DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240405

早期肝素治疗可降低高体温脓毒症患者的死亡风险：MIMIC-Ⅳ数据库的回顾性分析

徐浩然，李一鸣，彭志勇*

（武汉大学中南医院重症医学科，重症医学国家临床重点专科，
湖北省重症医学临床医学研究中心，湖北 武汉 430071）

【摘要】目的 探讨脓毒症患者的体温与凝血功能之间的关联，并分析早期肝素治疗对不同体温脓毒症患者预后的影响。**方法** 从MIMIC-Ⅳ数据库中利用结构化查询语言（SQL）提取有关数据，通过R（4.3.2）分析患者的临床特征，并探讨不同体温的凝血功能差异以及早期肝素治疗对预后的影响。**结果** （1）脓毒症患者体温和死亡率成非线性关系；（2）低体温组（≤37.0℃）凝血酶原时间（PT）、部分凝血活酶时间（PTT）更长；（3）早期肝素治疗增加低体温组（≤37.0℃）死亡风险，降低高体温组（>38.5℃）死亡风险。**结论** 脓毒症患者的体温与凝血功能存在相关性，适当的体温（37.0~38.5℃）、更短的PT、PTT可能与更好的预后相关，并且早期肝素治疗可以降低高体温（>38.5℃）患者的死亡风险。

【关键词】脓毒症；体温；MIMIC数据库；凝血功能

中图分类号：R631 **文献标识码：**A **文章编号：**2096-8965（2024）04-0037-08

Early heparin therapy reduces mortality risk in hyperthermic sepsis patients: A retrospective analysis of the MIMIC-Ⅳ database

Xu Haoran, Li Yiming, Peng Zhiyong*

(Department of Critical Care Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University; National Clinical Key Specialty in Critical Care Medicine; Clinical Research Center of Hubei Critical Care Medicine, Wuhan 430071, Hubei, China)

【Abstract】Objective To investigate the association between body temperature and coagulation function in septic patients, and to evaluate the effect of early heparin therapy on the prognosis of septic patients across varying temperature states. **Methods** Data were extracted using structured query language(SQL) from the MIMIC-Ⅳ database, and clinical characteristics of patients were analyzed with R(4.3.2). Differences in coagulation function across various temperature states and the effect of early heparin therapy on prognosis were examined. **Results** (1) A non-linear relationship was identified between body temperature and mortality in septic patients; (2) Patients in the hypothermic cohort(≤37.0℃) demonstrated prolonged prothrombin time(PT) and partial thromboplastin time (PTT); (3) Early heparin therapy increased mortality risk in the hypothermic cohort(≤37.0℃) but decreased mortality risk in the hyperthermic cohort(>38.5℃). **Conclusion** A significant association exists between body

收稿日期：2024-10-20；**修回日期：**2024-11-28

基金项目：武汉大学中南医院平台支撑项目（PTXM2023021）；国家自然科学基金项目（81971816，81772046，82102273）

通信作者：彭志勇（1966-），男，江西新余人，主任医师，教授，博士研究生导师，主要从事脓毒症器官功能损伤方面的研究，E-mail：pengzy5@whu.edu.cn

temperature and coagulation function in septic patients. An optimal body temperature range(37.0~38.5°C), along with shorter PT and PTT, may be associated with better prognosis. Early heparin therapy can reduce the mortality risk in hyperthermic patients (>38.5°C).

【**Keywords**】Sepsis; Body temperature; MIMIC database; Coagulation Function

0 前言

脓毒症是由宿主对感染的失调反应引起的危及生命的器官功能障碍[1]，尽管在治疗手段上不断取得进步，但仍然位于全球致死病因的前列[2]。2017年，全球报道了约4 890万例脓毒症病例以及1 100万脓毒症死亡病例，脓毒症死亡病例占全球死亡总数的19.7%[3]。鉴于脓毒症对全球公共卫生造成的巨大威胁，世界卫生组织已将其列为亟待全球共同努力解决的重大卫生问题[4]。

体温通常在一个狭窄的范围内波动[5]，发热往往被视为感染初期的临床表现；然而，在不同的脓毒症患者中，有些患者可能表现出体温正常，甚至体温过低。研究[6-11]表明，体温过低的脓毒症患者面临更高的死亡风险，相比之下，发热则似乎与较低的死亡风险关联。脓毒症中失调的宿主免疫反应会导致凝血激活、微血栓形成、血小板和凝血因子的消耗，这些病理特征在严重脓毒症中表现为血小板计数降低、凝血酶原时间（Prothrombin Time，PT）延长、D-二聚体浓度升高以及弥散性血管内凝血（Disseminated Intravascular Coagulation，DIC），并伴随多器官功能衰竭[12]。研究[13-14]表明，维持正常体温可能有助于减少凝血障碍的发生或者改善脓毒症凝血病患者的预后。

