

肺泡巨噬细胞在脓毒症合并ARDS中的作用机制及治疗潜力

钟庆邦¹, 朱宏泉^{2*}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院重症医学科, 江西 赣州

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月26日

摘要

脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种相当严重的临床病症, 它的特征是死亡率较高, 给患者的诊疗工作给予了极大挑战, AMs属于肺免疫系统里的关键构成部分, 对于维持肺免疫稳态以及调节炎症反应起着非常重要的作用。近年来, 研究发现AMs的表型具有高度动态性, 其变化不仅反映了疾病的进展状态, 也为精准分期和个体化治疗提供了可能。不过当前对于AMs动态表型调控机制的理解并不全面, 精准分期方法还处在探索时期, 针对AMs的靶向治疗策略同样面临着临床转化的挑战。本文对AMs在脓毒症合并ARDS里的动态表型以及功能变化做了系统综述, 剖析了基于AMs表型的精准分期方法, 并且总结了当前靶向治疗策略及其临床应用前景, 借助整合最新的基础研究成果与临床研究成果, 推动脓毒症合并ARDS的精准诊疗进程, 为改善患者预后提供理论支撑和治疗新思路。

关键词

肺泡巨噬细胞, 脓毒症, 急性呼吸窘迫综合征, 动态表型, 精准分期, 靶向治疗

The Mechanism of Action and Therapeutic Potential of Alveolar Macrophages in Sepsis Complicated with ARDS

Qingbang Zhong¹, Hongquan Zhu^{2*}

¹The First Clinical Medical School of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: December 21, 2025; accepted: January 16, 2026; published: January 26, 2026

*通讯作者。

文章引用: 钟庆邦, 朱宏泉. 肺泡巨噬细胞在脓毒症合并 ARDS 中的作用机制及治疗潜力[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 2363-2373. DOI: 10.12677/acm.2026.161296

Abstract

Sepsis combined with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a rather serious clinical condition, characterized by a high mortality rate, which poses a great challenge to the diagnosis and treatment of patients. Alveolar macrophages are a key component of the pulmonary immune system and play a very important role in maintaining pulmonary immune homeostasis and regulating inflammatory responses. In recent years, studies have found that the phenotype of alveolar macrophages is highly dynamic. Their changes not only reflect the progression status of the disease but also provide the possibility for precise staging and individualized treatment. However, the current understanding of the dynamic phenotypic regulatory mechanism of alveolar macrophages is not comprehensive. The precise staging method is still in the exploration stage, and the targeted treatment strategy for alveolar macrophages also faces the challenge of clinical transformation. This article systematically reviews the dynamic phenotypes and functional changes of alveolar macrophages in sepsis complicated with ARDS, analyzes the precise staging methods based on the phenotypes of alveolar macrophages, and summarizes the current targeted treatment strategies and their clinical application prospects. By integrating the latest basic research results and clinical research results, we can promote the precise diagnosis and treatment process of sepsis complicated with ARDS, and provide theoretical support and new treatment ideas for improving the prognosis of patients.

Keywords

Alveolar Macrophages, Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, Dynamic Phenotypes, Precise Staging, Targeted Therapy

Copyright © 2026 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. 前言

脓毒症合并 ARDS, 这在重症监护领域属于一个重大挑战, 其有高发病率以及死亡率的特点, 当前并没有具体有效的治疗方案, 脓毒症合并 ARDS 的临床表现繁杂多样, 大多时候呈现出肺部炎症反应过度激活以及肺泡 - 毛细血管屏障遭到破坏[1]。

首先, 脓毒症作为 ARDS 的主要诱因之一, 显著影响患者的临床结局。多中心队列研究说明, 脓毒症合并 ARDS 患者的病死率相较于非脓毒症合并 ARDS 患者要高出许多, 并且脓毒症诱导的肺源性 ARDS 病死率高于非肺源性 ARDS [2]。进一步的回顾性研究证实, ARDS 即为脓毒症患者 30 天死亡的一项独立危险因素, 而且其病死率会随着 ARDS 严重程度的加重而呈现出明显升高的态势[3]。这些数据表明, 脓毒症与 ARDS 的联合存在加重病情和升高死亡风险的协同效应。

针对脓毒症合并 ARDS 的早期预测和风险评估, 机器学习模型的运用给临床给予了新的工具, 借助大规模数据库构建的多种机器学习模型, 可对脓毒症合并 ARDS 患者的院内死亡率进行有效预测, 还可以找出 APACHE III 评分、碳酸氢盐水平、阴离子间隙以及非侵入性收缩压等关键风险因素[1]。此外, 利用类似 MIMIC-IV 数据库的机器学习方法, 还能较准确地预测非肺源性感染所致脓毒症合并 ARDS 的发生及死亡风险[4]。这些研究成果为实现患者的精准分期和个体化治疗决策奠定了数据基础。

在分子标志物领域, 近些年来有多种生物标志物被发现, 它们在脓毒症合并 ARDS 的诊断以及预后评估里有着意义。例如, 降钙素原(PCT)与白蛋白比值、血浆精氨酸酶 1 (ARG1)、人附睾蛋白 4 (HE4)、

长链非编码 RNA SNHG16、血浆血管内皮生长因子受体 1 的可溶性剪接变体 sFlt-1 等均被证实与脓毒症合并 ARDS 的严重程度及患者预后密切相关[5]-[11]。这些标志物揭示了炎症反应、内皮功能障碍、免疫调节失衡、代谢紊乱等多重病理过程参与其中, 为深入理解 ARDS 的病理机制及靶向治疗提供了潜在靶点。

肺泡巨噬细胞(AMs)作为肺内免疫系统的核心组成部分, 在脓毒症合并 ARDS 的发生发展过程中起到关键作用。AMs 在炎症反应的启动、维持及修复阶段表现出高度的表型可塑性, 其动态变化反映了 ARDS 不同阶段的病理状态[12]。最新的多组学整合分析揭示, 不同炎症表型的 ARDS 患者中, AMs 表现出特异性的免疫活化、代谢重编程及细胞信号通路改变, 而这些分子特征与患者的临床结局有着紧密的关联[13]。AMs 与其他细胞类型比如肺泡上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞之间存在复杂的信号交互, 这种交互也参与到肺组织损伤修复以及纤维化进程的调控当中[14]。这些研究增强了我们对 AMs 在脓毒症合并 ARDS 中多维调控机制的认识。

