肠源性内毒素血症在大鼠肝肺综合征形成中的作用研究*

李 霞 陈 浩 杨海阳 王俞卓 王立国△

（哈尔滨医科大学附属第四医院 黑龙江 哈尔滨 150000）

摘要 目的:探讨肠源性内毒素血症在大鼠肝肺综合征形成中的作用与机制。**方法:**随机将大鼠分实验组及对照组各 10 只,通过胆总管结扎法建立大鼠肝肺综合征模型,测定血浆内毒素、TNF-α、IL-6 含量;体外分离培养大鼠肺脏微血管内皮细胞,内毒素诱导该细胞活化增殖,检测其 TNF-α 和 IL-6 水平。**结果:**肝肺综合征大鼠血浆内毒素水平明显升高,可诱导细胞因子 TNF-α 和 IL-6 产生,引起肺血管扩张及低氧血症形成。**结论:**肠源性内毒素血症在肝肺综合征形成中作用显著，其可能机制为诱导肺脏微血管内皮细胞产生多种炎症细胞因子，促进肺血管扩张及肝肺综合征的形成,为肝肺综合征的防治策略提供了关键实验依据和潜在靶点。

关键词:肝肺综合征;肠源性内毒素血症;肿瘤坏死因子 α;白细胞介素 6

中图分类号:R322.4;R-332;R575;R730.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2025)18-2897-06

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.18.003

The Role of Intestinal Endotoxemia in the Development of Hepatopulmonary Syndrome in Rats*

LI Xia, CHEN Hao, YANG Hai-yang, WANG Yu-zhuo, WANG Li-guo△

(The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the role and mechanism of intestinal endotoxemia in the development of hepatopulmonary syndrome in rats. **Methods:** Rats were randomly divided into Experimental Group (N=10) and Control Group (N=10), and the rat model of Hepatopulmonary Syndrome was established by common bile duct ligation (CBD), and the contents of endotoxin, TNF-α and IL-6 were measured. Rat lung microvascular endothelial cells were isolated and cultured in vitro. Endotoxin induced the activation and proliferation of these cells, and the

* 基金项目:黑龙江省卫生计生委科研课题(2016-127)

作者简介:李霞(1985-),女,博士研究生,副主任医师,主要研究方向:肝肺综合征基础及临床研究,
E-mail: 13613669428@163.com

△ 通讯作者:王立国(1981-),男,博士,主任医师,主要研究方向:结直肠癌的早诊早治,E-mail: wangliguo8314000@sina.com

作者贡献:李霞、王立国共同负责课题设计,资料分析,撰写论文,并拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿;李霞、陈浩、杨海阳、王俞卓参与完成收集数据,修改论文。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突 伦理批号:2025- 伦理审查 -123 知情同意:不需要

引用本文:李霞, 陈浩, 杨海阳, 等. 肠源性内毒素血症在大鼠肝肺综合征形成中的作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2025, 25(18): 2897-2902.

(收稿日期:2025-06-13)

levels of TNF-α and IL-6 were detected. **Results:** The level of endotoxin in rats with hepatopulmonary syndrome was significantly elevated, which induced the production of TNF-α and IL-6, causing pulmonary vasodilation and hypoxemia. **Conclusions:** Intestinal endotoxemia plays an important role in the development of Hepatopulmonary Syndrome, and its possible mechanism is to induce pulmonary microvascular endothelial cells to produce a variety of inflammatory cytokines and to promote the development of pulmonary vasodilation and Hepatopulmonary Syndrome. It provides key experimental evidence and potential targets for the prevention and treatment strategies of hepatopulmonary syndrome.

