

## 机器学习在急性呼吸窘迫综合征中的应用进展

张伟俊 陈剑潇 皋源

上海交通大学医学院附属仁济医院重症医学科,上海 200127

通信作者:皋源, Email: rj\_gaoyuan@163.com

**【摘要】** 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种不能完全由心力衰竭或容量超负荷来解释的双肺浸润和急性低氧血症的临床综合征。ARDS目前尚缺乏特效药物治疗,且病死率较高,其原因可能是ARDS起病快、进展迅速、病因复杂、临床表现和治疗异质性较大。与传统数据分析相比,机器学习算法可以从复杂数据中自动分析获得规律,并通过解释从而辅助临床决策。本文就近年来机器学习在ARDS发病预测、预后分层、临床表现和可解释性领域中取得的研究进展进行简要综述,以期为临床实践提供参考。

**【关键词】** 急性呼吸窘迫综合征; 新型冠状病毒感染; 机器学习; 深度学习

**基金项目:**上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12020122);上海交通大学医学院附属仁济医院临床科研创新培育基金计划项目(PYII20-01)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221027-00944

### Progression in the application of machine learning in acute respiratory distress syndrome

Zhang Weijun, Chen Jianxiao, Gao Yuan

Department of Critical Care Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Gao Yuan, Email: rj\_gaoyuan@163.com

**【Abstract】** Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a clinical syndrome defined by acute onset of hypoxemia and bilateral pulmonary opacities not fully explained by cardiac failure or volume overload. At present, there is no specific drug treatment for ARDS, and the mortality rate is high. The reason may be that ARDS has rapid onset, rapid progression, complex etiology, and great heterogeneity of clinical manifestations and treatment. Compared with traditional data analysis, machine learning algorithms can automatically analyze and obtain rules from complex data and interpret them to assist clinical decision making. This review aims to provide a brief overview of the machine learning progression in ARDS clinical phenotype, onset prediction, prognosis stratification, and interpretable machine learning in recent years, in order to provide reference for clinical.

**【Key words】** Acute respiratory distress syndrome; Coronavirus disease; Machine learning; Deep learning

**Fund program:** Clinical Science and Technology Project of Shanghai Hospital Development Center (SHDC12020122); Renji Hospital Clinical Scientific and Research Innovation Cultivation Project (PYII20-01)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221027-00944

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种由感染、误吸、创伤、输血等多种因素引起的,临床表现为进行性低氧血症和呼吸衰竭,特征病理表现为弥漫性肺泡上皮细胞损伤及肺血管内皮损伤的临床综合征<sup>[1-3]</sup>。Bellani等<sup>[4]</sup>研究发现,每年有超过300万人受到ARDS的影响,ARDS患者占重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院人数的10.4%,占需要机械通气患者的23.4%。我国流行病学调查结果显示,ARDS的发病率为8.1%,中重度ARDS患者的ICU病死率和住院病死率分别为32.7%和60%<sup>[5]</sup>。随着新型冠状病毒感染(coronavirus disease, COVID)的全球大流行,几乎所有重型或者危重型COVID患者都可以诊断为ARDS,使ARDS成为近年来威胁人类生命健康的重大医学难题。

50余年间,ARDS治疗取得了一定的进展<sup>[6]</sup>,特别是肺保护性通气策略、限制性液体管理<sup>[7]</sup>等器官支持治疗取得了一定疗效,但多项针对ARDS的药物临床研究(如干扰素、集落刺激因子、他汀、激素等)未能得到阳性结果<sup>[8]</sup>,目前临

床尚缺乏特效药物治疗。究其原因,ARDS起病迅速,病情严重程度不一,此外,其作为一种临床综合征,病因多样,且不同患者发病时的临床表现及治疗反应有较强的异质性,存在不同特征的亚型<sup>[9-12]</sup>。

机器学习算法是一类从数据中自动分析获得规律,并利用规律对未知数据进行预测的算法,对于拥有复杂特征的分类有着良好的拟合和泛化性能。相较于传统数据分析方法,机器学习模型能够发现患者临床数据与疾病状态之间更复杂的多因素非线性关系,因此其在预测患者发病风险、评估患者病情严重程度及预后的能力会优于多元Logistic回归分析。随着机器学习越来越多地被应用于重症医学领域的临床研究中<sup>[13]</sup>,其潜力也逐渐受到认可。本文就近年来机器学习在ARDS中的研究进展进行简要综述,以期为临床实践提供参考。