考虑到 AMs 有表型动态性以及 ARDS 病理中存在多重作用, 对 AMs 的动态表型变化展开深入研究, 有望达成 ARDS 的精准分期, 借助将临床评分、分子生物标志物以及多组学数据相结合的方式, 构建 AMs 表型的动态监测体系, 可为临床医生给予精准的病情评估以及个体化治疗指导。这有利于更精确地辨别不同病理阶段的 ARDS, 还可协助筛选适宜的靶向治疗策略, 提升治疗效果, 降低病死率。

总之脓毒症合并 ARDS 属于高致死性重症疾病, 迫切需要依靠对 AMs 动态表型展开深入研究, 并结合先进的机器学习模型以及多种生物标志物, 来达成疾病的精准分期和个体化治疗, 未来的研究应当探寻 AMs 表型调控机制以及其与病理进展之间的关联, 促使相关靶向治疗策略实现临床转化, 为改善脓毒症合并 ARDS 患者的预后提供坚实的科学依据。

2. AMs 的生物学特性及其在肺内的免疫功能

2.1. AMs 的起源与分类

肺泡巨噬细胞(Alveolar Macrophages, AMs)是处在肺泡腔内的巨噬细胞, 作为呼吸道的第一道防御关卡, 它们对于清除吸入的病原体以及维持肺泡环境的稳态有着极为关键的作用, AMs 主要源自胚胎发育阶段的胎儿肝单核细胞, 在整个成熟进程里, 这些细胞迁移至肺部并且有自我更新的能力, 这使得它们可不依赖骨髓补充单核细胞来维系自身种群的稳定性。这种独特的起源特性让 AMs 可在肺中构建起独特的细胞群体, 呈现出与其他组织中巨噬细胞不一样的功能特点[15] [16]。

AMs 依据其功能以及表型大概可以分成经典活化型(M1)和交替活化型(M2)两类。M1 型 AMs 主要参与炎症反应, 可产生大量如 TNF- α 和 IL-6 等细胞因子, 这些因子对病原体清除及抗感染机制至关重要。而 M2 型 AMs 主要通过分泌 IL-10 等抗炎因子, 促进炎症消退并参与组织修复, 这种功能分化凸显了 AMs 在应对炎症刺激时维持肺免疫稳态的双重作用, 这两种类型之间的动态平衡对肺部健康极为重要[17] [18]。

AMs 的表型以及功能受到诸多信号通路的调控, 像 NF- κ B、JAK/STAT 以及 MAPK 通路等, 这些途径会对 AMs 的极化状态以及免疫功能产生影响。举例来说, JAK1 在维持肺神经元内部的免疫稳态方面有着关键作用, 对肺部炎症造成影响, Shp2 蛋白参与到 AMs 中 M1 极化的调节过程, 影响急性肺损伤的发展进程[19] [20]。这些调控机制凸显了 AMs 分化以及功能的复杂性, 为了解其在肺部疾病里的作用奠定了分子基础。

2.2. AMs 在维持肺部稳态中的作用

AMs 作为肺泡微环境里的守护者, 在维系肺内稳态进程中发挥着诸多作用。AMs 借助吞噬作用, 可

高效地清除吸入的病原体、颗粒物以及细胞碎片,此过程可让肺泡保持清洁,还可防止有害物质出现积聚,维持肺泡的正常功能[16] [21]。AMs 的吞噬活性,能保护肺组织免受感染,又能减轻过度的炎症反应。

AMs 通过调节肺泡上皮细胞的功能,在维持肺泡屏障完整性方面有着关键作用。研究显示,AMs 与这些上皮细胞联系紧密,借助间隙连接以及细胞因子分泌等机制,共同对肺泡的结构和功能起到保护作用,这种调节作用对于防止通透性增加以及肺泡屏障损伤不可或缺[22]。

AMs 在调节肺内免疫耐受,以此防止可能引发组织损伤的过度炎症反应方面,有着重要作用。在正常的体内平衡状况下,AMs 借助分泌抗炎因子以及调节因子,像白细胞介素-10 (IL-10),抑制不必要的免疫激活,维持免疫平衡[16] [23]。这种免疫耐受机制对于防止对无害吸入物质产生过度反应十分关键,避免慢性炎症以及后续的组织损伤。

在肺部疾病出现之时,AMs 的数量以及功能会出现变化,就像哮喘患者,其 AMs 会出现凋亡情况,丧失功能能力,致使肺泡功能遭受损害,表面活性剂也失去平衡[24]。AMs 脂质代谢失调同肺泡蛋白沉积症等多种肺部疾病紧密关联,这种体内平衡维持功能的破坏是肺部疾病发病机制里的关键机制[25] [26]。

AMs 对于维持肺泡微环境的清洁与稳定有着关键作用,它们借助吞噬外来物质以及细胞碎片、调节上皮细胞功能与免疫耐受、保障肺泡屏障的完整性以及肺免疫稳态来达成这一目的,它们活动出现功能障碍一般和各种肺部疾病的发生与进展存在关联[21]-[23]。

2.3. AMs 的免疫调节机制

AMs 对于免疫调节而言有着非常关键的作用,其主要借助分泌细胞因子、介导抗原呈递以及调节各类信号通路的方式,来协调局部以及全身的炎症反应。AMs 会分泌多种细胞因子,包括促炎因子(如 TNF- α 和 IL-6)以及抗炎因子(如 IL-10)。这些因素共同调节炎症的发生、传播和消退[16] [27]。例如,AMs 分泌的 TNF- α 可以激活肺泡上皮细胞释放 GM-CSF,从而建立一个正反馈回路,增强 AMs 的免疫反应性[27]。

