

ICU 后综合症的病理生理学和中西医结合防治进展

王铮¹ 杨禄萍¹ 秦一丹² 王昱¹

¹甘肃中医药大学附属医院重症医学科,兰州 730000; ²甘肃中医药大学附属医院麻醉手术科,兰州 730000

通信作者:王昱, Email: wy@zyxyfy.com

【摘要】 随着重症监护病房(ICU)救治能力的不断提高,许多病情危重、复杂的患者得益于技术的发展而存活下来,但大部分患者因 ICU 后综合征(PICS)合并的心理、生理问题导致生活质量下降。因此 PICS 的早期识别与防治尤其关键,认识 PICS 的病理生理机制,在 ICU 住院期间严格执行 ABCDEFG 集束化管理措施[包括气道管理(A),呼吸(B),合理镇痛镇静治疗(C),谵妄的防治(D),重症患者的早期活动和功能锻炼(E),家人的激励(F),良好的沟通(G)],关注合理的营养支持,优化血糖管理,通过家属的鼓励陪伴以及 ICU 日记等形式对患者进行积极的心理干预支持,对 ICU 转出/出院患者的健康状况进行随访,提供多学科联合专业的延续性医疗服务,找到中医干预的切入点和时机,发挥中西医结合治疗的优势,可改善患者的生活质量。本文从 PICS 发生的病理生理机制、危险因素、防治管理措施、中医辨证论治等方面进行综述,以期提高临床医师对重症患者 PICS 的早期识别和诊治水平,改善患者预后。

【关键词】 ICU 后综合征; ICU 获得性肌无力; 中西医结合防治

基金项目: 甘肃省中医药管理局科研立项课题(GZK-2017-15)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201102-00699

Progress in pathophysiology and integrated traditional Chinese and Western medicine of post-intensive care syndrome

Wang Zheng¹, Yang Luping¹, Qin Yidan², Wang Yu¹

¹Department of Critical Care, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China;

²Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China

Corresponding author: Wang Yu, Email: wy@zyxyfy.com

【Abstract】 With the continuous improvement of treatment ability in intensive care unit (ICU), many critically ill and complex patients have survived due to the development of technology. However, most of them suffer from the psychological and physiological problems of post-intensive care syndrome (PICS). Therefore, the early identification and prevention of PICS is particularly critical. We should understand the pathophysiological mechanism of PICS, strictly implement ABCDEFG bundle management measures [including airway management (A), breath (B), reasonable analgesia and sedation treatment (C), prevention of delirium (D), early rehabilitation (E), family engagement (F), good communication (G)] during ICU hospitalization, and pay attention to reasonable nutritional support, optimizing blood glucose management, providing positive psychological intervention and support to patients through family members' encouragement and accompanying, ICU diary and other forms, following up the health status of patients transferred out/discharged from ICU, providing multi-disciplinary and professional continuing medical services, finding the entry point and timing of traditional Chinese medicine intervention, and giving full play to the advantages of integrated traditional Chinese and Western medicine treatment, which can improve the quality of life of patients. This article reviews the pathophysiological mechanism, risk factors, prevention and management measures, traditional Chinese medicine syndrome differentiation and treatment of PICS, in order to improve the early identification, diagnosis and treatment of critical patients with PICS, and improve the prognosis of patients.

【Key words】 Post-intensive care syndrome; ICU-acquired weakness; Combination of traditional Chinese and Western medicine

Fund program: Gansu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine Science Foundation of China (GZK-2017-15)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201102-00699

随着重症监护病房(intensive care unit, ICU)器官支持治疗技术的不断发展,在全球范围内,重症患者的病死率显著下降^[1],但其远期预后和生活质量并未得到足够重视。重症患者从 ICU 转出或出院意味着疾病急性期已经结束,但此后长期可能会由于合并因 ICU 治疗导致的并发症,包括精神、躯体、认知功能的损伤,从而对患者的预后产生严重

影响,家属的身心健康也会受到极大伤害^[2-3]。

有研究者对 2 000 余例脓毒症患者进行了随访,发现近 1/3 在离开 ICU 后 6 个月内死亡,这些患者渡过疾病急性期后仍然会因为功能障碍,严重影响日常生活^[4-5]。目前临床关注的短期预后指标如 28 d 病死率、ICU 存活率对评估 ICU 患者的疗效仍然是不够的,ICU 医生应该关注重

