

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.29.021

## 乌司他丁对重型颅脑损伤患者脑氧代谢、炎症因子及肾功能的影响 \*

咎向阳 向兴刚 蔡 宁 于晓晨 买买江·阿不力孜 依马木·依达依吐拉

(新疆医科大学附属中医医院神经外科 新疆 乌鲁木齐 830000)

**摘要 目的:**探讨乌司他丁对重型颅脑损伤(SCCI)对患者脑氧代谢、炎症因子及肾功能的影响。**方法:**将 98 例 SCCI 患者随机分为对照组和观察组,每组患者 49 例。对照组患者给予常规对症支持治疗,观察组患者在此基础上给予乌司他丁滴注治疗。比较两组治疗前及治疗第 3 d、7 d 的脑氧代谢( $SjvO_2$ 、 $CaO_2$ 、 $A-vDO_2$  和  $CERO_2$ )、炎症因子( $TNF-\alpha$ 、IL-6 和 IL-10)及肾功能(BUN 和 Cr)的变化。**结果:**治疗前,两组患者的  $SjvO_2$ 、 $CaO_2$ 、 $A-vDO_2$ 、 $CERO_2$ 、 $TNF-\alpha$ 、IL-6、IL-10、BUN 和 Cr 水平比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗 3 d、7 d,观察组患者的  $SjvO_2$ 、 $CaO_2$  和 IL-10 水平均显著高于对照组, $A-vDO_2$ 、 $CERO_2$ 、 $TNF-\alpha$ 、IL-6、BUN 和 Cr 水平均显著低于对照组,差异显著具统计学意义( $P<0.05$ )。**结论:**乌司他丁治疗 SCCI 可有效改善患者的脑氧代谢、肾功能,减轻炎症反应。

**关键词:** 重型颅脑损伤;乌司他丁;脑氧代谢;炎症因子;肾功能

中图分类号:R651.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2017)29-5694-04

## Influence of Ulinastatin on the Cerebral Oxygen Metabolism Inflammatory Factors and Renal Function of Patients with Severe Craniocerebral Injury\*

ZAN Xiang-yang, XIANG Xing-gang, CAI Ning, YU Xiao-chen, Maimaine·Ablez, Yimamu·Yidayitula

(Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of traditional Chinese medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the influence of ulinastatin on the cerebral oxygen metabolism inflammatory factors and renal function of patients with severe craniocerebral injury. **Methods:** 98 cases of SCCI patients were randomly divided into the control group ( $n=49$ ) and the observation group ( $n=49$ ). The control group was given routine symptomatic treatment, while the observation group was treated with ulinastatin on the basis of control group. The cerebral oxygen metabolism ( $SjvO_2$ ,  $CaO_2$ ,  $A-vDO_2$  and  $CERO_2$ ), inflammatory factors ( $TNF-\alpha$ , IL-6 and IL-10) and renal function (BUN and Cr) were compared between the two groups before and at 3 d, 7 d after treatment. **Results:** No significant difference of  $SjvO_2$ ,  $CaO_2$ ,  $A-vDO_2$ ,  $CERO_2$ ,  $TNF-\alpha$ , IL-6, IL-10, BUN and Cr levels between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ). At 3d, 7d after treatment, the levels of  $SjvO_2$ ,  $CaO_2$  and IL-10 in the observation group were significantly higher than those in the control group, the levels of  $A-vDO_2$ ,  $CERO_2$ ,  $TNF-\alpha$ , IL-6, BUN and Cr were significantly lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Ulinastatin could effectively improve the cerebral oxygen metabolism and renal function, relieve the inflammatory response in the treatment of SCCI.