在抗原呈递的情形之下,AMs 乃是肺内极为关键的抗原呈递细胞,它们会捕获病原体抗原,借助主要组织相容性复合体即 MHC 分子把抗原呈递给 T 细胞,激活适应性免疫反应,推动对呼吸道病原体展开有效的防御[28] [29]。AMs 同样参与调节 T 细胞的激活状态以及极化方向,对免疫应答的性质与强度产生较大影响。

AMs 的激活状态以及功能受到多种信号通路的调控,其中覆盖 NF- κ B、JAK/STAT 以及 MAPK,举例来说,Shp2 蛋白凭借调控 JAK/STAT 通路,在 AMs 的 M1 型活化过程中发挥关键作用,对急性肺损伤的进展造成影响,HDAC3 参与 AMs 内稳态的发展与维持,并且与 PPAR γ 通路存在关联,对其抗炎功能产生作用[20] [30]。这些信号通路之间复杂的相互作用保证了 AMs 可适应性地调节不同病理背景下的免疫反应。

AMs 的免疫功能会受到脂质代谢状态等环境因素的较大影响,脂质的积累以及氧化脂质的存在可改变 AMs 的表型与功能,推动炎症反应的发生并促使肺部疾病发展,调节 AMs 的代谢状态被视作解决炎症性肺疾病的一项新策略[26]。

从上述分析可知,AMs 借助分泌各类细胞因子,发挥抗原呈递功能,激活适应性免疫,在调节炎症反应里发挥着关键作用。这些细胞的激活状态受多种信号通路以及代谢状态的调节,使其可灵活应对肺部环境的变化,同时维持肺免疫稳态与防御机制[16] [27] [30]。

3. 脓毒症合并 ARDS 中 AMs 的动态表型及其机制

3.1. AMs 表型动态变化的时间序列特征

在脓毒症合并 ARDS 的早期阶段,AMs 主要呈现出 M1 型促炎表型,呈现此表型的 AMs 会释放出

大量炎症介质, 像肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 等, 介导强烈的炎症反应, 这种促炎反应虽对清除病原体有一定帮助, 然而过度激活会致使肺泡上皮细胞受到损伤, 并且使血管通透性增加, 促进肺水肿以及组织损伤的加剧[31] [32]。病程不断进展的过程中, AMs 的表型会逐渐朝着 M2 型抗炎表型转变, M2 型 AMs 可分泌像 IL-10、转化生长因子 β 这类抗炎因子, 以此来推动炎症的消退以及肺组织的修复, 还会参与到基质重塑以及血管生成当中, 对恢复肺泡的结构和功能有一定帮助[33] [34]。然而在一些患者当中, AMs 的表型转换并非完全正常或者出现了异常情况, 呈现出促炎表型与抗炎表型共同存在的现象, 引发了持续不断的炎症反应以及纤维化进程, 这成为了 ARDS 病理进展的关键因素之一[35] [36]。此动态表型变化的时间序列特征揭示了 AMs 在脓毒症合并 ARDS 中的双重作用, 为精准分期和干预提供了理论基础。

3.2. 影响 AMs 表型转换的分子机制

AMs 表型的动态转换受到复杂分子机制的调控。首先, 细胞因子网络于调节 AMs 极化状态这件事情上发挥着核心作用, 像 TNF- α 以及 IL-6 这类促炎细胞因子会对 M1 型极化起到促进作用, 而抗炎细胞因子 IL-10 则会对 M2 型极化起到促进作用[31] [37]。其次, 信号通路如 NF- κ B、STATs (特别是 STAT3) 和 PI3K/Akt 在 AMs 的表型转换中发挥关键调节作用。研究显示, STAT3 不仅参与促进 M2 极化, 还可能通过调控基因表达影响 ARDS 的发病机制[36] [38]。代谢重编程是影响 AMs 功能状态的关键机制, M1 型 AMs 主要凭借糖酵解来获取能量, 契合其高能量需求的促炎功能, 而 M2 型 AMs 依靠氧化磷酸化来维持抗炎及修复功能[34] [39]。例如, SIRT3 通过介导 OPA1 去乙酰化调节线粒体动力学, 促进 AMs 向 M2 型极化, 减轻脓毒症诱导的急性肺损伤[39]。这些分子机制共同作用, 决定了 AMs 在脓毒症合并 ARDS 中的表型动态变化及其功能表现。

3.3. AMs 表型与肺组织损伤及修复的关联

M1 型 AMs 在早期会释放出大量促炎因子, 这些促炎因子促使肺泡上皮细胞凋亡, 同时使得血管内皮通透性增加, 最终造成肺泡屏障遭到破坏, 引发肺水肿, 加重了肺组织损伤情况[32] [40]。持续的 M1 极化状态还可诱导免疫细胞募集和炎症放大, 促进 ARDS 的病理进展。与之相反, M2 型 AMs 会分泌如 TGF- β 、IL-10 等有抗炎及修复作用的因子, 推动基质重塑、血管生成以及损伤组织的修复进程, 对肺泡结构和功能的恢复可起到一定的帮助作用[34] [41]。然而 AMs 的表型出现失衡情况, M1 表型与 M2 表型之间出现异常转换或者共存的现象, 这有可能致使慢性炎症状态的产生以及纤维化的发展, 成为 ARDS 转归情况不佳的一个关键因素[35] [36]。因此, 调控 AMs 动态表型的平衡不仅对肺组织损伤的防控至关重要, 也为脓毒症合并 ARDS 的精准治疗提供了潜在靶点。通过干预 AMs 的极化状态和功能, 有望实现炎症的有效控制和肺组织的功能性修复。

