

儿童脓毒血症的临床研究进展

许 峰*, 冉林洁

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6月11日; 录用日期: 2025年7月4日; 发布日期: 2025年7月15日

摘 要

脓毒血症是由感染引发的宿主反应失调导致的致命性器官功能障碍, 在儿童中具有高发病率和死亡率。由于儿童免疫系统发育不成熟, 其病理机制和临床表现与成人存在显著差异, 包括炎症反应失衡、免疫功能障碍及线粒体损伤等。全球数据显示, 儿童脓毒血症年发病率为21例/10万人, 新生儿群体尤为高危(2202例/10万活产), 死亡率呈U型年龄分布(4%~50%)。传统血培养技术因阳性率低、耗时长, 难以满足早期诊断需求, 而新型分子诊断技术(如Iridica Plex ID、SeptiFast)和生物传感技术(如适配体传感器)为快速精准诊断提供了新方向。此外, 人工智能(如Stabl、NAVOY算法)和线粒体调控机制的研究为脓毒血症的个性化治疗和预后评估开辟了前景。未来需建立儿童专用诊疗体系, 整合耐药基因监测、微创检测技术及免疫-代谢协同策略, 以应对这一全球性健康挑战。

关键词

儿童脓毒血症, 炎症反应失衡, 分子诊断技术, 生物传感, 人工智能, 线粒体功能障碍, 早期诊断, 个性化治疗

Clinical Research Progress of Pediatric Sepsis

Feng Xu*, Linjie Ran

Department of Pediatric Intensive Care Unit, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jun. 11th, 2025; accepted: Jul. 4th, 2025; published: Jul. 15th, 2025

Abstract

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, exhibiting high incidence and mortality in pediatric populations. Due to the immature development of children's immune systems, its pathological mechanisms and clinical manifestations differ

*通讯作者。

文章引用: 许峰, 冉林洁. 儿童脓毒血症的临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 833-840.
DOI: 10.12677/acm.2025.1572061

significantly from adults—characterized by imbalanced inflammatory responses, immune dysfunction, and mitochondrial injury. Global data indicate an annual pediatric sepsis incidence of 21 per 100,000 children, with neonates constituting a particularly high-risk group (2202 per 100,000 live births). Mortality follows a U-shaped age distribution (4%~50%). Conventional blood culture techniques, limited by low positivity rates and prolonged processing times, often fail to meet early diagnostic requirements. Emerging molecular diagnostics (e.g. Iridica Plex ID, SeptiFast) and biosensing technologies (e.g., aptamer-based sensors) offer new pathways for rapid and precise diagnosis. Furthermore, artificial intelligence applications (e.g., Stabl, NAVOY algorithms) and research into mitochondrial regulatory mechanisms present promising avenues for personalized treatment and prognostic evaluation. Future priorities include establishing pediatric-specific diagnostic and therapeutic frameworks that integrate antimicrobial resistance gene surveillance, minimally invasive detection technologies, and combined immunometabolic strategies to address this global health challenge.

Keywords

Pediatric Sepsis, Inflammatory Response Imbalance, Molecular Diagnostic Technology, Biosensor, Artificial Intelligence, Mitochondrial Dysfunction, Early Diagnosis, Personalized Treatment

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. 引言

脓毒血症是一种由感染引发的全身性炎症反应综合征,其核心特征在于机体对炎症感染的应答出现失调,进而引发全身各器官的功能障碍,是现今患者死亡主要原因之一。在儿童患者中,因为其免疫系统尚处于发育阶段,并未成熟与稳定,因此对感染的反应模式与成人存在显著差异,其临床表现及对治疗的反应相较于成人而言,往往更为错综复杂。在全球范围内,儿童脓毒血症的发病率和死亡率均处于较高水平,大多数死于脓毒症的儿童合并有难治性休克和/或多器官功能障碍综合征(MODS)。2005年,国际儿科脓毒症共识会议期间正式发布了儿童脓毒症、严重脓毒症和脓毒症休克的定义和标准。这些标准的制定,是以当时已有的成人脓毒症诊疗方案为基础,并且充分考量了儿童的年龄特点以及其他相关因素,对具体细节进行了针对性的调整与修改[1]。随着重症医学的不断进步,关于脓毒血症的理解和管理出现了重要的更新。2023年的指南显著地将脓毒血症重新定义为“由感染引起的宿主反应失调导致的生命威胁性器官功能障碍”,这一关键转变彻底改变了对该病症的临床观念以及诊疗方案[2][3]。这一重新定义强调了脓毒血症的急性严重性和潜在致命性,突显了快速诊断和有效治疗干预的紧迫性。因此,早期识别和积极的治疗和管理对于优化脓毒症儿童的预后,减少死亡率至关重要。

