

乌司他丁预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的循证学评价[△]

郑子恢^{1*}, 高峰², 赵紫楠¹, 张碧华¹, 金鹏飞^{1#} (1. 北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730; 2. 中央军委联合参谋部警卫局卫生保健处, 北京 100017)

中图分类号 R979.9 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)11-1334-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.11.013



摘要 目的:通过快速卫生技术评估(HTA),评价乌司他丁预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的临床应用有效性、安全性和经济性,提供循证证据。方法:计算机检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库和 HTA 机构官方网站,收集乌司他丁用于预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎方面的系统评价/Meta 分析、经济学评价和 HTA 报告,检索区间为建库至 2022 年 12 月。2 名研究者根据纳入与排除标准独立进行筛选、质量评价和数据提取,并分析数据结果。结果:共纳入 10 项研究,包括 8 项系统评价/Meta 分析和 2 项经济学研究,未检索到 HTA 报告。在有效性方面,乌司他丁预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的发生具有明显的效果,有效性与剂量有明确的正相关性,与其他阳性药物(生长抑素及加贝酯)的疗效基本一致,安全性良好。就目前的价格而言,乌司他丁对比进口或合资阳性药物具有明显的经济学优势。结论:乌司他丁在预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎方面有明显效果,安全性良好,经济学方面受不同企业产品价格差异影响暂无法确定,有待进一步研究。

关键词 乌司他丁; 内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎; 有效性; 安全性; 经济性; 快速卫生技术评估; 循证学评价

Evidence-Based Evaluation of Urinastatin in Prevention of Post Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis[△]

ZHENG Zihui¹, GAO Feng², ZHAO Zinan¹, ZHANG Bihua¹, JIN Pengfei¹ (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Dept. of Health Service, the Guard Bureau of the Joint Staff Department of Chinese PLA, Beijing 100017, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy, safety and economy of urinastatin in the clinical application of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis based on rapid health technology assessment (HTA), so as to provide evidence-based medical evidence. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, CBM and official website of HTA were retrieved to collect the systematic review/Meta-analysis, economic evaluation and HTA report of urinastatin in prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, the retrieval time was from the establishment of the database to Dec. 2022. Two researchers independently screened literature, evaluated quality, and extracted data according to the inclusion and exclusion criteria, and the data results were analyzed. **RESULTS:** A total of 10 studies were enrolled, including 8 systematic review/Meta-analysis, 2 economic studies, and no HTA report was retrieved. In terms of effectiveness, urinastatin had obvious therapeutic effect in the treatment of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, and there was a clear positive correlation between efficacy and dose. Compared with other positive drugs (somatostatin and gabester), the efficacy was basically the same with good safety. At

△ 基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2020YFC2008305)

* 副主任药师。研究方向:医院药学、循证药学、大数据分析。E-mail:12686@qq.com

通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:医院药学、药物分析。E-mail:j790101@163.com

current prices, urinastatin had significant economic advantages over imported or joint-venture positive drugs. CONCLUSIONS: Urinastatin is significantly effective in the treatment of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis with higher safety, and in terms of economics, it can not be determined temporarily due to the difference in product prices of different enterprises, which needs to be further investigated.

KEYWORDS Urinastatin; Post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis; Efficacy; Safety; Economy; Rapid health technology assessment; Evidence-based evaluation