肝素不仅具有抗凝特性，还具有抗炎等非抗凝特性[15]。但肝素对于总体脓毒症患者的治疗效果仍存在争议[16-18]，而对某些特定群体的脓毒症患者，肝素治疗可能会改善其预后[19-21]。表明肝素治疗脓毒症时需要考虑其异质性[22]，相同的干预措施对不同表型的脓毒症患者的效果可能截然不同。

本研究旨在探讨脓毒症患者的体温与凝血功能之间的关联，并分析早期肝素治疗对不同体温状态脓毒症患者预后的影响。

1 数据与方法

1.1 数据来源

数据来自开放数据库MIMIC-Ⅳ（v2.2）和武汉大学中南医院的院内专病库。MIMIC-Ⅳ数据库由美国麻省理工学院计算生理学实验室、美国哈佛医学院贝斯以色列女执事医疗中心（Beth Israel Deaconess Medical Center，BIDMC）和飞利浦医疗公司共同建立。收集了2008—2019年BIDMC收治的超过19万例患者、45万次住院记录的临床数据。数据库记录了患者的人口统计学信息、实验室检查、用药情况、生命体征、手术操作、疾病诊断、药物管理、随访生存状态等详细信息，所有患者个人识别信息均被移除，患者身份被替换为随机代码。武汉大学中南医院作为一家拥有66个ICU床位的三级甲等综合医院，为本研究提供了2013年2月1日—2024年6月1日符合纳入、排除标准的患者信息。本研究采用回顾性分析方法，利用病历系统中已有的患者信息进行研究，这种方法对患者造成的风险极小。因此，在充分保障患者隐私和权益的前提下，患者方面未要求提供知情同意。

1.2 纳入、排除标准

本研究纳入的是符合Sepsis-3诊断标准并入住ICU的成年患者。对于存在多次入院或多次入住ICU记录的患者，仅提取其首次入院且首次入住ICU的相关数据进行分析。排除标准主要是ICU住院时间<24 h（见图1）。

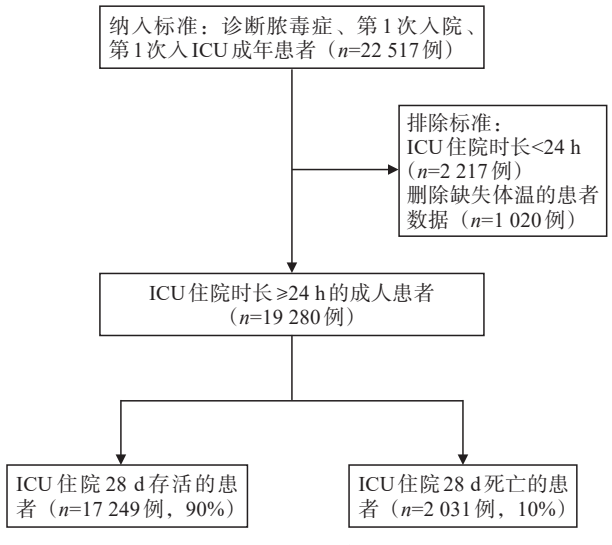


图1 MIMIC-Ⅳ队列的数据提取流程

Figure 1 Data extraction process from the MIMIC-Ⅳ cohort

1.3 数据提取与处理

使用结构化查询语言（Structured Query Language，SQL）从MIMIC-Ⅳ数据库提取数据，所使用的代码由GitHub提供（https://github.com/MIT-LCP/mimic-iv）。收集的数据包括患者的人口

统计学信息（性别、年龄、种族）、感染部位（血液）以及入住ICU后24 h内的生命体征、治疗、实验室指标、合并症、预后、住院时间等。从武汉大学中南专病库中获取了患者数据，提取了符合纳入、排除标准的患者的以上信息。

为了减少潜在偏差，本研究删除了缺失体温的患者数据和数据中缺失值>20%的变量。其他存在缺失值的变量，缺失值<10%的变量则使用均值填补，缺失值≥10%的变量则使用多重插补法填补，多重插补通过R（4.3.2）中的“mice”包实现。

1.4 结果

主要结局是ICU内28 d全因死亡率，次要结局包括ICU死亡率、住院死亡率、ICU住院时长、住院时长以及国际标准化比值（International Normalized Ratio，INR）、PT、部分凝血活酶时间（Partial Thromboplastin Time，PTT）/活化部分凝血活酶时间（Activated Partial Thromboplastin Time，APTT）。

1.5 统计分析方法

采用Kolmogorov-Smirnov检验评估连续变量的正态性，正态分布的连续变量以平均值±标准差表示，偏态分布的变量以中位数、四分位数间距（media，IQR）表示，分类变量以数字和百分比表示。本研究根据患者体温与预后的关系分为3组，正态分布变量使用单因素方差分析进行分析，偏态分布变量则采用Kruskal-Wallis H检验，分类变量根据需要使用Pearson卡方检验或Fisher精确检验。在控制混杂因素的情况下，通过多因素Logistic回归评估肝素使用情况与ICU内28 d全因死亡率之间的关系，并采用Kaplan-Meier方法构建生存曲线。

