

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220535

• 综述 •

## 药物防治减压病的研究进展

刘程<sup>1</sup>, 李志勇<sup>2</sup>, 张彦洁<sup>1</sup>, 郭美丽<sup>1\*</sup>

1. 海军军医大学(第二军医大学)药学系生药学教研室, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)药学系药理学教研室, 上海 200433

**[摘要]** 减压病是由于环境压力下降速度过快或幅度过大, 由溶解于体内的惰性气体在血管或组织中形成气泡而引起的一系列症状和体征, 严重时威胁生命安全。目前, 再加压吸氧治疗是减压病的主要治疗措施, 但并不能满足重症减压病的治疗需求, 仍需药物辅助治疗。防治减压病的可选药物有限, 尚未发现特效药物。多年来, 学界不断探索用于治疗减压病的药物, 如抗血小板药、抗炎药、抗氧化药、气泡消融药及中药等。其中, 应用中药防治减压病可能会是减压病防治领域研究的新方向。本文综述了20世纪80年代至今减压病防治药物的研究进展。

**[关键词]** 减压病; 抗炎药; 抗血小板药; 抗氧化药; 中药

**[引用本文]** 刘程, 李志勇, 张彦洁, 等. 药物防治减压病的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(1): 85-92. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220535.

### Drug prevention and treatment of decompression sickness: research progress

LIU Cheng<sup>1</sup>, LI Zhiyong<sup>2</sup>, ZHANG Yanjie<sup>1</sup>, GUO Meili<sup>1\*</sup>

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

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

**[Abstract]** Decompression sickness (DCS) is a series of symptoms and signs caused by bubbles in blood vessels or tissue with dissolved inert gas due to the rapid or excessive reduction of environmental pressure, which can threaten life safety in severe case. At present, recompression oxygen inhalation therapy is the main treatment of DCS, but it cannot meet the treatment needs of severe DCS, and drug adjuvant therapy is still needed. However, the optional drugs for the prevention and treatment of DCS are limited, and no specific drugs have been found. Over the years, scholars have been constantly exploring drugs for the DCS therapy, such as antiplatelet drugs, anti-inflammatory drugs, antioxidant drugs, bubble ablation drugs, and traditional Chinese medicine. Among them, traditional Chinese medicine may be a new direction in the field of prevention and treatment of DCS. This paper reviews the research progress of drug treatment of DCS since 1980s.

**[Key words]** decompression sickness; anti-inflammatory drugs; antiplatelet drugs; antioxidant drugs; traditional Chinese medicine

**[Citation]** LIU C, LI Z, ZHANG Y, et al. Drug prevention and treatment of decompression sickness: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(1): 85-92. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220535.

减压病(decompression sickness, DCS)是由于机体所处环境的压力下降(即减压)速度过快或幅度过大(即减压不当)导致减压前已溶于体内的气体超过了过饱和极限, 进而从组织内逸出并形成气泡而存在于血液、脂肪及各组织器官内, 导致动静脉栓塞和一系列组织器官机械损伤、生化损伤等<sup>[1]</sup>。DCS多见于潜水作业、沉箱作业、特殊的

高空飞行和隧道开挖等, 临床主要表现为关节肌肉疼痛、恶心呕吐、头晕头痛、胸闷气短、呼吸困难、皮肤瘙痒、皮肤大理石样斑纹等, 其中以关节肌肉疼痛最为常见, 严重时可出现偏瘫、截瘫、昏迷等神经系统症状或并发休克而危及生命。

当前, 海洋开发蓬勃发展, 海空军的战略地位不断提升, 潜水等高压领域从业人员数量不

[收稿日期] 2022-06-22 [接受日期] 2022-12-22

[作者简介] 刘程, 硕士生. E-mail: liucheng182@163.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871302, E-mail: mlguo@126.com

断递增,DCS的发病人数呈逐渐上升趋势,引发了人们的关注。据不完全统计,当前全球娱乐潜水从业人数达上百万,其DCS的平均发病率约为0.01%~0.019%,而在军事和商业潜水人员中DCS的发病率更高,其中商业潜水人员DCS的发病率约为0.095%,美国海军潜水员DCS的发病率约为0.03%<sup>[2]</sup>。因此,如何有效预防和治疗DCS是当前潜水医学尤其是海军医疗科研工作者所面临的重大课题之一。

目前,DCS的主要治疗措施是再加压吸氧治疗,即通过升高周围气体的压力和安全减压促进体内惰性气体的溶解;同时吸氧可以通过气体密度梯度将氮气置换出来,并通过正常呼吸释放至体外<sup>[3]</sup>,其基本方案是利用0.28 MPa高压氧再加压治疗,保证在排出气泡的同时不会增加氧中毒的风险,常用的参考方案主要有苏联加压治疗表、美国海军DCS加压治疗表和我国空气潜水DCS加压治疗表。再加压吸氧治疗的局限性在于只能将体内的惰性气体气泡排出体外,并不能缓解气泡对机体组织已造成的损伤。另外,大部分基层医疗机构未配备高压氧舱,不能在第一时间对DCS患者进行有效的再加压治疗。因此,有效的药物治疗是降低DCS发病率、为再加压治疗争取时间的重要手段。目前学界尚无公认的治疗DCS的特效药物,大部分药物仅为再加压治疗后的对症处置用药。本文主要就20世纪80年代至今国内外DCS药物治疗的研究进展情况进行综述。

