

·综述·

高压氧联合治疗在脑卒中后认知障碍康复中的应用

汪苏莞, 张立新*

中国医科大学附属盛京医院, 辽宁 沈阳 110134

* 通信作者: 张立新, E-mail: 18940251875@163.com

收稿日期: 2025-12-26; 接受日期: 2026-05-28

基金项目: 国家科技重大专项(2024ZD0528000, 2024ZD0528001)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2026.08009

摘要 脑卒中后认知障碍(PSCI)是脑卒中最常见的后遗症之一,对患者功能独立性、社会参与能力和生活质量产生较大影响。呼吸纯氧或高浓度氧的高压氧(HBO)疗法具有神经保护作用,对改善认知功能具有较好的疗效。本研究归纳总结HBO治疗PSCI的主要机制、治疗方案选择、联合治疗应用以及可能的不良反应,旨在为HBO治疗脑卒中后认知障碍提供参考。① 主要机制:HBO通过恢复氧供减小缺血区体积,减轻紧密连接损伤维持血脑屏障完整性,调节氧化-抗氧化体系减轻氧化应激损伤,调节凋亡-防御体系抑制细胞死亡,调节缺氧诱导因子-1 α 及神经营养因子促进神经血管发生,竞争性内源性RNA减轻神经炎症。② 治疗方案选择:常规压力可选择2.5、2、3个绝对大气压(ATA),1~1.5 h/次;缺血性脑卒中(IS)急性期可选择2 ATA,1 h/次,60~70次,IS慢性期可选择2 ATA,1.5 h/次,40~60次;出血性脑卒中(HS)急性期可选择2~2.5 ATA,1 h/次,10~30次;HS慢性期可选择2 ATA,1.5 h/次,40~60次。③ 联合治疗应用情况:HBO联合重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激、针灸、小脑顶核电刺激、音乐疗法、计算机化认知训练、有氧运动和药物。④ 不良反应:与治疗参数有关,压力 ≤ 3 ATA几乎无不良反应发生,常规参数下可能发生耳部不适,过高压力(> 5 ATA)则可能导致躁动或癫痫。

关键词 脑卒中后认知障碍;高压氧;经颅磁刺激;经颅直流电刺激;针灸;小脑顶核电刺激

脑卒中是全球死亡和残疾的主要病因,包括缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)、脑内出血(intracranial hemorrhage, ICH)及蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH),以IS占比最大^[1-2]。脑卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是指脑卒中后6个月内发生损害记忆、语言、视空间、执行、计算力、理解判断等至少1个认知域障碍的常见脑卒中后遗症,发生率超过60%^[3]。根据认知受损严重程度及是否影响生活工作能力,可分为非痴呆型和痴呆型(post-stroke dementia, PSD)。PSCI发病机制复杂且未完全明确,主要涉及炎症发生、血管损伤、神经退行性病变等^[4],因此明确诊断脑卒中后认知障碍需结合临床、影像、神经心理评

估3个方面结果。PSCI患者的功能独立性减弱,社会参与能力变差,生活质量下降,因此对PSCI的早期识别及康复治疗尤为重要。

高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)是一种具有改善认知作用的现代康复设备,联合治疗效果常优于单独应用。本研究总结HBO治疗PSCI的主要机制、方案选择、不良反应及联合治疗应用情况,旨在为PSCI的临床康复提供思路。

1 HBO治疗PSCI的主要机制

1.1 HBO通过恢复氧供减小缺血区体积

认知功能主要涉及以大脑中动脉为主要供血区的额顶颞叶及基底核,中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)后不仅损伤供血认知

引用格式:汪苏莞,张立新. 高压氧联合治疗在脑卒中后认知障碍康复中的应用[J]. 康复学报, 2026, 36(8): 602-612.

WANG S W, ZHANG L X. Application of hyperbaric oxygen combination therapy in rehabilitation of post-stroke cognitive impairment [J]. Rehabil Med, 2026, 36(8): 602-612.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2026.08009

©《康复学报》编辑部, 开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议

© Rehabilitation Medicine, OA under the CC BY-NC-ND 4.0

区,还会引发海马继发性受损,导致PSCI^[5]。脑缺血后再灌注对神经系统结构和功能的继发损害称缺血再灌注损伤(cerebral ischemia/reperfusion injury, CIRI),也可导致PSCI^[6]。缺血区包括功能和结构均严重受损的中心区、功能丧失无结构损害的半暗带、功能和结构完整性均保留的良性缺血区,及时增加半暗带氧供可使其转变为正常组织^[7]。LU等^[8]将永久右侧MCAO大鼠随机分为HBO组和常压空气(normobaric air, NBA)组, HBO组闭塞后3 h内予2.2个绝对大气压(atmosphere absolute, ATA)100%氧干预1 h,结果显示闭塞后6 h和5 d HBO组缺血区体积明显小于NBA组。李攀攀等^[9]研究发现,急性IS患者采用2.5 ATA HBO(40 min/次,共30次)干预后,患者神经功能缺损明显减轻,且缺血区体积明显小于对照组。

1.2 HBO通过减轻紧密连接损伤维持血脑屏障完整性

以紧密连接(tight junction, TJ)为结构和功能基础的血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)对维持神经元正常功能具有重要作用^[10]。TJ包括闭锁小带-1(zonula occludens-1, ZO-1)、紧密连接蛋白-5(Claudin-5)等,基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)可破坏TJ,加重BBB损伤,小凹蛋白-1(caveolin-1, Cav-1)可抑制其活性^[11-12]。脑卒中后BBB完整性被破坏,渗透性增加,形成水肿,同时加重炎症和CIRI^[6,13]。LI等^[14]研究发现,全脑缺血/再灌注损伤大鼠经HBO(2.5 ATA, 100%氧,干预1 h)干预后,双颈总动脉(common carotid artery, CCA)闭塞后缺血再灌注(ischemia/reperfusion, IR)大鼠缺血区脑湿/干质量比均明显降低,ZO-1及Cav-1密度均明显升高。WANG等^[15]研究发现,给予急性IS患者HBO(2 ATA, 1 h/次,共30次)治疗后,血清MMP-9浓度、促炎因子浓度也明显降低。

1.3 适量HBO通过调节氧化-抗氧化体系减轻氧化应激损伤

氧化应激(oxidative stress, OS)指缺氧时脑组织发生活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累,超过抗氧化体系清除能力,使氧化-抗氧化体系失衡^[16]。ROS氧化线粒体膜脂质产生丙二醛(malondialdehyde, MDA),导致神经元死亡,是PSCI发生机制之一^[17]。脑卒中时ROS主要来自膜结合型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶(NADPH oxidase,

NOX)^[18],超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和过氧化氢酶(catalase, CAT)等为体内广泛存在的抗氧化酶,上述物质含量可间接反映有无OS及程度。CHANG等^[19]研究发现,右侧MCAO后IR大鼠接受HBO(3 ATA, 100%氧, 1 h)干预后,缺血区谷胱甘肽(glutathione, GSH)、GSH-Px含量明显高于NBA组。吴子强等^[20]研究发现,IS患者接受HBO(2 ATA, 1 h/次,共14次)干预后,神经功能明显改善,血清脂质过氧化氢、ROS浓度明显低于对照组,而SOD、CAT浓度明显高于对照组。焦逸飞等^[21]研究发现,急性IS患者接受HBO(1.8~2.0 ATA, 1 h/次,共20次)干预后,神经功能明显改善,血清MDA浓度明显低于对照组,而GSH-Px、SOD、CAT浓度明显高于对照组,提示适量HBO可通过调节氧化-抗氧化体系减轻OS损伤。

