

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20210622

• 综述 •

## 超声监测膈肌功能在慢性阻塞性肺疾病诊疗中的应用进展

朱广林, 董宇超, 白冲, 张景熙\*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院呼吸与危重症医学科, 上海 200433

**[摘要]** 慢性阻塞性肺疾病的主要特征是不可逆性气流受限, 过度充气常导致膈肌功能障碍。膈肌是最重要的呼吸肌, 其功能受到损害将显著影响患者预后。超声技术因其无创、方便、重复性好等优点被应用于膈肌形态及运动的观察。近年来随着超声理论与技术的不断进步, 其在慢性阻塞性肺疾病中的应用得到拓展。本文就慢性阻塞性肺疾病患者膈肌超声的理论基础、评估指标、检查方法、临床应用等的研究进展进行综述。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病; 超声检查; 膈肌; 膈肌功能障碍; 肺过度充气

**[中图分类号]** R 563 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)07-0799-09

### Application of ultrasound monitoring of diaphragm function in diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: recent progress

ZHU Guang-lin, DONG Yu-chao, BAI Chong, ZHANG Jing-xi\*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by irreversible airflow limitation, and hyperinflation often results in diaphragm dysfunction. Diaphragm is the most important respiratory muscle, and its functional impairment will significantly affect the prognosis of patients. Ultrasound has been used to observe the shape and movement of the diaphragm because of its noninvasion, convenience and good repeatability. The application of ultrasound technique in COPD has been further expanded with the continuous progress of the theory and technology of ultrasound. This paper reviews the research progress of diaphragmatic ultrasound in patients with COPD, including its theoretical basis, evaluation indexes, examination methods, and clinical applications.

**[Key words]** chronic obstructive pulmonary disease; ultrasonography; diaphragm; diaphragm dysfunction; pulmonary hyperinflation

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(7): 799-807]

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD), 简称慢阻肺, 其特征是持续存在的呼吸系统症状和不可逆性气流受限。慢阻肺是我国的常见病和多发病, 且近年来患病率呈上升趋势, 严重影响患者的生产活动和生活质量, 造成巨大的社会和经济负担, 已成为我国居民第五大死亡原因<sup>[1]</sup>。《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)》指出肺功能检查是目前公认的检测气流受限的客观指标, 是慢阻肺诊断的金标准, 其中第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)占预计值百分比是慢阻肺患者

气流受限严重程度分级的重要依据<sup>[2]</sup>。BODE指数(body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index)常被用来预测慢阻肺患者的预后, 肺功能检查是该方法的重要组成部分。临床实践中, 肺功能检查在卧床、配合欠佳等患者中难以实施, 给疾病诊治带来了阻碍。超声技术因其无创、方便、重复性好等优点曾被应用于观察膈肌的形态及运动, 对于慢阻肺的诊断、严重程度分级及预后评估具有一定临床意义。近年来随着超声理论与技术的不断进步, 其在慢阻肺中的应用得到进一步拓展。本文就慢阻肺患者膈肌超声的理论基

[收稿日期] 2021-06-21 [接受日期] 2021-08-26

[基金项目] 国家自然科学基金(81670016)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81670016).

[作者简介] 朱广林, 硕士生。E-mail: guanglinzhu1995@163.com

\*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161311, E-mail: jingxizhang2000@126.com

础、评估指标、检查方法、临床应用等的研究进展综述如下,以期对临床实践提供帮助。

## 1 慢阻肺对膈肌功能的影响及常用测定方法

### 1.1 慢阻肺对膈肌功能的影响

1.1.1 慢阻肺病理生理对膈肌功能的影响 膈肌是向上膨隆呈穹隆形的扁薄阔肌,位于胸腹腔之间,由壁层胸膜和壁层腹膜包裹,是主要的呼吸肌。膈肌功能障碍在慢阻肺患者尤其是重度慢阻肺患者中普遍存在。肺过度充气是慢阻肺患者的普遍特征,会引起胸壁和膈肌的形态发生变化,其主要通过膈肌缩短至次优长度、膈肌曲率减小和膈肌胸壁对合区面积减少等机制损害膈肌功能,导致膈肌运动和功能缺陷。慢阻肺本身合并的氧化应激、全身炎症、能量平衡受损、缺氧、高碳酸血症和酸中毒也是导致慢阻肺患者膈肌功能障碍的重要因素<sup>[3-6]</sup>,简介如下:(1)氧化应激可以使活性氧大量增加及胰岛素样生长因子1减少,从而促进骨骼肌细胞凋亡,导致肌肉萎缩,同时线粒体氧化呼吸链的损害使患者的运动抗疲劳能力下降。(2)全身炎症对骨骼肌的影响主要见于慢阻肺急性加重患者,通过细胞因子(如IL-6、IL-8等)造成了肌肉力量下降。(3)慢阻肺患者疾病状态下膈肌的能量消耗增加,食欲减退,进食减少,导致能量平衡受损,膈肌耐受力下降。(4)缺氧本身会抑制肌肉蛋白的合成,还通过激活Ca<sup>2+</sup>依赖蛋白酶和泛素-蛋白酶体、产生低度炎症、损伤DNA、增加瘦素分泌等机制增加肌肉蛋白的水解,导致膈肌萎缩。瘦素是一种由脂肪细胞分泌的激素,可以抑制食欲、促进炎症因子释放,在慢阻肺急性加重时分泌增加,对膈肌功能造成损害。(5)高碳酸血症、酸中毒会使膈肌的耐受时间缩短,易产生疲劳。

1.1.2 慢阻肺治疗对膈肌功能的影响 类固醇皮质激素是治疗慢阻肺的常用药物,研究发现糖皮质激素可通过诱导线粒体和Fas介导的凋亡信号、激活蛋白酶体、抑制胰岛素样生长因子1及调节神经酰胺等途径,引起肌肉蛋白质合成代谢减弱和分解代谢增强<sup>[7]</sup>,但类固醇皮质激素的使用对膈肌功能影响的性质、程度及时间尚不明确。机械通气是慢阻肺合并呼吸衰竭患者的重要治疗方式,其通过失用性萎缩、肌节破裂、炎症、不恰当通气引起的膈肌过负荷等机制导致膈肌功能障碍,主要表现为膈

