

· 述评 ·

基于多组学技术的脓毒症机制研究进展

林国东^{1,2} 殷冰凌³ 苏磊¹

¹ 中国人民解放军南部战区总医院重症医学科, 广州 510010; ² 南方医科大学第一临床医学院, 广州 510515; ³ 广州中医药大学研究生院, 广州 510006

通信作者: 苏磊, Email: slei_icu@163.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(82202432), 广州市科技计划项目(2023A04J2059)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.04.002

迄今为止, 脓毒症仍是全球范围内对人类健康最具有威胁的疾病之一, 经过多年来临床技术和基础研究的进步, 脓毒症的总体病死率较前下降, 但其仍与 30% 的 ICU 住院患者死亡相关。脓毒症复杂的病理生理学过程极大的增加了治疗难度, ICU 强大的多器官支持手段已无法再有效提升脓毒症的治疗效率, 基于脓毒症致病机制的精准治疗可能是未来提升救治率的有效手段。包括基因组学、转录组学、表观遗传学、蛋白质组学及代谢组学在内的多种组学技术为深入研究脓症患者宿主反应、开发脓毒症新诊断方法以及发现脓毒症临床特殊集群提供了新的方向。

1 概述

脓毒症定义为感染导致机体反应失衡导致致死性的全身多器官功能不全, 其涵盖了不同临床特征、病理生理的患者^[1]。由于脓毒症的致病机制、病理生理过程非常复杂, 涉及多种致病机制, 即使 ICU 重症患者多器官支持手段已显著提升, 但目前脓毒症相关的病死率仍然很高, 而针对脓毒症致病关键靶点的干预措施有限^[1-2]。近年来, 组学技术的进步促进了关于基因、转录、蛋白、代谢等分子层面的研究, 对宿主失调反应机制、开发诊断方法以及发现临床新亚型等研究领域的探索加深了人们对脓毒症损伤机制的理解^[1]。

2 基因组学

基因组学领域主要研究基因组的结构、定位、编辑和功能。基因组学的主要目标是筛选人类基因组中影响疾病风险的遗传变异基因。遗传变异会影响宿主免疫反应的特点使全基因组关联分析(GWAS)技术在脓毒症的研究中具有重大作用^[2]。目前关于脓毒症或其并发症 GWAS 研究的数量有

限^[1]。迄今为止, 仅完成了数个关于脓毒症病死率的 GWAS 研究, 这些研究探索了与感染性疾病预后有关因果关系的遗传变异, 并讨论了其相应的生理机制, 为脓毒症的新疗法提供了有前景的转化机会^[3-7]。其中, 2015 年 Rautanen 团队基于 GWAS 技术探索了肺炎相关的脓症患者 28 d 病死率, 发现酪氨酸激酶(FER)基因变异与降低脓毒症死亡风险相关^[3]; 2016 年 Scherag 等^[4]在研究中发现, 与脓毒症 28 d 病死率相关的变异基因为液泡蛋白分选蛋白 VPS13A 基因; 2020 年 Durso 等^[5]通过 GWAS 和多基因风险评分(PRS)分析技术探索了影响脓毒性休克易感性及预后的因素, 并评估了脓毒性休克风险与临床相关特征之间的关系, 最后研究发现 IV 型胶原 $\alpha 2$ (COL4A2) 基因中的内含子变异是增加脓毒性休克风险的重要因素; 2021 年 Rosier 等^[6]发现机体在感染后第 7 或 28 天, 细胞因子诱导含 SH2 蛋白(CISH)基因的变异与更高的脓毒性休克病死率相关; 2022 年 Hernandez 等^[7]发现了无菌 α -基序结构域 9 (SAMD9) 基因的低频变异与脓毒症 28 d 病死率相关, 而 SAMD9 基因变异可能参与机体的组织损伤炎症反应中。

3 转录组学

转录组学是探索基因组转录的 RNA 分子在蛋白质产生和基因表达调节中发挥的作用, 大多数关于脓毒症转录组学的研究均是基于信使 RNA (mRNA) 来探究其对应蛋白质及基因表达的改变^[1]。目前关于脓毒症转录组学的研究很多, 其中大部分数据被用于脓毒症分型研究。近年来, 通过转录组学技术脓毒症的几种内型已被验证: 2015 年 Wong 等^[8]基于转录组学将儿童脓毒症的内型分为 A 型和 B 型, 其中 A 型患者的病死率及疾病复杂程度高于 B 型, 相比于 B 型, A 型患者的总白细胞和

