

高压氧治疗对急性缺血性脑卒中保护作用机制研究进展

史智超,邱立军,陈强,罗琳

内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院CT/MRI影像科,内蒙古 包头 014010

【摘要】急性脑卒中早期干预是改善脑卒中患者预后的重要手段。近几十年的研究表明,高压氧治疗能够有效缓解急性脑卒中患者缺血半暗带细胞的损伤、恢复细胞功能。目前,较多的研究都深入探讨了高压氧治疗脑卒中的可能分子机制。本文总结了高压氧治疗在促进神经元的功能恢复、抑制星形细胞的过度增殖、改善血流动力学、提高脑组织的氧代谢、抑制炎症因子的释放,以及减少氧自由基的产生等方面的最新研究进展。

【关键词】高压氧治疗;急性缺血性脑卒中;保护作用机制;综述

【中图分类号】R743.3

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)04-0466-04

Advances in the research of protection mechanism underlying hyperbaric oxygen on acute cerebral infarction

SHI Zhichao, QIU Lijun, CHEN Qiang, LUO Lin

CT/MRI Image Center, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China

Abstract: The early intervention is an important clinical treatment to improve the prognosis of patients with cerebral infarction. In recent decades, many studies have shown that hyperbaric oxygen therapy can effectively treat patients with acute cerebral infarction through relieving cell damages in ischemic semi-dark band and restoring cellular functions. Presently, more studies are carried out to further investigate the possible molecular mechanisms of hyperbaric oxygen therapy for cerebral infarction. Herein we summarize the recent research progress on the potential mechanisms underlying hyperbaric oxygen therapy for cerebral infarction, including promoting functional recovery of neurons, inhibiting the excessive proliferation of astrocytes, regulating hemodynamics, improving brain tissue oxygen metabolism, inhibiting the release of inflammatory cytokines, and reducing the generation of oxygen free radicals.

Keywords: hyperbaric oxygen therapy; acute cerebral infarction; protection mechanism; review

前言

脑卒中是我国居民常见的具有较高致死率、致残率的脑血管疾病之一。对脑卒中急性期的早期干预,挽救损伤细胞,是改善脑卒中患者预后的重要手段。急性缺血性脑卒中发生以后,在缺血区周围存在低灌注的缺血半暗带(Ischemic Penumbra, IP),如不及时治疗IP区将随着时间的延长逐渐缩小,因此

IP区成为急性缺血性脑卒中干预的重要靶点^[1-2]。许多研究表明对于脑卒中急性期患者,高压氧治疗(Hyperbaric Oxygen Therapy, HBOT)能够有效缓解半暗带细胞损伤,恢复半暗带的细胞功能。近10年来,国内外的一些学者对高压氧治疗急性脑卒中的可能相关机制进行了深入的研究,本文总结了一些相关的研究成果,旨在全面了解高压氧治疗急性脑卒中的可能作用机制。

1 高压氧治疗急性缺血性脑卒中的机制

1.1 增强神经修复能力,抑制星形细胞过度增殖

高压氧治疗能使脑卒中缺血灶周围神经元树突修复能力增强,并且能够抑制星形细胞过度增殖,促进缺血后神经元功能恢复。有研究显示HBOT能够诱导神经轴突再生,对大鼠脑神经有保护作用^[3-4]。

【收稿日期】2018-02-09

【基金项目】内蒙古自治区自然科学基金(2015MS0860);内蒙古自治区高等学校科学技术研究项目(NJZY16203)

【作者简介】史智超,在读硕士研究生,研究方向:影像医学诊断, E-mail: 824498203@qq.com

【通信作者】罗琳, E-mail: byll117@sina.com

马明明等^[5]于术后3 h开始对大脑中动脉阻塞(Middle Cerebral Artery Occlusion, MCAO)模型进行多次高压氧治疗,术后10 d观察到高压氧组神经功能恢复速度明显快于对照组。同期检测两组损伤区微管相关蛋白-2(Microtubule Associated Protein-2, MAP-2)和胶质纤维酸性蛋白(Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)的表达情况,结果表明:高压氧组MAP-2的表达显著高于对照组,而其GFAP的水平显著低于对照组。因此认为HBOT能够促进损伤区MAP-2的表达,增强树突修复能力,使缺血灶周围神经组织得以修复,并通过促进缺血灶周围神经元突起的再生,使脑缺血后神经功能的恢复得以改善。高压氧组较低的GFAP表达水平说明HBOT也能够降低星形胶质细胞增殖,减少瘢痕形成,改善周围神经组织可塑性及功能。孙晶晶等^[6]的研究同样证实HBOT能够减少缺血性脑卒中急性期梗死灶体积,同时他们发现应用HBOT两周后高压氧组生长相关蛋白-43(Growth Associated Protein-43, GAP-43)的表达水平显著高于对照组,该研究进一步证实了高压氧可以提高GAP-43的表达,从而促进神经纤维的生长及再生。