肌厚度减小、膈肌收缩力下降等<sup>[8]</sup>。慢阻肺患者膈肌功能和结构的特征性变化,为通过对膈肌的检查评估来了解慢阻肺患者的肺功能情况提供了理论基础。

1.2 慢阻肺膈肌功能常用测定方法 目前评价膈肌功能的检查方法主要有跨膈压、膈肌肌电图、膈神经运动传导检测、最大吸气压和呼气压、胸部X线片、CT、MRI和超声等。

1.2.1 跨膈压 跨膈压是评估膈肌功能的金标准,主要指标包括最大跨膈压、最大吸鼻跨膈压、颤搐性跨膈压。这3个指标均需通过放置食管气囊和胃内气囊的方式,分别测出呼气相食管内压和胃内压得到,检查具有侵入性,操作复杂,易引起患者不适<sup>[9]</sup>。

1.2.2 膈肌肌电图 膈肌肌电图通过记录膈肌静止或收缩时发出的电信号来评估膈肌功能,包括同心圆针肌电图和表面肌电图。同心圆针肌电图的不规范操作会导致气胸的发生率增高<sup>[10]</sup>。表面肌电图易受电极位置、污染表面、体位、肥胖、解剖等因素影响,检查方法尚缺乏共识,其应用相较于同心圆针肌电图有一定局限性<sup>[11]</sup>。

1.2.3 膈神经运动传导检测 此方法是在锁骨正上方或颈部上方直接予膈神经电刺激或磁刺激,同时记录膈肌动作电位,以动作电位波幅及潜伏期反映膈肌功能,不易受患者自主活动等因素干扰,对于不对称膈肌损伤的检出有优势<sup>[12]</sup>。膈神经运动传导检测易受电极位置、呼吸相及患者一般情况等干扰<sup>[12]</sup>,且检测仪器十分昂贵,限制了其普及。

1.2.4 最大吸气压和呼气压 在阻断气流的情况下,分别在功能残气量和肺总量时相最大努力做吸气和呼气动作,同时用压力计测量口腔压力,即为最大吸气压和呼气压。其反映整体呼吸肌力量,不能完全代表膈肌,检查对呼吸肌力量要求较高,部分患者不能耐受<sup>[13]</sup>。

1.2.5 影像学检查 胸部X线片检查膈肌功能具有较高的假阳性率<sup>[14]</sup>。CT和MRI检查可以清晰地观察膈肌损伤、膈肌结构变化及共病的存在等,有很高的临床应用价值<sup>[13]</sup>,因检查费用昂贵、辐射量高或检查时间过长等缺点一般不作为首选检查方法。

1.2.6 超声检查 随着超声技术的发展,超声已成为近年来评估慢阻肺患者呼吸肌功能的新兴检查技术,具有安全、无创、易操作、重复性好等特点,

可以较清晰地观察和测量膈肌的形态、运动和病理机制,是评价膈肌功能的重要补充手段。

## 2 超声技术在慢阻肺中评估指标及检查方法

评估慢阻肺患者膈肌功能结构的超声指标较多,各类膈肌超声指标在不同应用场景均有其优势。临床实践中,超声评估慢阻肺患者膈肌功能结构尚未形成统一标准。

### 2.1 膈肌力量储备指标

**2.1.1 膈肌厚度** 膈肌在超声观察下是壁层胸膜和壁层腹膜高回声带之间的低回声区,胸膜层与腹膜层之间的距离即膈肌厚度。关于慢阻肺患者膈肌活检的研究发现,慢阻肺存在膈肌病理生理功能紊乱,包括纤维成分改变、肌球蛋白丢失、收缩蛋白消耗和膈肌纤维收缩力减小<sup>[15]</sup>。在膈肌胸壁对合区可观察到膈肌厚度的变化,对合区位于胸腔下部与腹部内容物之间,右侧对合区临近肝脏,是理想的观测区域;其左侧存在腹部气体的干扰,给测量带来了误差<sup>[16]</sup>。具体膈肌厚度测量操作方法如下:嘱患者取仰卧位,选择高频线阵探头(7~13 MHz),将探头垂直肋骨长轴置于双侧腋前线或腋中线第8、9肋间隙(膈肌胸壁对合区)进行测量<sup>[17]</sup>。Boon等<sup>[17]</sup>研究150名健康受试者的膈肌超声特征发现,呼气末平均膈肌厚度为0.33 cm,下限为0.15 cm,左右半膈肌厚度差异一般不超过0.33 cm。膈肌厚度绝对值在不同性别、不同年龄中存在差异,多项运用膈肌厚度作为观察指标的研究得到与预期不相符的结果<sup>[18-19]</sup>,可能与多因素导致的个体差异有关。

**2.1.2 膈肌增厚分数(diaphragm thickening fraction, DTF)** DTF是在膈肌厚度基础上计算得到的参数,用于反映膈肌的收缩能力。 $DTF(\%) = (\text{吸气末膈肌厚度} - \text{呼气末膈肌厚度}) / \text{呼气末膈肌厚度} \times 100\%$ ,也有研究表达为 $DTF(\%) = \text{吸气末膈肌厚度} / \text{呼气末膈肌厚度} \times 100\%$ <sup>[20]</sup>。相较于膈肌厚度,DTF能较好地区分全身性肌萎缩或身材矮小患者的慢性麻痹萎缩性膈肌和功能正常的膈肌<sup>[20]</sup>。Okura等<sup>[21]</sup>研究发现,慢阻肺患者的DTF低于健康对照组,且差异有统计学意义。Kracht等<sup>[22]</sup>报道了1例慢阻肺急性加重期病例,深吸气时DTF增加,同时膈肌活动度下降,提示吸气相膈肌增厚在超声成像过程中可能得到保留。在临床实践中需要结合患者的全身情况综合判断DTF的

