

近十年高压氧治疗脊髓损伤机制的研究进展*

常文涛¹ 吴明莉² 任亚锋² 刘承梅² 胡延超¹ 张振华¹ 冯晓东^{1,2,3}

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的中枢神经系统疾病,具有高死亡率和致残率的特点,给患者及社会带来了极大的负担。当前,临床治疗SCI主要包括大剂量激素冲击治疗和手术减压等,但均存在副作用大、疗效欠佳等缺点,因此,寻找一种安全、有效的治疗手段一直是医学界探究的焦点。高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)疗法是指在高压环境下吸入纯氧或高浓度氧气治疗疾病的一种方法。已有研究显示,HBO疗法可在一定程度促进SCI患者下肢运动和感觉功能的恢复^[1-3],然而其具体作用机制尚未被完全揭示。因此,本文对近十年HBO治疗SCI的可能作用机制进行综述,以为后续相关研究提供理论依据。

1 抑制炎症反应

SCI后,损伤局部微环境严重的炎症反应是继发性损伤的重要机制之一,过度的炎症反应可能阻碍了神经再生和修复,因此抑制炎症反应是促进神经功能恢复的有效手段。炎症反应的机制复杂,涉及多种炎症细胞、炎症相关通路、炎症介质等,HBO疗法可从多个途径抑制过度的炎症反应。

1.1 调节巨噬细胞极化

巨噬细胞是引起SCI后继发性损伤的主要炎症细胞,可随体内微环境的变化极化为经典活化型巨噬细胞(M1型巨噬细胞)和替代活化型巨噬细胞(M2型巨噬细胞)。M1型巨噬细胞可以分泌高水平氧化代谢产物和促炎因子,具有“双刃剑”作用;M2型巨噬细胞与M1型巨噬细胞作用相反,可以促进受损细胞的修复。研究表明,HBO可抑制SCI大鼠脊髓中M1型巨噬细胞的形成,提高M2型巨噬细胞的活性,进而阻碍炎症反应的发展,减小神经髓鞘受损面积,提高大鼠运动功能量表(Basso, Beattie & Bresnahan locomotor rating scale, BBB scale)评分^[4]。另有学者检测M1型巨噬细胞表型标志物(诱导型一氧化氮合酶, CD16/32)和M2型巨噬细胞表型标志物(精氨酸酶1, CD206),结果与以上研究一致,证实HBO可以通过调节巨噬细胞极化抑制大鼠SCI后的炎症反应^[5]。

1.2 抑制炎症相关通路的表达

多项研究表明,炎症反应与核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinases/protein kinase B, PI3K/AKT)信号通路的激活相关,而抑制通路的激活可有效减轻炎症反应^[6-7]。HBO治疗可保护SCI大鼠的脊髓组织和神经元,其机制与抑制NF- κ B和PI3K/AKT信号通路的传导密切相关^[8]。

高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)-晚期糖基化终产物受体(the receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)/Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)-NF- κ B是经典的炎症信号转导通路,该通路的激活可促进白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)等炎症因子的表达,促进损伤局部的炎症反应^[9]。最新研究显示^[10],HBO治疗可激活SCI大鼠脊髓组织中NF- κ B抑制蛋白I κ B- α 的表达,进而下调TNF- α 、IL-1 β 的含量。此外,HBO还可以抑制RAGE和TLR2的表达,减轻大鼠损伤脊髓中的炎症反应^[11]。临床研究亦发现,HBO疗法可以降低SCI患者血浆中HMGB1和NF- κ B的含量,提示HBO改善SCI后神经功能症状可能与降低HMGB1和NF- κ B的含量有关^[2]。以上研究对NF- κ B信号通路的多个环节进行了探讨,发现HBO能够抑制HMGB1-RAGE/TLRs-NF- κ B通路的表达,减轻脊髓中过度的炎症反应。