1.2 抑制炎症因子表达,保持血脑屏障完整性

有实验研究证明HBOT能够刺激血管生成,促进白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)的分泌^[7]。脑组织缺血后会发生炎症级联反应,该反应可能进一步导致血脑屏障的破坏,加重脑水肿,影响患者的预后。卞合涛等^[8]应用高压氧预处理SD大鼠,制作MCAO模型,72 h后脑梗死侧脑水肿体积减少,实验证明HBOT预处理可以明显减少缺血后脑水肿。另外,该研究还证实HBOT预处理能够减少大鼠脑缺血后梗死灶周围炎症因子白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)的释放,抑制基质金属蛋白酶-9(Matrix Metallo Proteinase 9, MMP-9)的表达。此研究认为,炎症因子及MMP-9表达水平的减低可以减少血管基底膜的破坏,降低血脑屏障的通透性,从而减轻脑水肿。田烜^[9]研究表明HBOT能够降低MCAO模型大鼠水通道蛋白4/9(Aquaporin4/9, AQP4/9)、MMP-9和MMP-2基因及蛋白的表达,从而达到减轻脑水肿及改善预后的作用。

血清中可溶性细胞间粘附分子-1(soluble Intercellular Adhesion Molecules, sICAM-1)和转化生长因子- β 1(Transformation Growth Factor- β 1, TGF- β 1)浓度动态变化能够反映早期脑卒中患者炎症反应和抗损伤状态,sICAM-1具有损伤作用,TGF- β 1具有

抗损伤作用。田现民等^[10]的研究表明高压氧干预能够使急性缺血性脑卒中TGF- β 1表达升高,而使外周血sICAM-1的表达减低,该研究表明高压氧具有抗炎和促进组织修复作用。

1.3 抑制氧化应激反应,提高机体抗氧化水平

脑卒中急性期,缺血区细胞生物氧化功能异常,生成大量自由基,造成细胞及组织损伤。氧自由基还会对细胞膜上的脂质进行氧化,形成丙二醛(Malonaldehyde, MDA),从而直接损伤细胞膜、线粒体膜及溶酶体膜。超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)是机体直接清除氧自由基的重要抗氧化酶,它能够通过歧化反应抑制氧自由基的氧化作用,从而阻断氧自由基的损伤^[11]。有研究认为,高压氧可显著提高患者的血氧含量,增强氧化酶活性,从而提高氧自由基的清除能力和抗氧化能力,有利于梗死区细胞功能的恢复^[12]。刘秀峰等^[13]使用高压氧联合自由基清除剂治疗脑卒中急性期患者,与常规治疗组相比,高压氧联合自由基清除剂治疗能够使治疗的总有效率提高20%。杨晓阳等^[14]、范鹏涛等^[15]研究认为HBOT能够有效提高损伤部位SOD水平,缓解氧自由基的损伤作用,从而提高缺血性脑卒中患者的疗效,杨晓阳等^[14]还证实延迟使用高压氧治疗并不能有效提高SOD水平,故高压氧治疗应该在缺血性脑卒中的急性期开始应用。此外,Zhu等^[16]研究还证实高压氧能通过抑制氧化应激反应来保护缺氧缺血的脑组织。

虽然大部分的研究都认为高压氧提高脑损伤局部SOD水平是其治疗急性缺血性脑卒中的可能机制之一,但是有一些研究的结果与之相悖。刘兰兰等^[17]研究显示HBOT虽然能显著提高急性缺血性脑卒中患者的临床疗效,但高压氧治疗前后SOD含量无明显变化,这意味着高压氧可能并不是通过清除氧自由基发挥缺血性脑卒中治疗作用的。

1.4 抑制细胞凋亡,保持血脑屏障完整性

HBOT能够恢复部分IP区中尚存活细胞的活性,抑制其凋亡,限制梗死的进一步扩大,从而恢复神经功能。于秋红等^[18]的研究显示:制作大鼠MCAO模型9 h后,早期大剂量HBOT可以明显降低细胞凋亡相关分子细胞色素C和Caspase-3的表达水平,减少细胞凋亡,且IP中细胞凋亡减少可持续到缺血后24 h。因此认为减少细胞凋亡是高压氧治疗缺血性脑卒中的可能机制之一。也有研究显示HBOT使大鼠MCAO模型腺苷三磷酸(Adenosine Triphosphate, ATP)的水平升高^[19],烟酰胺磷酸核糖基转移酶(Nicotinamide Phosphoribosyl Transferase, NAMPT)

