

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.15.023

脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者膈肌功能变化及其与院内死亡的关系

古 豫,李 莹,杨 坤,田小雨,王承德,赵景成[△]

北京中医医院怀柔医院急诊科,北京 101400

摘要:目的 探讨脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者膈肌功能变化及其与院内死亡的关系。方法 选取 2016 年 5 月至 2023 年 5 月该院收治的 222 例脓毒症相关 ARDS 患者作为 ARDS 组,222 例未合并 ARDS 的脓毒症患者作为非 ARDS 组,72 例门诊健康体检者作为对照组。根据氧合指数将 ARDS 组患者分为轻度组、中度组和重度组。所有受试者均接受膈神经刺激测试、胸部 B 超检查评估膈肌功能,统计 ARDS 组患者院内死亡情况,收集相关临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析膈肌功能参数对脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡的预测价值。结果 ARDS 组颤搐性跨膈压(PdiTw)为(23.15±3.26)cmH₂O,低于非 ARDS 组的(30.12±1.26)cmH₂O 和对照组的(35.62±2.16)cmH₂O,ARDS 组吸气末膈肌厚度(DTei)为(1.32±0.23)mm,低于非 ARDS 组的(1.85±0.26)mm 和对照组的(2.12±0.35)mm,ARDS 组呼气末膈肌厚度(DTee)为(1.52±0.26)mm,低于非 ARDS 组的(2.36±0.30)mm 和对照组的(2.54±0.51)mm,ARDS 组膈肌增厚分数(DTF)为(16.32±2.95)%,低于非 ARDS 组的(32.15±6.26)%和对照组的(50.12±6.32)%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。重度组 PdiTw、DTei、DTee、DTF 均低于中度组和轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。222 例脓毒症相关 ARDS 患者死亡 100 例,存活 122 例。死亡组 PdiTw、DTei、DTee、DTF 均低于存活组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,器官衰竭个数 ≥ 2 个、高急性生理与慢性健康状况评分是脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡的危险因素($P<0.05$);PdiTw、DTF 升高是脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡的保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,PdiTw 和 DTF 联合检测预测脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡的曲线下面积为 0.909。结论 脓毒症相关 ARDS 患者存在明显膈肌功能障碍,并且与病情加重及院内死亡有关,PdiTw 和 DTF 有望作为脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡预测的标志物。

关键词:脓毒症; 膈肌功能; 院内死亡; 颤搐性跨膈压; 膈肌增厚分数; 双颈前膈神经磁刺激

中图法分类号:R631;R565

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)15-2260-06

Changes of diaphragm function and its relationship with in-hospital mortality in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome

GU Yu, LI Ying, YANG Kun, TIAN Xiaoyu, WANG Yongde, ZHAO Jingcheng[△]

Department of Emergency, Huairou Hospital, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101400, China

Abstract: Objective To investigate the changes of diaphragm function in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) and its relationship with in-hospital mortality. **Methods** A total of 222 patients with sepsis-related ARDS admitted to the hospital from May 2016 to May 2023 were selected as the ARDS group, 222 patients with sepsis without ARDS were selected as the non-ARDS group, and 72 healthy outpatients were selected as the control group. According to oxygenation index, ARDS patients were divided into mild group, moderate group and severe group. All subjects underwent phrenic nerve stimulation test and chest B ultrasound examination to evaluate diaphragmatic function. The in-hospital mortality of patients in the ARDS group was counted, and relevant clinical data were collected. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of in-hospital death in patients with sepsis related ARDS, and receiver operating characteristics (ROC) curve was used to analyze the predictive value of diaphragm function parameters on in-hospital mortality in patients with sepsis related ARDS. **Results** The twitch transdiaphragmatic pressure (PdiTw) in ARDS group was (23.15±3.26) cmH₂O, which was lower than (30.12±1.26) cmH₂O in non-ARDS group and (35.62±2.16) cmH₂O in control group. The end-inspiration diaphragm thickness (DTei) in the ARDS group was (1.32±0.23) mm, which was lower than (1.85±0.26) mm in the