蛋白酶抑制剂可抑制多种蛋白酶活性,终止炎症反应,降低炎症对胰腺的损害,常用药物包括甲磺酸加贝酯和乌司他丁。乌司他丁的主要成分是从男性新鲜尿液中分离纯化的糖蛋白。乌司他丁能广泛抑制胰蛋白酶、磷脂酶 A2、弹性蛋白酶等多种蛋白水解酶,并能显著降低急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 患者血清淀粉酶 (AMY) 及胰淀粉酶 (PAMY) 活性,改善患者腹痛症状,也可预防内镜逆行胰胆管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 术后胰腺炎 (post-ERCP pancreatitis, PEP) 的发生。近年来, AP 发病率显著升高,全世界年发病率为 13~45/10 万^[1];我国近 20 年来的 AP 发病率由 0.19% 升至 0.71%,致死率高达 13~35%^[2]。ERCP 术导致的胰腺炎较常见且较严重,发生率为 1%~10%,高危患者发病率可达 30%^[3]。根据现有文献报道,乌司他丁被广泛用于 PEP 的临床治疗,但大部分研究纳入的病例数较少(单组<100 例),且多为单中心的临床经验总结,缺乏高等级的医学证据,其有效性、安全性及经济性与其他阳性药物相比还有一定的争议。卫生技术评估 (health technology assessment, HTA) 是综合最佳证据,对某项卫生技术进行快速分析定性,为临床和政府相关决策部门提供相应循证依据^[4-6]。为进一步评估乌司他丁在预防 PEP 方面的有效性、安全性及经济性,构建高质量的循证依据,更好地指导临床合理用药,本研究拟采用快速 HTA 方法,综合评估乌司他丁的有效性、经济性和安全性,对证据进行循证分析,包括治疗的风险和益处。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:HTA 报告、药物经济学研究和系统评价 (SR)/Meta 分析。(2)研究对象:PEP 患者,严重程度等级不限。(3)干预措施:对照组患者采用常规治疗或其他阳性药物治疗,观察组患者采用乌司他丁治疗。(4)排除标准:妊娠期与哺乳期妇女;对治疗药物过敏者;基础实验;动物实验;针对同一人群重复研究或重复发表的文献;无法获得全文的文献。

1.2 文献检索策略

检索 the Cochrane Library、Embase、PubMed、中国生物医学文献数据库 (CBM)、中国知网 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data) 以及各大卫生技术评估网站。关键词包括“内镜逆行胰胆管造影术”“乌司他丁”“急性胰腺炎”“acute pancreatitis”和“urinastatin”等,进行主题检索和全文检索。检索时限为建库至 2022 年 12 月。

1.3 质量评价

(1)利用“A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews

2”(AMSTAR 2)量表^[7]评价 SR/Meta 分析的质量,涉及数据是否具有可重复性、是否具有前期设计预案、检索是否全面等项目,分为“高”“中”“低”等层次。(2)利用“Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards”(CHEERS)量表^[8]评价经济学研究的质量,质量评价条目:①标题;②摘要;③目的及背景;④人群;⑤地区及流程;⑥研究视角;⑦参照;⑧时间范畴;⑨贴现率;⑩健康指标;⑪效果及计算;⑫偏好评估及计算;⑬资源及成本核算;⑭货币及时间转换;⑮模型选择;⑯模型假设;⑰分析方法;⑱研究选用参数;⑲效果及成本增量;⑳不确定性;㉑亚组结果;㉒主要发现、局限性、外推性及一致性;㉓基金资助;㉔利益冲突。

1.4 数据分析

对于纳入的药物经济学研究、HTA 报告及 SR/Meta 分析,采用描述性分析方式进行汇总及总结。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略共检索到文献 105 篇,经过剔重及阅读标题和摘要后初筛,进一步阅读全文复筛,最终纳入 10 篇文献,其中 SR/Meta 分析 8 篇^[9-16],经济学研究 2 篇^[17-18],见图 1。

