

不同剂量乌司他丁联合头孢哌酮治疗重症细菌性肺炎的疗效及对炎症反应的影响

雒艳 彭霞 刘婷

巴中市中心医院西药房, 四川巴中, 636000

摘要 目的:探讨不同剂量乌司他丁联合头孢哌酮治疗重症细菌性肺炎(SBP)的疗效及对炎症反应的影响。方法:本研究为前瞻性研究。纳入 SBP 患者 140 例,所有患者均给予基础治疗,并按照随机数字表法分为 4 组,每组 35 例。对照组给予头孢哌酮治疗,低剂量组给予乌司他丁(20 万 U/次 bid) + 头孢哌酮,中剂量组给予乌司他丁(30 万 U/次 bid) + 头孢哌酮,高剂量组给予乌司他丁(50 万 U/次 bid) + 头孢哌酮。治疗 7 d 后,比较 4 组临床疗效、病情转归时间、治疗前后病情严重程度[临床肺部感染(CPIS)评分、急性生理学与慢性健康状况评估(APACHE II 评分)]、炎症反应[超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平及不良反应。结果:高剂量组总有效率高于中剂量组、低剂量组、对照组(P 均 < 0.05);临床症状消退时间、机械通气时间、住院时间在对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组中依次缩短(P 均 < 0.05);治疗 7 d 后,CPIS、APACHE II 评分、血清 hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平在对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组中依次降低(P 均 < 0.05);4 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。结论:高剂量乌司他丁联合头孢哌酮治疗 SBP 能显著提高疗效,减轻炎症反应,且不增加不良反应。

关键词 重症细菌性肺炎;乌司他丁;使用剂量;头孢哌酮;炎症反应

中图分类号 R563.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20260214

Efficacy of different doses of ulinastatin combined with cefoperazone in the treatment of severe bacterial pneumonia and its impact on inflammatory response LUO Yan, PENG Xia, LIU Ting. *Pharmacy of Bazhong Central Hospital, Sichuan Bazhong 636000, China*

Corresponding author: LUO Yan, E-mail:104113024@qq.com

Abstract Objective: To investigate the efficacy of different doses of ulinastatin combined with cefoperazone in the treatment of severe bacterial pneumonia (SBP) and its impact on inflammatory response. Methods: A prospective study was used in this study. A total of 140 patients with SBP were included. All patients were given basic treatment and divided into 4 groups using the random number table, with 35 cases in each group. The control group was treated with cefoperazone, the low-dose group was treated with ulinastatin (200,000 U/time, bid) + cefoperazone, the medium-dose group was treated with ulinastatin (300,000 U/time, bid) + cefoperazone, and the high-dose group was treated with ulinastatin (500,000 U/time, bid) + cefoperazone. After 7 days of treatment, the clinical efficacy, disease outcome time, as well as the levels of severity of disease [clinical pulmonary infection (CPIS) score, acute physiological assessment and chronic health evaluation (APACHE II score)], inflammatory response [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α)] before and after treatment, and adverse reactions were compared among the four groups. Results: The total effective rate of the high-dose group was higher than that of the medium-dose group, the low-dose group and the control group ($P < 0.05$). The regression time of clinical symptoms, mechanical ventilation time and hospitalization time were shortened in turn in the control group, low-dose group, medium-dose group and high-dose group ($P < 0.05$). After 7 days of treatment, CPIS, APACHE II score, serum hs-CRP, IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels decreased in turn in the control group, low-dose group, medium-dose group and high-dose group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the four groups ($P > 0.05$). Conclusion: High-dose ulinastatin combined with cefoperazone in the treatment of SBP can significantly improve the curative effect, reduce the inflammatory response, and does not increase the adverse reactions.

Key words Severe bacterial pneumonia; Ulinastatin; Dosage used; Cefoperazone; Inflammatory response

