

急性呼吸窘迫综合征药物治疗的窘境

李文哲^{1,2} 杜欣欣³ 于湘友^{1,2}

¹新疆医科大学第一附属医院重症医学科,新疆维吾尔自治区乌鲁木齐 830054; ²新疆医学动物模型研究重点实验室,新疆维吾尔自治区乌鲁木齐 830054; ³复旦大学附属中山医院心脏重症监护中心,上海 200433

通信作者:于湘友,Email:yu2796@163.com

【摘要】 随着急性呼吸窘迫综合征(ARDS)定义和诊疗指南的多次迭代更新,ARDS 的临床识别和治疗有了显著改善,肺保护性通气目前仍是 ARDS 的主要支持治疗手段,而缺乏特效药物治疗是 ARDS 患者病死率居高不下的主要原因。ARDS 药物治疗相关的循证医学证据揭示了不同病因、病变程度、病程演变甚至基因表达差异所引发的 ARDS 临床和生物学异质性特征,也证明了 ARDS 在发病机制方面的复杂性。因此,在个体化和精准医疗理念下如何正确分类、把握治疗时机是每位临床医师面临的难题之一。基于 ARDS 发生发展的病理生理学机制,本文从调节免疫反应、调整肺泡上皮细胞功能、逆转血管内皮细胞及血管功能障碍、稳定凝血功能及促进损伤修复等药物治疗的临床研究方面进行总结,以期临床医务人员优化 ARDS 的临床实践及科学研究提供参考。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征; 表型; 精准医疗; 临床研究

基金项目:国家重点研发计划“常见多发病防治研究”“十四五”重点专项(2021YFC2500800)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.01.024

The dilemma of pharmacologic treatment of acute respiratory distress syndrome

Li Wenzhe^{1,2}, Du Xinxin³, Yu Xiangyou^{1,2}

¹Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ²Xinjiang Key Laboratory of Medical Animal Model Research, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ³Department of Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Yu Xiangyou, Email: yu2796@163.com

【Abstract】 With updates of the definition and guidelines of acute respiratory distress syndrome (ARDS), significant improvements have been made in the clinical recognition and management of ARDS. The lung-protective ventilation strategy remains the primary supportive therapy for ARDS, while the absence of specific pharmacological treatments continues to contribute to the persistently high mortality rate in ARDS patients. Evidence from studies reveals that the clinical and biological heterogeneity of ARDS is closely associated with differences in its etiology, disease severity, progression and gene expression, and also demonstrates the complex pathogenesis of ARDS. Therefore, how to optimize the treatment of this heterogeneous syndrome and break through the dilemma of pharmacologic therapies is a daily problem faced by every clinician. Based on the pathophysiological mechanism of ARDS, this review summarizes the clinical studies on pharmacological interventions targeting immune response modulation, restoration of alveolar epithelial cell function, reversal of endothelial cell and vascular dysfunction, stabilization of coagulation, and promotion of tissue repair. The aim is to optimize the clinical practice and scientific research, and provide reference for clinicians achieving the goal of personalized medicine.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; Phenotypes; Precision medicine; Clinical trials

Fund program: National Key Research and Development Program "Common Disease Prevention and Control Research" "14th Five-Year Plan" Key Project (2021YFC2500800)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.01.024

自 1967 年首次报告急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)以来,ARDS 的定义和诊断标准已经进行了多次更新^[1-2]。ARDS 概念的提出为该类患者的临床诊疗及相关科研等诸多方面的探索奠定了基础,而病因多样性和定义内容趋向泛化的现状使 ARDS 呈现出临床异质性^[3]。尽管每次定义的修订都旨在提供一个一致且准确的标准用以识别 ARDS 患者,但定义仍存在局限性^[4]。一项全球 ARDS 流行病学调查纳入了 50 个国家 459 所重症监护病房(intensive care unit, ICU),研究结果显示,在过去的几十年间,随着 ARDS 诊疗理念的进步,临床识别和治疗有了显著改善,目前全球每年新发 ARDS 患者数近 300 万,

