

乌司他丁的药理作用机制及临床应用进展[△]

陶广华^{1*},张随随²,朱玲钰²,李卫¹,刘文值¹(1.攀枝花学院附属医院麻醉科,四川攀枝花 617000;2.广西医科大学研究生院,南宁 530021)

中图分类号 R614 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-5020-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.34

摘要 目的:了解乌司他丁的药理作用及临床应用的研究进展,为临床合理用药提供参考。方法:查阅近年来国内外的相关文献,就乌司他丁的药理作用及临床应用的研究进行归纳和总结。结果与结论:乌司他丁在胰腺炎的治疗中可有效减少胰腺的坏死、水肿,抑制机体炎症反应,对胰腺炎的治疗具有重要价值;在脓毒症的治疗中可减轻患者组织、脏器损伤,抑制脾细胞凋亡,提高脓毒血症患者整体生存率;在休克的治疗中可改善组织、器官的微循环,有助于控制休克状态的持续进展;在缺血-再灌注损伤的治疗中可减少氧自由基的释放及钙内流,调整钙离子的平衡,阻断钙超载导致的兴奋性氨基酸释放及蓄积,通过增加一氧化氮浓度及水解酶活性等机制发挥器官保护作用;在心肺脑复苏的治疗中可降低血清促炎因子水平,达到脑保护作用;在肺损伤的治疗中可通过抑制炎症启动的相关因子起到肺保护作用;在肝脏疾病的治疗中可改善轻/中度患者的相关肝功能指标和凝血功能,缩短住院周期,但对重度患者则无明显治疗作用;在心肺转流等手术患者的治疗中可显著降低肌酸激酶同工酶及心肌肌钙蛋白的水平,对其他组织器官具有一定的保护作用。

关键词 乌司他丁;炎症反应;器官保护;临床应用;作用机制

乌司他丁是从人尿液中分离纯化后得到的一种胰蛋白酶抑制剂,其在尿液中的含量差异较大。国内外针对乌司他丁的生物学作用进行了各种研究,发现其在急性胰腺炎、急性循环衰竭等临床应用中具有极为重要的作用,并显示出较好的器官功能保护作用^[1-3]。研究还显示,乌司他丁在各种原因所致的机体感染、肿瘤性疾病、手术或麻醉期间的器官组织损伤,以及心/肾/血管等器官或组织疾病、凝血功能障碍和糖尿病等疾病的治疗中均发挥了较好的作用。笔者查阅近年来国内外的相关文献,就乌司他丁的药理作用及临床应用的研究进展进行归纳和总结,以期为临床合理用药提供参考。

1 作用机制

乌司他丁是一种分子质量为67 kD的蛋白酶抑制剂,能够抑制弹性蛋白酶、 α -糜蛋白酶、透明质酸酶、组织蛋白酶等多种水解酶活性。研究表明,乌司他丁能稳定溶酶体膜、抑制心肌抑制因子产生、抑制溶酶体酶释放、清除氧自由基[如活性氧簇(ROS)]、抑制炎症介质过度释放、改善人体微循环及组织灌注,发挥组织器官的保护作用^[4]。正常情况下,人体内含有一定量的乌司他丁,其通过抗炎机制减轻细胞损伤、改善微循环及组织灌注,对心、肝、肺、肾等重要脏器起到保护作用^[5-6];当机体处于感染、手术、饥饿或休克等应激状态时,体内的乌司他丁浓度会显著升高。

2 临床应用

2.1 乌司他丁用于胰腺炎

[△] 基金项目:四川省医学科研青年创新课题计划(No.Q15052)