2. 儿童脓毒血症现状分析

流行病学特征

在全球范围内,脓毒血症已成为导致儿童死亡的主要感染性病因之一,尤其在重症监护病房(PICU)中,其病死率仍居高不下。在全球儿童群体中,每10万人/年中即有约21例儿童脓毒症,每10万活产婴儿中有2202例新生儿脓毒症,即每年有120万例儿童脓毒症[4]。从年龄分布角度来看,婴儿期(<1岁)

和青春期(>12岁)是儿童脓毒血症的高发年龄段,其死亡率呈现出典型的U型曲线分布特征。这种与年龄相关的死亡率分布情况,与儿童免疫系统的发育阶段以及激素水平的波动变化存在着紧密的关联。而儿童脓毒血症的死亡率则存在较大波动,范围在4%到50%之间,这取决于疾病严重程度、危险因素和所处地理位置等[5][6]。大多数死于脓毒血症的儿童合并有难治性休克和/或多器官功能障碍综合征,且这些死亡大多发生在病程早期,通常集中在治疗开始后的最初48~72小时内[7]-[9]。这体现了早期精准诊断和及时有效治疗对于改善儿童脓毒症预后的关键意义。

3. 儿童脓毒血症的临床研究进展

3.1. 脓毒血症病理机制

脓毒症是一种高度异质性的综合征,其发病根源在于宿主对感染的应答出现不平衡状态。现研究发现脓毒症并非仅仅是局限于全身性炎症反应或者免疫紊乱的单一过程,它还广泛涉及到身体多个器官功能的改变,其发病机制极其复杂,最终导致器官功能障碍[10]。儿童群体因其免疫发育的特殊性,呈现出独特的病理特征:①炎症反应失衡,且细胞因子风暴的阈值呈现出明显的年龄依赖性特点;②儿童免疫功能尚处于发育过程中,更易出现免疫功能障碍;③线粒体功能障碍的代偿机制存在缺陷。

3.1.1. 炎症反应失衡

在脓毒症的发病机制中,炎症失衡占据着至关重要的核心地位,并且这种失衡贯穿于脓毒症整个病理过程的始终。当宿主遭受到侵袭性病原体的侵害时,机体会启动一系列免疫反应,其中最初的反应通常是巨噬细胞对病原体进行吞噬,并随之产生多种促炎细胞因子。这一过程会进一步触发细胞因子风暴,进而激活先天免疫系统[11][12]。具体而言,病原体相关分子模式(PAMP)或损伤相关分子模式(DAMP)会被固有免疫细胞的模式识别受体(PRR)识别,如Toll样受体(TLR)、C型凝集素受体(CLR)、RIG-I样受体(RLR)和NOD样受体(NLR)等,其中TLR与脓毒症和细胞因子风暴的相关研究最为广泛。当脂多糖(LPS)、脂磷壁酸、鞭毛蛋白等细菌PAMP分别被相应的TLR4、TLR2、TLR5等受体识别后,通过髓样分化因子88(MyD88)依赖性途径募集并活化相关激酶,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及核转录因子- κ B(NF- κ B)等信号通路,诱导白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子和趋化因子的分泌,从而引发细胞风暴。即当脓毒血症发生炎症时,中性粒细胞与内皮细胞相互作用,并在趋化因子的引导下迁移到炎症部位,识别并吞噬病原体,释放多种活性因子和蛋白酶,从而消灭病原体。儿童由于免疫系统发育不完善,细胞因子的产生和调节与成人存在差异,导致细胞因子风暴的阈值在不同年龄段表现出明显差异。婴儿期免疫系统尚未成熟,细胞因子产生较少,阈值较低;随着年龄增长,免疫系统逐渐完善,细胞因子产生增加,阈值升高;青春期激素水平变化,免疫系统再次调整,阈值又发生变化。这种年龄依赖性特点使得儿童在面对感染时,细胞因子风暴的发生风险和严重程度与成人不同,需要针对性的治疗和管理策略。

