

· 综述 ·

高压氧及其在中枢神经疾病治疗方面的进展

李红玲 房金勇 陈玉燕

高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)疗法是指机体处于高压(大于 1 个标准大气压)环境中,呼吸与环境等压的高压纯氧或高压混合氧,从而达到治疗疾病的目的。目前高压氧在临床各学科均得到广泛应用,且具有一定疗效。本文主要阐述高压氧近年来在中枢神经系统疾病方面的治疗进展。

高压氧的主要作用机制

在通常情况下,血氧含量是指血液中的氧气,包括实际与血红蛋白结合的氧和溶解在血浆中的氧。高压氧增加结合氧含量的能力有限,但可以提高溶解氧含量。如有研究发现,正常成人在静息状态下 100 ml、37℃ 动脉血中以物理状态溶解的氧约为 0.3 vol%,在 0.2~0.3 MPa 高压环境下,血浆内的物理溶解氧含量可高达 6.4 vol%;在常压下动脉段毛细血管内血氧分压可达 12 kPa,而在 0.25~0.30 MPa 高压环境下血氧分压可达 60~70 kPa^[1],可见高压氧能使血氧张力随氧分压增加而成倍提高。

Nemoto 等^[2-3]研究发现,人体大脑皮质毛细血管的有效弥散半径为 30 μm,相邻毛细血管的间距与弥散半径相当,当近侧毛细血管受损或因组织水肿使毛细血管间距增加时,则会降低组织内氧弥散能力;而在 0.3 MPa 高压下毛细血管的有效弥散半径可增加至 100 μm,这样有助于迅速纠正病灶区域缺血状态。NO 是一种血管内皮因子,也是由血管内皮细胞分泌的活性物质之一。高压氧能有效促进 NO 分泌,降低红细胞比容和纤维蛋白原含量,使红细胞变形能力增强,从而降低血小板活性,抑制其聚集,进一步降低血液黏度、改善微循环^[4]。

机体颅腔主要容纳脑组织、脑脊液和血液,其容积几乎不可改变。相关实验研究表明,高压氧可刺激正常血管平滑肌收缩,降低毛细血管通透性,保持血脑屏障完整性,可使脑血流量减少 20%~30%,从而有效缓解脑水肿、降低颅内压。由于受损血管对高浓度氧的敏感性降低,在高压氧环境下其血管平滑肌收缩性能远不及正常血管,所以在受损情况下表现为病灶组织血管相对扩张,血流量增加,这种“反盗血”现象有利于受损脑组织供血。例如有研究证明,在 0.2 MPa 高压氧环境下,机体椎-基底动脉血流量较常压下增加 18%,有利于改善脑供血及网状激活系统,促进脑干功能恢复,从而保证昏迷患者维持基本生命活动并加快其苏醒进程^[5]。

总之高压氧通过增加血氧含量、提高血氧分压、增加组织储氧量、增强毛细血管内氧的弥散能力、降低血液黏度、改善微循环等途径达到治疗目的、促进患者功能恢复。

高压氧在中枢神经疾病治疗方面的进展

一、缺血性脑卒中

早在 1965 年 Ingvar 等学者首次应用高压氧治疗缺血性脑卒中患者,并提出高压氧能有效改善脑缺血区域供氧状态,开辟了高压氧治疗缺血性脑疾病的新思路^[6]。目前研究发现高压氧治疗缺血性脑卒中的主要作用机制包括:高压氧可诱导超氧化物歧化酶表达,从而增强脑组织对自由基的清除作用;下调白细胞整合素、肿瘤坏死因子-α 等炎性因子水平,从而减轻脑缺血后炎症反应;促进脑组织中神经营养因子-3 合成,对缺血后受损神经元及轴突进行修复,诱导其增殖和分化;调控 Bcl-2 和 c-fos 基因表达,减轻缺血缺氧后神经细胞凋亡及后续脑组织坏死;同时高压氧还能够通过减少环氧化酶-2 和热休克蛋白-70 含量进一步抑制脑血栓形成,降低脑水肿对神经细胞的毒性作用^[7-10]。Velkamp 等^[11]研究发现高压氧有别于许多药物疗法的最大特点是,高压氧不仅可以透过血脑屏障,而且还能够促进因缺血而导致的受损血脑屏障修复;另外还有研究证实,缺血性脑卒中患者于超早期(发病 3 d 内)介入高压氧治疗疗效会更显著,但临床对此还未形成共识^[12]。

