

高压氧治疗缺血性脑卒中的研究进展

李懿, 屈云

【关键词】 脑卒中; 脑缺血; 高压氧

【中图分类号】 R49; R743.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2013.04.026

据统计,全世界范围内约有6200万的脑卒中幸存者^[1],大多数都留有不同程度的残疾^[2],给患者及其家庭和社会带来了沉重的负担。因此,自从首次报道了临床应用高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)治疗缺血性脑卒中后, HBO作为一种新的治疗手段逐渐进入到人们的视线^[3]。目前 HBO已被广泛用于缺血性脑卒中的治疗,但对其机制以及目前治疗疗效还存在争议,故本文对现有研究进展总结如下。

1 HBO的作用机制

脑卒中发生后,会产生以缺血-缺氧为基础的脑循环和代谢障碍等一系列生化连锁反应。HBO一方面通过提高氧的输送或者氧的提取来增强神经元的生存能力,以保护血脑屏障,降低脑水肿。另一方面, HBO能改善脑的代谢使谷氨酸、葡萄糖、丙酮酸等维持在一个稳定的水平。HBO还能通过增强超氧化物歧化酶的活性和提高 BCL-2 基因的表达式来抑制炎症因子的释放以及细胞的凋亡,同时,患者的凝血功能也有一定的影响,并最终减少变形红细胞的数量,改善微循环,减轻脑组织的缺血缺氧,促进神经功能的恢复^[4]。

1.1 HBO对脑代谢的作用机制 ①兴奋性氨基酸: 包括谷氨酸(glutamic acid, Glu)、天门冬氨酸(aspartic acid, Asp),均为中枢神经系统的兴奋性神经递质。缺血会造成谷氨酸盐的过度释放,对神经系统具有明显的神经毒性作用。它会激活一系列突触后受体,包括 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR), α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酮酸受体(a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate receptor, AMPAR), 红藻氨酸受体(kainate, KA)以及其他受体,可以引起钙离子内流,并继发性引起钙介导的细胞酶的活化,最终导致细胞的损害和死亡。

Lee等^[5]利用质子磁共振波谱成像检测1例进展性脑卒中患者经过8d HBO治疗后的Glu水平变化,发现新缺血灶的峰值较之前有所降低,推测该结果可能是由于HBO的诱导作用而非自发产生。Yang等^[6]采用HBO治疗大脑中动脉缺血再灌注(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型大鼠,发现不论是在缺血期还是再灌注期,谷氨酸盐的水平都出现了明显的下降,继而降低了脑损伤的程度。这与Gao等^[7]得出的实验结果相似。②能量的耗竭:能量的耗竭在诸多的损伤因素中是一个很重要的环节。持续的脑缺血会造成缺血脑组织的供血、供氧障碍,逐渐破坏脑血管的自主调节功能,造成动脉边缘带的缺血性损害。同时,缺氧会导致线粒体的结构异常,呼吸链受到影响,线粒体的能量代谢由原来的有氧代谢为主转化为无氧代谢为主,并最终产生大量乳酸,导致脑组织的酸中毒。Lou等^[8]研究发现HBO可能通过某种机制提高缺血缺氧细胞对葡萄糖的利用率,从而改善其能量代谢。而Gao等^[7]也发现永久阻断兔大脑中动脉后会出现葡萄糖水平的降低以及兴奋性氨基酸的增高;而经过HBO预处理后的兔葡萄糖水平能维持在一个稳定的水平,同时能降低梗死区周围乳酸/丙酮酸盐的比值。因此, HBO能提高局部脑组织的葡萄糖代谢率,有利于受损组织的修复。

1.2 HBO对缺血性脑卒中后炎症反应的影响 脑缺血后白细胞浸润所致的炎症反应在缺血性脑损害的发生、发展中起着重要作用。当脑缺血发生时,血管内血流速度减慢,中性粒细胞就会粘附在缺血的血管壁上,急性炎症反应便由此开始。中性粒细胞在缺血区不断地聚集浸润,进一步加重了脑微循环障碍。由于白细胞浸润是缺血性脑损伤发生及发展的重要因素,因此抑制白细胞浸润有望减轻脑的缺血性损伤。Rink等^[9]用微阵列分析发现,在脑缺血时就给予HBO治疗可以通过减轻炎症趋化因子反应从而达到限制白细胞的聚集,以减轻梗塞的面积;相反,再灌注期给予HBO治疗则会加大梗塞的面积。髓过氧化物酶(my-

