

重症肺炎相关持续性炎症 - 免疫抑制 - 分解代谢综合征(PICS)的研究进展

戴雅洁¹, 葛继文^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年4月28日; 录用日期: 2026年5月22日; 发布日期: 2026年5月29日

摘要

长期以来, 重症肺炎都是重症监护病房(ICU)中最常见的严重感染性疾病之一, 尽管对大多数重症肺炎患者采取了积极的抗感染及器官支持治疗, 但其病死率仍维持在20%~50%的较高水平。随着重症医学技术的进步以及人口老龄化的加剧, 越来越多的重症肺炎患者得以存活出院, 约30%的患者会进展为持续性炎症 - 免疫抑制 - 分解代谢综合征(persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome, PICS)。重症肺炎后PICS以持续低度炎症、免疫抑制及分解代谢亢进为特征, 导致患者长期机械通气依赖、反复感染、肌肉萎缩及认知功能障碍, 严重影响长期预后和生活质量。本文旨在系统阐述重症肺炎后PICS的发生机制、诊断标准、预测生物标志物及干预策略的最新研究进展, 为临床早期识别高危患者、制定个体化干预策略提供理论依据。

关键词

重症肺炎, PICS, 慢重症, 免疫抑制, 持续炎症

Research Progress on Severe Pneumonia-Associated Persistent Inflammation-Immune Suppression-Degradative Metabolism Syndrome (PICS)

Yajie Dai¹, Jiwen Ge^{2*}

¹College of Clinical Medical, Jining Medical University, Jining Shandong

*通讯作者。

文章引用: 戴雅洁, 葛继文. 重症肺炎相关持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(PICS)的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 3502-3511. DOI: 10.12677/acm.2026.1652173

²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: April 28, 2026; accepted: May 22, 2026; published: May 29, 2026

Abstract

For a long time, severe pneumonia has been one of the most common severe infectious diseases in the intensive care unit (ICU). Despite the implementation of active anti-infection and organ support treatments for most patients with severe pneumonia, the mortality rate still remains at a relatively high level of 20% to 50%. With the advancement of critical care medicine and the intensification of population aging, more and more patients with severe pneumonia have been able to survive and be discharged from the hospital. Approximately 30% of these patients will progress to persistent inflammatory-immune suppression-degradation syndrome (PICS). PICS after severe pneumonia is characterized by persistent low-level inflammation, immune suppression, and hypermetabolic decomposition, leading to long-term mechanical ventilation dependence, repeated infections, muscle atrophy, and cognitive dysfunction, which seriously affects long-term prognosis and quality of life. This article aims to systematically review the latest research progress in the mechanisms, diagnostic criteria, predictive biomarkers, and intervention strategies of PICS after severe pneumonia, providing a theoretical basis for the early identification of high-risk patients and the formulation of individualized intervention strategies in clinical practice.

Keywords

Severe Pneumonia, PICS, Chronic Severe Condition, Immunosuppression, Persistent Inflammation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

重症肺炎作为一种严重的肺部感染性疾病,常伴随呼吸衰竭或多器官功能障碍(MODS),其病死率在不同地区和病原体谱中均表现出较高的波动范围,通常在 20%至 50%之间[1][2],是重症监护病房(ICU)中的常见病。随着人口老龄化加剧以及重症医学技术进步,越来越多的患者得以存活出院,但幸存者长期预后问题日益凸显。研究表明,50%以上的 ICU 幸存者在出院后至少一个功能领域存在持续性损害,表现为 ICU 后综合征(post-intensive care syndrome, PICS) [3]。该综合征的特征表现为一系列不良后果,包括身体、认知和心理方面的损伤,虚弱、认知障碍、焦虑、抑郁、睡眠障碍以及创伤后应激障碍(PTSD)等[4]-[6]。值得注意的是,重症肺炎患者虽然在抗感染治疗后炎症反应得到一定控制,但部分患者并未完全恢复,进而进入了一种特殊的慢性危重症状态——持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(PICS) [7]。与前者不同,后者 PICS 描述的是一种以持续全身炎症反应、免疫功能障碍及高分解代谢为特征的病理生理状态,患者即使出院也需要到具备长期紧急照料条件的机构接受护理,加重了家庭及社会的经济负担。PICS 作为慢性危重病(chronic critical illness, CCI)的重要临床表型[6],它揭示了重症肺炎后患者从“急性期抢救”过渡到“慢性期康复”过程中的病理生理连续性,为临床早期识别高危人群和干预窗口提供了理论依据。

目前针对重症肺炎后 PICS 的系统性综述相对匮乏, 现有研究多集中于创伤[8]、脓毒症[9] [10]等广义 CCI 人群, 缺乏对肺炎这一特定病因的深入剖析。本综述旨在系统阐述重症肺炎后 PICS 的独特病理生理特征, 通过整合生物标志物研究及潜在治疗靶点, 为临床医生早期识别 PICS 高危患者提供理论依据。

2. PICS 的诊断标准

PICS 的概念由 Gentile 等于 2012 年首次提出, 旨在描述 ICU 中一类特殊的慢性危重症患者群体。诊断标准包括: ICU 住院时间 ≥ 10 天或总住院时间 > 14 天, 同时满足以下三项特征: 1) 持续性炎症: C 反应蛋白(CRP) > 1.5 mg/L。2) 免疫抑制: 总淋巴细胞计数 $< 0.8 \times 10^9/L$ 。3) 分解代谢: 血清白蛋白 < 3.0 g/dL、肌酐身高指数 $< 80\%$ 、体重下降 $> 10\%$ 、BMI < 18 kg/m² 或视黄醇结合蛋白 < 10 μ g/dL [11]。然而, 后续研究揭示了原始诊断标准存在的局限性。Mira 等建议将 CRP 阈值降低至 > 0.5 mg/L, 并将 ICU 住院时间延长至 > 14 天[12]。2022 年, Nakamura 等通过机器学习模型分析, 提出更为严格的生物标志物临界值: CRP > 20 mg/L、白蛋白 < 3.0 g/dL 和淋巴细胞计数 $< 800/\mu L$, 且建议在 ICU 第 14 天进行评估[13]。目前文献中存在的 PICS 诊断标准异质性显著。Chadda 和 Puthuchery 在 2024 年的综述中强调, 现有诊断生物标志物的敏感性和特异性尚不足以实现 PICS 的早期识别和个体化靶向治疗, 亟需进一步验证和标准化[6]。

