多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者TLR4、BNP、SIRT1、CitH3与病情程度的关系

李晋宝[1],闫　森[1],赵　泉[2],贾宝辉[3,4],王紫灏[1],轩　姣[1*]

1.黄河三门峡医院药学部,三门峡　472000;2.黄河三门峡医院肿瘤科,三门峡　472000;3.南昌大学附属康复医院呼吸与危重症医学科,南昌　330000;4.郑州铁路职业技术大学,郑州　450000

摘要:目的　探讨多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者Toll样受体(Toll-like receptor，TLR)4、B型利钠肽(B-type natriuretic peptide，BNP)、沉默信号调节因子1(silent information regulator 1，SIRT1)、瓜氨酸化组蛋白H3(citrullinated histone H3，CitH3)与病情程度的关系。**方法**　选取2022年9月—2025年9月黄河三门峡医院收治的282例多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者作为研究组,参考疾病严重程度将研究组分为A组(脓毒症,107例)、B组(严重脓毒症,124例)和C组(感染性休克,51例),另外选取282例同期健康体检者作为对照组。分析病原菌分布及耐药性,比较研究组、对照组的TLR4、BNP、SIRT1、CitH3,比较不同病情程度研究组患者的TLR4、BNP、SIRT1、CitH3、序贯器官衰竭(Sequential Organ Failure Assessment，SOFA)评分、急性生理与慢性健康(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ，APACHE Ⅱ)评分,采用Pearson相关性分析TLR4、BNP、SIRT1、CitH3与SOFA评分、APACHE Ⅱ评分的相关性,并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic，ROC)曲线分析TLR4、BNP、SIRT1、CitH3对多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者病情程度的评估价值。**结果**　282例急诊脓毒症患者共检出388株多重耐药革兰氏阴性菌。研究组的TLR4、BNP、CitH3水平均高于对照组,血清SIRT1水平低于对照组($P<0.05$)。C组TLR4、BNP、CitH3水平、SOFA评分、APACHE Ⅱ评分均高于A组、B组,B组高于A组;C组的血清SIRT1水平低于A组、B组,B组低于A组($P<0.05$)。TLR4、BNP、CitH3与SOFA评分、APACHE Ⅱ评分均呈正相关,血清SIRT1与SOFA评分、APACHE Ⅱ评分均呈负相关($P<0.05$)。TLR4、BNP、SIRT1、CitH3联合检测评估多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者病情程度的曲线下面积(area under the curve，AUC)高于任何一项单一检测($P<0.05$)。**结论**　多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者病原菌中大肠埃希菌占比最高,TLR4、BNP、SIRT1、CitH3均与患者的病情程度密切相关,且对感染性休克具有较高评估价值。

关键词:多重耐药；革兰氏阴性菌；脓毒症；Toll样受体；B型利钠肽；沉默信号调节因子1；瓜氨酸化组蛋白H3

DOI:10.3969/j.issn.1004-2407.2026.05.005

CSTR:32412.14.2026.05.005

中图分类号:R969.3　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1004-2407(2026)05-0033-07

Relationship between Toll-like receptor 4, B-type natriuretic peptide, silent information regulator 1, and citrullinated histone H3 and the severity of emergency sepsis in patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections

LI Jinbao[1], YAN Sen[1], ZHAO Quan[2], JIA Baohui[3,4], WANG Zihao[1], XUAN Jiao[1*]

1. Department of Pharmacy, Yellow River Sanmenxia Hospital, Sanmenxia 472000, China; 2. Department of Oncology, the Yellow River Sanmenxia Hospital, Sanmenxia 472000, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Nanchang University Affiliated Rehabilitation Hospital, Nanchang 330000, China; 4. Zhengzhou Railway Vocational and Technical College, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between Toll-like receptor 4 (TLR4), B-type natriuretic peptide (BNP), silent information regulator 1 (SIRT1), and citrullinated histone H3 (CitH3) and disease severity in emergency sepsis patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. **Methods** A total of 282 emergency sepsis patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections admitted to Yellow River Sanmenxia Hospital from September 2022 to September 2025 were enrolled as the study group. According to disease severity, patients were divided into group A (sepsis, $n=107$), group B (severe sepsis, $n=124$), and group C (septic shock, $n=51$). Additionally, 282 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. The distribution of pathogens and drug resistance were analyzed. The serum levels of TLR4, BNP, SIRT1, and CitH3, the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores, and the Acute

