

乌司他丁治疗新型冠状病毒肺炎可行性的研究进展

李彦静^{1, 2#}, 孙美艳^{1, 2#}, 李星月³, 王春玲², 孙银贵¹, 赵虹翔², 赵晓勇^{1, 2*}

1. 潍坊医学院附属医院 麻醉科, 山东 潍坊 261021

2. 潍坊医学院麻醉学院 山东省医药卫生临床麻醉重点实验室, 山东 潍坊 261021

3. 潍坊医学院附属医院 肝胆胰外科, 山东 潍坊 261021

摘要: 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)仍在全球范围内传播, 尚无特效药应用于临床。乌司他丁(ulinastatin)在抗炎方面发挥重要作用, 临床上主要应用于急性胰腺炎、休克和弥散性血管内凝血等, 其还具有抗氧化应激、抗凝、免疫调节作用, 可能对于降低COVID-19的严重程度和死亡率有重要意义。主要结合乌司他丁的药理作用及其在治疗急性呼吸窘迫综合征、脓毒症肺损伤等COVID-19并发症中的临床应用, 论述其应用于COVID-19的可行性, 以期为该病的临床治疗及新药研发提供帮助。

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

中图分类号: R978.7; R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)01-0186-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.01.023

Research progress of ulinastatin in treatment of COVID-19

LI Yanjing^{1,2}, SUN Meiyang^{1,2}, LI Xingyue³, WANG Chunling², SUN Yingui¹, ZHAO Hongxiang², ZHAO Xiaoyong^{1,2}

1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Weifang 261021, China

2. Shandong Provincial Medicine and Health Key Laboratory of Clinical Anesthesia, School of Anesthesiology, Weifang Medical University, Weifang 261021, China

3. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Weifang 261021, China

Abstract: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is still spreading worldwide. At present, no specific drug has been developed for the virus. Ulinastatin plays an important role in anti-inflammatory. Clinically, it is mainly used in acute pancreatitis, shock and disseminated intravascular coagulation. It also has the effects of antioxidant stress, anticoagulation and immune regulation, which may be of great significance to reduce the severity and mortality of COVID-19. Combined with the pharmacological effect of ulinastatin and its clinical application in the treatment of COVID-19 complications such as acute respiratory distress syndrome and sepsis lung injury, this paper discusses the feasibility of its application in COVID-19, so as to provide help for the clinical treatment and new drug research and development of this disease.

Key words: ulinastatin; coronavirus disease 2019 (COVID-19); acute respiratory distress syndrome; sepsis lung injury

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)由 β 属冠状病毒-严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)引起,其传染性强、传播速度快,在世界范围内大规模传播。病毒主要侵袭肺部,严重的患者会出现急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress

syndrome, ARDS)、休克、凝血功能障碍、多器官功能衰竭等并发症^[1],从而导致高死亡率。目前对于COVID-19仍缺乏有效的治疗方式与抗病毒药物。乌司他丁作为人体内的天然活性胰蛋白酶抑制剂及内源性炎症反应调节物,其通过抗炎^[2]、抗氧化应

收稿日期: 2021-09-01

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2019WS605, 202104110334, 202104110339, 202104010549); 潍坊市科技发展计划项目(2021YX028); 潍坊医学院大学生创新创业培训项目(X2021523, X2021516)

#共同第一作者: 李彦静(2000—),女,本科,研究方向为失血性休克肺损伤。Tel: 17860691372 E-mail: 3171395910@qq.com

孙美艳(1986—),女,实验师,研究方向为器官保护。E-mail: smysdzl@126.com

*通信作者: 赵晓勇(1983—),男,硕士,研究方向为器官保护。Tel: 13792601256 E-mail: zhaoxiaoyong@wfmc.edu.cn

