

# 多组学数据整合与机器学习在脓毒症精准诊疗中的应用、挑战与未来展望

李志君, 朱 鹏\*

重庆医科大学附属第二医院胃肠肛肠外科, 重庆

收稿日期: 2026年2月11日; 录用日期: 2026年3月4日; 发布日期: 2026年3月13日

## 摘 要

脓毒症是一种由宿主对感染反应失调引起的危及生命的综合征, 其高度异质性和复杂的病理生理机制给早期诊断、风险分层和精准治疗带来了巨大挑战。传统的单一生物标志物和临床评分系统难以全面捕捉其分子复杂性。近年来, 多组学技术(包括基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学)与机器学习算法的结合, 为深入解析脓毒症的分子亚型、发现新型生物标志物、构建预测模型以及探索个体化治疗策略开辟了新途径。本文综述了多组学与机器学习在脓毒症及其相关并发症(如脓毒症相关脑病、凝血病、急性肾损伤、急性呼吸窘迫综合征)精准诊疗中的最新应用进展, 系统分析了当前面临的数据整合、模型可解释性、临床转化等关键挑战, 并对未来发展方向进行了展望。

## 关键词

脓毒症, 多组学, 机器学习, 精准医疗, 生物标志物, 分子亚型, 数据整合

# The Application, Challenges and Future Prospects of Multi-Omics Data Integration and Machine Learning in the Precision Diagnosis and Treatment of Sepsis

Zhijun Li, Peng Zhu\*

Gastrointestinal and Anorectal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

\*通讯作者。

文章引用: 李志君, 朱鹏. 多组学数据整合与机器学习在脓毒症精准诊疗中的应用、挑战与未来展望[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2189-2203. DOI: 10.12677/acm.2026.1631012

## Abstract

Sepsis is a life-threatening syndrome caused by a dysregulated host response to infection. Its high heterogeneity and complex pathophysiological mechanisms pose significant challenges to early diagnosis, risk stratification, and precise treatment. Traditional single biomarkers and clinical scoring systems are insufficient to fully capture its molecular complexity. In recent years, the integration of multi-omics technologies (including genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics) with machine learning algorithms has opened up new avenues for in-depth analysis of sepsis molecular subtypes, discovery of novel biomarkers, construction of predictive models, and exploration of individualized treatment strategies. This article reviews the latest application progress of multi-omics and machine learning in the precise diagnosis and treatment of sepsis and its related complications (such as sepsis-associated encephalopathy, coagulopathy, acute kidney injury, and acute respiratory distress syndrome), systematically analyzes the key challenges currently faced, such as data integration, model interpretability, and clinical translation, and looks forward to future development directions.

## Keywords

Sepsis, Multi-Omics, Machine Learning, Precision Medicine, Biomarkers, Molecular Subtypes, Data Integration

Copyright © 2026 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. 前言

脓毒症是全球重症监护病房死亡的主要原因之一,其病理生理过程涉及全身性炎症、免疫失调、代谢紊乱和器官功能障碍的复杂网络[1][2]。这种复杂性源于宿主对感染的失调反应,其表现形式高度异质,部分患者表现为以免疫抑制为主的表型,而另一些则经历促炎状态,甚至发展为“细胞因子风暴”,许多患者同时表现出高炎症和免疫抑制的迹象[3]。这种异质性不仅体现在临床表现上,也深入到分子层面,例如在脓毒症心肌病中,全身神经免疫机制与心肌细胞局部变化(如钙稳态失调、线粒体功能障碍)共同作用,而心脏巨噬细胞的不同来源和分化状态在其中扮演了关键角色[4]。患者间巨大的异质性导致“一刀切”的治疗模式效果有限,使得针对单一靶点的传统干预措施难以应对疾病的动态变化和个体差异[2]。

临床实践中,脓毒症的诊断主要依赖非特异性的临床表现和有限的生物标志物(如降钙素原、C反应蛋白),难以实现早期精准识别和预后评估[5]。尽管降钙素原和C反应蛋白是目前应用最广泛的生物标志物,但其诊断和预后价值存在显著局限[6]。例如,在新生儿术后脓毒症诊断中,术后96小时联合检测降钙素原和C反应蛋白虽能获得高特异性,但其早期敏感性不足[5]。在成人脓毒症和脓毒性休克患者中,降钙素原在区分两者方面优于C反应蛋白,但两者对30天全因死亡率的预测价值均较差[7]。多项研究指出,单一生物标志物的诊断能力有限,降钙素原的汇总曲线下面积仅为0.74,而C反应蛋白为0.67,其鉴别能力不足以满足精准诊疗的需求[6]。此外,在烧伤后脓毒症或医院内不明原因发热等复杂情况下,这些传统标志物的诊断价值进一步受限[8]。因此,迫切需要能够更全面、更早期反映疾病异质性和动态

演变的新诊断策略。

多组学技术能够从不同分子层面(基因、转录本、蛋白质、代谢物)系统描绘疾病状态,揭示传统方法无法捕捉的分子特征和通路变化[9]。例如,基因组学可通过宏基因组下一代测序实现快速病原体鉴定和遗传易感性分析;转录组学,尤其是单细胞 RNA 测序,能够揭示脓毒症的分子亚型和免疫动态;而蛋白质组学和代谢组学则能发现与免疫失衡、器官损伤和代谢紊乱相关的蛋白与代谢物谱[10]通过整合这些不同维度的数据,多组学分析为解析脓毒症的异质性提供了强大工具。研究表明,基于 m7G 甲基化相关基因或糖酵解相关基因可以对脓毒症患者进行分子分型,区分出具有不同预后和免疫代谢特征的亚群[11][12]。在脓毒症相关急性肾损伤中,单细胞和批量 RNA 测序相结合的多组学方法揭示了中性粒细胞的异质性,并识别出关键驱动基因[13]。同样,对脓毒症患者外周血单核细胞的单细胞转录组测序结合生物信息学分析,能够鉴定出与预后相关的关键分子[14]。这些研究证明,多组学数据能够深入剖析脓毒症复杂的病理生理网络,为超越传统临床表型的精准分型奠定基础。

机器学习算法则擅长从这些高维、复杂的多组学数据中挖掘模式、识别特征并构建预测模型[15]。人工智能,特别是机器学习技术,在分析电子健康记录数据以早期预测脓毒症发作方面已显示出潜力[15]。在整合多组学数据方面,机器学习的作用更为关键。例如,有研究利用机器学习从转录组数据中筛选与胆固醇代谢相关的枢纽基因,并构建了高预测准确性的诊断模型[16]。另一项研究通过整合单细胞和批量 RNA 测序数据,结合生物信息学和机器学习,确定了脓毒症相关急性肾损伤中的关键中性粒细胞亚型和驱动基因[13]。机器学习还能用于识别脓毒症患者不同的恢复轨迹,例如一项多中心研究利用机器学习模型,根据早期临床和免疫标志物成功预测了快速恢复、缓慢恢复和恶化三种不同的 28 天序贯器官衰竭评估评分轨迹[17]。此外,基于淋巴细胞计数动态轨迹的潜在类别轨迹模型结合机器学习,能够对脓毒症患者进行免疫表型分型,并早期识别出持续淋巴细胞减少的高风险人群[18]。这些模型不仅提高了预测的准确性,也为理解脓毒症异质性提供了数据驱动的见解。

两者的结合为破解脓毒症异质性、实现从“反应性”到“预测性及预防性”的诊疗模式转变提供了强大工具[19]。人工智能驱动的多组学数据整合,能够实现生物标志物监测和免疫分型,从而构建基于“组合分型”的临床决策算法,这是实现脓毒症精准医学的重要工具[20]。通过多组学技术对患者进行分子内型分类,并结合机器学习进行亚型识别和动态追踪,使得针对特定亚型的个性化治疗成为可能[21][22]。例如,基于多组学分析已识别出对宽松或限制性液体复苏有不同获益的脓毒症亚组,这凸显了组学在个性化液体管理中的潜力[23]。同样,对糖皮质激素在不同分子内型中疗效差异的理解,也为重新评估其在脓毒症精准治疗中的地位提供了理论基础[22]。这种数据驱动的空间-时间框架,旨在整合脓毒症的异质性和时序性,通过强化学习等方法跟踪亚型间的动态转换,从而实现治疗策略的实时调整[21]。尽管在标准化分型框架和临床转化方面仍面临挑战,但多组学与机器学习的融合无疑为开发更有效的疗法、最终改善患者预后开辟了新道路[24]。

