

中图分类号: R969.4; R978.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)05-0108-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.05.025



尿激酶胸腔注射联合四联抗结核疗法治疗结核性胸膜炎临床研究*

刘长力¹, 闫晓云², 张霄晴¹, 高叶¹, 曹亚伟¹

(1. 河北省衡水市第三人民医院, 河北 衡水 053000; 2. 河北省衡水市第四人民医院, 河北 衡水 053000)

摘要:目的 探讨尿激酶胸腔注射联合四联抗结核疗法治疗结核性胸膜炎的临床疗效。方法 选取河北省衡水市第三人民医院2019年1月至2021年9月收治的结核性胸膜炎患者82例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各41例。两组患者均予四联抗结核疗法,观察组患者加用尿激酶胸腔注射液。结果 观察组治疗总有效率为95.12%,明显高于对照组的80.49%($P < 0.05$)。与对照组比较,观察组患者治疗4周和8周时的胸膜厚度均明显更薄($P < 0.05$);观察组患者胸腔积液的引流时间明显更短($P < 0.05$),引流总量明显更多($P < 0.05$);观察组患者治疗后的用力肺活量(FVC)和第1秒用力呼气容积(FEV₁)均明显更高($P < 0.05$);观察组患者治疗后的炎症因子[白细胞介素17(IL-17)和 γ 干扰素(INF- γ)]水平均明显更低($P < 0.05$)。观察组和对照组患者治疗期间的药品不良反应及引流异常的发生率均相当(14.63%比4.88%,7.32%比12.20%, $P > 0.05$)。结论 尿激酶胸腔注射联合四联抗结核疗法治疗结核性胸膜炎的临床疗效较好,能有效促进胸腔积液排出,降低胸膜厚度,改善炎症因子水平和肺功能,且安全性良好。

关键词: 结核性胸膜炎;四联抗结核疗法;尿激酶;胸腔注射;临床疗效

Clinical Study of Chest Cavity Injection of Urokinase Combined with Quadruple Anti-Tuberculosis Therapy in the Treatment of Tuberculous Pleurisy

LIU Changli¹, YAN Xiaoyun², ZHANG Xiaoqing¹, GAO Ye¹, CAO Yawei¹

(1. The Third People's Hospital of Hengshui, Hengshui, Hebei, China 053000; 2. The Fourth People's Hospital of Hengshui, Hengshui, Hebei, China 053000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of chest cavity injection of urokinase combined with quadruple anti-tuberculosis therapy in the treatment of tuberculous pleurisy. **Methods** A total of 82 patients with tuberculous pleurisy admitted to the Third People's Hospital of Hengshui from January 2019 to September 2021 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 41 cases in each group. Patients in the two groups were given the quadruple anti-tuberculosis therapy, on this basis, the patients in the observation group were given the chest cavity injection of urokinase. **Results** The total effective rate in the observation group was 95.12%, which was significantly higher than 80.49% in the control group ($P < 0.05$). Compared with that in the control group, the pleural thickness in the observation group was significantly thinner at the fourth and eighth weeks after treatment ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the drainage time of pleural effusion in the observation group was significantly shorter ($P < 0.05$), and the total drainage volume of pleural effusion in the observation group was significantly more ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in one second (FEV₁) in the observation group were significantly higher after treatment ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, the levels of inflammatory factors [interleukin-17 (IL-17) and interferon- γ (INF- γ)] in the observation group were significantly lower after treatment ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions and abnormal drainage in the observation group was similar to that in the control group during treatment (14.63% vs. 4.88%, 7.32% vs. 12.20%, $P > 0.05$). **Conclusion** Chest cavity injection of urokinase combined with quadruple anti-tuberculosis therapy is effective and safe in the treatment of tuberculous pleurisy, which can promote the drainage of pleural effusion, reduce the pleural thickness, improve the inflammatory factor levels and lung function of patients.

