



高压氧疗对脑损伤治疗作用机制的研究进展

张 威¹, 唐劲天², 左焕琮¹

1. 清华大学玉泉医院, 北京 100049

2. 清华大学工程物理系, 北京 100084

摘要 脑损伤可引起脑组织的缺血缺氧。脑供血减少, 会引起脑缺氧, 但脑缺氧也可单独发生。若脑组织缺血缺氧的状态得不到及时纠正, 氧参与的细胞内物质能量代谢将发生异常, 如生成 ATP 的三羧酸循环、离子的转运等基本生命活动都将受到影响, 甚至停止。而蛋白质、核酸、脂质等物质的运输及代谢也将受到影响。这种状况持续数分钟, 大脑的生理功能将受到影响, 时间愈久这种变化愈难逆转。近年来, 有研究表明, 高压氧疗 (HBOT) 能改善损伤引起的脑组织缺血缺氧的状态, 并对损伤的脑组织有修复的作用。其可能的途径如下: HBOT 通过减少内皮素的生成, 改善损伤后的脑血管痉挛状态、平衡脑血流以及降低升高的颅内压等, 改善脑组织的缺血缺氧状态; 并能通过改变 MBP、caspases 基因家族、Bcl-2/Bcl-xL 以及 TSPO、Nogo-A 及其受体 Ng-R 等的表达, 起到保护受损脑细胞、减少脑细胞凋亡以及促进神经细胞再生的作用; HBOT 还可能通过增加胎盘生长因子 (PLGF) 的生成, 起到促进血管生成及损伤脑组织再生的作用; 此外, HBOT 还能引起受损脑组织内多种炎症因子的改变, 这也在一定程度上影响着脑损伤的预后。HBOT 引起多种分子表达的改变, 起到对损伤脑组织的修复作用, 并进一步引起脑功能的改善, 如认知能力、记忆能力以及日常交际和心理行为等方面的改善。以上都间接或直接地证明了 HBOT 对脑损伤的治疗作用。本文就 HBOT 对脑损伤治疗作用机制的研究进展加以综述。

关键词 高压氧疗; 脑损伤; 缺血缺氧; 神经干细胞。

中图分类号 R459.6

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2009)20-0111-05

Research Progress on the Mechanism of the HBOT Therapeutic Effect for the Brain Injury

ZHANG Wei¹, TANG Jintian², ZUO Huancong¹

1. Yuquan Hospital, Tsinghua University, Beijing 100049, China

2. Department of Engineering Physics, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Abstract Brain injury could lead to hypoxie-ischemic in the brain. Ischemia in brain always results in hypoxia, however, hypoxia can occur without ischemia. A prolonged hypoxie-ischemic in brain tissue will cause abnormalities of material and energy metabolism in brain cells. Furthermore, the basic life activities will be affected, for instance, TCA, which generates adenosine triphosphate (ATP) and the ion transporting, would even stop working. The metabolism of proteins, nucleic acids and lipid are also affected. In a few minutes,

the physiological function of the brain will be seriously affected. The longer time this situation continues, the more difficult it would be to reverse the process. Recent studies show that HBOT can improve the condition of hypoxie-ischemic in brain and it can repair and regenerate the cerebral tissue to some extent. The mechanism may be as follows: firstly, it would reduce the ET level, and alleviate spasticity of blood vessels, for better balance of the blood flow and lowering the intracranial pressure in the brain, improving the condition of the hypoxie-ischemic in the brain. Secondly, HBOT can protect the brain against cell injury by increasing MBP, and against cell apoptosis by changing the expressions of caspases gene family, Bcl-2/Bcl-xL and TSPO, moreover, it can speed the neuron regeneration by decreasing the Nogo-A/Ng-R. Thirdly, HBOT can increase the PLGF generation, and in turn, the generation of vascular and help repair the injured brain tissue. Lastly, HBOT may alter the expressions of several cytokines, which may alleviate the conditions of brain injury patients. All of those may help the recovery of brain functions, including the cognitive, memory, communicative competence and mentality. These directly or indirectly show that HBOT is effective for treatment of the brain

收稿日期: 2008-07-14

作者简介: 张威, 研究方向为肿瘤热疗的免疫机制, 电子信箱: view_see@163.com; 唐劲天 (通信作者, 中国科协所属全国学会个人会员登记号: S090800253M), 教授, 研究方向为肿瘤磁感应治疗, 电子信箱: tangjt@mail.tsinghua.edu.cn



injury.

