

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.17.025

不同剂量乌司他丁联合阿拓莫兰对感染性休克患者氧化应激、炎症反应及预后的影响*

刘金岩¹ 王斌¹ 张永萍² 张燕¹ 王燕¹

(1 新疆维吾尔自治区人民医院药学部 新疆 乌鲁木齐 830001;

2 新疆维吾尔自治区人民医院感染科 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要 目的:探讨不同剂量乌司他丁联合阿拓莫兰对感染性休克患者血清氧化应激、炎症反应以及预后的影响。**方法:**选择 2014 年 5 月至 2018 年 6 月我院诊治的 100 例感染性休克患者,按随机数字表法分为乌司他丁组(乌司他丁 20 万 U/d)、阿拓莫兰组(阿拓莫兰 1.8 g/d)、低剂量联合组(乌司他丁 20 万 U/d+阿拓莫兰 1.8 g/d)、高剂量联合组(乌司他丁 40 万 U/d+阿拓莫兰 1.8 g/d),每组各 25 例。对比四组患者治疗前后的血清氧化应激指标[丙二醛(MDA)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)、超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-AOC)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)]、炎症反应指标[白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)]的变化,并对比四组患者预后的差异。**结果:**高剂量联合组患者 ICU 住院时间、机械通气时间、治疗后急性生理与慢性健康量表(APACHE II)评分、序贯器官衰竭(SOFA)评分、血清 MDA、AOPP、IL-6、TNF- α 、PCT、CRP 水平均低于乌司他丁组、阿拓莫兰组、低剂量联合组,低剂量联合组低于乌司他丁组、阿拓莫兰组($P<0.05$)。高剂量联合组治疗后血清 SOD、T-AOC、GSH-Px 高于乌司他丁组、阿拓莫兰组、低剂量联合组,低剂量联合组高于乌司他丁组、阿拓莫兰组($P<0.05$)。高剂量联合组、低剂量联合组患者多器官功能障碍(MODS)发生率和死亡发生率均低于乌司他丁组、阿拓莫兰组($P<0.05$)。**结论:**乌司他丁联合阿拓莫兰治疗感染性休克效果显著,可有效抑制全身氧化应激和炎症反应,改善患者预后,且高剂量乌司他丁联合阿拓莫兰治疗感染性休克的效果最优。

关键词:乌司他丁;阿拓莫兰;剂量;感染性休克;氧化应激;炎症反应;预后

中图分类号:R631.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)17-3321-05

Effects of Different Doses of Ulinastatin Combined with Atomolan on Oxidative Stress, Inflammation Reaction and Prognosis in Patients with Septic Shock*

LIU Jin-yan¹, WANG Bin¹, ZHANG Yong-ping², ZHANG Yan¹, WANG Yan¹

(1 Department of Pharmacy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, 830001, China;

2 Department of Infectious Disease, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, 830001, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of different doses of ulinastatin combined with atomolan on serum oxidative stress, inflammatory reaction and prognosis in patients with septic shock. **Methods:** 100 patients with septic shock who were treated in our hospital from May 2014 to June 2018 were selected. According to the random number table method, the patients were divided into the ulinastatin group (ulinastatin 200,000 U/d), the atomolan group (atomolan 1.8 g/d), the low-dose combination group (ulinastatin 200,000 U/d and atomolan 1.8 g/d), the high-dose combination group (ulinastatin 400,000 U/d and atomolan 1.8 g/d), with 25 cases in each group. The changes of oxidative stress indexes [malondialdehyde (MDA), advanced oxidation protein products (AOPP), superoxide dismutase (SOD) and total antioxidant capacity (T-AOC), glutathione peroxidase (GSH-Px)] and inflammation indexes [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), procalcitonin (PCT) and c-reactive protein (CRP)] of patients between the three groups before and after treatment were compared. Meanwhile, the differences in prognosis between the three groups were compared. **Results:** The ICU hospitalization time, mechanical ventilation time, acute physiological and chronic health (APACHE II) scores and sequential organ failure (SOFA) scores, and the level of serum MDA, AOPP, IL-6, TNF- α , PCT and CRP after treatment of patients in the high-dose combined group were all lower than those in the ulinastatin group, the atomolan group, and the low-dose combined group, while the low-dose combined group were lower than those in the ulinastatin group and the atomolan group ($P<0.05$). The level of serum SOD, T-AOC, GSH-Px after treatment of patients in the high-dose combined group were all higher than those in the ulinastatin group, the atomolan group, and the low-dose combined group, while the low-dose combined group were higher than those in the ulinastatin group and the atomolan group ($P<0.05$). The incidence of multiple organ dysfunction (MODS) and mortality in patients of the high-dose combined group and the