* 主治医师,硕士研究生。研究方向:围术期器官功能保护。电话:0812-3912453。E-mail:tgh513425@163.com

乌司他丁的临床应用最早始于急性胰腺炎的治疗。1985年,乌司他丁首次作为急性胰腺炎的治疗药物在日本广泛使用^[7]。临床上约有20%~30%的轻症急性胰腺炎可进展为重症急性胰腺炎(SAP)^[8]。SAP早期存在内毒素血症,乌司他丁通过抑制多种胰酶活性、控制炎症介质过度释放、改善微循环和组织灌注等机制使内毒素水平降低,缓解胰腺炎的临床症状,减轻炎症介质对胰腺功能的损害。熊伟等^[9]的研究纳入73例进行内镜逆行性胰胆管造影术(ERCP)的患者,旨在比较术后高淀粉酶或急性胰腺炎发生率、淀粉酶的浓度变化和恢复正常的时间,结果显示乌司他丁组和对照组发生高淀粉酶血症的患者分别为9例(24.32%)和16例(44.44%),发生急性胰腺炎的患者分别为2例(5.41%)和7例(19.44%)。可见乌司他丁具有降低淀粉酶、预防和治疗胰腺炎的作用,这与Wang J等^[5]的研究结果一致。Wallner G等^[6]选择160只雄性大鼠经钠盐处理后建立急性胰腺炎模型,分别喂食乌司他丁和生理盐水后观察其胰腺组织的病理形态学变化,结果发现随着乌司他丁喂食剂量的增加及持续时间的延长,大鼠胰腺组织的病理形态学变化呈明显好转的趋势。除上述研究外,还有大量研究结果亦表明,乌司他丁对胰腺炎有较好的治疗作用^[7-8]。Feng C等^[9]的研究纳入110只SAP模型大鼠,结果显示区域性动脉灌注乌司他丁治疗SAP的效果较静脉注射更好;早期加入乌司他丁的腹膜灌洗有利于SAP的治疗,显示出乌司他丁可有效减少胰腺坏死、水肿及炎症,对胰腺炎的治疗具有重要价值。

2.2 乌司他丁用于脓毒血症

脓毒血症是由感染引起的全身炎症反应综合征

(SIRS),进一步发展可导致感染性休克、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和多器官功能障碍综合征(MODS)。研究证实,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β)、IL-6等细胞因子在脓毒血症的病理和生理过程中起着决定性作用,凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)、P-选择素则被认为是凝血功能早期改变的重要指标^[10-11]。吴铁军等^[12]的研究纳入60例严重脓毒血症患者,旨在观察乌司他丁对严重脓毒血症患者免疫调节、CD14⁺单核细胞、炎症介质以及人白细胞DR抗原(HLA-DR)表达的影响,结果发现乌司他丁能降低严重脓毒血症患者免疫调节T细胞(Treg)及Th17的表达,有效逆转Treg/Th17失衡,并下调炎症介质IL-6、IL-17、IL-10的水平,改善细胞免疫,提高HLA-DR的表达,阻断炎症反应的恶性循环,对患者的预后具有积极作用。徐巍^[13]的研究纳入96例脓毒血症患者,旨在观察乌司他丁联合给药方案治疗较常规治疗对患者凝血及肾功能的改善效果,结果显示早期应用乌司他丁治疗较常规治疗组患者血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)等凝血功能指标均得到更显著的改善,且对血尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)等肾功能相关指标的影响更小,患者预后更好。Karnad DR等^[14]纳入印度7家大型医疗单位的多中心研究表明,脓毒血症患者连续5 d静脉给予200 000 IU的乌司他丁可降低患者器官衰竭的风险及28 d病死率,缩短住院总时间。而乌司他丁联用 α_1 -胸腺肽可显著减轻脓毒血症产生的脏器损害,抑制脾细胞凋亡,提高轻脓毒血症患者的整体生存率^[15]。因此,乌司他丁对脓毒血症患者有一定治疗作用,但其参与炎症级联反应的作用机制尚不完全清楚,有待深入研究。

