

# 高压氧治疗对急性心肌梗死的研究进展

任志兴<sup>1</sup>, 刘彦民<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院心内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年8月23日; 录用日期: 2022年9月18日; 发布日期: 2022年9月26日

## 摘要

在心肌发生梗死后, 心肌梗死面积的大小和心功能的改变对病人的预后具有着重要意义, 并直接影响着死亡率。通过及时合理地限制心肌梗死面积发展, 可以有效改善心功能不全, 改善预后及生活质量, 进而减少该病的死亡率。有科学研究已经证实, 如果病人在一个大气压以上吸氧时, 可以提高血内氧的物理溶解率, 使组织细胞内的氧气含量进而增多, 有利于缺血、损伤的心肌细胞得到一定程度的恢复, 又可延缓和阻止急性心肌梗死面积的进展, 保护损伤的心肌, 进而使心脏功能得到一定的改善。目前临床应用高压氧治疗心肌梗死尚无明确指南, 本文就高压氧治疗对急性心肌梗死的研究进展进行综述。

## 关键词

高压氧, 急性心肌梗死, 梗死面积, 心功能

# Advances in Hyperbaric Oxygen Therapy for Acute Myocardial Infarction

Zhixing Ren<sup>1</sup>, Yanmin Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Aug. 23<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Sep. 18<sup>th</sup>, 2022; published: Sep. 26<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

After myocardial infarction, the size of the infarct and changes in cardiac function are of great importance to the patient's prognosis and have a direct impact on mortality. By limiting the size of myocardial infarction in a timely and appropriate manner, cardiac insufficiency can be improved

\*通讯作者。

and the prognosis and quality of life can be improved, thereby reducing the mortality of the disease. Scientific research has confirmed that if a patient is receiving oxygen at a pressure above one atmosphere, the physical dissolution rate of oxygen in the blood can be increased, resulting in an increase in the oxygen content of the tissue cells, which is conducive to a certain degree of recovery of the ischaemic and damaged myocardial cells, and can also delay and stop the progression of the acute myocardial infarction, protecting the damaged myocardium and thus improving the function of the heart. There are no clear guidelines for the clinical application of hyperbaric oxygen for the treatment of myocardial infarction. This article reviews the progress of research on hyperbaric oxygen therapy for acute myocardial infarction.

## Keywords

Hyperbaric Oxygen, Acute Myocardial Infarction, Infarct Size, Cardiac Function

Copyright © 2022 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

急性心肌梗死(Acute myocardial infarction)是指供血于心脏的冠状动脉,发生急性闭塞,导致急性的、持续性的供血中断,发生缺血缺氧导致心肌坏死,从而进一步使心功能受损,并且严重危及生命的急性病症[1]。急性心肌梗死是一种严重影响人民生命健康的重大疾病,发病和进展十分迅速、并发症多,所以死亡率非常高[2] [3]。随着我国人民生活水平的提高,心血管疾病的发生率也逐渐上升。急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)是我国致死致残的主要原因[4]。因此,人们对急性心肌梗死的治疗及预后也越来越关注。1960 年,随着一篇经典的论文《无血的生命》发表,轰动世界,进而使高压氧开始走进医学领域。Boerema 的实验提示我们,可以通过增加溶解氧量维持机体的某些生理过程。

## 2. 高压氧的作用机理

高压氧(HBO)治疗是指在超过一个大气压的环境中吸入浓度 100% O<sub>2</sub> 的治疗方法,常以 ATA 来表示,1ATA = 760 mmhg (101.32 kPa)。HBO 对临床上的各种缺血性疾病,尤其是脑卒中、心肌梗死等疾病有一定的治疗作用[5]。平常普通的吸氧是指在一个大气压的环境以下,因此氧气的浓度和压力小。HBO 主要具有高压氧与压力因素二个方面的影响,单一的压力因素对神经损害缺乏医疗意义,通常所说的高压氧其主要是氧,随着氧分压的增加,对机体的作用也开始呈现出不同的变化[6]。高压氧还可使血液中运送氧气的方法产生变化,可以大幅度地提高血液中的化学溶解氧含量,而物理溶解氧含量的也明显提高,从而使组织中的氧气含量和氧气储氧量相应的增加,血液中血红蛋白结合的那部分氧的消耗也相对减少,因此可以有效地改善机体缺氧状态。在高压氧中机体滞留的二氧化碳能够使相应的血管发生扩张,使该区域的血流量增加,具有调节血管扩张和收缩的作用,改善细胞的代谢,并促进侧支循环的建立[7]。高压氧增加了氧气弥散的有效半径,并大大增加了分散的深度和范围,使得在正常大气压下不能到达的组织细胞得到足够的氧气供应,增加了组织细胞的储氧浓度,从而纠正了缺氧。高压氧还能减少和阻碍血小板和红细胞聚集,从而一定程度上阻碍了血栓的形成。根据高压氧的作用机制,高压氧疗法也开始在临床上逐步发展,并取得了良好的效果。