## 2. 多组学与机器学习在脓毒症分子分型与异质性解析中的应用

### 2.1. 基于转录组与蛋白质组的脓毒症亚型鉴定

整合批量转录组和蛋白质组数据,并结合无监督机器学习算法,已成为解析脓毒症异质性的核心策略。通过应用非负矩阵分解或共识聚类等方法,研究者能够将临床表现复杂的脓毒症患者群体划分为具有不同免疫代谢特征的分子亚型[10]。例如,多项研究已成功识别出高炎症型和低炎症/免疫抑制型等关键亚型,这些亚型不仅在预后上存在显著差异,更在对免疫调节治疗(如皮质类固醇)的反应上表现出截然不同的模式,为精准治疗提供了分子依据[25]。然而,传统的单组学或无监督聚类方法得出的分型结果往往可重复性不佳,且与治疗反应的对齐度有限。为了克服这一局限,新兴的研究框架开始采用目标导向

的亚组识别策略, 通过整合纵向多组学数据, 直接以优化治疗反应差异为目标进行患者分层, 从而获得更具生物学一致性和临床可操作性的共识亚型[26]。单细胞转录组测序技术的应用, 进一步深化了我们对这些分子亚型内部细胞异质性的理解。一项大规模研究通过分析超过 45 万个细胞, 结合蛋白质组学数据, 揭示了不同亚型间免疫细胞组成的根本差异。例如, 在高风险或预后不良的亚型中, 可以观察到促炎性单核细胞来源的基质金属蛋白酶-9 表达上调, 并伴随 CD4<sup>+</sup> T 细胞功能耗竭的显著特征, 这明确了亚型背后的具体细胞基础[27]。蛋白质组学的验证在此过程中扮演着至关重要的角色, 它不仅确保了转录组层面发现的可靠性, 还可能揭示重要的转录后调控事件。例如, 某些基因在 mRNA 水平上表达上调, 但其对应的蛋白质表达水平却可能下调或不变, 这种不一致性提示了翻译或翻译后修饰等复杂调控机制的存在[10]。这种从批量到单细胞、从转录到蛋白的多层次整合分析, 构建了一个从分子网络扰动到临床表型的完整转化框架, 极大地推进了我们对脓毒症免疫病理生理学的认知[27]。

## 2.2. 代谢组学驱动的免疫代谢重编程研究

代谢组学分析深刻揭示了脓毒症进程中发生的系统性代谢重编程, 这些变化与免疫细胞的功能状态紧密交织。脓症患者体内常出现氧化磷酸化抑制、糖酵解增强以及脂肪酸和甘油磷脂代谢紊乱等特征性代谢改变。这些代谢扰动并非孤立事件, 而是直接调控着免疫细胞的功能, 例如影响巨噬细胞的极化方向或中性粒细胞胞外诱捕网的形成, 从而塑造了整体的免疫应答格局[10]。为了从海量代谢物数据中提取具有临床意义的洞见, 机器学习算法被广泛应用于筛选与患者预后密切相关的关键代谢物或代谢相关基因。基于这些特征构建的代谢风险评估模型, 能够有效区分高、低风险患者群体[28]。研究表明, 高风险患者往往呈现出以中性粒细胞活性为主导、同时伴随淋巴细胞功能受抑制的特定免疫微环境, 这种免疫景观与特定的代谢特征相关联[29]。为了进一步厘清代谢变化与疾病发生之间的因果关系, 而非仅仅是伴随现象, 研究者开始将孟德尔随机化等因果推断方法与多组学数据相结合。这种方法有助于验证特定的代谢通路(如谷氨酰胺代谢或胆固醇代谢)的改变是否确实是导致脓毒症发病风险增加的原因, 从而为干预提供更具说服力的潜在靶点[16]。多组学的整合分析在此领域显示出巨大优势, 因为单一的代谢组学分析难以全面揭示疾病的异质性与复杂性, 而结合基因组、转录组和蛋白质组数据, 能够提供更系统、更全面的生物学视角[30]。尽管面临数据异质性、高昂成本等挑战, 但人工智能与机器学习驱动的多组学整合, 正成为连接实验室发现与临床应用的桥梁, 在生物标志物发现、患者分层和预测模型构建方面展现出巨大潜力, 旨在将脓毒症的诊疗从被动反应转向主动精准管理[31]。

## 3. 新型生物标志物的发现与诊断模型构建

### 3.1. 机器学习辅助的多组学特征基因筛选

在脓毒症的精准诊疗研究中, 从海量多组学数据中筛选出具有核心生物学意义和临床价值的特征基因是关键步骤。研究通常采用差异表达分析、加权基因共表达网络分析(WGCNA)结合多种机器学习特征选择算法来达成这一目标。例如, 在脓毒症诱导的凝血病(SIC)研究中, 通过对 878 名患者的血液转录组数据进行 WGCNA 分析, 研究者识别出与生存显著相关的基因模块, 并进一步利用机器学习方法筛选出 GABARAPL1、PHLPP1 等与死亡风险强相关的基因[32]。类似地, 在脓毒症相关脑病(SAE)的研究中, 整合转录组和单细胞数据, 利用机器学习筛选出线粒体自噬相关的核心生物标志物, 如 NUP93、RPL18、PRPF8 和 CUL1, 这些基因在诊断模型中展现出极高的区分能力[33]。这些筛选过程往往结合了多种算法, 如 LASSO 回归、支持向量机递归特征消除(SVM-RFE)和随机森林, 以确保筛选结果的稳健性。例如, 一项研究通过整合差异分析、WGCNA 和 LASSO 回归, 从脓毒症患者的转录组数据中筛选出 28 个基因的特征集, 该特征集在区分脓毒症与健康对照时, 在独立验证队列中达到了 0.970 的受试者工作特征曲线

下面积(AUC) [34]。另一项针对脓毒症心肌病(SCM)的研究, 通过整合多组学分析和机器学习, 筛选出 ATP11C、CD36、CEBPB 等六个与 SCM 强相关的模块基因, 并构建了准确的预测模型[35]。这些筛选出的基因签名在独立队列中通过 ROC 曲线进行验证, 部分诊断模型显示出极高的区分能力(AUC > 0.95), 显著优于传统临床指标模型。例如, 基于四个线粒体自噬相关基因(MAG)构建的诊断模型, 其个体基因的 AUC 值在 0.957 至 0.975 之间, 而整合这些基因的列线图模型 AUC 更是高达 0.990 [36]。这充分证明了机器学习辅助的多组学特征筛选在识别高精度脓毒症生物标志物方面的强大潜力。

### 3.2. 跨组学整合与联合标志物面板开发

单一组学层面的标志物在反映疾病复杂病理生理机制方面可能存在局限性, 因此, 整合转录组、蛋白质组和代谢组等多维度数据, 构建更稳健的联合标志物面板, 成为提升脓毒症诊断和预后预测准确性的重要策略。这种整合能够捕捉不同分子层面之间的相互作用, 提供更全面的疾病视图。例如, 一项研究建立了一个整合转录组、蛋白质组和代谢组的三组学分析框架, 通过 WGCNA、LASSO 回归和 SVM-RFE 算法, 最终筛选出 TPR 和 ERN1 作为脓毒症相关的关键候选生物标志物[34]。该研究进一步通过非靶向代谢组学筛选出 136 个差异代谢物, 这些代谢物主要富集于甘油磷脂代谢和脂肪酸相关通路。通过整合基因与代谢物特征, 研究者构建了包含 2 个基因和 5 个关键代谢物的联合分类模型, 并利用逻辑回归、支持向量机和随机森林等算法进行评估, 结果显示该联合面板具有强大的疾病区分潜力[37]。这种“基因-代谢物”联合面板不仅从诊断准确性上超越了单一组学模型, 更重要的是, 它将分子标志物与特定的病理生理通路(如免疫代谢重塑)联系起来, 为机制阐释提供了直接线索。例如, TPR 和 ERN1 的表达与免疫细胞亚群(如单核-巨噬细胞和 NK 细胞)密切相关, 而与之相关的代谢改变暗示了其在脓毒症异质性相关的免疫代谢通路重编程中的潜在作用[34]。类似的多组学整合优势在其他疾病模型中也得到验证, 例如在帕金森病的早期诊断中, 整合 DNA 甲基化、基因表达和蛋白质组数据的多组学模型, 其测试集性能(AUC 0.72)优于仅使用转录组学或临床数据的模型[38]。在胶质母细胞瘤的预后预测中, 整合组织病理学图像特征与多组学数据的模型, 其预测性能(1 年、3 年和 5 年 AUC 分别为 0.820、0.926 和 0.878)也显著优于任何单一组学模型[34]。这些研究共同表明, 跨组学整合能够有效克服单一数据源的偏差, 通过构建联合标志物面板, 实现更精准的疾病分类、风险分层和机制解析, 为脓毒症的精准诊疗提供了强有力的工具[39]。