Keywords hyperbaric oxygen treatment; brain injury; hypoxie - ischemic; neural stem cells

高压氧疗(Hyperbaric Oxygen Treatment, HBOT)是指机体在高于一个大气压的环境里吸入 100% 的氧治疗疾病的过程。临床工作中,病人经常吸不到 100% 的氧,但通常也称为高压氧疗。HBOT 对皮肤、神经、循环等多个系统的疾病都有治疗作用^[1-5]。而脑损伤在临床上是较为棘手的疾病,以往许多研究^[2-22]都证实 HBOT 对脑损伤后神经及脑细胞的保护作用较好,可降低伤残率和病死率。

脑损伤可分为原发性脑损伤和继发性脑损伤。原发性脑损伤是指暴力作用于头部时立即发生的脑损伤,主要有脑震荡、脑挫裂伤及原发性脑干损伤等。继发性脑损伤是指受伤一定时间后出现的脑受损病变,主要有脑水肿和颅内血肿。脑水肿多继发于脑挫裂伤,故同颅内血肿都归属于继发性脑损伤一类;颅内血肿多因颅骨、硬脑膜或脑出血而形成,一般与原发脑损伤相伴出现,如果脑损伤出现症状和/或体征,便是在受伤当时立即出现,且以后一般不再继续加重。脑损伤会直接导致脑缺血和缺氧,可产生严重的脑功能障碍和脑内生化方面的改变。

高压氧对疾病治疗作用的原理^[6]是提高肺泡气中的氧分压,进而使血液中的 Hb 与氧迅速结合成 HbO₂,而被输送到组织中。Hb 与 O₂ 的结合是可逆的,其运输氧的速度,受血液氧分压的制约。在高压氧条件下,由于血液氧分压明显增高,组织中的氧分压随之显著增加,使组织的氧含量亦相应增加,组织内的氧储备量也相应地增多,从而使损伤引起的一系列病理生理变化及生化反应得到改善和缓解。高压氧疗时,在 2.5~3.0 ATA 高压氧下吸纯氧,使每 100 mL 血液中溶解氧量从常压下吸收空气时的 0.3 mL 提高到 5.6 mL 以上,增加约 17~20 倍。而动脉血氧分压从正常空气呼吸时的 100×133.32 Pa,升至 1 770~2 160×133.32 Pa。本文从 4 个主要方面将高压氧治疗脑损伤作用机制的研究进展加以综述。

1 HBOT 对损伤脑组织内血流及颅内压的影响

HBOT 治疗严重脑损伤的一个重要机制是,其能够使脑损伤引起的颅内压增高降低。在 2.0 ATA 下吸纯氧颅内压可降低 36%,3.0 ATA 下吸纯氧颅内压可降低 40%。2001 年, Ren 等^[7]在研究中将 55 个病人分成治疗组和对照组,进行高压氧疗的实验研究。与对照组相比,治疗组的昏迷分级以及脑电图的结果表现出明显的改善。经一个疗程的治疗后,与对照组相比,治疗组的内皮素(ET)水平显著下降($P<0.05$)。经颅多普勒检测的结果显示,大脑中动脉(MCA)的平均流速显著下降($P<0.01$),且 MCA 收缩期的流速和脉搏指数也显著下降($P<0.01$)。HBOT 能通过降低急性期的 ET 和改善大脑中动脉(MCA)的血液流速以及降低脑血管的阻抗,达到改善严重