### 3. 高压氧治疗在心肌梗死当中的应用

#### 3.1. 高压氧治疗在大鼠心肌梗死模型中的研究

Mariosoliveira 等通过将心梗造模后存活的雄性大鼠( $n = 105$ )随机分配到以下三组之一: 假手术组(SH = 26)、心肌梗死组(MI = 45)和心肌梗死 + 高压氧治疗组(HBO = 34, 2.5 atm 1 小时)。冠状动脉闭塞 90 分钟后, 收集心脏样本用于蛋白质印迹分析超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、过氧化还原蛋白和 3-硝基酪氨酸的总蛋白水平。结果表明, 高压氧疗法可改善心肌梗死急性期大鼠心脏的氧化还原控制来降低死亡率[8]。何涛等人研究表明 Bcl-2 下调与 Baxc-caspase-3 的表达上调是心肌细胞发生凋亡的重要影响指标。而利用高压氧能够明显的下调大鼠心肌梗死区 BaxC-caspase-3 的表达水平, 上调 Bcl-2 的表达水平。所以, 高压氧能够明显的减轻 AMI 模型大鼠的心肌损伤, 在炎症反应过程中进行一定的调节, 并且能够对大鼠心肌细胞的凋亡进行一定程度上的抑制[9]。研究发现: HBO 进入机体内后, 血液中溶解氧含量明显增加, 心率开始相对减慢, 从而心肌的耗氧量也相对减少, 循环障碍中的缺氧得到改善, 使缺血区缺氧的心肌也得到大量的氧供。HBO 一定程度上使心肌的磷代谢得到改善, 增加肌酸磷酸激酶, ATP 含量进而也增加, 磷酸化的进程加快, 氧的弥散能力得到增强, 这使得缺血区的氧供得到改善。任旭荣等研究将急性心肌梗死大鼠模型用高压氧治疗后, 研究发现 AMI 发生后尽可能的早期使用 HBO 治疗可明显减少大鼠的心肌坏死面积, 进而改善心室的收缩及舒张功能, 延缓及减轻心力衰竭的发生及发展[10]。张红、罗学胜等研究发现利用高压氧协助干细胞移植治疗心肌梗死, 机体内的血清 NO、SOD 水平均显著升高, 使心肌梗死后机体的氧化应激反应得到改善[11]。高压氧属极大量的氧, 在高压氧分压的作用下, 体内  $O_2$  增多, 它诱导机体合成 SOD (超氧化物歧化酶)的能力提高, 从而可加强清除自由基和抗氧化能力[12], 改善心肌梗死引起的强氧化应激反应, 从而减少氧化应激对受损心肌的进一步损伤, 并及时修复受损细胞, 复原因自由基造成的对细胞损伤。孙强等将雄性成年 SD 大鼠分为 7 组: 组 1 为假手术组(sham), 组 2 为正常空气预暴露组(CTL), 其他组在 HBO1、6、24、48 和 72 h (H1、H6、H24、H48、H72 组)后进行永久性缺血。