

Research Mechanism of Hyperbaric Oxygen Therapy for Post-stroke Depression

Xing Wang Jiang Zhu*

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

With the increasing incidence of stroke year by year, the incidence of post-stroke depression is also gradually rising, which seriously affects people's physical and mental health. Currently, non-pharmacological treatments for post-stroke depression have received increasing attention from researchers. Studies have found that hyperbaric oxygen, as a non-pharmacological treatment method, has been confirmed to be effective in improving the recovery of stroke-related neurological functions and emotional disorders. However, there are still few relevant studies on the treatment of post-stroke depression with hyperbaric oxygen. This article reviews the mechanism of hyperbaric oxygen treatment for PSD from aspects such as reducing inflammatory responses activated by interleukins and tumor necrosis factors, regulating the levels of monoamine neurotransmitters, regulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and improving the plasticity of hippocampal neurons.

Keywords

Post-stroke depression; Hyperbaric oxygen; Post-stroke mental disorder

高压氧治疗卒中后抑郁研究机制

王星 朱江*

承德医学院附属医院, 中国·河北 承德 067000

摘要

随着脑卒中发病率的逐年上升, 卒中后抑郁的发生率也在逐渐上升, 严重影响人们的身心健康。目前关于卒中后抑郁的非药物治疗得到了越来越多研究学者的关注。研究发现, 高压氧作为一种非药物治疗手段在改善卒中后神经功能的恢复及情绪障碍方面的疗效已经得到证实, 但目前对高压氧治疗卒中后情绪障碍的相关研究尚少, 本文从高压氧治疗降低白细胞介素、肿瘤坏死因子等炎症反应激活, 调节单胺类神经递质水平, 调节下丘脑-垂体-肾上腺轴, 提高海马神经元可塑性等方面对高压氧治疗PSD的机制进行综述。

关键词

卒中后抑郁; 高压氧; 卒中后精神障碍

1 引言

卒中后抑郁 (Post-stroke depression, PSD) 是脑卒中患者最常见的精神并发症, 其发病率约占所有卒中患者的1/3^[1]。PSD主要表现为心境持续低落、消极悲观、兴趣减退, 严重者可能会产生自杀倾向或行为, 对自身、家庭和社会造成极大负担。目前, 临床上尚未形成统一的PSD诊断标准, 这影响其规范治疗方案及疗效评估。因而很有必要深入研究其病理机制^[2]。PSD的发病机制复杂, 具有一定的特殊的

神经生物学机制, 主要涉及神经解剖学、生物学和心理等因素, 这些因素以复杂的方式相互作用。大量研究表明, PSD发病机制主要与神经递质合成减少、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA轴)失调、炎症反应的过度激活、神经发生减少等因素等有关。

高压氧(Hyperbaric oxygen therapy, HBO)作为一种非药物及非侵入性治疗手段, 在许多疾病的临床实践方面取得了令人满意的结果, 在一氧化碳中毒、气性坏疽、减压病、颅脑损伤及脊髓病变等疾病方面的治疗有着显著成效。大量研究表明, HBO治疗能够增加氧气供应、改善脑循环、减少缺血再灌注损伤并减轻不可逆神经损伤的程度^[3]。本文就卒中后抑郁的发生机制及高压氧对其的影响做出综述。

2 卒中后抑郁的发生机制

2.1 神经解剖学因素

目前大量研究表明损伤部位的不同, 发生抑郁的概率

【作者简介】王星(2000-), 女, 中国湖北荆州人, 在读硕士, 从事脑血管病、高压氧研究。

【通讯作者】朱江(1981-), 女, 满族, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事神经系统疾病诊疗及高压氧医学应用, 擅长脑血管病、脊髓损伤等疾病诊疗研究。

存在差异。然而卒中后抑郁是否与病灶的偏侧化有关,存在长期争议。大多数研究认为左侧大脑半球,尤其是左额叶和左侧基底节脑梗死患者相对于右侧大脑半球患者卒中后抑郁发生率高,其中主要累及左额叶背外侧患者发生率更高。这可能与5-羟色胺能神经纤维、去甲肾上腺神经下能神经纤维位于脑干核,其轴突可通过丘脑、基底节投射到额叶皮层有关,这些部位出现病变会影响信号传递,引发去甲肾上腺素能通路及5-羟色胺能神经元通路障碍,阻断了神经递质向皮层的轴突传递,从而导致两种递质水平降低而引起抑郁^[4]。但近年来也有大量的文献认为,左侧或者右侧病变,抑郁的发生风险无明显差异^[5]。此外,病变体积增加、脑萎缩、无症状性脑梗死以及脑白质退变等都可能增加PSD的发生风险。