3. 重症肺炎后 PICS 的病理生理机制

3.1. 持续炎症反应(Persistent Inflammation)

肺部在机体免疫防御体系中占据核心位置, 既是外源性病原体侵袭的靶器官, 也是全身炎症扩散的驱动器官。当呼吸道屏障受损或免疫系统失衡时, 肺部不仅局限于局部病变, 其特有的血管丰富特性和强大的炎症介导功能使其能够快速启动全身炎症级联反应。这种双重角色使得重症肺炎患者更易发展为持续性炎症状态[14]。重症肺炎后, 病原体相关分子模式(PAMPs)和损伤相关分子模式(DAMPs)的持续释放是维持低度慢性炎症的核心机制。PAMPs 来源于持续性或继发性的院内感染, 而 DAMPs 则持续从受损的肺组织、肾脏及肠道中释放[15] [16]。这些警报素通过模式识别受体(PRRs)激活先天免疫系统, 触发细胞内信号级联反应, 形成“炎症 - 损伤 - 再炎症”的自我维持循环[17]。与其他病因导致的 PICS 相比, 重症肺炎后持续性炎症具有显著的器官特异性, 其核心在于肺泡上皮屏障损伤后释放的特异性 DAMPs。肺表面活性物质蛋白 A (SP-A)和 D (SP-D)由肺泡 II 型上皮细胞合成并分泌至肺泡表面, 正常情况下发挥肺部免疫监视和病原体清除功能[18]。然而, 在重症肺炎导致的肺泡 - 毛细血管屏障严重破坏时, SP-A 和 SP-D 大量溢入血液循环, 其血浆水平升高不仅是肺上皮损伤的敏感标志物, 更可作为 DAMPs 激活系统性炎症反应[19]。

NLRP3 炎症小体的激活在这一过程中扮演关键角色。重症肺炎后, 持续的线粒体损伤导致活性氧(ROS)产生增加, 激活 NLRP3 炎症小体, 促进 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与释放, 进一步放大炎症反应[20]。冷诱导 RNA 结合蛋白(CIRP)作为一种新型 DAMP, 可通过与 TLR4/MD2 复合物结合激活 NF- κ B 信号通路, 促进炎症因子产生, 同时还可与 NLRP3 相互作用诱导巨噬细胞焦亡[15]。与急性期的高水平炎症介质爆发不同, PICS 阶段的炎症特征表现为 IL-6、IL-8、干扰素 γ 诱导蛋白(IP-10)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)等炎症因子的持续低水平升高[6] [16]。这种慢性炎症状态并非简单的炎症反应减弱, 而是炎症调节网络的失调。临床研究发现, PICS 患者血清中 IL-10 水平升高, 与可溶性程序性死亡配体-1 (sPD-L1) 增加共同构成免疫抑制微环境。值得注意的是, 这种持续的炎症状态可导致氧化应激和线粒体功能障碍, 进而加重生物能量学衰竭, 形成炎症与代谢紊乱的恶性循环[17]。

重症肺炎患者常表现为 CRP 和降钙素原(PCT)的持续升高。研究表明, 血清 PCT 水平、中性粒细胞

/淋巴细胞比值(NLR)与急性生理与慢性健康评分(APACHE II)呈正相关, 而淋巴细胞计数、T 淋巴细胞及 CD4+ T 淋巴细胞计数与该评分呈负相关[21]。这些炎症与免疫指标的变化不仅反映疾病严重程度, 更是 PICS 发生的早期预警信号。然而, PICS 阶段的炎症特征并非急性期高水平炎症介质的简单延续, 而是发生了质的转变。重症肺炎还可导致严重的肺毛细血管内皮损伤, 其全身效应是 PICS 发生发展的重要环节。病原体感染可直接损伤内皮细胞, 诱导组织因子表达, 激活凝血级联反应, 导致微血栓形成。内皮细胞损伤还可导致血管通透性增加、组织水肿及器官灌注不足, 进一步加重组织缺氧和 DAMPs 释放。这种内皮功能障碍不仅局限于肺部, 还可波及心脏、肾脏、肝脏等多个器官, 形成全身性血栓性微血管病变。

3.2. 免疫抑制(Immunosuppression)

淋巴细胞减少是 PICS 免疫抑制表型的核心特征, 表现为 T 细胞、B 细胞及 NK 细胞的多系别的数量减少。持续的抗原刺激和炎症环境诱导 T 细胞过度活化, 随后通过活化诱导的细胞死亡(AICD)途径导致淋巴细胞凋亡[22]。淋巴细胞减少的程度与疾病严重程度和预后直接相关, 绝对淋巴细胞计数 $< 0.80 \times 10^9/L$ 已成为 PICS 诊断的实验室标志之一[11]。与此同时, 紧急骨髓生成促使一组异质诱导的未成熟骨髓系细胞增殖, 称为骨髓系来源抑制细胞(MDSCs) [23]-[25]。MDSCs 在保护宿主先天免疫中发挥作用[26], 并通过产生 ROS、一氧化氮、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、正常 T 细胞表达和分泌因子以及巨噬细胞炎症蛋白 1 β (MIP-1 β)来调节炎症[27] [28]。此外, MDSCs 通过多种机制发挥免疫抑制作用, 包括分解 L-精氨酸、产生活性氧和活性氮、分泌抗炎/免疫抑制细胞因子[29]。临床观察发现, MDSCs 在感染后第 14 天达到高峰, 其持续升高与继发性感染风险显著相关[17]。值得注意的是, 老年小鼠因骨髓前体未能启动和完成紧急骨髓生成反应, 而非因炎症刺激过度, 导致继发感染死亡率更高[30]。年长患者同样较难消退初始炎症反应[30]。这种未解决的炎症导致 MDSCs 的病理性扩展和激活, 进一步诱发炎症与免疫抑制的恶性循环[29]。

