

·综述·

## 神经肌肉电刺激治疗在加速重症监护病房患者康复方面的应用进展

杨梦璇<sup>1</sup> 黄 维<sup>1</sup> 苏建华<sup>1</sup> 何成奇<sup>1,2</sup>

随着重症监护病房(intensive care unit, ICU)幸存患者的增加<sup>[1]</sup>,人们开始越来越多的关注ICU患者住院及出院后的康复状态和生存质量。在传统的ICU护理模式中,病情极度危重的患者通常需要卧床休息,尤其是那些需要接受机械通气的患者,往往需要镇静以及制动。镇静、制动以及ICU的其他因素(如疾病的严重程度、性别、全身感染状态、长时间机械通气、高血糖以及类固醇类和抗生素等药物的使用情况等)都会导致ICU获得性虚弱的产生<sup>[2-4]</sup>。通过医学研究委员评分(medical research council scale, MRC-scale)对ICU患者的6对肌肉的评估(肩外展、屈肘、屈腕、屈髋、伸膝、髁背屈)得分<48分(总分60分)即可诊断为ICU获得性虚弱<sup>[2]</sup>,其发病率为25%—100%<sup>[2]</sup>。ICU获得性虚弱会导致患者肌肉萎缩、肌力下降、运动功能下降、机械通气时间延长、呼吸机依赖及增加ICU患者的死亡率等<sup>[2-3]</sup>,严重影响患者身体功能和生存质量,且其影响在出院5年之后仍然存在,给患者和家庭带来严重的负担<sup>[1-6]</sup>。

目前早期主动康复治疗技术已经被证实能有效提升ICU患者的肌力、活动能力,减少住院时间和死亡率<sup>[7-10]</sup>。然而早期的主动训练可能受限于患者病情的严重程度及患者配合程度,不能很好的利用于病情较重、不能配合及昏迷的患者。而神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulation, NMES)作为一种无创的并且安全可行的干预方式,可以极早期的应用于ICU患者,尤其是那些昏迷的或者需要镇静的患者,且不需要患者的配合。临床证据表明,早期的NMES干预可以有效预防肌肉萎缩,降低ICU患者的多发性神经肌肉病变(critical illness polyneuropathy, CIPNM)等并发症的产生<sup>[11]</sup>。本篇综述的目的是阐述NMES在加速ICU患者康复方面的应用。

### 1 神经肌肉电刺激

#### 1.1 神经肌肉电刺激概述

神经肌肉电刺激是一种无创的并且安全的治疗方法<sup>[12]</sup>。NMES有2个电极(阴极和阳极),阴极置于目标肌肉的腹部上方。阳极可以放置在肌腹(靠近阴极)或更远侧,即

在肌腱上或在肢体的相对侧。NMES在两个表面电极之间产生电场,产生从阳极到阴极进入组织的电流。激活位于靶组织中不同的可兴奋元件(例如运动神经纤维、感觉神经纤维、肌肉纤维)。NMES旨在通过激活肌肉内运动神经分支来产生骨骼肌收缩<sup>[12-14]</sup>,通过足够高的电流强度传递以引起可见或可触摸的肌肉收缩,超出其运动阈值。

证据表明,NMES能作为主动抗阻训练的补充以提升正常受试者的肌力以及保持心血管呼吸、神经系统、骨骼疾病等存在肌肉功能障碍患者的肌肉质量和功能<sup>[13]</sup>。与自主收缩类似,NMES的效果是通过适当的刺激强度刺激肌肉来获得。适当的刺激强度能够提供适当的工作负荷(机械应力)同时增加局部的氧气消耗(代谢应激)<sup>[14]</sup>。由于肌肉力量只对强度足以促进诱发转录并诱导新的肌原蛋白合成的机械应力和代谢应激有反应,因此肌肉收缩激活的数量对于维持肌肉力量十分重要<sup>[13,15]</sup>。在肌肉训练强度>40% MVC(最大肌肉收缩)时,肌肉质量增加,并且当NMES强度越高,其力量训练的效果会更好<sup>[13,16]</sup>。因此,在NMES刺激时,应尽可能高的诱发肌肉张力以达到机械应力和代谢应激的水平来诱导肌肉产生强化适应。主要可以通过调节NMES的强度和频率来最大化刺激<sup>[13]</sup>。

