

DOI: 10.16016/j.1000-5404.201801249

高剂量与常规剂量乌司他丁联合血必净治疗脓毒症的临床疗效分析

夏胜兵^{1,2}, 张国秀¹ 471000 洛阳, 河南科技大学临床医学院¹; 471000 洛阳, 解放军第150中心医院重症医学科²

[摘要] **目的** 观察高剂量乌司他丁(UTI)是否较常规剂量UTI联合血必净用药对脓毒症患者的临床疗效更为显著。**方法** 对2016年5月到2017年5月河南科技大学临床医学院及解放军第150中心医院重症医学科收治的150例[包括男性86例,女性64例,年龄22~49(41.7±5.1)岁],第一诊断为脓毒症的患者进行前瞻性随机对照研究,按随机数字表法分为对照组、常规剂量UTI组(LD组)以及高剂量UTI组(HD组),每组50例。对照组按照脓毒症治疗指南进行常规治疗,LD组加用常规剂量乌司他丁(5 000 U·kg⁻¹·d⁻¹)和血必净(200 mL/d)静脉滴注治疗,7 d为一疗程。HD组将UTI剂量提升为25 000 U·kg⁻¹·d⁻¹。在治疗后第0、3、7天抽血检测血浆和肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平,外周血CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺值,动脉血氧分压[ρ(O₂)],二氧化碳分压[ρ(CO₂)],乳酸(Lac)、肺泡-动脉氧分压差(A-aDO₂),心脏排血指数(CI)、心脏输出量(CO)和外周血管阻力(SVR),计算急性生理与慢性健康评分(APACHE-II),统计机械通气时间、ICU住院时间以及28 d死亡率。**结果** 3组患者在治疗后0 h各项指标差异无统计学意义(P>0.05);在治疗后第3、7天,LD组和HD组均可显著降低患者TNF-α、IL-6、CRP、PCT水平,提高CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺值(P<0.05),改善ρ(O₂)、ρ(CO₂)、Lac、A-aDO₂、CO、CI、SVR(P<0.05),明显降低APACHE-II评分,缩短机械通气和ICU住院时间,降低临床死亡率(P<0.05)。HD组对各项指标的改善作用显著大于LD组。**结论** UTI联合血必净治疗脓毒症可改善临床症状及预后,且高剂量UTI较常规剂量UTI更能够发挥显著保护效应,其作用可能与高剂量UTI可更有效降低炎症介质水平、纠正免疫抑制和改善脏器功能有关。

[关键词] 脓毒症;乌司他丁;临床疗效

[中图分类号] R631; R969.4; R977.6 **[文献标志码]** A

Clinical efficacy of high versus regular dose of ulinastatin combined with Xuebijing for treatment of sepsis

XIA Shengbing^{1,2}, ZHANG Guoxiu¹ ¹College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan Province, 471000; ²Department of Intensive Care Unit, No. 150 Central Hospital of PLA, Luoyang, Henan Province, 471000, China

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy of high-dose versus regular-dose ulinastatin (UTI) combined with Xuebijing in the treatment of sepsis. **Methods** This randomized controlled trial was conducted in 150 patients (including 86 male and 64 female patients with a mean age of 41.7±5.1 years) admitted with the diagnosis of sepsis in our 2 hospitals between May, 2016 and May, 2017. The patients were randomized to receive routine treatment (control group) or UTI treatment at a regular (5 000 U·kg⁻¹·d⁻¹) or a high dose (25 000 U·kg⁻¹·d⁻¹) combined with daily intravenous infusion of 200 mL Xuebijing. At 0, 3, and 7 d of treatment, the patients were examined for levels of TNF-α, IL-6, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), CD4⁺ and CD8⁺ cells, PaO₂, PaCO₂, Lac, arterial oxygen partial pressure (A-aDO₂), cardiac

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目(201504010)

[通信作者] 张国秀, E-mail: luoyanguoxiu@sina.com

[优先出版] http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1126.R.20180329.1338.022.html

functions, and peripheral vascular resistance (SVR); APACHE-II score, mechanical ventilation time, ICU stay and the mortality rate at 28 d were also recorded in these patients. **Results** The 3 groups were comparable for the baseline parameters before the treatment ($P > 0.05$). Compared with the regular dose group, the patients receiving high-dose UTI treatment showed significantly decreased levels of TNF- α , IL-6, CRP, and PCT, increased CD4⁺ and CD8⁺ cell percentages and CD4⁺/CD8⁺ ratio ($P < 0.05$), and improved PaO₂, PaCO₂, Lac, A-aDO₂, CO, CI, and SVR ($P < 0.05$). Treatment with high-dose UTI was associated with a shortened mechanical ventilation time and ICU stay and significant reductions in APACHE-II score and mortality rate at 28 days ($P < 0.05$). **Conclusion** Treatment with UTI combined with Xuebijing can significantly improve the clinical symptoms and the prognosis of sepsis, and a high dose of UTI can produce better protective effects.

