

# 部分神经肌肉阻滞在急性呼吸窘迫综合征 肺与膈肌保护性通气中的应用

侯 丹<sup>1</sup>, 李一青<sup>2</sup>, 周建新<sup>3\*</sup>, 李宏亮<sup>1\*</sup>

1. 首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科, 北京 100070; 2. 西安电力中心医院重症医学科, 陕西 西安 710032;

3. 首都医科大学附属北京世纪坛医院重症医学科, 北京 100038

**【摘要】** 肺与膈肌保护性通气, 是对急性呼吸窘迫综合征患者实施正压机械通气过程中需要遵守的基本原则。为了避免强烈的自主呼吸驱动导致的跨肺压增加和膈肌过载性损伤, 神经肌肉阻滞被推荐用于中重度急性呼吸窘迫综合征的早期治疗阶段, 但会引起以膈肌废用性萎缩为特征的膈肌功能障碍。部分神经肌肉阻滞通过滴定式调节神经肌肉阻滞剂的药物剂量, 可以在保留膈肌活性的同时将呼吸驱动控制在安全范围内, 是一种可行的肺与膈肌保护性通气策略。本综述旨在对相关领域的研究现状进行总结, 以期对目前的临床实践提供指导, 并为未来的相关研究方向提供思路。

**【关键词】** 急性呼吸窘迫综合征; 呼吸驱动; 机械通气; 肺与膈肌保护性通气; 神经肌肉阻滞

**【中图分类号】** R563.8

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2024)04-0009-05

**Application of partial neuromuscular blockade in lung and diaphragm protective ventilation in acute respiratory distress syndrome** HOU dan<sup>1</sup>, LI Yi-qing<sup>2</sup>, ZHOU Jian-xin<sup>3</sup>, LI Hong-liang<sup>1</sup> 1. Department of Critical Care Medicine, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. Department of Critical Care Medicine, Xi'an Electric Power Central Hospital, Xi'an 710032, China; 3. Department of Critical Care Medicine, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China

**【Corresponding author】** LI Hong-liang, ZHOU Jian-xin

**【Abstract】** Implementing lung and diaphragm protective ventilation is the basic principle in positive pressure mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. Guidelines suggest using neuromuscular blockade agents to treat moderate to severe acute respiratory distress syndrome during the early stage to avoid vigorous spontaneous breathing, which could lead to increased driving pressure and diaphragm overload damage; however, diaphragmatic muscle disuse atrophy will be inevitable. Partial neuromuscular blockade by titration of the dose of neuromuscular blockers may keep the diaphragm active while maintaining the respiratory drive within the safe range, providing a feasible protective ventilation strategy in the lungs and diaphragm. This review aims to summarize the research status in related fields to provide guidance for current clinical practice and ideas for future research directions.

**【Key words】** Acute respiratory distress syndrome; Respiratory drive; Mechanical ventilation; Lung and diaphragm protective ventilation; Neuromuscular blockade

按照全球新定义, 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是由多种易感危险因素诱发的急性、弥漫性、炎症性的肺损伤, 进而导致因肺血管和肺泡上皮细胞通透性增加而形成的肺水肿。在此基础上, 重力依赖性的肺不张进一步加剧了肺容积的丢失, 临床特征为顽固性的低氧血症和弥漫性的胸部影像学阴影, 伴有分流和肺

泡死腔的增加以及肺顺应性的降低<sup>[1]</sup>。ARDS 的病死率高达 35% ~ 45%<sup>[2]</sup>, 正压机械通气在 ARDS 的治疗中始终占据着核心地位<sup>[3]</sup>, 但近年来随着对呼吸机诱导的肺损伤 (ventilator induced lung injury, VILI), 呼吸机诱导的膈肌功能障碍 (ventilator-induced diaphragm dysfunction, VIDD) 以及患者自戕性肺损伤 (patient self-inflicted lung injury, P-SILI) 认识的深入<sup>[4~6]</sup>, 如何有效进行肺保护性通气 (lung protective ventilation, LPV) 和膈肌保护性通气 (diaphragm-protective ventilation, DPV) 乃至将两者结合在一起的肺与膈肌保护性通气 (lung and diaphragm protective ventilation, LDP) 已经成为新的研究热点<sup>[7]</sup>。部分神经肌肉阻滞通过滴定神经肌肉阻滞剂 (neuromuscular blocking agents, NMBAs) 的药物剂量实现对呼吸驱动的理想化控制, 在 LDP 中有一定的应用价值, 本文拟针对其产生的背景、目

