

医用臭氧自体血回输治疗急性期带状疱疹的疗效观察 *

郭耀耀¹ 薛朝霞² 段丽珍^{1△} 陈建平¹ 王 奇¹ 孙利花¹ 李 航¹

(¹ 山西白求恩医院疼痛科, 太原 030001; ² 山西医科大学第一医院疼痛科, 太原 030001)

摘 要 目的: 观察医用臭氧自体血回输对带状疱疹的治疗效果。**方法:** 78例急性期带状疱疹病人, 采用随机数字表法分为试验组(A组)和对照组(B组), 每组39例。B组采用口服加巴喷丁胶囊、甲钴胺片, 静脉给予更昔洛韦, A组在B组用药的基础上, 给予医用臭氧自体血回输治疗, 两组病人分别于治疗前、治疗后第5天、10天、20天、30天进行疼痛视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分; 记录皮损愈合时间及带状疱疹后神经痛的发病例数, 计算其发病率。**结果:** 两组病人治疗后各时间点与治疗前比较, VAS评分均降低, 且A组变化较B组显著, 差异有统计学意义($P < 0.05$); A组病人皮损愈合时间明显短于B组($P < 0.05$); A组病人带状疱疹后神经痛的发病率明显低于B组($P < 0.05$)。**结论:** 医用臭氧自体血回输治疗急性期带状疱疹可明显减轻病人的疼痛, 有助于皮损修复, 降低病人带状疱疹后神经痛的发病率。

关键词 医用臭氧自体血回输; 带状疱疹; 神经痛

Therapeutic effect of ozonated autohemotherapy on acute herpes zoster *

GUO Yaoyao¹, XUE Zhaoxia², DUAN Lizhen^{1△}, CHEN Jianping¹, WANG Qi¹, SUN Lihua¹, LI Hang¹

(¹ Department of Pain Medicine, Shanxi Bethune Hospital, Taiyuan 030032, China; ² Department of Pain Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract Objective: To observe the therapeutic effect of ozonated autohemotherapy on herpes zoster. **Methods:** Seventy-eight patients with acute herpes zoster were randomly divided into experimental group (group A) and control group (group B). Patients in group A were treated with ozonated autohemotherapy on the basis of medication in group B. Visual analogue scale (VAS) were measured in the two groups before treatment, 5 days, 10 days, 20 days and 30 days after treatment. The healing time of lesions and the incidence of postherpetic neuralgia were recorded. **Results:** The VAS score of group A was significantly lower than that of group B ($P < 0.05$), and the healing time of skin lesion in group A was significantly shorter than that in group B ($P < 0.05$). The incidence of postherpetic neuralgia in group A was significantly lower than that in group B ($P < 0.05$). **Conclusion:** Ozonated autohemotherapy combined with medication in the treatment of acute herpes zoster can significantly relieve the pain of the patients, help to repair the skin lesions, and reduce the incidence of post-herpes zoster neuralgia.

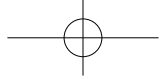
Keywords ozonated autohemotherapy; herpes zoster; neuralgia

带状疱疹 (herpes zoster, HZ) 是机体内潜伏的水痘-带状疱疹病毒 (varicella zoster virus, VZV) 在免疫力低下时发生病毒再活化引起的, 表现为神经支配区的皮疹和疼痛。多数病人皮损可在3~4周内愈合、疼痛缓解, 但仍有一部分病人皮损部位疼痛持续存在, 呈阵发性加剧、痛觉异常, 发生带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN)^[1]。随着年龄的增

长 HZ 和 PHN 发病率增加, 60 岁以上带状疱疹病人 PHN 发生率高达 50%~75%, 主要与病人免疫力下降有关^[2]。PHN 病人长期遭受疼痛的折磨, 生活质量明显下降, 同时承担着巨大经济负担。随着社会老龄化的到来, 越来越多的人受到带状疱疹以及其并发症 PHN 的困扰。目前对 PHN 的病理改变和发生机制尚未完全明了^[3]。虽然国内外针对 HZ

