



电子、语音版

·综述·

重症监护病房获得性肌无力的发病机制 研究现状及展望

李璐^{1,2}, 潘广华², 俞立强¹, 方琪¹

1. 苏州大学附属第一医院, 江苏 苏州 215006

2. 威海市立医院, 山东 威海 264200

摘要:重症监护病房获得性肌无力(intensive care unit acquired weakness, ICUAW)是重症监护病房患者出现的进行性全身肢体无力,且除危重病本身外无其他原因可解释的一组临床综合征,主要表现为神经肌肉功能障碍。ICUAW的发病机制涉及中枢、周围神经系统和肌纤维内复杂的功能、结构改变,但尚未完全明确。该文综述了目前关于ICUAW的潜在发病机制,以期对ICUAW的诊治提供新思路。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(2): 62-66]

关键词:重症监护病房获得性肌无力;危重症多发性神经病;危重症性肌病;发病机制

中图分类号:R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.02.013

Intensive care unit acquired weakness: current status and prospects of studies on pathogenesis

LI Lu^{1,2}, PAN Guanghua², YU Liqiang¹, FANG Qi¹

1. The First Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215006, China

2. Weihai Municipal Hospital, Weihai, Shandong 264200, China

Corresponding author: FANG Qi, Email: fangqi_008@126.com

Abstract: Intensive care unit acquired weakness (ICUAW) is a group of clinical syndromes characterized by progressive systemic limb weakness in patients in the intensive care unit, with no other reason to explain it except for critically ill individuals. The main manifestation is neuromuscular dysfunction. The pathogenesis of ICUAW involves complex functional and structural changes in the central, peripheral nervous system and muscle fibers, but it has not yet been fully understood. This article reviews the potential pathogenesis of ICUAW at present, in order to provide new ideas for the diagnosis and treatment of ICUAW. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(2): 62-66]

Keywords: intensive care unit acquired weakness; critical illness polyneuropathy; critical illness myopathy; pathogenesis

危重症多发性神经病(critical illness polyneuropathy, CIP)、危重症肌病(critical illness myopathy, CIM)和危重症多发性神经肌病(critical illness polyneuropathy myopathy, CIPNM)是危重疾病的常见并发症,是重症监护病房获得性肌无力(intensive care unit acquired weakness,

ICUAW)的主要原因。ICUAW表现为肌肉无力和无法脱离呼吸机。微血管改变和细胞缺氧可能会扰乱能量的供应和使用,影响了周围神经和骨骼肌。2014年,美国胸科学会起草了ICUAW指南^[1],将其定义为:发生在危重疾病期间,非由危重疾病引起,主要表现为新发肢体对称性虚

基金项目:苏州市引进临床医学团队项目;首都医科大学宣武医院王陇德院士团队(SZYJTD201802)。

收稿日期:2022-10-08;修回日期:2023-02-21

作者简介:李璐(1984—),女,临床医学博士在读,主治医师,主要从事神经病学神经电生理的研究。Email:lilu8908956@126.com。

通信作者:方琪(1965—),男,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事脑血管病、神经遗传病及神经肌肉疾病等的研究。Email:fangqi_008@126.com。

弱的临床综合征。ICUAW发病率为67%,出院后仍高达36%。其不仅会导致严重的后遗症(包括四肢瘫痪或截瘫),还会导致永久性残疾,严重影响患者生活质量。CIPNM比CIP或CIM更普遍,CIM比CIP有更好的预后^[2]。获得性钠通道病导致的肌膜和神经兴奋性降低可能是CIP和CIM共同的发病机制。因此,明确ICUAW的发病机制对于及时诊断和治疗至关重要。