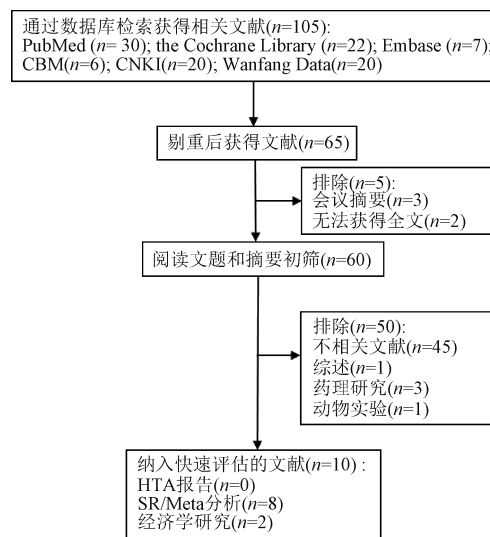


图 1 文献选取流程

Fig 1 Literature screening process

2.2 纳入文献的基本特征和质量评价

纳入的 SR/Meta 分析的基本特征及质量评价结果见表 1,经济学研究的基本特征及质量评价结果见表 2—3。

2.3 分析结果

2.3.1 有效性评价:(1)PEP 发生率。8 项 SR/Meta 分析对乌

表 1 纳入的 SR/Meta 分析的基本特征及质量评价

Tab 1 Basic characteristics and quality evaluation of SR/Meta-analysis

| 文献 | 疾病类型 | 纳入研究类型 | 纳入研究数/项 | 病例数 | 药物治疗方案(干预措施 vs. 对照措施) | 定量分析类型 | 结局指标 | AMSTAR 2 量表质量评价 |
|---------------------------------|------|--------|---------|--------|--------------------------------|--------|-------------------------------|-----------------|
| Chen 等(2010 年) ^[9] | PEP | 随机对照试验 | 7 | 1 200 | 乌司他丁 vs. 加贝酯/乌司他丁 vs. 安慰剂 | 直接比较 | PEP 发生率、高淀粉酶血症发生率 | 高 |
| Zhang 等(2010 年) ^[10] | PEP | 随机对照试验 | 12 | 5 105 | 乌司他丁 vs. 安慰剂 | 直接比较 | PEP 发生率、高淀粉酶血症发生率 | 高 |
| 陈健刚等(2018 年) ^[11] | PEP | 随机对照试验 | 33 | 10 576 | 乌司他丁 vs. 生长抑素 vs. 加贝酯 vs. 蔡莫司他 | 间接比较 | PEP 发生率、高淀粉酶血症发生率 | 中 |
| 郭强等(2009 年) ^[12] | PEP | 随机对照试验 | 4 | 653 | 乌司他丁 vs. 加贝酯/乌司他丁 vs. 安慰剂 | 直接比较 | PEP 发生率、高淀粉酶血症发生率 | 中 |
| 李路等(2017 年) ^[13] | PEP | 随机对照试验 | 6 | 923 | 乌司他丁 vs. 加贝酯/乌司他丁 vs. 安慰剂 | 直接比较 | PEP 发生率、高淀粉酶血症发生率 | 中 |
| 潘慧等(2012 年) ^[14] | PEP | 随机对照试验 | 3 | 673 | 乌司他丁 vs. 安慰剂 | 直接比较 | PEP 发生率、高淀粉酶血症发生率 | 低 |
| 张骏等(2011 年) ^[15] | PEP | 随机对照试验 | 6 | 1 096 | 乌司他丁 vs. 加贝酯/乌司他丁 vs. 安慰剂 | 直接比较 | PEP 发生率、高淀粉酶血症发生率 | 低 |
| 黄文辉等(2017 年) ^[16] | PEP | 随机对照试验 | 6 | 687 | 乌司他丁 vs. 加贝酯 | 直接比较 | PEP 发生率、高淀粉酶血症发生率和 不良反应发生率 | 低 |

表 2 纳入的经济学研究的基本特征

Tab 2 Basic characteristics of economic studies

| 文献 | 所在国家 | 研究视角 | 患者人群 | 研究方法 | 药物治疗方案(干预措施 vs. 对照措施) |
|------------------------------|------|------|--------|---------|-------------------------------|
| 陈霞等(2015 年) ^[17] | 中国 | 医疗机构 | PEP 患者 | 成本-效益分析 | 乌司他丁 vs. 奥曲肽 vs. 常规治疗 |
| 王桂良等(2017 年) ^[18] | 中国 | 医疗机构 | PEP 患者 | 成本-效果分析 | 乌司他丁 vs. 奥曲肽 vs. 生长抑素 vs. 加贝酯 |