1.4 HBO通过调节凋亡-防御体系抑制细胞死亡

1.4.1 抑制凋亡 细胞死亡是PSCI发病机制之一^[22]。谷氨酸(glutamate, Glu)是中枢神经系统主要的兴奋性神经递质,可调节长时程增强(long-term potentiation, LTP)(学习记忆的神经基础,突触可塑性形式之一)^[23]。脑卒中后Glu释放过量导致线粒体内Ca²⁺超载,触发兴奋性毒性致线粒体功能障碍,同时Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)和Bcl-2同源拮抗剂/杀伤蛋白(Bcl-2 homologous antagonist/killer protein, BAK)透化外膜使细胞色素c(cytochrome c, Cyt c)释放到线粒体外,激活胱天蛋白酶-3(cysteine-specific proteinase-3, Caspase-3)触发细胞凋亡^[22,24]。Ca²⁺超载常伴随ROS生成,加重OS损伤^[25]。PENG等^[26]研究发现, MCAO后IR大鼠经HBO干预后神经损害评分、凋亡细胞数量和Caspase-3含量均明显降低;水迷宫潜伏期明显缩短,穿越平台次数明显增加。

1.4.2 抑制铁死亡 Fe²⁺代谢任一环节障碍都可导致Fe²⁺积累。脑卒中后细胞内过量Fe²⁺生成ROS,经多不饱和脂肪酸在长链酰基辅酶A合酶4(acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)催化生成膜磷脂,再经Fe²⁺催化,被ROS氧化为脂质过氧化物(lipid peroxides, LPO)触发铁死亡^[27]。CHEN等^[28]研究发现,CCA闭塞后IR大鼠经HBO(2.5 ATA, 100%氧, 1 h/次,共30次)干预后,水迷宫潜伏期明显缩短,穿越平台次数和滞留时间、线粒体膜密度、GSH-Px浓度均明显增加;ACSL4 mRNA

表达水平及血清MDA浓度均明显降低。

1.4.3 抑制过度自噬 正常细胞膜包裹受损蛋白质或细胞器后被降解和再利用的过程称自噬,过度自噬会导致细胞死亡^[29]。自噬的启动需自噬相关基因(autophagy-related genes, ATG),包含ATG5、轻链3(light chain 3, LC3)等,LC3- I与LC3- II比值与自噬体生成有关,过度自噬主要经哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)信号通路介导^[30]。脑卒中后OS损伤、营养能量缺乏、Ca²⁺超载均可触发过度自噬,缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)也可使p53升高,并触发过度自噬^[31-32]。CHEN等^[33]研究发现,HBO(2.5 ATA, 1 h/次, 30次)干预后,IR大鼠水迷宫潜伏期明显缩短;穿越平台数及平台滞留时间百分比、缺血区神经元数量、mTORC1 mRNA含量均明显升高;ATG5及LC3B含量均明显降低,自噬溶酶体明显减少。

1.5 HBO通过调节HIF-1 α 及神经营养因子促进神经血管发生

1.5.1 HIF-1 α HIF-1由 α 和 β 亚基构成,HIF-1 α 可调节多种信号通路^[32,34]。缺氧时HIF-1 α 降解被抑制,后转移至核内与HIF-1 β 结合形成HIF-1,激活相应靶基因[血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、p53等],调节血管生成、自噬、凋亡、BBB功能和炎症水平等^[32]。ROS可激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路,促使HIF-1 α 升高^[32]。但HIF-1 α 在脑卒中时的作用尚有争议,因其效应较大取决于缺氧时长及严重程度^[35]。轻、中度IS患者早期HIF-1 α 升高,可增强Nip样蛋白表达,加重细胞凋亡;而晚期升高可增强血管内皮生长因子表达,促进血管发生^[36]。重度IS患者HIF-1 α 早期升高可增强凋亡相关基因表达,加重细胞凋亡;晚期升高可增强ATG表达,加重过度自噬^[37],稳定p53,加重细胞凋亡,并增强核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3)表达,使炎症加重。因脑缺血时HIF-1 α 合成不受抑制,或因神经元损伤过重HIF-1 α 无法合成^[36],IS后HIF-1 α 含量明显降低,其可能作为IS脑损伤加重的标志之一。ICH患者早期HIF-1 α 蛋白含量与血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)浓度呈正相关,与ZO-1 mRNA呈负相关;相对血肿周围水肿(perihematoma edema, PHE)体积与ZO-1蛋白

浓度呈负相关^[38]。ICH早期大鼠HIF-1 α 升高会加重BBB损伤及炎症,促进PHE形成,导致神经功能障碍。此外,SAH晚期大鼠血清HIF-1 α 浓度会明显升高,加重BBB损伤及炎症水平^[39]。有研究表明,SAH晚期大鼠HIF-1 α 降低,通过HIF-1 α /内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)通路加重OS损伤及炎症水平^[40]。由于HIF-1 α 靶基因的多样性,HIF-1 α 对IS具有“双刃剑”效应,而对出血性脑卒中(hemorrhagic stroke, HS)主要为负面效应。高血清HIF-1 α 含量是PSCI发生的预测因子之一^[41]。WANG等^[37]研究发现,HBO(1.5 ATA, 100%氧, 2 h/次, 共3次)干预IR大鼠,同侧海马ATG13、LC3B II及HIF-1 α 密度均明显降低,mTORC1密度明显升高,提示HBO可通过调节HIF-1 α 保护神经功能。

Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin, W β C)通路是HIF-1 α 下游通路之一^[42],缺氧时HIF-1 α 升高使胞质内 β -catenin积累并迁移至核,再与T细胞因子-1(T-cell factor-1, TCF-1)/白细胞增强因子(leukocyte enhancer factor, LEF)结合,激活W β C通路调节Wnt靶基因,促进神经干细胞增殖、血管及突触发生、抗氧化、抗炎、抗凋亡等^[43-44]。HU等^[45]研究发现,右侧MCAO后IR鼠接受HBO(2 ATA, 100%氧, 1.5 h/次, 共36次)干预后,缺血区HIF-1 α 、 β -catenin、LEF-1、TCF-1含量均明显升高,平台潜伏期、移动距离均明显降低,平台象限滞留时间比明显升高。提示W β C通路可能与PSCI发病机制有关,HBO可能通过HIF-1 α /W β C通路促进内源性神经发生激活,从而改善认知功能。

1.5.2 调节神经营养因子 神经营养因子(neurotrophic factors, NTFs)包括脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)等^[46]。BDNF可抑制神经元凋亡、促进神经发生、诱导神经可塑性^[47]。CHANG等^[48]研究发现,脑卒中3个月时BDNF浓度与CI发生率呈负相关,提示BDNF可能与PSCI发病机制有关。吴小炼等^[49]研究发现,PSCI患者经HBO(2 ATA, 1 h/次, 共30次)干预后,血清BDNF浓度、简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分均明显升高。GDNF可促进海马神经元发生,改善空间学习和记忆能力^[50]。LEE等^[51]研究发现,右侧MCAO后IR大鼠接受2种不同方案的HBO(2.5 ATA,

100% 氧,1.5 h/次,方案1共2 d,方案2共3周)干预后,缺血区 GDNF、BDNF mRNA 转录水平均明显升高,且3周组明显高于2 d组,提示 HBO 可通过促进 BDNF、GDNF 生成,进而激活海马神经元改善认知功能,适度延长干预时间效果更好。