1 ICUAW可能的发病机制

1.1 代谢变化:细胞因子

促炎细胞因子是危重症的潜在介质,与疾病严重程度或病死率相关。星形胶质细胞和小胶质细胞的激活促使促炎细胞因子的分泌,进而导致神经炎症和运动神经元变性^[3]。骨骼肌释放细胞因子调节炎症反应,炎症标志物水平较高与骨骼肌强度和重量显著下降相关^[4]。循环中生长及分化因子15(growth and differentiation factor 15, GDF-15)的增加,通过抑制肌肉microRNAs的表达,提高了肌肉对转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)信号的敏感性,从而导致ICUAW的肌萎缩。脓毒症患者血清中20S蛋白酶体水平显著升高被认为是肌肉退化的标志,而非特异性细胞损伤。白细胞介素(interleukin, IL)8和单核细胞趋化蛋白1的早期升高可预测病死率。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素 γ 、IL-1可增加骨骼肌泛素基因表达。在慢性炎症的老年患者中,C反应蛋白和IL-6水平的增加与肌肉强度和疲劳抵抗力呈负相关,纤维蛋白原或TNF- α 与之无关。在CIM患者中发现,TGF- β /丝裂原活化蛋白激酶途径激活,而在炎症性肌病中并未发现,这可能是CIM中预防肌丝丢失和凋亡的特定靶点^[5]。在CIPNM峰值(第7天)出现炎症迹象,峰值后的第14天,有全身免疫反应的迹象,以及与新生血管和再生相关的细胞因子谱^[6]。肌肉中核苷酸结合寡聚结构域氧受体与吡啶结构域3炎症小体的作用与神经肌肉疾病有关系^[3]。

1.2 钠通道失活:离子通道病

在ICUAW急性期,肌肉是不能被电刺激激活的,这表明ICUAW可能是离子通道病^[7]。肌肉对直接肌肉电刺激的兴奋性降低,表现为肌纤维传导速度降低,相对不应期增加^[8],可能是CIM复合肌肉动作电位持续时间延长的基础^[9]。钠电流对细胞疾病或损伤特别敏感。在对骨骼肌和轴突的研究中,脓毒症期间细胞损伤触发钠电流的电压依赖性超极化发生改变^[10],降低了兴奋性,表明获得性钠通道病导致轴突膜不稳定可能也是CIP的潜在机制^[11]。肌肉和神经中钠通道病变的存在可能解释了为什么CIM和CIP通常是共患的^[9]。然而,由于受不同类型钠电流的影响,CIM和CIP的具体机制可能不同^[12]。降低的细胞兴奋性甚至可能通过关闭由静息电位去极化触发的钠电流来提高受损细胞的存活率^[13]。进一步使细胞去极

化,导致细胞内 Ca^{2+} 升高和细胞死亡,是后续下游蛋白水解和代谢衰竭的主要触发因素。细胞内钙稳态的改变通过影响兴奋-收缩偶联进一步导致肌肉收缩能力受损。离子通道功能的缺陷可延伸到中枢神经系统,导致低级运动神经元受到影响,无法正确地将阈值下电流去极化转换为稳定的、重复的放电可能是脓毒症和癌症化疗患者神经功能障碍的重要因素,并先于轴突的电故障和神经肌肉接头退化。运动神经元兴奋性降低导致在脓毒症或化疗后持续存在残疾的可能。

1.3 细胞病理性缺氧:线粒体功能障碍

急性危重症患者的肌细胞线粒体超微结构改变和电子传递链功能受损同时发生,氧利用受损的线粒体不仅影响能量供应,还会增加自由基和活性氧的产生,引发大分子和细胞器损伤的恶性循环,诱导蛋白水解。肌力的下降与一些线粒体蛋白质的亚硝基化、线粒体收缩蛋白等几种蛋白质的选择性消耗一致^[14]。肌肉中线粒体融合蛋白的特异性缺失导致肌肉萎缩,促进裂解蛋白(线粒体动力相关蛋白1和线粒体分裂蛋白1)的过度表达,促进分裂并加重自噬和肌肉萎缩^[15]。线粒体分裂和融合之间的不平衡,决定了线粒体大小和形态的调节可能在肌肉萎缩中起到关键作用^[15]。编码促进线粒体生物发生的蛋白质的基因(如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α 和线粒体转录因子A)和线粒体动力学下调^[16]、miRNAs细胞表型的调节因子,介导线粒体功能障碍和炎症反应,参与肌肉发生和肌肉生理功能的调节。线粒体功能障碍和相关线粒体信号事件对于引起的多种形式的骨骼肌萎缩至关重要^[17]。