绝对中性粒细胞计数均较低；2016 年 Emma 等^[9]通过患者外周血白细胞转录组学的分析定义了两种不同的脓毒症反应特征，SRS1 和 SRS2 型，其中 SRS1 型是具有免疫抑制表型的个体，具有包括内毒素耐受、T 细胞衰竭和人类白细胞抗原 (HLA II) 下调等特征，与 SRS2 相比，SRS1 与更高的 14 d 病死率相关；2017 年 Scicluna 等^[10]通过转录组学确定了脓毒症的四种分子内型，指定为 Mars 1~4，并与 28 d 病死率相关，其中 Mars1 内型患者的预后最差，并发现 BPGM 和 TAP2 为 Mars1 内型脓毒症患者的重要生物标志物。2018 年 Sweeney 等^[11]使用当时所有公开的转录组数据分出了三种亚型，包括炎症型、适应型和凝血障碍型，其中适应型与较低疾病严重程度和病死率相关，凝血障碍型与较高的病死率相关。2020 年 Reyes 等^[12]通过单细胞 RNA 测序技术在外周血单个核中发现了一种新的单核细胞状态 (命名为“MS1”)，其可作为细菌感染后导致脓毒症的标志。从现有的众多分型情况可以发现，多种分型结果具有相同的提示意义，比如上述中 SRS2、Mars3 和适应型均提示适应性免疫基因上调与较低病死率相关，此外，目前基于转录组学的分型研究中将分型结果转化为临床实践的研究仍然很少。

4 表观遗传学

表观遗传学改变是基因转录调控的主要方式之一，主要包括了 DNA 甲基化和组蛋白修饰。在脓毒症的研究背景下，近年来越来越多的研究开始揭示表观遗传学在脓毒症发病机制中的重要作用。2020 年 Binnie 等^[13]对脓毒症患者的全血样本进行了 DNA 甲基化分析，结果发现了 668 个差异甲基化区域 (DMRs)，其中大多数 (61%) 是高甲基化区域，对含有 DMR 的基因进行富集分析结果提示高甲基化与机体抗炎反应和 1 型辅助性 T 淋巴细胞型免疫应答相关，相反，低甲基化基因与 IFN- γ 相关途径的调控机制相关，此外，通过共表达网络分析显示 DNA 甲基化与包括疾病严重程度、血管升压药物需求和住院时间等在内的多个临床特征相关。2019 年 Lorente 等^[14]的另一项研究检测了脓症患者单核细胞整体 DNA 甲基化的水平，研究发现脓毒症与单核细胞功能相关基因的甲基化改变有关，其中趋化因子相关的信号通路与高甲基化相关，低甲基化基因与 MHCII 类蛋白介导的呈递基因相关，这些结果进一步支持了 DNA 甲基化调控

脓毒症基因表达的作用。

5 蛋白组学

蛋白质组学通常被认为是紧接基因组学和转录组学之后阶段的组学层次结构，它可以分析由生物体产生或修饰的蛋白质，包括组成、活性和结构。作为转录、翻译和修饰网络的最终产物，蛋白质可以提供有价值的机制作用或作为生物标志物，几个研究团队在脓毒症中进行了非靶向蛋白质组学分析。2015 年 De Coux 等^[15]比较了一小组脓毒症幸存者和非幸存者血浆蛋白质组学结果，发现死亡患者的激肽原明显增加，而组织蛋白酶-L1、血管细胞黏附分子、骨膜蛋白和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白等显著降低，通过比对 KEGG 数据库后确定脓毒症存活患者中外源性凝血和补体级联等特异性通路表达上调。另一项小样本研究探索了老年脓症患者年龄相关蛋白质组学的变化，结果发现差异有统计学意义表达的蛋白与急性期反应、凝血信号、动脉粥样硬化信号、脂质代谢、一氧化氮和氧化应激等途径相关^[16]。而 2013 年 Langley 等^[17]通过蛋白质组和代谢组的层次聚类分析，则发现脓症患者存在严重的脂肪酸 β 氧化障碍。2017 年 Sharma 等^[18]再次报道了脓毒症对脂质代谢途径的影响，发现脓症患者会出现载脂蛋白表达下调和胆固醇代谢的异常，同时脓毒症会导致明显的肌动蛋白细胞骨架通路失调。尽管这些研究强调了蛋白质组学数据的潜力，但由于大部分蛋白组学使用了血浆样本进行检测，蛋白成分复杂，因此需谨慎解释组学分析的结果，未来可以通过检测血小板或中性粒细胞等特定样本得出更精准的结论。

6 代谢 / 脂质组学

代谢物和脂质具有广泛、独特的细胞功能，在脓毒症期间分析免疫细胞的代谢组和脂质组可为更好地解读细胞病理生理过程的改变提供重要证据。代谢组学的研究与脂质组学往往密切相关，两者通常使用同样的检测方法，主要通过色谱分离和质谱鉴定。越来越多的研究表明，能量代谢途径的改变可以改变免疫细胞的功能，2017 年 Van 等^[19]定义了所谓的巨噬细胞表型，机体可以通过控制脂肪酸的氧化过程参与到炎症的调控。2020 年 Khalic 等^[20]对 33 例脓症患者血清代谢特征分析发现，线粒体脂肪酸 β -氧化产物的增加和减少都与脓毒症的病死率有关，作者提出机体可能存在一个“脂肪酸代