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(201233146-18)

作者简介:刘金岩(1967-),男,本科,副主任药师,研究方向:药物及其临床应用,E-mail: liu_work999@sina.com

(收稿日期:2019-03-21 接受日期:2019-04-17)

low-dose combined group were lower than those in the ulinastatin group and the atomolan group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Ulinastatin combined with atomolan is effective in the treatment of dyebility shock. It can effectively inhibit systemic oxidative stress and inflammatory reaction and improve the prognosis of patients, high dose ulinastatin combined with the treatment of septic shock is the best.

Key words: Ulinastatin; Atomolan; Dose; Septic shock; Oxidative stress; Inflammatory reaction; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R631.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)17-3221-05

前言

感染性休克是指病原微生物侵入机体引起的全身免疫和炎症反应,炎症因子的大量释放,导致血管通透性增加,体循环阻力降低,出现组织器官低灌注和缺氧,进而诱发休克^[1-3]。乌司他丁可强效抑制炎症介质释放,治疗感染性休克效果显著。在感染性休克的病理生理过程中,除炎症级联反应外,由氧化应激介导的氧化损伤也参与了感染性休克发生和发展,因此在抗炎治疗的同时联合抗氧化治疗是感染性休克治疗的新方向^[4,5]。阿拓莫兰具有中和氧自由基、抑制过氧化损伤等抗氧化作用,同时可通过抑制对氧化还原敏感的多向性转录因子活性从而有效抑制炎症因子释放^[6,7],在治疗感染性休克方面备受推崇,但目前关于乌司他丁治疗感染性休克的用量尚存较大争议,为明确乌司他丁、阿拓莫兰单独用药和联合用药效果,以及乌司他丁的最佳剂量,本研究前瞻性设计四组感染性休克患者,分别采用乌司他丁单独用药、阿拓莫兰单独用药、低剂量乌司他丁联合阿拓莫兰、高剂量乌司他丁联合阿拓莫兰四种治疗方法,观察其对患者氧化应激、炎症反应和预后的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 5 月至 2018 年 6 月我院诊治的 100 例感染性休克患者。纳入标准:① 年龄 18 周岁以上;② 符合《中国急诊感染性休克临床实践指南》相关诊断标准^[8];③ 明显感染诱因和休克症状、体征者;④ 患者或者家属同意本研究。排除标准:① ICU 住院时间不足 48h;② 其它因素引起的休克,如心脏疾病引起心源性休克;③ 合并严重基础疾病;④ 脑死亡。采用随机数字表法将患者分为四组,乌司他丁组 25 例,男 15 例,女 10 例,年龄 35-62 岁,平均(51.73±6.15)岁,感染源:肺部感染 10 例、胸腔感染 8 例、腹腔感染 6 例、泌尿系感染 1 例。阿拓莫兰组 25 例,男 17 例,女 8 例,年龄 36-68 岁,平均(53.01±6.05)岁,感染源:肺部感染 12 例、胸腔感染 8 例、腹腔感染 3 例、泌尿系感染 2 例。低剂量联合组 25 例,男 16 例,女 9 例,年龄 40-61 岁,平均(52.03±5.92)岁,其中 4 例胸腔感染、9 例腹腔感染、2 例泌尿系感染、10 例肺部感染。高剂量联合组 25 例,男 15 例,女 10 例,年龄 43-67 岁,平均(52.83±5.77)岁,其中 3 例胸腔感染、8 例腹腔感染、3 例泌尿系感染、11 例肺部感染。四组患者一般资料对比无统计学差异($P > 0.05$)。

