

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2021.04.0426

· 综述 ·

中枢神经系统氧中毒发生机制及防治措施

张静静¹, 沈越², 刘文武³, 钱皎², 刘冲^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)药学系药理学教研室, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)长海医院药学部, 上海 200433

3. 海军军医大学(第二军医大学)海军特色医学中心, 上海 200433

[摘要] 生命活动离不开氧, 但氧过多(分压过高)也会对机体造成不良影响, 称为氧中毒。呼吸较高分压的氧, 在短时间内会出现以惊厥为主要症状的一系列临床表现, 称为中枢神经系统(或急性)氧中毒。中枢神经系统氧中毒是限制潜水作业、水下特种作战、疾病治疗等用氧的主要因素。中枢神经系统氧中毒的发生机制目前不明确, 除了间歇性吸氧和严格控制用氧的压力-时程外, 尚未有预防中枢神经系统氧中毒的有效手段, 中枢神经系统氧中毒的发病机制和防治仍是潜水医学领域研究的重点与难点。本文对近年国内外研究报道的中枢神经系统氧中毒发生机制和防治措施进行总结, 旨在为临床和科研提供参考。

[关键词] 中枢神经系统疾病; 氧中毒; 氧化性应激; 神经递质; 腺苷; 一氧化氮

[中图分类号] R 845.231 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2021)04-0426-06

Pathogenesis and prevention of central nervous system oxygen toxicity

ZHANG Jing-jing¹, SHEN Yue², LIU Wen-wu³, QIAN Jiao², LIU Chong^{1*}

1. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

3. Naval Special Medical Center, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Oxygen is fundamental to life activities, but excessive oxygen (too high partial pressure) is harmful for the body, which is known as oxygen toxicity. Oxygen with high partial pressure can cause a series of clinical manifestations with convulsion as the main symptom in a short time, which is called central nervous system (or acute) oxygen toxicity. Central nervous system oxygen toxicity is the main restriction for the use of oxygen in diving operations, underwater special operations, and disease treatment. The pathogenesis of central nervous system oxygen toxicity is not clear yet. There are few effective ways to prevent central nervous system oxygen toxicity except intermittent oxygen inhalation and strict control of the pressure-time course of oxygen use. At present, the pathogenesis and prevention of central nervous system oxygen toxicity are still the focuses and difficulties in the field of diving medicine. This article summarizes the pathogenesis and prevention measures of central nervous system oxygen toxicity recently reported by domestic and foreign literatures, so as to provide references for clinical and scientific research in this area.

[Key words] central nervous system diseases; oxygen toxicity; oxidative stress; neurotransmitter; adenosine; nitric oxide

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(4): 426-431]

广义上来说, 氧分压高于常压下的氧分压(21 kPa)都可称为高分压氧。潜水作业、水下特种作战和临床疾病治疗时经常会使用高分压氧。潜水作业时, 高分压氧能缩短潜水后的减压时间、预防减压病;

水下特种作战时, 使用全封闭式呼吸装具呼吸高分压氧还能提高其隐蔽性; 临床疾病治疗时, 呼吸高分压氧可改善缺血缺氧组织的功能。然而, 如果氧分压超过一定的阈值, 或呼吸超过一定的时间, 均会

[收稿日期] 2020-12-09 [接受日期] 2021-01-04

[基金项目] 国家自然科学基金(81772015)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81772015).

