

## 重症相关膈肌无力研究进展

徐薇 刘岩松 李红玲

河北医科大学第二医院, 石家庄 050000

通信作者: 李红玲, Email: 1413585368@qq.com

**【摘要】** 重症监护室(ICU)中的患者由于营养不良、电解质紊乱、血流动力学紊乱及低氧血症等,膈肌血液供给不良,极易发生膈肌无力。膈肌无力会严重影响患者的呼吸和自主排痰能力,使患者排痰无力、呼吸机使用时间延长和脱机困难以及拔管后再发呼吸衰竭。因此监测重症患者膈肌活动很有必要。本文就引起膈肌无力的因素、膈肌无力的检测方法及其预防和治疗来介绍膈肌无力的研究进展。

**【关键词】** 膈肌无力; 重症; 研究进展

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.11.018

膈肌无力是指膈肌肌力不能达到正常最大水平,在重症患者中发生率极高<sup>[1]</sup>。已有研究证实很多疾病都可造成重症监护室(intensive care unit, ICU)重症患者膈肌无力的发生,且由于 ICU 患者大多存在营养不良、电解质紊乱、血流动力学紊乱、及低氧血症等,进一步影响膈肌血液及营养供给,从而加重 ICU 患者膈肌无力。无论是在 ICU 早期还是晚期,膈肌无力都是疾病严重和预后不良的标志<sup>[1]</sup>,表明患者在入住 ICU 前,疾病就已经损害了膈肌功能。膈肌无力会严重影响患者的呼吸和自主排痰能力,导致患者排痰无力、呼吸机使用时间延长和脱机困难,拔管后再发呼吸衰竭,所以监测膈肌活动很有必要。本文将从引起膈肌无力的因素、膈肌无力检测方法及其预防和治疗来介绍膈肌无力的研究进展,从而降低或减少 ICU 患者膈肌无力及其并发症的发生。

### 一、引起或加重 ICU 患者膈肌无力的因素

1. 高碳酸血症呼吸衰竭:高碳酸血症会通过化学感受器促进中枢驱动,从而引起膈肌过度活动产生疲劳。但高碳酸血症不会导致膈肌长期疲劳,只在最大自主通气后轻微降低膈肌收缩力<sup>[1]</sup>。对非机械通气大鼠的实验<sup>[2]</sup>发现呼吸性酸中毒会引起膈肌无力而代谢性酸中毒对膈肌没有影响。临床上,急性高碳酸血症导致的膈肌无力可致使病情恶化。

2. 心源性休克:心源性休克与膈肌活动增加和氧供减少有关,供、耗氧不平衡导致膈肌疲劳。有学者对心包填塞的心源性休克狗实验<sup>[3]</sup>发现,休克发生后中枢驱动增加,过度通气且低心脏输出量引起呼吸肌血流量减少,膈肌进行无氧代谢产生乳酸,最终导致死亡。

3. 脓毒症:脓毒症时膈肌收缩强度下降、疲劳易感性增加,脓毒症在 2 个层面起作用:①脓毒症可使膈肌血流分布改变,膈肌纤维缺血,这会导致膈肌能量供应紊乱;②各种细胞因子作用于收缩蛋白引起的直接损失也可导致膈肌功能障碍<sup>[1]</sup>。研究显示<sup>[4]</sup>超过一半的控制性机械通气患者的膈肌无力与脓毒症有关,但也有实验发现<sup>[5]</sup>机械通气会减少脓症患者膈肌纤维损伤,可能与机械通气使膈肌耗氧减少有关。

4. 手术:腹部手术,特别是上腹部手术后,呼吸系统并发症会引起膈肌功能障碍<sup>[6]</sup>。冠脉搭桥术后膈神经直接受到损伤(手术操作、缺血)导致左侧膈肌无力。虽研究证实疼痛或全身