脑损伤病人的临床症状的目的。实验证实,HBOT 能降低脑血管痉挛、脑缺血的状态以及脑内低氧的状态。

2001 年, Sukoff 等^[8]在研究中发现, HBOT 前脑血流下降的病人,在 HBOT 后 1 和 6 h,脑血流及脑氧代谢率均显著增高($P<0.05$)。在 HBOT 前脑血流正常的病人,在 HBOT 后 1h,脑血流与脑组织氧代谢率增加,但治疗后 6 h 均显著减低($P<0.05$)。而 HBOT 前脑血流增加的病人,在治疗后 1 和 6 h 脑血流均下降,而脑组织氧代谢率不变。无论治疗前后脑血流增加还是减低,HBOT 治疗后 1 和 6 h,颅内压在治疗前高 15×133.32 Pa 者在治疗后 1 和 6 h 均显著下降($P<0.05$)。无论病人的脑血流怎样变化,治疗后脑脊液内乳酸的水平在治疗后 1 和 6 h 均持续下降。实验显示,较短时间,多次的 HBOT 会有较好的治疗效果。

实验证实,HBOT 可能通过产生 ET 等因素的改变,降低脑血管的痉挛状态,降低血管阻抗,而使脑损伤病人增高的颅内压降低,并起到平衡脑血流,改善脑损伤病人的有氧代谢,降低耗氧的作用,而达到对脑损伤的治疗目的。

2 HBOT 对神经细胞的影响

2.1 HBOT 对损伤脑细胞的保护作用

2007 年, Zhou 等^[9]对脑损伤后的大鼠进行 HBOT 和增强的正常压力的氧治疗研究,结果显示,在 HBOT 治疗及正常气压的 100% 浓度氧疗组中,实验大鼠脑中 ATP 的水平较 30% 正常压力氧疗组均显著增高($P\leq 0.05$)。经 HBOT 治疗的损伤动物,认知能力得到了明显的改善,其表现为在水迷宫试验中潜伏期较短($P\leq 0.05$),与 30% 和 100% 的氧疗组比较, CA2/3 区和门区神经元的损伤明显减少($P\leq 0.05$)。研究显示,损伤后高压氧组和正常压力的高浓度氧疗组中,大鼠脑中 ATP 的水平增加。此外,与另外两组比较,HBOT 治疗组实验大鼠的认知能力得到一定程度的改善恢复,且该组大鼠脑中某些区域中的神经元损伤明显减少。这说明 HBOT 能对脑损伤动物脑内某些区域的细胞起到保护作用,这或许也是进一步引起相应脑区支配下的生物行为学方面改善的原因之一。

2008 年, Yang 等^[10]将 7 日龄的幼鼠行单侧颈动脉结扎,持续低氧(8%)2 h,在缺血缺氧(HI)后 3 h 开始进行 HBOT 治疗(2 ATA,每天 1 次,持续 7 d)。之后,分别在不同的时间段检测室下带(SVZ)和齿状回(DG)内源性神经干细胞(NSC)的增殖。结果显示,在 HI 后 7 d,实验鼠脑内 NSC 的增殖达到高峰;HI 后 14 d 干细胞迁移至大脑皮质;HI 后 28 d,HBOT 组的幼鼠脑内新生的神经元、少突胶质细胞和髓磷脂碱性蛋白(MBP)与对照组相比明显增多。MBP 是一种与干细胞生长相关蛋白,其高表达表明神经细胞的损伤修复活动活跃。此研究说明,HBOT 或许通过改善 HI 幼鼠内源性 NSC 的增殖再生及迁移,起到对损伤的脑细胞修复的作用。

2.2 HBOT 可促进神经细胞的再生

2008 年, Bai 等^[11]对 7 日龄 SD 幼鼠行左侧颈总动脉结扎,给予 8% 的低氧制成缺血缺氧模型。3 天后,大鼠接受人胚

神经干细胞(hNSCs)植入,植入位置为左侧脑回。制模成功的鼠被随机分为2组:单独移植组和移植后HBOT治疗组。在hNSCs移植后1h行HBOT治疗(1.8 ATA,每天1次,持续10d)。移植后10d分离出小鼠脑部,冰冻并行冠状切片,免疫荧光法分析并检测鼠大脑皮层和海马区神经细胞的分化情况。结果显示,移植细胞分化的神经元主要分布在损伤侧大脑皮层和海马区。两组中,大脑皮层的神经元分布没有统计学差别。而在海马区的神经元,与未治疗组相比,HBOT组显著增加。此实验说明,一定条件下的HBOT对缺血缺氧的脑组织一定部位植入的神经元的再生存在着区域性的差异。即HBOT能通过促进脑内一定部位的外源性神经干细胞再生为神经元,这在一定程度上弥补了受损脑细胞的功能减弱。

