

DOI:10.1186/s12872-021-02055-w.

- [14] Butcher SC, Pio SM, Kong WKF, et al. Left ventricular remodelling in bicuspid aortic valve disease[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022, 23(12): 1669-1679. DOI:10.1093/ehjci/jeab284.
- [15] Malyala R, Rapi L, Nash MM, et al. Pre-transplant left ventricular geometry and major adverse cardiovascular events after kidney transplantation[J]. *Ann Transplant*, 2019, 24: 100-107. DOI:10.12659/AOT.913649.
- [16] Okada M, Tanaka N, Oka T, et al. Clinical significance of left ventricular reverse remodeling after catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. *J Cardiol*, 2021, 77(5): 500-508. DOI:10.1016/j.jjcc.2020.11.007.
- [17] Chiesa ST, Charakida M. High-density lipoprotein function and dysfunction in health and disease[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(2): 207-219. DOI:10.1007/s10557-018-06846-w.
- [18] Besler C, Lüscher TF, Landmesser U. Molecular mechanisms of vascular effects of High-density lipoprotein: alterations in cardiovascular disease[J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(4): 251-268. DOI:10.1002/emmm.201200224.
- [19] Di Castelnuovo A, Veronesi G, Costanzo S, et al. NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) and the risk of stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(3): 610-617. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.023218.
- [20] Malachias MVB, Jhund PS, Claggett BL, et al. NT-proBNP by itself predicts death and cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(19): e017462. DOI:10.1161/JAHA.120.017462.
- [21] McCallum W, Tighiouart H, Kiernan MS, et al. Relation of kidney function decline and NT-proBNP with risk of mortality and readmission in acute decompensated heart failure[J]. *Am J Med*, 2020, 133(1): 115-122.e2. DOI:10.1016/j.amjmed.2019.05.047.
- [22] Weiss NS, Perez Trejo E, Kronmal R, et al. Incidence of atrial fibrillation in persons with very high serum levels of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Clin Epidemiol*, 2021, 13: 265-272. DOI:10.2147/CLEPS303560.
- [23] Sramko M, Wichterle D, Melenovsky V, et al. Independent effect of atrial fibrillation on natriuretic peptide release[J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(2): 142-149. DOI:10.1007/s00392-018-1332-1.
- [24] Xie YT, Dang Y, Zhang FF, et al. Combination of serum TIMP-3, CA125, and NT-proBNP in predicting ventricular remodeling in patients with heart failure following acute myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(5): 1184-1191. DOI:10.21037/cdt-20-399.

(收稿日期: 2024-10-07)

(本文编辑: 何小军)

西维来司他钠治疗脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的前瞻性、多中心队列研究

刘韶华¹ 祁雪颜¹ 丁显飞¹ 张晓娟¹ 王海旭¹ 段晓光¹ 兰超³ 朱志强³ 王勇⁴ 邢丽华⁵ 冯敏⁶ 苗旺⁷ 邓文静⁷ 张保全⁸ 周东民⁹ 祁绍艳¹⁰ 张长玉¹⁰ 孙同文¹

¹ 郑州大学第一附属医院急诊医学部 GICU, 郑州 450052; ² 郑州大学第一附属医院急诊医学部 EICU, 郑州 450052; ³ 郑州大学第一附属医院 AICU, 郑州 450052;

⁴ 郑州大学第一附属医院 RICU, 郑州 450052; ⁵ 郑州大学第一附属医院 SICU, 郑州 450052; ⁶ 郑州大学第一附属医院 NICU, 郑州 450052; ⁷ 新乡医学院第三附属医院 ICU, 新乡 453000; ⁸ 河南省肿瘤医院 ICU, 郑州 450003; ⁹ 郑州大学第二附属医院 ICU, 郑州 450014

