

· 综 述 ·

ICU 获得性肌无力防治的研究进展

林新锋 王茂生 赵 馥

随着越来越多的患者从重症监护病房(Intensive Care Unit, ICU)中获益,从各种危重疾病中存活下来。随之而来的 ICU 获得性肌无力(ICU-acquired weakness, ICU-AW)的发生也日渐增高。据国外文献报告,ICU-AW 的发生率占 ICU 患者中的 39%~40%^[1]。ICU-AW 是指在 ICU 治疗过程中发生和发展的,除了急性危重疾病或其治疗手段之外没有其他原因可解释的广泛性肌无力。患者常出现与其病因无关的双侧对称性肢体无力,并且随着患者在 ICU 治疗时间的延长,其发病率显著增加^[2]。ICU-AW 的恢复通常需要几周或几个月,一部分患者在 ICU 出院后肌无力状态可持续达 2 年以上。ICU-AW 的持续时间及其严重程度增加了患者第一年内的死亡风险^[3]。

ICU 获得性肌无力的本质是神经肌肉功能障碍,包括危重病多发神经病(critical illness polyneuropathy, CIP)、危重病肌病(critical illness myopathy, CIM)、及两者共存的危重病多发神经肌病(critical illness neuromyopathy, CINM)。目前 ICU-AW 没有明确的诊断标准,最新的指南中提出使用医学研究委员会总和评分(Medical Research Council-Sum Score, MRC-SS)评分测定肌力来诊断 ICU-AW,但是 MRC-SS 评分有其局限性:要求患者处于清醒的状态下,并且能够配合检查,如不能做到评分就无法真实的反应患者的病情^[4]。为了克服 MRC 的缺陷,有研究者采用神经肌肉电生理的检查方法来诊断 ICU-AW,但是神经肌肉电生理的变化和肌无力之间的关系尚不明确。而最新的研究显示或可通过特定的生物标记物对 ICU-AW 进行诊断,但是目前发现的神经微丝蛋白、肌酸激酶等标志物均有其各自的缺陷。故而 ICU-AW 的诊断十分困难。而且 ICU-AW 的发病机制

未明,以致无法对因治疗,目前我们只能针对已经发现的危险因素采取一些支持性的防治措施。研究证明 ICU-AW 的独立危险因素大概如下:持续多个(两个及两个以上)脏器功能障碍或不伴全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS);血管加压素和儿茶酚胺使用的时间;ICU 住院时间;高血糖症;女性;肾功能衰竭和肾脏替代疗法;高渗;肠外营养;低蛋白血症;神经系统衰竭;制动、机械通气;脓毒症;皮质醇激素的应用;神经阻滞剂、氨基糖苷类药物的应用等^[5]。就目前针对 ICU-AW 的危险因素所做的防治措施总结如下。

1 西医防治研究进展

1.1 积极治疗脓毒症 目前认为对脓毒症的积极治疗是预防 ICU-AW 的基石。虽然有许多关于 ICU-AW 危险因素的研究,但仅少数被证明有真正的因果关系,脓毒症即为其中之一。脓毒症可能是通过微血管环境的改变、获得性离子通道改变、炎症介质增加毛细血管的通透性等作用使神经肌肉细胞的缺氧、营养供应的障碍^[1]。但是抗炎治疗对 ICU-AW 预防没有取得理想中的效果,同时也没有研究说明脓毒症对神经肌肉具体产生了怎样的影响。

1.2 早期功能锻炼 在 ICU 中,危重病患者多因疾病本身的原因而卧床不起,缺乏运动,尤其在机械通气期间,传统的护理模式更是强调镇静和制动。长期的制动则导致骨骼肌的使用率下降,肌肉负荷变小。从而减少了蛋白质的合成,加速蛋白质水解,使得细胞凋亡增加,骨骼肌形态、密度以及氧供也随之发生改变,并最终导致了肌肉萎缩和肌无力^[5]。目前认为在患者入住 ICU 后,评估患者病情、肌力和意识,尽早进行早期功能锻炼和专业理疗,同时鼓励患者积极参与、主动配合,可以使患者 ICU-AW 的发生率显著降低。Kayambu G^[6]等通过 Meta 分析有关于早期功能锻炼的随机对照试验,认识到早期功能锻炼是 ICU-AW 的一种有效治疗方式。黄海燕等^[7]在此基础上进一步拓展新的康复疗法,采用四级早期活动对比传统的康复锻炼疗法来预防 ICU-AW,对比发现采用四级早期活动的患者 ICU-AW 的发生率明显降低。周茜等^[8]自行设计了一套拉力操在预防 ICU-AW 上也有