症患者的远期预后。现就ICU后综合征(post-intensive care syndrome, PICS)发生的病理生理学机制、危险因素、防治管理措施、中医辨证论治等方面进行综述,以期提高临床医师对重症患者PICS的早期识别和诊治水平,改善患者预后。

1 PICS的定义

2010年,美国危重病学会提出“ICU后综合征”(PICS)的概念,指转出ICU后一段时间内,重症患者仍然在躯体功能、认知功能、精神心理状态方面新发生或在原有病变基础上加重的功能障碍。PICS包括ICU获得性肌无力(ICU-acquired weakness, ICU-AW)、认知功能损伤、精神心理障碍等疾病,亦包含了家属由于照护患者产生的心理与生理障碍,属于一类症候群,为慢性病程,并可能增加患者病死率,需要以患者为中心、个体化的,包含运动康复、认知功能康复、心理干预等多学科综合治疗干预。目前ICU医生对PICS的关注仍较少,由于未能被早期识别,患者大多缺乏及时有效的干预治疗措施,从而严重影响远期预后^[5]。

2 PICS的病理生理学机制以及危险因素

2.1 PICS中的躯体功能活动障碍:随着重症医学不断发展进步,危重症患者的病死率逐渐下降,重症患者治疗后并发的长期躯体功能活动障碍越来越受到关注。其中ICU-AW是ICU患者常见的一种获得性神经肌肉功能障碍性疾病,包括危重症性多发性神经病(critical illness polyneuropathy, CIP)、危重症性肌病(critical illness myopathy, CIM)和危重症性多神经肌病(critical illness polyneuromyopathy, CIPNM)等,在ICU患者中发生率高达80%^[6]。CIP的发生主要累及周围神经、膈神经,由于神经传导速度下降,使肌肉的自主活动功能减退;CIM主要累及四肢肌肉,由于肌电活动异常使肌肉兴奋性、耐力下降,多见废用性萎缩肌病;CIPNM则多见神经与肌肉的混合性损伤。ICU-AW可导致机械通气时间延长,进而增加ICU病死率^[7]。

ICU-AW发生的危险因素包括:女性、脓毒症、分解代谢增加、多器官功能衰竭、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、机械通气时间延长、制动、高血糖等,是多种病理生理机制共同作用的结果,主要包括以下方面。

2.1.1 炎症导致的肌肉萎缩、结构和功能障碍^[8-9]:脓毒症、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)等危重症疾病导致的SIRS,均可以因毛细血管阻塞、动脉血流减慢、血小板聚集等原因导致微循环障碍,从而造成细胞缺氧缺血性损伤。炎症因子的释放导致血管通透性增加、高血糖、低蛋白血症等均可以引起局部组织水肿,阻碍神经肌肉组织的氧供和营养代谢,从而导致能量耗竭。此外,在炎症因子作用下,血脑屏障破坏可以导致细胞因子等神经毒素进入神经系统、肌肉组织而影响线粒体功能,使线粒体三磷酸腺苷产生减少,抑制线粒体呼吸,进而导致神经肌肉细胞凋亡,从而发生脓毒症相关性脑病和ICU-AW^[10-11]。

2.1.2 制动:肌肉通过运动和收缩来维持正常功能活动,而制动状态则会由于肌蛋白合成减少导致肌肉废用性萎缩。

在ICU治疗过程中,镇痛镇静广泛应用于机械通气患者,以降低氧耗和应激损伤,而由此产生的长时间制动是导致ICU-AW的常见病因。重症患者的营养状态差,肌球蛋白丢失,肌球蛋白/肌动蛋白比值下降,肌丝受到破坏,肌力下降,而炎症反应则可使分解代谢增加,患者更易出现肌无力及骨骼肌的废用性萎缩^[12]。

2.1.3 药物的使用:重症患者ICU-AW的发生亦与多种治疗药物相关,例如神经肌肉阻滞剂可抑制神经肌肉接头的运动诱发电位产生,而氨基糖苷类、多黏菌素等抗菌药物都具有神经毒性作用,导致神经损伤,引起神经肌肉功能障碍。

