

• 综 述 •

呼吸机相关性膈肌功能障碍的研究进展

应唯楠, 伍慧珊, 周银超, 董约筠

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.038

【中图分类号】 R56 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)03-0409-05

机械通气在临床上常用于维持患者的气体交换功能,能挽救呼吸衰竭患者的生命,但机械通气也会诱发膈肌萎缩和收缩功能障碍,导致患者脱离呼吸机困难,引起一系列并发症并最终可能导致患者死亡。该现象称为呼吸机相关性膈肌功能障碍(ventilator-induced diaphragm dysfunction, VIDD)。VIDD 最早在动物实验中被发现,对其病理机制的探索经历了较长时间,目前认为钙蛋白酶、Caspase-3、自噬和泛素-蛋白酶体系统是参与机械通气诱导的膈肌蛋白水解的关键,而机械通气诱导的信号传导途径及抑制膈肌收缩力的部分目前仍持续研究中。本文就近年 VIDD 病理机制及相关治疗的研究进展进行综述。

1 VIDD 的研究历程

机械通气在医学上的应用已经有半个世纪,是现代重症监护的基石。但 1994 年 Le Bourdelles 等^[1]发现 48 h 的完全性呼吸机呼吸支持后,小鼠膈肌明显萎缩和膈肌收缩功能显著降低,这一结果也得到灵长类动物相关研究的验证^[2]。近十年来已经明确 18 ~ 24 h 的短时间机械通气就能在实验动物和人类中观察到膈肌形态生理的早期改变,提示膈肌功能损伤,因此预防、早期诊断和治疗 VIDD 的有效方法逐渐成为重点。并且膈肌肌电图、膈肌超声和气道压力监控等检查技术的进步^[3]为临床研究提供了帮助。

2 VIDD 目前已发现的机制

VIDD 表现为膈肌萎缩和膈肌收缩能力下降,其中以膈肌萎缩为主,膈肌收缩能力下降除继发于膈肌萎缩,另一方面与机械通气的物理因素密切相关。有

观点提出完全性机械通气所导致的“膈肌暂时性完全静止”可能是 VIDD 整个过程起动的关键启动因子,也是 VIDD 早期(12 ~ 24 h 内)出现的原因之一^[4]。

2.1 膈肌萎缩 膈肌和四肢肌肉均属于骨骼肌,其厚度和强度受到蛋白质分解速率和蛋白合成速率的调节。目前认为在机械通气的前 12 ~ 24 h 内起主导作用的是蛋白分解增加^[5],钙蛋白酶、Caspase-3、自噬和泛素-蛋白酶体系统则是参与机械通气诱导的膈肌蛋白水解的关键系统,其他的机制还包括氧化磷酸化细胞受损、糖酵解上调改变能量供应、线粒体功能障碍和氧化应激等。

2.1.1 钙蛋白酶、Caspase-3 与钙离子 钙蛋白酶是一类依赖钙离子的蛋白酶,其家族包含 14 个不同的成员,通过切割释放肌丝蛋白,再进一步被泛素-蛋白酶体系统以及其他的蛋白酶降解。Caspase-3 与钙蛋白酶同属于半胱氨酸蛋白酶大家族,参与肌肉蛋白质降解并在细胞凋亡中发挥重要作用。在小鼠的研究中发现对钙蛋白酶或 Caspase-3 活性的抑制能提供对膈肌功能的显著保护,证明激活钙蛋白酶是 VIDD 的必要过程^[6]。除了钙蛋白酶外,钙离子本身也在骨骼肌纤维的多种信号传导路径中发挥重要作用,细胞质溶胶中高水平的游离钙离子可以促进线粒体氧化应激,诱发蛋白酶活化和肌细胞凋亡。钙离子稳态的破坏还导致线粒体产生活性氧类增加,促进兰尼碱受体/钙释放通道的氧化,进一步使肌质网释放钙离子,加速蛋白水解和 VIDD。一项小鼠模型研究也证明了这种异常的钙释放能导致膈肌收缩功能降低和肌纤维萎缩持续时间增长^[7]。

2.1.2 自噬系统 自噬是细胞自身利用溶酶体蛋白酶降解胞质蛋白和细胞器的保护性分解代谢过程,而病理性高水平的自噬反而导致正常细胞的细胞器和蛋白质分解。有实验通过抑制自噬成功预防大鼠在 12 h 后出现肌肉萎缩和收缩功能不良^[8],自噬还