重症细菌性肺炎 (severe bacterial pneumonia, SBP) 属于急危重症, 起病急骤、病情进展迅速, 可诱发呼吸衰竭并累及其他脏器系统, 死亡率高^[1,2]。抗感染治疗是临床治疗 SBP 的基础方案, 其中头孢哌酮属于头孢素类抗菌药物, 具有广谱抗菌作用, 能有效抑制革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌活性, 但临床实践证实, 针对 SBP 患者单纯给予头孢哌酮抗感染治疗无法取得理想疗效^[3]。乌司他丁除了具有抗炎作用之外, 还可减轻肺损伤, 保护肺功能, 在 SBP 辅助治疗中能取得良好疗效^[4]。而相关报道指出, 乌司他丁的使用剂量与其疗效显著相关, 剂量过小可能难以发挥治疗作用, 剂量过大则会引发较多不良反应^[5]。此外, 炎症反应是 SBP 发生发展中的重要机制, 与病情及预后密切相关^[6,7]。本研究分析不同剂量乌司他丁联合头孢哌酮治疗 SBP 的效果及对炎症反应的影响。

资料与方法

1. 研究对象: 本研究为前瞻性研究。选取 2021 年 10 月至 2023 年 6 月 SBP 患者为研究对象。纳入标准: ①符合 SBP 诊断标准^[8]; ②均为社区获得性肺炎; ③首次发病。排除标准: ①真菌、病毒及其他原因所致重症肺炎 (severe pneumonia, SP); ②并发呼吸衰竭、脓毒血症等严重并发症; ③对相关药物过敏; ④合并恶性肿瘤; ⑤糖尿病; ⑥伴有其他严重感染性疾病; ⑦妊娠期、哺乳期女性。本研究经医院伦理委员会审批 (202103021), 患者或家属均自愿签署知情同意书。

2. 治疗方法: 所有患者均给予止咳、祛痰等常规对症治疗, 必要时给予机械通气。按照随机数字表法将所有患者分为 4 组, 对照组给予头孢哌酮 (三才石岐制药股份有限公司, 国药准字 H44023581, 规格: 0.5 g) 抗感染治疗, 2.0 g + 0.9% 氯化钠溶液 100 mL, 静脉滴注, 每 8 h 给药 1 次 bid, 治疗期间监测药物动力学和药效学。低剂量组给予乌司他丁 (广东天普生化医药股份有限公司, 国药准字 H20040506, 规格: 2 mL: 10 万 U) 20 万 U + 5% 葡萄糖注射液 500 mL, 静脉滴注 bid, 头孢哌酮用法与剂量同对照组; 中剂量组给予乌司他丁 30 万 U + 5% 葡萄糖注射液 500 mL, 静脉滴注 bid, 头孢哌酮用法与剂量同对照组; 高剂量组给予乌司他丁 50 万 U + 5% 葡萄糖注射液 500 mL, 静脉滴注 bid, 头孢哌酮用法与剂量同对照组。4 组均持续治疗 7 d。

3. 疗效判定标准: 咳嗽、肺部啰音等临床症状

体征消失, 血常规恢复正常, 肺部炎症浸润完全吸收为痊愈; 咳嗽、肺部啰音等临床症状体征消失, 血常规结果明显改善, 肺部炎症浸润吸收 > 70% 为显效; 咳嗽、肺部啰音等临床症状体征消失, 血常规结果有所改善, 肺部炎症浸润吸收 30% ~ 69% 为有效; 咳嗽、肺部啰音等临床症状体征、血常规改善不明显, 肺部炎症浸润吸收 < 30% 为无效; 病死。将痊愈、显效、有效纳入总有效率。

4. 观察指标: ① 4 组病情转归时间, 包括退热时间、痰液颜色改变时间、咳嗽消失时间、肺部啰音消失时间、机械通气时间、住院时间; ② 4 组治疗前、治疗 7 d 后病情严重程度 [临床肺部感染 (clinical pulmonary infection score, CPIS) 评分、急性生理学与慢性健康状况评估 (acute physiological assessment and chronic health, APACHE II) 评分], CPIS 评分包括体温、气管吸取物培养、白细胞计数、氧合情况、肺部浸润影、X 线胸片及气管分泌物 7 项内容, 总分 0 ~ 12 分, 分值越高, 提示肺部感染越严重; APACHE II 评分包括急性生理 (0 ~ 60 分)、慢性健康状况 (0 ~ 5 分) 和年龄 (0 ~ 6 分) 3 个部分, 理论最高值为 71 分, 分值越高, 提示病情越严重; ③ 4 组治疗前、治疗 7 d 后炎症指标, 采集 3 mL 空腹静脉血, 选择美国 Thermo 公司的低温高速离心机进行离心处理, 取血清, 超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平采用化学发光法检测; ④ 不良反应。

