

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.13.017
文章编号: 1005-8982 (2021) 13-0094-07

临床研究·论著

乌司他丁治疗重症肺炎疗效的Meta分析

余志远, 江刚

(湖南省人民医院 呼吸内科, 湖南 长沙 410005)

摘要: **目的** 系统评价乌司他丁治疗重症肺炎的疗效。**方法** 采用Cochrane协作网提供的方法对乌司他丁治疗重症肺炎的随机对照试验进行系统评价。计算机检索Pubmed、Embase、The Cochrane Library、Clinicalkey、知网、中国生物医学文献数据库、万方及维普数据库收集乌司他丁治疗重症肺炎的随机对照试验, 检索时间均为建库至2019年6月。由2位研究员独立筛选文献、提取数据及评估纳入文献的偏倚风险后, 采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3.0软件进行Meta分析。**结果** 共纳入15篇文献, 共计1 373例患者, Meta分析结果显示: 联合使用乌司他丁组对比对照组而言, 前者在患者WBC [MD=-2.37(95% CI: -2.95, -1.79)]、CRP [SMD=-2.01(95% CI: -2.86, -1.16)]、IL-8 [SMD=-2.13(95% CI: -2.37, -1.89)]、TNF- α [SMD=-1.37(95% CI: -1.87, -0.86)]、氧合指数[SMD=1.78(95% CI: 1.05, 2.50)]、平均住院时间[MD=-7.21(95% CI: -9.21, -5.21)]及2个疗效标准的总体有效率[RR=1.20(95% CI: 1.12, 1.28)和1.24(95% CI: 1.13, 1.37)]优于对照组。**结论** 乌司他丁能减轻重症肺炎患者体内炎症反应, 改善氧合水平且减少平均住院时间, 提高其治疗疗效。但由于所纳入文献质量受限, 上述结论需未来更多高质量、多中心、大样本研究来加以验证。

关键词: 肺炎; 数据说明, 统计; 乌司他丁/胰蛋白酶抑制剂

中图分类号: R563.1

文献标识码: A

Clinical effectiveness of ulinastatin for severe pneumonia : a meta-analysis

Zhi-yuan She, Gang Jiang

(Department of Respiratory Medicine, Hunan Provincial People's Hospital,
Changsha, Hunan 410005, China)

Abstract: Objective To systematically evaluate the efficacy of ulinastatin in the treatment of severe pneumonia. **Methods** A systematic review of ulinastatin in the treatment of severe pneumonia was performed systematically using a systematic review provided by the Cochrane Collaboration. The randomized controlled trials of ulinastatin treatment in patients with severe pneumonia were searched from the Cochrane Library, Pubmed, Embase, Clinicalkey, China National Knowledge Infrastructure database, Chinese Biological Medicine, VIP, and Wanfang database by computer. Data were collected from inception to June 2019. Meta-analysis was performed using RevMan 5.3.0 software provided by the Cochrane Collaboration, after two researchers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias in the included literature. **Results** A total of 15 studies involving 1373 participants were enrolled for Meta-analysis according to the inclusion and exclusion criteria. The results showed that compared with the group of routine therapies, the experimental group of ulinastatin was superior in the following aspects with significant differences: WBC [MD = -2.37 (95% CI: -2.95, -1.79)], CRP [SMD = -2.01 (95% CI: -2.86, -1.16)], IL-8 [SMD = -2.13 (95% CI: -2.37, -1.89)], TNF- α [SMD = -1.37 (95% CI: -1.87, -0.86)], oxygenation Index [SMD = 1.78 (95% CI: 1.05, 2.50)], the average length of hospital stay [MD = -7.21, (95% CI:

收稿日期: 2020-12-24

[通信作者] 江刚, E-mail: jianggang68@163.com; Tel: 13975117029

-9.21, -5.21)], overall efficiency [$\hat{R}R = 1.20$, (95% CI: 1.12, 1.28)] and [$\hat{R}R = 1.24$ (95% CI: 1.13, 1.37)].

Conclusions Ulinastatin can reduce the inflammatory response, improve the oxygenation level, reduce the average hospital stay, and improve the therapeutic effect of patients with severe pneumonia. However, due to the limited quality of the included literature, the above conclusions need to be verified by more high-quality, multi-center, large-scale studies in the future.