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2019KY612)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(应唯楠、伍慧珊);宁波市医疗中心李惠利医院(周银超、董约筠)

通信作者: 董约筠, Email: NBICUDONG@163.com

会清除细胞内的过氧化氢酶和过氧化物酶体, 损害细胞的抗老化能力, 进而导致肌肉损伤。但自噬在 VIDD 中的整体作用还有争议, 另一项研究提示机械通气相关的自噬增加可能有助于清除功能失调的线粒体细胞, 反而改善膈肌功能^[9]。

2.1.3 泛素-蛋白酶体系统 泛素-蛋白酶体系统是细胞内蛋白质降解的主要途径之一, 能增加蛋白质氧化和泛素化, 并参与细胞内 80% 以上的蛋白质降解。一项对小鼠和人类膈肌的研究表明, 机械通气会导致肌肉特异性泛素连接酶表达增加, 进而诱导泛素-蛋白酶体系统的活跃, 增加膈肌蛋白的水解, 导致膈肌萎缩^[10]。

2.1.4 起点和中心的线粒体氧化应激 线粒体氧化应激 (mitochondrial oxidative stress, MOS) 是 VIDD 绝大部分通路的起始部分, 线粒体功能不良则是中心组成部分, 因此机械通气期间早期出现的线粒体形态学异常可能是整个 VIDD 的开始。MOS 首先通过介导泛素-蛋白酶体途径增强, 导致蛋白质降解增加, 其次机械通气能快速激活 Smad3 和 STAT3 等信号分子, 上调线粒体氧化应激, 而激活的 STAT3 进一步诱导蛋白质降解和氧化应激, Dridi 等^[11]提供进一步的证据表明线粒体氧化应激导致钙离子漏出增加, 激活钙蛋白酶。氧化应激本身和自噬之间也存在相互作用, 线粒体氧化应激能产生可以影响肌肉蛋白质翻译后修饰的自由基, 改变其结构和功能, 降低肌丝的钙敏感性; 还可以通过诱导新陈代谢开关, 减少线粒体氧化磷酸化和增加糖酵解, 导致肌肉能量供应整体减少, 进而导致自噬增加。

2.1.5 蛋白合成抑制及蛋白质膜合成减少 膈肌蛋白合成的调节过程与骨骼肌一致, 收缩活动的增加促进蛋白质合成的增加, 反之不活动则导致蛋白质合成速率降低, 这与机械通气尤其是完全支持性机械通气导致的膈肌活动减少相符合。蛋白合成速率最初的下降可能与蛋白质翻译减少有关, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 已被证明在肌肉蛋白翻译的调节中起关键作用, 导致膈肌中的神经递质下调, 进而减少蛋白质的合成, 且与机械通气相关的肺损伤同样有着密切的联系^[12]。

2.1.6 其他潜在机制 有实验发现抑制内质网应激可以减轻机械通气期间间隔膜的氧化应激^[13], 抗氧化

剂不能影响内质网应激, 即内质网应激也可能在没有氧化应激的情况下加剧 VIDD。机械通气的过程中还出现线粒体自噬水平显著增加, 其可能引发细胞坏死或功能下降, 这提示线粒体自噬可能是机械通气诱导膈肌功能障碍的机制之一。

2.2 收缩功能障碍 目前认为膈神经传导和神经-肌肉传递并不受机械通气的影响, 与其他骨骼肌一样, 膈肌纤维的收缩力是胞质游离钙、横桥附着/横桥循环速率和肌节长度之间三者综合产生的。障碍的机制包括氧化应激诱导的肌肉功能减退、膈肌的超微结构损伤等, 其中肌肉功能减退与上文的膈肌萎缩密切相关, 不再赘述。膈肌超微结构损伤的重要因素是常使用的呼气末正压通气 (positive end expiratory pressure, PEEP), 其目的是为了减少肺泡塌陷, 增加机械通气的效率, 然而 PEEP 引起的呼气末肺容量的增加可能会使隔膜穹隆的形状变平, 进而引起隔膜纤维的结构改变。对小鼠的实验提示使用 PEEP 的机械通气不仅会引起横截面纤维萎缩, 也会引起纵向纤维萎缩 (即纤维长度减少)^[14], 另一项对家兔的实验结果则提示 PEEP 可能引起膈肌胶原沉积和纤维化^[15]。另一方面 PEEP 可以增加膈肌的外周阻力, 减少局部膈肌血液灌注, 膈肌灌注减少和总外周阻力的增加可能最终引发 VIDD。Titin 是一种机械传感器的蛋白质, 以肌节应变依赖的方式调节肌肉蛋白质的表达, 是感知横膈膜突然性机械停滞的候选肌肉蛋白质, 其可能参与 PEEP 引起膈肌长度适应的过程^[16]。

