·呼吸急危重症·

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

谷玉雷[1] 肖莉丽[2] 裴辉[1] 徐东[1] 姜毓敏[1] 谢佳丰[1] 张晓凡[1] 毛宇径[1] 朱志强[1]
[1]郑州大学第一附属医院急诊重症监护室 (EICU)，郑州 450000；[2]郑州大学第一附属医院心内科重症监护室（CCU），郑州 450000
通信作者：谷玉雷，Email:guyulei@live.com; 朱志强，Email:13623810089@126.com

【摘要】**目的** 探讨中性粒细胞弹性蛋白酶（NE）抑制剂西维来司他钠在重症监护室（ICU）急性肺损伤（ALI）患者中应用的有效性和安全性。**方法** 回顾性分析 2020 年 6 月至 2021 年 6 月郑州大学第一附属医院 ICU 171 例 ALI 患者，其中西维来司他钠组 77 例，常规治疗组 94 例。收集患者的临床资料，包括急性生理和慢性健康评分 Ⅱ（APACHE Ⅱ）、Murray 肺损伤评分、氧合指数（PaO_2/FiO_2）、炎症因子（IL-6、IL-10、TNF-α），并统计无呼吸机天数（VFD）、ICU 住院天数及 28 d 病死率等，来评估西维来司他钠对 ICU 中 ALI 治疗的有效性。同时，记录西维来司他钠使用后 30 d 内患者不良反应及化验指标来评估其应用的安全性。**结果** 与常规治疗相比，西维来司他钠治疗 7 d 后氧合指数、Murray 肺损伤评分、IL-6、IL-10、TNF-α 均明显改善，差异有统计学意义。与常规治疗组相比，西维来司他钠组 VFD 更长（$P = 0.0119$），ICU 住院天数更少（$P = 0.0269$），差异具有统计学意义。西维来司他钠组病死率为 14.29%，常规治疗组病死率为 22.34%，两组间病死率差异无统计学意义。西维来司他钠使用后 30 d 内未增加患者不良反应，安全性良好。**结论** 重症监护室急性肺损伤患者使用西维来司他钠治疗安全性良好，较常规治疗更有效。

【关键词】 急性肺损伤；炎症因子；中性粒细胞弹性蛋白酶；西维来司他钠；氧合指数；肺损伤评分

基金项目：河南省科技攻关项目（222102310505）；河南省高等学校重点项目（225320052）；河南省医学科技攻关项目（SBGJ202103066）

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.08.008

Efficacy and safety of sivelestat in patients with acute lung injury in the intensive care unit

Gu Yulei[1], Xiao Lili[2], Pei Hui[1], Xu Dong[1], Jiang Yumin[1], Xie Jiafeng[1], Zhang Xiaofan[1], Mao Yujing[1], Zhu Zhiqiang[1]
[1]EICU, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; [2]CCU, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China
Corresponding authors:Gu Yulei, Email:guyulei@live.com; Zhu Zhiqiang, Email:13623810089@126.com

【**Abstract**】**Objective** To explore the efficacy and safety of sivelestat, a neutrophil elastase (NE) inhibitor, in the treatment of acute lung injury (ALI) in the intensive care unit (ICU). **Methods** A retrospective analysis was performed on 171 patients with ALI in the ICU of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from June 2020 to June 2021, including 77 patients in the sivelestat group and 94 patients in the conventional treatment group. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) Ⅱ score, Murray lung injury score, oxygenation index (PaO_2/FiO_2 ratio), inflammatory cytokines (IL-6, IL-10, TNF-α), ventilator-free days (VFD), the length of ICU stay, and the 28-day mortality were collected to assess the efficacy of sivelestat. At the same time, adverse reactions and laboratory test results within 30 days after the use of sivelestat were recorded to assess the safety. **Results** Compared with conventional treatment, oxygenation index, Murray lung injury scores, IL-6, IL-10, and TNF-α were significantly improved after 7 days of sivelestat treatment. Compared with the conventional treatment group, the VFD was significantly longer (P = 0.0119) and the length of ICU stay was significantly shorter (P = 0.0269) in the sivelestat group. The mortality was 14.29% in the sivelestat group and 22.34% in the conventional treatment group and, with no statistically significant. In the meantime, sivelestat did not increase adverse reactions within 30 days after treatment. **Conclusions** Sivelestat treatment is safe and more effective than conventional treatment for ALI patients in the ICU.

