

脓毒症生物标志物研究进展：多组学机制解析与临床转化挑战

陈静珊¹, 陈章宇², 罗开源^{2*}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院PICU, 江西 赣州

收稿日期: 2026年7月8日; 录用日期: 2026年8月2日; 发布日期: 2026年8月13日

摘要

脓毒症是由宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍, 是一种病情进展迅速、死亡率高的临床常见危重疾病。其病理生理涉及免疫失调、代谢紊乱、微循环障碍及器官功能障碍等多个方面, 尽管脓毒症治疗的临床指南有所发展, 但脓毒症患者的识别、个体化治疗及预后判断在临床上仍然是一个重大挑战。临床一直致力于确定基于病理生理的生物标志物来帮助诊治脓毒症, 本文系统综述了脓毒症生物标志物的研究进展, 依托多组学技术驱动下代谢、免疫及表观遗传的机制解析, 论证脓毒症精准诊疗必须完成从传统单一生物标志物向类型特异性标志物组合的范式转移, 并对脓毒症精准医学的未来发展进行展望。

关键词

生物标志物, 脓毒症, 临床转化

Research Advances in Sepsis Biomarkers: Multi-Omics Mechanistic Insights and Challenges in Clinical Translation

Jingshan Chen¹, Zhangyu Chen², Kaiyuan Luo^{2*}

¹The First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Pediatric Intensive Care Unit (PICU), The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: July 8, 2026; accepted: August 2, 2026; published: August 13, 2026

*通讯作者。

文章引用: 陈静珊, 陈章宇, 罗开源. 脓毒症生物标志物研究进展: 多组学机制解析与临床转化挑战[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 898-907. DOI: 10.12677/acm.2026.1682864

Abstract

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, representing a common critical illness characterized by rapid disease progression and high mortality. Its pathophysiology encompasses multiple dimensions including immune dysregulation, metabolic disturbance, microcirculatory dysfunction, and organ dysfunction. Despite advances in clinical guidelines for sepsis management, the identification, individualized treatment, and prognostic stratification of sepsis patients remain major clinical challenges. Clinical research has long been dedicated to identifying pathophysiology-based biomarkers to facilitate the diagnosis and treatment of sepsis. This article systematically reviews research advances in sepsis biomarkers, dissects the mechanistic insights into metabolic, immune, and epigenetic alterations driven by multi-omics technologies, argues that precision diagnosis and treatment of sepsis must undergo a paradigm shift from traditional single biomarkers to type-specific biomarker panels, and offers perspectives on the future development of precision medicine in sepsis.

Keywords

Biomarkers, Sepsis, Clinical Translation

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. 引言

脓毒症定义为宿主对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍综合征，它作为全球公共卫生的重大挑战，每年发病超过 4800 万例，导致约 1100 万患者死亡，在 2017 年全球死亡总数中占比为 19.7% [1][2]。尽管 Sepsis-3 标准与集束化治疗策略的推广让临床实践有所改善，但脓毒症病理生理机制、传统生物标志物，如 C 反应蛋白、降钙素原和血乳酸，虽说可以反映全身炎症或组织灌注状态，但其敏感性与特异性不足，较难精准地指导个体化治疗决策。随着近年多组学技术的发展突破，琥珀酸、酮体等代谢标志物揭示了脓毒症线粒体功能障碍的分子本质，高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、髓样细胞上表达的可溶性触发受体 1 (sTREM-1) 等免疫调控分子为解析炎症风暴提供了新视角，而 microRNA、DNA 甲基化等表观遗传标记则开启了多器官损伤监测的新维度。不过这些标志物在向临床转化的过程中仍然面临检测标准化、病理异质性以及机制复杂性等挑战。本文对脓毒症生物标志物的最新研究进展进行系统综述，解析多组学技术驱动分子机制突破，探讨临床转化方面的瓶颈问题。

2. 脓毒症的病理生理机制

脓毒症的病理生理机制复杂，其中感染后触发的过度炎症与免疫稳态失衡是其核心机制。当出现感染时，病原体相关分子模式或损伤相关分子模式与模式识别受体家族成员，尤其是 Toll 样受体 (TLR) 相结合，启动复杂的胞内信号级联反应 [3]。借助 TLR 介导的跨膜信号转导，将信号级联传导到细胞核，这些级联反应会激活核因子 κ B (NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 以及干扰素调节因子通路，它们单独或协同激活多个编码促炎细胞因子及其受体的相关基因，最终导致促炎细胞因子呈现爆发式释放 [4] [5]。NF- κ B 通路被激活可促使炎症细胞因子基因的快速转录，而 MAPK 通路则凭借对转录后修饰加以调节来

提高细胞因子的合成效率。这种级联放大的炎症反应在机体生理状态时具有清除病原体的保护效益,但在脓毒症病程中,因为免疫调节出现失衡导致“细胞因子风暴”形成,引发全身性血管内皮损伤、微循环障碍,最终演变为多器官功能障碍综合征(MODS)的病理特征。