#### 1.2 神经肌肉电刺激的应用处方

在目前已有的研究中,NMES的处方采用的变量非常大,暂时还没有一个统一的理想的处方。目前的研究中,NMES大多采用双向脉冲方波且频率大多集中在较低或中等的频率(35—50Hz),脉宽则大多分布于250—500 $\mu$ s之间。强度方面<sup>[17-18]</sup>,多数的研究将可见的肌肉收缩时强度作为NMES的电流强度,也有少量的研究将患者的最大耐受值作为电流强度<sup>[17]</sup>。证据显示患者进入ICU后的一周之内肌肉质量急剧下降达到15%左右<sup>[19]</sup>,因此大多数NMES的干预时间集中在患者进入ICU的一周之内。在刺激部位方面,由于已经有研究表明股四头肌的功能状态与患者的运动功能、生存质量及死亡率存在着明显的相关性<sup>[20-21]</sup>,因此几乎所有的研究都将股四头肌作为了NMES的治疗对象,另有部分研究还同时刺激了小腿三头肌。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.03.024

1 四川大学华西医院康复医学中心,康复医学四川省重点实验室,四川成都,610041; 2 通讯作者  
第一作者简介:杨梦璇,女,初级治疗师; 收稿日期:2019-04-11

为了最大化NMES的治疗效果,增加ICU患者的肌肉力量,NMES需要最大化地刺激肌肉收缩(肌肉扭矩)<sup>[13]</sup>。通常情况下可以通过调节NMES的频率(50—100Hz)、脉宽(100—400 $\mu$ s)及强度(最大化)以增加肌肉纤维(运动单位)来达到最大化NMES效果<sup>[13]</sup>。然而有研究表明,频率越高产生肌肉疲劳和使肌肉恢复能力降低的可能性就越大,并最终导致肌肉力量的减少<sup>[17]</sup>。当频率达到100Hz时,其可能会减少和破坏动作电位从而影响肌肉膜的兴奋性。因此大多数研究选择了一个折中的方案,即频率为35—50Hz,带来最大化NMES治疗效果的同时尽可能地减少肌肉疲劳的产生。

## 2 NMES在ICU中的应用

### 2.1 NMES在预防ICU患者肌肉萎缩方面的应用

分解代谢在肌肉萎缩中极为常见,并且在重症患者中急剧增加,尤其是那些脓毒症患者<sup>[22-23]</sup>。而NMES可以减少这种分解代谢并促进肌肉蛋白的合成代谢<sup>[24]</sup>,从而防止肌肉萎缩。与常规的护理相比,NMES能有效预防ICU患者的肌肉萎缩。在一项针对19例ICU机械通气和昏迷患者前瞻性队列研究表明,接受股四头肌NMES治疗侧的大腿围度明显大于对照侧(常规护理)( $P=0.0001$ )<sup>[25]</sup>。另一项研究也有表明NMES能有效预防ICU昏迷患者的肌肉萎缩,在经历了5周(第7—42天)的NMES干预后,NMES治疗组患者的肌肉横截面积下降仅为4%,远低于对照组(常规护理)的14%<sup>[26]</sup>。在另一篇随机对照试验中<sup>[27]</sup>,通过一星期的NEMS治疗,实验组的股直肌和股中间肌的肌肉横截面积均显著低于对照组。分别为实验组( $P<0.05$ )。Routsi, Rodríguez及Zanotti等<sup>[11,28-29]</sup>的试验表明,接受NMES治疗的ICU患者的肌力明显高于仅接受常规ICU护理的患者。然而当NMES联合常规康复时其作用于肌肉萎缩的效果表现出了不确定性。一篇大型的随机对照试验( $n=312$ )显示,当股四头肌NMES联合下肢功率自行车及常规康复时并没有表现出比常规康复治疗组更好的预防肌肉萎缩的效果,患者在ICU出院时的全身肌力( $P=0.28$ )和股直肌的肌肉厚度变化( $P=0.15$ )都没有明显差异<sup>[30]</sup>。在另一篇随机对照试验中( $n=29$ )也报道了类似的结果<sup>[31]</sup>。与下肢安慰剂NMES联合常规康复相比,接受下肢NMES联合常规康复的患者离开ICU时的下肢肌力的MRC量表评估( $P=0.14$ )与股四头肌的手持测力计( $P=0.46$ )结果都没有显著差异<sup>[31]</sup>。