Keywords: pneumonia; data description, statistics; ulinastatin / trypsin inhibitors

乌司他丁是一种从男性尿液中分离纯化而来的包含有 143 个氨基酸的糖蛋白, 属于广谱蛋白酶抑制剂, 对胰蛋白酶、透明质酸酶、纤溶酶等多种酶具有抑制作用^[1]。有研究发现, 乌司他丁可以抑制各种原因引起的炎症因子释放, 调节炎症微环境平衡, 从而保护组织免受损伤^[2-3]。乌司他丁最早用于急性胰腺炎, 其通过遏制多种胰酶活性、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, 减轻胰腺炎症状, 降低炎症介质对胰腺功能的损害^[4]。随着对乌司他丁研究不断深入, 已有研究表明乌司他丁用于脓毒症、多器官功能衰竭、急性呼吸窘迫综合征等多种急危重症能提高疗效^[5-7]。此外, 亦有研究表明乌司他丁用于重症肺炎能够降低炎症因子水平, 进一步提高疗效, 但乌司他丁是否可用于重症肺炎治疗及具体疗效尚无统一定论, 仍存在争议, 本文就乌司他丁治疗重症肺炎有效性进行 Meta 分析, 以期临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究类型 随机对照试验, 文种限制为中、英文。

1.1.2 研究对象 明确诊断为重症肺炎的病患, 符合重症肺炎相关诊断标准^[8-22]。

1.1.3 干预措施 对照组采取常规治疗, 包括: 吸氧、抗感染、祛痰、扩张支气管、机械通气及营养支持等对症支持治疗, 必要时可予激素治疗。实验组采取常规治疗联合乌司他丁治疗, 乌司他丁剂量、给药方式及用药时间不限。

1.1.4 结局指标 ①主要结局指标: 总有效率、住院时间。②次要结局指标: 白细胞 (white blood cell, WBC)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素 8 (Interleukin-8, IL-8) 及肿瘤坏死因

子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。为减少统计差异, 所有纳入文献炎症指标均包含第 7 天的观察数据, 且所有文献均需注明两组治疗前炎症指标比较差异无统计学意义。

1.1.5 排除标准 ①小儿重症肺炎; ②无结局指标, 其中炎症指标非第 7 天观察数据; ③非随机试验 (文中无明确表示随机) 或假随机 (病历号、住院先后顺序等); ④样本量 < 50; ⑤重复发表的研究; ⑥合用其他非常规治疗药物。

1.2 检索策略

通过计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、Clinicalkey、万方、知网、中国生物医学文献数据库及维普数据库, 收集有关乌司他丁治疗重症肺炎的随机对照研究, 检索时间均为建库至 2019 年 6 月, 中文检索词包括乌司他丁、重症肺炎及严重肺部感染; 英文检索词包括 ulinastatin、urinary trypsin inhibitor、ulinastatin、urinary trypsin inhibitor-like inhibitor、pneumonia、pulmonary inflammation 及 pulmonary infection。

1.3 文献筛选、资料提取及纳入研究的偏倚风险评估

由 2 位研究员按照上述纳入与排除标准独立进行文献筛选及资料提取, 并交叉核对, 如遇分歧, 则讨论解决, 如讨论无法解决, 征求第 3 位研究员意见解决。资料提取内容包括: 研究者及发表年份、病例数、年龄、随机方法、干预措施、诊断标准、基线可比性及包含的结局指标。然后采用改良 Jadad 量表对所纳入文献研究方法学质量进行评估。

1.4 统计学方法

数据采用 RevMan 5.3.0 软件进行 Meta 分析, 漏斗图进行有无发表偏倚检测, 计数资料采用危险比率 ($\hat{R}R$) 及其 95% CI 为效应分析统计量; 计量资料采用平均差 (MD) 或标准化均数差 (SMD) 及其

95%CI为效应分析统计量。合并分析前首先对纳入研究结果进行异质性检验,若 $I^2 < 50\%$,提示同质性好,采用固定效应模型进行Meta分析;反之,若 $I^2 \geq 50\%$,分析其异质性来源,若无明显临床异质性,采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 文献检索结果及纳入文献基本特征