二、出血性脑卒中

目前有研究指出,急性脑水肿可进一步加重脑出血后脑损伤;而高压氧被认为是治疗蛛网膜下腔出血和脑水肿的有效手段。Ostrowski^[13-14]等通过给予蛛网膜下腔出血动物模型高压氧治疗,24 h 后发现该组大鼠死亡率较对照组明显降低,神经功能缺损症状亦相对好转;通过测定大脑皮质中编码还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH)细胞色素氧化酶 gp91,发现高压氧可有效减弱蛛网膜下腔出血后的脂质过氧化反应和 NADPH 氧化酶表达,抑制其活性而促使氧化应激程度减轻,对受损神经发挥保护作用,有利于神经功能恢复。

相关研究证实,高压氧预处理或脑出血后应用高压氧可明显减轻脑出血后脑水肿,尤其是脑出血后 24~72 h 期间脑水肿^[15-17],其作用机制可能与高压氧激活了热休克蛋白合成中起重要作用的核糖体蛋白 S6 激酶(protein 70 S6 kinase, p70 S6 K)有关,能上调血红素氧化酶表达,激活丝蛋白分裂素激酶,降低血清黏附因子,促进低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达,从而抑制出血后炎症反应和细胞凋亡,减轻脑水肿,加快血肿吸收,促进微血管新生,维持血脑屏障完整性,继而对出血脑组织发挥治疗作用。通常高压氧预处理时间不能少于 5 d,否则达不到减轻脑水肿的目的^[15]。但同时也有学者指出,高压氧可减轻早期血肿周围脑水肿,但不能减轻凝血酶毒性导致的水肿,甚至认为在血肿消散后进行高压氧治疗是有害的,可以加重由铁离子诱导的脑水肿等^[17]。

临床上总体认为高压氧治疗脑出血疗效肯定,而且高压氧治疗介入时间越早则疗效越好;另外对脑出血后手术患者选择性应用高压氧治疗也是有益的,能进一步改善患者术后疗效^[17, 18-20]。

三、创伤性颅脑损伤

目前国内外研究发现高压氧在治疗创伤性颅脑损伤中具有重要作用,可明显降低重型颅脑损伤患者的病死率及致残率。创伤性颅脑损伤直接导致脑组织不同程度损伤,包括局部神经元坏死、脑实质出血、局部脑血管痉挛引起的微循环障碍等一系列改变^[21];而受损神经元所产生的有害物质及红细胞毒性作用将加剧脑组织继发性损伤,导致脑水肿加重。大量临床及动物实验证实,高压氧(1.5~2.8 ATA,100%纯氧,持续作用45~60 min)可通过影响凋亡因子表达而抑制神经元在继发性损伤中的凋亡,降低基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达,刺激神经细胞合成神经营养因子,加快神经损伤修复进程,促进患者早日清醒及改善预后;并且高压氧在减轻颅脑损伤所致的脑水肿、降低颅内压方面疗效也非常显著^[22-25]。

高压氧治疗重型创伤性颅脑损伤是一个累积过程。如有研究指出,单次高压氧治疗可明显减轻脑水肿,但一般需在脑外伤后12 h内介入高压氧治疗才有显著疗效;如超过该时间窗范围需介入多次高压氧治疗才能达到相同疗效^[26-27]。总之在创伤性颅脑损伤治疗中高压氧较其他治疗手段更具有独特优势,而且在治疗中也未发现患者有肺部及脑部氧中毒现象^[25,27]。

四、一氧化碳中毒迟发性脑病

急性一氧化碳中毒后迟发性脑病是一种预后不良的严重疾病,患者主要表现包括精神症状、认知障碍、无动性缄默、二便失禁、共济失调步态和锥体外系症状(如舞蹈症、肌张力障碍)等。其发病机制目前认为:大脑白质因位于大脑中动脉末端,其毛细血管数量和侧支循环相对较少,在一氧化碳中毒后其对缺血缺氧的耐受性较差,易在白质内形成微栓子;其次一氧化碳中毒可引起自身免疫反应,导致白质内有髓神经纤维脱髓鞘;还有学者指出,一氧化碳中毒能够使脑组织中血小板黏附性及聚集性增强、增加海马神经元凋亡、抑制一氧化氮合成酶分泌等^[4]。

目前研究表明,高压氧能有效增加氧弥散距离及组织储氧量,迅速缓解脑组织缺血、缺氧状况,促进侧支循环建立及毛细血管生成,在治疗急性一氧化碳中毒后迟发性脑病方面具有显著疗效^[28]。Brvar等^[29]通过测定大鼠海马组织中神经元凋亡数量及凋亡蛋白表达水平,发现高压氧能够延迟一氧化碳中毒引起的迟发性脑病,减少神经元凋亡数量,其治疗效果具有时间依从性,以一氧化碳中毒后3~5 h内介入高压氧治疗疗效较佳。目前一项针对高压氧的Meta分析结果显示,虽然现存研究尚不能直接证实高压氧能减轻一氧化碳中毒导致的神经损伤,但临床上高压氧仍是治疗迟发性脑病的最佳选择之一^[30]。

