

重症患者获得性肌无力 17 例临床分析

Kamal Aktar 韩辉 丁士芳 吴大玮

【摘要】目的 探讨重症患者获得性肌无力 (ICUAW) 的肌电图和肌肉病理学特点,及其对预后的影响。
方法 回顾性分析山东大学齐鲁医院重症医学科 2011 年 10 月至 2014 年 10 月入住重症加强治疗病房 (ICU) 患者 ICUAW 的发生情况,选择 20 例肌肉活检患者的临床资料,收集肌电图及肱二头肌肌肉病理活检与电镜超微结构观察结果,记录机械通气时间、ICU 住院时间、总住院时间及预后。
结果 10 例肌电图检查患者中 1 例符合吉兰 - 巴雷综合征肌电图改变,1 例确诊为危重病性肌病 (CIM) 患者肌电图无异常,4 例 CIM 患者表现为肌源性损害,4 例 CIM 患者合并神经源性损害[即危重病性多神经肌病 (CIPMN)]。17 例 ICUAW 患者肌肉活检均显示为选择性 II 型肌纤维萎缩,其中 9 例存在肌细胞坏死;2 例患者肌肉活检证实为常染色体隐性遗传性肌病导致的肌无力与呼吸衰竭,1 例吉兰 - 巴雷综合征患者肌肉活检无异常。5 例患者电镜超微结构显示肌小节结构严重损伤与破坏、线粒体几乎消失。17 例 ICUAW 患者机械通气时间 (38.3 d±31.7), ICU 住院时间 (60.5±36.4)d,总住院时间 (70.5±38.8)d;4 例患者死亡。
结论 肌电图有助于鉴别 CIM 与神经系统疾病;而肌肉活检有助于发现少见病因导致的肌无力,重症患者以坏死性肌病为主,多合并肌源性与神经源性损伤,对患者预后产生不利影响。

【关键词】 危重病; 获得性肌无力; 肌病; 肌肉活检; 肌电图; 重症加强治疗病房

国外报道重症患者获得性肌无力 (ICUAW) 按照累及部位分为危重病性肌病 (CIM)、危重病性多发神经病 (CIP) 和危重病性多神经肌病 (CIPMN)^[1],其发生率较高^[1-3],可明显延长患者的机械通气时间和重症加强治疗病房 (ICU) 住院时间,严重时 will 影响预后^[4-6]。目前主要以肌电图检查识别患者是否存在 ICUAW^[7-8],较少开展肌肉活检。现回顾性分析本院 17 例 ICUAW 患者的临床资料,分析其肌电图和肌肉活检病理特点,初步探讨重症患者肌肉活检的临床价值和 ICUAW 的临床特点。

1 对象与方法

1.1 研究对象:选择 2011 年 10 月至 2014 年 10 月本院 ICU 进行肌肉活检的重症患者 20 例,其中共发生 ICUAW 17 例。入选标准:年龄 ≥ 13 岁;机械通气时间 ≥ 48 h。排除标准:急性横纹肌溶解症、重症肌无力、多发性肌炎。

本研究符合医学伦理学标准,并获得医院伦理委员会批准。

1.2 观察指标:收集患者年龄、性别、基础疾病、急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评分 (SOFA)、肌酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH)、肌红蛋白 (MYO)、机械通气时间、ICU 住院时间、总住院时间。观察肌肉活检与肌纤维超微结构病理变化、肌电图类型,及患者预后。

1.3 肌肉活检:获得患者知情同意的情况下,采用开放性肌肉活检术获取相对健侧肱二头肌标本。一部分新鲜肌肉组织标本经液氮冷却的异戊烷速冻,制成 8 μm 冰冻切片,行苏木素 - 伊红 (HE)、改良 Gomori 三色 (MGT)、还原型辅酶 I 四氮唑蓝还原酶 (NADH-TR)、琥珀酸脱氢酶 (SDH)、细胞色素 C 氧化酶 (CCO)、SDH/CCO 双染、高碘酸 Schiff 反应 (PAS)、油红“O” (ORO)、ATP 酶 (pH 值 10.40、4.65、4.35) 染色,光镜下观察。另一部分标本经 2% 戊二醛、1% 锇酸依次固定,树脂包埋,半薄切片定位后超薄切片,铅 - 铀双染,电镜下观察。

