参与脓毒症的关键生物标志物和免疫相关途径鉴定*

桑珍珍[1] 杨栋梁[1] 饶欣[1] 贾立群[1] 郭杨[1] 刘媛媛[1] 高杰[1]

［摘要］ **目的**:确定参与脓毒症的关键生物标志物和免疫相关途径及其与免疫细胞浸润的关系。**方法**:在GEO网站下载GSE26378、GSE54514和GSE66099数据集。通过差异基因表达分析、加权基因共表达网络分析(WGCNA)、最小绝对值选择与收缩算子(LASSO)回归分析等方法挖掘脓毒症核心标志物,通过基因本体分析(GO)、京都基因与基因组百科全书分析(KEGG)、基因集富集分析(GSEA)对差异基因(DEGs)进行表型分析。然后,采用受试者工作特征曲线(ROC)验证核心标志物对脓毒症诊断的准确性。最后,采用单样本基因集富集分析(ssGSEA),分析28个免疫细胞在表达谱中的浸润水平及其与核心基因标记的关系。**结果**:共筛选出81个差异基因。通过WGCNA分析获得3个共表达模块,其中蓝色模块与脓毒症的相关性最高。结合差异基因表达分析,共获得20个交叉基因。随后,通过LASSO回归分析,5个核心基因(LDHA、HK3、HP、CD177和FCER1G)被鉴定为脓毒症的潜在生物标志物。免疫浸润结果显示骨髓源性抑制细胞(MDSC)、单核细胞、活化树突状细胞、中性粒细胞和巨噬细胞之间的关系最为显著。ROC曲线分析显示了5个核心基因的主要诊断价值。差异基因功能富集分析显示,核心基因主要在免疫和炎症通路中增强。**结论**:B细胞和单核细胞与脓毒症的发病密切相关。核心基因LDHA、HK3、HP、CD177和FCER1G可能通过免疫相关信号通路参与脓毒症的进展。

［关键词］ 脓毒症;免疫细胞浸润;免疫相关通路;最小绝对值选择与收缩算子;加权基因共表达网络分析
DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.06.008
［中图分类号］ R631.2 ［文献标志码］ A

Identification of hub biomarkers and immune-related pathways associated with sepsis

SANG Zhenzhen YANG Dongliang RAO Xin JIA Liqun
GUO Yang LIU Yuanyuan GAO Jie
(Department of Emergency, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei, 061001, China)
Corresoonding author: SANG Zhenzhen, E-mail: sangzhenzhen@126.com

Abstract **Objective**: To identify key biomarkers and immune-related pathways involved in the progression of sepsis and their relationship with immune cell infiltration. **Methods**: The GSE26378, GSE54514, and GSE66099 datasets were downloaded from the Gene Expression Omnibus database. Hub markers for sepsis were mined through differential expression analysis, weighted gene co-expression network analysis(WGCNA), and least absolute shrinkage and selection operator(LASSO) analysis, and differential genes were characterized by Gene Ontology analysis, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) analysis, and Gene Set Enrichment Analysis (GSEA). Then, the receiver operating characteristic curve(ROC) was used in verifying the accuracy of the hub markers for sepsis diagnosis. Finally, single-sample gene set enrichment analysis was used in analyzing the infiltration levels of 28 immune cells in the expression profile and their relationship to hub gene markers. **Results**: A total of 81 differential genes were screened. Three co-expression modules were obtained through WGCNA; in which, the blue module had the highest correlation with sepsis. A total of 20 intersecting genes were acquired by combining differential genes. Subsequently, five hub genes were identified by LASSO analysis as potential biomarkers for sepsis. Immune infiltration results revealed the most significant relationship among myeloid-derived suppressor cells(MDSC), monocytes, activated dendritic cells, neutrophils, and macrophages. ROC curve analysis demonstrated the prime diagnostic value of the five hub genes. Functional enrichment analysis of differential genes showed that hub genes were mainly enhanced in immune and inflammatory pathways. **Conclusion**: B cells and monocytes were closely associated with the pathogenesis of sepsis. The hub genes lactate dehydrogenase A, hexokinase 3, haptoglobin, CD177, and FCER1G may be involved in the progression of sepsis through immune-related signal pathways.

Key words sepsis; immune cell infiltration; immune-related pathways; least absolute shrinkage and selection operator; weighted gene co-expression network analysis

*基金项目:河北省科技厅医学科学研究重点计划项目(No:182777156)
[1]沧州市中心医院急诊科(河北沧州,061001)
通信作者:桑珍珍,E-mail:sangzhenzhen@126.com

引用本文:桑珍珍,杨栋梁,饶欣,等.参与脓毒症的关键生物标志物和免疫相关途径鉴定[J].临床急诊杂志,2023,24(6):315-322.DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.06.008.

脓毒症是一种严重的感染性疾病，可导致免疫系统反应和器官功能障碍，现在已经认识到脓毒症与深度和持续的免疫抑制有关，这被认为是患者继发感染易感性增加和死亡率增加的一个易感性因素[1]。然而，脓毒症诱导的免疫抑制的临床征象及内在机制仍然是模糊的，因而发现并早期检测脓毒症相关的生物标志物尤为重要。脓毒症生物标志物是指病原微生物侵入机体后，在生理、生化、免疫和遗传等方面表达出可测量的指标，用于定量评估机体防御反应状态和病理生理过程，并可用于早期筛查急诊脓毒症患者；国内有学者研究指出，新型生物标志物表现出良好的诊断潜力，可能是早期诊断脓毒症患者的突破点，并阐述了数种不同类型生物标志物早期筛查急诊脓毒症患者的研究现状[2]。

加权基因共表达网络分析（WGCNA）是一种系统生物学方法，用于寻找表达水平高度相关的基因簇，并将它们与表型性状联系起来，已被用于探索脓毒症的共表达模式[3]。对 WGCNA 基因进行最小绝对收缩选择算子（LASSO）分析，可以提高筛选目标特征相关基因的准确性[4]。本研究采用单样本基因集富集分析（ssGSEA）对 28 个免疫细胞的浸润进行分析，以更深入地了解脓毒症的发病机制。本研究旨在鉴定脓毒症中异常表达基因和免疫浸润的关键生物标志物，为脓毒症的诊断和治疗提供靶点。

