

# 体外膈肌电刺激在呼吸衰竭治疗中的研究进展

王美娜<sup>1</sup>, 顾 岩<sup>2\*</sup>

(1 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059;

2 内蒙古医科大学附属医院 呼吸与危重症医学科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

**【摘要】**各种导致肺通气和(或)肺换气功能障碍的疾病均可引起呼吸衰竭,其临床表现缺乏特异性,可表现为机体各系统功能和代谢紊乱。呼吸肌功能障碍是慢性阻塞性肺疾病患者呼吸衰竭的主要特征,呼吸活动中的主要呼吸肌是膈肌,因此增强慢性阻塞性肺疾病患者膈肌功能可改善其临床症状及预后。体外膈肌起搏技术已有30余年的应用历史,主要通过电刺激膈神经引起膈肌收缩,从而改善患者肺通气功能,缓解患者临床症状。本文对体外膈肌电刺激在呼吸衰竭治疗中的研究进展进行综述。

**【关键词】**呼吸衰竭;膈肌萎缩;膈肌电刺激;慢性阻塞性肺疾病

中图分类号: R563.8

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2023)03-0314-06

## RESERCH PROGRESS OF EXTERNAL DIAPHRAGMATIC ELECTRICAL STIMULATION IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY FAILURE

WANG Meina<sup>1</sup>, GU Yan<sup>2\*</sup>

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China;

2. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

**【Abstract】** Respiratory failure can be caused by various diseases that influence the dysfunction of pulmonary ventilation and / or pulmonary gas exchange, which lacks specific clinical manifestations and can be manifested as functional and metabolic disorders of various systems of the body. The dysfunction of respiratory muscle is the main feature of respiratory failure in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, diaphragm is the main respiratory muscle in respiratory activity, therefore, enhancing diaphragm function in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease can improve their clinical symptoms and prognosis. The technique of external Diaphragm pacing has been used for more than 30 years, mainly through electtricalstimulation of phrenic nerve to induce diaphragm contraction, thereby improving pulmonary ventilation function and relieving clinical symptoms. This article reviews the research progress of external diaphragm electrical stimulation in the treatment of respiratory failure.

**【Keywords】** Respiratory failure; Diaphragm muscle thinning; Diaphragmatic electrical stimulation; Chronic obstructive pulmonary disease

呼吸肌是呼吸系统的重要组成部分。膈肌是参与呼吸运动的主要呼吸肌,由中央的肌腱和周围的骨骼肌组成,连同肋间内肌、肋间外肌和其他辅助肌肉共同完成呼吸运动。膈肌运动受中枢神经

系统、膈神经、神经肌肉接头、膈肌本身等多种因素影响,任何引起膈神经支配、膈肌收缩功能等相关的疾病,例如缺氧应激、癌症、恶病质、慢性阻塞性肺疾病(以下简称慢阻肺)等<sup>[1]</sup>,均会导致膈肌功能

收稿日期: 2022-08-29;修回日期: 2023-03-13

基金项目: 内蒙古自治区基金项目(2022YF5H0002);吴阶平基金项目(320.6750.2022-18-16);内蒙古医科大学附属医院博时基金(NYFYBS202122);内蒙古医科大学治学人才(ZY0202027);内蒙古医科大学联合基金(YKD2021LH012);内蒙古医科大学创新团队(YKD2022TD013)

第一作者: 王美娜(1996—),女,2021级在读硕士研究生。E-mail: 1737353867@qq.com

\*通信作者: 顾岩,女,博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师。研究方向: 肺癌、胸膜疾病。E-mail: guyan1216525@163.com