1.6 HBO 通过竞争性内源性 RNA 减轻神经炎症

致炎因子包括白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-2、IL-6、TNF- α 、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-17A 等,而竞争性内源性 RNA (competitive endogenous RNA, ceRNA) 是一种通过不同 RNA 分子如长链非编码 RNA (long-stranded non-coding RNA, lncRNA) 与微小 RNA (microRNA,

miRNA) 结合后调节微小 RNA 下游信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 功能的工作网络^[50,52]。神经炎症是 PSCI 发病机制之一,可加重 OS 损伤、触发凋亡。YANG 等^[52]研究发现,PSCI 患者接受 HBO (2.2 ATA, 100 min/次,共 10 次) 干预后蒙特利尔认知量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 评分、抗炎因子 IL-4 及 IL-10 浓度均明显升高,血清致炎因子浓度明显降低,这可能与 HBO 调控 lncRNA 转录,抑制肿瘤坏死因子超家族成员-15 (tumor necrosis factor superfamily member-15, TNFSF-15) 参与的 NF- κ B 炎症信号通路,从而减轻炎症有关。见表 1。

表 1 HBO 治疗 PSCI 的主要机制
Table 1 Main mechanisms of HBO in the treatment of PSCI

HBO 治疗 PSCI 的主要机制	病变过程	治疗过程
通过恢复氧供减小缺血区体积	脑卒中→缺血缺氧→缺血区(包括中心区、半暗带、良性缺血区) ^[7]	HBO→及时氧供→半暗带、良性缺血区恢复为正常组织→缺血区体积减小 ^[8-9]
通过减轻紧密连接损伤维持血脑屏障完整性	脑卒中→损伤 TJ→BBB 完整性破坏→渗透性增大→水肿形成,加重炎症和 CIRI ^[6,13]	HBO→MMP-9 降低→ZO-1、Cav-1 升高→BBB 通透性降低→脑含水量降低 ^[15]
适量 HBO 通过调节氧化-抗氧化体系减轻氧化应激损伤	脑卒中→ROS 增多→氧化-抗氧化体系失衡→氧化脂质、DNA 损伤→神经元死亡 ^[16-17]	HBO→抗氧化物质:GSH-Px、GSH、SOD、CAT 升高,氧化物质:过氧化氢、ROS、MDA 降低 ^[19-21]
通过调节凋亡-防御体系抑制细胞死亡	凋亡:脑卒中→Glu 过量→Ca ²⁺ 超载→兴奋性中毒→CytC 释放→激活 Caspase-3→触发凋亡 ^[22,24]	抑制凋亡:HBO→Caspase-3 降低,凋亡细胞数量减少 ^[26]
	铁死亡:脑卒中→Fe ²⁺ 积累→生成 ROS→膜磷脂→LPO→触发铁死亡 ^[27]	抑制铁死亡:HBO→GSH-Px 升高,ACSL4 mRNA 及 MDA 降低 ^[28]
	过度自噬:脑卒中→OS 损伤、营养能量缺乏、Ca ²⁺ 超载、HIF-1 α (通过升高 p53)→启动基因为 ATG,由 mTORC1 通路介导→触发过度自噬 ^[30-32]	抑制过度自噬:HBO→mTORC1 mRNA 升高、ATG5 及 LC3B 降低,自噬溶酶体减少 ^[33]
	HIF-1 α :轻度至中度 IS 早期,HIF-1 α 升高→增强 Nip 样蛋白表达→加重凋亡 ^[36]	
通过调节 HIF-1 α 及神经营养因子促进神经血管发生	轻度至中度 IS 晚期:HIF-1 α 升高→增强 VEGF 表达促进血管发生 ^[36]	调节 HIF-1 α :HBO→缺血区 HIF-1 α 、 β -catenin、LEF-1、TCF-1 含量均升高→通过 HIF-1 α /W β C 通路促进内源性神经发生激活 ^[45]
	重度 IS 早期:HIF-1 α 升高→增强凋亡相关基因表达→加重细胞凋亡	
	重度 IS 晚期:HIF-1 α 升高→增强 ATG 表达→加重过度自噬 ^[37]	调节 NTFs:HBO→BDNF、GDNF 升高 ^[49,51]
	HS:整体呈负面效应	
通过竞争性内源性 RNA 减轻神经炎症	NTFs:脑卒中→BDNF、GDNF 降低	
	脑卒中→小胶质细胞活化→募集炎症因子→神经炎症	HBO→ceRNA→抗炎因子 IL-4、IL-10 升高、致炎因子降低 ^[52]

2 HBO 治疗 PSCI 的方案选择

HBO 疗效取决于治疗方案的选择,包括介入时间、单次持续时间、治疗次数、暴露压力、浓度及吸入方式^[53]。对不同类型、不同阶段的 PSCI 患者选择个性化治疗方案,常规压力可选择 2.5、2、3 ATA, 1~1.5 h/次^[54]。有研究显示,在脑卒中后 30~60 min 采用 HBO 干预效果较好,延迟则疗效减弱,但临床中较难实现;在脑缺血后 12 h 进行单次 HBO 干预疗效降低,但多次 HBO 干预在脑卒中急性期甚至慢性期内仍有神经保护作用^[54]。DONG 等^[55]研究发现, HBO(2 ATA, 1 h/次, 60~70 次)干预联合药物治疗可明显提高 IS 病程≤14 d 的 PSCI 患者整体认知功能,降低炎症水平。XU 等^[56]研究发现, HS 患者在 24 h 内接受 HBO(2.5 ATA, 100% 氧, 1 h/次, 共 30 次)干预后,神经功能受损明显减轻。LI 等^[57]研究发现, SAH 患者 7 d 内接受 HBO(2 ATA, 1 h/次, 10~20 次)干预后,执行功能明显改善。HADANNY 等^[58]研究发现,病程>3 个月的 PSCI 患者在接受 HBO(2 ATA, 100% 氧, 1.5 h/次, 40~60 次)干预后,记忆、注意力、信息处理速度等均明显改善。以上研究显示, PSCI 患者在条件允许下应尽早接受 HBO 干预以获取较大疗效^[54], IS 急性期可给予 HBO(2 ATA, 1 h/次, 60~70 次)干预; IS 慢性期可给予 HBO(2 ATA, 1.5 h/次, 40~60 次)干预。HS 急性期可给予 HBO(2~2.5 ATA, 1 h/次, 10~30 次)干预; HS 慢性期可给予 HBO(2 ATA, 1.5 h/次, 40~60 次)干预。

3 HBO 联合其他认知疗法在 PSCI 康复中的应用

3.1 HBO 联合重复经颅磁刺激

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种可调节皮质目标脑区兴奋性的非侵入性脑刺激技术,≥5 Hz 为高频,作用通常为兴奋;≤1 Hz 为低频,作用通常为抑制^[59]。有 Meta 分析研究发现,高频 rTMS 可明显改善 PSCI 患者认知功能,治疗部位常为左背外侧前额叶(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC)^[59]。吴丹等^[60]研究发现, PSCI 患者接受 HBO(2.4 ATA, 80 min/次, 共 40 次)联合 rTMS(左侧 DLPFC, 10 Hz; 右侧 DLPFC, 1 Hz)治疗后, MoCA 注意力、延迟记忆、语言、视空间及执行、抽象思维评分和洛文斯顿作业疗法认知评定量表各项评分均明显提高,但该研究存在单中心、缺

