

高压氧治疗心肺复苏后缺氧缺血性脑损伤的多靶点机制及临床转化

黄一凡¹ 杨晓占¹ 张思森^{1,2,3}

¹ 河南中医药大学第五临床医学院, 郑州 450002; ² 河南中医药大学人民医院 / 郑州人民医院急诊医学部, 郑州 450003; ³ 河南省心肺脑复苏工程技术研究中心, 郑州 450002

通信作者: 张思森, Email: zhangsisen@hactcm.edu.cn

【摘要】 心肺复苏(CPR)是抢救心搏骤停(CA)患者的关键手段,有助于CA患者机体迅速恢复呼吸和循环功能,但是CPR后的患者生存率极低。在全球范围内,突发性CA每年造成超过300万人死亡,而CPR后的生存率低于8%。缺氧缺血性脑损伤(HIBI)是这些病例中68%的主要死亡原因。高压氧治疗(HBOT)通过增强氧气在血浆中的溶解,提高机体动脉血氧分压,改善组织缺氧,其被广泛应用于脑缺血缺氧状态(例如脑卒中、CA等),但其在CPR后HIBI中的作用仍未得到充分研究。因此,本文系统综述了HBOT对HIBI的多靶点机制,包括抑制细胞凋亡与坏死、改善氧化应激、减轻神经炎症以及改善血脑屏障通透性与侧支循环等,并探讨了HBOT联合肠道菌群调节及腹部加压心肺复苏(AACD-CPR)等新兴治疗策略作为CPR后HIBI潜在新治疗靶点的可能性,以期改善CPR后神经功能预后和生存质量探索更具潜力的临床转化路径。

【关键词】 缺血/再灌注损伤; 心搏骤停; 氧化应激反应; 细胞死亡; 炎症反应; 肠道菌群; 微生物组

基金项目: 河南省自然科学基金面上项目(232300420059); 河南省心肺脑复苏工程技术研究中心科研专项(202201281); 河南省科技攻关项目(242102310260)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250605-00317

Multi-target mechanism and clinical transformation of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of hypoxic-ischemic brain injury after cardiopulmonary resuscitation

Huang Yifan¹, Yang Xiaozhan¹, Zhang Sisen^{1,2,3}

¹Fifth Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China; ²Department of Emergency Medicine, Henan University of Chinese Medicine People's Hospital/Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; ³The Heart-lung-brain Resuscitation Engineering Technology Research Center of Henan Province, Zhengzhou 450002, China

Corresponding author: Zhang Sisen, Email: zhangsisen@hactcm.edu.cn

【Abstract】 Cardiopulmonary resuscitation (CPR) is a critical life-saving intervention for patients who have suffered cardiac arrest (CA), which helps the organism of CA patients to rapidly restore respiratory and circulatory functions. However, the survival rate of patients after CPR is extremely low. Globally, sudden cardiac arrest causes over 3 million deaths annually, and the survival rate after CPR is less than 8%. Hypoxic ischemic brain injury (HIBI) is the primary cause of death in 68% of these cases. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) enhances the dissolution of oxygen in plasma, increases the arterial blood oxygen partial pressure in the body, and improves tissue hypoxia. It is widely used in conditions of cerebral ischemia and hypoxia (such as stroke, CA, etc), but its role in HIBI following CPR has not been fully studied. Therefore, this article systematically reviews the multi-target mechanisms of HBOT in the treatment of HIBI, including the inhibition of cell apoptosis and necrosis, improvement of oxidative stress, reduction of neuroinflammation, and enhancement of blood-brain barrier permeability and collateral circulation. It also discusses emerging treatment strategies such as HBOT combined with gut microbiome modulation and active abdominal compression-decompression CPR (AACD-CPR), exploring their potential as new therapeutic targets for HIBI post-CPR, with the aim of identifying more promising clinical translation paths to improve neurological functional prognosis and quality of life after CPR.

【Key words】 Ischemia/reperfusion injury; Cardiac arrest; Oxidative stress; Cell death; Inflammatory response; Gut flora; Microbiome

Fund program: Natural Science Foundation of Henan Project (232300420059); Key Laboratory of Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation in Henan Province (Engineering Technology Research Center) Research Special Project (202201281); Science and Technology Project of Henan Province (242102310260)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250605-00317

心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)是发生早期心搏骤停(cardiac arrest, CA)患者的关键抢救手段,可使患者迅速恢复呼吸和循环功能^[1]。据不完全统计,全球

发生心源性猝死患者CPR后生存率低于8%,我国每年发生心源性猝死患者生存率则低于1%^[2]。而造成生存率低最主要的原因是由于循环中断所引发的缺氧缺血性脑损伤

(hypoxic-ischemic brain injury, HIBI)。HIBI 是指由于各种原因造成脑供血不足及脑组织缺氧导致脑代谢异常引起的脑组织损伤。既往研究表明,在 CPR 死亡患者中,有 68% 死于 HIBI, HIBI 是 CPR 抢救成功后最严重的并发症,其病理核心在于全脑性缺血/再灌注损伤(ischemia/reperfusion injury, IRI),可引发一系列从运动功能障碍、认知功能障碍、记忆缺陷到持续性植物状态等不同程度的神经功能障碍,但目前针对 CPR 后脑复苏的有效治疗手段十分有限^[3]。