通信作者: 孙同文, Email:suntongwen@163.com

【摘要】目的 观察西维来司他钠治疗脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的有效性。**方法** 采用前瞻性、多中心队列研究的方法, 自 2021 年 7 月 20 日至 2022 年 6 月 30 日, 在河南省内 14 家医院的 ICU 内, 筛选脓毒症相关 ARDS 患者。最终纳入 285 例患者, 按 2:1 的比例匹配, 其中试验组 (应用西维来司他钠) 190 例, 对照组 (未应用西维来司他钠) 95 例。主要观察终点为入组后第 7 天 (D7) 的氧合指数, 次要观察终点为机械通气时间、入组时 (D0) 到 D7 的 SOFA 评分和感染指标改变、ICU 住院时间及 28 d 病死率。

结果 两组人口学特征及临床相关指标差异无统计学意义,与对照组相比,试验组 D7 的氧合指数显著增高、SOFA 评分显著降低(均 $P < 0.05$)、平均机械通气时间显著缩短(234.3 h vs. 275.9 h, $P = 0.015$)。但两组患者的 ICU 住院天数和 28 d 病死率差异无统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 在脓毒症相关 ARDS 患者中,应用西维来司他钠有助于改善氧合指数和 SOFA 评分,缩短机械通气时间。

【关键词】 西维来司他钠;脓毒症;急性呼吸窘迫综合征;中性粒细胞弹性蛋白酶

基金项目: 河南省医学科技攻关计划省部共建重大项目(SBGJ2020101015),郑州大学第一附属医院科研创新(卓越)团队(ZYCXTD2023006)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2025.06.019

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种危及生命的非心源性肺水肿^[1-2],脓毒症是 ARDS 常见的致病因素及死亡原因^[3]。研究表明中性粒细胞产生并释放的中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)是脓毒症相关 ARDS 发病中的关键因素^[3-6]。西维来司他钠是一种具有高度选择性的 NE 抑制剂^[7-8],能直接抑制 NE 活化,阻止肺组织降解,还可抑制多种炎症介质释放,阻断炎症风暴^[9]。该药于 2020 年新冠肺炎流行期间在我国紧急获批上市,但其在临床上应用的时间短,经验有限。本研究旨在评估西维来司他钠在脓毒症相关 ARDS 患者中应用的有效性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性、多中心队列研究,从 2021 年 7 月 20 日到 2022 年 6 月 30 日,在河南省内 14 家医院重症监护室(ICU)住院的患者中,筛选脓毒症相关 ARDS 患者。纳入标准:(1)年龄不低于 18 岁;(2)在符合 sepsis3.0 标准^[10]的基础上,符合 ARDS 柏林定义^[11],早期诊断为脓毒症相关 ARDS 并接受机械通气治疗的患者;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)存在慢性呼吸衰竭;(2)妊娠期、哺乳期或可能处于妊娠中的女性;(3)脑疝、深昏迷的患者;损害自主通气的任何神经肌肉疾病;肿瘤晚期的患者;(4)对试验药物过敏;(5)资料严重缺失的患者。本研究获得了患者的知情同意,中国临床试验注册中心注册号:ChiCTR2100049028,郑州大学第一附属医院科研项目伦理审查委员会伦理审查编号:2021-KY-0265-002。

1.2 分组与治疗

基础治疗按照《拯救脓毒症运动:脓毒症和感染性休克管理国际指南》^[12]进行。所有患者均进行机械通气,按照肺保护性、小潮气量通气策略^[13]对呼吸机进行管理。对照组采用基础治疗。试验组在基础治疗上,加用西维来司他钠,按照药物使用说明书给予 0.2 mg/(kg·h)的速度持续静脉给药,连续用药 7~14 d。

1.3 数据收集

收集两组患者在入组时(D0)的性别、年龄、个人史、

基础疾病等一般临床资料。此外,记录患者在 D0 和入组 D1、D2、D3、D5、D7 天的氧合指数、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、SOFA 评分(the Sequential Organ Failure Assessment Score, SOFA),记录机械通气时间和 ICU 住院时间,并随访 28 d 生存状态。

1.4 观察终点

(1)主要观察终点:D7 的氧合指数;(2)次要观察终点:机械通气时间,观察期间 SOFA 评分、WBC、CRP、PCT 水平,ICU 住院时间和 28 d 病死率。