临床意义。文献报道DTF可用于反映膈肌力量储备功能,计算公式为:膈肌力量储备率=1-(潮气呼吸时DTF/用力呼吸时DTF)<sup>[23]</sup>。膈肌力量储备率代表潮气呼吸对肺最大容量时的膈肌储备,这一参数的变化可以反映疾病状态。Rittayamai等<sup>[23]</sup>开展的一项前瞻性对照队列研究结果显示,慢阻肺患者的膈肌力量储备率低于健康对照组,在预测慢阻肺患者急性加重风险方面有重要价值。膈肌力量储备率尚缺乏充足的纵向数据支持,试验的可重复性和干扰因素也未得到较好解决。

**2.2 膈肌活动度** 慢阻肺患者气流不可逆性受限,肺泡气体潴留,导致肺过度充气,严重影响膈肌活动度。目前,B型超声、M型超声等多种超声技术在膈肌活动度方面的研究显示了一定的相关性,选择适合患者病情的测量方法也极为重要<sup>[24]</sup>。

**2.2.1 膈肌活动度直接指标** 直接法包括M型超声法和B型超声直接法。M型超声法操作方法为:患者取仰卧位,探头置于锁骨中线与腋前线之间肋缘下,方向尽可能与后1/3膈肌垂直,使用M型超声测量膈肌运动,得到吸气末与呼气末膈肌的垂直距离,即膈肌活动度<sup>[25]</sup>。B型超声直接法检查时,将探头朝向膈肌穹隆,肝脏作为声窗,纵向放置于右锁骨中线与右腋前线之间肋缘下,观察膈肌穹隆最高点与最低点<sup>[25]</sup>。B型超声直接法以脾、胃为声窗时受气体影响较大,影响操作。Evrin等<sup>[25]</sup>研究发现慢阻肺稳定期患者中B型超声直接法和M型超声法测得的膈肌活动度均与FEV<sub>1</sub>呈正相关( $r=0.953, P<0.001; r=0.917, P<0.001$ )。Corbellini等<sup>[26]</sup>利用M型超声法测量平静呼吸时膈肌活动度,结果显示中重度慢阻肺患者膈肌活动度比健康对照组大,这可以用膈肌肌纤维形态学的适应机制来阐释,易疲劳的II型纤维减少,耐疲劳的I型纤维增多,导致膈肌吸气力量增大。

**2.2.2 膈肌活动度间接指标** 间接法包括B型超声间接法和肺轮廓法。B型超声间接法操作方法如下:患者取仰卧位,B型超声选取3.5 MHz凸面换能器,垂直于膈肌头尾轴放置,肋缘下找到门静脉左支矢状段并在呼吸过程中做好标记,吸气末标记与呼气末标记之间的距离为膈肌活动度<sup>[27]</sup>。Kang等<sup>[27]</sup>通过B型超声间接法发现,慢阻肺合并高碳酸血症患者的血二氧化碳分压与膈肌活动度呈负相关

( $r=-0.373$ ,  $P=0.030$ )。在其他研究中,脾门、胰腺、肾脏的头尾运动也被用于膈肌活动度的测量<sup>[28]</sup>。B型超声间接法受腹部器官内在关系的限制,且需要操作者有较高的腹部超声检查水平。肺轮廓法操作时,患者取坐位,选择3.5 MHz曲面探头,将探头纵向置于肩胛线上肺轮廓最低点,测量呼吸周期中肺轮廓最大距离,这个最大距离即膈肌活动度,双侧胸壁均易完成此操作<sup>[25]</sup>。Gibis等<sup>[29]</sup>运用肺轮廓法预测长期脱离呼吸机患者的预后,发现膈肌活动度越大患者预后较好的可能性越大。Scheibe等<sup>[30]</sup>将肺轮廓法与直接法比较,肺轮廓法可以得到可靠的结果,与直接法有很好的相关性,且易在肥胖人群中实施。

**2.3 膈肌收缩速度** 操作者在测量膈肌活动的同时记录吸气时间,膈肌活动度与吸气时间的比值为膈肌收缩速度。黄秋霞等<sup>[31]</sup>对64例慢阻肺急性加重期患者进行膈肌超声测量,结果显示膈肌收缩速度与用力肺活量(forced vital capacity, FVC)呈正相关( $r=0.43$ ,  $P<0.01$ ),且存在与病情严重程度呈负相关的趋势。膈肌收缩速度研究的可重复性需在更多的中心验证。

**2.4 膈肌长度** 膈肌长度是在测量膈肌胸壁对合长度(length of the zone of apposition, LZapp)及胸壁横向直径(the lateral diameter of the chest wall, DLat)后通过方程计算获得,最早由Gorman等<sup>[32]</sup>报道。Gorman等<sup>[32]</sup>利用超声和磁强计分别测量出慢阻肺患者的LZapp和DLat,后通过方程(膈肌长度= $1.968 \times \text{LZapp} + 0.924 \times \text{DLat} + 69.6$ )计算出膈肌长度,发现在功能残气量、残气量时患者的膈肌长度较对照组缩短约20%,LZapp较对照组缩短约50%,在肺总量状态下两组患者的膈肌长度差异无统计学意义。一项关于肺减容手术改善慢阻肺患者运动耐量和生活质量的机制研究表明,肺减容手术可以增加功能残气量、残气量时相的LZapp,使跨膈压增加,改善患者症状,但膈肌长度未见显著增大,这可能与慢阻肺患者的慢适应和肌纤维变化有关<sup>[33]</sup>。Crimi等<sup>[34]</sup>采用超声评估慢阻肺患者肺康复前后膈肌功能发现,LZapp变化百分比与6 min步行试验距离变化有关,当LZapp变化百分比 $\geq 10\%$ 时,辨别6 min步行试验改善的灵敏度为83%,特异度为74%。现有研究认为慢阻肺患者的LZapp对评估其病情变化有积极意义<sup>[34]</sup>,但代偿

