·综述·

ICU 获得性肌无力的发生和诊断及治疗

王晓敏　朱晓萍

同济大学附属东方医院呼吸内科，上海 200120
通信作者：朱晓萍，Email：z_xping@hotmail.com

【摘要】 近年来，人们逐渐认识到肌无力是重症监护病房（ICU）的突出和常见问题，预计全球每年有 100 多万患者发生 ICU 获得性肌无力（ICU-AW）。ICU-AW 的病因复杂，预后不良，严重者甚至出现呼吸肌瘫痪，造成机械通气时间和住院时间延长，增加 ICU 患者住院病死率，并导致慢性残疾。目前 ICU-AW 的发病机制尚未完全清楚，早期识别和诊断困难，且缺乏标准的治疗策略。本文围绕肌肉萎缩和肌肉功能障碍的发病机制进行综述，分析目前 ICU-AW 诊断方法的优缺点，并在此基础上探讨康复治疗对 ICU-AW 患者神经肌肉功能恢复的重要意义，以期提高临床医师对 ICU-AW 患者的诊治水平，降低病死率，改善预后。

【关键词】 ICU 获得性肌无力；　发病机制；　诊断；　康复治疗
基金项目：国家自然科学基金（81970089）
DOI：10.3760/cma.j.cn121430-20200709-00505

Occurrence, diagnosis, and rehabilitation of intensive care unit-acquired weakness

Wang Xiaomin, Zhu Xiaoping
Department of Respiratory, East Hospital, Tong ji University, Shanghai 200120, China
Corresponding author: Zhu Xiaoping, Email: z_xping@hotmail.com

【**Abstract**】 In recent years, it has been gradually recognized that muscle weakness is a prominent and common problem in intensive care unit (ICU). It is estimated that more than 1 million patients worldwide develop ICU-acquired weakness (ICU-AW) each year. Its etiology is complex and the prognosis is poor. Respiratory muscle paralysis may even occur in severe cases, resulting in prolonged mechanical ventilation and hospitalization, increasing the hospital mortality of ICU patients, and leading to chronic disability. The pathogenesis of ICU-AW is not yet fully understood. Early recognition and diagnosis are difficult, and standard treatment strategies are lacking. This review focuses on the pathogenesis of muscle atrophy and muscle dysfunction, analyzes the advantages and disadvantages of current diagnostic methods for ICU-AW, and discusses the important significance of rehabilitation for the recovery of neuromuscular function in patients with ICU-AW on this basis, in order to improve clinicians' diagnosis and treatment of patients with ICU-AW, reduce mortality and improve prognosis.

【**Key words**】 Intensive care unit-acquired weakness;　Pathogenesis;　Diagnose;　Rehabilitation
Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970089)
DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200709-00505

近年来，人们逐渐认识到肌无力是重症监护病房（ICU）的突出和常见问题。原发性神经肌肉疾病（如急性感染性多发性神经根炎、重症肌无力、肌萎缩性侧索硬化症或多发性硬化症）所致的肌无力不足所有 ICU 患者的 0.5%[1]。在基础疾病治疗过程中，更常见的是，肌无力作为继发性疾病发生。这种在重症期间发生的、不能用重症疾病以外原因解释的、以全身四肢肢体对称性乏力为主要表现的临床综合征称为 ICU 获得性肌无力（ICU-AW）[2]。ICU-AW 通常表现为全身对称性的近端肢体肌张力下降，深腱反射减弱，同时伴随膈肌功能障碍[3-4]。危重病患者神经和肌肉功能障碍是 ICU-AW 最突出的病因，包括：危重病多发性神经病（CIP）、危重病肌病（CIM）及危重病多发性神经性肌病（CINM）[2-3,5]。预计全球每年有 100 多万患者发生 ICU-AW[2]。目前我国对 ICU-AW 尚缺乏系统化研究，现就 ICU-AW 的流行病学、发病机制、诊断及康复治疗进展进行综述，以期提高临床医师对 ICU-AW 患者的诊治水平，从而降低病死率，改善预后。

1　流行病学

ICU-AW 是 ICU 患者的常见并发症。Appleton 等[6]纳入了 33 项研究 2 686 例 ICU 患者进行系统评价，其中 1 080 例符合 ICU-AW 诊断，其发生率为 40%。ICU-AW 的发生率因评估时间和目标人群不同而有所差异。