2.2 生物学因素

2.2.1 神经递质假说

目前,关于PSD发病机制的学说中,单胺类神经递质系统失衡假说获得了最广泛的认可^[6]。该假说指出,PSD形成的主要原因在于去甲肾上腺素(NE)与5-羟色胺(5-HT)水平不足。在大脑中,情感调节涉及多个关键神经结构,主要有前扣带回以及海马回、下丘脑、等,其中杏仁核、前额叶为关键。研究发现这些脑区通过调控NE与5-HT的释放,实现神经递质的调节功能^[7]。这一调节过程主要通过纹状体-苍白球-丘脑-皮质通路实现,该通路负责将神经递质从脑干传送至大脑皮质。当脑部受损时,此通路的功能可能受到影响,导致神经递质无法有效传送至大脑皮质,进而诱发抑郁症状^[8]。5-HT浓度的减少会导致患者情绪低落、自信心减弱等临床表现;同样,NE浓度的降低也会削弱情感和认知活动的调节能力^[9]。

2.2.2 调节下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)作为机体应对压力应激的核心机制,同时也是调节情绪的神经内分泌网络的关键组成部分。其中,海马扮演着HPA轴负反馈调节的关键角色,而下丘脑则被视为HPA轴的高级整合中心^[10]。该轴由下丘脑室旁核(PVN)、垂体以及肾上腺皮质构成,是维系机体内环境稳态与应激反应系统平衡的重要神经内分泌结构,它作为桥梁连接着外周器官与中枢神经系统(CNS)。在下丘脑这一HPA轴的核心组成部分中,其不仅是压力应激过程中的主要调控者,负责中枢神经系统的内分泌功能调控,还充当着中枢神经系统与外周器官间信息交换的主要枢纽^[11]。海马内富含糖皮质激素受体,因而皮质醇浓度增加会损伤海马及蓝斑,从而使得抑郁患者出现一系列症状,如认知障碍、失眠等症状。相关实验研究表明,抑郁症患者的双侧海马体积和健康者相比有所减小,而垂体的体积增大。这种结构变化可能增强HPA轴对多种刺激的敏感性,进而诱发HPA轴功能亢进。同时,高水平的皮质醇也会选择性地损伤海马,进一步加剧HPA轴的功能亢进状态。值得注

意的是,海马不仅易受HPA轴功能亢进的影响,同时也具备抑制HPA轴活性的能力,并参与该轴应急反应的负性调节。因此,当前研究普遍认为,海马的损伤与HPA轴的功能亢进之间存在着互为因果的复杂关系^[12]。

2.2.3 影响海马神经元可塑性

海马的结构包括海马回与齿状回,相关研究发现,这两种结构对神经元可塑性、学习记忆能力方面认知机能具有至关重要的影响。具体而言,海马回涵盖了CA1至CA4四个区域,主要组成为锥体细胞,而齿状回大部分是颗粒细胞所构成。传统观点认为中枢系统中神经元无法再生,新的研究发现这种观点并不正确。如海马齿状回可终生再生^[13]。研究学者的实验结果显示,长期暴露于慢性且不可预见的刺激之下,会导致大鼠海马区的神经发生减少。在经历短期刺激后,该区域的神经基本上恢复正常再生能力;不过在长期持续刺激条件下,海马区的神经发生受到显著的影响,进而导致抑郁症。在治疗抑郁时可选择多种治疗方法,一些抗抑郁药物,例如SSRIs抑制剂、三环类药物、单胺调节剂以及新型抗抑郁药物噻奈普汀(商品名为达力朗,已在国内上市),甚至包括电惊厥疗法,均被证实能够通过促进齿状回的神经发生来达到治疗效果^[14]。

2.2.4 激活炎症反应

中枢神经系统内的星形胶质细胞与小胶质细胞具有诱导细胞因子生成的能力,这些细胞因子主要是白介素(IL)、肿瘤坏死细胞因子(TNF)以及干扰素(IFN)等。在机体遭遇炎症反应时,会触发相关炎症细胞因子的表达上调,进而导致5-HT的含量减少乃至枯竭。值得注意的是,抑郁症患者的血清中炎症细胞因子水平呈现升高态势^[15]。炎症反应可对单胺类神经递质的分泌产生明显影响,同时还可促进神经胶质细胞活化,进而导致抑郁^[16]。一些研究学者的实验发现,抑郁患者的促炎细胞因子(如IL-1、IL-6、TNF- α 、TNF- β 、)显著升高,这些细胞因子能够直接影响对情绪调节至关重要的大脑区域,可能导致抑郁症状的表现^[17]。

