

急性呼吸窘迫综合征表型研究的现状与未来

何梦菲,赵玉杰,任佳佳,石 晶,王 岗

西安交通大学第二附属医院重症医学科,陕西 西安 710004

【摘要】 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种由肺炎、非肺部感染、创伤、输血、烧伤、误吸或休克等易感危险因素诱发的急性弥漫性炎症性肺损伤,具有较高的发病率、死亡率。然而,大量关于 ARDS 治疗的临床研究并未取得成功。重要的原因之一是 ARDS 临床和生物学异质性强,单一的治疗方法并不能改善患者的临床预后,而将 ARDS 这一异质性综合征分为更同质的亚组可能会在识别有效治疗方面取得更多成功。本文旨在对目前 ARDS 表型分类予以论述,以帮助临床工作者更好地识别并理解 ARDS 表型,并进一步予以精准个体化治疗,改善 ARDS 患者预后。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征;表型;个体化治疗

【中图分类号】 R563.8

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)04-0044-04

Current status and future of phenotypic research on acute respiratory distress syndrome HE Meng-fei, ZHAO Yu-jie, REN Jia-jia, SHI Jing, WANG Gang *Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China*

【Corresponding author】 WANG Gang

【Abstract】 Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a kind of acute diffuse inflammatory lung injury induced by susceptible risk factors such as pneumonia, non-pulmonary infection, trauma, blood transfusion, burns, aspiration or shock. It has high morbidity and mortality. However, a large number of clinical studies on ARDS treatment have not been successful. One of the important reasons is that ARDS is clinically and biologically heterogeneous. A single treatment approach does not improve the clinical prognosis of patients. However, dividing this heterogeneous syndrome into more homogeneous subgroups may lead to greater success in identifying effective treatments. This paper aims to discuss the current classification of ARDS phenotypes. It is to help clinicians better identify and understand the phenotypes of ARDS and further provide accurate individualized treatment to improve the prognosis of ARDS patients.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Phenotype; Individualized therapy

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种以急性发作和难治性低氧血症为特征的临床综合征^[1],全球危重症患者 ARDS 的发病率约为 10%,死亡率为 30%~40%^[2,3]。随着 50 多年来人们对 ARDS 诊断标准、诊疗理念和治疗策略的深入认识,目前认为 ARDS 是一种由多种病因引起、多种基因变异及环境与环境相互作用而导致的具不同病理生理的临床异质综合征^[4]。当前临床面临的重大挑战是不同患者对治疗的反应存在较大差异,难以形成普适化的 ARDS 治疗规范^[5,6]。因此,对 ARDS 中不同亚群或表型的识别可能会增强对 ARDS 的理解并提高未来临床试验的成功率,为未来 ARDS 的个体化精准治疗提供基础。

1 ARDS 病因表型

明确 ARDS 病因仍然是改善 ARDS 患者结局的关键。据统计,ARDS 最常见危险因素是肺炎、误吸、非肺源脓毒症、创伤及输血所致 ARDS 目前少见,电子烟所致 ARDS 近年开始逐渐被关注^[4]。早在 1994 年的 AECC 标准中就已提到病因分型,根据发病诱因可以将患者分为肺内型和肺外型。其中肺内型为肺炎、误吸、肺挫伤等导致的直接肺损伤;肺外型为脓毒症、非胸部创伤、输血等导致的间接肺损伤^[7]。

不同病因表型的 ARDS 在病理生理、影像学、血清生物学标志物、呼吸力学等方面有所差异。病理生理学方面,肺内型较肺外型有更明显的肺泡塌陷、纤维蛋白沉积和肺泡壁水肿,肺内型 ARDS 肺泡上皮损伤较广泛,透明膜可能不连续,较厚,肺外型 ARDS 可能以肺毛细血管内皮损伤为主,间质水肿明显,而肺泡 I、II 型细胞完整,透明膜比较均一,较薄^[8];影像学方面,肺内型 ARDS 主要以实变为主,而肺外型 ARDS 更多呈现弥散型、磨玻璃影样表现^[9];研究 ARDS 患者上皮和内皮损伤与炎症血浆生物标志物时发现肺内型 ARDS 表面活性蛋白 D (SP-D)高,肺内型 ARDS 血管生成素 2 (Ang-2)、血

