

免疫三氧辅助疗法联合西药治疗系统性红斑狼疮临床研究

潘丽丽, 廖洁兰, 何华, 杨玉娜, 李朝英, 何晓红

广州中医药大学第二附属医院皮肤风湿科, 广东 广州 510006

【摘要】目的: 观察免疫三氧辅助疗法联合西药治疗系统性红斑狼疮 (SLE) 的临床疗效。**方法:** 选取 50 例 SLE 患者, 按随机数字表法分为试验组 20 例及对照组 30 例, 其中试验组脱落 2 例, 对照组脱落 4 例。对照组采用西药治疗, 试验组采用免疫三氧辅助疗法联合西药治疗, 2 组治疗周期为 4 周, 随访时间为治疗结束当天及治疗后 2 个月。比较 2 组治疗前后疾病活动度 (SLEDAI) 评分、胃肠道症状分级评分、补体 C3、补体 C4 值及健康状况评价量表 (SF-36) 评分的变化, 观察 2 组治疗期间不良反应发生情况。**结果:** 治疗 4 周后, 2 组 SLEDAI 评分均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 2 组 SLEDAI 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 4 周后及随访 2 个月, 2 组 SF-36 评分均较治疗前提高 ($P < 0.05$), 试验组 SF-36 评分均高于同一时间段对照组 ($P < 0.05$)。治疗 4 周后、随访 2 个月, 2 组胃肠道症状分级评分均较治疗前下降 ($P < 0.05$), 试验组胃肠道症状分级评分低于同一时间段对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 4 周后, 2 组补体 C3、补体 C4 值均较治疗前上升, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 2 组组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本试验过程中 2 组均无不良反应出现。**结论:** 免疫三氧辅助疗法联合西药治疗 SLE 效果较好, 可促进体内氧气供给, 增强机体免疫力, 改善患者生活质量。

【关键词】 系统性红斑狼疮; 免疫三氧; 大自血; 足三里; 穴位注射

【中图分类号】 R593.241

【文献标志码】 A

【文章编号】 0256-7415 (2023) 03-0208-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.03.046

Clinical Study on Ozone Therapy Combined with Western Medicine for Systemic Lupus Erythematosus

PAN Lili, LIAO Jielan, HE Hua, YANG Yuna, LI Chaoying, HE Xiaohong

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of ozone therapy combined with western medicine for systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods:** A total of 50 cases of SLE patients were selected and divided into the trial group and the control group according to the random number table method, with 20 and 30 cases in each group respectively; two cases dropped out in the trial group, and 4 cases in the control group. The control group was treated with western medicine, and the trial group was treated with ozone therapy combined with western medicine. Both groups were treated for 4 weeks, and the follow-up was carried out at the day of the end of treatment, and 2 months after treatment. The changes in Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) scores, gastrointestinal symptom grading scores, values of complement C3 and complement C4, and Health Status Questionnaire (SF-36) scores before and after treatment were compared between the two groups. The incidence of adverse reactions during treatment was observed between the two groups. **Results:** After 4-week treatment, SLEDAI scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); there was no

【收稿日期】 2021-09-19

【修回日期】 2022-12-01

【基金项目】 广东省中医药局科研项目 (2018KT1025)

【作者简介】 潘丽丽 (1979-), 女, 副主任护师, E-mail: a882panlili@126.com。

【通信作者】 何晓红 (1977-), 女, 副主任中医师, E-mail: 1418381600@qq.com。

significant difference being found in the comparison of SLEDAI scores between the two groups ($P > 0.05$). After 4-week treatment and during the 2-month follow-up, SF-36 scores in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the SF-36 scores in the trial group were higher than those in the control group in the same period ($P < 0.05$). After 4-week treatment and 2-month follow-up, the gastrointestinal symptom grading scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the gastrointestinal symptom grading scores in the trial group were lower than those in the control group in the same period, there being no significance in the difference ($P > 0.05$). After 4-week treatment, the values of complement C3 and complement C4 in the two groups were increased when compared with those before treatment, there being no significance in the difference ($P > 0.05$); no significant difference being found in the comparison of the values of complement C3 and complement C4 between the two groups ($P > 0.05$). There was no adverse reaction during the trial in the two groups. **Conclusion:** Ozone therapy combined with western medicine has a good effect in treating SLE, and can promote the oxygen supply in the body, enhance the body immunity, and improve the quality of life of patients.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Ozone therapy; Ozone autohemotherapy; Zusanli point (ST 36); Point injection