[作者简介] 张静静, 硕士生。E-mail: 17862344980@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871272-204, E-mail: wanlc2004@aliyun.com

对机体造成不良影响,即氧中毒。目前,氧中毒是限制潜水作业、水下特种作战和临床用氧的主要因素之一。

呼吸较高分压的氧在短时间内会出现以惊厥为主要症状的一系列表现,称为中枢神经系统(或急性)氧中毒。通常来说,氧分压越高发生中枢神经系统氧中毒的时间越短、症状越严重。目前,除了间歇性吸氧和严格控制吸氧压力-时程外,尚未有预防中枢神经系统氧中毒的有效方法,这可能与其发病机制不明确有关^[1]。有关中枢神经系统氧中毒的发病机制和预防措施仍是潜水医学领域研究的重点与难点。本文对近年来中枢神经系统氧中毒的相关机制及防治措施进行简要总结,旨在为临床和科研提供参考。

1 中枢神经系统氧中毒机制

1.1 神经递质失衡

中枢神经系统氧中毒主要表现为惊厥,以神经系统兴奋性增加为特征。因此,早期研究者就提出中枢神经系统兴奋性-抑制性神经递质失衡可能与中枢神经系统氧中毒的发病有关,并进行了初步研究^[2-3]。

中枢神经系统的主要兴奋性神经递质有谷氨酸、乙酰胆碱等,抑制性神经递质有 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、5-羟色胺等。

谷氨酸对中枢神经系统尤其是大脑皮质有强烈的兴奋作用。研究表明,谷氨酸在神经系统中由突触前膜释放,通过分布在星形胶质细胞膜上的谷氨酸转运体1(glutamate transporter 1, GLT-1)转移进入星形胶质细胞,在谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GS)作用下转生成谷氨酰胺,释放进入突触末梢重新生成谷氨酸^[4]。中枢神经系统中GS仅存在于星形胶质细胞中,因此以星形胶质细胞为中心的谷氨酸-谷氨酰胺循环对维持稳定的谷氨酸含量有着重要意义。高压氧暴露下谷氨酸的含量增加、谷氨酰胺的含量降低^[5],这可能与高压氧暴露影响GS和GLT-1的活性与功能有关。

GABA由谷氨酸经过谷氨酸脱羧酶的作用而生成,其失活可能是氧惊厥的诱导因素之一。高压氧下大鼠脑内GABA含量下降,服用GABA增强剂噻加宾会延迟氧惊厥的发作^[6]。

中枢神经系统多巴胺能神经元在摄取酪氨酸后,通过酪氨酸羟化酶的作用将其转化为3,4-双羟

苯丙氨酸(多巴),然后在多巴脱羧酶的作用下生成多巴胺。研究发现,在5个绝对压(atmosphere absolute, ATA; 1 ATA=98.067 kPa)的氧暴露下惊厥前期多巴胺含量明显下降,至惊厥发作后又呈上升趋势,这表明高压氧对多巴胺具有双相作用^[7]。多巴胺是否参与中枢神经系统氧中毒的致病还需更多研究确认。

1.2 氧化应激

氧本身是一种自由基。呼吸高分压氧将使机体血液和组织中溶液的氧含量显著增加,体内通过不同途径会产生不同的活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)。机体存在一定的抗氧化剂和抗氧化酶,能在一定程度上清除对机体有害的ROS,但如果吸入的氧及其产生的ROS超过了体内抗氧化剂和抗氧化酶的清除能力,则会对组织和细胞产生损伤^[8]。线粒体是产生活性氧最重要的部位。 O_2^- 通过超氧化物歧化酶转变成过氧化氢,在一些活性金属离子的催化下生成羟基自由基($\cdot OH$),后者是活性最强的ROS之一,可以无差别地与脂质、蛋白质、核酸等发生反应,并破坏其结构和功能^[9]。研究发现,ROS和RNS介导的氧化应激损伤可能参与中枢神经系统氧中毒的致病过程,尤其是ROS对细胞(神经元)膜的影响可改变神经元的兴奋性。中枢神经系统氧中毒惊厥发作之前血液和脑中的ROS/RNS升高,而过多的ROS/RNS会导致生物分子氧化,如果未及时修复则可引起细胞损伤或死亡^[10]。高分压氧暴露导致的脂质过氧化可直接影响细胞离子通道,导致 $Na^+-K^+-ATPase$ 的失活,细胞外钾浓度升高,增加了细胞兴奋性^[3]。Poff等^[11]认为,胞质蛋白的氧化可能是高分压氧诱导ROS/RNS产生、造成氧化应激的敏感机制之一。研究中大多采用抗氧化剂来预防中枢神经系统氧中毒,从另一个侧面显示ROS参与了中枢神经系统氧中毒的致病。