乏中/长期随访的局限性,提示 HBO 联合 rTMS 治疗可在一定程度上短期改善 PSCI 患者的整体认知功能,主要为延迟记忆、语言、视空间及执行功能、注意力及抽象思维。

3.2 HBO 联合经颅直流电刺激

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种改变神经元膜电位产生突触可塑性的非侵入性脑刺激技术,可明显改善 PSCI 患者认知功能,通常阳极为兴奋,阴极为抑制^[61]。杨嫚^[62]发现 PSCI 患者经 HBO(2 ATA, 100% 氧, 1 h/次, 共 18 次)联合 tDCS(阳极 DLPFC, 阴极对侧眶额叶, 1.5 mA, 20 min)治疗后, MMSE 和 MoCA 评分均明显提高,但该研究存在样本量较小、随访期较短、缺乏较客观结局指标等局限性。这表明 HBO 联合 tDCS 可在一定程度上短期改善 PSCI 患者整体认知功能,主要为注意力、视听记忆、听觉语言学习及执行功能,但中长期疗效尚待研究。

3.3 HBO 联合针灸

针灸是一种可产生突触可塑性、抑制炎症、OS 和细胞凋亡的传统中医疗法。有研究显示,头针、电针可改善 PSCI 患者认知功能^[63]。田然等^[64]研究发现, PSCI 患者经 HBO(2 ATA, 1 h/次, 共 20 次)联合头针(百会、四神聪、顶中线、额中线、颞前线、颞后线)治疗后, MMSE 和 MoCA 评分均明显提高。张其兵等^[65]研究发现, PSCI 患者接受 HBO(2.5 ATA, 100% 氧, 1 h/次, 40 次)联合头针(2 Hz, 2~4 V, 内关、神门、合谷、外关及百会等穴位)治疗后, MMSE 评分明显提高。但上述 2 项研究均存在单中心、缺乏中长期随访的局限性。提示 HBO 联合针灸可在一定程度上短期改善 PSCI 患者的整体认知功能,主要为短时程及长时程记忆、语言、执行功能及视空间,中长期疗效尚待研究。

3.4 HBO 联合小脑顶核电刺激

小脑与前额皮质有重要联络,脑卒中时患侧大脑半球受损导致对侧小脑功能障碍的现象称为交叉性小脑失联络,这提示小脑顶核(fastigial nucleus, FN)很可能与 PSCI 发病机制有关^[66]。研究发现,小脑顶核电刺激(fastigial nucleus stimulation, FNS)可改善血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)患者认知功能^[67]。赵国祥等^[68]研究发现, VCI 患者经 HBO(3.0 ATA, 1.5 h/次, 30 次)联合 FNS(双侧乳突, 频率 136%~181%, 强度 80%~90%, 1 h)治疗后, MMSE 评分明显提高,但该研究存在样本量较

小、单中心、缺乏中长期随访等局限性。目前HBO联合FNS研究数量不多,该疗法可在一定程度上改善PSCI患者认知功能,主要为语义记忆、注意力、执行功能、语言及计算力。未来需多中心、大样本临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)以明确HBO联合FNS对PSCI患者的疗效。

3.5 HBO联合音乐疗法

经专业音乐治疗师提供证据支持的音乐干预实现个性化目标的过程称音乐疗法(music therapy, MT)。MT可通过环境富集提供额外刺激,改善PSCI患者的认知功能^[69]。选择熟悉、喜爱的音乐疗效更好,MT应用时需结合患者文化背景、个人喜好,但这可能不适合伴有重度失语的PSCI患者,若无法选择则尽量给予舒缓、柔和的音乐^[70]。吴纪霞等^[71]研究发现,PSCI患者接受HBO(2 ATA, 1 h/次,共30次)联合MT(舒缓、柔和、轻松、优美的音乐)治疗后,MMSE评分、P300波幅均明显升高,P300潜伏期明显缩短,但该研究存在样本量较小、单中心、缺乏中长期随访等局限性。目前HBO联合MT研究数量不多,证据质量中等。HBO联合MT可短期改善PSCI患者认知功能,主要为视觉注意力、语义记忆、视空间及语言,未来需开展更多高质量RCT以增加证据强度。

3.6 HBO联合计算机化认知训练

计算机化认知训练(computerized cognitive training, CCT)是一种基于反复练习和回馈机制激活脑可塑性的新型认知疗法,可有效改善PSCI患者认知功能^[72]。但因CCT需患者学习并操作,可能不适合伴有重度失语的PSCI或重度PSCI患者。刘静^[73]研究发现,PSCI患者接受HBO(1.8 ATA, 100%氧气, 1 h/次,共20次)联合CCT(Go-Nogo、N-back任务)治疗后,MMSE、MoCA评分、左侧DLPFC与左侧Broca区功能连接和左侧DLPFC激活程度均明显升高,但该研究存在样本量较小、单中心、缺乏长期随访等局限性。HBO联合CCT可在一定程度上短期改善PSCI患者认知功能,主要为感知能力、长时程记忆、计算力、推理能力、执行功能及注意力,未来需开展更多高质量RCT验证HBO联合CCT对PSCI患者整体认知功能及各个维度的疗效。

3.7 HBO联合有氧运动

有氧运动(aerobic exercise, AE)可通过增加局部脑血流、产生BDNF、抗炎等改善PSCI患者认知功

能,最佳方案为中/高强度、每周至少3次的有氧运动^[74]。刘婷^[75]研究发现,PSCI患者接受HBO(2 ATA, 1 h/次,共40次)联合AE治疗后,MMSE、MoCA评分及血清GSH浓度均明显升高,但该研究存在样本量较小、非严格盲法对照、缺乏中长期随访等局限性。提示HBO联合AE可短期改善PSCI患者的整体认知功能,主要为执行功能、注意力、记忆及视空间,未来需开展严格随机对照的高质量RCT以增加证据强度。

3.8 HBO联合药物

石杉碱甲作为一种高效胆碱酯酶抑制剂,可改善轻、中度PSCI患者认知功能^[76]。石榴芳等^[77]研究发现,PSCI患者接受HBO(1.8 ATA, 1 h/次,共24次)联合石杉碱甲治疗后,MMSE、MoCA评分和血清BDNF浓度均明显升高^[77]。自由基清除剂(如维生素C、E等)可清除自由基,改善认知功能。宋雷凤^[78]研究发现,VCI患者接受HBO(2~2.5 ATA, 100%氧气, 1 h/次,共40次)联合维生素C治疗后,MMSE评分明显升高。但上述2项研究均存在单中心、缺乏中长期随访的局限性。提示HBO联合药物可一定程度改善PSCI患者的整体认知功能,联合的药物不同,主要改善的认知维度也不同,结合药物本身的毒副作用(可能降低患者依从性),未来需开展更多更细致的临床随机对照试验以明确HBO联合药物治疗PSCI患者的安全性及疗效。

上述HBO联合治疗在适用人群、核心优势、主要改善的认知维度、证据等级见表2。

4 HBO治疗PSCI可能的不良反应

HBO治疗PSCI时,压力 ≤ 3 ATA时几乎无不良反应发生。在常规参数下,罕见的不良反应是IS患者治疗中产生的耳部不适,但过高浓度或过长疗程会导致氧中毒尤其是中枢神经系统毒性,每2 000~3 000例中可能发生1例。此外,因患者合并较多基础疾病,还可导致肺及中耳气压伤、眼部不良反应(氧近视、白内障)、早产等。过高压力(> 5 ATA)则可能导致躁动或癫痫,这可能与脑组织中自由基升高有关^[81]。HBO治疗血管性痴呆的Meta分析结果显示,常见不良反应有恶心、头晕、腹部疼痛^[82]。恶心和腹部疼痛主要发生在HBO(2 ATA, 1 h/次)治疗3周时;头晕主要发生在HBO(1.5~2.5 ATA, 1 h/次)治疗3~4周,且不良反应程度均为轻度。

