

肌肉超声和血浆单核细胞趋化蛋白-1 对脓毒症 ICU 获得性衰弱的诊断价值

丁明月 任胜勇 董鑫 王兴伟 赵霞飞 秦秉玉

郑州大学人民医院(河南省人民医院)重症医学科,河南郑州 450003

通信作者:秦秉玉, Email: nicolasby@126.com

【摘要】 目的 探讨肌肉超声参数和血浆单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平对脓毒症 ICU 获得性衰弱(ICU-AW)的诊断价值。方法 采用前瞻性观察性研究方法,纳入 2021 年 4 月至 10 月河南省人民医院重症医学科收治的脓症患者作为研究对象。记录患者的一般资料,每天对纳入患者采用医学研究委员会(MRC)的肌力评分标准进行评分,直至转出重症监护病房(ICU),期间连续 2 次且间隔 24 h 总 MRC 评分 < 48 分的患者纳入 ICU-AW 组,≥48 分者纳入非 ICU-AW 组。使用超声测量患者入 ICU 1、4、7 d 股直肌厚度(RF-MLT)、股直肌横截面积(RF-CSA)及股中间肌厚度(VI-MLT);同期收集患者血浆样本,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 MCP-1 水平。比较两组患者各项指标的差异;采用二元 Logistic 回归法分析脓症患者发生 ICU-AW 的危险因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析超声参数和血浆 MCP-1 水平对脓毒症 ICU-AW 的诊断价值。结果 共纳入 99 例脓症患者,其中非 ICU-AW 组 68 例,ICU-AW 组 31 例。与非 ICU-AW 组相比,ICU-AW 组患者年龄更大,序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学与慢性健康状况评分 II(APACHE II)、脓毒性休克比例和血乳酸更高,格拉斯哥昏迷评分(GCS)更低;二元 Logistic 回归分析显示,APACHE II 评分和脓毒性休克是脓症患者发生 ICU-AW 的危险因素[优势比(OR)及 95% 可信区间(95%CI)分别为 1.310(1.138 ~ 1.509)、0.232(0.072 ~ 0.746),均 $P < 0.05$]。脓症患者入 ICU 1、4、7 d RF-MLT、RF-CSA 和 VI-MLT 均随时间延长逐渐降低;与非 ICU-AW 组相比,ICU-AW 组患者 7 d RF-MLT 更低[cm: 0.32(0.22, 0.47)比 0.45(0.34, 0.63), $P < 0.05$], 7 d RF-CSA 萎缩率更高[25.85%(10.37%, 34.28%)比 11.65%(2.28%, 22.41%), $P < 0.05$];ROC 曲线分析显示,7 d RF-MLT 对脓毒症 ICU-AW 有诊断价值,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.688(95%CI 为 0.526 ~ 0.849),当临界值为 0.41 cm 时,敏感度为 66.7%,特异度为 68.4%。ICU-AW 组患者入 ICU 1、4、7 d 血浆 MCP-1 水平均较非 ICU-AW 组显著升高;ROC 曲线分析显示,1、4、7 d 血浆 MCP-1 对脓毒症 ICU-AW 均具有诊断价值,AUC 及 95%CI 分别为 0.732(0.629 ~ 0.836)、0.865(0.777 ~ 0.953)、0.891(0.795 ~ 0.986);当临界值分别为 206.3、410.9、239.5 ng/L 时,敏感度分别为 87.1%、64.0%、82.4%,特异度分别为 54.4%、96.1%、86.2%。结论 超声测量的 7 d 肌肉质量参数及血浆 MCP-1 水平对脓毒症 ICU-AW 均具有一定的诊断价值。

【关键词】 ICU 获得性衰弱; 肌肉超声; 单核细胞趋化蛋白-1; 诊断价值

基金项目:河南省自然科学基金(202300410458)

临床试验注册:中国临床试验注册中心, ChiCTR 2100045709

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211021-01531

Diagnostic accuracy of muscle ultrasound and plasma monocyte chemoattractant protein-1 for ICU-acquired weakness in patients with sepsis

Ding Mingyue, Ren Shengyong, Dong Xin, Wang Xingwei, Zhao Xiafei, Qin Bingyu

Department of Intensive Care Unit, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou University People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan, China

