



高压氧疗法治疗脑缺血的相关机制*

罗 洋¹⁾ 王 玲^{1,2)} 王发颀¹⁾ 郑晨光^{1,2)} 杨佳佳^{1,2)**} 明 东^{1,2)}

(¹⁾ 天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072; ²⁾ 天津大学精密仪器与光电子工程研究院, 天津 300072)

摘要 脑缺血是指大脑各部分血液供应不足导致脑组织缺血缺氧, 进而导致密集缺血区脑组织出现不可逆的损伤坏死, 其高致残率、高死亡率会对患者及其家庭造成严重的伤害。在脑缺血发生后, 及时采取一定的治疗措施控制梗死灶的大小, 并挽救半暗带中的细胞是脑缺血预后的关键。高压氧疗法是针对脑缺血的一种潜在治疗方法, 在近年来得到了越来越广泛的关注和研究, 本文旨在综述近年来国内外关于高压氧疗法治疗脑缺血的相关机制及研究进展, 为脑缺血患者的治疗和预后提供新思路。

关键词 脑缺血, 高压氧疗法, 高氧-低氧悖论

中图分类号 R743.3, R459.6

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0387

1 脑缺血

1.1 脑缺血简介

脑缺血是指脑组织没有足够的血流供应以满足代谢需求, 进而引起一定程度的脑功能障碍。脑缺血可以分为慢性脑缺血和急性脑缺血。慢性脑缺血是由长期脑灌注降低所导致的慢性脑功能障碍综合征, 其发生会使患者出现认知、运动功能障碍^[1]。急性脑缺血即缺血性脑卒中, 为突发的脑动脉堵塞或严重狭窄导致其供血区缺血、缺氧, 最终导致脑组织死亡, 并使患者出现相应的神经功能缺损表现。在世界范围内导致死亡的原因中脑卒中仅次于心脏病排在第二位, 而在中国排在第一位。同时脑卒中是排在第一位的致残性疾病, 其中缺血性脑卒中的发病率占卒中的80%以上^[2]。脑缺血是一种高发病率、高致残率、高死亡率的疾病, 会导致患者出现认知、记忆、运动等多个方面的功能障碍。

1.2 脑缺血与缺氧的关系

缺血性脑卒中发生后, 大脑各部分的血流不足会导致脑组织缺氧, 由于神经元的高能量需求和有限的储能能力, 细胞缺氧迅速引起密集缺血区线粒体氧化代谢的崩溃和缺氧性细胞的死亡, 进而导致密集缺血区脑组织出现不可逆的损伤坏死, 并导致患者出现认知、记忆、运动等多个方面的功能障碍。

碍, 严重时甚至危及生命^[3]。在密集缺血区的外周即半暗带有较少血供, 最初可存活, 如果不能及时采取一定的措施进行干预和治疗, 氧化应激、炎症级联反应、细胞凋亡通路的激活以及兴奋性神经递质的神经毒性等延迟的生理病理过程可导致其出现继发性损伤。

缺氧被认为是导致脑缺血患者出现脑组织损伤坏死的重要诱因, 而血液流动受损的严重程度和持续时间以及脑组织供氧不足的持续时间决定了脑缺血后脑损伤的严重程度, 因此在有效的治疗时间窗内使缺血脑区尽快恢复血液流动和组织供氧, 进而控制梗死灶大小并挽救半暗带中的细胞是脑缺血预后的关键, 及时给予患者氧治疗以增加组织氧合、改善闭塞血管的血流、减轻缺血所引起的脑组织缺氧是有效、可行的治疗策略^[4]。氧气是一种具有神经保护作用的医用气体, 与药物治疗相比有多个方面的优点, 例如可以很容易的通过血脑屏障扩散、耐受性好、相对安全等^[5]。

* 国家自然科学基金 (81871517, 81870847), 中国博士后基金 (2022M712365), 北京大学神经科学教育部重点实验室和国家卫生健康委员会神经科学重点实验室开放基金资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 13002239369, E-mail: jiajia.yang@tju.edu.cn

收稿日期: 2022-08-17, 接受日期: 2022-11-23

2 高压氧疗法

2.1 高压氧疗法简介

高压氧是指在高于地球表面海平面的压力下使用100%的氧气。有几个单位可以用来表示大气压,最常见的是大气压绝对值(atmosphere absolute, ATA)。在海平面上,标准气压为1.0 ATA或101.3 kPa。高压氧疗法(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)是在高于一个绝对大气压的环境压力下,让患者吸入100%的氧气来增加人体组织中溶解的氧气量,需要在高压氧舱中进行。如今高压氧疗法是一种较为成熟的治疗方法,适用于治疗无法愈合的伤口、辐射损伤、烧伤组织修复以及各种缺氧或缺血性事件例如一氧化碳中毒、感染等,对于新型冠状病毒感染患者也展现出了显著的疗效^[6-10]。

2.2 高压氧疗法应用于治疗脑缺血的发展历史

在19世纪末期人们开发出了早期的高压氧治疗室,主要用于治疗深水潜水员和沉箱工人的减压病,随后高压氧疗法作为一种新的治疗手段逐渐进入了人们的视线。理想气体定律表明,液体中溶解气体的量与施加在液体表面的气体分压成正比^[11]。在50多年前,一项关于高压氧疗法的早期研究发现,仔猪在3.0 ATA的高压氧环境下进行全血置换后依然可以维持正常的生命活动,但其会在被移出高压氧环境后立即死亡,这说明生物即使在没有血红蛋白存在的情况下,也可以依靠在高压氧环境下血液中氧气物理溶解量的增加来维持生存的基本需求^[12]。基于以上研究结果并考虑到缺氧是导致脑缺血后脑损伤的关键诱因,人们逐渐发现了高压氧疗法应用于治疗脑缺血的可能性。在脑缺血发生后,需要通过溶栓等治疗方法使患者的缺血脑组织尽快获得疏通,恢复供氧,然而由于溶栓治疗的时间窗有限,需要一种有效的方法来提高缺血期间的组织氧含量,以减轻缺血引起的组织缺氧,为治疗提供更加长期有效的“时间窗”,使患者获得更好的预后^[13]。高压氧疗法可以使脑缺血患者体内有更多的氧气溶解到血液之中并随血液被运输到身体各部位,除了动脉氧分压之外,脑组织的氧含量也会有一定程度的增加,进而稳定和控制血氧饱和度,为缺血缺氧脑区提供足够的氧气,缓解缺氧状况,阻止损伤的进一步加重,有效提高患者的生存率。

