

卒中急性期常压氧治疗有效性和安全性的系统评价

张在行 杜敢琴 赵宛玉

471003 洛阳, 河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院神经内科

通信作者: 杜敢琴, Email: dgq99@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.12.005

【摘要】 目的 系统评价卒中急性期常压氧治疗的有效性和安全性。方法 计算机检索 CNKI、万方、维普、CBM、Medline、EMBASE、Cochrane Library 等中英文数据库, 全面收集卒中急性期常压氧治疗的随机对照试验(RCT), 检索时限均为建库至 2018 年 5 月 1 日。采用改良 Jadad 量表, 由两位研究者共同评价所纳入研究的质量, 并采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共有 4 项研究符合纳入标准, 纳入了 8 905 例卒中患者(试验组 5 808 例, 对照组 3 097 例)。荟萃分析表明, 急性卒中的常压氧治疗与良好功能预后(mRS 评分: 0~2 分) 无关($RR=0.98$, $95\%CI=0.94\sim 1.03$, $P=0.46$)。安全性方面, 急性卒中的常压氧治疗与死亡风险无关($RR=1.03$, $95\%CI=0.91\sim 1.16$, $P=0.67$)。结论 卒中急性期常压氧治疗未明显改善卒中长期预后, 包括缺血性和出血性卒中。然而, 卒中急性期氧气治疗的潜在益处不能被排除。

【关键词】 卒中; 常压氧; Meta 分析

Systemically assess of the efficacy and safety of normobaric oxygen therapy in acute stroke

Zhang Zaihang, Du Ganqin, Zhao Wanyu

Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Corresponding author: Du Ganqin, Email: dgq99@163.com

【Abstract】 Objective To assess the efficacy and safety of normobaric oxygen therapy (NBOT) in acute stroke by means of a systemically assess. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) about normobaric oxygen therapy in acute stroke were searched from CNKI, Wanfang, VIP, CBM, Medline, EMBASE, Cochrane Library and other database in Chinese and English, and the time limitation was from the inception to May 1st, 2018. Two reviewers independently screened the quality of literature by Modified Jadad scale. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3. **Results** A total of four studies included 8 905 stroke patients (5 808 patients in the trial group and 3 097 in the control group) were eligible and abstracted. Pooled analysis demonstrated that normobaric oxygen therapy in acute stroke was not associated with favorable functional outcomes (modified Ranking Scale: 0-2) ($RR=0.98$, $95\%CI=0.94-1.03$, $P=0.46$). With respect to safety outcomes, normobaric oxygen therapy in acute stroke was not associated with the risk of death ($RR=1.03$, $95\%CI=0.91-1.16$, $P=0.67$). **Conclusions** This systemically assess does not support the NBOT improve long time outcome of the patients with either ischemic or hemorrhagic stroke. However, the possible benefits of earlier time window NBOT cannot be ruled out.

【Key words】 Stroke; Oxygen inhalation therapy; Meta-analysis

卒中是世界范围内导致人类死亡和严重长期残疾的主要原因^[1], 给家庭和社会带来巨大负担。卒中后缺氧常见, 可影响多达 63% 的患者^[2-5], 并且与卒中后神经功能恶化和较高死亡率之间有明显的关联^[5-7]。研究显示, 卒中急性期的氧气治疗可通过增加损伤组织氧合、开启有氧通路、挽救缺血半暗带神经元而改善卒中患者的临床预后^[8-10]。相反, 有基础实验^[11-12]和临床研究^[13-16]表明, 氧气增强脂质过氧化和氧化应激反应, 导致动物模型和患者

较高的死亡率和残疾率。根据吸入的氧气压力(\geq 大气压力, 1 ATM=101.325 kPa), 氧气干预可分为两类: 常压氧气(normobaric oxygen, NBO)和高压氧气(hyperbaric oxygen, HBO)^[17]。相比 HBO 而言, NBO 方便、安全、易于获取, 并且能在卒中后短时间内获取^[17-18]。然而, NBO 对卒中患者的疗效和安全性尚存在争议^[19-20]。本文全面收集了卒中急性期 NBO 治疗的文献, 按 Cochrane 系统评价方法, 对卒中急性期 NBO 应用的有效性和安全性进行了系统评价,

