

循证医学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000562

乌司他丁联合血必净治疗脓毒症临床疗效的系统评价

姜丽萍, 张 丹, 罗 丽, 曾 燕, 谭继翔

(重庆医科大学附属第一医院急诊 & 重症医学科, 重庆 400016)

【摘要】目的:系统评价乌司他丁联合血必净治疗脓毒症患者的临床疗效。**方法:**计算机检索 Cochrane library、PubMed、中国生物医学文献数据库、中国知网、中文科技期刊全文数据库和万方数字化期刊全文数据库, 查找有关乌司他丁联合血必净治疗脓毒症患者临床疗效的随机对照试验, 并追索纳入文献的参考文献, 由 2 名评价者独立选择实验、提取资料和评估方法学质量, 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 15 项随机对照实验研究, 共计 1222 例受试者 (实验组 509 例, 对照组 713 例)。Meta 分析结果提示: 与单用乌司他丁或血必净或仅使用常规治疗方案治疗脓毒症病人相比, 乌司他丁联合血必净能够明显减少患者病死率 ($RR=0.45, 95\%CI=0.35\sim0.59$), 降低患者 7d 的急性生理功能和慢性健康状况评分 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II) ($MD=-4.91, 95\%CI=-6.83\sim-2.98$), 缩短机械通气时间 ($MD=-7.33, 95\%CI=-10.16\sim-4.51$) 以及 ICU 住院时间 ($MD=-8.63, 95\%CI=-11.50\sim-5.76$), 且无明显不良反应发生。**结论:**乌司他丁与血必净联用优于单用二者之一或仅使用常规治疗方案, 为脓毒症的治疗提供了新的治疗选择。

【关键词】脓毒症; 乌司他丁; 血必净; Meta 分析; 随机对照试验

【中图分类号】R631

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-07-25

Clinical effectiveness of ulinastatin combined with Xuebijing for treating sepsis: a systematic review

Jiang Liping, Zhang Dan, Luo Li, Zeng Yan, Tan Jixiang

(Department of Emergency and Critical Care Medicine,

The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical effectiveness of ulinastatin combined with Xuebijing for treating sepsis. **Method:** The database such as Cochrane library, PubMed, CBM, CNKI, VIP and WanFang Data were searched to collect randomized controlled trials (RCTs), and the relevant references of included studies were also retrieved. Studies were screened, data were extracted, and the methodological quality was assessed by two reviewers independently. Meta-analysis was conducted by using RevMan 5.2 software. **Results:** A total of 15 studies involving 1 222 participants (experimental group: 509, control group: 713) were included. The results showed that compared with the group of routine therapies and group of single administration of either Ulinastatin or Xuebijing, experimental group of Ulinastatin combined with Xuebijing was superior in the following aspects with significant differences: morality: $RR=0.45, 95\%CI=0.35$ to 0.59 , 7d APACHE II: $MD=-4.91, 95\%CI=-6.83$ to -2.98 ; duration of mechanical ventilation: $MD=-7.33, 95\%CI=-10.16$ to -4.51 , the average length of ICU stay: $MD=-8.63, 95\%CI=-11.50$ to -5.76 . **Conclusion:** According to the domestic evidence, ulinastatin combined with Xuebijing for treating sepsis is superior to both the routine therapies and the single administration of either Ulinastatin or Xuebijing. It provides a new and prospective therapeutic method for sepsis. However, this conclusion has to be further verified by large scale and double blinded RCTs.