### 1 发病预测

根据Berlin诊断标准<sup>[3]</sup>,ARDS的诊断主要基于非心源性肺水肿的影像学表现和急性发作的低氧血症等临床标准。

目前尚缺乏有效预测 ARDS 发病的临床标准或生物标志物来识别出 ARDS 高危患者从而早期干预。

**1.1 极端梯度提升(extreme gradient boosting, XGBoost):** XGBoost 是一类优化的分布式梯度增强机器学习算法,提供了一种并行的树提升框架(gradient boosting machine, GBM),以快速、准确的方式解决了许多数据科学问题。

Le 等<sup>[14]</sup>利用 XGBoost 算法将许多树分类模型集成为一个强分类器,用美国重症监护医学信息数据库Ⅲ(American Medical Information Mart for Intensive Care-Ⅲ, MIMIC-Ⅲ)中 9 000 余例患者的临床信息构建预测模型,该模型对 ARDS 发病前 12、24 和 48 h 预测的受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operator characteristic curve, AUC)分别为 0.827、0.819 和 0.790。此外, Singhal 等<sup>[15]</sup>同样通过 XGBoost 对 COVID 人群中 ARDS 发病前 12 h 进行预测,在两个验证数据集中的 AUC 分别为 0.82 和 0.89,研究 ARDS 的重要特征包括 16 h 观察窗内的最低血氧饱和度、收缩压标准差、氧流量和最大呼吸频率。另外, Zeiberg 等<sup>[16]</sup>通过 XGBoost 开发了基于电子病历(electronic health record, EHR)数据的 ARDS 发病前 6 h 的风险预测模型,其 AUC 为 0.81。

**1.2 循环神经网络(recurrent neural network, RNN):** RNN 是一类具有短期记忆能力的神经网络,神经元不但可以接受其他神经元的信息,也可以接受自身的信息,形成具有环路的网络结构。Lam 等<sup>[17]</sup>使用多任务 RNN 对 40 703 例患者 EHR 进行分析,根据 ARDS、脓毒症和 COVID 的国际疾病分类(international classification of diseases, ICD)编码、血氧饱和度以及住院病死率将患者标记为 13 种分类(ARDS 1-5, 脓毒症 6-7, 低氧血症 8-11, 住院死亡 12, COVID 13),得益于多任务学习具有正则化效果的参数共享及可以学习到更多表征的结果共享<sup>[18]</sup>,多任务 RNN 模型对 ARDS 的发病预测性能(AUC=0.842)比 XGBoost 模型(AUC=0.797)更好。

## 2 严重程度预测

除了早期预测 ARDS,对 ARDS 严重程度的评估也对 ARDS 临床治疗有重要的指导价值。

**残差网络和迁移学习:**迁移学习的方法可以将在更大的数据集中训练好的模型部署于较小的数据集中进行训练以优化其性能;ResNet-50 作为一个 50 层的深度残差网络,残差单元之间使用跳跃连接来解决传统卷积神经网络的梯度消失问题,在图片的图像分类和物体识别中已被验证拥有良好的性能。Reamaroon 等<sup>[19]</sup>利用迁移学习的方法,通过方向性测量来捕捉弥漫性肺泡损伤的“云雾状”特征,可以更好地预测 ARDS 的发生及评估严重程度。利用预训练的 ResNet-50 模型从胸部 X 线片中提取特征,并将其部署于自适应提升(adaptive boosting, AdaBoost)和随机欠采样提升(random under-sampling boosting, RUSBoost)中可获得较好的预测性能(准确度分别为 0.78 和 0.77, AUC 均为 0.74)。

## 3 临床表型

ARDS 临床表型分型的目的是希望能够指导临床治疗,不同的临床表型对治疗的反应不同。

**3.1 潜类别分析(latent class analysis, LCA):**研究者通过分析多个随机对照队列中的 30~40 个临床和生物学数据并进行 LCA,得到了 ARDS 的两个不同的表型,即高炎症型(hyper-inflammatory)和低炎症型(hypo-inflammatory)<sup>[20-24]</sup>。高炎症型的特点为血浆中炎症生物标志物水平更高,碳酸氢盐更低,休克程度更严重,多器官功能衰竭发生率和病死率更高,对高呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)反应性较好,并且采用保守性液体治疗策略的患者病死率较高<sup>[21]</sup>。Sinha 等<sup>[24]</sup>对 LCA 模型进一步简化,仅需 3~4 个变量即可准确地将 ARDS 分为高、低炎症反应两种表型。Dahmer 等<sup>[25]</sup>在 304 例儿童 ARDS 患者中发现类似的两种表型,其特征与成人相似。此外,在 COVID 相关 ARDS 患者中也存在两种分型,两者呼吸动力学相近,但是 2 型 ARDS 患者较 1 型表现为凝血障碍,炎症反应轻度加剧,器官功能障碍显著增加,28 d 病死率是 1 型的 2 倍以上<sup>[26-27]</sup>。

