

脓毒症相关性膈肌功能障碍的研究现状

王雨柔^{1,2} 徐欣欣^{1,2} 占成业^{1,2} 罗金龙^{1,2}

华中科技大学同济医学院附属同济医院¹重症医学科;²急诊科,湖北武汉 430030

关键词 脓毒症;膈肌功能障碍;重症监护病房;研究现状

中图分类号 R565.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240317

脓毒症是指由宿主对感染反应失调引起的危及生命的一系列器官功能障碍,主要表现为全身性的炎症反应综合征^[1],是目前在重症监护病房(ICU)中高发病率、高死亡率的疾病之一。膈肌是人体中主要的呼吸肌,它主要生理作用是辅助呼吸和增加腹压。膈肌的功能障碍长期被认为是导致呼吸困难主要原因之一^[2]。脓毒症会影响膈肌的收缩能力,进而加重呼吸困难。本综述旨在探讨脓毒症相关性膈肌功能障碍的发病机制、诊断、治疗及研究现状。

一、脓毒症相关性膈肌功能障碍的发病机制

1. 内环境及电解质代谢紊乱:ICU的脓毒症患者常存在内环境紊乱状态,表现为酸碱失衡、电解质紊乱、血糖异常及血容量不足等。如低磷血症与膈肌收缩力的损伤有关,其机制可能与肌细胞膜功能异常和细胞内三磷酸腺苷含量下降相关^[3]。钙离子和钾离子的紊乱同样可以使膈肌发生肌肉无力现象或出现膈肌痉挛^[4]。组织灌注不足所致的器官缺血及低血压状态,也是膈肌功能受损的机制之一^[5]。

2. 氧化应激与炎症:脓毒症发生时,机体内氧化与抗氧化之间的平衡被打破,氧化应激会加速脓毒症的发展^[6]。发生氧化应激时,体内的氧化物如超氧阴离子和活性氧异常增多,脂质过氧化物丙二醛增加,而抗氧化物如超氧化物歧化酶等水平则降低。过度的氧化应激与炎症会引起线粒体发生功能障碍,其中包括线粒体数量下降、氧化呼吸链损伤和线粒体融合标记物表达异常等^[7]。此外,脓毒症发生发展过程中各种细胞因子如前列腺素、促炎因子等的激活,同样是导致膈肌功能障碍的机制之一^[8]。

3. 蛋白质代谢失衡:蛋白质代谢失衡是膈肌发生萎缩的主要原因之一,表现为蛋白质合成减少和降解增加。其中蛋白质降解增加占主导地位,主要通过自噬溶酶体系统(autophagy-lysosomal pathway, ALP)、泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-protease system, UPS)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)和钙蛋白酶(calpain)4种途径。其中,ALP主要负责分解细胞内蛋白质及细胞器^[9],而另外3种则主要参与肌丝蛋白的降解^[10]。磷酸化的蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)则是蛋白质合成的主要标志物^[11]。而UPS及ALP系统介导的2种E3泛素连接酶肌肉特异性环指蛋白-1和肌肉萎缩盒F基因则是目前公认的肌肉萎缩标志物^[12]。而JAK/STAT、PI3K/Akt、MAPK等信号通路的激活

与抑制也参与蛋白质代谢的失衡^[13]。

4. 机械通气:重症脓毒症患者应用机械通气的过程中,通气不足、过度通气和不当的呼吸机参数均可造成不同程度的膈肌损伤。当通气不足时,膈肌承担超负荷的工作不能充分休息,加重膈肌损伤;而过度通气时,患者则完全依赖于呼吸机进行呼吸运动,可能使膈肌发生了不同程度的废用性萎缩。机械通气过程中发生膈肌功能障碍的机制也同样与氧化应激、线粒体损伤、蛋白水解等有关^[14]。

5. 镇静镇痛药物的应用:在ICU中,脓毒症患者常使用镇静镇痛药物,有报道称丙泊酚可能参与了蛋白质合成减少的过程,从而抑制膈肌收缩并影响膈肌功能^[15]。Breuer等^[16]发现,右美托咪定会加重膈肌损伤,其机制似乎与氧化应激有关。ICU中镇静镇痛药物的应用及造成膈肌损伤的机制有待于深入研究。