## 1 抗血小板药

Pontier等<sup>[4]</sup>研究发现潜水高压暴露后大鼠血小板明显下降,且血小板下降水平与大鼠死亡潜伏期之间存在相关性。当致死性DCS延迟时血小板丢失趋于减少,患有严重DCS的大鼠死亡潜伏期短,血小板下降明显。分别使用阿司匹林、氯吡格雷和肝素等3种常用的抗血小板药和抗凝药对DCS大鼠进行分组对照实验,结果显示氯吡格雷可以降低DCS死亡率和神经型DCS发病率,抑制DCS导致的外周血中血小板数量降低,而抑制血栓素A2通路的阿司匹林和抑制凝血酶生成的肝素则并不能改变神经型DCS的发病率和死亡率<sup>[4]</sup>。氯吡格雷是腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)抑制剂,属于P2Y12 ADP受体拮抗剂,能够

抑制P2Y12介导的血小板激活,被广泛应用于急性动脉栓塞性疾病的治疗。包晓辰等<sup>[5]</sup>研究发现,氯吡格雷能够降低大鼠在快速上浮实验中的死亡率[DCS+氯吡格雷组死亡率为24.4%(11/45),DCS模型组死亡率为60.87%(28/46)],同时,氯吡格雷可以减轻DCS大鼠肺组织的出血、渗出程度,降低肺组织湿干比,还可以降低DCS大鼠外周血中活化血小板比例,降低肺组织中CD41的表达,抑制血小板聚集。以上研究结果表明血小板聚集在DCS发生过程中具有重要作用,氯吡格雷可以通过减少血小板聚集、活化,降低炎症细胞的激活,减轻肺内皮细胞的破坏,进而有效降低DCS的发病率和死亡率。

阿昔单抗(abciximab, ABX)是一种鼠-人嵌合抗Gp II b/ III a单抗,与Gp II b/ III a受体亲和力强,抗血小板聚集作用优于临床常用的抗血小板药物<sup>[6]</sup>。Lambrechts等<sup>[7]</sup>比较了ABX、阿司匹林、普拉格雷(prasugrel, PRA)和依诺肝素(enoxaparin, ENO)4种药物对DCS的影响,通过不同途径进行抗凝和抗血小板聚集,结果发现弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)与DCS的病理生理学有关。但是,4种药物中只有ABX通过较强的血小板聚集抑制作用及对血管功能、氧化应激和炎症的影响发挥多重作用,可以进一步改善DCS预后,降低减压所带来的风险,而其他3种药物的效果并不显著,说明单一的抗凝或抗血小板聚集作用并不能更有效地减轻DCS对机体的损伤。替罗非班(tirofiban, TIR)与ABX同样是Gp II b/ III a受体拮抗剂,通过特异性拮抗Gp II b/ III a受体限制高压暴露后血小板计数的降低,减少DCS的发生,其效果优于ABX和依替巴肽(eptifibatide, EPT)<sup>[8]</sup>。因此可以推断抗血小板药在防治DCS时的效果并不统一,单一的抗凝或抗血小板聚集作用并不能更有效地减轻DCS对机体的损伤,氯吡格雷和ABX等治疗DCS有效的药物对血管功能、炎症和氧化应激等的影响也是防治DCS机制的重要环节。

## 2 一氧化氮(nitric oxide, NO)

减压应激对血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)的损伤已在许多研究中被报道,而内皮损伤主要是由气泡-内皮直接相互作用和高氧分

压增加活性氧形成等原因造成<sup>[9]</sup>。NO是一种具有多种生物学活性的气体小分子物质,可以减少血小板和白细胞的黏附,降低血管壁通透性,改变内皮细胞表面性质,有利于降低气体微核的稳定性和对VEC的黏附性,减少体内气泡的形成。

利用经食管超声心动图和Machintosh计算机探测并计算分析,Møllerlökken等<sup>[10]</sup>发现,减压实验前30 min对约克猪静脉注射硝酸甘油可使减压实验过程中约克猪的肺动脉和主动脉中的气泡数量显著降低,同时经硝酸甘油干预的实验动物的生存率提高。结果说明短效NO供体可以有效减少减压过程中气泡的产生,从而减轻DCS发病程度。王岩等<sup>[11]</sup>发现,阿托伐他汀作为一种NO供体拥有多项独立于降脂外的抗炎、抗凝、内皮保护功能,应用阿托伐他汀对SD大鼠预处理进行减压实验,能够降低大鼠DCS死亡率、发病率,同时能够降低肺组织湿干比,降低肺灌洗液总蛋白量、白细胞计数和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性,减轻肺损伤。结果表明阿托伐他汀可以通过有效减轻肺损伤程度起到对DCS的预防作用。但是,Randsoe等<sup>[12]</sup>在研究NO供体硝酸甘油和单硝酸异山梨酯对DCS大鼠的保护作用时发现,分别以硝酸甘油和单硝酸异山梨酯为代表的短效和长效NO供体,通过去除已存在的微核和增加血流速度来提高氮消除率,但这2种方法未能对致死性的DCS提供保护作用,可能是由于实验大鼠减压速度过快所引发的DCS发病程度超过了NO的保护作用。由此可知,NO供体能够通过减少DCS发病过程中产生的气泡从而一定程度上预防DCS的发生,但是对致死性的DCS,NO供体不能通过减少体内气泡降低死亡率。NO供体对DCS的相关作用还需进一步探索。

