

·临床研究·

# 不同疗程高压氧治疗对重度创伤性脑损伤患者意识障碍和认知功能障碍的疗效分析\*

陈郁文<sup>1,2</sup> 蒋滢梓<sup>1,2</sup> 刘 苏<sup>1,3</sup> 黄春玲<sup>1,2</sup> 朱 菁<sup>1,2</sup> 朱晓红<sup>1</sup>

## 摘要

**目的:**观察不同疗程的高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)治疗对重度创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)患者意识状态和认知功能的影响,并分析其可能的分子机制。

**方法:**选取67例重度TBI患者,分为对照组(33例)和HBO组(34例)。治疗前、治疗10、20、30d运用CRS-R量表评估意识状态,采用RLAS-R量表评估认知功能,采用ELISA法观察患者外周血神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达。

**结果:**两组患者治疗前无显著性差异;与对照组比较, HBO组患者治疗10、20、30d, CRS-R和RLAS-R评分均显著升高,在治疗20d和30d时,脱离最小意识状态患者显著增加;与治疗前比较,对照组和HBO组在治疗后的CRS-R和RLAS-R评分均显著改善,连续治疗20d与治疗30d无显著差异。HBO组患者治疗各时间点,血清GFAP和VEGF表达较对照组显著改善,连续治疗20d及以上NSE和BDNF表达较对照组显著改善。HBO组在治疗30d, GFAP、BDNF和VEGF表达量与治疗20d比较均无显著差异。

**结论:**HBO治疗通过下调NSE和GFAP的表达,上调BDNF和VEGF的表达改善重度TBI患者意识和认知功能, HBO治疗重度TBI需连续20d以上。

**关键词** 创伤性脑损伤;高压氧治疗;神经元特异性烯醇化酶;胶质纤维酸性蛋白;脑源性神经营养因子;血管内皮生长因子

中图分类号:R493, R651, R459.6 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2022)-10-1326-06

The effects of different courses of hyperbaric oxygen therapy on consciousness and cognitive function in patients with severe traumatic brain injury/CHEN Yuwen, JIANG Yingzi, LIU Su, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2022, 37(10): 1326—1331

## Abstract

**Objective:** To investigate the effects of different courses of hyperbaric oxygen(HBO) therapy on consciousness and cognitive function in patients with severe traumatic brain injury(TBI) and to explore its possible molecular mechanisms.

**Method:** Patients with severe TBI treated at the Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Hospital of Nantong University from May 2020 to December 2021 were enrolled and divided into the control group (33 cases) and HBO group (34 cases). Before treatment, after 10 days, 20 days and 30 days treatment, the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) and the Rancho Los Amigos Scale-Revised (RLAS-R) were used to evaluate consciousness and cognitive function, and the expression of neuron specific enolase (NSE), glial fibrillary acidic protein (GFAP), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and vascular endothelial growth factor

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.10.006

\*基金项目:国家自然科学基金项目(81702223);南通市科技计划项目(MS22019006)

1 南通大学附属医院康复医学科,江苏省南通市,226001; 2 南通大学医学院; 3 通讯作者

第一作者简介:陈郁文,女,硕士研究生,初级治疗师; 收稿日期:2022-05-29

(VEGF) in peripheral blood was measured by ELISA.

**Result:** Before treatment, there were no statistical differences between the two groups. Firstly, the scores of CRS-R and RLAS-R in the HBO group were significantly increased compared with the control group at 10, 20, and 30 days after treatment, and more patients emerged from minimally conscious state after 20 and 30 days HBO treatment. In the HBO group, the scores of CRS-R and RLAS-R significantly improved after 10 days continuous treatment, while there was no significant difference between 20 days and 30 days treatment. In addition, the concentrations of serum GFAP and VEGF in the HBO group were significantly improved at all observed times of treatment, and the concentrations of serum NSE and BDNF were significantly improved after treatment for 20 days or above compared with the control group. After 30 days treatment, the levels of GFAP, BDNF and VEGF in the HBO group have no significant differences with those after 20 days treatment.