Key words: tuberculous pleurisy; quadruple anti-tuberculosis therapy; urokinase; chest cavity injection; clinical efficacy

结核性胸膜炎为结核病常见类型,由结核分枝杆菌感染胸膜所致,患者多表现为胸痛、刺激性咳嗽,并可伴发热、呼吸困难等症状,严重影响其身心健康^[1]。我国是结核病的高负担国家,针对结核性胸膜炎需采取规范化的抗结核治疗,如四联抗结核疗法。部分结核性胸膜炎患者因早期延误治疗或治疗不当导致病情迁延,并因渗出逐渐形成包裹性胸腔积液,给治疗带来了

极大难度。研究显示,结核性胸膜炎患者的胸腔积液中 含有较高水平的纤维蛋白及纤维蛋白原,增加了积液的黏稠度,促使胸膜粘连和增厚,导致胸廓活动受限,引起限制性肺通气功能障碍,对预后极不利^[2]。尿激酶是一种纤溶酶原激活剂,能催化纤溶酶原形成纤溶酶,降解纤维蛋白及纤维蛋白原,降低胸腔积液的黏稠性,促进炎性渗出物质的吸收,但目前国内对该药治疗结

*基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目[20221499]。

第一作者:刘长力,男,大学本科,副主任医师,研究方向为内科胸腔镜应用于胸膜疾病的诊治,(电子信箱)wwflzt@163.com。

核性胸膜炎的剂量和方案尚无定论^[3]。为此,本研究探讨了尿激酶胸腔注射联合四联抗结核疗法治疗结核性胸膜炎的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合结核性胸膜炎的诊断标准^[4],其中2例胸腔积液浓集菌抗酸染色阳性,12例胸腔积液结核基因阳性,68例经内科胸腔镜胸膜活检确诊;年龄大于18岁;能正常沟通;依从性好,能配合治疗和各项检查。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件号为2018-6),患者签署知情同意书。

排除标准:研究药物过敏;近期有抗结核药物使用史和手术史;合并精神疾病;合并血液疾病、肿瘤等;合并严重心、肝、肾等器质性病变。

病例选择与分组:选取河北省衡水市第三人民医院2019年1月至2021年9月收治的结核性胸膜炎患者82例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各41例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 41$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 41$)

指标	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	发病部位[例(%)]	
	男	女			左侧	右侧
观察组	26(63.41)	15(36.59)	43.57 ± 8.24	22.61 ± 3.20	24(58.54)	17(41.46)
对照组	28(68.29)	13(31.71)	42.89 ± 9.36	22.18 ± 2.87	29(70.73)	12(29.27)
χ^2/t 值	0.217		0.349	0.641	1.334	
P 值	0.641		0.728	0.524	0.248	

1.2 方法

对照组患者常规给予四联抗结核治疗,给药方案:异烟肼片(广东华南药业集团有限公司,国药准字H44020699,规格为每片100 mg),每次0.3 g,每天1次;利福平胶囊(沈阳红旗制药有限公司,国药准字H21021905,规格为每粒0.15 g),每次0.45 g(体质量 ≤ 55 kg)或0.60 g(体质量 > 55 kg),每天1次;盐酸乙胺丁醇片(广东华南药业集团有限公司,国药准字H44020758,规格为每片0.25 g),每次0.75 g,每天1次;吡嗪酰胺片(广东华南药业集团有限公司,国药准字H44020761,规格为每片0.25 g),每次0.50 g,每天3次,持续治疗8周。同时,使用LOGIQ400型超声诊断仪(美国GE公司)定位,经定位点穿刺置入导管,并注入0.9%氯化钠注射液20 mL,闭管2 h后引流胸腔积液,引流速率低于30 mL/min,每次引流不超过800 mL,经超声检查无胸腔积液后继续引流2 d后拔管。