收稿日期:2026-05-28

基金项目:河南省高等学校重点科研项目(编号:25B320028)

*通信作者:轩姣,主管药师。E-mail:xuanjiao1@gt.cn

Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) scores were compared among the groups. Pearson correlation analysis was performed to assess the correlations between TLR4, BNP, SIRT1, and CitH3, and SOFA and APACHE Ⅱ scores. The diagnostic value of TLR4, BNP, SIRT1, and CitH3 for assessing disease severity was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** A total of 388 strains of multidrug-resistant Gram-negative bacteria were detected in the 282 emergency sepsis patients. The levels of TLR4, BNP, and CitH3 in the study group were higher than those in the control group, whereas the serum SIRT1 level was lower than that in the control group (all $P<0.05$). The levels of TLR4, BNP, and CitH3, as well as SOFA and APACHE Ⅱ scores in group C were higher than those in groups A and B, and those in group B were higher than those in group A. The serum SIRT1 level in group C was lower than that in groups A and B, and that in group B was lower than that in group A (all $P<0.05$). TLR4, BNP, and CitH3 were positively correlated with SOFA and APACHE Ⅱ scores, whereas serum SIRT1 was negatively correlated with these scores (all $P<0.05$). The area under the curve (AUC) for combined detection of TLR4, BNP, SIRT1, and CitH3 in assessing disease severity was higher than that of any single marker ($P<0.05$). **Conclusion** *Escherichia coli* was the most common pathogen in emergency sepsis patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. TLR4, BNP, SIRT1, and CitH3 were closely related to disease severity and demonstrated high diagnostic value for septic shock.

Key words: multidrug resistance; Gram negative bacteria; sepsis; Toll like receptor; B-type natriuretic peptide; silent information regulator 1; citrullinated histone H3

脓毒症是重症医学科多发病，以微生物感染为主，严重者可发展为严重脓毒症、多器官功能障碍及脓毒性休克，病死率较高[1]。早期合理使用抗生素可在很大程度上避免继发严重全身感染，但近年来随着抗菌药物的广泛应用及个体差异，耐药谱不断扩大，脓毒症耐药株检出率逐年升高，多重耐药的问题逐渐增多，尤其多重耐药细菌感染一直是重症感染治疗中的难题，而多重耐药常见于革兰氏阴性杆菌[2]。因此，早期评估多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者的病原菌分布及病情进展，对指导临床治疗方案的制定具有重要意义。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)4是一种Ⅰ型跨膜蛋白，参与机体非特异性免疫，是宿主抵御病原体入侵的第一道防线[3]。以往B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)常被用于评估心功能不全，但有研究[4]发现，与健康人群比较，脓毒症患者的血清BNP水平显著升高，且与心肌损伤及疾病严重程度相关。沉默信号调节因子1(sirtuin1, SIRT1)是去乙酰化酶Sirtuins家族的重要成员之一，参与调节细胞凋亡、炎症反应、氧化应激等过程[5]。瓜氨酸化组蛋白H3(cit-rullination histone 3, CitH3)是中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)中不可缺少的重要成分，而NETs参与非传染性炎症性病症病理过程[6]。故而推测上述因子可能与多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症病情进展有关，但现阶段多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症病情评估中TLR4、BNP、SIRT1、CitH3的作用相关研究仍较少。基于此，本研究选取多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者作为研究对象，旨在为临床有效评估其病情程度提供参考依据。

1 一般资料

选取2022年9月—2025年9月黄河三门峡医院收治的282例多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者作为研究组，参考疾病严重程度[7]将研究组细分为A组[存在感染，且序贯器官衰竭(Sequential Organ Failure assessment, SOFA)评分≥2分，脓毒症，107例]、B组(脓毒症伴有一个或多个器官功能障碍，严重脓毒症，124例)和C组(经充分液体复苏后的脓毒症患者，仍需使用血管活性药物维持平均动脉压≥65 mmHg，且血乳酸水平＞2 mmol·L^{-1}，感染性休克，51例)。