髓鞘源性神经生长抑制蛋白(Nogo-A)属于网状蛋白家族^[12],Ng-R为其受体。当脑缺血缺氧时,两者结合可激活RhoA,抑制神经元的再生。Zhou等^[12]研究中发现,在缺血后1h进行持续2h的HBOT(3 ATA),免疫组化检测结果显示,Nogo-A/B、Nogo-A缺血脑皮质髓鞘的表达增加,Ng-R在神经元表面和突起的表达增加,RhoA也在缺血脑神经元的胞浆内表达。而HBOT后,Nogo-A、Ng-R以及RhoA在缺血区皮质内的水平均下降($P<0.05$)。说明HBOT通过减少Nogo-A/B、Nogo-A以及RhoA在缺血缺氧情况下大脑不同组织内的表达,降低了神经元再生的抑制因素。

2.3 HBOT影响脑细胞的凋亡及其分子机制

2003年,Yin等^[13]研究中对大鼠大脑中动脉闭塞/再灌注(MCAO/R),再灌注后6h进行HBOT(2.5 ATA持续2h)。之后,于再灌注后24、48、72h和7d时,处死大鼠并收集大脑样品。结果显示,HBOT组减少了DNA损伤,TUNEL+HE染色阳性细胞减少,caspase-3阳性细胞减少;且HBOT后7d,大脑梗塞面积减小,临床神经评分得到改善。说明HBOT对脑损伤的治疗机制之一或许是通过减少脑组织细胞的凋亡。

以往实验证明^[13-15],HBOT减少了损伤脑组织的细胞凋亡。已知18 kDa的转位蛋白(TSPO)是边缘型的苯二氮卓类受体,并与线粒体的转位孔关系紧密,因为其在在线粒体呼吸反应和凋亡中的作用,研究者猜想:由HBOT引起的凋亡的减少或许与TSPO密切相关。2008年,Soustiel等^[14]研究皮质损伤造成细胞凋亡的大鼠在给予HBOT和正常氧压的条件下损伤区皮质内凋亡的细胞与TSPO的相关性。结果显示,在损伤周围区TUNEL免疫阳性细胞与TSPO在数量和位置上有极强的相关性;而HBOT后的大鼠TSPO的表达和TUNEL阳性细胞在损伤周围区均减少,且此变化与HBOT的压力密切相关;皮质损伤后,匀浆组织液中caspase-9活性增加及线粒体膜电位(Deltapsi(M))的耗散加快,这两者均被HBOT所改变,即HBOT对损伤引起的细胞凋亡及线粒体损伤有逆转作用;此外,HBOT对损伤细胞的这一保护作用可通过PK11195的应用被消除。PK11195是一种线粒体苯二氮卓类受体的拮抗剂,其能够降低细胞凋亡的阈值。目前结果显示,HBOT对细胞及线粒体功能的保护作用极可能与其对TSPO的负向调

节作用密切相关;同时,HBOT对维持线粒体膜电位的稳定也起到一定作用。

2008年,Palzur等^[15]研究发现,HBOT使Bcl-2的表达增加和细胞内氧的生物利用率增加,这有助于保护线粒体的完整性,减少线粒体通路所介导的细胞凋亡。在HBOT组,周围区神经元的动态损伤显著减少,细胞数量和轴突突触的密度显著增加。还发现在损伤脑组织分离出来的线粒体,其膜电位显著降低,这说明HBOT对脑组织的损伤有潜在的逆转作用。结果还发现,经HBOT的脑损伤大鼠,其脑组织中激活的caspases-3,caspases-9显著减少,而caspases-8的表达没有明显的改变。这说明HBOT对脑损伤大鼠组织中内在凋亡路径的改变具有高度的选择性。

以上实验说明,HBOT通过保存线粒体的完整,并在此基础上阻止膜通透性转换孔(mPTP)的改变,以及改变某些凋亡基因的表达而下调线粒体介导的细胞凋亡,来达到对脑内细胞的保护作用。

3 HBOT对血管再生的促进作用

有研究证明,HBOT能够使损伤的脑内海马区的血管密度增加^[16],并伴随空间学习能力的改善。统计分析结果显示,脑内血管密度的增加与空间学习能力的改善之间有较强的相关性($P<0.001$)。

