

· 基础研究 ·

高压氧联合湿性愈合治疗大鼠皮肤慢性难愈合溃疡的疗效研究

彭梅 曾宪容 潘福琼 黄玲岭 毛红梅

四川省医学科学院 四川省人民医院高压氧治疗中心, 成都 610072

通信作者: 彭梅, Email: 1125191980@qq.com

【摘要】 目的 观察高压氧联合湿性愈合治疗大鼠皮肤慢性难愈合溃疡的疗效。**方法** 将 60 只雄性 SD 大鼠分为普通治疗组、湿性愈合组、联合治疗组, 每组 20 只。大鼠常规饲养 1 周后造模, 造模前 6 h 禁食, 制成慢性皮肤溃疡模型。普通治疗组大鼠按一般性皮肤溃疡治疗, 湿性愈合组大鼠按湿性愈合治疗, 联合治疗组大鼠在湿性愈合治疗基础上, 辅以 6 个疗程的高压氧治疗。治疗 2 个疗程、4 个疗程、6 个疗程时, 计算各组大鼠的创面愈合率, 采用组织病理学分析对大鼠皮肤创面的恢复情况进行评定。**结果** 与普通治疗组同时点比较, 湿性愈合组和联合治疗组大鼠 2 个疗程、4 个疗程、6 个疗程的创面愈合率均较高 ($P < 0.05$)。与湿性愈合组同时时间点比较, 联合治疗组大鼠 2 个疗程 $[(51.0 \pm 8.7)\%]$ 、4 个疗程 $[(75.0 \pm 5.6)\%]$ 、6 个疗程 $[(88.0 \pm 4.4)\%]$ 的创面愈合率均较高 ($P < 0.05$)。与普通治疗组比较, 湿性愈合组和联合治疗组大鼠组织病理学评分较优异 ($P < 0.05$)。与湿性愈合组比较, 联合治疗组大鼠组织病理学评分较优异 ($P < 0.05$)。**结论** 单一湿性愈合治疗慢性皮肤溃疡的疗效优于普通治疗, 高压氧联合湿性愈合治疗慢性皮肤溃疡的疗效更为优异。

【关键词】 高压氧; 湿性愈合; 难愈合溃疡; 疗效

基金项目: 四川省人民医院苗圃课题 (30305031044)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.02.005

Hyperbaric oxygen improves the effectiveness of wet healing in the treatment of refractory skin ulcers

Peng Mei, Zeng Xianrong, Pan Fuqiong, Huang Lingling, Mao Hongmei

The People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu 610072, China

Corresponding author: Peng Mei, Email: 1125191980@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of combining hyperbaric oxygen inhalation with wet healing in the treatment of chronic refractory ulcers of the skin. **Methods** Sixty male Sprague-Dawley rats were randomly formed into a general treatment group (group A), a wet healing group (group B), and a hyperbaric oxygen + wet healing group (group C), each of 20. Chronic and refractory skin ulcers were induced on all of the rats after one week of routine feeding and 6 hours of fasting. Six courses (once daily for 10 days/course) of the three treatments were then administered. After 2, 4 and 6 courses of treatment the wound healing rate and recovery were analyzed using histopathological methods. **Results** After 2, 4 and 6 courses of treatment, the average wound healing rates of groups B and C were significantly higher than group A's average, and that of group C was significantly better than that of group B. After 6 courses of treatment, group C's average histopathology score was significantly higher than that of group B, and those of groups B and C were both significantly higher than group A's average. **Conclusion** Single wet healing is better than common treatment for chronic skin ulcers, but hyperbaric oxygen inhalation can further improve its effectiveness.

【Key words】 Hyperbaric oxygen; Wet healing; Skin ulcers

Funding: A Miaopu Project of Sichuan Provincial People's Hospital (30305031044)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.02.005

慢性皮肤溃疡均有反复发作、长期不愈的特点, 大大加重了患者的心理负担及经济负担, 严重影响患者的生活质量^[1]。我国于 2011 年在 12 所医院进行的多中心联合调研显示, 压力性溃疡患病率为 1.58%。据统计, 美国每年在治疗难愈性伤口方面的花费大约为