### 2.2 NMES在提升ICU患者运动功能方面的应用

NMES在改善患者运动功能方面的作用可能与肌肉横截面积和肌肉力量增加有关,肌肉横截面积增加更有利于肌肉合成代谢与分解代谢的平衡,同时患者股四头肌耐力的增加也可能增加NMES后的步行耐力<sup>[32]</sup>。另一种可能性是运动期间通气要求的降低可能使NMES后行走能力改善,即步

行试验期间通气量的减少与步行距离的改善独立相关<sup>[32]</sup>。关于NMES增加肌肉强度的潜在分子机制有待研究,目前认为可能是由于增加了肌球蛋白重链的数量,从而降低氧化反应<sup>[33]</sup>。目前关于NMES对ICU患者运动功能影响的研究报道了不同的结果。一篇关于ICU慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)急性加重患者的初步研究( $n=15$ )显示,经过6周的股四头肌NMES联合常规康复治疗(实验组)的干预后,患者的步行能力明显高于安慰剂NMES联合常规康复(对照组, $P=0.003$ )<sup>[33]</sup>。同样的,一篇包含67例患者的随机对照试验显示,接受股四头肌NMES联合常规康复能提升患者出ICU时的功能独立情况以及ICU功能状态(functional status score-ICU, FSS-ICU,包括床上转移、仰卧位到坐、床边坐起、无帮助下坐、步行)的各项也均有显著提升<sup>[34]</sup>。然而另一篇随机对照试验( $n=29$ )显示,下肢NMES联合常规康复治疗与下肢安慰剂NMES联合常规康复相比,患者在转出ICU时的最大步行距离( $P=0.25$ )与ICU功能状态(FSS-ICU, $P=0.9$ )均无显著差异<sup>[31]</sup>。另一篇随机对照试验( $n=312$ )也显示了同样的结果,接受NMES联合下肢功率自行车及常规康复的患者与仅接受常规康复的患者相比,其转出ICU时的活动能力并没有显著差异( $P=0.52$ ),并且6个月后的日常生活活动能力评估(barthel index)也没有表现出显著差异( $P=0.9$ )<sup>[30]</sup>。

### 2.3 NMES在缩短ICU患者机械通气时间方面的应用

在重症患者中,机械通气与增加泛素-蛋白酶分解系统(ubiquitin-proteasome system)的活性,降低肌球蛋白重链(myosin heavy chain)水平以及增加AKT-FOXO(atrophic protein kinase B-Forkhead Box Subgroup O)信号有关<sup>[35]</sup>。同时由于ICU患者通常需要制动,尤其是机械通气的患者,而制动引起的肌肉不活动加速了丝氨酸蛋白酶活性,导致肌肉蛋白分解,以及激活蛋白水解的泛素-蛋白酶体途径。证据表明,机械通气时间与肢体力量有关<sup>[36-37]</sup>。Jonghe等<sup>[38]</sup>研究进一步证明,由于最大吸气压(maximum inspiratory pressure, MIP)和最大呼气压(maximum expiratory pressure, MEP)直接影响机械通气患者的脱机时间,并且与四肢力量存在高度的相关性,因此机械通气时间与肢体力量是通过呼吸肌的功能来介导的。有研究显示,单次的下肢NMES可以增加患者非刺激肌肉的耗氧量( $P<0.05$ )和血管再灌注率( $P<0.05$ )<sup>[39]</sup>。这种非NMES直接刺激肌肉的改变反应了NMES的全身作用,且可能与NMES治疗期间心输出量的增加部分相关。这可能与NMES治疗时的中枢命令与机械反应引起的交感神经系统兴奋而引起收缩压增加,心率加快,血容量及心输出量的变化有关,从而引起耗氧量的增加,且最终反应为NMES带来的全身性改变,影响患者的心肺功能并且减少机械通气时间。