收稿日期:2013-03-03

作者单位:四川大学华西医院康复医学科,四川大学康复医学系,四川省康复医学重点实验室,成都610000

作者简介:李懿(1987-),女,硕士在读,主要从事神经康复方面的研究。

eloperoxidase, MPO)作为中性粒细胞功能和活性状态的标志,也间接反应了 HBO 的这一作用。新的研究发现^[10],在炎症、损伤等情况下,诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide, iNOS)会持续产生有细胞毒性的一氧化氮(nitric oxide, NO),从而诱发一系列病理反应。来源于诱导型 iNOS 和神经元型(neuronal)一氧化氮合酶(nNOS)的 iNOS 有神经毒性作用,来源于内皮型(endothelial)NOS(eNOS)的 NO 有神经保护作用。近年来,NO 和 NOS 在脑缺血再灌注损伤中的作用越来越受到人们的关注。研究表明^[11],缺血再灌注后增多的 NO 是由 iNOS 催化形成的。它不仅能改善微循环,抑制血小板的聚集,还可以降低脑水肿等,对神经元的保护具有重要作用。

1.3 HBO 对氧化应激的影响 缺血后再灌注引起氧自由基的产生,是脑再灌注损伤的根本。通常情况下,机体自由基的生成与清除能力保持动态平衡。当缺血时,清除超氧阴离子和过氧化氢的自由基清除剂超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等降低,而再灌注时自由基的反应则变得更为明显,此时,过量的自由基可导致脂质、蛋白质以及核酸的过氧化,破坏血脑屏障的完整性。只有通过 SOD, GSH-PX, CAT 等催化自由基及 H_2O_2 的降解,才能很好地保护血脑屏障。Lou 等^[12]研究发现在缺血再灌注期,缺血核心区及半暗带的线粒体内 H_2O_2 、 O_2^- 、丙二醛(malondialdehyde, MDA)有所升高,而同时, SOD, GSH-PX 和 GSH 却明显下降。经 HBO 治疗后,缺血半暗带的 O_2^- 含量增加, SOD 活性增高, MDA 含量减少。核心区出现线粒体 O_2^- 含量增加, SOD 活性增高, MDA 水平降低。对于 H_2O_2 、GSH-PX 和 GSH, HBO 均无明确作用。这表明, HBO 在缺血的早期可以增加氧自由基的水平,同时也能增加抗氧化酶的活性。而且,它还能抑制缺血半暗带线粒体的脂质过氧化损伤。Li 等^[13]的研究也发现经过 HBO 预处理能提高 SD 大鼠抗氧化酶(CAT 和 SOD)的活性,并诱导其产生对缺血再灌注的耐受。但 Xue 等^[14]的实验表明长时间持续的 HBO 治疗可能会加重缺血组织的氧化应激反应。羟基自由基是目前所知活性氧自由基中对生物体毒性最强、危害最大的一种自由基,与衰老、肿瘤、辐射损伤和细胞吞噬等有关。Yang 等^[6]的研究表明 HBO 治疗能降低羟自由基的形成而达到可能的神经保护作用。

1.4 HBO 对细胞凋亡的影响 在缺氧条件下,低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1, HIF-1 α)被激活,而受 HIF-1 α 调控的靶基因、靶蛋白中有一些是与

细胞凋亡直接或间接相关的,在这些相关的靶分子中既有促进细胞凋亡的因素,也有抑制细胞凋亡的因素,可能是这些因素决定着 HIF-1 α 有着促凋亡和抗凋亡双重调节作用。P53 基因就是促凋亡的靶基因之一^[15]。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)则是 HIF-1 α 的抗凋亡靶基因之一。Gu 等^[16]将 72 只雄性 SD 大鼠随机分为 2 组,实验组给予 HBO 预处理(100% O_2 , 2ATA, 隔天一次,共 5 次),对照组无特殊处理;将以上 2 组造模为 MCAO 模型,并分时段收集数据得到经过 HBO 预处理的实验组能明显观察到各个时点 HIF-1 α 和 EPO 表达水平的上调以及神经行为结果的改善($P < 0.01$)。