起初,高压氧疗法应用于治疗脑缺血后脑损伤是饱受争议的,人们对于氧疗法的研究多集中在常

压氧疗法(normobaric oxygen therapy, NHT)上,常压氧疗法是一种低成本、便捷、有效的治疗方法,不需要特定的高压氧治疗舱,可以在脑缺血患者被送往医院的过程中,立即在救护车上开始治疗,并通过改善脑组织的氧含量、能量代谢以及减少氧化应激等作用机制对脑缺血后脑损伤起到神经保护作用,且基本不存在安全隐患,因此被广泛应用于治疗脑缺血^[14]。由于在脑缺血发生后,如果不能及时使患者缺血、缺氧脑区的缺血、缺氧状态得到及时恢复,该脑区会很快出现不可逆的损伤,危及患者生命,因此可供氧疗法使用的有效时间窗非常有限、短暂,在这一方面高压氧疗法所需要的特定的高压氧舱成为了限制其发挥作用的一个重要因素,相比之下常压氧疗法的便捷性成为其最显著的优势。一项关于高压氧疗法治疗脑缺血的早期临床研究发现,在2.5 ATA的环境压力下进行高压氧治疗是安全的,但其对于急性脑缺血患者并没有显著的疗效^[15]。由于随机、双盲对照的临床研究较少,高压氧疗法在治疗脑缺血中的应用仍然没有足够以人类为基础的证据,高压氧疗法的方案直到现在还没有统一的标准,还需要更多的实验研究,特别是高质量的临床研究,以使人们更清楚准确的了解高压氧的机制以及高压氧疗法对脑缺血患者的影响。

近年来,随着研究的不断深入和技术的逐渐成熟,人们对于高压氧疗法的狭隘看法已经逐渐发生改变,转为对其在脑缺血患者中的潜在应用进行更加全面细致的探索和研究。虽然高压氧疗法对环境、条件、设备等有着更高的要求,但是这也使得高压氧疗法具备了更好的疗效,在高压氧环境中血液中的氧分压要远远高于在常压氧环境中,使血液中的氧气具有足够的溶解度和穿透力,其疗效是常压氧疗法所不能够达到的。动物实验已经证实,高压氧疗法应用于治疗脑缺血具有较好的疗效和安全性,并且在急性脑缺血的临床治疗中,与应用常压氧疗法的对照组相比,高压氧疗法治疗组患者的临床疗效具有显著的优势,患者的死亡率及康复后的脑卒中复发率显著降低,临床疗效确切,能够有效改善患者的神经功能及预后,且安全性较高,因此高压氧疗法可以在临床上作为一种调控脑缺血的有效治疗方法^[16]。

2.3 高压氧疗法应用于治疗脑缺血的临床研究进展

对于治疗脑缺血后脑损伤,传统的方法是在脑

缺血发作后一定的时间窗内采取溶栓治疗以使缺血缺氧脑区恢复氧气供应, 高压氧疗法可以通过增加氧气在血液中的物理溶解量, 进而增加受损伤脑组织的氧气供应, 延缓细胞死亡, 阻止损伤的进一步加重, 并为溶栓治疗增加有效时间窗的长度。高压氧疗法还可以刺激细胞增殖、再生, 改善神经纤维的受损情况, 即使在脑损伤数年后也具有诱导神经可塑性的能力^[17]。

高压氧疗法可以改善脑缺血患者的功能障碍。Sankaran等^[18]的研究发现, 高压氧疗法可以使缺血缺氧性脑损伤患者得到显著的神经功能康复, 并且在发病前三个月内的治疗效果更好。Schiavo等^[19]的研究发现, 高压氧疗法是一种安全可靠的治疗方法, 可以改善脑缺血患者的运动功能障碍。还有研究发现, 高压氧疗法能够有效改善卒中后的认知功能障碍^[20]。一项Meta分析显示, 与常压氧疗法相比, 高压氧疗法可以更显著的改善卒中后的吞咽障碍^[21]。Allashem等^[22]使用高压氧疗法成功治愈了患者术后的缺血性神经病变, 该患者曾在接受手术后的恢复过程中由于缺血导致双侧视力丧失, 而在经过高压氧疗法治疗后视力逐渐恢复至基线水平。

高压氧疗法可以作为其他治疗方法的辅助手段。高压氧疗法除了可以为缺血缺氧脑组织提供足够的氧气供应, 还可以显著增加血脑屏障的通透性, 进而促进药物入脑并充分发挥药效^[23]。一项关于治疗脑缺血的临床研究将高压氧疗法与丁苯酞药物治疗联合起来, 发现其疗效要显著优于单纯使用药物治疗, 这说明高压氧疗法在起到神经保护作用的基础上还能使药物更充分的发挥药效^[24]。还有研究将高压氧疗法与有氧运动或针刺疗法结合起来, 可以帮助患者更好的恢复神经功能, 改善认知功能障碍, 提高日常生活能力和质量^[20, 25]。

高压氧疗法可以应用于治疗慢性脑缺血, 通过诱导慢性脑缺血所致神经功能缺陷患者的神经可塑性, 促进受损伤或存在功能缺陷的神经元的重塑再生, 改善神经功能缺陷。Xu等^[26]的研究发现, 高压氧疗法可以通过改善血流供应、促进神经再生等机制改善血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 患者的认知功能障碍。

综上所述, 高压氧疗法是一种相对安全、可靠、有效的治疗方法, 可以应用于治疗急性或慢性脑缺血且具有较好的疗效, 无论是与传统的脑缺血治疗方法相比, 还是作为辅助治疗手段, 高压氧疗

法都在越来越多的研究中展现出了其特有的优势。

3 高压氧疗法方案

3.1 高氧-低氧悖论

在高压氧疗法的制订和规划中高氧-低氧悖论是被广泛应用的理论, 即让患者处于高于一个绝对大气压的环境压力下, 进行反复间歇性的高氧暴露。一方面, 在高氧暴露间隙的低氧期会产生特定的生理效应, 即在高压环境下低氧可以诱发缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和去乙酰化酶 (sirtuin, SIRT) 等表达增加, 配合间歇性的高氧暴露刺激组织再生和神经再生。另一方面, 单次的高氧暴露会急剧增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成, 反复间歇性高氧暴露会诱导抗氧化剂基因的上调以及抗氧化剂生成的增加这一适应性反应的发生, 以适应ROS的生成增加, 由于抗氧化剂和氧清除剂的半衰期要显著长于ROS的半衰期, 因此在反复间歇性高氧暴露后, 抗氧化剂水平升高, 抗氧化能力增强, 对缺血缺氧的受损细胞的保护作用增强^[27]。