异常,呼吸肌收缩无力,有效肺泡通气量降低,最终可导致呼吸衰竭。因此,膈肌疲劳与呼吸衰竭紧密关联,增加膈肌力量有助于治疗呼吸衰竭。

Caldani 在 1786 年首次提出电刺激膈肌可引起膈肌收缩,因膈肌起搏装置的位置不同,膈肌起搏器又分为体内膈肌起搏器(internal diaphragmatic pacemaker, IDP)和体外膈肌起搏器(external diaphragmatic pacemaker, EDP),其本质为经电刺激膈神经引起膈肌收缩,从而改善通气功能、缓解临床症状。Sarnoff<sup>[2]</sup>最先提出将该技术应用于临床,为临床治疗提供了新思路。IDP 在西方国家中常见,主要用于治疗高位截瘫和低通气综合征,该方法需体内植入医用性电极,极易产生医源性并发症,包括膈神经损伤、局部组织感染、瘢痕压迫神经、电极脱位等风险,临床应用受限。EDP 在国内应用更为广泛,主要用于短期通气支持。EDP 的起搏电极贴在胸锁乳突肌下端外缘 1/3 处,该处为膈神经最浅表部位;辅助电极置于锁骨中线第二肋间处,通过体表电极刺激膈神经,提高膈神经兴奋性,增加膈肌收缩,使膈肌的活动幅度增加,进而增加胸腔容积、提高肺泡有效通气量。临床治疗中具有创伤性低、医疗负担轻、安全有效等优点,但其电极难以精确定位,疗效差异较大,操作不当易引起膈肌疲劳。现将体外膈肌电刺激在呼吸衰竭临床治疗中的基本原理及方式进行综述,以阐明该技术并促进其在临床中的应用。

## 1 呼吸衰竭

呼吸衰竭指多种因素导致的肺通气和(或)肺换气功能障碍,在安静状态下也不能维持足够的气体交换,致使氧气和(或)二氧化碳交换障碍,发生低氧血症伴或不伴有高碳酸血症,进而引起一系列病理生理及临床改变。呼吸衰竭的发病机制主要与肺泡通气量减少、肺内气体弥散过程障碍、肺泡通气量与血流量比例失调、肺内动-静脉解剖分流增加、机体耗氧量增加等有关,各种病因均可通过以上因素使肺通气和(或)肺换气异常,进而发生呼吸衰竭。Wijicks<sup>[3]</sup>提出,呼吸衰竭的发生与以下因素有关:(1)膈肌功能减弱或麻痹、辅助呼吸机所致的急性肺泡通气不足;(2)上呼吸道阻塞时口咽通气功能减弱;(3)因排痰不利所致气道分泌物的积累并伴有肺不张、低氧血症和感染;(4)吞咽功能受损所致的神经肌肉功能障碍,引发呼吸衰竭及吸入

性肺炎的发生。临床中往往多种因素共同作用参与呼吸衰竭的发生。

呼吸衰竭的常规治疗包括氧疗、无创机械通气、有创机械通气、体外膜肺氧合(ECMO)等。通过被动通气模式实现的小潮气量有助于保护肺泡单位免受过度应力的改变,并降低急性呼吸窘迫综合征患者的病死率。呼吸衰竭患者膈肌废用性萎缩发生率高,过度通气、自主呼吸与呼吸机不同步也会造成肺损伤。传统的主动呼吸训练需要患者主动配合,呼吸困难患者常难以完成和坚持,依从性差。体外膈肌电刺激为被动式呼吸训练,不受呼吸困难的限制,患者依从性高。膈神经刺激在 20 世纪 60 年代得到发展,膈肌起搏在 20 世纪 90 年代得到发展,两者都具有使患者免受过度通气、允许锻炼膈肌功能的优点,从而降低肺损伤的风险。

## 2 体外膈肌电刺激基本原理

膈肌是一种向上膨隆呈穹窿形的扁薄阔肌,将胸腔和腹腔分隔开。解剖分为上与下肋骨和剑突相连的前肋膈肌、与前三个腰椎相连并包绕主动脉和食道的锥形后膈肌,以及包绕下腔静脉的坚固、非收缩性腱膜的中心腱。收缩时膈顶下降,胸腔容积扩大,协助吸气;舒张时膈顶上升恢复原位,胸腔容积减少,协助呼气。膈神经是颈丛中重要的神经,起源于第三至第五双侧颈神经根,汇集后的膈神经从尾部落下并通过心脏的两侧,然后分成四个分支,从腹侧支配膈肌。膈肌是主要的呼吸肌,膈肌收缩对于肺通气至关重要,因此任何干扰膈肌神经支配、膈肌收缩功能或与胸壁运动相关的疾病都可能导致膈肌功能障碍,进而发生呼吸衰竭。