**3.2 梯度增强机(gradient-boost machine, GBM):**由于 LCA 模型对临床表型的识别依赖于生物标志物的快速定量结果,对于部分欠发达地区或条件不足的情况下,该分型不具有可操作性,因此, Sinha 等<sup>[28]</sup>基于 GBM,在同样的随机对照队列中对相对容易获得的临床变量进行分析,结果发现,碳酸氢盐、血管活性药物使用以及血肌酐水平可能对于分型更为敏感,且在 ARDS 患者验证数据集中的 AUC 为 0.95,与 LCA 模型存在强烈相关性( $r=0.81$ ,  $P<0.0001$ )。Maddali 等<sup>[29]</sup>仅针对临床变量使用 XGBoost 算法也得到了类似的模型,其中高 PEEP 策略与高炎症型的预后改善有关。

**3.3 二分类与三分类:**Zhang 等<sup>[30]</sup>对 56 例体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)的 COVID 患者进行聚类分析后发现 3 种不同生存率的表型,即表型 1 为低病死率,低炎症和低器官功能支持;表型 2 为中等病死率,高炎症反应和高器官功能支持;表型 3 为中等病死率,高炎症反应和中等器官功能支持。此外, Lam 等<sup>[17]</sup>通过聚类分析发现了 ARDS 的 3 种表型, A 型较其他两种表型病死率更高,经皮血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>)更低。无论是二分类还是三分类都可以对患者的临床特点区分为不同表型,从而对临床治疗起到一定启发作用。

## 4 可解释性机器学习在 ARDS 中的应用

在建模的过程中,临床医生需要理解模型为何做出预测,从而更好地理解 ARDS 不同临床表型的特点。明确哪些因素对 ARDS 的发病和加重起到重要作用,因此模型的可解释性的重要性与其准确性相当,常用的可解释性模型有线性回归、逻辑回归以及决策树模型。

深度学习模型的算法决定了其本身难以解释,造成了准确性与可解释性之间的矛盾。在 Kaggle 机器学习竞赛中,胜出的模型大多是多个模型的集成,如提升树或深层神经网络结构,从算法本身入手无法解释这样的复杂模型,因此,与底层机器学习模型分离的可解释型工具就尤为重要。早期通过对不同临床表型的特征标准化结果来描述表型特征<sup>[20-22, 24-26, 29]</sup>,这种方法对于模型预测没有任何帮助,转

统的特征重要性(feature importance)只告诉哪个特征重要,但并不清楚该特征会怎样影响预测结果。Lundberg 和 Lee<sup>[31]</sup>提出了一种解释预测的统一框架,即沙普利加和解释(Shapley additive explanations, SHAP)为每一个特征分配一个特定预测的重要性值,具有局部准确性、缺失性和一致性。已有数个 ARDS 模型通过 SHAP 值来描述特征对模型的贡献,不仅能反映特征的重要性,还能表现出对标签影响的正负性<sup>[15, 17]</sup>。SHAP 值的出现部分解决了机器学习“黑盒”模型的不可解释性问题。