1.5 HBO 对凝血功能的影响 由于脑血栓形成的病因基础主要为动脉粥样硬化,而且血管内膜上的粥样斑块破裂后,血小板和纤维素等血液中的有形成分会随之黏附、聚集、沉积形成血栓,而血栓脱落形成栓子可阻塞远端动脉导致脑梗死。杨琳等^[17]研究发现急性缺血性卒中时, HBO 可通过某种机制减轻凝血-纤溶系统的异常,加强机体的抗凝作用。

1.6 HBO 对神经功能的影响 RhoA 作为一种调节肌动蛋白细胞骨架及细胞形态异质性的细胞内因子,在 HBO 的治疗中可能起到了重要作用。陈胜利等^[18]研究发现 RhoA 无论是在脑缺血的急性期或恢复期都出现了不同程度的增强,然而给予 HBO 治疗后, RhoA 的表达有所降低,并且 RhoA 的改变与神经功能评分的改变是相一致的,提示 HBO 可能通过调节 RhoA 信号通路的活动,从而影响神经功能的恢复。

2 HBO 对脑卒中的临床研究

与动物实验相比, HBO 在临床上的疗效始终不尽人意^[19]。检索关于 HBO 治疗缺血性脑卒中的系统评价发现^[20],接受 HBO 治疗者 6 个月的病死率与对照组相比并无明显的差异。在 15 个评估功能与残障程度的指数中,仅有 2 个指数于随访 1 年后有改善,它们分别是:较低的平均 Trouillas 残障分数以及较高的 Orgogozo 平均分数。但是其他的临床试验或者是功能指数的检测却没有显示这些功效。

3 HBO 的副作用

高压氧治疗(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)过去一直认为是一种相对较安全的治疗措施。但随着 HBO 的推广应用, HBOT 的副作用和并发症也渐渐引起了人们的注意。积极预防 HBOT 中的副作用和并发症,对保证 HBO 治疗的顺利进行和提高疗效有重要的意义。其中,最常见的副作用就是中耳的气压

伤^[21]。此外,还有一种进展性的、可逆性的眼型氧中毒,它会引起屈光性近视。但近视的转变通常是暂时的,停止 HBOT 后几周内视力即可恢复^[22]。还有报道称 HBO 能诱发局灶性癫痫持续状态,然而对其机理却不甚了解^[23]。

内耳的气压伤在 HBOT 中是非常罕见的,然而由此而致的鼓膜的破裂却可以导致永久性的听力丧失,耳鸣以及眩晕。肺气压伤和大脑动脉栓塞也极为罕见,然而对于既往有肺部疾患的病人,则可能出现不可逆的四肢瘫^[24]。对于有慢性创伤性脑损伤的患者,我们还应警惕张力性气颅发生的可能^[25]。

4 小结

虽然没有明确的循证医学方面的证据证明 HBO 在治疗缺血性脑卒中方面有明确的疗效,但是作为一种有前途的非药物的治疗方法,HBO 仍被用于脑卒中的治疗。目前限制 HBO 疗效的主要原因,可能有以下几点:①对受试人群的纳入标准不完善,未明确规定纳入的患者是处于何时期以及患者病情的严重程度;②治疗开始的时间界定混乱,有研究表明 HBO 在脑卒中后 6h 内是有效的,超过 12h 反而会加重缺血组织的损害^[26]。而也有研究却发现在脑卒中后 3h 内行 HBO 治疗是最有效的^[27];③没有明确的治疗剂量范围,包括治疗压力和时间;④没有确切及合适的临床评估指标;⑤没有确定合适的样本量及未能严格遵守随机分配的原则;⑥对照组的选择模式不一。

