综述

文章编号:1000-5404(2006)07-0736-02

机械通气诱导膈肌功能不全的研究进展

刘 刚,李军梅,李香彭,杨和平 (第三军医大学西南医院呼吸内科,重庆 400038)

机械通气是治疗严重呼吸衰竭患者的一种呼吸支持疗法,可为呼吸衰竭的各种病因治疗争取时间和创造条件,挽救患者的生命。但是近年来发现机械通气是一把双刃剑。有利的是:能够支持气体交换;逆转呼吸肌疲劳;在脓毒血症时预防肌纤维的损伤;休克时减少和防止由于呼吸肌作功增强造成的呼吸肌血流的"窃流现象",从而恢复和支持重要器官的血液供应[1];不利的是:除了能够导致感染、气压伤、氧中毒、气道损伤、心血管功能受损和通气诱导的肺损伤等主要并发症外[2],最近多项研究提示,机械通气时,膈肌的去负载失活是诱导膈肌功能失调的一个重要原因。这一原因直接导致了临床上撤机的失败。临床上把这种现象定义为机械通气诱导膈肌功能不全(ventilation-induced diaphragmatic dysfunction, VIDD)。现就目前机械通气诱导膈肌功能不全的研究进展综述如下。

1 VIDD的诊断标准

临床上呼吸肌功能不全和呼吸泵衰竭是撤机失败的最常见的原因。越来越多的证据提示机械通气可诱导膈肌功能不全,导致撤机失败。从而引出了对VIDD的关注。目前,VIDD的诊断标准是[3]:①有控制性机械通气(controlled mechanical ventilation,CMV)治疗一段时间的病史。②典型的临床表现是:CMV治疗一段时间后,患者撤机失败。这种撤机失败与患者呼吸肌功能不全相关联。③在ICU病房中,排除其他已知引起呼吸肌无力的原因如:休克、脓毒血症、营养不良、电解质紊乱和后天获得性神经肌肉障碍。

2 VIDD研究概况

2.1 动物实验研究概况

动物实验研究一致显示,CMV可以导致膈肌肌力的下降,这在CMV早期即可出现[4,5],并随着机械通气时间的延长而加重,同时膈肌的耐力也受到不利的影响。对离体膈肌肌条力学研究表明,控制性机械通气最早在12 h内,膈肌收缩性能即出现快速、递进、严重的下降[5,6]。在控制性机械通气1~3 d后,膈肌最大等长收缩下降30%~50%,强直性张力在24 h后下降86%,72 h后下降44%。强直性张力下降的原因与膈肌肌原纤维异常的体积密度有关[5]。在对不同种类动物完整膈肌的活体研究中表明,膈神经最大和次最大刺激频率下,经膈压也显著性减少40%~50%[4,5],这种现象的发生呈现出时间依赖性。CMV后膈肌肌力的下降与肺容积和腹部顺应性的变化无关,膈神经水平的神经冲动传导正常,神经肌肉接头完整[4]。但是在CMV之后,肌肉的复合动作电位下降,提示肌纤维肌膜兴奋性和兴奋收缩耦联受损[4]。

作者简介:刘 刚(1963-),男,重庆市垫江县人,博士,副主任医师,副教授,主要从事COPD、呼吸系统感染的基础及临床方面的研究。电话:(023)68754115,E-mail: Liugang6399@sohu.com

收稿日期:2005-12-08;修回日期:2006-02-31

2.2 临床研究概况

在临床上由于大量多重复合因素的存在(例如,基础的疾病状态、药物治疗、不同的机械通气模式),以及由于器械限制无法正确评估危重患者的膈肌功能等,对患者VIDD的研究仍有相当多的困难。但一些研究提示,VIDD的确可能存在于人类的个体中。Knisely等对机械通气的新生儿进行对比研究发现,13个新生儿接受机械通气12 d或更多天数,死后的组织病理学分析揭示患儿存在广泛的膈肌纤维萎缩,而这些变化在通气7 d或不足7 d的26个婴儿的膈肌中没有出现。Watson等[6]通过对不同基础疾病、病情稳定的33个机械通气患者膈神经超大磁刺激后发现,患者颤搐经膈压减少到正常人的50%。这些研究间接证明了VIDD也同样存在于人类。

