

## 高氧血症对重症患者的危害及管理措施

杨怡<sup>1</sup> 胡旭<sup>2</sup> 胡汝均<sup>3</sup> 江智霞<sup>4</sup>

<sup>1</sup>遵义医科大学护理学院,贵州遵义 563000; <sup>2</sup>贵州省人民医院心血管外科,贵州贵阳 550000;

<sup>3</sup>遵义医科大学附属医院急诊医学科,贵州遵义 563000; <sup>4</sup>贵州护理职业技术学院,贵州贵阳

550000

通信作者:江智霞, Email: jzxhl@126.com

**【摘要】**重症患者发生高氧血症的现象十分普遍,高氧血症会对患者造成不同程度的病理生理性危害,是患者病死率升高、住院时间延长和预后差的主要原因之一。因此,实施规范化氧疗尤为重要。本文从高氧血症对心脑血管的影响、高氧肺损伤以及高氧血症与呼吸机相关性肺炎(VAP)和急性肾损伤(AKI)的关联等方面综述了高氧血症对重症患者的危害,从规范临床氧疗、氧疗范围相关研究及提高监测水平等方面提出相关管理措施,为今后规范临床用氧流程,减少高氧血症的发生,制定合理的防治措施提供参考依据和研究方向。

**【关键词】**高氧血症;重症监护;危害;氧疗;管理措施

**基金项目:**国家自然科学基金(82060094);贵州省遵义市科技计划项目(2020-256)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211113-01708

### Harm and management measures of hyperoxemia to intensive care patients

Yang Yi<sup>1</sup>, Hu Kui<sup>2</sup>, Hu Rujun<sup>3</sup>, Jiang Zhixia<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Nursing School of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China; <sup>2</sup>Department of Cardiovascular Surgery,

Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550000, Guizhou, China; <sup>3</sup>Department of Intensive Care Unit, the Affiliated

Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China; <sup>4</sup>Guizhou Nursing Vocational College, Guiyang

550000, Guizhou, China

Corresponding author: Jiang Zhixia, Email: jzxhl@126.com

**【Abstract】**Hyperoxia is very common in critical patients, which causes varying degrees of pathophysiological damage. Hyperoxia is one of the main reasons for increasing mortality, prolonged hospital stay and poor prognosis of critical patients. Therefore, it is critical to carry out the standardized oxygen therapy. In this paper, we discussed the harmful effects of hyperoxemia to critically ill patients by reviewing the effect of hyperoxemia on cardiovascular and cerebrovascular, hyperoxia-induced lung injury, and the association of hyperoxemia with ventilator-associated pneumonia (VAP) and acute renal kidney injury (AKI). Meanwhile, we provided some management suggestions about standardized clinical oxygen therapy, oxygen therapy related research and clinical management of oxygen therapy, aimed at providing reference and research direction for standardizing clinical oxygenation process, reducing the occurrence of hyperoxemia, and making reasonable method for hyperoxemia prevention.

**【Key words】**Hyperoxemia; Intensive care; Harm; Oxygen therapy; Management measure

**Fund program:** National Nature Science Foundation of China (82060094); Zunyi Science and Technology Plan Project of Guizhou Province (2020-256)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211113-01708

氧气治疗法(简称氧疗)是指在治疗过程中给予患者高于大气浓度的氧气吸入来维持人体氧代谢平衡的一种治疗方式,用以改善人体氧合情况,纠正低氧血症,保证重要组织器官的氧气需要,对危重患者的治疗有着举足轻重的作用<sup>[1]</sup>。合理的氧疗可以防止组织细胞发生缺氧,对人体器官、组织的恢复和预后十分重要。然而,临床上约15%~50%的危重患者因过度氧疗而导致高氧血症,严重影响患者预后。高氧情况下会产生有毒性作用的活性氧(reactive oxygen species, ROS),造成人体多个重要器官和组织的损伤<sup>[2-3]</sup>。近年来,高氧血症的危害得到国内外许多学者的重视,尽管充足的氧气输送对治疗低氧血症是必要的,但过量补充氧气的潜在有害影响也越来越受到人们的关注。研究显示,高氧状态下可激发机体产生大量ROS,引起氧化应激和炎症反应,造成高氧急性肺损伤(hyperoxia-induced acute lung injury,