3.2 高压氧疗法方案的制订

由于在临床上脑缺血会受到多种因素的影响, 如脑灌注不足和血管闭塞的位置、严重程度、持续时间, 具有很大的特异性, 因此高压氧疗法的制订和规划可能会受到多种因素的影响, 包括环境压力、疗程、高氧暴露时间、低氧期持续时间和治疗的时间窗等。

在高压氧疗法的制订中, 首先环境压力应高于1.0 ATA, 在多数研究中一般选择1.5~3.0 ATA, 研究表明在2.5 ATA的环境压力下进行高压氧治疗对神经和行为的改善效果显著, 但理想的环境压力水平目前尚不清楚^[28]。对于疗程一般选择每周治疗5~7 d, 每天在选定的环境压力中呼吸100%氧气60~90 min, 20 min的高氧暴露和5 min的低氧休息交替进行, 以实现反复间歇性高氧暴露。

在高压氧疗法的制订中最具有争议性的是对脑缺血患者施加高压氧疗法的时间窗, 对此许多研究人员采用大脑中动脉闭塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型动物来模拟急性脑缺血的发病过程, 并探究了在不同的时间窗使用高压氧疗法的效果。

多项研究结果表明, 在急性脑缺血发生后12 h

内对MCAO模型动物使用高压氧疗法进行治疗可以获得较好的疗效,显著提高动物的生存率,其效果包括减少梗死灶体积和脑水肿、减少氧化应激、改善能量代谢、改善神经功能等^[29-36](表1)。然而高压氧疗法应用于治疗急性脑缺血的优势是有时间窗限制的,在缺血发生12 h后对动物使用高压氧疗法可能会出现组织损伤加重的情况。Badr等^[37]采用MCAO模型大鼠2 h后血管再通并进行高压氧治疗,发现在缺血后6 h内予以短暂性MCAO模型大鼠高压氧治疗具有神经保护作用,可以缓解和减轻组织损伤,在缺血后12 h和23 h予以高压氧治疗会加重组织损伤,显著增加梗死灶体积。Lou等^[38]发现,在缺血后3 h和6 h对短暂性MCAO模型大鼠予以高压氧治疗具有神经保护作用,可以显著减少梗死灶体积,而在缺血后12 h予以高压氧治疗会加重组织损伤。以上两组研究人员并没有对这种组织损伤加重的情况作出准确的解释,只是怀疑对长时间缺血缺氧组织予以高压氧治疗可能会导致线粒体对氧化应激的敏感性增加,从而导致了更严重的神经损伤。值得注意的是,上述两项研究属于较为早期的研究,可能存在技术不成熟等情况,近年来也有多项研究表明在缺血较长时间后进行高压氧治疗也可以起到较好的效果,其中Xue等^[39]的研究指出在缺血后18 h使用高压氧疗法可以起到显著的神经保护作用。Wang等^[40]和Chang等^[41]的研究发现在缺血后24 h对动物予以高压氧治疗依然具有一定的功能改善效果。Mu等^[42]发现即使在

缺血发生后48 h,高压氧疗法仍然具有较高的治疗价值。

在近几年的一项研究中,研究人员在MCAO建模前对大鼠进行连续5 d的高压氧预适应(hyperbaric oxygen preconditioning, HBO-PC),在MCAO建模后不对大鼠进行任何治疗,发现HBO-PC可以显著减少MCAO模型大鼠的梗死灶体积,减少氧化应激,抑制细胞凋亡,改善神经功能,起到较好的神经保护作用^[43]。因此今后可以对高压氧预适应进行更加深入的研究,制订出更加安全可靠的高压氧预适应方案,并针对脑缺血高发人群进行适当的高压氧预适应,以对该类人群起到有效的保护作用。

此外也有研究人员对高压氧疗法调控慢性脑缺血的方案和效果进行了研究,慢性脑缺血一般不会直接危及患者生命,没有严格的治疗时间窗限制,Zhang等^[44]发现,连续10 d在2.0 ATA的环境压力下进行90 min的高压氧治疗,可以显著改善血管性痴呆模型大鼠的认知功能障碍和血流供应,促进神经再生。

综上所述,目前对于治疗脑缺血的有效时间窗尚没有明确的界定,还需要更多的基础和临床研究来进一步的探索和证明。总之,脑缺血发生后越早使用高压氧疗法安全性越高,且可以获得较好的疗效,最好是在脑缺血发生后的6 h内使用,超出一定的时间窗后使用可能会产生一定的负面效果。

Table 1 Effects of different hyperbaric oxygen regimens in the treatment of cerebral ischemia

表1 不同的高压氧疗法方案在脑缺血治疗中的效果

研究对象	模型	HBOT 时间窗	HBOT 环境压力	效果	参考文献
SD大鼠	MCAO	0 min	1.5 ATA	显著减少梗死灶体积和脑水肿; 改善神经功能	[29]
SD大鼠	MCAO	0 min	2.8 ATA	显著减少梗死灶体积	[30]
C57BL/6小鼠	MCAO	10 min	2.5 ATA	显著减少梗死灶体积和脑水肿	[31]
C57BL/6小鼠	MCAO	25 min	3.0 ATA	改善缺血脑区能量代谢; 减少酸中毒	[32]
SD大鼠	MCAO	30 min	2.0 ATA	显著减少梗死灶体积	[33]
SD大鼠	MCAO	1 h	3.0 ATA	显著减少梗死灶体积; 维持缺血脑区葡萄糖利用率	[34]
Wistar大鼠	MCAO	1.5 h	3.0 ATA	显著减少梗死灶体积; 具有神经保护作用	[35]
SD大鼠	MCAO	3 h	3.0 ATA	显著减少梗死灶体积; 减少氧化应激	[36]
SD大鼠	MCAO	3/6/12/23 h	3.0 ATA	3/6 h: 显著减少梗死灶体积 12/23 h: 显著增加梗死灶体积	[37]
SD大鼠	MCAO	3/6/12 h	3.0 ATA	3/6 h: 显著减少梗死灶体积; 具有神经保护作用 12 h: 加重组织损伤	[38]
SD大鼠	MCAO	18 h	2.0 ATA	显著减少梗死灶体积; 减少氧化应激	[39]