1.2 方法

感染性休克的治疗参照 2012 年危重病医学会感染性休克治疗指南^[9]:以平均动脉压(MAP)≥ 65 mmHg、尿量≥ 0.5 mL/(kg·h)、中心静脉血氧饱和度≥ 70%或混合静脉血氧饱和度≥ 65%、中心静脉压 8-12 mmHg 为复苏目标。入住 ICU 早期采用

经验性用药和结合病原学诊断结果选择使用抗生素,积极控制感染源、补液,给予多巴胺、肾上腺素等血管活性药物维持血压,建立人工气道呼吸机辅助通气,必要时给予血液制品使用。乌司他丁组:在此基础上,给予注射用乌司他丁(商品名:天普洛安,规格:10 万 U/支,国药准字 H19990134,广东天普生化医药股份有限公司)20 万 U 加 20 mL 生理盐水静脉注射,1 次/d,持续治疗 7d。阿拓莫兰组:给予注射用还原性谷胱甘肽(商品名:阿拓莫兰,规格:0.6 g/支,国药准字 H19991068,重庆药友制药有限责任公司)1.8 g 加入 500 mL 生理盐水静脉点滴,1 次/d,持续治疗 7d。低剂量联合组:乌司他丁 20 U/d 联合阿拓莫兰 1.8 g/d 治疗,方法同上,持续治疗 7d。高剂量联合组:乌司他丁 40 U/d 联合阿拓莫兰 1.8 g/d 治疗,方法同上,持续治疗 7d。

1.3 观察指标

① 临床指标 观察各组患者 ICU 住院时间、机械通气时间及治疗前、治疗 7 d 后(治疗后)急性生理与慢性健康量表(APACHE II)评分^[10]、序贯器官衰竭(SOFA)评分^[11]。② 炎症因子:采用酶联免疫吸附法测定治疗前后的血清白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)。③ 氧化应激指标:采用放射免疫法测定治疗前后的血清丙二醛(MDA)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)以及抗氧化指标超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-AOC)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)。④ 统计多器官功能障碍(MODS)、死亡发生情况,观察治疗过程中的不良反应情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS22.0 进行数据分析,采用[n(%)]表示计数资料,实施 χ^2 检验,采用($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,实施 t 检验,多组比较采用 F 分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 四组患者临床指标比较

高剂量联合组 ICU 住院时间、机械通气时间低于乌司他丁组、阿拓莫兰组、低剂量联合组,低剂量联合组低于乌司他丁组、阿拓莫兰组($P < 0.05$),而乌司他丁组与阿拓莫兰组比较无差异($P > 0.05$)。四组患者治疗后 APACHE II 评分、SOFA 评分均出现显著下降($P < 0.05$),高剂量联合组 APACHE II 评分、SOFA 评分低于乌司他丁组、阿拓莫兰组、低剂量联合组,低剂量联合组低于乌司他丁组、阿拓莫兰组($P < 0.05$),而乌司他丁组与阿拓莫兰组比较无差异($P > 0.05$)。如表 1 所示。

2.2 四组患者血清氧化应激指标比较

四组患者治疗后 MDA、AOPP 均出现显著下降($P < 0.05$),高剂量联合组低于乌司他丁组、阿拓莫兰组、低剂量联合组,低剂量联合组低于乌司他丁组、阿拓莫兰组($P < 0.05$),而乌司他丁组与阿拓莫兰组比较无差异($P > 0.05$)。四组患者治疗后

SOD、T-AOC、GSH-Px 均出现显著上升($P<0.05$),高剂量联合组高于乌司他丁组、阿拓莫兰组($P<0.05$),而乌司他丁组与阿拓莫兰组比较无差异($P>0.05$),如表 2 所示。

