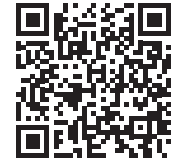


亚低温治疗对心肺复苏后大鼠膈肌功能的影响



严宇, 周贤龙, 邹星南, 卢梓俊, 赵剡

武汉大学中南医院急救中心 (武汉 430071)

【摘要】目的 探讨亚低温治疗对心肺复苏后大鼠膈肌功能的影响及潜在机制。**方法** 将 46 只雄性 Wistar 大鼠随机分为对照组 (Sham)、正常体温组 (NT)、正常体温复苏组 (NTR)、亚低温组 (MT)、亚低温复苏组 (MTR), Sham 组 6 只、其余实验组每组各 10 只。NTR 组和 MTR 组大鼠心肺复苏后体温分别维持在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 和 $(33 \pm 0.5^\circ\text{C})$ 机械通气 12 小时, NT 组和 MT 组大鼠行假手术后体温分别维持在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 和 $(33 \pm 0.5^\circ\text{C})$ 持续机械通气 12 小时, Sham 组大鼠行假手术后体温维持在 37°C 自主呼吸 12 小时。实验结束后检测膈肌收缩力、纤维横截面积 (cross-sectional area, CSA)、丙二醛 (malonicdialdehyde, MDA)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6) 水平, 并评估膈肌形态结构变化。**结果** 与 Sham 组相比, 各实验组膈肌收缩力和纤维横截面积显著降低 ($P < 0.05$); 与 MT 组相比, NT 组、NTR 组和 MTR 组膈肌收缩力和纤维横截面积也显著降低 ($P < 0.05$), 膈肌 MDA、TNF- α 和 IL-6 水平则均显著升高; 与 NTR 组相比, MTR 组膈肌收缩力和肌纤维横截面积显著升高 ($P < 0.05$), 膈肌 MDA、TNF- α 和 IL-6 水平则均显著降低 ($P < 0.05$)。**结论** 亚低温可以显著改善心肺复苏后的膈肌收缩力下降和纤维萎缩, 可能与其抑制炎症反应、减轻氧化应激损伤有关。

【关键词】 亚低温; 心肺复苏; 膈肌; 氧化应激; 炎症反应

Effect of mild hypothermia therapy on diaphragmatic function in a rat model of cardiopulmonary resuscitation

Yu YAN, Xian-Long ZHOU, Xing-Nan ZOU, Zi-Jun LU, Yan ZHAO

Emergency Center, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Yan ZHAO, E-mail: doctoryanzhao@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the effect of mild hypothermia on diaphragmatic function and its underlying mechanisms in a murine model of post-cardiopulmonary resuscitation. **Method** Forty male Wistar rats were randomly assigned into one of five groups: a sham control group (Sham, $n=6$), a normothermia group (NT, $n=10$), a normothermia resuscitated group (NTR, $n=10$), a mild hypothermia group (MT, $n=10$), and a mild hypothermia resuscitated group (MTR, $n=10$). The body temperature of rats in NTR and MTR groups were maintained at $(37 \pm 0.5^\circ\text{C})$ and $(33 \pm 0.5^\circ\text{C})$ after cardiopulmonary resuscitation,

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2023010091

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81900097)

通信作者: 赵剡, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: doctoryanzhao@whu.edu.cn

respectively and the rats were mechanically ventilated for 12 hours. The body temperature of rats in NT and MT groups were maintained at $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ and $(33\pm 0.5^{\circ}\text{C})$ after sham surgery and the rats were kept on mechanical ventilation for 12 h. The body temperatures of rats in Sham group were maintained at $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ after sham surgery and the rats breathed spontaneously for 12 h. At the end of experiments, diaphragmatic contractile properties and cross-sectional area (cross-sectional area, CSA), levels of malondialdehyde, TNF- α and IL-6 in the diaphragm were measured. Morphological change of the diaphragm was also observed by routine staining.

Result Diaphragmatic contractile properties and CSAs were decreased in all the interventional groups in comparison with the Sham group ($P<0.05$). Compared with MT group, diaphragmatic contractile properties and CSAs were also significantly decreased, otherwise, levels of MDA, TNF- α and IL-6 were increased in the NT, NTR and MTR group ($P<0.05$). Compared with NTR group, diaphragmatic contractile properties and CSAs were significantly increased, whereas levels of MDA, TNF- α and IL-6 were significantly decreased in the MTR group ($P<0.05$).

Conclusion Mild hypothermia alleviates the reduction of diaphragmatic contractile properties and fiber size after cardiopulmonary resuscitation, and these beneficial effects potentially associated with inflammatory response inhibition and oxidative stress amelioration in the diaphragm.

