

• 综 述 •

呼吸机相关膈肌功能障碍的病因与发病机制

刘火根 综述 黄英姿 审核

机械通气能够维持肺泡通气、增加肺容积、维持氧合、减少呼吸功,是治疗急慢性呼吸衰竭重要支持手段。然而,最近研究表明,呼吸机使用不当将导致呼吸机相关膈肌功能障碍(ventilator-induced diaphragmatic dysfunction, VIDD),以膈肌收缩力下降并进行性加重为其主要特征,临床上主要表现为脱机困难。随着机械通气的广泛应用,VIDD发生率越来越高。长期机械通气的患者中,有20%~30%的患者存在脱机困难,慢性阻塞性肺疾病患者更高达35%~67%^[1]。因此,了解VIDD的病因及发病机制对于防治VIDD具有重要意义。

1 VIDD的病因

1.1 机械通气模式 控制通气是引起VIDD最直接、最主要的因素。控制通气时,患者呼吸完全由呼吸机提供,膈肌处于完全去负荷状态,易发生萎缩、受损,从而导致收缩力下降。Anzueto等^[2]研究表明,对猩猩行控制通气后膈肌最大收缩力明显下降。其他学者对兔、小鼠及猪的研究也得到了同样的结果^[3~5]。与控制通气相比,辅助通气时VIDD明显减少。Sassoon等^[6]发现,辅助通气时兔膈肌的强直性张力及最大收缩功率较对照组无明显改变。

1.2 机械通气时间 机械通气早期即可引起膈肌功能障碍,并呈时间依赖性。(1)机械通气早期即引起膈肌收缩能力下降,并呈时间依赖性。Powers等^[5]对小鼠进行机械通气12h及18h后发现,膈肌收缩力分别下降18%及48%。(2)机械通气可引起膈肌萎缩,并随机械通气时间的延长而加重。Levine等^[7]发现,与机械通气2~3h的患者相比,机械通气长达18~69h的患者的膈肌纤维明显萎缩^[7]。(3)机械通气引起膈肌纤维基因表达水平下降。根据肌球蛋白重链(MHC)亚型的不同,肌纤维可分成慢收缩纤维(I型)和快收缩纤维(II型),而后者又可以分为:II a、II x 和 II b。Shanely等^[8]在对小鼠

的研究中发现,机械通气18h后II x mRNA较对照组下降60%。II x mRNA表达下降,致膈肌蛋白合成下降,膈肌纤维萎缩,从而引起膈肌功能障碍。

1.3 肺容积 肺容积过高可能是导致VIDD的一个重要因素。颤搐跨膈压(twitch diaphragmatic pressure, TwPdi)是评价膈肌收缩力的重要指标之一。肺容积增加引起膈肌初长度缩短,导致TwPdi下降、膈肌收缩力下降,从而引起VIDD。Rice等^[9]发现,高潮气量(潮气量分别为自主呼吸时的165%及200%)通气时,TwPdi明显下降。研究表明,TwPdi的下降与肺容积的增高存在一定的比例关系,当肺容积高于功能残气量时,肺容积每增加1L, TwPdi下降 $(7.0 \pm 3.2) \text{ cmH}_2\text{O}$ ^[10]。

1.4 膈肌本身的特性 膈肌极易发生废用性萎缩的特性可能是促进VIDD又一重要因素。骨骼肌长时间制动引起的肌纤维减少、收缩力下降称为肌废用性萎缩。与其他骨骼肌相比,膈肌更易发生废用性萎缩。研究发现,膈肌发生废用性萎缩的速度是其他骨骼肌的8倍^[11]。其可能原因有:(1)无论是睡眠还是觉醒状态,膈肌始终呈持续性、节律性收缩,因此,膈肌一旦制动可能更容易发生萎缩。(2)膈肌与其他骨骼肌对去负荷的遗传易感性不同。De Ruisseau等^[12]研究发现,与比目鱼肌相比,去负荷状态下膈肌的生长抑制基因等的表达明显增加。

1.5 其他因素 严重的并发症对膈肌功能也有很大影响。ICU患者大多存在营养不良、血流动力学紊乱、电解质紊乱及低氧血症等并发症,这些因素都可能影响膈肌血供以及营养的供给,从而促进VIDD的发生。

2 VIDD的发病机制

2.1 膈肌收缩能力下降 膈肌收缩能力是反映膈肌收缩效能内在特性的指标,主要取决于兴奋-收缩耦联过程中胞质内 Ca^{2+} 水平和肌球蛋白的ATP酶

收稿日期:2008-11-12

作者单位:210009 南京市,南京东南大学附属中大医院ICU

作者简介:刘火根,男,1980年8月生,江西安义县人,在读硕士研究生,住院医师。Tel:15850510209

活性,与膈肌前后负荷无关。当肌肉收缩能力下降时,收缩时产生的张力也下降。机械通气导致膈肌收缩能力下降的机制可能为肌纤维蛋白浓度的减少,收缩蛋白或细胞骨架蛋白的异常和(或)兴奋-收缩耦联功能的障碍^[13,14]。

