

- syndrome in Parkinson's disease: evidence for bilateral vestibulospinal dysfunction[J]. *Parkinson's Disease*, 2018, 2018:8673486.
- [37] Vitale C, Marcelli V, Furia T, et al. Vestibular impairment and adaptive postural imbalance in parkinsonian patients with lateral trunk flexion[J]. *Movement Disorders*, 2011, 26(8):1458—1463.
- [38] Artusi CA, Montanaro E, Tuttobene S, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease is associated with specific cognitive alterations[J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10:577.
- [39] Tinazzi M, Juergenson I, Squintani G, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease: an electrophysiological and imaging study[J]. *Journal of Neurology*, 2013, 260(8): 2138—2148.
- [40] Geroi C, Squintani G, Morini A, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease: electromyographic quantification of paraspinal and non-paraspinal muscle activity[J]. *Functional Neurology*, 2017, 32(3):143—151.
- [41] Tassorelli C, Furnari A, Buscone S, et al. Pisa syndrome in Parkinson's disease: clinical, electromyographic, and radiological characterization[J]. *Movement Disorders*, 2012, 27(2):227—235.
- [42] Dupeyron A, Viollet E, Coroian F, et al. Botulinum toxin-A for treatment of pisa syndrome: a new target muscle[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2015, 21(6):669—670.
- [43] Artusi CA, Bortolani S, Merola A, et al. Botulinum toxin for pisa syndrome: An MRI-, ultrasound- and electromyography-guided pilot study[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2019, 62:231—235.

·综述·

ICU获得性肌无力的研究进展*

赵青^{1,2,3,4} 赵红梅^{1,2,3,4,5}

危重症获得性肌无力(intensive critical unit-acquired weakness, ICU-AW)是重症监护病房(intensive care unit, ICU)的常见并发症,可继发于导致危重症的各种疾病及其治疗^[1]。ICU-AW的患病率因研究人群、评估时机、诊断及患者入院前基础肌肉功能不同而有很大差异。31项研究的中位患病率约43%^[2]。其典型的表现为广泛的、对称的肢体无力(近端多于远端)伴或不伴呼吸肌受累,面部和眼部肌肉通常不受累。ICU-AW是一项临床综合征,进一步可分成危重症相关多神经病(critical illness polyneuropathy, CIP)和危重症相关肌病(critical illness myopathy, CIM),以及重叠综合征,危重症相关多神经肌病(critical illness polyneuropathy, CIPNM)。在这两个不同实体中,CIM得到了更深入的研究,与CIP相比,其病理生理机制等方面更为清晰。当比较CIM和CIP时,CIM的临床结果通常更好^[3]。Koch等^[4]发现仅CIM患者在3—6个月内可完全康复,而孤立的CIP或CIPNM患者需要6—12个月。功能结果的差异可能与CIP中轴突再生缓慢(1—3mm/d)和不完整有关。

ICU-AW与多器官功能衰竭之间密切相关,肌无力被认为是危重症患者的另一种器官衰竭^[5]。肌无力与不良预后之间

存在很强的关联。尚不完全清楚ICU-AW在多大程度上是不良结果的标志而非中介。骨骼肌萎缩是ICU-AW身体功能结局的关键驱动因子。短期结果来看,与其他患者相比,存在肌无力的患者撤机、转出ICU和出院的可能性都显著降低,ICU和住院的死亡率更高,医疗保健相关住院费用增加。在幸存者中,ICU-AW预示着长期功能障碍,对生活质量和重返工作岗位或独立生活产生负面影响^[6]。在EPaNIC大型队列随访研究中,在ICU出院5年后仍然持续存在肌肉无力^[7]。危重疾病的幸存者面临更高的晚期死亡风险,而当患者经历ICU-AW时这种风险会更高。在倾向评分匹配分析中,ICU出院后1年及5年的死亡风险取决于出院时肌无力的持续存在和严重程度,具有更严重程度持续肌无力的患者(MRC<35),晚期死亡可能性甚至更高^[5,8]。由于基础疾病的异质性和严重性,重症患者中ICU-AW的诊断、研究和治疗进展似乎具有挑战性。