【**Keywords**】 Acute lung injury; Inflammatory cytokines; Neutrophil elastase; Sivelestat; Oxygenation index; Lung injury score

Fund Program: Key Science and Technology Project of Henan Province (222102310505); Key Program of Higher Education of Henan Province (No.225320052); Medical Science and Technology Project of Henan Province (SBGJ202103066)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.08.008

急性肺损伤（ALI）是一种以肺部炎症和肺血管通透性增加为特征，急性发作伴有双肺弥漫性渗出，导致呼吸窘迫和低氧血症的复杂疾病 [1]。ALI 是一种渐进性、破坏性的呼吸系统疾病。在 ICU 患者中，ALI 的发病率和病死率都很高 [2]。ALI 可以继发于肺炎、脓毒症、创伤、胰腺炎及大量输血等多种损害引起的过度炎症反应 [3-4]。

西维来司他钠，是一种选择性、可逆性和竞争性中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂 [5-6]，它不影响体内其他蛋白酶的功能 [7]。2002 年，日本批准西维来司他钠用于治疗全身炎症反应综合征（SIRS）相关的 ALI。2020 年 2 月，西维来司他钠在中国被批准用于新型冠状病毒肺炎（Corona Virus Disease 2019，COVID-19）引起的 ALI 治疗，并被逐渐用于治疗各种原因引起的 ALI/ARDS。但是，国内关于西维来司他钠的研究以及使用西维来司他钠治疗 ICU 中 ALI 的临床经验还非常少。本文拟评价西维来司他钠治疗 ICU 中 ALI 的临床有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用回顾性研究的方法，选择 2020 年 6 月至 2021 年 6 月在郑州大学第一附属医院 ICU 内被诊断为 ALI/ARDS 并接受呼吸机治疗 48 h 以上的患者。采用 2012 年“柏林标准”对 ALI/ARDS 作出诊断：①起病时间：已知临床病因后 1 周内新发 / 原有呼吸症状加重；②胸部影像：胸片或 CT 扫描可见双侧肺部阴影，且不能完全用胸腔积液、肺 / 肺叶萎陷、肺结节解释；③肺水肿：不能通过心衰或液体负荷增多来解释的呼吸衰竭，如果没有危险因素，则需要客观评估（如心脏超声检查）排除静水压升高的肺水肿；④缺氧程度：轻度：200 mmHg<PaO_2/FiO_2 ≤ 300 mmHg，PEEP 或 CPAP ≥ 5 cmH_2O；中度：100 mmHg<PaO_2/FiO_2 ≤ 200 mmHg，PEEP ≥ 5 cmH_2O；重度：PaO_2/FiO_2 ≤ 100 mmHg，PEEP ≥ 5 cmH_2O[8]。

排除标准：该研究排除了年龄 18 岁以下的患者，孕妇或哺乳期妇女，恶性肿瘤患者，可引起通气受损的神经肌肉疾病和存在严重慢性呼吸道疾病的患者，研究资料不齐全、缺失的患者。

患者分为两组：西维来司他钠组（n=77）与常规治疗组（n = 94）。本研究已通过郑州大学第一附属医院伦理委员会审查（伦理批号：2021-KY-189）。因本研究为回顾性研究,知情同意得以豁免。

1.2 治疗方法

所有患者均接受呼吸机治疗 48 h 以上，自 ALI诊断开始给予常规治疗,或加用西维来司他 [0.2 mg/(kg · h）] 持续泵入 7~14 d，直至转出 ICU（少于 14 d）。

