

氧气生理学和氧毒性机制的研究进展

刘丹勇¹, 夏正远^{1,2*} (1. 广东医科大学附属第一医院麻醉科, 广东湛江 524000; 2. 湖北省钟祥市官冲博士湾科研与转化培训平台, 湖北钟祥 431913)



专家简介: 夏正远, 广东医科大学附属第一医院麻醉科特聘教授, 博士生导师; 香港大学生物医药技术国家重点实验室研究员; 澳门科技大学中医学院中西医结合专业, 博士生导师; 中国心胸血管麻醉学会理事; 加州大学戴维斯分校志愿临床教授。2004年在加拿大不列颠哥伦比亚大学获麻醉学与药理学及治疗学医学博士学位, 主要从事心肌缺血再灌注损伤研究, 在《Anesthesiology》《Cell Metabolism》《Diabetes》《Intensive Care Medicine》《Critical Care Medicine》《Free Radical Biology and Medicine》《European Heart Journal》《Circulation》等国际权威期刊发表SCI 研究论文260余篇, 其中3篇被ESI评为高被引论文, 总被引用26900次, H-index 61; 被国际著名医学评级机构评为2011–2021糖尿病心肌病领域全球Top 1%(香港Top 1)专家, 及2012–2022实验糖尿病领域全球Top 0.1%专家(Top 0.1%全球, 香港Top 1)。连续3年(2020、2021、2022)入选斯坦福全球2%顶尖科学家名单; 获得广东省科技进步二等奖1项, 湖北省科技进步二等奖1项; 广东省卫健委“珠江人才计划”科技创新类领军人才; 2023年全国麻醉医学领域学者学术影响力排名第一。

摘要: 氧气对地球的生命至关重要。人类通过呼吸所获得的氧气在线粒体内被消耗, 主要用于氧化磷酸化产生能量。氧气过少或过多都容易对人类产生极大的危害。氧气过少时, 可导致组织器官供氧不足, 出现功能障碍, 严重者可致死亡; 氧气过多时, 机体不能消耗多余的氧气, 使细胞处于高氧状态, 导致大量的ROS(Reactive Oxygen Species)产生, 进一步引起细胞膜和细胞器的氧化损伤导致氧毒性。虽然人体有多种氧感应机制防止器官和细胞遭受低氧和高氧诱导的氧化应激, 但在给氧治疗中, 尤其是老年人吸氧过程中, 连续实时的个体化监测与指导仍尤为重要, 应尽量在避免或减少氧毒性的同时纠正低氧血症和组织缺氧。

关键词: 氧气; 三羧酸循环; 性别; 年龄; 氧毒性; ROS

中图分类号: R 459.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 01-0001-09

Oxygen physiology and mechanisms of oxygen toxicity: A review on recent developments

LIU Dan-yong¹, XIA Zheng-yuan^{1,2*} (1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; 2. Doctoral Training Platform for Research and Translation, BoShiWan, GuanChong Village, Shuanghe Town, Zhongxiang 431913, China)

Abstract: Oxygen is essential to life on Earth. The oxygen obtained by human respiration is consumed within the mitochondria, mainly for oxidative phosphorylation to produce energy. Too little or too much oxygen can easily cause great harm to humans. When oxygen is too low, it can lead to insufficient oxygen supply to tissues and organs, resulting in dysfunction and death in severe cases. When there is too much Oxygen, the body cannot consume the excess oxygen, so that the cells are in a state of high oxygen, resulting in the production of a large amount of reactive oxygen species (ROS), which further causes oxidative damage to the cell membrane and organelles, leading to oxygen toxicity. Although the human body has multiple oxygen-sensing mechanisms to prevent organs and cells from suffering from hypoxia and hyperoxia-induced oxidative stress, but in oxygen therapy, especially in the process of oxygen inhalation in the elderly, continuous real-time individualized

收稿日期: 2024-02-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82270306)

作者简介: 刘丹勇(1984-), 男, 在读博士研究生, 主治医师, E-mail: danyong_Liu@163.com

通信作者: 夏正远(1962-), 男, 博士, 教授, E-mail: zhyxia@gdmu.edu.cn

monitoring and guidance are still particularly important, in order to maximally avoid or reduce oxygen toxicity during the treatments for hypoxemia and tissue hypoxia correction.

Key words: oxygen; tricarboxylic acid cycle; gender; age; oxygen toxicity; ROS

氧气对人类很重要,但过少或过多都容易对机体产生极大危害。氧气过少可导致组织器官功能障碍,甚至死亡;氧气过多可造成细胞处于高氧状态,产生大量ROS(reactive oxygen species),进一步引起细胞膜和细胞器的氧化损伤,导致氧毒性。但人们对氧气的认识还不够充分,目前家庭制氧机的普及,使人们可以自由吸氧,这可能会导致一些潜在的风险出现。本文总结了氧气的生理学及氧毒性发病机制的研究进展,提出了现存问题及展望。

1 氧气对生命的重要性

氧是地球生物圈(包括空气、海洋和陆地)中质量丰富的化学元素,且在地球上复杂生命的进化中起着核心作用。氧主要参与光合作用和有氧呼吸的能量转化,从而维持地球生物圈内的稳态。大多数生物需要氧气才能生存,人类通过呼吸从空气中获得所需的氧气,并不断地将其传递到整个机体的所有细胞,并在线粒体内参与三羧酸循环(TCA循环)的代谢过程,最终促成我们所需能量的产生。