【Key words】sepsis; ulinastatin; Xuebijing; Meta analysis; randomized controlled trial

脓毒症是全身感染疾病的一种, 以全身性炎症反应及由此引起的多器官功能损伤综合征为主要

作者介绍: 姜丽萍, Email: 374333009@qq.com,

研究方向: 重症医学。

通信作者: 张 丹, Email: doctor_zhangdan@126.com。

基金项目: 天普研究基金资助项目 (编号: UF201314)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150310.2158.015.html>

(2015-03-10)

特征, 近年来其发病率以 1.5%~8.0% 的速度逐年增加, 病死率高达 30%~70%, 且治疗费用高^[1]。尽管抗感染治疗和器官功能支持技术取得了长足的进步, 但脓毒症的病死率仍居高不下, 因此需要寻求治疗脓毒症更有效的方法。

乌司他丁是从人尿中分离得到的一种糖蛋白, 属于蛋白酶抑制剂, 研究发现乌司他丁具有清除氧自由基, 减少炎症因子的释放; 抑制水解酶, 稳定溶

酶体膜;免疫调节作用,保护脏器等作用^[2-3]。血必净注射液是从红花、赤芍、当归、川芎、丹参五味中药中提取有效成分制成的,研究发现血必净能改善微循环,降低急性炎症毛细血管的通透性,减少炎症渗出,促进炎症吸收,促进病变的修复。

目前,国内使用乌司他丁与血必净联合治疗脓毒症的文献较多,但其是否真正改善了治疗效果尚不能最终定论。为进一步客观评价其客观疗效,本研究采用 Meta 分析方法对现有随机对照实验进行全面评价,以期为临床应用提供决策依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验。

1.1.2 研究对象 ①符合国际脓毒症定义会议的诊断标准(1991年ACCPSCCM确定的脓毒症诊断标准^[4]、2001年SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS^[5]、2008年严重脓毒症和脓毒症休克治疗指南^[6]、烧伤脓毒症诊断指南^[7])。②纳入研究中,试验组和对照组的基线情况基本一致,具有可比性。

1.1.3 干预措施 试验组:常规予以抗感染、液体复苏、对症及营养支持治疗,有脏器衰竭者给予相应支持治疗的基础上,采用乌司他丁联合血必净治疗;对照组:单用常规治疗,或加用试验组同等剂量的乌司他丁或血必净。

1.1.4 结局指标 主要指标:病死率(28 d 或 7 d)、7 d 的 APACHE II 评分;次要指标:机械通气时间、ICU 住院时间。

1.2 文献检索及策略

计算机检索 Cochrane library、PubMed、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)和万方数字化期刊全文数据库(WanFang Data)中关于乌司他丁联合血必净治疗脓毒症临床疗效的 RCTs。检索时间截止至 2014 年 7 月 10 日。中文检索词为“血必净”,“乌司他丁”,“脓毒症”,英文检索词为“Xuebijing”,“Ulinastatin”,“sepsis”。

1.3 文献筛选和资料提取

2 位研究员独立地阅读文题和摘要,如为 RCTs 则阅读全文进行文献筛选,并查阅所有检出文献和相关综述的参考文献作为补充资料,遇不同意见讨论解决或咨询第 3 位评价者。之后,研究员会对符合纳入标准的实验进行资料提取,并交叉核对,缺乏的资料通过与临床试验负责人联系予以补充。

1.4 质量评价以及发表性偏倚评价

由 2 位评论员采用 Jadad 评分量表^[8]独立评价,主要对纳入文献的随机对照实验进行评价,包括:①随机序列的产生(“是”=2 分,“不清楚”=1 分,“否”=0 分);②随机化隐藏(“是”=2 分,“不清楚”=1 分,“否”=0 分);③盲法(“是”=2 分,“不清楚”=1 分,“否”=0 分);④撤出与退出(“是”=1 分,“否”=0 分)。1~3 分视为低质量,4~7 视为高质量。发表性偏倚采用漏斗图进行检查。

1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.2 软件对资料进行 Meta 分析。若无异质性($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型;如研究间存在异质性($P < 0.1$, $I^2 > 50\%$),可根据其来源做亚组分析和(或)敏感性分析。计数资料采用相对危险度(RR),计量资料采用均数差(MD)为疗效分析统计量,各效应量均以 95%CI 表示。采用漏斗图进行发表偏倚分析,若无偏倚,成对称的漏斗状;若有偏倚,图形不对称或不完整。

