

• 综述 •

呼吸机相关性膈肌功能障碍的主要病因及发病机制

周倩倩 林帘 张娅 张红

甘肃省人民医院急诊科,甘肃兰州 730099

通信作者:张红,Email:976464339@qq.com

【摘要】 膈肌是人体内最重要的呼吸肌之一,其中呼吸肌功能的 60%~80% 是由膈肌发挥作用的。机械通气是临床重症呼吸衰竭患者常用的支持手段,在维持患者呼吸功能的同时,呼吸机使用不当也能造成呼吸机相关性膈肌功能障碍(VIDD)。VIDD 的发病机制主要由机械通气导致膈肌线粒体氧化应激(MOS),此外,泛素-蛋白酶体系统(UPS)蛋白降解、自噬、钙蛋白酶活性改变、钙离子、细胞因子也在 VIDD 的进程中发挥着重要作用。对于 VIDD 病理机制进行深入了解,有利于临床预防及治疗 VIDD。现从可能引起 VIDD 的潜在病因(呼吸机使用不当、年龄、营养和代谢状态、合并疾病、药物因素)及机制(线粒体氧化应激、膈肌细胞的自噬、钙蛋白酶的激活、钙离子浓度升高)方面的研究进展进行概述,从而为 VIDD 的治疗提供参考。

【关键词】 呼吸机相关性膈肌功能障碍; 病因; 发病机制

基金项目: 甘肃省科技计划项目(23JERA0965); 甘肃省兰州市科技计划项目(2022-5-62); 甘肃省人民医院院内科研项目(23GSSYC-3)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.02.024

Etiology and pathogenesis of ventilator-induced diaphragm dysfunction

Zhou Qianqian, Lin Lian, Zhang Ya, Zhang Hong

Department of Emergency, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730099, Gansu, China

Corresponding author: Zhang Hong, Email: 976464339@qq.com

【Abstract】 The diaphragm is one of the most important respiratory muscles in the human body, of which 60%–80% of the function of the respiratory muscle is played by the diaphragm. Mechanical ventilation is a common respiratory support method for severely ill patients in clinical. However, improper use of the ventilator can also lead to ventilator-induced diaphragm dysfunction (VIDD) while maintaining patients' respiratory function. The pathogenesis of VIDD is mainly induced by mechanical ventilation leading to diaphragmatic mitochondrial oxidative stress (MOS). In addition, the protein degradation of the ubiquitin-proteasome system (UPS), autophagy, changes in calpain activity, calcium, and cytokines also play important roles in the process of VIDD. In-depth understanding the pathological mechanism of VIDD is beneficial to prevent and treat VIDD. This article reviews the research progress of the potential etiology (improper use of ventilator, age, nutritional and metabolic status, coronary disease, drug factors) and pathogenesis (mitochondrial oxidative stress, autophagy of diaphragm cells, activation of calpain, and increase of intracellular calcium) of VIDD, so as to provide reference for the treatment of VIDD.

【Key words】 Ventilator-induced diaphragm dysfunction; Etiology; Pathogenesis

Fund program: Science and Technology Planning Project of Gansu Province of China (23JERA0965); Science and Technology Planning Project of Lanzhou of Gansu Province (2022-5-62); Research Project of Gansu Provincial Hospital (23GSSYC-3)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.02.024

机械通气是一种临床常见的治疗手段,常用于中枢性呼吸衰竭、周围性呼吸衰竭以及其他不能自主通气维持血氧饱和度的患者,包括原发性或继发性肺损伤、有神经或退行性神经肌肉疾病,以及重大手术或创伤后恢复的患者^[1]。膈肌是分割腹腔和胸腔的肌纤维结构,由周围的肌腹和中央的腱膜组成。膈肌作为机体重要的呼吸肌之一,所有呼吸肌功能的 60%~80% 由膈肌来完成。但随着机械通气时间的延长,机械通气对肺部以及呼吸肌的损伤也会增加,其中影响较为显著的是膈肌,造成呼吸机相关性膈肌功能障碍(ventilator-induced diaphragm dysfunction, VIDD)^[2]。

研究表明,即使是短期(<12 h)的机械通气也会引起 VIDD 的发生,进而导致患者撤机失败,进一步的延长患者重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间,增加了患者

住院费用,导致病死率升高,高达 53% 的机械通气患者在插管后 24 h 内发生了 VIDD^[3]。另有 26% 的患者可能在 ICU 住院期间使用机械通气时发生 VIDD^[4]。研究表明,膈肌收缩强度降低与撤机失败有关^[5],呼吸机撤机失败的很大一部分原因是 VIDD^[5]。研究显示,增加膈肌收缩强度可以提高患者撤机成功率^[6]。

VIDD 主要表现为影响膈肌收缩力、肌束横截面积、蛋白合成及降解、快慢肌纤维转换等方面^[7-8]。为了能解决这一重要的临床问题,对 VIDD 背后的分子机制进行详细了解是非常有必要的。如果能在插管后和 VIDD 发病早期实施针对其发病机制核心通路的预防和治疗,将有可能明显缩短呼吸机使用时间,降低并发症,从而降低 VIDD 的发病率和病死率。VIDD 的发病机制众多,现对目前主要发生机制的

