血/缺氧,主要表现为焦虑、抑郁、谵妄、认知改变等^[29,30]。一项研究纳入共 140 例脓毒症患者,根据 SAE 诊断标准,分为 SAE 组 62 例和非 SAE 组 78 例,SAE 组年龄、SOFA 评分、APACHE-II 评分、28 d 死亡率、IL-2/6/10、TNF-α 和干扰素-γ 等显著高于非 SAE 组($P < 0.05$)^[31]。该研究进一步证实相关炎性因子在 SAE 发病过程中的作用,进一步加深我们对脓毒症脑病机制的理解。近年来,通过基因组学、蛋白质组学、微生物组学等研究方法进一步阐述了 SAE 的机制,但目前在临床早期精确诊断、应用和转化方面仍面临巨大挑战^[32]。因此,加强基础和临床研究的结合是下一步研究的重点。

三、脓毒症表型

一项回顾性分析研究纳入了 5 784 例脓毒症患者,采用聚类分析法对其进行 4 种分型,即表型 1 使用最低剂量血管活性药物;表型 2 高龄且呼吸功能障碍;表型 3 肝、肾功能不全,GCS 评分较低,炎症和血管活性药物使用比例高;表型 4 年龄最小,肝肾功能最好,ICU 住院时间最短,结果提示表型 1 死亡率最低^[33]。Seymour 等^[28]纳入 2 万余例脓毒症患者数据,通过聚类分析、机器学习法等衍生出 4 种表型,分别为 α 型:病情轻,升压药需求量少;β 型:高龄,合并症多,存在肾功能不全;γ 型:炎症反应和呼吸衰竭显著;δ 型:休克及肝功能不全,病死率最高,见表 4,4 种与宿主反应模式和临床结果相关的临床表型,模拟表明这些表型可能有助于了解治疗效果的异质性。此外,脓毒症的液体治疗至今还没有个体化解决策略。Zhang Z 团队^[34]通过整合多组学数据(转录组学和蛋白质组学),识别脓毒性休克患者的不同亚组,并为不同亚组制定个性化的液体管理策略,发现遵循推荐液体策略的患者,死亡风险降低($HR = 0.82, 95\% CI: 0.64 \sim 0.92$),住院死亡率基线 16% 降至 13%,同时也发现内型 1(高炎症表型)对液体策略反应较差,内型 2(炎症反应下调型)更适应限制性液体策略。该研究通过多组学整合,首次提出脓毒性休克患者的液体管理精准分型工具,为临床个体化治疗提供了新方向。未来需进一步验证其普适性,并推动快速检测技术的临床应用。

表 4 Seymour 等^[28]研究关于脓毒症表型分型的特征

分型	特征	死亡率(%)
α 型	血管加压药给药量最低	5
β 型	高龄,合并症多	13
γ 型	炎症反应和呼吸衰竭显著	24
δ 型	休克及肝功能不全	40

三、总结与展望

脓毒症所引发的器官功能障碍机制复杂,涉及感染、炎症风暴、抗炎反应等,同时因为个体差异的存在,如既往是否存在基础疾病、免疫系统是否健全等均使得脓毒症在治疗上存在一定的差异,机器学习法的引入、脓毒症特定标志物的检测和基因检测等方法将快速推进精准医疗。关于脓毒症表型的研究主要包括内型、表型及亚型,尚未形成明确的分型和定论,相信随着对脓毒症的不断深入探索,脓毒症的相关分型和精准治疗将不断得到解密,如开发快速检测技术:床旁基因检测、便携式生物标志物分析仪等,为严重脓毒症患者带来更多生的希望。

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.

2 Fleischmann C,Scherag A,Adhikari NK,et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med,2016,193(3):259-272.

3 Rudd KE,Johnson SC, AgesaKM,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.

4 Papathanakos G,Andrianopoulos I,Xenikakis M,et al. Clinical sepsis phenotypes in critically ill patients [J]. Microorganisms, 2023, 11(9):2165.

5 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.

6 郝辰肖,安友仲,赵慧颖. 脓毒症亚型与精准治疗:进展和趋势 [J]. 中华重症医学电子杂志,2022,8(2):105-109.

7 Scherger SJ,Kalil AC. Sepsis phenotypes, subphenotypes, and endotypes; are they ready for bedside care? [J] Curr Opin Crit Care, 2024,30(5):406-413.

8 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.

9 Bodinier M,Peronnet E,Brengel-Pesce K,et al. Monocyte trajectories endotypes are associated with worsening in septic patients[J]. Frontiers in immunology,2021,12:795052.

10 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.

11 Giamarellos-Bourboulis EJ, Aschenbrenner AC, Bauer M, et al. The pathophysiology of sepsis and precision-medicine-based immunotherapy [J]. Nat Immunol,2024,25(1):19-28.

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.

13 Han D,Kang SH,Um YW,et al. Temperature trajectories and mortality in hypothermic sepsis patients[J]. Am J Emerg Med,2024,84:18-24.

14 Zhang Z,Zhang G,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.

15 Peerapornratana S,Manrique-Caballero CL,Gómez H,et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment [J]. Kidney Int,2019,96(5):1083-1099.

16 宋训君. 脓毒性急性肾损伤患者死亡预测模型的建立 [J]. 内科急危重症杂志,2025,31(4):348-350.

17 Chaudhary K,Vaid A,Duffy Á,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.

ment of fulminant myocarditis : A scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*,2020,141(6):e69-e92.

