

急性呼吸窘迫综合征的临床表型^{*}

潘盼 解立新^{*}

解放军总医院第八医学中心呼吸与危重症医学部, 北京 100091

摘要 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)在新冠肺炎疫情背景下再度成为公众关注焦点。纵观 ARDS 发展史,结合新冠肺炎治疗经验,我们深刻意识到 ARDS 的传统认知存在局限,因技术手段的束缚只能从单一临床表现或某个生物学现象/分子在特定时空维度下去解释复杂的 ARDS。而临床数据信息化的建立、组学技术的发展及机器学习算法的完善,使重新认识 ARDS 成为可能,即 ARDS 临床表型的概念。ARDS 表型分为内表型和外表型,内外表型的联合将能够实时动态连续的反映患者的临床病情变化和对治疗的反应。这将为形成智能化、个体化、精准化的 ARDS 治疗体系,使 ARDS 诊断、预后、治疗的临床辅助决策支持成为可能。

关键词 急性呼吸窘迫综合征; 表型; 大数据; 人工智能; 精准治疗

中图分类号 R563.8 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220501

Acute respiratory distress syndrome phenotypes PAN Pan, XIE Li-xin^{*}. College of Pulmonary & Critical Care Medicine, 8th Medical Center, Chinese PLA General Hospital. Beijing 100091, China

Corresponding author: XIE Li-xin, E-mail: xielx301@126.com

Abstract Acute respiratory distress syndrome (ARDS) has once again become the focus of the public attention in the backgrounds of the COVID-19 epidemic. Throughout the history of ARDS combined with the lessons learned from the COVID-19 treatment, we have a deep understanding of the limitations of traditional knowledge. Due to the constraints of technology, the complicated ARDS can only be explained from a single clinical manifestation or a certain biological phenomenon/molecule in a specific time and space dimension. With the establishment of clinical data informatization, the development of omics technology and the improvement of machine learning algorithms, it is possible and necessary to re-understand ARDS. The concept of the clinical phenotype of ARDS is proposed. ARDS phenotype is divided into phenotype and endotype. The combination of phenotype and endotype will be able to reflect the patient's clinical condition changes and treatment response dynamically and continuously in real time. It will provide a series of algorithms and applications have been developed to form an intelligent, individualized, and precise ARDS treatment system to achieve clinical decision support for ARDS diagnosis, prognosis, and treatment.

Key words Acute respiratory distress syndrome; Phenotypes; Big data; Artificial intelligence; Precision medicine

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种以弥漫性炎症性肺泡及肺毛细血管损伤和快速发作性低氧血症为特征的临床综合征,是重症患者中最为常见的临床综合征之一^[1]。在一项 50 个国家的 459 个重症监护室(intensive care unit, ICU)的观察性临床研究中显示,轻度 ARDS 发病率为 78.5%,重症 ARDS 亦可高达 51.3%^[2]。近年来,随着流感人数的大幅增加,以“流感-肺部感染-重症肺炎-ARDS”的疾病转归模式的患者数量亦呈连年增加趋势。据我国卫生部发布数据显示:2003 年全国共确诊非典型肺炎病例 5 327 例,死亡 349 人。在 2014 年我国 H7N9 感染病例中

58% 的患者从普通呼吸道症状进展至 ARDS,并转入 ICU 进一步治疗,其死亡率可高达 40%^[3]。而 2020 年全球流行的新冠肺炎,让我们再次认识到了 ARDS 的危害性。据中国疾病预防控制中心官方发表数据显示^[4]:新冠肺炎重型病例占总发病人群的 13.8%,危重型病例占 4.7%。其中,危重病例的粗病死率为 49%,病死率密度为 0.325(即平均每个危重病例观察 10 天的死亡风险为 0.325)。由于 ARDS 给国家和人民带来严重的社会和经济负担,因此,ARDS 的诊断治疗和相关机制等方面的研究,对于提高我国的医疗水平和卫生保障具有重要意义。