然而,在体内不同的组织中,观察到的氧分压水平不同,组织的氧合取决于氧气的输送和消耗。例如胸腺、白细胞等组织^[1-2]消耗的氧气少,而大脑质量仅占身体质量的2%,却消耗占机体总氧20%的氧气^[3-4]。当机体内的某些组织和器官在氧气供应不足或利用障碍的情况下,会导致其代谢、功能和结构发生异常变化,这种现象称之为缺氧^[5]。缺氧通常被定义为全身(全身性缺氧)或身体的某一区域(局部缺氧)在组织水平上被剥夺足够的氧气供应的状态,包括氧气利用的紊乱。这种情况通常是由于血液中血红蛋白携带的氧气量减少,或者血中的氧分压降低至一定程度以下所致。缺氧会对人体产生非常不利的影响,特别是大脑对缺氧尤为敏感^[3],长时间的大脑缺氧可能会导致脑细胞功能障碍甚至死亡;缺氧还可导致患者出现皮肤和口唇发绀、胸闷、气短、呼吸困难等症状^[5]。

在20世纪早期,额外补充氧气已被作为一种医学治疗方法普遍应用。但过量的氧气可能诱发机体高氧状态,从而通过线粒体的代谢产生过多的ROS,导致有害的氧化应激,甚至导致细胞功能障碍或死亡^[6]。

2 线粒体中的氧代谢

机体大约98%的氧气在线粒体内被消耗,主要用于TCA循环和氧化磷酸化,其中大部分氧气用于氧化磷酸化产生能量,少部分用于生成ROS和产生热量^[7],维持细胞生存和信号传导。氧化磷酸化是一个重要的细胞过程,它利用氧气和单糖等产生三磷酸腺苷(ATP),这是细胞的主要能量来源。

线粒体在使用氧气方面有两个明显的特征:(1)它利用氧气迅速形成 H_2O ,从而在封闭环境中导致低氧状态;(2)它对氧气的消耗可以产生细胞能量、热量和ROS^[8]。线粒体通常被视为氧气传感器,可对低浓度和高浓度的氧气做出不同的反应^[8-9]。在缺氧条件下,细胞主要通过糖酵解途径提供能量,而不是通过消耗氧分子的线粒体代谢。此时,线粒体中TCA循环的通量会减少,导致合成代谢过程所需的代谢物(如乙酰辅酶A和天冬氨酸等)亦减少,且缺氧可在多个方面改变线粒体,如使线粒体融合、裂变、自噬和氧化磷酸化等^[10],并可影响电子传递链(electron transport chain, ETC)的活性及功能,包括对不同线粒体ETC复合物的调节以及TCA循环还原当量NADH和FADH₂的数量^[9]。值得注意的是,ETC活动的速率限制阈值为细胞内0.3%的氧水平^[11]。线粒体复合物IV(也称为细胞色素c氧化酶或COX)是ETC中的末端复合物,它向氧气提供4个电子,产生两分子水^[12]。因此,ETC可以在接近缺氧状态下发挥作用,使细胞在短期缺氧状态下可基本维持ATP水平。虽然短时间轻度缺氧不会严重抑制ETC功能,但持续数小时以上的长时间或短时间重度缺氧可降低ETC功能。值得注意的是,缺氧已被证明会降低分离COX的酶促最大速度(V_{max}),这表明COX在长时间缺氧期间具有内在的氧依赖性^[12-13]。缺氧还会影响ETC的活性。在急性缺氧状态下,ETC活性通过缺氧诱导的复合物IV亚基COX4I2的表达来维持,允许在缺氧时更有效地将电子转移到氧分子。这使得细胞在短期应激的情况下保持能量稳态,得以幸存。而长时间缺氧可致胞质内pH值进一步下降,从而使受损的线粒体产生大量ROS,最终导致细胞死亡。

暴露于高氧条件是给病人进行补充氧治疗的常规方法。在高氧状态下,除血红蛋白外的蛋白质亦可获得携带氧气的的能力,这增加了氧气从血浆扩散到各种细胞线粒体的能力^[14]。氧化磷酸化过程中,MtROS (mitochondrion ROS)的产生主要发生在线粒体内膜上的ETC。然而,MtROS的产生也取决于氧气的浓度,随着细胞内氧气浓度的增加,MtROS的生成速率呈线性增加^[15]。低浓度的ROS是各种生理信号传递途径所需的重要因素^[16-17];但存在一个阈值范围,超过该浓度,ROS就会变得有害^[18-19]。过量的ROS几乎可以氧化所有的生物分子,包括蛋白质、DNA(细胞核和线粒体)、脂质和碳水化合物等,从而导致细胞损伤^[9]。此外,ROS对线粒体DNA的氧化损伤可导致ETC亚基合成缺陷,而受损伤的线粒体倾向于产生更多的ROS,从而激活线粒体介导的凋亡或坏死途径,最终导致细胞死亡^[20-21](图1)。

3 氧气对运动和心血管功能的影响

通常情况下,从休息到运动高峰,骨骼肌氧化磷酸化是运动过程中循环调节的关键组成部分。工作肌肉为产生有氧能量而增加的氧气需求,通过循环向肌肉输送的含氧血液的增加和从血液中提取的肌肉氧气水平的增加来满足,但个体的峰值工作能力受到心血管向工作肌肉输送氧气的的能力限制。

