

· 临床研究 ·

不同时间窗高压氧治疗对脊髓损伤患者疗效的影响

黄怀 陈辉强 古菁 虞容豪

【摘要】目的 观察不同时间窗高压氧治疗对脊髓损伤 (SCI) 患者疗效的影响。**方法** 共选取 284 例 SCI 患者, 将其随机分为高压氧治疗组 (HBO 组) 及对照组。2 组均给予常规处理 (包括脱水剂、神经营养药物、康复训练、针灸以及对症支持治疗等), HBO 组患者在此基础上于不同时间窗 (SCI 发生 8 h 以内、8 h ~ 1 d、1 d ~ 1 周、1 周以上) 分别辅以 HBO 治疗。于治疗前、治疗 3 个月后分别采用美国脊髓损伤协会 (ASIA) 评分及 Barthel 指数对患者脊髓功能及日常生活活动 (ADL) 能力进行评定。**结果** 在 SCI 发生 8 h 内开始治疗, 2 组患者脊髓感觉、运动功能及 ADL 能力均较治疗前显著改善 ($P < 0.01$), 2 组间疗效差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在 SCI 发病 24 h 内或 1 周内开始治疗, 2 组患者脊髓功能、ADL 能力亦较治疗前获得一定程度改善 ($P < 0.05$), 但均明显不及发病 8 h 内开始治疗的患者 ($P < 0.05$); 且此时 HBO 组疗效显著优于对照组 ($P < 0.05$); 在 SCI 发病 1 周后开始治疗, 发现 2 组患者脊髓功能及 ADL 能力均无明显改善 ($P > 0.05$)。**结论** 于 SCI 发病早期 (< 8 h) 辅以 HBO 治疗, 能显著改善患者脊髓功能及 ADL 能力, 其疗效明显优于其它时间窗治疗。

【关键词】 脊髓损伤; 高压氧; 治疗时间窗; 疗效

Therapeutic window for the use of hyperbaric oxygen therapy in patients with spinal cord injury HUANG Huai*, CHEN Hui-qiang, GU Jing, YU Rong-hao. * Department of Hyperbaric Oxygen, Guangzhou General Hospital of the Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China

【Abstract】Objective To compare the therapeutic effects of hyperbaric oxygen (HBO) therapy at different time points on patients with spinal cord injury. **Methods** A total of 284 cases of spinal cord injury (SCI) were divided into an HBO group and a control group. The control group was treated with routine interventions (including a dehydrator, medication for neurotrophs, rehabilitation management, acupuncture and supportive treatment). The HBO group was treated with HBO in addition to the routine treatments, initiated at different time points after onset of SCI (from less than 8 hours to longer than 1 week). All of the patients were evaluated in terms of scores on the American Spinal Cord Injury Association (ASIA) assessment and Barthel's index (BI) before and after treatment. **Results** Both groups had excellent effects when the treatment was initiated within the first 8 hours after the onset of SCI. There was no significant difference between the two groups. Average ASIA and BI scores in both groups improved significantly within the first 24 hours, and over the 1st week after the onset of SCI. The recovery of neurological function and ability in the activities of daily living (ADL) was significantly better when HBO treatment was initiated within 8 hours after SCI compared with that initiated after 24 hour and 1 week. The therapeutic effects in the HBO group patients were significantly better than in the control group when HBO was initiated at 8 and 24 hours after onset of SCI. Neither the HBO group nor the control group had significant further improvement in ASIA scores or ADL performance when treatments initiated after 1 week. **Conclusions** HBO can significantly improve neurological function and ADL performance after SCI if it is administered within 1-8 hours.

