

脓毒症分型的研究进展

王莹, 李静*

重庆医科大学附属儿童医院重症医学科, 重庆

收稿日期: 2025年2月21日; 录用日期: 2025年3月14日; 发布日期: 2025年3月21日

摘要

脓毒症是由感染引起的失调的宿主反应而导致危害生命的器官功能障碍的一组综合征, 脓毒症患者存在明显的异质性, 深入认识临床表现的异质性, 甚至在基因层面的异质性, 才有助于脓毒症患者的不良预后后的早期识别和决策最佳治疗手段。众多学者就脓毒症的异质性而言, 已从脓毒症的各个角度开展了分型研究, 现综合近年来国内外各个学者的分型结果作一综述, 以期对脓毒症的分型提供更广阔的选择。

关键词

脓毒症, 异质性, 分型, 表型

Research Progress of the Classification of Sepsis

Ying Wang, Jing Li*

Department of Critical Care Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 21st, 2025; accepted: Mar. 14th, 2025; published: Mar. 21st, 2025

Abstract

Sepsis is a group of syndromes caused by a dysregulated host response to infection, leading to life-threatening organ dysfunction. Sepsis patients exhibit significant heterogeneity. A deeper understanding of the clinical heterogeneity, and even the genetic heterogeneity, is crucial for early identification of poor prognosis and the decision-making of optimal treatment strategies for sepsis patients. Numerous scholars have conducted classification studies on sepsis from various perspectives as far as the heterogeneity of sepsis is concerned, and this review summarizes the classification results from scholars at home and abroad in recent years, aiming to provide a broader range of options for the classification of sepsis.

*通讯作者。

文章引用: 王莹, 李静. 脓毒症分型的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 2109-2114.
DOI: 10.12677/acm.2025.153844

Keywords

Sepsis, Heterogeneity, Classification, Phenotype

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

脓毒症, 是由感染引起的失调的宿主反应而导致的危害生命的器官功能障碍的一组综合征, 严重脓毒症和脓毒症休克是其重要的病理生理过程。一项基于全球 195 个国家范围的调查发现, 2017 年估计有 4800 万脓毒症事件发生和 1100 万脓毒症相关死亡事件发生, 在不发达国家地区负担最高[1]; 足以证明脓毒症有着高发病率、高死亡率和高经济负担的特征。目前, 脓毒症患者在治疗结果上呈现差异性, 以及某些靶向药物的临床试验并未取得预期治疗效果; 追根溯源, 我们再也不能忽略脓毒症的异质性。通过研究脓毒症的异质性, 并从中获得具有临床意义的分型; 好的分型有助于临床医生对易进展为多器官衰竭和严重脓毒症休克的患者人群的早期识别, 有助于最佳治疗手段的抉择。

传统的脓毒症分型主要根据疾病的严重程度, 患者可以被分为脓毒症、严重脓毒症、脓毒症休克, 根据感染病原菌可主要分为细菌性脓毒症、病毒性脓毒症、真菌性脓毒症, 临床也常应用 SOFA、NEWS、APACHE 等评分系统对患者多器官衰竭的严重程度进行评估。实践证明, 传统的分型在治疗选择、结局评估上有明显的局限性。目前众多学者就脓毒症的分型而言, 从对单个生物标志物的临床表现, 到宿主反应, 到更精准的基因异质性, 各种脓毒症的分型成果破土而出; 同时, 由于人工智能的普及, 各种新分型工具也不断涌现。现从目前比较主要的三大角度: 宿主反应、临床资料、基因组学, 来对各种分型结果作一论述。

2. 宿主反应

从 1991 年脓毒症 1.0 定义: 感染引起的全身反应综合征(SIRS), 到 2016 年第 3 次大会, 脓毒症 3.0 定义为由感染引起的失调的宿主反应而导致的危害生命的器官功能衰竭[2]; 我们可以看出以下 2 点认识变化: 1) 感染引起的宿主反应具有异质性; 2) 宿主反应对于脓毒症的病理进展具有重要作用。

