

·循证医学·

高压氧治疗急性缺血性脑卒中的剂量优化

谭杰文¹ 龙颖^{2,3} 宋盼盼¹

摘要

目的:探讨高压氧疗法(HBOT)治疗急性缺血性脑卒中(AIS)的最佳治疗剂量。

方法:在PUBMED数据库、EMBASE医药学数据库、MEDLINE、中国知网全文数据库(CNKI)搜索已发表的高压氧疗法治疗AIS的相关文献,根据纳入和排除标准收集文献。所提取的数据包括高压氧舱内氧分压(pO_2 , ATA)、每次HBOT时总吸氧时间(T_s)、总治疗次数(N_t)、治疗有效率。HBOT的总治疗剂量(D_{HBOT})按下列公式计算: $D_{HBOT}=pO_2 \times T_s \times N_t$ 。当治疗有效率达到最高时,所对应的 D_{HBOT} 为最佳治疗剂量。用线性回归的方法探索 D_{HBOT} 与治疗有效率的关系。

结果:根据纳入和排除标准,共收集19篇文献,共涉及700例患者,根据公式计算得出 D_{HBOT} 与治疗有效率呈正相关关系,当平均 D_{HBOT} 处于30—32治疗剂量单位(UMD)时,治疗有效,最高可达100%;当 $D_{HBOT}<13.5$ UMD,疗效甚微。

结论:本研究显示,治疗AIS时 D_{HBOT} 与治疗有效率呈正相关关系;当 D_{HBOT} 处于30—32UMD时,治疗有效。

关键词 高压氧治疗;急性缺血性脑卒中;高压氧治疗剂量

中图分类号:R459.6;R743.3 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2013)-10-0934-05

The optimal therapeutic dose of hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke/TAN Jiewen, LONG Ying, SONG Panpan//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(10): 934—938

Abstract

Objective: To describe and analyze the optimal therapeutic dose of hyperbaric oxygen therapy(HBOT) in acute ischemic stroke(AIS).

Method: The related available literatures on HBOT in AIS in databases such as PUBMED, EMBASE, MEDLINE and CNKI, were searched and selected by the criteria of inclusion and exclusion. Data included partial oxygen pressure (pO_2 , ATA), time of inspired oxygen each session (T_s), number of HBOT sessions (N_t), efficacy of HBOT. The total dose of HBOT was calculated by the formula: $D_{HBOT}=pO_2 \times T_s \times N_t$. When the efficacy reached its highest possible level the corresponding D_{HBOT} was optimal. The method of linear regression analysis was adopted to explore the relation between dose and efficacy of HBOT in the present study.

Result: Nineteen literatures were adopted and 700 patients were involved. The results showed a remarkable positive correlation for higher level of efficacy as the dose increased. When D_{HBOT} ranged 30—32 unit medical of dosing(UMD), the maximum possible level of efficacy could reach 100%. When D_{HBOT} was <13.5 UMD the level of efficacy was quite low.

Conclusion: There was a positive correlation between D_{HBOT} and its effectiveness in treating AIS. When D_{HBOT} ranged 30—32 UMD, the maximum possible efficacy might reach 100%.

Author's address Dept. of Rehabilitation Medicine, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, 510600

Key word hyperbaric oxygen therapy; acute ischemic stroke; dose of hyperbaric oxygen therapy

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.10.011

1 中山大学孙逸仙医院高压氧科,广州,510600; 2 深圳市人民医院高压氧科; 3 通讯作者
作者简介:谭杰文,男,副教授; 收稿日期:2013-08-01

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是由于脑部血流供应障碍引起的局限性缺血、缺氧导致脑组织的缺血性坏死,具有发病率高、死亡率高、致残率高三大特点,成为社会和家庭的沉重负担^[1]。高压氧治疗 (hyperbaric oxygen treatment, HBOT) 是欧美国家治疗某些缺血再灌注损伤认可的治疗方法。研究报道表明^[2]: HBOT 可使缺血边缘组织保持活力、降低“半影区”线粒体功能障碍及无氧代谢,阻止急性脑卒中脑组织发生炎症级联反应。动物实验^[3-6]和临床数据表明^[7-10], HBOT 对 AIS 的治疗安全、有效、副作用小。但目前有关 AIS 的最佳高压氧治疗剂量一直存在争议^[7]。有少数实验室的报道提及增加高压氧舱内氧分压及增加治疗时间对于缺血脑组织有保护作用^[3-6, 9-11]。有文献报道 HBOT 对 AIS 疗效不同,这可能与文献中采用氧分压、每次吸氧时间、治疗总次数三个参数的不同有关。Heymann^[10]最早用高压氧治疗剂量单位 (unit medical dosing, UMD) 来研究分析急性缺血性脑卒中患者临床表现与 HBOT 暴露时间的关系,但并未引起临床医生的注意。直至 2003 年 Rogatsky^[11]应用同样的方法对 2001 年符合入选标准的 11 篇文章进行了综述分析后认为: HBOT 对 AIS 治疗至少要达到一定的计量单位方有效,为 HBOT 定量治疗急性缺血缺氧性疾病的临床应用提供了有效方法。本研究用 meta 分析方法研究 AIS 患者采用 HBOT 的干预结局,以探讨 HBOT 的最佳治疗剂量及优化方案。

