

乌司他丁治疗急性胰腺炎有效性的meta分析

郑子恢¹, 高峰², 张伟伟³, 赵紫楠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; 3. 首都医科大学附属北京康复医院 康复药学中心, 北京 100144

【摘要】目的 系统评价注射用乌司他丁治疗急性胰腺炎的有效性。**方法** 计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库及万方数据知识服务平台等数据库中注射用乌司他丁联合常规治疗急性胰腺炎的RCTs, 检索时限为数据库建库至2023年5月。2名作者独立筛选文献、资料提取及偏倚风险评估, 使用RevMan 5.4进行荟萃分析, Stata 15.1进行发表偏倚检验。**结果** 共纳入18项文献, 涉及1798例急性胰腺炎患者。meta分析结果显示, 注射用乌司他丁联合常规治疗急性胰腺炎的痊愈率显著高于加贝酯联合常规治疗, 差异有统计学意义($RR=1.24$, $95\%CI: 1.08 \sim 1.42$, $P=0.003$), 在提高有效率及降低并发症发生率、尿淀粉酶恢复正常时间方面优于奥曲肽或加贝酯联合常规治疗, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 乌司他丁联合常规治疗急性胰腺炎疗效优于加贝酯联合常规治疗, 与奥曲肽联合常规治疗疗效相当。

【关键词】 乌司他丁; 急性胰腺炎; meta分析; 随机对照试验

【中图分类号】 R975

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)11-0052-08

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.11.011

Efficacy of ulinastatin in the treatment of acute pancreatitis: a meta-analysis

ZHENG Zi-hui¹, GAO Feng², ZHANG Wei-wei³, ZHAO Zi-nan¹, JIN Peng-fei^{1*}

1. Department 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. Department of Health Service, the Guard Bureau of the Joint Staff Department, Central Military Commission, People's Republic of China, Beijing 100017, China; 3. Department of Rehabilitation Pharmacy Center, Beijing Rehabilitation Hospital of Capital Medical University, Beijing 100144, China

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the efficacy of ulinastatin in the treatment of acute pancreatitis. **Methods** Databases such as PubMed, the Cochrane Library, Embase, Chinese Biomedical Literature Database, CNKI, and Wanfang Data were searched for RCTs assessing ulinastatin combined with conventional treatment for acute pancreatitis, up to May 2023. Two authors independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias. RevMan 5.4 was used for meta-analysis, and Stata 15.1 was used for the publication bias test. **Results** A total of 18 studies were included, involving 1798 patients with acute pancreatitis. The meta-analysis showed that the recovery rate of patients with acute pancreatitis treated with ulinastatin combined with conventional treatment was significantly higher than that of gabexate combined with conventional treatment, with statistical significance ($RR=1.24$, $95\%CI: 1.08$ to 1.42 , $P=0.003$). Ulinastatin was superior in improving the effective rate, reducing the incidence of complications, and restoring normal time of urine amylase compared to conventional treatment combined with octreotide or gabexate, but there was no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** Ulinastatin combined with conventional treatment for acute pancreatitis is more effective than gabexate combined with conventional treatment, and is comparable to octreotide combined with conventional treatment.

基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2009001)

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

【Key words】 ulinastatin; acute pancreatitis; meta-analysis; randomized controlled trial

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是一种胰腺急性炎症和组织学上腺泡细胞破坏为特征性疾病,是急诊科常见消化系统急症之一,常常由局部发展累及全身器官而成为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)。近年AP发病率明显增高,全世界年发病率为13/10万~45/10万^[1-2],中国20年间发病率由0.19%上升至0.71%,死亡率高达13%~35%^[3]。

AP患者在最初2周内死因通常是全身炎症反应综合征和器官衰竭,而2周后死因通常是脓毒血症及其并发症^[4-5]。一项系统评价纳入有关AP的研究,结果显示总死亡率约为5%,间质性胰腺炎患者死亡率为3%,坏死性胰腺炎患者死亡率为17%^[6]。依据相关指南与共识,在AP急性反应期进行综合治疗,预防脏器功能障碍,可降低死亡率^[7-9]。《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》^[8]指出,生长抑素及其类似物(奥曲肽)可以通过直接抑制胰腺外分泌而发挥作用,蛋白酶抑制剂(乌司他丁、加贝酯)能广泛抑制与AP进展有关蛋白酶的释放和活性,主张早期足量应用。

乌司他丁属于蛋白酶抑制剂,具有抑制胰蛋白酶等各种胰酶活性的作用,常用于胰腺炎的治疗。国内学者对乌司他丁治疗急性胰腺炎进行了大量研究^[10-16],但其研究结果存在明显差异性,为临床应用带来一定困惑。为进一步明确乌司他丁的疗效,本研究采用系统评价的方法,收集目前国内外发表的有关乌司他丁治疗急性胰腺炎的研究,对其的有效性进行客观评价,为临床合理应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料