**Conclusion:** HBO therapy may improve consciousness and cognitive function of severe TBI patients by modulating the levels of serum NSE, GFAP, BDNF and VEGF. Moreover, continuous HBO treatment for at least 20 days is more effective for patients with severe TBI.

**Author's address** Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu, 226001

**Key word** traumatic brain injury; hyperbaric oxygen therapy; neuron-specific enolase; glial fibrillary acidic protein; brain-derived neurotrophic factor; vascular endothelial growth factor

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是影响人类健康的常见疾病之一,在全世界范围内均有较高的发病率和死亡率<sup>[1]</sup>。尽管临床诊疗水平在不断地提高,轻中度颅脑损伤患者可安全出院且遗留较少的神经系统后遗症,然而重度颅脑损伤患者治疗效果差强人意,死亡率高,并发症多,幸存者常常在认知、运动、言语和心理等方面遗留不同程度的功能障碍,部分患者沦为持续植物状态,生活质量普遍较差,不可避免地给患者家庭和社会带来巨大的经济损失和沉重的精神负担<sup>[2-3]</sup>。

在我国,高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)治疗广泛应用于颅脑损伤,《神经重症康复中国专家共识》提出 HBO 治疗是主要促醒治疗方法之一<sup>[4]</sup>。HBO 治疗对 TBI 患者有神经保护作用,可改善意识状态、认知功能障碍和预后等,降低死亡率<sup>[5]</sup>。但重度颅脑损伤患者需要持续多长时间的 HBO 治疗并无定论,临床实践中 HBO 治疗 TBI 的时间持续数天到数月不等。Cindy Crawford 等<sup>[6]</sup>系统分析了 7 篇临床研究,涉及 486 例中重度 TBI 患者,调查了 HBO 急性治疗中度至重度创伤性脑损伤的情况, HBO 治疗时间从 3—52d,治疗天数的长短与疗效之间的具体相关性缺乏明确的临床依据。本研究旨在观察不同疗程的 HBO 治疗重度 TBI 的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2020 年 5 月—2021 年 12 月南通大学附属医院康复医学科住院的 67 例重度 TBI 患者作为研究对象,共纳入 67 例,选取因家属不配合、有高压氧相对或绝对禁忌证、经济因素等多种原因未行 HBO 治疗患者纳入对照组,共 33 例;在常规治疗基础之上行 HBO 治疗的,纳入 HBO 组,共 34 例。

纳入标准:①有明确的 TBI 史并经头颅 CT 确诊,且为首发;②年龄 18—80 岁,性别不限;③格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分 3—8 分;④首次进行康复综合治疗和高压氧治疗;⑤获得患者家属知情同意。本研究已通过南通大学附属医院伦理委员会的审批(审查编号为 2020-K029)。

排除标准:①既往有脑肿瘤、卒中等其他中枢神经系统疾病;②同时有其他脏器严重损伤;③合并有呼吸衰竭、心脏衰竭、肝肾功能不全等严重基础疾病;④患者资料不全等。

两组患者在性别、年龄、GCS 评分、受教育年限、受伤至转入康复医学科时间、损伤原因、手术、气管切开、高血压病史、糖尿病病史等方面差异均无显著性意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 1.2 治疗方法

表1 两组患者基线资料比较

基线资料	对照组	HBO组
例数	33	34
性别(男/女)	21/12	22/12
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	58.79 $\pm$ 11.60	54.35 $\pm$ 14.27
GCS( $\bar{x}\pm s$ ,分)	6.52 $\pm$ 1.54	6.03 $\pm$ 1.85
受教育年限( $\bar{x}\pm s$ ,年)	5.64 $\pm$ 2.71	6.00 $\pm$ 2.05
受伤至住院时间( $\bar{x}\pm s$ ,d)	29.03 $\pm$ 18.11	32.62 $\pm$ 18.56
损伤原因[例(%)]		
车祸	21(63.6%)	23(67.6%)
摔倒/高处坠落	6(18.2%)	7(20.6%)
其它	6(18.2%)	4(11.8%)
手术[例(%)]	16(48.5%)	23(67.6%)
气管切开[例(%)]	14(42.2%)	20(58.8%)
高血压病史[例(%)]	9(27.3%)	6(17.6%)
糖尿病病史[例(%)]	6(18.2%)	2(5.9%)