1 资料与方法

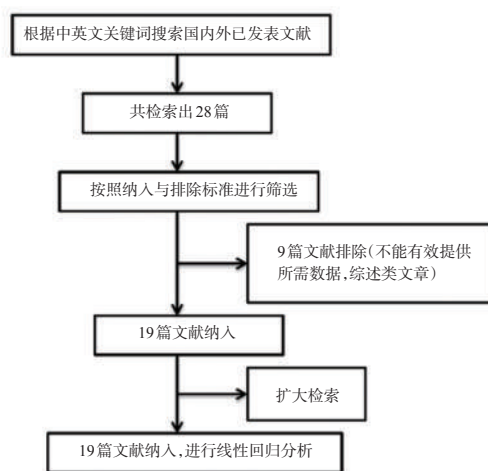
1.1 文献检索

在 PUBMED 数据库、EMBASE 医药学数据库、MEDLINE、中国知网全文数据库 (CNKI) 搜索新近发表的 HBOT 治疗 AIS 有关的文献 (1994 年—2013 年 3 月)。中文检索词为: 高压氧; 急性缺血性脑卒中; 急性脑梗死。英文检索词为: acute ischemic stroke; hyperbaric oxygen。

1.2 入选标准

1.2.1 研究设计: 图 1, 原始文献为已发表的文献中的数据可用于计算治疗剂量 (dose of HBOT, D_{HBOT}) 值, 并且包括 HBOT 有效率方面的数据。为了评价高压氧治疗的有效率 (Ef_{HBOT}), 应选用 HBOT 的后

图 1 研究设计



患者神经功能状态有明显改善的数据。原始文献统计方法恰当数据表达明确, 各文献研究方法相似。

1.2.2 研究对象: 符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准^[12], 或 NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), 头颅 CT/MRI 诊断为缺血性脑卒中并排除合并严重并发症、腔隙性脑梗死、大面积脑梗死, 并接受 HBOT 的成年患者。

1.2.3 干预措施: 对照组接受常规内科治疗, HBOT 组常规内科治疗的同时给予 HBOT。

1.2.4 结果类型: 必须能从文献全文或摘要中获得接受 HBOT 患者治疗前后的临床疗效对照。

1.3 排除标准

原始文献重复, 研究设计不严谨, 不能提取有效数据, 综述类文章。

1.4 数据提取

提取数据包括一般资料 (患者数目、分组情况、干预措施、疗效评定标准、数据遗失), 必须具有氧分压 (ATA)、每次总吸氧时间 T_s 、治疗总次数 N_t 、HBOT 治疗急性缺血性脑卒中患者的有效率。分析 D_{HBOT} (UMD) 与治疗效果 (Ef_{HBOT}) 间关系^[11]。

患者接受 HBOT 总治疗总剂量为:

$$D_{HBOT} = pO_2 \times T_s \times N_t$$

1.5 统计学分析

采用统计软件 SPSS 进行数据整理和分析。自变量: 氧分压 (ATA)、吸氧时间 (h)、治疗总次数 N_t ; 应变量: 治疗剂量 D_{HBOT} (UMD) 及疗效 (Ef_{HBOT})。

2 结果

2.1 统计资料

见表1。通过预置的入选和排除标准,最终收集了包括19篇文章涉及700个患者。

2.2 线性回归方程的建立

用 $D_{HBOT}=pO_2 \times Ts \times Nt$ 公式和表1中数据,计算出 D_{HBOT} 。根据 D_{HBOT} 和文献中治疗有效率的数值,其线性回归关系如图2。

