

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.04.021

综 述

慢性阻塞性肺疾病相关性膈肌功能障碍研究进展

黄虎,秦秋玲,张先明综述 李礼审校



基金项目: 贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwbj2023-296)

作者单位: 550004 贵阳市, 贵州医科大学(黄虎、秦秋玲、张先明、李礼); 556000 贵州省凯里市, 贵州医科大学第二附属医院

呼吸与危重症医学科(黄虎、秦秋玲、李礼); 550004 贵阳市, 贵州医科大学附属医院呼吸与危重症医学科(张先明)

通信作者: 李礼, E-mail: 5552055@qq.com

【摘 要】 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以持续性气流受限为特征的常见肺部疾病,在 COPD 引起的多种肺外效应中,膈肌功能障碍尤为突出。膈肌作为主要的呼吸肌,其功能障碍直接影响患者的通气效率,是导致 COPD 逐渐加重及呼吸衰竭的关键病理机制之一,并与疾病的病死率密切相关。尽管近年来,随着临床医生对此病理状态的深入研究以及诊疗技术的不断进步与创新,COPD 相关膈肌功能障碍日益受到关注,但目前尚缺乏统一且规范的治疗方案。因此文章就 COPD 相关性膈肌功能障碍的研究进展作一综述。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;膈肌功能障碍;呼吸康复

【中图分类号】 R563;R565 【文献标识码】 A

Research progress of diaphragm dysfunction associated with chronic obstructive pulmonary disease Huang Hu*, Qin Qiuling, Zhang Xianming, Li Li. *Guizhou Medical University, Guizhou, Guiyang 550004, China

Funding program: Science and Technology Funding Project of Guizhou Provincial Health Committee(gzwbj2023-296)

Corresponding author: Li Li, E-mail: 5552055@qq.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common lung disease characterized by persistent air-flow limitation, and diaphragmatic dysfunction is particularly prominent among the multiple extrapulmonary effects caused by COPD. Diaphragm, as the main respiratory muscle, whose dysfunction directly affects the ventilation efficiency of patients, is one of the key pathological mechanisms leading to the progressive exacerbation of COPD and respiratory failure, and is closely related to the mortality of the disease. Although COPD-associated diaphragm dysfunction has received increasing attention in recent years with the in-depth study of this pathology by clinicians and the continuous progress and innovation of diagnostic and therapeutic techniques, there is a lack of uniform and standardized treatment protocols at present. The purpose of this article is to review the pathogenesis of COPD-associated diaphragmatic dysfunction and its therapeutic strategies.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Diaphragmatic dysfunction; Respiration rehabilitation

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续性的气流受限为特征的慢性气道疾病。据世界卫生组织估计,COPD 全球患病率为 10.3%,是仅次于缺血性心脏病和脑卒中的全球第三大死亡原因^[1]。COPD 因呼吸困难而限制日常生活中的各种活动,导致生活质量差,病死率增加^[2]。膈肌作为主要的呼吸肌,亦称为呼吸泵,每移动 1~2 cm 可增加约 75% 的肺泡通气量,人体 60%~80% 的用力吸气由膈肌执行^[3]。膈肌功能障碍不仅直接影响 COPD 患者的肺通气功能,还会进一步加重其呼吸困难症状。文章对 COPD 相关性膈肌功能障碍的研究进展作一综述,以期临床医生对 COPD 相关性膈肌功能障碍进一步研究、早期干预及针对性康复治疗提供一定的参考。

1 COPD 相关性膈肌功能障碍的分子机制

1.1 线粒体功能障碍与自噬 线粒体是骨骼肌纤维细胞中调节代谢及产生 ATP 关键的细胞器。COPD 患者的线粒体呼吸链功能紊乱,复合物 I 和 IV 活性水平降低,致使 ATP 生成减少和活性氧(ROS)反应性增加,从而导致细胞炎症反应和损伤^[4]。当线粒体功能发生障碍时,清除活性氧/氮(RONS)的能力会减弱,而较高的 RONS 水平又可以打开线粒体通透性转换孔(mPTP),刺激 RONS 的产生,这被称为“RONS 诱导的 RONS 释放”,进一步损伤线粒体^[5]。损伤的线粒体可通过激活 AMPK 信号通路直接触发膈肌萎缩^[6]。生理条件下,线粒体受损会启动线粒体自噬清除损伤线粒体。研究显示,COPD 患者中参与线粒体自噬过程的酶-Parkin(泛素连接酶 E3)水平降低,导致膈肌中受损线粒体积累,ROS 生成增加,进一步诱发膈肌萎缩^[7]。