1.3 观察指标

（1）患者基本数据从电子病历系统中收集，记录性别、年龄、基础疾病、ALI 的病因、使用西维来司他钠时间、影像学检查、APACHE Ⅱ评分、Murray 肺损伤评分。

（2）诊断 ALI 时（D0）患者的生命体征如心率、血压、呼吸频率、动脉血气分析、血常规、肝肾功等化验指标和炎症因子（IL-6、IL-10、TNF-α）。

（3）使用西维来司他钠或常规治疗 7 d 内的氧合指数，治疗 7 d 后炎症因子（IL-6、IL-10、TNF-α），无呼吸机天数（VFD），ICU 住院天数及 28 d 生存率来评价西维来司他钠的疗效。VFD 定义为从第 1 天至第 28 天患者在无呼吸机辅助的情况下自主呼吸的天数。

（4）使用西维来司他钠或常规治疗后 30 d 内患者的血常规、肝肾功、凝血功能等化验指标及有无皮疹、呼吸困难、注射部位静脉炎等不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，非正态分布数据用中位数（四分位间距）表示，行 u 检验；两组定量数据比较采用成组 t 检验或 t' 检验，计数资料以百分数表示，采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

基本数据从患者病例中收集，临床资料包括患者基本资料、APACHE Ⅱ评分等。ALI 诊断时(D0)，西维来司他钠组（n=77）与常规治疗组（n=94）临床资料差异无统计学意义，见表 1。ALI 诊断时两组患者组炎症因子 IL-6、IL-10、TNF-α 差异无统计学意义，见表 2。

根据两组患者 28 d 内存活与否，将两组分别分为存活和死亡亚组。分析存活和死亡亚组 ALI 诊断时的临床参数与预后之间的关系，亚组间 APACHE Ⅱ评分、RR 和 PaO_2/FiO_2 差异具有统计学意义，年龄、WBC 和 $PaCO_2$ 差异无统计学意义，见表 3。

2.2 西维来司他钠治疗 ALI 患者的疗效

治疗 7 d 后，两组患者 Murray 肺损伤评分

表 1 诊断 ALI 时（D0）两组患者的临床资料 ($\bar{x} \pm s$)

Tabel 1 Clinical data in both groups at the time of diagnosis (D0)($\bar{x} \pm s$)

临床资料	西维来司他钠组	常规治疗组	P 值
患者	77	94	
性别（男性 / 女性）	44/33	57/37	0.6437
年龄（岁）	51.05 ± 11.70	49.18 ± 10.79	0.2791
APACHE Ⅱ评分	19.40 ± 4.90	18.43 ± 4.50	0.1764
Murray 肺损伤评分	2.56 ± 0.55	2.35 ± 0.58	0.1092
WBC（$\times 10^9$/L）	16.49 ± 4.12	15.45 ± 3.60	0.0782
Plt（$\times 10^9$/L）	147.4 ± 21.41	158.6 ± 19.14	0.0710
ALT（U/L）	66.79 ± 13.88	69.68 ± 11.24	0.6585
AST（U/L）	68.91 ± 12.42	73.12 ± 15.72	0.5371
TBIL (μmol/L)	18.12 ± 8.69	16.62 ± 7.35	0.2238
Cr (μmol/L)	112.34 ± 19.98	117.87 ± 21.99	0.4819
PaO_2/FiO_2（mmHg）	197.6 ± 23.8	206.7 ± 19.74	0.1137
$PaCO_2$（mmHg）	39.40 ± 4.18	40.39 ± 5.41	0.1899
MAP（mmHg）	90.87 ± 12.09	92.81 ± 9.63	0.2449
HR (次 /min)	96.21 ± 13.75	97.03 ± 12.72	0.6850
RR（次 /min）	20.83 ± 3.56	19.90 ± 3.10	0.0705

