

脓毒症早期识别的研究进展

唐瑜¹ 吕健² 张丽茹² 臧会玲² 李红玲² 李素彦^{3Δ}

[摘要] 脓毒症是威胁人类健康的急危重症之一,其发病后的致残率及致死率均处于较高水平,早期发现并尽早治疗脓毒症可以有效降低这一比例。因此,对脓毒症的早期判别已成为国际共识。目前,有很多临床手段及科学研究在脓毒症的识别和评估方面进行了探索,并取得了相应的进展。该文从脓毒症相关标志物、病原体的早期识别、宿主的临床易感性及综合预测模型的构建 4 个方面对脓毒症早期识别进行系统阐述,以期临床医务工作者提供参考。

[关键词] 脓毒症;早期识别;标志物;预测模型

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.07.011

[中图分类号] R631 **[文献标志码]** A

Research progress in early identification of sepsis

TANG Yu¹ LV Jian² ZHANG Liru² ZANG Huiling²
LI Hongling² LI Suyan³

(¹Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050051, China; ²Department of Emergency, Hebei General Hospital; ³Department of General Practice, Hebei General Hospital)
Corresponding author: LI Suyan, E-mail: giky114@sina.com

Summary Sepsis is one of the critical illnesses that threaten human health, with a excessive fee of incapacity and mortality. Early detection and treatment of sepsis can effectively reduce this ratio. Therefore, the early identification of sepsis has end up an worldwide consensus. At present, there are many clinical methods and scientific researches that have been explored in the identification and evaluation of sepsis, and corresponding progress has been made. This article reviews the early identification of sepsis in four aspects; sepsis-related markers, early identification of pathogens, clinical susceptibility of hosts and construction of a comprehensive prediction model, in order to provide reference for clinical medical workers.

Key words sepsis; early recognition; markers; prediction model

脓毒症是人体对感染反应失控后引起的临床综合征,其特点是感染基础上并发循环或脏器功能衰竭,其致残率及致死率均处于较高水平。国际上的数据显示,因脓毒症死亡的病例约为脓毒症总体的 20%^[1]。国内脓毒症病例多来源于 ICU,病死率约为 35.5%^[2]。确诊为脓毒症后尽早开始针对性的抗感染治疗,能有效降低病死率。

最新国际脓毒症诊疗指南仍采用 2016 年的脓毒症 sepsis 3.0 定义^[3]。然而,这一定义是基于大型临床数据,其在脓毒症早期识别与管理上尚存在一定争议。早在 2017 年,世界卫生协会(World Health Assembly, WHA)促使 194 个联合会员国

就改善脓毒症的预防、诊断和管理方面达成一致决议,其目的就是为了提高脓毒症的早期识别及管理能^[4]。我国在 2020 年也发布了《中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识》^[5]。可以说,脓毒症的早期预警工作已成为国际医务工作者在脓毒症治疗方面的重中之重。脓毒症主要是病原体及宿主之间的相互反应失衡的结果,本文从脓毒症相关标志物、病原体的早期识别、宿主的临床易感性及综合预测模型构建 4 个方面对脓毒症早期识别的相关研究进行阐述。

1 脓毒症相关标志物

1.1 临床上已使用的生物标志物

脓毒症发生的前提是感染,因此对于感染发生及其严重程度的预判尤其重要,感染标志物的检测在其中发挥了重要作用。

1.1.1 C 反应蛋白 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种肝脏合成的急性期蛋白,其在血

¹ 河北医科大学研究生学院(石家庄,050051)

² 河北省人民医院急诊科

³ 河北省人民医院全科医疗科

^Δ 审校者

通信作者:李素彦, E-mail: giky114@sina.com

液中的水平会随着组织损伤、感染和急性炎症状态的加重而显著增加。CRP 已被用作任何类型的全身炎症的非特异性但可靠的测量方法。几十年来,临床医生一直使用 CRP 作为炎症的生物标志物。它对脓毒症高度敏感,但缺乏特异度^[6]。2016 年一篇包括 45 项研究共 5654 例患者的系统回顾和荟萃分析提示,CRP 对脓毒症急性感染区分的灵敏度为 0.75(95%CI 0.69~0.79),特异度为 0.67(95%CI 0.58~0.74)^[7]。