1 临床表现及诊断

ICU获得性肌无力采用医学研究委员会(medical research council, MRC)提出的肌肉力量总分(MRC-SS)进行量

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.02.029

*基金项目:首都卫生发展科研专项基金(首发2020-3-4068)

1 中日友好医院呼吸中心,呼吸与危重症医学科,北京,100029; 2 中国医学科学院呼吸病学研究院; 3 国家呼吸疾病临床研究中心;

4 世界卫生组织戒烟与呼吸疾病预防合作中心; 5 通讯作者

第一作者简介:赵青,女,博士,主治医师; 收稿日期:2021-12-26

化。MRC-SS包括对上肢(肩外展、肘关节屈曲和手腕伸展)和下肢(髋关节屈曲、膝关节伸展和踝关节背屈)的三个功能肌肉群的手动评估。肌肉力量从0(未观察到运动)到5(抵抗全阻力的正常收缩)量化。在排除其他原因所引起的肌力下降后,MRC-SS<48提示存在ICU-AW,这相当于平均MRC评分<4(抗重力强度),MRC-SS<36时表明存在严重肌无力^[2]。这种评估方式在理想情况下对肌肉力量进行了临床量化,但关键问题是重症患者在ICU的身体检查经常受到阻碍,例如,之前存在其他神经肌肉疾病、患者昏迷或合作性降低、部分镇静、神经肌肉阻滞时间延长和/或谵妄的存在,对于不能自主收缩的个体,需要进行电生理学研究以进行诊断。

CIP和CIM的临床表现并不特异。相应的肌肉无力也可能出现在其他疾病中,包括格林-巴利综合征、重症肌无力、肌萎缩侧索硬化及多发性硬化等,但这些疾病不超过所有入住ICU疾病的0.5%^[9]。CIP和CIM患者的临床表现通常重叠。粗有髓感觉神经纤维功能障碍导致的缺陷有助于区分,并且仅在CIP和CIPM中出现。另外在CIP和CIPM中可以观察到与神经小纤维功能障碍相关的缺陷,包括温度感觉障碍、疼痛和汗液分泌紊乱^[10]。运动障碍是CIP和CIM的标志。在CIP中,弛缓性肌肉麻痹通常是对称的,在肢体远端肌群中最为突出,对下肢的影响更大。面部肌肉通常不受累。远端深腱反射减弱或消失。CIM中的临床运动表现与CIP中的表现相似,但与CIP相比,CIM近端肌群比远端肌群更容易受到影响,深腱反射减弱,很少消失。与肢体肌肉无力相比,ICU患者膈肌功能障碍可能更常发生。进入撤机过程的ICU-AW患者中,膈肌功能障碍的患病率高达80%^[11]。机械通气和制动对膈肌和四肢肌肉表现出不同的影响,相关研究中膈肌功能障碍与ICU-AW的相关性较弱且重叠很小^[12]。膈肌功能障碍有可能是独立于ICU-AW的不同实体,是两种不同的综合征,具有不同的危险因素,可能与不同的病理生理途径有关,对脱机失败和死亡率的影响不同^[13]。

电生理检查对于诊断和鉴别诊断至关重要,特别是无意识/不合作的患者。CIP和CIM中典型的电生理学研究包括运动和感觉神经传导以及针刺肌电图。需要以5Hz的频率重复刺激运动神经以排除神经肌肉传递缺陷。尽管CIP和CIM在神经传导和肌电图上有许多共同点,但在理想情况下还是可以区分的。在CIP中,运动神经传导显示复合肌肉动作电位(compound muscle action potential,CMAP)的幅度降低,远端运动潜伏期正常,神经传导速度正常,刺激近端神经节段F波显示正常的潜伏期,但经常缺失。感觉神经传导研究显示感觉动作电位幅度降低或感觉动作电位缺失,感觉神经传导速度正常。针刺肌电图通常显示出自发活动和募集减少的去神经支配迹象。在CIM中,运动神经传导中诱发

