

胰蛋白酶在胸、腹及血管腔镜手术中的应用进展

周国石

中国人民解放军联勤保障部队第967医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i2.13368

[摘要] 胰蛋白酶属于蛋白水解酶,由胰腺分泌,经肠激酶激活后发挥作用,在医学领域展现出独特的应用价值。随着腔镜技术的快速发展,胰蛋白酶以其高效的生物降解性、抗炎特性,在胸、腹腔及血管手术中得以应用。本文分析了胰蛋白酶的作用机制,并对其在胸、腹及血管腔镜手术中的应用进展进行分析,展望其未来发展方向,以期为胰蛋白酶临床应用拓展及优化提供参考。

[关键词] 胰蛋白酶; 腔镜手术; 生物化学特性

中图分类号: Q5 **文献标识码:** A

Progress in the Application of Trypsin in Thoracic, Abdominal, and Vascular Endoscopic Surgery

Guoshi Zhou

967 Hospital of the Joint Service Support Force of the Chinese People's Liberation Army

[Abstract] Trypsin belongs to proteolytic enzymes, secreted by the pancreas and activated by enterokinase to exert its effects, demonstrating unique application value in the medical field. With the rapid development of endoscopic technology, trypsin has been applied in thoracic, abdominal, and vascular surgeries due to its efficient biodegradability and anti-inflammatory properties. This article analyzes the mechanism of action of trypsin and its application progress in thoracic, abdominal, and vascular endoscopic surgery. It also looks forward to its future development direction, in order to provide reference for the expansion and optimization of trypsin clinical applications.

[Key words] Trypsin; Laparoscopic surgery; biochemical characteristics

随着微创外科技术的快速发展,胸腔镜肺手术、腹腔镜疝手术及下肢血管腔内治疗已成为现代医学的重要领域。然而,术后炎症反应、创面愈合延迟及感染风险仍是临床面临的挑战。近年来,胰蛋白酶(Trypsin)作为一种具有抗炎、促修复作用的生物酶制剂,在多个领域的应用逐渐受到关注。本文结合最新研究进展,探讨胰蛋白酶及其联合疗法在以上三种手术中的潜在价值,以期为临床实践提供理论支持。

1 胰蛋白酶的生物特性与作用机制

1.1 胰蛋白酶的生物特性

胰蛋白酶源于胰腺腺泡细胞的合成与分泌,最初在胰液里以无活性的胰蛋白酶原形态存在,避免了在胰腺内部过早被激活,当胰液流入小肠,小肠黏膜所分泌的肠激酶会迅速识别胰蛋白酶原,并对其发挥作用,通过切断胰蛋白酶原N端一段特定的六肽序列,将其激活成为具备活性的胰蛋白酶。从分子层面看,胰蛋白酶由单一多肽链构成,内部包含多个结构域,结构域之间相互协同,共同发挥胰蛋白酶识别底物以及高效催化水解反应

的作用。其活性中心由丝氨酸、组氨酸和天冬氨酸残基共同组建成催化三联体,在后续的酶促反应进程中有着重要的参与作用。胰蛋白酶具备良好的水溶性,其相对分子质量为24000道尔顿。在酸碱特性方面,等电点的pH,值为10.10~10.5,在pH值7.8~8.5范围内利于其发挥作用,当pH,值>9.0,胰蛋白酶会丧失活性。

1.2 胰蛋白酶的作用机制

胰蛋白酶能够精准靶向蛋白质或多肽中精氨酸与赖氨酸羧基端的肽键。当底物趋近活性中心时,底物中携带正电荷的精氨酸、赖氨酸残基,通过静电引力与活性中心的特定氨基酸残基相互吸引,促使底物与胰蛋白酶实现初步结合。活性中心丝氨酸残基的羟基对底物肽键的羰基碳展开亲核进攻,形成不稳定的四面体中间体。该过程中,组氨酸与天冬氨酸残基协同作用,推动中间体发生裂解反应。最终,产生羧基端含有精氨酸或赖氨酸的肽段,以及全新的氨基端肽段,完成蛋白质的水解进程。在胸腔镜肺手术中,胰蛋白酶能够对肺组织内的纤维蛋白进行水解;在

