

关注重症监护病房获得性肌无力

秦英智

重症监护病房获得性肌无力(ICU-AW)是危重病常见的后遗症^[1],可导致重症监护病房(ICU)患者住院时间延长与病死率增加。危重病导致的肌无力是缓慢的,早期常被临床医师忽略^[2-3]。

导致 ICU-AW 重要的危险因素有多器官功能衰竭、肌肉制动、高血糖、皮质激素和神经肌肉阻断剂^[4]。尽管临床上对老年、运动、肌肉废用和脓毒症时骨骼肌与膈肌功能失常进行了生理学、细胞及分子生物学变化的研究,但有关动物模型和床旁对患者的研究尚少。过去几十年中,对 ICU 患者的管理是制动和镇静。Brochard 和 Thille^[5]对机械通气患者的研究表明,60%~70%可成功脱机;20%~25%出现肌无力,致使机械通气时间延长;5%~15%可发生脱机困难。有研究表明,机械通气可导致膈肌功能成对数性下降,引起膈肌功能失调(VIDD)^[6]。膈肌功能的下降可由诸多因素引起,如镇静剂、镇痛剂、脓毒症,以及其他因素,如高血糖、皮质激素、制动、氧化应激反应等。近年来一项用连续电生理学试验对 92 例入住 ICU 危重患者进行的前瞻性研究发现,30%的患者有危重病多发性神经病与肌病(CIP/CIM),有的呈持续的神经肌肉功能失常^[7]。有研究表明,如机械通气>7 d,有 25%的患者可出现 ICU-AW^[8]。另一项应用电生理学异常诊断 ICU-AW 的研究显示,机械通气>7 d 者 CIP/CIM 发病率为 58%^[7];而脓毒症患者的 ICU-AW 发病率可达 50%~100%^[9-10]。因此,ICU-AW 是临床常见的并发症^[11-12]。

至今对机械通气患者呼吸肌无力的发病率、流行状况、出现时间、病程、病情进展尚不清楚^[2],主要是由于床旁评估呼吸肌力的手段及方法不精确或不准确,很大程度依赖操作者和患者的主观努力,数据不可靠。因此,危重病早期很难诊断获得性肌无力。仅有很少的研究对准备脱机的患者采用客观指标测定评估其呼吸肌力量。应用神经传导和肌电描记对检测生理学异常是相当敏感的^[3-4,11]。测定呼吸肌力的经典方法是应用两个磁线圈进行双侧颈前膈神经磁刺激(BAMPS),并测定颤动跨膈压(TwPdi)^[2,6]。TwPdi 是目前评估膈肌功能较好的方法,但具有侵入性,且操作困难、受患者状况和耐受的限制。Laghi 等^[13]评估脱机患者 TwPdi 为 8~10 cm H₂O(1 cm H₂O=0.098 kPa);Watson 等^[14]测定 33 例脱机患者 TwPdi 为 10~14 cm H₂O(正常成人 28~39 cm H₂O)。这些资料客观揭示了机械通气患者呼吸肌力量明显减弱。临床鉴别诊断 CIP/CIM 需要做电生理学试验,但需要专业人员操作且价格昂贵。肌肉活检是“金标准”,常能区别肌源性或神经源性肌无力,但临床不能常规应用。CIP 与 CIM 之间在治疗上无明显差别,因此,对患者来说,证实肌无力比区分周围神经或肌肉病变、或两者同时存在更重要。基于这种原因,很多学者主张在 ICU 还没有电生理学试验的诊断方法时,应用常规方法识别 ICU-AW^[3,15]。床旁进行神经系统检查受镇静剂和其他中枢作用药物的影响。

在 ICU 停留时间是最重要的肌无力发生因素。研究显示,长期机械通气体 ICU-AW 可使脱机过程延迟并导致呼吸机依赖^[5-6,11]。另外两个观察研究表明 ICU-AW 与危重病的发病率相关,肌无力可以作为疾病严重程度的标志,尚不支持作为危重患者死亡的独立危险因素^[7,16]。ICU-AW 是影响患者康复的重要问题,临床尚无有效的方法治疗 ICU-AW。因此,应当关注导致肌无力危险因素^[3-4]的预防。

很多药物可导致 ICU-AW,如神经肌肉阻断剂、皮质激素^[3]。动物研究证实,皮质素可引起明显的肌萎缩。切除神经同时应用药物时导致的损伤与 CIM 类似。哮喘患者在应用机械通气的同时使用肌松剂和皮质激素则有很高的肌病发病率。与安慰剂相比,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的增殖期用皮质激素能明显增加肌无力及反复通气衰竭的发病率。理想的血糖控制对危重患者是否发生 ICU-AW 有争议,涉及患者病情严重程度及血糖水平。有研究表明,严格控制血糖可使 CIP 发病率降低。这种益处是来自血糖控制本身,但尚未证实预防 ICU-AW 的最佳血糖水平。

由于身体不活动、床上休息或制动是机械负荷丧失导致肌无力的重要因素。制动限制了肌肉群的缩短,但不影响等容收缩的出现^[3]。肌肉无负荷是一个复杂的适应性反应,导致肌肉萎缩与肌力的丧失。无负荷肌