1.1.2 降钙素原 降钙素原(procalcitonin,PCT)是无激素活性的糖蛋白,在严重感染时释放到患者循环系统的可溶性蛋白。其在诊断脓毒症方面具有较高的灵敏度与特异度。2018 年的另一项 meta 分析比较了 PCT 和 CRP 对脓毒症诊断准确性的 9 项研究,显示这 2 种生物标志物的灵敏度相似[CRP:0.80(95%CI 0.63~0.90),PCT:0.80(95%CI 0.69~0.87)],但二者的特异度差异有统计学意义[CRP:0.61(95%CI 0.50~0.72);PCT:0.77(95%CI 0.60~0.88)]^[6]。但 PCT 作为诊断脓毒症的生物标志物仍是有限的,因为 PCT 水平在非感染性患者中也会增加。

1.1.3 血清可溶性白细胞分化抗原 14 亚型 血清可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(sCD14-ST)是一种存在于细胞表面的糖蛋白,可以高强度地结合到革兰阴性杆菌内毒素脂多糖及其复合物上,下传至内毒素相关信号通路,与 PCT 的临床应用价值相近。2019 年一项 meta 分析显示,sCD14-ST 的灵敏度和特异度分别为 0.84(95%CI 0.80~0.88)和 0.73(95%CI 0.61~0.82),PCT 的灵敏度和特异度分别为 0.80(95%CI 0.75~0.84)和 0.75(95%CI 0.67~0.81)^[8]。

1.1.4 IL-6 IL-6 是一种释放的细胞因子,CRP 的蛋白质合成和分泌受 IL-6 驱动。在感染过程中,IL-6 的升高通常早于 PCT 和 CRP,是脓症患者早期的潜在生物标志物^[9-10]。2019 年的一项前瞻性对照研究探索了 IL-6 的诊断价值,结果表明 IL-6 可用于区分脓毒症和对照组,也可用于区分脓毒性休克和脓毒症;IL-6 水平也比 PCT 和 CRP 水平具有更高的诊断价值^[11]。

1.1.5 中性粒细胞表面 CD64 CD64 是一种免疫球蛋白受体,中性粒细胞表面几乎不表达,在感染或暴露于内毒素后数小时内,中性粒细胞表面 CD64 表达显著增加^[12]。2019 年,Yeh 等^[13]的 meta 分析比较了 CD64、PCT 和 CRP 在检测成人脓症患者中的准确性,CD64 的灵敏度为 0.87(95%CI 0.80~0.92),特异度为 0.89(95%CI 0.82~0.93),这支持了 CD64 可能比 PCT 和 CRP 能更好诊断脓毒症的观点。2020 年的一篇综述中收集了脓毒症相关生物标志物文献,结果提示 IL-6 及 CD64 较 PCT 和 CRP 具有更好的诊断价值,它

们联合 CRP 和(或)PCT 的诊断价值更高^[14]。

1.1.6 循环小 RNA 循环小 RNA(circulating microRNA,miRNA)是一种非编码小 RNA,在遗传信息的表达中起着调控作用。在脓毒症患者的外周血中发现 miRNA-146a、miRNA-223、miRNA-15a、miRNA-16 和 miRNA-150 等多个失调的 miRNA,这些 miRNA 可能参与了脓毒症相关的炎症反应失调、内皮功能障碍和凝血级联的调节^[15-19]。许多研究也在探索 miRNA 在脓毒症诊断方面的临床价值。在预测脓毒症准确性方面,miRNA-146a、miRNA-223 和 IL-6、CRP 的曲线下面积(area under the curve,AUC)分别为 0.804、0.858、0.785、0.589^[15]。Liu 等^[20]研究发现 miRNA-381-3p 的表达在 102 例脓症患者中显著降低,ROC 曲线分析 miRNA-381-3p 对脓毒症的诊断价值,AUC 为 0.899。据报道,miRNA-378a-3p 作为炎症相关的 miRNA,与全身炎症反应综合征(SIRS)中的序贯器官衰竭(sequential organ failure assessment,SOFA)评分呈显著正相关^[21]。最近的一项研究使用 ROC 曲线评估了 miRNA-378a-3p 在脓毒症中的临床诊断价值,其 AUC、灵敏度和特异度分别为 0.907、82.5%和 81.9%,表明 miRNA-378a-3p 具有区分脓症患者和健康人的能力^[22]。