3.1.2. 免疫功能障碍

脓毒血症的免疫抑制是一种补偿性的抗炎反应综合征,包括无法清除原发感染、继发机会性感染的发生以及潜在病毒的重新激活。这种反应由共刺激分子(如CD80/B7-1)调控,这些分子在TLR信号通路激活时产生,同时,幼稚T细胞被细胞因子转化为调节性T细胞,导致与抗原呈递相关的转录因子(如IRF4、MUM1)的表达减少。儿童脓毒血症与先天免疫系统的强激活关联性较大,其表现为单核/巨噬细胞在受到细胞因子(如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子GM-CSF、TNF- α 、INF- γ)或病原微生物、化学介质、免疫复合物等刺激时被激活,这些激活的细胞会吞噬并杀死多种病原体,并呈现抗原30。分化后的效应T细胞进一步促进巨噬细胞的激活,并分泌大量活性介质,导致组织损伤和纤维化[13]。单核细胞在脓毒

症的病理生理过程中也起着重要的作用。在脓毒症患者中, 单核细胞代谢缺陷是免疫抑制的表达, 其特征是广泛抑制代谢过程, 如糖酵解、脂肪酸氧化和氧化磷酸化[14]。

3.1.3. 线粒体功能障碍

线粒体作为真核生物能量代谢的核心调控单元, 在维持三羧酸循环、氧化磷酸化及物质代谢平衡中发挥了关键作用。在全身性感染状态下, 细胞器遭受的病理损伤可引发代谢失衡, 具体表现为: ATP 合成障碍、氧化还原稳态破坏以及程序性死亡通路异常激活, 这些改变构成了多脏器功能损害的重要分子基础。当病原相关分子模式(PAMPs)或损伤相关分子模式(DAMPs)激活固有免疫系统时, 中性粒细胞等炎症效应细胞通过 NADPH 氧化酶系统大量释放促炎介质[15]。另外, 通过琥珀酸脱氢酶介导的琥珀酸线粒体氧化增强以及线粒体膜电位上调会诱导线粒体活性氧的产生, 进而导致促炎基因表达谱的变化。在脏器损伤进程中, 线粒体通透性转研究显示, 换孔(mPTP)的异常开放引发基质肿胀和膜结构崩解, 促使细胞进入程序性死亡通路。细胞因子通过促进诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的活性, 导致活性氮物种(RNS)和 NO 的过量产生。NO 与 ROS 过氧化物结合形成 RNS, 这会导致电子传递链(ETC)活动的不可逆抑制。由于 ETC 功能障碍, 线粒体在脓毒血症期间成为额外 ROS 产生的来源, 这进一步损害了线粒体, 包括内膜损伤、ETC 活性抑制和线粒体 DNA 损伤。