关于NMES在减少ICU患者机械通气方面的作用目前还存在争议。在Santos等<sup>[40]</sup>的随机对照试验中,无论是否联合常规康复治疗,下肢NMES治疗组的机械通气天数明显少于对照组( $P<0.05$ )。在Abu-Khaber等及Leite等<sup>[34,41]</sup>的试验中也同样显示下肢NMES治疗能有效减少患者的机械通气天数。Routsis等<sup>[11]</sup>的随机对照试验中,虽然NMES组的机械通气时间对比对照组的机械通气时间没有显著性差异( $P=0.07$ ),然而其已经表现出减少的趋势。Kho等及Shen等<sup>[31,42]</sup>的随机对照显示,NMES并不能有效减少ICU患者的机械通气时间。

#### 2.4 NMES在缩短ICU患者住院时间及降低死亡率方面的应用

目前所有的研究均没有表现出NMES在减少ICU患者住院时间和降低死亡率方面的作用。一篇大型随机对照试验( $n=312$ )表明,NMES联合下肢功率自行车及常规康复(实验组)与常规康复(对照组)相比,患者在各个时间点的死亡率,即ICU的28天内的死亡率( $P=0.24$ ),ICU转出时的死亡率( $P=0.27$ ),出院时死亡率( $P=0.35$ )及出院后6个月死亡率( $P=0.48$ )均没有表现出显著差异<sup>[60]</sup>。

#### 2.5 NMES应用于ICU患者的不良反应及禁忌证

NMES最常见的不良反应是局部皮肤的过敏红肿、水肿和皮肤损伤。虽然这些不良反应并不会给患者带来危险,并且在清醒的患者中并不常见,但应用于昏迷患者时仍需要仔细观察。

NMES在ICU患者应用的禁忌证除了电刺激治疗所通用的禁忌证以外,还应考虑以下几个方面:如干扰电子医疗器械、干扰全身性疾病以及局部病理过程引起的禁忌证。对于精神障碍和癫痫未得到充分控制的患者以及细菌感染患者,也应避免使用NMES。最后,在颈动脉窦区域可能会干扰血压调节,心律失常,充血性心力衰竭或其他心脏异常患者的胸部区域,最好避免应用NMES。

### 3 NMES在ICU应用中的一些问题

NMES作为一种安全可靠且有效的方式<sup>[43]</sup>已应用于ICU患者,以加速其康复。与主动训练相比,NMES不需要患者的配合且可以应用于极早期的患者。目前的证据表明NMES能有效地预防ICU患者的肌肉萎缩,但在提升ICU患者的运动功能及缩短机械通气时间等作用方面还没有一致的结论,还需要进一步的研究。

NMES能促进肌肉蛋白质的合成<sup>[24]</sup>,改善多种急性疾病的肌肉微循环<sup>[39,44]</sup>。因此,在ICU中引入NMES作为预防肌肉萎缩或引起较小程度的肌肉萎缩的治疗选择<sup>[18]</sup>。NMES通过表面电极产生电动脉冲引起肌肉收缩。因此,不需要患者合作,并且在持续静脉镇静的患者或患有谵妄或严重意识

丧失的患者的急性疾病的早期阶段可以有效地实施NMES。这一方面对于在急性疾病的早期阶段进行治疗非常重要,因为肌肉萎缩早期开始并且进展迅速,在患者进入ICU的前2周内发生最大的肌肉质量和功能损失<sup>[19]</sup>。

