

文章编号:1004-7220(2020)03-0265-06

· 专家论坛 ·

机械通气在治疗新型冠状病毒肺炎中的生物力学问题

罗明志, 倪凯, 闻康, 邓林红

(常州大学 生物医学工程与健康科学研究院, 常州市呼吸医学工程重点实验室, 江苏 常州 213164)

摘要:新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, Covid-19) 危重症患者常表现出急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 乃至急性呼吸衰竭, 需要通过机械通气提供呼吸支持。但临床观察发现, 机械通气后患者死亡率非常高 (>50%)。鉴于机械通气的力学本质, 机械通气后的高死亡率很可能与通气条件下机械拉伸刺激引起的肺损伤相关, 因而从生物力学的角度理解机械通气条件下呼吸系统的病理变化及其机理和潜在对抗措施, 对完善 Covid-19 危重症患者的治疗方法具有十分重要的意义和紧迫性。Covid-19 危重症患者治疗中机械通气导致的肺损伤涉及诸多生物力学因素及作用机制, 包括机械通气力学参数的变化、炎症因子风暴、纤毛-黏液系统、气道平滑肌的作用、肺纤维化、细胞对于拉伸的感应机制等。这些生物力学问题应当得到高度重视和深入研究, 以为完善新冠肺炎等呼吸疾病的治疗方案提供新思路。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 机械通气; 呼吸力学; 气道平滑肌

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2020.03.001

Biomechanical Issues of Mechanical Ventilation in Covid-19 Therapy

LUO Mingzhi, NI Kai, WEN Kang, DENG Linhong

(Changzhou Key Laboratory of Respiratory Medical Engineering, Institute of Biomedical Engineering and Health Sciences, Changzhou University, Changzhou 213164, Jiangsu, China)

Abstract: The critically ill coronavirus disease 2019 (Covid-19) patients usually present acute respiratory distress syndrome (ARDS), or even acute respiratory failure, and require mechanical ventilation (MV) to provide support for breathing. However, clinical studies have found an extraordinarily high mortality rate (>50%) for those Covid-19 patients who underwent MV. Considering the mechanical nature of MV, the high mortality rate is highly possible to be associated with mechanical stretch-induced lung injury during MV. Thus, it is imperative to understand the MV-induced pathological alterations in the respiratory system and corresponding mitigation measures in order to improve the therapy of critically ill Covid-19 patients. Ventilator-induced lung injury in therapy of critically ill Covid-19 patients involves several biomechanical factors and mechanisms, including changes in respiratory parameters, inflammatory cytokines storm, ciliary-mucus system, airway smooth muscle cells, lung fibrosis, and stretch-activated cell signaling. It is hoped that these biomechanical issues can be diligently investigated, so as to provide insights for optimizing the therapy for Covid-19 as well as other respiratory diseases.

Key words: coronavirus disease 2019 (Covid-19); mechanical ventilation; respiratory mechanics; airway smooth muscle cells (ASMC)

收稿日期:2020-05-12; 修回日期:2020-05-13

基金项目:国家自然科学基金项目(11532003,31670950),江苏省自然科学基金项目(BK20151186),常州市国际科技合作项目(CZ20180017)

通信作者:邓林红,教授,博士生导师,E-mail: dlh@cczu.edu.cn

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, Covid-19) 简称新冠肺炎, 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 引起的呼吸系统感染性疾病, 具有极强传播性 ($R_0 > 2$) 和较高致死率 (~2%)。自 2019 年底爆发以来, 已在全球蔓延并导致大量人员死亡, 成为世界性的公共卫生危机^[1-2]。

与其他呼吸道病毒感染类似, SARS-CoV-2 感染主要包括病毒复制、免疫系统超活化和肺损伤 3 个阶段。大约 80% 的 SARS-CoV-2 感染人群只经历前两个阶段, 临床症状较轻, 但大约 20% 感染者会进入第 3 个阶段, 其中 5% 患者会出现急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 临床表现为危重症^[3]。