重症肺炎后 PICS 的免疫抑制不仅表现为系统性淋巴细胞减少和 MDSCs 扩增, 更具有呼吸道微生态紊乱的显著特征。肺部作为人体唯一与外界直接相通的内脏器官, 其菌群稳态对局部免疫防御至关重要。呼吸道菌群失调通过多重机制驱动免疫抑制: 共生菌丰度降低削弱了对病原菌的定植抵抗; 条件致病菌过度生长直接诱导单核细胞产生耐受表型, 表现为 HLA-DR 表达下调; 菌群失调导致短链脂肪酸等免疫调节代谢物产生减少, 削弱了对 Treg 细胞的诱导能力[31]。机械通气进一步加剧呼吸道菌群紊乱, 气管插管绕过上呼吸道防御屏障, 呼吸机管路形成生物膜及胃食管反流导致口咽部致病菌定植于下呼吸道。Zhou 等发现, 随机械通气时间延长, 肺泡灌洗液中来源于肠道的微生物比例从约 2/5 增加至 3/5, 提示肠道 - 肺部微生物易位随病程进展而加剧[31]。而肺 - 肠轴在重症肺炎后 PICS 中具有双向调控作用。肠道菌群失调可通过血液循环将致病性细菌转移至肺部, 而肺部炎症又可经淋巴回流和系统性细胞因子影响肠道屏障功能。这种跨器官菌群交互为理解重症肺炎后 PICS 的全身性免疫抑制提供了新的视角。

3.3. 分解代谢亢进(Catabolism)

线粒体功能障碍是 PICS 分解代谢亢进的核心环节, 表现为生物能量衰竭和氧化应激。ROS 产生增加进一步损伤线粒体 DNA 和膜结构, 形成恶性循环[32]。PICS 患者经历持续的肌肉蛋白质分解, 肌肉量每天可减少 2%~3%, 且这种状态可持续长达 30 天[17]。泛素 - 蛋白酶体系统(UPS)和自噬 - 溶酶体途径是蛋白质降解的两大主要机制。在炎症因子和氧化应激刺激下, 肌肉特异性泛素连接酶表达上调, 加速肌蛋白降解。IL-6/STAT3 信号通路在脓毒症诱导的骨骼肌萎缩中发挥关键作用, 抑制该通路可减轻泛素 - 蛋白酶体系统激活, 改善肌肉无力[33]。研究发现, 骨骼肌特异性敲除自噬基因 Atg7 的小鼠在脓毒症后期表现出更严重的肌肉萎缩, 这与泛素 - 蛋白酶体通路持续激活有关。FoxO 转录因子是调控自噬和蛋白酶体蛋白水解通路的主要调节因子, 在脓毒症中其磷酸化水平降低, 导致 Fbxo32 和 Trim63 等基因持

续表达[34]。值得注意的是, 肌肉分解产物释放入血, 可作为 DAMPs 进一步激活炎症反应, 形成分解代谢与炎症的相互促进[17]。

与其他病因导致的 PICS 相比, 重症肺炎患者的分解代谢具有呼吸肌优先受累的显著特点。机械通气诱导的膈肌功能障碍在重症肺炎患者中尤为突出: 控制通气模式下膈肌被动废用, 收缩蛋白合成减少; 正压通气导致的膈肌离心性收缩异常进一步促进蛋白降解[35]。ICU 获得性衰弱(ICU-AW)是 PICS 的重要临床表现, 发病率在危重患者中高达 25%~83%。ICU-AW 不仅累及四肢肌肉, 还严重影响呼吸肌功能, 导致机械通气撤机困难、拔管后 48 小时内再插管风险增加。长期随访显示, ICU-AW 幸存者即使恢复行走能力, 仍可能遗留感觉障碍、肌肉萎缩和局部肌无力, 严重影响生活质量[36]。在机械通气患者中, 72.7% 出现膈肌功能障碍, 54.5% 合并 ICU-AW; 而在非机械通气脓毒性休克患者中, 76.9% 仍存在膈肌功能障碍, 但仅 23.1% 合并 ICU-AW [35]。