全氟化碳(perfluorocarbon, PFC)有良好的呼吸气体运载能力,对氧的溶解度很高,在血液代替品、药物传输载体等方面有医学研究价值。研究显示,预先给予PFC可使高分压氧暴露后惊厥潜伏期明显缩短,丙二醛(malondialdehyde, MDA)、一氧化氮、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)和过氧化氢浓度增加,超氧化物歧化酶

(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 等抗氧化酶活性下降^[12]。PFC 加剧了氧化应激,同时也使惊厥潜伏期缩短,进一步证实中枢神经系统氧中毒与氧化应激有关。

1.3 一氧化氮与脑血流改变相关因素 高分压氧暴露诱导的惊厥发生时局部脑血流量呈现明显但短暂的下降,脑电图异常放电的同时出现脑血流量的显著增加^[13]。一氧化氮是目前已知体内最强的扩血管物质^[14],高分压氧暴露下,脑组织中一氧化氮及代谢产物水平升高可能与一氧化氮合成的底物 O₂ 和 L-精氨酸增加有关^[15],且与脑血流增加正相关^[16]。

一氧化氮由 NOS 催化产生。NOS 分为神经元型 (neural nitric oxide synthase, nNOS)、诱导型 (induced nitric oxide synthase, iNOS) 和内皮型 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)。研究表明,给予 7-硝基咪唑特异性抑制 nNOS、1400 W 特异性抑制 iNOS 或 N-硝基左旋精氨酸甲酯 (N-nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME) 非选择性抑制 NOS 均能减少脑血流量、延长氧惊厥潜伏期,而给予一氧化氮供体左旋亚硝基氮乙酰青霉胺 (S-nitroso-N-acetyl penicillamine, SNAP) 时异常脑电图出现更早,惊厥潜伏期也缩短^[17-18]。研究发现,野生型小鼠的惊厥潜伏期短于 NOS 基因敲除鼠^[19]。这些研究均提示一氧化氮在氧惊厥致病中起到了关键作用。研究表明, nNOS 敲除小鼠的脑血流继发升高比 eNOS 敲除鼠弱,提示脑内 nNOS 来源的一氧化氮可能发挥了主要作用^[20]。

1.4 腺苷 腺苷广泛存在于中枢神经系统内,是调节中枢神经系统兴奋性和抑制性神经递质的重要因子。突触间隙中的星形胶质细胞释放的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 可经细胞外腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA) 快速降解为腺苷,而后腺苷可被腺苷激酶 (adenosine kinase, ADK) 磷酸化为单磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP),再流入细胞内,形成腺苷循环。腺苷浓度主要取决于 ADK 的活性,因此 ADK 是腺苷代谢的关键酶^[21]。

腺苷主要通过其受体发挥作用,其中 A1 受体 (A1 receptor, A1R) 与腺苷的亲合力最高且在中枢神经系统高表达。腺苷与突触前膜 A1R 结合活

化,通过激活磷脂酶 C 调节细胞膜上的磷酸肌醇代谢促进三磷酸肌醇和甘油二酯生成。三磷酸肌醇可刺激细胞内 Ca²⁺ 释放、抑制 N 型钙通道、Ca²⁺ 内流减少,抑制兴奋性神经递质谷氨酸的释放,降低神经传导性^[2]。腺苷也可与突触后膜的 A1R 结合、激活钾⁺通道,使突触后神经元超极化,从而阻滞兴奋传播^[22]。A1R 活化可使脑黑质神经元的 ATP 敏感钾通道开放,使外向电流增加,从而降低神经元兴奋性^[23]。