谢的最佳区间”的假设观点。另外，对于脂质的研究，目前大多数研究都集中于探索血浆生物标志物，2020 年 Mecatti 等^[21]发现脓毒症患者中甘油磷脂和前列腺素等多种脂类含量更丰富，而 L- 辛酰基肉碱与更差的预后有关。2017 年 Cambiaghi 等^[22]的另一项研究将脂质特征与感染性休克患者的治疗反应性相关联，发现对治疗有反应的脓毒症患者中溶血磷脂酰胆碱水平明显升高。通过了解脂质和代谢物的作用不仅能够深入了解免疫细胞的工作机制和结构变化，同时也能阐明宿主 - 病原体相互作用，并为未来的干预铺平道路^[23-24]。目前的研究表明，脂质组和代谢组的改变可能在脓毒症期间的宿主反应中发挥重要作用，但该领域仍处于探索阶段。

7 展望

随着组学技术的日益进步，越来越多的研究试图通过高维数据分析来揭示脓毒症的复杂性。组学技术通过基因、转录、修饰、蛋白质和代谢物等分子层成分，可以在临床脓毒症患者上研究宿主反应、开发诊断方法以及发现临床相关特殊亚型。但迄今为止，通过组学数据来解释脓毒症复杂的病理生理过程及临床结果仍缺乏足够的说服力及证据。笔者总结未来针对脓毒症组学的可能研究新方向：(1) 利用多组学联合分析技术，如整合表观基因组学和转录组学，以确定转录组学中受甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 的影响；(2) 药物基因组学可能对开发脓毒症治疗药物有帮助，其可用于评估脓毒症 / 脓毒性休克治疗药物（去甲肾上腺素、肾上腺素、血管加压素和皮质类固醇等）的有效性及安全性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Schuurman AR, Reijnders TDY, Kullberg RFJ, et al. Sepsis: deriving biological meaning and clinical applications from high-dimensional data[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2021, 9(1): 27. DOI: 10.1186/s40635-021-00383-x.
- [2] Lee MN, Ye C, Villani AC, et al. Common genetic variants modulate pathogen-sensing responses in human dendritic cells[J]. *Science*, 2014, 343(6175): 1246980. DOI: 10.1126/science.1246980.
- [3] Rautanen A, Mills TC, Gordon AC, et al. Genome-wide association study of survival from sepsis due to pneumonia: an observational cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(1): 53-60. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70290-5.
- [4] Scherag A, Schöneweck F, Kesselmeier M, et al. Genetic factors of the disease course after sepsis: a genome-wide study for 28 day mortality[J]. *EBioMedicine*, 2016, 12: 239-246. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.08.043.
- [5] D'Urso S, Rajbhandari D, Peach E, et al. Septic shock: a genomewide association study and polygenic risk score analysis[J]. *Twin Res Hum Genet*, 2020, 23(4): 204-213. DOI: 10.1017/thg.2020.60.
- [6] Rosier F, Brisebarre A, Dupuis C, et al. Genetic predisposition to the mortality in septic shock patients: from GWAS to the identification of a regulatory variant modulating the activity of a CISH enhancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5852. DOI: 10.3390/ijms22115852.
- [7] Hernandez-Beeftink T, Guillen-Guio B, Lorenzo-Salazar JM, et al. A genome-wide association study of survival in patients with sepsis[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 341. DOI: 10.1186/s13054-022-04208-5.
- [8] Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(3): 309-315. DOI: 10.1164/rccm.201410-1864OC.
- [9] Davenport EE, Burnham KL, Radhakrishnan J, et al. Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(4): 259-271. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00046-1.
- [10] Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, et al. Classification of patients with sepsis according to blood genomic endotype: a prospective cohort study[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(10): 816-826. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30294-1.
- [11] Sweeney TE, Azad TD, Donato M, et al. Unsupervised analysis of transcriptomics in bacterial sepsis across multiple datasets reveals three robust clusters[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(6): 915-925. DOI: 10.1097/CCM.00000000000003084.
- [12] Reyes M, Filbin MR, Bhattacharyya RP, et al. An immune-cell signature of bacterial sepsis[J]. *Nat Med*, 2020, 26(3): 333-340. DOI: 10.1038/s41591-020-0752-4.
- [13] Binnie A, Walsh CJ, Hu PZ, et al. Epigenetic profiling in severe sepsis: a pilot study of DNA methylation profiles in critical illness[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(2): 142-150. DOI: 10.1097/CCM.00000000000004097.
- [14] Lorente-Sorolla C, Garcia-Gomez A, Català-Moll F, et al. Inflammatory cytokines and organ dysfunction associate with the aberrant DNA methylome of monocytes in sepsis[J]. *Genome Med*, 2019, 11(1): 66. DOI: 10.1186/s13073-019-0674-2.
- [15] DeCoux A, Tian Y, DeLeon-Pennell KY, et al. Plasma glycoproteomics reveals sepsis outcomes linked to distinct proteins

