Advances in Clinical Medicine 临床医学进展, 2026, 16(3), 809-817
Published Online March 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/acm
https://doi.org/10.12677/acm.2026.163851

Hans汉斯

急性肺部炎症对呼吸中枢神经调控的影响

周宇杰*，黄文祺#

重庆医科大学附属第二医院重症医学科，重庆

收稿日期：2026年2月3日；录用日期：2026年2月26日；发布日期：2026年3月4日

摘　要

呼吸运动依赖于呼吸中枢精准调控及多器官系统协同。本文系统阐述呼吸调控通路的组成与功能，涵盖呼吸中枢、效应器及反馈感受器。呼吸驱动作为呼吸中枢的神经输出，受中枢－外周神经环路精准调控，其异常是机械通气患者继发肺损伤的重要机制。现有治疗多聚焦于血气指标对呼吸中枢的反馈调节，但难以解释血气正常者仍存在高驱动的现象。本文综述急性肺部炎症对呼吸中枢、化学感受器及呼吸肌的多层面影响，归纳流速指数、气道闭合压(Airway occlusion pressure, P0.1)、呼气末气道阻断压(Negative pressure deflection during the end-expiratory occlusion, POCC)、食道压变化(Change in esophageal pressure, ΔPES)、膈肌电活动(Electrical activity of diaphragm, EAdi)、膈肌超声等床旁呼吸驱动监测手段，总结急性炎症所致的高呼吸驱动鉴别要点，并强调控制炎症对实现肺－膈肌双重保护的关键作用，以指导临床治疗。

关键词

急性炎症，呼吸驱动，气道闭合压，呼气末气道阻断压

Impact of Acute Pulmonary Inflammation on the Neuroregulatory Function of the Respiratory Centers

Yujie Zhou*, Wenqi Huang#

Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 3, 2026; accepted: February 26, 2026; published: March 4, 2026

*第一作者。
#通讯作者。

文章引用: 周宇杰, 黄文祺. 急性肺部炎症对呼吸中枢神经调控的影响[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 809-817.
DOI: 10.12677/acm.2026.163851

Abstract

Respiration relies on precise regulation by the respiratory centers and the coordinated function of multiple organ systems. This article systematically elucidates the composition and function of the respiratory control pathway, encompassing the respiratory centers, effectors, and feedback receptors. The respiratory drive, defined as the neural output from the respiratory centers, is precisely regulated by central-peripheral neural circuits. Its abnormality serves as a key mechanism for ventilator-induced lung injury in mechanically ventilated patients. Current therapies primarily focus on the feedback modulation of the respiratory centers by blood gas parameters. Yet, they fail to adequately explain the persistence of high respiratory drive in patients with normal blood gases. This review summarizes the multifaceted impact of acute pulmonary inflammation on the respiratory centers, chemoreceptors, and respiratory muscles. It also outlines bedside methods for monitoring respiratory drive, including the flow index, airway occlusion pressure (P0.1), negative pressure deflection during the end-expiratory occlusion (POCC), change in esophageal pressure (ΔPes), electrical activity of diaphragm (EAdi), and diaphragm ultrasound. The review summarizes the key points for differentiating high respiratory drive caused by acute inflammation, and emphasizes the critical role of inflammation control in achieving dual lung and diaphragm protection to guide clinical management.

Keywords

Acute Inflammation, Respiratory Drive, Airway Occlusion Pressure (P0.1), Negative Pressure Deflection during the End-Expiratory Occlusion (POCC)

1. 引言

呼吸运动是一个复杂的生理过程，高度依赖呼吸肌肉及大脑中枢的协作调控，以维持呼吸的节律及强度能够适应机体的代谢需求。在危重症患者中，低氧、二氧化碳潴留、严重酸中毒等状态均可通过外周化学感受器、呼吸中枢感受器对呼吸状态进行影响。但是在临床诊疗中，我们观察到一部分急性呼吸衰竭患者接受机械通气甚至体外膜肺氧合治疗(Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO)以后二氧化碳分压($PaCO_2$)及氧分压(PaO_2)已趋稳态，仍出现难以解释的高呼吸驱动，导致自主呼吸相关性肺损伤，需依赖深度镇静、镇痛甚至肌松剂才可达到肺保护效果，在慢性呼吸衰竭桥接肺移植的患者中，清醒ECMO 失败率为 23%，在急性呼吸衰竭患者中，失败率高达 42% [1]。这部分患者的表现提示肺部炎症也将通过某种路径影响呼吸中枢对呼吸的调控。基于这一观点，我们对呼吸驱动的产生、调节进行了回顾，将急性炎症对呼吸驱动调节各环节的影响进行综述，旨在早期识别呼吸驱动的异常，对有该类风险的患者尽早干预，达到肺保护的目的。

