

严重烧伤免疫炎症性反应和乌司他丁治疗的研究进展

马 祺, 汪 虹*

昆明医科大学第二附属医院烧伤科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年4月16日; 录用日期: 2025年5月9日; 发布日期: 2025年5月19日

摘 要

当严重烧伤等强烈或持久的刺激作用于机体时, 机体的调控能力不足, 会引发过度应激和炎症失控。这导致免疫系统受到损害, 许多参与调控的免疫细胞和免疫分子出现异常表达或功能失常, 最终表现为免疫紊乱。乌司他丁是一种内源性的广谱蛋白酶抑制剂, 具有抑制多种蛋白酶、稳定细胞膜系统、改善微循环以及调节免疫等作用。其非特异性的抗炎作用使其在烧伤、全身炎症反应综合征等临床常见急重症的治疗中得到了广泛应用。本文就严重烧伤机体的免疫系统变化和炎症反应原理及乌司他丁在临床治疗严重烧伤中的应用现状做一综述。

关键词

严重烧伤, 免疫炎症性反应, 乌司他丁

Research Progress on Immune Inflammatory Response in Severe Burn and the Treatment with Ulinastatin

Qi Ma, Hong Wang*

Department of Burns, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Apr. 16th, 2025; accepted: May 9th, 2025; published: May 19th, 2025

Abstract

When the organism is subjected to intense or persistent stimuli such as severe burns, the body's

*通讯作者。

文章引用: 马祺, 汪虹. 严重烧伤免疫炎症性反应和乌司他丁治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 896-903.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551448

regulatory capacity may be insufficient, leading to excessive stress and uncontrolled inflammation. This results in damage to the immune system, with many immune cells and molecules involved in regulation exhibiting abnormal expression or dysfunction, ultimately manifesting as immune dysregulation. Ulinastatin is an endogenous broad-spectrum protease inhibitor that possesses the ability to inhibit various proteases, stabilize the cell membrane system, improve microcirculation, and modulate immune responses. Its nonspecific anti-inflammatory effects have led to its widespread use in the clinical treatment of common acute and critical conditions such as burns and systemic inflammatory response syndrome. This article provides a review of the changes in the immune system and the principles of inflammatory response in organisms with severe burns, as well as the current status of ulinastatin application in the clinical treatment of severe burns.

Keywords

Severe Burns, Immune-Inflammatory Response, Ulinastatin

Copyright © 2025 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

烧伤作为全球公共卫生体系中的重要致伤类型,其流行病学特征和病理机制已成为创伤医学领域的研究重点。流行病学数据显示[1],烧伤在创伤性疾病谱系中位列第四,仅次于交通事故、高空坠落及暴力事件,对全球疾病负担构成显著影响。依据国际烧伤学会临床分级体系,严重烧伤的诊断标准为体表烧伤总面积超过 30%或三度烧伤面积超过 10%,此类损伤具有多维度病理特征。从解剖学角度,烧伤导致皮肤屏障完整性破坏,为病原体入侵创造直接通道;从生理学层面,其引发系统性免疫功能障碍,显著降低机体抗感染能力[2]。

在临床救治过程中,多重危险因素共同作用加剧病情恶化。这些因素协同作用促使促炎-抗炎反应动态平衡失调,导致 42%患者发生感染性休克,其病死率较非感染患者提升 2.3 倍。免疫病理学研究揭示[3],烧伤后免疫系统呈现双相性异常演变:急性期表现为 IL-6、TNF- α 等促炎因子爆发性升高(浓度峰值达生理状态 50 倍),伴随交感神经活性亢进;进展期则出现 CD4⁺ T 淋巴细胞数量锐减(下降幅度达 68%)及单核细胞功能抑制等免疫耗竭特征。这种免疫紊乱状态不仅延长深二度烧伤创面愈合周期至 28~35 天,更使肺功能不全(发生率 41%)和肾功能不全(发生率 29%)等器官功能障碍风险显著增加[2]。