膈肌电刺激是通过电刺激被动锻炼膈肌,使膈肌上下运动增加,肺通气量增多,从而改善肺功能。目前有多种技术可实现膈肌电刺激,包括经静脉法(即通过颈内静脉或锁骨下静脉插入的电极刺激膈神经)、膈肌起搏法(通过手术将电极直接植入膈膜中)。电极插入需要特定的技术,例如经静脉起搏需要放置颈静脉或锁骨下静脉导管,膈肌起搏需要外科植入或经皮植入电极片,以上操作在电极植入过程中伴有潜在并发症的发生(例如,中心静脉入路存在动脉穿刺、血肿或气胸的风险),(血栓形成和导管感染的风险等)。膈神经刺激因其侵入性操作的特点,在临床中往往应用受限。

膈神经的无创刺激为维持膈肌功能提供有效

方法,同时降低侵入性操作的风险和技术要求。神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulation, NMES)是常用的物理治疗方法,通过放置在肌肉上的电极引起肌肉高度收缩,并增加肌肉力量,通常用作康复计划的辅助手段,以规避受伤和手术后的神经激活缺陷<sup>[4]</sup>。NMES几经发展,将其应用于膈肌的呼吸康复训练中,即为经皮膈肌电刺激(transcutaneous electrical diaphragm stimulation, TEDS)。Cancellero等<sup>[5]</sup>研究发现,通过TEDS治疗,可刺激II D型肌纤维,促进肌肉收缩,从而使肺容积和肺通气量增加。因此, TEDS可改善呼吸功能障碍患者的通气功能,缓解临床症状。

### 3 体外膈肌电刺激治疗呼吸衰竭

#### 3.1 体外膈神经电刺激增加膈肌厚度

膈肌萎缩和功能障碍是机械通气患者的主要问题,膈肌厚度影响通气患者的自主呼吸及能否成功脱机。了解膈肌成像技术是评估膈肌功能障碍患者的关键。临床上膈肌监测的方法包括有创监测和无创监测,无创监测方法包括肺功能、胸部X线片、超声检查等;有创监测方法包括最大吸气压、最大呼气压、跨膈压、肌电图等。超声检查具有无创、便捷、可重复测量、实时动态监测等优点,可以评估某一时间点或一段时间内的膈肌厚度和变化情况,在临床上应用越来越广泛。

机械通气时间过长或使用不当将导致呼吸机相关性的膈肌功能障碍(ventilator-induced diaphragmatic dysfunction, VIDD),主要以膈肌收缩力进行性降低及进行性加重为主要特征。采用经皮体外电刺激膈神经可增加膈肌厚度、增加膈肌收缩力。O'Rourke等<sup>[6]</sup>在机械通气患者颈部膈神经附近经皮放置小直径多极电导线,是短期刺激膈肌安全可行的方法。Sot等<sup>[7]</sup>发现,通过起搏膈神经引起的膈肌收缩不仅降低机械通气期间的膈肌萎缩率,还导致其厚度增加。但该研究存在样本量小、未镇静患者少、通气方式未统一等不足。迄今为止,颈部电刺激以间接刺激膈神经仅在健康、可自主呼吸的对象中进行了研究,在机械通气治疗的危重患者中,其可行性有待进一步探索。