1 资料与方法

1.1 资料下载

通过基因表达数据库（gene expression omnibus，GEO）检索“sepsis”数据集，筛选患者样本量大，且有患者公开临床性状信息的数据集，最终选择 GSE26378、GSE54514 和 GSE66099 数据集为脓毒症患者转录组数据集。GSE26378 数据集包括 21 例健康对照组和 82 例脓毒症患者。GSE54514 数据集包括 36 例健康对照组和 127 例脓毒症患者。整合 GSE26378 和 GSE54514 数据集，共包含 57 个脓毒症患者的血液样本和 207 个健康对照组的血液样本。GSE66099 数据集共纳入 240 份样本，包括 199 份脓毒症患者血液样本和 41 份健康对照组血液样本。

1.2 差异表达基因分析

为了识别脓毒症和健康对照组样本中的差异表达基因（DEGs），使用 R（version4.1.3）软件中的 limma 包来识别脓毒症样本与 GEO 转录组数据对照样本中的 DEGs。利用 R 软件的“limma”和“GEOquery”软件包对 GSE26378 和 GSE54514 数据集的数据进行数据归一化和探针注释。DEG 筛选标准[5]为调整后的 $P<0.05$ 和 $|\log \text{fold change (FC)}|>0.5$。

1.3 基因共表达网络的构建

利用 R（version4.1.3）软件的 WGCNA 包对 GSE26378 和 GSE54514 数据集的基因表达谱数据构建加权共表达网络，然后选择与中位数绝对偏差前 25% 的基因进行分析。数据的完整性通过“good Sample Genes”功能进行检查。通过“pickSoftThreshold”软件包选择并验证了理想的软阈值（β）。然后将矩阵数据转换为邻接矩阵，然后进行聚类分析，根据拓扑重叠来识别模块。在完成模块特征基因（ME）的计算并根据 ME 合并聚类树中的相似模块后，绘制分层聚类树状图。将模块与表型数据相结合，计算基因显著性（GS）和模块显著性（MS），以检测基因和临床信息的意义，分析模块与模型之间的相关性。同时，计算每个基因的模块成员（MM）以分析模块中的 GS。

1.4 枢纽基因的筛选和验证

选择模块间连通性最高的基因作为候选核心基因。具有生物学意义的基因通常具有较高的绝对 GS 值。根据标准筛选候选核心基因（GS 的绝对值>0.20，MM 的绝对值>0.80）。然后使用 R 软件的“glmnet”软件包将候选核心基因与 DEG 相交，以进行 LASSO 分析以筛选最终的核心基因（13）。利用箱线图评估脓毒症和健康个体中的中心基因表达水平。使用 MedCalc 软件（版本 19.1）绘制受试者工作特征曲线（ROC），以评估区分脓毒症和健康个体的核心基因水平。同时，使用单独的数据集（GSE66099）验证了核心基因的表达水平和诊断价值。

1.5 免疫细胞浸润及其与核心基因的相关性评估

采用 ssGSEA 算法量化了 GSE26378 和 GSE54514 数据集中 28 个免疫细胞的相对浸润水平。用小提琴图可视化 28 种免疫浸润细胞的差异表达水平。使用 R“ggplot2”包计算并可视化 28 个具有核心基因的免疫浸润细胞的 Spearman 相关性。

1.6 功能富集分析

使用 R“clusterProfiler”和“enrichplot”包进行 GO 分析，KEGG 分析和 DEG 的 GSEA 分析，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。将分子特征数据库（MsigDB）数据库中的免疫学特征基因集作为 GSEA 的参考，其中 $P<0.05$ 和错误发现率（FDR）q<0.05 的基因集被认为具有显著富集性。

2 结果

2.1 加权基因共表达网络分析与核心模块识别

在绝对偏离中位数前 25%的基因中，共有 229 个基因被用于构建 WGCNA。采用软性阈值 $\beta=5$，保证无标度网络的一致性（图 1）。采用一步法构建共表达矩阵，采用动态杂交剪切法获得 3 个基因模块（图 2a）。热图用于说明上述模块与脓毒症样本和健康对照的相关性。一个核心模块（蓝色模

块，包含 104 个基因）与脓毒症（图 2b、c）相关。在蓝色模块中，GS 与 MM 的相关性良好（图 2d）。因此，我们使用蓝色模块作为后续分析的核心模块。

2.2　DEGs 的鉴定及核心基因的筛选

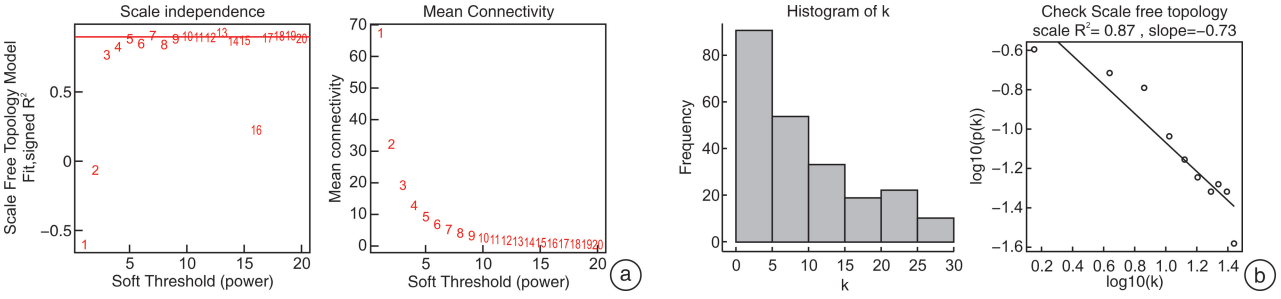
根据调整后的 P 值（＜0.05）和 |logFC|（＞0.5），共得到 81 个 DEGs，其中上调基因 67 个，下调基因 11 个。使用火山图及热图进行说明脓毒症（即败血症）DEGs。根据筛选标准（GS 绝对值＞0.20，MM＞的绝对值 0.80），在蓝色模块中连通性最高的 22 个基因被鉴定为候选核心基因。然后根据 DEGs 与 WGCNA 的蓝色模块交叉得到 20 个交叉基因。最后进行 LASSO 分析，得到 14 个核心基因。见图 3。