## 4. 在脓毒症特定器官并发症中的机制研究与靶点发现

### 4.1. 脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)的细胞异质性解析

脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)的病理生理过程涉及复杂的免疫细胞网络, 其中中性粒细胞的异质性及其功能分化扮演了关键角色。近期研究通过整合单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)与多组学分析, 深入揭示了 SA-AKI 中免疫细胞的动态变化。一项针对脓毒症患者和动物模型的多组学研究, 结合机器学习方法, 系统性地解析了中性粒细胞的异质性, 并将其划分为促炎型、抗炎型、成熟型和未成熟型等不同亚群[13]。该研究发现, 在脓毒症状态下, 促炎型中性粒细胞的比例显著增加(从对照组的 4.19% 急剧上升至 40.53%), 而抗炎型中性粒细胞的比例则相应下降(从 27.04% 降至 18.43%), 这种免疫细胞亚群的失衡直接加剧了肾脏的炎症损伤[13]。这种异质性分析不仅描绘了 SA-AKI 中免疫微环境的精细图谱, 也为理解疾病进展提供了细胞层面的新视角。

进一步地, 多组学数据与机器学习算法的结合, 成功识别出驱动 SA-AKI 发生发展的关键分子。其中, 肽基精氨酸脱亚胺酶 4 (PAD4) 被确定为至关重要的枢纽基因[13]。PAD4 通过介导中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)的形成, 在脓毒症诱导的肾损伤中发挥了核心作用。NETs 的形成会加剧局部炎症反应、微血

管血栓形成和直接的组织损伤。这一机制在动物模型中得到了验证: 通过敲低 PAD4 基因, 可以显著减少 NETs 的形成, 从而有效减轻肾脏的组织病理学损伤和功能恶化[40]。除了 PAD4, 其他如半胱天冬酶 4 (CASP4) 等基因也被识别为关键驱动因子, 共同构成了 SA-AKI 的分子网络[13]。这些发现将特定的免疫细胞亚群(如促炎中性粒细胞)与其执行的分子功能(如 NETs 形成)紧密联系起来。

这些基于多组学和机器学习的深入研究, 为 SA-AKI 的精准诊疗开辟了新路径。首先, 它们提供了具有潜力的新型生物标志物, 例如 PAD4 和 CASP4。这些分子不仅在实验模型中验证了其致病角色, 而且在脓毒症患者的样本中也显示出表达水平的显著变化, 提示它们可能作为早期诊断或预后评估的指标。更重要的是, 这些研究揭示了针对特定免疫细胞亚群进行干预的潜在治疗靶点。例如, 靶向 PAD4 以抑制促炎中性粒细胞形成 NETs, 或调控中性粒细胞亚群间的平衡, 可能成为未来治疗 SA-AKI 的新策略[41]。这标志着 SA-AKI 的研究正从传统的器官功能描述, 转向基于细胞异质性和分子机制的精准干预时代。

## 4.2. 脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(ARDS)与脑病(SAE)的分子机制

脓毒症常并发多器官功能障碍, 其中急性呼吸窘迫综合征(ARDS)与脓毒症相关脑病(SAE)是导致高死亡率的重要并发症。通过整合多队列转录组数据和机器学习方法, 研究者们正逐步揭示这些并发症独特的分子机制。在 ARDS 的研究中, 乳酸化修饰作为一种新兴的表观遗传调控方式受到关注。通过生物信息学分析, 研究者发现了与乳酸化修饰相关的枢纽基因, 例如乙醛脱氢酶 1 家族成员 A1 (ALDH1A1) [42]。深入分析显示, 这些基因的转录水平与蛋白质翻译水平之间存在不一致性, 这强烈提示在脓毒症 ARDS 的发病过程中, 转录后调控机制(如 mRNA 稳定性、翻译效率或蛋白质修饰)可能发挥着比以往认知更为关键的作用[43]。这种转录与翻译的“脱节”现象, 强调了仅依赖转录组数据可能无法完全捕捉疾病的全貌, 整合蛋白质组等多层次数据对于理解 ARDS 的复杂病理生理至关重要。

对于脓毒症相关脑病(SAE), 多组学整合研究将焦点集中于线粒体功能紊乱。研究表明, 线粒体 DNA (mtDNA) 的异常释放以及随之引发的免疫代谢网络失调是 SAE 的核心机制之一[44]。在脓毒症状态下, 受损的线粒体会向胞质释放 mtDNA, 这些 mtDNA 可作为损伤相关分子模式(DAMPs)激活先天免疫受体(如 TLR9), 触发强烈的神经炎症反应, 导致血脑屏障破坏和神经元损伤。基于线粒体功能相关差异表达基因的共识聚类分析, 可以将 SAE 患者划分为具有不同临床特征的分子亚型或预后集群。其中, 线粒体功能呈现代偿性增强但同时伴随炎症通路(如 NF- $\kappa$ B、细胞因子信号)过度激活的患者集群, 往往与最差的临床预后相关[45]。这种亚型分类方法, 将线粒体代谢状态与免疫炎症反应联系起来, 为理解 SAE 的异质性提供了分子基础。

这些针对 ARDS 和 SAE 的并发症特异性研究, 揭示了不同器官损伤背后既相互关联又各具特色的分子路径。在 ARDS 中, 乳酸化修饰和转录后调控的重要性被凸显; 而在 SAE 中, 线粒体-DNA-免疫轴则成为核心[46] [47]。种机制上的差异性提示, 未来针对脓毒症并发症的治疗可能需要“器官特异性”的策略。例如, 针对 ARDS, 调控乳酸化修饰或干预特定的转录后过程可能具有潜力; 而对于 SAE, 保护线粒体功能、抑制 mtDNA 释放或阻断其下游炎症信号则可能成为治疗方向。这些发现不仅深化了我们对脓毒症多器官损伤机制的理解, 更有助于开发基于特定分子通路的、并发症特异性的新型诊断工具(如基于 mtDNA 或乳酸化相关基因的预后模型)和精准治疗策略, 从而改善脓毒症患者的整体预后。

## 5. 预后预测与个性化治疗响应评估

### 5.1. 集成机器学习生存模型的构建

相较于仅依赖临床特征的预测模型, 整合临床数据与多组学分子特征的集成机器学习模型在脓毒症

患者,特别是脓毒症诱导的凝血病(SIC)患者的 28 天死亡风险预测中展现出显著优势。一项针对 878 名 SIC 患者的研究通过整合临床特征(如年龄、SOFA 评分、乳酸水平)与血液转录组学特征,构建了一个集成机器学习生存模型[48]。该模型成功识别出 GABARAPL1、PHLPP1 和 KLF6 等与死亡风险升高相关的基因,以及 TSN、NUP155 和 TTC39C 等与良好预后相关的基因[29]功能分析进一步揭示了非存活者体内氧化磷酸化和核糖体生物合成的抑制,以及缺氧、血红素代谢和炎症通路的激活[48]。最终,这种临床与转录组学整合的模型取得了 0.735 的一致性指数(C-index),显著优于仅基于临床特征的模型(C-index: 0.694) [48]。基于该模型的风险分层能够成功区分出高风险患者群体,其生存率显著低于低风险群体,为早期实施强化干预提供了可靠依据[29]。此外,在更广泛的脓毒症预后预测中,机器学习模型如 XGBoost、随机生存森林(RSF)等也表现出超越传统 Cox 比例风险模型的性能,在处理复杂的非线性临床交互作用时具有更高的准确性和 C-index [49]。为了增强模型的透明度和临床可信度,SHAP (Shapley Additive Explanations)等可解释性工具被广泛应用于分析各特征对预测结果的贡献度。例如,在基于糖化血红蛋白指数动态轨迹的预后模型中,SHAP 分析揭示了白蛋白、HGI、肾损伤和 APSC 评分等关键预测因素的重要性 [50]这些研究共同表明,集成多组学数据的机器学习模型不仅提升了预测性能,其可解释性分析还有助于揭示驱动预后的核心生物学机制。