续表1

研究对象	模型	HBOT 时间窗	HBOT 环境压力	效果	参考文献
SD大鼠	MCAO	24 h	3.0 ATA	改善运动功能; 促进神经发生; 促进新生细胞向半暗带转移; 增加BDNF的表达	[40]
SD大鼠	MCAO	24 h	3.0 ATA	显著减少梗死灶体积; 改善运动功能	[41]
SD大鼠	MCAO	48 h	2.5 ATA	显著减少梗死灶体积; 促进细胞增殖; 改善空间记忆	[42]
SD大鼠	MCAO	HBO-PC	2.5 ATA	显著减少梗死灶体积; 减少氧化应激; 抑制细胞凋亡; 改善神经功能	[43]

对于在急性脑缺血发生12 h内使用高压氧疗法, 多项研究结果均表明可以获得较好的疗效且具有较高的安全性; 对于在急性脑缺血发生12 h后使用高压氧疗法, 有研究发现可能会产生一定的负面效果, 加重组织损伤, 也有研究发现仍然可以获得较好的疗效; 还有研究发现在急性脑缺血发生前进行高压氧预适应也可以起到显著的神经保护作用。

4 高压氧疗法治疗脑缺血的相关机制

4.1 对人体内氧气含量的影响

在人体内氧气可以通过两种方式随血液运输到全身各部位, 一种是氧气与血红蛋白结合, 另一种是氧气在血液中的物理溶解, 在常压状态下, 氧气与血红蛋白的结合基本上呈饱和, 血氧饱和度为0.95~0.98, 而每 100 ml 血液中仅可物理溶解约 0.3 ml 氧气, 因此常压状态下氧气主要通过随血红蛋白结合的方式随血液运输。在高压状态下, 氧气在血液中的物理溶解量约为常压状态的 17~20 倍, 可以使血液的携氧量显著增加以满足机体的代谢需求, 同时由于氧气在血液中的自由状态, 其可以到达红细胞无法到达的地方, 改善这些区域的缺氧状况^[5]。高压氧疗法可以显著增加氧气在血液中的物理溶解量, 提高血氧饱和度、组织含氧量、氧分压等, 使氧气可以快速通过血-脑脊液屏障到达受损脑组织, 使密集缺血区边缘组织保持原有的活性, 减少该区域线粒体功能障碍并阻止其进行无氧代谢, 缓解缺血区脑细胞的缺氧情况, 有效防止炎症级联反应的发生^[45]。

4.2 对神经可塑性的影响

高压氧疗法可以诱导神经可塑性, 促进脑缺血后受损细胞、组织的修复, 刺激缺血受损组织、神经的重塑和再生。Tal 等^[46]的研究发现, 高压氧疗法可以通过诱导神经可塑性来促进受损脑组织中神经纤维的再生进而改善大脑区域的微结构, 这些结构的改善也会引起患者认知功能的改善。Hadanny 等^[47]提出, 即使在脑缺血损伤后数年, 高压氧疗法依然可以诱导神经可塑性。高压氧疗法主要通过两种生理效应诱导神经可塑性: 一是增加组织氧合, 使缺血组织获得足够的氧气, 解除缺氧对受损组织再生速率的限制; 二是其可以诱导被称为

缺氧诱导因子的转录因子的释放, 并增加它们的活性和稳定性, 反过来, 缺氧诱导因子又可以诱导细胞级联反应, 包括血管内皮生长因子生成增加、血管生成、线粒体生成、干细胞动员和 SIRT1 活性增加^[48]。

4.3 对血管和细胞的影响

高压氧疗法一方面可以通过增加血浆含氧量使组织中出现高氧水平, 进而引起血管收缩, 重要的是, 缺血脑区处血管收缩所引起的血流量减少可以有效减少受损脑组织的水肿。另一方面, 高压氧疗法可以起到改善微循环的作用, 通过增加微管血流来补偿由于血管收缩所引起的血流量的减少, 为脑缺血后损伤区域的恢复提供更好的环境和条件。Micarelli 等^[49]通过研究健康受试者在 2.5 ATA 的高压氧舱中的脑血流量分布, 发现受试者大脑某些区域的血流量出现了增加, 脑血流量的增加主要集中在优势半球的感觉-运动皮层、视皮层、额上回以及颞叶等运动、感觉、认知相关脑区。Hadanny 等^[50]的研究发现, 高压氧疗法可以通过涉及脑血流局部变化的机制诱导健康老年人的认知功能增强, 以上研究结果均表明高压氧疗法具有改善脑缺血患者运动、感觉和认知功能的可能性。

在细胞水平上, 高压氧疗法可以诱导缺氧诱导因子、血管内皮生长因子和去乙酰化酶的表达, 诱导线粒体生物发生, 促进干细胞增殖分化、血管生成和神经再生, 且可以增加离体血细胞的端粒长度并减少其免疫衰老, 逆转衰老或受损伤而出现异常的细胞在自然条件下走向凋亡的进程, 促进细胞的修复, 为患者的治疗提供更加有效的时间窗^[51]。高压氧疗法还可以通过减少血脑屏障损伤及炎症细胞因子释放以减少缺血后炎症反应, 抑制星形胶质细胞和小胶质细胞损伤的加重, 进而保护受损脑组织的恢复过程^[52]。此外, 有研究人员提出在脑缺

血发生后星形胶质细胞线粒体会向附近神经元转移,发出细胞存活信号,减弱炎症反应,具有较多星形胶质细胞线粒体的神经元比具有较少星形胶质细胞线粒体的神经元更有可能在炎症反应中存活,而高压氧疗法可以通过促进星形胶质细胞线粒体向神经元转移来减弱炎症反应,进而减少神经元的急性死亡,保护缺血受损脑组织^[53-54]。

因此,高压氧疗法可以通过调控脑血流量及细胞因子的表达水平,在血管和细胞水平上对脑缺血患者起到保护作用,阻止损伤的进一步加重,并改善患者的预后。

4.4 减少脂质过氧化的作用

生物体内正常情况下活性氧的生成和清除处于一个动态平衡的状态,而在脑缺血后脑损伤等某些病理情况下活性氧生成过多或抗氧化系统活性下降,这会使细胞内活性氧和氧清除剂不平衡并引起氧化应激,进而诱发脂质过氧化反应,改变细胞膜的通透性和流动性,对细胞的正常结构和功能产生影响,对核酸、蛋白质和脂质膜造成损害,并最终导致细胞死亡^[55]。根据前面所提到的高氧-低氧悖论,患者经过高压氧疗法治疗后,体内抗氧化剂或氧清除剂水平会显著高于活性氧水平,抗氧化水平显著增加,可以有效减少氧化应激,进而减轻脂质过氧化反应并保护细胞免受损伤。Ferretti等^[56]研究发现,脑卒中患者发病后脂质过氧化氢的水平显著高于健康对照组,这会进而诱发脂质过氧化反应并导致脑卒中后脑损伤,而高压氧疗法可以对脑卒中后由脂质过氧化反应所导致的神经损伤提供保护作用。