Corresponding author: Qin Bingyu, Email: nicolasby@126.com

【Abstract】 Objective To explore the diagnostic accuracy of muscle ultrasound and plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) for ICU-acquired weakness (ICU-AW) in patients with sepsis. **Methods** A prospective observational study was conducted. Patients with sepsis admitted to the intensive care unit (ICU) of Henan Provincial People's Hospital from April 2021 to October 2021 were enrolled. The demographic data were collected. The enrolled patients were evaluated with Medical Research Council (MRC) score every day until discharged from ICU. During this period, patients with total MRC score < 48 (for two consecutive times and a time interval of 24 hours) were divided into ICU-AW group, those with total MRC score ≥ 48 were served as non-ICU-AW group. On the 1st, 4th and 7th day following admission into ICU, ultrasound was used to measure the muscle linear thickness of the rectus femoris (RF-MLT), the cross sectional area of the rectus femoris (RF-CSA) and the muscle linear thickness of the vastus intermedius muscle (VI-MLT). And meanwhile, the plasmas samples of patients were collected to measure MCP-1 concentration by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The difference of each index was compared between the ICU-AW group and the non-ICU-AW group. The risk factors of ICU-AW in patients with sepsis were analyzed by binary Logistic regression. Besides, receiver operator characteristic curve (ROC curve) was plotted, the diagnostic value

of ultrasound parameters and plasma MCP-1 level for ICU-AW in patients with sepsis was analyzed. **Results** A total of 99 septic patients were enrolled, with 68 patients in the ICU-AW group and 31 patients in the non-ICU-AW group. Compared with the patients in the ICU-AW group, the patients in the non-ICU-AW group tended to be older, and had higher sequential organ failure assessment (SOFA) score, higher acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, higher rates of septic shock, higher blood lactic acid and lower Glasgow coma score (GCS). Binary Logistic regression analysis showed that APACHE II score and septic shock were the risk factors of ICU-AW for septic patients [odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) were 1.310 (1.138–1.509) and 0.232 (0.072–0.746), respectively, both $P < 0.05$]. The RF-MLT, RF-CSA and VI-MLT on the 1st, 4th and 7th ICU day was falling over time. Compared with the patients in the ICU-AW group, the patients in the non-ICU-AW group had smaller RF-MLT on the 7th day [cm: 0.32 (0.22, 0.47) vs. 0.45 (0.34, 0.63), $P < 0.05$] and higher 7-day RF-CSA atrophy rate [25.85% (10.37%, 34.28%) vs. 11.65% (2.28%, 22.41%), $P < 0.05$]. According to ROC curve analysis, 7-day RF-MLT had diagnostic value for ICU-AW of septic patients. Area under ROC curve (AUC) was 0.688 (95%CI was 0.526–0.849); when the cut-off value was 0.41 cm, the sensitivity and the specificity were 66.7% and 68.4%. The levels of plasma MCP-1 in the ICU-AW group were significantly higher than those in the non-ICU-AW group on the 1st, 4th and 7th day. ROC curve analysis showed that the plasma MCP-1 levels on the 1st, 4th and 7th day played a significant role to diagnose ICU-AW for septic patients, the AUC and 95%CI were 0.732 (0.629–0.836), 0.865 (0.777–0.953), 0.891 (0.795–0.986), respectively. When the cut-off values were 206.3, 410.9, 239.5 ng/L, the sensitivity was 87.1%, 64.0%, 82.4%, and the specificity was 54.4%, 96.1%, 86.2%, respectively. **Conclusion** The muscle mass parameters on the 7th day of bedside ultrasound and plasma MCP-1 levels had certain diagnostic values for ICU-AW in patients with sepsis.

[Key words] ICU-acquired weakness; Muscle ultrasound; Monocyte chemoattractant protein-1; Diagnostic value

Fund program: Henan Provincial Natural Science Foundation of China (202300410458)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2100045709

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211021-01531

脓毒症患者是重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 收治的主要人群, 全世界每年约有 1 940 万人患有脓毒症, 其中幸存者 1 410 万人^[1]。随着脓毒症相关指南的不断更新与完善, 越来越多的患者得以存活, 其中约 25% ~ 75% 会发生 ICU 获得性衰弱 (ICU-acquired weakness, ICU-AW)。ICU-AW 是指除外其他神经系统疾病, 由危重病导致的肌无力, 主要表现为四肢肌力下降^[2]。ICU-AW 可导致重症患者病死率增加、机械通气时间和住院时间延长, 日常生活活动限制增加, 严重影响患者生活质量^[3-4]。目前对 ICU-AW 发病机制和风险因素仍未完全了解, 为了对 ICU-AW 患者实施有效的预防及治疗, 改善 ICU 患者生存质量, ICU-AW 的早期识别和诊断至关重要。当前 ICU-AW 诊断仍沿用基于 2009 年医学研究委员会 (Medical Research Council, MRC) 的肌力评分流程, 要求患者保持清醒与合作, 使 22% ~ 53% 的 ICU 患者在临床上无法评估^[5-6]。相比之下, 循环生物标志物检测与肌肉超声是 ICU 简单可获取的检查方式, 而且不需要患者保持清醒与合作。单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 又称为 CC 型趋化因子配体 2 (CC chemokine ligand 2, CCL2), 是 CC 型趋化因子家族成员, 参与多种炎症性疾病发生发展^[7-8]。动物实验表明, MCP-1 在肌肉损伤和修复中发挥着重要作用^[9-10]。本研究旨在通过观察脓症患者下肢肌肉超声参数和血浆 MCP-1 水平对 ICU-AW 的影响, 为早期诊断脓毒症

