

文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cxyb.003221

急性呼吸窘迫综合征内表型的研究进展

黄 伟,林时辉,徐 眇

(重庆医科大学附属第一医院重症医学科,重庆 400016)

【摘要】急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是重症监护病房中一种常见的危重症疾病。由于对该疾病的认识尚且不足,其诊断及治疗仍充满挑战,病死率也一直居高不下。越来越多的学者认为 ARDS 在临床和生物学上都具有相当大的异质性,这引起不少学者的研究兴趣。本文旨在总结 ARDS 内表型的研究进展,以期为更好地认识其发病机制、为患者制定个性化治疗提供参考,促进 ARDS 的治疗早日迈向精准医学。

【关键词】急性呼吸窘迫综合征;内表型;异质性;精准医学

【中图分类号】R459.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-02-23

Research progress of subphenotype of acute respiratory distress syndrome

Huang Wei, Lin Shihui, Xu Fang

(Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common critical disease in intensive care unit. Due to insufficient understanding of the disease, its diagnosis and treatment are still challenging, and the mortality remains high. More and more scholars believe that ARDS has considerable heterogeneity in clinical and biological aspects, which has aroused the interest of many scholars. This article aims to summarize the research progress of the subphenotype of ARDS, so as to provide reference for better understanding of its pathogenesis, formulate individual treatment for patients, and promote the treatment of ARDS towards precision medicine as soon as possible.

【Key words】acute respiratory distress syndrome; subphenotype; heterogeneity; precision medicine

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种异质性临床综合征,以起病急、影像学提示双肺呈现浸润性改变、非心源性肺水肿及严重低氧血症等为主要特点^[1]。ARDS 是危重病患者中的一种常见疾病。1 项来自全球 459 个重症监护室(intensive care unit, ICU)、纳入 29 144 名患者的观察性研究显示,10% 的 ICU 患者和 23% 需要机械通气的 ICU 患者被诊断为 ARDS^[2]。在新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)全球流行期间,有研究发现在 COVID-19 住院患者中,其 ARDS 的患病率为 20%^[3]~67%^[4]。从 1967 年 Ashbaugh 等第一次描述 ARDS^[5],到 1994 年美欧共识会议(American-European Consensus Conference, AECC)初步提出关于 ARDS 的定义^[6],再到 2012 年制定并一直沿用至今的柏林定义^[1],已有 50 多年。在此期间

作者介绍:黄 伟,Email:863942214@qq.com,

研究方向:脓毒症和急性呼吸窘迫综合征的诊治。

通信作者:徐 眇,Email:xufang828@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82172161)。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230531.1603.008.html>

(2023-06-01)

ARDS 的定义和诊断标准几经修改,人们对 ARDS 的流行病学、病理生理及发病机制等都有了进一步的认识^[7]。一些支持治疗措施也被认为是有效的,如俯卧位通气、肺保护性机械通气^[8-9]。由于全球对 ARDS 的认识尚且不足,其诊断仍具有挑战性,目前仍没有大型多中心临床试验能够证明药物干预能够缩短 ARDS 患者的机械通气时间或改善预后,其病死率一直居高不下。有研究表明,ARDS 患者的住院死亡率为 34.9%~46.1%,而 COVID-19 并发 ARDS 患者的病死率接近 50%^[2,4]。可能原因是 ARDS 在临床和生物学上都具有相当大的异质性,不同的内表型对同一组干预措施的治疗反应存在较大差异^[10-12]。近年来不少学者对 ARDS 的异质性展开了研究,在 ARDS 内表型的研究上也有了新的发现。COVID-19 的暴发流行更加激起了学者们对 ARDS 这种异质性综合征的兴趣,如探讨 COVID-19 导致的 ARDS 在临床和生物学上的特征、同一组干预措施的治疗反应和预后等问题^[13-15]。本文总结近年来 ARDS 内表型的研究现状,探讨其内表型在生理、影像、临床及生物学上的特征,以期为更好地理解 ARDS 的发病机制、为患者制定个性化治疗提供参考,从而促进 ARDS 治疗早日迈向精准医学。