其中轻度 ARDS 的患病率为 30.0%,中度为 46.6%,重度为 23.4%,病死率仍高达 40.0%^[5]。肺保护性通气是 ARDS 的主要支持治疗手段,尚无特效药物治疗这一现状仍是 ARDS 高病死率的一个重要原因。尽管相关指南中明确了目前 ARDS 诊疗的最佳循证医学证据,但如何进行药物治疗仍是重症医师面临的主要难题之一^[6]。事实上,人们对于 ARDS 药物治疗的探索从未停止,新兴治疗方法也不断出现,现通过对此方面的循证医学证据以及用药策略进行总结,以期临床医务人员的临床实践提供参考。

1 ARDS 的病理生理学机制

ARDS 是由各种原因造成肺泡-毛细血管弥漫性炎症

性损伤进而导致急性低氧性呼吸衰竭的临床综合征^[2]。其病理生理学机制包括肺或全身性疾病所致损伤、炎症、凝血等相关反应通路的激活、失调以及多重交互作用,过度或弥漫性的反应对宿主本身也会造成损伤^[7]。由于不同个体相关反应通路的反应程度存在一定差异,因而造成了 ARDS 临床和生物学异质性的存在。ARDS 的典型病理表现是弥漫性肺泡损伤(diffuse alveolar damage, DAD), DAD 的特征是中性粒细胞性肺泡浸润和透明膜形成。有研究对临床诊断为 ARDS 的死亡患者进行尸检,结果显示,仅有 45% 的患者出现 DAD^[8]。由于缺乏 ARDS 存活患者的组织病理学研究, DAD 在 ARDS 患者中的具体发病率尚不明确。透明膜是由纤维蛋白在肺上皮细胞损伤区域的肺泡基底膜沉积形成,超微结构研究已明确肺泡上皮和血管内皮损伤在 ARDS 发生发展中的关键作用^[9]。受限于动物模型的固有局限性以及人体研究的伦理原则,对 ARDS 病理生理学机制的探索仍极具挑战性^[10]。在此简述 ARDS 的病理生理学及肺损伤机制以明确药物治疗的靶点。

1.1 肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞的损伤:肺泡-毛细血管屏障由肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞组成,二者仅由基底膜隔开,有利于气体交换。肺泡上皮细胞由紧密排列的 I 型肺泡上皮细胞和散布的 II 型肺泡上皮细胞形成紧密的屏障。II 型肺泡上皮细胞分泌表面活性物质用以维持肺泡开放,促进气体交换。上皮细胞和内皮细胞的损伤是 ARDS 急性肺泡损伤的主要特征。II 型肺泡上皮细胞损伤时表面活性物质生成减少会进一步加重肺泡上皮细胞坏死并增加其渗漏程度。肺泡上皮细胞抗菌蛋白的分泌减少则会增加继发感染的概率^[11]。病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)、损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)、肺泡上皮及血管内皮糖萼屏障破坏、组织因子释放等可导致级联的炎症反应从而进一步加重肺泡上皮及毛细血管内皮屏障的损伤^[10]。

1.2 肺泡-毛细血管屏障的损伤:肺泡-毛细血管屏障的损伤是导致 ARDS 特征性的肺泡气体交换障碍、呼吸功能异常和影像学典型表现的主要原因,也是透明膜形成的病理基础。ARDS 肺泡上皮损伤或坏死导致紧密的肺泡上皮屏障被破坏,肺泡-毛细血管屏障通透性增加导致液体、蛋白等通过内皮细胞和上皮细胞层渗漏至肺泡,进而造成肺间质及肺泡水肿,上皮细胞重吸收功能障碍也会进一步加剧水肿程度^[7]。表面活性物质失活导致肺泡塌陷和肺不张,表现为肺通气-灌注不匹配、肺内分流以及肺顺应性的降低。凝血通路的激活可导致肺毛细血管微血栓的形成,造成死腔通气比例增加,进一步加重气体交换功能障碍,严重者可导致肺动脉高压和急性右心功能不全^[12]。肺泡-毛细血管屏障破坏的程度及持续时间是 ARDS 治疗中的重要评价内容。

1.3 炎症反应:如前所述,肺局部或全身性急性炎症反应是导致 ARDS 患者上皮和内皮细胞损伤的原因之一。ARDS 早期, PAMP 和 DAMP 激活巨噬细胞使其转化为促炎表型,