目前对于ICU-AW尚无有效干预措施的指南,而对于ICU-AW患者进行早期运动康复治疗、神经电刺激和血糖管理是重要的管理措施。

2.2 PICS中的认知功能障碍:ICU重症患者在治疗过程中通常经历高强度的躯体和心理应激,因应激导致认知功能损伤临床表现为谵妄、记忆力减退、执行能力和语言表达能力降低、注意力不集中、视觉障碍等。如脓毒症相关性脑病是由于炎症反应导致弥漫性脑功能障碍而发病,表现为包括认知功能障碍在内的多种神经症状^[13]。Iwashyna等^[14]对516例严重脓毒症存活患者认知功能的前瞻性队列研究显示,6.1%的幸存者在严重脓毒症发生过程中合并了中/重度认知功能损伤,而在后期有16.7%出现认知功能障碍,脓毒症的发病率与患者中/重度认知功能损伤存在高度相关性。

危重症患者认知功能损伤的发生通常与住院期间发生的低氧血症、低灌注、脓毒症、血糖异常、谵妄、既往认知功能障碍病史相关^[15],但并未证实与急性全身炎症反应和凝血机制有关^[16];与同年龄、性别的健康人群对比,ARDS机械通气幸存者出院后1年头颅CT存在显著的大脑皮质及海马体的萎缩^[17]。这种新发或在原有病变基础上加重的认知损伤通常在患者转出ICU后持续很长时间,严重降低患者日常生活质量^[18]。PICS患者认知功能障碍发生的病理生理学机制目前尚不明确,可能与以下因素相关。

2.2.1 血糖异常:低血糖患者会存在更差的视觉空间功能障碍,而高血糖和血糖波动会引起星型胶质细胞数量减少,神经细胞凋亡增加导致神经损伤而加重其他认知功能障碍,研究表明当血糖 >8.5 mmol/L时其相关性更强^[19-20]。

2.2.2 谵妄:ICU中谵妄的发生也是导致认知功能障碍造成远期预后不良的重要危险因素。谵妄患者发生认知损害的风险是非谵妄患者的2.65倍,脓毒症造成脑内的微循环障碍,由于继发脑内的缺血/出血性病损、血脑屏障被破坏、神经炎症损伤、神经递质失调,进而导致患者谵妄发生^[13, 21]。重症患者白质缺损与谵妄长时间持续相关,ICU幸存者认知功能障碍与白质缺损相关,因此谵妄持续时间长的患者脑萎缩程度越高,幸存者认知功能障碍越严重^[22]。

2.2.3 痴呆:痴呆为认知功能障碍的相关疾病,研究显示,ICU治疗与痴呆的发生呈正相关。Guerra等^[23]对10 348例重症存活患者随访发现,3年内有1 648例(15.0%)新发诊断痴呆,与普通人群发生率(12.2%)相比明显升高,具体机

制可能与脑白质损伤相关。

2.2.4 既往存在认知功能障碍:重症患者入ICU之前有认知功能障碍病史,在PICS中可能是影响认知功能的重要因素。有研究显示,在超过65岁的重症患者中有37%入ICU前已经存在认知功能损伤^[24]。

综上,ICU重症患者治疗后发生脑功能损伤导致认知功能障碍的病理生理学机制尚未完全明确,需要进一步研究,其中高龄、机械通气及谵妄发生均为重症患者出现认知功能损伤的独立危险因素^[25],可能与血脑屏障的损伤、 β 淀粉样蛋白的清除障碍有关^[26],早期识别以上相关危险因素,提前干预和治疗是非常必要的。

2.3 PICS中的精神心理障碍:抑郁、焦虑、创伤后应激障碍(post-traumatic-stress disorder, PTSD)是PICS患者精神心理障碍的主要表现,通常与认知功能障碍、躯体活动障碍合并存在。PTSD指对强烈的应激因素的异常精神心理反应,患者由于受到重大心理创伤而出现的心理障碍。对重症患者来说,ICU的经历属于创伤性记忆,患者在转出ICU或出院后PTSD发生率约为19.83%,而既往抑郁症病史、焦虑、镇静药物使用等都是导致重症患者出现精神心理障碍的危险因素,在有条件的情况下,对疑似PICS的患者进行精神心理状况评估,早期识别和干预能够更大程度改善患者远期预后^[27]。

