

直肠三氧灌注疗法研究进展

张文浩, 钱晓焱, 刘辉, 李彤, 王永, 安建雄

[摘要] 直肠三氧灌注疗法是指将医用三氧通过直肠注入作用于人体, 以达到预防和治疗疾病目的的一种疗法。近年来有关直肠三氧灌注的基础研究与临床报道越来越多。作者系统地综述该疗法在基础研究和临床工作中研究进展, 有利于该疗法的研究和应用。

[关键词] 三氧; 直肠三氧灌注

[中图分类号] R45

[文献标志码] A

[文章编号] 2095-3097(2019)06-0377-04

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2019.06.015

Application of ozone rectal insufflation: a review of literature

ZHANG Wenhao^{1,2}, QIAN Xiaoyan², LIU Hui², LI Tong³, WANG Yong², AN Jianxiong^{1,2}

(1. Savaid Medical School, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

2. Department of Anesthesiology, Pain Medicine and Critical Care Medicine, Aviation General Hospital of China Medical University & Beijing Institute of Translational Medicine, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100012, China; 3. Lanzhou Maternity & Child Healthcare Hospital, Lanzhou 730030, China)

[Abstract] Ozone rectal insufflation refers to a kind of therapeutic method used in disease prevention and treatment, which is the insufflation of medical ozone into the rectum. In recent years, there have been ever-increasing number of biological experiments and clinical studies on ozone rectal insufflation, to explore its clinical effects and mechanisms. This article reviews the progress of ozone rectal insufflation in basic research and clinical work, which is beneficial to the research and application of this therapy.

[Key words] Ozone; Ozone rectal insufflation

三氧疗法在国内外应用广泛, 但目前相关基础研究和严格的临床研究较少。近年来, 临床工作者和基础研究人员越来越重视这方面的工作, 在三氧椎间盘内注射和三氧自体血疗法(ozonated autohemotherapy, O₃-AHT)方面做了很多工作^[1], 但对直肠三氧灌注(ozone rectal insufflation, O₃-RI)疗法关注较少。O₃-RI是将医用三氧通过直肠注入作用于人体, 以达到治疗和预防疾病目的的一种治疗方法。作者系统地介绍O₃-RI发展历史、作用机制、临床应用、安全性等, 有利于该疗法的研究和应用。

1 直肠三氧灌注疗法的发展历史

1839年, 德国化学家Schonbein把电解水过程中阳极的刺激性气体命名为臭氧(ozone)^[2]。1936年, 法国医生Aubourg首次将三氧与氧气混合气体注入直肠来治疗慢性肠炎与肠痿, 早于O₃-AHT的使用^[2]。早年由于缺乏对三氧作用机制的科学阐释, 人们对三氧疗法的有效性和安全性存在分歧, 德国Joaquim Hansler在1958年发明了浓度剂量可调

控的三氧发生器, 为三氧的临床应用奠定了基础^[2]。随着精确控制三氧浓度设备的发明应用, 以及越来越多的基础研究与临床实践, 其安全性与有效性已被充分验证^[3], O₃-RI疗法逐渐普及。于保法^[2]在1999年率先在我国将三氧疗法用于癌症治疗。近二十年来, 包括直肠灌注在内的多种三氧疗法在国内得以推广。

2 直肠三氧灌注疗法的作用机制

2.1 局部作用 O₃-RI的局部作用首先体现为三氧对肠道的影响。

2.1.1 三氧的杀菌效应 三氧被认为是最好的局部消毒剂, 因为细菌、病毒和真菌等很容易被三氧化, 即使是对抗生素有耐药性的病原体, 也无法抵抗三氧的杀菌作用。三氧通过氧化作用破坏细菌细胞膜, 使膜脂质和蛋白过氧化失去作用, 甚至与胞质内物质以及DNA反应, 从而杀灭病原体^[4]。不同菌群对三氧的敏感度不同, 即使低浓度的三氧水或者三氧气体, 也对常见病原微生物具有强效杀灭作用^[5-6], O₃-RI对肠道局部细菌感染有良好的效果。三氧的间接抗病原体作用则体现为机体免疫功能的提高。

2.1.2 促进肠道伤口愈合 伤口愈合分为3个时

[基金项目] 国家自然科学基金(81671076)

[作者单位] 100049 北京, 中国科学院大学存济医学院(张文浩, 安建雄); 100012 北京, 中国医科大学航空总医院暨中国科学院北京转化医学研究院麻醉、疼痛与重症医学中心(张文浩, 钱晓焱, 刘辉, 王永, 安建雄); 730030 兰州, 兰州市妇幼保健院疼痛科(李彤)