实验证明在高分压氧暴露下,ATP 降低、ADA 活性增加、ADK 活性降低;中枢给予腺苷可使氧惊厥潜伏期延长^[21]。ATP 生成是线粒体内氧化磷酸化的结果,在高分压氧暴露下,氧化应激导致线粒体电子传输链解偶联,ATP 的生成能力受损^[24],最终导致腺苷生成不足,提示高分压氧环境下腺苷生成不足可能是导致氧惊厥的原因之一。

2 中枢神经系统氧中毒防治措施

2.1 改善神经递质传递药物 中枢局部给予大剂量 GLT-1 激动剂头孢曲松可以增加谷氨酸的摄取、降低神经兴奋性,延长中枢神经系统氧中毒潜伏期,而中枢给予 GLT-1 选择性抑制剂二氢海藻酸盐可缩短氧惊厥潜伏期^[5]。给予芳樟醇能减轻体外模型中谷氨酸诱导的氧化应激,改善线粒体功能障碍^[25]。给予胆碱酯酶抑制剂能减轻幼年大鼠在高氧环境中炎症及氧化应激的水平,以对抗氧中毒^[26]。

抗癫痫药物可能通过调节钠离子通道影响 GABA 等神经递质的传递。有研究通过对小鼠腹腔注射不同剂量抗癫痫药物后暴露于 5 ATA 纯氧中观察氧惊厥潜伏期,结果显示钠通道阻滞剂卡马西平和拉莫三嗪处理后氧惊厥潜伏期延长最明显 (比对照组延长 3 倍);普里米酮、唑尼沙胺和奥卡西平处理后氧惊厥潜伏期延长不明显;增强 GABA 功能的药物氨基己烯酸、噻加宾处理后氧惊厥潜伏期延长最明显,而加巴喷丁处理能中等程度延长氧惊厥潜伏期,而丙戊酸处理后的氧惊厥潜伏期延长不明显^[27]。

2.2 抗氧化物 β-胡萝卜素是有效的自由基清除药物和脂质抗氧化药物,与普通饮食大鼠相比,5 ATA 的纯氧暴露下喂养富含 β-胡萝卜素食物的大鼠氧惊厥潜伏期明显延长,提示 β-胡萝卜素可能有对抗中枢神经系统氧中毒的作用^[28]。进一步

研究发现, β -胡萝卜素的作用与核因子E2相关因子2 (nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2) 通路密切相关^[29]。正常情况下, Nrf2在胞质中与Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 的双甘氨酸重复 (double glycine repeater, DGR) 区结合, 发生氧化应激时Nrf2与Keap1分离进入细胞核, 与抗氧化反应元件作用, 调节抗氧化蛋白的表达^[30]。

依达拉奉是一种自由基清除剂, 有抗氧化作用, 临床常用于改善脑梗死导致的神经损伤。研究显示给予依达拉奉能明显延长中枢神经系统氧惊厥潜伏期、缓解MDA、一氧化氮及过氧化氢的变化、增加SOD、CAT、GPx等抗氧化物质的浓度^[12]。

褪黑素有较强的抗氧化能力, 可以清除自由基, 抑制自由基对核DNA和膜脂质的破坏^[31]。研究者通过给予外源性褪黑素和模拟黑夜增加内源性褪黑素的产生提高体内褪黑素含量, 结果显示, 2个处理组动物经高分压氧处理后, 与对照组相比大脑皮层MDA含量显著降低, 而SOD和GPx水平显著升高, 提示褪黑素可能对抗高分压氧暴露诱导的氧化应激^[32], 褪黑素是否对中枢神经系统氧中毒有预防作用尚需进一步研究。

氢气具有一定的还原性, 近年的研究发现氢气具有抗氧化、抗炎、抑制凋亡等作用。Yu等^[33]将PC12细胞暴露于5 ATA的98% O₂-2% H₂混合气, 结果显示, 与高压纯氧处理组相比混合气暴露显著改善了细胞活力和完整性, 脂质、DNA过氧化和•OH水平下降, 线粒体膜电位得以维持。