### 3 抗氧化药

氧化应激是多种疾病发病机制中的关键生化因素之一,可以对DCS患者VEC功能产生显著的影响。DCS发生时,一方面由于气泡对VEC的持续或较强的刺激而增加细胞内活性氧水平,另一方面水下运动及氧分压升高等因素会直接促进内皮细胞中活性氧的产生。*N*-乙酰半胱氨酸(*N*-acetylcysteine, NAC)是*L*-半胱氨酸的乙酰化合物,含有活跃的巯基,可以提高红细胞、肝组织和肺组织中的谷胱甘肽水平,增强组织的抗自由

基能力,同时对体内超氧阴离子、过氧化氢、羟自由基等氧自由基有明显的拮抗作用,还能提升体内NO的生物利用度<sup>[13]</sup>。王芳芳等<sup>[14]</sup>在快速上浮脱险致DCS实验中使用NAC对SD大鼠进行预处理,大鼠存活率显著提高。研究还发现,NAC预处理可减轻DCS大鼠的肺损伤,主要表现在减轻DCS大鼠肺间质出血程度和肺泡壁增厚程度,且存在量效关系。同时,显微镜下观察发现,NAC可以改善DCS大鼠心脏的心肌纤维水肿、变性、断裂及炎症细胞浸润等病理改变。Wang等<sup>[15]</sup>通过体内、体外2种方式,使用抗氧化剂NAC和维生素C研究活性氧、VEC功能障碍与DCS之间的关系。体外实验结果表明,在VEC模拟潜水(使用压缩空气改变细胞环境压力,模拟空气潜水)过程中VEC中超氧化物和过氧亚硝酸盐生成显著提高、NO生成明显减弱、VEC死亡率明显增加,经NAC处理后可改善VEC在模拟潜水过程中的病理改变。在体内实验中发现,NAC和维生素C干预后模拟潜水大鼠血浆中谷胱甘肽水平下降至正常大鼠的79%,硫代巴比妥酸反应物质(thiobarbituric acid reactive substance, TBARS)水平则明显升高,但是未能降低大鼠DCS的发病率。以上结果表明,NAC可以通过抑制线粒体中超氧化物和过氧亚硝酸盐的过量生成阻止血浆中谷胱甘肽硫醇还原,对VEC起到抗氧化损伤作用。

Obad等<sup>[16]</sup>利用无创性的大动脉超声检测血流介导的血管舒张反应(flow-mediated dilation, FMD)技术检测人体血管内皮功能,研究急性抗氧化剂对潜水后动脉内皮功能障碍的作用。实验中,7名克罗地亚海军潜水员口服维生素C和维生素E2种抗氧化剂,分批次进行30 m深度潜水。通过大动脉超声检测,发现服用维生素C和维生素E后可以减小潜水员FMD的降低幅度、缩短FMD恢复至正常的时间,该实验结果表明抗氧化剂在一定程度上可以通过保护VEC起到对DCS的预防作用。同时,维生素C可以降低潜水导致的体内循环微粒和中性粒细胞的升高、减轻炎症损伤<sup>[17]</sup>。由于DCS发病机制的多因素化,单纯的抗氧化药治疗并不能彻底改善DCS造成的机体损伤。

### 4 抗炎药

20世纪80年代,Douglas<sup>[18]</sup>发现可以使用非

甾体类抗炎药缓解 DCS 带来的肌肉、关节和骨骼疼痛。吲哚美辛是一种吲哚衍生类非甾体抗炎药,具有解热、镇痛和抗炎作用,能够减轻实验犬脑动脉气体栓塞对神经电生理功能造成的不良影响<sup>[19]</sup>。

20世纪80年代,大剂量糖皮质激素曾被广泛作为重症 DCS 的辅助治疗手段,Kizer<sup>[20]</sup>曾报道1名21岁军事潜水员1d内分别进行了3次50~70 m深度的潜水,但因未进行美国海军标准减压表所要求的15 min减压,该潜水员出现左侧胸腔疼痛、视力模糊、头晕恶心等症状,随后入水进行90 min再压缩治疗(水下再加压过程中未进行吸氧治疗),出水后症状继续加重并出现短暂意识丧失等症状。在后续高压氧治疗的同时,患者连续3d使用糖皮质激素(地塞米松)进行治疗,预后良好。Lee等<sup>[21]</sup>报道1例DCS患者在使用高压氧疗法后出现严重休克和多器官功能衰竭,给予低剂量氢化可的松后患者临床症状有所改善,后经第2次高压氧治疗后治愈出院。关于糖皮质激素治疗DCS的报道多数为病例报道,其疗效并未得到有效证实,同时糖皮质激素可能存在疗效不确定、升高血糖、加重DCS神经系统损伤的情况。因此,在DCS的临床治疗中糖皮质激素并非常规用药,其应用仍多以重症DCS患者的对症用药为主。

