

乌司他丁减轻新型冠状病毒肺炎(COVID-19)重症患者肺损伤的可行性

李 宏¹, 马 宁^{2*}

1. 解放军第964医院 麻醉科, 吉林 长春 130062

2. 解放军第964医院 整形烧伤科, 吉林 长春 130062

摘要: 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)传染性强,病死率高,目前无有效的治疗方法。病毒主要侵袭患者的肺部,重症患者多因合并急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克等导致多器官功能衰竭。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的进展程度与患者的免疫状态密切相关,乌司他丁可以有效抑制炎症因子的释放及改善免疫状况,临床应用可降低急性呼吸窘迫综合征及脓毒症患者的死亡率,而且该药还可以和激素或血必净联合使用,进一步增强临床疗效,且无明显的不良反应。因此认为乌司他丁用于减轻COVID-19重症患者的肺损伤有一定的可行性。

关键词: 乌司他丁; 2019新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 急性呼吸窘迫综合征; 脓毒症

中图分类号: R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)05-0959-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.030

Feasibility of COVID-19 severe patients with ulinastatin

LI Hong¹, MA Ning²

1. Deptment of Anaesthesia, the 964 Hospital of PLA, Changchun 130062, China

2. Deptment of Plastic & Burns, the 964 Hospital of PLA, Changchun 130062, China

Abstract: New coronavirus (SARS-CoV-2) is highly contagious and has a high fatality rate, and there is no definitive and effective treatment at present. The virus mainly invades the lungs, COVID-19 severe patients have ARDS or septic shock will lead to multiple organ failure. The progression of the new coronavirus pneumonia is closely related to the immune state of patients. Ulinastatin can effectively inhibit the release of inflammatory factors and improve immune status. So we use it to reduce the mortality rate of ARDS and sepsis patients in clinical application. Moreover, Ulinastatin can be used in combination with hormone or Xuebijing to further enhance the clinical efficacy without obvious adverse reactions. So Ulinastatin can be used to reduce the injury in severe COVID-19 patients.

Key words: ulinastatin; SARS-CoV-2; COVID-19; ARDS; sepsis

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)传染性较强,世界卫生组织公布数据显示截止到4月16日全球新型冠状病毒肺炎(COVID-19)确诊病例超过210万例^[1]。病毒主要侵袭患者肺部,重症患者进展迅速,多因合并急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脓毒症休克等导致多器官功能衰竭而死亡。有学者认为重症COVID-19的病情进展与患者体内的“细胞因子风暴”有关^[2]。早期的尸检及金银潭医院的临床观察均提示患者体内经历了激烈的炎症反应及免疫抑制^[3-4],表现为肺组织的水肿及透明膜形成,外周血CD4⁺和CD8⁺细胞的数量大大减少,Th17细胞增

加。乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂,可有效抑制炎症因子的释放及改善免疫功能,用于治疗急性肺损伤和脓毒症^[5]。本文整理了乌司他丁的药理作用及治疗急性肺损伤和脓毒症的临床疗效的研究资料,探讨乌司他丁减轻重症COVID-19损伤的可行性。

1 抑制肺损伤及脓毒症的药理作用及机制

1.1 乌司他丁的药理作用

乌司他丁是肝脏分泌的一种糖蛋白,相对分子质量为67 000,是一种多功能的库尼斯型丝氨酸蛋白酶抑制剂,其存在于人体尿液和血液中,1909年首次在人尿液中被分离到^[6]。乌司他丁对多种蛋白

收稿日期: 2019-03-09

第一作者: 李 宏,女,硕士,副主任医师,研究方向为危重症麻醉与治疗。E-mail:2505641710@qq.com

*通信作者: 马 宁,男,博士,副主任医师。研究方向为重症烧伤救治。E-mail:ningma0431208@aliyun.com

酶有明显抑制作用,如胰蛋白酶、糜蛋白酶等丝氨酸蛋白酶、粒细胞弹性蛋白酶、透明质酸酶、巯基酶、纤溶酶^[7],同时具有清除氧自由基、抑制炎症介质释放、抑制过量超氧化物生成及改善免疫功能的作用。于1985年开始临床上用乌司他丁治疗急性胰腺炎、急性肺损伤、脓毒症等,可明显改善胰腺炎的临床症状,改善血流动力学及氧合指数^[8-10]。