Key words: Hepatopulmonary Syndrome; Intestinal endotoxemia; TNF-α; IL-6

前言

肝肺综合征（Hepatopulmonary syndrome, HPS）是慢性肝病基础上产生的以肺微血管扩张及低氧血症为主要特征的一种疾病[1-6]，是终末期肝硬化患者最主要也是最严重的并发症之一，病死率高、预后差、缺乏有效治疗，其主要原因为发病机制尚未阐明。这一概念是 Kennedy 于 1977 年正式提出的，是一个临床三联征：（1）肝脏疾病；（2）在室内常氧条件下，动脉血氧分压（PaO_2）下降，或肺泡 - 动脉氧分压差（$A\text{-}aDO_2$）增加；（3）肺内血管扩张（intrapulmonary vasodilatation, IPVD）[7]。目前对其机制研究主要集中在肺微血管扩张及低氧血症方面，而肺微血管扩张是低氧血症产生的病理生理学基础。

目前研究认为 NO、CO、TNF-α、IL-6 等炎症因子在肺微血管内皮细胞分化增殖过程中起到重要作用，促进肺微血管扩张引起低氧血症。而肠源性内毒素血症（Intestinal endotoxemia, IETM）是引起多种炎症因子产生的重要启动因素[8]，因此研究内毒素在肝肺综合征发病机制中的作用显得尤为重要，我们的前期研究也证实了这一点[9]。本实验将通过建立大鼠肝肺综合征模型，检测血浆各种炎症细胞因子含量，并通过内毒素诱导体外分离培养的大鼠肺微血管内皮细胞活化增殖，来证明肠源性内毒素血症在肝肺综合征形成机制中的作用，为临床治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 购自青岛派特福德白鼠养殖专业合作社的 Wistar 大鼠 30 只，体重在 180- 250 g 之间。本研究经哈尔滨医科大学附属第四医院医学伦理委员会批准（编号：2025- 伦理审查 -123）。

1.1.2 主要试剂 美国 RADISM ETER 公司生产的 ABL700 血气分析仪；上海研卉生物科技有限公司的 NO 试剂盒；ELISA 试剂盒购自武汉博士德生物科技有限公司；内毒素检测试剂盒购自湛江博康海洋生物有限公司等。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物分组 随机将大鼠分为实验组和对照组，每组各 10 只，实验组采用胆总管结扎法建立大鼠肝肺综合征模型，而对照组仅开腹并分离胆总管，无其他处置。

1.2.2 动物模型建立 4%水合氯醛 1 mL/100 g 腹腔内注射麻醉，消毒并固定操作台，沿腹白线开腹，寻找十二指肠降段，分离胆总管，用 4-0 线在胆总管末端双线结扎后关腹。术后分笼饲养，观察大鼠皮肤光泽色泽、排尿颜色、精神状态等情况。于术后 6 周处死大鼠，分别对两组大鼠进行血气分析、NO 浓度测定及肝脏及肺脏病理组织学检查，进一步检验肝肺综合征模型建立是否成功。具体方法如下：（1）血气分析，自左心室采血 3-4 mL，应用血气分析仪测定 PaO_2、$PaCO_2$ 及 pH 值；（2）NO 浓度测定，采用硝酸还原酶法测定血清 NO 含量；（3）病理组织学分析，大块肝脏及肺脏组织放入 10%甲醛中固定，蜡块包埋并切片 H-E 染色，观察肝脏纤维化及假小叶形成情况，以及肺脏微血管扩张情况。

1.2.3 血浆相关指标检测 采用凝集反应法（鲎试剂）检测血浆内毒素水平；采用 ELISA 方法检测 TNF-α 和 IL-6 蛋白水平。

1.2.4 内毒素体外诱导大鼠肺血管内皮细胞增殖，检测细胞因子 TNF-α 和 IL-6 含量 正常对照组大鼠采用组织块法培养原代肺微血管内皮细胞，在低糖 DMEM 培养基中加入肝素，采用 BSI-B4 凝集素结合实验鉴定培养的细胞是否为肺微血管内皮细胞；细胞

培养基随机分成内毒素组（内毒素剂量为 300 μg/100 g weight）和不加内毒素组，每组 5 份标本，检测两组 TNF-α 和 IL-6 蛋白表达水平。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 26 统计软件处理，所有计量资料数据均用平均值± 标准差的方式表达。组间差异使用 t 检验或者卡方检验的判断。*P* 值小于 0.05 被判断为组间存在显著性差异。