2.3 结果

图2示 D_{HBOT} 与治疗有效率的线性回归关系($y=0.721x+56.883, r=0.281$)显示: D_{HBOT} 在一定范围内, Ef_{HBOT} 随着 D_{HBOT} 的增加而增加;当在30—32UMD

时, Ef_{HBOT} 最高时可达100%。当治疗剂量小于40—60UMD时,治疗有效率与对照组相比未见明显差异。

图2 D_{HBOT} 与治疗有效率的线性回归关系

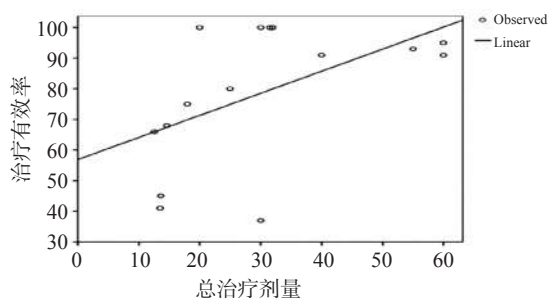


表1 HBOT治疗急性缺血性脑卒中纳入文献数据

作者	年份	病例数 (n)	症状持续时间	pO_2 (ATA)	单次吸氧时间 (h)	平均治疗 次数	舱内压力 (ATA)	D_{HBOT} (UMD)	Ef_{HBOT} (%)
李丹 ^[15]	2009	52	-	2.0	1.0	10	2.0	20	79
尚桂珍 ^[16]	2003	42	-	2.25	1.0	22	2.25	45	96
邢晓娜 ^[17]	2011	102	-	2.0	1.0	20	2.0	40	91
徐彬 ^[18]	2008	108	> 7d	2.0	1.0	15	2.0	30	66
吴孝华 ^[19]	2008	55	7—10d	2.2	1.0	20	2.2	44	93
谢东友 ^[20]	2010	43	-	2.0	1.0	30	2.0	60	91
Nighoghossian ^[9]	1995	14	< 24h	1.5	2/3	10	1.5	10	NS
Chacornac ^[11]	1975	5	< 4周	2.5	1.0	12.6	2.5	31.5	100
Chacornac ^[11]	1975	22	< 4周	2.5	1.0	5.4	2.5	13.5	41
Gismond ^[11]	1981	4	-	2.0	1.0	15	2.0	30	100
Ugrumov ^[11]	1977	15	< 1月	2.0	1.25	10	2.5	25	80
Anderson ^[11]	1991	20	< 1周	1.5	1.0	8.9	1.5	13.5	NS
Neubauer ^[11]	1980	15	< 4h	2.0	1.0	16	2.0	32	100
Kapp ^[11]	1981	21	< 2周	1.5	0.65	14	1.0	13.6	45
Lebedev ^[11]	1983	108	< 2周	1.8	1.0	1.0	1.8	18	75
Holbach ^[11]	1979	38	< 1mo	1.5	0.65	15	1.0	14.6	68
Mogami ^[11]	1969	3	-	2.0	1.0	6.3	2.0	12.6	66
Rusyniak ^[21]	2003	17	< 24h	2.5	1.0	1	2.5	2.5	NS
Chen ^[28]	2012	16	< 48h	2.0	1.0	10	2.0	20	72

注:NS示与对照组相比治疗有效率无明显的差异

3 讨论

3.1 HBOT对AIS的作用机制

2007年Zhang^[7]和Singhal^[13]均认为:HBOT是“理想”的、具有多重作用的神经保护剂;其治疗AIS的机制最主要在于快速通过血脑屏障到达受损脑组织,缓解脑细胞缺氧状态,其他任何神经保护剂都不具备这种作用方式。

国内外实验及临床报告^[3-6,7-13]证明:HBOT通过多方面直接和间接作用,影响缺氧缺血脑组织生化代谢过程、细胞因子的生成和血液动力学。

HBOT通过提高血液中物理溶解氧,以保护血-

脑屏障完整性,尽快纠正缺氧脑细胞缺氧状态,改善微循环,减轻脑水肿,打断缺氧所致脑水肿-颅内压升高-缺氧的恶性循环;改善和稳定因缺氧造成的谷氨酸-葡萄糖-丙酮酸的平衡,改善脑细胞有氧代谢;并通过超氧化物歧化酶的再调节,提高Bcl-2基因表达,起到抗炎和抗脑细胞凋亡作用。

