

滑石粉浆对兔胸膜固定术的急性反应

谢灿茂¹, Richard W. Light²

(1. 中山医科大学附属第一医院内科 广东 广州 510080; 2. Saint Thomas Hospital, Nashville, TN 37202)

摘要:【目的】研究胸腔内注入滑石粉浆的急性反应。【方法】50只新西兰雄性白兔胸腔内接受400 mg/kg滑石粉后的6 h、1、2、4和7 d分成5组作实验观察,另10只作为对照组接受生理盐水。【结果】对照组1 d内胸水基本吸收,实验组胸水渗出量在第4 d达到高峰,第7 d完全吸收。白细胞数明显升高,1 d内以中性粒细胞占优势,此后则以淋巴细胞为主。LDH迅速增高,于第2天达高峰。胸膜粘连带在第6小时开始形成,第4天后明显增加。镜下胸膜炎症以第2天最严重,而纤维化则第7天最明显。【结论】滑石粉浆可引起急性胸膜炎症和纤维化,是安全、有效的硬化剂。注入后不必引流。

关键词: 胸膜固定术/方法; 滑石

中图分类号: R 561 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2000)01-0021-04

The Acute Effects of Talc Slurry Pleurodesis in Rabbit Model

XIE Can-mao¹, Richard W. Light²

(1. Department of Medicine, First Affiliated Hospital, Guangzhou 510080 China; 2. Saint Thomas Hospital, Nashville, TN 37202)

Abstract:【Objective】To study the acute effects of talc instillation intrapleurally. 【Methods】50 New Zealand white male rabbits were divided into 5 groups according to the study period of 6 hours, 1, 2, 4 and 7 days after instillation. 10 rabbits received saline intrapleurally as control. 【Results】The pleural fluid was almost absorbed in control on day 1, however, the exudative fluid reach its peak on day 4 and completely disappeared on day 7 after instillation in talc groups. WBC was obviously increase, neutrophils were prominent on day 1 and after then the lymphocytes dominated. The levels of LDH increased rapidly and reached its peak on day 2. The pleural adhesions formed at 6-hour and significantly increased after day 4. Pleural inflammation microscopically was the most obvious on day 2 and fibrosis on day 7. 【Conclusion】Talc slurry induces acute pleural inflammation and is a safe, effective sclerosant. It seems not necessary to drain after instillation.

Key words: pleurodesis/methods; talc

化学性胸膜固定术(chemical pleurodesis)是预防气胸复发和控制胸腔积液的有效方法。80年代最常用最有效的硬化剂是四环素。但是,90年代初期,西方一些国家已不再生产静脉用四环素,国内四环素来源目前也有困难。因此,寻找新的胸膜硬化剂仍在继续。资料表明,滑石粉浆作为胸膜硬化剂在临床应用越来越多,但对其对胸腔的作用仍知之甚少^[1]。本实验观察滑石粉浆对兔胸膜固定术的急性胸腔反应,为临床应用提供参考资料。

1 材料与方法

1.1 动物

新西兰雄性白兔60只,体重2~3 kg,按胸腔内注入滑石粉后的6 h、1 d、2 d、4 d、7 d分成5组,每组10只。另10只胸腔内注入生理盐水作对照,观察1 d。

收稿日期:1999-04-23

作者简介:谢灿茂(1953-),男,广东潮州人,医学博士,教授。

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

1.2 硬化剂

无石棉滑石粉(Sigma, 美国)经 132 °C 消毒 2 h, 用时加 4 mL 生理盐水充分摇荡成为滑石粉浆。

1.3 方法

动物用氯胺酮 35 mg/kg + 甲苄噻嗪(xylazine)5 mg/kg 肌注麻醉后, 置动物仰卧位, 剃去右胸壁毛发。常规消毒后, 于肩胛骨下角与胸骨之中点第 4 肋间处切一约 0.3 cm 大小的切口, 然后用 16 号静脉穿刺针刺入胸腔, 拔出针芯, 外套仍置于胸腔内并与三路开关相接。抽尽胸腔内气体后, 用压力传感器监测胸腔内压, 吸气时压力下降而呼气时压力升高表明导管位于胸腔内。然后胸腔内注入滑石粉浆, 剂量为 400 mg/kg。确定胸腔内无气体后慢慢拔出导管, 伤口用聚烯吡酮碘(povidone-iodine)溶液消毒。术后转动动物体位。动物清醒后立即给予肌注叔丁啡(buprenorphine)0.3 mL 止痛。