研究进展进行简述。

1 VIDD 的病因及诱发因素

1.1 呼吸机使用不当：临床医生在使用呼吸机时，对于呼吸机参数设置的模式^[9-11]、压力、流量、频率、吸气和呼气循环触发器等，应该科学谨慎选择，呼吸机参数设置不当会降低气体交换效率，使机体与呼吸机不同步工作，导致患者缺氧。呼吸机使用不当造成的 VIDD 可能有以下几种原因，包括过度辅助、辅助不足、反常运动（由于呼吸机与机体呼吸非同步）和呼气末过度通气〔由于呼气末正压（positive end-expiratory pressure, PEEP）升高〕^[12-13]（图 1）。

1.1.1 过度辅助通气^[14]：膈肌运动受膈神经支配。机械通气或体外膜肺支持时过度通气可抑制或减少吸气肌运动，导致膈肌发生废用性萎缩^[9]。过度通气支持会将机体的吸气力抑制在非常低的水平，导致膈肌发生快速废用性萎缩和膈肌运动减弱^[15]。

1.1.2 辅助通气不足^[16]：机械通气的主要目的是帮助机体进行气体交换，包括吸入所需氧气和排出产生的二氧化碳。如果机械通气时通气支持不能满足机体所需，呼吸肌将会过度运动代偿，膈肌过度活动导致肌纤维损伤和收缩能力下降^[17]。

1.1.3 反常运动^[18]：在机械通气患者中，膈肌反常收缩运动通常发生在呼吸机的呼气阶段，无效触发、过早触发、反向触发等几种形式的人机不同步可在呼气时产生强烈的膈肌收缩，在这些情况下膈肌运动与呼吸机不同步，容易造成膈肌损伤^[19]。

1.1.4 呼气末过度通气：近年来有研究表明，PEEP 过高时膈肌过度缩短致肌纤维长度过长，使肌节脱落（沿膈肌肌纤维长度的肌节数量减少），从而导致膈肌纵向萎缩^[20]。

1.2 年龄因素：随着年龄的增长，人体的肌肉质量和力量逐渐衰减。40~70 岁，每 10 年就会损失机体 8% 的肌肉量；70 岁之后，每 10 年会损失 15% 的肌肉量，在生理衰老过程中，大约 20%~30% 的肌肉量会损失（每年 0.5%~1.0%）^[21]。随着年龄的增长，膈肌收缩力量也逐渐衰减^[22]。

这种肌肉减少涉及多种因素，包括蛋白质合成和代谢的改变，炎症、激素的改变，以及线粒体功能障碍^[23]（图 1）。研究表明，线粒体功能障碍与机体的衰老密切相关，衰老机体线粒体 DNA 发生突变增多和数量减少，表明细胞凋亡途径异常，电子传递链活性下降，线粒体自由基产生增多；过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α （peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator, PGC-1 α ）在与年龄相关的线粒体生成减少中扮演着关键作用；白细胞介素（interleukins, IL-1、IL-6）和肿瘤坏死因子- α （tumour necrosis factor- α , TNF- α ）也参与了和年龄相关的线粒体功能障碍，核转录因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）水平也随着年龄增加而升高，NF- κ B 的长期慢性激活也是导致肌肉量减少的重要原因之一^[23]。

人体合成激素水平下降，尤其是睾酮和雄激素对肌肉质量有很大的影响。无论是男性或女性，睾酮水平下降均与肌肉质量和力量下降有关；更年期女性雌激素水平下降也会对肌肉产生同样的影响^[24]。

1.3 营养和代谢状态：相关研究表明，约 30%~60% 的住院患者会发生营养不良，而在危重症患者中营养不良的发生率会更高，营养不足也会导致肌肉的萎缩^[21]。危重症患者营养代谢紊乱会导致能量消耗增多，同时疾病期间营养物质的吸收以及可利用性减少^[25-26]，导致患者体内分解代谢增多，合成减少。高分解状态与胰高血糖素、肾上腺素、皮质醇等

高分解代谢激素和细胞因子的增加有关，也与胰岛素和睾酮被抑制有关^[25]。抑制合成激素的生成，增加分解激素的合成导致肌肉质量、收缩力和免疫力下降，造成严重感染和器官衰竭的概率增大。国内的一项研究表明，对于机械通气患者连续 5 d 的高蛋白肠内营养后膈肌功能明显好转，机械通气时间明显缩短，可促进呼吸功能的恢复^[27]。

1.4 患者合并疾病：需要机械通气患者最常见的合并疾病是糖尿病、脓毒症、高血压和急性心肌梗死。在机械通过程中可能出现的合并疾病有：急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）、呼吸机相关性肺炎、脓毒症、心源性休克、急性肾衰竭、肝衰竭、凝血功能障碍、烧伤、呼吸性酸中毒和代谢性酸中毒等^[28-29]。由于蛋白质代谢的改变，很多合并疾病可促进膈肌功能障碍（图 1）。脓毒症时，全身炎症反应综合征（systemic