2.1. 对宿主反应进行分型

有学者[3]基于临床常用的细胞因子, 包含促炎因子: IL-2、IL-6、TNF- α 和 INF- γ , 以及抗炎因子 IL-10, 根据促炎因子和抗炎因子的比例将脓毒症患者分为 3 种炎症反应亚型: SIRS、CARS、MARS, 并证实: CARS 和 MARS 比 SIRS 具有更高的发生严重脓毒症的风险及死亡风险, 认为以免疫抑制和免疫紊乱为特征的宿主反应更易有不良结局。也有其他学者总结出类似的免疫分型, 并进一步根据患者免疫分型的动态变化, 进一步分为: 稳定型、恶化型、缓解型、未缓解型; 并通过研究发现恶化型有一个最高的死亡率, 而稳定型有一个更好的预后[4]。Sinha 团队[5]将以往用于 ARDS 患者的高炎症表型(表现为更高的促炎生物标志物、低血压、高肌酐和胆红素)和低炎症表型用于脓毒症患者, 其结果与应用潜在类别分析(LCA)在脓毒症患者推导出的两种炎症表型类似, 并且 ARDS 的分型结果有一个高的 AUC 值。也有学者[6]利用一种新型仿生微流体分析(bMFA)研究脓毒症患者中性粒细胞迁移能力的差异, 得出了低炎和高炎两种免疫表型, 同时通过对中性粒细胞的研究, 也有助于理解脓毒症的病理生理机制。Carcillo 团队[7]

也假设存在 3 种炎症表型与脓毒症患者预后及治疗选择相关, 他们在一项儿童脓毒症患者的研究中发现以下 3 种表型: 1) 免疫性麻痹表型: 表现为免疫抑制超过 3 天, 有 $\text{TNF-}\alpha$ 降低、淋巴细胞数目减少、HLA-DR 表达减少, 2) 血小板减少相关性多器官功能衰竭(TAMOF): 表现为 ADAMTS13 活性降低, 血管内凝血、aHUS/TMA 和 TTP; 3) 新的肝胆功能障碍的序贯多器官功能衰竭: 表现为肝功能衰竭后的几天出现呼吸窘迫时。其研究指出, 在预后评估方面: 与多器官功能衰竭(MOF)不伴以上炎症表型和仅有一个器官衰竭相比, MOF 伴炎症表型的有更高的 C 反应蛋白和铁蛋白, 且发生巨噬细胞活化综合征(MAS)的可能更高, 死亡率更高; 并认为, 当脓毒症患者伴免疫性麻痹时, 应减少免疫抑制剂的使用, 而应用 GM-CSF 能一定程度逆转免疫抑制状态; C5A 单克隆抗体(eculizumab)和血浆置换可用于 TAMOF 亚型的治疗, 因此识别相关亚型, 也有助于治疗手段的选择。

2.2. 小结

从宿主反应特别是免疫反应进行分型, 选用免疫细胞或免疫分子作为分型依据, 其分型结果虽多, 但总结下来, 大多分为两类: 高炎症指标型和低炎症指标型; 首先, 这类分型有助于更准确的预后评估和治疗选择; 特别是, 目前, 在脓毒症的治疗管理方面, 针对免疫的治疗越来越多, 识别具有不同免疫反应的患者表型有助于确定真正的受益群体; 其次, 从宿主反应角度分型, 也有助于加深对脓毒症病理生理进展的更好认识, 从而选择更精准的治疗手段。在另一方面: 这类分型, 也显示出一定的复杂繁琐性, 可能会导致其实际临床应用减少。

3. 临床资料

临床资料主要包括患者的基本病史、主要症状体征、常规获得的实验室检查资料等。就脓毒症患者而言, 因其疾病的危重性, 常会进行大量的实验室检查, 以及器官功能的评分, 有众多的临床资料。研究者常常从所获得临床资料的异质性, 依据一项或多项生物标志物特征, 或者一项临床特征, 将患者进行分类以得出新的脓毒症亚型, 下文将根据研究者所选的临床资料角度介绍脓毒症分型进展。