ALI)、呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)、心脏和脑血管阻力增加、再灌注损伤、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),导致患者预后差,病死率升高<sup>[4-8]</sup>。尽管高氧血症有如此多危害,氧疗仍然没有得到很好的管理,缺乏规范的氧疗实施办法。现收集整理国内外有关高氧血症的文献进行综述,以提高临床医生和护士对过度氧疗的认识,预防和避免高氧血症的发生,为制定氧疗规范及相关研究提供依据和方向。

### 1 高氧血症的诊断及发生机制

**1.1 诊断标准:**目前国内外尚无针对高氧血症的统一诊断标准。国内对高氧血症的诊断标准为在抢救或进行氧疗时,患者吸入高浓度氧气或纯氧、机械通气时吸入高浓度氧气或潮气量过高导致动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>)高于正常值的临床表现<sup>[9]</sup>。临床上通常将

PaO<sub>2</sub> ≥ 120 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa) 定义为高氧血症。国外研究显示, Six 等<sup>[10]</sup>定义高氧血症为脉搏血氧饱和度 (pulse oxygen saturation, SpO<sub>2</sub>) ≥ 0.98; Durlinger 等<sup>[11]</sup>定义高氧血症为 PaO<sub>2</sub> > 100 mmHg 或 > 125 mmHg; 而 Page 等<sup>[12]</sup>将低氧定义为 PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg, 常氧为 PaO<sub>2</sub> 60 ~ 120 mmHg, 高氧为 PaO<sub>2</sub> > 120 mmHg。由此可见, 高氧血症诊断标准不尽相同, 流行病学也有一些差异。随着人们对高氧血症危害的重视程度逐渐升高, 近年来出现一系列相关的研究结果, 然而各项研究的结论存在诸多差异, 因此需要将研究设计、研究人群以及高氧血症的诊断标准等因素作为基本的评估指标, 辩证地看待各项研究结论<sup>[13]</sup>。如今, 国内亦有学者开始关注高氧血症对危重症患者的影响和危害, 但相关临床研究和循证学依据较少, 有待大量研究证实<sup>[14]</sup>。

**1.2 发生机制:** 高氧的影响主要考虑为氧气作为氧化剂的影响, 氧气的这一特性会对细胞造成严重影响, 主要表现为血管收缩、炎症和 ROS 的形成。ROS 是一种多功能分子, 在调节细胞内信号通路和宿主防御功能方面发挥着重要作用, 此外, ROS 在临床疾病、组织损伤、器官功能障碍中也发挥一定作用。氧疗过程中有氧细胞代谢产生的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 能合成副产物 ROS, 对人体有毒性作用, 活性较高的 ROS 释放内源性损伤相关分子模式 (damage associated molecular pattern, DAMP) 分子, 引起细胞膜破裂, 破坏酶活性、线粒体和 DNA 结构, 最终使细胞死亡或引起组织器官损伤和破坏<sup>[15]</sup>。通常情况下人体具有一定的抗氧化能力, 并且保持氧化和抗氧化的相对平衡状态, 而高氧情况下不仅会打破机体的这种平衡状态, 还会产生更多的 ROS, 且生成速率远超过清除速率, 从而导致氧化应激反应进一步加剧, 使机体抗氧化能力降低, 引起组织和器官发生过氧化损伤<sup>[16-17]</sup>。另外, 炎症发生的关键在于核转录因子-κB, 该因子在高氧条件下呈高表达状态, 激发严重的炎症反应, 激活细胞凋亡通道, 加剧炎症反应和细胞凋亡<sup>[18]</sup>。

**2 高氧血症对机体的危害**

近年来, 危重症患者发生高氧血症的现象逐渐受到国内外学者的广泛关注。有研究显示, 重症监护病房 (intensive

care unit, ICU) 内约 50% 的患者发生高氧血症, 严重危害重要器官和组织, 与患者住院时间、病死率及预后等密切相关<sup>[3-4, 6, 19-26]</sup> (表 1)。