肉的特征是厚肌丝片段数目无变化而肌动蛋白片段减少。脓毒症伴多器官功能障碍综合征(MODS)患者肌球蛋白厚肌丝片段减少明显不同,表明其不仅限于无负荷一种机制导致的肌力丧失。肌肉无负荷能引起蛋白合成的减慢并加速蛋白质的分解,这些反应同时增加活性氧产量并可诱发和加重氧化应激,加重肌无力^[11-12]。

在 ICU 膈肌不活动是主要问题。长时间控制机械通气(CMV)能促进膈肌萎缩和收缩功能失常。在动物和人体,CMV 缩短到 18 h 均能导致膈肌萎缩。给动物使用压力支持通气(PSV)进行机械通气可阻止机械通气引起的蛋白质分解代谢。CMV 时,间断给予自主呼吸也可延缓 CMV 对膈肌收缩功能的损害。

脓毒症涉及的兴奋-收缩耦联途径有多个亚细胞位点排列紊乱^[12],包括减低膜兴奋性,损害肌浆膜,改变钙稳态,收缩蛋白交联断裂。脓毒症引起的肌病在肌力、肌萎缩方面很少有特征表现。呼吸肌力在脓毒症诱导后数小时内下降。正常人下肢制动 2 周不会发生肌力减少,但脓毒症患者的肌力却会明显下降。在较长时间的脓毒症动物模型中显示的主要特征是肌肉废用,这是由于蛋白质分解增加、合成减少的结果,其结果是肌力、肌肉的量减少。在某些情况下肌肉对电刺激无反应表现为 ICU-AW,有的患者表现为获得性离子通道病,钠通道调节失常,用直接肌肉刺激的方法不能兴奋肌细胞膜以预测 ICU-AW。细胞膜无兴奋性也可发生在动物模型神经病变的急性期,可解释为急性神经功能异常;如果发生在危重患者可快速恢复。

不难看出,ICU-AW 可由危重病本身所致,尤其是脓毒症、MODS;同时改进危重患者的管理也很重要,如过度制动、长时间卧床、某些药物过量应用、呼吸机设置不适当等因素应予以避免,以免导致在 ICU 停留时间过长,加重肌无力。为提高危重患者抢救成功率,应该对 ICU 的软硬件提出更新的要求,如增加患者床上的活动、方便上下床、摇床等,医师的整体治疗理念也需要更新。

综上,鉴于 ICU-AW 的早期诊断困难,近年的研究证实,应关注导致危重患者发生 ICU-AW 的危险因素。早期进行物理治疗^[12,17],包括在插管和通气治疗过程中早期活动可能会改善患者的器官功能状态,可明显降低由此而产生的并发症。对机械通气患者应避免肌松、过度镇静、过度休息与制动;缩短在 ICU 的停留时间,最大限度降低 ICU-AW 的发病率。

参考文献

- [1] Herridge MS. Legacy of intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*, 2009, 37, S457-461.
- [2] Callahan LA. Invited editorial on "acquired respiratory muscle weakness in critically ill patients, what is the role of mechanical ventilation-induced diaphragm dysfunction?". *J Appl Physiol*, 2009, 106, 360-361.
- [3] Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*, 2010, 38, 779-787.
- [4] de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, et al. Intensive care unit-acquired weakness, risk factors and prevention. *Crit Care Med*, 2009, 37, S309-315.
- [5] Brochard L, Thille AW. What is the proper approach to liberating the weak from mechanical ventilation? *Crit Care Med*, 2009, 37, S410-415.
- [6] Hermans G, Agten A, Testelmans D, et al. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force, a prospective observational study. *Crit Care*, 2010, 14, R127.
- [7] Leijten FS, De Weerd AW, Poortvliet DC, et al. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med*, 1996, 22, 856-861.
- [8] De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit, a prospective multicenter study. *JAMA*, 2002, 288, 2859-2867.
- [9] Berek K, Margreiter J, Willeit J, et al. Polyneuropathies in critically ill patients, a prospective evaluation. *Intensive Care Med*, 1996, 22, 849-855.
- [10] De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, et al. Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients, a systematic review. *Intensive Care Med*, 1998, 24, 1242-1250.
- [11] Petrof BJ, Jaber S, Matecki S. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Curr Opin Crit Care*, 2010, 16, 19-25.
- [12] Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Narrative review, ventilator-induced respiratory muscle weakness. *Ann Intern Med*, 2010, 153, 240-245.
- [13] Laghi F, Cattapan SE, Jubran A, et al. Is weaning failure caused by low-frequency fatigue of the diaphragm? *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167, 120-127.
- [14] Watson AC, Hughes PD, Louise Harris M, et al. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 2001, 29, 1325-1331.
- [15] Gauld LM. Airway clearance in neuromuscular weakness. *Dev Med Child Neurol*, 2009, 51, 350-355.
- [16] Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL, et al. Critical illness polyneuropathy, risk factors and clinical consequences, a cohort study in septic patients. *Intensive Care Med*, 2001, 27, 1288-1296.
- [17] Bailey PP, Miller RR 3rd, Clemmer T. Culture of early mobility in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*, 2009, 37, S429-435.