DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0030 文章编号 1671-8852(2025)04-0474-06

血液净化联合乌司他丁治疗对脓毒症合并急性肺损伤患者外周血HMGB1、IL-6、IL-17和IL-33的影响

李寿彭[1] 孟 磊[2]
[1]武汉市第三医院/武汉大学附属同仁医院急诊医学科 湖北 武汉 430060；
[2]武汉同济航天城医院重症医学科 湖北 武汉 430056

摘要 目的：探讨应用血液净化联合乌司他丁对脓毒症合并急性肺损伤（ALI）的效果。方法：选取武汉市第三医院/武汉大学附属同仁医院重症医学科2020年3月至2021年8月收治的84例脓毒症合并ALI者为研究对象，按治疗方法不同，分成观察组（n=42）、对照组（n=42）。两组患者均给予常规治疗，对照组在此基础上采取持续血液净化治疗，而观察组则在对照组基础上同时给予乌司他丁，比较各组患者治疗效果、治疗前与治疗10 d的血清炎症指标[高迁移率族蛋白B1（HMGB1）、白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-17（IL-17）、白细胞介素-33（IL-33）]、血气指标[血氧饱和度（SaO_2）、动脉血氧分压（PaO_2）、动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）、氧合指数（OI）]、肺功能指标[第1秒用力呼气容积（FEV_1）、用力肺活量（FVC）、FEV_1/FVC]水平；治疗前后采取急性生理功能和慢性健康状况评分系统Ⅱ（APACHE Ⅱ）、序贯器官衰竭评分（SOFA）评价患者病情严重程度。结果：总有效率观察组高，同对照组差异有统计学意义（P<0.05）。两组在治疗后10 d的HMGB1、IL-6、IL-17、IL-33、$PaCO_2$、APACHE Ⅱ评分、SOFA评分降低，且观察组指标比对照组低（P<0.05）；而两组SaO_2、PaO_2、FEV_1、FVC、FEV_1/FVC指标较治疗前提高，且观察组指标高于对照组（P<0.05）。结论：应用血液净化联合乌司他丁治疗脓毒症合并ALI患者效果满意，有效改善炎症指标、血气指标及肺功能指标，减轻患者病情严重程度，值得推广。

关键词 脓毒症；急性肺损伤；血液净化；乌司他丁；炎症指标；血气指标
中图分类号 R432.6
文献标识码 A 开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Effects of blood purification combined with ulinastatin on HMGB1, IL-6, IL-17, and IL-33 in peripheral blood of patients with sepsis complicated with acute lung injury

LI Shoupeng[1], MENG Lei[2]
[1]Dept. of Emergency Medicine, Wuhan Third Hospital & Tongren Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;
[2]Dept. of Critical Care Medicine, Wuhan Tongji Aerospace City Hospital, Wuhan 430056, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the effect of blood purification combined with ulinastatin on sepsis complicated with acute lung injury (ALI). **Methods:** A total of 84 patients with sepsis complicated with ALI were treated from March 2020 to August 2021 at Wuhan Third Hospital and Tongren Hos-

课题来源：湖北省自然科学基金资助项目（编号：2023AFB843）
作者简介：李寿彭，男，1978—，医学硕士，副主任医师，主要从事中毒、脓毒症、肺损伤、急危重症等疾病的基础与临床研究，E-mail：604911775@qq.com
通信作者：孟磊，男，1976—，副主任医师，主要从事急危重症医学相关研究，E-mail：2539565117@qq.com

pital of Wuhan University. These patients were included in this study and divided into an observation group (n=42) and a control group (n=42) based on different treatment methods. Patients in both groups were given conventional treatment. The control group received continuous blood purification treatment in addition to the conventional treatment, while the observation group received ulinastatin treatment in addition to the control group′s treatment. The therapeutic effect, serum inflammation indexes (high mobility group protein B1 (HMGB1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-17 (IL-17), and interleukin-33 (IL-33)), blood gas indexes (blood oxygen saturation (SaO_2), arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), arterial partial pressure of carbon dioxide ($PaCO_2$), and oxygenation index (OI)), and pulmonary function indicators (forced expiratory volume in the first second (FEV_1), forced vital capacity (FVC), and FEV_1/FVC)were compared. Acute Physiological Function and Chronic Health Status Score System Ⅱ (APACHE Ⅱ) and Sequential Organ Failure Score (SOFA) were used to evaluate the severity of the patients before and after treatment. **Results:** The overall effective rate of the observation group was higher than that of the control group (P<0.05). After 10 days of treatment, HMGB1, IL-6, IL-17, IL-33, $PaCO_2$, APACHE Ⅱ scores, and SOFA scores in both groups were significantly reduced. These indicators were significantly lower in the observation group than in the control group (P<0.05). In contrast, the indexes of SaO_2, PaO_2, OI, FEV_1, FVC and FEV_1/FVC in both groups were significantly increased after 10 days of treatment. These indexes were significantly higher in the observation group than in the control group (P<0.05). **Conclusion:** Blood purification combined with ulinastatin is effective in the treatment of sepsis and ALI patients, especially in improving inflammation indexes, blood gas indexes and lung function indexes, and reducing the severity of patients′ disease, thereby deserving further application.

