

高压氧治疗脑梗死的机制

张玉凤^{1*}, 郝贵生^{2#}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月8日; 录用日期: 2022年5月25日; 发布日期: 2022年6月9日

摘要

脑梗死目前已成为我国中老年人死亡和致残的首位原因, 每年的发病人数在逐渐增加。高压氧治疗脑梗死有一定的效果, 本文介绍了高压氧, 总结了高压氧治疗脑梗死在治疗时机选择、压力等方面的研究进展, 并对高压氧治疗脑梗死可增加血氧含量、促进毛细血管生成和侧枝循环、降低颅内压、抑制炎症反应和氧化应激反应等相关机制进行了阐述。

关键词

高压氧, 脑梗死, 机制综述

Mechanism of Hyperbaric Oxygen Therapy for Cerebral Infarction

Yufeng Zhang^{1*}, Guisheng Hao^{2#}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: May 8th, 2022; accepted: May 25th, 2022; published: Jun. 9th, 2022

Abstract

Cerebral infarction has become the first cause of death and disability in the middle and old people in China, and the number of cases is gradually increasing every year. Hyperbaric oxygen treatment of cerebral infarction has a certain effect, this paper introduces hyperbaric oxygen, hyperbaric oxygen therapy in the treatment of cerebral infarction were summarized the research progress of

*第一作者。

#通讯作者。

timing, pressure, etc., and hyperbaric oxygen treatment of cerebral infarction can increase the blood oxygen content, promote the capillaries and collateral circulation, reducing intracranial pressure, inhibition of inflammation and oxidative stress response mechanism are expounded.

Keywords

Hyperbaric Oxygen, Cerebral Infarction, Mechanism Review

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

脑梗死又称缺血性脑卒中,是指因脑部血液循环障碍所致的局限性脑组织的缺血性坏死或软化,引起一系列临床综合征。脑梗死是脑卒中的主要类型,在我国约占比 82% [1]。脑梗死患者的临床症状主要表现为头晕、头痛、恶心、呕吐、运动障碍、偏瘫等,严重者还将出现大小便失禁、偏身感觉减退等症状,严重影响患者预后。静脉溶栓和血管内治疗是超急性期缺血性脑卒中最有效的救治措施,由于治疗时间窗的限制,很多患者无法进行再灌注治疗,预后很差。目前,很多研究均证实了高压氧治疗脑梗死的安全性及有效性。因此,了解脑梗死后病理生理机制并实施有效的治疗策略,降低致残风险,改善患者预后显得尤为重要。本文介绍了高压氧,并总结了高压氧治疗脑梗死的相关机制。

2. 高压氧介绍

高压的定义:从生理学角度讲,环境压力超过 1 个绝对大气压(1 ATA 或 0.1 MPa)者,称为高压。高压氧治疗(Hyperbaric oxygen Therapy, HBOT):指患者在密闭的高压氧舱内吸入纯氧或高浓度氧进行治疗 [2]。

3. 高压氧治疗脑梗死的时机选择

目前高压氧治疗脑梗死的时机一直存在争议。王冠帅[3]等人临床研究发现,患者发病在 6 h 以内给予高压氧治疗可以取得良好的效果,且干预时间越早,治疗效果越好。王天栋[4]等人在有关研究提出,早期(1 周内)行高压氧治疗脑梗死能缓解神经功能缺损,对改善中远期预后也有明显作用。Harch [5]等人发现,脑卒中患者 6 小时以上延迟使用 HBOT 治疗会导致梗死面积增加,并导致神经功能缺损。然而,有研究显示,亚急性性脑梗死患者反复多次行高压氧治疗可促进脑梗死患者神经功能的恢复[6]。最新发现,证明了 HBOT 对慢性中风患者使用的安全性和潜力,这一突破性的发现和以前认为慢性缺血性脑卒中行高压氧治疗认为无效是相悖的[7]。目前很多研究都证实了,高压氧治疗启动时间越早,治疗效果越好。但我们还需进一步研究,根据病人实际情况个体化制定启动治疗的时间和治疗的疗程。