释放促炎因子和中性粒细胞趋化因子[如白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)],同时肺泡上皮细胞也可释放中性粒细胞趋化因子,诱导中性粒细胞从血管内迁移至肺泡并释放如活性氧簇、蛋白酶以及白三烯等促炎介质引发炎症反应^[13]。中性粒细胞胞外诱捕网可通过激活 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体释放 IL-1 β 和 IL-18,加重炎症反应^[14]。此外,包括淋巴细胞亚群和树突状细胞在内的一系列免疫细胞也参与调节 ARDS 肺泡内的炎症反应。伴随复杂炎症反应的 ARDS 病理表现包括早期渗出期,随后进入增殖期和纤维化期,且 3 种病理改变可同时存在。除肺部炎症外,全身炎症反应在 ARDS 患者中也很常见,且常伴肺外器官的功能障碍^[15]。

1.4 呼吸机相关性肺损伤(ventilator-induced lung injury, VILI):机械通气是 ARDS 患者重要的支持治疗手段,同时也是一把双刃剑。诸多研究验证了高容量和高压力机械通气策略可诱发急性肺损伤(acute lung injury, ALI),进而提出了 VILI 及肺保护性通气的理念。“婴儿肺”、容积伤、气压伤以及应力应变等概念描述了宏观层面上 VILI 的影响因素^[16]。在细胞水平上,肺泡上皮细胞受到周期性牵拉可激活机械敏感性促炎通路释放炎症因子和趋化因子,还可能导致上皮细胞之间间隙增大、细胞质钙振荡,甚至导致上皮细胞与基底膜分离死亡^[17]。塌陷肺泡的反复开闭会使得邻近肺泡上皮细胞暴露在高剪切应力下,发生剪切伤。VILI 诱发的全身炎症反应也可能导致肺外器官功能障碍^[18]。

2 ARDS 药物治疗研究现状

尽管在过去的几十年间对 ARDS 的病理生理学、肺损伤修复的生物学机制进行了深入研究,但 ARDS 仍缺乏有效的药物治疗。ARDS 高病死率的现状亟待临床及科研人员继续进一步探索和验证相关诊疗方法。

ARDS 的治疗涉及控制炎症细胞和细胞因子活化程度、改善肺泡渗出和修复肺泡-毛细血管屏障等多个方面。因此 ARDS 药物治疗的目标靶点包括:①调节免疫反应;②调整肺泡上皮细胞功能;③逆转血管内皮细胞及血管功能障碍;④稳定凝血功能;⑤促进损伤的修复。针对 ARDS 的潜在治疗靶点,诸多研究对相关药物治疗进行了验证(表 1),在此对重点研究进行如下概述。

2.1 调节免疫反应:ARDS 的多数潜在治疗靶点都可能对皮质类固醇激素治疗有反应,但此类研究的相关结果一直存在较多争议。Steinberg 等^[19]的研究纳入 180 例病程 ≤ 7 d 的 ARDS 患者,试验组接受甲泼尼龙(首剂 2 mg/kg,序贯 0.5 mg/kg,每日 4 次,逐渐减量)治疗,结果显示,甲泼尼龙不能改善病程 > 7 d ARDS 患者的 60 d 病死率,且可能增加病程 > 14 d 患者的死亡风险。而 Villar 等^[20]的研究纳入 17 个 ICU 277 例中度至重度的 ARDS 患者,试验组在 ARDS 起病 30 h 内开始接受地塞米松(20 mg/d, 5 d 后序贯减量)治疗,结果显示,对于中度至重度 ARDS 患者,早期给予地塞米松可缩短患者机械通气时间且降低 60 d 全因病死率。