2.3　DEGs 的功能富集分析

通过 GO 和 KEGG 富集分析，探讨与脓毒症相关的 DEGs 的生物学功能和信号通路。在生物过程（BP）方面，GO 富集分析显示，DEGs 主要富集于中性粒细胞脱粒、参与免疫反应的中性粒细胞激活、对细菌的防御反应、抗菌体液反应、细胞杀伤和杀死其他生物细胞。在细胞组成（CC）方面，基因主要富集在特异性颗粒、分泌颗粒腔、细胞质囊泡腔、囊泡腔、初级溶酶体和蓝嗜颗粒。在分子功能（MF）方面，基因主要富集在免疫受体活性、丝氨酸型肽内酶活性、丝氨酸型肽酶活性、丝氨酸水解酶活性、细胞因子受体活性和免疫球蛋白结合（图 4）。KEGG 富集分析显示，DEGs 主要富集在免疫和炎症相关疾病（如哮喘）和免疫相关通路（如细胞因子-细胞因子受体相互作用、癌症中的转录调控错误以及病毒蛋白与细胞因子和细胞因子受体的相互作用（图 5）。这些结果显示了脓毒症进展过程中所涉及的生物学过程和异常信号通路。

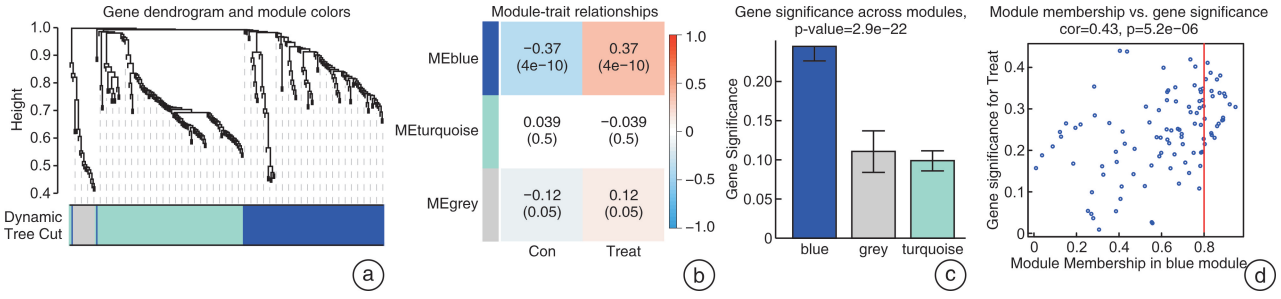
2.4　核心基因表达水平的鉴定及诊断价值

通过 LASSO 回归分析共获得 14 个核心基因，其中只有乳酸脱氢酶 A（LDHA）、已糖激酶 3（HK3）、hapto 珠蛋白（HP）、CD177 和 FCER1G 5 个核心基因对脓毒症的诊断价值高（AUC＞0.73）。其余 9 个枢纽基因（ANXA3、ARG1、GYG1、IRAK3、LRG1、RGL4、S100A12、TDRD9 和 ZDHHC19）的曲线下面积（AUC 值）均＜0.71。采用箱式图对 5 个核心基因的表达水平进行了验证。脓毒症组 LDHA、HK3、HP、CD177、FCER1G 表达水平明显高于健康对照组（均 P＜0.001；图 6a）。同时，应用数据 GSE66099 进一步验证了这 5 个核心基因的基因表达水平（图 6b）。采用 ROC 曲线分析比较这 5 个核心基因的 AUC 值，分析其诊断脓毒症的灵敏度和特异度。这 5 个核心基因的 AUC 值均高于 0.73，表明该基因对脓毒症具有较高的诊断价值（图 7a）。为了确认这 5 个核心基因的临床价值，我们在 GSE66099 数据集中验证了它们。结果显示，它们的 AUC 值为＞0.90（图 7b）。



