

体外膈肌起搏治疗病毒性肺炎的研究综述

张晨辰¹ 何 喃^{2*} 蒋红根¹ 屈浩然² 段红玲¹

1. 成都市龙泉驿区中医医院神经康复科 四川成都 610100

2. 成都市龙泉驿区中医医院 四川成都 610100

摘 要：本文全面阐述了体外膈肌起搏治疗病毒性肺炎的相关研究，涵盖基础理论、流行病学、临床实践、诊断评估、未来展望及争议考量等方面。体外膈肌起搏技术在改善病毒性肺炎患者膈肌功能与肺功能上展现出一定潜力，但在安全性、伦理及成本效益等多方面仍需深入研究。文中详细阐述了该技术的历史演变、作用机制，病毒性肺炎的流行病学特征与病理生理机制，以及体外膈肌起搏在临床应用中的治疗方案、效果、安全性评估等，并探讨了其未来发展方向与面临的挑战，旨在为相关领域的进一步研究与临床实践提供全面参考。病毒性肺炎在全球范围内对各年龄段人群均有影响，尤其在儿童和老年人中负担较重。在社区获得性肺炎中，病毒作为病原体的占比日益增加。一项对 488 例老年社区获得性肺炎患者的研究发现，感染病因明确的患者中，病毒感染占 8.4%，常见病毒为甲型流感病毒和呼吸道合胞病毒^[6]。不同年龄段感染的病毒类型存在差异，如足月婴儿以呼吸道合胞病毒为主，早产儿则以副流感病毒 3 型为主^[7]。免疫状态也影响病毒感染类型，免疫功能低下患者在流感季节，流感病毒感染增多，非流感季节则以巨细胞病毒为主；而免疫功能正常患者在非流感季节，呼吸道合胞病毒、腺病毒等感染更为常见^[8]。病毒性肺炎患者住院死亡率较高，如一项观察性队列研究中，284 例病毒性肺炎成年患者的住院死亡率达 23.2%^[9]。病毒性肺炎的病理生理机制复杂，病毒入侵呼吸道上皮细胞后，引发免疫反应与炎症级联反应。病毒感染导致肺泡上皮和毛细血管内皮受损，破坏上皮 - 内皮屏障，引发急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。如新型冠状病毒可通过与血管紧张素转化酶 2（ACE2）结合进入细胞，导致肺部炎症和细胞死亡^[10]。病毒感染还会激活免疫细胞，释放炎症因子，如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6 等，进一步加重炎症反应与组织损伤。研究显示，在 poly（I:C）诱导的大鼠病毒性肺炎模型中，清瘟解毒合剂可下调这些炎症因子表达，减轻肺泡 - 毛细血管屏障破坏^[11]。此外，病毒感染可能影响肺部代谢过程，如精氨酸代谢、花生四烯酸代谢等，进而影响肺功能。病毒性肺炎会损害膈肌功能，影响患者呼吸。流感病毒肺炎可导致肺上皮严重损伤与呼吸衰竭，影响肺干细胞及其再生反应，进而间接影响膈肌功能^[12]。新冠病毒感染患者康复后，肺功能常出现限制性通气障碍和轻度弥散功能缺陷，这可能与膈肌功能受损相关。一项对 50 例新冠病毒肺炎康复患者的研究发现，与对照组相比，患者的总肺容量、FVC、FEV1、FEV1/FEV 及一氧化碳弥散量（DLCO）显著降低，50% 的患者出现限制性肺损伤，35% 的患者存在轻度弥散功能缺陷^[13]。此外，病毒性肺炎引发的全身炎症反应可能累及膈肌，导致膈肌肌无力，增加呼吸做功，进一步加重呼吸负担。而体外膈肌技术，作为一项安全有效的方法，对于治疗病毒性肺炎的呼吸功能障碍，有显著效果^[27]。