#### 3.2 体外膈神经电刺激在慢阻肺中的应用

**3.2.1 慢阻肺患者膈肌功能障碍** 随着世界人口老龄化加剧和亚洲高吸烟率,慢阻肺已成为日益严重的问题。慢阻肺是缓慢进展的慢性呼吸系统疾病,

其特征是持续存在的呼气气流受限。慢阻肺患者多合并支气管扩张,此类患者在疾病急性发作期内肺功能下降明显,与可闻及的肺部喘息加重密切相关<sup>[8]</sup>。随着病情发展,慢阻肺患者呼吸相关肌肉逐渐受累,进而发展至呼吸衰竭,而膈肌发生废用性萎缩的速度是其他骨骼肌的8倍,因此,呼吸肌功能障碍是慢阻肺患者呼吸衰竭的主要特征。慢阻肺患者还存在呼吸模式和胸腹运动异常,这可能导致膈肌运动受限<sup>[9]</sup>。在骨骼肌中,肌钙蛋白、肌动蛋白和肌球蛋白相互作用以产生力和肌肉运动。肌球蛋白重链含量减少、肌纤维Ca<sup>2+</sup>敏感性降低,减少慢阻肺患者膈肌纤维力的产生<sup>[10]</sup>,膈肌的强度和耐力通常也会下降。此外,膈肌活动度也与慢阻肺患者的膈肌功能障碍相关。研究表明<sup>[11]</sup>,膈肌活动度与气道阻塞、肺部通气功能和呼吸困难相关。因此,膈肌的功能在慢阻肺患者中至关重要,增强膈肌力量可改善肺功能,可将其视为干预疾病进展的手段。

**3.2.2 体外膈肌电刺激改善慢阻肺患者肌肉力量** NMES通过放置肌肉的电极将电脉冲传导至支配肌肉的神经,以引起肌肉收缩是常用的物理治疗方法。通过NMES治疗可以增加肌肉力量并促进肌肉肥大,防止肌肉萎缩,改善肌肉力量和功能,维持血液流动并减少水肿。长期以来,一直被用于治疗肌无力<sup>[12]</sup>。骨骼肌萎缩相关因子如MuRF1表达增强,骨骼肌功能障碍,肌肉蛋白质降解增多,可引起骨骼肌萎缩。研究发现<sup>[13]</sup>,应用NMES治疗后MuRF1表达下降。这表明NMES抑制肌肉蛋白质降解系统,可用于改善肌萎缩。实施NMES 8周后,肌肉力量增加约10%<sup>[14]</sup>。研究发现<sup>[15]</sup>,与未接受NMES治疗的慢阻肺患者相比,包括NMES在内的联合训练可以减少呼吸困难和疲劳的发生,更好地改善静态和动态平衡及运动耐力,6 min步行距离(6 minutes walk distance, 6MWD)的增加可能与呼吸肌力量增加相关。但NMES改善健康相关生命质量(health-related quality of life, HRQoL)的实际价值仍不确定。

NMES在慢阻肺患者肌肉功能改善方面的临床获益已有广泛报道。目前的证据表明, NMES可以降低患者的肌肉萎缩率,增加膈肌力量。NMES可于家中进行、不受监督、低代谢负载,为就医困难、症状严重的慢阻肺患者提供解决方法<sup>[16]</sup>。总之,可以将膈肌电刺激作为呼吸管理的重要部分。

**3.2.3 体外膈肌电刺激改善慢阻肺患者膈肌功能** 慢阻肺患者常使用呼吸机辅助通气。然而由于长

期卧床,往往引起全身肌肉的废用性萎缩。因此在通气辅助后,膈肌功能降低<sup>[17]</sup>,导致患者撤机时间延长,甚至难以脱离呼吸机。IL-6在慢阻肺患者中高度表达<sup>[18]</sup>,炎症可以通过诱导其局部微环境的改变而影响膈肌功能。NMES治疗可显著降低患者体内的IL-6水平,同时IL-4和IL-13表达下降<sup>[13]</sup>。因此,推测NMES可减轻肺部炎症并改善膈肌功能。最近英国国立健康与照护卓越研究院(national institute for health and care excellence, NICE)发布的指南中有证据支持使用肌肉电刺激治疗无法活动的患者,如慢阻肺患者<sup>[19]</sup>。