【参考文献】

- [1] Strong K, Mathers C, Bonita R, et al. Preventing stroke: saving lives around the world[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(2): 182-187.
- [2] Adamson J, Beswick A, Ebrahim S, et al. Is stroke the most common cause of disability[J]? *Journal of Stroke Cerebrovascular Disease*, 2004, 13(4): 171-177.
- [3] Ingvar DH, Lassen NA. Treatment of Focal Cerebral Ischemia with Hyperbaric Oxygen[J]. *NordMed*, 1965, 41(1): 92-95.
- [4] Zhang JH, Lo T, Mychaskiw G, et al. Mechanisms of hyperbaric oxygen and neuroprotection in stroke[J]. *Pathophysiology*, 2005, 12(1): 63-77.
- [5] Lee JJ, Wittsack HJ, Christaras A, et al. Normalization of brain tissue lactate after hyperbaric oxygen therapy in a progressive stroke patient[J]. *Cerebrovascular diseases*, 2008, 26(4): 447-448.
- [6] Yang ZJ, Xie Y, Bosco GM, et al. Hyperbaric oxygenation alleviates MCAO-induced brain injury and reduces hydroxyl radical formation and glutamate release[J]. *European journal of applied physiology*, 2010, 108(3): 513-522.
- [7] Gao-YC, Cong-YD, Li-JZ, et al. Effects of hyperbaric oxygen preconditioning on energy metabolism and glutamate level in the peri-infarct area following permanent MCAO[J]. *Undersea Hyperb Med*, 2011, 38(2): 91-99.
- [8] Lou M, Zhang H, Wang J, et al. Hyperbaric oxygen treatment attenuated the decrease in regional glucose metabolism of rats subjected to focal cerebral ischemia: a high resolution positron emission tomography study[J]. *Neuroscience*, 2007, 146(2): 555-561.
- [9] Rink C, Roy S, Khan M, et al. Oxygen-sensitive outcomes and gene expression in acute ischemic stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(7): 1275-1287.
- [10] Atochin DN, Huang PL, et al. Role of endothelial nitric oxide in cerebrovascular regulation[J]. *Current pharmaceutical biotechnology*, 2011, 12(9): 1334-1342.
- [11] Warner DS, Sheng H, Batinic-Haberle I, et al. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain[J]. *J Exp Biol*, 2004, 207(Pt 18): 3221-3231.
- [12] Lou M, Wang JH, Qian QQ, et al. Effect of hyperbaric oxygen treatment on mitochondrial free radicals after transient focal cerebral ischemia in rats[J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2008, 37(5): 437-443.
- [13] Li J, Liu W, Ding S, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against brain ischemia-reperfusion injury by upregulation of antioxidant enzymes in rats[J]. *Brain Research*, 2008, 1210(21): 223-229.
- [14] Xue L, Yu Q, Zhang H, et al. Effect of large dose hyperbaric oxygenation therapy on prognosis and oxidative stress of acute permanent cerebral ischemic stroke in rats[J]. *Neurological research*, 2008, 30(4): 389-393.
- [15] Li Z, Liu W, Kang Z, et al. Mechanism of hyperbaric oxygen preconditioning in neonatal hypoxia-ischemia rat model[J]. *Brain Research*, 2008, 1196(9): 151-156.
- [16] Gu GJ, Li YP, Peng ZY, et al. Mechanism of ischemic tolerance induced by hyperbaric oxygen preconditioning involves upregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha and erythropoietin in rats[J]. *Journal of applied physiology*, 2008, 104(4): 1185-1191.
- [17] 杨琳, 王威, 高春锦, 等. 高压氧治疗对缺血性脑卒中患者凝血-纤溶系统的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2008, 15(1): 3-5.
- [18] 陈胜利, 李长清, 陈康宁, 等. 高压氧对实验性大鼠脑卒中后 RhoA 表达及神经功能的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2007, 29(9): 577-580.
- [19] 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.
- [20] 曹朝阳, 刘鸣, 谈颂, 等. 高压氧治疗急性缺血性脑卒中?