1.4 细胞质量控制机制激活减弱:肌肉萎缩和功能障碍

急性危重症相关的肌肉萎缩和功能障碍机制,即全身炎症和氧化应激、制动等因素增强导致泛素-蛋白酶体途径上调和自噬失调^[18]。炎症和高血糖导致线粒体耗竭和功能障碍;微循环变化和细胞因子释放导致灌注受损^[19]。持续的肌肉无力可能是由于卫星细胞耗竭和表观基因组的改变减少细胞再生能力,脂肪细胞和纤维化的肌肉浸润,导致肌肉萎缩和功能障碍^[20]。在肌肉废用期间,钙蛋白酶和半胱天冬酶-3激活,并在膈肌和四肢肌中的表达增加^[18],分解细胞骨架中的蛋白质,导致肌动蛋白和肌球蛋白重链从肌节中释放。肌肉环状指基因1和肌肉萎缩盒F基因是2种关键的E3泛素连接酶,在肌肉萎缩(包括废用)期间,可在膈肌和四肢肌中检测到表达增加^[21]。钙蛋白酶和半胱天冬酶-3在ICUAW肌肉萎缩中的作用仍需进一步探讨^[21]。肌球蛋白伴侣(UNC-45B)调节肌球蛋白折叠、组装和功能上调^[22]。自噬溶酶体系统是重症监护病房(intensive care unit, ICU)失用性肌肉萎缩的重要通道,受自噬相关蛋白(LC3、Atg7)、转录因子(FoxOs)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的调节^[20],在细胞内

稳态和骨骼肌降解中起着重要作用。

2 ICUAW 受累部位及机制

危重疾病期间周围神经和肌肉电生理可逆性变化表明,这种缺陷主要是功能性的。CIP和CIM不是孤立的事件,而是导致多器官功能障碍和衰竭过程的组成部分,可能存在共同的微循环、细胞和代谢病理生理机制。

2.1 CIP与周围神经病变

Bolton等^[23]的假说是CIP可能是由于微循环障碍导致微血管通透性增加,免疫组化显示神经外膜和神经内膜血管内皮中发现标志物(E-选择素),表明可能是因炎症反应导致内皮细胞活化,由此产生的免疫细胞通过释放炎症介质(IL-1、TNF- α)进入神经组织^[24]。由此产生的水肿导致缺氧,能量生成受损和活性氧形成增加,导致远端轴突变性,活性氧形成增加可通过线粒体结构损伤进一步导致生物能量衰竭^[25]。另一个假说涉及继发于神经内缺氧或系统性高钾血症导致膜去极化,直接影响神经信号转导,并可能导致外周神经元的丢失^[26]。第三个假说是葡萄糖旁路代谢途径中还原型辅酶II消耗,导致一氧化氮合成或谷胱甘肽含量降低,血流量减少和大量氧自由基产生,导致神经损伤。此外,高血糖导致晚期糖基化终产物大量积累,并通过氧自由基干扰神经细胞中的蛋白质合成,导致轴突变性和萎缩^[27]。现有证据表明,CIP神经元钠通道失活导致神经兴奋性降低,且电兴奋的降低/丧失是完全可逆的^[28]。虽然CIP表现为轴突变性的大纤维神经病变,但在个体研究的皮肤活检中证明,ICUAW是一种表皮内神经密度降低的小纤维神经病变^[29],这解释了患者在停药后数月后会出现烧灼性感觉障碍和神经性疼痛。自主神经系统也可参与ICUAW,在一些研究中,记录到异常心率变异性及皮肤交感反应^[30]。

2.2 神经肌肉接头病变

神经肌肉接头对于运动神经和肌肉纤维的内环境平衡至关重要。年龄增长会导致神经肌肉接头结构重塑,运动终板发生退行性变^[31]。此外,神经肌肉病也会影响神经肌肉接头超微结构变化,最终导致肌肉萎缩。ICUAW主要与残留的神经肌肉阻滞有关^[32],脓毒症、制动和失神经在神经肌肉传递中发挥有害作用,并参与疾病的病理生理过程中。患者神经肌肉传导和突触后膜去极化的损伤导致肌肉兴奋性低,肌肉萎缩与神经肌肉接头结构变化之间的关系尚不清楚,是机制和治疗研究的重要方向。突触蛋白聚糖过度裂解导致神经肌肉接头功能解体,并导致持续的肌肉萎缩。因此,血清集聚蛋白C末端片段可作为肌肉萎缩的生物标志物^[33]。

