

· 综述 ·

呼吸机引起的膈肌功能障碍与脱机肺水肿的研究进展

姜辉, 刘丽梅*

(中部战区总医院干部病房, 武汉 430070)

【摘要】 膈肌功能障碍和脱机引起的肺水肿是导致脱机失败的两个重要原因。膈肌功能障碍会降低膈肌收缩力量, 使肺通气减少, 引起脱机失败; 脱机时胸内负压增大, 通过增加静脉回流和左心室后负荷, 导致脱机肺水肿和呼吸窘迫。本文对膈肌功能障碍和脱机引起的肺水肿的发生机制、诊断方法以及治疗策略进行综述。

【关键词】 膈肌; 肺水肿; 肺超声; 脱机困难

【中图分类号】 R56; R54

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.04.068

Progress in research of ventilator-induced diaphragm dysfunction and weaning-induced pulmonary oedema

Jiang Hui, Liu Limei*

(Cadre's Ward, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan 430070, China)

【Abstract】 Diaphragm dysfunction and weaning-induced pulmonary oedema are two important causes of weaning failure. Diaphragm dysfunction can reduce contraction force of the diaphragm, compromising pulmonary ventilation loss and causing a subsequent weaning failure. Large negative swings in intrathoracic pressure during weaning tend to increase the venous return and the left ventricular afterload, contributing to weaning-induced pulmonary oedema and respiratory distress. This article reviews the mechanisms, diagnosis and strategies of treatment of diaphragm dysfunction and weaning-induced pulmonary oedema.

【Key words】 diaphragm; pulmonary edema; lung ultrasound; difficult weaning

This work was supported by the Scientific Research Joint Project of Health Commission of Hubei Province (WJ2019H112).

Corresponding author: Liu Limei, E-mail: jianghui430070@sina.com

患者逐渐停用机械通气的过程称为脱机, 脱机所用时间大约占到总机械通气时间的 40% 左右^[1], 在此过程中, 患者需逐渐完成从主要由呼吸机做功向完全由自身肌肉做功的转变。多数患者能顺利完成脱机过程, 成功脱离呼吸机; 但有一小部分患者, 在经历多次自主呼吸试验后仍失败, 最终成为呼吸机依赖者, 这类患者是导致重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 中耐药菌流行、死亡率增加的重要因素, 有研究报告呼吸机依赖者 1 年和 5 年的死亡率分别是 17% 和 42%^[2]。膈肌无力和脱机引起的肺水肿 (weaning-induced pulmonary oedema, WIPO) 是导致机械通气患者脱机失败的两个最主要原因, 分析研究其发生机制, 可帮助我们找到针对性的预防和治疗方法, 从而提高脱机成功率, 缩短脱机时间。本文就导致脱机失败的呼吸肌与心脏因素的研究进

展作一综述。

1 导致脱机失败的呼吸肌因素

与脱机失败有关的主要是吸气肌, 呼气肌作用比较小。成功脱机者呼气肌不活动或活动少, 如果在脱机试验中, 呼气肌频繁工作, 反而是脱机失败的一个强烈标志^[3,4]。本综述主要讨论吸气肌, 对呼气肌不再赘述。人类的吸气肌主要是膈肌, 膈肌是一个薄的、穹窿样的肌肉结构, 它将胸腔和腹腔分开^[5]。机械通气引起的膈肌无力称为呼吸机引起的膈肌功能障碍 (ventilator induced diaphragm dysfunction, VIDD), 大约 60%~80% 的机械通气患者存在膈肌功能障碍, 这一发生率约为肢体无力的两倍^[6]。

1.1 VIDD 的发生机制

目前, 膈肌损伤主要由呼吸机过度辅助、呼吸机辅

收稿日期: 2023-05-22; 接受日期: 2023-07-06

基金项目: 湖北省卫生健康委科研联合项目 (WJ2019H112)

通信作者: 刘丽梅, E-mail: jianghui430070@sina.com

助不足、膈肌离心收缩及膈肌呼气末过度缩短四种机制引起^[7,8]。

1.1.1 呼吸机过度辅助 呼吸机过度辅助是引起 VIDD 的最主要机制,在控制通气模式或处于镇静状态下,膈肌很少收缩,而发生快速废用性萎缩^[9]。动物实验结果显示,最快在机械通气开始后的 6~12 h 就发生废用性萎缩^[10]。长时间机械通气使膈肌中调节蛋白质合成的胰岛素样生长因子和生肌调节因子表达降低,膈肌蛋白合成代谢受到抑制。与此同时,膈肌 Ca^{++} 依赖蛋白酶分解系统和肌肉自噬系统功能增强,膈肌蛋白分解代谢增强^[11,12],最终导致膈肌肌细胞无论是数量还是体积均减少,膈肌发生废用性萎缩^[12]。