2 结果

2.1 胆总管结扎方法可建立大鼠肝肺综合征模型

实验组 10 只大鼠中 6 只形成肝肺综合征模型，4 只死亡，解剖示死亡原因有急性肝功能衰竭、腹腔出血、胆管破裂等；大鼠 1 周后出现精神萎靡、行动迟缓、尿黄、毛发黄染失去光泽、部分腹腔积液；血气分析示实验组大鼠血 PaO_2 明显低于对照组，而 $PaCO_2$ 逐渐升高，NO 浓度明显高于对照组，差异有统计学意义，如表 1；肝肺组织行病理 H-E 染色观察，见肝脏组织表面不平，小结节样改变，肝脏弹性变硬，镜下见较多炎细胞浸润，部分见纤维条索和假小叶形成，肺脏微血管扩张，并可见肺泡巨噬细胞增多，见图 1。

表 1 动脉血气分析结果及血浆 NO 浓度表达变化（37.0℃，$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Arterial blood gas analysis results and changes in plasma NO concentration expression (37.0℃, $\bar{x}\pm s$)

	PaO_2(mmHg)	$PaCO_2$(mmHg)	pH	NO(μmol/L)
对照组	96.1± 3.9	35.2± 1.8	7.4± 0.06	31.8± 5.6
实验组	91.1± 3.5	45.3± 2.8	7.6± 0.12	42.9± 4.8

注：与实验组相比，*P*<0.05。

Note: Compared with the experimental group, *P*<0.05.

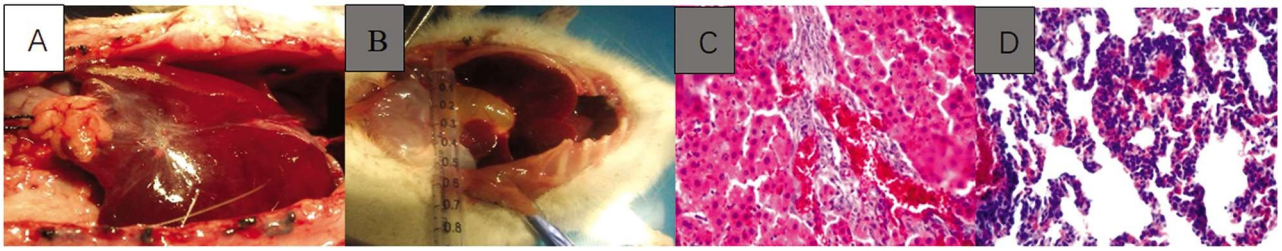

图 1 大鼠肝肺综合征形成

Fig. 1 Hepatopulmonary syndrome formation in rats

A 肝脏表面纤维化、肝硬化；B 胆总管明显扩张；C 病理示肝脏炎症细胞浸润，结缔组织增生，部分假小叶形成（H-E，400× ）；D 病理示肺脏微血管扩张（H-E，400× ）

A Fibrosis of the liver surface and cirrhosis; B The common bile duct is significantly dilated; C Pathology shows infiltration of inflammatory cells in the liver, hyperplasia of connective tissue, and formation of some pseudolobules (H-E, 400×); D Pathology showed pulmonary microvascular dilation (H-E, 400×)

2.2 肝肺综合征大鼠血浆内毒素、TNF-α 和 IL-6 水平测定

实验组大鼠形成肝肺综合征，其内毒素水平、TNF-α 及 IL-6 水平明显高于对照组，数据分析示 *P*<0.05，差异具有统计学意义。见表 2。

2.3 内毒素体外诱导大鼠肺微血管内皮细胞增殖及炎症因子的释放

内毒素体外可诱导正常大鼠肺微血管内皮细胞增殖，分别设立实验组（加内毒素）及对照组（不加内毒素）各 5 个标本，检测其 TNF-α 和 IL-6 水平表达，数据分析示 *P*<0.05，差异具有统计学意义，见表 3。

3 讨论

终末期肝病常合并 HPS 发生，其病死率高，治疗效果差，关于 HPS 发生原因的研究，迄今尚未有突破性的进展，有研究报道[10]，它可能与肝功能不全或广泛建立的门静脉侧支循环有关，并伴有血管介质如前