ICU-AW 提供线索。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 采用前瞻性观察性研究方法, 连续入选 2021 年 4 月至 10 月本院 ICU 收治的患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准: ① 入院 24 h 内基于脓毒症 3.0 定义诊断为脓毒症; ② 年龄 ≥ 18 岁; ③ 患者自愿加入本研究且签署知情同意书。

1.1.2 排除标准: ① 患有免疫缺陷疾病, 使用免疫抑制剂或抗肿瘤药物; ② 既往有颅脑创伤、脑血管病史 (脑出血、脑梗死)、颅脑肿瘤、中枢神经系统感染、脊髓损伤、格林-巴利综合征、卟啉病、副肿瘤性神经病等神经肌肉无力疾病; ③ 因昏迷状态、四肢关节手术、骨折、下肢血栓等必须制动; ④ ICU 住院时间 ≤ 24 h; ⑤ 已参与其他临床试验。

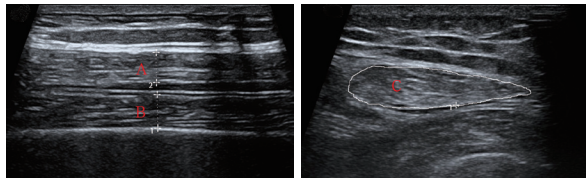
1.2 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 并获得了医院医学伦理委员会的批准 (审批号: 2021-33); 同时在中国临床试验注册中心进行了注册 (注册号: ChiCTR 2100045709)。所有治疗和检测均获得患者或家属的知情同意。

1.3 分组方法: 每天对纳入的 ICU 患者进行 MRC 评分 [处于镇痛镇静状态的患者需调整药物用量, 使 Richmond 躁动-镇静评分 (Richmond agitation and sedation scale, RASS) 为 -1 ~ 1 分]。连续 2 次且间隔 24 h 总 MRC 评分 < 48 分, 排除其他神经肌肉系统疾病的患者纳入 ICU-AW 组; 总 MRC 评分 ≥ 48 分

的患者纳入非 ICU-AW 组;无法评价的患者不入组。

1.4 观察指标:包括年龄、性别、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、血乳酸(blood lactic acid, Lac)、血糖、ICU 住院期间是否使用机械通气、ICU 住院时间及总住院时间。

1.5 超声检查程序:分别于入 ICU 1 d(24 h 内)、4 d 和 7 d 对纳入的脓毒症患者使用 UMT-500 型超声机进行肌肉超声测量。患者保持仰卧位,下肢伸直,中性外旋。超声测量位置为患者右侧下肢髌前上棘与髌骨上缘的中下 1/3 处,首次测量时用马克笔标记。纵切面时,股直肌厚度(muscle linear thickness of the rectus femoris, RF-MLT)取呈高回声的筋膜间的内部垂直距离,股中间肌厚度(muscle linear thickness of the vastus intermedius, VI-MLT)取股骨正上方股中间肌筋膜间的垂直距离;横切面时,沿股直肌筋膜描绘股直肌横截面积(muscle linear thickness of the vastus intermedius, VI-MLT;图 1)。每位患者的每个参数均由同一名具有 5 年超声检查经验的超声科医师独立测量 3 次,取平均值。



注:A 为纵切面所示的股直肌厚度,B 为纵切面所示的股中间肌厚度,C 为横切面所示的股直肌横截面积

图 1 脓毒症患者的肌肉超声检查图像

1.6 血浆 MCP-1 检测:在入 ICU 1、4、7 d 收集患者外周血,2 h 内离心分离血浆,-80 °C 保存。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血浆 MCP-1 水平,操作按试剂盒(武汉华美生物工程有限公司)说明书进行。

1.7 统计学方法:应用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,应用 GraphPad Prism 8.0 软件进行数据可视化。计量资料进行正态性和方差齐性检验,符合正态分布以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间分析采用两样本 *t* 检验;不符合正态分布则以中位数(四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$]表示,组间分析采用 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量资料以频数(百分比)表示,组间分析采用 Pearson χ^2 检验。重复测量资料采用重复测量方差分析。采用二元 Logistic 回归法分析脓毒症患者发生 ICU-AW 的危险因素;并绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),进一步分析肌肉超声参数和血浆 MCP-1 对脓毒症 ICU-AW 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析