2.3 心理因素

心理学上的反应性机制理论,为PSD(脑卒中后抑郁)的发病机制提供了一种视角。该理论主张,PSD的发生是生理状态、家庭背景以及社会环境等多重因素交织影响的结果,导致病后出现生理与心理的双重失衡。众所周知,脑卒中事件往往突如其来,令患者毫无防备,且常伴有不同程度的神经功能损害,诸如肢体活动受限、语言沟通障碍等后遗症。面对家庭角色与社会身份的快速转变,患者常感到难以调适,进而滋生诸如沉重感、无用认知及绝望情绪等负面心理状态。这些情绪因素,在一定程度上,可诱发脑卒中患者出现自卑情绪、性格固执、社交孤立、情绪烦躁、焦虑不安、心境低落及欲望缺失等一系列抑郁症状^[18]。

3 高压氧的临床应用

高压氧疗法作为一种治疗手段,其特点在于,让患者在氧分压大于 0.1 MPa 的高压舱内吸入 100% 氧气,从而实现治疗效果。当前,该疗法普遍采用的治疗压力范围介于 2 至 2.5 个大气压之间,且通常不会超过 2.5 个大气压的上限^[19]。高压氧疗法被视为一种相对安全的治疗方式,能强化人体对抗疾病、缓解病痛的能力。在治疗多种疾病方面都被应用,如心肌缺血、神经障碍、创伤、炎症康复等,对大部分患者都可取得良好显著疗效。近年来,研究人员研究了 HBOT 治疗神经和精神疾病的潜力,例如在创伤性脑损伤(TBI)、创伤后应激障碍(PTSD)、脑震荡后综合征(PCS)、重度抑郁症(MDD)和中风后抑郁症(PSD)等^[20]。目前药物治疗仍是 PSD 治疗的首选方法,其有效率约 60%~80%^[21]。但研究发现高压氧治疗联合抗抑郁药对患者情绪的恢复疗效明显高于单纯抗抑郁药物治疗^{[22][23]}。高压氧治疗对于由各类体力活动,包括剧烈运动、训练、内环境失衡等都可有效的治疗,其属于一种适用性强且高效的康复手段,在运动医学领域内展现出了广阔的应用前景^[24]。然而,高压氧治疗亦伴随一系列潜在的不良反应,这些不良反应通常涵盖中枢神经系统毒性、肺部及中耳的气动性损伤,以及较为罕见的视网膜病变、视力屈光变化及幽闭恐惧症等^[25]。

4 高压氧治疗卒中后抑郁机制

高压氧能调节网状激活系统兴奋 HPA 轴,增加 NE、DA 等神经递质水平,改善抑郁症状;高压氧能提升局部血流量,增加氧分压,一定程度上延缓海马的萎缩、促进海马神经元再生,进而改善抑郁^[26]。由于氧舱富含氧气的环境,不利于厌氧菌的生长,此外,当氧气含量充足时,过氧化物增加,能增强白细胞的杀菌作用,能一定程度上减少促炎细胞因子的产生^[27]。高压氧疗法对脑卒中康复期患者有显著效果,因而被广泛应用。高压氧治疗 PSD 的机制主要如下:(1) 高压氧可促进组织供氧,改善脑组织代谢,促进有害物质的排出,为脑损伤修复提供支持^[28];(2) 高压氧可抑制缺氧引发的氧自由基,且可促进超氧歧化酶的合成,降低了氧自由基的生成以及对神经结构的破坏^[29];(3) 此外其还可促使正常脑组织血管收缩,这对预防脑水肿有重要意义,为缺血区的脑组织恢复提供支持^[30];(4) 高压氧还可提高脑代谢酶的活性,对 ATP 合成可起到支持作用,同时还可缓解无氧代谢导致的酸中毒,稳定脑内代谢,对脑细胞有一定保护效果,从而改善了脑功能^{[31][32]}。一项基于高压氧治疗前后 PSD 患者的病例对照研究发现,高压氧治疗组相较于对照组 PSD 病人的汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分下降,这提示高压氧可改善患者的抑郁情绪,高压氧治疗后患者的美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分下降、Barthel 生活能力指数(BI)评分升高,这表明高压氧治疗可促进神经功能的恢复、提高