以期为其临床应用和进一步研究提供依据。

一、资料与方法

1. 纳入与排除标准: 纳入标准: (1) 研究类型: 随机对照试验(RCT), 无论是否实施分配隐藏, 无论是否采用盲法。(2) 研究对象: 卒中患者, 无性别、种族、语种、病情严重程度等限制。(3) 干预措施: 试验组: NBO+ 常规治疗; 对照组: 无NBO的常规治疗。(4) 结局指标: 代表长期预后主要有效性结果的改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分(0~2分视为预后良好), 其他代表有效性的评分量表; 代表长期预后安全性结果的死亡率等。排除标准: (1) Jadad评分<4分的研究; (2) 重复发表或资料、数据不全的文献; (3) 会议论文摘要。

2. 检索策略: 计算机检索CNKI、万方、维普、CBM、Medline、EMBASE、Cochrane Library等中英文数据库, 中文检索词: 卒中、脑梗死、脑出血、常压氧, 英文检索词: stroke、brain ischemic、brain infarction、cerebral hemorrhage、intracranial hemorrhage、hypertensive、oxygen inhalation therapy、normobaric oxygen、oxygen administration、normobaric hyperoxia、oxygen supplementation。

3. 文献筛选及数据收集: 涉及资料以表格形式提取相关信息, 包括研究的基本资料(作者、发表时间、研究地域等)、患者一般情况(性别、年龄等)、试验设计、干预措施(氧流量、疗程等)、结局指标及随访时间等内容。为确保准确性, 数据收集和分析由两位研究者独立完成并互相核对, 如有分歧, 通过讨论解决或由第三位研究者进行判断; 数据缺失的研究, 通过电话或电子邮件联系作者获取相关信息。

4. 文献质量: 采用改良的Jadad量表对纳入标准的文献进行评分, 评分内容包括: (1) 随机序列的产生; (2) 分配隐藏; (3) 盲法; (4) 失访与退出。总分7分, 1~3分视为低质量, 4~7分视为高质量。

5. 统计学方法: 应用Cochrane协作网Revman 5.3软件对收集的信息进行统计分析。计数资料用相对危险度(RR), 计量资料用均数差(MD), 两者都计算95%可信区间(95%CI)。对各研究进行异质性分析, 当 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50%$ 时认为研究间异质性较小, 采用固定效应模型对其进行合并效应检验; 当 $P \leq 0.1$ 且 $I^2 \geq 50%$ 时认为异质性较大, 应用随机效应模型合并效应量。若异质性过于明显, 则需进一步分析异质性原因和来源, 必要时进行亚组分析、敏感性分析。

二、结果

1. 纳入研究基本信息: 初步检索到相关文献

1 553篇, 严格按照纳入和排除标准, 通过阅读文题和摘要, 排除内容重复、普通综述、病例报告等研究, 筛选出10个研究, 进一步阅读全文, 排除数据不完整以及不符合纳入标准的6篇文献, 最终仅纳入4个RCT, 全部为英文文献(图1)。每项试验中研究组之间的基线特征均衡。用于NBO分析的有4项试验, 3项主要在欧洲进行, 1项在亚洲国家进行。纳入试验的样本量范围为51~8 003例。1项研究是准随机对照试验(QRCT), 3项是RCT。4项研究中, 共有8 905例患者(试验组5 808例, 对照组3 097例)被纳入荟萃分析。3项研究报告了主要疗效结果。所有研究均报告了主要安全性结果和次要疗效结果。4项研究中, Roffe等^[14]发现在卒中急性期预防性使用低流量氧气, 并未减少卒中患者3个月内死亡或致残率。Mazdeh等^[21]认为急性卒中12 h内使用面罩给予常压氧治疗, 可以改善缺血性或出血性卒中患者的长期预后。Ali等^[22]报道, 试验组和对照组相比, 不增加6个月时死亡风险; 其有效性虽然没有统计学意义, 但结果为氧气治疗的试验组偏高。Rønning等^[13]研究提出不应经常给轻度或中度卒中的非低氧性卒中患者补充氧气。