的活性增强,从而促进了烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide Adenine Dinucleotide, NAD⁺)的产生,减少细胞凋亡。

1.5 改善脑血流动力学

麦锋^[20]将114例患者随机分为常规治疗组和常规治疗加高压氧治疗组,对两组脑血流灌注情况及临床疗效进行比较。结果显示:常规治疗加高压氧治疗组脑血流平均通过时间和峰值时间低于常规治疗组,而脑血流量和脑血容量高于常规治疗组,治愈率及总有效率亦高于常规治疗组。因此,认为HBOT可以改善脑血液循环,恢复脑组织灌注,从而减轻患者症状,改善预后。吴琼等^[21]研究也得出了相近的结论。最新的研究显示HBOT通过激活内源性组织型纤溶酶原激活剂(tissue-Type Plasminogen Activator, t-PA)来促进溶栓,改善血流动力学,进而提供脑保护作用^[22]。

2 展望

目前,IP区细胞的基因表达调控及血流动力学相关因素研究已经成为高压氧治疗缺血性脑卒中机制研究中的热点问题^[23-24]。高压氧对急性缺血性脑卒中的脑保护作用的机制按照目前常规的研究方法已得到部分阐释。然而,如何动态地观察高压氧作用下脑组织损伤局部生物学变化及治疗时间窗,仍然是困扰该研究领域学者的难题。MRI检查中DWI序列的合理利用或许能够成为解决该难题的手段之一。黄亚静^[25]研究表明:MRI对急性脑卒中的检出率可达96.72%,而一些研究甚至认为MRI对急性脑卒中的检出率可达100%^[26-28]。DWI序列对急性脑卒中的早期发现有较高的敏感度,尤其可确切显示病灶的部位、大小以及形态。同时有研究显示HBOT诱导大脑神经可塑性的机制可以通过MRI动态易感性对比增强和弥散张量成像对病变进行成像评价及观察微观结构^[29]。

高压氧在缺血性脑卒中临床治疗中的广泛应用,除了利用MRI检查早期发现病灶外,还需要最佳的治疗时间窗,使患者获益。潘红伟^[30]对112例急性脑卒中患者不同时间给予高压氧治疗,结果显示:治疗开始的时间越早则疗效越佳,以发病后24 h内行高压氧治疗疗效最好,随着时间的延长,疗效降低。对于高压氧对急性缺血性脑卒中的治疗,胡佳佳^[31]的研究更进一步的指出,高压氧治疗优于神经内科的常规治疗,尤其在12 h之内持续治疗40 d效果最佳。

