

高压氧方案治疗急性脑梗死研究进展

赵远方,康晓刚

(空军军医大学西京医院神经内科,陕西 西安 710032)

摘要 急性脑梗死是常见的缺血性脑血管疾病,由各种原因引起的脑血管闭塞,导致脑组织缺血缺氧,而迅速出现相应神经功能缺损的疾病。高压氧可以改善缺血组织的代谢、增加组织的氧气输送,被广泛应用于缺血性疾病的治疗中。同时,高压氧治疗可以透过血脑屏障,加速脑组织损伤后的记忆功能、运动功能恢复,保护神经组织,也能有效增加血氧弥散度,确保氧化-抗氧化系统恢复平衡,可以降低急性脑梗死患者致残率,促进急性脑梗死患者神经功能恢复。

关键词 高压氧;急性脑梗死;高浓度氧;神经功能;神经系统损伤

中图分类号:R 742 **文献标志码**:A **DOI**:10.3969/j.issn.1000-7377.2023.07.037

Application progress of hyperbaric oxygen protocol in patients with acute cerebral infarction

ZHAO Yuanfang, KANG Xiaogang

(Department of Neurology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

ABSTRACT Acute cerebral infarction is a common ischemic cerebrovascular disease. Cerebral vascular occlusion caused by various reasons leads to brain tissue ischemia and hypoxia, and corresponding neurological defects occur rapidly. Hyperbaric oxygen is widely used in the treatment of ischemic diseases because it can improve the metabolism of ischemic tissue and increase the oxygen delivery of tissue. At the same time, hyperbaric oxygen therapy can pass through the blood-brain barrier, accelerate the recovery of memory function and motor function after brain tissue injury, protect nerve tissue, effectively increase the diffusion degree of blood oxygen, ensure the balance of oxidation-antioxidant system, reduce the disability rate of patients with acute cerebral infarction, and promote the recovery of nerve function in patients with acute cerebral infarction.

KEY WORDS Hyperbaric oxygen; Acute cerebral infarction; High oxygen concentration; Neural function; Nervous system damage

脑血管疾病是造成人类死亡的三大原因之一,有研究指出:50%~70%的存活患者会出现严重的不可逆后遗症^[1]。脑梗死是常见的脑血管疾病,约占脑血管疾病的60%以上。该病发病机制复杂,受肥胖、吸烟、糖尿病、冠心病等诸多因素影响^[2-3]。研究表明^[4-6]:急性脑梗死会引起一系列局部炎症反应,造成脑组织损伤坏死,治疗难度也相对较大,给患者带来了沉重负担。因此,寻找一种安全有效的方案,促进神经组织的恢复、改善脑组织供血,显得极其重要。目前,临床对急性脑梗死的治疗,溶栓、取栓为主要的恢复血流措施,但该措施具有较强的时间依赖性,对于超时间窗患者,主要措施为常规药物治疗、康复锻炼等,但康复训练中的认知功能训练、肢体训练、日常生活训练,无法改善脑组织缺血缺氧,只能缓解患者神经功能受损情况。且研究提到:这两种治疗方案,临床疗效均不理想^[7-8]。高压氧则是改善脑梗死患者脑组织功能的一种无创疗法,一定程度上能够增加半暗带区氧含量,相较于药物治疗,高压氧可以在高气压状况下输送纯氧,迅速透过血-脑脊液屏障,有效防止继发性缺氧损伤出现,效果显著^[9]。本研究则以高压氧方案在急性脑梗死患者中的具体应用为主作一综述。

1 高压氧的发展及意义

超压下的氧气吸入,称为高压氧治疗。国外高压氧发展早于国内,保罗伯特则是高压氧之父,高压氧医学发展至今已有两百多年^[10]。我国高压氧医学于1964年开始,虽不及国外出现早,但随着各类从业人员不断增加,发展十分迅速,社会影响日渐增加。