5. 统计学分析: 采用 SPSS 27.0 统计学软件进行分析, 计量资料行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验和 Levene 法方差齐性检验, 均确认符合正态分布且具备方差齐性, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用 F 检验, 两两比较采用 LSD- t 检验; 计数资料以例数 (%) 表示, 采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般资料比较: 共 140 例患者入选并完成研究, 对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组每组 35 例。4 组性别、年龄、体重指数、病程、细菌类型、饮酒史、吸烟史等一般资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性 (P 均 > 0.05), 见表 1。

2. 疗效比较: 高剂量组总有效率高于中剂量组、低剂量组、对照组 (P 均 < 0.05); 中剂量组、低剂量组及对照组比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 2。

3. 病情转归时间比较:患者退热时间、痰液颜色改变时间、咳嗽消失时间、肺部啰音消失时间、机械通气时间、住院时间在对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组中依次缩短(P 均 <0.05),见表 3。

4. 病情严重程度比较:治疗前 4 组 CPIS、APACHE II 评分比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05);治疗 7 d 后,4 组 CPIS、APACHE II 评分较治疗前下降,且 CPIS、APACHE II 评分在对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组中依次降低(P 均 <0.05),见表 4。

表 1 4 组一般资料比较

项目	高剂量组 ($n=35$)	中剂量组 ($n=35$)	低剂量组 ($n=35$)	对照组 ($n=35$)	F/χ^2 值	P 值
男性[例(%)]	21(60.00)	24(68.57)	23(65.71)	20(57.14)	1.224	0.747
年龄[岁, $\bar{x} \pm s$]	55.73 $\pm$ 5.29	56.04 $\pm$ 5.18	55.37 $\pm$ 4.82	55.82 $\pm$ 4.90	0.107	0.956
体重指数[kg/m ² , $\bar{x} \pm s$]	21.25 $\pm$ 1.47	20.96 $\pm$ 1.50	21.34 $\pm$ 1.61	21.08 $\pm$ 1.55	0.431	0.731
病程[d, $\bar{x} \pm s$]	5.28 $\pm$ 1.13	5.07 $\pm$ 1.02	5.16 $\pm$ 1.10	5.23 $\pm$ 1.07	0.249	0.862
细菌类型[例(%)]					0.609	0.895
革兰氏阳性菌	22(62.86)	23(65.71)	25(71.43)	23(65.71)		
革兰氏阴性菌	13(37.14)	12(34.29)	10(28.57)	12(34.29)		
饮酒史[例(%)]	16(45.71)	14(40.00)	13(37.14)	13(37.14)	0.714	0.870
吸烟史[例(%)]	18(51.43)	17(48.57)	15(42.86)	16(45.71)	0.573	0.903

表 2 4 组疗效比较[例(%)]

疗效	高剂量组 ($n=35$)	中剂量组 ($n=35$)	低剂量组 ($n=35$)	对照组 ($n=35$)	χ^2 值	P 值
痊愈	11(31.43)	8(22.86)	4(11.43)	2(5.71)		
显效	15(42.86)	12(34.29)	13(37.14)	10(28.57)		
有效	7(20.00)	7(20.00)	8(22.86)	12(34.86)		
无效	1(5.71)	7(20.00)	8(22.86)	8(22.86)		
病死	1(2.86)	1(2.86)	2(5.71)	3(8.57)		
总有效率	33(94.29)	27(77.14)	25(71.43)	24(68.57)	8.079	0.044

表 3 4 组病情转归时间比较(d, $\bar{x} \pm s$)

转归时间	高剂量组 ($n=34$)	中剂量组 ($n=34$)	低剂量组 ($n=33$)	对照组 ($n=32$)	F 值	P 值
退热时间	2.87 $\pm$ 0.54 ^{*#△}	3.32 $\pm$ 0.65 ^{*△}	4.01 $\pm$ 0.72 ^{#△}	4.60 $\pm$ 0.59	48.440	<0.001
痰液颜色改变时间	4.88 $\pm$ 0.31 ^{*#△}	5.24 $\pm$ 0.37 ^{*△}	5.73 $\pm$ 0.42 ^{#△}	6.18 $\pm$ 0.33	82.111	<0.001
咳嗽消失时间	5.05 $\pm$ 0.29 ^{*#△}	5.72 $\pm$ 0.41 ^{*△}	6.38 $\pm$ 0.48 ^{#△}	6.69 $\pm$ 0.42	107.605	<0.001
啰音消失时间	5.74 $\pm$ 0.24 ^{*#△}	6.13 $\pm$ 0.36 ^{*△}	6.80 $\pm$ 0.44 ^{#△}	7.03 $\pm$ 0.30	99.957	<0.001
机械通气时间	4.62 $\pm$ 0.21 ^{*#△}	5.05 $\pm$ 0.27 ^{*△}	5.39 $\pm$ 0.36 ^{#△}	5.72 $\pm$ 0.34	81.681	<0.001
住院时间	9.12 $\pm$ 1.03 ^{*#△}	10.36 $\pm$ 1.14 ^{*△}	11.58 $\pm$ 1.29 ^{#△}	12.51 $\pm$ 1.17	53.424	<0.001