【Key words】 Spinal cord injury; Hyperbaric oxygen; Therapeutic windows; Curative effects

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 是中枢神经系统严重创伤, 其致残率及致死率均较高, 对患者及家庭均造成严重伤害, 并且 SCI 患者多为青壮年, 在很大程

度上加重了社会负担。由于 SCI (特别是继发性损伤) 的病理改变较复杂, 临床治疗疗效不甚理想。高压氧 (hyperbaric oxygen, HBO) 除能调节机体功能外, 其对受损中枢神经系统的治疗作用越来越受到人们关注。相关基础实验及临床研究均表明, HBO 可通过多种途径阻止或逆转 SCI 后病理改变, 促进神经元修复、再生, 有助于 SCI 患者脊髓功能恢复^[1-2]。本研究在常规处理 SCI 患者基础上辅以 HBO 治疗, 并分析、对比不

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.06.009

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (9151001002000005)

作者单位: 510010 广州, 广州军区广州总医院高压氧科 (黄怀、古菁、虞容豪); 南方医科大学南方医院创伤骨科 (陈辉强)

同时时间窗 HBO 干预对疗效的影响,以更好地指导临床应用 HBO 治疗 SCI 患者。现报道如下。

资料与方法

一、资料与分组

共选取 2007 年 6 月至 2009 年 6 月间我院及广州南方医院收治的 SCI 患者 284 例,患者入选标准如下:均由外伤引发急性 SCI;躯干及肢体自发性疼痛;损伤节段以下存在不同程度传导束型感觉功能障碍;四肢弛缓性瘫痪或痉挛性瘫痪;大小便功能障碍等;SCI 诊断结果均经影像学检查(X 线片/CT/MRI)或手术证实。患者排除标准如下:由感染或退行性变诱发 SCI;有高血压、心脏病或糖尿病等基础性病变;有脑出血、脑梗死病史;脊髓受伤同时伴有脑损伤;合并有其它神经系统疾病等。采用随机数字表法将入选患者分为 HBO 组及对照组,2 组患者一般情况及病情详见表 1,表中数据经统计学比较,发现 2 组患者性别、年龄、发病至治疗时间、损伤节段以及美国脊髓损伤协会(American Spinal Injury Association, ASIA)评级组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

2 组患者入院后均给予积极治疗,其中脊髓受压患者行前/后路减压+内固定手术处理,无脊髓受压但存在脊柱不稳者则根据其力线情况、损伤节段及经济能力综合考量,分别选用内固定术、支具保护、牵引等方法促进脊柱稳定性恢复;于 SCI 患者早期阶段给予甲基强的松龙冲击治疗;待急性期 SCI 患者病情稳定后给予脱水剂(如甘露醇)、神经营养药物(如神经节苷脂)、康复训练(包括关节被动运动、主动肌力训练、平衡步态训练等)、针灸以及对症支持治疗。HBO 组患者则在上述基础上于不同时间窗(SCI 发生 8 h 以内、8 h~1 d、1 d~1 周、1 周以上)分别辅以 HBO 治疗,采用多人空气加压舱,康复医师随患者一同入舱为其提供监护,HBO 治疗压力 0.2 MPa(2 ATA),患者戴面罩吸纯氧 40 min×2 次,中间休息时改吸舱内空气 10 min,加压及减压时间各 20 min,每次 HBO 治疗共持续 130 min,每日治疗 1 次,治疗 10 次为 1 个疗程。

三、疗效评定标准

于治疗前及治疗 3 个月后由专人采用 ASIA 评分及 Barthel 指数分别对患者脊髓功能及日常生活活动

(activities of daily living, ADL) 能力进行评定。ASIA 评分包括:①感觉功能评分,即检查患者身体两侧各 28 处皮节(脊髓后根支配的皮肤区域)关键点功能,包括两侧针刺觉(采用一次性安全针进行检查)及轻触觉(采用棉花絮进行检查),按 3 个等级对检测结果进行评分,0 分表示感觉功能缺失或不能区别钝性或锐性刺激,1 分表示部分功能障碍,包括感觉过敏,2 分表示感觉功能正常,满分为 224 分;②运动功能评分,即由上而下逐个检查患者身体两侧 10 个肌节中的关键肌肌力,采用徒手肌力检查法(manual muscle test, MMT),肌力得分与 MMT 评级相同,分值范围为 0~5 分,患者身体每侧最高得分为 50 分,满分为 100 分。Barthel 指数评定内容包括进食、洗澡、修饰(如洗脸、梳头、刷牙、刮脸)、穿衣、控制大小便、上厕所、床椅转移、行走、上下楼梯等项目,满分为 100 分,分数越高代表患者功能障碍程度越轻。