**Key words:** Severe craniocerebral injury; Ulinastatin; Cerebral oxygen metabolism; Inflammatory factor; Renal function

**Chinese Library Classification(CLC):** R651.1 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2017)29-5694-04

### 前言

重型颅脑损伤(SCCI)是临床外伤中较为严重的损伤之一,其发生率位居全身性损伤的第二位,病死率高达 30%~50%居于首位,是当前临床治疗的重点及难点。研究显示 SCCI 患者除典型的意识障碍、头晕呕吐等体征异常外,患者的脑氧代谢、肾功能也存在异常<sup>[1,2]</sup>。脑组织的损伤类型包括原发性与继发性两种,原发性颅脑损伤一旦发生很难改善。为延缓颅脑损伤的病情发展,控制继发性损伤尤为关键。越来越多的研究已证实炎症反应是继发性颅脑损伤发生及发展的重要危险因素。因

此,控制患者机体的炎症反应的同时改善患者的脑氧代谢及肾功能等是临床治疗的关键。乌司他丁作为一种尿胰蛋白酶抑制剂可有效抑制炎症介质释放,保护脑组织及改善颅脑损伤预后,被广泛应用于全身炎症反应综合征、器官移植及围手术期等领域,对严重心、肺以及脑损伤的临床治疗效果较为显著<sup>[3,4]</sup>,然而其作用机理尚未明确。本研究在已知乌司他丁治疗颅脑损伤的疗效较好的前提下从脑氧代谢、炎症因子及肾功能等方面进行分析,以期明确乌司他丁治疗对 SCCI 患者的影响。

### 1 资料与方法

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区攻关项目(201528332986)

作者简介:咎向阳(1971-),硕士,副主任医师,主要从事功能神经外科,神经电生理,脑瘫外科治疗,颅脑外伤,脑出血,癫痫,脊髓病变,颅脑肿瘤等方面的研究,电话:13659907760, E-mail:zanxiangyang8@163.com

(收稿日期:2017-03-12 接受日期:2017-04-08)

## 1.1 研究对象

选取 2015 年 8 月至 2016 年 11 月于我院诊治的 SCCI 患者 98 例,依据随机数据表将其分为对照组及观察组,每组患者各 49 例。所有患者均符合本研究制定的筛选及排除标准。对照组中,男性 31 例,女性 18 例;年龄 34~47 岁;致伤原因:车祸致伤 21 例,钝物重击致伤 14 例,高处跌落致伤 8 例,致伤其他原因致伤 6 例。观察组中,男性患者 34 例,女性 15 例;年龄 35~49 岁;致伤原因:车祸致伤 19 例,钝物重击致伤 16 例,高处跌落致伤 10 例,其他原因致伤 4 例。两组患者的一般临床资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究符合医学伦理学的相关标准。

## 1.2 筛选及排除标准<sup>[5]</sup>

筛选标准:① 颅脑损伤后均在 24 h 内入院;② 经脑 CT 或 MRI 确诊为颅脑损伤(GCS 评分 3~8 分);③ 所有患者及家属知情并自愿签署知情同意书,且临床资料齐全。

排除标准:① 伴有严重心、肝、肾等脏器功能障碍及慢性疾病者;② 大量出血以至休克者;③ 伴有其他急需手术治疗疾病者;④ 不能服从医嘱治疗,且资料不全者。

## 1.3 治疗方法

对照组患者入院后早期给予止血剂、脱水治疗、钙离子拮抗剂、促苏醒及神经改善等常规对症支持治疗,依据病情需要接受手术治疗。严密监测患者的颅内压、水电解质及酸碱平衡等指标,同时积极给予抗感染治疗。观察组患者在此基础上给予患者乌司他丁(天普洛安,广东天普生化医药股份有限公司生产,国药准字 H20040476)注射治疗,取 10 万单位药物溶于 500 mL 5%葡萄糖注射液或氯化钠注射液中静脉滴注治疗,每次静滴 1~2 h,每日 1~3 次,两组同类型疾病的手术方式比较,无显著差异,两组均连续治疗 7 d。