Key Words　Sepsis; Acute Lung Injury; Blood Purification; Ulinastatin; Indicators of Inflammation; Blood Gas Index

脓毒症是一种全身炎症反应综合征，主要表现是低血压、凝血障碍以及多器官功能损伤等，病死率很高，对患者生命健康造成重大威胁[1]。脓毒血症容易合并多种并发症，其中急性肺损伤（acute lung injury，ALI）被认为是脓毒症常见且严重的并发症，可引起呼吸窘迫、低氧血症以及心源性肺水肿等临床表现，往往成为脓毒症患者死亡的重要因素之一[2]。现阶段针对脓毒症合并ALI的患者常用血液净化、抗感染及抗炎等方式，但患者病死率仍较高，主要是常规干预方式改善肺损伤效果不佳，可引起不良情况及不良预后[3]。乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂，可稳定溶酶体膜及抑制溶酶体酶释放，清除氧自由基及抑制炎症介质释放，改善肺循环状况，用于合并ALI的脓毒症救治中可起到良好效果[4]。但关于血液净化联合乌司他丁结合对脓毒症合并ALI外周血高迁移率族蛋白B1（high mobility group protein B1，HMGB1）和炎症因子的相关研究报道较少[5]，本研究采用回顾性分析，探讨了血液净化联合乌司他丁对脓毒症合并ALI的效果。

1　资料与方法

1.1　一般资料　本研究患者来源于武汉市第三医院/武汉大学附属同仁医院重症医学科收治病例，共84例，均是伴ALI的脓毒症病例，主要的选择时间段为2020年3月—2021年8月，按照患者治疗方法不同，分成观察组与对照组，每组42例。观察组患者男性26例，女性16例；年龄44～74（59.12±3.45）岁；体质量指数（BMI）18～25（22.04±1.25）$kg•m^{-2}$。对照组男29例，女13例；年龄42～75（58.89±3.51）岁；BMI 19～25（21.96±1.34）$kg•m^{-2}$。两组的基线资料比较，差异无统计学意义（P>0.05）。本研究经过本院医学伦理委员会同意（伦理号：20190122）。

1.2　纳入与排除标准　纳入标准：①均符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南（2018）》[6]关于脓毒症的相关诊断标准，同时合并急性肺损伤；②年龄在18周岁以上，具有完整的临床资料；③无乌司他丁药用禁忌，并且无不良反应情况；③凝血功能正常并且自身免疫系统良好；④本人或者家属均知

情同意,签署同意书。

排除标准:①合并肺部感染情况者,无法完成肺功能相关检查;②伴发恶性肿瘤者、血液及自身免疫疾病者;③药用禁忌者;④妊娠期或者哺乳期女性;⑤资料不完全或者中途退出者。

1.3 方法 所有患者均给予常规吸氧,维持水及电解质平衡,抗感染治疗及器官保护治疗,营养不良者予以营养支持,呼吸困难者予以辅助机械通气支持。对照组在此基础上采取持续血液净化治疗干预,方法如下:采取床旁血液净化治疗仪(德国费森尤斯multiFiltrate system),选择连续静脉-静脉血液透析滤过模式,置换量3 L·h^{-1},使用Ultraflux®AV600S型滤器,每隔24 h更换1次滤器。观察组则在对照组透析基础上加用乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H20040505,规格1 mL:5万单位)治疗,主要采取静脉滴注方式,将30万单位的药物混合500 mL、5%葡萄糖注射液中静脉滴注,3次·d^{-1},连续10 d。

