



臭氧治疗国际科学委员会（ISCO3）ISCO3 / EPI / 00/04。

臭氧在新型冠状病毒肺炎（SARS-CoV-2 / COVID-19）治疗中的潜在用途

臭氧治疗国际科学委员会（ISCO3）的官方专家建议。

ISCO3 / EPI / 00/04（2020年3月14日）。ISCO3于2020年3月13日批准。

该文档的原始起草人：ISCO3的科学秘书阿德里亚娜·施瓦兹（Adriana Schwartz），ISCO3主席格雷格里奥·马丁内斯·桑切斯（Gregorio Martínez-Sánchez）。

中文翻译版本：倪家骧 医学博士
安建雄 医学博士
文海

目录

免责声明.....	2
简称/首字母缩写.....	4
摘要.....	5
关键词.....	6
介绍.....	6
环境消毒.....	7
臭氧在病毒性疾病中的治疗作用.....	8
推荐的给药途径.....	10
臭氧化生理盐水（O ₃ SS）的临床推荐方案.....	10
臭氧化生理盐水（O ₃ SS）的预防性方案.....	10
臭氧化生理盐水（O ₃ SS）介入方案.....	10
设备（臭氧发生器和一次性用品）.....	10
结论.....	10
参考文献.....	11



注意：ISCO3 起草、讨论并批准了《臭氧在新型冠状病毒肺炎（SARS-CoV-2/COVID-19）治疗中的潜在用途》这一文档，主要是基于以下三个关键点：

1.世界卫生组织（WHO），作为管理全球公共卫生事业的联合国专门机构，已正式承认“目前，没有针对新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的疫苗或特效药物治疗法。”¹

2.为抗击这一流行病，世界卫生组织呼吁“各国采取紧急的、积极的行动”；并指出“这不仅是公共卫生危机，而且还将触及每个部门，因此每个部门和每个人都必须参与到这场战斗中。”²因此，作为世界卫生组织一部分的 ISCO3 也希望能够参与到抗击这一大流行病的战斗中。

3.由于没有“疫苗或特效药物治疗方法”，本文仅根据现有科学的可用数据，希望为抗击冠状病毒做出一些贡献。本研究提出了**臭氧疗法的潜在用途**，作为一种补充疗法，这完全基于现有科学的可用数据。



免责声明

ISCO3 文档可以作为所有实施臭氧疗法者的指导建议和参考资料来源。但是，在实施 ISCO3 发布的建议时，每个臭氧治疗师都应遵循自己的临床判断。

所有 ISCO3 及以 ISCO3 名义发布的技术出版物（包括操作规范、安全规程和任何其他技术资料）所载的资料来源是真实可靠的，是以目前 ISCO3 成员和其他成员在其印发之日所提供的技术资料和经验为基础。

虽然 ISCO3 建议其成员参考或使用其出版物，但其成员或第三方参考或使用 ISCO3 出版物则纯属自愿，不具有约束力。因此，ISCO3 或其成员对治疗结果不作任何保证，也不对参考或使用 ISCO3 出版物中所载的信息或建议承担任何责任。

ISCO3 对任何个人或实体(包括 ISCO3 成员)在 ISCO3 出版物中所包含的任何信息或建议的实施或不实施、误读、正确使用或使用不当均不具有任何控制权，ISCO3 明确声明不承担与此相关的任何责任。

对 ISCO3 的出版物会进行定期审核，建议用户获取最新版本。

本文档唯一官方版本为英文版。



简称/首字母缩写

ACE2: 血管紧张素转换酶 2

CDC: 美国疾病控制与预防中心

COVID-19: 新型冠状病毒肺炎

CT: 计算机断层扫描

EBOO: 抗 O₂-O₃ 体外血液循环治疗

EPA: 美国环保署

FDA: 美国食品药品监督管理局

GSH: 谷胱甘肽

HSP: 热激蛋白

MAH: 大份额自体血治疗

MiAH: 小份额自体血治疗

MSC: 间充质干细胞

O₃SS: 臭氧化生理盐水。

OSHA: 美国职业安全和卫生署

SARS-CoV-2: 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型

UC: 脐带

WHO: 世界卫生组织

关于如何引文的建议: ISCO3. Potential use of ozone in SARS-CoV-2 / COVID-19. Madrid, 2020. International Scientific Committee of Ozone Therapy www.isco3.org (Accessed on XX/XX/XX).



摘要

2019 年底在中国出现了由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2（简称 SARS-CoV-2，曾暂时命名为 2019 新型冠状病毒或 2019-nCoV）引起的新型冠状病毒肺炎（COVID-19），该疾病在全球范围内引起了大规模疫情，COVID-19 已成为一个全球重大的公共卫生问题。世界卫生组织（WHO）已将新型冠状病毒肺炎（COVID-19）定义为“大流行”。2020 年 3 月 12 日最新的官方数据显示，目前已向世卫组织报告了来自 118 个国家和地区的近 12.5 万例病例。在过去的两周中，在中国境外报告的病例数量增加了近 13 倍，受疫情影响的国家数量几乎增加了近两倍。³ “已经有 4,291 人因此丧生 (...), 在未来几天和几周内, 我们预计病例数、死亡人数和受影响国家的数量会进一步攀升。² 本文的范围是综述在新型冠状病毒肺炎（COVID-19）治疗中“臭氧作为一种补充疗法的潜在用途”。我们在科学数据库中搜索了以下证据术语（臭氧，SARS-CoV-2 和 COVID-19）。