1.4 病理学诊断标准:以 II 型肌纤维萎缩为主,ATP 酶活性下降,可伴肌纤维坏死与再生,无炎性细胞浸润,免疫组化无异常诊断为 CIM。若伴同型肌纤维群组化现象,则符合 CIPMN 诊断标准。

1.5 肌电图检查:采用丹麦 KEYPOINT 肌电图仪,以同芯针电极记录上、下肢感觉神经和运动神经传导情况,以及 F 波和 H 反射情况。神经源性损害的肌电图表现为运动单位动作电位 (MUAP) 时限延长,波幅增高,多相电位增多;肌源性损害的肌电图表现为 MUAP 时限缩短,波幅下降,多相电位增多。

1.6 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。

2 结果

表 1 结果显示,20 例进行肌肉活检的重症患者均因呼吸困难、有创机械通气入住 ICU。住院期间均存在不同程度的四肢迟缓性无力、肌肉萎缩,5 例伴 CK 或 MYO 异常升高。

10 例患者进行肌电图检查,例 18 急性感染性多神经炎患者显示为周围神经病变;例 5 CIM 患者显示无异常;4 例

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.04.017

基金项目:山东省自然科学基金 (ZR2013HM088);国家临床重点专科建设项目 (2011-873)

作者单位:250012 山东济南,山东大学齐鲁医院重症医学科 (Kamal Aktar 为孟加拉国留学生)

通讯作者:丁士芳,Email: dingshifang@sdu.edu.cn

表 1 20 例肌肉活检重症患者临床资料、检查结果与肌病类型

序号	性别	年龄(岁)	原发病	意识状态	APACHEII(分)	SOFA(分)	酶学指标	MV 时间(d)	ICU 住院时间(d)	总住院时间(d)	预后	脑脊液化验	发病至活检时间(d)	病理改变	肌电图	临床诊断
例 1	女	36	SAP、休克、MODS	清醒	23	10	CK 2 005 LDH 818	23	23	23	死亡		18	坏死性肌病		CIM
例 2	女	32	感染性休克、MODS	清醒	32	22	CK 1 764 LDH 4 943	9	26	29	存活		14	坏死性肌病		CIM
例 3	男	65	AECOPD、缺氧性脑病	昏迷	26	7	CK 769 LDH 437	58	58	58	存活		36	坏死性肌病		CIM
例 4	男	71	脑出血术后、症状性癫痫	清醒	30	8	CK 114 LDH 289	68	108	108	死亡		35	坏死性肌病		CIM
例 5	男	32	颈部骨折术后	清醒	6	3	CK 30 LDH 285	41	51	51	存活		46	坏死性肌病	正常肌电图	CIM
例 6	男	57	病理性肥胖、DM、慢性肾功能不全、呼衰	清醒	21	14	CK 116 LDH 241	128	128	128	存活		47	坏死性肌病	肌源性损害	CIM
例 7	男	43	脑出血术后、呼衰	清醒	20	7		55	75	90	存活	脑脊液正常	55	坏死性肌病	肌源性损害	CIM
例 8	男	73	脑出血术后、呼衰	昏迷	21	7	CK 37 LDH 271	12	60	60	存活	脑脊液正常	42	非坏死性肌病	肌源性损害	CIM
例 9	男	59	重症肺炎、ARDS	清醒	21	7	CK 2 004	11	34	34	存活		32	非坏死性肌病	肌源性损害	CIM
例 10	女	62	CPR 术后、肺部感染、呼衰	清醒	14	3	CK 65 LDH 374	55	67	67	存活	细胞学正常,蛋白轻度升高	26	坏死性肌病	运动神经轴索变性	CIPMN
例 11	男	58	脑出血、呼衰	清醒	19	11	CK 1 574	65	82	103	存活	血性脑脊液	59	坏死性肌病	运动神经病变	CIPMN
例 12	女	71	胆系感染、休克、呼衰	清醒	27	6	CK 512 MYO 1 204	44	45	98	死亡	脑脊液正常	38	非坏死性肌病	周围神经轴索损伤	CIPMN
例 13	男	47	重症肺炎、ARDS	清醒	24	9		13	39	45	存活	脑脊液正常	38	非坏死性肌病	尺神经损伤	CIPMN
例 14	女	26	流行性乙型脑炎、肺部感染、呼衰	昏迷	19	6	CK 338 LDH 346	34	57	62	存活	病毒性脑炎改变	21	非坏死性肌病		CIM
例 15	女	14	病毒性脑炎、癫痫持续状态	昏迷	19	6	LDH 597	14	26	54	存活	轻度淋巴细胞反应	42	非坏死性肌病		CIM
例 16	男	39	SAP、腹腔感染	清醒	19	9	CK 254 LDH 1 113	18	138	162	死亡		10	非坏死性肌病		CIM
例 17	男	70	脑挫裂伤	昏迷	24	7	CK 189 LDH 302	3	12	27	存活		10	非坏死性肌病		CIM
例 18	女	60	内听动脉闭塞	清醒	10	3	CK 45 LDH 244	52	52	105	存活	细胞学正常,蛋白轻度升高	16	肌组织大致正常	周围神经病变	急性感染性多神经炎
例 19	女	24	肌无力、呼衰	清醒	6	3	CK 66 LDH 911	50	69	81	存活		5	II 型糖原累积病		II 型糖原累积病
例 20	男	18	缺血性脑梗死、呼衰	清醒	12	4		16	32	45	存活	脑脊液正常	20	杆状体肌病		成人杆状体肌病