【基金项目】 陕西省高层次人才特殊支持计划资助项目

【通讯作者简介】 王岗,男,博士,研究员,教授,博士研究生导师。西安医学会重症医学分会主任委员,中国医药教育协会血栓与止血危重病专业委员会副主任委员,中国病理生理学会危重病医学专业委员会青年专家委员会副主任委员。主要研究方向:中性粒细胞弹性蛋白酶在急性呼吸窘迫综合征中病理机制研究。

管性血友病因子(vWF)及白细胞介素(IL)-6、IL-8水平高,这提示肺内型肺损伤与严重的肺上皮细胞损伤相关性更强,而肺外型肺损伤更多与严重血管内皮损伤相关^[10];个体化治疗方面,直接肺损伤对呼气末正压通气(positive end-expiratory pressure, PEEP)的反应欠佳,对俯卧位的反应性稍好,间接肺损伤对 PEEP 和肺复张的反应更好^[11,12]。

2 ARDS 影像学表型

ARDS 影像学表现间存在差异,早期识别并区分肺形态学有助于选择更合适的机械通气策略。2000 年有研究通过 ARDS 影像学特征将其分为局灶型和非局灶型(弥散型),局灶型 ARDS 是指受累的肺叶/段在 CT 上呈局灶或斑片型改变,而非局灶型 ARDS 主要表现为弥漫性的肺病变^[13]。

不同形态学分型的 ARDS 患者对 PEEP 产生的复张和改善氧合的效应存在差异,这取决于肺可复张性^[14]。PEEP 可使弥散型病变的肺泡复张但不伴过度膨胀进而升高 PaO₂,而局灶型病变则产生轻度的肺泡复张并伴有此前已通气区域的过度膨胀导致气压伤^[13]。有研究为评价局灶型和弥散型 ARDS 的肺可复张型的差异,发现当 PEEP 从 5 增加至 15 cmH₂O 时,弥散型患者的驱动压和弹力的下降高于局灶型、氧合改善高于局灶型、死腔减少少于局灶型,表明弥散型患者的肺可复张性更高,对肺复张的反应更好^[15]。而 LIVE 研究^[16]为评价局灶型和弥散型 ARDS 采用低 PEEP、高潮气量或高 PEEP、低潮气量对预后的影响,由于其中 21% 的患者被错误归类为局灶性或非局灶性浸润 ARDS,进而导致了阴性结果。

对此,应在影像学差异的基础上进一步探索评估不同表型 ARDS 肺可复张性的方法,结合肺部形态差异及肺可复张性给予患者个体化的通气策略,以降低病死率。Critical Care Update 2020 呼吸机相关肺损伤章节^[17]中针对如何评价 ARDS 患者肺可复张性阐述了复张/膨胀比的概念,通过一次呼吸动作中 PEEP 的下降,测量给定 PEEP 范围内的复张肺容积,计算复张肺的顺应性,复张肺顺应性与 ARDS 患者“婴儿肺”顺应性之比为复张/膨胀比,利用复张/膨胀比指数有助于区分具有不同肺可复张性的 ARDS 患者^[19-21]。但未来仍需进一步行前瞻性研究通过测量复张/膨胀比评估不同影像学表型 ARDS 患者的肺可复张性差异,实现基于力学、影像学的肺可复张性精准分型。

3 ARDS 炎症表型

感染、创伤等各种原因引发的过度炎症反应是

ARDS 病理生理学的基本特征^[18],尽早识别炎症反应的起始部位、评估炎症反应严重程度,予以不同程度的抗炎及不同支持力度的机械通气策略对改善患者预后至关重要。基于炎症反应的严重程度可以将 ARDS 分为高炎症型和低炎症型。通过对 ARDSnet 两个随机对照研究的临床和生物学数据进行潜在类别分析发现高炎症表型具较高的炎症细胞因子血浆浓度,如:IL-6、IL-8、可溶性肿瘤坏死因子受体-1、纤溶酶原激活物抑制因子 1,及较低的血清碳酸氢盐水平和较高的血管升压药需求,低炎症表型表现为较低浓度的炎症细胞因子、较高的血清碳酸氢盐水平和较低的血管升压药需求^[19,20]。高炎症表型患者在采用较高 PEEP 策略^[21]、开放型液体管理^[22]和辛伐他汀^[23]的情况下死亡率较低。

虽然 LCA 分型得到了大量试验数据的支持,但多个变量的复杂模型在临床应用仍受到限制。同时,一般认为疾病早期、肺外源性、高炎症型、弥漫性病变的肺可复张性较好,但是并不意味着肺源性、低炎症病变的 ARDS 患者肺没有可复张性。所以临床上如何区分高炎症及低炎症表型患者,以及 ARDS 患者肺可复张性与炎症表型之间的相关性如何,仍需要进一步行前瞻性观察研究。