激^[3]、抗凝^[4]、免疫调节^[5]等多种作用机制,对炎症疾病进展显示出有益作用。其药理作用包括:(1)抑制胰蛋白酶、纤溶酶、透明质酸酶等多种酶的活性^[6-7];(2)稳定细胞膜和溶酶体膜^[8],对溶酶体酶的活性及释放有抑制作用^[6];(3)抑制心肌抑制因子的生成,改善休克时微循环血液灌注,减少器官功能衰竭^[9-10];(4)抑制炎症因子释放^[11-12]。国内外众多研究证实乌司他丁在治疗脓毒血症和急性肺损伤方面具有重要作用^[13-14]。早在2003年“非典”期间,乌司他丁便被推荐进入治疗重症急性呼吸综合征(SARS)药物审批的“绿色通道”。上述研究表明,乌司他丁虽然不具备直接杀灭病毒的能力,但可能对COVID-19并发的ARDS、脓毒症肺损伤、细胞因子风暴等症状发挥治疗作用。本文总结了乌司他丁的药理作用及其临床应用以探讨其应用于COVID-19的可行性,为治疗COVID-19及新药研发提供依据。

1 治疗ARDS

ARDS是指由于创伤、感染、休克等致病因素引起的在短时间内发生的临床综合征,以肺部毛细血管损伤、通透性增强为主要病理学改变,是全身炎症反应综合征在肺部的表现。在COVID-19疫情中,细胞因子风暴是引发ARDS的重要原因。重症患者在发病后1周内可能出现呼吸困难、低氧血症,并可迅速进展为ARDS或终末器官衰竭。年龄过高、中性粒细胞增多以及凝血功能障碍等都会导致ARDS发生的危险性增高^[15]。

1项随机、双盲、对照的临床研究发现,与静脉推注120 mg·h⁻¹甲基强的松龙相比,静脉推注乌司他丁每天6×10⁵ U除改善ARDS患者的氧代谢指标与循环状态,降低平均住院时间和死亡率以外,应激性溃疡、高血糖等并发症发生率也较低^[16],因此,该药有望替代糖皮质激素应用于ARDS的治疗。

胡马洪等^[17]研究发现在常规综合治疗及机械通气治疗的基础上静脉滴注乌司他丁3×10⁵ U(溶于100 mL 0.9%氯化钠注射液),8 h给药1次,连用7 d,可显著降低血管外肺水肿指数及肺血管通透性指数,提高氧合指数,提示乌司他丁能够减轻ARDS肺水肿,降低肺部毛细血管内皮细胞通透性,改善患者通气功能。

黄增相等^[18]评价了乌司他丁应用于严重脓毒症性ARDS患者的作用,58例符合脓毒症诊断标准及ARDS诊断标准的患者随机分为乌司他丁组(30例)和对照组(28例),对照组给予针对原发病的治

疗以及充分的抗感染、对症及支持治疗,治疗组在对照组的基础上自确诊起静脉滴注3×10⁵ U乌司他丁,6 h给药1次,连用3 d,结果发现乌司他丁可显著改善患者的临床症状,减轻C反应蛋白、降钙素原和乳酸浓度,说明乌司他丁可有效控制感染,在疾病的恢复过程中发挥抗炎作用。

1项临床研究表明静脉滴注乌司他丁6×10⁵ U,每天1次,联合无创通气治疗1周可显著降低ARDS患者炎症因子肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)水平,改善血气指标(动脉血氧饱和度、动脉血氧分压等),发挥对抗ARDS的肺保护作用^[19]。

2 治疗脓毒症肺损伤

脓毒症是一种由细菌进入全身血液循环大量生长繁殖并释放毒素而引起的全身炎症反应综合征,其病情凶险、病死率高,可导致多个脏器功能受损,其中急性肺损伤在脓毒症的发展过程中出现最早且较严重。通过对死亡的COVID-19患者进行尸体解剖发现,SARS-CoV-2感染对肺部损害最为严重,出现大量的炎性细胞浸润及渗出性炎症,肺透明膜形成,部分肺间质纤维化甚至出血坏死;此外,患者的多个器官存在不同程度的急性损伤,除呼吸系统疾病以外,还发现了心血管系统疾病、消化系统疾病、泌尿系统疾病、脑损害等疾病,以上条件结合SARS-CoV-2引起的急性损害为多器官功能障碍综合征的产生创造了条件^[20]。由于以上症状特征与脓毒症相似,因此推测重症COVID-19的实质是病毒感染造成的脓毒症^[21]。