3.2. 脓毒血症诊断技术的革新

感染性病原体的快速精准识别仍是临床上亟待解决的难题。在脓毒血症的诊断中, 血培养仍被视为金标准。但血培养存在检测周期冗长、操作流程复杂、阳性率低等局限性, 难以对急诊儿童患者特别是重症儿童患者达到早期识别及精准治疗的作用。新生儿中, 超过 60%的患儿, 在临床诊断脓毒血症的前 3 天, 只有 1%的血培养阳性率。即使是在症状明显的新生儿中, 排除污染后, 血培养也有 10%到 15%的阳性率[16][17]。研究显示, 从脓毒血症的确诊到开始抗菌治疗之间的 1 至 3 小时为诊断的关键窗口期, 如果抗感染治疗迟于这个时间点死亡率会增加[18]。但同时, 在脓毒血症确诊后的前 6 小时内使用不当的抗菌治疗会导致生存率降低 5 倍[19]。所以, 要实现抗菌药物的正确选择与及时干预, 诊断技术需在 3 小时窗口期内同时完成两项目标: 明确致病微生物种类及其耐药特征。近年来, 随着脓毒症病理生理学机制的深入研究, 多种新型检测技术相继问世, 目前最常见的是分子诊断技术及生物传感技术。这些技术通过捕获特定生物标记物(如炎症因子、代谢产物等), 为早期精准诊断提供了创新性解决方案。

3.2.1. 脓毒血症的分子诊断

(1) Iridica Plex ID

Iridica Plex ID 检测系统已展现出目前最广泛的病原体覆盖能力, 可精准识别 780 种细菌及念珠菌属微生物, 检测周期显著缩短至 6 小时[20][21]。但该系统当前仅支持 4 种耐药基因标记检测(mecA、vanA、vanB 及 blaKPC)。其核心技术原理在于创新性整合多重 PCR 扩增与电喷雾电离质谱(ESI-MS)联用策略: 首先通过自动化工作站从 5 毫升全血样本中提取病原体 DNA, 随后将核酸样本分配至不同 PCR 反应体系。Iridica 检测系统已在脓毒血症疑似病例、全身炎症反应综合征(SIRS)及粒细胞减少性发热患者群体中开展多项临床评估[19][22]。值得关注的是, Iridica 系统在重症监护病房(ICU)与急诊科(ER)患者中呈现显著差异的检测灵敏度($P \leq 0.005$), 其中 ICU 组患者显示出更高的病原体检出率[21]。该现象可能源于重症患者体内更高的病原体载量, 从而有效降低了采样误差对检测结果的影响。这项广谱半定量检测技术在全血样本分析中展现出多病原体同步检测优势, 但受限当前可识别的耐药标记物种类, 其对抗生素管理策略的潜在影响较为有限。另外由于此项检测需要 5 毫升全血, 较大的采血量在儿科患者群体中, 特别是低体重儿、早产儿的应用可行性有一定的限制[23]。

(2) SeptiFast

SeptiFast 检测系统作为欧盟认证的广谱微生物检测技术,可直接对 1.5 毫升全血样本进行快速分析,6 小时内完成包括 16 种细菌、5 类念珠菌及烟曲霉在内的病原体鉴定。该系统还具备耐药基因检测功能,当样本中检出金黄色葡萄球菌时,可同步检测 *mecA* 耐药基因。SeptiFast 检测系统整合了实时荧光 PCR、探针杂交及 DNA 熔解曲线分析技术。其标准化操作流程包含以下关键步骤:首先在相对清洁环境下完成全血样本核酸提取;随后采用通用型与特异性引物组合,通过革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌及真菌三通道并行扩增[24]。引物设计靶向细菌 16S-23S rRNA 基因间隔区(ITS)及真菌 18S-5.8S rRNA 基因间隔区。扩增产物通过四色荧光通道中的特异性探针进行检测,针对同一荧光通道检出的微生物,最终通过熔解温度差异实现精准分型[24][25]。综合评估显示,SeptiFast 系统具备广谱病原体检测能力,可覆盖脓毒症相关 25 种核心致病微生物,并能有效识别多重病原体共存状态。相较于传统检测技术,该检测将所需血样量从常规的 5~10 ml 大幅缩减至 1.5 ml [25],这一改进对儿童患者具有重要临床价值。但值得注意的是,该技术虽已获得 CE 认证,但尚未通过美国 FDA 审批。