收集乌司他丁治疗急性胰腺炎RCTs。纳入标准:①临床诊断为AP患者,均符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》^[8]相关诊断标准,不限国籍、种族和性别;②干预措施,观察组治疗方案为乌司他丁联合常规治疗(禁食、胃肠减压、补充血容量、纠正水电解质平衡失调及营养支持等),对照组为其他阳性药物联合常规治疗,用法用量不限;③结局指标包括有效率、痊愈率、死亡率、并发症发生率、血淀粉酶恢复正

常时间及尿淀粉酶恢复正常时间。排除标准:①14岁以下儿童;②妊娠期与哺乳期合并AP患者;③对乌司他丁过敏者;④无法提取有效数据或重复的文献;⑤动物实验;⑥非中英文文献。

1.2 方法

1.2.1 检索策略 计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库及万方数据知识服务平台等数据库,检索时限为自数据库建库至2023年5月。英文检索主题词为ulinastatin、acute pancreatitis,中文检索主题词为乌司他丁、急性胰腺炎。

1.2.2 文献筛选与资料提取 文献筛选与数据提取工作由2名作者独立完成,遇到不同意见时与第3名研究人员进一步讨论后以达成共识。提取的信息包括纳入文献的基本信息、研究对象的特征、干预措施及结局指标等相关内容。

1.2.3 质量评价 采用Cochrane系统评价员手册5.2推荐RCTs的偏倚风险评估工具^[17],评价纳入文献的偏倚风险。由2名作者独立对文献进行质量评价,遇到不同意见时讨论解决或由第3名研究人员裁定解决。文献评估内容主要包括以下7项^[18]:①随机序列产生;②分配隐藏;③对参与者和实施者的盲法;④对结局评价实施盲法;⑤不完整结局的报告;⑥选择性报告;⑦其他偏倚来源。

1.2.4 统计分析 运用RevMan 5.4软件对数据进行分析处理。计量资料和计数资料分别采用均数差(mean difference, MD)和相对危险度(risk ratio, RR)为效应指标,各效应量均提供95%CI和点估计值^[17]。通过 I^2 和 χ^2 衡量各研究间异质性,当 $I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.1$ 时表明无异质性,使用固定效应模型进行meta分析,当 $I^2 > 50\%$, $P < 0.1$ 时表明各研究间有异质性,使用随机效应模型进行meta分析^[17]。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索共获得2670篇文献,经过复筛、去重等

进一步筛选,最终纳入18篇文献^[19-36],均为中文文献,筛选流程及结果见图1。

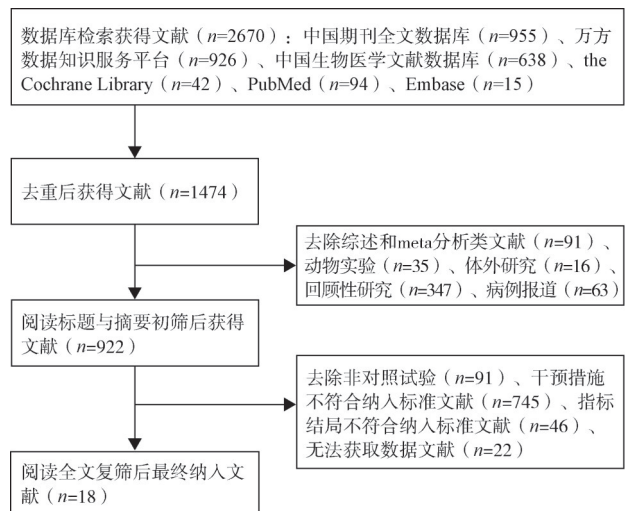


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征及偏倚风险评估结果

18篇文献^[19-36]共报道1798例患者,其中观察组903例,对照组895例,纳入文献的基本特征见表1。

纳入的18篇文献均提及随机分组,其中1篇文献^[33]明确随机方法为随机数字表法,其余文献均未明确表明随机方法,2篇文献^[28,31]数据不完整,但未明确发现选择性报告风险。除2篇文献^[28,31]整体质量偏低外,其他文献质量整体尚可。

表1 纳入文献的基本特征

第一作者	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)		患者数(例,男/女)		干预措施		疗程 (d)	结局 指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组		
上海乌司他丁临床试验协作组 ^[19]	54±12	48±7	25/23	4/10	乌司他丁(50 000 U/次,静脉滴注,每日2次,3 d;每日1次,2 d)+常规治疗	加贝酯(100 mg/次,静脉滴注,每日2次,3 d;每日1次,2 d)+常规治疗	5	①②
	54±13	44±15	8/6	7/4	乌司他丁(100 000 U/次,静脉滴注,每日2次,3 d;50 000 U/次,每日1次,2~7 d)+常规治疗	奥曲肽(0.7 mg/d,静脉注射,3 d;0.1 mg/d,静脉注射,2~7 d)+常规治疗	5~10	①②
王化虹 ^[20]	—	—	58/50	58/45	乌司他丁(50 000 U/次,静脉滴注,每日2次,3 d;每日1次,7 d)+常规治疗	加贝酯(100 mg/次,静脉滴注,每日2次,3 d;每日1次,7 d)+常规治疗	10	①②
陈春雷 ^[21]	—	—	46*	40*	乌司他丁(轻症:50 000 U/次,重症:100 000 U/次,静脉滴注,每日2次,3 d;50 000 U/次,每日1次)+常规治疗	加贝酯(100 mg/次,静脉滴注,每日2次,3 d;每日1次)+常规治疗	7~14	①②

