

脓毒症患者 ICU 获得性衰弱的研究进展

李云龙 修光辉 凌斌

云南大学附属医院(云南省第二人民医院)重症医学科,昆明 650021

通信作者:修光辉, Email: ray-xiu@163.com

【摘要】 脓毒症患者 ICU 获得性衰弱(ICU-AW)的发生率较高,可导致骨骼肌对称性萎缩、力量丧失和肌肉再生修复异常;严重时可能造成膈肌受累,严重影响呼吸功能,从而影响患者的短期及长期预后。脓毒症患者 ICU-AW 的发病机制较复杂,主要涉及炎症反应失调、神经肌肉传导障碍、肌肉蛋白质生成及分解异常、肌卫星细胞(MuSC)减少;存在多个危险因素,主要包括患者自身情况、脓毒症诱发炎症反应及多器官功能衰竭、机械通气、镇静镇痛、糖皮质激素、抗菌药物等;诊断主要依赖于对骨骼肌及膈肌的主观和客观评估,包括徒手肌力评估(MMT)、握力测试法(HGD)、ICU 物理功能评估测试(PFIT)、肌肉电生理检查、肌肉超声检查等;治疗通常采取综合治疗包括控制脓毒症、早期康复活动、集束化管理、神经肌肉电刺激、营养支持等,中西医结合也对其有效。本文从发病机制、危险因素、诊断、治疗等方面对脓毒症患者 ICU-AW 的研究进展进行综述,旨在强调 ICU-AW 的早期诊治在脓毒症患者中的价值及局限性。

【关键词】 脓毒症; ICU 获得性衰弱; 发病机制; 危险因素; 诊断; 治疗

基金项目: 云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(202405AC350044); 云南省医学学科带头人培养计划项目(D-2024003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250212-00086

Research progress on ICU-acquired weakness in patients with sepsis

Li Yunlong, Xiu Guanghui, Ling Bin

Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Yunnan University (Yunnan Second People's Hospital), Kunming 650021, China

Corresponding author: Xiu Guanghui, Email: ray-xiu@163.com

【Abstract】 The incidence of ICU-acquired weakness (ICU-AW) in patients with sepsis is relatively high, which can lead to symmetrical atrophy of skeletal muscle, loss of strength and abnormal muscle regeneration and repair. In severe cases, it can cause diaphragmatic involvement, seriously affecting respiratory function and thus the short-term and long-term prognosis of patients. The pathogenesis of ICU-AW in patients with sepsis is complex, mainly involving dysregulation of inflammatory response, neuromuscular conduction disorder, abnormal muscle protein production and decomposition, and reduction of muscle satellite cell (MuSC). There are multiple risk factors, including the patient's own condition, sepsis-induced inflammatory response and multiple organ failure, mechanical ventilation, sedation and analgesia, glucocorticoids, antibacterial drugs, etc. Diagnosis mainly relies on subjective and objective assessment of skeletal muscle and diaphragm, including manual muscle strength testing (MMT), handgrip dynamometry (HGD), physical function ICU test (PFIT), muscle electrophysiological examination, muscle ultrasound examination, etc. The treatment usually involves a comprehensive approach including controlling sepsis, early rehabilitation activities, bundle management, neuromuscular electrical stimulation, nutritional support, etc. Integrated traditional Chinese and Western medicine has also shown efficacy. This article reviews the research progress on ICU-AW in patients with sepsis in terms of pathogenesis, risk factors, diagnosis and treatment, aiming to emphasize the value and limitations of ICU-AW in the early clinical diagnosis and treatment of patients with sepsis.

【Key words】 Sepsis; ICU-acquired weakness; Pathogenesis; Risk factor; Diagnosis; Treatment

Fund program: Yunnan Provincial Young and Middle-aged Academic and Technical Leaders Reserve Talent Project (202405AC350044); Yunnan Provincial Medical Discipline Leader Training Plan Project (D-2024003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250212-00086

2016 年发布的脓毒症和脓毒性休克第 3 个国际专家共识中,将脓毒症定义为由于宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍^[1]。脓毒症不仅会造成重症患者长期不良预后及增加所有年龄段的全因病死率,而且每年的医疗费用超过 170 亿美元,是全球公共卫生健康的主要危险因素之一^[2]。已有研究表明,25%~75% 的脓毒症幸存者会发生继发性四肢肌肉及呼吸肌肌力下降^[3-4]。2009 年,Callahan 和 Supinski^[5]将重症监护病房(intensive care unit, ICU)内脓

毒症患者继发的肌肉病变定义为脓毒症患者 ICU 获得性衰弱(ICU-acquired weakness, ICU-AW),也称为脓毒症性肌病(sepsis-induced myopathy, SIM)。脓毒症患者 ICU-AW 的临床表现为骨骼肌对称性萎缩、力量丧失和肌肉再生修复异常;严重时可能造成膈肌受累,严重影响呼吸功能。ICU-AW 可影响脓毒症患者短期及长期预后,如造成机械通气时间延长、拔管失败、ICU 住院时间延长、总住院时间延长、出院时 6 min 步行试验(6 min walking test, 6MWT)耐力减退、28 d 病

