**DOI:** 10.14188/j.1671-8852.2024.0493　　**文章编号** 1671-8852(2025)02-0232-07

# 急性呼吸窘迫综合征相关临床研究:现状与挑战

罗薇薇　黄添妮　张召才
浙江大学医学院附属第二医院重症医学科/浙江省急危重症临床医学研究中心　浙江　杭州　310009

**摘要**　急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是由各种肺内或肺外因素导致的临床综合征,发病率和死亡率高。关于ARDS的治疗探索从未停滞,但相关临床研究陷入困境,保护性机械通气策略仍是当前唯一被证实有效的标准疗法,其原因可能与ARDS的高度异质性有关。本文聚焦于ARDS相关的临床研究,通过分析临床治疗的现状和挑战,提出增进ARDS临床研究客观性和精准性的建议。

**关键词**　急性呼吸窘迫综合征;临床研究;诊断标准;精准医学
**中图分类号**　R563.8
**文献标识码**　A　　**开放科学(资源服务)标识码(OSID):**

# Clinical trials related to acute respiratory distress syndrome: Current status and challenges

**LUO Weiwei, HUANG Tiancha, ZHANG Zhaocai**
*Dept. of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine & Zhejiang Province Clinical Research Center for Emergency and Critical Care Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang, China*

**Abstract**

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a clinical syndrome caused by various pulmonary or extrapulmonary factors, with high morbidity and mortality. The exploration of treatments for ARDS has never stopped, but related clinical research has encountered difficulties. Protective mechanical ventilation strategy remains the only proven effective standard therapy, which may be related to the high heterogeneity of ARDS. This article focuses on clinical trials related to ARDS, analyzes the current situation and challenges of clinical treatment, and proposes suggestions to improve the objectivity and accuracy of ARDS clinical trials.

**Key Words**　Acute Respiratory Distress Syndrome; Clinical Trial; Diagnostic Criteria; Precision Medicine

1967年Ashbaugh等[1]首次报道急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。ARDS是由各种肺内或肺外因素导致的一种高度异质性的临床综合征,主要表现为弥漫性肺损伤和顽固性低氧血症。在全球范围内,ARDS患者在重症监护病房(ICU)中的住院率为10.4%,中、重度ARDS患者死亡率高达40%[2];新型冠状病毒感染(corona virus disease 2019,COVID-19)全球大流行期间,ARDS的发病率激增,使得该疾病的负担进一步加重[3]。关于ARDS的治疗探索从未停

**课题来源**:国家重点研发计划项目(编号:2021YFC2501800)
**作者简介**:罗薇薇,女,1999—,医学硕士生,主要从事重症医学研究,E-mail:22318482@zju.edu.cn
**通信作者**:张召才,男,1971—,教授,主任医师,博士生导师,主要从事脓毒症心肌病、ARDS、MODS研究,E-mail:2313003@zju.edu.cn

滞，但即使是动物实验或临床前研究反复证实有效的干预措施，进入临床应用时其疗效差强人意；几乎所有的 ARDS 治疗药物临床试验结果均未获得预期益处，保护性机械通气策略仍是当前唯一被广泛认可的 ARDS 标准疗法[4]。以上困境可能与 ARDS 的高度异质性有关，现有 ARDS 柏林标准是被广泛认可的诊断标准，但其诊断指标不足以客观反映疾病的时空变化规律，基于柏林标准的研究设计（随机对照研究）的灵活性也不足以精准反映临床诊治 ARDS 的实况[5]。本文聚焦于 ARDS 相关研究，通过分析临床研究的现状和挑战，在提升 ARDS 临床研究客观性和精准性方面给出一些建议。