4. 重症肺炎后 PICS 的临床表型

重症肺炎后 PICS 作为 CCI 的主要类型, 呈现出一系列特征性的临床表现。长期机械通气依赖是重症肺炎后 PICS 最突出的临床特征之一。研究表明, ICU 患者总体 CCI 发生率约为 7.6% [37], 而重症肺炎患者因肺顺应性下降、膈肌功能障碍及反复发生呼吸机相关性肺炎(VAP), CCI 发生率显著升高至 23.13% [38]。长期机械通气依赖与膈肌功能障碍、呼吸肌萎缩密切相关, 形成呼吸机依赖 - 肌肉萎缩 - 脱机失败的恶性循环。值得注意的是, 重症肺炎患者因 SP-D 等肺特异性 DAMPs 持续释放和呼吸道菌群失调, 其机械通气中位时间较创伤后 CCI 患者更长, 脱机失败率更高[39]。一项针对重症肺炎进展为慢重症的研究显示, 机械通气 ≥ 72 小时是重症肺炎继发 CCI 的独立危险因素[38]。值得注意的是, VAP 的发生与 PICS 进展形成双向恶性循环——VAP 既是 PICS 的危险因素, 也是免疫抑制状态下的继发感染表现[20]。反复感染是 PICS 免疫抑制表型的直接体现。PICS 患者由于淋巴细胞减少、HLA-DR 表达下调及 MDSCs 持续扩增, 极易发生细菌、真菌和病毒的二次感染[40]。这种感染 - 炎症 - 免疫抑制 - 再感染的循环是 PICS 病理生理的核心环节。研究显示, CCI 患者 6 个月内的继发性感染发生率显著高于快速康复患者, 且与持续升高的 IL-6、IL-8 等炎症标志物相关[41]。多器官功能持续障碍模式表现为非致死性但持续存在的器官功能损害。不同于早期多器官衰竭(MOF)的暴发性炎症表型, PICS 呈现迁延性表型, 以隐匿性晚期死亡为特征[42]。血清肌酐升高是 PICS 的独立预测因子, 提示肾功能损害与 PICS 发生密切相关[20]。认知功能障碍与心理后遗症是 PICS 神经精神领域的核心表现。需要注意的是, 此处所述的 PICS 与后 ICU 综合征(PICS)在概念上有所重叠但机制不同: 前者强调病理生理机制, 后者侧重长期功能结局[40]。重症肺炎后患者可出现谵妄、注意力缺陷、执行功能障碍等认知损害, 发生率可达 25%~80%, 且可持续至出院后 6 年[20]。

5. 重症肺炎后 PICS 的预测与诊断生物标志物

传统用于重症肺炎风险评估的炎症标志物虽能反映急性期炎症水平, 但其在预测长期预后方面性能有限。PCT 作为细菌感染的特异性标志物, 半衰期短, 难以反映持续器官损伤。研究显示细菌性肺炎患者中低 PCT 患者仍有较高比例发展为 CCI。IL-6 虽与急性期严重度相关, 但对 6 个月功能结局的预测效能显著下降[38]。营养 - 代谢整合标志物的价值日益受到重视, 中性粒细胞/白蛋白比值(NAR)整合了炎症应答与营养状态双重信息, 中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)过度形成通过 HMGB1-TLR9 通路加重肺微循环障碍, 而低白蛋白血症不仅反映毛细血管渗漏, 更与线粒体功能障碍导致的能量代谢重构相关。NAR 在预测 CCI 风险方面表现突出, 优于单一炎症标志物[38]。血清白蛋白是 PICS 诊断的核心标志物之一, Meta 分析显示 PICS 组较非 PICS 组平均低 4.4 g/L [16]。CCI 患者入住 ICU 后血清白蛋白浓度迅速下降,

且下降幅度大、持续时间长,反映分解代谢综合征的发生[43]。由于血肌酐受肌肉质量影响较大,尿素氮/肌酐比值(UCR)被认为是更稳定的指标,值得未来进一步研究。PICS 的一个核心特征是免疫抑制,常伴随绝对淋巴细胞计数(ALC)的下降。低 ALC 常提示患者免疫功能低下,易于继发感染,进而发展为 CCI [17]。单核细胞 HLA-DR 表达水平下降可作为免疫抑制的生物标志物,虽然在常规临床中较少应用,但 Darden 等研究显示其结合其他标志物可改善 1 年结局预测[44]。研究构建的 CCI 预测模型通常整合了病毒感染、机械通气持续时间、NAR、氧合指数等因素,能够实现 CCI 风险的可视化分层[38]。在重症肺炎后,除了关注传统的炎症指标,临床医师应更加重视代谢紊乱和免疫抑制相关的标志物变化,这些指标对于早期识别高危患者、制定个体化干预策略至关重要。

6. 重症肺炎后 PICS 的干预策略

重症肺炎后 PICS 的干预需采取多维度、个体化的综合策略,涵盖免疫调节、营养代谢支持、呼吸康复、感染防控及器官功能支持等多个层面。其核心目标在于阻断持续性炎症-免疫抑制-分解代谢的恶性循环,促进患者功能恢复,改善长期预后。

6.1. 免疫调节治疗

重症肺炎后免疫抑制是 PICS 发生发展的关键环节,以单核细胞 HLA-DR 表达降低、T 细胞功能障碍及细胞因子分泌失衡为主要特征。针对免疫抑制的逆转策略已成为当前研究热点。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)通过促进单核细胞成熟、增强抗原呈递能力,在逆转脓毒症免疫抑制方面显示出潜力。研究表明,肺泡巨噬细胞缺乏 GM-CSF 时可出现内毒素耐受现象,提示其在肺部感染中的关键作用[45]。然而,一项多中心随机临床试验表明,GM-CSF 虽能升高 mHLA-DR 表达和中性粒细胞计数,但并未显著降低 ICU 获得性感染的发生率[46]。目前吸入性 GM-CSF 是当前最具前景的肺局部免疫调节手段。与全身给药相比,吸入途径可在肺泡衬液中达到高局部浓度,直接激活肺泡巨噬细胞的成熟、ROS 产生和吞噬功能,同时避免系统性副作用[47]。

干扰素- γ (IFN- γ)可恢复单核细胞 HLA-DR 表达及 TNF- α 分泌能力[48],在真菌性脓症患者中显示出一定疗效[46],然而,一项针对机械通气 ICU 患者的 II 期临床试验显示,皮下注射重组 IFN- γ 并未降低医院获得性肺炎的发生率。III 期临床试验正在评估其对免疫抑制患者 VAP 后通气时间的影响[45]。值得注意的是,IFN- γ 在脓毒症中具有双重作用,早期高浓度可能通过 mTOR 通路抑制巨噬细胞吞噬功能,增加继发感染风险[48]。关于胸腺肽 $\alpha 1$ 与免疫球蛋白,目前证据存在显著争议。一项荟萃分析显示, T $\alpha 1$ 可降低 28 天死亡率[49],但大型临床实验证实其并未降低 28 天全因死亡率,挑战了此前小样本研究的结论。静脉注射免疫球蛋白目前缺乏大规模高质量 RCT 支持其常规使用,现有证据不足以推荐其作为 PICS 的免疫增强策略。抗炎治疗在重症肺炎中的应用需严格把握时机。脓毒症和 ARDS 具有高度的免疫异质性,患者可同时存在高炎症和低炎症表型[50]。糖皮质激素虽可抑制促炎细胞因子,但可能加重免疫抑制状态,增加继发感染风险。回顾性研究发现,血管活性药物使用后 12 小时以上启动氢化可的松与死亡率增加相关[51]。因此,建议基于免疫表型(如 mHLA-DR、细胞因子谱)进行个体化抗炎治疗,避免“一刀切”式的免疫抑制。