麻醉也可能会造成这种现象,但疼痛缓解后膈肌力量很快恢复,而下腹部手术麻醉一般不会导致膈肌无力。

5. 药物(镇静剂、类固醇激素和神经肌肉阻滞剂):镇静剂可直接导致膈肌无力并加速膈肌萎缩,且镇静剂的剂量与膈肌无力严重程度相关<sup>[7]</sup>,从而导致择期手术的麻醉患者膈肌肌力下降<sup>[8]</sup>;皮质类固醇可能因抑制蛋白质合成、增加蛋白质降解影响横纹肌收缩功能,从而引发重症肌病<sup>[9]</sup>。重症肌病是危重症患者获得性的肌肉病变,是 ICU 患者常见并发症之一,常表现为四肢肌肉及呼吸肌疲劳无力、肌肉萎缩,也成为危重症患者早期无法脱离呼吸机的重要原因;神经肌肉阻滞剂可能会造成肌肉萎缩和损伤肌细胞膜兴奋性导致膈肌无力的发生<sup>[10]</sup>。

6. 机械通气:机械通气已被明确为膈肌无力的原因,可能机制为机械通气时膈肌去负荷,控制性通气几小时就会引起膈肌萎缩、膈肌肌力降低<sup>[11]</sup>,而辅助通气则通过保留一定程度的呼吸肌负荷,减慢了膈肌萎缩和无力的速度<sup>[12]</sup>;通气支持不足引起膈肌损伤。

膈肌遗传易感性与其他骨骼肌不同,De Ruisseau 等<sup>[13]</sup>研究发现,与比目鱼肌相比,去负荷状态下的膈肌生长抑制基因等表达增加。膈肌发生废用性萎缩的速度是其它骨骼肌的 8 倍,有研究<sup>[14]</sup>表明其机制为:①去负荷状态下膈肌肌纤维蛋白浓度减少,混合肌蛋白、肌球蛋白重链合成减少,兴奋收缩耦联功能障碍;②胰岛素样生长因子、mRNA 水平降低;③蛋白酶系统活跃肌纤维蛋白增加;④Caspase-3 使肌纤维细胞凋亡;⑤氧化应激造成膈肌损伤;⑥肌纤维重塑。

机械通气是患者发生膈肌无力的最主要原因,呈时间依赖性,症状随时间延长而加重<sup>[15]</sup>。阎锡新等<sup>[16]</sup>发现,18 h 控制性机械通气组大鼠膈肌超微结构未见明显改变,而 24 h 控制性机械通气后大鼠膈肌超微结构出现异常。

7. 感染:感染是膈肌无力的重要原因之一,但目前研究尚少。有实验表明<sup>[17]</sup>,内毒素小鼠,小鼠膈肌中活性 PKR 和上游 MAPK 激活剂 MEK3/6 显著增加,而这种变化的方式与 Caspase 转导通路的激活一致。也有研究表明<sup>[18]</sup>,LPS 刺激大鼠后的内毒素大鼠可以激活 JNK1 通路,p-JNK、TIPE2 表达升高;JNK1 被抑制之后,p-JNK、TIPE2 表达下降,膈肌收缩能力恢复,提示大鼠膈肌收缩能力的变化可能与 JNK1 通路的调控有关。

## 二、膈肌无力的检测方法

意识清楚患者的膈肌评估方法包括:①努力相关指标——最大吸气口腔压、最大吸鼻鼻腔压、最大食管压、最大跨膈压<sup>[19]</sup>;②非努力相关指标——磁或电刺激膈神经产生的膈肌肌电,包括膈肌复合动作电位(compound muscle action potential, CMAP)、膈神经传导时间(phrenic nerve conduction time, PNCT)和颤搐性跨膈压<sup>[19]</sup>;③膈肌超声。昏迷患者由于不能配合检查者,努力相关指标呼吸功能测定方法又有赖于受试者的合作和努力,所以通常用非努力相关指标及膈肌超声进行评估。

### (一)努力相关指标

1.最大吸气口腔压<sup>[20-21]</sup>:受试者取坐位夹鼻,在平静呼气末关闭气道后用肺功能检测仪用嘴作最大努力吸气,且持续 1 s 以上,一般重复 3 次以上,取其中最大值,正常值变化范围较大,一般男性 $\leq 70$  cmH<sub>2</sub>O(1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa),女性 $\leq 40$  cmH<sub>2</sub>O。

2.最大吸鼻鼻腔压<sup>[22]</sup>:向受试者一侧鼻腔内插入带有测压导管的塞子,在平静呼气末闭合上下唇,在功能残气位时快速用力吸鼻产生的鼻腔压,鼻腔吸鼻压 $\leq 60$  cmH<sub>2</sub>O 可认为吸气肌正常或接近正常。