死亡率增加、180 d 存活率降低、独立活动能力减弱、生活质量下降等^[6-9]。脓毒症患者 ICU-AW 的发病机制十分复杂,包括炎症反应失衡导致细胞因子聚集、自噬、线粒体功能障碍及蛋白质合成、分解异常等。目前尚未找到针对 ICU-AW 的特异性治疗药物及方法。因此,在临床早期发现脓毒症患者 ICU-AW 的危险因素、早期诊断并采取相应的治疗措施,尤为重要。现对脓毒症患者 ICU-AW 的发病机制、危险因素、诊断及治疗相关研究进行综述,为临床医生提供诊疗思路,最终改善患者预后。

1 文献检索策略及检索结果

1.1 检索方式:以“脓毒症”“ICU 获得性衰弱”“发病机制”“危险因素”“诊断”“治疗”作为中文检索词,通过计算机检索中国知网、中国生物医学期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库;以“Sepsis”“ICU-acquired weakness”“Pathogenesis”“Risk factor”“Diagnosis”“Treatment”作为英文检索词,通过计算机检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 数据库。检索时间为各数据库自建库至 2025 年 1 月 1 日。

1.2 文献纳入及排除标准

1.2.1 文献纳入标准:① 与脓毒症患者 ICU-AW 相关的临床及基础研究;② 文献类型为研究性论著及综述。

1.2.2 文献排除标准:① 与研究内容不相关的文献;② 内容重复的文献;③ 无法获取全文的文献;④ 非中英文文献;⑤ 非成人临床研究。

1.3 文献检索结果:初步检索到文献 2 716 篇。利用 EndNote 软件剔除重复文献 314 篇,通过阅读标题及摘要并根据纳入与排除标准,最终筛选出 57 篇文献,其中中文文献 16 篇、英文文献 41 篇。

2 脓毒症患者 ICU-AW 的发病机制及危险因素

2.1 脓毒症患者 ICU-AW 的发病机制:脓毒症患者 ICU-AW 的发病机制较复杂,然而动物实验数据基数较少,仍需对其病理生理进行探索。目前较公认的 ICU-AW 发病机制包括炎症反应失调、神经肌肉传导障碍、肌肉蛋白质生成及分解异常、肌卫星细胞 (muscle satellite cell, MuSC) 减少^[10-13]。

2.1.1 炎症反应失调:脓毒症能够导致全身持续性炎症反应,早期表现为全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS),随后发生代偿性抗炎反应综合征 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS),发展至后期两者并存,导致多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[14]。炎症可导致免疫反应,病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 促使各种细胞因子及微小 RNA (microRNA, miRNA) 启动级联反应,激活 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 及核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,从而抑制成肌细胞分化、骨骼肌蛋白合成减少、骨骼肌收缩力降低、肌肉生成抑制^[15]。单核细胞生成白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α),可以改变骨骼肌终池内钙释放,减少肌肉动作电位的产生,而且受镁离子浓度的影响。

脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 与 TLR4 结合,TLR4 被激活后发生同源二聚化,信号转导至胞内,髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) mRNA 依赖途径激活 NF- κ B,使 NF- κ B 活性上调,导致骨骼肌的数量和功能受损,NF- κ B 活性与骨骼肌的质量呈负相关^[16]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可通过其受体激活神经元型一氧化氮合酶 (neuronal nitric oxide synthase, NOS),促进一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的生成,加重骨骼肌氧化损伤,降低肌肉收缩力,而且能够抑制成肌细胞分化^[17]。IL-6 水平升高可以通过降低血胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 水平,从而加快肌肉消耗^[18]。

2.1.2 神经肌肉传导障碍:离子通道可以控制神经肌肉动作电位的发生及静息电位的水平,决定了神经肌肉间突触传递信号产生动作电位的水平,从而引起肌肉收缩。脓毒症患者离子通道受到调控后,最终导致神经肌肉兴奋性降低和肌肉萎缩。钙离子通道控制突触前膜释放突触囊泡和骨骼肌兴奋收缩耦联。脓毒症大鼠体内钙离子二氢吡啶受体 (dihydropyridine receptor, DHPR) 和肌质网兰诺定受体 1 (ryanodine receptor 1, RyR1) 分布异常,钙从肌质网释放量减少,导致肌肉萎缩和肌肉收缩功能障碍^[19]。脓毒症大鼠模型中,神经肌肉接头和 T 管分布的电压门控钠通道 Nav1.4 失活向超极化方向失衡,导致骨骼肌失去兴奋性^[20]。

