

中西医结合干预 ICU 获得性衰弱研究进展

张宏¹ 侯维维¹ 李韦韦² 钟文³

成都中医药大学附属医院¹经典病房,²内分泌科,³老年病科,成都 610072

通信作者:钟文,Email:zhongwenzwd@163.com

【摘要】重症监护病房(ICU)获得性衰弱(ICU-AW)是多种机制共同作用所致的负氮平衡、骨骼肌蛋白质以分解代谢为主的病理进程,对患者疾病康复、预后及死亡率有深远影响。其涉及的病理机制包括泛素蛋白酶系统激活、自噬失调、线粒体功能障碍、细胞因子风暴等。目前的治疗措施以早期康复运动、营养支持、物理治疗等干预方式为主,但均存在一定的局限性,难以满足临床需求,亟待多学科学者关注该问题并深入研究。本文就骨骼肌生理病理、ICU-AW 发生的病理机制及发生率等进行深入探讨,寻求干预治疗的潜在靶点,同时综述现有的可行干预方式,为临床及基础研究奠定基础;尤其是传统中医药在治疗衰弱性疾病方面有独到的见解和显著的疗效,综合运用汤剂、针灸、功法于临床实践对近期及远期预后均大有裨益。

【关键词】重症监护病房获得性衰弱; 营养补充; 肌电刺激; 传统功法; 中医药; 肌肉萎缩

基金项目:国家自然科学基金(81804157);成都中医药大学杏林学者学科人才科研提升计划(QNXZ2019006);成都中医药大学附属医院海外合作项目(19HW05);成都中医药大学杏林学者学科人才科研提升计划青年教师创新专项(ZRQN2019006)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.026

Progress in integrative intervention on intensive care unit acquired weakness Zhang Hong¹, Hou Weiwei¹, Li Weiwei², Zhong Wen³

¹Classic Traditional Chinese Medicine Ward, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China; ²Department of Endocrinology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China; ³Department of Geriatrics, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China

Corresponding author: Zhong Wen, Email: zhongwenzwd@163.com

【Abstract】 The intensive care unit (ICU) acquired weakness (ICU-AW) is a pathological process of negative nitrogen balance and catabolism of skeletal muscle protein, which is caused by multiple mechanisms and has a profound influence on rehabilitation, prognosis and mortality. The pathological mechanisms involved include activation of ubiquitin proteasome system, autophagy disorder, mitochondrial dysfunction, cytokine storm and so on. The current treatment measures mainly include early rehabilitation exercise, nutritional supplementation, physical therapy and other interventions, but all of them have certain limitations and are difficult to meet the clinical needs. Therefore, it is urgent for multidisciplinary scholars to pay attention to this problem and conduct in-depth research. In this paper, the pathological mechanism of ICU-AW was deeply discussed, the potential targets for intervention treatment were sought, and the existing feasible intervention methods were reviewed, laying a foundation for clinical and basic research. In particular, traditional Chinese medicine has unique insights and remarkable curative effects in the treatment of weakness diseases. The comprehensive use of decoction, acupuncture and moxibustion and gongfu in clinical practice is of great benefit to the short-term and long-term prognosis.

【Key words】 ICU acquired weakness; Nutrition supplementation; Electrical myostimulation; Traditional physical exercises; Traditional Chinese medicine; Muscle atrophy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81804157); Xinglin Scholars Scientific Research Promotion Plan of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (QNXZ2019006); Overseas cooperation project of Science and Technology Development Fund of The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (19HW05); Xinglin Scholars Scientific Research Promotion Plan of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine for Young Teacher Innovation Special Project (ZRQN2019006)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.026

重症监护病房(ICU)获得性衰弱(ICU-AW)可以定义为危重患者临床可察觉的虚弱,唯一可信的病因是危重疾病本身,并且可能在 ICU 出院后长期存在^[1]。衰弱尤其是老年重症患者的不良基础状态,是老年重症患者并发症、短期和远期死亡的独立危险因素,同时影响患者的健康质量^[2]。约 40% 的危重患者经历过 ICU-AW^[3],这与 ICU 住院时间、机械通气(MV)时间延长、ICU 和医院病死率增加有关,同