3 机械通气诱导VIDD的发生机制

3.1 肌肉萎缩

大多数实验研究已证实,机械通气后膈肌质量减少和/或肌肉纤维萎缩[7,8],机械通气后膈肌蛋白合成减少,蛋白水解增加[9,10],胰岛素样生长因子mRNA的水平在大鼠机械通气24 h后减少。在哺乳动物细胞中有3种主要的蛋白水解酶体系(溶酶体蛋白酶、calpins和proteasome),在CMV期间,肌肉中calpins和proteasome被激活[10]。在体内calpins不是完全的降解蛋白质,而是把蛋白质分解成肽链,然后交给proteasome完成降解工作。Proteasome有两种存在形式:26S proteasome降解蛋白质是能量依赖性的、泛素介导的过程,在某些疾病状态下(癌症、AIDS、创伤)是导致肌肉萎缩的主要原因;20S proteasome是分解氧化的蛋白质,不需要泛素和能量。经过CMV的大鼠,20S proteasome的活性增加500%,同时动物膈肌氧化应激诱导的蛋白修饰也增加,提示氧化应激是VIDD中膈肌萎缩发病的关键因素。

尽管活体研究表明CMV后膈肌肌力产生能力的减少不能单独用肌肉萎缩来解释,但膈肌废用的确进一步阻碍了最大经膈压的产生。况且,因为活体中膈肌疲劳的易感性同最大强度呈反比关系,一旦脱机,自主呼吸恢复时,膈肌萎缩就增加膈肌疲劳的危险性。

3.2 氧化应激

机械通气诱导膈肌功能不全与氧化应激增强有关,CMV后可检测到蛋白质氧化和脂质过氧化产物持续增多[10],其氧化修饰在CMV 6 h后开始出现,发展非常迅速[11]。抗氧化物酶、超氧化物歧化酶的活性也相应增高,提示机体出现代偿性抗氧化防御反应增强,以消除氧化应激诱导的细胞损伤。Zergeroglu等[11]研究发现,机械通气诱导膈肌不同分子质量的200×10^3、128×10^3、85×10^3和40×10^3难溶蛋白质的氧化。这些发现使肌动蛋白40×10^3和/或肌球蛋白200×10^3在CMV期间发生氧化修饰成为可能。也间接证明了氧化应激导致膈肌的萎缩和功能不全。

3.3 结构损伤

Sassoon[5]和Bernard[8]研究发现,兔在CMV 2~3 d后出现

异常的膈肌肌纤维亚细胞结构的变化，损伤改变包括：肌纤维膜断裂、脂质体空泡增多和异常小线粒体膜灶性断裂。在其他机械通气模型动物的肋间肌也发现同样的改变，而后肢肌肉的亚细胞结构无变化。除此之外，CMV 后，膈肌肌力下降与异常肌纤维结构有显著相关性。肌纤维结构损伤的确切机制仍不清楚，可能与以下因素有关：①calpain 的激活[10]，从而有能力降解一些肌节蛋白；②直接的细胞损伤继发于氧化应激反应[10]；③在机械通气时造成了膈肌去活动状态，当肌肉从零重力状态恢复到正常活动时出现了明显的肌纤维损伤[12]。已知肌肉在失负荷状态下一段时间后，肌肉收缩的恢复同其诱导肌纤维损伤的易感性增加相关联[13]。因此，这些发现提示 VIDD 的另一个重要的改变可能是：撤机时，患者自主呼吸恢复，膈肌重新开始收缩，这导致膈肌收缩诱导肌纤维损伤的易感性增加。

3.4　肌纤维重塑

在分子水平，传统肌纤维是根据肌球蛋白分子中肌球蛋白重链亚型进行分类的，即分为慢收缩纤维（Ⅰ型）和快收缩纤维（Ⅱ型）。肌纤维适应性变化改变了整个肌球蛋白重链的组成[1]。短期的（少于 48 h）和长期的 CMV 都可导致膈肌肌球蛋白重链成分发生适应性改变。Shanely 等[10]研究发现大鼠持续控制性机械通气 18 h 后，Ⅰ型和Ⅱ型纤维的数量减少，同时大量Ⅱ型纤维出现较大程度的萎缩。与上述研究一致，其他研究人员也发现 24 h 机械通气后，Ⅱa 型和Ⅱb 型纤维肌球蛋白亚型的转录水平减少约 20%[14]。兔子经过 2 d 的控制性机械通气后，呼吸肌萎缩，Ⅱa 型和 Ⅱb 型纤维的横断面积减少。短期 CMV 后，肌球蛋白重链亚型出现从快到慢的转变，因慢收缩Ⅰ型纤维收缩力较快收缩Ⅱ型纤维收缩力低，故膈肌纤维最大收缩力下降[15]。长期 CMV 后，膈肌肌球蛋白重链亚型显示不同的表现形式[5]，出现所谓的杂交纤维，即在同一肌纤维中出现慢和快肌球蛋白重链亚型的复合表达。这些杂交纤维是由Ⅰ型纤维转变而形成的[6]。杂交纤维进而向Ⅱa 型纤维转变。