所有统计分析均使用R（4.3.2）进行，P<0.05被认为差异具有统计学意义。

2 结果

MIMIC-Ⅳ队列共纳入19 280例患者，武汉大学中南医院队列共纳入2 590例患者。2个队列的患者按照体温分为3组：低体温组（≤37.0℃），适当体温组（37.0~38.5℃），高体温组（>38.5℃）。

2.1 脓毒症患者体温和死亡率成非线性关系

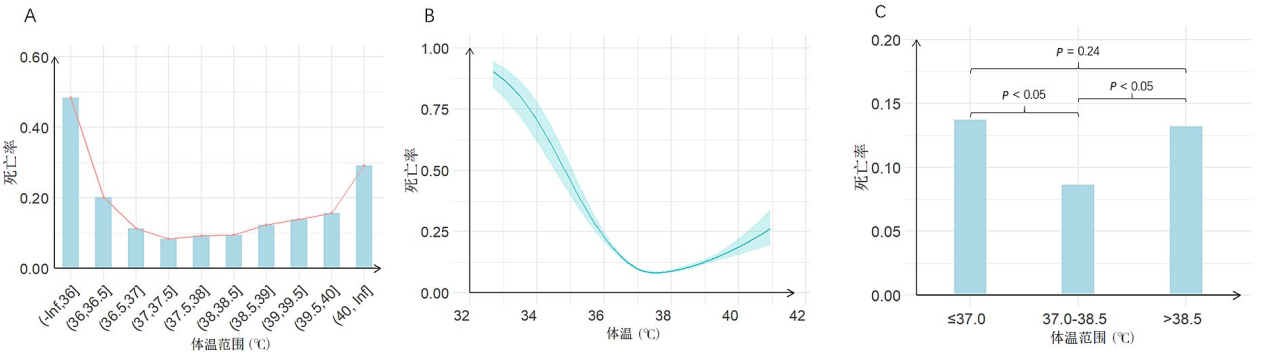
在MIMIC-Ⅳ队列中，本研究将患者入住ICU后24 h内测得的最高体温以0.5℃为间距分为10组计算ICU内28 d全因死亡率，并进行限制性立方样条分析，均表现出体温与死亡率的非线性关系。将死亡率最小的3组合并为适当体温组（37.0~38.5℃），其余分为低体温组（≤37.0℃）和高体温组（>38.5℃），其ICU内28 d全因死亡率分别为8.64%、13.73%和13.2%。低体温组ICU内28 d全因死亡率显著低于其他2组（P<0.05，见图2）。

2.2 患者的基线特征

MIMIC-Ⅳ队列，低体温组的患者呈现出以下特点：年龄更大、体重更轻、合并症发生率更高以及简化急性生理学评分Ⅱ评分（Simplified Acute Physiology Score Ⅱ，SAPS Ⅱ）最高，ICU住院时间和总住院时间最短。而高体温组的患者则相反，其年龄最小，白色人种占比最高，体重最重，且合并症的发生率较低（见表1）。

2.3 低体温组PT、PTT更长

MIMIC-Ⅳ队列中，死亡患者的PT（16.70，13.70~24.40）和PTT（38.60，29.90~61.30）较存活患者的PT（14.70，13.00~17.50）和PTT（32.50，28.20~41.70）延长（P<0.05）；在不同体温分组中，



A：MIMIC-Ⅳ队列，患者体温以0.5℃为间距，分为10个体温组并计算每组患者的ICU内28 d全因死亡率，其中死亡率<10%的分别是（37.0℃，37.5℃]（8.21%）、（37.5℃，38.0℃]（8.97%）和（38.0℃，38.5℃]（9.24%）；B：MIMIC-Ⅳ队列，ICU内28 d全因死亡率-体温的限制性立方样条；C：MIMIC-Ⅳ队列，不同体温分组的ICU内28 d全因死亡率。

图2 MIMIC-Ⅳ队列，脓毒症患者的体温与ICU内28 d全因死亡率的关系

Figure 2 Relationship between body temperature and 28-day all-cause mortality in the ICU for sepsis patients in the MIMIC-Ⅳ cohort