3.1. 常用实验指标

众多临床实践表明, 基于某些具有强临床意义的指标的分型可能对治疗和预后有很好的评价作用。

1) 血乳酸和血压。国内学者周贤等[8]在研究中根据血清乳酸值($>4 \text{ mmol/L}$)、低血压两项指标, 归纳出重症脓毒症(SS)、隐匿性休克(CS)、血管麻痹性休克(VS)、低氧合性休克(DS) 4 个类别, 并指出虽然隐匿性休克不具备低血压这一典型的休克表现, 但血乳酸升高, 证明患者已经存在严重的组织器官的缺血缺氧状态, 研究结果也表明: CS 组与 VS 组的病死率无明显差异, 故临床上, 可以通过乳酸值早期识别高危患者, 以便尽早治疗。有国外学者[9]同样基于血乳酸以及急诊就诊时是否应用血管活性药物两项指标, 分为中毒性休克(应用血管加压药 + 血乳酸值 $>4 \text{ mmol/L}$)、血管麻痹性休克(应用血管加压药 + 血乳酸 $<4 \text{ mmol/L}$)、重型隐匿性休克(未应用血管加压药 + 血乳酸 $>4 \text{ mmol/L}$)、轻型隐匿性休克(未应用血管加压药 + 血乳酸 $2\sim4 \text{ mmol/L}$)、不伴乳酸升高且未应用血管加压药 5 类, 其同样指出了血乳酸升高与临床不良结局的密切关系; 并且, 在研究中, 对就诊于急诊科的脓毒症休克患者, 根据乳酸升高水平, 将其进一步细分为中毒性休克和血管麻痹性休克, 有助于识别出早期目标导向治疗的真正受益的群体。2) CD14. PCT Presepsin (sCD14-ST)是 CD14 的一个可溶性 N 端片段, 在单核细胞活化过程中, 当识别来自感染性病原体的脂多糖(LPS)时, 被释放到循环中。Masson 等[10]联合 Presepsin 和 PCT 预测严重脓毒症患者的临床转归能力, 表明 Presepsin 是严重脓毒症的死亡结局的早期标志物。3) 血小板减少。脓毒症患者中, 血小板减少的发生十分常见。有研究者对血小板减少的原因进行分类, 以选择更有效的治疗, 将脓毒症相关的血小板减少分为 3 种亚型: 血小板消耗增多型、血小板产生减少型、血小板破坏增多型;

并提出在针对原发病治疗的基础上, 根据亚型处理血小板减少: 消耗增多型, 可以通过血浆置换和药物 rhADAMTS13 恢复 ADAMTS13 的水平, 产生减少型可以应用 rhTPO 和 TPO-RA, 破坏增加型则主要选择免疫球蛋白、糖皮质激素、免疫抑制剂和血浆交换[11]。另外, Wong 团队[12]根据 5 项生物指标提出了一个儿童败血症生物标志物风险模型(PERSEVERE), 并在后面的研究中修订了血小板的值, 建立了新的模型(PERSEVERE-II), 使得其能更好地预测血小板减少相关 MODS (TAMOF) 的死亡率, 并能够为 TAMOF 患儿是否行血浆置换治疗, 提供临床价值。4) 脂蛋白。Guirgis 等[13]根据脓毒症患者脂蛋白的水平, 分为低脂蛋白表型、正常脂蛋白表型两种亚型; 其中低脂蛋白亚型: 表现为更低的脂蛋白水平、与内皮损害有关的 ICAM-1 增加、高的 SOFA 值, 预后更差; 而正常脂蛋白表型, 表现为更高的胆固醇水平, ICAM-1 减少, 低的 SOFA 评分, 预后更好。综上, 基于几项强临床意义指标, 可以较好地确定有不同临床预后和治疗选择的脓毒症亚型, 这些亚型也能很好地体现脓毒症的不同病理生理过程; 但仅通过某些生物标志物, 尚不能完全体现脓毒症的异质性, 且分型结果较多, 不统一, 所以基于几项生物标志物的分型的研究仍需要继续探索。