表 3 纳入的经济学研究的质量评价

Tab 3 Quality evaluation of economic studies

| 文献 | 质量评价条目 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ | ⑩ | ⑪ | ⑫ | ⑬ | ⑭ | ⑮ | ⑯ | ⑰ | ⑱ | ⑲ | ⑳ | ㉑ | ㉒ | ㉓ | ㉔ |
| 陈霞等(2015 年) ^[17] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 否 | 是 | 否 | 否 | 否 | 否 | 否 | 否 | 否 | 否 | 否 | 是 | 否 |
| 王桂良等(2017 年) ^[18] | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 否 | 是 | 否 |

司他丁预防 PEP 的发生进行了研究。①6 项 SR/Meta 分析^[9-10,12-15]对乌司他丁与安慰剂的 PEP 发生率进行了比较,除文献[14]的研究结果不同外,其他研究结果均一致,乌司他丁高剂量($\geq 150\ 000\ \text{U}$)时,乌司他丁降低 PEP 发生率的效果优于安慰剂,差异有统计学意义($P < 0.05$);乌司他丁低剂量($< 150\ 000\ \text{U}$)时,并不能起到明确降低 PEP 发生率的作用,与安慰剂比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对文献[14]纳入的研究进行分析,发现文献[14]中 1 项 RCT 研究的乌司他丁剂量为 $100\ 000\ \text{U}$,且病例数较大($n > 100$);当文献[14]去除该项 RCT 进行敏感性分析后,与另 5 项研究^[9-10,12-13,15]结论一致。②5 项 SR/Meta 分析^[9,12-13,15-16]直接比较了乌司他丁与加贝酯降低 PEP 发生率的效果,结果均显示,乌司他丁与加贝酯在降低 PEP 发生率方面的差异无统计学意义($P > 0.05$)。③1 项网状 Meta 分析^[11]对乌司他丁、加贝酯、生长抑素及蔡莫司他进行了间接比较,结果显示,在降低 PEP 发生概率方面,生长抑素(静脉团注) $>$ 蔡莫司他 $>$ 乌司他丁 $>$ 生长抑素(大剂量静脉滴注) $>$ 加贝酯。(2)高淀粉酶血症发生率。8 项 SR/Meta 分析对乌司他丁降低高淀粉酶血症发生率进行了研究。①6 项 SR/Meta 分析^[9-10,12-15]对乌司他丁与安慰剂的高淀粉酶血症发生率进行了比较,除文献[14]的研究结果不同外,其他研究结果均一致,乌司他丁高剂量($\geq 150\ 000\ \text{U}$)时,乌司他丁降低高淀粉酶血症发生率的效果优于安慰剂,差异有统计学意义($P < 0.05$);乌司他丁低剂量($< 150\ 000\ \text{U}$)时,并不能起到明确降低高淀粉酶血症发生率的作用,与安慰剂比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。对文献[14]纳入的研究进行分析,发现文献

[14]中 1 项 RCT 研究的乌司他丁剂量为 $100\ 000\ \text{U}$,且病例数较大($n > 100$);当文献[14]去除该项 RCT 进行敏感性分析后,与另 5 项研究^[9-10,12-13,15]结论一致。②1 项网状 Meta 分析^[11]对乌司他丁、加贝酯、生长抑素及蔡莫司他进行了间接比较,结果显示,在降低高淀粉酶血症发生概率方面,生长抑素(大剂量静脉滴注) $>$ 生长抑素(静脉团注) $>$ 乌司他丁,加贝酯及蔡莫司他未体现出降低高淀粉酶血症发生率的作用。