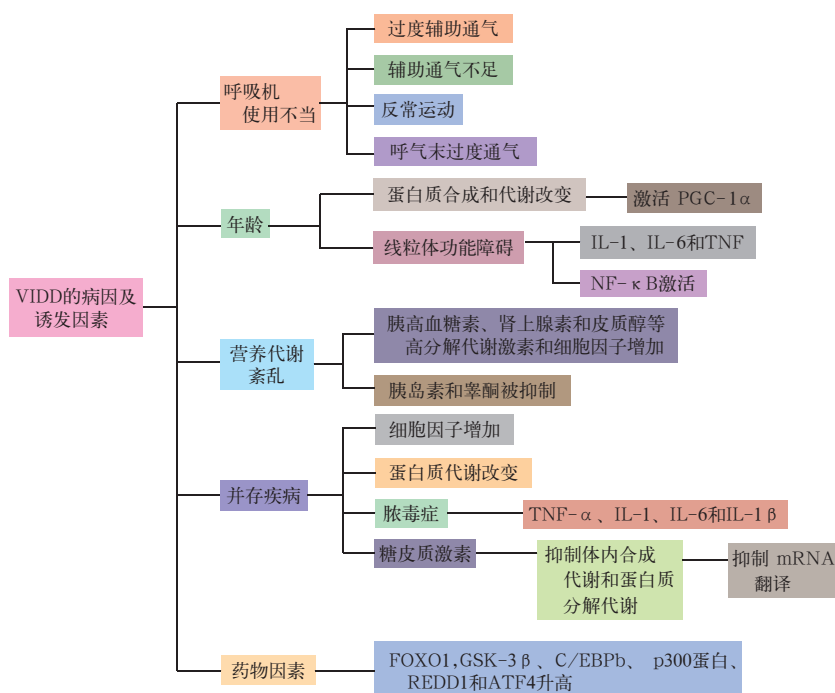


图 1 VIDD 的病因及诱发因素

inflammatory response syndrome, SIRS)增加了促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-1 β)、一氧化氮和自由基水平,共同促进蛋白水解的激活^[29]。因此,抑制这些分子的激活一定程度上可避免合并上述疾病的患者在机械通气时发生 VIDD^[30]。

1.5 药物因素:糖皮质激素(glucocorticoids, GC)会导致急性危重症,引起代谢的异常,体内 GC 含量升高会引起神经肌肉疾病,通过抑制体内合成代谢和蛋白质分解代谢,导致肢体肌肉和呼吸肌功能障碍^[31]。如图 1 所示,合成代谢被抑制后可以通过各种机制抑制蛋白质的合成,包括抑制肌肉中的氨基酸运输、抑制胰岛素和胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)对 F4G- 结合蛋白 1 和核糖体蛋白激酶 S6 磷酸化的刺激作用,进而抑制 mRNA 的翻译^[32]。肌原蛋白是卫星细胞向肌肉纤维分化过程中必不可少的转录因子,肌原蛋白合成减少也会导致肌肉生成减少^[31]。有证据表明,与机械通气相关肌肉萎缩的介质,如叉头框蛋白 O1(forkhead box transcription factor O1, FOXO1)、糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、CCAAT/增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer-binding protein β , C/EBP β)、p300 蛋白、发育、DNA 损伤反应调节基因 1(regulated in development and DNA damage responses 1, REDD1)和活化转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)在 GC 升高时会升高,而丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 S6K1(因能介导核糖体蛋白 S6 磷酸化而得名)和真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1[eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E)-binding protein 1, 4E-BP1]的磷酸化水平则降低^[31-32]。研究表明,高碳酸血症是 VIDD 的保护因素,可减缓 VIDD 的发生^[33]。脓毒症及全身感染会增加 VIDD 的发生^[34-35]。

最近的一项研究表明,非去极化肌松药可减弱 VIDD 模型大鼠膈肌的收缩功能^[36]。也有研究证明,制模前后 2 d 给予机械通气 12 h 模型大鼠中药参苓白术散灌胃治疗,可明显缓解膈肌纤维萎缩和线粒体功能障碍水平,但具体作用的途径尚不明确^[37]。也有研究表明,与丙泊酚比较,对于机械通气患者给予右美托咪定镇静,能明显降低 VIDD 的发生,改善膈肌萎缩,缩短机械通气时间,提高撤机成功率^[38]。

2 VIDD 的发病机制

膈肌纤维的收缩能力受众多因素的影响,包括胞质游离钙离子浓度、横桥附着、肌节长度等,其中一个或多个变量的改变都会导致膈肌收缩性能的改变。因此,机械通气诱导的膈肌收缩功能障碍的原因是多样的。

既往研究已经证明,在人或动物机械通气后会发很多改变,对 VIDD 的形成机制有了初步认识,包括泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)蛋白降解^[39]、自噬^[40]、钙蛋白酶活性改变^[41]、氧化磷酸化、糖酵解上调、线粒体功能障碍和氧化应激^[42](图 2),这些都会导致膈肌纤维萎缩。其中,线粒体氧化应激(mitochondrial oxidative stress, MOS)是 VIDD 发生最为关键的一步。

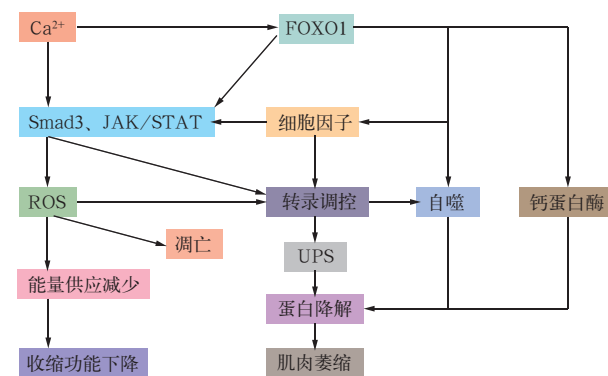


图 2 VIDD 的发病机制及已知信号通路

2.1 MOS: VIDD 的特征是蛋白质稳态失衡,表现为蛋白质合成减少和膈肌蛋白降解的增加。如图 2 所示,分解代谢途径的激活可诱导膈肌 MOS,激活 UPS 蛋白通路,促进蛋白质的降解,导致肌肉萎缩^[42-43]。MOS 产生的自由基可影响肌肉蛋白的翻译后修饰,如影响蛋白质翻译后的氧化修饰,改变其结构和功能,包括影响横桥的运动、降低肌丝的钙敏感性^[44]。其次,MOS 可调节膈肌的新陈代谢,减弱氧化磷酸化,增加糖酵解^[45],导致肌肉能量供应减少。MOS 在 VIDD 发病机制中的地位也通过动物模型抗氧化剂的干预实验得到了验证,通过使用水溶性维生素 E 或线粒体靶向抗氧化肽 SS31 等抗氧化剂处理机械通气大鼠来预防 MOS,可以缓解机械通气大鼠膈肌肌力的减弱^[46-47]。