系统性红斑狼疮(SLE)是一种可累及多器官多系统的慢性自身免疫病,以青年女性发病为主,其免疫学特征是患者血清中出现多种自身抗体^[1]。现代医学治疗主要以激素和免疫抑制剂为主,疗效确切但长期应用存在不良反应、疗效稳定性下降、诱发感染等风险^[2-3]。三氧是由医用纯氧气和医用纯臭氧组成的混合气体,其中臭氧是发挥疗效的主要活性成分,免疫三氧具备免疫调节和抗炎作用,其在风湿免疫性疾病的应用也迅速发展起来^[4]。免疫三氧辅助疗法是采用医用臭氧自体血回输、肌内注射、动脉注射或直肠吹入的外治疗法,广州中医药大学第二附属医院皮肤风湿科结合中医药特色进行改良,采用自身血回输(简称大自血)和中医穴位注射结合的免疫三氧辅助疗法作为SLE患者的外治疗法。本研究观察免疫三氧辅助疗法(大自血+足三里三氧穴位注射)联合西药治疗SLE的临床疗效,报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 符合2009年美国风湿病学会修订的SLE分类标准^[5];SLE疾病活动指数(SLEDAI)评价为轻中度(5~14分)的患者;年龄18~65岁;由受试者或其家属(监护人)签署知情同意书。

1.2 排除标准 平均肺动脉压>50 mm Hg;不可控

制感染者;器官衰竭者;孕妇或哺乳期妇女;目前正在参加或本研究前1个月内参加过其他治疗SLE临床试验者;患者本人为直接参与本试验工作的研究者;不适宜用此临床试验方法进行治疗者。

1.3 一般资料 选取2017年1月1日—2019年12月31日广州中医药大学第二附属医院皮肤风湿科门诊及住院部收治的50例SLE患者,按随机数字表法分为试验组20例及对照组30例。试验组男4例,女16例;平均年龄(44.57 ± 11.71)岁。对照组男6例,女24例;平均年龄(42.58 ± 15.51)岁。其中试验组脱落2例,对照组脱落4例,脱落原因均为失访。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 环磷酰胺(通化茂祥制药有限公司,国药准字H22022673,规格:50 mg),每次100 mg,隔天1次;饭后口服强的松片(福州海王福药制药有限公司,国药准字H35020318,规格:5 mg),每次0.5~1.0 mg/kg,每天1次,饭后口服;硫酸羟氯喹片(上海上药中西制药有限公司,国药准字H19990263,规格:0.1 g),每次0.2 g,每天2次,饭后口服。

2.2 试验组 在对照组治疗方案的基础上联合免疫三氧辅助治疗(大自血配合足三里三氧穴位注射)。大自血操作:抽取患者静脉血液约 200 mL, 间断给予浓度为 30 $\mu\text{g/mL}$ 的三氧气体(按每 50 mL 静脉血加 150 mL 三氧的比例)通过特制的微泡发生系统(德国哈斯乐三氧治疗系统)对血液进行激活, 再将活化的血液回输到患者体内, 输血的速度为 80~100 滴/min, 隔天 1 次, 连续 10~14 次为 1 个疗程。足三里三氧穴位注射:选取患者双侧足三里穴位, 用注射器抽取 5 mL 医用三氧气体, 往穴位缓慢注射, 至局部有较为明显的酸胀感为止, 隔天 1 次。