## 5 总结与展望

近年来,越来越多的研究开始利用机器学习在多个回顾性临床数据集中对 ARDS 的发病、严重程度和临床表型进行预测评估,均获得了良好性能,但是目前尚无前瞻性临床研究来验证其泛化性能。随着相关研究的开展,在未来机器学习模型能实时采集临床数据,进行分析做出可靠预测并予以解释,以指导临床实践从而获得更好的预后结局。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (6): 562–572. DOI: 10.1056/NEJMr1608077.
- [2] Confalonieri M, Salton F, Fabiano F. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26 (144): 160116. DOI: 10.1183/16000617.0116–2016.
- [3] ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition [J]. *JAMA*, 2012, 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [4] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
- [5] Liu L, Yang Y, Gao ZW, 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. DOI: 10.21037/jtd.2018.08.137.
- [6] 杨婧, 周永方, 王洁, 等. 重症医学 2020 年度研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (2): 131–138. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20210126–00121.
- [7] 翁亦齐, 喻文立. 《英国成人外科患者静脉输液治疗指南》解读 [J/CD]. *实用器官移植电子杂志*, 2019, 7 (6): 417–422. DOI: 10.3969/j.issn.2095–5332.2019.06.002.
- [8] 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. DOI: 10.1016/S2213–2600(19)30138–9.
- [9] 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. DOI: 10.1007/s00134–020–06296–9.
- [10] Alipanah N, Calfee CS. Phenotyping in acute respiratory distress syndrome: state of the art and clinical implications [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2022, 28 (1): 1–8. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000903.
- [11] Bos LDJ, Artigas A, Constantin JM, et al. Precision medicine in acute respiratory distress syndrome: workshop report and recommendations for future research [J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30 (159): 200317. DOI: 10.1183/16000617.0317–2020.
- [12] Reilly JP, Calfee CS, Christie JD. Acute respiratory distress syndrome phenotypes [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40 (1): 19–30. DOI: 10.1055/s-0039–1684049.
- [13] 彭川, 熊辉. 机器学习在急诊科诊疗中的应用研究进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29 (2): 253–256. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2022.02.028.
- [14] Le S, Pellegrini E, Green–Saxena A, et al. Supervised machine learning for the early prediction of acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. *J Crit Care*, 2020, 60: 96–102. DOI: 10.1016/j.jccr.2020.07.019.
- [15] Singhal L, Garg Y, Yang P, et al. eARDS: a multi-center validation of an interpretable machine learning algorithm of early onset acute respiratory distress syndrome (ARDS) among critically ill adults with COVID–19 [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (9): e0257056. DOI: 10.1371/journal.pone.0257056.
- [16] Zeiberg D, Prahlaad T, Nallamothu BK, et al. Machine learning for patient risk stratification for acute respiratory distress syndrome [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (3): e0214465. DOI: 10.1371/journal.pone.0214465.
- [17] Lam C, Thapa R, Maharjan J, et al. Multitask learning with recurrent neural networks for acute respiratory distress syndrome prediction using only electronic health record data: model development and validation study [J]. *JMIR Med Inform*, 2022, 10 (6): e36202. DOI: 10.2196/36202.
- [18] Nam J, Mencía EL, Kim HJ, et al. Maximizing subset accuracy with recurrent neural networks in multi-label classification. 31st Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS 2017) [G]. California: Curran Associates Inc, 2017: 5419–5429.
- [19] Reamaron N, Sjöding MW, Gryak J, et al. Automated detection of acute respiratory distress syndrome from chest X–Rays using directionality measure and deep learning features [J]. *Comput Biol Med*, 2021, 134: 104463. DOI: 10.1016/j.combiomed.2021.104463.
- [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. DOI: 10.1016/s2213–2600(14)70097–9.
- [21] 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. DOI: 10.1164/rccm.201603–0645OC.
- [22] 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. DOI: 10.1007/s00134–018–5378–3.
- [23] 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. DOI: 10.1136/thoraxjnl–2016–209719.
- [24] 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. DOI: 10.1016/S2213–2600(19)30369–8.
- [25] Dahmer MK, Yang GY, Zhang M, et al. Identification of phenotypes in paediatric patients with acute respiratory distress syndrome: a latent class analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, 10 (3): 289–297. DOI: 10.1016/S2213–2600(21)00382–9.
- [26] Chen H, Zhu Z, Su N, et al. Identification and prediction of novel clinical phenotypes for intensive care patients with SARS–CoV–2 pneumonia: an observational cohort study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 681336. DOI: 10.3389/fmed.2021.681336.
- [27] Ranjeva S, Pincirol R, Hodell E, et al. Identifying clinical and biochemical phenotypes in acute respiratory distress syndrome secondary to coronavirus disease–2019 [J]. *EclinicalMedicine*, 2021, 34: 100829. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100829.
- [28] 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. DOI: 10.1164/rccm.202002–0347OC.
- [29] 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. DOI: 10.1016/S2213–2600(21)00461–6.
- [30] Zhang J, Whebell SF, Sanderson B, et al. Phenotypes of severe COVID–19 ARDS receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Br J Anaesth*, 2021, 126 (3): e130–e132. DOI: 10.1016/j.bja.2020.12.023.
- [31] Lundberg SM, Lee SI. A unified approach to interpreting model predictions. 31st Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS 2017) [G]. California: Curran Associates Inc, 2017: 4768–4777.