2.3 乌司他丁用于休克

休克是机体遭受一种或多种强烈的致病因素侵袭后,由于有效循环血量锐减、机体失去代偿能力、组织缺血缺氧、机体微循环障碍、神经-体液因子失调等产生的一系列临床症候群,其中以失血性休克最为常见。有效循环血容量不足引起的靶器官局部炎症反应是贯穿失血性休克靶器官功能损害的关键环节,在临床急救过程中应在抗休克治疗的同时积极控制炎症反应。乌司他丁是临床常用的辅助抗炎药物,具有确切的抑炎作用^[16]。黄海东等^[17]的研究纳入80例外伤失血性休克患者,观察乌司他丁对患者的临床疗效及对TNF- α 的影响,结果表明联合乌司他丁治疗15 min后患者的收缩压及舒张压均高于常规治疗组,术后2 d内天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)等肝功能指标,血Cr、BUN等肾功能指标均未见明显升高,且促炎指标TNF- α 在乌司他丁治疗1 d后较对照组显著降低。可见,乌司他丁在改善休克患者组织器官的微循环方面具有显著优势,并有助于控制休克状态的持续进展,但具体作用机制有待完善。

2.4 乌司他丁用于缺血-再灌注损伤(IRI)

IRI指经过短暂缺血的组织器官再恢复血液灌注

后,其代谢、功能及结构的损伤反而加重,甚至出现不可逆性损伤的现象。IRI常见于心肌梗死、脑梗死以及肺、肝、肾等脏器移植术后,其发生机制尚不完全清楚,目前公认的机制为钙超载、ROS大量蓄积和酸性代谢产物增多等因素导致^[18]。乌司他丁能够减少氧自由基的释放及钙内流,调整钙离子的平衡,阻断钙超载导致的兴奋性氨基酸释放及蓄积、通过增加一氧化氮浓度及水解酶活性等发挥器官保护作用^[19]。Guan L等^[20]的研究将乌司他丁应用于肝移植术后出现IRI的小鼠,观察使用乌司他丁1、6、18 h时对移植受体小鼠AST、ALT、LDH等肝功能指标,肝组织病理学改变,炎症因子[IL-6、TNF- α 、 γ -干扰素(IFN- γ)、IL-10]及凋亡相关蛋白[B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)、半胱天冬蛋白酶(Caspase-3)、Bcl-2同源水溶性蛋白(Bax)]等的影响。结果显示,各时点经乌司他丁处理的小鼠肝组织病理学改变更轻微,肝功能指标显著降低,促炎指标IL-6、TNF- α 、IFN- γ 的表达水平显著降低,而抗炎因子IL-10水平则显著升高,凋亡蛋白的表达水平更低。由此推测,乌司他丁以剂量依赖的方式保护肝脏免受IRI,并延长其存活时间。另外,肝移植术后移植受体容易发生急性肾损伤(AKI)。Li X等^[21]向肝移植术后的受体患者及模型大鼠给予乌司他丁,观察该药是否能降低移植受体的肾功能损伤或改善其肾功能。结果发现,乌司他丁组患者较给予生理盐水的对照组患者AKI发生率、术后24 h的血清胱抑素C及尿 β_2 微球蛋白含量均显著降低($P < 0.05$),且乌司他丁组患者在重症监护病房(ICU)的住院时间及术后机械通气时间显著缩短,因AKI致血液透析的发生率更低($P < 0.05$)。动物实验结果显示,乌司他丁组大鼠血清TNF- α 、过氧化氢、ROS的浓度等较对照组更低,超氧化物歧化酶浓度更高($P < 0.05$),可见乌司他丁除对肝移植后供肝具有保护作用,还可降低术后常见并发症的发生率并保护肾功能。目前,乌司他丁在IRI中的实验和临床研究主要集中于对各组织器官的保护机制,未来的研究方向可考虑乌司他丁的药理作用及多种药物联合给药的疗效或机制探讨。

2.5 乌司他丁用于心肺脑复苏(CPCR)

机体在CPCR前存在广泛的循环障碍,复苏后又伴随着器官组织IRI,此过程经历缺血、缺氧、再灌注损伤的多重打击,直接接触全身性炎症反应导致多器官功能障碍,这可能延长患者术后恢复和住院治疗时间,甚至导致死亡。TNF- α 、IL- 1β 、IL-6、IL-8和趋化性细胞因子是启动炎症反应的关键性细胞因子;IL-10为人细胞因子合成抑制因子,是一种抗炎细胞因子,能够抑制促炎细胞因子的合成。Zhang Y等^[22]关于乌司他丁对心肺旁路患者疗效的Meta分析表明,乌司他丁可降低患者血浆中TNF- α 、IL- 1β 、IL-6、IL-8等促炎细胞因子水平,同时升高抗炎细胞因子IL-10水平,对损伤心肌起保护作用,能有效提高自我复苏率,缩短插管和机械通气的持续时间。Jiang XM等^[23]关于应用乌司他丁对心脏骤停(CA)