2.2 膈肌萎缩 机械通气可引起膈肌萎缩,导致 VIDD。早在 1988 年 Knisely 等^[15]对 13 个长期机械通气的新生儿尸检发现膈肌纤维呈弥漫性萎缩。机械通气可通过减少肌纤维蛋白的合成、增加肌纤维的分解及促进肌细胞凋亡等途径引起膈肌萎缩。

2.2.1 肌纤维蛋白合成减少 肌纤维蛋白是肌肉收缩的主要载体,当肌纤维蛋白数量减少时其收缩力明显下降。Shanely 等^[6]对小鼠机械通气后发现膈肌的混合肌蛋白及肌球蛋白重链合成速率较对照组分别下降 30% 及 65%。Gayan 等^[16]发现机械通气大鼠的胰岛素样生长因子(IGF-I)mRNA 水平下降,从而直接导致肌纤维蛋白合成下降。

2.2.2 肌纤维蛋白分解增加 骨骼肌中存在四种水解酶:溶酶体酶、 Ca^{2+} 依赖的钙激酶、caspase-3 及 ATP 依赖的泛素-蛋白水解酶系统(the ubiquitin-proteasome pathway, UPP)等。其中钙激酶及 UPP 在膈肌纤维蛋白分解中起了重要的作用。(1)钙激酶的活性增加。Smith 等^[17]研究表明,机械通气可引起钙激酶活性的增加从而导致蛋白降解增加 65%。(2)De Ruisseau 等^[18]对小鼠进行通气后发现,膈肌纤维及细胞骨架的泛素-蛋白连接酶及 T-L(一种活化的 20S 蛋白酶体)活性显著增加。

2.2.3 膈肌纤维细胞的凋亡 凋亡蛋白酶体(caspase)是一组对底物天冬氨酸部位有特异水解作用的酶系。活化的 caspase-3 能够分解蛋白质,导致细胞凋亡。McClung 等^[19]在机械通气后的大鼠膈肌中发现 caspase-3 所致的凋亡标志物(DNA 片段化)增加,并且这种现象出现在肌萎缩之前,而应用 caspase-3 阻滞剂则可以减轻膈肌萎缩。因此, caspase-3 是机械通气介导的膈肌细胞凋亡的关键因素之一。

2.3 氧化应激 机械通气引起的氧化应激是膈肌萎缩及膈肌收缩能力下降的一个重要因素。Falk 等^[20]发现机械通气小鼠膈肌中 H_2O_2 、 $\cdot\text{OH}$ 及 NOO 等氧化物质产生增加,而铜锌超氧化物歧化酶及谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化物质产生减少。氧化物质增多可通过下列途径引起膈肌功能障碍:(1)氧化应激能上调钙激酶及 UPP 等水解酶的活性,从而促进肌纤维的分解。(2)氧化剂可损伤蛋

白、提高其对蛋白酶体的敏感性。蛋白酶体系统只能降解单节可收缩蛋白而不能降解肌动蛋白复合物^[21],而膈肌中肌球蛋白重链和肌动蛋白经氧化损伤后,易被蛋白酶体水解。(3)氧化修饰的蛋白更易被蛋白酶体的核心成分 20S 降解。氧化剂可改变蛋白构象,从而加速 20S 蛋白酶体蛋白的降解^[22]。(4)氧化物质增多促进膈肌萎缩。Levine 等^[7]对长期机械通气患者的研究发现,机械通气可引起氧化剂增多,进而导致膈肌蛋白分解及萎缩。而抗氧化剂则可减轻膈肌萎缩。Betters 等^[23]研究发现,抗氧化剂 trolox(维生素 E 的拟似物)能减轻机械通气所致的膈肌蛋白水解。因此,机械通气导致的膈肌氧化物质/抗氧化物质的失衡是引起膈肌萎缩的另一重要原因。