健康个体在运动过程中,相对于氧气输送,氧气

提取水平也是净增加的。静脉血^[22]和工作肌肉^[23]中与运动相关的氧分压水平下降亦表明了这一点,这与线粒体呼吸对氧气的利用相对于氧气输送增加率的增加是一致的。因此,机体动静脉氧分压差(A-VO₂)的差值代表了线粒体氧化磷酸化的能力。在健康个体中,A-VO₂差从休息时的50 mL/L增加到运动高峰时的150 mL/L,并且不限制运动期间的氧利用^[24]。相反,循环的氧气输送被认为是运动的主要决定因素,但氧气输送与氧气利用紧密匹配的确切机制尚不清楚,可能涉及通过工作肌肉中的代谢受体激活神经反射,这些代谢受体对反映肌肉氧化需求的代谢物有反应。在动态运动中,氧气输送和氧气提取对肌肉摄氧量增加的影响程度是一个一直在讨论的问题。有人提出,当心输出量没有直接限制时,局部肌肉因素(包括毛细血管床和线粒体氧化能力等)在小肌肉群的长时间低强度训练中发挥重要作用^[25]。另外,最大有氧能力增加的幅度决定运动能力的高低。中枢和外周因素可能也会限制摄氧量,但中心供氧取决于心输出量和最大动脉血氧含量。

另外,在高空运动意味着在一个大气压较低的环境中工作。因此吸入空气中的氧含量较低,即出现大气缺氧。运动会进一步增加机体对氧气的需求,且必须在面对氧气驱动压力下降的情况下满足这一需求。最初的障碍是肺内血液氧合不完全。为了保证机体氧气的输送,会通过增加血液循环的速度来满足,这是高

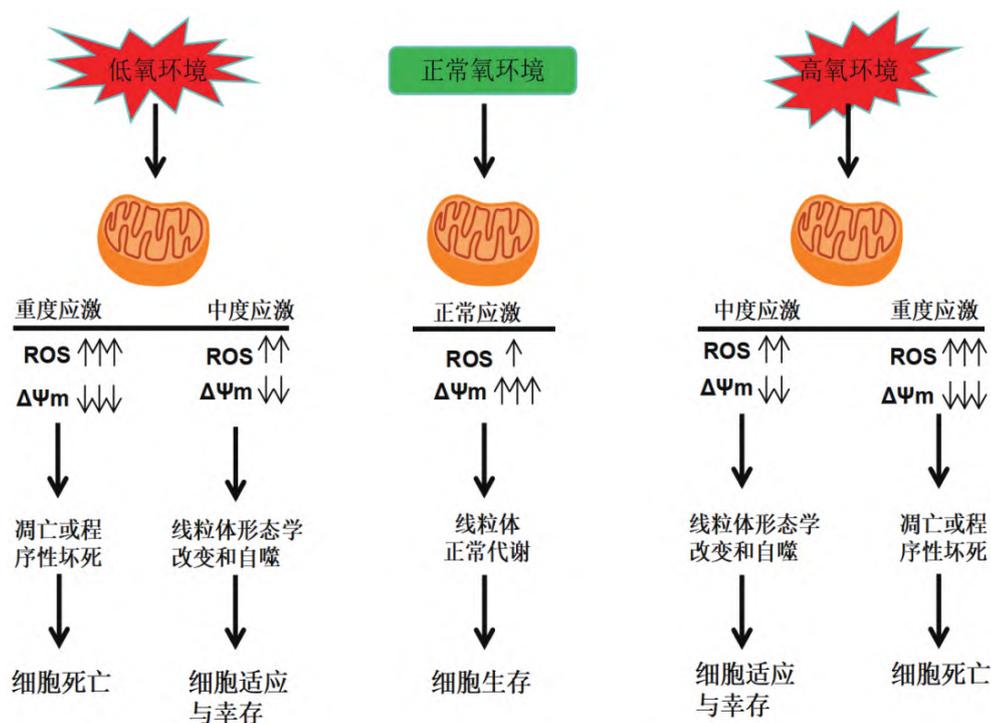


图1 周围氧环境与线粒体氧化代谢之间的关系

海拔缺氧对交感神经系统产生持续的刺激所致^[26]。交感神经兴奋的其他后果包括静息代谢率的增加,从糖原转向游离脂肪酸作为主要能量来源,以及骨髓刺激增加红细胞生成等。副交感神经系统也可能在高海拔受到刺激,这可以解释最大心率降低的原因。另外,当全身氧张力高于正常水平时,动脉血氧分压水平与心血管功能呈线性负剂量反应关系,即动脉血氧分压越高,在一定程度上心功能越差。这也可能是补充氧对血管的直接影响,如高氧血症可导致主动脉和外周血管阻力增加^[27]。

4 年龄及性别对氧气需求的影响

众所周知,机体绝大部分的氧气都是在线粒体被消耗。但多项关于啮齿动物的研究表明,随着年龄的增长,线粒体的耗氧量及氧化磷酸化的效率会逐渐降低^[28-29]。这种情况,在人类受试者中也被观察到,年龄较大的受试者在所有运动时间点都显示出明显更高的乳酸水平,这也归因于线粒体氧化代谢的能力随年龄增加而下降^[30-32]。

在年龄增加(高龄)尤其伴有线粒体代谢受损的情况下,由于线粒体耗氧量的下降,吸入的氧气无法被全部代谢,则正常氧(21%)可能会变成相对氧过剩状态。高氧可引起有害的血流动力学影响,包括外周和冠状血管收缩,并通过产生活性氧直接引起细胞毒性^[33]。有充分证据表明,线粒体在衰老过程中起着重要作用,位于线粒体内膜的ETC功能是衰老研究的主要方向,它不仅是细胞代谢过程的能量来源,还是ROS的主要生产者^[34-35]。另外,衰老可显著降低男性和女性心脏的线粒体耗氧量。但与男性心脏相比,成熟和老年女性心脏的线粒体耗氧量都显著增加^[36]。高氧还可对老年人产生负面影响,但男性和女性对高氧的应激反应存在明显差异性^[37]。有趣的是,与青壮年相比,青春期前健康男儿童的平均血氧饱和度无性别差异^[38]。这种差异很可能是由于与年龄相关的性激素水平的变化,需要进一步研究探索为什么青春期前儿童在氧饱和度方面没有表现出与成人相比的性别差异的机制。