目前还没有针对 Covid-19 的特效药和疫苗, 故 Covid-19 危重症患者的治疗主要采用呼吸机施行无创或有创的机械通气, 帮助患者进行呼吸和输氧, 从而维持生命, 并等待患者自愈功能起效。机械通气早已广泛应用于为临床麻醉手术患者和其他病因引起的 ARDS 患者等提供呼吸支持, 在挽救患者生命中往往具有不可替代的重要作用。但大量临床研究发现, 机械通气使用不当也存在一些重大风险。例如, 在使用通气管道过程中会引入危险的病菌感染。若机械通气力学参数设置不当, 会导致呼吸机诱发肺损伤 (ventilator-induced lung injury, VILI), 后者可通过多种途径引起多器官衰竭, 甚至导致患者死亡^[4]。

鉴于机械通气的力学本质, 其诱发的肺损伤涉及气流在气道中流动并与气道组织和细胞相互作用的复杂力学环境和影响因素。例如, 通气气流的驱动压力、气流对气道上皮细胞施加的流体剪切力和表面张力、气道管壁面变形的应变率和功率等, 以及这些力学因素的变化幅度、频率、时间长短等, 都对机械通气导致的肺损伤程度和模式具有决定性作用^[5-8]。

遗憾的是, 目前多个国家的小样本统计数据显示, Covid-19 危重症患者接受机械通气治疗的存活率非常低 (< 20% ~ 50%), 初步推测原因是这些患者肺部炎症非常严重, 往往需要很高的驱动压力才能达到通气的目的, 但驱动压力过高又会使肺组织受到过度的机械拉伸刺激而损伤^[9]。此外, 其他

的力学因素也可能通过不同机制发挥不同作用, 但目前对这些方面的认知非常不足, 研究也很少。因此, 亟需从生物力学角度深入研究 Covid-19 患者气道和肺部组织力学特性的变化特征及其与机械通气气流的相互作用规律, 进而揭示机械通气导致 Covid-19 患者肺损伤甚至高死亡率的内在机制, 探索相应的临床干预措施, 包括优化给药和通气方式等。这些研究对 Covid-19 患者, 特别是危重症患者的机械通气治疗将具有重要的指导意义。

1 机械通气下的呼吸力学参数与肺损伤

呼吸是一个生物学和力学高度耦合的复杂过程。在正常情况下, 人体呼吸肌通过协同作用在气道内产生一定的周期性压力梯度, 在维持气道开放的基础上, 将氧气输送到肺泡并将二氧化碳排出体外。在病理情况下, 如 Covid-19 危重状态下, 患者肺部通气效率大幅度下降, 导致缺氧和高碳酸血症的发生^[10]。这时往往需要机械通气, 以通过外源力学手段实现上述气体运输的过程^[11]。临床观察发现, 机械通气虽然能够显著改善呼吸功能, 提高血氧饱和度, 但也会引起肺损伤, 从而影响患者身体状态和疾病死亡率^[12]。

在机械通气过程中, 气道的多种呼吸力学参数 (潮气量、平台压、驱动压、跨肺压、应力指数、拉伸应变) 发生改变, 不仅影响机械通气效果, 也导致压力伤、容积伤、肺萎陷伤和生物伤 (见表 1), 引发 VILI^[12-14]。Ranieri 等^[15] 研究发现, 低潮气量和高正向呼气末端压力 (positive end expiratory pressure, PEEP) 可降低机械通气患者肺泡灌洗液中炎症因子水平。经过长期的临床参数优化, 最终形成了当前临床广泛使用的保护性机械通气方法, 如采用较低潮气量、较低平台压和驱动压以及高 PEEP 压力, 并且间断使用复张手段^[4, 12, 16]。但保护性机械通气依然会产生严重肺损伤, 也还存在机械通气患者高死亡率的问题。

