

· 临床研究 ·

# 不同时间窗及疗程的高压氧治疗对急性脑梗死的影响

王晓红<sup>1</sup>, 黄礼群<sup>1</sup>, 龚琴<sup>1</sup>, 李宁<sup>2△</sup>

(1. 广州军区武汉总医院康复理疗科, 武汉 430070; 2. 第三军医大学新桥医院高压氧治疗中心, 重庆 400037)

**摘要:**目的 探讨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。方法 140 例急性脑梗死患者按从发病到高压氧治疗的时间窗及疗程分为 7 组, 对各组患者在高压氧治疗前、后分别进行神经功能缺损程度、日常生活活动能力(ADL)评分及脑电图检查, 并进行各组之间的比较。结果 在进行同样疗程的高压氧治疗中, 越早进行高压氧治疗, 患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、ADL 评分及脑电图结果越好, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 相同时间开始高压氧治疗, 疗程越长, 患者的 NIHSS、ADL 评分及脑电图结果越好, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 高压氧治疗急性脑梗死疗效可靠, 在脑梗死后 12 h 以内开始高压氧治疗效果最好, 7 d 后开始行高压氧治疗仍有临床疗效, 并且疗程越长疗效越佳。

**关键词:** 高压氧; 脑梗死; 神经功能; 日常生活活动能力; 脑电图

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.31.008

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)31-3140-03

## The effect of different time-window and courses of hyperbaric oxygenation therapy in patients with acute ischemic stroke

Wang Xiaohong<sup>1</sup>, Huang Liqun<sup>1</sup>, Gong Qin<sup>1</sup>, Li Ning<sup>2△</sup>

(1. Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan, Hubei 430070, China; 2. Center of Hyperbaric Oxygenation, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**Abstract:** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of different time-windows and courses of hyperbaric oxygenation in patients with acute ischemic stroke. **Methods** 140 patients were divided into 7 groups according to the starting time-windows and courses of hyperbaric oxygenation. hyperbaric oxygenation were administered at less than 12 h, 12 h to 7 d, more than 7 days after infarction with courses of 20 or 40 d. National institutes of health stroke scale(NIHSS), activity of daily life(ADL) and electroencephalogram (EEG) were examined pre- and post-treatment. **Results** With the same course of hyperbaric oxygenation, the earlier hyperbaric oxygenation, the better the NIHSS, ADL and EEG evaluation got ( $P < 0.05$ ); With the same time-window of hyperbaric oxygenation, the longer the course of hyperbaric oxygenation, the better the NIHSS, ADL and EEG evaluation got ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The efficacy and safety of hyperbaric oxygenation are reliable in acute ischemic stroke, and the best therapeutic time-window is less than 12 h after stroke attacked. But there still exist significant improvement in 7 d post-stroke, and the longer the course took, the better the result improved.

**Key words:** hyperbaric oxygenation; brain infarction; activity of daily life; electroencephalogram

随着世界人口老龄化, 脑血管意外(cerebrovascular accident, CVA)的发病率也相应增高, 成为致死、致残及严重影响患者生活质量的三大疾病之一。据统计中国脑梗死发病率为 150 万人/年, 存活者 75% 残废, 其中 40% 重残, 给家庭和社会造成沉重的负担。越来越多的研究证实高压氧可以有效改善急性脑梗死患者的运动功能, 并有助于提高患者日常生活活动能力(activity of daily life, ADL), 但关于高压氧治疗的时间窗和疗程等参数仍有争议, 本文拟观察不同时间窗及疗程的高压氧治疗对急性脑梗死患者的神经功能和 ADL 的疗效, 以及对脑电图的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2007 年 5 月至 2010 年 8 月在广州军区武汉总医院神经内科住院的急性缺血性脑梗死患者 140 例。纳入标准: 依据 1996 年全国第 4 次脑血管病会议制订的诊断标准<sup>[1]</sup>, 均经 CT 或磁共振成像(MRI)确诊, 初次发病且时间在 12 h 以内的脑梗死患者, 性别不限, 自愿签署知情同意书。排除标准: (1) 有颅内出血或短暂性脑缺血发作; (2) 有意识障碍; (3) 血压大于 180 mm Hg/110 mm Hg; (4) 有严重肝、肾功能障碍, 肺部感染, 严重冠状动脉粥样硬化性心脏病及应激性