2.4 家属PICS中的躯体和心理功能障碍:重症疾病不仅会影响到患者的躯体功能、精神心理状态,其家属也会由于照护压力和经济负担造成生理及心理障碍。家属在患者转入ICU后会出现不安全感,导致睡眠障碍、进行性疲乏加重、抑郁、焦虑等一系列精神心理问题,其中焦虑发生率在21%~56%,抑郁发生率在8%~42%,43.5%的家属存在睡眠障碍和疲劳感^[28]。家属PICS严重影响到了患者及其家属的生活质量,极大地增加家庭和社会负担,积极采取干预措施降低家属PICS发生率,对ICU医护人员来说也是一项巨大的挑战。

3 PICS的中西医结合防治措施

3.1 ABCDEFG集束化管理措施:PICS的危害目前已经受到ICU医护人员的广泛关注,研究表明,早期活动、合理的镇痛镇静措施、早期心理支持对预防PICS发生有很好的疗效。2012年,美国重症护理协会基于循证医学基础,提出ABCDE集束化镇痛镇静管理措施(ABCDE Bundle),目的是使患者得到舒适、安全治疗的同时,减少谵妄的发生、加强躯体功能恢复以改善患者的远期预后^[29]。ABCDE Bundle包括:气道管理(airway management, A),以患者为中心,充分镇痛的基础上给予最小化镇静,目标导向滴定式治疗;(自主)呼吸(both spontaneous awakening trials and spontaneous breathing trials, B),包括机械通气患者的每日唤醒和自主呼吸试验;合理镇痛镇静治疗(choice of analgesia and sedation, C);谵妄的评估、预防和管理(delirium assessment, prevention, and management, D);早期活动和功能锻炼(early rehabilitation, E)。以上均为PICS的干预预防措施,此外,有研究者还提出在上述措施的基础上增加“F”

家人的激励(family engagement, F)和“G”良好的沟通(good communication, G),家属的鼓励和安慰也应当早期整合到ICU患者的日常治疗中,医护人员也应多关注患者的精神心理状态,充分的人文关怀有利于患者精神、心理创伤的恢复,减少PICS的发生。

3.2 早期康复训练

3.2.1 早期肢体功能活动锻炼:ICU早期功能活动指患者病情稳定后即启动肢体功能锻炼,根据患者病情评估调整锻炼强度,包括床上肢体关节的被动运动、床边坐位活动、下床活动等方式。根据病情需要多学科团队协作参与,及时评价患者早期活动的指征,制定合理康复活动治疗方案,循序渐进开展,目的在于促进患者躯体自主功能恢复,进而提高生活质量。ICU-AW和谵妄的发生都是PICS的典型表现。早期功能活动可以通过促进神经、血管的再生,促进神经系统功能恢复,增加肌肉强度和收缩力,改善肢体功能和认知功能^[30],减少ICU-AW发生的同时缩短谵妄持续时间,但不能改善患者的精神心理症状。然而早期功能锻炼的强度与临床预后的相关性尚不得而知,是否更高频次和强度的功能训练比低强度的训练更能改善患者日后的生活质量,还需要更多的研究来证实^[31-32]。

3.2.2 早期认知功能锻炼:认知功能的康复训练可以在ICU治疗早期开始进行,通过与康复专科合作的多中心医疗模式可进行各种方式的认知康复训练(包括记忆训练、组织协作等),即使患者处于昏迷或者镇痛镇静状态,仍然能够通过言语、音乐、触摸等感觉刺激促进神经功能的康复,包括针对性的进行注意力、沟通能力和执行力方面的训练,有效提高重症患者的言语能力、即刻和延迟记忆^[33]。