4. ARDS 的精准分期及基于 AMs 表型的诊断策略

4.1. 传统 ARDS 分期方法及其局限性

传统 ARDS 的分期主要依靠患者的临床表现以及影像学检查, 像血氧指数、胸部 X 线或者 CT 表现等指标, 这些方式虽说便于临床开展操作, 然而却有着较大的局限性, 其一仅仅依靠临床以及影像学指标, 缺少对分子和细胞水平变化的监测, 很难反映出 ARDS 的病理生理异质性以及其动态演变进程。其次, 传统分期的准确性欠佳, 无法明确区分不同的炎症活跃度以及修复阶段, 致使治疗方案大多时候缺乏针对性与个体化, 比如 ARDS 患者的免疫反应存在明显差别, 部分患者呈现为高炎症反应, 而另外一些则呈现为低炎症状态, 但传统分期没办法有效区分这两种亚型。结果是, 医生大多时候难以依据不同

分期来制定最为适宜的免疫调节或者抗炎治疗方案, 对患者的预后产生了影响, 传统分期还忽视了 AMs 等关键免疫细胞的动态变化情况, 而 AMs 在 ARDS 的发病以及修复过程中起着关键作用, 其表型的转变会直接对疾病的进展以及治疗反应造成影响。近年来, 研究发现 ARDS 的不同阶段会随着 AMs 从促炎 M1 型朝着抗炎修复 M2 型极化发生转变, 而这对于肺组织损伤以及修复起着决定性的作用, 传统的 ARDS 分期方法因为缺少细胞学以及分子学指标, 难以达成精准分期, 限制了精准医疗的发展[42] [43]。

4.2. 基于 AMs 动态表型的分子分期模型构建

随着单细胞测序技术以及流式细胞术不断发展, 依据 AMs 动态表型构建分子分期模型渐渐有了可能性, 借助流式细胞术可对 AMs 表面标志物及其极化状态给予检测, 像 CD80/CD86 以及 CD206/CD163, 再结合单细胞 RNA 测序可对 AMs 的基因表达谱展开深入剖析, 揭示其在不同 ARDS 阶段呈现出的动态变化情况。结合炎症因子谱(如 IL-6、TNF- α 、IL-10 等)和代谢指标(如能量代谢途径相关基因表达), 多维度构建分期体系, 可更全面地反映 ARDS 患者的炎症活跃度及修复阶段。这种分期模型可以揭示 AMs 促炎与抗炎状态的变化, 同时也可反映其代谢重编程情况, 比如 M1 型巨噬细胞倾向于进行糖酵解代谢, 而 M2 型巨噬细胞则更偏向于氧化磷酸化代谢, 这些信息可为判断病情的进展以及选择治疗时机提供分子方面的依据。研究表明, 调节 AMs 的线粒体动态平衡(融合与分裂)可影响其极化状态, 从而影响 ARDS 的炎症反应和修复过程。监测 AMs 线粒体功能可丰富分期模型维度, 使得分期精准性得到提升, AMs 表型的分子分期模型对识别炎症高峰期与修复期有帮助, 可指导免疫调节药物合理应用以实现个体化治疗[44]-[46]。

4.3. AMs 表型作为 ARDS 生物标志物的临床应用前景

动态监测 AMs 的表型变化为 ARDS 的早期诊断和预后评估提供了新的生物标志物。采集患者支气管肺泡灌洗液也就是 BALF 样本或者外周血样本, 借助多参数流式细胞术以及单细胞测序技术, 可实时呈现 AMs 的极化状态以及其功能的变化情况, 以此辅助判断疾病的严重程度与发展趋势。对 AMs 表型的监测可为免疫调节治疗的个体化调整提供指导, 比如在炎症处于活跃阶段时, 抑制 M1 型促炎巨噬细胞, 提高 M2 型抗炎修复巨噬细胞的活性, 可改善肺损伤状况并推动修复进程, 另外关于 AMs 表型的研究对新型靶向药物的开发以及临床试验设计起到了促进作用, 像针对巨噬细胞线粒体动态、代谢通路或者免疫受体的干预策略, 可为 ARDS 治疗提供精确的靶点。未来, 结合多组学数据和机器学习算法, 基于 AMs 表型的生物标志物有望实现 ARDS 的动态监控和疗效预测, 推动精准医疗在 ARDS 管理中的应用, 最终提高患者的生存率和生活质量[47]-[49]。

5. 从基础到临床的挑战与机遇

5.1. ARDS 的临床异质性

ARDS (ARDS)是一种临床综合征, 其病理生理表现具有显著的异质性, 具体表现为不同病因导致的肺泡损伤程度、炎症反应强度以及纤维化进展存在较大差异。感染性 ARDS (如由肺炎、败血症引发)与非感染性 ARDS (如创伤、吸入有害物质)在病理机制和临床表现上均有明显区别。例如, 有研究指出与非肺炎患者相比, 肺炎相关 ARDS 患者的肺泡氧合功能恢复速度较为缓慢, 非肺源性败血症患者大多时候伴有休克以及多器官功能障碍, 并且死亡率相对更高[50]。ARDS 患者肺泡损伤程度多样, 从轻度的肺泡上皮受损, 到严重的肺泡毛细血管通透性增加, 引发蛋白质富集的肺水肿, 呈现出多种病理形态[51]。AMs 及其他免疫细胞在不同患者中的活性和功能状态差异, 进一步加剧了炎症反应的异质性[52]。在影像学方面, ARDS 患者呈现出双肺浸润的情况, 然而浸润在分布、程度以及动态变化上存有个体差异,

部分患者呈现出典型的弥漫性肺泡损伤表现, 另外一些患者或许呈现为局限性病变[53]。生理学指标如氧合指数以及肺顺应性等同样呈现出十分突出的多样性, 这体现出不同患者在肺泡通气灌注比例方面存在失衡状况, 并且肺泡-毛细血管屏障遭受破坏的程度也有所差异[54]。这些病理生理上的异质性不仅影响 ARDS 的诊断与预后, 也对治疗策略的选择有重要影响, 强调了需针对不同的病理机制制定个性化治疗方案[55]。

