

文章编号: 1009-4822(2012)01-0073-05

## $\alpha$ 糜蛋白酶治疗胸膜腔感染所致胸膜肥厚的研究

程宇峰<sup>1,2</sup>, 汪建中<sup>3</sup>

(1. 北华大学基础医学院, 吉林 吉林 132013; 2. 吉林油田总医院, 吉林 松原 130000;  
3. 北华大学附属医院, 吉林 吉林 132011)

**摘要:** 目的 观察 $\alpha$ 糜蛋白酶局部用药对胸膜腔感染所致胸膜肥厚的治疗效果. 方法 选择40例胸膜肥厚患者, 随机分为治疗组和对照组(各20例), 两组均行胸腔微管引流术. 治疗组给予 $\alpha$ 糜蛋白酶4000U加入生理盐水20mL注入胸膜腔, 对照组仅予微管引流治疗. 测量并记录治疗前及治疗后胸膜厚度、残腔大小及带管时间. 结果 治疗组应用 $\alpha$ 糜蛋白酶胸膜腔内注射后胸膜厚度显著减低, 与对照组相比差异有统计学意义( $t=3.071$ ,  $P<0.01$ ); 治疗组治疗后胸膜残腔大小与对照组相比差异有统计学意义( $t=-8.82$ ,  $P<0.05$ ); 治疗组平均带管时间为 $(7.25 \pm 2.53)$  d, 比对照组 $(5.90 \pm 2.07)$  d延长, 两组对比差异有统计学意义( $t=2.339$ ,  $P<0.05$ ). 结论 经胸腔微管引流注入 $\alpha$ 糜蛋白酶治疗胸膜腔感染所致胸膜肥厚疗效显著, 方法简便, 安全高效, 费用低廉, 值得临床推广.

**关键词:** 胸膜肥厚; 糜蛋白酶; 胸膜腔感染; 结核性胸膜炎; 脓胸

中图分类号: R655.2

文献标志码: A

## On the Curative Effect of $\alpha$ -Chymotrypsin on the Residual Pleural Thickening Caused by Pleural Cavity Infection

CHENG Yu-feng<sup>1,2</sup>, WANG Jian-zhong<sup>3</sup>

(1. Basic Medical College of Beihua University, Jilin 132013, China; 2. Jilin Oilfield Hospital, Songyuan 130000, China;  
3. Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin 132011, China)

**Abstract: Objective** To observe the local curative effect of  $\alpha$ -chymotrypsin on the residual pleural thickening (RPT) caused by pleural cavity infection. **Method** Forty cases of RPT patients were randomly divided into treatment group and control group (20 cases in each group). Microtubule drainage in the pleural cavity was performed in two groups. The patient in the treatment group were given 4000 U  $\alpha$ -chymotrypsin dissolved in 20mL sodium chloride and the patients in the control group were only treated with the microtubule drainage. The thickness of pleura, the size of residual cavity and the time with the tube were measured and recorded before and after the treatment. **Results** The pleural thickness of the patients in the treatment group after the injection of  $\alpha$ -chymotrypsin was significantly reduced compared with that in the control group ( $t=3.071$ ,  $P<0.01$ ); the size of residual cavity in the treatment group after the treatment was significantly different from that in the control group ( $t=-8.82$ ,  $P<0.05$ ). The mean time with the catheterization in the treatment group was  $7.25 \pm 2.53$  days and that in the control group was  $5.90 \pm 2.07$  days, which showed that the difference in the mean time between two groups was significantly different ( $t=2.339$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** The curative effect of  $\alpha$ -chymotrypsin on the pleural

收稿日期: 2011-11-15

基金项目: 吉林省教育厅科学技术研究项目(2011-114).

作者简介: 程宇峰(1975-), 男, 主治医师, 主要从事胸外科临床研究.

thickening caused by pleural cavity infection is significant, the method is simple, safe and efficient and low-cost. The method is worthy to be popularized in clinic.