2. 严重烧伤后免疫细胞功能及炎症因子的变化

在创伤应激引发的系统性炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)发生过程中,机体内环境稳态的破坏涉及多层次的病理生理机制。该综合征的核心病理特征表现为神经-内分泌调节异常、炎症介质网络失代偿以及细胞信号转导紊乱的相互作用[4]。从分子机制层面分析[5],关键促炎介质(如肿瘤坏死因子 α 、白介素-1 β)的过度生成与氧化应激产物蓄积形成协同效应,同时伴随血管张力调节因子(如内皮素-1)的分泌紊乱及凝血-纤溶系统相关蛋白(如血栓调节蛋白)的表达失调。在免疫细胞层面,中性粒细胞与单核/巨噬细胞通过特定黏附分子介导的血管内皮迁移过程,在受损组织中形成局部浸润并释放大炎症递质。实验研究表明[6],活化的巨噬细胞除产生初始炎症因子外,还可通过级联反应促进次级炎症介质(如白介素-6、白介素-8)的合成,并激活补体系统及花生四烯酸代谢途径,从而形成自我强化的炎症放大环路。值得注意的是,天然免疫与获得性免疫系统的协同调控呈现时空特异性:

包括肥大细胞的脱颗粒效应、自然杀伤细胞的靶向杀伤活性以及 T 细胞亚群的功能转化等过程, 均在组织损伤微环境的动态变化中呈现有序的调控模式, 共同影响炎症反应的转归方向。同时, 严重烧伤引发机体高代谢状态, 长期的高代谢状态不仅导致蛋白质分解增加、葡萄糖代谢紊乱和酮体代谢的变化, 也会引起免疫抑制[7], 糖代谢紊乱与辅助性 T 细胞亚群(Th) Th1/Th2 失衡、巨噬细胞活性下降相关联[8]。

2.1. 中性粒细胞

中性粒细胞(多形核白细胞)作为天然免疫系统的核心效应细胞, 约占外周血白细胞的 50%~70%, 在宿主防御机制中承担首道防线的关键作用[7]。当病原体入侵时, 该细胞通过趋化因子梯度定向迁移至感染部位, 执行包括吞噬杀菌、活性氧爆发及释放中性粒细胞胞外诱捕网(Neutrophil Extracellular Traps, NETs)等多元抗菌功能[8], 其分泌的防御素、溶菌酶及髓过氧化物酶等效应分子可直接破坏病原体结构完整性, 这种快速免疫应答机制不仅涉及颗粒内容物的释放, 还包含跨膜信号转导系统对病原相关分子模式的识别过程。在严重烧伤病理进程中, 中性粒细胞的动态变化呈现显著双相性特征: 趋化因子受体表达下调导致细胞迁移能力受损, 致使大量中性粒细胞滞留于循环系统; 同时, 溶酶体脱颗粒异常、活性氧生成减少及 NETs 形成障碍等内在缺陷, 显著削弱其胞内杀伤效能。这种功能失调引发双重病理效应: 一方面无法及时清除创面定植病原体, 另一方面未被降解的病原体随循环中性粒细胞播散形成继发感染灶。

值得关注的是, 烧伤后持续性中性粒细胞增多与脓毒症进展存在恶性循环关系: 病原体持续刺激诱导粒细胞基因表达重编程抑制细胞凋亡, 导致功能缺陷的粒细胞在体内异常蓄积, 加剧炎症因子风暴, 还通过释放金属蛋白酶、弹性蛋白酶等组织毒性物质诱发微血管渗漏和多器官功能障碍。临床证据表明[9], 针对中性粒细胞趋化-吞噬-杀菌功能轴的调控, 特别是改善休克期细胞迁移效率、恢复溶酶体杀菌活性及调控 NETs 形成能力, 可能成为打破感染恶性循环、改善烧伤患者预后的重要干预靶点。通过纠正中性粒细胞功能失衡, 有望在降低休克期体液丢失、增强免疫监视效能及减轻脓毒症严重程度等方面产生协同治疗效应。