1.5 样本量计算及入组

假设 D7 时试验组氧合指数较对照组升高 30 mmHg,试验组与对照组按照 2:1 的比例入组。设置检验水准 $\alpha = 0.05$,把握度 $1 - \beta = 0.90$,使用 SPSS 25.0 软件计算出样本量为试验组/对照组:160/80 例。该试验采取竞争入组,各中心可在筛选合格受试者后自由入组试验组或对照组。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。正态分布资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间采用独立样本 t 检验、不同时间点使用重复测量方差分析进行比较;非正态分布以中位数(下四分位数,上四分位数) $[M(Q_L, Q_U)]$ 表示,对应采用 Wilcoxon Mann-Whitney 检验和广义估计方程进行分析。分类资料采用例(%)描述,组间采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 生存曲线及 Log-rank 检验描述 28 d 生存结局。以 $P < 0.05$ 为具差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料

入组流程见图 1,最终入组 285 例,按照 2:1 的比例匹配,试验组 190 例,对照组 95 例。所有患者年龄(56.4 ± 13.1)岁。西维来司他钠使用时间为(8.8 ± 2.5)d。D0 时两组患者基线资料差异无统计学意义(见表 1)。

2.2 主要观察终点比较

图 2 所示:两组从 D1 到 D7 的氧合指数与 D0 相比均显著升高[试验组各时间点比较: $F = 110.032, P < 0.001$;

表 1 两组研究对象的一般临床资料比较

| 基线特征 | 试验组 (n=190) | 对照组 (n=95) | <i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|---|---------------------|----------------------|-------------------------------------|------------|
| 性别 (男/女) | 134/56 | 65/30 | 0.133 | 0.715 |
| 年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$) | 56.0 ± 13.6 | 57.3 ± 12.0 | 0.834 | 0.405 |
| 实验室指标 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_L, Q_U)$] | | | | |
| WBC ($\times 10^9/L$) | 11.9 (8.8, 16.9) | 12.9 (8.2, 18.7) | -0.335 | 0.737 |
| CRP (mg/L) | 105.3 (54.9, 160.7) | 105.9 (53.9, 169.4) | -0.492 | 0.622 |
| PCT ($\mu g/L$) | 2.9 (0.5, 11.2) | 3.0 (1.1, 21.8) | -1.493 | 0.135 |
| PLT ($\times 10^9/L$) | 155.5 (89.0, 215.0) | 167.0 (104.0, 231.0) | -1.310 | 0.190 |
| TBil ($\mu mol/L$) | 15.4 (10.4, 26.7) | 17.9 (11.2, 27.8) | -1.338 | 0.181 |
| SCr ($\mu mol/L$) | 71.5 (51.8, 124.0) | 87.5 (59.0, 145.0) | -1.874 | 0.061 |
| AST (U/L) | 44.0 (25.5, 91.3) | 45.0 (24.0, 108.0) | -0.165 | 0.869 |
| ALT (U/L) | 33.0 (17.8, 82.5) | 37.0 (19.0, 78.0) | -0.300 | 0.764 |
| ALB (g/L) | 31.2 ± 6.2 | 31.3 ± 6.7 | 0.106 | 0.915 |
| 氧合指数 (mm Hg) | 153.2 ± 62.0 | 157.0 ± 62.1 | 0.492 | 0.623 |
| SOFA 评分 (分) | 7.7 ± 3.0 | 8.0 ± 3.4 | 0.865 | 0.388 |
| APACHE II 评分 (分) | 15.0 ± 4.4 | 16.1 ± 6.0 | 1.581 | 0.116 |
| 个人史 (n, %) | | | | |
| 饮酒史 | 47 (24.7) | 17 (17.9) | 1.703 | 0.192 |
| 吸烟史 | 65 (34.2) | 35 (36.8) | 0.193 | 0.661 |
| 基础疾病 (n, %) | | | | |
| 高血压 | 81 (42.6) | 49 (51.6) | 2.044 | 0.153 |
| 糖尿病 | 44 (23.2) | 26 (27.4) | 0.606 | 0.436 |
| 冠心病 | 35 (18.4) | 16 (16.9) | 0.107 | 0.743 |
| 脑血管病 | 28 (14.7) | 15 (15.8) | 0.055 | 0.815 |
| 休克 (n, %) | 77 (40.5) | 36 (37.9) | 0.183 | 0.669 |
| 肺部感染 (n, %) | 137 (72.1) | 71 (74.7) | 0.222 | 0.637 |