他汀类药物能通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶

表 1 ARDS 药物治疗相关随机对照试验概览

治疗目标	研究名称	患者 (例)	纳入标准	试验组干预手段	用药方案	对照组干预 手段	研究结局
调节免疫反应	Steinber 等 ^[19]	180	病程至少 7 d 的 ARDS 患者	甲泼尼龙	首剂 2 mg/kg, 序贯 0.5 mg/kg, 每日 4 次, 逐渐减量	安慰剂	增加病程 14 d 以上 患者的死亡风险
	Villar 等 ^[20]	277	中度至重度 ARDS 患者	地塞米松	起病 30 h 内开始, 20 mg/d, 5 d 后序贯减量	安慰剂	缩短机械通气时间且降低了 60 d 全因病死率
	McAuley 等 ^[21]	540	ARDS 患者	辛伐他汀	起病 48 h 内开始, 80 mg/d	安慰剂	不能改善无呼吸机使用 时间或其他临床结局
	Truwit 等 ^[22]	745	脓毒症相关 ARDS 患者	瑞舒伐他汀	首剂 40 mg, 序贯 20 mg/d	安慰剂	不能降低病死率且可能对肾脏 和肝脏功能产生不良影响
	Calfee 等 ^[23]	186	ARDS 高炎症 亚表型患者	辛伐他汀	起病 48 h 内开始, 80 mg/d	安慰剂	降低 28 d 及 90 d 病死率
	Rice 等 ^[24]	272	机械通气的 ALI 患者	Ω-3 脂肪酸、γ- 亚 麻酸和抗氧化剂	每日 2 次肠内 补充	正常肠内 营养	不能改善无呼吸机使用时间 或其他临床结局终点
	Rice 等 ^[25]	1 000	机械通气的 ALI 患者	滋养型喂养	6 d 疗程	正常肠内 营养	不能改善无呼吸机使用时间、 60 d 病死率及感染并发症
	Ginde 等 ^[26]	1 360	维生素 D 缺乏的 危重症患者	维生素 D3	单次使用 54 万 U, 肠内补充	正常肠内 营养	不能改善 90 d 全因 病死率
调整肺泡上皮 细胞功能	Matthay 等 ^[27]	282	机械通气的 ALI 患者	沙丁胺醇	沙丁胺醇 (5 mg, 每日 4 次) 雾化吸入, 疗程 10 d	安慰剂	不能改善临床 结局
	Gao Smith 等 ^[28]	326	机械通气的 ARDS 患者	沙丁胺醇	沙丁胺醇持续静脉泵入 (15 μg·kg ⁻¹ ·h ⁻¹), 疗程 7 d	安慰剂	不能改善临床预后且可能 增加死亡风险
	Festic 等 ^[29]	61	存在 ARDS 风险患者	布地奈德和 福莫特罗	雾化吸入布地奈德 (0.5 mg/2 mL) 和福莫 特罗 (20 μg/2 mL), 每日 2 次, 疗程 5 d	安慰剂	二期药物临床实验, 证明了 安全性和可行性
	Ranieri 等 ^[31]	301	ARDS 患者	IFN-β-1a	10 μg/d 静脉注射, 疗程 6 d	安慰剂	不能改善预后及无呼吸机 使用时间等结局
逆转血管内皮细胞 及血管功能障碍	Fowler 等 ^[32]	167	脓毒症相关急性 呼吸衰竭患者	维生素 C	50 mg/kg, 每日 4 次, 疗程 4 d	安慰剂	对 SOFA 评分无影响, 降低 28 d 全因病死率
改善凝血功能	Kor 等 ^[33]	390	存在 ARDS 风险 的急诊患者	阿司匹林	首剂 325 mg, 序贯 81 mg/d, 疗程 7 d	安慰剂	不能降低发生 ARDS 的风险
	Dixon 等 ^[34]	50	机械通气的呼 吸衰竭患者	肝素	雾化肝素 (每次 25 kU, 每日 6 次), 按体质量调整	安慰剂	不能改善 PaO ₂ /FiO ₂ , 可增加 无呼吸机使用时间
促进损伤的修复	McAuley 等 ^[36]	60	ARDS 患者	KGF	60 μg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 疗程 6 d	安慰剂	不能改善 PaO ₂ /FiO ₂ 及 28 d 病死率等结局指标