3.最大食管压<sup>[23]</sup>:将带有囊或微压力传感器的导管放入食管中下 1/3 处,患者在功能残气位时做最大用力吸气或做快速用力吸鼻所测得的食管压,男性食管压 $\leq 80$  cmH<sub>2</sub>O,女性 $\leq 70$  cmH<sub>2</sub>O(女性)则认为吸气肌正常或接近正常。

4.最大跨膈压<sup>[24]</sup>:将一根同时带有 2 个气囊的导管中的 1 个气囊放置于食管中下段 1/3,另 1 个气囊放置于胃内,食管气囊、胃气囊均连接压力感受器,分别测量食管压和胃压得到两者之差,正常值为男性 $>100$  cmH<sub>2</sub>O,女性 $>70$  cmH<sub>2</sub>O。轻度膈肌功能异常可不产生任何症状,但跨膈压 $<30$  cmH<sub>2</sub>O 或膈肌力量 $<$ 正常的 30%时,可出现呼吸困难甚至呼吸衰竭。最大口腔压、最大吸鼻鼻腔压和最大跨膈压下降,最大吸鼻食管压上升时,反映膈肌功能下降,但也可能是因为检查时患者配合欠佳,没有尽力吸气所致。

### (二)非努力相关指标

1.膈肌电活动:与不同通气水平下膈肌产生的压力具有一致性。磁刺激产生膈肌肌电的测量方法<sup>[24]</sup>为连接 8 字线圈(直径 43 mm)至磁刺激器 200 型(英国 Magstim 公司),线圈置于颈部双侧膈神经走行处,中心平环状软骨,下缘近锁骨,初始时将磁刺激强度调至最大强度的 90%。

2.电刺激产生膈肌肌电的测量方法<sup>[24]</sup>:双极表面刺激电极刺激膈神经(甲状软骨上缘、胸锁乳突肌后缘处),阳极靠头、阴极靠胸,选择刺激脉冲宽度为 0.1 ms 方波;记录电极放在胸骨剑突处,参考电极放在同侧腋前线第 8 肋间隙处,地线位于记录电极和刺激电极之间。起始时先用低强度刺激探查并定位膈神经,若观察到诱发的 CMAP 值,则逐渐增加刺激强度,直到观察到的 CMAP 值不再增高,此时再将刺激强度提高 10%~20%,以保证膈神经受到最大刺激。表面电极是选用一对银-氯化银电极置于胸壁,记录体表膈肌肌电的信号。研究结果显示,在某些情况下,体表膈肌肌电与食管膈肌肌电有良好的线性相关。该法可减少受试者的痛苦,具有简单无创特点,但体表膈肌肌电信号易受电源及其他肌肉信号的干扰。

有研究表明<sup>[24]</sup>,正常膈肌 CMAP 幅度 $>1.00$  mV,PNCT $<10$  mA,若测量结果 $\leq 11$  cmH<sub>2</sub>O<sup>[25]</sup>则诊断为膈肌无力,但目前

用肌电图诊断膈肌无力尚无统一标准,需要大量研究。

3.颤搐性跨膈压:颤搐性跨膈压是磁刺激双侧膈神经诱发膈肌收缩所产生的颤搐性胃内压与颤搐性食管压的差值<sup>[25]</sup>。这种方法的优点为它独立于受试者的努力相关指标而提供了标准化的压力指标,并且此项指标为评估膈肌肌力的金标准<sup>[1]</sup>。测量方法为采用磁波刺激器(Magstim 200,英国 Magstim 公司)刺激双侧颈前外侧膈神经,在功能残气位阻断气道,并给予引起膈肌收缩的刺激,得到颤搐性食管压和颤搐性胃内压,差值即为颤搐性跨膈压。颤搐性跨膈压 $<10$  cmH<sub>2</sub>O 患者病死率为 49%,颤搐性跨膈压 $>10$  cmH<sub>2</sub>O 患者病死率为 7%。