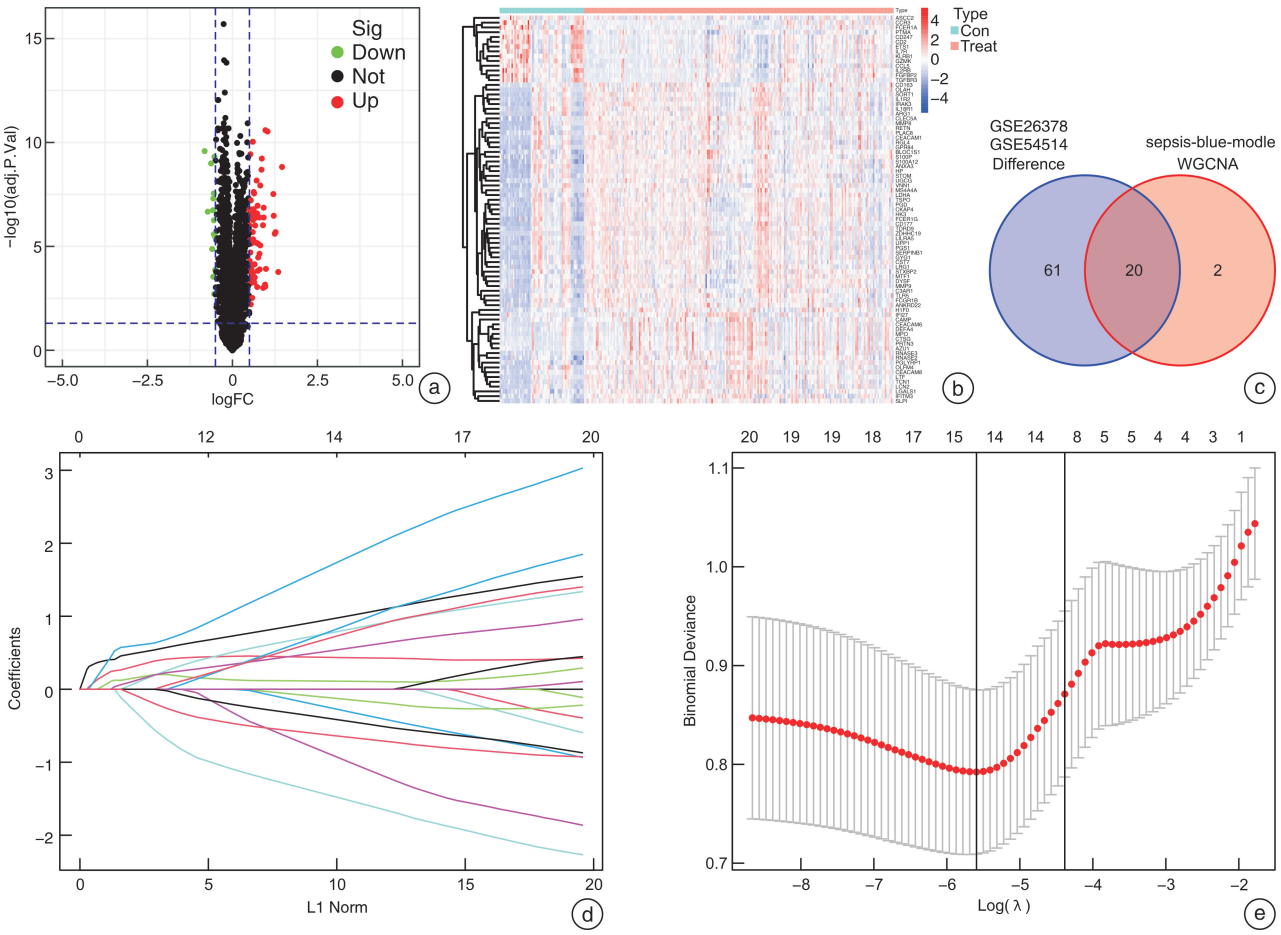
a：各种软阈值幂的无标度拟合指数和平均连通性分析（β），其中红线表示相关系数为 0.87，对应的软阈值功率为 5；b：连通度分布直方图，检查 $\beta=5$ 时的无标度拓扑。

图 1　WGCNA 中软阈值的确定



a：基于拓扑重叠和指定模块颜色的不同相似度基因的聚类树状图；b：模块-性状关系热图：每行对应一个模块，每列对应一个特征，每个单元格包含相应的相关性和 P 值，蓝色模块与脓毒症显著相关；c：脓毒症相关模块中平均基因显著性的分布；d：蓝色模块中基因模块隶属度与基因显著性的相关性散点图。

图 2　WGCNA 模块的构建



a：健康对照组和败血症样本之间的 DEGs 火山图；b：健康对照组和败血症样本之间的 DEGs 热图；c：DEGs 与蓝色模块相交的维恩图；d：LASSO 回归在 10 倍交叉验证中绘制的对数(λ)变化的部分似然偏差；e：10 倍交叉验证中 14 个枢纽基因的 LASSO 系数分布。

图 3　DEGs 的鉴定及核心基因的筛选

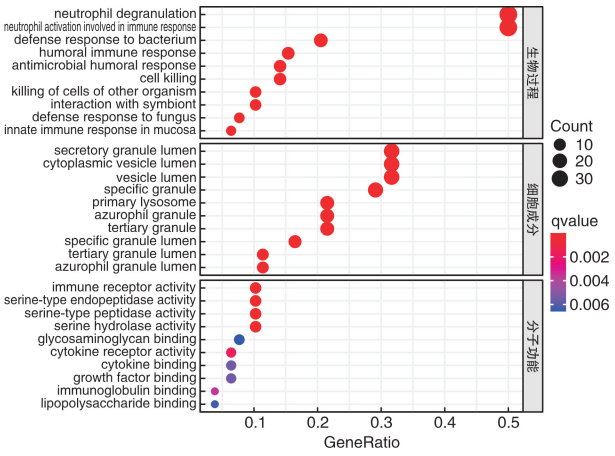


图 4　DEGs 的基因本体(GO)富集分析

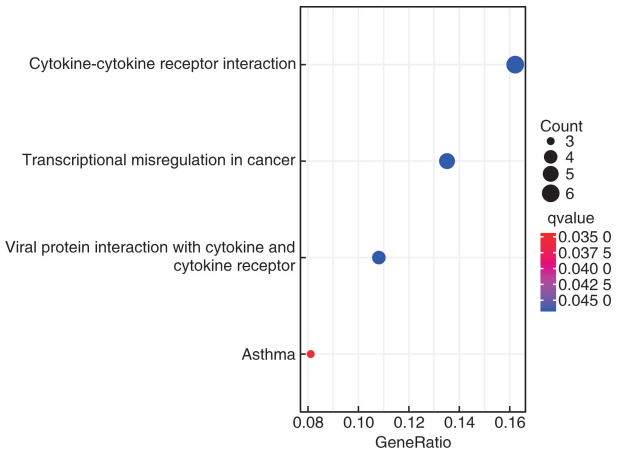
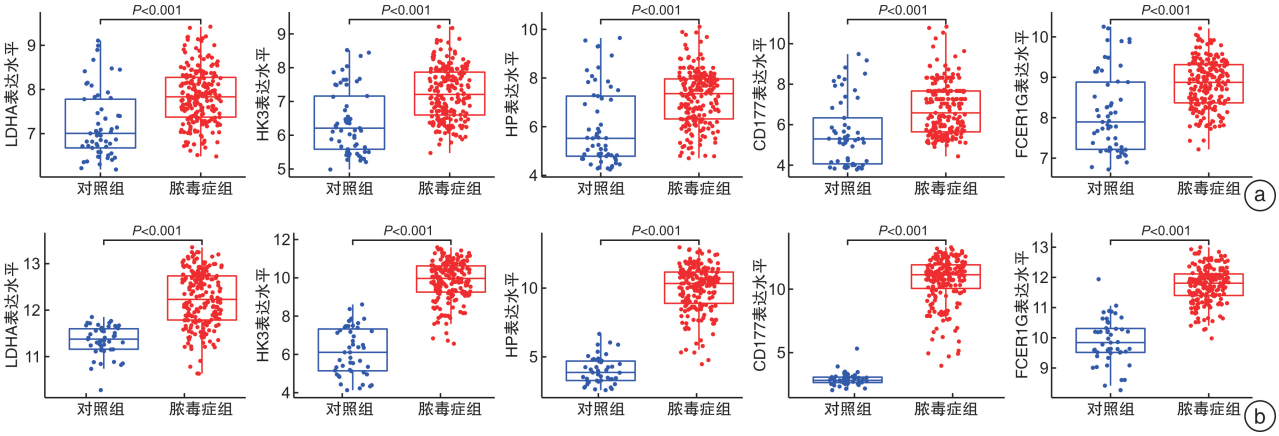