有研究证明,MOS 的激活与 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子(Janus kinase/signal transduction and transcription activator, JAK/STAT)和 Smad3 通路激活密切相关,阻断大鼠 JAK/STAT 或 Smad3 通路可明显预防氧化应激和 VIDD 的发生^[48-49]。这些信号分子至少以两种方式促进 VIDD 的产生:①通过调节线粒体功能,诱导 MOS,进而激活分解代谢过程,降低收缩力;②通过直接转录激活分解代谢基因。

2.1.1 STAT3 的激活:细胞核内的 STAT3 可转录上调 Bim、解耦联蛋白(uncoupling protein, UCP)、细胞色素 C 氧化酶亚基 5A(cytochrome C oxidase subunit 5A, COX5A)。COX5A 等基因的表达可导致线粒体膜电位和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成效率降低,线粒体能量供应障碍和功能紊乱及 MOS,使膈肌的收缩功能减弱,STAT3 激活通过增加蛋白泛素化导致肌肉萎缩^[50],这可能与依赖 STAT3 表达的肌肉生长抑制素、肌肉萎缩蛋白 Fbox-1 和肌肉特异性环指蛋白(muscle RING-finger protein-1, MuRF-1)的表达有关^[51]。研究表明,通过抑制 JAK/STAT3 的活性,可以缓解机械通气引起的收缩力下降和肌肉萎缩^[52]。

2.1.2 Smad3 的激活:研究表明,与 STAT3 相似,Smad3 的激活可以调节体外培养的肌肉细胞和机械通气大鼠模型膈肌细胞的蛋白降解和 MOS,抑制大鼠 Smad3 活性可以有效防止氧化应激和 VIDD^[49](图 2)。过表达 Smad 也与运动肌肉功能障碍有关,骨骼肌中 Smad3 的过度表达可导致肌肉萎缩^[53]。

2.1.3 FOXO 家族:除了转录因子 STAT3 和 Smad3, FOXO 家族成员也参与了 VIDD 的分解代谢过程,包括 UPS、自噬和凋亡(图 2)。FOXO1 主要受磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)通路的调控^[54], FOXO1 在肌肉萎缩中起重要作用,诱导 FOXO1 基因过表达小鼠的骨骼肌质量、收缩功能明显下降^[55]。FOXO1 也可控制肌肉中一系列与萎缩相关的基因,包括 Atrogin1 和 MuRF1,以及自噬基因等^[56]。锰超氧化物歧化酶(Mn-superoxide dismutase, MnSOD)、过氧化氢酶和生长阻滞与 DNA 损伤诱导蛋白 45(growth arrest and DNA damage inducible protein 45, GADD45)是由 FOXO 调控的主要解毒酶,氧化应激可以通过改变 FOXO 上游通路来调控 FOXO 因子的活性,使 FOXO1 调控的解毒酶失活,进而导致细胞内活性氧的积累造成细胞异常^[57]。

2.1.4 磷脂酶 A2(cytosolic phospholipase A2, cPLA2):既往有研究表明,机械通气会导致膈肌 cPLA2 活化,线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成过多和肌肉萎缩^[58]。最近发表的一项实验显示,运用 cPLA2 特异性抑制剂 CDIBA 可降低线粒体 ROS 水平,改善膈肌肌力;且线粒体靶向抗氧化剂 Mito TEMPO 能缓解呼吸机诱导的线粒体氧化应激,并下调体内 cPLA2 的活性^[59]。所以,在 VIDD 的发育过程中, cPLA2 活化可促进线粒体 ROS 的生成。

2.2 膈肌细胞的自噬:机体细胞内溶酶体蛋白酶降解细胞器和细胞质蛋白的代谢过程称为自噬^[60],具体就是双膜液泡包裹细胞质成分形成自噬体,然后通过细胞质移动到溶酶体被降解。自噬对于维持细胞的正常新陈代谢起着重要作用,自噬增强会导致细胞萎缩。细胞内 ROS 产生增多会导致自噬相关基因表达增加和自噬激活^[61]。近期研究表明,机械通气时间延长会导致自噬相关蛋白如自噬相关基因(autophagy-related genes, ATG5、ATG7)、苺氯素 1(Beclin1)表达增加,自噬体数量也增多^[62]。相关研究表明,在给啮齿动物机械通气 8~18 h 后,膈肌中的自噬生物标志物表达明显增多^[63-64]。此外,在 VIDD 发展进程中,自噬和氧化应激之间存在相互作用,氧化应激会导致自噬增加,进一步导致 ROS 的产生增多和自噬体进一步增加^[65-66](图 2)。