2 结果

2.1 文献基本情况及质量评价

初检出相关文献 840 篇,排除重复文献、综述以及不相关研究 818 篇后,获得 22 篇文献,然后排除与纳入标准不符合以及非随机对照研究后,最终纳入 15 篇研究,共计 1 222 例脓毒症患者,其中实验组 509 例,对照组 713 例。纳入的 15 篇研究 Jadad 评分均在 4~7 之间,为高质量研究。文献检索流程及结果详见图 1,纳入研究的特征详见表 1。

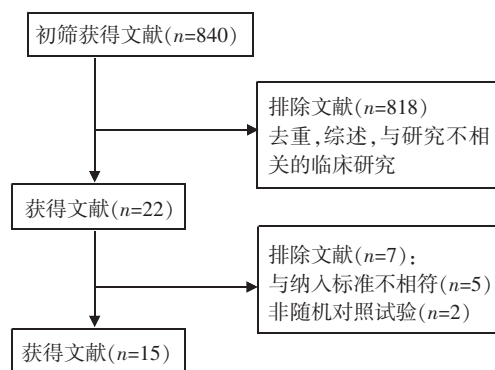
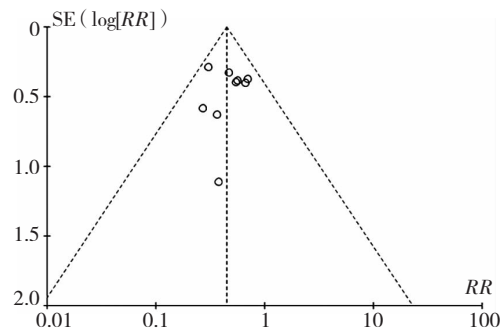


图 1 文献检索流程及结果

Fig.1 Process of literature screening and results

2.2 相关文献的发表性偏倚评价

以相对风险比为横坐标,以其标准误为纵坐标绘制漏斗图,对纳入研究的发表性偏倚进行分析(图 2),结果漏斗图基本对称,尚不能认为各研究间存在发表偏倚,表明纳入研究代表性好。



注:RR-相对风险比 SE-标准误

图 2 纳入研究的漏斗图

Fig.2 Funnel plot of included studies

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Characteristics of included trials

纳入研究	样本量 (T/C)	人群	年龄(岁)	干预措施		疗程 (d)	结局指标	质量 评分
				实验组	对照组			
叶德文 2010 ^[9]	27/23	脓毒症	40 ± 5	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ²	常规治疗 + 乌司他丁	7 d	①④	4
赵广阔 2013 ^[10]	44/44	严重脓毒症	62.8 ± 10.5	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ²	常规治疗 + 乌司他丁	7 d	①②③④	4
茅尧生 2008 ^[11]	57/57	严重脓毒症	50.1 ± 9.6	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ²	常规治疗	7 d	②③④	5
张 赤 2010 ^[12]	20/23	脓毒症	58.5 ± 12.1	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ⁵	常规治疗 + 血必净	7 d	①③④	4
魏 勤 2008 ^[13]	25/25	脓毒症	—	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ⁵	常规治疗 + 血必净	7 d	④	4
曾凡杰 2013 ^[14]	27/27	脓毒性休克	49.2 ± 9.77	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ¹	常规治疗 + 乌司他丁	7 d	①	4
安 宇 2011 ^[15]	20/20	严重脓毒症	53.5 ± 10.7	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ⁵	常规治疗	7 d	①④	4
孙 强 2010 ^[16]	20/20	严重脓毒症	—	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ⁴	常规治疗	10 d	②③	4
阿不力克木 2012 ^[17]	15/10	严重脓毒症	47.1 ± 2.4	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ³	常规治疗	7 d	②③	4
吴秀明 2012 ^[18]	20/20	严重脓毒症	36 ~ 60	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ⁴	常规治疗 + 血必净	7 d	①④	4
周岳平 2012 ^[19]	36/32	烧伤脓毒症	39. ± 12.04	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ⁶	常规治疗	7 d	④	4
江 乐 2013 ^[20]	43/43	严重脓毒症	49.5 ± 11.2	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ¹	血液透析 + 乌司他丁	7 d	①②③④	5
王 虹 2014 ^[21]	31/31	脓毒症	64.8 ± 16.5	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ³	常规治疗	7 d	①	5
罗 晖 2013 ^[22]	25/25	严重脓毒症	47.5 ± 1.5	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ⁵	常规治疗 + 血必净	7 d	②③	4
杨明浩 2010 ^[23]	99/85	脓毒症	47.2 ± 12.1	常规治疗 + 乌司他丁 + 血必净 ⁷	常规治疗	7 d	①	4