## 1　ARDS 临床诊断标准的演变

1988 年，Murray 等[6]提出肺损伤评分量化了肺损伤的严重程度，其后业界对 ARDS 的临床定义进行了多次修订。1994 年，欧美共识会议（American European Consensus Conference，AECC）通过 AECC 标准[7]，曾一度被临床工作者和研究者广为接受；但因其存在诸多不足，如缺乏对病因、急性起病时间、肺水肿起源等的统一限定，AECC 于 2012 年修订 AECC 标准，提出 ARDS 柏林标准[5]。相比 AECC 标准，柏林标准能更有效划分 ARDS 的严重程度，有利于根据其严重程度分层制定不同的治疗策略。但随着 ARDS 临床研究的推进和诊疗技术的革新，ARDS 柏林标准也已经无法满足临床需求。简而言之，柏林标准主要存在以下几方面的缺陷：1）在资源有限地区，因无法满足其对无创或者有创机械通气的需求，存在 ARDS 患者漏诊情况；2）由于高流量氧疗（high flow nasal oxygen，HFNO）的广泛应用，柏林标准已不能客观反映 ARDS 临床诊治的实际情况；3）用于评估氧合指数的无创血氧测定方法的可靠性已在临床试验中得到验证，使得以血氧饱和度/吸入氧浓度（$SpO_2/FiO_2$）替代动脉血氧分压/吸入氧浓度（$PaO_2/FiO_2$），并被纳入 ARDS 诊断标准成为可能[8]；4）肺部超声越来越多地用于急性呼吸衰竭的危重患者，有时可取代传统的胸部 X 线[9]。为了应对临床实践和科学证据的变化，ARDS 新全球定义应运而生[10]。ARDS 新标准在柏林标准的基础上，进行了概念更新并对诊断指标进行了修订，主要体现在：1）可纳入 HFNO≥30 L/min 的患者；2）血氧饱和度可代替动脉血氧分压用以诊断 ARDS；3）资源有限地区的患者将不再被排除在 ARDS 定义之外，亦可纳入流行病学和临床研究；4）当不容易获得 X 线或 CT 检查评估时，可代以肺部超声检查。新旧标准的对比见表 1。ARDS 新全球定义明显提升了 ARDS 诊断的可行性及普适性，一些最新的临床研究已纳入了新定义下的 ARDS 患者，如将研究对象扩展至 HFNO≥30 L/min 的患者[11]，使得相关患者可以在早期得以识别。因此，新定义给出的最新建议将对未来 ARDS 的临床诊治和研究推进产生深远影响。

## 2　柏林标准下 ARDS 的诊疗现状

50 年来，随着对 ARDS 认识的不断深入，临床上对 ARDS 的诊断、治疗和患者管理等方面取得了一定的进步，但遗憾的是 ARDS 的诊疗现状并不乐观。当前 ARDS 的治疗除积极处理原发病外仍然是以支持治疗为主，药物治疗方面几乎没有突破性的进展。如今，业界已经认识到 ARDS 的高度异质性，根据 ARDS 临床、生物学和免疫学等方面的异质性，研究者正在努力将 ARDS 进行亚型分类用以指导 ARDS 精准治疗[12-15]。ARDS 分型方法无统一划分标准，在柏林标准框架下，可选择将患者进一步分为不同亚型。常见分型方法包括：临床特征简单分型、生物标志物分型、生物标志物 Panel 结合临床特征混合分型等。在上述亚型分类指导下，已经在小样本临床研究中证实可使 ARDS 患者获益明显[16]。

近几年，针对 ARDS 治疗的临床试验也在稳步推进。我们通过 PubMed 网站以“ARDS”或“acute respiratory distress syndrome”和“Trial”为关键词进行为期 4 年的文献检索，发现：从 2021 年至 2024 年，每年大约有符合条件的文献约 100 篇；涉及的 ARDS 治疗研究主要包括新生儿 ARDS 治疗（32.0%），成人 ARDS 呼吸机治疗（17.0%）、药物治疗（14.6%）、综合治疗（呼吸力学指导和康复等，14.6%）、生物制剂治疗（11.7%）和细胞治疗（7.7%），其他包括从临床调研和管理培训等角度进行的临床研究（2.4%）。相关临床研究的分布见图 1。