高压氧治疗(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)作为一种辅助治疗手段,通过大幅提升氧含量和血氧分压,使血浆中物理溶解氧增加,从而改善组织氧合。其机制包括驱动细胞进行有氧呼吸、维持三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成、减轻脑组织水肿、降低颅内压以及增加氧弥散距离等,从而为缺血缺氧组织提供有效的氧供支持^[4]。

近年来,临床实践表明,HBOT 与亚低温治疗、重复经颅磁刺激及针灸等疗法联用,展现出协同增效的治疗潜力,可有效改善 HIBI 患者的神经功能结局。因此,为系统阐述 HBOT 在 CPR 后 HIBI 的应用价值和发展前景,本文旨在整合基础与临床证据,以生理学基础、神经保护机制、联合治疗策略及临床转化与应用 4 个维度作为核心,为 HBOT 在 CPR 后神经保护领域的研究提供坚实的理论依据。

1 CPR 后 HIBI 的发生机制

CPR 后患者可出现休克、昏迷、癫痫发作,以及不同程度的神经认知功能障碍。而 CA 后长时间的心脏停止泵血以及呼吸暂停可导致脑组织氧供和血供障碍,即使 CPR 后呼吸及循环功能恢复,患者脑组织仍存在持续性的局部缺血缺氧,最终导致 HIBI 的发生。

1.1 IRI: CPR 后早期出现脑血流低灌注,且在 24 h 内发生脑血管的自身调节障碍,而充血性血流灌注会导致脑水肿加重,颅内压增高,通过机械压迫间接影响脑组织微循环,加重缺氧缺血损伤。在 CPR 后期,脑血流灌注恢复可导致组织发生 IRI,机体发生延迟性神经功能损害^[5]。其病理机制涉及钙超载、线粒体损伤、细胞凋亡、氧自由基累积以及兴奋性氨基酸过度释放等多个环节^[6]。脑缺血/再灌注损伤(cerebral ischemia/reperfusion injury, CIRI)发生时,脑组织一方面通过无氧酵解途径获得能量,细胞内的钠离子和钙离子浓度升高,而胞质中的钙离子通过其转运体进入线粒体,抑制 ATP 合成,导致线粒体功能障碍;另一方面,伴随着钙离子的升高,兴奋性氨基酸递质谷氨酸大量释放,与 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体结合产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮,从而诱发组织产生氧化应激和硝化应激损伤。与此同时,小胶质细胞、星形胶质细胞和巨噬细胞被激活,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukins, IL-6、IL-1 β)等大量促炎因子释放入血破坏线粒体、损伤血管内皮细胞、增加血脑屏障(blood brain barrier, BBB)渗透性,最终造成脑组织损害^[7]。

1.2 细胞凋亡与坏死:CA 后数小时或数天,海马、白质中

心区域及基底节区由于对血氧代谢需求高,故最早受损,而组织病理学检验可见上述部位的神经元内线粒体、内质网肿胀,核染色质聚集,出现坏死及凋亡^[8]。细胞凋亡在 CIRI 中扮演着重要的角色^[9],是导致脑组织神经元死亡的重要原因^[10]。

2 HBO 对 HIBI 的保护作用的多维机制

HBOT 是指患者在高压氧舱内,于 2.0~3.0 大气压(atmosphere absolute, ATA)的环境下吸入 100% 氧气的一种治疗疾病的方法^[11-12]。随着研究的深入,发现该治疗方法因能够缓解由多种病理因素引起的 HIBI 而日益得到认可,主要机制通路见图 1。

2.1 HBO 改善脑组织氧供与代谢恢复:在高压状态下,氧气在血液中的物理溶解量约为常压状态的 17~20 倍,可以使血液的携氧量增加以满足机体的代谢需求^[13],还可使氧气快速通过血-脑脊液屏障到达脑组织损伤区域,减少该区域线粒体功能障碍并阻止其进行无氧代谢,缓解缺血区脑细胞的缺氧情况^[14]。

2.2 HBO 调控细胞死亡途径:细胞凋亡是指由 Bcl-2 家族基因、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)家族基因参与,以线粒体为中心的凋亡,导致缺血性神经元坏死的过程^[15]。HBO 可通过降低 caspase-3、 β -淀粉样蛋白以及一些促凋亡因子的表达,上调海马中脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的含量,调节前额叶皮质层(prefrontal cortex, PFC)中 Bax/Bcl-2 细胞凋亡相关蛋白水平来改善认知障碍^[16]。

促凋亡因子 p53 在脑缺血状态下能激活其转录和翻译,诱导下游凋亡相关因子的表达,导致神经元凋亡损伤^[17]。此外,在蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)大鼠模型中观察到,HBO 还可通过上调磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phos-phatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of the rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)通路,增加 PI3K、mTOR、Bcl-2 的蛋白水平以及磷酸化蛋白激酶 B(phosphorylated Akt, p-Akt)与 Akt 的比值,下调 Bax 的表达,进而降低基底动脉内皮细胞的凋亡率,改善神经功能结局^[18]。HBO 可以通过抑制细胞凋亡和坏死发挥减轻脑损伤的作用^[19]。