纳入标准：符合脓毒症与脓毒性休克第三次国际共识定义(sepsis-3)[8]中急诊脓毒症的相关诊断标准，且经微生物培养证实为多重耐药革兰氏阴性菌感染者；年龄≥18岁者；初次诊疗，近3个月内未使用过抗菌药物者等。

排除标准：合并其他感染者；合并其他恶性肿瘤者；长时间接受糖皮质激素或免疫抑制剂治疗者；合并血液系统疾病、自身免疫性疾病者；大面积创伤者；处于妊娠或哺乳期的女性等。

另选取282例同期健康体检者作为对照组。研究组和对照组的基本情况见表1，性别、年龄、体质量指数等比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。评估者实施盲法，不知晓分组信息(减少知道患者分组情况而对评分评估造成的干扰)。本研究试验设计经黄河三门峡医院医学研究伦理委员会审核、批准，且所有患者均签署知情同意书。

表1　研究组、对照组基本情况的比较（n=282）

Tab. 1 Comparison of basic information between the study group and the control group (n=282)

基本情况	研究组	对照组	χ^2/t	P
性别/例（%）			0.264	0.608
男	169(59.93)	163(57.80)		
女	113(40.07)	119(42.20)		
年龄/岁	41.76±4.38	42.03±4.43	0.728	0.467
体质量指数/(kg·m^{-2})	23.87±0.76	23.92±0.79	0.766	0.444
感染部位/例（%）				
呼吸道	106(37.59)			
腹腔	101(35.82)			
泌尿道	38(13.48)			
其他	37(13.12)			
基础疾病/例（%）				
重症肺炎	195(69.15)			
重症急性胰腺炎	38(13.48)			
重型颅脑损伤	21(7.45)			
心肺复苏术后	21(7.45)			
其他	7(2.48)			

2　方法

2.1　病原菌分布及耐药性的分析

于治疗前，取血液、痰液、尿液等标本，应用法国梅利埃BACT/ALERT 3D血培养仪进行细菌培养，使用全自动微生物鉴定药敏分析仪（珠海美华医疗科技有限公司，MA-120）鉴定菌种，通过纸片扩散法进行药敏试验。质控菌株（中国医学微生物菌种保藏管理中心）：大肠埃希菌ATCC25922、鲍曼不动杆菌ATCC19606、铜绿假单胞菌ATCC27853、肺炎克雷伯菌ATCC13883。每例患者每种细菌均选择初次分离菌株，病原菌需排除定植与污染菌株，同一患者多次送检标本检出同一株菌按1株算。

2.2　TLR4、BNP、SIRT1、CitH3、SOFA评分、急性生理与慢性健康（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ，APACHE Ⅱ评分

于治疗前，抽取患者的空腹血3 mL，取血样本100 μL加藻红蛋白标记的20 μL TLR4单抗，混合均匀后孵育，加入0.5 μL溶血剂，涡旋混匀后以2 500 r·min^{-1}离心5 min，用磷酸盐缓冲液洗涤2次，取细胞沉淀加入500 μL染色缓冲液重悬，用流式细胞仪（贝克曼库尔特有限公司，DxFLEX）检测TLR4阳性率。另采集患者的空腹血3 mL，以3 500 r·min^{-1}（离心半径为10 cm）离心10 min，采用酶联免疫吸附试验检测血清BNP、SIRT1、CitH3水平，试剂盒购自广州万孚生物技术股份有限公司。并采用SOFA评分[9]（0～24分）及APACHE Ⅱ评分[10]（0～71分）评估患者疾病严重程度。

2.3　TLR4、BNP、SIRT1、CitH3与SOFA评分、APACHE Ⅱ评分的相关性及对多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者病情程度的评估价值

采用Pearson相关性分析TLR4、BNP、SIRT1、CitH3与SOFA评分、APACHE Ⅱ评分的相关性。并将C组纳入阳性，A组、B组纳入阴性，采用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析TLR4、BNP、SIRT1、CitH3对多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者病情程度的评估价值。