注: WBC 为白细胞计数; CRP 为 C-反应蛋白; PCT 为降钙素原; PLT 为血小板计数; TBil 为总胆红素; SCr 为血肌酐; AST 为天冬氨酸转氨酶; ALT 为丙氨酸转氨酶; ALB 为白蛋白; SOFA 评分为序贯器官衰竭评分; APACHE II 评分为急性生理学及慢性健康状况评分 II; ARDS 为急性呼吸窘迫综合征

对照组各时间点比较: $F=33.521, P < 0.001$ 。在 D5 和 D7 时, 试验组的氧合指数较对照组显著升高 (D5: $t=2.384, P=0.018$; D7: $t=-3.849, P < 0.001$)。

2.3 次要观察终点比较

(1) 图 3 所示: 试验组 SOFA 评分在 D1 和 D7 时较对照组显著降低 (D1: $t=2.311, P=0.022$; D7: $t=2.543, P=0.012$)。同时, 试验组 SOFA 评分较对照组更早改善, 其在 D1 时较 D0 的差异达到统计学意义 ($t=4.348, P < 0.001$), 而对照组在 D3 时较 D0 的差异有统计学意义 ($t=2.563, P=0.012$)。

(2) 图 4-6 所示: 7 d 内两组 WBC 水平差异无统计学意义 (Wald $\chi^2_{\text{组别}}=2.166, P_{\text{组别}}=0.141$), 试验组 CRP 在 D5 和 D7 时较对照组显著降低 (D5: $Z=-2.250, P=0.024$; D7: $Z=-2.383, P=0.017$), 试验组 PCT 从 D1 到 D5 均较对照组显著降低 (D1: $Z=-2.744, P=0.006$; D2: $Z=-2.973, P=0.003$; D3: $Z=-2.603, P=0.009$; D5: $Z=-2.128, P=0.033$)。同时, 试验组 WBC、CRP 和 PCT 均较对照组更早降低。

(3) 表 2 及图 7 所示: 试验组机械通气时间显著低于对照组, 两组患者 ICU 住院时间及 28 d 病死率差异无统计学意义。

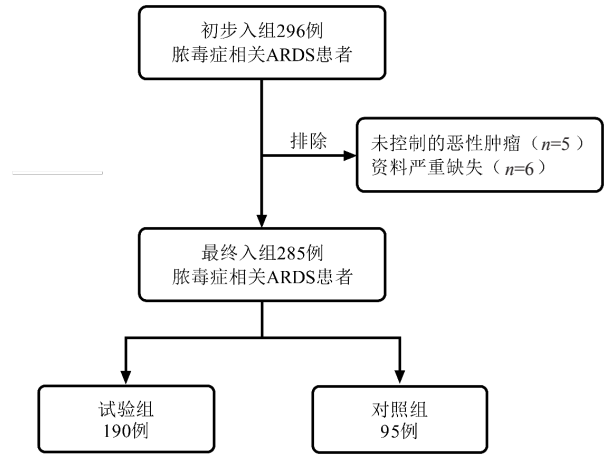
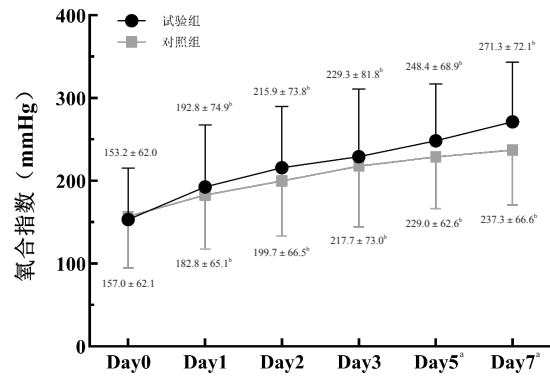
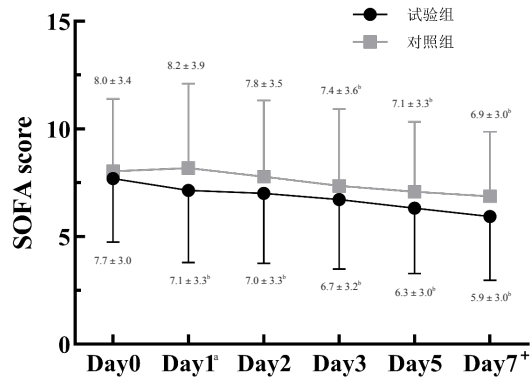


