

## • 综述 •

## 高压氧治疗多器官功能障碍综合征的研究进展

陈力(综述) 李银平 黎檀实(审校)

【关键词】 高压氧; 多器官功能障碍综合征; 急性呼吸窘迫综合征

高压氧治疗指的是在 2~3 atm (1 atm=101.325 kPa) 下给体积分数为 100% 的 O<sub>2</sub>, 使动脉血氧分压 (PaO<sub>2</sub>) 达 2 000 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 组织血氧分压达 400 mm Hg。Brummelkamp 于 1961 年首次将高压氧用于临床治疗厌氧菌感染所致梭菌性肌炎, 此后高压氧治疗得到广泛应用, 是严重一氧化碳 (CO) 中毒、减压病和动脉气体栓塞首选治疗方法, 在放射性骨病、梭状芽孢杆菌性肌坏死、难治性骨髓炎等疾病和皮肤移植中的疗效也被充分肯定<sup>[1]</sup>。

从 30 年前多器官功能障碍综合征 (multiple organs dysfunction syndrome, MODS) 被首次认识和描述以来, 其病死率没有根本变化, 目前仍然是重症监护室 (ICU) 患者发病和死亡的首要原因。MODS 的发病机制尚不明确, 有低灌注缺氧学说、免疫学说、内毒素学说等多种学说<sup>[2,3]</sup>, 但其代谢紊乱, 特别是氧摄取缺陷和氧消耗的病理生理性机制已得到学者们的重视。在积极治疗原发病、加强代谢支持的基础上加用高压氧治疗能否有助于 MODS 的治疗, 是目前人们关注的问题。

Masahiko 等<sup>[4]</sup> 用内毒素诱导雄性 MODS 大鼠模型评估高压氧治疗效果, 发现在亚致死剂量内毒素 (24 mg/kg) 条件下, 高压氧治疗组存活率明显高于对照组 (75% 比 33%)。近年来临床也有相关报道, 李武祥等<sup>[5]</sup> 将 116 例 MODS 患者随机分为两组治疗, 高压氧组 79 例在 0.2 MPa 条件下吸入纯氧 60 min, 每日 1 次, 待完全脱离危险 3 d 后停用, 对

照组 37 例未用高压氧治疗。结果显示, 高压氧组患者病死率明显低于对照组 (35.44% 比 59.46%)。但 MODS 的高压氧治疗尚未形成统一标准, 具体适应证仍存在争议。下面就高压氧治疗在 MODS 及相关的急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、重症急性胰腺炎 (SAP) 等疾病治疗中的进展综述如下。

## 1 高压氧治疗在 MODS 中的进展

引起 MODS 的病因很多, 一般分为感染性和非感染性 (如大手术、严重创伤和休克等)。约 70% 的 MODS 由感染引起, 特别是严重感染引起的脓毒症。高压氧治疗对感染和炎症反应的影响主要有两方面。

1.1 抗感染: 基础及临床研究均证实, 提高机体组织氧浓度可起到保护肠道屏障、增加分泌性 IgA、防止菌群移位的作用<sup>[6]</sup>; 同时, 氧在肠道内的浓度是影响细菌侵袭性表达基因决定子启动的一个重要信号<sup>[7]</sup>。高压氧治疗可起到如下作用: ①改善组织氧合, 这是组织损伤后修复的必需条件之一; ②增强吞噬细胞氧依赖的杀伤作用; ③减轻水肿, 改善相关区域的组织氧合。另外, 环绕感染区的组织高氧浓度区域能显著阻止侵袭性微生物的扩散<sup>[8]</sup>。Elliott 等<sup>[9]</sup> 通过对 198 例软组织感染患者的回顾性研究发现, 高压氧治疗不仅降低了梭状芽孢杆菌-α 毒素的产生, 而且可直接杀灭厌氧菌, 促进伤口愈合。同时, 高压氧治疗还能降低生物屏障渗透性, 保证其完整, 防止因菌群移位而加重感染。

1.2 调节免疫: 近年来的研究证实, 高压氧具有阻止某些细胞因子合成、释放及调节免疫的功能, 可显著降低一氧化氮合酶 (NOS) 和髓过氧化物酶 (MPO) 的活性, 产生抗炎作用<sup>[10]</sup>。多器官功能衰竭 (multiple organ failure, MOF) 是 MODS 的终末状态, NOS 和肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 被认为与 MODS 的病死率相关<sup>[11,12]</sup>。严重出血后给予高压氧治疗能降低血浆及肝脏中 TNF-α 和白细