四、统计学分析

本研究所得计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 13.0 版统计学软件包进行数据分析,2 组治疗前后及组间比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗前后 2 组患者脊髓功能比较

治疗前后 2 组患者脊髓功能评分详见表 2,表中数据显示,治疗前 2 组患者 ASIA 感觉及运动功能评分组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);在 SCI 发生 8 h 内接受治疗的患者,其 ASIA 感觉及运动功能评分均较治疗前明显改善($P < 0.01$),但上述指标组间比较,发现差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示在 SCI 发生 8 h 内介入 HBO 或常规治疗均可显著改善 SCI 患者脊髓功能;在 SCI 发生 24 h 内及 1 周内接受治疗的 2 组患者,其脊髓功能评分亦较治疗前显著改善($P < 0.05$);组间治疗后比较,发现 HBO 组 ASIA 感觉及运动功能评分均显著优于对照组,组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$);在发病 1 周后接受治疗的 2 组患者疗效均较差,其脊髓功能均无明显改善($P > 0.05$)。分别对 HBO 组及对照组不同时间窗干预疗效进行组内比较,发现于 SCI 发病 8 h 内接受治疗的 2 组患者其脊髓功能恢复情况均显著优于其它各时间窗

表 1 2 组患者一般资料及病情比较

组 别	例数	性别(例)		年龄(岁)	发病至治疗时间(例)				损伤节段(例)				ASIA 评级(例)			
		男	女		<8 h	8 h~1 d	1 d~1 周	>1 周	颈段	胸段	腰段	骶尾段	A 级	B 级	C 级	D 级
HBO 组	142	73	69	36.6±12.1	35	36	36	35	28	42	64	8	10	32	40	60
对照组	142	70	72	35.2±11.9	34	37	35	36	26	43	67	6	12	31	43	56

表 2 不同时间窗介入治疗对 2 组患者脊髓功能及 ADL 能力的影响(分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	治疗时间窗	例数	ASIA 感觉评分		ASIA 运动评分		Barthel 指数评分	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HBO 组								
	<8 h	35	90.21 ±11.36	192.53 ±21.62 ^b	36.21 ±11.16	68.23 ±18.32 ^b	34.23 ±6.32	78.54 ±13.87 ^b
	8 h~1 d	36	91.62 ±15.64	161.35 ±18.26 ^{ac}	35.87 ±11.28	62.45 ±20.37 ^{ac}	32.78 ±7.83	61.54 ±11.57 ^{ac}
	1 d~1 周	36	91.35 ±16.26	136.21 ±17.53 ^{ac}	37.13 ±11.45	55.50 ±21.11 ^{ac}	33.29 ±8.21	50.54 ±12.35 ^{ac}
	>1 周	35	92.57 ±16.63	98.59 ±14.65	37.55 ±11.18	39.36 ±19.67	33.87 ±7.56	36.54 ±11.21
对照组								
	<8 h	34	91.59 ±14.54	193.56 ±17.73 ^b	35.94 ±11.12	66.70 ±21.33 ^b	33.87 ±7.85	79.65 ±14.25 ^b
	8 h~1 d	37	92.83 ±16.34	138.57 ±21.32 ^a	36.63 ±11.35	53.25 ±20.54 ^a	34.62 ±8.12	62.54 ±12.36 ^a
	1 d~1 周	35	90.92 ±14.35	116.53 ±18.18 ^a	37.76 ±11.32	45.38 ±21.32 ^a	34.56 ±8.46	48.54 ±13.48 ^a
	>1 周	36	91.84 ±12.24	97.74 ±14.23	36.68 ±11.28	40.52 ±19.35	33.57 ±8.77	35.54 ±13.58