2.4　统计学方法

数据采用SPSS 26.0软件进行分析，P<0.05为差异有统计学意义。计数资料以“例（%）”表示，采用χ^2检验进行比较。计量资料均经Shapiro-Wilk检验，符合正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较予以独立样本t检验，多组间比较采用单因素方差分析，并采用LSD法进行两两比较。采用Pearson相关性分析TLR4、BNP、SIRT1、CitH3与SOFA评分、APACHE Ⅱ评分的相关性。采用ROC曲线分析TLR4、BNP、SIRT1、CitH3对多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者病情程度的评估价值，获取曲线下面积（area under the curve，AUC）、敏感度、特异度，采用De-Long检验比较不同AUC的差异。

3　结果

3.1　病原菌的分布

282例急诊脓毒症患者共检出388株多重耐药革

兰氏阴性菌，其中大肠埃希菌的占比最高，占比为38.92%，其次为肺炎克雷伯菌（22.94%）、铜绿假单胞菌（17.27%）。肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌对多数抗菌药物耐药。

3.2 研究组、对照组TLR4、BNP、SIRT1、CitH3的比较

研究组的TLR4，血清BNP、CitH3水平均高于对照组，血清SIRT1水平低于对照组（$P<0.05$）。见表2。

表2 研究组、对照组TLR4、BNP、SIRT1、CitH3的比较（n=282，$\bar{x}\pm s$）

Tab. 2 Comparison of TLR4, BNP, SIRT1, CitH3 between the study group and the control group (n=282, $\bar{x}\pm s$)

指标	研究组	对照组	t	P
TLR4	39.65%±3.74%	23.43%±1.76%	65.897	<0.001
BNP/(pg·mL^{-1})	291.02±55.95	145.65±47.32	33.314	<0.001
SIRT1/(ng·mL^{-1})	1.17±0.36	2.71±0.58	37.884	<0.001
CitH3/(pg·mL^{-1})	48.07±14.65	10.87±2.63	41.970	<0.001

3.3 不同病情程度研究组患者TLR4、BNP、SIRT1、CitH3、SOFA评分、APACHE Ⅱ评分的比较

C组的TLR4、BNP、CitH3水平、SOFA评分、APACHE Ⅱ评分均高于A组、B组，B组高于A组；C组的血清SIRT1水平低于A组、B组，B组低于A组（$P<0.05$）。见表3。

表3 不同病情程度研究组患者TLR4、BNP、SIRT1、CitH3、SOFA评分、APACHE Ⅱ评分的比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab. 3 Comparison of TLR4, BNP, SIRT1, CitH3, SOFA score, and APACHE Ⅱ score among study group patients with different degrees of illness ($\bar{x}\pm s$)

指标	A组（n=107）	B组（n=124）	C组（n=51）	F	P
TLR4	30.87%±3.42%	42.43%±3.78%*	51.32%±4.32%$^{*\#}$	573.289	<0.001
BNP/(pg·mL^{-1})	228.43±51.27	314.43±57.32*	365.43±62.43$^{*\#}$	122.313	<0.001
SIRT1/(ng·mL^{-1})	1.47±0.48	1.08±0.33*	0.75±0.18$^{*\#}$	69.437	<0.001
CitH3/(pg·mL^{-1})	32.43±10.08	50.32±16.21*	75.43±20.43$^{*\#}$	141.721	<0.001
SOFA评分/分	5.32±1.75	7.98±2.31*	10.43±2.76$^{*\#}$	99.649	<0.001
APACHE Ⅱ评分/分	15.82±1.64	18.09±2.03*	23.43±2.81$^{*\#}$	235.395	<0.001

注：与A组比较，$^{*}P<0.05$；与B组比较，$^{\#}P<0.05$。

3.4 TLR4、BNP、SIRT1、CitH3与SOFA评分、APACHE Ⅱ评分的相关性

TLR4、BNP、CitH3与SOFA评分、APACHE Ⅱ评分均呈正相关，血清SIRT1与SOFA评分、APACHE Ⅱ评分均呈负相关（$P<0.05$）。见表4。