non-ARDS group and (2.12 ± 0.35) mm in the control group. The end-expiratory diaphragm thickness (DT-ee) in the ARDS group was (1.52 ± 0.26) mm, which was lower than (2.36 ± 0.30) mm in the non-ARDS group and (2.54 ± 0.51) mm in the control group. The diaphragmatic thickening fraction (DTF) in ARDS group was $(16.32 \pm 2.95)\%$, which was lower than that in non-ARDS group $(32.15 \pm 6.26)\%$ and control group $(50.12 \pm 6.32)\%$, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). PdiTw, DTei, DTee, and DTF in the severe group were lower than those in the moderate and mild groups, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Among 222 patients with sepsis-associated ARDS, 100 died and 122 survived. PdiTw, DTei, DTee and DTF in the death group were lower than those in the survival group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the number of organ failure ≥ 2 and high acute physiology and chronic health evaluation score were risk factors for in-hospital mortality in patients with sepsis-related ARDS ($P < 0.05$). Increased PdiTw and DTF were protective factors for in-hospital mortality in patients with sepsis-associated ARDS ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of combined detection of PdiTw and DTF for predicting in-hospital mortality of sepsis-associated ARDS patients was 0.909. **Conclusion** Patients with sepsis-related ARDS have obvious diaphragmatic dysfunction, which is related to the aggravation of the condition and in-hospital mortality. PdiTw and DTF are expected to be used as markers for predicting in-hospital mortality in patients with sepsis-related ARDS.

Key words: sepsis; diaphragm function; in-hospital death; twitching transdiaphragmatic pressure; diaphragmatic thickening fraction; magnetic stimulation of the bilateral anterior cervical phrenic nerve

脓毒症是一种危及生命的多器官功能障碍性疾病,由宿主对感染反应失衡导致,据统计,2017 年全球脓毒症发病估计为 4 800 万人,其中 1 100 万人因脓毒症而死亡^[1]。急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是脓毒症患者入住重症监护病房(ICU)的常见原因,脓毒症也是导致 ARDS 的常见危险因素^[2]。有研究表明,呼吸肌尤其是膈肌功能障碍与呼吸衰竭密切相关^[3]。脓毒症动物模型表明,脂多糖可激活 Toll 样受体 4 信号通路诱导全身炎症反应,进而激活泛素-蛋白酶体途径促进肌肉蛋白水解,导致肌肉萎缩^[4]。影像学研究发现脓毒症患者入住 ICU 时已出现膈肌功能障碍,表现为膈肌移动度及膈肌增厚分数减低^[5],但是膈肌功能变化是否与脓毒症相关 ARDS 患者院内结局存在关联尚不清楚,如果能证实二者之间的关系,可通过膈肌功能评估为脓毒症预后预测提供有效参考依据,并且为脓毒症合并 ARDS 治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2023 年 5 月本院收治的 222 例脓毒症相关 ARDS 患者作为 ARDS 组,男 123 例,女 99 例;年龄 48 ~ 64 岁,平均 (55.41 ± 5.03) 岁;体质指数 $20 \sim 25 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.06 \pm 1.71) \text{ kg/m}^2$ 。纳入标准:(1)符合《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014):规范与实践》^[6] 诊断标准;(2)符合文献^[7]中的诊断标准;(3)接受机械通气治疗。排除标准:(1)创伤、肺部手术、溺水等其他因素导致的 ARDS;(2)使用神经肌肉阻断剂,长期大剂量应用皮质类固醇治疗;(3)难以控制的高血糖、严重营养不良、恶性肿瘤、严重肾衰竭;(4)低磷血症、低镁血症和低钙血症等电解质紊乱引起的膈肌功

能障碍。根据氧合指数^[7](氧分压/吸入氧浓度)将 ARDS 组患者分为轻度组($>200 \sim 300 \text{ mmHg}$, 78 例)、中度组($>100 \sim 200 \text{ mmHg}$, 86 例)和重度组($\leq 100 \text{ mmHg}$, 58 例)。在同期本院急诊 ICU 收治的脓毒症患者中随机抽取 222 例未合并 ARDS 患者作为非 ARDS 组,均排除 ARDS,急性肝、肾损伤,以及心功能障碍等,其中男 127 例,女 95 例;年龄 45 ~ 66 岁,平均 (55.79 ± 5.36) 岁;体质指数 $21 \sim 25 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.11 \pm 1.69) \text{ kg/m}^2$ 。另选取同期本院 72 例健康体检者作为对照组,均排除急慢性感染、肝功能障碍、呼吸系统疾病等,其中男 42 例,女 30 例;年龄 44 ~ 65 岁,平均 (55.90 ± 5.09) 岁;体质指数 $20 \sim 25 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.09 \pm 1.58) \text{ kg/m}^2$ 。3 组年龄、性别、体质指数等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究已经获得本院医学伦理委员会审核批准(20171016)。

