

呼吸衰竭的相关研究

游 勇*, 陈 丽#

暨南大学第一临床医学院, 广东 广州

收稿日期: 2025年3月16日; 录用日期: 2025年4月9日; 发布日期: 2025年4月18日

摘 要

呼吸衰竭是一种以肺通气和(或)换气功能严重障碍为特征的临床综合征, 作为临床常见危重症, 呼吸衰竭具有并发症多样、病死率高等特点。因此, 深入探讨其病理生理机制及临床特征具有重要的临床意义。本综述将从病理机制、临床分型、多系统损害、治疗策略阐述呼吸衰竭, 旨在为临床实践提供理论依据, 并推动个体化治疗策略的发展。

关键词

呼吸衰竭, 发病机制, 治疗

Research Related to Respiratory Failure

Yong You*, Li Chen#

The First Clinical Medical College of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Mar. 16th, 2025; accepted: Apr. 9th, 2025; published: Apr. 18th, 2025

Abstract

Respiratory failure is a clinical syndrome characterized by severe impairment of pulmonary ventilation and/or gas exchange. As a common critical illness, respiratory failure is characterized by various complications and high morbidity and mortality. Therefore, in-depth exploration of its pathophysiological mechanisms and clinical features is of great clinical significance. In this review, respiratory failure will be described in terms of pathomechanisms, clinical typing, multi-system damage, and therapeutic strategies, with the aim of providing a theoretical basis for clinical practice and promoting the development of individualized therapeutic strategies.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 游勇, 陈丽. 呼吸衰竭的相关研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2024-2030.

DOI: 10.12677/acm.2025.1541150

Keywords

Respiratory Failure, Pathogenesis, Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

呼吸衰竭(Respiratory Failure, RF)是由各种原因所导致的肺部通气和(或)换气功能障碍,以致不能进行有效的气体交换,导致缺氧伴(或不伴)二氧化碳潴留,从而引起一系列生理功能和代谢紊乱的临床综合征[1]。在一项关于 2001 年至 2009 年间美国急性呼吸衰竭(ARF)的流行病学和临床结局的研究中,总体住院率从 2001 年的 1,007,549 例增加到 2009 年的 1,917,910 例,而院内死亡人数从 2001 年的 277,407 例增加到 2009 年的 381,155 例[2]。

2. 呼吸衰竭的机制和病因

造成呼吸衰竭的发病机制复杂多样,主要可归纳为以下几类病理生理过程:通气/灌注比例失调、弥散受限、肺动静脉分流及肺泡通气不足等。这些机制可单独或共同作用,导致气体交换障碍,进而引发低氧血症伴或不伴高碳酸血症[3]。

2.1. 通气/灌注比例失调

肺部的气体交换效率主要取决于每个肺泡单位的通气量与血流量的比例,即通气-血流比(Ventilation/Perfusion Ratio, V/Q)。在理想生理状态下,全肺平均 V/Q 约为 1,以实现最佳的氧气和二氧化碳交换效率。但受重力梯度、肺泡结构异质性及血流分布调节的影响,健康个体直立位时 V/Q 比值呈现区域性差异:肺尖部 V/Q 较高,而肺底部 V/Q 较低。这种生理性差异通过代偿机制(如低氧性肺血管收缩)维持整体气体交换效率,但当 V/Q 失衡超出代偿范围时,将导致显著的氧合障碍。V/Q 比例失调失衡是低氧血症最常见的原因,可分为以下两种情况:1) 低 V/Q 区域:低 V/Q 状态源于通气量相对不足而血流量相对正常,常见于气道阻塞性疾病(如 COPD 黏液栓形成)或肺泡塌陷(如 ARDS 肺不张)。此类区域的血流因未能获得充分氧合而形成“功能性分流”,导致动脉血氧分压(PaO₂)显著下降。值得注意的是,由于二氧化碳(CO₂)的高弥散特性(约为氧气的 20 倍),低 V/Q 区域对 PaCO₂ 的影响常被高 V/Q 区域的代偿性过度通气所抵消,因此高碳酸血症并非其主要表现,除非存在整体肺泡通气量下降。2) 高 V/Q 区域:高 V/Q 状态由肺血流量减少而通气相对保留引起,典型病理基础包括肺毛细血管床破坏(如肺气肿肺泡隔断裂)或血栓性血管阻塞(如肺栓塞)。此类区域形成无效腔通气,增加生理死腔容积,迫使机体通过提高分钟通气量维持正常 PaCO₂,从而导致呼吸功显著增加。慢性肺疾病(如特发性肺纤维化)患者中,高 V/Q 区域常与低 V/Q 区域共存,形成混合型气体交换障碍[4]。