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.05$

治疗组($P < 0.05$)。

二、治疗前后 2 组患者 Barthel 指数评分比较

治疗前后 2 组患者 Barthel 指数评分结果详见表 2,表中数据显示,治疗前 2 组患者 Barthel 指数评分组间差异无统计学意义($P > 0.05$);于 SCI 发生 8 h 内开始治疗的 2 组患者,其 Barthel 指数评分均较治疗前显著改善($P < 0.01$),并且组间差异无统计学意义($P > 0.05$),提示在 SCI 发生 8 h 内介入 HBO 或常规治疗均可显著改善 SCI 患者 ADL 能力;在 SCI 发生 24 h 内及 1 周内开始治疗的 2 组患者,其 Barthel 指数评分亦较治疗前明显改善($P < 0.05$);组间治疗后比较,发现 HBO 组 Barthel 指数评分均明显优于对照组($P < 0.05$);在 SCI 发病 1 周后开始治疗的 2 组患者其 ADL 能力均无明显改善($P < 0.05$)。分别对 HBO 组及对照组不同时间窗干预疗效进行组内比较,发现于 SCI 发病 8 h 内接受治疗的 2 组患者其 ADL 能力均显著优于其它各时间窗治疗组($P < 0.05$)。

讨 论

目前临床研究发现,SCI 损伤机制主要包括原发性机械损伤及由此诱发的附加损伤(即继发性损伤)。针对 SCI 发病机制,临床通常采用以下 3 类方法治疗:①解除外部因素对脊髓的持续损伤作用,避免脊髓损伤区域进一步扩大,包括手术减压、脱水剂治疗等;②于 SCI 急性期阶段通过阻断或局限继发性病理反应,保护残存的神经轴突或神经元不再遭受二次损伤,避免 SCI 后病情进一步发展,如给予甲基强的松龙、钙通道拮抗剂、纳洛酮等药物治疗,或予以局部低温保护、人工高压灌流等;③于 SCI 慢性期阶段促进患者神经组织再生及修复,包括应用各种神经营养药物、细胞移植、基因干预或 HBO 治疗等。

目前 HBO 在临床各治疗领域中的应用越来越广泛。大量基础研究表明,HBO 可通过多种途径阻止或逆转 SCI 后病理改变,促进受损脊髓功能恢复^[12]。

Asamoto 等^[3]通过临床对照研究发现,HBO 可迅速纠正脊髓受损区缺氧状态,降低椎管内压力,减轻组织水肿,对 SCI 患者有确切疗效;另有研究报道,HBO 降低机体氧化应激反应是其发挥疗效的基础^[4-5],但 HBO 治疗 SCI 的确切机制尚未完全阐明。综合目前相关文献资料,HBO 可能通过维持神经细胞能量代谢^[6]、抑制神经元凋亡^[7]、增强感觉及运动神经元活性^[8]、影响线粒体功能^[9-10]、提高碱性成纤维生长因子及神经生长相关蛋白表达等途径^[11],从而对受损脊髓发挥治疗作用。

本研究于 SCI 患者发病后不同时间窗(SCI 发生 8 h 以内、8 h ~ 1 d、1 d ~ 1 周、1 周以上)介入 HBO 辅助治疗,发现疗效间有较大差异,如在 SCI 发病 8 h 内开始治疗,则患者脊髓功能及 ADL 恢复程度较好;伤后超过 1 周再介入 HBO 治疗,则患者病情无明显改善。造成上述结果可能与 HBO 在 SCI 后不同阶段其作用靶点不同有关。SCI 病理改变主要包括原发性损伤导致的脊髓缺血、缺氧,以及由继发性损伤诱发的内环境失衡、微循环障碍、水肿、电解质和能量代谢紊乱等,最后导致神经元凋亡或坏死。