臭氧可用于病毒污染环境的消毒。要达到最大的抗病毒功效，需要让臭氧气体浓度在达到峰值（20 - 25 ppm, 39-49mg /m³）后，短期内保持高湿度（相对湿度> 90%）。作为气体，它可以渗透到房间内的所有区域，包括缝隙、固定装置、织物、病房、公共交通工具、酒店房间、邮轮客舱、办公室等，以及家具表面之下，其效率比手动喷洒液体和气雾剂要高得多。由于吸入臭氧会产生相对毒性，因此要保证处理的环境没有人和动物。

全身臭氧疗法在 SARS-CoV-2 中可能存在“潜在”作用。基本原理和作用机制已在其他病毒感染的临床中得到证实，并已在研究中被证明是非常有效的。其具体的作用机制为：1) 诱导机体对氧化应激的适应，从而使细胞的氧化还原状态重新达到平衡。2) IFN- γ 和促炎细胞因子的诱导。3) 增加重要器官的血液量和组织氧合。4) 当以小自血疗法的形式治疗时，它具有作为自动疫苗的潜在作用。

建议的给药途径为：大份额自体血液回输治疗（MAH）、臭氧化生理盐水（O₃SS）、抗 O₂-O₃ 体外血液循环治疗（EBOO）和小份额自体血疗法（MiAH）。临床方案应遵循《臭氧治疗马德里宣言》中定义的标准剂量和程序。这是一种补充疗法，因为在感染的患者将继续接受对抗疗法治疗，同时患者也将接受本文所建议的治疗。

目前，中国至少正在进行三项使用大自血疗法的临床试验，需要更多的临床试验和数据来证实臭氧疗法作为辅助治疗手段在新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疾病治疗中的疗效。



关键词

臭氧、臭氧疗法、新型冠状病毒肺炎（COVID-19）、SARS-CoV-2、臭氧化生理盐水溶液、大份额自体血回输治疗。

序言

冠状病毒是人类和动物重要的病原体。2019 年底，一种新型冠状病毒被确认为引起武汉市（中国湖北省）肺炎病例发病的原因，该病毒造成了全球性大规模爆发，成为了主要公共卫生问题。⁴ 它迅速蔓延，在中国各地形成流行病，在全球各地报告了零星病例。2020 年 2 月，世界卫生组织将该疾病命名为 COVID-19，即 2019 年发现的新型的冠状病毒导致的疾病。⁵ COVID-19 由严重急性呼吸综合症冠状病毒 2（SARS-CoV-2）感染引起；此前，该病毒被称为 2019-nCoV。SARS-CoV-2 与两种蝙蝠衍生的严重急性呼吸综合症样冠状病毒 bat-SL-CoVZC45 和 bat-SL-CoVZXC21 密切相关，特别是云南蝙蝠 β 冠状病毒 (BetaCoV / bat / Yunnan / RaTG13 / 2013) 与人类 SARS-CoV-2 相似。⁶ 表明其具有较大的遗传多样性和较快的进化速度。⁷

SARS-CoV-2 通过呼吸道飞沫或人与人之间的直接接触而传播，据估计，感染者的平均潜伏期为 6.4 天，病毒繁殖基本天数为 (2.24-3.58) 天。⁴ 在 SARS-CoV-2 引起的肺炎患者中，发热是最常见的症状，其次是在初期出现咳嗽，全身乏力和干咳。⁸ 胸部计算机断层扫描(CT)图像显示双侧肺受累伴毛玻璃样阴影是最常见的表现。CT 图像显示疾病发病初期的进展。⁹

目前，美国食品药品监督管理局（FDA），西班牙药品和医疗产品管理局（AEMPS）以及意大利药品局尚无许可的抗病毒药物用于治疗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）患者。据我们所知，迄今为止，世界上还没有任何国家批准过用于治疗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的抗病毒药物。这一点已得到世卫组织已正式确认：“目前，尚无针对新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的疫苗或特定治疗药物。”¹ 一些体外或体内研究表明，化合物对相关冠状病毒具有潜在的治疗活性，但目前尚无来自人类观察性研究或随机对照试验的可用数据来支持对已确诊或疑似新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的患者推荐的任何试验性治疗药物。

瑞德昔韦，一种正在研究的抗病毒药物，据报道，具有抗 SARS-CoV-2 的体外活性。¹⁰ 少数新型冠状病毒肺炎（COVID-19）患者已在临床试验环境以外接受了同情性使用的瑞德昔韦静脉注射。在中国已经开展了一项瑞德昔韦用于治疗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）住院患者的随机安慰剂对照临床试验。在中国，联合应用随机开放标签试验也在 COVID-19 住院患者中进行，包含了洛匹那韦/利托那韦、duranavir、达那普韦、科比司他、人源化的抗 CD147 抗体美珀珠单抗、依库珠单抗、贝伐单抗、重组人血管紧张素转化酶 2 (rhACE2)、NK 细胞、脐带 (UC) 来源的间充质干细胞 (MSCs)、免疫球蛋白、1-磷酸鞘氨醇受体调节剂芬戈莫德、羟基氯喹、静脉注射维生素 C、维生素 D、INF- β 、糖皮质激素、臭氧化自体血回输治疗（这是在没有有效数据的情况下尝试的许多其他化合物之一）、传统的中药疗法和其他疗法，但迄今为止尚无结果。新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的其他潜在疗法的临床试验正在计划进行中。^{11,12}

除了通过呼吸道传播病毒外，肠道、肾脏和汗腺中的 SARS 病毒可能还会通过粪便、尿液和汗液排出体外，从而导致病毒传播。¹³ 受体血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 靶点很可能作为 SARS-CoV-2 的结合位点发挥作用，该菌株与当前的 COVID-19 疫情有关，与 2002-