高氧导致的损伤也因性别而异。对C57BL/6J小鼠的研究表明,雌性比雄性更容易受到高氧诱导的肺损伤^[39],并可观察到严重的心动过缓和高死亡率^[40]。且在高氧条件下,雌性的平均存活时间比雄性短^[41]。临床报告显示,女性比男性更容易发生ARDS(acute respiratory distress syndrome, ARDS)^[42],且在高氧

(90%氧气)状态下的机械通气患者中,女性病死率明显高于男性^[40]。相反,在新生儿中,高氧诱导的肺损伤对男性的影响似乎更严重^[43],且被诊断为支气管肺发育不良的早产儿中,男婴的病死率也高于女婴^[43]。一项关于高氧暴露对雄性和雌性小鼠心脏病理生理影响的研究表明雌性小鼠比雄性小鼠处于更高的风险^[40]。雄性和雌性高氧处理小鼠的整体心脏病理生理具有一定的相似性,包括心律失常的出现、心功能障碍、心脏复极障碍和电压门控钾离子(Kv)通道重构。但与高氧处理的雄性小鼠相比,暴露在高氧环境下的雌性小鼠表现出R-R间期增加(心动过缓)、心肌肥厚、心输出量减少和心脏体积缩小^[40]。高氧可产生心脏毒性导致血清心肌标志物[心肌肌钙蛋白I(cTnI)和乳酸脱氢酶(LDH)等]增高^[40]。

5 老年与危重患者的供氧

医用氧气已被广泛应用于患者,特别是那些处于重症监护下的患者。然而,在某些条件下,它的优点和缺点仍然存在争议。氧治疗通常被认为是治疗或预防缺氧。但吸氧治疗的效果主要取决于缺氧的生理特征^[5]。氧疗可以逆转组织缺氧,在许多情况下可以挽救生命,但过度使用可能导致高氧血症,即动脉氧分压(PaO₂)高于正常生理水平^[44-45]。值得注意的是,动物研究表明,在线粒体功能受损的受试者中,适当的低浓度氧(低于空气中的氧浓度)比高浓度甚至正常浓度(21%)的吸氧对寿命更有益^[46]。如图2所示:正常环境空气(21%)下组织氧与野生型小鼠线粒体中氧的消耗达至平衡,与正常寿命之间的稳态关系示意图(图2A);由于线粒体呼吸功能受损的小鼠耗氧量减少,导致组织PaO₂升高,从而促进氧毒性并降低了寿命(图2B);但将线粒体呼吸功能受损的小鼠置于缺氧室(11%氧)中,降低环境氧暴露,部分阻止组织PaO₂的增加,最终延长了存活时间(图2C)。而老年人由于代谢相对明显减缓,则吸氧浓度更应该进行靶控。研究表明高氧血症与病死率增加和严重不良事件(如肺不张等)直接相关^[47-48]。

目前,经鼻高流量氧疗(high-flow nasal cannula oxygen therapy, HFNC)已被指南推荐用于重症监护病房治疗急性低氧性呼吸衰竭^[49-50],其作为一种流量依赖的上气道二氧化碳清除方式,有助于减少解剖死腔通气和二氧化碳再呼吸^[51]。与低流量氧气相比,HFNC使实际FiO₂(fraction of inspiration O₂)更接近设定FiO₂^[52]。此外,HFNC还可显著降低鼻咽阻力,使

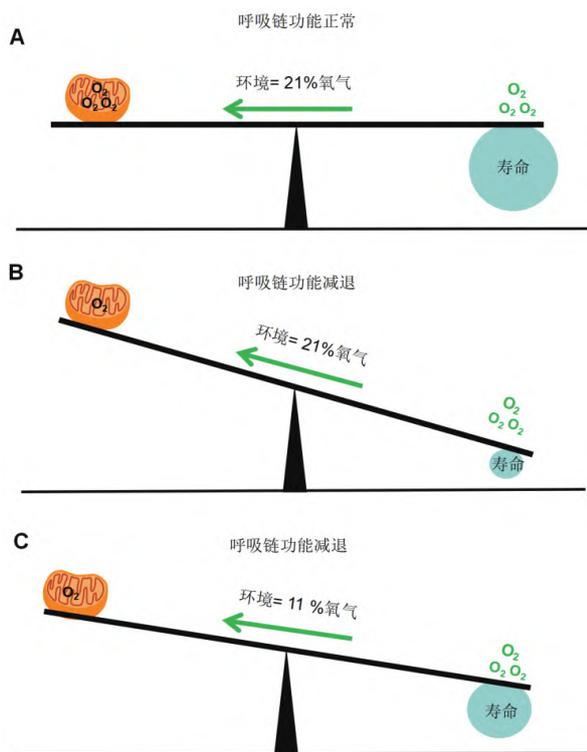


图2 线粒体呼吸功能受损时在常氧下可影响寿命^[4]

