赵　菲　傅志俭

山东大学附属省立医院疼痛科 济南 250021

摘要

医用臭氧是治疗腰椎间盘突出症常用的微创方法，已取得了良好的临床疗效，注射部位包括盘内、椎旁以及椎间孔内外等。目前的研究表明，臭氧对正常的椎间盘组织和细胞可产生氧化作用。在治疗腰椎间盘突出症中的作用主要包括对髓核的直接氧化作用、调节氧化应激、调节免疫反应、激活镇痛系统和增加氧供使炎症介质减少等。其中，有些作用机制的具体作用途径尚未完全阐明，而大量的临床证据以及明确臭氧的作用途径为其临床应用的推广起到了至关重要的作用。

关键词：臭氧；腰椎间盘突出症；作用机制

责任作者与联系方式：傅志俭，E-mail: zhijian-fu@163.com

医用臭氧在治疗腰椎间盘突出症中相关作用的研究进展

The Research Progress of Ozone's Action in Treating Protrusion of Lumber Intervertebral Disc

Fei Zhao, Zhi-jian Fu

Department of Pain Management, Provincial Hospital affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China

Abstract

Ozone therapy is a common minimally invasive therapeutic method in treating protrusion of lumber intervertebral disc which has acquired favorable therapeutic effects, and it includes intradiscal, paravertebral and intraforaminal injection. It has been shown that ozone has oxidative effect on normal intervertebral disc and cells. The mechanisms of ozone therapy involve direct oxidative action to nucleus pulposus, modulating oxidative stress, regulation of immune system, activating the descending antinociceptive system and increasing oxygen supplies which decrease the production of inflammatory mediators. However, some of these mechanisms have not been well understood. So a quantity of clinical evidence and the well know of the mechanisms of ozone will be of vital importance to the better clinical application of ozone.

Key Words: Ozone; Protrusion of lumber intervertebral disc; Mechanism of action

Corresponding Author: Zhi-jian Fu, E-mail: zhijian-fu@163.com

腰椎间盘突出症是引起腰腿痛最常见的原因之一，突出的腰椎间盘可产生机械压迫，引起炎症反应，导致临床症状出现，但其具体的发病机制尚未完全阐明。腰椎间盘突出症的治疗方法包括药物治疗、物理治疗、微创治疗和手术治疗等。医用臭氧的临床应用已有几十年的历史，广泛应用于腰椎间盘突出症、颈椎病、骨关节病、血液内分泌系统疾病、口腔疾病、皮肤黏膜感染等疾病的治疗，并取得了良好的疗效。其中，在腰椎间盘突出症的治疗中，臭氧通过多种途径发挥作用，有些作用机制还有待于进一步的研究。

一、腰椎间盘突出症的相关概念以及臭氧治疗的应用

臭氧通过多种途径发挥作用治疗腰椎间盘突出症。医用臭氧通过作用于髓核组织的细胞和基质成分产生对髓核的直接氧化作用，并且通过炎症细胞和炎症介质实现对免疫的调节作用。另外，在腰椎间盘突出症的病理过程中，炎症免疫反应起到了重要的作用。因此，熟悉椎间盘的解剖结构以及腰椎间盘突出症的炎症免疫机制为进一步了解医用臭氧的作用奠定了基础。

1. 椎间盘的解剖结构

椎间盘主要由髓核、纤维环和软骨终板三部分构成。髓核位于椎间盘中央，含水量较高，约75—80%，为凝胶状，基质成分主要是水、蛋白多糖、呈网状结构的Ⅱ型胶原纤维和辐射状排列的弹性蛋白，细胞成分主要是分散排列的软骨样细胞。其中，蛋白多糖由核心蛋白以及附于其上的硫酸软骨素和硫酸角质素组成，是主要的大分子结构，带有负电荷，在维持髓核正常的离子浓度、渗透压和含水量中起到了重要的作用。纤维环位于髓核四周，由同心圆排列的胶原纤维构成，并含有弹性蛋白，分为外、中、内三层。外层与椎体紧密连接，Ⅰ型胶原纤维含量较丰富，并含有成纤维细胞。内层深入髓核，主要成分是纤维软骨。软骨终板位于椎体上下端，主要由透明的纤维软骨构成，内含有很多微孔，是髓核物质代谢的重要通路。