的CMAP幅度较低(通常<正常下限的80%),神经传导速度和远端运动潜伏期正常。定量针刺EMG显示具有早期或正常募集的短持续时间和低振幅多相运动单位电位。可能存在颤动电位和正尖波。直接肌肉刺激诱发的CMAP与刺激支配神经诱发的CMAP的比较有助于区分CIP和CIM。

另外,已有各种成像技术评估肌肉质量来作为肌肉力量的替代或辅助检查,包括超声、肌肉MRI及评估身体成分的双能X线吸收测定法,各种检查优缺点并存,其临床相关性、操作标准化及结果解释仍有待确定^[14-15]。为明确诊断需要进行神经肌肉活检,但具有侵入性并可能导致相关并发症,临床不做常规建议。

2 病理机制

ICU-AW的病理生理机制尚不完全清楚,动物模型的研究结合现有的临床研究结果,可以将ICU-AW归因于中枢神经系统、周围神经和肌纤维内复杂的结构/功能改变。所涉及的主要途径,包括肌肉质量和肌肉功能的损失^[16]。

肌肉代谢处于永久的流动状态,肌肉蛋白在不同因素刺激下进行持续的合成和分解。危重症患者的肌肉萎缩是长期分解代谢超过合成代谢的结果。在危重疾病阶段,肌肉蛋白分解的速度急剧增加,分解代谢状态是主要驱动因素,而不是蛋白质合成的降低^[17]。固定、炎症及肌肉能量和营养代谢紊乱是肌肉蛋白质损失的关键驱动因素^[18]。患者在入住ICU的前10天内可丢失20%的肌肉质量,导致机体的肌肉蛋白质储备快速消耗,丢失程度与疾病严重程度相关^[19],肌肉的内在收缩力减弱,伴或不伴周围神经功能障碍^[20]。

CIM中肌肉损失的一个显著特征是肌球蛋白和肌球蛋白相关蛋白相对于肌动蛋白的明显损失^[21]。在ICU-AW期间(或之后)制定预防、限制或逆转肌肉特异性蛋白质丢失的策略是未来治疗的基本目标。

自噬和泛素蛋白酶体系(ubiquitin proteasome system, UPS)是细胞蛋白质分解代谢的主要途径^[22],介导危重症患者的肌肉降解。关键调节蛋白是Ub连接酶^[23],包括atrogin-1、MuRF1和2、FBOX31、SMART和TRIM 32,尽管每个的相对重要性仍然未知^[21,24]。ICU患者常见的许多刺激可以激活UPS(例如,炎症、氧化和能量应激、异常脂质代谢),作为分解代谢信号输入打破肌肉蛋白质的合成和分解平衡。抑制蛋白水解可能是危重疾病早期的一种治疗选择。自噬失调也与ICU患者的肌肉萎缩有关。从治疗的角度来看,饥饿通常会刺激自噬,而生长因子(例如胰岛素)和营养物质会抑制自噬^[23]。在危重疾病的急性期进食不足会刺激自噬^[25]。在临床前动物模型中,许多蛋白质伴侣(如热休克蛋白70和90以及 $\alpha\beta$ -晶状体蛋白)的上调在ICU治疗的前5天内迅速发生^[26]。这种伴侣上调似乎是肌肉的一种短期代偿反应,以防

止肌原纤维降解,如果危重疾病没有迅速好转,该代偿反应最终将无法防止肌肉萎缩^[27]。在严重能量缺乏期间骨骼肌的主要分解代谢途径是自噬-溶酶体途径,而泛素-蛋白酶体途径未明显激活。运动可能通过减弱自噬激活抵消严重能量缺乏时肌肉质量的损失^[28]。