4.5 对于缺血后再灌注的保护作用

在脑缺血发生后一般会采取某种紧急措施使患者的受影响区域恢复血液流动,这可以在整体上挽救患者的生命,但是这种缺血后的再灌注也会引起一定的后果,甚至比最初的缺血性损伤严重,包括组织坏死和微循环崩溃,这也被称为缺血后再灌注损伤,活性氧已经被证明是这种损伤的主要诱因,采用高氧-低氧悖论的高压氧疗法可以增加活性氧的清除,改善微循环,抑制细胞凋亡,有效减少缺血后再灌注损伤^[57]。因此高压氧疗法在脑缺血患者的缺血后再灌注期间也具有一定的保护作用和治疗价值。

5 高压氧疗法的不良反应

高压氧疗法基本上被认为是安全的,在3.0

ATA的环境压力下进行治疗的患者很少会出现严重的不良反应,而极端的高压条件(大于3.0 ATA)或长时间的治疗(大于60 min)可能会导致一定的毒副作用及不良反应,包括氧中毒、肺损伤、中耳损伤等^[58]。

中耳损伤是最为常见的不良反应,是由于患者无法平衡中耳与外部环境之间的压力梯度所致,会导致患者出现耳鸣、耳胀、耳痛等耳部不适症状^[12]。氧中毒是最为严重的不良反应,产生的原因是在高压氧疗法的治疗过程中长时间的高氧暴露会引起高浓度的氧气在血液、组织聚集,体内活性氧数量急剧增加,虽然在整体的疗程过后这些活性氧会被更多的氧清除剂所清除,但是在短期内不能被及时清除的大量活性氧可能会导致氧化应激,加重损伤的严重程度,加速细胞凋亡,不利于受损伤区域的修复。Huang等^[59]的研究发现,在6.0 ATA的环境压力下,进行60~90 min的高压氧暴露会诱发氧中毒并导致神经元细胞死亡。近几年的一篇综述指出,在极端的高压条件下进行高压氧治疗很容易导致患者体内许多器官系统中活性氧水平超过人体抗氧化能力的极限,导致大规模细胞出现不可修复的损伤,甚至导致患者死亡^[60]。

因此在对患者使用高压氧疗法进行治疗的过程中,应将环境压力控制在3.0 ATA以下并严格控制治疗时间,同时密切关注患者的状态,以尽可能地减少不良反应,使治疗过程具有足够的安全性。

6 总结与展望

高压氧疗法应用于治疗脑缺血在近近年来得到了越来越多的关注与研究,基础和临床研究发现选取合适方案的高压氧疗法可以通过多种机制对脑缺血后脑损伤起到显著的治疗效果,其机制包括影响人体内氧气含量、神经可塑性、脑血流量、细胞因子、脂质过氧化、缺血后再灌注等,能够有效改善患者发病后所出现的运动、感觉、认知功能障碍,具有巨大的治疗价值和特有的优势。

目前在关于高压氧疗法治疗脑缺血的研究中也存在着一些突出的问题。第一方面,高压氧疗法作为一柄双刃剑,具有显著治疗优势的同时也具有潜在的副作用,可能会导致患者出现严重的不良反应,严重影响患者的康复和预后,缺乏高质量的研究来制订出最为安全、可靠且有效的高压氧疗法方案。第二方面,目前众多研究中关于在脑缺血后使用高压氧疗法的有效时间窗不能够达成统一,尤其

是在缺血发生 12 h 后的这一时间窗, 不同的研究得到了截然不同的结果, 这也引发了人们对于高压氧疗法临床应用的担忧, 研究人员担心患者在这一不确定的时间窗进行治疗反而会加重病情的进展, 严重限制了高压氧疗法的临床研究和应用。遗憾的是, 研究人员并没有对这一现象作出准确合理的解释, 只是提出了在这一时间窗使用高压氧疗法可能会加重氧化应激等猜测, 笔者认为可能是由于在不同研究中的脑缺血病例具有很大的特异性, 如缺血灶的位置和缺血严重程度等, 也可能是不同的动物模型、环境压力、治疗时间等因素所致。第三方面, 目前关于高压氧疗法治疗脑缺血的基础研究与临床研究的结果之间存在着一定程度的差异, 虽然近年来高压氧疗法在多数关于治疗脑缺血的动物研究中能够作为一种独立的治疗方法并展现出较好的疗效, 但是在临床研究中大多只是探究了其对患者脑缺血后相关功能障碍的调控和改善作用, 而且有相当一部分研究是将其与其他方法结合起来对患者进行治疗, 并没有深入探究其作为一种独立治疗方法的实际效果。第四方面, 在临床上急性脑缺血发生后需要尽快对患者进行有效的抢救和治疗, 在这一方面高压氧疗法的不便捷性也成为了限制其临床应用的一个重要因素。

综上所述, 笔者认为在未来的动物研究中可以针对某一特定的时间窗, 如争议比较大的缺血发生 12 h 后这一时间窗, 探究不同的动物类型、建模方法、环境压力、治疗时间等对高压氧疗法疗效的影响, 进而探究出高压氧疗法导致组织损伤加重等情况出现的原因。同时, 鉴于高压氧预适应在研究中展现出的突出效果, 在未来可以针对脑缺血高发人群开发出可靠的高压氧预适应方案并推进其临床应用, 以帮助该类人群更好的预防脑缺血的发生。此外, 还应对高压氧疗法的设备进行改进升级, 如开发出可移动的小型高压氧舱, 以增加高压氧疗法的灵活性和便捷性。在未来的临床研究中应该更加着重于针对各种典型病例制订特定的高压氧疗法方案, 在治疗的过程中谨慎控制环境压力和高氧暴露时间, 在最大程度上减少治疗过程中可能出现的不良反应, 使其获得更高的安全性和更好的疗效, 为脑缺血的治疗和预后提供新方法和新思路。