2.2. 弥散功能障碍

气体弥散是指氧气(O₂)和二氧化碳(CO₂)等气体在肺泡与肺毛细血管之间进行交换的物理过程,这一过程是呼吸系统的核心功能之一,确保了氧气能够高效进入血液,同时二氧化碳从血液中顺利排出。气体弥散效率受多种因素影响,包括扩散面积、扩散屏障厚度、血流量、气体分压差、肺泡表面积变化以

及肺泡表面活性物质的改变等[5]。弥散障碍(Diffusion Impairment)是指气体通过肺泡-毛细血管膜的能力受损,导致氧气无法有效从肺泡进入血液,从而影响氧合功能,进而引发低氧血症。弥散障碍的主要特征是低氧血症,这是由于气体交换效率降低所致。值得注意的是,弥散障碍通常不会显著影响二氧化碳的排出,也不会直接导致高碳酸血症,因为二氧化碳的溶解度较高,其扩散能力受弥散障碍的影响较小。弥散障碍的常见病因包括以下几种:1)肺水肿:由于肺泡内液体积聚,阻碍了氧气和二氧化碳的正常交换,导致弥散效率显著下降。2)肺纤维化:肺组织因纤维化而变硬、增厚,增加了扩散屏障的厚度,降低了气体的扩散能力。3)急性呼吸窘迫综合征:由多种原因引起的肺泡损伤,导致肺泡-毛细血管膜的结构和功能严重受损,从而引起显著的气体交换障碍。上述疾病均会通过影响肺泡与毛细血管之间的气体交换界面,导致弥散障碍,最终引发呼吸衰竭[6]。

2.3. 肺动静脉分流

正常的肺泡供血模式通常被认为是一个初级小叶内的肺泡由一条伴随支气管进入该小叶的动脉分支供血,形成毛细血管网后再汇入肺静脉。肺动静脉分流是指血液从右心系统(肺动脉)直接流入左心系统(肺静脉或体循环),而未经过肺部的气体交换过程[7]。有研究表明,所有动物胎儿中均存在肺动静脉分流,这表明胎儿肺循环中正常存在直接动静脉通讯,并可能在正常肺发育中起作用。肺动静脉分流在早期新生儿生命中消失,与肺循环中的其他动态变化(如动脉导管关闭和肺血管阻力下降)的时间进程一致。上腔静脉肺动脉吻合引起的肺动静脉分流可能是肺血管重塑回归到更早(胎儿)发育阶段的表现[8]。肺动静脉分流属于通气-灌注比例失调的特例。正常人存在一定的肺动静脉分流,但对机体的影响不明显,但当患有肺动静脉畸形、肺动静脉瘘、肝肺综合征、缺氧、肺部炎症、肺水肿等情况时,肺内分流除了造成低氧血症以外,甚至可能造成咯血、心力衰竭、脑卒中等疾病[9]。