2.3 CIM与肌肉病变

肌肉电兴奋性低、II型肌纤维萎缩、优先肌球蛋白重链丢失、肌节组织紊乱和超微结构异常、自噬受损是CIM的病理学关键特征。CIM的优先肌球蛋白丢失存在于长

期机械通气、深度镇静的完全“机械沉默”,有或没有神经肌肉阻滞、败血症和全身类固醇给药。因此,在长期制动和机械通气的ICU患者中,机械信号(机械敏感性或张力完整性)在CIM的复杂发展中起着不可或缺的作用^[34]。运动蛋白的机械输出主要由肌球蛋白重链表达决定,肌球蛋白重链表达因肌肉而异,具有高度可塑性。其他决定因素包括轻链异构体及其各自的磷酸化,可影响许多信号通路和刺激的下游(如激素或承重功能)^[35]。因此,收缩级联的任何一个步骤紊乱都可能诱发或维持各种形式的ICU相关肌病的某些病理学特征。此外,全身类固醇给药和脓毒症引发的热休克蛋白破坏了线粒体、卫星细胞的保护机制和肌动蛋白,与机械沉默共同对CIM中受损的肌肉功能起着重要作用。在危重疾病期间导致肌肉功能障碍的细胞机制是由钙稳态、兴奋-收缩偶联和运动蛋白功能改变决定的。与肢体肌相比,咬肌更好地保留了肌原纤维蛋白表达和肌纤维大小,以应对ICU条件,这是由于肌原纤维蛋白合成和蛋白降解途径的转录调节存在肌肉特异性差异,并伴随着胰岛素样生长因子1/磷脂酰肌醇3激酶/Akt通路的激活,引起热休克蛋白和自噬机制的保护作用^[36]。

2.4 膈肌无力与ICUAW

危重症患者膈肌无力的发生率是ICUAW四肢无力的2倍^[37],ICUAW可并发膈肌无力,这可能代表2种不同的临床表现。二者有常见的病理生理学机制和危险因素(如炎症和制动)。肌肉坏死在ICUAW中非常普遍,但在膈肌无力中不常见^[37]。无论发病机制如何,膈肌无力都是危重症严重程度的标志物,预示预后不良。膈肌功能是影响患者脱离机械通气所需时间和ICU病死率的主要决定因素^[38],而机械通气本身会导致横膈膜力量迅速丧失。因此在危重症的早期,膈肌无力与病死率增加有关,发病较晚的与撤机失败、慢性呼吸衰竭患者再次住院的高风险及1年病死率增加密切相关^[38]。膈肌无力中,氧化应激的早期发生、线粒体功能失调、细胞内脂质积聚和泛素-蛋白酶体系统的活性增加等机制占主导地位^[39];失用性萎缩和肌纤维损伤可能也有关系,这可能代表了膈肌损伤的2种不同机制,后者似乎是一种早期现象,钙蛋白酶降解肌肉中的细胞骨架蛋白,不仅能促进肌节解体和损伤反应的发展,而且还能够促进肌肉萎缩^[40]。

3 治疗

目前尚无针对ICUAW、CIPNM、膈肌无力的循证治疗。目前的管理、护理标准包括减少风险因素、支持性症状护理。静脉注射免疫球蛋白、5-羟色胺受体激动剂、抗氧化剂和神经生长因子是有希望的治疗方法。新的营养疗法,如谷氨酰胺和谷胱甘肽的补充。生长激素、胰岛素样生长因子1、睾酮等激素通过特异性刺激合成代谢途径促进肌肉肥大。肌肉内注射间充质干细胞对卫星细胞具

有保护作用,促进损伤肌肉再生^[41]。早期物理治疗和康复项目作为一种干预措施,可避免失用性萎缩,改善预后。骨骼肌中的机械信号可导致蛋白质合成、卫星细胞激活和生长因子释放增加,并可与代谢、动作电位诱导和氧化信号重叠。基于线粒体生物发生和能量代谢途径,AMP活化蛋白激酶被认为是一个潜在的靶点抑制纤维化增强肌肉再生能力,与早期动员结合有助于改善线粒体功能失调。制定预防、限制或逆转ICUAW期间或之后肌肉特异性蛋白质丢失的策略是未来治疗的基本目标^[18]。蛋白质伴侣可能是一种保护骨骼肌不受蛋白质丢失影响的代偿机制,早期调节保护肌肉结构蛋白免受蛋白质水解。在适当的时间窗内调节自噬和抑制泛素-蛋白酶体系统活性^[42]。人抗生长分化因子15抗体、肌肉microRNA调节和肌生长抑素酶可能是潜在的治疗策略^[20]。恢复去极化和超极化阈下电流之间的正常平衡可能是新的治疗方法^[43]。