【Keywords】 Mild hypothermia; Cardiopulmonary resuscitation; Diaphragm; Oxidative stress; Inflammatory response

心搏骤停仍是引起临床突发性死亡的首要原因。心肺复苏是公认的抢救心搏骤停病人最有效的方式，但复苏后的缺血再灌注性损伤继发多器官功能障碍，仍是导致病人死亡的首要因素^[1]。膈肌是人体最主要的呼吸肌，缺血再灌注性损伤同样会影响膈肌的功能^[2]。通常心肺复苏成功的病人往往需要以机械通气为基础的高级生命支持，但长时间的机械通气容易导致膈肌发生功能障碍^[3]。临床上发生功能障碍的膈肌表现为收缩力的下降和膈肌纤维的萎缩，从而引起呼吸机撤机困难，增加病人的死亡风险^[4]。

目前认为，过度的氧化应激和炎症反应是危重病人膈肌功能障碍的主要发生机制，减轻氧化应激和炎症刺激是改善膈肌功能障碍的主要手段^[5]。亚低温治疗是减轻复苏后机体氧化应激损伤和炎症反应的重要手段之一^[6]，通过将全身或局部体温控制在 $30\sim 35^{\circ}\text{C}$ ，可以显著改善心、脑、肝等重要脏器的缺血再灌注性损伤^[7]，但其对心肺复苏后膈肌功能的影响仍不明确。本研究旨在探讨亚低温治疗对心肺复苏后膈肌收缩力、纤维横截面积 (cross-sectional area, CSA)，以及炎症反应和氧化应激指标的影响。

1 资料与方法

1.1 实验试剂与仪器

8 周龄 SPF 级雄性 Wistar 大鼠由武汉万千佳兴实验动物公司提供。动物饲养于武汉大学动物实验中心，维持温度在 25°C 、湿度约 50%，并保持 12 小时昼夜交替和自由进食水。TNF- α (ab236712)、IL-6 (ab234570) 和 MDA (ab118970) 检测试剂盒和一抗 (MY-32, ab51263; NQD7.5.4D, ab11083; laminin, ab11575) 均购自 Abcam (上海) 公司，二抗 (Alexa Fluor 546 标记的驴抗小鼠, A10036; Alexa Fluor 488 标记的驴抗兔, A-21206) 购自赛默飞 (上海) 公司，台氏液购自武汉普诺赛公司。体外肌肉收缩力检测系统购自奥尔科特 (上海) 公司，小动物呼吸机购自 Harvard (美国) 公司，体温维持仪购自软隆 (北京) 公司，生命体征监测仪器购自泰盟 (成都) 公司，荧光显微镜 (Olympus, 日本) 由武汉大学中南医院科研中心提供。

1.2 实验动物与分组

将 46 只雄性 Wistar 大鼠随机分为对照组 (Sham)、正常体温组 (NT 组)、正常体温复苏组 (NTR 组)、亚低温组 (MT 组)、亚低温

复苏组 (MTR 组), 其中 Sham 组 6 只、其余实验组每组各 10 只。Sham 组: 大鼠行假手术后体温维持在正常水平 ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$) 并自主呼吸 12 小时; NT 组: 大鼠行假手术后体温维持在正常水平 ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$) 并持续机械通气 12 小时。NTR 组: 大鼠心肺复苏后体温分别维持在正常水平 ($37 \pm 0.5^\circ\text{C}$) 并持续机械通气 12 小时。MT 组: 大鼠行假手术后体温维持在亚低温水平 ($33 \pm 0.5^\circ\text{C}$) 并持续机械通气 12 小时; MTR 组: 大鼠心肺复苏后体温维持在亚低温水平 ($33 \pm 0.5^\circ\text{C}$) 并持续机械通气 12 小时。该实验经武汉大学动物实验中心实验动物管理与使用委员会批准 (2021034)。