## 1.4 观测指标

分别于治疗前及治疗后的第 3 d 和第 7 d 检测患者的脑氧代谢相关指标、血清炎症因子及肾功能等。(1)脑氧代谢相关指标包括颈静脉血氧饱和度( $SjvO_2$ )、动脉血氧含量( $CaO_2$ )、动脉-静脉血氧含量差( $A-vDO_2$ )和脑氧摄取率( $CERO_2$ )等,仪器采用美国进口血气分析仪并计算;(2)血清炎症因子包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)和白介素-10(IL-10),采用酶联免疫吸附法检测;(3)肾功能:血清尿素氮(BUN)和血清肌酐(Cr),采用全自动生化分析仪检测。

## 1.5 统计学分析

选用 SPSS 17.0 软件对数据进行统计处理,其中计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,样本均数比较采用独立样本 t 检验,以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者治疗前与治疗第 3、7 d 脑氧代谢相关指标水平变化

两组患者治疗前的  $SjvO_2$ 、 $CaO_2$ 、 $A-vDO_2$  和  $CERO_2$  水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与治疗前相比,两组治疗第 3 d 及第 7 d 患者的  $SjvO_2$ 、 $CaO_2$  水平均显著升高,差异显著具统计学意义( $P$  均  $<0.05$ );且同组内治疗第 7 d 水平显著高于治疗第 3 d,差异显著有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ );观察组治疗第 3 d 及第 7 d 水平均显著高于同时段的对照组,差异显著有统计意义( $P<0.05$ )。与治疗前相比,两组治疗第 3 d 及第 7 d 患者的  $A-vDO_2$  和  $CERO_2$  水平均显著降低( $P$  均  $<0.05$ ),与治疗第 3 d 水平相比,第 7 d 水平均显著升高,差异显著有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ );观察组第 3 d 及第 7 d 水平均显著低于同时段的对照组,差异显著有统计意义( $P<0.05$ )。结果见表 1。

表 1 患者治疗前与治疗第 3、7 d 的脑氧代谢相关指标水平变化( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Changes of the cerebral oxygen metabolism related indexes before treatment and at 3 d, 7 d after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups            | n  | Time of therapy       | $SjvO_2(\%)$                    | $CaO_2(mL/L)$                     | $A-vDO_2(mL/L)$                 | $CERO_2(\%)$                    |
|-------------------|----|-----------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Control group     | 49 | Before treatment      | 49.28 $\pm$ 4.69                | 106.32 $\pm$ 9.88                 | 68.71 $\pm$ 9.58                | 44.62 $\pm$ 5.94                |
|                   |    | At 3d after treatment | 53.67 $\pm$ 5.14*               | 117.27 $\pm$ 10.32*               | 45.53 $\pm$ 8.82*               | 37.75 $\pm$ 4.29*               |
|                   |    | At 7d after treatment | 62.24 $\pm$ 6.33* <sup>▲</sup>  | 127.76 $\pm$ 12.87* <sup>▲</sup>  | 52.24 $\pm$ 6.69* <sup>▲</sup>  | 40.86 $\pm$ 4.11* <sup>▲</sup>  |
| Observation group | 49 | Before treatment      | 50.14 $\pm$ 4.84                | 105.98 $\pm$ 9.36                 | 67.99 $\pm$ 10.27               | 45.07 $\pm$ 7.14                |
|                   |    | At 3d after treatment | 61.18 $\pm$ 6.22* <sup>#</sup>  | 138.84 $\pm$ 11.29* <sup>#</sup>  | 40.19 $\pm$ 9.03* <sup>#</sup>  | 34.12 $\pm$ 6.07* <sup>#</sup>  |
|                   |    | At 7d after treatment | 68.84 $\pm$ 5.29* <sup>#▲</sup> | 155.78 $\pm$ 12.29* <sup>#▲</sup> | 45.33 $\pm$ 7.08* <sup>#▲</sup> | 36.98 $\pm$ 5.12* <sup>#▲</sup> |

Note:\* $P<0.05$ , compared with before treatment, <sup>#</sup> $P<0.05$ , compared with control group, <sup>▲</sup> $P<0.05$ , compared with treatment at 3 d in the same group.