乌司他丁(ulinastatin, UTI)是一种尿胰蛋白酶抑制剂,也是一种非特异性和多价性的Kunitz型丝氨酸蛋白酶抑制剂,在抑制炎症因子的释放、清除氧自由基、改善微循环和组织灌注、减轻内皮损伤等方面有很好的效果,临床上UTI治疗急性胰腺炎、急性缺血再灌注损伤、急性循环衰竭等疗效显著,是一种有效的抗炎药<sup>[22]</sup>。Meng等<sup>[23]</sup>通过对新西兰兔进行模拟潜水发现,UTI可以通过改善炎症反应、内皮损伤和氧化损伤降低实验动物的死亡率、一般发病率和严重DCS发生率,高剂量UTI组的死亡率、一般发病率和严重DCS发生率分别从31.25%降至9.38%、84.38%降至62.50%、46.88%降至21.88%,表明UTI延缓了DCS的发生,延长了生存期,是一种治疗重症DCS的潜在药物。

利多卡因是临床上应用最广泛的局部麻醉药,具有良好的抗炎效果,对中性粒细胞有很好的抑制作用,并且在抗炎的同时可以促进组织的修复<sup>[24]</sup>。空气栓塞是DCS的另一主要并发症,利多卡因能够降低空气栓塞所致严重脑缺血后的诱发电位变

化幅度,大大减轻急性栓塞后的急性高血压和颅内压的升高,减少空气栓塞诱发的急性脑缺血后神经衰弱,促进神经功能的恢复<sup>[25]</sup>。利多卡因被证实动物实验中有效,临床上对于利多卡因治疗DCS还存在较大争议,其对DCS的预防和治疗作用还有待进一步研究。

肌苷是人体内一种嘌呤核苷,可以作用于MAPK通路降低细胞内毒性物质含量、提高细胞对氧和能量缺乏状态的耐受性、抑制炎症反应和细胞凋亡,对组织产生多种保护作用<sup>[26]</sup>。沈泉<sup>[27]</sup>研究发现,在快速上浮脱险致DCS造模前30 min给予肌苷溶液腹腔注射进行预防性干预后,DCS大鼠死亡率有所下降,且存在一定的量效关系,中、高剂量组死亡率低于低剂量组和对照组。同时,肺病理学结果显示,发病早期肌苷组肺病理评分低于DCS对照组。肌苷预防DCS的主要作用机制是减轻DCS肺水肿的程度,降低肺组织炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6和cleaved caspase 3水平,上调Bcl2/Bax比值和ERK的激活水平,通过减轻炎症反应起到降低DCS死亡率的作用。

## 5 血管紧张素转换酶抑制剂

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)是最重要的血压和体液量调节系统之一。研究显示,潜水能够导致血清血管紧张素转换酶水平升高,Mazur等<sup>[28]</sup>使用血管紧张素II(angiotensin II, ANG II)受体抑制剂(氯沙坦10 mg/kg)、血管紧张素转换酶抑制剂(依那普利10 mg/kg)和钙离子通道阻滞剂(硝苯地平20 mg/kg)3种药物,在模拟潜水前对SD大鼠进行连续4周给药,观察大鼠在1 MPa高压暴露45 min后的生存情况。结果显示,依那普利治疗后大鼠DCS发病率降低,其他2个药物组DCS发病率没有明显变化;氯沙坦降低了潜水后大鼠血浆中的血管紧张素转换酶水平,但对ANG II水平没有影响;依那普利未改变大鼠ANG II和血管紧张素转换酶水平;3种药物治疗均没有改变潜水对TBARS和IL-6水平的影响。该结果表明RAAS参与了DCS的发生过程,但其具体机制有待进一步研究,相关药物能否用于DCS的治疗亦有待探索。

## 6 气泡对抗剂

气泡是DCS发病的核心因素,减少气泡的产生和促进气泡的消除是防治DCS的重要研究方向。全氟化碳(perfluorocarbon, PFC)是一种非极性油脂碳-氟化合物,对氧气、氮气、二氧化碳、NO等气体具有很强的携运能力,能提高组织氧供以促进惰性气体排出。Dromsky等<sup>[29]</sup>将全氟化碳乳剂(perfluorocarbon emulsion, PFCE)作为辅助用药,在给予实验猪呼吸100%氧气治疗的同时静脉注射PFCE,发现实验猪的DCS发病率低于单纯呼吸100%氧气的实验猪(53% vs 93%),且没有神经系统症状。

Cronin等<sup>[30]</sup>设计了一种严重DCS的绵羊动物模型,绵羊在257英尺(78.3 m)深处高压暴露31 min后减压至常压,随后10 min内静脉注射PFCE Oxycyte™,结果显示,对于严重DCS绵羊动物模型,PFCE Oxycyte™不能降低死亡率,但可以改善动物脊髓损伤情况。张荣佳等<sup>[31]</sup>的研究显示,高压暴露后应用PFCE的效果优于高压暴露前的预防给药,DCS发病率和死亡率都明显降低(21.7% vs 80.0%, 13.0% vs 45.0%)。Mahon等<sup>[32]</sup>发现,应用低剂量PFCE后DCS约克猪的颈椎脊髓病变面积减少,但死亡率没有明显下降。