注: APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, MV 为机械通气, ICU 为重症加强治疗病房, SAP 为重症急性胰腺炎, MODS 为多器官功能障碍综合征, AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重期, DM 为糖尿病, 呼衰为呼吸衰竭, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, CPR 为心肺复苏, CK 为肌酸激酶, LDH 为乳酸脱氢酶, MYO 为肌红蛋白, CIM 为危重病性肌病, CIPMN 为危重病性多神经肌病; CK、LDH 单位为 U/L, MYO 单位为 μg/L; 空白代表未测

CIM 患者呈肌源性损害; 4 例 CIM 患者伴周围神经病变(即 CIPMN), 其中 2 例患者单侧上肢肌电图同时表现为类似腕管综合征样改变。例 9 和例 10 患者均被误诊为吉兰 - 巴雷综合征; 例 12 患者曾被误诊为肌萎缩侧索硬化症。例 9、例 10、例 18 患者均有静脉输注神经节苷酯史。

发病至肌肉活检时间平均为 (30.5 ± 13.5) d, 活检证实

17 例 ICUAW 患者为选择性 II 型肌纤维萎缩, 其中 9 例存在肌细胞坏死; 2 例为常染色体隐性遗传性肌病导致的肌无力与呼吸衰竭, 分别为 II 型糖原累积病、成人杆状体肌病; 1 例吉兰 - 巴雷综合征引起的急性感染性多神经炎患者肌肉活检无异常。17 例 ICUAW 患者光镜下观察显示, 8 例为非坏死性肌病(图 1A), 9 例为坏死性肌病(图 1B); 17 例均存

在不同程度肌原纤维网排列紊乱,部分呈虫噬状(图1C)。电镜超微结构观察显示,5例A带、I带区别困难,Z线条紊乱,几乎看不到线粒体,部分区域肌小节结构完全破坏、消失(图1D)。

