



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.011

www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/201802168.pdf

外用臭氧创新性治疗带状疱疹

黄健, 黄进华, 向亚平, 高丽华, 潘伊枝, 鲁建云

(中南大学湘雅三医院皮肤科, 长沙 410013)

[摘要] **目的:** 应用反射式共聚焦显微镜(reflectance confocal microscope, RCM)观察臭氧外用治疗带状疱疹的临床疗效及安全性。**方法:** 将60例带状疱疹患者分为对照组和臭氧组($n=30$)。对照组口服伐昔洛韦片剂或颗粒剂(每日300 mg, 每日3次), 同时采用局部弱激光照射治疗, 外用2%莫匹罗星软膏(每日2次); 臭氧组将莫匹罗星改为臭氧水湿敷(每日1次)和臭氧油外用(每日2次), 分别在治疗前和治疗的第3, 7, 14天观察临床症状和体征的变化, 并用RCM检测靶部位水疱内圆盘状细胞的变化, 比较两组的临床疗效并记录不良反应。**结果:** 治疗第7天, 臭氧组包涵体消失, 与对照组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 各时间点臭氧组疼痛评分下降百分比明显高于对照组($P<0.05$); 臭氧组患者总有效率为100%, 对照组为86.7%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 两组患者均未见明显不良反应和并发症发生。**结论:** 臭氧外用治疗带状疱疹有助于缓解患者疼痛、缩短病程、提高临床疗效, 无明显不良反应, 值得临床推广应用。

[关键词] 带状疱疹; 臭氧; 反射式共聚焦显微镜; 莫匹罗星软膏

Topical ozone therapy: An innovative solution to patients with herpes zoster

HUANG Jian, HUANG Jinhua, XIANG Yaping, GAO Lihua, PAN Yizhi, LU Jianyun

(Department of Dermatology, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT

Objective: To observe the clinical efficacy and safety of topical ozone therapy for patients with herpes zoster by reflectance confocal microscopy (RCM).

Methods: A total of 60 patients with herpes zoster were divided into a control group and an ozone treatment group ($n=30$). In the control group, patients took oral valacyclovir tablets or granules (0.3 g per day, three times a day) and they were subjected to local weak laser irradiation treatment plus

收稿日期(Date of reception): 2017-02-28

第一作者(First author): 黄健, Email: 45406162@qq.com

通信作者(Corresponding author): 鲁建云, Email: xiaoyun3@csu.edu.cn

基金项目(Foundation item): 湖南省自然科学基金(2015JJ6120); 湖南省卫生计生委科研计划项目(B2015-032, B2015-034); 湖南省发展和改革委员会科研基金(湘发改[2014]658号); 湖南省中医药管理局项目(201520); 中南大学湘雅三医院“新湘雅人才工程”(20170309)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Hunan Province (2015JJ6120), the Research Project of the Health and Family Planning Commission of Hunan Province (B2015-032, B2015-034), the fund from the Development and Reform Commission of Hunan Province ([2014]658), the Project of the Administration of Traditional Chinese Medicine of Hunan Province (201520), and the New Xiangya Talent Projects of the Third Xiangya Hospital of Central South University (20170309), China.

topical 2% mupirocin ointment twice a day. In the ozone group, the treatment is same as the control group except mupirocin ointment was replaced with topical ozone treatment (hydrotherapy every day plus ozonated oil twice a day). The clinical symptoms, discoid cell and adverse reactions were observed and taken records at day 0, 3, 7 and 14. Statistical analysis was performed to compare the clinical efficacy between the 2 groups.

Results: On the seventh day of treatment, the discoid cells of the ozone group disappeared, and the difference between the control group and the ozone group was statistically significant ($P<0.05$). The difference of decreased percentage of pain scores at each time point between the 2 groups was statistically significant ($P<0.05$). The clinical efficacy was 100% in the ozone group and 86.7% in the control group, with significant difference between the 2 groups ($P<0.05$).

Conclusion: Topical ozone therapy in patients with herpes zoster is helpful in relieving pain, shortening the course as well as improving the clinical efficacy without obvious adverse reactions. It is worth to be popularized.