1.2 抑制肺损伤的作用机制

肺部发生炎症反应时,中性粒细胞在肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的介导下大量聚集激活,释放大超氧化物酶或自由基损伤肺上皮细胞和内皮细胞^[11]。动物实验发现乌司他丁通过抑制Toll样受体4(TLR4)活化、抑制核因子- κ B(NF- κ B)信号转导通路^[12-14]、抑制细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)转导途径激活等途径,降低TNF- α 的表达^[15-18];通过增强超氧化物歧化酶的活性清除氧自由基;通过增加中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂3(PI3)的水平来减轻肺损伤^[19-22]。

乌司他丁还可通过其他途径减轻肺损伤。王敏华等^[23-25]报道乌司他丁通过抑制糖基化终末产物受体(RAGE)水平减轻肺组织损伤程度;王利朋^[26]报道乌司他丁可以抑制乙酰肝素酶的活性,通过缓解肺内皮细胞糖萼的损伤,减轻由脂多糖诱导的ARDS肺损伤;杨龙^[27]认为乌司他丁能够减少肺组织明胶酶B(MMP-9)mRNA的表达,从而减轻MMP-9对肺泡上皮细胞外基质的降解,降低肺损伤程度。

1.3 抑制脓毒症的作用机制

在脓毒症患者中,机体的炎症反应主要包括最初的过度激活及后期的免疫抑制。大量的中性粒细胞与白细胞介素家族(IL-1、IL-3、IL-6、IL-8等)、TNF- α 等共同导致了“炎症因子风暴”^[28];随着炎症反应的进行,中性粒细胞和T淋巴细胞凋亡加剧,调节性T淋巴细胞的分化增加、辅助性T淋巴细胞(Th1/Th2)的比例失调^[29-31],机体逐渐进入免疫抑制阶段。大量研究发现乌司他丁能够抑制IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 等炎症介质的释放,通过抑制TNF- α 减少G蛋白偶联受体Ccr7的表达,减轻脓毒症大鼠的炎症反应^[32];乌司他丁还能够清除氧自由基并改善淋巴细胞的功能,减少淋巴细胞的凋亡,从而改善机体的免疫状态^[33]。

2 治疗急性肺损伤和脓毒症的临床疗效

2.1 治疗急性肺损伤的临床疗效

对于急性肺损伤患者,临床应用显示乌司他丁

能够明显减轻血管外肺水(EVLWI)含量,改善肺的顺应性,提高ARDS患者的氧合指数^[34-37];杜全胜等^[38]发现乌司他丁改善ARDS患者的氧合状态与剂量有关,并且同时降低急性生理与慢性健康状况(APACHE II)评分,缩短ICU治疗时间,降低死亡率。李宏治等^[39]发现乌司他丁能够明显降低急性肺损伤患者的TNF- α 、IL-6、IL-8的表达,提高IL-10的表达,提高CD4⁺的数量,降低C反应蛋白(CRP)和乳酸含量^[40]。

2.2 治疗脓毒症的临床疗效

有临床研究发现乌司他丁虽然对急性肺损伤及脓毒症休克患者的CD8⁺细胞的数量无明显影响,但是可以明显提高CD4⁺的数量^[41-43],而且明显降低脓毒症患者的Treg和Th17的表达^[44]。一项涉及736例患者的Meta-分析发现,乌司他丁可有效降低脓毒症患者的TNF- α 、IL-6、白细胞、CRP水平及APACHE II评分^[45]。肖敏等^[46]报道在1615例患者中进行的Meta-分析结果显示乌司他丁能够有效降低28天病死率及多器官衰竭发生率。

3 与其他药物配伍的临床疗效及安全性

3.1 临床疗效

大量临床应用发现乌司他丁和激素或血必净联合使用,能够有效改善重症患者的氧合指标^[47-48]。乌司他丁与血必净合用可以有效减少脓毒症患者体内TNF- α 、IL-6、脂多糖(LPS)及血清降钙素原(PCT)水平,缩短患者的平均住院时间和平均机械通气时间,降低多器官功能衰竭的发生率及病死率^[49-50]。乌司他丁治疗重症脓毒症基础上联合使用血必净注射液能进一步抑制炎症反应,调节细胞免疫功能,减轻高凝状态^[51]。另外,乌司他丁与糖皮质激素合用同样可以明显改善ARDS患者的血气指标,降低乳酸水平,缩短患者的机械通气时间^[52]。

乌司他丁复合小潮气量俯卧位通气,可明显降低ARDS患者的肺毛细血管通透指数(PVPI)、血管外肺水指数(EVLWI)、APACHE II评分及IL-6、IL-10、TNF- α 及CRP水平,提高氧分压及氧合指数,改善患者的呼吸功能,缩短机械通气时间^[53-54]。