诱导的短暂性全脑缺血损伤治疗的研究显示,乌司他丁可以降低血浆中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等促炎细胞因子及其受体的水平,达到保护脑组织、改善预后的作用。然而,新的临床研究显示,乌司他丁与CPCR患者的预后无直接相关性^[24]。这可能与乌司他丁的给药方式、剂量、药物半衰期和持续时间等有关,需要大样本随机对照试验的进一步探讨。

2.6 乌司他丁用于肺损伤

呼吸机相关性肺损伤(VILI)是由于长时间机械通气诱发或引起的以急性肺损伤(ALI)为主的综合性疾病,是机械通气严重的并发症。若发现和处理不及时均可导致ARDS,甚至发展为多器官功能衰竭。VILI的发病机制与气压伤、容量伤、肺萎陷伤(又称剪切伤)、炎症细胞和炎症介质介导的生物性肺损伤有密切联系。中性粒细胞、巨噬细胞和血管内皮细胞均可分泌TNF- α ,对启动早期炎症反应和维持炎症反应起重要作用;IL-1 β 、核转录因子 κ B(NF- κ B)等在继发急性炎症反应的发生与发展环节中起到关键作用^[25]。乌司他丁可通过抑制NF- κ B的活化,下调IL-6、TNF- α 的生成,抑制炎症介质的产生,减轻肺部的损伤^[26]。研究显示,乌司他丁联用人参皂苷或依达拉奉可减轻对肺的损伤,但其作用机制尚不清楚;而乌司他丁联合 α_2 受体激动药右美托咪定可减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤^[27-28]。有理由推测,乌司他丁可通过抑制上述多种促炎因子的表达,有效降低机械通气引起的肺损伤,起到肺保护效应,而更多的作用机制仍有待深入研究。

2.7 乌司他丁用于肝脏疾病

研究证实,肝脏的损害、IRI和全身炎症反应有着密切关系,一定程度的炎症因子的释放可刺激剩余肝细胞的再生,但过度炎症反应则可引起肝细胞的凋亡^[29]。Li X等^[30]的研究发现,乌司他丁通过抑制Kupffer细胞活化并降低NF- κ B的活性,下调炎症因子IL-6、TNF- α 的生成,保护肝切除术后的肝组织。Guan L等^[30]在肝IRI的模型小鼠实验中,发现乌司他丁除抑制炎症因子的产生外,还可有效抑制促进肝细胞凋亡的相关蛋白,如Bcl-2、Caspase-3基因的表达;且在乌司他丁血药浓度为1 000 U/mL时能显著降低血清AST和ALT水平,达到保护肝脏免受IRI、改善肝移植术后受体移植后损伤、延长生存时间的目的。赵品等^[31]的研究纳入128例创伤性休克患者,结果显示乌司他丁可改善轻/中度创伤性休克患者的肝功能和凝血功能,缩短总住院时间或ICU治疗时间,对改善患者预后具有重要意义,而对重度患者则无明显的治疗作用。

2.8 其他

体外循环过程中,因受机体血液与异物接触、心肌复跳后心肌的IRI等因素的影响,会导致机体免疫系统过度激活,产生大量的炎症因子,导致重要器官不同程度的损伤。研究显示,长期低温低流量的心肺旁路手术(CPB)可加重系统性炎症反应和氧化应激反应,造成急