2003 年 SARS 疫情有关的 SARS- CoV 菌株类似。¹⁴ 死亡病例的主要合并症包括高血压、糖尿病、冠心病、脑梗塞和慢性支气管炎。该病毒的来源和该病的发病机理仍未确定。目前尚未发现特异性治疗药物¹⁵。

臭氧疗法防治新型冠状病毒肺炎（COVID-19）可用于以下两个方面：

1) 消毒（具有较充分的科学依据）：

- a) 受污染的环境（医院、运输工具、车辆、所有可能存在病毒的物体表面等）；
- b) 水处理，如饮用水消毒、废水处理、洗衣设施和食品加工等¹⁶。

2) 作为潜在的补充疗法应用于全身：

- a) 改善患者的健康状况并减少病毒载量，¹⁷⁻¹⁹
- b) 采用臭氧化水漱口的方式，以减少与机械通气有关的患者发生呼吸机相关性肺炎的机会。²⁰

本文的范围是综述臭氧在治疗新型冠状病毒肺炎（COVID-19）治疗中作为补充疗法的潜在作用机理。

信息搜索中包含的证据获取术语

新型冠状病毒肺炎（COVID-19）、SARS-CoV-2、SARS、臭氧、臭氧疗法、病毒性肺炎。

参考的文献来源于以下数据库：MEDLINE/PubMed、SciELO、LILACS、PAHO、EMBASE、ZOTERO ISCO3、WHO 国际临床试验注册平台，美国国立卫生研究院美国国家医学图书馆、带有搜索引擎的信息数据库（例如 Google 和 Google Scholar）。

文件类型：原始文章、已发表论文、临床报告、正在进行的临床试验和文献综述。

语言：英语、俄语和西班牙语。 出版日期：1980 年至 2020 年。

排除标准：由于财务限制和/或研究提供的科学证据不足，导致无法免费获取的完整全文。

环境消毒

为减少新型冠状病毒肺炎（COVID-19）的传播，应实施环境感染控制程序。²¹⁻²⁵ 在美国医疗机构中，CDC 规定的常规清洁和消毒程序适用于新型冠状病毒肺炎（COVID-19）。²⁴ 对于新出现的病毒病原体，美国环境保护部（EPA）批准的产品应包含以下成分作为活性成分：过氧化氢、次氯酸钠、过氧乙酸、乙醇、异丙醇、烷基二甲基苄基氯化铵、二癸基二甲基氯化铵、辛基癸基二甲基氯化铵、碳酸钠过氧水合物、二氯异氰尿酸钠和其他成分。²⁶

新加坡的一项研究体现了环境消毒的重要性，在一名症状轻微的 COVID-19 患者的空气传播感染隔离室中，在例行清洁之前，在几乎所有的测试表面(把手、电灯开关、床和扶手、室内门窗、抽水马桶、洗手盆)都检测到了病毒 RNA。²⁵ 在常规清洁后（用二氯异氰尿酸钠）的其他两名有症状患者房间的类似表面上未检测到病毒 RNA。值得注意的是，病毒 RNA 检测并不一定表明存在传染性病毒。影响这些病毒在表面上存活的因素包括：应变变化、滴度、表面类型、悬浮介质、沉积方式、温度和相对湿度及确定病毒生存力的方法。尽管经常使用分子检测方法不一定代表存在活病毒，但环境采样已在现场环境中确定了 SARS-CoV-2 和流感病毒的污染。

一旦受到环境污染，手就可以开始对鼻子、眼睛或嘴的粘膜进行自我接种。数学和动物模型以及干预研究表明，在某些情况下，接触传播是最重要的途径。感染预防和控制包括需



要手部卫生和个人防护设备，最大程度地减少自我污染并防止通过粘膜表面和呼吸道的接种，以及在卫生保健设施中加强表面清洁和消毒。²⁷

病毒与臭氧相互作用的过程已经进行了研究。²⁸⁻³¹ **暴露于臭氧 30 秒钟后，99% 的病毒被灭活**，并显示出臭氧对包膜蛋白的破坏（这可能导致病毒与正常细胞的附着失败）和单链断裂 RNA。²⁸ 然而，与其他净化气体和液体化学物的应用相比，臭氧气体具有许多潜在的优势。³² 臭氧是一种天然化合物，很容易应用氧气或空气中产生，其半衰期大约为 20 分钟（取决于环境，在±10 分钟内浮动）并分解为氧气。¹⁶ 作为一种气体，它可以渗透到房间的所有区域，包括缝隙、固定装置、织物和家具的下表面，因此，臭氧比手动液体喷雾剂和气溶胶更有效。³³ 唯一显著的缺点是臭氧长时间暴露后会腐蚀某些材料（例如天然橡胶）及对人体的具有潜在毒性。

美国职业安全与健康管理局（OSHA）已将公共健康空气标准设定为 0.1 ppm（8 小时）或 0.3 ppm（15 分钟）作为人类可安全暴露的臭氧量上限。³⁴ 使用臭氧的空气净化器产生的臭氧不得高于公共卫生标准水平，而该水平远低于任何抗菌素活性或有效的气味控制。低浓度臭氧，即低于 EPA 可接受的室内限值，已被用作空气净化器，但其有效性已受到许多研究的质疑。^{35,36} 在臭氧浓度高的情况下，臭氧已被用来清除一些化学和生物污染物未占用空间及消除气味（如烟味）。