2. 呼吸驱动的基本结构与功能

呼吸驱动，定义为呼吸中枢的神经输出，它能调控呼吸肌收缩的强度(即呼吸努力程度)，在危重患者的管理中至关重要[2]。最近的数据表明，在重症患者中，高和低呼吸驱动都可能通过多种途径对患者的

预后产生不利影响[3]。呼吸的控制由三个部分组成，大脑呼吸中枢、进行呼吸动作的效应器和向中枢进行反馈的各种感受器[4]。呼吸中枢主要位于脑干，包括延髓和桥脑。延髓内的呼吸中枢主要负责生成基本的呼吸节律，调控吸气和呼气的肌肉活动。桥脑则通过调节呼吸节律的频率和深度，配合延髓实现呼吸节律的灵活调节。

呼吸的效应器主要是参与呼吸的肌肉，膈肌是主要的吸气肌，由左右膈神经支配。鼻翼和颏舌肌保持上呼吸道通畅[5]，胸骨旁的肋间肌稳定胸壁并协助躯干旋转[6]。呼气肌肉包括胸骨旁的肋间内肌、腹部的腹直肌、腹横肌、内斜肌和外斜肌。在坐姿或站姿的安静呼吸中，腹部肌肉维持基础的张力，通过调节其长度－张力关系，从而产生压力[7]。

呼吸中枢接受来自周围化学感受器(如颈动脉体和主动脉体)和机械感受器的信号，整合多种信息后调节呼吸输出，以适应血氧、二氧化碳水平和机体代谢需求的变化。化学感受器分为中枢和外周化学感受器，旨在最大限度地减少动脉二氧化碳分压($PaCO_2$)和 pH 值的波动，并纠正低氧血症。位于延髓腹侧表面的中枢化学感受器调节通气反应以稳定 CO_2，位于颈动脉体的外周化学感受器通过改变中枢化学感受器的敏感性和阈值来刺激呼吸[8]。

肺牵张反射(黑－伯反射)包括肺扩张反射和肺萎陷反射两个部分。肺扩张反射是肺扩张时抑制吸气活动，肺萎陷反射是肺萎陷时增强吸气活动或促进呼气转换为吸气的反射，两种反射的感受器均位于从气管到细支气管的气道平滑肌中，均通过迷走神经将冲动传入中枢[9]。

肺毛细血管 J 感受器，位于肺间质，受迷走神经支配，肺间质和肺毛细血管压力的增加使 J 感受器神经传入增加，反射地引起呼吸变浅变快[10]。

3. 肺部炎症对呼吸驱动的影响

3.1. 急性肺部炎症对气体交换和血气状态的影响

急性肺部炎症破坏肺泡-毛细血管屏障，导致肺水肿和渗出液积聚，明显影响气体交换。低氧血症主要源于通气/灌注失衡和肺泡塌陷，血液流经未充分通气的肺泡，造成右向左分流，降低动脉氧分压[11]。与此同时，肺泡内二氧化碳排出受阻，导致高碳酸血症。炎症介质及细胞因子也可影响肺血管收缩，进一步加重气体交换障碍[12]。血气异常通过外周和中枢化学感受器反馈调节呼吸驱动，低氧血症和高碳酸血症均刺激呼吸中枢，增强呼吸驱动，促使呼吸频率和深度增加，以补偿气体交换不足[13]。气体交换障碍与呼吸驱动异常密切相关，严重低氧血症患者的呼吸驱动增加，但换气不足仍会导致二氧化碳潴留，形成恶性循环[14]。综上，急性肺部炎症通过破坏气体交换结构和功能，引发低氧血症及高碳酸血症，这些血气异常通过化学感受器影响呼吸驱动，形成肺部炎症与呼吸功能障碍的相互作用。

3.2. 肺局部炎症与神经功能的交互作用

急性肺部炎症时，炎症介质在肺部大量释放，在革兰氏阴性菌感染引发的系统性炎症过程中，系统性炎症会造成血脑屏障改变，这种改变有可能起保护作用，也可能诱导疾病的发生[15]。最近一项动物实验表明，在系统性炎症发生时，脂多糖(LPS)通过激活脑内皮细胞中的 caspase-4/11-GSDMD 信号通路，导致血脑屏障的炎症性破坏[16]。动物模型中发现系统性炎症会导致脑干延髓的胆碱能神经元功能受损，影响迷走神经的抗炎反射，导致肺部炎症加剧[17]。肺部通过丰富的迷走神经感受器与脑干呼吸中枢相连，成为信息传递的重要通路。炎症状态下，肺部的迷走神经感受器受到炎症介质和病理刺激的激活，传递异常信号至脑干，影响呼吸中枢的调节功能。动物实验显示，电针刺激能够通过迷走－交感神经路径缓解肠缺血再灌注引起的急性肺损伤，提示神经通路在调节肺部炎症中的关键作用[18]。此外，迷走神经介导的胆碱能抗炎途径通过激活肺部 α7 烟碱型乙酰胆碱受体(α7 nAChR)发挥抗炎作用，调控免疫细胞的炎

