

膈肌功能障碍的研究进展

鲜俊杰, 杜 权*

重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆

收稿日期: 2024年3月6日; 录用日期: 2024年3月29日; 发布日期: 2024年4月8日

摘 要

膈肌是人体最重要的呼吸肌, 机械通气、炎症感染、麻醉药物、手术操作等多种因素都可能会引起膈肌形态、功能的改变, 严重时会导致膈肌功能障碍(Diaphragmatic Dysfunction, DD), 进而影响患者康复。因此, 即时识别膈肌功能障碍并采取必要措施进行预防或治疗, 在患者恢复中体现出了重要价值。本文就膈肌功能障碍的研究进展进行综述。

关键词

膈肌功能障碍, 评估

Research Progress of Diaphragmatic Dysfunction

Junjie Xian, Quan Du*

Department of Anesthesiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 6th, 2024; accepted: Mar. 29th, 2024; published: Apr. 8th, 2024

Abstract

The diaphragm is the most important respiratory muscle in the human body. Mechanical ventilation, inflammation and infection, anesthetic drugs, surgical operation and other factors may cause changes in the shape and function of the diaphragm, which may lead to diaphragm Dysfunction (Diaphragmatic Dysfunction, DD) in serious cases, and further affect the recovery of the patient. Therefore, the immediate recognition of diaphragmatic dysfunction and the necessary measures for prevention or treatment are of great value in the patient's recovery. This article reviews the research progress of diaphragmatic dysfunction.

*通讯作者。

Keywords

Diaphragm Dysfunction, Evaluation

Copyright © 2024 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

膈肌作为人体最重要的呼吸肌, 承担了 70%左右的潮气量[1]。膈肌功能障碍(Diaphragmatic Dysfunction, DD)被定义为多种病因导致单侧或双侧膈肌不能产生最大肌力, 进而引起肌无力或肌肉萎缩, 可发生在多种病理条件下, 如肌肉和神经病变、机械通气、手术和创伤、肿瘤、代谢紊乱或慢性肺部疾病, 可能累及其中一个或两个半膈膜, 有必要运用多种手段来评估膈肌功能[2]。因此, 及时准确的识别膈肌功能障碍对患者康复具有重要意义。

2. 膈肌的结构和功能

参与呼吸运动的肌肉被称为呼吸肌, 包括了肋间肌、膈肌、腹壁肌、胸锁乳突肌、背部肌群、胸部肌群等, 这些肌肉相互调节配合, 共同参与了呼吸运动。其中, 膈肌作为最重要的呼吸肌, 承担了 70%左右的呼吸做功[3]。膈肌的位置位于人体胸、腹腔之间, 向上膨隆, 其形态大致呈穹窿形, 将胸腔和腹腔分隔。胸腹部交通三大裂孔, 位于肋骨部、胸骨部、腰部, 分别构成了主动脉裂孔、食管裂孔、腔静脉裂孔, 被认为是膈肌的三大起源部分。膈肌还分为肋膈肌和脚膈肌, 两者功能、结构不同: 吸气时, 肋膈肌收缩使胸廓下部扩张; 呼气时, 脚膈肌收缩使胸廓下部缩小[4]。膈肌是一种圆顶状的纤维肌肉结构, 由被周围肌纤维包围的中央肌腱组成。膈肌所细分为两个半膈肌, 每个由同侧膈神经(C3~C5 根)支配。每个横膈肌由两部分组成, 肋部导致前部移位, 脚部导致后部移位, 后者比前部呈现更大的呼吸偏移[5]。

膈肌自身完整的结构和功能状态共同促进了正常的呼吸运动的发生。膈肌是唯一一块带有“起搏器”的骨骼肌。呼吸的节律性是由位于脑干的呼吸控制中心决定的。呼吸的频率和深度是由脑桥和髓质神经元的相互作用决定的。神经系统疾病患者因皮质-膈肌神经传导通路中断、神经肌肉接头传递障碍的原因, 可能导致膈肌收缩无力和膈肌功能障碍[6]。当膈肌由于各种因素发生损伤时, 将会影响病人的呼吸系统, 异常的呼吸运动则会带来严重的后果, 影响患者转归。