两组患者均进行常规治疗,包括脱水降颅压、醒脑(醒脑净)、营养神经、抗感染、保持呼吸道通畅等治疗,生命体征平稳后进行康复综合训练,1次/d,5d/周,治疗6周,包括:四肢肢体被动活动、气压治疗、电动起立床站床训练、物理因子治疗等。

HBO组在常规治疗基础上,HBO治疗1次/d。使用上海七零一所杨园高压氧舱有限公司制造的单人氧气加压医用氧舱,舱内氧浓度为95%以上,治疗压力为0.2MPa(2.0ATA),升压和减压的时间均为15—20min,稳压60min,10d为1个疗程,治疗3个疗程。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 意识状态评估:**运用昏迷恢复修订量表(coma recovery scale-revised, CRS-R)评估TBI患者HBO治疗前、治疗10、20、30d的意识状态。CRS-R量表分为6部分,包括听觉(0—4分)、视觉(0—5分)、运动(0—6分)、言语(0—3分)、交流(0—2分)和觉醒(0—3分)评估,总分0—23分,得分低表明仅有反射性活动,得分高表明有良好的意识,是目前国际公认的鉴别植物状态(vegetative state, VS)和最小意识状态(minimally conscious state, MCS)的测量工具,当患者交流=2分或运动=6分时,即脱离最小意识状态(emergence from minimally conscious state, EMCS),大多数患者仍有严重的认知障碍<sup>[7-8]</sup>。

**1.3.2 认知功能和行为评估:**采用Rancho Los Amigos scale-revised(RLAS-R)量表评估TBI患者HBO治疗前、治疗10、20、30d的认知功能和行为表现,此量表由Rancho Los Amigos医疗中心建立,共

有十级,在最初的RLAS基础上新增两个级别来反映恢复较好的个体,描述TBI神经行为恢复顺序,重点评估患者认知和行为情况<sup>[9]</sup>。本研究根据患者的行为和认知功能从低到高,每级1分,评1到10分。RLAS评分0—3分,患者需要完全帮助,处于昏迷、植物状态或最小意识状态;4—5分,需要最大帮助,出现躁动、无目的运动、胡言乱语和严重记忆障碍等;6—7分,处于清醒状态,能执行简单命令,仅需要提供中等或最小帮助,但仍存留认知障碍,反应可能不正确;8—10分,始终以人、地点和时间为导向,仅存在记忆力减退、信息处理速度下降等认知障碍和情绪问题。

**1.3.3 外周血NSE、GFAP、BDNF和VEGF的表达量检测:**HBO治疗前、治疗10、20、30d后空腹采集静脉血5ml。离心机3000r/min离心5min,取上清液,置于-80℃保存,成批待测。采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测外周血神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达量(NSE和GFAP试剂购自武汉华美生物工程有限公司,BDNF和VEGF试剂购自武汉博士德生物工程有限公司),具体操作步骤严格按照试剂盒的说明进行。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件分析数据。正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,使用 $t$ 检验和方差分析;计数资料以频数(百分比)表示,使用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。采用双侧检验, $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者不同时间点的意识状态评估

两组患者治疗前CRS-R评分比较,差异均无显著性( $P > 0.05$ );与对照组比较,HBO组CRS-R评分不同时间点均有显著改善( $P < 0.05$ ),在治疗10、20、30d时,从VS或MCS转为EMCS状态的患者分别为15例、23例、27例,连续治疗20d和30d时EMCS患

者占比为67.6%、79.4%,HBO促醒疗效显著。与治疗前比较,对照组和HBO组在治疗后的CRS-R评分均有显著改善,HBO组在连续治疗10d时即有显著改善( $P < 0.05$ );HBO治疗30d与治疗20d时,CRS-R评分无明显改善。见表2—3。