2.3.2 安全性评价:1 项研究^[16]对乌司他丁的安全性进行了描述性分析,乌司他丁的安全性良好,不良反应主要表现为皮疹、唾液分泌增加、丙氨酸转氨酶轻微升高、胃肠道反应及注射部位血管痛。

2.3.3 经济性评价:1 项研究^[17]从医疗机构角度出发,对乌司他丁、奥曲肽(合资)及常规治疗的成本-效果进行了比较,结果显示,在总费用方面,乌司他丁组 $<$ 奥曲肽(合资)组 $<$ 常规治疗组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。1 项研究^[18]使用增量成本-效果比(ICER),从医疗机构角度出发对 4 种抑制胰酶活性药物在治疗 PEP 的成本-效果方面进行了比较,ICER 从低至高排序为生长抑素(国产)组 $<$ 加贝酯(国产)组 $<$ 奥曲肽(国产)组 $<$ 乌司他丁组,表明乌司他丁成本最高,但效果最好,进行敏感度分析支持结果的稳定性。

3 讨论

乌司他丁不仅可以阻断体内蛋白酶的水解,且具有抗炎特性^[19]。乌司他丁在炎症过程中被中性粒细胞弹性蛋白酶降解后,释放到尿液和血液中^[20]。

本研究共纳入 8 项 SR/Meta 分析^[9-16]。有效性指标包括

PEP 发生率、高淀粉酶血症发生率,各研究的结果基本一致,在乌司他丁对比安慰剂的研究中发现,仅当乌司他丁高剂量($\geq 150\ 000\ \text{U}$)时,才能表现出明显的预防 PEP 的作用,可有效降低 PEP 及高淀粉酶血症的发生率,当乌司他丁低剂量($< 150\ 000\ \text{U}$)时,并不能明确预防 PEP 的发生,与安慰剂的差异无统计学意义($P>0.05$);乌司他丁对比加贝酯的研究结果显示,两者在降低 PEP 发生率方面的效果基本一致,差异无统计学意义($P>0.05$)。在安全性方面,乌司他丁的安全性良好,不良反应多为偶发轻型,停药后均可自愈。2019 年美国药师协会公开的一项研究结果显示,对 9 家医院 11 252 例使用乌司他丁患者进行监测评估,药品不良反应发生率为 0.98%,去除不合理用药患者后,乌司他丁导致的药品不良发生率为 3.06%,其中 86.72%为轻度反应,主要临床表现为皮肤及胃肠道反应,除 1 例患者使用炉甘石外用,其余患者均在停药后自行好转。另 2 项大剂量乌司他丁(300 000 U~800 000 U)耐受试验结果表明,仅有 4 例受试者发生可能与乌司他丁有关的轻度纤维蛋白原降低及腹泻,停药后均可自愈^[21-22]。

共纳入 2 项经济学研究,其分析结果并不一致,与对应的阳性药物价格有直接关系。对应的阳性药物主要包括奥曲肽、生长抑素及加贝酯,生产厂家不同是造成价格差异的最大因素,进口及合资药品的价格均明显高于国产药品。乌司他丁的经济性明显优于进口及合资的阳性药物;与国产的阳性药物相比,乌司他丁效果更好,但成本更高。可见,乌司他丁的经济性有待进一步研究。

综上所述,基于当前证据,乌司他丁在预防 PEP 发生方面具有明显的效果,与其他阳性药物的疗效相当,乌司他丁在预防 PEP 的有效性方面与剂量有明确的正相关性。乌司他丁的安全性良好,不良反应多为偶发轻型,停药后均可自愈。就目前的价格而言,经济学方面受不同企业产品价格差异影响暂无法确定,经济性有待进一步研究。鉴于本研究纳入的文献质量和数量有限,希望今后有更多高质量研究进一步验证上述结果。