目前,大量研究证实乌司他丁能够抑制脓毒症肺损伤的炎症反应途径^[22]、改善毛细血管通透性^[23]、抑制炎症因子的释放、调节免疫状态、减轻氧化应激^[24]。Wu等^[25]用盲肠结扎穿刺(CLP)诱导脓毒症大鼠急性肺损伤模型,在CLP后0、24 h,分别iv乌司他丁50 mg·kg⁻¹,结果发现乌司他丁可下调磷酸化Janus激酶2(JAK2)和信号传导与转录激活因子3(STAT3)的水平及高迁移率族蛋白-1(HMGB-1)的含量,提示乌司他丁可能通过抑制JAK-STAT3通路而减少炎症因子的释放。

Wang等^[26]的药理研究显示CLP术后经尾静脉iv乌司他丁1×10⁵ U·kg⁻¹联合谷氨酰胺0.6 g·kg⁻¹的治疗可有效改善CLP大鼠的脓毒症症状,显著降低血浆降钙素原(PCT)、血浆炎症标志物(IL-6、TNF-α、IL-1β)水平,显著增加CD4⁺/CD8⁺和单核细胞及中性粒细胞的数量,增强免疫系统的功能,减轻肺

组织病理学改变。

综上,抗炎、抗氧化、改善免疫状态并改善肺毛细血管通透性是乌司他丁改善脓毒血症肺损伤的重要机制。

3 治疗肺部炎症

乌司他丁已较普遍地应用于重症甲型流感、ARDS和脓毒血症^[27],乌司他丁在相关的急性肺损伤中也发挥重要作用。王艳玲等^[28]观察乌司他丁联合奥司他韦治疗重症甲型H1N1流感肺炎的疗效,对照组仅给予奥司他韦治疗,成人给药75 mg、每日2次,儿童依据体重质量给药。治疗组自确诊即日起静脉推注乌司他丁 2×10^5 U(溶于20 mL 0.9%氯化钠注射液)并同时给予奥司他韦每日2次,连用7 d。结果发现,乌司他丁可显著增强奥司他韦升高患者氧分压、增高氧合指数、降低C-反应蛋白的作用,提高奥司他韦治疗重症甲型H1N1流感肺炎的疗效。

田卓民等^[29]探讨了乌司他丁改善严重SARS患者呼吸功能的作用,对照组采用抗生素联合利巴韦林、甲基强的松龙及支持治疗,治疗组在对照组的基础上iv乌司他丁 3×10^5 U,结果发现乌司他丁联合SARS标准治疗方案的效果显著,可明显缓解过度通气,降低患者的呼吸频率,改善肺部病变。

1项关于乌司他丁治疗慢性阻塞性肺疾病的临床研究中,对照组给予吸氧、吸入 β -受体激动剂、补液、纠正电解质和酸碱平衡紊乱及相应的抗菌药物的常规治疗,观察组在接受常规治疗的同时给予 6×10^5 U乌司他丁溶于100 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,每天2次,发现乌司他丁可显著降低慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者外周血中Toll样受体(TLR)2、TLR4 mRNA及丙二醛(MDA)的含量,增加铜-锌超氧化物歧化酶与谷胱甘肽过氧化物酶的表达,从而抑制TLRs的激活并减轻炎症反应,抑制脂质过氧化^[30]。

上述研究表明乌司他丁在治疗急性肺部炎症方面,具有改善肺水肿、减轻毛细血管通透性增加以及改善微循环血液灌注的作用,对于治疗弥漫性肺泡损伤、肺泡间隔充血水肿、广泛炎细胞浸润等COVID-19的特征性病理改变^[1]具有重要意义。