6.2. 营养与代谢支持

早期肠内营养是重症患者营养支持的基石,有助于维持肠道屏障功能、调节免疫反应。在 ICU 住院后 48 小时内进行早期肠内营养,可能有助于改善营养状况和减少炎症[52]。一种增强免疫的饮食,包括精氨酸、谷氨酰胺、核苷酸、 ω -3 多不饱和脂肪酸、鱼油、硒、维生素 C 和维生素 E,已被假设用于减少

感染、促进康复并减少 ICU 的住院时长[53]。一项荟萃分析显示, 在重症患者中, 含 ω -3 脂肪酸的口服营养相比标准口服营养, 与感染率和 ICU 失控率降低相关[54]。重症肺炎后患者处于高度分解代谢状态, 10 天内可丢失 20% 的肌肉量。ESPEN 指南推荐危重病患者蛋白质摄入量为 1.3 g/kg/天, 但应根据临床情况进行个体化调整, 对于老年、肥胖、创伤、烧伤及急性肾损伤患者, 应给予更高剂量[55]。然而, 鉴于重症患者会出现合成代谢抵抗现象, 其合成反应可能会降低多达 60%, 因此仅增加蛋白质摄入量不太可能有效防止 PICS 患者体内的分解代谢过程[56]。重症肺炎后 PICS 的营养策略需特别关注呼吸肌合成代谢。鉴于膈肌功能障碍在该人群中的突出地位, 支链氨基酸(BCAAs)的补充具有特殊意义。亮氨酸可通过激活 mTOR 信号通路促进膈肌蛋白合成, 对抗机械通气相关的蛋白降解。此外, ω -3 脂肪酸的肺保护效应在重症肺炎后 PICS 中具有双重价值: 除全身抗炎作用外, 鱼油衍生的 resolvin 和保护素可促进肺泡上皮修复, 减少 SP-D 等 DAMPs 的持续释放, 从源头减轻持续性炎症[57]。同时, 阻力训练作为非药物干预手段, 与高蛋白营养联合应用可协同促进肌肉蛋白合成, 减轻 ICU 获得性肌无力。PICS 会对肠道微生物群产生负面影响, 而且在许多病症中, 利用益生元和益生菌来调节肠道菌群的这一做法也受到了越来越多的关注。然而, 由于该人群现有证据有限且存在副作用风险, ICU 中益生元和益生菌的使用目前尚未成为标准治疗。

6.3. 呼吸康复与物理治疗

早期活动是预防 PICS 的核心措施, 当前指南推荐在 ICU 入院后 72 小时内启动早期被动和主动活动[58]。一项经典随机对照试验显示, 在 ICU 入院 72 小时内开始物理治疗和作业治疗的患者, 出院时功能独立性恢复的比例显著更高, 谵妄持续时间更短, 且无需呼吸机支持的日数更多[59]。早期活动还可降低长期认知功能障碍和 ICU 获得性肌无力的发生率, 改善 6 个月时的身体功能[60]。吸气肌训练(IMT)是肺康复的重要组成部分。系统评价显示, IMT 可显著增加最大吸气压[61]。高强度 IMT 可提高撤机成功率, 并改善最大吸气压[62]。对于撤机困难患者, IMT 可能缩短机械通气时间、ICU 住院时间和总住院时间, 减少撤机后无创通气时间[61]。然而, 不同研究间方案异质性较大, 最佳训练强度、频率和启动时机仍需进一步标准化。神经肌肉电刺激适用于无法主动活动的危重患者, 可在卧床期间预防肌肉萎缩。其可降低 ICU 获得性肌无力发生率, 减少肌肉量丢失, 并可能增加肌力[63]。

综上所述, 重症肺炎后 PICS 是危重症医学面临的重大挑战, 以持续炎症、免疫抑制和分解代谢为特征, 导致肌肉萎缩、反复感染及认知功能障碍, 严重影响长期预后。PICS 防治应依赖多学科协作与全程管理, 整合重症医学、营养学、康复医学及神经心理学等多学科团队, 从急性期制定综合干预方案。针对 PICS 的防治, 需依托多学科协作与全程管理, 整合重症医学、营养学、康复医学及神经心理学等多学科团队, 从急性期即制定综合干预方案。因此, 深入理解 PICS 的病理生理机制、实现早期识别并开展有效治疗, 是未来医学努力的关键方向。明确 PICS 的发病机制、建立更加合理的诊断标准, 以及推动现有研究成果向临床实践转化, 将是未来研究的重要课题。

参考文献

- [1] Wang, X., Feng, Z., Wang, L., Liu, W. and Li, J. (2025) Risk Prediction Models for Mortality in Patients with Severe Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1564545. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1564545>
- [2] Reyes, L.F., Garcia-Gallo, E., Pinedo, J., Saenz-Valcarcel, M., Celi, L., Rodriguez, A., et al. (2021) Scores to Predict Long-Term Mortality in Patients with Severe Pneumonia Still Lacking. *Clinical Infectious Diseases*, **72**, e442-e443. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1140>
- [3] Yuan, C., Timmins, F. and Thompson, D.R. (2021) Post-Intensive Care Syndrome: A Concept Analysis. *International Journal of Nursing Studies*, **114**, Article ID: 103814. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103814>