KEY WORDS

herpes zoster; ozone; reflectance confocal microscope; mupirocin ointment

带状疱疹是一种由水痘-带状疱疹病毒引起的累及神经和皮肤的炎症性皮肤病, 随着年龄增长, 带状疱疹的年发生率逐渐增高^[1]。免疫功能正常的人群在劳累、病毒感染及长期情绪低下的情况下亦易发生带状疱疹^[2], 受累区域皮肤易产生水疱, 神经发生炎症、坏死, 甚至出现剧烈疼痛, 严重影响患者生活质量^[3-4]。在体反射式共聚焦显微镜(reflectance confocal microscope, RCM)是基于光学共聚焦原理的皮肤原位在体、无创、动态三维成像系统, 作为新的在体皮肤成像的技术, 可以实时观察皮损中的细胞和组织, 在非侵入的方式下评估皮肤病灶^[5]。带状疱疹的治疗主要包括使用伐昔洛韦等核苷类抗病毒药物, 镇痛, 预防细菌感染及营养神经等。治疗的主要目的在于减轻患者剧烈疼痛, 缩短病程, 预防创面的感染及减少后遗神经痛的产生, 但目前常规治疗尚不能有效解决以上问题^[6]。本课题组从事医用臭氧的研究多年, 尝试在常规治疗基础上联合臭氧外用治疗带状疱疹, 发现其在缩短患者病程、创面恢复、快速减轻患者的痛苦方面有满意疗效。

1 对象与方法

1.1 对象

招募中南大学湘雅三医院皮肤科门诊带状疱疹患者作为研究对象。入选标准: 符合带状疱疹诊断标准, 病程5 d以内, 18~70岁, 性别不限。排除标准: 1) 已知对臭氧外用制剂过敏者; 2) 患有可能干扰治疗和判断病情的其他皮肤病; 3) 伴严重系统性疾病

病者, 孕妇或哺乳期妇女; 4) 就诊前2周系统或局部使用抗病毒药物。终止、剔除标准: 2周内治愈者可提前终止治疗; 提前退出但未治愈者剔除。所有研究对象分为对照组和臭氧组, 每组30例, 两组在性别、年龄、病程等一般资料方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经中南大学湘雅三医院医学伦理委员会批准, 所有患者签署知情同意书。

1.2 实验仪器与设备

RCM为美国Lucid公司产品。臭氧治疗仪(型号: HZ-2601B)为中南大学湘雅三医院皮肤科专利技术转化产品, 湖南海贻医疗科技有限公司生产。臭氧水浓度(3.0 ± 1.5) mg/L。臭氧油即过氧化山茶油由湖南海贻医疗科技有限公司生产(批号20160601)。

1.3 治疗方法

60例带状疱疹患者治疗前均完善RCM检查, 皮损水疱内均见大量病毒包涵体(图1)。对照组患者采用临床常规治疗: 口服伐昔洛韦片剂或颗粒剂每日300 mg(每日3次), 外用弱激光治疗仪照射皮损区域每日1次, 每周5次, 外用2%莫匹罗星软膏每日2次, 均给予维生素营养支持治疗。臭氧组口服药及弱激光治疗仪照射治疗同对照组, 莫匹罗星软膏外用改为臭氧水湿敷每日1次, 臭氧油外用每日2次。两组患者分别在治疗前和治疗的第3, 7, 14天随访, 使用RCM检测同一皮损区域治疗前后水疱内病毒包涵体(圆盘状细胞)的变化并比较两组间的临床疗效^[5], 记录不良反应。

1.4 观察指标与疗效判定标准

观察比较两组患者的临床疗效: 观察患者疼痛缓解程度、水疱内病毒包涵体消失时间以及皮损变化情况, 并记录患者不良反应。

疗效判定标准: 采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)进行疼痛评估(0分为无疼痛, 10分为最强疼痛)^[6]。痊愈为疼痛完全消退, 皮损完全消退; 显效为疼痛明显缓解, 皮损消退80%~99%; 好转为疼痛轻度缓解, 皮损消退50%~80%; 无效为疼痛

未缓解, 皮损消退<50%。总有效率=痊愈率+显效率+好转率。

1.5 统计学处理

用SPSS 17.0统计学软件包进行统计分析, 计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较用独立样本 t 检验, 两组之间率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