正常情况下，椎间盘几乎没有血液供应，其营养供应和

物质代谢主要通过椎间盘外的血管。髓核内的细胞主要合成Ⅱ型胶原纤维，纤维环内的细胞可合成Ⅰ、Ⅱ型胶原纤维。椎间盘内的细胞能够合成蛋白酶、基质金属蛋白酶（MMPs）和蛋白聚糖酶，因此，基质成分一直处于动态变化过程中，其分子组成也是不断变化的。基质分子的合成、降解和聚集之间的平衡决定了基质成分的构成和椎间盘的功能。由于椎间盘无血管供应，无神经支配，损伤后很难修复，基质成分的完整性对于维持椎间盘的功能十分重要。

2. 腰椎间盘突出症的炎症免疫研究

腰椎间盘突出症的发病机制尚未完全阐明，突出髓核对神经的机械压迫引起患者麻木，而神经周围的炎症反应常引起疼痛。中性粒细胞和巨噬细胞的浸润引起炎症反应，而活性氧（ROS）、蛋白酶和促炎细胞因子则可以加强这一反应。另外，血管舒张素、磷脂酶A2和脂氧合酶的激活能够引起缓激肽、PGE2、5-羟色胺和P物质等的释放，使肌肉收缩、局部缺血水肿、酸中毒、神经脱髓鞘和痛觉感受器的持续刺激。引起疼痛的炎症反应可能是突出的髓核作为自身抗原引起自身免疫性反应，也可能是局部直接的化学刺激引起的炎症反应，或以上两种因素并存。另外，突出物能够影响局部动脉和静脉血流，引起动脉狭窄和静脉淤滞，导致病变区域缺血缺氧，使疼痛加重。

腰椎间盘突出症的患者体内常有氧化还原失衡，并有氧化应激反应，表现为总过氧化物(TH)、晚期氧化蛋白产物(AOPPs)和丙二醛（MDA）增多，超氧化物歧化酶（SOD）激活、谷胱甘肽（GSH）和过氧化氢酶（CAT）对抗氧化反应，但仍不能阻止ROS的过度生成[1]。患者常存在免疫学的异常，血清、脑脊液和椎间盘组织中的IgG和IgM均有升高[2-3]。很多关于椎间盘内炎症反应过程的研究结果表明，在突出的椎间盘组织中，前列腺素、磷脂酶A2、白三烯、血栓烷和NO的产生增加[4-5]，促炎细胞因子（TNF-α、IL-1α、IL-1β、INFγ、IL-6）的表达也增加。INFγ、IL-6、IL-4和IL-12的表达增多，提示Th1细胞的激活与椎间盘突出的病理过程相关联[6]。Th17的产物IL-17增加，并且IL-17可能与INFγ有协同作用[7]。IL-17是椎间盘突出的炎症病理改变以及退行性病理改变和多重病理改变的重要调节因子[8]。椎间盘细胞对IL-17、TNF-α和INFγ产生效应，使炎症介质的产生增加，包括：一氧化氮合酶（NOS）、PGE2、IL-6和细胞间粘附分子-1（ICAM-1）等。IL-17、TNF-α和INFγ作用于椎间盘细胞，并通过调节ICAM-1的表达，增加炎症介质、细胞因子和趋化因子的产生。ICAM-1是存在于内皮细胞和免疫细胞表面的糖蛋白，在细胞信号转导中发挥重要作用，能够引起促炎效应。突出的椎间盘也表达ICAM-1，提示突出椎间盘内的炎症介质能够借助ICAM-1引导免疫系统的效应细胞[9]。