- [4] Anderson, J., Nohra, E.A., Liveris, A., Appelbaum, R., Ratnasekera, A., Peralta, R., *et al.* (2026) Post-Intensive Care Syndrome (PICS): An American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee Consensus Guideline—Defining, Recognizing, and Managing PICS Associated Physical Impairment, Cognitive Dysfunction, and Thromboinflammatory Dysregulation. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, **11**, e002172. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2025-002172>
- [5] Worsham, C.M., Banzett, R.B. and Schwartzstein, R.M. (2021) Dyspnea, Acute Respiratory Failure, Psychological Trauma, and Post-ICU Mental Health. *Chest*, **159**, 749-756. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.251>
- [6] Raurell-Torredà, M., Arias-Rivera, S., Martí, J.D., Frade-Mera, M.J., Zaragoza-García, I., Gallart, E., *et al.* (2019) Grado de implementación de las estrategias preventivas del síndrome post-UCI: estudio observacional multicéntrico en España. *Enfermería Intensiva*, **30**, 59-71. <https://doi.org/10.1016/j.enfi.2018.04.004>
- [7] Chadda, K.R. and Puthuchery, Z. (2024) Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome (PICS): A Review of Definitions, Potential Therapies, and Research Priorities. *British Journal of Anaesthesia*, **132**, 507-518. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2023.11.052>
- [8] Mira, J.C., Cuschieri, J., Ozrazgat-Baslanti, T., Wang, Z., Ghita, G.L., Loftus, T.J., *et al.* (2017) The Epidemiology of Chronic Critical Illness after Severe Traumatic Injury at Two Level-One Trauma Centers. *Critical Care Medicine*, **45**, 1989-1996. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002697>
- [9] 韩雪妹, 王日兴. 脓毒症相关持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2021, 22(3): 171-174.
- [10] 赵智岭, 杜先智. 重症肺炎的病原学诊断进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 2115-2122.
- [11] Gentile, L.F., Cuenca, A.G., Efron, P.A., Ang, D., Bihorac, A., McKinley, B.A., *et al.* (2012) Persistent inflammation and immunosuppression: A Common Syndrome and New Horizon for Surgical Intensive Care. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **72**, 1491-1501. <https://doi.org/10.1097/ta.0b013e318256e000>
- [12] Mira, J.C., Gentile, L.F., Mathias, B.J., Efron, P.A., Brakenridge, S.C., Mohr, A.M., *et al.* (2017) Sepsis Pathophysiology, Chronic Critical Illness, and Persistent Inflammation-Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Critical Care Medicine*, **45**, 253-262. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000002074>
- [13] Nakamura, K., Ogura, K., Ohbe, H. and Goto, T. (2022) Clinical Criteria for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome: An Exploratory Analysis of Optimal Cut-Off Values for Biomarkers. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 5790. <https://doi.org/10.3390/jcm11195790>
- [14] 费雪洁, 熊旭东, 李淑芳, 等. 社区获得性肺炎诊疗新进展[J]. 河北医药, 2015, 37(3): 418-420.
- [15] Cicchinelli, S., Pignataro, G., Gemma, S., Piccioni, A., Picozzi, D., Ojetti, V., *et al.* (2024) PAMPs and DAMPs in Sepsis: A Review of Their Molecular Features and Potential Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 962. <https://doi.org/10.3390/ijms25020962>
- [16] Chadda, K.R., Blakey, E.E., Davies, T.W. and Puthuchery, Z. (2024) Risk Factors, Biomarkers, and Mechanisms for Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome (PICS): A Systematic Review and Meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, **133**, 538-549. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.03.038>
- [17] Xiong, D., Geng, H., Lv, X., Wang, S. and Jia, L. (2025) Inflammatory Response and Anti-Inflammatory Treatment in Persistent Inflammation-Immunosuppression-Catabolism Syndrome (PICs). *Journal of Inflammation Research*, **18**, 2267-2281. <https://doi.org/10.2147/jir.s504694>
- [18] Shamim, A., Abdul Aziz, M., Saeed, F., Kumari, R., Mary Joseph, A., Ponnachan, P., *et al.* (2024) Revisiting Surfactant Protein D: An Immune Surveillance Molecule Bridging Innate and Adaptive Immunity. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1491175. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1491175>
- [19] Sakai, M., Kubota, T., Ohnishi, H. and Yokoyama, A. (2013) A Novel Lung Injury Animal Model Using KI-6-Measurable Human MUC1-Expressing Mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **432**, 460-465. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.01.123>
- [20] Ding, J., Wang, D., Zhou, X., Lu, Y., Ren, K., Zhu, Y., *et al.* (2025) Characteristics of Symptoms and Establishment of a Predictive Model for PICS in Mechanically Ventilated Patients with Severe Pneumonia: A Retrospective Study. *European Journal of Medical Research*, **30**, Article No. 264. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02547-x>
- [21] 周雨蒙, 张铁栓, 邵润霞, 等. 重症肺炎患者的病原学特点及预后相关因素分析[J]. 中国现代医生, 2023, 61(33): 41-44, 48.
- [22] Mithal, L.B., Arshad, M., Swigart, L.R., Khanolkar, A., Ahmed, A. and Coates, B.M. (2022) Mechanisms and Modulation of Sepsis-Induced Immune Dysfunction in Children. *Pediatric Research*, **91**, 447-453. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01879-8>
- [23] Gabrilovich, D.I. and Nagaraj, S. (2009) Myeloid-Derived Suppressor Cells as Regulators of the Immune System. *Nature Reviews Immunology*, **9**, 162-174. <https://doi.org/10.1038/nri2506>