**2.1　呼吸支持治疗相关的临床研究**　ARDS 的特征是通气血流比失调和分流增加导致的低氧血症。2000 年以前，ARDS 主要通过机械通气改善氧合；2000 年，里程碑式的 ARMA 研究[17]提出了小潮气量肺保护性通气，随后多项随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）及荟萃分析表明，肺保护性机械通气可以显著降低 ARDS 患者短期病死

**表1 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)标准对比**

| 项目 | AECC(1994) | Berlin(2012) | 新全球定义(2023) |
|---|---|---|---|
| 时间 | 急性 | 7 d内新发或加重 | 7 d内新发或加重 |
| 肺水肿病因 | PAWP≤17 mmHg | 呼吸衰竭不能完全由心力衰竭或液体过负荷来解释 | 呼吸衰竭不能完全由心力衰竭或液体过负荷来解释 |
| 胸部影像学 | 胸部X线示双肺渗出 | 胸部X线/CT示双肺渗出,且不能用胸腔积液、肺叶/肺塌陷或结节完全解释 | 胸部X线/CT示双肺渗出,或超声提示双侧B线或实变 |
| 氧合 | 急性肺损伤:$PaO_2/FiO_2$<300 mmHg;ARDS:$PaO_2/FiO_2$<200 mmHg | 轻度:$PaO_2/FiO_2$>200 mmHg且≤300 mmHg;中度:$PaO_2/FiO_2$>100 mmHg且≤200 mmHg;重度:$PaO_2/FiO_2$≤100 mmHg | 非气管插管的ARDS:当$SpO_2$≤97%时,$PaO_2/FiO_2$≤300 mmHg或$SpO_2/FiO_2$≤315,HFNO≥30 L/min,或NIV/CPAP PEEP≥5 $cmH_2O$;气管插管的ARDS:轻度:200 mmHg<$PaO_2/FiO_2$≤300 mmHg或235<$SpO_2/FiO_2$≤315且$SpO_2$≤97%;中度:100 mmHg<$PaO_2/FiO_2$≤200 mmHg或148<$SpO_2/FiO_2$≤235且$SpO_2$≤97%;重度:$PaO_2/FiO_2$≤100 mmHg或$SpO_2/FiO_2$≤148且$SpO_2$≤97%;资源有限环境:$SpO_2/FiO_2$≤315且$SpO_2$≤97% |
| PEEP | 无要求 | PEEP≥5 $cmH_2O$ | HFNO≥30 L/min,或轻度:NIV/CPAP PEEP≥5 $cmH_2O$;中重度:IMV PEEP≥5 $cmH_2O$;资源有限环境:非必要条件 |

ARDS:急性呼吸窘迫综合征;AECC:欧美共识会议;PAWP:肺动脉楔压;$PaO_2$:动脉氧分压;$FiO_2$:吸入氧体积分数;PEEP:呼气末正压;$SpO_2$:脉搏氧饱和度;HFNO:经鼻高流量氧疗;NIV:无创通气;CPAP:持续气道正压;IMV:有创机械通气