PI3K/AKT信号通路在调节机体炎症反应中扮演着重要角色。研究发现^[12],HBO治疗可显著降低PI3K、AKT的表达,降低脊髓组织中IL-6、TNF- α 等炎症细胞因子的含量,这与PI3K/AKT通路抑制剂LY294002效果一致。提示HBO可能通过调控PI3K/AKT信号通路抑制炎症因子的释放,减轻炎症反应,为神经细胞修复创造良好的外部环境。

1.3 清除超氧化自由基、减少脂质氧化

丙二醛(malondialdehyde, MDA)的水平代表脂质的氧化程度;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)可将有害的超氧化物自由基转化成过氧化氢以保护神经,同时

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.09.024

*基金项目:2018年河南省中医管理局国家中医临床研究基地科研专项(2018JDZX083);2019年度河南省中医药科学研究专项课题(2019ZY2132)

1 河南中医药大学,郑州市,450000; 2 河南中医药大学第一附属医院康复中心; 3 通讯作者

第一作者简介:常文涛,男,硕士研究生; 收稿日期:2020-06-15

也是反映神经元损伤程度的重要指标。有学者发现^[13-14], SCI大鼠经HBO治疗后,血清中MDA水平降低、SOD活性增高,且大鼠脊髓组织囊性变性面积减小,BBB评分明显提高。提示HBO疗法可能通过清除超氧化自由基、减少脂质氧化促进SCI大鼠神经修复。

1.4 抑制促炎介质的表达

单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)在巨噬细胞和单核细胞向炎症部位的募集中起到重要的趋化作用。有研究表明,HBO可有效抑制SCI大鼠受损脊髓中MCP-1的表达,减少中性粒细胞浸润,减轻继发性炎症反应,从而改善大鼠的神经功能^[11,15]。

核苷酸结合寡聚化结构域样受体3(NACHT-LRR-PYD-containing protein 3, NALP3)是一种特征明确的炎性小体,由NALP3、凋亡相关斑点样蛋白(adaptor molecule apoptosis-associated speck-like protein, ASC)和活化半胱天冬酶-1(cysteine aspartic acid specific protease, caspase-1)三部分组成。NALP3在SCI后可响应性地招募ASC并激活caspase-1,促使IL-1 β 等炎症因子的释放,诱发或加重机体炎症反应。研究发现^[16],大鼠SCI后脊髓中NALP3炎性小体中各成分的表达水平均明显升高,而HBO治疗能够降低NALP3、ASC、caspase-1及IL-1 β 的含量,提示HBO可能通过阻碍NALP3炎性小体的生成减轻SCI后的炎症反应。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)一族中的MMP-2和MMP-9在SCI中具有降低血-脊髓屏障完整性,加剧炎症反应的效应。有研究发现,SCI大鼠脊髓中MMP-2和MMP-9的表达明显高于正常水平,HBO治疗后,MMP-2和MMP-9的表达水平及血清IL-6含量均显著降低,脊髓水肿程度减轻,大鼠运动功能明显改善^[17-18]。

2 抑制细胞凋亡

细胞凋亡是机体维持稳态进行的自发程序性死亡,亦是SCI后神经细胞继发性死亡的主要方式,因此抑制细胞凋亡是治疗SCI的重要途径之一。HBO抑制SCI后细胞凋亡的可能机制包括:抑制经典凋亡途径、激活氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor- β , PPAR- β)的神经保护作用及调控凋亡相关通路等。其中经典凋亡途径是介导细胞凋亡的主要方式,包括线粒体凋亡、内质网应激性凋亡和死亡受体介导的凋亡。

2.1 经典凋亡途径

线粒体结构和功能的变化是调节细胞凋亡的重要因素。神经损伤后,线粒体释放B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)及B淋巴细胞瘤-2相关X基因(BCL2-associated X, Bax)等凋亡相关因子,其中Bcl-2具有抗凋亡作用,而Bax是其拮抗因子,可通过与Bcl-2结合形成异聚体调