注:T:试验组;C:对照组。①APACHE II;②机械通气时间;③ICU 住院时间;④病死率。1. 乌司他丁 20 万 U,bid/tid + 血必净 50 ml,bid;2. 乌司他丁 20 万 U,bid + 血必净 100 ml,bid;3. 乌司他丁 30 万 U,bid + 血必净 50 ml,bid;4. 乌司他丁 30 万 U,bid/tid + 血必净 100 ml,bid;5. 乌司他丁 60 万 U,bid + 血必净 50 ml,bid;6. 乌司他丁 100 kU,bid + 血必净 100 ml,bid;7. 乌司他丁 100 kU,bid,4d 后 100 kU,bid + 血必净 80 ml,bid,4 d 后 40 ml bid

2.3 乌司他丁联合血必净对脓毒症患者疗效 Meta 分析结果

2.3.1 结局指标 主要结局指标:病死率;9 篇文献^[9-13,15,18-20]分析了病死率。Meta 分析得出乌司他丁联合血必净组可降低脓毒症患者的病死率($RR=0.45,95\%CI=0.35\sim0.59,P<0.01$),统计学分析没有异质性($P=0.69,I^2=0\%$)(图 3)。

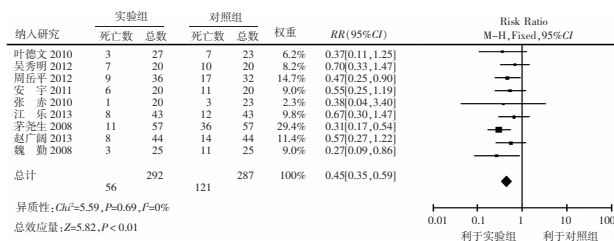


图 3 乌司他丁联合血必净与对照组脓毒症患者病死率比较的 Meta 分析

Fig.3 Comparison on mortality between ulinastatin combined Xuebijing group and control group

7 d 的 APACHE II 评分;9 篇文献^[9-10,12,14-15,18-20,21,23]共分析了 7 d 的 APACHE II 评分。Meta 分析得出,与对照组相比,乌司他丁联合血必净组可降低脓毒症患者 7 d 的 APACHE II 评分($MD=-4.91,95\%CI=-6.83\sim-2.98,P<0.01$),统计学分析有异质性($P<0.01,I^2=87\%$)(图 4)。

次要结局指标:机械通气时间;6 篇文献^[10-11,16-17,20,22]分析了机械通气时间。Meta 分析得出,与对照组相比,乌司他丁联合血必净组减少脓毒症患者的机械通气时间($MD=-7.33,95\%CI=-10.16\sim-4.51,P<0.01$),统计学分析有异质性($P<0.01,I^2=92\%$)(图 5)。

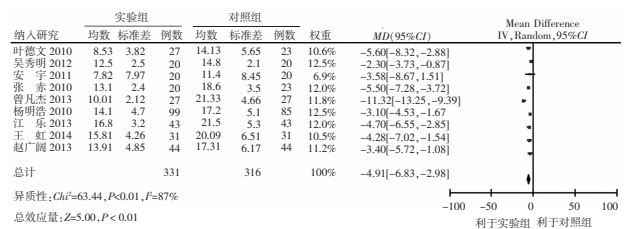


图 4 乌司他丁联合血必净与对照组脓毒症患者 APACHE II 评分比较的 Meta 分析

Fig.4 Comparison on APACHE II between ulinastatin combined Xuebijing group and control group