然而并不是所有的ICU患者都能对NMES起有效反应,尤其是对于脓毒症的患者其效果就不太确定。在一篇包含16例诊断为脓毒症并接受机械通气的患者的随机对照试验中<sup>[45]</sup>,将NMES随机分配到身体的一侧以治疗股四头肌和肱二头肌。与随机分配到对照组的肌肉相比,随机分配到NMES组的股四头肌和二头肌肌肉的强度增加(分别为股四头肌, $P=0.025$ ,肱二头肌, $P=0.014$ )。相反的,在另一篇8例脓毒症和接受机械通气的患者的随机对照试验中<sup>[29]</sup>,患者在诊断为脓毒症后72h内开始接受为期7天的股四头肌NMES治疗。每位患者在一条腿上随机接受NMES,而对侧仅接受常规ICU护理。7天后,NMES与对照组之间通过计算机断层扫描测量的股四头肌体积减少率无差异( $P=0.12$ )。同样的在另外几篇大部分患者为脓毒症的研究中,得出了与之一致的结论<sup>[31,42]</sup>。这可能与脓毒症患者的蛋白酶体分解活性增加<sup>[22]</sup>,以及血浆中的细胞因子如肿瘤坏死因子、白介素1、白介素6等的增加有关<sup>[23]</sup>,这些都可能会加重肌肉中蛋白分解增加,增加肌肉丢失,并可能超过NMES合成代谢的刺激<sup>[29]</sup>。另一方面,患者的严重程度也会影响NMES的效果。在严重程度更高的患者中,NMES阴性结果可能与继发于代谢应激和钠通道功能障碍的危重病所引起的肌肉膜功能障碍有关,这可能导致肌肉组织对NMES的刺激无反应性<sup>[29]</sup>。

当NMES联合常规的康复治疗时也没有表现出更好的叠加效应。在一篇包含312例ICU患者的大样本量随机对照试验中<sup>[30]</sup>,患者随机分入治疗组(NMES联合被动自行车与常规康复)或对照组(常规康复),并于进入ICU后72h内接受治疗,患者在出ICU时的力量( $P=0.28$ )和运动能力( $P=0.52$ )均无差异,超声检测的肌肉层厚度变化也没有差异( $P=0.17$ ),同时患者6个月之后的随访显示日常生活活动能力(Barthel指数, $P=0.9$ ),生存质量(SF-36各项)及死亡率( $P=0.48$ )均没有差异。另一篇样本量为29的随机对照试验也报告了同样的结果<sup>[31]</sup>,接受NMES联合常规康复的治疗组与安慰剂NMES联合常规康复的对照组相比,患者在转出ICU肌力( $P=0.98$ ),运动能力( $P=0.90$ ),最大步行距离( $P=0.25$ )以及出院时的肌力( $P=0.35$ ),运动能力( $P=0.14$ )和最大步行距离( $P=0.05$ )都没有显著差异。一个可能的原因是在早期极度虚弱的患者中,严重的炎症诱发肌肉蛋白分解,早期额外的肌肉刺激不太可能改善肌肉功能<sup>[30]</sup>。另一个可能的原因是患者主动运动训练后的雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路激活与肌肉蛋白合成有关<sup>[46]</sup>,而NMES的激活作用没有优于主动运动的作用。

