

自动触发颤搐性气道内压对机械通气撤机患者膈肌功能及相关影响因素的分析

郭泰民¹ 周银枝¹ 张志强¹ 黎颖琳¹ 邓秋雪¹ 王诗雅²

陆广生³ 卿琪² 孙庆文² 徐远达²

¹ 广州医科大学, 广州 510120; ² 广州医科大学附属第一医院重症医学科, 广州 510120;

³ 肇庆市第一人民医院重症医学科, 广东肇庆 526000

通信作者: 徐远达, Email: xuyuanda@sina.com

【摘要】 目的 通过测量机械通气撤机患者的颤搐性气道内压(TwPtr)了解膈肌功能并分析影响膈肌功能的临床因素。方法 纳入2015年12月至2017年3月入住广州医科大学附属第一医院重症医学科有创机械通气时间超过48 h、病情稳定且开始进入撤机阶段的患者进行研究,于患者进入撤机阶段后,利用双向无重复全自动呼吸触发装置监测TwPtr,分析机械通气时间、重症肺部感染、镇静药物使用以及慢性阻塞性肺疾病(COPD)等因素对撤机的影响。结果 共纳入62例患者,其中男性45例,女性17例;年龄(66.8±11.7)岁;23例存在重症肺炎。重症肺炎患者TwPtr绝对值明显低于非重症肺炎患者[cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa): 10.40±5.81比14.35±5.22, P=0.021],但机械通气时间与非重症肺炎患者差异无统计学意义[d: 26(17, 43)比15(11, 36), P=0.091]。在62例机械通气患者中, TwPtr与机械通气时间呈负相关(r=0.414, P=0.002),并且膈肌功能评估后仍需机械通气的时间与TwPtr同样呈负相关性(r=0.277, P=0.039); TwPtr与镇静药物存在线性关系(r=0.220, P=0.040),与是否存在COPD基础疾病无相关性(r=-0.178, P=0.166)。结论 对于机械通气撤机患者,重症肺部感染是影响膈肌功能的因素之一,膈肌功能障碍与镇静药物使用存在一定的相关性。

【关键词】 颤搐性气道内压; 膈肌功能; 机械通气; 撤机; 感染

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2011-872)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200519-00392

Analysis of the function of diaphragm and its influencing factors in mechanical ventilation patients by using fully automatic trigger twitch tracheal pressure

Guo Taimin¹, Zhou Yinzhì¹, Zhang Zhiqiang¹, Li Yinglin¹, Deng Qiuxue¹, Wang Shiya², Lu Guangsheng³, Qing Qi², Sun Qingwen², Xu Yuanda²

¹Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China; ²Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China; ³Department of Critical Care Medicine, the First People's Hospital of Zhaoqing, Zhaoqing 526000, Guangdong, China

Corresponding author: Xu Yuanda, Email: xuyuanda@sina.com

【Abstract】 Objective To understand the function of diaphragm and analyze the clinical factors affecting the function of diaphragm by measuring twitch tracheal pressure (TwPtr) in patients with mechanical ventilation and in the weaning phase. **Methods** Patients with more than 48 hours of invasive mechanical ventilation admitted to the department of critical care medicine of the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from December 2015 to March 2017 were enrolled. After the patient entered the weaning stage, TwPtr of patients was monitored by two-way non repetitive automatic respiratory trigger device, the effects of duration of mechanical ventilation, severe pulmonary infection, sedative application and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on weaning were analyzed. **Results** A total of 62 patients were included, of which 45 were male and 17 were female. The average age was (66.8±11.7) years old. Twenty-three cases had severe pneumonia. The absolute value of TwPtr in severe pneumonia group was lower than that in non-severe pneumonia group [cmH₂O (1 cmH₂O = 0.098 kPa): 10.40±5.81 vs. 14.35±5.22, P = 0.021]. However, there was no significant difference in the duration of mechanical ventilation between the severe pneumonia group and non-severe pneumonia group [days: 26 (17, 43) vs. 15 (11, 36), P = 0.091]. In 62 patients with mechanical ventilation, there was a negative correlation between TwPtr and duration of mechanical ventilation (r = 0.414, P = 0.002), there was also a negative correlation between the duration of mechanical ventilation and TwPtr after the assessment of diaphragm function (r = 0.277, P = 0.039). There was a linear relationship between TwPtr and sedatives (r = 0.220, P = 0.040), but there was no correlation between TwPtr and COPD (r = -0.178, P = 0.166). **Conclusions** For patients in the weaning stage of mechanical ventilation, severe pulmonary infection is one of the factors that affect the diaphragm dysfunction. There is a certain correlation between the diaphragm dysfunction and the use of sedatives.