* 基金项目: 山西省卫健委成果推广 (2020091)

△ 通信作者 段丽珍 373243127@qq.com



的治疗方法很多,但是 HZ 发展为 PHN 的概率仍非常高;针对 PHN 的治疗方法主要以口服药物为基础,联合脉冲射频、脊髓电刺激等微创治疗手段,但仍不乏报道显示其存在有效率低或疗效欠佳者^[4,5]。因此, HZ 病人及早采取科学有效的治疗方法对于病情的控制及预防 PHN 的发生尤为重要。近年来医用臭氧自体血回输治疗广泛应用于临床,其具有抗炎及镇痛等作用,已逐渐应用于 PHN 的治疗^[6],但鲜有其对 HZ 的治疗疗效评价及对 PHN 发病率影响的相关研究。Johnson 等^[7]报道,医用臭氧自体血回输治疗可通过直接激活免疫活性细胞,从而产生特异性的免疫激活,阻止病毒复制,对病毒感染性疾病安全有效。因此,本研究针对急性期 HZ 病人,在药物治疗的基础上结合医用臭氧自体血回输治疗,通过与基础药物治疗对比研究,拟进一步探索医用臭氧自体血回输治疗 HZ 的临床疗效及对 PHN 的预防效果,为其治疗 HZ 及 PHN 提供参考依据。

方 法

1. 一般资料

本研究经山西白求恩医院医学伦理委员会批准(YXLL-2021-023),选取在 2019 年 1 月至 2019 年 7 月疼痛科就诊的 60 岁以上急性期带状疱疹病人 78 例,发病到就诊时间 ≤ 7 天,均符合带状疱疹的诊断标准^[8]。所有病人均签署知情同意书。依据皮疹严重程度区分病人病情严重程度,轻症为皮损受累面积 $< 100\text{ cm}^2$,红斑轻微,水疱小,无化脓、破溃;重症为皮损受累面积 $> 100\text{ cm}^2$,红斑重,水疱较大或伴化脓、破溃。

排除标准:存在严重心、肺、肝、肾功能不全;凝血功能障碍;甲亢;G-6-PD 缺乏症;对臭氧过敏;中重度贫血;有晕血晕针史;不能配合治疗的病人。

分组方法:其中男性 35 例,女性 43 例,年龄 60~78 岁;采用随机数字表法分为两组,试验组(A 组)39 例(男 18 例,女 21 例),年龄 62~76 岁;轻症病人 29 例,重症病人 10 例。对照组(B 组)39 例(男 18 例,女 21 例),年龄 60~76 岁;轻症病人 31 例,重症病人 8 例。

2. 治疗方法

(1) 对照组:口服加巴喷丁胶囊(江苏恩华药业股份有限公司),每次 0.3 g,每日 3 次;甲钴胺片(卫材药业有限公司),每次 0.5 mg,每日 3 次;注射用更昔洛韦(悦康药业集团有限公司)

静脉点滴,每次 0.25 g,每日 2 次,10 日为 1 疗程;口服药物根据病人情况适当增减。

(2) 试验组:在对照组药物治疗的基础上,给予医用臭氧自体血回输治疗,具体方法如下:严格遵守无菌操作,用 16~18 号专用静脉留置针穿刺肘正中静脉,通过专用的输血器及抗凝抗氧化采血袋采取 HZ 病人血液 100 ml,迅速加入等量医用臭氧气体,臭氧的浓度由 25、30、40 $\mu\text{g/ml}$ 依次增加,每日增加 1 次臭氧浓度,40 $\mu\text{g/ml}$ 后浓度不再增加,用摇摆机沿同一方向摇晃血袋 5 min,充分混匀后回输入病人体内,整个过程不超过 30 min,每日 1 次,共 10 次。医用臭氧气体由德国 Medozon compact 臭氧治疗仪制备。