3.2. 基于临床大数据的表型获取

以前, 遗传学家通过表型研究其背后的基因型, 而现在随着人类科学技术的发展, 人类的全部基因已充分显现, 只是我们不知道这些基因和目前存在的生物现象之间的具体关联[14]。就像在脓毒血症的分型中, 我们需要通过最稳定、最具有鉴别意义的表型去挖掘出表型背后的基因异质性; 随着人工智能及数据分析能力的发展, 研究者期望利用人工智能的便利性, 通过模型推导与验证, 以获得更全面更稳定的脓毒症表型。匹兹堡大学的 Seymour 团队[15], 在一个超过 20,000 例脓毒症患者观察队列中, 利用机器学习的方法基于 29 个易获得的临床变量聚类出 4 种脓毒症新表型: α 、 β 、 γ 、 δ , 其中, α 表现为更少的异常实验室指标和更少的器官衰竭; β 表现为年纪偏大、更多的慢性疾病和肾功能损害; γ 表现为更多炎症指标的升高, 如白细胞计数、中性粒细胞计数、血沉、C 反应蛋白、体温的升高和低白蛋白; δ 更多表现为血乳酸和转氨酶的升高, 低血压。他们在其它 5 个队列里对新表型用不同的方法进行验证, 4 种新表型均表现出良好的稳定性和可重复性; 与 α 和 β 表型相比, γ 表型和 δ 表型有更多的炎症指标升高和凝血功能障碍; 在临床结局预测方面, α 表型患者有一个最低的住院死亡率, δ 表型患者在短期死亡率和长期死亡率方面都最高; 并且, 治疗群体中 α 和 δ 表型的分布变化会对治疗效果产生实质性的影响, 这样正说明了当治疗群体存在明显的异质性时, 往往不能恰当反映出药物的治疗效果。在此 4 种新表型的基础上, Bruse 等[16]将其应用于 COVID-19 的脓毒症队列中, 发现 δ 表型的患者将更可能采用激素治疗, δ 表型的存活率也因此增加。同样地, Powell 等[17]研究发现, 这四种新表型之间的确存在缺氧介导途径激活的差异, 介导缺氧途径的 miR-210 在 δ 表型中的表达更高。同样借助于人工智能, 刘广建等[18]基于所纳入的 6708 例脓毒症患儿的丰富临床数据, 通过自然语言处理(NLP)、深度自编码降维(DAE)和无监督聚类(K-means 和 GMM 技术), 最终获得肌酐升高、轻症、血氧不足且精神状态不佳、肝功能受损这 4 类亚型, 4 个亚型均具有鲜明的临床特征和有差别的最终结局; 值得注意的是, 他们研究中提出的 NLP 模型以及信息提取模板阶段融入医生的先验医学知识, 使最后聚类出的 4 种脓毒症表型相对于纯数据驱动的研究更具有独特优势。综上, 由于脓毒症这一综合征本身所具备的大数据特点, 利用人工智能的便捷性及其强大的数据分析能力, 来研究新分型将是一种不可避免的趋势; 我们也需要理智地认识到: 面对人工智能这一新的数据分析方法, 挖掘数据时, 需要思考所用的数据库是否能真实反映患者特征, 因为目前大多使用的仍是结构化的数据偏多, 比如 Moseley 等认为 Seymour 以共病指数来等同于合并症情况, 就存在数据偏移, 同时, 他们认为确定表型的最佳之路是利用人工智能去挖掘具有脓毒症介导的多器官功能衰竭的病理生理机制的数据库[19]; 关于人工智能在分型方面的作用肯定不可忽略, 期望在以后