列环素、一氧化氮和血管活性肠肽的扩张，这些介质直接流入体循环，不经肝脏代谢或失活，导致肺血管舒张，通气血流量比失衡，低氧血症，多个动物实验也证实 IETM 与肝病密切相关。

表 2 两组大鼠血浆内毒素、TNF-α、IL-6 水平测定值（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Determination values of endotoxin, TNF-α and IL-6 levels in the two groups of rats ($\bar{x}\pm s$)

组别	大鼠只数	内毒素(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)	IL-6(pg/mL)
实验组	6	0.31 0.12	156.18 15.12	121.41 28.18
对照组	6	0.13 0.08	47.89 16.38	49.92 21.45

注：与对照组相比，$P<0.05$。

Note: Compared with the control group, $P<0.05$.

表 3 两组大鼠肺微血管内皮细胞中 TNF-α、IL-6 水平测定值（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Determination values of TNF-α and IL-6 levels in pulmonary microvascular endothelial cells of the two groups of rats ($\bar{x}\pm s$)

组别	标本份数	TNF-α(pg/mL)	IL-6(pg/mL)
实验组	5	150.05 17.31	118.42 24.32
对照组	5	32.53 14.25	47.12 18.38

本研究我们通过胆总管结扎术式建立了大鼠 HPS 模型，该方法自 1872 年首次应用于肝损伤动物模型制备后，现日臻成熟，凭借简单、快速、有效等优点，广泛用于进行性肝病的多方面研究[11,12]，一般 4 周形成肝硬化，6 周左右形成肝肺综合征，造模过程中需大鼠充足，以备死亡替换，本研究实验组 10 只大鼠死亡 4 只，本研究中 CBDL 模型大鼠死亡率为 40%，与文献报道范围相符[11,12]，解剖病因为急性肝衰竭、腹腔出血或胆管破裂等，我们主张肝肺综合征模型制备需常规做预实验，以提高造模成功率。评价模型成功的方法包括大鼠精神萎靡、行动迟缓、部分腹水形成；血气分析低氧血症，血浆 NO 浓度升高，本研究实验组与对照组 PaO_2 和 NO 浓度与对照组相比 $P<0.05$，差异有统计学意义，病理组织学见肝脏表面不平，质地变硬，纤维条索形成，镜下见肝脏炎症细胞浸润及部分假小叶形成，肺脏可见微血管扩张，并可见肺血管内内皮细胞出现。说明胆总管结扎可诱导大鼠肝肺综合征模型的建立。

IETM 和肝病的关系日益受到重视，肝病患者多伴有 IETM。首先肝硬化时因肝功能减退及门静脉压力升高，导致肠黏膜屏障功能被削弱及肠通透性增加，内毒素产生增多，急性或慢性门静脉高压时，肠壁充血、水肿与黏膜通透性增强，内毒素本身可以损伤肠黏膜上皮细胞线粒体和溶酶体，导致上皮细胞自溶，内毒素也可以引起肠微血管收缩，使肠黏膜血流量减少，肠组织缺血、缺氧，引起肠黏膜屏障功能下降，从而引起肠源性内毒素血症发生[13]。其次内毒素通过门体循环短路进入体循环，致使血中之内毒素逃脱枯否细胞对它的吞噬与清除，使内毒素血症加重。特别是重型肝炎的患者伴有胆汁淤积的情况下，由于肝内有胆汁酸与胆红素的淤积使枯否细胞吞噬功能抑制，致使对内毒素的清除作用下降。内毒素还可经腹腔淋巴系统由胸导管进入体循环[14]。目前研究表明 IETM 在 HPS 发生中起到了重要作用，它促进了炎症细胞因子释放，引起肺微血管扩张，同时肝功能急剧恶化、肠黏膜屏障进一步减弱，又加剧了 IETM 程度[15]。最终，IETM 与肠黏膜通透性形成恶性循环，我们的研究结果表明，血浆中内毒素水平升高，可诱导细胞因子 TNF-α 和 IL-6 的产生，充分证明了炎症因子和 IETM 在 HPS 发生中的存在，恶性循环正是导致 HPS 发生和进展的核心病理基础。有动物实验已经证实[16]，体外培养的 Kupffer 细胞暴露于细菌 LPS 可显著增加 TNF-α 的分泌，甘氨酸可拮抗细菌 LPS，降低 TNF-α 的产生。有研究表明内毒素通过丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号转导途径刺激库普弗细胞导致 TNF-α 的过度产生可能是介导肝肺综合征病理改变的主要机制[17]。大量动物实验及临床研究已证实 HPS 及肝衰竭时 IETM 的