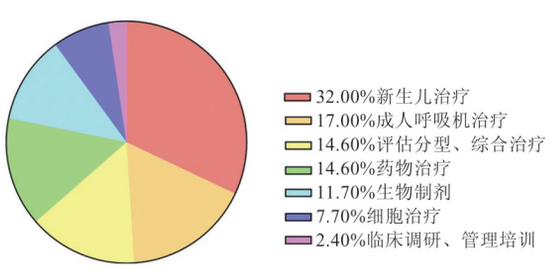



**图1 2021年至2024年针对ARDS诊治的临床试验分布图**

率[18-21]。小潮气量、限制平台压以及设置最适PEEP的"肺保护性机械通气策略"成为了ARDS管理的基石,该策略的目的是减少呼吸机相关肺损伤(ventilator-induced lung injury,VILI)的发生。当使用小潮气量进行肺保护性通气时,经常会发现其引起的高碳酸血症,因而衍生出"体外二氧化碳清除"这一新的研究兴趣点;但REST试验[22]发现其相关严重不良事件的发生率有所增加,体外二氧化碳清除的益处存有争议。由于使用便捷,无创通气模式已被提议作为轻中度ARDS患者的一线干预措施[23]。HFNO是一种通过较高的流速输送加温加湿的氧气,提供更稳定的氧浓度以改善患者氧合能力的氧疗方法,因疗效可靠且耐受性良好而被广泛应用[24]。俯卧位通气不仅可以改善氧合,还可以降低患者病死率和机械通气时间,在COVID-19疫情中被广泛应用于插管和非插管的ARDS患者[25]。高频震荡通气在ARDS患儿应用时有益,但在成人ARDS应用时显示有害无益[26-27]。其他呼吸支持措施如高PEEP通气、肺复张、气道压力释放通气等据报道可改善死亡率[4, 28],但由于ARDS患者对治疗反应存在明显的个体差异性和/或研究设计的内在原因,这些治疗没有显示额外的益处,仍需要进一步的研究和数据确认其推荐级别。

**2.2 ARDS非药物治疗相关的临床研究** 当前备受关注的ARDS非药物治疗包括俯卧位通气、体外膜肺氧合(ECMO)和液体限制治疗。对于接受机械通气的重度ARDS患者,强烈推荐应用每天12 h以上的俯卧位通气策略;而对早期、清醒状态的俯卧位通气则需要进行临床研究设计以确认其益处[4]。一项对重度ARDS患者的荟萃分析[29]显示,与常规管理措施相比,ECMO能显著降低90 d死亡率。目前,ECMO治疗适用于少数接受肺保护性通气且肺损伤Murray评分>3,或因失代偿性高碳酸血症导致pH值<7.2的重度ARDS患者,但最终是否应用还需要考虑患者年龄、合并症、ARDS病因以及是否具备开展ECMO的技术条件等因素[4]。鉴于ARDS相关的炎症会导致毛细血管渗漏和肺水肿增加,液体限制治疗可缩短ICU住院时间和呼吸机使用天数;但与自由液体策略相比,ARDS患者的死亡率没有差异[30]。

**2.3　ARDS药物治疗相关的临床研究**　迄今为止，ARDS尚无确切有效的治疗药物。汇总现有临床研究可知，除了皮质类固醇类药物（甲基强的松龙）和神经肌肉阻滞剂（阿曲库铵）可改善患者死亡率而被有条件地推荐使用外，其他药物治疗包括：一氧化氮（NO）和前列环素、β干扰素、肺泡表面活性物质、活化蛋白C等被证实无益，而β受体激动剂（沙丁胺醇）和角质细胞生长因子则被证明有害[4, 31]。他汀类药物是继皮质类固醇之后潜在的、有前景的ARDS治疗药物，其作用机制包括改善内皮功能和显著降低C反应蛋白水平继而减轻炎症，但现有资料[32]表明不同亚型ARDS患者对其治疗的反应性存在明显差异，提示需要开展基于ARDS患者精准分型的临床试验予以明确。

**2.3.1**　*神经肌肉阻滞剂*（neuromuscular blocking agent，NMBA）　通过减少炎症反应和改善患者-呼吸机的不同步性来促进肺保护性通气，是ARDS主要的药物支持治疗[33]。但关于NMBA在ARDS中的使用，存在着相互矛盾的证据。在ACURASYS试验[34]中比较了NMBA和安慰剂治疗对重度ARDS患者的影响，发现在调整统计后接受NMBA治疗的ARDS患者90 d死亡率显著降低；而可靠性更强的ROSE试验[35]则显示输注NMBA的患者的重要结局指标与对照组没有差异。由此，2023年欧洲重症监护医学会（ESICM）和美国胸科学会（ATS）在更新的ARDS指南上提出了不同的建议。

**2.3.2**　*皮质类固醇类药物*　具有抗炎特性的皮质类固醇，被广泛用于ARDS患者特别是合并了感染性休克或肺炎等疾病的患者。近年的数据[36-37]表明，皮质类固醇可降低COVID-19相关急性低氧性呼吸衰竭和严重社区获得性肺炎的死亡率。一项荟萃分析[38]显示皮质类固醇是降低ARDS患者死亡风险的有效策略，但这种影响与患者年龄、非COVID-19疾病以及皮质类固醇的药物类别有关。由于皮质类固醇的使用及患者本身存在异质性，导致最佳疗程具有不确定性。基于此，最新的成人ARDS患者管理对皮质类固醇的使用提出了有条件的推荐[39]。