4 ARDS 凝血表型

感染或组织损伤后免疫细胞及血小板最初被招募到受损的部位,诱发炎症反应及凝血级联反应,被激活的凝血因子、血小板、内皮细胞和免疫细胞之间的相互作用,又进一步放大了炎症反应及凝血的激活,最终导致失调的炎症反应和异常的凝血激活,促进了 ARDS 的发生、发展,影响 ARDS 的病程和预后。有研究发现,严重急性呼吸系统综合征冠状病毒-2(SARS-CoV-2)感染引起的免疫反应导致 2019 冠状病毒病(COVID-19)患者的凝血系统激活和高凝状态^[24]。

有研究对 7 例 COVID-19 患者及 7 例甲型流感 ARDS 患者进行尸检发现,COVID-19 患者和甲型流感 ARDS 患者肺组织均存在弥漫性肺泡损伤和微血栓,但 COVID-19 患者微血栓的数量是甲型流感 ARDS 患者的 9 倍^[25]。2022 年一项 20 例 COVID-19 患者及 21 例呼吸衰竭伴弥漫性肺泡损伤患者多维度比较肺实质和血管的改变,发现 COVID-19 患者肺组织炎症及水肿程度较高、肺血管增多、肺血管血栓性栓塞较多^[26]。这可能由于 SARS-CoV-2 与细胞膜血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)特异性结合导致 ACE2 表达下降

及功能障碍,抑制血管紧张素 I(angiotensin I, AngI)向血管紧张素 AngI-7 的转换,增强 ACE/AngII/AT1 型受体轴,两者共同促进血管收缩、炎症反应,增加血小板敏感性,进一步促进血栓的形成^[27]。同时,不同 ARDS 患者粒细胞激活后产生的弹性蛋白等的量不同,所带来的肺泡上皮、血管内皮的损伤,血液内凝固系统的激活程度不同。对此,一项总结当前全球在管理 COVID-19 相关凝血病方面经验的研究,发现 78% 受访者建议对所有 COVID-19 住院患者进行预防性抗凝治疗^[28]。2021 年一项 RCT 研究发现非危重 COVID-19 患者中,治疗剂量抗凝提高了存活率、减少了对心血管或呼吸器官支持的使用^[29]。

炎症和凝血的协同激活是机体一种保护的防御机制,今后仍需要进一步深入探索在炎症与凝血关系中发挥重要作用的分子机制,明确 ARDS 患者凝血状态,针对凝血异常给予抗凝、纤溶酶或其他调节凝血系统治疗,纠正内皮损伤导致的炎症及凝血功能紊乱,减少 ARDS 患者死腔通气、改善氧合、减轻肺损伤,优化 ARDS 患者的管理和治疗。

5 ARDS 纵向表型分型

目前大多数 ARDS 的表型模式分型方法依赖于静态、横断面时间点的数据,具有局限性,为了更好地理解 ARDS 发展过程和不同阶段的临床特征,需要了解 ARDS 的时间动态学和表型随时间变化的含义,即纵向表型。

2023 年发表在《Critical Care》上一项关于 ARDS 患者纵向表型的研究^[30],基于中国重症监护数据库和四项 ARDS 随机临床试验,使用潜在类别分析对 ARDS 患者识别出三类潜在类别分析模型,其中第 2 类以肺机械功能障碍为特征,较低的 PEEP 及限制性液体策略可能更有益,而对于具有肺外功能障碍表型(第 3 类)患者,较高的 PEEP 及自由液体策略可能更适合。但该研究首次探索性地研究 ARDS 纵向表型,仍存在一定限制性,如中国重症监护数据库和 ARDSNet 试验可能与实际临床环境中的 ARDS 患者不同,且文章治疗效果的异质性分析是基于 ARDSnet 二次分析得到的,可能受到原始试验设计的影响,比如治疗效果的差异可能与患者的基础疾病、治疗时机、治疗依从性等多种因素相关。后续仍需要更多的前瞻性纵向观察研究验证、扩展纵向表型相关研究结果,确定纵向表型的普遍性。深入研究 ARDS 患者表型随时间的演变机制、纵向表型与炎症表型及不同治疗策略的相关性,为新治