250 亿美元^[2]。近年来, 湿性愈合新理念^[3]被临床广泛运用, 并已获得较多肯定。随着高压氧医学的发展, 高压氧被应用于难愈合溃疡的综合治疗中^[4]。本研究采用高压氧联合湿性愈合治疗大鼠皮肤慢性难愈合溃疡, 旨在为临床提供实验依据。

材料与方法

一、实验动物与仪器

1. 实验动物: 选取健康、成年、雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 60 只, 体重 250~300 g, 由四川省人民医院实验动物研究所提供[许可证号 SCXK(川)2013-15], 分笼饲养于四川省人民医院动物实验室内, 以标准饲料喂养并饮用自来水。

2. 主要仪器: GBI50-98 型动物氧舱(烟台宏远氧业有限公司, 许可证号 TS2210455-2010)。

二、实验方法

1. 动物分组: 按照随机数字表法将 60 只 SD 大鼠分为普通治疗组、湿性愈合组、联合治疗组, 每组 20 只。

2. 大鼠皮肤慢性溃疡模型制备: 大鼠常规饲养 1 周后造模。造模前 6 h 禁食。将大鼠称重后以氯胺酮 (150 ml/kg) 腹腔注射麻醉, 造模区(腰椎正中偏上) 去毛, 面积约 4 cm²。在脱毛区用直径为 2 cm 的圆形塑料环标记造模区域, 在无菌条件下, 沿标记线剪去皮肤、皮下组织至筋膜层, 彻底止血, 无菌敷料覆盖伤口。于造模后 2 h 在创面周围 12 点、3 点、6 点、9 点处肌注氢化可的松 (80 mg/kg), 制成慢性皮肤溃疡模型^[5]。于造模前 1 d 开始给予青霉素 4000 U 每 12 h 肌内注射 1 次, 连续给药 4 d, 以预防感染。造模后分笼饲养于四川省人民医院动物实验室内, 仍以标准饲料喂养并饮用自来水。所有动物于麻醉后约 2~4 h 苏醒, 开始活动, 自由进食、进水。喂养期间动物活动好, 食欲可, 体重较稳定。

三、治疗方法

普通治疗组于造模后次日开始换药, 换药前均以生理盐水清洗创面。于清洗消毒后仅以无菌凡士林纱布覆盖创面, 视渗液量情况进行换药。

湿性愈合组于造模后次日开始换药, 换药前均以生理盐水清洗创面。于清洗消毒后针对伤口愈合的炎症期、增生期、修复期 3 个阶段选用不同种类的湿性愈合敷料(如水凝胶敷料、美盐敷料、藻酸盐银离子、泡沫类敷料等)进行伤口换药, 以促进自溶性清创、肉芽增生和上皮化形成, 视渗液量情况更换敷料。

联合治疗组除按湿性愈合组处理外, 加用高压氧治疗。采用烟台产 GBI50-98 型动物实验纯氧舱, 将 20 只实验大鼠置于纯氧舱中, 用纯氧将舱压升至表压 0.01~0.02 MPa, 继续向舱内送氧, 同时将排气阀打开, 排气量以保持舱压稳定于表压 0.02 MPa 为准, 持续 10 min, 排出舱内其他气体; 然后关闭排气阀, 加压 10 min 至表压 0.15 MPa(绝对压 2.5 ATA), 氧浓度维持在 80%, 稳压 40 min, 稳压期间每隔 10~20 min 换气 1 次, 每次 2~3 min。稳压结束后在 30 min 内匀速减

至常压。于造模次日开始高压氧治疗, 每日 1 次, 10 d 为 1 个疗程, 两个疗程结束后休息 2 d, 共治疗 6 个疗程, 实验过程中需仔细观察动物在舱内的情况。

四、创面愈合评价指标

每组大鼠均于治疗 2 个疗程、4 个疗程、6 个疗程后换药时观察创面愈合情况并记录。

1. 创面愈合率: 用透明塑料薄膜勾勒创面边缘以记录创面面积, 计算创面愈合率。创面愈合率=[(初始创面面积-未愈合创面面积)/初始创面面积]×100%^[6]。

2. 组织病理学分析: 将组织切片 HE 染色后, 按照组织学标准定量评价, 即在光镜下通过观察以下方面来进行评分: ①表皮结构; ②真皮-表皮邻接处和微水疱; ③胶原束和皮肤结构; ④表皮再生; ⑤粒细胞浸润数量。评价标准详见表 1, 其中粒细胞为放大 400 倍每视野的细胞数^[7-8]。