机制对膈肌长度的影响尚不十分清楚。

**2.5 膈肌对合角度** 膈肌对合角度是指在膈肌胸壁对合区膈肌与胸壁形成的角度。急性肺过度充气可能通过增加膈肌曲率半径使膈肌对合角度增大,从而减弱膈肌力量<sup>[35]</sup>。Iwasawa等<sup>[36]</sup>利用CT观察慢阻肺患者的膈肌结构发现,膈肌对合角度与FEV<sub>1</sub>呈负相关。具体操作方法如下:嘱患者取平卧位,将超声探头置于腋前线与肋膈角交界处,分别测量功能残气量和残气量时相膈肌对合角度,一般将两者差值作为研究指标。陈重泽等<sup>[37]</sup>研究发现,膈肌对合角度差值随着慢阻肺病情加重呈现减小趋势。有关膈肌对合角度的研究多选择右侧肋膈角,不能辨别左侧膈肌麻痹,有一定的假阴性率。

**2.6 膈肌运动面积** Skaarup等<sup>[38]</sup>提出使用面积法评估膈肌功能,可在2个维度上观察双侧膈肌运动,即膈肌的前后运动和头尾运动。呼吸周期胸内面积变化为最大膈肌收缩时胸内面积与最小膈肌收缩时胸内面积的差值,研究表明面积法具有较高的准确性和可行性<sup>[38]</sup>。肺气肿等疾病可以引起肺容量增大,导致第二呼吸肌过度参与呼吸过程及膈肌被动形变,可能会导致面积法的精确度降低或不适用。王舰尧等<sup>[39]</sup>通过面积法评估膈肌运动面积与慢阻肺患者严重程度的关系,发现面积法诊断重度慢阻肺的ROC曲线AUC值为0.833,灵敏度为77.8%,特异度为73.3%,最佳诊断临界值为10.655 cm<sup>2</sup>。面积法作为一种新开发的评估慢阻肺患者膈肌功能的方法,还需要进一步完善和验证。

**2.7 膈肌硬度** 膈肌硬度是指膈肌在受力时抵抗弹性形变的能力。大多数研究未进行膈肌活检,将膈肌硬度与慢阻肺病理生理相关联。慢阻肺导致膈肌硬度变化的机制尚不清晰,可能与II型纤维向较硬的I型纤维转变及膈肌内胶原蛋白的累积有关<sup>[40]</sup>。

超声剪切波弹性成像(ultrasound shear wave elastography, SWE)技术通过测得组织的杨氏模量、剪切模量和剪切波速度确定组织的硬度,主要应用于肝纤维化、甲状腺癌、乳腺癌<sup>[41]</sup>。测量过程如下:患者取平卧位,使用大量的耦合凝胶,以最小压力将4~15 MHz线阵探头垂直胸壁置于右腋前线和右腋中线中点的第8~10肋间隙凝胶顶部,切换SWE模式,调节取样框大小,感兴趣区域应完全覆盖膈肌,嘱患者呼气末屏气,定帧保留图

像,后期进行数据分析。SWE测得剪切波速度( $v$ ),利用公式 $\mu=\rho v^2$ ( $\mu$ 为剪切模量; $\rho$ 为组织密度,假设人体密度为 $1\ 000\text{ kg/m}^3$ )计算剪切模量,硬组织的剪切模量数值高于软组织。Flatres等<sup>[41]</sup>测量危重症患者膈肌剪切模量,发现SWE在操作者之间和操作者内部有良好的一致性。Fossé等<sup>[42]</sup>测量25例机械通气患者的跨膈压和剪切模量,发现跨膈压变化与剪切模量变化密切相关[ $R$ (重复测量相关性)= $0.45$ , $P<0.001$ ],但试验受呼吸频率影响较大,待进一步改进。Xu等<sup>[40]</sup>使用SWE测量得功能残气量时相慢阻肺稳定期患者的膈肌剪切波速度高于对照组(中位数 $2.5\text{ m/s}$  vs  $2.1\text{ m/s}$ , $P=0.008$ ),且与 $FEV_1$ 、FVC、慢阻肺评估测试评分密切相关。SWE能直接、实时地量化膈肌机械性能,是评价膈肌硬度的有效工具。

施惠青<sup>[43]</sup>首次将声触诊组织定量技术(virtual touch tissue quantification, VTQ)和声触诊组织成像定量技术(virtual touch tissue imaging quantification, VTIQ)应用于膈肌硬度研究,发现VTQ和VTIQ在测量膈肌硬度方面具有良好的可行性,慢阻肺患者FVC时相膈肌剪切波速度值与 $FEV_1$ 占预计值百分比相关( $r=-0.69$ , $P<0.001$ )。VTQ和VTIQ能够快速、高准确率地对膈肌硬度进行定量分析以判断膈肌病变情况。

### 3 超声技术在慢阻肺诊疗中的应用

利用超声技术观察慢阻肺患者的膈肌结构和功能变化,在监测病情变化方面有重要的临床应用价值,主要应用于慢阻肺患者的筛查诊断、严重程度、肺康复治疗疗效及机械通气结局预测。