1.2 膈肌功能评估

1.2.1 双颈前膈神经磁刺激 拔除原有留置胃管,无留置胃管患者置入多功能食管电极导管并根据膈肌肌电信号定位,经鼻置入 2 条(1 条置于胃内,1 条置于食道)顶端带气囊的导管,导管顶端气囊充气(胃内 0.8 mL、食道 1.2 mL 气体),导管外端连接 DP15 压力传感器(美国 Validyne 公司)。气道阻断试验确定食管气囊位置,确保可采集到最大膈肌肌电信号。呼吸机参数调整为:压力支持 $7 \text{ cmH}_2\text{O}$,呼气末正压 $5 \text{ cmH}_2\text{O}$,吸氧浓度 $35\% \sim 40\%$,抬高床头保持患者坐起,松开裤带。将磁刺激器(英国 Magstim 公司)置于两侧胸锁乳突肌外缘中点与环甲软骨水平,在呼气

末阻断气道后行双侧同步刺激,刺激强度 2.0 Tesla,重复刺激 5~8 次,每两次刺激之间间隔 30 s 以上,至少获取 3 次满意的波形,经 CD280 调制解调器(美国 Validyne 公司)放大,采用 Powerlab 16 导生理记录仪(澳大利亚 ADInstruments 公司)的 LabChart7 软件分析,测定膈神经刺激诱导颤搐性跨膈压(PdiTw),取 3 次波形的平均值^[8]。

1.2.2 胸部 B 超检查 LOGIQ V3 超声诊断仪(美国 GE 公司),线阵探头(频率 2.5~5.0 MHz)置于第 8~10 肋间和右侧腋前线交汇处,测量吸气末膈肌厚度(DTei)、呼气末膈肌厚度(DTee),计算膈肌增厚分数(DTF), $DTF = (DTei - DTee) / DTee \times 100\%$,取 3 次测量的平均值。

1.3 院内结局追踪和临床资料收集 统计 ARDS 组患者院内生存情况,收集患者年龄、性别、体质量指数、脓毒症休克、基础疾病、急性生理与慢性健康状况(APACHE II)评分、顺序序贯器官衰竭评估(SOFA)评分、膈肌功能、血气测试结果、机械通气时间、ICU

住院时间、脏器衰竭数量。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析膈肌功能参数对脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ARDS 组、非 ARDS 组和对照组膈肌功能指标比较 ARDS 组 PdiTw、DTei、DTee、DTF 均低于非 ARDS 组和对照组,非 ARDS 组 PdiTw、DTei、DTee、DTF 均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 ARDS 组、非 ARDS 组和对照组膈肌功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PdiTw(cmH ₂ O)	DTei(mm)	DTee(mm)	DTF(%)
ARDS 组	222	23.15±3.26* [#]	1.32±0.23* [#]	1.52±0.26* [#]	16.32±2.95* [#]
非 ARDS 组	222	30.12±1.26*	1.85±0.26*	2.36±0.30*	32.15±6.26*
对照组	72	35.62±2.16	2.12±0.35	2.54±0.51	50.12±6.32
<i>F</i>		879.651	355.131	484.275	1325.088
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与非 ARDS 组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.2 轻度组、中度组和重度组膈肌功能指标比较 重度组 PdiTw、DTei、DTee、DTF 均低于中度组和轻度组,中度组 PdiTw、DTei、DTee、DTF 均低于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 轻度组、中度组和重度组膈肌功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PdiTw (cmH ₂ O)	DTei (mm)	DTee (mm)	DTF (%)
轻度组	78	25.09±0.78	1.47±0.09	1.68±0.10	18.02±0.84
中度组	86	23.05±2.45*	1.32±0.20*	1.51±0.21*	16.46±1.59*
重度组	58	20.69±0.69* [#]	1.12±0.03* [#]	1.32±0.0* [#]	13.83±0.4* [#]
<i>F</i>		120.974	109.499	100.267	230.815
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,* $P < 0.05$;与中度组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 死亡组和存活组膈肌功能指标比较 222 例脓毒症相关 ARDS 患者死亡 100 例(死亡组),存活 122 例(存活组)。死亡组 PdiTw、DTei、DTee、DTF 均低于存活组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡影响因素分析 死亡组年龄、脓毒症休克占比、脏器衰竭个数 ≥ 2 个占比均高于生存组,机械通气时间、ICU 住院时间