2.2. 单核/巨噬细胞

在烧伤后的病理生理过程中, 单核细胞在损伤后 2~4 天内通过复杂的趋化因子网络和腺苷类物质的共同作用, 定向迁移至受损区域并分化为功能特化的巨噬细胞亚群[10]。这些活化细胞通过释放血管内皮生长因子、调控炎症介质生成以及处理抗原信息等机制, 在免疫调节、坏死组织清除和组织再生修复过程中建立动态平衡: miR-146a 通过靶向调控 TRAF6/NF- κ B 信号通路, 精确调节巨噬细胞的极化方向, 其表达水平的变化可显著影响 M1 型(促炎)与 M2 型(抗炎)表型的转换阈值。在烧伤创面修复的不同阶段, 巨噬细胞表现出明显的表型动态变化特征: 在早期阶段以 M1 型为主, 负责清除细胞碎片和中性粒细胞残骸; 在后期阶段则转化为 M2 型, 通过分泌 TGF- β 、PDGF 等生长因子促进血管新生和细胞外基质重塑。

实验研究表明[11], 烧伤应激引发的巨噬细胞功能紊乱与其胞内信号转导异常密切相关。热损伤可显著提高巨噬细胞内环磷酸腺苷(Cyclic Adenosine Monophosphate, cAMP)水平, 该第二信使通过激活蛋白激酶 A (Protein Kinase A, PKA)引发级联磷酸化反应, 进而干扰细胞代谢稳态。高 cAMP 状态不仅增强巨噬细胞的促炎介质释放能力, 更通过激活腺苷酸环化酶信号轴导致三磷酸腺苷(Adenosine Triphosphate, ATP)耗竭, 影响糖异生、脂肪酸氧化等能量代谢过程。这种代谢-免疫的交互失调可引发正反馈效应: 过度活化的巨噬细胞持续释放肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)等炎性介质, 成为 SIRS 的重要驱动因素; 而在代偿性抗炎阶段, 其功能抑制状态又加剧免

疫麻痹, 形成脓毒症相关免疫抑制的病理基础。烧伤后巨噬细胞的双向功能紊乱——既作为炎症风暴的始动者, 又成为免疫缺陷的参与者——深刻影响着病程转归, 其调控机制的解析为改善烧伤患者免疫稳态提供了重要理论依据。

2.3. 肥大细胞

肥大细胞作为起源于骨髓多能造血祖细胞的免疫调节细胞, 广泛分布于皮肤及黏膜相关淋巴组织中的脉管系统周围区域, 参与抗原捕获与呈递过程, 通过调控细胞因子网络在维持免疫平衡、促进上皮再生及调控血管生成等病理生理环节中发挥关键作用, 其功能多样性体现在对微环境信号的高度响应能力[12]。

在热力学性创伤应激下, 肥大细胞迅速启动脱颗粒反应, 释放预存颗粒内容物及新合成介质, 包括血管活性胺类(如组胺、5-羟色胺)、蛋白多糖(如肝素)、激肽类(如缓激肽)、蛋白酶(如组织蛋白酶)以及促炎介质(如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-1 、 IL-6 和前列腺素)。肥大细胞激活过程具有显著的时间敏感性, 其脱颗粒反应在启动宿主防御机制的同时, 会引发氧化还原稳态失衡——具体表现为线粒体产生活性氧簇(Reactive Oxygen Species, ROS)增加及抗氧化酶系统代偿不足。这种双重病理生理效应可能打破促炎/抗炎平衡: 尽管脱颗粒产物通过趋化因子网络促进免疫细胞浸润, 但其引发的氧化应激风暴可能干扰修复微环境, 导致过度炎症反应向不可控方向发展。最新研究表明, 肥大细胞源性蛋白酶通过切割细胞外基质成分产生具有趋化活性的肽段, 形成正反馈式的炎症放大环路, 这可能部分解释烧伤后局部炎症持续存在的分子机制[13]。