## 5.2. 指导免疫调节治疗的个性化应用

人工智能辅助的脓毒症亚型分型正推动治疗模式从经验性、标准化向基于分子表型的“分层治疗”或“精准免疫治疗”迈进。通过整合多组学数据与机器学习,研究者能够识别具有不同免疫代谢特征和预后的患者亚群,从而预测其对现有免疫调节疗法的差异化反应。例如,基于瘦蛋白相关基因的非负矩阵分解(NMF)聚类识别出三种具有不同预后的脓毒症亚型,为个性化治疗提供了分子基础[51]。类似地,对代谢相关基因的分析也将脓症患者分为两个具有不同免疫浸润特征的亚组,其中高风险组表现出以中性粒细胞为主、淋巴细胞受抑的免疫格局。这种亚型分型意味着,例如高炎症亚型的患者可能从特定的抗炎治疗中获益更多。未来的临床试验设计可能需要纳入这些分子亚型作为分层因素,以更准确地评估治疗有效性。除了对现有疗法的反应预测,计算药物筛选为发现新的治疗靶点提供了线索。基于多组学分析发现的枢纽基因,可以利用计算药物基因组学方法进行虚拟筛选。例如,一项研究通过整合网络药理学和机器学习,从 30 个跨物种靶点中筛选出 ELANE 和 CCL5 作为核心调控因子,并证实中药化合物氢溴酸山莨菪碱可能通过抑制 ELANE 驱动的中性粒细胞胞外陷阱(NET)形成和增强 CCL5 相关的细胞毒性 T 细胞招募发挥治疗作用。此外,孟德尔随机化(MR)分析为验证药物靶点的因果性提供了有力工具。例如,研究利用 MR 分析发现, CXCR4 表达升高是脓毒症的潜在风险因素,而 GIMAP4 表达降低则是脓毒症 28 天死亡的风险因素,这为靶向这些基因的治疗策略提供了因果证据。同时,机器学习可用于预测药物-靶点相互作用,加速老药新用或新药研发的进程。

## 5.3. 模型的可解释性: 迈向透明的“白盒”预测

在 ICU 脓毒症这种高风险的临床决策场景下,机器学习模型的“黑箱”性质是限制其临床转化的主要障碍。为了提升临床医生的信任度并满足医学伦理要求,研究者们正致力于开发和应用可解释人工智能技术。目前主流研究通过 SHAP 或 LIME 等算法,对 XGBoost、随机森林等复杂模型进行归因分析。这些工具能够量化各特征对个体风险预测的贡献度,使医生能够直观看到驱动预测结果的核心生物学因素。例如,在预测脓症患者死亡风险的研究中,SHAP 分析被用来识别白蛋白至中性粒细胞-淋巴细胞比值(ANLR)等新型复合生物标志物相对于 SOFA 评分等传统指标的重要性[52]。在基于糖化血红蛋白指数动态轨迹的预后模型中,SHAP 值清晰地展示了不同临床变量对 28 天和 90 天死亡风险的贡献排序。除了

对复杂模型进行事后解释, 研究者也开始倾向于构建本身更具可解释性的模型, 如广义加性模型或基于规则的分类器。通过将多组学特征与已知的病理生理通路进行整合, 可以使模型的预测逻辑与医学常识相符, 从而实现从“相关性”到“生物学意义”的跨越。例如, 在脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者急性肾损伤的预测中, 研究不仅建立了高性能的 XGBoost 模型, 还开发了基于该模型的用户友好型应用程序, 使预测过程透明化、可操作[53]。可解释性不仅有助于确证新型生物标志物的临床价值, 还能识别出模型预测错误的潜在原因。一项关于脓毒症谵妄预测的研究, 通过构建可解释的 XGBoost 模型并绘制列线图, 使高血压、SOFA 评分、氯离子、血红蛋白和肌酐这五个关键变量的影响一目了然, 为临床快速评估风险提供了直观工具[54]。通过提供透明的决策路径, 可解释人工智能能够辅助医生进行精准的风险分层和个体化干预, 真正推动模型从实验室走向床边。

## 6. 当前面临的挑战与未来发展方向

### 6.1. 数据整合、标准化与计算复杂性

多组学数据整合面临的首要挑战源于数据来源的多样性和固有的异质性。这些数据可能来自不同的测序平台、实验批次或研究中心, 由此产生的显著批次效应(Batch Effects)和技术噪声可能对生物学信号产生“毁灭性”的掩盖作用, 严重削弱下游机器学习模型的泛化能力[55]。开发鲁棒的数据标准化和批次校正算法是实现有效整合的前提。例如, Genomics4RD 平台通过标准化数据收集和处理流程, 旨在消除平台间差异, 促进表型与多组学数据的深度融合。虽然多组学因子分析等方法能提取共享潜在因子, 但如何确保这些算法在极端异质的数据源下保持稳定运行, 仍是亟待攻克的难题。此外, 标准化的内涵还应延伸至生物术语和结果报告的统一, 这对于构建可重复的系统生物学知识网络至关重要[56]。

在高通量组学研究中, 高维数据与小样本量(High-Dimension, Low-Sample-Size, HDLSS)之间的固有矛盾尤为突出。当测量值远超样本数时, 机器学习模型极易陷入过拟合(Overfitting)的陷阱, 导致模型在训练集表现近乎完美, 但在独立验证集上完全失效[57] [58]。与之并行的挑战是特征选择的不稳定性(Instability): 由于数据的高维稀疏性, 微小的样本扰动就可能筛选出的关键生物标志物发生剧烈变动, 极大地降低了结论的生物学可信度。解决这一困境需要多管齐下: 一方面, 需研发更先进的特征降维、稀疏正则化及集成学习技术, 以提高特征筛选的鲁棒性; 例如, 在代谢组学中, 通过新颖算法优化峰识别, 可显著提升数据效率与分类准确性[59]。另一方面, 推动大规模、前瞻性、多中心队列研究以获取高质量、标准化的数据是根本之策。通过建立如大鼠基因组数据库(RGD)式的自动化质控基础设施, 跨物种、大样本的协作将提供足够的统计效力, 从而可靠地识别脓毒症的核心通路[60]。

多组学数据的整合分析对计算资源提出了严苛要求。构建大规模相关性网络以揭示系统协调性时, 内存需求呈指数级增长[61]。云计算与并行计算范式虽提供了扩展性支持, 但应对这些挑战的核心仍在于跨学科的深度协作。生物信息学家、临床医生与统计学家的紧密配合, 已在炎症性肠病等领域证明了其在改善疾病分类和加速药物发现方面的潜力[62]。未来, 通过优化计算框架和深化跨学科协作, 是克服数据整合复杂性、推动脓毒症精准诊疗发展的关键。

### 6.2. 模型可解释性、临床转化与伦理考量

许多高性能模型(如深度神经网络)因其“黑箱”属性, 其决策逻辑往往难以被临床医生理解, 这直接阻碍了模型的临床采纳[63]。在脓毒症等关乎生死的决策场景中, 可解释性(Explainability)关系到医疗建议的可审计性。当前研究重点已转向“知识引导的人工智能”, 通过将信号通路等先验生物学知识整合进模型架构, 不仅能有效缓解 HDLSS 带来的过拟合问题, 还能将模型决策约束在合理的生物学空间内, 减少虚假关联[64]。例如, 利用通路约束的深度神经网络模型预测药敏反应, 不仅提升了性能, 更揭示了驱动