表 2 ALI 诊断时（D0）两组患者的炎症因子 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Inflammatory cytokines in both groups at the time of diagnosis (D0)($\bar{x} \pm s$)

炎症因子	西维来司他钠组	常规治疗组	P 值
IL-6 (pg/mL)	219.4 ± 70.4	205.8 ± 47.7	0.2215
IL-10 (pg/mL)	198.6 ± 60.2	202.8 ± 48.0	0.6777
TNF-α (pg/mL)	203.5 ± 84.2	194.8 ± 74.7	0.5532

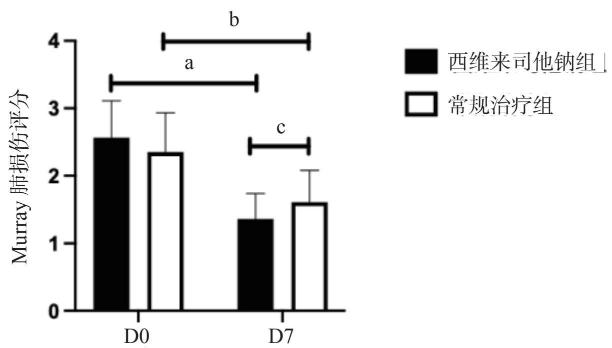
表 3 ALI 诊断时（D0）各项指标与预后的关系

Table 3 The relationship between various indicators and prognosis at the time of diagnosis(D0)

指标	西维来司他钠组		常规治疗组	
	存活 (n=66)	死亡（n=11）	存活 (n=73)	死亡 (n=21)
年龄	51.32 ± 11.85	49.45 ± 11.18	48.85 ± 10.35	50.33 ± 12.43
APACHE Ⅱ评分	18.97 ± 4.63	22.91 ± 6.11	20.43 ± 5.19	17.85 ± 4.14
		(P = 0.0149)		(P = 0.0198)
RR（次 /min）	20.47 ± 3.37	23.00 ± 4.05	19.52 ± 2.99	21.24 ± 3.18
		(P = 0.0279)		(P = 0.0245)
WBC（$\times 10^9$/L）	16.15 ± 4.03	18.27 ± 4.00	15.08 ± 3.55	16.71 ± 3.58
$PaCO_2$ (mmHg)	39.21 ± 4.03	40.55 ± 5.07	39.86 ± 5.35	42.24 ± 5.37
PaO_2/FiO_2（mmHg）	200.0 ± 13.64	173.0 ± 18.47	211.9 ± 21.73	188.7 ± 15.14
		(P = 0.0140)		(P = 0.0173)

均改善，差异具有统计学意义。西维来司他钠组 Murray 肺损伤评分改善更明显，与常规治疗组比较差异具有统计学意义，见图 1。治疗第 1、2、3 天，两组患者氧合指数比较差异无统计学意义。治疗第 4 天（P = 0.0348），第 5 天（P = 0.0342）、第 6 天（P = 0.0303）和第 7 天（P = 0.0450）西维来司他钠组与常规治疗组氧合指数均有改善，西维来司他钠组改善更明显，差异具有统计学意义，见图 2。

治疗 7 d 后，两组患者组炎症因子 IL-6、IL-10、TNF-α 均有改善，差异具有统计学意义。西维来司他钠组炎症因子 IL-6、IL-10、TNF-α 改善更明显，与常规治疗组比较差异具有统计学意义，见



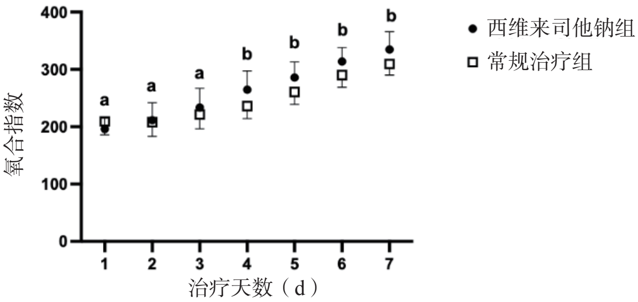
治疗 7 d 后的 Murray 肺损伤评分，西维来司他钠组与治疗前比较，[a] $P < 0.0001$；常规治疗组与治疗前比较，[b] $P < 0.0001$；西维来司他钠组与常规治疗组比较，[c] $P < 0.05$

