

高壓氧對糖尿病自主神經調節障礙的影響

孫宗伯 醫師/博士

財團法人佛教慈濟綜合醫院 外科部主任

慈濟大學生理暨解剖醫學研究所 助理教授

糖尿病嚴重危害現代人的健康

糖尿病 (Diabetes Mellitus) 是一個全身性的代謝疾病，造成對血糖 (plasma glucose) 的運用與調節失恆。若長期血糖控制不良易導致視網膜病變 (Retinopathy)，神經病變 (Neuropathy)，腎病變 (Nephropathy)，及血管病變 (Angiopathy) 等慢性併發症。2007 年，糖尿病被聯合國訂為值得關注的疾病，原因是現時全球約有 2 億 3 千萬名糖尿患者，而估計於 2025 年，更會增加至 3 億 5 千萬。糖尿病已是威脅現代人健康的潛在殺手。根據中華民國糖尿病衛教學會之統計，台灣於 2007 年糖尿病死亡人數為 10231 人，平均每 51 分 22 秒有 1 人因糖尿病失去生命。國內糖尿病就醫人數已達 80 萬人，每年花掉健保三百多億元，糖尿病危害國人健康的程度，實在值得予以關切。更可怕的是其所導致的慢性併發症，糖尿病人高居失明致病原因之第一位；需血液透析或腎臟移植的病患中，40% 肇因於糖尿病，是為導致末期腎病 (end-stage renal disease) 之首位；與非糖尿病族群之比較，糖尿病病人有 2 至 6 倍得心臟病之機會，2 至 4 倍腦中風之機會；且糖尿病為造成非外傷性截肢之首因，造成截肢的危險機率高於正常人 15 至 40 倍 (Skyler 2001)。

糖尿病足部併發症的成因

糖尿病足的致病因子 (etiology factor) 以周邊神經病變 (peripheral neuropathy) 為首，出現率約為 78%，而周邊循環障礙 (peripheral ischemia) 的比例約為 35% (Reiber *et al.* 1999)。其中自主神經病變就扮演了相當重要的角色 (Ryder *et al.* 1990; Murray and Boulton 1995; Veves and Sarnow 1995; Larsson *et al.* 1998)，由於自主神經功能的逐漸喪失，造成足部皮膚汗腺及皮脂腺缺乏乙醯膽鹼神經支配 (Cholinergic nerve, 分泌 Acetylcholine, 屬自主神經系統之交感神經) 而分泌減少，使得皮膚乾澀、龜裂而產生傷口；自主神經系統也負責調節表皮微循環的血流供應，藉由周邊交感神經控制位於連接小動脈 (arteriole) 與小靜脈 (venule) 間動靜脈吻合 (arteriovenous shunt, AV shunt) 的開合來調節進入表皮微血管網路的血量，一旦自主神經病變產生，則無法有效管制 AV shunt，造成動靜脈分流 (arteriovenous shunting) 增加，導致表皮組織缺血 (ischemia)、缺氧 (hypoxia)、及水腫 (edema) (Boulton *et al.* 1982; Corbin *et al.* 1987; Tanenberg *et al.* 2001)。再加上周邊血管阻塞 (peripheral vascular occlusion) 所造成的缺血狀態與肌肉喪失運動神經支配所造成的關節變形 (Charcot foot)，使得糖尿病人的足部容易產生傷口，有了傷口後又無法正常癒合，經常性的暴露於高位截肢，如膝下截肢 (below