既往研究表明, mTOR 是细胞自噬发生的一个关键抑制分子,参与微管相关蛋白轻链 3(microtubule-associated protein light 1 chain 3, LC3)、泛素结合蛋白(p62)及 Bcl-2 同源结构域蛋白(Beclin-1)等蛋白的表达,从而调控自噬^[20]。HBO 可通过调节海马中的自噬相关蛋白刺激自噬,下调低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达,改善 HIBI^[21]。

HBO 通过调控凋亡、自噬与坏死等多条细胞死亡途径,发挥神经保护作用。在凋亡途径中,HBOT 通过 PI3K/Akt/mTOR 通路下调促凋亡因子(如 Bax、caspase-3)的表达,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,抑制线粒体途径凋亡^[18];同时, HBO 通过 mTOR 依赖性通路调节自噬相关蛋白的表达,

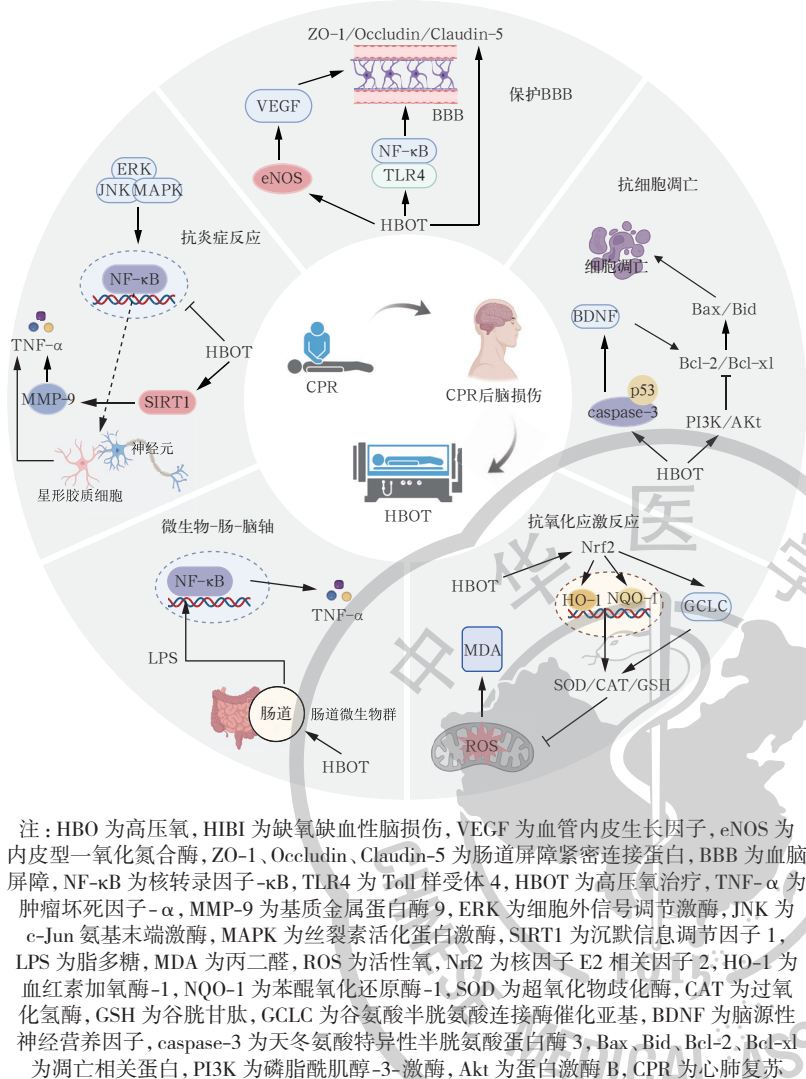


图 1 HBO 对 HIBI 起保护作用的主要机制

减轻缺氧缺血诱导的过度自噬对神经元的损伤^[20, 22]。大量研究表明, HBO 干预可平衡凋亡与自噬的交互作用,例如通过抑制 HIF-1α 表达减少自噬过度激活,同时通过核因子 E2 相关因子 2/ 血红素加氧酶-1 (nuclear factor E2 related factor 2/heme oxygenase-1, Nrf2/HO-1) 通路抑制凋亡,形成协同保护效应^[16, 21, 23]。此外, HBO 还能减少坏死性凋亡关键蛋白受体相互作用蛋白 1/3 (receptor-interacting protein kinase 1/3, RIPK1/RIPK3) 的表达,进一步减轻继发性脑损伤^[24]。

2.3 HBO 抗氧化应激反应: HIBI 伴随着大量 ROS 的释放,进一步引发细胞产生脂质过氧化反应,导致细胞膜通透性增加,丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 释放增多,从而造成 DNA 损伤,诱导神经元细胞死亡^[24]。HBO 可通过 Nrf2 减少 ROS 的释放,调节抗氧化相关蛋白酶 HO-1、醌氧化还原酶-1 (NADPH quinone oxidoreductase-1, NQO-1)、超氧化物歧化酶 (super oxide dismutases, SOD) 及过氧化氢酶 (catalase, CAT) 的表达^[25],上调 Nrf2 下游靶谷胱甘肽半胱氨酸连接酶催化亚基 (glutamate-cysteine ligase catalytic subunit, GCLC) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 含量,有效减轻氧化应激反