3 加重 VIDD 的其他因素

脓毒血症是膈肌损伤的一大诱发因素^[17], 感染患者常存在的电解质紊乱会严重损伤肌肉功能; 其次, 部分细菌感染的内毒素可以导致膈肌损伤加重, 但炎症本身与 VIDD 的关系仍有待研究。

麻醉药物能够阻断神经, 影响肌肉收缩功能, 有研究指出右美托咪定相较其他镇静药物更容易引发膈肌功能的下降^[18], 在重症监护内广泛使用的另一种镇静药物咪达唑仑也被提示其对膈肌的损伤^[19]。糖皮质激素在骨骼肌中可以降低肌蛋白合成并增加肌蛋白水解的速率, 小剂量使用在膈肌中主要表现为蛋白水解系统的活化, 但大剂量的皮质类固醇可以缓解感染引起的膈肌功能不良, 同时抑制钙蛋白

酶活化,整体上反而缓解了 VIDD 的症状^[20]。

此外,严重低氧血症患者有时需高浓度给氧甚至吸入纯氧,有研究指出高氧会加剧短期机械通气引起的膈肌氧化应激和收缩功能障碍^[21]。

4 基于病理机制的治疗

目前 VIDD 的治疗进展一方面正在进行中的实验性药物研究,另一方面是通过目前已知的机制来预防 VIDD 的发生和减缓其进展。目前调整呼吸机使用方式及通过膈神经进行膈肌起搏的方式都已经被初步验证有一定的预防和缓解效果。

4.1 药物

4.1.1 动物实验中的进展 针对上文中的病理机制,半胱天冬酶 3 抑制剂、蛋白酶抑制剂、泛素-蛋白酶体抑制剂及线粒体靶向的抗氧化剂等^[22]对机械通气模型大鼠的膈肌损伤均被证明有一定的效果。使用稳定 ryanodine 受体的药物对小鼠进行机械通气拔管后治疗,更进一步逆转了与机械通气相关的膈肌力丧失^[23]。有观点认为激活膈肌纤维中的肾素-血管紧张素系统轴可能促进氧化应激和 VIDD,有研究证实动物实验中使用血管紧张素 1-7 可以保护膈肌的快速、慢速肌纤维,具有预防 VIDD 的治疗潜力^[24]。同样有研究提示奥美沙坦在动物实验中对机械通气引起的膈肌萎缩和收缩功能障碍均有保护作用^[25]。硫化氢具有细胞保护功能,其通过阻止机械通气诱导蛋白酶、钙蛋白酶和半胱天冬酶-3 在膈肌中激活来保护膈肌^[26]。

4.1.2 临床上的药物尝试 膈肌属于特殊的平滑肌,部分研究者考虑正性肌力药物对呼吸功能的改善有一定作用,其中对左西孟旦进行研究,但其功效并未得到肯定^[27]。辅酶氧化剂和黄嘌呤氧化酶是活性氧类的潜在来源,经过长时间机械通气,它们的活性显著提高。茶碱通过抑制黄嘌呤氧化酶的活动,可能可以保护膈肌免受机械通气引起的氧化应激和收缩的功能不良。其他一些研究也表明,茶碱可以增加膈肌收缩力,减轻膈肌疲劳^[28]。