A (the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A, HMG-CoA) 还原酶而调节与 ARDS 相关的许多潜在机制, 可能有助于减轻炎症反应。McAuley 等^[21]的研究纳入 40 家医院 540 例 ARDS 患者, 试验组在起病 48 h 内开始接受辛伐他汀 (80 mg/d) 治疗, 结果显示, 辛伐他汀不能改善 ARDS 患者无呼吸机使用时间或其他临床结局。同期的 Truwit 等^[22]的研究在中期分析时停止, 研究共纳入 745 例脓毒症相关 ARDS 患者, 试验组接受瑞舒伐他汀 (首剂 40 mg, 序贯 20 mg/d) 治疗, 结果显示, 瑞舒伐他汀不能降低脓毒症相关 ARDS 患者的院内病死率, 且可能对肾脏和肝脏功能产生不良影响。其后对 Calfee 等^[23]研究数据的 2 次分析发现, 纳入患者中低炎症亚表型组有 353 例 (65%), 高炎症亚表型组有 186 例 (35%), 高炎症亚表型中接受辛伐他汀治疗患者的 28 d 及 90 d 病死率明显低于安慰剂组。

环氧合酶和脂氧合酶是 ARDS 中促炎和促血栓形成的重要介质, Ω-3 脂肪酸有利于三烯酸前列腺素等具有潜在抗炎作用介质的产生。使用 Ω-3 脂肪酸、γ- 亚麻酸和抗氧化剂可能有助于调节 ALI 患者的全身炎症反应。Rice 等^[24]的研究纳入 44 家医院 272 例机械通气 ALI 患者, 试验组接

受每日 2 次肠内补充 Ω-3 脂肪酸、γ- 亚麻酸和抗氧化剂, 结果显示, 该方案不能改善 ALI 患者无呼吸机使用时间或其他临床结局终点, 且可能有害。

滋养型喂养是 ICU 内危重症患者常用的营养支持治疗策略, 有助于保护肠上皮功能、增强免疫功能、保护肠上皮细胞的紧密连接并防止细菌移位等。Rice 等^[25]的另一项研究纳入 1 000 例机械通气的 ALI 患者, 试验组患者接受疗程为 6 d 的滋养型喂养, 结果显示, 与足热量肠内营养相比, 滋养型喂养不能改善 ALI 患者无呼吸机使用时间、60 d 病死率及感染并发症, 但可减少胃肠道喂养不耐受的发生。

维生素 D 参与调节机体的免疫功能, 可以影响肺的发育和功能。危重症患者维生素 D 缺乏症很常见, 可能与肺及其他器官损伤、机械通气时间和病死率等相关。Ginde 等^[26]的研究纳入 44 家医院 1 360 例维生素 D 缺乏的危重症患者, 其中 22.3% 的患者因急性呼吸衰竭接受机械通气, 试验组接受单次维生素 D3 (54 万 U) 的肠内补充, 结果显示, 早期大剂量肠内给予维生素 D3 不能改善维生素 D 缺乏危重症患者的 90 d 全因病死率。

2.2 调整肺泡上皮细胞功能: 肺泡水肿是 ARDS 的常见表

现,肺泡内液体需经 I 型和 II 型肺泡上皮细胞主动转运而重吸收, $\beta 2$ 受体激动剂可通过环磷腺苷刺激途径增加肺泡液转运速率,可能有助于肺泡水肿的消退。Matthay 等^[27]的研究纳入 282 例接受机械通气的 ALI 患者,试验组接受疗程为 10 d 的沙丁胺醇(5 mg,每日 4 次)雾化吸入治疗,结果显示,沙丁胺醇不能改善 ALI 患者的临床结局。Gao 等^[28]的研究在中期分析时停止,研究共纳入 326 例接受机械通气的 ARDS 患者,试验组在起病 72 h 内开始接受疗程为 7 d 的沙丁胺醇静脉持续泵入($15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)治疗,结果显示 ARDS 患者接受静脉注射沙丁胺醇治疗的耐受性较差,该治疗不能改善其临床预后且可能增加死亡风险。其后的另一项随机对照研究纳入了 61 例存在 ARDS 风险的患者,试验组接受疗程为 5 d 的布地奈德和福莫特罗雾化吸入(布地奈德 0.5 mg/2 mL,福莫特罗 20 μg /2 mL,每日 2 次),该二期药物临床研究结果证明,吸入布地奈德和福莫特罗用于治疗存在 ARDS 风险患者的安全性和可行性^[29]。目前正在进行的一项研究(NCT04193878)将进一步验证吸入皮质类固醇激素和 β 受体激动剂对 ARDS 的预防和改善作用。