采用氯化三苯四氮唑染色法测定心肌梗死面积, 记录左心室功能参数。采用末端脱氧核苷酸转移酶 dUTP 缺口末端标记(TUNEL)阳性染色法检测细胞凋亡程度。检测 Caspase-3 活性、Bcl-2 和 Bax 表达。结果表明 HBO 可产生心肌保护作用, HBO 通过抑制凋亡途径防止心肌受到永久性缺血损伤[13]。Chen C 研究表明, 高压氧(HBO)和地尔硫卓预处理可以防止心肌缺血再灌注损伤(MIRI)并改善心肌梗塞[14], 另研究使用结扎左冠状动脉前降支大鼠模型研究 HBO 预处理对心肌缺血再灌注损伤(MIRI)诱导的炎症反应和自噬的潜在影响和潜在机制。其研究结果表明, HBO 可恢复心肌酶水平并减少 MIR 诱导的心肌细胞凋亡。此外, HBO 显著抑制 MIRI 诱导的炎性细胞因子。这种作用与 TLR4-核因子 kappa-B (NF- $\kappa$ B) 通路的抑制有关。此外, 还发现 HBO 通过激活雷帕霉素(mTOR)通路的哺乳动物靶标来减少过度自噬, 这可以通过苏氨酸蛋白激酶(Akt)和磷酸化 mTOR 的更高表达水平来证明[15]。HBO 疗法改善伤口愈合的机制之一是通过增强缺血组织中的新血管形成[16]。Yümün G 等使用结扎左前降支冠状动脉形成的大鼠 AMI 模型进行实验发现 HBO 诱导的心肌细胞外泌体上调 MALAT1 (一种促血管生成的长链非编码 RNA)以抑制 miR-92a 的表达, 并抵消 miR-92a 对心肌梗死后左心室心肌 KLF2 和 CD31 表达的抑制作用, 从而增强新血管形成。得出 HBO 诱导的含有 MALAT1 的外泌体可作为心肌梗死后新生血管形成的有价值的治疗工具[17]。有研究通过冠状动脉闭塞 60 分钟在大鼠中诱导心肌梗死, 然后恢复血流, 3 天后开始高压氧干预, 1 周后将成年大鼠骨髓中分离出的间充质干细胞(MSCs)移植到 MI 区域, 移植 MSCs 的大鼠暴露于高压氧(HBO: 100%  $O_2$ , 2 个绝对大气压) 90 分钟, 5 天/周, 持续 4 周。分为: MI (对照)、Ox (MI + HBO)、MSC (MI + MSC)和 MSC + Ox (MI + MSC + HBO)。与 MI 或 MSC 组相比, 超声心动图显示 MSC + Ox 组的心脏功能显著恢复。氧合增加了梗塞区 MSCs 的植入和血管密度, 其结果表明大鼠心肌梗