[**Key words**] sepsis; ulinastatin; clinical efficacy

Supported by the Tackling Project of Medical Science and Technology of Henan Province (201504010). Corresponding author: ZHANG Guoxiu, E-mail: luoyanguoxiu@sina.com

脓毒症是指病原体感染后由于宿主免疫反应失调而导致的以多器官功能障碍为主要表现的一组临床症候群^[1-3],寻求脓毒症有效治疗方法的迫切性在重症医学领域日益凸显。脓毒症治疗目前以综合治疗为主,但抗生素应用和调控免疫炎症反应处于治疗的核心地位。乌司他丁是目前国内在在的一线免疫调节类药物,广泛应用于百草枯、急性出血坏死型胰腺炎、烧烫伤等重症疾病的临床治疗,且临床实践发现其与血必净联合应用具有良好的协同效应^[4-6]。同时,乌司他丁与血必净在脓毒症治疗中具有良好的疗效,临床应用剂量常规为乌司他丁(5 000 U·kg⁻¹·d⁻¹),血必净(100~200 mL/d)^[7-8]。由于乌司他丁为健康成年男性新鲜尿液提取的小分子蛋白,具有良好的生物安全性^[9],给予健康志愿者单日注射480×10⁴ U 乌司他丁未见明显的不良反应,另有研究显示临床应用该剂量并未出现明显的毒副作用^[10]。本试验通过收集脓毒症临床病例资料,对其进行前瞻性随机对照研究,观察高、常规剂量乌司他丁联合血必净治疗脓毒症患者的疗效差异,发掘高剂量的乌司他丁在脓毒症中的治疗潜力,以期临床获得新的药物使用方案提供研究基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2016年5月至2017年5月河南科技大学临床医学院及解放军第150中心医院重症医学科收治的脓症患者临床资料。纳入标准:①诊断依据《脓毒症与脓毒性休克国际处理指南(2016版)》,即感染证据+SOFA(sequential organ failure assessment)≥2分;②年龄>18岁;③脓毒症诊断明确即给予正规抗感染等对症支持治疗。排除标准:①既往器官移植及罹患

肿瘤者;②合并慢性器官衰竭者;③住院期间免疫抑制或免疫调节药物使用者;④药物治疗时间不足1周者;⑤对UTI、血必净二者成分过敏者。经河南科技大学临床医学院伦理委员会审核并批准(2016年),患者及家属得到充分告知并依照自愿原则签署知情同意书。

1.2 分组

共有150例患者纳入研究,按随机数字表法分为3组,每组50例:①空白对照组:予常规对症治疗;②常规剂量乌司他丁联合用药组(LD组):除常规对症治疗外,同时予以血必净200 mL/d(天津红日药业有限公司,批号:国药准字Z20040033,规格10 mL/支)+乌司他丁5 000 U·kg⁻¹·d⁻¹(广东天普生化医药股份有限公司,批号:国药准字H19990134,规格100 000 U/支),静脉滴注;③高剂量乌司他丁联合用药组(HD组):乌司他丁应用剂量调整为25 000 U·kg⁻¹·d⁻¹,余同LD组。

1.3 观察指标

于治疗0、3、7 d分别检测以下指标:①血浆及肺组织中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF- α);②血浆及肺组织中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6);③血清C反应蛋白(C-reaction protein, CRP);④降钙素原(procalcitonin, PCT);⑤T淋巴细胞亚群比例:CD4⁺、CD8⁺ T细胞比例及CD4⁺/CD8⁺值;⑥肺功能,主要参数为血气分析:动脉血氧分压[$p(O_2)$]、二氧化碳分压[$p(CO_2)$]、乳酸(Lac)、肺泡-动脉氧分压差(A-aDO₂);⑦脉搏指数连续心排量监测(pulse-induced contour cardiac output, PiCCO):心输出量(cardiac output, CO)、心排指数(cardiac index, CI)、外周血管阻力(systemic vascular resistance, SVR);⑧APACHE-II评分;⑨机械通气时间;⑩ICU住院时间;⑪第28天死亡率。