Hermans 等[7]通过随机对照试验发现，在 ICU 治疗达 24 h 的患者中，有 11% 发生了 ICU-AW；当治疗时间延长达 7～10 d 时，有 24%～55% 的患者在恢复意识时存在 ICU-AW。在急性呼吸窘迫综合征（ARDS）患者中，ICU-AW 发生率为 60%；而在脓毒症导致多器官功能障碍患者中，ICU-AW 发生率可高达 100%[4]。Farhan 等[8]分析了 10 项研究中内科和外科 ICU 患者 ICU-AW 的发生率，其中内科 ICU 发生率为 25%～31%，外科 ICU 为 56%～74%。与内科 ICU 相比，外科 ICU 中 ICU-AW 发生率较高被认为是疼痛、创伤后炎症和神经肌肉阻滞剂造成的。此外，ICU-AW 发生率还存在性别差异。De Jonghe 等[9]发现，女性 ICU-AW 发生率是男性的 4 倍多，其原因尚不清楚，研究人员推测可能是由于女

性肌肉质量较小所致。

2 诱发因素

近20年的研究显示，脓毒症、机械通气、营养状况和长期制动等是导致ICU-AW发生的重要原因。

2.1 脓毒症：早在1892年，Osler[10]就报道了长期脓毒症患者存在“肌肉快速丢失”的案例；其后，更有大量动物研究表明，脓毒症可导致严重的骨骼肌蛋白丢失、肌萎缩和肌无力，以及膈肌和骨骼肌功能障碍，是ICU-AW发生的独立危险因素[11]。目前有学者认为，脓毒症时炎性因子〔如白细胞介素（IL-1、IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等〕被激活，累及肌肉或周围神经时发生CIM和CIP，累及中枢神经时发生脓毒症脑病，造成长期卧床，均可增加ICU-AW风险[12]。同时，一项对ICU患者进行前瞻性横断面的研究显示，脓毒症患者较非脓毒症患者更易发生肌无力[13]，甚至脓毒症致多器官功能障碍患者ICU-AW发生率可高达100%[4]，进一步证实脓毒症是发生ICU-AW的独立预测因子。

2.2 机械通气：机械通气作为ICU常见的支持治疗手段，挽救了无数急、慢性重症呼吸衰竭患者的生命。但机械通气也是一把“双刃剑”。大量研究表明，机械通气后膈肌活动缺如、无负荷承受等可导致膈肌失用性萎缩，造成膈肌收缩力下降[14]。这一理论在呼吸肌力测定时更能体现。测定呼吸肌力的经典方法即应用两个磁线圈进行双侧颈前膈神经磁刺激（BAMPS），当测定的颤动跨隔压（TwPdi）＜11 cmH_2O（1 cmH_2O=0.098 kPa）则可诊断为膈肌功能障碍[15]。Jung等[16]研究表明，80%的脱机患者TwPdi＜11 cmH_2O，提供了直接的证据证明机械通气患者呼吸肌力量明显减弱，说明机械通气可促进ICU-AW的发生。

2.3 营养状况：大量研究表明，营养不良时蛋白质合成与降解失衡、能量消耗、代谢紊乱等可导致细胞死亡和肌肉萎缩，进一步促进ICU-AW的发生[17-19]；即使有足够的营养支持，其预后也会受营养方式和起始时间的影响。Hermans等[19]的随机对照试验表明，早期肠外营养可增加ICU-AW的发生率，并且患者更容易在入ICU 9 d内发生肌无力，这可能与异常激活自噬相关；在入ICU 1周内避免肠外营养可减少ICU患者ICU-AW的发生，并可促进康复，进一步说明营养状况与ICU-AW的发生密切相关。

2.4 长期制动：有证据表明，即使是健康者，在制动4 h后也会开始发生肌肉退化，平均每天肌肉总强度损失1.0%～1.3%[20]。制动会迅速导致肌肉萎缩和肌力下降[21]。尽管制动本身不足以解释危重病患者的肌无力，但它是一个促成因素。此外，早期康复已经被证明可以减少ICU-AW的发生，这也支持了长期制动对ICU-AW发生的影响[22-23]。

3 发病机制

目前ICU-AW的发病机制仍不完全清楚，部分原因是神经肌肉活检的侵入性。然而，通过对模型动物的研究及对ICU-AW患者的临床观察，可将ICU-AW的发病机制归因于肌肉萎缩和肌肉功能障碍两个方面[24]。