时增加了患者出院后长期身体残疾的风险^[4]。另有研究表明,急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II 评分)和序贯器官衰竭评分(SOFA 评分)的平均值是导致脓毒症 ICU-AW 发生的独立危险因素^[5]。ICU-AW 的危险因素包括脓毒症和(或)休克、多器官衰竭、代谢紊乱(如高血糖)及干预措施(如 MV 持续时间)^[6]。

目前对 ICU-AW 的早期诊断尚无金标准。一旦肌无力

明显,就用体格检查、心电图和神经传导检测来确定是否存在危重症多发性神经病变(CIP)、肌病(CIM)或合并危重症神经肌病^[7]。虽然 CIP 和 CIM 可能在 ICU 出院后很长时间内继续影响重症监护幸存者的预后,但 CIP 的影响可能更加持久^[8]。

25%~75% 的 MV 危重症患者在 ICU 住院期间会出现严重的骨骼肌萎缩和无力^[1]。废用和制动引起的肌肉去负荷可能导致 CIM,但它们不是唯一的致病因素。经历过 ICU 的患者,其肌肉质量显著下降可归因于肌纤维横截面积(CSA)的改变。对 CIM 患者胫前肌和股外侧肌活检分离的肌纤维显示,表达 I 型肌球蛋白重链(MyHC)亚型的肌纤维 CSA 减少 70%,表达 II 型 MyHC 亚型的肌纤维 CSA 减少 75%^[9]。与此相比,卧床 6 周后股外侧肌单纤维分析显示,CSA 有 13% 中等程度减少,同时总蛋白质含量减少 38%,而这些变化与报道的 ICU 中 CIM 患者以肌球蛋白及相关蛋白为主的明显丢失无关^[10]。此外,在大多数 ICU 患者中肌横纹路消失,这表明肌节组织紊乱,在 100% 的 CIM 患者 ICU 出院后 7 d 观察到肌节完全破坏^[11]。在功能水平,肌球蛋白首当其冲丢失与特定力的减少相关,且入 ICU 1 周后直接肌肉刺激后肌膜无法兴奋^[12]。在卧床 6 周后,单纤维水平的特定张力也下降了 40%^[13]。在肌肉分解代谢过程中,蛋白质的降解率超过蛋白质的合成率,导致净分解代谢状态。在 ICU 住院的前 10 d,肌肉蛋白降解迅速增强,患者失去多达 20% 的肌肉质量^[14],提示肌肉蛋白水解可能是 ICU 患者肌肉萎缩的关键驱动因素,且对患者肌肉功能和生活质量的负面影响可在 ICU 出院后持续数年。

1 ICU-AW 发生的病理机制

1.1 泛素蛋白酶体系统(UPS):UPS 是一种三磷酸腺苷(ATP)依赖的蛋白质降解途径,能够降解目标蛋白。两个关键的泛素蛋白连接酶 E3(E3Ub)为肌萎缩 F-box 蛋白(MAFbx)和肌肉环指蛋白(MuRF1),它们通过增加其活性参与肌肉萎缩的形成。在许多肌肉萎缩模型中,包括制动大鼠、糖尿病、去神经支配、脓毒症^[15]等方法制备的模型中,MAFbx 和 MuRF1 均升高。ICU 患者常见的许多诱因都能刺激 UPS 的活动。在一项对脓毒症 ICU 患者的随访研究中发现,与健康对照者相比,ICU 出院者的腿部肌肉蛋白酶体活性增加了 45%~55%^[16]。危重患者股外侧肌活检也显示 20S 蛋白酶体、MuRF1 和 MAFbx mRNA 和蛋白表达升高^[17]。危重患者除了机械和营养刺激丧失和合成抵抗外,骨骼肌无法对合成代谢刺激(如肌肉收缩、激素刺激、蛋白质供应)作出反应以维持肌肉质量,也是 ICU-AW 形成的原因^[18]。研究表明,这种合成代谢信号通路的抑制与 ICU 患者肌肉蛋白水解通路的上调是同步的^[17]。

1.2 自噬失调:自噬失调可能在骨骼肌萎缩中起作用。自噬是一个保守的细胞内降解过程,对维持正常的细胞生理响应不同形式的压力至关重要。在骨骼肌中,自噬的增加和减

少都会导致肌肉丧失和无力^[19]。在危重患者中,腹直肌活检显示自噬阳性调节因子(becn-1 和 Atg5-Atg12 复合物)水平升高,成熟自噬囊泡减少,显示胞浆型自噬相关蛋白(LC3-I)增加,但不是膜型自噬相关蛋白(LC3-II),这是一个成熟自噬体形成的标志^[20]。而另一项研究显示,在危重患者腿部肌肉活检中发现了促进自噬的基因转录上调,与健康对照组相比,MV 1 周的危重患者股外侧肌的自噬水平被证明是上调的。因而说明,平衡自噬对于维持骨骼肌的正常周转是必要的^[21]。