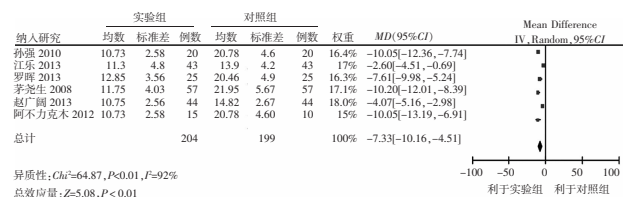


图 5 乌司他丁联合血必净与对照组脓毒症患者机械通气时间比较的 Meta 分析

Fig.5 Comparison on duration of mechanical ventilation between ulinastatin combined Xuebijing group and control group

ICU 住院时间;7 篇文献^[10-12,16-17,20,22]报道了住院时间。Meta 分析得出,与对照组相比,乌司他丁联合血必净组减少了住院时间,其差异有统计学意义($MD=-8.63,95\%CI=-11.50,-5.76,P<0.01$),统计学分析有异质性($P<0.01,I^2=95\%$)(图 6)。

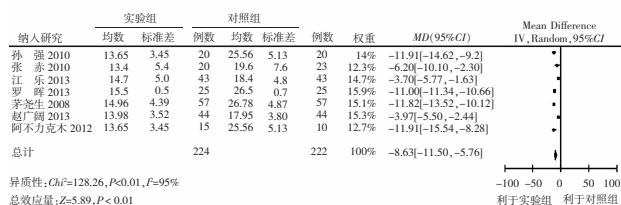


图 6 乌司他丁联合血必净与对照组脓毒症患者
ICU 住院时间比较的 Meta 分析

Fig.6 Comparison on mean stay time in ICU between ulinastatin
combined xuebijing group and control group

2.3.2 敏感性分析 由于 7 d 的 APACHE II、机械通气时间和住院时间的分析结果存在统计学异质性,分别对其进行了敏感性分析。最后得出结果显示其异质性无明显不同。

2.3.3 亚组分析 由于对照组治疗方案不同,我们进行了亚组分析,见表 2。根据对照组方案的不同将其分为 3 个组:常规治疗+乌司他丁+血必净组 VS 常规治疗组为第 1 组,常规治疗+乌司他丁+血必净组 VS 常规治疗+乌司他丁组为第 2 组,常规治疗+乌司他丁+血必净组 VS 常规治疗+血必净组为第 3 组。Meta 分析结果得出:与常规治疗+血必净组相比,乌司他丁联合血必净组在减少住院时间方面没有统计学意义,其余均有统计学意义(表 2)。

另外,由于死亡率观察时间不同,进行了亚组分析,见表 3。分为:7 d 死亡率、28 d 死亡率以及未提及死亡观察时间

组。Meta 分析结果发现乌司他丁联合血必净组与对照组相比可以降低死亡率(表 3)。

2.4 药物不良反应

共 7 项研究^[10,11,14,16-18,20]报道了药物不良反应是否发生,有 2 项研究^[10,20]报道了不良反应的发生,如皮肤红痒,皮疹,静脉炎,均为轻度,经对症治疗或停药后可好转,无其他严重不良反应发生。

3 讨 论

3.1 纳入研究的方法学质量

本 Meta 分析共纳入 15 篇 RCTs($n=1\ 222$),为单中心或小型研究,文献质量评分均在 4~7 分,为高质量文献。

3.2 结果分析

本研究就乌司他丁联合血必净对脓毒症的临床疗效进行了 Meta 分析,结果显示:乌司他丁联合血必净可以降低脓毒症患者的 APACHE II 评分,减少机械通气时间和 ICU 住院时间,降低死亡率,且无明显的不良反应。有 Meta 分析显示:乌司他丁可以改善脓毒症患者的 APACHE II 评分,降低病死率^[24]。且最近 Karnad 等^[25]研究发现在印度人群中,