1.4 临床疗效 两组均在治疗10 d后进行疗效的评价。显效:症状或者体征均是完全消失,经胸部X线检查方式,显示肺纹理正常或者增粗,斑片阴影完全吸收,呼吸频率控制在15~20次·min^{-1};有效:症状有部分变化,改良趋势,经X线检查方式,可见斑块阴影一定吸收,此外呼吸频率维持在21~28次·min^{-1};无效:未达有效的标准。治疗总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.5 观察指标

1.5.1 *血清炎症因子指标* 在患者治疗前以及治疗10 d的时间,均选择晨起空腹下,进行肘静脉血液标本采集,采集血量4 mL,血液在离心机选择3 000 r•min^{-1}、5 cm半径分离出血清并低温保存待检。用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清HMGB1指标水平;用ELISA法测定血清白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)、IL-17、IL-33指标水平。

1.5.2 *血气指标* 治疗前、治疗10 d均采取血气分析仪,监测两组血氧饱和度(blood oxygen saturation,SaO_2)、动脉血氧分压(partial blood oxygen pressure,PaO_2)、动脉血二氧化碳分压(arterial PCO_2,$PaCO_2$)指标水平。此外测定吸入氧浓度(fraction of inspired oxygen,FiO_2)与平均气道压力,计算氧合指数(oxygenation index,OI):OI=(平均气道压力×FiO_2)/PaO_2。

1.5.3 *肺功能* 治疗前、治疗10 d均采用肺功能仪测定肺功能相关指标,包括第1秒用力呼气容积(force your exhalation volume in the first second,FEV_1)、用力肺活量(force vital capacity,FVC),依此计算FEV_1/FVC比值大小。

1.5.4 *病情程度* 治疗前及治疗10 d,应用急性生理功能和慢性健康状况评分系统Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ,APACHE Ⅱ)评价病情程度,分值范围0~71分,得分越高表明病情严重程度越高;应用序贯器官衰竭评分(Sequential organ failure score,SOFA)评价主要器官功能损伤情况,包含呼吸系统、血液系统、肝脏系统、心血管系统、神经系统和肾脏系统6个主要器官,各项设定评分在0~4分,总分范围0~24分,得分越高表明功能损伤越严重。

1.6 统计学方法 使用SPSS 21.0软件做统计学结果分析,计量资均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,使用t检验,计数资料用"例(%)"表示,使用χ^2检验,以$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组患者临床疗效 在临床治疗10 d时,对比疗效具体情况,显示观察组总有效比对照组高($P<0.05$),见表1。

表1 观察组和对照组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	42	27(64.29)	12(28.57)	3(7.14)	39(92.86)
对照组	42	17(40.48)	14(33.33)	11(26.19)	31(73.81)
χ^2	—	—	—	—	5.485
P	—	—	—	—	0.019

2.2 观察组和对照组治疗前后血清炎症因子指标变化 两组患者的血清炎症因子指标,对比治疗前各指标水平,组间差异无统计学意义($P>0.05$);患者治疗10 d后的指标HMGB1、IL-6、IL-17、IL-33水平较治疗前降低,而观察组指标低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 观察组和对照组治疗前后血气指标变化 对比血气相关指标的改变情况,显示各组治疗后相关指标变化,具体显示:治疗后10 d在SaO_2、PaO_2、OI水平较治疗前提高,观察组高于对照组,而$PaCO_2$水平较治疗前降低($P<0.05$),见表3。

2.4 观察组和对照组治疗前后肺功能指标变化 在治疗10 d后各项肺功能指标均升高,而观察组指标高于对照组($P<0.05$),见表4。

2.5 观察组和对照组治疗前后病情程度变化 治

表 2　观察组和对照组治疗前后血清炎症因子指标变化比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	HMGB1/pg•mL^{-1}	IL-6/ng•L^{-1}	IL-17/ng•L^{-1}	IL-33/ng•L^{-1}
观察组	治疗前	271.15±24.56	41.16±4.26	117.75±14.25	54.41±8.62
（n=42）	治疗 10 d	162.25±17.16	22.16±3.02	84.45±8.89	24.41±4.01
对照组	治疗前	270.88±24.28	40.89±4.31	117.81±14.16	54.21±8.57
（n=42）	治疗 10 d	215.52±20.41	29.14±3.48	95.56±9.86	36.65±4.95
$t/P_{观察组(治疗前后)}$		41.127/<0.001	40.772/<0.001	24.275/<0.001	48.484/<0.001
$t/P_{对照组(治疗前后)}$		17.578/<0.001	21.881/<0.001	14.624/<0.001	22.990/<0.001
$t/P_{组间值(治疗前)}$		0.072/0.942	0.405/0.685	0.027/0.978	0.151/0.880
$t/P_{组间值(治疗后)}$		16.914/<0.001	12.998/<0.001	7.302/<0.001	16.025/<0.001

