

# ICU 相关性危重症神经肌肉病变研究进展

朱育年 李涛

【中图分类号】 R746 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)03-0358-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.03.033

## 1 概述

ICU 相关性神经肌肉病变主要包括危重症肌病(Critical illness myopathy CIM)、危重症性多发性神经病(Critical illness polyneuropathy CIP)或两者同时存在的危重症多发性神经肌肉病变(Critical illness polyneuromyopathy CIPNM),自首次提出以来受到神经病学、危重症学界的广泛重视,但这些病变在重症监护病房往往诊断不足,并且常导致患者机械通气时间延长及脱机困难,最终导致较高的病死率。本研究主要讨论 CIM、CIP 及 CIPNM 的流行病学和病理生理学特点及其诊断以及当前的治疗及预后,以提高医生对重症监护病房 CIM、CIP 及 CIPNM 的认识,以达到早期治疗和康复,进而改善患者的临床结局。

## 2 流行病学

CIM、CIP 及 CIPNM 是重症监护病房最常见的引起神经肌肉无力的原因,也是患者难以脱机的主要原因。Bolton 等<sup>[1]</sup>最先通过一系列案例对此病进行了描述,这些患者由于各种原因进入重症监护病房,然后行机械通气,随后这些患者逐渐出现四肢迟缓性瘫痪,脱机困难,电生理研究发现这些患者符合严重的感觉运动性多发性神经病的诊断,而 ICU 相关性神经肌肉无力的具体发病率与原发基础疾病过程、诊断标准及诊断评估的时间有关<sup>[2]</sup>。CIM 和 CIPNM 的发病率高达 25%~83%<sup>[1-2]</sup>。Bolton 等<sup>[1]</sup>报道其发病率因潜在的基础疾病而不同如创伤、败血症、呼吸衰竭等。哮喘持续状态患者需气管插管和静脉内皮质醇,至少有 33% 的患者会发展为 CIM。败血症和全身炎症反应综合征的患者其发病率高达 70%,合并多器官功能衰竭的患者其发病率高达 100%<sup>[3]</sup>。急性呼吸窘迫综合征患者 CIM/CIP 的发病率为 60%<sup>[4]</sup>。所有使用机械通气至少 4~7 d 的患者, CIM/CIP 的临床检查发生率为 25%~33%,而电生理诊断发病率则高达 58%~68%<sup>[5]</sup>。Stevens 等<sup>[2]</sup>报道了 CIPNM 的总体发病率为 46%,而特定的疾病也会增加 CIM/CIP/CIPNM 发病率,另一些疾病的变化也会潜在增加这种发病风险。CIPNM 患者血糖偏高,1 个随机对照试验表明常规控制血糖(血糖控制目标 180~200 mg/dL)和强化降糖(血糖控制目标 80~110 mg/dL)相比,常规降糖组 CIM/CIP/CIPNM

的发病率更高<sup>[2,6]</sup>。肾脏替代治疗的患者 CIM/CIP/CIPNM 的发病率是有争议的<sup>[6-7]</sup>,其中女性是 CIPNM 的独立危险因素<sup>[5]</sup>。原发疾病危重、急性生理学反应较重及相继出现器官功能衰竭都会增加 CIPNM 的发病风险<sup>[8]</sup>。机械通气与 CIPNM 发病相关。很多研究表明 CIPNM 患者机械通气时间延长,并且 CIPNM 可用来评估患者机械通气持续时间及脱机失败时间<sup>[2,8-9]</sup>。CIM 的最初报道是大剂量应用皮质醇和神经肌肉阻滞剂患者,因此推测其发病可能与这些药物有关,但很多研究最终都没能证实糖皮质激素或神经肌肉阻滞剂应用能增加 CIPNM 的发病率<sup>[2]</sup>。在 2 个 CIPNM 研究中其中 1 个 CIPNM 的多变量分析显示糖皮质激素的应用能增加 CIPNM 的患病危险<sup>[7]</sup>。Garnacho-Montero 等<sup>[9]</sup>研究表明神经肌肉阻滞剂应用能增加 CIPNM 的发病风险。也有 3 例个案报道证实了血管加压药物的应用能增加 CIPNM 患病可能性<sup>[10]</sup>。