1.4 研究方法

①肺泡支气管灌洗液炎症因子(TNF- α 、IL-6)检测:利用纤维支气管镜对炎症累及支气管进行无菌生理盐水贯序冲洗,0.22 μm 无菌滤器(Milipore, 美国, SLGV033RB)过滤灌洗液除菌,4 $^{\circ}\text{C}$, 4 500 r/min, 5 min 离心,收集治疗0、3、7 d 上清样本放入-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,对应ELISA盒检测TNF- α (博士德,中国武汉, EK0525)、IL-6含量(科联生物,中国杭州,70-EK1062)浓度;②CRP检测:抽取早起空腹静脉血,抗凝处理后3 000 r/min 离心10 min,留取血浆-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存,酶联免疫法检测;③PCT检测:抗凝管收集患者晨起空腹静脉血2 mL,后续操作依照PCT检测试剂盒(免疫层析法,明德生物,中国武汉)说明书进行;④T淋巴细胞亚群检测:抽血后送检验科检测。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0 统计软件,生存曲线以Kaplan-Merier分析,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较进行 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症相关指标表达水平变化

治疗前各组之间血清及肺组织炎症因子TNF- α 、IL-6及外周血炎性相关蛋白CRP、PCT表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$),联合应用乌司他丁可明显抑制上述因子及蛋白表达($P < 0.05$,表1、2),提示相较于对照组,应用乌司他丁可有效发挥抑制炎症因子水平,而HD组较LD组的效应更为明显($P < 0.05$)。

2.2 淋巴细胞亚群比例变化

治疗前各组之间淋巴亚群表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$),常规治疗后CD4 $^{+}$ 和CD8 $^{+}$ 细胞数量和比值均有所增加,联合应用乌司他丁能够有效上调

外周血CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ T细胞比例及CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$ T细胞值($P < 0.05$,表3),提示相较于对照组,应用乌司他丁可有效发挥调节免疫功能的作用,而HD组的效应较LD组更为明显($P < 0.05$)。

2.3 呼吸循环功能评价

各组患者治疗前动脉血 $\rho(\text{O}_2)$ 、 $\rho(\text{CO}_2)$ 、Lac、A-aDO $_2$ 比较差异无统计学意义($P > 0.05$,图1),而治疗后第3、7天,联合用药组上述指标与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且HD组较LD组改善更为明显($P < 0.05$)。此外,PiCCO监测提示治疗前CO、CI升高,而SVR下降,符合脓毒症血液动力学高排低阻的特点,0 d时3组间差异无统计学意义($P > 0.05$,图2),而联合使用乌司他丁能够有效改善全身循环功能($P < 0.05$),且HD组较LD组发挥更强的保护效应($P < 0.05$)。

表1 各组治疗前后血清TNF- α 、IL-6、CRP、PCT表达水平变化($n = 50$, $\bar{x} \pm s$)

指标	0 d			
	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	CRP (ng/L)	PCT (mg/L)
对照组	303.4 \pm 59.2	251.4 \pm 72.4	35.1 \pm 7.9	2.13 \pm 0.17
LD组	299.9 \pm 60.2	261.3 \pm 69.9	35.5 \pm 9.2	2.19 \pm 0.11
HD组	317.2 \pm 62.5	270.4 \pm 73.2	35.2 \pm 8.8	2.14 \pm 0.15
指标	3 d			
	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	CRP (ng/L)	PCT (mg/L)
对照组	233.4 \pm 55.2	224.3 \pm 47.5	31.4 \pm 8.4	1.93 \pm 0.09
LD组	207.6 \pm 41.5 ^a	182.9 \pm 49.9 ^a	29.3 \pm 5.7	1.81 \pm 0.13
HD组	177.3 \pm 47.9 ^{ab}	152.7 \pm 39.6 ^{ab}	24.7 \pm 6.7 ^{ab}	1.36 \pm 0.19 ^{ab}
指标	7 d			
	TNF- α (ng/L)	IL-6 (ng/L)	CRP (ng/L)	PCT (mg/L)
对照组	179.2 \pm 44.1	168.1 \pm 33.5	28.9 \pm 7.5	1.76 \pm 0.12
LD组	137.5 \pm 50.5 ^a	139.8 \pm 39.1 ^a	22.6 \pm 7.1 ^a	1.45 \pm 0.10 ^a
HD组	100.4 \pm 41.4 ^{ab}	111.8 \pm 31.2 ^{ab}	16.8 \pm 3.9 ^{ab}	1.02 \pm 0.23 ^{ab}