3.5 TLR4、BNP、SIRT1、CitH3对多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者病情程度的评估价值

将C组纳入阳性，A组、B组纳入阴性，TLR4、BNP、SIRT1、CitH3及联合检测评估多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者病情程度的AUC分别为0.769、0.767、0.787、0.802、0.869，敏感度分别为66.67%、70.59%、68.63%、72.55%、88.24%，特异度分别为77.92%、73.59%、74.89%、76.19%、71.00%，其中联合检测的AUC最高（$P<0.05$）。见表5、图1。

表4 TLR4、BNP、SIRT1、CitH3与SOFA评分、APACHE Ⅱ评分的相关性

Tab. 4 Correlation between TLR4, BNP, SIRT1, CitH3 and SOFA score, APACHE Ⅱ score

指标	SOFA评分		APACHE Ⅱ评分	
	r	P	r	P
TLR4	0.591	0.009	0.559	0.011
BNP	0.476	0.019	0.669	0.005
SIRT1	−0.528	0.014	−0.637	0.007
CitH3	0.708	<0.001	0.499	0.017

表5 TLR4、BNP、SIRT1、CitH3对多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者病情程度的评估价值

Tab. 5 Evaluation value of TLR4, BNP, SIRT1, CitH3 on the severity of emergency sepsis patients with multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections

指标	截断值	AUC	敏感度/%	特异度/%	P	95%CI
TLR4	48.81%	0.769	66.67	77.92	<0.001	0.715～0.817
BNP/(pg·mL^{-1})	339.66	0.767	70.59	73.59	<0.001	0.714～0.815
SIRT1/(ng·mL^{-1})	0.96	0.787	68.63	74.89	<0.001	0.734～0.833
CitH3/(pg·mL^{-1})	57.90	0.802	72.55	76.19	<0.001	0.751～0.847
联合检测		0.869^{abcd}	88.24	71.00	<0.001	0.824～0.906

注：与TLR4比较，$^{a}P<0.05$；与BNP比较，$^{b}P<0.05$；与SIRT1比较，$^{c}P<0.05$；与CitH3比较，$^{d}P<0.05$。

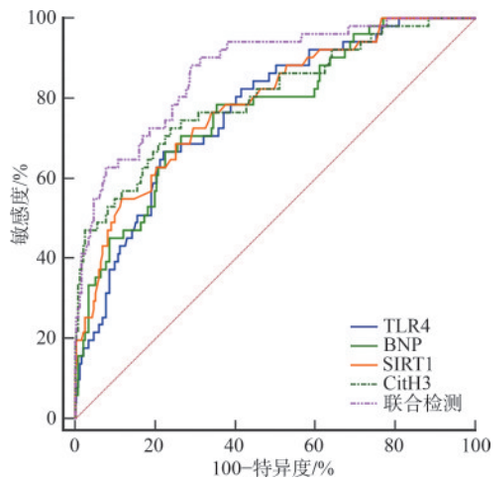


图 1　TLR4、BNP、SIRT1、CitH3 对多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者病情程度的评估价值

Fig. 1 Evaluation value of TLR4, BNP, SIRT1, CitH3 on the severity of emergency sepsis patients with multidrug-resistant gram-negative bacterial infections

4　讨论

脓毒症的常见病因为细菌感染，主要感染病原菌为革兰氏阴性菌，病情较革兰氏阳性菌感染患者更为严重，革兰氏阴性菌感染后可将巨噬细胞及单核细胞激活，促进炎症介质释放，进一步促进疾病进展[11]。尽管目前部分脓毒症患者经早期抗感染及对症治疗后，生存时间明显延长，但在长期应用免疫抑制剂、抗菌药物的条件下，多重耐药革兰氏阴性菌感染风险随之升高，增加了菌血症、尿路感染等的发生风险，严重影响预后[12]。本研究分析多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者病原菌分布及 TLR4、BNP、SIRT1、CitH3 与病情程度的关系。