发生率可达 93.3-100%，是引起病情恶化和死亡的重要原因[18]。

正常情况下内毒素仅少量被肠道吸收后入血，但肝功能减退及肠黏膜屏障受损时，内毒素可大量入血，通过检测内毒素水平可反映肠黏膜屏障功能[19]，而 TNF-α 和 IL-6 水平的高低可反映炎症的存在及程度[20]。我们通过体内及体外内毒素诱导大鼠肺微血管内皮细胞增殖两个实验，分别测定实验组及对照组大鼠内毒素水平和 / 或 TNF-α 和 IL-6 的蛋白含量，并进行数据分析，结果表明实验组大鼠内毒素水平、TNF-α 和 IL-6 含量均高于对照组，$P<0.05$，差异有统计学意义，说明肝肺综合征大鼠可发生肠源性内毒素血症。有研究表明，IETM 及其伴随的细胞因子，如 TNF-α，在大鼠模型中 HPS 的发病机制中发挥了至关重要的作用[21]。内毒素主要作用靶细胞为内皮细胞，常见靶器官为肺和肠[22]，正常大鼠肺内无巨噬细胞[23]。有文献报道证明 [24]miR-101 可以通过靶向 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路抑制肺微血管内皮细胞的增殖，可能为预防 HPS 提供一种新的策略，有研究表明，使用益生菌、合生元或发酵纤维进行治疗，可能在治疗门静脉高压症方面发挥替代作用，尤其是在肝硬化患者中[25]。

综上所述，肝硬化终末期因肝功能减退及门静脉高压引起细菌异位及灭活能力降低，大鼠出现 IETM，内毒素诱导肺脏微血管内皮细胞分泌多种细胞因子，如 TNF-α、IL-6 等，引起 NO 等扩血管物质增加，从而引起肺微血管扩张，肝肺综合征形成。但 HPS 形成机制复杂，IETM 只是其中之一，需要更多的基础实验及临床研究去支持和探索。

参考文献(References)

[1] Rodriguez-Roisin R, Krowka M J. Hepatopulmonary syndrome aliverinduced lung vascular disorder [J]. N Engl J Med, 2008, 358(22): 2378-2387.

[2] Krowka M J, Cortese D A. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations [J]. Chest, 1994, 105: 1528-1537.

[3] Krowka M J. Clinical management of hepatopulmonary syndrome[J]. Semin Liver Dis, 1993, 13: 414-422.

[4] Rodríguez-Roisin R, Agustí AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities[J]. Thorax, 1992, 47: 897-902.

[5] Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease [J]. Clin Chest Med, 1996, 17: 35-48.

[6] Stoller J K. As the liver goes, so goes the lung[J]. Chest, 1990, 97: 1028-1030.

[7] Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes [J]. Gut, 2000, 46 (1): 1-4.

[8] Agrawal G, Kumar N, Rosha D. Hepatopulmonary syndrome [J]. J Assoc Physicians India, 2008, 56: 265-267.

[9] 郭月宁, 王立国, 王夏珍, 等. 肝肺综合征大鼠血细胞因子和肺血管巨噬细胞观察 [J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(2): 176-179.

[10] Zhu J, Qiu J, Chen K, et al. Tea polyphenols and Levofloxacin alleviate the lung injury of hepatopulmonary syndrome in common bile duct ligation rats through Endotoxin -TNF signaling [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111263.

[11] Tag CG, Weiskirchen S, Hittatiya K, et al. Induction of experimental obstructive cholestasis in mice [J]. Lab Anim, 2015, 49(1 Suppl): 70-80.