## 3 病理生理学

CIP、CIM 及 CIPNM 潜在的病理学有很大的不同,而电生理学的改变可发生在患者入住 ICU 的数小时内<sup>[11]</sup>。危重症神经和肌肉病变并不是独立于微循环、细胞和代谢紊乱而单独存在的。

CIM 是不同的病理亚型的异质体, CIM 主要表现为肌球蛋白消失,急性爆发性肌坏死及恶病质性肌病<sup>[12-13]</sup>。急性爆发性坏死性肌炎肌酸激酶常明显升高并出现肌红蛋白尿<sup>[12]</sup>。恶病质性肌病表现与废用性萎缩类似,肌活检示 2 型肌纤维丢失<sup>[13]</sup>。尽管每种亚型的最终临床表现相同,但它们潜在的病理生理学过程可能不同,而这些尚需进一步研究。

传统的 CIM 定义为肌球蛋白缺失及肌肉收缩功能更进一步损坏<sup>[12-13]</sup>。肌酸激酶可能正常或轻度升高<sup>[13]</sup>。研究表明去神经支配肌肉暴露在大剂量皮质类固醇中将会导致选择性粗肌丝丢失,并且去神经支配的肌肉皮质类固醇受体增加<sup>[13]</sup>。具体哪种皮质类固醇导致这些改变并不是很清楚,其他毒素作用可能是导致代谢需求增加、肌红蛋白丢失的原因,并最终导致普遍肌肉萎缩<sup>[14]</sup>。

也有研究证实 CIM 中存在肌纤维细胞膜功能紊乱。Allen 等<sup>[13]</sup>用针刺肌电图直接刺激胫骨前肌后发现神经传导速度正常,但单一肌纤维传导减慢,表明肌纤维细胞膜不能完成信号转化。但目前并不确定肌纤维膜传导异常是导致肌球蛋白丢失的原因还是结果。动物模型证实这些改变

部分与钠离子通道失活有关<sup>[15]</sup>。

CIP 的轴索损伤的具体机制并不清楚。其中 1 个可能的损伤机制是微循环改变与全身炎症反应有关<sup>[16]</sup>。细胞因子、一氧化氮及其他活性氧产生增加使有氧氧化变为无氧化<sup>[2,16]</sup>,并由此导致远端神经缺血和变性。

CIP 神经元功能紊乱的第 2 个机制与血管通透性增加伴神经内膜白细胞增加形成水肿有关<sup>[17]</sup>,而低蛋白血症和血糖增多可加重水肿<sup>[18]</sup>。另外,钠离子通道失活导致周围神经兴奋性减低也与神经功能紊乱的病理生理学有关<sup>[15]</sup>。CIP 和 CIM 中都有钠离子通道的失活及静息膜电位的改变<sup>[15]</sup>。CIP 可强化 CIM 在去神经支配电位中的重要性<sup>[13]</sup>。

## 4 临床表现

患者临床表现因潜在疾病过程而有轻微的差别。CIM 主要表现为近端无力,无感觉障碍,而肌肉萎缩的程度取决于疾病的时程。CIP 主要表现为远端肌肉无力,伴有感觉改变,并且有局限性肌肉萎缩,而 CIPNM 主要表现为远近端均无力,但以近端无力为主,远端感觉缺失及不同程度萎缩。早期反射保留,但随着无力进展逐渐消失。ICU 患者临床检查及局限性在于镇静药物的应用及气管插管可能影响其可靠性。其中最重要的是患者延髓肌很少累及,主要表现为四肢瘫痪而面部表情肌保留<sup>[19]</sup>。