3. 观察指标

(1) 疼痛评估:分别于治疗前、治疗后第 5 天、10 天、20 天、30 天进行视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分,用 0~10 的数字代表不同程度的疼痛,0 为无痛,10 为剧痛,病人根据自己的疼痛程度作出评分。

(2) 皮损愈合时间:记录所有病人从皮肤开始出现疱疹当日至疱疹结痂脱落的时间。

(3) PHN 发病率:分别于病人皮损愈合后 1 个月对病人进行电话或门诊随访, VAS 评分 ≥ 2 认为并发 PHN。

4. 统计学分析

采用 SPSS 19.0 进行统计学处理,满足正态分布的定量资料的统计描述采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm SD$),两组间定量资料的比较采用 t 检验,重复测量的定量资料采用两因素重复测量资料方差分析;两组分类资料及率的比较采用 χ^2 检验,重复测量的分类资料采用分类资料的重复测量分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组病人一般资料比较

两组病人的年龄、性别、病情程度等比较无统计学差异($P > 0.05$, 见表 1)。

2. 两组病人疼痛 VAS 评分比较

经两因素重复测量方差分析,由组间检验可以看出,两组间 VAS 评分的差别均有统计学意义($P < 0.05$)。由组内检验可以看出,不同时间 VAS 评分差别有统计学意义($P < 0.05$);且 VAS 评分时间因素和分组因素存在交互作用($P < 0.05$),表明病人 VAS 评分有随治疗时间变化的趋势,并且

两组的变化趋势不同。由此表明，两组病人治疗后各时间点与治疗前比较，VAS 评分降低，且试验组变化较对照组显著，差异有统计学意义 ($P < 0.05$ ，见表 2、3)。

3. 两组病人皮损愈合时间 (天) 比较

试验组病人皮损愈合时间明显短于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$ ，见表 4)，表明药物治疗结合医用臭氧自体血回输治疗可加快带状疱疹皮损的愈合，缩短病程。

4. 两组病人 PHN 发生率

皮损愈合后 1 个月时试验组及对照组 PHN 发病的例数分别为 7 例和 13 例，试验组 PHN 的发生率明显低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$ ，

见表 5)，说明药物治疗结合医用臭氧自体血回输治疗可有效降低 PHN 的发生率。

讨 论

HZ 多见于免疫功能低下的人群，当过度疲劳、感染、应用免疫抑制剂或高龄等因素致机体免疫力下降时，潜伏在感觉神经节中的水痘-带状疱疹病毒被再次激活，使受侵犯的神经节发炎或坏死，引起快钠通道 mRNA 的调节，导致异常放电，从而产生疼痛^[9]。虽然目前国内外针对 HZ 的治疗方法很多，但 HZ 发展为 PHN 的概率仍非常高，且随着年龄的增长 HZ 和 PHN 发病率增加，在老年病

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm SD$, $n = 39$)

Table 1 Comparison of general information between two groups ($\bar{x} \pm SD$, $n = 39$)

组别 Group	年龄 (岁) Age (y)	性别 Gender		病情程度 Severity of illness	
		男 Male	女 Female	轻 Mild	重 Serious
对照组 Control group	66.6 ± 4.1	18	21	31	8
试验组 Experimental group	66.2 ± 3.4	18	21	29	10

表 2 两组治疗前后 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm SD$, $n = 39$)

Table 2 Comparison of VAS between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm SD$, $n = 39$)

组别 Group	治疗前 Before treatment	治疗后天数 Days after treatment			
		5	10	20	30
对照组 Control group	7.1 ± 1.1	6.7 ± 1.2	4.7 ± 1.0*	2.8 ± 1.3*	1.4 ± 1.1*
试验组 Experimental group	7.2 ± 1.2	5.2 ± 1.6**	3.3 ± 1.2**	1.2 ± 1.0**	0.6 ± 0.8**

* $P < 0.05$, 与治疗前相比; * $P < 0.05$, compared with before treatment; # $P < 0.05$, 与对照组相比; # $P < 0.05$, compared with group control.