2.4. 肺泡通气不足

肺通气的主要功能是确保氧气进入肺泡并与血液中的红细胞结合,同时将二氧化碳从血液中排出到外界空气中。氧气从肺泡进入血液,主要以氧合血红蛋白的形式存在[10]。单个肺单位的气体交换分为:1)氧气交换:混合静脉血中的氧分压较低,而肺泡气体中的氧分压较高。因此,氧气从肺泡被动扩散到血液中,直到毛细血管末端的氧分压与肺泡气体中的氧分压达到平衡。2)二氧化碳交换:混合静脉血中的二氧化碳分压高于肺泡气体中的二氧化碳分压,因此二氧化碳从血液扩散到肺泡气体中,最终使肺泡气体和毛细血管末端血液中的二氧化碳分压相等。肺结构与气体交换:1)气道和血管树:吸入的新鲜气体通过气道树输送到肺泡,而静脉血通过血管树输送到肺泡毛细血管。成人的吸入空气进入横截面积约为3平方厘米的气管,并最终到达表面积约为140平方米的肺泡,相当于一个网球场的大小。2)肺泡毛细血管膜:肺泡和毛细血管之间的膜非常薄(约1毫米),这使得气体能够迅速扩散。血液在肺泡毛细血管中的流动速度减慢,使血液在毛细血管内的停留时间增加到0.25至0.75秒,从而有更多的时间进行气体交换[4]。肺的通气还受到重力、积液无效腔、生理无效腔的影响。为了维持正常的 PaCO_2 ,呼吸控制系统会根据无效腔的变化调整分钟通气量,从而保持有效的肺泡通气。因此,当出现呼吸频率降低、潮气量减少、呼吸深度变浅、解剖或生理无效腔增加、呼吸肌功能障碍、肺泡结构破坏、纤维化、表面活性物质缺乏等情况时,会出现肺泡通气不足,从而导致呼吸衰竭[11]。

3. 呼吸衰竭的分型

根据病理生理机制和动脉血气分析特征,呼吸衰竭可被系统性地划分为I型呼吸衰竭和II型呼吸衰竭两种类型。从病理生理学角度而言,I型呼吸衰竭的特征性表现为动脉氧分压(PaO_2)显著降低至 ≤ 60 mmHg,同时动脉血氧饱和度(SaO_2)低于90%,但患者未出现动脉二氧化碳分压(PaCO_2) > 45 mmHg的病

理改变。基于其病理特征, I 型呼吸衰竭在临床医学领域也被定义为低氧血症性呼吸衰竭(hypoxemic respiratory failure) [12]。相比之下, II 型呼吸衰竭的典型特征是患者动脉二氧化碳分压(PaCO_2)显著升高至 $>45 \text{ mmHg}$, 这种病理状态在临床上被称为高碳酸血症性呼吸衰竭(hypercapnic respiratory failure)。根据临床研究数据, 高碳酸血症性呼吸衰竭的发病机制主要涉及以下病理生理过程: 呼吸中枢驱动功能受损、生理死腔增加、胸壁机械力学异常、呼吸肌功能障碍以及机体二氧化碳生成增加等关键因素[13]。

4. 呼吸衰竭对机体的影响

无论低氧血症还是高碳酸血症均能够影响全身各系统器官的代谢、功能甚至可以使其组织结构发生变化。神经系统疾病会导致急性呼吸衰竭的发生, 反之, 缺氧会损伤由轴突和髓鞘少突胶质细胞组成的脑白质束, 从而引起如头痛、头晕、短期记忆丧失、共济失调、言语匮乏等神经系统症状, 严重者甚至会脑疝、休克, 甚至死亡[14]。此外, 对于新生儿而言, 缺氧缺血性脑病是一种毁灭性的疾病[15]。心肌对缺氧较为敏感, 心电图可表现早期轻度的缺氧。缺氧可导致心动过缓、心动过速及心律失常的发生[16]。肾脏耗氧量而言, 仅次于心脏。研究证据表明, 缺氧会导致肾小球和肾小管周围微血管系统的缺失、肾小管间质纤维化、细胞外基质积累和炎性细胞浸润的存在。所以, 缺氧在不同病因的慢性肾病的发生与发展中起着至关重要的作用[17]。同时, 严重的低氧血症会对肠道完整性、微生物组的稳态平衡产生巨大影响。因此, 在治疗呼吸衰竭时, 不能忽视对肠道多样性的恢复[18]。