综上所述,临床中利用最先进的检查,把握治疗

时间窗,充分利用高压氧能够在急性缺血性脑卒中治疗中取得更好的疗效。

【参考文献】

- [1] ZHANG X, GAO J W, JABBOUR P. The penumbra system for the treatment of acute ischemic stroke: report of two cases[J]. Turk Neurosurg, 2016, 26(2): 306-308.
- [2] 祁宇, 薛静, 高培毅, 等. 磁敏感加权成像突出血管征对急性缺血性卒中缺血半暗带的评估价值[J]. 国际医学放射学杂志, 2017, 40(6): 651-655.
QI Y, XUE J, GAO P Y, et al. The value of prominent vessel sign on SWI in assessing ischemic penumbra in acute ischemic stroke[J]. International Journal of Medical Radiology, 2017, 40(6): 651-655.
- [3] INCE B, ARSLAN A, DADACI M, et al. The effect of different application timings of hyperbaric oxygen treatment on nerve regeneration in rats[J]. Microsurgery, 2016, 369(7): 586-592.
- [4] NAZARIO J, KUFFLER D P. Hyperbaric oxygen therapy and promoting neurological recovery following nerve trauma[J]. Undersea Hyperb Med, 2011, 38(5): 345-366.
- [5] 马明明, 张乐, 刘宝琼, 等. 高压氧对实验性脑梗死大鼠神经可塑性的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2008, 33(12): 1113-1118.
MA M M, ZHANG L, LIU B Q, et al. Effects of hyperbaric oxygen on neuroplasticity in rats with experimental cerebral infarction[J]. Journal of Central South University (Medical Sciences), 2008, 33(12): 1113-1118.
- [6] 孙晶晶, 宋乃光, 张耀龙, 等. 高压氧治疗促进脑梗死模型大鼠神经再生微环境及神经功能的恢复[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(40): 6460-6464.
SUN J J, SONG N G, ZHANG Y L, et al. Hyperbaric oxygen therapy on the recovery of neuroregenerative microenvironment and neurological function in rats with cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2015, 19(40): 6460-6464.
- [7] LIN K J, NIU K C, TSAI K J, et al. Attenuating inflammation but stimulating both angiogenesis and neurogenesis using hyperbaric oxygen in rats with traumatic brain injury[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(3): 650-659.
- [8] 卞合涛, 初建峰. 高压氧预处理对大鼠脑梗死后脑水肿的影响及机制研究[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(10): 1445-1449.
BIAN H T, CHU J F. The effects and mechanism of hyperbaric oxygen pretreatment on cerebral edema in rats with cerebral infarction[J]. Journal of Anhui Medical University, 2016, 51(10): 1445-1449.
- [9] 田焯. 高压氧干预脑梗死模型大鼠脑水肿及神经功能变化[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(40): 6423-6428.
TIAN X. A study of hyperbaric oxygen therapy on cerebral edema and neurofunctional changes in rats with cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2015, 19(40): 6423-6428.
- [10] 田现民, 冯晓凯. 早期脑卒中患者外周血细胞粘附因子和转化生长因子变化的意义及高压氧干预的影响[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(4): 338-341.
TIAN X M, FENG X K. The significance of changes of adhesion factor and transformation growth factor of peripheral blood cells in patients with early cerebral apoplexy, and the influence of hyperbaric oxygen intervention [J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2017, 10(4): 338-341.
- [11] 王军, 侯秀峰. 脑梗死患者血清中SOD, MDA, HCY测定与临床意义[J]. 医学信息, 2011, 24(2): 709.
WANG J, HOU X F. Serum SOD, MDA, HCY detection and clinical significance in patients with cerebral infarction [J]. Medical