处死动物用戊巴比妥钠 40 mg/kg 注入耳静脉, 动物死亡后立即取出整个胸廓, 经后肋膈角抽尽胸腔内液体, 然后切开气管, 注入 10%(v/v)甲醛溶液 40~60 mL 后结扎。整个胸廓置于 10%(v/v)甲醛溶液至少固定 48 h。

胸积液马上测定葡萄糖、蛋白质、乳酸脱氢酶(LDH)、白细胞计数和分类。

胸腔大体检查在未知分组的情况下由两位研究者评定。胸廓经隔于双侧锁骨中线处矢状切开, 检查胸腔内有无出血、纵隔是否移位。胸膜粘连程度评分如下: 0 分, 正常胸膜腔; 1 分, 无粘连带形成, 但胸膜腔粗糙和有纤维蛋白沉积等炎症表现; 2 分, 有少数散在粘连带; 3 分, 胸腔有大量粘连带; 4 分, 胸腔由于粘连完全闭合。脏层胸膜标本取自下叶前部, 固定切片后经 HE 染色对炎症和纤维化程

度评分如下: 0 分, 无; 1 分, 可疑; 2 分, 轻度; 3 分, 中度; 4 分, 显著²⁾。

1.4 统计学方法

所有资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 采用方差分析、直线相关和 *t* 检验。全部数据经 Jandel Scientific 的 SigmaStat 统计软件处理。

2 结果

60 只胸腔内注入滑石粉浆的实验动物和 10 只胸腔内注入生理盐水的对照动物均存活至实验期结束, 无 1 例死亡。滑石粉组尸解均证实右侧胸腔内存在滑石粉, 无气胸。无纵隔移位。注入滑石粉浆的所有动物在试验第 6 小时至第 4 天均有胸腔积液, 第 2 天滑石粉组有 2 例发生左侧胸腔积液(非注射侧)。除 1 例为浆液血性外, 均为草黄色积液。第 7 天滑石粉组动物均未见有胸腔积液。生理盐水对照组(观察 1 d)10 例仅有 2 例胸积液, 发生率明显低于滑石粉 1 d 组($P < 0.01$), 分别为 0.3 mL 和 0.2 mL, 外观无色澄清, 蛋白质浓度均小于 25 g/L, 葡萄糖浓度分别为 7.5 mmol/L 和 8.6 mmol/L, LDH 和白细胞总数因积液量少未能测定。

按 Light 的漏出液和渗出液诊断标准³⁾, 滑石粉组所有右胸和 2 例左胸积液均符合渗出液标准, 胸积液/血清蛋白质水平之比率在 6 h、1 d、2 d、4 d 组分别为 0.7、0.8、0.8、0.7; 胸积液/血清 LDH 水平比率在上述各组分别是 1.7、13.5、3.2 和 1.8。

胸积液量、生化及细胞学检查见表 1。胸腔粘连、脏层胸膜炎和纤维化程度见表 2。生理盐水对照组和第 1 d 实验组胸膜粘连和镜下病理变化的比较见表 3。

表 1 胸腔积液生化及细胞学检查结果

Table 1 Chemical and cytological analyses of pleural fluid (10 case/group)

	6 h	1 d	2 d	4 d
Volume of pleural fluid(mL)	3.7±0.4	3.1±0.3	7.5±1.5	13.4±2.6 ¹⁾
White blood cell count(×10 ⁹)	9.8±1.0	11.9±3.6	25.1±4.3 ¹⁾	5.2±0.9
Neutrophils(%)	73.2±3.3 ²⁾	64.7±2.4 ²⁾	41.5±1.8	41.2±6.8
Mononuclear cells(%)	30.5±5.9 ²⁾	29.8±2.8 ²⁾	54.2±1.2	51.3±7.7
Glucose(mmol/L)	6.9±0.2 ²⁾	7.5±0.3 ²⁾	6.1±0.2	6.3±0.3
Protein(g/L)	33.0±2	43.0±1 ³⁾	44.0±1 ³⁾	35.0±1
LHD(U/L)	6 873.0±633	12 083.0±1211 ¹⁾	5 345.0±267	2 029.0±221 ¹⁾

1) Compared with all other groups, $P < 0.05$; 2) Compared with groups 2 d and 4 d, $P < 0.05$; 3) Compared with groups 6 h and 4 d, $P < 0.05$.