图 5　DEGs 的 KEGG 项分析

2.5　免疫细胞浸润及其与核心基因的相关性

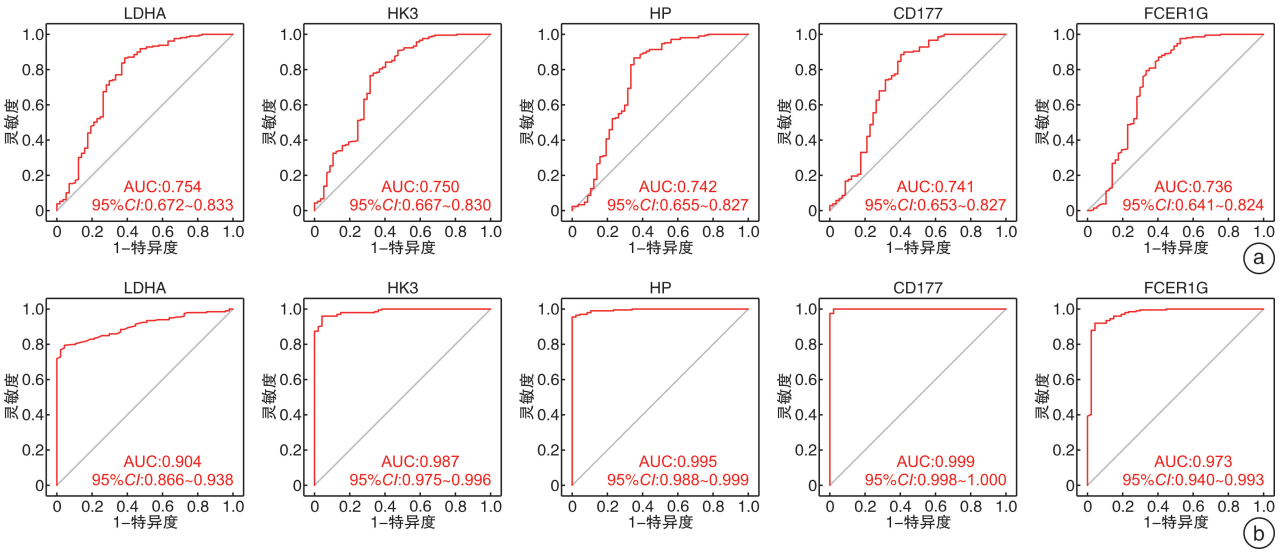
为了进一步探讨脓毒症患者与健康对照组之间免疫细胞浸润的差异，我们利用 ssGSEA 算法评估了两者之间的关系。28 种免疫细胞在 GSE26378 和 GSE54514 样本中的分布如图 8a 所示。免疫细胞浸润分析结果证实，脓毒症样本中 MDSCs、单核细胞、活化树突状细胞(DCs)、中性粒细胞、巨噬细胞的浸润率明显高于健康对照组，说明细胞在脓毒症的进展中非常重要(图 8b)。MDSC 与 LDHA($P<0.01$)、CD177($P<0.01$)、HP($P<0.001$)呈负相关。单核细胞与 LDHA($P<0.001$)、HP($P<0.001$)、CD177($P<0.01$)、FC-

ER1G（$P<0.05$）呈负相关。激活 DCs 与 HP（$P<0.01$）、HK3（$P<0.001$）、CD177（$P<0.001$）、FCER1G（$P<0.001$）呈正相关。中性粒细胞与 HP（$P<0.01$）、HK3（$P<0.001$）、CD177（$P<0.001$）、FCER1G（$P<0.001$）呈正相关。巨噬细胞与 LDHA 呈负相关（$P<0.01$）。见图 8c。这些结果为这些免疫细胞在脓毒症的进展中发挥关键作用提供了证据。



a：GSE26378 和 GSE54514 数据集中核心基因的验证，脓毒症组 LDHA、HK3、HP、CD177 和 FCER1G 5 个核心基因的表达量明显高于健康对照组；b：在 GSE66099 数据集中验证核心基因，结果与 GSE26378 和 GSE54514 数据集的结果相似。

图 6　核心基因表达水平上的验证



a：验证 GSE26378 和 GSE54514 中的核心基因；b：GSE66099 数据集的核心基因验证与 GSE26378 和 GSE54514 数据集相同。