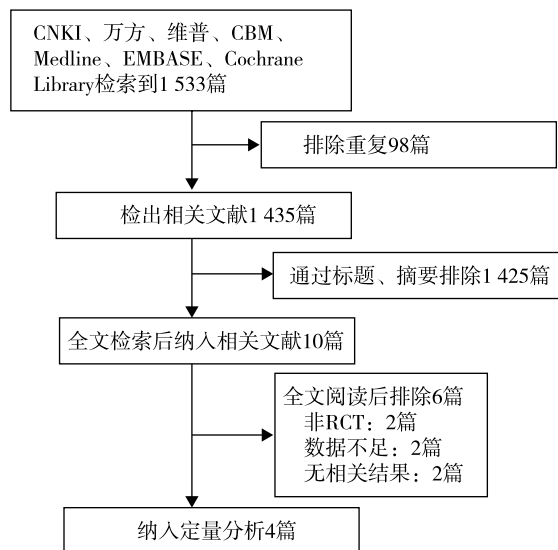


图1 文献筛选流程及结果

2. 纳入研究的基本特征和质量评价: 纳入研究的基本特征见表1, 研究质量评分见表2。

3. Meta分析结果: (1) 有效性分析: 3个研究报告了主要有效性结果, Meta分析异质性检验提示无明显异质性, 故采用固定效应模型进行分析, 结果显示卒中急性期常压氧治疗对改善卒中患者长期预后试验组不优于对照组(mRS评分0~2分, RR=0.98,

95%CI=0.94 ~ 1.03, P=0.46), 见图 2。(2) 安全性分析: 4 个研究报告了主要安全性结果, Meta 分析异质性检验提示无明显异质性, 故采用固定效应模型进行分析, 结果显示卒中急性期常压氧治疗不降低长期(≥ 3 个月) 死亡率(RR=1.03, 95%CI=0.91 ~ 1.16, P=0.67), 见图 2。由于文献量较少, 未作漏斗图分析比较发表偏倚。

讨论 近几十年, 针对脑卒中后神经细胞损伤的保护剂受到人们的关注, 而氧气吸入作为一种非药物、非侵入性治疗方法受到人们的青睐。吸氧治疗利用生理学原理, 增加吸入氧浓度和(或)分压, 使肺泡和血浆中氧分压呈线性增加; 旨在增加缺血组织的氧供应, 并减少不可逆组织损伤的程度^[23]。研究表明 NBO 可以在不增加组织氧分压(PtO₂) 水平的情况下减少氧化应激引起的损伤, 这可能比 HBO 更有益于卒中患者^[17, 24]。此外, NBO 有可能延长溶栓时间窗口, 降低出血率, 并减轻继发性脑损伤^[25]。NBO 可能是急性卒中的一种安全、方便和有前景的辅助治疗策略。这项系统评价, 旨在评估 NBO 在卒中患者中的有效性和安全性。定量分析发现, 没有令人信服的证据证明 NBO 可改善急性卒中患者的远期疗效。

一些研究表明, NBO 可以改善卒中患者的长期预后。Mazdeh 等^[21] 发现试验组在治疗 6 个月后获得了更好的结果(低 mRS 评分), 并且试验组低 mRS 评分与对照组之间的差异有统计学意义。该研究纳

入患者开始氧疗时间较其他研究更早, 且采用面罩吸氧(其他纳入研究均采用鼻导管吸氧); 纳入患者病情较重, 更有可能从吸氧中获益^[13]。故认为, 一些潜在的保护机制可能是 NBO 影响临床结果的原因。首先, 氧疗可降低颅内压, 有利于脑水肿的治疗^[17, 26-27]。其次, 它可能会稳定血脑屏障^[28-30]。第三, 氧疗可能会通过增加受损组织氧合作用将葡萄糖代谢从厌氧途径转换为有氧途径, 并保护神经元免于死亡^[8-10]。

另一方面, 一些研究表明, 作为常规治疗的氧气补充似乎对卒中患者没有益处, 甚至可能是有害的。Rønning 等^[13] 研究结果显示, NBO 治疗不改善卒中患者 7 个月损伤评分和残疾评分, 不改善其 1 年生存率。该研究中的亚组分析表明 NBO 治疗可能对轻度卒中患者造成伤害, 可能是因为缺血后再灌注期间形成氧自由基所致。

其他研究未能发现 NBO 治疗与卒中患者的较好结果之间存在关联。Ali 等^[22] 报道, NBO 治疗对卒中患者是安全的, 对预后有较好影响, 虽然幅度很小、没有统计学意义。Roffe 等^[14] 研究结果表明, 无论是连续 3 d, 还是仅在夜间(22 点到次日 8 点, 连续 3 d, 共 30 h) 给予常规预防性低剂量(具体见该研究基本特征) 氧疗, 3 个月时死亡率或致残率均未降低。然而, 他们认为早期应用高流量氧可能有助于延缓缺血性半暗带神经元的死亡, 为神经保护或血