**Key words:** residual pleural thickening; chymotrypsin; pleural cavity infection; tuberculous pleurisy; empyema

胸膜肥厚(residual pleural thickening, RPT)是胸膜腔炎症所致的常见并发症,严重的胸膜肥厚可影响肺组织膨胀,使肺功能下降,出现胸膜纤维化、胸廓塌陷变形。临床上早期进行系统治疗能在一定程度上减轻或预防胸膜粘连、肥厚,穿刺、引流冲洗等能防止纤维蛋白进一步沉积,但对于已经形成胸膜肥厚的病例治疗效果不明显。胸膜剥脱手术是最有效、最直接办法,但费用高,创伤大,且术后恢复较慢,易形成粘连。所以应选择行之有效的治疗措施,以解除患者呼吸受限症状,提高其生活质量,尽可能免除手术之苦。在此,通过40例随机对照观察局部糜蛋白酶注入治疗胸膜腔感染性疾病所致胸膜肥厚,并对比治疗前后胸膜厚度改变,进而探讨 $\alpha$ 糜蛋白酶应用于胸膜肥厚治疗效果和意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

吉林油田总医院胸外科2009—2011年收治的40例胸膜肥厚患者,男性28例,女性12例,年龄17~80岁,平均45岁。其中,结核性包裹性胸膜炎32例,细菌性脓胸8例。发病时间7d~2个月,平均18d。胸部CT、胸腔彩超显示胸膜肥厚。随机将患者分为对照组(20例)和药物治疗组(20例)。全部病例凝血项目及肝肾功能正常,无重要脏器器质性疾病。

### 1.2 诊断标准

结核性胸膜炎符合《临床诊疗指南-结核病分册》诊断标准。细菌性脓胸经胸穿或引流出脓性液体后即明确诊断,并通过细菌培养进一步得到证实。

### 1.3 设备及材料

CT扫描设备为GE Lightspeed 16层MSCT;彩超设备为GE LOGIQ9;广东省佛山市医疗器械有限公司生产的舒贝康中心静脉导管;注射用糜蛋白酶为海南锦瑞制药股份有限公司生产,国药准字H31022112。

### 1.4 方 法

两组患者根据病史、辅助检查,给予常规抗结核或抗感染治疗,所有患者均给予胸腔置微管治疗。治疗组给予生理盐水20 mL +  $\alpha$ 糜蛋白酶4 000 U溶解,经胸腔置微管直接注入胸膜腔后留置60 min后开放,1次/d或2次/d,1~7d/例。注药后嘱患者改变体位,使药物分布均匀,可予以反复注射器冲洗,从而防止纤维条索堵塞,并增加纤溶效果。

对照组仅予胸腔微管引流治疗,扫描用设备为GE Lightspeed 16层MSCT,常规扫描后选择胸膜肥厚最明显处行高分辨率薄层扫描,局部放大观察测量胸膜厚度,彩超设备为GE LOGIQ9。两组治疗前、后分别行胸部CT、彩超测量,并记录胸膜厚度,测量并记录治疗前、中、后胸膜残腔大小及带管时间。计算胸膜残腔容积大小参照文献[1]的方法,即应用手绘法测量儿童脾脏的方法测量包裹肥厚的胸膜残腔,手工描绘增厚胸膜及残腔的区域范围,由软件计算出横截面积乘以层高,最后各层面求和得出容量(即残腔大小)。胸腔微管 $\leq 15$  mL/d即可拔管,复查截至治疗后2周,并记录带管时间。

### 1.5 统计学处理

两组分别计算胸膜厚度(mm)、残腔大小(mL)及带管时间(d)的算术平均数( $\bar{x}$ )和标准差( $s$ ),结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用配对样本 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义,全部数据应用SPSS19.0软件包进行统计学处理。