4 未来的研究

危重症是获得性离子通道病,但是否是主要病理学机制尚不清楚。在动物模型和患者的研究中,膜低兴奋性、Ca²⁺失衡、代谢变化、萎缩、优先肌球蛋白丢的开始和持续时间,可用来评估钠通道病。研究血清相关生物标志物可能有助于阐明血液中的因素是如何在危重症期间和之后导致暂时或永久性肌肉萎缩和无力,以及与神经电生理、神经肌肉超声、动态神经肌肉评估的相关性。脓毒症和全身炎症系统中循环的“肌毒性”因子,可以认为是在机械通气环境下由肺部产生的,但真正来源尚未证实。选择合适的模拟ICU患者情况的动物模型及在人类骨骼肌组织工程培养模型的背景下,探索ICUAW患者特有的循环因素,以确定新的用于诊断的生物标志物、新的药理学和营养干预措施。总之,从病理生理学角度剖析ICUAW临床表现的影响因素、膜兴奋性之间的相互作用、生物能衰竭和蛋白水解仍然是未来研究的挑战,并通过适当的动物模型寻找新的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] ARGOV Z, LATRONICO N. Neuromuscular complications in intensive care patients[J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 121: 1673-1685.
- [3] PÉLADEAU C, SANDHU JK. Aberrant NLRP3 inflammasome activation ignites the fire of inflammation in neuromuscular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6068.
- [4] 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.
- [5] BLOCH SAA, LEE JY, SYBURRA T, et al. Increased expression of GDF-15 may mediate ICU-acquired weakness by down-regulating muscle microRNAs[J]. *Thorax*, 2015, 70(3): 219-228.
- [6] FISSE AL, MAY C, MOTTE J, et al. New approaches to critical illness polyneuropathy: high-resolution neuromuscular ultrasound characteristics and cytokine profiling[J]. *Neurocrit Care*, 2021, 35(1): 139-152.
- [7] RICH MM, BIRD SJ, RAPS EC, et al. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy[J]. *Muscle Nerve*, 1997, 20(6): 665-673.
- [8] Z'GRAGGEN WJ, BRANDER L, TUCHSCHERER D, et al. Muscle membrane dysfunction in critical illness myopathy assessed by velocity recovery cycles[J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(4): 834-841.
- [9] GOODMAN BP, HARPER CM, BOON AJ. Prolonged compound muscle action potential duration in critical illness myopathy[J]. *Muscle Nerve*, 2009, 40(6): 1040-1042.
- [10] MORRIS CE, BOUCHER PA, JOÓS B. Left-shifted nav channels in injured bilayer: primary targets for neuroprotective nav antagonists?[J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 19.
- [11] TANKISI H, DE CARVALHO M, Z'GRAGGEN WJ. Critical illness neuropathy[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2020, 37(3): 205-207.
- [12] NARDELLI P, VINCENT JA, POWERS R, et al. Reduced motor neuron excitability is an important contributor to weakness in a rat model of sepsis[J]. *Exp Neurol*, 2016, 282: 1-8.
- [13] PINET C, LE GRAND B, JOHN GW, et al. Thrombin facilitation of voltage-gated sodium channel activation in human cardiomyocytes: implications for ischemic sodium loading[J]. *Circulation*, 2002, 106(16): 2098-2103.
- [14] BONALDO P, SANDRI M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy[J]. *Dis Model Mech*, 2013, 6(1): 25-39.
- [15] JIROUTKOVÁ K, KRAJČOVÁ A, ŽIAK J, et al. Mitochondrial function in an *in vitro* model of skeletal muscle of patients with protracted critical illness and intensive care unit-acquired weakness[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017, 41(7): 1213-1221.
- [16] PUTHUCHEARY ZA, ASTIN R, MCPHAIL MJW, et al. Metabolic phenotype of skeletal muscle in early critical illness [J]. *Thorax*, 2018, 73(10): 926-935.
- [17] HYATT H, DEMINICE R, YOSHIHARA T, et al. Mitochondrial dysfunction induces muscle atrophy during prolonged inactivity: a review of the causes and effects[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 662: 49-60.
- [18] 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.
- [19] VANHOREBEEK I, LATRONICO N, VAN DEN BERGHE G.