4 提高免疫功能

从免疫学角度来看,COVID-19的发病机制涉及以下2个方面:首先表现为淋巴细胞数目减少,63.0%~82.1% COVID-19患者出现循环淋巴细胞减少,其中重型患者减少了84.6%,轻型患者减少了

44.4%^[31]。淋巴细胞水平的恢复可作为判断病情预后的依据^[32]。其次,细胞因子风暴也是导致COVID-19患者病情加重、恶化甚至死亡的重要原因。研究显示COVID-19患者血浆中的IL-8、 γ 干扰素(IFN- γ)、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)含量均高于健康成年人,而ICU患者血浆中IL-2、IL-10和TNF- α 的水平高于非ICU患者^[33]。另1项临床研究表明,在99例COVID-19患者中52%患者的IL-6含量升高^[34]。因此,抑制细胞因子风暴、改善炎症性肺损伤对于提高重症和危重症COVID-19患者的疗效有重要意义。

乌司他丁是一种内源性炎症反应调节物,在免疫调节方面起重要作用,可增强细胞免疫功能^[35],改善机体的体液免疫^[36],抑制过度炎症,并以多种方式影响免疫系统的功能。Qi等^[37]在乌司他丁改善脓毒症小鼠免疫功能障碍的研究中将小鼠随机分为假手术组、CLP组、乌司他丁治疗的CLP组和重组人乌司他丁治疗的CLP组。其中乌司他丁治疗组和重组人乌司他丁治疗组均在CLP术后即刻、12、24 h分别以 1×10^4 U·kg⁻¹(低)、 5×10^4 U·kg⁻¹(中)和 2.5×10^5 U·kg⁻¹(高)剂量sc乌司他丁和重组人乌司他丁治疗,而CLP组小鼠则给予等量的0.9%氯化钠注射液。结果表明重组人乌司他丁能够显著降低LPS诱导的脾树突状细胞凋亡率,上调脾树突状细胞表面共刺激分子(CD80、CD86)和II类主要组织相容性复合体水平,提高脾脏树突状细胞的免疫应答能力;此外,重组人乌司他丁显著提高了CLP小鼠7 d存活率,尤其在 2.5×10^5 U·kg⁻¹剂量下,在改善脓毒症小鼠预后方面的效果与乌司他丁相似,甚至更好。

岳雁鸿^[38]通过逆行胰胆管注射5%牛磺胆酸钠诱导大鼠重症急性胰腺炎模型,发现随着病情进展大鼠Th1型细胞因子(IFN- γ 、TNF- β)逐渐降低,Th2型细胞因子(IL-4、IL-6、IL-10)的含量逐渐升高,Th1/Th2细胞的比例逐渐降低,而100 g体重sc乌司他丁 3×10^4 U可有效改善大鼠免疫状态,其机制可能与乌司他丁抑制胰酶的活性,减少细胞因子的释放有关。

有学者发现^[39]血必净注射液联合乌司他丁可维持促炎因子与抗炎因子的平衡,显著提升脓毒血症患者血浆内CD3⁺、CD4⁺T细胞含量,提高CD4⁺/CD8⁺值从而改善患者免疫功能。此外,乌司他丁还能够有效降低IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎性细胞因子的含量,增加抗炎因子IL-10的释放,减轻炎症反

应^[40]。这些结果表明乌司他丁可能有助于治疗 COVID-19。

5 改善凝血障碍

弥散性血管内凝血(DIC)是 COVID-19 的重要并发症之一。冠状病毒在组织各处分布广泛,促进大量炎症因子释放,加重心、肝、肺、肾等重要器官的细胞死亡,引起微血管系统受损,凝血系统异常激活^[41]。COVID-19 的初始凝血病表现为 D-二聚体和纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物显著升高^[42]。细胞因子风暴能够激活凝血途径,过量消耗凝血因子和血小板,从而引起机体从凝血功能障碍^[43]。