## 2 结 果

### 2.1 胸膜腔内注射 $\alpha$ 糜蛋白酶组与引流组治疗前后胸膜厚度的变化

治疗组应用 $\alpha$ 糜蛋白酶胸膜腔内注射后胸膜厚度显著减低,与对照组相比差异有统计学意义( $t = 3.071, P < 0.01$ );与治疗组药物治疗前相比有统计学意义( $t = 4.180, P < 0.01$ )。而对照组治疗前后胸膜厚度相比差异没有统计学意义( $t = 1.678, P > 0.05$ ),见表1。

表1 注射 $\alpha$ 糜蛋白酶组与引流组治疗前后胸膜厚度的变化  
Tab.1 Pleural thickness change of pleural cavity injection chymotrypsin group and drainage group before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	d(胸膜厚度)/mm	
		治疗前	治疗后
治疗组(糜蛋白酶)	20	5.67 $\pm$ 2.98	3.20 $\pm$ 1.81*
对照组(单引流组)	20	5.51 $\pm$ 3.12	4.54 $\pm$ 2.92

\*:与对照组比较 $P < 0.01$ ;\*:与注药前比较 $P < 0.01$ 。

### 2.2 治疗前、中、后残腔大小的比较

治疗组治疗后残腔大小与对照组相比差异有统计学意义( $t = -8.82, P < 0.05$ ),见表2。

### 2.3 两组带管时间的比较

治疗组平均带管时间为(7.25  $\pm$  2.53) d,比对照组(5.90  $\pm$  2.07) d略有延长,两组对比差异有统

统计学意义( $t=2.339, P<0.05$ ) ,见表 3.

表 2 治疗组与对照组分别在治疗前、中、后残腔大小的比较  
Tab.2 The comparison of the cavity size between treatment group and control group respectively before ,during and after the treatment

组别	残腔大小		
	治疗前/mL	治疗中第 3 天/mL	治疗后第 7 天/mL
治疗组	361.50 ± 225.83	32.50 ± 5.48*	12.85 ± 5.77**
对照组	364.50 ± 223.38	30.80 ± 7.12	28.45 ± 7.05

\* : 与治疗组比较  $P<0.01$ ; \* : 与对照组比较  $P>0.05$ ;

\*\* : 与前注药比较  $P<0.01$ .

表 3 治疗组与对照组两组带管时间的比较

Tab.3 Comparison between tube time between treatment group and control group

组别	n	注药次数	t(带管时间) /d
治疗组	20	5.55 ± 1.57	7.25 ± 2.53
对照组	20	—	5.90 ± 2.07

注: 与对照组比较  $P<0.01$ .

### 2.4 用药后反应

所有病例未发生过敏反应(入组病例均无常见食物及药物过敏史) ,无皮肤黏膜及引流管周出血及凝血障碍表现 ,无注药后出现发热病例(入院

治疗前发热病例除外) . 治疗后有 7 例(35%) 患者胸部紧束感明显减轻 ,3 例有呼吸时胸部疼痛感(轻度) 未经药物治疗即自行缓解.

### 2.5 典型病例

患者 男 29 岁 ,以结核性包裹性胸膜炎收入院 ,入院 CT 检查显示胸膜明显肥厚包裹 . 见图 1 ~ 4.

行彩超定位下胸膜腔内置微管引流 ,同时胸膜腔内注射 α 糜蛋白酶治疗 ,共 7 d . 测量后记录治疗前后胸膜厚度 . 图 5 所示 : 治疗组治疗前后胸膜厚度变化差异有统计学意义 ,对照组治疗前后胸膜厚度差异较小 ,无统计学意义 .

## 3 讨 论

本研究通过胸腔微管引流注入 α 糜蛋白酶治疗胸膜腔感染所致胸膜肥厚 ,并观察记录胸膜厚度、胸膜残腔大小变化及带管时间长短 . 结果显示 : 治疗后胸膜肥厚明显减少 ,胸膜残腔明显缩小 ,带管时间延长 ,表明 α 糜蛋白酶局部注射能够对胸膜腔感染所致胸膜肥厚起到有效治疗作用 . 见图 6 ~ 7.