【Key words】 Twitch tracheal pressure; Diaphragmatic function; Mechanical ventilation; Weaning; Infection

Fund program: National Clinical Key Specialty Construction Projects of China (2011-872)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200519-00392

膈肌是最主要的呼吸肌,膈肌功能障碍影响患者临床预后。有创机械通气是急危重症患者的主要生命支持手段,为病因的控制争取了时间,但长时间机械通气因废用性萎缩常引起膈肌功能障碍,此外,其他因素也可导致膈肌功能障碍。研究表明,感染、镇静药物使用、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等基础疾病均能延长机械通气时间从而引起呼吸肌功能障碍^[1-4],然而膈肌功能的评估方法不一。膈肌功能评估的“金指标”跨膈压(Pdi),需要同时放置胃囊和食道囊,因此衍生出与Pdi相关良好的一些指标,如颤搐性气道内压(TwPtr)^[5]。研究显示,撤机失败患者TwPtr明显降低^[6]。本研究主要对机械通气撤机患者进行TwPtr检测,从而评估膈肌功能,探讨膈肌功能障碍是否与重症肺部感染、机械通气时间、镇静药物使用、COPD基础疾病等影响因素有关。

1 对象与方法

1.1 研究对象:选择2015年12月至2017年3月在广州医科大学附属第一医院重症医学科住院、病情稳定且进入撤机阶段的患者。

1.1.1 入选标准:①年龄>18岁;②有创通气时间>48h;③生命体征平稳,呼吸频率<30次/min。

1.1.2 排除标准:①胸腔闭式引流、合并腹腔高压、近1个月有腹部手术史、妊娠、48h内使用过深镇静或神经肌肉阻滞剂者;②有磁刺激禁忌证,如心脏起搏器、严重心律失常、颈椎损伤或颈椎强直者;③谵妄、癫痫未控制,无法配合检查者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经广州医科大学附属第一医院医学伦理委员会审批(审批号:2014-21),治疗及检测获得患者或近亲属知情同意。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 一般资料:收集患者年龄、性别、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、基础疾病、机械通气时间、重症肺部感染发生情况。符合下列1项主要标准或3项及以上次要标准者即可诊断为重症肺炎^[7]。主要标准:①需行气管插管有创机械通气;②脓毒性休克经积极液体复苏后仍需血管活性药物维持。次要标准:①呼吸频率≥30次/min;②氧合指数(PaO₂/FiO₂)≤250 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);③超过2个肺叶的渗出、浸润;④合并意识障碍;⑤血尿素氮≥7.14 mmol/L;⑥收缩压<90 mmHg需要积极的液体复苏。

1.3.2 TwPtr测量:患者进入撤机阶段能耐受压力支持模式[压力支持通气(PSV)12 cmH₂O, 1 cmH₂O=

0.098 kPa]、生命体征稳定,可开始测量TwPtr。按图1所示,先将双向无重复呼吸全自动触发装置连接上呼吸机管道,在患者暂停饮食的同时回抽胃管避免胃液滞留,充分吸引分泌物保持气道通畅,患者取半坐舒适体位(脊柱与水平夹角约45°),Magstim 200磁波刺激仪最大输出量为2.0 T,输出量可自行调节(0%~100%),应用马蹄形线圈,选择第7颈椎膈神经体表投照,磁波刺激仪同时受NI数据采集卡控制,当接收到患者吸气努力电信号后,同步针对膈神经体表投照释放磁刺激。磁刺激间隔时间需要30s以上,同时密切监测患者的生命体征。重复磁刺激3~5次,取每次TwPtr最大值的平均值。

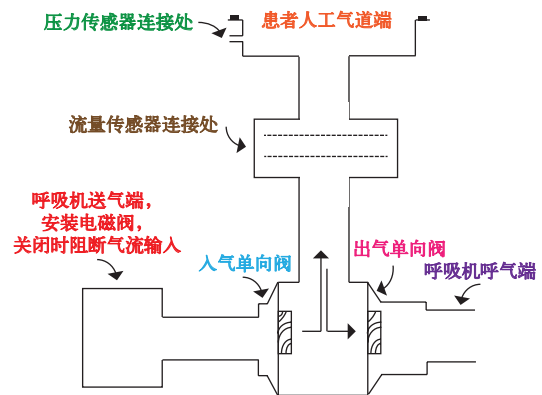
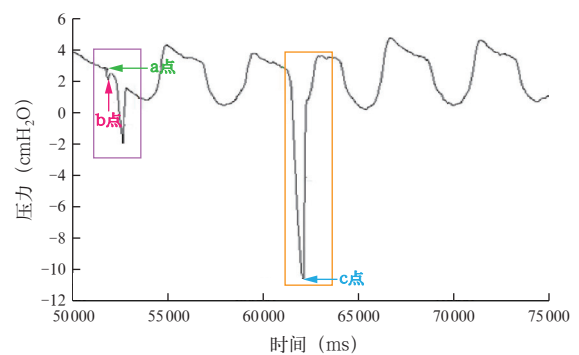