1 内表型相关概念阐述

1.1 异质性、表型、内表型及内型

异质性是指由于疾病病因或发病机制等不同,在个体上存在差异^[7]。表型指在基因和环境相互作用下,疾病表现出来的共同特征^[16],如符合柏林定义 ARDS 患者的特征^[1]。内表型是根据疾病特定的生物学、临床特点及对治疗的不同反应,将表型进一步划分^[17],如急性冠脉综合征的患者根据心电图和心肌酶谱的不同,可将其进一步划分为不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死及 ST 段抬高型心肌梗死 3 个不同的亚群^[18]。内型被认为是具有独特病理生理或发病机制的内表型^[17],如哮喘患者中患有过敏性哮喘、阿司匹林敏感性哮喘、迟发性高嗜酸粒细胞性哮喘的患者^[19]。目前对 ARDS 的病理生理及发病机制知之甚少,关于其内型的定义纯粹是假设。

1.2 预测富集和预后富集

富集策略具有降低疾病异质性的潜力,是一种可以通过选择最有可能受益的人群来实现精准医学的方法^[20],这对 ARDS 异质性综合征的研究尤其重要。富集策略包括预测富集和预后富集,在临床试验中选择对特定治疗更有可能产生反应的内表型患者称为预测富集策略;选择相似的预后不良风险较高的内表型患者称为预后富集策略^[11]。

2 急性呼吸窘迫综合内表型的分型

2.1 生理学分型

基于生理学指标分型并不是一种新的方法,如 ARDS 的柏林定义根据 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 的大小将 ARDS 患者分为 3 种亚群(轻度、中度和重度),其比值越小,死亡率越高^[1]。这种分型方法可以为临床试验提供预后富集。在最近的几项随机对照试验中,如 ACURASYS 早期连续神经肌肉阻滞试验和 PROSEVA 俯卧位试验,都是针对中重度 ARDS 患者($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$)展开的试验。与对照组相比,实验组可改善中重度 ARDS 患者的预后^[21-22]。而在 ROSE 重新评估早期持续神经肌肉阻滞试验中,目标人群同样是中重度 ARDS 的患者($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$),在 ARDS 早期连续使用神经肌肉阻滞剂,实验组与对照组的 90 d 死亡率并没有统计学差异^[23]。在 Maiolo 等的试验中,以 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 150 \text{ mmHg}$ 为阈值,将中度 ARDS 患者划分为轻-中度和中-重度 ARDS 2 个亚组。2 组患者虽然呈现明显不同的解剖和生理特征,如中-重度 ARDS 患者的气道压力峰值、二氧化碳浓度较高而 pH 较小、肺的病变不均匀性较大、肺水和塌陷的肺组织较多以及肺可复张性较强,但两亚组患者死亡率并没有显著的差异^[24]。这类基于生理学分型的优点适用于所有符合柏林定义的 ARDS 患者,不需要专家评估或临床工作者主观判断;缺点是 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 的值变化迅速,如行有创机械通气前,ARDS 患者存在严重低氧血症,但在有创机械通气数分钟后,低氧血症可得到迅速改善。更重要的是这种分型方法并

不能和疾病的发病机制挂钩,如输血相关 ARDS 患者可能与甲型 H1N1 流感所致 ARDS 患者具有相同的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值,但二者的病理生理可能截然不同,并且二者的预后富集也不同^[25]。

近几年,在 COVID-19 全球蔓延期间,对于 COVID-19 导致的 ARDS 患者,Gattinoni L 等^[26-27]根据肺顺应性、通气血流比值等不同将 ARDS 患者划分为 2 种内表型。L 型以肺弹性阻力小、低通气血流比、肺的质量轻及肺的可复张性差为特点,其胸部 CT 表现为磨玻璃影改变,主要分布在胸膜下,气体容积并未改变。而非 COVID-19 相关的 ARDS 更类似 H 型,以肺弹性阻力大、肺的质量重及较好的肺可复张性为特点,其胸部 CT 表现为肺水肿,气体容积明显减小。在治疗反应上二者表现不同:在 L 型中,气管插管的患者如果出现高碳酸血症,潮气量可上调至 6~9 mL/kg,同时因为 L 型患者肺可复张性差,呼气末正压水平(positive end-expiratory pressure, PEEP)控制在 8~10 cmH₂O,俯卧位通气也不作为其常规治疗手段;而对于 H 型患者应该被视为重度 ARDS,采取高 PEEP、俯卧位通气、体外循环支持等治疗措施可能获益。

此外还有几种生理学指标与 ARDS 不良预后相关,如肺泡死腔分数^[28]、呼吸驱动压^[8]及通气比率^[29]等。上述生理学分型对于研究 ARDS 的预后富集或预测富集具有潜在价值。但生理学指标在病程中变化快速,并不能反映 ARDS 患者病理生理学差异,也限制了其临床使用。