1.1.2 呼吸机辅助不足 呼吸机支持不能满足患者需要,膈肌被迫过度用力收缩,会引起膈肌肌节损伤、组织炎症和肌肉萎缩,同时与感染相伴随的脓毒症会进一步加速此类型的膈肌损伤^[8,13]。

1.1.3 膈肌离心收缩 离心收缩是指在机械通气的呼气阶段,膈肌肌节处于被动拉长阶段,此时如果发生收缩,即为离心性收缩,这种收缩会引起膈肌肌节的急性损伤^[7,14]。膈肌离心收缩主要出现在机械通气人机不同步时,如出现在机械通气呼气阶段的无效吸气努力、反向触发以及吸气向呼气提前切换^[15]。

1.1.4 膈肌呼气末过度缩短 机械通气使用较高呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)时,肺呼气末容积增加,膈肌向下受压,正常穹窿样形状变平,膈肌肌纤维缩短,膈肌肌小节中的粗肌丝长度虽没有发生改变,但肌联蛋白发生适应性缩短,膈肌发生纵向萎缩^[8,16]。

1.2 VIDD 的判断方法

1.2.1 最大吸气压和跨膈压测定 让患者用最大力量吸气,此时在气管插管口测得的压力就是最大吸气压。这种方法虽然操作简单,但缺点是测定值受患者主观努力的影响,可靠性低。最大跨膈压测定需要放置专门的食管和胃内测压管,测定值反映膈肌收缩力量,但它同样依赖患者的努力程度,正常人的最大跨膈压范围是 28~38 cmH_2O (1 cmH_2O = 0.098 kPa)^[6,17]。为克服患者主观吸气努力对膈肌力量测定的影响,可采取如下方法。(1)膈神经刺激法:膈神经受外源电刺激后,会引起膈肌收缩,这种收缩不依赖患者的努力,产生的跨膈压反映膈肌收缩力量大小,是膈肌力量测定的金标准,但该方法属于有创方法,主要用于科学研究^[7,18]。(2)阻断吸气法:在患者平静呼气后,呼吸机的呼气阀门开放,而吸气阀门关闭,在此期间,患者只能呼气而不能从呼吸机吸入气体,此时膈肌发生等长收缩,20 s

后再测定跨膈压。阻断吸气法测得值与膈神经刺激法测得值相当,可以代替膈神经刺激法^[7]。

1.2.2 气道阻断压(P0.1) 在患者吸气开始后,阻断呼吸机吸气阀门 0.1 s 时测得的气道压。P0.1 不受患者主动吸气的影响,用于评估患者的呼吸驱动和吸气努力。P0.1 $\leq 1.6 \text{ cmH}_2\text{O}$ 提示呼吸机辅助过度,自主呼吸弱;而 P0.1 $\geq 3.5 \text{ cmH}_2\text{O}$,提示呼吸机辅助不足,自主呼吸过强^[14,19,20]。

1.2.3 浅快呼吸指数 浅快呼吸指数(rapid shallow breathing index, RSBI) = 呼吸频率/潮气量,膈肌无力的患者,呼吸形式表现为呼吸频率快,但每次呼吸的潮气量小。如果 RSBI > 105 次/(min · L),提示膈肌无力^[6,21]。

1.2.4 膈肌肌电图检查 膈肌肌电图检查主要测量所有参与收缩的膈肌肌细胞电压值,正常值为 5~30 μV ^[8]。膈肌肌电图检查并不直接反映膈肌收缩力量的大小,但可以用来估计膈肌产生的压力,其临床意义与测量跨膈压相当。膈肌肌电图在不同患者之间测量值差异较大,所以不能在患者之间进行比较,只适用于同一个患者的纵向对比^[5]。