表 1 四组 ICU 住院时间、机械通气时间、APACHE II 评分、SOFA 评分比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 The defences of ICU duration, mechanical ventilation time, APACHE II score and SOFA scores of the patients of the four groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Hospitalization time in ICU (d)	Mechanical ventilation time (d)	APACHE II (scores)		SOFA (scores)	
				Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Ulinastatin group	25	16.51± 3.62 ^{ab}	14.93± 4.73 ^{ab}	21.26± 5.09	15.02± 2.17 ^{abc}	8.69± 1.95	7.35± 1.25 ^{abc}
Atomolam group	25	16.62± 3.51 ^{ab}	15.85± 5.02 ^{ab}	21.05± 4.77	15.34± 2.99 ^{abc}	8.15± 1.92	6.99± 0.83 ^{abc}
Low-dose combination group	25	11.52± 2.37 ^a	9.37± 2.05 ^a	20.93± 4.91	10.02± 1.55 ^{ab}	8.56± 1.83	5.69± 0.61 ^{ab}
High-dose combination group	25	8.15± 1.75	7.02± 1.14	21.13± 4.35	7.11± 1.15 ^c	8.39± 1.68	3.02± 0.52 ^c
F		15.963	13.250	0.021	14.165	0.398	7.973
P		0.000	0.000	0.996	0.000	0.754	0.000

Note: Compared with high dose combination group, ^a $P<0.05$; Compared with low dose combination group, ^b $P<0.05$; compared with before treatment, ^c $P<0.05$.

表 2 四组血清 MDA、AOPP、SOD、T-AOC、GSH-Px 比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 The defences of Serum MDA, AOPP, SOD, T-AOC, GSH-Px of the patients of the four groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	MDA(μmol/L)		AOPP(μmol/L)		SOD(U/L)		T-AOC(U/mL)		GSH-Px(g/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Ulinastatin group (n=25)	9.01± 2.42	7.18± 1.30 ^{abc}	38.25± 8.57	21.36± 3.2 ^{abc}	57.35± 7.43	102.58± 25.61 ^{abc}	7.91± 2.45	14.18± 3.56 ^{abc}	40.25± 10.57	52.36± 13.23 ^{abc}
Atomolam group (n=25)	9.21± 2.15	7.26± 1.01 ^{abc}	39.30± 6.59	20.89± 2.2 ^{abc}	59.26± 8.66	100.79± 24.86 ^{abc}	8.21± 2.15	14.26± 4.01 ^{abc}	41.30± 10.59	53.89± 13.21 ^{abc}
Low-dose combina- tion group (n=25)	9.12± 2.09	5.53± 1.38 ^{ac}	39.15± 9.02	11.03± 2.50 ^{ac}	59.35± 10.65	159.37± 32.52 ^{ac}	7.59± 2.85	19.02± 5.51 ^{ac}	40.16± 12.59	71.02± 16.92 ^{ac}
High-dose combina- tion group (n=25)	9.15± 2.13	3.81± 1.05 ^c	38.31± 9.67	9.65± 2.07 ^c	58.37± 10.15	178.96± 33.68 ^c	8.20± 2.91	22.85± 6.28 ^c	39.35± 12.38	81.97± 18.58 ^c
F	0.036	6.954	0.104	13.584	0.251	16.358	0.316	12.540	0.120	26.695
P	0.991	0.000	0.958	0.000	0.860	0.000	0.814	0.000	0.949	0.000

Note: Compared with high dose combination group, ^a $P<0.05$; Compared with low dose combination group, ^b $P<0.05$; compared with before treatment, ^c $P<0.05$.

2.3 四组患者血清炎症反应指标比较

四组患者治疗后血清 IL-6、TNF-α、PCT、CRP 均出现显著下降($P<0.05$),高剂量联合组低于乌司他丁组、阿拓莫兰组、低剂量联合组,低剂量联合组低于乌司他丁组、阿拓莫兰组($P<0.05$),而乌司他丁组与阿拓莫兰组比较无差异($P>0.05$),如表 3 所示。

2.4 不同治疗方案组患者预后的差异

高剂量联合组、低剂量联合组 MODS 发生率和死亡发生率低于乌司他丁组、阿拓莫兰组($P<0.05$),如表 4 所示。

2.5 不良反应对比

四组患者治疗过程未出现严重药物不良反应,也未出现肝肾功能损害。

3 讨论

感染性休克及其引起的 MODS 是危重患者死亡的危险因素,感染性休克患者早期得不到有效控制,病死率极高。全球每年新发感染病例为 100 万例,每天死亡约 1.4 万例,其中危重患者感染病死率高达 28%-50%^[12,13]。感染性休克的主要病理机