本研究发现，急诊脓毒症患者革兰氏阴性菌中大肠埃希菌的占比最高，其次为肺炎克雷伯菌（22.94%）和铜绿假单胞菌（17.27%），与既往报道[13]基本一致。此外，本研究结果显示，研究组的 TLR4、BNP、CitH3 水平均高于对照组，血清 SIRT1 水平低于对照组；TLR4、BNP、CitH3 水平 C 组＞B 组＞A 组，血清 SIRT1 水平 C 组＜B 组＜A 组，表明 TLR4、BNP、SIRT1、CitH3 与多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症的发生及病情进展有关。脓毒症的发生和发展与炎症、免疫失衡等多种机制有关，TLR4 参与机体中非特异性免疫应答，出现多重耐药后，机体对抗菌药物的耐受性升高，而革兰氏阴性菌还可经跨膜的 TLR 受体，参与下游信号转导分子转录因子的激活，进一步促进炎性因子表达，激发机体免疫应答。且研究[14]证实，脓毒症患者的 TLR4 水平与病情严重程度及预后密切相关。BNP 是反映心肌损伤程度的指标，亦有研究[15]证实，BNP 水平上升与脓毒症患者多器官衰竭及死亡的风险升高有关。相关机制可能为：发生革兰氏阴性菌感染时，若大量细菌死亡、裂解，可释放大量内毒素，而内毒素会刺激单核巨噬细胞等释放促炎因子，加重机体能量消耗和心脏负担，且炎性因子会导致心肌抑制、心室扩张，从而刺激 BNP 分泌[16-17]。而 SIRT1 作为一种Ⅲ类组蛋白脱乙酰基酶，可通过催化非组蛋白，进一步调节基因表达，且在炎症与细胞衰老等过程中发挥关键性作用[18]。SIRT1 能够抑制氧化应激、炎症，并促使代谢出现变化，进一步缓解器官组织炎症损伤，降低多器官功能障碍的风险，故而其水平降低可反映患者病情加重的风险较高[19]。NETs 在机体感染发生、发展及炎症中发挥关键作用[20]。CitH3 可促使 NETs 形成，致使内皮损伤及脱离，导致血小板聚集并出现微血管渗漏的情况，最终造成器官功能障碍[21]。亦有临床研究[22]证实，CitH3 对脓毒性休克具有预测价值，且与患者预后相关。

本研究通过 Pearson 相关性分析证实，TLR4、BNP、SIRT1、CitH3 均与 SOFA 评分、APACHE Ⅱ评分具有相关性，其与多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者病情程度密切相关。此外，由于感染性休克是脓毒症最危重的阶段，临床早期识别需求较为迫切，因此本研究以感染性休克为阳性，绘制 ROC 曲线分析上述指标，结果显示，TLR4、BNP、SIRT1、CitH3 联合检测评估多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者病情程度的 AUC 高于任一项单一检测。生物标志物联合检测可弥补单一指标预测准确性不足的局限。这些指标可在更早期、或在无法获取完整评分时即可提供辅助判断，在急诊早期或资源有限环境下，快速检测这些指标可能为感染性休克的早期识别提供补充信息，且 TLR4、BNP、SIRT1、CitH3 联合检测有助于揭示个体化炎症与免疫状态，为未来的靶向治疗提供潜在的生物标志物依据。

综上所述，多重耐药革兰氏阴性菌感染急诊脓毒症患者病原菌中大肠埃希菌的占比最高，TLR4、BNP、SIRT1、CitH3 均与患者病情程度密切相关，且对感染性休克具有较高评估价值。但本研究仍存在不足之处：如研究样本量有限且为单中心研究，可能导致研究结果存在一定偏倚，且未动态监测指标变化并分析不同病原菌分布的 TLR4、BNP、SIRT1、CitH3 结果；本研究采用的疾病严重程度分层基于研究启动时的临床实践指南，未完全采用 Sepsis3.0 标

准，这可能对结果的普适性产生一定影响。此外，本研究的ROC分析及截断值推导均未实施内外部验证，受限于单中心设计，缺乏独立的外部验证集来检验模型的泛化能力，提出的联合检测方案及其截断值在当前阶段更适合作为探索性参考，直接应用于临床决策尚具风险。因此，临床可基于Sepsis3.0标准，扩大样本量进行多中心研究并增加指标动态监测及不同病原菌分布下的指标变化，并实施内外部验证，以进一步提高研究结果的可靠性。

参考文献：

[1] 李娟，王亚军，王辰璐. 血清Fractalkine和SDC-1及PLIN2与脓毒症患者促炎/抗炎平衡失调的关系及对预后的影响[J]. 热带医学杂志，2024，24(1)：65-70.
Li Juan, Wang Yajun, Wang Chenlu. Relationship between serum Fractalkine, SDC-1, PLIN2 and pro-inflammatory/anti-inflammatory balance imbalance in patients with sepsis and its impact on prognosis[J]. Journal of Tropical Medicine, 2024, 24(1): 65-70.