3.2 安全性

乌司他丁的不良反应主要包括偶见白细胞减少或嗜酸性粒细胞增多;偶见恶心、呕吐、腹泻,偶有谷氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)上升;注射部位偶有血管痛、发红、瘙痒感、皮疹等;偶见过敏,其不良反应发生率 $\geq 0.01\%$ 、 $< 0.1\%$ 。国内外文献关于乌司他丁的临床应用,均显

示乌司他丁的不良反应该轻微^[55]。刘阳等^[56]认为乌司他丁的不良反应该与使用剂量有关, $3.60 \times 10^7 \text{ U}$ ($0.90 \times 10^7 \text{ U/次}$ 、 4 次/d) 安全性很好, 达到 $4.8 \times 10^7 \text{ U}$ ($1.2 \times 10^7 \text{ U/次}$ 、 4 次/d) 时有可能出现腹泻等不良反应。乌司他丁与血必净联用, 主要不良反应是注射部位血管痛、皮疹、腹泻, 虽然反应轻微, 但应予以重视^[57-59]。

4 结语

SARS-CoV-2 主要侵袭患者的肺部, 表现为进行性呼吸困难, 肺部磨玻璃样改变, 外周血淋巴细胞减少; 重症患者进展迅速, 常需机械通气、体外膜肺氧合 (ECMO) 等治疗手段。COVID-19 的进展程度与患者的免疫状态密切相关, 乌司他丁通过多种途径抑制多种炎症因子的释放 (TNF- α 、IL-6、IL-8)、抑制过量超氧化物生成及提高 CD4⁺ 的数量及降低 Treg 和 Th17 的表达, 减少淋巴细胞的凋亡。大量临床应用证明乌司他丁可以改善患者的免疫状况, 降低 ARDS 及脓毒症患者的死亡率。而且, 乌司他丁和激素或血必净联合使用, 能够降低重症患者的乳酸含量, 提高氧合指数, 缩短机械通气时间。乌司他丁联合抗菌素、氨溴索及清肺汤等药物, 可明显改善患者的临床症状, 降低死亡率^[60-62]。乌司他丁不良反应发生率低, 在说明书剂量下 ($1 \times 10^6 \text{ U}$, 3 d) 使用安全性良好, 与激素类或血必净配伍, 临床上未见明显不良反应。因此笔者认为针对 COVID-19 重症患者, 在严密观察的基础上, 可以考虑使用乌司他丁降低 ARDS 及脓毒症休克的发生率, 降低患者的死亡率。

参考文献

- [1] 环球网. 全球新冠肺炎累计确诊病例超过 210 万例, 累计死亡接近 14 万例 [OL]. (2020-04-16). https://k.sina.com.cn/article_1686546714_6486a91a020011mc5.html?from=health.
- [2] 何黎黎, 龚普阳, 封玥, 等. 中药在抗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 引起的细胞因子风暴中的应用分析 [J/OL]. 中草药: 1-11. (2020-03-02) [2020-03-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20200302.0944.004.html>.
- [3] Xu Z, Shi L, Wang Y J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J/OL]. Lancet Respir Med. (2020-02-18) [2020-03-16]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221326002030076X?via%3Dihub>.
- [4] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 507-513.
- [5] 张慧慧, 蔡国龙, 胡才宝, 等. 乌司他丁对脓毒症大鼠急性肺损伤的保护作用及其机制研究 [J]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2017, 10(3): 153-158.
- [6] 陶永华, 张随随, 朱玲钰, 等. 乌司他丁的药理作用机制及临床应用进展 [J]. 中国药房, 2017, 28(35): 5020-5023.
- [7] 大西治夫, 小雀浩司. 蛋白分解酵素阻害 Ulinastatin (Miraclid[®]) の理作用 [J]. 应用药理, 1986, 31: 663-675.
- [8] Wang J P, Su J G, Lu Y N, et al. A randomized control study to investigate the application of Ulinastatin-containing contrast medium to prevent post-ERCP pancreatitis [J]. Hepatogastroenterology, 2014, 61(136): 2391-2394.
- [9] 铃木宏昌, 菊地直心夫, 近藤孝, 等. 乌司他丁 (MR-20) 对感染性休克的疗效-特别是对呼吸、循环状况的影响 [J]. 急救医学 (日), 1985, 9: 357-361.
- [10] 方强, 陈朴. 乌司他丁对重症脓毒症患者的疗效及其作用机制的研究 [J]. 中国抗感染化疗杂志, 2005, 5(1): 13-16.
- [11] 王兮, 母前途, 冯思嘉. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路探讨乌司他丁减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤的作用 [J]. 河北医学, 2019, 25(8): 1299-1304.
- [12] Luo Y, Che W, Zhao M, et al. Ulinastatin post-treatment attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats and human alveolar epithelial cells [J]. Int J Mol Med, 2017, 39(2): 297-306.
- [13] 丁峰, 刘晓萍. 乌司他丁联合葛根素对大鼠急性肺损伤模型 Toll 样受体 4 表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(11): 1342-1344, 1360.
- [14] Cong L, Yang S T, Zhang Y, et al. DFMG attenuates the activation of macrophages induced by co-culture with LPC injured HUVE-12 cells via the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(5): 2619.
- [15] 张利鹏, 赵焱, 刘国娟, 等. 乌司他丁通过抑制 ERK 信号通路减轻大鼠脓毒症性肺损伤 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(1): 8-11.
- [16] 康杰, 王晓敏, 胡英伟. 乌司他丁干预对脓毒症幼鼠的免疫调节作用及减轻肺损伤的效果分析 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(18): 4304-4307.
- [17] 徐卫刚. 乌司他丁对脓毒症肺损伤的保护作用 [J]. 实用休克杂志, 2018, 2(4): 236-239.
- [18] 贾海燕, 刘娜, 赵中松. 乌司他丁对脓毒症小鼠肺损伤的改善作用及相关机制研究 [J]. 河北医药, 2019, 41(11): 1729-1731, 1736.
- [19] 李西西, 梁余良, 张娟, 等. 中性粒细胞弹性蛋白酶及其在急性肺损伤中的应用 [J]. 预防医学论坛, 2017, 23