疗策略、药物开发提供理论基础,推动 ARDS 患者表型指导的个体化治疗。

6 展望

目前 ARDS 的临床表型主要分为病因学表型、生理学表型、生物学表型、影像学表型,但仍没有能力把所有的表型整合在一起,而单一的表型很难反映出整体救治思路,无法对 ARDS 患者做出最佳治疗策略,需进一步行前瞻性研究探索基于力学、影像学的肺可复张性和基于炎症指标的炎症反应、凝血反应间的相关性。未来的研究可以利用机器学习、人工智能技术整合和分析大数据,开发更综合的表型分类系统。通过深入了解不同 ARDS 表型的病理生理学特点,基于不同 ARDS 表型特点给予个体化治疗策略,达到精准治疗目标,进而改善 ARDS 患者的预后。

【参考文献】

- [1] Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 209(1): 37-47.
- [2] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. Jama, 2016, 315(8): 788-800.
- [3] Liu L, Yang Y, Gao Z, et al. Practice of diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome in mainland China: a cross-sectional study[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(9): 5394-5404.
- [4] Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes[J]. Lancet, 2022, 400(10358): 1145-1156.
- [5] Matthay MA, McAuley DF, Ware LB. Clinical trials in acute respiratory distress syndrome: challenges and opportunities[J]. Lancet Respir Med, 2017, 5(6): 524-534.
- [6] Khan YA, Fan E, Ferguson ND. Precision medicine and heterogeneity of treatment effect in therapies for ARDS[J]. Chest, 2021, 160(5): 1729-1738.
- [7] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on Ards. definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149(3 Pt 1): 818-824.
- [8] Menezes SL, Bozza PT, Neto HC, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses[J]. J Appl Physiol (1985), 2005, 98(5): 1777-1783.
- [9] Hoelz C, Negri EM, Lichtenfels AJ, et al. Morphometric differences in pulmonary lesions in primary and secondary ARDS. A preliminary study in autopsies[J]. Pathol Res Pract, 2001, 197(8): 521-530.
- [10] Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, et al. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies[J]. Chest, 2015, 147(6): 1539-1548.

- [11] Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158(1): 3-11.
- [12] Lim CM, Jung H, Koh Y, et al. Effect of alveolar recruitment maneuver in early acute respiratory distress syndrome according to antiderecruitment strategy, etiological category of diffuse lung injury, and body position of the patient[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(2): 411-418.
- [13] Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group [J]. *Intensive Care Med*, 2000, 26(7): 857-869.
- [14] Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(17): 1775-1786.
- [15] Coppola S, Pozzi T, Gurgitano M, et al. Radiological pattern in ARDS patients: partitioned respiratory mechanics, gas exchange and lung recruitability[J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1): 78.
- [16] Constantin JM, Jabaudon M, Lefrant JY, et al. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(10): 870-880.
- [17] Khemani RG, Lee JT, Wu D, et al. Update in critical care 2020 [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(9): 1088-1098.
- [18] Frantzeskaki F, Armaganidis A, Orfanos SE. Immunothrombosis in acute respiratory distress syndrome: cross talks between inflammation and coagulation[J]. *Respiration*, 2017, 93(3): 212-225.
- [19] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies[J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(7): 727-759.
- [20] Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(8): 611-620.
- [21] Maddali MV, Churpek M, Pham T, et al. Validation and utility of ARDS subphenotypes identified by machine-learning models using clinical data: an observational, multicohort, retrospective analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(4): 367-377.
- [22] Famous KR, Delucchi K, Ware LB, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(3): 331-338.
- [23] Sinha P, Delucchi KL, Meauley DF, et al. Development and validation of parsimonious algorithms to classify acute respiratory distress syndrome phenotypes: a secondary analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(3): 247-257.
- [24] Méndez J, González AM, Insua AM, et al. Evolution of digestibility by Hind III: an analysis by light and electron microscopy[J]. *Genetica*, 1988, 78(1): 57-62.
- [25] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(2): 120-128.
- [26] Villalba JA, Hilburn CF, Garlin MA, et al. Vasculopathy and increased vascular congestion in fatal COVID-19 and acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206(7): 857-873.
- [27] Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection [J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 76: 14-20.
- [28] Rosovsky RP, Sanfilippo KM, Wang TF, et al. Anticoagulation practice patterns in COVID-19: A global survey [J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2020, 4(6): 969-983.
- [29] Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(9): 790-802.
- [30] Chen H, Yu Q, Xie J, et al. Longitudinal phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome: a multi-database study[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 340.

(收稿日期:2024-06-06;修回日期:2024-06-15)

(本文编辑:侯晓林)