数据库初步检索文献452篇,逐层筛选后最终纳入15篇^[8-22],均为中文文献,共计1 373例患者,其中实验组688例,对照组685例。见表1。

表1 纳入文献基本特征

研究者	n	年龄/岁		实验组干预	重症肺炎诊断依据	基线可比	结局指标
		实验组	对照组				
余露娟等 ^[8]	164	55.7 ± 3.2	54.8 ± 3.4	乌司他丁20万IU+50 ml 0.9%生理盐水,静脉推注,2次/d,连用7 d	美国感染病学会/美国胸科学会2007	√	氧合指数
陆小菊等 ^[9]	73	66.27 ± 16.57	64.38 ± 16.14	乌司他丁20万IU+50 ml 0.9%生理盐水,静脉滴注,3次/d,连用7 d	第8版《内科学》	√	CRP、TNF-α及氧合指数
胡瑞华 ^[10]	80	45.1 ± 1.3	44.7 ± 2.1	乌司他丁20万IU+50 ml 0.9%生理盐水,静脉滴注,2次/d,连用7 d	美国感染病学会/美国胸科学会2007	√	WBC、氧合指数及总有效率
杨阳 ^[11]	75	44.51 ± 6.12	43.23 ± 6.35	乌司他丁20万IU+250 ml 5%葡萄糖,静脉滴注8 h/次,连用7 d	《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》	√	CRP、TNF-α及总有效率
陈勇等 ^[12]	90	55.87 ± 7.81	54.53 ± 7.32	乌司他丁20万IU+50 ml 0.9%生理盐水,静脉推注,2次/d,连用7 d	美国感染病学会/美国胸科学会2007	√	CRP、IL-8、TNF-α及总有效率
黄健等 ^[13]	78	73.1 ± 2.3	72.6 ± 2.8	乌司他丁20万IU+50 ml 0.9%生理盐水,静脉滴注,8 h/次,连用7 d	2007年美国胸科协会成人社区获得性肺炎处理共识指南	√	氧合指数、住院时间及总有效率
郑晓晶 ^[14]	68	72.14 ± 3.76	72.32 ± 3.69	乌司他丁20万IU+50 ml 0.9%生理盐水,静脉滴注,8 h/次,连用7 ~ 10 d	美国感染协会相关诊疗标准	√	住院时间、总有效率
刘畅等 ^[15]	52	45.74 ± 4.70	45.35 ± 4.67	乌司他丁20万IU+250 ml 0.9%生理盐水,静脉滴注,1次/d,连用7 d	成人呼吸与重症监护患者真菌感染治疗指南	√	TNF-α、总有效率
哈立新 ^[16]	146	60.30 ± 11.49	59.74 ± 12.07	乌司他丁20万IU+50 ml 0.9%生理盐水,静脉滴注	美国感染病学会/美国胸科学会2007	√	IL-8、TNF-α及总有效率
杨家清等 ^[17]	105	≥ 50	≥ 50	乌司他丁20万IU+50 ml 0.9%生理盐水,泵入,2次/d,连用7 d	美国感染病学会/美国胸科学会2007	√	IL-8、TNF-α、住院时间、氧合指数及总有效率
易先齐等 ^[18]	70	-	-	乌司他丁20万IU+50 ml 0.9%生理盐水,静脉推注,2次/d,连用7 d	《医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)》	√	WBC、CRP、氧合指数及住院时间
宋维等 ^[19]	115	59.15 ± 22.56	58.87 ± 22.01	乌司他丁20万IU+100 ml 0.9%生理盐水,静脉滴注,3次/d,连用7 d	美国感染病学会/美国胸科学会2007	√	WBC、CRP、氧合指数、住院时间及总有效率
陈炎堂等 ^[20]	116	61.7 ± 8.2	60.0 ± 7.8	乌司他丁20万IU+100 ml 0.9%生理盐水,静脉滴注,2次/d,连用7 d	美国感染病学会/美国胸科学会2007	√	IL-8、TNF-α及总有效率
刘倩 ^[21]	83	68.33 ± 3.62	68.29 ± 3.46	乌司他丁20万IU+50 ml 0.9%生理盐水,静脉滴注,8 h/次,连用7 d	美国感染病学会/美国胸科学会	√	IL-8、住院时间及总有效率
杨瑞红等 ^[22]	58	58.0 ± 8.4	59.0 ± 8.3	乌司他丁20万IU+50 ml 0.9%生理盐水,静脉滴注,8 h/次,连用7 d	第7版《内科学》	√	氧合指数