2.3 NO相关药物 如上所述, 特异性抑制nNOS或iNOS或非选择性抑制NOS均能预防脑血流量的再次增加、抑制脑电图异常放电、延长中枢神经系统氧惊厥潜伏期。新近研究发现, 香叶基丙酮 (800 mg/kg) 预处理大鼠能显著延长中枢神经系统氧惊厥潜伏期; 进一步机制研究显示, 香叶基丙酮不仅诱导HSP70表达增加, 还能提高脑一氧化氮、nNOS、iNOS含量^[18]。

2.4 腺苷及其受体激动剂 腺苷在中枢神经系统氧中毒中起重要作用。大鼠侧脑室给予腺苷A1R激动剂2-氯环戊腺苷 (2-chloro-N⁶-cyclopentyl adenosine, CCPA) 后中枢神经系统氧惊厥潜伏期明显延长, 而给予较大剂量A1R抑制剂1,3-二丙基-环戊黄嘌呤 (8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine,

DPCPX) 后氧惊厥潜伏期缩短^[2], 结果表明侧脑室给予腺苷则可以明显改善中枢神经系统氧中毒引起的急性肺损伤^[34]。

2.5 肾上腺素受体阻滞剂 研究发现, 高分压氧暴露下压力感受性反射会使交感神经过度活化, 可引起高血压、心动过速和脑充血等, 与中枢神经系统氧惊厥的发作密切相关^[35]。有研究者认为, 肾上腺素受体抑制剂对中枢神经系统氧中毒惊厥可能有保护作用。Gasier等^[36]以酚妥拉明 (非选择性 α 1、 α 2阻滞剂)、哌唑嗪 (选择性 α 1阻滞剂)、普萘洛尔 (非选择性 β 1、 β 2阻滞剂) 和阿替洛尔 (选择性 β 1阻滞剂) 预处理大鼠后暴露于5~6 ATA的纯氧中, 4种药物均能延长清醒大鼠的中枢神经系统氧惊厥潜伏期, 但酚妥拉明和普萘洛尔能延长麻醉大鼠的脑电图癫痫波峰值的出现时间; 高分压氧暴露早期并未发现上述药物对心率及脑血流产生明显影响, 暴露约50 min后药物对心率及脑血流的影响均已显现, 其中普萘洛尔对延缓高压氧引起的心动过速及脑血流增加的作用最明显, 说明普萘洛尔可能是预防中枢神经系统氧中毒的潜在药物之一。

2.6 间歇性高分压氧暴露及较低压力的高分压氧预处理 目前, 潜水作业和临床疾病治疗过程中, 广泛认可并被采用的预防中枢神经系统氧中毒的方法是间歇性高分压氧暴露。Zhang等^[37]将小鼠置于280 kPa纯氧下暴露60 min, 之后在相同压力下20%的O₂/N₂混合气暴露30 min, 连续6个循环。结果显示, 间歇高分压氧暴露与持续暴露相比非硒谷胱甘肽过氧化物酶 (non-Se glutathione peroxidase, NSGPx) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 浓度增加, 组织氧化产物浓度减少; 间歇组过氧化物酶6 (peroxiredoxin 6, 一种抗氧化物) 活性高于持续暴露组, 提示间歇性高分压氧暴露可以通过提高过氧化物酶6活性来减轻氧化损伤、预防氧惊厥。

研究显示, 高分压氧预处理对机体损伤具有一定的保护作用。Arieli等^[38]将一组大鼠暴露于2 ATA的非惊厥性高分压氧预处理1 h, 隔天1次, 共暴露3次, 24 h后暴露于6 ATA纯氧下, 结果预处理组大鼠氧惊厥潜伏期明显长于对照组, 伴有海马谷胱甘肽还原酶及葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性降低、GPx升高、硝基酪氨酸水平降低; 大脑皮层中谷胱甘肽S-转移酶和GPx活性升高, 表明高分