3.2.3 早期心理支持干预:ICU患者在面对死亡的威胁、侵入性的治疗措施、与亲人的分离、周围环境的嘈杂时,承受了巨大的精神压力。由临床心理治疗师以及受过培训的ICU医护人员指导,早期评估患者精神心理状态,制定心理疏导措施,积极与患者沟通病情,疏解宽慰患者对疾病治疗的顾虑,并通过音乐疗法、病房灯光的昼夜调节、降低病房的噪音等改善ICU环境的措施,帮助患者恢复正常睡眠节律,提高睡眠质量,减少焦虑情绪,预防谵妄发生^[34]。此外,ICU日记被应用于重症患者精神心理方面的早期干预,即通过家属、护士为患者记录监护期间病情变化的日记,内容可以是文章、图画、照片等,帮助患者了解自身疾病的发展过程,恢复缺失的记忆,能够在一定程度上改善患者焦虑、抑郁心理状态^[35]。但由于ICU日记存在具体实施的局限性,在临床研究中发现针对机械通气重症患者应用ICU日记并未改善其出院后3个月内的PTSD症状^[36]。

3.3 营养支持和血糖管理:重症患者营养不良发生率高,是ICU-AW发生发展的主要原因。因此,规范的营养支持,保证足够的热量输送和蛋白质摄取,通过肌肉的合成增加进而增加肌肉容积和强度是预防PICS,尤其是对ICU-AW的干预措施之一。有研究提示,在重症疾病急性期通过小剂量固定剂量的能量输送可以减少PICS的发生^[37];且在实施

合理营养支持治疗的同时配合早期肢体功能锻炼可以加快疾病康复,显著降低ICU-AW的发生率,减少相关的功能损害^[38]。相反,过度喂养可能因为激活细胞自噬损伤而加重ICU-AW。因此,在疾病早期提供适量、均衡的营养供给,避免过度喂养对早期预防PICS的发生也尤为重要^[39]。

重症患者血糖波动与远期认知功能损伤相关。通过胰岛素进行强化血糖管理治疗过程中出现的低血糖,可导致患者ICU出院后认知功能损伤以及视觉空间障碍^[40]。因此指南推荐对于高血糖的重症患者,应初始静脉输注胰岛素维持血糖在8.3 mmol/L,密切监测血糖变化情况^[41]。合理的血糖管理、避免血糖大幅波动是预防PICS发生、降低病死率的重要措施。

3.4 ICU后门诊:ICU重症患者生命体征平稳后即可转回普通病房至康复出院,但由于许多患者存在多器官功能障碍,出院后因躯体功能、精神心理、认知功能等损伤情况不被重视,从而导致新发的功能障碍不能得到及时有效的治疗,影响患者康复。由ICU护士主导多学科合作的ICU过渡期护理模式(ICU transitional care model, ICUTCM)以及ICU后门诊能够为ICU转出/出院患者提供专业连续整体的治疗护理,从而降低PICS的发生风险。ICU过渡期护理以及ICU后门诊的管理都需要多学科合作,需要重症、康复专科、临床心理、临床营养等专业人员,通过病史采集、辅助检查、量表筛查等对患者躯体、认知、精神、心理等指标进行准确评估,制定合理治疗方案,定期随访,反馈指导临床干预措施,以改善患者的远期预后^[42]。

3.5 PICS中ICU-AW的中医辨证论治:ICU-AW以四肢肌肉痿软无力、肌萎缩、肢体瘫痪为主症,属于中医“虚劳”“痿证”范畴。病位在肌肉筋脉,发病以脾胃虚损为根本,气血不足以濡养筋脉肌肉,病情迁延不愈,血虚夹风,血瘀痰浊内生,阻滞经络,影响水谷精微之输布,则肌肉失养,发为痿证。《素问·痿论》中提到“治痿独取阳明”,因此中医治法应当以健脾为治则,兼以通络理气活血。方药可用补中益气汤重用黄芪,佐以菟丝子、淫羊藿等温补肾阳,补脾兼益肾,为本病治疗的基础。如合并血瘀,可加川芎、当归活血养血;肝郁络脉不通可合逍遥散理气活血、柔肝舒筋;如合并痰浊,可加半夏、陈皮理气化痰。

针灸治疗宜辨证取穴,选足三里、气海、关元、中脘、天枢、太白调理脾胃升降运化;合并痰浊则取丰隆;合并气滞血瘀则取血海、太冲;肢体功能异常,上肢取曲池、肩髃,下肢取阴陵泉、膝眼;并通过相应的推拿手法,加强肌肉关节的早期康复锻炼,促进躯体的功能恢复^[43-44]。