**【基金项目】** 首都临床诊疗技术研究及转化应用项目 (编号: Z201100005520079)

**【最后通讯作者简介】** 李宏亮, 男, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师。中国病理生理学会危重病医学专业青年专家委员会秘书长, 北京医学会重症医学分会青年委员会秘书, 北京医学教育协会重症分会秘书, 北京医学会神经外科学会神经重症专业组委员, 中国医师协会专科医师规范化培训危重症医学专科委员会结业考核组秘书, 北京住院医师规范化培训内科专业委员会委员。主要研究方向: 呼吸生理、机械通气及神经重症。

\* 共同通讯作者

前的应用现状及未来的替代方案进行综述。

## 1 VILI、P-SILI 与 LPV

ARDS 气血交换功能的破坏会导致严重的低氧血症和/或高碳酸血症,两者都会通过外周和中枢化学感受器对位于延髓腹侧的呼吸中枢产生强烈的刺激作用,进而导致患者呼吸频率增快,呼吸做功增加甚至极度的呼吸肌肉疲劳<sup>[8]</sup>。1967 年 Ashbaugh 首次描述并定义 ARDS,随后的数十年间,临床上普遍使用高水平的正压机械通气以求实现“正常”甚至“超正常”的潮气量(tidal volume, VT)乃至低碳酸血症来“保持患者舒适”(抑制患者的呼吸驱动)<sup>[9]</sup>。但随之而来的包括间质性肺气肿、皮下/纵隔气肿、气胸/腹、心包积气、系统性气体栓塞在内的多种表现形式的气压伤,让机械通气本身的安全性受到质疑。而且,ARDS 患者往往并非死于低氧血症,而是多器官功能衰竭这一现象也难以得到合理解释<sup>[10]</sup>。

Webb 等首次在动物实验中观察到,在高水平的气道压力下即使完全正常的肺组织也会形成与 ARDS 相同的肺损伤病理特征<sup>[11]</sup>,但随后 Dreyfuss 等的研究表明,容积伤似乎才是产生 VILI 的关键因素<sup>[12]</sup>。此外,在低水平肺容积下通气时,远端气道反复的塌陷-复张在肺泡表面产生剪切力导致的萎陷伤,以及上述机械性破坏因素显著影响肺组织局部的炎症/抗炎环境,各种细胞因子和炎症介质进入循环系统引起的全身炎症反应乃至远隔器官的损伤即生物伤都是长期以来公认的 VILI 发生机制<sup>[13]</sup>。

随着研究的深入,学术界逐渐意识到气道压力的高低与肺内气体容量的大小并无直接对应关系<sup>[14]</sup>。应力,即反映肺泡内压与胸膜腔压力(pleural pressure, Ppl)差值的跨肺压(transpulmonary pressure,  $P_L$ )、应变(即潮气量与呼气末肺容积的比值)以及机械能都是更恰当预测 VILI 风险的综合指标<sup>[15,16]</sup>。另外,应力频率和肺毛细血管压力衰竭等因素也可能在 VILI 的损伤机制中发挥一定的作用<sup>[4]</sup>。

与接受机械通气的健康肺相比,以肺容积明显降低、肺顺应性下降、病变具有显著异质性为特征的 ARDS 患者更容易受到 VILI 的打击<sup>[17]</sup>。进入新世纪伊始,ARDS 工作组首次证实与传统通气设置(12 ml/kg 理想体重的 VT,平台压 $< 50$  cmH<sub>2</sub>O)相比,采用小潮气量(6 ml/kg 理想体重)、限制平台压 $< 30$  cmH<sub>2</sub>O 的 LPV 策略,能够显著降低 ARDS 的病死率,与 Amato 前期进行的试点研究结果相吻合<sup>[18,19]</sup>。随后的系统回顾以及荟萃分析也证实高

水平的呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)能进一步提高 ARDS 患者的生存率<sup>[20]</sup>。与上述各独立指标相比,2015 年 Amato 证实驱动压(driving pressure,  $\Delta P$ )是预测 ARDS 病死率的最佳指标<sup>[21]</sup>。LPV 中,使用小潮气量以及限制平台压/驱动压的目的是降低应力,避免压力伤/容积伤,而高水平的 PEEP 则可以通过增加呼气末肺容积降低应变,避免可复张肺泡的反复塌陷-复张来减轻萎陷伤,并且都对生物伤起到了间接的预防作用。