鉴于上述病理生理机制,脓毒症相关生物标志物的研究成为早期诊断、个体化治疗及预后评估的关键所在。传统标志物如C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及血乳酸,反映全身炎症水平或组织缺氧状态,虽已在临床广泛应用,但其敏感性和特异性仍旧存在一定局限[6]。近年来,新型生物标志物逐渐受到关注:如琥珀酸、酮体等通过揭示脓毒症线粒体功能障碍与代谢重编程的病理特征,呈现出较高诊断效能;HMGB1、sTREM-1则与脓毒症的免疫调控失衡相关联,为靶向治疗提供潜在突破口。这些标志物的动态变化均可映射脓毒症的病理进程,为个体化治疗策略的开发奠定分子基础。然而不同患者通路激活强度、免疫细胞极化方向、代谢重编程模式存在较大个体差异,形成完全不同的疾病类型,这一病理异质性决定了单一标志物无法覆盖全部类型的诊疗需求。将类型特异性标志物联合运用,未来有望实现精准类型划分,为个体化精准治疗提供依据。

3. 传统生物标志物

3.1. CRP 与 PCT

C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)作为脓毒症诊断中应用最广泛的传统标志物,其生物学特性及临床意义存在显著差异。CRP是一种由肝脏合成的急性期反应蛋白,其分泌主要由促炎细胞因子(尤其是IL-6)通过相关通路激活诱导合成,水平会随着急性炎症和感染而迅速升高,通常在感染或组织损伤后4~6小时开始升高,36~50小时达峰,半衰期约19小时[7][8]。因此,它在脓毒症的诊断、治疗和监测中至关重要[9]。然而,CRP作为一种指标,在非感染性炎症性疾病甚至在没有全身感染的情况下,如心源性休克和某些产前疾病(如胎儿窘迫、应激分娩和产妇发热)也可能增加,导致其特异性较低[10][11]。有研究表明,连续CRP水平监测有助于疑似感染新生儿的诊断评估,但用于初始评估的CRP敏感性不足,其在早期识别早发性脓毒症(EOS)婴儿中的作用很小,也不足以证明指导抗生素治疗的合理性[12]-[14]。尽管如此,CRP仍有可能以改善患者预后的方式作用于临床决策。

相比之下,PCT是由单核细胞和肝细胞产生的降钙素原前体蛋白,其升高主要与细菌感染相关。多项研究显示,在脓毒症和感染性休克诊断方面,PCT表现出较CRP更高的诊断效能,但其灵敏度或特异度不足以作为诊断脓毒症的独立监测指标[15][16]。一项前瞻性多中心观察性研究中,炎症性生物标志物,尤其是PCT,与快速序贯器官衰竭评估(qSOFA)评分联合可改善脓毒症的早期预测,且在联合指标中进一步添加生物标志物对Sepsis-3标准为主要终点的脓毒症预测无改善[16]。此外,PCT在指导抗生素治疗脓毒症的作用得到部分指南和研究认可,在成人患者中PCT水平下降80%或降至<0.5 ng/ml可作为减少抗生素使用持续时间的依据之一,即动态监测PCT水平可缩短抗生素疗程[17][18]。

CRP与PCT都属于广谱通用炎症标志物,灵敏度与特异度不足,无法作为单一标志物对脓毒症免疫类型进行区分,与免疫、代谢标志物联合促进精准医学发展成为必然趋势。

3.2. 血乳酸

血乳酸是脓毒症的重要生物标志物,国际共识Sepsis-3推荐将经充分容量复苏后仍存在持续性低血压,联合血管活性药物使用维持平均动脉血压(MAP) ≥ 65 mmHg且乳酸 > 2 mmol/L作为感染性休克的诊断标准,而Phoenix标准虽未直接纳入乳酸,但强调其在器官功能障碍评估中的预警作用。

大量临床研究显示,血乳酸浓度与脓毒症严重程度及不良预后显著相关,乳酸增加可加剧脓毒症诱导的急性肺损伤(ALI)与急性肾损伤(SAKI)[19][20]。其机制研究发现,乳酸不仅是代谢产物,更通过表

观遗传调控参与病理进程：乳酸通过转运蛋白进入巨噬细胞后，促进巨噬细胞 C1RP 的乙酰化，及其随后通过外泌体的释放，增加了内皮通透性[21][22]；在肾小管上皮细胞中，乳酸介导线粒体裂变 1 蛋白赖氨酸 20 (Fis1 K20la) 的乙酰化，诱导线粒体过度分裂和细胞凋亡[19]；在肺损伤中，乳酸通过 p300 介导的 H3K18la 上调来促进 METTL3 表达，增强 ACSL4 的 m6A 修饰稳定性，最终诱导线粒体依赖性铁死亡[23]。

乳酸作为标志物的临床价值仍存在争议。多项研究证实其预后预测效能：床旁静脉乳酸联合 qSOFA 评分可提高东南亚患者床旁死亡率预测[24]；年龄校正 qSOFA 评分联合乳酸 > 3.8 mmol/L 和血糖 > 10 mmol/L 对儿童脓毒症患者 28 天全因死亡率的预测价值高(AUC = 0.817) [25]。但干预研究显示，临床应用存在争议：CLASSIC 试验发现限制性液体治疗虽减少液体负荷，却未加速乳酸清除[26]；ANDROMEDA-SHOCK 研究提示在 CRT 正常患者的治疗中以乳酸清除为目标的复苏可能增加器官损伤[27]。这种矛盾可能源于乳酸代谢的复杂性，单纯以乳酸清除为复苏终点可能过度简化脓毒症的异质性病理机制。目前共识认为，乳酸应作为动态监测指标而非单一决策依据，在临床实践中乳酸必须联合炎症标志物、器官损伤表观标志物共同评估，单一标志物无法覆盖脓毒症病理全貌。

