



· 综 述 ·

产科氧疗应用研究进展

招丽坚 梁旭霞 (广西壮族自治区人民医院产科 530021)

中图分类号: R459.6 文献标识码: A 文章编号: 1009-5187 (2017) 12-398-02

氧疗是指临床上通过增加血氧分压或者血氧饱和度、纠正或缓解缺氧症状的治疗手段。近10年来,随着对孕妇进行氧疗的机制有了进一步认识,以内科治疗为主,氧疗为辅的方式逐渐应用于围产医学领域,在妊娠期高血压、胎儿窘迫、FGR、习惯性流产等病理产科的治疗中,取得了满意的临床效果。氧疗的方式主要包括鼻导管吸氧、面罩吸氧、吸氧头罩、呼吸机吸氧和高压氧舱吸氧等方式。临床上病理产科氧疗方式以高压氧(Hyperbaric oxygen therapy)和常压高浓度氧为主,但目前国内外对孕期氧疗的效果和安全性存在争议^[1-3],本文就产科氧疗应用进行回顾综述。

1 氧疗应用于病理产科的机制

高压氧和常压高浓度氧作用的共同机理是直接增加母体、胎盘和胎儿的血氧分压、血氧含量和组织氧气储备。提高血氧张力,加快血流速度,增加毛细血管的血氧弥散半径,改善微循环,减少血小板凝集,减少酸性代谢产物蓄积,改善子宫的血流供应,改善全身各器官的缺氧状态,从而改善胎盘的供血及功能,大大增加对胎儿的氧及能量供应。

在高于一个大气压的环境里吸入纯氧治疗疾病的过程叫高压氧治疗。高压氧通过提高氧分压,增加血液中物理溶解的氧和扩大组织氧弥散距离发挥作用^[4]。国内外氧疗方式中研究最多的是高压氧治疗。研究表明^[5,6]高压氧治疗子痫前期合并FGR能明显改善胎盘微循环,降低脐动脉血流阻力,纠正了胎儿宫内缺氧,促进胎儿生长。

常压氧疗法也称为常压高浓度吸氧,是在正常气压环境下利用特定的吸氧装置或利用高压氧舱在不加压的状态下,患者带面罩吸入高浓度氧气的治疗方法。在常压氧疗法氧流量达8-10L/min,氧浓度达浓度80%~99%。研究表明母亲应用面罩吸每分钟流量10L的纯氧,可使阴道分娩的胎儿脐静脉血中氧含量增加近30%、剖宫产者增加77%;使胎儿氧分压从2.7kPa提高到3.3kPa。K Simpson等^[3]人通过在第二产程胎儿窘迫高危孕妇给予常压高浓度面罩吸氧也证实了提高胎儿血氧饱和度,维持到氧疗结束半小时,改善了妊娠结局。

2 氧疗的副作用

氧疗作为一种临床治疗方法,也有其副作用。国内外报道的高压氧并发症有气压伤、减压病、肺水肿、肺损伤、急性氧中毒、神经系统毒性及视网膜中央动脉阻塞、近视等。刘朝生等^[7]报道高压氧治疗的副作用以中耳气压伤最多,其次为头晕、恶心、烦躁、呼吸加快等。常压吸氧浓度过高,时间过长,可导致氧中毒,反而加重机体的缺氧,动物实验^[2]表明反复高浓度吸氧对新生小鼠呼吸产生抑制作用。Kun等^[8]研究发现长时暴露于高压氧能引起新生大鼠皮质层发生神经损伤,与N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂的激活和一氧化氮(NO)合酶的生产有关。赵桂秋等^[9]基于兔实验性高压氧研究表明压氧治疗超过1h后,自由基对视网膜的损伤作用开始发生。

2.1 氧中毒机制

氧中毒的诱发因素包括个体差异、精神因素、过度劳累、环境高温、机体代谢率降低等。氧中毒的发生机制目前尚不明确,目前学者多认为与以下因素有关:(1)高浓度氧对组织、器官可有直接毒性作用。当氧分压>0.5-0.6ATA时就有可能发生氧中毒。比如在肺型氧中毒中,起初可有呼吸道纤毛活动受到抑制,呼吸道的防御能力减弱而易致感染,此后肺I型上皮细胞大量破坏,继之II型上皮细胞大量增生,肺间质中出现大量成纤维细胞,肺顺应性减低^[10],使肺弥散功能障碍。(2)高浓度氧诱发氧自由基损伤作用^[11,12]。机体暴露在高分压氧下,体内氧张力增高,氧化代谢增多,机体内产生的氧自由基也增多。氧自由基损伤学说能在分子水平上更详细地解释氧中毒许多损伤现象而尤其受到关