图 1 入院时胸部 CT  
Fig.1 CT scan of thorax on admission

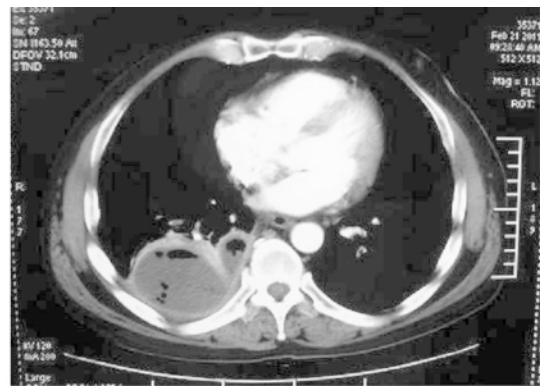


图 2 入院后 CT 增强  
Fig.2 Enhanced scanning of chest after admission

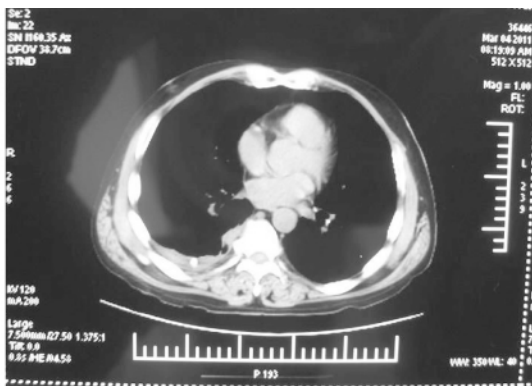


图 3 置管并药物治疗后胸部 CT(1)  
Fig.3 CT scan of thorax after treatment(1)

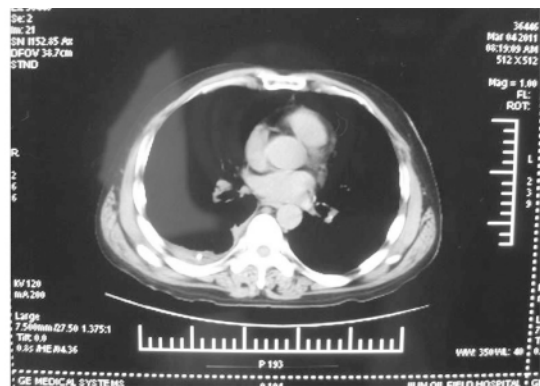


图 4 置管并药物治疗后胸部 CT(2)  
Fig.4 CT scan of thorax after treatment(2)

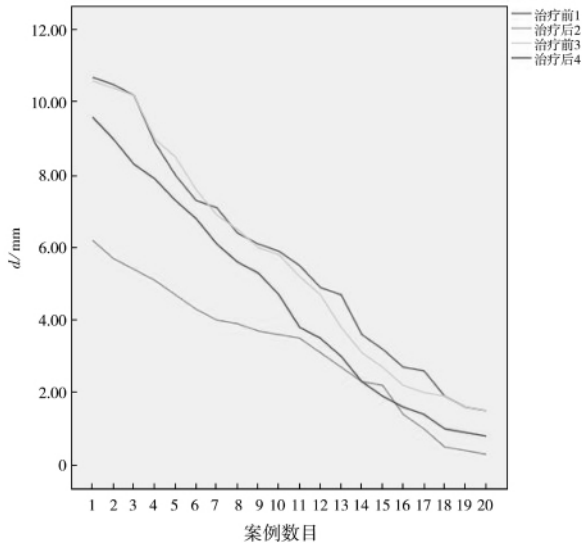


图 5 治疗组(治疗前 1、治疗后 2)与对照组(治疗前 3、治疗后 4)治疗前后胸膜厚度变化趋势

Fig. 5 The trend of pleural thickness in the treatment group ( before treatment 1 ,after treatment 2) and control group ( before treatment 3 , after treatment 4) before and after treatment