二、脓毒症相关性膈肌功能障碍的评估方法

临床上评估膈肌功能障碍的方法多种多样,包括动静态的影像学检查、膈肌压力测定、膈肌肌电图和呼吸功能评估等。

1. 影像学检查:X线是一种最简单和快速的检查,在排除肺部疾病和其他胸腔内疾病时,X线提示膈肌抬高是膈肌损伤的表现之一。但脓毒症患者由于炎症、卧床、渗出等原因常伴随不同程度的腹内压增高,多与胃肠功能紊乱或腹腔积液等有关,此时X线同样提示膈肌抬高,因此X线评估膈肌功能的敏感性与特异性相较于其他检测手段仍较低。视频透视是另一种通过可视化视频评估膈肌运动功能的方法,比普通X线更具可靠性^[17]。膈肌超声则是一种方便、快速、无创且易在ICU中应用的检测手段,通过观察膈肌厚度及定量与定性分析膈肌运动来评估膈肌功能,是目前临床上评估膈肌功能的首选方法^[18]。另外,通过膈肌超声也可检测膈肌增厚分数进而评估膈肌功能^[19]。

2. 膈肌压力测定:测量膈肌神经刺激时膈肌收缩产生的负压是量化评估膈肌功能的金标准。例如,在刺激膈肌神经期间测定食管内压力和胃内压力之间的差值即跨膈肌压力,是其中的一种重要评估手段^[20]。直接在患者口腔或插管患者的气管导管末端监测双侧膈神经刺激引起的横膈膜压力和双侧膈神经刺激引起的气管内压力是另一种膈肌压力测定的方法。

3. 膈肌肌电图:这是一种对膈肌进行针刺肌电图的检查方法^[21],可用于检测膈肌的异常自发活动、运动单位电位、振幅和持续时间。目前已证明了该技术的安全有效性^[22]。在ICU中,肌电图检查方便准确,但由于掌握此项技术需经专业训练,故目前在ICU中的应用并不广泛。

4. 呼吸功能:膈肌是呼吸运动的主要肌肉之一,其功能障碍可以导致呼吸功能异常。因此,通过肺功能测定可以间接评估膈肌功能。最大吸气压和最大呼气压是用来评估呼吸肌力量的重要指标^[23]。肺活量也常用于肺功能检测。然而,在ICU中,由于患者病情严重程度和配合能力的差异,肺功能检测相对困难,且多数脓毒症患者多合并不同程度的肺部感染,因此将肺功能测定应用于评估膈肌功能的准确性仍有待深入研究。

三、脓毒症相关性膈肌功能障碍的治疗现状

脓毒症相关性膈肌功能障碍的发病率逐年上升,且伴多种并发症。针对目前国内外的研究现状,脓毒症相关性膈肌功能障碍的治疗方法主要归类于以下3种:

1. 原发病治疗:在不合并其他神经肌肉系统和呼吸相关的基础疾病时,原发病的治疗是缓解脓毒症相关性膈肌功能障碍的根本方法。早期液体复苏是关键^[24],及时的抗感染治疗如初始应用广谱抗生素和必要时应用血管活性药物也是脓毒症治疗的重要原则^[25]。当炎症被有效控制时,机体内部受到的损害逐步恢复正常,有助于逆转脓毒症引起的膈肌损伤。而对于同时经机械通气治疗的患者,调整适当的呼吸机参数以进行保护性肺通气并尽量缩短机械通气时间可以减少膈肌损伤^[26]。

2. 针对性药物治疗:针对脓毒症相关性膈肌功能障碍的药物治疗方法包括各种激素的应用,如甲泼尼龙、性激素和氢化可的松等。近年来,随着脓毒症膈肌功能障碍相关机制的研究,神经肌肉阻滞剂、抗氧化剂如MitoQ及信号通路抑制剂等也相继被知晓^[27]。另伴随着临床上中药的广泛应用,黄芪和麻杏等中药材也逐渐被考虑用来改善膈肌功能障碍。但在应用以上多种药物的时候应当结合ICU患者的实际情况。