节细胞凋亡。在HBO治疗SCI模型的研究中发现,HBO可显著提高脊髓组织中Bcl-2的表达,降低Bax的水平,减少凋亡细胞数量,提高SCI模型的运动功能^[19-20]。

蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)可介导内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)诱导的细胞凋亡,而过度的ERS又可促进PERK的表达,进一步激活细胞凋亡。C/EBP同源蛋白(C/EBP homology protein, CHOP)和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinases, JNKs)作为ERS的标志蛋白和关键因子,参与了ERS的调节过程。多项研究发现,SCI大鼠受损脊髓组织中PERK、CHOP和JNKs的表达水平均明显升高,而HBO干预后,PERK、CHOP和JNKs的表达显著降低,凋亡细胞数量明显减少,大鼠脊髓组织的病理状态和运动功能得到改善^[21-23]。

凋亡相关因子Fas及其配体FasL(Fas/FasL)主导的死亡受体途径同样参与了SCI后细胞凋亡的病理过程。有学者发现,HBO可以显著降低SCI大鼠脊髓中Fas/FasL的表达水平,减少损伤局部的细胞凋亡数量,提高大鼠的BBB评分^[24]。

2.2 PPAR- β 的神经保护作用

PPAR- β 广泛存在于中枢神经系统,其可以作为独立因素抑制细胞凋亡,保护中枢神经细胞^[25]。有学者建立SCI大鼠模型,发现大鼠脊髓组织中PPAR- β 的表达受到抑制,经HBO治疗后,PPAR- β 的含量明显提高,但在治疗7d后仍低于正常水平,而PPAR- β mRNA的表达水平升高明显,7d后甚至高于基础表达水平^[26]。该研究表明HBO治疗可以有效促进PPAR- β 的表达,提示HBO促进SCI大鼠功能恢复的机制可能与促进PPAR- β 的表达有关。

2.3 调控凋亡相关通路

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)与神经细胞的存活、生长密切相关,原肌球蛋白受体激酶B(tropomyosin receptor kinase, TrkB)是其特异性受体,BDNF/TrkB通路对神经细胞的凋亡具有调节作用。最新研究发现,HBO治疗后,SCI大鼠脊髓中BDNF/TrkB表达提高,同时凋亡细胞数量减少,神经功能明显恢复^[27]。另有学者使用BDNF/TrkB通路特异性抑制剂(ANA-12)干预,发现HBO对神经细胞的抗凋亡和保护作用随之减弱^[28]。推测HBO治疗能够抑制SCI后的细胞凋亡,其机制可能与BDNF/TrkB通路存在关联;然而该研究亦发现,HBO对健康大鼠脊髓组织BDNF/TrkB通路无明显影响,这可能与非SCI状态下BDNF/TrkB通路处于未激活状态有关。该研究拓宽了HBO治疗SCI机制的视野,但其对此通路的深层研究稍显不足,尚需更多研究对BDNF/TrkB通路的抗凋亡作用进行挖掘。

3 促进细胞自噬

神经细胞损伤后,细胞自噬通过吞噬细胞内受损的蛋白

或细胞器保证神经细胞的存活。Beclin1 基因的高水平表达是启动自噬的关键;蛋白轻链 3-Ⅱ (light chain 3 type Ⅱ, LC3 Ⅱ)是自噬的底物受体并参与自噬小体形成,由自噬体膜上的标记蛋白 LC3 加工修饰而来^[29]。Sun Y 等^[30]发现,大鼠 SCI 后脊髓中自噬小体数量开始增多,经 HBO 治疗后自噬小体增多明显;免疫印迹及免疫荧光分析 Beclin1、LC3 Ⅱ 的表达,发现二者在 SCI 后 6h 即开始表达,在 3d 时达到高峰,至 14d 时仍处于较高水平;而 HBO 干预下,各个时间点 Beclin1、LC3 Ⅱ 的表达均明显高于损伤组,细胞核形态接近正常,脊髓组织病理状态明显减轻,大鼠运动功能亦显著提高。该研究提示,SCI 后的组织损伤可立即激活细胞自噬,但低水平的自噬反应可能不足以发挥细胞保护作用,而 HBO 可促进细胞自噬,诱导较高水平的自噬反应,改善 SCI 脊髓组织病理状态,发挥自噬保护作用。