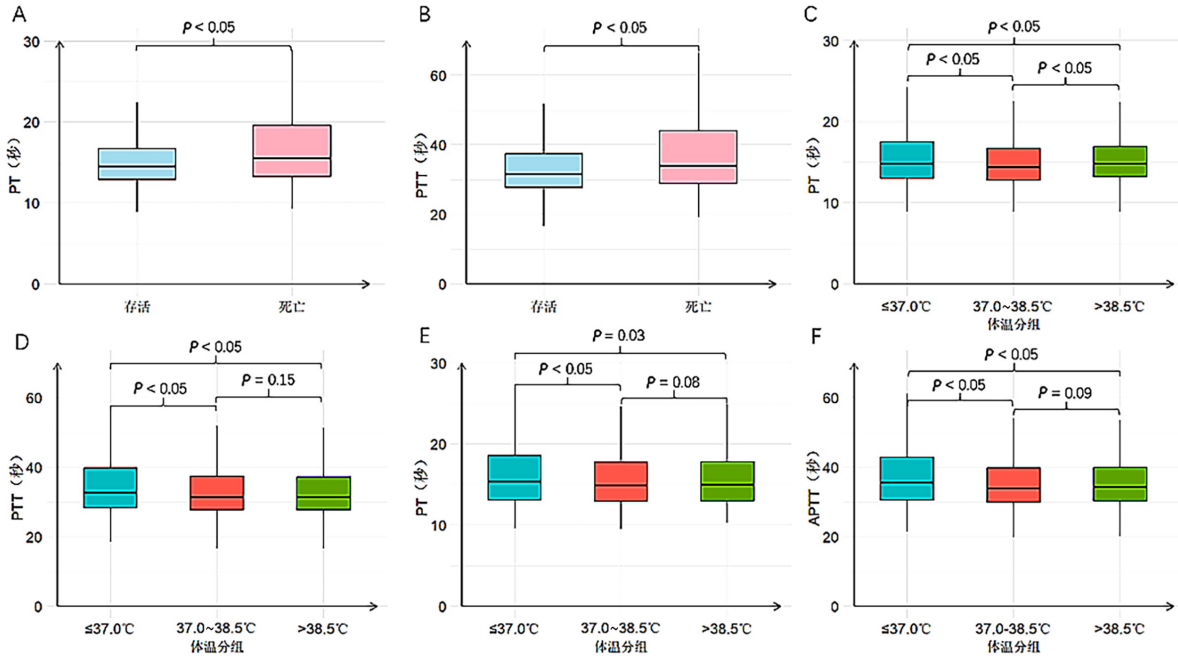
表1 MIMIC-IV队列，不同体温分组脓毒症患者的特征

Table 1 Characteristics of sepsis patients in different body temperature groups in the MIMIC-IV cohort

临床特征	体温分组			*P*值
	低体温组（≤37.0℃）（*n*=5 119）	适当体温组（37.0~38.5℃）（*n*=11 865）	高体温组（>38.5℃）（*n*=2 296）	
性别（男）	2 845（55.6%）	6 850（57.7%）	1 451（63.2%）	< 0.05
年龄（岁）	72.02（60.94~81.98）	67.39（56.30~78.16）	60.60（47.49~72.31）	<0.05
种族（白色人种）	1 691（33.0%）	4 224（35.6%）	988（43.0%）	<0.05
体重（kg）	76.20（64.40~91.25）	80.00（66.80~95.00）	82.00（69.30~98.00）	<0.05
心率（次/min）	81.33（71.80~92.65）	85.69（76.38~96.88）	95.51(83.10~107.39）	<0.05
呼吸频率（次/min）	18.40（16.24~21.28）	18.89（16.72~21.77）	20.96（18.46~24.24）	<0.05
SPO_2（%）	97.12（95.67~98.42）	97.32（95.88~98.59）	97.21（95.73~98.62）	<0.05
SBP（mmHg）	112.27（103.91~122.40）	114.28（106.00~125.23）	113.28（104.89~125.67）	<0.05
DBP（mmHg）	59.84（53.66~66.72）	60.50（54.86~67.13）	61.44（55.92~67.84）	<0.05
MBP（mmHg）	74.77（69.12~81.41）	75.72（70.48~82.56）	75.71（70.21~82.54）	<0.05
机械通气	3 357（65.6%）	7 757（65.4%）	1 437（62.6%）	0.025
RRT	291（5.7%）	524（4.4%）	97（4.2%）	<0.05
血管活性药物	2 374（46.4%）	5 265（44.4%）	1 068（46.5%）	0.021
肝素	2 775（54.2%）	6 138（51.7%）	1 381（60.1%）	<0.05
抗生素	3 385（66.1%）	7 557（63.7%）	953（58.5%）	<0.05
感染部位（血液）	2 122（41.5%）	4 694（39.6%）	1 218（53.0%）	<0.05
血小板计数（$\times10^9$/L）	173（127~236）	176（130~238）	173（130~237）	0.11
INR	1.40（1.20~1.80）	1.30（1.20~1.60）	1.35（1.20~1.60）	<0.05
PT（s）	15.30（13.20~19.30）	14.70（13.00~17.50）	15.00（13.30~17.70）	<0.05
PTT（s）	32.10（27.80~40.60）	30.60（27.10~36.90）	30.80（27.30~36.80）	<0.05
合并症：				
心肌梗死	1 067（20.8%）	1 857（15.7%）	303（13.2%）	<0.05
充血性心力衰竭	1 181（35.4%）	3 042（25.6%）	482（21.0%）	<0.05
脑血管疾病	600（11.7%）	1 878（15.8%）	357（15.5%）	<0.05
慢性肺部疾病	1 417（27.7%）	3 073（25.9%）	475（20.7%）	<0.05
风湿性疾病	200（3.9%）	408（3.4%）	83（3.6%）	0.32
糖尿病	1 610（31.5%）	3 534（29.8%）	645（28.1%）	<0.05
恶性肿瘤	761（14.9%）	1 563（13.2%）	345（15.0%）	<0.05
肾疾病	1 385（27.1%）	2 307（19.4%）	359（15.6%）	<0.05
SOFA	3（2~4）	3（2~4）	3（2~4）	<0.05
SAPS Ⅱ	40（32~50）	37（30~47）	39（30~49）	<0.05
ICU内28 d死亡	703（13.7%）	1 025（8.6%）	303（13.2%）	<0.05
住院死亡	999（19.5%）	1 572（13.2%）	397（17.3%）	<0.05
ICU内死亡	715（14.0%）	1 048（8.8%）	318（13.9%）	<0.05
ICU住院时长（d）	2.83（1.69~5.29）	3.10（1.81~6.37）	4.30（2.26~8.89）	<0.05
住院时长（d）	7.91（5.00~13.80）	8.85（5.38~15.50）	10.70（6.14~19.10）	<0.05