死后通过高压氧可改善干细胞植入、心脏功能[18]。

### 3.2. 高压氧治疗在心肌梗死患者中的临床观察

有研究表明, 高压氧治疗可以有效地防止心肌梗死面积的进展、加快受损心肌细胞的修复、保护损伤的心肌, 一定程度上改善心功能的作用[19]。研究将 18 例急性心肌梗死患者分为对照组 9 例, 观察组 9 例, 对照组只使用常规的药物, 观察组采取常规药物治疗加高压氧治疗。他们采取 Wagner 的 QRS 记分法(即测量除 III、aVR 导联以外各导联的 Q 波和 R 波宽度、R/Q 及 R/S 波振幅比值, 计算分值, 将各项分值相加即得 1 份心电图的分值)来大致计算心肌的梗死面积。结果显示: 通过治疗 10 d 后, 观察组的患者 QRS 记分明显低于对照组 QRS 记分, 心功能参数 LSWI、LVWI、VI、CO、CI、SV 等明显高于对照组。测量治疗 20 天 QRS 记分, 观察组比较对照组并有所进一步的下降。另有研究表明, 刘建敏选取急性心肌梗死患者 42 例采取尿激酶溶栓治疗, 将 16 例急性心肌梗死患者接受溶栓治疗后进行高压氧治疗, 最后研究结果表明, 采取溶栓后并进行高压氧治疗的心肌梗死患者的心脏每搏输出量、EF 值、ESV 等心功能指标与未进行 HBO 治疗的患者有明显的改善, 因而他们得出高压氧治疗能够改善溶栓后 AMI 患者的心脏功能[20]。刁玉荣研究通过将 AMI 患者 200 例, 分为 A、B 组两组, A 组使用急性心肌梗死常规治疗 + 10 d 的高压氧治疗。B 组使用急性心肌梗死常规的治疗, 不进行高压氧治疗。结果发现 A 组使用急性心肌梗死常规治疗 + 10 d 的高压氧治疗对于患者的恢复有非常明显的疗效[21]。其机制为: 高压氧增加了人体血液中氧的物理溶解量, 这使组织细胞中氧气过量, 体内高浓度的氧能促进缺血和受损心肌的恢复, 同时又能明显改善正常心肌的生理功能, 促进心功能的恢复。HBO 能刺激体内的内源性保护机制, 减少全身以及局部的炎症反应、改善细胞有氧代谢, 并促进白细胞的杀菌作用。刘伟、王春艳等研究, 高压氧与丹参酮 IIA 磺酸钠联合治疗在急性心肌梗死患者中有较高应用价值, 研究结果显示它可以降低炎症因子表达水平、改善患者的心脏功能、抑制和延缓心肌心室重塑[22]。高压氧疗法(HBOT)是一种很有前途的治疗缺血性心脏病的方法, Martin-Hernandez P 等将 24 名 ST 段抬高型心肌梗死患者随机分配到 HBOT (n = 13)和对照组(n = 11)。两组均进行了 PCI, 并按照 STEMI 管理指南进行治疗。HBOT 组进行了 HBO 治疗。结果发现在 STEMI 患者中使用 HBOT 与 PCI 后, 使心肌灌注得到改善和射血分数也增加[23]。Dekleva M 等将连续 74 例首次急性心肌梗死患者随机分配接受高压氧联合链激酶(HBO+)和单独链激酶(HBO-)治疗, 结果发现与 HBO-患者相比, HBO+患者从第一天到第三周收缩末期容积指数显著下降, 急性心肌梗死 3 周后, HBO+组患者的射血分数显著改善, 而 HBO-组患者的射血分数显著降低(从 46.27%到 50.81%对比从 45.54%到 44.05%,  $P < 0.05$ ), 表明急性心肌梗死溶栓后联合高压氧治疗对左心室收缩功能及心肌重构过程有良好的影响[24]。

## 4. 总结与展望

基于综上所述, MPO 治疗在 AMI 中的确有一定的积极作用, 可以相应地缓解心肌梗死的症状, 改善和延缓心肌梗死, 从而改善心室的收缩及舒张功能, 延缓及减轻心力衰竭的发生及发展, 因此高压氧治疗心肌梗死是一条新的治疗手段, 它有一定的应用价值及发展前景。高压氧治疗能否用于心肌梗死患者的一线治疗, 还需要进一步的研究与探讨, 以取得更确切的效果。希望通过更多医学研究, 高压氧治疗能够广泛、安全的应用于心肌梗死的治疗, 能有效地延缓并减少心肌细胞坏死的进展, 保护心肌细胞, 减轻患者的症状, 为急诊介入争取更多的黄金时间, 从而改善患者预后, 减少死亡率, 取得临床良好的效果。

## 参考文献

[1] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.