表 1 纳入研究的基本特征

作者	国家	年份	研究类型	研究人群	样本量(例, 年龄(岁, 试验组/对照		男性(% , 试验组/对照组)	治疗方案		主要结局指标	随访时间
					试验组/对照组)	试验组/对照组)		试验组措施	对照组措施		
Rønning ^[13]	挪威	1999	QRCT	发病 24 h 内卒中患者	292/258	76.7 ± 7/ 76.1 ± 8	56.8/48.9	通过鼻导管以 3 L/min 流量吸氧 24 h+ 标准治疗	标准治疗	死亡率, BI	7 个月, 1 年
Ali ^[22]	英国	2014	RCT	发病 24 h 内卒中患者	155/146	73 ± 12/ 71 ± 12	44/51	通过鼻导管以 2~3 L/min 流量吸氧 72 h+ 标准治疗	标准治疗	mRS 评分, 死亡率	6 个月
Mazdeh ^[21]	伊朗	2015	RCT	发病 12 h 内严重卒中患者	26/25	(40 ~ 70)/ (40 ~ 70)	53.8/56	通过面罩以 7.25 L/min 流量吸氧 12 h+ 标准治疗	标准治疗	mRS 评分, 死亡率, BI	6 个月
Roffe ^[14]	英国	2017	RCT	发病 24 h 内卒中患者	5 335/2 668	72 ± 13/ 72 ± 13	55/55	通过鼻导管以 2~3 L/min 流量吸氧 72 h+ 标准治疗	标准治疗	mRS 评分, 死亡率	3 个月

注: mRS 为改良 Rankin 量表; BI 为 Barthel 指数

表 2 纳入研究质量评价(分)

纳入研究(年份)	随机序列的产生	分配隐藏	盲法	撤出与退出	改良 Jadad 评分
Rønning 等(1999) ^[13]	1	0	2	1	4
Ali 等(2014) ^[22]	2	2	2	1	7
Mazdeh 等(2015) ^[21]	1	1	1	1	4
Roffe 等(2017) ^[14]	2	2	2	1	7