臭氧最大抗病毒效果要求臭氧气体浓度达到峰值（20 - 25 ppm，39-49 mg/m³）之后，短时间内保持高湿度（相对湿度 > 90%）。¹⁶ 一项研究表明，在硬表面（塑料、钢铁和玻璃）以及织物、棉花和地毯等柔软表面上风干的含有病毒的样本也同样易受臭氧处理的影响。³³ 使用产生适当臭氧浓度的臭氧发生器产生的臭氧，将有助于净化房间、医院、³⁷ 公共交通工具、酒店房间、邮轮客舱、办公室等。**由于吸入臭氧是有毒的，因此要保证净化的环境必须没有人和动物。**³⁸ 一旦意外吸入臭氧气体，建议采取 ISCO3 建议的急救措施³⁹。臭氧气体也已用于医院洗衣房的消毒。⁴⁰ 此外，它还可用于处理废水中的残留物。⁴¹ 传统的污水处理减少了所有病毒的数量，但是进一步的臭氧处理将一些病毒的数量减少到了无法检测的水平，这表明这是一种有希望减少许多病原致病性人类病毒传播的技术。⁴²

臭氧水溶液在许多商业场合被用作消毒剂，包括废水处理、⁴³ 洗衣店、⁴⁴ 饮用水⁴⁵ 和食品加工^{46,47}。臭氧是一种非常有效的控制病毒消毒剂。⁴⁸ 臭氧暴露通过脂质过氧化和随后的脂质包膜和蛋白壳损伤降低了病毒感染性。

臭氧在病毒性疾病中的治疗作用

臭氧可以直接氧化病毒成分来灭活病毒。²⁹ 但是，当病毒存在于生物体液中时，甚至在细胞内（肺细胞、肝细胞、上皮细胞、CD4⁺淋巴细胞、单核细胞、神经胶质细胞和神经元细胞）时，体内杀灭病毒的活性会变得不确定，这是由于有效的抗氧化系统可保护病毒的完整性。⁴⁹ 因此，不建议使用不合理的直接静脉注入气体或其他不推荐的臭氧应用途径。⁵⁰ 臭氧疗法只是一种有用的辅助治疗和补充疗法，原因是：无论是臭氧还是 H₂O₂ 在组织中都不能达到足够高的浓度，难以与细胞内的病毒接触，而且游离的病原体受到血浆抗氧化剂的保护。⁵¹ 然而，为了探索臭氧疗法在病毒性疾病中的疗效，Bocci 和 Paulesu⁵² 解释了臭氧在体内起作用的可能性。以下机制可能有一定的相关性：

a) 长时间的臭氧治疗似乎能够诱导对氧化应激的适应，因此，细胞氧化还原状态重新获得平衡，这是一个抑制病毒复制的基本过程，从而阻断病毒。目前，臭氧（一种强氧



化剂) 诱导抗氧化反应的悖论机制不仅在蛋白质组学水平上得到证实, 而且在基因组学水平上也得到证实。治疗剂量的臭氧可调节核因子 **Nrf2** 和 **Nf κ B**, 并诱导抗氧化环境的再平衡。⁵³⁻⁵⁸ 氧化应激和先天免疫在肺损伤途径 (类似 **SARS** 病毒感染期间控制急性肺损伤的严重程度) 中起关键作用。⁵⁹

b) 已证明在臭氧化的血液中可能诱导细胞因子合成, 例如 **IFN** 和 **IL**。尽管臭氧是弱诱导剂, 但重新注入的淋巴细胞和单核细胞通过在淋巴系统中迁移, 可以激活其他细胞, 最终会导致免疫系统的刺激。这可能是一个重要的过程, 因为我们知道, 急性病毒性疾病变成慢性可能由于病毒特别有毒, 或者由于异种病毒种群迅速进化并逃避免疫控制, 或者因为免疫系统变得对病毒抗原产生了耐受性而无法抵抗感染。此外, 除了诱导保护酶 **HO-1** (一种保护酶) 外,⁵⁸ 热激蛋白 (**HSP**) 的释放也对病毒活性产生了影响, 例如 **HSP60**, **HSP70** 和 **HSP90**。这些蛋白是先天免疫系统的强效激活剂, 能够通过单核巨噬细胞系统诱导促炎性细胞因子的合成和激活抗原呈递细胞。^{49,60}

c) 氧气-臭氧疗法能够改善氧合作用。^{61,62} **SARS** 患者易患轻度非特异性肝炎⁶³、肺纤维化⁶⁴, 并可能出现肾功能衰竭⁶⁵。臭氧疗法可稳定肝代谢, 感染患者纤维蛋白原和凝血酶原血浆水平趋于正常, 提示肝蛋白合成得到改善。⁴⁹ 有大量研究表明, 臭氧对心脏^{66,67}、肝^{68,69}、肺⁷⁰ 和肾⁷¹ 的组织氧化损伤具有保护作用。

d) 在小自血疗法中, 使用接近 **90 μg/mL** 的臭氧浓度加入血液, 诱导游离病毒成分的氧化可能是可行的, 这可能代表了一种灭活的免疫原性疫苗。^{49,72,73}

e) 臭氧化生理盐水。该方法于 20 世纪 80 年代初由俄罗斯联邦卫生部正式提出, 并已在公共卫生医院正式实施, 特别是针对骨科、皮肤科、妇科和妇产科的专业。^{74,75} 2004 年, 在乌克兰也得到了正式认可。⁷⁶ 该方法得到大量科学论文的支持, 也利于了有关这种疗法的益处的丰富临床经验的支持。⁷⁷