3. 康复训练与营养支持:Dong等^[28]发现,早期康复训练包括吸气肌训练如抗阻负荷吸气训练与持续深快呼吸训练、辅助翻身训练、全身关节运动、上肢反重力训练等,均有利于改善膈肌功能障碍。然而ICU患者多数无法有效地进行自主康复训练,需尽早制定早期肌肉康复训练计划以改善膈肌功能障碍。肌肉电刺激(electrical muscular stimulation, EMS)也是治疗膈肌损伤的康复手段,相较于康复运动训练,EMS更易在ICU中应用。但由于EMS疗法改善膈肌功能的具体治疗方案及疗效仍不明确,还需进一步的研究和探讨^[29]。营养支持是ICU中常见的治疗手段^[30]。研究表明,营养支持同样是改善膈肌损伤的方法之一,一定程度上的营养支持,如增加长链欧米伽-3多不饱和脂肪酸和二十二碳六烯酸的应用或许对脓毒症所致的膈肌萎缩有改善作用^[31]。另外,中医的针灸术在改善膈肌功能上的作用也不

可忽视。

四、总结与展望

脓毒症相关性膈肌功能障碍是一种由多种因素相互作用引起的疾病,其发生机制复杂,涉及蛋白水解系统、线粒体功能障碍和氧化应激等各种病理生理过程。应在条件允许的范围内,针对脓毒症膈肌功能障碍的发病机制,尽早识别脓毒症相关性膈肌功能障碍并做出相应的预防措施与治疗处理,改善脓毒症患者的预后。

参考文献

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- Ricoy J, Rodríguez-Núñez N, Álvarez-Dobaño JM, et al. Diaphragmatic dysfunction [J]. *Pulmonology*, 2019, 25(4):223-235.
- 鲍强,周明根,廖文华,等.低磷血症对机械通气患者脱机的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(7):821-825.
- Matecki S, Dridi H, Jung B, et al. Leaky ryanodine receptors contribute to diaphragmatic weakness during mechanical ventilation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(32):9069-9074.
- Bateman RM, Sharpe MD, Jagger JE, et al. 36th international symposium on intensive care and emergency medicine: Brussels, Belgium. 15-18 March 2016 [J]. *Crit Care*, 2016, 20(Suppl 2):94.
- Kumar S, Saxena J, Srivastava VK, et al. The interplay of oxidative stress and ROS scavenging: Antioxidants as a therapeutic potential in sepsis [J]. *Vaccines (Basel)*, 2022, 10(10):1575.
- Oliveira TS, Santos AT, Andrade CBV, et al. Sepsis disrupts mitochondrial function and diaphragm morphology [J]. *Front Physiol*, 2021, 12:704044.
- Petrof BJ. Diaphragm weakness in the critically ill: Basic mechanisms reveal therapeutic opportunities [J]. *Chest*, 2018, 154(6):1395-1403.
- Huang L, Li M, Deng C, et al. Potential therapeutic strategies for skeletal muscle atrophy [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 12(1):44.
- Stana F, Vujovic M, Mayaki D, et al. Differential regulation of the autophagy and proteasome pathways in skeletal muscles in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(9):e971-e979.
- Ji Y, Li M, Chang M, et al. Inflammation: Roles in skeletal muscle atrophy [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(9):1686.
- Zanders L, Kny M, Hahn A, et al. Sepsis induces interleukin 6, gp130/jak2/stat3, and muscle wasting [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(1):713-727.
- Meier-Abt F, Lu J, Cannizzaro E, et al. The protein landscape of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2021, 138(24):2514-2525.
- Moroz N, Maes K, Leduc-Gaudet JP, et al. Oxidants regulated diaphragm proteolysis during mechanical ventilation in rats [J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(3):605-618.
- Bruells CS, Maes K, Rossaint R, et al. Sedation using propofol induces similar diaphragm dysfunction and atrophy during spontaneous breathing and mechanical ventilation in rats [J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(3):665-672.
- Breuer T, Bleilevens C, Rossaint R, et al. Dexmedetomidine impairs