5.2. 动物模型的局限性

动物模型为药物筛选搭建了平台, 然而却存在转化方面的妨碍, 一方面, 药物于动物模型里呈现出的有效性, 在临床试验中并未得到证实, 部分缘由是动物和人类的免疫系统存在差异, 并且药代动力学特征也有所不同, 比如说, 某些抗炎药物在小鼠模型中可减轻肺部炎症, 可是在多项临床试验里却没能改善患者的预后情况[56][57]。动物模型存在不足, 其缺乏对患者个体差异的反映, 没办法模拟人群里因遗传、年龄、性别以及合并症所造成的多样化药物反应, 如此便限制了动物模型对于药效的预测能力[58]。动物模型里疾病的进展速度以及病理机制和人类存在差异, 这使得药物的作用时间窗以及剂量调整很难与临床实际情况完全相符, 动物模型有简化以及单一病因的特征, 这也致使药物筛选过程忽略了临床异质性里的复杂相互作用, 对药效的外推以及临床疗效的评估产生影响[56][59]。因此, 动物模型在药物开发中的局限性提醒我们需加强模型与临床的关联性, 并结合多种模型和现代技术优化药物筛选策略。

5.3. 过往临床试验失败的教训

脓毒症合并 ARDS 的临床试验中, 失败的原因多方面且复杂。患者选择标准大多时候不够清晰明确, 对疾病临床异质性有所忽视, 使得试验人群呈现出多样化的态势, 掩盖了特定亚型对于治疗的响应差异情况[60]。因为缺少生物标志物指导下的患者分层情况, 导致治疗方案没办法精准地针对特定的病理机制或者亚型, 使得治疗的有效性以及临床试验的成功率都有所降低[61][62]。此外, 许多试验设计缺乏针对特定亚型的个性化治疗策略, 未能充分利用精准医学理念, 导致治疗效果不明显[61][63]。在试验过程里, 经常会出现招募方面存在险阻以及筛选失败率较高的情况, 而这些状况对样本量以及统计效力都产生了影响, 使得试验的可靠性有所降低[60][64]。未来临床试验需要结合生物标志物与精准医学, 借助分子分型以及病理机制识别, 达成患者的精准分层以及个性化治疗设计, 以此提升试验的成功率与临床疗效, 另外增添多中心协作并优化招募策略, 保障足够样本量与有代表性的群体, 也是未来试验设计的关键方向[65]。综上, 过往临床试验的经验教训强调了整合生物标志物、精准医学和患者异质性分析的重要性, 为今后的研究提供了宝贵的指导。

6. 结论

AMs 身为肺免疫防御系统里的关键构成部分, 在脓毒症合并 ARDS 里的关键作用已被普遍认知, 综合诸多基础以及临床研究可看出, AMs 功能出现异常, 让肺内的炎症反应有所加剧, 还直接致使肺组织受到损伤以及纤维化, 让 ARDS 相关的病理状况变得更加严重。尽管各类研究显示, 关于 AMs 的特定表型极化状态以及调节机制存在一定差别, 不过它们都共同凸显了其在疾病发生与进展过程中的关键作用, 这为制定有针对性的治疗策略奠定了必要的理论根基。

Ms 的表型转换不仅是疾病进展的标志, 更是调控免疫反应的关键节点。当前大量研究表明, AMs 在炎症早期表现为促炎表型, 促进病原体清除和炎症反应; 而在随后的修复阶段, AMs 则向抗炎和修复表型转变, 促进肺组织的修复与功能恢复。然而, 不同研究里对于 AMs 亚型的定义以及功能描述存有差别, 这在一定程度上体现了 ARDS 病理的复杂性和异质性。怎样平衡这些研究观点, 构建出统一且有临床指

导意义的 AMs 表型分型体系, 是未来研究的关键方向。

精准分期模型的建立, 基于 AMs 表型的动态监测, 能够更准确地反映 ARDS 的发展阶段和病理状态, 从而优化诊断标准和治疗方案。通过整合分子生物学、细胞免疫学和临床数据, 精准分期不仅提升了病情评估的准确性, 也为个体化医疗提供了理论支持。比如对于处于促炎高峰期的患者, 可考虑针对 AMs 的促炎因子实施抑制治疗, 而在修复期, 应当促进 AMs 向修复表型转变, 以此减少肺组织损伤, 这种策略的实施, 有望显著降低 ARDS 患者的病死率和长期肺功能障碍。

然而, AMs 靶向治疗的临床应用仍面临诸多挑战。首先, AMs 表型呈现出动态变化, 这种变化有高度的时空异质性, 在临床上要想实现实时且精准的表型监测, 还需要在技术上取得突破。其次, 靶向治疗的安全性以及有效性需要借助严格的临床试验来加以验证, 在脓毒症这种复杂的系统性疾病背景之下, 治疗干预有可能带来一些不可预见的免疫风险。另外不同患者存在个体差异, 这也要求治疗策略拥有高度的灵活性与适应性。

尽管 AMs 在脓毒症合并 ARDS 中的具体作用机制仍存争议, 其功能障碍已被广泛视为疾病进展的核心驱动因素。未来研究亟需整合单细胞测序与时空成像等前沿技术, 对巨噬细胞在病程中的动态表型转换与功能重塑进行系统性解析。

AMs 在脓毒症合并 ARDS 中扮演核心角色, 其功能状态的实时监测与精准调控是个体化精准医学的关键环节。通过科学合理地整合不同研究成果, 构建动态、精细的 AMs 表型分型模型, 并结合临床实际开展靶向治疗研究, 将为提升 ARDS 患者的生存率和生活质量开辟新的路径。