该方法在生理盐水溶液 (0.9%) 中加入臭氧-氧气混合气体, 鼓泡并达到饱和, 其浓度取决于患者的体重。它的给药时间大约需要 20-30 分钟。与大自血疗法不同的是, 臭氧化盐水溶液已被证明对 **EB** 病毒、巨细胞病毒、乳头瘤病毒、**HIV**、带状疱疹、单纯性疱疹等病毒性疾病特别有效。由于盐水溶液是血浆扩张剂, 代表臭氧化生理盐水 (**O₃SS**) 比大自血疗法治疗的血流量更大, 因此可能需要减少疗程数。

通过在水溶液中臭氧与 **NaCl** 相互作用的文献数据分析, 我们得出结论, 即 **NaCl** 水溶液中臭氧的分解不会伴随着除氧气以外的其他产物的形成。特别是, 没有观察到明显的次氯酸盐和氯酸盐生成。这对臭氧化等渗溶液的医学应用具有特别重要的意义。^{78,79}

当臭氧溶解在水中时, 会形成自由基、过氧化氢 (量很小!)、六边形的水结构和小分子。在水溶液臭氧化过程中形成的六边形水分子不仅改善了电解质的跨细胞膜运输, 而且还可能改善了其他物质的跨膜运输。⁸⁰

Boyarinov G.A. 和 **Sokolov V.V.**^{81,82} 表明, 当实施臭氧化体外循环 (心肺体外循环) 时, 患者机体细胞比充氧时消耗更多的葡萄糖。因此, 可以得出结论, 在 **NaCl** 水溶液加入 **O₂/O₃** 混合气体在鼓泡过程中形成溶解 **O₂/O₃** 混合物、自由基、过氧化氢和六角形的水结构决定了臭氧化生理溶液的治疗效果。

该方法不仅安全有效, 而且经济实用, 易于实施。



推荐的给药途径

推荐的给药途径是全身性的，按以下顺序：臭氧化生理盐水（O₃SS）、大份额自体血回输治疗（MAH）、抗 O₂-O₃ 体外血液循环治疗（EBOO）和小份额自体血液治疗（MiAH）的变体（使用 90 µg/mL）。《臭氧治疗马德里宣言》对每个治疗的操作过程都进行了概述。⁷⁴ 此外，根据良好临床实践，可以采用书面形式逐步实施每个操作，并可从 ISCO3 网站（www.isoc3.org）下载该操作过程。⁸³⁻⁸⁵

臭氧化生理盐水（O₃SS）的临床推荐方案

这些建议是基于臭氧治疗师的临床经验，还应进行进一步的临床试验。请注意，目前在中国有 3 项使用 MAH 的临床试验，但尚无初步结果。

臭氧化生理盐水（O₃SS）的预防性方案

在 0.9% 生理盐水中加入 3 µg /NmL 浓度的臭氧，保持 10 分钟。在鼓泡状态下用相同的参数以 80/120 滴/分钟的速度给药。每周两次，共 6 次。在进行臭氧化生理盐水（O₃SS）治疗之后，再给予谷胱甘肽（GSH）600mg+维生素 C 1 g 溶于 100 mL 生理盐水溶液静滴。每周两次，共 6 次。

臭氧化生理盐水（O₃SS）的介入方案

在 0.9% 生理盐水中加入 5 µg/NmL 浓度的臭氧，保持 10 分钟。在鼓泡状态下用相同的参数以 80/120 滴/分钟的速度给药。共计治疗 5 天。在接下来的 5 天将浓度降至 3µg /NmL。总共进行 10 次治疗。在臭氧化生理盐水（O₃SS）治疗之后，再给予谷胱甘肽（GSH）1200mg+维生素 C 200mg 溶于 100 mL 生理盐水溶液中静滴。每周两次，进行 4 次治疗。

由于该疾病伴有急性氧化应激，因此我们将 GSH 包含在内，GSH 具有释放电子和稳定病毒产生的自由基的能力。GSH 是一种非酶类抗氧化剂，是抵御氧化损伤的第一道防线之一。在衰老过程中，GSH 含量下降，免疫系统缺乏对 Th1 反应的诱导。与谷胱甘肽耗竭有关的 Th1 细胞因子分泌减少可能会削弱宿主对病毒感染的防御能力⁸⁶。

设备（臭氧发生器和一次性用品）

臭氧必须由医学上可靠且经过认证的发生器产生。臭氧发生器在欧盟范围内被分类为 IIb 类医疗器械，并带有 CE 标识并带有四个数字。发生器必须能够测量精确的臭氧浓度（从 1µg/NmL 到 80µg/NmL），并且只能从经过医用质量认证的容器中获得的医用级氧气产生臭氧。

设备应具有将输出流量调节在 200-500 mL/min 的设备，并且能够以非常低的浓度（2-5 µg/mL）进行连续流量管理。

进行治疗的一次性用品应不含邻苯二甲酸盐，并且耐臭氧化。应具有与臭氧发生器相同的分类 IIb 级（医疗器械）。

结束语

臭氧可用于消毒，其最大的抗病毒效果需要在达到臭氧气体浓度峰值（20 - 25 ppm，39-49 mg/m³）后短时间内保持高湿度（相对湿度 > 90%）。在任何情况下，由于吸入臭氧会产生相对毒性，因此要保证消毒的环境必须没有人和动物。

全身臭氧疗法在 SARS-CoV-2 中可能存在“潜在”作用。基本原理和作用机制已在其他病毒感染的临床中得到证实，并已在研究中被证明是非常有效的。其具体的作用机制为：1）诱导机体对氧化应激的适应，从而使细胞的氧化还原状态重新达到平衡。2）IFN-γ 和促炎