4.2 呼吸机的通气模式调整和监护 另一项可行的方案是改善机械通气的条件,例如提供正压即时成比例的通气来驱动患者的呼吸,如压力支持通气 (pressure-support ventilation, PSV) 与呼吸道肌肉和神经调节辅助通气 (neurally adjusted ventilatory as-

sist, NAVA)。这些通气方法通过主动支持患者的瞬间用力呼吸,减少患者-呼吸机的不同步,更进一步的研究提示在预防肌小节损伤和凋亡纤维化细胞的膈肌损伤方面 NAVA 可能优于 PSV^[29]。尽管肺保护性通气的保护效果目前还没有得到肯定,但保持一定的自主呼吸比例可以有效缓解 VIDD 的发生^[30]。在完全机械通气后改用辅助通气,可部分逆转肌肉萎缩过程,但也有研究指出尽管氧化应激和蛋白水解发生了逆转,但收缩力的丧失仍然无法恢复^[31]。

4.3 膈神经刺激 膈神经在 VIDD 过程中通常无损伤,且呼吸肌的相对静止是诱发膈肌损伤的重要因素之一,这使得早期通过使用刺激膈肌神经的方法来增加膈肌运动,进而减少膈肌的萎缩和功能减退成为可行治疗手段。随着简易及小体积的体外刺激设备和植入型装置的生产和使用,膈神经刺激逐渐成为一种监护室内的治疗方式,其功效已经得到初步肯定^[32]。

4.4 被动运动 康复项目中常用于防止肌肉萎缩的方法,如早期被动立位训练,也被考虑应用于 VIDD 的治疗,已经有实验证实进行各种早期被动运动有利于改善机械通气患者膈肌萎缩和功能障碍^[33]。