表 2 HBO 联合其他认知疗法的应用

Table 2 Application of HBO combined with other cognitive therapies

联合疗法	适用人群	核心优势	主要改善的认知维度	证据等级
HBO 联合 rTMS	亚急性期、慢性期 PSCI 患者 ^[79]	降低 BBB 渗透性,通过上调 BDNF 等通路增强突触可塑性 ^[59]	延迟记忆、语言、视空间、执行功能、注意力、抽象思维 ^[60]	高
HBO 联合 tDCS	亚急性期、慢性期 PSCI 患者 ^[79]	通过增强 LTP、减弱长时程抑制来调节突触可塑性 ^[61]	注意力、视听记忆、听觉语言学习、执行功能 ^[61]	高
HBO 联合针灸	急性期、亚急性期、慢性期 PSCI 患者 ^[63]	改善能量代谢,通过调节突显网络、中央执行网络及额顶网络等改善认知功能 ^[63]	短时程记忆、长时程记忆、语言、执行功能、视空间 ^[63]	中
HBO 联合 FNS	急性期、亚急性期、慢性期 PSCI 患者 ^[80]	通过延长 K _{ATP} 通道开放时间,降低神经元兴奋性,抑制梗死周围去极化和皮质扩散 ^[80]	语义记忆、注意力、执行功能、语言、计算力 ^[66]	中
HBO 联合 MT	超急性期、急性期、亚急性期、慢性期非重度失语的 PSCI 患者	通过环境富集提供额外的社交互动和刺激活动,调节情绪以利于认知恢复 ^[69]	视觉注意力、语义记忆、视空间、语言 ^[70]	中
HBO 联合 CCT	亚急性期、慢性期伴或不伴非重度失语的轻至中度 PSCI 患者 ^[72]	提供标准化、重复性练习,实时反馈,并记录练习进展 ^[72]	感知能力、长时程记忆、计算力、推理能力、执行功能、注意力 ^[72]	高
HBO 联合 AE	慢性期 PSCI 患者	增加 NTFs 含量,延缓神经退行性改变 ^[74]	执行功能、注意力、记忆、视空间 ^[74]	中
HBO 联合药物	超急性期、急性期、亚急性期、慢性期 PSCI 患者 ^[76]	石杉碱甲:抑制乙酰胆碱酯酶活性,增加脑中乙酰胆碱含量 ^[76] 自由基清除剂:清除自由基,抗氧化	石杉碱甲+HBO:记忆、计算力、语言、视空间 ^[76] 自由基清除剂+HBO:记忆、注意力	中

5 小结与展望

PSCI 患者病程较长,认知功能障碍将对患者、家庭和社会造成沉重负担,因此及时诊治十分重要。HBO 干预 PSCI 的作用机制包括:① 直接恢复氧供,减小缺血区体积。② 通过竞争性内源 RNA 机制减轻神经炎症,减少氧化应激、血脑屏障损伤和细胞死亡。③ 减轻紧密连接损伤,维持血脑屏障稳定性,减轻炎症。④ 调节氧化-抗氧化体系,减轻氧化应激损伤和炎症,并减弱活性氧,抑制 HIF-1 α 升高。⑤ 抑制凋亡、铁死亡和过度自噬,减少细胞死亡,并减轻 OS 损伤。⑥ 调节 HIF-1 α 以适应缺氧环境,HIF-1 α 的效应与缺氧时长、严重程度密切相关。在轻度至中度缺血性脑卒中晚期 HIF-1 α 升高,增强 VEGF 表达促进血管发生,呈保护效应;在重度 IS 晚期 HIF-1 α 升高,增强自噬相关基因表达,加重过度自噬,稳定 p53,加重凋亡,呈破坏效应;而对出血性脑卒中整体呈负面效应。因此,HBO 调节

HIF-1 α 是否有利于病情恢复尚未形成统一意见。

HBO 可单独用于干预 PSCI,也可以联合其他疗法干预。多数研究表明,HBO 联合其他认知疗法较单独应用效果更好,如 HBO 联合 rTMS 可明显改善 PSCI 患者注意力、延迟记忆、语言、视空间和执行功能;HBO 联合 tDCS 可明显改善整体认知功能。因此,在条件允许的情况下,应尽可能早地接受 HBO 联合治疗以获取更佳疗效。

5.1 存在的不足

目前 HBO 联合治疗在 PSCI 的康复研究中仍存在一些不足。① HBO 治疗 PSCI 的细胞、分子机制尚不明确。如 HBO 能否通过调节 HIF-1 α 促进认知功能恢复;HBO 能否通过调节 BDNF/TrkB 信号通路改善认知功能;HBO 能否对脑卒中后其他细胞死亡(如铜死亡、失巢凋亡、双硫死亡等)产生影响;HBO 能否通过调节肠-脑轴减轻认知损伤等。② 目前临床研究多为单中心、小样本,缺乏中长期随访,部分联合治疗(HBO 联合小脑顶核电刺激、音乐疗法、计

算机化认知训练)的研究数量不多,证据质量等级不高;有部分研究受限于临床环境,盲法实施不严格增加了结果的偏倚性,上述均会影响研究结果的可靠性、稳定性与外推性。③目前认知量表多为主观评估,缺乏比较客观的认知功能评估工具,不同研究人员的评估主观差异性可能会影响结果的可靠性与稳定性。④目前有关HBO干预PSCI的最佳方案尚无统一意见。

5.2 展望

①开展更多、更精细的基础实验,满足大样本、客观评价指标等要求,明确HBO治疗PSCI的机制。②开展大样本、多中心、长期随访的临床RCTs,严格实施盲法,选择较客观的评价指标,增加证据质量,增强临床转化价值。③联合认知评估量表、影像学检查(磁共振成像、近红外脑功能成像、经颅超声检测等)、实验室检查[血细胞水平、同型半胱氨酸水平、25-羟基维生素D₃(25-hydroxyvitamin D₃, 25-OH-VD₃)水平等]、神经电生理(脑电图、定量脑电图等)等多模态数据作为结局指标,深入探究HBO联合治疗对PSCI患者脑功能指标、脑网络可塑性的影响,增加结果的可靠性与外推性。④需结合PSCI的细胞/分子机制和不同类型、阶段的病情进行深入分析,并基于多中心、大样本RCT确定最佳方案。