3.1 慢阻肺的筛查诊断 临床上慢阻肺诊断的金标准为吸入支气管舒张剂后 $FEV_1/FVC<70\%$ 。Zanforlin等<sup>[44]</sup>将最大呼气时相膈肌活动度和 $FEV_1$ 时相膈肌活动度与肺活量和 $FEV_1$ 类比,预设阻塞M型指数( $FEV_1$ 时相膈肌活动度与最大呼气时相膈肌活动度的比值)为阻塞评价指标,对124例门诊患者进行肺功能检查和膈肌超声检查,结果显示阻塞M型指数与 $FEV_1$ /肺活量显著相关,阻塞M型指数诊断慢阻肺的临界值为 $<77\%$ ,阳性预测值为 $95.5\%$ ,可以用来筛查慢阻肺。但仅通过阻塞M型指数不能诊断慢阻肺,还需进一步排除支气管哮喘等疾病的干扰<sup>[45]</sup>。膈肌超声技术应用于慢阻肺

诊断还需进行大量研究。

3.2 慢阻肺严重程度的评估 临床上常用的慢阻肺严重程度评价参数依赖肺功能检查,操作方便有效的膈肌超声技术在慢阻肺严重程度及预后评估方面已有一定研究。Ogan等<sup>[19]</sup>发现双侧膈肌厚度与慢阻肺严重程度( $FEV_1$ 占预计值百分比和症状及急性加重风险评估为分组依据)无关。DTF是反映膈肌主动收缩功能的良好指标,多项研究建议在慢阻肺严重程度评估中使用DTF代替膈肌厚度。Eryüksel等<sup>[46]</sup>开展了一项关于DTF与慢阻肺对症状及急性加重风险评估关联的横断面研究,结果显示DTF与改良版英国医学研究委员会呼吸困难问卷得分、慢阻肺评估测试评分、慢阻肺症状及急性加重风险评估分组均没有关联,膈肌的慢适应、症状及急性加重风险评估分组的组内异质性可能是导致这一结果的重要因素。Rittayamai等<sup>[23]</sup>的前瞻性研究表明,随访期间出现中重度恶化的慢阻肺患者膈肌力量储备率低于出现恶化的患者。Evrin等<sup>[25]</sup>观察发现慢阻肺稳定期患者的膈肌活动度与疾病严重程度和急性加重次数有较强相关性。以上结果提示,通过超声观察膈肌运动及功能对于评估慢阻肺严重程度有一定价值,选择合适指标用于慢阻肺严重程度评估尤为重要。BODE指数常被用于预测慢阻肺预后,但在膈肌超声中鲜有研究。

3.3 重度慢阻肺患者机械通气结局预测 机械通气是治疗慢阻肺急性加重期呼吸衰竭重要且有效的措施,包括有创通气和无创通气。研究表明,较短时间的机械通气也会导致膈肌功能障碍,主要机制包括氧化损伤、蛋白水解增高和膈肌纤维萎缩等<sup>[47]</sup>。膈肌超声在慢阻肺患者机械通气中的研究主要集中在急性呼吸困难患者机械通气需求评估、无创通气失败预测及机械通气撤机结局预测等方面。

Clément等<sup>[48]</sup>进行了一项双中心前瞻性观察研究,对急诊急性呼吸困难患者(排除具有明确机械通气适应证的患者)入院时进行4h的机械通气,分别在入院时和机械通气4h后测量右侧膈肌活动度,发现右侧膈肌活动度不能确定后续机械通气需求的阈值,而在非慢阻肺人群中阴性预测值为 $92\%$ 。探究并完善相关研究设计和其他膈肌超声指标,以早期辨别是否需要机械通气,对于指导慢阻肺患者氧疗有重要临床意义。

无创通气被视为慢阻肺急性加重期伴呼吸衰

竭的一线治疗,存在5%~40%的治疗失败率。Marchioni等<sup>[49]</sup>在无创通气前对伴有高碳酸血症的慢阻肺患者,潮气呼吸时相进行膈肌胸壁对合区膈肌厚度和跨膈压测量,定义潮气呼吸时相DTF<20%为膈肌功能障碍,发现存在膈肌功能障碍的患者具有更高的无创通气失败风险、更久的ICU住院时间及更高的90 d死亡率,且DTF<20%在预测无创通气失败方面较动脉pH值和二氧化碳分压准确,与跨膈压呈正相关( $r=0.84$ ,  $P=0.004$ )。Kocyigit等<sup>[50]</sup>在预测无创通气失败方面也得到类似的结果,潮气呼吸时相DTF<20%预测无创通气失败的灵敏度为84.6%,特异度为91.5%。Cammarota等<sup>[51]</sup>对21例伴有高碳酸血症的慢阻肺急性加重期患者分别在无创通气前、无创通气1 h后、无创通气2 h后进行膈肌活动度、膈肌厚度测量及血气分析,发现无创通气成功组膈肌活动度高于失败组,而膈肌厚度及DTF两组间差异无统计学意义,这可能与样本量较小有关。采用无创的膈肌超声检查预测无创通气成败值得进一步探究。

临床上,30 min自主呼吸试验是判断患者能否脱离机械通气的常用参考指标之一。Zhang等<sup>[52]</sup>分别在自主呼吸试验前、自主呼吸试验5 min和30 min测量慢阻肺患者的右侧膈肌活动度,结果表明自主呼吸试验30 min后右侧膈肌活动度和自主呼吸试验5~30 min期间膈肌活动度变化值对预测拔管成功有较高的灵敏度和特异度;通过特定方程将上述2个指标整合应用能够提高预测价值,其灵敏度为92%,特异度为83.3%。该试验未评估左侧膈肌功能和结构,可能会使结果产生偏差。Llamas-álvarez等<sup>[53]</sup>通过meta分析发现,DTF预测脱离机械通气结局的准确性较膈肌活动度更高。DTF $\geq 30\%$ <sup>[54]</sup>、DTF $> 36\%$ <sup>[55]</sup>等预设值对预测成功拔管有较高的灵敏度和特异度。以上结果表明DTF是预测成功拔管的良好指标。