表 2 亚组分析

Tab.2 Subgroup analysis

结局指标	人数		研究数	统计量			异质性	
	实验组	对照组		<i>MD</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值	<i>I</i> ²	<i>P</i> 值
7 d 的 APACHE II								
第一组	150	136	3	-3.36	-4.59,-2.14	<0.01	0%	0.75
第二组	161	157	5	-5.88	-9.18,-2.57	0.0005	89%	<0.01
第三组	104	107	4	-3.48	-5.29,-1.67	0.0002	63%	0.04
机械通气时间								
第一组	92	87	3	-10.13	-11.42,-8.83	<0.01	0%	0.99
第二组	179	179	5	-5.01	-7.36,-2.66	<0.01	91%	<0.01
第三组	161	161	5	-4.80	-8.22,-1.38	0.006	94%	<0.01
ICU 住院时间								
第一组	92	87	3	-11.85	-13.19,-10.51	<0.01	0%	1.00
第二组	179	179	5	-3.76	-4.57,-2.96	<0.01	0%	0.99
第三组	184	184	6	-4.19	-9.09,0.70	0.09	99%	<0.01

注:第 1 组对照组为常规治疗组,第 2 组对照组为常规治疗+乌司他丁组,第 3 组对照组为常规治疗+血必净组

表 3 死亡率亚组分析

Tab.3 Subgroup analysis of mortality

结局指标	人数		研究数	统计量			异质性	
	实验组	对照组		RR	95%CI	P 值	I ²	P 值
7 d 死亡率	67	63	3	0.55	0.34, 0.90	0.02	0%	0.66
28 d 死亡率	164	167	4	0.43	0.30, 0.64	<0.01	4%	0.37
未提及观察时间	61	57	2	0.40	0.22, 0.70	0.001	0%	0.41

乌司他丁可明显减少严重脓毒症患者的机械通气时间和 ICU 住院时间,降低病死率。另有 Meta 分析显示血必净注射液可以改善脓毒症患者的 APACHE II 评分,减少 ICU 住院时间,降低病死率^[26]。

3.3 本 Meta 分析的优势以及局限性

本研究首次对乌司他丁联合血必净对脓毒症患者的临床疗效进行了 Meta 分析,结果发现乌司他丁联合血必净可改善脓毒症患者的预后,降低死亡率。同时,本实验有一定的局限性:纳入研究大多为小样本,乌司他丁及血必净的注射剂量不同,且均为国内研究,可能对本研究的结果有影响,尚需开展多中心、大样本的随机双盲对照研究进行证实。

3.4 小结与展望

脓毒症是内外科危重病人常见的并发症,进一步发展可导致脓毒性休克、多器官功能障碍综合征。随着对脓毒症认识的深入,发现机体对病原体及刺激所产生的过度炎症反应引起 SIRS 是脓毒症发展的关键。

目前,脓毒症的治疗主要以 2008 年国际严重脓毒症和脓毒症休克治疗指南为导向,但是仍存在发病率高,治疗困难,死亡率高以及治疗费用高等问题。

本研究发现乌司他丁联合血必净能够明显减少患者病死率,降低患者 7 d 的 APACHE II 评分,缩短机械通气时间以及 ICU 住院时间,且无明显不良反应发生,为脓毒症的临床治疗提供了新的曙光。