雷帕霉素(mTOR)信号通路网络是肌肉蛋白质合成的关键驱动机制,可导致肌肉肥大。蛋白质合成是一个ATP依赖性过程,受到多种刺激的上调,包括机械负荷、必需营养素和生长因子。这些刺激的丧失(例如,制动)反过来会下调蛋白质合成^[29]。危重疾病早期存在明显合成代谢抵抗,即使提供了适当的底物,也不会发生肌肉生长。

肌肉质量的恢复是高度可变的。出院6个月后只有1/3的患者肌肉质量恢复到正常预测值95%可信区间,但即使这部分患者仍持续存在肌肉无力^[30]。因此,肌肉质量恢复不等于肌肉力量恢复。可能与神经肌肉信号传导受损、细胞内无效能量代谢、肌肉纤维化或肌肉坏死等结构改变相关^[31]。ICU入住后的前1—2周所诱发的肌肉损伤可能需要多年时间来恢复。

除影响肌肉质量外,重症疾病相关的因素同时会导致肌肉功能的损失,表现为肌肉结构性改变、肌肉的微循环障碍及生物能衰竭。危重症患者肌肉活检出现炎症、坏死、肌肉脂肪浸润或纤维化的比例非常高。外周循环低灌注可能会导致神经元损伤、轴索变性及终末运动轴突的慢性膜去极化。危重症疾病的炎症、高血糖及大量自由基加剧了线粒体的直接损伤,导致线粒体功能障碍、氧利用受损^[21]。

3 ICU-AW的危险因素

ICU-AW的危险因素可分为两组,一组与疾病本身相关,是不可改变的,一组则与临床治疗策略和手段相关,是可改变的。第一组危险因素是不可改变的。其中危重症的严重程度是一个重要的决定因素^[16]。脓毒症、多器官功能衰竭和持续全身炎症是获得共识的三个主要危险因素^[21],脓毒症的早期治疗可能会阻止由促炎细胞因子引起的肌肉损伤。较高的急性生理学和慢性健康评估(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE)II、较长的机械通气持续时间和ICU住院时间是ICU-AW的独立危险因素^[32]。呼吸系统、中枢神经系统和心血管系统的序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)超过7分,与ICU-AW的发生密切相关^[33]。此外,与男性和年轻人相比,女性和老年人的患病风险可能更高^[32]。

另一组危险因素是可以改变的。其中包括高血糖、高渗透压、电解质紊乱、胃肠外营养,以及部分药物的使用^[32]。高血糖具有预测作用,合并高血糖将导致ICU-AW的风险增加20%^[34]。血管活性药物的剂量和使用的持续时间与ICU-AW

的风险相关^[35]。皮质类固醇治疗是部分危重症患者的必需治疗手段,如难治性的脓毒症休克和ARDS。危重症患者的糖皮质激素治疗可能引起类似ICU-AW的肌肉变化,但皮质醇对ICU-AW的发展影响存在争议。基于多变量分析的结果显示皮质醇与ICU-AW之间不存在显著相关^[32]。神经肌肉阻滞剂的累积可能对肌肉产生不利影响,导致肌肉萎缩和加剧呼吸机相关膈肌疲劳的风险,但尚有不统一的研究结果^[36]。临床医生应在临床实践中采用合适的剂量和给药时间,以限制药物的不良影响。

尽管许多观察性研究将蛋白质摄入量减少与危重症疾病的不良结果联系起来,但关于蛋白质摄入量的RCT并未证实其因果关系^[37],早期为保证足够目标蛋白质及热量而进行的肠外营养似乎并未起到补充蛋白质底物促进肌肉质量的效果,实际上早期肠外营养可能导致ICU-AW患病率增加及其恢复延迟、机械通气及ICU停留时间更长^[38]。静脉输注的氨基酸并没有被用于合成蛋白质,而是在很大程度上被分解并转移到尿素生成中。外源性氨基酸诱导的自噬抑制、不足以抵消净分解代谢及不合适的氨基酸组成可能是补充氨基酸未能改善危重症患者预后及ICU-AW的主要原因^[37]。