4. 新型生物标志物研究进展

多组学技术挖掘的代谢、免疫、表观、蛋白组标志物分别靶向脓毒症不同病理通路，不同类别标志物可进行组合，构建针对不同疾病类型的特异性标志物组合。

4.1. 代谢相关候选标志物

4.1.1. 琥珀酸

琥珀酸(SA)是三羧酸循环(TCA)的关键中间体，而巨噬细胞(特别是促炎激活的 M1 巨噬细胞)活化时的代谢表型转换是 SA 积累的重要来源：在暴露于脓毒症等感染的巨噬细胞活化过程中，糖酵解增强而线粒体氧化磷酸化减少，同时琥珀酸脱氢酶(SDH)活性异常引发 TCA 循环停滞，从而引起 SA 积累。SA 不仅是能量代谢中间体，在特定条件下还可以作为炎症信号放大器，其可通过激活缺氧诱导因子-1 α /NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎性小体(HIF-1 α /NLRP3)通路促进 IL-1 β 分泌，还可驱动线粒体产生过量线粒体活性氧(ROS)，形成促炎正反馈环路[28]。SA 蓄积在脓毒症中还通过表观遗传调控参与免疫失衡：高浓度 SA 通过降低 α -KG/SA 比值抑制 JMJD3 等组蛋白去甲基化酶活性，阻碍抗炎细胞因子表达，加剧炎症风暴[29]。体外和体内实验均表明，SA 水平随着脓毒症的发展而增加。也有研究显示多数脓毒症早期患者血清 SA 水平降低，而晚期则恢复甚至升高[30]。血清 SA 在脓毒症不同阶段呈现动态波动，SA 标志物靶向巨噬细胞代谢重编程，与巨噬细胞过度活化的“免疫代谢紊乱型脓毒症”这一类型密切相关，在临床的应用时需结合代谢微环境及检测时间窗进行多维评估。

4.1.2. 酮体

在脓毒症代谢重编程这一领域中，作为新型标志物的酮体研究呈现双向视角。酮体(KB)主要由肝脏借助 PPAR α 调控的脂肪酸 β 氧化过程而生成，其水平降低与脓毒症患者死亡率升高相关联[21][31]。Tim Rahmel 等人开展的一项临床研究说明，生酮饮食(KD)可诱导稳定的生酮状态，减少对胰岛素依赖并改善器官支持方面的需求[32]。在脓毒症动物模型中，外源性 3-羟基丁酸酯(BHB)可通过激活 GPR109 α /TFEB/UVRA3 信号通路以促进自噬，减轻肺损伤，或经 BHB 受体(HCA2)抑制神经炎症，缓解脓毒症后认知障碍[31][33]；外源性酮酯(KE)的补充可较大程度地降低全身炎症及多器官功能障碍[34]。也有争议性研究指出，肝脏特异性酮体生成缺陷小鼠在脓毒症中生存率未受影响，这暗示着肝源性酮体可能并非必要保护机制[35]；另有观点认为，脓毒症中 KD 的代谢干预效果可能与肠道菌群调节等间接机制有关[36]。综上，酮体水平可能反映脓毒症代谢失衡程度，然而其作为独立标志物的特异性以及治疗

靶点的普适性仍然需要更大规模的研究进行验证。临床可构建“KB+SA”代谢标志物组合,对线粒体氧化磷酸化、糖酵解、脂肪酸代谢紊乱等进行全面评估,用于筛选适合生酮代谢干预的脓毒症亚组,展现组合标志物的分层价值。

4.2. 免疫调控网络标志物

4.2.1. 高迁移率蛋白 B1

高迁移率蛋白 B1 (HMGB1),作为脓毒症免疫调控网络里的关键枢纽分子,其多模态释放机制以及免疫调节功能表现出来的双重性引发了广泛关注。HMGB1 的释放呈现出时空异质性:被动释放源自坏死细胞,而主动分泌是依靠代谢重编程调控的翻译后修饰(例如乳酸诱导的乳酰化和乙酰化)及炎症小体依赖的焦亡途径而实现[37] [38]。血清 HMGB1 水平与脓毒症严重程度呈现正相关关系,作为 DAMP 分子, HMGB1 在脓毒症相关肺损伤、脑病和肌肉萎缩当中发挥作用,抑制 HMGB1 可改善多器官损伤[39] [40]。不过有研究却发现 HMGB1 和预后无显著关联,这或许与 HMGB1 的氧化还原状态相关:还原型可促进组织修复,而二硫键型具有强促炎性,并且在肌肉萎缩中表现出分解代谢与促再生的双重功能[41] [42]。更为复杂的是, HMGB1 通过结合 CD4⁺ T 细胞表面的 Tim-3 受体抑制 NF- κ B 信号,即 HMGB1 在脓毒症诱导的免疫抑制过程中也有参与[43]。这种功能多态性提示 HMGB1 并非单一维度的“危险信号”,其作为脓毒症标志物在临床方面的应用需要结合分子亚型分析和时空动态监测,而针对其特异性亚型或受体相互作用层面进行精准干预,有可能突破当前的治疗困境。