[2] Vijayakumar S, Kumar H, Basu S, et al. Changing landscape of antimicrobial resistance in neonatal sepsis: An *in silico* analyses of multidrug resistance in *Klebsiella pneumoniae*[J]. Pediatr Infect Dis J, 2024, 43(8): 777-784.

[3] 沈利，王璇，巩民刚. TLR4信号通路与脓毒症肾损伤患者短期预后的关系[J]. 临床和实验医学杂志，2025，24(14)：1487-1491.
Shen Li, Wang Xuan, Gong Mingang. Relationship between TLR4 signaling pathway and short-term prognosis in patients with septic kidney injury[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2025, 24(14): 1487-1491.

[4] Yue L, Deng X, Yang M, et al. Elevated B-type natriuretic peptide (BNP) and soluble thrombomodulin (sTM) indicates severity and poor prognosis of sepsis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(5): 5561-5567.

[5] 冯颂乔，何业伟，王妍. 脓毒症所致的ALI/ARDS患者血浆SIRT-1、syndecan-1的表达水平及其对预后的影响[J]. 天津医药，2023，51(3)：311-314.
Feng Songqiao, He Yewei, Wang Yan. Expression levels of plasma SIRT-1 and syndecan-1 in patients with sepsis-induced ALI/ARDS and their effect on prognosis[J]. Tianjin Medical Journal, 2023, 51(3): 311-314.

[6] 徐丽娜，任思思，李焱，等. PI联合CitH3及PCSK9在脓毒性休克患者预后评估中的价值[J]. 广东医学，2025，46(2)：256-260.
Xu Lina, Ren Sisi, Li Yan, et al. The value of peripheral perfusion index combined with serum citrullinated histone H3 and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in prognostic evaluation of septic shock patients[J]. Guangdong Medical Journal, 2025, 46(2): 256-260.

[7] 安欣，马晓春. 2020国际脓毒症和感染性休克管理指南与日本脓毒症诊疗指南之异同[J]. 中华危重病急救医学，2023，35(5)：453-457.
An Xin, Ma Xiaochun. Comparison between the 2020 international guidelines for the management of sepsis and septic shock and the Japanese guidelines for the management of sepsis[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2023, 35(5): 453-457.

[8] Singer M, Deutschman C S, Seymour C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801.

[9] Qiu X, Lei Y P, Zhou R X. SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: A systematic review and Meta-analysis[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2023, 21(8): 891-900.

[10] 乔淑斐，刘梦梦，崔业惠，等. S-腺苷同型半胱氨酸、乳酸和APACHEⅡ评分在脓毒症病情评估中的联合应用[J]. 临床急诊杂志，2024，25(9)：472-477.
Qiao Shufei, Liu Mengmeng, Cui Yehui, et al. The combined application of S-adenosine homocysteine, lactic acid and APACHE Ⅱ scores in evaluating the severity of sepsis[J]. Journal of Clinical Emergency, 2024, 25(9): 472-477.

[11] 杨腊梅，何琼，刘莉，等. 完全肠内营养联合亚甲蓝对脓毒症患者肠道屏障功能的影响[J]. 西北药学杂志，2026，41(3)：252-258.
Yang Lamei, He Qiong, Liu Li, et al. Effects of exclusive enteral nutrition combined with methylene blue on intestinal barrier function in patients with sepsis[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2026, 41(3): 252-258.

[12] 李吉，章仲恒，倪红英，等. 脓毒症患者的病原菌分布情况及慢性危重症的影响因素[J]. 中国急救医学，2025，45(11)：976-981.
Li Ji, Zhang Zhongheng, Ni Hongying, et al. Study on the distribution of pathogenic bacteria and influencing factors of chronic critical illness in sepsis patients[J]. Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2025, 45(11): 976-981.