高压氧主要用于中毒性、缺血性、缺氧性疾病,在急危重症救治领域也有重要应用,如心肺脑复苏、空气栓塞、一氧化碳中毒、感染性脑病等,均取到良好效果。Edwards^[11]研究也指出,高压氧医学已有越来越多的临床应用,在缺血性脑损伤、脊髓损伤、难治性伤口不愈、脑梗死等疾病中,高压氧是重要的治疗手段,有利于临床患者的康复。

医用高压氧舱则选择低阻力供氧方式,氧气流量最高可达1000 L/h。目前,基本上都会选择变压吸附制氧技术,实现气体分离,一般是利用氧气、氮气被沸石分子筛吸附的差异,一旦空气进入吸附塔,氮气会被吸附,氧气会进入储气罐^[12]。间歇性、短期的医用高压氧舱使用,主要形式有一次可以容纳多名患者的多腔室,或容纳一名患者的单室治疗。单腔室一般使用

基金项目:陕西省重点研发计划项目(2017ZDXM-SF-028)

通讯作者:康晓刚, E-mail: paraq@163.com

氧气加压,患者从腔室大气中吸入100%的氧气。多腔室治疗时,腔室大气用大气加压之后,患者使用紧密贴合的帽或面罩自发呼吸,对于某些急性患者,可以通过气管插管和机械通气进行治疗^[13]。

此外,高压氧作为一系列急性疾病和慢性疾病的治疗方式,新的探索性研究领域正在出现。医疗人工智能拥有可扩展性、成本效益,高压氧医学将融入人工智能技术。当前,医用高压氧舱已具备自动排氧、自动加减压、氧浓度安全锁定等多项功能,可以及时反馈患者的体征数据,对氧气流量和压力进行自动调节,进一步提高了系统的可靠性、稳定性、安全性^[14]。

2 高压氧的作用机制

2.1 调节自噬 自噬是经过溶酶体降解,继而实现自我吞噬,目前已经明确自噬在蛛网膜下腔出血、脑出血、缺血性卒中后神经元胶质细胞均明显激活,是细胞保证正常功能的关键。Fang等^[15]研究表明:脑缺血再灌注期,高压氧预处理可以下调SQSTM1蛋白(p62),上调自噬相关蛋白Beclin-1(BECN1)、膜型LC3(LC3-II),它们分别是降解、诱导自噬的重要标志。因此,高压氧可以通过增加自噬小体,促进溶酶体、自噬小体融合,保护溶酶体的完整性,保障自噬的顺利进行,以此发挥神经保护作用。

2.2 抗菌及压力作用 依据博伊尔-马里奥特定律,气体在压力的作用下,会出现体积缩小的情况。因此,高压氧加压期间,含有气体的腔体会收缩,肺部空气能够通过呼吸变窄,导致鼻窦和场内的空气自由平衡。出现这种效果,便有可能缩小血管及组织区域的气泡,并降低疾病病变组织中的组织血压。

由于高压氧舱是富氧环境,随着氧分压的升高,厌氧菌的生长会受到抑制。另一方面,当氧气含量充足时,白细胞的杀菌作用有所增强。有研究提到:高压氧治疗对于细菌存在抑制作用,能够有效提高肺部感染患者的疗效^[16]。

2.3 提高抗氧化能力 氧化应激反应增强,会造成神经元保护功能减弱,导致反应性氧自由基过多,是介导神经系统损伤的途径。Li等^[17]研究中提到:大鼠大脑中动脉阻塞模型说明,高压氧预处理可增加抗氧化酶的表达,主要涉及谷胱甘肽过氧化物酶、铜/锌超氧化物歧化酶等。而活性氧产生与抗氧化酶表达增多相关,这说明高压氧治疗可以通过激活抗氧化酶,发挥神经保护作用。