- [24] Bronte, V. (2009) Myeloid-Derived Suppressor Cells in Inflammation: Uncovering Cell Subsets with Enhanced Immunosuppressive Functions. *European Journal of Immunology*, **39**, 2670-2672. <https://doi.org/10.1002/eji.200939892>
- [25] Talmadge, J.E. and Gabrilovich, D.I. (2013) History of Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 739-752. <https://doi.org/10.1038/nrc3581>
- [26] Youn, J. and Gabrilovich, D.I. (2010) The Biology of Myeloid-Derived Suppressor Cells: The Blessing and the Curse of Morphological and Functional Heterogeneity. *European Journal of Immunology*, **40**, 2969-2975. <https://doi.org/10.1002/eji.201040895>
- [27] Noel, J.G., Osterburg, A., Wang, Q., Guo, X., Byrum, D., Schwemberger, S., et al. (2007) Thermal Injury Elevates the Inflammatory Monocyte Subpopulation in Multiple Compartments. *Shock*, **28**, 684-693. <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e31805362ed>
- [28] Delano, M.J., Scumpia, P.O., Weinstein, J.S., Coco, D., Nagaraj, S., Kelly-Scumpia, K.M., et al. (2007) Myd88-dependent Expansion of an Immature GR-1⁺CD11b⁺ Population Induces T Cell Suppression and Th2 Polarization in Sepsis. *The Journal of Experimental Medicine*, **204**, 1463-1474. <https://doi.org/10.1084/jem.20062602>
- [29] Darden, D.B., Kelly, L.S., Fenner, B.P., Moldawer, L.L., Mohr, A.M. and Efron, P.A. (2021) Dysregulated Immunity and Immunotherapy after Sepsis. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 1742. <https://doi.org/10.3390/jcm10081742>
- [30] Nacionales, D.C., Szpila, B., Ungaro, R., Lopez, M.C., Zhang, J., Gentile, L.F., et al. (2015) A Detailed Characterization of the Dysfunctional Immunity and Abnormal Myelopoiesis Induced by Severe Shock and Trauma in the Aged. *The Journal of Immunology*, **195**, 2396-2407. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500984>
- [31] Zhou, P., Zou, Z., Wu, W., Zhang, H., Wang, S., Tu, X., et al. (2023) The Gut-Lung Axis in Critical Illness: Microbiome Composition as a Predictor of Mortality at Day 28 in Mechanically Ventilated Patients. *BMC Microbiology*, **23**, Article No. 399. <https://doi.org/10.1186/s12866-023-03078-3>
- [32] Klawitter, F., Ehler, J., Bajorat, R. and Patejdl, R. (2023) Mitochondrial Dysfunction in Intensive Care Unit-Acquired Weakness and Critical Illness Myopathy: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 5516. <https://doi.org/10.3390/ijms24065516>
- [33] Ono, Y., Saito, M., Yoshihara, I., Kondo, Y., Sakamoto, K., Sugiyama, J., et al. (2026) Sepsis-Associated Skeletal Muscle Wasting Is Ameliorated by Pharmacological Inhibition of the STAT3 Signaling Pathway in Mice. *Scientific Reports*, **16**, Article No. 5008. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-35815-9>
- [34] Leduc-Gaudet, J., Miguez, K., Cefis, M., Faitg, J., Moamer, A., Chaffer, T.J., et al. (2023) Autophagy Ablation in Skeletal Muscles Worsens Sepsis-Induced Muscle Wasting, Impairs Whole-Body Metabolism, and Decreases Survival. *iScience*, **26**, Article ID: 107475. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107475>
- [35] Takahashi, Y., Morisawa, T., Okamoto, H., Nakanishi, N., Matsumoto, N., Saitoh, M., et al. (2023) Diaphragm Dysfunction and ICU-Acquired Weakness in Septic Shock Patients with or without Mechanical Ventilation: A Pilot Prospective Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 5191. <https://doi.org/10.3390/jcm12165191>
- [36] Hiser, S.L., Casey, K., Nydahl, P., Hodgson, C.L. and Needham, D.M. (2025) Intensive Care Unit Acquired Weakness and Physical Rehabilitation in the ICU. *BMJ*, **388**, e077292. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077292>
- [37] Kahn, J.M., Le, T., Angus, D.C., Cox, C.E., Hough, C.L., White, D.B., et al. (2015) The Epidemiology of Chronic Critical Illness in the United States. *Critical Care Medicine*, **43**, 282-287. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000710>
- [38] 宋庆娜, 张宏岩, 姜艳, 等. 重症肺炎继发慢性危重症病预测模型的构建及验证[J]. 中华急诊医学志, 2025, 34(10): 1418-1424.
- [39] Petrof, B.J. (2013) Diaphragmatic Dysfunction in the Intensive Care Unit: Caught in the Cross-Fire between Sepsis and Mechanical Ventilation. *Critical Care*, **17**, R181. <https://doi.org/10.1186/cc12864>
- [40] Chung, C.R., Yoo, H.J., Park, J. and Ryu, S. (2017) Cognitive Impairment and Psychological Distress at Discharge from Intensive Care Unit. *Psychiatry Investigation*, **14**, 376-379. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.3.376>
- [41] Horiguchi, H., Loftus, T.J., Hawkins, R.B., Raymond, S.L., Stortz, J.A., Hollen, M.K., et al. (2018) Innate Immunity in the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome and Its Implications for Therapy. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 595. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00595>
- [42] Efron, P.A., Brakenridge, S.C., Mohr, A.M., Barrios, E.L., Polcz, V.E., Anton, S., et al. (2023) The Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome 10 Years Later. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **95**, 790-799. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000004087>
- [43] 李嘉欣, 刘钟松, 谢硕, 等. 分解代谢及炎症状态的生物标志物变化趋势对老年患者慢性危重症的早期预测价值研究[J]. 中国全科医学, 2025, 28(24): 2993-2999.
- [44] Darden, D.B., Brakenridge, S.C., Efron, P.A., Ghita, G.L., Fenner, B.P., Kelly, L.S., et al. (2021) Biomarker Evidence of the Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome (PICS) in Chronic Critical Illness (CCI)