1.2 心肺复苏模型构建

大鼠心肺复苏模型构建方法参照文献^[8]。戊巴比妥钠 ($60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 腹腔注射麻醉后, 将大鼠置于保温毯上。体温监测探头通过肛门进入体内约 4 cm 深度用于监测体温。经颈气管切开后置入 14F 气管导管, 使大鼠保持自由呼吸, 并经右侧颈外静脉和左侧颈动脉分别置入 24F 和 22F 导管。将葡萄糖生理盐水 ($1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 和戊巴比妥钠 ($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 通过右侧颈外静脉导管持续泵入。左侧颈动脉导管连接生命体征监测仪, 动态监测大鼠动脉血压和血气。气管导管连接小动物呼吸机, 夹闭窒息法构建心搏骤停, 以平均动脉压小于 20 mmHg 且无动脉波形判定为心跳停止。心跳停止后立即开始胸前按压和机械通气, 胸前按压频率为 200 次/分, 按压呼吸比为 2:1。每 30 秒为一次心肺复苏组, 并持续直至恢复自主循环。3 个心肺复苏循环后, 仍未恢复自主循环判定为心肺复苏失败。恢复自主循环定义为: 平均动脉压在 60 mmHg 以上并维持至少 5 分钟。在恢复自主循环后的 1 小时和 2 小时分别吸入纯氧和 50% 氧浓度的空气混合气体, 之后吸入空气。机械通气参数设置为频率 60~70 次/分, 潮气量 $6 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 吸呼比 1:1, 呼气末正压 $2 \text{ cmH}_2\text{O}$ 。整个过程中不使用血管活性药物。心肺复苏成功后将大鼠置于冰袋上进行降温, MT 组和 MTR 组大鼠体温维持在 ($33^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$)。NT、NTR 和 Sham 组大鼠在整个实验过程中体温均维持在正常水平 (37°C)。按照各组设计进行 12 小时的机械通气或自主呼吸。每 4 小时监测一次动脉血气, 根据血气结果调整呼吸机通气参数, 维持机械

通气大鼠动脉血氧分压在 80~100 mmHg, 二氧化碳分压小于 50 mmHg。实验结束后, 采用过量戊巴比妥钠 ($150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 注射的方法处死大鼠, 采集相关组织标本进行检测。

1.3 检测指标

1.3.1 基础生命体征

包括大鼠的体温、心率、平均动脉压 (MAP), 动脉血气指标包括 pH、氧分压 PaO_2 、二氧化碳分压 PaCO_2 、碳酸氢根 HCO_3^- 、血乳酸水平, 以及血常规指标 (淋巴细胞比例和中性粒细胞比例)。

1.3.2 大鼠膈肌收缩力

参照既往研究的方法^[9], 在体外进行膈肌收缩力测量。处死大鼠后, 迅速剪取左侧肋弓下膈肌组织, 修剪成约 $5 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ 的肌条。金属固定夹固定肌条上下两端, 垂直放于 27°C , 95% O_2 和 5% CO_2 的混合气体持续氧合的台氏液中 20 分钟。之后在刺激电压 10 V、波长 2 ms、刺激间隔 2 分钟的条件开始获取膈肌的最佳初长度, 并在最佳初长度下获取最大强直收缩力、频率-收缩力曲线和疲劳指数。测量结束后, 游标卡尺测量肌条在最佳初长度下的物理长度 (cm) 和湿重。按照肌肉的密度, 分析每个肌条在最佳初长度下的横截面积 (横截面积 = 湿重 / 密度 / 肌条长度)。

1.3.3 大鼠膈肌纤维横截面积与形态

新鲜的膈肌组织 OCT 包埋后液氮速冻, 用冰冻切片机制备厚度约 $7 \mu\text{m}$ 的薄片。切片经甲醇固定 30 秒后, PBS 洗涤三次, 每次 1 分钟。5%BSA 室温下封闭 30 分钟, PBS 冲洗掉多余的 BSA, 添加一抗 (NQD7.5.4D), 按 1:300 比例覆盖组织, 4°C 孵育过夜。PBS 洗涤三次, 每次 5 分钟, 添加二抗 (Alexa Fluor 546), 室温下孵育 1 小时。PBS 洗涤三次, 每次 5 分钟。抗荧光淬灭剂封片, 荧光显微镜下观察、拍照。参照既往研究方法^[9], ImageJ 软件计算分析每个纤维的横截面积, 每片膈肌组织至少分析 200 条不同的肌纤维。4% 多聚甲醛固定的膈肌标本, 采用常规石蜡切片行 HE 染色, 并在显微镜下观察拍照大鼠膈肌纤维形态。

1.3.4 大鼠膈肌氧化应激和炎症指标

新鲜的膈肌组织约 30 mg, 加入 500 μL 的 RIPA 裂解液冰上匀浆, 4°C 离心后获取上清液, 根据 MDA、TNF- α 和 IL-6 相关检测试剂盒的使用说明书进行指标的定量分析。

1.4 统计分析

数据经 Excel 导入 Prism 软件中进行分析。采用 Shapiro-Wilk 方法检验数据的正态分布情况, 正态分布数据以均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 多组间样本均数的比较采用方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基础生命体征

实验结束时, MTR 组和 MT 组大鼠的体温、心率和血乳酸水平显著低于 NT 组和 NTR 组 ($P < 0.05$), 但四组大鼠之间的平均动脉压 (MAP)、