- diaphragm function and increases oxidative stress but does not aggravate diaphragmatic atrophy in mechanically ventilated rats [J]. *Anesthesiology*, 2018, 128(4):784-795.
- 17 FitzMaurice TS, McCann C, Nazareth DS, et al. Characterisation of hemidiaphragm dysfunction using dynamic chest radiography: A pilot study [J]. *ERJ Open Res*, 2022, 8(1):00343-2021.
- 18 Haaksma ME, Smit JM, Boussuges A, et al. Expert consensus on diaphragm ultrasonography in the critically ill (exodus): A delphi consensus statement on the measurement of diaphragm ultrasound-derived parameters in a critical care setting [J]. *Crit Care*, 2022, 26(1):99.
- 19 Ma J, Zhang H, Pang X, et al. Diaphragmatic ultrasonography as a predictor of respiratory muscle fatigue in myasthenia gravis [J]. *Muscle Nerve*, 2024, 69(2):199-205.
- 20 Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, et al. Critical illness-associated diaphragm weakness [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(10):1441-1452.
- 21 AbuNurah HY, Russell DW, Lowman JD. The validity of surface emg of extra-diaphragmatic muscles in assessing respiratory responses during mechanical ventilation: A systematic review [J]. *Pulmonology*, 2020, 26(6):378-385.
- 22 Schepens T, Fard S, Goligher EC. Assessing diaphragmatic function [J]. *Respir Care*, 2020, 65(6):807-819.
- 23 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.
- 24 师华华, 刘天瑜, 张彦峰, 等. 重症超声联合中心静脉血氧饱和度可指导脓毒症休克患者液体复苏治疗 [J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(5):401-403.
- 25 李新宇. 严重脓毒症液体复苏治疗策略 [J]. *内科急危重症杂志*, 2012, 18(3):141-144.
- 26 Grassi A, Ferlicca D, Lupieri E, et al. Assisted mechanical ventilation promotes recovery of diaphragmatic thickness in critically ill patients: A prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1):85.
- 27 Supinski GS, Morris PE, Dhar S, et al. Diaphragm dysfunction in critical illness [J]. *Chest*, 2018, 153(4):1040-1051.
- 28 Dong Z, Liu Y, Gai Y, et al. Early rehabilitation relieves diaphragm dysfunction induced by prolonged mechanical ventilation: A randomised control study [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1):106.
- 29 Dres M, de Abreu MG, Merdji H, et al. Randomized clinical study of temporary transvenous phrenic nerve stimulation in difficult-to-wean patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(10):1169-1178.
- 30 刘自双, 刘芳芳, 陈珊珊, 等. 全肠外营养加丙氨酰谷氨酰胺治疗重症肺炎并肠道功能衰竭患者的疗效 [J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(5):395-397.
- 31 Troesch B, Eggersdorfer M, Laviano A, et al. Expert opinion on benefits of long-chain omega-3 fatty acids (dha and epa) in aging and clinical nutrition [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9):2555.

(2024-02-01 收稿 2024-04-03 修回)

(上接第 234 页)

- 20 ElGohary G, El Fakih R, de Latour R, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of clinical outcome on behalf of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(10):1906-1917.
- 21 Brodsky RA, Jones RJ, Fuchs EJ, et al. Haploidentical BMT for severe aplastic anemia with intensive GVHD prophylaxis including posttransplant cyclophosphamide [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(8):1770-1779.
- 22 Li Y, Wang N, Zhang X, et al. Post-transplantation cyclophosphamide as GVHD prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: recent advances and modification [J]. *Blood Rev*, 2023, 62:101078.
- 23 Goldsmith SR, Abid MB, Auletta JJ, et al. Posttransplant cyclophosphamide is associated with increased cytomegalovirus infection: a CIBMTR analysis [J]. *Blood*, 2021, 137:3291-3305.
- 24 Zhao C, Bartock M, Jia B, et al. Post-transplant cyclophosphamide alters immune signatures and leads to impaired T cell reconstitution in allogeneic hematopoietic stem cell transplant [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):64.
- 25 Zhang X, Shi Y, Huang Y, et al. Serum ferritin is a different predictor from transfusion history for allogeneic transplantation outcome in patients with severe aplastic anemia [J]. *Hematology*, 2017, 23(5):291-298.
- 26 Arcuri LJ, Nabhan SK, Cunha R, et al. Impact of CD34 cell dose and conditioning regimen on outcomes after haploidentical donor hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for Relapsed/Refractory severe aplastic anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(12):2311-2317.
- 27 付安蝶, 吴佳颖, 朱晓健, 等. 不同供体异基因造血干细胞移植一线治疗 56 例极重型再生障碍性贫血的疗效及安全性观察 [J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(5):378-382.
- 28 Xu S, Wu L, Zhang Y, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of severe aplastic anemia patients with infection: a single-center retrospective study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(12):2532-2539.

(2024-02-26 收稿 2024-04-02 修回)