

高壓氧治療對缺血性腦中風的臨床運用

國防醫學院 海底醫學研究所
三軍總醫院 海底暨高壓氧醫學部
高壓氧醫學專科醫師
神經科專科醫師
陳紹原醫師

隨著老年人口的增加及生活型態的改變，腦血管疾病近幾年一直名列國人十大死亡原因的前三名，其中以缺血性腦中風所佔的比例最高。目前有許多內、外科不同的治療方式因應而生，其目的就是想有效地改善疾病的嚴重度和所帶來的社會及家庭負擔。高壓氧治療是否可以作為缺血性腦中風的另一項選擇？長久以來一直是國內外醫界想要探討的問題。本文將從神經醫學及高壓氧醫學的觀點，來評估高壓氧治療的可行性，並就目前相關的動物試驗和臨床研究，分析說明以供參考。

缺血性腦中風的病理機轉¹⁻⁴

所謂缺血性腦中風是指任何不正常的因素影響到大腦正常的血液循環者，例如血管壁本身的病變、狹窄或是血管管腔因血栓、氣栓所阻塞及血液黏稠度的改變所致。大腦和神經細胞對氧氣濃度非常敏感，成人大腦的血量約佔全身血循的五分之一（即每分鐘一公升的血量），腦組織的需氧量約為身體全部的四分之一（即每分鐘 500 到 600 毫升的氧氣）。腦組織在缺血期所受的傷害，視每個病患其腦血流所受阻礙的程度及缺血時間長短之不同而有差異。在這段時期，由於大腦正常血流供應受阻，細胞能量代謝和離子平衡失常，故產生一連串的病理生理反應，稱之為缺血連鎖反應 (ischemic cascade)。主要對腦組織造成的傷害可分為是在缺血期 (ischemic stage) 和恢復灌流期 (reperfusion stage)。在缺血期，細胞內葡萄糖會進行無氧代謝，使得乳酸堆積產生酸中毒的現象，因而造成神經突觸訊息傳遞的喪失，細胞能量系統的瓦解，而產生細胞去極化 (depolarization) 反應。此時細胞內的鈣離子、鈉離子、鉀離子濃度增加，蛋白質成分物的溶解 (proteolysis) 及磷酸化反應 (protein phosphorylation) 等，造成細胞膜構造功能和通透性的改變。另一方面，當神經細胞突觸上的興奮性神經傳遞物質麩胺酸 (glutamate) 受體過度的活化，也會促使麩胺酸釋放而造成興奮性神經損傷 (excitotoxic damage)。此外，受傷或壞死的細胞，會促使發炎反應物質 (inflammatory mediators) 及內生性物質 (endogenous substrate) 過度的釋放，更加重對組織的損傷。一旦大腦恢復灌流後，會產生過多的活性氧化物 (reactive oxygen species)，造成缺血再灌流 (ischemia reperfusion injury) 之二次損傷。近來也有許多報告針對神經細胞缺血缺氧後所引起之基因改變及細胞凋亡 (neuronal apoptosis) 的分子生物機制進行研究。

高壓氧氣在缺血性腦中風方面的動物實驗研究^{5, 7, 8, 13-20, 23-24, 27}

高壓氧氣治療的依據是因其是具有增加壓力的機械性作用以及可以提高血液中氧氣濃度的特性。增加壓力可以壓迫血管中的氣泡，使氣泡縮小或消失，以改善或恢復血流的供應，減輕組織缺氧、二氧化碳堆積及酸中毒等症狀，故對於減壓症及氣體栓塞症可以迅速達到治

療效果。此外，當血管的血流因故被阻斷，如血栓、皮瓣和器官移植以及腫脹的傷口，組織的氧氣供應必須依賴擴散作用，呼吸高壓氧氣可提高動脈血中的氧分壓及含量，以促進氧氣擴散速率和距離，增加溶於血漿及組織內的氧氣含量。近來一些臨床及動物實驗發現，對於部分因“組織缺血再灌流損傷”(ischemia/reperfusion injury)所造成的疾病，例如心肌缺血、皮瓣移植等，高壓氧氣可以抑制嗜中性球附着及一些發炎物質的作用，並且能抑制缺血血管收縮的現象及促進微小血循的重建，因此可以改善上述疾病的預後。基於以上的治療理論根據，學者們認為高壓氧氣治療可應用於腦血管阻塞所造成之缺血性腦中風的治療。高壓氧氣具備上述的作用原理，故被認為可以挽救缺血周圍區域尚存活的神經細胞並促進神經功能的恢復。於1960年代，許多專家學者已嘗試將高壓氧氣應用在有關缺血性腦中風之動物實驗或臨床的治療。雖然由於實驗動物種間的差異、不同的缺血模式、高壓氧氣治療流程以及不同的預後評估方式，較難去比較各實驗結果間的差異。但幾乎所有的動物實驗結果顯示，無論全部(global)、完全性(complete)或局部(focal)、不完全性(incomplete)的缺血情況下，以及在缺血期間即同時給予保護性(protection)或於缺血後才給予治療性(treatment)的高壓氧氣治療，多呈現正面的療效。