4 促进神经和血管修复

神经营养因子(neurotrophin, NT)治疗是临床中治疗 SCI 的常用方法,具有促进神经元修复的作用。研究发现,HBO 可促进 BDNF 的释放,通过提高内源性 NT 的水平促进大鼠脊髓神经修复和运动功能恢复^[31]。轴突抑制相关蛋白 Nogo-A 及 NgR 受体可抑制受损神经组织中轴突的再生,是阻碍 SCI 后神经功能恢复的重要因素。最新研究发现,HBO 可抑制 Nogo-A 及 NgR 的蛋白表达,促进大鼠神经细胞再生及运动功能恢复^[32]。此外,HBO 在联合移植外源性神经干细胞(neural stem cells, NSCs)治疗 SCI 中也具有积极作用。陈星星等^[33]通过在损伤脊髓节段植入 NSCs 联合 HBO 治疗 SCI 大鼠,发现 HBO 可提高损伤脊髓组织中 NSCs 的增殖数量、促进 NSCs 向神经元分化。

促进微血管修复,维持血供以减轻损伤局部缺血缺氧是治疗 SCI 的思路之一。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是诱导血管生成的关键信号,也可通过非血管途径直接保护神经细胞^[34]。研究发现,HBO 可促进受损脊髓组织中 VEGF 的表达,改善脊髓的病理学状态,提高大鼠的运动功能评分^[35]。

5 其他

SCI 后,除神经功能亟需恢复外,机体整体功能恢复也是达到康复目标的必要条件。研究显示,HBO 治疗可以改善骨小梁和骨胶原的形态及生物力学性能,提高 SCI 大鼠的骨转换指数,促进骨形成并抑制骨吸收^[36]。刘志伟等^[37]发现,HBO 对括约肌功能的恢复也有明显的促进效果,且与甲基强的松龙联合治疗效果更佳。曾雁雁等^[38]发现经 HBO 治疗可有效防止 SCI 大鼠肝细胞结构和功能的损害,减轻肝脏的瘀血、肿胀,保持肝脏结构正常。Falavigna A 等^[39]观察 HBO

治疗 SCI 大鼠,发现经 HBO 治疗的大鼠精子生存是 SCI 大鼠的 2 倍,但二者炎性细胞数量并无显著差异,其作用机制仍需进一步研究。

6 小结

近年来,HBO 治疗 SCI 模型的机制相关研究逐步深入。基础研究发现,HBO 可能通过抑制过度的炎症反应、抑制细胞凋亡、促进细胞自噬、促进神经和血管修复等机制改善 SCI 模型的神经功能。但是,其中仍存在一定的局限性。首先,SCI 的继发性损伤是一个复杂的病理过程,可能是多种病理因素相互影响的结果,但当前研究大多只对单一机制进行了探讨,因此多机制间的交互作用有待进一步阐明。其次,目前的研究模型多为外力击打造成的急性 SCI,对其他因素或疾病引起的 SCI 研究较少。另外,临床机制相关研究较少,HBO 能否通过类似的机制改善 SCI 患者症状尚无确凿证据。因此,在今后的研究中,应深入研究 HBO 治疗 SCI 的作用机制,同时开展相关大样本、多中心、随机对照临床试验,以期在探究机制的同时,为 HBO 在 SCI 的临床应用提供高级别临床证据。