分化抗原簇 73(cluster of differentiation 73, CD73)是锚定于细胞膜上的一种多功能糖蛋白,可以催化磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)水解为腺苷。干扰素 β -1a(interferon β -1a, IFN- β -1a)通过上调 CD73 促进腺苷生成,发挥生理抗炎特性,可能有助于降低肺泡毛细血管内皮细胞通透性,加速肺泡水肿的重吸收。一项开放标签非随机对照研究纳入 96 例 ARDS 患者,试验组 37 例患者接受疗程为 6 d 的 IFN- β -1a 治疗,结果显示,该疗法显著降低了 ARDS 患者的 28 d 病死率,提示其可能是 ARDS 的有效治疗方法^[30]。但其后 Ranieri 等^[31]的研究纳入 301 例 ARDS 患者,试验组接受疗程为 6 d 的 IFN- β -1a(10 $\mu\text{g}/\text{d}$)治疗,结果显示,IFN- β -1a 不能改善 ARDS 患者的预后及无呼吸机使用时间等结局。

2.3 逆转血管内皮细胞及血管功能障碍: 维生素 C 是人体必须的水溶性维生素之一,参与体内诸多代谢过程,可能有助于减轻全身炎症反应,调节脓毒症引起的凝血功能障碍并减轻毛细血管的损伤。Fowler 等^[32]的研究纳入 167 例脓毒症相关急性呼吸衰竭患者,试验组接受疗程为 4 d 的大剂量维生素 C(50 mg/kg,每日 4 次)治疗,结果显示,主要结局两组序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)比较差异无统计学意义,但接受维生素 C 治疗的患者 28 d 全因病死率显著降低。

2.4 稳定凝血功能: 血小板是 ARDS 发病及演变的重要影响因素,抗血小板治疗可能对存在 ARDS 风险的患者具有潜在的预防作用。Kor 等^[33]的研究纳入 390 例存在 ARDS 风险的急诊患者,试验组接受疗程为 7 d 的阿司匹林(首剂 325 mg,序贯 81 mg/d)治疗,结果显示,阿司匹林不能降低此类患者发生 ARDS 的风险。

肺损伤时纤维蛋白的沉积可形成透明膜,进而影响肺组织灌注和通气功能,肝素通过减少纤维蛋白在肺部沉

积,降低白细胞活化,抑制细菌黏附等效应可能有助于改善 ARDS 患者的临床结局。雾化吸入肝素可使药物靶向分布于支气管和肺泡囊,并降低静脉给药的出血风险。Dixon 等^[34]的研究纳入 50 例机械通气呼吸衰竭患者,试验组接受雾化吸入肝素(25 000 U/次,每日 6 次)治疗,结果显示该疗法不能改善 ARDS 患者的氧合指数(oxygenation index, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$),但可增加患者无呼吸机使用时间。

2.5 促进损伤的修复: 角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)是由间充质干细胞产生、具有旁分泌作用的上皮有丝分裂原,在保护和修复上皮组织中起重要作用。KGF 常用于恶性肿瘤化疗或放疗所致口腔黏膜炎的治疗,可以降低口腔黏膜炎的发病率、持续时间和严重程度^[35]。因此 KGF 有治疗肺泡上皮和血管内皮损伤,加速其修复的潜在价值。McAuley 等^[36]的研究纳入 60 例 ARDS 患者,试验组在起病 48 h 内开始接受疗程为 6 d 的 KGF($60 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗,结果显示, KGF 治疗不能改善 ARDS 患者的 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 及 28 d 病死率等,且可能有负面作用。

更多 ARDS 的新疗法正不断出现,亟待更多研究进一步验证^[37-38]。基于上述针对病理机制、靶点通路、整体免疫调节等方面的研究结果,临床医师面临 ARDS 的药物选择时需慎重思考。ARDS 液体治疗及神经肌肉阻断剂的使用亦需关注,在此不做赘述。此外,本文中未涉及新型冠状病毒感染相关治疗的研究总结。