图 1 入组流程图



注: 球形检验 $W=0.527, P < 0.001$; 两组间比较, ^a $P < 0.05$; 与本组 D0 比较, ^b $P < 0.05$

图 2 两组患者治疗 7 d 内氧合指数变化

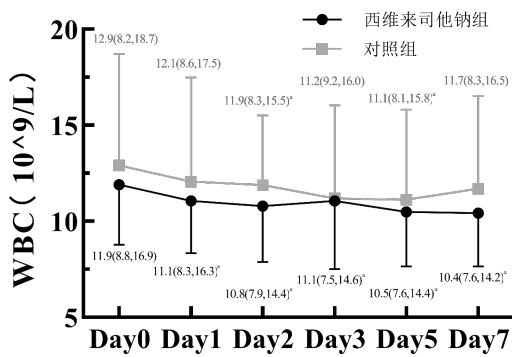


注: 球形检验 $W=0.328, P < 0.001$; 两组间比较, ^a $P < 0.05$; 与本组 D0 比较, ^b $P < 0.05$

图 3 两组患者治疗 7 d 内 SOFA 评分变化

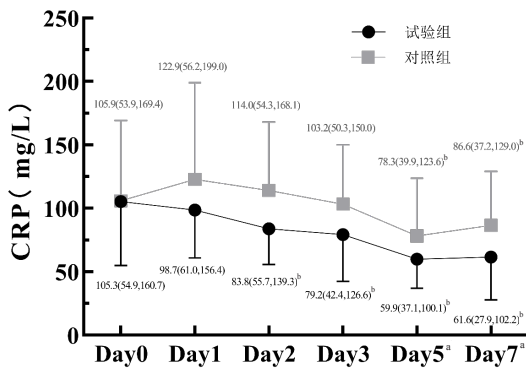
表 2 两组患者的机械通气时间、ICU 住院时间比较

| 分组 | 机械通气时间 (h, $\bar{x} \pm s$) | ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$] |
|-----------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 试验组 (n=190) | 234.3 ± 133.9 | 13.0 (9.0, 20.0) |
| 对照组 (n=95) | 275.9 ± 136.6 | 14.0 (10.0, 19.0) |
| <i>t</i> / <i>Z</i> 值 | 2.455 | -0.001 |
| <i>P</i> 值 | 0.015 | 0.999 |