- [2] Bulluck, H., Yellon, D.M. and Hausenloy, D.J. (2016) Reducing Myocardial Infarct Size: Challenges and Future Opportunities. *Heart*, **102**, 341-348. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307855>
- [3] Wu, L., Lin, H.D., Hu, Y., et al. (2019) The Major Causes and Risk Factors of Total and Cause-Specific Mortality during 5.4-Year Follow-Up: The Shanghai Changfeng Study. *European Journal of Epidemiology*, **34**, 939-949. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00543-0>
- [4] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [5] Fife, C.E., Eckert, K.A. and Workmanm, W.T. (2016) Ethical Issues, Standards and Quality Control in Practice of Hyperbaric Medicine. In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*, 6th Edition, Springer, New York, 597-608. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-47140-2\\_48](https://doi.org/10.1007/978-3-319-47140-2_48)
- [6] 戴春来, 常健, 李玉梅, 等. 一氧化氮在新生鼠缺氧缺血性脑损伤中的变化及高压氧的治疗机制[J]. 中风与神经疾病杂志, 2009, 26(3): 327-329.
- [7] 柏建南, 郑杨. 高压氧在冠心病治疗中的作用及应用价值[J]. 吉林医学, 2011, 32(4): 758-760.
- [8] Oliveira, M.S., Tanaka, L.Y., Antonio, E.L., et al. (2020) Hyperbaric Oxygenation Improves Redox Control and Reduces Mortality in the Acute Phase of Myocardial Infarction in a Rat Model. *Molecular Medicine Reports*, **21**, 1431-1438. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10968>
- [9] 何涛, 王柏林, 沈文, 等. 高压氧通过调节炎症反应和细胞凋亡对急性心肌梗死模型大鼠心功能的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2019, 26(5): 408-411.
- [10] 任旭荣, 黄晨. 高压氧对心肌梗死大鼠模型梗死面积及左室功能的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2010, 17(2): 113-115.
- [11] 张红, 罗学胜, 陈穗. 高压氧对人脐带华通胶间充质干细胞移植心肌梗死大鼠血清一氧化氮及超氧化物歧化酶水平的影响[J]. 中国综合临床, 2014, 30(z1): 5-7+8.
- [12] Thom, S.R., Bhopale, V.M., Velazquez, O.C., et al. (2006) Stem Cell Mobilization by Hyperbaric Oxygen. *American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology*, **290**, H1378-H1386. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00888.2005>
- [13] Sun, Q., Sun, Q., Liu, Y., et al. (2011) Anti-Apoptotic Effect of Hyperbaric Oxygen Preconditioning on a Rat Model of Myocardial Infarction. *Journal of Surgical Research*, **171**, 41-46. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.01.036>
- [14] Chen, C., Chen, W., Nong, Z., et al. (2016) Cardioprotective Effects of Combined Therapy with Hyperbaric Oxygen and Diltiazem Pretreatment on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **38**, 2015-2029. <https://doi.org/10.1159/000445561>
- [15] Chen, C., Chen, W., Li, Y., et al. (2017) Hyperbaric Oxygen Protects against Myocardial Reperfusion Injury via the Inhibition of Inflammation and the Modulation of Autophagy. *Oncotarget*, **8**, 111522-111534. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22869>
- [16] Yümün, G., Kahaman, C., Kahaman, N., et al. (2016) Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy Combined with Platelet-Rich Plasma on Diabetic Wounds: An Experimental Rat Model. *Archives of Medical Science*, **12**, 1370-1376. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.62905>
- [17] Shyu, K.G., Wang, B.W., Fang, W.J., Pan, C.M. and Lin, C.M. (2020) Hyperbaric Oxygen-Induced Long Non-Coding RNA Malat1 Exosomes Suppress MicroRNA-92a Expression in a Rat Model of Acute Myocardial Infarction. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 12945-12954. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15889>
- [18] Khan, M., Meduru, S., Gogna, R., et al. (2012) Oxygen Cycling in Conjunction with Stem Cell Transplantation Induces Nos3 Expression Leading to Attenuation of Fibrosis and Improved Cardiac Function. *Cardiovascular Research*, **93**, 89-99. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr277>
- [19] 纪莉, 王赞, 郭洵, 等. 高压氧治疗对急性心肌梗死患者心肌代谢和心脏功能的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(24): 3649-3651.
- [20] 刘建敏, 陈丽. 高压氧治疗对急性心肌梗塞患者溶栓后心功能的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2005, 14(4): 323-324.
- [21] 刁玉荣. 高压氧辅助治疗急性心肌梗死的疗效分析[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(21): 5127-5128.
- [22] 刘伟, 王春艳, 孙雪林, 等. 高压氧联合丹参酮 IIA 磺酸钠治疗对急性心肌梗死患者溶栓后炎症因子和心功能的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2019, 26(2): 134-138.
- [23] Martín-Hernández, P., Gutiérrez-Leonard, H., Quintana, A.R., et al. (2021) Hyperbaric Oxygen Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, **27**, 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2020.04.031>

- [24] Dekleva, M., Neskovic, A., Vlahovic, A., *et al.* (2004) Adjunctive Effect of Hyperbaric Oxygen Treatment after Thrombolysis on Left Ventricular Function in Patients with Acute Myocardial Infarction. *American Heart Journal*, **148**, E14. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.03.031>