4. 高压氧治疗脑梗死的压力

高压氧治疗脑梗死最佳压力目前也存在一定争议。据大量文献报道临床使用的高压氧治疗压力一般为 2.0~3.0 ATA,考虑到压力过高会引起氧中毒和脂质过氧化,近年来压力多为 2.0~2.5 ATA [8]。曾晓鹏 [9]等人发现 2.5 ATA HBOT 组与 1.5 ATA 组比较,能明显改善神经功能,减少梗死面积,促进梗死周边区域细胞增殖。国外的一篇 Meta 分析显示:HBO 在治疗大脑中动脉闭塞的小鼠具有神经保护作用,并

提高了存活率,特别是在给予 2.0 ATA 的动物模型中[10]。如今最佳的治疗压力,尚无统一的标准,需要根据患者的年龄、病情、疾病类型等具体情况决定。对于年龄大、基础疾病多、病情危重的建议治疗时压力较低为宜。

5. 高压氧治疗脑梗死的机制

5.1. 增加血氧含量、氧分压及氧弥散距离

正常情况下机体氧的运输方式是以结合氧和物理溶解氧两种方式,而物理溶解氧量于氧分压成正比。在 2.5 ATA 下吸入纯氧,动脉血氧分压从 13 KPa 升高至 235 KPa,物理溶解氧气的量是常压下的 17 倍,这种情况下物理溶解氧的量已足够满足机体基础代谢所需[11]。常压空气条件下氧的有效弥散半径约为 30 μm ,通常脑细胞距毛细血管最远处亦约为 30 μm ,而在 3.0 ATA 下其弥散半径可达 100 μm 左右[12]。氧含量的增加可以改善梗死区域脑组织的缺氧状态,促进有氧氧化,阻断梗死区域由于缺血、缺氧导致的炎症反应、钙离子超载[13]、氧化应激损伤等一系列级联反应的发生[14]。氧弥散半径的增加可纠正缺血组织缺氧状态,同时可恢复缺血半暗带区域细胞的功能。

5.2. 促进毛细血管生成和侧枝循环的形成

高压氧治疗脑梗死可促进毛细血管的生成和侧枝循环的形成,这一改变有利于缺血半暗带区域脑组织的存活,促进神经功能的恢复。研究显示:毛细血管的生成一方面和血管内皮细胞生长因子(VEGF)的表达有关[15],另一方面和梗死区域炎症反应的程度有关。VEGF 促进血管再生的重要因子,它通过促进血管内皮细胞增殖和迁移,诱导毛细血管腔的形成,维持血管内皮细胞的功能,促进血管的再生[16]。脑梗死后不久所继发炎症反应,在急性炎症环境下,细胞缺乏正常生长所需的多种因子包括缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)、VEGF 等,这些因子的缺乏不利于血管的生成[17]。侧枝循环的形成和血液微循环的状态有关。

高压氧治疗时,血氧含量增加,可改善血管内皮细胞的缺氧状态,调节其功能,促进 VEGF 的分泌。Huang [18]等人发现,高压氧可激活细胞外信号调节激酶(Extracellular signal-regulated kinase, ERK)的活性,诱导 VEGF 基因的表达。同时,高压氧治疗可通过抑制炎症反应的发生,减少炎性细胞浸润,促进毛细血管的生成。高压氧作用下缺血组织的血管扩张,微循环得到改善,开放的微动脉数增加,有利于侧枝循环的建立。

5.3. 降低颅内压,减轻脑水肿

脑梗死后缺血区域的脑组织继发一系列反应,导致脑水肿的发生,引起颅内压增高,颅内压的升高又与脑卒中的预后密切相关。梗死后引起脑水肿原因很多,主要和血脑屏障的破坏有关。脑卒中后缺血区域的脑组织由于缺血、缺氧,血管内皮细胞功能受损,血脑屏障受到破坏,部分离子、水、蛋白质等物质进入组织内引起脑水肿。同时,脑梗死所继发的炎症反应和炎症因子的释放也可以破坏血脑屏障,导致脑水肿的发生[19]。