2.1.1 组间比较(表 1):共纳入 99 例脓毒症患者,其中非 ICU-AW 组 68 例,ICU-AW 组 31 例,ICU-AW 发生率 31.31%。两组年龄、SOFA 评分、APACHE II 评分、GCS 评分、脓毒性休克比例及 Lac 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

2.1.2 二元 Logistic 回归分析(表 2):对组间比较差异有统计学意义的一般资料进行二元 Logistic 回归逐步向后分析显示,APACHE II 评分和脓毒性休克是脓毒症患者发生 ICU-AW 的危险因素(均 $P < 0.05$)。

表 1 非 ICU-AW 组与 ICU-AW 组脓毒症患者一般资料比较

组别	例数 (例)	年龄 [岁, $M(Q_L, Q_U)$]	性别[例(%)]		SOFA 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	APACHE II 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	GCS 评分 [分, $M(Q_L, Q_U)$]	机械通气 [例(%)]
			男性	女性				
非 ICU-AW 组	68	58.5(46.0, 68.8)	44(64.71)	24(35.29)	7.0(4.0, 9.8)	12.5(9.2, 16.0)	15.0(14.2, 15.0)	33(48.53)
ICU-AW 组	31	69.0(52.0, 79.0)	15(48.39)	16(51.61)	11.0(6.0, 13.0)	17.0(16.0, 22.0)	13.0(8.0, 13.0)	19(61.29)
U/χ^2 值		2.804		2.355	3.278	5.282	-5.114	1.390
<i>P</i> 值		0.007		0.125	0.001	<0.001	<0.001	0.238

组别	例数 (例)	脓毒性休克 [例(%)]	CRP [mg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	PCT [μg/L, $M(Q_L, Q_U)$]	Lac [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	血糖 [mmol/L, $M(Q_L, Q_U)$]	ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]	总住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]
ICU-AW 组	31	21(67.74)	104.3(59.6, 179.4)	3.2(1.2, 13.0)	3.2(2.0, 4.3)	9.10(7.40, 13.80)	9.0(5.0, 14.0)	19.0(7.0, 38.0)
χ^2/U 值		9.921	-0.453	-0.970	2.690	-0.411	1.230	-0.491
<i>P</i> 值		0.002	0.651	0.332	0.007	0.681	0.219	0.624

注:ICU-AW 为 ICU 获得性衰弱,SOFA 为序贯器官衰竭评分,APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, GCS 为格拉斯哥昏迷评分, CRP 为 C-反应蛋白, PCT 为降钙素原, Lac 为血乳酸, ICU 为重症监护病房

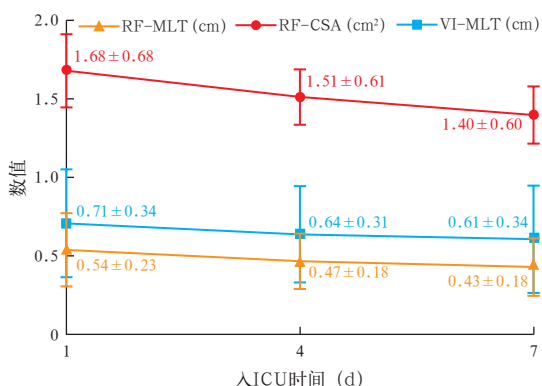
表 2 基于一般资料脓毒症患者发生 ICU-AW 的二元 Logistic 回归分析

危险因素	β 值	s_e	P 值	OR 值	95%CI
APACHE II 评分	0.270	0.072	<0.001	1.310	1.138 ~ 1.509
脓毒性休克	-1.462	0.596	0.014	0.232	0.072 ~ 0.746

注: ICU-AW 为 ICU 获得性衰弱, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.2 肌肉超声资料分析

2.2.1 超声参数收集情况: 入 ICU 1 d 收集 99 例患者超声参数, 非 ICU-AW 组 68 例, ICU-AW 组 31 例; 入 ICU 4 d 收集 65 例患者超声参数, 非 ICU-AW 组 41 例, ICU-AW 组 24 例; 入 ICU 7 d 收集 43 例患者超声参数, 非 ICU-AW 组 24 例, ICU-AW 组 19 例。
2.2.2 超声参数分析(图 2): 对 1、4、7 d 均能收集到超声数据的 43 例脓毒症患者的超声参数进行重复测量方差分析, 结果显示, 患者 RF-MLT、RF-CSA 及 VI-MLT 均随时间延长而逐渐降低 (均 $P < 0.05$)。



注: ICU 为重症监护病房, RF-MLT 为股直肌厚度, RF-CSA 为股直肌横截面积, VI-MLT 为股中间肌厚度; 主体内效应检验: 均 $P < 0.01$; 主体内对比检验: 均 $P < 0.01$; 主体间效应检验: 均 $P < 0.01$