表2 两组患者不同时间点CRS-R量表评估 ( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	治疗前	治疗10d	治疗20d	治疗30d
对照组(33例)	8.57±5.33	11.73±5.83	13.85±5.32 <sup>②</sup>	16.03±5.32 <sup>②③</sup>
HBO组(34例)	8.76±5.38	14.79±5.75 <sup>①②</sup>	16.83±5.97 <sup>①②</sup>	18.88±5.18 <sup>①②③</sup>

注:①与对照组的同一时间点比较 $P < 0.05$ ;②与组内治疗前比较 $P < 0.05$ ;③与组内治疗10d比较 $P < 0.05$ 。

表3 两组患者不同时间点意识状态比较 (例,%)

治疗时间及意识状态	对照组	HBO组	$\chi^2$ 值	$P$ 值
治疗前			0.008	0.927
VS	21(63.6%)	22(64.7%)		
MCS	12(36.4%)	12(35.3%)		
治疗10d			5.610	0.061
VS	16(48.5%)	8(23.5%)		
MCS	10(30.3%)	11(32.4%)		
EMCS	7(21.2%)	15(44.1%)		
治疗20d			8.413	0.015
VS	7(21.2%)	5(14.7%)		
MCS	15(45.5%)	6(17.6%) <sup>①</sup>		
EMCS	11(33.3%)	23(67.6%) <sup>①</sup>		
治疗30d			8.060	0.018
VS	4(12.1%)	4(11.8%)		
MCS	12(36.4%)	3(8.8%) <sup>①</sup>		
EMCS	17(51.5%)	27(79.4%) <sup>①</sup>		

注:①与对照组相比 $P < 0.05$ 。VS:vegetative state,植物状态;MCS:minimally conscious state,最小意识状态;EMCS:emergence from minimally conscious state,脱离最小意识状态。

## 2.2 两组患者不同时间点认知功能的评估

两组患者治疗前RLAS-R评分比较,差异均无显著性( $P > 0.05$ );与对照组比较,HBO组RLAS-R评分不同时间点均有显著改善( $P < 0.05$ );与治疗前比较,对照组和HBO组在治疗后的RLAS-R评分均有显著改善,HBO组在连续治疗10d时即有显著改善;HBO治疗30d与治疗20d时RLAS-R评分无明显改善。见表4。

## 2.3 两组患者不同时间点外周血中NSE、GFAP、BDNF和VEGF表达量的变化

两组患者治疗前NSE、GFAP、BDNF和VEGF表达量比较,差异均无显著性( $P > 0.05$ );与对照组相比,HBO组血清GFAP表达在治疗后各时间点均显著降低,VEGF表达在治疗后各时间点均显著上

升,NSE表达在治疗20、30d后显著降低,BDNF表达在治疗20、30d后显著上升( $P < 0.05$ );与治疗前相比,对照组患者血清NSE、GFAP表达在治疗后各时间点均显著下降,BDNF表达在治疗20d上升,VEGF表达在治疗30d上升;HBO组患者血清NSE、GFAP表达在治疗后各时间点均显著下降,而BDNF表达在治疗20、30d后上升,VEGF在不同时间点的表达上升均具有显著差异( $P < 0.05$ );HBO组患者在治疗30d血清GFAP、BDNF和VEGF表达在治疗30d与治疗20d均无显著差异( $P > 0.05$ )。见表5。

表4 两组患者不同时间点RLAS-R量表评估 ( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	治疗前	治疗10d	治疗20d	治疗30d
对照组(33例)	4.03±1.40	4.88±1.76	5.64±1.41 <sup>②</sup>	6.75±1.07 <sup>②③④</sup>
HBO组(34例)	3.91±1.58	6.00±1.15 <sup>①②</sup>	6.97±1.24 <sup>①②③</sup>	7.50±1.16 <sup>①②③</sup>

注:①与对照组的同一时间点比较 $P < 0.05$ ;②与组内治疗前比较 $P < 0.05$ ;③与组内治疗10d比较 $P < 0.05$ ;④与组内治疗20d比较 $P < 0.05$ 。

