

# 乌司他丁在脓毒症治疗中的研究进展

邢家瑜, 于湘友\*

新疆医科大学第一附属医院重症医学中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月20日

## 摘要

乌司他丁是从健康男性尿液中提取出来的一种广泛蛋白酶抑制剂, 能够抑制多种蛋白酶的水解活性, 虽然目前乌司他丁说明书中的主要临床适应症仍为用于急性胰腺炎、慢性复发性胰腺炎的急性恶化期和急性循环衰竭抢救的辅助用药, 但随着对脓毒症全身炎症反应的进一步认识和对乌司他丁药理作用的深入研究, 目前已有多项动物和临床研究表明乌司他丁对于脓毒症的治疗有一定的临床疗效, 并且在近期的脓毒症相关诊疗与共识中也有所推荐使用。因此, 本文将从乌司他丁的来源、药理作用以及对脓毒症治疗的机制和效果进行综述, 以期对乌司他丁用于脓毒症的临床治疗和研究提供相关的证据和支持。

## 关键词

乌司他丁, 脓毒症, 炎症反应, 研究报告

# Research Progress of Ulinastatin in the Treatment of Sepsis

Jayu Xing, Xiangyou Yu\*

Intensive Care Medical Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 20<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Ulinastatin is a widespread protease inhibitor extracted from the urine of healthy males, capable of inhibiting the hydrolytic activity of a variety of proteases. Although the main clinical indications of Ulinastatin in the specification of the current ustatin are still for acute pancreatitis, acute exacerbation of chronic relapsing pancreatitis, and acute circulatory failure as an auxiliary drug, with the further recognition of systemic inflammatory response to sepsis and in-depth study of

\*通讯作者。

**Ulinastatin pharmacology, there are now a number of animal and clinical studies have demonstrated that Ulinastatin has a certain clinical efficacy for the treatment of sepsis, and has been recommended for use in the recent sepsis-related diagnosis and treatment and consensus. Therefore, in this review, we will summarize the source of Ulinastatin, its pharmacological effects, and the mechanisms and effects on sepsis treatment, with the aim of providing relevant evidence and support for the use of Ulinastatin in the clinical treatment and research of sepsis.**

## Keywords

**Ulinastatin, Sepsis, Inflammatory Response, Research Report**

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

脓毒症(sepsis)是由病原体感染所引起的一种感染性疾病,目前的最新定义为由宿主对感染反应失调所导致的危及生命的器官功能障碍,其中突出了免疫反应失调在脓毒症导致多器官功能障碍中的重要作用[1]。根据世界卫生组织的全球脓毒症流行及疾病负担调查报告显示,在2017年全球报告了约4900万例的脓毒症相关病例和约1100万例的脓毒症相关死亡病例,约占全球总死亡人数的20% [2]。因此,脓毒症在全世界范围内的疾病负担仍较为沉重。目前脓毒症的集束化治疗方案中主要包括早期的使用抗生素、进行容量复苏以及进行相应器官功能的支持治疗,而随着对脓毒症病理生理机制的进一步研究发现,宿主对病原体免疫反应的失调,造成机体内炎症反应被无限的放大,进而产生的“炎症因子风暴”对组织器官具有较强的破坏力。其中,中性粒细胞可以通过释放相关蛋白酶及活性氧来促进脓毒症中的过度炎症反应[3],而乌司他丁作为从新鲜人尿中提取出来的一种广泛蛋白酶抑制剂,能够抑制多种蛋白酶的水解活力,相关研究表明其对粒细胞弹性蛋白酶的抑制活性最强,抑制50%粒细胞弹性蛋白酶活性的最低血药浓度约为5.6 U/mL。因此,乌司他丁可在一定程度上通过抑制包括中性粒细胞在内的多种细胞释放的蛋白酶,来减轻脓毒症时的炎症反应,实现对脓毒症时的多器官保护作用。另外,也有多项基础研究表明乌司他丁可以通过调节相关炎症通路的激活来减轻脓毒症期间的过度炎症反应,进而减轻脓毒症时的多器官炎症损伤。因此,本综述将重点从乌司他丁对脓毒症多器官功能保护作用的最新研究进展及相关机制进行综述,并概括目前相关研究结论及未来研究所需解决的问题。