4.2.2. 髓样细胞上表达的可溶性触发受体 1

髓样细胞上表达的可溶性触发受体 1 (sTREM-1)是脓毒症免疫调控领域的新型生物标志物,其属于免疫球蛋白超家族,经由蛋白水解裂解过程,其水平升高反映 TREM-1 通路过度激活的状态,和 TLR 共同作用从而放大炎症反应,引发细胞因子风暴[44] [45]。临床研究表明,在脓毒性 AKI 患者的尿液当中, sTREM-1 呈现出较大升高的态势,并而其血浆浓度大于 532 pg/mL 可作为 nangibotide 也就是 TREM-1 抑制剂治疗反应的预测阈值[46] [47]。低温型脓症患者尽管整体炎症处于抑制状态,但 sTREM-1 依旧出现异常升高[47]。在诊断层面, sTREM-1 在脓毒性心肌病诊断中的 AUC 达到 0.89,相比于传统心肌标志物表现更为出色[48]。当前研究主要集中于 sTREM-1 动态监测与免疫类型分层的精准治疗策略,不过其最佳临界值标准化和病理机制异质性,仍然是临床转化过程中面临的重要挑战。

将 HMGB1 与 sTREM-1 联合形成免疫标志物组合: sTREM-1 升高提示 TLR 通路过度激活、高炎症状态; HMGB1 高表达伴 sTREM-1 降低提示免疫麻痹类型,二者联合可精准划分两大免疫亚型,指导抗炎与免疫刺激差异化治疗。

4.3. 组学驱动标志物

4.3.1. 表观遗传标志物

microRNA-150-5p (miR-150-5p): miR-150-5p 在脓毒症相关器官损伤的研究领域里,是一种新型表观遗传标志物,近年来在多组学研究中,它展现出独特的诊断价值与治疗价值。有研究显示,在脓毒性心肌病患者体内,中性粒细胞源性细胞外囊泡(EVs)中 miR-150-5p 的表达水平明显下调,将其与 NT-pro BNP、LVEF 以及 SOFA 评分联合起来, AUC 值可达到 0.941,这暗示着它有作为独立预测因子的潜力[49]。机制研究发现, miR-150-5p 参与炎症调节和细胞凋亡控制过程,在巨噬细胞极化阶段,外泌体递送的 miR-150-5p 通过靶向 Irs1 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,促进 M2 巨噬细胞表型转化,同时对 MEKK3/JNK 信号轴进行负向调控发挥肾脏保护作用[50] [51]。在脓毒症诱导的急性肺损伤模型当中,脂肪间充质干细胞 EVs 介导的 miR-150-5p 转移依靠靶向 HMGA2 抑制 MAPK 通路,较大程度地降低炎症反应[52]。这些证

据指出 miR-150-5p 作为多器官损伤标志物的分子基础,也为开发基于外泌体递送的靶向治疗策略提供了理论依据。

DNA 甲基化:作为一种表观遗传标志物,在脓毒症病理机制和生物标志物研究领域呈现出意义。在脓毒症患者体内,外周免疫细胞以及内皮细胞中普遍存在基因组 DNA 低甲基化的情况,并且随着免疫相关基因位点出现特异性的甲基化重编程现象。单核细胞通过 Wnt 信号抑制以驱动甲基化组进行重编码,而 Caldwell 等人证实了 DNA 甲基化重编程对脓毒症单核细胞耗竭起到介导作用[53]。针对新生儿脓毒症的研究进一步揭示出早发/晚发型脓毒症所有的特异性甲基化特征,如 DUSP22 启动子甲基化存在差异[54]。动物实验显示,IL-6 信号传导可协调转录与甲基化动态响应,形成持续的肾内皮功能障碍[55]。DNA 甲基化有作为脓毒症新型标志物的组学特征,可作为长期免疫后遗症预警标志,纳入多标志物组合,用于区分短期器官损伤与远期免疫功能障碍。

4.3.2. 蛋白质组学标志物

补体 C3、C5:在将补体系统关键组分 C3 和 C5 及其活性片段当作脓毒症新型蛋白质组学标志物的研究方面近年取得关键成果。C3a 和 C5a 激活补体受体 C3aR/C5aR 引发的异常信号传导,是脓毒症免疫失调的重要机制之一,对其结构特征的剖析为靶向药物设计提供了分子基础。对于补体过度激活的调控方法,在纳米颗粒表面偶联补体调节蛋白,可有效降低 C3 调理素作用,在脓毒症模型中明显改善纳米药物循环时间及器官灌注[56]。基于自组装肽纳米纤维的主动免疫疗法通过诱导中和抗体,选择性靶向 C5a,在脓毒症模型以及炎症性疾病中展现出治疗潜力,并且避免了传统 C5 靶向治疗对膜攻击复合物功能的干扰[57]。这些成果深化了对补体系统作为脓毒症标志物组的病理认知,也为开发精准诊疗策略提供了多维度的技术支撑。