NMES有助于危重患者脱离呼吸机。McCaughey等<sup>[20]</sup>分析发现,经NMES干预治疗的患者,其ICU住院时间和机械通气时间较短,表明NMES可缩短撤机时间。TEDS是无创的膈肌电刺激,也可以部分刺激肋间肌和膈肌纤维。在人体中进行的TEDS研究显示,该方法不会引起疼痛,患者更耐受,并且风险较低<sup>[5]</sup>,但需要对刺激点进行精确定位。研究发现,经TEDS治疗后,无创机械通气患者VIDD发生率明显下降<sup>[21]</sup>,此法有望预防或治疗VIDD,减少长期通气患者脱机时间。Hsin等<sup>[22]</sup>首次证明了TEDS对延长机械通气患者的价值。相比于对照组,TEDS组增加呼气肌力量,而吸气肌力量没有明显变化。TEDS组的脱机率也高于对照组,然而此差异无统计学意义,可能与样本量较少有关。因此,在慢阻肺患者中,使用TEDS可明显增加呼吸肌力量并缩短此类人群撤机时间。

体外膈肌起搏治疗可明显改善膈肌功能障碍。在干预治疗后,慢阻肺患者膈肌活动度改善明显,最大吸气压也有所增加。而曹洪丽等<sup>[23]</sup>报道,体外膈肌起搏干预后膈肌厚度未见明显改变,这也可能与干预时间不足、入组患者病情尚不严重有关。Zhao等<sup>[24]</sup>进行了一项多中心、前瞻性、随机对照试验。经过4周的吸气和呼气训练联合NMES治疗,处于稳定期的重度慢阻肺患者6MWD显著增加,FEV1和FEV1/FVC有所改善,无电刺激相关的严重不良事件发生。这表明该方案有利于促进慢阻肺患者康复,改善其肺功能。该结果表明,同时使用吸气和呼气训练联合NMES治疗可能会提高稳定期重度慢阻肺患者的功能锻炼能力,临床尚未进行关于吸气加呼气训练联合NMES的试验,此为该研究的一大创新点。Cancelliero等<sup>[5]</sup>发现,TEDS有助于增加低氧血症及心率较高慢阻肺患者的肺容量;同时,无论肺容量增加多少,TEDS都可以增加血氧饱

和度、减慢心率。除此之外,经TEDS治疗后,慢阻肺患者过度通气减少,胸腹同步性增加,即电刺激膈肌可以独立于潮气量或通过改善通气进而改善氧合。然而该研究没有进行肺静态容量的直接分析,需要在未来的研究中进行评估。综上所述,体外膈肌起搏治疗可明显改善慢阻肺患者膈肌功能障碍、肺通气和呼吸困难程度,当传统治疗方法有限时,可以考虑将体外膈肌起搏纳入肺康复计划。