目前机械通气的一个重要方向是依据患者个人呼吸力学特性从而给出个性化的呼吸机参数^[14, 17]。因此, 针对 Covid-19 患者的病理生理特征, 重症监护医师也应密切注意患者呼吸力学参数变化从而调整呼吸机参数。同时, 开发具有个性化特征的呼吸机也可能具有重要的临床意义。

表 1 呼吸机诱发肺损伤及其对抗措施^[12]

Tab.1 Ventilator induced lung injury and the counteracting measures

肺损伤类型	呼吸力学参数变化	损伤机制	保护性肺通气
压力伤(barotrauma)	高潮气量引起过高跨肺压	压力增加导致肺泡上皮细胞和血管内皮细胞损伤	降低潮气量,从 12 mL/kg 降低到 6 mL/kg
容积伤(volutrauma)	高潮气量引起过度拉伸	肺泡通透性增加	降低潮气量(同上)
肺萎陷伤(atelectrauma)	低潮气量引起呼吸性细支气管、肺泡重复性地打开和关闭	产生局部应力和剪切损伤	PEEP,完全打开肺
生物伤(biotrauma)	机械通气引起过度拉伸应变	产生炎症因子引起多器官衰竭	抗炎

2 机械通气引起的炎症因子风暴

VILI 的核心因素是机械通气条件下过大的拉伸应变或者过高的压力导致气道细胞功能改变。气道细胞在体内长期受到呼吸运动引起的拉伸应变刺激,从形态到功能都发生了适应。但在机械通气条件下,气道细胞受到的拉伸应变大幅增加^[18],引发气道炎症因子增加、气道上皮细胞损伤以及屏障功能降低,甚至引发肺纤维化^[19]。虽然气压伤、容积伤、肺不张等多种因素被认为参与 VILI,但生物性肺损伤(炎症响应)被认为是引发 VILI 的主要途径(见图 1)。

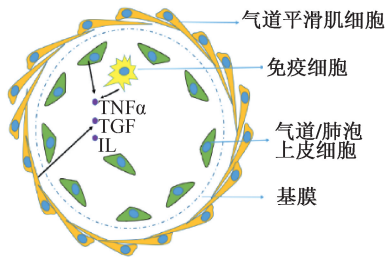


图 1 机械通气引起气道细胞释放炎症因子^[20]
 Fig.1 Mechanical ventilation induced the release of inflammatory factors from airway cells

该理论认为,机械通气导致气道上皮细胞和免疫细胞超分泌细胞因子,导致细胞因子风暴进而引发多器官功能紊乱。而这个过程会被突然加剧,在临床表现为轻症 Covid-19 患者会突然发展为重症/危重症。研究发现,机械通气患者肺泡灌洗液中 TGF- β 、TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-8 显著升高^[20]。随后这些炎症因子可沿着肺泡上皮细胞-肺泡毛细血管屏障进入血液,从而引起全身多器官衰竭(见图 2)^[18,21]。

虽然对机械通气引起肺部上皮细胞和免疫细胞损伤、炎症因子释放已有大量研究报道,但目前

针对上皮细胞和免疫细胞作用途径的所有临床药物试验均告失败^[20-22],提示还需要进一步探究 VILI 的内在机制,尤其是机械通气条件下的生物力学因素,如过度机械拉伸和气道平滑肌力学行为变异等在 VILI 中的作用与机制^[4,13]。

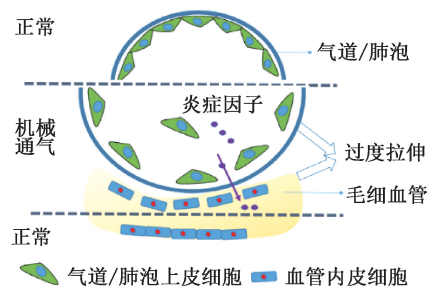


图 2 机械通气破坏肺内皮细胞-上皮细胞屏障功能示意图
 Fig.2 Schematic for dysfunction of the endo-epithelial barrier in ventilator-induced lung injury