5. 脓毒症生物标志物临床转化的挑战与未来展望

没有任何一个单一的生物标志物可完全代表脓毒症所有的复杂生物学特性,标志物组合比单一标志物在诊断、分层、预后的优势更为突出。目前脓毒症生物标志物在向临床转化的过程中仍面临诸多复杂的挑战,其中核心的矛盾在于病理机制的异质性与技术转化的现实壁垒。

5.1. 脓毒症生物标志物临床转换面临的挑战

5.1.1. 单一标志物检测缺乏统一标准

在技术层面,标志物检测的标准化问题显得格外突出,例如 sTREM-1 在脓毒性心肌病中展现出较高的诊断效能,然而其在临床实际应用中,实验室仪器及检测试剂的测量差异,会导致临界值(如 532 pg/mL)的临床普适性存疑。

5.1.2. 单一标志物检测固有异质性问题

脓毒症的异质性对脓毒症的诊治提出了更严峻的挑战:低温型脓毒症患者尽管整体炎症受到抑制,但是 sTREM-1 仍出现异常升高,基于单一标志物区分免疫表型差异存在困难;宿主免疫背景会对标志物表达产生干扰,例如 HMGB1 的氧化还原状态(还原型与二硫键型)可导致其促炎/修复功能的双向切换,使得基于 HMGB1 的靶向治疗需结合分子亚型进行设计。代谢干预策略同样面临机制的复杂性,外源性酮体虽在动物模型中通过激活自噬缓解肺损伤,但肝源性酮体缺失小鼠的生存率并未受到影响,这意味着未来研究需要从“代谢-免疫-微生物”多维度共同作用中寻找治疗靶点。

5.1.3. 临床实践标志物面临的困境

传统临床试验多采用单一标志物作为观察终点,无法验证“类型标志物组合”的诊疗价值,现有试

验体系严重滞后于多组学分层理念。例如仅以 PCT 为单一指标指导抗生素疗程, 仅能缩短抗感染时长, 但无法区分免疫麻痹患者, 该亚组人群停药后感染复发率升高[18], 本质是单一标志物缺少类型分层能力。

5.2. 脓毒症标志物应用的未来展望

传统单一标志物存在特异性、分型能力缺陷, 无法适配脓毒症免疫、代谢、器官损伤高度异质性, 仅能完成粗略筛查, 难以支撑个体化治疗; 多组学挖掘的代谢、免疫、表观、蛋白组等新型标志物各靶向单一病理通路, 单独使用仍存在信息局限, 多类标志物互补组合, 可精准划分疾病类型, 实现诊断、分层、预后一体化评估。目前脓毒症生物标志物的临床转化面临的挑战, 唯有通过技术创新破解检测瓶颈、通过精准分型克服异质性、通过跨尺度整合(分子-细胞-器官-宿主)重构治疗策略, 方能在未来实现脓毒症的精准治疗。

未来突破需依托技术创新与跨学科整合。单细胞空间组学可解析脓毒症不同阶段免疫细胞的代谢-表观遗传重编程特征; 融合真实世界数据以捕捉脓毒症群体异质性的人工智能驱动的亚型识别系统可整合多组学数据, 实现脓毒症类型的动态分层; 转化医学领域, 纳米医学有望在脓毒症精准诊疗中发挥作用。未来可开发人工智能用于建立生物标志物指导的适应性平台, 彻底改变传统单一标志物试验框架, 将患者多标志物数据上传可自动匹配类型, 实现从传统单一标志物到类型特异性标志物组合的范式转移, 真正突破当前脓毒症诊疗瓶颈、真正实现危重症精准医疗。

基金项目

赣南医科大学第一附属医院定向项目, 赣州市重点研发计划一般项目, 立项课题: 口服羟氯喹对脂多糖诱导脓毒症小鼠的治疗评价(课题编号: GZ2024YLI136)。

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] Srzić, I., Adam, V.N. and Pejak, D.T. (2022) Sepsis Definition: What's New in the Treatment Guidelines. *Acta Clinica Croatica*, **61**, 67-72. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.11>
- [3] Kuwabara, S., Goggins, E. and Okusa, M.D. (2022) The Pathophysiology of Sepsis-Associated AKI. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **17**, 1050-1069. <https://doi.org/10.2215/cjn.00850122>
- [4] Carbone, F., Liberale, L., Preda, A., Schindler, T.H. and Montecucco, F. (2022) Septic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to the Clinical Setting. *Cells*, **11**, Article 2833. <https://doi.org/10.3390/cells11182833>
- [5] Arora, J., Mendelson, A.A. and Fox-Robichaud, A. (2023) Sepsis: Network Pathophysiology and Implications for Early Diagnosis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **324**, R613-R624. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00003.2023>
- [6] Pierrakos, C., Velissaris, D., Bisdorff, M., Marshall, J.C. and Vincent, J. (2020) Biomarkers of Sepsis: Time for a Reappraisal. *Critical Care*, **24**, Article No. 287. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02993-5>
- [7] Weiss, S.L. and Fitzgerald, J.C. (2024) Pediatric Sepsis Diagnosis, Management, and Sub-Phenotypes. *Pediatrics*, **153**, e2023062967. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-062967>
- [8] Póvoa, P., Coelho, L., Dal-Pizzol, F., Ferrer, R., Huttner, A., Conway Morris, A., et al. (2023) How to Use Biomarkers of Infection or Sepsis at the Bedside: Guide to Clinicians. *Intensive Care Medicine*, **49**, 142-153. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06956-y>
- [9] Jiang, X., Zhang, C., Pan, Y., Cheng, X. and Zhang, W. (2023) Effects of C-Reactive Protein Trajectories of Critically Ill Patients with Sepsis on In-Hospital Mortality Rate. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 15223. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42352-2>
- [10] Ruan, L., Chen, G., Liu, Z., Zhao, Y., Xu, G., Li, S., et al. (2018) The Combination of Procalcitonin and C-Reactive Protein or Presepsin Alone Improves the Accuracy of Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Critical Care*, **22**, Article No. 316. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2236-1>