溃疡患者; (5) 有听力和(或)视力障碍; (6) 气胸; (7) 严重慢性阻塞性肺疾病患者。收集患者的基本信息(年龄、性别)。

**1.2 治疗方法** 对入院符合纳入、排除标准的患者采用 Excel 软件生成的随机分组数字表随机分为 7 组, 即 I ~ VII 组, 每组各纳入 20 例患者。按照从发病到接受高压氧治疗的时间窗(t)和疗程分组, I 组  $t < 12$  h, 疗程为 20 d; II 组  $t < 12$  h, 疗程为 40 d; III 组  $t \geq 12$  h, 且  $t < 7$  d, 疗程为 20 d; IV 组  $t \geq 12$  h, 且  $t < 7$  d, 疗程为 40 d; V 组  $t \geq 7$  d, 疗程为 20 d; VI 组  $t \geq 7$  d, 疗程为 40 d; VII 为对照组, 对照组予神经内科常规药物治疗, 即入院后给予抗炎、脱水、降压、营养神经等治疗, 病情稳定后即进入高压氧舱内, 但吸常压氧气。入选高压氧各治疗组的患者行高压氧治疗, 采用 SHO/2200/7000 型多人氧舱, 治疗方案: 压力为 0.2 mPa, 吸氧 30 min, 吸空气 10 min, 再吸氧 30 min, 每天 1 次, 连续治疗 10 次为 1 个疗程, 每疗程中间间隔 2 d。不同治疗组的患者除高压氧开始治疗的时间、疗程不同外, 其他治疗均相同。

### 1.3 评定方法

**1.3.1** 采用美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评定神经功能缺损程度<sup>[2]</sup> 根

△ 通讯作者, Tel: (023) 68755640; E-mail: lining@tmmu.edu.cn.

据患者神经功能缺损的项目和程度逐项评分,然后将各项评分相加即得终评分。NIHSS 评分越高,则神经功能缺损程度越重。

**1.3.2 ADL 能力评定** 采用 Barthel 指数评定患者的 ADL,共 10 项,总分 100 分。包括进食、入厕、大便控制、小便控制、修饰、穿衣、洗澡、床椅转移、平地行走、上下楼梯。60 分以上为轻度依赖,>40~60 分为中度依赖,>20~40 分为重度依赖,≤20 分为完全依赖。

**1.3.3 脑电图检查** 脑电图仪按国际 10/20 系统分类法放置电极,进行单极描记、均进行睁闭眼、过度换气试验。脑电图评定标准,按冯应珉<sup>[3]</sup>的临床脑电图学,分正常、轻度异常、中度异常、重度异常。

**1.3.4 测量偏倚控制** 上述神经功能缺损程度、ADL 评定均由经过专业培训的医师进行,评定者均不知分组情况,且仅高压氧操舱员了解具体治疗情况,以控制测量偏倚。

**1.4 不良反应** 高压氧治疗的不良反应包括气压伤(中耳气压伤、鼻窦部气压伤、肺气压伤)、减压病、氧中毒等。

**1.5 统计学处理** 统计学处理采用 SPSS15.0 统计软件进行,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用方差分析进行各组间比较,LSD 法进行进一步组间比较,分类资料进行  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 各组患者入组时其性别、年龄、NIHSS 评分、ADL 评分、脑电图检查结果** 对各组患者各项指标进行比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明各组患者的基线水平具有可比性,见表 1。