表5 两组患者不同时间点NSE、GFAP、BDNF和VEGF表达量的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗10d	治疗20d	治疗30d
<b>NSE(ng/ml)</b>				
对照组	23.83±8.72	10.89±3.60 <sup>②</sup>	7.44±2.35 <sup>②③</sup>	6.22±2.35 <sup>②③</sup>
HBO组	23.85±8.52	9.45±2.88 <sup>②</sup>	6.26±1.93 <sup>①②③</sup>	3.66±1.29 <sup>①②③④</sup>
<b>GFAP(ng/ml)</b>				
对照组	11.18±6.09	6.12±3.35 <sup>②</sup>	3.65±0.62 <sup>②③</sup>	3.14±0.67 <sup>②③</sup>
HBO组	9.70±3.30	4.52±1.24 <sup>①②</sup>	3.23±0.84 <sup>①②③</sup>	2.27±0.61 <sup>①②③</sup>
<b>BDNF(ng/ml)</b>				
对照组	1.91±0.96	1.63±0.76	2.16±0.91 <sup>③</sup>	1.93±0.83
HBO组	1.67±0.83	1.78±0.85	2.84±0.82 <sup>①②③</sup>	2.65±0.63 <sup>①②③</sup>
<b>VEGF(pg/ml)</b>				
对照组	124.21±14.42	106.70±19.29	136.34±14.67	164.10±18.07 <sup>③</sup>
HBO组	95.85±18.41	192.96±26.39 <sup>①②</sup>	241.47±26.42 <sup>①②</sup>	211.78±19.84 <sup>①②</sup>

注:①与对照组的同一时间点比较 $P < 0.05$ ;②与组内治疗前比较 $P < 0.05$ ;③与组内治疗10d比较 $P < 0.05$ ;④与组内治疗20d比较 $P < 0.05$ 。对照组33例;HBO组34例。

## 3 讨论

HBO治疗是将TBI患者置入显著增加氧吸入的环境中,使血液中氧浓度增加,进而增加O<sub>2</sub>向脑组织扩散的输送<sup>[10]</sup>。临床研究发现HBO治疗促进TBI患者神经功能恢复和预后,可通过诱导血管生成、改善大脑新陈代谢,使新生和再生的神经元功能得以保存,从而促进TBI患者认知障碍的恢复,尤其是记忆障碍、注意障碍和执行功能障碍<sup>[11-12]</sup>。2018年中华医学会高压氧分会关于“高压氧治疗适应证

与禁忌证”的共识中将治疗脑外伤纳入I类适应证中(C类推荐,4级证据)<sup>[13]</sup>。

现有的研究报道表明HBO治疗天数不统一,对TBI后意识障碍患者HBO治疗疗程20—90d<sup>[14-16]</sup>。本研究采用CRS-R量表观察HBO治疗对重度TBI意识状态的影响,发现HBO连续治疗10d以上患者意识障碍改善,连续治疗20d和30d后VS或MCS患者转化为EMCS状态显著增多,表明HBO治疗可以促进TBI患者的意识恢复,因此,针对VS或MCS状态的重度TBI患者,建议HBO连续治疗至少20d。目前认知障碍常用的筛查方法有简易智力状态检查(mini mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)等,其信度和效度均在以往的研究中得到验证。考虑本研究纳入病例是重度TBI患者,因气管切开、昏迷、口语表达障碍、烦躁等多种原因,患者较难配合完成MMSE和MoCA认知量表,故选用RLAS-R量表观察HBO治疗重度TBI患者的认知功能的变化。此量表重点突出,耗时短,患者较易接受,用于描述TBI患者损伤后恢复的认知和行为模式,考虑了患者的意识状态以及他们执行认知和身体功能所需要的帮助<sup>[17-18]</sup>。结果显示HBO连续治疗10d和20d重度TBI患者认知功能障碍均有明显改善,而HBO治疗30d与治疗20d认知功能无明显变化,建议TBI患者行HBO治疗需连续治疗20d。