2 组治疗周期为 4 周, 随访时间为治疗结束当天及治疗结束后 2 个月。2 组均可进行伴随治疗, 使用研究者认为不影响本研究疗效判断的其他对症治疗, 可予少量护胃药和补钙药, 用以防治因服用现代医学治疗药物而引起的不良反应。所有伴随治疗均应详细地记录。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①SLEDAI 评分。于治疗前及治疗 4 周后对 2 组进行评分, 基本无活动: 0~4 分; 轻度活动: 5~9 分; 中度活动: 10~14 分; 重度活动: ≥ 15 分。②健康状况评分。采用国际公认的健康状况调查简表(SF-36)评价 SLE 患者治疗前、治疗 4 周后、随访 2 个月的健康状态。③胃肠道症状分级评分。评估 2 组治疗前、治疗 4 周后、随访 2 个月胃肠道症状的发生率及其严重程度, 内容包括腹痛、烧心、酸反流、上腹部紧抽感、恶心和呕吐、腹胀、腹鸣、腹胀、嗝气、排气增多、排便减少、排便增加、便秘、硬粪、排便紧迫感、排便不尽感等 15 个项目。每个项目按严重程度从没有症状到症状非常严重分为 0~6 共 7 个等级: 0 为正常; 1 为稍有一点; 2 为有一点; 3 为中等; 4 为稍严重; 5 为严重; 6 为非常严重。每一维度的分值相加再取平均值为维度得分, 最高分为 6 分, 最低分为 0 分, 分值越高代表胃肠道症状越严重。④补体 C3、C4 水平。空腹状态下静脉采血检验。⑤安全性。于治疗期间检查血常规、肝肾功能等。

3.2 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计学软件进行分析处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较用独立样本 t 检验, 组内治疗前后比较用配对样本 t 检验, 不符合正态分布采用非参数检验(Mann-

Whitney U 检验); 计数资料以百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2 组治疗前后 SLEDAI 评分比较 见表 1。治疗前, 2 组 SLEDAI 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 4 周后, 2 组 SLEDAI 评分均较治疗前下降($P < 0.05$), 2 组 SLEDAI 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 2 组治疗前后 SLEDAI 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗 4 周后
试验组	18	5.39 $\pm$ 3.31	3.83 $\pm$ 3.31 ^①
对照组	26	6.00 $\pm$ 4.82	3.00 $\pm$ 2.74 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.2 2 组治疗前后 SF-36 评分比较 见表 2。治疗前, 2 组 SF-36 评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 4 周后及随访 2 个月, 2 组 SF-36 评分均较治疗前提高($P < 0.05$), 试验组 SF-36 评分均高于同一时间段对照组($P < 0.05$)。

表 2 2 组治疗前后 SF-36 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗 4 周后	随访 2 个月
试验组	18	98.44 $\pm$ 17.73	109.12 $\pm$ 18.24 ^{①②}	113.99 $\pm$ 19.90 ^{①②}
对照组	26	92.15 $\pm$ 17.30	98.61 $\pm$ 15.33 ^①	100.16 $\pm$ 15.97 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组同一时间段比较, $P < 0.05$

4.3 2 组治疗前后胃肠道症状分级评分比较 见表 3。治疗前, 2 组胃肠道症状分级评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 4 周后、随访 2 个月, 2 组胃肠道症状分级评分均较治疗前下降($P < 0.05$), 试验组胃肠道症状分级评分低于同一时间段对照组, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 2 组治疗前后胃肠道症状分级评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗 4 周后	随访 2 个月
试验组	18	8.28 $\pm$ 5.19	4.94 $\pm$ 5.41 ^①	2.76 $\pm$ 3.25 ^①
对照组	26	9.62 $\pm$ 5.36	6.54 $\pm$ 4.89 ^①	4.80 $\pm$ 4.96 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.4 2 组治疗前后 C3、C4 值比较 见表 4。治疗前, 2 组 C3、C4 值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 4 周后, 2 组 C3、C4 值均较治疗前上升, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 2 组组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表4 2组治疗前后C3、C4值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	C3	C4
试验组	治疗前	18	0.83±0.39	0.03±0.07
	治疗4周后	18	0.88±0.11	0.11±0.06
对照组	治疗前	26	0.87±0.37	0.04±0.11
	治疗4周后	26	0.90±0.19	0.13±0.10

4.5 安全性评价 本试验过程中2组均无不良反应出现。

5 讨论

SLE是自身免疫性的慢性病,目前的现代医学方案存在的问题主要是疗效稳定性差、部分患者难以耐受及长期使用不良反应大三大问题,而对于生物制剂等新药,长期疗效和毒副作用也存在如上问题,且价格昂贵,部分患者经济无法支撑。