表 2 胸膜粘连程度、镜下胸膜炎症和纤维化程度
Table 2 The degree of adhesions and inflammation and fibrosis of pleurae (10 case/group)

	6 h	1 d	2 d	4 d	7 d
Gross examination					
Adhesion score	1.7±0.2	1.5±0.2	2.1±0.2	2.5±0.3 ²⁾	2.7±0.1 ²⁾
Microscopic examination					
Pleural inflammation	0.8±0.1 ¹⁾	2.0±0.2	3.3±0.1 ¹⁾	2.3±0.3	2.5±0.2
Pleural fibrosis	0.2±0.1	0.4±0.2	1.3±0.2 ³⁾	1.6±0.2 ³⁾	2.3±0.3 ¹⁾

1) Compared with all other groups $P < 0.05$; 2) Compared with groups 6 h, 1 d and 2 d, $P < 0.05$; 3) Compared with groups 6 h and 1 d, $P < 0.05$

表 3 对照组和 1 d 组胸膜粘连及镜下病理变化比较

Table 3 Comparisons of gross and microscopic changes of pleurae between control and group 1 d

	Degree of adhesions	Degree of inflammation	Degree of fibrosis
Control (normal saline)	0.7±0.1	1.0±0.2	0.5±0.2
Group 1 d	1.5±0.2 ¹⁾	2.0±0.2 ¹⁾	0.4±0.2

1) Compared with group control $P < 0.05$

3 讨论

化学性胸膜固定术的效果很难在人体直接观察,故动物实验模型是评价硬化剂效果的最好方法。我们曾报道注入大剂量(400 mg/kg)滑石粉浆胸腔内的慢性变化,证明滑石粉浆是有效的、安全的硬化剂。而且,大剂量的效果优于小剂量者^[2]。但是,胸腔内注入滑石粉浆后早期形成胸积液的性质、量和炎症细胞的动态变化、纤维带形成的时间和程度仍未清楚。

本结果显示,注入滑石粉浆引起胸腔内早期炎症细胞反应产生渗出性胸腔积液。胸腔积液在注入滑石粉浆后 6 h 已呈渗出液,其量在第 4 天达到高峰,然后迅速吸收,第 7 天积液已完全消失。炎症细胞的变化在 24 h 内以中性粒细胞占优势,此后则以淋巴细胞占优势。反映胸膜炎症的 LDH 在胸腔内注入滑石粉后迅速增高,于第 2 天达高峰,此后逐渐下降。胸膜壁层和脏层胸膜之间的粘连带在第 6 小时已开始形成。第 4 天和第 7 天明显增加。镜下胸膜炎症以第 2 天最明显,而纤维化则第 7 天达高峰。

胸腔积液的形成和细胞的渗出是对硬化剂刺激的应答反应。10 例对照动物胸腔内注入生理盐水

后,1 天内迅速吸收,仅 2 例有少量的胸积液,与第 1 天实验组显著不同($P < 0.01$)。而用滑石粉浆者均出现明显的渗出液,但在 7 d 内完全吸收。Hurewitz 等^[4]对兔子胸腔内注入四环素后 14 d 处死动物,发现所有的动物注射侧胸腔均有血性积液,说明胸腔内注入四环素后积液至少存在 14 d,如不进行引流则可能会影响胸膜脏层和壁层的粘着,影响胸膜固定术的效果。本实验渗出性胸积液呈自限性,在实验期 7 d 内胸积液完全消失,表明用滑石粉浆行胸膜固定术的术后引流似不必要。这对于那些需作胸膜固定术的气胸患者,抽气后直接注入滑石粉浆而不需要插管引流。

胸腔积液的细胞反应表现为白细胞总数的明显升高,第 2 天达高峰;细胞分类中性粒细胞在早期占优势,而淋巴细胞在后期占优势。这与胸腔内注入四环素或红霉素的细胞反应基本相同^[5,9]。细胞总数则明显高于上述两种硬化剂。反映胸膜损伤的 LDH 的增高于第 1、2 天最为显著,与炎症细胞的渗出基本一致。

胸腔大体检查的胸膜粘连程度在第 6 小时已见改变,程度随时间而增加,于第 4 天和第 7 天最明显,与注射初期相比明显增加。镜下见炎症细胞浸润胸膜及胸膜下组织,伴有明显胸膜厚度的增加。胸膜炎症程度以第 2 天最明显,然后逐渐减轻。其动态变化与胸腔液内炎症细胞数的变化基本一致,说明胸腔液内的炎症细胞反映了胸膜炎症的程度。胸膜纤维化于第 2 天已经出现,至第 7 天最明显,纤维化的形成亦随时间而增加,其变化与大体检查一致,但早期改变不明显。