症反应，改善肺部氧化应激和炎症状态[19]。此外，肺部炎症通过神经途径激活脑干内的炎症反应，影响呼吸节律发生器的功能，可能促进急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS)和肺纤维化的发展[20]。

3.3. 肺局部炎症对呼吸效应器的影响

急性肺部炎症时肺泡内充满蛋白质丰富的渗出液，肺泡壁水肿及细胞浸润使肺泡结构支撑丧失，导致肺泡塌陷和肺泡间隙增厚，肺泡弹性降低，肺顺应性下降。肺泡塌陷引起通气/灌注失衡，肺泡未充气区域的血液流动加剧低氧血症，增加呼吸负荷。此外，气道炎症和黏液分泌增加，气道阻力增大，进一步影响气流动力学[21]。肺顺应性降低使得同样的潮气量需要更大的压力，气道阻力增加导致呼吸肌需更大功率完成换气，通过刺激化学感受器和机械感受器，增加呼吸中枢的驱动信号[22]。机械通气中若未充分考虑这些变化，易导致呼吸机相关肺损伤，加重肺部炎症和机械损伤[23]。因此，肺部炎症改变肺组织结构和功能造成通气/灌注失衡，增强呼吸负荷，影响呼吸驱动。

急性肺部炎症常伴随呼吸肌，特别是膈肌和辅助呼吸肌的代谢异常及结构损伤，进而导致呼吸肌功能障碍。脓毒症血流分布异常直接导致呼吸肌肉缺血缺氧，全身性炎症也会导致呼吸肌肉的功能障碍[24]。此外，急性肺部炎症状态下，呼吸肌的能量代谢紊乱，表现为 ATP 生成减少、氧化磷酸化效率下降，这进一步导致肌肉疲劳和收缩功能减退[25]。炎症介质直接影响呼吸肌的收缩性能，如促炎因子可通过调控肌纤维类型转变，诱导由抗疲劳型向易疲劳型转变，降低肌肉耐力[26]。呼吸肌疲劳发生后，会通过反馈机制影响呼吸驱动输出，疲劳的肌肉反射性降低对呼吸中枢的刺激强度，导致呼吸驱动信号减弱，形成负反馈，进一步加重呼吸功能障碍[27]。因此，急性肺部炎症引发的呼吸肌代谢异常、结构损伤及炎症介质的作用共同导致呼吸肌疲劳和功能障碍，这一过程对呼吸驱动的稳定性和有效性产生重要影响，成为临床呼吸衰竭的重要机制之一。

3.4. 呼吸驱动信号传导路径的改变

呼吸驱动信号的传导路径是从呼吸中枢发出神经冲动，经脊髓前角运动神经元传递至呼吸肌，促使其收缩完成呼吸动作。机械通气过程中，尤其是在急性肺损伤背景下，神经肌肉接头的功能障碍更加明显，表现为肌肉兴奋性降低和疲劳加剧[28]。此外，炎症介质通过影响神经肌肉接头处的乙酰胆碱受体密度及功能，进一步干扰神经信号的正常传导[29]。急性肺部炎症还可能通过直接或间接机制损伤呼吸中枢神经元，导致呼吸中枢神经冲动产生异常，进而影响呼吸节律和驱动信号的强度[30]。这些改变导致呼吸肌的神经激活不足，呼吸驱动输出降低，形成呼吸功能障碍。总之，急性肺部炎症通过多种机制干扰呼吸驱动信号从中枢到效应器的传导，导致呼吸肌神经激活受损，进而影响整体呼吸功能。