图1 双向无重复呼吸阀连接装置原理图

1.3.3 TwPtr取值(图2):磁刺激前予以空白对照用于判断磁刺激的起始点以及TwPtr数值。分别记录呼气末呼吸阀关闭时(a点);患者自主努力产生吸气负压(由压力传感器检测, -0.005 cmH₂O; b点);触发磁刺激仪刺激膈神经体表投照引起膈肌收缩,监测到密闭气道中的压力改变(c点), TwPtr为c点与b点的压差。



注:a点为呼气末呼吸阀关闭时的压力,b点为患者自主努力产生的吸气负压,c点为触发磁刺激仪刺激膈神经体表投照引起膈肌收缩时的压力;TwPtr为c点与b点的压差

图2 颤搐性气道内压(TwPtr)取值示意图

1.4 统计学分析:使用 SPSS 19.0 软件统计分析数据,用 Origin 8.0 软件进行图形分析。比较重症肺炎患者与非重症肺炎患者各指标的差异,正态分布计量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较用配对 t 检验;非正态分布计量数据以中位数(四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 检验。TwPtr 与通气时间的关系采用回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况:入选 62 例患者中男性 45 例,女性 17 例;年龄 (66.8 ± 11.7) 岁。根据临床资料、影像和实验室检查等指标,由该患者的主治医师和上级主任医师确诊,其中 39 例存在重症肺炎,其余 23 例为非重症肺炎。两组患者性别、年龄比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$; 表 1)。

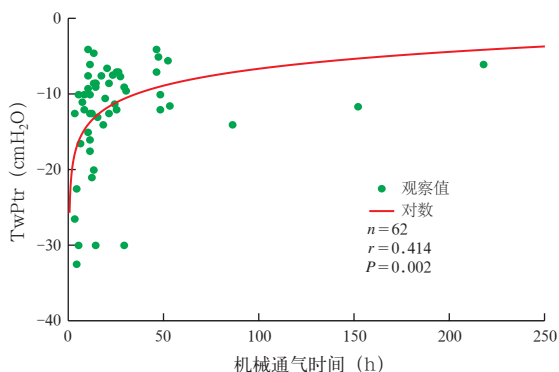
表 1 是否存在重症肺炎两组机械通气撤机患者一般资料

组别	例数 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	女性 [例(%)]	机械通气时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	TwPtr (cmH_2O , $\bar{x} \pm s$)
重症肺炎组	39	64.6 ± 11.7	13 (33.3)	26 (17, 43)	-10.40 ± 5.81
非重症肺炎组	23	70.4 ± 11.1	4 (17.4)	15 (11, 36)	-14.35 ± 5.22
t/χ^2 值		0.068	1.848	1.691	9.568
P 值		0.064	0.242	0.091	0.021

注: TwPtr 为颤搐性气道内压; $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$

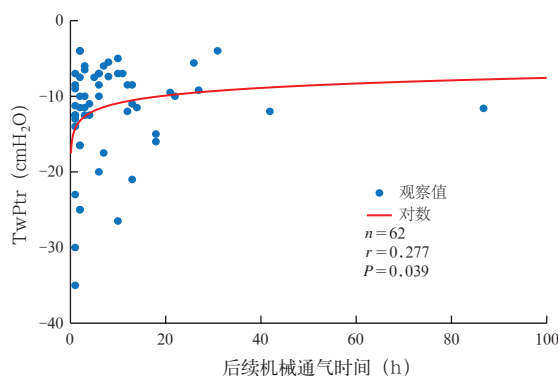
2.2 TwPtr 与肺部感染的关系(表 1):重症肺炎患者 TwPtr 绝对值低于非重症肺炎患者 ($P < 0.05$),且两者间机械通气时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。说明重症肺部感染是影响膈肌功能的因素之一。

2.3 TwPtr 与机械通气时间的关系:在机械通气患者中,膈肌功能(TwPtr)与机械通气时间呈负相关 ($r = 0.414, P = 0.002$; 图 3);膈肌功能评估后仍需机械通气的时间与 TwPtr 呈负相关 ($r = 0.277, P = 0.039$; 图 4)。