2.2 临床分型

可能认识到生理学分型的局限性,一些学者又转向研究临床分型的指标,以期提高预测或预后富集。

2.2.1 病因分型 根据病因可将 ARDS 区分为直接肺损伤(肺内型、原发性)和间接肺损伤(肺外型、继发性)。前者的病因包括严重肺部感染、肺挫伤、误吸、溺水、脂肪栓塞等,后者包括脓毒症、急性胰腺炎、多次大量输血、非肺部创伤、体外循环支持等^[12]。不少学者发现二者在生理学、影像学、治疗反应及生物学上都存在明显差异。Shaver CM 等^[30]发现肺内型 ARDS 的肺泡上皮损伤更突出,肺部 CT 显示磨玻璃样改变和实变同时存在,呈不对称分布,对俯卧位通气治疗较敏感,但对 PEEP 的增加反应较差;而肺外型 ARDS 的内皮损伤更严重,肺部 CT 提示以磨玻璃样改变为主,分布较集中,对增加 PEEP 和肺复张的治疗效果较好。Calfee CS 等^[31]对 100 例 ARDS 和严重脓毒症患者进行了单中心研究,并对 853 例来自多中心随机对照试验的 ARDS 患者进行了二次分析。2 项研究均表明,肺内型 ARDS 患者的肺上皮损伤生物标志物表面活性蛋白 D(surfactant protein D, SPD) 水平显著高于肺外型 ARDS 患者,而内皮损伤生物标志物血管紧张生成素-2(angiopoietin-2, Ang-2) 水平显著低于肺外型 ARDS 患者。多中心研究的二次分析表明,肺内型 ARDS 患者的血管性血友病因子抗原(von willebrand factor antigen, vWF)、白介素-6(interleukin-6, IL-6) 和白介素-8(interleukin-8, IL-8) 水平明显低于肺外型 ARDS 患者。尽管肺内型和肺外型 ARDS 患者存在明显的异质性,但在 Thille 的研究中,这 2 种不同内表型的患者,对同一 PEEP 水平的肺复张治疗反应却是相同

的。不应该根据 ARDS 的病因来选择 PEEP 水平,并且在这项研究中发现 37% 的 ARDS 患者无法分型^[32]。按照这种分型方法,将给临床工作或实验设计带来挑战。

2.2.2 发病时间分型 ARDS 的发病时间是另一个可以评估患者预后不良的临床指标。Reilly JP 等^[33]观察了一组重大创伤后在不同时间段内发生 ARDS 的患者,以入院后 48 h 为界,将 ARDS 患者划分为早发性(入院<48 h)和迟发性(入院>48 h)2 种内表型。早发性 ARDS 患者与较严重胸外伤程度、较高失血性休克发生率相关。此外,早发性 ARDS 患者有着有更高水平的可溶性糖基化终产物受体(soluble receptor for glycation end-products, sRAGE)和 Ang-2,这表明早发性 ARDS 患者肺泡-毛细血管屏障受损严重,内皮细胞破坏较多。Zhang RY 等^[34]研究发现,入院 48 h 后的迟发性 ARDS 患者 28 d 和 60 d 存活率更低,死亡率更高,这也佐证了 Liao KM 等^[35]提出的迟发性 ARDS 患者预后不良的观点。这种分型方法存在的不足是 ARDS 具体发病时间难以确定,早期识别和诊断这种异质性综合征存在困难。