五、脊髓损伤

脊髓损伤除了直接损伤外,还包括损伤后的二次损伤。目前临床对于脊髓损伤患者尚无特效治疗手段,但理论上可尽量减少或避免二次损伤的发生。脊髓损伤后的二次损伤包括:损伤部位炎症反应以及由于出血引起的氧化应激反应和细胞毒性引起的细胞水肿、崩解等^[31]。相关基础及临床研究均证实,高压氧对脊髓损伤患者的功能恢复具有重要作用,其治疗机制包括:高压氧可改善由于水肿而导致的脊髓缺氧状态并能调节微循环,促进毛细血管再生;降低损伤部位丙二醛水平以及白介素-1和肿瘤坏死因子表达,增强超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶(catalase, CAT)活性,同时上调胶质细胞源性神经营养因子(glial cell-de-

rived neurotrophic factor, GDNF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)以及白介素10表达等,从而达到治疗目的^[32-33]。

近年来关于高压氧预处理治疗脊髓损伤的研究日渐增多。有实验研究表明,不少于5 d的高压氧预处理可以通过抑制脊髓前角运动神经元凋亡,减轻脊髓损伤后数小时内诱发的氧化应激反应以及促进脊髓损伤后过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferateive activateed receptor- γ , PPAR- γ)表达,从而发挥对脊髓损伤的治疗作用^[34-35]。还有研究报道,高压氧联合神经干细胞移植治疗脊髓损伤具有协同作用,可通过促进脊髓损伤处移植神经干细胞的存活而进一步增强脊髓损伤大鼠肢体运动功能及神经传导功能恢复^[36]。相关临床研究也指出,高压氧治疗脊髓损伤是一种安全有效的治疗手段,建议高压氧治疗应在脊髓损伤后3 d内开始,且治疗次数以超过30次为宜,能有效促进脊髓损伤功能恢复,降低致残率,明显提高康复疗效^[37]。

展 望

高压氧作为一门新兴学科,其发展速度较其他学科相对迟缓,究其原因除了经济效益不高、研究不够深入外,同时还存在人们对高压氧不了解或对其治疗范围及效果质疑等因素。但多年来研究结果证明,高压氧对许多疾病都具有显著治疗效果,不仅在中枢神经系统疾病方面,在其他领域也有其独特疗效。随着当前科技进步及医疗手段不断发展,人们对高压氧的认识也将会步入新的阶段,高压氧在临床治疗方面的应用也将会更广泛、更深入。

参 考 文 献

- [1] Kohshi K, Katoh T, Abe H, et al. Central nervous system involvement in patients with decompression illness. Sangyo Eiseigaku Zasshi, 2003, 45:97-104.
- [2] Nemoto EM, Betterman K. Basic physiology of hyperbaric oxygen in brain. Neuro Res, 2007, 29:116-126.
- [3] Yin D, Zhou C, Kusaka I, et al. Inhibition of apoptosis by hyperbaric oxygen in a rat focal cerebral ischemia model. Cereb Blood flow Metab, 2003, 23:855-864.
- [4] 高春锦, 杨捷云, 翟晓辉, 编著. 高压氧医学基础与临床. 北京: 人民卫生出版社, 2008:59, 70, 261, 262.
- [5] Sunami K, Takeda Y, Hashimoto M, et al. Hyperbaric oxygen reduces infarct volume in rats by increasing oxygen supply to the ischemic periphery. Crit Care Med, 2000, 28:2831-2836.
- [6] Daniel E, Rusyniak MA, Kirk JD, et al. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the hyperbaric oxygen in acute ischemic stroke trial pilot study. Stroke, 2003, 34:571-574.
- [7] Wada K, Miyazawa T, Nomura N, et al. Mn-SOD and Bcl-2 expression after repeated hyperbaric oxygenation. Acta Neurochir, 2000, 76:285-290.
- [8] Kalns J, Lane J. Hyperbaric oxygen exposure temporarily reduces Mac-1 mediated functions of human neutrophils. Immunol Lett, 2002, 83:125-131.
- [9] Badr AE, Yin W, Mychaskiw G, et al. Dual effect of HBO on cerebral infarction in MCAO rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Phys, 2001,