3 ARDS 药物治疗的反思

ARDS 的发生与多种类型的临床疾病有关。脓毒症相关 ARDS,特别是肺部感染相关 ARDS 是临床最常见的。肺外源性脓毒症(如尿路感染、肠穿孔所致腹腔感染等)也可诱发 ARDS。此外创伤、输血、胰腺炎、误吸等也是 ARDS 的常见病因。病因、病变程度、病程演变甚至基因表达等诸多因素的差异导致 ARDS 固有的临床和生物学异质性特征,也证明了 ARDS 在发病机制方面的复杂性。因此,在个体化和精准医疗理念下如何正确分类、把握治疗时机或许是未来需要探索的方向。如早期使用地塞米松抗炎治疗可改善 ARDS 患者的病死率,而起病 7 d 后接受甲泼尼龙治疗则无效;辛伐他汀不能降低 ARDS 全人群的预后,但可改善高炎症亚表型 ARDS 患者的病死率。这或许揭示了基于不同 ARDS 亚表型和内表型治疗的潜在价值,也为诸多新疗法,包括单克隆抗体、免疫调节剂等指明了研究方向^[6]。

因此,正确判别 ARDS 亚表型的重要性不言而喻,而目前 ARDS 亚表型的实用性仍受诸多现实因素限制,如亚表型在整个病程的稳定性、不同人群中的可重复性、快速判别的准确性、各亚表型的病理生理学机制及临床特点、如何改善各亚表型临床结局的个体化治疗策略等^[39]。毋庸置疑,亚表型的错误分类可导致临床治疗无法获益,而目前大多数关于 ARDS 亚表型的探索尚局限于回顾性研究分析,未来需要前瞻性研究针对 ARDS 亚表型分类的方法、生物学标志物的分类效能以及可行性进行论证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李泽蒙, 蒙延海, 李露露, 等.《ESICM 急性呼吸窘迫综合征指南: 定义、分型和呼吸支持策略》解读[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (9): 919–926. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230804-00579.
- [2] 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. DOI: 10.1164/rccm.202303-0558WS.
- [3] Sinha P, Calfee CS. Phenotypes in acute respiratory distress syndrome: moving towards precision medicine [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2019, 25 (1): 12–20. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000571.
- [4] Villar J, Szakmany T, Grasselli G, et al. Redefining ARDS: a paradigm shift [J]. *Crit Care*, 2023, 27 (1): 416. DOI: 10.1186/s13054-023-04699-w.
- [5] 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.
- [6] 周垒垒, 张先明. 急性呼吸窘迫综合征的发病机制及临床前药物研究[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (3): 378–381. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200107-00111.
- [7] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, et al. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5 (1): 18. DOI: 10.1038/s41572-019-0069-0.
- [8] Thille AW, Peñuelas O, Lorente JA, et al. Predictors of diffuse alveolar damage in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective analysis of clinical autopsies [J]. *Crit Care*, 2017, 21 (1): 254. DOI: 10.1186/s13054-017-1852-5.
- [9] 王太珊, 尹贵珍, 刘国跃. 非编码 RNA 在高氧性急性肺损伤中作用的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36 (4): 430–434. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230809-00597.
- [10] Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10358): 1145–1156. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01485-4.
- [11] Nye S, Whitley RJ, Kong M. Viral infection in the development and progression of pediatric acute respiratory distress syndrome [J]. *Front Pediatr*, 2016, 4: 128. DOI: 10.3389/fped.2016.00128.
- [12] Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346 (17): 1281–1286. DOI: 10.1056/NEJMoa012835.
- [13] 葛鹏, 张金权, 张桂信, 等. 代谢组学在急性肺损伤中应用的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33 (10): 1266–1271. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210716-01056.
- [14] Lefrançois E, Mallavia B, Zhuo H, et al. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury [J]. *JCI Insight*, 2018, 3 (3): e98178. DOI: 10.1172/jci.insight.98178.
- [15] Reiss LK, Schuppert A, Uhlig S. Inflammatory processes during acute respiratory distress syndrome: a complex system [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24 (1): 1–9. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000472.
- [16] 练思雨, 周垒垒, 蒋文青, 等. 机械通气相关性肺损伤生物伤发生机制的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (2): 217–220. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220801-00701.
- [17] Kieffmann R, Islam MN, Lindert J, et al. Paracrine purinergic signaling determines lung endothelial nitric oxide production [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009, 296 (6): L901–L910. DOI: 10.1152/ajplung.90549.2008.
- [18] Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 1999, 282 (1): 54–61. DOI: 10.1001/jama.282.1.54.
- [19] Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (16): 1671–1684. DOI: 10.1056/NEJMoa051693.
- [20] Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (3): 267–276. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