[通讯作者] , E-mail: anjianxiong@yeah.net

期:急性炎症期、细胞增生期和瘢痕形成期。抑制伤口愈合过程中的炎症有利于伤口的愈合。Sahin等^[7]的实验表明,家兔直肠手术前进行预防性 O₃-RI 处理,血液促炎细胞因子肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 和白介素 6 (interleukin 6, IL-6) 降低,直肠创面愈合更好,提示三氧抗炎活性对创面愈合有促进作用。三氧可使一些受损的肠上皮细胞迅速脱离上皮层,刺激肠上皮细胞快速再生修复,这些反应都有利于肠道损伤部位的愈合^[8]。

2.2 全身作用 O₃-RI 的全身作用体现在肠道三氧反应产物吸收进入血液循环后,可以起到改善微循环、促进代谢、调节免疫及提高全身抗氧化能力等作用。

2.2.1 三氧在肠道内的吸收 三氧可迅速溶解于肠道内容物中,与粘蛋白和其他有抗氧化活性的分泌物,以及未吸收的多不饱和脂肪酸残留物发生反应,产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和脂质过氧化物 (lipid oxidation products, LOPs)。这些反应产物一方面可以作用于肠道局部,另一方面部分反应产物可与氧气一起穿过肌层黏膜,进入淋巴管和静脉毛细血管,首先到达肝脏,然后进入全身循环系统^[9],这些反应产物在门静脉中显著增加,在颈静脉中含量则低于门静脉。与氧气相反,结直肠黏膜不能直接吸收三氧,实际吸收的为三氧在肠道内的反应产物,所以在门静脉中不存在气态和溶解态三氧^[10]。

2.2.2 调节机体免疫 肠道是人体最大的免疫器官,肠消化管内含有淋巴组织及淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞等,它们参与构成机体免疫防御的第一道防线。三氧在肠道中反应产物很容易扩散到免疫细胞中,激发和增强免疫系统功能,减轻炎症损伤^[11]。

2.2.3 改善微循环 三氧可促进氧气的跨膜流动。O₃-RI 治疗后门静脉氧分压和氧饱和度显著高于治疗前,可改善肝脏血液微循环,促进肝脏损伤的恢复^[12];促进内源性 NO 生成从而舒张血管,有利于缺血组织氧供^[13]。O₃-RI 还可以使红细胞变形性增强,聚集性下降,携氧能力提高^[14]。

2.2.4 激活机体抗氧化系统 三氧与肠道内容物反应产生的各种过氧化物,刺激细胞释放核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor-2, Nrf2),转运到细胞核中,激活抗氧化酶基因转录,增加超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase from bovine liver, CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH) 等的水平,减轻氧化应激损伤^[15]。机体清除自由基能力增加,可降低肝脏解毒负担^[16],有肝脏保护作用。器官缺血再灌注过程中产生的 ROS 是造成器官损伤的原因之一, O₃-RI 的抗氧化作用对肝^[17]、肾^[18]和肠^[19]等缺血再灌注损伤具有保护作用,有望成为

减少移植后脏器损害的治疗方法。

2.2.5 脑肠轴 Kaelberer 等^[20]研究发现,在肠上皮细胞中分布有肠内分泌细胞,它能感知摄入的营养物质和微生物代谢产物。部分肠内分泌细胞表达突触相关粘附蛋白,与迷走神经节神经元形成突触,通过突触信号将信息从肠道传递到大脑。右侧迷走神经感觉神经节的激活,可以诱导中脑黑质释放多巴胺,诱导积极情感状态^[21]。O₃-RI 是否通过脑肠轴对机体产生作用尚无报道,有待进一步研究。

3 直肠三氧灌注疗法的临床应用

3.1 治疗浓度与剂量 肠腔内容物、肠胃气体、未排泄的粪便会中和三氧,减少三氧的有效剂量;肠黏膜表面液体的组成、粘度、pH 值和表面张力,也可能对三氧的生物利用度产生较大影响。实际研究也显示,为达到同样效果, O₃-RI 所需三氧剂量是 O₃-AHT 剂量的 3 倍^[22],可能与上述机制有关。建议患者在治疗前排便以及清洗肠道,标准化的临床常规可减少三氧损耗,保证治疗效果。直肠灌注所需三氧浓度取决于患者疾病类型,氧化应激状态以及治疗次数和时间。建议浓度 10~35 μg/mL,浓度高于 40 μg/mL 可能会损害肠上皮细胞和肠杆菌。一般使用浓度为 30 μg/mL、容量 300 mL 气态三氧作为直肠灌注常规。