- 280:766-770.
- [10] Yin W, Badr AE, Mychaskiw C, et al. Down regulation of COX-2 is involved in hyperbaric oxygen treatment in a rat transient focal cerebral ischemia model. *Brain Res*, 2002, 926:165-171.
- [11] Veltkamp R, Siebing DA, Sun L, et al. Hyperbaric oxygen reduces blood-brain barrier damage and edema after transient focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2005, 36:1679-1683.
- [12] 俞宁, 李通. 脑梗死超早期应用高压氧治疗的疗效分析. 卒中与神经疾病, 2010, 17:187-188.
- [13] Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Neuroprotective effect of hyperbaric oxygen in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir*, 2006, 96:188-193.
- [14] Ostrowski RP, Tang J, Zhang JH. Hyperbaric oxygen suppresses NADPH oxidase in a rat subarachnoid hemorrhage model. *Stroke*, 2006, 37:1314-1318.
- [15] Qin Z, Hua Y, Liu W, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning activates ribosomal protein S6 kinases and reduces brain swelling after intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir*, 2008, 102:317-320.
- [16] Qin Z, Song S, Xi G, et al. Preconditioning with hyperbaric oxygen attenuates brain edema after experimental intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus*, 2007, 22:13.
- [17] Qin Z, Xi G, Keep RF, et al. Hyperbaric oxygen for experimental intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir*, 2008, 105:113-117.
- [18] 高宁沁, 陈小平. 高压氧结合康复训练对脑出血患者的疗效观察. 中外医学, 2011, 1:29-30.
- [19] 檀巨宁, 毕艳华, 雷学, 等. 高血压脑出血术后早期高压氧治疗的临床分析. 河北医药, 2010, 32:2518-2519.
- [20] 唐晓平, 彭华, 余定庸, 等. 脑出血术后高压氧治疗对肢体功能恢复的影响. 中华神经外科疾病研究杂志, 2008, 7:258-261.
- [21] Rockswold SB, Rockswold GL, Vargo JM, et al. Effects of hyperbaric oxygenation therapy on cerebral metabolism and intracranial pressure in severely brain injured patients. *Neurosurgery*, 2001, 94:403-411.
- [22] Abdullah MS, Hamilton RW, 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.
- [23] Liu Z, Jiao QF, You C, et al. Effect of hyperbaric oxygen on cytochrome C, Bcl-2 and Bax expression after experimental traumatic brain injury in rats. *Chin J Traumatol*, 2006, 9:168-174.
- [24] Vlodavsky E, Palzur E, Soustiel JF. Hyperbaric oxygen therapy reduces neuroinflammation and expression of matrix metalloproteinase-9 in the rat model of traumatic brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2006, 32:40-50.
- [25] 陈静, 尤春景. 高压氧对脑外伤大鼠海马神经元凋亡的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28:361-363.
- [26] Wang GH, Zhang XG, Jiang ZL, et al. Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen treatment on traumatic injury in the rat. *J Neurotrauma*, 2010, 27:1733-1743.
- [27] Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, et al. A prospective, randomized clinical trial to compare the effect of hyperbaric to normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, and oxygen toxicity in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 2010, 112:1080-1094.
- [28] Hu H, Pan X, Wan Y, et al. Factors affecting the prognosis of patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*, 2011, 29:261-264.
- [29] Brvar M, Luzar B, Funderle Z, et al. The time-dependent protective effect of hyperbaric oxygen on neuronal cell apoptosis in carbon monoxide poisoning. *Inhal Toxicol*, 2010, 22:1026-1031.
- [30] Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, et al. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 13:4.
- [31] Nie H, Xiong L, Lao N, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning induces enzymes in rabbits. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26:666-674.
- [32] Tai PA, Chang CK, Niu KC, et al. Attenuating experimental spinal cord injury by hyperbaric oxygen: stimulating production of vasculoendothelial and glial cell line-derived neurotrophic growth factors and interleukin-10. *J Neurotrauma*, 2010, 27:1121-1127.
- [33] 王刚, 刘世清. 高压氧对鼠损伤脊髓内神经生长相关蛋白表达的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26:712-714.
- [34] 李洪鹏, 巴方, 白丹, 等. 高压氧预处理对脊髓损伤后角神经元的保护作用. 中国医科大学学报, 2012, 41:11-13.
- [35] 孙高令, 王法臣, 白云安, 等. 高压氧预处理对大鼠脊髓损伤后 PPAR- γ 表达的影响. 中华神经外科疾病研究杂志, 2012, 10:200-203.
- [36] 陈星星, 晏丹, 尤春景, 等. 高压氧联合神经干细胞移植对脊髓损伤大鼠功能恢复的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34:406-410.
- [37] 周建华, 尹庄水, 潘刚明. 脊髓损伤的高压氧治疗及其时机、时限的疗效观察. 实用医学杂志, 2010, 26:3342-3344.
- (修回日期:2012-07-20)
(本文编辑:易 浩)