HBO联合治疗对改善PSCI十分重要,未来需有力地解决上述不足,为选择适当、有效、综合的个体化治疗方案,最大程度改善PSCI患者认知功能提供参考。

参考文献

- [1] ZHANG L, WU J, DUAN X, et al. NADPH oxidase: a potential target for treatment of stroke [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:5026984.
- [2] GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(10):973–1003.
- [3] YANG Z H, WU H B, WANG H Y, et al. Neurorestoration treatment for post-stroke cognitive impairment (PSCI) [J]. *J Neurorestoratol*, 2025, 13(6):100240.
- [4] KHAN R, DEVLIN P, URAYAMA A, et al. Models and mechanisms of post-stroke dementia and cognitive impairment [J]. *Front Stroke*, 2025, 4:1563924.
- [5] TANG X Y, WANG C Y, XIA L M, et al. Volumetric MRI and ¹H MRS study of hippocampus in unilateral MCAO patients: relationship between hippocampal secondary damage and cognitive disorder following stroke [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(10):2788–2793.
- [6] CAO Y, XING R X, LI Q S, et al. Inhibition of the AP-1/TFPI2 axis contributes to alleviating cerebral ischemia/reperfusion injury by improving blood-brain barrier integrity [J]. *Hum Cell*, 2024, 37(6):1679–1695.
- [7] WU Y L, LI H, PEI C Y, et al. Discrimination between progressive penumbra and benign oligemia of the diffusion-perfusion mismatch region by amide proton transfer-weighted imaging [J]. *Magn Reson Imaging*, 2023, 99:123–129.
- [8] LU K M, WANG H R, GE X L, et al. Hyperbaric oxygen protects against cerebral damage in permanent middle cerebral artery occlusion rats and inhibits autophagy activity [J]. *Neurocrit Care*, 2019, 30(1):98–105.
- [9] 李攀攀, 彭莹娟, 祁萌, 等. 高压氧联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的效果及对血清PARK7、Sestrin2水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(21):5168–5171.
- [9] LI P P, PENG Y J, QI M, et al. Effect of hyperbaric oxygen combined with alteplase on acute ischemic stroke and its influence on serum levels of PARK7 and Sestrin2 [J]. *Chin J Gerontol*, 2022, 42(21):5168–5171.
- [10] DITHMER S, BLASIG I E, FRASER P A, et al. The basic requirement of tight junction proteins in blood-brain barrier function and their role in pathologies [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11):5601.
- [11] GUO P P, LI H M, ZHANG X Y, et al. Matrix metalloproteinase-9 in hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke (review) [J]. *Mol Med Rep*, 2025, 32(2):225.
- [12] ARBA F, PICCARDI B, PALUMBO V, et al. Blood-brain barrier leakage and hemorrhagic transformation: the reperfusion injury in ischemic stroke (RISK) study [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(9):3147–3154.
- [13] LAUZIER D C, JAYARAMAN K, YUAN J Y, et al. Early brain injury after subarachnoid hemorrhage: incidence and mechanisms [J]. *Stroke*, 2023, 54(5):1426–1440.
- [14] LI H Z, CHEN J F, LIU M, et al. Effect of hyperbaric oxygen on the permeability of the blood-brain barrier in rats with global cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108:1725–1730.
- [15] WANG B, YU K, WANG J, et al. Efficacy of hyperbaric oxygen combined with dual antiplatelet therapy in elderly patients with acute cerebral infarction and its impact on nerve factors [J]. *Thromb J*, 2025, 23(1):93.
- [16] ZENG H, ZENG D K, YIN X P, et al. Research progress on high-concentration oxygen therapy after cerebral hemorrhage [J]. *Front Neurol*, 2024, 15:1410525.
- [17] SOUSA B C, PITT A R, SPICKETT C M. Chemistry and analysis of HNE and other prominent carbonyl-containing lipid oxidation compounds [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 111:294–308.
- [18] MA M W, WANG J, ZHANG Q G, et al. NADPH oxidase in brain injury and neurodegenerative disorders [J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1):7.
- [19] CHANG H C, YANG Y R, WANG R Y. Effects of repetitive hyperbaric oxygen therapy on neuroprotection in middle cerebral artery occlusion rats [J]. *Brain Res*, 2020, 1748:147097.
- [20] 吴子强, 宁晓明, 邓惠慧. 早期高压氧治疗对脑梗死患者脑损伤指标及氧化应激反应的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2023,

- 34(20):3003-3005,3013.
- WU Z Q, NING X M, DENG H H. Effects of early hyperbaric oxygen therapy on brain injury indexes and oxidative stress response in patients with cerebral infarction [J]. *Mod Diagn Treat*, 2023, 34(20):3003-3005,3013.
- [21] 焦逸飞, 李娜, 龙超. 不同时间窗高压氧治疗急性脑梗死的疗效[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(3):336-341.
- JIAO Y F, LI N, LONG C. Efficacy of different hyperbaric oxygen therapy time windows in the treatment of patients with acute cerebral infarction [J]. *Chin J Pract Nerv Dis*, 2022, 25(3):336-341.
- [22] NEWTON K, STRASSER A, KAYAGAKI N, et al. Cell death [J]. *Cell*, 2024, 187(2):235-256.
- [23] YANG Y J, ZHAO Y, YU B, et al. GluN2B-containing NMDA receptors contribute to the beneficial effects of hydrogen sulfide on cognitive and synaptic plasticity deficits in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Neuroscience*, 2016, 335:170-183.
- [24] YANG M M, LIU B Y, CHEN B Q, et al. Cerebral ischemia-reperfusion injury: mechanisms and promising therapies [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16:1613464.
- [25] REN J X, LI C, YAN X L, et al. Crosstalk between oxidative stress and ferroptosis/oxytosis in ischemic stroke: possible targets and molecular mechanisms [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:6643382.
- [26] PENG Z R, XIAO P T, GUO H, et al. Effect of early hyperbaric oxygen on neuronal apoptosis and learning and memory of cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *J Central South Univ (Med Sci)*, 2009, 34(6):468-475.
- [27] PAN F X, XU W Z, DING J Y, et al. Elucidating the progress and impact of ferroptosis in hemorrhagic stroke [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16:1067570.
- [28] CHEN W, ZHOU X, MENG M Y, et al. Hyperbaric oxygen improves cerebral ischemia-reperfusion injury in rats via inhibition of ferroptosis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2023, 32(12):107395.
- [29] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases [J]. *EMBO J*, 2021, 40(19):e108863.
- [30] ZHENG J, ZOU W, YU X P. Autophagy in intracerebral hemorrhage: from mechanism to regulation [J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22(5):134.
- [31] AHSAN A, LIU M R, ZHENG Y R, et al. Natural compounds modulate the autophagy with potential implication of stroke [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(7):1708-1720.
- [32] PAN Z R, MA G D, KONG L L, et al. Hypoxia-inducible factor-1: regulatory mechanisms and drug development in stroke [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170:105742.
- [33] CHEN C X, CHEN W, NONG Z H, 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.
- [34] LI X L, LI L D, LEI W C, et al. Young rat vascular endothelial cells promote neurological recovery of stroke aged rat via HIF-1 α [J]. *iScience*, 2025, 28(6):112552.
- [35] CHOI Y K. Detrimental roles of hypoxia-inducible factor-1 α in severe hypoxic brain diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8):4465.
- [36] LAI W F, NIE J W, HONG A Q, et al. Neuroprotective effects of Rosavin via HIF-1 α signaling in a rat model of ischemic stroke [J]. *Phytomedicine*, 2025, 145:157068.
- [37] WANG C T, NIU F, REN N N, et al. Hyperbaric oxygen improves cerebral ischemia/reperfusion injury in rats probably via inhibition of autophagy triggered by the downregulation of hypoxia-inducing factor-1 α [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:6615685.
- [38] WU J, YAN F L, LI Y M, et al. Hypoxia inducible factor-1 α expression correlates with inflammatory injury of blood-brain barrier which influences periaematoma edema after intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovascular Dis*, 2025, 34(5):108269.
- [39] CAI Y Y, ZHUANG Y K, WANG W J, et al. Potential role of serum hypoxia-inducible factor 1 α as a biomarker of delayed cerebral ischemia and poor clinical outcome after human aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, longitudinal, multicenter, and observational study [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:1072351.
- [40] OGUZOGLU A S, SENOL N, ASCI H, et al. Pregabalin protects brain tissue from subarachnoid hemorrhage by enhancing HIF-1 α /ENOS signaling and VEGF production [J]. *World Neurosurg*, 2021, 152:e713-e720.
- [41] 钱来, 徐运. 血清低氧诱导因子-1 α 与卒中后认知障碍相关性研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(2):118-121.
- QIAN L, XU Y. Correlation study of serum HIF-1 α level and cognitive impairment after stroke [J]. *J Neurosci Ment Heal*, 2015, 15(2):118-121.
- [42] SHEN J, SONG Y N, WANG G H, et al. HIF-1 α in glioblastoma multiforme cells: mechanisms involving the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Brain Res*, 2025, 1866:149919.
- [43] CUNNINGHAM L A, CANDELARIO K, LI L. Roles for HIF-1 α in neural stem cell function and the regenerative response to stroke [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 227(2):410-417.
- [44] YADAVA S, REDDY D H, NAKKA V P, et al. Unravelling neuro-regenerative and neuroprotective roles of Wnt/ β -catenin pathway in ischemic stroke: insights into molecular mechanisms [J]. *Neuroscience*, 2025, 565:527-547.
- [45] HU Q, LIANG X P, CHEN D, et al. Delayed hyperbaric oxygen therapy promotes neurogenesis through reactive oxygen species/hypoxia-inducible factor-1 α / β -catenin pathway in middle cerebral artery occlusion rats [J]. *Stroke*, 2014, 45(6):1807-1814.
- [46] AN S, SHI J F, HUANG J, et al. HIF-1 α -induced upregulation of M6A reader IGF₂BP₁ facilitates peripheral nerve injury recovery by enhancing SLC7A11 mRNA stabilization [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2023, 59(8):596-605.
- [47] LIU W, WANG X H, O'CONNOR M, et al. Brain-derived neurotrophic factor and its potential therapeutic role in stroke comorbidities [J]. *Neural Plast*, 2020, 2020(1):1969482.
- [48] CHANG X Y, YOU J X, YANG P N, et al. High-serum brain-derived neurotrophic factor levels are associated with decreased risk of poststroke cognitive impairment [J]. *Stroke*, 2024, 55(3):