2.2 纳入文献方法学质量评价

纳入文献方法学质量评价见表 2。

表 2 纳入文献方法学质量评价

研究者	随机序 列产生	随机化 隐藏	盲法	撤出与 退出	总分
余露娟等 ^[8]	2分	1分	0分	1分	4分
陆小蒨等 ^[9]	2分	1分	0分	1分	4分
胡瑞华 ^[10]	2分	1分	0分	1分	4分
杨阳 ^[11]	1分	1分	0分	1分	3分
陈勇等 ^[12]	1分	1分	0分	1分	3分
黄健等 ^[13]	1分	1分	0分	1分	3分
郑晓晶 ^[14]	1分	1分	0分	1分	3分
刘畅等 ^[15]	1分	1分	1分	1分	4分
哈立新 ^[16]	2分	1分	0分	1分	4分
杨家清等 ^[17]	2分	1分	0分	1分	4分
易先齐等 ^[18]	2分	1分	0分	1分	4分
宋维等 ^[19]	1分	1分	0分	1分	3分
陈炎堂等 ^[20]	1分	1分	0分	1分	3分
刘倩 ^[21]	2分	1分	0分	1分	4分
杨瑞红等 ^[22]	1分	1分	0分	1分	3分

2.3 Meta分析

2.3.1 总有效率 共有 11 篇文献(乌司他丁组 505 例,对照组 503 例)报告总有效率结局指标,但其疗效评价标准不完全相同^[10-17, 19-21]。

其中 8 篇文献^[10-15, 17, 21](乌司他丁组 318 例,对

照组 315 例)的疗效评价标准作为疗效标准 1,具体内容如下:①显效,经治疗(观测点为第 7 天或第 10 天)后患者临床症状、体征完全或基本消失,肺部影像学基本吸收或明显改善;②有效,经治疗后患者临床症状、体征有所改善,肺部影像学有所吸收;③无效,经治疗后患者临床症状、体征无改善或较前加重,肺部影像学无改善或较前加重。其中,总有效率=显效率+有效率。经异质性检验 $I^2 = 0\%$, 结果提示乌司他丁组在总有效率方面优于对照组 $[\hat{RR}=1.20(95\% \text{ CI}: 1.12, 1.28)]$ 。

其中 3 篇文献^[16, 19-20](乌司他丁组 187 例,对照组 190 例)的疗效评价标准作为疗效标准 2,病情好转符合以下项目:①患者发热、咳嗽咳痰、胸痛等症状缓解或消失;②肺部湿啰音消失或减少;③血气分析结果恢复正常或明显改善。其中哈立新^[16]判定治疗 7 d 内病情好转为显效,7~10 d 好转为有效,>10 d 为无效。宋维等^[19]判定治疗 5 d 内病情好转为显效,5~10 d 好转为有效,>10 d 为无效。陈炎堂等^[20]判定治疗 5 d 内病情好转为显效,5~10 d 好转为有效,>10 d 为无效。故以第 10 天为分界线,10 d 内好转为有效,10 d 以上为无效进行 Meta 分析,结果提示实验组总有效率方面优于对照组 $[\hat{RR}=1.24(95\% \text{ CI}: 1.13, 1.37)]$ 。漏斗图显示所纳入文献基本对称,位于中线附近,无明显发表偏倚。见图 1、2。