knee amputation)或膝上截肢 (above knee amputation) 的陰影下。

糖尿病足高位截肢後的宿命

接受單側高位截肢後，其對側肢體三年內再截肢的機率為 23%至 30%，五年內再截肢的機率竟高達 28%至 51% (Reiber *et al.* 1992; Hsiao and Sun *et al.* 1998; Reiber 2001)。糖尿病患者於截肢術後除了需忍受肢體喪失所造成的功能障礙外，其術後死亡率更是高的驚人，根據流行病學調查，糖尿病患因足部併發症接受截肢手術後，第一年死亡率為 13%至 40%，第三年死亡率為 39%至 80% (Deerochanawong *et al.* 1992; Lee *et al.* 1993; Hsiao and Sun *et al.* 1998; Larsson *et al.* 1998; Pohjolainen and Alaranta 1998; Reiber *et al.* 1998)，其死因少有直接與截肢直接相關聯，而是與糖尿病有關的共存疾病 (comorbid disease) 如心臟病或腎臟病有關，此點可能與全身性的自主神經病變導致心臟血管系統、腸胃系統及泌尿生殖系統功能失調有關 (Watkins and Edmonds 1983)。是故對糖尿病足患者的治療除了針對局部患肢的傷口治療，如何掌握病人自主神經功能的狀態、判定自主神經功能缺損的程度、以及利用可能的治療方法改善其自主神經功能，才是整體全人醫療、降低罹病及死亡率 (morbidity and mortality) 的重要課題。

自主神經系統的調節作用

在一般狀況下，人體中氧氣除極少部分直接溶解於體液外，主要是由紅血球中的血紅素負責攜帶，而血液是由心血管系統運送至全身各個器官。身體各器官的血流量並非恆常不變的，而是視需要受自主神經系統調節，如飯後腸道的血流增加以利消化作用進行；思考難解的問題時，則大腦血流量增加。郭博昭教授等人 (Kuo *et al.* 1999) 利用分析心率變異性所發表的報告顯示，不論是交感神經還是副交感神經功能都會隨著年老而降低。在中年時期 (40-49 歲) 女性副交感神經功能高於男性，50 歲後這種優勢不再；而同一時期，男性交感神經功能高於女性，直到 60 歲後這種差異也逐漸消失。個體由出生到死亡的經歷也就是自主神經自然衰亡的過程，也就是對心血管神經調節能力衰敗的過程。於麻醉大鼠 20 秒呼吸暫時中止對心臟血管神經調控影響的個人研究結果顯示，交感神經於呼吸中止所造成的缺氧期間及恢復呼吸後，皆處於興奮狀態，因心臟交感神經反應造成呼吸中止早期血壓上升，因血管交感反應導致呼吸中止中期及晚期血壓下降，心跳間隔時間的持續延長，更彰顯心臟血管系統因缺氧而對交感神經刺激的相對不反應性 (Sun *et al.* 2006)。

心率變異性與自主神經功能

自主神經功能的直接測量難度頗高，不適合應用於臨床大量病患的篩選與監測。近年來

有愈來愈多的研究者以最方便取得的心電訊號，經頻譜分析 (power spectral analysis) 產生心率變異性的各項參數來作為自主神經功能的指標，此方法也成功的應用於糖尿病患者，測量其自主神經系統的交感神經及副交感神經活性 (Masaoka *et al.* 1985; Aso *et al.* 1998)。首先發現心率變異性 (heart rate variability) 與臨床疾病之關係是在 1965 年，Hon 等人發現在胎兒窘迫症發生時首先出現之徵象是心跳每跳間距的改變 (Hon and Quilligan 1968)。而在三十多年前，Sayers 等人察覺到隱含於心跳訊號中之生理性律動 (Sayers 1973)，1985 年 Ewing 等人設計了簡易之裝置可於病床邊測量心跳 RR 波間距之差異，他們以此設備來偵測糖尿病病人之自主神經病變 (Ewing *et al.* 1985)。至 1978 年 Wolf 等人率先提出心率變異性的降低會增加心肌梗塞後患者之死亡率 (Wolf *et al.* 1978)。

