

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.16.015

文章编号: 1005-8982(2016)16-0072-04

论著

臭氧水疗对特应性皮炎治疗疗效及机制研究*

廖阳英, 旷翎, 冯浩, 徐晓芃, 唐桦, 伍博, 王新立
(湖南省人民医院 皮肤科, 湖南 长沙 410005)

摘要: **目的** 观察臭氧水疗对特应性皮炎患者的疗效及机制。**方法** 选取 46 例特应性皮炎患者。随机分为研究组和对照组, 对照组予一般治疗(盐酸西替利嗪滴剂口服抗组胺, 赛肤润润肤及地奈德软膏外用), 研究组在一般治疗的基础上加予臭氧水疗。治疗前后检测患者血中白细胞介素 6(IL-6)及 γ 干扰素(IFN- γ)水平并比较, 同时评估两组的疗效以及治疗前后生活质量改善程度。**结果** 与正常健康体检者比较, 特应性皮炎患者血清 IL-6 水平升高, IFN- γ 水平降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后研究组与对照组血清 IL-6 均降低、IFN- γ 均升高, 研究组改变更明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 对照组改变无统计学意义; 研究组临床疗效及生活质量改善程度更佳, 两组差异有显著性($P < 0.05$)。**结论** 特应性皮炎患者的确存在辅助性 T 细胞(Th1/Th2)细胞分化失衡, 臭氧水疗用于特应性皮炎患者可一定程度上影响血清 IL-6 及 IFN- γ 水平而起到治疗作用, 值得在临床推广。

关键词: 臭氧; 水疗; 特应性皮炎; 细胞因子

中图分类号: R758.2

文献标识码: A

Research of effect and mechanism of ozone hydrotherapy on patients with atopic dermatitis*

Yang-ying Liao, Ling Kuang, Hao Feng, Xiao-peng Xu,
Hua Tang, Bo Wu, Xinli Wang
(Department of Dermatology, Hunan Provincial People's Hospital,
Changsha, Hunan 410005, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of ozone hydrotherapy on patients with atopic dermatitis. **Methods** A total of 46 cases of atopic dermatitis patients were randomly divided into research group and control group. The control group was treated with general therapy (Cetirizine hydrochloride oral drops for antihistamine, sanyrene moisten the skin and desonide ointment external use), and the research group was treated ozone hydrotherapy on the basis of the general treatment. Before and after treatment, IL-6 and IFN- γ levels of the blood were detected and compared between the two groups. The efficacy of the two groups before and after treatment as well as the improvement of the quality of life was assessed. **Results** The serum IL-6 levels in patients with atopic dermatitis was elevated while IFN- γ level was decreased, and there was a significant difference compared with the normal healthy physical examination persons. With IL-6 decreased, IFN- γ increased after treatment, there were significant differences of changes of cytokine levels before and after treatment in the research group. Change of control group before and after the treatment had no significant difference. The clinical efficacy and quality of life improvement of the research group was better, and there was a significant difference between two groups. **Conclusions** Atopic dermatitis has the imbalance of the differentiation of Th1/Th2 cells, and Ozone hydrotherapy has a certain effect on the serum IL-6 and

收稿日期: 2016-03-23

* 基金项目: 湖南省教育厅优秀青年基金项目, 湖南省人民医院仁术科研基金项目(2015)(No: 15B139)

[通信作者] 冯浩, E-mail: doctorfenghao@126.com

IFN- γ levels and plays a role in the treatment of atopic dermatitis patients. The symptoms of the patients improved significantly.

Keywords: ozone; hydrotherapy; atopic dermatitis; cytokine

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种与遗传过敏体质有关的皮肤炎症性疾病,病因众多,发病机制复杂,免疫细胞介导的免疫调节紊乱起重要作用,炎症细胞因子的失衡是发病的重要机制。臭氧治疗仪是利用臭氧发生器制取一定浓度的臭氧输出作用于患处达到治疗目的的仪器设备。近年来,国内已经成熟地将臭氧疗法运用到临床治疗中,但臭氧治疗皮肤疾病鲜有文献报道。本文旨在观察臭氧水疗对特应性皮炎患者的疗效及作用机制。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2014 年 1 月 -2015 年 12 月就诊于湖南省人民医院皮肤科门诊的特应性皮炎患者共 46 例作为观察对象。其中,男性 28 例,女性 18 例;年龄 3~22 岁,平均(11.2 ± 7.5)岁。纳入标准:所有患者均符合 WILLIAMS 的特应性皮炎诊断标准^[1],采血前 1 个月均未系统或局部使用糖皮质激素、免疫抑制剂和抗生素,无本病以外的免疫性疾病、系统性疾病和感染性疾病。正常体检组 30 例,来自本院体检中心健康体检者,其年龄、性别与观察组相匹配。