3.5. 不同炎症类型对呼吸驱动影响的异同

不同炎症类型，如细菌性肺炎与病毒性肺炎(如 COVID-19)，对呼吸驱动的影响存在一定的差异，尤其是在驱动机制与临床表现的匹配性上。细菌性肺炎主要引起肺泡局部实变，导致严重的肺内分流，顽固性低氧血症以及炎症因子的大量释放强烈而持续地刺激呼吸中枢，使患者表现为与低氧程度相符的明显呼吸急促和窘迫。而以 COVID-19 为代表的病毒性肺炎，其造成低氧血症的核心是肺内分流、失衡的低氧性肺血管收缩、肺弥散功能障碍以及血管内微血栓形成，在发病早期常出现经典的“寂静型低氧血症”(或称“快乐低氧”)现象，即患者动脉血氧分压降低，但却缺乏典型呼吸困难感。这种临床与生理指标的“分离”现象可能与氧合血红蛋白解离曲线存在左移有关，也可能是因为 COVID-19 患者的气道阻力、死腔通气并未增加，所以呼吸中枢并未感知到任何令人不适的呼吸感受[31]。

4. 呼吸驱动异常的临床表现及重要监测手段

呼吸驱动异常主要表现为过弱或过强两种情况，均对机械通气患者产生不良影响。呼吸驱动过弱时，患者呼吸肌的神经兴奋性降低，导致呼吸肌活动不足，容易出现呼吸肌萎缩、肌力下降和通气不足，进而增加脱机困难和呼吸衰竭风险[32]。呼吸机依赖又会加剧呼吸肌的功能丧失，形成恶性循环。而当呼吸驱动过强或不协调时，患者可能出现强烈的呼吸努力，导致呼吸机与患者的不同步，诱发呼吸机相关肺损伤、气压伤及呼吸机同步障碍，严重时可加重肺部炎症和机械性损伤[20]。早期监测呼吸驱动的变化，有助于及时识别呼吸机相关并发症，调整通气策略，避免呼吸机相关损伤的发生[33]。

传统呼吸力学参数监测主要通过实时监测气道压力、气流和容量等指标，反映机械通气患者的呼吸驱动在机械层面的表现。但是也不能忽略临床体征，辅助呼吸肌或腹肌使用、呼吸频率、潮气量、呼吸浅快指数等，这些体征及指标易于获取，且能反映呼吸做功的增加[34]。呼吸机波形分析，包括压力时间曲线和流量曲线，是识别机械通气患者与呼吸机不同步问题的重要手段。近年来，流速指数作为一种较为新颖的呼吸机波形分析指标[35]，通过无创方式连续观察在压力支持模式下，患者的吸气流速变化，以评价患者的吸气努力不足和吸气努力过度，具有较好的预测价值，但因其算法尚未普及，且受人机协调性影响较大，故暂未在临床广泛使用。故而，气道闭合压(Airway occlusion pressure, P0.1)和呼气末气道阻断压(Negative pressure deflection during the end-expiratory occlusion, POCC)等易于在呼吸机上实时显示的指标，成为评估呼吸驱动的常用参数，但其准确性亦受肺部顺应性和气道阻力等因素影响较大[36]。加拿大一项纵向、前瞻性的队列研究表明，在氧合指数 ≤150 mmHg 的患者中，低和高水平的 P0.1 和 POCC 均与较低的 ICU 出院率有关；在氧合受损严重的情况下呼吸驱动不足或过度均与较高的 ICU 死亡率和较低的 ICU 出院率相关，呼吸努力增加加剧了呼吸机输送的驱动压力对结果的影响[37]。Ito Y 等分析了平静呼吸食管压力的变化(Change in esophageal pressure, ΔPes)与三种气道阻塞操作期间测量的气道压力(POCC、P0.1 和呼吸肌肉压力指数)之间的相关性，研究表明 POCC 与食道压的相关性要高于 P0.1 和呼吸肌肉压力指数，是食道压的有效替代指标[38]。ARDS 患者接受机械通气过程中需要预防呼吸机相关肺损伤和自主呼吸相关肺损伤，P0.1 和 POCC 是两个非常重要且相对简单的指标，维持 P0.1 1~4 cm H_2O 和 POCC −20 到−15 cm H_2O 是进行肺和膈肌保护性通气有效监测指标[3] [39]，同样也是肺保护性镇静的重要参考指标[40]。

除了上述无创监测指标，食道压的动态变化(ΔPES)、膈肌电活动(Electrical activity of diaphragm, EAdi)等相对有创的指标能够更加精准地反映 ARDS 的呼吸驱动，但其需要配备特定的食道监测装置及技术，因此在临床应用中具有一定的局限性[41]。近年来，膈肌超声也越来越多地运用于 ARDS 患者的监测及治疗，其中，膈肌移动度(Diaphragm inspiratory excursion, EXdi)及膈肌增厚分数(Diaphragm thickening fraction, TFdi)均能用于评估患者的吸气努力[42]，但是部分患者无法获得有效声窗，且超声技术对于操作者的技术要求相对偏高，个体差异较大，操作者经验影响结果判读，故也限制了其在临床广泛使用。