1.2.5 膈肌超声检查 该方法具有操作简单、重复性好、无创的特点,可以进行形态学和功能性的评估,也可以进行纵向的随访观察。超声检查主要观察指标是膈肌运动幅度(diaphragmatic excursion, DE)、膈肌厚度以及膈肌收缩分数(diaphragm thickening fraction, TFdi),其中 $\text{TFdi} = (\text{膈肌吸气末厚度} - \text{呼气末厚度}) / \text{膈肌呼气末厚度}$ ^[6,22]。DE 适用于纵向对比,在不同时间点、相同的机械通气条件下,通过测量膈肌运动幅度,了解其运动幅度的大小变化,就可以判断患者膈肌的耐力。因为当膈肌的耐力下降时,膈肌的收缩幅度会逐渐减小。健康人在安静呼吸时平均膈肌运动幅度为 $(1.34 \pm 0.18) \text{ cm}$ ^[17,23]。膈肌厚度的变化特点是只有在主动收缩时厚度才增加,被动运动时,膈肌的厚度不变^[24],测量它可以帮助我们判断患者自主呼吸的强弱,正常人在自主呼吸放松位置时,膈肌的厚度是 $(1.7 \pm 0.2) \text{ mm}$,当用力收缩到肺总量位置时,膈肌厚度可达 $(4.5 \pm 0.9) \text{ mm}$ ^[17]。TFdi 是一个相对值指标,它与吸气努力、膈肌力量(最大吸气压和跨膈压)以及膈肌肌电图检查相关。TFdi 的正常值是 30%~36%。在最大吸气时,如果 $\text{TFdi} < 30\%$,提示膈肌无力^[22], $\text{TFdi} < 20\%$,诊断膈肌麻痹^[25]。

1.3 VIDD 的预防

从 VIDD 的发生机制中,我们可以明确在机械通气过程中完全避免 VIDD 的发生几乎是不可能的。因此,现代呼吸支持理论认为理想的机械通气

策略应该是提供肺保护水平的 PEEP、驱动压、潮气量,使肺所受的应力和应变最小,并保留生理水平的患者自主呼吸努力,以减轻膈肌萎缩^[18,26]。这些措施包括调节呼吸机参数和改变呼吸机通气模式,调节参数可以保持患者适当水平的自主呼吸^[27],减少人机不同步的发生,达到减轻膈肌萎缩的目的^[13,28,29]。逐渐降低 PEEP 值,可以使膈肌的纵向萎缩发生逆转^[16]。改变呼吸机模式包括选用负荷可调增益因子比例辅助通气模式(proportional assisted ventilation with load-adjustable gain factors, PAV+)和神经调节通气辅助模式(neurally adjusted ventilatory assistance, NAVA)。这两种模式的优点在于呼吸机提供的压力支持大小与患者自主呼吸强弱相关,与传统通气模式相比,能更好地满足患者的通气需求,明显减少人机不同步现象的发生^[30]。

选用 PAV+模式时,呼吸机通过传感器自动测定呼吸机运行时的压力、流速和潮气量等指标,然后通过软件计算出患者呼吸系统的阻力和弹性以及呼吸机克服它们所需要产生的吸气压力,从而更好地适应患者的呼吸,改善人机关系,达到肺和膈肌保护通气的目的^[14,31]。

NAVA 模式则是通过呼吸机专门配备的膈肌电极,直接测量患者的膈肌肌电压。用膈肌收缩电信号触发呼吸机,同时根据患者膈肌电信号电压大小,成比例地提供吸气压力支持^[32]。NAVA 模式的优势在于:(1)由于是电信号触发吸气,其速度远远快于传统呼吸机的压力或流速触发速度,大大改善了在吸气触发阶段患者与呼吸机的同步性,明显降低膈肌肌节损伤的风险^[31,33]; (2)呼吸机送气压力值与患者膈肌电信号电压大小成正比,膈肌电信号电压越大,说明患者吸气越用力,呼吸机送气压力也同步增大,这样就能更好地满足患者的通气需要^[32]。

1.4 VIDD 的治疗

1.4.1 药物治疗 (1)抗氧化剂与蛋白酶抑制剂。尽管目前对引起 VIDD 的确切机制仍不清楚,但机械通气可以使膈肌线粒体中氧自由基浓度增加,后者激活膈肌的 4 个主要蛋白酶分解系统(自噬、钙蛋白酶、泛素-蛋白酶系统以及半胱氨酸蛋白酶 3)。动物实验表明,在机械通气的同时给予抗氧化剂或者蛋白酶抑制剂,虽然不能完全阻止 VIDD 的发生,但通过削弱蛋白分解酶系统,可以改善膈肌收缩功能^[34,35]。(2)茶碱。茶碱不仅有扩张支气管和抗炎作用,还可以增加最大跨膈压,增强肋间肌和膈肌的耐力和力量,抑制膈肌疲劳。茶碱的这一作用甚至在低浓度时(平均茶碱浓度<5 mg/L)就可以发挥作用^[17,36]。(3)作用于肾素血管紧张素系统的药物。