细胞因子的诱导。3) 增加重要器官的血液量和组织氧合。4) 当以小自血疗法的形式治疗时，它具有作为自动疫苗的潜在作用。

推荐的全身给药方法是：臭氧化生理盐水（O₃SS）、大份额自体血回输治疗（MAH）和抗 O₂-O₃ 体外血液循环治疗（EBOO）。临床方案应符合《臭氧治疗马德里宣言》中定义的标准剂量和程序。⁷¹ 在中国，至少有三项使用大份额自体血回输治疗的临床试验正在进行中，需要更多的临床试验来确认臭氧疗法作为辅助疗法在新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疾病治疗中的疗效。这是一种补充疗法，因为在感染的患者将继续接受对抗疗法治疗，同时患者也将接受本文所建议的治疗。

参考文献

1. WHO. Responding to community spread of COVID-19 Interim guidance 7 March 2020. WHO file:///C:/Users/USER-PC/Downloads/WHO-COVID-19-Community_Transmission-2020.1-eng.pdf (Accessed on 12/03/2020)2020.
2. Ghebreyesus T. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Accessed on 12/03/2020)2020.
3. Ghebreyesus T. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 12 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mission-briefing-on-covid-19---12-march-2020> (Accesses on 12/03/2020)2020.
4. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. Feb 17 2020:105924.
5. WHO. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on March 3, 2020). 2020.
6. Li X, Zai J, Zhao Q, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. Feb 27 2020.
7. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. Feb 21 2020;81:104260.
8. Habibzadeh P, Stoneman EK. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int J Occup Environ Med*. Feb 5 2020;11(2):65-71.
9. Xiong Y, Sun D, Liu Y, et al. Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19 Infection: Comparison of the Initial and Follow-up Changes. *Invest Radiol*. Mar 3 2020.
10. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. Mar 2020;30(3):269-271.
11. WHO. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform. <http://apps.who.int/trialsearch/> [Accessed on 07/03/2020]. 2020.
12. NIH. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov <https://www.clinicaltrials.gov/> [Accessed on 07/03/2020]. 2020.
13. Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS)



associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* Jun 2004;203(2):622-630.

14. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* Mar 4 2020.

15. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med.* Feb 20 2020;9(2).

16. Hudson JB, Sharma M, Vimalanathan S. Development of a Practical Method for Using Ozone Gas as a Virus Decontaminating Agent. *Ozone: Science & Engineering.* 2009;31:216-223.

17. Guangjian N, Hongzhi Y. Clinical study for ozonated autohemotherapy in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). ChiCTR2000030165. Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University. 2020-02-24. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49947> (Accessed 8/03/2020). . 2020.

18. Linlin H, Xiangdong C. A randomized controlled trial for the efficacy of ozonated autohemotherapy in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). ChiCTR2000030006. Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology. 2020-02-19. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49737> (Accessed 8/03/2020). . 2020.

19. Huiling H, Tong X. A multicenter randomized controlled trial for ozone autohemotherapy in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). ChiCTR2000030102. Tianjin Huanhu Hospita. 2020-02-23. <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49747> (Accessed 8/03/2020). 2020.

20. Soodmand M. A survey of the effect of ozonated water mouthwash on oral health and incidence of ventilator-associated pneumonia in patients connected to mechanical ventilation in intensive care units - A randomized clinical trial. IRCT20180213038720N2. Registration date: 2019-12-18, 1398/09/27 <https://en.irct.ir/trial/41951> (Accessed 8/03/2020). . 2019.

21. WHO. World Health Organization. Home care for patients with suspected novel coronavirus (nCoV) infection presenting with mild symptoms and management of contacts. Updated February 4, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts](https://www.who.int/publications-detail/home-care-for-patients-with-suspected-novel-coronavirus-(ncov)-infection-presenting-with-mild-symptoms-and-management-of-contacts) (Accessed on March 8, 2020). 2020.

22. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for persons who may have 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) to prevent spread in homes and residential communities. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-prevent-spread.html#First_heading (Accessed on March 08, 2020). 2020.

23. WHO. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. January 25, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125) (Accessed on March 08, 2020). 2020.

24. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) or Patients Under Investigation for 2019-nCoV in Healthcare Settings. February 3, 2020.



<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/infection-control.html> (Accessed on March 08, 2020).
2020.

25. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. Mar 4 2020.

26. EPA. United States Environmental Protection Agency. EPA's Registered Antimicrobial Products for Use Against Novel Coronavirus SARS-CoV-2, the Cause of COVID-19. 03/03/2020.
<https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-disinfectants-use-against-sars-cov-2> (Accessed 8/03/2020). 2020.

27. Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect*. Mar 2016;92(3):235-250.

28. Roy D, Wong PK, Engelbrecht RS, Chian ES. Mechanism of enteroviral inactivation by ozone. *Appl Environ Microbiol*. Mar 1981;41(3):718-723.

29. Murray BK, Ohmine S, Tomer DP, et al. Virion disruption by ozone-mediated reactive oxygen species. *J Virol Methods*. Oct 2008;153(1):74-77.

30. Lin YC, Wu SC. Effects of ozone exposure on inactivation of intra- and extracellular enterovirus 71. *Antiviral Res*. Jul 2006;70(3):147-153.

31. Kekez MM, Sattar SA. A new ozone-based method for virus inactivation: preliminary study. *Phys Med Biol*. Nov 1997;42(11):2027-2039.