頻譜分析原本是電機工程中一項訊號分析的利器，它能在吵雜的卡車引擎聲中偵測出一個磨損齒輪的特殊頻率。1981 年 Akselrod 等人首先於文獻發表以頻譜分析之方法來探討心率變異性 (Akselrod *et al.* 1981)，將心率變異性的低頻域成分，分解成三個部分：low-frequency peak、mid-frequency peak 及 high-frequency peak，並指出這些頻譜分析的測量值可以作為心臟自主神經調控之定量指標。此後有更多的學者開始研究心率變異性頻譜分析在生理及臨床上的意義與應用。從此百家爭鳴，於是在 1996 年 European Society of Cardiology 及 North American Society of Pacing and Electrophysiology 訂定了統一的頻率範圍、命名及標準之測量方法，並就人的心率變異性各種測量值所代表之生理及病理上的意義提出建議 (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996)。

糖尿病自主神經病變的測量與治療

糖尿病自主神經病變，就是心血管神經調節衰亡的過程提早且加劇的發生，雖然目前可以突破以往自主神經功能測量不易的窘境，利用心電訊號以國際間認可的分析方法來判定自主神經功能，但就治療而言，仍然沒有方法得以有效恢復糖尿病自主神經的功能。在糖尿病足的傷口處理上而言，高壓氧治療已逐漸被認定為有效的輔助治療方法 (Cianci and Hunt 2001)。北歐學者 Lund 等人 (1999) 發表，健康受試者接受單次高壓氧治療，於艙內高氧狀態時，代表副交感神經活性的心率變異性指標會增加，代表交感神經活性的心率變異性指標會降低，隔年同組人再度發表有關職業潛水人受試者的類似結果 (Lund *et al.* 2000)，可見高氧狀態具有正向的改變心臟血管神經調控的潛在能力。糖尿病患者的慢性併發症中，自主神經功能障礙，一直被認為是必經的過程，尚無有效的緩解方法，而高壓氧治療是否能改善糖尿病所造成的自主神經病變，少有相關研究報告。

作者於高壓氧治療對糖尿病合併足部併發症患者心臟神經調控之影響的研究中使用非侵入性的心率變異性頻率分析，隨機納入因糖尿病足部併發症而於財團法人佛教慈濟綜合醫院

整形外科接受住院治療之第二型糖尿病患者為研究對象。其糖尿病的診斷需符合美國糖尿病醫學會所定之診斷標準 (Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997)；且其足部傷口為 Wagner 傷口分類第一期以上，實驗對象中植入心臟節律器，或患有心率不整、氣喘、精神病、及高壓氧治療禁忌症者，均予以排除，且僅成功完成保存肢體及傷口癒合，而無相關內、外科併發症或死亡者，其實驗數據才納入最終統計分析。經排除條件不適之受試者，最終有 18 名女性、20 名男性納入本實驗，實驗組為接受 2 大氣壓、90 分鐘、連續 20 次高壓氧治療者所組成，對照組為未接受高壓氧治療者。實驗前受測者皆不可有進行劇烈運動、飲酒、抽煙、喝含咖啡因之飲料及服用安眠藥或鎮定劑之情形。兩組之年齡、男女比例及身體質量指數 (body mass index; BMI)、糖尿病罹病時間、空腹血糖值、糖化血紅素值不具差異。血壓、心率、高血壓與冠心病之盛行率無差別。血清脂質檢查顯示二組皆有相同程度的高三酸甘油脂血症與高膽固醇血症。單絲神經敏感度測量，顯示兩組罹患神經病變之比例無差異。表皮氧氣分壓測量，顯示兩組傷口附近皮膚之氧氣供應有相同程度的障礙。兩組接受外科手術處置的頻率亦無差別。相較於對照組，高壓氧治療組的心跳間距，分別於治療一、二、三、四週都有顯著增加的現象；代表整體自主神經功能的心率變異總變異度 (total variance)，治療四週後明顯增加。兩組基礎心率變異性各參數皆較同齡、同性別、無糖尿病母群體參考值為小，且差距超過兩個標準差。