表 3 四组血清 IL-6、TNF-α、PCT、CRP 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The differences of serum IL-6, TNF-α, PCT, CRP of the patients of the four groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	IL-6(ng/L)		TNF-α(μg/L)		PCT(μg/L)		CRP(mg/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Ulinastatin group(n=25)	208.01± 26.15	159.18± 13.77 ^{abc}	5.29± 1.37	3.31± 0.73 ^{abc}	3.01± 0.93	1.18± 0.16 ^{abc}	15.25± 2.52	5.36± 1.27 ^{abc}
Atomolam group(n=25)	208.91± 27.42	159.26± 14.18 ^{abc}	5.30± 1.49	3.69± 0.91 ^{abc}	3.21± 1.05	1.16± 0.21 ^{abc}	14.30± 3.62	5.89± 1.20 ^{abc}
Low-dose combination group(n=25)	210.19± 29.88	119.02± 10.01 ^{ac}	6.06± 1.73	2.32± 0.42 ^{ac}	3.19± 1.01	0.72± 0.03 ^{ac}	15.06± 4.09	3.62± 0.92 ^{ac}
High-dose combination group(n=25)	209.12± 21.25	112.36± 9.24 ^c	5.32± 1.15	1.96± 0.36 ^c	3.36± 1.09	0.41± 0.02 ^c	14.08± 3.68	2.05± 0.83 ^c
F	0.029	36.542	1.703	9.752	0.492	6.325	0.653	12.355
P	0.993	0.000	0.172	0.000	0.688	0.000	0.583	0.000

Note: Compared with high dose combination group, ^a*P*<0.05; Compared with low dose combination group, ^b*P*<0.05; compared with before treatment, ^c*P*<0.05.

表 4 MODS 发生率和死亡发生率比较[n(%)]

Table 4 Differences between MODS and death[n(%)]

Groups	n	MODS	Death
Ulinastatin group	25	6(24.00) ^{ab}	4(16.00) ^{ab}
Atomolam group	25	7(28.00) ^{ab}	3(12.00) ^{ab}
Low-dose combination group	25	1(4.00)	0(0.00)
High-dose combination group	25	0(0.00)	0(0.00)
χ^2		9.825	7.182
P		0.000	0.000

Note: Compared with high dose combination group, ^a*P*<0.05; Compared with low dose combination group, ^b*P*<0.05.

制为炎症介质呈 " 瀑布样 " 释放^[14],炎症反应的触发及其级联反应机制复杂,当病原菌感染机体时,可出现包括补体系统和自细胞激活,内毒素、黏附分子、细胞因子等生物活性物释放等一系列炎症反应^[15-17]。其次感染性休克患者氧化 / 抗氧化系统失衡,当病原菌感染时,大量炎症介质释放并损伤组织脏器,产生大量活性氧,诱发全身氧化应激反应,并攻击重要组织器官,导致 MODS 发生。因此感染性休克治疗在纠正组织灌注不良、氧疗支持、控制感染等的基础上,应联合抗炎和抗氧化治疗。IL-6、TNF-α 是促炎因子,TNF-α 刺激炎症递质分泌,IL-6 参与机体免疫反应,促进炎症细胞增殖和分化^[18]。CRP 是炎症刺激下由肝细胞合成的急性时相蛋白,是机体微炎症反应的敏感性指标^[19],PCT 是一种反映机体炎症反应及其活跃程度的可溶性蛋白质,在炎症反应 2-4h 内即可出现表达上调,6-8h 浓度急速升高,12-24h 到达平台期,维持至感染第 2-3 d^[20]。AOPP、MDA 是脂质过氧化物反应代谢产物,其含量间接反映体内活性氧含量和氧化损伤的程度^[21,22],SOD、GSH-Px 是人体主要自由基清除剂和抗氧化剂,T-AOC 代表体内抗氧化物总体水平,综合反映机体对抗活性氧损伤能力的指标^[23],以上指标检测方法应用较广,操作简单,可重复操作,因此本研究选择这些指标作为评