表 3 两组 VAS 评分的方差分析

Table 3 Analysis of variance table of VAS between two groups

	组别 Group	时间 Time	组别 × 时间 Group × time
F	1.7	353.3	2.5
P	< 0.001	< 0.001	0.0375

表 4 两组治疗皮损愈合时间比较 ($\bar{x} \pm SD$, $n = 39$)

Table 4 Comparison of skin healing time between two groups ($\bar{x} \pm SD$, $n = 39$)

组别 Group	皮损愈合时间 (天) Skin healing time (days)	t	P
对照组 Control group	11.4 ± 4.0		
试验组 Experimental group	7.2 ± 2.3*	5.4	< 0.001

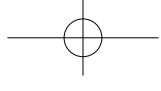
* $P < 0.05$, 与对照组相比; * $P < 0.05$, compared with group control.

表 5 两组治疗后 PHN 发生率比较

Table 5 Comparison of incidence rates of PHN after therapy between two groups

组别 Group	例数 n	发生例数 Cases occurred	发生率 (%) Incidence rate (%)
对照组 Control group	39	13	33.3
试验组 Experimental group	39	7	17.9*

* $P < 0.05$, 与对照组相比; * $P < 0.05$, compared with group control.



人中可达 50% 以上^[10]。PHN 是困扰中、老年人的顽固性痛症之一，其持续时间短则 1~2 年，长者超过 10 年。PHN 病人由于长期遭受疼痛的折磨，社交能力降低或丧失，生活质量低下，病人情绪低落，对生活失去信心，甚至有自杀倾向。PHN 是带状疱疹最常见、最易致残的并发症之一。HZ 及 PHN 引起神经痛的发生机制目前尚不完全明了。病人感觉传入通路的外周和中枢神经系统存在多种病理改变，提示可能存在多种疼痛机制。PHN 发生机制复杂，大多 PHN 病人年龄高、疼痛重、治疗困难^[11]，目前临床上仍无特效的治疗方法，因此探索 HZ 的治疗及 PHN 的预防一直是医务工作者不懈的追求。

本研究针对急性期 HZ 病人，在药物治疗的基础上结合医用臭氧自体血回输治疗，通过与基础药物治疗进行临床对照研究表明，试验组病人 VAS 评分降低明显优于对照组，说明药物治疗结合医用臭氧自体血回输治疗可以有效缓解 HZ 病人疼痛程度。试验组病人皮损愈合时间明显短于对照组，且 PHN 发病率低于对照组，说明药物治疗结合医用臭氧自体血回输治疗相对于单纯药物治疗可以缩短 HZ 病人病程，一定程度预防 PHN 的发生。

有研究表明，医用臭氧自体血回输治疗诱导产生的 IL 以及 NF- κ B 可以阻断 COX-2 表达，抑制病变部位前列腺素、缓激肽及致痛复合物的合成及释放，从而达到缓解疼痛的效果^[12]。本研究分别于治疗前、治疗后第 5 天、10 天、20 天、30 天进行 VAS 评分。结果显示，两组病人治疗后各时间点与治疗前相比，VAS 评分均降低，且试验组 VAS 评分的变化较对照组显著；试验组病人在治疗后第 5 天 VAS 评分即开始明显降低，而对照组病人 VAS 评分在治疗后第 10 天时出现显著降低，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这一结果提示结合医用臭氧自体血回输治疗可有效缓解 HZ 病人的疼痛。相关文献报道^[13]，医用臭氧自体血回输治疗的镇痛机制还可能包括短期内对生物因子的氧化以及长期内对抗氧化途径的活化，血液臭氧化后产生的介质可以避免外周敏化的形成。