深入剖析交感神經與副交感神經活性變化，代表副交感神經活性的心率變異性高頻功率 (HF, 0.15-0.4 Hz)，高壓氧治療組明顯增加，對照組於一至三週時沒有顯著變化，第四週時反而下降；代表交感神經活性的心率變異性低頻高頻功率比值 (LF/HF ratio, LF 0.04-0.15 Hz)，對照組之 LF/HF 與基礎值並無明顯差異，但是高壓氧治療組的 LF/HF 變化量，於各週時皆有顯著下降。總而言之，個人研究發現，糖尿病足患者心率變異性分析呈現明顯的心臟自主神經障礙，偵測糖尿病足患者的心臟神經調節功能，發現輔助性 2 大氣壓、90 分鐘、連續 20 次的高壓氧治療，與年齡、性別、疾病程度相類似的未接受高壓氧治療對照組比較，可使心臟副交感神經活性參數上升；而代表心臟交感神經活性之參數下降 (Sun *et. al.* 2006)。筆者以糖尿病大鼠動物模式進行高壓氧研究實驗，亦發現類似正向的治療效果 (Sun *et. al.* 2007)。

結論：計畫性高壓氧治療具有顯著的副交感神經促進作用，不僅對傷口治療提供極大的幫助，而且可緩解糖尿病患者的自主神經病變，提升其生活品質。

參考文獻

1. Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C. and Cohen, R. J. (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213, 220-222.

2. Aso, Y., Fujiwara, Y., Inukai, T. and Takemura, Y. (1998) Power spectral analysis of heart rate variation in diabetic patients with neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 21: 1173-1177.
3. Boulton, A. J., Scarpello, J. H. and Ward, J. D. (1982) Venous oxygenation in the diabetic neuropathic foot: evidence of arteriovenous shunting? *Diabetologia* 22: 6-8.
4. Cianci, P. and Hunt, T. K. (2001) Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of the diabetic foot wound. In: *The diabetic foot*, 6th ed. Bowker J. H. and Pfeiffer M. A. Eds. St. Louis: Mosby, pp 404- 421.
5. Corbin, D. O., Young, R. J., Morrison, D. C., Hoskins, P., McDicken, W. N., Housley, E. and Clarke, B. F. (1987) Blood flow in the foot, polyneuropathy and foot ulceration in diabetes mellitus. *Diabetologia* 30: 468-473.
6. Deerochanawong, C., Home, P. D. and Alberti, K. G. (1992) A survey of lower limb amputation in diabetic patients. *Diabetic Medicine* 9: 942-946
7. Ewing, D. J., Martyn, C. N., Young, R. J. and Clarke, B. F. (1985) The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 8: 491- 498.
8. Hon, E. H. and Quilligan, E. J. (1968). Electronic evaluation of fetal heart rate. IX. Further observations on "pathologic" fetal bradycardia. *Clinical Obstetrics & Gynecology* 11: 145-167.
9. Hsiao, C. S., Sun, T. B., Lee, J. T. and Chien, S. H. (1998) Outcome after below knee amputation in patients of diabetic foot. *Journal of Plastic and Reconstructive Surgical Association R.O.C.* 7: 7- 31.
10. Kuo, T. B. J., Lin, T., Yang, C. C. H., Li, C. L., Chen, C. F. and Chou, P. (1999) Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *American Journal of Physiology* 277: H2233-H2239.
11. Larsson, J., Agardh, C. D., Apelqvist, J. and Stenstrom, A. (1998) Long-term prognosis after healed amputation in patients with diabetes. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 350: 149-158.
12. Lee, J. S., Lu, M., Lee, V. S., Russell, D., Bahr, C. and Lee, E. T. (1993) Lower-extremity amputation. Incidence, risk factors, and mortality in the Oklahoma Indian Diabetes Study. *Diabetes* 42: 876-882.
13. Lund, V. E., Kentala, E., Scheinin, H., Klossner, J., Helenius, H., Sariola-Heinonen K., and Jalonen J. (1999) Heart rate variability in healthy volunteers during normobaric and hyperbaric hyperoxia. *Acta Physiologica Scandinavica* 167: 29-35.
14. Lund, V., Kentala, E., Scheinin, H., Klossner, J., Helenius, H., Sariola-Heinonen K., and Jalonen J. (2000) Hyperbaric oxygen increases parasympathetic activity in professional divers.