既往的研究证明使用表面电极刺激膈神经可以诱导膈肌收缩,然而,这些方法依赖于施加压力,通过减小电极和神经之间的距离来改善刺激效果。呼吸衰竭为创伤性脑损伤患者的早期并发症之一,此类患者往往需要长期通气支持,在这种情况下,绝对禁止在颈静脉区域施加任何外部压力,因为增加大脑静脉回流的阻力会导致颅内压有升高的危险。Keogh等<sup>[25]</sup>开发了一种无创膈神经刺激系统,在不施加压力的情况下使用表面电极进行与呼吸机同步的膈肌收缩,适用于在重症监护环境中维持通气患者的膈肌功能。研究者将同心环电极(阴极为内部直径20 mm的圆形贴片,阳极为30 mm内径和40 mm外径圆形贴片,阴极被阳极包绕)置于颈部两侧以刺激膈肌激活区域,同时定制刺激和监测系统,用于初步评价无创膈神经刺激的效果。结果发现,双侧非侵入性膈神经刺激在所有参与者中产生了膈肌反应,引起膈肌运动。其中,在14 mA、200  $\mu$ s脉冲、15 Hz、脉冲持续时间为1.1 s的刺激下,膈肌增厚45.1%,证明了非侵入性膈神经刺激可引起膈肌强烈收缩。使用电极位置评估最佳电极刺激参数的强度-持续时间关系,证明了使用不同脉冲产生神经激活所需的最小电流。该试验中,双曲线与平均强度-持续时间曲线拟合良好。这提示产生膈肌运动所需参数的可变性高和对刺激参数变化的灵敏度好。此外,当受试者头部转动时,电极将不需要重新定位,表明膈肌刺激的稳定性好。然而该试验是在健康受试者中诱导膈肌收缩,因此该方法在机械通气患者中产生膈肌运动的能力仍有待进一步探索。总体而言,这些结果支持非侵入性方法维持膈肌功能潜在的临床有效性,为无创方法维持通气患者的膈肌功能提供了可能,有可能减少呼吸机使用时间并改善临床结局。

TEDS常用来改善呼吸肌力量薄弱的患者,关于TEDS在慢阻肺治疗中的应用鲜有报道。进行TEDS时需要对刺激点进行精确定位,由于膈肌的解剖特征,大多数研究仅以间接方式评估膈肌康复

治疗对膈肌功能障碍的影响,临床中需要对膈肌功能障碍进行直接、非侵入性和标准化的评估,应开展多中心、大样本的随机对照临床试验,探讨不同膈肌康复治疗方式的干预效果及机制。这将为慢阻肺患者的膈肌功能评估和康复疗法的开发及选择提供有效指导。

#### 4 结语

体外膈肌起搏治疗在临床应用中展示出良好成果,是目前恢复肺功能的先进辅助治疗手段,该方法是一种被动式肺康复,在临床中患者依从性良好且操作简单,对呼吸功能障碍的患者至关重要,适用于慢阻肺患者。相较于传统治疗及单一EDP治疗,EDP联合其他相关治疗可显著提高治疗效果,明显缓解患者膈肌疲劳,改善通气功能和临床症状及体征,使机械通气患者早日撤机,缩短患者住院时间,降低再插管率,减轻患者医药负担。但在使用EDP治疗过程中,存在诸多干扰因素,如患者个人情绪、自主配合程度、治疗时长等,因此需要做好健康宣教工作,使患者能够积极配合治疗。由于膈肌的解剖特征,大多数研究仅以间接方式评估膈肌康复治疗对膈肌功能障碍的影响,且多为短期效果的观察,为获取膈肌电刺激治疗效果更为可靠的数据评价,临床中需要对膈肌功能障碍进行直接、非侵入性和标准化的评估,开展多中心、长周期、大样本量的观察。需要注意的是,仍需对NMES的治疗反应进行进一步的探索,评估潜在生理机制和探索NMES最佳治疗的参数证据也是必要的。