基金项目:广东省中医药局面上科研项目(No. 20172058);广州中医药大学第一附属医院“创新强院”工程系列(No. 2017QN05)

作者单位:广州中医药大学第一附属医院重症医学科(广州 510405)

通讯作者:王茂生, Tel: 18218468145, E-mail: 785345145@qq.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20180910. 144

一定疗效,同时能降低机械通气及 ICU 住院时间。根据 Patel BK 等^[9]研究发现,早期的动员和增加胰岛素的剂量均可以预防 ICU-AW 的发生,同时该研究还发现早期动员的患者对胰岛素的需求更少,并且能达到单用高剂量胰岛素一样的效果。

1.3 合理的机械通气 随着 ICU 的发展,机械通气病的镇静镇痛治疗受到越来越多的关注^[10],然而不恰当的镇痛镇静非但无益处,还可能进一步加重重症患者的病情,如镇痛镇静不足会引起烦躁、人与呼吸机不协调、意外拔管,相反镇痛镇静过度又可导致循环波动、脱机延迟、呼吸机相关肺炎(VAP)、ICU-AW 的发生率增高等。集束化镇痛镇静策略基于循证医学,能够对机械通气患者镇痛镇静治疗进行有效管理^[11]。Pandharipande P 等^[12]最早阐述了以循证医学为基础建立起来的觉醒与呼吸协调、谵妄监控管理、早期运动迁移(awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility, ABCDE)集束化镇痛镇静策略(the ABCDE bundle for analgo-se-dation, ABCDE bundle)。这已被广泛的应用来减少谵妄和 ICU-AW 的发生。

1.4 胰岛素治疗 高血糖是 ICU-AW 的独立危险因素,胰岛素治疗将血糖控制在 80~110 mg/dL,不仅可以降低神经肌肉并发症的发病率,而且也能降低神经肌肉并发症的持续时间^[13]。但是根据目前临床观察发现以正常血糖为目标的治疗有较明显的不良反应^[14],根据最新的指南中建议,当患者的血糖水平高于 180 mg/dL 时,才应开始行胰岛素的治疗,认为将血糖控制在 140~180 mg/dL 时治疗效果最佳。因此,ICU 患者的最佳血糖仍是争议不断,如何更加安全的控制血糖需要进一步的研究^[15]。

1.5 控制药物的使用 多项研究表明,皮质醇激素、氨基糖苷类药物和神经肌肉阻滞剂的应用均为 ICU-AW 的危险因素。因此,根据危重患者的病情,当积极控制上述药物的使用,尤其是严格控制几种药物的联用。目前并没有找到皮质醇激素、氨基糖苷类药物和 ICU-AW 之间的联系。Meduri GU 等^[16]认为在急性呼吸窘迫征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的患者中,皮质醇激素的应用所带来的治疗效果小于皮质醇激素对神经肌肉的损伤,这才是皮质醇激素造成 ICU-AW 的关键。目前关于 ICU-AW 的发生与神经阻滞剂之间的联系尚不明确,相关研究显示重症 ARDS 患者中,短期(<48 h)内应用神经肌肉阻滞剂可在不引起 ICU-AW 的情况下提

高存活率^[17]。

1.6 营养支持方法的选择 营养不良在最初被认为是导致 ICU-AW 的主要原因,这一时期认为早期的肠外营养能够预防 ICU-AW。但是这一常规做法遭到了 Puthachary ZA 等^[18]的质疑,他们的研究发现第一个星期使用肠外营养会增加肌肉组织的萎缩,同时在患者入住 ICU 的第一周内,使用肠内营养,能减少肌肉萎缩的出现,促进蛋白的合成,加快患者的肌力恢复。Rahman A 等^[19]应用三肌酸 B-羟基-β 甲基丁酸盐(β-hydroxy-β-methylbutyrate, HMB)作为营养支持药物用于入住 ICU 的老年患者取得一定的疗效,认为值得进一步的研究,从而进一步了解该药物在短期和长期治疗中是否对肌肉萎缩和功能的改善有益。

1.7 其他 Kho ME 等^[20]研究表明神经肌肉电刺激是能够改善 ICU 患者肌肉功能的一种治疗方法,它可以改善四肢肌肉无力及机械通气者的预后。还有神经组织逆转剂也可阻止本病的发展进程,抗氧化剂的治疗、免疫球蛋白治疗也可以减少 ICU-AW 的发病率和严重程度。

