

高压氧治疗糖尿病足的疗效研究

李冬梅

【摘要】 目的 探讨高压氧治疗糖尿病足的临床疗效。**方法** 选取 100 例糖尿病足患者按照区组随机化分为高压氧组,对照组,各 50 例。对照组给予糖尿病饮食、降血糖、局部创面处理、抗感染等常规治疗,高压氧组在常规治疗基础之上同时予以高压氧治疗,高压氧治疗压力为 0.20 ~ 0.25 MPa,患者吸纯氧 60 min,每天 1 次,共 6 个疗程。观察治疗前、后空腹血糖、血液流变学、患侧下肢动脉血流峰值的变化情况。**结果** 治疗后,与对照组相比,高压氧组空腹血糖较低[(5.1 ± 0.8) mmol/L vs. (7.2 ± 0.7) mmol/L, $P = 0.011$];血液流变学得到改善($t = 2.381 \sim 3.854$, P 均 < 0.05);患侧下肢动脉血流峰值较低($t = 3.169 \sim 9.899$, P 均 < 0.05);糖尿病足皮损明显改善[(2.11 ± 1.34) cm² vs. (3.65 ± 1.65) cm², $P = 0.021$]。高压氧组总有效率和治愈率分别为 98% 和 78%;对照组总有效率和治愈率为 76% 和 48%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 高压氧治疗糖尿病足疗效优于常规治疗,是糖尿病足治疗的有效途径。

【关键词】 高压氧治疗;糖尿病足;疗效

Therapeutic effects of hyperbaric oxygen on patients with diabetic foot Li Dongmei. Department of Hyperbaric Oxygen Medicine, The Fourth Center Hospital of Tianjin, Tianjin 300140, China

【Abstract】 Objective To study the therapeutic effects of hyperbaric oxygen treatment on patients with diabetic foot. **Methods** 100 patients with diabetic foot were divided into hyperbaric oxygen group ($n = 50$) and control group ($n = 50$) according to block randomization. Patients in control group received routine method such as diabetic diet intervention, blood glucose control, anti-intervention and local debridement. Patients in hyperbaric oxygen group were treated with hyperbaric oxygen therapy on the bases of routine treatment. The pressure in hyperbaric oxygen therapy was 0.2-0.25 MPa. All patients breathed pure oxygen for 60 minutes, once a day for a total of 6 course. Fasting blood glucose, hemorheology, lower extreme artery blood peak and skin lesions of diabetic foot and change of the above four indexes had been observed before and after treatment. **Results** After treatment, compared with control group, fasting blood glucose was lower[(5.1 ± 0.8) mmol/L vs. (7.2 ± 0.7) mmol/L, $P = 0.011$], hemorheology was better ($t = 2.381 \sim 3.854$, all $P < 0.05$), lower extreme artery blood peak was lower ($t = 3.169 \sim 9.899$, all $P < 0.05$), and the improvement in skin lesion was better [(2.11 ± 1.34) cm² vs. (3.65 ± 1.65) cm², $P = 0.021$] in hyperbaric oxygen group. The total effective rate and the cure rate for hyperbaric oxygen group were 98% and 78% respectively, and the rates for control group were 76% and 48%, respectively, the differences were significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Hyperbaric oxygen therapy has better efficacy than the routine treatment, which provides an effective way for treatment of diabetic foot.

【Key words】 Hyperbaric oxygen therapy; Diabetic foot; Therapeutic effect

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:356-359)

糖尿病足是指糖尿病患者由于合并神经病变及各种不同程度末梢血管病变而导致下肢感染、溃疡形成和(或)深部组织破坏的一种疾病^[1]。它严重威胁患者肢体生命,其常规治疗是控制血糖,感染创面清创,抗感染等,但疗效不满意,疗程长、截肢率较高,每年截肢的患者中 50% 为糖尿病足^[2]。本研究

观察了高压氧治疗糖尿病足的疗效,并对患者空腹血糖、血液流变学指标及患侧下肢动脉血流峰值变化进行比较,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2011 年 3 月—2014 年 3 月天津市第四中心医院内分泌科确诊并住院的糖尿病足患者 100 例,符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准,糖尿病足的诊断标准符合第一届全国糖尿病足学会制定的检查方法和诊断标准,且符合 Wagner