3 气道纤毛-黏液系统在机械通气诱导肺损伤中的作用

气道内的第一道防御系统是纤毛-黏液系统,而该系统是在气道上皮细胞的表面直接形成,故气道上皮细胞在防御气道病毒感染过程中发挥中心作用。在健康状态下,上皮细胞间形成紧密连接,在上皮细胞表面形成纤毛和黏液层,这些结构形成气道的物理屏障从而抵抗病毒感染。但在机械通气条件下,气道上皮细胞的紧密连接被破坏,纤毛和上皮细胞脱落。同时,在病毒感染和机械通气条件下,气道内黏液分泌细胞和黏液腺发生增生和肥大,引起气道黏液高分泌^[23]。由于气道黏液高分泌以及纤毛-黏液系统功能下降,气道内出现黏液堵塞。因此,机械通气 Covid-19 重症患者气道黏液堵塞的情况可能尤为严重,刘茜等^[24]对 Covid-19 死者尸体的解剖也证实了这种现象。

一方面,气道黏液在气道内堆积会引起机械通气效果下降、气道过度扩张和医源性感染等系列问题^[25];另一方面,在高黏性黏液堵塞气道的情况下,机械通气需要更高的驱动压力,这反过来又可能加重机械拉伸导致的肺损伤,故需要及时采用吸痰等气道黏液清除技术将机械通气患者气道内堆积的黏液进行清除^[26]。虽然临床已广泛使用机械振动、震荡呼气正压、高频胸壁压迫等多种物理的气道黏液清除手段^[27],但由于气道黏液的高黏性特性,在吸痰等物理清除的过程中又可能会导致气道塌陷和肺损伤,目前全球对气道黏液清除最有效的方法还没有达成共识。

研究发现,Fe₂O₃ 纳米颗粒可以显著降低模拟气道黏液的黏弹性^[28],提示将传统痰液清除技术和新型纳米技术相结合,有可能提高 Covid-19 危重症患者黏液清理效果,故亟需针对 Covid-19 患者黏液流变行为及其影响因素开展深入研究。

4 气道平滑肌细胞在机械通气诱导肺损伤中的作用

气道平滑肌细胞 (airway smooth muscle cell, ASMC) 是气道内对拉伸等力学刺激极为敏感的细胞,对潮式呼吸以及深呼吸引起的拉伸应变具有不同程度的响应。同时,ASMC 不仅具有收缩功能,还具有分泌功能,可分泌生长因子 (PDGF、IGF、TGF、VRGF)、细胞因子 (GM-CSF、IL-1、IL-13) 以及多肽 (bradykinin),因此具有收缩、分泌 (也称增殖) 两种表型^[29]。随着微环境因素的变化,ASMC 表型也发生变化,这个过程被称为 ASMC 表型可塑性。研究表明,在哮喘等多种病理状态下 ASMC 表现出超反应性引起气道关闭,并通过分泌炎症因子引起气道重构^[29-30]。

在机械通气条件下,拉伸应变会改变 ASMC 生物力学特性,促进 ASMC 增殖和腺苷酸三磷酸 (adenosine 5'-triphosphate, ATP) 分泌 (未发表结果)。而 ATP 则会引发气道多种细胞的功能变化如炎症因子的分泌,进一步引发肺损伤^[31]。同时,已有研究表明,病毒感染也可能引发气道高反应性,提示 Covid-19 患者存在气道过度收缩并关闭的可能。因此,针对 Covid-19 等呼吸道感染危重症患者机械通气高死亡率的问题,需要继续从细胞力学角度探究机械通气影响 ASMC 表型变化和 ATP 分泌