胞介素-6 (IL-6) 的浓度, 并能阻止缺血/再灌注时血浆 TNF-α 和一氧化氮 (NO) 水平的升高<sup>[13]</sup>。Luongo 等<sup>[14]</sup> 给雄性大鼠腹腔注射酵母多糖诱导休克模型, 造成急性腹膜炎并发肝、肠黏膜、肺和肾等多脏器功能和结构的损害, 而导致 MOF; 给予 2 atm 高压氧后症状得到有效缓解, 腹水量和腹水中白细胞计数显著减少, TNF-α 等炎性介质明显降低, 血浆或腹腔液体中氮氧复合物浓度 (如 NO) 也随之下降, 加速了机体恢复。

1.3 存在的争议: 细胞学研究发现, 组织制备时增加周围氧浓度可同时增加中性粒细胞的氧爆发<sup>[15]</sup>, 持续暴露于高压氧中可增加组织中活性氧的产生。甚至有报道, 高压氧能诱导大鼠巨噬细胞在无明显疾病状态下分泌 TNF-α<sup>[16]</sup>。

Douzinis 等<sup>[17]</sup> 通过钳夹公猪肠系膜上动脉造成肠黏膜缺血 120 min 后, 将猪分为低氧浓度组 (n=8, PaO<sub>2</sub> 20~35 mm Hg) 和氧控制组 (n=13, PaO<sub>2</sub> 100 mm Hg) 进行再灌注, 结果显示, 对于肠黏膜缺血/再灌注损伤致急性心肌缺血及左心衰竭并导致显著休克者, 低氧浓度再灌注能减轻损伤, 提出内脏缺血/再灌注时, 减少动脉血氧含量是控制病情、减少氧损伤的可能策略。Douzinis 等<sup>[18]</sup> 对严重脑缺血患者大脑组织学标本进行评估, 结论是低氧再灌注可减轻组织损伤程度。其可能机制为: 组织器官低血供或无血供时, 氧浓度降至最低, 产能分子转变为次黄嘌呤; 再灌注时, 氧作用使次黄嘌呤转变为黄嘌呤, 并激活氧自由基, 造成细胞膜和组织损伤。

此外, 对于临床普遍认为高压氧治疗所具有的抗感染效果也存在质疑。Steven 等<sup>[19]</sup> 对病死率极高的富尼埃坏疽 (Fournier's gangrene, 暴发性生殖器坏疽) 予以常规高压氧治疗, 发现其发病率及病死率反而增加, 具体机制不详。

同其他治疗手段一样, 高压氧治疗存在正反两面性, 尽管仍有观点认为其并不能减少危重患者的发病率和病死

基金项目: 全军后“十五”计划指令性科研基金资助项目 (2004LX043)

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院急诊科 (陈力, 黎檀实); 300050 天津市天和医院 (李银平)

责任作者、通讯作者: 黎檀实, 硕士研究生导师, 副主任医师

作者简介: 陈力 (1981-), 男 (汉族), 福建人, 硕士研究生。

率,但总体而言,超常规的氧输送对休克复苏有利,高压氧治疗可提高治愈率,观点已被大多数人所认可。目前存在的问题是:对高压氧治疗的研究还主要停留在基础医学方面,国内外临床应用的相关报道相对较少,具体适应证及操作方法尚待进一步证实。

## 2 高压氧治疗在 ARDS 中的作用

ARDS 发病急骤,进展迅速,如不及早诊治,病死率达 50% 以上<sup>[20,21]</sup>。ARDS 的主要病理改变是严重肺内外疾病引起的肺毛细血管损伤、通透性增加,继发高通透性肺水肿和进行性缺氧性呼吸衰竭(I 型),常为 MODS 的始动因素。其发病过程除与基础疾病的直接损伤相关外,更与炎症细胞及其释放的介质作用相关。而高压氧治疗直接作用于肺这一氧合器官,其是否能改善 ARDS 预后,逆转 MODS 病程,倍受关注。

**2.1 高压氧治疗的抗炎作用:**在炎症反应“链条”中,黏附分子如细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和  $\beta_2$ -整合蛋白表达在炎症细胞激活、炎症介质释放中起着重要作用,与 ARDS 病理过程中出现的迟发性低血压及心肌功能不全密切相关。PaO<sub>2</sub> 和氧含量大量增加能够明显降低 ICAM-1 的表达<sup>[12]</sup>,并抑制  $\beta_2$ -整合蛋白活性<sup>[22]</sup>。Buras 等<sup>[12]</sup>通过脐静脉内皮细胞培养证实,高压氧能增强内皮细胞内源性 NOS 表达,抑制 ICAM 表达,减少中性粒细胞对内皮细胞的黏附,减轻全身炎症反应和肺损伤。