- (1): 74-76.
- [20] 贾丽静, 易亮, 杨志旭, 等. 乌司他丁在预防急性呼吸窘迫综合征中的作用 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2016, 48(4): 672-679.
- [21] 揭志军, 罗勇, 徐卫国, 等. 急性肺损伤患者血清中性粒细胞弹性蛋白酶活性的变化 [J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14(6): 497-499.
- [22] Wang Z, Chen F, Zhai R, et al. Plasma neutrophil elastase and elafin imbalance is associated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) development [J]. PLoS One, 2009, 4(2): e4380.
- [23] 王敏华. 脓毒症性ARDS大鼠RAGE表达及乌司他丁干预的实验研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2016.
- [24] 王敏华, 李文放, 王胜云, 等. 乌司他丁对脓毒症性急性呼吸窘迫综合征大鼠晚期糖基化终末产物受体表达水平的影响 [J]. 上海医学, 2015, 38(4): 305-309, 351.
- [25] Bierhaus A, Schiekofe S, Schwaninger M, et al. Diabetes associated sustained activation of the transcription factor Nuclear factor- κ B [J]. Diabetes, 2001, 50(12): 2792.
- [26] 王利朋. 乌司他丁通过维护糖萼的完整性从而对LPS诱导的ARDS小鼠的保护作用及其机制的研究 [D]. 烟台: 滨州医学院, 2017.
- [27] 杨龙. 乌司他丁对脓毒症大鼠体内MMP-9水平的影响及其肺脏的保护作用 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [28] 赵鹏跃, 杜晓辉. 脓毒症免疫联合治疗研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(5): 434-439.
- [29] Luan Y Y, Yin C F, Qin Q H, et al. Effect of regulatory T cells on promoting apoptosis of T lymphocyte and its regulatory mechanism in sepsis [J]. J Interferon Cytokine Res, 2015, 35(12): 969-980.
- [30] Doughty L. Adaptive immune function in critical illness [J]. Curr Opin Pediatr, 2016, 28(3): 274-280.
- [31] Yoon S J, Kim S J, Lee S M. Overexpression of HO-1 contributes to sepsis-induced immunosuppression by modulating the Th1/Th2 balance and regulatory T-cell function [J]. J Infect Dis, 2017, 215(10): 1608-1618.
- [32] 张心怡. 乌司他丁对脓毒症大鼠肺组织基因表达及相关通路的影响 [D]. 福州: 福建医科大学, 2017.
- [33] 李浩华. 乌司他丁对脓毒症小鼠淋巴细胞凋亡及作用机制分析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(15): 8-9, 199.
- [34] 王晓峰, 瞿金龙. 乌司他丁治疗急性呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. 交通医学, 2019, 33(6): 574-576.
- [35] Zhang X Y, Zhu Z Z, Jiao W J, et al. Ulinastatin treatment for acute respiratory distress syndrome in China: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 196.
- [36] 叶永顺, 刘华. 乌司他丁预防急性呼吸窘迫综合征发生的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(11): 2728-2730.
- [37] 李松桃, 方明亮, 王莹, 等. 乌司他丁治疗急性呼吸窘迫综合征疗效的荟萃分析 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 10(15): 2319-2324.
- [38] 杜全胜, 殷钢, 何聪, 等. 不同剂量乌司他丁对轻中度急性呼吸窘迫综合征的临床疗效 [J]. 临床误诊误治, 2017, 30(3): 88-91.
- [39] 李宏治, 申捷, 钟志越, 等. 乌司他丁对急性肺损伤患者的免疫调节作用 [J]. 中国临床医学, 2015, 22(3): 343-345, 348.
- [40] 朱学和. 乌司他丁辅助治疗急性肺损伤的疗效和作用机制分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(32): 3596-3598.
- [41] 袁伟, 孙杰. 乌司他丁对脓毒症血症患者免疫功能的作用分析 [J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(22): 188-189.
- [42] 张桐, 楚英杰, 秦历杰, 等. 乌司他丁对多器官功能障碍综合征患者T淋巴细胞亚群的影响 [J]. 医药论坛杂志, 2016, 37(12): 30-32.
- [43] 任林, 程艳霞, 金朝辉. 不同剂量乌司他丁对围手术期T淋巴细胞亚群影响的Meta分析 [J]. 中国药师, 2019, 22(2): 264-269.
- [44] 吴铁军, 张丽娜, 亢翠翠. 乌司他丁对重症脓毒症患者Treg/Th17的影响 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(3): 240-243.
- [45] 杨皓. 乌司他丁注射液治疗脓毒症的系统评价 [D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [46] 肖敏, 刘冰琪, 万勇. 国内乌司他丁治疗脓毒症的疗效的系统评价 [J]. 中国药房, 2013, 24(36): 3401-3405.
- [47] 刘树峰, 陈国涛, 尹文. 乌司他丁联合甲泼尼龙治疗老年重症肺炎的临床效果 [J]. 西南国防医药, 2018, 28(1): 61-64.
- [48] 邵志永. 血必净联合乌司他丁对重症肺部感染患者炎症因子水平及血气分析指标的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(20): 2565-2566.
- [49] Xiao S H, Luo L, Liu X H, et al. Curative efficacy and safety of traditional Chinese medicine xuebijing injections [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(23): e10971.
- [50] Zheng J F, Xiang X D, Xiao B, et al. Xuebijing combined with ulinastatin benefits patients with sepsis: A meta-analysis [J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(3): 480-487.
- [51] 魏军, 王艳红, 蒋金辉, 等. 血必净注射液联合乌司他丁对脓毒症患者血清因子、T细胞亚群及D-二聚体的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(6): 1077-1081.
- [52] 姚平波, 邓立普. 乌司他丁联合小剂量甲基强的松龙在急性呼吸窘迫综合征临床应用研究 [J]. 医学理论与实践, 2012, 25(19): 2338-2339, 2354.
- [53] 杜伦, 沈鹏程. 加用乌司他丁对行小潮气量结合肺复张术治疗急性呼吸窘迫综合征患者的临床影响 [J]. 中