1.2 氧化应激反应 正常生理条件下 RONS 会被细胞内的抗氧化系统清除。然而,当 RONS 产生过多或清除不足时,会导致氧化应激,损伤膈肌细胞,影响其功能^[8]。COPD 患者膈肌中 PGC- α 水平下调增加了 RONS 的产生、线粒体损伤和线粒体自噬^[9]。泛素-蛋白酶体系统(UPS)是细胞内蛋白质降解的主要途径。RONS 通过激活 COPD 患者的 NF- κ B、P38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)和 FOXO 转录因子进一步激活下游 UPS,增加膈肌纤维细胞中蛋白质的降解,使膈肌功能下降^[10]。此外,氧化应激可诱导钙蛋白酶活化和激活 calpain、caspase-3 等蛋白水解系统加速膈肌蛋白降解,进而导致膈肌纤维萎缩和收缩功能障碍^[11]。

1.3 全身慢性炎症反应 炎症反应是慢性阻塞性肺疾病的主要特征。慢性阻塞性肺疾病患者的炎症反应不仅限于肺部,还伴有全身慢性炎症反应。与无膈肌功能障碍的 COPD 患者相比,有膈肌功能障碍的 COPD 患者血 TNF- α 和 IL-6 水平显著升高^[12]。TNF- α 可通过激活核因子- κ B(NF- κ B)参与膈肌耗竭的重要信号通路诱导膈肌细胞凋亡。另一方面,TNF- α 还可以通过 NF- κ B 途径抑制 MyoD 等肌肉分化生长因子的表达,导致膈肌分化中断^[13]。IL-6 根据局部免疫细胞和细胞因子微环境的不同,具有促炎和抗炎作用^[14]。Tsujinaka 等^[15]研究表明,长期过表达 IL-6 的转基因小鼠表现出明显的肌肉萎缩。此外,IL-6 还可通过调控吡咯酮 2,3-双加氧酶 1(IDO-1)的表达促进肌肉萎缩^[16]。

1.4 慢性间歇性缺氧 慢性间歇性缺氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)诱导的氧化还原改变是膈肌功能障碍的基础。COPD 患者由于长期的气流阻塞、通气功能障碍和痰液滞留,使机体长期处于慢性间歇性缺氧的状态,从而导致膈肌的组织学形态、收缩特性和代谢发生变化,从而引起膈肌功能障碍^[17]。CIH 可激活 NADPH 氧化酶 2(NOX2),使 NOX2 依赖性 ROS 增多,而 NOX2 衍生的 ROS 是 CIH 诱导膈肌无力的基础。暴露于 CIH 后,NOX2 依赖性基因表达明显增加^[18]。

2 COPD 相关性膈肌功能障碍的临床表现

COPD 相关性膈肌功能障碍的临床表现具有多样性和复杂性。其主要特征性表现为劳力性呼吸困难和端坐呼吸,这些症状常被误诊为心脏或肺部原发病变所致。呼吸系统方面,患者可出现慢性咳嗽、睡眠障碍(包括睡眠呼吸暂停低通气综合征)以及反复发作的肺部感染和慢性肺不张^[19-20]。体格检查可见典型体征:发绀、呼吸急促而浅、肺底部呼吸音减弱及叩诊浊音,其中最具诊断价值的体征是深吸气时出现的胸腹矛盾运动,这一现象在卧位时尤为明显——由于膈肌功能障碍,吸气时肋间外肌和辅助呼吸肌收缩产生的胸内负压将膈肌和腹部脏器向胸腔牵拉,导致腹壁反常内陷^[21]。此外,膈肌功能障碍还可引发多系统临床表现。睡眠监测显示,多数患者存在明显的通气不足,尤其在快速眼动睡眠期,通过多导睡眠仪可记录到特征性的低通气和呼吸暂停事件^[22]。继发症状则涉及多个系统:心血管系统表现为心律和血压异常、交感神经兴奋性增高;消化系统可出现胃食管反流;全身症状包括易疲劳、性功能障碍以及抑郁等精神心理症状^[23]。这些临床表现的多样性和