此外,肺泡腔渗出液的不不断蓄积和肺间质水肿造成了急性肺损伤(ALI)和 ARDS 状态下的顽固性低氧,使弥散距离显著增加,氧从肺泡到毛细血管的运输减少。高压氧能增大间质两侧的氧压力,使氧易于通过水肿的血管屏障。同时,缺氧本身还能导致炎症因子释放,并加强多形核白细胞的细胞毒性作用<sup>[23]</sup>。因此,改善缺氧是 ARDS 的主要通气策略。Perng 等<sup>[24]</sup>给雄性 SD 大鼠气管内注射脂多糖诱导 ARDS 模型,将模型动物分为吸入空气组( $n=27$ )和高压氧治疗组( $n=27$ );结果提示:高压氧治疗能逆转严重缺氧,增加动物 24 h 存活率( $\chi^2=5.08, P=0.024$ );而与高压氧治疗组比较,吸入空气组缺氧症状明显,肺湿重/干重比值增加,支气管肺泡灌洗液中蛋白浓度增加,乳酸脱氢酶活性增高,不论单次或重复,高压氧治疗都不能增强

肺组织的脂质过氧化反应。表明高压氧治疗能减轻肺组织白细胞渗出及肺泡隔增厚,从而缓解缺氧,阻断炎症反应的恶性循环。

另外,高压氧治疗可使 PaO<sub>2</sub> 增高。临床观察危重患者,机械通气下动脉氧合升高为重要判定指标。高 PaO<sub>2</sub> 可使脱机时间提前,并避免呼吸机相关的各种并发症。

**2.2 高压氧治疗所致肺损伤:**肺是氧中毒损害的主要靶器官之一。Fisher 等<sup>[25]</sup>报道了暴露于 1 atm 环境下肺损伤的 Lorrain-Smith 效应(即氧中毒)。氧中毒(1 atm 左右,8 h)的急性病理改变是间质水肿、肺泡出血及蛋白渗出;长时间氧暴露可诱导 I 型肺泡上皮细胞和成纤维母细胞进入增殖期,出现胶原沉积。氧暴露停止后,机体开始康复,但肺纤维化或肺气肿不可逆。现已被接受的氧诱导细胞损害机制认为,氧毒性与活性氧的产生相关<sup>[26,27]</sup>。高压氧条件下,氧自由基显著增加,短时间内氧化多种酶的巯基,影响 DNA,使细胞膜脂质过氧化,导致能量代谢和酶调节改变。氧中毒对肺的损害在早期可纠正,高压氧治疗时压力愈大、时间愈长,肺损伤愈严重。

动物暴露于纯氧可导致肺毛细血管内皮损害、肺水肿、渐进性肺衰竭,并最终引起 ARDS<sup>[28]</sup>。对于非损伤性肺,氧暴露时间的延长调高了抗氧化剂的含量(如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等),但对 ALI 动物予以氧治疗则可加重炎症反应进程,增加微血管通透性、发病率和病死率。临床资料证实,以 2.4 atm 进行 10 次高压氧治疗后,会产生显著肺毒性,肺活量减少 20%<sup>[29]</sup>。

尽管对 ARDS 患者增加动脉氧合是否有利的争议仍然存在,但对这种治疗的研究从未中断。Chang 等<sup>[30]</sup>对高压氧治疗毒性判断的实验表明:无确切证据证明 20 次常规治疗会引起明确的肺渗出性损伤,提示,目前临床常用的高压氧治疗方案对患者是安全的。但额外的高压氧治疗则导致肺型氧中毒,或存在需要实验进一步证实的晚期并发症。

## 3 SAP

SAP 发病凶险,病死率高达 20%~30%<sup>[31]</sup>,即使渡过急性期,也常因为消化道出血穿孔、继发感染或机体过度炎症反应导致 MODS 而死亡。

SAP 早期,机体各脏器、组织血液

灌流量锐减,脏器及组织严重缺血、缺氧。胰腺微循环障碍不仅是 SAP 的始动因素之一,也是促使轻型急性胰腺炎加重的重要因素。胰腺微循环障碍的主要改变是胰腺组织灌流量减少及白细胞黏附,炎症介质和血管活性物质,如血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)、前列环素(PGI<sub>2</sub>)、血小板活化因子(PAF)、内皮细胞舒张因子等释放更加重了微循环障碍。