此外有研究报道，医用臭氧自体血回输治疗可作用于机体的免疫活性细胞，从而产生特异性的免疫激活。臭氧化的血液回输后可以诱导 γ 干扰素、 β 干扰素、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β) 和粒细胞单核细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 的产生，激活和调节机体的免疫功能，从而增强机体对有害因素的防御能力，进而恢复丘脑对疼痛环路的正常调节功能^[14]。

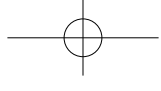
医用臭氧自体血回输治疗能刺激机体白细胞增殖，其在一定浓度下可诱导产生众多细胞因子，同时促进这些细胞的抗原性表达，从而抑制疱疹病毒的生长和复制，并促进其被白细胞吞噬，具有提高机体抗病毒免疫作用^[15]。医用臭氧自体血回输治疗还可以活化红细胞，提高红细胞内 ATP 及 2,3-二磷酸甘油酸 (2,3-DPG) 水平，促进红细胞代谢，提高机体红细胞的携氧及通过毛细血管的能力，增加红细胞流变性，并促进红细胞对氧气的释放，从而增加机体组织的氧供^[16]。其通过改善受损脊髓背角、背根神经节、病损节段肋间神经、病损处皮肤组织以及神经末梢的微循环，从而促进疱疹区的神经修复及皮损愈合，减轻神经损伤后传导异常^[17]。因此，医用臭氧自体血回输治疗的免疫激活和调节作用对加快皮损愈合及降低 PHN 的发生率发挥重要的作用。

本研究认为医用臭氧自体血回输治疗的免疫调节、调节代谢、抑制病毒复制及镇痛等作用可能是其促进 HZ 皮肤愈合、影响疾病转归的作用机制。但本研究病例数有限，如何更科学、客观地证实医用臭氧自体血回输治疗对 HZ 病人免疫机制及代谢的影响，有待进一步探讨及研究。

综上所述，基础药物结合医用臭氧自体血回输治疗急性期 HZ 病人临床疗效确切，治疗后病人疼痛可明显减轻，病程缩短，同时对临床预防 PHN 的发生也具有参考价值。

参 考 文 献

- [1] Gagliardi AMZ, Silva BNG, Torloni MR, *et al.* Vaccines for preventing herpes zoster in older adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 11:CD008858.
- [2] 张绍波, 杨小龙, 黄恒, 等. 医用臭氧自体血回输疗法治疗带状疱疹后神经痛 40 例临床报道 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(9):716-718.
- [3] Drolet M, Brisson M, Levin MJ, *et al.* A prospective study of the herpes zoster severity of illness[J]. Clin J Pain, 2010, 26(8):656-666.
- [4] 徐静, 徐锐, 施丽燕, 等. 脉冲射频联合普瑞巴林治疗带状疱疹神经痛临床研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(3): 204-208.
- [5] 于生元, 万有, 万琪, 等. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(3): 161-167.
- [6] 王永, 钱晓焱. 三氧自体血疗法专家共识 [J]. 转化医学杂志, 2018, 7(6):326-329.