### 2.2 患者治疗前与治疗第 3、7 d 炎症因子水平变化

两组患者治疗前的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-10 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。对照组患者治疗第 3 d、7 d 的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-10 水平均显著高于治疗前( $P$  均  $<0.05$ ),且与治疗第 3 d 相比,治疗第 7 d 的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均显著降低,IL-10 水平显著升高,差异显著具统计学意义( $P$  均  $<0.05$ );观察组中,治疗第 3 d 的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均显著高于同组治疗前 ( $P$  均  $<0.05$ ),治疗第 7 d 水平均显著低于组内治疗前,且显著低于治疗第 3 d 水平( $P$  均  $<0.05$ ),治疗第 3 d、7 d 的 IL-10 水平均显著高于组内治疗前,且治疗第 7 d 水平显著高于治疗第 3 d,差异显著具统计学意义( $P$  均  $<0.05$ );观察组与对照组三者水平比较,

观察组治疗第 3 d 及第 7 d 的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平均显著低于同时段的对照组,IL-10 水平均高于对照组,差异显著有统计意义 ( $P<0.05$ )。结果见表 2。

### 2.3 患者治疗前与治疗第 3、7 d 肾功能相的变化

治疗前,两组 BUN 和 Cr 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。对照组治疗 3 d 及第 7 d 的 BUN 和 Cr 水平均显著高于组内治疗前( $P$  均  $<0.05$ ),且治疗第 7 d 两者水平均显著低于治疗第 3 d,差异显著具统计学意义( $P$  均  $<0.05$ );观察组中,与组内治疗前相比,治疗第 3 d 患者的 BUN 和 Cr 水平均显著升高( $P$  均  $<0.05$ ),治疗第 7 d 水平均显著降低( $P$  均  $<0.05$ );且治疗第 7 d 水平显著低于治疗第 3 d,差异具统计学意义( $P$  均  $<0.05$ )。

05);组间水平比较,治疗第3 d及第7 d 观察组水平均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结果详见表3。

表2 患者治疗前与治疗第3、7 d 炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of the inflammatory factors levels of patients before treatment and at 3 d, 7 d after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups            | n  | Time of therapy       | TNF- $\alpha$ (ng/L)             | IL-6 (ng/L)                      | IL-10 (ng/L)                    |
|-------------------|----|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Control group     | 49 | Before treatment      | 71.58 $\pm$ 17.19                | 84.21 $\pm$ 13.14                | 18.64 $\pm$ 2.57                |
|                   |    | At 3d after treatment | 92.01 $\pm$ 16.32*               | 126.37 $\pm$ 12.95*              | 22.76 $\pm$ 3.83*               |
|                   |    | At 7d after treatment | 83.43 $\pm$ 14.26* <sup>▲</sup>  | 107.84 $\pm$ 16.62* <sup>▲</sup> | 29.06 $\pm$ 4.62* <sup>▲</sup>  |
| Observation group | 49 | Before treatment      | 72.19 $\pm$ 13.29                | 83.79 $\pm$ 13.06                | 19.07 $\pm$ 2.66                |
|                   |    | At 3d after treatment | 84.49 $\pm$ 15.37* <sup>#</sup>  | 109.94 $\pm$ 18.83* <sup>#</sup> | 25.84 $\pm$ 4.25* <sup>#</sup>  |
|                   |    | At 7d after treatment | 62.92 $\pm$ 15.23* <sup>#▲</sup> | 71.48 $\pm$ 17.59* <sup>#▲</sup> | 32.26 $\pm$ 5.76* <sup>#▲</sup> |

Note: \* $P<0.05$ , compared with before treatment, <sup>#</sup> $P<0.05$ , compared with control group, <sup>▲</sup> $P<0.05$ , compared with treatment at 3 d in the same group.