Belcastro 等[16]研究提示生肌转录因子调节蛋白的表达也出现相应的改变，肌生成决定因子 MyoD 和 Myogenin 可能在上述所描述的肌纤维重塑过程中起重要的作用。大鼠控制性机械通气 24 h 后，可引起膈肌 MyoD 的转录水平增加，Myogenin 的表达减少。尽管 MyoD 和 Myogenin 的主要功能是促进胚胎发育过程中肌肉的生成，但是这些转录因子也在肌肉损害修复过程中起重要作用，并且也能影响成年肌肉慢与快纤维类型的特异发展[17]。

4　展望

目前研究提示机械通气不仅导致肺损伤[2]，亦可导致呼吸肌的衰竭和损害。因此，需要加强这一领域的研究以明确 VIDD 的发生机制，以及在机械通气期间如何预防和逆转 VIDD 的发生发展。同时将这一观点引入临床，使临床医师了解到膈肌不是一个生物学上的惰性器官，不能轻易的被呼吸器所取代。这一重要的呼吸泵既有很好的环境适应性同时也易受到损害。

关键词：机械通气；膈肌功能不全；机制
中图法分类号：R565.02　　**文献标识码**：A

参考文献：

[1] EBIHARA S, HUSSAIN S N, 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.

[2] American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, Societe de Reanimation de Langue Francaise. International consensus conferences in intensive care medicine: ventilator-associated lung injury in ARDS[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(6): 2118 - 2124.

[3] VASSILAKOPOULOS T, PETROF B J. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(3): 336 - 341.

[4] RADELL P J, REMAHL S, NICHOLS D G, *et al*. Effects of prolonged mechanical ventilation and inactivity on piglet diaphragm function[J]. Intensive Care Med, 2002, 28(3): 358 - 364.

[5] SASSOON C S, CAIOZZO V J, MANKA A, *et al*. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation[J]. J Appl Physiol, 2002, 92(6): 2585 - 2595.

[6] WATSON A C, HUGHES P D, LOUISE-HARRIS M, *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.

[7] ANZUETO A, PETERS J I, TOBIN M J, *et al*. Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on diaphragmatic function in healthy adult baboons[J]. Crit Care Med, 1997, 25(7): 1187 - 1190.

[8] BERNARD N, MATECKI S, PY G, *et al*. Effects of prolonged mechanical ventilation on respiratory muscle ultrastructure and mitochondrial respiration in rabbits[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(1): 111 - 118.

[9] DERUISSEAU K C, KAVAZIS A N, DEERING M A, *et al*. Mechanical ventilation induces alterations of the ubiquitin-proteasome pathway in the diaphragm[J]. J Appl Physiol, 2005, 98(4): 1314 - 1321.

[10] SHANELY R A, ZERGEROGLU M A, LENNON S L, *et al*. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002,166(10): 1369 - 1374.

[11] ZERGEROGLU M A, MCKENZIE M J, SHANELY R A, *et al*. Mechanical ventilation-induced oxidative stress in the diaphragmp[J]. J Appl Physiol, 2003, 95(3): 1116 - 1124.

[12] RILEY D A, THOMPSON J L, KRIPPENDORF B B, *et al*. Review of spaceflight and hindlimb suspension unloading induced sarcomere damage and repair[J]. Basic Appl Myol, 1995, 5(2): 139 - 145.

[13] VIJAYAN K, THOMPSON J L, NORENBERG K M, *et al*. Fiber-type susceptibility to eccentric contraction-induced damage of hindlimb-unloaded rat AL muscles[J]. J Appl Physiol, 2001, 90(3): 770 - 776.

[14] RACZ G Z, GAYAN-RAMIREZ G, DE PAEPE K, *et al*. Early changes in rat diaphragm biology with mechanical ventilation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(3): 297 - 304.

[15] GEIGER P C, CODY M J, MACKEN R L, *et al*. Maximum specific force depends on myosin heavy chain content in rat diaphragm muscle fibers[J]. J Appl Physiol, 2000, 89(2): 695 - 703.

[16] BELCASTRO A N, SHEWCHUK L D, RAJ D A. Exercise-induced muscle injury: a calpain hypothesis[J]. Mol Cell Biochem, 2003, 179(2): 135 - 145.

[17] TALMADGE R J. Myosin heavy chain isoform expression following reduced neuromuscular activity: potential regulatory mechanisms[J]. Muscle Nerve, 2000, 23(5): 661 - 679.

（编辑　薛国文）