关键词：体外膈肌起搏治疗；病毒性肺炎；肺康复

1 病毒性肺炎患者的膈肌功能评估

病毒性肺炎会对患者膈肌功能产生显著影响，准确评估至关重要。研究表明，即便新冠病毒感染患者康复超 3 个月，其呼吸参数仍可能受损。如一项对 250 例康复患者的研究显示，患者仍存在咳嗽、气短等症状，且用力呼气量（FEV1）、用力肺活量（FVC）及 FEV1/FVC 比值等呼吸参数均受影响^[2]。针对新冠病毒感染住院患者的研究发现，约三分之二患

者在出院 15 个月后仍有中重度劳力性呼吸困难，且与健康对照组相比，患者的跨膈压显著受损（机械通气患者：14 $\pm$ 8 vs. 21 $\pm$ 3 cmH₂O， $p = 0.02$ ；非机械通气患者：15 $\pm$ 8 vs. 21 $\pm$ 3 cmH₂O， $p = 0.04$ ），且跨膈压与劳力性呼吸困难严重程度相关（ $p = 0.03$ ），提示膈肌肌无力可能是导致患者持续呼吸困难的原因^[3]。

2 体外膈肌起搏治疗的基础理论

体外膈肌起搏技术旨在通过电刺激膈神经，引发膈肌有规律收缩，从而辅助或替代自然呼吸。其发展历程丰富且具有重要意义。早期，该技术主要应用于脊髓损伤致呼吸功能障碍患者，助力他们摆脱对机械通气的依赖^[1]。随着研究深入，其适用范围逐渐拓展。例如，在针对中风患者的研究中，将患者随机分为体外膈肌起搏治疗组与体外膈肌起搏联合吸气肌训练组，经 4 周干预，联合训练组的呼吸肌功能指标如峰值吸气流量（95% CI: 0.21 – 1.28, $p = 0.008$ ）、最大吸气压力（95% CI: 6.92 – 25.44, $p = 0.001$ ）显著改善，表明联合治疗对呼吸功能恢复效果更佳^[1]。为更多呼吸系统疾病患者带来新希望。

3 体外膈肌起搏在肺功能改善中的作用机制

体外膈肌起搏可通过多种机制改善肺功能。一方面，它能增强膈肌收缩力，直接提升通气能力。如在针对脊髓损伤患者的研究中，膈肌起搏使患者成功脱离机械通气，实现自主呼吸^[4]。另一方面，通过刺激膈神经，调节呼吸中枢，优化呼吸模式，提高气体交换效率。研究表明，在急性加重期慢性阻塞性肺疾病（AECOPD）患者中，与传统压力支持通气相比，神经调节通气辅助联合体外膈肌起搏治疗，可使患者在 48h、72h 和 96h 时的膈肌位移增加，有效改善患者临床结局^[5]。此外，体外膈肌起搏还可能通过影响肺部血流动力学，改善肺部通气/血流比值，进一步提升肺功能。

4 病毒性肺炎患者的体外膈肌起搏治疗方案

目前针对病毒性肺炎患者的体外膈肌起搏治疗方案，多借鉴其他呼吸系统疾病的经验。首先需评估患者膈肌功能与膈神经完整性，如通过膈神经传导研究、超声观察膈肌运动等方法筛选合适患者^[14]。对于符合条件的患者，可采用植入式或体外式膈肌起搏器。植入式电极通常通过腹腔镜或开胸手术放置在膈肌或膈神经附近，体外式则通过体表电极刺激膈神经。在一些研究中，刺激频率多设定在 10 – 20Hz，强度依据患者耐受程度调整^[15]。治疗过程中，需密切监测患者呼吸功能、血气分析等指标，并根据患者反应及时调整治疗方案。体外膈肌起搏对改善病毒性肺炎患者肺功能具有积极效果。在相关研究中，对慢性肺心病患者进行体外膈肌起搏治疗，10 天后，患者的最大吸气压力、FVC 及 6 分钟步行试验均显著改善，且治疗组的最大吸气压力和 FVC 在第 10 天显著高于对照组^[16]。在中风患者中，体外膈肌起搏联