a: $P < 0.05$,与对照组比较;b: $P < 0.05$,与LD组比较

表2 各组治疗前后肺泡灌洗液TNF- α 、IL-6水平变化 [$n = 50$, ($\bar{x} \pm s$) ng/L]

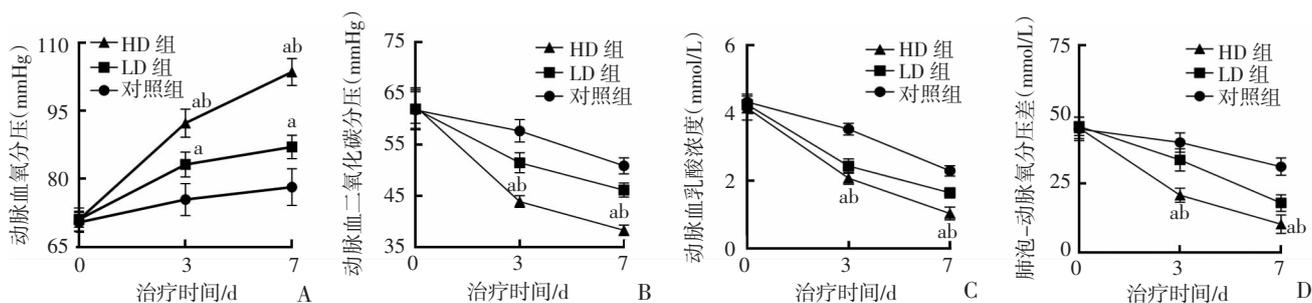
指标	0 d		3 d		7 d	
	TNF- α	IL-6	TNF- α	IL-6	TNF- α	IL-6
对照组	15.3 \pm 0.5	217.3 \pm 6.4	13.4 \pm 0.4	187.2 \pm 3.5	11.7 \pm 0.6	152.9 \pm 4.3
LD组	14.9 \pm 0.8	216.4 \pm 7.1	11.6 \pm 0.5 ^a	166.4 \pm 5.2 ^a	9.6 \pm 0.5 ^a	142.9 \pm 4.4 ^a
HD组	15.5 \pm 0.7	219.0 \pm 5.8	10.3 \pm 0.7 ^a	137.7 \pm 6.3 ^{ab}	6.9 \pm 0.4 ^{ab}	107.4 \pm 3.9 ^{ab}

a: $P < 0.05$,与对照组比较;b: $P < 0.05$,与LD组比较

表3 各组治疗前后淋巴细胞亚群比例变化($n = 50$, $\bar{x} \pm s$)