预测的关键信号模式[65]。这种从“关联发现”向“因果解释”的转变,是赢得临床信任的基石。

将实验室中开发的复杂多组学-机器学习模型转化为床边可用的、快速且廉价的诊断或预后工具,存在巨大的转化鸿沟[66]。理想的临床工具应类似于基于少量关键基因的PCR检测面板,操作简便、成本可控。实现这一目标需要两个关键步骤:模型简化与严格验证。首先,需要从复杂模型中提炼出最核心、最具判别力的特征,构建简化的预测模型。例如,在乳糜泻的研究中,人工智能与多组学数据的整合被用于识别临床相关模式并开发诊断模型,其目标是实现早期诊断和个性化治疗[67]。其次,简化后的模型必须经过严格的前瞻性、多中心临床验证,以证明其在真实世界环境中的有效性和稳健性。炎症性肠病的研究指出,将多组学特征转化为临床有用工具面临诸多障碍,包括队列异质性、外部验证缺乏等,克服这些障碍需要设计并执行前瞻性、纵向、生物标志物分层的临床试验[68]。只有通过这种严格的验证流程,才能确保模型的安全性和有效性,最终被临床实践所接受。

多组学研究涉及患者的遗传信息、深度表型数据等敏感信息,由此引发了一系列伦理、隐私和公平性担忧[55]。数据隐私和安全是首要问题,如何在促进数据共享以加速科学发现的同时,保护患者个人信息不被泄露,需要完善的技术和管理措施。例如,Genomics4RD平台在开发数据存储、授权和访问程序时,与政策专家和利益相关者合作,以确保外部研究人员能够可信、安全地访问数据[69]。此外,算法公平性也不容忽视。如果训练数据存在选择偏倚(如特定种族或社会经济群体代表性不足),开发的模型可能会加剧健康不平等。因此,必须建立完善的伦理框架和监管指南,确保多组学数据的收集、分析和应用过程符合伦理规范,保障所有患者的权益,并促进健康公平。衰老研究中也强调了在加速临床转化过程中,需要关注伦理问题和标准化需求[70]。构建一个安全、公平、透明的数据生态系统,是多组学技术得以可持续发展的基石。

### 6.3. 未来趋势: 时空多组学与动态监测

未来的脓毒症研究将超越传统的批量组织分析,转向能够解析细胞异质性和空间组织的尖端技术。单细胞技术与空间转录组/蛋白质组学的结合,代表了多组学发展的前沿方向[34]。这些技术能在保留组织原始空间位置信息的前提下,同时分析基因表达、蛋白质丰度甚至代谢活性,从而极大地深化对脓毒症进程中器官内局部病理机制的理解。例如,在乳腺癌研究中,空间多组学技术揭示了肿瘤微环境中的功能异质性,包括亚克隆结构、免疫逃避生态位和代谢梯度,这些都与疾病复发和治疗抵抗密切相关。对于脓毒症,应用此类技术可以精确描绘免疫细胞在感染灶或受损器官(如肺、肾)中的空间分布、相互作用及其功能状态,识别驱动器器官功能障碍的关键细胞群落和信号通路,为开发靶向特定微环境的干预措施提供全新视角。

未来的研究范式将从静态的、单个时间点的分析,转向纵向多时间点的动态多组学监测[57]。脓毒症是一个动态演进的综合征,其病理生理状态随时间快速变化。仅凭入院时的单次采样无法捕捉疾病的全貌和治疗响应的轨迹。数字孪生技术为此提供了概念框架,它通过整合来自基因组学、蛋白质组学、影像学等多源数据,创建患者特异性的动态模拟,用于预测疾病进展和优化治疗[71]。通过对患者进行连续、纵向的多组学采样(如血液、组织液),并结合临床指标,可以构建个体化的疾病演进轨迹模型。这种动态监测能够识别指示病情恶化或好转的早期分子信号,实现真正的动态精准管理。例如,在长新冠的研究中,纵向多组学分析对于理解其慢性病程和异质性至关重要[72]。将类似策略应用于脓毒症,有望实现从“反应性”治疗到“预测性”干预的范式转变。

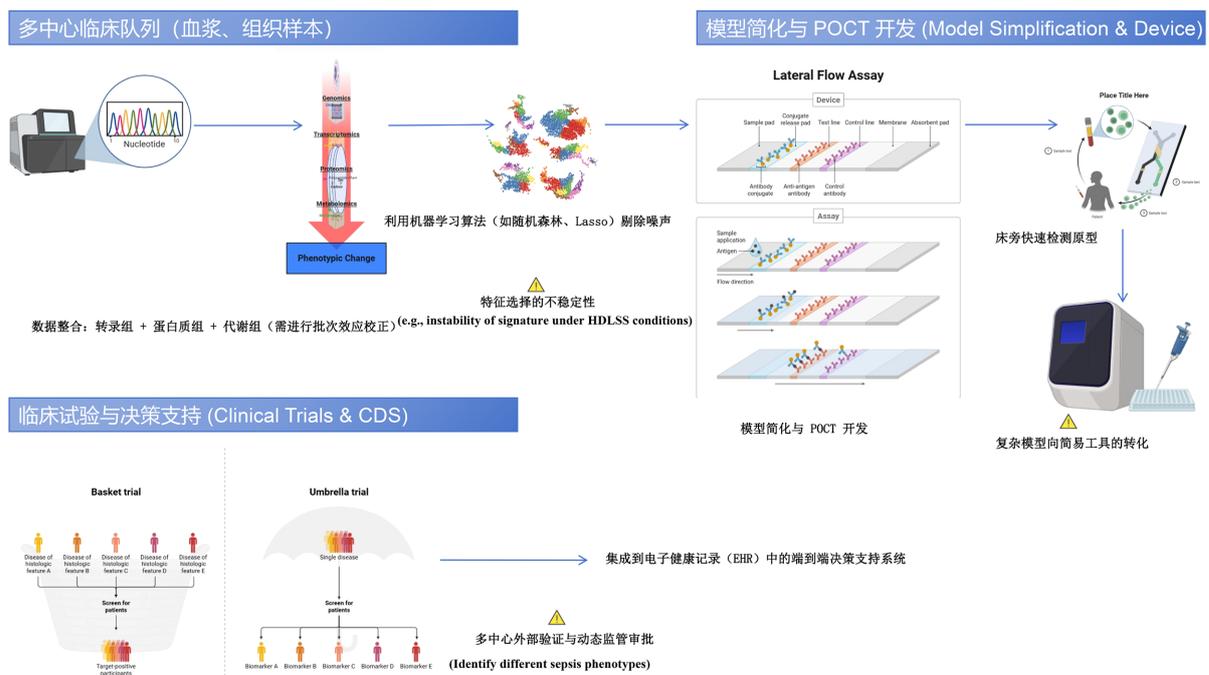
人工智能与多组学的结合将更加紧密和智能化,朝着开发端到端的、自动化、可临床部署的决策支持系统发展。未来的系统可能能够自动整合来自时空多组学、纵向动态监测以及电子健康记录的多模态数据,利用先进的人工智能算法(如深度学习、图神经网络)进行实时分析和解读[73]。例如,在阿尔茨海

默病检测中, 研究者构建了基于图的机器学习框架, 将不同模态的数据(影像、遗传、认知测试)和多种深度学习模型模块化地整合到一个可计算图中, 从而灵活、自适应地处理复杂预测任务。这种高度集成的系统能够为临床医生提供综合性的诊断、预后预测和治疗建议, 最终实现脓毒症诊疗的范式变革。尽管面临数据整合、模型可解释性、计算基础设施等挑战, 但随着算法的进步和跨学科合作的深入, 人工智能驱动的多组学分析必将成为脓毒症精准医疗的核心引擎, 显著改善患者预后[74]。

## 7. 结论

多组学技术与机器学习的深度融合, 标志着脓毒症研究正从传统的临床表型描述, 迈向基于分子机制的精准医学新阶段。从专家视角审视, 这一融合不仅是对海量生物数据的有效挖掘, 更是对疾病本质——高度异质性——的系统性解构。通过整合多维度组学数据, 研究已初步勾勒出脓毒症不同的内在分子图谱, 如免疫抑制型、高炎症型等亚型, 这为超越“一刀切”的治疗模式提供了坚实的科学依据。同时, 机器学习模型在生物标志物发现和预后预测方面展现出的卓越性能, 预示着辅助临床决策的智能化工具已具雏形。