- 643-650.
- [49] 吴小炼,孙永兴,张凝远. 高压氧对脑梗死患者认知功能障碍和脑源性神经营养因子的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2016,38(5):368-369.
WU X L, SUN Y X, ZHANG N Y. The effects of hyperbaric oxygen on cognitive dysfunction and brain-derived neurotrophic factor in patients with cerebral infarction [J]. Chin J Phys Med Rehabil, 2016, 38(5): 368-369.
 - [50] CHITHANATHAN K, SOMELAR K, JÜRGENSON M, et al. Enhanced cognition and neurogenesis in miR-146b deficient mice [J]. Cells, 2022, 11(13): 2002.
 - [51] LEE Y S, CHIO C C, CHANG C P, et al. Long course hyperbaric oxygen stimulates neurogenesis and attenuates inflammation after ischemic stroke [J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 512978.
 - [52] YANG X L, CHEN M, SHEN Z T, et al. Linc00205/mir-495-3p/Tnfsf15 axis is implicated in the treatment effect of hyperbaric oxygen therapy on patients with post-stroke cognitive impairment [J]. Noro Psikiyatr Ars, 2025, 62(1): 11-19.
 - [53] ZHOU M, CHEN X X, LI D, et al. Bibliometric analysis of research trends on hyperbaric oxygen therapy in stroke from 2000 to 2022 [J]. Front Neurol, 2025, 16: 1455545.
 - [54] COZENE B, SADANANDAN N, GONZALES-PORTILLO B, et al. An extra breath of fresh air: hyperbaric oxygenation as a stroke therapeutic [J]. Biomolecules, 2020, 10(9): 1279.
 - [55] DONG Q B, WU M X, HU W G. Efficacy and association of hyperbaric oxygen therapy combined with butylphthalide and oxiracetam with serum levels of inflammatory markers in vascular cognitive impairment after acute ischemic stroke [J]. Pak J Med Sci, 2023, 39(3): 1721.
 - [56] XU Q, FAN S B, WAN Y L, et al. The potential long-term neurological improvement of early hyperbaric oxygen therapy on hemorrhagic stroke in the diabetics [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 138: 75-80.
 - [57] LI D L, SHEN J, YANG Z S, et al. Benefits of early hyperbaric oxygen therapy on attention networks in patients with subarachnoid hemorrhage [J]. World Neurosurg, 2024, 190: e243-e248.
 - [58] HADANNY A, RITTLAT M, BITTERMAN M, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of post-stroke patients: a retrospective analysis [J]. Restor Neurol Neurosci, 2020, 38(1): 93-107.
 - [59] ZHAO Z Q, LI H N, YE Y, et al. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive impairment in stroke patients: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Stroke Cerebrovascular Dis, 2025, 34(10): 108415.
 - [60] 吴丹,罗欢欢,黄柯,等. 高频重复经颅磁刺激及高压氧对脑卒中后认知功能障碍患者的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(17): 13-17.
WU D, LUO H H, HUANG K, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and hyperbaric oxygen in patients with post-stroke cognitive impairment [J]. J Clin Med Pract, 2023, 27(17): 13-17.
 - [61] SLOANE K L, HAMILTON R H. Transcranial direct current stimulation to ameliorate post-stroke cognitive impairment [J]. Brain Sci, 2024, 14(6): 614.
 - [62] 杨曼. 经颅直流电刺激联合高压氧对脑卒中后认知功能障碍的疗效观察[D]. 西安:西安医学院, 2021:3-5.
YANG M. The effect of transcranial direct current stimulation combined with hyperbaric oxygen on cognitive impairment after stroke [D]. Xi'an: Xi'an Medical University, 2021: 3-5.
 - [63] YANG S Q, BAO Q N, ZHONG W Q, et al. Acupuncture on post-stroke cognitive impairment: a systematic review of neuroimaging studies [J]. J Multidiscip Healthc, 2025, 18: 6391-6410.
 - [64] 田然,张玲,马腾,等. 头皮针联合高压氧改善脑卒中后认知障碍的临床效果[J]. 广西医学, 2021, 43(15): 1829-1831, 1857.
TIAN R, ZHANG L, MA T, et al. Clinical effect of scalp acupuncture combined with hyperbaric oxygen on post-stroke cognitive impairment improvement [J]. Guangxi Med J, 2021, 43(15): 1829-1831, 1857.
 - [65] 张其兵,石锋,张芳芳,等. 电针刺激联合高压氧治疗对高血压脑出血患者神经功能及认知能力的影响[J]. 中华航海医学与高压医学杂志, 2020, 27(2): 188-191.
ZHANG Q B, SHI F, ZHANG F F, et al. Effects of electroacupuncture combined with hyperbaric oxygen therapy on neural function and cognitive ability in patients with hypertensive cerebral hemorrhage [J]. Chin J Naut Med Hyperb Med, 2020, 27(2): 188-191.
 - [66] SUI R B, ZHANG L. Cerebellar dysfunction may play an important role in vascular dementia [J]. Med Hypotheses, 2012, 78(1): 162-165.
 - [67] 魏佳军,喻梅,毛善平,等. 小脑顶核电刺激治疗非痴呆型血管性认知障碍的多体素氢质子磁共振波谱分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(20): 23-27.
WEI J J, YU M, MAO S P, et al. Analysis in multivoxel ¹H-magnetic resonance spectroscopy for vascular cognitive impairment none dementia by cerebellar fastigial nucleus stimulation [J]. J Clin Med Pract, 2021, 25(20): 23-27.
 - [68] 赵国祥,王立阳,孙祥喜,等. 高压氧并用小脑顶核电刺激治疗血管性痴呆的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(5): 748-749.
ZHAO G X, WANG L Y, SUN X X, et al. Observation and research of hyperbaric oxygen combined with fastigial nucleus electrical stimulation for vascular dementia [J]. J Pract Med, 2009, 25(5): 748-749.
 - [69] SIHVONEN A J, LEO V, RIPOLLÉS P, et al. Vocal music enhances memory and language recovery after stroke: pooled results from two RCTs [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2020, 7(11): 2272-2287.
 - [70] FAN L P, QUIJANO-RUIZ A, WANG C, et al. Effects of personalized music listening on post-stroke cognitive impairment: a randomized controlled trial [J]. Complementary Ther Clin Pract, 2024, 57: 101885.
 - [71] 吴纪霞,温振东,刘晓艳,等. 高压氧结合音乐治疗脑卒中后认知障碍的疗效观察[J]. 淮海医药, 2019, 37(6): 557-560.
WU J X, WEN Z D, LIU X Y, et al. Efficacy of hyperbaric oxygen treatment combined with music on post-stroke cognitive impairment [J]. J Huaihai Med, 2019, 37(6): 557-560.
 - [72] LI Q G, XING Y, ZHU Z D, et al. Effects of computerized cogni-