气体更顺利进入下气道。当患者潮气量低、通气频率低时, 60 L/min 的高流量可通过维持低水平气道正压保持小气道开放, 使 O_2 和 CO_2 得以交换^[53]。但有研究者发现, HFNC 在 FiO_2 稳定的情况下, 氧流量为 30~60 L/min, 缺氧发生率无显著差异^[54]。此外, HFNC 可能具有促进呼吸肌恢复的短期作用, 通过吸入气体的调节, 即吸入空气的湿化和加热, 可以促进纤毛黏膜的清除, 并减少慢性气道炎症等保护性作用^[55-56], 但目前较少有临床试验评估 HFNC 作为长期治疗的效果。在静息外周氧饱和度 (SpO_2) 大于 88% 的 COPD (chronic obstructive pulmonary disease) 患者中, 长期补充氧治疗并不比非长期补充氧治疗的生存时间更长, 但静息 SpO_2 为 88% 或更低时, 长期补充氧治疗可能带来更多的危害^[57]。

另外, 在 COVID-19 患者中, 常规氧疗和无创正压通气均可改善氧合, 减少插管的可能性^[58-59]。但高氧介导的氧化性肺损伤可能会进一步加剧氧合不足, 矛盾地推动对更高 FiO_2 的需求^[60]。有证据表明, 自由氧治疗会增加病死率, 且不会改善其他结果, 并且 SpO_2 在 94%~96% 范围以上时, 补充氧可能会变得不利^[61-62]。此外, 研究表明老年人 PaO_2 的参考值相对于年轻人较低且存在性别差异^[63-64], 在 70 岁以上的老年人中, 男性的正常 PaO_2 均值为 77 mmHg (SD±9.1, 正常下限为 62 mmHg), 而女性 PaO_2 的均值为 73.5

mmHg (SD±8.4, 正常下限为 59.6 mmHg)^[63]。因此, PaO_2 正常参考值应随着年龄的增长而降低^[62-64]。另一项涉及 ICU 患者的研究表明机械通气患者应严密监测 PaO_2 和 FiO_2 , 特别是在转入 ICU 后的中早期, 但长期 (超过 28 d) 吸入较高浓度的氧气与死亡风险增加有关, 且高 FiO_2 对病死率的影响部分是由高氧血症介导的, 同时, 高 FiO_2 也可以直接影响病死率^[44]。另外, 临床指南也建议大多数急性住院患者维持 SpO_2 不应高于 96%^[65]。高氧血症具有危及生命的影响, 并具有剂量依赖关系^[46]。高氧暴露诱导的氧化应激是具有时间和剂量依赖性的^[27], 且暴露于高氧血症的时间长短和剂量大小都与危害的严重程度有关^[44]。

6 氧毒性的机制

氧气具有特定的生化和生理作用, 虽有足够的安全剂量范围, 但浓度过低或过高的氧气均可带来极大的危害。急性缺氧可通过刺激交感神经增加心率, 并通过组织和内皮释放血管舒张代谢物降低全身血管阻力^[66]。与外周循环相反, 缺氧还可诱导肺血管收缩^[67], 导致右心室后负荷增加, 从而引发右心室衰竭^[68]。此外, 暴露于慢性缺氧还与不良的肺血管重构和固定毛细血管前肺动脉高压 (PH) 的发展有关^[33]。另外, 缺氧也可在急性、慢性和间歇性时间尺度上产生有害影响。当健康个体迅速上升到高海拔地区 (2 500 m 以上) 时, 可能会出现急性、严重的缺氧暴露, 可引起急性高原病、高原脑水肿和高原肺水肿等^[69]。

高氧的氧毒性在 19 世纪晚期已在动物研究中被证实, 其中伯特证明了高压高氧的中枢神经系统的氧毒性。Smith 等^[70]则描述了常压高氧 (高于 21%, 1 个大气压) 的肺毒性, 即高氧导致的急性肺损伤。高氧急性肺损伤的病理特征包括肺毛细血管内皮受损、肺泡 I 型上皮细胞死亡、II 型上皮细胞肥大、间质水肿、中性粒细胞积聚、肺泡表面活性物质产生减少和肺顺应性降低^[71]。研究表明小鼠等小型动物可以忍受中高度的氧气浓度水平 (40%~80%) 超过 1 周, 但在更高水平 (80%~100%) 几天内就会致命^[70]。在人类中, 暴露于高氧条件是常规的氧治疗, 以解决各种病理条件下的血液低氧血症和组织缺氧等问题, 但仍需谨慎氧毒性的有害影响。近年氧疗已被广泛用于治疗严重的 COVID-19 患者, 但这些患者后期存在严重的肺损伤, 并损害了气体交换等功能^[72]。在新生儿中, 高氧还会干扰肺部发育, 导致发育异常并持续到成年。动物模型, 特别是小鼠模型, 已被广泛用于研究新生儿肺部高

氧的影响^[73]。另外,早产儿缺乏足够的抗氧化能力,更容易受到氧中毒,这种急性损伤可导致长期病变,如支气管肺发育不良等。且许多接受氧气治疗的新生儿由于慢性高氧暴露还出现了其他严重的并发症(如失明、脑和肺发育异常等)^[74]。

高氧可通过多种途径导致细胞死亡,并促进ROS的过量产生。ROS包括氧自由基和某些容易转化为自由基的氧化剂,它们既可以由内源性物质产生,也可以由外源性物质产生^[74]。氧化性DNA损伤可以直接发生碱基修饰或链断裂,核和线粒体DNA均受到高氧的影响。蛋白质也是氧化的重要目标,在生理信号和病理过程中都有重要的影响^[74]。高氧通过导致大分子氧化损伤和细胞信号过程失调损害细胞功能。在高氧条件下,ROS改变了多种信号通路如Nrf2^[75]、NF- κ B和MAPK通路等^[76-77]。由高氧驱动的氧化性DNA损伤还可触发P53的激活和上调,从而导致细胞周期停滞、增殖减少、衰老或细胞死亡^[78-79]。在高氧条件下,氧化磷酸化的抑制还与几种关键酶的抑制有关。例如,暴露于95%~100%氧气的小鼠和大鼠的肺部丙酮酸脱氢酶(PDH)复合物活性降低^[80]。PDH复合物的失活限制了TCA循环中的丙酮酸氧化。而 α -酮戊二酸脱氢酶(α -KGDH)同样可受到高氧抑制。此外,高氧还可抑制线粒体呼吸复合体I和II的活性^[81]。因此,几乎所有的器官和组织都可能是氧中毒的靶目标。