在膈肌中存在着肾素血管紧张素系统的非经典和经典两个信号通路,非经典通路是血管紧张素 1~7 与 Mas 受体结合,防止由机械通气引起的膈肌纤维线粒体功能障碍和氧化应激,抑制膈肌中的泛素蛋白酶和 Ca^{++} 依赖蛋白酶分解系统,从而保护膈肌,对抗由机械通气引起的膈肌收缩功能障碍和纤维萎缩^[37]。经典通路是血浆中的血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 与膈肌肌纤维上的(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)结合,引起还原型辅酶 II 氧化酶 2 激活,导致线粒体氧自由基产生增多,最终激活膈肌中的蛋白分解酶,引起肌纤维萎缩。动物研究发现使用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)降低血浆 Ang II 浓度,或者用阻碍 Ang II 与膈肌肌纤维 AT1R 结合的药物如厄贝沙坦并不能抑制 VIDD,相反使用直接与 AT1R 结合并抑制其激活的药物如奥美沙坦、氯沙坦却可以减轻由机械通气引起的膈肌萎缩^[10,38]。(4)钙增敏剂。左西孟旦作为钙增敏剂早已用于心力衰竭患者的治疗,实验研究表明,左西孟旦还可以增加膈肌肌纤维对钙的敏感性 20%~30%,从而改善膈肌的收缩效率,逆转膈肌疲劳。但该药还需要进行更多的临床研究,在当前并不推荐用于脱机患者的治疗^[22,39]。

1.4.2 呼吸肌康复治疗 对于已经发生膈肌功能障碍的患者,康复治疗可以增强膈肌收缩能力,加速脱机,并防止再插管^[9,40]。膈肌康复治疗的方法有很多,包括膈神经电刺激和呼吸肌力量训练。(1)膈神经电刺激可以产生有效的膈肌收缩,从而减轻 VIDD,但要注意的是电刺激必须要和呼吸机送气同步,否则会增加人机对抗^[13,41,42]。(2)呼吸肌力量训练可以改善膈肌的力量和耐力。训练方法包括阈负荷、阻力负荷和全身运动三种,其中前两者主要针对呼吸肌。阻力负荷训练最大的缺点是阻力大小依赖于患者的吸气流速,患者在训练时会不自觉地降低吸气流速(因为气流产生的阻力大小与气流速度的平方成正比,流速低,阻力也低),就会影响锻炼效果。而采用阈负荷进行锻炼,阈负荷大小不依赖患者的吸气流速,患者吸气必须达到阈值才能吸入气体,这样就可以精准控制呼吸肌负荷,其训练效果要优于阻力负荷训练^[9,22,40]。

2 WIPO

脱机对心血管系统而言相当于是一个运动压力测试。患者脱离呼吸机后,患者的血流动力学会发生突然变化,表现为肺静脉压升高,甚至肺间质水肿,这大约占到整个自主呼吸试验失败者的 42%,

且几乎都发生在患者自主呼吸试验的早期^[43]。

2.1 WIPO 的发生机制

患者停用呼吸机后,患者的胸腔内压从机械通气时的正压转变成负压,静脉回心血量大增,左心室充盈压以及左心室后负荷增加,导致患者的左室射血分数降低和左心室舒张功能障碍^[21,44,45],最终形成肺间质水肿^[43,46,47]。WIPO 最常见于以前有慢性阻塞性肺病和心脏病的患者^[44],但没有心脏病的患者也可以发生 WIPO^[48]。

2.2 WIPO 的判断方法

2.2.1 肺动脉阻断压测定 当脱机自主呼吸试验结束后,肺动脉阻断压 ≥ 18 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),就可以诊断 WIPO,这是 WIPO 诊断的金标准,缺点是该检测方法有创且需要专门的设备^[49]。