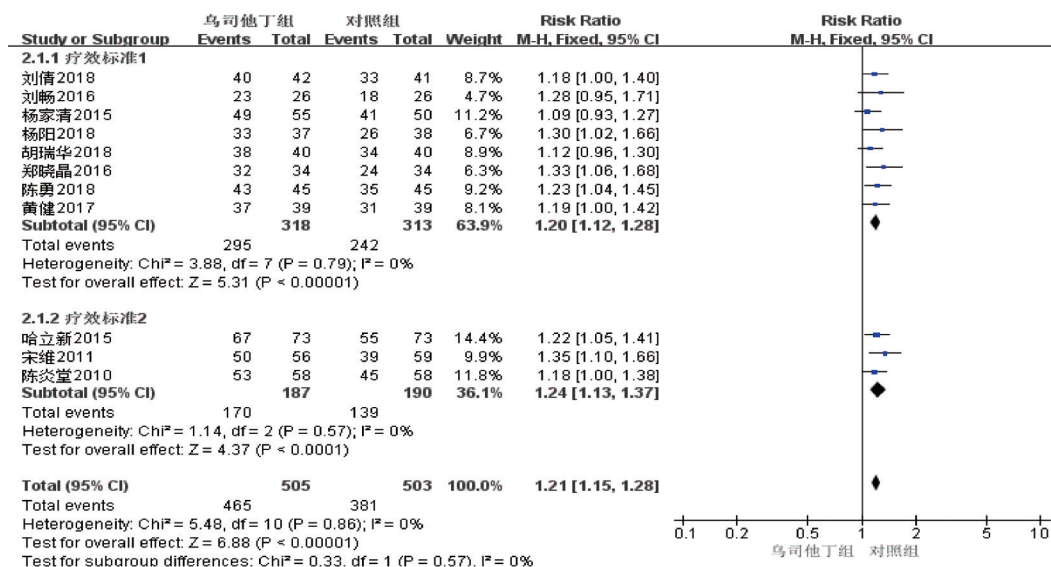


图 1 两组总有效率比较的 Meta 分析

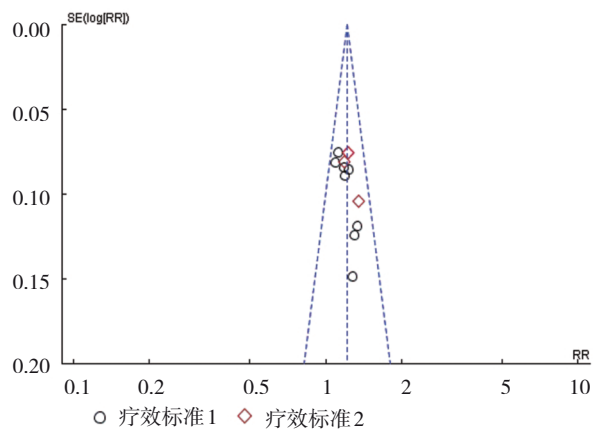


图2 乌司他丁干预重症肺炎治疗总有效率漏斗图

2.3.2 住院时间 共有5篇文献^[13-14, 18-19, 21](乌司他丁组206例,对照组208例)报告住院时间结局指标,经异质性检验 $I^2=86\%$,逐个剔除文献其异质

性无明显下降,其结果提示乌司他丁组在患者住院时间方面短于对照组[MD=-7.21(95% CI: -9.21, -5.21)]。见图3。

2.3.3 WBC 共有3篇文献^[10, 18-19](乌司他丁组131例,对照组134例)报告WBC结局指标,经异质性检验 $I^2=11\%$,其结果显示乌司他丁组治疗后WBC水平低于对照组[MD=-2.37(95% CI: -2.95, -1.79)]。见图4。

2.3.4 CRP 共有5篇文献^[9, 11-12, 18-19](乌司他丁组213例,对照组210例)报告CRP结局指标,经异质性检验 $I^2=92\%$,逐个剔除文献其异质性无明显下降,其结果显示乌司他丁组在患者治疗后CRP水平低于对照组[SMD=-2.01(95% CI: -2.86, -1.16)]。见图5。