## 2. 乌司他丁的来源和药理特性

乌司他丁是从健康成年男性尿液中提取出来的一种广泛蛋白酶抑制剂,其分子量约为67 kD,是由143个氨基酸组成的一种酸性糖蛋白,其N末端为丙氨酸,C末端为亮氨酸,第10位的丝氨酸和第45位的天冬酰胺上有糖链,是一种典型Kunitz型蛋白酶抑制剂,能够抑制包括弹性蛋白酶、 $\alpha$ -糜蛋白酶、透明质酸酶、组织蛋白酶等多种水解酶的活性。进一步的研究表明,乌司他丁还能够稳定细胞内的溶酶体膜、抑制心肌抑制因子产生、抑制溶酶体酶释放、清除氧自由基、抑制炎性介质过度释放、改善人体微循环及组织灌注,发挥对多种组织器官的保护作用[4] [5] [6]。乌司他丁静脉注射给药后,其血液浓度会直线下降,半衰期较短,部分可经尿液直接排出。因此,其用药后不良反应相对较少,偶可见白细胞减少、肝功异常,胃肠道不适等不良反应。乌司他丁自1985年在日本被首次批准为急性胰腺炎的治疗用药以来,经过近半个世纪的研究和发展,目前已被确定为急性胰腺炎和慢性复发性胰腺炎急性恶化期的

一线用药, 以及急性循环衰竭抢救的辅助用药。随着对脓毒症病理生理机制和乌司他丁药理机制的进一步研究发现, 乌司他丁可通过多种机制来抑制脓毒症的病情进展, 可在一定程度上影响脓毒症患者的临床预后, 因而在近期的相关脓毒症诊疗与共识中也有所推荐使用[7] [8]。

### 3. 脓毒症的病理生理机制

Sepsis3.0 将脓毒症定义为宿主对感染反应失调而导致的器官功能障碍, 其中炎症反应失调为脓毒症时最显著的病理生理特点, 主要表现为促炎反应与抗炎反应的失衡。脓毒症的早期往往表现为炎症的级联放大反应, 而后期则往往表现为抗炎反应的增强[9]。在脓毒症早期时细菌产生的脂多糖、磷壁酸等物质可被免疫细胞表面的模式识别受体所识别, 进而激活宿主机体的免疫应答反应, 从而使 NF- $\kappa$ B、JAK/STAT 等炎症信号通路被激活, 促使 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等多种炎性因子的释放与表达, 释放的炎症因子又可反过来进一步激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 使脓症患者体内的炎症反应进一步增强[3] [10]。过度的炎症反应可反馈性的激活机体的抗炎机制, 促使可溶性肿瘤坏死因子受体、IL-1 受体拮抗剂和 IL-10 等抗炎因子的释放与表达, 可致使机体处于一种免疫抑制和淋巴细胞凋亡状态, 有导致机体再发感染的风险, 其主要机制可能与 HMGB-1 激活 p38 MAPK 信号通路, 诱导 p53 蛋白表达及活化增加, 进而阻断细胞周期, 抑制 T 淋巴细胞增殖有关[11]。脓毒症初期适度的炎症反应有利于病原体的清除, 而过度的炎症反应则有可能导致组织器官的损伤和功能障碍。因此, 抑制脓毒症早期过度的炎症反应和预防脓毒症后期的免疫抑制成为改善脓症患者临床预后的重要策略。