图 7　核心基因的诊断价值验证

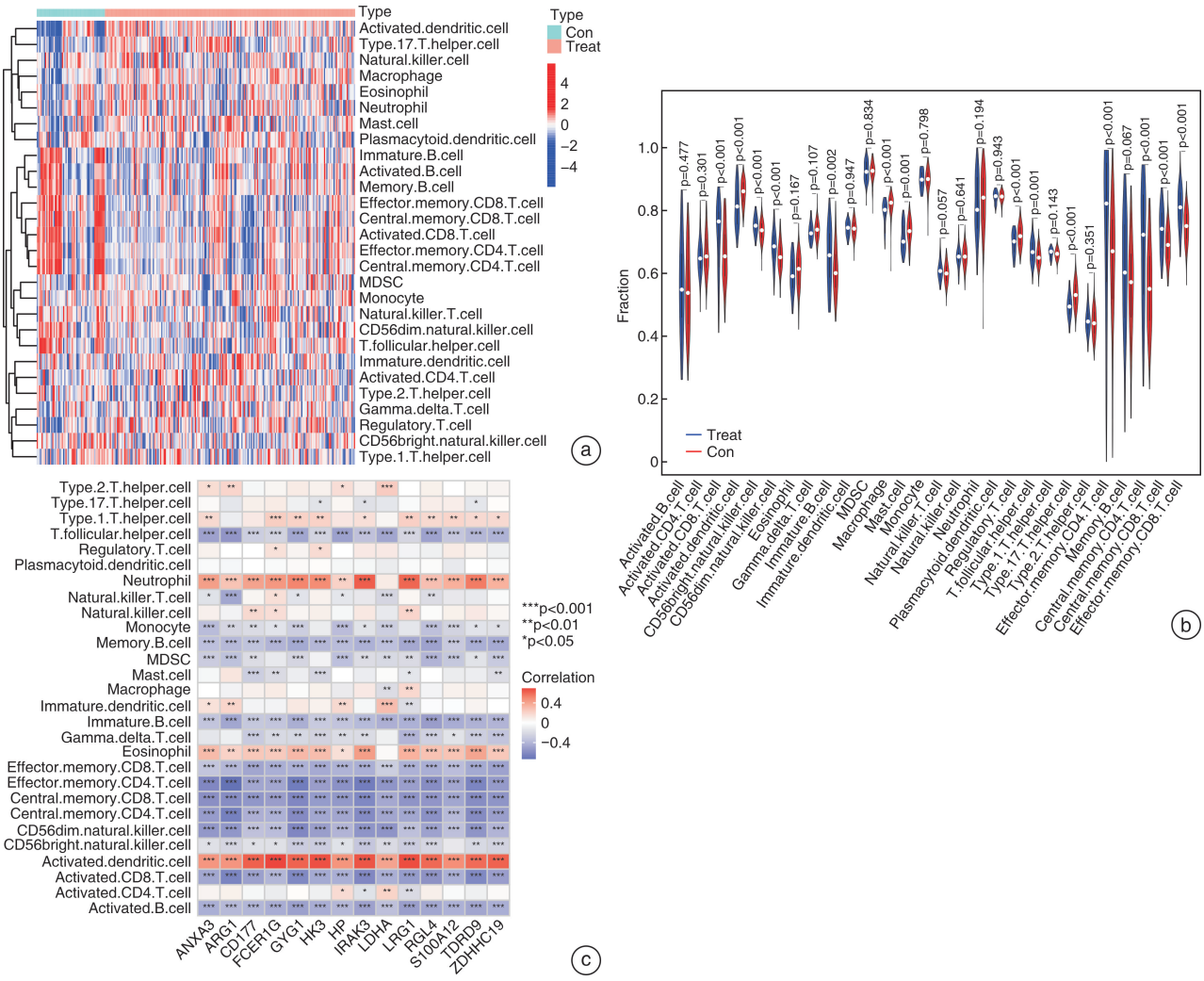
2.6　GSEA 免疫特征基因集的富集分析

为了探讨免疫功能在脓毒症进展中的潜在机制，我们使用 MsigDB 数据库中的免疫特征基因集作为 DEGs 的 GSEA 的参考。共有 1 089 个基因集在脓毒症样本中显著富集（|归一化富集评分（NES）|>1；FDR q-value<0.05）（图 9）。这些基因主要富集于 B 细胞和单核细胞。表 1 列出了前 5 个富集的基因集。这些结果表明免疫相关基因在脓毒症的病理生理过程中起着关键作用。

3　讨论

脓毒症期间过度的炎症反应和细胞因子风暴长期以来一直被认为是高死亡率的主要原因。然而，靶向 TNF-α、IL-1β 或 Toll 样受体的药物在提高脓毒症患者生存率方面尚未取得令人满意的临床效果。先天免疫功能障碍和获得性免疫抑制同时导致多器官损伤和脓毒症死亡。因此，维持炎症和抗炎平衡以及先天性和获得性免疫功能的正常功能同样重要。脓毒症的免疫应答包括细胞因子

介导的高炎症期和随后的免疫抑制期，这涉及许多机制，包括免疫细胞的凋亡耗竭、T 调节细胞和髓样来源的抑制细胞的增加以及细胞耗竭[6]。在我们的研究中，GO 富集分析显示，脓毒症的差异基因（DEGs）主要与中性粒细胞脱粒、参与免疫反应的中性粒细胞激活、对细菌的防御反应、抗菌体液反应等免疫过程有关。KEGG 分析表明，DEGs 参与哮喘、病毒蛋白与细胞因子和细胞因子受体的相互作用、癌症和细胞因子-细胞因子受体相互作用信号通路的转录失调。脓毒症免疫反应失调与模式识别受体有关，包括 toll 样受体，它们在响应微生物病原体相关的分子模式时被激活[7]。中性粒细胞在脓毒症中对病原体，尤其是细菌的防御中起着关键作用，其主要杀伤机制是吞噬、脱颗粒和释放中性粒细胞胞外陷阱，直接导致免疫反应增强，导致器官功能障碍[8-9]。这些研究与 DEGs 富集结果的一致性表明 DEGs 在脓毒症的发生和进展中起着重要作用。