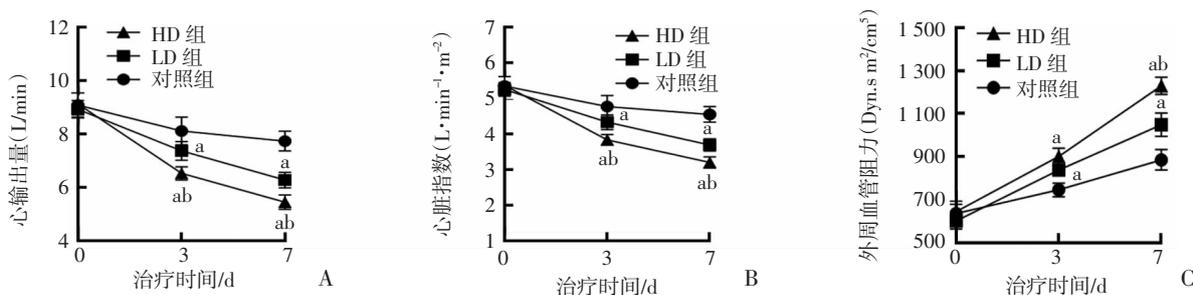
指标	0 d			3 d			7 d		
	CD4 $^{+}$ (%)	CD8 $^{+}$ (%)	CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$	CD4 $^{+}$ (%)	CD8 $^{+}$ (%)	CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$	CD4 $^{+}$ (%)	CD8 $^{+}$ (%)	CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$
对照组	25.5 \pm 1.2	22.2 \pm 0.8	1.18 \pm 0.24	30.8 \pm 2.7	23.6 \pm 2.0	1.25 \pm 0.23	35.7 \pm 3.3	25.5 \pm 2.4	1.33 \pm 0.21
LD组	25.9 \pm 1.9	21.5 \pm 1.1	1.20 \pm 0.26	35.2 \pm 3.5 ^a	23.6 \pm 2.0	1.32 \pm 0.28	43.2 \pm 4.5 ^a	27.9 \pm 3.3 ^a	1.54 \pm 0.30 ^a
HD组	25.3 \pm 1.3	22.7 \pm 1.0	1.21 \pm 0.32	39.4 \pm 2.7 ^{ab}	27.3 \pm 2.3 ^{ab}	1.41 \pm 0.33 ^{ab}	49.7 \pm 4.1 ^{ab}	32.5 \pm 4.0 ^{ab}	1.71 \pm 0.35 ^{ab}

a: $P < 0.05$,与对照组比较;b: $P < 0.05$,与LD组比较



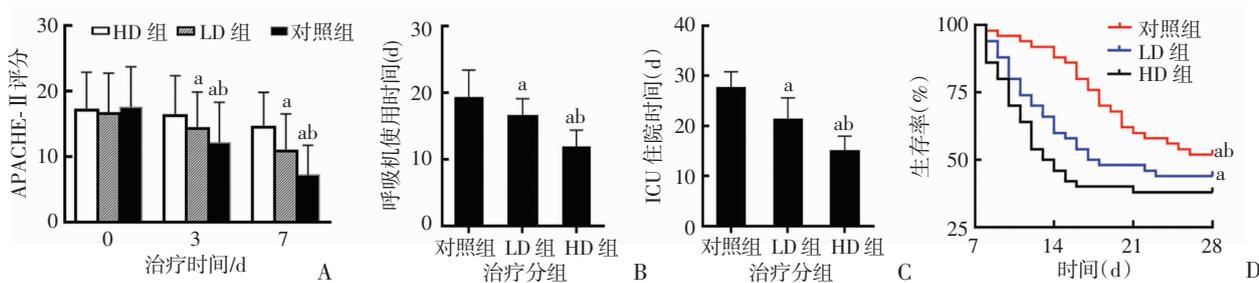
A: 动脉血氧分压比较; B: 动脉血二氧化碳分压比较; C: 动脉血乳酸 I 浓度比较; D: 肺泡-动脉血氧分压差比较
a: $P < 0.05$, 与对照组比较; b: $P < 0.05$, 与 LD 组比较

图 1 高剂量乌司他丁联合用药明显改善脓毒症患者呼吸功能



A: 心输出量比较; B: 心脏指数比较; C: 外周血管阻力比较
a: $P < 0.05$, 与对照组比较; b: $P < 0.05$, 与 LD 组比较

图 2 高剂量乌司他丁联合用药明显改善脓毒症患者循环功能



A: APACHE- II 评分比较; B: 呼吸机使用时间比较; C: ICU 住院时间比较; D: 脓毒症患者生存曲线 ($n = 50$)
a: $P < 0.05$, 与对照组比较; b: $P < 0.05$, 与 LD 组比较

图 3 高剂量乌司他丁联合用药明显改善脓毒症患者一般临床指标

2.4 一般临床指标

给予联合药物治疗可有效降低 APACHE- II 评分, 缩短呼吸机使用时间及 ICU 住院时间 ($P < 0.05$), 同时能够有效降低 28 d 死亡率 ($P < 0.05$), 而 HD 组保护效应相对于 LD 组更为明显 ($P < 0.05$, 图 3)。