性别、APACHE II评分、乳酸和血糖水平、电解质、全身炎症反应、脓毒症及多器官功能衰竭相关的常用指标在入住ICU后24—48h即可提供,作为早期独立预测因子,可帮助构建ICU-AW的早期预测模型^[32]。在疾病的最初48—72h内的早期预防和干预可能有效的防止疾病的发展。

4 治疗方法

迄今为止,没有任何一种药物可以有效预防危重症期间的肌肉损失,或增强其在ICU出院后的恢复,以改善身体功能^[39],预防和早期识别风险人群显得至关重要。目前主要治疗方案包括积极治疗潜在疾病、控制血糖、减少危险因素及实施早期康复策略。最近的大型RCT并没有显示早期全面营养支持的好处,早期用胃肠外营养补充不足的胃肠内营养可能会造成更多感染和ICU-AW,尚需要进一步研究来确定危重症患者营养支持的理想开始时机、人工营养的最佳组成和剂量^[40]。

目前推荐在尽量减少危险因素的基础上,早期活动是ICU-AW的主要治疗手段。虽然因研究人群的异质性和研究干预模式或强度的不同,导致不同研究结果之间存在差异。机械通气成人ICU患者的系统性早期活动(<7d)对肌肉力量和身体功能存在有益影响,表现在SF-36机体功能得分(MD 12.3; 95% CI 3.9—20.8)及机体健康得分(MD 3.4; 95% CI 0.01—6.8),患者达到独立步行的比例及所需的时间等方面均有改善^[41]。败血症后早期活动已被证明有利于保存肌肉纤维横截面面积^[42]。运动可以部分逆转重症患者的

肌肉萎缩,但是否可以逆转与炎症和坏死相关的病理改变未为可知。确定可能受益于某种早期康复的临床或肌肉表型仍然是一项重大挑战^[43]。

强化胰岛素治疗对ICU-AW有保护作用,将血糖控制于110mg/dl以下显著降低了ICU-AW的发生率。为避免低血糖的风险增加,目前推荐降低ICU-AW的安全血糖范围是110—180mg/dl^[44]。营养干预在危重症患者中的数据有限,但已知的是营养干预可促进肌肉蛋白质合成和改善制动相关病变^[45],重症患者可能需要“专门的氨基酸配方”^[46]。尽管缺乏针对ICU-AW人群专门的研究,补充omega-3脂肪酸证实可以增强骨骼肌合成代谢并具有有效的抗炎特性^[47],在单侧下肢固定2周导致的骨骼肌质量下降的患者中,可有效减少废用性萎缩^[48]。这些研究结果提示针对ICU-AW,特别是CIM的营养干预治疗可能是进一步研究的重要方向。

功能电刺激(functional electrical stimulation, FES)在非ICU人群中已证实可以增加肌肉力量和运动耐力^[49]。但在ICU-AW中的治疗效果显示出不一致的结果,一些观察性研究描述了FES在重症患者中应用对保留肌肉质量和肌肉力量有积极作用^[50]。

5 小结

鉴于ICU-AW的高发病率和对患者预后的深远影响,将来更深入的了解和研究相当重要。早期识别和管理危险因素有助于减轻ICU-AW的严重程度和改善预后。需要通过进一步动物研究了解其潜在的病理生理学机制,并进行大型RCT研究以确定新的诊断生物标志物、新的预防和治疗策略。