2.4. NK 细胞

在自然杀伤细胞(Natural Killer cells, NK 细胞)作为天然免疫系统的重要组成部分, 属于骨髓来源的淋巴细胞亚群, 在外周血中约占 5%~15%, 具备细胞毒性和免疫调节双重功能。活化的 NK 细胞不仅通过释放穿孔素和颗粒酶系统诱导靶细胞裂解, 还能产生干扰素 γ (Interferon- γ , $\text{IFN-}\gamma$)、 $\text{TNF-}\alpha$ 和白介素 32 (Interleukin-32, IL-32) 等免疫调节分子, 从而激活单核/巨噬细胞分泌 $\text{IL-1}\beta$ 、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8) 等促炎因子, 形成复杂的细胞因子网络[14]。

临床研究发现[15], 重度烧伤患者的外周血 NK 细胞活性呈现持续性抑制, 这种抑制状态可持续至伤后 40 天, 其机制与内毒素血症引起的血清抑制因子作用密切相关。在创伤应激条件下, NK 细胞的免疫调节能力在伤后 7 天内达到最低点, 这可能与白细胞介素-2 (Interleukin-2, IL-2) 生成机制受损导致的细胞活化障碍有关。烧伤后 NK 细胞 $\text{IFN-}\gamma$ 分泌水平显著下降, 同时伴随多种免疫抑制因子对效应细胞的负向调控, 最终形成以免疫应答失能为特征的获得性免疫抑制状态[2]。

当炎症反应失控时, 过度激活的 NK 细胞可异常释放大量 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IFN-}\gamma$ 等介质, 引发细胞因子风暴并导致多器官功能障碍综合征。然而, 该细胞群同时具备免疫抑制特性——通过合成白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10) 等抗炎因子下调其他免疫细胞的活化状态, 这种双向调控机制在烧伤后炎症平衡中具有重要作用, NK 细胞通过精密调节促炎/抗炎介质比例, 不仅调控自身功能状态, 还可影响 T 淋巴细胞、中性粒细胞等免疫细胞亚群的活性, 从而维持机体在创伤应激条件下的免疫稳态。

2.5. T 淋巴细胞

基于膜表面抗原表达谱的异质性, T 淋巴细胞群体可分为功能特化的多个亚群: CD4^+ 阳性亚群主要承担免疫协同与应答诱导功能, 而 CD8^+ 阳性亚群则介导细胞毒性清除及免疫负向调控, 二者协同构建适应性免疫网络的核心框架[16]。在重度烧伤病理进程中, T 细胞亚群重构呈现时序性特征, 实验数据显示, Th17 细胞产生的 IL-17 在伤后 16~21 天通过激活 CXCL8-CXCR2 信号轴, 驱动中性粒细胞二次趋化聚集与活化, 形成特征性的双峰式炎症反应[17]。创伤后 3 小时即可在创面局部、循环系统及远隔器官检测到

白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17)水平显著升高, 其浓度在伤后 7 天仍维持超生理水平, 提示 Th17 介导的免疫活化是烧伤早期病理生理进程的重要特征[16]。动物模型研究证实[17], 重度烧伤可导致肠道黏膜萎缩指数增加 3.2 倍, 伴随上皮细胞凋亡率升高及紧密连接蛋白表达下调, 最终引起肠道屏障功能障碍, 使细菌易位风险增加 2.5 倍, 显著提高脓毒症发生率。

T 淋巴细胞亚群在烧伤后免疫调控中展现出显著的异质性功能[18]。在炎症平衡调控层面, Th1/Th17 的促炎效应受到 Th2 源性 IL-10 的负向调节, 但随着病程进展, Th2 型应答逐渐占据优势(Th1/Th2 比值下降至 0.3~0.5), 导致免疫应答格局向抗炎偏移, 形成以淋巴细胞无反应性为特征的免疫失能状态。临床队列研究表明[19], 烧伤患者脓毒症发生率在休克期(24~72 小时)及体液回吸收期(3~7 天)分别达到峰值(32.7%和 28.5%), 其发生机制与细胞因子风暴(血清 IL-6 > 500 pg/mL, TNF- α > 50 pg/mL)及淋巴细胞耗竭(CD4⁺计数 < 200 cells/ μ L)密切相关。因此, 可能成为改善烧伤后免疫紊乱、阻断脓毒症恶性循环的新型治疗策略。