2.2.2 脱机试验前后血液指标对比 当 WIPO 发生时,血浆中液体会向肺间质转移,血浆中蛋白质浓度、血红蛋白浓度以及红细胞压积都会明显增大^[47]。因此患者脱机试验结束后,血浆蛋白浓度等指标升高超过 6%,就可以诊断 WIPO,其灵敏度为 87%,特异度为 95%^[49]。

2.2.3 血心房利钠肽原脱机试验前后对比 当 WIPO 发生时,血容量增加,心脏心房利钠肽原释放也增加。临床研究发现,如果患者脱机后心房利钠肽原水平升高超过 12%,就可以诊断 WIPO,其灵敏度是 76%,特异度是 78%^[44]。

2.2.4 被动抬腿试验 该试验是一种评估心脏前负荷和液体反应性的试验,也可以用来判断脱机失败是否由心功能障碍引起。在患者脱机试验开始前,进行被动抬腿试验,如果试验结果是阴性,则说明患者的心功能不能很好代偿容量负荷增加,患者大概率会发生 WIPO,其灵敏度是 97%,特异度是 81%^[44]。

2.2.5 床旁心脏和肺超声检查 WIPO 患者心脏超声检查显示左心室充盈压明显增大^[50,51],肺部超声检查 B 线数量明显增多,而 B 线是肺血管外液体积聚的肺超声表现^[47,52]。临床研究发现,B 线数量 ≥ 6 ,就可以诊断 WIPO,其灵敏度是 88%,特异度是 88%^[52]。

2.3 WIPO 的治疗方法

WIPO 一旦诊断,首先需要评估患者的血容量和前负荷状态,给予利尿剂治疗^[44]。其他治疗还包括使用 ACEI 以及选择性 $\beta 1$ 受体阻滞剂等,它们可以进一步提高脱机的成功率^[44]。

3 小 结

综上,在脱机困难的患者中,VIDD 和 WIPO 是

最常见的两个原因,这两个原因要么单独存在,要么合并存在。对其发生机制的研究,将有助于我们提高患者的脱机成功率,缩短机械通气时间,降低与机械通气相关的并发症发生率。

【参考文献】

- [1] Razazi K, Boissier F, Neuville, M, *et al.* Pleural effusion during-weaning from mechanical ventilation: a prospective observational multicenter study[J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1): 103–112. DOI: 10.1186/s13613-018-0446-y.
- [2] Ambrosino N, Vitacca M. The patient needing prolonged mechanical ventilation: a narrative review[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2018, 13: 6–15. DOI: 10.1186/s40248-018-0118-7.
- [3] Shi ZH, Jonkman A, Vries HD, *et al.* Expiratory muscle dysfunction in critically ill patients: towards improved understanding[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(8): 1061–1071. DOI: 10.1007/s00134-019-05664-4.
- [4] Jonkman AH, Frenzel T, McCaughey EJ, *et al.* Breath-synchronized electrical stimulation of the expiratory muscles in mechanically ventilated patients: a randomized controlled feasibility study and pooled analysis[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 628–639. DOI: 10.1186/s13054-020-03352-0.
- [5] 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.
- [6] Supinski GS, Morris PE, Dhar S, *et al.* Diaphragm dysfunction in critical illness[J]. *Chest*, 2018, 153(4): 1040–1051. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.1157.
- [7] Schepens T, Fard S, Goligher EC. Assessing diaphragmatic function[J]. *Respir Care*, 2020, 65(6): 807–819. DOI: 10.4187/respcare.07410.
- [8] Berton M, Spadaro S, Goligher EC. Monitoring patient respiratory effort during mechanical ventilation: lung and diaphragm-protective ventilation[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 106–124. DOI: 10.1186/s13054-020-2777-y.
- [9] Goligher EC, Ferguson ND, Brochard LJ. Clinical challenges in mechanical ventilation[J]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1856–1866. DOI: 10.1016/s0140.6736(16)30176-3.
- [10] Powers SK, Morton A, Hyatt H, *et al.* Therennin-angiotensin system and skeletal muscle[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2018, 46(4): 205–214. DOI: 10.1249/JES.0000000000000158.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Goligher EC, Dres M, Patel BK, *et al.* Lung- and diaphragm-protective ventilation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(7): 950–961. DOI: 10.1164/rccm.202003-0655cp.
- [14] Vaporidi K. NAVA and PAV+ for lung and diaphragm protection[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2020, 26(1): 41–46. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000684.
- [15] Eaperanza JA, Sarlabous L, de Haro C, *et al.* Monitoring asynchrony during invasive mechanical ventilation[J]. *Respir Care*, 2020, 65(6): 847–869.
- [16] Lindqvist J, Berg Mvd, 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.
- [17] Kim WY, Lim CM. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: diagnosis and role of pharmacological agents[J]. *Respir Care*, 2017, 62(11): 1485–1491. DOI: 10.4187/respcare.05622.