3.2 HBOT对AIS治疗的剂量学

临床观察报道:HBOT能改变AIS的病理生理过程,其治疗效果不同。多种因素影响了治疗效果,除了样本的差异外,HBOT剂量(Ts 、氧舱内 pO_2 及 Nt)也是重要的影响因子之一。

在已发表的文献^[10]中,应用高压氧治疗的有效反应是暂时的,并且局限于患者在高压氧舱内的时间。在本文中,取最小总治疗剂量,特别注意并且需要考虑其他研究的数据均在相同条件下进行的。为了获得这些数据,我们回顾性分析了已经发表的近30年的不同高压氧中心的临床研究中的数据,近些年的数据可以满足我们计算总治疗剂量的需求,为了评估高压氧治疗效率,我们选用临床上患者神经功能状态在高压氧治疗期间有明显好转的数据。

本文结果显示:当 D_{HBOT} 在30—32UMD时,治疗有效率高,可达100%。当 D_{HBOT} 在13.5UMD时,治疗有效率较对照组无明显差异,当 D_{HBOT} 在40—60UMD时,可以观察到轻度上升的有效率值(最高可达近90%)。该结果显示:HBOT对AIS的 Ef_{HBOT} 与 pO_2 、 Ts 、 Nt 呈线性关系。 D_{HBOT} 需达到一定的UMD方有效。本研究的结论与Rogatsky一致^[11]。

表1所示HBOT组与sham组疗效无差异的3个研究报道中 $D_{HBOT} < 13.5UMD$,2个氧舱内 pO_2 为1.5ATA,治疗总次数不超过10次;1个研究报道舱内 pO_2 虽为2.5ATA吸氧90min,但仅治疗1次^[21]。

迄今为止的研究结果显示,HBOT对AIS治疗疗效的适合剂量需要得到合适的解决方法^[9,20—24]。本研究提示当 D_{HBOT} 为30—32UMD时可以达到最大可能的治疗效率。这由研究中心不同年份所进行的调查数据支持^[23, 25—26]。我们认为所用的 D_{HBOT} 和HBOT每次剂量(每隔1d,每天2—3UMD)发生的氧中毒风险并未超过文献提出的治疗剂量上限^[28]。不管如何,利用传统治疗方法中的HBOT可以达到最大的治疗效率(100%)。

以高分压氧作为“特殊药物”的HBOT,要发挥其药物作用,需要有一定的药物剂量、有效的持续的药物浓度。 Ts 、氧舱内 pO_2 及 Nt 则是影响这个特殊药物剂量 $D_{HBOT}(UMD)$ 的参数,低于一定值,则难以起到治疗效果。但并非提高三个参数就可提高 D_{HBOT} ,尤其不能同时提高舱内 pO_2 和每次 Ts ,以避免出现氧中毒副作用(氧惊厥)及氧自由基生成过多,加重受损脑组织的缺氧,加重病情。大量的临床报道显示^[7,13,26—27]:HBOT对AIS患者的最佳 pO_2 是1.5—2.0ATA,超过2ATA的HBOT患者发生氧中毒几率增大;每次总吸氧时间不超过60min^[26];治疗总次数不

得少于10次,根据病情可延长治疗总次数^[6,20,30—31]。

3.3 HBOT治疗AIS安全性

上述临床报道证实,HBOT最常见副作用中耳及副鼻窦气压伤^[19],但未影响HBOT;而最严重的肺气压伤发生率极低,上述文献未见报道。Bennett^[32]也认为:HBOT是一种良性的治疗方法。

3.4 D_{HBOT} 临床应用价值及前景

本研究对HBOT应用于AIS有极大的临床指导意义,为解决困扰临床医生的“HBOT剂量”问题,提供了有力证据。

4 结论

在一定范围内 D_{HBOT} 与治疗有效率呈正相关,当 D_{HBOT} 为30—32UMD时可以达到最大可能的治疗效率。HBO治疗AIS的最佳治疗量和优化方案有待进一步循证研究。