动脉血气指标 (pH、PaO₂、PaCO₂、HCO₃⁻)、血常规指标 (中性粒细胞比例和淋巴细胞比例) 均无显著差异。Sham 组与 NT 组大鼠之间在上述指标方面的差异均无统计学意义 (表 1)。

2.2 大鼠膈肌收缩力

与 Sham 组相比, 各实验组大鼠的膈肌收缩力指标均明显下降 ($P < 0.05$)。其中, NT、MTR 和 NTR 组大鼠膈肌最大紧张收缩力、最大强直收缩力、40Hz 至 120Hz 刺激频率下的收缩力和疲劳指数均显著小于 MT 组 ($P < 0.05$)。NTR 组的上述指标显著小于 MTR 组, 且均小于 NT 组 (图 1)。

表1 各组大鼠在实验结束时的生命体征、动脉血气和血常规指标

Table 1. Characteristics of vital signs, arterial blood gas and blood routine of rats in each group at the end of the experiment

指标	Sham组	NT组	MT组	NTR组	MTR组
体温 (°C)	37.1 ± 0.1	37.2 ± 0.2	33.1 ± 0.2*	37.0 ± 0.3#	33.2 ± 0.1* [‡]
心率 (次/分钟)	394 ± 13	385 ± 7	343 ± 5*	391 ± 6#	351 ± 8* [‡]
平均动脉压 (mmHg)	128 ± 6	121 ± 2	102 ± 5*	112 ± 3#	98 ± 3*
pH	7.42 ± 0.04	7.40 ± 0.03	7.41 ± 0.02	7.42 ± 0.03	7.40 ± 0.03
PaO ₂ (mmHg)	87 ± 9	92 ± 6	97 ± 7	95 ± 6	93 ± 4
PaCO ₂ (mmHg)	41 ± 3	38 ± 4	41 ± 3	42 ± 3	40 ± 4
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	25.9 ± 0.5	26.3 ± 0.6	27.5 ± 0.4	25.5 ± 0.8	26.4 ± 0.5
乳酸 (mmol/L)	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.2	5.6 ± 0.5* [#]	3.1 ± 0.6* ^{#‡}
淋巴细胞比例 (%)	37.6 ± 3.4	35.3 ± 2.6	36.1 ± 3.8	37.2 ± 4.1	37.0 ± 2.7
中性粒细胞比例 (%)	44.7 ± 2.7	46.3 ± 3.3	45.8 ± 4.3	47.1 ± 2.9	47.3 ± 3.5

注: *与NT组比较, $P < 0.05$; #与MT组比较, $P < 0.05$; [‡]与NTR组比较, $P < 0.05$

2.3 大鼠膈肌纤维横截面积与形态

与 Sham 组相比, 各实验组大鼠的 I 型和 II 型膈肌横截面积均显著减小 ($P < 0.05$)。其中, NT、MTR 和 NTR 组大鼠的 I 型和 II 型膈肌 CSA 均显著小于 MT 组 ($P < 0.05$)。NTR 组大鼠的 I 型和 II 型膈肌 CSA 显著小于 MTR 组, 且均小于 NT 组 (图 2)。HE 染色观察下, 五组大鼠膈肌纤维均轮廓完整, 排列规则, 间质未见水肿、出血和明显炎症细胞浸润现象。

2.4 大鼠膈肌氧化应激和炎症指标

NT、MTR 和 NTR 组大鼠膈肌的 MDA、TNF- α 和 IL-6 水平均显著高于 MT 组 ($P < 0.05$)。NTR 组大鼠的 MDA、IL-6 和 TNF- α 水平显著高于 MTR 组, 且都显著高于 MT 组。各实验组的上述指标均显著高于 Sham 组 (图 3)。

3 讨论

本研究发现, 心肺复苏引起的缺血再灌注会显著降低膈肌的收缩力, 减少膈肌纤维横截面积, 引起显著的膈肌功能障碍。采用亚低温治疗可有效改善心肺复苏后的膈肌功能障碍, 这可能与降低氧化应激水平、抑制炎症反应损伤有关。

心肺复苏后的缺血再灌注损伤一直是临床上面临的巨大挑战。心搏骤停后, 机体各器官的血供大幅减少, 组织处于缺氧状态。当缺血细胞再灌注重新获得氧供的短时间内, 中性粒细胞大量激活, 耗氧量显著增加^[10], 产生的活性氧和活性氮类物质增多, 超过机体对其清除能力, 则引起氧化应激^[11-12]。临床上危重病人常伴有不同程度的膈肌功能障碍^[13], 过度的氧化应激