- [11] 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*, **193**, 457-468. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03385-8>
- [12] Dhudasia, M.B., Benitz, W.E., Flannery, D.D., Christ, L., Rub, D., Remaschi, G., *et al.* (2023) Diagnostic Performance and Patient Outcomes with C-Reactive Protein Use in Early-Onset Sepsis Evaluations. *The Journal of Pediatrics*, **256**, 98-104.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.12.007>
- [13] von Dach, E., Albrich, W.C., Brunel, A., Prendki, V., Cuvelier, C., Flury, D., *et al.* (2020) Effect of C-Reactive Protein-Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients with Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia. *Journal of the American Medical Association*, **323**, 2160-2169. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6348>
- [14] Brown, J.V.E., Meader, N., Wright, K., Cleminson, J. and McGuire, W. (2020) Assessment of C-Reactive Protein Diagnostic Test Accuracy for Late-Onset Infection in Newborn Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatrics*, **174**, 260-268. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5669>
- [15] Yang, X., Zeng, J., Yu, X., Wang, Z., Wang, D., Zhou, Q., *et al.* (2023) PCT, IL-6, and IL-10 Facilitate Early Diagnosis and Pathogen Classifications in Bloodstream Infection. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, **22**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00653-4>
- [16] Bolanaki, M., Winning, J., Slagman, A., Lehmann, T., Kiehntopf, M., Stacke, A., *et al.* (2024) Biomarkers Improve Diagnostics of Sepsis in Adult Patients with Suspected Organ Dysfunction Based on the Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment (qSOFA) Score in the Emergency Department. *Critical Care Medicine*, **52**, 887-899. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000006216>
- [17] Downes, K.J., Fitzgerald, J.C. and Weiss, S.L. (2020) Utility of Procalcitonin as a Biomarker for Sepsis in Children. *Journal of Clinical Microbiology*, **58**, e01851-19. <https://doi.org/10.1128/jcm.01851-19>
- [18] Dark, P., Hossain, A., McAuley, D.F., Brealey, D., Carlson, G., Clayton, J.C., *et al.* (2025) Biomarker-Guided Antibiotic Duration for Hospitalized Patients with Suspected Sepsis: The ADAPT-Sepsis Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, **333**, 682-693. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.26458>
- [19] An, S., Yao, Y., Hu, H., Wu, J., Li, J., Li, L., *et al.* (2023) PDHA1 Hyperacetylation-Mediated Lactate Overproduction Promotes Sepsis-Induced Acute Kidney Injury via Fis1 Lactylation. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 457. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05952-4>
- [20] Gong, T., Wang, Q.D., Loughran, P.A., *et al.* (2024) Mechanism of Lactic Acidemia-Promoted Pulmonary Endothelial Cells Death in Sepsis: Role for CIRP-ZBP1-PANoptosis Pathway. *Military Medical Research*, **11**, Article No. 71. <https://doi.org/10.1186/s40779-024-00574-z>
- [21] Vandewalle, J. and Libert, C. (2022) Sepsis: A Failing Starvation Response. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **33**, 292-304. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.01.006>
- [22] Yang, K., Fan, M., Wang, X., Xu, J., Wang, Y., Tu, F., *et al.* (2022) Lactate Promotes Macrophage HMGB1 Lactylation, Acetylation, and Exosomal Release in Polymicrobial Sepsis. *Cell Death & Differentiation*, **29**, 133-146. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00841-9>
- [23] Wu, D., Spencer, C.B., Ortoga, L., Zhang, H. and Miao, C. (2024) Histone Lactylation-Regulated METTL3 Promotes Ferroptosis via m6A-Modification on ACSL4 in Sepsis-Associated Lung Injury. *Redox Biology*, **74**, Article 103194. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103194>
- [24] Wright, S.W., Hantrakun, V., Rudd, K.E., Lau, C., Lie, K.C., Chau, N.V.V., *et al.* (2022) Enhanced Bedside Mortality Prediction Combining Point-of-Care Lactate and the Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) Score in Patients Hospitalised with Suspected Infection in Southeast Asia: A Cohort Study. *The Lancet Global Health*, **10**, e1281-e1288. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(22\)00277-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(22)00277-7)
- [25] Jia, W., Zhang, X., Sun, R., Li, P., Wang, D., Gu, X., *et al.* (2024) Value of Modified qSOFA, Glucose and Lactate in Predicting Prognosis in Children with Sepsis in the PICU. *Annals of Medicine*, **56**, Article 2337714. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2337714>
- [26] Ahlstedt, C., Sivapalan, P., Kriz, M., Jacobson, G., Sylvest Meyhoff, T., Skov Kaas-Hansen, B., *et al.* (2024) Effects of Restrictive Fluid Therapy on the Time to Resolution of Hyperlactatemia in ICU Patients with Septic Shock. A Secondary Post Hoc Analysis of the CLASSIC Randomized Trial. *Intensive Care Medicine*, **50**, 678-686. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07385-9>
- [27] Kattan, E., Hernández, G., Ospina-Tascón, G., Valenzuela, E.D., Bakker, J. and Castro, R. (2020) A Lactate-Targeted Resuscitation Strategy May Be Associated with Higher Mortality in Patients with Septic Shock and Normal Capillary Refill Time: A Post Hoc Analysis of the ANDROMEDA-SHOCK Study. *Annals of Intensive Care*, **10**, 114. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00732-1>
- [28] Sun, H.J., Zheng, G.L., Wang, Z.C., *et al.* (2024) Chicoric Acid Ameliorates Sepsis-Induced Cardiomyopathy via