免疫三氧辅助疗法采用大自血配合足三里三氧穴位注射,具有明显的中医外治特色,是SLE治疗的新型中医外治法,具有良好的免疫协同作用,能有效改善患者的生活质量,其主要机制有以下几方面。①激活机体免疫系统。SLE是一种以T细胞亚群及其分泌的细胞因子失衡为主要病机的疾病^[6]。大自血和足三里三氧穴位注射治疗SLE的机制可能与其参与了T细胞分化和细胞因子表达有关。有研究发现足三里穴位是养生保健、提高免疫力的腧穴^[7],而达到治疗浓度的三氧可与细胞膜上的不饱和脂肪酸结合,产生脂质过氧化物和三氧类过氧化物。这些物质又可影响免疫细胞,通过调控核转录调控因子NF- κ B而发挥对多种细胞因子的表达调控。被调控的因子包括干扰素(IFN- α)/ β / γ 、白细胞介素(IL-1 β)/2/4/6/8/10、肿瘤坏死因子(TNF- α)、集落刺激因子(GM-CSF)和转化生长因子 β 1(TGF- β 1)等,进而逆转T细胞亚群失衡状态。②激活抗氧化酶系统。在SLE患者慢性炎症的状态下,其抗氧化和自由基清除功能常处于低下状态,故形成大量的氧化自由基,是造成组织器官损伤的重要原因^[8]。通过定期和定量医用三氧大自血和足三里三氧穴位注射重复治疗,激活体内抗氧化酶系统清除慢性炎症过程中形成的过量自由基。③抗感染作用。近年来,SLE患者并发感染及其引起的严重并发症成为SLE死亡的第2

位原因^[9]。医用三氧可以破坏细菌等病原微生物的细胞膜,造成其生物功能障碍而抑制其生长,之后继续向细胞质内部渗透,破坏细胞内部结构后导致其死亡,起到直接杀菌作用。同时,医用三氧大自血疗法可以有效减少SLE常规治疗药物的不良反应,足三里三氧穴位注射可提高患者的健康状态,与单纯应用药物治疗的患者相比,药物不良反应降低,安全性高,效果显著。本研究通过观察免疫三氧辅助治疗SLE的临床疗效,发现基础治疗联合免疫三氧辅助方案可有效改善疾病活动度SLEDAI评分、SF-36评分,缓解患者胃肠道症状评分,尤其在改善生活质量评分方面较对照组表现出更优的疗效。从不良反应的发生情况来看,联合治疗方案并无明显不良反应事件发生,这为临床上免疫三氧辅助用于SLE治疗提供了有力证据,值得在SLE临床治疗中广泛推广。

综上,免疫三氧辅助疗法联合西药治疗SLE效果较好,可促进体内氧气供给,增强机体免疫力,改善患者生活质量。

[参考文献]

- [1] TSOKOS G C. Systemic lupus erythematosus[J]. The New England Journal of Medicine, 2011, 365(22): 2110-2121.
- [2] 杨念生. 系统性红斑狼疮药物治疗发展趋势[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(3): 247-251.
- [3] 毕海燕. 系统性红斑狼疮的中西药应用概述[J]. 中国医药指南, 2019, 17(14): 65-70.
- [4] 陈竹, 靳志勇, 杨宇峰, 等. 医用三氧治疗风湿免疫性疾病应用探讨[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(34): 36-38.
- [5] 李圣楠, 黄慈波. 系统性红斑狼疮的诊断治疗进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2010, 8(1): 6-10.
- [6] MOREL L. Immunometabolism in systemic lupus erythematosus[J]. Nature Reviews Rheumatology, 2017, 13(5): 280-290.
- [7] 胥荣东. 足三里——养生保健重要穴位[J]. 中外女性健康, 2011, 8(5): 8.
- [8] FORTUNA G, BRENNAN M T. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management[J]. Dental Clinics of North America, 2013, 57(4): 631-655.
- [9] 谭震, 厉小梅. 系统性红斑狼疮合并感染的特点及相关诊疗[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(8): 570-573.

(责任编辑: 吴凌, 郭雨驰)