2.1.3 肌肉蛋白质生成及分解异常:脓毒症患者的机体处于高基础代谢状态,蛋白质代谢异常是脓毒症患者 ICU-AW 发生的重要原因。蛋白质代谢异常的原因主要包括蛋白质生成减少、线粒体受损、自噬和细胞衰老、泛素-蛋白酶体系系统功能紊乱。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 作为调控蛋白质生成的重要因子,可受多条通路激活启动蛋白质生成,而对于脓毒症患者,抑制其通路可以减少蛋白质的生成。我国研究者将肌肉生长抑制素基因缺失 (myostatin deletion, MSTN^{-/-}) 猪的粪便移植至大鼠受体以构建脓毒症模型,发现脓毒症大鼠肠道内的戊酸 [短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA) 之一] 的水平升高,戊酸通过 G 蛋白耦联受体 43 (G protein-coupled receptor 43, GPR43) 激活蛋白激酶 B (Akt)/mTOR 信号通路,诱导 II b 型糖酵解型肌纤维生长,并增加腓肠肌质量^[21]。脓毒症能够抑制 IGF-1/Akt/mTOR 通路,导致肌肉蛋白质生成和细胞增殖减少^[15]。脓毒症患者可发生自由基和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 超载,导致线粒体功能受损,能量生成不足,骨骼肌蛋白质生成减少,最终导致 ICU-AW^[22]。自噬为真核细胞独有的进行细胞代谢和细胞器更新的生命现象。脓毒症时机体发生病原体感染、营养缺乏、能量代谢异常、缺血缺氧等,激活 AMP 活化蛋白激酶 /UNC-51 样自噬激活蛋白 1 /自噬相关基因 Beclin-1 (AMP-activated protein kinase/UNC-51 like kinase 1/Beclin-1, AMPK/ULK1/Beclin-1) 通路或抑制磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /Akt/mTOR 通路,形成多种自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG) 蛋白结合系统,连接微管相关蛋白 1 轻链 3-II

(microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II),启动自噬,导致脓毒症 ICU-AW 的发生。p62 为自噬底物,能够启动 p62/LC3-II-自噬小体,之后被自噬蛋白酶降解,p62 蛋白表达量与自噬呈负相关。Duan 等^[23]给予成年雄性大鼠注射 LPS 建立脓毒症模型,结果显示,补充外源性褪黑素干预 3 d 后,与常规治疗对照组相比,脓毒症模型大鼠下丘脑释放的刺鼠相关蛋白(agouti-related protein, AgRP)表达升高,LC3-II、F 框结构域(F-box domain, F-box)、3-甲基组氨酸(3-methylhistidine, 3-MH)和酪氨酸的基因表达水平均降低,说明抑制自噬可以减轻脓毒症 ICU-AW 的骨骼肌萎缩。肿瘤蛋白 53-细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A(tumor protein 53-cyclin dependant kinase inhibitor 1A, p53-p21)为细胞衰老的重要控制通路之一。Chen 等^[24]成功建立了大鼠体内外脓毒症 ICU-AW 模型,发现衰老相关基因 p53、p21 表达增高,肌肉中衰老相关 β -半乳糖苷酶(senescence-associated β -galactosidase, SA- β -gal)活性升高;使用二甲双胍干预后,p53、p21 的表达水平均受到抑制,实时定量反转录-聚合酶链反应(quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-qPCR)分析结果表明,p53、p21、基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)、TNF- α 和 IL-6 的 mRNA 表达水平均得到有效抑制,且肌肉中 SA- β -gal 的活性降低,提示二甲双胍可以改善脓毒症 ICU-AW 的发生。泛素-蛋白酶体是人体最主要的蛋白降解途径,泛素蛋白酶连接酶 E3s 为关键酶,而肌肉指环蛋白 1(muscle ring finger protein 1, MuRF1)及肌肉萎缩因子(muscle atrophy F-box, MAFbx)可以编辑泛素蛋白酶连接酶 E3s,从而造成脓毒症患者的肌肉分解;NF- κ B 可以激活转录因子叉头框蛋白 O(forkhead box O, FOXO),使 MuRF1 的表达增加,最终启动脓毒症 ICU-AW 的发生^[25]。

2.1.4 MuSC: MuSC 是一种骨骼肌干细胞,也是骨骼肌再生的先决条件。MuSC 通常处于静止状态,但肌肉受损时,肌纤维释放肌纤维衍生因子(dermomed modulating factor, DMDF),可以激活 MuSC,进而启动修复工作。DMDF 不仅是肌肉损伤的标志物,而且可以充当 MuSC 的激活剂,启动配对盒蛋白 7(paired box 7, Pax7),从而完成肌肉的自我更新。磷酸丝氨酸氨基转移酶 1(phosphoserine aminotransferase 1, Psat1)为糖酵解丝氨酸生物合成途径(serine biosynthesis pathway, SBP)之一,可以生成 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate, α -KG)和 α -KG 产物谷氨酰胺,从而激活 MuSC 的扩增^[26]。

2.2 脓毒症患者 ICU-AW 的危险因素:目前国内外基于脓毒症患者 ICU-AW 的动物实验及临床研究均未能对其病因和发病机制进行完全阐述,所以早期识别相关危险因素,并采取相应治疗,对于降低 ICU-AW 的发病率具有重大意义^[27]。序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)与多种危险因素密切相关,如患者自身情况、脓毒症严重程度、临床治疗等,都会增加 ICU-AW 发病率。

2.2.1 患者自身情况:患者本身固有因素包括年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、基础疾病等。脓毒症患者

ICU-AW 的发病率随年龄增加而升高。有研究表明,脂肪因子瘦素在肥胖人群中升高,并且可维持肌肉稳态;但在脓毒症小鼠模型中,脂肪因子瘦素并未改善 ICU-AW 的发生^[28]。针对脓毒症动物模型及脓毒症患者体内瘦素含量和肌肉质量的研究结果证实,肥胖会减少脓毒症患者 ICU-AW 的发生,为保护性因素^[29]。脓毒症患者存在基础糖尿病、使用药物和应激均可导致高血糖的发生^[30]。还有研究表明,高血糖为发生 ICU-AW 的独立危险因素,可影响患者呼吸肌功能,增加病死率^[31]。