3.2.2. 生物传感技术

近年来,随着脓毒症病理生理学机制的深入研究,多种新型生物传感技术相继问世。这些技术通过捕获特定生物标记物(如炎症因子、代谢产物等),为早期精准诊断提供了创新性解决方案。适配体生物传感器在脓毒症诊断领域引发广泛关注,其显著优势在于检测系统兼具高灵敏度、强特异性及快速响应特性。核酸适配体通过指数富集配体系统进化技术(SELEX)筛选获得,作为单链寡核苷酸(DNA/RNA),能够与靶标分子有强亲和力并实现高特异性结合[26][27]。相较于传统抗体,适配体因具备优异的热稳定性、简便的合成路径、可控的生产成本及极低的免疫原性等优势,在诊断领域应用前景广阔。值得关注的是,基于修饰 RNA 适配体的治疗药物哌加他尼(Pegaptanib)已获美国 FDA 批准用于年龄相关性黄斑变性治疗,标志着适配体技术成功实现临床转化[28]。以基于核酸适配体的金黄色葡萄球菌检测体系为例:首先对 SA17 与 SA61 两种 DNA 适配体(对金黄色葡萄球菌具有纳摩尔级亲和力及高度特异性)分别进行磁珠与金纳米颗粒(GNPs)功能化修饰;随后采用实时荧光定量 PCR (qPCR)技术,精确测定单个菌体表面结合的适配体或适配体-GNPs 复合物数量;在此基础上,通过磁珠介导的纳米颗粒级联放大策略,显著提升检测灵敏度。该检测方案无需昂贵仪器支持,可在 1.5 小时内实现单菌水平精准检出。另外有研究团队创新性整合双功能适配体与 CRISPR-Cas12a 协同信号放大策略,成功构建耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)精准检测平台。该技术通过滚环扩增(RCA)反应实现核酸信号指数级放大,显著提升对 MRSA 的特异性识别能力[29]。

4. 儿童脓毒血症面临的挑战与未来方向

4.1. 脓毒血症面临的挑战性

脓毒血症临床管理的核心难题来源于患者群体的高度异质性——患儿基础疾病谱系的多样性及宿主免疫应答的差异性,特别是儿童的免疫系统发育尚未完善,这一特征直接制约了普适性治疗方案的制定[30]。同时,由于脓毒血症涉及分子、细胞和器官系统的多级发病机制,因此具有独特的挑战性,了解这些层级对于开展新的有效的诊断和治疗策略至关重要。深度解析这种多层级交互作用网络,是革新现有诊疗策略并提升临床转归的关键突破口。同时,近年来耐药菌株增加,如耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌(CRKP)在儿科病房的检出率逐年攀升,其引发的脓毒症具有起病隐匿、进展迅速的特点,易导致多器官功能衰竭,死亡率高达 20%~50% [31]。这都是儿童脓毒血症待解决的问题。当前学术界正致力于推动建立涵盖免疫全景图谱分析的整合研究框架,以优化脓毒血症防治体系的精准性。

4.2. 脓毒血症的未来方向

4.2.1. 线粒体调控机制的探索

临床观察发现,重症患者组织中线粒体数量呈现进行性下降趋势[32],这一现象提示线粒体质量控制体系崩溃可能是 MODS 发展的重要推手,相关调控机制已成为新型治疗策略的重要研究方向[33]-[35]。有报道指出,某些特异性适配体在治疗脓毒症方面具有潜在应用价值,将诊断和治疗整合到一起可能是未来研究方向的一个很有前景的策略。

4.2.2. 人工智能方向

近年来,人工智能和机器学习在脓毒血症的诊疗领域取得了显著进展,通过 Stabl 和 NAVOY 等算法以及 PENCIL 等预测框架,能够分析大型数据集以识别模式和患者群体。组学数据与机器学习的协同作用为脓毒血症开辟了新的视角,不仅有助于更准确地表征患者的表型,还促进了针对其治疗的个性化的精准疗法。另一项最近的创新是 Stabl,这是一种机器学习方法,提供了一个统一的框架,用于监督学习,以识别跨多种单组学和多组学数据集中的稀疏且可靠的生物标志物集合[36]。因此,在脓毒血症情况下,它可以用于预测脓毒血症结果,以及与功能障碍免疫系统相关的生物标志物。NAVOY 是一种实时脓毒血症预测算法,使用常规收集的实验室值和临床参数作为输入,以在脓毒血症发作前 3 小时识别有脓毒血症风险的患者[37]。