- [21] McAuley DF, Laffey JG, O’Kane CM, et al. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (18): 1695–1703. DOI: 10.1056/NEJMoa1403285.
- [22] Truitt JD, Bernard GR, Steingrub J, et al. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (23): 2191–2200. DOI: 10.1056/NEJMoa1401520.
- [23] 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30177-2.
- [24] Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury [J]. *JAMA*, 2011, 306 (14): 1574–1581. DOI: 10.1001/jama.2011.1435.
- [25] Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the eden randomized trial [J]. *JAMA*, 2012, 307 (8): 795–803. DOI: 10.1001/jama.2012.137.
- [26] Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, et al. Early high-dose vitamin D₃ for critically ill, vitamin D-deficient patients [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (26): 2529–2540. DOI: 10.1056/NEJMoa1911124.
- [27] Matthay MA, Brower RG, Carson S, et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β_2 -agonist for treatment of acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (5): 561–568. DOI: 10.1164/rccm.201012-2090OC.
- [28] Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, et al. Effect of intravenous β_2 -agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9812): 229–235. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61623-1.
- [29] Festic E, Carr GE, Cartin-Ceba R, et al. Randomized clinical trial of a combination of an inhaled corticosteroid and beta agonist in patients at risk of developing the acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (5): 798–805. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002284.
- [30] Bellingan G, Maksimow M, Howell DC, et al. The effect of intravenous interferon- β 1a (FP-1201) on lung CD73 expression and on acute respiratory distress syndrome mortality: an open-label study [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2 (2): 98–107. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70259-5.
- [31] Ranieri VM, Pettilä V, Karvonen MK, et al. Effect of intravenous interferon β 1a on death and days free from mechanical ventilation among patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 323 (8): 725–733. DOI: 10.1001/jama.2019.22525.
- [32] Fowler AA 3rd, Truitt JD, Hite RD, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 322 (13): 1261–1270. DOI: 10.1001/jama.2019.11825.
- [33] Kor DJ, Carter RE, Park PK, et al. Effect of aspirin on development of ARDS in at-risk patients presenting to the emergency department: the LIPS: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315 (22): 2406–2414. DOI: 10.1001/jama.2016.6330.
- [34] Dixon B, Schultz MJ, Smith R, et al. Nebulized heparin is associated with fewer days of mechanical ventilation in critically ill patients: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2010, 14 (5): R180. DOI: 10.1186/cc9286.
- [35] Finch PW, Mark Cross LJ, McAuley DF, et al. Palifermin for the protection and regeneration of epithelial tissues following injury: new findings in basic research and pre-clinical models [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17 (9): 1065–1087. DOI: 10.1111/jcmm.12091.
- [36] McAuley DF, Cross LM, Hamid U, et al. Keratinocyte growth factor for the treatment of the acute respiratory distress syndrome (KARE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5 (6): 484–491. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30171-6.
- [37] 张松, 周媛, 丁鹏, 等. 急性呼吸窘迫综合征的临床及中医证候特点分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (5): 547–550. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.009.
- [38] 李建伟, 梁宏开, 吴桂深, 等. 体外膜肺氧合在成人急性呼吸窘迫综合征中的临床应用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2017, 24 (1): 40–43. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.013.
- [39] 张伟俊, 陈剑潇, 皋源. 机器学习在急性呼吸窘迫综合征中的应用进展[J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (6): 662–664. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221027-00944.

(收稿日期: 2024-12-12)

(责任编辑: 邱美仙 冯闲野)