- ICU-acquired weakness[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(4): 637-653.
- [20] CID-DÍAZ T, SANTOS-ZAS I, GONZÁLEZ-SÁNCHEZ J, et al. Obestatin controls the ubiquitin - proteasome and autophagy - lysosome systems in glucocorticoid-induced muscle cell atrophy [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(6): 974-990.
- [21] TALBERT EE, SMUDER AJ, MIN K, et al. Calpain and caspase-3 play required roles in immobilization-induced limb muscle atrophy[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2013, 114(10): 1482-1489.
- [22] 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.
- [23] BOLTON CF, GILBERT JJ, HAHN AF, et al. Polyneuropathy in critically ill patients[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1984, 47(11): 1223-1231.
- [24] BOLTON CF. Neuromuscular manifestations of critical illness [J]. *Muscle Nerve*, 2005, 32(2): 140-163.
- [25] HERMANS G, DE JONGHE B, BRUYNINCKX F, et al. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy[J]. *Crit Care*, 2008, 12(6): 238.
- [26] KRAMER CL. Intensive care unit-acquired weakness[J]. *Neurol Clin*, 2017, 35(4): 723-736.
- [27] HERMANS G, VANHOREBEEK I, DERDE S, et al. Metabolic aspects of critical illness polyneuromyopathy[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(10 Suppl): S391-S397.
- [28] HAESLER G, FOADI N, WIEGAND E, et al. Endotoxin reduces availability of voltage-gated human skeletal muscle sodium channels at depolarized membrane potentials[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(4): 1239-1247.
- [29] SKORNA M, KOPACIK R, VLCKOVA E, et al. Small-nerve-fiber pathology in critical illness documented by serial skin biopsies[J]. *Muscle Nerve*, 2015, 52(1): 28-33.
- [30] WIESKE L, CHAN PIN YIN DRPP, VERHAMME C, et al. Autonomic dysfunction in ICU-acquired weakness: a prospective observational pilot study[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(9): 1610-1617.
- [31] JONES RA, HARRISON C, EATON SL, et al. Cellular and molecular anatomy of the human neuromuscular junction[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(9): 2348-2356.
- [32] CAMDESSANCHÉ JP. End-plate disorders in intensive care unit [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2020, 37(3): 211-213.
- [33] STOUT JR, FRAGALA MS, HOFFMAN JR, et al. C-terminal agrin fragment is inversely related to neuromuscular fatigue in older men[J]. *Muscle Nerve*, 2015, 51(1): 132-133.
- [34] LLANO-DIEZ M, RENAUD G, ANDERSSON M, et al. Mechanisms underlying ICU muscle wasting and effects of passive mechanical loading[J]. *Crit Care*, 2012, 16(5): R209.
- [35] GREENBERG MJ, MEALY TR, JONES M, et al. The direct molecular effects of fatigue and myosin regulatory light chain phosphorylation on the actomyosin contractile apparatus[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(4): R989-R996.
- [36] AKKAD H, CORPENO R, LARSSON L. Masseter muscle myofibrillar protein synthesis and degradation in an experimental critical illness myopathy model[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e92622.
- [37] DRES M, DUBÉ 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.
- [38] 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.
- [39] CORPENO R, DWORKIN B, CACCIANI N, et al. Time course analysis of mechanical ventilation-induced diaphragm contractile muscle dysfunction in the rat[J]. *J Physiol*, 2014, 592(17): 3859-3880.
- [40] JABER S, PETROF BJ, JUNG B, et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(3): 364-371.
- [41] BOUCLÉ A, ROCHETEAU P, SHARSHAR T, et al. Muscle regeneration after sepsis[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 131.
- [42] LAD H, SAUMUR TM, HERRIDGE MS, et al. Intensive care unit-acquired weakness: not just another muscle atrophying condition[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7840.
- [43] RICH MM, HOUSLEY SN, NARDELLI P, et al. Imbalanced subthreshold currents following sepsis and chemotherapy: a shared mechanism offering a new therapeutic target? [J]. *Neuroscientist*, 2022, 28(2): 103-120.

责任编辑:龚学民