合吸气肌训练 4 周后，患者的 FVC（95% CI: 0.14 – 1.14, $p = 0.013$ ）和 FEV1（95% CI: 0.20 – 1.06, $p = 0.005$ ）显著增加^[1]。这表明体外膈肌起搏不仅能增强呼吸肌力量，还能改善肺通气功能，对提高病毒性肺炎患者的生活质量和康复进程具有重要意义。体外膈肌起搏治疗总体安全性较好，但也存在一定不良反应。在针对肌萎缩侧索硬化（ALS）患者的研究中，虽然膈肌起搏可改善部分呼吸功能指标，但与单纯无创通气相比，联合起搏组患者死亡率更高（中位生存期：11.0 个月 [95% CI 8.3 – 13.6] vs 22.5 个月 [13.6 – 未达到]；调整后风险比 2.27, 95% CI 1.22 – 4.25; $p = 0.009$ ），且不良事件发生率更高（5.9 次/人年 vs 2.5 次/人年）^[17]。在一些病例中，还可能出现与设备相关的问题，如电极移位、设备故障等。因此，在实施体外膈肌起搏治疗时，需充分评估风险，密切监测患者反应，确保治疗安全。

5 病毒性肺炎患者的肺功能评估技术

准确评估病毒性肺炎患者肺功能对治疗决策至关重要。传统肺功能测试如 FEV1、FVC 及 FEV1/FVC 比值等，可反映患者通气功能^[28]。一项对 250 例新冠病毒感染康复患者的研究利用这些指标，发现患者康复后肺功能仍受影响^[2]。胸部影像学检查也不可或缺，胸部 CT 可显示肺部病变特征，如磨玻璃影、实变等，有助于判断病情严重程度与病变范围。在一项对病毒性肺炎患者的研究中，通过 CT 分析肺密度、血管分布等参数，发现病毒性肺炎患者存在肺密度改变及血管体积重新分布^[18]。此外，超声检查因其便捷、无创等优点，在评估肺部炎症、胸腔积液等方面发挥重要作用，可实时监测肺部病变动态变化。监测与评估体外膈肌起搏效果，有助于优化治疗方案。在针对膈肌起搏治疗膈肌麻痹患者的研究中，通过荧光透视发现多数患者膈肌运动得到改善^[19]。呼吸功能指标监测也很关键，如测量 FVC、FEV1 等，评估肺通气功能改善情况^[29]。在一些研究中，患者接受膈肌起搏治疗后，这些指标显著提升，表明治疗有效。此外，还可通过膈肌肌电图监测膈肌电活动，了解膈肌神经肌肉功能，为调整刺激参数提供依据。

未来体外膈肌起搏技术将朝着更智能化、微创化方向发展。一方面，研发可根据患者呼吸需求自动调节刺激参数的智能起搏器，实现个性化治疗^[22]。另一方面，改进电极植入技术，降低手术创伤与并发症风险。例如经皮穿刺植入电极，减少手术时间与患者恢复时间。此外，探索新的能量

供应方式,如利用生物燃料电池等,为起搏器提供长期稳定能源,摆脱传统电池的限制。

新兴诊断技术为体外膈肌起搏带来新机遇。如基于微振动摩擦纳米发电机的植入式自驱动膈肌起搏系统,能将机械能转化为电脉冲刺激膈神经^[20]。在评估膈神经和膈肌功能方面,经皮刺激膈神经结合 M 型超声观察膈肌运动的方法,可提供定量数据,预测膈肌起搏成功率^[21]。体外膈肌起搏在多种呼吸系统疾病中具有潜在应用价值。在慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中,联合体外膈肌起搏与有氧运动、抗阻训练,可显著改善患者身体活动能力、呼吸功能、身体成分及膈肌功能。研究表明,干预组患者在 6 分钟步行距离、FEV1 等指标上较对照组有显著提升^[25]。对于神经肌肉疾病导致的呼吸功能障碍,如脊髓损伤、肌萎缩侧索硬化等,膈肌起搏可辅助呼吸,减少对机械通气的依赖,提高患者生活质量^[4]。此外,在肺移植术后患者中,膈肌起搏有助于减轻呼吸机诱导的膈肌功能障碍,促进患者康复^[26]。抗病毒药物研发持续推进,针对不同病毒的特异性药物有望问世,提高治疗针对性。如针对呼吸道合胞病毒,新型抗病毒药物研发取得进展,部分药物在临床试验中展现出良好效果^[23]。免疫调节治疗也备受关注,通过调节患者免疫系统,减轻炎症反应,避免过度免疫损伤。例如,间充质干细胞治疗在病毒性肺炎动物模型中显示出减轻肺损伤、调节免疫反应的潜力,相关临床试验正在开展^[24],提高治疗效果与患者生存率。