3.6 针灸、导引的应用:对于ICU中急危重症脑血管疾病患者,针灸治疗在早期介入能够通过刺激新生血管再生等机制显著改善患者的神经功能缺损评分,值得在重症康复治疗中推广应用。针灸治疗对脑卒中“中脏腑”意识障碍者可取百会、四神聪、合谷、太冲等穴位,而对“中经络”肢体功能活动障碍者,以督脉、手厥阴经、少阴经穴为主^[45]。中医导引以养精、练气、调神为基本特点,强调心理调节、躯体运动

和呼吸吐纳相结合,对于ICU重症患者,在病情平稳后可以导引的手法,对身体穴位进行刺激,设计相应动作来达到畅达经络、疏通气血、调节脏腑功能的目的^[46]。

3.7 中医情志护理:中医情志护理指在ICU护理中以《黄帝内经》中情志理论为指导,五行相克理论为依据,通过情志相胜法、移情易性、说理开导、暗示法等情志调摄的方式,通过患者平日思念牵挂之人,给予鼓励安慰,转移患者精神压力,消解患者在ICU治疗过程中的负面情绪,减少患者精神心理问题的发生,增强患者康复的信心,预防PICS的发生,有利于改善患者预后^[47]。

4 结语

随着ICU救治能力的不断提高,许多病情危重、复杂的患者得益于技术的发展存活下来,但转出ICU或出院后,大部分患者因PICS合并的心理、生理问题导致生活质量下降。因此PICS的早期识别与防治尤其关键,认识PICS的病理生理机制,在ICU住院期间严格执行ABCDEF Bundle的管理模式,关注合理的营养支持,优化血糖管理,通过家人的鼓励陪伴以及ICU日记等形式对患者进行积极的心理干预支持,对ICU转出/出院患者的健康状况进行随访,提供多学科联合专业的延续性医疗服务,找到中医干预的切入点和时机,发挥中西医结合治疗的优势,改善患者的生活质量,提高疗效。重症医学的发展进步不应当仅限于挽救患者的生命,应当更加关注如何提高ICU出院患者的生存质量,这不仅是重症医学的新的研究方向,而且是ICU医生未来将要面对的更大挑战。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, et al. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60 (6): 1070-1077. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03989.x.
- [2] Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions [J]. *Acute Med Surg*, 2019, 6 (3): 233-246. DOI: 10.1002/ams.2415.
- [3] Fernandes A, Jaeger MS, Chudow M. Post-intensive care syndrome: a review of preventive strategies and follow-up care [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2019, 76 (2): 119-122. DOI: 10.1093/ajhp/zxy009.
- [4] Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (1): 15-21. DOI: 10.1097/01.ccm.0000194535.82812.ba.
- [5] Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (2): 502-509. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232da75.
- [6] Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness [J]. *Crit Care*, 2015, 19 (1): 274. DOI: 10.1186/s13054-015-0993-7.
- [7] Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, et al. Muscle weakness and 5-year survival in acute respiratory distress syndrome survivors [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (3): 446-453. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002208.
- [8] Batt J, dos Santos CC, Cameron JL, 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.
- [9] Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness [J]. *Muscle Nerve*, 2005, 32 (2): 140-163. DOI: 10.1002/mus.20304.
- [10] Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL. ICU-acquired weakness [J]. *Chest*, 2016, 150 (5): 1129-1140. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.045.
- [11] Bloch S, Polkey MI, Griffiths M, et al. Molecular mechanisms of intensive care unit-acquired weakness [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39 (4): 1000-1011. DOI: 10.1183/09031936.00090011.