3.1 肌肉萎缩：早在1969年一项对去神经大鼠模型（通常用来反映ICU-AW的模型）研究即表明肌肉萎缩的存在[25]。肌肉萎缩是由蛋白质降解增多和合成减少所致。大量证据表明，肌肉蛋白降解增强可通过多种途径发生，包括泛素（Ub）-蛋白酶体途径（UPS）、自噬-溶酶体途径和钙蛋白酶异常激活。目前认为，UPS是ICU-AW患者最重要的肌肉蛋白降解方式[26]。UPS激活由大量上游刺激诱导，如促炎细胞因子（TNF-α、IL-1、IL-6）、氧化应激、能量代谢及机械沉默，通过下游信号通路转导，使Ub载体蛋白和Ub连接酶表达增加，进一步促进肌肉萎缩[27]。近年来，在机械通气、内毒素、神经肌肉阻滞剂联合类固醇诱导的CIM猪模型中发现，自噬核心分子受损，肌球蛋白损失，提示自噬-溶酶体途径与肌肉萎缩密切相关，在ICU-AW中也发挥作用[28]。迄今为止，钙蛋白酶对ICU-AW患者肌肉萎缩的证据较少，还需进一步研究。

3.2 肌肉功能障碍：目前认为，在危重症期间，肌肉结构改变、微循环障碍、生物能量衰竭和膜离子通道功能改变等均可导致肌肉功能障碍，引起ICU-AW。

3.2.1 肌肉结构改变：肌肉收缩遵循肌丝滑行理论，肌球蛋白和肌动蛋白是肌丝的主要收缩成分。Derde等[29]在208例ICU患者和35例健康对照者的肌肉活检中发现，危重病时大量肌球蛋白丢失，肌球蛋白/肌动蛋白比值下降，肌丝受到严重破坏，导致肌力下降，这是迄今为止在这一主题上完成的最大临床研究，提示肌肉结构改变是肌肉功能障碍的原因之一。此外，骨骼肌的收缩能力与肌纤维类型密切相关，包括收缩速度缓慢且不易疲劳的Ⅰ型纤维和收缩速度快且易疲劳的Ⅱ型纤维。在悬吊法诱导ICU-AW的大鼠模型中发现，骨骼肌Ⅰ型纤维向Ⅱ型纤维转变[30-31]，这些Ⅱ型纤维的增加导致肌力明显下降，再次佐证肌肉结构改变可影响肌肉功能。

3.2.2 微循环障碍：通过脓毒症猪模型研究发现，内皮细胞活化、微血管渗漏及微血管环境变化可影响灌注和氧传递；低灌注和低氧可导致高钾血症及酸性物质堆积，造成神经元损伤和轴突变性[32]。此外，在CIP患者中发现了E-选择素的表达，证明外周神经血管内皮细胞被激活，因此有研究人员推测微循环障碍可促进ICU-AW的发生[33]。

3.2.3 生物能量衰竭：Friedrich等[26]在总结能量代谢与ICU-AW关系时指出，线粒体膜完整性破坏、膜蛋白质侧基修饰、降解增加和合成途径的元件减少、蛋白复合物不能分离等都会导致线粒体功能障碍，致使肌力下降。一项动物研究表明，线粒体裂变和融合失衡所致的功能障碍可能在ICU-AW中起关键作用，线粒体融合蛋白（Mfn1、Mfn2）的特异性缺失可导致肌肉萎缩，肌力下降[34]。同样，线粒体分裂蛋白Drp1和Fis1过表达可导致线粒体裂变增加，造成自噬增加和肌力下降[35]。一项对经麻醉、机械通气、注射毒素等模拟ICU干预诱导的ICU大鼠模型的研究显示，Mfn1、Mfn2、Drp1、Fis1及线粒体自噬相关基因均在转录水平上有所改变，导致线粒体功能障碍，致使肌力下降[36]。此外，Pollock等[37]还发现，线粒体功能障碍是氧自由基产生的最

重要来源，这种氧化应激通过正反馈发挥作用，加剧线粒体功能障碍，三磷酸腺苷（ATP）生成减少致能量衰竭，使肌肉易疲劳。

3.2.4 膜离子通道功能改变：与 ICU-AW 发生相关的离子通道主要有电压依赖性钠通道及钙通道，这两者的异常均可导致肌膜兴奋性下降及兴奋 - 收缩耦联障碍[38]。Rich 和 Pinter[39]通过对 CIM 动物模型研究发现，快钠通道的失活可导致肌纤维失去兴奋性。Llano-Diez 等[40]在神经肌肉阻滞联合机械通气诱导的 ICU-AW 大鼠模型肌纤维中发现钠通道分布异常，只有 40% 的肌纤维具有类似的纤维模式，因此推测钠通道分布异常可导致电位传导出现问题，进而促进 ICU-AW 的发生。此外，运动神经元电信号向骨骼肌机械性收缩的转换是通过刺激肌浆网（SR）释放的 Ca^{2+} 进入胞质，使其收缩。CIM 啮齿类动物模型研究显示，膜受体 / 离子通道（即 ryanodine 受体，SERCA1）的改变和肌丝 Ca^{2+} 敏感性显著降低所致钙处理异常可导致兴奋 - 收缩耦联障碍，造成肌力损伤[26,40]。