严重程度与膈肌功能障碍的程度呈正相关,提示临床医生应重视早期识别和干预。

3 膈肌功能障碍评估

3.1 膈肌超声 膈肌超声作为一种安全、无创且准确性高的影像学技术,在膈肌功能障碍的诊断和评估中具有重要临床应用价值。该技术通过检测膈肌移动度(diaphragm excursion, DE)和膈肌增厚分数(diaphragm thickening fraction, DTF)评估膈肌功能。其诊断膈肌功能障碍的敏感度和特异度分别可达 93% 和 100%^[24]。目前普遍采用 DTF < 20% 和/或 DE < 1.0 cm 作为膈肌功能障碍的诊断阈值^[25]。在 COPD 患者的临床管理中,膈肌超声的应用价值主要体现在疾病评估和治疗指导两个方面。研究证实,COPD 急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者的 DE 和 DTF 显著降低,这为临床判断膈肌功能受损提供了客观依据^[26]。更重要的是,膈肌超声参数对无创通气治疗的预后具有重要预测价值,治疗成功患者的 DTF 和 DE 显著高于治疗失败者,且 DTF < 20% 与无创通气治疗失败风险显著相关。

3.2 动态胸片(DCR)、CT/MR 检查 DCR、计算机断层扫描(CT)、磁共振(MR)均可用于评估 COPD 患者膈肌功能。DCR 作为一种新型检测方法,具有辐射剂量小、成本低、操作简便等优势,可通过实时测量膈肌偏移率和肺投影面积变化率评估膈肌功能,但其空间分辨率有限,难以精确评估膈肌形态学改变。CT 检查在空间分辨率方面具有明显优势,不仅能精确测量膈肌厚度、体积和位置,还能通过三维成像技术评估膈肌运动特征,但其辐射剂量相对较大,且成本较高。Kang 等^[27]利用多层 CT 结合三维成像技术比较 COPD 患者与健康志愿者膈肌的三维运动,研究发现 COPD 患者膈肌的顶基底方向的厚度、DTF 和偏移小于健康志愿者,这与肺气肿对膈肌的影响显著相关,影响了膈肌的有效运动。MR 和 CT 一样能提供膈肌的体积、厚度和定位,协助评价膈肌在肺部疾病中的作用,且可提供高分辨率的膈肌三维图像。Wei 等^[28]认为,利用 MR 测定膈肌功能参数变化可作为预测 COPD 急性加重风险和评价疾病严重程度的新指标。基于成本效益考虑,建议对第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比($FEV_1\%$ pred) > 50% 且病情稳定的患者首选 DCR 检查,必要时辅以 CT 评估;对频繁急性加重高风险患者则推荐进行 MR 检查,以全面评估膈肌功能状态并指导个体化干预。

3.3 肺功能检查 膈肌功能障碍常导致限制性呼吸困难,常表现为患者肺活量(VC)和功能残余量(FRC)均减少。研究认为,VC 减少在评估膈肌无力方面具有更高的诊断价值。COPD 患者第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)与 DTF 呈显著正相关,因此也作为反映膈肌力量和活动性的指标^[29]。Kang 等^[27]认为用力肺活量/第 1 秒用力呼气容积(FEV_1/FVC)和 $FEV_1\%$ pred 可用于评估 COPD 患者膈肌的运动能力。

3.4 跨膈肌压力检测 吸气过程中膈肌收缩产生的收缩力通过跨膈肌压力进行评估。跨膈肌压力(Pdi)和最大跨膈压(Pdi-max)是评估膈肌功能的金标准^[30]。测量跨膈压时,将食管胃管囊通过患者鼻腔放置于食管中下 1/3 和胃内,注入气体后,

测量患者深吸气后的为胃内压(Pga)与食管内压(Peso),Pdi 为 Pga 与 Peso 的差值。该检查方法属于有创操作,且需要患者高度配合,对于已经出现膈肌功能障碍的 COPD 患者的耐受性较差,临床上的应用较为局限。

4 COPD 相关性膈肌功能障碍的治疗

4.1 呼吸肌训练 抗阻负荷吸气训练是一种利用阻力负荷装置以正常呼吸速率进行持续阻力呼吸训练的方法,包括流速阻力负荷训练和机械阈值负荷训练^[31]。锥形流阻负荷相较于机械阈值负荷训练对提高 COPD 患者呼吸肌的力量和耐力,减少呼吸困难症状,提高运动能力,减轻呼吸肌疲劳更显著,且在膈肌功能障碍患者中具有较好的耐受性^[32]。应用锥形流阻负荷训练至少 6 个月后可显著减轻患者呼吸困难,改善呼吸频率和潮气量,降低呼吸肌的电活动和提高呼吸肌组织氧合^[33]。但在训练过程中,由于无氧呼吸、乳酸积累和灌注调节不足等因素,患者通常无法长时间保持高负荷训练。长期高强度的抗阻负荷吸气训练可能加重膈肌损伤,特别是对于晚期 COPD 患者^[34]。因此,建议选择低负荷进行训练相对安全高效。