1.2 来自组学研究的新生物标志物

快速发展的系统生物学领域整合并分析了宿主反应和信号传导途径各个方面的复杂数据^[23-24]。生物标志物在诊断脓毒症方面具有巨大潜力,目前,生物标志物探索的焦点已经从传统的蛋白质和细胞因子标志物转移到组学的方法。

1.2.1 基因组学 基因组学是遗传学中的一门学科,它应用重组 DNA、DNA 测序方法和生物信息学来测序、组装和分析基因的功能和结构。功能基因组学是将这些发现与临床医学相关联的有效方法。功能基因组学中使用的技术包括单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)分析,遗传相互作用作图、诱变、RNA 干扰(RNAi)和基因组注释。许多研究发现,参与病原体识别和炎症通路信号转导的候选基因的基因组变异,如 CD 14、脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein,LBP),也可能导致脓毒症的发生^[25]。在最近的一项研究中,作者通过 Sanger 测序分析脓症患者与健康人中转生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)与脓毒症易感性的关系,发现 TGF- $\beta 1$ 基因 rs1800469 的等位基因 T>C 和 rs1800470 的 C>T 与血浆 TGF- $\beta 1$ 水平降低和脓毒症易感性风险降低相关,而等位基因 rs1800468 G>A 和 rs1800471 C>G 与较高的 TGF- $\beta 1$ 水平和脓毒症易感性风险相关^[26]。

1.2.2 转录组学 在系统生物学领域,转录组学研究最多。脓毒症的基因组反应显示外周血 RNA 转录组与健康个体相比差异有统计学意义。一些研究表明宿主转录组分析具有区分感染和非感染性急性疾病的能力,甚至可以区分不同致病病原体之间的差异。欧洲 SeptiCyte 实验室联合 CEACAM4、LAMP1、PLA2G7 和 PLAC8 共 4 个 RNA,对澳大利亚 5 个三级医院的脓毒症进行预测,并在荷兰 2 大医学中心进行验证以区分脓毒症和非 SIRS,结果显示其 AUC 为 0.89 (95% CI 0.85~0.93)^[27]。SeptiCyte LAB 也被美国食品和药物管理局批准,帮助区分重症入住 ICU 第 1 天的患者是否是脓毒症。有研究使用 RNA-Seq 发现脓毒症组 TNF α 、CD14、IL-6、CXCL13、Arg1、CXCL3、Btla、HIF13 和 Trem1 mRNA 的表达显著增加,而 IL-10 的表达显著降低^[28]。

1.2.3 蛋白质组学 随着人类基因组计划的完成和大量基因组数据的积累,蛋白质组学已经成为后基因组时代不可或缺的组成部分^[29]。在脓毒症中,蛋白质组学一方面可以用来寻找早期诊断的生物标志物,另一方面可研究未来脓毒症的治疗靶点,实现精准医疗。早在 2006 年, Kalenka 等^[30]便比较了脓毒症或脓毒性休克患者幸存者与非幸存者的血清蛋白质,证明蛋白质组学是识别脓症患者早期蛋白改变的可行工具。Hayashi 等^[31]利用纵向蛋白质组学检测 20 例败血症患者 5 个时间点血清中蛋白质丰度和翻译后修饰随时间的变化。结果表明,转甲状腺素蛋白(transthyretin, TTR)、CRP、血管性假血友病因子(vWF)、凝血酶原、血红蛋白 β 1 和 2 链、结合珠蛋白以及铜蓝蛋白,在不同时间点之间显示出显著变化。

1.2.4 代谢组学 目前对脓毒症进展的理解涉及由特定病原体激活并影响个体宿主的各种促炎和抗炎途径。代谢组学是指在生理或病理条件下,全面、系统地鉴定和定量生物样本中所有小分子代谢产物,脓毒症会扰乱代谢组学特征,对脓毒症不同时期代谢物的鉴定可以为疾病的诊断和治疗带来创新。在人类中,血清、血浆和尿液样本可用于研究代谢组学。2019 年 Ilaiwy 等^[32]通过非靶向代谢组学分析脓毒症猪模型中回肠、空肠、内侧腓肠肌、骨骼肌、肝脏和肺的代谢变化。他们发现各器官在感染后的代谢产物存在显著变化,通路分析还确定了不同组织特有的代谢通路变化,包括柠檬酸循环(空肠)、b-丙氨酸消化及代谢(骨骼肌)和嘌呤消化及代谢(肝脏)的变化。近期, Ping 等^[33]研究了脓毒症大鼠的血清代谢组学改变,结果表明,在脓毒症的发展过程中,苹果酸、蛋氨酸亚砷和十八碳 6 烯酸的变化始终发生。