5. 结语

脓毒血症作为宿主对感染反应失调引发的致死性器官功能障碍,其病理机制横跨分子、细胞与器官系统层级。全球流行病学数据显示,儿童脓毒症年发病率达 21 例/10 万人,婴儿与青春患者因免疫系统发育阶段特性面临更高风险。该疾病的研究在生理病理方面已取得新的进展:炎症反应失衡、免疫病理特殊性、线粒体功能障碍等。在儿童脓毒血症诊断领域面临传统血培养阳性率低、检测时间长的问题,而新型分子诊断技术为儿科精准诊疗提供新思路。在脓毒血症未来治疗策略上,可聚焦线粒体调控机制与人工智能整合。当前需建立儿童专用诊疗体系,涵盖耐药基因动态监测网络、微创快速检测技术及免疫-代谢协同调控策略,以突破这一威胁全球儿童健康的重大医学难题。

参考文献

- [1] Goldstein, B., Giroir, B. and Randolph, A. (2005) International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics. *Pediatric Critical Care Medicine*, **6**, 2-8. <https://doi.org/10.1097/01.pcc.0000149131.72248.e6>
- [2] Guarino, M., Perna, B., Cesaro, A.E., Maritati, M., Spampinato, M.D., Contini, C., *et al.* (2023) 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 3188. <https://doi.org/10.3390/jcm12093188>
- [3] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Journal of the American Medical Association*, **315**, Article 801. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [4] Fleischmann-Struzek, C., Goldfarb, D.M., Schlattmann, P., Schlapbach, L.J., Reinhart, K. and Kissoon, N. (2018) The Global Burden of Paediatric and Neonatal Sepsis: A Systematic Review. *The Lancet Respiratory Medicine*, **6**, 223-230. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30063-8)
- [5] Balamuth, F., Weiss, S.L., Neuman, M.I., Scott, H., Brady, P.W., Paul, R., *et al.* (2014) Pediatric Severe Sepsis in U.S. Children's Hospitals. *Pediatric Critical Care Medicine*, **15**, 798-805. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000000225>
- [6] Odetola, F.O., Gebremariam, A. and Freed, G.L. (2007) Patient and Hospital Correlates of Clinical Outcomes and Resource Utilization in Severe Pediatric Sepsis. *Pediatrics*, **119**, 487-494. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2353>
- [7] Schlapbach, L.J., MacLaren, G., Festa, M., Alexander, J., Erickson, S., Beca, J., *et al.* (2017) Prediction of Pediatric Sepsis Mortality within 1 H of Intensive Care Admission. *Intensive Care Medicine*, **43**, 1085-1096.