目前,中国专家建议采纳国际血栓止血学会(ISTH)DIC 评分标准以诊断 COVID-19 相关的凝血功能障碍,对于严重凝血功能异常的 COVID-19 患者,建议使用普通肝素或低相对分子质量肝素进行抗凝治疗,对于需要连续性肾脏替代治疗的严重活动性出血的 COVID-19 患者,建议使用局部柠檬酸盐抗凝治疗^[41]。

1 项关于乌司他丁对 ICU 危重患者凝血功能障碍的临床研究表明,静脉输注 6×10^5 U 乌司他丁,每天 2 次可明显降低 ICU 危重患者的 DIC 评分,降低假血管性血友病因子水平,增加抗凝血酶 III 和组织因子的含量并缩短活化部分凝血酶时间(APTT),提示乌司他丁可通过保护凝血、抗凝、纤溶因子而减轻 DIC^[44]。

Takano 等^[45]研究发现在经过脂多糖和 D-半乳糖胺诱导的肝损伤小鼠模型中,与野生型小鼠相比,乌司他丁可使基因敲除小鼠的凝血酶原时间(PT)和 APTT 显著延长,纤维蛋白原、白细胞和血小板数量明显减少,提示乌司他丁对暴发性肝功能衰竭引起的凝血障碍具有保护作用。有学者报道,乌司他丁的第 2 个 Kunitz 结构域能够抑制凝血因子、纤维蛋白溶解和血小板聚集。这些结果均说明乌司他丁可能有助于改善 COVID-19 引起的 DIC^[46]。

6 结语

乌司他丁作为尿液中的广谱活性胰蛋白酶抑制剂的原型,是体内天然的抗炎和抗凝血屏障。近年来大量研究证明乌司他丁具有抗炎症因子释放、抗氧化应激、改善凝血功能障碍,减少器官功能衰竭等药理作用,在治疗 ARDS、脓毒症肺损伤等肺部疾病方面发挥了良好的肺保护作用,其抗炎作用尤其突出。炎症是几乎所有疾病发展的基本过程,而乌司他丁的抗炎作用决定了其应用的广泛性。研

究显示,乌司他丁的抗炎作用具有量效关系,大剂量时抗炎效果相当于激素,且不会对免疫功能产生抑制。目前根据中南大学附属第三医院临床应用情况,对于炎症因子显著增高者,可给予较大剂量乌司他丁以进行抗炎免疫治疗,且乌司他丁的安全性良好,可有效控制重型或危重型 COVID-19 患者的病情^[47]。此外,上海市 COVID-19 临床救治专家组在专家共识中推荐应用大剂量广谱蛋白酶抑制剂(如乌司他丁) 1.6×10^6 U, 每 8 h 给药 1 次以防治细胞因子风暴^[48]。

乌司他丁虽不具备杀灭 SARS-CoV-2 的能力,但对于改善 COVID-19 引起的肺部炎症,急性呼吸窘迫综合征、细胞因子风暴及弥散性血管内凝血等并发症具有重要意义,在合理的临床剂量和严格的临床监测下使用,对于治疗 COVID-19 具备一定的可行性,但仍需进行大样本的前瞻性研究和随机对照临床试验,以明确乌司他丁治疗 COVID-19 相关的药理机制及临床证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家中医药管理局, 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版) [J]. 中国病毒病杂志, 2020, 10(5): 321-328.
National Administration of Traditional Chinese Medicine, National Health Commission of the PRC. COVID-19's diagnosis and treatment prescription case (trial implementation of the eighth edition) [J]. *Miscell Chron Virus Dis China*, 2020, 10(5): 321-328.
- [2] 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.
Zhang H H, Cai G L, Hu C B, et al. Protective effect of ulinastatin on acute lung injury in sepsis rats and its mechanism [J]. *Chin J Crit Care Med: Elec Ed*, 2017, 10(3): 153-158.
- [3] 林春水, 刘朋, 赵亚娟, 等. 乌司他丁对失血性休克大鼠肺损伤的保护作用 [J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(5): 876-879.
Lin C S, Liu P, Zhao Y J, et al. Ulinastatin attenuates lung injury in rats with hemorrhagic shock [J]. *J South Med Univ*, 2009, 29(5): 876-879.
- [4] 刘赞, 吴星恒. 乌司他丁干预对脓毒症幼鼠血清肿瘤坏死因子- α 、P-选择素和凝血酶抗凝血酶复合物水平的影响 [J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(2): 237-241.
Liu Y, Wu X H. Effect of ulinastatin on serum levels of