分级法 0 ~ I 级 2 型糖尿病为入选条件。排除标准:严重心、肺疾病,早期妊娠(3 个月以内),伴发未经治疗的恶性肿瘤,出血性疾病及活动性出血,血压过高(>160/100 mmHg,1 mmHg = 0.133 kPa),重度鼻窦炎,癫痫未控制,视网膜剥离。入选患者均签署知情同意书。

溃疡部位及病变程度按 Wanger 分级,0 级:有发生足溃疡的危险因素,目前无溃疡;I 级:浅表溃疡,临床无感染;II 级:较深部溃疡,常合并软组织炎蜂窝织炎感染,无脓肿或骨的感染;III 级:深度感染,伴有骨组织病变或脓肿、骨髓炎,肌腱韧带组织破坏但未波及骨;IV 级:缺血性溃疡、局部坏疽且有骨质破坏;V 级:全足坏疽。按照区组随机化原则分为两组,高压氧组 50 例,男 32 例,女 18 例,年龄 49 ~ 73 岁,平均(52.5 ± 4.5)岁,糖尿病史平均(12.9 ± 3.4)年,溃疡程度 I - II 级 13 例,III - IV 级 11 例,V 级 2 例;对照组 50 例,男 34 例,女 16 例,年龄 50 ~ 72 岁,平均(54.8 ± 3.7)岁,糖尿病史平均(13.2 ± 3.6)年,溃疡程度 I - II 级 12 例,III - IV 级 10 例,V 级 2 例。

1.2 治疗方法 两组均予以控制血糖、纠正高血压、高血脂,扩血管,营养神经,敏感抗生素抗感染及局部换药等常规治疗,降糖药物静脉应用门冬胰岛素 30 并根据患者情况加用口服药物格列美脲、阿卡波糖、二甲双胍等。高压氧组同时予以高压氧治疗,采用大型空气加压舱,面罩吸医用纯氧(上海打捞局芜湖潜水装备厂制造,2400/10 人医用氧舱,型号 WYC2.4D2410A)。治疗压力 0.20 ~ 0.25 MPa,加压 20 min,稳压吸氧 30 min,休息 10 min 后继稳压吸氧 30 min,减压 20 min 出舱,每天 1 次,10 d 为 1 疗程,共 6 个疗程(2 个月)。

1.3 疗效判定 根据自觉症状改善程度及 Wanger 分级下降情况评价疗效。痊愈:症状消失,溃疡愈合;显效:自觉症状消失或不明显,病变下降 2 级,伤口愈合 >80%;有效:症状减轻明显,病变下降 1 级,创面愈合 >50%;无效:症状及溃疡无改善。

1.4 观察指标

1.4.1 采用空腹静脉血 2 ml,以特异性葡萄糖氧化

酶法检测空腹血糖,检测两组患者治疗前、后空腹血糖变化;采用肝素抗凝血 3.5 ml,应用 FAS-92 全自动连续切变血液黏度快测仪行血液流变学各项指标测定,检测两组患者治疗前、后血液流变学各项指标变化情况。

1.4.2 用 GE E8 型彩色超声多普勒仪检测患者住院治疗前、后患侧下肢动脉血流速度,观察下肢动脉血流峰值变化状况。

1.5 统计学处理 所有数据采用 SPSS 13.0 统计学软件进行 Ridit 分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,疗效比较采用等级资料的秩和检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者入组情况比较 两组患者在空腹血糖、糖尿病病程、溃疡时间、溃疡面积、年龄等差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 1。

2.2 综合疗效判定 依据自觉症状改善程度及 Wanger 分级下降情况对高压氧组与对照组的疗效进行评估,高压氧组治愈率、总有效率分别为 78%、98%,无效者 1 例,占 2%,无病情加重的患者;对照组治愈率、总有效率分别为 48%、78%,无效者 8 例,占 16%,加重者 3 例,占 6% (*T* = 11.041, *P* = 0.001),差异显著有统计学意义。