### 4. 乌司他丁对脓毒症时的多器官保护作用

在 2014 年印度发表的一项关于乌司他丁用于严重脓毒症治疗的多中心随机对照实验表明, 试验组患者在静脉给予乌司他丁 20 万 U/12h, 连用 5 天可后, 相对安慰剂组乌司他丁可明显降低试验组脓毒症患者的新发器官功能障碍、机械通气时间、住院时间和 28 天死亡率[12]。同样, 国内的一项乌司他丁用于脓症患者治疗的随机对照实验表明, 乌司他丁可有效降低脓毒症患者的 28 天全因病死亡率。此外, 该研究表明乌司他丁 35% 的总效应可能与 C 反应蛋白的降低有关, 此研究结果与乌司他丁的抗炎作用一致[13]。但使用乌司他丁会延长 ICU 住院时间, 以及增加医疗费用。这或许可以解释为由于乌司他丁组的患者存活的时间更长, 因此需要延长器官支持设备的使用时间和 ICU 停留时间, 相应的医疗费用也会增加, 而对照组的患者大部分在短期内死亡, 因此 ICU 停留时间和医疗费用较低。以上两项国内外关于乌司他丁用于脓症患者临床治疗的随机对照实验都表明, 乌司他丁可降低脓毒症患者的 28 天死亡率, 发挥多器官的保护作用, 但具体机制未阐明, 可能与降低脓毒症早期的过度炎症反应及氧化应激有关, 而目前相关机制假设在细胞或动物实验中得到了相应的证实。相关研究表明, 乌司他丁可通过抑制 Thr<sup>183</sup>p-JNK 来降低 I $\kappa$ B- $\alpha$  的表达, 进而抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 降低脂多糖诱导的相关炎症因子的产生。同时, 乌司他丁还可通过促进 p2 相关 Keap62 的降解和 PI3K/AKT 途径的激活来上调 Nrf3 介导的抗氧化酶 HO-1 的产生, 抑制脂多糖诱导的活性氧产生, 进而发挥组织器官的保护作用[14]。

#### 4.1. 乌司他丁对脓毒症时的肺保护作用

急性肺损伤是指患者在发生感染、吸入有害物质、创伤、休克、放化疗等多种非心源性致病因素的作用下, 造成肺气体交换能力的急剧下降, 也是脓症患者最常出现的合并症之一。据统计约有 40% 的脓症患者会发展到合并急性肺损伤阶段, 其病死率可高达 30%~40%, 而脓毒症并发的急性肺损伤被认为与脓毒症时的全身炎症反应有关[15]。因此, 在治疗脓毒症急性肺损伤时不仅要治疗原发感染疾病, 还应积极控制全身过度的炎症反应。当肺部发生炎症反应时, 中性粒细胞在 TNF- $\alpha$  的介导下大量聚集并激活, 释放大量的超氧化物酶或自由基损伤肺上皮细胞和内皮细胞。动物实验发现乌司他丁可通过抑制 Toll

样受体 4 的活化、NF- $\kappa$ B 信号通路的转导和抑制细胞外信号调节蛋白激酶转导途径的激活等机制, 来降低 TNF- $\alpha$  的表达减轻肺损伤[16]。另外, 乌司他丁还可通过抑制中性粒细胞分泌弹性蛋白酶, 减轻内皮细胞损伤, 来改善内皮细胞功能。一项于 2013 年发表在 BMC Emergency Medicine 的动物研究表明, 乌司他丁可减轻内皮细胞损伤和炎性浸润, 并且作用于内皮祖细胞, 改善内皮功能, 修复肺泡毛细血管屏障, 从而减轻肺充血、水肿和渗出, 进而改善肺的氧合功能和顺应性[17], 其机制可能与乌司他丁抑制 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路的激活, 进而抑制 TNF- $\alpha$  的释放和表达来逆转脓毒症所造成的肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞间紧密连接蛋白表达的减少, 从而减轻脓毒症相关肺损伤有关[18]。相关临床研究证据也表明乌司他丁联合血必净可有效减少脓毒症患者体内 TNF- $\alpha$ 、脂多糖及血清降钙素原水平, 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[19]。同样的临床研究也表明乌司他丁联合血必净可显著降低脓毒症合并急性肺损伤患者的血清炎症因子水平, 改善其肺功能, 减轻其器官衰竭程度[20]。另外, 在一项于 2019 年发表的随机对照研究中, 在纳入的 124 例脓毒症合并急性肺损伤患者中, 对照组进行常规治疗, 观察组在对照组的基础上加用乌司他丁 20 万 U/天治疗后, 观察组患者动脉血氧分压和氧合指数显著高于对照组, 其研究结果进一步证实乌司他丁可通过抑制脓毒症合并急性损伤患者的机体炎症水平, 来改善脓毒症患者的肺换气功能[21]。因此, 我们认为乌司他丁可以实现对脓毒症时的肺保护作用。