膈神经为颈丛神经中最重要的神经,为混合神经,其运动纤维支配膈肌。膈神经电刺激疗法通过电刺激膈神经,使膈肌规律地收缩及舒张,增加膈肌移动度和改善膈肌纤维重塑,是改善 COPD 患者膈肌功能障碍重要的非药物治疗方法之一。体外膈肌起搏(external diaphragmatic pacemaker, EDP)能调整 COPD 患者活动中的呼吸模式,包括降低呼吸频率,加强节律性深慢呼吸,有利于提高机体有氧代谢能力,进而改善患者活动能力^[35-37]。Panelli 等^[38]研究发现,双侧经皮无创电磁膈神经刺激技术可通过模拟生理性呼吸循环冲动刺激,使膈肌规律收缩并有效预防膈肌的萎缩。经静脉膈神经刺激被证实可有效刺激膈神经以改善膈肌功能,但其是一种侵入性手术,存在导管插入血管相关的风险^[39]。

4.2 全身运动训练 运动训练是 COPD 呼吸康复治疗的核心内容。运动训练可以通过增加抗氧化能力、降低氧化酶活性和改善线粒体功能来减轻 COPD 患者的氧化应激^[40-42]。运动训练还可显著降低肌肉中 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的水平,增加 IL-10 等抗炎因子的水平,减轻 COPD 患者局部肌肉炎症反应甚至全身炎症反应^[43]。Li 等^[44]对 COPD 小鼠进行 2 个月的跑步机训练后,对小鼠膈肌进行组织学分析,经 HE 染色显示,COPD 小鼠膈肌纤维横截面积的减少被部分逆转。Shiraishi 等^[45]的研究表明,在接受 12 周的运动训练后,大部分 COPD 患者膈肌最大移动度增加。

4.3 药物治疗 Myostatin 也称为生长分化因子 8 (GDF-8),是骨骼肌生长的负调节因子,研究表明,Myostatin 过度表达加剧了 COPD 患者膈肌细胞凋亡和膈肌萎缩,进而导致膈肌功能障碍^[46]。Bimagrumab 是一种针对激活素 II 受体的单克隆抗体,通过阻断激活素 II 受体抑制骨骼肌负调节因子的过度表达。Polkey 等^[47]研究发现,经过 24 周 Bimagrumab 治疗后患者的股四头肌含量较治疗前增加。尽管目前对 Bimagrumab 的研究主要集中在其对四肢肌肉的影响,但理论上它也可能对膈肌产生积极作用^[48]。抗氧化剂包括 N-乙酰半胱氨酸(NAC)和夹竹桃

麻素(apocynin)。研究发现,NAC 可阻止 CIH 诱导的膈肌无力,并将还原型抗氧化剂 GSH 系统恢复到稳态水平^[49]。此外,Drummond 等^[18]的研究表明,夹竹桃麻素能有效预防暴露于 CIH 小鼠的膈肌收缩功能障碍。

4.4 营养支持 COPD 患者通常伴有蛋白质—能量营养不良。营养支持可以通过改善氧化应激、调节炎症反应和调节 CO₂ 产生来改善 COPD 患者的膈肌功能障碍^[50]。因此,为促进蛋白合成代谢,应供给高蛋白饮食。此外,由于碳水化合物的呼吸商(RQ)较高,在体内氧化后会产生更多的 CO₂,引起或加重 CO₂ 滞留,加重呼吸困难和膈肌负担,故 COPD 患者的饮食建议降低碳水化合物的能量供应比^[51]。根据既往研究,老年 COPD 患者蛋白质摄入量推荐为 1.2~1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,优质蛋白比例最好接近或达 50%,重度营养不良的患者可达到 2.0 g·kg⁻¹·d⁻¹;维生素 D 的参考摄入量(DRI)为 10 mg/d,从食物和补充剂中摄取的维生素 D 为 6~7 mg/d,可额外补充 3 mg 的维生素 D 以达到 DRI^[52]。