- Information, 2011, 24(2): 709.
- [12] 曹国辉, 王新平, 瓮沛杉. 脑出血后脑水肿的形成机制及治疗对策[J]. 医学研究与教育, 2015, 32(5): 78-84.
- CAO G H, WANG X P, WENG P S. The formation mechanism and treatment of cerebral edema after cerebral hemorrhage[J]. Medical Research and Education, 2015, 32(5): 78-84.
- [13] 刘秀峰, 曾繁唐, 陈巧玲, 等. 早期高压氧与自由基清除剂联合治疗急性脑梗死的效果观察[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2016, 30(5): 401-403.
- LIU X F, ZENG F T, CHEN Q L, et al. An observation of the effect of early hyperbaric oxygen and free radical scavenger on acute cerebral infarction[J]. Journal of Hubei University of Science and Technology (Medical Sciences), 2016, 30(5): 401-403.
- [14] 杨晓阳, 楚金亭. 高压氧治疗脑梗死时机与疗效并与SOD、MDA的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(21): 29-30.
- YANG X Y, CHU J T. The opportunity and curative effect of hyperbaric oxygen therapy on cerebral infarction, and its relationship with SOD and MDA[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2012, 15(21): 29-30.
- [15] 范鹏涛, 杨菲, 刘保成, 等. 高压氧对模型大鼠颅脑损伤CAT、SOD、GSH-Px和Nrf2影响的研究[J]. 神经解剖学杂志, 2017, 33(3): 280-284.
- FAN P T, YANG F, LIU B C, et al. Effects of hyperbaric oxygen on CAT, SOD, GSH-Px and Nrf2 in model rats with brain injury[J]. Chinese Journal of Neuroanatomy 2017, 33(3): 280-284.
- [16] ZHU M, LU M, LI Q J, et al. Hyperbaric oxygen suppresses hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats[J]. J Child Neurol, 2015, 30(1): 75-82.
- [17] 刘兰兰, 徐亚林, 王峰, 等. 高压氧对急性脑梗死患者血清SOD的影响[J]. 现代医院, 2016, 16(2): 184-187.
- LIU L L, XU Y L, WANG F, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on serum SOD in patients with acute cerebral infarction[J]. Modern Hospital, 2016, 16(2): 184-187.
- [18] 于秋红, 郁军超, 吉康祥, 等. 大剂量高压氧对脑梗死大鼠细胞色素C及caspase-3的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22(5): 540-543.
- YU Q H, YU J C, JI K X, et al. The effects of high-dose hyperbaric oxygen therapy on the cytochrome C and caspase-3 in rats with cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice, 2016, 22(5): 540-543.
- [19] HU Q, MANAENKO A, BIAN H, et al. Hyperbaric oxygen reduces infarction volume and hemorrhagic transformation through ATP/NAD(+)Sirt1 pathway in hyperglycemic middle cerebral artery occlusion rats[J]. Stroke, 2017, 48(6): 1655-1664.
- [20] 麦锋. 高压氧疗法治疗急性脑梗死的临床效果及其对患者血清细胞因子和脑血流灌注状态的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(21): 107-108.
- MAI F. The clinical effect of hyperbaric oxygen therapy for acute cerebral infarction and its effects on serum cytokines and cerebral blood flow in cerebral infarction patients[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2017, 10(21): 107-108.
- [21] 吴琼, 翁其彪, 梁凤娟. 早期高压氧治疗对急性脑梗死患者脑血流灌注状态的影响及预后的临床研究[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(11): 2588-2589.
- WU Q, WENG Q B, LIANG F J. A clinical study on the effects of early hyperbaric oxygen therapy on cerebral perfusion in patients with acute cerebral infarction[J]. Modern Diagnosis and Treatment, 2015, 26(11): 2588-2589.
- [22] CHAZALVIEL L, HAELEWYN B, DEGOULET M, et al. Hyperbaric oxygen increases tissue-plasminogen activator-induced thrombolysis *in vitro*, and reduces ischemic brain damage and edema in rats subjected to thromboembolic brain ischemia[J]. Med Gas Res, 2016, 6(2): 64-69.
- [23] CHEN D, HUANG X, GAN H, et al. Efficacy of alogliptin combined with motor imagery under hyperbaric oxygen in diabetic nephropathy with silent cerebral infarction[J]. Biomed Rep, 2017, 7(5): 407-415.
- [24] CHEN C H, CHEN S Y, WANG V, et al. Effects of repetitive hyperbaric oxygen treatment in patients with acute cerebral infarction: a pilot study[J]. Scientific World Journal, 2012: 694-703.
- [25] 黄亚静. 早期脑梗塞CT与MRI诊断分析[J]. 现代医用影像学, 2013, 22(3): 232-233.
- HUANG Y J. Analysis of early cerebral infarction with CT and MRI[J]. Modern Medical Imageology, 2013, 22(3): 232-233.
- [26] 孙伟, 王琨, 周令飞. 脑卒中MRI检查应用探讨[J]. 现代医用影像学, 2011, 20(3): 163-165.
- SUN W, WANG K, ZHOU L F. The application of MRI in cerebral apoplexy[J]. Modern Medical Imageology, 2011, 20(3): 163-165.
- [27] 宗桂华. 磁共振弥散加权成像技术在脑梗塞早期诊断及腔隙性脑梗塞(急性期、亚急性期、慢性期)诊断中的应用价值分析[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(3): 195-196.
- ZONG G H. An analysis of application of magnetic resonance diffusion weighted imaging in the early diagnosis of cerebral infarction and lacunar cerebral infarction (acute, subacute, and chronic stage)[J]. China Continuing Medical Education, 2015, 7(3): 195-196.
- [28] 李万猛, 秦家碧, 杨土保. 磁共振颅脑平扫与弥散成像在脑梗塞诊断中的应用价值[J]. 实用预防医学, 2012, 19(9): 1376-1377.
- LI W M, QIN J B, YANG T B. The significance of application of MRI brain scan and diffusion imaging in cerebral infarction diagnosis[J]. Practical Preventive Medicine, 2012, 19(9): 1376-1377.
- [29] TAL S, HADANNY A, SASSON E, et al. Hyperbaric oxygen therapy can induce angiogenesis and regeneration of nerve fibers in traumatic brain injury patients[J]. Front Hum Neurosci, 2017, 19(10): 508.
- [30] 潘红伟. 不同时间窗及疗程的高压氧治疗对急性脑梗死的影响[J]. 中国医药指南, 2016, 14(6): 11-12.
- PAN H W. Effects of high pressure oxygen therapy on acute cerebral infarction in different time windows and courses[J]. Chinese Medicine Guide, 2016, 14(6): 11-12.
- [31] 胡佳佳. 不同时间窗及疗程的高压氧治疗对急性脑梗死疗效的影响分析[J]. 中国实用医药, 2017, 12(12): 93-94.
- HU J J. Analysis on the effect of hyperbaric oxygen therapy on acute cerebral infarction in different time windows and courses[J]. China Practical Medicine, 2017, 12(12): 93-94.

(编辑:薛泽玲)