参 考 文 献

- [1] Ciacciarelli A, Sette G, Giubilei F, *et al.* Chronic cerebral hypoperfusion: an undefined, relevant entity. *J Clin Neurosci*, 2020, **73**: 8-12
- [2] GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin V L, Nguyen G, *et al.* Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016. *N Engl J Med*, 2018, **379**(25): 2429-2437
- [3] 茹凝玉, 李金声, 王文岚, 等. 高压氧联合凋亡信号调节激酶抑制剂 NQDI-1 对大鼠脑缺血半暗带区神经细胞及血脑屏障通透性的保护作用. *中国急救医学*, 2021, **41**(4): 347-352
Ru N Y, Li J S, Wang W L, *et al.* *Chin J Critical Care Med*, 2021, **41**(4): 347-352
- [4] Uzdensky A B. Regulation of apoptosis in the ischemic penumbra in the first day post-stroke. *Neural Regen Res*, 2020, **15**(2): 253-254
- [5] Mijajlovic M D, Aleksic V, Milosevic N, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy in acute stroke: is it time for Justitia to open her eyes?. *Neurol Sci*, 2020, **41**(6): 1381-1390
- [6] Kranke P, Bennett M H, Martyn-St James M, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, **2015**(6): CD004123
- [7] Glik J, Cholewka A, Stanek A, *et al.* Thermal imaging and planimetry evaluation of the results of chronic wounds treatment with hyperbaric oxygen therapy. *Adv Clin Exp Med*, 2019, **28**(2): 229-236
- [8] Fernández E, Morillo V, Salvador M, *et al.* Hyperbaric oxygen and radiation therapy: a review. *Clin Transl Oncol*, 2021, **23**(6): 1047-1053
- [9] Edwards M, Cooper J S. Hyperbaric treatment of thermal burns [DB/OL]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022[2022-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470524/>
- [10] Thibodeaux K, Speyrer M, Raza A, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy in preventing mechanical ventilation in COVID-19 patients: a retrospective case series. *J Wound Care*, 2020, **29**(Sup5a): S4-S8
- [11] Al-Waili N S, Butler G J, Beale J, *et al.* Hyperbaric oxygen in the treatment of patients with cerebral stroke, brain trauma, and neurologic disease. *Adv Ther*, 2005, **22**(6): 659-678
- [12] Yan Y, Zhang X, An X, *et al.* The application and perspective of hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: from the bench to a starter?. *Front Neurol*, 2022, **13**: 928802
- [13] Poli S, Veltkamp R. Oxygen therapy in acute ischemic stroke - experimental efficacy and molecular mechanisms. *Curr Mol Med*, 2009, **9**(2): 227-241
- [14] Chen F, Qi Z, Luo Y, *et al.* Non-pharmaceutical therapies for stroke: mechanisms and clinical implications. *Prog Neurobiol*, 2014, **115**: 246-269
- [15] Rusyniak D E, Kirk M A, May J D, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the hyperbaric oxygen in acute ischemic stroke trial pilot study. *Stroke*, 2003, **34**(2): 571-574
- [16] 皇甫乐煜. 高压氧疗法治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效. *实用心脑血管病杂志*, 2016, **24**(12): 117-120
Huangfu Y Y. *Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis*, 2016, **24**(12): 117-120