但目前的研究尚不清楚自噬是加速 VIDD 的发生还是对 VIDD 的发生起保护作用^[40, 65]。研究表明,重症患者细胞中的自噬过程和有丝分裂过程均受到影响,使细胞损伤相关蛋白质清除率降低^[67]。在 VIDD 小鼠模型中,用 N-乙酰半胱氨酸或雷帕霉素诱导自噬增强可以降低 VIDD 的发生^[68]。自噬在维持肌肉稳态以及正常功能中扮演着重要作用,机械通气引起的自噬增加在一定程度上有利于机体线粒体细胞提升自我清除功能,从而改善膈肌的收缩功能^[68]。

2.3 钙蛋白酶的激活:钙蛋白酶可水解 100 多种不同的细胞蛋白导致其肌肉萎缩,钙蛋白酶的本质上是一种半胱氨酸蛋白酶,骨骼肌中普遍存在着 I 和 II 两种钙蛋白酶^[69]。研究表明,钙蛋白酶可裂解 Z 线相关蛋白,促进肌丝蛋白的裂解,肌丝蛋白随后被 UPS 和其他蛋白酶降解^[70]。

研究表明,机械通气时间延长可导致膈肌钙蛋白酶活性增加^[41]。早前的研究证明,抑制钙蛋白酶活性可减缓 VIDD 的发生^[71]。在机械通气引起的肌节损伤中,已经发现了特异膈肌蛋白降解,在机械通气 18 h 后,大鼠膈肌纤维肌力明显降低,同时伴有肌球蛋白重链水平比例降低,以及膈肌纤维中的肌钙蛋白功能障碍^[72]。研究表明,运用钙蛋白酶抑制剂亮肽可以缓解 IIx/b 型纤维萎缩,在一定程度上抑制 VIDD 的发生^[71]。

如图 2 所示,氧自由基和钙蛋白酶活性之间的也有密切联系,机械通气所致的 MOS 是导致 VIDD 的重要原因之一,机械通气产生的 ROS 能激活膈肌细胞中钙蛋白酶活性,参与维持肌节结构关键细胞骨架蛋白活性,可以被活性钙蛋白酶降解,导致肌节破坏,从而减弱肌肉收缩性能^[28]。

天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)是半胱氨酸蛋白酶家族成员,在细胞凋亡中扮演着重要作用,是细胞程序性死亡或凋亡的关键介质。有研究表明,啮齿类动物和人机械通气后膈肌中的 caspase-3 被激活,并诱导膈肌的凋亡^[7]。在机械通气大鼠中,钙激活酶和 caspase-3 在膈肌中互相调控^[41],说明钙蛋白酶可能通过凋亡影响膈肌的收缩功能。

2.4 Ca^{2+} 水平升高:胞质中 Ca^{2+} 水平的增加可能与 VIDD 的萎缩、蛋白水解及膈肌自噬有关,钙诱导自噬可能是通过钙调蛋白激酶激活钙依赖性 AMP 活化蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK), AMPK 可以激活依赖雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)的自噬机制^[73]。胞质内持续高水平的钙也可以激活许多其他细胞内信号通路,如丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC),以及钙依赖性蛋白磷酸酶。虽然这些激酶和磷酸酶不直接破坏肌肉蛋白和结构,但它们调节的下游信号分子可以破坏肌肉蛋白和结构^[74]。

2.5 细胞因子水平升高:越来越多的研究表明,细胞因子也许在 VIDD 的发病机制中扮演着重要角色。通过转录组测序发现,机械通气后膈肌中多种细胞因子的 mRNA 表达水平明显升高。最近的一项研究对机械通气 16 h 和少于 2 h 的人体膈肌进行了基因分析,发现机械通气后人体膈肌中多条信号通路发生了显著变化,包括 JAK/STAT、钙、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、细胞因子-细胞因子受体信号通路和 mTOR 信号通路,其中 JAK/STAT 是京都基因与基因组百科全书数据库(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路改变最显著的信号之一^[50](图 2)。在机械通气患者中也观察到,机械通气诱导血管生成细胞因子产生,机械通气仅 1 h 后,患者膈肌中主要的血管生成调节因子,如 VEGF、成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF2)和 TGF- β 均明显升高^[75]。细胞因子或受体确实在机械通气膈肌中上调,但这些分泌的细胞因子在机械通气作用下如何在膈肌组织局