**3.4 肺康复评估** 肺康复是一种基于患者病情评估和个体化治疗的综合干预措施,包括但不限于运动训练、教育和行为改变,已被证实可以减轻呼吸困难、提高运动耐量、改善慢阻肺患者生活质量,是频发急性加重复杂慢阻肺管理的重要组成部分<sup>[56]</sup>。Corbellini等<sup>[26]</sup>通过M型超声评估了52例中度及以上慢阻肺患者的膈肌活动度与肺功能下降的相关性及肺康复治疗对膈肌活动度的影响,结果表明膈

肌活动度的减小程度与疾病严重程度呈正相关,肺康复治疗后膈肌活动度得到改善。Marques等<sup>[57]</sup>拟招募102例有慢性呼吸疾病的患者(慢阻肺患者占大多数)进行12周的规范肺康复治疗(每周2次运动训练,每隔1周1次教育及心理支持),并在肺康复治疗开始前和肺康复治疗第12周、第3个月、第6个月收集肺功能及膈肌厚度或膈肌活动度等数据,试图找到具有成本效益且方便社区开展的肺康复治疗评估系统。

**3.5 肺减容手术后评估** 肺减容手术是重度慢阻肺患者的重要治疗手段之一,主要包括胸腔镜肺减容手术和支气管镜肺减容手术:前者需用外科手术方式切除弥漫大疱肺组织;后者使用支气管镜置入单向活瓣,引起过度充气肺泡陷闭,减少残气量,改善肺功能。Gorman等<sup>[33]</sup>发现慢阻肺患者肺减容手术后呼气末LZapp较术前增加( $P=0.004$ )。Boyko等<sup>[58]</sup>通过肺轮廓法分别对44例肺气肿患者在支气管镜肺减容手术前后测量膈肌活动度,发现术后82%的目标肺叶肺不张患者膈肌活动度增加了( $28.97\pm 15.93$ ) mm,与其余患者相比差异有统计学意义( $P=0.030$ )。利用超声评估膈肌功能结构在分析胸腔镜肺减容手术和支气管镜肺减容手术预后方面值得研究,研究结果将有利于指导临床手术方式的选择。

## 4 展 望

膈肌超声被广泛应用于慢阻肺诊断、病情严重程度评估、干预措施后评价等,在慢阻肺诊治中发挥重要的作用,但依然面临诸多挑战。B型和M型超声在早期发现膈肌功能障碍方面还有困难,三维或四维超声、声触诊组织成像及斑点追踪成像等新型超声技术可能有助于膈肌功能障碍的早期发现。膈肌超声的操作重复性在观测者内部和观测者之间变化分别达18%和17%,且有一定比例的患者一侧膈肌无法正常显示<sup>[59]</sup>。研究表明,单侧膈肌功能障碍较双侧更常见,双侧超声评估能更准确地评估膈肌功能<sup>[52]</sup>。慢阻肺患者膈肌代偿机制尚未完全清楚,给临床研究工作带来困扰。笔者认为,跨膈压和膈肌肌电图是传统诊断膈肌功能障碍的金标准,研究超声技术与跨膈压或肌电图的关系,有助于相关标准的建立。总之,超声技术评估膈肌功能已经取得

初步成果,新的超声技术也将应用于膈肌的研究中,有望在慢阻肺的全程管理中发挥更大的作用。

### [参考文献]

- [1] NAGHAVI M, ABAJOBIR AA, ANNAFATI C, ABBAA KM, ABD-ACCAAP F, ABERA SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390: 1151-1210.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组,中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44: 170-205.
- [3] GAYAN-RAMIREZ G, DECRAMER M. Mechanisms of striated muscle dysfunction during acute exacerbations of COPD[J]. *J Appl Physiol*, 2013, 114: 1291-1299.
- [4] TIM C, DRIES T, SPRUIT M A, THIERRY T, RIK G, INEKE G, et al. Gene expression profiling in vastus lateralis muscle during an acute exacerbation of COPD[J]. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*, 2010, 25: 491-500.
- [5] LUNDBY C, CALBET J A L, ROBACH P. The response of human skeletal muscle tissue to hypoxia[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66: 3615-3623.
- [6] SPRUIT M A, GOSSELINK R, TROOSTERS T, KASRAN A, GAYAN-RAMIREZ G, BOGAERTS P, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I[J]. *Thorax*, 2003, 58: 752-756.
- [7] DIRKS-NAYLOR A J, GRIFFITHS C L. Glucocorticoid-induced apoptosis and cellular mechanisms of myopathy[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 117: 1-7.
- [8] GOLIGHER E C, DRES M, FAN E, RUBENFELD G D, SCALES D C, HERRIDGE M S, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm atrophy strongly impacts clinical outcomes[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197: 204-213.
- [9] REYNAUD V, PRIGENT H, MULLIEZ A, DURAND M C, LOFASO F. Phrenic nerve conduction study to diagnose unilateral diaphragmatic paralysis[J]. *Muscle Nerve*, 2021, 63: 327-335.
- [10] PODNAR S, DOORDUIN J. Safety of needle electromyography of the diaphragm: anterior lung margins in quietly breathing healthy subjects[J]. *Muscle Nerve*, 2016, 54: 54-57.
- [11] DOS REIS I M M, OHARA D G, JANUÁRIO L B, BASSO-VANELLI R P, OLIVEIRA A B, JAMAMI M. Surface electromyography in inspiratory muscles in adults and elderly individuals: a systematic review[J]. *J Electromyogr Kinesiol*, 2019, 44: 139-155.
- [12] RESMAN-GASPERSC A, PODNAR S. Phrenic nerve conduction studies: technical aspects and normative data[J]. *Muscle Nerve*, 2008, 37: 36-41.
- [13] MINAMI T, MANZOOR K, MCCOOL F D. Assessing diaphragm function in chest wall and neuromuscular diseases[J]. *Clin Chest Med*, 2018, 39: 335-344.
- [14] CHETTA A, REHMAN A K, MOXHAM J, CARR D H, POLKEY M I. Chest radiography cannot predict diaphragm function[J]. *Respir Med*, 2005, 99: 39-44.
- [15] OTTENHEIJM C A C, HEUNKS L M A, DEKHUIJZEN P N R. Diaphragm muscle fiber dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: toward a pathophysiological concept[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175: 1233-1240.
- [16] JAIN S, NAIR G, NUCHIN A, UPPE A. Study of the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease using ultrasonography[J]. *Lung India*, 2019, 36: 299-303.
- [17] BOON A J, HARPER C J, GHAFHAROKHI L S, STROMMEN J A, WATSON J C, SORENSON E J. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: quantitative values in normal subjects[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 47: 884-889.
- [18] BARIA M R, SHAHGHOLI L, SORENSON E J, HARPER C J, LIM K G, STROMMEN J A, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD[J]. *Chest*, 2014, 146: 680-685.
- [19] OGAN N, AYDEMIR Y, EVRIN T, ATAÇ G K, BAHA A, KATIPOĞLU B, et al. Diaphragmatic thickness in chronic obstructive lung disease and relationship with clinical severity parameters[J]. *Turkish J Med Sci*, 2019, 49: 1073-1078.
- [20] KUMAR S, CHANDRA S. Ultrasound assessment of the diaphragm in patients with COPD[J/OL]. *Chest*, 2014, 146: e146. DOI: 10.1378/chest.14-1095.
- [21] OKURA K, IWAKURA M, SHIBATA K, KAWAGOSHI A, SUGAWARA K, TAKAHASHI H, et al. Diaphragm thickening assessed by ultrasonography is lower than healthy adults in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Respir J*, 2020, 14: 521-526.
- [22] KRACHT J, OGNA A, FAYSSOIL A. Dissociation between reduced diaphragm inspiratory motion and normal diaphragm thickening in acute chronic pulmonary obstructive disease exacerbation: a case report[J/OL]. *Medicine*, 2020, 99: e19390. DOI: 10.1097/MD.00000000000019390.
- [23] RITTAYAMAI N, CHUAYCHOO B, TSCHEIKUNA J, DRES M, GOLIGHER E C, BROCHARD L.