- 2016, **24**(12): 117-120
- [17] Boussi-Gross R, Golan H, Fishlev G, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy can improve post concussion syndrome years after mild traumatic brain injury - randomized prospective trial. *PLoS One*, 2013, **8**(11): e79995
- [18] Sankaran R, Radhakrishnan K, Sundaram K R. Hyperbaric oxygen therapy in patients with hypoxic ischemic encephalopathy. *Neurol India*, 2019, **67**(3): 728-731
- [19] Schiavo S, Richardson D, Santa Mina D, *et al.* Hyperbaric oxygen and focused rehabilitation program: a feasibility study in improving upper limb motor function after stroke. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2020, **45**(12): 1345-1352
- [20] 刘婷,李川,谷令,等. 有氧运动联合高压氧治疗对脑卒中后认知障碍的疗效及氧化应激的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, **43**(7): 623-627
- Liu T, Li C, Gu L, *et al.* *Chin J Phys Med Rehabil*, 2021, **43**(7): 623-627
- [21] 韩翱瀚,曹烨,汪秋实,等. 高压氧疗法对脑卒中后吞咽障碍疗效meta分析. *中国公共卫生*, 2018, **34**(9): 1299-1302
- Han A H, Cao Y, Wang Q S, *et al.* *Chin J Public Health*, 2018, **34**(9): 1299-1302
- [22] Allashem H M, Sward D G, Sethuraman K, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy for perioperative posterior ischemic optic neuropathy: a case report. *Undersea Hyperb Med*, 2019, **46**(5): 701-707
- [23] 林小艳,白金娥. 银杏达莫联合高压氧治疗高血压脑出血术后的疗效观察. *安徽医药*, 2018, **22**(1): 156-159
- Lin X Y, Bai J E. *Anhui Med Pharm J*, 2018, **22**(1): 156-159
- [24] 吴军,吴鹏昌. 丁苯酞联合高压氧治疗血管性痴呆的疗效和安全性分析. *临床和实验医学杂志*, 2017, **16**(12): 1201-1204
- Wu J, Wu P C. *J Clin Exp Med*, 2017, **16**(12): 1201-1204
- [25] 杨永凯,张帆,周晓辉,等. 高压氧联合针刺疗法对脑梗死后恢复期患者认知功能的影响. *中国医药指南*, 2020, **18**(17): 7-9
- Yang Y K, Zhang F, Zhou X H, *et al.* *Guide Chin Med*, 2020, **18**(17): 7-9
- [26] Xu Y, Wang Q, Qu Z, *et al.* Protective effect of hyperbaric oxygen therapy on cognitive function in patients with vascular dementia. *Cell Transplant*, 2019, **28**(8): 1071-1075
- [27] Hadanny A, Efrati S. The hyperoxic-hypoxic paradox. *Biomolecules*, 2020, **10**(6): 958
- [28] Satyarthee G D. Hyperbaric oxygen therapy in ischemic stroke management: standardized consensus-based therapeutic protocol. *Neurol India*, 2019, **67**(3): 653-654
- [29] Wang C, Niu F, Ren N, *et al.* Hyperbaric oxygen improves cerebral ischemia/reperfusion injury in rats probably *via* inhibition of autophagy triggered by the downregulation of hypoxia-inducing factor-1 alpha. *Biomed Res Int*, 2021, **2021**: 6615685
- [30] Yang Z J, Xie Y, Bosco G M, *et al.* Hyperbaric oxygenation alleviates MCAO-induced brain injury and reduces hydroxyl radical formation and glutamate release. *Eur J Appl Physiol*, 2010, **108**(3): 513-522
- [31] Pushkov D, Nicholson J D, Michowiz S, *et al.* Relative neuroprotective effects hyperbaric oxygen treatment and TLR4 knockout in a mouse model of temporary middle cerebral artery occlusion. *Int J Neurosci*, 2016, **126**(2): 174-181
- [32] Sun L, Strelow H, Mies G, *et al.* Oxygen therapy improves energy metabolism in focal cerebral ischemia. *Brain Res*, 2011, **1415**: 103-108
- [33] Hou H, Grinberg O, Williams B, *et al.* The effect of oxygen therapy on brain damage and cerebral pO₂ in transient focal cerebral ischemia in the rat. *Physiol Meas*, 2007, **28**(8): 963-976
- [34] Lou M, Zhang H, Wang J, *et al.* Hyperbaric oxygen treatment attenuated the decrease in regional glucose metabolism of rats subjected to focal cerebral ischemia: a high resolution positron emission tomography study. *Neuroscience*, 2007, **146**(2): 555-561
- [35] Beynon C, Sun L, Marti H H, *et al.* Delayed hyperbaric oxygenation is more effective than early prolonged normobaric hyperoxia in experimental focal cerebral ischemia. *Neurosci Lett*, 2007, **425**(3): 141-145
- [36] Wang R Y, Chang H C, Chen C H, *et al.* Effects of hyperbaric oxygenation on oxidative stress in acute transient focal cerebral ischemic rats. *Eur J Appl Physiol*, 2012, **112**(1): 215-221
- [37] Badr A E, Yin W, Mychaskiw G, *et al.* Dual effect of HBO on cerebral infarction in MCAO rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, **280**(3): R766-R770
- [38] Lou M, Eschenfelder C C, Herdegen T, *et al.* Therapeutic window for use of hyperbaric oxygenation in focal transient ischemia in rats. *Stroke*, 2004, **35**(2): 578-583
- [39] Xue L, Yu Q, Zhang H, *et al.* Effect of large dose hyperbaric oxygenation therapy on prognosis and oxidative stress of acute permanent cerebral ischemic stroke in rats. *Neurol Res*, 2008, **30**(4): 389-393
- [40] Wang R Y, Yang Y R, Chang H C. The SDF1-CXCR4 axis is involved in the hyperbaric oxygen therapy-mediated neuronal cells migration in transient brain ischemic rats. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(3): 1780
- [41] Chang H C, Yang Y R, Wang R Y. Effects of repetitive hyperbaric oxygen therapy on neuroprotection in middle cerebral artery occlusion rats. *Brain Res*, 2020, **1748**: 147097
- [42] Mu J, Ostrowski R P, Soejima Y, *et al.* Delayed hyperbaric oxygen therapy induces cell proliferation through stabilization of cAMP responsive element binding protein in the rat model of MCAO-induced ischemic brain injury. *Neurobiol Dis*, 2013, **51**: 133-143
- [43] Wang S D, Fu Y Y, Han X Y, *et al.* Hyperbaric oxygen preconditioning protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting mitochondrial apoptosis and energy metabolism disturbance. *Neurochem Res*, 2021, **46**(4): 866-877
- [44] Zhang T, Yang Q W, Wang S N, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy improves neurogenesis and brain blood supply in piriform cortex in rats with vascular dementia. *Brain Inj*, 2010, **24**(11): 1350-1357
- [45] Sánchez E C. Mechanisms of action of hyperbaric oxygenation in stroke: a review. *Crit Care Nurs Q*, 2013, **36**(3): 290-298
- [46] Tal S, Hadanny A, Sasson E, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy can induce angiogenesis and regeneration of nerve fibers in traumatic

- brain injury patients. *Front Hum Neurosci*, 2017, **11**: 508
- [47] Hadanny A, Golan H, Fishlev G, *et al.* Hyperbaric oxygen can induce neuroplasticity and improve cognitive functions of patients suffering from anoxic brain damage. *Restor Neurol Neurosci*, 2015, **33**(4): 471-486
- [48] Hadanny A, Rittblat M, Bitterman M, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of post-stroke patients- a retrospective analysis. *Restor Neurol Neurosci*, 2020, **38**(1): 93-107
- [49] Micarelli A, Jacobsson H, Larsson S A, *et al.* Neurobiological insight into hyperbaric hyperoxia. *Acta Physiol (Oxf)*, 2013, **209**(1): 69-76
- [50] Hadanny A, Daniel-Kotovsky M, Suzin G, *et al.* Cognitive enhancement of healthy older adults using hyperbaric oxygen: a randomized controlled trial. *Aging (Albany NY)*, 2020, **12**(13): 13740-13761
- [51] Hachmo Y, Hadanny A, Abu Hamed R, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy increases telomere length and decreases immunosenescence in isolated blood cells: a prospective trial. *Aging (Albany NY)*, 2020, **12**(22): 22445-22456
- [52] Yu M, Xue Y, Liang W, *et al.* Protection mechanism of early hyperbaric oxygen therapy in rats with permanent cerebral ischemia. *J Phys Ther Sci*, 2015, **27**(10): 3271-3274
- [53] Hayakawa K, Esposito E, Wang X, *et al.* Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature*, 2016, **535**(7613): 551-555
- [54] Gonzales-Portillo B, Lippert T, Nguyen H, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy: a new look on treating stroke and traumatic brain injury. *Brain Circ*, 2019, **5**(3): 101-105
- [55] Wan J, Ren H, Wang J. Iron toxicity, lipid peroxidation and ferroptosis after intracerebral haemorrhage. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, **4**(2): 93-95
- [56] Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, *et al.* Lipid peroxidation in stroke patients. *Clin Chem Lab Med*, 2008, **46**(1): 113-117
- [57] Francis A, Baynosa R. Ischaemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms. *Diving Hyperb Med*, 2017, **47**(2): 110-117
- [58] Zhai W W, Sun L, Yu Z Q, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy in experimental and clinical stroke. *Med Gas Res*, 2016, **6**(2): 111-118
- [59] Huang K L, Wu J N, Lin H C, *et al.* Prolonged exposure to hyperbaric oxygen induces neuronal damage in primary rat cortical cultures. *Neurosci Lett*, 2000, **293**(3): 159-162
- [60] Daly S, Thorpe M, Rockswold S, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of acute severe traumatic brain injury: a systematic review. *J Neurotrauma*, 2018, **35**(4): 623-629