部发挥作用,而不会引起全身(如非呼吸性肌肉)萎缩,仍有待阐明。

综上所述,VIDD 的发生涉及的病因和发病机制众多,MOS、蛋白水解激活、膈肌自噬、钙蛋白酶活性改变、胞质 Ca^{2+} 浓度升高、细胞因子水平改变都参与其中。各种机制之间相互联系、相互影响,共同作用导致 VIDD 的发生。未来需要进一步针对 VIDD 发生的各种可能机制进行深入探究,进而对特定靶点进行干预治疗,以期达到避免撤机困难、保护机械通气患者膈肌、降低 VIDD 的发病率的的目的。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Keszler M. Mechanical ventilation strategies [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2017, 22 (4): 267–274. DOI: 10.1016/j.siny.2017.06.003.
- [2] Petrof BJ, Jaber S, Matecki S. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction [J]. Curr Opin Crit Care, 2010, 16 (1): 19–25. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328334b166.
- [3] Petrof BJ. Diaphragm weakness in the critically ill: basic mechanisms reveal therapeutic opportunities [J]. Chest, 2018, 154 (6): 1395–1403. DOI: 10.1016/j.chest.2018.08.1028.
- [4] Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study [J]. JAMA, 2002, 287 (3): 345–355. DOI: 10.1001/jama.287.3.345.
- [5] 罗杰英, 韩小彤, 樊麦英, 等. 膈肌功能评估在撤机中的指导意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (11): 1035–1038. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.016.
- [6] Martin AD, Smith BK, Davenport PD, et al. Inspiratory muscle strength training improves weaning outcome in failure to wean patients: a randomized trial [J]. Crit Care, 2011, 15 (2): R84. DOI: 10.1186/cc10081.
- [7] McClung JM, Kavazis AN, DeRuisseau KC, et al. Caspase-3 regulation of diaphragm myonuclear domain during mechanical ventilation-induced atrophy [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175 (2): 150–159. DOI: 10.1164/rccm.200601-1420C.
- [8] Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, et al. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm [J]. J Appl Physiol (1985), 2002, 92 (5): 1851–1858. DOI: 10.1152/jap.plphysiol.00881.2001.
- [9] 张倩, 周静, 朱冬梅, 等. 镇痛镇静对延长机械通气患者膈肌萎缩的影响 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41 (2): 244–247. DOI: 10.7655/NYDXBNS20210218.
- [10] 张远军, 汪建, 雷证, 等. 三种不同通气模式对呼吸机相关性膈肌功能障碍的影响 [J]. 海南医学, 2018, 29 (7): 949–951. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2018.07.019.
- [11] 曹成伟, 陈秋玲. 机械通气对急性颅脑损伤术后呼吸机相关膈肌功能障碍的临床研究 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23 (4): 710–714. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.04.035.
- [12] Goligher EC, Brochard LJ, Reid WD, et al. Diaphragmatic myotrauma: a mediator of prolonged ventilation and poor patient outcomes in acute respiratory failure [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7 (1): 90–98. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30366-7.
- [13] 吴晓燕, 殷静静, 於江泉, 等. 不同机械通气模式对呼吸机同步性以及膈肌功能影响的实验研究 [J]. 中华医学杂志, 2020, 100 (21): 1662–1667. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191113-02469.
- [14] Sassoon CS, Caiozzo VJ, Manka A, et al. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation [J]. J Appl Physiol (1985), 2002, 92 (6): 2585–2595. DOI: 10.1152/jap.plphysiol.01213.2001.
- [15] Jaber S, Petrof BJ, Jung B, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183 (3): 364–371. DOI: 10.1164/rccm.201004-0670OC.
- [16] Reid WD, Belcastro AN. Time course of diaphragm injury and calpain activity during resistive loading [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162 (5): 1801–1806. DOI: 10.1164/ajrcm.162.5.9906033.
- [17] Wang X, Jiang TX, Road JD, et al. Granulocytosis and increased adhesion molecules after resistive loading of the diaphragm [J]. Eur Respir J, 2005, 26 (5): 786–794. DOI: 10.1183/09031936.05.00105204.
- [18] Proske U, Morgan DL. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications [J]. J Physiol, 2001, 537 (Pt 2): 333–345. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.00333.x.
- [19] Vaporidi K, Babalis D, Chytas A, et al. Clusters of ineffective efforts during mechanical ventilation: impact on outcome [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (2): 184–191. DOI: 10.1007/s00134-016-4593-z.
- [20] Lindqvist J, van den Berg M, van der Pijl R, et al. Positive end-expiratory pressure ventilation induces longitudinal atrophy in diaphragm fibers [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198 (4): 472–485. DOI: 10.1164/rccm.201709-1917OC.
- [21] Nedergaard A, Karsdal MA, Sun S, et al. Serological muscle loss biomarkers: an overview of current concepts and future possibilities [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2013, 4 (1): 1–17. DOI: 10.1007/s13539-012-0086-2.
- [22] Fogarty MJ, Mantilla CB, Sieck GC. Impact of sarcopenia on diaphragm muscle fatigue [J]. Exp Physiol, 2019, 104 (7): 1090–1099. DOI: 10.1113/EP087558.
- [23] Cruz-Jentoft AJ, Triana FC, Gómez-Cabrera MC, et al. The emergent role of sarcopenia: preliminary report of the observatory of sarcopenia of the Spanish society of geriatrics and gerontology [J]. Rev Esp Geriatr Gerontol, 2011, 46 (2): 100–110. DOI: 10.1016/j.regg.2010.11.004.
- [24] Urban RJ, Dillon EL, Choudhary S, et al. Translational studies in older men using testosterone to treat sarcopenia [J]. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2014, 125: 27–42.
- [25] Ning P, Zheng YL, Luo QZ, et al. Metabolic profiles in community-acquired pneumonia: developing assessment tools for disease severity [J]. Crit Care, 2018, 22 (1): 130. DOI: 10.1186/s13054-018-2049-2.
- [26] 胡鸿宇, 叶立刚, 戚建巨, 等. 危重症患者营养治疗与预后的关系 [J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25 (12): 1321–1324. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.12.025.
- [27] 俞星池, 邓杰, 杨海波. 高蛋白肠内营养对危重症患者机械通气时间及营养状况的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (6): 689–692. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.06.014.
- [28] Whidden MA, Smuder AJ, Wu M, et al. Oxidative stress is required for mechanical ventilation-induced protease activation in the diaphragm [J]. J Appl Physiol (1985), 2010, 108 (5): 1376–1382. DOI: 10.1152/jap.plphysiol.00098.2010.
- [29] Berger D, Bloechlinger S, von Haehling S, et al. Dysfunction of respiratory muscles in critically ill patients on the intensive care unit [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2016, 7 (4): 403–412. DOI: 10.1002/jcsm.12108.
- [30] Le Dinh M, Carreira S, Obert J, et al. Prolonged mechanical ventilation worsens sepsis-induced diaphragmatic dysfunction in the rat [J]. PLoS One, 2018, 13 (8): e0200429. DOI: 10.1371/journal.pone.0200429.
- [31] Baehr LM, Furlow JD, Bodine SC. Muscle sparing in muscle RING finger 1 null mice: response to synthetic glucocorticoids [J]. J Physiol, 2011, 589 (Pt 19): 4759–4776. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.212845.
- [32] Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy [J]. J Endocrinol, 2008, 197 (1): 1–10. DOI: 10.1677/JOE-07-0606.
- [33] Jung B, Sebbane M, Le Goff C, et al. Moderate and prolonged hypercapnic acidosis may protect against ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in healthy piglet: an *in vivo* study [J]. Crit Care, 2013, 17 (1): R15. DOI: 10.1186/cc12486.
- [34] Liu YY, Chen NH, Chang CH, et al. Ethyl pyruvate attenuates ventilation-induced diaphragm dysfunction through high-mobility group box-1 in a murine endotoxaemia model [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23 (8): 5679–5691. DOI: 10.1111/jcmm.14478.
- [35] 方迎艳, 郭晓磊, 马丽, 等. 内毒素血症大鼠膈肌功能障碍和肌浆网钙泵基因表达的变化 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32 (23): 5167–5169. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.23.031.
- [36] 杨美蓉. 罗库溴铵对机械通气性膈肌功能障碍的发生及治疗的影响 [D]. 上海: 上海交通大学, 2011.
- [37] 王春霞, 翁祥文, 高培阳, 等. 参麦白术散对呼吸机相关性膈肌功能障碍大鼠膈肌肌球蛋白及线粒体的影响 [J]. 中国中