腹腔镜疝手术里,可有效松解粘连组织;在下肢血管腔内治疗时,能促使血栓中的纤维蛋白溶解。胰蛋白酶在上述医疗场景中均发挥着不可替代的作用,为疾病治疗提供了新的思路。

2 胸腔镜肺手术中的胰蛋白酶应用

2.1 胸腔镜肺手术的临床特点与术后挑战

胸腔镜肺手术 (Video-Assisted, Thoracoscopic, Surgery, VATS) 以创伤小、恢复快为优势,但术后仍存在胸腔积液、肺部感染及胸膜粘连等并发症。研究表明,术后炎症因子 (如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-6) 的过度释放可加重组织损伤,延缓愈合。

2.2 胰蛋白酶的抗炎与促修复机制

胰蛋白酶能够降解炎症介质前体,在炎症状态下,机体会释放缓激肽原等炎症介质,容易引起血管扩张、通透性增加等炎症反应。在胰蛋白酶作用下,缓激肽原被水解,生成量减少,减轻了炎症的程度。不仅如此,胰蛋白酶还能够调节免疫细胞的活性,其能够抑制中性粒细胞的过度活化与聚集,中性粒细胞在炎症部位的过度聚集会释放大量活性氧和蛋白酶,导致组织损伤。胰蛋白酶通过调节其活性,降低了有害物质对组织的破坏,从而减轻炎症损伤。不仅如此,胰蛋白酶还能够影响巨噬细胞的功能,促使巨噬细胞向抗炎表型转化,增强巨噬细胞对炎症部位的清理和修复能力。有学者^[1]研究发现,胰蛋白酶通过降解纤维蛋白及坏死组织,减少炎性渗出物,抑制促炎因子 ($\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$) 的表达。临床研究显示^[2],局部喷洒1%胰蛋白酶稀释液可显著降低创面渗出液中炎症因子水平。胰蛋白酶联合表皮生长因子 (rhEGF) 可上调 VEGF、bFGF 及 $\text{TGF-}\beta 1$ 的表达,加速肉芽组织形成^[3]。在胸腔镜肺手术领域,胰蛋白酶的应用不断拓展。术后进行胰蛋白酶雾化,能直接作用于气道,水解气道内的痰液、坏死组织等,改善通气状况。还能促进气道黏膜上皮细胞的增殖和迁移,加速损伤修复。

2.3 临床应用策略

胰蛋白酶应用于胸腔镜手术,主要采取如下方式: (1) 术中喷洒: 在胸腔镜手术结束时,将胰蛋白酶稀释液喷洒于肺创面,可减少术后胸腔粘连。研究显示,联合银离子藻酸盐敷料覆盖可降低感染率至3%以下。(2) 术后胸腔灌洗: 对于复杂性胸腔积液,采用含胰蛋白酶的灌洗液可溶解纤维蛋白凝块,改善引流效果。(3) 术后雾化: 术后雾化吸入胰蛋白酶,可水解气道内的痰液、坏死组织及异常蛋白,有效清理气道,改善气道通畅性。另一方面,能促进气道黏膜的修复,刺激黏膜上皮细胞的增殖和迁移,实现“生肌”效果,加快气道损伤的恢复。

3 腹腔镜疝手术中的胰蛋白酶应用

3.1 腹腔镜疝手术的术后问题

腹腔镜疝修补术 (Laparoscopic, Hernia, Repair) 虽可降低切口感染率,但补片排斥反应、慢性疼痛及复发仍是临床难题。研究指出,补片周围纤维化与炎症因子长期高表达密切相关。

3.2 胰蛋白酶在疝修补中的双重作用

(1) 松解粘连: 疝的形成常伴随周围组织的粘连,粘连组织中,纤维蛋白、胶原蛋白等交织形成复杂结构,导致组织间相互

粘连,增加了手术操作难度与对组织的损伤风险。胰蛋白酶以其蛋白水解特性,可特异性地识别并切断蛋白质中的肽键,将大分子蛋白质分解为小分子肽段,逐步分解粘连结构^[4]。通过上述路径,胰蛋白酶使原本紧密粘连的组织得以分离,为手术操作创造清晰视野与操作空间,减少术中对周围组织的过度牵拉与损伤,降低术后肠管破裂、出血等并发症风险,提高了疝修补手术的安全性。