热图（a）和小提琴图（b）显示健康对照组和败血症样本中 28 个免疫细胞的分布；c：所有枢纽基因与免疫细胞浸润的关系。

图 8　与脓毒症相关的免疫浸润分析

本研究基于 WGCNA 挖掘的与脓毒症高度相关的基因，将本研究获得的结果与先前的 DEGs 相交，得到具有差异和相关性的交叉基因。随后，通过 LASSO 分析最终获得了以下 5 个核心基因：LDHA、HK3、HP、CD177、FCER1G，脓毒症组表达量明显高于健康组。乳酸脱氢酶（LDH）是一种 NAD 依赖性激酶，具有 LDHA、LDHB 和 LDHC 亚基。当细胞受损时，它会被释放到血液中，因此血液中的 LDH 水平通常被用作组织损伤的指标[10]。Pan 等[11]证实，糖酵解抑制有助于脓毒症期间中性粒细胞免疫抑制，可能受 PI3K/Akt-HIF-1α 通路介导的 LDHA 下调控制。己糖激酶是糖酵解速率限制酶，在人体内有 4 种同工酶：HK1，HK2，HK3 和 HK4（葡萄糖激酶）。HK3-磷酸化葡萄糖用于产生葡萄糖-6-磷酸，并参与葡萄糖代谢的第一步。脂多糖（LPS）暴露后 HK3 活性迅速升高，脓毒症中 HK3 的上调是阻断能量产生并导致 AKI 的重要因素[12]。Andersen 等[13]在他们的综

述中总结了 HP 的功能，并表明 HP 是一种丰富的人血浆蛋白，在溶血过程中紧密捕获血红蛋白(Hb)，Hb-HP 复合物的形成降低了血红素的氧化特性，并促进巨噬细胞清除剂受体 CD163 的识别。脓毒症的特点是急性期反应延迟和患者免疫耐受降低，HP 与细菌介导的急性肺部炎症和新生儿脓毒症的死亡率增加有关[14]。Raju 等[14]强调了 HP 在维持免疫耐受、抑制促炎介质以及在感染期间防止血液中细菌增殖方面的关键作用。CD177 是一个编码膜糖蛋白的中性粒细胞特异性基因。其在细菌感染时表达增加，与婴儿自身免疫性中性粒细胞减少症和呼吸道感染密切相关[15]。Demaret 等[16]阐明了脓毒性休克后循环中性粒细胞中 CD177 mRNA 和蛋白表达水平的升高。FCER1G 位于染色体 1q23 上，编码免疫球蛋白 E 片段可晶区(FcR)的 γ 亚基，这是一个信号转导亚基，在慢性炎症程序中起着重要作用[17]。Zou 等[18]发现 FCER1G 是过敏反应的核心，可能是 COVID-19 调节的诱导黄韧带骨化和神经功能障碍的主要免疫基因。LDHA、HK3、HP、CD177、FCER1G 这 5 个核心基因在脓毒症样本中具有较高的诊断效率，并且它们的表达水平在单独的外部数据集(GSE66099)中得到进一步验证。

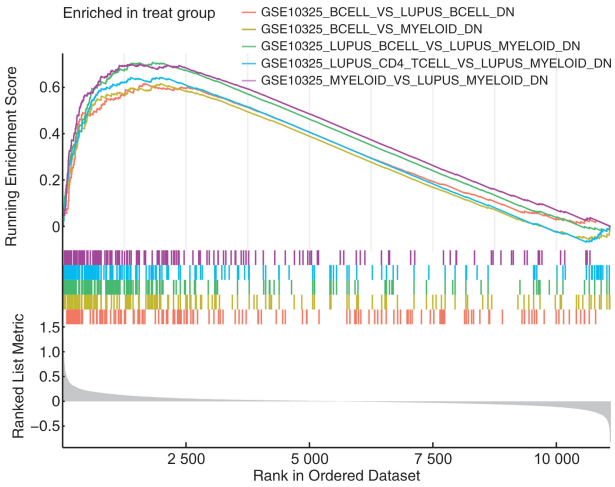


图 9　GSEA 免疫特征库|富集图

表 1　GSEA 中 DEGs 富集的前 5 个重要免疫信号

基因集名称	NES	*P*	NOM p-val	FDR q-val
GSE10325_BCELL_VS_LUPUS_BCELL_DN	2.189	<0.001	<0.001	<0.001
GSE10325_BCELL_VS_MYELOID_DN	2.191	<0.001	<0.001	<0.001
GSE10325_LUPUS_BCELL_VS_LUPUS_MYELOID_DN	2.524	<0.001	<0.001	<0.001
GSE10325_LUPUS_CD4_TCELL_VS_LUPUS_MYELOID_DN	2.286	<0.001	<0.001	<0.001
GSE10325_MYELOID_VS_LUPUS_MYELOID_DN	2.486	<0.001	<0.001	<0.001

上述研究证实了 DEGs 与免疫反应、炎症反应密切相关。采用 ssGSEA 算法分析脓毒症样本中 28 种免疫细胞的浸润情况。与健康样本相比，脓毒症样本的骨髓源性抑制细胞(MDSC)、单核细胞、活化树突状细胞(DCs)、中性粒细胞和巨噬细胞水平显著升高。MDSCs 是小鼠脓毒症免疫过程的重要调节因子[19-20]。脓毒症小鼠骨髓和脾脏中 MDSCs 的两个亚群均显著增加，其中 G-MDSC 为主要亚型[21]。Hausfater 等[22]发现单核细胞分布宽度联合 WBC 对检测脓毒症具有良好的诊断准确性，特别是在检测前脓毒症概率较低的患者中。DCs 是免疫系统中重要的抗原提呈细胞，其凋亡与脓毒症的发生密切相关。Chen 等[23]研究表明 NETs 在介导多形核中性粒细胞-巨噬细胞相互作用中发挥促炎作用，从而影响感染后炎症的进展。脓毒症导致的免疫抑制，其特征是大量免疫细胞功能障碍和多种信号通路的激活[24]。脓毒症诱导的免疫抑制的病理过程是由先天性和适应性免疫系统的紊乱和功能障碍引起的[25-26]。先天免疫系统失调的机制包括中性粒细胞募集和迁移功能失调、巨噬细胞分化和调节异常、DCs 免疫功能抑制、自然杀伤细胞毒性和细胞因子产生受损以及补体系统过度活化。功能障碍和 T 细胞减少、Treg 升高、Th17/Treg 比值不平衡、B 细胞功能受损和免疫球蛋白浓度低是获得性免疫系统功能障碍的标志。为了探索免疫功能在脓毒症发生发展中的潜在机制，我们使用 MsigDB 数据库中的免疫特征基因集作为 DEGs 的 GSEA 的参考。结果显示，DEGs 主要在 B 细胞和单核细胞中增强，提示脓毒症的发生和进展是由 B 细胞和单核细胞的异常激活以及它们相互作用产生的几种细胞因子介导的。