### (三)膈肌超声

膈肌超声提供了一种直接监测膈肌的方法,可以直接观察到膈肌厚度和膈肌活动度。测量膈肌厚度时选用线阵探头于腋前线与腋中线之间的第 8~10 肋间垂直测量。Boon 等<sup>[26]</sup>采用 B 超检查 20~83 岁健康志愿者膈肌后发现,膈肌平均厚度为 0.33 cm, $<0.15$  cm 则异常;McCool 等<sup>[27]</sup>测得健康人呼气时膈肌厚度为 0.22~0.28 cm,膈肌厚度 $\leq 0.2$  cm 则提示膈肌萎缩伴功能障碍,但部分健康人群的膈肌厚度仅为 0.15 cm。还有研究使用膈肌增厚率表示膈肌功能,即膈肌增厚率=(吸气末膈肌厚度-呼气末膈肌厚度)/吸气末膈肌厚度,神经肌肉病变患者膈肌增厚率为 0%~5%,脱机后自主呼吸患者膈肌增厚率为 20%~50%。

测量膈肌运动幅度时选用凸阵探头,右侧以肝为标志采用肋间切面,左侧以肾为标志采用冠状切面。平静呼吸时健康成年男性膈肌运动幅度为(1.8±0.3) cm,健康成年女性为(1.6±0.3) cm;马瑛等<sup>[28]</sup>用 M 型超声对 34~65 岁 68 例健康志愿者膈肌进行测量发现,平静呼吸时膈肌运动幅度为(1.45±0.43) cm。目前多使用平静呼吸时膈肌增厚率 $<20%$ 或膈肌活动度 $<1.1$  cm 诊断膈肌无力。

## 三、膈肌无力的预防和治疗

1.适合的机械通气模式:应用辅助通气模式维持适当呼吸肌肌力,并最大限度地减少患者自主呼吸与呼吸机的不同步,可在一定程度上减少膈肌萎缩程度<sup>[29]</sup>。动物研究<sup>[30]</sup>显示,保留部分自主呼吸的实验动物比完全依赖机械通气的实验动物氧合好。而在特殊情况下,如急性呼吸窘迫综合征患者,自主呼吸可直接加重肺损伤,这类患者需控制自主呼吸的水平以降低潮气量<sup>[1]</sup>。

2.膈肌起搏器:膈肌的间歇性收缩可以防止膈肌萎缩,膈肌起搏器是通过体表电极电脉冲刺激膈神经,引起膈肌持续而有节律的收缩,构成有规律而近似生理的呼吸运动的医疗设备,从而改善呼吸功能并影响机体其他功能。目前膈肌起搏器有植入式膈肌起搏器和体外膈肌起搏器两种。国外研究大多是植入式膈肌起搏器<sup>[31]</sup>,由外部发射器、天线、植入式接收器以及电极组成,主要适用于提供长期的通气支持,但因存在一定风险,在国内难以普及。1987 年中山医科大学谢秉熙发明研制了体外膈肌起搏器,通过体表电极对膈神经进行功能性、无创性电刺激,使膈肌有规律地收缩,增加膈肌移动度和肺通气量,长期还可增加膈肌血流量、肌力和耐力,从而达到改善呼吸功能的目的<sup>[32]</sup>。

体外膈肌起搏器操作方法:①平视前方,转头,确定胸锁乳突肌;②头部转正,将两小电极片贴于胸锁乳突肌外缘下 1/3 处,两大电极片于锁骨中线第二肋间,设置起搏次数 12 次/min、频率 50 Hz、刺激强度则逐渐增加,一般为 8~14 U。2017 年曾

娟利等<sup>[33]</sup>对体外膈肌起搏器临床应用及研究进展进行探究发现,膈肌起搏可重新募集萎缩的运动单位,增强肌纤维功能,保持相对正常的肌纤维比例,增加膈肌血液和能量供应以及耐受力,从而改善膈肌疲劳。

3. 康复训练:以呼吸肌功能锻炼为主的肺康复治疗在 ICU 获得性肌无力患者中的应用取得了一定成就,使呼吸肌(尤其是膈肌)功能得到改善<sup>[34-37]</sup>。

对无法配合的重症 ICU 患者行被动康复训练:①被动关节活动度训练——由治疗师进行,重复 20 次/关节,2 次/d;②体位摆放——根据患者情况,从床头抬高 30° 逐渐至 90°,2 次/d;③腹肌抗阻训练——腹部放置沙袋(仰卧),从沙袋重量 0.5 kg 逐渐至 2.0 kg,不多于 30 min/次,2 次/d;④气道廓清技术——气道廓清是帮助气道移动和排除分泌物,促进气体交换的无创技术(包括体位引流、胸部振动排痰、胸部叩击排痰、引导咳嗽、手动辅助咳嗽等),2 次/d,每次 5~10 min;⑤物理因子治疗——目前临床常使用物理因子疗法,如低频电疗法、体外膈肌电刺激、超声疗法、高压电疗等作为呼吸康复的辅助治疗手段。