为了加速从“组学数据”到“临床获益”的转化, 未来的研究应聚焦于构建标准化的转化路径(图 1)。这一路径起始于利用鲁棒的算法克服批次效应并识别稳定的分子特征; 随后, 通过模型简化技术将复杂的多组学签名转化为可低成本、快速检测的 POCT 工具, 这是当前的核心限速步骤。最后, 通过伞式或篮式临床试验设计, 实现基于分子分型的精准干预, 从而打破脓毒症治疗“千人一面”的困境。



**Figure 1.** The translational roadmap of AI-driven multi-omics in sepsis: from molecular discovery to bedside precision medicine

**图 1.** 脓毒症精准管理工作流: 整合多组学发现、POCT 开发与创新临床试验设计

然而, 这一领域的蓬勃发展也伴随着深刻的挑战与思考。首先, 在平衡不同研究的观点时, 必须认识到当前多数发现源于回顾性分析或特定队列, 其普适性有待验证。不同研究鉴定的生物标志物或亚型存在差异, 这既可能反映了真实的人群异质性和疾病动态演变, 也可能源于数据来源、处理流程或算法

选择的不一致。因此, 未来的关键不在于简单否定或推崇某一特定发现, 而在于通过大规模、多中心、前瞻性的标准化队列(如 **SPROUT**、**PROGRESS** 的延伸)进行系统性验证与整合, 以区分普适性规律与情境特异性特征。

其次, 模型“黑箱”问题与临床可解释性之间的张力亟待解决。一个预测精度极高的机器学习模型, 若无法为临床医生提供其决策的生物学或病理生理学逻辑, 将难以获得信任并融入诊疗流程。因此, 推动可解释人工智能(XAI)与因果推断方法的应用, 将模型输出与已知的生物学通路(如免疫细胞代谢重编程、凝血炎症交叉对话)相关联, 是提升研究成果临床转化价值的关键桥梁。

展望前路, 真正的突破将依赖于技术与理念的协同演进。一方面, 时空组学、液体活检动态监测等技术能捕捉脓毒症“纵断面”的分子演变, 结合更强大的 AI 算法, 有望实现从静态分型到实时病理状态监测的飞跃。另一方面, 必须同步推进检测技术的简化、标准化与成本控制, 并建立涵盖数据隐私、算法公平性及知情同意的伦理框架。唯有通过生物学家、临床医生、数据科学家和伦理学家持续的跨学科深度合作, 才能将目前充满潜力的科研图景, 转化为能够切实降低脓毒症死亡率和改善患者长期生活质量的临床实践, 最终实现从“预测”到“预干预”的精准医疗闭环。

## 参考文献

- [1] Gao, Z. and Xu, Z. (2025) Postoperative Sepsis-Associated Neurocognitive Disorder: Mechanisms, Predictive Strategies, and Treatment Approaches. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1513833. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1513833>
- [2] Tang, L., Zhang, W., Liao, Y., Wang, W., Wu, Y., Zou, Z., et al. (2025) Decoding Sepsis: Unraveling Key Signaling Pathways for Targeted Therapies. *Research*, **8**, Article ID: 0811. <https://doi.org/10.34133/research.0811>
- [3] Davies, K. and McLaren, J.E. (2024) Destabilisation of T Cell-Dependent Humoral Immunity in Sepsis. *Clinical Science*, **138**, 65-85. <https://doi.org/10.1042/cs20230517>
- [4] Neu, C., Thiele, Y., Horr, F., Beckers, C., Frank, N., Marx, G., et al. (2022) Damps Released from Proinflammatory Macrophages Induce Inflammation in Cardiomyocytes via Activation of TLR4 and TNFR. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 15522. <https://doi.org/10.3390/ijms232415522>
- [5] He, R., Yue, G., Dong, M., Wang, J. and Cheng, C. (2024) Sepsis Biomarkers: Advancements and Clinical Applications—A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 9010. <https://doi.org/10.3390/ijms25169010>
- [6] Chuang, C., Yeh, H., Niu, K., Chen, C., Seak, C. and Yen, C. (2025) Diagnostic Performances of Procalcitonin and C-Reactive Protein for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Emergency Medicine*, **32**, 248-258. <https://doi.org/10.1097/mej.0000000000001235>
- [7] Schupp, T., Weidner, K., Rusnak, J., Jawhar, S., Forner, J., Dulatahu, F., et al. (2023) C-Reactive Protein and Procalcitonin during Course of Sepsis and Septic Shock. *Irish Journal of Medical Science (1971 -)*, **193**, 457-468. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03385-8>
- [8] Bordeanu-Diaconescu, E., Grosu-Bularda, A., Frunza, A., Grama, S., Andrei, M., Neagu, T., et al. (2024) Diagnostic and Prognostic Value of Thrombocytopenia in Severe Burn Injuries. *Diagnostics*, **14**, Article 582. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14060582>
- [9] Li, A., Zhou, Z., Li, D., Sha, P., Hu, H., Lin, Y., et al. (2025) The Molecular Mechanisms of Muscle-Adipose Crosstalk: Myokines, Adipokines, Lipokines and the Mediating Role of Exosomes. *Cells*, **14**, Article 1954. <https://doi.org/10.3390/cells14241954>
- [10] Jin, X., Shen, H., Zhou, P., Yang, J., Yang, S., Ni, H., et al. (2025) Research Progress on Sepsis Diagnosis and Monitoring Based on Omics Technologies: A Review. *Diagnostics*, **15**, Article 2887. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15222887>
- [11] Gong, J., Yang, J., He, Y., Chen, X., Yang, G. and Sun, R. (2022) Construction of m7G Subtype Classification on Heterogeneity of Sepsis. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 1021770. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1021770>
- [12] Ma, C. and Wang, J. (2025) Identification of Glycolysis-Related Signature and Molecular Subtypes in Child Sepsis through Machine Learning and Consensus Clustering: Implications for Diagnosis and Therapeutics. *Molecular Biotechnology*. <https://doi.org/10.1007/s12033-025-01379-8>
- [13] Cheng, T., Xu, Y., Liu, Z., Wang, Y., Zhang, Z. and Huang, W. (2025) Multi-Omics Analysis Reveals Neutrophil Heterogeneity and Key Molecular Drivers in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1637692. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1637692>