均长于生存组,APACHE II 评分、SOFA 评分均高于生存组,氧分压、氧合指数均低于生存组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。采用向后逐步回归分析法排除无关变量,以脓毒症相关 ARDS 患者院内生存情况作为因变量(存活=0,死亡=1),以脏器衰竭个数 ≥ 2 个(否=0,是=1)、APACHE II 评分(原值输入)、PdiTw(原值输入)、DTF(原值输入)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,脏器衰竭个数 ≥ 2 个、高 APACHE II 评分是脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡的危险因素($P < 0.05$);PdiTw、DTF 升高是脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡的保护因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 死亡组和存活组膈肌功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PdiTw (cmH ₂ O)	DTei (mm)	DTee (mm)	DTF (%)
死亡组	100	21.23±0.85	1.19±0.54	1.40±0.16	14.21±0.71
存活组	122	24.72±1.03	1.43±0.10	1.62±0.15	18.05±0.69
<i>t</i>		-27.142	-4.812	-10.550	-40.721
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 PdiTw 和 DTF 对脓毒症患者院内死亡的预测价值 PdiTw、DTF 预测脓毒症患者院内死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.757、0.663,2 项指标联合检测预测脓毒症患者院内死亡的 AUC 为 0.909,高于 2 项指标单独预测,差异有统计学意义($Z=3.572$ 、 $4.692,P<0.05$)。见表 6。

表 4 死亡组与存活组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男性	体质量指数(kg/m ²)	高血压	冠心病
死亡组	100	58.92±3.09	54(54.00)	23.12±1.65	25(25.00)	15(15.00)
存活组	122	52.53±4.01	69(56.56)	23.01±1.52	36(29.51)	22(18.03)
<i>t</i> / χ^2		13.068	0.146	0.516	0.561	0.364
<i>P</i>		<0.001	0.703	0.606	0.454	0.546

组别	<i>n</i>	高脂血症	脓毒症休克	机械通气时间(d)	ICU 住院时间(d)	脏器衰竭个数≥2 个
死亡组	100	22(22.00)	51(51.00)	12.03±2.35	17.24±3.95	19(19.00)
存活组	122	32(26.23)	34(27.87)	9.12±2.03	14.35±2.85	7(5.74)
<i>t</i> / χ^2		0.534	12.444	9.869	6.321	10.284
<i>P</i>		0.465	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

组别	<i>n</i>	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分(分)	氧分压(mmHg)	二氧化碳分压(mmHg)	氧合指数(mmHg)
死亡组	100	18.15±5.24	10.25±3.54	71.15±6.23	53.26±4.15	151.15±36.12
存活组	122	14.02±3.74	7.02±2.41	78.26±6.95	52.24±4.06	189.20±42.13
<i>t</i> / χ^2		6.838	8.056	−7.943	1.844	−7.134
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.067	<0.001

表 5 脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	<i>P</i>
常数	6.095	2.057	8.780	—	<0.001
脏器衰竭个数≥2 个	1.241	0.316	15.423	3.459(1.862~6.426)	<0.001
高 APACHE II 评分	0.715	0.235	9.257	2.044(1.290~3.240)	<0.001
PdiTw	−0.519	0.169	9.431	0.595(0.427~0.829)	<0.001
DTF	−0.485	0.153	10.048	0.616(0.456~0.831)	<0.001

注:—表示无数据。

表 6 PdiTw 和 DTF 对脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡预测价值

因素	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
PdiTw	22.01 cmH ₂ O	0.757(0.674~0.827)	76.27	76.39	0.526 6
DTF	16.31%	0.663(0.575~0.743)	71.19	72.22	0.434 1
2 项联合	—	0.909(0.846~0.952)	91.53	91.67	0.832 0