2006年,Golden等^[17]将HBOT的21个脑缺血儿童实验的结果与42个未进行治疗的脑损伤儿童以及正常的儿童进行比较。另一项试验研究是将21个HBOT的脑缺血的成人与42个未进行治疗的脑损伤的成人以及正常成人比较。在两项研究中,受试者治疗前后分别接受神经心理功能的评价。结果显示,经HBOT的脑损伤儿童,在日常生活、社交以及摩托车驾驶技能等行为学方面的观察结果与未治疗组比较有显著的差别。经HBOT的脑损伤成人在神经心理测试中与未治疗组比较有明显的改善。研究证明,HBOT显著减轻了脑损伤及脑缺血对患者带来的神经功能和心理上不利的影响。

2007年,Harch等^[16]研究用脑损伤的大鼠模型评价HBOT对实验动物带来的神经生物和行为学能力的改善。实验大鼠进行水迷宫实验(MWT),观察各组大鼠记忆能力的改变。用苯二胺染色检查双侧海马区血管的密度,并分析比较其与MWT实验的相关性。结果显示,与对照组比较,HBOT使损伤海马区血管密度显著增加($P<0.001$),空间学习能力得到极明显改善($P<0.001$);且血管密度的增加与空间学习能力的改善有较高的相关性($P<0.001$)。试验证明,80次40d的HBOT,对慢性脑损伤同样有较好的治疗作用。

有研究证明^[4-5],胎盘生长因子(PLGF)有刺激缺血组织的血管再生的作用,其可在骨髓来源的干细胞中表达生成。2007年,Shyu等^[18]研究发现,2.5 ATA HBOT显著地增加了PLGF蛋白和mRNA的表达。HBOT诱导的PLGF蛋白的表达可被N-乙酰半胱氨酸所阻滞。HBOT显著增加了活性氧簇的产生;显著增加了骨髓间充质干细胞(MSCs)的形成和迁移。已知,

MSCs 具有对损伤组织修复的能力, 其在一定环境下具有分化为骨细胞、神经前体细胞、肌细胞以及内皮细胞等的潜能; 用 N-乙酰半胱氨酸处理的 PLGF siRNA, 显著地阻止了活性氧簇的产生和 MSCs 的形成和迁移。这说明, HBOT 至少通过氧应激的相关路径, 诱导了人骨髓来源的 MSCs 中 PLGF 的表达。这就为损伤脑组织中神经、血管组织的修复提供了一个必要的条件, 这或许在 HBOT 诱导的损伤血管再生中起重要的作用。总之, HBOT 通过 PLGF 的表达增加, 一定程度上实现了对脑损伤的组织修复作用。

4 HBOT 引起炎症反应的改变

研究显示, HBOT 能降低脑内炎症反应引起的再次损伤。2003 年, Benson 等^[9]建立了一个体外模型来研究 HBOT 刺激对前炎症因子的转录和翻译。血液来源的单核巨噬细胞接受刺激后, 放入高压氧 (97.9% O₂, 2.1% CO₂, 2~4 atm, 37℃) 舱中。对照组的气压为正常海平面的气压, 另设高压含量组和单独高压组。结果证明, 90 min 的 HBOT 阻止了 IL-1 β 的合成。对 LPS 的反应下降到 23%, 脂质 A 下降到 45%, 植物凝集素 (PHA) 下降到 68%, 肿瘤坏死因子- α 下降到 27%。HBOT 暂时减少了 PHA 诱导的 IL-1 β mRNA 的合成, 氧过多和单独的高压两者分别应用, 对细胞因子的生成无明显影响。HBOT 对巨噬细胞的免疫下调作用在超过 3 h 就不再明显了。然而, HBOT 持续 12 h 后, IL-1 β 的合成比对照组增加。提示 HBOT 可暂时下调前炎症因子的产生和 RNA 的水平。