1.3 线粒体功能障碍:线粒体的一个重要作用是提供 ATP,以满足细胞的能量需求。在危重症期间,发生 CIM 则存在线粒体功能障碍^[22]。危重患者肢体肌肉活检显示线粒体功能受损,细胞色素 c 氧化酶、琥珀酸脱氢酶等呼吸链酶活性水平降低。ICU 患者肋间肌中柠檬酸合成酶降低 50%,线粒体酶活性降低^[23],提示呼吸肌和肢体肌之间存在类似的线粒体功能障碍。此外,一些编码促进线粒体生物发生的蛋白[如过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1(PGC-1)、线粒体转录因子(TFAM)]和线粒体动力学的基因也被下调。此外,危重患者线粒体密度也较低,但从 ICU 出院 6 个月后可恢复正常^[11]。最后,氧化磷酸化明显受损,表现为危重患者肌肉活检中 ATP 合成明显减少^[24]。综上,危重患者的能量供应受到了明显损害。

1.4 细胞因子升高:对全身炎症和肌力和(或)肌肉质量的荟萃分析显示,高水平的循环炎症标志物与骨骼肌强度和肌肉质量的显著下降相关^[25]。一些促炎细胞因子被认为在危重症期间刺激肌肉萎缩和虚弱^[26]。其中,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)和白细胞介素-6(IL-6)在危重症患者中研究得最充分^[27]。有研究显示,ICU-AW 患者血浆中 TNF 的最高水平高于对照组^[28]。TNF 还激活丝裂原激活的蛋白激酶,该信号通路上调 MuRF1 和肌肉萎缩相关基因 atrogen-1,促进 UPS 介导的骨骼肌降解^[15]。TNF 和 IL-1 刺激产生 IL-6,IL-6 可导致危重疾病和脓毒症患者的全身性炎症^[29]。

2 ICU-AW 患者 CIM 早期阶段干预措施

目前还没有干预措施可以持续防止危重疾病期间的肌肉流失,或逆转 ICU 患者出院后的肌肉萎缩^[30],针对上述机制的治疗干预的机会窗应在 CIM 的早期阶段。

2.1 营养补充:有证据表明,在 ICU 营养不良与患者预后较差相关^[31]。早期强化蛋白补充可显著改善重症患者住院后期的肌力情况,对重症患者的后期恢复有保护作用^[32]。临床指南建议在危重疾病中提供更高的氨基酸/蛋白质^[33]。ICU 住院 1 周内即增加蛋白质摄入反而加重肌肉消耗,而危重患者在 ICU 住院期间“晚”(8 d 之后)给予肠外营养,恢复更快、并发症更少^[34],提示营养补充的时间可能影响结果^[14]。对随机试验数据的荟萃分析表明,在 ICU 中补充谷氨酰胺可促进患者康复^[35]。但关于营养补充的研究结果也

时有矛盾,有待进一步高质量研究。

2.2 早期康复:危重患者尽早活动的目的是鼓励肌肉负荷,缩短在 ICU 中经历的持续废用/制动,以刺激肌肉蛋白合成途径和抑制分解代谢。与标准护理或没有早期康复相比,早期活动可增加患者医学研究委员会肌力评分(MRC),降低 ICU-AW 的发生率,提高活动能力^[36]。一项研究纳入 100 例 ICU 住院的获得性衰弱患者并随机分为观察组和对照组,观察组以早期康复模式进行护理,对照组给予常规护理,研究提示早期康复对改善重症患者肌力,降低 ICU 获得性肌无力发生有明显作用^[37]。另一项研究也表明,实施个性化早期活动方案可以有效减缓 MV 患者入 ICU 48 h 后的肌力下降,降低出 ICU 时 ICU-AW 的发生率^[38]。在本次新型冠状病毒肺炎疫情期间,中国传统功法在帮助重症患者康复的过程中也起到了显著的作用,并得到钟南山院士的推崇。