- <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4701-8>
- [8] Weiss, S.L., Balamuth, F., Hensley, J., Fitzgerald, J.C., Bush, J., Nadkarni, V.M., *et al.* (2017) The Epidemiology of Hospital Death Following Pediatric Severe Sepsis: When, Why, and How Children with Sepsis Die. *Pediatric Critical Care Medicine*, **18**, 823-830. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000001222>
 - [9] Cvetkovic, M., Lutman, D., Ramnarayan, P., Pathan, N., Inwald, D.P. and Peters, M.J. (2015) Timing of Death in Children Referred for Intensive Care with Severe Sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*, **16**, 410-417. <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000000385>
 - [10] Huang, M., Cai, S. and Su, J. (2019) The Pathogenesis of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 5376. <https://doi.org/10.3390/ijms20215376>
 - [11] Takeuchi, O. and Akira, S. (2010) Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*, **140**, 805-820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
 - [12] D'Elia, R.V., Harrison, K., Oyston, P.C., Lukaszewski, R.A. and Clark, G.C. (2013) Targeting the “Cytokine Storm” for Therapeutic Benefit. *Clinical and Vaccine Immunology*, **20**, 319-327. <https://doi.org/10.1128/cvi.00636-12>
 - [13] Efron, P.A., Martins, A., Minnich, D., Tinsley, K., Ungaro, R., Bahjat, F.R., *et al.* (2004) Characterization of the Systemic Loss of Dendritic Cells in Murine Lymph Nodes during Polymicrobial Sepsis. *The Journal of Immunology*, **173**, 3035-3043. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.3035>
 - [14] Cheng, S., Scicluna, B.P., Arts, R.J.W., Gresnigt, M.S., Lachmandas, E., Giamarellos-Bourboulis, E.J., *et al.* (2016) Broad Defects in the Energy Metabolism of Leukocytes Underlie Immunoparalysis in Sepsis. *Nature Immunology*, **17**, 406-413. <https://doi.org/10.1038/ni.3398>
 - [15] Quoilin, C., Mouithys-Mickalad, A., Lécart, S., Fontaine-Aupart, M. and Hoebeke, M. (2014) Evidence of Oxidative Stress and Mitochondrial Respiratory Chain Dysfunction in an *in Vitro* Model of Sepsis-Induced Kidney Injury. *Biochimica et Biophysica Acta—Bioenergetics*, **1837**, 1790-1800. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2014.07.005>
 - [16] Blackburn, R.M., Muller-Pebody, B., Planche, T., Johnson, A., Hopkins, S., Sharland, M., *et al.* (2012) Neonatal Sepsis – Many Blood Samples, Few Positive Cultures: Implications for Improving Antibiotic Prescribing. *Archives of Disease in Childhood—Fetal and Neonatal Edition*, **97**, 487-488. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302261>
 - [17] Ottolini, M.C., Lundgren, K., Mirkinson, L.J., Cason, S. and Ottolini, M.G. (2003) Utility of Complete Blood Count and Blood Culture Screening to Diagnose Neonatal Sepsis in the Asymptomatic at Risk Newborn. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **22**, 430-434. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000068206.11303.dd>
 - [18] Weiss, S.L., Fitzgerald, J.C., Balamuth, F., Alpern, E.R., Lavelle, J., Chilutti, M., *et al.* (2014) Delayed Antimicrobial Therapy Increases Mortality and Organ Dysfunction Duration in Pediatric Sepsis. *Critical Care Medicine*, **42**, 2409-2417. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000509>
 - [19] Kumar, A., Ellis, P., Arabi, Y., Roberts, D., Light, B., Parrillo, J.E., *et al.* (2009) Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock. *Chest*, **136**, 1237-1248. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0087>
 - [20] Opota, O., Jaton, K. and Greub, G. (2015) Microbial Diagnosis of Bloodstream Infection: Towards Molecular Diagnosis Directly from Blood. *Clinical Microbiology and Infection*, **21**, 323-331. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.02.005>
 - [21] Jordana-Lluch, E., Giménez, M., Quesada, M.D., Rivaya, B., Marcó, C., Domínguez, M.J., *et al.* (2015) Evaluation of the Broad-Range PCR/ESI-MS Technology in Blood Specimens for the Molecular Diagnosis of Bloodstream Infections. *PLOS ONE*, **10**, e0140865. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140865>
 - [22] Vincent, J., Brealey, D., Libert, N., Abidi, N.E., O'Dwyer, M., Zacharowski, K., *et al.* (2015) Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. *Critical Care Medicine*, **43**, 2283-2291. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000001249>
 - [23] Dien Bard, J. and Mc-Elvania TeKippe, E. (2016) Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *Journal of Clinical Microbiology*, **54**, 1418-1424. <https://doi.org/10.1128/jcm.02919-15>
 - [24] Lehmann, L.E., Hunfeld, K., Emrich, T., Haberhausen, G., Wissing, H., Hoeft, A., *et al.* (2007) A Multiplex Real-Time PCR Assay for Rapid Detection and Differentiation of 25 Bacterial and Fungal Pathogens from Whole Blood Samples. *Medical Microbiology and Immunology*, **197**, 313-324. <https://doi.org/10.1007/s00430-007-0063-0>
 - [25] Lucignano, B., Ranno, S., Liesenfeld, O., Pizzorno, B., Putignani, L., Bernaschi, P., *et al.* (2011) Multiplex PCR Allows Rapid and Accurate Diagnosis of Bloodstream Infections in Newborns and Children with Suspected Sepsis. *Journal of Clinical Microbiology*, **49**, 2252-2258. <https://doi.org/10.1128/jcm.02460-10>
 - [26] Tuerk, C. and Gold, L. (1990) Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment: RNA Ligands to Bacteriophage T4 DNA Polymerase. *Science*, **249**, 505-510. <https://doi.org/10.1126/science.2200121>
 - [27] Ellington, A.D. and Szostak, J.W. (1990) *In Vitro* Selection of RNA Molecules That Bind Specific Ligands. *Nature*, **346**, 818-822. <https://doi.org/10.1038/346818a0>