注:—表示无数据。

3 讨 论

脓毒症是由先天免疫反应过度激活和免疫抑制导致,是全球危重患者死亡的主要原因之一,可继发于任何原因引起的感染,脓毒症住院人数占有住院患者的 1%~2%,治疗费用在所有疾病治疗中位居第 1 位^[9]。尽管近年来抗感染治疗、生命支持治疗等医疗技术取得了长足的进步,但脓毒症的发病率和病死率仍在持续上升^[10]。脓毒症患者多合并 ARDS,ARDS 是导致脓毒症患者死亡的主要原因之一,与脓毒症无 ARDS、非脓毒症相关 ARDS 比较,脓毒症相关 ARDS 的发病率和病死率均明显增加^[11]。既往有

研究认为,感染释放到体循环的炎症介质驱使中性粒细胞、白细胞等迁移和浸润肺毛细血管,最终引起严重的弥漫性肺小叶炎性渗出和低氧性呼吸衰竭^[12]。通过积极控制感染和机械通气治疗并不能完全解决缺氧和二氧化碳滞留的问题,有研究表明,膈肌功能障碍与机械通气时间和 ICU 住院时间延长,以及并发症风险增加有关^[13]。

膈肌是人体最主要的呼吸肌,膈肌收缩对通气至关重要,正常平静状态下膈肌收缩产生的吸气量占总潮气量的 80%,任何干扰膈神经支配、收缩肌功能或与胸壁的机械耦合的疾病都可能导致膈肌功能障碍,

膈肌功能障碍与呼吸困难、运动不耐受、睡眠障碍等有关,甚至可能导致死亡^[14]。本研究综合采用胸部 B 超检查、双颈前膈神经磁刺激评估脓毒症患者膈肌功能,发现脓毒症患者存在不同程度的膈肌功能障碍,尤其是脓毒症相关 ARDS 患者,表现为脓毒症组 PdiTw、DTei、DTee、DTF 均低于对照组,且 ARDS 组低于非 ARDS 组。分析原因为:(1)与长时间机械通气导致的膈肌废用性萎缩和膈肌收缩能力减退有关^[15],机械通气是脓毒症相关 ARDS 治疗的主要手段,机械通气代替人工呼吸将抑制呼吸肌群的节律性收缩和舒张活动,若长时间机械通气则易形成呼吸机依赖,加之脓毒症全身和横膈膜促炎性细胞因子过度产生,膈肌无力和功能障碍的风险明显增加。DEMOULE 等^[16]报道指出,ICU 机械通气患者平均 PdiTw 仅为正常患者的 20%;SUPINSKI 等^[17]也发现,30%的机械通气患者 PdiTw 水平 $<5\text{ cmH}_2\text{O}$,仅 6%的患者 PdiTw 水平 $>15\text{ cmH}_2\text{O}$,远远低于健康志愿者(28~38 cmH_2O)。(2)脓毒症发病过程中,全身炎症反应可抑制外周肌肉组织中胰岛素信号传导,激活半胱天冬氨酸蛋白酶、钙蛋白酶和泛素-蛋白酶体系统等蛋白水解途径,导致蛋白酶体降解增加和肌肉组织紊乱,引起膈肌功能障碍^[18]。(3)脓毒症还可导致甲状腺激素信号紊乱和甲状腺素水平降低,引起膈肌内线粒体损伤和功能障碍,并且下调膈肌抗氧化酶表达促使氧化应激反应,导致膈肌功能受损^[19]。

本研究结果显示,重度组 PdiTw、DTei、DTee、DTF 均低于中度组和轻度组,说明膈肌功能障碍可引起脓毒症 ARDS 病情进展。多因素 Logistic 回归分析结果显示,死亡组 PdiTw、DTei、DTee、DTF 均低于存活组,PdiTw、DTF 升高是脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡的保护因素,说明膈肌功能障碍可能导致脓毒症相关 ARDS 患者的不良临床结局,改善膈肌功能可能有助于改善患者预后。DEMOULE 等^[16]研究指出,低 PdiTw 与脓毒症及其严重程度、院内死亡有关;SUPINSKI 等^[17]研究也显示,与 PdiTw $\geq 10\text{ cmH}_2\text{O}$ 患者比较,PdiTw $<10\text{ cmH}_2\text{O}$ 患者机械通气时间延长,病死率明显增加。分析原因为:膈肌功能障碍和膈肌肌力减退,导致脓毒症相关 ARDS 患者肺通气功能下降,加重缺氧和二氧化碳潴留,易形成呼吸机依赖,延长机械通气时间,进而增加感染风险,加剧全身炎症反应,导致多器官功能衰竭和预后不良。ROC 曲线分析结果显示,评估膈肌功能有助于预测脓毒症相关 ARDS 患者的预后,PdiTw、DTF 预测脓毒症相关 ARDS 患者院内死亡的 AUC 达 0.757、0.663,2 项指标联合检测预测效能更高,由此可见,PdiTw、DTF 有望作为脓毒症相关 ARDS 患者预后预测的潜在标志物。