图 6 治疗过程中彩超所见

Fig. 6 Color doppler ultrasound imaging during the process of treatment

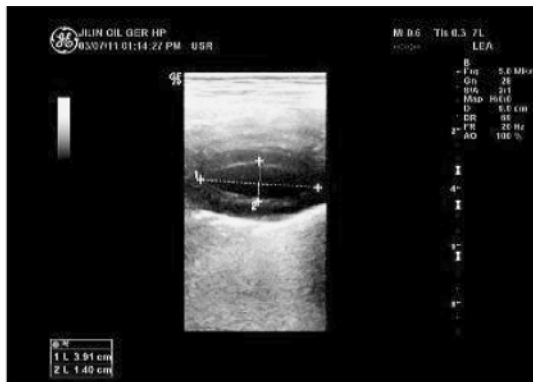


图 7 治疗后彩超下见胸膜及残腔表现

Fig. 7 High frequency color Doppler ultrasound imaging of the pleura and the pleural cavity after treatment

本研究采用胸膜腔置入微管(中心静脉管)引流结核性胸腔积液,比常规胸穿方式更为便捷、高

效,且耐受性良好. 窦媛媛等<sup>[2]</sup>观察 60 例结核性胸腔积液置留中心静脉导管引流与单纯多次间断胸腔穿刺抽液治疗比较,结果表明:留置中心静脉导管引流并发症少,胸膜肥厚、粘连发生率低,胸水消失时间和平均住院天数缩短,明显优于胸穿组. 以往脓胸都采用胸腔闭式引流治疗,目的是为及早引出脓液,保持引流通畅,防止黏稠脓汁堵塞引流管. 我们通过临床观察发现:脓胸早期行微管引流,尽早引出积存的黏稠脓汁,定期用生理盐水冲洗微管,并给予纤溶药物( UK、糜蛋白酶等)注入,同样取得满意效果. 王琼等<sup>[3]</sup>用中心静脉导管胸腔冲洗并注入尿激酶治疗急性脓胸取得较理想效果,患者创伤更小,无明显不适感.

胸腔微管注入药物的治疗不仅简便、安全,我们通过临床观察还发现:此方法直接经胸膜腔内注药能够使局部药物保持较高浓度,从而保证了纤溶效果. 另外,还有利于动态观察引流量及引流液颜色、性状的变化. 用药之后打开夹闭即可见引流液内絮状物增加(微管间断冲洗防止纤维素条堵塞),胸膜的弹性得到改善,即见胸引管液面波动加大,可作为观察药物作用效果的参考指标. 同时治疗过程中除胸膜腔内注药后保留 1 h 夹闭外,胸腔微管始终通畅引流. 畅通性引流可保证胸腔内积液及时排出,防止纤维素及蛋白质沉积于胸膜表面. 谭雪松<sup>[4]</sup>对比畅通性和间歇性排液治疗结核性胸膜炎病例,结论亦与本文观点一致.

$\alpha$  糜蛋白酶是由胰腺产生的一种蛋白水解酶,能够切断芳香族氨基酸的肽键,激活纤维蛋白溶酶,从而起到分解沉积的纤维蛋白、抑制炎症、清除脓性分泌物和坏死组织作用. 近年来研究发现:胸膜发生炎症时,胸液凝血活性升高和纤溶功能受抑制是胸膜腔纤维蛋白沉积的决定因素<sup>[5]</sup>. 人胸膜间皮细胞( HPMC) 在胸膜沉积纤维化过程中起着重要的作用,与血管内皮生长因子( VEGF)、纤溶酶原激活剂抑制因子-1( PAI-1)、转化生长因子- $\beta$ 1( TGF- $\beta$ 1) 等多种细胞因子共同参与发挥作用.  $\alpha$  糜蛋白酶可使沉积于胸膜表面纤维素及蛋白被分解,改善毛细血管、淋巴管通透性,使 HPMC 下淋巴管微孔开放,胸膜腔内渗出液经淋巴管被吸收后,HPMC 的合成与释放 PAI-1 可使组织持续处于低纤溶水平,有助于纤维蛋白沉积和纤维蛋白网架的构成,使成纤维细胞在其上聚集、增殖和释放间质胶原,加速纤维化进程<sup>[6]</sup>,这些都为临床纤溶治疗提供了理论依据.  $\alpha$  糜蛋白酶注入胸膜腔后使纤溶作用得以加强,凝血-纤溶失衡得以纠正. 本组研究观察胸腔内用药 1 次即可见引出液内纤维样物增多,静置后沉淀明显增加. 黄炎明等<sup>[7]</sup>发现胸膜