当患者能够主动配合时开始进行主动训练:①主动关节活动度训练——在被动关节活动度训练的基础上,逐步减少辅助、增加阻力,从 10 次/关节逐渐至 20 次/关节;②转移训练——包括床上靠坐、平卧位转移到坐位、床旁坐位、坐站转移、床旁站立,循序渐进地进行康复训练;当肱二头肌肌力达到 3 级时,转移到床旁坐位,当股四头肌肌力达到三级时,进行坐站转移及床旁站立,不多于 20 min/次,2 次/d;③主动呼吸循环技术——包括腹式呼吸、胸廓扩张呼吸、用力呼气技术,每组训练由(3~4 次)腹式呼吸+(1 次)胸廓扩张运动+(3~4 次)腹式呼吸+(3~4 次)胸廓扩张运动+(2~3 次)用力呼气技术组成,3 组/次,2 次/d;④呼吸训练——呼吸训练是根据渐进的概念,通过逐步增大吸气肌的负荷(主要是膈肌),使患者肌肉的强度和耐力增加的方法;指导患者腹式呼吸,并辅助扩胸、弯腰等训练,坚持做以缩唇呼吸和腹式呼吸为主的呼吸操,简易肺功能锻炼(吹泡泡)等呼吸肌训练,每日 2 次,每次 5~30 min,以患者感觉不疲乏为宜;⑤物理因子治疗——目前临床常使用物理因子疗法,如低频电疗法、体外膈肌电刺激、超声疗法、高压电疗等作为呼吸康复的辅助治疗手段。

研究结果显示,行心肺康复治疗患者的急性生理与慢性健康评分、临床肺部感染评分降低,ICU 获得性无力及呼吸机相关性肺炎的发生率均明显降低,患者机械通气时间及 ICU 住院时间缩短。Mayra 等<sup>[38]</sup>对膈肌功能障碍患者进行吸气肌训练(7 天/周,持续 6 个月),起始负荷为 45 cmH<sub>2</sub>O,在此负荷下患者可以进行最大吸气,随后训练负荷从 45~62 cmH<sub>2</sub>O 逐渐增加。6 个月后发现,患者肺功能改善,呼吸肌肌力(膈肌跨膈压)增加,患者运动功能改善,呼吸困难症状减轻。Daniel 等<sup>[39]</sup>对慢性阻塞性肺疾病伴膈肌无力患者进行吸气肌功能训练,7 天/周,持续 8 周,结果显示,吸气肌训练亦可改善患者跨膈压和呼吸及运动功能。

4. 药物使用:目前研究报道抗氧化剂能改善脓毒症所致膈肌无力,蛋白水解途径抑制剂,如钙蛋白酶抑制剂亮抑肽酶能减轻膈肌萎缩且防止膈肌受损<sup>[40]</sup>;短期使用大剂量激素能防止大鼠膈肌无力发生<sup>[40-41]</sup>。Ito 等<sup>[41]</sup>研究发现,选择性 β<sub>2</sub> 受体激动剂特布他林可以通过肌浆网钙释放来改善脓毒症膈肌功能

障碍,且多巴酚丁胺对膈肌功能无影响,但上述药物引起膈肌无力的机制仍需研究。

目前治疗膈肌无力的研究均为动物研究,一项回顾性队列分析<sup>[42]</sup>报道了接受低剂量茶碱的呼吸机诱导的膈肌功能障碍患者(21/40 例)的膈肌运动改善,左西孟旦能够逆转负荷呼吸的健康受试者的膈肌收缩能力<sup>[42]</sup>。

## 结论

ICU 中很多因素都可能造成膈肌无力的发生,但目前临床上对膈肌无力的监测和治疗意识不足,超声、肌电图等诊断膈肌无力的标准尚不统一,还需大样本实验进一步研究。虽已证实早期介入康复训练,能有效减少患者 ICU 获得性无力等并发症的发生,降低呼吸肌相关性肺炎的发生率,缩短机械通气时间、ICU 住院时间及总住院时间,降低患者诊疗费用,但仍需规范治疗强度、时间、剂量等,为不同阶段、不同病情的 ICU 膈肌无力患者提供个体化康复方案。ICU 医师应加强对危重患者膈肌功能的保护意识,对 ICU 患者膈肌进行密切观察,为危重病患者膈肌功能障碍寻求最佳预防和治疗策略。