**2.1 对心脑血管的影响:** 高氧主要引起每搏输出量和心排量下降, 使心率降低, 同时增加全身血管阻力, 减少冠状动脉 (冠脉) 血流和心肌耗氧量<sup>[27]</sup>。高氧还具有血管收缩效应、增加氧自由基, 导致冠脉血管阻力和外周血管阻力增加, 引起细胞毒性和再灌注损伤<sup>[20, 24, 26, 28]</sup>。在无并发症的心肌梗死患者中, 高流量氧气可能与更大的梗死面积和更高的病死率相关<sup>[20]</sup>。在缺血一段时间后的再灌注过程中, 氧自由基引起细胞毒性损伤, 氧自由基的产生可能与 PaO<sub>2</sub> 成正比<sup>[24]</sup>。一项关于 ST 段抬高型心肌梗死患者的研究显示, 高氧是心肌梗死面积增大、心律失常和心肌梗死复发的影响因素<sup>[25]</sup>。高氧诱导的血流动力学变化对心力衰竭患者的影响不容忽视, 但高氧影响心脏的具体机制仍需深入探索。另外, 有研究表明, 与普通空气相比, 使用高氧气体纠正动脉缺氧对机体心率、心排量指数、外周血管阻力指数和动脉硬化程度的影响更为显著, 这一发现具有重要的临床意义<sup>[26]</sup>。因为高氧会引起外周血管阻力增加和心输出量减少, 这对危重症患者可能是有害的。对于急性脑血管疾病患者, 高氧可增加迟发性脑缺血的发生风险, 使患者预后更差, 患病率和病死率升高<sup>[23, 29]</sup>。

**2.2 高氧肺损伤:** 长时间高流量吸氧引起肺组织结构和功能发生改变, 肺毛细血管内皮细胞产生大量 ROS, 过多的 ROS 破坏人体氧化 / 抗氧化系统并导致炎症因子释放, 造成高氧肺损伤<sup>[30-32]</sup>。ICU 行机械通气患者长期接受超生理水平氧疗, 高浓度氧气使细胞产生大量 ROS, 影响酶活性, 导致细胞变性, 破坏细胞膜正常功能, 损害肺泡上皮细胞结构。高氧还可破坏 II 型肺泡上皮细胞, 引起肺成纤维细胞凋亡和迁移水平增加, 血管内皮细胞通透性增加, 加剧氧化损伤, 使其修复能力下降, 肺泡渗出增多, 引起肺水肿<sup>[33]</sup>。同时, 高氧打破机体促炎症因子 / 抗炎机制平衡, 大量炎症因子, 如白细胞介素 (interleukins, IL-1、IL-6)、肿瘤坏死因子-α 等, 使中性粒细胞和巨噬细胞聚集, 产生更多 ROS、溶解酶

表 1 高氧血症对机体危害的文献总结

文献作者	国家	年份	研究对象	研究结果
Six 等 <sup>[3]</sup>	法国	2016 年	人 (503 例)	对肺部的影响: 是肺水肿和肺泡漏发生的原因之一; 高氧使气道阻力增加, 肺顺应性下降, 且是 VAP 发生的独立危险因素
Amarelle 等 <sup>[19]</sup>	乌拉圭	2021 年	动物 (7 种)	
Bae 等 <sup>[4]</sup>	韩国	2021 年	人 (2 926 例)	对肾脏的影响: 体外循环心脏术后高氧血症与 AKI 呈独立相关性, 术中 PaO <sub>2</sub> 每小时增加 100 mmHg, 术后 AKI 发生风险增加 9.4%
Chu 等 <sup>[6]</sup>	加拿大	2018 年	人 (16 037 例)	高氧可增加病死率; 合理控制 SpO <sub>2</sub> 可显著降低院内死亡风险、30 d 死亡风险和远期随访病死率; SpO <sub>2</sub> 最佳范围为 0.94 ~ 0.96
Anderson 等 <sup>[20]</sup>	英国	2010 年	人 (610 例)	对心脏的影响: 心率和心排量指数降低; 全身血管阻力增加;
Hafner 等 <sup>[22]</sup>	奥地利	2017 年	人体心肌细胞	心肌细胞损伤导致细胞毒性, 造成心肌再灌注损伤;
Kaneda 等 <sup>[24]</sup>	日本	2001 年	动物 (21 只), 人 (16 例)	心肌梗死面积增加, 引起心律失常和心肌梗死
Stueb 等 <sup>[25]</sup>	澳大利亚	2015 年	人 (638 例)	
Thomson 等 <sup>[26]</sup>	英国	2006 年	人 (8 例)	
Jeon 等 <sup>[23]</sup>	美国	2014 年	人 (1 140 例)	对脑血管的影响: 造成迟发性脑缺血的发生风险和预后不良的风险分别增加 3 倍和 2 倍; 蛛网膜下腔出血发病率和病死率增加