5 小结与展望

在我国老龄化程度日益加深的背景下,COPD 相关性膈肌功能障碍的防治已成为呼吸系统疾病领域的重要课题。然而,该领域仍存在诸多亟待解决的问题,文章综述了 COPD 膈肌功能障碍的病理生理机制、临床表现、评估方法及治疗策略等方面的研究进展。期望为科研工作者研究 COPD 相关性膈肌功能障碍提供新的视角,进一步探索膈肌功能障碍严重程度与不同疾病阶段的相关性,使 COPD 相关性膈肌功能障碍的防治前线得到前移。

参考文献

- [1] Agustí A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD Executive Summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2023, 207(7): 819-837. DOI: 10.1164/rccm.202301-0106PP.
- [2] Yehia D, Leung C, Sin DD. Clinical utilization of airway inflammatory biomarkers in the prediction and monitoring of clinical outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2024. DOI:10.1080/14737159.2024.2344777.
- [3] Laghi FA Jr, Saad M, Shaikh H. Ultrasound and non-ultrasound imaging techniques in the assessment of diaphragmatic dysfunction [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 85. DOI: 10.1186/s12890-021-01441-6.
- [4] Antunes MA, Lopes-Pacheco M, Rocco PRM. Oxidative stress-derived mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: A concise review [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6644002. DOI:10.1155/2021/6644002.
- [5] Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. Physiol Rev, 2014, 94(3): 909-950. DOI:10.1152/physrev.00026.2013.
- [6] De Mario A, Gherardi G, Rizzuto R, et al. Skeletal muscle mitochondria in health and disease [J]. Cell Calcium, 2021, 94: 102357. DOI:10.1016/j.ceca.2021.102357.
- [7] Ito A, Hashimoto M, Tanihata J, et al. Involvement of Parkin-mediated mitophagy in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary

- disease-related sarcopenia [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13(3): 1864-1882. DOI:10.1002/jcsm.12988.
- [8] Chen MM, Li Y, Deng SL, et al. Mitochondrial function and reactive oxygen/nitrogen species in skeletal muscle[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 826981. DOI:10.3389/fcell.2022.826981.
- [9] Liu CA, Liu T, Ge YZ, et al. Muscle distribution in relation to all-cause and cause-specific mortality in young and middle-aged adults [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 154. DOI:10.1186/s12967-023-04008-7.
- [10] Ma K, Huang F, Qiao R, et al. Pathogenesis of sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Front Physiol, 2022, 13: 850964. DOI:10.3389/fphys.2022.850964.
- [11] Powers SK, Schrager M. Redox signaling regulates skeletal muscle remodeling in response to exercise and prolonged inactivity [J]. Redox Biol, 2022, 54: 102374. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102374.
- [12] Spiesshoefer J, Henke C, Kabitz HJ, et al. Respiratory muscle and lung function in lung allograft recipients; Association with exercise intolerance [J]. Respiration, 2020, 99(5): 398-408. DOI:10.1159/000507264.
- [13] Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor- α and muscle wasting: A cellular perspective [J]. Respir Res, 2001, 2(5): 269-272. DOI: 10.1186/r67.
- [14] Newman AB, Visser M, Kritchevsky SB, et al. The health, aging, and body composition (health abc) study-ground-breaking science for 25 years and counting [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2023, 78(11): 2024-2034. DOI:10.1093/gerona/glad167.
- [15] Tsujinaka T, Fujita J, Ebisui C, et al. Interleukin 6 receptor antibody inhibits muscle atrophy and modulates proteolytic systems in interleukin 6 transgenic mice [J]. J Clin Invest, 1996, 97(1): 244-249. DOI:10.1172/jci118398.
- [16] Xie T, Lv T, Zhang T, et al. Interleukin-6 promotes skeletal muscle catabolism by activating tryptophan-indoleamine 2,3-dioxygenase 1-kynurenine pathway during intra-abdominal sepsis [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023, 14(2): 1046-1059. DOI:10.1002/jcsm.13193.
- [17] Jaitovich A. Impaired regenerative capacity contributes to skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022, 323(4): C974-c989. DOI:10.1152/ajpcell.00292.2022.
- [18] Drummond SE, Burns DP, El Maghrani S, et al. Chronic intermittent hypoxia-induced diaphragm muscle weakness is NADPH oxidase-2 dependent [J]. Cells, 2023, 12(14): 1834. DOI: 10.3390/cells12141834.
- [19] Bordini B, Kotha R, Escher AR. Symptoms arising from the diaphragm muscle: Function and dysfunction [J]. Cureus, 2024, 16(1): e53143. DOI:10.7759/cureus.53143.
- [20] Bordini B, Escher AR, Toccafondi A, et al. Obstructive sleep apnea and role of the diaphragm [J]. Cureus, 2022, 14(9): e29004. DOI:10.7759/cureus.29004.
- [21] Kristensen AW, Greve AM, Dahl RH, et al. Evidence of unilateral diaphragmatic paralysis on lung scintigraphy after double lung transplantation: Impact on lung function and survival [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2020, 80(6): 454-455. DOI: 10.1080/00365513.2020.1781244.
- [22] Lazzeri G, Houot M, Patout M, et al. Immediate effect of continuous positive airway pressure therapy on sleep and respiration in patients with multiple system atrophy and sleep-disordered breathing [J]. Mov Disord, 2024, 39(11): 2026-2038. DOI: 10.1002/mds.29993.
- [23] Kaufman MR, Ferro N, Paulin E. Phrenic nerve paralysis and phrenic nerve reconstruction surgery [J]. Handb Clin Neurol, 2022, 189: 271-292. DOI:10.1016/b978-0-323-91532-8.00003-3.
- [24] Boon AJ, Litchy WJ. Electrodiagnostic and ultrasound evaluation of respiratory weakness [J]. Muscle Nerve, 2024, 69(1): 18-28. DOI:10.1002/mus.27998.
- [25] 白云锋, 陈天超, 孙建华, 等. 重症患者膈肌功能障碍评估的范围综述 [J]. 中华护理杂志, 2023, 58(15): 1913-1920. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2023.15.020.
- [26] Qu LL, Zhao WP, Li JP, et al. Predictive value of diaphragm ultrasound for mechanical ventilation outcome in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. World J Clin Cases, 2024, 12(26): 5893-5900. DOI: 10.12998/wjcc.v12.i26.5893.
- [27] Kang JH, Choi J, Chae KJ, et al. CT-derived 3D-diaphragm motion in emphysema and IPF compared to normal subjects [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 14923. DOI:10.1038/s41598-021-93980-5.
- [28] Wei S, Lu R, Zhang Z, et al. MRI-assessed diaphragmatic function can predict frequent acute exacerbation of COPD: A prospective observational study based on telehealth-based monitoring system [J]. BMC Pulm Med, 2022, 22(1): 438. DOI:10.1186/s12890-022-02254-x.
- [29] Schulz A, Erbut A, Boyko M, et al. Comparison of ultrasound measurements for diaphragmatic mobility, diaphragmatic thickness, and diaphragm thickening fraction with each other and with lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 2217-2227. DOI:10.2147/copd.S375956.
- [30] Ferreira JG, Iamonti VC, Caleffi Pereira M, et al. Differences of ventilatory muscle recruitment and work of breathing in COPD and interstitial lung disease during exercise: A comprehensive evaluation [J]. ERJ Open Res, 2024, 10(4): 00059-2023. DOI: 10.1183/23120541.00059-2023.
- [31] Vázquez-Gandullo E, Hidalgo-Molina A, Montoro-Ballesteros F, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease (copd) as part of a respiratory rehabilitation program implementation of mechanical devices: A systematic review [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(9): 5564. DOI: 10.3390/ijerph19095564.
- [32] Zacarias Rondinel T, Bocchi L, Cipriano Júnior G, et al. Diaphragm thickness and mobility elicited by two different modalities of inspiratory muscle loading in heart failure participants: A randomized cross-over study [J]. PLoS One, 2024, 19(5): e0302735. DOI: 10.1371/journal.pone.0302735.