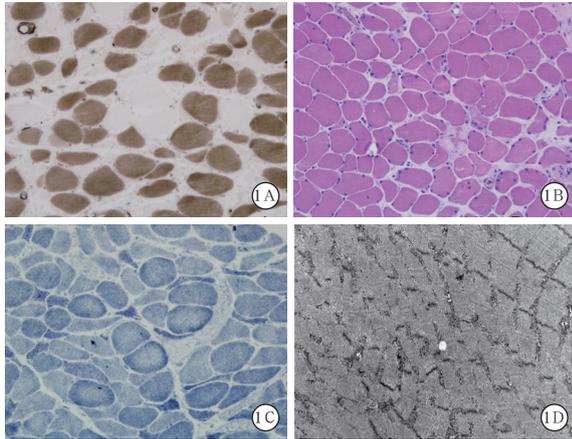


图1 重症患者获得性肌无力(ICUAW)相对健侧肱二头肌病理学改变 光镜下观察肌纤维大小明显不等,小纤维多为长条形,未见肌坏死、再生肌纤维和炎性细胞浸润(A, ATP酶(pH值4.65),中倍放大);肌纤维大小不等,偶见肌坏死和再生肌纤维,未见炎性细胞浸润(B, HE,中倍放大);肌原纤维排列紊乱,部分呈虫噬状(C, NADH-TR,中倍放大)。电镜下观察肌原纤维显著紊乱,肌小节结构损伤、破坏,几乎看不到线粒体(D, 铅-铀, ×15 000)

17例ICUAW患者平均机械通气时间(38.3 ± 31.7)d, ICU住院时间(60.5 ± 36.4)d,总住院时间(70.5 ± 38.8)d;其中4例(23.5%)患者死亡。

3 讨论

目前,国内重症医学界逐渐开始重视ICUAW现象^[9],但鉴于肌肉活检的有创性和病理学检查的特殊要求,临床上主要根据患者的病史、肌力和肌电图检查结果进行诊断。重症患者存在意识障碍及使用镇静药物,且受检查者主观因素的干扰,影响了肌力检查的准确性^[5,10],故本研究未评估患者肌力。肌肉活检是诊断肌病的金标准,对明确少见肌病导致的呼吸肌无力是避免误诊漏诊的唯一手段^[11],如本组例19、例20患者均为常染色体隐性遗传性肌病。

本组资料中17例ICUAW患者均存在以II型肌纤维变性、萎缩为主要特征的四肢骨骼肌肌群萎缩、迟缓性无力。研究显示,重症患者全身肌肉中每日会有3%~4%的II型肌纤维发生变性、萎缩^[6,12],导致每日丢失1.5 kg骨骼肌,2周后丢失50%以上骨骼肌质量^[13]。本研究观察到,无论光镜下是否伴有肌坏死,电镜下均显示肌小节结构严重损伤与破坏,线粒体几乎消失。还有研究报道,在严重脓毒症或感染性休克、多器官功能衰竭、高血糖、应用糖皮质激素与肌肉松弛剂等因素作用下,通过微循环与线粒体功能障碍、氧化应激、局部炎症反应等机制,均可导致CIPMN^[2-3,14-15]。除与上述危险因素有关外,长时间约束双上肢亦是加重肌肉损伤的危险因素^[16]。如本组资料中2例类似腕管综合征

样肌电图改变患者可能与物理性约束损害有关。目前国内ICU普遍存在护士与床位比例严重不足的现象,为减少非计划拔管等不良事件,临床对躁动患者普遍实施物理性约束和药物镇静^[17-18],应重视其危害^[14,16]。本组资料中ICUAW患者以坏死性肌病为主(9/17),且肌细胞坏死程度以CK显著升高的3例患者为著。ICUAW在危重病发生后数日至3周左右发病,CK升高是诊断CIM的重要参考指标。而本组资料中多数患者CK无显著升高,可能与错过CK升高的峰值时机和患者不存在大量肌肉损伤坏死有关;8例ICUAW患者肌肉活检未发现肌细胞坏死,可能与肌肉损伤程度轻,单一活检部位漏诊严重损伤的肌肉组织,发病至肌肉活检时间长,坏死肌细胞修复再生等因素有关。