2.3 两组患者空腹血糖及血液流变学指标比较 治疗后,与对照组相比,高压氧组空腹血糖较低(*P* < 0.05),血液黏度下降更显著(*P* < 0.05),见表 2。

2.4 血流峰值 治疗前,高压氧组与对照组患侧下肢股浅动脉、腘动脉、胫前动脉、胫后动脉血流峰值比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);治疗后与对照组相比,高压氧组血流峰值明显增高(*P* < 0.05,溃疡面积明显降低(*P* < 0.05),见表 3。

3 讨论

缺血性血管病变、周围神经病变、溃疡形成和(或)深部组织破坏,是糖尿病足的主要发病基础^[3]。糖尿病足严重影响患者的生存质量,临床一直在探索有效的治疗方法。高压氧治疗糖尿病足已有 30 余年,其治疗价值越来越得到认可。Kalani

表 1 两组患者基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	糖尿病病程 (年)	空腹血糖 (mmol/L)	溃疡面积 (cm ²)	溃疡时间 (d)
高压氧组	50	52.5 ± 4.5	12.9 ± 3.4	11.5 ± 2.3	6.55 ± 2.36	12.5 ± 2.3
对照组	50	54.8 ± 3.7	13.2 ± 3.6	12.1 ± 1.9	6.43 ± 2.52	11.2 ± 1.8

注:*P* 均 > 0.05

表 2 治疗前、后两组患者血液流变学参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	全血高切黏度 (mPa. s)		全血低切黏度 (mPa. s)		血浆高切黏度 (mPa. s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高压氧组	50	5.76 ± 1.18	4.05 ± 1.12	13.56 ± 3.12	8.09 ± 1.06	2.85 ± 0.43	1.41 ± 0.55
对照组	50	5.62 ± 1.28	4.98 ± 1.07	13.81 ± 2.51	9.12 ± 1.21	2.57 ± 0.54	2.15 ± 0.44
<i>t</i> 值		1.754	2.386	0.765	2.731	0.818	3.854
<i>P</i> 值		0.0631	0.049	0.535	0.441	1.035	0.014

组别	例数	红细胞变形指数		红细胞聚集指数		空腹血糖 (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高压氧组	50	0.96 ± 0.09	0.61 ± 0.12	2.49 ± 0.61	1.32 ± 0.29	11.5 ± 2.3	5.1 ± 0.8
对照组	50	0.93 ± 0.13	0.85 ± 0.08	2.38 ± 0.45	2.08 ± 0.32	12.2 ± 1.9	7.2 ± 0.7
<i>t</i> 值		1.586	3.081	1.75	2.715	1.77	2.381
<i>P</i> 值		0.246	0.033	0.136	0.023	0.143	0.011

表 3 两组治疗前、后下肢动脉血流峰值及溃疡面积的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	股浅动脉 (m/s)		腓动脉 (m/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高压氧组	50	47.85 ± 2.91	58.81 ± 2.95	21.12 ± 3.61	36.01 ± 7.81
对照组	50	45.21 ± 5.38	50.00 ± 5.45	21.45 ± 4.19	31.12 ± 4.29
<i>t</i> 值		-1.596	6.008	1.311	4.049
<i>P</i> 值		1.187	0.023	0.618	0.012

组别	例数	胫前动脉 (m/s)		胫后动脉 (m/s)		溃疡面积 (cm ²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高压氧组	50	13.21 ± 3.02	26.23 ± 2.71	12.61 ± 3.69	27.12 ± 3.31	6.55 ± 2.36	2.11 ± 1.3
对照组	50	14.01 ± 3.51	17.02 ± 3.50	13.02 ± 3.47	20.11 ± 3.29	6.43 ± 2.52	3.65 ± 1.65
<i>t</i> 值		0.758	9.899	0.017	7.495	0.691	3.169
<i>P</i> 值		0.839	0.008	0.991	0.019	1.033	0.021