表 1 各组患者的入组时各项资料比较

组别	性别 (男/女)	年龄(岁)	ADL 评分 (分)	NIHSS 评分 (分)	脑电图评定 (正常/轻/中/重度)
I	9/11	55.75±7.80	43.50±9.74	22.90±3.11	0/5/12/3
II	10/10	59.66±7.30	46.00±10.33	22.65±2.81	0/6/12/2
III	11/9	57.16±9.94	45.25±9.93	23.80±2.58	0/3/14/3
IV	8/12	58.58±7.40	44.25±11.61	22.65±1.95	0/4/14/2
V	7/13	61.16±5.92	47.00±10.18	24.40±3.96	0/4/11/5
VI	8/12	61.9±15.48	44.75±9.93	23.55±2.58	0/2/16/2
VII	11/9	58.66±5.83	44.25±6.93	23.20±3.54	0/3/13/4

**2.2 治疗后各组患者 NIHSS、ADL 评定及脑电图评定结果的比较** 结果显示经过高压氧治疗后, I ~ VI 组患者的 NIHSS、ADL 评分及脑电图评定结果均较 VII 组有所好转,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在疗程同样为 20 d 的治疗组中, I 组的 NIHSS、ADL 评分和脑电图评定结果优于 III 组和 V 组,同时 III 组的 NIHSS、ADL 评分和脑电图评定结果优于 V 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。在疗程同样为 40 d 的治疗组中, II 组的 NIHSS、ADL 评分和脑电图评定结果优于 IV 组和 VI 组,同时 IV 组的 NIHSS、ADL 评分和脑电图评定结果优于 VI 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。在相同时间开始高压氧治疗组中, II 组的 NIHSS、ADL 评分和脑电图评定结果优于 I 组, IV 组的 NIHSS、ADL 评分和脑电图评定结果优于 III 组, VI 组的 NIHSS、ADL 评分和脑电图评定结果优于 V 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。表明在疗程相同时,开始高压氧治疗的时间越早越好,患者的 NIHSS、ADL 评分及脑电

图评定结果越好;相同时间开始高压氧治疗,疗程越长,患者的 NIHSS、ADL 评分及脑电图评定结果越好。见表 2。

**2.3 不良反应** 治疗过程中,各高压氧治疗组中未发生气压伤(中耳气压伤、鼻窦部气压伤、肺气压伤)、减压病、氧中毒等不良反应。

表 2 各组患者治疗后 NIHSS、ADL 评分及脑电图评定结果

组别	NIHSS 评分 (分)	ADL 评分 (分)	脑电图评定 (正常/轻/中/重度)
I 组	16.15±1.46	70.75±6.74	4/13/3/0
II 组	14.65±1.18	76.00±6.60	5/13/2/0
III 组	17.60±2.01	62.25±7.34	3/8/8/1
IV 组	16.15±1.53	67.50±6.78	3/8/9/0
V 组	19.10±3.38	54.75±8.95	2/10/6/2
VI 组	17.60±1.18	60.75±8.77	3/12/5/0
VII 组	21.25±3.40	49.00±8.97	0/5/12/3

**3 讨论**

自 1965 年 Ingvar 和 Lassen<sup>[4]</sup>首次应用高压氧治疗缺血性脑梗死至今已近 40 年。动物研究显示高压氧治疗缺血性脑梗死安全、有效<sup>[5]</sup>。其机制主要有以下方面:减轻脑组织缺血、缺氧及脑水肿;恢复血脑屏障和细胞膜的完整性;改善微循环,提高细胞的吞噬作用,促进血栓溶解及吸收;促进微血管形成及侧支循环的建立;清除自由基,减轻再灌注损伤,激活静止的神经元,挽救缺血半暗带神经细胞的功能;提高机体整体防卫能力。临床研究表明高压氧治疗在急性期可保护缺血半暗区的神经元,同时促进脑循环和脑代谢,改善脑功能<sup>[6]</sup>。如果在梗死早期或患者尚未表现出明显的症状时即开始高压氧治疗或许可以给神经保护药物的应用争取时间<sup>[7]</sup>。但临床疗效评价尚不一致,多数学者认为高压氧治疗有效且安全<sup>[8-9]</sup>,但亦有不少学者认为高压氧对缺血性脑梗死可能是有害的,会增加脑梗死面积<sup>[10-11]</sup>。这些研究结果的差异可能与高压氧治疗时间、疗程,样本含量或治疗压力不同有关。