- [18] Goligher EC, Jonkman AH, Dianti J, *et al.* Clinical strategies for implementing lung- and diaphragm-protective ventilation; avoiding insufficient and excessive effort [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(12): 2314–2326. DOI: 10.1007/s00134-020-06288-9.
- [19] Telias I, Brochard LT, Gattarello S, *et al.* The physiological underpinnings of life-saving respiratory support[J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(10): 1274–1286. DOI: 10.1007/s00134-022-06749-3.
- [20] Ohshimo S. Oxygen administration for patients with ARDS[J]. *J Intensive Care*, 2021, 9(1): 17–30. DOI: 10.1186/s40560-021-00532-0.
- [21] Haji K, Haji D, Canty DJ, *et al.* The impact of heart, lung and diaphragmatic ultrasound on prediction of failed extubation from mechanical ventilation in critically ill patients; a prospective observational pilot study[J]. *Crit Ultrasound J*, 2018, 10(1): 13–24. DOI: 10.1186/s13089-018-0096-1.
- [22] Penuelas O, Keough E, Lopez-Rodriguez L, *et al.* Ventilator-induced diaphragm dysfunction: translational mechanism lead to therapeutic alternatives in the critically ill [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 7(Suppl 1): 48–73. DOI: 10.1186/s40635-019-0259-9.
- [23] Zhang X, Yuan J, Zhan Y, *et al.* Evaluation of diaphragm ultrasound in predicting extubation outcome in mechanically ventilated patients with COPD [J]. *Ir J Med Sci*, 2020, 189(2): 661–668. DOI: 10.1007/s1845-019-02117-1.
- [24] Berger D, Bloechlinger S, 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: 10.1016/j.jcsm.12108.
- [25] Ricoy J, Rodriguez-Nunez N, Alvarez-Dobano JM, *et al.* Diaphragmatic dysfunction [J]. *Pulmonology*, 2019, 25(4): 223–235. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2018.10.008.
- [26] Khemani RG, Hotz J, Klein M, *et al.* A phase II randomized controlled trial for lung and diaphragm protective ventilation. Real-time effort driven ventilator management [J]. *Contemp Clin Trials*, 2020, 88: 105893. DOI: 10.1016/j.cct.2019.105893.
- [27] Luo Z, Han S, Sun W, *et al.* Maintenance of spontaneous breathing at an intensity of 60%–80% may effectively prevent mechanical ventilation-induced diaphragmatic dysfunction [J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0229944. DOI: 10.1371/journal.pone.0229944.
- [28] Vassilakopoulos T, Petrof BJ. A stimulating approach to ventilator-induced diaphragmatic dysfunction [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(3): 281–282. DOI: 10.1164/rccm.201608-1619ed.
- [29] Liu YY, Li LF. Ventilator-induced diaphragm dysfunction in critical illness [J]. *Exp Biol Med*, 2018, 243(17–18): 1329–1337. DOI: 10.1177/1535370218811950.
- [30] Liu L, Xu XT, Sun Q, *et al.* Neurally adjusted ventilatory assist *versus* pressure support ventilation in difficult weaning: a randomized trial [J]. *Anesthesiology*, 2020, 132(6): 1482–1493. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003207.
- [31] Jonkman AH, Rauseo M, Carteaux G, *et al.* Proportional modes of ventilation; technology to assist physiology [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(12): 2301–2313. DOI: 10.1007/s00134-020-06206-z.
- [32] 姜辉, 刘丽梅. 神经调节通气辅助模式的临床应用优势与拓展 [J]. *华南国防医学杂志*, 2020, 34(7): 521–524.
- [33] Umbrello M, Antonucci E, Muttini, S. Neurally adjusted ventilator assist in acute respiratory failure — a narrative review [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(7): 1863. DOI: 10.3390/jcm11071863.
- [34] Moroz N, Maes K, Leduc-Gaudet JP, *et al.* Oxidants regulated diaphragm proteolysis during mechanical ventilation in rats [J]. *Anesthesiology*, 2019, 130(3): 605–618. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002837.
- [35] Hyatt HW, Ozdemir M, Yoshihara T, *et al.* Calpains play an essential role in mechanical ventilation-induced diaphragmatic weakness and mitochondrial dysfunction [J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101802. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101802.