参考文献

- [1] Deney L, Lanphere J, Needham DM. Ten reasons why ICU patients should be mobilized early[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(1):86—90.
- [2] Fan E, Cheek F, Chlan L, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 190(12):1437—1446.
- [3] Fenzi F, Latronico N, Refatti N, et al. Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders[J]. Acta Neuropathol, 2003, 106(1):75—82.
- [4] Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, et al. Long-term recovery in critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy[J]. Muscle Nerve, 2014, 50(3):431—436.
- [5] 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.
- [6] Latronico N, Herridge M, Hopkins RO, et al. The ICM research agenda on intensive care unit-acquired weakness[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(9):1270—1281.
- [7] Hermans G, Van Aerde N, Meersseman P, et al. Five-year mortality and morbidity impact of prolonged versus brief ICU stay: a propensity score matched cohort study[J]. Thorax, 2019, 74(11):1037—1045.
- [8] Schefold JC, Wollersheim T, Grunow JJ, et al. Muscular weakness and muscle wasting in the critically ill[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2020, 11(6):1399—1412.
- [9] Damian MS, Wijdicks EFM. The clinical management of neuromuscular disorders in intensive care[J]. Neuromuscul Disord, 2019, 29(2):85—96.
- [10] Latronico N, Filosto M, Fagoni N, et al. Small nerve fiber pathology in critical illness[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e75696.
- [11] Jung B, Moury PH, Mahul M, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(5): 853—861.
- [12] Dres M, Dube BP, Mayaux J, et al. Coexistence and impact of limb muscle and diaphragm weakness at time of liberation from mechanical ventilation in medical intensive care unit patients[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(1):57—66.
- [13] Dres M, Jung B, Molinari N, et al. Respective contribution of intensive care unit-acquired limb muscle and severe diaphragm weakness on weaning outcome and mortality: a post hoc analysis of two cohorts[J]. Crit Care, 2019, 23(1):370.
- [14] Joskova V, Patkova A, Havel E, et al. Critical evaluation of muscle mass loss as a prognostic marker of morbidity in critically ill patients and methods for its determination[J]. J Rehabil Med, 2018, 50(8):696—704.
- [15] Formenti P, Umbrello M, Coppola S, et al. Clinical review: peripheral muscular ultrasound in the ICU[J]. Ann Intensive Care, 2019, 9(1):57.
- [16] Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(4):637—653.
- [17] Klaude M, Mori M, Tjader I, et al. Protein metabolism and gene expression in skeletal muscle of critically ill patients with sepsis[J]. Clin Sci (Lond), 2012, 122(3):133—142.
- [18] van Gassel RJJ, Baggerman MR, van de Poll MCG. Metabolic aspects of muscle wasting during critical illness[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2020, 23(2):96—101.
- [19] Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness[J]. JAMA, 2013, 310(15):1591—1600.
- [20] Batt J, dos Santos CC, Cameron JI, et al. Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(3): 238—246.
- [21] Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, et al. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill[J]. Physiol Rev, 2015, 95(3):1025—1109.
- [22] Zhao J, Zhai B, Gygi SP, et al. mTOR inhibition activates overall protein degradation by the ubiquitin protea-