等^[4]研究证实,高压氧组中 13 例溃疡愈合(76%),截肢 2 例(12%),对照组中 10 例愈合(48%),截肢 7 例(33%)。Albuquerque 和 Sousa^[5]报道,96 例糖尿病足患者经平均 6 个月常规治疗后无明显效果,之后其中 55 例接受高压氧治疗(平均治疗 54 次),平均随访 55 个月,41 例拒绝接受高压氧治疗的患者仍继续常规治疗,平均随访 45 个月。结果发现,高压氧组患者溃疡愈合率从 6.1% 提高至 79%,截肢率从 10% 降至 3%。本研究也证实高压氧组治愈率 78%,有效率 98%,与对照组比较有统计学意义。高压氧治疗可以迅速提高机体血氧张力、血氧含量和血氧分压,使组织中血氧有效弥散半径从 30 μm 增加至 100 μm,在组织缺氧、水肿致毛细血管与组织细胞间距离增加引起的血氧移动障碍时,高压氧情况下仍可充分供氧,从根本上改善缺血、缺氧所致神经、血管、组织细胞损伤^[6]。动物实验表明,高压

氧还能促进内源性血管内皮生长因子的表达,加速侧枝循环的建立,促进创面愈合^[7]。研究表明,高糖水平阻止细胞对缺氧的感知与反应,是糖尿病足溃疡不愈的重要因素之一^[8]。Karadurmus 等^[9]临床中发现,所有患者在降糖药物不变的情况下,经过 1 个月高压氧治疗,患者的平均血糖水平下降 24.7%。本研究中,治疗 2 个月后,高压氧组空腹血糖下降较对照组更为明显,其机制可能是高压氧能改善胰岛受体后信号转导障碍,增加靶细胞上胰岛素受体功能和数量,增加胰岛素的效应水平,纠正糖代谢异常,且能抑制胰高血糖素和生长激素的作用,从而降低血糖,利于溃疡愈合。

糖尿病患者的血液流变学异常、缺血、缺氧状态下组织细胞代谢障碍、下肢动脉缺血性病变是导致糖尿病足溃疡迁延愈合的重要因素。吴汉妮和孙晖^[10]报道高压氧使血液黏度明显下降,血流改善明显。

Ersoz 等^[11]通过动物实验发现,高压氧可以抑制 ADP 和胶原诱导的血小板聚集。Boykin 和 Baylis^[12]报道高压氧促进血管内皮细胞、成纤维细胞的活动和分裂,以及胶原纤维的合成。本研究发现,高压氧治疗可降低全血高切黏度、全血低切黏度、血浆高切黏度、红细胞聚集指数、红细胞变形指数等血液流变学指标,与对照组比较差异有统计学意义;同时高压氧组下肢动脉血流速度改善较对照组明显。其机制可能是高压氧治疗可降低超敏 C 反应蛋白及纤维蛋白原,减少血小板聚集,降低红细胞比容及减少红细胞生成,利于改善全血黏度,加快血流速度,有助于改善微循环,防止微血栓形成,促进病变血管的修复。另外,高压氧促进 ATP 生成,抑制钙离子内流,减轻内皮损伤,利于蛋白质合成,促进细胞功能的恢复与再生。高压氧促进低氧诱导因子-1 的表达,调节内皮细胞中一氧化氮及精氨酸酶的分泌,增加机体对低氧的耐受性,降低自由基引起的脂质过氧化反应对机体的氧化应激损害,并抑制白细胞黏附,从而保护内皮细胞,有效抑制细胞凋亡。

因此,高压氧治疗可改善下肢血供及血液高凝状态并加强抗感染效果,从而促进糖尿病足溃疡的愈合,降低致残率。高压氧作为糖尿病足的治疗手段,可广泛应用于临床,如果无禁忌,应尽早应用,以使患者肢体功能得到最大程度恢复,提高生存质量。

参 考 文 献

[1] 叶任高. 内科学[M]. 第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2001:

798-824.