表3 患者治疗前与治疗第3、7 d 肾功能的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of the renal function of patients before treatment and at 3 d, 7 d after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups            | n  | Time of therapy       | BUN(mmol/L)                    | Cr(?mol/L)                        |
|-------------------|----|-----------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Control group     | 49 | Before treatment      | 7.63 $\pm$ 3.14                | 135.71 $\pm$ 14.13                |
|                   |    | At 3d after treatment | 15.59 $\pm$ 2.87*              | 198.83 $\pm$ 19.97*               |
|                   |    | At 7d after treatment | 12.29 $\pm$ 3.06* <sup>▲</sup> | 177.52 $\pm$ 16.69* <sup>▲</sup>  |
| Observation group | 49 | Before treatment      | 7.72 $\pm$ 2.96                | 134.96 $\pm$ 17.75                |
|                   |    | At 3d after treatment | 13.31 $\pm$ 2.48* <sup>#</sup> | 179.46 $\pm$ 18.81* <sup>#</sup>  |
|                   |    | At 7d after treatment | 6.87 $\pm$ 3.12* <sup>#▲</sup> | 156.64 $\pm$ 15.22* <sup>#▲</sup> |

Note: \* $P<0.05$ , compared with before treatment, <sup>#</sup> $P<0.05$ , compared with control group, <sup>▲</sup> $P<0.05$ , compared with treatment at 3 d in the same group.

### 3 讨论

SCCI 是一种较为常见的临床危重病, 严重时可以引发神经元死亡, 已成为成年人致死致残的重要危险因素之一<sup>[6]</sup>, 具有原发性及继发性损伤两种主要的病理生理学特征。继发性损伤是指在原发性损伤后脑组织因颅内高压、脑氧代谢降低及过度炎性应激反应等造成的二次损伤, 如治疗不及时, 极易引发剧烈的炎症反应综合征, 进而危及患者的生命安全<sup>[7,8]</sup>。因此, 对 SCCI 患者制定有效的治疗方案对神经功能的修复, 脑组织的保护及预后的改善等均具有重要意义。

乌司他丁是近年来临床上应用较为广泛的一类蛋白酶抑制剂类药物, 研究已证实其对多类疾病的多器官具有保护作用<sup>[9]</sup>。研究表明乌司他丁可调节机体的炎症反应, 维持细胞膜稳定, 改善微循环, 增加机体的免疫应答, 改善组织细胞的循环和灌注, 对肝、肺、肾等脏器具有一定的保护作用<sup>[10-12]</sup>。此外, 乌司他丁可降低颅脑损伤患者的 CRP 及内皮素水平, 缓解脑组织缺血, 保护血管内皮功能<sup>[13]</sup>。其作用机制可能包括: ① 抑制机体过度的炎症反应, TNF- $\alpha$ 、IL-6 等是促进神经炎症反应的主要炎性因子, TNF- $\alpha$  可直接损伤血管内皮, 激活粒细胞产生多种活性物质, IL-6 可上调吞噬细胞的活性, 乌司他丁可有效抑制白细胞的过度激活, 阻碍机体炎症因子的释放, 减轻细胞内兴奋性神经递质的毒性作用; ② 抑制机体细胞内脂质过氧化反应, 减少自由基生成, 对溶酶体膜具有一定的稳定作用; ③ 抑制血浆内皮素水平, 保护血管内皮功能, 减轻脑血管痉挛及脑水肿<sup>[14-16]</sup>。本研究主要从脑氧代谢、炎症反应及肾功能三方面进行探讨, 以期明确乌司他丁治疗对 SCCI 患者的影响。