- Ultrasound evaluation of diaphragm force reserve in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2020, 17: 1222-1230.
- [24] DO NASCIMENTO I B, FLEIG R. Mobility impact and methods of diaphragm monitoring in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review[J/OL]. *Clin Sao Paulo Braz*, 2020, 75: e1428. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1428.
- [25] EVRIN T, KORKUT S, OZTURK SONMEZ L, SZARPAK L, KATIPOGLU B, SMEREKA J, et al. Evaluating stable chronic obstructive pulmonary disease by ultrasound[J/OL]. *Emerg Med Int*, 2019, 2019: 5361620. DOI: 10.1155/2019/5361620.
- [26] CORBELLINI C, BOUSSUGES A, VILLAFANE J H, ZOCCHI L. Diaphragmatic mobility loss in subjects with moderate to very severe COPD may improve after in-patient pulmonary rehabilitation[J]. *Respir Care*, 2018, 63: 1271-1280.
- [27] KANG H W, KIM T O, LEE B R, YU J Y, CHI S Y, BAN H J, et al. Influence of diaphragmatic mobility on hypercapnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26: 1209-1213.
- [28] SFERRAZZA PAPA G F, PELLEGRINO G M, DI MARCO F, IMERI G, BROCHARD L, GOLIGHER E, et al. A review of the ultrasound assessment of diaphragmatic function in clinical practice[J]. *Respir Int Rev Thorac Dis*, 2016, 91: 403-411.
- [29] GIBIS N, SCHULZ A, VONDERBANK S, BOYKO M, GÜRLEYEN H, SCHULZ X, et al. Sonographically measured improvement in diaphragmatic mobility and outcomes among patients requiring prolonged weaning from the ventilator[J]. *Open Respir Med J*, 2019, 13: 38-44.
- [30] SCHEIBE N, SOSNOWSKI N, PINKHASIK A, VONDERBANK S, BASTIAN A. Sonographic evaluation of diaphragmatic dysfunction in COPD patients[J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2015, 10: 1925-1930.
- [31] 黄秋霞, 李宁, 张慧珍, 卢锋峰, 陈梦奇. 超声评价慢性阻塞性肺疾病患者膈肌运动异常[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35: 1513-1516.
- [32] GORMAN R B, MCKENZIE D K, PRIDE N B, TOLMAN J F, GANDEVIA S C. Diaphragm length during tidal breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 1461-1469.
- [33] GORMAN R B, MCKENZIE D K, BUTLER J E, TOLMAN J F, GANDEVIA S C. Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172: 1259-1266.
- [34] CRIMI C, HEFFLER E, AUGELLETTI T, CAMPISI R, NOTO A, VANCHERI C, et al. Utility of ultrasound assessment of diaphragmatic function before and after pulmonary rehabilitation in COPD patients[J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2018, 13: 3131-3139.
- [35] DE TROYER A, WILSON T A. Effect of acute inflation on the mechanics of the inspiratory muscles[J]. *J Appl Physiol*, 2009, 107: 315-323.
- [36] IWASAWA T, TAKAHASHI H, OGURA T, ASAKURA A, GOTOH T, SHIBATA H, et al. Influence of the distribution of emphysema on diaphragmatic motion in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Jpn J Radiol*, 2011, 29: 256-264.
- [37] 陈重泽, 连细华, 杨如容, 沈浩霖, 杨舒萍, 吕国荣. 超声研究膈肌移动度与对合角度对COPD病情初步判定[J]. *中国超声医学杂志*, 2016, 32: 34-36.
- [38] SKAARUP S H, LØKKE A, LAURSEN C B. The area method: a new method for ultrasound assessment of diaphragmatic movement[J/OL]. *Crit Ultrasound J*, 2018, 10: 15. DOI: 10.1186/s13089-018-0092-5.
- [39] 王舰尧, 高占成, 王雪, 张荣葆, 陈清, 张彤, 等. 超声评估慢性阻塞性肺疾病患者膈肌功能与肺功能关联性研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36: 1078-1080.
- [40] XU J H, WU Z Z, TAO F Y, ZHU S T, CHEN S P, CAI C, et al. Ultrasound shear wave elastography for evaluation of diaphragm stiffness in patients with stable COPD: a pilot trial[J]. *J Ultrasound Med*, 2021, 40: 2655-2663.
- [41] FLATRES A, AARAB Y, NOUGARET S, GARNIER F, LARCHER R, AMALRIC M, et al. Real-time shear wave ultrasound elastography: a new tool for the evaluation of diaphragm and limb muscle stiffness in critically ill patients[J/OL]. *Crit Care Lond Engl*, 2020, 24: 34. DOI: 10.1186/s13054-020-2745-6.
- [42] FOSSÉ Q, POULARD T, NIÉRAT M C, VIROLLE S, MORAWIEC E, HOGREL J Y, et al. Ultrasound shear wave elastography for assessing diaphragm function in mechanically ventilated patients: a breath-by-breath analysis[J/OL]. *Crit Care Lond Engl*, 2020, 24: 669. DOI: 10.1186/s13054-020-03338-y.
- [43] 施惠青. 应用声脉冲辐射力成像技术研究COPD患者膈肌变化[D]. 福州: 福建医科大学, 2017.
- [44] ZANFORLIN A, SMARGIASSI A, INCHINGOLO R, DI MARCO BERARDINO A, VALENTE S, RAMAZZINA E. Ultrasound analysis of diaphragm kinetics and the diagnosis of airway obstruction: the role of the M-mode index of obstruction[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40: 1065-1071.
- [45] ZANFORLIN A, SMARGIASSI A, INCHINGOLO R, VALENTE S, RAMAZZINA E. Ultrasound in obstructive lung diseases: the effect of airway obstruction on diaphragm kinetics. A short pictorial