观察组患者在对照组治疗基础上加用尿激酶胸腔注射,第1天引流(胸腔积液 < 600 mL)后经导管给予注

射尿激酶(南京南大药业有限责任公司,国药准字H10920040,规格为每支10万U)10万U + 0.9%氯化钠注射液20 mL,夹管2 h后继续引流,每隔3 d重复1次,拔管时间同对照组。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)胸膜厚度。于治疗前及治疗4周和8周采用Access型CT扫描仪(荷兰Philips公司)测量患者的胸膜厚度。2)记录胸腔积液的引流时间及引流总量。3)肺功能。采用Master Screen型肺功能仪(德国Vyair公司)检测治疗前后的用力肺活量(FVC)和第1秒用力呼气容积(FEV₁)。4)炎性因子。收集治疗前后引流的胸腔积液样本6 mL,离心(转速为3 000 r/min)15 min后送检,采用酶联免疫吸附试验检测患者积液中白细胞介素17(IL-17)和 γ 干扰素(INF- γ)的水平,试剂盒购自上海科顺生物科技有限公司。

疗效判定^[5]:显效,临床症状消失,超声示胸腔积液消失,CT检查无胸膜增厚;有效,临床症状明显改善,胸腔积液少量残留或吸收明显,有胸膜增厚现象;无效,症状无明显改变或加重,胸腔积液无明显减少或增多,胸膜增厚粘连。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:统计患者治疗期间的药品不良反应,包括胃肠道反应、疲倦、头痛,以及引流异常的发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计数资料用率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐的资料组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验,重复测量数据行重复测量方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 41$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 41$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	16(39.02)	23(56.10)	2(4.88)	39(95.12)
对照组	12(29.27)	21(51.22)	8(19.51)	33(80.49)
χ^2 值				4.100
P 值				0.043

表3 两组患者胸膜厚度比较($\bar{X} \pm s$, mm, $n = 41$)

Tab. 3 Comparison of pleural thickness between the two groups ($\bar{X} \pm s$, mm, $n = 41$)

组别	治疗前	治疗4周	治疗8周
观察组	1.62 ± 0.42	1.32 ± 0.24	1.06 ± 0.21
对照组	1.60 ± 0.39	1.39 ± 0.27	1.28 ± 0.24
$F_{时间}, P_{时间}$	$F = 42.830, P < 0.001$		
$F_{组间}, P_{组间}$	$F = 5.331, P = 0.022$		
$F_{交互}, P_{交互}$	$F = 3.225, P = 0.042$		

表4 两组患者胸腔积液引流时间及引流总量比较
($\bar{X} \pm s, n = 41$)

Tab. 4 Comparison of drainage time and total drainage volume of pleural effusion between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 41$)

组别	引流时间(d)	引流总量(L)
观察组	8.26 ± 2.16	2.89 ± 0.54
对照组	10.52 ± 3.23	2.43 ± 0.47
t值	3.724	4.114
P值	< 0.001	< 0.001

表5 两组患者肺功能比较($\bar{X} \pm s, \%, n = 41$)

Tab. 5 Comparison of lung function between the two groups ($\bar{X} \pm s, \%, n = 41$)

组别	FVC		FEV ₁	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	67.54 ± 6.48	85.27 ± 5.21*	69.83 ± 6.77	82.16 ± 5.67*
对照组	67.82 ± 7.23	79.34 ± 6.33*	70.21 ± 6.84	78.52 ± 5.93*
t值	0.185	4.631	0.253	2.841
P值	0.854	< 0.001	0.801	0.006

注:与本组治疗前比较,*P < 0.05。表6同。

Note: Compared with those before treatment,*P < 0.05 (for Tab. 5 - 6).

表6 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, \text{pg} / \text{mL}, n = 41$)

Tab. 6 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, \text{pg} / \text{mL}, n = 41$)

组别	IL - 17		INF - γ	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	87.71 ± 7.47	31.42 ± 6.14*	567.25 ± 48.43	187.24 ± 34.28*
对照组	88.15 ± 7.85	36.37 ± 6.82*	571.52 ± 50.41	218.45 ± 38.71*
t值	0.260	3.454	0.391	3.865
P值	0.796	0.001	0.697	< 0.001

表7 两组患者药品不良反应及引流异常发生情况比较
[例(%), n = 41]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse drug reactions and abnormal drainage between the two groups [case (%), n = 41]

组别	药品不良反应				引流异常
	胃肠道反应	疲倦	头痛	合计	
观察组	3(7.32)	2(4.88)	1(2.44)	6(14.63)	3(7.32)
对照组	1(2.44)	0(0)	1(2.44)	2(4.88)	5(12.20)
χ^2 值				1.247*	0.139
P值				0.264	> 0.050

注:*表示连续性校正 χ^2 检验。

Note:* refers to χ^2 test with continuity correction.