图 1 ALI 治疗 7 d 后的 Murray 肺损伤评分

Fig 1 Murray lung injury score after 7 days of ALI treatments

图 3。基于 VFD 及 ICU 住院天数的临床疗效评估，与常规治疗组比较，西维来司他钠组 VFD 增加，P = 0.0119，差异具有统计学意义。与常规治疗组比较，西维来司他钠组 ICU 住院天数减少，P = 0.0269，差异具有统计学意义，见图 4。

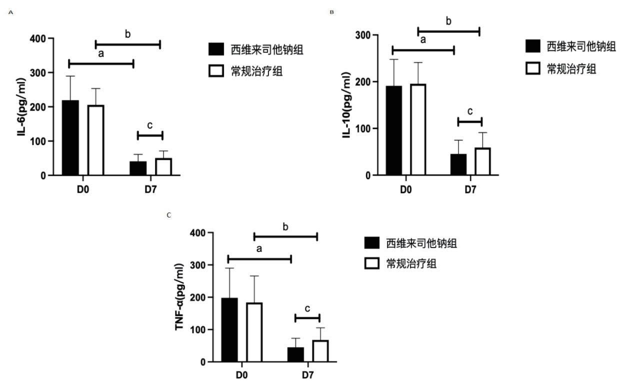
在 171 例患者中，32 人死亡，总体病死率为 18.71%。西维来司他钠组 77 人，死亡 11 人，病死率



西维来司他钠组与常规治疗组氧合指数比较，治疗第 1、2、3 天，$^aP>0.05$；治疗第 4、5、6、7 天，$^bP<0.05$

图 2　ALI 治疗 7 d 内的氧合指数（PaO_2/FiO_2）

Fig 2　Oxygenation index (PaO_2/FiO_2) within 7 days of ALI treatments



治疗 7 d 后，西维来司他钠组和常规治疗组炎症因子比较，A：IL-6 与治疗前比较，$^aP<0.05$，$^bP<0.05$；两组间 IL-6 比较，$^cP<0.05$；B：IL-10 与治疗前比较，$^aP<0.05$，$^bP<0.05$；两组间 IL-10 比较，$^cP<0.05$；C：TNF-α 与治疗前比较，$^aP<0.05$，$^bP<0.05$；两组间 TNF-α 比较，$^cP<0.05$

图 3　ALI 治疗 7 d 后炎症因子

Fig 3　Inflammatory cytokines after 7 days of ALI treatments

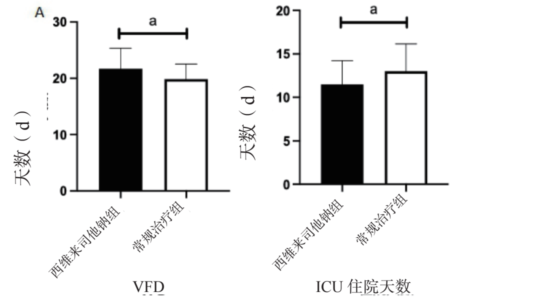
为 14.29%。常规治疗组 94 人，死亡 21 人，病死率为 22.34%。西维来司他钠组病死率呈下降趋势，但是两组间病死率差异无统计学意义（P=0.1791），见图 5。