的研究中能日益完善, 助临床实践一臂之力。

4. 基因组学

越来越多的研究, 将脓毒症的异质性指向基因, 由于基因本身的异质性, 故存在不同的脓毒症内型。目前关于基因角度的研究, 既有从单个基因分析, 也有利用基因大数据的分析。杨晨等[20]研究发现, 具有炎症保护作用的法尼酯衍生物 X 受体(FXR)的基因上存在多个与脓毒症恶化和临床转归相关的单核苷酸多态性位点(SNPs); 王小青等[21]指出: 内源性制热源 IL-1 β rs16944 位 CC 基因型显著增加研究地区居民严重外伤后脓毒症不良预后的几率; Maslove 等[22]使用来自成年脓毒症患者的基于微阵列的基因表达数据, 确定了两种的脓毒症内型, 其中 Subtype 1 中关于炎症和 Toll 受体介导的信号途径的基因表达明显升高, 同时有一个高的严重脓毒血症的发病率, 且两个表型在一些药物基因表达上也有差异。在利用基因大数据获取亚型方面, Scicluna 等[23]通过机器学习的方法, 利用脓毒症患者的全血 RNA 表达谱识别出 4 种脓毒症内型: Mars1~4, 其研究表明: SOFA 评分、脓毒症休克、28 天死亡率与 4 种脓毒症内型有关联, 其中 Mars1 有最坏的结局; 基因的差异, 也更加说明与之相关的病理生理机制, Mars1 内型中患者先天性和适应性免疫相关的基因表达减少, 而低分险的 Mars3 中适应性免疫或 T 细胞功能相关的基因表达增加。综上, 我们可以认识到, 脓毒症虽然是一组由感染导致的复杂的、具有明显异质性的综合征, 而患者由于本身的易感性不同, 其异质性依然可以从基因层面进行解释, 也可以更好地解释脓毒症病理生理的机制, 相信更多基因层面的治疗或许是脓毒症的有效治疗选择; 而由于基因检测耗时长、费用昂贵, 故在脓症患者早期应用的实践性并不高; 但在未来, 实现基因角度的分型必然有助于更好地认识脓毒症, 有助于推动脓毒症的治疗进步。

5. 总结与展望

从脓症患者具有异质性的宿主反应、临床资料、基因组学三大角度, 均能确定不同的分型。众多的分型结果更加体现了脓毒症的异质性, 各种分型在临床应用中, 有自己的优势与局限; 总体来说, 这三大角度并不矛盾, 它们是对脓毒症不同水平的认识。而目前临床常用的仍是各种评分系统, 对脓毒症的分型研究应继续探索, 期望发展一种能更好应用临床实践的分型标准, 以期有效指导治疗。

参考文献

- [1] Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., Shackelford, K.A., Tsoi, D., Kievlan, D.R., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, **395**, 200–211. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32989-7)
- [2] 李笑男, 李文雯. 如何看待 Sepsis 3.0 [J]. 中国医师进修杂志, 2017, 40(1): 89–92.
- [3] 喻坤. 基于细胞因子的炎症反应分型对脓毒症患儿病情及预后的评价作用[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2021.
- [4] Yin, J., Chen, Y., Huang, J., Yan, L., Kuang, Z., Xue, M., *et al.* (2021) Prognosis-Related Classification and Dynamic Monitoring of Immune Status in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *World Journal of Emergency Medicine*, **12**, 185–191. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.03.004>
- [5] Sinha, P., He, J., Delucchi, K., Zhuo, H., Abbott, J., Jones, C., *et al.* (2022) Latent Class Analysis-Derived Hypoinflammatory and Hyperinflammatory Phenotypes Are Generalisable to Sepsis Patients Requiring Intensive Care. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **205**, A3431. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_meetingabstracts.a3431
- [6] Prosnjak, R., Yang, Q., Wijerathne, H., Marchetti, N., Kiani, M. and Kilpatrick, L. (2021) Identification of Sepsis Patient Immune Phenotypes Using a Microfluidic Assay. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **203**, A2725. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_meetingabstracts.a2725
- [7] Carcillo, J.A., Halstead, E.S., Hall, M.W., Nguyen, T.C., Reeder, R., Aneja, R., *et al.* (2017) Three Hypothetical Inflammation Pathobiology Phenotypes and Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Failure Outcome. *Pediatric Critical Care*