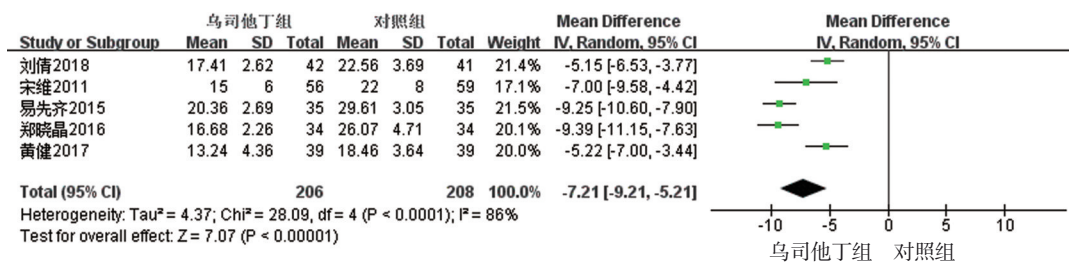


图3 两组住院时间比较的Meta分析

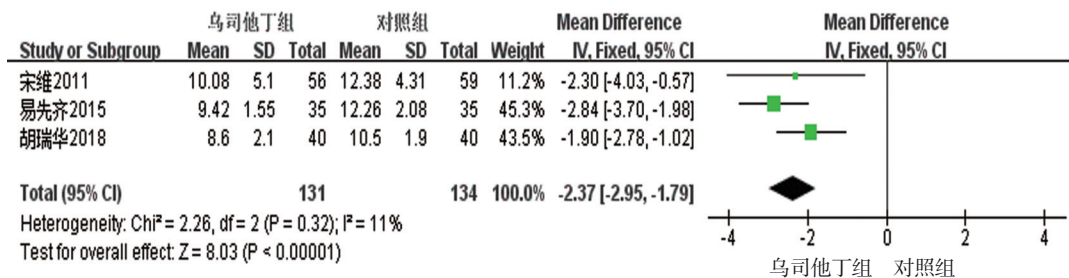


图4 两组治疗后WBC水平的Meta分析

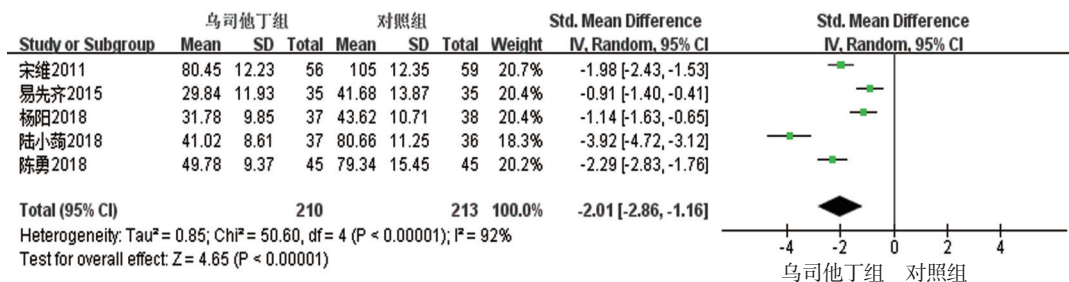


图5 两组治疗后CRP的Meta分析

2.3.5 IL-8 共有5篇文献^[12, 16-17, 20-21]报告CRP结局指标,经异质性检验 $I^2=88\%$,逐个剔除文献发

现其异质性来源于杨家清等^[17]的研究,多次联系该文献作者未获取该文原始数据,故予剔除,剔除

后 $I^2=38\%$, 将余下 4 篇文献(乌司他丁组 218 例, 对照组 217 例)进行 Meta 分析结果显示乌司他丁组在治疗后 IL-8 水平明显低于对照组[SMD = -2.13 (95% CI: -2.37, -1.89)]。见图 6。

2.3.6 氧合指数 有多个文献包含 PaO_2 及 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 指标, 但笔者认为所纳入文献无法保证每个患者吸入氧浓度一致, 故相较于 PaO_2 氧合指数 $\text{PaO}_2/$

FiO_2 更具有说服力, 共有 8 篇文献^[8-10, 13, 17-19, 22](乌司他丁组 373 例, 对照组 370 例)报告氧合指数结局指标, 经异质性检验 $I^2=94\%$, 逐个剔除文献其异质性无明显下降, 根据研究地点是否为三甲医院进行亚组分析, 其异质性亦无明显下降, 结果显示乌司他丁组治疗后氧合指数高于对照组[SMD = 1.78 (95% CI: 1.05, 2.50)]。见图 7。