7 结语与展望

毫无疑问,氧疗很重要,挽救了许多生命。但给氧应避免过量或不足的剂量。供氧不足会产生有害影响甚至危害生命;然而,当不再需要氧疗时继续提供氧疗会延长住院时间并增加治疗费用。在评估氧疗的有效性时,必须确保氧含量和心输出量足够。过度给氧(即高氧)治疗期间细胞产生的ROS水平升高可引起氧化损伤,应尽量在避免或减少氧毒性的同时纠正低氧血症和组织缺氧。关于减少高氧损伤的研究解决了包括ROS的产生或清除、凋亡导致细胞死亡和炎症反应等关键方面的问题。人体有多种氧感应机制来防止缺氧和高氧,以确保氧气供需之间的适当平衡,防止器官和细胞遭受低氧和高氧诱导的氧化应激。

基于氧稳态机制的系统和细胞氧传感系统的存在确保了氧供需之间的适当平衡。相对保守的氧疗与谨慎的监测似乎是必要的,并可能会改善结果,应避免过量给氧造成的有害的氧化应激损伤^[5]。我们根据相关知识更新了一些给氧的建议:(1)监测SpO₂作为动

脉血氧饱和度(SaO₂)的替代指标;(2)仅在低于SpO₂下限时才启动给氧;(3)滴定法输送氧气,使SpO₂维持在目标范围内;(4)超过SpO₂上限时停止供氧,防止高氧血症。另外,SpO₂的下限和上限还取决于缺氧诱导的高碳酸血症(如慢性阻塞性肺疾病、哮喘和肥胖相关的低通气)等危险因素的存在^[46]。因此,在给氧治疗中,尤其是老年人吸氧过程中,连续实时的个体化监测与指导显得尤为重要。

参考文献:

- [1] BRAUN R D, LANZEN J L, SNYDER S A, et al. Comparison of tumor and normal tissue oxygen tension measurements using OxyLite or microelectrodes in rodents[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 280(6): H2533-H2544.
- [2] HARRISON J S, RAMESHWAR P, CHANG V, et al. Oxygen saturation in the bone marrow of healthy volunteers[J]. *Blood*, 2002, 99(1): 394.
- [3] RINK C, KHANNA S. Significance of brain tissue oxygenation and the arachidonic acid cascade in stroke[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(10): 1889-1903.
- [4] MORI M P, PENJWEINI R, KNUTSON J R, et al. Mitochondria and oxygen homeostasis[J]. *Febs J*, 2022, 289(22): 6959-6968.
- [5] NAKANE M. Biological effects of the oxygen molecule in critically ill patients[J]. *J Intensive Care*, 2020, 8(1): 95.
- [6] BITTERMAN H. Bench-to-bedside review: Oxygen as a drug[J]. *Crit Care*, 2009, 13(1): 205.
- [7] VAN DER BLIEK A M, SEDENSKY M M, MORGAN P G. Cell Biology of the mitochondrion[J]. *Genetics*, 2017, 207(3): 843-871.
- [8] SURESHBABU A, BHANDARI V. Targeting mitochondrial dysfunction in lung diseases: Emphasis on mitophagy[J]. *Front Physiol*, 2013, 4: 384.
- [9] HANDY DE, LOSCALZO J. Redox regulation of mitochondrial function[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(11): 1323-1367.
- [10] FUHRMANN D C, BRÜNE B. Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia[J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 208-215.
- [11] WILSON D F, RUMSEY W L, GREEN T J, et al. The oxygen dependence of mitochondrial oxidative phosphorylation measured by a new optical method for measuring oxygen concentration[J]. *J Biol Chem*, 1988, 263(6): 2712-2718.
- [12] LEE P, CHANDEL N S, SIMON M C. Cellular adaptation to hypoxia through hypoxia inducible factors and beyond[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(5): 268-283.
- [13] CHANDEL N S, BUDINGER G R, SCHUMACKER P T. Molecular oxygen modulates cytochrome c oxidase