2.3　西维来司他钠治疗 ALI 患者的安全性

2.3.1　用药量　因症状改善终止给药 48 例；因不良反应终止给药 0 例；因死亡终止给药 3 例；西维来司他钠平均用药时间为 (8.7 ± 3.8)d。

2.3.2　严重不良事件　171 例中有 32 例死亡，其中 28 d 内死亡 14 例，28 d 后死亡 18 例。1 例与西维来司他钠的关系判定为“关系不明”，其他病例均因基础疾病、并发症死亡，从开始给药到死亡的过程判断为与西维来司他钠无关。

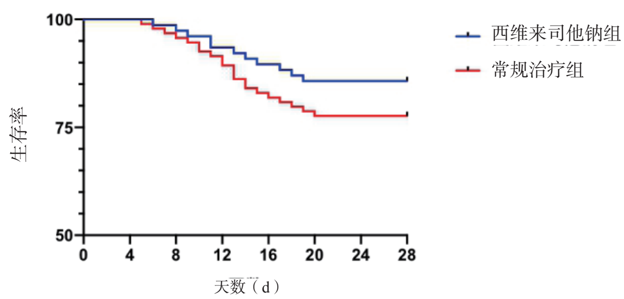
2.3.3　不良反应　不能否认与西维来司他钠相关的不良事件，即不良反应的发生率。不良反应发生率为 7.8%。不良反应共 6 例，主要为肝功能异常，包括 ALT 升高（5.19%）、AST 升高（3.89%）、TBIL 升高（1.30%），还有 WBC 减少（1.30%）。



西维来司他钠组与常规治疗组比较，A: VFD 更长，$^aP<0.05$; B: ICU 住院天数更少，$^aP<0.05$

图 4　ICU 收治期内无呼吸机天数（VFD）及 ICU 住院天数

Fig 4　Ventilator-free days (VFD) and ICU stay days during ICU admission



与常规治疗组比较，西维来司他钠组 ALI 患者病死率呈下降趋势，但两组间病死率差异无统计学意义

图 5　两组间 28 d 生存率比较

Fig 5　Comparison of 28-day survival rates between the two groups

3　讨论

ALI 是一种急性炎症，可导致肺内皮和上皮屏障破坏 [2]。ALI 的发病机制非常复杂，与肺部中性粒细胞浸润引起的炎症反应密切相关 [9]。ALI 的细胞特征包括肺泡 - 毛细血管膜完整性丧失、中性粒细胞过度跨上皮迁移以及促炎介质、细胞毒性因子的释放 [10]。当损害发生时，中性粒细胞在肺微血管中积聚并被激活，然后释放出多种细胞毒性介质，包括蛋白酶、活性氧、促炎因子和促凝分子等。中性粒细胞释放的弹性蛋白酶，可以降解上皮连接蛋白，具有促凋亡特性，并可能对上皮细胞有直接毒性 [11-15]，从而引起了 SIRS 患者的急性肺损伤 [16]。

上皮细胞和内皮细胞参与炎症的生物标志物可预测 ALI 的发病率和病死率 [2]。急性应激后，促炎细胞因子增加，可作为生理损伤程度和持续性细胞损伤的标志物。促炎细胞因子 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8 和 IL-18 是研究最多的，与急性肺损伤的发病率和病死率关系最密切 [17]。Parsons 等人研究表明，在对疾病严重程度和器官功能障碍进行调整后，血浆 IL-6 和 IL-8 水平升高与器官功能

衰竭和呼吸机使用天数升高相关，而且升高的 IL-6 和 IL-8 是病死率高的独立预测因素 [17]。

西维来司他钠可以有效的抑制中性粒细胞弹性蛋白酶活性，并阻止其迁移，从而减少炎症反应。中性粒细胞清除可以阻止 ALI 的发生 [18]。日本的两项临床研究也证实了西维来司他钠可以减少患者机械通气时间，缩短重症监护室住院时间，延长 ALI 患者生存时间 [4,19]。日本呼吸学会 ALI / ARDS 指南建议使用西维来司他钠治疗 ALI[20]。本研究表明，西维来司他钠可以改善重症监护室 ALI 患者肺损伤评分，缩短机械通气时间，减少 ICU 住院天数。Tamakuma 等 [19] 的研究也发现，西维来司他钠治疗合并 SIRS 的 ALI 患者可以更早的结束机械通气。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 谷玉雷：研究设计、数据整理、统计分析、论文撰写；肖莉丽：研究设计、论文修改；裴辉、徐东、姜毓敏：数据收集、统计分析；谢佳丰、张晓凡、毛宇径：论文修改；朱志强：论文审阅