2.3 物理疗法:早期康复活动对预后具有重要价值,但存在许多障碍,包括但不限于谵妄或昏迷、血流动力学不稳定以及缺乏人员或设备^[39]。因而,某些物理疗法如肌电刺激通过使骨骼肌被动收缩也可达到类似康复运动的效果。一项研究纳入 58 例因脓毒性休克而致 ICU-AW 的患者并随机分组,观察组加用穴位电刺激疗法,穴取环跳、伏兔、足三里、悬钟、太冲,结果提示早期穴位电刺激可以改善脓毒性休克 ICU-AW 患者的下肢肌力^[40]。

2.4 中药干预:衰弱在祖国医学中属于“虚劳”“痿症”范畴,首见于《黄帝内经·素问次注》:“痿谓痿弱,无力以运动”。《诸病源候论·虚劳候》:“五曰肌极,令人羸瘦无润泽,饮食不生肌肤”。描述了痿症的临床表现。《素问·经脉别论》有云:“筋脉、肌肉、四肢、百骸皆赖五脏精气以充养,而五脏精气津液皆源于脾胃”。《素问·太阴阳明论》又言“脾病不能为胃行其津液,四肢不得禀水谷气,气日以衰,脉道不利,筋骨肌肉,皆无气以生,故不用焉”。《素问·脏气法时论》:“脾病者,身重,善肌肉痿,足不收行”。提出了痿症与脾胃运化失司的生理病理联系。“治痿独取阳明”等则为痿症的治疗提供了治疗学依据,因而历代医家治疗“痿症”积累了丰富的经验。虽然 ICU-AW 所致的肌肉萎缩无力有其发病机制的特殊性,但传统医药帮助修复衰减肌肉仍然是潜在的治疗方法,且同样可以从益气健脾、恢复生机入手。一项研究纳入 102 例 MV 的 ICU-AW 患者,给予经皮神经肌肉电刺激和(或)补中益气汤治疗,评估干预前后病情程度(APACHE II 评分)、肌力状态(MRC 评分)、运动状态[功能性步行能力量表(FAC 等级)]及自理能力[Barthel 指数(BI 等级)]情况,研究发现二者联合可显著改善患者肢体肌力及运动功能状态,有利于提高患者的自理能力^[41]。

2.5 其他疗法:合成代谢雄激素和其他激素,如生长激素和胰岛素样生长因子-1(IGF-1),通过特异性刺激合成代谢途径促进肌肉肥大,在肌肉蛋白质转换中发挥关键作用,因而也被考虑用于 ICU-AW。但重病期存在获得性对生长激素

的抵抗。一项随机对照试验显示,ICU 患者接受生长激素或安慰剂治疗 21 d,高剂量生长激素与发病率和病死率增加相关^[42]。生长激素组的 MV 时间、ICU 监护时间和住院时间也明显延长。大量研究表明,接受强化胰岛素治疗的危重患者发生 CIP 和 CIM 的可能性降低^[43],发病率和病死率降低。胰岛素通过蛋白激酶 B/磷脂酰肌醇 3-激酶(Akt/PI3K)通路刺激信号传导,诱导蛋白合成,同时下调 UPS 介导的蛋白水解和自噬。但需要警惕强化胰岛素治疗方案的低血糖风险。在脓毒症大鼠模型中,短期丙酸睾酮治疗显著改善了最大收缩力和指长伸肌纤维的 CSA,而没有出现睾丸萎缩^[44]。重要的是,睾酮治疗显著提高了快速 MyHC 的蛋白水平,这表明睾酮可能是改善 ICU-AW 的有效治疗。

3 小结

综上所述,ICU-AW 是由多个机制共同作用而产生的以骨骼肌蛋白质分解代谢为主的病理过程,对重症患者的康复、预后及病死率有不可轻视的作用。目前临床可用的干预方法如早期康复运动、营养支持、物理治疗等有一定效果,但也有局限性,有必要进一步探索疗效与实用性、经济学效益兼备的干预方式。中国传统医学治疗痿症理论及实践丰富,有必要进一步深入研究,以论证其效用及作用机制。