综上所述,脓毒症相关 ARDS 患者存在明显的膈

肌功能障碍,膈肌功能障碍与病情加重及院内死亡有关,PdiTw 和 DTF 有望作为脓毒症相关 ARDS 患者预后预测的标志物。本研究阐述了膈肌功能障碍与脓毒症相关 ARDS 患者预后的关系,临床通过手术、放置膈肌起搏器等手段改善膈肌功能,可能有助于改善脓毒症相关 ARDS 患者的预后。

参考文献

- [1] RUDD K E,JOHNSON S C,AGESA K M,et al. Global, regional, and National sepsis incidence and mortality, 1990—2017: analysis for the global burden of disease study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.
- [2] THOMPSON B T, CHAMBERS R C, LIU K D. Acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6): 562-572.
- [3] PEÑUELAS O, KEOUGH E, LÓPEZ-RODRÍGUEZ L, et al. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: translational mechanisms lead to therapeutical alternatives in the critically ill[J]. *Intensive Care Med Exp*, 2019, 7(Suppl 1): 48.
- [4] ONO Y, MAEJIMA Y, SAITO M, et al. TAK-242, a specific inhibitor of Toll-like receptor 4 signalling, prevents endotoxemia-induced skeletal muscle wasting in mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 694.
- [5] 马金兰, 杨光飞, 杨红晓, 等. 脓毒症患者膈肌功能障碍的床旁超声评估的应用价值研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(5): 650-657.
- [6] 蔡国龙, 严静, 邱海波. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014): 规范与实践[J]. *中华内科杂志*, 2015, 27(6): 557-581.
- [7] RANIERI V M, RUBENFELD G D, THOMPSON B T, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition[J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [8] 王银燕, 林志敏, 陈思蓓, 等. 新型多功能食管电极管和双颈前膈神经磁刺激评估机械通气患者膈肌功能的应用研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2014, 13(4): 348-352.
- [9] ROCHETEAU P, CHATRE L, BRIAND D, et al. Sepsis induces long-term metabolic and mitochondrial muscle stem cell dysfunction amenable by mesenchymal stem cell therapy[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 10145.
- [10] HUANG M, CAI S L, SU J Q. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5376.
- [11] TONGYOO S, PERMPIKUL C, MONGKOLPUN W, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 329.
- [12] GUILLEN-GUIO B, LORENZO-SALAZAR J M, MA S F, et al. Sepsis-associated acute respiratory distress syndrome in individuals of European ancestry: a genome-wide association study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(3): 258-266.

综上所述,本研究表明,在 PI3K 介导的骨折愈合的最早阶段,PDGFR β 信号传导对于促进骨膜激活是必要的。PI3K 信号传导增强了 PDGF 在骨折愈合反应中的作用,这些信息有助于指导临床精准医疗。更深入地了解介导骨膜损伤反应的分子机制,对于开发新的、更有效的治疗方法来减少延迟骨愈合和骨不连的发生率至关重要。

参考文献

[1] 万家明,巨积辉,侯瑞兴. 胫骨骨不连研究进展[J]. 国际骨科学杂志,2022,43(5):293-296.

[2] 蒋昇源,宫智浩,宋凯凯,等. 骨膜在骨折愈合及骨组织修复过程中的作用[J]. 中国组织工程研究,2020,24(30):4860-4865.

[3] WANG T,ZHANG X P,BIKLE D D. Osteogenic differentiation of periosteal cells during fracture healing[J]. J Cell Physiol,2017,232(5):913-921.

[4] DONG J,XU X Q,ZHANG Q Y,et al. The PI3K/AKT pathway promotes fracture healing through its crosstalk with Wnt/ β -catenin[J]. Exp Cell Res, 2020, 394 (1): 112137.

[5] 孙文星,黄万新,刘传慧,等. 黄芪多糖通过 PI3K/AKT/mTOR 促进激素性骨质疏松症大鼠成骨细胞增殖[J]. 中国骨质疏松杂志,2023,29(1):35-40.