- tive training on functional brain networks in patients with vascular cognitive impairment and no dementia [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(6):e14779.
- [73] 刘静. 高压氧联合计算机化认知训练治疗卒中后认知障碍疗效及机制研究[D]. 济南:山东大学, 2024:5-6.
- LIU J. Clinical efficacy and mechanism study of hyperbaric oxygen combined with computerized cognitive training in the treatment of post-stroke cognitive impairment [D]. Jinan: Shandong University, 2024:5-6.
- [74] SUN G, DING X, ZHENG Z, et al. Effects of exercise interventions on cognitive function in patients with cognitive dysfunction: an umbrella review of meta-analyses [J]. *Front Aging Neurosci*, 2025, 17:1553868.
- [75] 刘婷. 有氧运动联合高压氧治疗对脑卒中后认知障碍疗效观察及氧化应激影响[D]. 合肥:安徽医科大学, 2021:2-3.
- LIU T. The observation of the effect of aerobic exercise combined with hyperbaric oxygen therapy on post-stroke cognitive impairment and the influence on oxidative stress [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2021:2-3.
- [76] LI J J, MENG X G, LI F, et al. Huperzine A combined with hyperbaric oxygen on the effect on cognitive function and serum hypoxia-inducible factor-1 α Level in elderly patients with vascular dementia [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6):6897-6904.
- [77] 苏榴芳, 许光艳, 蒯心敬. 高压氧联合石杉碱甲治疗对脑梗死后血管性认知障碍患者认知功能及神经炎症的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2025, 25(14):2343-2350.
- SU L F, XU G Y, LIN X J. Influence of hyperbaric oxygen combined with huperzine a treatment on cognitive function and neuroinflammation in patients with vascular cognitive impairment after cerebral infarction [J]. *Prog Mod Biomed*, 2025, 25(14):2343-2350.
- [78] 宋雷凤. 自由基清除剂及高压氧治疗血管性认知功能障碍的研究[J]. *航空航天医学杂志*, 2012(6):676-678.
- SONG L F. Clinical effect of free radical scavenger combined with hyperbaric oxygen therapy on vascular cognitive impairment [J]. *J Aerosp Med*, 2012(6):676-678.
- [79] WANG Y Y, XU N, WANG R F, et al. Systematic review and network meta-analysis of effects of noninvasive brain stimulation on post-stroke cognitive impairment [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16:1082383.
- [80] WANG J, DONG W W, ZHANG W H, et al. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus: mechanism of neuroprotection and prospects for clinical application against cerebral ischemia [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(8):710-716.
- [81] MIJAJLOVIC M D, ALEKSIC V, MILOSEVIC N, et al. Hyperbaric oxygen therapy in acute stroke: is it time for Justitia to open her eyes? [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(6):1381-1390.
- [82] YOU Q, LI L, XIONG S Q, et al. Meta-analysis on the efficacy and safety of hyperbaric oxygen as adjunctive therapy for vascular dementia [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11:86.

Application of Hyperbaric Oxygen Combination Therapy in Rehabilitation of Post-Stroke Cognitive Impairment

WANG Suwan, ZHANG Lixin*

Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110134, China

*Correspondence: ZHANG Lixin, E-mail: 18940251875@163.com

ABSTRACT Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is one of the most common sequelae of stroke, which severely compromises patients' functional independence, social participation and quality of life. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy, which delivers pure oxygen or high-concentration oxygen via inhalation, exerts neuroprotective effects and has been proven effective in improving cognitive function. This narrative review summarizes the core mechanisms, treatment regimen selection, combined therapy applications, and potential adverse reactions of HBO therapy for PSCI, aiming to provide references for the clinical management of HBO therapy for PSCI. (1) Core mechanisms: HBO therapy reduces ischemic lesion volume by restoring oxygen supply to ischemic brain tissue, alleviates tight junction injury to maintain blood-brain barrier integrity, regulates oxidation-antioxidation balance to reduce oxidative stress, modulates the cell apoptosis-defense axis to prevent cell death, upregulates hypoxia-inducible factor-1 α and neurotrophic factors to promote neurogenesis and angiogenesis, and attenuates neuroinflammation the action of competitive endogenous RNAs. (2) Treatment regimen selection: standard therapeutic pressure is commonly set to 2.0, 2.5 or 3.0 atmospheres absolute (ATA), with a single session duration ranging from 1 to 1.5 hours. For the acute phase of ischemic stroke (IS), the recommended regimen is 2.0 ATA for one hour per session, for a total of 60 to 70 sessions; for the chronic phase of IS, the recommended regimen is 2.0 ATA for 1.5 hour per session, for a total of 40 to 60 sessions. For the acute phase of hemorrhagic stroke (HS), the recommended regimen is 2.0 to 2.5 ATA for one hour per session, for a total of 10 to 30 sessions; for the chronic phase of HS, the recommended regimen is 2.0 ATA for 1.5 hour per session, for a total of 40 to 60 sessions. (3) Applications of HBO combination therapy: HBO can be combined with repetitive transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, acupuncture, cerebellar fastigial nucleus electrical stimulation, music therapy, computerized cognitive training, aerobic exercise, and pharmacological interventions to synergize therapeutic effects. (4) Adverse reactions: the incidence of adverse reactions correlates with treatment parameters. Adverse reactions are rare when therapeutic pressure is maintained at ≤ 3 ATA. Under standard therapeutic parameters, mild adverse events such as ear discomfort are occasionally reported; pressure exceeding 5 ATA may trigger severe adverse events including agitation and seizure.

KEY WORDS post-stroke cognitive impairment; hyperbaric oxygen therapy; transcranial magnetic stimulation; transcranial direct current stimulation; acupuncture; cerebellar fastigial nucleus electrical stimulation

DOI:10.3724/SP.J.1329.2026.08009