5. 呼吸衰竭的治疗

呼吸衰竭的治疗原则为呼吸支持、去除病因及诱因、一般支持治疗和保护其他脏器功能等。呼吸支持是改善缺氧和去除高碳酸血症的首要措施。无论任何类型的呼吸衰竭, 首要任务是保持呼吸道通畅。呼吸支持措施包括氧疗、机械通气和体外膜式氧合[19]。

5.1. 非侵入性呼吸支持

非侵入性呼吸支持(Non-Invasive Respiratory Support)作为一种重要的呼吸干预策略, 能够通过多种机制有效改善氧合状态, 并降低呼吸系统损伤风险, 避免气管插管及其并发症。标准氧疗、高流量鼻导管(High-Flow Nasal Cannula, HFNC)、持续气道正压通气(Continuous Positive Airway Pressure, CPAP)和无创通气(pressure-support noninvasive ventilation, NIV)是急性护理中最常用的非侵入性呼吸支持方式。HFNC 通过鼻导管提供加热加湿气体, 流速可达 60 L/min , FiO_2 可达 100% 。HFNC 可减少吸气努力、呼吸功和呼吸频率, 改善舒适度和氧合。轻至中度低氧血症($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150 \text{ mmHg}$)患者, HFNC 导管是最有效的工具。在中度至重度($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$)急性呼吸衰竭患者中, HFNC 比标准氧气更有效, 但对严重低氧血症效果有限。HFNC 与标准氧疗相比, 显著减少了气管插管的需求, 但对死亡率无影响[20]。NIV 通常采用双相正压通气或持续气道正压。NIV 比 CPAP 更有效地降低吸气努力和呼吸功, 改善氧合和心功能。对于中至重度低氧血症患者, 早期 CPAP、NIV 或结合 HFNC 的策略可能优于单独使用 HFNC。吸气努力强度较高($\Delta\text{PES} > 10 \text{ cmH}_2\text{O}$, 高潮气量和分钟通气量, $\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$)的患者可能受益于 NIV; 努力强度较低($\Delta\text{PES} < 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ 和/或 $\text{PaCO}_2 > 35 \text{ mmHg}$)的患者更适合 HFNC 或 CPAP, 结合清醒俯卧位以改善氧合[21]。急性呼吸衰竭患者在过去十年中, 非侵入性支持有助于避免气管插管, 减少镇静和有创机械通气的不良影响。但值得注意的是, 非侵入性支持失败后插管的患者, 可能导致死亡率增加[22]。

5.2. 有创通气

机械通气是重症医学领域的重要生命支持技术, 主要应用于急性呼吸衰竭及危重症患者的呼吸功能

替代与辅助治疗。它可以部分或完全替代自主呼吸, 实现肺泡通气量维持及气体交换效能改善, 从而纠正低氧血症和高碳酸血症[23]。针对重症监护病房患者的机械通气治疗, 其核心治疗目标可归纳为以下三方面: 首先, 通过维持适宜的肺泡通气量以纠正高碳酸血症及呼吸性酸中毒; 其次, 优化动脉血氧合水平以改善组织氧供; 第三, 通过降低呼吸肌氧耗缓解呼吸窘迫症状。特别是在急性呼吸窘迫综合征、顽固性低氧血症、呼吸衰竭、伴有代谢性酸中毒的休克以及因意识改变或物理阻塞导致的气道受损的情况下。机械通气的能预防进一步的呼吸功能恶化, 确保患者的氧气供应和二氧化碳排出。机械通气的基本原理涉及控制变量和呼吸序列的设定。根据不同的模式, 可以分为容量控制、压力控制和双控制模式。机械通气通过调节潮气量、呼吸频率和吸气压力等参数来影响呼吸功能。具体影响包括: 改善气体交换、减少呼吸功、防止肺损伤; 管理动态变化[24]。现有研究表明, 在急性呼吸衰竭的治疗决策中, 早期启动有创机械通气可显著改善患者预后[25]。多项敏感性分析验证结果表明, 与延迟干预相比, 早期通气策略可使患者 1 年全因死亡率风险显著降低[26]。尽管有创机械通气作为生命支持的核心技术, 其临床应用仍伴随以下潜在并发症及相关风险, 包括气道清除受损、下呼吸道污染、肺微生物环境紊乱、血流动力学损害、通气诱导的肺损伤以及呼吸肌泵功能障碍[27] [28]。