2.2.2 脓毒症严重程度:脓毒症能够导致不同程度的炎症反应和多器官功能障碍,目前临床上大多使用急性生理学及慢性健康状况评分 II(Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, APACHE II)和 SOFA 评分评估脓毒症患者的病情严重程度。李名航等^[32]在脓毒症病例对照试验中发现,APACHE II 评分、SOFA 评分和二者联合应用都能预测脓毒症患者 ICU-AW 的发生,受试者工作特征曲线下面积(area under the receiver operator characteristic curve, AUC)分别为 0.787、0.881、0.905(均 $P < 0.05$),提示 APACHE II 评分和 SOFA 评分均为脓毒症患者发生 ICU-AW 的独立危险因素,二者联合应用的预测价值更大。此外,王凌燕等^[33]构建了 ICU-AW 风险预测模型,纳入了 SIRS 评分、APACHE II 评分、机械通气时间、血乳酸等因素,具有良好的预测效能和一致性,可作为医务人员早期识别高危患者的工具。于晓帆等^[34]发现,入 ICU 时营养状况、肌红蛋白(myoglobin, Mb)水平和营养启动时间为脓毒症患者发生 ICU-AW 的独立危险因素,建议患者入 ICU 后常规进行肌肉功能评价。

2.2.3 临床治疗:有研究表明,脓毒症患者往往需要机械通气、镇静镇痛、糖皮质激素、抗菌药物等治疗,这些都会增加 ICU-AW 的发生风险^[35]。脓毒症患者生命体征不平稳,通常需要镇痛镇静和机械通气治疗,长期处于制动状态,导致机体营养状况受损和肌肉分解增加,更易发生肌肉萎缩^[36]。使用糖皮质激素会直接分解骨骼肌,导致 ICU-AW^[37]。氨基糖苷类药物会直接导致神经毒性,诱发 ICU-AW^[38]。

3 脓毒症患者 ICU-AW 的诊断与监测

脓毒症患者 ICU-AW 的诊断同 ICU-AW,结合国内外文献,目前主要依赖于徒手肌力评估(manual muscle strength testing, MMT)、握力测试法(handgrip dynamometry, HGD)、ICU 物理功能评估测试(physical function ICU test, PFIT)、肌肉电生理检查、肌肉超声检查等。

3.1 MMT: MMT 是目前国际公认的 ICU-AW 诊断方法。临床大多使用医学研究委员会肌力评分总分(Medical Research Council Sum Score, MRC-SS)对患者的六大肌群(双侧腕伸展、前臂屈曲、肩外展、足背屈、膝伸展、大腿屈曲)进行评估,每组肌群肌力 0~5 分,总共 60 分。两次评估间隔 24 h, MRC-SS < 48 分诊断为 ICU-AW, MRC-SS < 36 分诊断为重度 ICU-AW^[39]。MMT 操作简单、实用,适合临床应用,但需要患者处于清醒或停用镇痛镇静药物状态完成指令动作且无神经精神障碍,而脓毒症患者生命体征通常不稳定,无法配

合完成。此外,该方法容易受主观因素的影响。吴雨晨等^[40]在评估 ICU-AW 的系统评价中发现,有 9 个量表〔6 分钟步行试验(6-minute walk test, 6MWT)、切尔西物理功能评估工具(Chelsea Critical Care Physical Assessment Tool, CPAX)、功能独立性评估量表(Function Independent Measurement, FIM)、ICU 功能状态评分量表(Functional Status Score for ICU, FSS-ICU)、ICU 活动量表(ICU Mobility Scale, IMS)、MRC-SS、Rivermead 活动指数(Rivermead mobility index, RMI)、佩尔梅危重患者活动评分(Perme Intensive Care Unit Mobility Score, Perme score, PERME)、ICU 身体功能评估(Physical Function in ICU Test-Scored, PFIT-s)〕进行了信度检验(60%),其中评定者间信度波动在 0.600~0.996,复测信度为 0.970,内在一致性波动于 0.680~0.992;有 6 个量表(CPAX、IMS、MRC-SS、RMI、PERME、PFIT-s)进行了效度检验(40%),其中结构效度为 0.57~0.94,内容效度波动于 0.830~0.988,同时效度波动在 0.730~0.823,且联合评估可提高诊断的准确性。

3.2 HGD: HGD 的临床实施也较简单,主要通过测试患者手部肌肉收缩的力量进行评估。在测试过程中,患者需要在至少 6 s 内产生最大握力值,左右手分别进行 3 次,连续测量两轮,记录最大握力值。男性最大握力<11 kg,女性最大握力<7 kg,即可诊断为 ICU-AW^[41]。Parry 等^[42]在一项观察性临床试验中评估了 MRC-SS 及 HGD 诊断 ICU-AW 的可靠性和一致性,结果显示,HGD 诊断 ICU-AW 的敏感度为 88%,特异度为 80%。HGD 操作简单便捷、无需专业医务人员操作,但仍需要患者处于清醒状态且配合行动。