- [2] Wu SC, Armstong DG. Clinical outcome of diabetic foot ulcers treated with negative pressure wound therapy and the transition from acute care [J]. J Int Wound, 2008, 5 (Suppl 2): 10-16.
- [3] Aplqvist J, Bakker K, van Houtum WH, et al. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot [J]. Diabetes Metab Rev, 2000, 16 (Suppl 1): S84-S92.
- [4] Kalani M, Jorreskog G, Naderi N, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. Long term follow up [J]. J Diabetes Complication, 2002, 16 (2): 153-158.
- [5] Albuquerque E, Sousa J. Long-term evaluation of chronic diabetic foot ulcers, non-healed after hyperbaric oxygen therapy [J]. Rev Port Cir Cardiotrac Vasc, 2005, 12 (4): 227-236.
- [6] Gary M, Ratliff CR. Is hyperbaric oxygen therapy effective for the management of chronic wounds [J]. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2006, 33 (1): 21-25.
- [7] Duzgum AP, Sstic HZ, Ozozan O, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on healing of diabetic foot ulcers [J]. J Foot Ankle Surg, 2008, 47 (6): 515-519.
- [8] Tabit CE, Chung WB, Hambueg NM, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications [J]. Rev Metab Disord, 2010, 11 (1): 61-74.
- [9] Karadurmus N, Sahin M, Tasci C, et al. Potential benefits of hyperbaric oxygen therapy on atherosclerosis and glycaemic control in patients with diabetic foot [J]. Pol J Endocrinol, 2010, 61: 275-279.
- [10] 吴汉妮, 孙晖. 高压氧治疗糖尿病足的临床疗效 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25 (6): 371-373.
- [11] Ersoz G, Ocakcioglu B, Bastug M, et al. Platelet aggregation and release function in hyperbaric oxygenation [J]. Undersea Hyperb Med, 1998, 25 (4): 229-232.
- [12] Boykin JV, Baylis C. Hyperbaric oxygen therapy mediates increased nitric oxide production associated with wound healing: a preliminary study [J]. Adv Skin Wound Care, 2007, 20 (7): 382-388.

(收稿日期: 2014-07-15)

(上接第 350 页)

- [21] 包建东, 林秀峰, 俞惠新, 等. 曲古菌素 A 对甲状腺癌细胞 NIS 基因表达和摄碘功能的影响 [J]. 中华核医学杂志, 2010 (2): 116-119.
- [22] Pugliese M, Fortunati N, Germano A, et al. Histone deacetylase inhibition affects Sodium iodide symporter expression and induces 131I cytotoxicity in anaplastic thyroid Cancer cells [J]. Thyroid, 2013, 23 (7): 838-846.
- [23] Catalano MG, Fortunati N, Pugliese M, et al. Histone deacetylase inhibition modulates E-cadherin expression and suppresses migration and invasion of anaplastic thyroid Cancer cells [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97 (7): E1150-E1159.
- [24] Mitmaker EJ, Griff NJ, Grogan RH, et al. Modulation of matrix metalloproteinase activity in human thyroid Cancer cell lines using demethylating agents and histone deacetylase inhibitors [J]. Surgery, 2011, 149 (4): 504-511.
- [25] 孙珂, 刘纯. 苯丁酸钠对甲状腺滤泡癌细胞侵袭能力及 MMP-9 和 TIMP-1 表达的影响 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2009, 16 (1): 67-70.
- [26] Zuo H, Gandhi M, Edreira MM, et al. Downregulation of rap1GAP through epigenetic silencing and loss of heterozygosity promotes invasion and progression of thyroid tumors [J]. Cancer Res, 2010, 70 (4): 1389-1397.
- [27] Altmann A, Eisenhut M, Bauder-Wüst U, et al. Therapy of thyroid carcinoma with the histone deacetylase inhibitor MS-275 [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37 (12): 2286-2297.
- [28] Xiao X, Ning L, Chen H. Notch1 mediates growth suppression of papillary and follicular thyroid Cancer cells by histone deacetylase inhibitors [J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8 (2): 350-356.
- [29] Adler JT, Hottinger DG, Kunnimalaiyaan M, et al. Inhibition of growth in medullary thyroid Cancer cells with histone deacetylase inhibitors and Lithium chloride [J]. J Surg Res, 2010, 159 (2): 640-644.
- [30] Ellis L, Atadja PW, Johnstone RW. Epigenetics in Cancer: targeting chromatin modifications [J]. Mol Cancer Ther, 2009, 8 (6): 1409-1420.

(收稿日期: 2014-03-06)