的规律、细胞力学感知机制及其与 VILI 的关系,进而探究 Covid-19 治疗中在常规抗炎、抗病毒药物治疗法基础上拓展气道平滑肌舒张药物疗法的途径和价值。

5 机械通气诱导的肺纤维化

机械通气临床使用发现,较长时间的机械通气会引起肺纤维化的发生,导致肺顺应性下降和进行性的缺氧,进而导致患者死亡^[32]。研究表明,机械通气会导致成纤维细胞和二型肺泡上皮细胞的增殖,引发气道上皮细胞-间质转化,活化 Wnt 信号从而导致细胞外基质成分的超分泌,破坏细胞外基质的合成和分解平衡^[21,33],在上述因素的综合作用下引发机械通气条件下肺纤维化的发生。同时,研究发现,很多 ARDS 患者在机械通气的条件下可能会存活下来,但后期可能再发展出肺纤维化^[34]。虽然尸检结果显示, Covid-19 患者肺纤维化没有 SARS 引起的肺纤维化明显^[24],但大量长时间使用呼吸机的患者在治愈后仍然可能面临发生肺纤维化的情况,对这些人群的后继追踪并及时干预肺纤维化的发展进程非常必要。

鉴于纤维化发生的过程本身是细胞生物力学特性的演变过程,同时生物力学因素如基质硬度和拉伸应变均在肺纤维化发生的过程中起着重要作用,故深入探究机械通气诱导肺纤维化过程中的生物力学问题,可能对揭示其内在机制并开发相关干预药物具有重要的指导意义。

6 气道细胞对机械拉伸应变的感知机制

如图 3 所示,细胞可以通过多种方式感知拉伸应变,其中整合素-细胞骨架系统是经典的细胞力学感知系统^[35]。整合素是一种跨膜分子,其胞外结构域可以和细胞外基质相互作用,其胞内结构域则可以和细胞骨架系统连接。因此,整合素被认为是介导细胞和细胞外基质相互作用的重要分子,在细胞黏附、生长、迁移等多种基本的细胞行为中发挥基础性作用。同时,整合素-微丝骨架系统可以感知力学刺激,将力学信号变化为化学信号后向细胞内外双向传递。目前也有大量的研究显示,整合素-细胞骨架系统参与细胞对拉伸应变的响应。

此外,细胞可以通过其膜表面的张力激活离子通道感受拉伸应变,受拉伸应变激活并调控细胞行

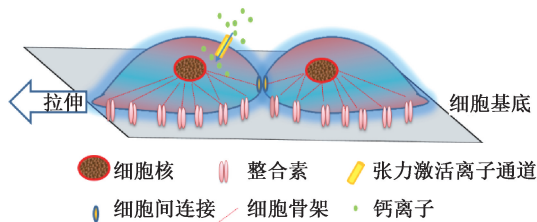


图3 气道细胞对机械拉伸应变的响应机制

Fig.3 Mechanical sensing of airway cells to mechanical stretch

为^[36]。TRP 是经典的张力激活离子通道,可将拉伸等力学刺激转换为化学信号。Pairet 等^[37]研究发现,抑制 TRPV4 可以减少机械通气引起的炎症响应和肺屏障功能紊乱。近年的研究则显示,Piezo 是已知的哺乳动物细胞中对细胞膜张力变化较敏感的离子通道^[38]。Wang 等^[39]从结构方面对 Piezo 受细胞膜张力变化活化的机制进行了深入研究。

鉴于机械通气对气道细胞产生拉伸应变,TRP、Piezo 等张力激活离子通道可能介导细胞对机械通气拉伸应变的感知,因而可能是干预机械通气诱导肺损伤的重要作用靶点^[36]。因此,需要进一步研究新冠病毒感染和机械通气等对肺部细胞中整合素和张力激活离子通道结构与功能的影响及其在机械通气诱导肺损伤中的作用和机制,为降低 Covid-19危重患者治疗中机械通气导致的高死亡率提供新思路 and 依据。

7 展望

本文从呼吸力学角度,对 Covid-19 危重症患者治疗中机械通气导致高死亡率的问题进行了多方面因素的简介和分析,包括机械拉伸引起的肺损伤、黏液流变行为对机械通气诱发肺损伤的影响、ASMC 介导的肺损伤作用、机械通气诱导的肺纤维化和肺部细胞对拉伸的感知机制等。但目前相关的研究还很粗浅,尤其是冠状病毒感染情况下机械通气对气道细胞和组织生物力学行为变化的影响及其机制还不是很清楚,需要结合生物学、生物力学与生物流变学多学科的方法与手段,从分子、细胞到个体多尺寸的深入研究,揭示 Covid-19 危重患者治疗中机械通气导致高死亡率的作用靶点和调控机制,从而有针对性地进一步提出可能的干预药物和优化通气方法,为完善 Covid-19 及其他呼吸疾病治疗中机械通气的应用模式提供新的思路。