呼吸驱动紊乱可能导致不良后果，如患者自我造成的肺损伤、膈肌损伤、呼吸困难和脱机困难，这会延长机械通气时间，甚至决定患者预后。监测呼吸驱动对于重症患者至关重要，针对原发病的病因治疗，选择恰当的呼吸驱动监测指标，实施精准的呼吸机参数调节，辅以有效的镇痛镇静策略，以及必要时体外生命支持，都是调控呼吸驱动的重要方法[33] [43]。

针对血气分析指标正常(pH 7.35~7.45, $PaCO_2$ 35~45 mmHg)但仍处于呼吸衰竭状态的患者，在确认其存在高呼吸驱动后，可遵循系统性鉴别诊断流程，精准识别其中由炎症驱动的病例：1) 排除代谢性驱动，尽管血气 pH 值处于正常范围，仍需检测阴离子间隙及乳酸水平，因高乳酸血症伴代偿性低碳酸血症可通过外周与中枢化学感受器反射性激活呼吸中枢，此类患者多表现为 Kussmaul 呼吸模式(深大

呼吸)，同时需评估低磷血症及甲状腺功能异常等可通过改变化学感受器敏感性而非炎症途径刺激呼吸驱动的代谢紊乱[44] [45]。2) 排除精神－行为因素，通过 RASS 评分及 CAM-ICU 评估躁动与谵妄状态，结合血清皮质醇及儿茶酚胺水平判断应激反应强度；若给予适当镇静(如苯二氮卓类)后呼吸驱动显著下降，则提示精神因素主导。3) 排除机械输入因素，肺泡塌陷通过消除慢适应牵张感受器(SARs)的抑制性反馈导致呼吸驱动失控，通过肺部超声或 CT 评估后实施肺复张手法，若 P0.1 下降，提示机械因素为主[8]。4) 炎症驱动的确诊还需综合临床表型与生物标志物：患者多表现为体温升高、呼吸频率及心率增快，伴 IL-6、IL-8、PCT 及 CRP 等炎症标志物的升高。同时，已有文献指出高炎症亚型对激素治疗具有反应性[46]，故而临床中若予以糖皮质激素治疗后，呼吸驱动回落，呼吸困难程度改善，可支持炎症因素诊断。

在明确急性炎症所致呼吸驱动增高后，可考虑使用糖皮质激素或相关细胞因子抑制剂进行干预。基于 Lv 等的 Meta 分析，甲强龙治疗 ARDS 可显著缩短机械通气时间[47]。这一效应可能部分源于其下调全身炎症、改善肺及肺外器官功能的作用机制。然而，现有研究主要聚焦于机械通气时间、死亡率等替代终点，而未能直接验证激素降低 P0.1 或呼吸频率这一假设。鉴于炎症介质(如 IL-6)可直接刺激肺 C 纤维并经中枢反射通路增强呼吸驱动，激素通过抑制 NF-κB 通路减少促炎因子产生，理论上应能降低过高的神经呼吸驱动[48]；同理，托珠单抗等 IL-6 抑制剂亦可能通过阻断 IL-6 信号传导发挥类似作用，但目前同样缺乏直接证实这一机制的临床研究。因此，抗炎治疗对呼吸中枢输出的直接影响及其与外周效应的相对贡献，仍是未来亟待探索的重要方向。

通过上述系统性鉴别与针对性干预，可实现对高呼吸驱动病因的个体化管理，从而更有效地实施肺保护策略，改善患者预后。

5. 结论

急性肺部炎症不仅损害气体交换，更通过直接或间接途径干扰呼吸中枢调控、神经信号传导及效应器功能，导致呼吸驱动过高或过低的异常情况，进而形成肺损伤的恶性循环。单纯血气纠正不足以阻断此风险，临床需将流速指标、P0.1、POCC、食道压变化(ΔPES)、膈肌电活动(EAdi)、膈肌超声等驱动指标纳入监测，个体化选择最适合患者的监测参数，并早期识别高呼吸驱动主要病因，联合抗炎、神经调控、个体化镇静及肌松策略，以实现肺保护并改善预后。

参考文献

[1] Guarracino, F., Baldassarri, R., Brizzi, G., Isirdi, A., Landoni, G., Marmiere, M., *et al*. (2025) Awake Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Intensive Care Unit: Challenges and Emerging Concepts. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **39**, 1004-1014. https://doi.org/10.1053/j.jvca.2024.12.045

[2] Vaporidi, K., Akoumianaki, E., Telias, I., Goligher, E.C., Brochard, L. and Georgopoulos, D. (2020) Respiratory Drive in Critically Ill Patients. Pathophysiology and Clinical Implications. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **201**, 20-32. https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0596so