关于开始高压氧治疗的时间窗问题仍存在争议。一般而言,脑梗死发生 6 h 以内为溶栓治疗黄金期,动物研究表明在 6 h 内甚至 24 h 内开始高压氧治疗有明显神经保护作用<sup>[12-13]</sup>。但临床工作中,发病 6 h 内即行高压氧治疗的患者数量极为有限。临床观察高压氧治疗开始时间对疗效的影响,但观察时间不一致,早则 12 h 以内<sup>[14]</sup>,迟则 10 d 以后,提示高压氧治疗均有效<sup>[15]</sup>。此外极少见关于疗程对其疗效的影响。本研究表明在脑梗死 12 h 内即开始适当压力的高压氧治疗可以有效改善患者的神经功能和提高患者 ADL 能力,并且在相同治疗窗增加治疗疗程(40 d)可以明显提高神经缺损功能。但是在临床工作中,能够在脑梗发生 12 h 内行高压氧治疗的比较少。有研究认为超过 12 h 行高压氧治疗非但不利于神经功能的恢复,反而会增加梗死容积<sup>[10]</sup>,但该研究针对的是一过性大脑中动脉缺血的大鼠模型,并只采用了一次高压氧治疗。现代研究认为即使在缺血缺氧性脑损伤发生后 96 h 开始行高压氧治疗,只要增加高压氧的疗程仍可以有效减轻后期神经细胞凋亡的严重程度。虽然随着治疗介入的延迟,高压氧的神经保护作用逐渐减弱,但是通过增加疗程可以增强对神经细胞凋亡的抑制<sup>[16]</sup>。本研究观察了脑梗死发生后 12 h 内,12 h 至 7 d 以及

超过 7 d 开始行高压氧治疗的疗效,提示高压氧治疗介入越早,疗程越长,患者的神经功能和 ADL 的改善越好,与同类结果相似。同时本研究结果也认为 7 d 后行高压氧治疗,只要疗程足够仍可部分改善患者神经功能和患者 ADL 能力。

脑电图对脑缺血、缺氧的变化比较敏感,脑电图异常与脑缺血的程度有关,脑缺血越严重,脑细胞坏死、水肿就越严重,脑电图改变就越明显。有研究表明脑梗死时病灶内血流量减少,脑细胞发生不可逆坏死,而缺血半暗带的脑细胞处于存活而功能丧失状态,高压氧治疗可以改善红细胞的刚性指数、聚积指数、变形能力及血液黏稠度,使已形成而未破裂的动脉斑块更稳定,对已破裂的动脉硬化斑块脱落导致梗死缺血灶的发生和脑组织半暗区水肿带的扩散起到限制和预防作用<sup>[17]</sup>。本研究也表明高压氧治疗介入时间越早,疗程越长,脑电图的改善越明显。

本研究表明,脑梗死后及早行高压氧治疗可以有效改善患者脑血管缺血状态,并提高患者神经功能、ADL;高压氧治疗疗程越长,神经功能、ADL 及脑缺血状态的改善就越明显。本结果提示在脑梗死发生后越早行高压氧治疗,疗效越好,如能在发病后 12 h 内行高压氧治疗,疗效最佳,7 d 后行高压氧治疗仍有临床效果;如果不能及时行高压氧治疗,延长足够疗程亦有效。

#### 参考文献:

- [1] 全国第四次脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379.
- [2] Mikulik R, Ribo M, Hill MD, et al. Accuracy of serial national institutes of health stroke scale scores to identify artery status in acute ischemic stroke[J]. *Circulation*, 2007, 115(20): 2660-2665.
- [3] 冯应琨. 临床脑电图学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 60.
- [4] Ingvar HD, Lassen NA. Treatment of focal cerebral ischemia with hyperbaric oxygen[J]. *Acta Neurol Scand*, 1965, 41: 92-95.
- [5] Sunami K, Takeda Y, Hashimoto M, et al. Hyperbaric oxygen reduces infarct volume in rats by increasing oxygen supply to the ischemic periphery[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(8): 2831-2836.