Mechanism of Hyperbaric Oxygen Therapy for Cerebral Ischemia*

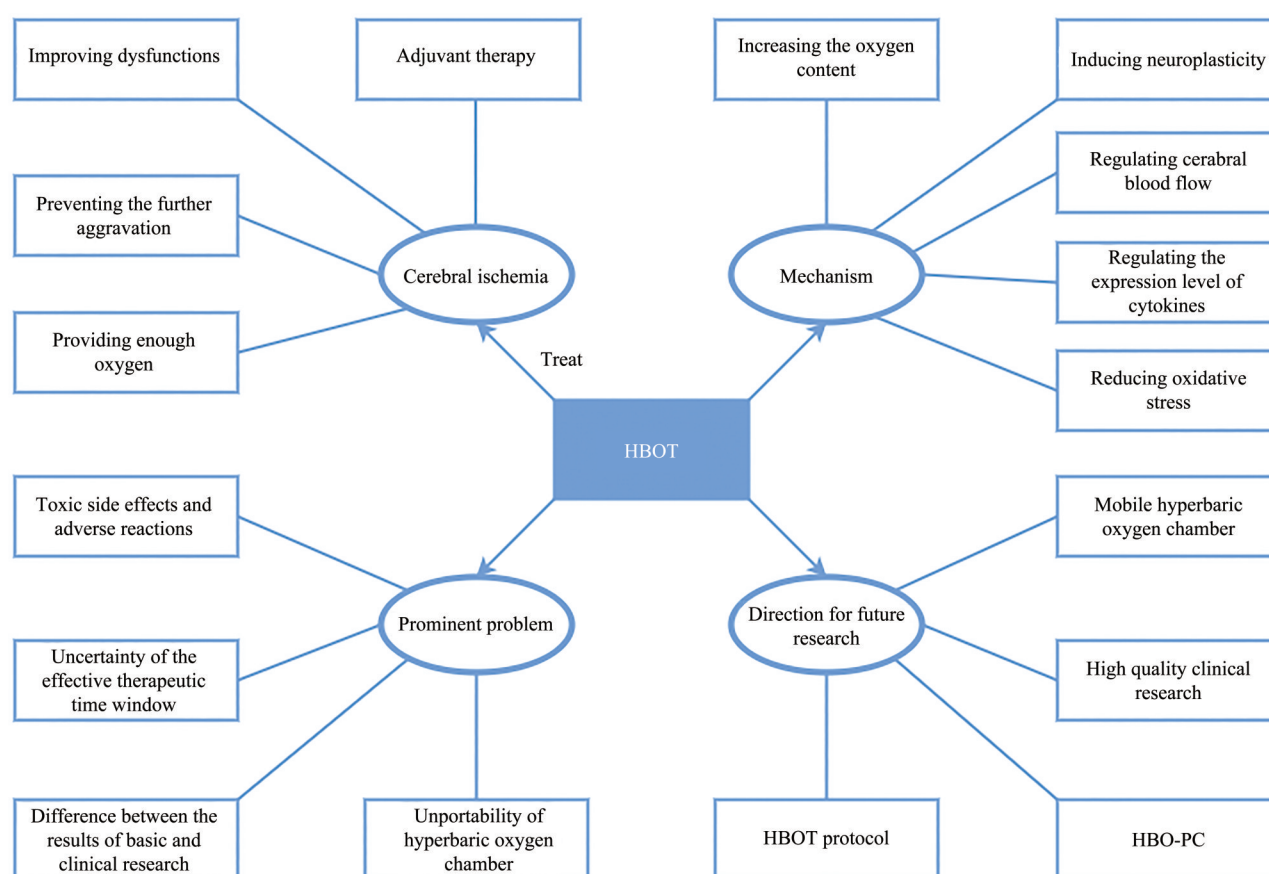
LUO Yang¹⁾, WANG Ling^{1,2)}, WANG Fa-Qi¹⁾, ZHENG Chen-Guang^{1,2)},

YANG Jia-Jia^{1,2)}**, MING Dong^{1,2)}

¹⁾Institute of Medical Engineering & Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

²⁾School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81871517, 81870847), the China Post-doctoral Science Foundation (2022M712365), Key Lab for Neuroscience, Ministry of Education of China, and Key Lab for Neuroscience, National Health Commission of China, Peking University.

** Corresponding author.

Tel: 86-13002239369, E-mail: jiajia.yang@tju.edu.cn

Received: August 17, 2022 Accepted: November 23, 2022

Abstract Cerebral ischemia refers to the lack of blood supply in all parts of the brain leading to brain tissue ischemia and hypoxia, which leads to irreversible damage and necrosis of in dense ischemic areas. Its high disability and high mortality rate will cause serious harm to patients and their families. The key to the prognosis of cerebral ischemia is to take some measures to restore blood flow and oxygen supply, control the size of the infarct and save the cells in the penumbra. Hyperbaric oxygen therapy refers to letting patients inhale 100% oxygen under the environmental pressure higher than one atmosphere absolute to increase the oxygen content in the body. It can provide enough oxygen for ischemic hypoxic brain tissue and prevent the further aggravation of injury. Clinical trials have demonstrated that hyperbaric oxygen therapy can improve motor, sensory and cognitive dysfunction in patients with cerebral ischemia and can also be used as an adjuvant therapy. The mechanisms of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of cerebral ischemia mainly include increasing the oxygen content, inducing neuroplasticity, regulating cerebral blood flow, regulating the expression level of cytokines, and reducing oxidative stress. It is worth noting that there are some prominent problems in the current research, such as adverse reactions during treatment, uncertainty of the effective therapeutic time window, a certain degree of difference between the results of basic research and clinical research, and the unportability of hyperbaric oxygen chamber. These problems severely limit the clinical application of hyperbaric oxygen therapy. In the future more basic and clinical research are needed to develop a more secure and reliable hyperbaric oxygen therapy protocol, reduce the toxic side effects and adverse reactions that may occur during the treatment, and provide new ideas for the treatment and prognosis of patients with cerebral ischemia

Key words cerebral ischemia, hyperbaric oxygen therapy, hyperoxic-hypoxic paradox

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0387