[3] Goligher, E.C., Dres, M., Patel, B.K., Sahetya, S.K., Beitler, J.R., Telias, I., *et al*. (2020) Lung- and Diaphragm-Protective Ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **202**, 950-961. https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0655cp

[4] Del Negro, C.A., Funk, G.D. and Feldman, J.L. (2018) Breathing Matters. *Nature Reviews Neuroscience*, **19**, 351-367. https://doi.org/10.1038/s41583-018-0003-6

[5] Oppersma, E., Doorduin, J., van der Heijden, E.H., van der Hoeven, J.G. and Heunks, L.M. (2013) Noninvasive Ventilation and the Upper Airway: Should We Pay More Attention? *Critical Care*, **17**, 245. https://doi.org/10.1186/cc13141

[6] Hudson, A.L., Butler, J.E., Gandevia, S.C. and De Troyer, A. (2010) Interplay between the Inspiratory and Postural Functions of the Human Parasternal Intercostal Muscles. *Journal of Neurophysiology*, **103**, 1622-1629.

https://doi.org/10.1152/jn.00887.2009

[7] De Troyer, A. and Boriek, A.M. (2011) Mechanics of the Respiratory Muscles. *Comprehensive Physiology*, **1**, 1273-1300. https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2011.tb00356.x

[8] Spinelli, E., Mauri, T., Beitler, J.R., Pesenti, A. and Brodie, D. (2020) Respiratory Drive in the Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathophysiology, Monitoring, and Therapeutic Interventions. *Intensive Care Medicine*, **46**, 606-618. https://doi.org/10.1007/s00134-020-05942-6

[9] Leiter, J.C. and Manning, H.L. (2010) The Hering-Breuer Reflex, Feedback Control, and Mechanical Ventilation: The Promise of Neurally Adjusted Ventilatory Assist. *Critical Care Medicine*, **38**, 1915-1916. https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181ee355d

[10] Anand, A. (2019) Low Activation Threshold of Juxtapulmonary Capillary (J) Receptors of the Lung. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **266**, 66-72. https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.05.003

[11] Lardet, F., Monnet, X., Teboul, J., Shi, R., Lai, C., Fossé, Q., *et al*. (2023) Relationship of Extravascular Lung Water and Pulmonary Vascular Permeability to Respiratory Mechanics in Patients with COVID-19-Induced Ards. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 2028. https://doi.org/10.3390/jcm12052028

[12] Xu, X., Zhang, Q., Lv, Z., Cheng, C., Zha, J., Shu, H., *et al*. (2025) Unraveling the Deadly Dance: Endothelial Cells and Neutrophils in Sepsis-Induced Acute Lung Injury/acute Respiratory Distress Syndrome. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **13**, Article ID: 1551138. https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1551138

[13] Petitjeans, F., Leroy, S., Pichot, C., Ghignone, M., Quintin, L., Longrois, D., *et al*. (2023) Improved Understanding of the Respiratory Drive Pathophysiology Could Lead to Earlier Spontaneous Breathing in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *European Journal of Anaesthesiology Intensive Care*, **2**, e0030. https://doi.org/10.1097/ea9.0000000000000030

[14] Mocellin, A., Guidotti, F., Rizzato, S., Tacconi, M., Bruzzi, G., Messina, J., *et al*. (2024) Monitoring and Modulation of Respiratory Drive in Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Spontaneous Breathing. *Internal and Emergency Medicine*, **19**, 2105-2119. https://doi.org/10.1007/s11739-024-03715-3

[15] Varatharaj, A. and Galea, I. (2017) The Blood-Brain Barrier in Systemic Inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, **60**, 1-12. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.03.010

[16] Wei, C., Jiang, W., Wang, R., Zhong, H., He, H., Gao, X., *et al*. (2024) Brain Endothelial GSDMD Activation Mediates Inflammatory BBB Breakdown. *Nature*, **629**, 893-900. https://doi.org/10.1038/s41586-024-07314-2

[17] Jiang, J., Ai, S., Yuan, C., Wang, Q., Xu, B., Zhou, L., *et al*. (2025) Dysfunction of Cholinergic Neuron in Nucleus Ambiguous Aggravates Sepsis-Induced Lung Injury via a Glua1-Dependment Mechanism. *Brain, Behavior, and Immunity*, **128**, 689-702. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2025.05.006