价感染性休克患者体内炎症反应和氧化应激的水平指标。

乌司他丁是广谱蛋白水解酶抑制剂,可抑制炎症因子介导的白细胞过度激活,并通过抑制中性粒细胞弹力蛋白酶活性,减轻白细胞对组织损伤,通过抑制炎症因子释放改善微循环,纠正低组织灌注,保护各组织器官功能^[24]。临床试验证实乌司他丁能够显著降低脓毒症患者血清中促炎细胞(如 TNF-α、IL-6 和 CRP)水平,提高抗炎细胞水平^[25]。阿拓莫兰化学名称为还原型谷胱甘肽,内源性还原型谷胱甘肽广泛存在于人体各器官组织中,在维持细胞生物功能中有重要作用,临床研究证实阿拓莫兰具有维持机体氧化 / 抗氧化平衡、清除过量氧自由基作用^[26,27]。本研究乌司他丁组、阿拓莫兰组感染性休克患者治疗后血清炎症因子、氧化应激反应指标均出现明显改善,APACHE II 评分、SOFA 评分下降,MODS 发生率、死亡率较低,说明单独使用乌司他丁和阿拓莫兰均能在一定程度上降低炎症反应、氧化损伤,增加抗氧化能力,改善预后。但是不论单独使用乌司他丁还是阿拓莫兰对感染性休克患者疗效较差于联合用药,说明联合用药可发挥协同作用,加大抗炎、抗氧化作用,在降低氧化应激和炎症损伤方面更具优势。目前有关乌司他丁联合阿拓莫兰治疗感染性休克的研究较多,但乌司他丁用药剂量一直存在较大

争议^[28],本研究对比了乌司他丁20万U联合用药和40万U联合用药的效果,显示40万U联合用药在住院时间、机械通气时间、氧化应激、炎性反应、预后方面均优于乌司他丁20万U联合用药,说明每日乌司他丁40万U用药剂量可以达到有效抑制机体炎性反应、氧化应激反应水平,提高疗效,改善预后的目的,且无1例出现不良反应,临床用药安全性可靠。方向明等^[29]研究认为每日乌司他丁60万U剂量对感染性休克伴脓毒症患者效果更好,而罗立强^[30]研究显示每日2次乌司他丁100万U静脉滴注可更好抑制炎症因子释放,降低病死率。两位学者在感染性休克治疗中使用乌司他丁剂量均高于本研究,乌司他丁说明书推荐对于急性循环衰竭患者每日最高剂量为30万U,可根据患者年龄和症状适当增减,因此本研究采用每日40万U剂量用于治疗感染性休克可在保障临床用药安全性前提下达到满意的临床治疗效果,降低病死率。

综上所述,高剂量乌司他丁联合阿托莫兰可显著降低感染性休克患者血清炎性因子水平,减轻氧化应激反应,降低MODS发生率和死亡发生率,改善患者预后,促进康复,安全可靠。

参考文献(References)