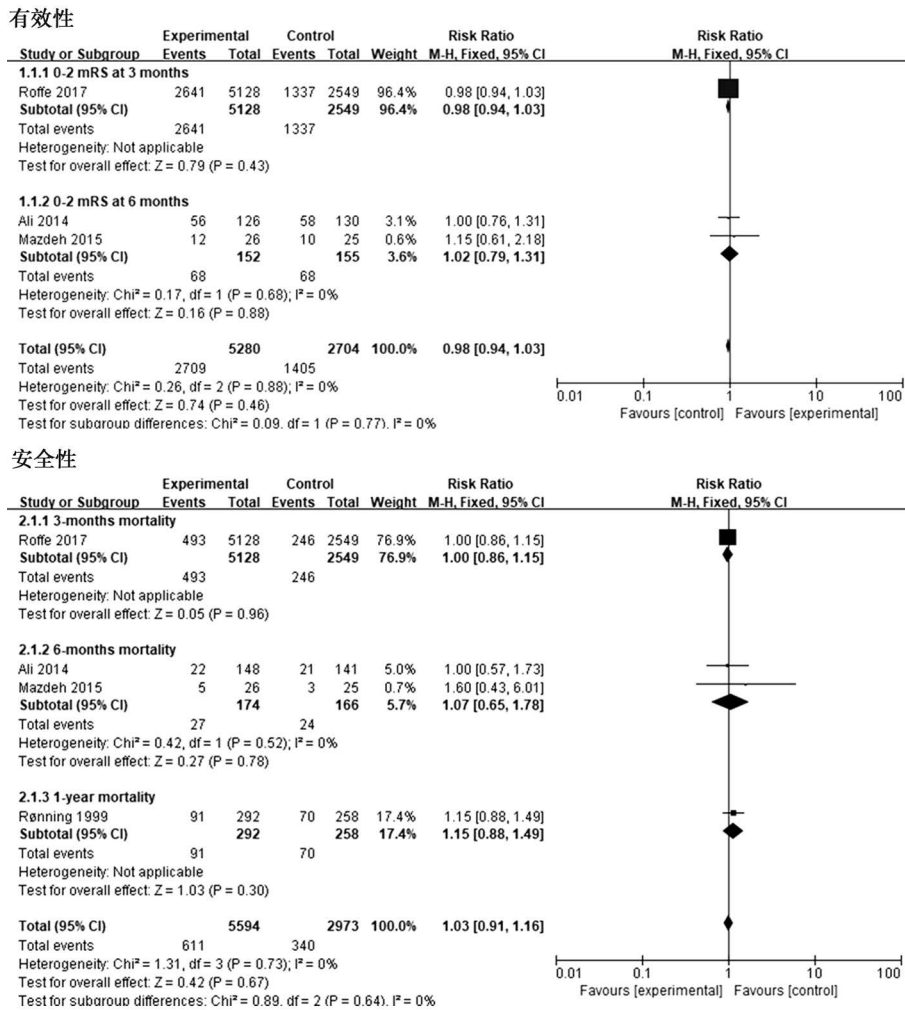


图2 试验组与对照组治疗急性卒中有效性和安全性的 Meta 分析森林图

栓溶解提供更广泛的时间窗口,并将在PROOF试验中进行测试。

NBO使用过程中设计和设备的不一致,以及纳入人群的异质性,可能导致不同的临床结果。使用面罩进行NBO治疗,可能是一种有效的辅助治疗手段。

我们的研究存在一些局限性。一是随访时间的异质性;二是仅纳入4项研究,这可能会降低研究得出证据的质量。此外,所有纳入研究均为18岁以上卒中患者,这使我们无法分析NBO对儿童和青少年卒中的有效性和安全性。

总之,我们的荟萃分析表明,NBO不能改善卒中患者的临床结果。然而,NBO的潜在益处不能排除,进一步设计早期NBO与溶栓联合应用的高质量临床研究来验证其可能益处是必要的。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思设计为张在行、杜敢琴、赵宛玉,资料收集、资料整理为张在行、赵宛玉,论文撰写为张在行,论文修订、审校为杜敢琴

参 考 文 献

- [1] Lindsay P, Furie KL, Davis SM, et al. World Stroke Organization global stroke services guidelines and action plan[J]. Int J Stroke, 2014, 9 Suppl A100: 4-13. DOI: 10.1111/ij.s.12371.
- [2] Sulter G, Elting JW, Stewart R, et al. Continuous pulse oximetry in acute hemiparetic stroke[J]. J Neurol Sci, 2000, 179(S 1-2): 65-69. DOI: 10.1016/S0022-510X(00)00378-6.
- [3] Roffe C, Sills S, Halim M, et al. Unexpected nocturnal hypoxia in patients with acute stroke[J]. Stroke, 2003, 34(11): 2641-2645. DOI: 10.1161/01.STR.0000095188.65567.4F.
- [4] Silva Y, Puigdemont M, Castellanos M, et al. Semi-intensive monitoring in acute stroke and long-term outcome[J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 19(1): 23-30. DOI: 10.1159/000081908.
- [5] Rowat AM, Dennis MS, Wardlaw JM. Hypoxaemia in acute stroke is frequent and worsens outcome[J]. Cerebrovasc Dis, 2006, 21(3): 166-172. DOI: 10.1159/000090528.
- [6] Bravata DM, Wells CK, Lo AC, et al. Processes of care associated with acute stroke outcomes[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(9): 804-810. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.92.
- [7] Rocco A, Pasquini M, Cecconi E, et al. Monitoring after the acute stage of stroke: a prospective study[J]. Stroke, 2007, 38(4):