2.4 肌纤维重塑 机械通气可改变不同类型的膈肌纤维比例以及肌纤维的原有结构,导致膈肌纤维重塑。目前认为,肌纤维重塑可通过两种途径实现:(1)一种肌纤维向另一种纤维的转变。Yang 等^[24]对小鼠进行机械通气后发现,Ⅰ型肌纤维比例明显减少,而在Ⅰ型纤维区域出现共表达Ⅰ型及Ⅱ型纤维的杂交纤维明显增多。(2)肌纤维的萎缩或肥大,从而引起肌纤维所占比例的改变。Shanely 等^[25]研究表明,机械通气后小鼠Ⅰ型和Ⅱ型膈肌纤维横截面积均缩小,但Ⅱ型纤维萎缩幅度更大,使Ⅰ型纤维所占比例相对增加而致膈肌纤维重塑。肌源性转录因子(myoD)及肌细胞生成素(myogenin)是两种重要的肌源性调控因子,均可促进肌纤维生成,前者以促进Ⅱ型纤维生成为主,后者以促进Ⅰ型纤维生成为主。Racz 等^[26]发现,对小鼠进行机械通气后,膈肌中肌源性转录因子 mRNA 明显降低,而肌细胞生成素 mRNA 则增加,从而引起Ⅱ型纤维增加,Ⅰ型纤维减少,引起膈肌重塑,导致膈肌收缩力下降。可见,机械通气所致膈肌纤维重塑也是导致 VIDD 的重要因素之一。

2.5 肌纤维结构的损伤 肌纤维结构的完整是保证其正常收缩的生理基础,其结构的损伤势必引起膈肌收缩力下降。许多研究表明当肌纤维结构受到破坏之后其收缩力、强直性张力将明显下降^[27]。Sassoon 等^[27]发现,机械通气后兔的膈肌原纤维断裂、线粒体肿胀,受损肌纤维比例较对照组明显增加,且损伤程度与强直性张力下降密切相关。膈肌纤维结构受损可能与以下因素有关:(1)钙蛋白酶活化并水解肌小节蛋白;(2)氧化应激诱导细胞损伤;(3)机械通气时去活动状态的膈肌在恢复正常活动

时出现明显的肌纤维损伤^[25]。

VIDD 的机制错综复杂,各种因素并非独立,而是相互影响。例如:氧化应激可引起肌浆网的损伤,从而导致钙离子的释放,激活钙激酶及胰蛋白酶,引起蛋白及 DNA 的损伤。

3 VIDD 的临床诊断

目前对 VIDD 的临床诊断尚无统一的标准。如果危重患者在机械通气一段时间并恢复正常的呼吸功能后,仍存在脱机困难,在排除营养不良及全身性感染等并发症所致的脱机困难的原因后,应考虑 VIDD 的发生。

4 VIDD 的防治

4.1 机械通气策略的选择 控制通气易引起呼吸肌废用性萎缩、VIDD 的发生,而辅助通气能减少废用性萎缩及 VIDD 的发生。因此,应尽量使用辅助通气模式,保留自主呼吸,减少控制通气时间,尽早脱机。

4.2 抗氧化剂的应用 氧化产物在 VIDD 的发生发展过程中起到重要作用,因此,使用抗氧化剂是防治 VIDD 的一种重要的方法。有研究^[23]表明,给外科重症患者补充维生素 E 和维生素 C 后,机械通气时间较对照组缩短。

4.3 蛋白酶抑制剂的应用 蛋白酶抑制剂可以通过阻断蛋白酶对膈肌纤维的分解从而防治 VIDD 的发生。动物试验表明,亮氨酸(溶酶体、钙激酶的抑制剂)及 E-64d(钙蛋白酶抑制剂)能够明显减轻机械通气所致的膈肌萎缩^[25,28]。但仅在动物实验阶段,临床尚需进一步研究。

综上所述,VIDD 的发病机制主要有膈肌收缩能力下降、废用性萎缩、氧化应激、肌纤维结构异常、肌纤维损伤等。因此,可以通过选择恰当的通气模式、尽早恢复膈肌运动、应用抗氧化剂及蛋白酶抑制剂等来防治 VIDD。但目前尚缺乏 VIDD 的临床研究,还没有建立起规范的诊断标准和有效的治疗方案,因此很多工作亟待完成。

参考文献

[1] Marc D, Ghislaine GR. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170: 1141-1142.
[2] Anzueto A, Peters JI, Tobin MJ, et al. Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on dia-