#### 4.2. 乌司他丁对脓毒症时的心脏保护作用

脓毒症心肌损伤是脓毒症患者的常见和严重并发症之一, 其发生率较高, 约在 40%~50%的脓毒症可被观察到。目前关于脓毒症时诱发的心肌损伤机制尚不十分清楚, 其可能主要与过度炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和自噬有关[22]。相关研究表明脓毒症时产生的心肌损伤与 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等炎症因子密切相关[23], 因而抑制过度的炎症反应、氧化应激及细胞凋亡成为预防脓毒性心肌病潜在治疗策略。乌司他丁作为一种来源于人尿液的广谱蛋白酶抑制剂, 可抑制多种内源性蛋白酶活性, 具有一定的抗炎和抗氧化作用。最近的相关动物实验表明, 乌司他丁可以通过抑制 NLRP3 炎症小体活化, 来下调 NLRP3/caspase-1/IL-1 $\beta$  炎症途径的激活来减轻脓毒症诱导的心肌损伤[24]。同时心脏微循环系统对心肌细胞的供血供氧具有重要影响, 其中心脏微血管内皮细胞的完整性发挥了非常重要作用, 有研究表明, 乌司他丁可以通过下调脓毒症中的 lncRNA MALAT1 和 EZH2 来预防 LPS 诱导的心脏微血管内皮细胞高通透性和细胞凋亡进而减轻脓毒症对的心脏的损伤[25], 因而我们推测乌司他丁可在一定程度上降低脓毒症心肌病的发生。

#### 4.3. 乌司他丁对脓毒症时肝肾的保护作用

肝脏是人体内脏中最大的器官, 具有合成、分泌、排泄、贮存、代谢以及生物转化等重要功能。脓毒症所致急性肝损伤的发生率约为 30%, 其中病死率可高达 60%, 其主要机制可能与脓毒症时内毒素的直接损伤和脓毒症时过度的炎症因子风暴有关[26]。相关研究表明乌司他丁可在一定程度上改善脓毒症时肝细胞中的转氨酶活性、维持组织细胞的形态结构、减少炎症细胞的浸润, 以及通过抑制丝裂原激活的蛋白激酶途径的激活, 来抑制相关炎症反应和氧化应激所致的肝损伤[27]。肾脏作为脓毒症所致多器官功能障碍最常受累的器官之一, 约 40%~50%的脓毒症患者会发生脓毒症相关的急性肾损伤, 且脓毒症相关急性肾损伤的发生与不良临床预后密切相关[28]。脓毒症相关急性肾损伤除与脓毒症早期的灌注不足及液体复苏后的缺血再灌注损伤有密切关系外, 还可能与肾脏微循环内皮功能障碍及细胞自噬激活有关[29][30], 动物研究表明乌司他丁可以通过抑制肾小管及肾小球内皮细胞的自噬、维持血管内皮细胞钙粘蛋白的表达, 以及改善肾脏皮质和肾髓质的灌注来发挥脓毒症时的肾脏保护作用[31]。