^{*} 基金项目:国家重点研发课题(No:2021YFC0122500)

^{*} 通信作者:解立新, E-mail: xielx301@126.com, 北京市海淀区黑山扈 17 号

急性呼吸窘迫综合征的异质性决定传统诊断和治疗的局限性

ARDS 自 1967 年首次提出至今已 50 余年,虽然对 ARDS 的认识不断深入,但仍有许多问题有待解决。近十年,ARDS 的发展逐渐进入瓶颈。首先,从定义和诊断标准来说,虽然 2012 年的 Berlin 定义较 1994 年 AECC 标准有了更加清晰的认识,基于患者最初发病的临床表现及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 进行诊断可以提高敏感性。但对于判断患者预后的曲线下面积仅仅从 0.536 提高到了 0.577^[5]。而且,对于一些“类 ARDS (ARDS mimic)”患者或者“可快速缓解的 ARDS”患者并不能很好的用定义解释和鉴别^[6]。其次,从病理学角度来说,弥漫性肺泡损伤是 ARDS 典型表型,但在部分早期轻度 ARDS 患者中没有发现相关病理学改变,甚至重度 ARDS 早期也仅有 35% 患者伴有弥漫性肺泡损伤^[7]。这提示我们 ARDS 的诊断和相关治疗可能并非完全依据某些单一指标或者某个时间点的临床证据来进行。再次,尽管研究众多,但目前仍尚无特异性诊断 ARDS 的生物标志物^[8]。主要原因可能受限于 ARDS 患者的病因不同、遗传学背景不同、启动了不同的炎症和免疫应答机制导致了不同的临床分期和分型,以及在呼吸支持治疗的过程中对于机械通气下肺的不同呼吸力学条件的影响等。可见,由于 ARDS 患者的临床异质性,ARDS 患者的诊断和治疗始终面临巨大挑战。因此,通过传统的研究方式很难为 ARDS 的未来寻找到更针对性的解决方案。而随着组学技术的发展、大数据技术的完善,生信分析和机器学习技术手段的进步和成熟,将生物学、医学、数学、计算机科学、工程学联合起来解决 ARDS 的医学难题,为解决这一问题带来了曙光。

急性呼吸窘迫综合征临床表型的提出

根据患者的不同死亡风险或有不同的治疗反应和/或类似的生物机制来识别 ARDS 患者的不同亚型可以更好的进行临床分层和实现精确医疗^[9]。5 项随机对照试验和 1 项观察队列研究中,初步报告了 ARDS 的亚表型。与更常见的低炎症亚型相比,所有随机对照试验都报告了高炎症性亚型^[10~14],其特征是炎症生物标志物的血浆浓度更高、血管加压药物使用更多、血清碳酸氢盐浓度更低、脓毒症患病率更高。相比之下,观察性队列研究使用聚类分析生物标志物数据来确定 ARDS 亚

型^[15]:与“无炎症”亚型相比,“反应性”亚型具有更高的死亡率。这些研究均提示了使用更多的表型数据可能为 ARDS 的新认识和新治疗提供更多的思路。但有趣的是,与随机对照试验中的高炎症亚型相比,观察性队列研究中反应性亚型的患病率是其两倍。“反应性”亚型患者预后差、易出现多器官功能衰竭,可能需要给予免疫调节治疗。目前尚不清楚这是由于随机试验固有的选择偏倚还是生物学差异所导致的。因此,需要确定反应性亚型和高炎症亚型是否在表型和/或生物学上相似。尤其是新冠 ARDS 患者的异质性与传统 ARDS 明显不同,展示出了一个特有的 ARDS 临床表现,据此提出了两种主要表型:L 型(肺弹性、肺通气/血流比、肺重量、肺复张能力均较低)和 H 型(肺弹性、肺通气/血流比、右向左分流、肺复张能力均较高)^[16,17]。这些发现引发了学术界对于 ARDS 的新思考^[18]。