2 病原体的早期识别

最新的国际共识强调,与非感染性 SIRS 相比,

脓毒症是由对感染的免疫反应失调引起的^[34]。虽然感染可以通过临床症状及实验室检查进行判别,但快速确认致病原不仅可用于诊断,还能有效进行抗微生物治疗,这对于早期消除脓毒症的触发是决定性的。在这方面,常规培养仍然是金标准,鉴定的病原体及抗微生物药物灵敏度是治疗的基础^[35]。通常这一环节往往需要几天,且不能涵盖病毒和特殊病原体,因此不足以支持早期诊断和治疗决策。目前,基于微生物核酸扩增与 DNA 微阵列的检测方法似乎可以解决这一问题,这项技术的标本可以是血、尿液、痰液、支气管肺泡灌洗液等^[36-37]。早在 2006 年,基于多重 PCR 的 SeptiFast 技术便已问世。它可以在 6 h 内检测到 25 种不同的细菌和真菌,这些细菌和真菌是欧洲大部分脓毒症患者的病原体。与传统的血培养诊断相比,SeptiFast 检测在 meta 分析中的灵敏度为 68%,特异度为 86%^[38]。近年来,结合 PCR 和 DNA 微阵列而开发的综合检测平台已应用于临床。如 Sepsis Flow Chip 平台可在 3 h 内完成对真菌、36 种细菌和 20 种耐药基因的检测。有研究提示该项技术平台的灵敏度和特异度分别为 93.3% 和 100.0%,提示综合性检测平台在诊断时间及准确性上具有优势^[39]。二代测序技术是对样本中特定的遗传信息进行基因组分析,同样具有高度的灵敏度及特异度^[40]。Long 等^[41]研究了 ICU 患者的 78 份血浆样本,进行宏基因分析和血培养,并将 10 份来自健康志愿者的血浆样本设为阴性对照;结果显示,ICU 患者的整体诊断灵敏度从单独血培养的 12.82% 显著提高到单独宏基因分析的 30.77%,为制定治疗计划提供了更早且更多有用的信息。但现在几乎没有一种技术可以用作唯一的微生物检测,这一点仍需要大型多中心试验来进行临床获益的测试。

3 宿主的临床易感性

脓毒症定义其中之一是感染,而另外的主体是宿主。当感染发生时,不同个体具有不同的反应能力。年老体弱、罹患肿瘤、长期接受免疫抑制治疗、糖尿病患者较正常人群更容易发生严重感染。许多研究表明,脓毒症的发生率随着患者年龄的增长而明显增加。Martin 等^[42]的研究表明,老年患者的脓毒症相对风险是成年患者的 13.1 倍。老年脓症患者发现晚、病死率高、预后差,这与老年人营养不良、解剖与生理改变、年龄相关合并症及免疫衰老密切相关^[43-44]。临床研究表明,糖尿病患者较非糖尿病患者感染风险要高出 2~6 倍^[45-46]。糖尿病患者是脓毒症中死亡和并发症发生比例最大的人群,这可能与糖尿病人群存在着免疫抑制相关。胰岛素与非胰岛素降糖药在降低糖尿病患者脓毒症病死率方面有积极作用^[47-49]。同理,肿瘤患者与接受免疫抑制的患者也存在免疫功能受损,这类人