4 诊断评估

鉴于 ICU-AW 的病因及临床表现的复杂性，早期识别和诊断较为困难。根据 2014 年美国胸科协会的诊断标准，ICU-AW 的早期识别及诊断方法主要包括医学研究委员会（MRC）评分、肌肉超声（MUS）、电生理评估、握持测试及肌肉活检，其各有优缺点。

4.1 MRC 评分：目前识别 ICU-AW 使用最广泛的即为 MRC 评分。2014 年美国胸科协会诊断指南推荐使用 MRC 提出的床边肌肉力量总分评估 ICU-AW[2]。该评估方法将 12 个肌肉群中的每一个肌群（包括肩部外展、肘屈曲、手腕伸展、髋屈曲、膝伸展和踝关节背屈）的肌力得分确定在 0 分（无收缩）~5 分（正常肌力），总分越高表示肌力越强。ICU-AW 诊断时必须满足 3 个条件：① MRC 总分＜48 分或者总分＜最大分数（60 分）的 80%，持续至少 24 h；② 在所有被检查肢体中存在肌无力的证据；③ 脑神经功能良好（能够睁眼及作出面部表情）。MRC 评分＜48 分提示 ICU-AW 的存在。但是 MRC 评分也有很多限制，如无法检测出肌无力的原因，患者需要保持清醒和充分合作，必须理解评估者的指示。由于 ICU 患者常处于镇静或谵妄状态，无意识或不合作，此类临床诊断往往被延误。

4.2 MUS：MUS 是一种具有前景的诊断肌肉疾病的无创技术[41]，可识别肌肉萎缩和肌肉结构改变[42]。由于 ICU-AW 患者的脂肪和纤维组织增加，肌肉回声强度增强，使用 MUS 进行量化要比视觉评价更加客观、准确[41]。Puthucheary 等[43]通过 MUS 测量 ICU 患者股直肌横截面积（CSA）减少，由此推断肌肉体积下降，肌肉萎缩，发生 ICU-AW[44]。Hernández-Socorro 等[45]对患者进行股四头肌 MUS 检查显示，与健康对照组相比，ICU-AW 患者股四头肌肌肉厚度明显减少。总体来说，MUS 可根据肌肉横截面积、肌肉厚度和回声强度对肌肉特征进行分类。研究显示，肌肉厚度减少 20%、CSA 减少 10%、回声强度增加至少 8% 是 MUS 诊断 ICU-AW 的标准[46]。尽管 MUS 可以快速、反复地进行床边检测来评估肌肉质量，但它可能低估了肌肉蛋白质的丢失[45]。此外，现有研究样本量较小，其结果缺乏统计学意义，临床相关性也有待确定[46]。

4.3 电生理评估：肌电图（EMG）及神经传导系统（NCS）可通过识别 CIP 和（或）CIM 的存在来诊断 ICU-AW，并可用于鉴别诊断。然而，EMG 提供的信息非常有限，除非患者能够主动收缩肌肉；另外，存在凝血障碍的情况下也无法进行 EMG 操作。ICU 患者的 NCS 结果可能会受组织水肿的干扰，并且耗时、专业性强、费用高，因此可开发一项简化的 NCS，从而准确诊断 ICU-AW。

4.4 握持测试：握持测试是一种简单、快速的 ICU-AW 诊断方法。研究表明，持续定量的握持测试对 ICU-AW 的诊断具有 80% 的敏感度，且握力与病死率呈负相关，可初步判断患者预后[47]。然而，握持测试也需要患者的配合，并且无法确定病因。

4.5 肌肉活检：肌肉活检是 ICU-AW 诊断的“金标准”，能够精细描述肌肉和神经结构。但肌肉活检是有创的，价格昂贵，需要一定的专业知识，并且具有失血和感染的风险[47]。

5 康复治疗

ICU-AW 的综合治疗主要有积极预防脓毒症、营养支持、控制血糖和康复治疗。Kress 和 Hall[48]于 2014 年在《新英格兰杂志》发表的《ICU 获得性肌无力及其康复治疗》中强调了康复治疗对 ICU-AW 患者预后的重要性。一项纳入了 2017 年以前发表的 1 421 项研究中 841 例患者的荟萃分析表明，早期康复治疗与发生 ICU-AW 的可能性降低有关〔优势比（*OR*）=0.63，95% 可信区间（95%*CI*）为 0.43 ~ 0.92〕[49]。Tipping 等[50]研究表明，积极的康复治疗可提高 ICU 患者出院时的肌力，降低出院时需辅助行走的可能性。Schaller 等[51]通过一项外科 ICU 患者应用康复治疗方案的随机对照研究发现，康复治疗组患者住院时间较标准治疗对照组更短，并且出院时的功能移动性有所改善。胡燕等[52]的一项 Meta 分析也显示，早期活动有益于 ICU 患者身体功能状态的恢复，能够改善肌肉力量，提高独立行走的能力，减少 ICU-AW 的发生，同时不增加住院病死率。