**2.4　新兴治疗方法**

**2.4.1**　*细胞疗法*　不同来源（骨髓、脐带、胎盘、脂肪等）的间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）及其衍生的外泌体（mesenchymal stem cell-derived exosomes，MSC-Exos）具有免疫调节、组织修复再生和抗炎等多种生物学特性，可以调控ARDS发生发展过程中涉及的多种信号通路，进而发挥治疗作用，其安全性也初步得到了印证，细胞治疗是当前被看好的ARDS新兴治疗方法[40-41]。MSCs通过其多向诱导分化潜能以及通过胞外囊泡输送多种效应物质（mRNAs、细胞因子、调节蛋白等）修复受损的肺组织并拮抗炎症与免疫性损伤，在临床前研究中效果极佳[42]；少数临床研究也证实了其可使ARDS患者获益，一项干细胞治疗ARDS的Ⅰ/Ⅱ期试验（NCT02611609）的初步结果提示患者对MSCs耐受性良好，患者28 d死亡率和呼吸机支持需求呈降低趋势；另一项单臂研究报告显示未观察到MSCs相关的副作用，临床获益体现在MSCs明显改善氧合指数和减少肺损伤[43]。

**2.4.2**　*基因治疗*　在过去几十年里，通过使用各种模型，不断揭示直接或间接导致ARDS发病的分子机制，明确了诸多分子靶标，催生了使用基因治疗干预ARDS的新策略，该策略可能直接逆转ARDS病理生理演变和修复肺损伤。基因治疗是通过病毒载体或物理化学方法将治疗基因传递至细胞或组织，作用于特定靶标，调节其表达以发挥精准治疗作用。随着基因检测技术的不断发展，ARDS与特定基因表达异常的关联性研究屡有报道。尽管目前还没有发现直接导致ARDS的单个基因或基因组合，但已有少数动物实验[44]发现基因治疗可以不同程度地改善肺组织损伤，其作用机制包括提高肺泡液体清除率、改善肺泡-毛细血管屏障功能以及降低炎症反应水平等。肺泡液体清除受损与ARDS死亡率增加相关[45]，靶向上调$Na^+$，$K^+$-ATP酶的编码基因，促进$Na^+$，$K^+$-ATP酶表达，可增加离子转运活性，最终明显提高液体清除率[46]；肺泡-毛细血管屏障功能受损是ARDS的关键病理生理机制之一，上皮细胞和/或内皮细胞之间的连接结构损伤和细胞死亡都会导致屏障功能受损，通过基因治疗方法过表达紧密连接分子如Claudin家族TJ蛋白，发现其具有屏障保护和减轻肺渗漏的作用[47]；此外，过表达某些抗炎物质如超氧化歧化酶[48]、抗炎细胞因子[49]等，均发现可以减轻ARDS病程中炎症相关的肺损伤。总之，基因治疗可以在分子水平提供高度可控制的靶向干预，是潜在的ARDS精准治疗方法。

## 3　突破ARDS临床治疗困境的可能途径

ARDS是高度异质性的临床综合征，且其病理生理机制复杂，ARDS的异质性体现在临床、生物

学、疗效等诸多层面,使得ARDS相关临床研究有效性评价的难度增高。现有的二级分析研究表明,在某些ARDS试验中加入表型分析可能会出现意想不到的阳性试验结果[32,50]。ESICM新指南也强调了ARDS表型识别的重要性,建议根据不同亚表型对ARDS进行精准治疗干预,可能会对不同亚群患者产生良好治疗效果并改善患者预后。基于以上,笔者认为可从以下几个方面予以改进,可望打破当前ARDS相关临床研究陷入困境的尴尬局面。