参考文献

- [1] Tan JW, Zhang F, Liu HJ, et al. Hyperbaric oxygen ameliorated the lesion scope and nerve function in acute spinal cord injury patients: a retrospective study[J]. Clin Biochem, 2018,53:1—7.
- [2] Sun L, Zhao L, Li P, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on HMGB1/NF- κ B expression and prognosis of acute spinal cord injury: a randomized clinical trial[J]. Neurosci Lett, 2019,692:47—52.
- [3] Wilson JRF, Schiavo S, Middleton WJ, et al. The treatment of perioperative spinal cord injury with hyperbaric oxygen therapy: a case report[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2020,45 (17):E1127—E1131.
- [4] 侯英诺. 内皮祖细胞移植联合高压氧对大鼠脊髓损伤修复机制研究[D]. 河北医科大学, 2018.
- [5] Geng CK, Cao HH, Ying X, et al. The effects of hyperbaric oxygen on macrophage polarization after rat spinal cord injury[J]. Brain Res, 2015,1606:68—76.
- [6] Han J, Chen D, Liu D, et al. Modafinil attenuates inflammation via inhibiting Akt/NF-kappaB pathway in apoE-deficient mouse model of atherosclerosis[J]. Inflammopharmacology, 2018,26(2):385—393.
- [7] Sauer S, Bruno L, Hertweck A, et al. T cell receptor signaling controls Foxp3 expression via PI3K, Akt, and mTOR[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008,105(22):7797—7802.
- [8] Zhou Y, Dong Q, Pan Z, et al. Hyperbaric oxygen improves functional recovery of the injured spinal cord by inhibiting inflammation and glial scar formation[J]. Am J