目前, 膈肌功能障碍的评估主要用于在 ICU 指导拔管和神经肌肉疾病时膈肌受损情况判断, 其在围麻醉期的应用还较少。

3. 膈肌功能障碍机制

术后肌松残余固化(postoperative residual curarization, PORC)与上呼吸道疾病、吞咽困难、高碳酸血症、言语不清、视力模糊等有关, 从而增加术后肺部并发症(postoperative pulmonary complications, PPCs)的风险。另外, 麻醉药对呼吸功能的影响取决于多种因素, 包括药物、剂量、受试者的意识和特定的肌肉群, 上呼吸道肌肉通常比呼吸泵肌肉更受睡眠、麻醉药和镇静剂的影响。作为呼吸抑制剂, 麻醉药可以减少对上呼吸道扩张肌和呼吸泵肌肉的运动驱动; 在功能上, 它们通过多种机制抑制觉醒状态, 包括降低对缺氧和高碳酸的化学反应、抑制对上呼吸道负压的反射性反应和抑制清醒的程度。此外, 麻醉药(类似于

正常睡眠)通常会在无意识开始时破坏上呼吸道扩张肌和呼吸泵肌激活之间的平衡, 促进上呼吸道闭合[7]。阿片类药物是术后最常见的镇痛药, 它们有显著的不良反应, 包括通过上呼吸道扩张肌引起的呼吸抑制和呼吸肌的功能障碍。在动物模型中, 通过观察自主通气的大鼠, 发现高剂量阿片类药物会直接影响膈肌电活动, 导致膈肌功能障碍和阶段性活动减少, 潮气量和分钟通气量减少[8]。

一些患者因素和手术类型是术后肺部并发症的危险因素, 如肺炎和肺不张。患者因素包括年龄 ≥ 60 岁、肥胖、饮酒、吸烟和美国麻醉师协会(ASA)评分 $\geq \text{II}$ 。此外, 慢性阻塞性肺疾病、哮喘、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、糖尿病、艾滋病毒感染、慢性心力衰竭患者以及接受开腹、上腹部或减肥手术的患者发生 POPC 的风险也会增加。这表明这些患者和手术类型也可能增加残留神经肌肉阻滞的不良后果的风险[9]。

许多回顾性和观察性队列研究均表明, PORC 与许多可能导致 PPCs 的不良后果相关, 这说明有必要重视膈肌等呼吸肌功能的恢复。老年人常常发生年龄相关的进行性骨骼肌质量减少、功能减退的肌少症, 成为衰老的特征性表现, 引起膈肌功能障碍[10]。术前存在的许多合并疾病, 包括神经-肌肉病变、慢病等, 也可影响膈肌功能。麻醉中常需机械通气, 长时间通气也可能影响膈肌功能, 即膈肌肌纤维改变和膈肌功能收缩障碍。

4. 膈肌功能障碍类型

4.1. 呼吸机相关膈肌功能障碍

呼吸机相关性膈肌功能障碍(ventilator-induced diaphragmatic dysfunction, VIDD)是指机械通气导致的、机制尚不明确的膈肌肌纤维改变和膈肌功能收缩障碍, 是由 Vassilakopoulos 等人首次提出 VIDD 的概念。VIDD 的特质是膈肌收缩能力降低, 并且在鼠实验中, VIDD 在短短 12 小时的机械通气后就已经存在[11]。在临床上, 长时间的机械通气会导致 VIDD 的发生, VIDD 可能是病人麻醉手术后无法正常脱机的一个重要因素, 将会影响病人术后康复和转归。