参考文献

- [1] Xu, Z., Zhang, K., Liu, D. and Fang, X. (2025) Predicting Mortality and Risk Factors of Sepsis Related ARDS Using Machine Learning Models. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 13509. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-96501-w>
- [2] Wang, Y., Zhang, L., Xi, X. and Zhou, J. (2021) The Association between Etiologies and Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter Observational Cohort Study. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 739596. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.739596>
- [3] Wang, D., Jia, H., Zheng, X., Xi, X., Zheng, Y. and Li, W. (2024) Attributable Mortality of ARDS among Critically Ill Patients with Sepsis: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *BMC Pulmonary Medicine*, **24**, Article No. 110. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-02913-1>
- [4] Lin, J., Gu, C., Sun, Z., Zhang, S. and Nie, S. (2024) Machine Learning-Based Model for Predicting the Occurrence and Mortality of Nonpulmonary Sepsis-Associated Ards. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 28240. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-79899-7>
- [5] Wei, S., Shen, Z., Yin, Y., Cong, Z., Zeng, Z. and Zhu, X. (2023) Advances of Presepsin in Sepsis-Associated Ards. *Postgraduate Medical Journal*, **100**, 209-218. <https://doi.org/10.1093/postmj/qgad132>
- [6] Charoensappakit, A., Sae-khow, K., Manesow, P., Vutthikraivit, N., Doi, K., Pachinburavan, M., *et al.* (2025) Predictive Efficacy of Plasma Arginase 1 as a Novel Biomarker for Mechanical Ventilated Patients with Sepsis Induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Prospective Cohort Study. *Respiratory Medicine*, **246**, Article ID: 108227. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108227>
- [7] Zhao, J., Tan, Y., Wang, L. and Shi, Y. (2020) Discriminatory Ability and Prognostic Evaluation of Presepsin for Sepsis-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 9114. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66121-7>
- [8] Huang, L., Li, F., Gu, W. and Zhao, W. (2023) Clinical Value of the Serum Procalcitonin to Albumin Ratio in the Diagnosis and Prognosis of Sepsis-Associated ARDS Patients: A Retrospective Study. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, **53**, 946-958.
- [9] Jones, T.K., Reilly, J.P., Anderson, B.J., Miano, T.A., Karanam, B., Ittner, C.A.G., *et al.* (2025) Soluble FMs-Like Tyrosine Kinase-1 Associates with Risk of Acute Respiratory Distress Syndrome and Mortality in Sepsis. *Critical Care Explorations*, **7**, e1294. <https://doi.org/10.1097/ccx.0000000000001294>
- [10] Zhang, C., Huang, Q. and He, F. (2022) Correlation of Small Nucleolar RNA Host Gene 16 with Acute Respiratory Distress Syndrome Occurrence and Prognosis in Sepsis Patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24516. <https://doi.org/10.1002/jcla.24516>

- [11] Bardají-Carrillo, M., Martín-Fernández, M., López-Herrero, R., Priede-Vimbela, J.M., Heredia-Rodríguez, M., Gómez-Sánchez, E., *et al.* (2024) Post-Operative Sepsis-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome: Risk Factors for a Life-Threatening Complication. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article 1338542. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1338542>
- [12] Yan, M., Tang, J., Liu, Y. and Hu, Z. (2025) Progress of Alveolar Macrophages in Biological Function and Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1683411. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1683411>
- [13] Alipanah-Lechner, N., Neyton, L., Sinha, P., Leroux, C., Bardillon, K., Carrillo, S.A., *et al.* (2025) Longitudinal Multi-Omic Signatures of ARDS and Sepsis Inflammatory Phenotypes Identify Pathways Associated with Mortality. *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/jci196290>
- [14] Song, L., Li, K., Chen, H. and Xie, L. (2024) Cell Cross-Talk in Alveolar Microenvironment: From Lung Injury to Fibrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **71**, 30-42. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2023-0426tr>
- [15] Little, I., Bersie, S., Redente, E.F., McCubbrey, A.L. and Tarling, E.J. (2025) Alveolar Macrophages: Guardians of the Alveolar Lipid Galaxy. *Current Opinion in Lipidology*, **36**, 153-162. <https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000987>
- [16] Woo, Y.D., Jeong, D. and Chung, D.H. (2021) Development and Functions of Alveolar Macrophages. *Molecules and Cells*, **44**, 292-300. <https://doi.org/10.14348/molcells.2021.0058>
- [17] Malla, S., Sajeevan, K.A., Acharya, B., Chowdhury, R. and Saha, R. (2024) Dissecting Metabolic Landscape of Alveolar Macrophage. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 30383. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-81253-w>
- [18] Wilson, M.E., McCandless, E.E., Olszewski, M.A. and Robinson, N.E. (2020) Alveolar Macrophage Phenotypes in Severe Equine Asthma. *The Veterinary Journal*, **256**, Article ID: 105436. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105436>
- [19] Tamari, M., Del Bel, K.L., Ver Heul, A.M., Zamidar, L., Orimo, K., Hoshi, M., *et al.* (2024) Sensory Neurons Promote Immune Homeostasis in the Lung. *Cell*, **187**, 44-61.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.027>
- [20] Wang, D. and Cao, Q. (2022) SHP2 in Alveolar Macrophages Regulates Macrophage I Phenotype in Acute Lung Injury. *International Journal of Toxicology*, **41**, 412-419. <https://doi.org/10.1177/10915818221105227>
- [21] Kang, J.S., Lee, Y., Lee, Y., Gil, D., Kim, M.J., Wood, C., *et al.* (2025) Generation of Induced Alveolar Assembloids with Functional Alveolar-Like Macrophages. *Nature Communications*, **16**, Article No. 3346. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58450-w>
- [22] Beckmann, A., Grissmer, A., Meier, C. and Tschernig, T. (2020) Intercellular Communication between Alveolar Epithelial Cells and Macrophages. *Annals of Anatomy—Anatomischer Anzeiger*, **227**, Article ID: 151417. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2019.151417>
- [23] Lim, P.N., Cervantes, M.M., Pham, L.K. and Rothchild, A.C. (2021) Alveolar Macrophages: Novel Therapeutic Targets for Respiratory Diseases. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **23**, e18. <https://doi.org/10.1017/erm.2021.21>
- [24] Feo-Lucas, L., Godio, C., Minguito de la Escalera, M., Alvarez-Ladrón, N., Villarrubia, L.H., Vega-Pérez, A., *et al.* (2023) Airway Allergy Causes Alveolar Macrophage Death, Profound Alveolar Disorganization and Surfactant Dysfunction. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1125984. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125984>
- [25] Huang, X., Cao, M. and Xiao, Y. (2023) Alveolar Macrophages in Pulmonary Alveolar Proteinosis: Origin, Function, and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1195988. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1195988>
- [26] Dong, Y., Arif, A.A., Guo, J., Ha, Z., Lee-Sayer, S.S.M., Poon, G.F.T., *et al.* (2020) CD44 Loss Disrupts Lung Lipid Surfactant Homeostasis and Exacerbates Oxidized Lipid-Induced Lung Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 29. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00029>
- [27] Jiang, W., Chen, Y., Yu, C., Zou, B., Lu, Y., Yang, Q., *et al.* (2024) Alveolar Epithelial Cells Shape Lipopolysaccharide-induced Inflammatory Responses and Reprogramming of Alveolar Macrophages. *European Journal of Immunology*, **55**, e2350378. <https://doi.org/10.1002/eji.202350378>
- [28] Kawasaki, T., Ikegawa, M. and Kawai, T. (2022) Antigen Presentation in the Lung. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 860915. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.860915>
- [29] Streeter, H.B. and Wraith, D.C. (2021) Manipulating Antigen Presentation for Antigen-Specific Immunotherapy of Autoimmune Diseases. *Current Opinion in Immunology*, **70**, 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.03.019>
- [30] Yao, Y., Liu, Q., Adrianto, I., Wu, X., Glassbrook, J., Khalasawi, N., *et al.* (2020) Histone Deacetylase 3 Controls Lung Alveolar Macrophage Development and Homeostasis. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3822. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17630-6>
- [31] Zhang, S., Liu, Y., Zhang, X., Sun, Y. and Lu, Z. (2024) ANKRD22 Aggravates Sepsis-Induced ARDS and Promotes Pulmonary M1 Macrophage Polarization. *Journal of Translational Autoimmunity*, **8**, Article ID: 100228. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2023.100228>
- [32] Yu, J., Shang, C., Deng, X., Jia, J., Shang, X., Wang, Z., *et al.* (2024) Time-Resolved scRNA-Seq Reveals Transcription