注: TwPtr 为颤搐性气道内压; $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$

图 3 撤机阶段患者机械通气时间与 TwPtr 的关系



注: TwPtr 为颤搐性气道内压; $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$

图 4 膈肌功能评估后撤机阶段患者 后续机械通气时间与 TwPtr 的关系

2.4 TwPtr 与镇静药物和基础疾病的关系:TwPtr 与镇静药物存在线性关系 ($r = 0.220, P = 0.040$),与 COPD 基础疾病无相关性 ($r = -0.178, P = 0.166$)。

3 讨论

无急性慢性神经肌肉疾病基础的 ICU 患者发生全身肌无力的现象正受到关注,这种现象被称为 ICU 获得性肌无力 (ICU-AW)^[8],其是导致 ICU 患者病死率升高的重要原因之一^[9]。膈肌是最主要的呼吸肌,膈肌出现功能下降是 ICU-AW 的关键部分^[10],膈肌功能下降导致患者机械通气时间延长、困难脱机、拔管后再插管、ICU 住院时间延长、并发症增加,大量医疗资源被占用^[11]。在日常诊治过程中,疾病严重程度、严重脓毒症甚至多器官功能障碍、有创机械通气、营养、各种镇静镇痛、肌松或大剂量激素药物等均可对膈肌和全身肌肉功能产生影响。

本研究显示,重症肺炎患者的膈肌收缩功能较非重症肺炎患者差, TwPtr 在重症肺炎患者中更低,与既往动物实验结果一致^[12-16],表明感染能迅速降低膈肌收缩功能。考虑危重症患者中重症肺部感染与膈肌功能障碍明显相关,是脱机困难的独立危险因素^[17]。感染能影响膈肌线粒体功能,导致肌肉快纤维和慢纤维破坏及断裂,肌肉纤维受损的机制有^[18]: ① 钙蛋白酶活化; ② 氧化应激上调钙激酶的活性,加速膈肌和其他骨骼肌肌纤维的破坏,并提高蛋白酶体活性,分解肌纤维; ③ 严重感染能激活膈肌蛋白水解,上调钙激酶以及泛素-蛋白水解酶系统 (UPP) 活性从而促进蛋白降解; ④ 感染直接降低膈肌收缩蛋白功能,前期大量动物研究表明脓毒症与膈肌功能障碍密切相关,脓毒症使膈肌强度下降、疲劳易感性增加甚至膈肌静息膜动作电位降低; ⑤ 细菌毒素和低循环关注在膈肌功能障碍中同

样发挥了重要作用,微循环灌注减少和氧输送下降、氧耗量增加使肌肉利用代谢底物的能力下降,上述均是重症感染导致机械通气相关性膈肌功能障碍的机制。

本研究显示,膈肌收缩功能与机械通气时间呈曲线性关系,随着通气时间的延长,膈肌收缩功能呈曲线下下降趋势。2007 年 Hermans 等^[2]首次发现并阐述了机械通气时间与膈肌功能二者之间的关系,发现膈肌功能下降随通气时间的延长呈对数函数关系趋势;Hua 等^[19]发现,在间歇正压通气(IPPV)模式下,随通气时间的延长,膈肌功能呈 Logistic 函数下降关系,与本研究结果一致。本研究中通过分析后续机械通气时间与膈肌功能的关系还发现,膈肌功能障碍患者后续机械通气时间更长,提示膈肌功能与机械通气时间互为因果,膈肌功能障碍是引起患者撤机失败的原因,我们在撤机过程中即使保留了自主呼吸努力,膈肌功能仍会随机械通气时间的延长持续下降进一步受损,提示膈肌功能障碍受多种因素影响^[15]。

研究证实镇静剂可对膈肌功能产生影响,危重症患者如重度急性呼吸窘迫综合征(ARDS),为了减少人机不同步,常按需应用镇静镇痛药物甚至肌松剂^[20]。本研究显示,镇静药物与膈肌功能存在线性相关,因此,对于使用过镇静镇痛治疗的患者,除了把握适应证,进入撤机阶段后应注意早期康复锻炼。

本研究显示, COPD 等基础疾病与膈肌功能无相关性,可能是进入撤机阶段的 COPD 患者虽然各种因素使膈肌收缩功能受到影响,但随着气道阻力的下降,肺过度充气得到改善,使膈面曲率半径有所减小,膈肌纤维的初长度得以优化,最终使膈肌收缩力得到提高^[21]。

本研究存在诸多不足之处,首先,纳入患者在机械通气早期呼吸支持力度高,考虑肺保护没有外接非重复呼吸回路,未能获得重症肺炎患者及非重症肺炎患者 TwPtr 基线值,后续研究需要进一步完善;其次,本研究只笼统区分了是否使用过镇静剂,没有进一步区分镇静剂的种类、剂量、疗程等因素对膈肌功能的影响;最后,纳入分析的患者虽然都有呼吸衰竭,但病因多、基础疾病多,后续研究需要增加各病种的数量,进一步分析。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Barreiro E, Comtois AS, Mohammed S, et al. Role of heme oxygenases in sepsis-induced diaphragmatic contractile dysfunction and oxidative stress [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002,

283 (2): L476-484. DOI: 10.1152/ajplung.00495.2001.