急性呼吸窘迫综合征临床表型的定义

我们认为,广义上表型一词是指生物体的可观察特征。在临床和生物学特征中的观察水平可用于 ARDS 患者的分组,这些称为 ARDS 亚表型。这些亚表型中有些是我们可以通过临床数据直接获得,有些是我们需要通过某些检测方法来间接获得。我们称直接获得的数据叫外表型,例如监护仪的数据、患者的症状体征、传统临床检测指标(血常规、生化、凝血、血气检测)和影像学检查以及相关的护理治疗信息;通过间接手段获得的数据叫内表型,例如患者相关的遗传背景信息、一些非常规的个体化检测手段或者是通过组学的方法测得的结果。人类基因组测序,mRNA 转录(基因表达)、蛋白组和代谢组等新方法的可用性以及灵敏免疫测定法的发展已将网络生物学技术应用于 ARDS,尤其是在生物信息学的辅助下,这些生物标记物为个性化或精准医学发展提供了巨大帮助^[19]。如果将这些信息进行整合,必将向大家展示出一个全新的 ARDS 的形态。

大数据研究对于急性呼吸窘迫综合征临床表型研究的启示

随着大数据和机器学习技术的发展和完善,研究者们试图使用一个新的视角结合更多的维度来发现并完善 ARDS 的临床分型。Sinha 等^[20]利用不同方法筛选出最重要的变量用来预测 ARDS 表型,试图建立一种能准确、可行地应用于临床表型鉴定的简约模型。六个最重要的分类变量是 IL-8、IL-6、C

反应蛋白、可溶性肿瘤坏死因子受体 1、碳酸盐和血管加压素使用。从嵌套模型来看,三变量(IL-8、碳酸盐和 C 反应蛋白)和四变量(3 变量基础上 + 加压素使用)模型表现最好。在验证测试中,两个模型均显示出良好的准确性(三变量模型的 AUC 为 0.94,四变量模型的 AUC 为 0.95)。通过分类模型识别的高炎症表型与 90 d 的高死亡率[223 例患者中 87 例(39%) vs 492 例患者中 112 例(23%)]和较少的无呼吸机使用天数相关(中位数 14 d vs 22 d)。在外部验证数据中,证实了该模型的准确性。另外 Sinha 等^[21] 纳入收集的所有变量,使用 XGBoost 模型进行预测,使用 24 个变量(人口统计学、生命体征、实验室和呼吸变量)开发分类器模型,发现应用临床分类模型指定的表型,可以观察到显著的治疗相互作用。通过大数据分析研究,在目前海量的外表型数据面前,生物标志物的内表型信息是鉴定 ARDS 的关键组成部分。目前,缺乏即时检测是临床实施表型的障碍。将基于相关临床数据与基于组学生物学的数据相结合,使得我们更深入地了解 ARDS 中这些变量之间的相互作用,在设计和进行临床试验以及实现个性化医学的目标方面取得更大的成功。在目前的背景下,完成这种跨领域跨学科的研究,相关的技术和时机均已成熟。Su 等^[22] 研究纳入 4 009 名接受机械通气的重症患者,使用 22 个变量进行潜在特征分析。评估了机械通气表型与疾病严重程度和临床结果之间的关联。他们提出了 5 种衍生表型:表型 I 是最常见的亚组($n = 2174, 54.2\%$),主要由术后人群组成;表型 II ($n = 480, 12.0\%$)提示与患者的重症评分相关;表型 III ($n = 241, 6.01\%$)与高呼气末正压和低平均气道压力相关;表型 IV ($n = 368, 9.18\%$)与高驱动压相关;表型 V 组($n = 746, 18.6\%$)中年轻的患者占很大比例。同时提出表型 IV 的死亡率显著高于其他表型。在表型 IV 亚组中,序贯器官衰竭评估评分段(9,22)的患者人数为 198 人,死亡人数为 88 人,死亡率高于 44%^[22]。此外,他们使用机器学习的方法建立了机械通气患者镇静深度的临床指导模型,根据不同的患者呼吸力学情况指导不同镇静策略的选择和实施^[23]。我们团队使用常规逻辑回归方法和 4 种机器学习算法构建火神山医院重症监护病房新冠肺炎患者预后的风险预测模型,提出了 8 因子 XGBoost 模型可以很好地预测新冠肺炎 ICU 患者的死亡风险,可实时动态且有效地用于预测重症新冠肺炎患者的预后^[24]。通过大数据或机器学习