目前主动康复训练已经成为了ICU标准康复的一部分,因此以后关于NMES的研究应更多的关注NMES联合主动康复训练对ICU患者运动功能及长期生存质量方面的影响。

#### 4 小结

NMES是一个安全可靠的并且非常有前景的治疗手段,可以在极早期应用于ICU患者以加速其康复并且不依赖于患者严重程度、意识水平和配合。

#### 参考文献

- [1] Spragg RG, Bernard GR, Checkley W, et al. Beyond mortality: future clinical research in acute lung injury[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010, 181(10): 1121—1127.
- [2] Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness[J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370(17): 1626—1635.
- [3] Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness[J]. *Chest*, 2007, 131(5): 1541—1549.
- [4] De Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, et al. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients[J]. *Critical Care Medicine*, 2001, 29(12): 2281—2286.
- [5] Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome[J]. *New England Journal of Medicine*, 2011, 364(14): 1293—1304.
- [6] Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, et al. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review[J]. *Intensive Care Medicine*, 2007, 33(11): 1876—1891.
- [7] Tipping CJ, Harrold M, Holland A, et al. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review[J]. *Intensive Care Medicine*, 2017, 43(2): 171—183.
- [8] Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, et al. A binational multicenter pilot feasibility randomized controlled trial of early goal-directed mobilization in the ICU[J]. *Critical Care Medicine*, 2016, 44(6): 1145—1152.
- [9] Kayambu G, Boots R, Paratz J. Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial[J]. *Intensive Care Medicine*, 2015, 41(5): 865—874.
- [10] Morris PE, Goad A, Thompson C, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure[J]. *Critical Care Medicine*, 2008, 36(8): 2238—2243.
- [11] Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial[J]. *Critical Care*, 2010, 14(2): R74.
- [12] Doucet BM, Lam A, Griffin L. Neuromuscular electrical stimulation for skeletal muscle function[J]. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 2012, 85(2): 201.
- [13] Maffiuletti NA. Physiological and methodological considerations for the use of neuromuscular electrical stimulation [J]. *European Journal of Applied Physiology*, 2010, 110(2): 223—234.
- [14] Vanderthommen M, Duchateau J. Electrical stimulation as a modality to improve performance of the neuromuscular system[J]. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 2007, 35(4): 180—185.
- [15] Flück M, Hoppeler H. Molecular basis of skeletal muscle plasticity—from gene to form and function [M]. *Reviews of physiology, biochemistry and pharmacology*. Springer, 2003.159—216.
- [16] Stevens JE, Mizner RL, Snyder-Mackler L. Neuromuscular electrical stimulation for quadriceps muscle strengthening after bilateral total knee arthroplasty: a case series[J]. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 2004, 34(1): 21—29.
- [17] Parry SM, Berney S, Granger CL, et al. Electrical muscle stimulation in the intensive care setting: a systematic review [J]. *Critical Care Medicine*, 2013, 41(10): 2406—2418.
- [18] Maffiuletti NA, Roig M, Karatzanos E, et al. Neuromuscular electrical stimulation for preventing skeletal-muscle weakness and wasting in critically ill patients: a systematic review[J]. *BMC Medicine*, 2013, 11(1): 137.
- [19] Puthuchery ZA, Rawal J, Mcphail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness [J]. *JAMA*, 2013, 310(15): 1591—1600.
- [20] Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2007, 62(2): 115—120.
- [21] Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996, 153(3): 976—980.
- [22] Klaude M, Fredriksson K, Tjäder I, et al. Proteasome proteolytic activity in skeletal muscle is increased in patients with sepsis[J]. *Clinical Science*, 2007, 112(9): 499—506.
- [23] Riché FC, Cholley BP, Panis YH, et al. Inflammatory cytokine response in patients with septic shock secondary to generalized peritonitis[J]. *Critical Care Medicine*, 2000, 28(2): 433—437.
- [24] Gibson JN, Smith K, Rennie MJ. Prevention of disuse muscle atrophy in critically ill patients: a systematic review[J]. *Critical Care Medicine*, 2004, 32(12): 2238—2243.