5.3. 体外膜肺氧合

体外膜肺氧合(Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO)是一种用于提供临时心肺支持的治疗方法, 适用于那些对常规治疗无效的心力衰竭或呼吸损伤患者。它通过将血液从体内引出, 经过一个体外的氧气交换器(膜式氧合器), 然后将经过氧合和清除二氧化碳后的血液重新输回体内, 从而替代心脏和/或肺部的功能[29]。ECMO 可以分为两种主要类型: 静脉-静脉 ECMO(VV-ECMO): 用于支持呼吸功能, 适用于严重的呼吸衰竭患者。静脉血从大静脉引出, 经过膜式氧合器后返回另一条大静脉。静脉-动脉 ECMO(VA-ECMO): 不仅支持呼吸功能, 还支持心脏功能, 适用于同时存在心脏和呼吸衰竭的患者。静脉血从大静脉引出, 经过膜式氧合器后返回大动脉。此外, 还有部分配置如体外二氧化碳清除, 可以通过低流量泵或利用患者自身的动脉压力来驱动血液通过氧气交换器, 从而有效清除二氧化碳[30]。ECMO 可以显著提高严重急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等患者的气体交换效率, 特别是在传统治疗方法无效的情况下。ECMO 的额外支持可以减少对侵入性机械通气的需求, 从而降低相关并发症的风险。在某些情况下, ECMO 允许患者保持清醒并进行早期活动, 有助于促进康复。ECMO 可以成功地地为终末期肺病患者提供过渡支持, 直到他们能够接受肺移植[31]。尽管 ECMO 具有许多优势, 但它仍然是一个侵入性的机械循环支持系统, 并且可能会出现出血、血栓形成、器官缺氧、感染、动脉穿孔、筋膜室综合征等的并发症[32]。ECMO 需要专门设备和技术人员, 成本较高, 且操作复杂, 可能不适合所有医疗机构。而且目前关于 ECMO 疗效的确凿临床证据有限, 尤其是对于成人 ARDS 患者, 尚未完全证明其有效性的缺陷[31]。因此, ECMO 作为一种先进的生命支持技术, 在特定条件下具有明显优势, 但也存在一定的局限性和挑战。

参考文献

- [1] Zhou, P., Guo, Q., Wang, F., Zhou, L., Hu, H. and Deng, Z. (2024) Nonlinear Relationship between Platelet Count and 30-Day In-Hospital Mortality in ICU Acute Respiratory Failure Patients: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *European Journal of Medical Research*, **29**, Article No. 312. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01909-1>
- [2] Stefan, M.S., Shieh, M., Pekow, P.S., Rothberg, M.B., Steingrub, J.S., Lagu, T., *et al.* (2013) Epidemiology and Outcomes of Acute Respiratory Failure in the United States, 2001 to 2009: A National Survey. *Journal of Hospital Medicine*, **8**, 76-82. <https://doi.org/10.1002/jhm.2004>
- [3] See, K.C. (2022) Approach to Acute Respiratory Failure for Frontline Clinicians. *Singapore Medical Journal*, **63**, 740-745. <https://doi.org/10.4103/singaporemedj.smj-2022-002>