## 参考文献

- [1] Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, et al. Critical illness-associated diaphragm weakness[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (10): 1441-1452. DOI: 10.1007/s00134-017-4928-4.
- [2] Michelet P, Carreira S, Demoule A, et al. Effects of acute respiratory and metabolic acidosis on diaphragm muscle obtained from rats[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122 (4): 876-883. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000574.
- [3] Aubier M, Trippebach T, Roussos CH. Respiratory muscle fatigue during cardiogenic shock[J]. *J Appl Physiol*, 1981, 51 (2): 499-508. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.2.499.
- [4] Supinski GS, Callahan LA. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2013, 17(3): R120. DOI: 10.1186/cc12792.
- [5] Ebihara S, Hussain SNA, Danialou G, et al. Mechanical ventilation protects against diaphragm injury in sepsis: interaction of oxidative and mechanical stresses[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165 (2): 221-228. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.2108041.
- [6] Diehl JL, Lofaso F, Deleuze P, et al. Clinically relevant diaphragmatic dysfunction after cardiac operations[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994, 107(2): 487-498.
- [7] Hermans G, Agten A, Testelmans D, et al. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study[J]. *Crit Care*, 2010, 14 (4): R127. DOI: 10.1186/cc9094.
- [8] Shaw I, Mills G, Turnbull D. The effect of propofol on airway pressures generated by magnetic stimulation of the phrenic nerves[J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(7): 891-897. DOI: 10.1007/s00134-002-1347-x.
- [9] Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (17): 1626-1635. DOI: 10.1056/NEJMra1209390.
- [10] 张常晶, 马少林, 朱晓萍. 危重病膈肌功能障碍的影响因素及其机制[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(3): 215-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.03.016.