關於腦缺血的動物實驗模式，一般是以結紮或阻塞不同部位和血管數目的方式，來誘發不同類型和程度的腦缺血模式，常見的有阻斷單側之中腦動脈(middle cerebral artery, MAC)或頸動脈(common carotid artery, CCA)來製造局部性缺血，或阻斷升主動脈(ascending aorta)及靜脈腔血管(caval vein)來製造完全性缺血情況。除了已觀察缺血性腦中風動物之存活率(survival rate)、存活時間(survival time)、腦電波變化(electroencephalogram)、腦組織梗塞程度(cerebral infarction)和神經功能恢復(recovery of neurological function)的情形來評估高壓氧氣的療效外，也有研究是進一步地探討高壓氧氣對於腦血流動力學和細胞代謝功能方面的影響，以下將動物實驗的結果歸納如下：(一)高壓氧對於腦血流(cerebral blood flow)的影響—高壓氧氣可使血管收縮、腦血流量降低，且藉由提高組織的氧含量及促進細胞功能的完整性，因此可以對抗腦缺血後初期的盜血現象及降低腦血管的通透性和顱內壓，進而改善腦水腫的程度，促進缺血後腦組織之血液灌注，此有可能是對於腦缺血疾病重要的保護機轉之一。(二)高壓氧對於顱內壓力變化的影響—高壓氧氣具有改善腦水腫降低腦組織梗塞的作用。因此，在腦梗塞發作的初期給予高壓氧氣治療，可利用其所產生的血管收縮作用來降低顱內壓、改善腦組織水腫，而有利於延緩對神經組織的傷害及後期血流之重建。(三)高壓氧氣對於腦內葡萄糖代謝的作用—實驗發現當使用3 ATA和5 ATA之較高氧氣濃度時，正常老鼠血糖濃度的變化與腦電波的改變有明顯相關，可能與中樞氧氣毒性的發生有關。學者認為大約1.5到2 ATA、100% O₂，便以足夠改善腦部的氧合狀態和供應組織能量所需，因此並不建議使用太高的氧氣濃度來治療這類的疾病，以免造成氧氣毒性副作用的發生。(四)高壓氧與氧游離基損傷—部分學者認為，腦缺血後給予高壓氧氣治療，可能會增加氧游離基對神經組織造成損傷的機會，這是高壓氧氣治療目前在臨床應用上所需考量的負面效果。然而在Mink、Dirks與Sunami等人的實驗發現，使用小於3 ATA的高壓氧氣，腦組織內氧游離基的濃度雖有增加，但脂質過氧化的程度或神經功能的恢復並沒有明顯的受到影響。他們認為體內所活化的抗氧化系統，可以對抗給予高壓氧氣治療時所增加的氧游離基。(五)高壓氧氣對

於缺血性腦中風運動功能及長期復健方面的影響—目前對於高壓氧氣在腦缺血後運動功能恢復的作用尚無定論，一般認為神經在受損七天後，其周邊組織會開始出現新生的現象，且根據 Neubauer 等人的發現，缺血周圍區域生理功能靜止的神經元細胞 (idling neuron)，甚至可以存活數年之久。故若是在腦缺血發作後急性期或慢性期內，持續給予安全劑量的高壓氧氣 1.5 到 2 ATA、60 到 90 分鐘，每天一至二次，至少執行四十次以上的完整療程，則可能可以改善組織灌流的情形，再度活化部分神經細胞的功能，減少神經進一步的損傷且促進組織功能的修復，並配合物理及語言之復健治療，對於日後大腦神經功能的恢復應有助益。目前有關高壓氧對於慢性復健方面作用的研究報告仍有限，未來可朝這方面作較長期性的探討。