[18] Lv, S., Ma, C., Fu, W., Hu, C., Han, X., Chen, J., *et al*. (2025) Electroacupuncture Alleviates Intestinal Ischemia-Reperfusion-Induced Acute Lung Injury via the Vagus-Sympathetic Nerve Pathway. *International Immunopharmacology*, **165**, Article 115484. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115484

[19] Lin, M., Stewart, M.T., Zefi, S., Mateti, K.V., Gauthier, A., Sharma, B., *et al*. (2022) Dual Effects of Supplemental Oxygen on Pulmonary Infection, Inflammatory Lung Injury, and Neuromodulation in Aging and COVID-19. *Free Radical Biology and Medicine*, **190**, 247-263. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.004

[20] Esnault, P., Cardinale, M., Hraiech, S., Goutorbe, P., Baumstrack, K., Prud'homme, E., *et al*. (2020) High Respiratory Drive and Excessive Respiratory Efforts Predict Relapse of Respiratory Failure in Critically ILL Patients with COVID-19. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **202**, 1173-1178. https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1582le

[21] Meyer, N.J., Gattinoni, L. and Calfee, C.S. (2021) Acute Respiratory Distress Syndrome. *The Lancet*, **398**, 622-637. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00439-6

[22] Jonkman, A.H., de Vries, H.J. and Heunks, L.M.A. (2020) Physiology of the Respiratory Drive in ICU Patients: Implications for Diagnosis and Treatment. *Critical Care*, **24**, Article No. 104. https://doi.org/10.1186/s13054-020-2776-z

[23] Thornton, L.T. and Marini, J.J. (2023) Optimized Ventilation Power to Avoid Vili. *Journal of Intensive Care*, **11**, Article No. 57. https://doi.org/10.1186/s40560-023-00706-y

[24] Dres, M., Goligher, E.C., Heunks, L.M.A. and Brochard, L.J. (2017) Critical Illness-Associated Diaphragm Weakness. *Intensive Care Medicine*, **43**, 1441-1452. https://doi.org/10.1007/s00134-017-4928-4

[25] Bai, H., Bai, X., Hao, X., Chai, J. and Duan, H. (2024) Respiratory Muscle Contraction Characteristics and Potential Mechanisms in Severely Burned Rats. *Journal of Burn Care & Research*, **45**, 777-789. https://doi.org/10.1093/jbcr/irae009

[26] Cao, Y., Li, P., Wang, Y., Liu, X. and Wu, W. (2022) Diaphragm Dysfunction and Rehabilitation Strategy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article ID: 872277.

https://doi.org/10.3389/fphys.2022.872277

[27] Rundquist, L.D., Lyons, S.E., Moljo, R.J. and Blavo, C. (2025) An Unusual Presentation of Respiratory Dysfunction in Parkinson's Disease: A Case Study. *Cureus*, **17**, e77101. https://doi.org/10.7759/cureus.77101

[28] Silva, P.L., Ball, L., Rocco, P.R.M. and Pelosi, P. (2022) Physiological and Pathophysiological Consequences of Mechanical Ventilation. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **43**, 321-334. https://doi.org/10.1055/s-0042-1744447

[29] Nadwa, E.H., Al-Kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I., Elekhnawy, E., Albogami, S.M., Alorabi, M., *et al*. (2023) Cholinergic Dysfunction in COVID-19: Frantic Search and Hoping for the Best. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **396**, 453-468. https://doi.org/10.1007/s00210-022-02346-9

[30] Vashisht, A., Vashisht, V., Singh, H., Ahluwalia, P., Mondal, A.K., Williams, C., *et al*. (2024) Neurological Complications of COVID-19: Unraveling the Pathophysiological Underpinnings and Therapeutic Implications. *Viruses*, **16**, Article 1183. https://doi.org/10.3390/v16081183

[31] Dhont, S., Derom, E., Van Braeckel, E., Depuydt, P. and Lambrecht, B.N. (2020) The Pathophysiology of 'Happy' Hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research*, **21**, Article No. 198. https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5

[32] Goligher, E.C. (2019) Myotrauma in Mechanically Ventilated Patients. *Intensive Care Medicine*, **45**, 881-884. https://doi.org/10.1007/s00134-019-05557-6

[33] Consalvo, S., Accoce, M. and Telias, I. (2024) Monitoring and Modulating Respiratory Drive in Mechanically Ventilated Patients. *Current Opinion in Critical Care*, **31**, 30-37. https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000001223

[34] van Oosten, J.P., Akoumianaki, E. and Jonkman, A.H. (2025) Monitoring Respiratory Muscles Effort during Mechanical Ventilation. *Current Opinion in Critical Care*, **31**, 12-20. https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000001229