原有的康复治疗理念仅仅是维持患者一定的四肢肌力，而现今的康复目标更加注重患者基本生活能力的恢复。ICU-AW 患者不仅表现为四肢肌张力下降，还伴随膈肌功能障碍。因此，康复治疗也需关注肺康复，具体的康复策略如下。

5.1 肺康复：近年来，以呼吸肌功能锻炼为主的肺康复治疗在 ICU-AW 患者中的应用取得了一定效果，使呼吸肌尤其是膈肌肌力增强，呼吸效率提高，并可促进排痰，主要包括有效咳嗽咳痰、腹式呼吸和主动呼吸循环技术（ACBT）。Bailey 等[53]报道了机械通气患者的早期康复方案，一旦患者血流动力学稳定且有适当的呼吸机参数设置〔如吸入氧浓度（FiO_2）≤0.6，呼气末正压（PEEP）＜10 cmH_2O〕，即应鼓励患者活动。此外，2014 年成人机械通气危重患者康复锻炼安全标准的专家共识与建议指出，患者在机械通气期间可以下

地行走，但 ICU 患者在康复锻炼前，医疗专业人员应检查其人工气道是否正确固定；同时提出，气管插管本身并不是早期康复锻炼的禁忌证，如果没有其他禁忌证，$FiO_2<0.6$ 是床上和床下活动的安全标准[54]。

5.2 肢体功能锻炼：鉴于危重症存活患者存在显著的躯体功能障碍，因此肢体功能锻炼显得尤为重要。根据患者的情况可选择床旁坐位训练、立位训练、身体转移训练、行走训练和爬楼梯锻炼[48, 54]。对于清醒的患者，可尝试从被动运动过渡到主动运动，即以床边坐立—坐床边椅凳上—床边站立的方式循序渐进地进行康复训练[55]。当肌力≥4 级时，患者可使用助行器或轮椅在室内步行以锻炼下肢的功能[56]。而对于不能合作的患者，可采用外侧旋转疗法，以防止软组织及关节挛缩、周围神经压迫等。

5.3 关节活动度（ROM）训练：早期肌力和 ROM 训练可以改善肢体循环，部分肌力恢复时应鼓励患者主动活动，主动训练能增强肌力。被动 ROM 训练或拉伸练习是维持不能自主运动患者 ROM 和预防关节僵硬的重要治疗方法，可有效防止肌肉挛缩，维持肌肉纤维的结构[57]。ICU 患者早期 ROM 训练要依据实际情况进行。对于昏迷或镇静后不能自主活动的患者，可进行床上四肢全关节被动活动。Sommers 等[55]认为，适当打断患者镇静状态，进行一定的康复训练，有助于降低 ICU-AW 的发生率。对于清醒的患者可将其双腿吊起，做类似脚踏车动作以增加下肢肌肉锻炼。Machado 等[58]证实，使用测力计可为患者提供有阻力的运动训练，接受训练的患者出院时肌力增强，身体机能改善。

5.4 其他康复训练措施：神经肌肉电刺激是一种低频电治疗，通过刺激神经纤维激活运动神经元、增加肌肉的血流量和收缩力，从而阻止肌肉萎缩，有助于降低 ICU-AW 的发生率[59]，此方法在 ICU 镇静或无自主活动的患者中被广泛采用。Yosef-Brauner 等[60]对机械通气昏迷或镇静后不能自主活动的患者进行四肢关节被动活动，同时配合神经肌肉电刺激治疗，此类患者较只接受被动训练者能够获得更强的肌力。Gerovasili 等[61]采用日常神经肌肉电刺激对患者进行治疗，发现其较常规治疗对照者能明显改善股四头肌的力量。谌绍林等[62]通过前瞻性随机对照研究也发现，经皮神经肌肉电刺激治疗可有效提高慢性阻塞性肺疾病（COPD）机械通气患者的肌力，减少 ICU-AW 的发生。

6 小 结

ICU-AW 是最常见的神经肌肉损伤，影响 ICU 患者的临床进程和结局。多种机制参与 ICU-AW 的发生发展，然而，这些机制间的关系仍有待阐述，最佳诊断方法还需进一步研究，未来的纵向研究应证实电生理测试、MUS、握持测试和 MRC 评分对长期身体功能障碍的早期预测能力，且康复治疗在 ICU 中的作用还有待阐明。ICU 患者康复的总体影响需要通过标准化的时间、强度和物理治疗持续时间进行评估。在未来的研究中，将康复治疗计划纳入一系列协调的干预措施中极其重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Damian MS, Wijdicks EFM. The clinical management of neuromuscular disorders in intensive care [J]. Neuromuscul Disord, 2019, 29 (2): 85–96. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.12.005.