- [14] Luo, X., Hu, H., Sun, Z., Zhang, L. and Li, Y. (2025) Multi-Omics Analysis Reveals That Low Cathepsin S Expression Aggravates Sepsis Progression and Worse Prognosis via Inducing Monocyte Polarization. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article 1531125. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1531125>
- [15] Li, F., Wang, S., Gao, Z., Qing, M., Pan, S., Liu, Y., *et al.* (2025) Harnessing Artificial Intelligence in Sepsis Care: Advances in Early Detection, Personalized Treatment, and Real-Time Monitoring. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article 1510792. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1510792>
- [16] Yao, T., Guan, C., Chen, Q., Wang, P., Xing, N., Liu, Z., *et al.* (2025) Multi-Omics Nominates VDAC2 as a Candidate Protective Locus in Sepsis-Associated Cholesterol Dysregulation. *Apoptosis*, **30**, 3190-3206. <https://doi.org/10.1007/s10495-025-02198-7>
- [17] Zhang, R., Long, F., Wu, J. and Tan, R. (2025) Distinct Immunological Signatures Define Three Sepsis Recovery Trajectories: A Multi-Cohort Machine Learning Study. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1575237. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1575237>
- [18] Wang, D., Li, J., Sun, Y., Ding, X., Zhang, X., Liu, S., *et al.* (2021) A Machine Learning Model for Accurate Prediction of Sepsis in ICU Patients. *Frontiers in Public Health*, **9**, Article 7438. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.754348>
- [19] Yang, J.O., Zinter, M.S., Pellegrini, M., Wong, M.Y., Gala, K., Markovic, D., *et al.* (2023) Whole Blood Transcriptomics Identifies Subclasses of Pediatric Septic Shock. *Critical Care*, **27**, Article No. 486. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04689-y>
- [20] Gao, Y., Chen, H., Wu, R. and Zhou, Z. (2025) Ai-Driven Multi-Omics Profiling of Sepsis Immunity in the Digestive System. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1590526. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1590526>
- [21] Qiu, Y. and Zhou, X. (2025) Data-Driven Spatial-Temporal Framework for Exploring the Heterogeneity and Temporality of Sepsis. *Chinese Medical Journal*, **139**, 34-47. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003849>
- [22] Li, J., Zhang, Y., Jiang, F., Shi, X., Tu, M., Liu, Z., *et al.* (2026) Precision Medicine in Sepsis: Reappraising Glucocorticoid Therapy through the Lens of Molecular Endotypes. *Inflammation Research*, **75**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1007/s00011-025-02173-7>
- [23] Zhang, Z., Chen, L., Sun, B., Ruan, Z., Pan, P., Zhang, W., *et al.* (2024) Identifying Septic Shock Subgroups to Tailor Fluid Strategies through Multi-Omics Integration. *Nature Communications*, **15**, Article No. 9028. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-53239-9>
- [24] Zhang, X., Zhang, W., Zhang, H. and Liao, X. (2025) Sepsis Subphenotypes: Bridging the Gaps in Sepsis Treatment Strategies. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1546474. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1546474>
- [25] Zeng, D., Yu, Y., Qiu, W., Ou, Q., Mao, Q., Jiang, L., *et al.* (2025) Immunotyping the Tumor Microenvironment Reveals Molecular Heterogeneity for Personalized Immunotherapy in Cancer. *Advanced Science*, **12**, e2417593. <https://doi.org/10.1002/advs.202417593>
- [26] Zhang, Z., Chen, L., Shen, H., Wang, J., Yang, J., Yang, S., *et al.* (2025) Deriving Consensus Sepsis Clusters via Goal-Directed Subgroup Identification in Multi-Omics Study. *Nature Communications*, **16**, Article No. 10328. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-65271-4>
- [27] Wang, X., Ning, J., Zhou, L., Li, H., Cui, J., Wang, J., *et al.* (2025) Targeting Matrix Metalloproteinase-9 to Alleviate T Cell Exhaustion and Improve Sepsis Prognosis. *Research*, **8**, Article ID: 0996. <https://doi.org/10.34133/research.0996>
- [28] Shi, Y., Wu, D., Wang, Y., Shao, Y., Zeng, F., Zhou, D., *et al.* (2024) Treg and Neutrophil Extracellular Trap Interaction Contributes to the Development of Immunosuppression in Sepsis. *JCI Insight*, **9**, e180132. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.180132>
- [29] Scott, J., Ruchaud-Sparagano, M., Musgrave, K., Roy, A.I., Wright, S.E., Perry, J.D., *et al.* (2021) Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Inhibition Improves Neutrophil Bacterial Killing in Critically Ill Patients at High Risk of Infection. *The Journal of Immunology*, **207**, 1776-1784. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000603>
- [30] Mullin, B.H., Ribet, A.B.P. and Pavlos, N.J. (2023) Bone Trans-Omics: Integrating Omics to Unveil Mechanistic Molecular Networks Regulating Bone Biology and Disease. *Current Osteoporosis Reports*, **21**, 493-502. <https://doi.org/10.1007/s11914-023-00812-8>
- [31] Yang, L., Teng, S., Ma, Z., Han, C. and Qian, W. (2026) Multi-Omics Machine Learning Identifies Diagnostic Gene Signatures and Functionally Supports PRKACB Involvement in Macrophage Inflammatory Responses in Sepsis. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1611348. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1611348>
- [32] Wei, J., Huang, B., Hu, K., Xiong, B. and Xiang, S. (2025) Identification and Validation of Potential Shared Diagnostic Markers for Sepsis-Induced ARDS and Cardiomyopathy via WGCNA and Machine Learning. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **12**, Article 1665387. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1665387>
- [33] Jin, J., Dong, Y., Huang, Y., Wu, L., Yu, L., Sun, Y., *et al.* (2025) Err $\alpha$  Knockout Promotes M2 Microglial Polarization and Inhibits Ferroptosis in Sepsis-Associated Brain Dysfunction. *Molecular Neurobiology*, **62**, 11834-11847. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05005-1>

- [34] Li, X., Ke, G., Hu, Y. and Chen, M. (2026) A Tri-Omics and Machine Learning Framework Identifies Prognostic Biomarkers and Metabolic Signatures in Sepsis. *Scientific Reports*, **16**, Article No. 6648. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-37342-z>
- [35] Li, X., Jiang, S., Wang, B., He, S., Guo, X., Lin, J., *et al.* (2024) Integrated Multi-Omics Analysis and Machine Learning Developed Diagnostic Markers and Prognostic Model Based on Efferocytosis-Associated Signatures for Septic Cardiomyopathy. *Clinical Immunology*, **265**, Article ID: 110301. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2024.110301>
- [36] Wan, C. and Wang, Y. (2025) Integrated Multi-Omics of Mitophagy-Related Molecular Subtype Characterization and Biomarker Identification in Sepsis. *Scientific Reports*, **16**, Article No. 701. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-30153-8>
- [37] Ding, X., Qin, J., Huang, F., Feng, F. and Luo, L. (2023) The Combination of Machine Learning and Untargeted Metabolomics Identifies the Lipid Metabolism -Related Gene CH25H as a Potential Biomarker in Asthma. *Inflammation Research*, **72**, 1099-1119. <https://doi.org/10.1007/s00011-023-01732-0>
- [38] Liu, W., Xu, L., Wang, X. and Wang, J. (2026) Integrative Multi-Omics and Network-Based Machine Learning for Early Diagnosis of Parkinson's Disease. *PLOS One*, **21**, e0329980. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0329980>
- [39] Huang, Y., Chen, L., Zhang, Z., Liu, Y., Huang, L., Liu, Y., *et al.* (2025) Integration of Histopathological Image Features and Multi-Dimensional Omics Data in Predicting Molecular Features and Survival in Glioblastoma. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1510793. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1510793>
- [40] Ni, Y., Hu, B., Wu, G., Shao, Z., Zheng, Y., Zhang, R., *et al.* (2021) Interruption of Neutrophil Extracellular Traps Formation Dictates Host Defense and Tubular HOXA5 Stability to Augment Efficacy of Anti-Fn14 Therapy against Septic AKI. *Theranostics*, **11**, 9431-9451. <https://doi.org/10.7150/thno.61902>
- [41] Naito, Y., Goto, D., Hayase, N., Hu, X., Yuen, P.S.T. and Star, R.A. (2026) Peritoneal Neutrophil Extracellular Traps Contribute to Septic AKI via Peritoneal IL-17A and Distant Organ CXCL-1/CXCL-2 Pathway in Abdominal Sepsis. *Scientific Reports*, **16**, Article No. 5446. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-34770-1>
- [42] Suo, T., Xu, M. and Fang, J. (2025) Lactylation Modulates Immune Infiltration in Sepsis-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multi-Omics and Machine Learning Study with Experimental Confirmation. *European Journal of Medical Research*, **30**, Article No. 1100. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-03355-z>
- [43] Liu, J., Li, X., Yang, P., He, Y., Hong, W., Feng, Y., *et al.* (2025) LIN28A-Dependent lncRNA NEAT1 Aggravates Sepsis-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome through Destabilizing ACE2 mRNA by RNA Methylation. *Journal of Translational Medicine*, **23**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-06032-7>
- [44] Shi, Z., Peng, Q., Sun, S., Xiong, M., Zhu, X., Wang, H., *et al.* (2025) C/EBP  $\beta$ /AEP Pathway Mediates Hippocampal Mitochondrial Damage in a Mouse Model of Sepsis Encephalopathy. *International Immunopharmacology*, **163**, Article ID: 115275. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115275>
- [45] Zhang, Z., Qiu, X., Zeng, X., Liu, X., Lu, J., Xu, C., *et al.* (2025) Integrated Multi Omics and Machine Learning Reveal Mitochondrial Immunometabolic Networks in Sepsis Associated Encephalopathy. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 33572. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-18650-2>
- [46] Wang, Y., Wei, A., Su, Z., Shi, Y., Li, X. and He, L. (2025) Characterization of Lactylation-Based Phenotypes and Molecular Biomarkers in Sepsis-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 13831. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-96969-6>
- [47] McClintock, C.R., Mulholland, N. and Krasnodembskaya, A.D. (2022) Biomarkers of Mitochondrial Dysfunction in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 1011819. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1011819>
- [48] Qian, S., Zheng, R., Shi, Y., Lai, M., Hu, J., Xu, M., *et al.* (2026) Multi-Omics Integration Reveals Molecular Heterogeneity and Constructs a Machine Learning Survival Model for Sepsis-Induced Coagulopathy. *Thrombosis Research*, **259**, Article ID: 109618. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2026.109618>
- [49] Zhuang, J., Huang, H., Jiang, S., Liang, J., Liu, Y. and Yu, X. (2023) A Generalizable and Interpretable Model for Mortality Risk Stratification of Sepsis Patients in Intensive Care Unit. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, **23**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s12911-023-02279-0>
- [50] He, A., Jiang, W., Fu, J., Xu, L., You, C., Li, S., *et al.* (2025) Dynamic HGI Trajectories and Their Impact on Survival in Patients with Sepsis: A Machine Learning Prognostic Model. *Inflammation Research*, **74**, Article No. 145. <https://doi.org/10.1007/s00011-025-02113-5>
- [51] Chenoweth, J.G., Brandsma, J., Striegel, D.A., Genzor, P., Chiyka, E., Blair, P.W., *et al.* (2024) Sepsis Endotypes Identified by Host Gene Expression across Global Cohorts. *Communications Medicine*, **4**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1038/s43856-024-00542-7>
- [52] Li, X., Wu, R., Zhao, W., Shi, R., Zhu, Y., Wang, Z., *et al.* (2023) Machine Learning Algorithm to Predict Mortality in Critically Ill Patients with Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 5223.