群发生脓毒症的风险要比正常人群高^[50-51]。

4 综合预测模型的构建

4.1 传统评分模型

病理状态下的患者往往具有特殊的临床表现,脓毒症患者亦不例外,为了能更早识别脓毒症患者,综合各项临床表现的评分标准应运而生,并不断改进。自 1992 年以来,SIRS 的标准一直被用于筛查和识别败血症患者^[52]。要诊断脓毒症,必须满足 4 个 SIRS 诊断标准中的至少 2 个。然而,由于 SIRS 可由各种感染性和非感染性原因触发,它对脓毒症的特异度较差。在这种情况下,脓毒症工作组抛弃了 SIRS 的概念,2016 制定了脓毒症-3 新定义,期望增加脓毒症诊断的准确性和效率^[34]。脓毒症新定义需要识别急性器官功能障碍,SOFA 评分随即得到重视^[53]。该评分采用 0~4 分的量表,评估呼吸功能、凝血参数、肝肾功能、血流动力学参数和意识水平。SOFA 评分需要进行一些实验室测试,为了简化和加速在入院前、急诊科就诊和普通病房中各个阶段对脓毒症相关器官功能障碍的评估,脓毒症-3 工作组推荐使用快速 SOFA 评分(quick SOFA, qSOFA)。这是一个基于血压、呼吸频率及意识状态 3 个标准的评分系统,患者符合 2 个或 2 个以上的 qSOFA 标准将高概率是脓毒症。该标准在非 ICU 的表现优于 ICU(AUC 0.81 vs. 0.66),脓毒症-3 工作组建议使用它来识别 ICU 外可能为脓毒症的患者^[54]。然而,最近的大多数回顾性研究验证了 qSOFA 的灵敏度、特异度,发现它可能不像最初认为的那样强大^[55-57]。大多数研究评估的是 qSOFA 对病死率的预后准确性,而不是诊断准确性^[58]。似乎 SIRS 标准在诊断脓毒症方面更敏感,而 qSOFA 标准在预测脓毒症患者的住院病死率方面更准确^[59]。故目前的评分方法能兼顾灵敏度和准确性。简化的急性生理学评分 II (SAPS II) 试图通过依赖多种生物标志物来解决这个问题,这比单一的生物标志物产生了更好的性能,但其分数需要相当长的时间来确定^[60]。

4.2 机器学习预测模型

近年来,机器学习作为一种分析大数据的新型统计学方法出现在医学领域^[61-62]。传统的筛查工具具有相对容易计算且描述的优点,然而,在数据量巨大且复杂、变量交互作用很大的情况下,机器学习算法要优于传统统计方案^[61]。鉴于脓毒症的复杂性,筛查脓毒症似乎是机器学习的理想用例。Bedoya 等^[63]将其所在的三级医院脓毒症患者的基础资料、合并症、用药和实验室检查进行综合,并使用高斯过程和递归神经网络(MGP-RNN)构建预测脓毒症的模型并加以验证,使用 3 种其他机器学习方法,随机森林(RF)、Cox 回归(CR)和惩罚逻辑回归(PLR)建模,并与传统 SIRS、qSOFA 及 NEWS 评分进行比较,结果显示 MGP-RNN 在发

病后 4 h 内预测脓毒症的 C 统计量为 0.88,RF 为 0.836,CR 为 0.849,PLR 为 0.822,SIRS 为 0.756,NEWS 为 0.619,qSOFA 为 0.481。机器学习构建的评分模型较 SOFA、qSOFA 和 SIRS 更及时和准确,但其大多只是小中心的临床结果,且评估过程更为复杂,仍需进一步验证并优化。

综上,对于脓毒症的早期诊断,在临床已有的生物标志物中,IL-6 及 CD64 似乎具有更高的灵敏度和特异度,两者联合效果更佳,但这些都是感染发生后的产物,对脓毒症的诊断仍缺乏时效性。组学研究是在炎症反应通路上进行探索,更能辨别脓毒症不同时期异常表达的遗传信息及代谢产物,目前这一领域仍处在初步探索阶段,缺乏大规模的临床验证。脓毒症的发生及发展是感染源、宿主及其相互作用的过程。整合更具时效性的临床标志物、宿主基础条件及临床表现,建立临床预测模型及评分系统将使预判脓毒症的发生更加具体化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.
- [2] Xie J, Wang H, Kang Y, et al. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(3): e209-e218.
- [3] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247.
- [4] Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(23): 2235-2244.
- [5] 王仲, 魏捷, 朱华栋, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识 [J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(7): 517-529.
- [6] Tan M, Lu Y, Jiang H, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5852-5859.
- [7] Liu Y, Hou JH, Li Q, et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 2091.
- [8] Kondo Y, Umemura Y, Hayashida K, et al. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Intensive Care*, 2019, 7: 22.
- [9] Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets, an updated view [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 165974.