- [6] Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, et al. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke. A double-blind pilot study[J]. *Stroke*, 1995, 26(8): 1369-1372.
- [7] Singhal AB. A review of oxygen therapy in ischemic stroke[J]. *Neurol Res*, 2007, 29(2): 173-183.
- [8] Krakovsky M, Rogatsky G, Zarchine N, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on survival after global cerebral ischemia in rats[J]. *Surg Neurol*, 1998, 49(4): 412-416.
- [9] 周永炜, 俞丽华. 高压氧对脑血管病的治疗进展[J]. 国外医学脑血管病分册, 1995, 3(2): 90-92.
- [10] Lou M, Eschenfelder CC, Herdegen T, et al. Therapeutic window for use of hyperbaric oxygenation in focal transient ischemia in rats[J]. *Stroke*, 2004, 35(2): 578-583.
- [11] Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, et al. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2003, 34(2): 571-574.
- [12] Henninger N, Kuppers TL, Sicard KM, et al. Neuroprotective effect of hyperbaric oxygen therapy monitored by MR-imaging after embolic stroke in rats[J]. *Exp Neurol*, 2006, 201(2): 316-323.
- [13] Hirata T, Cui YJ, Funakoshi T, et al. The temporal profile of genomic responses and protein synthesis in ischemic tolerance of the rat brain induced by repeated hyperbaric oxygen[J]. *Brain Res*, 2007, 1130(1): 214-222.
- [14] 冯爱琼, 曾少霞, 覃丽红. 高压氧治疗介入时间对急性脑梗死疗效的影响[J]. 中国基层医药, 2006, 13(2): 215-216.
- [15] 唐月学, 颜永忠, 石婉丽, 等. 高压氧治疗脑梗死的时机选择[J]. 中国康复, 2007, 22(3): 161-162.
- [16] 王庆红, 杨于嘉, 湛崇峰, 等. 增加高压氧疗程对治疗时间窗延迟的新生大鼠缺血缺血性脑损伤的保护作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(6): 464-470.
- [17] 郭志强. 高压氧疗法对急性脑梗死患者运动功能及血液流变学的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(11): 68-69.

(收稿日期: 2011-06-22 修回日期: 2011-04-13)

(上接第 3139 页)

- [4] Sung BY, Park S, Yu BP, et al. Amelioration of age-related inflammation and oxidative stress by PPAR $\gamma$  activator: suppression of NF- $\kappa$ B by 2, 4-thiazolidinedione[J]. *Exp Gerontol*, 2006, 41(6): 590-599.
- [5] Weng JR, Chen CY, Pinzone JJ, et al. Beyond peroxisome proliferators-activated receptor gamma signaling: the multi-facets of the antitumor effect of thiazolidinediones[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(2): 401-413.
- [6] Lemann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, et al. An anti-diabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR $\gamma$ ) [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(22): 12953-12956.
- [7] Sato H, Ishihara S, Kawashima K, et al. Expression of

peroxisome proliferators-activated receptor(PPAR) gamma in gastric cancer and inhibitory effects of PPAR gamma agonists[J]. *Br J Cancer*, 2000, 83(10): 1394-1400.

- [8] Yamaguchi K, Lee SH, Eling TE et al. A novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand, MCC-555, induces apoptosis via posttranscriptional regulation of NAG-1 in colorectal cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2006, 5(5): 1352-1361.
- [9] Baek SJ, Kim KS, Nixon JB, et al. Cyclooxygenase inhibitors regulate the expression of a TGF-beta superfamily member that has proapoptotic and antitumorigenic activities[J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 59(4): 901-908.

(收稿日期: 2011-06-09 修回日期: 2011-08-12)