2.3 影像学分型

肺部 X 线和 CT 也被用于 ARDS 患者的分型,可单独或者与生理指标、临床指标等结合来确定预后不良风险较高的 ARDS 患者。

Warren MA 等^[36]提出的胸部 X 线评分(radiographic assessment of lung edema, RALE)可作为一种非侵入性方法评估肺水肿的程度和 ARDS 的严重程度,监测 ARDS 的治疗反应。研究还表明 RALE 评分越高、氧合指数越低与 ARDS 患者预后不良相关。Matthay MA 等^[37]也同意 Warren 的观点。他们的研究显示,在 ARDS 发病的最初几天 RALE 评分的高低与患者生存率独立相关。根据肺部 CT 影像学的不同,将 ARDS 分为 2 个内表型:弥漫型 ARDS 和局灶型 ARDS,前者的 CT 影像学呈现出肺部弥漫性病变,后者肺部病变主要集中在肺下叶等重力依赖区部位^[38]。1 项前瞻性多中心研究纳入 119 名 ARDS 患者,在发病后 48 h 内进行肺部 CT 扫描以评估肺部特征,将患者分为局灶型组和非局灶型组。研究发现非局灶型 ARDS 患者 28 d 和 90 d 死亡率均高于局灶型 ARDS 患者^[39]。在 1 项多中心、单盲随机对照试验当中,将 400 名患者分为对照组和实验组,在实验组中又按照上述影像学分型方法分为局灶型组和非局灶型组,实施个性化机械通气策略。与对照组相比,个性化机械通气并没有显著降低实验组 90 d 死亡率,可能的原因是研究者将 85 名患者错误归类为局灶型组或非局灶型组^[40]。这种针对内表型的个性化治疗能否改善 ARDS 患者预后有待进一步研究。基于此类分型方法的优点是可快速、方便地获得相关的影像学资料,尤其是肺部 X 线可在床旁拍摄,但对存在广泛肺不张、胸腔积液或病态肥胖等较为复杂影像学资料的判断,需要临床工作者扎实的功底,其中也难免掺杂主观因素。

2.4 生物学分型

基于生理、影像及临床的分型方法都有助于提高医务工作者和科研人员对 ARDS 这种异质性综合征的认识,但缺乏证据证明针对该分型采取的个性化治疗是否会带来益处,可

能的原因是未根据疾病的潜在发病机制来划分内表型。借助生物标志物的分型方法在一定程度上能反映出不同 ARDS 内表型的病理生理,这为我们更好地认识 ARDS 这种异质性综合征及寻找 ARDS 同质性亚群提供了新的方法和有效途径。

基于生物学的分型最常借助的工具是潜在类别分析法(latent class analyses, LCA)。它是一种新的建模统计方法,可以帮助研究人员识别异质群体中具有相似特征的亚群。这些特征可能包括人口学特征、临床特点、治疗反应、并发症和预后等^[41]。Calfee CS 等^[42]基于 2 个关于 ARDS 大型随机对照试验(ARMA 试验和 ALVEOLI 试验)临床和生物学数据,率先采用 LCA 发现了 ARDS 2 种不同的内表型,即高炎症内表型和低炎症内表型。在高炎症内表型中,患者血浆炎症标志物水平较高,如 IL-6、IL-8、可溶性肿瘤坏死因子受体-1(soluble tumor necrosis factor receptor-1, STNFr-1)和纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1),血清碳酸氢盐浓度较低,血管活性药物使用更频繁,死亡率较高。而低炎症内表型的血清碳酸氢盐和蛋白 C 浓度较高,血小板计数较高,死亡率较低。并且有研究发现这 2 种 ARDS 的内表型临床和生物学特征具有时间稳定性^[43]。Famous KR 等^[44]利用 FACTT 试验数据证实了这 2 种内表型的存在,并发现这 2 种内表型对液体治疗反应不同。低炎症内表型组的 90 d 死亡率采用保守液体治疗策略为 26%,采用自由液体治疗策略为 18%;而高炎症内表型组对应地采用这 2 种液体治疗策略的死亡率分别是 40% 和 50%。Calfee CS 等^[45]采用 LCA 对 HARP-2 试验中 539 名患者的数据进行了二次分析,发现在高炎症内表型中,与安慰剂相比,辛伐他汀治疗组 90 d 生存率显著提高,在低炎症内表型和原始试验中没有观察到这种差异。Sinha P 等^[46]同样采用 LCA 对 SAILS 试验数据进行回顾性分析,与 Calfee 等的试验不同,与安慰剂相比,使用瑞舒伐他汀未能改善高炎症内表型患者预后,可能的原因是在 SAILS 试验中选择的是亲水性他汀类药物。尽管利用 LCA 能够鉴别出 2 种不同的内表型,但基于该方法构建的模型纳入变量太多,临床实施困难,不少学者开始通过机器学习算法(machine learning, ML)构建临床分类模型,实现对 ARDS 不同内表型的快速识别。近年来的研究中,Sinha P 等^[47-48]利用 ML 开发出区分 ARDS 内表型的分类模型,利用现成的临床数据和实验室检查能准确识别出 ARDS 高、低炎症内表型。Maddali MV 等^[49]验证了 2 种机器学习临床分类模型,利用第一种模型(以患者生命体征和实验室检查为变量)可以简单、准确地区分 LCA 衍生出的 2 种 ARDS 内表型,这类模型的应用可以增加预后富集,指导个性化治疗。