#### 4.4. 乌司他丁对脓毒症时的肠道保护作用

脓毒症时最常见和最易受累的器官便是胃肠道, 而胃肠道功能及粘膜屏障的破坏与脓毒症的发生和发展有着密切的联系。胃肠道不仅是一个消化吸收器官, 同时也是一个具有免疫、内分泌和屏障功能的重要器官。脓毒症时肠道粘膜屏障功能的降低, 则会造成肠道菌群的移位和内毒素的吸收入血, 进而促进了脓毒症的发生和发展[32]。相关研究表明乌司他丁可以通过抑制肠黏膜中 NLRP3 炎症小体的活化, 进而抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3 相关炎症通路的激活, 来发挥肠道粘膜屏障的保活作用[33]。而相关临床研究表明, 乌司他丁还可以降低老年脓毒症患者血清中肠脂肪酸结合蛋白、二胺氧化酶、D-乳酸等肠道损伤生物学标记物水平, 表明乌司他丁在一定程度上发挥了减轻脓毒症肠道损伤的治疗作用, 但研究似乎显示其对降低 ICU 住院时间及降低 28 天死亡率无明显作用[34]。因此, 我们认为乌司他丁可在一定程度上通过抑制相关炎症反应来减轻脓毒症相关肠道损伤, 但对脓毒症患者的预后改善作用有限, 尚需纳入更多的患者来进一步研究论证。

#### 4.5. 乌司他丁对脓毒症患者免疫调节作用

早期脓毒症患者存在严重的免疫调节紊乱, 相关研究表明乌司他丁可能是在一定程度上通过调节脓毒症患者的免疫功能来实现对脓毒症患者预后的改善。随着高通量第二代 RNA 测序研究技术的广泛应用, 陈林等人通过系统的分析高通量第二代 RNA 测序结果进一步探讨了乌司他丁对脓毒症患者免疫功能的潜在机制, 研究表明乌司他丁在脓毒症的治疗过程中下调的基因多于上调的基因, 且下调基因多集中在中性粒细胞参与的免疫反应, 如中性粒细胞的活化与脱颗粒。中性粒细胞外陷阱(Neutrophil extracellular traps, NETs)已被证明可以通过释放组蛋白和颗粒蛋白修饰的 DNA 来杀死病原体, 而不受调节的 NETs 对脓毒症诱导的多器官损伤的发病机制有着显著的影响, 中性粒细胞脱颗粒的生物学过程与 NETs 形成密切相关。因此, 我们推断 UTI 可能是通过降低脓毒症患者的 NETs 来降低脓毒症患者中免疫介导的器官损伤。另外, 该研究还表明乌司他丁可增强髓源性抑制细胞的抗炎活性和恢复 GRN 信号传导通路来改善脓毒症患者的免疫反应[35]。而另一项荟萃分析也显示, 乌司他丁联合胸腺素  $\alpha$ 1 的免疫调节治疗可显著改善脓毒症患者的全因死亡率、减少炎症介质的产生和机械通气持续时间[36]。因此, 我们认为乌司他丁可通过发挥免疫调节作用来改善脓毒症患者的机体免疫反应, 进而改善脓毒症患者的临床预后。

### 5. 小结与展望

虽然乌司他丁获批的适应症主要是用于急性胰腺炎、慢性胰腺炎的急性恶化期, 以及急循环衰竭的抢救辅助用药, 但随着近年来关于乌司他丁扩展适应症研究的不断增加, 其中关于乌司他丁用于脓毒症治疗的研究较为热门, 目前相关的研究结果都表明, 乌司他丁可通过抑制多种蛋白酶的活性、相关炎症通路的激活以及细胞凋亡等机制, 可在一定程度上发挥对脓毒症时的多器官保护作用, 并在一定程度上改善脓毒症患者的临床预后, 但相关研究结果大多来自亚洲地区, 缺少相关西方国家的基础及临床研究, 其在脓毒症治疗中的临床疗效及相关药理机制还需进一步的研究和论证。因此, 就目前关于乌司他丁用于脓毒症治疗的相关研究结果表明, 乌司他丁的确是一种很有前景的药物。期望未来能有更大规模的基础和临床研究, 来进一步论证乌司他丁对于脓毒症治疗的临床疗效, 并进一步扩大其临床适应症, 使更多的患者受益。