应,从而改善大鼠神经行为结局^[26]。因此, HBO 还可通过调节氧化应激途径改善脑损伤。

2.4 HBO 减弱炎症反应: 炎症反应由多种信号通路介导,核转录因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 是炎症反应信号通路的关键因子之一^[27],脑缺氧缺血发生时, NF-κB 信号通路被激活,促进小胶质细胞向 M1 表型分化^[28],导致 IL-1β、TNF-α 等促炎因子以及大量 ROS 释放,引起炎症级联反应,最终加重脑损伤^[29]。HBO 可抑制 NF-κB 的活化,减少炎症反应的发生。Liu 等^[30]实验结果表明, HBO 可以通过抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 NF-κB/ 丝裂素活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 炎症通路 [MAPK 包括 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)] 来下调 CXC 趋化因子配体 1 (CXC motif chemokine ligand 1, CXCL1) 和 CC 趋化因子配体 2 (CC motif chemokine ligand 2, CCL2) 的表达,减轻脑损伤诱导的炎症反应。其中, CXCL1 主要在星形胶质细胞中表达,而 CXC 趋化因子受体 2 (CXC motif chemokine receptor 2, CXCR2) 主要在神经元中表达。此外,在创伤性脑损伤中, HBO 不仅可以通过上述通路减少神经细胞凋亡,减轻继发性损伤^[31],还可通过介导 p38MAPK-CCL2 信号通路下调 CCL2 和磷酸化 p38 的表达,从而调节神经炎症^[32]。

既往研究表明,沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1) 是一种依赖烟酰胺腺嘌呤双核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 的去乙酰化酶,可抑制炎症反应^[33],减轻 CIRI,促进神经恢复^[34]。一项体外实验研究显示,敲除 SIRT1 会诱发细胞的神经炎症损伤,而 HBO 可激活 SIRT1 的表达,减少 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等相关炎症因子的释放;该研究还显示, HBO 可通过调节 SIRT1 诱导高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 去乙酰化,从而抑制基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 改善 HIBI^[35]。此外,有研究显示, HBO 不仅能上调血浆中的 IL-4^[7],还可上调 SIRT1、线粒体标志物电压依赖性阴离子通道 (voltage-dependent anion-selective channel, VDAC) 的表达,促进线粒体的生物生成、减少凋亡信号转导,并抑制一系列的炎症级联反应^[36]。

2.5 HBO 抑制铁死亡: 铁死亡是 Dixon 等^[37]在 2012 年首次提出的一种新的细胞死亡方式,其主要特征是铁依赖性脂质过氧化的激活以及诱导过氧化产物积累,通常伴有 GSH 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)

抗氧化功能的下调^[38]。Nrf2 还是铁死亡的负调节因子,通过介导抗氧化酶基因的表达来维持细胞内氧化还原稳态,降低细胞内 Fe^{2+} 含量,抑制 ROS 的产生,进而抑制铁死亡。Chen 等^[39]发现, HBO 改善 IRI 可能与抑制铁蛋白沉积有关。该研究对 CIRI 大鼠模型采用的 HBOT 方案为 2.5 ATA, 每次治疗 60 min, 每日 1 次, 连续治疗 30 d。透射电镜下显示, 与出现线粒体嵴溶解和空泡化的 CIRI 模型组相比, 经 HBOT 的大鼠神经元仅表现为线粒体膜密度增加。此外, CIRI 模型组大鼠血清铁蛋白和 GSH 水平均显著降低, 血清 MDA 水平显著升高, HBOT 则逆转了这些变化, 表明其可抑制氧化应激和铁代谢紊乱, 从而缓解 HIBI 诱导的神经元铁死亡。

2.6 HBO 调节脑-肠轴: 脑-肠轴是连接中枢神经系统和胃肠道的双向通信轴, 肠道菌群的变化导致小肠免疫功能异常, 介导脑损伤后的炎症, 是引发脑-肠轴紊乱的关键^[40]。最近的一项研究显示, 肠道来源的巨噬细胞携带的促炎性髓样细胞触发受体 1 (triggering receptor expressed on myeloid cell 1, TREM1) 信号被转移至大脑中, 并在 CA-CPR 后继发性脑损伤的发病机制中起关键作用^[41]。2024 年 Nyam 等^[42]证明 HBOT 可以影响创伤后脑损伤后肠道菌群的组成, 肠道菌群 90% 由厌氧菌组成, 该研究显示增加组织氧合可以直接影响微生物, HBOT 72 h 后大鼠肠道厌氧菌减少, 脑梗死体积缩小, 炎症因子水平下调。

HBO 通过调节肠道菌群组成 (如减少促炎性厌氧菌、增加短链脂肪酸产生菌), 从而减轻神经炎症^[42]。其临床转化意义在于, 特定的肠道菌群特征 [如普雷沃菌属 (*Prevotella copri*) 丰度] 可能作为 HBOT 疗效的预测标志物^[43]。例如, 有研究显示 HBOT 后肠道菌群中普雷沃菌属的富集与脑梗死体积缩小呈相关趋势^[42, 44]。未来研究可探索基于菌群干预的联合策略, 如 HBOT 联合益生菌或粪便微生物移植, 以增强神经保护效果^[43]。因此, 肠道菌群调控或可成为 HBOT 疗效的预测标志物, HBO 介导脑-肠轴通路改善 CPR 后 HIBI 的机制值得进一步探讨。