与早年普遍对 ARDS 进行深度的镇静镇痛乃至神经肌肉阻滞以利于控制通气的实施不同,近年来越来越强调尽可能保留患者的自主呼吸驱动,以更好地实现肺复张、改善氧合并避免 VIDD。但在真实的临床实践中,中重度的 ARDS 患者往往存在非常强烈的自主呼吸驱动,此时无论是否使用有创/无创正压机械通气,都会因为过大的  $P_L$  和随之而来过高的 VT 引起另外一种形式的肺损伤——P-SILI<sup>[22,23]</sup>。如前所述,由于 ARDS 病变呈现明显的异质性,强烈自主呼吸努力产生的 Ppl 无法均匀传导到整个肺组织,因此在局部形成高低不等的  $P_L$ ,如果此时尚未吸入外界的新鲜气体,肺内气体会从  $P_L$  偏低的非重力依赖区向  $P_L$  偏高的重力依赖区重新分布,进而造成后者区域内的肺泡过度牵张乃至损伤,这就是著名的 Pendelluft 现象<sup>[24]</sup>。此外,即使设置小 VT 的容量控制通气模式,也会因为严重的人机不同步(例如双重触发而导致 VT 翻倍),无法有效实现 LPV<sup>[25]</sup>。因此在机械通气过程中,应对保留自主呼吸的 ARDS 患者高度警惕,采用合适的手段对呼吸驱动的强度进行评估并予以有效的管理,避免 P-SILI 的不断恶化<sup>[6]</sup>。

## 2 VIDD 与 DPV

膈肌、胸廓和腹壁上的肌肉是呼吸肌泵最重要的组成部分<sup>[26]</sup>。由于正压通气可以减少呼吸肌肉做功,缓解呼吸肌肉疲劳,为呼吸功能不全的患者提供最基本的通气支持,因此,上世纪五十年代初, Lassen 等成功应用正压机械通气大幅度降低合并有呼吸衰竭的脊髓灰质炎患者病死率,并奠定现代重症医学的基础<sup>[27]</sup>。在辅助通气模式引入临床之前,包括人为过度通气制造低碳酸血症、镇静、镇痛甚至 NMBA 在内的各种措施都被用来消除患者自主呼吸努力<sup>[28]</sup>。但上世纪九十年代,陆续有研究表明长时间(超过 18 小时)的控制通气可引起实验动物膈肌纤维的萎缩,并推测其为长期使用呼吸机后脱机困难的重要因素<sup>[29,30]</sup>。2004 年, Vassilakopoulos 首次将这一现象命名为 VIDD<sup>[31]</sup>。Levine 等完成的具有里程碑意义的人体研究引起了

研究人员对 VIDD 重视: 仅仅 18 ~ 69 小时的控制通气也会导致脑死亡患者膈肌纤维萎缩、氧化应激增加乃至肌纤维的溶解<sup>[32]</sup>。在此之后, 尽可能使用辅助通气模式以保留患者的膈肌活性成为避免 VIDD 的主流观点<sup>[33]</sup>。但后续研究发现, 当呼吸驱动过强, 膈肌负荷过载时同样也会导致膈肌损伤<sup>[34]</sup>。上述认识催生了 DPV 概念的诞生, 即维持“合适”的自主呼吸驱动(生理范围内的膈肌收缩活性)有助于保护膈肌功能, 同时也能将  $P_L$  控制在安全界限以内<sup>[35, 36]</sup>。至此, LPV 和 DPV 两者完美地进行有机结合, LDP 成为机械通气过程中需要遵守的基本原则: 既要尽可能避免完全控制通气导致的膈肌废用性萎缩, 又要在保留自主呼吸的同时, 采用合适的手段对呼吸驱动进行监测, 并设法将其维持在静息状态下平稳呼吸时的生理范围内, 从而避免 VILI、P-SILI 和 VIDD 的发生<sup>[37, 38]</sup>。