- [1] Flores J, Del Olmo F, Aleman J, et al. Resuscitation Strategies in Early Septic Shock: A Survey of Puerto Rico Intensive Care Physicians[J]. *P R Health Sci J*, 2019, 38(1): 8-14
- [2] El-Zayat RS, Shalaby AG. Mitral Annular Plane Systolic Excursion as a Predictor of Mortality in Children With Septic Shock [J]. *Pediatric Critical Care Medicine*, 2018, 19(9): e486-e494
- [3] 王维维,王耀丽,马剑飞,等.乌司他丁改善脓毒性休克患者肺血管通透性及复苏效果的临床研究[J]. *临床急诊杂志*, 2017, 18(2): 133-136, 141
- [4] 虎琼华,周瑜,张鸣,等.乌司他丁联合持续性肾脏替代疗法治疗感染性休克临床效果观察[J]. *临床误诊误治*, 2018, 31(2): 56-62
- [5] 廖明喻,刘雪健,武免免,等.脓毒症病理生理机制及治疗新方法的探索[J]. *医学综述*, 2019, 25(3): 475-479
- [6] 王良.血必净注射液联合阿托莫兰对感染性休克患者炎症反应的影响[J]. *浙江医学*, 2018, 40(6): 619-622
- [7] 韩林,熊滨.乌司他丁联合胸腺肽对脓毒血症患者血清炎症因子、黏附因子及免疫细胞亚群的影响[J]. *山东医药*, 2017, 57(41): 91-93
- [8] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊感染性休克临床实践指南[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(3): 274-287
- [9] 王洪亮,章志丹,黄伟.拯救脓毒症运动:脓毒症与感染性休克治疗国际指南(2016)的解读与展望[J]. *中华重症医学电子杂志*, 2017, 3(1): 26-32
- [10] 张亮,刘万周,程涛,等.降钙素原和急性生理与慢性健康评分II对脓毒症患者预后的评估[J]. *新乡医学院学报*, 2016, 33(7): 629-631
- [11] 梁杨,马青变,葛洪霞,等.快速序贯器官衰竭评分对预测急诊危重患者死亡风险的价值研究[J]. *中国急救医学*, 2017, 37(7): 617-620
- [12] Lundberg OH, Bergenzaun L, Ryden J, et al. Adrenomedullin and endothelin-1 are associated with myocardial injury and death in septic shock patients[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 178
- [13] 张凯凯,于学忠,梁显泉,等.乌司他丁对脓毒症伴多器官衰竭患者血清降钙素原C反应蛋白及免疫功能的影响[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(4): 328-331
- [14] 黄志刚,顾东明,王勇,等.液体负平衡对感染性休克合并急性肺损伤患者早期复苏及预后的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(4): 720-722, 726
- [15] Sharma A, Steven S, Bosmann M. The pituitary gland prevents shock-associated death by controlling multiple inflammatory mediators[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(1): 188-193
- [16] 周渠新,朱剑南,金凯,等.急性梗阻性化脓性胆管炎合并感染性休克患者的临床特征及治疗后相关指标变化[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(1): 88-91
- [17] Paul R. Recognition, Diagnostics, and Management of Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department [J]. *Pediatric Clin North Am*, 2018, 65(6): 1107-1118
- [18] 陈建南,丁毅鹏.血浆脂联素TNF- α 和IL-6在脓毒症鉴别诊断中的意义[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(12): 1145-1147
- [19] 李雨佳,毕宏远,高岩.PCT、CRP动力学评估脓毒症预后及诊断意义的研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(3): 250-256, 301
- [20] 王绍鸣,张才明.细菌性血流感染致脓毒症患者血清PCT、CRP及内毒素水平变化及临床意义[J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30(1): 53-55, 63
- [21] Li C, Ma D, Chen M, et al. Ulinastatin attenuates LPS-induced human endothelial cells oxidative damage through suppressing JNK/C-Jun signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(3): 572-578
- [22] 李霞,潘承华.硫酸辅酶治疗对糖尿病足患者全身氧化应激及局部炎症反应的影响[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(4): 484-487
- [23] 林朱森,王金鹏,刘树元,等.乌司他丁对严重脓毒症和感染性休克患者氧化应激水平的影响[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2016, 11(4): 383-385
- [24] 肖宏涛,田社民,魏莹,等.乌司他丁联合大剂量氨溴索对重度烧伤患者肺功能及氧化应激的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(15): 110-114
- [25] Ji M, Chen T, Wang B, et al. Effects of ulinastatin combined with mechanical ventilation on oxygen metabolism, inflammation and stress response and antioxidant capacity of ARDS [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 4665-4670
- [26] Irie M, Sohda T, Anan A, et al. Reduced Glutathione suppresses Oxidative Stress in Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. *Euroasian J Hepatogastroenterol*, 2016, 6(1): 13-18
- [27] 许诚楷,丁元林,孙明谨,等.还原型谷胱甘肽对早期慢性肾脏病患者氧化应激、血管新生及免疫功能指标的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(19): 4861-4863
- [28] 夏胜兵,张国秀.高剂量与常规剂量乌司他丁联合血必净治疗脓毒症的临床疗效分析[J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(16): 1512-1517
- [29] 方向明,易高,沈璐.不同剂量乌司他丁联合阿托莫兰应用于脓毒症合并感染性休克的临床价值[J]. *贵州医药*, 2017, 41(1): 42-43
- [30] 罗立强.不同剂量乌司他丁辅助治疗感染性休克的临床观察[J]. *中国药房*, 2015, 26(15): 2054-2056