2.7 HBO 调节 BBB 通透性、改善侧支循环建立: HBO 可通过上调缺氧细胞中 Occludin 和 ZO-1 等连接蛋白的表达水平, 维持 BBB 的完整性; 还可通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路, 抑制免疫反应和炎症相关的基因转录启动, 缓解 BBB 的通透性及超微结构改变^[45]。

内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 是内皮依赖性舒张功能因子, 可合成一氧化氮, 促进血管平滑肌松弛, 增加脑血流量。有研究显示, HBO 可通过上调 eNOS 的表达, 促进一氧化氮水平的提高, 加快缺血后损伤血管的恢复^[46]。此外, 有动物实验研究提示, HBO 可促进急性脑梗死大鼠血管的内皮生长因子表达, 促进侧支循环建立及新生血管形成, 改善血流动力学^[47]。

3 HBOT 联合治疗的临床转化应用与方案

HBOT 已从早期的单一脑组织氧供干预, 逐步演变为联合亚低温、药物及经颅磁刺激等多种治疗策略相结合的多模式治疗方式。这种联合策略通过靶向治疗不同的病理生

理环节, 旨在改善 CPR 后 HIBI 的神经功能预后。但 CPR 后脑损伤不同时期的病理生理变化不同, 治疗也有差异。其中, 在 CPR 后的急性期 (数小时至数天), 治疗重心应以迅速减轻缺血、水肿、氧化应激和炎症为主。HBOT 与亚低温治疗的联合应用显示出更优的治疗效果, 其中, 前者能够迅速提升血浆中物理溶解氧含量, 改善脑组织氧合, 减轻脑水肿以及氧化应激损伤, 后者则通过降低脑组织代谢率、减少氧耗, 抑制兴奋性氨基酸释放以及一系列的级联炎症反应, 从而延缓 CPR 后继发性脑损伤。二者联合应用可针对提高氧供和降低耗氧两个关键环节共同作用, 从而改善脑缺氧-脑水肿的恶性循环。

研究表明, 在自主循环恢复 (return of spontaneous circulation, ROSC) 后 24 h 内的急性期应用该联合策略效果更显著^[48-49]。一项 2020 年的单中心回顾性研究证实, 与单纯治疗相比, 在首次 HBOT 后联合亚低温 (使用冷却装置降温至 33 °C 并维持 24 h) 的患者, 6 个月时的总体衰退量表评分 (global deterioration scale score, GDS) 与神经认知功能结局均获得明显改善^[50]。另一项 2022 年针对一氧化碳中毒后脑损伤的研究也支持这一结论, 联合治疗组在上调脑电频谱指数、降低耗氧量以及降低神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE) 水平方面表现出优势, 并降低了迟发性脑病的发生率^[51]。此外, 早期联合应用依达拉奉等具有清除自由基、减轻钙超载及抗细胞凋亡作用的神经保护药物, 可进一步强化脑保护效果^[52]。

此外, 在恢复期, 治疗重心应转向促进神经功能恢复与意识苏醒。重复经颅磁刺激与 HBOT 均被证实对昏迷患者的促醒起到一定的作用。二者联合治疗可通过不同机制产生协同效应, 重复经颅磁刺激可从外部调节大脑皮层的兴奋性以及神经可塑性, HBOT 则从内部改善脑组织能量代谢与微环境, 二者联合治疗促进昏迷患者苏醒的效果优于单独 HBOT^[53]。有学者指出, HBOT 联合针灸治疗可明显提高大脑皮质的兴奋性^[54], 增加脑血流灌注量, 有效减轻颅脑损伤患者的意识障碍^[55]。临床观察表明, 基于上述多模式协同的联合干预策略, 考虑联合应用策略可为 CA 后患者神经功能预后的改善带来更大获益。

4 未来展望与试验设计

HBOT 在改善 CPR 后 HIBI 中展现出多靶点神经保护潜力, 但目前关于 HBOT 对 CPR 后 HIBI 作用机制的研究相对匮乏, 且目前多数研究数据来源于动物模型, 临床样本量有限, 且 HBOT 的最佳介入时间窗仍存在争议。

一项针对 CA-CPR 后 7 d 内行早期 HBOT 联合舱内呼吸机治疗的意识昏迷患者的研究显示, 对 CPR 后呼吸功能暂未恢复的昏迷患者采用早期 HBOT 联合舱内呼吸机治疗可提高 CPR 后脑复苏治疗成功率^[56]。但有研究显示 HBOT 介入时机的早晚并不影响复苏成功率^[57]。由于引起 CA 的基础疾病不同, 患者在 CPR 成功后早期仍存在 CA 的可能性, 因此, 在排除气压伤禁忌证后, 对 CA 后 ROSC 且血流动力学稳定的患者, 推荐 24 h 内启动 HBOT (2.0 ~ 2.5 ATA, 每

次 60 min), 治疗次数和总疗程应根据患者病情发展而定。

针对存在胸外按压禁忌证的 CA 患者, 腹部提压心肺复苏 (active abdominal compression-decompression CPR, AACD-CPR) 通过优化冠状动脉灌注压 (>25 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)) 维持循环稳定, 为 HBOT 创造稳定的生理基础。二者协同可形成循环-代谢耦联的神经保护新模式, 其中, AACD-CPR 可维持脑血流动力学, HBOT 则通过抑制线粒体减少 ROS 释放从而改善氧利用率。未来可建立此联合策略的时间窗以及剂量标准^[58]。