- 西医结合急救杂志, 2022, 29 (3): 297–301. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.009.
- [38] 伍松柏, 戴瑶, 何峻, 等. 右美托咪定与丙泊酚对机械通气患者膈肌功能及撤机的影响 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37 (14): 1852–1856. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.14.016.
- [39] DeRuisseau KC, Kavazis AN, Deering MA, et al. Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin–proteasome pathway in the diaphragm [J]. J Appl Physiol (1985), 2005, 98 (4): 1314–1321. DOI: 10.1152/japplphysiol.00993.2004.
- [40] Mrozek S, Jung B, Petrof BJ, et al. Rapid onset of specific diaphragm weakness in a healthy murine model of ventilator-induced diaphragmatic dysfunction [J]. Anesthesiology, 2012, 117 (3): 560–567. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318261e7f8.
- [41] Nelson WB, Smuder AJ, Hudson MB, et al. Cross-talk between the calpain and caspase-3 proteolytic systems in the diaphragm during prolonged mechanical ventilation [J]. Crit Care Med, 2012, 40 (6): 1857–1863. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318246bb5d.
- [42] Falk DJ, Kavazis AN, Whidden MA, et al. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragm: role of heme oxygenase-1 [J]. Chest, 2011, 139 (4): 816–824. DOI: 10.1378/chest.09-2787.
- [43] Picard M, Jung B, Liang F, et al. Mitochondrial dysfunction and lipid accumulation in the human diaphragm during mechanical ventilation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186 (11): 1140–1149. DOI: 10.1164/rccm.201206-0982OC.
- [44] Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production [J]. Physiol Rev, 2008, 88 (4): 1243–1276. DOI: 10.1152/physrev.00031.2007.
- [45] Tang HB, Lee M, Sharpe O, et al. Oxidative stress-responsive microRNA-320 regulates glycolysis in diverse biological systems [J]. FASEB J, 2012, 26 (11): 4710–4721. DOI: 10.1096/fj.11-197467.
- [46] Hudson MB, Smuder AJ, Nelson WB, et al. Partial support ventilation and mitochondrial-targeted antioxidants protect against ventilator-induced decreases in diaphragm muscle protein synthesis [J]. PLoS One, 2015, 10 (9): e0137693. DOI: 10.1371/journal.pone.0137693.
- [47] Powers SK, Hudson MB, Nelson WB, et al. Mitochondria-targeted antioxidants protect against mechanical ventilation-induced diaphragm weakness [J]. Crit Care Med, 2011, 39 (7): 1749–1759. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182190b62.
- [48] Zhang LJ, Ni SZ, Zhou XL, et al. Hemorrhagic shock sensitized the diaphragm to ventilator-induced dysfunction through the activation of IL-6/JAK/STAT signaling-mediated autophagy in rats [J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 3738409. DOI: 10.1155/2019/3738409.
- [49] Tang HB, L Kennedy C, Lee M, et al. Smad3 initiates oxidative stress and proteolysis that underlies diaphragm dysfunction during mechanical ventilation [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 14530. DOI: 10.1038/s41598-017-11978-4.
- [50] Tang H, Smith IJ, Hussain SN, et al. The JAK–STAT pathway is critical in ventilator-induced diaphragm dysfunction [J]. Mol Med, 2015, 20 (1): 579–589. DOI: 10.2119/molmed.2014.00049.
- [51] Silva KA, Dong JL, Dong YJ, et al. Inhibition of Stat3 activation suppresses caspase-3 and the ubiquitin–proteasome system, leading to preservation of muscle mass in cancer cachexia [J]. J Biol Chem, 2015, 290 (17): 11177–11187. DOI: 10.1074/jbc.M115.641514.
- [52] Smith IJ, Godinez GL, Singh BK, et al. Inhibition of Janus kinase signaling during controlled mechanical ventilation prevents ventilation-induced diaphragm dysfunction [J]. FASEB J, 2014, 28 (7): 2790–2803. DOI: 10.1096/fj.13-244210.
- [53] Goodman CA, McNally RM, Hoffmann FM, et al. Smad3 induces atrogen-1, inhibits mTOR and protein synthesis, and promotes muscle atrophy *in vivo* [J]. Mol Endocrinol, 2013, 27 (11): 1946–1957. DOI: 10.1210/me.2013-1194.
- [54] Webb AE, Brunet A. FOXO transcription factors: key regulators of cellular quality control [J]. Trends Biochem Sci, 2014, 39 (4): 159–169. DOI: 10.1016/j.tibs.2014.02.003.