参考文献

- [1] Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury, a clinical view on a complex pathophysiological process[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 100(2): 179—190.
- [2] Sánchez EC. Mechanisms of action of hyperbaric oxygenation in stroke: a review[J]. *Crit Care Nurs Q*, 2013, 36(3): 290—298.
- [3] Grigor'eva AV, Kazantseva NV, Bul'chuk OV, et al. Effects of different doses of hyperbaric oxygenation on morphology and transcription of cortical neurons of rats with experimental cerebral ischemia[J]. *Biull Eksp Biol Med*, 1992, 113(4): 419—421.
- [4] Veltkamp R, Warner DS, Domoki F, et al. Hyperbaric oxygen decreases infarct size and behavioral deficit after transient focal cerebral ischemia in rats[J]. *Brain Res*, 2000, 853(1): 68—73.
- [5] Reitan JA, Kien ND, Thorup S, et al. Hyperbaric oxygen increases survival following carotid ligation in gerbils[J]. *Stroke*, 1990, 21: 119—123.
- [6] Lee YS, Chio CC, Chang CP, et al. Long course hyperbaric oxygen stimulates neurogenesis and attenuates inflammation after ischemic stroke[J]. *Mediators Inflamm*, doi: 10.1155/2013/512978. Epub 2013 Feb 21.
- [7] John H Zhang. Hyperbaric oxygen for neurological disorders [M]. Flagstaff, USA. Best Publishing Company.c2008.115—129.

- [8] Nighoghossian N, Trouillas P. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke: an unsettled issue[J]. J Neurol Sci, 1997, 150(1): 27—31.
- [9] 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.
- [10] Heyman A, Saltzman HA, Whalen RE. The use of hyperbaric oxygenation in the treatment of cerebral ischemia and infarction[J]. Circulation, 1966, 33: 20—27.
- [11] Rogatsky GG, Shifrin EG, Mayevsky A. Optimal dosing as a necessary condition for the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a critical review[J]. Neurol Res, 2003, 25(1): 95—98.
- [12] 中华医学会神经科分会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379—380.
- [13] Zhang J. Hyperbaric oxygen for neurological disorders[M]. Flagstaff, USA. Best Publishing Company, 2007. 135—149, 85—103.
- [14] 李丹, 周国平. 52例急性脑梗死高压氧治疗的临床疗效观察[J]. 中国现代医生, 2009, 28(47): 40—41.
- [15] 尚桂珍. 高压氧综合治疗急性脑梗死[J]. 中国康复, 18 (4): 238.
- [16] 邢晓娜, 张燕, 时晶, 等. 高压氧治疗急性脑梗死102例疗效分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(8): 122—123.
- [17] 徐彬, 朱宏霞. 高压氧对108例缺血性脑卒中患者的治疗效果[J]. 心脑血管病防治, 2008, 8 (3): 173—174.
- [18] 吴孝华, 庞庆. 高压氧治疗急性缺血性脑卒中55例临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(18): 2791.
- [19] 谢东友, 刘柳. 高压氧治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 13(19): 31—32.
- [20] Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, et al. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric oxygen in acute ischemic stroke trial pilot study[J]. Stroke, 2003, 34(2): 571—574.
- [21] Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, et al. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke[J]. Stroke, 1991, 22: 1137—1142.
- [22] Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association[J]. Stroke, 1994, 25(9): 1901—1914.
- [23] Down J. Treatment studies: Efficacy vs. effectiveness[J]. J Neurosurg, 1994, 80(5): 956.
- [24] Neubauer RA, Gottlieb SF. Hyperbaric oxygen for brain injury (Letter to the editor)[J]. J Neurosurg, 1993, 78: 687—688.
- [25] Rockswold GL. Response to Letter to Editor (Neurosurgical forum)[J]. J Neurosurg, 1993, 78: 688.
- [26] Neubauer RA, Gottlieb SF. Hyperbaric oxygen for brain injury[J]. J Neurosurg, 1993, 78: 687—688.
- [27] Chen CH, Chen SY, 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.
- [28] Jain KK. Role of hyperbaric oxygenation in the management of stroke. In: Jain KK, ed. Textbook of Hyperbaric Medicine[M]. 3rd ed. Göttingen, Germany: Hogrefe & Huber, 1999. 282—317.
- [29] Weinstein PR, Anderson GG, Telles DA. Results of hyperbaric oxygen therapy during temporary middle cerebral artery occlusion in unanesthetized cats[J]. Neurosurgery, 1987, 20(4): 518—524.
- [30] Corkill G, Van Housen K, Hein L, et al. Videodensitometric estimation of the protective effect of hyperbaric oxygen in the ischemic gerbil brain[J]. Surg Neurol, 1985, 24(2): 206—210.
- [31] Blanc P, Boussuges A, Henriette K, et al. Iatrogenic cerebral air embolism: importance of an early hyperbaric oxygenation[J]. Intensive Care Med, 2002, 28(5): 559—563.
- [32] Bennett MH, Wasiak J, Schnabel A, et al. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, 20(3): CD004954.