高压氧治疗具有提高机体血氧张力,增加血氧含量、氧饱和度,改善胰腺水肿,血管损伤所造成的出血、充血,血栓形成所造成的缺血、缺氧,改善循环障碍,减轻胰腺坏死,加速病灶组织修复的功能。另外,高压氧治疗可减少肠反流的机会。故早期应用高压氧治疗可增加组织氧含量,改善组织缺氧状态,从而缩短胰腺炎病程,减轻胰腺损伤。Isik 等<sup>[32]</sup>对急性坏死性胰腺炎(ANP)大鼠用高压氧治疗和美罗培南治疗,发现高压氧治疗联合抗生素治疗能降低机体氧化应激、血清淀粉酶水平及病理学改变,认为 ANP 辅以高压氧治疗能降低 ANP 发病率和病死率。1993 年日本学者 Izawa 等<sup>[33]</sup>首次报道用高压氧治疗 5 例 SAP 患者疗效显著,之后陆续有基础实验证实实用高压氧治疗对 ANP 有效。但国内临床报道仍然较少。

## 4 高压氧治疗的相关风险

高压氧治疗最常见的并发症有氧中毒以及减压病伴发的骨坏死等,已引起临床广泛关注。近来高压氧治疗对中耳的损伤日益引起重视,其主要是由高气道压力诱发的中耳气压伤:①由于鼓膜和咽鼓管的高压引起有效中耳压丧失而致传导性耳聋<sup>[34]</sup>,②中耳损伤导致的平衡障碍<sup>[35]</sup>,但临床上具体治疗标准尚未确立。Halpern 等<sup>[36]</sup>对 ICU 患者急性听力丧失的回顾性研究指出,高流量氧传导系统消声设备或许可以减轻症状,但尚待探讨。

## 5 展望

自从 20 世纪 60 年代初高压氧治疗开始应用于临床以来,20 年来已得到广泛应用,成为不可或缺的重要治疗手段,在 CO 中毒、系统性动脉栓塞症、颅脑损伤等的治疗方面已取得了长足进展<sup>[37]</sup>。随着其应用研究的不断深入,高压氧治疗在 MODS 方面已展示了良好的治疗前景。但是,目前研究工作还主要集中在探讨和论证发病机制的基础研究方面,

临床治疗效果的评价则相对较少,尚未形成统一规范的治疗标准。同时氧中毒、氧化产物损伤等并发症,直接威胁患者的健康乃至生命,仍然是高压氧治疗不可回避的问题。如何扬长避短,使之更有效服务于临床,有待更深入、广泛的研究和大量临床实践的积累。