3.2 治疗方法 嘱患者前一晚素食流质软食进餐,治疗前空腹并且排空肠道,询问患者是否有痔疮,痔疮可能使直肠置管有难度。按照无菌技术原则操作,润滑剂润滑导管前段 7~10 cm 处,夹子夹闭,将导管插入肛门 7~10 cm。将盛有三氧的注射器与肛管连接,打开夹子将气体缓慢注入,注入完毕将夹子迅速夹闭。由于注入三氧速度过快可能会出现腹痛和腹胀等不适,所以注气速度不宜过快^[23],以 5~7 min 注完为宜。如患者不舒服或有排便感及时停止操作。治疗结束平卧观察 10 min 无异常方可离开,嘱患者最好坚持 20~30 min 不排气。建议治疗频率每天一次或隔天一次,每个疗程 10~20 次。

3.3 适应症

3.3.1 肝胆疾病 如病毒性肝炎 (乙型、丙型)^[4]、肝硬化^[12]、肝损伤、细菌性胆囊炎。

3.3.2 结 (直) 肠疾病 如感染性肠炎、克罗恩病、溃疡性结 (直) 肠炎^[24]。条件致病菌隐孢子虫感染引起严重腹泻的艾滋病患者,经 O₃-RI 疗法后症状获得暂时改善^[25]。临床研究报道 O₃-RI 疗法也可阻止或延缓溃疡和缺血病程,促进危重患者持续性溃疡的恢复^[26]。

3.3.3 感染性疾病 如带状疱疹、单纯疱疹、尖锐湿疣^[27]等。

3.3.4 肿瘤辅助治疗 ①改善放化疗不良反应,比如 O₃-RI 可改善前列腺癌或宫颈癌患者放疗后产生的放射性直肠炎^[28],降低化疗药物的胃肠道毒性、耳毒性^[29]。②放化疗增敏,放化疗后肿瘤缺氧是导致肿瘤对放化疗耐受的原因之一,三氧可改善肿瘤细胞的缺血缺氧,促进放化疗敏感^[30]。由于 O₃-RI 无痛无创,非常适合身体条件欠佳的癌症患者。

3.3.5 皮肤溃疡和损伤 如褥疮、Ⅱ型糖尿病并发糖尿病足。在糖尿病足患者随机对照临床研究中,对照组静脉输注抗生素联合局部使用抗生素,治疗组使用 O₃-RI 配合三氧局部套袋治疗。结果显示,三氧治疗组血糖水平改善比例较抗生素组高一倍,溃疡面积和溃疡周长显著下降,愈合时间和住院时间均显著缩短,同时,生化指标显示三氧治疗可改善氧化应激,显著降低氢过氧化物、GSH 水平及 CAT/SOD 比值^[31]。

3.3.6 过敏性疾病 如哮喘和过敏性皮炎等。以哮喘为例,哮喘患者的气道高反应性与氧化还原和免疫状态密切相关,活性氧诱导支气管收缩和气道高反应性。因此,具有调节氧化应激和调节免疫系统功能的 O₃-RI 可用于治疗特发性哮喘^[32]。

3.3.7 纤维肌痛症 以往对纤维肌痛症没有有效控制手段。这类患者的氧化应激水平升高,其肌肉代谢和结构发生改变,这些结构损伤可能导致氧扩散不良,氧化磷酸化减少,ATP 合成减少,从而进一步增加膜脂的氧化应激和过氧化。新近有研究显示,O₃-RI 可有效缓解纤维肌痛症患者症状^[33]。

3.3.8 自身免疫性疾病 如类风湿关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、干燥综合征及皮炎等。在类风湿关节炎患者中,O₃-RI 疗法增加甲氨蝶呤的临床效果,改善类风湿关节炎患者的细胞氧化还原平衡^[34]。在多发性硬化患者中,O₃-RI 治疗后降低患者的氧化应激,降低促炎细胞因子,这种抗氧化和抗炎作用可能与 Nrf2 磷酸化激活有关^[35]。

3.3.9 亚健康状态 如疲劳与失眠等。

3.4 禁忌证 与 O₃-AHT 禁忌证相似。不适用于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(蚕豆病)、毒性弥漫性甲状腺肿(Graves 病)、不稳定性心血管病、癫痫发作、急性酒精中毒、严重的凝血障碍、妊娠和女性月经期患者等^[1]。