无创性肌电图检查不仅有助于识别ICUAW类型^[8],还可用于评估患者肌力恢复程度^[19]。本组资料中患者肌电图检查比例低,与以下因素有关:患者外出检查困难;患者存在意识障碍,无法完成指令性肌肉收缩动作;肌电图仪器操作复杂,专业性强;患者肢体水肿,ICU内机器噪音多,干扰了肌电信息的准确性。本组资料显示,多数CIM患者同时伴CIP,因此,鉴于CIP高发生率和重症患者肌电图检查受限,有学者建议以ICUAW取代CIM、CIP、CIPMN^[1-3]。本组资料中4例患者曾被诊断为神经系统疾病,特别是CIP患者伴脑脊液蛋白升高^[15]、合并糖尿病周围神经病变等情况下,容易导致临床误诊。目前国内通常静脉输注神经节苷酯制剂治疗合并神经病变的重症患者,但由于该制剂有导致吉兰-巴雷综合征的风险,国外已限制或禁止其使用^[20-21]。如本组资料中有3例患者均有此类药物输注史,值得警惕。

脓毒症发生过程中容易造成膈肌受损,短时间机械通气诱发膈肌纤维快速萎缩、膈肌功能不全(VIDD),导致机械通气时间延长和撤机困难^[2-3,14]。本组ICUAW患者以坏死性肌病为主,存在肌源性损害和神经源性损害,机械通气时间平均(38.3 ± 31.7)d,较急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者机械通气时间延长。本研究的不足之处是病例数量少,为回顾性分析;肌肉活检部位单一;未对全部患者进行肌电图检查;未进行神经活检。

4 结论

肌肉活检有助于发现少见病因导致的肌无力。ICU重症患者以坏死性肌病为主,多合并肌源性与神经源性损伤,对患者预后产生不利影响;肌电图有助于鉴别CIM与神经系统疾病。

志谢 本研究得到山东大学齐鲁医院神经肌肉实验室老师的帮助,在此表示感谢

参考文献

- [1] Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (17): 1626-1635.
- [2] 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.
- [3] Apostolakis E, Papakonstantinou NA, Baikoussis NG, et al. Intensive care unit-related generalized neuromuscular weakness due to critical illness polyneuropathy/myopathy in critically ill

- patients [J]. *J Anesth*, 2015, 29 (1): 112-121.
- [4] 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.
- [5] Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178 (3): 261-268.
- [6] Dhand UK. Clinical approach to the weak patient in the intensive care unit [J]. *Respir Care*, 2006, 51 (9): 1024-1040; discussion 1040-1041.
- [7] Griffiths RD, Jones C. Recovering lives: the follow-up of ICU survivors [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 83 (7): 833-834.
- [8] 张哲成, 刘娜, 李斌, 等. 危重病性多发性神经肌病电生理特点及对机械通气的影响 [J]. *中华神经科杂志*, 2009, 42 (3): 157-160.
- [9] 王洋, 刘建祥, 饶明清, 等. 床旁肌电图在危重患者周围神经检查中的应用 [J]. *辽宁医学院学报*, 2013, 34 (6): 53-55.
- [10] 秦英智. 关注重症监护病房获得性肌无力 [J]. *中华危重病急救医学*, 2011, 23 (4): 193-194.
- [11] Hough CL, Lieu BK, Caldwell ES. Manual muscle strength testing of critically ill patients: feasibility and interobserver agreement [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (1): R43.
- [12] Misak CJ. ICU-acquired weakness: obstacles and interventions for rehabilitation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183 (7): 845-846.
- [13] Wagenmakers AJ. Muscle function in critically ill patients [J]. *Clin Nutr*, 2001, 20 (5): 451-454.
- [14] Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure [J]. *Brain*, 1987, 110 (Pt 4): 819-841.
- [15] Baum P, Classen J. Long-term recovery in critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 51 (4): 624-625.
- [16] Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (10 Suppl): S354-367.
- [17] Maccioli GA, Dorman T, Brown BR, et al. Clinical practice guidelines for the maintenance of patient physical safety in the intensive care unit: use of restraining therapies—American College of Critical Care Medicine Task Force 2001-2002 [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (11): 2665-2676.
- [18] Ma P, Liu J, Xi X, et al. Practice of sedation and the perception of discomfort during mechanical ventilation in Chinese intensive care units [J]. *J Crit Care*, 2010, 25 (3): 451-457.
- [19] 马朋林, 席修明, 林洪远, 等. 中国重症加强治疗病房危重患者安全性现状的多中心前瞻性调查分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2007, 19 (10): 614-618.
- [20] Govoni V, Granieri E, Tola MR, et al. Exogenous gangliosides and Guillain-Barré syndrome. An observational study in the local health district of Ferrara, Italy [J]. *Brain*, 1997, 120 (Pt 7): 1123-1130.
- [21] Landi G, D'Alessandro R, Dossi BC, et al. Guillain-Barré syndrome after exogenous gangliosides in Italy [J]. *BMJ*, 1993, 307 (6917): 1463-1464.