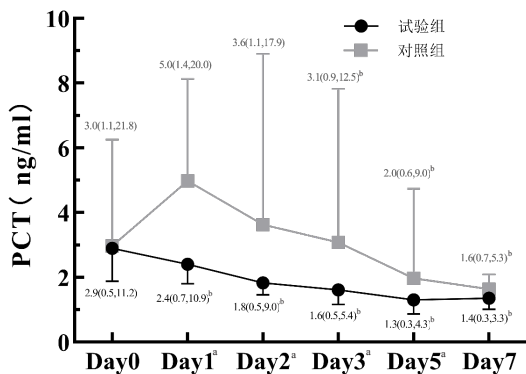
注：与本组 D0 比较，^a*P* < 0.05。

图 4 两组患者治疗 7 d 内 WBC 变化



注：两组间比较，^a*P* < 0.05；与本组 D0 比较，^b*P* < 0.05

图 5 两组患者治疗 7 d 内 CRP 变化



注：两组间比较，^a*P* < 0.05；与本组 D0 比较，^b*P* < 0.05

图 6 两组患者治疗 7 d 内 PCT 变化

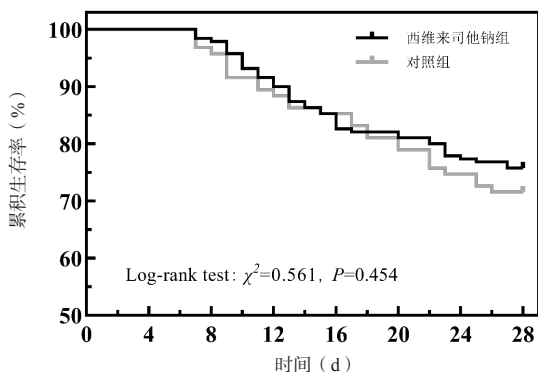


图 7 两组 28 d Kaplan-Meier 生存曲线

3 讨论

本研究发现，西维来司他钠可改善脓毒症相关 ARDS 患者的氧合指数，缩短机械通气时间，降低 SOFA 评分和感染指标水平，但未能降低 ICU 住院时间及 28 d 病死率。

西维来司他钠主要应用于 ALI/ARDS 的治疗^[14]，在两项大型针对伴有 SIRS 的 ALI/ARDS 患者的临床研究中，西维来司他钠治疗显示了不同的临床结果。日本 III 期研究显示，西维来司他钠组患者脱离机械通气中位时间较对照组缩短 8 d，ICU 中位住院时间较对照组缩短 2.5 d (均 *P* < 0.05)，提示患者肺功能的改善可能受到西维来司他钠的影响^[15]；而 STRIVE 研究则显示西维来司他钠组和对照组脱离机械通气中位时间分别为 6.9 d 和 7.6 d (*P* ≥ 0.460)^[16]。进一步分析发现，脓症患者占比可能导致了两项研究结果的差异，前者纳入人群患有脓毒症的比例明显高于后者 (*P* = 0.009)^[17]。另有 Miyoshi 等^[18]研究表明，在脓毒症相关 ALI 患者中，西维来司他钠的应用显著延长了患者的生存时间，但在无脓毒症的 ALI 患者中未观察到此疗效。本研究发现西维来司他钠的应用改善了脓毒症相关 ARDS 患者的氧合状态，降低了 SOFA 评分，缩短了机械通气时间，因此，脓毒症相关 ARDS 患者可能在西维来司他钠的治疗中获益更大。日本一项针对 SIRS 相关 ALI 患者的研究发现，西维来司他钠组的 180 d 生存率较对照组明显升高 (调整混杂因素后)^[19]，目前为止规模最大的回顾性研究发现其在 90 d 生存率方面具有优势^[20]。然而，本研究未观察到西维来司他钠在降低 28 d 病死率方面的优势。笔者认为，入住 ICU 的脓毒症相关 ARDS 患者，大部分已经接受了较长时间的治疗，西维来司他钠的给药时机或许已经错过了中性粒细胞主导的早期炎症反应阶段。考虑到脓症患者致病菌不同、感染部位不同，且病情复杂、多脏器受累，具有较大的异质性，单一一种药物实现生存率的显著提升是极具挑战性的。然而，研究表明，氧合指数的改善和机械通气时间的缩短，在整体上降低了患者的医疗支出，具有较高的花费收益比。

本研究为队列研究，混杂因素较多，本团队已着手设计更大范围的试验性研究，进一步明确选择性 NE 抑制剂在脓毒症相关 ARDS 治疗中的价值。其次，本研究为非随机、多中心临床试验，研究方案及治疗方案的统一培训并不能完全消除各医疗机构之间的差异对研究结果的影响。因此，鉴于研究方案的限制，对结果的解释需谨慎。

利益冲突 所有作者均声明无利益冲突

作者贡献声明 孙同文：试验设计、研究指导、论文审阅；刘韶华、祁雪颜：数据收集和统计分析、文章撰写；丁显飞、

张晓娟、王海旭、段晓光、兰超、朱志强、王勇、邢丽华、冯敏、苗旺、邓文静、张保全、周东民、祁绍艳、张长玉：入组患者、数据收集与处理

致谢 感谢参研单位河南省胸科医院，河南中医药大学第一附属医院，郑州市中心医院，郑州人民医院，河南科技大学第一附属医院，平煤神马医疗集团总医院，安阳市人民医院，焦煤中央医院，濮阳市人民医院，驻马店中心医院全体医护人员的奉献