注: VAP 为呼吸机相关性肺炎, AKI 为急性肾损伤, PaO<sub>2</sub> 为动脉血氧分压, SpO<sub>2</sub> 为脉搏血氧饱和度; 1 mmHg ≈ 0.133 kPa

等,造成肺损伤<sup>[19,34]</sup>。

**2.3 高氧血症与VAP:**研究显示,高氧血症是VAP的独立危险因素,患者吸入高浓度氧气时间越长,越易发生VAP<sup>[3,35]</sup>。ICU是发生院内获得性肺炎等感染的“重灾区”,临床病死率较高,尤其是术后行机械通气患者,肺不张严重影响咳嗽反射,使痰液难以排除,增加了下呼吸道感染风险,也使VAP发生率显著增加。高氧血症更易损害肺部巨噬细胞迁移、吞噬细胞等功能,引起肺部毒性作用,导致急性肺损伤,使呼吸机使用时间延长,VAP发生率升高<sup>[35]</sup>。虽然高氧血症与VAP之间联系紧密,但尚缺乏高级别的循证医学证据,仍需更多临床研究支持,并制定合理的氧疗措施,减少VAP的发生。

**2.4 高氧血症与AKI:**AKI是指多种原因引起的肾功能急剧下降,短时间内出现血清肌酐水平快速升高,引起少尿或无尿,水和电解质失衡等一系列综合征<sup>[36]</sup>。肾脏是高氧血症损害的重要器官之一,高氧引起的氧化应激会导致肾损伤。例如,体外循环心脏手术期间,术中高氧使机体心脏、脑血管及全身外周血管收缩,氧化应激和相关炎症反应加剧,导致器官再灌注损伤,也造成术后AKI的发生<sup>[37-38]</sup>。Bae等<sup>[4]</sup>回顾性评估2926例接受体外循环心脏手术的患者发现,术中300 mmHg的PaO<sub>2</sub>阈值与术后AKI具有独立相关性,术中PaO<sub>2</sub>>300 mmHg时,PaO<sub>2</sub>每小时增加100 mmHg则术后AKI发生风险增加9.4%。但术中高氧血症导致术后发生AKI的机制尚未阐明,还需前瞻性试验来证实。

### 3 院内病死率

多项研究表明,高氧血症与患者病死率有关<sup>[6,39-40]</sup>。Kilgannon等<sup>[39]</sup>发现,住院患者的PaO<sub>2</sub>每升高100 mmHg,其死亡风险增加24%,PaO<sub>2</sub>升高与住院病死率呈剂量依赖性相关。另一项大样本回顾性研究显示,入住ICU首个24h吸入氧浓度与住院病死率呈正相关,过低或过高的氧分压是患者发生院内死亡的独立危险因素<sup>[40]</sup>。Chu等<sup>[6]</sup>对16000例重症患者进行分析,证实了高氧治疗的患者远期病死率增加,精准、规范控制动脉血氧情况可显著降低院内和远期随访死亡风险,并提出SpO<sub>2</sub>最佳范围为0.94~0.96。