[6] 胡俊,谈荣珍,袁忠,等. 锁阳多糖通过激活 PI3K/Akt/GSK3 β / β -catenin 信号通路促进 MC3T3-E1 细胞成骨分化[J]. 实用医学杂志,2022,38(22):2774-2779.

[7] NOVAK S,MADUNIC J,SHUM L,et al. PDGF inhibits BMP2-induced bone healing[J]. NPJ Regen Med,2023,8(1):3.

[8] WANG X,MATTHEWS B G,YU J,et al. PDGF modulates BMP2-Induced osteogenesis in periosteal progenitor cells[J]. JBMR Plus,2019,3(5):e10127.

[9] SCANLON V,SOUNG D Y,ADAPALA N S,et al. Role of Cbl-PI3K interaction during skeletal remodeling in a

murine model of bone repair[J]. PLoS One,2015,10(9):e0138194.

[10] SCANLON V,WALIA B,YU J,et al. Loss of Cbl-PI3K interaction modulates the periosteal response to fracture by enhancing osteogenic commitment and differentiation[J]. Bone,2017,95:124-135.

[11] LIU S,HUANG Y Z,TIAN S J,et al. Hyperhomocysteinemia inhibits tibial fracture healing in rats through PI3K/AKT signaling pathway[J]. Exp Ther Med,2020,19(3):2083-2088.

[12] PERRIN S,COLNOT C. Periosteal skeletal stem and progenitor cells in bone regeneration[J]. Curr Osteoporos Rep, 2022,20(5):334-343.

[13] NEGRI S,WANG Y Y,LI Z,et al. Acetabular reaming is a reliable model to produce and characterize periarticular heterotopic ossification of the hip[J]. Stem Cells Transl Med,2022,11(8):876-888.

[14] LIU Y,DUAN M M,GUO D M,et al. PDGF-AA promotes cell-to-cell communication in osteocytes through PI3K/Akt signaling pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai),2021,53(12):1640-1649.

[15] 李琳,蔡宇艺,何江峰,等. 血小板衍生生长因子-BB 对骨髓间充质干细胞多向分化及自噬相关蛋白表达的影响[J]. 同济大学学报(医学版),2022,43(2):165-173.

[16] 颜春琴,梁娣,何东安. 胫骨骨折术后延迟愈合患者血清黏附分子等水平变化研究[J]. 浙江创伤外科,2020,25(6):1080-1081.

[17] DOHERTY L,YU J,WANG X,et al. A PDGFR β -PI3K signaling axis mediates periosteal cell activation during fracture healing[J]. PLoS One,2019,14(10):e0223846.

[18] JEFFERY E C,MANN T,POOL J A,et al. Bone marrow and periosteal skeletal stem/progenitor cells make distinct contributions to bone maintenance and repair[J]. Cell Stem Cell,2022,29(11):1547-1561.

(收稿日期:2023-10-10 修回日期:2024-05-11)

(上接第 2264 页)

[13] GOLIGHER E C,DRES M,FAN E,et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm atrophy strongly impacts clinical outcomes[J]. Am J Respir Crit Care Med,2018,197(2):204-213.

[14] RICOY J,RODRÍGUEZ-NÚÑEZ N,ÁLVAREZ-DOBAÑO J M,et al. Diaphragmatic dysfunction[J]. Pulmonology, 2019,25(4):223-235.

[15] SUPINSKI G S,MORRIS P E,DHAR S,et al. Diaphragm dysfunction in critical illness[J]. Chest,2018,153(4):1040-1051.

[16] DEMOULE A,JUNG B,PRODANOVIC H,et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence,risk factors,and prognostic impact-a pro-

spective study[J]. Am J Respir Crit Care Med,2013,188(2):213-219.

[17] SUPINSKI G S,CALLAHAN L A. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients[J]. Crit Care,2013,17(3):R120.

[18] OLIVEIRA T S,SANTOS A T,ANDRADE C B V,et al. Sepsis disrupts mitochondrial function and diaphragm morphology[J]. Front Physiol,2021,12:704044.

[19] BLOISE F F,SANTOS A T,DE BRITO J,et al. Sepsis impairs thyroid hormone signaling and mitochondrial function in the mouse diaphragm[J]. Thyroid,2020,30(7):1079-1090.

(收稿日期:2023-10-11 修回日期:2024-05-14)