压氧预处理延长氧惊厥潜伏期可能与反复高分压氧暴露活化机体抗氧化系统有关。

2.7 生酮饮食 生酮饮食是指一种高脂肪、低碳水化合物、适量的蛋白质和其他营养素的配方饮食,可用于治疗小儿顽固癫痫。酮类可以增强线粒体效率,提高抗氧化基因表达,减少ROS/RNS的产生,对抗氧化应激。D'Agostino等^[39]采用外源性酮脂补充剂使大鼠血酮体处于治疗水平,结果表明该处理能延长中枢神经系统氧中毒的潜伏期。酮脂与中链三酰甘油联合使用对延长大鼠氧惊厥潜伏期效果更好^[40]。潜水员进食生酮饮食对潜水任务的顺利完成没有影响,且未发生中枢神经系统氧中毒^[41]。

3 结 语

关于中枢神经系统氧中毒的机制,神经递质失衡和氧化应激增加是比较公认的学说。线粒体作为能量代谢和氧化应激的重要场所,可能是未来研究氧中毒机制的突破方向。氧中毒防治措施目前多数停留在实验阶段,与临床应用仍有一定距离。

[参 考 文 献]

- [1] BITTERMAN H. Bench-to-bedside review: oxygen as a drug[J/OL]. *Crit Care*, 2009, 13: 205. DOI: 10.1186/cc7151.
- [2] 陈宇亮,张亚楠,李靖,张婷,李润平. 腺苷A1R在高压氧致中枢神经系统氧中毒发生中的作用研究[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15: 3216-3219.
- [3] ROSTAIN J C, LAVOUTE C. Dopamine, neurochemical processes, and oxygen toxicity at pressure [J]. *Compr Physiol*, 2016, 6: 1339-1344.
- [4] MAHMOUD S, GHARAGOZLOO M, SIMARD C, GRIS D. Astrocytes maintain glutamate homeostasis in the CNS by controlling the balance between glutamate uptake and release [J/OL]. *Cells*, 2019, 8: 14. DOI: 10.3390/cells8020184.
- [5] CHEN Y L, LI D, WANG Z Z, XU W G, LI R P, ZHANG J D. Glutamate metabolism of astrocytes during hyperbaric oxygen exposure and its effects on central nervous system oxygen toxicity [J]. *Neuroreport*, 2016, 27: 73-79.
- [6] DEMCHENKO I T, ZHILYAEV S Y, ALEKSEEVA O S, KRIVCHENKO A I, PIANTADOSI C A, GASIER H G. Increased antiseizure effectiveness with tiagabine combined with sodium channel antagonists in mice exposed to hyperbaric oxygen [J]. *Neurotox Res*, 2019, 36: 788-795.
- [7] LAVOUTE C, WEISS M, RISSO J J, ROSTAIN J C. Alteration of striatal dopamine levels under various partial pressure of oxygen in pre-convulsive and convulsive phases in freely-moving rats [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39: 287-294.
- [8] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLOTT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94: 909-950.
- [9] BANSAL D, BHALLA A, BHASIN D K, PANDHI P, SHARMA N, RANA S, et al. Safety and efficacy of vitamin-based antioxidant therapy in patients with severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2011, 17: 174-179.
- [10] CIENCEWICKI J, TRIVEDI S, KLEEBERGER S R. Oxidants and the pathogenesis of lung diseases [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 122: 456-468.
- [11] POFF A M, KERNAGIS D, D'AGOSTINO D P. Hyperbaric environment: oxygen and cellular damage versus protection [J]. *Compr Physiol*, 2016, 7: 213-234.
- [12] LIU S, LI R, NI X, CAI Z, ZHANG R, SUN X, et al. Perfluorocarbon-facilitated CNS oxygen toxicity in rats: reversal by edaravone [J]. *Brain Res*, 2012, 1471: 56-65.
- [13] CARDENAS D P, MUIR E R, DUONG T Q. MRI of cerebral blood flow under hyperbaric conditions in rats [J]. *NMR Biomed*, 2016, 29: 961-968.
- [14] PICÓN-PAGÈS P, GARCIA-BUENDIA J, MUÑOZ F J. Functions and dysfunctions of nitric oxide in brain [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865: 1949-1967.
- [15] XIE C W, WANG Z Z, ZHANG Y N, CHEN Y L, LI R P, ZHANG J D. Effect of interaction between adenosine and nitric oxide on central nervous system oxygen toxicity [J]. *Neurotox Res*, 2019, 36: 193-203.
- [16] DEMCHENKO I T, BOSO A E, WHORTON A R, PIANTADOSI C A. Nitric oxide production is enhanced in rat brain before oxygen-induced convulsions [J]. *Brain Res*, 2001, 917: 253-261.
- [17] BITTERMAN N, BITTERMAN H. L-arginine-NO pathway and CNS oxygen toxicity [J]. *J Appl Physiol*(1985), 1998, 84: 1633-1638.
- [18] YI H, HUANG G, ZHANG K, LIU S, XU W. HSP70 protects rats and hippocampal neurons from central nervous system oxygen toxicity by suppression of NO production and NF- κ B activation [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2018, 243: 770-779.
- [19] DEMCHENKO I T, ATOCHIN D N, BOSO A E, ASTERN J, HUANG P L, PIANTADOSI C A. Oxygen seizure latency and peroxynitrite formation in mice lacking neuronal or endothelial nitric oxide synthases [J].