综上所述, CPR 后应尽早、适量地开始 HBOT 有益于神经功能的恢复。为将 HBOT 的神经保护潜力转化为具体的临床效益, 未来研究仍需通过多中心随机对照试验证实, 明确最佳干预时机。关键研究在于评估 ROSC 后 24 h 内与超过 24 h 启动 HBOT 对患者神经功能预后的影响。临床前实验证据表明, 早期干预可以更显著地改善神经功能缺损评分, 并有效降低血清中反映神经元损伤的生物标志物水平^[59]。临床回顾性研究分析也提示, 将标准 CPR 时间控制在较短时间内并与高级生命支持有效衔接, 与患者预后是否良好存在密切相关^[60-62]。其中, 未来的多中心随机对照试验应将 90 d 改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 评分及血清 NSE、S100 β 等脑损伤生物标志物的动态变化作为主要评估指标^[63]。同时, 探索 HBOT 与高质量 CPR 技术的协同效应, 精确联合治疗的最佳参数。此外, 还应基于患者的具体病因、初始心律、无血流/低血流时间以及个体生物标志物变化曲线, 构建针对患者个体化的有效治疗方案, 通过循证医学证据, 制定有效改善 CA 患者长期预后的个体化 HBOT 策略。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Greif R, Bray JE, Djärv T, et al. 2024 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: summary from the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces [J]. *Resuscitation*, 2024, 205: 110414. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2024.110414.
- [2] Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47 (12): 1393-1414. DOI: 10.1007/s00134-021-06548-2.
- [3] Pek PP, Fan KC, Ong MEH, et al. Determinants of health-related quality of life after out-of-hospital cardiac arrest (OHCA): a systematic review [J]. *Resuscitation*, 2023, 188: 109794. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2023.109794.
- [4] Song SR, Li RJ, Wu CL, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on intestinal ischemia-reperfusion and its mechanism [J]. *Shock*, 2024, 61 (5): 650-659. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002287.
- [5] 葛凤, 徐杰丰, 朱锦江, 等. 人胚胎干细胞来源间充质干细胞减轻心搏骤停猪复苏后脑损伤的作用机制研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2025, 37 (2): 133-139. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240605-00487.
- [6] 王建红, 周满红. S-亚硝基化谷胱甘肽还原酶抑制剂调控心搏骤停-心肺复苏后脑损伤的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (9): 995-998. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-202100203-00198.
- [7] Sunshine MD, Bindi VE, Nguyen BL, et al. Oxygen therapy attenuates neuroinflammation after spinal cord injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20 (1): 303. DOI: 10.1186/s12974-023-02985-6.
- [8] Henson T, Rawanduzay C, Salazar M, et al. Outcome and prognostication after cardiac arrest [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2022, 1508 (1): 23-34. DOI: 10.1111/nyas.14699.
- [9] Shao RJ, Wang XT, Xu TH, et al. The balance between AIM2-associated inflammation and autophagy: the role of CHMP2A in brain injury after cardiac arrest [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18 (1): 257. DOI: 10.1186/s12974-021-02307-8.
- [10] Zhang M, Liu Q, Meng H, et al. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9 (1): 12. DOI: 10.1038/s41392-023-01688-x.
- [11] 倪啸晓, 刘志锋, 谢秋幼, 等. 中脑脑损伤机制及高压氧治疗作用的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (6): 572-576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.020.
- [12] 王红宇, 李长河, 陈慧敏, 等. 高压氧治疗脑损伤后阵发性交感神经过度兴奋综合征的疗效分析: 一项多中心回顾性队列研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36 (12): 1285-1289. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20231115-00980.
- [13] Yan YJ, Zhang XQ, An XW, et al. The application and perspective of hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: from the bench to a starter? [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 928802. DOI: 10.3389/fneur.2022.928802.
- [14] Gottfried I, Schottlender N, Ashery U. Hyperbaric oxygen treatment—from mechanisms to cognitive improvement [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (10): 1520. DOI: 10.3390/biom11101520.
- [15] Chen YW, Wang L, You WJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy promotes consciousness, cognitive function, and prognosis recovery in patients following traumatic brain injury through various pathways [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 929386. DOI: 10.3389/fneur.2022.929386.
- [16] Chen CX, Chen W, Nong ZH, et al. Hyperbaric oxygen alleviated cognitive impairments in mice induced by repeated cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibition of autophagy [J]. *Life Sci*, 2020, 241: 117170. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117170.
- [17] Hao Q, Chen JX, Lu H, et al. The ARTS of p53-dependent mitochondrial apoptosis [J]. *J Mol Cell Biol*, 2023, 14 (10): mjac074. DOI: 10.1093/jmcb/mjac074.
- [18] Liu BX, Zhang L, Xu DP, et al. Hyperbaric oxygen mediated PI3K/Akt/mTOR pathway in inhibiting delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024, 82 (4): 3657-3665. DOI: 10.1007/s12013-024-01454-y.
- [19] Lin SS, Niu CC, Yuan LJ, et al. Mir-573 regulates cell proliferation and apoptosis by targeting Bax in human degenerative disc cells following hyperbaric oxygen treatment [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16 (1): 16. DOI: 10.1186/s13018-020-02114-6.
- [20] Gao X, Yu M, Sun WC, et al. Lanthanum chloride induces autophagy in primary cultured rat cortical neurons through Akt/mTOR and AMPK/mTOR signaling pathways [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 158: 112632. DOI: 10.1016/j.fct.2021.112632.
- [21] 潘强, 朱琳, 高勇, 等. 基因沉默诱导型环氧化酶协同高压氧对脑出血大鼠神经功能修复及细胞凋亡、自噬的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2024, 33 (1): 39-46. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.01.007.
- [22] Chen HQ, Xu GS, Wu Y, et al. HBO-PC promotes locomotor recovery by reducing apoptosis and inflammation in SCI rats: the role of the mTOR signaling pathway [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41 (7): 1537-1547. DOI: 10.1007/s10571-020-00921-3.
- [23] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25 (3): 486-541. DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4.
- [24] Zeng X, Zhang YD, Ma RY, et al. Activated Drp1 regulates p62-mediated autophagic flux and aggravates inflammation in cerebral ischemia-reperfusion via the ROS-RIP1/RIP3-exosome axis [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9 (1): 25. DOI: 10.1186/s40779-022-00383-2.
- [25] Adelusi TI, Du L, Hao M, et al. Keap1/Nrf2/ARE signaling unfolds therapeutic targets for redox imbalanced-mediated diseases and diabetic nephropathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109732. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109732.
- [26] Liu XH, Liang F, Song W, et al. Effect of Nrf2 signaling pathway on the improvement of intestinal epithelial barrier dysfunction by hyperbaric oxygen treatment after spinal cord injury [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2021, 26 (2): 433-441. DOI: 10.1007/s12192-020-01190-1.