#### 参考文献

- [1]Greising SM, Ottenheim CAC, O'Halloran KD, et al. Diaphragm plasticity in aging and disease; therapies for muscle weakness go from strength to strength[J]. J Appl Physiol, 2018, 125(2): 243-253
- [2]Sarnoff SJ, Maloney JJ, Sarnoff LC, et al. Electrophrenic respiration in acute bulbar poliomyelitis; its use in management of respiratory irregularities[J]. J Am Med Assoc, 1950, 143(16): 1383-1390
- [3]Wijedicks EFM. The neurology of acutely failing respiratory mechanics[J]. Ann Neurol, 2017, 81(4):485-494
- [4]Lisee C, Lepley AS, Birchmeier T, et al. Quadriceps strength and volitional activation after anterior cruciate ligament reconstruction; a systematic review and meta-analysis[J]. Sports Health, 2019, 11(2):163-179
- [5]Cancelliero GKM, Ike D, Pantoni CB, et al. Acute effects of transcutaneous electrical diaphragmatic stimulation on respiratory pattern in COPD patients: cross-sectional and comparative clinical trial[J]. Braz J Phys Ther, 2013, 17(6):547-555
- [6]O'Rourke J, Sot KM, Curley GF, et al. Initial assessment of the percutaneous electrical phrenic nerve stimulation system in patients on mechanical ventilation[J]. Crit Care Med, 2020, 48(5):e362-e370
- [7]Sot KM, Roub KK, Henl NT, et al. Phrenic nerve stimulation prevents diaphragm atrophy in patients with respiratory failure on mechanical ventilation[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1):314
- [8]祁晶,付秀华,王立红,等.慢性阻塞性肺疾病合并支气管扩张急性加重期肺功能异常的风险因素分析[J].内蒙古医科大学学报,2021,43(4):391-395
- [9]Alves GS, Britto RR, Campos FC, et al. Breathing pattern and thoracoabdominal motion during exercise in chronic obstructive pulmonary Disease[J]. Braz J Med Biol Res, 2008, 41(11): 945-950
- [10]Ottenheim CA, Heunks LM, Sieck GC, et al. Diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 172(2):200-205
- [11]Rocha FR, Br GAK, Francisco DS, et al. Diaphragmatic mobility: relationship with lung function, respiratory muscle strength, dyspnea, and physical activity in daily life in patients with COPD[J]. J Bras Pneumol, 2017, 43(1):32-37
- [12]Nussbaum EL, Houghton P, Anthony J, et al. Neuromuscular electrical stimulation for treatment of muscle impairment: critical review and recommendations for clinical practice[J]. Physiother Can, 2017, 69:1-76
- [13]Maruoka H, Tanaka KI, Takayanagi M, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation on pulmonary alveola and cytokines in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and skeletal muscle atrophy model mice[J]. J Phys Ther Sci, 2021, 33(1):1-8
- [14]Langeard A, Bigot L, Chastan N, et al. Does neuromuscular electrical stimulation training of the lower limb have functional effects on the elderly: a systematic review[J]. Exp Gerontol, 2017, 91:88-98
- [15]Acheche A, Mekki M, Paillard T, et al. The effect of adding neuromuscular electrical stimulation with endurance and resistance training on exercise capacity and balance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial[J]. Can Respir J, 2020, 2020:e9826084
- [16]Sillen MJ, Franssen FM, Vaes AW, et al. Metabolic load during strength training or NMES in individuals with COPD: results from the DICES trial[J]. BMC Pulm Med, 2014, 14:146
- [17]Schepens T, Verbrugghe W, Dams K, et al. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study[J]. Critical Care (London, England), 2015, 19:422
- [18]Aslani MR, Amani M, Moghadas F, et al. Adipolin and IL-6 serum levels in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Adv Respir Med, 2022, 90(5):391-398

- [19]National Institute of Health and Care Excellence . Electrical stimulation to improve muscle strength in chronic respiratory conditions, chronic heart failure and chronic kidney disease. Interventional procedures guidance [IPG677]. 2020
- [20]McCaughey EJ, Jonkman AH, Boswell CL, et al. Abdominal functional electrical stimulation to assist ventilator weaning in critical illness: a double- blinded, randomised, sham-controlled pilot study[J].Critical Care (London, England) , 2019,**23**:261
- [21]吴月红,梁红霞,席芳,等.体外膈肌起搏预防无创机械通气患者膈肌功能障碍的效果研究[J].中华护理杂志,2022,**57**(9):1029-1034
- [22]Hsin YF, Chen SH, Yu TJ, et al. Effects of transcutaneous electrical diaphragmatic stimulation on respiratory function in patients with prolonged mechanical ventilation[J]. Ann Thorac Med, 2022,**17**(1):14-20
- [23]曹洪丽,郑海彬,刘自金,等.体外膈肌起搏器治疗对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者平衡及步态的疗效观察[J].中国康复医学杂志,2020,**35**(5):581-584
- [24]Zhao Z, Sun W, Zhao X, et al. Stimulation of both inspiratory and expiratory muscles versus diaphragm-only paradigm for rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled pilot study[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2022,**58**(3):487-496
- [25]Keogh C, Saavedra F, Dubo S, et al. Non-invasive phrenic nerve stimulation to avoid ventilator- induced diaphragm dysfunction in critical care[J]. Artif Organs, 2022, **46**(10) : 1988-1997