### 3 部分神经肌肉阻滞在 ARDS 的 LDP 中的应用

NMBAs 在 ARDS 的治疗中有着较为悠久的历史, 虽然其带来的获益机制仍不明确(可能涉及到降低氧耗、炎症反应, 以及通过减少人机不同步来减轻 VILI 的程度), 但在多个学会发布的 ARDS 患者管理指南中, 仍建议在严重 ARDS 的早期阶段使用<sup>[39, 40]</sup>。但标准的 NMBAs 使用方法(完全神经肌肉阻滞)会增加 VIDD 的风险, 且需要联合使用深度的镇静镇痛。因此近年来, 通过使用小剂量的 NMBAs 实现部分神经肌肉阻滞成为 LDP 的一种新选择。在 Doorduyn 等进行的概念验证性研究中, 在压力支持通气和神经调节辅助通气两种辅助通气模式下, 短期使用(2 h) NMBAs(罗库溴铵)来滴定合并有高驱动压 ARDS 患者的 VT 和跨膈压(反映呼吸驱动强度的指标)<sup>[41]</sup>。在滴定过程中, VT 下降了 38% (从 9.3 ml/kg 降到 5.6 ml/kg), 其中 VT > 8 ml/kg 的呼吸次数占比从 78% 降低到 4%, 而 VT < 6 ml/kg 的呼吸次数占比从 1% 上升到 49%。 $P_L$ 、膈肌电活动和呼吸功则较基线分别下降 58%、73%、40%。部分神经肌肉阻滞并不影响吸气时间, 但会缩短呼气时间, 增加动态肺顺应性, 且并不影响膈肌的神经机械效能(提示不会发生膈肌疲劳)。随后有个案报道, 在使用了时长达 18 小时的部分神经肌肉阻滞以滴定 VT 之后, 成功帮助患者渡过了从控制通气到辅助通气的过渡期<sup>[42]</sup>。

在另一项针对早期 ARDS 的生理性试验中, Dianti 等在使用了包括滴定吸气压力和 PEEP 水平、调整镇静深度、提高体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)的扫气流量在内的 LDP 措施仍无法降低患者自主呼吸努力时, 间断给

予 0.1 ~ 1 mg 的顺式阿曲库铵进行部分神经肌肉阻滞, 结果显示能够有效降低呼吸驱动, 且具有良好的耐受性<sup>[43]</sup>。

事实上, 在 NMBAs 问世之后, 围绕其药理学特性开展的许多生理学研究就采用了部分神经肌肉阻滞的实验方案。例如著名的“呼吸赦免”现象, 即与四肢骨骼肌相比, 呼吸肌肉(肋间肌、膈肌)对 NMBAs(无论是去极化还是非去极化)并不敏感就源于这类研究<sup>[44]</sup>。在部分神经肌肉阻滞之后, 虽然吸气肌肉力量下降, VT 降低, 如果不使用镇静药物以降低呼吸中枢对动脉血二氧化碳分压升高及 pH 下降的敏感性, 机体会代偿性增加呼吸频率, 最终仍然能将分钟通气量维持在正常范围内<sup>[45]</sup>。

值得指出的是, 虽然部分神经肌肉阻滞在 ARDS 的 LDP 中展示出了一定的应用价值, 但也存在诸多问题, 例如在具有不同药理特性的 NMBAs 如何选择, 最佳药物剂量范围是多少。现有研究提示由于个体对部分神经肌肉阻滞的通气反应相当不可预测, 因此必须进行个体化的药物剂量滴定。其次, 部分神经肌肉阻滞并不会降低呼吸驱动, 仍然是通过阻断横纹肌运动终板中神经冲动的传递来实现神经-肌肉的解耦联, 其对包括膈肌在内的骨骼肌的潜在负面影响(例如获得性肌无力)尚不明确。再次, 从医学伦理的角度出发, 中枢呼吸驱动与呼吸肌机械输出之间的分离可能导致患者出现主观上的呼吸困难, 这也是常规使用 NMBAs 的前提应该进行深度镇静的由来, 但这又违背了目前主流的浅镇静理念<sup>[46]</sup>。最后, 目前的研究使用时间均较短, 数十小时或数天的长时程使用的可行性和安全性仍有待确定。截至目前, 部分神经肌肉阻滞尚未被广泛认可为 ARDS 的标准治疗方案<sup>[39, 42]</sup>。

### 4 展望

在控制强烈的自主呼吸驱动方面, 对于合并有高碳酸血症的 ARDS 患者来说, 除了部分神经肌肉阻滞以外, ECMO 或体外二氧化碳清除技术也是一个可行的替代方案。通过快速降低血液中二氧化碳水平, ECMO 和体外二氧化碳清除技术可以高效实现对呼吸驱动的控制, 降低 VT、 $\Delta P$  以及呼吸功, 减少镇静药物的使用<sup>[38, 47]</sup>, 但需要进行有创性的操作, 价格昂贵, 且对于因疼痛、躁动、不适、代谢性酸中毒、肺机械性刺激等非化学刺激导致的高呼吸驱动无效<sup>[38]</sup>。