2003 年, Miljkovic-Lolic 等^[20]研究指出, 大脑中动脉闭塞后先给予 HBOT, 大脑的多形核中性白细胞浸润减少。并指出其减少可能与 HBOT 引起的脑内功能和解剖的改变有关。对照组的髓过氧化物酶 (MPO) 活性比 HBOT 预处理组、后治疗组和假手术组均显著提高。HBOT 组的动物在神经病学的症状方面得到了较好的改善, 与对照组相比, 梗死体积较小。神经病学的结果与 MPO 的活性有较好的相关 ($R^2=0.75$), 与梗死体积的相关性较低 ($R^2=0.25$)。这些资料证实, HBOT 对缺血脑组织的神经保护作用机制之一可能是其减少了脑内浸润的多形核中性白细胞的数量。

5 结论与展望

HBOT 通过物理的高压作用, 使血细胞直接快速地完成氧合作用。氧气通过血液循环更快速地运输到脑及神经组织, 使受损的组织及细胞得到超出正常呼吸状态下的氧供应。从而改善脑血流^[7-8], 脑内物质代谢^[8,21], 恢复了细胞膜的通透性, 减轻了细胞内酸中毒以及脑水肿, 并能影响到离子的转移, 加速清除蓄积的毒性物质^[22], 进一步影响受损神经元轴突的再生进程^[11-12,21]等, 从而对脑损伤起到治疗作用。

在脑损伤的起初阶段, 脑内的缺血缺氧状态具有可逆性, 在短时间内进行再灌注可得到改善和恢复。而脑缺血缺氧持续 4~6 min 及以上, 脑细胞即可发生不可逆性损伤。脑损伤会引起能量代谢障碍。常温状态下^[6], 血流中断仅 10 s 脑内

储备的氧即耗尽, 有氧代谢的三羧酸循环停止, 出现无氧代谢, 进而影响到正常脑电活动。缺血后 5 min, ATP 耗尽, 能量代谢完全停止, 所有需能反应如钠泵、钙泵功能衰竭, 蛋白质、核酸和脂质的代谢全部终止。脑缺血缺氧还会引起细胞内外离子分布异常, 如依赖 ATP 的 Na⁺-K⁺ ATP 酶衰竭^[23], 而产生细胞内水肿, 并导致氧的弥散距离增加; 同时浓度增高的 K⁺还可刺激脑代谢, 使脑的氧耗量增加而氧供量减少。此外, 还可引起 Ca²⁺-ATP 酶活性下降、失活, 引起细胞内钙超载。内流的 Ca²⁺激活磷脂酶 A2 等, 分解脂质和蛋白质, 生物膜遭受破坏; 同时, 线粒体内 Ca²⁺浓度升高, 妨碍 ATP 的产生。以上这些不利影响, 均能使细胞逼近死亡的威胁。脑缺血缺氧又可引起酸中毒和选择性的脑细胞坏死。目前的研究认为, 乳酸性酸中毒是影响缺血脑组织细胞存活的重要因素之一。此外, 脑再灌注后有时并不能使脑功能得到恢复, 相反, 缺血后再灌注所引起的一系列病理生理改变, 会在原来损害的基础上引起脑循环改变、脑水肿及迟发性神经细胞坏死等, 从而进一步导致不可逆性的全脑损害。

近来, 人们发现对脑损伤的治疗应该主要集中在防治二次脑损伤上。而细胞凋亡是引起二次脑损伤的主要方式^[15]。故在对脑神经损伤的保护方面, 应该采取多种措施尽量减少脑细胞的凋亡^[15, 22]。而在众多的神经保护措施中, HBOT 是较为有效的方法之一。其可以减少细胞凋亡, 改善有氧代谢及能量的供应, 避免自由基产生对脑的损害以及神经炎症反应 (IL-1 β 、TNF- α 等)^[19]的产生对脑组织造成的损伤。HBOT 减少脑损伤后细胞的凋亡, 是其对脑损伤治疗作用的根本原因之一。在实验中, 观察到损伤周围区 Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达增加^[15, 22], 二者是抗凋亡调节蛋白家族的重要成员, 并具有保护线粒体的完整性的作用, 进而减少脑细胞通过线粒体路径上的凋亡。另外, HBOT 可选择性地抑制 caspases-3, caspases-9 的激活, 已知 caspases 基因家族成员均是重要的凋亡基因, 其表达减少可使细胞的凋亡得到有效抑制, 从而使神经及脑细胞免于凋亡。以上是 HBOT 对脑损伤保护和治疗作用的重要机制之一。最近的研究^[14]发现, HBOT 对 TSPO 的表达有负向调节作用, 而 TSPO 这种蛋白的表达与损伤区凋亡细胞的数量有极大的相关性。故 HBOT 引起该蛋白表达减少, 从此种蛋白的作用来看, 这或许也是 HBOT 减少细胞凋亡的重要机制之一。同时, HBOT 还有维持线粒体膜电位稳定性的作用, 这也是减少线粒体途径细胞凋亡的一个有利因素。