- Neurosci Lett, 2003, 344: 53-56.
- [20] ALLEN B W, DEMCHENKO I T, PIANTADOSI C A. Two faces of nitric oxide: implications for cellular mechanisms of oxygen toxicity [J]. J Appl Physiol(1985), 2009, 106: 662-667.
- [21] CHEN Y L, ZHANG Y N, WANG Z Z, XU W G, LI R P, ZHANG J D. Effects of adenosine metabolism in astrocytes on central nervous system oxygen toxicity [J]. Brain Res, 2016, 1635: 180-189.
- [22] MUZZI M, COPPI E, PUGLIESE A M, CHIARUGI A. Anticonvulsant effect of AMP by direct activation of adenosine A1 receptor [J]. Exp Neurol, 2013, 250:189-193.
- [23] FRAGATA I R, RIBEIRO J A, SEBASTIAO A M. Nitric oxide mediates interactions between GABAA receptors and adenosine A1 receptors in the rat hippocampus [J]. Eur J Pharmacol, 2006, 543: 32-39.
- [24] CHISTIYAKOV D A, SHKURAT T P, MELNICHENKO A A, GRECHKO A V, OREKHOV A N. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review [J]. Ann Med, 2018, 50: 121-127.
- [25] SABOGAL-GUÁQUETA A M, HOBBIIE F, KEERTHI A, OUN A, KORTHOLT A, BODDEKE E, et al. Linalool attenuates oxidative stress and mitochondrial dysfunction mediated by glutamate and NMDA toxicity [J/OL]. Biomed Pharmacother, 2019, 118:109295. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109295.
- [26] SIFRINGER M, BENDIX I, VON HAEFEN C, ENDESFELDER S, KALB A, BÜHRER C, et al. Oxygen toxicity is reduced by acetylcholinesterase inhibition in the developing rat brain [J]. Dev Neurosci, 2013, 35: 255-264.
- [27] DEMCHENKO I T, ZHILYAEV S Y, MOSKVIN A N, KRIVCHENKO A I, PIANTADOSI C A, ALLEN B W. Antiepileptic drugs prevent seizures in hyperbaric oxygen: a novel model of epileptiform activity [J]. Brain Res, 2017, 1657: 347-354.
- [28] CIARLONE G E, HINOJO C M, STAVITZSKI N M, DEAN J B. CNS function and dysfunction during exposure to hyperbaric oxygen in operational and clinical settings [J/OL]. Redox Biol, 2019, 27:101159. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101159.
- [29] CHEN P, LI L, GAO Y, XIE Z, ZHANG Y, PAN Z, et al. β -carotene provides neuro protection after experimental traumatic brain injury via the Nrf2-ARE pathway [J]. J Integr Neurosci, 2019, 18: 153-161.
- [30] MA Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2013, 53: 401-426.
- [31] BRAZÃO V, COLATO R P, SANTELLO F H, VALE G T D, GONZAGA N A, TIRAPELLI C R, et al. Effects of melatonin on thymic and oxidative stress dysfunctions during *Trypanosoma cruzi* infection [J/OL]. J Pineal Res, 2018, 65: e12510. DOI: 10.1111/jpi.12510.