[2] Fan E, Cheek F, Chlan L, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit–acquired weakness in adults [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190 (12): 1437–1446. DOI: 10.1164/rccm.201411–2011ST.

[3] Piva S, Fagoni N, Latronico N. Intensive care unit–acquired weakness: unanswered questions and targets for future research [J]. F1000Res, 2019, 8: F1000 Faculty Rev–508. DOI: 10.12688/f1000research.17376.1.

[4] Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, et al. The ICM research agenda on intensive care unit–acquired weakness [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (9): 1270–1281. DOI: 10.1007/s00134–017–4757–5.

[5] Kramer CL. Intensive care unit–acquired weakness [J]. Neurol Clin, 2017, 35 (4): 723–736. DOI: 10.1016/j.ncl.2017.06.008.

[6] Appleton RT, Kinsella J, Quasim T. The incidence of intensive care unit–acquired weakness syndromes: a systematic review [J]. J Intensive Care Soc, 2015, 16 (2): 126–136. DOI: 10.1177/1751143714563016.

[7] Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, et al. Acute outcomes and 1–year mortality of intensive care unit–acquired weakness. A cohort study and propensity–matched analysis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190 (4): 410–420. DOI: 10.1164/rccm.201312–2257OC.

[8] Farhan H, Moreno–Duarte I, Latronico N, et al. Acquired muscle weakness in the surgical intensive care unit: nosology, epidemiology, diagnosis, and prevention [J]. Anesthesiology, 2016, 124 (1): 207–234. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000874.

[9] De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study [J]. JAMA, 2002, 288 (22): 2859–2867. DOI: 10.1001/jama.288.22.2859.

[10] Osler W. The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine [M]. New York: D. Appleton and Company, 1892.

[11] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. Lancet, 2018, 392 (10141): 75–87. DOI: 10.1016/S0140–6736(18)30696–2.

[12] Llano–Diez M, Renaud G, Andersson M, et al. Mechanisms underlying ICU muscle wasting and effects of passive mechanical loading [J]. Crit Care, 2012, 16 (5): R209. DOI: 10.1186/cc11841.

[13] Baldwin CE, Bersten AD. Alterations in respiratory and limb muscle strength and size in patients with sepsis who are mechanically ventilated [J]. Phys Ther, 2014, 94 (1): 68–82. DOI: 10.2522/ptj.20130048.

[14] Kim WY, Lim CM. Ventilator–induced diaphragmatic dysfunction: diagnosis and role of pharmacological agents [J]. Respir Care, 2017, 62 (11): 1485–1491. DOI: 10.4187/respcare.05622.

[15] Demoule A, Jung B, Prodanovic H, et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact: a prospective study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188 (2): 213–219. DOI: 10.1164/rccm.201209–1668OC.

[16] Jung B, Moury PH, Mahul M, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU–acquired weakness and its impact on extubation failure [J]. Intensive Care Med, 2016, 42 (5): 853–861. DOI: 10.1007/s00134–015–4125–2.

[17] Sharma K, Mogensen KM, Robinson MK. Pathophysiology of critical illness and role of nutrition [J]. Nutr Clin Pract, 2019, 34 (1): 12–22. DOI: 10.1002/ncp.10232.

[18] Mueller N, Murthy S, Tainter CR, et al. Can sarcopenia quantified by ultrasound of the rectus femoris muscle predict adverse outcome of surgical intensive care unit patients as well as frailty? A prospective, observational cohort study [J]. Ann Surg, 2016, 264 (6): 1116–1124. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001546.

[19] Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive–care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial [J]. Lancet Respir Med, 2013, 1 (8): 621–629. DOI: 10.1016/S2213–2600(13)70183–8.

[20] Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL. ICU–acquired weakness [J]. Chest, 2016, 150 (5): 1129–1140. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.045.

[21] Parry SM, Puthucheary ZA. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment [J]. Extrem Physiol Med, 2015, 4: 16. DOI: 10.1186/s13728–015–0036–7.

[22] Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta–analysis [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (6): 1543–1554. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827ca637.