- tumor necrosis factor- α , P-selectin, and thrombin-antithrombin complex in young rats with sepsis [J]. Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(2): 237-241.
- [5] Meng L, Wu Z, Zhang H. Effect of ulinastatin combined with octreotide on serum endothelin, endotoxin levels and immune function in acute pancreatitis [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(1): 90-92.
- [6] Fries E, Blom A M. Bikunin--not just a plasma proteinase inhibitor [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2000, 32(2): 125-137.
- [7] Umeadi C, Kandeel F, Al-Abdullah I H. Ulinastatin is a novel protease inhibitor and neutral protease activator [J]. Transplant Proc, 2008, 40(2): 387-389.
- [8] Inoue K, Takano H. Urinary trypsin inhibitor as a therapeutic option for endotoxin-related inflammatory disorders [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2010, 19(4): 513-520.
- [9] 谭凯丽, 金 环, 张晓琳. 乌司他丁的临床应用 [J]. 中国药物与临床, 2010, 10(2): 186-187.
Tan K L, Jin H, Zhang X L. The Clinical application of ulinastatin [J]. Chin Remed Clin, 2010, 10(2): 186-187.
- [10] 陈依君, 马家骏. 乌司他丁对机体的保护作用 [J]. 上海第二医科大学学报, 2005, 25(8): 863-865.
Chen Y J, Ma J J. Protective effect of ulinastatin on human body [J]. J Shanghai Jiaotong Univ Med Sci, 2005, 25(8): 863-865.
- [11] Cao C, Yin C, Shou S, et al. Ulinastatin protects against LPS-induced acute lung injury by attenuating TLR4/NF-kappa B pathway activation and reducing inflammatory mediators [J]. Shock, 2018, 50(5): 595-605.
- [12] Zhang X, Liu F, Liu H, et al. Urinary trypsin inhibitor attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by blocking the activation of p38 mitogen-activated protein kinase [J]. Inflamm Res, 2011, 60(6): 569-575.
- [13] 秦 克, 黄 丹, 赵碧双. 乌司他丁对重症脓毒血症患者心肺功能及免疫功能改善的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(12): 2190-2193.
Qin K, Huang D, Zhao B S. Effect of ulinastatin on cardiopulmonary function and immune function in patients with severe sepsis [J]. J Clin Pulm Med, 2017, 22(12): 2190-2193.
- [14] 张 俭, 王 辉. 乌司他丁对创伤后急性肺损伤患者炎症水平的影响及其临床疗效的评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(10): 886-888.
Zhang J, Wang H. Evaluation on the efficacy of ulinastatin on inflammation levels of acute lung injury patients after trauma and its clinical significance [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2014, 30(10): 886-888.
- [15] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China [J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(7): 934-943.
- [16] 李文放, 陈 杰. 乌司他丁在急性呼吸窘迫综合征的临床应用研究 [J]. 中国急救医学, 2006, 26(9): 644-646.
Li W F, Chen J. Study on clinical efficacy of ulinastatin in the patients with acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J Crit Care Med, 2006, 26(9): 644-646.
- [17] 胡马洪, 许秀娟, 金 东, 等. 乌司他丁对ARDS肺血管内皮通透性的临床研究 [J]. 全科医学临床与教育, 2009, 7(3): 229-231.
Hu M H, Xu X J, Jin D, et al. Effects of ulinastatin on pulmonary endothelial permeability in patients with ARDS [J]. Clin Edu Gen Pract, 2009, 7(3): 229-231.
- [18] 黄增相, 陶 骅, 徐 雯, 等. 乌司他丁对严重脓毒症致急性呼吸窘迫综合征患者血浆C反应蛋白、降钙素原及乳酸水平的影响 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(10): 1692-1694.
Huang Z X, Tao H, Xu W, et al. The impact of Ulinastatin injection in patients' plasma levels of CRP, PCT and lactate in ARDS patients with severe sepsis [J]. J Pract Med, 2015, 31(10): 1692-1694.
- [19] 黄庆生, 张丽霞, 李 燕, 等. 乌司他丁联合无创通气治疗急性呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(14): 1268-1271.
Huang Q S, Zhang L X, Li Y, et al. Clinical study of UTI combined with non-invasive ventilation in the treatment of acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2016, 32(14): 1268-1271.
- [20] Lin H Y. The severe COVID-19: A sepsis induced by viral infection? And its immunomodulatory therapy [J]. Chin J Traumatol, 2020, 23(4): 190-195.
- [21] Bian X W. Autopsy of COVID-19 patients in China [J]. Natl Sci Rev, 2020, 7(9): 1414-1418.
- [22] Ju M, He H, Chen S, et al. Ulinastatin ameliorates LPS-induced pulmonary inflammation and injury by blocking the MAPK/NFkappaB signaling pathways in rats [J]. Mol Med Rep, 2019, 20(4): 3347-3354.
- [23] 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.
Jia H Y, Liu N, Zhao Z S. Study on the effects of ulinastatin on the injury in mice with sepsis and its related action mechanism [J]. Hebei Med J, 2019, 41(11): 1729-1731.
- [24] 黎 俊, 季湘玲, 施晓军, 等. 乌司他丁对脂多糖致新生大鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(12): 1241-1243.
Li J, Ji X L, Shi X J, Ying Z Y, Deng X Q. Protective