4　结束语

脓毒症期间的免疫反应状态由多种机制之间的相互作用引起。本研究应用 WGCNA 和 LASSO 分析，结合 ssGSEA 的生物信息学分析，筛选出了一个核心模块(蓝色模块)和 5 个可能参与脓毒症进展的核心基因(LDHA、HK3、HP、CD177 和 FCER1G)，初步阐述了脓毒症的免疫浸润模式及其潜在的免疫调控机制，这有助于监测免疫状态和提供免疫调节治疗，有希望提高脓毒症诱导的免疫抑制患者的生存率。进一步了解脓毒症的异质性和免疫反应状态，并应用精确、个性化的治疗是未

来研究的目标。在后续研究方面，将采用前瞻性和大样本研究进一步筛选脓毒症具有高灵敏度和特异度的诊断标志物，以减少侵入性检测，为脓毒症的早期诊断和靶向药物研究提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Torres LK, Pickkers P, van der Poll T. Sepsis-induced immunosuppression[J]. Annu Rev Physiol, 2022, 84: 157-181.

[2] 陈正钢，刘励军. 急诊脓毒症患者早期筛查生物标志物的研究现状与展望[J]. 临床急诊杂志，2023，24(2)：99-104.

[3] Langfelder P, Horvath S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis[J]. BMC Bioinformatics, 2008, 9: 559.

[4] Duan JB, Soussen C, Brie D, et al. Generalized LASSO with under-determined regularization matrices[J]. Signal Processing, 2016, 127: 239-246.

[5] Sun CS, Han JT, Bai YX, et al. Neuropeptides as the shared genetic crosstalks linking periodontitis and major depression disorder[J]. Dis Markers, 2021, 2021: 3683189.

[6] Boomer JS, Green JM, Hotchkiss RS. The changing immune system in sepsis: is individualized immunomodulatory therapy the answer? [J]. Virulence, 2014, 5(1): 45-56.

[7] Boyd JH, Russell JA, Fjell CD. The meta-genome of sepsis: host genetics, pathogens and the acute immune response[J]. J Innate Immun, 2014, 6(3): 272-283.

[8] Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(3): 159-175.

[9] Santopolo G, Clemente A, Aranda M, et al. Colorimetric detection of sepsis-derived hyperdegranulation with plasmonic nanosensors[J]. ACS Sens, 2021, 6(12): 4443-4450.

[10] Edwards YH, Povey S, Levan KM, et al. Locus determining the human sperm-specific lactate dehydrogenase, LDHC, is syntenic with LDHA[J]. Dev Genet, 1987, 8(4): 219-232.

[11] Pan TT, Sun SQ, Chen Y, et al. Immune effects of PI3K/akt/HIF-1α-regulated glycolysis in polymorphonuclear neutrophils during sepsis[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 29.

[12] Smith JA, Stallons LJ, Schnellmann RG. Renal cortical hexokinase and pentose phosphate pathway activation through the EGFR/Akt signaling pathway in endotoxin-induced acute kidney injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(4): F435-F444.

[13] Andersen CBF, Stødkilde K, Sæderup KL, et al. Haptoglobin[J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 26(14): 814-831.

[14] Raju SM, Kumar AP, Yadav AN, et al. Haptoglobin improves acute phase response and endotoxin tolerance in response to bacterial LPS[J]. Immunol Lett, 2019, 207: 17-27.

[15] Wolff JC, Goehring K, Heckmann M, et al. Sex-dependent up regulation of CD 177-specific mRNA expression in cord blood due to different stimuli[J]. Transfusion, 2006, 46(1): 132-136.

[16] Demaret J, Venet F, Plassais J, et al. Identification of CD177 as the most dysregulated parameter in a microarray study of purified neutrophils from septic shock patients[J]. Immunol Lett, 2016, 178: 122-130.

[17] Liang Y, Wang P, Zhao M, et al. Demethylation of the FCER1G promoter leads to FcεRI overexpression on monocytes of patients with atopic dermatitis[J]. Allergy, 2012, 67(3): 424-430.

[18] Zou M, Su XY, Wang LY, et al. The molecular mechanism of multiple organ dysfunction and targeted intervention of COVID-19 based on time-order transcriptomic analysis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 729776.

[19] de Zuani M, Hortová-Kohoutková M, Andrejčinová I, et al. Human myeloid-derived suppressor cell expansion during sepsis is revealed by unsupervised clustering of flow cytometric data[J]. Eur J Immunol, 2021, 51(7): 1785-1791.

[20] Zhang WY, Fang XZ, Gao CG, et al. MDSCs in sepsis-induced immunosuppression and its potential therapeutic targets[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2023, 69: 90-103.

[21] Ren ZF, Tang HR, Wan LJ, et al. Swertianolin ameliorates immune dysfunction in sepsis via blocking the immunosuppressive function of myeloid-derived suppressor cells[J]. Eur J Histochem, 2021, 65(3): 3292.

[22] Hausfater P, Robert Boter N, Morales Indiano C, et al. Monocyte distribution width (MDW) performance as an early sepsis indicator in the emergency department: comparison with CRP and procalcitonin in a multicenter international European prospective study[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 227.

[23] Chen LS, Zhao YF, Lai DM, et al. Neutrophil extracellular traps promote macrophage pyroptosis in sepsis[J]. Cell Death Dis, 2018, 9: 597.

[24] Liu WZ, Liu TY, Zheng YJ, et al. Metabolic reprogramming and its regulatory mechanism in sepsis-mediated inflammation[J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 1195-1207.

[25] Liu D, Huang SY, Sun JH, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 56.

[26] Pei F, Yao RQ, Ren C, et al. Expert consensus on the monitoring and treatment of sepsis-induced immunosuppression[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 74.

（收稿日期：2023-03-03）