注。(3)氧自由基也可以直接作用于细胞膜上的蛋白质,使蛋白质,包括各种有生物活性的酶的多肽链发生断裂或交联而聚合,个别氨基酸发生变化。膜中磷脂发生过氧化,导致膜的蛋白质、酶和磷脂发生交联、失活、通透性改变,多种功能受到损害,尤其是含有巯基的酶类对高浓度氧的抑制作用敏感。(4)高浓度氧可引起氨基酸递质失衡;(5)氧的高分压和高浓度对机体神经内分泌系统具有双重作用。

2.2 氧中毒临床表现

氧中毒的临床表现主要分为三个类型,肺型氧中毒、脑型氧中毒、眼型氧中毒。肺型氧中毒为临床最为常见的类型。常压氧导致的肺型氧中毒一般发生在氧暴露后数天,而高压氧导致的肺型氧中毒一般在短时间内,如数小时内发生。高压氧通过对肺血管壁平滑肌的直接刺激作用引起血管收缩,并出现毛细血管通透性增加、组织水肿,这种病理反应随着暴露于高分压氧的压力的增加和时间的延长而加重。主要临床表现为鼻黏膜充血、发痒、口干、咽痛、咳嗽、胸骨后疼痛,X线检查可见肺纹理明显增加,进而可见片状阴影。肺活量及肺顺应性下降。脑型氧中毒又称惊厥型氧中毒。长时间高压氧暴露可导致中枢神经系统氧中毒,常表现为惊厥,类似于癫痫大发作。一般情况下惊厥型氧中毒分为前驱期、惊厥期和昏迷期。在前驱期,大多数患者首先出现口唇或面部肌肉颤动及面色苍白,继而可有恶心、出汗、眩晕、流涎、头向后仰,也可出现视力障碍、听觉异常,还可表现为心悸、指(趾)麻木、情绪反常(忧虑和心烦意乱)或欣快感。有时上述氧中毒的前驱症状只表现其中几种,有时会直接进入惊厥期。在严格执行操作规范,避免其诱发因素等前提下,发生的可能性非常小。眼型氧中毒主要表现为视网膜广泛的血管阻塞、成纤维组织浸润、晶体后纤维增生,导致视网膜缺血、剥离及萎缩,视觉细胞破坏,甚至引起失明。视网膜是需氧很高的组织,在视细胞的内段含有很多密集的线粒体,此处进行着复杂的化学变化,需要大量的氧。视细胞外节由许多盘膜重叠而成,它含有较高水平的不饱和脂肪酸,可与羟自由基(OH)反应形成脂质自由基并进一步引发一系列自由基连锁反应,使盘膜、线粒体膜和内质网膜内的脂类受到不可逆损害,其最终产物丙二醛对膜组织产生严重损伤。

2.3 氧疗与早产儿视网膜病

1951年,澳大利亚学者Campbell首次发现不恰当氧疗导致的早产儿严重视网膜病变(retinopathy of prematurity, ROP),这种观点迅速被一系列研究证实。^[13]在妊娠早期胎儿视网膜为无血管组织,至14至16周时视网膜血管才由视盘像周边视网膜延伸,约在36周首先到达鼻侧锯齿缘,40周才抵达颞侧锯齿缘。未发育成熟的视网膜持续暴露在高氧环境下,可抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的正常分泌,使视网膜的血管化过程停滞,部分视网膜缺少正常的血管营养,氧浓度逐渐下降而变得相对缺氧,促使VEGF过度产生,刺激新生血管从视网膜到玻璃体内的异常生长,导致ROP。^[14]在合理运用情况下,氧疗在临床上是一种有效的康复手段,预防氧中毒首先在于严格掌握高压氧治疗的适应证和禁忌证,避免诱发氧中毒的诱因。