3. 医用臭氧治疗腰椎间盘突出症的临床应用

在腰椎间盘突出症的微创治疗方法中，医用臭氧已经广泛应用了几十年，并取得了良好的疗效，其创伤小、并发症少、适用范围广、价格低廉等优点，使其成为治疗腰椎间盘突出症的一种常用方法。O_3的治疗方法包括盘内、椎旁以及椎间孔注射等。在臭氧治疗腰椎间盘突出症的有效性和安全性的Meta分析[10]中，纳入了13-94岁所有类型的腰椎间盘突出症患者8000多例，分析结果显示，治疗后患者的VAS平均降低3.9，功能障碍指数（ODI）平均降低27.5，改良MacNab疗效评定标准改善79.7%，并发症的发生率为0.064%，在疼痛缓解和功能改善方面的疗效与手术相当。在臭氧治疗椎间盘突出引起的下腰痛的另一项系统综述和随机对照试验的Meta分析[11]中，分别包含了8项观察研究和4个随机试验，结果：盘内注射的证据级别为Ⅱ-3，推荐级别为1C，而椎旁注射的证据级别为Ⅱ-1，推荐级别为1B，说明臭氧治疗对缓解椎间盘突出引起的下腰痛具有短期和长期疗效，并且并发症的发生率低。另外，对腰椎间盘突出症的患者使用臭氧与其他方法（射频热凝或类固醇、局麻药注射）联合的治疗方法比单一使用一种治疗方法在降低VAS评分、减少镇痛药物的使用、改善功能、缩短住院时间以及提高患者满意度方面具有更为明显的优势[12-13]。

二、臭氧对正常椎间盘和髓核细胞的作用

在采用盘内注射时，臭氧可对椎间盘组织和细胞发挥作用。医用臭氧对正常椎间盘组织和细胞可产生氧化作用，其作用效应主要依赖于臭氧的浓度和作用时间。臭氧对正常椎间盘作用的研究是进一步探讨其对病变椎间盘作用的基础。

1. 臭氧对椎间盘的作用

动物椎间盘组织与臭氧体外作用的实验显示，臭氧对髓核的即刻效应主要受臭氧浓度、接触面积和作用时间的影响，并且，三种因素之间存在交互作用[14]。浓度越高、接触面积越大、作用时间越长，髓核的质量减少越明显。

臭氧注射入动物椎间盘2个月后[15]，髓核内的细胞和基质成分损害，其功能发生变化，引起髓核内水份丧失，髓核体积明显缩小。大体标本观察到，髓核体积明显减小，由透明胶冻样变为白色乳酪样，弹性差，易碎裂。电镜下观察到，髓核细胞数量减少，有较多坏死细胞；存活细胞突起消失或短小，细胞内细胞器数目和糖原颗粒均明显减少；髓核基质内无正常髓核基质内的大泡样结构，正常呈网状排列的胶原纤维变为致密排列。用O_2-O_3混合气体注射治疗椎间盘突出的动物，通过CT观察到突出物的体积缩小，并且突出体积减小的程度与突出物钙化的程度成反比[16]。

将不同浓度的臭氧注入家兔椎间盘后，其病理改变是不同的[17]。注入10ug/ml浓度的臭氧后，1周时髓核无明显病理改变，2个月时有轻度病理改变，髓核轻度萎缩。注入30ug/ml、50ug/ml浓度的臭氧后，髓核的病理改变随时间的延长而加重，表现为中度病理改变。50ug/ml浓度的臭氧对髓核的作用比30ug/ml的稍强，50ug/ml的臭氧对纤维环也可产生轻微的作用。80ug/ml浓度的臭氧，在注射后1周时髓核就出现中度病理改变，1个月时达到重度改变，纤维环1个月时出现中度病理改变。

2. 臭氧对髓核细胞的作用

臭氧在对体外培养的家兔髓核细胞的作用中[18]，低浓度臭氧(小于30ug/ml)由于浓度过低，作用不完全，对髓核细胞无明显影响，只起到调节和增加氧供的作用。60ug/ml的

臭氧对髓核细胞的毒性会随时间延长而增加。臭氧浓度超过90ug/ml时，表现出明显的毒性，高浓度臭氧渗透入细胞膜组织、侵入细胞膜内作用于外膜脂蛋白和内部的脂多糖，使细胞发生通透性畸变，引起细胞快速溶解死亡。