另有研究发现, HBOT 可使髓鞘源性神经生长抑制蛋白 (Nogo-A) 及其受体 (Ng-R) 在脑组织一定部位中的表达减少^[12], 使 RhoA 所参与的抑制神经元生成的过程无法有效激活而减少了抑制神经元再生的因素, 这在一定程度上放大了促进神经元再生的因素。此外, HBOT 还通过增加 MBP 的表达^[10]来促进损伤脑组织的内源性 NSC 的增殖及迁移。两方面的研究都证明, HBOT 能促进损伤者的脑组织及细胞的修复与再生。另一方面, HBOT 还显著地增加了胎盘生长因子 (PLGF) 蛋白和 mRNA 的表达^[18]。PLGF 对刺激缺血组织的血

管再生有重要作用,故 HBOT 还可通过一定途径增加脑缺血区血管再生,从而起到对脑损伤的治疗作用。

近几年的研究使人们对 HBOT 对脑损伤的治疗机制有了更多的认识。HBOT 通过以上一些途径,抑制了脑损者病情的恶化,并使机体的精神状态、认知及记忆能力等得到改善和恢复^[4-5,16-18,20]。但是,目前对 HBOT 脑损伤的分子机制还没有完全知晓,此外,不同的治疗条件等产生的治疗效果也存在差异,这些都需要进一步研究。同时,还应将 HBOT 引起的微观细胞及分子的变化研究,同宏观的生物行为学和功能学改善的相关性研究更多地联系起来,这样会使 HBOT 对脑损伤的治疗作用更具实际应用的意义。

总之,对 HBOT 对脑损伤及其他疾病的作用尚需更深入的认识,以便使 HBOT 能更好地应用于临床的疾病治疗中。

参考文献 (References)