在 SCI 发病 8 h 内介入 HBO 治疗,HBO 能通过提高患者动脉血氧分压及组织氧储量,增加毛细血管内血氧弥散距离,迅速改善受损脊髓缺氧状态;同时 HBO 还能扩张机体动脉,加快血流速度,增加脊髓供血,从而纠正 SCI 后脊髓受损部位缺血、缺氧状态。在该阶段介入 HBO 治疗,可对脊髓原发损伤灶神经元起到直接保护作用,同时还能阻断 SCI 后续“瀑布式”病理改变,避免神经元进一步损伤,为神经功能恢复奠定良好基础。于 SCI 发病 8 ~ 24 h 期间介入 HBO 治疗,其治疗效果相对不及 SCI 发病 8 h 内接受治疗的 2 组患者,此时 HBO 主要治疗机制如下:①抑制自由基产生,加快自由基清除,减少缺血-再灌注对脊髓组织的损伤;②减少白细胞聚集及黏附,降低血液黏度,同时增加脊髓组织供血,改善脊髓损伤部位微循环;③加强有氧代谢,阻

断脊髓受损区无氧代谢,防止局部酸中毒,同时收缩脊髓受损部位血管,从而发挥增加能量供给、改善微环境、减轻脊髓水肿等作用。在此阶段介入 HBO 治疗,可局限脊髓继发性损伤区域,避免损伤加剧;但由于此时脊髓原发损伤灶已发生不可逆性变性、坏死,部分神经元已失去传导功能,而且 HBO 改善脊髓受损区微环境需要一定时间,故患者神经功能出现部分丧失,HBO 疗效受到一定程度影响。于 SCI 发病 24 h ~ 1 周内介入 HBO 治疗,HBO 能通过调节神经生长因子、肿瘤坏死因子- α 、热休克蛋白、即刻早期基因、碱性成纤维细胞生长因子、神经营养因子-3 等表达^[12-15],抑制脊髓神经元凋亡;同时促进成纤维细胞转化,使脊髓受损灶毛细血管迅速再生,建立侧支循环;另外 HBO 还可抑制机体淋巴细胞免疫功能,减少神经纤维化形成的瘢痕组织,为神经轴突再生及神经传导功能恢复提供有利条件。由于此时脊髓原发损伤灶部分神经元已坏死,继发性损伤导致更多神经元失去传导功能,在此阶段进行 HBO 治疗,其主要目的是保护未变性坏死的神经元,同时促进侧支循环建立及减少瘢痕组织形成,为再生神经元形成完整传导通路提供必要条件。于 SCI 远期(如发病 1 周以后)介入 HBO 治疗,HBO 则主要对患者内源性干细胞进行调控,诱导具有传导功能的神经元增殖,以替代坏死的脊髓神经元,从而促进神经功能恢复,其可能机制包括:HBO 改善脊髓受损区内环境,促进机体内源性神经干细胞增殖及分化^[16],抑制内源性神经干细胞凋亡^[17],诱导神经干细胞向 SCI 病灶迁移^[18],替换死亡或失去功能的神经元,从而改善 SCI 患者脊髓功能;但由于机体内源性神经干细胞数量有限,而且其增殖、分化、迁移受诸多因素限制,故在 SCI 发生 1 周后进行 HBO 治疗,患者病情通常无明显改善。

综上所述,对于 SCI 患者,无论选用常规治疗或是辅以 HBO 干预,均应尽量在伤后 8 h 内开始治疗,如果患者入院时已错过伤后 8 h 最佳时间窗,则治疗时应尽量辅以 HBO,以促使患者脊髓功能及 ADL 能力更好恢复。