2.4 血管收缩作用 一氧化碳中毒属于常见的缺氧性疾病,铁离子的高亲和力,导致其与血红蛋白强结合,引发了高水平的毒性,从而造成机体缺氧^[18]。高压氧则能促进侧支循环建立,调节血管收缩舒张功能,改善局部缺血和供氧,增强缺血区血流量。

2.5 抑制炎症反应 脑梗死会造成血脑屏障完整性受损,导致白细胞向梗死区浸润增加,尤其是多形核细胞,亦会导致许多炎症生物标志物升高。高压氧舱则被证明可以修复血脑屏障,抑制多形核细胞向损伤脑组织的浸润,同时抑制中性粒细胞浸润缺血性脑组织,减少脑梗死的生物标志物,降低脑炎症细胞因子白介素 1β (IL- 1β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,从而发挥神经保护作用。此外,高压氧舱不仅可以改善神经炎症,还可以改善氧化应激增加和神经元凋亡情况,有效预防缺

血诱导的血脑屏障损伤^[19]。

Lippert等^[20]研究亦提到:TNF- α 会损伤原代大鼠神经元细胞,而与单纯TNF- α 损伤组相比,高压氧预处理可以显著提高大鼠神经元细胞存活率。不仅如此,高压氧还能促使星形胶质细胞的线粒体转移到受损伤的神经元,继而抑制炎症反应所造成的神经元死亡,发挥神经保护作用。

2.6 改善认知功能 有研究指出^[21]:高压氧预处理可以增加大脑中动脉闭塞大鼠双皮质素(DCX)、海马区磷酸化神经微丝蛋白H(PNF-H)的表达水平,而DCX是一种微管相关蛋白,在神经元分化、迁移中起到重要的作用,PNF-H属于轴突的主要结构蛋白,与海马结构功能完整性有关,是轴突髓鞘化成为成熟髓鞘结构的标志。因此,高压氧能够通过增强海马区神经可塑性,改善认知功能障碍,产生一定神经保护作用。

3 高压氧在急性脑梗死患者中的应用

高压氧治疗在脑梗死中应用研究较多,一般是因为高压氧可以减少局部血流、改善缺血组织的代谢、增加组织氧气输送、减少脑水肿、保护神经元等,减小梗死体积、减少出血性转化的发生,同时具有一定程度的神经保护机制,被广泛运用于缺血再灌注疾病之中^[22]。研究表明^[23]:在常规局灶性脑缺血大鼠中,高压氧治疗可以阻滞急性脑梗死的发展。这说明增加高压氧治疗,能够有效改善急性脑梗死患者神经功能,提高治疗效果,降低复发率,多数研究也支持高压氧治疗在脑梗死患者中的应用^[24]。

3.1 高压氧在急性脑梗死患者中的治疗方法 给予患者面罩吸氧,调整医用高压氧舱压力,压强设为0.2 MPa,加压时间调整为20 min,在压力稳定后吸纯氧,半小时后暂歇10 min,中途可吸压缩空气,休息后再次吸纯氧半小时。结束治疗,等待舱内压力回归正常水平,时间约为5 min,再缓慢出舱。此外,在高压氧舱内,急性脑梗死患者可以接受生命体征监测,进行降低血脂、降低颅内压、抗血小板聚集、调节电解质平衡、改善脑水肿等治疗措施。

3.2 高压氧在急性脑梗死患者中的具体作用 高压氧可以透过血脑屏障,保护神经组织,同时加速脑组织损伤后的记忆功能、运动功能恢复,促进神经功能的恢复。高压氧也可以提高氧分压,缓解病灶区氧供给状况。而研究提到^[25]:血清中血管生成素-2(Ang-2)是一种分泌性细胞因子,主要在内皮细胞特异性受体、酪氨酸酶受体2结合中发生作用,血管内皮生长因子(VEGF)则是参与血管形成的关键性因子,亦是内皮细胞中唯一生长因子,对血管形成及重建意义重大。高压氧治疗则能显著提高VEGF、Ang-2水平,增加血管的通透性,促进新生血管的生成。