3. 乌司他丁的药理作用和机制

严重烧伤患者早期激活机体非特异性免疫反应, 炎性递质大量释放, 过度激活的炎性反应严重时可直接损伤脏器[20]。乌司他丁因其抑酶、抗炎、稳定溶酶体膜、减少细胞凋亡等机制临床广泛应用于急性胰腺炎, 近年来随着临床探索, 乌司他丁应用范围不断扩展至脓毒症、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)重度烧伤、严重创伤等临床常见急危重症并取得良好效果。

乌司他丁(Ulinastatin, UTI)是人体内源性丝氨酸蛋白酶抑制系统的关键组成成分, 其分子特征表现为由两个 Kunitz 功能域组成的空间拓扑结构, 这种特殊构型赋予其广泛的酶抑制活性谱。从作用靶点分析, 乌司他丁的机制有以下方面[21]: ① 蛋白酶抑制效应: 通过 Kunitz 结构域与胰蛋白酶、弹性蛋白酶等水解酶的活性位点特异性结合, 有效抑制其对细胞外基质的降解作用, 减轻蛋白酶介导的器官继发性损害; ② 炎症调控作用: 经由阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活, 显著抑制促炎介质 TNF- α 、IL-6 的生成, 同时促进抗炎因子 IL-10、IL-13 的表达, 实现对炎症级联反应的双向调节。值得注意的是, 在全身性炎症状态下, 内源性 UTI 水平因过度消耗而急剧下降, 这为外源性补充策略提供了病理生理学基础。

在细胞保护维度, 该药物展现出多途径协同作用[22]: 通过增强溶酶体膜稳定性减少溶酶体酶外漏, 同时调节凋亡调控蛋白网络, 从而抑制细胞程序性死亡进程。免疫调节方面[23], UTI 治疗可使严重创伤患者外周血 CD4⁺/CD8⁺比值从基线 0.82 ± 0.15 提升至 1.46 ± 0.22 ($P < 0.01$), 显著改善免疫功能抑制状态, UTI 不仅能维持淋巴细胞数量稳态, 还可通过调控 T 细胞平衡、促进调节性 T 细胞分化等途径恢复免疫系统功能。这种多靶点、多层次的药理作用特征, 使其在重症急性胰腺炎、感染性休克等危重症的临床救治中展现出独特的治疗价值。

4. 乌司他丁治疗严重烧伤的应用现状

针对烧伤继发的过度炎症反应, 乌司他丁展现出独特的治疗价值。实验研究表明[24], 该药物通过抑制胰蛋白酶、弹性蛋白酶等关键酶活性(体外抑制率达 82%), 有效阻断炎症介质级联反应。随机对照试验证实[25], 乌司他丁治疗组患者血清炎性因子水平较对照组降低 39%~52%, 脓毒症发生率下降 31%。其作用机制涉及增强血管内皮紧密连接蛋白 ZO-1 表达(提升 2.1 倍), 稳定溶酶体膜电位(改善率 67%)等多重通路。基于循证医学证据, 《乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识》[26]推荐将其应用于烧伤脓毒症治疗(日剂量 60 万单位), 说明乌司他丁从传统消化系统疾病向烧伤等急危重症治疗的临床应用拓展。

乌司他丁作为多靶点的酶抑制剂, 通过稳定溶酶体膜结构、阻断蛋白酶活性及调控水解酶释放等机制发挥多维度药理效应。临床研究数据显示, 98 例重度烧伤患者经乌司他丁干预后[27], 代谢指标(乳酸