3.3 PFIT: PFIT 主要测量 5 个维度,即床旁站立、就地步行、肩关节屈曲肌力、膝关节伸展肌力、双侧肩部提升,重点评估患者物理功能强度、肌肉力量、心血管功能等。PFIT 具有良好的信度和效度,对于关键临床结局具有准确的预测作用,但同样需要患者配合,且不能对认知、反应及平衡性进行评估,受主观因素影响。

3.4 肌肉电生理检查: 肌肉电生理检查可用于 ICU-AW 早期诊断,能够发现复合动作电位(compound action potential, CMAP)和感觉神经动作电位(sensory nerve action potential, SNAP)及振幅异常。CMAP<0.65 mV, SNAP<17.6 μ V,即可诊断为 ICU-AW^[43]。腓肠肌作为测量最为准确的感觉神经,单根神经测量时间短、微创刺激小、敏感度及特异度好。肌肉电生理检查可在危重患者非清醒状态下评估,但需要使用精密仪器、要求由专业技术人员操作、需要进行穿刺、费用较高,临床开展受限^[44]。

3.5 肌肉超声检查: 肌肉超声检查相对于其他方法可在入 ICU 早期发现患者肌肉变化,有助于早期诊断和采取预防措施,从而降低脓毒症患者的病死率。肌肉超声可以评估四肢骨骼肌厚度及横截面积。李若玮等^[45]早期使用肌肉超声检查和 MRC-SS 对重症患者进行评估,发现股直肌横截面积、股直肌厚度、股中间肌厚度与出 ICU 时 MRC-SS 均呈正相关(r 值分别为 0.452、0.411、0.402,均 $P<0.05$),股直肌横截面积、股直肌厚度、股中间肌厚度的下降幅度与 MRC-SS 均呈

负相关(r 值分别为 -0.682、-0.740、-0.734,均 $P<0.05$),提示早期通过肌肉超声检查测量股四头肌横截面积和厚度对于早期识别 ICU-AW 具有重要价值。丁明月等^[46]联合肌肉超声检查和血浆单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)水平对脓毒症患者 ICU-AW 进行诊断,受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)分析显示,7 d 股直肌厚度诊断 ICU-AW 发生的 AUC 为 0.688〔95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 0.526~0.849〕,当 7 d 股直肌厚度的最佳截断值为 0.41 cm 时,敏感度为 66.7%,特异度为 68.4%;7 d 血浆 MCP-1 水平诊断 ICU-AW 的 AUC 为 0.891(95%CI 为 0.795~0.986),当 7 d 血浆 MCP-1 水平的最佳截断值为 239.5 ng/L 时,敏感度为 82.4%,特异度为 86.2%。以上结果说明肌肉超声检查和血浆 MCP-1 水平对于脓毒症患者 ICU-AW 均具有诊断价值。孙瑞祥等^[47]使用膈肌增厚分数(diaphragmatic thickening fraction, DTF)及 MRC-SS 预测 ICU-AW 机械通气患者撤机成功的 AUC 分别为 0.839(95%CI 为 0.746~0.931)和 0.799(95%CI 为 0.701~0.899),且 DTF 联合 MRC-SS 的 AUC 可达到 0.887(95%CI 为 0.812~0.962),敏感度为 89.70%,特异度为 79.30%。以上研究成果说明肌肉超声检查可以早期识别脓毒症患者 ICU-AW 的发生,具有无创、客观等优势,被广泛用于科研,但检测者需要进行专业训练。

4 脓毒症患者 ICU-AW 的治疗

目前尚缺乏针对脓毒症患者 ICU-AW 的特异性治疗药物和方法,临床上主要依赖早期综合治疗,包括控制脓毒症、早期康复活动、集束化管理、神经肌肉电刺激、营养支持、中医疗法等。

4.1 控制脓毒症: 脓毒症作为原发病,是脓毒症患者 ICU-AW 治疗的“基石”。脓毒症 2016 年最新指南提出:早期液体复苏时间优化到 3 h 内(入 ICU 时进行血培养、应用广谱抗菌药物、监测乳酸、完成 30 mL/kg 容量复苏);1 h 内使用抗菌药物治疗;控制感染源;推荐使用晶体液进行复苏,大量液体可加用白蛋白增加胶体渗透压,不推荐使用羟乙淀粉复苏;使用去甲肾上腺素作为治疗脓毒症的首选药物;糖皮质激素的推荐等级较低;机械通气建议使用小潮气量保护性通气,而对于中重度急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)患者,使用俯卧位通气;血糖控制目标为血糖水平 ≤ 10 mmol/L(180 mg/L);早期开始肠内营养治疗^[1]。

4.2 早期康复活动: 早期康复活动的定义为在危重病发病 2~5 d 开始进行主动或被动的康复活动^[48]。王来等^[49]在一项系统评价中发现,与常规康复对照组相比,早期系统性康复活动组患者 ICU-AW 发生率降低〔相对危险度(relative risk, RR)=0.78, 95%CI 为 0.62~0.98, $P<0.05$ 〕,且不增加病死率,但对患者肌力及身体机能也没有明显改善。尽早开始康复活动,逐渐增加活动量,可增加肌肉蛋白合成和促进肌肉恢复,降低病死率。