另研究表明^[26]:高压氧具备 α -肾上腺素样的作用,可以减少局部的血容量,收缩血管,缓解对脑组织神经的损害,减轻脑水肿,改善患者的神经功能。高压氧还能改善细胞膜通透性,增加纤维蛋白溶解酶的活性及吞噬细胞的活力,产生大量胶质纤维修复受损组织,同时加速水肿的吸收和病灶的清除,修复缺损神经组织,从而发挥神经保护作用,改善急性脑梗死患者病情,对机体具有良好促进作用。

此外,高压氧治疗有利于缓解氧化应激反应,改善脑组织

缺氧、脑细胞坏死问题,有效增加血氧弥散度,确保氧化-抗氧化系统恢复平衡。高压氧更能快速增加患者脑组织内的氧含量、氧储量,恢复脑血液循环,促进血管再生,对神经功能恢复具有一定程度的积极影响^[27]。

3.3 高压氧在降低脑梗死后出血性转化中的应用 脑梗死后出血性转化是急性脑梗死引发的梗死范围内血液外渗,一旦发生会导致脑梗死患者预后不佳,甚至死亡。不过,有研究指出:炎性小体在脑梗死后出血性转化中占据着一定作用,高压氧预处理能改善神经功能损伤、减少出血转化率^[28]。但关于高压氧是否可以降低潜在的脑梗死后出血性转化风险,还需要进一步的研究证明。

4 结 语

近年来,随着人们生存压力逐渐增大,生活习惯及生活环境逐渐改变,各种脑血管疾病发病率逐年升高。有关报道显示,我国脑血管疾病发病率逐渐上升,其中急性脑梗死更为常见。该病病情凶险,具有起病急且病死率高、预后差的特点,患者往往伴偏瘫、痴呆等症状^[29-30]。此外,急性脑梗死主要是由于局部脑组织缺氧、缺血病变坏死,导致患者语言、行动功能障碍,是中枢神经系统常见疾病。该病症好发于中老年人群,临床表现多为头痛、头晕、恶心呕吐、耳鸣等症状,甚至出现生活不能自理,严重影响患者的生活质量。治疗方面,多采用抗凝、溶栓、抗血小板聚集、康复锻炼等常规治疗,但疗效有待进一步提升^[31-32]。

高压氧则是指超过常压的情况下,吸入高浓度氧、纯氧治疗相关疾患及缺氧性疾病的医疗方法^[33]。研究提到:高压氧是治疗急性脑梗死的主要方法,可以对患者脑组织进行补氧,缓解脑组织因血管栓塞造成的大脑缺氧状况,稳定患者生命体征。高压氧治疗还可以加速对脑组织梗死区域的氧气供应,增加患者脑血管内血氧压力,控制患者缺氧性脑损伤,提升脑血管代谢速率,从而有效改善缺血、缺氧及脑神经损伤症状,促进患者神经功能恢复^[34]。研究亦指出:高压氧治疗下血氧分压急剧升高,组织间氧分压大幅增高,血氧弥散距离成倍增加,可以明显改善患者的神经功能,有效减轻脑水肿,能够起到一定脑保护作用^[35]。Abdelhamid等^[36]研究也提及:高压氧治疗是一种安全的方法,可以降低急性脑梗死患者致死率。

迄今为止,高压氧医学的有效性已在亚急性到慢性治疗状态中得到证明,未来的研究是必要的,治疗时需要考虑到高质量的临床研究,以期确保高压氧在临床环境中最合适的治疗时间窗内进行。除此之外,还需要全面运用各种医疗手段,采取适当预防措施,实施综合治疗措施,做到让患者顺利康复。

参考文献

[1] Xu W, Xie N, Zhang C, *et al.* Imaging characteristics and pathogenesis of intracranial artery stenosis in patients with acute cerebral infarction[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2018, 15(5): 4564-4570.