SPO_2（Pulse Oximeter Oxygen Saturation，血氧饱和度）；SBP（Systolic Blood Pressure，收缩压）；DBP（Diastolic Blood Pressure，舒张压）；MBP（Mean Blood Pressure，平均血压）；RRT（Renal Replacement Therapy，肾脏替代治疗）；INR（International Normalized Ratio，国际标准化比值）；PT（Prothrombin Time，凝血酶原时间）；PTT（Partial Thromboplastin Time，部分凝血活酶时间）；SOFA（Sequential Organ Failure Assessment，序贯器官衰竭评估）；SAPS Ⅱ（Simplified Acute Physiology Score Ⅱ，简化急性生理学评分第二版）。

低体温组PT（15.30，13.20~19.30）较适当体温组PT（14.70，13.00~17.50）和高体温组PT（15.00，13.30~17.70）更长，组间比较差异有统计学意义（P<0.05）；低体温组PTT（34.50，29.20~48.80）较适当体温组PTT（32.40，28.20~42.00）和高体温组PTT（32.30，28.10~40.90）更长，组间比较差异有统计学意义（P<0.05），适当体温组和高体温组的PTT之间差异无统计学意义（P=0.15）。院内队列中，低体温组PT（15.70，13.30~20.30）较其他两组PT更长，差异有统计学意义；低体温组APTT（36.10，30.90~45.40）较其他两组APTT更长，差异有统计学意义（见图3）。



A：MIMIC-Ⅳ队列，不同预后的PT比较；B：MIMIC-Ⅳ队列，不同预后的PTT比较；C：MIMIC-Ⅳ队列，不同体温分组的PT比较；D：MIMIC-Ⅳ队列，不同体温分组的PTT比较；E：院内队列，不同体温分组的PT比较；F：院内队列，不同体温分组的APTT比较。

图3 脓毒症患者不同预后、不同体温分组的PT、PTT/APTT的组间比较

Figure 3 Intergroup comparison of PT, PTT/APTT between among sepsis patients with different prognoses and body temperature groups