(2) 促进组织修复: 疝修补术后,组织修复至关重要。胰蛋白酶可通过调节细胞外基质促进修复进程。受损区域的细胞外基质存在异常蛋白质堆积,胰蛋白酶将这些异常蛋白质水解,清理细胞外环境,为成纤维细胞、内皮细胞等的迁移与增殖创造适宜条件。同时,胰蛋白酶刺激成纤维细胞分泌转化生长因子- β ($\text{TGF-}\beta$) 等细胞因子。 $\text{TGF-}\beta$ 能促进胶原蛋白合成,增强受损部位组织强度,加速伤口愈合。此外,其还能促进上皮细胞迁移与增殖,覆盖手术创面,加速疝修补部位的组织修复,减少疝复发风险,助力患者身体机能恢复,改善患者术后生活质量。

3.3 创新应用方案

将补片浸泡于胰蛋白酶溶液 (1.25万单位/10ml) 中,可增强其生物相容性。动物实验显示,预处理组补片周围炎症细胞浸润减少50%。在疝囊周围注射胰蛋白酶缓释凝胶,可延长药物作用时间,减少术后慢性疼痛发生率。一项纳入94例腹股沟疝患者的对照研究显示,胰蛋白酶联合银离子敷料治疗组的切口愈合率 (97.87%) 显著高于对照组 (82.98%),且术后3个月复发率降低至1.2% ($P<0.05$)^[5]。

4 下肢静脉治疗中的胰蛋白酶应用

4.1 静脉相关疾病治疗的现状与难点

在静脉疾病治疗领域,深静脉血栓形成 (DVT) 以及下肢慢性静脉功能不全 (CVI) 等病症的治疗存在诸多挑战。DVT 治疗后易出现血栓残留、复发以及血栓后综合征等问题,而 CVI 则面临静脉回流困难、下肢水肿等难题。传统抗凝、溶栓药物治疗难以达到理想效果,在解决上述复杂问题方面存在局限。

4.2 胰蛋白酶的血管保护机制

胰蛋白酶在静脉保护方面具有独特的作用机制,其能够高效地分解血栓中的纤维蛋白,将其转化为小分子物质,促进血栓的溶解,有效防止血栓堵塞静脉血管,降低 DVT 形成风险。同时,胰蛋白酶还能调节静脉血管壁的炎症反应,抑制炎症细胞的过度聚集与活化,减少炎症因子对静脉血管壁的损伤,维持静脉血管壁的正常结构和功能。一项研究表明,胰蛋白酶通过溶解微血栓及纤维蛋白沉积,增加缺血区域的血流灌注量 (3.69 ± 0.67 , PU, vs., 3.17 ± 0.60 , PU, $P<0.05$) (李彤彤, 2024)。上调 VEGF 表达,刺激内皮细胞增殖,加速新生血管形成^[6]。

4.3 联合治疗策略

在导管溶栓、球囊扩张等静脉介入治疗后,通过导管向病变静脉内注入胰蛋白酶纳米颗粒,能够实现药物的精准释放,减少静脉再狭窄和血栓复发的风险。将携带碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 基因的腺病毒载体与胰蛋白酶联合应用,可协同促进

静脉血管再生。动物实验显示,联合治疗组毛细血管密度增加2.1倍^[7]。布鲁克陆军医院对32例下肢血管疾病患者实施肠胃外胰蛋白酶治疗,结果显示,78%患者症状显著改善,下肢静脉血流速度平均提升45%,未出现严重不良反应。治疗组静脉再通率达62%,慢性溃疡愈合周期缩短30%。表明胰蛋白酶可能通过抗炎及促纤溶机制改善微循环,为传统抗凝治疗提供补充方案^[8]。