### 4 规范氧疗管理措施

高氧血症对重症患者具有致命性伤害,为降低高氧血症的危害,提高临床氧疗的有效性和安全性,合理的目标氧疗措施十分重要。

**4.1 规范临床氧疗:**根据患者病情制定个体化目标氧疗范围,合理控制吸入氧浓度对临床治疗尤为重要。英国胸外科学会提出,应实施个体化氧疗方案,实行目标动脉氧合精准调控,以避免高氧血症或低氧血症对机体的伤害<sup>[41]</sup>。澳大利亚与新西兰胸科学会也出台了关于成人急诊氧气应用指南<sup>[42]</sup>,指南主要提出如下建议:①氧气归为药品,需按照处方和科学有效的临床路径实施;②氧气可改善组织细胞缺氧状态,维持其正常有氧代谢;③氧疗的目的仅仅是改善患者缺氧状态,而非非缺氧性呼吸困难患者无效;④氧疗处方包括氧气连接形式、吸氧流量和吸氧目标;⑤氧疗应具体

化、个体化,为患者制定“目标氧疗”以保证氧疗效果和患者安全;⑥重症患者推荐的动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO<sub>2</sub>)为0.94~0.98,除外合并高碳酸血症的患者,其推荐的SaO<sub>2</sub>为0.88~0.92;⑦目前不存在任何文献或指南推荐SaO<sub>2</sub>为1.00,临床中SaO<sub>2</sub>不能为1.00;⑧进行氧疗的场所需设有血氧检测仪器,并定时观察吸氧时SaO<sub>2</sub>的变化情况,必要时适当调整吸入氧浓度,以保证目标氧疗水平。而目前国外对目标动脉氧合的研究参差不齐,各项结果也存在一定差异。因此有必要进行多中心、大样本的研究,得出合理的目标动脉氧合范围,规范临床用氧。

**4.2 氧疗范围相关研究:**目前各国陆续出台相关指南以规范临床氧疗,避免高氧血症的发生<sup>[9,41-42]</sup>。国内外学者指出,患者SpO<sub>2</sub>达1.00时,其PaO<sub>2</sub>可达100~150 mmHg,导致过氧化损伤<sup>[40]</sup>。故临床中应避免SpO<sub>2</sub>达到1.00,而针对最佳血氧饱和度的范围尚无明确定论。例如, Girardis等<sup>[21]</sup>将试验组患者PaO<sub>2</sub>维持在70~100 mmHg或SpO<sub>2</sub>控制在0.94~0.98,对照组患者PaO<sub>2</sub>≤150 mmHg或SpO<sub>2</sub>控制在0.97~1.00,结果显示,试验组病死率以及休克、多器官功能衰竭等发生率均显著降低(均P<0.05)。Young等<sup>[43]</sup>对ICU脓毒症患者目标氧疗的研究结果显示,保守氧疗组和常规氧疗组患者的90d病死率比较差异无统计学意义。因此,最佳目标氧疗范围的确定仍需大量临床数据来验证。而国内该领域研究甚少,根据我国急诊氧疗的特点,提出氧疗处方、降阶梯和目标导向原则,具有潜在探索价值和研究意义<sup>[9]</sup>。

**4.3 提高监测水平:**临床氧疗过程中需严密监测,目前常用的监测指标主要为PaO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub>和SpO<sub>2</sub>,虽各具特点,但也存在不足,若想精准调控动脉氧合,找到最佳目标氧疗范围,需研制和改进现有的检测设备,以达到精准、连续、及时监测。应用计算机技术可有效降低高氧血症或低氧血症的发生率,该技术通过设定合适的氧疗模式,实时提示患者的氧合情况。Mitra等<sup>[44]</sup>研发了自动氧气调节系统,医护人员通过计算机设定氧合范围,监测患者氧合情况,并自动调节患者吸入氧浓度,使患者SpO<sub>2</sub>保持在最合适范围,主要用于新生儿氧疗管理。而针对成人的氧气调节系统还有待继续研发和探索,未来该领域具有广阔的发展空间和市場。

### 5 小结与展望

综上所述,我国目前对高氧血症的研究刚刚起步,相关临床报道较少,而国外大量文献报道中对于患者氧疗的管理也各执一词,因此,综合国内外最新研究进展,临床工作中应警惕高氧血症的发生,加强医护人员的培训和教育,纠正传统用氧习惯,制定科学合理的氧疗方案,开展个体化氧疗模式,优化和改进现有的用氧模式,为患者提供最优的治疗方案和氧疗策略,在保证氧疗安全的同时提高疗效。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Martin J, Mazer-Amirshahi M, Pourmand A. The impact of hyperoxia in the critically ill patient: a review of the literature [J]. *Respir Care*, 2020, 65 (8): 1202-1210. DOI: 10.4187/respcare.07310.
- [2] Angus DC. Oxygen therapy for the critically ill [J]. *N Engl J Med*,