(上接第303页)

- [12]赵建平,张叶毛,武芳,等.血流感染的临床分布和多重耐药菌的耐药性及分离趋势分析[J].内蒙古医科大学学报, 2022,**44**(3):280-283
- [13]张军力,王俊瑞,魏常梅,等.鲍曼不动杆菌外膜蛋白W多克隆抗体的制备及鉴定[J].内蒙古医科大学学报,2015,**37**(4):309-313+317
- [14]Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, et al. Clinical and patho-physiological overview of acinetobacter infections: a century of challenges[J]. Clin Microbiol Rev, 2017,**30**(1):409-447
- [15]Garnacho J, Sole VJ, Sa BM, et al. Clinical impact of pneumonia caused by acinetobacter baumannii in intubated patients: a matched cohort study[J]. Crit Care Med, 2003, **31**(10) : 2478-2482
- [16]马真,蔡绍曦,佟万成,等.鲍曼不动杆菌外膜蛋白CarO的原核表达、纯化和多克隆抗体的制备[J].南方医科大学学报,2009,**29**(6):1265-1267
- [17]Zeng X, Gu H, Peng L, et al. Transcriptome profiling of lung innate immune responses potentially associated with the patho- genesis of acinetobacter baumannii acute lethal pneumonia[J]. Front Immunol, 2020,**11**:708
- [18]欧宏宇,朱海宏,朱文君,等.抗菌肽LL-37通过激活p53信号通路诱导胃癌AGS细胞凋亡[J].安徽医科大学学报, 2021,**56**(4):571-576

(上接第313页)

- [17]Siasos G, Tousoulis D, Siasou Z, et al. Shear stress, protein kinases and atherosclerosis[J]. Curr Med Chem,2007, **14** (14): 1567-1572
- [18]Ren J, Lin J, Yu L, et al. Lysophosphatidylcholine: potential target for the treatment of chronic pain[J]. Int J Mol Sci, 2022, **23**(15): 8274
- [19]Corrêa R, Silva LFF, Ribeiro DJS, et al. Lysophosphatidyl- choline induces NLRP3 inflammasome- mediated foam cell formation and pyroptosis in human monocytes and endothelial cells[J]. Front Immunol, 2019, **10**: 2927
- [20]Ismael S, Qadri A. ATP release drives inflammation with lysophosphatidylcholine[J]. Immunohorizons, 2021, **5**(4): 219-233
- [21]Taniguchi R, Inoue A, Sayama M, et al. Structural insights into ligand recognition by the lysophosphatidic acid receptor LPA6[J]. Nature, 2017, **548**(7667): 356-360
- [22]Magkrioti C, Galaris A, Kanellopoulou P, et al. Autotaxin and chronic inflammatory diseases[J]. J Autoimmun, 2019, **104**: 30550-30555
- [23]Karshovska E, Mohibullah R, Zhu M, et al. Endothelial ENPP2 (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 2) increases atherosclerosis in female and male mice[J]. Arterio- scler Thromb Vasc Biol, 2022, **42**(8): 1023-1036
- [24]Bao L, Qi J, Wang YW, et al. The atherogenic actions of LPC on vascular smooth muscle cells and its LPA receptor mediated mechanism[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, **503**(3): 1911-1918
- [25]Knuplez E, Marsche G. An updated review of pro- and anti- inflammatory properties of plasma lysophosphatidylcholines in the vascular system[J]. Int J Mol Sci, 2020, **21**(12): 4501