表 3　观察组和对照组治疗前后血气指标变化比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	SaO_2/%	PaO_2/mmHg	$PaCO_2$/mmHg	OI/mmHg
观察组	治疗前	88.25±4.26	56.25±5.15	70.12±4.62	371.12±24.51
（n=42）	治疗 10 d	96.25±1.42	87.15±4.23	39.26±3.41	462.25±33.15
对照组	治疗前	89.01±4.12	55.95±5.21	70.08±4.59	370.88±23.84
（n=42）	治疗 10 d	93.02±1.89	80.31±4.78	50.14±4.03	418.52±27.26
$t/P_{观察组(治疗前后)}$		36.511/<0.001	47.341/<0.001	49.568/<0.001	17.815/<0.001
$t/P_{对照组(治疗前后)}$		13.750/<0.001	27.913/<0.001	27.100/<0.001	11.325/<0.001
$t/P_{组间值(治疗前)}$		1.195/0.235	0.315/0.753	0.047/0.962	0.065/0.948
$t/P_{组间值(治疗后)}$		11.075/<0.001	7.837/<0.001	14.787/<0.001	10.396/<0.001

表 4　观察组和对照组治疗前后肺功能指标变化比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	FEV_1/L	FVC/L	FEV_1/FVC
观察组	治疗前	1.24±0.36	2.24±0.47	52.25±5.13
（n=42）	治疗 10 d	2.14±0.43	3.25±0.56	70.41±5.95
对照组	治疗前	1.26±0.35	2.26±0.48	52.07±5.16
（n=42）	治疗 10 d	1.71±0.41	2.68±0.54	64.45±5.57
$t/P_{观察组(治疗前后)}$		13.564/<0.001	11.688/<0.001	19.779/<0.001
$t/P_{对照组(治疗前后)}$		7.113/<0.001	5.040/<0.001	14.404/<0.001
$t/P_{组间值(治疗前)}$		0.370/0.712	0.270/0.787	0.226/0.821
$t/P_{组间值(治疗后)}$		6.796/<0.001	6.840/<0.001	6.934/<0.001

疗 10 d 两组 APACHE Ⅱ评分、SOFA 评分较治疗前降低，而观察组评分低于对照组（P<0.05），见表 5。

表 5　观察组和对照组治疗前后病情程度变化比较（$\bar{x}\pm s$）/分

组别	时间	APACHE Ⅱ评分	SOFA 评分
观察组	治疗前	46.25±4.26	15.21±2.13
（n=42）	治疗 10 d	22.15±3.02	7.12±1.01
对照组	治疗前	46.17±4.31	15.17±2.11
（n=42）	治疗 10 d	29.41±3.41	10.02±1.25
$t/P_{观察组(治疗前后)}$		51.717/<0.001	51.910/<0.001
$t/P_{对照组(治疗前后)}$		31.852/<0.001	26.700/<0.001
$t/P_{组间值(治疗前)}$		0.120/0.904	0.122/0.902
$t/P_{组间值(治疗后)}$		13.797/<0.001	15.035/<0.001

3　讨论

脓毒症的病机复杂，目前仍旧无法确定具体病机，多认为同细菌内毒素、免疫功能紊乱、炎性介质等相关，脓毒症患者伴炎症反应则可引起 ALI，合并疾病会加重患者病情，严重威胁患者生命健康，因此需要早期诊断及合理方法治疗[7]。针对脓毒症合并 ALI 患者，关键是改善脓毒症临床症状，此外借助合理方法控制炎症反应，在患者的治疗上，通常是采取抗感染、纠正水电解质紊乱、抗休克等方式，在此基础上同时应用血液净化方式，该方式能有效去除有毒物质如炎症介质及细胞因子，此外透析方式也除去小分子毒素、中分子物质及大分子物质，这样对改善患者症状体征具有良好效果[8]。然而血液净化针对脓毒症合并 ALI 的患者肺功能及呼吸指标改善不明显，这样也使得整体治疗效果大打折扣。