除了上述的 LCA、ML 方法,聚类分析法(hierarchical clustering)也被用于 ARDS 患者的分型。Bos LD 等^[50]对 MARS 试验中 700 名患者血浆生物标志物进行聚类分析,发现 2 种内表型,即炎症反应型和非炎症型。炎症反应型可以用 5 种血浆标志物(IL-6、γ 干扰素、ANG-1、ANG-2 和 PAI-1)鉴别,且死亡率是非炎症型的 2 倍。Bos LDJ 等^[51]进一步研

究发现,这 2 种内表型外周血白细胞的基因表达存在统计学差异,尤其是参与中性粒细胞活化、胆固醇代谢和氧化磷酸化通路的相关基因。通过分析上述文献发现 Bos 等发现的炎症反应型和 Calfee 等描述的高炎症型存在相似之处,如血清碳酸氢盐减少、IL-6 和 PAI-1 浓度增加等,炎症反应型是否就是高炎症型目前还没有结论。

基于生物学分型的方法成功地鉴定出不同的内表型,它们在血浆生物标志物、临床特点、对治疗的反应及预后等方面均存在统计学差异,这将有利于开展相关的前瞻性试验时纳入更多的同质性患者,降低异质性,增加预测富集或预后富集。但这种分型方法要应用于临床实践中还有很多问题需要解决:①上述大部分研究都是基于既往试验数据的二次分析,得到的这种分型方法是否适用于当前 ARDS 危重症患者,还有待大型的前瞻性试验去验证;②这些生物标志物是否具有床旁实时监测的特点,如易普及、价格低廉、容易采集及操作简单等。

3 小结与展望

ARDS 异质性解释了过去 50 多年药物治疗并未取得成功的可能原因,即未在 ARDS 异质性人群中找到同质的亚群。基于这种异质性人群在生理、临床、影像学及生物学的特点从而有了不同的分型方法。如根据 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值划分为轻型、中型、重型;根据病因分成肺内型和肺外型;根据影像学特点区分为局灶型和非局灶型;根据生物标志物鉴定出高炎症内表型和低炎症内表型等。上述研究较多,比较合理的分型方法当属基于生物学的分型。这种分型方法可以更深入地认识 ARDS 的潜在发病机制,借助预测富集和预后富集策略可能会为 ARDS 的个性化治疗提供一种新的思路和方法。但将这种分型方法应用于临床实践还有许多路要走,如尚缺乏针对这种分型的大型前瞻性试验,高、低炎症内表型的阈值该如何划分,以及这些生物标志物是否可用于床旁进行实时监测等。综上所述,近些年来的发现一些关于 ARDS 不同的分型方法,这有利于降低 ARDS 人群的异质性,增加预测和预后富集,从内表型层面探索 ARDS 发病机制将为实现 ARDS 个体化治疗和精准医学提供新的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Definition Task Force ARDS, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23):2526-2533.
- [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] Wang DW, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020, 323(11):1061-1069.
- [4] Yang XB, Yu Y, Xu JQ, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5):475-481.
- [5] Levine Bernard E. Fifty years of research in ARDS. ARDS: how it all began[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 196(10):1247-1248.
- [6] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee[J]. *Intensive Care Med*, 1994, 20(3):225-232.
- [7] Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet*, 2021, 398(10300):622-637.
- [8] Costa ELV, Slutsky AS, Brochard LJ, et al. Ventilatory variables and mechanical power in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(3):303-311.
- [9] Beitzler JR, Walkey AJ. The staying power of pressure- and volume-limited ventilation in acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(3):247-249.
- [10] Pratik S, Meyer Nuala J, Calfee Carolyn S. Biological phenotyping in sepsis and acute respiratory distress syndrome[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 74:457-471.
- [11] Beitzler JR, Thompson BT, Baron RM, et al. Advancing precision medicine for acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10(1):107-120.
- [12] Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes[J]. *Lancet*, 2022, 400(10358):1145-1156.
- [13] Hariri L, Hardin CC. Covid-19, angiogenesis, and ARDS endotypes[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(2):182-183.
- [14] Li X, Ma XC. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS?[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):198.
- [15] Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS[J]. *Med J Aust*, 2020, 213(2):54-56. e1.
- [16] Ware LB, Matthay MA, Mebazaa A. Designing an ARDS trial for 2020 and beyond: focus on enrichment strategies[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(12):2153-2156.
- [17] Bos LDJ, Laffey JG, Ware LB, et al. Towards a biological definition of ARDS: are treatable traits the solution?[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2022, 10(1):8.
- [18] Reilly JP, Calfee CS, Christie JD. Acute respiratory distress syndrome phenotypes[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40(1):19-30.
- [19] Lötval J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(2):355-360.
- [20] Stanski NL, Wong HR. Prognostic and predictive enrichment in sepsis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(1):20-31.
- [21] Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12):1107-1116.
- [22] Claude G, Jean R, Jean-Christophe R, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(21):2159-2168.
- [23] Yoshida T, Kavanagh BP, Brochard L. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*,