- effect of ulinastatin on the newborn rat acute lung injury induced by lipopolysaccharide [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2019, 35(12): 1241-1243.
- [25] Wu J, Yan X, Jin G. Ulinastatin protects rats from sepsis-induced acute lung injury by suppressing the JAK-STAT3 pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 22: 2554-2559.
- [26] Wang J, Zhou J, Bai S. Combination of glutamine and ulinastatin treatments greatly improves sepsis outcomes [J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 109-115.
- [27] 郑卓婷, 刘易陇, 曾珍, 等. 新型冠状病毒肺炎药物治疗对血糖的影响研究[J]. *四川解剖学杂志*, 2020, 28(2): 10-13.
- Zheng Z T, Liu Y L, Zeng Z, et al. Analysis of the effect on blood glucose of drug therapy for corona virus disease 2019 [J]. *Sichuan J Anatom*, 2020, 28(2): 10-13.
- [28] 王艳玲, 彭晔, 孟庆华, 等. 乌司他丁对磷酸奥司他韦治疗重症甲型H1N1流感肺炎疗效的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2013, 34(8): 953-955.
- Wang Y J, Peng Y, Meng Q H, et al. Influence of uinastatin on the efficacy of oseltamivir phosphate in the treatment of severe pneumonia caused by influenza a virus subtype [J]. *J Hebei Med Univ*, 2013, 34(8): 953-955.
- [29] 田卓民, 杜昀泽. 乌司他丁对严重急性呼吸综合征患者肺保护作用的初步探讨[J]. *中国急救医学*, 2003, 23(11): 67-68.
- Tian Z M, Du Y Z. Preliminary study on lung protective effect of UTI in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2003, 23(11): 67-68.
- [30] 张宇鹏. 乌司他丁治疗对COPD急性加重期患者血清TLRs、MMPs以及脂质过氧化的影响[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(2): 175-177.
- Zhang Y P. Effects of ulinastatin treatment on serum TLRs, MMPs and lipid peroxidation of acute exacerbated COPD patients [J]. *J Hainan Med Univ*, 2015, 21(2): 175-177.
- [31] Liu J, Li S, Liu J, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients [J]. *EBio Med*, 2020, doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
- [32] Ni Y, Alu A, Lei H, et al. Immunological perspectives on the pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of COVID-19 [J]. *Mol Biomed*, 2021, doi: 10.1186/s43556-020-00015-y.
- [33] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [34] 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.
- [35] 吴伟芳, 方强, 方雪玲. 乌司他丁对脓毒症患者免疫功能的影响[J]. *中国急救医学*, 2006, 26(11): 872-873.
- Wu W F, Fang Q, Fang X L. Effect of ulinastatin on immune function in patients with sepsis [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2006, 26(11): 872-873.
- [36] 迟达超, 韩希望, 闫立昆, 等. 乌司他丁对胃肠癌手术患者免疫功能的影响[J]. *第四军医大学学报*, 2004, 25(15): 1435-1437.
- Chi D C, Han X W, Yan L K, et al. Effects of urinary trypsin inhibitor on postoperative immune function in patients with gastrointestinal cancer[J]. *J Fourth Military Med Univ*, 2004(15): 1435-1437.
- [37] Qi A L, Wu Y, Dong N, et al. Recombinant human ulinastatin improves immune dysfunction of dendritic cells in septic mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress-related apoptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, doi: 10.1016/j.intimp.2020.106643.
- [38] 岳雁鸿. 重症胰腺炎Th1/Th2型细胞因子变化及乌司他丁影响的实验研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2008: 20-27.
- Yue Y H. The change of Th1/Th2 cytokines of sever acute pancreatitis and the effects of ulinastatin [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2008: 20-27.
- [39] 周昌娥, 方志成. 血必净联合乌司他丁对脓毒血症患者免疫功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(2): 131-132.
- Zhou C E, Fang Z C. Effect of Xuebijing injection combined with Ulinastatin on immune function in patients with sepsis [J]. *Mod J Integ Tradit Chin West Med*, 2013, 22(2): 131-132.
- [40] 张竞文, 胡欣, 金鹏飞. 新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及其药物治疗[J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(5): 333-336.
- Zhang J W, Hu X, Jin P F. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 and the drug therapy [J]. *Chin Pharm J*, 2020, 55(5): 333-336.
- [41] Song J C, Wang G, Zhang W, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19 [J]. *Mil Med Res*, 2020, doi: 10.1186/s40779-020-00247-7.
- [42] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [43] Peng Y, Tao H, Satyanarayanan S K, et al. A Comprehensive summary of the knowledge on COVID-19 treatment [J]. *Ag Dis*, 2021, 12(1): 155-191.
- [44] 张艳杰, 潘景业, 林锡芳, 等. 乌司他丁对ICU危重患者