- [10] Rios-Toro JJ, Marquez-Coello M, García-Álvarez JM, et al. Soluble membrane receptors, interleukin 6, procalcitonin and C reactive protein as prognostic markers in patients with severe sepsis and septic shock[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175254.
- [11] Song J, Park DW, Moon S, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 968.
- [12] Dimoula A, Pradier O, Kassenger Z, et al. Serial determinations of neutrophil CD64 expression for the diagnosis and monitoring of sepsis in critically ill patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(6): 820-829.
- [13] Yeh CF, Wu CC, Liu SH, et al. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 5.
- [14] Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 287.
- [15] Wang JF, Yu ML, Yu G, et al. Serum miR-146a and miR-223 as potential new biomarkers for sepsis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(1): 184-188.
- [16] Ma Y, Vilanova D, Atalar K, et al. Genome-wide sequencing of cellular microRNAs identifies a combinatorial expression signature diagnostic of sepsis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e75918.
- [17] Wang L, Wang HC, Chen C, et al. Differential expression of plasma miR-146a in sepsis patients compared with non-sepsis-SIRS patients[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(4): 1101-1104.
- [18] Neill LA, Sheedy FJ. MicroRNAs: the fine-tuners of Toll-like receptor signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(3): 163-175.
- [19] Kingsley S, Bhat BV. Role of microRNAs in sepsis[J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(7): 553-569.
- [20] Liu J, Yang Y, Lu R, et al. MicroRNA-381-3p signatures as a diagnostic marker in patients with sepsis and modulates sepsis-steered cardiac damage and inflammation by binding HMGB1[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 11936-11946.
- [21] Caserta S, Mengozzi M, Kern F, et al. Severity of Systemic Inflammatory Response Syndrome Affects the Blood Levels of Circulating Inflammatory-Relevant MicroRNAs[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1977.
- [22] Wang Q, Liu K, Jin C. Clinical value of microRNA-378a-3p in sepsis and its role in sepsis-induced inflammation and cardiac dysfunction[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8496-8504.
- [23] Goh C, Knight JC. Enhanced understanding of the host-pathogen interaction in sepsis: new opportunities for omic approaches[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(3): 212-223.
- [24] Skibsted S, Bhasin MK, Aird WC, et al. Bench-to-bedside review: future novel diagnostics for sepsis—a systems biology approach[J]. *Crit Care*, 2013, 17(5): 231.
- [25] Mansur A, Liese B, Steinau M, et al. The CD14 rs2569190 TT Genotype Is Associated with an Improved 30-Day Survival in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Cohort Study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127761.
- [26] Zheng R, Fu Z, Zhao Z. Association of Transforming Growth Factor β 1 Gene Polymorphisms and Inflammatory Factor Levels with Susceptibility to Sepsis[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2021, 25(3): 187-198.
- [27] McHugh L, Seldon TA, Brandon RA, et al. A Molecular Host Response Assay to Discriminate Between Sepsis and Infection-Negative Systemic Inflammation in Critically Ill Patients: Discovery and Validation in Independent Cohorts[J]. *PLoS Med*, 2015, 12(12): e1001916.
- [28] Xu D, Liao S, Li P, et al. Metabolomics Coupled with Transcriptomics Approach Deciphering Age Relevance in Sepsis[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(4): 854-870.
- [29] Mocellin S, Rossi CR, Traldi P, et al. Molecular oncology in the post-genomic era: the challenge of proteomics[J]. *Trends Mol Med*, 2004, 10(1): 24-32.
- [30] Kalenka A, Feldmann RE Jr, Otero K, et al. Changes in the serum proteome of patients with sepsis and septic shock[J]. *Anesth Analg*, 2006, 103(6): 1522-1526.
- [31] Hayashi N, Yamaguchi S, Rodenburg F, et al. Multiple biomarkers of sepsis identified by novel time-lapse proteomics of patient serum[J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0222403.
- [32] Ilaiwy A, Ten HG, Bain JR, et al. Identification of Metabolic Changes in Ileum, Jejunum, Skeletal Muscle, Liver, and Lung in a Continuous *I. V.* *Pseudomonas aeruginosa* Model of Sepsis Using Nontargeted Metabolomics Analysis[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(9): 1797-1813.
- [33] Ping F, Li Y, Cao Y, et al. Metabolomics Analysis of the Development of Sepsis and Potential Biomarkers of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6628847.
- [34] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.
- [35] Dubourg G, Raoult D, Fenollar F. Emerging methodologies for pathogen identification in bloodstream infections: an update[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2019, 19(2): 161-173.
- [36] 刘小琦,杜琼,刘祥琴.阴道分泌物念珠菌感染检测方法对比分析[J]. *重庆医学*, 2017, 46(35): 4927-4929.