图 2 43 例脓毒症患者入 ICU 不同时间点肌肉超声参数变化趋势

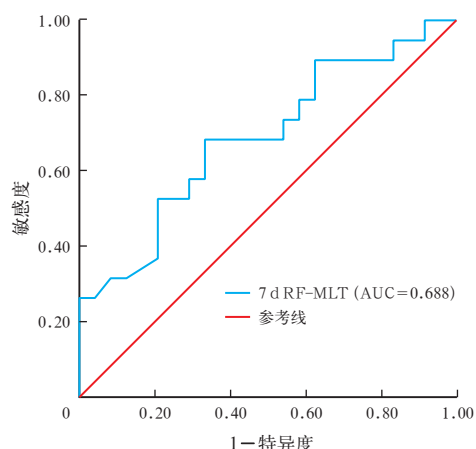
2.2.3 组间比较(表 3): 与非 ICU-AW 组相比, ICU-AW 组 7 d RF-MLT 明显降低, 7 d RF-CSA 萎缩率明显升高, 差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。
2.2.4 二元 Logistic 回归分析: 对 7 d RF-MLT、RF-CSA 萎缩率进行二元 Logistic 回归逐步向后分析显示, 7 d

表 3 非 ICU-AW 组与 ICU-AW 组脓毒症患者入 ICU 不同时间点肌肉超声参数变化比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

组别	时间	例数 (例)	RF-MLT (cm)	RF-CSA (cm²)	VI-MLT (cm)	RF-MLT 萎缩率 (%)	RF-CSA 萎缩率 (%)	VI-MLT 萎缩率 (%)
非 ICU-AW 组	1 d	68	0.54 (0.39, 0.74)	1.69 (1.21, 2.18)	0.61 (0.48, 0.89)			
	4 d	41	0.50 (0.38, 0.61)	1.58 (0.99, 2.12)	0.60 (0.49, 0.77)	8.24 (-0.36, 23.11)	4.18 (0.98, 21.01)	8.27 (2.46, 18.70)
	7 d	24	0.45 (0.34, 0.63)	1.42 (0.91, 1.83)	0.56 (0.39, 0.81)	15.13 (3.46, 25.79)	11.65 (2.28, 22.41)	11.43 (5.70, 25.46)
ICU-AW 组	1 d	31	0.50 (0.27, 0.65)	1.55 (1.19, 2.05)	0.60 (0.31, 0.75)			
	4 d	24	0.45 (0.28, 0.53)	1.37 (1.08, 1.95)	0.53 (0.40, 0.80)	12.08 (-13.16, 28.65)	14.97 (6.30, 20.18)	5.58 (-7.40, 21.97)
	7 d	19	0.32 (0.22, 0.47) ^a	1.16 (0.93, 1.83)	0.51 (0.30, 0.62)	22.95 (10.00, 46.00)	25.85 (10.37, 34.28) ^a	15.38 (-3.23, 31.08)

注: ICU-AW 为 ICU 获得性衰弱, ICU 为重症监护病房, RF-MLT 为股直肌厚度, RF-CSA 为股直肌横截面积, VI-MLT 为股中间肌厚度; 萎缩率 = (1 d 数据 - 4 d 或 7 d 数据) / 1 d 数据 × 100%; 与非 ICU-AW 组同期比较, ^a $P < 0.05$; 空白代表无此项

RF-MLT 是脓毒症患者发生 ICU-AW 的危险因素 [优势比 (odds ratio, OR) = 0.013, 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 为 0.000 ~ 0.986, $P = 0.049$]。
2.2.5 ROC 曲线分析(图 3): 7 d RF-MLT 对脓毒症 ICU-AW 具有诊断价值, ROC 曲线下面积 (area under ROC curve, AUC) 为 0.688, 95%CI 为 0.526 ~ 0.849; 临界值为 0.41 cm 时, 敏感度 66.7%, 特异度 68.4%。



注: ICU 为重症监护病房, RF-MLT 为股直肌厚度, ICU-AW 为 ICU 获得性衰弱, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 3 入 ICU 7 d 肌肉超声指标 RF-MLT 诊断脓毒症患者 ICU-AW 的 ROC 曲线

2.3 血浆 MCP-1 资料分析

2.3.1 血浆样本收集情况: 入 ICU 1 d 纳入 99 例患者血浆样本, 非 ICU-AW 组 68 例, ICU-AW 组 31 例; 入 ICU 4 d 纳入 76 例患者血浆样本, 非 ICU-AW 组 51 例, ICU-AW 组 25 例; 入 ICU 7 d 纳入 46 例患者血浆样本, 非 ICU-AW 组 29 例, ICU-AW 组 17 例。
2.3.2 组间比较(表 4): ICU-AW 组 1、4、7 d 血浆 MCP-1 水平明显高于非 ICU-AW 组 (均 $P < 0.01$)。
2.3.3 二元 Logistic 回归分析(表 5): 对血浆 MCP-1 水平进行二元 Logistic 回归逐步向后分析显示, 1、4、7 d MCP-1 均为脓毒症患者发生 ICU-AW 的危险因素 (均 $P < 0.05$)。