但是,研究还表明,高压暴露情况下静脉注射PFCE会使DCS大鼠的大脑皮质、下丘脑、海马等出现局部血流减少,并可能造成中枢神经系统氧中毒并发生癫痫,增加中枢神经系统疾病的发病风险<sup>[33]</sup>。同时,乳化剂的使用可能会扰乱宿主体内微生物群的相互作用,导致肠道炎症、肥胖和代谢综合征<sup>[34]</sup>。上述研究说明PFCE在治疗DCS时存在一定的风险和不良反应,并且需要严格把握使用时机。因此,PFCE并不适合作为DCS的临床治疗用药。

乙醇是工业与医学上常用的消泡剂,通过降低气液表面张力消除气泡。临床观察发现部分DCS患者潜水后自觉发病并经多普勒血流检测仪检测发现血管气泡音确诊,在医师指导下服用52度白酒后全部DCS症状消失,初步说明乙醇对DCS的治疗有一定作用<sup>[35]</sup>。研究发现DCS新西兰兔高压暴露后静脉注射25%乙醇,其生存率高于生理盐水对照组(86% vs 50%),并且在解剖时发现注射乙醇

后DCS兔的体循环血管直径明显增粗,血流状况改善,后腔静脉中气泡数量减少;另外,Tarlov评分、脊髓MRI及脊柱病理切片均提示注射乙醇后DCS兔的脊髓损伤情况有明显改善<sup>[36]</sup>。Buzzacott等<sup>[37]</sup>在大鼠模拟潜水前给予4周的1.2%乙醇(每1 L饮水含12 mL无水乙醇),进行1 MPa的高压暴露,然后分阶段减压。结果显示,潜水前长期饮酒对DCS的发病情况无显著影响。临床上乙醇多用作消毒剂或溶剂等,未见将乙醇直接作为药物口服或静脉注射使用,其安全性和可靠性还有待进一步研究。

## 7 中药及天然药物制剂

7.1 活血化瘀药 丹参、红花、川芎等药物是典型的活血化瘀药,其功效主治具有相似之处,历版《中华人民共和国药典》均有记载。红花味辛、温,可活血化瘀、化瘀止痛、活血解毒;川芎性温、味辛,具有活血行气、祛风止痛的功效;丹参味苦,性微寒,可活血调经、祛瘀止痛、凉血消痈、除烦安神。以上3味药配伍使用临床上较为常用。20世纪90年代初,张建岐等<sup>[38]</sup>应用丹参、川芎、红花3种药物制成中药针剂,以血瘀证治疗DCS患者。通过对23例脊髓型DCS患者的临床病例观察发现,活血化瘀药可以有效提高脊髓型DCS的治愈率(16/23)。同时动物实验研究发现,活血化瘀药可以抑制急性DCS引起的血小板数急剧减少,具有保护血小板的功能,并且可以抑制血小板聚集、扩张末梢血管、改善微循环,消除实验动物心肌变性、细胞核溶解和肾髓质间血管血液淤积等情况,初步论证了红花、川芎等活血化瘀药用于防治脊髓型DCS的可行性<sup>[38]</sup>。

血必净是从中药红花、川芎、赤芍、丹参、当归5味中药中提取的中成药,2004年被批准为国家二类新药,具有活血化瘀、疏通脉络、溃散毒邪等功效,在临床上被广泛用于多器官功能障碍综合征、全身炎症反应综合征、脓毒症等疾病的治疗<sup>[39]</sup>。Meng等<sup>[40]</sup>研究发现,血必净可以降低DCS新西兰兔的发病率(2/12 vs 5/12)和死亡率(1/12 vs 3/12),并通过抑制炎症反应降低血清IL-1 $\beta$ 和巨噬细胞趋化因子1的水平,减轻DCS导致的肺损伤。该研究结果为DCS的药物治疗提供了新的选择,同时再次说明红花、丹参、川芎等活

血化瘀类中药治疗DCS有探索前景和研究价值。

7.2 祛风化痰、疏肝理气药 唐瑛等<sup>[41]</sup>以化痰息风、疏肝解郁和益气通络为治疗原则,分别研究了清半夏和天麻(以下称清半夏天麻组)、柴胡和赤芍(以下称柴胡赤芍组)、刺五加和三七(以下称刺五加三七组)3个药物组对快速上浮脱险大鼠DCS的预防情况及肺损伤情况。实验结果显示,3个药物组都能降低DCS大鼠的死亡率(模型组55%、清半夏天麻组40%、柴胡赤芍组35%、刺五加三七组35%),但柴胡赤芍组和刺五加三七组的死亡率降低程度更明显,另外在减轻大鼠肺泡壁增厚程度和肺间质充血水肿及炎细胞浸润程度上优于清半夏天麻组。同时,正常大鼠在成功造模后TNF- $\alpha$ 与IL-1水平均明显升高,3个药物组均能降低血清和肺组织中TNF- $\alpha$ 与IL-1的含量,柴胡赤芍组、刺五加三七组比清半夏天麻组对TNF- $\alpha$ 和IL-1的降低效果更加明显。以上实验结果表明,柴胡赤芍组和刺五加三七组相比清半夏天麻组对快速上浮脱险致DCS有着更好的防治作用。