1.2 研究方法

将 46 例观察对象随机分为两组,其中对照组 23 例,研究组 23 例,两组患者间性别、年龄及病情严重程度对比差异无统计学意义。对照组患者予一般治疗:盐酸西替利嗪滴剂口服抗组胺(香港美制药公司,年龄 <6 岁,0.25 ml/次,2 次/d; >6 岁,0.5 ml/次,2 次/d)、赛肤润(法国)润肤以及地奈德软膏(重庆华邦制药有限公司,2 次/d,共 2~3 周)外用;研究组在给予一般治疗的同时予臭氧水疗(臭氧水疗仪,型号 2601A,湖南海贻医疗科技有限公司,20 min/次,1 次/d,共 2~3 周)。治疗前及治疗结束后 1 周分别抽血检测白细胞介素 6 (Interleukin 6, IL-6)及 γ 干扰素(Interferon γ , IFN- γ)水平(采清晨空腹静脉血 5 ml,离心,取血清,采用 ELISA 法检测,操作严格按试剂说明书进行),观察治疗前后有无变化,同时评估两组的疗效以及治疗前后生活质量改善程度,健康体检组亦抽血检测该两种细胞因子。

1.3 疗效判断及生活质量评价

根据湿疹面积和严重程度(eczema area and severity index, EASI)评分,痊愈为总体改善 $\geq 90\%$;显效为改善 60%~89%;进步为改善 20%~59%;无效为改善 <20%。显效率加痊愈率为总有效率^[2]。生活质量评价采取问卷调查模式,采用皮肤病生活质量指数量表^[3],问卷由患者和(或)家长在用药第 1 天和治疗结束时填写,两组治疗前后量表评分差值进行比较。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,研究组与对照组间有效率比较用 χ^2 检验,其余数据均用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 特应性皮炎患者与正常人细胞因子水平比较

正常健康体检者血中 IL-6 与 IFN- γ 值分别为(0.86 ± 0.20)pg/ml 和(4.64 ± 0.44) μ g/L,特应性皮炎患者两者值分别为(1.94 ± 0.13)pg/ml 和(4.15 ± 0.34) μ g/L。两组比较,特应性皮炎组血清 IL-6 升高,而 IFN- γ 降低,差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。见表 1 和图 1。

2.2 两组治疗前后细胞因子水平变化

治疗后研究组 IL-6 与 IFN- γ 值分别为

表 1 特应性皮炎患者与正常人细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6/pg/ml	IFN- γ / μ g/L
健康体检组	0.86 ± 0.20	4.64 ± 0.44
特应性皮炎组治疗前	1.94 ± 0.13	4.15 ± 0.34
t 值	-28.725	5.490
P 值	0.000	0.000

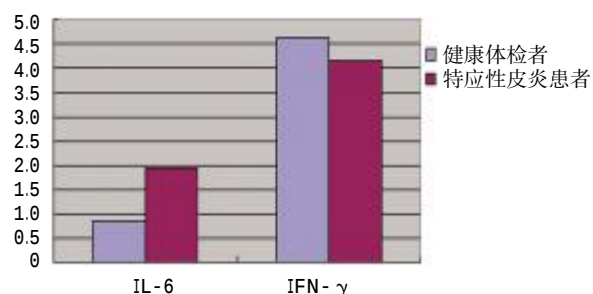


图 1 特应性皮炎患者与正常人细胞因子水平比较

(1.86 ± 0.13)pg/ml 和 (4.16 ± 0.33) μ g/L, 与治疗前比较 IL-6 降低, 而 IFN- γ 升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组 IL-6 与 IFN- γ 值分别为 (1.90 ± 0.12)pg/ml 和 (4.19 ± 0.37) μ g/L, 与治疗前比较亦表现为 IL-6 降低与 IFN- γ 升高, 差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。见表 2 和图 2、3。

2.3 两组有效率比较

研究组的痊愈率、显效率、进步率及无效率分别为 21.7%、60.9%、17.4% 及 0.0%, 总有效率为 82.6%, 对照组的痊愈率、显效率、进步率及无效率分别为 13.1%、39.1%、43.5% 及 4.3%, 总有效率为 52.2%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=4.847$, $P < 0.05$, 见表 3), 研究组疗效优于对照组。

2.4 两组治疗后生活质量改善情况比较

研究组与对照组治疗前后生活质量指数量表评分差值分别为 (4.96 ± 1.85) 与 (3.78 ± 1.51), 两组比较差异有统计学意义 ($t=-2.363$, $P < 0.05$, 见表 4), 研究组生活质量改善程度更佳。

表 2 两组治疗前后细胞因子水平变化

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
研究组				
IL-6/pg/ml	1.96 ± 0.12	1.86 ± 0.13	3.757	0.001
IFN- γ /μg/L	4.13 ± 0.32	4.16 ± 0.33	-2.927	0.008
对照组				
IL-6/pg/ml	1.93 ± 0.14	1.90 ± 0.12	1.887	0.072
IFN- γ /μg/L	4.17 ± 0.36	4.19 ± 0.37	-1.733	0.097