- [12] 王晓敏, 朱晓萍. ICU 获得性肌无力的发生和诊断及治疗[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (8): 1020-1024. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200709-00505.
Wang XM, Zhu XP. Occurrence, diagnosis, and rehabilitation of intensive care unit-acquired weakness [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (8): 1020-1024. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200709-00505.
- [13] Chung HY, Wickel J, Brunkhorst FM, et al. Sepsis-associated encephalopathy: from delirium to dementia? [J]. J Clin Med, 2020, 9 (3): 703. DOI: 10.3390/jcm9030703.
- [14] Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis [J]. JAMA, 2010, 304 (16): 1787-1794. DOI: 10.1001/jama.2010.1553.
- [15] Sasannejad C, Ely EW, Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 352. DOI: 10.1186/s13054-019-2626-z.
- [16] Brummel NE, Hughes CG, Thompson JL, et al. Inflammation and coagulation during critical illness and long-term cognitive impairment and disability [J/OL]. Am J Respir Crit Care Med, 2020 [2020-10-12]. DOI: 10.1164/rccm.201912-24490C. [published online ahead of October 8, 2020].
- [17] Hopkins RO, Gordon SM, Weaver LK. Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome [J]. Brain Inj, 2006, 20 (3): 263-271. DOI: 10.1080/02699050500488199.
- [18] Wolters AE, Slooter AJ, van der Kooij AW, et al. Cognitive impairment after intensive care unit admission: a systematic review [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (3): 376-386. DOI: 10.1007/s00134-012-2784-9.
- [19] Hopkins RO, Suchyta MR, Snow GL, et al. Blood glucose dysregulation and cognitive outcome in ARDS survivors [J]. Brain Inj, 2010, 24 (12): 1478-1484. DOI: 10.3109/02699052.2010.506861.
- [20] Sonnevile R, den Hertog HM, Güiza F, et al. Impact of hyperglycemia on neuropathological alterations during critical illness [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97 (6): 2113-2123. DOI: 10.1210/jc.2011-2971.
- [21] Jackson JC, Gordon SM, Ely EW, et al. Research issues in the evaluation of cognitive impairment in intensive care unit survivors [J]. Intensive Care Med, 2004, 30 (11): 2009-2016. DOI: 10.1007/s00134-004-2422-2.
- [22] Morandi A, Rogers BP, Gunther ML, et al. The relationship between delirium duration, white matter integrity, and cognitive impairment in intensive care unit survivors as determined by diffusion tensor imaging: the VISIONS prospective cohort magnetic resonance imaging study [J]. Crit Care Med, 2012, 40 (7): 2182-2189. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318250acde.
- [23] Guerra C, Hua M, Wunsch H. Risk of a diagnosis of dementia for elderly medicare beneficiaries after intensive care [J]. Anesthesiology, 2015, 123 (5): 1105-1112. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000821.
- [24] Pisani MA, Redlich C, McNicoll L, et al. Underrecognition of preexisting cognitive impairment by physicians in older ICU patients [J]. Chest, 2003, 124 (6): 2267-2274. DOI: 10.1378/chest.124.6.2267.
- [25] 邵聪, 顾立学, 梅永霞, 等. 重症加强治疗综合征患者发生认知障碍的危险因素分析[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29 (8): 716-720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.009.
Shao C, Gu LX, Mei YX, et al. Analysis of the risk factors of cognitive impairment in post-intensive care syndrome patient [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (8): 716-720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.009.
- [26] Lahiri S, Regis GC, Koronyo Y, et al. Acute neuropathological consequences of short-term mechanical ventilation in wild-type and Alzheimer's disease mice [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 63. DOI: 10.1186/s13054-019-2356-2.
- [27] Righy C, Rosa RG, da Silva RTA, et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder symptoms in adult critical care survivors: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care, 2019, 23 (1): 213. DOI: 10.1186/s13054-019-2489-3.
- [28] Hwang DY, Yagoda D, Perrey HM, et al. Anxiety and depression symptoms among families of adult intensive care unit survivors immediately following brief length of stay [J]. J Crit Care, 2014, 29 (2): 278-282. DOI: 10.1016/j.jccr.2013.11.022.
- [29] Ely EW. The ABCDEF Bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families [J]. Crit Care Med, 2017, 45 (2): 321-330. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002175.
- [30] 张军, 赵心阳, 王爱平. 早期运动锻炼对预防重症患者 ICU 后综合征的系统评价 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (8): 1008-1012. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.019.
Zhang J, Zhao XY, Wang AP. Early rehabilitation to prevent post-intensive care syndrome in critical illness patients: a Meta-analysis [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31 (8): 1008-1012. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.08.019.