[2] 薛亚妮, 刘 瑞, 陈 彭, 等. 依达拉奉注射液联合阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死临床疗效观察[J]. *陕西医学杂志*, 2021, 50(6): 731-734.

[3] 尤晓涵, 杨 森, 明霞光, 等. 盐酸川芎嗪注射液联合丁苯

酞软胶囊治疗急性脑梗死疗效及对患者血液流变学影响[J]. *陕西中医*, 2020, 41(6): 743-745, 757.

[4] Li G, Han C, Xia X, Yao S. Relationship of uric acid, C-reactive protein, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with acute cerebral infarction[J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2021, 67(11): 1639-1643.

[5] Zuo L, Zhan Y, Liu F, *et al.* Clinical and laboratory factors related to acute isolated vertigo or dizziness and cerebral infarction[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(9): e01092.

[6] Yamamoto N, Satomi J, Yamamoto Y, *et al.* Risk factors of neurological deterioration in patients with cerebral infarction due to large-artery atherosclerosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(8): 1801-1806.

[7] Perez MF, Ongkeko Perez JV, Serrano AR, *et al.* Delayed hyperbaric intervention in life-threatening decompression illness[J]. *Diving Hyperb Med*, 2017, 47(4): 257-259.

[8] Zhai X, Lin H, Chen Y, *et al.* Hyperbaric oxygen pre-conditioning ameliorates hypoxia-ischemia brain damage by activating Nrf2 expression in vivo and in vitro[J]. *Free Radical Research*, 2016, 50: 454-466.

[9] 林 丹, 张春素. 小牛血清去蛋白注射液联合高压氧对急性脑梗死的治疗效果和神经功能的影响[J]. *江苏医药*, 2018, 44(5): 505-508.

[10] Rütük FK. Current approach to hyperbaric oxygen therapy [J]. *Istanbul Med J*, 2020, 21(4): 234-241.

[11] Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 2: Application in disease[J]. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2010, 20(3): 289-297.

[12] Deng ML, Zhang QW, Huang YK, *et al.* Integration and optimization for a PEMFC and PSA oxygen production combined system[J]. *Energy Convers Manage*, 2021, 236(5): 114062.

[13] Hyldegaard O, Hedetoft M. Hyperbaric oxygen therapy [J]. *Ugeskr Laeger*, 2020, 182(44): V06200463.

[14] Cadario R, Longoni C, Morewedge CK. Understanding, explaining, and utilizing medical artificial intelligence[J]. *Nat Hum Behav*, 2021, 5(12): 1636-1642.

[15] Fang Z, Feng Y, Li Y, *et al.* Neuroprotective autophagic flux induced by hyperbaric oxygen preconditioning is mediated by cystatin C[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(2): 336-346.

[16] 许红飞, 王春鲜, 刘艳春. 颅脑损伤并发肺部感染的病原菌分布、药物敏感试验结果及高压氧联合支气管肺泡灌洗的治疗效果[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(7): 788-791.

[17] Li J, Liu W, Ding S, *et al.* Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against brain ischemia reperfusion injury by upregulation of antioxidant enzymes in rats[J]. *Brain Res*, 2008, 1210: 223-229.