参考文献

- [1] YADAV D, LOWENFELS A B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144 (6): 1252-1261.
- [2] TOOULI J, BROOKE-SMITH M, BASSI C, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17 Suppl: S15-S39.
- [3] PARSI M A. NSAIDs for prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ready for prime time? [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(30): 3936-3937.
- [4] 李幼平,喻佳洁,孙鑫. 快速评估方法与流程的探索[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(5): 497-500.
- [5] 石秀园,赵锐,李璠,等. 构建我国药品临床综合评价工作机制的思考[J]. *中国药房*, 2020, 31(23): 2828-2833.
- [6] 唐惠林,门鹏,翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2016, 14(2): 1-4.
- [7] 葛龙,潘蓓,潘佳雪,等. 解读 AMSTAR-2——基于随机和

(或)非随机对照试验系统评价的质量评价工具[J]. *中国药物评价*, 2017, 34(5): 334-338.

- [8] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement[J]. *J Med Econ*, 2013, 16(6): 713-719.
- [9] CHEN S Y, SHI H, ZOU X P, et al. Role of ulinastatin in preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography paner-eatitis: the Emperor's New Clothes or Aladdin's Magic Lamp? [J]. *Pancreas*, 2010, 39(8): 1231-1237.
- [10] ZHANG Z F, YANG N, ZHAO G, et al. Preventive effect of ulinastatin and gabexate mesylate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(18): 2600-2606.
- [11] 陈健刚,张丹丹,吕旭峰,等. 生长抑素及蛋白酶抑制剂用于预防 ERCP 术后胰腺炎及高淀粉酶血症的贝叶斯网状 Meta 分析[J]. *中国药房*, 2018, 29(8): 1121-1130.
- [12] 郭强,胡伟明. 乌司他丁预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的系统评价[J]. *世界华人消化杂志*, 2009, 17(34): 3561-3567.
- [13] 李路,韦宏成,冯淑芬. 乌司他丁预防经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的 Meta 分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(1): 110-115.
- [14] 潘慧,张宇龙,黄晓俊,等. 蛋白酶抑制剂预防内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎的 Meta 分析[J]. *中国内镜杂志*, 2012, 18(11): 1138-1146.
- [15] 张骏,李非. 乌司他丁预防 ERCP 术后胰腺炎的 Meta 分析[J]. *中国现代普通外科进展*, 2011, 14(8): 610-614.
- [16] 黄文辉,张云琛,詹志红,等. 乌司他丁与加贝酯分别用于急性胰腺炎和内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎疗效和安全性的荟萃分析[J]. *药学服务与研究*, 2017, 17(4): 270-274.
- [17] 陈霞,夏晨梅,颜海帆,等. 乌司他丁与奥曲肽预防治疗性内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎效果比较[J]. *中国乡村医药*, 2015, 22(17): 20-21.
- [18] 王桂良,邱萍,徐林芳,等. 4 种蛋白酶抑制剂预防胆总管结石患者 ERCP 术后高淀粉酶血症和胰腺炎的成本-效果分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(14): 1880-1884.
- [19] HUANG N, WANG F, WANG Y W, et al. Ulinastatin improves survival of septic mice by suppressing inflammatory response and lymphocyte apoptosis [J]. *J Surg Res*, 2013, 182(2): 296-302.
- [20] CHEN J, WANG J, SU C L, et al. Urinary trypsin inhibitor attenuates LPS-induced endothelial barrier dysfunction by upregulation of vascular endothelial-cadherin expression [J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(3): 213-224.
- [21] 刘阳,王茜,赵慧颖,等. 乌司他丁在中国健康成年受试者中的耐受性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(21): 2111-2113.
- [22] CHEN Q, HU C Y, LIU Y, et al. Safety and tolerability of high-dose ulinastatin after 2-hour intravenous infusion in adult healthy Chinese volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177425.

(收稿日期:2022-12-07 修回日期:2023-03-27)