3 产科氧疗安全性

随着产科技术的进步和复杂妊娠的增多,更多的病理妊娠及早产儿需要氧疗,ROP的发生率也呈递增趋势。引起ROP的因素颇多,迄今为止国内外众多关于ROP发病因素的报道只有由常压下不当的氧疗^[15](包括给氧浓度、给氧持续时间和给氧方式)而引起的报道,尚未见因高压氧治疗而引起者,主要原因可能是高压氧治疗方式为间歇给



氧,吸氧时间短,间歇时间长,从而对视网膜的损害有限。孕期进行高压氧治疗对胎儿的安全问题一直受到产科医生关注。Naveed H 等^[16]回顾了 2528 例胎龄小于 37 周的早产儿,ROP 发生率为 21.3%。其中大于 32 孕周的早产儿无一例患 ROP,大于 28 孕周的早产儿患 ROP 者程度较轻,无须采用视网膜手术治疗,一般认为大于 32 周的孕妇应用氧疗比较安全。理论上说,即使母体进行高压氧治疗,经过母体及胎盘屏障的保护作用,胎儿血氧分压难以超过达到氧中毒发生的水平。目前没有孕期氧疗对胎儿或婴儿长期影响的大样本数据。有限的孕期高压氧治疗产后新生儿随访 3 月-1 年的研究^[6, 17-19],未发现产后早产儿视网膜病变的发生。至于孕期高压氧治疗对婴儿视力及神经系统发育的远期影响有待于更长期的随访观察。

4 常压高氧疗法在病理产科的应用前景

氧疗是一把双刃剑,但很多学者从基础到临床一直在进行多渠道、多角度的探索,力求通过早期、安全、有效地供氧来满足机体的需要。高压氧需大型设备,操作技术要求高,且安全性能问题不易被孕妇接受等原因,限制其在产科临床的应用。近年来有将氧舱用肺式供氧器用于病房内集中供氧终端的吸氧装置^[20],达到呼气与吸气管道分开,氧气的供给与患者的呼吸同步,增加吸氧时的舒适感,保证高浓度氧的供给。有研究表明常压高浓度氧疗较高压氧更安全,疗效比普通吸氧更显著。潘石蕾^[21]等通过常压高浓度氧和高压氧治疗实验性 FGR 大鼠证明,两种氧疗方法具有相同的疗效,常压高浓度氧可作为一种治疗手段用于 FGR 的治疗。任国平^[22]等在常规药物基础上加用常压高浓度氧治疗 FGR,能够降低胎盘循环阻力,增加新生儿体重及改善新生儿预后,证明常压高浓度氧疗联合药物治疗是治疗 FGR 安全有效的方法。常压高浓度氧疗在产科临床应用领域包括 FGR^[22]、胎儿窘迫^[3]、胎心率失常^[23]、胎盘功能下降及胎儿三尖瓣反流^[24]等疾病,取得一定疗效。虽然目前常压高浓度氧研究报道氧疗用于产科领域效果不错,但氧疗的安全性、剂量、持续时间及频率问题仍有待进一步研究,且常压氧用于胎儿宫内治疗的理论机制及孕期应用对胎儿、新生儿远期是否有影响均不明确,治疗的安全性问题,目前缺乏临床应用的循证医学证据。高压氧和常压氧疗对胎儿的影响仍有待研究。

参考文献

- [1]Cornet A D, Kooter A J, Peters M J L, et al. The potential harm of oxygen therapy in medical emergencies[J]. 2013,17(2):313.
- [2]Lofaso F, Dauger S, Matrot B, et al. Inhibitory effects of repeated hyperoxia on breathing in newborn mice[J]. Eur Respir J,2007,29(1):18-24.
- [3]Simpson K R, James D C. Efficacy of intrauterine resuscitation techniques in improving fetal oxygen status during labor[J]. Obstet Gynecol,2005,105(6):1362-1368.
- [4]Trapp W G. The therapeutic use of high-pressure oxygen[J]. Can Med Assoc J,1963,88:356-359.
- [5]辛芳,索青霞,赵春梅,等.高压氧治疗早发型重度子痫前期对新生儿体重的影响[J].实用预防医学,2012(02):221-222.

[6]王吉云,刘宏健,吴小华,等.高压氧综合治疗对重度子痫前期合并胎儿生长受限患者的疗效分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2007,23(2):113-116.