- [11] Sassoon CSH, Caiozzo VJ, Manka A, et al. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation [J]. *J Appl Physiol*, 2002, 92(6): 2585-2595. DOI: 10.1152/jappphysiol.01213.2001.
- [12] Jung B, Constantin JM, Rossel N, et al. Adaptive support ventilation prevents ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in piglet; an in vivo and in vitro study [J]. *Anesthesiology*, 2010, 112(6): 1435-1443. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d7b036.
- [13] DeRuisseau KC, Shanely RA, Akunuri N, et al. Diaphragm unloading via controlled mechanical ventilation alters the gene expression profile [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(10): 1267-1275. DOI: 10.1164/rccm.200503-4030C.
- [14] Thomason DB, Biggs RB, Booth FW. Protein metabolism and beta-myosin heavy-chain mRNA in unweighted soleus muscle [J]. *Am J Physiol*, 1989, 257(2 Pt 2): R300-R305. DOI: 10.1152/ajpregu.1989.257.2.R300.
- [15] Schepens T, Verbrugge W, Dams K, et al. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study [J]. *Crit care*, 2015, 19(1): 422. DOI: 10.1186/s13054-015-1141-0.
- [16] 贺白婷, 肖思畅, 罗远明. 膈肌功能的检测及临床应用 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(11): 848-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.11.013.
- [17] Supinski Gerald S, Callahan Leigh A. Caspase activation contributes to endotoxin-induced diaphragm weakness [J]. *J Appl Physiol*, 2006, 100(6): 1770-1777. DOI: 10.1152/jappphysiol.01288.2005.
- [18] 曹承华. JNK1 与 TIPE2 在感染后膈肌无力发生中调控机制的研究 [D]. 河南大学, 2015.
- [19] Sassoon CSH, Caiozzo VJ, Manka A, et al. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation [J]. *J Appl Physiol*, 2002, 92(6): 2585-2595. DOI: 10.1152/jappphysiol.01213.2001.
- [20] Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(6): 1801214. DOI: 10.1183/13993003.01214-2018.
- [21] Fauroux B, Aubertin G, Cohen E, et al. Sniff nasal inspiratory pressure in children with muscular, chest wall or lung disease [J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(1): 113-117. DOI: 10.1183/09031936.00050708.
- [22] 罗远明, 吴海弟, 汤静, 等. 睡眠呼吸暂停事件时的呼吸中枢驱动 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(9): 678-678. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2010.09.011.
- [23] Luo YM, Lyall RA, Lou Harris M, et al. Quantification of the esophageal diaphragm electromyogram with magnetic phrenic nerve stimulation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(5 Pt 1): 1629-1634. DOI: 10.1164/ajrccm.160.5.9809068.
- [24] Watson AC, Hughes PD, Harris ML, et al. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(7): 1325-1331. DOI: 10.1097/00003246-200107000-00005.
- [25] Laporta D, Grassino A. Assessment of transdiaphragmatic pressure in humans [J]. *J Appl Physiol*, 1985, 58(5): 1469-1476. DOI: 10.1152/jappl.1985.58.5.1469.
- [26] 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.200609-13420C.
- [27] Uzuki M, Yamakage M, Fujimura N, et al. Direct inotropic effect of the beta-2 receptor agonist terbutaline on impaired diaphragmatic contractility in septic rats [J]. *Heart Lung*, 2007, 36(2): 140-147. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2006.06.006.
- [28] Doorduyn J, Sinderby CA, Beck J, et al. The calcium sensitizer levosimendan improves human diaphragm function [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(1): 90-95. DOI: 10.1164/rccm.201107-12680C.
- [29] Kim WY, Park SH, Kim WY, et al. Effect of theophylline on ventilator-induced diaphragmatic dysfunction [J]. *J Crit Care*, 2016, 33: 145-150. DOI: 10.1016/j.jccr.2016.01.007.
- [30] Thille AW. Ventilation strategy for acute respiratory distress syndrome: diaphragm at rest or at work [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(11): 2459-2460. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000628.
- [31] Hazenberg A, Hofker SS, van der Aa JGH, et al. Diaphragm pacemaker: alternative for chronic ventilatory support [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2013, 157(5): A5572-A5572.
- [32] 吴妮, 朱曦. 膈肌起搏的研究进展 [J]. *中国微创外科杂志*, 2008, 14(7): 664-666. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2008.07.039.
- [33] 曾娟利, 胡瑞成. 体外膈肌起搏的临床应用及研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(9): 1978-1984. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.036.
- [34] 郭涛, 童华生. 心肺康复治疗在 ICU 获得性衰弱患者中的应用及效果观察 [J]. *中国康复*, 2017, 32(5): 383-385.
- [35] 孙广晓, 陈勉, 洗丽娜, 等. 早期肺康复训练在有创机械通气患者中的应用效果 [J]. *海南医学*, 2017, 28(5): 851-853. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2017.05.058.
- [36] 吴森, 倪朝民, 吴鸣, 等. 机械通气患者早期肺康复治疗的临床观察 [J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(7): 806-811. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2018.07.010.
- [37] 张圣宇, 张兆波. 重症监护病房获得性肌无力的评估与早期康复干预 [J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(5): 603-606. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2017.05.026.
- [38] Caleffi PM, Dacha S, Testelmans D, et al. Assessing the effects of inspiratory muscle training in a patient with unilateral diaphragm dysfunction [J]. *Breathe*, 2019, 15(2): 90-96. DOI: 10.1183/20734735.0129-2019.
- [39] Langer D, Ciavaglia C, Faisal A, et al. Inspiratory muscle training reduces diaphragm activation and dyspnea during exercise in COPD [J]. *J Appl Physiol*, 2018, 125(2): 381-392. DOI: 10.1152/jappphysiol.01078.2017.
- [40] Rafferty GF, Harris ML, Polkey MI, et al. Effect of hypercapnia on maximal voluntary ventilation and diaphragm fatigue in normal humans [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(5 Pt 1): 1567-1571. DOI: 10.1164/ajrccm.160.5.9801114.
- [41] Luo YM, Hart N, Mustafa N, et al. Reproducibility of twitch and sniff transdiaphragmatic pressures [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2002, 132(3): 301-306. DOI: 10.1016/s1569-9048(02)00115-5.
- [42] Thille AW, Cabello B, Galia F, et al. Reduction of patient-ventilator asynchrony by reducing tidal volume during pressure-support ventilation [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(8): 1477-1486. DOI: 10.1007/s00134-008-1121-9.