(收稿日期: 2015-01-08)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

毒理学家对药物过量引起 QT 间期延长患者的医学管理模式： 在美国、欧洲和亚太地区的一项调查结果

为描述在美国、欧洲、亚太地区毒理学家对药物过量引起的 QT 间期延长和尖端扭转型室性心动过速 (室速) 医学管理模式, 有研究者发起了一项调查, 以评估当前的管理模式与美国心脏协会 (AHA)、美国心脏病学会 (ACC) 和欧洲心脏病学会 (ESC) 发表指南的一致性。该调查由研究部门的审查委员会和美国医学毒理学学院 (ACMT) 进行审查。分别由 ACMT、欧洲中毒中心和毒理学家协会、亚太医学毒理学会通过网络问卷方法调查了他们在美国、欧洲和亚太地区的协会成员。结果显示: 该调查的总体回应率为 37% (229 / 617), 其中美国的回应率为 36%, 欧洲为 32%, 亚太地区为 52%。来自亚太地区和欧洲的 12 名毒理学家使用 QT 诺模图 (澳大利亚 5 名, 新西兰 1 名, 英国 1 名) 或单独 QT (法国 1 名, 俄罗斯 1 名, 德国 1 名, 罗马尼亚 1 名, 菲律宾 1 名) 代替校正的 QT 间期 (QTc) 来确定尖端扭转型室速的发生风险。因为只有用 QTc 实施评价的人员才能进行随后的调查, 结果只有 217 名受访者完成了随后的调查。约一半的受访者 (52%) 不是采用手动计算 QTc, 而是通过心电图仪的自动测量来进行决策。对于那些自己校正 QT 间期的受访者, 最常用的是 Bazett 公式 (40%)。对于 QTc 延长的认定标准, 不同受试者间存在较大的差异, 大多数受访者认为, 男性 (28%) QTc > 450 ms、女性 (25%) QTc > 460 ms 就可以判定为 QT 间期延长; 而约有 15% 的受访者认为, 只有 Tc > 500 ms 时才可以认为是 QT 间期延长。如果假定一位服药过量的男性患者, 其 QTc 为 560 ms、心率在 90 次 / min, 有 59% 的受访者不建议静脉给予硫酸镁; 分别有 45% 和 36% 的受访者认为镁能缩短 QTc 和防止尖端扭转型室速的发作; 此外, 近 90% 的受访者认为静脉给予 1~2 丸镁剂是安全的, 不需要监测血清镁的结果。对 QT 间期延长和尖端扭转型室速患者进行心脏起搏, 只有 38% 的受伤者同意 AHA / ACC / ESC 的建议。此外, 21% 认为对任何情况下尖端扭转型室速发作的患者不需要同步治疗。该研究表明, 对药物过量患者 QT 间期延长和尖端扭转型室速的医学管理模式方面有相当大的异质性。医学毒理学家认为, 可以通过制定以循证医学为基础的指南共识, 对药物过量引起的 QT 间期延长患者进行管理, 使之从中获益。

喻文, 罗红敏, 编译自《*Clin Toxicol (Phila)*》, 2015, 23: 1-6