[35] Albani, F., Pisani, L., Ciabatti, G., Fusina, F., Buizza, B., Granato, A., *et al*. (2021) Flow Index: A Novel, Non-Invasive, Continuous, Quantitative Method to Evaluate Patient Inspiratory Effort during Pressure Support Ventilation. *Critical Care*, **25**, Article No. 196. https://doi.org/10.1186/s13054-021-03624-3

[36] Lescroart, M., Blanchard, F., Constantin, J., Specklin, M., Revol, A., Hani, H., *et al*. (2025) Lung Resistance—But Not Compliance-Impairs $P_{0.1}$ and Maximal Inspiratory Pressure Measurements. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, **44**, Article 101501. https://doi.org/10.1016/j.accpm.2025.101501

[37] Dianti, J., Lovblom, L.E., Iftikhar, M.A., Sahetya, S., Telias, I., Urner, M., *et al*. (2025) Association of Respiratory Drive and Effort with Mortality and Time to Discharge in Patients on Mechanical Ventilation in Canada: A Longitudinal, Prospective, Registry-Based Cohort Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **13**, 1087-1095. https://doi.org/10.1016/s2213-2600(25)00297-8

[38] Ito, Y., Herrera, M.G., Hotz, J.C., Kyogoku, M., Newth, C.J.L., Bhalla, A.K., *et al*. (2023) Estimation of Inspiratory Effort Using Airway Occlusion Maneuvers in Ventilated Children: A Secondary Analysis of an Ongoing Randomized Trial Testing a Lung and Diaphragm Protective Ventilation Strategy. *Critical Care*, **27**, Article No. 466. https://doi.org/10.1186/s13054-023-04754-6

[39] Goligher, E.C., Jonkman, A.H., Dianti, J., Vaporidi, K., Beitler, J.R., Patel, B.K., *et al*. (2020) Clinical Strategies for Implementing Lung and Diaphragm-Protective Ventilation: Avoiding Insufficient and Excessive Effort. *Intensive Care Medicine*, **46**, 2314-2326. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06288-9

[40] Kassis, E.B., Beitler, J.R. and Talmor, D. (2022) Lung-Protective Sedation: Moving toward a New Paradigm of Precision Sedation. *Intensive Care Medicine*, **49**, 91-94. https://doi.org/10.1007/s00134-022-06901-z

[41] Xu, Q.J., Zhu, P., Shi, Z.S., Gan, G.F. and Pan, C. (2022) Respiratory Drive in Acute Respiratory Distress Syndrome: Evaluation and Control. *Chinese Medical Journal*, **102**, 2839-2843.

[42] Gao, R. and Zhou, J.X. (2024) Dynamic Monitoring of Respiratory Drive and Inspiratory Effort. *Journal of Capital Medical University*, **45**, 226-232.

[43] Georgopoulos, D., Bolaki, M., Stamatopoulou, V. and Akoumianaki, E. (2024) Respiratory Drive: A Journey from Health to Disease. *Journal of Intensive Care*, **12**, Article No. 15. https://doi.org/10.1186/s40560-024-00731-5

[44] Lencu, C., Alexescu, T., Petrulea, M. and Lencu, M. (2016) Respiratory Manifestations in Endocrine Diseases. *Medicine and Pharmacy Reports*, **89**, 459-463. https://doi.org/10.15386/cjmed-671

[45] Sinatra, N., Cuttone, G., Geraci, G., Carollo, C., Fici, M., Senussi Testa, T., *et al*. (2025) Correlation between Hypophosphatemia and Hyperventilation in Critically Ill Patients: Causes, Clinical Manifestations, and Management Strategies. *Biomedicines*, **13**, Article 2382. https://doi.org/10.3390/biomedicines13102382

[46] Pensier, J., Fosset, M., Paschold, B., von Wedel, D., Redaelli, S., Braeuer, B.L.P., *et al*. (2025) Temporal Stability of Phenotypes of Acute Respiratory Distress Syndrome: Clinical Implications for Early Corticosteroid Therapy and Mortality. *Intensive Care Medicine*, **51**, 1784-1796. https://doi.org/10.1007/s00134-025-08089-4

[47] Lv, H., Dai, L., Lu, J., Cheng, L., Geng, Y., Chen, M., *et al*. (2021) Efficacy and Safety of Methylprednisolone against

Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **100**, e25408. https://doi.org/10.1097/md.0000000000025408

[48] Zhang, J., Ge, P., Liu, J., Luo, Y., Guo, H., Zhang, G., *et al*. (2023) Glucocorticoid Treatment in Acute Respiratory Distress Syndrome: An Overview on Mechanistic Insights and Clinical Benefit. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 12138. https://doi.org/10.3390/ijms241512138