镇静、镇痛药物均可作用中枢神经系统产生一定的呼吸抑制作用, 但具体机制及效果并不一致, 例如  $\mu$  型阿片受体激动剂瑞芬太尼具有强大的、剂量依赖性的呼吸抑制作用, 通过直接作用于呼吸中



枢延长神经呼气时间,在降低呼吸频率的同时对呼吸强度并无明显影响,如剂量超过  $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  后可使呼吸频率明显减慢,超过  $0.2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$  可导致呼吸停止。而丙泊酚等镇静药物则是显著降低呼吸强度,减少吸气做功,但并不会改变呼吸周期<sup>[48]</sup>。这两种药物均具有起效快、半衰期短、停药后快速恢复至基线状态的特点,临床使用的可控性好,通过滴定式调节瑞芬太尼以及丙泊酚的剂量,可以实现对呼吸频率及呼吸强度的双重控制。而且由于各自作用的效应器官是位于延髓腹侧的呼吸中枢而非神经肌肉接头,因此对包括膈肌在内的呼吸肌无直接影响。本研究团队在临床上采用滴定式调节瑞芬太尼及丙泊酚剂量的策略治疗神经重症患者(创伤性颅脑损伤、动脉瘤性蛛网膜下腔出血)的自发性过度通气取得了较好的效果<sup>[49, 50]</sup>,未来也将探索其在 ARDS 患者 LDP 中的应用。

## 5 总结

综上所述,部分神经肌肉阻滞通过降低患者的呼吸驱动,在 ARDS 的 LDP 中显示出一定的应用价值,但目前仍然存在诸多的不确定性,例如其确切的作用机制及生物学效应的分子基础,以及不同患者群体对 NMBA 的反应差异。今后需开展大规模、多中心的临床试验,验证不同类型 NMBA 在 ARDS 患者中短期或长时间使用的有效性、安全性,探索个体化的治疗方案,优化用药剂量和时间。此外,如果我们转换思路,将对自主呼吸驱动管控的靶效应器官,从 NMBA 直接作用的以膈肌为主的呼吸肌肉转移到其上游——位于延髓腹侧的神经呼吸中枢,从中枢层面对呼吸驱动进行干预,是否具有更好的灵活性和可逆性都是亟待明确的研究方向。

## 【参考文献】

- [1] Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 209(1): 37-47.
- [2] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 788-800.
- [3] Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 622-637.
- [4] Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced lung injury [J]. *Clin Chest Med*, 2016, 37(4): 633-646.
- [5] Schepens T, Dianti J. Diaphragm protection: what should we target? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2020, 26(1): 35-40.
- [6] Sklienka P, Frelich M, Burša F. Patient self-inflicted lung injury-a narrative review of pathophysiology, early recognition, and management options [J]. *J Pers Med*, 2023, 13(4): 593.
- [7] Karageorgos V, Proklou A, Vaporidi K. Lung and diaphragm protective ventilation: a synthesis of recent data [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2022, 16(4): 375-390.
- [8] Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, et al. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(4): 606-618.
- [9] Pontoppidan H, Geffin B, Lowenstein E. Acute respiratory failure in the adult. 3 [J]. *N Engl J Med*, 1972, 287(16): 799-806.
- [10] Vincent JL, Zamboni M. Why do patients who have acute lung injury/acute respiratory distress syndrome die from multiple organ dysfunction syndrome? Implications for management [J]. *Clin Chest Med*, 2006, 27(4): 725-731.
- [11] Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1974, 110(5): 556-565.
- [12] Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 137(5): 1159-1164.
- [13] Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2126-2136.
- [14] Bouhuys A. Physiology and musical instruments [J]. *Nature*, 1969, 221(5187): 1199-1204.
- [15] Protti A, Andreis DT, Monti M, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(4): 1046-1055.
- [16] Gattinoni M, Gotti M, Chiurazzi C, et al. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury [J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(5): 1100-1108.
- [17] Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung" [J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31(6): 776-784.
- [18] Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1301-1308.
- [19] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(6): 347-354.
- [20] Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2010, 303(9): 865-873.
- [21] Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 747-755.
- [22] Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, et al. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(5): 1578-1585.