乌司他丁对肺功能改善有较好的效果，主要是乌司他丁能减少肺组织含水量，有抑制炎症反应的

药理活性,起到相应的治疗效果[9]。本研究观察到,观察组总有效率高于对照组。针对脓毒症合并ALI的患者,在血液净化的基础上加用乌司他丁,改善了血流状况及肺功能,抑制炎症因子释放,取得良好的治疗效果。研究结果显示,两组治疗10 d的血样炎症指标HMGB1、IL-6、IL-17、IL-33,APACHEⅡ评分、SOFA评分较治疗前降低,而观察组指标低于对照组。HMGB1与脓毒症合并ALI的关联紧密,主要是HMGB1一方面可以促进炎性细胞活化,刺激巨噬细胞以及中性粒细胞合成及分泌炎症因子,加速炎症反应进程;另一方面HMGB1参与氧化应激反应,进一步加重肺损伤[10-12]。IL-6也能激活补体、纤溶以及凝血系统,造成凝血-纤溶系统的平衡紊乱,肺内形成微血栓,使肺损伤情况加重。IL-17则是强效促炎因子,诱导并加重机体炎症反应。IL-33可同受体结合诱导Th2细胞活化,加重肺损伤情况[13]。采取血液净化联合乌司他丁干预脓毒症合并ALI,一方面血液净化一些大中小物质或毒素,缓解炎症反应,而乌司他丁辅助可进一步降低自然杀伤细胞水平,调节炎症细胞因子水平,继而发挥免疫调节功效,改善患者的预后,降低炎症指标水平。

观察组在治疗10 d的血气指标SaO_2、PaO_2水平,肺功能指标FEV_1、FVC、FEV_1/FVC高于对照组;观察组患者在治疗10 d的血气指标$PaCO_2$水平低于对照组,反映血液净化联合乌司他丁对脓毒症合并ALI的呼吸状况及肺功能改善满意。分析原因是乌司他丁能够抑制基质金属蛋白酶9(MMP-9)细胞因子的表达,改善肺毛细血管通透性,减少炎性渗出,减轻急性肺损伤程度,改善呼吸功能[14-15]。在血液净化的基础上及基础治疗干预同时,配合乌司他丁,基于常规干预中机械通气支持方式,乌司他丁辅助的方式,降低血清内皮素受体水平,减少肺部炎症因子以及附着颗粒,减轻对患者肺部的损伤,持续作用使得患者呼吸血流指标改善,同时促进患者肺功能的提升,取得良好的治疗干预效果。

综上所述,针对脓毒症合并急性肺损伤患者用血液净化手段、乌司他丁协同干预,干预情况良好,可有效缓解患者症状体征,降低血清HMGB1、IL-6、IL-17、IL-33炎症指标水平,同时也可改善患者血气指标以及肺功能,值得推广应用。但是本研究存在一定局限性,主要是选择病例数量少以及未进行安全性的观察,后续也要做进一步研究探讨。

参考文献

[1] 李乐辉, 杨远征, 林润,等. 不同剂量血必净注射液联合乌司他丁注射液治疗脓毒症合并急性肺损伤的临床观察[J]. 中国药房, 2020, 31(13):51617-51621.
LI L H, YANG Y Z, LIN R, et al. Clinical observation of different doses of Xuebijing Injection combined with ulinastatin injection in the treatment of sepsis complicated with acute lung injury [J]. Chinese Pharmacy, 2020, 31(13):51617-51621.

[2] LU Q, ZHANG D, LIU H, et al. miR-942-5p prevents sepsis-induced acute lung injury via targeting TRIM37[J]. Int J Exp Pathol, 2021, 102(4/5):192-199.

[3] 徐国平, 付翊. 乌司他丁联合连续性血液净化治疗老年脓毒血症休克的效果[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(1):88-91.
XU G P, FU H. Effect of ulinastatin combined with continuous blood purification on senile septic shock [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(1):88-91.

[4] 边伟帅, 陈炜, 赵磊,等. 乌司他丁联合维生素E对大鼠脓毒症急性呼吸窘迫综合征模型炎症反应的抑制作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(11):1496-1498,1510.
BIAN W S, CHEN W, ZHAO L, et al. Inhibitory effect of ulinastatin combined with vitamin E on early inflammatory response in acute respiratory distress syndrome model in rats [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(11):1496-1498,1510.