同时要认识到,早期干预的前提是早期筛查诊断、建立预警机制。然而,临床医护人员对 ICU-AW 的认知度亟待提高。一项研究采用便利抽样法抽取 13 名 ICU 医务人员进行访谈和问卷调查,调查内容包括 ICU-AW 的评估现状和影响因素等,研究表明,在阻碍 ICU-AW 评估影响因素的调查中,医护人员缺乏 ICU-AW 相关知识是主要因素(88.1%),其次是医护人员没有 ICU-AW 评估指南(76.5%),患者认知障碍或理解能力有限(84.6%)、病情危重导致无法配合评估(83.0%),以及科室对 ICU-AW 评估重视不足(77.5%)^[45]。由此可见,加强临床培训、提高医护认知度、充分运用现有手段改善 ICU-AW 预后,并不断探索新的治法以满足临床需求,是今后重症医学临床及基础研究努力的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 董家辉,孙杰,曾安,等.衰弱综合征在老年危重症患者中的研究进展[J].中华危重病急救医学, 2017, 29 (10): 958-960. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.10.021.
- [3] 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.
- [4] Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2003, 348 (8): 683-693. DOI: 10.1056/NEJMoa022450.
- [5] 李名航,邵焕璋,王存真,等.脓毒症患者 ICU 获得性衰弱的危险因素及其预测价值分析[J].中华危重病急救医学, 2021, 33 (6): 648-653. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210329-00459.
- [6] Yang T, Li ZQ, Jiang L, et al. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis [J]. Acta