[23] Patel BK, Pohlman AS, Hall JB, et al. Impact of early mobilization on glycemic control and ICU–acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated [J]. Chest, 2014, 146 (3):

583-589. DOI: 10.1378/chest.13-2046.
[24] Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness [J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (4): 637-653. DOI: 10.1007/s00134-020-05944-4.
[25] Goldberg AL. Protein turnover in skeletal muscle. Ⅱ. Effects of denervation and cortisone on protein catabolism in skeletal muscle [J]. J Biol Chem, 1969, 244 (12): 3223-3229.
[26] Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, et al. The sick and the weak: neuropathies/myopathies in the critically ill [J]. Physiol Rev, 2015, 95 (3): 1025-1109. DOI: 10.1152/physrev.00028.2014.
[27] Batt J, Herridge M, Dos Santos C. Mechanism of ICU-acquired weakness: skeletal muscle loss in critical illness [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (12): 1844-1846. DOI: 10.1007/s00134-017-4758-4.
[28] Banduseela VC, Chen YW, Kultima HG, et al. Impaired autophagy, chaperone expression, and protein synthesis in response to critical illness interventions in porcine skeletal muscle [J]. Physiol Genomics, 2013, 45 (12): 477-486. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00141.2012.
[29] Derde S, Hermans G, Derese I, et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2012, 40 (1): 79-89. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822d7c18.
[30] Kneppers A, Leermakers P, Pansters N, et al. Coordinated regulation of skeletal muscle mass and metabolic plasticity during recovery from disuse [J]. FASEB J, 2019, 33 (1): 1288-1298. DOI: 10.1096/fj.201701403RRR.
[31] Giger JM, Haddad F, Qin AX, et al. Effect of unloading on type Ⅰ myosin heavy chain gene regulation in rat soleus muscle [J]. J Appl Physiol (1985), 2005, 98 (4): 1185-1194. DOI: 10.1152/japplphysiol.01099.2004.
[32] Batt J, dos Santos CC, Cameron JI, et al. Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 (3): 238-246. DOI: 10.1164/rccm.201205-0954SO.
[33] Hughes CG, Patel MB, Brummel NE, et al. Relationships between markers of neurologic and endothelial injury during critical illness and long-term cognitive impairment and disability [J]. Intensive Care Med, 2018, 44 (3): 345-355. DOI: 10.1007/s00134-018-5120-1.
[34] Bell MB, Bush Z, McGinnis GR, et al. Adult skeletal muscle deletion of mitofusin 1 and 2 impedes exercise performance and training capacity [J]. J Appl Physiol (1985), 2019, 126 (2): 341-353. DOI: 10.1152/japplphysiol.00719.2018.
[35] Abrigo J, Simon F, Cabrera D, et al. Mitochondrial dysfunction in skeletal muscle pathologies [J]. Curr Protein Pept Sci, 2019, 20 (6): 536-546. DOI: 10.2174/1389203720666190402100902.
[36] Corpeno Kalamgi R, Salah H, Gastaldello S, et al. Mechano-signalling pathways in an experimental intensive critical illness myopathy model [J]. J Physiol, 2016, 594 (15): 4371-4388. DOI: 10.1113/JP271973.
[37] Pollock N, Staunton CA, Vasilaki A, et al. Denervated muscle fibers induce mitochondrial peroxide generation in neighboring innervated fibers: role in muscle aging [J]. Free Radic Biol Med, 2017, 112: 84-92. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.017.
[38] 刘蕾, 李景辉, 刘芙蓉, 等. ICU 获得性肌无力病理生理机制的研究进展[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2018, 11 (2): 133-138. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2018.02.014.
Liu L, Li JH, Liu FR, et al. Research Progress on pathophysiological mechanism of ICU-ICU-acquired weakness [J/CD]. Chin J Crit Care Med (Electronic Edition), 2018, 11 (2): 133-138. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2018.02.014.
[39] Rich MM, Pinter MJ. Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fibre inexcitability in a rat model of critical illness myopathy [J]. J Physiol, 2003, 547 (Pt 2): 555-566. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.035188.
[40] Llano-Diez M, Cheng AJ, Jonsson W, et al. Impaired Ca^{2+} release contributes to muscle weakness in a rat model of critical illness myopathy [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 254. DOI: 10.1186/s13054-016-1417-z.
[41] Formenti P, Umbrello M, Coppola S, et al. Clinical review: peripheral muscular ultrasound in the ICU [J]. Ann Intensive Care, 2019, 9 (1): 57. DOI: 10.1186/s13613-019-0531-x.
[42] 支海君, 郭晋平, 赵雅宁, 等. 床旁超声测量肢体骨骼肌厚度对 ICU 获得性肌无力的诊断价值[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (4): 494-497. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200403-00084.
Zhi HJ, Guo JP, Zhao YN, et al. Diagnostic accuracy of bedside ultrasound measurement of limb skeletal muscle thickness for intensive care unit-acquired weakness [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (4): 494-497. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200403-00084.