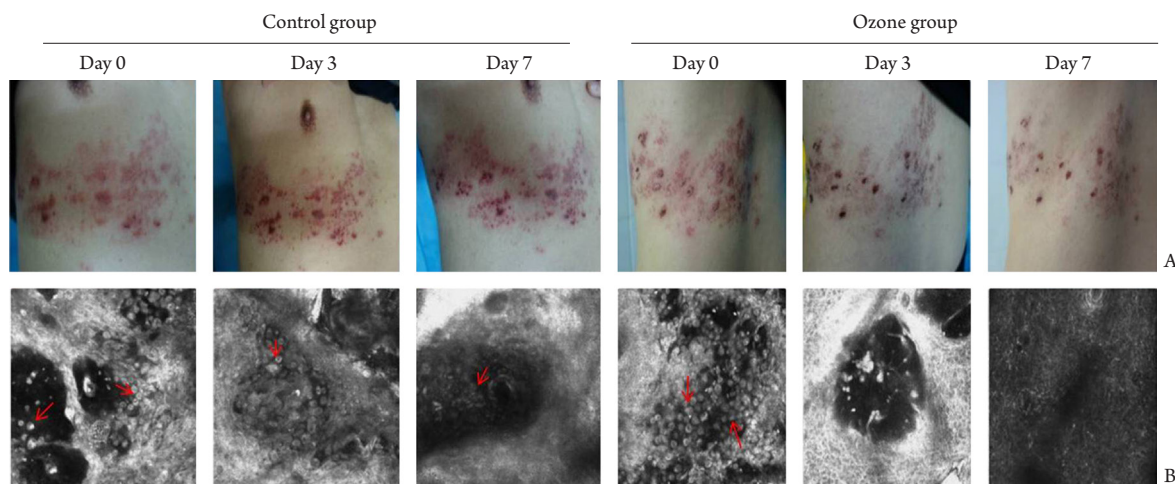


图1 2组患者治疗前后皮损改变

Figure 1 Changes of skin lesion in the 2 groups at different time points

A: Gross appearance; B: RCM (500 $\mu\text{m} \times 500 \mu\text{m}$)

2 结果

2.1 两组治疗前后水疱内病毒包涵体、疼痛评分比较

臭氧组在治疗第3和7天, 带状疱疹水疱内病毒包涵体数量明显减少或消失, 对照组水疱内病毒包涵体数量也减少(图1)。因臭氧组治疗第7天带状疱疹水疱内病毒包涵体全部消失, 故选取第7天作为包涵体观察比较的终点, 与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$, 图2)。

两组在治疗后疼痛评分均呈下降趋势, 以治疗前为基线值, 臭氧组治疗第3, 7, 14天后疼痛评分分别下降(71.73±6.89)%, (95.00±3.62)%, (96.60±2.27.79)%; 对照组治疗第3, 7, 14天后疼痛评分分别下降(25.11±12.98)%, (44.55±12.52)%, (85.12±4.35)%, 治疗前两组基线均衡可比。同一时间点两组间疼痛评分下降百分比比较, 治疗第3天($t = -2.62$, $P = 0.012$), 第7天($t = 3.23$, $P = 0.003$), 第14天($t = -2.353$, $P = 0.02$), 臭氧组治疗疼痛评分下降百分比显著高于对照组(图3)。

2.2 两组治疗2周后的临床疗效比较

对照组痊愈率、显效率、好转率及无效率分

别为33.33%, 13.34%, 40.00%及13.33%; 臭氧组痊愈率、显效率、好转率及无效率分别为46.67%, 26.67%, 26.66%及0。实验组患者临床总有效率为100%, 显著高于对照组的86.7%($\chi^2 = 4.28$, $P = 0.038$)。

2.3 不良反应及并发症

患者均未发生明显不良反应和并发症。

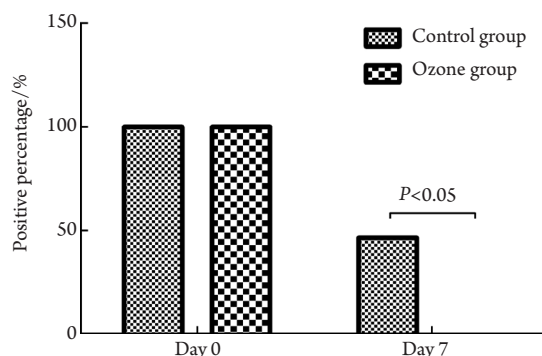


图2 带状疱疹患者治疗7 d后水疱内病毒包涵体数量下降百分率($n = 30$, $\bar{x} \pm s$)