- function[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(31): 18672-18677.
- [14] ECHEVARRÍA M, MUÑOZ-CABELLO A M, SÁNCHEZ-SILVA R, et al. Development of cytosolic hypoxia and hypoxia-inducible factor stabilization are facilitated by aquaporin-1 expression[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(41): 30207-30215.
- [15] TURRENS J F, FREEMAN B A, LEVITT J G, et al. The effect of hyperoxia on superoxide production by lung submitochondrial particles[J]. *Arch Biochem Biophys*, 1982, 217(2): 401-410.
- [16] REHMAN J. Empowering self-renewal and differentiation: The role of mitochondria in stem cells[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88(10): 981-986.
- [17] SENA L A, CHANDEL N S. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species[J]. *Mol Cell*, 2012, 48(2): 158-167.
- [18] CHENG Z, TSENG Y, WHITE M F. Insulin signaling meets mitochondria in metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(10): 589-598.
- [19] RIGOLET M, YOBOUE E D, DEVIN A. Mitochondrial ROS generation and its regulation: Mechanisms involved in H(2)O(2) signaling[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(3): 459-468.
- [20] MIQUEL J, ECONOMOS A C, FLEMING J, et al. Mitochondrial role in cell aging[J]. *Exp Gerontol*, 1980, 15(6): 575-591.
- [21] DIWAKAR L, KENCHAPPA R S, ANNEPU J, et al. Down-regulation of glutaredoxin but not glutathione loss leads to mitochondrial dysfunction in female mice CNS: Implications in excitotoxicity[J]. *Neurochem Int*, 2007, 51(1): 37-46.
- [22] TAI VASSALO T, ABBOTT A, WYRICK P, et al. Venous oxygen levels during aerobic forearm exercise: An index of impaired oxidative metabolism in mitochondrial myopathy[J]. *Ann Neurol*, 2002, 51(1): 38-44.
- [23] WARIAR R, GAFFKE J N, HALLER R G, et al. A modular NIRS system for clinical measurement of impaired skeletal muscle oxygenation[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2000, 88(1): 315-325.
- [24] TAI VASSALO T, JENSEN T D, KENNAWAY N, et al. The spectrum of exercise tolerance in mitochondrial myopathies: A study of 40 patients[J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 2): 413-423.
- [25] BOUSHEL R, ARA I, GNAIGER E, et al. Low-intensity training increases peak arm VO₂ by enhancing both convective and diffusive O₂ delivery[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 211(1): 122-134.
- [26] GROVER R F, WEIL J V, REEVES J T. Cardiovascular adaptation to exercise at high altitude[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 1986, 14: 269-302.
- [27] BAK Z, SJÖBERG F, ROUSSEAU A, et al. Human cardiovascular dose-response to supplemental oxygen[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2007, 191(1): 15-24.
- [28] CHABI B, LJUBICIC V, MENZIES K J, et al. Mitochondrial function and apoptotic susceptibility in aging skeletal muscle[J]. *Aging Cell*, 2008, 7(1): 2-12.
- [29] MARTIN C, DUBOUCHAUD H, MOSONI L, et al. Abnormalities of mitochondrial functioning can partly explain the metabolic disorders encountered in sarcopenic gastrocnemius[J]. *Aging Cell*, 2007, 6(2): 165-177.
- [30] WOO J S, DERLETH C, STRATTON J R, et al. The influence of age, gender, and training on exercise efficiency[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(5): 1049-1057.
- [31] LESNEFSKY E J, HOPPEL C L. Ischemia-reperfusion injury in the aged heart: Role of mitochondria[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2003, 420(2): 287-297.
- [32] PEPE S. Mitochondrial function in ischaemia and reperfusion of the ageing heart[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2000, 27(9): 745-750.
- [33] THOMAS A, VAN DIEPEN S, BEEKMAN R, et al. Oxygen supplementation and hyperoxia in critically ill cardiac patients: From pathophysiology to clinical practice[J]. *JACC Adv*, 2022, 1(3): 100065.
- [34] JEDLIČKA J, TŮMA Z, RAZAK K, et al. Impact of aging on mitochondrial respiration in various organs[J]. *Physiol Res*, 2022, 71(S2): S227-S236.
- [35] SON J M, LEE C. Aging: All roads lead to mitochondria[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 116: 160-168.
- [36] MCCULLY J D, ROUSOU A J, PARKER R A, et al. Age- and gender-related differences in mitochondrial oxygen consumption and calcium with cardioplegia and diazoxide[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(3): 1102-1109.
- [37] VICHARE R, SALEEM F, MANSOUR H, et al. Impact of age and sex on hyperoxia-induced cardiovascular pathophysiology[J]. *Mech Ageing Dev*, 2022, 208: 111727.
- [38] FRIMER Z, GOLDBERG S, JOSEPH L, et al. Are there gender differences in blood oxygen saturation in prepubertal children? [J]. *Clin Respir J*, 2021, 15(6): 657-660.
- [39] BERGER J, DELPHIN E. Acute lung injury and repair: Scientific fundamentals and methods[J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(5): 1809.
- [40] RODGERS J L, RODGERS L E, TIAN Z, et al. Sex differences in murine cardiac pathophysiology with hyperoxia exposure[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1491-1501.
- [41] PROWS D R, WINTERBERG A V, GIBBONS W J, et al. Reciprocal backcross mice confirm major loci linked to hyperoxic acute lung injury survival time[J]. *Physiol Genomics*, 2009, 38(2): 158-168.
- [42] HEFFERNAN D S, DOSSETT L A, LIGHTFOOT M A, et al. Gender and acute respiratory distress syndrome in critically injured adults: A prospective study[J]. *J Trauma*, 2011, 71(4): 878-883; discussion 883-885.