机械通气作为临床上一种挽救生命的干预措施, 全球每年估计有 1500 万患者使用[12]。虽然大部分患者容易从呼吸机中解放出来, 但大约 30% 的患者需要长时间机械通气治疗[13]。延长机械通气时间将会增加死亡风险、导致不良的长期功能预后和显著升高医疗成本。有研究表明, 超过 50% 的患者在气管插管 24 小时内发生了 VIDD, 其发生率与机械通气时间延长存在明显相关性[14]。

VIDD 是机械通气引起的另一种医源性损伤, 目前机械通气引起膈肌功能障碍的因素有: 呼吸机过高的通气支持水平、呼吸机辅助通气水平不足、偏心性收缩损伤(由于非同步化)和高呼气末正压(PEEP)[15]。机械通气下, 膈肌功能的损伤机制较为复杂, 包括蛋白质的水解修饰、 Ca^{2+} 代谢、线粒体氧化应激及细胞因子影响等[16]。

机械通气(MV)导致肌纤维萎缩和收缩功能障碍, 从而使膈肌无力[17]。蛋白质的稳态失衡是 VIDD 病理生理改变的主要原因。最近的研究表明, 钙蛋白酶和 caspase-3 的激活是 MV 诱导的膈肌萎缩和收缩功能障碍所必需的[18]。钙蛋白酶是一种钙依赖的半胱氨酸蛋白酶, 在机械通气诱导的蛋白水解过程中占主导地位。钙蛋白酶在骨骼肌萎缩的条件下被激活。事实上, 肌钙蛋白可以降解多种细胞骨架蛋白, 从而导致肌丝的释放。虽然对钙蛋白酶激活的控制是复杂的, 但钙蛋白酶的活性可以通过胞质钙水平持续升高而增加[19]。长时间的机械通气能够激活膈肌中的肌钙蛋白, 导致肌球蛋白重链浓度降低, 从而造成主动力产生的减少; 而被动动力产生的减少可能是由于肌动蛋白磷酸化状态的降低[20]。

此外, 细胞因子在 VIDD 中发挥重要作用。机械通气时 IL-6、IL-1 β 等细胞因子及其部分受体在膈肌细胞上的表达增加, 可能激活 Janus 激酶-信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription-Janus kinase, JAK-STAT)信号通路。这种 JAK-STAT 的翻译后激活部分通过线粒体氧化应激

的诱导, 导致横膈膜收缩力的降低。研究表明, JAK-STAT 的激活在调节氧化应激中至关重要, 因此是临床 VIDD 下游发病机制的中心[21]。

4.2. 脓毒症相关膈肌功能障碍

脓毒症是严重创伤、感染、大面积烧伤、外科手术后等危重患者的严重并发症之一, 是机体对感染反应失调引起的全身炎症反应综合征, 会导致脓毒性休克、多器官功能衰竭, 从而严重威胁患者的生命安全[22]。在危重症中发生膈肌无力的两个最大危险因素是使用机械通气和脓毒症的存在[23]。严重脓症患者早期的神经传导反应幅度降低, 这些异常预示着死亡率的增加以及获得性神经肌肉功能障碍的发展。大多数脓毒症后获得性神经肌肉功能障碍的患者既有危重的肌肉疾病, 又有危重的神经病变[24]。

脓毒症相关膈肌功能障碍(sepsis-induced diaphragmatic dysfunction, SIDD)的发病机制较为复杂, 与 VIDD 有许多相同的发病机制。SIDD 的发病机制主要与促炎细胞因子、膈肌纤维蛋白降解、营养不良状态、电解质紊乱及氧化应激通路激活等因素有关。虽然脓症患者膈肌血流灌注量增加, 但诸多原因仍造成了细胞钙离子超载、组织摄氧能力降低以及膈肌做功增加, 例如线粒体功能障碍、局部微血管灌注障碍, 这些因素都将加重缺氧状态下膈肌功能的损害[25]。脓症患者促炎细胞因子增加, 例如如肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor α , TNF- α)和白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 和 IL-8 等细胞因子[26]。与肢体肌肉相比, 膈肌中构成性的促炎基因和脂多糖诱导的促炎基因的表达被夸大, 并且严重依赖于 NF-kappaB 通路。因此可以认为膈肌可能相对容易发生促炎反应, 也更容易收到脓毒症的损害[27]。