**3.1 临床研究和治疗干预的开展纳入精准医学(precision medicine)理念** 精准医学理念重视将基础研究、临床前研究与临床研究融为一体,整合大规模组学数据和临床医学信息以建立疾病知识网络,该网络将整合个人基因组、转录组、蛋白组、代谢组、表型组、临床症状体征数据、实验室检查、环境暴露以及社会经济学因素等相关信息,用于深入理解疾病发病机制以及治疗合理性,亦可发展疾病新分类系统,从而定义疾病亚型。基于分子表型的疾病新分类系统,有助于探索新治疗策略和新药开发,并可能进一步提高临床疗效。对于ARDS这种高度异质性疾病,精准医学模式有助于发展精准诊断、精准治疗的新方法、新技术。根据患者对某种治疗手段的反应不同,将个体进行分类,区别选择和改变治疗方法。

**3.2 研究设计不囿于传统的RCT** 指导最佳治疗的临床证据最好来自RCT,然而ARDS具有高度异质性,难以组织RCT;且现有关于ARDS的RCT研究绝大部分均以失败告终,创新的试验设计必须提上日程。自适应平台试验(adaptive platforms trial,APT)是针对某一疾病综合征进行多个子研究,用于评估多种治疗方法或不同治疗组合的试验方法,其旨在提供开放性的研究平台,支持多种治疗方案根据一定的决策算法进入或退出平台[51],在COVID-19大流行期间获得了广泛的关注。该试验方法可以将前期试验的经验结果"借用"到后续的试验中,以及时审视并调整试验设计,来提高研究的效率和减少成本。自适应平台试验还可以同时开展多个治疗单元,期间可触发添加或终止治疗策略,提升试验的灵活性[52-53]。

**3.3 研究对象纳入参照ARDS新全球诊断标准** 由于ARDS新全球定义较柏林标准明显提升了ARDS诊断的可行性及普适性,可考虑以ARDS新标准纳入ARDS患者,重新设计RCT或APT以评价某些临床前研究效果良好,但对以柏林标准诊断ARDS的患者临床治疗结果阴性的治疗方法是否重新出现阳性结果;亦可先开展真实世界研究,获取新标准诊断的ARDS患者治疗获益方案的前期证据或者经验,再设计RCT或APT对特殊亚型ARDS患者进行研究,以快速获取有效的精准诊治方案。

**3.4 构建ARDS数据库及统一标准字段集** 如今的循证医学时代以海量真实世界数据为主要支撑,而专病数据库则是开展真实世界研究的重要基础。专病数据库包含了某一疾病患者的各类临床资料并对其进行规范化、标准化管理,解决了传统科研模式数据获取难、质控难等弊端,促进医学科研快速发展。专病数据库的构建有利于疾病细化分层,重点关注在高发病率、高死亡率、高医疗负担的重大疾病上。笔者所在的国家重点研发计划项目研究团队已经联合全国多个大型医疗机构正在构建数万人的国人ARDS专病数据库[54],前期已经发布了统一标准的字段集,以期为后续提高ARDS临床科研效率作出贡献。

总之,ARDS的治疗仍面临巨大挑战,目前尚缺乏单一有效药物,仍以原发病治疗和保护性肺通气为主要治疗策略。将ARDS进行亚型分类用以指导ARDS的精准治疗,有望成为未来的发展方向。以ARDS新标准纳入研究对象、开展创新的试验方法、构建ARDS数据库及统一标准字段集等或可为药物治疗提供新的思路。

## 参考文献


[1] Ashbaugh D G, Bigelow D B, Petty T L, et al. Acute respiratory distress in adults[J]. Lancet, 1967, 2(7511): 319-323.

[2] Bellani G, Laffey J G, 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] Tzotzos S J, Fischer B, Fischer H, et al. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A global literature survey[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 516.

[4] Banavasi H, Nguyen P, Osman H, et al. Management of ARDS — What works and what does not[J]. Am J Med Sci, 2021, 362(1): 13-23.

[5] ARDS Definition Task Force, Ranieri V M, Rubenfeld G D, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.