高壓氧氣在人類腦缺血疾病方面的研究^{9-12, 21-22, 25-26, 28-29}

高壓氧治療在梗塞性腦中風的相關研究，自 1972 年至 2003 年發表在 *stroke* 期刊共有五篇，早期 Sarno 及 Neubauer 等學者觀察到腦中風的病人接受治療後，可以改善意識反應和語言的障礙，Neubauer 更建議在急性期需要十次而慢性期需要約二十次，這意謂著愈早給予高壓氧對症狀的改善愈有幫忙。隨著研究方法的趨於嚴謹，1991 及 1995 年 Anderson 和 Nighoghossian 等學者，分別在加入對照組（高壓空氣）比較後，Anderson 在發現對照組有較好的評量分數後，終止了研究；而 Nighoghossian 的研究則觀察到一年後高壓氧組有好的神經評量分數，雖然這兩個研究出現了不同的結果，但因為參與的人數過少（27 至 39 人）且收案和治療的設計不同，兩組學者並未給予正面或負面的結論。最近的一篇是 Rusyniak 發表在 2003 年，利用隨機、雙盲、對照實驗分析 33 位病人，發病時間在 24 小時之內給予一次 2.5 絕對大氣壓一小時，結果顯示在治療後 24 小時觀察，兩組並沒有明顯差異，三個月時對照組有較好的神經評量分數，作者結論高壓氧對梗塞性腦中風的治療是可行及安全的，但沒有明顯幫忙。由上述的臨床研究顯示，高壓氧對人類梗塞性腦中風的療效似乎不如動物試驗的結果那樣有效，除了樣本數目不夠是主要問題之外，許多專家學者也提出不同的論點，我們將可能的論述歸納如下：

高壓氧氣在缺血性腦中風方面研究之考量^{6, 10, 30}

治療急性缺血性腦中風的兩種基本方式，一是恢復或促進血管阻塞之腦血流供應，二是直接針對缺血區域腦組織之細胞或代謝問題加以治療。根據以上相關的研究報告，高壓氧氣應用於缺血性腦中風治療之可能機制包括：(一)提高氧分壓，增加血液和組織之氧含量；(二)提高氧的擴散率及有效擴散距離；(三)使腦血管收縮、降低顱內壓；(四)促進側枝循環建立及病變血管修復；(五)改善腦組織的新陳代謝；(六)對於血腦屏障 (blood-brain barrier) 通透性的作用；(七)減少組織缺血再灌流損傷。這些現象不管是急性、慢性，或是單次、多次的高壓氧治療，都已從動物實驗中證實。而人類的臨床研究，使用高壓氧氣輔助治療受到下列因素的限制：(一)治療時間的選擇—一般在發作後 3 到 6 小時為所謂的黃金治療時機，主張儘早治療的效果較好；(二)患者個別因素的影響—療效受患者年齡和本身潛在疾病危險因子的影響很大，年齡越大，有心血管疾病、糖尿病、高血脂症並使的患者療效較差；(三)完整且安全的療程—臨床治療應達到一定的療程始見療效，部分臨床專家建議治療

次數應達四十次左右，甚至可視病情重覆療程。若治療次數延長，則須謹慎評估氧氣毒性副作用和其他慢性生理作用的發生，通常為了降低抽搐發生的風險(oxygen seizure)，一般會給予較低的壓力和較短的時間(二個絕對大氣壓、一個小時)；(四) 高壓氧與其他輔助療法—血栓溶解劑、血管擴張劑、類固醇、降腦壓藥、抗氧化劑等為目前臨床上較常使用的治療藥物，合併且多重性療法為未來之治療趨勢；(五) 高壓氧與外科療法—早期的研究發現，於發作後急性期先給予高壓氧氣治療，可以促進病患神經功能的恢復，有助於日後以外科手術方式來重建腦血流 (surgical revascularization) ，且有防止手術後急性腦水腫和腦梗塞壞死的作用，可配合神經外科醫師作較完善之評估。由於影響人類腦中風的危險因子非常複雜，不同的血管及梗塞的程度，都會造成疾病嚴重度的差異，另外即使沒有阻塞的血管，功能也不見得健全，而這些現象是在實驗動物中不會發生的，想要克服這些問題只有作更嚴謹的分類和評估，在增加樣本數的情形下才能表現出高壓氧治療的實際效果。

結語

總而言之，急性缺血性腦中風的治療黃金時間相當短暫，若能把握治療時機，給予適當的治療方式，對於疾病預後有較大的益助。高壓氧氣治療對於缺血性腦中風的臨床應用，仍需要更詳細且完整的資料證據來支持，以達到改善疾病治癒率並減少合併症的目的。

References:

1. Zivin J. Factors determining the therapeutic window for stroke. *Neurology* 1998;50:599.
2. Siesjo BK. Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med* 1988;16:954-963.
3. Lee JM, Grabb MC, Zipfel GJ, Choi DW. Brain tissue responses to ischemia. *J Clin Invest* 2000;106:723-731.
4. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994;36:557-565.
5. Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits reduces brain vascular permeability and blood flow. *Stroke* 1995;26:2307-2312.
6. Buras J. Basic mechanisms of hyperbaric oxygen in the treatment of ischemia-reperfusion injury. *Int Anesthesiol Clin* 200;38:91-109.
7. Sunami K, Takeda Y, Hashimoto M, Hirakawa M. Hyperbaric oxygen reduces infarct volume in rats by increasing oxygen supply to the ischemic periphery. *Crit Care Med* 200;28:2831-2836.
8. Veltkamp R, Warner DS, Domoki F, Brinkhous AD, Toole JF, Busija DW. Hyperbaric oxygen decreases infarct size and behavioral deficit after transient focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 2000;853:68-73.
9. Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, Westphal B, Ford S, Rockwold GL, Loewenson RB. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke* 1991;22:1137-1142.
10. Neubauer RA, End E. Hyperbaric oxygenation as an adjunct therapy in stroke due to thrombosis. *Stroke* 1980; 11:297-300.