- Regulating Macrophage Metabolism Reprogramming. *Phytomedicine*, **123**, Article 155175. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155175>
- [29] Liu, H., Zhang, H., Zhang, X., Chen, Q. and Xia, L. (2022) Role of Succinic Acid in the Regulation of Sepsis. *International Immunopharmacology*, **110**, Article 109065. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109065>
- [30] Beloborodova, N., Pautova, A., Sergeev, A. and Fedotcheva, N. (2019) Serum Levels of Mitochondrial and Microbial Metabolites Reflect Mitochondrial Dysfunction in Different Stages of Sepsis. *Metabolites*, **9**, Article 196. <https://doi.org/10.3390/metabo9100196>
- [31] Huang, M., Yu, Y., Tang, X., Dong, R., Li, X., Li, F., et al. (2023) 3-Hydroxybutyrate Ameliorates Sepsis-Associated Acute Lung Injury by Promoting Autophagy through the Activation of GPR109a in Macrophages. *Biochemical Pharmacology*, **213**, Article 115632. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115632>
- [32] Rahmel, T., Effinger, D., Bracht, T., Griep, L., Koos, B., Sitek, B., et al. (2024) An Open-Label, Randomized Controlled Trial to Assess a Ketogenic Diet in Critically Ill Patients with Sepsis. *Science Translational Medicine*, **16**, eadn9285. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adn9285>
- [33] Wang, X., Song, Y., Chen, J., Zhang, S., Le, Y., Xie, Z., et al. (2020) Subcutaneous Administration of β -Hydroxybutyrate Improves Learning and Memory of Sepsis Surviving Mice. *Neurotherapeutics*, **17**, 616-626. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00806-4>
- [34] Soni, S., Martens, M.D., Takahara, S., Silver, H.L., et al. (2022) Exogenous Ketone Ester Administration Attenuates Systemic Inflammation and Reduces Organ Damage in a Lipopolysaccharide Model of Sepsis. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1868**, Article 166507. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2022.166507>
- [35] Feola, K., Venable, A.H., Broomfield, T., Villegas, M., Fu, X., Burgess, S., et al. (2024) Hepatic Ketogenesis Is Not Required for Starvation Adaptation in Mice. *Molecular Metabolism*, **86**, Article 101967. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2024.101967>
- [36] Miao, Y., Xie, L., Chen, S., Zhang, X., Liu, W. and Xie, P. (2024) Ketogenic Diet in Treating Sepsis-Related Acquired Weakness: Is It Friend or Foe? *Frontiers in Nutrition*, **11**, Article 1484856. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1484856>
- [37] Murao, A., Aziz, M., Wang, H., Brenner, M. and Wang, P. (2021) Release Mechanisms of Major DAMPs. *Apoptosis*, **26**, 152-162. <https://doi.org/10.1007/s10495-021-01663-3>
- [38] Tang, D., Wang, H., Billiar, T.R., Kroemer, G. and Kang, R. (2021) Emerging Mechanisms of Immunocoagulation in Sepsis and Septic Shock. *Trends in Immunology*, **42**, 508-522. <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.04.001>
- [39] Yin, X.Y., Tang, X.H., Wang, S.X., et al. (2023) HMGB1 Mediates Synaptic Loss and Cognitive Impairment in an Animal Model of Sepsis-Associated Encephalopathy. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02756-3>
- [40] Ma, Y., She, X., Liu, Y. and Qin, X. (2024) MSC-Derived Exosomal miR-140-3p Improves Cognitive Dysfunction in Sepsis-Associated Encephalopathy by HMGB1 and S-Lactoylglutathione Metabolism. *Communications Biology*, **7**, Article No. 562. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06236-z>
- [41] Qi, S., Wu, Q., Xiang, P., Hou, C., Kang, Z., Chen, M., et al. (2025) HMGB1 in Septic Muscle Atrophy: Roles and Therapeutic Potential for Muscle Atrophy and Regeneration. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **16**, e13711. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13711>
- [42] Deng, C., Zhao, L., Yang, Z., Shang, J., Wang, C., Shen, M., et al. (2022) Targeting HMGB1 for the Treatment of Sepsis and Sepsis-Induced Organ Injury. *Acta Pharmacologica Sinica*, **43**, 520-528. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00676-7>
- [43] Huang, S., Liu, D., Sun, J., Zhang, H., Zhang, J., Wang, Q., et al. (2022) Tim-3 Regulates Sepsis-Induced Immunosuppression by Inhibiting the NF- κ B Signaling Pathway in CD4 T Cells. *Molecular Therapy*, **30**, 1227-1238. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.12.013>
- [44] Theobald, V., Schmitt, F.C.F., Middel, C.S., Gaissmaier, L., Brenner, T. and Weigand, M.A. (2024) Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 in Sepsis, and Current Insights into Clinical Studies. *Critical Care*, **28**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04798-2>
- [45] Arapis, A., Panagiotopoulos, D. and Giamarellos-Bourboulis, E.J. (2025) Recent Advances of Precision Immunotherapy in Sepsis. *Burns & Trauma*, **13**, tkaf001. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaf001>
- [46] Balkrishna, A., Sinha, S., Kumar, A., Arya, V., Gautam, A.K., Valis, M., et al. (2023) Sepsis-Mediated Renal Dysfunction: Pathophysiology, Biomarkers and Role of Phytoconstituents in Its Management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **165**, Article 115183. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115183>
- [47] Bhavani, S.V., Spicer, A., Sinha, P., Malik, A., Lopez-Espina, C., Schmalz, L., et al. (2024) Distinct Immune Profiles and Clinical Outcomes in Sepsis Subphenotypes Based on Temperature Trajectories. *Intensive Care Medicine*, **50**, 2094-2104. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07669-0>