32. Barker J, Vipond IB, Bloomfield SF. Effects of cleaning and disinfection in reducing the spread of Norovirus contamination via environmental surfaces. *J Hosp Infect*. Sep 2004;58(1):42-49.

33. Hudson JB, Sharma M, Petric M. Inactivation of Norovirus by ozone gas in conditions relevant to healthcare. *J Hosp Infect*. May 2007;66(1):40-45.

34. OSAHA. Occupational Safety and Health Administration. Occupational Safety and Health Standards. Toxic and Hazardous Substances. 1910.1000 TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants.
<https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.1000TABLEZ1> (Accessed 8/03/2020). 2020.

35. Dyas A, Boughton BJ, Das BC. Ozone killing action against bacterial and fungal species; microbiological testing of a domestic ozone generator. *J Clin Pathol*. Oct 1983;36(10):1102-1104.

36. Foarde KK, VanOsdell DW, Steiber RS. Investigation of Gas-Phase Ozone as a Potential Biocide. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 1997;12(8):535-542.

37. Lemon SM. SARS: Clearing the air. In: Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, Mack A, Sivitz L, Oberholtzer K, eds. *Learning from SARS: Preparing for the Next Disease Outbreak: Workshop Summary*. Washington (DC): National Academies Press; 2004:376.

38. Bocci V, Borrelli E, Travagli V, Zanardi I. The ozone paradox: ozone is a strong oxidant as well as a medical drug. *Med Res Rev*. Jul 2009;29(4):646-682.

39. ISCO3. First Aids in Ozone Therapy. (Inhalatory exposition and accidental over dose). 2015; 16. Available at: www.isco3.org. Accessed March 8, 2020.



40. Cardoso CC, Fiorini JE, Ferriera LR, Gurjao JW, Amaral LA. Disinfection of hospital laundry using ozone: microbiological evaluation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Apr 2000;21(4):248.
41. Wang J, Shih Y, Wang PY, Yu YH, Su JF, Huang CP. Hazardous waste treatment technologies. *Water Environ Res.* Oct 2019;91(10):1177-1198.
42. Wang H, Sikora P, Rutgersson C, et al. Differential removal of human pathogenic viruses from sewage by conventional and ozone treatments. *Int J Hyg Environ Health.* Apr 2018;221(3):479-488.
43. Gottschalk C, Libra JA, Saube A. *Ozonation of Water and Waste Water: A Practical Guide to Understanding Ozone and its Application*: ohn Wiley & Sons; 2008.
44. Cardis D, Tapp C, DeBrum M, Rice RG. Ozone in the Laundry Industry-Practical Experiences in the United Kingdom. *Ozone: Sci. Eng.* 2007;29:85-89.
45. Shin GA, Sobsey MD. Reduction of Norwalk virus, poliovirus 1, and bacteriophage MS2 by ozone disinfection of water. *Appl Environ Microbiol.* Jul 2003;69(7):3975-3978.
46. Kim JG, Yousef AE, Dave S. Application of ozone for enhancing the microbiological safety and quality of foods: a review. *J Food Prot.* Sep 1999;62(9):1071-1087.
47. Naito S, Takahara H. Ozone Contribution in Food Industry in Japan. *Ozone Sci. Eng.* 2006;28:425–429.
48. Wolf C, von Gunten U, Kohn T. Kinetics of Inactivation of Waterborne Enteric Viruses by Ozone. *Environ Sci Technol.* Feb 20 2018;52(4):2170-2177.
49. Bocci V. *Ozone: A new medical drug*. Netherlands: Springer; 2011.
50. ISCO3. Non-recommended routes of application in ozone therapy *ISCO3/LEG/00/10*. 2017:13. www.isco3.org.
51. Burgassi S, Zanardi I, Travagli V, Montomoli E, Bocci V. How much ozone bactericidal activity is compromised by plasma components? *J Appl Microbiol.* May 2009;106(5):1715-1721.
52. Bocci V, Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica.* Nov-Dec 1990;75(6):510-515.
53. Martinez-Sanchez G. Mechanisms of action of O3. Genomic pathways. *Ozone Therapy Global Journal.* 2019 2019;9(1):21-22.
54. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, Hernández-Matos Y, Barrios JM, Martínez-Sánchez G. Medical Ozone Promotes Nrf2 Phosphorylation Reducing Oxidative Stress And Proinflammatory Cytokines In Multiple Sclerosis Patients. *Rev Esp Ozonoterapia.* 2018 2018;8(2 Supp 1):48-49.
55. Martinez-Sanchez G, Delgado-Roche L. Up-date on the mechanisms of action of ozone through the modification of cellular signaling pathways. Role of Nrf2 and NFkb. *Rev Esp Ozonoterapia.* 2017 2017;7(2):17-18.
56. Bocci V, Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Front Chem.* 2015;3:4.
57. Re L, Martinez-Sanchez G, Bordicchia M, et al. Is ozone pre-conditioning effect linked to Nrf2/EpRE activation pathway in vivo? A preliminary result. *Eur J Pharmacol.* Nov 5 2014;742:158-162.
58. Pecorelli A, Bocci V, Acquaviva A, et al. NRF2 activation is involved in ozonated human serum upregulation of HO-1 in endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* Feb 15 2013;267(1):30-40.



59. Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*. Apr 18 2008;133(2):235-249.
60. Larini A, Bocci V. Effects of ozone on isolated peripheral blood mononuclear cells. *Toxicol In Vitro*. Feb 2005;19(1):55-61.
61. Lintas G, Liboni W, Simonetti V, et al. Long-term cerebrovascular reactivity mediated by ozone autohemotherapy: a NIRS study. Paper presented at: Terzo Congresso del Gruppo Nazionale di Bioingegneria; 2012, 2012.
62. Zaky S, Fouad EA, Kotb HIM. The effect of rectal ozone on the portal vein oxygenation and pharmacokinetics of propranolol in liver cirrhosis (a preliminary human study). *British Journal of Clinical Pharmacology*. Mar 2011 2011;71(3):411-415.
63. Guan YJ, Tang XP, Yin CB, Yi ZQ. [Study on the damage of liver in patients with SARS]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. May 2004;16(5):267-270.
64. Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Res*. Jul 2017;143:142-150.
65. Khan G. A novel coronavirus capable of lethal human infections: an emerging picture. *Virology*. Feb 28 2013;10:66.
66. Simonetti V, Quagliariello V, Franzini M, Iaffaioli RV, Maurea N, Valdenassi L. Ozone Exerts Cytoprotective and Anti-Inflammatory Effects in Cardiomyocytes and Skin Fibroblasts after Incubation with Doxorubicin. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:2169103.
67. Delgado-Roche L, Hernandez-Matos Y, Medina EA, Morejon DA, Gonzalez MR, Martinez-Sanchez G. Ozone-Oxidative Preconditioning Prevents Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Sprague-Dawley Rats. *Sultan Qaboos Univ Med J*. Aug 2014;14(3):e342-348.
68. Adali Y, Eroglu HA, Makav M, Guvendi GF. Efficacy of Ozone and Selenium Therapy for Alcoholic Liver Injury: An Experimental Model. *In Vivo*. May-Jun 2019;33(3):763-769.
69. Tezcan AH, Ozturk O, Ustebay S, Adali Y, Yagmurdu H. The beneficial effects of ozone therapy in acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Pharmacol Rep*. Apr 2018;70(2):340-345.
70. Kaldirim U, Uysal B, Yuksel R, et al. Ozone therapy ameliorates paraquat-induced lung injury in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. Dec 2014;239(12):1699-1704.
71. Wang L, Chen H, Liu XH, et al. Ozone oxidative preconditioning inhibits renal fibrosis induced by ischemia and reperfusion injury in rats. *Exp Ther Med*. Dec 2014;8(6):1764-1768.
72. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Ozonation of human HIV-infected plasmas for producing a global vaccine: How HIV-patients may help fight the HIV pandemia. *Virulence*. May-Jun 2010;1(3):215-217.
73. Bocci V, Travagli V, Zanardi I. The failure of HIV vaccines: a new autovaccine may overcome some problems. *Medical Hypotheses*. Jun 2009 2009;72(6):662-664.
74. Schwartz-Tapia A, Martínez-Sánchez G, Sabah F, et al. Madrid Declaration on Ozone Therapy. . *ISCO3*. 2015:50.
75. Peretiagn SP, Struchkov AA, eretiagn NC, Kulechina NB, Inventors; 2289413, assignee. Ozonization Method of Saline Solution2006.
76. Shmakova IP, Nazarov EI. Methods of application of ozone in medicine (guidelines). 2004.



77. Maslennikov OV, Kontorshikova CN, Gribkova IA. *Ozone therapy in Practice. Health Manual, Ministry Health Service of The Russian Federation The State Medical Academy Of Nizhny Novgorod, Russia.* http://www.absoluteozone.com/assets/ozone_therapy_in_practice.pdf. 1 ed2008.
78. Razumovskii SD, Konstantinova ML, Grinevich TV, Korovina GV, Zaitsev VY. Mechanism and kinetics of the reaction of ozone with sodium chloride in aqueous solutions. *Kinetics and Catalysis.* 2010;51(4):492-496.
79. Boyarinov GA, Gordetsov AS, Peretyagin SP, Matusyak KS, Ovchinnikov YV, Boyarionova LV. The analysis of interaction of ozone and sodium chloride in Aqueous solution. *Rev Esp de Ozonoterapia.* 2016;6(Supp 1):77.
80. Gorbunov SN, Korhouknov AE, Mozhaev MV, et al. [Structural-molecular transformations of water solutions of electrolytes under the influence of medical ozone]. *Meditinskii almanakh.* 2013 2013(3):38-40.
81. Boyarinov GA, Sokolov VV. *Ozonized cardiopulmonary bypass (experimental justification and clinical results).* Nizhny Novgorod,1999.
82. Boyarinov GA, Monakhov AN, Medvedev AP, Chiginev VA, Beaver VM, Gamzaev AB. *The effect of the ozonized cardioplegic solution on cardiodynamics during cardiac valve prostheses // In the book: Ozone in biology and medicine: Abstract. Doc. II Vseros. Scientific and practical confer. with international participation Nizhny Novgorod.* Nizhny Novgorod1995.
83. ISCO3 I. ISCO3/MET/00/01 Major Autohemotherapy (AHTmayor).
84. ISCO3. ISCO3/MET/00/02 Minor Autohemotherapy. www.isco3.org2016.
85. ISCO3. Extracorporeal blood oxygenation-ozonation (EBOO) ISCO3/MET/00/22. 2016;1:9.
86. Amatore D, Celestino I, Brundu S, et al. Glutathione increase by the n-butanoyl glutathione derivative (GSH-C4) inhibits viral replication and induces a predominant Th1 immune profile in old mice infected with influenza virus. *FASEB Bioadv.* May 2019;1(5):296-305.
87. ISCO3. Guidelines and Recommendations for Medical Professionals Planning to Acquire a Medical Ozone Generator. *International Scientific Committee of Ozone Therapy* www.isco3.org 2019. Accessed 11/03, 2020.