表 1 组织病理学评价标准

标准	评分		
	0 分	1 分	2 分
表皮结构	完全破坏/缺乏	部分坏死/溃疡	正常
真皮-表皮邻接和微水疱	<25% 表皮对真皮覆着、水疱	25%~75% 表皮对真皮覆着、水疱	正常
胶原束和皮肤结构	无定型真皮胶原束破坏	水肿、胶原束紊乱	正常
表皮再生	<25%	25%~75%	>75%
粒细胞浸润	>16	6~15	<5

五、统计学方法

采用 SPSS 17.0 版统计学软件进行数据分析, 实验所得数据均以 ($\bar{x} \pm s$) 形式表示, 组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

与普通治疗组同时间点比较, 湿性愈合组和联合治疗组大鼠 2 个疗程、4 个疗程、6 个疗程的创面愈合率均较高 ($P < 0.05$); 与湿性愈合组同时间点比较, 联合治疗组大鼠 2 个疗程、4 个疗程、6 个疗程的创面愈合率均较高 ($P < 0.05$), 详见表 2。与普通治疗组比较, 湿性愈合组和联合治疗组大鼠组织病理学评分较优异 ($P < 0.05$); 与湿性愈合组比较, 联合治疗组大鼠组织病理学评分较优异 ($P < 0.05$), 详见表 3。

表 2 各组大鼠不同疗程的创面愈合率比较(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	2 个疗程	4 个疗程	6 个疗程
普通治疗组	20	9.7±2.3	28.0±6.8	36.0±4.5
湿性愈合组	20	19.0±5.5 ^a	36.0±4.9 ^a	64.0±12.3 ^a
联合治疗组	20	51.0±8.7 ^{ab}	75.0±5.6 ^{ab}	88.0±4.4 ^{ab}

注: 与普通治疗组同时间点比较, ^a $P < 0.05$; 与湿性愈合组同时间点比较, ^b $P < 0.05$

表 3 各组大鼠组织病理学分析[例(%)]

组别	例数	0 分	1 分	2 分
普通治疗组	20	8(40)	7(35)	5(25)
湿性愈合组	20	3(15)	4(20)	13(65) ^a
联合治疗组	20	1(5)	2(10)	17(85) ^{ab}

注:与普通治疗组比较,^a $P<0.05$;与湿性愈合组,^b $P<0.05$

讨 论

皮肤伤口愈合是一个复杂的生物学过程,受到很多因素的影响^[9]。无论何种病因引起的难治性皮肤溃疡,都会出现局部循环障碍、缺血缺氧,从而造成局部组织水肿、炎性细胞浸润,这些改变均可影响组织细胞的再生能力,阻碍创面的愈合^[10]。湿性愈合已被临床广泛地运用于慢性难愈性伤口护理中^[11]。多年的实践证明,保持伤口的湿性环境可以增加肉芽组织、使创面缩小,加速伤口的上皮化。各种湿性敷料的应用,可使纤维蛋白及坏死组织有效溶解,减少感染机会。与传统换药方法比较,湿润且具有通透性的伤口敷料可加速愈合过程,起到促进溃疡愈合、缩短疗程的作用。

氧是大量化学反应的必要成分,也是胶原代谢过程所必需的物质^[12]。高压氧可提高创面局部氧浓度,改善创面营养、预防厌氧菌感染,其治疗难愈合溃疡的机制如下:①高压氧可以明显改善缺血、缺氧组织氧供,增强微循环功能。常压下,正常组织氧分压为 20~45 mmHg,而在 2 ATA 下吸纯氧时动脉血氧分压可达 1400 mmHg,组织的氧分压可高达 80~100 mmHg^[13]。在 2 ATA 氧分压下 10~15 min,缺血的四肢供血可增加到功能活动需要值,表明微循环的改善,是克服局部缺血、缺氧,尤其是细胞缺氧代谢障碍的重要基础,并有利于溃疡恢复^[14]。②高压氧可破坏感染的易感环境,足以补充组织内中性粒细胞吞噬和杀菌所需的氧气^[15],达到抑制细菌生长繁殖和增强抗生素杀菌能力的作用,对感染的顽固性溃疡的愈合有促进作用。③感染、创伤、水肿所致的缺血状态下,氧分压低于 30 mmHg,严重损害了成纤维细胞和白细胞的功能,而高压氧所引起的胶原再生促使毛细血管生成更加迅速^[16],可促使成纤维细胞增生、胶原纤维的产生和表皮再生,促进溃疡愈合。④高压氧可明显提高动脉的血液流变学^[17],降低红细胞的有效滤过作用,同时也可减少血小板聚集,进而使血流速度加快,使创伤组织的缺血缺氧状态获得有治疗意义的氧补偿。