- [23] Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(4): 438-442.
- [24] Yoshida T, Torsani V, Gomes S, et al. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(12): 1420-1427.
- [25] Sottile PD, Albers D, Smith BJ, et al. Ventilator dyssynchrony - Detection, pathophysiology, and clinical relevance: A Narrative review [J]. *Ann Thorac Med*, 2020, 15(4): 190-198.
- [26] Shi ZH, Jonkman A, De Vries H, et al. Expiratory muscle dysfunction in critically ill patients: towards improved understanding [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(8): 1061-1071.
- [27] Lassen HC. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency [J]. *Lancet*, 1953, 1(6749): 37-41.
- [28] Branson RD. Patient-ventilator interaction: the last 40 years [J]. *Respir Care*, 2011, 56(1): 15-24.
- [29] Le Bourdelles G, Viïres N, Boczkowski J, et al. Effects of mechanical ventilation on diaphragmatic contractile properties in rats [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149(6): 1539-1544.
- [30] Anzueto A, Peters JL, Tobin MJ, et al. Effects of prolonged controlled mechanical ventilation on diaphragmatic function in healthy adult baboons [J]. *Crit Care Med*, 1997, 25(7): 1187-1190.
- [31] Vassilakopoulos T, Petrof BJ. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(3): 336-341.
- [32] Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(13): 1327-1335.
- [33] Powers SK, Wiggs MP, Sollanek KJ, et al. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 305(5): R464-477.
- [34] Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, et al. Critical illness-associated diaphragm weakness [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(10): 1441-1452.
- [35] Heunks L, Ottenheim C. Diaphragm-protective mechanical ventilation to improve outcomes in ICU patients? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(2): 150-152.
- [36] Bertoni M, Spadaro S, Goligher EC. Monitoring Patient Respiratory Effort During Mechanical Ventilation: Lung and Diaphragm-Protective Ventilation [J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 106.
- [37] Goligher EC, Dres M, Patel BK, et al. Lung- and Diaphragm-Protective Ventilation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 202(7): 950-961.
- [38] Goligher EC, Jonkman AH, Dianti J, et al. Clinical strategies for implementing lung and diaphragm-protective ventilation: avoiding insufficient and excessive effort [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(12): 2314-2326.
- [39] Qadir N, Sahetya S, Munshi L, et al. An update on management of adult patients with acute respiratory distress syndrome: an Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 209(1): 24-36.
- [40] Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome [J]. *BMJ Open Respir Res*, 2019, 6(1): e000420.
- [41] Doorduyn J, Nollet JL, Roesthuis LH, et al. Partial neuromuscular blockade during partial ventilatory support in sedated patients with high tidal volumes [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(8): 1033-1042.
- [42] Somhorst P, Groot MW, Gommers D. Partial neuromuscular blockade to promote weaning from mechanical ventilation in severe ARDS: A case report [J]. *Respir Med Case Rep*, 2018, 25: 225-227.
- [43] Dianti J, Fard S, Wong J, et al. Strategies for lung- and diaphragm-protective ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: a physiological trial [J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 259.
- [44] De Troyer A, Bastenier J, Delhez L. Function of respiratory muscles during partial curarization in humans [J]. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1980, 49(6): 1049-1056.
- [45] Gal TJ, Smith TC. Partial paralysis with d-tubocurarine and the ventilatory response to CO<sub>2</sub>: An example of respiratory sparing? [J]. *Anesthesiology*, 1976, 45(1): 22-28.
- [46] Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(9): e825-e873.
- [47] Mauri T, Grasselli G, Suriano G, et al. Control of respiratory drive and effort in extracorporeal membrane oxygenation patients recovering from severe acute respiratory distress syndrome [J]. *Anesthesiology*, 2016, 125(1): 159-167.
- [48] Costa R, Navalesi P, Cammarota G, et al. Remifentanyl effects on respiratory drive and timing during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2017, 244: 10-16.
- [49] 朱宁, 苏芮, 周建新, 等. 重型创伤性颅脑损伤患者自发性过度通气研究进展 [J]. *中华重症医学电子杂志*, 2021, 7(3): 272-276.
- [50] Su R, Zhou J, Zhu N, et al. Efficacy and safety of remifentanyl dose titration to correct the spontaneous hyperventilation in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: protocol and statistical analysis for a prospective physiological study [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(11): e064064.

(收稿日期:2024-05-27;修回日期:2024-06-05)

(本文编辑:侯晓林)