三、臭氧治疗腰椎间盘突出症的作用机制

1.臭氧的主要作用机制

臭氧是一种快速而强效的氧化剂，在体内可发挥直接作用，立即与抗氧化剂、多不饱和脂肪酸、蛋白质和碳水化合物等反应，形成ROS和过氧化脂质（LOPs），若浓度高，还可与DNA和RNA反应。根据芬顿（Fenton）反应，生成羟自由基（OH.），OH.在37℃时的半衰期为1×10^{-9}s，是最活跃的自由基，能够攻击和破坏其所能接触到的生物分子。并且臭氧很容易在髓核的水中溶解，与蛋白多糖和Ⅱ、Ⅲ型胶原纤维反应，破坏髓核中的蛋白多糖链，使其储水能力减弱，OH.的水解产物和自由水快速重吸收，使髓核逐渐脱水，突出物的体积减小。H_2O_2是最重要的ROS，根据细胞类型激活不同的通路，产生多种生物效应[19]，并能够通过抑制无髓鞘C纤维激活镇痛系统，激活痛觉感受器提高痛阈，通过下行镇痛系统产生镇痛效应，刺激脑啡肽的释放[20]。臭氧治疗还可以增加局部氧供，通过促进乳酸氧化、中和酸性物质、增强ATP的合成、增加Ca^{2+}的重摄取和水肿的吸收使肌肉松弛、血管舒张和细胞代谢恢复[20]。

Vafa Rahimi-Movaghar[24]等将臭氧治疗作用机制概括为以下几点：①作用于炎症级联反应，减少炎症介质，减轻疼痛；②增加局部氧供，通过直接或间接的作用机制减轻疼痛；③破坏髓核中的蛋白多糖链，减小突出物的体积；④激活纤维化活动，引起胶原沉积从而启动修复过程[23-25]。当然并不是以上提到的所有作用机制都包含在盘内、椎旁以及椎间孔注射方法中。盘内注射可能包括了以上所有的作用机制；椎旁注射可能只涉及抗炎效应；椎间孔注射不包含第三项作用机制[24]。由此看来，最佳治疗方法是采用盘内注射，而不是椎间孔、椎旁或其他方法。盘内注射的有效率为80%，而其他方法的有效率为73%的临床证据与以上观点相符[25]。而与类固醇相比，臭氧能够更有效的缓解腰椎间盘突出症病人的疼痛不仅仅在于其抗炎作用机制，还在于其对蛋白多糖的作用[26]。

2.臭氧通过调节氧化应激发挥作用

对腰椎间盘突出症的患者进行臭氧椎旁注射后，患者血清中的TH、AOPPs和MDA的水平降低，氧化还原平衡得到调节，氧化损伤终止，患者的疼痛减轻，预后得到有效改善[1]。

氧化应激作为各种细胞内通路的第二信使，可以使细胞快速通过核转录因子诱导生物反应来对抗氧化应激，从而维持平衡稳态、适应应激状态。LOPs可通过循环系统分布至不同的组织，并作为远程信号分子，把氧化应激的信号传递给各组织和器官[21-22]，使NO的产生增加,增加抗氧化酶的合成，包括：SOD、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）、谷胱甘肽S-转移酶（GSTr）、CAT、亚铁血红素氧合酶1（HO-1）、醌NADH脱氢酶（NQO-1）、药物代谢Ⅱ相酶、热休克蛋白（HSP）等[19-20]。有些氧化应激能够激活核转录因子NFκB，产生COX-2、PGE2和细胞因子，引起炎症反应和组织损伤。温和的氧化应激能够激活红系衍生的核因子2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2），诱导抗氧化反应原件（ARE）的转录，引起大量抗氧化酶的产生[27-28]。自由抗氧化剂和抗氧化酶不仅能够保护细胞免受氧化和炎症的伤害，还可以转变慢性氧化反应。温和的氧化应激也可由活化T细胞核因子(NFAT)和活化蛋白1（AP-1）来诱导[29]。另外，臭氧的治疗效应可能是通过另一种核转录因子缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)来实现的。因此，Sagai M[25]等认为臭氧治疗的作用机制可能通过温和的氧化应激激活Nrf2、NFAT、AP-1或HIF-1α，激活抗氧化保护系统，从而抑制NFκB和炎症反应。臭氧的治疗作用可能部分是通过与一些生物成分作用而产生对氧化应激的控制和调节实现的，并且，臭氧的有效性和毒性的界限可能依赖于氧化应激的强度，其毒性可能完全依赖于臭氧的剂量[25]。另外，作用机制越复杂，量效关系就越复杂，O_3的量效关系曲线为U形，为调节氧化应激的作用奠定了基础[30]。