高压氧治疗能有效改善脑组织的缺氧状态,降低血管的通透性,维持血脑屏障的完整性,同时调节血管的收缩功能,促进水肿的吸收[20]。高压氧治疗也可抑制炎症反应的发生和炎症因子的释放,保护血脑屏障的完整性,减轻脑水肿发生的程度[21]。高压氧作用下正常机体组织的小动脉收缩,而缺血缺氧组织的血管因缺氧、酸中毒等因素对高压氧作用不敏感,没有发生收缩,反而舒张。高压氧的缩血管作用可降低颅内压、减轻脑水肿,高压氧舒血管作用可使病灶区获得较多的血供和氧供。有研究显示,脑梗死患者在 2.2 ATA 治疗下,大脑血流量可降低 30%,颅内压下降 37% [22]。

5.4. 抑制炎症反应, 炎症因子的释放

炎症反应和炎症因子的释放在脑梗死的发展中发挥着重要作用, 贯穿脑梗死发生的全过程。脑卒中发生后, 受损伤的神经元释放引起组织损伤的物质, 这些物质激活 M1 小胶质细胞(促炎型), 介导炎症反应的发生、炎症因子的释放和血脑屏障的破坏[23]。这一改变又可过度激活机体免疫反应, 中性粒细胞等免疫细胞通过破损的血脑屏障浸润到缺血区域的脑组织, 进一步导致神经元的损伤和炎症反应的发生[24]。炎症因子的释放和免疫细胞的浸润, 可使局部血管痉挛甚至闭塞, 导致脑组织进一步缺血缺氧[25]。

高压氧治疗脑梗死可通过抑制 M1 小胶质细胞的激活, 抑制炎症反应的发生和炎症因子的释放[26]。同时通过维持血脑屏障的完整性, 浸润到缺血区域炎性细胞减少, 阻断炎症级联反应的发生。目前, 很多研究证实了高压氧可抑制梗死后炎症反应的发生和炎症因子的释放, 改善卒中患者的神经功能。国内一项研究显示, 高压氧联合头皮针治疗组可降低脑梗死患者血清炎症因子, 超敏 C 反应蛋白的水平, 且对脑梗死患者 90 d 的预后有明显的改善[27]。国外一项研究表明, 高压氧治疗脑梗死在降低脑梗死患者炎症因子水平的同时, 对卒中后认知功能也有明显的改善[28]。

5.5. 抑制氧化应激反应

脑梗死发生后, 脑组织中的糖和氧气供应迅速减少, 以及缺血再灌注损伤, 产生大量的活性氧和氧化中间产物, 造成严重的氧化应激损伤[29]。同时, 脑梗死的急性期, 机体抗氧化能力降低, 缺血半暗带细胞亦可发生继发性死亡, 氧化应激损伤的程度进一步加重, 导致细胞 DNA 出现损伤[30], 也可介导炎症反应和细胞凋亡的发生[31]。高压氧治疗脑梗死可纠正脑组织的缺氧状态, 促进有氧氧化, 抑制氧化应激反应和自由基的产生[32], 同时也可通过增加抗氧化酶的活性, 来增强抗氧化能力, 减轻氧化应激反应对机体造成的损伤, 改善卒中患者的不良预后[33]。

6. 总结与展望

本文介绍了高压氧相关知识, 总结了高压氧治疗脑梗死的相关机制, 但如何动态观察高压氧作用下脑组织局部生物学变化及确定个体化合适的治疗压力和时间窗, 以及相关机制还需进一步研究。