- Dynamics of Polarized Macrophages with Influenza a Virus Infection and Antigen Presentation to T Cells. *Emerging Microbes & Infections*, **13**, Article ID: 2387450. <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2387450>
- [33] Wang, S., Chen, Y., Hong, W., Li, B., Zhou, Y. and Ran, P. (2022) Chronic Exposure to Biomass Ambient Particulate Matter Triggers Alveolar Macrophage Polarization and Activation in the Rat Lung. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **26**, 1156-1168. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17169>
- [34] Hou, F., Xiao, J., Wang, H., Xiao, K., Yang, W., Zhao, D., *et al.* (2025) Alveolar Macrophage-Derived TGF- β Promotes Acute Lung Injury Recovery by Regulating Inflammatory Monocyte-Derived Macrophages. *Journal of Advanced Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.10.075>
- [35] Zhang, X., Luo, M., Zhang, J., Yao, Z., Zhu, J., Yang, S., *et al.* (2021) Carbon Nanotubes Promote Alveolar Macrophages toward M2 Polarization Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition and Fibroblast-To-Myofibroblast Transdifferentiation. *Nanotoxicology*, **15**, 588-604. <https://doi.org/10.1080/17435390.2021.1905098>
- [36] Farhat, A., Radhouani, M., Deckert, F., Zahalka, S., Pimenov, L., Fokina, A., *et al.* (2025) An Aging Bone Marrow Exacerbates Lung Fibrosis by Fueling Profibrotic Macrophage Persistence. *Science Immunology*, **10**, eadk5041. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adk5041>
- [37] Chen, D., Wu, X., Yang, J. and Yu, L. (2019) Serum Plasminogen Activator Urokinase Receptor Predicts Elevated Risk of Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients with Sepsis and Is Positively Associated with Disease Severity, Inflammation and Mortality. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **18**, 2984-2992.
- [38] Zhang, J., Luo, Y., Wang, X., Zhu, J., Li, Q., Feng, J., *et al.* (2019) Global Transcriptional Regulation of STAT3- and MYC-Mediated Sepsis-Induced ARDS. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, **13**. <https://doi.org/10.1177/1753466619879840>
- [39] Sun, M., Li, Y., Xu, G., Zhu, J., Lu, R., An, S., *et al.* (2024) Sirt3-Mediated Opa1 Deacetylation Protects against Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Inhibiting Alveolar Macrophage Pro-Inflammatory Polarization. *Antioxidants & Redox Signaling*, **41**, 1014-1030. <https://doi.org/10.1089/ars.2023.0322>
- [40] Liang, N., Wilson, C., Davis, B., Wolf, I., Qyli, T., Moy, J., *et al.* (2024) Modeling Lung Endothelial Dysfunction in Sepsis-Associated ARDS Using a Microphysiological System. *Physiological Reports*, **12**, e16134. <https://doi.org/10.14814/phy2.16134>
- [41] Feng, Z., Jing, Z., Li, Q., Chu, L., Jiang, Y., Zhang, X., *et al.* (2023) Exosomal STIMATE Derived from Type II Alveolar Epithelial Cells Controls Metabolic Reprogramming of Tissue-Resident Alveolar Macrophages. *Theranostics*, **13**, 991-1009. <https://doi.org/10.7150/thno.82552>
- [42] Tao, H., Xu, Y. and Zhang, S. (2022) The Role of Macrophages and Alveolar Epithelial Cells in the Development of ARDS. *Inflammation*, **46**, 47-55. <https://doi.org/10.1007/s10753-022-01726-w>
- [43] Bellani, G., Pham, T. and Laffey, J.G. (2020) Missed or Delayed Diagnosis of ARDS: A Common and Serious Problem. *Intensive Care Medicine*, **46**, 1180-1183. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06035-0>
- [44] Sun, M., Zeng, Z., Xu, G., An, S., Deng, Z., Cheng, R., *et al.* (2023) Promoting Mitochondrial Dynamic Equilibrium Attenuates Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Inhibiting Proinflammatory Polarization of Alveolar Macrophages. *Shock*, **60**, 603-612. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000002206>
- [45] Han, W., Tanjore, H., Liu, Y., Hunt, R.P., Gutor, S.S., Serezani, A.P.M., *et al.* (2023) Identification and Characterization of Alveolar and Recruited Lung Macrophages during Acute Lung Inflammation. *The Journal of Immunology*, **210**, 1827-1836. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200694>
- [46] Kang, A., Ye, G., Afkhami, S., Aleithan, F., Singh, K., Dvorkin-Gheva, A., *et al.* (2024) LPS-Induced Lung Tissue-Resident Trained Innate Immunity Provides Differential Protection against Pneumococci and SARS-CoV-2. *Cell Reports*, **43**, Article ID: 114849. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114849>
- [47] Yu, B., Jia, S., Chen, Y., Guan, R., Chen, S., Tang, W., *et al.* (2024) CXCL4 Deficiency Limits M4 Macrophage Infiltration and Attenuates Hyperoxia-Induced Lung Injury. *Molecular Medicine*, **30**, Article No. 253. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-01043-y>
- [48] Liang, J., Dai, W., Xue, S., Wu, F., Cui, E. and Pan, R. (2024) Recent Progress in Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Acute Lung Injury. *Cell and Tissue Banking*, **25**, 677-684. <https://doi.org/10.1007/s10561-024-10129-0>
- [49] Wang, F., Xie, C. and Wang, X. (2025) Mesenchymal Stem Cell Therapies for ARDS: Translational Promise and Challenges. *Stem Cell Research & Therapy*, **16**, Article No. 504. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04614-w>
- [50] Ruan, S., Huang, C., Chien, Y., Huang, C., Chien, J., Kuo, L., *et al.* (2021) Etiology-Associated Heterogeneity in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *BMC Pulmonary Medicine*, **21**, Article No. 183. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01557-9>
- [51] Sinha, P. and Bos, L.D. (2021) Pathophysiology of the Acute Respiratory Distress Syndrome: Insights from Clinical Studies. *Critical Care Clinics*, **37**, 795-815. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.005>