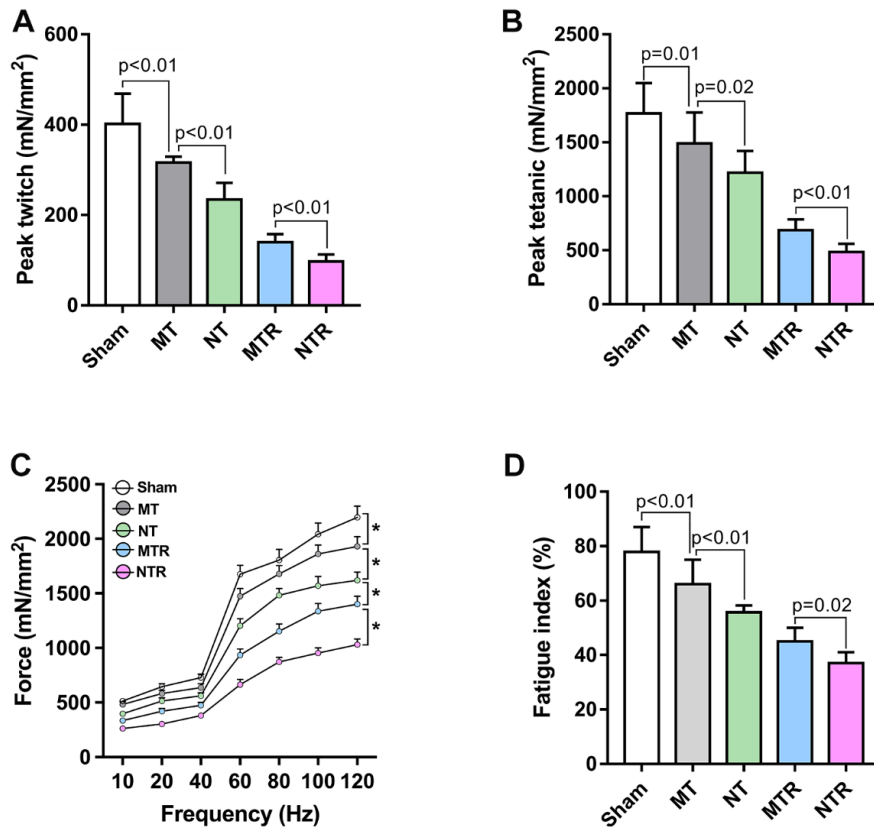


图1 各组大鼠膈肌收缩功能参数

Figure 1. Diaphragmatic contractile function parameters in each group of rats

注: A.最大紧张收缩力统计图; B.最大强直收缩力统计图; C.收缩力-刺激频率曲线; D.疲劳指数统计图; *与相关组相比, $P < 0.05$

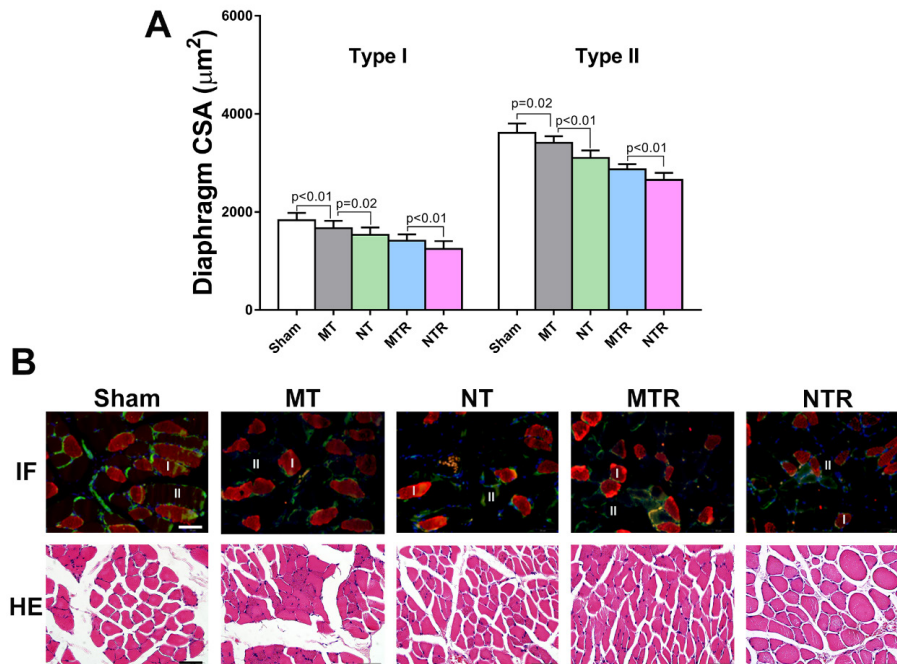
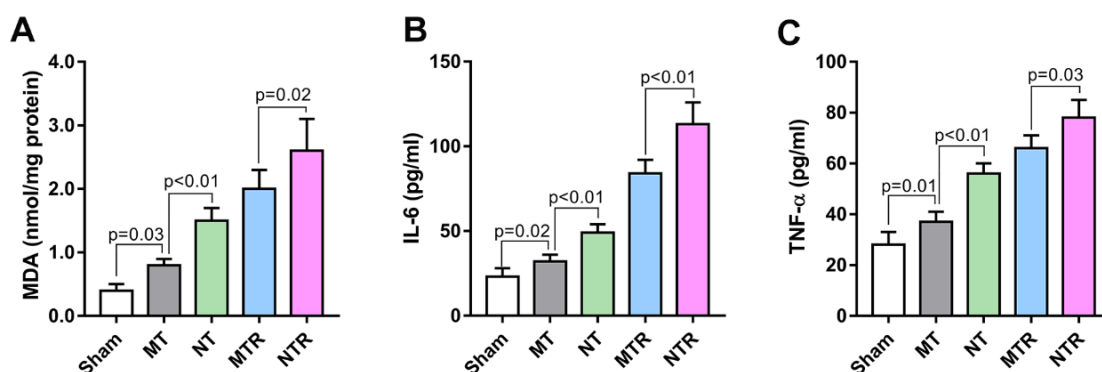