## 5 诊断

CIM、CIP、CIPNM 的诊断主要依赖于电生理检查。尽管肌肉无力和通气障碍的原因很多,但中等程度的弥漫性肌肉无力是其合理的评估指标。除神经肌肉疾病外,其他引起肌肉无力的病因也应该考虑到。其中引起通气障碍的非神经肌肉疾病包括原发性肺部疾病、心脏疾病、内分泌疾病及中枢神经系统疾病<sup>[20]</sup>。其他可出现类似表现的神经肌肉疾病包括 GBS、Lambert-Eaton 肌无力综合征、肉毒杆菌毒素中毒及进行性神经肌肉阻滞。病史及临床检查可将这些疾病与 CIM、CIP、CIPNM 区别开来,CIM、CIP、CIPNM 无延髓肌麻痹、无自主神经功能障碍并且无瞳孔改变<sup>[21-22]</sup>。

尽管 CIM、CIP 有部分可能的诊断标准,但对于 ICU 患者来说,完成神经传导及针刺肌电图(EMG)仍然面临着很多技术挑战。其他的电子设备可能掩盖神经传导及 EMG 表现,这给诊断带来了一定的技术难题。尽管能够确保非必要的装置远离测试环境,但严格的技术要求依然是诊断挑战。其中 ICU 最常遇到的生理挑战包括全身水肿及体温偏低,在神经传导研究中通过加热装置改变振幅和传导速度。最后,患者的状态不能配合 EMG 检查也导致诊断困难。

CIM 最常见的电生理改变是混合肌肉动作电位波幅减低,低于正常下限的 50%<sup>[23]</sup>,有些患者可出现动作电位时程增加。这些异常可在发病 72h 内发现,并且随着疾病的进展在后续复查中这些改变会更差<sup>[24]</sup>。CIM 感觉神经传导通常正常,而如果患者出现异常可能是由于并存的神经营变或者因 ICU 常见的干扰因素如稳定、水肿及记录部位影响。CIM 常可见到肌细胞膜兴奋性减低。Rich 及 Pinter 通过刺

激腓神经测量胫骨前肌的动作电位,并且通过直接刺激肌肉评估细胞膜兴奋性发现,CIM 神经刺激最大肌肉动作电位与直接肌肉刺激的比率是 1,而 CIP 中这一比率 $<0.5$ <sup>[25]</sup>。通过应用类似但不同的技术手段也得到了相同的结论<sup>[26]</sup>。严重 CIM 可见肌肉动作电位减低。标准针刺肌电图检查显示正波、纤颤电位,其中 71%~100% 的患者两者可同时出现,并且出现运动单位振幅减低及多相波。

CIP 电生理表现与长节段轴索性多发性神经病类似,主要表现为感觉神经动作电位及混合肌肉动作电位明显减慢,并且一般双侧多见,通常下肢比上肢更常见<sup>[23]</sup>。最初发现 CIP 发生于危重疾病的 2 周,但也有报道进入 ICU72h 内即可出现<sup>[27]</sup>。在起病 2 周内标准针刺肌电图显示近远端肌肉正波和纤颤电位,但也可在 1 周内出现,而运动单位电位募集减少及形态改变程度与研究时间相一致,有时面部表情肌也可出现纤颤电位<sup>[23]</sup>。

呼吸衰竭和脱机困难即获得性肌无力是危重症患者最常见的症状,膈神经和横膈膜的检查可帮助诊断。膈肌 EMG 可发现纤颤电位和正锐波或运动单位电位减低,膈神经传导可出现潜伏期延长或运动单位电位减低<sup>[28]</sup>。自发呼吸试验中横膈膜的移动受限与膈肌无力一致,但 ICU 获得性肌无力患者无横膈膜移动受限<sup>[29]</sup>。尽管对诊断有帮助,但横膈膜 EMG 应用对 ICU 来说仍然存在技术挑战。

由于 ICU 神经传导检查受限,因此肌活检对最终诊断或许有帮助。Raghig 等描述了 10 例临床诊断为 CIP、CIM 或 CIPNM 的患者,最终病理诊断与临床诊断相符的有 9 例,其中 3 例临床和电生理诊断不能确诊,最终靠活检确诊<sup>[30]</sup>。CIM 典型的病理学所见包括选择性肌球蛋白丢失并且 2 型纤维比 1 型纤维丢失更常见。Amato 和 Russell 描述并且证实了肌活检特点<sup>[31]</sup>。CIP 肌活检显示小肌肉纤维去神经和神经再支配,肌纤维群萎缩,神经活检显示感觉和运动神经广泛轴索变性<sup>[22]</sup>。CIPNM 肌活检显示 CIM 和 CIP 特征,其中 CIM 主要表现为粗肌丝丢失,CIP 主要表现为去神经和神经再生,神经活检可发现轴突变性<sup>[22]</sup>。