本研究中,联合治疗组的创面愈合率明显高于普通治疗组和湿性愈合组($P<0.05$),大鼠组织病理学评分也显著优于普通治疗组和湿性愈合组

($P<0.05$),提示高压氧联合湿性愈合对慢性皮肤溃疡的治疗有积极意义,其疗效较普通治疗及单一的湿性愈合更佳。

参 考 文 献

- [1] 李媛,赵光明,董建勋,等. 中医病证相符的糖尿病慢性皮肤溃疡大鼠造模方法初探[J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(1): 63-66. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2014.01.012.
- [2] 刘粉玲,郭燕. 负压疗法治疗难愈性伤口研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(10): 2548-2551. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.10.096.
- [3] 王震云. 医用伤口敷料的研制与临床应用[J]. 中华护理杂志, 2006, 41(1): 87-88.
- [4] 郑成刚,衣洪杰. 高压氧治疗学外训教学经验探讨[J]. 解放军医院管理杂志, 2016, 23(9): 869-870. DOI: 10.16770/J.cnki.1008-9985.2016.09.024.
- [5] 邢捷,阙华发. 八珍汤对大鼠慢性难愈性创面肉芽组织增殖细胞核抗原与细胞凋亡的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(2): 56-59.
- [6] Nagelschmidt M, Becker D, Bönninghoff N, et al. Effect of fibronectin therapy and fibronectin deficiency on wound healing: a study in rats [J]. J Trauma, 1987, 27(11): 1267-1271.
- [7] Eldad A, Weinberg A, Breiterman S, et al. Early nonsurgical removal of chemically injured tissue enhances wound healing in partial thickness burns [J]. Burns, 1998, 24(2): 166-172.
- [8] 陈玉林,黄康. 创面愈合的评价指标[J]. 中国临床康复, 2002, 6(8): 1080-1081. DOI: 10.3321/j.issn.1673-8225.2002.08.001.
- [9] 郑军,黄晓元,韦星. 重组人表皮生长因子促进大鼠皮肤创面愈合的研究[J]. 中华整形外科杂志, 2005, 21(5): 379-383. DOI: 10.3760/j.issn.1009-4598.2005.05.017.
- [10] 赵振升. 高压氧综合治疗难治性皮肤溃疡的疗效[J]. 中国临床实用医学, 2009, 3(3): 110-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-8799.2009.03.072.
- [11] 姚鸿,陈立红. 伤口湿性愈合理论的临床应用进展[J]. 中华护理杂志, 2008, 43(11): 1050-1052. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2008.11.039.
- [12] 付小兵,程飏. 伤口愈合的新概念[J]. 中国实用外科杂志, 2005, 25(1): 29-32. DOI: 10.3321/j.issn.1005-2208.2005.01.013.
- [13] 高春锦,杨捷云,翟晓辉. 高压氧医学基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 6.
- [14] 李宁. 高压氧治疗学在临床治疗中的地位与展望[J]. 重庆医学, 2004, 33(3): 321-323. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2004.03.001.
- [15] 许立民,孔磊,肖泉,等. 高压氧治疗对重型颅脑损伤气管切开后患者肺部感染的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2011, 33(10): 770-774. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.010.013.
- [16] 焦继霞,周晓原,徐钦华. 高压氧在创伤外科的应用[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2000, 22(1): 60. DOI: 10.3760/j.issn.0254-1424.2000.01.032.
- [17] 刘济宁,刘志杰,邓旭修,等. 高压氧综合治疗对糖尿病足患者血液流变学及神经传导速度的影响[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2016, 23(6): 469-471. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2016.06.016.

(修回日期:2020-01-12)

(本文编辑:凌 琛)