参 考 文 献

[1] 张磊, 周成杰, 姚滔, 等. 肺部超声评估急性呼吸窘迫综合征临床应用价值 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(3): 392-397. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.03.017

[2] Cui YQ, Ding XF, Liang HY, et al. Efficacy and safety of low-dose corticosteroids for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Emerg Med, 2021, 12(3): 207-213. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.03.008.

[3] Mowery NT, Terzian WTH, Nelson AC. Acute lung injury[J]. Curr Probl Surg, 2020, 57(5): 100777. DOI:10.1016/j.cpsurg.2020.100777.

[4] 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.

[5] Kawabata K, Suzuki M, Sugitani M, et al. ONO-5046, a novel inhibitor of human neutrophil elastase[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1991, 177(2): 814-820. DOI:10.1016/0006-291X(91)91862-7.

[6] Sahebnasagh A, Saghafi F, Safdari M, et al. Neutrophil elastase inhibitor (sivelestat) may be a promising therapeutic option for management of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome or disseminated intravascular coagulation in COVID-19[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6): 1515-1519. DOI:10.1111/jcpt.13251.

[7] Pu S, Wang D, Liu D, et al. Effect of sivelestat sodium in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. BMC Pulm Med. 2017;17(1):148. DOI:10.1186/s12890-017-0498-z.

[8] ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533. DOI:10.1001/jama.2012.5669.

[9] Miyoshi S, Hamada H, Ito R, et al. Usefulness of a selective neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, in acute lung injury patients with sepsis[J]. Drug Des Devel The, 2013;7:305-316.,DOI:10.2147/DDDT.S42004

[10] Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 33(4): 319-327. DOI:10.1165/rcmb.f305.

[11] 张雪鹏, 张伟韬, 屠国伟, 等. 硫醚环化 B 螺旋肽对脓毒症小鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(7): 831-835. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.07.007.

[12] Ginzberg HH, Shannon PT, Suzuki T, et al. Leukocyte elastase induces epithelial apoptosis: role of mitochondial permeability changes and Akt[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2004, 287(1): G286-G298. DOI:10.1152/ajpgi.00350.2003.

[13] Martin TR, Hagimoto N, Nakamura M, et al. Apoptosis and epithelial injury in the lungs[J]. Proc Am Thorac Soc, 2005, 2(3): 214-220. DOI:10.1513/pats.200504-031AC.

[14] Chen HT, Xu JF, Huang XX, et al. Blood eosinophils and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a propensity score matching analysis[J]. World J Emerg Med, 2021, 12(2): 131-136. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.02.008.

[15] Matute-Bello G, Martin TR. Science review: apoptosis in acute lung injury[J]. Crit Care, 2003, 7(5): 355-358. DOI:10.1186/cc1861.

[16] Petty TL. Protease mechanisms in the pathogenesis of acute lung injury[J]. Ann N Y Acad Sci, 1991, 624: 267-277. DOI:10.1111/j.1749-6632.1991.tb17025.x.

[17] Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury[J]. Curr Infect Dis Rep, 2005, 7(5): 327-328. DOI:10.1007/s11908-005-0004-2.

[18] Zemans RL, Colgan SP, Downey GP. Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2009, 40(5): 519-535. DOI:10.1165/rcmb.2008-0348TR.

[19] 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.

[20] 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.

（收稿日期：2022-03-22)

（本文编辑：何小军）