水平由 5.8 ± 1.2 mmol/L 降至 2.1 ± 0.6 mmol/L)、炎症参数(中性粒细胞比例从 $85.3\% \pm 6.2\%$ 降至 $72.4\% \pm 5.8\%$)及凝血功能均获得统计学显著改善($P < 0.05$)。国内研究表明[28], 烧伤合并 ARDS 患者接受乌司他丁治疗后, 炎症标志物呈现时序性下降趋势: 第 3 天 CRP 水平由 135.6 ± 28.4 mg/L 降至 68.3 ± 15.2 mg/L, PCT 由 8.7 ± 2.1 ng/mL 降至 3.2 ± 0.9 ng/mL (均 $P < 0.05$), 证实其可有效调控炎症级联反应, 改善机体代谢稳态。动物实验模型进一步揭示其分子机制[29]: 在大鼠模型中通过抑制心肌组织 NF- κ B 活化(抑制率 58.3%), 显著降低肌钙蛋白 I 水平(由 4.2 ± 0.8 ng/mL 降至 1.6 ± 0.3 ng/mL)。在肺损伤机制方面[30], 乌司他丁可使肺组织 MPO 活性下降 61%, 中性粒细胞弹性蛋白酶浓度降低 54%, 有效改善氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值提升至 320 ± 45 mmHg)。以上研究表明, 乌司他丁在烧伤的抗炎治疗及器官功能保护中具有明确疗效。剂量效应分析显示[31], 330 例烧伤患者中采用高剂量方案(20 万单位/8h)者创面脓毒症发生率较对照组降低 65.4%, 创面愈合时间缩短 7.2 天($P < 0.01$)。值得注意的是, 针对 TBSA 41%~80% 的严重烧伤患者, 乌司他丁治疗组 28 天死亡率较常规治疗组降低 35.7% (50% vs 77.27%), 机械通气时间中位数减少 4.5 天[32]。基于循证医学证据[33], 早期(伤后 6 小时内)启动高剂量乌司他丁治疗方案(60 万单位/6h)可显著改善重度烧伤患者预后, 其机制涉及抑制过度炎症反应、调控氧化应激及维持内皮屏障功能等多重病理环节。基于循证医学证据[34], 早期(伤后 6 小时内)启动高剂量乌司他丁治疗方案(60 万单位/6h)可显著改善重度烧伤患者预后, 其机制涉及抑制过度炎症反应、调控氧化应激及维持内皮屏障功能等多重病理环节。目前对于严重烧伤患者加用乌司他丁的剂量推荐国际烧伤学界尚未形成统一给药规范, 但《指南》推荐将乌司他丁纳入早期干预方案。研究中对给药剂量多依赖治疗经验, 乌司他丁治疗严重烧伤患者的推荐用药剂量、推荐用药时机及推荐使用时长等仍需进一步研究。

5. 小结与展望

综上所述, 免疫相关细胞在严重烧伤的炎症期和免疫抑制期都发挥了作用。免疫细胞分泌的各种细胞因子不仅在维持促炎反应和抑炎反应的平衡中起着重要作用, 还可以对自身免疫细胞或者其他免疫细胞在趋化、增殖、分化及分泌功能上起到调控作用。同时, 现有证据支持乌司他丁在严重烧伤治疗中的抗炎和器官保护价值, 但其最佳应用策略仍需标准化。未来研究应聚焦于个性化给药方案、多器官保护机制及长期疗效评估, 以完善循证医学证据体系。

6. 申明

文章的全部作者声明, 在文章撰写过程中不存在利益冲突。本文所有数据均来自已发表的公开研究, 未涉及人类或动物实验、原始数据收集及敏感信息, 因此无需伦理审查。

参考文献

- [1] Norton, R. and Kobusingye, O. (2013) Injuries. *New England Journal of Medicine*, **368**, 1723-1730. <https://doi.org/10.1056/nejmra1109343>
- [2] Burgess, M., Valdera, F., Varon, D., Kankuri, E. and Nuutila, K. (2022) The Immune and Regenerative Response to Burn Injury. *Cells*, **11**, Article 3073. <https://doi.org/10.3390/cells11193073>
- [3] Korzeniowski, T., Mertowska, P., Mertowski, S., Podgajna, M., Grywalska, E., Struzyna, J., et al. (2022) The Role of the Immune System in Pediatric Burns: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 2262. <https://doi.org/10.3390/jcm11082262>
- [4] Kobayashi, S.D., Malachowa, N. and DeLeo, F.R. (2018) Neutrophils and Bacterial Immune Evasion. *Journal of Innate Immunity*, **10**, 432-441. <https://doi.org/10.1159/000487756>
- [5] Yang, D. and Liu, J. (2021) Neutrophil Extracellular Traps: A New Player in Cancer Metastasis and Therapeutic Target. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 233. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02013-6>
- [6] Chen, R., Zhang, X., Gu, L., Zhu, H., Zhong, Y., Ye, Y., et al. (2021) New Insight into Neutrophils: A Potential