参考文献:

- [1] WU JT, LEUNG K, LEUNG GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCov outbreak originating in Wuhan, China: A modelling study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10225): 689-697.
- [2] 蒋文涛,李英琪,白逸萍,等. Covid-19 疫情中的生物力学问题 [J]. *医用生物力学*, 2020, 35 (2): 135-142.
- [3] JIANG WT, LI YQ, BAI TP, et al. Biomechanical issues in Covid-19 epidemic [J]. *J Med Biomech*, 2020, 35 (2): 135-142.
- [4] WU Z, MCGOOGAN JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: Summary of a report of 72-314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [J]. *JAMA*, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- [5] FAN E, DEL SORBO L, GOLIGHER EC, et al. An official American Thoracic Society European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical practice guideline: Mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195 (9): 1253-1263.
- [6] NETO AS, HEMMES SNT, BARBAS CSV, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: A meta-analysis of individual patient data [J]. *Lancet*, 2016, 4 (4): 272-280.
- [7] PROTTI A, MARAFFI T, MILESI M, et al. Role of strain rate in the pathogenesis of ventilator-induced lung edema [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (9): 838-845.
- [8] CRESSONI M, GOTTI M, CHIURAZZI C, et al. Mechanical power and development of ventilator-induced lung injury [J]. *Anesthesiology*, 2016, 124 (5): 1100-1108.
- [9] YEN S, PREISSNER M, BENNETT E, et al. The link between regional tidal stretch and lung injury during mechanical ventilation [J]. *Am J Resp Cell Mol*, 2019, 60 (5): 569-577.
- [10] YANG X, YU Y, XU J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-COV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study [J]. *Lancet*, 2020, 8 (5): 475-481.
- [11] MURTHY S, GOMERSALL CD, FOWLER RA. Care for critically ill patients with Covid-19 [J]. *JAMA*, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.3633.
- [12] HESS DR. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients [J]. *Resp Care*, 2014, 59 (11): 1773.
- [13] HENDERSON WR, CHEN L, AMATO MBP, et al. Fifty years of research in ARDS. Respiratory mechanics in acute respiratory distress syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care*