SjvO<sub>2</sub>、CaO<sub>2</sub>、A-vDO<sub>2</sub> 和 CERO<sub>2</sub> 等是临床上较为重要的脑氧代谢监测指标, 其水平可间接反映颅脑的健康状况, 其水平监测有助于了解患者脑部的供氧情况及疗效判断<sup>[17]</sup>。SCCI 患者存在炎症反应, 血清内 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 等促炎因子水平升高, 可作为损伤程度的判断指标; IL-10 作为抗炎因子的一种, 可抑制单核巨噬细胞释放炎性介质, 进而下调机体的炎性因子水平<sup>[18,19]</sup>。除上述脑氧代谢及炎症反应外, SCCI 患者肾功能也有损伤, 原因可能为患者脑受损后, 严重脱水, 引发整体循环容量的减少, 导致肾缺血; 其次, 患者的体液分泌紊乱, 引发肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)系统异常, 从而导致肾损伤<sup>[20,21]</sup>。BUN 和 Cr 是反映肾功能较为敏感的指标。本研究结果也表明在常规的对症支持治疗的基础上加用乌司他丁治疗可有效改善脑氧代谢异常, 调节机体炎性因子水平及改善机体肾功能, 进一步证实乌司他丁对 SCCI 的临床治疗价值。

综上所述, 乌司他丁治疗 SCCI 的疗效显著, 可有效改善患者的脑氧代谢及肾功能, 减轻炎症反应, 具有重要的临床应用价值。

### 参考文献(References)

- [1] 唐小滨. 重症颅脑损伤术后早期气管切开对防止肺部感染的影响研究[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(9): 1375-1376  
Tang Xiao-bin. Study on the effect of early tracheotomy on the prevention of pulmonary infection in patients with severe craniocerebral injury [J]. Journal of Modern Medicine & health, 2016, 32 (9): 1375-1376
- [2] Alharfi I M, Charyk S T, Al H I, et al. Infection rates, fevers, and associated factors in pediatric severe traumatic brain injury [J]. Journal of Neurotrauma, 2014, 31(5): 452-458