腔内应用纤溶药物后胸液中纤维蛋白原及 D-二聚体均显著增高,证明纤溶酶被激活,并且胸腔内纤维蛋白降解加速<sup>[7]</sup>. 国外研究指出: TGF- $\beta$  通过其在成纤维细胞分化、细胞外基质形成<sup>[8-9]</sup> 和上皮-间皮细胞转分化(EMT)<sup>[10]</sup> 过程中的作用说明其是一种与纤维化发病机制有关的重要多功能细胞因子<sup>[8-9]</sup>. 国内学者检测结核性胸膜腔积液中的 TGF- $\beta$ 1 水平明显升高<sup>[11]</sup>. 胸膜腔内注入抗结核药物治疗后胸液中的 TGF- $\beta$ 1 水平略有下降<sup>[12]</sup>. 邵景韞等<sup>[13]</sup> 用大鼠成纤维细胞实验证实: UK 能抑制 TGF- $\beta$ 1 分泌,说明 TGF- $\beta$ 1 与胸膜纤维蛋白沉积相关,并纤溶治疗能使其水平明显降低.  $\alpha$  糜蛋白酶在胸膜腔内抑制炎症反应,减轻周围炎性细胞浸润,可能与抑制 TGF- $\beta$ 1 及 PAI-1 分泌、加强纤溶作用有关.

$\alpha$  糜蛋白酶是临床最常用的雾化吸入药物,取材方便,费用低. 尿激酶应用有影响全身纤溶系统可能,少数患者有出血及注射部位针孔出血可能. 大多数患者在应用 UK 前对患者进行红细胞压积、血小板记数、凝血项目测定.  $\alpha$  糜蛋白酶与尿激酶等相比对机体及凝血无明显影响,且  $\alpha$  糜蛋白酶遇血则迅速失活,不会引发或加重局部渗血、出血.

$\alpha$  糜蛋白酶为人工提取的动物异体蛋白质,有诱发药物过敏反应可能,近年偶见雾化、肌注  $\alpha$  糜蛋白酶致过敏性休克报道<sup>[14-15]</sup>. 我们临床研究治疗时选择皆为既往无常见的药物及食物过敏史者,所有病例无过敏反应出现,如患者有过敏史或肌注用药需行皮试后用药以保证安全. 尿激酶为健康人尿液中提取出的物质,临床应用罕有过敏反应. 对于就诊晚、病程长胸膜肥厚甚至钙化者无效,需手术治疗. 两层胸膜肥厚粘连无明显残腔病因无法选择合适注药部位故不适用,发病越早,治疗效果越好.

目前应用局部用药治疗结核性胸腔积液、脓胸最多见的是尿激酶,其次为肝素. 尿激酶经胸腔微管或胸穿给药治疗结核性胸腔积液累计病例数目众多,效果显著,好转率、治愈率及胸膜厚度减小优于对照组. 此外临床还有联合其他药物治疗及形成包裹积液及脓胸病例报道. 这些研究主要关注与积液量减少、消失及治疗时间的观察治疗. 本研究直接着眼于对患者预后关系最为密切的胸膜肥厚程度变化. 胸膜肥厚不能解决或改善,必将影响患者日后工作、生活质量及呼吸功能. 此研究可在胸腔积液治疗过程中消除或减少胸膜肥厚,阻止进一步纤维化甚至钙化发生,尽力使早期纤溶治疗有效的患者免受外科手术之苦,为临床医生治疗结核性胸腔积液及脓胸等疾病提供了另一种更为有效、经济且安全的选择.