#### 参考文献:

- Sheridan R L, Shank E S. Hyperbaric oxygen treatment; a brief overview of a controversial topic [J]. *J Trauma*, 1999, 47:426-435.
- 王今达. 90 年代多脏器综合征: SIRS 与 MODS [J]. *中国危重病急救医学*, 1995, 7:324-328.
- 李志军, 李银平, 王今达. 肺与大肠相表里学说与多器官功能障碍综合征 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11:131-132.
- Masahiko S, Shinichi U, Kenji K, et al. A potential role of hyperbaric oxygen exposure through intestinal nuclear factor- $\kappa$ B [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32:1722-1729.
- 李武祥, 袁丽华, 邵铭华, 等. 多脏器功能失常综合征高压氧治疗的临床观察 [J]. *中国危重病急救医学*, 1996, 8:751-752.
- Diebel L N, Liberati D M, Dulchavsky S A, et al. Synergistic effect of hyperoxia and immunoglobulin A on mucosal barrier defense [J]. *J Trauma Injury Infect Crit Care*, 1999, 46:374-379.
- Mekalanos J F. Environmental signals controlling expression of virulence determinants in bacteria [J]. *J Bacteriol*, 1992, 174:1-7.
- Korhonen K. Hyperbaric oxygen therapy in acute necrotizing infections; with a special reference to the effects on tissue gas tensions [J]. *Ann Chir Gynaecol*, 2000, 89 (Suppl 214):7-36.
- Elliott D C, Kufera J A, Myers A M, et al. Necrotizing soft tissue infections; risk factors for mortality and strategies for management [J]. *Ann Surg*, 1996, 224:672-683.
- Pedoto A, Nandi J, Yang Z J, et al. Beneficial effect of hyperbaric oxygen pretreatment on lipopolysaccharide-induced shock in rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2003, 30:482-488.
- Eachtenacher B, Hultner L, Mannel D N. Cellular and molecular mechanism of TNF protection in septic peritonitis [J]. *J Inflamm*, 1995, 47:85-89.
- Buras J A, Stahl G L, Svoboda K K, et al. Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia; the role of NOS [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 278: C292-C302.
- Yamashita M. Hyperbaric oxygen treatment attenuates cytokine induction after massive hemorrhage [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, 278: E811-E816.
- Luongo C, Imperatore F, Cuzzocrea S, et al. Effects of hyperbaric oxygen exposure on a zymosan-induced shock model [J]. *Crit Care Med*, 1998, 26: 1972-1976.
- Yamausto K, Johnston R B. Dissociation of phagocytosis from stimulation of the oxidative metabolic burst in macrophages [J]. *J Exp Med*, 1984, 159:405-416.
- Lahat N, Bitterman H, Yaniv N, et al. Exposure to hyperbaric oxygen induces tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) secretion from rat macrophages [J]. *Clin Exp Immunol*, 1995, 102: 655-659.
- Douzinis E E, Pitaridis M T, Patsouris E, et al. Myocardial ischemia in intestinal postischemic shock: the effect of hypoxemic reperfusion [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31:2183-2190.
- Douzinis E E, Patsouris E, Kypriades E, et al. Hypoxemic reperfusion ameliorates the histopathologic changes in the brain after a severe global cerebral ischemic insult [J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27: 905-910.
- Steven R, Mindrup G, Patrick K, et al. Hyperbaric oxygen for the treatment of Fournier's gangrene [J]. *J Urology*, 2005, 173:1975-1977.
- Bersten A D, Edibam C, Hunt T, et al. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in the Australian States [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 443-448.
- Abel S J, Finney S J, Brett S J, et al. Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. *Thorax*, 1998, 53: 292-294.
- Thom S R, Mendiguren I, Hardy K, et al. Inhibition of human neutrophil beta2-integrin-dependent adherence by hyperbaric O<sub>2</sub> [J]. *Am J Physiol*, 1997, 272: C770-C777.
- Tamura D Y, Moore E E, Partrick D A, et al. Acute hypoxemia in humans enhances the neutrophil inflammatory response [J]. *Shock*, 2002, 17:269-273.
- Peng W C, Wu C P, Chu S J, et al. Effect of hyperbaric oxygen on endotoxin-induced lung injury in rats [J]. *Shock*, 2004, 21:370-375.
- Fisher A B, Forman H J, Glass M. Mechanisms of pulmonary oxygen toxicity [J]. *Lung*, 1984, 162:255-259.
- Torbati D, Church D F, Keller J M, et al. Free radical generation in the brain precedes hyperbaric oxygen-induced convulsions [J]. *Free Radical Biol Med*, 1992, 13:101-106.
- Marroni A, Oriani G, Longoni C. Pulmonary effect // Oriani G, Marroni A, Wattel F. *Handbook on hyperbaric medicine* [M]. Italia Milan: Springer-Verlag, 1996:75-80.
- Crapo J D, Barry B E, Foscue H A, et al. Structural and biochemical changes in rat lungs occurring during lethal and adaptive doses of oxygen [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1980, 122:123-143.
- Wright W B. Use of the University of Pennsylvania institute for environmental medical procedure for calculation of pulmonary oxygen toxicity [R]. U. S. Navy Exp Diving Unit Report, 1972: 2-7.
- Chang Y C, Kao P F, Lee M S, et al. Investigation of pulmonary epithelial permeability in patients after hyperbaric oxygen therapy by <sup>99m</sup>Tc diethylenetriaminepentaacetic acid aerosol inhalation lung scintigraphy [J]. *Nuclear Med Commun*, 2002, 23:569-572.
- Lurphy J O, Lehigan B J, Keane F B, et al. Acute pancreatitis [J]. *Hosp Med*, 2002, 63:487-492.
- Isik A T, Mas M R, Comert B, et al. The effect of combination therapy of hyperbaric oxygen, meropenem, and selective nitric oxide synthase inhibitor in experimental acute pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2004, 28:53-57.
- Izawa K, Tsunoda T, Ura K, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of refractory peripareptic abscess associated with severe acute pancreatitis [J]. *Gastroenterol Japan*, 1993, 28:284-291.
- Fernau J, Hirsch B, Derkay C. Hyperbaric oxygen therapy; effect on the middle ear and eustachian tube [J]. *Laryngoscope*, 1992, 102:48-52.
- Halpin T F, Molinari J A. Diagnosis and management of clostridium erfringens sepsis and uterine gas gangrene [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2001, 57:53-57.
- Halpern P, Greenstein A, Melamed Y, et al. Arterial air embolism after penetrating lung injury [J]. *Crit Care Med*, 1983, 11:392-393.
- 高春华, 侯岚, 武兰萍, 等. 高压氧治疗持续性植物状态 50 例 [J]. *中国危重病急救医学*, 1999, 11:184-185.

(收稿日期:2005-11-03)

修回日期:2005-12-21)

(本文编辑:郭方)