5 总结与展望

膈肌的病理机制和信号通路目前都已经有一定研究,但是关于具体基因方面的还在起步阶段。有研究提出有三个基因/蛋白 (UCHL1/UCHL1、TMPRSS13/TMPRSS13 和 CST3/CST3)^[34]可能与膈肌功能障碍潜在的抗蛋白酶体、抗凋亡和抗自噬机制有关。另一项研究在大鼠呼吸机诱导的膈肌功能不良模型中锁定了 38 个显著差异表达的 miRNA^[35],提示 MAPK 信号通路、FoxO 信号通路和自噬信号通路高度相关,STAT3 则是 miR-92a-1-5p 和 miR-874-3p 的直接靶标,Trim63 是 miR-3571 的直接靶标。这些结果一部分印证了既往的结论,又为研究提供全新方向。另一方面,VIDD 的研究大部分仍依靠小鼠动物实验,在临床上的治疗应用目前还停留在物理治疗和实验性质的药物治疗,未来在这方面仍有更多的展望和研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] LE BOURDELLES G, VIRES 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.
- [2] POWERS S K, WIGGS M P, SOLLANEK K J, et al. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 305(5): 464-477.
 - [3] SCHEPENS T, VERBRUGGHE W, DAMS K, et al. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: A longitudinal cohort study[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 422.
 - [4] MARIN-CORRAL J, DOT I, BOGUNA M, et al. Structural differences in the diaphragm of patients following controlled vs assisted and spontaneous mechanical ventilation[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(4): 488-500.
 - [5] MROZEK S, JUNG B, PETROF B J, et al. Rapid onset of specific diaphragm weakness in a healthy murine model of ventilator-induced diaphragmatic dysfunction[J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(3): 560-567.
 - [6] HYATT H W, OZDEMIR M, YOSHIHARA T, et al. Calpains play an essential role in mechanical ventilation-induced diaphragmatic weakness and mitochondrial dysfunction[J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101802.
 - [7] MATECKI S, DRIDI H, JUNG B, et al. Leaky ryanodine receptors contribute to diaphragmatic weakness during mechanical ventilation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(32): 9069-9074.
 - [8] MOROZ N, MAES K, LEDUC-GAUDET J P, et al. Oxidants regulated diaphragm proteolysis during mechanical ventilation in rats[J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(3): 605-618.
 - [9] AZUELOS I, JUNG B, PICARD M, et al. Relationship between autophagy and ventilator-induced diaphragmatic dysfunction[J]. *Anesthesiology*, 2015, 122(6): 1349-1361.
 - [10] LIANG F, LI T, AZUELOS I, et al. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in MDX mice[J]. *Muscle Nerve*, 2018, 57(3): 442-448.
 - [11] DRIDI H, YEHA M, BARSOTTI R, et al. Mitochondrial oxidative stress induces leaky ryanodine receptor during mechanical ventilation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 146: 383-391.
 - [12] LEE H, FEI Q, STREICHER A, et al. mTORC1 is a mechanosensor that regulates surfactant function and lung compliance during ventilator-induced lung injury[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(14): e137708.
 - [13] LI S, LUO G, ZENG R, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to ventilator-induced diaphragm atrophy and weakness in rats[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 897559.
 - [14] HORN A G, BAUMFALK D R, SCHULZE K M, et al. Effects of elevated positive end-expiratory pressure on diaphragmatic blood flow and vascular resistance during mechanical ventilation[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2020, 129(3): 626-635.
 - [15] QIAN X, JIANG Y, JIA J, et al. PEEP application during mechanical ventilation contributes to fibrosis in the diaphragm[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 46.
 - [16] VAN DER PIJL R J, GRANZIER H L, OTTENHEIJM C A C. Diaphragm contractile weakness due to reduced mechanical loading: role of titin[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(2): C167-C176.
 - [17] LE NEINDRE A, WORMSER J, LUPERTO M, et al. Diaphragm function in patients with sepsis and septic shock: A longitudinal ultrasound study[J]. *Aust Crit Care*, 2023, 36(2): 239-246.
 - [18] BREUER T, BLEILEVENS C, ROSSAINT R, et al. Dexmedetomidine impairs diaphragm function and increases oxidative stress but does not aggravate diaphragmatic atrophy in mechanically ventilated rats[J]. *Anesthesiology*, 2018, 128(4): 784-795.
 - [19] LI S P, ZHOU X L, ZHAO Y. Sedation with midazolam worsens the diaphragm function than dexmedetomidine and propofol during mechanical ventilation in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109405.
 - [20] MAES K, AGTEN A, SMUDER A, et al. Corticosteroid effects on ventilator-induced diaphragm dysfunction in anesthetized rats depend on the dose administered[J]. *Respir Res*, 2010, 11(1): 178.
 - [21] HORN A G, KUNKEL O N, SCHULZE K M, et al. Supplemental oxygen administration during mechanical ventilation reduces diaphragm blood flow and oxygen delivery[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2022, 132(5): 1190-1200.
 - [22] ZHOU X L, WEI X J, LI S P, et al. Interactions between cytosolic phospholipase a2 activation and mitochondrial reactive oxygen species production in the development of ventilator-induced diaphragm dysfunction[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 2561929.
 - [23] DRIDI H, JUNG B, YEHA M, et al. Late ventilator-induced diaphragmatic dysfunction after extubation[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(12): e1300-e1305.
 - [24] YOSHIHARA T, DEMINICE R, HYATT H W, et al. Angiotensin 1-7 protects against ventilator-induced diaphragm dysfunction[J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(4): 1512-1523.
 - [25] HALL S E, AHN B, SMUDER A J, et al. Comparative efficacy of angiotensin II type 1 receptor blockers against ventilator-induced diaphragm dysfunction in rats[J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(2): 481-486.
 - [26] ICHINOSEKI-SEKINE N, SMUDER A J, MORTON A B, et al. Hydrogen sulfide donor protects against mechanical ventilation-induced atrophy and contractile dysfunction in the rat diaphragm[J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(6): 2139-2145.
 - [27] ROESTHUIS L, VAN DER HOEVEN H, SINDERBY C, et al. Effects of levosimendan on respiratory muscle function in patients weaning from mechanical ventilation[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(10): 1372-1381.
 - [28] YU T J, LIU Y C, CHU C M, et al. Effects of theophylline therapy on respiratory muscle strength in patients with prolonged mechanical ventilation: A retrospective cohort study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(2): e13982.
 - [29] SHIMATANI T, SHIME N, NAKAMURA T, et al. Neurally adjusted ventilatory assist mitigates ventilator-induced diaphragm injury in rabbits[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 293.
 - [30] LUO Z, HAN S, SUN W, et al. Maintenance of spontaneous breathing at an intensity of 60%-80% may effectively prevent mechanical ventilation-induced diaphragmatic dysfunction[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0229944.
 - [31] BRUELLES C S, BREUER T, MAES K, et al. Influence of weaning methods on the diaphragm after mechanical ventilation in a rat model[J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16(1): 127.
 - [32] REYNOLDS S C, MEYYAPPAN R, THAKKAR V, et al. Mitigation of ventilator-induced diaphragm atrophy by transvenous