参 考 文 献

- [1] 中国研究型医院学会危重医学专委会, 宁波诺丁汉大学 GRADE 中心, 中国成人急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 诊断与非机械通气治疗指南 (2023) [J]. 中华急诊医学杂志, 2023. 32 (10): 1304-1318. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.10.004
- [2] 杜欣欣, 潘鹏飞, 于湘友, 急性呼吸窘迫综合征的定义: 昨天, 今天, 明天 [J]. 中华急诊医学杂志, 2023. 32(8): 1023-1027. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.08.003.
- [3] Kumar V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1722. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01722.
- [4] 王雪, 李晶菁, 黄中伟, 中性粒细胞外陷阱在脓毒症发生机制中的研究进展 [J]. 中华急诊医学杂志, 2023. 32(6): 837-840. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.06.025
- [5] Englert JA, Bobba C, Baron RM. Integrating molecular pathogenesis and clinical translation in sepsis-induced acute respiratory distress syndrome[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(2): e124061. DOI: 10.1172/jci.insight.124061.
- [6] Sun YL, Ding XF, Cui YQ, et al. Positive effects of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) on gut microbiome and metabolite profiles of septic rats[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 818391. DOI: 10.3389/fcimb.2022.818391.
- [7] 谷玉雷, 肖莉丽, 裴辉, 等. 西维来司他钠在重症监护室急性肺损伤患者中应用的有效性和安全性研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2022. 31(8): 1061-1065. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.08.008.
- [8] 祁雪颜, 丁显飞, 原阳阳, 等. 西维来司他钠治疗脓毒症患者的有效性和安全性研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2023. 35(1): 51-55. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220531-00519.
- [9] Ding QL, Wang Y, Yang CB, et al. Clinical utility of the sivelestat for the treatment of ALI/ARDS: moving on in the controversy?[J]. *Intensive Care Res*, 2023, 3(1): 12-17. DOI: 10.1007/s44231-022-00012-5.
- [10] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [11] Ranieri VM., Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. *JAMA*, 2012. 307(23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
- [12] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- [13] Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1301-1308. DOI: 10.1056/nejm200005043421801.
- [14] 中国研究型医院学会危重医学专业委员会, 中国医药教育协会重症医学专业委员会. 西维来司他钠临床应用专家共识 [J]. 中国研究型医院, 2022, 9(01): 9-13. DOI: 10.19450/j.cnki.jcrh.2022.01.003.
- [15] Tamakuma S, Ogawa M, Aikawa N, et al. Relationship between neutrophil elastase and acute lung injury in humans[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2004, 17(5): 271-279. DOI: 10.1016/j.pupt.2004.05.003.
- [16] Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: Results of the STRIVE study[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(8): 1695-1702. DOI: 10.1097/01.ccm.0000133332.48386.85.
- [17] Hayakawa M, Katabami K, Wada T, et al. Sivelestat (selective neutrophil elastase inhibitor) improves the mortality rate of sepsis associated with both acute respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation patients[J]. *Shock*, 2010, 33(1): 14-18. DOI: 10.1097/shk.0b013e3181aa95c4.
- [18] Miyoshi S, Ito R, Katayama H, et al. Combination therapy with sivelestat and recombinant human soluble thrombomodulin for ARDS and DIC patients[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 1211-1219. DOI: 10.2147/DDDT.S68030.
- [19] Aikawa N, Ishizaka A, Hirasawa H, et al. Reevaluation of the efficacy and safety of the neutrophil elastase inhibitor, Sivelestat, for the treatment of acute lung injury associated with systemic inflammatory response syndrome; a phase IV study[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, 24(5): 549-554. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.03.001.
- [20] Kido T, Muramatsu K, Yatera K, et al. Efficacy of early sivelestat administration on acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. *Respirology*, 2017, 22(4): 708-713. DOI: 10.1111/resp.12969.

(收稿日期: 2024-10-07)
(本文编辑: 何小军)