- [43]LINGAPPAN K, JIANG W, WANG L, et al. Sex-specific differences in neonatal hyperoxic lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(2): L481-L493.
- [44]ZHU Z, ZHOU M, WEI Y, et al. Time-varying intensity of oxygen exposure is associated with mortality in critically ill patients with mechanical ventilation[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1): 239.
- [45]SIEMIENIUK R A C, CHU D K, KIM L H, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: A clinical practice guideline[J]. *Bmj*, 2018, 363: k4169.
- [46]ALLARDET-SERVENT J, SICARD G, METZ V, et al. Benefits and risks of oxygen therapy during acute medical illness: Just a matter of dose! [J]. *Rev Med Interne*, 2019, 40(10): 670-676.
- [47]ASFAR P, SCHORTGEN F, BOISRAMÉ-HELMS J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERS2S): A two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(3): 180-190.
- [48]YOU J, FAN X, BI X, et al. Association between arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Crit Care*, 2018, 47: 260-268.
- [49]FRAT J P, THILLE A W, MERCAT A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(23): 2185-2196.
- [50]OCZKOWSKI S, ERGAN B, BOS L, et al. ERS clinical practice guidelines: High-flow nasal cannula in acute respiratory failure[J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(4): 2101574.
- [51]MÖLLER W, FENG S, DOMANSKI U, et al. Nasal high flow reduces dead space[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2017, 122(1): 191-197.
- [52]ZHANG W, YIN H, XU Y, et al. The effect of varying inhaled oxygen concentrations of high-flow nasal cannula oxygen therapy during gastroscopy with propofol sedation in elderly patients: A randomized controlled study[J]. *BMC Anesthesiol*, 2022, 22(1): 335.
- [53]ANG K S, GREEN A, RAMASWAMY K K, et al. Preoxygenation using the Optiflow™ system[J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118(3): 463-464.
- [54]PARKE R L, ECCLESTON M L, MCGUINNESS S P. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy[J]. *Respir Care*, 2011, 56(8): 1151-1155.
- [55]WILLIAMS R, RANKIN N, SMITH T, et al. Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa[J]. *Crit Care Med*, 1996, 24(11): 1920-1929.
- [56]FRAT J P, THILLE A W. High flow nasal oxygen at home to prevent chronic obstructive pulmonary disease exacerbations? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206(11): 1303-1304.
- [57]ALBERT R K, AU D H, BLACKFORD A L, et al. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(17): 1617-1627.
- [58]ROCHWERG B, GRANTON D, WANG D X, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(5): 563-572.
- [59]LIU Q, ZHU C, LAN C, et al. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in patients with dyspnea and hypoxemia before hospitalization[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(4): 425-433.
- [60]MACH W J, THIMMESCH A R, PIERCE J T, et al. Consequences of hyperoxia and the toxicity of oxygen in the lung[J]. *Nurs Res Pract*, 2011, 2011: 260482.
- [61]CHU D K, KIM L H, YOUNG P J, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): A systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1693-1705.
- [62]DENG L, LEI S, WANG X, et al. Course of illness and outcomes in older COVID-19 patients treated with HFNC: A retrospective analysis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(12): 15801-15814.
- [63]KLÆSTRUP E, TRYDAL T, PEDERSEN J F, et al. Reference intervals and age and gender dependency for arterial blood gases and electrolytes in adults[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(9): 1495-1500.
- [64]HARDIE J A, VOLLMER W M, BUIST A S, et al. Reference values for arterial blood gases in the elderly[J]. *Chest*, 2004, 125(6): 2053-2060.
- [65]AUNG K. Guideline: Panel recommends maintaining SpO₂ at no higher than 96% in most acutely ill hospitalized patients[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(6): Jc26.
- [66]XIE A, SKATRUD J B, PULEO D S, et al. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2001, 91(4): 1555-1562.
- [67]DUNHAM-SNARY K J, WU D, SYKES E A, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: From molecular mechanisms to medicine[J]. *Chest*, 2017, 151(1): 181-192.
- [68]BULL T M, CLARK B, MCFANN K, et al. Pulmonary vascular dysfunction is associated with poor outcomes in patients with acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(9): 1123-1128.
- [69]BAIK A H, JAIN I H. Turning the oxygen dial: Balancing the highs and lows[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(7): 516-536.
- [70]SMITH J L. The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed[J]. *J Physiol*, 1899, 24(1): 19-35.
- [71]AMARELLE L, QUINTELA L, HURTADO J, et al. Hyperoxia and lungs: What we have learned from animal models[J].

- Front Med (Lausanne), 2021, 8: 606678.
- [72]OSPINA-TASCÓN G A, CALDERÓN-TAPIA L E, GARCÍA A F, et al. Effect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on invasive mechanical ventilation and clinical recovery in patients with severe COVID-19: A randomized clinical trial[J]. *Jama*, 2021, 326(21): 2161-2171.
- [73]BERGER J, BHANDARI V. Animal models of bronchopulmonary dysplasia. The term mouse models[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(12): L936-L947.
- [74]ALVA R, MIRZA M, BAITON A, et al. Oxygen toxicity: Cellular mechanisms in normobaric hyperoxia[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(1): 111-143.
- [75]BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5): 721-733.
- [76]TONELLI C, CHIO IIC, TUVESON D A. Transcriptional regulation by Nrf2[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(17): 1727-1745.
- [77]BAIRD L, YAMAMOTO M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway[J]. *Mol Cell Biol*, 2020, 40(13): e00099-20.
- [78]YOU K, PARIKH P, KHANDALAVALA K, et al. Moderate hyperoxia induces senescence in developing human lung fibroblasts[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 317(5): L525-L536.
- [79]SCAFFA A M, PETERSON A L, CARR J F, et al. Hyperoxia causes senescence and increases glycolysis in cultured lung epithelial cells[J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(10): e14839.
- [80]TANAKA K, WATANABE T, OZAWA J, et al. Difference in pyruvic acid metabolism between neonatal and adult mouse lungs exposed to hyperoxia[J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0238604.
- [81]DAS K C. Hyperoxia decreases glycolytic capacity, glycolytic reserve and oxidative phosphorylation in MLE-12 cells and inhibits complex I and II function, but not complex IV in isolated mouse lung mitochondria[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73358.

(责任编辑: 李 晓)

版权声明

为适应我国信息化建设,扩大本刊及作者知识信息交流渠道,本刊编辑部已将《广东医科大学学报》的文献数据在中国知网、万方数据-数字化期刊群等以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播,其作者文章著作权使用费与本刊稿酬一次性给付(在收取发表费时折扣),作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意我编辑部上述声明。

本刊编辑部