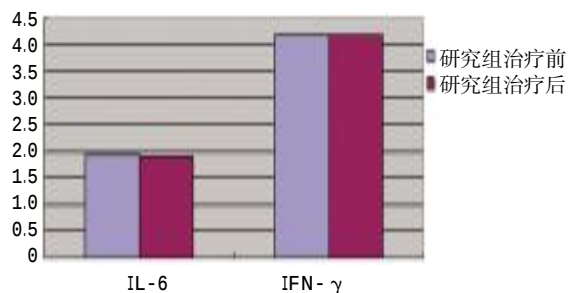


图 2 研究组治疗前后细胞因子水平变化

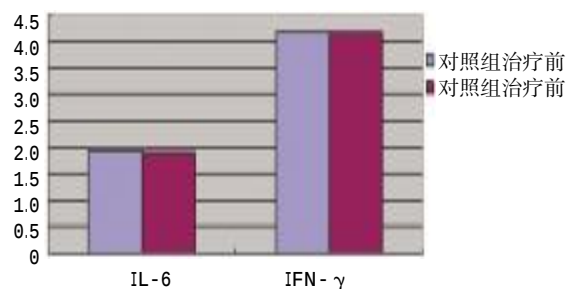


图 3 对照组治疗前后细胞因子水平变化

表 3 两组有效率比较 例(%)

组别	例数	痊愈	显效	进步	无效	总有效
研究组	23	5(21.7)	14(60.9)	4(17.4)	0(0.0)	19(82.6)
对照组	23	3(13.1)	9(39.1)	10(43.5)	1(4.3)	12(52.2)
χ^2 值						4.847
P 值						0.028

表 4 两组治疗后生活质量改善情况比较

组别	例数	生活质量量表评分差值
研究组	23	4.96 ± 1.85
对照组	23	3.78 ± 1.51
t 值		-2.363
P 值		0.023

3 讨论

臭氧一词来自于希腊语“OZEIN”,是指有气味的气体,自然界中的氧气被紫外线照射后,3个原子快速组合为臭氧,因此,臭氧是一种含有3个氧原子的不稳定气体,其无色、气味辛辣、在液体和固态情况下易爆炸,常温下的半衰期为 20~40 min,在水中的溶解度是氧气的 10 倍。在过去的很长时间里臭氧一直被当成是一种有毒气体,直到 16 世纪以后 WOLFF 首先提出低浓度的臭氧是有治疗作用的概念^[4],之后关于臭氧的医学治疗价值逐渐被发掘出来。臭氧是一种强氧化剂,具有很强的氧化消毒杀菌能力,同时具有抗炎作用,其抗炎机制主要包括^[5]:刺激拮抗炎症反应的细胞因子和免疫抑制因子释放;刺激抗氧化酶的过度表达以中和炎症反应中过量的活性氧;刺激细胞内皮释放一氧化氮及血小板源性生长因子等引起血管扩张,从而达到促进炎症吸收的作用。BOCCI 等^[6]研究认为,臭氧可以刺激巨噬细胞和中性粒细胞释放炎症因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素、干扰素等。早在 1920 年,国外已经开始运用臭氧消融技术进行临床治疗,后来该技术逐渐普及到德、法、美等国。国内天津南开医院首家采用臭氧血疗法治疗疾病。随着对臭氧认识的加深,臭氧逐渐在颈椎病、腰椎间盘突出、骨关节炎等骨关节科疾病及妇科类炎症治疗中起到了很大作用^[7-8],有文献报道,臭氧关节腔内注射或血疗可一定程度上影响患者血 IL-6 及 IFN- γ 水平从而发挥作用^[9-10]。臭氧水疗是通过水和臭氧气体的循环流动而提高臭氧水的浓度,达到治疗皮肤炎症性疾病和创口愈合的效果,属于纯物理治疗,无毒副作用,具有天然、环保的优势。

它通过生产大量的臭氧水,运用浸泡治疗的方式防御并杀死细菌及病毒、调节机体抗氧化能力,提高局部组织含氧量并且提高抗氧化系统的活性,对皮炎、湿疹等炎症性皮肤病以及感染性皮肤病发挥作用。