- [32] DUNDAR K, TOPAL T, AY H, OTER S, KORKMAZ A. Protective effects of exogenously administered or endogenously produced melatonin on hyperbaric oxygen-induced oxidative stress in the rat brain [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2005, 32: 926-930.
- [33] YU J, YU Q, LIU Y, ZHANG R, XUE L. Hydrogen gas alleviates oxygen toxicity by reducing hydroxyl radical levels in PC12 cells [J/OL]. PLoS One, 2017, 12: e0173645. DOI: 10.1371/journal.pone.0175645.
- [34] 谢承伟,张鑫,王忠壮,张亚楠,李润平. 腺苷对大鼠中枢神经系统氧中毒所致急性肺损伤的保护作用 [J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2017, 24: 110-113.
- [35] DEMCHENKO I T, GASIER H G, ZHILYAEV S Y, MOSKVIN A N, KRIVCHENKO A I, PIANTADOSI C A, et al. Baroreceptor afferents modulate brain excitation and influence susceptibility to toxic effects of hyperbaric oxygen [J]. J Appl Physiol(1985), 2014, 117: 525-534.
- [36] GASIER H G, DEMCHENKO I T, ZHILYAEV S Y, MOSKVIN A N, KRIVCHENKO A I, PIANTADOSI C A. Adrenoceptor blockade modifies regional cerebral blood flow responses to hyperbaric hyperoxia: protection against CNS oxygen toxicity [J]. J Appl Physiol(1985), 2018, 125: 1296-1304.
- [37] ZHANG L, ZHANG Y, WANG Z, CHEN Y, LI R. Intermittent hyperbaric oxygen exposure mobilizing peroxiredoxin 6 to prevent oxygen toxicity [J]. J Physiol Sci, 2019, 69: 779-790.
- [38] ARIELI Y, KOTLER D, EYNAN M, HOCHMAN A. Hyperbaric oxygen preconditioning protects rats against CNS oxygen toxicity [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2014, 197: 29-35.
- [39] D'AGOSTINO D P, PILLA R, HELD H E, LANDON C S, PUCHOWICZ M, BRUNENGRABER H, et al. Therapeutic ketosis with ketone ester delays central nervous system oxygen toxicity seizures in rats [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2013, 304: R829-R836.
- [40] ARI C, KOUTNIK A P, DEBLASI J, LANDON C, ROGERS C Q, VALLAS J, et al. Delaying latency to hyperbaric oxygen-induced CNS oxygen toxicity seizures by combinations of exogenous ketone supplements [J/OL]. Physiol Rep, 2019, 7: e13961. DOI: 10.14814/PHY2.13961.
- [41] VALADAO J M, VIGILANTE J A, DIGEORGE N W, O'CONNOR S E, BEAR A, KENYON J, et al. Ketogenic diet for high partial pressure oxygen diving [J]. Undersea Hyperb Med, 2014, 41: 331-335.