## 6 治疗及预后

与不伴有神经肌肉无力的患者相比,神经肌肉无力会使患者的住院时间及机械通气时间延长<sup>[22]</sup>。在 12 个研究中有 9 个研究表明 ICU 中伴或不伴有 CIPNM 的患者两者相比,病死率没有明显差别,但其中 7 个研究中的 3 个研究表明 CIPNM 导致患者住院病死率增加,病死率为 16%~55%,且存活的患者大部分合并有慢性严重并发症<sup>[3]</sup>。引起这些 ICU 患者的慢性并发症的原因有很多,包括因原发功能障碍导致的心理应激、肺功能不全、疼痛及运动无力<sup>[32]</sup>。20% 的 CIM、CIP 或 CIPNM 患者在疾病好转时仍然存在持续的运动和感觉功能障碍<sup>[32]</sup>。且不同的疾病恢复途径不同。Guarneri 等随访了依据电生理诊断为 CIM、CIP 或 CIPNM 的患者,发现 12 例 CIM 患者中有 11 例在 6 个月内完全恢复,但 CIP 和 CIPNM 的患者痊愈率及总体改善率更低,7 例患者中只有 2 例痊愈<sup>[32]</sup>。目前很多研究证实 CIM

比 CIP 或 CIPNM 恢复更快、痊愈率更高<sup>[5,32]</sup>。在后续 12 个月甚更长时间的随访中孤立的 CIM 的电生理检查都没有更进一步的肌病病变改变。严重残疾的患者占 14.2%~66.7%<sup>[32]</sup>。恢复的患者中最明显的改善是在发病的 6~12 月内<sup>[5,33]</sup>,但患者 24 月内都有康复的可能,Intiso 等报道了完全康复的患者中 23% 发生在疾病病程的 12~24 月内<sup>[34]</sup>。

CIM、CIP 或 CIPNM 主要的危险因素包括全身炎症反应综合征、败血症、高血糖症、女性、血管升压药物应用、肾脏替代治疗、类固醇及神经肌肉阻滞<sup>[2,5,6,10]</sup>。CIM、CIP 或 CIPNM 的特殊治疗和预防,最重要的是血糖控制,因为严格的血糖控制是唯一 1 个临床证实有效的干预措施。电生理诊断为 CIPNM 的患者中常规血糖控制与强化血糖控制相比可明显改善其预后<sup>[34]</sup>。但随访研究却表明严格控制血糖会增加患者病死率,因此关于合适的治疗措施仍然存在争议<sup>[35]</sup>。在病理生理环节研究表明炎症反应可能与 CIM、CIP 或 CIPNM 有关,因此治疗过程中免疫调节也有尝试。Mohr 等最初的回顾性研究发现静脉注射丙种球蛋白 (IVIG) 可能改善预后,但对电生理诊断为 CIM、CIP 或 CIPNM 患者行随机对照试验证实无益处且提前终止了试验<sup>[36]</sup>。研究进一步证实调整促炎性细胞因子可能是有利的,其中分化因子 15 的增长可能用来进一步评估 ICU 获得性肌无力的治疗效果<sup>[37]</sup>。