- Neurol Scand, 2018, 138 (2): 104–114. DOI: 10.1111/ane.12964.
- [7] Barreiro E. Models of disuse muscle atrophy: therapeutic implications in critically ill patients [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6 (2): 29. DOI: 10.21037/atm.2017.12.12.
 - [8] Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79 (7): 838–841. DOI: 10.1136/jnnp.2007.142430.
 - [9] Ochala J, Larsson L. Effects of a preferential myosin loss on Ca^{2+} activation of force generation in single human skeletal muscle fibres [J]. *Exp Physiol*, 2008, 93 (4): 486–495. DOI: 10.1113/expphysiol.2007.041798.
 - [10] Larsson L, Li X, Edström L, et al. Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: mechanisms at the cellular and molecular levels [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28 (1): 34–45. DOI: 10.1097/00003246-200001000-00006.
 - [11] Dos Santos C, Hussain SN, Mathur S, et al. Mechanisms of chronic muscle wasting and dysfunction after an intensive care unit stay. A pilot study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194 (7): 821–830. DOI: 10.1164/rccm.201512-2344OC.
 - [12] Bierbrauer J, Koch S, Olbricht C, et al. Early type II fiber atrophy in intensive care unit patients with nonexcitable muscle membrane [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (2): 647–650. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823295e6.
 - [13] Larsson L, Li X, Berg HE, et al. Effects of removal of weight-bearing function on contractility and myosin isoform composition in single human skeletal muscle cells [J]. *Pflügers Arch*, 1996, 432 (2): 320–328. DOI: 10.1007/s004240050139.
 - [14] Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness [J]. *JAMA*, 2013, 310 (15): 1591–1600. DOI: 10.1001/jama.2013.278481.
 - [15] Li YP, Chen Y, John J, et al. TNF- α acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle [J]. *FASEB J*, 2005, 19 (3): 362–370. DOI: 10.1096/fj.04-2364com.
 - [16] Klaude M, Fredriksson K, Tjäder I, et al. Proteasome proteolytic activity in skeletal muscle is increased in patients with sepsis [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2007, 112 (9): 499–506. DOI: 10.1042/CS20060265.
 - [17] Constantin D, McCullough J, Mahajan RP, et al. Novel events in the molecular regulation of muscle mass in critically ill patients [J]. *J Physiol*, 2011, 589 (Pt 15): 3883–3895. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.206193.
 - [18] Morton RW, Traylor DA, Weijs PJM, et al. Defining anabolic resistance: implications for delivery of clinical care nutrition [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24 (2): 124–130. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000488.
 - [19] Sandri M. Autophagy in health and disease. 3. Involvement of autophagy in muscle atrophy [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 298 (6): C1291–C1297. DOI: 10.1152/ajpcell.00531.2009.
 - [20] Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, et al. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (4): E633–E645. DOI: 10.1210/jc.2010-2563.
 - [21] Llano-Diez M, Fury W, Okamoto H, et al. RNA-sequencing reveals altered skeletal muscle contraction, E3 ligases, autophagy, apoptosis, and chaperone expression in patients with critical illness myopathy [J]. *Skelet Muscle*, 2019, 9 (1): 9. DOI: 10.1186/s13395-019-0194-1.
 - [22] Jiroutková K, Krajčová A, Ziak J, et al. Mitochondrial function in skeletal muscle of patients with protracted critical illness and ICU-acquired weakness [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 448. DOI: 10.1186/s13054-015-1160-x.
 - [23] Fredriksson K, Hammarqvist F, Strigård K, et al. Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291 (5): E1044–E1050. DOI: 10.1152/ajpendo.00218.2006.
 - [24] Puthucherry ZA, Astin R, Mcphail MJW, et al. Metabolic phenotype of skeletal muscle in early critical illness [J]. *Thorax*, 2018, 73 (10): 926–935. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211073.
 - [25] Tuttle CSL, Thang LAN, Maier AB. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101185. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101185.
 - [26] Winkelman C. Inactivity and inflammation [J]. *Cytokines and muscles*, 2004, 15 (1): 74–82.
 - [27] 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.
 - [28] Witteveen E, Wieske L, van der Poll T, et al. Increased early systemic inflammation in ICU-acquired weakness; a prospective observational cohort study [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (6): 972–979. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002408.
 - [29] Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators [J]. *Immunol Today*, 1997, 18 (9): 428–432. DOI: 10.1016/s0167-5699(97)01103-1.
 - [30] Batt J, Herridge MS, Dos Santos CC. From skeletal muscle weakness to functional outcomes following critical illness: a translational biology perspective [J]. *Thorax*, 2019, 74 (11): 1091–1098. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208312.
 - [31] Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients [J]. *Clin Nutr*, 2005, 24 (4): 502–509. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.03.006.
 - [32] 肖燕, 朱子贵, 陈嘉成, 等. 早期高蛋白营养对重症病人住院后期肌力的影响 [J]. *肠外与肠内营养*, 2021, 28 (2): 100–103. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2021.02.008.
 - [33] McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2009, 33 (3): 277–316. DOI: 10.1177/0148607109335234.
 - [34] Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (6): 506–517. DOI: 10.1056/NEJMoa1102662.
 - [35] Oldani M, Sandini M, Nespoli L, et al. Glutamine supplementation in intensive care patients: a Meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (31): e1319. DOI: 10.1097/MD.0000000000001319.
 - [36] Zhang L, Hu WS, Cai ZY, et al. Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (10): e0223185. DOI: 10.1371/journal.pone.0223185.
 - [37] 张迎, 张婷婷, 强杰, 等. 早期康复在 ICU 获得性肌无力患者中的应用价值 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30 (1): 92–95. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2021.01.021.
 - [38] 姚彦蓉, 刘娜, 郑栋莲, 等. 个性化早期活动方案对机械通气患者肌力的影响 [J]. *中华危重症护理杂志*, 2020, 1 (6): 500–505. DOI: 10.3761/j.issn.2096-7446.2020.06.004.
 - [39] Lee CM, Fan E. ICU-acquired weakness: what is preventing its rehabilitation in critically ill patients? [J]. *BMC Med*, 2012, 10: 115. DOI: 10.1186/1741-7015-10-115.
 - [40] 王双乐, 朱瑾, 赵志刚, 等. 早期穴位电刺激对脓毒症休克患者下肢肌力的影响 [J]. *中国针灸*, 2020, 40 (11): 1173–1177. DOI: 10.13703/j.0255-2930.20191022-0005.
 - [41] 李熙, 毛珍珍, 付鹤鹏, 等. 补中益气汤联合经皮神经肌肉电刺激对机械通气 ICU 获得性衰弱患者功能状态及自理能力的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15 (10): 1860–1864. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.201020.
 - [42] Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (11): 785–792. DOI: 10.1056/NEJM199909093411102.
 - [43] Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175 (5): 480–489. DOI: 10.1164/rccm.200605-665OC.
 - [44] Wang JL, Wu T. Testosterone improves muscle function of the extensor digitorum longus in rats with sepsis [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40 (2): BSR20193342. DOI: 10.1042/BSR20193342.
 - [45] 吴雨晨, 姜变通, 王国强, 等. ICU 获得性肌无力的评估现状及其阻碍评估的影响因素调查 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (9): 1111–1117. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-2020050600358.

(收稿日期: 2021-05-31)