3.臭氧通过调节免疫反应发挥作用

臭氧可直接影响炎症介质的产生，通过影响花生四烯酸降解为前列腺素而作用于炎症级联反应，引起炎症介质减少。另外，LOPs有抑制炎症反应的作用，通过抑制或灭活蛋白酶，使免疫抑制细胞因子(TGFβ或IL-10)的释放增加，并通过抑制环氧化酶-2（COX-2），阻断前列腺素E2（PGE2）的合成[23]。

Grahgeata,M.[19]等认为在椎间盘、神经根和体内，臭氧调节氧化应激的作用并非其主要作用机制，臭氧对免疫系统的调节作用才是其发挥治疗作用的原因，其免疫调节作用可能是通过调节Th17细胞及其产物IL-17实现的。Th17细胞的主要作用是介导炎症反应，其产物IL-17的促炎效应依赖于诱发诱导型一氧化氮合酶（iNOS）的能力，而iNOS对于NO的形成较为重要。低浓度的NO能够调节细胞内的信号，从而影响免疫细胞、组织和器官的功能；而NO的过表达则会引起组织的炎症损害。另外，臭氧在治疗浓度不会直接引起髓核脱水和体积减小，突出物体积的减小是臭氧通过调节免疫系统而使突出的髓核部分被免疫细胞吞噬，从而恢复纤维环的完整性，终止炎症反应和根性疼痛[19]。而IL-17能够刺激ICAM-1的表达并引导免疫细胞发挥效应，臭氧通过IL-17发挥调节促炎反应和抗炎反应的平衡。椎间盘无血管供应，其重塑和修复能力很差，临床上，病人常有持续几年的疼痛，并最终发展成为需要进行治疗的髓核突出，经过多种炎症反应、瘢痕形成、慢性纤维化和钙沉积发展为椎管狭窄，因此认为椎间盘疾病不是自限性的。另外，突出的髓核是通过免疫系统被重吸收的，然而，机体自身只能完成一部分这种重吸收作用，并且需要一段很长的时间，臭氧能够帮助免疫系统缩短修复时间，并改善预后。

四、展望

目前，臭氧治疗虽然已经取得了较好的临床疗效，其

临床应用仍然存在争议，其广泛的认可和应用的普及以及其治疗的有效性和毒性间界限把握，尚需要更多的临床和实验证据来加以支持。臭氧治疗椎间盘突出症的作用是多重而复杂的，其作用机制的几种假说并未完全得到有效的证实，调节氧化应激以及免疫反应的具体途径仍需要进一步的研究。

参考文献

[1] Olga Sonia Leo´n Ferna´ndez, Pantoja M, Marı´a Teresa Dı´az Soto, et al. Ozone oxidative post-conditioning reduces oxidative protein damage in patients with disc hernia. Neurological Research, 2012, 34(1):59-67.

[2] Spiliopoulou I, Korovessis P, Konstantinou D, et al. IgG and IgM concentration in the prolapsed human intervertebral disc and sciatica etiology. Spine, 1994, 19(12):1320-1323.

[3] Satoh K, Konno S, Nishiyama K, et al. Presence and distribution of antigen-antibody complexes in the herniated nucleus pulposus.[J]. Spine, 1999, 24(19):1980-1984.

[4] O' Donnell JL, O' Donnell AL. Prostaglandin E2 content inherniated lumbar disc disease. Spine. 1996; 21: 1653-5.24.

[5] Kang JD, Stefanovic-Racic M, Mc Intyre LA, et al. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation: contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E2, and matrix metalloproteinases. Spine. 1997; 22(10): 1065-1073.

[6] Shamji M , Setton L A, Jarvis W. Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues. Arthritis Rheum, 2010, 62(7):1974-1982.

[7] Miljkovic D, Trajkovic V. Inducible nitric oxide synthase activation by interleukin-17. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2004, 15:21-32.

[8] Gabr M A, Jing L, Helbling A R. Interleukin-17 synergizes with IFN γ or TNF α to promote inflammatory mediator release and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in human intervertebral disc cells. J Orthop Res, 2011, 29(1):1-7.