[6] Murray J F, Matthay M A, Luce J M, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syn-

drome[J]. Am Rev Respir Dis, 1988, 138(3): 720-723.
[7] Bernard G R, Artigas A, Brigham K L, 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] Wick K D, Matthay M A, Ware L B. Pulse oximetry for the diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(11): 1086-1098.
[9] Smit M R, Hagens L A, Heijnen N F L, et al. Lung ultrasound prediction model for acute respiratory distress syndrome: A multicenter prospective observational study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(12): 1591-1601.
[10] Matthay M A, Arabi Y, Arroliga A C, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 209(1): 37-47.
[11] Keskinidou C, Vassiliou A G, Papoutsi E, et al. Dysregulated coagulation and fibrinolysis are present in patients admitted to the emergency department with acute hypoxemic respiratory failure: A prospective study[J]. Biomedicines, 2024, 12(5): 1081.
[12] Heijnen N F L, Hagens L A, Smit M R, et al. Biological subphenotypes of acute respiratory distress syndrome show prognostic enrichment in mechanically ventilated patients without acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(12): 1503-1511.
[13] Khan Y A, Fan E, Ferguson N D. Precision medicine and heterogeneity of treatment effect in therapies for ARDS[J]. Chest, 2021, 160(5): 1729-1738.
[14] Kneyber M C J, Khemani R G, Bhalla A, et al. Understanding clinical and biological heterogeneity to advance precision medicine in paediatric acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2023, 11(2): 197-212.
[15] Xu H K, Sheng S Y, Luo W W, et al. Acute respiratory distress syndrome heterogeneity and the septic ARDS subgroup[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1277161.
[16] 尹俊，宋振举 . ARDS 的精准治疗[J]. 武汉大学学报(医学版), 2023, 44(11): 1291-1295.
Yin J, Song Z J. Precision medicine for the treatment of ARDS[J]. Medical Journal of Wuhan University, 2023, 44(11):1291-1295.
[17] Network A R D S, Brower R G, Matthay M A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2000, 342(18): 1301-1308.
[18] Aoyama H, Uchida K, Aoyama K, et al. Assessment of therapeutic interventions and lung protective ventilation in patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: A systematic review and network meta-analysis[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(7): e198116.
[19] Fan E, Needham D M, Stewart T E. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. JAMA, 2005, 294(22): 2889-2896.
[20] Needham D M, Colantuoni E, Mendez-Tellez P A, et al. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: Prospective cohort study[J]. BMJ, 2012, 344: e2124.
[21] Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2013(2): CD003844.
[22] McNamee J J, Gillies M A, Barrett N A, et al. Effect of lower tidal volume ventilation facilitated by extracorporeal carbon dioxide removal vs standard care ventilation on 90-day mortality in patients with acute hypoxemic respiratory failure: The REST randomized clinical trial[J]. JAMA, 2021, 326(11): 1013-1023.
[23] Grieco D L, Maggiore S M, Roca O, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS[J]. Intensive Care Med, 2021, 47(8): 851-866.
[24] Mauri T, Galazzi A, Binda F, et al. Impact of flow and temperature on patient comfort during respiratory support by high-flow nasal cannula[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 120.
[25] Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(12): 2200-2211.
[26] Meade M O, Young D, Hanna S, et al. Severity of hypoxemia and effect of high-frequency oscillatory ventilation in acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(6): 727-733.
[27] Zhu X W, Qi H B, Feng Z C, et al. Noninvasive high-frequency oscillatory ventilation vs nasal continuous positive airway pressure *vs* nasal intermittent positive pressure ventilation as postextubation support for preterm neonates in China: A randomized clinical trial[J]. JAMA Pediatr, 2022, 176(6): 551-559.
[28] Carsetti A, Damiani E, Domizi R, et al. Airway pressure release ventilation during acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ann Intensive Care, 2019, 9(1): 44.
[29] Combes A, Peek G J, Hajage D, et al. ECMO for severe ARDS: Systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(11): 2048-2057.
[30] Grissom C K, Hirshberg E L, Dickerson J B, et al. Fluid management with a simplified conservative proto-