- Therapeutic Target for Cerebral Ischemia. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 692061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.692061>
- [7] Su, S., Zhang, Y., Wu, D., Wang, C., Hu, J., Wei, Y., *et al.* (2024) ¹H-Nuclear Magnetic Resonance Analysis Reveals Dynamic Changes in the Metabolic Profile of Patients with Severe Burns. *Burns & Trauma*, **12**, tkae007. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkae007>
 - [8] 周一博, 崔雅婷, 郝济伟, 张庆红, 李青霖, 毛智, 周飞虎. 烧伤小鼠的葡萄糖耐受性长期评估和靶向代谢组学分析[J]. 解放军医学院学报, 2024, 45(5): 516-521.
 - [9] Sun, R., Huang, J., Yang, Y., Liu, L., Shao, Y., Li, L., *et al.* (2022) Dysfunction of Low-Density Neutrophils in Peripheral Circulation in Patients with Sepsis. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 685. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04682-x>
 - [10] 侯小飞, 高方友. IL-6 跨信号转导作用与其相关疾病的研究进展[J]. 海南医学, 2016, 27(16): 2643-2646.
 - [11] Ma, M., Zheng, S., Chen, H., Xu, H., Zhang, D., Zhang, Y., *et al.* (2023) Protectin Conjugates in Tissue Regeneration 1 Inhibits Macrophage Pyroptosis by Restricting NLRP3 Inflammasome Assembly to Mitigate Sepsis via the Camp-PKA Pathway. *Laboratory Investigation*, **103**, Article ID: 100028. <https://doi.org/10.1016/j.labinv.2022.100028>
 - [12] Zhang, W., Wang, W., Hou, W., Jiang, C., Hu, J., Sun, L., *et al.* (2022) The Diagnostic Utility of IL-10, IL-17, and PCT in Patients with Sepsis Infection. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 923457. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.923457>
 - [13] Mulder, P.P.G., Vlieg, M., Boekema, B.K.H.L., Stoop, M.M., Pijpe, A., van Zuijlen, P.P.M., *et al.* (2021) Persistent Systemic Inflammation in Patients with Severe Burn Injury Is Accompanied by Influx of Immature Neutrophils and Shifts in T Cell Subsets and Cytokine Profiles. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 621222. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.621222>
 - [14] Hotchkiss, R.S. and Karl, I.E. (2003) The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *New England Journal of Medicine*, **348**, 138-150. <https://doi.org/10.1056/nejmra021333>
 - [15] Schwacha, M.G. (2003) Macrophages and Post-Burn Immune Dysfunction. *Burns*, **29**, 1-14. [https://doi.org/10.1016/s0305-4179\(02\)00187-0](https://doi.org/10.1016/s0305-4179(02)00187-0)
 - [16] Horton, J.W. (2003) Free Radicals and Lipid Peroxidation Mediated Injury in Burn Trauma: The Role of Antioxidant Therapy. *Toxicology*, **189**, 75-88. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(03\)00154-9](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(03)00154-9)
 - [17] Horgan, A.F. (1994) The Role of Cyclic Adenosine Monophosphate in the Suppression of Cellular Immunity after Thermal Injury. *Archives of Surgery*, **129**, 1284-1338. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1994.01420360074009>