表 4 非 ICU-AW 组与 ICU-AW 组脓毒症患者入 ICU 不同时间点血浆 MCP-1 水平变化比较 [M(Q₁, Q₃)]

组别	血浆 MCP-1 水平 (ng/L)		
	1 d	4 d	7 d
非 ICU-AW 组	186.7 (128.8, 396.1)	175.4 (94.4, 221.7)	153.8 (112.8, 219.4)
ICU-AW 组	385.4 (214.4, 2 068.4)	540.6 (223.8, 1 893.0)	566.3 (242.0, 2 097.0)
U 值	3.697	5.146	4.381
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

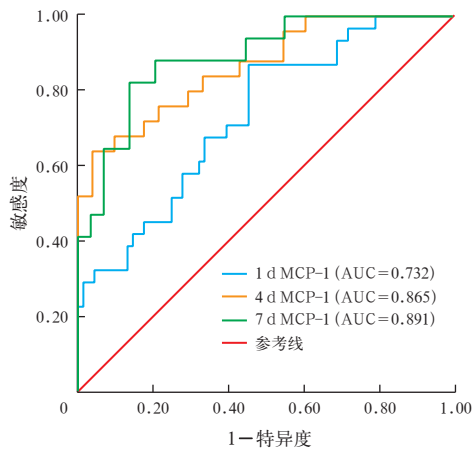
注: ICU-AW 为 ICU 获得性衰弱, ICU 为重症监护病房, MCP-1 为单核细胞趋化蛋白-1; 非 ICU-AW 组与 ICU-AW 组样本量 1 d 为 68 例、31 例, 4 d 为 51 例、25 例, 7 d 为 29 例、17 例

表 5 基于入 ICU 不同时间点血浆 MCP-1 水平脓毒症患者发生 ICU-AW 的二元 Logistic 回归分析

危险因素	β 值	s_e	P 值	OR 值	95%CI
1 d MCP-1	0.001	0.000	0.008	1.001	1.000 ~ 1.002
4 d MCP-1	0.004	0.002	0.025	1.004	1.001 ~ 1.007
7 d MCP-1	0.008	0.002	0.001	1.008	1.003 ~ 1.013

注: ICU 为重症监护病房, MCP-1 为单核细胞趋化蛋白-1, ICU-AW 为 ICU 获得性衰弱, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.3.4 ROC 曲线分析 (图 4; 表 6): 1、4、7 d MCP-1 对脓毒症 ICU-AW 均有诊断价值, AUC 分别为 0.732、0.865、0.891, 临界值分别为 206.3、410.9、239.5 ng/L。



注: ICU 为重症监护病房, MCP-1 为单核细胞趋化蛋白-1, ICU-AW 为 ICU 获得性衰弱, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 4 入 ICU 不同时间点血浆 MCP-1 水平诊断脓毒症患者 ICU-AW 的 ROC 曲线

表 6 入 ICU 不同时间点血浆 MCP-1 水平对脓毒症患者 ICU-AW 的诊断价值

指标	AUC	95%CI	P 值	临界值	敏感度 (%)	特异度 (%)
1 d MCP-1	0.732	0.629 ~ 0.836	<0.001	206.3	87.1	54.4
4 d MCP-1	0.865	0.777 ~ 0.953	<0.001	410.9	64.0	96.1
7 d MCP-1	0.891	0.795 ~ 0.986	<0.001	239.5	82.4	86.2

注: ICU 为重症监护病房, MCP-1 为单核细胞趋化蛋白-1, ICU-AW 为 ICU 获得性衰弱, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

ICU-AW 是重症医学科脓毒症患者常见的严重并发症。研究表明, 脓毒症或脓毒性休克、多器官功能衰竭、代谢变量 (如 Lac) 和相关干预措施 (如机械通气持续时间) 等是 ICU-AW 的危险因素^[11]。本研究显示, 年龄、SOFA 评分、APACHE II 评分、GCS 评分、脓毒性休克、Lac 在非 ICU-AW 与 ICU-AW 两组间的分布不同, 差异具有统计学意义; 二元 Logistic 回归分析显示, APACHE II 评分和脓毒性休克是脓毒症患者发生 ICU-AW 的危险因素。