- after Surgical Sepsis. *Annals of Surgery*, **274**, 664-673. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000005067>
- [45] Vernay, E., Cerrato, E., Santinon, F., Monard, C., Perez, P., Allantaz, F., *et al.* (2025) Considering Local Immunity for Innovative Immunomodulatory Approaches: Pulmonary Sepsis as a Use Case. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1627313. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1627313>
- [46] Huang, S., Huang, S., Huang, X., Feng, X., Wang, R., Liu, D., *et al.* (2026) Bench-To-Bedside Insights into the Challenges of Immunosuppression in Sepsis. *Pathogens*, **15**, Article 159. <https://doi.org/10.3390/pathogens15020159>
- [47] Rösler, B. and Herold, S. (2016) Lung Epithelial GM-CSF Improves Host Defense Function and Epithelial Repair in Influenza Virus Pneumonia—A New Therapeutic Strategy? *Molecular and Cellular Pediatrics*, **3**, Article No. 29. <https://doi.org/10.1186/s40348-016-0055-5>
- [48] Jang, J.H., Choi, E., Kim, T., Yeo, H.J., Jeon, D., Kim, Y.S., *et al.* (2024) Navigating the Modern Landscape of Sepsis: Advances in Diagnosis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 7396. <https://doi.org/10.3390/ijms25137396>
- [49] Gu, B., Zhou, Y., Nie, Y., Wang, L., Liang, L., Liao, Z., *et al.* (2025) Efficacy of Thymosin A1 for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article 1673959. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1673959>
- [50] Nguyen, T.L., Duong, H.N.T., Tran, C.D., Pham, P.T., Ho, V.H.N. and Duong, V.P. (2025) Corticosteroids in Bacterial Severe Community-Acquired Pneumonia: Lessons from Recent Trials. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1718570. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1718570>
- [51] Zhang, L., Gu, W., Huang, T., Lyu, J. and Yin, H. (2023) The Timing of Initiating Hydrocortisone and Long-Term Mortality in Septic Shock. *Anesthesia & Analgesia*, **137**, 850-858. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000006516>
- [52] Martindale, R.G., McClave, S.A., Vanek, V.W., McCarthy, M., Roberts, P., Taylor, B., *et al.* (2009) Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Critical Care Medicine*, **37**, 1757-1761. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181a40116>
- [53] Rosenthal, M., Gabrielli, A. and Moore, F. (2016) The Evolution of Nutritional Support in Long Term ICU Patients: From Multisystem Organ Failure to Persistent Inflammation Immunosuppression Catabolism Syndrome. *Minerva Anestesiologica*, **82**, 84-96.
- [54] Pradelli, L., Klek, S., Mayer, K., Omar Alsaleh, A.J., Rosenthal, M.D., Heller, A.R., *et al.* (2020) ω -3 Fatty Acid-Containing Parenteral Nutrition in ICU Patients: Systematic Review with Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis. *Critical Care*, **24**, Article No. 634. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03356-w>
- [55] Singer, P. (2020) Protein Metabolism and Requirements in the ICU. *Clinical Nutrition ESPEN*, **38**, 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.03.026>
- [56] McClelland, T.J., Davies, T. and Puthuchery, Z. (2023) Novel Nutritional Strategies to Prevent Muscle Wasting. *Current Opinion in Critical Care*, **29**, 108-113. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000001020>
- [57] García-Laorden, M.I., Lorente, J.A., Flores, C., Slutsky, A.S. and Villar, J. (2017) Biomarkers for the Acute Respiratory Distress Syndrome: How to Make the Diagnosis More Precise. *Annals of Translational Medicine*, **5**, 283-283. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.06.49>
- [58] Hermann, M., Karner, V. and Schaller, S.J. (2026) Update on Long-Term Physical Disability after Critical Illness: The Burden of Post-Intensive Care Syndrome. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-026-08355-z>
- [59] Schweickert, W.D., Pohlman, M.C., Pohlman, A.S., Nigos, C., Pawlik, A.J., Esbrook, C.L., *et al.* (2009) Early Physical and Occupational Therapy in Mechanically Ventilated, Critically Ill Patients: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, **373**, 1874-1882. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60658-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60658-9)
- [60] Formenti, P., Menozzi, A., Sabbatini, G., Gotti, M., Galimberti, A., Bruno, G., *et al.* (2025) Combined Effects of Early Mobilization and Nutrition on ICU-Acquired Weakness. *Nutrients*, **17**, Article 1073. <https://doi.org/10.3390/nu17061073>
- [61] Moodie, L., Reeve, J. and Elkins, M. (2011) Inspiratory Muscle Training Increases Inspiratory Muscle Strength in Patients Weaning from Mechanical Ventilation: A Systematic Review. *Journal of Physiotherapy*, **57**, 213-221. [https://doi.org/10.1016/s1836-9553\(11\)70051-0](https://doi.org/10.1016/s1836-9553(11)70051-0)
- [62] Meléndez-Oliva, E., Cuenca-Zaldívar, J.N., Cadeau Comte, N., Sánchez-Romero, E.A., Sillevis, R. and Corbellini, C. (2026) Efficacy of Inspiratory Muscle Training on Weaning Success in Mechanically Ventilated ICU Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BMC Pulmonary Medicine*, **26**, Article No. 210.
- [63] Nakanishi, N., Yoshihiro, S., Kawamura, Y., Aikawa, G., Shida, H., Shimizu, M., *et al.* (2023) Effect of Neuromuscular Electrical Stimulation in Patients with Critical Illness: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Critical Care Medicine*, **51**, 1386-1396. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005941>