NSE是参与糖酵解途径的烯醇化酶之一,存在于成熟神经元和神经内分泌细胞中,在大脑神经元损伤时释放<sup>[19]</sup>。颅脑损伤后血脑屏障通透性明显增加,TBI后NSE水平与损伤严重程度成正比,NSE表达水平越高,神经元损伤越严重,同时具有评估病情、预测预后的潜力<sup>[20]</sup>。李玉芳等<sup>[21]</sup>对78例TBI后认知功能障碍患者研究显示HBO有可能通过调控NSE的表达来改善患者认知功能障碍。GFAP是一种Ⅲ型单体中间丝状蛋白,大部分存在于星形胶质细胞中,TBI后GFAP的增加提示星形胶质细胞损伤,GFAP的表达量与TBI的损伤程度和预后有关<sup>[22-23]</sup>。有学者研究发现HBO辅助大骨瓣减压术治疗与大骨瓣减压术治疗相比,可降低TBI患者外周血GFAP表达水平,有助于促进患者功能恢复,提高预后及生活质量<sup>[24]</sup>。BDNF和VEGF可以明显改

善因TBI导致损害的神经功能<sup>[25]</sup>。基础研究发现HBO可以上调TBI大鼠的BDNF和VEGF表达水平,减少神经细胞凋亡,促进神经发生和血管形成,改善神经功能<sup>[26-27]</sup>。脑和神经功能的恢复与局部损伤组织中丰富的血管供应有关,VEGF通过促进血管生成和抗炎作用,调节神经干细胞增殖和神经元存活<sup>[28]</sup>。BDNF有利于TBI后神经元修复,且与TBI严重程度之间具有相关性且与TBI预后呈正相关<sup>[29-30]</sup>。

本研究发现HBO治疗后GFAP和NSE表达均降低,GFAP表达持续显著降低,而NSE表达在治疗20d开始才显著下调;HBO治疗后VEGF和BDNF表达均上调,BDNF在连续治疗20d有显著改善。上述结果表明HBO对GFAP和VEGF的调控在连续治疗10d即有显著疗效,而调控NSE和BDNF的表达,HBO治疗需要至少持续20d。研究进一步发现HBO治疗的患者在治疗30d时,NSE的表达量继续下降,而GFAP、BDNF和VEGF表达在治疗30d与治疗20d均无明显改善,表明HBO连续治疗30d仍可以调控NSE的表达,减轻神经元损伤,对重度TBI患者的神经功能恢复仍有一定改善。研究表明HBO治疗可能通过调控GFAP、NSE、VEGF和BDNF的表达来改善意识和认知功能的恢复,但治疗的有效时间不一。事实上HBO治疗可以通过调控多种血清生化标志物的表达,从而促进TBI患者神经功能的恢复,改善预后<sup>[5]</sup>。机体内S100B表达升高可对神经细胞产生毒性作用,增加神经细胞的凋亡和死亡,TBI后外周血中S100B表达显著上调,其可反映神经损伤的严重程度,并可判断患者的临床治疗效果和预后,HBO治疗2个疗程可显著改善患者外周血中S100B的表达水平,利于患者预后恢复<sup>[31-33]</sup>。颅脑外伤患者早期联合HBO治疗后外周血中IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6和C反应蛋白等炎症物质的表达均降低,炎症反应减轻,继发性脑损伤减缓,对脑细胞的修复起到重要作用<sup>[34-36]</sup>。而且动物研究表明HBO通过调控TBI大鼠MMP-9、GDNF和NGF等因子的表达,减轻脑损伤,改善神经功能<sup>[26,37]</sup>。

综上所述,HBO治疗通过下调NSE和GFAP的表达,上调BDNF和VEGF的表达来改善重度TBI患者的意识状态和认知功能,因此建议对重度TBI

患者HBO治疗需连续治疗至少20d方有明显疗效,在临床医疗资源许可的情况下可以继续治疗到30d或以上。本研究样本量较少,HBO治疗时间仅观察到30d,后期将扩大样本量和延长HBO治疗天数继续研究。