Figure 2 Decreased percentage of discoid cells after 7 d treatment ($n = 30$, $\bar{x} \pm s$)

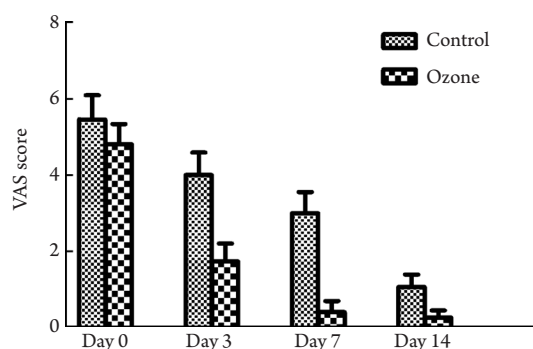


图3 不同时间点两组患者治疗后疼痛评分变化 ($n=30$, $\bar{x} \pm s$)

Figure 3 VAS score at different treating time points ($n=30$, $\bar{x} \pm s$)

3 讨论

带状疱疹治疗的重点在于快速缓解患者疼痛、缩短病程及减少后遗神经痛等。60%~80%的患者发作的急性期可出现神经痛,前期神经痛一般伴随着皮损的进展而加重,在皮损逐渐吸收后减轻。而一些中老年人或是免疫力显著低下的患者可发展为带状疱疹后遗神经痛,严重影响患者生活质量。目前在快速缓解带状疱疹患者疼痛和促进皮损消退的治疗方面尚不能令人满意^[7]。

臭氧发现于19世纪中期,是由3个氧原子组成的淡蓝色气体^[8]。1995年,美国国立卫生研究院替代医学部将臭氧治疗收录为药学和生物学方法^[9]。医用臭氧可杀灭细菌、病毒和真菌等病原微生物,刺激氧化代谢和活化免疫系统,效果显著,不良反应小,成本低,治疗过程无创、无痛,还可以减少抗生素使用带来的耐药性等问题^[10]。研究^[11]显示血液在体外精确暴露于合理的臭氧浓度后回输对人是无害的(臭氧自体血疗法)。这一治疗方法正被临床医生尝试治疗多种疾病^[12]。有研究^[13]表明:在常规抗病毒、镇痛、增强患者抵抗力治疗的基础上联合臭氧大自血疗法,可以明显减少带状疱疹患者爆发痛次数,减轻患者疼痛程度和改善患者生活质量。但臭氧外用辅助治疗带状疱疹少见报道,本研究结果表明臭氧水湿敷结合臭氧油外用可有助于缩短带状疱疹病程,减轻疼痛。

RCM具有实时性、无创性、可重复性、高分辨率等特点^[14]。疱疹病毒感染皮损的RCM图像具有特征性:表皮内可见水疱形成,疱内为低折光度溶液及圆盘状细胞,该细胞边缘折光度高,中间折光度降低,为病毒感染的角质形成细胞^[15-16]。在疱疹期,通过RCM技术对水疱内病毒包涵体即圆盘状细胞的

变化情况进行监测,发现在带状疱疹的治疗过程中圆盘状细胞的数量变化与皮损的愈合程度一致,臭氧外用可明显缩短病毒包涵体消失的时间,RCM可实时监测带状疱疹病情的缓解情况,有利于指导临床用药。