ICU 脓毒症患者中有 50% ~ 100% 存在肌肉萎缩, 脓毒症幸存者中约 25% ~ 75% 发生 ICU-AW^[2], 早期对重症患者的有效评估对早期诊断 ICU-AW 具有重要意义。超声作为一种简单、无创的工具, 与传统的 CT、磁共振和双能 X 线吸收测量法相比, 在测量肌肉质量方面具有同样的价值, 近年来已在重症医学领域广泛普及, 能对重症患者进行快速、连续的动态监测^[12-15]。研究显示, 超声测量的肌肉质量值与肌肉功能障碍有关, 其中 RF-MLT、RF-CSA 及 VI-MLT 与重症患者 MRC 评分呈正相关 (r 值分别为 0.411、0.452、0.402, 均 $P < 0.05$), 且三者下降幅度与 MRC 评分呈负相关 (r 值分别为 -0.740、-0.682、-0.734, 均 $P < 0.05$)^[16]。有研究者指出, 超声基线、股四头肌厚度及 RF-CSA 变化与肌肉功能改变不存在相关性^[17]。尽管肌肉功能障碍可能与肌肉质量损失独立发生, 但超声测量肌肉质量能快速、准确地表征重症患者的肌肉萎缩^[18-19]。本研究中 ICU-AW 组 7 d RF-MLT 较非 ICU-AW 组更低, 是脓毒症患者发生 ICU-AW 的危险因素, 能诊断脓毒症 ICU-AW, 临界值为 0.41 cm; ICU-AW 组 7 d RF-CSA 萎缩率较非 ICU-AW 组更高, 而两组其他参数差异无统计学意义, 表明股直肌超声参数较股中间肌能更好地反映脓毒症非 ICU-AW 与 ICU-AW 患者间的差异。本研究显示, 脓毒症 ICU-AW 的发生率为 31.31%, 脓毒症患者 RF-MLT、RF-CSA、VI-MLT 均随住院时间延长而逐渐降低。因此, 超声能够较早地识别重症患者的肌肉萎缩, 从而对患者进行分层靶向治疗, 以达到减轻肌肉萎缩、控制肌肉功能障碍的目标。

在探究 ICU-AW 发病机制过程中发现, 白细胞介素、肿瘤坏死因子、趋化因子等细胞因子是诱导机体产生蛋白质合成分解代谢失衡、线粒体功能障碍和微循环障碍等分子机制的重要因素^[20-21], 参与诱导了 ICU 患者神经、肌肉结构或功能改变^[22-24]。

MCP-1 作为趋化因子中 CC 亚族的重要一员,也称为 CCL2,能够趋化单核细胞、记忆 T 细胞、树突状细胞到达组织损伤或感染部位。MCP-1 在促炎性刺激或病毒等病理性条件下形成,在人体诸多部位均有表达,如上皮细胞、成骨细胞、破骨细胞、平滑肌细胞、神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞等,并积极诱导免疫细胞参与炎症反应^[25-26]。MCP-1 在骨骼肌损伤修复过程中发挥重要作用。MCP-1 由骨髓细胞、循环单核细胞和受损的神经/肌肉组织细胞表达,将单核/巨噬细胞从骨髓募集至血液再至受损肌肉发挥吞噬作用以促进肌肉和神经修复,并产生高水平的胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor, IGF-1) 以促进肌肉再生^[9-10]。MCP-1 的受体,即 CC 型趋化因子受体 2 (CC chemokine receptor 2, CCR2),通过浸润的巨噬细胞表达,直接影响与损伤修复相关肌肉再生和血管生成^[7,27]。本研究显示,ICU-AW 组脓毒症患者入 ICU 1、4、7 d 血浆 MCP-1 水平较非 ICU-AW 组更高,是脓毒症患者发生 ICU-AW 的危险因素;ROC 曲线分析显示,血浆 MCP-1 水平对脓毒症 ICU-AW 具有较敏感且特异的诊断价值,1、4、7 d 临界值分别为 206.3、410.9、239.5 ng/L。

本研究的局限性:① 样本量小,限制了回归分析及诊断分析的强度,仍需加大样本量进行验证;② 部分患者处于镇静状态,认知功能不足,无法完成 MRC 测试或临床检查,导致数据丢失;③ 未对肌肉超声参数中的回声强度加以分析,因此超声参数的分析结果不足以代表整体肌肉超声的功效。

综上所述,通过超声测量的肌肉质量参数及血浆 MCP-1 水平对脓毒症 ICU-AW 具有一定的诊断价值,其简单有效的评估方法可在 ICU 中广泛应用,建议开展更大样本量的研究进一步探讨肌肉超声及循环标志物对 ICU-AW 的诊断价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193 (3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [2] Herridge MS, Batt J, Santos CD. ICU-acquired weakness, morbidity, and death [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190 (4): 360-362. DOI: 10.1164/rccm.201407-1263ED.
- [3] Yende S, Austin S, Rhodes A, et al. Long-term quality of life among survivors of severe sepsis: analyses of two international trials [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (8): 1461-1467. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001658.
- [4] van Wagenberg L, Wietveen E, Wieske L, et al. Causes of mortality in ICU-acquired weakness [J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35 (3): 293-296. DOI: 10.1177/0885066617745818.
- [5] Stevens RD, Marshall SA, Comblath DR, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness [J].