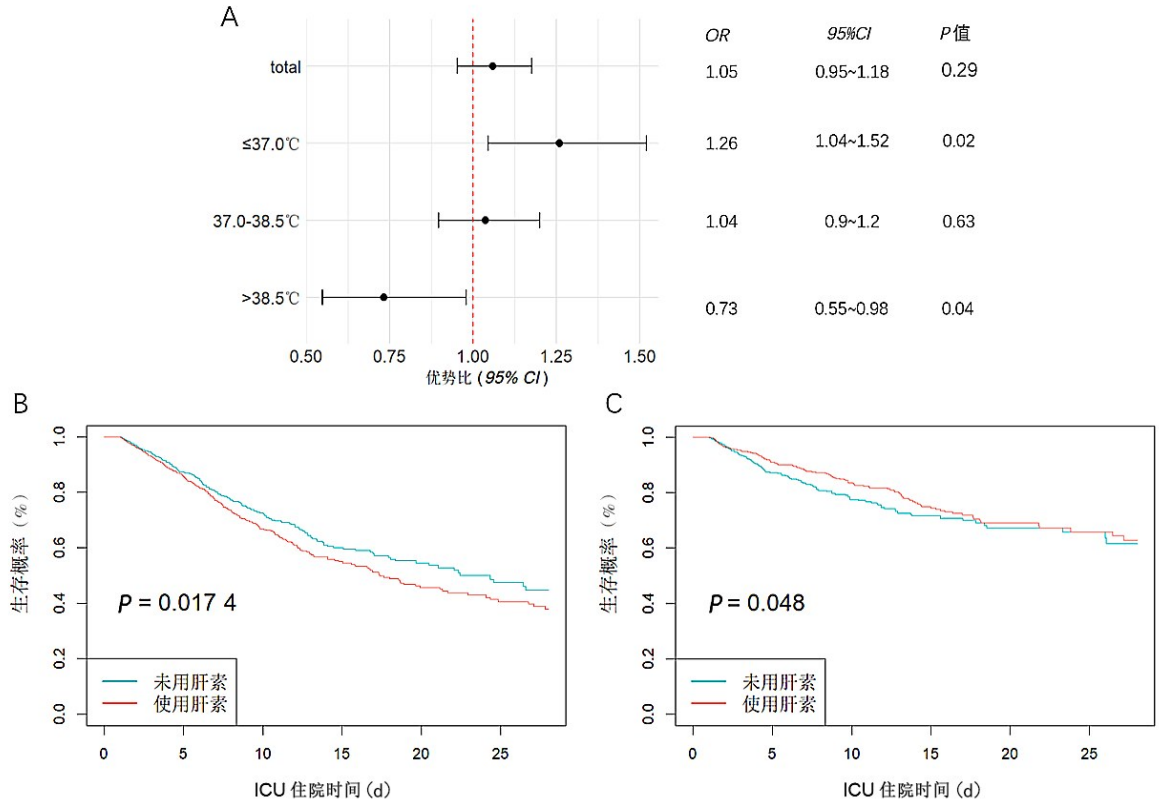
2.4 早期肝素治疗增加低体温组死亡风险，降低高体温组死亡风险

MIMIC-Ⅳ队列中，在调整混杂因素（性别、种族、年龄、心率、平均血压、合并症情况、血液感染情况、SOFA评分和SAPS Ⅱ评分）后，对早期肝素治疗（入住ICU后24 h内进行肝素治疗）情况进行ICU内28 d全因死亡率的多因素Logistic回归分析发现，早期肝素治疗增加了死亡风险（OR=1.05，95%CI 0.95~1.18），但差异无统计学意义（P=0.29）。而在不同体温分组的分析中，早期肝素治疗显著增加低体温组死亡风险（OR=1.26，95%CI 1.04~1.18，P=0.02），增加适当体温组死亡风险（OR=1.26，95%CI 1.04~1.52，P=0.63），显著降低高体温组死亡风险（OR=0.73，95%CI 0.55~0.98，P=0.04）。低体温组和高体温组在ICU住院28 d内的Kaplan-Meier生存分析也显示早期肝素治疗会使低体温组患者的生存概率更低（P=0.017 4）、高体温组患者生存概率更高（P=0.048）（见图4）。

3 讨论

研究表明，入住ICU后24 h内，适当体温组（37.0~38.5℃）脓毒症患者具有更好的预后，而低体温组（<37.0℃）和高体温组（≥38.5℃）的脓毒症患者预后较差；同时低体温组患者表现出更长的PT、PTT，并且与更差的预后相关；早期肝素治疗在不同体温分组的效果也存在差异，会增加低体温组脓毒症患者的死亡风险，减少高体温组脓毒症患者的死亡风险，在适当体温组则没有表现显著差异。

本研究中，不同体温分组脓毒症患者表现出不同的临床特征，对早期肝素治疗的效果也存在差异，这正体现出脓毒症的异质性[22]。脓毒症异质性的免疫特征是失去平衡的炎症反应和免疫抑制[23]。炎症反应始于免疫系统识别到入侵的病原微生物，其特点是多种细胞释放炎症介质（如细胞因子、蛋白酶和活性氧）、补体系统的激活、凝血系统的激



MIMIC-Ⅳ队列，A：不同体温分组早期肝素治疗的28天ICU内全因死亡率的优势比（Odds Ratio，*OR*）森林图，加入的混杂因素包括性别、种族、年龄、心率、平均血压、合并症情况、血液感染情况、SOFA评分和SAPS Ⅱ评分；B：低体温组早期肝素治疗情况的Kaplan-Meier生存分析曲线；C：高体温组早期肝素治疗情况的Kaplan-Meier生存分析曲线。

图4　早期肝素治疗对不同体温分组患者预后的影响

Figure 4　Impact of early heparin therapy on the prognosis of patients in different body temperature groups

活和血管内皮的激活，会导致损伤相关分子模式的释放，加剧炎症反应并促进组织损伤。免疫抑制的特点是免疫细胞功能受损（如T细胞、B细胞和树突状细胞的凋亡、T细胞的耗竭、抗原呈递细胞减少人类白细胞抗原DR亚型的表达）和产生炎症介质的能力被抑制，由表观遗传机制、抗炎细胞因子的释放和Toll样受体信号通路的负调控来调节[24]。炎症反应参与清除病原微生物，免疫抑制则避免过强的炎症反应损伤组织，但个体患者的精确免疫学特征难以确定。低体温的脓毒症患者更可能出现免疫抑制[6,11]，一项研究[25]使用温度轨迹鉴别出4种脓毒症表型，其中“低体温”脓毒症患者死亡率最高，其血象升高的发生率最低、红细胞沉降率（Erythrocyte Sedimentation Rate，ESR）和C反应蛋白（C-Reactive Protein，CRP）水平较低，可能处于低炎症状态，并且这些患者的年龄最大、合并症发生率最高，更可能发生免疫抑制；而“高体温，缓慢降热”的脓毒症患者死亡率较低，血象升高的发生率高、ESR和CPR水平升高，并且年龄最小、合并症发生率最低，可能处于过度炎症状态并且发生免疫抑制的概率更小。本研究中，低体温组的脓毒症患者年龄最大、合并症发生率最高，而高体温组的脓毒症患者则正好相反。可以推测低体温组发生免疫抑制的可能性更大，而高体温组可能存在过强的炎症反应，而死亡率最低的适当体温组则可能存在平衡反应，在早期炎症反应清除病原体后则会减弱以减轻组织损伤。