7.3 天然药物制剂 小檗碱是黄连和黄柏的主要活性成分,是一种异喹啉类生物碱,具有镇痛、解热、解毒、抗炎、抗癌等多种功效,其药物制剂黄连素具有清热燥湿、行气止痛、止痢止泻等作用<sup>[42]</sup>,目前在临床上广泛使用。唐艳超<sup>[43]</sup>应用小檗碱预防大鼠DCS,在大鼠高压暴露前应用小檗碱溶液进行干预可以延长大鼠DCS起病时间、降低死亡率,其原因可能是小檗碱能够减轻肺间质水肿和白细胞浸润,降低IL-1 $\beta$ 升高引起的肺损伤程度,并减轻血管内气泡引起的小血小板富集,提高大鼠外周血液中血小板数量。

七叶皂苷是七叶树科植物果实的主要活性成分,其制剂迈之灵在临床上主要用于治疗慢性静脉功能不全、痔疮和术后水肿等疾病,具有良好的抗炎、抗水肿和内皮保护效果<sup>[44]</sup>。Zhang等<sup>[45]</sup>研究发现,在模拟潜水前7d以七叶皂苷对大鼠进行连续口服给药,减压后使用七叶皂苷治疗的大鼠DCS发病率和死亡率均低于生理盐水对照组。同时,七叶皂苷可以降低血清CD62E(E选择素)、细胞间黏附因子和肺组织湿干比,提高血清NO含量,有效改善内皮功能障碍和肺组织水肿情况。另外,七叶皂苷还可降低血清丙二醛、MPO、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平,减轻DCS对组织造成的氧化损伤和

炎症损伤。结果表明,七叶皂苷可以通过内皮保护作用降低DCS的发病率和死亡率,是防治DCS的候选药物。

芦丁是从云香叶、槐花米和荞麦花等植物中提取的黄酮类化合物,具有较好的抗炎、抗氧化作用。丁杰等<sup>[46]</sup>观察了芦丁对DCS模型大鼠脊髓和肺损伤的影响,结果显示提前给予芦丁可以减轻DCS大鼠脊髓组织炎症和氧化应激损伤,改善肺组织病理变化,降低肺泡灌洗液中蛋白含量和肺湿干比,提示芦丁可能是一种潜在预防DCS损伤的药物。

## 8 小结及展望

及时的再加压吸氧治疗是救治DCS的核心手段,但再加压吸氧治疗需要特殊的加压设备,军队及地方的基层医疗机构难以配备,患者无法在第一时间进行再加压治疗。另外,再加压治疗仅能将DCS患者体内气泡排出,并不能减轻气泡已造成的组织损伤。同时,在实验研究和临床应用中并未发现十分有效且可以全面控制DCS损伤的药物,当前研究中的DCS防治药物多数为单一作用药物,对DCS这种多系统损伤疾病的效果有限。因此,研发有效的防治药物和辅助治疗手段,应用于潜艇失事脱险、救援后送、院前救治及辅助高压氧治疗,是提高DCS治愈率、降低重症DCS发病率的关键途径。

通过临床观察和动物实验研究可以发现,中药在辅助治疗DCS、提高DCS治愈率、减少后遗症等方面有着一定疗效,多种类的药物选择和配伍应用可以扩大中药对DCS治疗的临床适应证,相比其他药物存在优势。但是,中药种类繁多,部分药物对DCS的防治效果并不明显,如何快速筛选药物、确定药物疗效、组方配伍、规范药物使用及中药新药研发是当前应用中药治疗DCS面临的主要难题。另外,DCS的中医病机尚不明确,不安全减压导致体内气泡对组织器官造成损伤的主要致病机制及关节肌肉疼痛、斑疹、呼吸困难、胸闷、头晕等临床表现都与中医学血瘀证相似,但肺水肿、心脏血流障碍等引起的心肺损伤则与中医学胸痹证更接近。因此仅以血瘀证治疗并不能完整涵盖DCS的辨证论治,这也增加了应用中药防治的难度。