图2 各组大鼠膈肌纤维横截面积、免疫荧光及HE染色形态学观察

Figure 2. The cross-sectional area, immunofluorescence and HE staining morphology of diaphragm fibers in each group of rats

注: A.各组大鼠膈肌I型和II型纤维横截面积; B.各组大鼠膈肌纤维的免疫荧光(上图)和HE染色(下图,标尺均为50 μm);免疫荧光图绿色代表纤维轮廓,红色代表I型纤维,黑色代表II型纤维,蓝色代表细胞核; HE图红色代表肌纤维,蓝色代表细胞核

图3 各组大鼠的膈肌MDA、TNF- α 和IL-6水平Figure 3. The levels of MDA, TNF- α and IL-6 in diaphragm in each group of rats

和炎症反应是引起膈肌功能障碍的主要机制^[14]。多项动物研究指出,使用氧自由基清除剂能够有效减轻膈肌功能障碍的程度^[15-17]。而亚低温是临床上行之有效的降低心肺复苏后氧化应激损伤的方法之一^[18],但目前亚低温对膈肌本身功能的影响仍未明确。国外有研究指出,31℃时可以保护人体膈肌的收缩功能^[19],但动物实验显示更进一步的低温(15℃)会导致膈肌收缩力下降^[20]。本实验结果表明,亚低温(33±0.5℃)并不会影响膈肌本身的功能,还能够有效改善因机械通气引起的膈肌功能障碍。机械通气引起膈肌功能障碍的机制主要是线粒体功能障碍,活性氧或活性氮类物质生成增多,进而激活一系列蛋白降解通路,并抑制蛋白合成通路,从而导致膈肌发生萎缩、收缩力下降^[21]。此外,氧自由基还可以通过损伤肌球蛋白直接引起收缩力下降。心肺复苏后往往需要以机械通气为基础的高级生命支持治疗,而长时间的机械通气易导致膈肌发生失用性萎缩。在心肺复苏后,膈肌面临着缺血再灌注和失用性萎缩两大危险因素,缺血再灌注后短时间内形成的氧化应激风暴可能加重膈肌功能障碍的程度,或加速其出现的时间。本研究结果显示MTR组的膈肌收缩力和纤维横截面积显著小于NT组,进一步说明了缺血再灌注对膈肌功能的负面影响。

此外,本研究还发现亚低温能够减轻心肺复苏后大鼠膈肌TNF- α 和IL-6升高的幅度,说明亚低温对减轻炎症反应具有一定作用。全身炎症反应综合征是心肺复苏后机体出现的重要体征之一,且有研究指出全身的炎症反应与心搏骤停的时间有关^[22]。在本实验中,大鼠心搏骤停后立刻开始心肺复苏,但这并不能够抑制膈肌炎症反应