- some system as well as by autophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(52):15790—15797.
- [23] Sandri M. Protein breakdown in muscle wasting: role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(10):2121—2129.
- [24] Llano-Diez M, Fury W, Okamoto H, et al. RNA-sequencing reveals altered skeletal muscle contraction, E3 ligases, autophagy, apoptosis, and chaperone expression in patients with critical illness myopathy[J]. *Skelet Muscle*, 2019, 9(1): 9.
- [25] 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.
- [26] Friedrich O, Diermeier S, Larsson L. Weak by the machines: muscle motor protein dysfunction - a side effect of intensive care unit treatment[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018, 222(1):e12885.
- [27] Batt J, Herridge MS, Dos Santos CC. From skeletal muscle weakness to functional outcomes following critical illness: a translational biology perspective[J]. *Thorax*, 2019, 74(11):1091—1098.
- [28] Martin-Rincon M, Perez-Lopez A, Morales-Alamo D, et al. Exercise mitigates the loss of muscle mass by attenuating the activation of autophagy during severe energy deficit[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11):2824.
- [29] Ogasawara R, Jensen TE, Goodman CA, et al. Resistance exercise-induced hypertrophy: A Potential role for rapamycin-insensitive mTOR[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2019, 47(3): 188—194.
- [30] Dos Santos C, Hussain SN, Mathur S, et al. Mechanisms of chronic muscle wasting and dysfunction after an intensive care unit stay[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(7):821—830.
- [31] Parry SM, El-Ansary D, Cartwright MS, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function[J]. *J Crit Care*, 2015, 30(5):1151 e1159—1114.
- [32] Yang T, Li Z, 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.
- [33] Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, et al. Risk factors for critical illness polyneuromyopathy[J]. *J Neurol*, 2005, 252(3):343—351.
- [34] Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, et al. Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit[J]. *Acta Neurol Scand*, 2008, 118(3):175—181.
- [35] Wolfe KS, Patel BK, MacKenzie EL, et al. Impact of vasoactive medications on ICU-Acquired weakness in mechanically ventilated patients[J]. *Chest*, 2018, 154(4):781—787.
- [36] Price DR, Mikkelsen ME, Umscheid CA, et al. Neuromuscular blocking agents and neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: A systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(11):2070—2078.
- [37] Gunst J, Vanhorebeek I, Thiessen SE, et al. Amino acid supplements in critically ill patients[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130:127—131.
- [38] Favez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(12):1111—1122.
- [39] Shepherd SJ, Newman R, Brett SJ, et al. Enhancing rehabilitation after critical illness programme study I: Pharmacological therapy for the prevention and treatment of weakness after critical illness: A systematic review[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(6):1198—1205.
- [40] Gunst J, Van den Berghe G. Intensive care nutrition and post-intensive care recovery[J]. *Crit Care Clin*, 2018, 34(4): 573—583.
- [41] Menges D, Seiler B, Tomonaga Y, et al. Systematic early versus late mobilization or standard early mobilization in mechanically ventilated adult ICU patients: systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1):16.
- [42] Hickmann CE, Castanares-Zapatero D, Deldicque L, et al. Impact of very early physical therapy during septic shock on skeletal muscle: A randomized controlled trial[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(9):1436—1443.
- [43] Cuthbertson BH, Goddard S. Benefits and harms of early rehabilitation[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(12):1878—1880.
- [44] Bagshaw SM, Hoste EA, Jacka MJ. Best evidence in critical care medicine. Intensive vs conventional blood glucose control in critically ill patients[J]. *Can J Anaesth*, 2010, 57(2):172—175.
- [45] Cheung K, Rathbone A, Melanson M, et al. Pathophysiology and management of critical illness polyneuropathy and myopathy[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2021, 130(5):1479—1489.
- [46] Ginguay A, De Bandt JP, Cynober L. Indications and contraindications for infusing specific amino acids (leucine, glutamine, arginine, citrulline, and taurine) in critical illness[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19(2): 161—169.
- [47] McGlory C, Calder PC, Nunes EA. The influence of omega-3 fatty acids on skeletal muscle protein turnover in health, disuse, and disease[J]. *Front Nutr*, 2019, 6:144.
- [48] McGlory C, Gorissen SHM, Kamal M, et al. Omega-3 fatty acid supplementation attenuates skeletal muscle disuse atrophy during two weeks of unilateral leg immobilization in healthy young women[J]. *FASEB J*, 2019, 33(3): 4586—4597.
- [49] Sillen MJH, Speksnijder CM, Eterman RA, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation of muscles of ambulation in patients with chronic heart failure or COPD: a systematic review of the English-language literature[J]. *Chest*, 2009, 136(1):44—61.
- [50] Zayed Y, Kheiri B, Barbarawi M, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Aust Crit Care*, 2020, 33(2):203—210.