Zhihua Lu 等研究学者还发现, 在机械通气开始时, 脓症患者膈肌厚度变化率(diaphragmatic thickness fraction, DTF)低于非脓症患者, 平均是 $19.6\% \pm 6.5\%$ 。因此, 与无脓毒症的患者相比, 机械通气的脓症患者存在更早、更严重的膈肌功能障碍[28]。

4.3. 神经系统疾病相关膈肌功能障碍

膈肌正常的功能状态依赖于皮质-膈肌传导通路的完整。膈肌功能障碍、意识障碍和呼吸驱动力下降等生理改变使神经重症患者需要长时间接受机械通气治疗, 而长时间机械通气治疗又会加重膈肌功能障碍、影响病人恢复[29]。严重神经系统疾病患者会出现急性缺血性中风(如大脑半球中风、占位性小脑中风、基底动脉血栓形成和脑干梗死)、大容量脑干或脑室出血、严重脑静脉血栓形成、动脉瘤性蛛网膜下腔出血等, 导致多个与呼吸系统有关的部位损伤, 例如与呼吸调节相关的延髓、脑干和大脑皮层, 从而降低患者的呼吸驱动力[30]。

膈肌功能障碍可由影响中枢神经系统、膈神经、神经肌肉连接处或肌肉本身的病理过程或损伤引起。当神经系统发生病变时, 患者血脑屏障通透性增加、炎症因子增加、肺泡吞噬能力降低, 从而加速神经细胞的凋亡[31]。Catalá-Ripoll 等[32]研究学者证明幕上缺血性卒中患者在前 48 小时内膈肌功能障碍的发生率高达 51.7%, 并且这种横膈肌功能障碍主要出现在脑损伤的对侧。

5. 膈肌功能监测

5.1. 症状和体征

在手术前询问患者相关病史, 尤其是既往是否有呼吸困难等膈肌功能障碍病史, 能够帮助我们初步了解患者情况。导致肌肉萎缩的疾病以及慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、充血性心力衰竭等神经肌肉疾病或者非神经肌肉疾病, 常发生膈肌功能障碍。胸腹矛盾运动, 即胸腹壁扩张不同步, 吸气时腹部明显向内凹陷的现象[33]。Hoover 征指因膈肌疲劳, 收缩力下降, 在吸气过程中呼吸运动主要靠肋间外肌和颈部的辅助吸气肌完成, 胸廓扩张, 膈肌上移下位肋骨边缘凹陷

的现象。在临床上, 当出现胸腹矛盾运动和 Hoover 征时常提示膈肌功能障碍。因此, 体格检查能比较直观地反映膈肌功能状态, 帮助临床医生做出判断。

5.2. 跨膈压、最大跨膈压

跨膈压(Pdi)是指腹内压(abdominal pressure, Pab)与胸内压(pleural, Ppl)的差值, 是评价膈肌功能的金标准, 能直接反映膈肌的收缩能力和负荷水平, 也常用 Pdi 来评价慢性阻塞性肺疾病患者术后康复状况。临床上, 经口腔或鼻腔插入末端带有气囊的双腔测试导管, 在患者吞咽同时下导管, 使远端气囊位于胃腔内, 近端气囊位于食管下 1/3 处, 然后通过仪器分别测定得到胃内压(Pga), 代表 Pab, 食管内压(Peso), 代表 Ppl, 两者差值即为 Pdi [34]。跨膈压随受试者呼吸节律而规律变化。