- [28] Meek, K.N., Rangel, A.E. and Heemstra, J.M. (2016) Enhancing Aptamer Function and Stability via *in Vitro* Selection Using Modified Nucleic Acids. *Methods*, **106**, 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2016.03.008>
- [29] Xu, L., Dai, Q., Shi, Z., Liu, X., Gao, L., Wang, Z., *et al.* (2020) Accurate MRSA Identification through Dual-Functional Aptamer and Crispr-Cas12a Assisted Rolling Circle Amplification. *Journal of Microbiological Methods*, **173**, Article 105917. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2020.105917>
- [30] Fohner, A.E., Greene, J.D., Lawson, B.L., Chen, J.H., Kipnis, P., Escobar, G.J., *et al.* (2019) Assessing Clinical Heterogeneity in Sepsis through Treatment Patterns and Machine Learning. *Journal of the American Medical Informatics Association*, **26**, 1466-1477. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocz106>
- [31] Williams, M.D., Braun, L.A., Cooper, L.M., Johnston, J., Weiss, R.V., Qualy, R.L., *et al.* (2004) Hospitalized Cancer Patients with Severe Sepsis: Analysis of Incidence, Mortality, and Associated Costs of Care. *Critical Care*, **8**, R291. <https://doi.org/10.1186/cc2893>
- [32] Protti, A., Fortunato, F., Artoni, A., Lecchi, A., Motta, G., Mistraretti, G., *et al.* (2015) Platelet Mitochondrial Dysfunction in Critically Ill Patients: Comparison between Sepsis and Cardiogenic Shock. *Critical Care*, **19**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0762-7>
- [33] Tranca, S.D., Petrisor, C.L. and Hagau, N. (2014) Biomarkers in Polytrauma Induced Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis—A Narrative Review. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care*, **21**, 118-122.
- [34] Liu, Y., Hou, J., Li, Q., Chen, K., Wang, S. and Wang, J. (2016) Biomarkers for Diagnosis of Sepsis in Patients with Systemic Inflammatory Response Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SpringerPlus*, **5**, Article No. 2091. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3591-5>
- [35] Hedegaard, S.S., Wisborg, K. and Hvas, A. (2014) Diagnostic Utility of Biomarkers for Neonatal Sepsis—A Systematic Review. *Infectious Diseases*, **47**, 117-124. <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.971053>
- [36] Hédou, J., Marić, I., Bellan, G., Einhaus, J., Gaudillière, D.K., Ladant, F., *et al.* (2024) Discovery of Sparse, Reliable Omic Biomarkers with Stabl. *Nature Biotechnology*, **42**, 1581-1593. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-02033-x>
- [37] Persson, I., Macura, A., Becedas, D. and Sjövall, F. (2024) Early Prediction of Sepsis in Intensive Care Patients Using the Machine Learning Algorithm NAVOY Sepsis, a Prospective Randomized Clinical Validation Study. *Journal of Critical Care*, **80**, Article 154400. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154400>