[13] 陈永生，付斌，郑永先，等. 多药耐药革兰氏阴性菌感染脓毒症患者TLR4及内毒素变化与病情发展的关系[J]. 中华医院感染学杂志，2022，32(23)：3542-3546.
Chen Yongsheng, Fu Bin, Zheng Yongxian, et al. Relationship between changes of TLR4 and endotoxin and disease progression in patients with sepsis caused by multi-drug resistant Gram-negative bacteria infection[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2022, 32(23): 3542-3546.

[14] Huang L, Li Y, Cheng Z, et al. PCSK9 promotes endothelial dysfunction during sepsis *via* the TLR4/MyD88/NF-κB and NLRP3 pathways[J]. Inflammation, 2023,46(1):115-128.

[15] 陆洋,沈浩亮,崔晓莉,等. C-反应蛋白和NT-pro BNP对老年脓毒症患者死亡和多器官衰竭的预测价值[J]. 中国老年学杂志,2021,41(18):4011-4014.
Lu Yang, Shen Haoliang, Cui Xiaoli, et al. Predictive value of C-reactive protein and NT-pro BNP on death and multiple organ failure in elderly patients with sepsis[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(18): 4011-4014.

[16] He B, Wang X, Shi L, et al. Meta-analysis of initial natriuretic peptides in the setting of sepsis-induced myocardial dysfunction[J]. Biomark Med, 2024, 18(4): 145-155.

[17] 叶宝,周琮,占英妹,等. 泛耐药革兰氏阴性菌感染脓毒症患者血清内毒素和PCT及BNP变化及与预后的关系[J]. 热带医学杂志,2024,24(3):413-417.
Ye Bao, Zhou Cong, Zhan Yingmei, et al. Changes in serum endotoxin, PCT and BNP in patients with sepsis infected by extensively drug resistant Gram-negative bacteria and their relationship with prognosis[J]. Journal of Tropical Medicine, 2024, 24(3):413-417.

[18] 张怡人,陈梦晓,王毅,等. SIRT1调控Nrf2/HO-1信号通路对脓毒症诱导的急性肺损伤的影响[J]. 中华危重病急救医学,2023,35(3):244-249.
Zhang Yiren, Chen Mengxiao, Wang Yi, et al. Effect of SIRT1 regulating Nrf2/HO-1 signaling pathway on sepsis-induced acute lung injury[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2023, 35(3):244-249.

[19] 臧宾宾,李华,杨颖,等. 过表达SIRT1通过增强自噬水平调控巨噬细胞M2型极化减轻脓毒症诱导的急性肺损伤[J]. 中国免疫学杂志,2023,39(4):698-703,708.
Zang Binbin, Li Hua, Yang Ying, et al. Overexpression of SIRT1 attenuates sepsis induced acute lung injury by increasing autophagy level and regulating M2 macrophage polarization[J]. Chinese Journal of Immunology, 2023, 39(4):698-703,708.

[20] 曹锐,刘开勋,胡丹,等. 外周血C3aR1及NETs表达水平对脓毒症性凝血病的预测价值[J]. 中国当代儿科杂志,2023,25(12):1259-1264.
Cao Rui, Liu Kaixun, Hu Dan, et al. Value of the expression levels of complement-3a receptor 1 and neutrophil extracellular traps in predicting sepsis-induced coagulopathy[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(12):1259-1264.

[21] 罗芮芮,杨爱祥,周碧莹,等. 血清瓜氨酸化组蛋白H3和沉默信号调节因子1检测在急性脓毒症患者病情及预后评估中的应用研究[J]. 临床和实验医学杂志,2024,23(1):24-28.
Luo Ruirui, Yang Aixiang, Zhou Biying, et al. Application of serum citrullinated histone H3 and silenced signal regulatory factor 1 in the assessment of the condition and prognosis of acute sepsis patients[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2024, 23(1):24-28.

[22] 陈聂,赵姝月,杨德建,等. 血清NETs相关标志物对脓毒性休克患者多器官功能衰竭的预测价值[J]. 疑难病杂志,2026,25(3):298-303.
Chen Nie, Zhao Shuyue, Yang Dejian, et al. Predictive value of serum NETs-related markers for multiple organ dysfunction in patients with septic shock[J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2026, 25(3): 298-303.