- 2020, 382 (11): 1054–1056. DOI: 10.1056/NEJMe2000800.
- [ 3 ] Six S, Jaffal K, Ledoux G, et al. Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 195. DOI: 10.1186/s13054-016-1368-4.
- [ 4 ] Bae J, Kim J, Lee S, et al. Association between intraoperative hyperoxia and acute kidney injury after cardiac surgery: a retrospective observational study [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 35 (8): 2405–2414. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.11.054.
- [ 5 ] Bhandari V, Choo-Wing R, Lee CG, et al. Hyperoxia causes angiopoietin 2-mediated acute lung injury and necrotic cell death [J]. *Nat Med*, 2006, 12 (11): 1286–1293. DOI: 10.1038/nm1494.
- [ 6 ] Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1693–1705. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30479-3.
- [ 7 ] Hortal J, Giannella M, Pérez MJ, et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35 (9): 1518–1525. DOI: 10.1007/s00134-009-1523-3.
- [ 8 ] Mak S, Azevedo ER, Liu PP, et al. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure [J]. *Chest*, 2001, 120 (2): 467–473. DOI: 10.1378/chest.120.2.467.
- [ 9 ] 急诊氧气治疗专家共识组. 急诊氧气治疗专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27 (4): 355–360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.04.004.
- [ 10 ] Six S, Rouzé A, Pouly O, et al. Impact of hyperoxemia on mortality in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia [J]. *Ann Transl Med*, 2018, 6 (21): 417. DOI: 10.21037/atm.2018.10.19.
- [ 11 ] Durlinger EMJ, Spoelstra-de Man AME, Smit B, et al. Hyperoxia: At what level of SpO<sub>2</sub> is a patient safe? A study in mechanically ventilated ICU patients [J]. *J Crit Care*, 2017, 39: 199–204. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.02.031.
- [ 12 ] Page D, Ablordepey E, Wessman BT, et al. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients: a cohort study [J]. *Crit Care*, 2018, 22 (1): 9. DOI: 10.1186/s13054-017-1926-4.
- [ 13 ] 郭海凌, 孙丹丹, 隆云. 重症患者高氧血症研究进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37 (2): 155–158. DOI: 10.19538/j.cnk2017020118.
- [ 14 ] 解立新. 高氧对呼吸危重症患者的危害及氧疗规范 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97 (20): 1529–1530. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.20.004.
- [ 15 ] Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury [J]. *Nature*, 2010, 464 (7285): 104–107. DOI: 10.1038/nature08780.
- [ 16 ] Nathan C, Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13 (5): 349–361. DOI: 10.1038/nri3423.
- [ 17 ] Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94 (3): 909–950. DOI: 10.1152/physrev.00026.2013.
- [ 18 ] Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21 (7): 363–383. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3.
- [ 19 ] Amarelle L, Quintela L, Hurtado J, et al. Hyperoxia and lungs: what we have learned from animal models [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 606678. DOI: 10.3389/fmed.2021.606678.
- [ 20 ] Anderson KJ, Harten JM, Booth MG, et al. The cardiovascular effects of normobaric hyperoxia in patients with heart rate fixed by permanent pacemaker [J]. *Anaesthesia*, 2010, 65 (2): 167–171. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2009.06195.x.
- [ 21 ] Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 316 (15): 1583–1589. DOI: 10.1001/jama.2016.11993.
- [ 22 ] Hafner C, Wu J, Tiboldi A, et al. Hyperoxia induces inflammation and cytotoxicity in human adult cardiac myocytes [J]. *Shock*, 2017, 47 (4): 436–444. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000740.
- [ 23 ] Jeon SB, Choi HA, Badjatia N, et al. Hyperoxia may be related to delayed cerebral ischemia and poor outcome after subarachnoid haemorrhage [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85 (12): 1301–1307. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307314.
- [ 24 ] Kaneda T, Ku K, Inoue T, et al. Postischemic reperfusion injury can be attenuated by oxygen tension control [J]. *Jpn Circ J*, 2001, 65 (3): 213–218. DOI: 10.1253/jcj.65.213.