- Med, 2017, 196 (7): 822-833.
- [13] CAGINO LM, HENSLEY MK, FORTIER SM, *et al.* Mechanical stretch: An important and understudied feature of acute and chronic lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201 (8): 992-994.
- [14] MARINI JJ, ROCCO PRM, GATTINONI L. Static and dynamic contributors to ventilator-induced lung injury in clinical practice. Pressure, energy, and power [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201 (7): 767-774.
- [15] RANIERI VM, SUTER PM, TORTORELLA C, *et al.* Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 1999, 282 (1): 54-61.
- [16] KIMURA S, STOICEA N, ROSERO BRITTON BR, *et al.* Preventing ventilator-associated lung injury: A perioperative perspective [J]. *Front Med*, 2016, doi: 10.3389/fmed.2016.00025.
- [17] NIEMAN GF, GATTO LA, ANDREWS P, *et al.* Prevention and treatment of acute lung injury with time-controlled adaptive ventilation: Physiologically informed modification of airway pressure release ventilation [J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10 (1): 3.
- [18] GRUNE J, TABUCHI A, KUEBLER WM. Alveolar dynamics during mechanical ventilation in the healthy and injured lung [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2019, 7 (Suppl 1): 34.
- [19] CABRERA-BENITEZ NE, LAFFEY JG, PAROTTO M, *et al.* Mechanical ventilation-associated lung fibrosis in acute respiratory distress syndrome: A significant contributor to poor outcome [J]. *Anesthesiology*, 2014, 121 (1): 189-198.
- [20] CURLEY GF, LAFFEY JG, ZHANG H, *et al.* Biotrauma and ventilator-induced lung injury: Clinical implications [J]. *Chest*, 2016, 150 (5): 1109-1117.
- [21] VILLAR J, ZHANG H, SLUTSKY AS. Lung repair and regeneration in ARDS: Role of pecaml and wnt signaling [J]. *Chest*, 2019, 155 (3): 587-594.
- [22] CABRERA-BENITEZ NE, LAFFEY JG, PAROTTO M, *et al.* Mechanical ventilation-associated lung fibrosis in acute respiratory distress syndrome: A significant contributor to poor outcome [J]. *Anesthesiology*, 2014, 121 (1): 189-198.
- [23] TAN KS, LIM RL, LIU J, *et al.* Respiratory viral infections in exacerbation of chronic airway inflammatory diseases: Novel mechanisms and insights from the upper airway epithelium [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 99.
- [24] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. *法医学杂志*, 2020, 36 (1): 1-3.
- [25] KIM V, EVANS CM, DICKEY BF. Dawn of a new era in the diagnosis and treatment of airway mucus dysfunction [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199 (2): 133-134.
- [26] KLUAYHOMTHONG S, UBOLSAKKA-JONES C, DOMTHONG P, *et al.* The immediate effects of breathing with oscillated inspiratory and expiratory airflows on secretion clearance in intubated patients with cervical spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2018, 57 (4): 308-316.
- [27] LEE AL, BURGE AT, HOLLAND AE. Airway clearance techniques for bronchiectasis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, doi: 10.1002/14651858.CD008351.pub2.
- [28] 王佳丽, 罗明志, 刘志伟, 等. Fe₂O₃纳米颗粒对模拟哮喘气道黏液的流变学性能影响[J]. *生物医学工程学杂志*, 2017, 34 (2): 193-199.
- [29] WRIGHT DB, TRIAN T, SIDDIQUI S, *et al.* Phenotype modulation of airway smooth muscle in asthma [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26 (1): 42-49.
- [30] HIROTA JA, NGUYEN TTB, SCHAAFSMA D, *et al.* Airway smooth muscle in asthma: Phenotype plasticity and function [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009, 22 (5): 370-378.
- [31] LE TT, BERG NK, HARTING MT, *et al.* Purinergic signaling in pulmonary inflammation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10, doi: 10.3389/fimmu.2019.01633.
- [32] ZHANG R, PAN Y, FANELLI V, *et al.* Mechanical stress and the induction of lung fibrosis via the midkine signaling pathway [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192 (3): 315-323.
- [33] MARSHALL R, BELLINGAN G, LAURENT G. The acute respiratory distress syndrome: Fibrosis in the fast lane [J]. *Thorax*, 1998, 53 (10): 815-817.
- [34] MOLLICA C, PAONE G, CONTI V, *et al.* Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respiration*, 2010, 79 (3): 209-215.
- [35] KECHAGIA JZ, IVASKA J, ROCA-CUSACHS P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20 (8): 457-473.
- [36] SCHWINGSHACKL A. The role of stretch-activated ion channels in acute respiratory distress syndrome: Finally a new target? [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311 (3): L639-652.
- [37] PAIRET N, MANG S, FOIS G, *et al.* TRPV4 inhibition attenuates stretch-induced inflammatory cellular responses and lung barrier dysfunction during mechanical ventilation [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (4): e0196055.
- [38] LIANG X, HOWARD J. Structural biology: Piezo senses tension through curvature [J]. *Curr Biol*, 2018, 28 (8): R357-R359.
- [39] WANG Y, CHI S, GUO H, *et al.* A lever-like transduction pathway for long-distance chemical- and mechano-gating of the mechanosensitive piezo1 channel [J]. *Nat Commun*, 2018, doi: 10.1038/s41467-018-03570-9.