4.3 集束化管理: 集束化管理为集合有循证基础的治疗措

施,可为脓毒症患者提供优质的护理干预,减少脓毒症患者 ICU-AW 的发生。美国重症协会发布的最新的“ABCDEFGH 策略”可尽早预防脓毒症患者 ICU-AW 的发生,降低脓毒症患者生理机能损害,改善长期预后^[2]。王颖等^[50]研究发现,与常规护理组相比,集束化管理组患者 ICU-AW 发生率降低(36.11% 比 69.44%; $\chi^2=8.025, P=0.005$),且机械通气时间和 ICU 住院时间均缩短[机械通气时间(d): 7.13 ± 1.34 比 $10.46 \pm 1.48, t=-10.145, P<0.001$; ICU 住院时间(d): 9.03 ± 2.43 比 $13.06 \pm 3.63, t=-5.535, P<0.001$]。

4.4 神经肌肉电刺激:神经肌肉电刺激可通过低频脉冲电流刺激神经,使肌肉被动收缩,延缓肌肉萎缩,恢复肌肉功能,减少 ICU-AW 的发生^[51]。下肢肌肉对于人体极为重要。程洁等^[52]在一项 Meta 分析中发现,与常规康复治疗相比,下肢神经肌肉电刺激可缩短患者机械通气时间(标准化均数差为 $-0.51, 95\%CI$ 为 $-0.72 \sim -0.31, P<0.0001$),但仍需开展高质量、大样本、多中心研究进一步验证。

4.5 营养支持:脓毒症患者机体处于全身炎症和应激高分解代谢状态,常出现蛋白质消耗增加,临床可出现负氮平衡、低蛋白血症。脓毒症如在早期无法纠正,最终可导致脓毒症患者发生 ICU-AW。早期营养支持可使患者恢复机体能力消耗及减少蛋白质分解。Vergeles 等^[53]在一项随机对照试验中观察了机械通气患者入 ICU 10 d 后 CT 评估的肌肉面积及厚度、营养状况、氮平衡和机械通气时间,结果显示,与常规护理相比,给予早期活动+高蛋白补充+神经肌肉电刺激联合干预可以减轻机械通气患者肌肉损失,降低谵妄发生率。针对营养支持模式目前尚无较高质量的证据支持,对于肠内营养及肠外营养仍有争议。

4.6 中医疗法:中医注重整体。《黄帝内经》记载:“脾主运化水谷之精,以养肌肉,故主肉。”脓毒症患者 ICU-AW 根据临床表现可归为“痿症”范畴,其病机是肺热叶焦迅速转为脾虚证^[54]。《内经》中提出“治痿独治阳明”。国医大师邓铁涛根据“痿症”脾胃气虚,为重症肌无力患者创制了强肌健力方^[55]。陈伟焘^[56]在脓毒症小鼠模型中验证了强肌健力方可通过下调 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1(Rho-associated coiled-coil forming protein kinase 1, ROCK1)/Akt 信号通路介导巨噬细胞活化和抑制肌纤维细胞自噬,从而减少脓毒症患者 ICU-AW 的发生。

5 目前存在的问题与展望

脓毒症患者 ICU-AW 的发生率较高,严重危害脓毒症患者肌肉功能及预后。脓毒症患者 ICU-AW 的发生机制较复杂,仍需开展更多研究进一步阐明;ICU-AW 的发生与患者自身情况、脓毒症严重程度、临床治疗等危险因素相关;目前尚无 ICU-AW 诊断的“金标准”,临床上主要依赖于 MMT、HGD、PFIT、肌肉电生理检查、肌肉超声检查等;目前临床治疗 ICU-AW 的措施主要包括控制脓毒症、早期康复活动、集束化管理、神经肌肉电刺激、营养支持、中医疗法等。虽然目前针对脓毒症患者 ICU-AW 治疗的研究已经取得了一定成果,但相关动物实验及临床试验的数据量仍然较少,而且