- [18] Ouahmane Y, Hattimy FE, Soulaymani A, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy in carbon monoxide poisoning in Moroccan patients[J]. *Acta Neurol Belg*, 2023, 123(1): 139-143.
- [19] Thiankhaw K, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. The effects of hyperbaric oxygen therapy on the brain with middle cerebral artery occlusion[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 1677-1694.
- [20] Lippert T, Borlongan CV. Prophylactic treatment of hyperbaric oxygen treatment mitigates inflammatory response via mitochondria transfer [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(8): 815-823.
- [21] Ding P, Ren D, He S, *et al.* Sirt1 mediates improvement in cognitive defects induced by focal cerebral ischemia following hyperbaric oxygen preconditioning in rats[J]. *Physiol Res*, 2017, 66(6): 1029-1039.
- [22] Hentia C, Rizzato A, Camporesi E, *et al.* An overview of protective strategies against ischemia/reperfusion injury: The role of hyperbaric oxygen preconditioning [J]. *Brain Behav*, 2018, 8(5): e959.
- [23] Xu J, Zhang Y, Liang Z, *et al.* Normobaric hyperoxia retards the evolution of ischemic brain tissue toward infarction in a rat model of transient focal cerebral ischemia[J]. *Neurol Res*, 2016, 38(1): 75-79.
- [24] Hu W, Chao Y, Geng X. Neuroprotective strategies for patients with acute myocardial infarction combined with hypoxic ischemic encephalopathy in the ICU[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2017, 58(6): 427-431.
- [25] 董海燕, 吕莉丽, 章艳, 等. 高压氧联合康复训练对急性脑梗死患者血清 Ang-2、VEGF 及神经功能的影响[J]. *医学临床研究*, 2018, 35(11): 2269-2271.
- [26] 董治燕, 杨增焯, 高晓嵘. 高压氧对急性脑梗死患者的疗效及其对神经功能、血氧饱和度及 M-CSF、ox-LDL、sICAM-1 水平的影响[J]. *心血管康复医学杂志*, 2019, 28(6): 56-59.
- [27] 夏祝叶, 胡兰兰, 姜丽静, 等. 高压氧治疗急性脑梗死的临床观察[J]. *血栓与止血学*, 2022, 28(3): 361-363.
- [28] Guo ZN, Xu L, Hu Q, *et al.* Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates hemorrhagic transformation through reactive oxygen species/thioredoxin-interacting protein/Nod-like receptor protein 3 pathway in hyperglycemic middle cerebral artery occlusion rats[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(6): e403-411.
- [29] Lin ZJ, Qiu HY, Tong XX, *et al.* Evaluation of efficacy and safety of reteplase and alteplase in the treatment of hyper-acute cerebral infarction [J]. *Bioscience Reports*, 2018, 38(1): 30-33.
- [30] 廖涛, 刘超. 触珠蛋白与急性脑梗死患者病情程度及预后相关性分析[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(10): 1292-1295.
- [31] 仇珺, 林生君, 王胜芳, 等. 通腑通络开窍汤治疗急性脑梗死疗效及对患者髓鞘碱性蛋白、可溶性细胞间黏附分子-1 和神经元特异性烯醇化酶的影响[J]. *陕西中医*, 2021, 42(5): 586-589.
- [32] Ohshima T, Yamamoto T, Goto S, *et al.* Crevice sign as an indicator of plaque laceration associated with postoperative severe thromboembolism after carotid artery stenting: A case report [J]. *Nagoya J Med Sci*, 2017, 79(4): 559-564.
- [33] Feng JJ, Li YH. Effects of hyperbaric oxygen therapy on depression and anxiety in the patients with incomplete spinal cord injury (a STROBE-compliant article) [J]. *Medicine*, 2017, 96(29): e7334.
- [34] 周宏, 叶淑萍, 王丽靖. 高压氧治疗中老年急性脑梗死的临床疗效及对患者巨噬细胞集落刺激因子、氧化修饰低密度脂蛋白、可溶性细胞黏附因子-1 的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(3): 9-11, 15.
- [35] Chen CH, Chen SY, Wang V, *et al.* Effects of repetitive hyperbaric oxygen treatment in patients with acute cerebral infarction: A pilot study [J]. *Scientific World Journal*, 2012, 2012: 694703.
- [36] Abdelhamid N, Farooq S, Sarraj A. Acute ischemic stroke in a young woman with no known risk factors [J]. *WMJ*, 2018, 117(1): 42-44.

(收稿: 2023-03-29)