- 凝血功能障碍的治疗作用 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25 (7): 1132-1135.
- Zhang Y J, Pan J Y, Lin X F, et al. Therapeutic effect of UTI on coagulation dysfunction in ICU patients [J]. J Pract Med, 2009, 25(7): 1132-1135.
- [45] Takano H, Inoue K, Shimada A, et al. Urinary trypsin inhibitor protects against liver injury and coagulation pathway dysregulation induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine in mice [J]. Lab Invest, 2009, 89(7): 833-839.
- [46] Pugia M J, Lott J A. Pathophysiology and diagnostic value of urinary trypsin inhibitors [J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43(1): 1-16.
- [47] 中山大学附属第三医院重型危重型新冠肺炎推荐方案编写组. 中山大学附属第三医院推荐救治重型/危重型 COVID-19 方案 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2020, 41(3): 321-338.
- Medical Panel of Severe/Critical COVID-19, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University. Management of severe/critical novel COVID-19 recommendations of the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University [J]. J Sun Yat-sen Univ: Med Sci, 2020, 41(3): 321-338.
- [48] 上海市冠状病毒病临床救治专家组. 上海市2019冠状病毒病综合救治专家共识 [J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(3): 134-135.
- Shanghai coronavirus disease clinical treatment expert group. Shanghai clinical treatment expert group for corona virus disease 2019 [J]. Chin J Infect Dis, 2020, 38 (3): 134-135.

[责任编辑 李红珠]