尽管并没有随机对照试验评估物理治疗对 CIM、CIP 或 CIPNM 的疗效,但早期活动能减少卧床时间<sup>[38]</sup>。Ali 等将 35 例行间断性理疗的患者与 19 例每周 5 次每天集中治疗 30 min 的患者进行对比,发现理疗时间延长的患者中有 32% 的患者完全康复出院而间断理疗的患者有 11% 完全康复,但 2 组中都有 57% 的患者康复出院<sup>[39]</sup>。Nordon-Craft 等<sup>[40]</sup>对插管时间 > 7 d 的患者行每周 5 次每天 30 min 的理疗也证实了此项干预措施的安全性和可行性,而其他着眼于评估所有的 ICU 患者的研究表明尽管早期活动及理疗可能改善患者的长期及短期结局,但 ICU 获得性肌无力却没有改变<sup>[41]</sup>。对不能行理疗的患者,被动机械负荷证实可以改善患者肌力,但它的局限性在于不能描述潜在的电生理异常<sup>[42]</sup>。另一研究发现对 ICU 患者每天 30 min 的直接肌肉电刺激可轻度减少肌肉萎缩<sup>[43]</sup>;后来一大型随机研究对 52 例临床诊断为 CIPNM 患者每天进行 55 min 的双下肢刺激,结果证实其发生率减少,脱机时间延长并且能改善运动功能评分<sup>[44]</sup>。

尽管对特定的 ICU 获得性肌无力的直接治疗有限,但提前预测及积极防治并发症对肌无力有很重要的意义。对所有卧床患者,预防深静脉血栓形成相当重要。尽管对何时开始预防性治疗仍有争议,但目前认为早期启动预防性治疗较好。对这些患者来说在预防压疮方面四肢体位摆放与局部加压瘫痪部位一样重要。另外,常规全身皮肤评估对早期压疮患者的诊断和治疗都很重要。尽管早期营养摄入可能并不能改变 ICU 患者的肌萎缩数量,但有研究证实可改变 ICU 患者的结局<sup>[45]</sup>。

## 7 结束语

对 ICU 患者来说,神经肌肉无力临床检查可能面临较

大挑战,但电生理诊断及其临床表现、肌活检可以帮助 CIM、CIP 或 CIPNM 的诊断。虽然目前的诊断及其有效的治疗方法有限,但认识并及时诊断这种疾病对危重症患者来说非常重要。

## 参 考 文 献

- [1] Bolton CF. Polyneuropathy in critically ill patients[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012, 83(5): 475.
- [2] Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, et al. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(11): 1876-1891.
- [3] Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure[J]. Chest, 1991, 99(1): 176-184.
- [4] Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 2005, 33(4): 711-715.
- [5] 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.
- [6] Van Den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2001, 354(19): 1359-1367.
- [7] Khalil Y, El Din Mustafa E, Youssef A, et al. Neuromuscular dysfunction associated with delayed weaning from mechanical ventilation in patients with respiratory failure[J]. Alexandria J Med, 2012, 48(3): 223-232.
- [8] De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, et al. Dose ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? [J]. Intensive Care Med, 2004, 30(6): 1117-1121.
- [9] Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Garc a-Garmend a JL, et al. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients[J]. Crit Care Med, 2005, 33(2): 349-354.
- [10] Habib F. Respiratory failure after surgery or trauma. In: Stephen[C]//M, FL: Taylor&-Francis Group, 2006: 271-286.
- [11] Fink MP, Evans TW. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a round table conference held in Brussels[J]. Intensive Care Med, 2002, 28(3): 369-375.
- [12] Wlaciak AJ, Sufit RL, Beinlich BR, et al. Acute myopathy with selective degeneration of myosin filaments following status asthmaticus treated with methylprednisolone and vecuronium[J]. Neuromuscul Disord, 1992, 2(1): 19-26.
- [13] Hund E. Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy[J]. J Neurol, 2001, 248(11): 929-934.
- [14] Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis [J]. Lancet Neurol, 2011, 10(10): 931-941.
- [15] Novak KR, Nardelli P, Cope TC, et al. Inactivation of Sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats[J]. Journal of Clinical Investigation, 2009, 119(5): 1150-1158.
- [16] Di Giovanni S, Mirabella M, Damico a, tonali P, servidei S[J]. Apoptotic feature accompany acute quadriplegic myopathy.

Neurology,2000,55(6):854-858.