参考文献

- [1] Wang, Y.J., Li, Z.X., Gu, H.Q., *et al.* (2020) China Stroke Statistics 2019: A Report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations. *Stroke and Vascular Neurology*, **5**, 211-239. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000457>
- [2] Sen, S. and Sen, S. (2021) Therapeutic Effects of Hyperbaric Oxygen: Integrated Review. *Medical Gas Research*, **11**, 30-33. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.310057>
- [3] 王冠帅. 高压氧辅助治疗对急性脑梗死患者脑血流灌注及神经功能的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(12): 57-59.
- [4] 王天栋, 任占军. 高压氧治疗脑梗死患者介入时机的选择及对中远期预后的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2020, 27(2): 180-183, 204.
- [5] Harch, P.G., Fogarty, E.F., Staab, P.K., *et al.* (2009) Low Pressure Hyperbaric Oxygen Therapy and SPECT Brain Imaging in the Treatment of Blast-Induced Chronic Traumatic Brain Injury (Post-Concussion Syndrome) and Post Traumatic Stress Disorder: A Case Report. *Cases Journal*, **2**, 6538. <https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-6538>
- [6] Yamashita, S., Hirata, T., Mizukami, Y., *et al.* (2009) Repeated Preconditioning with Hyperbaric Oxygen Induces Neuroprotection against Forebrain Ischemia via Suppression of p38 Mitogen Activated Protein Kinase. *Brain Research*, **1301**, 171-179. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.08.096>
- [7] Cozene, B., Sadanandan, N., Gonzales-Portillo, B., *et al.* (2020) An Extra Breath of Fresh Air: Hyperbaric Oxygenation as a Stroke Therapeutic. *Biomolecules*, **10**, 1279. <https://doi.org/10.3390/biom10091279>