Crit Care Med, 2009, 37 (10 Suppl): S299-308. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b6e6f7.

- [6] 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70183-8.
- [7] Deshmans SL, Kremlev S, Amiri S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2009, 29 (6): 313-326. DOI: 10.1089/jir.2008.0027.
- [8] 姜懿纳,陈乃宏. CCL2/MCP-1 在其相关疾病的机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32 (12): 1634-1638. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2016.12.002.
- [9] Lu HY, Huang DP, Ransohoff RM, et al. Acute skeletal muscle injury: CCL2 expression by both monocytes and injured muscle is required for repair [J]. *FASEB J*, 2011, 25 (10): 3344-3355. DOI: 10.1096/fj.10-178939.
- [10] Liu P, Peng J, Han GH, et al. Role of macrophages in peripheral nerve injury and repair [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14 (8): 1335-1342. DOI: 10.4103/1673-5374.253510.
- [11] Li Z, Zhang Q, Zhang P, et al. Prevalence and risk factors for intensive care unit acquired weakness: a protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (36): e22013. DOI: 10.1097/MD.00000000000022013.
- [12] Paris MT, Mourtzakis M, Day A, et al. Validation of bedside ultrasound of muscle layer thickness of the quadriceps in the critically ill patient (VALIDUM study) [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017, 41 (2): 171-180. DOI: 10.1177/0148607116637852.
- [13] Hammond K, Mampilly J, Laghi FA, et al. Validity and reliability of rectus femoris ultrasound measurements: comparison of curved-array and linear-array transducers [J]. *J Rehabil Res Dev*, 2014, 51 (7): 1155-1164. DOI: 10.1682/JRRD.2013.08.0187.
- [14] Palakshappa JA, Bakhru RN. Bedside ultrasonography can and should be used in the intensive care unit to evaluate muscle atrophy [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2019, 16 (9): 1107-1111. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201812-879IP.
- [15] 吴雨晨,丁楠楠,姜变通,等. ICU 获得性肌无力患者功能评估的系统评价 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (12): 1154-1160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.12.011.
- [16] 李若祎,何怀武,孙建华,等. 早期床旁超声测量重症患者股四头肌变化对重症监护病房获得性衰弱的诊断价值 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100 (25): 1967-1972. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191129-02609.
- [17] Palakshappa JA, Reilly JP, Schweickert WD, et al. Quantitative peripheral muscle ultrasound in sepsis: muscle area superior to thickness [J]. *J Crit Care*, 2018, 47: 324-330. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.04.003.
- [18] Patel S, Bear D, Patel B, et al. Clinical application of ultrasound in intensive care unit-acquired weakness [J]. *Ultraschall Med*, 2020, 41 (3): 244-266. DOI: 10.1055/a-1038-5614.
- [19] 支海君,郭晋平,赵雅宁,等. 床旁超声测量肢体骨骼肌厚度对 ICU 获得性肌无力的诊断价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (4): 494-497. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200403-00084.
- [20] Lad H, Saumur TM, Herridge MS, et al. Intensive care unit-acquired weakness: not just another muscle atrophy condition [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (21): 7840. DOI: 10.3390/ijms21217840.
- [21] 吴心语,张朝明,王刚,等. 探讨白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等血清炎症因子在急性心梗中的应用价值 [J]. *实用检验医师杂志*, 2014, 6 (1): 31-34. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.01.008.
- [22] Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (4): 637-653. DOI: 10.1007/s00134-020-05944-4.
- [23] 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.
- [24] Latronico N, Friedrich O. Electrophysiological investigations of peripheral nerves and muscles: a method for looking at cell dysfunction in the critically ill patients [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 33. DOI: 10.1186/s13054-019-2331-y.
- [25] Qian BZ, Li JF, Zhang H, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis [J]. *Nature*, 2011, 475 (7355): 222-225. DOI: 10.1038/nature10138.
- [26] 蒋丽. 大黄对脓毒症大鼠核因子- κ B 活化的抑制作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11 (6): 364-367. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2004.06.010.
- [27] Lu HY, Huang DP, Saederup N, et al. Macrophages recruited via CCR2 produce insulin-like growth factor-1 to repair acute skeletal muscle injury [J]. *FASEB J*, 2011, 25 (1): 358-369. DOI: 10.1096/fj.10-171579.

(收稿日期: 2021-10-21)