性肾损伤等^[32]。Zhang Y等^[22]纳入52项研究共2 025例患者的Meta分析显示,术前给予乌司他丁可显著降低患者TNF- α 、IL-6、IL-8等促炎性介质的水平,增加抗炎细胞因子IL-10的水平,并有效降低CPB后心肌损伤指标肌酸激酶同工酶(CK-MB)和心肌肌钙蛋白(cTn I)的水平。Wan X等^[33]的临床回顾性分析显示,乌司他丁可降低心脏手术后急性肾损伤的发生率,有利于提高CPB后的生存率。鉴于上述研究多为回顾性的单中心研究,还需进一步开展大样本前瞻性随机对照试验以获得更可靠的结论。

3 结语

综上所述,乌司他丁在胰腺炎的治疗中可有效减少胰腺的坏死、水肿,抑制机体炎症反应,对胰腺炎的治疗具有重要价值;在脓毒症的治疗中可减轻患者组织、脏器损伤,抑制脾细胞凋亡,提高脓毒血症患者整体生存率;在休克的治疗中可改善组织、器官的微循环,有助于控制休克状态的持续进展;在IRI的治疗中可减少氧自由基的释放及钙内流,调整钙离子的平衡,阻断钙超载导致的兴奋性氨基酸释放及蓄积,通过增加一氧化氮浓度及水解酶活性等机制发挥器官保护作用;在心肺脑复苏的治疗中可降低血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等促炎因子水平,达到脑保护作用;在肺损伤的治疗中可通过抑制炎症启动的相关因子起到肺保护的作用;在肝脏疾病的治疗中可改善轻/中度患者的相关肝功能指标和凝血功能,缩短住院周期,但对重度患者则无明显治疗作用;在心肺转流等手术患者的治疗中可显著降低CK-MB及cTn I的水平,对其他组织器官具有一定的保护作用。

随着临床对乌司他丁的广泛应用及深入研究,其作用机制逐渐清晰,未来可考虑在急性肾损伤、重型颅脑损伤、围术期血液保护以及药物中毒治疗等方面开展更全面的研究,为其临床合理应用及推广提供参考。

参考文献

- [1] Wang FY, Fang B, Qiang XH, *et al.* The efficacy and immunomodulatory effects of ulinastatin and thymosin α_1 for sepsis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2016, doi: 10.1155/2016/9508493.
- [2] Han D, Shang W, Wang G, *et al.* Ulinastatin- and thymosin α_1 -based immunomodulatory strategy for sepsis: a meta-analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 377-382.
- [3] Xie F, Min S, Chen J, *et al.* Ulinastatin inhibited sepsis-induced spinal inflammation to alleviate peripheral neuromuscular dysfunction in an experimental rat model of neuromyopathy[J]. *J Neurochem*, 2017, doi: 10.1111/jnc.14145.
- [4] 熊伟,杨勇,董科,等.乌司他丁预防ERCP术后高淀粉酶血症及急性胰腺炎的临床研究[J]. *药品评价*, 2013, 10(2): 40-42.
- [5] Wang J, Su J, Lu Y, *et al.* A randomized control study to investigate the application of Ulinastatin-containing contrast medium to prevent post-ERCP pancreatitis[J]. *Hepa-*