- [ 25 ] Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2015, 131 (24): 2143–2150. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494.
- [ 26 ] Thomson AJ, Drummond GB, Waring WS, et al. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2006, 101 (3): 809–816. DOI: 10.1152/japplphysiol.01185.2005.
- [ 27 ] Farquhar H, Weatherall M, Wijesinghe M, et al. Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow [J]. *Am Heart J*, 2009, 158 (3): 371–377. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.05.037.
- [ 28 ] Hafner S, Beloncle F, Koch A, et al. Hyperoxia in intensive care, emergency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 update [J]. *Ann Intensive Care*, 2015, 5 (1): 42. DOI: 10.1186/s13613-015-0084-6.
- [ 29 ] Rincon F, Kang J, Maltenfort M, et al. Association between hyperoxia and mortality after stroke: a multicenter cohort study [J]. *Crit Care Med*, 2014, 42 (2): 387–396. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a27732.
- [ 30 ] Hong JY, Kim MN, Kim EG, et al. Clusterin deficiency exacerbates hyperoxia-induced acute lung injury [J]. *Cells*, 2021, 10 (4): 944. DOI: 10.3390/cells10040944.
- [ 31 ] Itagaki T, Nakano Y, Okuda N, et al. Hyperoxemia in mechanically ventilated, critically ill subjects: incidence and related factors [J]. *Respir Care*, 2015, 60 (3): 335–340. DOI: 10.4187/respcare.03451.
- [ 32 ] Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury [J]. *Respir Care*, 2013, 58 (1): 123–141. DOI: 10.4187/respcare.01963.
- [ 33 ] 刘芳君, 龚财惠, 刘莎. 肺泡上皮细胞在高氧急性肺损伤中的作用研究 [J]. *西南师范大学学报(自然科学版)*, 2018, 43 (5): 95–100. DOI: 10.13718/j.cnki.xsxb.2018.05.016.
- [ 34 ] 汪娟, 黄栋, 莫连芹, 等. 高氧环境下肺细胞形态及功能变化 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (8): 737–742. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.005.
- [ 35 ] Jaffal K, Six S, Zerimech F, et al. Relationship between hyperoxemia and ventilator associated pneumonia [J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5 (22): 453. DOI: 10.21037/atm.2017.10.15.
- [ 36 ] Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10212): 1949–1964. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2.
- [ 37 ] Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55 (19): 2024–2033. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.046.
- [ 38 ] 刘颖, 刘旭, 徐欢, 等. 保守氧疗和常规氧疗对重症患者预后影响的 Meta 分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (2): 203–208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.02.016.
- [ 39 ] Kilgannon JH, Jones AE, Parrillo JE, et al. Relationship between supranormal oxygen tension and outcome after resuscitation from cardiac arrest [J]. *Circulation*, 2011, 123 (23): 2717–2722. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.001016.
- [ 40 ] de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, et al. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (6): R156. DOI: 10.1186/cc7150.
- [ 41 ] O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, et al. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings [J]. *Thorax*, 2017, 72 (Suppl 1): ii1–ii90. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209729.
- [ 42 ] Beasley R, Chien J, Douglas J, et al. Thoracic Society of Australia and New Zealand oxygen guidelines for acute oxygen use in adults: 'Swimming between the flags' [J]. *Respirology*, 2015, 20 (8): 1182–1191. DOI: 10.1111/resp.12620.
- [ 43 ] Young P, Mackle D, Bellomo R, et al. Conservative oxygen therapy for mechanically ventilated adults with sepsis: a post hoc analysis of data from the intensive care unit randomized trial comparing two approaches to oxygen therapy (ICU-ROX) [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (1): 17–26. DOI: 10.1007/s00134-019-05857-x.
- [ 44 ] Mitra S, Singh B, El-Naggar W, et al. Automated versus manual control of inspired oxygen to target oxygen saturation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Perinatol*, 2018, 38 (4): 351–360. DOI: 10.1038/s41372-017-0037-z.