- [4] Petersson, J. and Glenny, R.W. (2014) Gas Exchange and Ventilation-Perfusion Relationships in the Lung. *European Respiratory Journal*, **44**, 1023-1041. <https://doi.org/10.1183/09031936.00037014>
- [5] Weibel, E.R. (2016) Lung Morphometry: The Link between Structure and Function. *Cell and Tissue Research*, **367**, 413-426. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2541-4>
- [6] Gunning, K.E. (2003) Pathophysiology of Respiratory Failure and Indications for Respiratory Support. *Surgery (Oxford)*, **21**, 72-76. <https://doi.org/10.1383/surg.21.3.72.14672>
- [7] Tobin, C.E. (1966) Arteriovenous Shunts in the Peropheral Pulmonary Circulation in the Human Lung. *Thorax*, **21**, 197-204. <https://doi.org/10.1136/thx.21.3.197>
- [8] McMullan, D.M., Hanley, F.L., Cohen, G.A., Portman, M.A. and Riemer, R.K. (2004) Pulmonary Arteriovenous Shunting in the Normal Fetal Lung. *Journal of the American College of Cardiology*, **44**, 1497-1500. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.06.064>
- [9] Lee, H.N. and Hyun, D. (2022) Pulmonary Arteriovenous Malformation and Its Vascular Mimickers. *Korean Journal of Radiology*, **23**, 202-217. <https://doi.org/10.3348/kjr.2021.0417>
- [10] Williams, A.J. (1998) ABC of Oxygen: Assessing and Interpreting Arterial Blood Gases and Acid-Base Balance. *BMJ*, **317**, 1213-1216. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1213>
- [11] Weibel, E. (2009) What Makes a Good Lung? *Swiss Medical Weekly*, **139**, 375-386. <https://doi.org/10.4414/smw.2009.12270>
- [12] O'Driscoll, B.R., Rudenski, A., Turkington, P.M. and Howard, L.S. (2011) An Audit of Hypoxaemia, Hyperoxaemia, Hypercapnia and Acidosis in Blood Gas Specimens. *European Respiratory Journal*, **39**, 219-221. <https://doi.org/10.1183/09031936.00042711>
- [13] Sbaih, N., Hawthorne, K., Lutes, J. and Cavallazzi, R. (2021) Nutrition Therapy in Non-Intubated Patients with Acute Respiratory Failure. *Current Nutrition Reports*, **10**, 307-316. <https://doi.org/10.1007/s13668-021-00367-z>
- [14] Cree, B.A.C., Niu, J., Hoi, K.K., Zhao, C., Caganap, S.D., Henry, R.G., *et al.* (2017) Clemastine Rescues Myelination Defects and Promotes Functional Recovery in Hypoxic Brain Injury. *Brain*, **141**, 85-98. <https://doi.org/10.1093/brain/awx312>
- [15] Gunn, A.J. and Bennet, L. (2016) Timing Still Key to Treating Hypoxic Ischaemic Brain Injury. *The Lancet Neurology*, **15**, 126-127. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00386-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00386-5)
- [16] Rossi, V.A., Stradling, J.R. and Kohler, M. (2012) Effects of Obstructive Sleep Apnoea on Heart Rhythm. *European Respiratory Journal*, **41**, 1439-1451. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128412>
- [17] Hesp, A.C., Schaub, J.A., Prasad, P.V., Vallon, V., Laverman, G.D., Bjornstad, P., *et al.* (2020) The Role of Renal Hypoxia in the Pathogenesis of Diabetic Kidney Disease: A Promising Target for Newer Renoprotective Agents Including SGLT2 Inhibitors? *Kidney International*, **98**, 579-589. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.041>
- [18] Ziaka, M. and Exadaktylos, A. (2024) Exploring the Lung-Gut Direction of the Gut-Lung Axis in Patients with ARDS. *Critical Care*, **28**, Article No. 179. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04966-4>
- [19] Frat, J., Thille, A.W., Mercat, A., Girault, C., Ragot, S., Perbet, S., *et al.* (2015) High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*, **372**, 2185-2196. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503326>
- [20] Grieco, D.L., Maggiore, S.M., Roca, O., Spinelli, E., Patel, B.K., Thille, A.W., *et al.* (2021) Non-Invasive Ventilatory Support and High-Flow Nasal Oxygen as First-Line Treatment of Acute Hypoxemic Respiratory Failure and Ards. *Intensive Care Medicine*, **47**, 851-866. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06459-2>
- [21] Grieco, D.L., Munshi, L. and Piquilloud, L. (2023) Personalized Noninvasive Respiratory Support for Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Intensive Care Medicine*, **49**, 840-843. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07048-1>
- [22] Frat, J., Thille, A.W., Mercat, A., Girault, C., Ragot, S., Perbet, S., *et al.* (2015) High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *New England Journal of Medicine*, **372**, 2185-2196. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503326>
- [23] Telias, I., Brochard, L.J., Gattarello, S., Wunsch, H., Junhasavasdikul, D., Bosma, K.J., *et al.* (2022) The Physiological Underpinnings of Life-Saving Respiratory Support. *Intensive Care Medicine*, **48**, 1274-1286. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06749-3>
- [24] Pearson, S.D., Koyner, J.L. and Patel, B.K. (2022) Management of Respiratory Failure: Ventilator Management 101 and Noninvasive Ventilation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **17**, 572-580. <https://doi.org/10.2215/cjn.13091021>
- [25] Bauer, P.R., Gajic, O., Nanchal, R., Kashyap, R., Martin-Loeches, I., Sakr, Y., *et al.* (2017) Association between Timing of Intubation and Outcome in Critically Ill Patients: A Secondary Analysis of the ICON Audit. *Journal of Critical Care*, **42**, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.06.010>