-
- [48] Yu, J., Chen, Y., Pan, X., Chen, J., Mai, Z., Zhang, Y., *et al.* (2024) Diagnostic and Prognostic Value of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (sTREM-1) for Septic Cardiomyopathy. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 7869-7879. <https://doi.org/10.2147/jir.s481792>
- [49] Ye, R., Lin, Q., Xiao, W., Mao, L., Zhang, P., Zhou, L., *et al.* (2023) miR-150-5p in Neutrophil-Derived Extracellular Vesicles Associated with Sepsis-Induced Cardiomyopathy in Septic Patients. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01328-x>
- [50] Zheng, T., Li, S., Zhang, T., Fu, W., Liu, S., He, Y., *et al.* (2024) Exosome-Shuttled miR-150-5p from LPS-Preconditioned Mesenchymal Stem Cells Down-Regulate PI3K/Akt/mTOR Pathway via Irs1 to Enhance M2 Macrophage Polarization and Confer Protection against Sepsis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1397722. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1397722>
- [51] Shi, L., Zhang, Y., Xia, Y., Li, C., Song, Z. and Zhu, J. (2021) miR-150-5p Protects against Septic Acute Kidney Injury via Repressing the MEKK3/JNK Pathway. *Cellular Signalling*, **86**, Article 110101. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110101>
- [52] Zhao, C., Luo, Q., Huang, J., Su, S., Zhang, L., Zheng, D., *et al.* (2024) Extracellular Vesicles Derived from Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Alleviate Sepsis-Induced Acute Lung Injury through a MicroRNA-150-5p-Dependent Mechanism. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **10**, 946-959. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c00614>
- [53] Caldwell, B.A., Wu, Y., Wang, J. and Li, L. (2024) Altered DNA Methylation Underlies Monocyte Dysregulation and Immune Exhaustion Memory in Sepsis. *Cell Reports*, **43**, Article 113894. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113894>
- [54] Lorente-Pozo, S., Navarrete, P., Garzón, M.J., Lara-Cantón, I., Beltrán-García, J., Osca-Verdegel, R., *et al.* (2021) DNA Methylation Analysis to Unravel Altered Genetic Pathways Underlying Early Onset and Late Onset Neonatal Sepsis. A Pilot Study. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 622599. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.622599>
- [55] Ramos, R.B., Martino, N., Chuy, D., Lu, S., Zuo, M.X.G., Balasubramanian, U., *et al.* (2023) Shock Drives a STAT3 and JunB-Mediated Coordinated Transcriptional and DNA Methylation Response in the Endothelium. *Journal of Cell Science*, **136**, jcs261323. <https://doi.org/10.1242/jcs.261323>
- [56] Wang, Z., Hood, E.D., Nong, J., Ding, J., Marcos-Contreras, O.A., Glassman, P.M., *et al.* (2022) Combating Complement's Deleterious Effects on Nanomedicine by Conjugating Complement Regulatory Proteins to Nanoparticles. *Advanced Materials*, **34**, e2107070. <https://doi.org/10.1002/adma.202107070>
- [57] Hainline, K.M., Haddad, H.F., Gilpin, A., Curvino, E.J., Varghese, S. and Collier, J.H. (2024) Active Immunotherapy for C5a-Mediated Inflammation Using Adjuvant-Free Self-Assembled Peptide Nanofibers. *Acta Biomaterialia*, **179**, 83-94. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2024.02.042>