注:与低剂量组比较,^{*} $P<0.05$;与中剂量组比较,[#] $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

表 4 4 组病情严重程度比较(分, $\bar{x} \pm s$)

评分	高剂量组 ($n=34$)	中剂量组 ($n=34$)	低剂量组 ($n=33$)	对照组 ($n=32$)	F 值	P 值
治疗前						
CPIS 评分	10.03 $\pm$ 1.14	9.89 $\pm$ 1.35	9.95 $\pm$ 1.07	9.92 $\pm$ 1.20	0.086	0.968
APACHE II 评分	24.05 $\pm$ 2.77	23.44 $\pm$ 2.51	23.61 $\pm$ 3.03	23.50 $\pm$ 2.62	0.343	0.795
治疗 7 d 后						
CPIS 评分	4.13 $\pm$ 0.57 ^{*#△▲}	4.87 $\pm$ 0.63 ^{*#▲}	5.36 $\pm$ 0.81 ^{*▲}	6.01 $\pm$ 0.66 [*]	46.044	<0.001
APACHE II 评分	12.31 $\pm$ 2.16 ^{*#△▲}	13.58 $\pm$ 1.97 ^{*#▲}	15.10 $\pm$ 2.30 ^{*▲}	16.87 $\pm$ 1.73 [*]	30.245	<0.001

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与低剂量组比较,[#] $P<0.05$;与中剂量组比较,[△] $P<0.05$;与对照组比较,[▲] $P<0.05$

5. 炎症指标比较:治疗前,4 组血清 hs-CRP、IL-1β、IL-6、TNF-α 水平比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05);治疗 7 d 后,4 组血清 hs-CRP、IL-1β、IL-6、TNF-α 水平较治疗前下降,且血清 hs-CRP、IL-1β、IL-6、TNF-α 水平在对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组中依次降低(P 均 <0.05),见表 5。

6. 不良反应比较:4 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表 6。

讨 论

头孢哌酮能有效抑制细菌繁殖,发挥显著的杀菌抗炎作用^[9]。但由于 SBP 病情严重,加之头孢哌酮对部分有害菌的抑制效果不稳定,导致其治疗效果受限。乌司他丁能通过结合毒性蛋白酶保护细胞和组织,改善微循环及组织灌注^[10]。黎代强等^[11]报道,乌司他丁联合抗生素治疗老年重症肺炎患者的临床总有效率高达 89.83%。提示乌司他丁辅助治疗 SBP 的效果显著。而有报道,乌司他丁的药物作用存在剂量依赖性,增加其使用剂量可能会提高疗效,但同时也可能增加不良反应^[12]。本研究尝试对比不使用乌司他丁及 3 种不同剂量的乌司他丁辅助头孢哌酮治疗 SBP 患者的效果,结果发现高剂量组总有效率最高,且临床症状消退时间、机械通气时

间、住院时间在对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组中依次缩短,可见高剂量乌司他丁辅助 SBP 常规抗感染治疗能显著提高疗效,加快康复进程。分析原因,高剂量乌司他丁随着静脉滴注进入机体后使血药浓度增加,从而增强对气道致炎因子释放途径的阻断作用,防止过度释放炎症介质,显著抑制白细胞过度激活,减少中性粒细胞浸润肺组织,保护肺功能^[13]。同时,高剂量乌司他丁对多种蛋白酶活性的抑制作用较强,能稳定溶酶体膜和细胞膜,抑制机体内过度的氧化应激反应,减少氧自由基释放,有利于促进肺通气功能改善及动脉血气状态恢复^[14]。此外,高剂量乌司他丁在改善花生四烯酸代谢、机体微循环及组织灌注方面也具有明显优势,能显著抑制血小板释放活性物质,从而维护血管内皮细胞功能,改善机体水电解质紊乱,有助于缓解肺功能损伤,促进临床症状体征持续改善^[15]。本研究还发现,治疗 7 d 后高剂量组 CPIS、APACHE II 评分最低,表明高剂量乌司他丁能显著减轻病情程度,加快病情转归。这与乌司他丁剂量增加可增强其治疗作用密切相关。