- [27] Jover-Mengual T, Hwang JY, Byun HR, et al. The role of NF- κ B triggered inflammation in cerebral ischemia [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 633610. DOI: 10.3389/fncel.2021.633610.
- [28] Lin YK, Hong YL, Liu CY, et al. Jiawei Bai-Hu-decoction ameliorated heat stroke-induced brain injury by inhibiting TLR4/NF- κ B signal and mitophagy of glial cell [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118571. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118571.
- [29] Woodburn SC, Bollinger JL, Wohleb ES. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18 (1): 258. DOI: 10.1186/s12974-021-02309-6.
- [30] Liu S, Lu C, Liu Y, et al. Hyperbaric oxygen alleviates the inflammatory response induced by LPS through inhibition of NF- κ B/MAPKs-CCL2/CXCL1 signaling pathway in cultured astrocytes [J]. *Inflammation*, 2018, 41 (6): 2003-2011. DOI: 10.1007/s10753-018-0843-2.
- [31] Xia AQ, Huang H, You WJ, et al. The neuroprotection of hyperbaric oxygen therapy against traumatic brain injury via NF- κ B/MAPKs-CXCL1 signaling pathways [J]. *Exp Brain Res*, 2022, 240 (1): 207-220. DOI: 10.1007/s00221-021-06249-8.
- [32] Jiang YZ, Chen YW, Huang CL, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurological function via the p38-MAPK/CCL2 signaling pathway following traumatic brain injury [J]. *Neuroreport*, 2021, 32 (15): 1255-1262. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001719.
- [33] Schottlender N, Gottfried I, Ashery U. Hyperbaric oxygen treatment: effects on mitochondrial function and oxidative stress [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (12): 1827. DOI: 10.3390/biom11121827.
- [34] Li M, Li SC, Dou BK, et al. Cycloastragenol upregulates SIRT1 expression, attenuates apoptosis and suppresses neuroinflammation after brain ischemia [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41 (8): 1025-1032. DOI: 10.1038/s41401-020-0386-6.
- [35] Zhao PC, Xu SN, Huang ZS, et al. Hyperbaric oxygen via mediating SIRT1-induced deacetylation of HMGB1 improved cReperfusion inj/reperfusion injury [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 54 (9): 7318-7331. DOI: 10.1111/ejn.15458.
- [36] Hsu HT, Yang YL, Chang WH, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves Parkinson's disease by promoting mitochondrial biogenesis via the SIRT-1/PGC-1 α pathway [J]. *Biomolecules*, 2022, 12 (5): 661. DOI: 10.3390/biom12050661.
- [37] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149 (5): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [38] Jin YZ, Zhuang YX, Liu M, et al. Inhibiting ferroptosis: a novel approach for stroke therapeutics [J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26 (4): 916-930. DOI: 10.1016/j.drudis.2020.12.020.
- [39] Chen W, Zhou X, Meng MY, et al. Hyperbaric oxygen improves cerebral ischemia-reperfusion injury in rats via inhibition of ferroptosis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2023, 32 (12): 107395. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107395.
- [40] Niu ZF, Wu L, Kang J, et al. Regulation of sleep disorders in patients with traumatic brain injury by intestinal flora based on the background of brain-gut axis [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 934822. DOI: 10.3389/fnins.2022.934822.
- [41] Chang Y, Chen JC, Peng Y, et al. Gut-derived macrophages link intestinal damage to brain injury after cardiac arrest through TREM1 signaling [J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, 22 (4): 437-455. DOI: 10.1038/s41423-025-01263-0.
- [42] Nyam TE, Wee HY, Chiu MH, et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces the traumatic brain injury-mediated neuroinflammation through enrichment of *Prevotella copri* in the gut of male rats [J]. *Neurocrit Care*, 2024, 41 (3): 798-812. DOI: 10.1007/s12028-024-01997-1.
- [43] Loh JS, Mak WQ, Tan LKS, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9 (1): 37. DOI: 10.1038/s41392-024-01743-1.
- [44] Zhang L, Wang Y, Xia XY, et al. Altered gut microbiota in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 76 (4): 1481-1493. DOI: 10.3233/JAD-200191.