本次研究选择病例为病程 2 个月内的患者,对于病程更长的患者是否有效,最佳治疗时间是何时,还未能深入研究. 同时对于局部用药最佳剂量、浓度及药物剂量、浓度与疗效之间的关系尚无临床试验数据,并且缺乏治疗前、后相关细胞因子指标数据. 目前尚无胸膜肥厚统一标准,缺少公认的检查手段和测量标准,不利于多个研究的整合及数据分析评价. 对于胸膜肥厚程度、分期只能依据患者病史长短及影像学资料评估,不能完全真实地反映胸膜肥厚病变程度(韧性程度),不利于临床有针对性地制订治疗方案. 此外,UK、 $\alpha$  糜蛋白酶及肝素等纤溶药物之间对比效果研究还较少见于报道,这些都需要下一步进行大量的工作研究.

#### 参考文献:

- [1] Schlesinger A E, Edgar K A, Boxer L A. Volume of the Spleen in Children as Measured on CT Scan: Normal Standards as a Function of Body Weight [J]. *Am J Roentgenol*, 1993, 160: 1107-1109.
- [2] 窦媛媛, 张玲. 留置中心静脉导管引流与单纯多次间断胸腔穿刺抽液治疗结核性胸腔积液 60 例临床对比分析 [J]. *地方病通报*, 2008, 23(6): 81-82.
- [3] 王琼, 何朝文. 中心静脉导管胸腔冲洗并注入尿激酶治疗急性脓胸疗效观察 [J]. *临床肺科杂志*, 2009, 14(5): 667-668.
- [4] 谭雪松. 畅通性与间歇性胸腔排液治疗结核性胸膜炎的临床分析 [J]. *吉林医学*, 2007, 28(15): 1680-1681.
- [5] 王玉梅, 孙耕耘, 林照亮, 等. 凝血纤溶系统与胸膜纤维化 [J]. *国际呼吸杂志*, 2007, 27(22): 1751-1754.
- [6] 闵锐. 纤溶酶原激活物抑制剂-1 与胸膜纤维化 [J]. *国外医学: 呼吸系统分册*, 2000, 30(1): 40-41.
- [7] 黄炎明, 谢灿茂, 左万里. 胸腔内注入肝素或尿激酶治疗结核性胸膜炎的临床对比研究 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2009, 8(3): 247-250.
- [8] Blobe G C, W P Schiemann, H F Lodish. Role of Transforming Growth Factor in Human Disease [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1350-1358.
- [9] Yao H W, Q M Xie, J Q Chen *et al*. TGF- $\beta$ 1 Induces Alveolar Epithelial to Mesenchymal transition in Vitro [J]. *Life Sci*, 2004, 76: 29-37.
- [10] Willis B C, R M duBois, Z Borok. Epithelial Origin of Myoblasts during Fibrosis in the Lung [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3: 377-382.
- [11] 董玉, 戚好文, 邵景韞, 等. 3 种细胞因子与胸膜纤维化的相关性研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(1): 46-47.
- [12] 张婧, 梁永杰. 结核性胸膜炎治疗前后白介素-10 及转化生长因子的变化 [J]. *中国防痨杂志*, 2009, 31(9): 542-543.
- [13] 邵景韞, 刘安, 戚好文. 尿激酶对大鼠胸膜成纤维细胞分泌 TGF- $\beta$ 1、VEGF、PAI-1 的影响 [J]. *中国防痨杂志*, 2009, 31(3): 160-163.
- [14] 姜卫生. 肌注糜蛋白酶致迟发过敏反应一例 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2008, 14(1): 57.
- [15] 刘玉江. 雾化吸入注射用糜蛋白酶过敏反应 6 例 [J]. *西南军医*, 2007, 9(6): 16.

【责任编辑: 陈丽华】