最大跨膈压(Pdi max)是指在功能残气位(FRC), 经口气道阻断的状态下, 以最大努力吸气时产生的跨膈压最大值, 反映了膈肌在最大收缩时所产生的压力, 同时也反映了膈肌的力量水平。最大跨膈压与患者体重、用力肺活量以及一秒用力呼气容积明显相关, 测量值小于 60 cmH₂O 则提示膈肌功能障碍的发生[35]。

跨膈压和最大跨膈压能较好的反映膈肌的功能状态, 但其测量过程需要患者保持平静呼吸或者用力呼吸, 受到患者主管因素的影响, 且操作过程为侵入性, 而在临床上使用时结合膈神经刺激法可进一步提高 Pdi 的准确性。

5.3. 膈肌肌电图

膈肌肌电图(diaphragm electromyography, DEMG)经体表电极或肌内电极或食管内电极检测膈肌电活动(electrical activity of the diaphragm, EAdi), 再放大、滤波和数字化处理后得到不同形态的频波, 从而反映膈肌电活动及膈肌功能状态。Liu 等[36]人根据呼气末阻断的情况下单位 EAdi 驱动下产生的气道压力变化(ΔP_{aw})与 EAdi 的比值可得出神经机械效能(Neuromechanical Efficiency, NME), 根据单位 EAdi 驱动下所产生的潮气量(Tidal Volume, Vt)与 EAdi 的比值可计算出神经通气效能(Neuroventilatory Efficiency, NVE)。研究证明由于膈肌无力, 在危重患者中神经呼吸驱动力增强, 而将神经肌肉活动转化为潮汐通气的能力受损。并且当 NME 大于 1.15 cmH₂O/ μ V 以及 NVE 大于 24.98 ml/ μ V 时, 可预测撤机成功。Dres 等[37]人通过研究也证明了患者在自主呼吸实验(spontaneous breathing trial, SBT)开始的 3 分钟内就能通过 EAdi 相关指标预测撤机是否失败。因此, 在不同临床条件下, EAdi 可用于监测膈肌电生理活动, 并且为撤机提供指导意义。

在机械通气过程中, EAdi 对于患者-呼吸机同步方面的监测体现出很高的临床应用价值, 但其经皮穿刺置入肌内电极难度大、电极定位准确度要求高, 且为有创操作过程, 易损伤周围组织, 甚至发生气胸, 因此在临床 EAdi 的应用受到限制。

6. 小结

膈肌作为最重要的呼吸肌, 参与机体生命活动的各个方面, 发挥着不可替代的作用。在患者住院治疗期间, 机械通气、脓毒症、神经系统疾病等多种因素会损伤膈肌的形态、功能, 导致膈肌功能障碍, 影响病人康复和转归。因此, 在临床上需要结合多种手段评估膈肌状态和功能, 例如临床症状、跨膈压和膈肌肌电图等, 从而为患者的生命安全保驾护航。

参考文献

- [1] Wilson, T.A., Legrand, A., Gevenois, P.A., et al. (2001) Respiratory Effects of the External and Internal Intercostal Muscles in Humans. *The Journal of Physiology*, **530**, 319-330. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.03191.x>