col for the acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2015, 43(2): 288-295.
[31] Battaglini D, Iavarone I G, Rocco P R M. An update on the pharmacological management of acute respiratory distress syndrome[J]. Expert Opin Pharmacother, 2024, 25(9): 1229-1247.
[32] Calfee C S, Delucchi K L, 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.
[33] Wei X B, Wang Z H, Liao X L, et al. Role of neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: An updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1637.
[34] Papazian L, Forel J M, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2010, 363(12): 1107-1116.
[35] National Heart L, Moss M, Huang D T, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2019, 380(21): 1997-2008.
[36] Agarwal A, Hunt B, Stegemann M, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19[J]. BMJ, 2020, 370: m3379.
[37] Dequin P F, Meziani F, Quenot J P, et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia[J]. N Engl J Med, 2023, 388(21): 1931-1941.
[38] Chang X Y, Li S J, Fu Y Q, et al. Safety and efficacy of corticosteroids in ARDS patients: A systematic review and meta-analysis of RCT data[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 301.
[39] Qadir N, Sahetya S, Munshi L, et al. An update on management of adult patients with acute respiratory distress syndrome: An official American thoracic society clinical practice guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 209(1): 24-36.
[40] Matthay M A, Calfee C S, Zhuo H J, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): A randomised phase 2a safety trial[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(2): 154-162.
[41] Wang F Y, Li Y M, Wang B Q, et al. The safety and efficacy of mesenchymal stromal cells in ARDS: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 31.
[42] Hao Q, Gudapati V, Monsel A, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles decrease lung injury in mice[J]. J Immunol, 2019, 203(7): 1961-1972.
[43] Lv H J, Chen W J, Xiang A P, et al. Mesenchymal stromal cells as a salvage treatment for confirmed acute respiratory distress syndrome: Preliminary data from a single-arm study[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(10): 1944-1947.
[44] Liu J, Dean D A. Gene therapy for acute respiratory distress syndrome[J]. Front Physiol, 2022, 12: 786255.
[45] Ware L B, Matthay M A. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(6): 1376-1383.
[46] Adir Y, Welch L C, Dumasius V, et al. Overexpression of the Na-K-ATPase alpha2-subunit improves lung liquid clearance during ventilation-induced lung injury [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(6): L1233-L1237.
[47] Soma T, Chiba H, Kato-Mori Y, et al. Thr(207) of claudin-5 is involved in size-selective loosening of the endothelial barrier by cyclic AMP[J]. Exp Cell Res, 2004, 300(1): 202-212.
[48] Bowler R P, Nicks M, Tran K, et al. Extracellular superoxide dismutase attenuates lipopolysaccharide-induced neutrophilic inflammation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2004, 31(4): 432-439.
[49] Buff S M, Yu H, McCall J N, et al. IL-10 delivery by AAV5 vector attenuates inflammation in mice with *Pseudomonas* pneumonia[J]. Gene Ther, 2010, 17(5): 567-576.
[50] Calfee C S, Delucchi K, Parsons P E, 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.
[51] Meyer E L, Mesenbrink P, Dunger-Baldauf C, et al. The evolution of master protocol clinical trial designs: A systematic literature review[J]. Clin Ther, 2020, 42(7): 1330-1360.
[52] Coalition A P T. Adaptive platform trials: Definition, design, conduct and reporting considerations[J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(10): 797-807.
[53] Berry S M, Connor J T, Lewis R J. The platform trial: An efficient strategy for evaluating multiple treatments[J]. JAMA, 2015, 313(16): 1619-1620.
[54] ARDS数据库标准字段集共识(2022年版)专家组,中华医学会急诊医学分会,复旦大学附属中山医院. ARDS数据库标准字段集专家共识(2022年版)[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(8): 1010-1015.
Expert Group of consensus on standard field set of ARDS database (2022 edition), Emergency Medicine Branch of Chinese Medical Association, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University. Expert consensus on standard field set of ARDS database (2022 edition)[J]. Chin J Emerg Med, 2022, 31(8): 1010-1015.

(2024-07-03收稿)
编辑 张 峻