特应性皮炎的特征是皮肤剧烈瘙痒、皮疹多形性并有渗出倾向,在不同年龄阶段有不同临床表现,患者常伴有哮喘、过敏性鼻炎及血清 IgE 增高等,可表现为急性期和慢性期的双期病变。其病因复杂,许多研究已经证实免疫异常是其发病的关键环节,辅助性 T 细胞(helper T cell, Th1/Th2)分化失衡引起细胞因子分泌异常在疾病的发生发展中起重要作用^[11-12]。本文结果显示,AD 患者血清 IL-6 水平较正常人明显升高,而 IFN- γ 水平则降低,与文献研究结果一致^[13-15],说明 AD 的确存在 Th1/Th2 细胞分化失衡。经治疗后 IL-6 值降低,IFN- γ 值升高,臭氧水疗组上述细胞因子水平的改变更明显,差异有统计学意义,而一般治疗组比较差异无统计学意义。臭氧水疗组的临床疗效优于一般治疗组,且患者的生活质量有明显改善。AD 的组织病理表现不具特征性,急性或早期表现为表皮海绵水肿,真皮浅层炎症细胞浸润,主要是 T 淋巴细胞,其次为抗原呈递细胞、肥大细胞及巨噬细胞^[16]。其中单核-巨噬细胞在 AD 发病中的作用受到越来越多的关注^[17]。外周血中单核细胞进入真皮层后也称为朗格汉斯细胞(langerhans cell, LC),AD 慢性皮损内 LC 数量明显增多。LC 表面的 IgE 受体(CD23)与 IgE 结合,结合后的 IgE 对特异性抗原具有高亲和力的捕获功能,使 LC 也具有高效^[18]。臭氧水疗可能从某种机制上促进单核巨噬细胞表达 IFN- γ ,抑制 IL-6 等细胞因子的表达从而达到对 AD 的治疗作用,该方法安全,环保,值得在临床推广,但其具体作用原理及靶位尚需进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] WILLIAMS H C, BURNEY P G, PEMBROKE A C, et al. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party[J]. Br J Dermatol, 1996, 135(1): 12-17.
- [2] HANIFIN J M, THURSTON M, OMOTO M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis[J]. Exp Dermatol, 2001, 10(1): 11-18.
- [3] 魏明辉, 余碧娥, 陈连军, 等. 0.03% 他克莫司软膏治疗儿童特应性皮炎的疗效观察及生活质量评价[J]. 临床皮肤科杂志, 2005, 34(8): 547-549.
- [4] WOLFF S. Aspects of the adaptive response to very low doses of radiation and other agents[J]. Mutat Res, 1996, 358(2): 135-142.
- [5] 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.
- [6] BOCCI V, ZANARDI I, TRAVAGLI V. Ozone a new therapeutic agent in vascular diseases[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2011, 11(2): 73-82.
- [7] BOCCI V, BORRELLI E, TRAVAGLI V, et al. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug[J]. Med Res Rev, 2009, 29(4): 646-682.
- [8] BUKHARI Z, MARSHALL M M, KORICH D G, et al. Comparison of cryptosporidium parvum viability and infectivity assays following ozone treatment of oocysts[J]. Appl Environ Microbiol, 2000, 66(7): 2972-2980.
- [9] 吴昊, 周文来. 不同浓度医用臭氧治疗膝关节骨性关节炎的疗效及对 TNF- α 和 IL-6 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(16): 1782-1784.
- [10] 何晓峰. 臭氧治疗医学的创新、发展与前景[J]. 西部医学, 2010, 22(12): 2187-2190.
- [11] TAWADA C, KANO H, NAKAMURA M, et al. Interferon- γ decreases ceramides with long-chain fatty acids: possible involvement in atopic dermatitis and psoriasis[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2014, 134(3): 712-718.
- [12] MEAGHER L J, WINES N Y, COOPER A J. Atopic dermatitis: review of immunopathogenesis and advances in immunosuppressive therapy[J]. Australas Dermatol, 2002, 43(4): 247-254.
- [13] 苏湘川, 任小丽, 石青青. Th17 细胞及相关细胞因子与不同严重程度特应性皮炎的相关性研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2015, 14(5): 293-294.
- [14] 雍磊, 程相铎, 李华信, 等. 淋巴结注射免疫治疗对特应性皮炎患者血清屋尘螨 sIgE、IL-4 和 INF- γ 的影响[J]. 免疫学杂志, 2014, 30(4): 363-368.
- [15] 陈保疆. 特应性皮炎患者外周血 IL-4、IFN- γ 、IL-2 水平的检测[J]. 中国热带医学, 2011, 11(10): 1267-1268.
- [16] BIEBER T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine[J]. Allergy, 2012, 67(12): 1475-1482.
- [17] 肖德奇, 乔建瓯, 袁定芬. I 类组蛋白脱乙酰基酶分子在外周血单核巨噬细胞中的表达与特应性皮炎发病的相关性[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2013, 12(2): 82-84.
- [18] BECK L A, DALKE S, LEIFERMAN K M, et al. Cutaneous injection of RANTES causes eosinophil recruitment: comparison of nonallergic and allergic human subjects[J]. J Immunol, 1997, 159(6): 2962-2972.

(张蕾 编辑)