- essay[J]. *J Ultrasound*, 2015, 18: 379-384.
- [46] ERYÜKSEL E, CIMŞİT C, BEKİR M, CIMSİT Ç, KARAKURT S. Diaphragmatic thickness fraction in subjects at high-risk for COPD exacerbations[J]. *Respir Care*, 2017, 62: 1565-1570.
- [47] GROSU H B, OST D E, LEE Y I, SONG J, LI L, EDEN E, et al. Diaphragm muscle thinning in subjects receiving mechanical ventilation and its effect on extubation[J]. *Respir Care*, 2017, 62: 904-911.
- [48] CLÉMENT A, ZIELESKIEWICZ L, BONNEC J M, OCCÉAN B V, BASTIDE S, MULLER L, et al. Diaphragmatic excursion measurement in emergency department patients with acute dyspnea to predict mechanical ventilation use[J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38: 2081-2087.
- [49] MARCHIONI A, CASTANIERE I, TONELLI R, FANTINI R, FONTANA M, TABBÌ L, et al. Ultrasound-assessed diaphragmatic impairment is a predictor of outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease undergoing noninvasive ventilation[J/OL]. *Crit Care Lond Engl*, 2018, 22: 109. DOI: 10.1186/s13054-018-2033-x.
- [50] KOCYIGIT H, GUNALP M, GENÇ S, OGUZ A B, KOCA A, POLAT O. Diaphragm dysfunction detected with ultrasound to predict noninvasive mechanical ventilation failure: a prospective cohort study[J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 45: 202-207.
- [51] CAMMAROTA G, SGUAZZOTTI I, ZANONI M, MESSINA A, COLOMBO D, VIGNAZIA G L, et al. Diaphragmatic ultrasound assessment in subjects with acute hypercapnic respiratory failure admitted to the emergency department[J]. *Respir Care*, 2019, 64: 1469-1477.
- [52] ZHANG X, YUAN J, ZHAN Y, WU J Y, LIU B H, ZHANG P, et al. Evaluation of diaphragm ultrasound in predicting extubation outcome in mechanically ventilated patients with COPD[J]. *Ir J Med Sci*, 2020, 189: 661-668.
- [53] LLAMAS-ÁLVAREZ A M, TENZA-LOZANO E M, LATOUR-PÉREZ J. Diaphragm and lung ultrasound to predict weaning outcome: systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2017, 152: 1140-1150.
- [54] DININO E, GARTMAN E J, SETHI J M, MCCOOL F D. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation[J]. *Thorax*, 2014, 69: 423-427.
- [55] FERRARI G, DE FILIPPI G, ELIA F, PANERO F, VOLPICELLI G, APRÀ F. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation[J/OL]. *Crit Ultrasound J*, 2014, 6: 8. DOI: 10.1186/2036-7902-6-8.
- [56] SPRUIT M A, SINGH S J, GARVEY C, ZUWALLACK R, NICI L D, ROCHESTER C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation[J/OL]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188: e13-e64. DOI: 10.1164/rccm.201309-1634ST.
- [57] MARQUES A, JÁCOME C, REBELO P, PAIXÃO C, OLIVEIRA A, CRUZ J, et al. Improving access to community-based pulmonary rehabilitation: 3R protocol for real-world settings with cost-benefit analysis[J/OL]. *BMC Public Heal*, 2019, 19: 676. DOI: 10.1186/s12889-019-7045-1.
- [58] BOYKO M, VONDERBANK S, GÜRLEYEN H, GIBIS N, SCHULZ A, ERBUTH A, et al. Endoscopic lung volume reduction results in improvement of diaphragm mobility as measured by sonography[J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2020, 15: 1465-1470.
- [59] LAGHI F A, SAAD M, SHAIKH H. Ultrasound and non-ultrasound imaging techniques in the assessment of diaphragmatic dysfunction[J/OL]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21: 85. DOI: 10.1186/s12890-021-01441-6.

[本文编辑] 杨亚红