- [45] Liu H, Yang M, Pan L, et al. Hyperbaric oxygen intervention modulates early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of TLR4/NF- κ B/A β -mediated signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38 (6): 2323-2336. DOI: 10.1159/000445586.
- [46] 郭志强, 刘云峰, 高晓玲, 等. AECOPD 患者血清一氧化氮合酶水平与 30 d 内因急性加重再入院的关系 [J]. *中华危重病急救医学*, 2024, 36 (7): 712-716. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240324-00263.
- [47] Lin KC, Niu KC, Tsai KJ, et al. Attenuating inflammation but stimulating both angiogenesis and neurogenesis using hyperbaric oxygen in rats with traumatic brain injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72 (3): 650-659. DOI: 10.1097/TA.0b013e31823c575f.
- [48] Li JR, Wang JJ, Shen YM, et al. Hyperoxygenation with cardiopulmonary resuscitation and targeted temperature management improves post-cardiac arrest outcomes in rats [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9 (19): e016730. DOI: 10.1161/JAHA.120.016730.
- [49] Asif MJ, Exline MC. Utilization of hyperbaric oxygen therapy and induced hypothermia after hydrogen sulfide exposure [J]. *Respir Care*, 2012, 57 (2): 307-310. DOI: 10.4187/respcare.01038.
- [50] Kim SJ, Thom SR, Kim H, et al. Effects of adjunctive therapeutic hypothermia combined with hyperbaric oxygen therapy in acute severe carbon monoxide poisoning [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48 (8): e706-e714. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004419.
- [51] Zhang JJ, Bi WK, Cheng YM, et al. Early predictors of brain injury in patients with acute carbon monoxide poisoning and the neuroprotection of mild hypothermia [J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 61: 18-28. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.08.016.
- [52] 孙伟璠, 蔡成. 新生儿缺氧缺血性脑病治疗研究进展 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2021, 36 (8): 631-634. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200207-00126.
- [53] 沈泉, 方以群, 吴建国, 等. 高压氧联合经颅磁刺激治疗颅脑损伤致昏迷患者的疗效观察 [J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2016, 23 (1): 9-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2016.01.003.
- [54] 应明军, 陈晟, 吕志灵, 等. 醒脑开窍针刺法结合高压氧治疗颅脑损伤意识障碍患者的临床观察 [J]. *中国中医急症*, 2023, 32 (2): 307-310. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2023.02.032.
- [55] 李素丹, 赖东建, 李亮雄, 等. 通元针法联合高压氧治疗脑梗死昏迷的疗效及对患者心电图和血液流变学指标的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43 (15): 3613-3616. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.15.009.
- [56] 陈炜炜, 刘君, 程小玲, 等. 早期高压氧联合舱内呼吸机行脑复苏治疗 40 例患者的临床观察 [J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2023, 30 (5): 656-658. DOI: 10.3760/cma.j.cn311847-20220930-00323.
- [57] 高宇, 高春锦, 杨晶, 等. 高压氧综合治疗心肺复苏术后意识障碍患者的疗效观察 [J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2014, 21 (2): 109-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2014.02.010.
- [58] Dai ZC, Zhang SS, Wang HY, et al. Comparison between active abdominal compression-decompression cardiopulmonary resuscitation and standard cardiopulmonary resuscitation in asphyctic cardiac arrest rats with multiple rib fractures [J]. *Shock*, 2024, 61 (2): 266-273. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002283.
- [59] 陈浩, 毕竹梅, 崔宁, 等. 不同时间窗高压氧对脑缺血-再灌注大鼠模型学习记忆功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2007, 27 (15): 1447-1449. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2007.15.006.
- [60] Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 1: Executive summary: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. *Circulation*, 2015, 132 (18 Suppl 2): S315-S367. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000252.
- [61] Adult Basic and Advanced Life Support Writing Group. Part 3: Adult basic and advanced life support: 2020 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. *Circulation*, 2020, 142 (16 suppl 2): S366-S468. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000916.
- [62] 李明华, 许萍, 叶继, 等. 心肺复苏主动强化策略对院前救治措施的影响分析 [J]. *职业卫生与应急救援*, 2024, 42 (1): 76-79. DOI: 10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2024.01.016.
- [63] 徐静, 祝益民, 王露平, 等. 体外心肺复苏启动前因素对患者预后的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30 (10): 1192-1196. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.10.006.

(收稿日期: 2025-06-05)

(本文编辑: 张耘菲)