- 华保健医学杂志, 2020, 22(1): 75-76, 79.
- [54] 蔡世文, 王国平, 史金科, 等. 乌司他丁辅助小潮气量和肺复张手法治疗中重度急性呼吸窘迫综合征的临床效果分析 [J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(9): 31-34.
- [55] 张晓敏. 乌司他丁应用于严重烧伤患者的疗效与安全性评价 [D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- [56] 刘 阳, 王 茜, 赵慧颖. 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.
- [57] 陈 静. 血必净联合乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的疗效及对血清细胞因子水平的影响 [J]. 广州医药, 2018, 49(3): 71-72, 79.
- [58] 陈 彬, 万兴富, 王家焕. 血必净注射液联合乌司他丁在重症肺炎并脓毒症患者中的应用观察 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(11): 2008-2010.
- [59] 黄凤一. 血必净联合乌司他丁对重症脓毒症的疗效及作用机制的研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(2): 62.
- [60] 陈 勇, 李 星, 邱世明, 等. 亚胺培南西司他丁联合乌司他丁对重症肺炎并呼吸衰竭患者呼吸功能、血清炎症因子水平的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(5): 125-127.
- [61] 甘 璐. 乌司他丁联合大剂量氨溴索治疗重症肺炎的疗效探究 [J]. 全科口腔医学电子杂志, 2020, 7(3): 181-186.
- [62] 孟祥睿, 冀希炜, 赵 丹, 等. 清肺汤联合乌司他丁治疗重症肺炎疗效及对血清肿瘤坏死因子- α 和降钙素原的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(1): 151-155, 159.