综上所述,从预防和治疗两方面积极探索、研发DCS辅助用药,包括研发中药新药,将提高重症

DCS的治愈率,促进DCS治疗领域的新发展。

### [参考文献]

- [1] EDGE C J, WILMSHURST P T. The pathophysiologies of diving diseases[J]. *BJA Educ*, 2021, 21(9): 343-348. DOI: 10.1016/j.bjae.2021.05.003.
- [2] VANN R D. Mechanisms and risks of decompression [M]//Bove and Davis' diving medicine. Amsterdam: Elsevier, 2004: 127-164.
- [3] TURNER S M F, SUNSHINE M D, CHANDRAN V, et al. Hyperbaric oxygen therapy after mid-cervical spinal contusion injury[J]. *J Neurotrauma*, 2022, 39(9/10): 715-723. DOI: 10.1089/neu.2021.0412.
- [4] PONTIER J M, VALLÉE N, IGNATESCU M, et al. Pharmacological intervention against bubble-induced platelet aggregation in a rat model of decompression sickness[J]. *J Appl Physiol*, 2011, 110(3): 724-729. DOI: 10.1152/jappphysiol.00230.2010.
- [5] 包晓辰,方以群,王芳芳,等. 氯吡格雷对减压病的预防作用[J]. *军事医学*, 2014, 38(7): 481-484. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2014.07.001.
- [6] DELVOYE F, LOYAU S, LABREUCHE J, et al. Intravenous abciximab as a rescue therapy for immediate reocclusion after successful mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke patients[J]. *Platelets*, 2022, 33(2): 285-290. DOI: 10.1080/09537104.2021.1894326.
- [7] LAMBRECHTS K, PONTIER J M, MAZUR A, et al. Mechanism of action of antiplatelet drugs on decompression sickness in rats: a protective effect of anti-GP II b III a therapy[J]. *J Appl Physiol*, 2015, 118(10): 1234-1239. DOI: 10.1152/jappphysiol.00125.2015.
- [8] LAMBRECHTS K, DE MAISTRE S, ABRAINI J H, et al. Tirofiban, a glycoprotein II b/ III a antagonist, has a protective effect on decompression sickness in rats: is the crosstalk between platelet and leukocytes essential?[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 906. DOI: 10.3389/fphys.2018.00906.
- [9] SCHIRATO S R, EL-DASH I, EL-DASH V, et al. Association between heart rate variability and decompression-induced physiological stress[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 743. DOI: 10.3389/fphys.2020.00743.
- [10] MØLLERLØKKEN A, BERGE V J, JØRGENSEN A, et al. Effect of a short-acting NO donor on bubble formation from a saturation dive in pigs[J]. *J Appl Physiol*, 2006, 101(6): 1541-1545. DOI: 10.1152/jappphysiol.01191.2005.
- [11] 王岩,杨金宝,陈大贵,等. 阿托伐他汀预处理对大鼠减压病的预防作用[J]. *中国实用医药*, 2012, 7(29): 249-250. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2012.29.210.
- [12] RANDSOE T, MEEHAN C F, BROHOLM H, et al. Effect of nitric oxide on spinal evoked potentials and survival rate in rats with decompression sickness[J]. *J Appl Physiol*, 2015, 118(1): 20-28. DOI: 10.1152/jappphysiol.00260.2014.
- [13] SMAGA I, FRANKOWSKA M, FILIP M. N-acetylcysteine as a new prominent approach for treating psychiatric disorders[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(13): 2569-2594. DOI: 10.1111/bph.15456.
- [14] 王芳芳,方以群,攸璞,等. N-乙酰半胱氨酸对快速上浮脱险致减压病大鼠心肺组织的影响[J]. *军事医学*, 2015, 39(2): 89-91. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2015.02.003.
- [15] WANG Q, MAZUR A, GUERRERO F, et al. Antioxidants, endothelial dysfunction, and DCS: *in vitro* and *in vivo* study[J]. *J Appl Physiol*, 2015, 119(12): 1355-1362. DOI: 10.1152/jappphysiol.00167.2015.
- [16] OBAD A, PALADA I, VALIC Z, et al. The effects of acute oral antioxidants on diving-induced alterations in human cardiovascular function[J]. *J Physiol*, 2007, 578(Pt 3): 859-870. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.122218.
- [17] YANG M, BARAK O F, DUJIC Z, et al. Ascorbic acid supplementation diminishes microparticle elevations and neutrophil activation following SCUBA diving[J]. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol*, 2015, 309(4): R338-R344. DOI: 10.1152/ajpregu.00155.2015.
- [18] DOUGLAS J. Intramuscular diclofenac sodium as adjuvant therapy for type I decompression sickness: a case report[J]. *Undersea Biomed Res*, 1986, 13: 457-460.
- [19] HALLENBECK J M, LEITCH D R, DUTKA A J, et al. Prostaglandin I<sub>2</sub>, indomethacin, and heparin promote postischemic neuronal recovery in dogs[J]. *Ann Neurol*, 1982, 12(2): 145-156. DOI: 10.1002/ana.410120204.
- [20] KIZER K W. Corticosteroids in treatment of serious decompression sickness[J]. *Ann Emerg Med*, 1981, 10(9): 485-488. DOI: 10.1016/S0196-0644(81)80285-5.
- [21] LEE C H, PENG C K, CHANG S Y, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for a diver with DCI: case report[J]. *Undersea Hyperb Med*, 2018, 45(4): 473-479.
- [22] LV B, JIANG X M, WANG D W, et al. Protective effects and mechanisms of action of ulinastatin against cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(27): 3332-3340. DOI: 10.2174/1381612826666200303114955.
- [23] MENG W T, QING L, LI C Z, et al. Ulinastatin: a potential alternative to glucocorticoid in the treatment of severe decompression sickness[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 273. DOI: 10.3389/fphys.2020.00273.
- [24] ELIZAGARAY M L, MAZITELLI I, PONTORIERO A, et al. Lidocaine reinforces the anti-inflammatory action