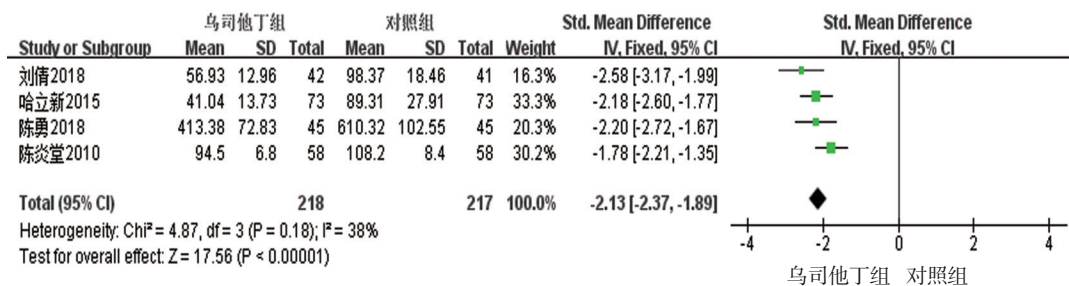


图6 两组治疗后IL-8的Meta分析

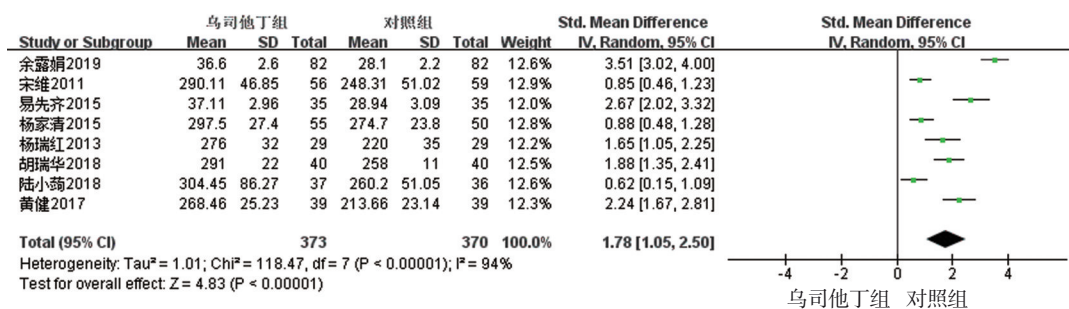


图7 两组治疗后氧合指数的Meta分析

2.3.7 TNF- α 共有 7 篇文献^[9, 11-12, 15-17, 20](乌司他丁组 331 例, 对照组 326 例)报告 TNF- α 结局指标, 经异质性检验 $I^2=88\%$, 逐个剔除文献异质性无明显下降, 根据研究地点是否为三甲医院进行

亚组分析, 其异质性亦无明显下降, 结果显示经治疗后乌司他丁组 TNF- α 低于对照组[SMD = -1.37 (95% CI: -1.87, -0.86)]。见图 8。

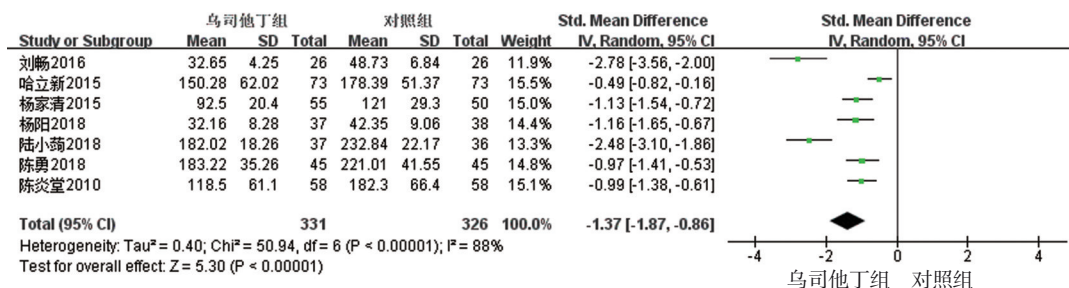


图8 两组治疗后TNF- α 的Meta分析

2.3.8 不良反应 仅有 2 篇文献^[11, 15]报道不良反应, 主要表现为胃肠道反应、头痛及皮疹, 但乌司他丁组与对照组比较, 两组药物不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义。

3 讨论

重症肺炎主要由病毒、细菌、真菌等病原微生物感染而引发, 多见于孩童及老年人, 具有发病急、病情发展速度快、病情复杂及病种多样等特点^[23]。

患者多合并免疫系统紊乱, 并发症发生率较高, 细菌代谢产生的内毒素增加机体炎症介质释放, 经级联反应诱发全身炎症反应综合征^[24]。而目前有研究表明乌司他丁能降低免疫调节 T 细胞及辅助性 T 细胞 17 的表达, 并下调炎症介质白细胞介素 6、白细胞介素 17 及白细胞介素 10 的水平, 改善细胞免疫, 阻断炎症反应恶性循环, 并有多项研究证实在重症肺炎患者中使用乌司他丁能提高疗效^[4]。本文旨在对乌司他丁在重症肺炎治疗的有效性进行 Meta 分析, 为了保证合并分析各个研究尽可能同质, 故主要针对治疗后第 7 天的观察指标, 而 Meta 分析结果显示, 在重症肺炎治疗过程中联合使用乌司他丁能够降低患者相关炎症指标、提高患者氧合指数、缩短患者平均住院天数, 提高重症肺炎总体有效率。但本文仍存在不足, 首先纳入文献的一些观察指标经逐步剔除文献法、亚组分析等方式仍存在明显异质性, 其次本次 Meta 分析所纳入的文献均为中文文献, 研究地点均在国内, 均为单中心、小样本研究, 且文献总体质量不高, 故综上所述应谨慎对待本次 Meta 分析结果, 期待未来更多高质量、多中心、大样本的研究进一步加以验证。

参 考 文 献 :