[5] 王丽辉, 申亚晖, 郭艳青, 等. 双歧杆菌联合乌司他丁对脓毒症模型大鼠免疫功能的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(1):95-98.
WANG L H, SHEN Y H, GUO Y Q, et al. Effects of bifidobacterium combined with ulinastatin on immune function of CLP rats [J]. Chinese Journal of Immunology, 2018, 34(1):95-98.

[6] 中国医师协会急诊医师分会,中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(29):207.
Emergency Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association, Shock and Sepsis Professional Committee of the Chinese Society of Research Hospitals. Guidelines for emergency treatment of sepsis/septic shock in China (2018)[J]. Clinical Medicine Research and Practice, 2018, 3(29):207.

[7] 刘源, 梅建强, 施保柱, 等. 血必净注射液联合乌司他丁对脓毒症合并ARDS患者肺血管通透性的临床疗效研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28(4):385-389.
LIU Y, MEI J Q, SHI B Z, et al. Clinical study of effect of Xuebijing injection combined with Ulinastatin on

sepsis acute respiratory distress syndrome patients′ pulmonary vascular permeability [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2021, 28(4):385-389.

[8] KITZMILLER L, LEDFORD J R, HAKE P W, et al. Activation of AMP‐activated protein kinase by A769662 ameliorates sepsis-induced acute lung injury in adult mice[J]. Shock, 2019,52(5):540-549.

[9] 李永宁, 王磊, 陈俊杰,等 . 乌司他丁对脓毒症大鼠肺损伤抑炎及抗凋亡信号机制的研究[J]. 中国急救医学, 2018, 38(7):626-630, I0004.
LI Y N, WANG L, CHEN J J, et al. The protective effect and ameliorating cell apoptosis of ulinastatin on lung tissue in septic rats[J]. Chin J Crit Care, 2018, 38(7):626-630,I0004.

[10] 张凯凯, 于学忠, 梁显泉, 等 . 乌司他丁对脓毒症伴多器官衰竭患者血清降钙素原C反应蛋白及免疫功能的影响[J]. 中国急救医学, 2018, 38(4):328-331.
ZHANG K K, YU X Z, LIANG X Q, et al. Effects of ulinastatin on serum procalcitonin, C‐reactive protein and immune function in patients with sepsis complicated with multiple organ failure [J]. Chin J Crit Care, 2018, 38(4):328-331.

[11] 白士先, 李素华, 庄文欣 . 不同剂量乌司他丁对脓毒症大鼠炎症因子及细胞免疫的调节作用[J]. 中国急救医学, 2021, 41(9):784-789.
BAI S X, LI S H, ZHUANG W X. Effects of different doses of ulinastatin on inflammatory factors and cellular immunity in septic rats [J]. Chin J Crit Care, 2021, 41(9):784-789.

[12] DOS SANTOS C C, VASWANI C M, MEI S H J, et al. Reply: Mesenchymal stromal (stem) cell therapy modulates miR-193b-5p expression to attenuate sepsis-induced acute lung injury[J]. Eur Respir J, 2023, 61(2): 2200886-2200886.

[13] 陈玉红, 张坤, 胡振杰 . 不同剂量乌司他丁对脓毒症心肌功能障碍小鼠的保护作用及其机制研究[J]. 中国急救医学, 2019, 39(11):1089-1094.
CHEN Y H, ZHANG K, HU Z J. The cardiac protective effects of ulinastatin in different dose for sepsis-induced myocardial dysfunction mice[J]. Chin J Crit Care, 2019, 39(11):1089-1094.

[14] 陶杨, 肖玲, 黄健, 等 . 乌司他丁通过miR-21/p38MAPK通路对脓毒症保护作用的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(11):1242-1247.
TAO Y, XIAO L, HUANG J, et al. The protective effect of Ulinastatin on sepsis through miR‐21/p38MAPK pathway [J]. Chin J Emerg Med, 2018, 27(11):1242-1247.

[15] 孙玮 . 乌司他丁联合床旁高流量持续血液净化治疗重症急性胰腺炎效果观察[J]. 山东医药, 2018, 58(30): 65-67.
SUN W. Effect of ulinastatin combined with continuous bedside high flow blood purification in the treatment of severe acute pancreatitis [J]. Shandong Med J, 2018, 58(30):65-67.

（2023-01-16 收稿）
编辑　孙孝云