- Medicine*, **18**, 513-523. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001122>
- [8] 周贤, 许涛. 新型脓毒症分类方法在临床中的应用价值[J]. 广东医学, 2016, 37(18): 2808-2810.
- [9] Swenson, K.E., Dziura, J.D., Aydin, A., Reynolds, J. and Wira, C.R. (2017) Evaluation of a Novel 5-Group Classification System of Sepsis by Vasopressor Use and Initial Serum Lactate in the Emergency Department. *Internal and Emergency Medicine*, **13**, 257-268. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1607-y>
- [10] Masson, S., Caironi, P., Spanuth, E., Thomae, R., Panigada, M., Sangiorgi, G., *et al.* (2014) Presepsin (Soluble CD14 Subtype) and Procalcitonin Levels for Mortality Prediction in Sepsis: Data from the Albumin Italian Outcome Sepsis Trial. *Critical Care*, **18**, R6. <https://doi.org/10.1186/cc13183>
- [11] Wu, X., Li, Y. and Tong, H. (2020) Research Advances in the Subtype of Sepsis-Associated Thrombocytopenia. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **26**, 1-7.
- [12] Wong, H.R., Cvijanovich, N.Z., Anas, N., Allen, G.L., Thomas, N.J., Bigham, M.T., *et al.* (2016) Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model-II: Redefining the Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model with Septic Shock Phenotype. *Critical Care Medicine*, **44**, 2010-2017. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001852>
- [13] Guirgis, F.W., Black, L.P., Henson, M., Labilloy, G., Smotherman, C., Hopson, C., *et al.* (2021) A Hypolipoprotein Sepsis Phenotype Indicates Reduced Lipoprotein Antioxidant Capacity, Increased Endothelial Dysfunction and Organ Failure, and Worse Clinical Outcomes. *Critical Care*, **25**, Article No. 341. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03757-5>
- [14] Beutler, B., Du, X. and Hoebe, K. (2003) From Phenomenon to Phenotype and from Phenotype to Gene: Forward Genetics and the Problem of Sepsis. *The Journal of Infectious Diseases*, **187**, S321-S326. <https://doi.org/10.1086/374757>
- [15] Seymour, C.W., Kennedy, J.N., Wang, S., Chang, C.H., Elliott, C.F., Xu, Z., *et al.* (2019) Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *Journal of the American Medical Association*, **321**, 2003-2017. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5791>
- [16] Bruse, N., Kooistra, E.J., Jansen, A., van Amstel, R.B.E., de Keizer, N.F., Kennedy, J.N., *et al.* (2022) Clinical Sepsis Phenotypes in Critically Ill COVID-19 Patients. *Critical Care*, **26**, Article No. 244. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04118-6>
- [17] Powell, R.E., Tai, Y.Y., Kennedy, J.N., Seymour, C.W. and Chan, S.Y. (2022) Circulating Hypoxia-Dependent miR-210 Is Increased in Clinical Sepsis Subtypes: A Cohort Study. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 448. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03655-6>
- [18] 刘广建, 李晓君, 李庆丰, 等. 临床表型数据和医学知识驱动的儿童脓毒症亚型识别[J]. 中国数字医学, 2019, 14(3): 66-69.
- [19] Moseley, P.L. and Brunak, S. (2019) Identifying Sepsis Phenotypes. *Journal of the American Medical Association*, **322**, 1416-1417. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12591>.
- [20] 杨晨, 刘瑜, 陈阳希, 等. FXR 基因多态性与脓毒症的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(7): 49-53+112.
- [21] 王小青, 葛梅, 王晶晶, 等. IL-1 β rs16944 位点多态性与严重外伤脓症患者感染性休克及死亡的关联性[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(20): 3061-3064.
- [22] Maslove, D.M., Tang, B.M. and McLean, A.S. (2012) Identification of Sepsis Subtypes in Critically Ill Adults Using Gene Expression Profiling. *Critical Care*, **16**, R183. <https://doi.org/10.1186/cc11667>
- [23] Scicluna, B.P., van Vught, L.A., Zwinderman, A.H., Wiewel, M.A., Davenport, E.E., Burnham, K.L., *et al.* (2017) Classification of Patients with Sepsis According to Blood Genomic Endotype: A Prospective Cohort Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **5**, 816-826. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30294-1](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30294-1)