患者的生活能力水平^[33]。

5 小结

脑卒中后抑郁是临床上普遍存在且又容易被忽视并发症,严重影响脑卒中神经功能的康复锻炼及影响患者本人的生活状态,具有较高的自杀率及死亡率,因此对脑卒中抑郁的早期干预及早期治疗尤为重要。高压氧治疗相较于普通抗抑郁药物具有,高压氧作为相对安全且有效的非侵入性治疗,不良反应相对较少,在许多领域取得显著疗效,但目前高压氧治疗在改善脑卒中后情绪障碍的相关性研究仍较少,尚不能完全明确其机制,且大多作为疾病的辅助治疗手段,仍需要联合相关药物使用,而且对吸氧模式及压力的设定也需要进一步的研究。因此在未来的研究和治疗中,很有必要结合高压氧的机理,明确其对人体神经元、神经原回路和大脑网络的影响,在大量实验数据分析基础上明确其治疗神经类疾病的新靶点,为此类患者的治疗提供支持和依据。

参考文献

- [1] Tsiakiri A, Plakias S, Vlotinou P, Terzoudi A, Serdari A, Tsiptsios D, Karakitsiou G, Psatha E, Kitmeridou S, Karavasilis E, Aggelousis N, Vadikolias K, Christidi F. Predictive Markers of Post-Stroke Cognitive Recovery and Depression in Ischemic Stroke Patients: A 6-Month Longitudinal Study. *Eur J Investig Health Psychol Educ*. 2024 Dec 11;14(12):3056-3072. doi: 10.3390/ejihpe14120200. PMID: 39727508; PMCID: PMC11675357.
- [2] 齐士魁;高静;余明月;聂晨晨;冯晓东;脑卒中后抑郁发病机制的研究进展[J].卒中与神经疾病,2022,(05):87-90.
- [3] Ding Z, Tong WC, Lu XX, Peng HP. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: a review. *Interv Neurol*. 2014 Aug;2(4):201-11. doi: 10.1159/000362677. PMID: 25337089; PMCID: PMC4188156.
- [4] Zhan Q, Kong F. Mechanisms associated with post-stroke depression and pharmacologic therapy. *Front Neurol*. 2023 Nov 2;14:1274709. doi: 10.3389/fneur.2023.1274709. PMID: 38020612; PMCID: PMC10651767.
- [5] HomJ,ReitanRM Generalized cognitive function after stroke J -Clin-Exp-Neuropsychol,1990,12:644-653
- [6] Liang F, Xu Q, Jiang M, Feng R, Jiang S, Yuan B, Xu S, Wu T, Wang F, Huang JH. Emotion Induced Monoamine Neuromodulator Release Affects Functional Neurological Disorders. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Feb 15;9:633048. doi: 10.3389/fcell.2021.633048. PMID: 33659255; PMCID: PMC7917220.
- [7] KANDEL ER,SCHWARTZ JH,JESSELL TM,et al.Principles of neural science[M].McG raw-Hill Medical,2014:148-337.
- [8] Feng C, Fang M, Liu XY. The neurobiological pathogenesis of poststroke depression. *ScientificWorldJournal*. 2014 Mar 4;2014:521349. doi: 10.1155/2014/521349. PMID: 24744682; PMCID: PMC3973123.