- 2 李泽平,汪璐芸,汪道文,等. 暴发性心肌炎误诊误治原因分析[J]. *内科急危重症杂志*,2024,30(2):173-177.
- 3 Saraiya N,Singh S,Corpuz M,et al. Fatal influenza myocarditis with incessant ventricular tachycardia[J]. *BMJ Case Rep*,2019,12(7):e228201.
- 4 McCarthy RE,Boehmer JP,Hruban RH,et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. [J]. *N Engl J Med*,2000,342(10):690-695.
- 5 DatingSun,Hu,et al. Value of SOFA, APACHE IV and SAPS II scoring systems in predicting short-term mortality in patients with acute myocarditis[J]. *Oncotarget*,2017,8(38):63073-63083.
- 6 Felker GM,Boehmer JP,Hruban RH,et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis[J]. 2000,36(1):227-232.
- 7 Hang W,Chen C,Seubert J M,et al. Fulminant myocarditis: a comprehensive review from etiology to treatments and outcomes[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*,2020,5(1):287.
- 8 Wang D,Li S,Jiang J,et al. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis[J]. *中国科学:生命科学英文版*,2019(2):185-202.
- 9 蒋建刚,汪璐芸,陈琛,等. 中国成人暴发性心肌炎诊断和治疗指南解读[J]. *内科急危重症杂志*,2024,30(2):109-116.
- 10 中华医学会心血管病学分会中华心血管病杂志编辑委员会. 中国成人暴发性心肌炎诊断和治疗指南. *中华心血管病杂志*,2024,52:10-33.
- 11 Hou L,Liang H,Zeng S,et al. Optimising the ECMO treatment regimen increases the survival rate for adult patients with acute fulminant myocarditis: A single-centre retrospective cohort study[J]. *Frontiers in Medicine*,2023,10:1146570.
- 12 胡伟航,刘长文,胡炜,等. 体外膜肺氧合联合主动脉球囊反搏救治暴发性心肌炎2例中国病例报道[C]变化与应对. 2014 年浙江省重症医学学术年会. 2023. 11 1:396-4100.
- 13 Shotaro,Aso,Hiroki,et al. The effect of intraaortic balloon pumping under venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of cardiogenic patients: An analysis using a nationwide inpatient database[J]. *Critical care medicine*,2016,44(11):1974-1979.
- 14 Geller BJ,Sinha SS,Kapur NK,et al. Escalating and de-escalating temporary mechanical circulatory support in cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*,2022,146(6):e50-e68.
- 15 汪道文. 暴发性心肌炎诊断与治疗[M]. 北京:科学出版社,2021. (2024-01-08 收稿 2025-11-28 修回)

(上接第 95 页)

- 18 Wiersema 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.
- 19 苏钦越,陈雨薇,陈薇薇,等. 机器学习在脓毒症相关性急性肾损伤中应用的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*,2022,34(11):1222-1226.
- 20 褚晓琼,张胜,蔡敏杰,等. 脓毒症患者凝血功能异常与病情严重程度及预后关系分析[J]. *浙江医学*,2020,42(11):1150-1153,1157.
- 21 宋景春,丁仁戡,等. 脓毒症性凝血病诊疗中国专家共识(2024 版)[J]. *解放军医学杂志*,2024,49(11):1221-1236.
- 22 Guo F,Zhu X,Wu Z,et al. Clinical applications of machine learning in the survival prediction and classification of sepsis:coagulation and heparin usage matter[J]. *J Transl Med*,2022,20(1):265.
- 23 Kudo D,Goto T,Uchimido 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.
- 24 孙同文,张西京,黎毅敏,等. 中国成人急性呼吸窘迫综合征(ARDS)诊断与非机械通气治疗指南(2023)[J]. *中国研究型医院*,2023,10(05):9-24.
- 25 Calfee CS,Delucchi K,Parsons PE,et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome;latent class analysis of data from two randomised controlled trials[J]. *Lancet Respir Med*,2014,2(8):611-620.
- 26 Strnad P,Tacke F,Koch A,et al. Liver - guardian modifier and target of sepsis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2017,14(1):55-66.
- 27 周伟,章莉莉. 脓毒症肝损伤的发病机制及治疗研究进展[J]. *肝脏*,2023,28(6):734-737.
- 28 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.
- 29 万田田,姬文卿,郭树彬. 脓毒症相关性脑病的发病机制和干预措施研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*,2021,30(7):902-907.
- 30 Sekino N,Selim M,Shehadah A. Sepsis-associated brain injury: underlying mechanisms and potential therapeutic strategies for acute and long-term cognitive impairments[J]. *J Neuroinflammation*,2022,19(1):101.
- 31 Yu D,Liu J,Song X,et al. Analysis of the inflammatory storm response and heparin binding protein levels for the diagnosis and prognosis of sepsis-associated encephalopathy[J]. *Eur J Med Res*,2025,30(1):116.
- 32 陆昱汝. 组学视角下脓毒症脑病的研究进展[J]. *内科急危重症杂志*,2025,31(3):201-207.
- 33 水鹏飞,王妍秀,王彬,等. 人工智能方式推导脓毒症临床表型及临床结局的研究[J]. *智慧健康*,2023,9(18):218-221.
- 34 Zhang Z,Chen L,Sun B,et al. Identifying septic shock subgroups to tailor fluid strategies through multi-omics integration[J]. *Nat Commun*,2024,15(1):9028. (2024-10-09 收稿 2025-12-22 修回)