- [17] Fenzi F, Latronico N, Refatti N, et al. Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disease[J]. *Acta Neuropathol*,2003,160(1):75-82.
- [18] Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy[J]. *Curr Opin Crit Care*,2005,11(2):126-132.
- [19] Linos K, Foot C, Ziegenfuss M, et al. Critical illness weakness: common questions[J]. *Curr Anesth Crit Care*, 2007, 18: 252-260.
- [20] Heunks LE, Van der hoeven JG[J]. Critical review: the ABC of weaning failure—a structured approach. *Crit Care*,2010,14(6):245.
- [21] Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical illness myopathy: what's in a Name? [J]. *Muscle Nerve*, 2000, 23 (12): 1767-1772.
- [22] Visser LH. Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis[J]. *European Journal of Neurology*,2006,13(11):1203-1212.
- [23] Lacomis D. Electrophysiology of neuromuscular disorders in critical illness[J]. *Muscle Nerve*,2013,47(3):452-463.
- [24] Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical illness polyneuropathy: the electrophysiological components of a complex entity[J]. *Intensive Care Med*,2003,29(9):1505-1514.
- [25] Rich M, Pinter MJ. Crucial role of Sodium Channel fast inactivation in muscle fiber inexcitability in a rat model of critical illness myopathy[J]. *J Physiol*,2003,547(pt 2):555-566.
- [26] Trojaborg W, Weimer LH, Hays AP. Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy—a reappraisal[J]. *Clin Neurophysiol*,2001,112(9):1586-1593.
- [27] Allen DC, Arunachalam R, Mills KR. Critical illness myopathy: further evidence from muscle-fiber excitability studies of an acquired channelopathy[J]. *Muscle Nerve*,2008,37(1):14-22.
- [28] Zifko UA, ZH. Electrophysiological Findings in Critical Illness Polyneuropathy[J]. *J Neurol Sci*,1998,159(2):186-193.
- [29] Madams D, Soilemezmi E, Tsagourias M, et al. Sonographic evaluation of the diaphragm in critically ill patients[J]. *Technique and clinical applications*. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (5):801-810.
- [30] Raghig H, Young GB, Hammond R, et al. A comparison of EMG and muscle biopsy in ICU weakness[J]. *Neurocrit Care*, 2010,13(3):326-330.
- [31] Amato AA, Russell JA. Myopathies associated with system disease. In: *Neuromuscular[C]//Disorders*,2008:721-736.
- [32] 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):838-840.
- [33] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign guidelines committee including the pediatric subgroup [J]. *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. *Intensive Care Med*,2013,39(2):165-228.
- [34] Intiso D, Amoroso L, Zarrelli M, et al. Long-term functional outcome and health status of patients with critical illness polyneuropathy[J]. *Acta Neorl Scand*,2001,123(3):211-219.
- [35] NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients[J]. *N Engl J Med*,2009,360(13):1283-1297.
- [36] Brunner R, Rinner W, Haberler C, et al. Early treatment with IgM-enriched intravenous immunoglobulin dose not mitigate critical illness polyneuropathy and/or myopathy in patients with multi-organ failure and SIRS/sepsis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial[J]. *Crit Care*, 2013,17(5):R213.
- [37] Hermans G, Van der berghe G[Z],2015:R274.
- [38] Mehrholz J, Pohl M, Kugler J, et al. Physical rehabilitation for critical illness myopathy and neuropathy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2015,3:CD010942.
- [39] Na, Obrien JM Jr, Hoffman SP, et al. Midwest critical care consortium[J]. Acquired weakness, handgrip strength and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*,2008,178(3):261-268.
- [40] Nordon-Craft A, Schenkman M, Ridgeway K, et al. Physical therapy management and patient outcomes following ICU-acquired weakness: a case series[J]. *J Neurol Phys Ther*,2011,35(3):133-140.
- [41] Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009,373(9678):1874-1882.
- [42] 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.
- [43] Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaos K, et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study[J]. *Critical Care*,2009,13(5):R161.
- [44] Routsi C, Gerovasili V, Vasileiadis I, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial[J]. *Crit Care*,2010,14(2):R74.
- [45] 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.

(2018-01-14 收稿)