- Phys Med Rehabil, 2019, 98(10): 914—920.
- [9] van Beijnum JR, Buurman WA, Griffioen AW. Convergence and amplification of toll-like receptor (TLR) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) signaling pathways via high mobility group B1 (HMGB1)[J]. *Angiogenesis*, 2008, 11(1): 91—99.
- [10] 王军, 桑卫华, 苏柯. 基于NF- κ B信号通路的高压氧干预对BMSCs移植治疗脊髓损伤大鼠炎症因子及血糖水平的影响[J]. *转化医学杂志*, 2020, 9(4): 215—218.
- [11] Wang Y, Li C, Gao C, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on RAGE and MCP-1 expression in rats with spinal cord injury[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(6): 5619—5625.
- [12] 樊远志, 吴耀持. 高压氧调控PI3K/AKT通路对大鼠脊髓损伤后炎症反应机制的实验研究[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2017, 24(5): 352, 389.
- [13] Sun Y, Liu D, Wang Q, et al. Hyperbaric oxygen treatment of spinal cord injury in rat model[J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 128.
- [14] Liu X, Wang J, Li G, et al. Effect of combined chondroitinase ABC and hyperbaric oxygen therapy in a rat model of spinal cord injury[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(1): 25—30.
- [15] 李景田, 孙永明, 华俊, 等. 高压氧治疗大鼠脊髓损伤对血源性单核细胞浸润的影响[J]. *江苏医药*, 2015, 41(18): 2120—2122.
- [16] Liang F, Li C, Gao C, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on NACHT domain-leucine-rich-repeat- and pyrin domain-containing protein 3 inflammasome expression in rats following spinal cord injury[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6): 4650—4656.
- [17] Yang J, Wang G, Gao C, et al. Effects of hyperbaric oxygen on MMP-2 and MMP-9 expression and spinal cord edema after spinal cord injury[J]. *Life Sci*, 2013, 93(25—26): 1033—1038.
- [18] 周江波, 张建军, 王东. 高压氧对大鼠脊髓损伤区水肿及凋亡的影响[J]. *中国城乡企业卫生*, 2020, 35(7): 29—32.
- [19] Zhou Y, Su P, Pan Z, et al. Combination therapy with hyperbaric oxygen and erythropoietin inhibits neuronal apoptosis and improves recovery in rats with spinal cord injury[J]. *Phys Ther*, 2019, 99(12): 1679—1689.
- [20] 洪鹤, 方健, 胡沅, 等. 早期高压氧联合甲基强的松龙治疗海水浸泡兔脊髓损伤的实验研究[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2015(6): 441—445.
- [21] 应新旺, 陈晓龙, 谷鹏鹏, 等. 高压氧对大鼠脊髓损伤后蛋白激酶R样内质网激酶表达和运动功能的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(12): 1393—1397.
- [22] Liu X, Yang J, Li Z, et al. Hyperbaric oxygen treatment protects against spinal cord injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress in rats[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2015, 40(24): E1276—1283.
- [23] 刘雪华, 李茁, 杨晶, 等. 高压氧治疗对急性脊髓损伤大鼠内质网应激凋亡的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2016, 23(5): 372—377.
- [24] 刘芳, 陈佳, 苏华. 不同时间窗高压氧干预对大鼠脊髓损伤后细胞凋亡及脊髓功能恢复的影响[J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2015, 41(3): 578—583.
- [25] Iwashita A, Muramatsu Y, Yamazaki T, et al. Neuroprotective efficacy of the peroxisome proliferator-activated receptor delta-selective agonists in vitro and in vivo[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 320(3): 1087—1096.
- [26] 夏丽伟, 孙永明, 苏朋, 等. 高压氧对大鼠脊髓损伤后PPAR- β 表达的影响[J]. *江苏医药*, 2014, 40(6): 639—642.
- [27] 何蓉, 应新旺, 邵晓梅. 高压氧对急性脊髓损伤模型大鼠运动功能的影响及其作用机制[J]. *全科医学临床与教育*, 2020, 18(9): 777—780.
- [28] Ying X, Tu W, Li S, et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces apoptosis and dendritic/synaptic degeneration via the BDNF/TrkB signaling pathways in SCI rats[J]. *Life Sci*, 2019, 229: 187—199.
- [29] Hanna RA, Quinsay MN, Orogo AM, et al. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(23): 19094—19104.
- [30] Sun Y, Liu D, Su P, et al. Changes in autophagy in rats after spinal cord injury and the effect of hyperbaric oxygen on autophagy[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 618: 139—145.
- [31] Meng XL, Hai Y, Zhang XN, et al. Hyperbaric oxygen improves functional recovery of rats after spinal cord injury via activating stromal cell-derived factor-1/CXC chemokine receptor 4 axis and promoting brain-derived neurotrophic factor expression[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(6): 699—706.
- [32] 谢晓娟, 彭慧平, 焦泽琦, 等. 高压氧联合电针治疗对脊髓损伤大鼠Nogo-A及NgR受体的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2020, 27(3): 265—269.
- [33] 陈星星, 晏丹, 袁修学, 等. 高压氧对大鼠脊髓损伤后移植神经干细胞增殖分化的影响[J]. *中国康复*, 2013, 28(2): 83—86.
- [34] Storkebaum E, Lambrechts D, Carmeliet P. VEGF: once regarded as a specific angiogenic factor, now implicated in neuroprotection[J]. *Bioessays*, 2004, 26(9): 943—954.
- [35] Liu X, Zhou Y, Wang Z, et al. Effect of VEGF and CX43 on the promotion of neurological recovery by hyperbaric oxygen treatment in spinal cord-injured rats[J]. *Spine J*, 2014, 14(1): 119—127.
- [36] Liu M, Chen H, Tong M, et al. Effects of ultra-early hyperbaric oxygen therapy on femoral calcitonin gene-related peptide and bone metabolism of rats with complete spinal transection[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2018, 43(16): E919—E926.
- [37] 刘志伟, 叶国标. 甲强龙联合高压氧治疗急性脊髓损伤分析[J]. *海峡药学*, 2019, 31(5): 192—193.
- [38] 曾雁雁, 黄怀, 陈辉强, 等. 高压氧治疗对脊髓损伤大鼠肝脏组织病理的影响[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2016, 21(5): 222—225.
- [39] Falavigna A, da Silva PG, Conzatti LP, et al. Improving sperm viability after spinal cord injury using hyperbaric therapy[J]. *World Neurosurg*, 2018, 113: e232—e238.