- cle atrophy by means of electrical stimulation: maintenance of protein synthesis[J]. *The Lancet*, 1988, 332(8614): 767—770.
- [25] Meesen RL, Dendale P, Cuypers K, et al. Neuromuscular electrical stimulation as a possible means to prevent muscle tissue wasting in artificially ventilated and sedated patients in the intensive care unit: a pilot study[J]. *Neuromodulation*, 2010, 13(4): 315—320.
- [26] Hirose T, Shiozaki T, Shimizu K, et al. The effect of electrical muscle stimulation on the prevention of disuse muscle atrophy in patients with consciousness disturbance in the intensive care unit[J]. *Journal of Critical Care*, 2013, 28(4): 536.e1—7.
- [27] Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study[J]. *Critical Care*, 2009, 13(5): R161.
- [28] Zanotti E, Felicetti G, Maini M, et al. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation [J]. *Chest*, 2003, 124(1): 292—296.
- [29] Poulsen JB, Møller K, Jensen CV, et al. Effect of transcutaneous electrical muscle stimulation on muscle volume in patients with septic shock[J]. *Critical Care Medicine*, 2011, 39(3): 456—461.
- [30] Fossat G, Baudin F, Courtes L, et al. Effect of in-bed leg cycling and electrical stimulation of the quadriceps on global muscle strength in critically ill adults: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 320(4): 368—378.
- [31] Kho ME, Truong AD, Zanni JM, et al. Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: a randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment[J]. *Journal of Critical Care*, 2015, 30(1): 32—39.
- [32] Vivodtzev I, Debigaré R, Gagnon P, et al. Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial[J]. *Chest*, 2012, 141(3): 716—725.
- [33] Abdellaoui A, Préfaut C, Gouzi F, et al. Skeletal muscle effects of electrostimulation after COPD exacerbation: a pilot study[J]. *European Respiratory Journal*, 2011, 38(4): 781—788.
- [34] Leite MA, Osaku EF, Albert J, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation of the quadriceps and diaphragm in critically ill patients: a pilot study[J]. *Critical Care Research and Practice*, 2018, 2018: 4298583.
- [35] Levine S, Biswas C, Dierov J, et al. Increased proteolysis, myosin depletion, and atrophic AKT-FOXO signaling in human diaphragm disuse[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011, 183(4): 483—490.
- [36] Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendía JL, et al. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients[J]. *Critical Care Medicine*, 2005, 33(2): 349—354.
- [37] De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, et al. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? [J]. *Intensive Care Medicine*, 2004, 30(6): 1117—1121.
- [38] De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, et al. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness[J]. *Critical Care Medicine*, 2007, 35(9):2007—2015.
- [39] Gerovasili V, Tripodaki E, Karatzanos E, et al. Short-term systemic effect of electrical muscle stimulation in critically ill patients[J]. *Chest*, 2009, 136(5): 1249—1256.
- [40] Dos Santos FV, Cipriano Jr G, Vieira L, et al. Neuromuscular electrical stimulation combined with exercise decreases duration of mechanical ventilation in ICU patients: a randomized controlled trial[J]. *Physiotherapy Theory and Practice*, 2020,36(5):580—588.
- [41] Abu-Khaber HA, Abouelela AMZ, Abdelkarim EM. Effect of electrical muscle stimulation on prevention of ICU acquired muscle weakness and facilitating weaning from mechanical ventilation[J]. *Alexandria Journal of Medicine*, 2013, 49(4): 309—315.
- [42] Shen SY, Lee CH, Lin RL, et al. Electric muscle stimulation for weaning from mechanical ventilation in elder patients with severe sepsis and acute respiratory failure :a pilot study[J]. *International Journal of Gerontology*, 2017, 11(1): 41—45.
- [43] Silva PE, Babault N, Mazullo JB, et al. Safety and feasibility of a neuromuscular electrical stimulation chronaxie-based protocol in critical ill patients: A prospective observational study[J]. *J Crit Care*, 2017, 37:141—148.
- [44] Angelopoulos E, Karatzanos E, Dimopoulos S, et al. Acute microcirculatory effects of medium frequency versus high frequency neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients-a pilot study[J]. *Annals of Intensive Care*, 2013, 3(1): 39.
- [45] Rodriguez PO, Setten M, Maskin LP, et al. Muscle weakness in septic patients requiring mechanical ventilation: protective effect of transcutaneous neuromuscular electrical stimulation [J]. *Journal of Critical Care*, 2012, 27(3): 319.
- [46] Dreyer HC, Fujita S, Cadenas JG, et al. Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle[J]. *The Journal of Physiology*, 2006, 576(2): 613—624.