- [7] Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, *et al.* Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in europe: A multidisciplinary perspective[J]. *Ther Adv Vaccines*, 2015, 3(4):109-120.
- [8] 赵辩. 中国临床皮肤病学 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010:394-398.
- [9] 郭耀耀, 薛朝霞, 南静静, 等. 干扰素 α -2b 用于椎旁神经阻滞预防带状疱疹后神经痛的疗效评价 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(11):830-833, 839.
- [10] 朱永强, 姚鹏. 椎旁阻滞联合臭氧自体血回输治疗老年带状疱疹疗效观察 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(4):272-276.
- [11] 王萌, 许刚, 朱梦叶, 等. 正清风痛宁缓释片联合加巴喷丁胶囊治疗亚急性期带状疱疹后神经痛的临床观察 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(3):225-228.
- [12] Re L, Sanchez GM, Mawsouf N. Clinical evidence of ozone interaction with pain mediators[J]. *Saudi Med J*, 2010, 31(12):1363-1367.
- [13] 孙运中, 郭晓丽, 王晓川, 等. 脉冲射频联合臭氧自体血回输治疗带状疱疹 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(12):951-955.
- [14] Ku CC, Besser J, Abendroth A, *et al.* Varicella-zoster virus pathogenesis and immunobiology: New concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model [J]. *J Virol*, 2005, 79(5):2651-2658.
- [15] 李贺, 莫世湟, 韩卫东, 等. 臭氧自体血回输疗法用于病毒感染性、缺血缺氧性疾病治疗的可行性: 文献综述 [J]. *中华疼痛学杂志*, 2020, 16(3):236-240.
- [16] Bocci V, Zanardi I, Borrelli E, *et al.* Reliable and effective oxygen-ozone therapy at a crossroads with ozonated saline infusion and ozone rectal insufflation[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(4):482-489.
- [17] 李素荣, 陈翠荣, 卜少卿, 等. 免疫三氧自体血回输联合超声引导三氧椎旁注射治疗带状疱疹后神经痛疗效观察 [J]. *河北医药*, 2018, 40(6):886-889.

• 消 息 •

2021 全国疼痛科建设发展高峰论坛在长春市成功召开

由《中国疼痛医学杂志》《中华疼痛学杂志》联合主办, 吉林省人民医院承办, 国家疼痛专业质控中心、中国医师协会疼痛科医师分会、中国中西医结合学会疼痛专业委员会、国家临床重点专科·中日医院疼痛专科医联体支持的“全国疼痛科建设发展高峰论坛”于 2021 年 5 月 28~30 日在吉林省长春市成功召开! 全国疼痛科建设发展高峰论坛始终以疼痛医学最迫切需要解决的难题为主要关注点, 在进行学术交流的同时, 通过与各相关学科权威专家学者的交流, 为中国疼痛医学科研培养和传递国际前沿科技指引方向。

大会开幕式由吉林省人民医院疼痛科吴大胜教授主持。出席开幕式的嘉宾有: 吉林省卫生健康委员会一级巡视员、厅党组成员、副厅长高占东; 全国科学技术名词审定委员会专职副主任裴亚军; 全国科学名词技术审定委员会基因会主任王琪博士; 中国医师协会疼痛科医师分会会长、中日医院疼痛科樊碧发教授; 中华医学会疼痛学分会主任委员、南昌大学第一附属医院疼痛科主任张达颖教授; 中国中医药研究促进会软组织疼痛学会会长、中关村医院疼痛康复科主任王文教授; 中国医科大学第一附属医院疼痛科崔健君教授; 山东省立医院疼痛科宋文阁教授; 吉林省人民医院党委书记苑志新教授; 吉林省人民医院院长张景斌教授; 吉林省人民医院副院长李晓峰教授; 以及来自中华医学会疼痛学分会、中国医师协会疼痛科医师分会的各位教授等。

2021 全国疼痛科建设发展高峰论坛设 1 个主会场以及神经病理性疼痛先锋论坛、青年先锋论坛、基层学科建设论坛、超声引导治疗、脊椎内镜等 5 个分会场, 大会特别邀请了国内专业领域的著名专家, 对疼痛诊疗质量控制、互联网医疗、大数据应用、智能医学、DRGs 政策、医疗改革、医疗和人工智能相结合、商业保险等学科管理和时代发展的热点、疼痛学科宣传与品牌树立等焦点问题进行精彩演讲和热烈互动。专家们从更高维度、更广视角带来疼痛医学和学科建设的头脑风暴, 最大程度上推动疼痛学科的发展, 助力疼痛基础研究和临床应用的交叉融合, 带动疼痛领域产学研用的立体化发展, 让更多的疼痛发展理念、管理制度、科研成果和临床技术能够惠及广大慢性疼痛病人, 让他们得到科学、先进、规范、及时的诊断、治疗、预防和管理。

(吴大胜 供稿)