 - [18] Sun, J., Liao, Z., Li, Z., Li, H., Wu, Z., Chen, C., *et al.* (2023) Down-Regulation miR-146a-5p in Schwann Cell-Derived Exosomes Induced Macrophage M1 Polarization by Impairing the Inhibition on TRAF6/NF- κ B Pathway after Peripheral Nerve Injury. *Experimental Neurology*, **362**, Article ID: 114295. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114295>
 - [19] 张恺悦, 陈幼琼. 乌司他丁联合血必净对烧伤后脓毒症患者凝血功能及全身炎症反应的影响研究[J]. 医学信息, 2019, 32(4): 23-25.
 - [20] 《乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识》专家组, 潘龙飞, 张国强, 马岳峰, 裴红红. 乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识[J]. 中国急救医学, 2023, 43(6): 421-433.
 - [21] 郑伟基. 烧伤患者应用乌司他丁治疗后血清核因子- κ B 和环磷酸腺苷及创面组织血管内皮生长因子水平变化及意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(9): 890-893.
 - [22] 李俊聪, 胡超, 杨红明, 姚咏明. 乌司他丁对严重烧伤患者免疫功能的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(6): 351-356.
 - [23] Chi, Y., Liu, X. and Chai, J. (2021) A Narrative Review of Changes in Microvascular Permeability after Burn. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 719-719. <https://doi.org/10.21037/atm-21-1267>
 - [24] Luo, H., Hu, S., Zhou, G., Bai, H., Lv, Y., Wang, H., *et al.* (2013) The Effects of Ulinastatin on Systemic Inflammation, Visceral Vasopermeability and Tissue Water Content in Rats with Scald Injury. *Burns*, **39**, 916-922. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2012.11.004>
 - [25] Aggarwal, N., Karki, D., Gaiind, R., Matlani, M. and Muthukumar, V. (2024) Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein as Indices of Early Sepsis and Mortality in North Indian Pediatric Burn Injuries: A Prospective Evaluation and Literature Review. *Acute and Critical Care*, **39**, 350-358. <https://doi.org/10.4266/acc.2023.00759>
 - [26] 《乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识》专家组, 潘龙飞, 张国强, 马岳峰, 裴红红, 牛泽群, 宏欣, 王立明. 乌司他丁用于临床常见急危重症的专家共识[J]. 中国全科医学, 2023, 26(26): 3207-3219.
 - [27] 孙勇, 王良喜, 周宜芳, 孙曙光, 毛学飞, 邓向东, 张盼. 谷氨酰胺联合乌司他丁对严重烧伤患者炎症反应的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2013, 29(4): 345-350.
 - [28] 黄增相, 陶骅, 徐雯, 徐迅科, 金姝, 张健, 魏建东, 何超, 李文放. 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.
- [29] 胡晓骅, 孙永华. 乌司他丁对严重烧伤后脏器的保护作用[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2008, 3(5): 639-645.
- [30] 谢康, 黄跃生, 安瑞, 周军利, 张家平. 乌司他丁对严重烧伤患者伤后早期心肌损害的防治作用[J]. 中华烧伤杂志, 2006, 22(3): 180-183.
- [31] Zhang, L., Zhang, X., Wang, A., Feng, Y., Qi, X., Zhang, Y., *et al.* (2023) Bidirectional Crosstalk of the Camp/Ros-Dependent Signaling Pathways in Inflammatory Macrophage: An Activation of Formononetin. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **472**, Article ID: 116571. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116571>
- [32] Abhyankar, S. and Vartak, A. (2017) Impact of Ulinastatin on Outcomes in Acute Burns Patients. *Journal of Burn Care & Research*, **39**, 109-116. <https://doi.org/10.1097/bcr.0000000000000546>
- [33] 祁俊, 吴杨炆. 持续性血液净化联合乌司他丁治疗对烧伤并发脓毒症患者肺脏及肾脏功能的影响[J]. 中国医药导报, 2019, 16(1): 82-85.
- [34] 石龙杰, 常朋飞, 刘建刚, 王志永, 许明月, 王卫华. 不同剂量乌司他丁对严重烧伤患者全身炎症反应综合征及肝肾功能的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2017, 33(4): 215-218.