### 参考文献

- [1] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

- [2] Rudd, K.E., Johnson, S.C., Agesa, K.M., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Sepsis Incidence and Mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, **395**, 200-211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
- [3] Van der Poll, T., Shankar-Hari, M. and Wiersinga, W.J. (2021) The Immunology of Sepsis. *Immunity*, **54**, 2450-2464. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.10.012>
- [4] 陶广华, 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.
- [5] 毛刚, 吴清安, 刘磊. 乌司他丁的药理作用机制及临床应用进展[J]. 山东医药, 2015, 55(30): 94-96.
- [6] Atal, S.S. and Atal, S. (2016) Ulinastatin—A Newer Potential Therapeutic Option for Multiple Organ Dysfunction Syndrome. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, **27**, 91-99. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0003>
- [7] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会, 《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒性休克中西医结合诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(11): 1317-1323.
- [8] 王仲, 魏捷, 朱华栋, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 中国急救医学, 2020, 40(7): 577-588.
- [9] 朱晴, 张逸雪, 刘洋, 等. 脓毒症的病理生理机制研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(16): 2551-2555.
- [10] Zhang, Q., Lenardo, M.J. and Baltimore, D. (2017) 30 Years of NF- $\kappa$ B: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. *Cell*, **168**, 37-57. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.012>
- [11] Luan, Y.Y., Jia, M., Zhang, H., *et al.* (2017) The Potential Mechanism of Extracellular High Mobility Group Box-1 Protein Mediated p53 Expression in Immune Dysfunction of T Lymphocytes. *Oncotarget*, **8**, 112959-112971. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22913>
- [12] Karnad, D.R., Bhadade, R., Verma, P.K., *et al.* (2014) Intravenous Administration of Ulinastatin (Human Urinary Trypsin Inhibitor) in Severe Sepsis: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Intensive Care Medicine*, **40**, 830-838. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3278-8>
- [13] Xu, Q., Yan, Q. and Chen, S. (2018) Ulinastatin Is Effective in Reducing Mortality for Critically Ill Patients with Sepsis: A Causal Mediation Analysis. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 14360. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32533-9>
- [14] Li, S.T., Dai, Q., Zhang, S.X., *et al.* (2018) Ulinastatin Attenuates LPS-Induced Inflammation in Mouse Macrophage RAW264.7 Cells by Inhibiting the JNK/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway and Activating the PI3K/Akt/Nrf2 Pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, **39**, 1294-1304. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.143>
- [15] 章梦丽, 李文强. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征的治疗策略[J]. 中国急救医学, 2017, 37(10): 883-888.
- [16] Cao, C., Yin, C., Shou, S., *et al.* (2018) Ulinastatin Protects Against LPS-Induced Acute Lung Injury by Attenuating TLR4/NF- $\kappa$ B Pathway Activation and Reducing Inflammatory Mediators. *Shock*, **50**, 595-605. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001104>
- [17] Song, Z., Chen, G., Lin, G., *et al.* (2013) The Ultra-Early Protective Effect of Ulinastatin on Rabbit Acute Lung Injury Induced by Paraquat. *BMC Emergency Medicine*, **13**, S7. <https://doi.org/10.1186/1471-227X-13-S1-S7>
- [18] Fang, M., Zhong, W.H., Song, W.L., *et al.* (2018) Ulinastatin Ameliorates Pulmonary Capillary Endothelial Permeability Induced by Sepsis through Protection of Tight Junctions via Inhibition of TNF- $\alpha$  and Related Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 823. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00823>
- [19] Xiao, S.H., Luo, L., Liu, X.H., *et al.* (2018) Curative Efficacy and Safety of Traditional Chinese Medicine Xuebijing Injections Combined with Ulinastatin for Treating Sepsis in the Chinese Population: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e10971. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010971>
- [20] 李乐辉, 杨远征, 林润, 等. 不同剂量血必净注射液联合乌司他丁注射液治疗脓毒症合并急性肺损伤的临床观察[J]. 中国药房, 2020, 31(13): 1617-1621.
- [21] 何梅英, 陈文婷. 乌司他丁对脓毒症急性肺损伤的保护作用研究[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(3): 232-234.
- [22] Bi, C.F., Liu, J., Yang, L.S., *et al.* (2022) Research Progress on the Mechanism of Sepsis Induced Myocardial Injury. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 4275-4290. <https://doi.org/10.2147/JIR.S374117>
- [23] Hunter, J.D. and Doddi, M. (2010) Sepsis and the Heart. *British Journal of Anaesthesia*, **104**, 3-11. <https://doi.org/10.1093/bja/aep339>
- [24] Qiu, J., Xiao, X., Gao, X., *et al.* (2021) Ulinastatin Protects against Sepsis-Induced Myocardial Injury by Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation. *Molecular Medicine Reports*, **24**, Article No. 730. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12369>
- [25] Yu, Z., Rayile, A., Zhang, X., *et al.* (2017) Ulinastatin Protects against Lipopolysaccharide-Induced Cardiac Microvascular Endothelial Cell Dysfunction via Downregulation of lncRNA MALAT1 and EZH2 in Sepsis. *International*