- [3] Feng M, Shu Y, Yang Y, et al. Ulinastatin attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by enhancing anti-inflammatory responses[J]. *Neurochemistry International*, 2014, 64(1): 64-72
- [4] Tong Y, Tang Z, Yang T, et al. Ulinastatin preconditioning attenuates inflammatory reaction of hepatic ischemia reperfusion injury in rats via high mobility group box 1 (HMGB1) inhibition [J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2014, 11(4): 337-343
- [5] Andriessen T M, Horn J, Franschman G, et al. Epidemiology, severity classification, and outcome of moderate and severe traumatic brain injury: a prospective multicenter study [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2011, 28(10): 2019-2031
- [6] 栾雷. 重型颅脑损伤标准大骨瓣开颅术患者围术期炎症应激及代谢状态的变化[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(14): 1541-1543
- Luan Lei. The changes of inflammatory stress and metabolic status in patients with severe craniocerebral injury treated by standard large craniotomy [J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2016, 22(14): 1541-1543
- [7] 李明. 神经节苷酯钠辅助治疗对急性重症颅脑损伤患者神经损伤程度及细胞因子、体液免疫的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(1): 48-51
- Li Ming. Effect of ganglioside sodium adjuvant therapy on the degree of nerve injury and cytokines, humoral immunity in patients with acute severe brain injury [J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2017, 23(1): 48-51
- [8] 李功科. 重型颅脑损伤并多器官功能障碍综合征 180 例病因及预后分析[J]. *贵州医药*, 2015, 39(7): 604-606
- Li Gong-ke. Analysis of etiology and prognosis of 180 patients with severe craniocerebral injury complicated with multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Guizhou Medical Journal*, 2015, 39(7): 604-606
- [9] 关伟. 呼吸机相关性肺损伤中氧化应激诱导的细胞凋亡机制及乌司他丁的改善作用[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(3): 296-298
- Guan Wei. The mechanism of apoptosis induced by oxidative stress in ventilator induced lung injury and the effect of ulinastatin [J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2015, 21(3): 296-298
- [10] Karnad D R, Bhadade R, Verma P K, et al. Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study[J]. *Intensive Care Medicine*, 2014, 40(6): 830-838
- [11] Xu C E, Zhang W L, Zhang H Z, et al. The protective effects of high-dose ulinastatin on pulmonary function in patients with type-A aortic dissection after cardiopulmonary bypass under deep hypothermic circulatory arrest [J]. *Chinese Journal of Extracorporeal Circulation*, 2014, 27(3): 479-484
- [12] Luo G J, Yao W F, He Y, et al. Ulinastatin prevents acute lung injury led by liver transplantation [J]. *Journal of Surgical Research*, 2015, 193(2): 841-848
- [13] 时俊霞. 乌司他丁对重型颅脑损伤患者血清 CRP 的影响[J]. *医药论坛杂志*, 2015, 36(11): 149-150
- Shi Jun-xia. Effect of ulinastatin on serum CRP in patients with severe craniocerebral injury [J]. *Journal of Medical Forum*, 2015, 36(11): 149-150
- [14] Cao Y Z, Tu Y Y, Chen X, et al. Protective effect of Ulinastatin against murine models of sepsis: inhibition of TNF- $\alpha$  and IL-6 and augmentation of IL-10 and IL-13 [J]. *Experimental and toxicologic pathology*, 2012, 64(6): 543-547
- [15] Fang Y, Xu P, Gu C, et al. Ulinastatin improves pulmonary function in severe burn-induced acute lung injury by attenuating inflammatory response[J]. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2011, 71(5): 1297-1304
- [16] 姜海涛, 王逢鹏, 谢江涛, 等. 乌司他丁对大鼠蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的影响及其脑保护作用[J]. *西安交通大学学报医学版*, 2012, 33(1): 48-52
- Jiang Hai-tao, Wang Feng-peng, Xie Jiang-tao, et al. Effects of ulinastatin on delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *Journal of Xi'an Jiao Tong University Medical Sciences*, 2012, 33(1): 48-52
- [17] Dehaes M, Aggarwal A, Lin P Y, et al. Cerebral oxygen metabolism in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy during and after therapeutic hypothermia[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2014, 34(1): 87-94
- [18] Gyoneva S, Ransohoff R M. Inflammatory reaction after traumatic brain injury: therapeutic potential of targeting cell-cell communication by chemokines[J]. *Trends in pharmacological sciences*, 2015, 36(7): 471-480
- [19] Abdul-Muneer P M, Chandra N, Haorah J. Interactions of oxidative stress and neurovascular inflammation in the pathogenesis of traumatic brain injury[J]. *Molecular neurobiology*, 2015, 51(3): 966-979
- [20] 鲁力, 文玉明, 马渝, 等. 严重颅脑损伤并发急性肾损伤的时相特征及原因分析[J]. *中国急救医学*, 2010, 30(12): 1082-1085
- Lu Li, Wen Yu-ming, Ma Yu, et al. Analysis of the characteristics and causes of acute brain injury complicated with acute kidney injury[J]. *Chinese Journal of Emergency Medicine*, 2010, 30(12): 1082-1085
- [21] 杨美平. 重型颅脑损伤并发急性肾损伤患者 NGAL 和 CysC 水平变化及诊断价值 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(19): 110-112
- Yang Mei-ping. The changes of NGAL and CysC levels in patients with severe craniocerebral injury complicated with acute kidney injury [J]. *Chinese Journal of Practical Neurological Diseases*, 2016, 19(19): 110-112
- [22] Wang X, Zhuang X, Wei R, et al. Protective effects of Acanthopanax vs. Ulinastatin against severe acute pancreatitis-induced brain injury in rats[J]. *International immunopharmacology*, 2015, 24(2): 285-298
- [23] 蔡春雨, 訾东燕, 郑奕, 等. 乌司他丁对颅脑损伤手术患者围术期脑保护及炎症反应的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(20): 2437-2439
- Cai Chun-yu, Zi Dong-yan, Zheng Yi, et al. Effect of ulinastatin on perioperative cerebral protection and inflammatory response in patients with craniocerebral injury [J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2016, 22(20): 2437-2439