- [52] Liao, Q., Pu, Y., Jin, X., Zhuang, Z., Xu, X., Ren, X., *et al.* (2023) Physiological and Clinical Variables Identify ARDS Classes and Therapeutic Heterogeneity to Glucocorticoids: A Retrospective Study. *BMC Pulmonary Medicine*, **23**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02384-w>
- [53] Al-Husinat, L., Azzam, S., Al Sharie, S., Araydah, M., Battaglini, D., Abushehab, S., *et al.* (2025) A Narrative Review on the Future of ARDS: Evolving Definitions, Pathophysiology, and Tailored Management. *Critical Care*, **29**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/s13054-025-05291-0>
- [54] Wu, L., Lei, Q., Gao, Z. and Zhang, W. (2022) Research Progress on Phenotypic Classification of Acute Respiratory Distress Syndrome: A Narrative Review. *International Journal of General Medicine*, **15**, 8767-8774. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s391969>
- [55] Ma, W., Tang, S., Yao, P., Zhou, T., Niu, Q., Liu, P., *et al.* (2025) Advances in Acute Respiratory Distress Syndrome: Focusing on Heterogeneity, Pathophysiology, and Therapeutic Strategies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02127-9>
- [56] Doncheva, N.T., Palasca, O., Yarani, R., Litman, T., Anthon, C., Groenen, M.A.M., *et al.* (2021) Human Pathways in Animal Models: Possibilities and Limitations. *Nucleic Acids Research*, **49**, 1859-1871. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab012>
- [57] Casel, M.A.B., Rollon, R.G. and Choi, Y.K. (2021) Experimental Animal Models of Coronavirus Infections: Strengths and Limitations. *Immune Network*, **21**, e12. <https://doi.org/10.4110/in.2021.21.e12>
- [58] Varona, L. and González-Recio, O. (2023) Invited Review: Recursive Models in Animal Breeding: Interpretation, Limitations, and Extensions. *Journal of Dairy Science*, **106**, 2198-2212. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-22578>
- [59] Kanwisher, N. (2025) Animal Models of the Human Brain: Successes, Limitations, and Alternatives. *Current Opinion in Neurobiology*, **90**, Article ID: 102969. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2024.102969>
- [60] Stensland, K.D., DePorto, K., Ryan, J., Kaffenberger, S., Reinstatler, L.S., Galsky, M., *et al.* (2021) Estimating the Rate and Reasons of Clinical Trial Failure in Urologic Oncology. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, **39**, 154-160. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.10.070>
- [61] Sarma, A., Calfee, C.S. and Ware, L.B. (2020) Biomarkers and Precision Medicine: State of the Art. *Critical Care Clinics*, **36**, 155-165. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.08.012>
- [62] Wang, N., Huang, H., Tan, Y. and Zhang, N. (2025) Research Progress of Biomarkers for Sepsis and Precision Medicine. *Emergency Medicine International*, **2025**, Article ID: 4585495. <https://doi.org/10.1155/emmi/4585495>
- [63] Wal, A., Wal, P., Vig, H., Samad, A., Khandai, M. and Tyagi, S. (2024) A Systematic Review of Various *In-Vivo* Screening Models as Well as the Mechanisms Involved in Parkinson's Disease Screening Procedures. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology*, **19**, 124-136. <https://doi.org/10.2174/2772432817666220707101550>
- [64] Li, B., Zhang, Q., Liu, Y., Zhang, X., Cheng, D., Li, A., *et al.* (2021) Analysis of the Reasons for Screening Failure in Phase I Clinical Trials in China: A Retrospective Study of the Clinical Trials Screening Process. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 1564-1564. <https://doi.org/10.21037/atm-21-5010>
- [65] Rivero-de-Aguilar, A., Pérez-Ríos, M., Ross, J.S., Mascareñas-García, M., Ruano-Raviña, A. and Varela-Lema, L. (2025) Determinants of Clinical Trial Failure in Multiple Sclerosis: Insights from ClinicalTrials.gov. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-7496530/v1>