- 2019, 381(8):786–787.
- [24] Maiolo G, Collino F, Vasques F, et al. Reclassifying acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(12): 1586–1595.
- [25] Wilson JG, Calfee CS. ARDS subphenotypes: understanding a heterogeneous syndrome[J]. *Critical Care (London, England)*, 2020, 24(1):102.
- [26] Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(10):1299–1300.
- [27] Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(6):1099–1102.
- [28] Graf J, Pérez R, López R. Increased respiratory dead space could associate with coagulation activation and poor outcomes in COVID-19 ARDS[J]. *J Crit Care*, 2022, 71:154095.
- [29] Monteiro ACC, Vangala S, Wick KD, et al. The prognostic value of early measures of the ventilatory ratio in the ARDS ROSE trial[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1):297.
- [30] Shaver CM, Bastarache JA. Clinical and biological heterogeneity in acute respiratory distress syndrome: direct versus indirect lung injury [J]. *Clin Chest Med*, 2014, 35(4):639–653.
- [31] 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.
- [32] Thille AW, Richard JC, Maggiore SM, et al. Alveolar recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: comparison using pressure–volume curve or static compliance[J]. *Anesthesiology*, 2007, 106(2):212–217.
- [33] Reilly JP, Bellamy S, Shashaty MG, et al. Heterogeneous phenotypes of acute respiratory distress syndrome after major trauma[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2014, 11(5):728–736.
- [34] Zhang RY, Wang ZX, Tejera P, et al. Late-onset moderate to severe acute respiratory distress syndrome is associated with shorter survival and higher mortality: a two-stage association study[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):399–407.
- [35] Liao KM, Chen CW, Hsieu TR, et al. Timing of acute respiratory distress syndrome onset is related to patient outcome[J]. *J Formos Med Assoc*, 2009, 108(9):694–703.
- [36] Warren MA, Zhao Z, Koyama T, et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS[J]. *Thorax*, 2018, 73(9):840–846.
- [37] Jabbadon M, Audard J, Pereira B, et al. Early changes over time in the radiographic assessment of lung edema score are associated with survival in ARDS[J]. *Chest*, 2020, 158(6):2394–2403.
- [38] Matthay MA, Arabi YM, Siegel ER, et al. Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(12):2136–2152.
- [39] Mrozek S, Jabbadon M, Jaber S, et al. Elevated plasma levels of sRAGE are associated with nonfocal CT-based lung imaging in patients with ARDS: a prospective multicenter study[J]. *Chest*, 2016, 150(5): 998–1007.
- [40] Constantin JM, Jabbadon 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.
- [41] Mori M, Krumholz HM, Allore HG. Using latent class analysis to identify hidden clinical phenotypes[J]. *JAMA*, 2020, 324(7):700–701.
- [42] 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.
- [43] Delucchi K, Famous KR, Ware LB, et al. Stability of ARDS subphenotypes over time in two randomised controlled trials[J]. *Thorax*, 2018, 73(5):439–445.
- [44] 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.
- [45] Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(9):691–698.
- [46] Sinha P, Delucchi KL, Thompson BT, et al. Latent class analysis of ARDS subphenotypes: a secondary analysis of the statins for acutely injured lungs from sepsis (SAILS) study[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(11):1859–1869.
- [47] Sinha P, Delucchi KL, McAuley 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.
- [48] Sinha P, Churpek MM, Calfee CS. Machine learning classifier models can identify acute respiratory distress syndrome phenotypes using readily available clinical data[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(7):996–1004.
- [49] 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.
- [50] Bos LD, Schouten LR, van Vught LA, et al. Identification and validation of distinct biological phenotypes in patients with acute respiratory distress syndrome by cluster analysis[J]. *Thorax*, 2017, 72(10): 876–883.
- [51] Bos LDJ, Scicluna BP, Ong DSY, et al. Understanding heterogeneity in biologic phenotypes of acute respiratory distress syndrome by leucocyte expression profiles[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(1):42–50.

(责任编辑:冉明会)