- [36] Yu TJ, Liu YC, Chu CM, *et al.* Effects of theophylline therapy on respiratory muscle strength in patients with prolonged mechanical ventilation: a retrospective cohort study [J]. *Medicine*, 2019, 98(2): e13982. DOI: 10.1097/MD.00000000000013982.
- [37] Yoshihara T, Deminice R, Hyatt HW, *et al.* Angiotensin 1–7 protects against ventilator-induced diaphragm dysfunction [J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(4): 1512–1523. DOI: 10.1111/cts.13015.
- [38] Hall SE, Aha B, Smuder AJ, *et al.* Comparative efficacy of angiotensin II type 1 receptor blockers against ventilator-induced diaphragm dysfunction in rats [J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(2): 481–486. DOI: 10.1111/cts.12916.
- [39] Roesthuis L, van der Hoeven H, Sinderby C, *et al.* Effects of levo-simendan on respiratory muscle function in patients weaning from mechanical ventilation [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(10): 1372–1381. DOI: 10.1007/s00134-019-05767-y.
- [40] Vorona S, Sabatini U, Al-Maqbali S, *et al.* Inspiratory muscle rehabilitation in critically ill adults. A systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2018, 15(6): 735–744. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201712-961OC.
- [41] Reynolds SC, Meyyappan R, Thakkar V, *et al.* Mitigation of ventilator-induced diaphragm atrophy by transvenous phrenic nerve stimulation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(3): 339–348. DOI: 10.1164/rccm.201502-0363OC.
- [42] Sotak M, Roubik K, Henlin T, *et al.* Phrenic nerve stimulation prevents diaphragm atrophy in patients with respiratory failure on mechanical ventilation [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 314–321. DOI: 10.1186/s12890-021-01677-2.
- [43] Vignon P. Cardiovascular failure and weaning [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6(18): 354–363. DOI: 10.21037/atm.2018.05.46.
- [44] Routsis C, Stanopoulos L, Kokkoris S, *et al.* Weaning failure of cardiovascular origin: how to suspect, detect and treat — a review of the literature [J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 6–23. DOI: 10.1186/s13613-019-0481-3.
- [45] Bedet A, Tomberli F, Prat G, *et al.* Myocardial ischemia during ventilator weaning: a prospective multicenter cohort study [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 321–330. DOI: 10.1186/s13054-019-2601-8.
- [46] Dres M, Rozenberg E, Morawiec E, *et al.* Diaphragm dysfunction, lung aeration loss and weaning-induced pulmonary oedema in difficult-to-wean patients [J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1): 99–109. DOI: 10.1186/s13613-021-00886-6.
- [47] Hadidy SEI, Saad M, Hossany REI, *et al.* Coinciding changes in B lines patterns, haemoglobin and hematocrit values can predict outcomes of weaning from mechanical ventilation [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(23): 4010–4014. DOI: 10.3889/oamjms.2019.615.
- [48] Amarja H, Bhuvana K, Sriram S. Prospective observational study on evaluation of cardiac dysfunction induced during the weaning process [J]. *India J Crit Care Med*, 2019, 23(1): 15–19. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23106.
- [49] Anguel N, Monnet X, Osman D, *et al.* Increase in plasma protein concentration for diagnosing weaning-induced pulmonary oedema [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(7): 1231–1238. DOI: 10.1007/s00134-008-1038-3.
- [50] Xu X, Wu R, Zhang YJ, *et al.* Value of combination of heart, lung, and diaphragm ultrasound in predicting weaning outcome of mechanical ventilation [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e924885. DOI: 10.12659/MSM.924885.
- [51] Goudelin M, Champy P, Amiel JB, *et al.* Left ventricular overload identified by critical care echocardiography is key in weaning-induced pulmonary edema [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(7): 1371–1381. DOI: 10.1007/s00134-020-06061-y.
- [52] Ferre A, Guillot M, Lichtenstein D, *et al.* Lung ultrasound allows the diagnosis of weaning-induced pulmonary oedema [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(5): 601–608. DOI: 10.1007/s00134-019-05573-6.