phragmatic function in healthy adult baboons. *Crit Care Med*, 1997, 25: 1187-1190.
[3] Radell PJ, Remahl S, Nichols DG, et al. Effects of prolonged mechanical ventilation and inactivity on piglet diaphragm function. *Intensive Care Med*, 2002, 28: 358-364.
[4] Sassoos CS, Caiozzo VJ, Manka A, et al. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol*, 2002, 92: 2585-2595.
[5] Powers SK, Shanely RA, Coombes JS, et al. Mechanical ventilation results in progressive contractile dysfunction in the diaphragm. *J Appl Physiol*, 2002, 92: 1851-1858.
[6] Sassoos CS, Zhu E, Caiozzo VJ. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170: 626-632.
[7] Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1327-1335.
[8] Shanely RA, Gammeren DV, De Ruisseau KC, et al. Mechanical ventilation depresses protein synthesis in the rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170: 994-999.
[9] Rice AJ, Nakayama HC, Haverkamp HC, et al. Controlled versus assisted mechanical ventilation effects on respiratory motor output in sleeping humans. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168: 92-101.
[10] Mier A, Brophy C, Moxham J, et al. Influence of lung volume and rib cage configuration on transdiaphragmatic pressure during phrenic nerve stimulation in man. *Respir Physiol*, 1990, 80: 193-202.
[11] Thomason DB, Biggs RB, Booth FW. Protein metabolism and beta-myosin heavy-chain mRNA in unweighted soleus muscle. *Am J Physiol*, 1989, 257: 300-305.
[12] De Ruisseau KC, Shanely RA, Akunuri N, et al. Diaphragm unloading via controlled mechanical ventilation alters the gene expression profile. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172: 1267-1275.
[13] Shanely RA, Coombes JS, Zergeroglu AM, et al. Short-duration mechanical ventilation enhances diaphragmatic fatigue resistance but impairs force production. *Chest*, 2003, 123: 195-201.
[14] Criswell DS, Powers SR, Herb RA, et al. Mechanism of specific force deficit in the senescent rat diaphragm. *Respir Physiol*, 1997, 107: 149-155.
[15] Knisely AS, Leal SM, Singer DB. Abnormalities of

- diaphragmatic muscle in neonates with ventilated lungs. *J Pediatr*, 1988, 113: 1074-1077.
- [16] Gayan RG, Paepe K, Cadot P, et al. Detrimental effects of short-term mechanical ventilation on diaphragm function and IGF-I mRNA in rats. *Intensive Care Med*, 2003, 29: 825-833.
- [17] Smith IJ, Dodd SL. Calpain activation causes a proteasome-dependent increase in protein degradation and inhibits the Akt signalling pathway in rat diaphragm muscle. *Exper Physiol*, 2006, 92: 561-573.
- [18] De Ruisseau KC, Kavazis AN, Deering MA, et al. Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm. *J Appl Physiol*, 2005, 98: 1314-1321.
- [19] McClung JM, Kavazis AN, DeRuisseau KC, et al. Caspase-3 regulation of diaphragm myonuclear domain during mechanical ventilation-induced atrophy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175: 150-159.
- [20] Falk DJ, De Ruisseau KC, Van Gammeren DL, et al. Mechanical ventilation promotes redox status alterations in the diaphragm. *J Appl Physiol*, 2006, 101: 1017-1024.
- [21] Tidball JG, Spencer MJ. Expression of a calpastatin transgene slows muscle wasting and obviates changes in myosin isoform expression during murine muscle disuse. *J Physiol*, 2002, 545: 819-828.
- [22] Grune T, Merker K, Sandig G, et al. Selective degradation of oxidatively modified protein substrates by the proteasome. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 305: 709-718.
- [23] Betters JL, Criswell DS, Shanely RA, et al. Trolox attenuates mechanical ventilation-induced diaphragmatic dysfunction and proteolysis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170: 1179-1184.
- [24] Yang L, Luo J, Bourdon J, et al. Controlled mechanical ventilation leads to remodeling of the rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 135-140.
- [25] Shanely RA, Zergeroglu MA, Lennon SL, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 1369-1374.
- [26] Racz GZ, Gayan Ramirez G, Testelmans D, et al. Early changes in rat diaphragm biology with mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168: 297-304.
- [27] Sassoon CS, Caiozzo VJ, Manka A, et al. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol*, 2002, 92: 2585-2595.
- [28] Maes K, Testelmans D, Powers S, et al. Leupeptin inhibits ventilator-induced diaphragm dysfunction in rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175: 1134-1138.

(上接第 284 页)

- [19] Kintscher U, Unger T. Vascular protection in diabetes: a pharmacological view of angiotensin II type 1 receptor blockers. *Acta Diabetol*, 2005, 42(Suppl 1): S26-S32.
- [20] Imai J, Katagiri H, Yamada T, et al. Cold exposure suppresses serum adiponectin levels through sympathetic nerve activation in mice. *Obesity (Silver Spring)*, 2006, 14: 1132-1141.
- [21] Fasshauer M, Klein J, Neumann S, et al. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*, 2001, 507: 142-146.
- [22] Nowak L, Adamczak M, Wiecek A. Blockade of sympathetic nervous system activity by rilmenidine increases plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 2005, 18: 1470-1475.
- [23] Tanida M, Shen J, Horii Y, et al. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2007, 232: 390-397.
- [24] Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab*, 2007, 6: 55-68.