3 讨论

结核性胸膜炎为临床常见胸膜疾病,为结核分枝杆菌侵入胸膜所致^[6]。常伴有胸腔积液而需联合引流进行治疗,由于胸腔积液中较多的纤维蛋白原等物质,易导致胸腔积液黏稠,促使胸膜增厚和粘连,进而导致积液被局限性包裹,不利于积液的排出和吸收,增加了治疗难度^[7]。尿激酶为纤溶酶原激活物,能降解肌

体纤维蛋白及纤维蛋白原,胸腔闭式引流时给予尿激酶有助于胸腔积液的排出^[8]。本研究中,观察组患者在传统四联抗结核治疗联合胸腔引流的基础上给予尿激酶胸腔注射,临床疗效明显提高,表明该联合治疗方案具有更好的疗效。

胸腔积液中大量的纤维蛋白及纤维蛋白原,会促使胸膜增厚、粘连,从而限制胸廓活动,诱发限制性通气功能障碍,尿激酶可清除脏层胸膜和壁层胸膜间的网状粘连,减轻胸腔粘连程度,从而改善肺功能^[5]。本研究结果显示,观察组患者的胸膜厚度明显低于对照组,肺功能指标FVC和FEV₁均明显高于对照组,表明尿激酶在治疗结核性胸膜炎中具有应用价值,与文献^[9 - 10]结论一致。

结核性胸膜炎患者胸腔积液中还含有白细胞介素(IL)在内的多种炎症因子,在结核杆菌抗原及其代谢产物刺激下诱发机体炎症反应,释放细胞因子,促使成纤维细胞增殖和黏附,增加胸膜毛细血管的通透性,促使胸腔积液渗出。研究发现,结核性胸膜炎患者机体中的IL - 17和INF - γ 水平较高,尤其是在胸腔积液中更高,并与胸膜粘连程度呈正相关^[11]。胸腔积液中含有的肿瘤坏死因子、白细胞介素和INF - γ 等炎症因子是结核性胸膜炎的潜在生物标志物,水平异常与患者病情相关,可作为诊疗的靶点^[12 - 13]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的IL - 17和INF - γ 水平均明显低于对照组,表明尿激酶联合四联抗结核治疗可促进胸腔积液的排除,降低积液中IL - 17和INF - γ 等炎症因子水平,减轻对机体的刺激,缓解局部炎症程度。本研究中观察组患者的药品不良反应和引流异常发生率均与对照组相当,表明联合用药安全性较好。

综上所述,尿激酶胸腔注射联合四联抗结核治疗结核性胸膜炎的临床疗效较好,能有效促进胸腔积液排出,降低胸膜厚度,改善机体炎症因子水平和肺功能,且安全性良好。

参考文献

- [1] ANTONANGELO L, FARIA CS, SALES RK. Tuberculous pleural effusion: diagnosis & management[J]. Expert Rev Respir Med, 2019, 13(8): 747 - 759.
- [2] 高 锐, 方雪晖, 陈文俊, 等. 渗出性胸腔积液患者胸膜增厚的演变过程及相应肺功能改变的初步观察研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(12): 1489 - 1493.
- [3] 郭 昌, 顾振解, 孙燕川, 等. 胸腔内置管注射不同剂量尿激酶引流治疗老年脓胸的效果观察[J]. 老年医学与保健, 2020, 26(6): 1018 - 1020.
- [4] 蔡柏嵩, 李龙芸. 协和呼吸病学(第2版)[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2011: 746 - 757.
- [5] 许 丰, 赵 鹏. 胸腔内注射尿激酶、异烟肼和地塞米松治疗结核性胸膜炎的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析,