- phrenic nerve stimulation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(3): 339-348.
- [33] GAN X Y, ZHANG J, XU P, et al. Early passive orthostatic training prevents diaphragm atrophy and dysfunction in intensive care unit patients on mechanical ventilation: A retrospective case control study[J]. *Heart Lung*, 2023, 59:37-43.
- [34] ZHANG D, HAO W, NIU Q, et al. Identification of the co-differentially expressed hub genes involved in the endogenous protective

- mechanism against ventilator-induced diaphragm dysfunction[J]. *Skelet Muscle*, 2022, 12(1): 21.
- [35] WANG P, ZHOU X, LI G, et al. Altered expression of microRNAs in the rat diaphragm in a model of ventilator-induced diaphragm dysfunction after controlled mechanical ventilation[J]. *BMC Genomics*, 2021, 22(1): 671.

收稿日期:2023-08-10

(本文编辑:陈志翔)

新生儿缺氧缺血性脑病发病机制的研究进展

陈茂俊, 林丽云, 李莉, 吕勤

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.039

【中图分类号】 R725.9 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)03-0413-04

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)根据症状的严重程度不同分为轻症和重症,病情较轻的患儿一般预后较良好,严重者可能出现一系列的并发症,包括智力低下、癫痫、运动和认知能力受限等,如不及时干预,甚至可能危及患儿生命。目前临床上治疗 HIE 的标准方法是亚低温治疗,然而其有较大的局限性^[1-2]。

理想的生物标志物应该是能实时测量的,并直接反映神经血管的功能^[3-5]。在缺氧缺血的发病机制中,损伤发生的时间和治疗开始的时机都起着十分重要的作用。初级阶段中,即急性损伤后的第一个 60 min 内,部分愈合的过程就已经产生,其中炎症的产生、氧化代谢和激活的凋亡级联反应的持续发生在损伤的潜伏期内(第 1~6 小时)^[6]。损伤后 16~48 h 为第二能量衰竭阶段,其中包括兴奋性神经递质、自由基的释放和磷酸盐储备的消耗^[7]。而第三期发生在急性缺血几个月后,包括细胞晚期死亡、损伤脑重塑和星形胶质细胞形成^[8]。目前国外最新有报道显示,将 HIE 患儿脑损伤过程分为能量消耗、小胶质细胞损伤、炎症、兴奋毒性、氧化应激及细胞凋亡^[9]。本文主要就 HIE 发病机制进行综合阐述。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2019KY196);宁波市儿童健康与疾病临床医学研究中心(2019A21002);宁波市医学重点学科(2022-B17)

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(陈茂俊);宁波市妇女儿童医院(林丽云、李莉、吕勤)

通信作者: 吕勤, Email: artose@sina.com

1 炎症和免疫反应机制

新生儿血脑屏障发育不完全,缺氧缺血可激活星形胶质细胞、小胶质细胞和内皮细胞,释放出一系列促炎细胞因子、趋化因子和促炎介质,如自由基氧化物(reactive oxygen species, ROS)、活性氮物质(reactive nitrogen species, RNS),破坏血脑屏障,促进外周血白细胞、内毒素等进入脑实质内^[10-11]。白细胞会黏附到微血管内皮,进一步损害内皮细胞,破坏血管的完整性,最终导致颅内出血。同时,细胞因子可与血液中的细胞混合,进一步加重脑损伤。而各类炎症因子的表达,可激活 Toll 样受体 4,一方面能通过激活小胶质细胞,对脑组织产生毒性作用,进一步引起脑功能损害和脑组织损伤^[12];另一方面可以导致机体免疫应答的机制的激活,对相关炎症因子的表达起到调控作用^[13]。另外,炎症系统可以与氧化应激机制相互作用。小胶质细胞、星形胶质细胞十分敏感,并能被 ROS、谷氨酸和 NO 激活,产生大量炎症细胞因子,诱导神经元凋亡,抑制神经发育,并诱导免疫细胞的直接损伤^[14-16]。炎症因子和趋化因子通过神经炎症通路,作为新生儿脑损伤的介质^[17-18],触发了额外的神经炎症,如创伤、兴奋毒性和缺氧缺血,可能与导致继发性缺氧缺血后脑损伤有关。而危险相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)的出现作为组织和细胞受损后释放的内源性危险信号,被认为是一种警报素,预示着损伤发生的同时又进一步介导一系列无菌性炎症反应