-
- [26] Mellado-Artigas, R., Borrat, X., Ferreyro, B.L., Yarnell, C., Hao, S., Wanis, K.N., *et al.* (2024) Effect of Immediate Initiation of Invasive Ventilation on Mortality in Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Target Trial Emulation. *Critical Care*, **28**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-04926-y>
- [27] Marini, J.J. and Gattinoni, L. (2024) The Ventilator of the Future: Key Principles and Unmet Needs. *Critical Care*, **28**, Article No. 284. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05060-5>
- [28] Liu, C., Wu, K., Sun, T., Chen, B., Yi, Y., Ren, R., *et al.* (2022) Effect of Invasive Mechanical Ventilation on the Diversity of the Pulmonary Microbiota. *Critical Care*, **26**, Article No. 252. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04126-6>
- [29] Gibilaro, J.M., Keating, C., Benvenuto, L., Kramer, A., Privorotskiy, A., Zheng, Y., *et al.* (2022) Survival in Cystic Fibrosis after Acute Respiratory Failure Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation and/or Invasive Mechanical Ventilation. *Journal of Cystic Fibrosis*, **21**, 669-674. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.08.016>
- [30] Ventetuolo, C.E. and Muratore, C.S. (2014) Extracorporeal Life Support in Critically Ill Adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **190**, 497-508. <https://doi.org/10.1164/rccm.201404-0736ci>
- [31] Tipograf, Y., Salna, M., Minko, E., Grogan, E.L., Agerstrand, C., Sonett, J., *et al.* (2019) Outcomes of Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Lung Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery*, **107**, 1456-1463. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.01.032>
- [32] Lo Coco, V., Lorusso, R., Raffa, G.M., Malvindi, P.G., Pilato, M., Martucci, G., *et al.* (2018) Clinical Complications during Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Post-Cardiotomy and Non Post-Cardiotomy Shock: Still the Achilles's Heel. *Journal of Thoracic Disease*, **10**, 6993-7004. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.103>