- [31] Taito S, Yamauchi K, Tsujimoto Y, et al. Does enhanced physical rehabilitation following intensive care unit discharge improve outcomes in patients who received mechanical ventilation? A systematic review and meta-analysis [J]. BMJ Open, 2019, 9 (6): e026075. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026075.
- [32] Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, et al. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis [J]. BMJ Open, 2018, 8 (5): e019998. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019998.
- [33] Zhao J, Yao L, Wang C, et al. The effects of cognitive intervention on cognitive impairments after intensive care unit admission [J]. Neuropsychol Rehabil, 2017, 27 (3): 301-317. DOI: 10.1080/09602011.2015.1078246.
- [34] 汤铂, 王小亭, 陈文劲, 等. 重症患者谵妄管理专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2019, 58 (2): 108-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.02.007.
Tang Bo, Wang XT, Chen WJ, et al. Experts consensus on the management of delirium in critically ill patients [J]. Chin J Intern Med, 2019, 58 (2): 108-118. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.02.007.
- [35] Jones C, Bäckman C, Capuzzo M, et al. Intensive care diaries reduce new onset post traumatic stress disorder following critical illness: a randomised, controlled trial [J]. Crit Care, 2010, 14 (5): R168. DOI: 10.1186/cc9260.
- [36] Garroute-Orgeas M, Flahault C, Vinatier I, et al. Effect of an ICU diary on posttraumatic stress disorder symptoms among patients receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2019, 322 (3): 229-239. DOI: 10.1001/jama.2019.9058.
- [37] Wischmeyer PE, Hasselmann M, Kummerlen C, et al. A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: the TOP-UP pilot trial [J]. Crit Care, 2017, 21 (1): 142. DOI: 10.1186/s13054-017-1736-8.
- [38] Jones C, Eddleston J, McCairn A, et al. Improving rehabilitation after critical illness through outpatient physiotherapy classes and essential amino acid supplement: a randomized controlled trial [J]. J Crit Care, 2015, 30 (5): 901-907. DOI: 10.1016/j.jccr.2015.05.002.
- [39] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit [J]. Clin Nutr, 2019, 38 (1): 48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [40] NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients [J]. N Engl J Med, 2009, 360 (13): 1283-1297. DOI: 10.1056/NEJMoa0810625.
- [41] Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2012, 40 (12): 3251-3276. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182653269.
- [42] Jensen JF, Thomsen T, Overgaard D, et al. Impact of follow-up consultations for ICU survivors on post-ICU syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Intensive Care Med, 2015, 41 (5): 763-775. DOI: 10.1007/s00134-015-3689-1.
- [43] 齐文升. ICU 获得性衰弱的西医诊疗及中医辨证策略 [J]. 北京中医药, 2018, 37 (1): 27-29. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2018.01.008.
- [44] 刘文婷, 赖芳, 张燕, 等. 浅谈 ICU 获得性肌病中医临床诊治思路 [J]. 中国中医急症, 2016, 25 (11): 2203-2206. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.11.066.
Liu WT, Lai F, Zhang Y, et al. Traditional Chinese medicine treatment strategy of ICU-acquired weakness [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2016, 25 (11): 2203-2206. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.11.066.
- [45] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中中西医结合急诊诊疗专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (3): 193-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.001.
Chinese Society for Integrated Chinese and Western Medicine First Aid Medicine Specialized Committee. Expert consensus of Chinese and Western medicine emergency treatment for acute ischemic stroke in China [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (3): 193-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.001.
- [46] 陈辉, 代金刚. ICU 昏迷患者早期被动导引思路探析 [J]. 河南中医, 2017, 37 (11): 1939-1942. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.11.0670.
Chen H, Dai JG. Exploration of passive guidance for the ICU coma patients in the early stage [J]. Henan Tradit Chin Med, 2017, 37 (11): 1939-1942. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.11.0670.
- [47] 潘金波. 《黄帝内经》情志理论在重症加强治疗病房的运用和发挥 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (2): 115-117. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.002.
Pan JB. Application of emotion theory of *Huang Di Nei Jing* in intensive care unit [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (2): 115-117. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.002.