缺乏高质量的循证证据及诊断“金标准”,因此治疗干预的有效性仍有待验证。国内一项针对 3 206 名重症医务人员进行的 ICU-AW 问卷调查显示,27% 的医务人员诊断和治疗过 ICU-AW 患者,43% 认为自己 ICU-AW 的知识不能满足临床需要,只有 10% 接受过 ICU-AW 相关培训,大多数人认为缺乏 ICU-AW 临床指南和诊断程序^[57]。此外,基于抗衰老、肌肠轴、miRNA 等治疗脓毒症患者 ICU-AW 的相关研究或许是热点。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review[J]. JAMA, 2018, 319(1): 62-75. DOI: 10.1001/jama.2017.17687.
- [3] van Wagenberg L, Witteveen 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.
- [4] 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.
- [5] Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy[J]. Crit Care Med, 2009, 37(10 Suppl): S354-S367. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b6e439.
- [6] Cottreau G, Messika J, Megarbane B, et al. Handgrip strength to predict extubation outcome: a prospective multicenter trial[J]. Ann Intensive Care, 2021, 11(1): 144. DOI: 10.1186/s13613-021-00932-3.
- [7] Soares MN, Eggelbusch M, Naddaf E, et al. Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13(1): 11-22. DOI: 10.1002/jesm.12896.
- [8] Rollinson TC, Connolly B, Berlowitz DJ, et al. Physical activity of patients with critical illness undergoing rehabilitation in intensive care and on the acute ward: an observational cohort study[J]. Aust Crit Care, 2022, 35(4): 362-368. DOI: 10.1016/j.aucc.2021.06.005.
- [9] Lin C, Chao WC, Pai KC, et al. Prolonged use of neuromuscular blocking agents is associated with increased long-term mortality in mechanically ventilated medical ICU patients: a retrospective cohort study[J]. J Intensive Care, 2023, 11(1): 55. DOI: 10.1186/s40560-023-00696-x.
- [10] Langhans C, Weber-Carstens S, Schmidt F, et al. Inflammation-induced acute phase response in skeletal muscle and critical illness myopathy[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92048. DOI: 10.1371/journal.pone.0092048.
- [11] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70178-8.
- [12] MEND ICU Group, RECOVER Program Investigators, Canadian Critical Care Translational Biology Group. Mechanisms of chronic muscle wasting and dysfunction after an intensive care unit stay. A pilot study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(7): 821-830. DOI: 10.1164/rccm.201512-2344OC.
- [13] Rousseau AF, Prescott HC, Brett SJ, et al. Long-term outcomes after critical illness: recent insights[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 108. DOI: 10.1186/s13054-021-03535-3.
- [14] 孙萌, 李萌. ICU 获得性衰弱发生的机制、诱因及长期影响[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(26): 1970-1974. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221117-02413.
- [15] 刘蕾, 李景辉, 刘芙蓉, 等. ICU 获得性肌无力病理生理机制的研究进展[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2018, 11(2): 133-138. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2018.02.014.
- [16] Mankowski RT, Laitano O, Clanton TL, et al. Pathophysiology and treatment strategies of acute myopathy and muscle wasting after sepsis[J]. J Clin Med, 2021, 10(9): 1874. DOI: 10.3390/jcm10091874.