- 期疗效的系统评价[J]. 武警医学, 2004, 2(15): 112-116.
- [21] Bessereau J, Tabah A, Genotelle N, et al. Middle-ear barotrauma after hyperbaric oxygen therapy[J]. Undersea Hyperb Med, 2010, 37(4): 203-208.
- [22] Andrawus-Haddad F, Ben Zion I, Melamed Y, et al. The rate of development of myopia during hyperbaric oxygen therapy[J]. Harefuah, 2010, 149(12): 773-776.
- [23] Seckin M, Gurgor N, Beckmann YY, et al. Focal status epilepticus induced by hyperbaric oxygen therapy[J]. Neurologist, 2011, 17(1): 31-33.
- [24] Rivalland G, Mitchell SJ, Schalkwyk JM, et al. Pulmonary barotrauma and cerebral arterial gas embolism during hyperbaric oxygen therapy[J]. Aviat Space Environ Med, 2010, 81(9): 888-890.
- [25] Lee LC, Lieu FK, Chen YH, et al. Tension pneumocephalus as a complication of hyperbaric oxygen therapy in a patient with chronic traumatic brain injury[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2012, 91(6): 528-532.
- [26] 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.
- [27] McCormick JG, Houle TT, Saltzman HA, et al. Treatment of acute stroke with hyperbaric oxygen: time window for efficacy[J]. Undersea & hyperbaric medicine, 2011, 38(5): 321-334.

特殊需求儿童的游戏治疗

王燕娜

【关键词】 特殊需求儿童; 游戏治疗; 游戏评定

【中图分类号】 R49 【DOI】 10.3870/zgkf.2013.04.027

《国际功能、残疾和健康分类—儿童与青少年分册》(International Classification of Functioning, Disability and Health for Children and Youth, ICF-CY) 提出开展游戏是指自身或与他人有目的、持续地从事物品、玩具、器材或赛局的活动^[1]。游戏治疗通过娱乐的方法, 激发儿童兴趣, 在游戏的过程中习得更多的技能, 是儿童康复领域重要的治疗手段。本文旨在对游戏评定与治疗在儿童康复中的开展状况进行综述, 以期进一步推动游戏治疗在儿童康复中的运用。

1 游戏与游戏治疗的种类与目的

Ginsberg 等^[2]认为游戏对儿童发展至关重要, 有助于促进儿童的认知、运动及社交能力和情绪健康。在 ICF-CY 的 d880 条目中对游戏进行了分类, 包括独自、旁观、平行和共享合作游戏^[1]。共享合作游戏要求儿童与同伴一起进行游戏, 产生合作或互动, 这与团体游戏治疗的理念相一致, 对于特殊需求儿童共享合作式的游戏活动具有更好地干预效果^[3]。Robinson 等^[4]研究认为同伴在游戏治疗中的融入能帮助发展儿童的交流能力, 建议对同伴进行训练来作为游戏治疗中的治疗方式, 帮助克服一些常见问题如时间限制和

需求儿童数量多等问题。团体游戏治疗是游戏治疗和团体治疗的自然连接^[5], 与个别治疗相比具有感染力强、效率高、效果显著的特点^[5]。因此, 随着儿童游戏的发展, 共享合作式游戏治疗更应该被提倡。

2 游戏评定与基于游戏的评定

2.1 游戏评定 游戏评定是指对游戏本身的评定, 包括玩兴评定、对游戏环境因素影响评定、游戏风格评定、游戏发展评定等。Skard 等^[6]认为玩兴是评定儿童参与游戏能力的最重要因素之一, 为了提升儿童参与游戏的兴趣, 需要更多地激发儿童关注游戏的过程。评估玩兴的工具具有多种, 目前应用较多的是玩兴测试 (test of playfulness, ToP), ToP 测试采用玩兴模型的方式, 描述了 4 种不同作用因素组合的玩兴: 内在动机、内部控制、暂停现实以及在游戏互动中读懂和给予暗示的能力, 这 4 种因素定义了游戏行为的玩兴程度, ToP 测试适用人群包括运动障碍的儿童、自闭症儿童, 以及 6~18 个月正常发展的儿童^[7]。其他玩兴评定还包括儿童玩兴量表 (children's playfulness scale, CPS)^[8], 但是该量表仅适用于自闭症儿童。一般与 ToP 同时进行的测试是环境支持测试 (test of environmental supportiveness, ToES), ToES 测试用来评估环境对开展游戏项目的障碍或促进状况, 观察与照顾者或同龄人之间游戏互动时, 被试者在游戏环境下的身体和知觉特征, 此测试具有一定的信度和效度^[7]。

收稿日期: 2013-04-07

作者单位: 复旦大学附属儿科医院康复科, 上海 200000

作者简介: 王燕娜 (1989-), 女, 技师, 主要从事儿童语言与言语治疗方面的研究。