- Journal of Molecular Medicine*, **39**, 1269-1276. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2920>
- [26] 张锦鑫, 沈括, 李俊杰, 等. 脓毒症相关性急性肝损伤的流行病学特点及致病因素分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(2): 203-209.
- [27] Song, Y., Miao, S., Li, Y., *et al.* (2019) Ulinastatin Attenuates Liver Injury and Inflammation in a Cecal Ligation and Puncture Induced Sepsis Mouse Model. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 417-424. <https://doi.org/10.1002/jcb.27396>
- [28] Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C.L., Gómez, H., *et al.* (2019) Acute Kidney Injury from Sepsis: Current Concepts, Epidemiology, Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Kidney International*, **96**, 1083-1099. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026>
- [29] Zafrani, L., Payen, D., Azoulay, E., *et al.* (2015) The Microcirculation of the Septic Kidney. *Seminars in Nephrology*, **35**, 75-84. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.01.008>
- [30] Matsuda, J., Namba, T., Takabatake, Y., *et al.* (2018) Antioxidant Role of Autophagy in Maintaining the Integrity of Glomerular Capillaries. *Autophagy*, **14**, 53-65. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1391428>
- [31] Li, T., Ji, X., Liu, J., *et al.* (2022) Ulinastatin Improves Renal Microcirculation by Protecting Endothelial Cells and Inhibiting Autophagy in a Septic Rat Model. *Kidney and Blood Pressure Research*, **47**, 256-269. <https://doi.org/10.1159/000521648>
- [32] Haussner, F., Chakraborty, S., Halbgebauer, R., *et al.* (2019) Challenge to the Intestinal Mucosa during Sepsis. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 891. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00891>
- [33] 李祥, 杨春波, 古丽菲热·塔依尔, 等. 乌司他丁通过抑制脓毒症大鼠肠道 NLRP3 炎症小体活化发挥肠道黏膜屏障的保护作用[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(2): 192-197.
- [34] 尹海燕, 陶珮, 叶小玲, 等. 乌司他丁对老年脓症患者肠屏障功能的保护[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(2): 177-181.
- [35] Chen, L., Jin, S., Yang, M., *et al.* (2022) Integrated Single Cell and Bulk RNA-Seq Analysis Revealed Immunomodulatory Effects of Ulinastatin in Sepsis: A Multicenter Cohort Study. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 882774. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.882774>
- [36] Han, D., Shang, W., Wang, G., *et al.* (2015) Ulinastatin- and Thymosin  $\alpha$ 1-Based Immunomodulatory Strategy for Sepsis: A Meta-Analysis. *International Immunopharmacology*, **29**, 377-382. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.10.026>