参 考 文 献

- [1] Wail NS, Butler GJ, Beale J, et al. Hyperbaric oxygen in the treatment of patients with cerebral stroke, brain trauma, and neurologic disease. *Adv Ther*, 2005, 22: 659-678.
- [2] Li QB, Li JS, Zhang LF, et al. Preconditioning with hyperbaric oxygen induces tolerance against oxidative injury via increased expression of heme oxygenase-1 in primary cultured spinal cord neurons. *Life Sci*, 2007, 80: 1087-1093.
- [3] Asamoto S, Sugiyama H, Doi H, et al. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy for acute traumatic cervical spinal cord injury. *Spinal Cord*, 2000, 38: 538-540.
- [4] Niu KC, Lin MT, Chang CP. Hyperbaric oxygen improves survival in heat stroke rats by reducing multiorgan dysfunction and brain oxidative stress. *Eur J Pharmacol*, 2007, 569: 94-102.
- [5] Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol*, 2009, 106: 988-995.
- [6] Jon AB, Aristidis V, Daniel O, et al. The effects of hyperbaric oxygen on cellular proliferation and platelet-derived growth factor receptor expression in non-insulin-dependent diabetic fibroblasts. *Acad Emer Med*, 2001, 8: 518-519.
- [7] Paule H, Jean PC. Neuropsychological effects of hyperbaric oxygen therapy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2002, 44: 436-446.
- [8] Freiburger JJ, Suliman HB, Sheng H, et al. A comparison of hyperbaric oxygen versus hypoxic cerebral preconditioning in neonatal rats. *Brain Res*, 2006, 1075: 213-222.
- [9] Weber SU, Schewe JC, Hoeft A, et al. Hyperbaric oxygen induces lymphocyte apoptosis through a mitochondrial mechanism. *Crit Care Med*, 2006, 34: 33-34.
- [10] Dave KR, Prado R, Busto R, et al. Hyperbaric oxygen therapy protects against mitochondrial dysfunction and delays onset of motor neuron disease in Wobbler mice. *Neuroscience*, 2003, 120: 113-120.
- [11] Toshiyuki U, Kazuhiro S. Growth associated protein-43 mRNA expression in nucleus ambiguus motoneurons after recurrent laryngeal nerve injury in the rat. *Acta Otolaryngol*, 2003, 123: 292-296.
- [12] Vitarbo EA, Chatzipanteli K, Kinoshita K, et al. Tumor necrosis factor alpha expression and protein levels after fluid percussion injury in rats: the effect of injury severity and brain temperature. *Neurosurgery*, 2004, 55: 416-424.
- [13] Armstead WM, Hecker JG. Heat shock protein modulation of K-ATP and K-Ca²⁺ channel cerebrovasodilation after brain injury. *Am J Physiol*, 2005, 289: 1184-1190.
- [14] Michael DB, Byers DM, Irwin LN. Gene expression following traumatic brain injury in humans: analysis by microarray. *J Clin Neurosci*, 2005, 12: 284-290.
- [15] Quintana A, Giralt M, Rojas S, et al. Differential role of tumor necrosis factor receptors in mouse brain inflammatory responses in cryolesion brain injury. *J Neurosci Res*, 2005, 82: 701-716.
- [16] Thom SR, Bhople VM, Velazquez OC, et al. Stem cell mobilization by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290: 1378-1386.
- [17] Calvert JW, Yin W, Patel M, et al. Hyperbaric oxygenation prevented brain injury induced by hypoxia-ischemia in a neonatal rat model. *Brain Res*, 2002, 951: 1-8.
- [18] Goldstein LJ, Gallagher KA, Bauer SM, et al. Endothelial progenitor cell release into circulation is triggered by hyperoxia-induced increases in bone marrow nitric oxide. *Stem Cells*, 2006, 24: 2309-2318.

(修回日期: 2009-12-29)

(本文编辑: 易 浩)