## 参考文献

- [1] Kara I, Sargin M, Bayraktar YS, et al. The relationship between vasoactive-inotropic score and mortality in adult patients with traumatic brain injury[J]. *Turk Neurosurg*, 2019, 29(2):254—261.
- [2] Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(9):819—826.
- [3] Zarshenas S, Colantonio A, Horn SD, et al. Cognitive and motor recovery and predictors of long-term outcome in patients with traumatic brain injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2019, 100(7): 1274—1282.
- [4] 倪莹莹,王首红,宋为群,等.神经重症康复中国专家共识[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(2):130—136.
- [5] Hu Q, Manaenko A, Xu T, et al. Hyperbaric oxygen therapy for traumatic brain injury: bench-to-bedside[J]. *Med Gas Res*, 2016, 6(2): 102—110.
- [6] Crawford C, Teo L, Yang E, et al. Is hyperbaric oxygen therapy effective for traumatic brain injury? A rapid evidence assessment of the literature and recommendations for the field[J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2017, 32(3): E27—E37.
- [7] Kalmar K, Giacino JT. The JFK Coma Recovery Scale—Revised[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2005(15)454—460.
- [8] Thibaut A, Schiff N, Giacino J, et al. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness [J]. *The Lancet Neurology*, 18 (2019) 600—614.
- [9] Lin K, Wroten M. Ranchos Los Amigos[M/OL]. *Stat Pearls: Treasure Island (FL)*, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448151/>.
- [10] Daly S, Thorpe M, Rockswold S, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of acute severe traumatic brain injury: A systematic review[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(4): 623—629.
- [11] Deng Z, Chen W, Jin J, et al. The neuroprotection effect of oxygen therapy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Niger J Clin Pract*, 2018, 21(4):401—416.
- [12] Hadanny A, Abbott S, Suzin G, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on chronic neurocognitive deficits of post-traumatic brain injury patients: retrospective analysis [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(9): e023387.
- [13] 中华医学会高压氧分会关于“高压氧治疗适应证与禁忌证”的共识(2018版)[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2019, 26(1): 1—5.
- [14] 朱希,胡才友,黄东挺,等.高压氧治疗对重型颅脑损伤意识障碍患者的促醒效果观察[J]. *中国老年保健医学*, 2022, 20(1): 39—40+44.
- [15] 王金枝.高压氧联合标准外伤大骨瓣减压手术治疗重型颅脑外伤临床观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(7):593—597.
- [16] 张奕,高宇,侯晓敏,马琳琳,等.高压氧综合治疗颅脑外伤后最小意识状态患者的临床分析[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2016, 23(3):184—187.
- [17] Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): a multicentre observational study [J]. *The Lancet Neurology*, 2018, 17(9): 782—789.
- [18] Bethune A, Scantlebury N, Potapova E, et al. Somatosensory evoked potentials after decompressive craniectomy for traumatic brain injury[J]. *J Clin Monit Comput*, 2018, 32(5): 881—887.
- [19] Wang KK, Yang Z, Zhu T, et al. An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018, 18(2): 165—180.
- [20] Mehta T, Fayyaz M, Giler GE, et al. Current trends in biomarkers for traumatic brain injury[J]. *Open Access J Neurol Neurosurg*, 2020, 12(4): 86—94.
- [21] 李玉芳,张绍仁,牛锋,等.高压氧对创伤性脑损伤后认知功能障碍的保护作用[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(4): 923—925.
- [22] Yue JK, Yuh EL, Korley FK, et al. Association between plasma GFAP concentrations and MRI abnormalities in patients with CT-negative traumatic brain injury in the TRACK-TBI cohort: a prospective multicentre study [J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(10): 953—961.
- [23] Abdelhak A, Foschi M, Abu-Rumeileh S, et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders[J]. *Tumani H Nat Rev Neurol*, 2022, 18(3):158—172.
- [24] 牛江涛,张荣芳,杨波,等.高压氧辅助大骨瓣减压术治疗颅脑损伤患者的临床疗效观察[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2020, 27(2): 196—199.
- [25] Lin PH, Kuo LT, Luh HT. The roles of neurotrophins in traumatic brain injury[J]. *Life (Basel)*, 2021, 12(1):26.
- [26] Xing P, Ma K, Li L, et al. The protection effect and mechanism of hyperbaric oxygen therapy in rat brain with  
(下转第1340页)