的出现。一些炎症因子,如IL-6的上调表达可通过STAT3/JAK通路引起下肢骨骼肌的萎缩^[23]。亚低温可能是直接通过抑制炎症因子释放的方式来保护缺血再灌注后的膈肌功能。此外,炎症反应和氧化应激之间相互促进和相互制约的关系会影响膈肌功能。例如,IL-6可以通过刺激血管紧张素II型受体的方式诱导内皮细胞的氧化应激损伤^[24],但IL-6也可通过增强抗氧化和自噬的途径减轻胰腺 β 细胞的氧化应激^[25]。目前,在膈肌功能障碍的发生机制中,炎症反应和氧化应激之间的相互关系仍没有完全阐释清楚。对于心肺复苏后的膈肌,氧化应激和炎症反应往往同时存在,而亚低温能够有效减轻心肺复苏后膈肌的氧化应激和炎症反应损伤。

本研究仍存在以下局限。第一,膈肌收缩力体外检测时的温度(27℃)低于动物实际体温(33±0.5℃或37±0.5℃)。国内外研究一致认为,体外肌肉收缩力检测时,27℃能获得肌肉的最大收缩力。虽然肌条在台式液中平衡20 min,但温度短时间内的改变对肌肉真实收缩力的影响无法完全避免。第二,胸外按压时对膈肌可能造成的损伤不能确定。按压过程中可能存在按压幅度过深的情况,这种情况下,胸廓的回弹(尤其是末端肋骨)可能对膈肌造成牵拉性损伤。第三,建立的心肺复苏模型不能完全模拟临床。为避免血管活性药物对膈肌的影响,在大鼠心肺复苏过程中未使用此类药物,而在临床上,常常使用血管活性药物来增加心肺复苏的成功率。

基于本实验结果,将来在临床上可以通过超声或跨膈压力检测的方法,明确亚低温对心肺复苏后患者膈肌功能的影响,以期能够为临床有效预防膈肌功能障碍提供参考。

参考文献

- 1 Ng JYX, Sim ZJ, Siddiqui FJ, et al. Incidence, characteristics and complications of dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation initiated in patients not in cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2022, 170: 266–273. DOI: [10.1016/j.resuscitation.2021.09.022](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.09.022).
- 2 Tuncer S, Dalkilic N, Burat I. Electrophysiological alterations in diaphragm muscle caused by abdominal ischemia-reperfusion[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2017, 238: 7–13. DOI: [10.1016/j.resp.2016.12.015](https://doi.org/10.1016/j.resp.2016.12.015).
- 3 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. DOI: [10.1007/s00134-020-06288-9](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06288-9).
- 4 Goligher EC, Dres M, Fan E, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm atrophy strongly impacts clinical outcomes[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197(2): 204–213. DOI: [10.1164/rccm.201703-0536OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201703-0536OC).
- 5 Supinski GS, Morris PE, Dhar S, et al. Diaphragm dysfunction in critical illness[J]. *Chest*, 2018, 153(4): 1040–1051. DOI: [10.1016/j.chest.2017.08.1157](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.1157).
- 6 Wang W, Hu X, Xia Z, et al. Mild hypothermia attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury through regulating the JAK2/STAT3-CPT1a-Dependent Fatty Acid β -Oxidation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5849794. DOI: [10.1155/2020/5849794](https://doi.org/10.1155/2020/5849794).
- 7 Taccone FS, Hollenberg J, Forsberg S, et al. Effect of intra-arrest trans-nasal evaporative cooling in out-of-hospital cardiac arrest: a pooled individual participant data analysis[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 198. DOI: [10.1186/s13054-021-03583-9](https://doi.org/10.1186/s13054-021-03583-9).
- 8 Ocak U, Eser Ocak P, Huang L, et al. Inhibition of mast cell tryptase attenuates neuroinflammation via PAR-2/p38/NF κ B pathway following asphyxial cardiac arrest in rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 144. DOI: [10.1186/s12974-020-01808-2](https://doi.org/10.1186/s12974-020-01808-2).
- 9 Li SP, Zhou XL, Li Q, Zhao YQ, et al. Effect of mild hypothermia on the diaphragmatic microcirculation and function in a murine cardiopulmonary resuscitated model[J]. *Shock*, 2020, 54(4): 555–562. DOI: [10.1097/SHK.0000000000001501](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001501).
- 10 Tamura T, Suzuki M, Hayashida K, et al. Hydrogen gas inhalation alleviates oxidative stress in patients with post-cardiac arrest syndrome[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2020, 67(2): 214–221. DOI: [10.3164/jcbn.19-101](https://doi.org/10.3164/jcbn.19-101).
- 11 Orban JC, Garrel C, Déroche D, et al. Assessment of oxidative stress after out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(8): 1561–1566. DOI: [10.1016/j.ajem.2016.05.054](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.05.054).
- 12 Llitjos JF, Mira JP, Duranteau J, et al. Hyperoxia toxicity after cardiac arrest: what is the evidence?[J] *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1): 23. DOI: [10.1186/s13613-016-0126-8](https://doi.org/10.1186/s13613-016-0126-8).
- 13 Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, et al. Critical illness-associated diaphragm weakness[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(10): 1441–1452. DOI: [10.1007/s00134-017-4928-4](https://doi.org/10.1007/s00134-017-4928-4).
- 14 Duan H, Bai H. Is mitochondrial oxidative stress the key contributor to diaphragm atrophy and dysfunction in critically ill patients?[J]. *Crit Care Res Pract*, 2020, 2020: 8672939. DOI: [10.1155/2020/8672939](https://doi.org/10.1155/2020/8672939).
- 15 Morton AB, Smuder AJ, Wiggs MP, et al. Increased SOD₂ in the diaphragm contributes to exercise-induced protection against ventilator-induced diaphragm dysfunction[J]. *Redox Biol*, 2019, 20: 402–413. DOI: [10.1016/j.redox.2018.10.005](https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.10.005).
- 16 Supinski GS, Wang L, Schroder EA, et al. SS31, a mitochondrially targeted antioxidant, prevents sepsis-induced reductions in diaphragm strength and endurance[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2020, 128(3): 463–472. DOI: [10.1152/jappphysiol.00240.2019](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00240.2019).
- 17 Agten A, Maes K, Smuder A, et al. N-Acetylcysteine protects the rat diaphragm from the decreased contractility associated with controlled mechanical ventilation[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(4): 777–782. DOI: [10.1097/CCM.0b013e318206cca9](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318206cca9).
- 18 Gong P, Li CS, Hua R, et al. Mild hypothermia attenuates mitochondrial oxidative stress by protecting respiratory enzymes and upregulating MnSOD in a pig model of cardiac arrest[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35313. DOI: [10.1371/journal.pone.0035313](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035313).
- 19 Mills GH, Khan ZP, Moxham J, et al. Effects of temperature on phrenic nerve and diaphragmatic function during cardiac surgery[J]. *Br J Anaesth*, 1997, 79(6): 726–732. DOI: [10.1093/bja/79.6.726](https://doi.org/10.1093/bja/79.6.726).
- 20 Prezant DJ, Richner B, Valentine DE, et al. Temperature