- in common pathways[J]. Crit Care Med, 2015, 43(10): 2049-2058. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001134.
- [16] Cao ZY, Yende S, Kellum JA, et al. Proteomics reveals age-related differences in the host immune response to sepsis[J]. J Proteome Res, 2014, 13(2): 422-432. DOI: 10.1021/pr400814s.
- [17] Langley RJ, Tsalik EL, van Velkinburgh JC, et al. An integrated clinico-metabolomic model improves prediction of death in sepsis[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(195): 195ra95. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005893.
- [18] Sharma NK, Tashima AK, Brunialti MKC, et al. Proteomic study revealed cellular assembly and lipid metabolism dysregulation in sepsis secondary to community-acquired pneumonia[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15606. DOI: 10.1038/s41598-017-15755-1.
- [19] Van den Bossche J, O'Neill LA, Menon D. Macrophage immunometabolism: where are we (going)?[J]. Trends Immunol, 2017, 38(6): 395-406. DOI: 10.1016/j.it.2017.03.001.
- [20] Khaliq W, Großmann P, Neugebauer S, et al. Lipid metabolic signatures deviate in sepsis survivors compared to non-survivors[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2020, 18: 3678-3691. DOI: 10.1016/j.csbj.2020.11.009.
- [21] Mecatti GC, Sánchez-Vinces S, Fernandes AMAP, et al. Potential lipid signatures for diagnosis and prognosis of sepsis and systemic inflammatory response syndrome[J]. Metabolites, 2020, 10(9): 359. DOI: 10.3390/metabo10090359.
- [22] Cambiaghi A, Pinto BB, Brunelli L, et al. Characterization of a metabolomic profile associated with responsiveness to therapy in the acute phase of septic shock[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9748. DOI: 10.1038/s41598-017-09619-x.
- [23] van der Meer-Janssen YP, van Galen J, Batenburg JJ, et al. Lipids in host-pathogen interactions: pathogens exploit the complexity of the host cell lipidome[J]. Prog Lipid Res, 2010, 49(1): 1-26. DOI: 10.1016/j.plipres.2009.07.003.
- [24] Chatterjee S, Kawahara R, Tjondro HC, et al. Serum N-glycomics stratifies bacteremic patients infected with different pathogens[J]. J Clin Med, 2021, 10(3): 516. DOI: 10.3390/jcm10030516.

(收稿日期: 2024-03-06)

(本文编辑: 何小军)

· 专家共识 ·

复苏中心建设与管理急诊专家共识

中国医师协会急诊分会 中华医学会急诊分会 中国急诊专科医联体

通信作者: 徐军, Email: xujunfree@126.com; 朱华栋, Email: huadongzhu@hotmail.com;

张国强, Email: xzhangchong2003@vip.sina.com 赵晓东, Email: xzxd63715@126.com;

吕传柱, Email: xlvchuanzhu667@126.com; 陈玉国, chen919085@126.com;

于学忠, Email: xyxz@medmail.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.04.003

我国心脏骤停总体发病率为 97.1/10 万, 而心脏骤停患者出院存活率却明显低于欧美发达国家^[1-2]。如何预防心脏骤停的发生、提供高质量的心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR)、恢复自主循环 (return of spontaneous circulation, ROSC) 后给予规范的综合救治, 已成为急危重症领域的焦点和难点。成立复苏中心为院外和院内心脏骤停患者提供高质量的临床救治, 同时开展复苏质量监测、科学研究、培训与健康教育等^[3], 这对于提高我国心脏骤停患者生存率、改善其预后, 有着十分重要的意义。另一方面, 复苏中心的建设是促进急诊医学专科发展的重要途径。导致心

脏骤停的原因众多, 复苏流程并不局限于单一学科, 常可能涉及到现场救治 - 院前急救 - 院内急诊复苏 - 专科处理病因 - 重症监护 - 康复治疗等多个环节, 要求医疗机构相关科室具备有效解决复苏链条中相关问题的能力, 还要求学科之间的高效协作、创新急诊急救服务模式、不断优化医疗服务流程。因此复苏中心建设是全面推进临床专科能力建设、促进医疗质量提升的重要举措。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台注册 (PREPARE-2024CN411), 经多轮会议讨论、广泛征求意见, 整合了国内外最新文献与临床经验, 供同行学习交流。