3.5 不良反应 高浓度(高于 40 μg/mL)或注入三氧速度过快可能会出现腹痛和腹胀等不适^[23]。治疗结束后可能出现腹胀、便秘、排气、恶心和厌食等症状。

4 直肠三氧灌注与其他形式三氧疗法的比较

O₃-RI 不仅对肠道局部治疗有很好效果,也有

全身治疗作用,可以替代 O₃-AHT,用于未成年患者和老年患者,以及静脉通道建立困难、凝血功能障碍、抗凝剂(枸橼酸钠)过敏等无法进行 O₃-AHT 的患者。O₃-AHT 中三氧与血浆反应产物直接回输入血,而 O₃-RI 时三氧在肠道内反应产物间接吸收入血,可能在药效上更为缓和。与口服三氧水疗法相比,O₃-RI 用于溃疡性结(直)肠炎等下消化道疾病,而口服三氧水主要用于治疗胃炎、胃溃疡及十二指肠溃疡等上消化道局部疾病;另外,胃并不承担吸收营养物质的功能,仅吸收少量水、酒精和无机盐,对三氧反应产物的吸收不如肠道,所以口服三氧水一般不用于全身治疗。全身三氧浴疗法,三氧作用于人体皮肤表层,产生 LOPs 和 ROS,可以经皮进入循环系统,但全身三氧浴疗法显著增加机体过氧化反应的水平,不适宜短期内反复使用^[36]。有研究显示,小鼠和人类皮肤暴露于三氧中会引起维生素 C 和 E 的损耗,对皮肤脂质造成损害^[37],所以认为 O₃-RI 较全身三氧浴疗法更安全。O₃-RI 也可以与其他局部三氧治疗相结合,如肌肉、关节、椎旁、椎间盘内注射、套袋气浴、阴道吹入和尿道吹入等。

5 安全性

至今未见关于 O₃-RI 疗法危险性的报道。虽然三氧对呼吸道黏膜和眼角膜有强烈快速的毒性作用,但肠道黏膜外有较厚蛋白粘液层覆盖,可以保护大部分肠黏膜;安全范围的三氧浓度不会造成持久性器官组织伤害。所以 O₃-RI 是一种安全的治疗方法。

综上所述,O₃-RI 具有损伤轻微、风险小、成本低和操作简单等优点^[38],有很高的推广价值。

【参考文献】

- [1] 中华医学会麻醉学分会疼痛学组.三氧自体血疗法专家共识[J].转化医学杂志,2018,7(6):326-328,345.
- [2] 于保法.三氧医学及临床应用[M].北京:中国协和医科大学出版社,2004:35-36.
- [3] Bocci V.Is it true that ozone is always toxic?The end of a dogma[J].Toxicol Appl Pharmacol,2006,216(3):493-504.
- [4] Zaky S,Kamel SE,Hassan MS,et al.Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis C[J].J Altern Complement Med,2011,17(3):259-263.
- [5] Marino M,Maifreni M,Baggio A,et al.Inactivation of foodborne bacteria biofilms by aqueous and gaseous ozone[J].Front Microbiol,2018,9:2024.
- [6] 鲁建云,李苗苗,高丽华,等.臭氧水浓度衰减及其杀菌作用[J].中南大学学报(医学版),2018,43(2):143-146.
- [7] Sahin H,Simsek T,Turkon H,et al.The acute effects of preoperative ozone therapy on surgical wound healing[J].Acta Cir Bras,2016,31(7):472-478.