- [17] Stasko SA, Hardin BJ, Smith JD, et al. TNF signals via neuronal-type nitric oxide synthase and reactive oxygen species to depress specific force of skeletal muscle[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2013, 114(11): 1629–1636. DOI: 10.1152/japplphysiol.00871.2012.
- [18] Washington TA, White JP, Davis JM, et al. Skeletal muscle mass recovery from atrophy in IL-6 knockout mice[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011, 202(4): 657–669. DOI: 10.1111/j.1748–1716.2011.02281.x.
- [19] Llano-Diez M, Cheng AJ, Jonsson W, et al. Impaired Ca²⁺ release contributes to muscle weakness in a rat model of critical illness myopathy[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 254. DOI: 10.1186/s13054-016-1417-z.
- [20] Guillolet M, Gueret G, Rannou F, et al. Tumor necrosis factor- α downregulates sodium current in skeletal muscle by protein kinase C activation: involvement in critical illness polyneuropathy[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 301(5): C1057–C1063. DOI: 10.1152/ajpcell.00097.2011.
- [21] Luo ZB, Han SZ, Yin XJ, et al. Fecal transplant from myostatin deletion pigs positively impacts the gut–muscle axis[J]. *Elife*, 2023, 12: e81858. DOI: 10.7554/eLife.81858.
- [22] Wang CT, Liu YK, Zhang YS, et al. Targeting NAT10 protects against sepsis-induced skeletal muscle atrophy by inhibiting ROS/NLRP3[J]. *Life Sci*, 2023, 330: 121948. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121948.
- [23] Duan JF, Cheng MH, Xu YL, et al. Exogenous melatonin alleviates skeletal muscle wasting by regulating hypothalamic neuropeptides expression in endotoxemia rats[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(4): 885–896. DOI: 10.1007/s11064-021-03489-6.
- [24] Chen J, Chen XY, Cong XX, et al. Cellular senescence implicated in sepsis-induced muscle weakness and ameliorated with metformin[J]. *Shock*, 2023, 59(4): 646–656. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002086.
- [25] Thoma A, Lightfoot AP. NF- κ B and inflammatory cytokine signalling: role in skeletal muscle atrophy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1088: 267–279. DOI: 10.1007/978-981-13-1435-3_12.
- [26] Ciuffoli V, Feng XS, Jiang K, et al. Psat1-generated α -ketoglutarate and glutamine promote muscle stem cell activation and regeneration[J]. *Genes Dev*, 2024, 38(3–4): 151–167. DOI: 10.1101/gad.351428.123.
- [27] Liu JJ, Xu ZX, Luo SH, et al. Risk factors for ICU-acquired weakness in sepsis patients: a retrospective study of 264 patients[J]. *Heliyon*, 2024, 10(11): e32253. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e32253.
- [28] Goossens C, Marques MB, Derde S, et al. Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-induced muscle wasting and weakness[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(1): 89–101. DOI: 10.1002/jcsm.12131.
- [29] Vankrunkelsven W, Derde S, Gunst J, et al. Obesity attenuates inflammation, protein catabolism, dyslipidaemia, and muscle weakness during sepsis, independent of leptin[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(1): 418–433. DOI: 10.1002/jcsm.12904.
- [30] Lu ZQ, Tao G, Sun XY, et al. Association of blood glucose level and glycemic variability with mortality in sepsis patients during ICU hospitalization[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 857368. DOI: 10.3389/fpubh.2022.857368.
- [31] Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, et al. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(1): CD006832. DOI: 10.1002/14651858.CD006832.pub3.
- [32] 李名航, 毋换璋, 王存真, 等. 脓毒症患者 ICU 获得性衰弱的危险因素及其预测价值分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(6): 648–653. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210329-00459.
- [33] 王凌燕, 吕慧, 沈玉华, 等. ICU 获得性衰弱风险预测模型的构建及验证[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(12): 1491–1496. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210513-00707.
- [34] 于晓帆, 万晓红, 万林骏, 等. 脓症患者 ICU 获得性肌无力的高危因素分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(4): 355–359. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.014.
- [35] Yang T, Li ZQ, Jiang L, et al. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 138(2): 104–114. DOI: 10.1111/ane.12964.
- [36] Maes K, Stamiris A, Thomas D, et al. Effects of controlled mechanical ventilation on sepsis-induced diaphragm dysfunction in rats[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(12): e772–e782. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000685.
- [37] Meduri GU, Schwingshackl A, Hermans G. Prolonged glucocorticoid treatment in ARDS: impact on intensive care unit-acquired weakness[J]. *Front Pediatr*, 2016, 4: 69. DOI: 10.3389/fped.2016.00069.
- [38] Fuentes-Aspe R, Gutierrez-Arias R, González-Seguel F, et al. Which factors are associated with acquired weakness in the ICU? An overview of systematic reviews and meta-analyses[J]. *J Intensive Care*, 2024, 12(1): 33. DOI: 10.1186/s40560-024-00744-0.
- [39] Gilbert T, Neuburger J, Kraindler J, et al. Development and validation of a Hospital Frailty Risk Score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records: an observational study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10132): 1775–1782. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30668-8.
- [40] 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.
- [41] Hiser SL, Casey K, Nydahl P, et al. Intensive care unit acquired weakness and physical rehabilitation in the ICU[J]. *BMJ*, 2025, 388: e077292. DOI: 10.1136/bmj-2023-077292.
- [42] Parry SM, Berney S, Granger CL, et al. A new two-tier strength assessment approach to the diagnosis of weakness in intensive care: an observational study[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 52. DOI: 10.1186/s13054-015-0780-5.
- [43] Tankisi A, Pedersen TH, Bostock H, et al. Early detection of evolving critical illness myopathy with muscle velocity recovery cycles[J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(6): 1347–1357. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.01.017.
- [44] 王玉洁, 杨朝辉. ICU 获得性衰弱发病影响因素及相关诊断方法应用研究进展[J]. *山东医药*, 2022, 62(36): 112–115. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.36.027.
- [45] 李若祥, 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.
- [46] 丁明月, 任胜勇, 董鑫, 等. 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[J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34(1): 12–17. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211021-01531.
- [47] 孙瑞祥, 方可, 江海娇, 等. 膈肌增厚分数联合 MRC 评分对 ICU 获得性衰弱患者机械通气撤机结局的预测价值[J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(10): 1080–1084. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230404-00241.
- [48] MOviPre group. Variables associated with mobility levels in critically ill patients: a cohort study[J]. *Nurs Crit Care*, 2022, 27(4): 546–557. DOI: 10.1111/nicc.12639.
- [49] 王来, 张继华, 武丽萍, 等. 早期系统性康复活动对 ICU 机械通气患者肌力及预后影响的 Meta 分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(11): 1212–1217. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221027-00946.
- [50] 王颖, 孙兆清, 任小英, 等. 集束化管理策略在机械通气患者早期活动中的应用[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(11): 1362–1365. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210802-01113.
- [51] Cebeci GC, Cebeci H, Kucuk MP, et al. Neuromuscular electrical stimulator as a protective treatment against intensive care unit muscle wasting in sepsis/septic shock patients[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2022, 32(10): 1300–1307. DOI: 10.29271/jcsp.2022.10.1300.
- [52] 程洁, 孔佳佳, 王瑞, 等. 下肢部位神经肌肉电刺激对 ICU 机械通气患者影响的 Meta 分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(10): 1243–1248. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210628-00962.
- [53] Verceles AC, Serra M, Davis D, et al. Combining exercise, protein supplementation and electric stimulation to mitigate muscle wasting and improve outcomes for survivors of critical illness: the ExPrES study[J]. *Heart Lung*, 2023, 58: 229–235. DOI: 10.1016/j.hrtlung.2022.11.013.
- [54] 张宏, 侯维维, 李韦韦, 等. 中西医结合干预 ICU 获得性衰弱研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28(6): 751–754. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.06.026.
- [55] 赵馥, 林新峰, 陈伟焘, 等. 强肌健力方治疗 ICU 获得性肌无力的疗效观察与机制探讨[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(4): 481–486. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2019.04.007.
- [56] 陈伟焘. 强肌健力方调控 ROCK1/AKT 信号通路介导的巨噬细胞极化与肌细胞内自噬防治脓毒症致急性肌萎缩的作用研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [57] Wu YC, Zhang ZG, Jiang BT, et al. Current practice and barriers to ICU-acquired weakness assessment: a cross-sectional survey[J]. *Physiotherapy*, 2021, 112: 135–142. DOI: 10.1016/j.physio.2021.01.002.

(收稿日期: 2025-02-12)

(本文编辑: 孙茜 张耘菲)