- [2] Cecconi, M., Evans, L., Levy, M., *et al.* (2018) Sepsis and Septic Shock. *Lancet*, **392**, 75-87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)
- [3] Fayssol, A., Behin, A., Ogna, A., *et al.* (2018) Diaphragm: Pathophysiology and Ultrasound Imaging in Neuromuscular Disorders. *Journal of Neuromuscular Diseases*, **5**, 1-10. <https://doi.org/10.3233/JND-170276>
- [4] 黄嘉炜, 王明军, 韩佳欣, 等. 膈肌功能测定与膈肌超声评估进展[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(3): 186-190.
- [5] Thomason, D.B., Biggs, R.B. and Booth, F.W. (1989) Protein Metabolism and Beta-Myosin Heavy-Chain mRNA in Unweighted Soleus Muscle. *American Journal of Physiology*, **257**, R300-R305. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1989.257.2.R300>
- [6] McCool, F.D., Manzoor, K. and Minami, T. (2018) Disorders of the Diaphragm. *Clinics in Chest Medicine*, **39**, 345-360. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.01.012>
- [7] Eastwood, P.R., Szollosi, I., Platt, P.R., *et al.* (2002) Collapsibility of the Upper Airway during Anesthesia with Isoflurane. *Anesthesiology*, **97**, 786-793. <https://doi.org/10.1097/0000542-200210000-00007>
- [8] Campbell, C., Weinger, M.B. and Quinn, M. (1995) Alterations in Diaphragm EMG Activity during Opiate-Induced Respiratory Depression. *Respiration Physiology*, **100**, 107-117. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(94\)00119-K](https://doi.org/10.1016/0034-5687(94)00119-K)
- [9] Qaseem, A., Snow, V., Fitterman, N., *et al.* (2006) Risk Assessment for and Strategies to Reduce Perioperative Pulmonary Complications for Patients Undergoing Noncardiothoracic Surgery: A Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, **144**, 575-580. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-8-200604180-00008>
- [10] Cruz-Jentoft, A.J. and Sayer, A.A. (2019) Sarcopenia. *The Lancet*, **393**, 2636-2646. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9)
- [11] Decramer, M. and Gayan-Ramirez, G. (2004) Ventilator-Induced Diaphragmatic Dysfunction: Toward a Better Treatment? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **170**, 1141-1142. <https://doi.org/10.1164/rccm.2409004>
- [12] Adhikari, N.K., Fowler, R.A., Bhagwanjee, S. and Rubenfeld, G.D. (2010) Critical Care and the Global Burden of Critical Illness in Adults. *The Lancet*, **376**, 1339-1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60446-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60446-1)
- [13] Béduneau, G., Pham, T., Schortgen, F., *et al.* (2017) Epidemiology of Weaning Outcome According to a New Definition. The WIND Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **195**, 772-783. <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0320OC>
- [14] Goligher, E.C., Dres, M., Fan, E., *et al.* (2018) Mechanical Ventilation-Induced Diaphragm Atrophy Strongly Impacts Clinical Outcomes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 204-213. <https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0536OC>
- [15] Goligher, E.C., Brochard, L.J., Reid, W.D., *et al.* (2019) Diaphragmatic Myotrauma: A Mediator of Prolonged Ventilation and Poor Patient Outcomes in Acute Respiratory Failure. *The Lancet Respiratory Medicine*, **7**, 90-98. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30366-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30366-7)
- [16] 孙旗, 钱风华. 呼吸机相关性膈肌功能障碍的发病机制及治疗进展[J]. 中国急救医学, 2021, 41(10): 907-910.
- [17] Powers, S.K., Shanely, R.A., Coombes, J.S., *et al.* (2002) Mechanical Ventilation Results in Progressive Contractile Dysfunction in the Diaphragm. *Journal of Applied Physiology*, **92**, 1851-1858. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00881.2001>
- [18] Whidden, M.A., Smuder, A.J., Wu, M., *et al.* (2010) Oxidative Stress Is Required for Mechanical Ventilation-Induced Protease Activation in the Diaphragm. *Journal of Applied Physiology*, **108**, 1376-1382. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00098.2010>
- [19] Goll, D.E., Thompson, V.F., Li, H., *et al.* (2003) The Calpain System. *Physiological Reviews*, **83**, 731-801. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2002>
- [20] Van Hees, H.W., Schellekens, W.J., Andrade Acuña, G.L., *et al.* (2012) Titin and Diaphragm Dysfunction in Mechanically Ventilated Rats. *Intensive Care Medicine*, **38**, 702-709. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2504-5>
- [21] Tang, H., Smith, I.J., Hussain, S.N., *et al.* (2015) The JAK-STAT Pathway Is Critical in Ventilator-Induced Diaphragm Dysfunction. *Molecular Medicine*, **20**, 579-589. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00049>
- [22] Font, M.D., Thyagarajan, B. and Khanna, A.K. (2020) Sepsis and Septic Shock—Basics of Diagnosis, Pathophysiology and Clinical Decision Making. *Medical Clinics of North America*, **104**, 573-585. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.02.011>
- [23] Petrof, B.J. (2018) Diaphragm Weakness in the Critically Ill: Basic Mechanisms Reveal Therapeutic Opportunities. *Chest*, **154**, 1395-1403. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1028>
- [24] Khan, J., Harrison, T.B., Rich, M.M., *et al.* (2006) Early Development of Critical Illness Myopathy and Neuropathy in Patients with Severe Sepsis. *Neurology*, **67**, 1421-1425. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000239826.63523.8e>