- of dexamethasone on myeloid and epithelial cells activated by inflammatory cytokines or SARS-CoV-2 infection[J]. *Biomed J*, 2023, 46(1): 81-92. DOI: 10.1016/j.bj.2022.07.008.
- [25] EVANS D E, KOBRINE A I, LEGRYS D C, et al. Protective effect of lidocaine in acute cerebral ischemia induced by air embolism[J]. *J Neurosurg*, 1984, 60(2): 257-263. DOI: 10.3171/jns.1984.60.2.0257.
- [26] SRINIVASAN S, TORRES A G, RIBAS DE POUPLANA L. Inosine in biology and disease[J]. *Genes*, 2021, 12(4): 600. DOI: 10.3390/genes12040600.
- [27] 沈泉. 肌苷对快速上浮脱险致减压病预防作用的实验研究[D]. 上海:第二军医大学,2017.
- [28] MAZUR A, GUERNEC A, LAUTRIDOU J, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor has a protective effect on decompression sickness in rats[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 64. DOI: 10.3389/fphys.2018.00064.
- [29] DROMSKY D M, SPIESS B, FAHLMAN A. Treatment of decompression sickness in swine with intravenous perfluorocarbon emulsion[J]. *Aviat Space Environ Med*, 2004, 75:301-305.
- [30] CRONIN W A, KHAN K, HALL A A, et al. The effect of the perfluorocarbon emulsion Oxycyte™ in an ovine model of severe decompression illness[J]. *Undersea Hyperb Med*, 2021, 48(1): 25-31. DOI: 10.22462/01.03.2021.3.
- [31] 张荣佳,毛汉丁,范丹峰,等. 静脉注射全氟化碳乳剂对大鼠减压病防治作用的研究[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2010, 17(3): 129-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2010.03.001.
- [32] MAHON R T, AUKER C R, BRADLEY S G, et al. The emulsified perfluorocarbon Oxycyte improves spinal cord injury in a swine model of decompression sickness[J]. *Spinal Cord*, 2013, 51(3): 188-192. DOI: 10.1038/sc.2012.135.
- [33] DEMCHENKO I T, MAHON R T, ALLEN B W, et al. Brain oxygenation and CNS oxygen toxicity after infusion of perfluorocarbon emulsion[J]. *J Appl Physiol*, 2012, 113(2): 224-231. DOI: 10.1152/jappphysiol.00308.2012.
- [34] BANCIL A S, SANDALL A M, ROSSI M, et al. Food additive emulsifiers and their impact on gut microbiome, permeability, and inflammation: mechanistic insights in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(6): 1068-1079. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjaa254.
- [35] 傅敏,张陆弟,康建飞. 乙醇治疗急性减压病疗效观察[J]. *职业与健康*, 2009, 25(2): 215-216. DOI: 10.3969/j.issn.1004-1257.2008.24.065
- [36] 张锦程,傅敏,张陆弟,等. 乙醇治疗急性脊髓型减压病的实验研究[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2011, 18(5): 261-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2011.05.002.
- [37] BUZZACOTT P, MAZUR A, WANG Q, et al. A rat model of chronic moderate alcohol consumption and risk of decompression sickness[J]. *Diving Hyperb Med*, 2015, 45: 75-78.
- [38] 张建岐,魏元良,吴生康,等. 中药辅助治疗脊髓型减压病 23 例的观察[J]. *中医杂志*, 1991, 32(11): 27-28. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.1991.11.017.
- [39] ZHOU W, LAI X, WANG X, et al. Network pharmacology to explore the anti-inflammatory mechanism of *Xuebijing* in the treatment of sepsis[J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153543. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153543.
- [40] MENG W T, QING L, ZHOU Q, et al. *Xuebijing* attenuates decompression-induced lung injuries[J]. *Diving Hyperb Med*, 2020, 50(4): 343-349. DOI: 10.28920/dhm50.4.343-349.
- [41] 唐瑛,李卫红,方以群,等. 三种中药组方对快速上浮脱险减压病大鼠肺组织炎症反应的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2015, 22(5): 337-340. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2015.05.001.
- [42] DONG Y, FAN H, ZHANG Z, et al. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4): 1381-1397. DOI: 10.7150/ijbs.65476.
- [43] 唐艳超. 小檗碱对减压病大鼠肺血管内皮细胞损伤的预防效果和机制分析[D]. 上海:海军军医大学,2019.
- [44] GALLELLI L, CIONE E, WANG T, et al. Glucocorticoid-like activity of escin: a new mechanism for an old drug[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 699-704. DOI: 10.2147/DDDT.S297501.
- [45] ZHANG K, JIANG Z, NING X, et al. Endothelial-targeting protection by escin in decompression sickness rats[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41288. DOI: 10.1038/srep41288.
- [46] 丁杰,张亚楠,孟祥阳,等. 芦丁对减压病大鼠模型的保护作用[J]. *海军军医大学学报*, 2023, 44(1): 52-55. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220881.
- DING J, ZHANG Y N, MENG X Y, et al. Protective effect of rutin on a rat model of decompression sickness[J]. *Acad J Naval Med Univ*, 2023, 44(1): 52-55. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220881.