- [37] Ma X, Li Y, Liang Y, et al. Development of a DNA microarray assay for rapid detection of fifteen bacterial pathogens in pneumonia[J]. *BMC Microbiol*, 2020, 20(1):177.
- [38] Dark P, Blackwood B, Gates S, et al. Accuracy of LightCycler SeptiFast for the detection and identification of pathogens in the blood of patients with suspected sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(1):21-33.
- [39] Galiana A, Coy J, Gimeno A, et al. Evaluation of the Sepsis Flow Chip assay for the diagnosis of blood infections[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0177627.
- [40] Decuyper S, Meehan CJ, Van Puyvelde S, et al. Diagnosis of Bacterial Bloodstream Infections: A 16S Metagenomics Approach[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(2):e0004470.
- [41] Long Y, Zhang Y, Gong Y, et al. Diagnosis of Sepsis with Cell-free DNA by Next-Generation Sequencing Technology in ICU Patients[J]. *Arch Med Res*, 2016, 47(5):365-371.
- [42] Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(1):15-21.
- [43] Starr ME, Saito H. Sepsis in old age: review of human and animal studies[J]. *Aging Dis*, 2014, 5(2):126-136.
- [44] Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection[J]. *Lancet Infect Dis*, 2002, 2(11):659-666.
- [45] Wang Z, Ren J, Wang G, et al. Association Between Diabetes Mellitus and Outcomes of Patients with Sepsis: A Meta-Analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:3546-3555.
- [46] Schuetz P, Castro P, Shapiro NI. Diabetes and sepsis: preclinical findings and clinical relevance[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(3):771-778.
- [47] Perl SH, Bloch O, Zelnic-Yuval D, et al. Sepsis-induced activation of endogenous GLP-1 system is enhanced in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34(4):e2982.
- [48] Liang H, Ding X, Li L, et al. Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):50.
- [49] Shah FA, Mahmud H, Gallego-Martin T, et al. Therapeutic Effects of Endogenous Incretin Hormones and Exogenous Incretin-Based Medications in Sepsis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(11):5274-5284.
- [50] Tew M, Dalziel K, Thursky K, et al. Excess cost of care associated with sepsis in cancer patients: Results from a population-based case-control matched cohort[J]. *PLoS One*, 2021, 16(8):e0255107.
- [51] McCreery RJ, Florescu DF, Kalil AC. Sepsis in Immunocompromised Patients Without Human Immunodeficiency Virus[J]. *J Infect Dis*, 2020, 222(Suppl 2):S156-S165.
- [52] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine[J]. *Chest*, 1992, 101(6):1644-1655.
- [53] Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine[J]. *Crit Care Med*, 1998, 26(11):1793-1800.
- [54] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):762-774.
- [55] Probst L, Schalk E, Liebrechts T, et al. Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study[J]. *J Intensive Care*, 2019, 7:41.
- [56] Tian H, Zhou J, Weng L, et al. Accuracy of qSOFA for the diagnosis of sepsis-3: a secondary analysis of a population-based cohort study[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(5):2034-2042.
- [57] Harada M, Takahashi T, Haga Y, et al. Comparative study on quick sequential organ failure assessment, systemic inflammatory response syndrome and the shock index in prehospital emergency patients: single-site retrospective study[J]. *Acute Med Surg*, 2019, 6(2):131-137.
- [58] Serafim R, Gomes JA, Salluh J, et al. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Chest*, 2018, 153(3):646-655.
- [59] Long B, April MD. Are qSOFA Criteria Better Than the Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Diagnosing Sepsis and Predicting Inhospital Mortality? [J]. *Ann Emerg Med*, 2018, 72(4):470-472.
- [60] Moreno-Torres V, Royuela A, Munez E, et al. Better prognostic ability of NEWS2, SOFA and SAPS-II in septic patients[J]. *Med Clin(Barc)*, 2021.
- [61] Beam AL, Kohane IS. Big Data and Machine Learning in Health Care[J]. *JAMA*, 2018, 319(13):1317-1318.
- [62] Yu KH, Beam AL, Kohane IS. Artificial intelligence in healthcare[J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(10):719-731.
- [63] Bedoya AD, Futoma J, Clement ME, et al. Machine learning for early detection of sepsis: an internal and temporal validation study[J]. *JAMA Open*, 2020, 3(2):252-260.