[2] Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175 (5): 480-489. DOI: 10.1164/rccm.200605-6650C.

[3] Modawal A, Candadai NP, Mandell KM, et al. Weaning success among ventilator-dependent patients in a rehabilitation facility [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2002, 83 (2): 154-157. DOI: 10.1053/apmr.2002.29614.

[4] Wu YK, Kao KC, Hsu KH, et al. Predictors of successful weaning from prolonged mechanical ventilation in Taiwan [J]. *Respir Med*, 2009, 103 (8): 1189-1195. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.02.005.

[5] 罗杰英, 韩小彤, 樊麦英, 等. 膈肌功能评估在撤机中的指导意义 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (11): 1035-1038. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.016.

[5] Luo JY, Han XT, Fan MY, et al. Guiding significance of diaphragm function evaluation in ventilation weaning [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (11): 1035-1038. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.11.016.

[6] Buscher H, Valta P, Boie T, et al. Assessment of diaphragmatic function with cervical magnetic stimulation in critically ill patients [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2005, 33 (4): 483-491. DOI: 10.1177/0310057X0503300410.

[7] 江梅, 黎毅敏, 郑劲平. 《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南》方法学 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94 (5): 335-337. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.05.007.

[7] Jiang M, Li YM, Zheng JP. "Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of ventilator-associated pneumonia" methodology [J]. *Natl Med J China*, 2014, 94 (5): 335-337. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.05.007.

[8] Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness [J]. *Chest*, 2007, 131 (5): 1541-1549. DOI: 10.1378/chest.06-2065.

[9] Callahan LA. Invited editorial on "acquired respiratory muscle weakness in critically ill patients: what is the role of mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction?" [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2009, 106 (2): 360-361. DOI: 10.1152/jappphysiol.91486.2008.

[10] de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, et al. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (10 Suppl): S309-S315. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b6e64c.

[11] Cooper LM, Linde-Zwirble WT. Medicare intensive care unit use: analysis of incidence, cost, and payment [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (11): 2247-2253. DOI: 10.1097/01.ccm.0000146301.47334.bd.

[12] Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (10 Suppl): S354-S367. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b6e439.

[13] Supinski GS, Wang W, Callahan LA. Caspase and calpain activation both contribute to sepsis-induced diaphragmatic weakness [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2009, 107 (5): 1389-1396. DOI: 10.1152/jappphysiol.00341.2009.

[14] van Hees HW, Schellekens WJ, Linkels M, et al. Plasma from septic shock patients induces loss of muscle protein [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (5): R233. DOI: 10.1186/cc10475.

[15] Peruchi BB, Petronilho F, Rojas HA, et al. Skeletal muscle electron transport chain dysfunction after sepsis in rats [J]. *J Surg Res*, 2011, 167 (2): e333-338. DOI: 10.1016/j.jss.2010.11.893.

[16] Mofarrah M, Sigala I, Guo Y, et al. Autophagy and skeletal muscles in sepsis [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (10): e47265. DOI: 10.1371/journal.pone.0047265.

[17] Demoule A, Jung B, Prodanovic H, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact: a prospective study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188 (2): 213-219. DOI: 10.1164/rccm.201209-1668OC.

[18] 张常晶, 马少林, 朱晓萍. 危重病膈肌功能障碍的影响因素及其机制 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38 (3): 215-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.03.016.

[18] Zhang CJ, Ma SL, Zhu XP. Influencing factors and mechanism of diaphragm dysfunction in critically ill patients [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2015, 38 (3): 215-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.03.016.

[19] Hua DM, Liang YH, Xie YK, et al. Use of twitch mouth pressure to assess diaphragm strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 187 (3): 211-216. DOI: 10.1016/j.resp.2013.04.012.

[20] Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, et al. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32 (10): 1515-1522. DOI: 10.1007/s00134-006-0301-8.

[21] Mergoni M, Costa A, Primavera S, et al. Assessment of various new predictive parameters of the outcome of mechanical ventilation weaning [J]. *Minerva Anestesiol*, 1996, 62 (5): 153-164.

(收稿日期: 2020-05-19)