- [8] Himuro H. The effect of ozone on colonic epithelial cells [J]. *Kurume Med J*, 2018, 64(4): 75-81.
- [9] Bocci V, Zanardi I, Borrelli E. 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.
- [10] Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Important details to be clarified about the effect of rectal ozone on the portal vein oxygenation [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(2): 350-351; author reply 352.
- [11] Chen Z, Liu X, Yu G, et al. Ozone therapy ameliorates tubulointerstitial inflammation by regulating TLR4 in adenine-induced CKD rats [J]. *Ren Fail*, 2016, 38(5): 822-830.
- [12] Zaky S, Fouad EA, Kotb H. The effect of rectal ozone on the portal vein oxygenation and pharmacokinetics of propranolol in liver cirrhosis (a preliminary human study) [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71(3): 411-415.
- [13] Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, et al. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility [J]. *Med Gas Res*, 2017, 7(3): 212-219.
- [14] Artis AS, Aydogan S, Sahin MG. The effects of colorectally insufflated oxygen-ozone on red blood cell rheology in rabbits [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2010, 45(2-4): 329-336.
- [15] Yu G, Liu X, Chen Z, et al. Ozone therapy could attenuate tubulointerstitial injury in adenine-induced CKD rats by mediating Nrf2 and NF- κ B [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2016, 19(10): 1136-1143.
- [16] Kocaman H, Erginel B, Onder SY, et al. The role of ozone therapy in hepatic fibrosis due to biliary tract obstruction [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2016, 26(1): 133-137.
- [17] Ajamieh HH, Menéndez S, Martínez-Sánchez G, et al. Effects of ozone oxidative preconditioning on nitric oxide generation and cellular redox balance in a rat model of hepatic ischaemia-reperfusion [J]. *Liver Int*, 2004, 24(1): 55-62.
- [18] Wang L, Chen Z, Liu Y, et al. Ozone oxidative preconditioning inhibits oxidative stress and apoptosis in renal ischemia and reperfusion injury through inhibition of MAPK signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1293-1301.
- [19] Onal O, Yetisir F, Sarer AE, et al. Prophylactic ozone administration reduces intestinal mucosa injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in the rat [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 792016.
- [20] Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction [J]. *Science*, 2018: 361.
- [21] Han W, Tellez LA, Perkins MH, et al. A neural circuit for gut-induced reward [J]. *Cell*, 2018, 175(3): 887-888.
- [22] 郭亚兵, 周福元, 彭劼. 医用三氧临床应用基础及其在肝炎等疾病治疗中的初步实践 [J]. *实用临床医药杂志*, 2007, (1): 4-8.
- [23] Ozturk A, Atalay T, Cipe G, et al. Ozone treatment for chronic anal fistula: it is not promising [J]. *Indian J Surg*, 2017, 79(4): 308-311.
- [24] 张金龙, 石立鹏, 廖衡, 等. 臭氧直肠灌注辅助治疗溃疡性结肠炎(活动期) 48例临床观察 [J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(19): 2915-2917.
- [25] Carpendale MT, Freeberg J, Griffiss JM. Does ozone alleviate AIDS diarrhea? [J]. *J Clin Gastroenterol*, 1993, 17(2): 142-145.
- [26] Peretyagin SP, Vorobyov AV, Martusevich AK, et al. Ozone therapy of the gastrointestinal tract stressinjuries at urgency patients and biocrystaloscopic monitoring its effectiveness [J]. *Revista Ozonoterapia Rev*, 2008, 1: 24-28.
- [27] 巩杰, 张燕, 董岩, 等. 免疫三氧对 105 例病毒性疾病患者疗效的临床对照研究 [J]. *四川医学*, 2006, (3): 257-259.
- [28] Clavo B, Ceballos D, Gutierrez D, et al. Long-term control of refractory hemorrhagic radiation proctitis with ozone therapy [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2013, 46(1): 106-112.
- [29] Koçak HE, Taşkın Ü, Aydın S, et al. Effects of ozone (O₃) therapy on cisplatin-induced ototoxicity in rats [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(12): 4153-4159.
- [30] Luongo M, Brigida AL, Mascolo L, et al. Possible therapeutic effects of ozone mixture on hypoxia in tumor development [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(2): 425-435.
- [31] Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 523(1-3): 151-161.
- [32] Hernández Rosales FA, Calunga Fernández JL, Turrent Figueras J, et al. Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma [J]. *Arch Med Res*, 2005, 36(5): 549-554.
- [33] Hidalgo-Tallón J, Menéndez-Cepero S, Vilchez JS, et al. Ozone therapy as add-on treatment in fibromyalgia management by rectal insufflation: an open-label pilot study [J]. *J Altern Complement Med*, 2013, 19(3): 238-242.
- [34] León Fernández OS, Viebahn-Haensler R, Cabreja GL, et al. Medical ozone increases methotrexate clinical response and improves cellular redox balance in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 789: 313-318.
- [35] Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, et al. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 811: 148-154.
- [36] Bocci V, Borrelli E, Valacchi G, et al. Quasi-total-body exposure to an oxygen-ozone mixture in a sauna cabin [J]. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1999, 80(6): 549-554.
- [37] Thiele JJ, Traber MG, Tsang K, et al. In vivo exposure to ozone depletes vitamins C and E and induces lipid peroxidation in epidermal layers of murine skin [J]. *Free Radic Biol Med*, 1997, 23(3): 385-391.
- [38] Guanche D, Zamora Z, Hernández F, et al. Effect of ozone/oxygen mixture on systemic oxidative stress and organic damage [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2010, 20(1): 25-30.