- <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32160-z>
- [53] Zhou, Y., Feng, J., Mei, S., Zhong, H., Tang, R., Xing, S., *et al.* (2023) Machine Learning Models for Predicting Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Shock*, **59**, 352-359. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000002065>
- [54] Fu, J., He, A., Wang, L., Li, X., Yu, J. and Zheng, R. (2025) Interpretable Machine Learning Model for Predicting Delirium in Patients with Sepsis: A Study Based on the MIMIC Data. *BMC Infectious Diseases*, **25**, Article No. 585. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-10982-8>
- [55] Borisov, N. and Buzdin, A. (2022) Transcriptomic Harmonization as the Way for Suppressing Cross-Platform Bias and Batch Effect. *Biomedicines*, **10**, Article 2318. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092318>
- [56] Liu, X., Zhang, Z., Tan, C., Ai, Y., Liu, H., Li, Y., *et al.* (2025) Global Trends in Machine Learning Applications for Single-Cell Transcriptomics Research. *Hereditas*, **162**, Article No. 164. <https://doi.org/10.1186/s41065-025-00528-y>
- [57] Mahendran, N. and Vincent P M, D.R. (2023) Deep Belief Network-Based Approach for Detecting Alzheimer's Disease Using the Multi-Omics Data. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **21**, 1651-1660. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.02.021>
- [58] Qiu, W., Qi, B., Lin, W., Zhang, S., Yu, W. and Huang, S. (2022) Predicting the Lung Adenocarcinoma and Its Biomarkers by Integrating Gene Expression and DNA Methylation Data. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 926927. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.926927>
- [59] Maitre, L., Guimbaud, J., Warembourg, C., Güil-Oumrait, N., Petrone, P.M., Chadeau-Hyam, M., *et al.* (2022) State-of-the-Art Methods for Exposure-Health Studies: Results from the Exposome Data Challenge Event. *Environment International*, **168**, Article ID: 107422. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107422>
- [60] Rosier, F., Nuñez, N.F., Torres, M., Liorod, B., Rihet, P. and Pradel, L.C. (2022) Transcriptional Response in a Sepsis Mouse Model Reflects Transcriptional Response in Sepsis Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 821. <https://doi.org/10.3390/ijms23020821>
- [61] Hein, Z.M., Guruparan, D., Okunsai, B., Che Mohd Nassir, C.M.N., Ramli, M.D.C. and Kumar, S. (2025) AI and Machine Learning in Biology: From Genes to Proteins. *Biology*, **14**, Article 1453. <https://doi.org/10.3390/biology14101453>
- [62] Jain, S. and Safo, S.E. (2024) DeepIDA-GRU: A Deep Learning Pipeline for Integrative Discriminant Analysis of Cross-Sectional and Longitudinal Multiview Data with Applications to Inflammatory Bowel Disease Classification. *Briefings in Bioinformatics*, **25**, bbae339. <https://doi.org/10.1093/bib/bbae339>
- [63] Shao, Y., Cheng, Y., Shah, R.U., Weir, C.R., Bray, B.E. and Zeng-Treitler, Q. (2021) Shedding Light on the Black Box: Explaining Deep Neural Network Prediction of Clinical Outcomes. *Journal of Medical Systems*, **45**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1007/s10916-020-01701-8>
- [64] Gimeno, M., San José-Enériz, E., Villar, S., Agirre, X., Prosper, F., Rubio, A., *et al.* (2022) Explainable Artificial Intelligence for Precision Medicine in Acute Myeloid Leukemia. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 977358. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.977358>
- [65] Zhang, H., Chen, Y. and Li, F. (2021) Predicting Anticancer Drug Response with Deep Learning Constrained by Signaling Pathways. *Frontiers in Bioinformatics*, **1**, Article 639349. <https://doi.org/10.3389/fbinf.2021.639349>
- [66] Menyhárt, O. and Györffy, B. (2021) Multi-Omics Approaches in Cancer Research with Applications in Tumor Subtyping, Prognosis, and Diagnosis. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, **19**, 949-960. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.01.009>
- [67] Al-Madhangi, S., Joda, H., Jauset-Rubio, M., Ortiz, M., Katakis, I. and O'Sullivan, C.K. (2018) Isothermal Amplification Using Modified Primers for Rapid Electrochemical Analysis of Coeliac Disease Associated DQB1\*02 HLA Allele. *Analytical Biochemistry*, **556**, 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2018.06.013>
- [68] Sudhakar, P., Alsoud, D., Wellens, J., Verstockt, S., Arnauts, K., Verstockt, B., *et al.* (2022) Tailoring Multi-Omics to Inflammatory Bowel Diseases: All for One and One for All. *Journal of Crohn's and Colitis*, **16**, 1306-1320. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac027>
- [69] Dupras, C. and Bunnik, E.M. (2021) Toward a Framework for Assessing Privacy Risks in Multi-Omic Research and Databases. *The American Journal of Bioethics*, **21**, 46-64. <https://doi.org/10.1080/15265161.2020.1863516>
- [70] Kim, D.Y., Lee, J., Choi, J., Shin, H., Lee, J.S. and Kim, E.J. (2026) Spatial Multi-Omics in Precision Medicine: Integrating Biological Insights through Multidisciplinary Collaboration. *Seminars in Cancer Biology*, **119**, 24-37. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2025.12.009>
- [71] Hou, G.Y., Lal, A., Schulte, P.J., Dong, Y., Kilickaya, O., Gajic, O., *et al.* (2025) Informing Intensive Care Unit Digital Twins: Dynamic Assessment of Cardiorespiratory Failure Trajectories in Patients with Sepsis. *Shock*, **63**, 573-578. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000002536>
- [72] Yang, H., Guan, L., Xue, Y., Li, X., Gao, L., Zhang, Z., *et al.* (2025) Longitudinal Multi-Omics Analysis of Convalescent

---

Individuals with Respiratory Sequelae 6-36 Months after COVID-19. *BMC Medicine*, **23**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1186/s12916-025-03971-w>

- [73] Li, Z., Qu, S., Liang, H., Tang, R., Zhang, X., Lu, F., *et al.* (2025) Integrative Deep Learning of Spatial Multi-Omics with Switch. *Nature Computational Science*, **5**, 1051-1063. <https://doi.org/10.1038/s43588-025-00891-w>
- [74] Shah, J., Rahman Siddiquee, M.M., Krell-Roesch, J., Syrjanen, J.A., Kremers, W.K., Vassilaki, M., *et al.* (2023) Neuro-psychiatric Symptoms and Commonly Used Biomarkers of Alzheimer's Disease: A Literature Review from a Machine Learning Perspective. *Journal of Alzheimer's Disease*, **92**, 1131-1146. <https://doi.org/10.3233/jad-221261>