11. Tomiyama Y, Jansen K, Brian JE Jr., Todd MM. Hemodilution, cerebral O₂ delivery, and cerebral blood flow: a study using hyperbaric oxygenation. *Am J Physiol* 1999;276:H1190-1196.
12. Omae T, Ibayashi S, Kusuda K, Nakamura H, Yagi H, Fujishima M. Effects of high atmospheric pressure and oxygen on middle cerebral blood flow velocity in humans measured by transcranial Doppler. *Stroke* 1998;29:94-97.
13. Demchenko IT, Boso AE, Natoli MJ, Doar PO, O'Neil TJ, Bennett PB, Piantadosi CA. Measurement of cerebral blood flow in rats and mice by hydrogen clearance during hyperbaric oxygen exposure. *Undersea Hyper Med* 1998;25:147-152.
14. Miller JD, Fitch W, Ledingham IM, Jennett WB. The effects of hyperbaric oxygen on experimentally increased intracranial pressure. *J Neurosurg* 1970;33:287-296.
15. Kawamura S, Yasui N, Shirasawa M, Fukasawa H. Therapeutic effects of hyperbaric oxygenation on acute focal cerebral ischemia in rats. *Surg Neurol* 1990;34:101-106.
16. Amin HM, Hakim TS, Camporesi EM. Hematological alterations after acute exposure to hyperbaric oxygen in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995;22:21-27.
17. Takahashi M, Iwatsuki N, Ono K, Tajima T, Akama M, Koga Y. Hyperbaric oxygen therapy accelerates neurologic recovery after 15 minute complete global cerebral ischemia in dogs. *Crit Care Med* 1992;20:1587-1588.
18. Ersoz G, Ocakcioglu B, Bastug M, Ficicilar H, Yavuzer S. Platelet aggregation and release function in hyperbaric oxygenation. *Undersea Hyper Med* 1998;25:229-232.
19. Torbati D, Lambertsen CJ, Greenberg J. Regional cerebral glucose utilization rats during asymptomatic period of exposure to 1, 2 and 3 atmospheres absolute of oxygen. *Neuroscience* 1984;11:947-950.
20. Torbati D, Torbati A. Blood glucose as a predictive measure for central nervous system oxygen toxicity in conscious rats. *Undersea Biomed Res* 1986;13:147-154.
21. Hobach KH, Carol A, Wasserman H. Cerebral energy metabolism in patients with brain lesions of normo and hyperbaric oxygen pressures. *J Neurol* 1977;217:17-30.
22. Narkowicz CK, Vial JH, McCartney PW. Hyperbaric oxygen therapy increases free radical levels in the blood of humans. *Free Radical Res Commun* 1993;19:71-80.
23. Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits doses not promote brain lipid peroxidation. *Crit Care Med* 1995;23:1393-1404.
24. Harabin AL, Braisted JC, Flynn ET. Response of antioxidant enzymes to intermittent and continuous hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol* 1990;69:328-335.
25. Thom SR, Mendiquiren I, Hardy K, Bolotin T, Fisher D, Nebolon M, Kilpatrick L. Inhibition of human neutrophil beta2-intergrin-dependent adherence by hyperbaric oxygen. *Am J Physiol* 1997;272:C770-C777.
26. Buras JA, Stahl GL, Svoboda KK, Reenstra WR. Hyperbaric oxygen downregulates ICAM-1 expression induced by hypoxia and hypoglycemia: the role of NOS. *Am J Physiol*

2000;278:C292-C302.

27. Reitan JA, Kein ND, Thorup S, Corkill G. Hyperbaric oxygen increases survival following carotid ligation in gerbils. *Stroke* 1990;21:119-123.
28. Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, Salord F. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemia stroke. *Stroke* 1995;26:1369-1372.
29. Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, Kao LW, Brizendime EJ, Welch JL, Cordell WH, Almoso RJ. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke results of the hyperbaric oxygen in acute ischemic stroke trial pilot study. *Stroke* 2003;34:571-574.
30. Helms AK, Whelan HT, Torbey MT. Hyperbaric oxygen therapy of cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:417-426.