2 中医防治研究进展

2.1 中医病因病机 ICU-AW 为现代医学病名,在中医古籍文献中并无此病名。根据其临床表现,可归属中医学“痿证”、“虚劳”等范畴。本病病位在肌肉筋脉,属本虚标实。ICU-AW 发生率较高的患者多为脓毒症患者,从中医学角度来看,多为外邪入侵。《素问·痿论》指出“脾主身之肌肉。”脾胃的运化功能正常,水谷精微和津液生成和输布则正常,故人体全身的肌肉也能得到濡养和滋润,肌肉得以充实,运动肌收缩功能也能得到充分发挥,正如张志聪注释《素问·五脏生成》所说:“脾主运化水谷之精,以生养肌肉,故主肉。”反之脾胃的运化失常,升降失司,必导致水谷精微及津液的生成和转输出现障碍,人体的肌肉得不到水谷精微的及津液的营养及滋润,必致瘦削,软弱无力,甚至痿废不用。同时四肢与躯干相对而言,是人体之末。人体的四肢,亦需要后天之本运化的水谷精微及津液的濡养,以此来维持四肢的正常运动功能。故有“脾主四肢”之说^[21]。入住 ICU 的重症患者很多处于禁食状态,营养只能以人为供给的方式来补充,这必然会导致脾胃的运化功能失常。脾胃后天失养,五脏皆会受损。所以该病之本在于五脏虚损,尤以脾脏为甚。从该病的发展过程来看,外邪入侵,侵袭肺卫,致肺热叶焦,肺失宣降,津液失于宣布,久则五脏失濡而痿;热邪炽盛于内,煎熬真阴,必致肾水亏于下,肾水不制心火,则心火灼伤肺金,又可加重肺热津伤;脾气虚

可生内湿,湿久蕴热,又可加重脾气虚,两者互为因果;湿热亦能下注于肾,伤及肾阴;脾胃虚弱,运化无力,升降失常,则致津停成痰,痹阻筋脉,致病程缠绵难愈,久可及肾。肝木失养则生风,肝风夹痰瘀阻滞经络,气血闭阻,致使病程迁延难愈。总体来说,本病的病机在于五脏虚损,以脾为甚,外感邪气,夹湿、夹热、夹痰、夹瘀,阻滞经络,脉道不利,四肢失养,经脉弛缓^[22]。

2.2 中医辨证思路及治疗 刘文婷等^[23]认为本病以肺、脾、肾虚为本,与肝相关,湿、热、痰浊、血瘀为标。可分为急性期和缓解期。初起以感受风、寒、湿、热之邪,多为急性起病,常见实证或虚实错杂,以祛邪为主,稍佐扶正为治疗原则。患者平素阳虚,复受风寒湿之邪者,治以温阳散寒,祛风除湿,方选麻黄附子细辛汤加减;湿热困郁者,治以清热利湿,方选四妙散加减,热重于湿者,可酌加知母、石膏清解气分之热;痰热腑实者,治当清热定喘,泄热通便,方选宣白承气汤。疾病缓解期以健脾、益肺、补肾、疏肝,兼以祛湿化痰、活血祛瘀,祛风通络论治。肺脾气虚者,治以健脾益肺,培土生金,方用补中益气汤加减;脾肾阳虚者,治以补益脾肾,化痰活血,兼以搜风通络,方选右归丸合理中汤加减。在疾病治疗过程中,同时采用针灸和康复锻炼等早期干预。针灸以手足阳明经和夹脊穴为主。运用中医推拿,加强肢体肌肉及关节的早期康复锻炼,促进肢体运动及感觉功能的恢复。还有研究发现运用补阳还五汤在治疗 ICU-AW 也取得了一定的疗效。根据中医学“异病同治”的理论,这里我们可以借鉴国医大师邓铁涛治疗重症肌无力方面的经验,重症肌无力也可以归于中医的“痿证”范畴,邓老认为重症肌无力发展过程中,脾胃的虚损是主要矛盾。同时认为重症肌无力不是一般的脾胃气虚,可以说虚为损之渐,损为虚之极,是由虚致损的虚损病。《金匱翼·虚劳统论》云:“虚劳一曰虚损,盖积劳成虚,积虚成弱,积弱成损也。虚者空虚之谓,损者破散之谓。虚犹可补,损则罕有复完者矣。”这是疾病发展到形体与功能都受到严重损害的概括。故创立“重补脾胃,益气升陷,兼治五脏”为治疗大法。邓老以该法自创的强肌健力饮在治疗重症肌无力时取得了很好的疗效。强肌健力饮由黄芪、五指毛桃、党参、白术、当归、升麻、柴胡、陈皮、甘草组成。从邓老治疗重症肌无力的医案中,我们注意到一个规律,邓老善用广东草药,其中的五指毛桃尤为邓老常用之品。有人称五指毛桃为“南芪”,较之黄芪性偏缓,补而不燥。强肌健力饮中黄芪的用量较大,而邓老认为增加一味五指毛桃,该方益气之力成十倍增加^[24]。该方值得临床上借鉴应用。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Mirzakhani H, Williams JN, Mello J, et al. Muscle weakness predicts pharyngeal dysfunction and symptomatic aspiration in long-term ventilated patients [J]. Anesthesiology, 2013, 119(2): 389-397.
- [3] 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.
- [4] Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness [J]. N Engl J Med, 2014, 371(3): 287-288.
- [5] Lipshutz AK, Gropper MA. Acquired neuromuscular weakness and early mobilization in the intensive care unit [J]. Anesthesiology, 2013, 118(1): 202-215.
- [6] Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2013, 41(6): 1543-1554.
- [7] 黄海燕, 王小芳, 罗健, 等. ICU 机械通气患者早期四级康复训练效果 [J]. 护理学杂志, 2016, 31(15): 1-5.
- [8] 周茜, 耿亚琴, 狄捷, 等. 器械拉力操预防 ICU 获得性衰弱效果研究 [J]. 护理学杂志, 2016, 31(17): 18-20.
- [9] Patel BK, Pohlman AS, Hall JB, et al. Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated [J]. Chest, 2014, 146(3): 583-589.
- [10] Strøm T, Toft P. Sedation and analgesia in mechanical ventilation [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2014, 35(4): 441-450.
- [11] Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'ABCDE' approach [J]. Curr Opin Crit Care, 2011, 17(1): 43-49.
- [12] Pandharipande P, Banerjee A, McGrane S, et al. Liberation and animation for ventilated ICU patients: the ABCDE bundle for the back-end of critical care [J]. Crit Care, 2010, 14(3): 157.
- [13] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients

- [J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1359 - 1367.
- [14] Derde S, Hermans G, Derese I, et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2012, 40(1): 79 - 89.
- [15] Wernerman J, Desai T, Finfer S, et al. Continuous glucose control in the ICU: report of a 2013 round table meeting [J]. Crit Care, 2014, 18(3): 226.
- [16] Meduri GU, Schwingshackl A, Hermans G. Prolonged glucocorticoid treatment in ARDS: Impact on Intensive Care Unit-acquired weakness [J]. Front Pediatr, 2016, 4: 69.
- [17] Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med, 2010, 363(12): 1107 - 1116.
- [18] Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness [J]. JAMA, 2013, 310(15): 1591 - 1600.
- [19] Rahman A, Wilund K, Fitschen PJ, et al. Elderly persons with ICU-acquired weakness: the potential role for β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38(5): 567 - 575.
- [20] Kho ME, Truong AD, Brower RG, et al. Neuromuscular electrical stimulation for Intensive Care Unit-acquired weakness: protocol and methodological implications for a randomized, sham-controlled, phase II trial [J]. Phys Ther, 2012, 92(12): 1564 - 1579.
- [21] 孙广仁主编. 中医基础理论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 115 - 116.
- [22] 周仲瑛主编. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 481 - 486.
- [23] 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, (11): 2203 - 2206.
- [24] 黄子天. 国医大师邓铁涛学术经验传承研究 [D]. 广州: 广东中医药大学, 2016.

(收稿: 2017 - 02 - 27 在线: 2018 - 10 - 31)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶

中国中西医结合杂志社获第四届中国出版政府奖先进出版单位奖

我国新闻出版领域的最高奖——第四届中国出版政府奖 2018 年 1 月 17 日正式公布! 中国中西医结合杂志社获先进出版单位奖!

中西医结合医学, 是我国经历了半个多世纪的自主创新研究, 在世界上首创的一门新兴交叉学科, 是我国为数不多的在世界上独创的新学科之一。中西医结合医学已赢得国内及国际公认, 促进越来越多的国家重视开展传统医药与现代医药结合研究, 涌现出如日本的结合医学、韩国结合医学、美国结合医学研究等不同特点的结合医学, 表明全球性结合医学研究正在兴起。这些不同特点的结合医学均源于中国的中西医结合医学研究, 体现了我国中西医结合医学在世界范围的示范和带动作用。

中国中西医结合杂志社创办于 1981 年, 现出版《中国中西医结合杂志》和 *Chinese Journal of Integrative Medicine* 两本期刊。在三十多年里, 中国中西医结合杂志社在主编陈可冀院士的带领下以及编辑部努力下, 不断发展壮大并获得无数荣誉。同时为中西医结合以及中医的发展做出了重要贡献。

杂志社的发展也离不开广大作者、读者以及专家的关心与厚爱, 离不开主办单位和主管单位的大力支持。杂志社愿与诸位同道继续前行, 齐心合力共同发展中西医结合与中医事业!