- [33] Schaeffer MR, Louvaris Z, Rodrigues A, et al. Effects of inspiratory muscle training on exertional breathlessness in patients with unilateral diaphragm dysfunction: A randomised trial [J]. *ERJ Open Res*, 2023, 9(5):00300-2023. DOI:10.1183/23120541.00300-2023.
- [34] Bertoni M, Telias I, Uner M, et al. A novel non-invasive method to detect excessively high respiratory effort and dynamic transpulmonary driving pressure during mechanical ventilation [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 346. DOI:10.1186/s13054-019-2617-0.
- [35] 祖丽皮努尔·阿卜杜萨迪克, 王宝兰. 体外膈肌起搏联合肺康复对慢阻肺急性加重期患者膈肌和外周骨骼肌功能的影响[J]. *中国康复*, 2023, 38(5): 291-295. DOI: 10.3870/zgkf.2023.05.008.
- [36] 申丽旻, 何聪, 任珊, 等. 体外膈肌起搏对慢性阻塞性肺疾病机械通气患者的治疗效果评价[J]. *河北医药*, 2019, 41(19): 2898-2901. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2019.19.004.
- [37] 南淑良, 姚筱, 刘博, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者膈肌移动度分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(12): 91-94. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.292.
- [38] Panelli A, Grimm AM, Krause S, et al. Noninvasive electromagnetic phrenic nerve stimulation in critically ill patients: A feasibility study [J]. *Chest*, 2024. DOI:10.1016/j.chest.2024.02.035.
- [39] Lohse A, von Platen P, Benner C F, et al. Evaluation of electric phrenic nerve stimulation patterns for mechanical ventilation: a pilot study [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 11303. DOI:10.1038/s41598-023-38316-1.
- [40] Zhang B, Li P, Li J, et al. Effect of oxidative stress on diaphragm dysfunction and exercise intervention in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 684453. DOI:10.3389/fphys.2021.684453.
- [41] 魏杰, 刘皎然, 彭龙, 等. 膈肌功能参数与慢性阻塞性肺疾病患者肺功能指标的相关性及其评估病情严重程度的价值[J]. *临床误诊误治*, 2024, 37(8): 40-45. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.08.009.
- [42] 岳霖琳, 陈枫, 刘欣, 等. 膈肌超声联合肺部超声在急性呼吸窘迫综合征患者肺康复治疗中的应用效果[J]. *中国当代医药*, 2023, 30(27): 39-42. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2023.27.010.
- [43] Toledo-Arruda AC, Vieira RP, Guarnier FA, et al. Time-course effects of aerobic physical training in the prevention of cigarette smoke-induced COPD [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2017, 123(3): 674-683. DOI:10.1152/jappphysiol.00819.2016.
- [44] Li P, Wang Y, Cao Y, et al. Exercise attenuate diaphragm atrophy in copd mice via inhibiting the rhoa/rock signaling [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, 19: 1591-1601. DOI: 10.2147/copd.S460182.
- [45] Shiraishi M, Higashimoto Y, Sugiya R, et al. Diaphragmatic excursion is correlated with the improvement in exercise tolerance after pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 271. DOI: 10.1186/s12931-021-01870-1.
- [46] Sancho-Munoz A, Guitart M, Rodríguez DA, et al. Deficient muscle regeneration potential in sarcopenic COPD patients: Role of satellite cells [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4): 3083-3098. DOI: 10.1002/jcp.30073.
- [47] Polkey MI, Praetgaard J, Berwick A, et al. Activin type ii receptor blockade for treatment of muscle depletion in chronic obstructive pulmonary disease. A randomized trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(3): 313-320. DOI: 10.1164/recm.201802-0286OC.
- [48] Kanbay M, Siriopol D, Copur S, et al. Effect of Bimagrumab on body composition: A systematic review and meta-analysis [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2024, 36(1): 185. DOI: 10.1007/s40520-024-02825-4.
- [49] Papi A, Alfano F, Bigoni T, et al. N-acetylcysteine treatment in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic bronchitis/pre-copd: Distinct Meta-analyses [J]. *Arch Bronconeumol*, 2024, 60(5): 269-278. DOI:10.1016/j.arbres.2024.03.010.
- [50] Marín-Hinojosa C, Eraso CC, Sanchez-Lopez V, et al. Nutriepigenomics and chronic obstructive pulmonary disease: Potential role of dietary and epigenetics factors in disease development and management [J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 114(6): 1894-1906. DOI: 10.1093/ajcn/nqab267.
- [51] Ruperto M, Montero-Bravo A, Partearroyo T, et al. A Descriptive analysis of macronutrient, fatty acid profile, and some immunomodulatory nutrients in standard and disease-specific enteral formulae in Europe [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 877875. DOI: 10.3389/fnut.2022.877875.
- [52] Lin CC, Shih MH, Chen CD, et al. Effects of adequate dietary protein with whey protein, leucine, and vitamin D supplementation on sarcopenia in older adults: An open-label, parallel-group study [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(3): 1323-1329. DOI:10.1016/j.clnu.2020.08.017.

(收稿日期: 2024-10-11)