参 考 文 献

- [1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of Severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303-1310.
- [2] Ito K, Mizutani A, Kira S, et al. Effect of Ulinastatin, a human urinary trypsin inhibitor, on the oleic acid-induced acute lung injury in rats via the inhibition of activated leukocytes[J]. Injury, 2005, 36(3): 387-394.
- [3] Gao C, Li R, Wang S. Ulinastatin protects pulmonary tissues from lipopolysaccharide-induced injury as an immunomodulator[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(1): 169-176.
- [4] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Crit Care Med, 1992, 20(6): 864-874.
- [5] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Intensive Care Med, 2003, 29(4): 530-538.
- [6] Hicks P, Cooper DJ, Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Board and Clinical Trials Group Executive Committee. The Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2008[J]. Crit Care Resusc, 2008, 10(1): 8.
- [7] 姚咏明, 柴家科, 盛志勇. 烧伤脓毒症的诊断标准与防治[J]. 中华烧伤杂志, 2003, 19(2): 65-66.
- [8] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [9] 叶德文, 吴金国. 乌司他丁联合血必净治疗脓毒症的临床观察[J]. 中国基层医药, 2010(4): 514-515.
- [10] 赵广阔, 刘永华. 血必净联合乌司他丁对重症脓毒症的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2013(20): 2718-2720.
- [11] 茅尧生, 吕铁, 孟东亮, 等. 血必净联合乌司他丁对重症脓毒症的疗效及作用机制的研究[J]. 中国急救医学, 2008(12): 1077-1080.
- [12] 张赤, 罗华, 张声, 等. 血必净、乌司他丁联合治疗脓毒症时对凝血机制的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2010, 16(3): 145-147.
- [13] 魏勤, 刘诗深. 乌司他丁联合应用血必净治疗脓毒症的疗效评价[J]. 井冈山学院学报, 2008(4): 100-101.
- [14] 曾凡杰, 陈芬兰, 陈少媚, 等. 乌司他丁联合血必净注射液对脓毒性休克患者心肌损伤的保护作用[J]. 广东医学, 2013, 34(4): 616-618.
- [15] 安宇, 何敬远, 王义兴, 等. 乌司他丁联合血必净治疗重症脓毒症的研究[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(15): 2898-2900.
- [16] 孙强, 杨莉, 艾则赞, 等. 乌司他丁联合血必净对重症脓毒症的疗效及临床观察[J]. 中国社区医师, 2010, 12(8): 108.
- [17] 阿不力克木, 张延林, 努尔阿依木. 血必净联合乌司他丁对重症脓毒症患者的疗效和安全性[J]. 中国卫生产业, 2013(5): 78.
- [18] 吴秀明, 戴建伟, 吴佳明. 大剂量乌司他丁联合血必净治疗严重脓毒症的临床研究[J]. 医学临床研究, 2012(10): 1980-1981.
- [19] 周岳平, 陈晓武, 张春新, 等. 乌司他丁联合血必净治疗烧伤脓毒症的疗效分析[J]. 中华损伤与修复杂志, 2012, 7(1): 72-75.
- [20] 江乐, 茅尧生. 中药制剂辅助治疗重症脓毒症的药效评估[J]. 中国医院药学杂志, 2013(13): 1078-1080.
- [21] 王虹, 刘贵建, 李丽. 乌司他丁联合血必净对脓毒症患者 C 反应蛋白和炎症因子的影响[J]. 中外医学研究, 2014(15): 22-24.
- [22] 罗晖. 血必净联合乌司他丁治疗重症脓毒症患者 25 例的疗效[J]. 中国保健营养, 2013(3): 530-531.
- [23] 杨明浩. 乌司他丁联合血必净对脓毒症患者免疫功能影响的疗效观察[C]. 中华医学会第二届全国创伤与危重病感染学术会议论文集, 2010: 209-211.
- [24] 杨广, 邓霭静, 李健, 等. 乌司他丁治疗脓毒症临床疗效的 Meta 分析[C]. 中国中西医结合学会急救医学专业委员会学术年会论文集, 2012.
- [25] 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.
- [26] 胡晶, 商洪才, 李晶, 等. 血必净注射液治疗脓毒症的系统评价[J]. 解放军医学杂志, 2010(1): 9-12.

(责任编辑: 冉明会)