[7]刘朝生,龙贤亮,周晖.高压氧治疗副作用和并发症的分析[J].医学临床研究,2008,25(7):1311-1312.

[8]Huang K L, Wu J N, Lin H C, et al. Prolonged exposure to hyperbaric oxygen induces neuronal damage in primary rat cortical cultures[J]. Neurosci Lett,2000,293(3):159-162.

[9]赵桂秋,孟岩,王青,等.高压氧治疗后视网膜自由基损伤的实验研究[J].眼科研究,2003(01):24-25.

[10]刘玉琪.常压高氧疗法在危重病中的应用[J].医学综述,2009,15(16):2458-2460.

[11]Cadenas E. Biochemistry of Oxygen Toxicity[J]. Annual Review of Biochemistry,1989,58(1):79-110.

[12]Chen Y R, Zweier J L. Cardiac Mitochondria and Reactive Oxygen Species Generation[J]. Circulation Research,2014,114(3):524-537.

[13]Tin W, Gupta S. Optimum oxygen therapy in preterm babies[J]. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition,2007,92(2):F143-F147.

[14]欧阳丽娟,皮练鸿.早产儿视网膜病变治疗研究进展[J].激光杂志,2015(2):135-138.

[15]谢金祥.早产儿视网膜病变与高压氧治疗[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2004,11(2):126-128.

[16]Naveed Hussain M D J C, Dm. Current Incidence of Retinopathy of Prematurity, 1989-1997[J]. Pediatrics,1999.

[17]肖小敏,王彦林,龙颖,等.高压氧治疗晚发型胎儿生长受限[J].中华围产医学杂志,2003(06):39-42.

[18]凡利俊,周永进,茅红玉.胎儿宫内发育迟缓孕妇经高压氧治疗出生后新生儿 1 年随访结果分析[J].中国优生与遗传杂志,2003(03):78-79.

[19]杨茵,郭海华,石红.高压氧治疗胎儿缺氧的研究[J].海峡预防医学杂志,2000(06):63-64.

[20]牛三元,种晓琴.氧舱供氧器在病房应用中的进一步改进[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2008,15(5):298.

[21]万婷,潘石蕾,何援利,等.高压氧及常压高浓度氧治疗实验性胎儿生长受限大鼠的疗效观察[J].解放军医学杂志,2011(10):1057-1061.

[22]任国平,王保莲,袁社霞,等.常压高浓度氧疗综合治疗胎儿生长受限的疗效分析[J].中国现代药物应用,2016(19):5-7.

[23]王玉新,王鸿,耿丹明,等.胎儿阵发性室上性心动过速的超声诊断及治疗[J].中华医学超声杂志,2009,6(4):718-724.

[24]卢晓欣,王鸿,彭慧平,等.常压氧疗治疗胎儿心功能异常和胎盘功能下降的疗效分析[J].中华物理医学与康复杂志,2005(05):283-285.

(上接第 397 页)

Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2016, 34(28): 3375.

[6]Sacher A G, Paweletz C, Dahlberg S E, et al. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer[J]. JAMA Oncology, 2016, 2(8): 1014.

[7]Valtorta E, Misale S, Sartorebianchi A, et al. KRAS gene amplification in colorectal cancer and impact on response to EGFR-targeted therapy[J]. International Journal of Cancer Journal International Du Cancer, 2013, 133(5): 1259-1265.

[8]Schiavon G, Hrebien S, Garcia-Murillas I, et al. Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer[J]. Science

Translational Medicine, 2015, 7(313): 313ra182.

[9]Diehl F, Schmidt K, Choti M A, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics[J]. Nature Medicine, 2008, 14(9): 985-990.

[10]Sausen M, Phallen J, Adleff V, et al. Clinical implications of genomic alterations in the tumour and circulation of pancreatic cancer patients[J]. Nature Communications, 2015, 6(68): 7686.

[11]Kuhlmann J D, Schwarzenbach H, Wimberger P, et al. LOH at 6q and 10q in fractionated circulating DNA of ovarian cancer patients is predictive for tumor cell spread and overall survival[J]. BMC Cancer, 2012, 12(1): 325.

[12]Nygaard A D, Garm Spindler K L, Pallisgaard N, et al. The prognostic value of KRAS mutated plasma DNA in advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2013, 79(3): 312.