本研究表明臭氧具有良好的抗病毒、消炎的作用。带状疱疹病毒感染的严重程度与皮疹的严重程度相关,其在急性期发生的疼痛程度及皮疹的严重程度与后遗神经痛的发生呈正相关^[17-18]。本研究外用臭氧治疗带状疱疹,结果显示:与单纯传统治疗方法比较,臭氧外用治疗可明显减轻带状疱疹急性期疼痛,迅速减少病毒包涵体,缩短疱疹持续时间,使用方便、安全,值得临床推广应用。但是否能减少带状疱疹后遗神经痛的发生还需要进一步的研究。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, et al. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database[J]. J Gen Intern Med, 2005, 20(8): 748-753.
- [2] Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection[J]. J Infect Dis, 1992, 166(5): 1153-1156.
- [3] 林志森, 杨勇, 李若瑜, 等. 带状疱疹及后遗神经痛[J]. 临床皮肤科杂志, 2010, 39(6): 393-395.
LIN Zhimiao, YANG Yong, LI Rruoyu, et al. Herpes zoster and herpes zoster neuralgia[J]. Journal of Clinical Dermatology, 2010, 39(6): 393-395.
- [4] Katz J, Cooper EM, Walther RR, et al. Acute pain in herpes zoster and its impact on health-related quality of life[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(3): 342-348.
- [5] Diaconeasa A, Boda D, Neagu M, et al. The role of confocal microscopy in the dermato-ontology practice[J]. Med Life, 2011, 4(1): 63-74.
- [6] Tyring SK. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia[J]. J Am Acad Dermatol, 2007, 57(6 Suppl): S136-S142.
- [7] Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster[J]. N Engl J Med, 2002, 347(5): 340-346.
- [8] Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review[J]. J Nat Sci Biol Med, 2011, 2(1): 66-70.
- [9] Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine?[J]. Br J Biomed Sci, 1999, 56(4): 270-279.
- [10] Viebahn-Hansler R, Fernandez OSL, Fahmy Z. Ozone in medicine: The low-dose ozone concept-guidelines and treatment strategies[J].

- Ozone-Sci Eng, 2012, 34(6): 408-424.
- [11] Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, et al. Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review[J]. Mediators Inflamm, 2010, 2010: 610418.
- [12] 武肖娜, 彭润凯, 杨红军, 等. 臭氧自体血回输治疗对急性脑梗死患者血脂的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(7): 34-36.
- WU Xiaona, PENG Ruikai, YANG Hongjun, et al. Effect of ozone autologous blood transfusion on blood lipid in patients with acute cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2013, 16(7): 34-36.
- [13] 叶雷, 陆丽娟, 顾丽莉, 等. 臭氧大自血疗法治疗带状疱疹的临床观察[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(19): 8981-8983.
- YE Lei, LU Lijuan, GU Lili, et al. Clinical observation on treating herpes zoster with ozone and self-blood therapy[J]. Chinese Journal of Clinicians, 2013, 7(19): 8981-8983.
- [14] Everett RD. Study of early events during herpes simplex virus type 1 infection by confocal microscopy[J]. Methods, 2011, 55(2): 144-152.
- [15] Dworkin RH, Hartstein G, Rosner HL, et al. A high-risk method for studying psychosocial antecedents of chronic pain: the prospective investigation of herpes zoster[J]. J Abnorm Psychol, 1992, 101(1): 200-205.
- [16] Scott FT, Leadham-Green ME, Barrett-Muir WY, et al. A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London[J]. J Med Virol, 2003, 70(Suppl): S24-S30.
- [17] 刘国伟, 王宜花, 刘学宽. 带状疱疹后三叉神经痛临床及病理分析[J]. 中国疼痛医学杂志, 2001, 7(3): 133-135.
- LIU Guowei, WANG Yihua, LIU Xuekuan. Clinical and pathological study on the trigeminal neuralgia following herpes zoster[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2001, 7(3): 133-135.
- [18] 王家双, 朱月平. 带状疱疹后遗神经痛远期疗效临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2001, 7(3): 136-139.
- WANG Jiashuang, ZHU Yueping. Long term follow up of the therapeutic effect of post-herpetic neuralgia[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2001, 7(3): 136-139.

(本文编辑 郭征)

本文引用: 黄健, 黄进华, 向亚平, 高丽华, 潘伊枝, 鲁建云. 外用臭氧创新性治疗带状疱疹[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(2): 168-172. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.011

Cite this article as: HUANG Jian, HUANG Jinhua, XIANG Yaping, GAO Lihua, PAN Yizhi, LU Jianyun. Topical ozone therapy: An innovative solution to patients with herpes zoster[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2018, 43(2): 168-172. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.011