- [55] Kamei Y, Miura S, Suzuki M, et al. Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control [J]. J Biol Chem, 2004, 279 (39): 41114–41123. DOI: 10.1074/jbc.M400674200.
- [56] Stitt TN, Drujan D, Clarke BA, et al. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors [J]. Mol Cell, 2004, 14 (3): 395–403. DOI: 10.1016/s1097-2765(04)00211-4.
- [57] Murtaza G, Khan AK, Rashid R, et al. FOXO transcriptional factors and long-term living [J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 3494289. DOI: 10.1155/2017/3494289.
- [58] Nethery D, Callahan LA, Stofan D, et al. PLA(2) dependence of diaphragm mitochondrial formation of reactive oxygen species [J]. J Appl Physiol (1985), 2000, 89 (1): 72–80. DOI: 10.1152/jappl.2000.89.1.72.
- [59] Zhou XL, Wei XJ, Li SP, et al. Interactions between cytosolic phospholipase A2 activation and mitochondrial reactive oxygen species production in the development of ventilator-induced diaphragm dysfunction [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 2561929. DOI: 10.1155/2019/2561929.
- [60] Mizushima N, Klionsky DJ. Klionsky, Protein turnover via autophagy: implications for metabolism [J]. Annu Rev Nutr, 2007, 27: 19–40. DOI: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093749.
- [61] Scherz-Shouval R, Elazar Z. ROS, mitochondria and the regulation of autophagy [J]. Trends Cell Biol, 2007, 17 (9): 422–427. DOI: 10.1016/j.tcb.2007.07.009.
- [62] Hussain SN, Mofarrah M, Sigala I, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm disuse in humans triggers autophagy [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182 (11): 1377–1386. DOI: 10.1164/rccm.201002-0234OC.
- [63] Schellekens WJ, van Hees HW, Vaneker M, et al. Toll-like receptor 4 signaling in ventilator-induced diaphragm atrophy [J]. Anesthesiology, 2012, 117 (2): 329–338. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182608ec0.
- [64] Tang H, Lee M, Khuong A, et al. Diaphragm muscle atrophy in the mouse after long-term mechanical ventilation [J]. Muscle Nerve, 2013, 48 (2): 272–278. DOI: 10.1002/mus.23748.
- [65] Smuder AJ, Sollanek KJ, Nelson WB, et al. Crosstalk between autophagy and oxidative stress regulates proteolysis in the diaphragm during mechanical ventilation [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 115: 179–190. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.025.
- [66] 魏小俊. 自噬在大鼠呼吸机相关性膈肌功能障碍中的作用研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2019.
- [67] Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, et al. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96 (4): E633–E645. DOI: 10.1210/jc.2010-2563.
- [68] Azuelos I, Jung B, Picard M, et al. Relationship between autophagy and ventilator-induced diaphragmatic dysfunction [J]. Anesthesiology, 2015, 122 (6): 1349–1361. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000656.
- [69] Goll DE, Thompson VF, Li H, et al. The calpain system [J]. Physiol Rev, 2003, 83 (3): 731–801. DOI: 10.1152/physrev.00029.2002.
- [70] Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166 (10): 1369–1374. DOI: 10.1164/rccm.200202-0880C.
- [71] Maes K, Testelmans D, Powers S, et al. Leupeptin inhibits ventilator-induced diaphragm dysfunction in rats [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 175 (11): 1134–1138. DOI: 10.1164/rccm.200609-1342OC.
- [72] van Hees HW, Schellekens WJ, Andrade Acuña GL, et al. Titin and diaphragm dysfunction in mechanically ventilated rats [J]. Intensive Care Med, 2012, 38 (4): 702–709. DOI: 10.1007/s00134-012-2504-5.
- [73] Hoyer-Hansen M, Jäättelä M. AMP-activated protein kinase: a universal regulator of autophagy? [J]. Autophagy, 2007, 3 (4): 381–383. DOI: 10.4161/auto.4240.
- [74] Dibra R, Picciariello A, Trigiante G, et al. Pneumatosis intestinalis and hepatic portal venous gas: watch and wait or emergency surgery? a case report and literature review [J]. Am J Case Rep, 2020, 21: e923831. DOI: 10.12659/AJCR.923831.
- [75] Dermitzaki D, Tzortzaki E, Soultis N, et al. Molecular response of the human diaphragm on different modes of mechanical ventilation [J]. Respiration, 2013, 85 (3): 228–235. DOI: 10.1159/000338841.

(收稿日期: 2023-07-22)

(责任编辑: 邸美仙)