- [25] 王帅, 柯旭, 杨晓纲, 王水利. 脓毒症相关膈肌功能障碍的发病机制[J]. 医学综述, 2020, 26(4): 733-737.
- [26] Van Hees, H.W., Schellekens, W.J., Linkels, M., *et al.* (2011) Plasma from Septic Shock Patients Induces Loss of Muscle Protein. *Critical Care*, **15**, R233. <https://doi.org/10.1186/cc10475>
- [27] Demoule, A., Divangahi, M., Yahiaoui, L., *et al.* (2006) Endotoxin Triggers Nuclear Factor- κ B-Dependent Up-Regulation of Multiple Proinflammatory Genes in the Diaphragm. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **174**, 646-653. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1511OC>
- [28] Lu, Z., Ge, H., Xu, L., *et al.* (2019) Alterations in Diaphragmatic Function Assessed by Ultrasonography in Mechanically Ventilated Patients with Sepsis. *Journal of Clinical Ultrasound*, **47**, 206-211. <https://doi.org/10.1002/jcu.22690>
- [29] 胡健. 超声评估膈肌功能在神经重症患者撤机中的应用[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [30] Bösel, J. (2017) Use and Timing of Tracheostomy after Severe Stroke. *Stroke*, **48**, 2638-2643. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017794>
- [31] Robba, C., Bonatti, G., Battaglini, D., *et al.* (2019) Mechanical Ventilation in Patients with Acute Ischaemic Stroke: From Pathophysiology to Clinical Practice. *Critical Care*, **23**, Article No. 388. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2662-8>
- [32] Catalá-Ripoll, J.V., Monsalve-Naharro, J.Á. and Hernández-Fernández, F. (2020) Incidence and Predictive Factors of Diaphragmatic Dysfunction in Acute Stroke. *BMC Neurology*, **20**, Article No. 79. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01664-w>
- [33] 苏丹. 超声监测膈肌位移预测ICU机械通气患者撤机能力的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [34] Laveneziana, P., Albuquerque, A., Aliverti, A., *et al.* (2019) ERS Statement on Respiratory Muscle Testing at Rest and during Exercise. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1801214. <https://doi.org/10.1183/13993003.01214-2018>
- [35] Hermans, G., Agten, A., Testelmans, D., *et al.* (2010) Increased Duration of Mechanical Ventilation Is Associated with Decreased Diaphragmatic Force: A Prospective Observational Study. *Critical Care*, **14**, Article No. R127. <https://doi.org/10.1186/cc9094>
- [36] Liu, L., Liu, H., Yang, Y., *et al.* (2012) Neuroventilatory Efficiency and Extubation Readiness in Critically Ill Patients. *Critical Care*, **16**, Article No. R143. <https://doi.org/10.1186/cc11451>
- [37] Dres, M., Schmidt, M., Ferre, A., *et al.* (2012) Diaphragm Electromyographic Activity as a Predictor of Weaning Failure. *Intensive Care Medicine*, **38**, 2017-2025. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2700-3>