- [9] GHKA-SCHMID F,BOGOUSLAVSKY J.Affective disorders following stroke[J].Eur Neurol,1997,38(2):75-81.
- [10] 徐水婷,胡玉英;HPA轴及海马BDNF与抑郁症的相关性及柴胡经典方治疗研究进展[J].实用中医内科杂志,2024,(01):32-35. DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20222067
- [11] Zhou L, Wang T, Yu Y, Li M, Sun X, Song W, Wang Y, Zhang C, Fu F. The etiology of poststroke-depression: a hypothesis involving HPA axis. Biomed Pharmacother. 2022 Jul;151:113146. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113146. Epub 2022 May 26. PMID: 35643064.
- [12] 李喆,孙学礼.下丘脑-垂体-肾上腺轴与抑郁症的相关性[J].中国临床康复,2006,(42):130-133.
- [13] 牟君,谢鹏.海马神经发生障碍——抑郁症发病机制的新观念[J].第三军医大学学报,2006,(11):1264-1266.
- [14] Dranovsky A, Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. Biol Psychiatry. 2006 Jun 15;59(12):1136-43. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.082. PMID: 16797263; PMCID: PMC7537828.
- [15] Zhan Q, Kong F. Mechanisms associated with post-stroke depression and pharmacologic therapy. Front Neurol. 2023 Nov 2;14:1274709. doi: 10.3389/fneur.2023.1274709. PMID: 38020612; PMCID: PMC10651767.
- [16] Ogłodek E. Changes in the Serum Levels of Cytokines: IL-1 β , IL-4, IL-8 and IL-10 in Depression with and without Posttraumatic Stress Disorder. Brain Sci. 2022 Mar 14;12(3):387. doi: 10.3390/brainsci12030387. PMID: 35326343; PMCID: PMC8946076.
- [17] Feng X, Ma X, Li J, Zhou Q, Liu Y, Song J, Liu J, Situ Q, Wang L, Zhang J, Lin F. Inflammatory Pathogenesis of Post-stroke Depression. Aging Dis. 2024 Feb 9;16(1):209–38. doi: 10.14336/AD.2024.0203. Epub ahead of print. PMID: 38377025; PMCID: PMC11745428.
- [18] 郑培,薛蓉.脑卒中患者并发抑郁的临床研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2017,44(04):420-423.DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.04.018.
- [19] 丁新华,尤春景.高压氧治疗的临床应用[J].中华物理医学与康复杂志,2006,(09):644-646.
- [20] Bin-Alamer O, Abou-Al-Shaar H, Efrati S, Hadanny A, Beckman RL, Elamir M, Sussman E, Maroon JC. Hyperbaric oxygen therapy as a neuromodulatory technique: a review of the recent evidence. Front Neurol. 2024 Oct 9;15:1450134. doi: 10.3389/fneur.2024.1450134. PMID: 39445195; PMCID: PMC11496187.
- [21] 刘喜艳,甄微,张钦聪,等.脑卒中后抑郁治疗与预防[J].中国老年学杂志,2018,38(04):1010-1014.
- [22] Mi K, Guo Q, Xu BY, Wang M, Bi H. Efficacy of hyperbaric oxygen combined with escitalopram in depression and its effect on cognitive function. Pak J Med Sci. 2021 Jul-Aug;37(4):1054-1057. doi: 10.12669/pjms.37.4.3993. PMID: 34290782; PMCID: PMC8281171.
- [23] Yan D, Shan J, Ze Y, Xiao-Yan Z, Xiao-Hua H. The effects of combined hyperbaric oxygen therapy on patients with post-stroke depression. J Phys Ther Sci. 2015 May;27(5):1295-7. doi: 10.1589/jpts.27.1295. Epub 2015 May 26. PMID: 26157204; PMCID: PMC4483382.
- [24] 李宁.高压氧治疗学在临床治疗中的地位与展望[J].重庆医学,2004,(03):321-323.
- [25] Zhai WW, Sun L, Yu ZQ, Chen G. Hyperbaric oxygen therapy in experimental and clinical stroke. Med Gas Res. (2016) 6:111–8. 10.4103/2045-9912.184721.
- [26] 邓晓辉,王建飞,孙翔,王晓柯.高压氧对颅脑创伤患者焦虑、抑郁的效果[J].国际精神病学杂志.2022, 49 (4) : 682-684.
- [27] 林高藏,刘晨沁,乐航宇,等.高压氧疗法及应用研究现状[J].中国医疗器械杂志.2022, 46 (03) : 302-306.
- [28] 李文,张为,胡才友,等.高压氧对卒中后抑郁患者5-HT及NE的影响[J].广西医学,2013,35(06):688-691.
- [29] 姜海华,郑逸华,周爱新,等.高压氧结合中医及康复治疗老年脑卒中后抑郁疗效观察[J].中华中医药学刊,2013,31(03):610-612. DOI:10.13193/j.archtem.2013.03.164.jianghh.087.
- [30] 杨琳,陈立早,汤守珍.补阳还五汤加味结合高压氧治疗脑卒中后抑郁疗效观察[J].中西医结合心血管病电子杂志,2014(2):100-101,102.
- [31] 吴磊,许辉,程晓玲.奥拉西坦联合高压氧治疗急性期脑卒中后抑郁的临床疗效[J].实用临床医药杂志,2015,19(17):110-111.
- [32] 胡晓华,董燕,荆山,等.高压氧联合氟西汀治疗脑卒中后抑郁的临床疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2014,36(06):455-457.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.06.014..
- [33] 黄炫霖;李文;秦蕙;余学婕;徐鸿;.高压氧治疗对脑卒中后抑郁临床疗效观察及对患者神经功能的影响[J].国际精神病学杂志,2018,(01):138-140+144.DOI:10.13479/j.cnki.jip.2018.01.040