习的方法对 ARDS 不同表型的探索最终目的是解决临床需求,因此未来尚需要实施大规模临床验证。

展 望

目前关于内表型已经不再局限于传统的临床检验或生物学标志物层面,随着高通量技术的不断发展和生物信息学的完善,还将出现更多的新型标志物反映不同 ARDS 临床亚型,甚至出现一些标志物的组合,或者是跨组学的标志物的集合。外表型主要将获益于监护设备的发展和进步,随着互联网技术的完善、无损高速传输,能够动态实时全面的提供患者的治疗数据,并借助于机器学习的算法描绘出一张更加清晰的 ARDS 疾病图谱。未来的机器学习和人工智能在临床辅助诊断和决策中将发挥重大作用,将打通内外表型之间的界限,使用更加高级的算法将外表型数据获得的信息用内表型进行解释,或内表型得到的信息来治疗或预测外表型的变化,内表型和外表型数据的整合成为了未来大数据处理的方向,而不再受制于不同数据库来源异质性的影响。机器学习算法与生物信息学相关研究方法的整合,为 ARDS 表型和定义提供了全新的认识。这些将影响我们对 ARDS 诊治的临床决策,从而使我们进入对 ARDS 的早期识别、风险预警和预后评估的人工智能时代。

参 考 文 献

- 1 Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2000, 342(18):1334-1349.
- 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 Li Q, Zhou L, Zhou M, et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China[J]. N Engl J Med, 2014, 370(6):520-532.
- 4 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2):145-151.
- 5 Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23):2526-2533.
- 6 Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2017, 377(6):562-572.
- 7 Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(7):761-767.
- 8 Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):18.

- 9 Shankar-Hari M, Fan E, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) phenotyping[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(4): 516-519.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? [J]. Crit Care, 2020, 24(1): 154.
- 19 Spadaro S, Park M, Turrini C, et al. Biomarkers for acute respiratory distress syndrome and prospects for personalised medicine[J]. J Inflamm (Lond), 2019, 16: 1.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 Su L, Zhang Z, Zheng F, et al. Five novel clinical phenotypes for critically ill patients with mechanical ventilation in intensive care units; a retrospective and multi database study[J]. Respir Res, 2020, 21(1): 325.
- 23 Su L, Liu C, Chang F, et al. Selection strategy for sedation depth in critically ill patients on mechanical ventilation[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2021, (Suppl 2): 79.
- 24 Pan P, Li Y, Xiao Y, et al. Prognostic assessment of COVID-19 in the intensive care unit by machine learning methods; model development and validation[J]. J Med Internet Res, 2020, 22(11): e23128.

(2022-09-15 收稿)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词, 不应一义多词或一词多义。
2. 未经审定公布的词语, 可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。
3. 尚无统一译名的名词术语, 于文内第 1 次出现时注明原词或注释。
4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准, 不得使用商品名。
5. 中药药典未收录者附注拉丁文。
6. 冠以外国人名体的征、病名等人名后不加“氏”或“s”, 如帕金森病; 若为单字名, 则保留“氏”字, 如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。
7. 名词术语一般应用全称, 若全称较长且反复使用, 可用缩略语或简称, 第 1 次出现时写出全称, 并加括号写出简称, 后文用简称。已通用的中文简称可用于文题, 但在文内仍应写出全称, 并注简称。
8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准, 外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。
9. 复合名词用半字线连接, 如下丘脑-垂体-肾上腺轴。
10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外, 其余均小写。德文名词首字母大写。