[9] Doita M, Kanatani T, Harada T. Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine.[J]. Spine. 1996; 21(2): 235-241.

[10] Steppan J, Meaders T, Muto M, et al. A Meta analysis of the effectiveness and safety of ozone treatments for herniated lumbar discs. J Vasc Interv Radiol, 2010, 21:534-548.

[11] Magalhaes FN, Dotta L, Sasse A, etal. Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pain Physician, 2012, 15:E115-E129.

[12] 伍建平, 赵序利, 谢珺田, 宋文阁, 傅志俭. 靶点射频热凝联合臭氧注射治疗腰椎间盘突出症的临床观察.中国疼痛医学杂志, 2010, 16(4): 204-207.

[13] Andreula C F, Simonetti L, Santis F D, e tal. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation[J]. Am J Neuroradiol, 2003, 24:996-1000.

[14] 周春旺, 刘金锋, 邓超, 等. 臭氧对椎间盘髓核组织即刻效应相关因素的探讨. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(5): 270-273.

[15] 俞志坚, 何晓峰, 陈勇, 等. 臭氧对髓核超微结构的影响.介入放射学杂志, 2001, 10(3): 161-163.

[16] Han H, Kim J, Jang H, et al. Fluoroscopic-guided intradiscal oxygen-ozone injection therapy for thoracolumbar intervertebral disc herniations in dogs. in vivo, 2007, 21:609-614.

[17] 尹常宝, 樊碧发. 不同浓度臭氧对兔椎间盘影响的实验研究. 中国疼痛医学杂志, 2007, 13(4): 217-219.

[18] 马文庭, 郑宝森, 史可梅, 等. 不同浓度臭氧对家兔髓核细胞作用的实验研究.中国疼痛医学杂志, 2010, 16(5): 293-295.

[19] Grangeata, M. De Los Ángeles Erario. Inflammatory mechanisms involved in the lumbar disc herniation with hydrated nucleus pulposus (acute herniated disc): A different viewpoint. International Journal of Ozone Therapy, 2012, 11:9-14.

[20] Bocci V, Bianchi L, Larini A. The ozone enigma in medicine: The biochemical relationship between ozone and body fluids may account for its biological, therapeutic and toxic effects. Riv Ital Ossigeno- Ozonoterapia 2003, 2:113-120.

[21] Noguchi N. Role of oxidative stress in adaptive responses in special reference to atherogenesis. J Clin Biochem Nutr, 2008, 43(3): 131-138.

[22] Gutierrez J, Ballinger SW, Darley-Usmar VM, Landar A. et al. Free radicals, mitochondria, and oxidized lipids: the emerging role in signal transduction in vascular cells. Circ Res, 2006, 99(9): 924-932.

[23] Borrelli E. Mechanism of action of oxygen ozone therapy in the treatment of disc herniation and low back pain. Acta Neurochirurgica Supplementum, 2011, 108:123-125.

[24] Rahimi Movaghar V, Ave I K, Eslami V. The major efficient mechanisms of ozone therapy are obtained in intradiscal procedures. Pain Physician, 2012, 15: E1007-E1008.

[25] Sagai M, Bocci V. Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? Medical Gas Research, 2011, 1:29.

[26] Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, et al. Intraforaminal O (2)-O (3) versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: Randomized controlled study. Am J Neuroradiol, 2005, 26(5): 996-1000.

[27] Li W, Khor TO, Xu C, Shen G, Jeong WS, Yu S, Kong AN. Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates NF kappa B-inflammatory response and elicits apotosis. Biochem Pharmacol 2008, 76(11):1485-1489.

[28] Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Vina J. Moderate exercise is an antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by traning. Free Radic Biol Med 2008, 44:126-131.

[29] Maziere C, Morliere P, Louandre C, Conte MA, Gomilla C, Santus R, Antonicelli F, Hornebeck W, Mazi è re JC. Low UVA doses activate the transcription factor NFAT in human fibroblasts by a calcium-calcinurin pathway. Free Radic Biol Med 2005, 39: 1629-1637.

[30] Mart í nez-S á nchez G, P é rez-Davison G, Re L, etal. Ozone as U-shaped dose responses molecules (hormetins). Dose Response, 2010, 9(1):32-49.