临床实践及动物实验均证实,SBP 是由病原体侵入机体后释放毒素物质及炎性因子所致的严重肺感染性疾病,炎症反应是其主要病理基础^[16,17]。血

表 5 4 组炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	高剂量组 ($n=34$)	中剂量组 ($n=34$)	低剂量组 ($n=33$)	对照组 ($n=32$)	F 值	P 值
治疗前						
hs-CRP(mg/L)	85.17 ± 10.14	85.62 ± 8.62	84.79 ± 11.06	85.31 ± 8.47	0.043	0.988
IL-1β(pg/mL)	5.35 ± 1.28	5.08 ± 1.19	5.22 ± 1.34	5.17 ± 1.09	0.285	0.836
IL-6(pg/mL)	120.64 ± 16.73	118.77 ± 20.25	121.13 ± 18.91	119.63 ± 17.41	0.110	0.954
TNF-α(μg/L)	158.74 ± 24.67	157.19 ± 21.35	160.03 ± 30.12	159.20 ± 26.34	0.072	0.975
治疗 7 d 后						
hs-CRP(mg/L)	7.24 ± 1.33 ^{*#Δ}	8.81 ± 1.78 ^{*#Δ}	10.16 ± 2.24 ^{*Δ}	12.57 ± 2.30 [*]	44.359	<0.001
IL-1β(pg/mL)	1.37 ± 0.31 ^{*#Δ}	1.88 ± 0.40 ^{*#Δ}	2.25 ± 0.53 ^{*Δ}	2.79 ± 0.62 [*]	52.047	<0.001
IL-6(pg/mL)	33.62 ± 8.96 ^{*#Δ}	45.74 ± 12.37 ^{*#Δ}	59.28 ± 15.49 ^{*Δ}	68.94 ± 10.31 [*]	54.641	<0.001
TNF-α(μg/L)	74.25 ± 11.55 ^{*#Δ}	86.13 ± 14.82 ^{*#Δ}	102.41 ± 18.30 ^{*Δ}	115.23 ± 15.57 [*]	46.224	<0.001

注:与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与低剂量组比较,[#] $P<0.05$;与中剂量组比较,^Δ $P<0.05$;与对照组比较,^Δ $P<0.05$

表 6 4 组不良反应比较[例(%)]

项目	高剂量组 ($n=35$)	中剂量组 ($n=35$)	低剂量组 ($n=35$)	对照组 ($n=35$)	χ^2 值	P 值
呕吐	1(2.86)	2(5.71)	1(2.86)	1(2.86)		
皮疹	1(2.86)	0	1(2.86)	1(2.86)		
腹泻	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	2(5.71)		
血管疼痛	3(8.57)	1(2.86)	0	0		
总发生率	6(17.14)	4(11.43)	3(8.57)	4(11.43)	1.272	0.736

清 hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 是临床常见炎症因子,均参与肺部感染性疾病发生发展,且与肺炎病情严重程度显著相关^[18-20]。本研究通过对比 4 组治疗前后上述炎症因子水平变化发现,随着乌司他丁剂量的增加,高剂量组治疗 7 d 后血清 hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平呈逐渐降低趋势,这与宋园园等^[21]报道的大剂量乌司他丁能显著抑制炎症因子表达的结果相符。是因为随着乌司他丁的使用剂量增加,其抗炎作用不断增强,一方面其能显著抑制多种炎症因子释放,另一方面还可加快清除机体内的炎症介质及毒素物质,使血清 hs-CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平明显下降^[22]。

本研究发现 4 组不良反应发生率无明显差异,表明高剂量乌司他丁不会增加不良反应,与 Lyu 等^[22]报道的结果不一致,可能与患者个体差异性、样本量偏少,观察期短等因素有关,后续需要收集更多病例做大样本分析,并延长观察时间对长期疗效做详细分析。