滑石粉浆胸膜固定术在恶性胸腔积液的患者可引起成人呼吸窘迫综合征^[7]和急性肺炎^[8],其原因尚不清楚。本组有 2 例动物在非滑石粉浆注射侧胸腔出现渗出液可能部分解释这一现象。

(下转第 26 页)

表3 肺癌患者荷瘤侧肺与非荷瘤侧肺肺泡巨噬细胞表达 HLA-DR 的阳性细胞率
Table 3 The positive rate of alveolar macrophages that express HLA-DR from tumor-bearing side or nontumor-bearing side of lung cancer (%)

	Cases(n)	Without stimulation	IFN- α	LPS	IFN- α +LPS
Tumor-bearing side of lung	14	49.00 \pm 5.12	63.00 \pm 5.98	64.43 \pm 4.55	76.14 \pm 4.07
Nontumor-bearing side of lung	18	44.25 \pm 4.65	58.14 \pm 7.18	58.86 \pm 5.64	69.92 \pm 6.58
P		< 0.02	< 0.05	< 0.01	< 0.005

3 讨论

肿瘤组织临近的肺泡巨噬细胞活性目前尚有争论。有资料表明,肿瘤细胞培养上清液能激活单核巨噬细胞^[2]; Hengst 等报道,肺癌患者肺泡巨噬细胞能显示自发性细胞毒活性,推测肺泡巨噬细胞可被慢性局部病变(如肺癌)所激活,而非先天具有自发性细胞毒活性^[3]。我们的实验结果显示,肺癌患者肺泡巨噬细胞在体外培养 24 h,即使不刺激,亦有部分肺泡巨噬细胞表达 HLA-DR,其阳性细胞率明显高于良性肺病组,且肺癌组荷瘤侧肺明显高于非荷瘤侧肺。单核-巨噬细胞提呈抗原的功能与细胞表面的 HLA-DR 抗原量有直接关系^[4],说明肺癌患者,尤其是肿瘤局部,肺泡巨噬细胞的抗原提呈功能是明显增强的。LPS 及 IFN- α 均为巨噬细胞激活物。我们的实验结果显示,LPS 及 IFN- α 均能增加肺癌组及良性肺病组 HLA-DR 阳性的肺泡巨噬细胞百分率,且肺癌组明显高于良性肺病组;两者联合刺激较单

独刺激比较,肺泡巨噬细胞表达 HLA-DR 阳性细胞率明显增高。说明 LPS、IFN- α 均能明显增强肺癌患者肺泡巨噬细胞的抗原提呈功能,且两者有协同作用。

参考文献:

- [1] 任占平, 郑绍光, 陈尉麟. 应用 SP 免疫组化染色法的体会[J]. 诊断病理学杂志, 1994, 1(3): 176.
- [2] Filler I J. Intracellular activation of tumoricidal properties in mouse macrophage and human monocytes by recombinant mouse or human gamma interferon encapsulated in liposomes[J]. Ann Inst Pasteur Immunol, 1986, 137(3): 212.
- [3] Hengst J C, Kan-Mitchell J, Kempf R A, et al. Correlation between cytotoxic and suppressor activities of human pulmonary alveolar macrophages[J]. Cancer Res, 1985, 45(1): 459.
- [4] 龚非力, Wille H G. 髓细胞白血病患者单核细胞抗原提呈能力及 HLA-II 类抗原表达的改变[J]. 中国免疫学杂志, 1990, 6(5): 286.

(编辑 黄小延)

(上接第 23 页)

参考文献:

- [1] Kennedy L, Sahn S A. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion[J]. Chest, 1994, 106(4): 1215.
- [2] Light R W, Wang N S, Sassoon C S H, et al. Talc slurry is an effective pleural sclerosant in rabbits[J]. Chest, 1995, 107(6): 1702.
- [3] Light R W. Pleural Diseases[M]. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995. 36~74.
- [4] Hurewitz A N, Wu C L, Mancuso P, et al. Tetracycline and doxycycline inhibit pleural fluid metalloproteinases: a possible mechanism for chemical pleurodesis[J]. Chest, 1993, 103(4): 1113.
- [5] Dryzer S R, Joseph J, Baumann M, et al. Early inflammatory response of minocycline and tetracycline on the rabbit pleura[J]. Chest, 1993, 104(5): 1585.
- [6] Carvalho P, Knight L L, Olson R D, et al. Effects of erythromycin on the rabbit pleura: Its potential role as a pleural sclerosant[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 151(4): 1228.
- [7] Rinaldo J E, Owens G R, Rogers R M. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983, 85(4): 523.
- [8] Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, et al. Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis[J]. Chest, 1984, 86(5): 795.

(编辑 黄小延)