[12] Zhang Y, Hong J Y, Rockwell C E, et al. Effect of bile duct ligation on bile acid composition in mouse serum and liver[J]. Liver Int, 2012, 32(1): 58-69.

[13] Krag A. The window hypothesis: haemodynamic and nonhaemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease[J]. Gut, 2012, 61(7): 967-969.

[14] 韩德五. 肠源性内毒素血症与肝病一肝衰竭的 IETM 学说 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2004: 150-156.

[15] 谭年花, 陈斌. 慢加亚急性肝衰竭大鼠肠源性内毒素血症时 Th17/Treg 表达变化的实验研究 [J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(3): 134-137.

[16] Zhang HY, Han DW, Su AR, et al. Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(47): 6385-6395.

[17] Zhang HY, Han DW, Wang XG, et al. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(4): 567-572.

[18] 谢渭芬, 陈岳祥, 施斌, 等. 临床肝脏病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 234-242.

[19] Topuz O, Ilhan YS, Doğru O, et al. Effect of melatonin and misoprostol on bacterial translocation in portal hypertensive rats[J]. Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(3): 556-562.

[20] Viana ML, Santos RG, Generoso SV, et al. Pretreatment with arginine preserves intestinalbarrier integrity and reduces bacterial translocation in mice [J]. Nutrition, 2010, 26 (2): 23-28.

[21] Zhang H Y, Han D W, Zhao Z F, et al. Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: a new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(25): 3500-3507.

[22] DeLorme Michael P, Gao Xf, Nicole DR, et al. Inflammatory effects of inhaled endotoxin-contaminated metal working fluid aerosols in rats [J]. Toxicol Environment Health, 2003, 66(1): 7-24.

[23] Kawashima M, Kuwamura M, Takeya M, et al. Morphologic characteristics of pulmonary macrophages in cetaceans: particular reference to pulmonary intravascular macrophages as a newly identified type [J]. Veterin Pathol, 2004, 41 (6): 682-686.

[24] Wang L, Zhuang L, Rong H, et al. MicroRNA-101 inhibits proliferation of pulmonary microvascular endothelial cells in a rat model of hepatopulmonary syndrome by targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2015, 12 (6): 8261-8267.

[25] Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis:an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107: 1043-1050.

（上接第 3002 页）

[22] Bihari S, Bersten A, Paul E, et al. Acute respiratory distress syndrome phenotypes with distinct clinical outcomes in PHARLAP trial cohort [J]. Crit Care Resusc, 2021, 23 (2): 163-170.

[23] Papoutsi E, Routsi C, Kotanidou A, et al. Association between driving pressure and mortality may depend on timing since onset of acute respiratory distress syndrome [J]. Intensive Care Med, 2023, 49(3): 363-365.

[24] Dianti J, Tisminetzky M, Ferreyro B L, et al. Association of positive end-expiratory pressure and lung recruitment selection strategies with mortality in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(11): 1300-1310.

[25] Beitler J R, Thompson B T, Baron R M, et al. Advancing precision medicine for acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(1): 107-120.

[26] Qin Z, Zhao X, Meng Y, et al. Knowledge, attitudes and practices of intensive care unit physicians towards the management of acute respiratory distress syndrome in China: a cross-sectional survey[J]. BMJ open, 2025, 15(1): e092069.

[27] Chen L, Grieco D L, Beloncle F, et al. Partition of respiratory mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome and association with outcome: a multicentre clinical study[J]. Intensive Care Med, 2022, 48(7): 888-898.

[28] Umbrello M, Antonucci E, Muttini S. Neurally adjusted ventilatory assist in acute respiratory failure-a narrative review[J]. J Clin Med, 2022, 11(7): 1863.

[29] Santana P V, Cardenas L Z, Albuquerque A L P. Diaphragm ultrasound in critically ill patients on mechanical ventilation-evolving concepts [J]. Diagnostics, 2023, 13 (6): 1116.

[30] Qadir N, Sahetya S, Munshi L, et al. An update on management of adult patients with acute respiratory distress syndrome: an official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 209 (1): 24-36.