- [1] Prada F S, Arrunategui G, Alves M C, *et al.* Effect of allopurinol, superoxide-dismutase, and hyperbaric oxygen on flap survival[J]. *Microsurgery*, 2002, 22(8): 352-360.
- [2] Günther A, Küppers-Tiedt L, Schneider P M, *et al.* Reduced infarct volume and differential effects on glial cell activation after hyperbaric oxygen treatment in rat permanent focal cerebral ischaemia [J]. *European Journal of Neuroscience*, 2005, 21(11): 3189-3194.
- [3] Haapaniemi T, Nishiura Y, Dahlin L B. Functional evaluation after rat sciatic nerve injury followed by hyperbaric oxygen treatment [J]. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2002, 7(3): 149-154.
- [4] Nagy J A, Dvorak N A, Dvorak H F. VEGF-A (164/165) and PLGF: Roles in angiogenesis and arteriogenesis [J]. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2003, 13(5): 169-175.
- [5] Odorisio T, Cianfarani F, Failla C M, *et al.* The placenta growth factor in skin angiogenesis[J]. *Journal of Dermatological Science*, 2006, 41(1): 11-19.
- [6] 王强, 刘垒. 高压氧医学教程 [M]. 1 版. 北京: 军事医学科学出版社, 2006.
Wang Qiang, Liu Lei. Medical tutorials on HBOT[M]. 1st ed. Beijing: Military Medical Science Publishing House, 2006.
- [7] Ren H, Wang W, Ge Z, *et al.* Clinical, brain electric earth map, endothelin and transcranial ultrasonic Doppler findings after hyperbaric oxygen treatment for severe brain injury [J]. *Chin Med J: English Edition*, 2001, 114(4): 387-390.
- [8] Sukoff M H. Effects of hyperbaric oxygenation [J]. *J Neurosurg*, 2001, 95 (3): 544-546.
- [9] Zhou Z, Daugherty W P, Sun D, *et al.* Protection of mitochondrial function and improvement in cognitive recovery in rats treated with hyperbaric oxygen following lateral fluid-percussion injury [J]. *J Neurosurg*, 2007, 106(4): 687-694.
- [10] Yang Y J, Wang X L, Yu X H, *et al.* Hyperbaric oxygen induces endogenous neural stem cells to proliferate and differentiate in hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats[J]. *Undersea Hyperb Med*, 2008, 35(2): 113-129.
- [11] Bai J, Luan Z, Zhou C L, *et al.* Effect of hyperbaric oxygenation on the differentiation of implanted human neural stem cells into neurons in vivo[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2008, 10(2): 195-198.
- [12] Zhou C, Li Y, Nanda A, *et al.* HBO suppresses Nogo-A, Ng-R, or RhoA expression in the cerebral cortex after global ischemia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 309(2): 368-376.
- [13] Yin D, Zhou C, Kusaka I, *et al.* Inhibition of apoptosis by hyperbaric oxygen in a rat focal cerebral ischemic model [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23(7): 855-864.
- [14] Soustiel J F, Palzur E, Vlodavsky E, *et al.* The effect of oxygenation level on cerebral post-traumatic apoptosis is modulated by the 18-kDa translocator protein (also known as peripheral-type benzodiazepine receptor) in a rat model of cortical contusion [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2008, 34(4): 412-423.
- [15] Palzur E, Zaaroor M, Vlodavsky E, *et al.* Neuroprotective effect of hyperbaric oxygen therapy in brain injury is mediated by preservation of mitochondrial membrane properties[J]. *Brain Res*, 2008, 1221: 126-133.
- [16] Harch P G, Kriedt C, Van Meter K W, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy improves spatial learning and memory in a rat model of chronic traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2007, 1174: 120-129.
- [17] Golden Z, Golden C J, Neubauer R A. Improving neuropsychological function after chronic brain injury with hyperbaric oxygen [J]. *Disabil Rehabil*, 2006, 28(22): 1379-1386.
- [18] Shyu K G, Hung H F, Wang B W, *et al.* Hyperbaric oxygen induces placental growth factor expression in bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Life Sciences*, 2008, 83(1-2): 65-73.
- [19] Benson R M, Minter L M, Osborne B A, *et al.* Hyperbaric oxygen inhibits stimulus-induced proinflammatory cytokine synthesis by human blood-derived monocyte-macrophages[J]. *Clin Exp Immunol*, 2003, 134 (1): 57-62.
- [20] Miljkovic-Lolic M, Silbergleit R, Fiskum G, *et al.* Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen treatment in experimental focal cerebral ischemia are associated with reduced brain leukocyte myeloperoxidase activity[J]. *Brain Res*, 2003, 971(1): 90-94.
- [21] Günther A, Manaenko A, Franke H, *et al.* Hyperbaric and normobaric reoxygenation of hypoxic rat brain slices—impact on purine nucleotides and cell viability [J]. *Neurochem int*, 2004, 45 (8): 1125-1132.
- [22] 朱志安, 陈鑫, 张红, 等. 高压氧治疗对大鼠脑挫裂伤后细胞凋亡的影响[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2004, 9(5): 367-370.
Zhu Zhian, Chen Xin, Zhang Hong, *et al.* *Chinese Journal of Clinical Neurosurgery*, 2004, 9(5): 367-370.
- [23] 金惠铭. 病理生理学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
Jin Huiming. Pathophysiology [M]. 5th ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2000.

(责任编辑 吴晓丽)

《科技导报》“科技工作者建议”征稿

“科技工作者建议”栏目专门刊登科技工作者近期提出的、与科学技术相关的工作意见和建议。科技建议应着眼于科技研究、发展、应用、政策等领域的实际问题,要求有明确、具体的内容,方法上尽量具有可操作性。文字应简洁明了,非特别重大的建议以 500 字左右为宜,特别重要的建议不超过 2 000 字。请注明建议人姓名、单位。欢迎国内外科技工作者及各级科协、学会投稿。栏目责任编辑:宁方刚;投稿邮箱:nfg@cast.org.cn。