- 1225-1228. DOI: 10.1161/01.STR.0000259659.91505.40.
- [8] Reinert M, Barth A, Rothen HU, et al. Effects of cerebral perfusion pressure and increased fraction of inspired oxygen on brain tissue oxygen, lactate and glucose in patients with severe head injury[J]. *Acta Neurochir(Wien)*, 2003, 145(5): 341-350. DOI: 10.1007/s00701-003-0027-0.
- [9] Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, et al. Improvement in mitochondrial dysfunction as a new surrogate efficiency measure for preclinical trials: dose-response and time-window profiles for administration of the calcium channel blocker Ziconotide in experimental brain injury[J]. *J Neurosurg*, 2000, 93(5): 829-834. DOI: 10.3171/jns.2000.93.5.0829.
- [10] Menzel M, Doppenberg EM, Zauner A, et al. Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury[J]. *J Neurosurg*, 1999, 91(1): 1-10. DOI: 10.3171/jns.1999.91.1.0001.
- [11] Watson BD, Busto R, Goldberg WJ, et al. Lipid peroxidation in vivo induced by reversible global ischemia in rat brain[J]. *J Neurochem*, 1984, 42(1): 268-274. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1984.tb09728.x.
- [12] Mickel HS, Vaishnav YN, Kempinski O, et al. Breathing 100% oxygen after global brain ischemia in Mongolian Gerbils results in increased lipid peroxidation and increased mortality[J]. *Stroke*, 1987, 18(2): 426-430. DOI: 10.1161/01.str.18.2.426.
- [13] Rønning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 1999, 30(10): 2033-2037. DOI: 10.1161/01.STR.30.10.2033.
- [14] Roffe C, Nevatte T, Sim J, et al. Effect of Routine Low-Dose Oxygen Supplementation on Death and Disability in Adults With Acute Stroke: The Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(12): 1125-1135. DOI: 10.1001/jama.2017.11463.
- [15] Padma MV, Bhasin A, Bhatia R, et al. Normobaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: A pilot study in Indian patients[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2010, 13(4): 284-288. DOI: 10.4103/0972-2327.74203.
- [16] Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, et al. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke[J]. *Stroke*, 1991, 22(9): 1137-1142. DOI: 10.1161/01.str.22.9.1137.
- [17] Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, et al. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study[J]. *Stroke*, 2003, 34(2): 571-574. DOI: 10.1161/01.STR.0000050644.48393.D0.
- [18] Shin HK, Oka F, Kim JH, et al. Endothelial dysfunction abrogates the efficacy of normobaric hyperoxia in stroke[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(46): 15200-15207. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1110-14.2014.
- [19] Taccone FS, Crippa IA, Vincent JL. Normobaric hyperoxia after stroke: a word of caution[J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(2): 91-93. DOI: 10.1080/14737175.2018.1414600.
- [20] Poli S, Baron JC, Singhal AB, et al. Normobaric hyperoxygenation: a potential neuroprotective therapy for acute ischemic stroke[J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(12): 1131-1134. DOI: 10.1080/14737175.2017.1376657.
- [21] Mazdeh M, Taher A, Torabian S, et al. Effects of Normobaric Hyperoxia in Severe Acute Stroke: a Randomized Controlled Clinical Trial Study[J]. *Acta Med Iran*, 2015, 53(11): 676-680.
- [22] Ali K, Warusevitane A, Lally F, et al. The stroke oxygen pilot study: a randomized controlled trial of the effects of routine oxygen supplementation early after acute stroke--effect on key outcomes at six months[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e59274. DOI: 10.1371/journal.pone.0059274.
- [23] Poli S, Veltkamp R. Oxygen therapy in acute ischemic stroke - experimental efficacy and molecular mechanisms[J]. *Curr Mol Med*, 2009, 9(2): 227-241. DOI: 10.2174/156652409787581619.
- [24] Singhal AB, Wang X, Sumii T, et al. Effects of normobaric hyperoxia in a rat model of focal cerebral ischemia-reperfusion[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22(7): 861-868. DOI: 10.1097/00004647-200207000-00011.
- [25] Liang J, Qi Z, Liu W, et al. Normobaric hyperoxia slows blood-brain barrier damage and expands the therapeutic time window for tissue-type plasminogen activator treatment in cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2015, 46(5): 1344-1351. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.008599.
- [26] Toliaz CM, Reinert M, Seiler R, et al. Normobaric hyperoxia--induced improvement in cerebral metabolism and reduction in intracranial pressure in patients with severe head injury: a prospective historical cohort-matched study[J]. *J Neurosurg*, 2004, 101(3): 435-444. DOI: 10.3171/jns.2004.101.3.0435.
- [27] Stiefel MF, Spiotta A, Gracias VH, et al. Reduced mortality rate in patients with severe traumatic brain injury treated with brain tissue oxygen monitoring[J]. *J Neurosurg*, 2005, 103(5): 805-811. DOI: 10.3171/jns.2005.103.5.0805.
- [28] Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, et al. A prospective, randomized clinical trial to compare the effect of hyperbaric to normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, and oxygen toxicity in severe traumatic brain injury[J]. *J Neurosurg*, 2010, 112(5): 1080-1094. DOI: 10.3171/2009.7.JNS09363.
- [29] Hayakawa T, Kanai N, Kuroda R, et al. Response of cerebrospinal fluid pressure to hyperbaric oxygenation[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1971, 34(5): 580-586. DOI: 10.1136/jnnp.34.5.580.
- [30] Ankarcróna M, Dypbukt JM, Bonfoco E, et al. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function[J]. *Neuron*, 1995, 15(4): 961-973. DOI: 10.1016/0896-6273(95)90186-8.

(收稿日期: 2018-11-11)

(本文编辑: 戚红丹)