[43] Puthucheary ZA, McNelly AS, Rawal J, et al. Rectus femoris cross-sectional area and muscle layer thickness: comparative markers of muscle wasting and weakness [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195 (1): 136-138. DOI: 10.1164/rccm.201604-0875LE.
[44] Bunnell A, Ney J, Gellhorn A, et al. Quantitative neuromuscular ultrasound in intensive care unit-acquired weakness: a systematic review [J]. Muscle Nerve, 2015, 52 (5): 701-708. DOI: 10.1002/mus.24728.
[45] Hernández-Socorro CR, Saavedra P, López-Fernández JC, et al. Assessment of muscle wasting in long-stay ICU patients using a new ultrasound protocol [J]. Nutrients, 2018, 10 (12): 1849. DOI: 10.3390/nu10121849.
[46] Grimm A, Teschner U, Porzelius C, et al. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis [J]. Crit Care, 2013, 17 (5): R227. DOI: 10.1186/cc13050.
[47] Kelmenson DA, Quan D, Moss M. What is the diagnostic accuracy of single nerve conduction studies and muscle ultrasound to identify critical illness polyneuromyopathy: a prospective cohort study [J]. Crit Care, 2018, 22 (1): 342. DOI: 10.1186/s13054-018-2281-9.
[48] Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (17): 1626-1635. DOI: 10.1056/NEJMra1209390.
[49] Anekwe DE, Biswas S, Bussières A, et al. Early rehabilitation reduces the likelihood of developing intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis [J]. Physiotherapy, 2020, 107: 1-10. DOI: 10.1016/j.physio.2019.12.004.
[50] Tipping CJ, Harrold M, Holland A, et al. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (2): 171-183. DOI: 10.1007/s00134-016-4612-0.
[51] Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, et al. Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2016, 388 (10052): 1377-1388. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31637-3.
[52] 胡燕, 胡晓莹, 肖伽, 等. 早期活动对 ICU 患者身体功能状态影响的 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (4): 458-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.017.
Hu Y, Hu XY, Xiao J, et al. Effect of early mobilization on the physical function of patients in intensive care unit: a Meta-analysis [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31 (4): 458-463. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.017.
[53] Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients [J]. Crit Care Med, 2007, 35 (1): 139-145. DOI: 10.1097/01.CCM.0000251130.69568.87.
[54] Hodgson CL, Stiller K, Needham DM, et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults [J]. Crit Care, 2014, 18 (6): 658. DOI: 10.1186/s13054-014-0658-y.
[55] Sommers J, Engelbert RH, Dettling-Ihnenfeldt D, et al. Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations [J]. Clin Rehabil, 2015, 29 (11): 1051-1063. DOI: 10.1177/0269215514567156.
[56] Fuest K, Schaller SJ. Recent evidence on early mobilization in critical-ill patients [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2018, 31 (2): 144-150. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000568.
[57] Jang MH, Shin MJ, Shin YB. Pulmonary and physical rehabilitation in critically ill patients [J]. Acute Crit Care, 2019, 34 (1): 1-13. DOI: 10.4266/acc.2019.00444.
[58] Machado ADS, Pires-Neto RC, Carvalho MTX, et al. Effects that passive cycling exercise have on muscle strength, duration of mechanical ventilation, and length of hospital stay in critically ill patients: a randomized clinical trial [J]. J Bras Pneumol, 2017, 43 (2): 134-139. DOI: 10.1590/S1806-37562016000000170.
[59] Patsaki I, Gerovasili V, Sidiras G, et al. Effect of neuromuscular stimulation and individualized rehabilitation on muscle strength in intensive care unit survivors: a randomized trial [J]. J Crit Care, 2017, 40: 76-82. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.03.014.
[60] Yosef-Brauner O, Adi N, Ben Shahar T, et al. Effect of physical therapy on muscle strength, respiratory muscles and functional parameters in patients with intensive care unit-acquired weakness [J]. Clin Respir J, 2015, 9 (1): 1-6. DOI: 10.1111/crj.12091.
[61] Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study [J]. Crit Care, 2009, 13 (5): R161. DOI: 10.1186/cc8123.
[62] 谌绍林, 蒋玉兰, 禹斌, 等. 经皮神经肌肉电刺激对 COPD 机械通气患者 ICU-AW 的预防效果[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (6): 709-713. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.010.
Chen SL, Jiang YL, Yu B, et al. Effect of transcutaneous neuromuscular electrical stimulation on prevention of intensive care unit-acquired weakness in chronic obstructive pulmonary disease patients with mechanical ventilation [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31 (6): 709-713. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.010.

（收稿日期：2020-07-09）