- [8] 潘曙明, 葛晓利. 高压氧在脑复苏中的应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(6): 682-690.
- [9] 曾晓鹏, 牟君, 曾令琼. 不同压力高压氧促进大鼠中动脉闭塞大鼠梗死周边区细胞增殖的研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(28): 3697-3699.
- [10] Xu, Y., Ji, R., Wei, R., *et al.* (2016) The Efficacy of Hyperbaric Oxygen Therapy on Middle Cerebral Artery Occlusion in Animal Studies: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **11**, e148324. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148324>
- [11] Ortega, M.A., Fraile-Martinez, O., Garcia-Montero, C., *et al.* (2021) A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina (Kaunas)*, **57**, 864. <https://doi.org/10.3390/medicina57090864>
- [12] Cates, N.K. and Kim, P.J. (2021) Topical Oxygen Therapy for Wound Healing: A Critical Evaluation. *Surgical Technology International*, **40**, 33-36. <https://doi.org/10.52198/22.STI.40.WH1492>
- [13] Bosco, G., Paganini, M., Giacon, T.A., *et al.* (2021) Oxidative Stress and Inflammation, MicroRNA, and Hemoglobin Variations after Administration of Oxygen at Different Pressures and Concentrations: A Randomized Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, 9755. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189755>
- [14] Woo, J., Min, J.H., Lee, Y.H., *et al.* (2020) Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Inflammation, Oxidative/Antioxidant Balance, and Muscle Damage after Acute Exercise in Normobaric, Normoxic and Hypobaric, Hypoxic Environments: A Pilot Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, 7377. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207377>
- [15] Liang, Z., Chi, Y.J., Lin, G.Q., *et al.* (2018) MiRNA-26a Promotes Angiogenesis in a Rat Model of Cerebral Infarction via PI3K/AKT and MAPK/ERK Pathway. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 3485-3492.
- [16] Arrigo, A., Aragona, E. and Bandello, F. (2022) VEGF-Targeting Drugs for the Treatment of Retinal Neovascularization in Diabetic Retinopathy. *Annals of Medicine*, **54**, 1089-1111. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2064541>
- [17] Apte, R.S., Chen, D.S. and Ferrara, N. (2019) VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*, **176**, 1248-1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
- [18] Xia, A., Huang, H., You, W., *et al.* (2022) The Neuroprotection of Hyperbaric Oxygen Therapy against Traumatic Brain Injury via NF-kappaB/MAPKs-CXCL1 Signaling Pathways. *Experimental Brain Research*, **240**, 207-220. <https://doi.org/10.1007/s00221-021-06249-8>
- [19] Ishida, T., Inoue, T., Inoue, T., *et al.* (2021) Brain Temperature Measured by Magnetic Resonance Spectroscopy to Predict Clinical Outcome in Patients with Infarction. *Sensors (Basel)*, **21**, 490. <https://doi.org/10.3390/s21020490>
- [20] Li, H.Z., Chen, J.F., Liu, M., *et al.* (2018) Effect of Hyperbaric Oxygen on the Permeability of the Blood-Brain Barrier in Rats with Global Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **108**, 1725-1730. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.025>
- [21] Lin, K.C., Chen, K.H., Wallace, C.G., *et al.* (2019) Combined Therapy with Hyperbaric Oxygen and Melatonin Effectively Reduce Brain Infarct Volume and Preserve Neurological Function after Acute Ischemic Infarct in Rat. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **78**, 949-960. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz076>
- [22] Zhai, W.W., Sun, L., Yu, Z.Q., *et al.* (2016) Hyperbaric Oxygen Therapy in Experimental and Clinical Stroke. *Medical Gas Research*, **6**, 111-118. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.184721>
- [23] Jiang, C.T., Wu, W.F., Deng, Y.H., *et al.* (2020) Modulators of Microglia Activation and Polarization in Ischemic Stroke (Review). *Molecular Medicine Reports*, **21**, 2006-2018. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11003>
- [24] Shi, K., Zou, M., Jia, D.M., *et al.* (2021) tPA Mobilizes Immune Cells That Exacerbate Hemorrhagic Transformation in Stroke. *Circulation Research*, **128**, 62-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317596>
- [25] 陈采玉, 张文, 孙玉婷, 等. 体外血浆脂蛋白过滤治疗脑梗死的效用与机制[J]. 中国急救医学, 2022, 42(3): 270-272.
- [26] Liang, F., Kang, N., Li, P., *et al.* (2021) Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Polarization Phenotype of Rat Microglia after Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article ID: 640816. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.640816>
- [27] 许迎春, 丁晶, 田珍, 等. 头皮针联合高压氧治疗对急性脑梗死患者功能恢复及血清同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43(11): 996-1000.
- [28] Hadanny, A., Rittblat, M., Bitterman, M., *et al.* (2020) Hyperbaric Oxygen Therapy Improves Neurocognitive Functions of Post-Stroke Patients—A Retrospective Analysis. *Restorative Neurology and Neuroscience*, **38**, 93-107. <https://doi.org/10.3233/RNN-190959>
- [29] Wei, P., Chen, H., Lin, B., *et al.* (2021) Inhibition of the BCL6/miR-31/PKD1 Axis Attenuates Oxidative Stress-Induced Neuronal Damage. *Experimental Neurology*, **335**, Article ID: 113528. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113528>

- [30] Nissanka, N. and Moraes, C.T. (2018) Mitochondrial DNA Damage and Reactive Oxygen Species in Neurodegenerative Disease. *FEBS Letters*, **592**, 728-742. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12956>
- [31] Yu, S., Doycheva, D.M., Gamczyk, M., *et al.* (2022) BMS-470539 Attenuates Oxidative Stress and Neuronal Apoptosis via MC1R/cAMP/PKA/Nurr1 Signaling Pathway in a Neonatal Hypoxic-Ischemic Rat Model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 4054938. <https://doi.org/10.1155/2022/4054938>
- [32] Schottlender, N., Gottfried, I. and Ashery, U. (2021) Hyperbaric Oxygen Treatment: Effects on Mitochondrial Function and Oxidative Stress. *Biomolecules*, **11**, 1827. <https://doi.org/10.3390/biom11121827>
- [33] Wang, S.D., Fu, Y.Y., Han, X.Y., *et al.* (2021) Hyperbaric Oxygen Preconditioning Protects against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury by Inhibiting Mitochondrial Apoptosis and Energy Metabolism Disturbance. *Neurochemical Research*, **46**, 866-877. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03219-4>