- togastroenterology*, 2014, 61(136):2391-2394.
- [6] Wallner G, Solecki M, Ziemiakowicz R, *et al.* Morphological changes of the pancreas in course of acute pancreatitis during treatment with Ulinastatin[J]. *Pol Przegl Chir*, 2013, 85(3): 114-122.
- [7] Honore PM, Spapen HD. Ulinastatin to prevent acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery: does serum creatinine tell the whole story?[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 183.
- [8] 李梁, 郑立君. 乌司他丁治疗急性重症胰腺炎的Meta分析[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2013, 34(1): 62-68.
- [9] Feng C, Su X, Chen LI, *et al.* Ulinastatin enhances the therapeutic effect of intraperitoneal lavage on severe acute pancreatitis in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5): 1651-1655.
- [10] Zhang H, Kovacs-Nolan J, Kodera T, *et al.* γ -Glutamyl cysteine and gamma-glutamyl valine inhibit TNF-alpha signaling in intestinal epithelial cells and reduce inflammation in a mouse model of colitis via allosteric activation of the calcium-sensing receptor[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(5): 792-804.
- [11] Liu Y, Wu XH. Effect of ulinastatin on serum levels of tumor necrosis factor-alpha, P-selectin, and thrombin-anti-thrombin complex in young rats with sepsis[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2017, 19(2):237-241.
- [12] 吴铁军, 张丽娜, 亢翠翠. 乌司他丁对严重脓毒症患者炎症免疫失衡的调理作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(4):219-223.
- [13] 徐巍. 乌司他丁对脓毒症患者临床治疗分析[J]. *浙江创伤外科*, 2014, 19(1):133-135.
- [14] Karnad DR, Bhadade R, Verma PK, *et al.* Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(6): 830-838.
- [15] 郭剑颖, 邓群, 郭旭升, 等. 乌司他丁和胸腺肽 α 1联合治疗严重脓毒症的组织病理学观察[J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(6): 830-834.
- [16] Park KH, Lee KH, Kim H, *et al.* The anti-inflammatory effects of ulinastatin in trauma patients with hemorrhagic shock[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(1): 128-134.
- [17] 黄海东, 沈裴庆, 孙世琦, 等. 乌司他丁对外伤失血性休克的临床疗效及血清肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(8): 1067-1070.
- [18] 夏大云, 钱玲玲, 王如兴, 等. 大电导钙激活钾通道在缺血再灌注损伤中的作用及其机制[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 462-464.
- [19] 甄妮, 苏丽明, 韩东锋, 等. 乌司他丁对心肺复苏后脑缺血再灌注损伤的作用及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(9): 2304-2306.
- [20] Guan L, Liu H, Fu P, *et al.* The protective effects of trypsin inhibitor on hepatic ischemia-reperfusion injury and liver graft survival[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, doi: 10.1155/2016/1429835.
- [21] Li X, Li X, Chi X, *et al.* Ulinastatin ameliorates acute kidney injury following liver transplantation in rats and humans[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(2): 411-416.
- [22] Zhang Y, Zeng Z, Cao Y, *et al.* Effect of urinary protease inhibitor (ulinastatin) on cardiopulmonary bypass: a Meta-analysis for China and Japan[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113973.
- [23] Jiang XM, Hu JH, Wang LL, *et al.* Effects of ulinastatin on global ischemia via brain pro-inflammation signal[J]. *Transl Neurosci*, 2016, 7(1): 158-163.
- [24] Qiu Y, Lin J, Yang Y, *et al.* Lack of efficacy of ulinastatin therapy during cardiopulmonary bypass surgery[J]. *Chin Med J: Engl*, 2015, 128(23): 3138-3142.
- [25] 闵军, 林萍清, 潘定斌, 等. 乌司他丁治疗机械通气相关性肺损伤家兔的实验研究[J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28(1): 40-44.
- [26] 李成恩, 郝建, 李树雯, 等. 爆炸致家兔急性肺损伤及乌司他丁的保护作用[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(9): 842-845.
- [27] Sun R, Li Y, Chen W, *et al.* Total ginsenosides synergize with ulinastatin against septic acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 7385-7390.
- [28] 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.
- [29] Riehle KJ, Dan YY, Campbell JS, *et al.* New concepts in liver regeneration[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(Suppl 1): 203-212.
- [30] Li X, Li J, Ou YJ, *et al.* Hepatoprotective effect of ulinastatin in a rat model of major hepatectomy after obstructive jaundice[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(6): 1680-1689.
- [31] 赵品, 高金鉴, 张亚军, 等. 乌司他丁对创伤性休克患者肝脏和凝血功能影响的回顾性研究[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2016, 37(4): 297-302, 318.
- [32] Wang X, Xue Q, Yan F, *et al.* Ulinastatin protects against acute kidney injury in infant piglets model undergoing surgery on hypothermic low-flow cardiopulmonary bypass [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144516.
- [33] Wan X, Xie X, Gendoo Y, *et al.* Ulinastatin administration is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a propensity score matched study[J]. *Crit Care*, 2016, doi: 10.1186/s13054-016-1207-7.

(收稿日期:2017-04-07 修回日期:2017-08-21)

(编辑:陶婷婷)