脓毒症引起的炎症反应会导致凝血激活[26]。病原微生物及产物、炎症介质（包括细胞因子和补体因子）诱导内皮细胞、单核细胞等多种细胞产生组织因子[27]，从而激活凝血级联反应。虽然局部的血栓形成有助于宿主限制病原微生物传播、防止病原微生物侵入组织、识别并募集免疫细胞杀死病原微生物，但异常的血栓形成可能导致全身微血栓形成、血小板消耗以及凝血因子耗竭从而引起弥散性血管内凝血，并影响脓毒症患者预后[28]。基于复杂的病理生理过程，抗凝治疗是否能改善脓毒症患者预后存在争议。几项系统评价[16,18,29-30]对于脓毒症患者接受肝素治疗能否改善预后、是否增加出血等不良预后的研究结果存在差异。一项开放标签、自

适应、多平台、随机临床试验[31]，对于新冠病毒感染危重患者，治疗剂量的肝素抗凝并未改善院内死亡率或减少呼吸机支持的天数。而另一项开放标签、自适应、多平台、对照试验[32]，治疗剂量的肝素抗凝改善了新冠病毒感染非危重患者的院内死亡率。一项全国性队列研究[33]也显示，新冠病毒感染患者早期预防性抗凝治疗与降低30 d死亡风险相关。造成上述差异结果的原因可能与抗凝治疗的时机、剂量、抗凝药物类型、宿主甚至病原微生物类型相关。在入住ICU后48 h内进行预防性肝素治疗可能与脓毒症患者院内死亡率及60 d内死亡率降低有关[34]。肝素除了抗凝作用，还显示出抗炎效果，研究[35]表明肝素可以通过抑制高迁移率族蛋白B1介导的内毒素胞质传递来抑制半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶（Cysteinyl Aspartate Specific Proteinase，caspase-11）的激活，从而抑制脓毒症中caspase-11依赖性的免疫反应。而caspase-11信号传导的阻断能抑制细菌性脓毒症的凝血激活[36]。因此可以推测，在入住ICU24 h内，高体温组脓毒症患者接受肝素治疗会减少微血栓形成并抑制过强的炎症反应，从而减少死亡风险。

综上所述，脓毒症患者的体温与凝血功能存在相关性，适当的体温（37.0~38.5℃）、更短的PT、PTT可能与更好的预后相关，并且早期肝素治疗可以降低高体温（>38.5℃）患者的死亡风险。

本研究存在一些局限性，这是一项单中心回顾性研究；对于凝血功能的评估不够全面，仅存在INR、PT、PTT三个指标；缺乏对不同体温分组患者的炎症指标分析，无法更准确地评估其免疫状态，对于肝素改善高体温组患者预后的机制不能明确；仅分析患者入住ICU后24 h内的INR、PT、PTT以及肝素治疗情况，无入住ICU前肝素使用情况以及入住ICU后肝素使用剂量及方式、凝血功能后期变化情况等，限制了对肝素治疗效果的进一步分析。

参考文献

[1] 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: 801-810.

[2] EVANS L, RHODES A, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Crit Care Med, 2021, 49: e1063-e1143.

[3] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the global burden of disease study[J]. Lancet, 2020, 395: 200-211.

[4] REINHART K, DANIEL S R, KISSOON N, et al. Recognizing sepsis as a global health priority-A WHO resolution[J]. The New England Journal of Medicine, 2017, 377: 414-417.

[5] TAN C L, KNIGHT Z A. Regulation of body temperature by the nervous system[J]. Neuron, 2018, 98: 31-48.

[6] DREWRY A M, FULLER B M, SKRUPKY L P, et al. The presence of hypothermia within 24 hours of sepsis diagnosis predicts persistent lymphopenia*[J]. Critical Care Medicine, 2015, 43: 1165-1169.

[7] DREWRY A M, MOHR N M, ABLORDEPPEY E A, et al. Therapeutic hyperthermia is associated with improved survival in afebrile critically ill patients with sepsis: A pilot randomized trial[J]. Crit Care Med, 2022, 50: 924-934.

[8] SUNDÉN-CULLBERG J, RYLANCE R, SVEFORS J, et al. Fever in the emergency department predicts survival of patients with severe sepsis and septic shock admitted to the ICU[J]. Crit Care Med, 2017, 45: 591-599.