参考文献:

- [1]Zhu Ting,Jin HuaPing,Liu ShaSha,et al: Effects of extracorporeal diaphragm pacing combined with inspiratory muscle training on respiratory function in people with stroke: a randomized controlled trial. NEUROLOGICAL RESEARCH 2024 1.7
- [2]Nehe Sanjay,Taksande Avinash,Ambad Ranjit,et al: Pulmonary Function Test: A Mainstay for Evaluating Respiratory Health in Patients Recovered from COVID-19 Infection. JOURNAL OF PHARMACY AND BIOALLIED SCIENCES 2025 0.7
- [3]Regmi Binaya,Friedrich Janina,Jörn Benedikt,et al: Diaphragm Muscle Weakness Might Explain Exertional Dyspnea Fifteen Months After Hospitalization for COVID-19. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE 2023 19.3
- [4]Rahmlow Megan R,Boylan Kevin,Freeman William D:Diaphragmatic pacing to facilitate ventilator weaning in neuromyelitis optica-associated respiratory failure. MULTIPLE SCLEROSIS AND RELATED DISORDERS 2015 2.9
- [5]Shen Yuliang,Wang Ting,Zhang Xiaohan,et al: Effects of external diaphragmatic pacing with neurally adjusted ventilatory assist on diaphragm function in AECOPD patients. SCIENTIFIC REPORTS 2025 3.8
- [6]Ma Hon Ming,Lee Kin Ping,Woo Jean : Predictors of viral pneumonia: the need for viral testing in all patients hospitalized for nursing home-acquired pneumonia. GERIATRICS & GERONTOLOGY INTERNATIONAL 2013 2.4
- [7]Guan Xinxian,Gao Shasha,Zhao He,et al: Clinical characteristics of hospitalized term and preterm infants with community-acquired viral pneumonia. BMC PEDIATRICS 2022 2
- [8]Li Lijuan,Hsu Steven H,Wang Chunlei,et al: Characteristics of viral pneumonia in non-HIV immunocompromised and immunocompetent patients: a retrospective cohort study. BMC INFECTIOUS DISEASES 2021 3.4
- [9]Crotty Matthew P,Meyers Shelby,Hampton Nicholas,et al:Epidemiology, Co-Infections, and Outcomes of Viral Pneumonia in Adults: An Observational Cohort Study. MEDICINE 2015 1.3
- [10]Geng YongJian,Wei ZhiYao,Qian HaiYan,et al: Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. CARDIOVASCULAR PATHOLOGY 2020 2.3
- [11]Li Qin,Zhang Tingrui,Wang Yuming,et al: Qing-Wen-Jie-Re Mixture Ameliorates Poly (I:C)-Induced Viral Pneumonia Through Regulating the Inflammatory Response and Serum Metabolism. FRONTIERS IN PHARMACOLOGY 2022 4.4
- [12]Quantius Jennifer,Schmoldt Carole,VazquezArmendariz Ana I,et al: Influenza Virus Infects Epithelial Stem/Progenitor Cells of the Distal Lung: Impact on Fgfr2b-Driven Epithelial Repair. PLOS PATHOGENS 2016 5.5
- [13]Salem Ayad Mohammed,Al Khathlan Noor,Alharbi Abdulelah Fawzi,et al: The Long-Term Impact of COVID-19 Pneumonia on the Pulmonary Function of Survivors. INTERNATIONAL JOURNAL OF GENERAL MEDICINE 2021 2.
- [14]Alshekhlee Amer,Onders Raymond P,Syed Tanvir U,et al:

Phrenic nerve conduction studies in spinal cord injury: applications for diaphragmatic pacing. *MUSCLE & NERVE* 2008 2.8

[15]Tedde Miguel Lia, Onders Raymond P, Teixeira Manoel Jacobsen, et al: Electric ventilation: indications for and technical aspects of diaphragm pacing stimulation surgical implantation. *JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA* 2012 2.9

[16]Liu Yongchao, Abula Nuer Maimaiti, Wang Qixing, et al: Effect of external diaphragmatic pacing therapy on patients with chronic cor pulmonale: a randomized, controlled trial. *JOURNAL OF INTERNATIONAL MEDICAL RESEARCH* 2020 1.4

[17]Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *LANCET NEUROLOGY* 2015 46.

[18]Romanov Andrej, Bach Michael, Yang Shan, et al: Automated CT Lung Density Analysis of Viral Pneumonia and Healthy Lungs Using Deep Learning-Based Segmentation, Histograms and HU Thresholds. *DIAGNOSTICS* 2021 3

[19]Kaufman Matthew R, Bauer Thomas, Sico Jeannine, et al: PHRENIC NERVE RECONSTRUCTION WITH SHORT-TERM DIAPHRAGM PACING CORRECTS DIAPHRAGM PARALYSIS DUE TO INTRATHORACIC NERVE INJURY. *PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY* 2024 3.2

[20]Zhong Hao, Zhang Ke, Zhou Mi, et al: An Implantable Self-Driven Diaphragm Pacing System Based on a Microvibration Triboelectric Nanogenerator for Phrenic Nerve Stimulation. *ACS APPLIED MATERIALS & INTERFACES* 2024 8.3

[21]Skalsky Andrew J, Lesser Daniel J, McDonald Craig M: Evaluation of phrenic nerve and diaphragm function with peripheral nerve stimulation and M-mode ultrasonography in potential pediatric phrenic nerve or diaphragm pacing candidates. *PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION CLINICS OF NORTH AMERICA* 2014 1.1

[22]Siu Ricardo, Abbas James J, Fuller David D, et al: Autonomous control of ventilation through closed-loop adaptive respiratory pacing. *SCIENTIFIC REPORTS* 2020 3.8

[23]Shook Brian C, Lin Kai: Recent Advances in Developing Antiviral Therapies for Respiratory Syncytial Virus. *TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY* 2017 7.1

[24]Masterson C H, Ceccato A, Artigas A, et al: Mesenchymal stem/stromal cell-based therapies for severe viral pneumonia: therapeutic potential and challenges. *INTENSIVE CARE MEDICINE EXPERIMENTAL* 2021 2.8

[25]Xu Yiming, Yang Donghong, Lu Beibei, et al: Efficacy of aerobic training and resistance training combined with external diaphragm pacing in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled study. *CLINICAL REHABILITATION* 2023 2.6

[26]Testelmans Dries, Naftaux Philippe, Van Cromphaut Sophie, et al: Feasibility of diaphragm pacing in patients after bilateral lung transplantation. *CLINICAL TRANSPLANTATION* 2017 1.9

[27] 体外膈肌起搏器联合呼吸反馈在脑卒中后气管切开病人肺康复中的应用效果 [J]. 梁毅, 护理研究 .2021, 第 15 期

[28] 方磊, 郭超阳, 李振瑞 308 例新型冠状病毒肺炎病例回顾性分析及抗疫强身功运动处方的临床应用方案 [J] 上海中医药杂志, 2020, 54(5):40-45.

[29] 阻力呼吸训练器联合缩唇腹式呼吸训练对老年稳定期 COPD 患者肺功能的改善作用及对生活质量的影响 [J]. 董玉蓉. 中国医学创新 . 2020, 第 025 期

作者简介: 张晨辰(1991—), 女, 汉族, 新疆乌鲁木齐人, 硕士研究生, 成都市龙泉驿区中医医院, 主治医师, 研究方向: 神经、重症康复。

项目基金: 成都市龙泉驿区卫健系统科研课题(编号 WJKY2023016)