- dependence of rat diaphragm muscle contractility and fatigue[J]. *J Appl Physiol* (1985), 1990, 69(5): 1740–1745. DOI: [10.1152/jappl.1990.69.5.1740](https://doi.org/10.1152/jappl.1990.69.5.1740).
- 21 Moroz N, Maes K, Leduc-Gaudet JP, et al. Oxidants regulated diaphragm proteolysis during mechanical ventilation in rats[J]. *Anesthesiology*, 2019, 131(3): 605–618. DOI: [10.1097/ALN.0000000000002837](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002837).
- 22 肖敏, 杨敬宁, 李小燕, 等. 兔心肺复苏后全身炎症反应综合征的动态变化 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20(8): 830–834. [Xiao M, Yang JN, Li XY, et al. The dynamic changes of systemic inflammatory response syndrome after cardiopulmonary resuscitation in rabbits[J]. *Chinese Journal of Emergency Medicine*, 2011, 20(8): 830–834.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2011.08.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2011.08.012).
- 23 Zanders L, Kny M, Hahn A, et al. Sepsis induces interleukin 6, gp130/JAK2/STAT3, and muscle wasting[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(1): 713–727. DOI: [10.1002/jcsm.12867](https://doi.org/10.1002/jcsm.12867).
- 24 Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K, et al. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor[J]. *Circ Res*, 2004, 94(4): 534–541. DOI: [10.1161/01.RES.0000115557.25127.8D](https://doi.org/10.1161/01.RES.0000115557.25127.8D).
- 25 Marasco MR, Conteh AM, Reissaus CA, et al. Interleukin-6 reduces β -cell oxidative stress by linking autophagy with the antioxidant response[J]. *Diabetes*, 2018, 67(8): 1576–1588. DOI: [10.2337/db17-1280](https://doi.org/10.2337/db17-1280).
- 收稿日期: 2023 年 01 月 08 日 修回日期: 2023 年 02 月 09 日
本文编辑: 李 阳 黄 笛

引用本文: 严宇, 周贤龙, 邹星南, 等. 亚低温治疗对心肺复苏后大鼠膈肌功能的影响[J]. *数理医药学杂志*, 2023, 36(4): 246–253. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.2023010091](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.2023010091)
Yan Y, Zhou XL, Zou XN, et al. Effect of mild hypothermia therapy on diaphragmatic function in a rat model of cardiopulmonary resuscitation[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2023, 36(4): 246–253. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.2023010091](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.2023010091)