[9] INGHAMMAR M, SUNDEN-CULLBERG J. Prognostic significance of body temperature in the emergency department vs the ICU in Patients with severe sepsis or septic shock: A nationwide cohort study[J]. PLoS One, 2020, 15: e0243990.

[10] SHIMAZUI T, NAKADA T A, WALLEY K R, et al. Significance of body temperature in elderly patients with sepsis[J]. Crit Care, 2020, 24: 387.

[11] DREWRY A M, ABLORDEPPEY E A, MURRAY E T, et al. Monocyte function and clinical outcomes in febrile and afebrile patients with severe sepsis[J]. Shock, 2018, 50: 381-387.

[12] ANGUS D C, VAN DER POLL T. Severe sepsis and septic shock[J]. The New England Journal of Medicine, 2013, 369: 840-851.

[13] HARMON M B A, HEIJNEN N F L, DE BRUIN S, et al. Induced normothermia ameliorates the procoagulant host response in human endotoxaemia[J]. British Journal of Anasethesia, 2021, 126: 1111-1118.

[14] CHEN G, ZHOU T, XU J, et al. The nonlinear relationship between temperature and prognosis in sepsis-induced coagulopathy patients: A retrospective cohort study from MIMIC-Ⅳ database[J]. West J Emerg Med, 2024, 25: 697-707.

[15] BEURSKENS D M H, HUCKRIEDE J P, SCHRIJVER

R, et al. The anticoagulant and nonanticoagulant properties of heparin[J]. Thromb Haemost, 2020, 120: 1371-1383.

[16] TOTOKI T, KOAMI H, MAKINO Y, et al. Heparin therapy in sepsis and sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: A systematic review and meta-analysis[J]. Thromb J, 2024, 22: 84.

[17] MURAO S, YAMAKAWA K. A systematic summary of systematic reviews on anticoagulant therapy in sepsis[J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1869.

[18] FU S, YU S, WANG L, et al. Unfractionated heparin improves the clinical efficacy in adult sepsis patients: A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22: 28.

[19] GUO F, ZHU X, WU Z, et al. Clinical applications of machine learning in the survival prediction and classification of sepsis: Coagulation and heparin usage matter[J]. J Transl Med, 2022, 20: 265.

[20] YAMAKAWA K, UMEMURA Y, HAYAKAWA M, et al. Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis: A nationwide multicentre registry in Japan[J]. Crit Care, 2016, 20: 229.

[21] SPYROPOULOS A C, GOLDIN M, GIANNIS D, et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: The HEP-COVID randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2021, 181: 1612-1620.

[22] LELIGDOWICZ A, MATTHAY M A. Heterogeneity in sepsis: New biological evidence with clinical applications [J]. Crit Care, 2019, 23: 80.

[23] VAN DER POLL T, SHANKAR-HARI M, WIERSINGA W J. The immunology of sepsis[J]. Immunity, 2021, 54: 2450-2464.

[24] VAN DER POLL T, VAN DE VEERDONK F L, SCICLUNA B P, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17: 407-420.

[25] BHAVANI S V, CAREY K A, GILBERT E R, et al. Identifying novel sepsis subphenotypes using temperature trajectories[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200: 327-335.

[26] WU R, WANG N, COMISH P B, et al. Inflammasome-dependent coagulation activation in sepsis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 641750.

[27] GROVER S P, MACKMAN N. Tissue factor: An essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38: 709-725.

[28] MANETA E, AIVALIOTI E, TUAL-CHALOT S, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1144229.

[29] WANG C, CHI C, GUO L, et al. Heparin therapy reduces 28-day mortality in adult severe sepsis patients: A systematic review and Meta-analysis[J]. Crit Care, 2014, 18: 563.

[30] ZARYCHANSKI R, ABOU-SETTA AM, KANJI S, et al. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: A systematic review and Meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2015, 43: 511-518.

[31] GOLIGHER E C, BRADBURY C A, MCVERRY B J, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19[J]. N Engl J Med, 2021, 385: 777-789.

[32] LAWLER P R, GOLIGHER E C, BERGER J S, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19[J]. N Engl J Med, 2021, 385: 790-802.

[33] RENTSCH C T, BECKMAN J A, TOMLINSON L, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: Cohort study[J]. BMJ, 2021, 372: n311.

[34] ZOU Z Y, HUANG J J, LUAN Y Y, et al. Early prophylactic anticoagulation with heparin alleviates mortality in critically ill patients with sepsis: A retrospective analysis from the MIMIC-Ⅳ database[J]. Burns Trauma, 2022, 10: tkac029.

[35] TANG Y, WANG X, LI Z, et al. Heparin prevents caspase-11-dependent septic lethality independent of anticoagulant properties[J]. Immunity, 2021, 54: 454-467.e6.

[36] YUAN C, WU M, XIAO Q, et al. Blocking Msr1 by berberine alkaloids inhibits caspase-11-dependent coagulation in bacterial sepsis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6: 92.