参考文献

- 1 Niederman MS, Torres A. Severe community-acquired pneumonia [J]. *Eur Respir Rev*, 2022, 31(166): 220123.
- 2 孙鑫,刘单霞,韦兆吉,等.重症肺炎机械通气患者拔管失败的危险因素分析及预测模型建立[J]. *内科急危重症杂志*, 2025, 31(1): 65-68.
- 3 靳晓倩,王立江,徐凤娟.重症肺炎患者运用头孢哌酮联合千金茎汤加减的方法对于重症肺炎患者疗效及对肺功能的影响分析--评《呼吸系统疑难重症中西医结合基础与临床》[J]. *世界中医药*, 2023, 18(10): 1495.
- 4 Li JJ, Shao RG, Xie QW, et al. Ulinastatin promotes macrophage efferocytosis and ameliorates lung inflammation via the ERK5/Mer signaling pathway [J]. *FEBS Open Bio*, 2022, 12(8): 1498-1508.
- 5 Lv HJ, Wei XX, Yi XM, et al. High-dose ulinastatin to prevent late-onset acute renal failure after orthotopic liver transplantation [J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 137-145.
- 6 Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19 [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(8): 413-414.
- 7 Chen XF, Xiao Z, Jiang ZY, et al. Schisandrin B attenuates airway inflammation and airway remodeling in asthma by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and reducing pyroptosis [J]. *Inflammation*, 2021, 44(6): 2217-2231.
- 8 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.成人社区获得性肺炎基层诊疗指南(2018 年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(2): 117-126.

- 9 吴先荣,庞武成,吴欣,等.米诺环素联合头孢哌酮治疗鲍曼不动杆菌耐药性肺炎的疗效 Meta 分析 [J]. *心肺血管病杂志*, 2020, 39(9): 1116-1121.
- 10 Mehta Y, Zirpe K, Dixit S, et al. Ulinastatin add-on to standard of care in critically ill COVID-19 patients: A multicenter retrospective study [J]. *J Assoc Physicians India*, 2023, 71(2): 11-12.
- 11 黎代强,陈琳,缪锦松,等.乌司他丁联合美罗培南治疗老年重症肺炎的疗效及对患者肺氧合功能及血清 C 反应蛋白、降钙素原水平的影响 [J]. *海南医学*, 2022, 33(1): 17-20.
- 12 Liu Y, Wang YL, Zou SH, et al. Effect of high-dose ulinastatin on the cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response in patients undergoing open-heart surgery [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(12): 1476-1478.
- 13 Huang H, Hu PF, Sun LL, et al. Treatment of patients with COVID-19 with a high dose of ulinastatin [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(2): 121.
- 14 张怡,李超,张烈,等.不同剂量乌司他丁联合微量推注泵美罗培南对重症肺炎患者的疗效及血管生成素 2 的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(23): 4480-4483, 4488.
- 15 Chen Q, Hu CY, 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.
- 16 Mould KJ, Janssen WJ. Signs of self-sustained inflammatory circuits in severe COVID pneumonia [J]. *Nature*, 2021, 590(7847): 553-554.
- 17 孟超,范志强,佟庆,等.血清可溶性髓样细胞触发受体 1、高敏 C 反应蛋白联合急性生理和慢性健康状况评分 II 对肺炎合并呼吸衰竭患者预后评估的价值 [J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(21): 88-92, 101.
- 18 Zhou YZ, Teng XB, Han MF, et al. The value of PCT, IL-6, and CRP in the early diagnosis and evaluation of COVID-19 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(2): 1097-1100.
- 19 SchultheiB C, Willscher E, Paschold L, et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19 [J]. *Cell Rep Med*, 2022, 3(6): 100663.
- 20 Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ triggers inflammatory cell death tissue damage and mortality in SARS-CoV-2 infection and cytokine shock syndromes [J]. *Cell*, 2021, 184(1): 149-168. e17.
- 21 宋园园,高辉,王本才,等.大剂量乌司他丁联合比阿培南辅助治疗对重症肺炎患者康复及血清炎症因子水平的影响 [J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(22): 3730-3732.
- 22 Lyu Y, Cao MY, Wei CN, et al. High-dose ulinastatin reduces post-operative bleeding and provides platelet-protective effects in patients undergoing heart valve replacement surgery [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2022, 60(11): 463-468.

(2024-09-18 收稿 2025-07-03 修回)