Acta Physiologica Scandinavica 170: 39-44.

15. Masaoka, S., Lev-Ran, A., Hill, L. R., Vakil, G. and Hon, E. H. (1985) Heart rate variability in diabetes: relationship to age and duration of the disease. *Diabetes Care* 8: 64-68.
16. Murray, H. J. and Boulton, A. J. (1995) The pathophysiology of diabetic foot ulceration. *Clinics in Podiatric Medicine & Surgery* 12: 1-17.
17. Pohjolainen, T. and Alaranta, H. (1998) Ten-year survival of Finnish lower limb amputees. *Prosthetics & Orthotics International* 22: 10-16.
18. Reiber, G. E. (2001) Epidemiology of foot ulcers and amputations in the diabetic foot. In: The diabetic foot, 6th ed. J. H. and Pfeifer M. A. Eds. St. Louis: Mosby: 13- 32.
19. Reiber, G. E., Pecoraro, R. E. and Koepsell, T. D. (1992) Risk factors for amputation in patients with diabetes mellitus. A case-control study. *Annals of Internal Medicine* 117: 97-105.
20. Reiber, G. E., Vileikyte, L., Boyko, E. J., del Aguila, M., Smith, D. G., Lavery, L. A. and Boulton, A. J. (1999) Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 22: 157-162.
21. Ryder, R. E., Kennedy, R. L., Newrick, P. G., Wilson, R. M., Ward, J. D. and Hardisty, C. A. (1990) Autonomic denervation may be a prerequisite of diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetic Medicine* 7: 726-730.
22. Sayers, B. M. (1973) Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16: 17-32.
23. Skyler, J. S. (2001) Diabetes Mellitus: Old assumptions and new realities. In: The diabetic foot. Bowker J. H. and Pfeifer M. A. Eds. St. Louis: Mosby: 3- 12.
24. Sun, T. B., Yang, C. C. H., and Kuo, T. B. J. (2006) Effect of hyperbaric oxygen on cardiac neural regulation in diabetic individuals with foot complications. *Diabetes Medicine* 23: 360-366.
25. Sun, T. B., Yang, C. C. H., Lai, C. J., and Kuo, T. B. J. (2006) Time course of cardiovascular neural regulation during programmed 20-second apnea in rats. *Critical Care Medicine* 34: 765-770.
26. Sun, T. B., Yang, C. C. H., and Kuo, T. B. J. (2007) Hyperbaric Oxygen Attenuates the Cardiac Neural Dysfunction in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Undersea and Hyperbaric Medicine* 34:295.
27. Tanenberg, R. J., Schumer, M. P., Greene, D. A. and Pfeifer, M. A. (2001) Neuropathic problems of the lower extremities in diabetic patients. In: The diabetic foot, 6th ed. Bowker J. H. and Pfeifer M. A. Eds. St. Louis: Mosby: 33- 64.
28. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing

- and electrophysiology. (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. *Circulation* 93: 1043-1065.
29. Veves, A. and Sarnow, M. R. (1995) Diagnosis, classification, and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Clinics in Podiatric Medicine & Surgery* 12: 19-30.
 30. Watkins, P. J. and Edmonds, M. E. (1983) Sympathetic nerve failure in diabetes. *Diabetologia* 25: 73-77.
 31. Wolf, M. M., Varigos, G. A., Hunt, D. and Sloman, J. G. (1978) Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Medical Journal of Australia* 2: 52-53.