3 讨论

脓毒症是危重患者最为常见和严重的并发症, 具有起病急骤、进展迅猛、病情迁延、病死率高以及费用昂贵等特点。因此, 研究脓毒症临床治疗方案, 提高

脓毒症救治水平, 是当前 ICU 中亟待解决的问题。脓毒症的发病机制非常复杂, 涉及细菌内毒素、肠道细菌移位、炎性介质、凝血功能异常以及免疫功能抑制等一系列病理生理改变^[11-12], 特别是炎症反应失衡和免疫抑制的发生, 被认为是脓毒症病理演变过程中的核心事件, 是导致患者多系统、多脏器损伤的重要因素。因此, 抑制炎性介质和改善免疫功能就成为当前脓毒症治疗的主要研究方向^[13]。

乌司他丁和血必净均为目前国内 ICU 中救治脓毒症患者的主要用药。乌司他丁是从健康成年男性新

鲜尿液中分离纯化出的一类具有广谱酶抑制剂作用的糖蛋白,具有抑制炎症介质释放、清除自由基、改善休克循环状态以及减少缺血再灌注损伤的功效^[9,14]。血必净注射液来源于中药古方血府逐瘀汤,是由赤芍、当归、红花、川芎和丹参等五味中药提取液组成的复方注射液。血必净具有拮抗细菌内毒素,抑制炎症介质,改善免疫功能,纠正凝血功能异常和微循环障碍等药理活性^[15]。

脓毒症涉及多系统、多脏器功能障碍,往往需要进行综合干预治疗。乌司他丁和血必净在作用机制和药理活性方面具有良好的协同效应,因而得以联合应用于脓毒症治疗。研究显示,乌司他丁和血必净联用较二者单一使用,更能有效抑制炎症介质释放和改善脏器功能障碍。然而目前临床使用乌司他丁和血必净均采用推荐方法给药,其联合使用的方式以及潜力仍需进行研究探讨。血必净属中药复方注射液,成分复杂,具有潜在毒副作用,故大剂量使用受到限制。而乌司他丁作为内源性糖蛋白,具有良好的生物安全性和较大的安全剂量范围^[9-10]。研究发现,健康志愿者单日注射 $480 \times 10^4 \text{U}$ 的乌司他丁,未出现明显的毒副作用,且本研究课题组对试验对象的肝肾功能进行常规检测,未发现试验剂量产生显著不良影响(数据未列出)。因此本课题组希望通过临床试验探讨高剂量的乌司他丁与血必净联用可否进一步提高对脓毒症患者的治疗效果。

本研究发现常规剂量乌司他丁联合血必净用药,可改善脓毒症患者的呼吸、循环功能,缩短机械通气、ICU 住院时间,降低 APACHE-II 评分,降低病死率。并能显著降低患者炎症介质水平,进一步提升免疫细胞的数量和比值。该作用也可能是其发挥对患者治疗效应的主要机制。有文献报道了类似结果,即常规剂量乌司他丁联合血必净用药具有抗炎和脏器保护作用,但样本量一般不超过 50 例。本研究在大样本量的病例中证实乌司他丁和血必净联合用药的价值,并首次对超出推荐剂量的乌司他丁($25\ 000 \text{U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)进行了疗效评估,发现高剂量乌司他丁与血必净联用可迅速发挥抑制炎症介质的作用,在调节免疫机能、保护呼吸循环功能、改善临床整体预后相较于常规剂量组发挥更为明显的保护效应。此外本组患者未见高剂量乌司他丁的明显毒副作用,相对于健康受试者的耐受性研究更具临床价值。

综上所述,高剂量乌司他丁联合血必净治疗脓毒症取得了良好的临床效果,其保护作用较低剂量应用更为明显。本研究存在一定的局限性:首先,受平台所限,临床纳入患者数量较少;其次,对患者的诊断分类

存在缺陷,未能对导致脓毒症的病因进行细分,直接导致试验结果无法对相关并发症进行统计分析;第三,无乌司他丁应用剂量梯度数据,本研究所采用的试验剂量是否为最优剂量尚有待后期验证。上述问题都有待继续扩充临床样本量,减少统计误差,从而更加全面地评价乌司他丁对脓毒症的治疗价值。

参考文献:

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] MAYR F B, YENDE S, ANGUS D C. Epidemiology of severe sepsis [J]. Virulence, 2013, 5(1): 4-11. DOI: 10.4161/viru.27372.
- [3] SOGAYAR A M, MACHADO F R, REA-NETO A, *et al.* A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in brazilian intensive care units [J]. Pharmacoeconomics, 2008, 26(5): 425-434. DOI: 10.2165/00019053-200826050-00006.
- [4] 史晓峰, 王勇强. 血必净联合乌司他丁治疗百草枯中毒的效果观察[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33(5): 375-377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2015.05.017.
SI X F, WANG Y Q. Observation of the effect of Xuebijing combined with ulinastatin in the treatment of paraquat poisoning[J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2015, 33(5): 375-377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2015.05.017.
- [5] 潘登, 孙跃女. 乌司他丁联合血必净对重症急性胰腺炎患者血清白细胞介素 8 和干扰素 γ 的影响[J]. 中国综合临床, 2015, 31(5): 443-445. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2015.05.020.
PAN D, SUN Y N. Effects of ulinastatin and Xuebijing on serum interleukin 8 and interferon gamma in patients with severe acute pancreatitis[J]. Clin Med Chin, 2015, 31(5): 443-445. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2015.05.020.
- [6] 唐虹. 乌司他丁、血必净联合治疗对烧伤后脓毒症凝血功能及全身炎症反应影响的临床研究[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(12): 1132-1136.
TANG H. The clinical study of the effect of ulinastatin and Xuebijing on the coagulation and systemic inflammatory response of postburn sepsis[J]. J Chin Med Univ, 2015, 44(12): 1132-1136.
- [7] 崔文华, 代献科. 乌司他丁联合血必净治疗烧伤脓毒症的临床效果观察[J]. 潍坊医学院学报, 2016, 38(4): 319-320. DOI: 10.16846/j.issn.1004-3101.2016.04.026.
CUI W H, DAI X K. The clinical effect of ulinastatin combined with Xuebijing in the treatment of burn sepsis[J]. Acta

- Academiae Med Weifang, 2016, 38(4): 319 - 320. DOI: 10.16846/j.issn.1004-3101.2016.04.026.
- [8] 王瑞雪. 血必净联合乌司他丁治疗重症脓毒症的疗效观察[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(4): 12.
WANG R X. Observation of the curative effect of Xuebijing combined with ulinastatin in the treatment of severe sepsis [J]. Clin Med Res Prac, 2016, 1(4): 12.
- [9] CHEN Q, HU C, LIU Y, *et al.* Safety and tolerability of high-dose ulinastatin after 2-hour intravenous infusion in adult healthy Chinese volunteers: A randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study [J]. PLoS ONE, 2017, 12(5): e0177425. DOI: 10.1371/journal.pone.0177425.
- [10] 刘阳, 王茜, 赵慧颖, 等. 乌司他丁在中国健康成年受试者中的耐受性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(21): 2111 - 2113. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.21.008.
LIU Y, WANG X, ZHAO H Y, *et al.* Study on the tolerance of ulinastatin in Chinese healthy adult subjects [J]. Chin J Clin Pharmac, 2015, 31(21): 2111 - 2113. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.21.008.
- [11] 周红, 刘鑫, 郑江. 脓毒症治疗——挑战与机遇并存[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(2): 91 - 94.
ZHOU H, LIU X, ZHENG J. Sepsis treatment——Challenge and chance [J]. J Third Mil Med Univ, 2013, 35(2): 91 - 94.
- [12] 郑江, 郑新川. 以细菌主要病原体相关分子为靶标的脓毒症防治策略[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(4): 323 - 329. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201512204.
ZHENG J, ZHENG X C. Targeting the major bacterial pathogen-associated molecular patterns as a strategy for the treatment of sepsis [J]. J Third Mil Med Univ, 2016, 38(4): 323 - 329. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201512204.
- [13] VAN DER POLL T, VAN DEE VEERDONK F L, SCICLUNA B P, *et al.* The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(7): 407 - 420. DOI: 10.1038/nri.2017.36
- [14] 刘伟恒, 关雪梅, 牛润峰. 乌司他丁的药理作用及临床应用效果观察[J]. 中国医药指南, 2014, 12(19): 103 - 104.
LIU W H, GUAN X M, NIU J F. The pharmacological effect and clinical application of Ulinastatin [J]. Guide Chin Med, 2014, 12(19): 103 - 104.
- [15] 郭宁. 血必净注射液的临床应用进展[J]. 天津药学, 2016, 28(3): 58 - 61.
GUO N. Clinical application of Xuebijing Injection [J]. Tianjin Pharmacy, 2016, 28(3): 58 - 61.

(收稿:2018-01-31;修回:2018-03-18)

(编辑 龙 亮)