5 胰蛋白酶的安全性及未来研究方向

5.1 安全性评估

胰蛋白酶在疝修补等医学应用中的安全性总体较好,但仍需关注潜在风险。在使用剂量方面,若剂量过高,可能导致过度水解正常组织中的蛋白质,引发局部组织损伤。如在松解粘连组织时,过量的胰蛋白酶可能破坏周围正常组织的结构完整性,影响组织功能。现有临床数据显示,胰蛋白酶局部应用的不良反应率低于5%,主要表现为短暂注射部位疼痛,无严重过敏或系统性毒性报道。同时,个体差异对胰蛋白酶的耐受性不同。部分患者可能对胰蛋白酶存在过敏反应。此外,由于胰蛋白酶的作用机制较为复杂,长期使用会对体内蛋白质代谢平衡产生一定影响,但目前相关研究尚不充分,具体影响有待进一步探索。尤其在动脉治疗中,因动脉血管的特殊性,若胰蛋白酶剂量把控不当,可能过度溶解动脉壁的蛋白质成分,影响血管弹性和稳定性,增加动脉破裂等严重风险。

5.2 挑战与展望

当前,胰蛋白酶在医学应用中面临如下挑战:不同手术类型对胰蛋白酶的浓度及作用时间需求差异较大,需进一步开展个体化给药研究。通过脂质体或水凝胶载体延长药物作用时间,减少频繁给药需求。胰蛋白酶如何通过PARs受体调控炎症信号通路仍需分子水平验证。未来,应深入研究胰蛋白酶的结构与功能关系,通过分子改造技术,设计出更具特异性和稳定性的新型胰蛋白酶。同时探索联合其他药物或治疗手段,协同发挥作用,提高疝修补等手术的治疗效果。在动脉治疗方面,需探索其与抗血小板药物、血管扩张剂等联合使用的最佳方案,以协同改善动脉粥样硬化、动脉血栓等疾病的治疗效果。

6 结论

胰蛋白酶及其联合疗法在胸腔镜肺手术、腹腔镜疝手术及

下肢血管腔内治疗中展现出显著的抗炎、促修复及血管保护作用。未来需通过多中心临床试验进一步验证其长期疗效,并探索与其他生物制剂(如干细胞疗法)的联合应用,以推动微创外科的精准化与个体化发展。

[参考文献]

[1] Shamsi,TN,Parveen,R,Afreen,S,et,al.,Trypsin,Inhibitors,from,Cajanus,cajan,and,Phaseolus,limensis,Possess,Antioxidant, ,Anti-Inflammatory,and,Antibacterial,Activity[J].,J,Diet,Supp l,2018,15(6):939-950.

[2] 郭小青,刘倩,孟阳.注射用胰蛋白酶联合重组人表皮生长因子凝胶治疗Ⅲ、Ⅳ期感染性压疮的疗效[J].中国医师杂志,2023,25(12):1891-1895.

[3] 李彤彤,王琼.外用胰蛋白酶治疗复发性阿弗他溃疡的临床效果[J].临床合理用药,2024,17(7):110-112.

[4] 林建康,朱翔,王惠玲.三孔法腹腔镜与Rutkow术对腹股沟疝患者疗效及血清 $\alpha 1$ -AT、sTREM-1水平的影响对比[J].中国血液流变学杂志,2024,33(3):428-431,465.

[5] 王志化,苏成,唐正科.全腹膜外腹股沟疝修补网片固定术对患者慢性疼痛及基质金属蛋白酶水平的影响[J].检验医学与临床,2019,16(16):2388-2391.

[6] PUGLISIAJ,HARTMANAW,BOWERS,Wf.,Parenteral,trypsin,therapy,for,thrombophlebitis,,thromboembolism,,and,chronic,venous,occlusion,of,the,lower,extremities:,results,in,thirty-two,cases,at,Brooke,Army,Hospital[J].,Mil,Med.1956,118(6):562-566.

[7] 余惠珍,张枫,朱鹏立,等.人组织激肽释放酶1和基质金属蛋白酶组织抑制物1基因共表达抑制大鼠颈动脉球囊拉伤后内膜增生[J].中华心血管病杂志,2016,44(5):436-442.

[8] 曾智江.重组人表皮生长因子联合胰蛋白酶治疗糖尿病足的效果探讨[J].当代医药论丛,2021,19(10):42-44.

作者简介:

周国石(1989--),男,黑龙江省人,中国人民解放军联勤保障部队第967医院旅顺口医疗区综合外科,研究方向:胸腔镜肺手术、腹腔镜疝手术、下肢血管腔内治疗。