- [1] ZHANG Y, CHEN H, LI Y M, et al. Thymosin alpha-1 and ulinastatin-based immunomodulatory strategy for sepsis arising from intra-abdominal infection due to carbapenem-resistant bacteria[J]. *J Infect Dis*, 2008, 198(5): 723-730.
- [2] LIU G, YANG H. Modulation of macrophage activation and programming in immunity[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(3): 502-512.
- [3] IBÁÑEZ B, HEUSCH G, OVIZE M, et al. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(14): 1454-1471.
- [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] XU Q, YAN Q, CHEN S. Ulinastatin is effective in reducing mortality for critically ill patients with sepsis: a causal mediation analysis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): DOI: 10.1038/s41598-018-32533-9.
- [6] 谢国林. 乌司他丁针对重症颅脑损伤合并多器官功能衰竭的治疗效果分析[J]. *疾病监测与控制*, 2017, 11(6): 476-477.
- [7] WANG Z, TAO L, YAN Y, et al. Rationale and design of a prospective, multicentre, randomised, conventional treatment-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of ulinastatin in preventing acute respiratory distress syndrome in high-risk patients[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3): DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025523.
- [8] 余露娟, 叶晓林. 乌司他丁联合常规治疗对重症肺炎患者免疫功能及 TLR2/4 表达的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(1): 111-115.
- [9] 陆小蒨, 容永璋, 邢巧睿. 乌司他丁治疗重症肺炎的临床疗效观察[J]. *中国城乡企业卫生*, 2018, 33(12): 13-15.
- [10] 胡瑞华. 乌司他丁辅助治疗重症监护病房重症肺炎的临床观察[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(12): 2151-2153.
- [11] 杨阳. 对入住 ICU 的重症肺炎患者使用乌司他丁进行治疗的效果探析[J]. *当代医药论丛*, 2018, 16(22): 109-111.
- [12] 陈勇, 李星, 邱世明, 等. 亚胺培南西司他丁联合乌司他丁对重症肺炎并呼吸衰竭患者呼吸功能、血清炎症因子水平的影响[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(5): 125-127.
- [13] 黄健, 王娇, 李易晨. 乌司他丁辅助治疗老年重症肺炎患者临床观察[J]. *内科*, 2017, 12(4): 558-559.
- [14] 郑晓晶. 乌司他丁辅助治疗 ICU 老年重症肺炎患者的临床效果[J]. *医疗装备*, 2017, 30(7): 115-116.
- [15] 刘畅, 王璐, 金晶晶. 乌司他丁注射液治疗急性重症肺炎的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(21): 1927-1929.
- [16] 哈立新. 乌司他丁对重症肺炎免疫及炎症因子影响观察[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(12): 2253-2255.
- [17] 杨家清, 孔祥林, 杨福海. 乌司他丁佐治成人重症肺炎并对炎症因子与细胞免疫功能的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(11): 2076-2079.
- [18] 易先齐, 丁玲. 乌司他丁对 ICU 重症肺炎患者炎症水平及呼吸功能的影响[J]. *抗感染药学*, 2015, 12(4): 542-545.
- [19] 宋维, 刘元税, 许和平, 等. 乌司他丁辅助治疗重症肺炎的临床评价[J]. *中国微生态学杂志*, 2011, 23(8): 731-733.
- [20] 陈炎堂, 区秀丽, 汪海芹. 乌司他丁治疗重症肺炎 58 例疗效观察[J]. *中国当代医药*, 2011, 18(5): 46-47.
- [21] 刘倩. 乌司他丁辅助治疗 ICU 内老年重症肺炎的临床疗效[J]. *世界临床医学*, 2018, 12(2): 33.
- [22] 杨瑞红, 亓蕾. 乌司他丁在重症监护室重症肺炎患者中的应用[J]. *健康必读(中旬刊)*, 2013, 12(11): 320.
- [23] RELLO J, PEREZ A. Precision medicine for the treatment of severe pneumonia in intensive care[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2016; 10(3): 297-316.
- [24] ZILBERBERG M D, NATHANSON B H, SULHAM K, et al. Multidrug resistance, inappropriate empiric therapy, and hospital mortality in *Acinetobacter baumannii* pneumonia and sepsis[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 221.

(李科 编辑)

本文引用格式: 余志远, 江刚. 乌司他丁治疗重症肺炎疗效的 Meta 分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(13): 94-100.

Cite this article as: SHE Z Y, JIANG G. Clinical effectiveness of ulinastatin for severe pneumonia: a meta-analysis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(13): 94-100.