2.3 meta分析结果

2.3.1 有效率 16项研究^[19-25,27-36]报告了两组治疗AP患者的有效率情况,包括1577例患者,按照对照组不同药物进行亚组分析,2个亚组各研究间无异质性(加贝酯组: $P=0.49$, $I^2=0\%$;奥曲肽组: $P=0.99$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行meta分析,观察组治疗AP的有效率优于对照组,但差异无统计学意义(加贝酯组: $RR=1.07$, 95%CI: 0.99~1.15, $P=0.08$;奥曲肽组: $RR=1.00$, 95%CI: 0.96~1.04, $P=0.96$),见图2。

2.3.2 痊愈率 13项研究^[19-21,25,27-35]报告了两组治疗AP患者的痊愈率情况,包括1466例患者,按对照组不同药物进行亚组分析,2个亚组各研究间无异质性(加贝酯组: $P=0.64$, $I^2=0\%$;奥曲肽组: $P=0.99$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行meta分析,观察组治疗AP痊愈率与对照组比较均具有优势,但与加贝酯组比较差异有统计学意义,与奥曲肽组比较差异无统计学意义(加贝酯组: $RR=1.24$, 95%CI: 1.08~1.42, $P=0.003$;奥曲肽组: $RR=1.05$, 95%CI: 0.95~1.15, $P=0.33$),见图3。

2.3.3 死亡率 3项研究^[22,26,29]报告了两组治疗AP患者的死亡率情况,包括142例患者,各研究间无异质性($P=0.80$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行

续表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		患者数(例, 男/女)		干预措施		疗程 (d)	结局 指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组		
陈晓琴 ^[22]	41±8	38±10	11/13	16/16	乌司他丁(轻症:500 00 U/次, 静脉滴注, 每日 2 次, 3 d; 每日 1 次, 2 d。重症: 100 000 U, 每日 2 次, 3 d; 每日 1 次, 2~7 d)+常规治疗	奥曲肽(0.1 mg/次, 静脉注射, 0.5 mg/d, 静脉滴注, 每日 1 次, 3 d; 0.1 mg/次, 皮下注射, 每日 1 次, 2~7 d)+常规治疗	5~10	①③④
崔国元 ^[23]	44	44	42*	38*	乌司他丁(100 000 U/次, 静脉滴注, 每日 2 次, 3 d; 每日 1 次)+常规治疗	奥曲肽(0.1 mg/次, 肌内注射, 每 8 h 1 次, 3 d; 0.1 mg/次, 每日 1 次)+常规治疗	5~7	①
					乌司他丁(100 000 U/次, 静脉滴注, 每日 3 次, 3 d; 每日 1 次)+常规治疗	奥曲肽(25 μg/h, 静脉滴注, 病情缓解后, 0.1 mg/次, 肌内注射, 每 8 h 1 次, 14 d)+常规治疗	14	
吕栋 ^[24]	—	—	25*	25*	乌司他丁(50 000 U/次, 静脉滴注, 每日 3 次, 3 d; 每日 1 次, 4 d)+常规治疗	加贝酯(100 mg/次, 静脉滴注, 每日 3 次, 3 d; 每日 1 次, 4 d)+常规治疗	7	①⑤⑥
王海勇 ^[25]	46±12	48±12	56/48	92/60	乌司他丁(100 000 U/次, 静脉滴注, 每日 3 次, 3 d; 50 000 U/次, 每日 3 次, 2~7 d)+常规治疗	奥曲肽(0.1 mg/次, 静脉注射, 0.6 mg/d, 静脉滴注, 每日 1 次, 3 d; 0.1 mg/次, 皮下注射, 每 8 h 1 次, 2~7 d)+常规治疗	5~10	①②
严伟 ^[26]	—	—	12/8	14/6	乌司他丁(200 000 U/次, 静脉滴注, 每日 2 次, 3 d; 每日 1 次, 2~7 d)+常规治疗	奥曲肽(250 μg/次, 静脉滴注, 每日 1 次, 0.6 mg/d, 5~10 d)+常规治疗	5~10	③
黄延年 ^[27]	47±15	49±13	22/19	20/17	乌司他丁(200 000 U/次, 静脉滴注, 每日 1 次, 4 d; 100 000 U/次, 每日 1 次, 1~3 d)+常规治疗	奥曲肽(0.1 mg/次, 肌内注射, 每 8 h 1 次, 4 d; 0.1 mg/次, 肌内注射, 每 12 h 1 次, 1~3 d)+常规治疗	5~7	①②
周晨霞 ^[28]	—	—	28*	34*	乌司他丁(轻症:100 000 U/次, 静脉滴注, 每日 2 次, 5~10 d; 重症:200 000 U/次, 静脉滴注, 每日 2 次, 10~14 d)+常规治疗	奥曲肽(轻症:0.1 mg/次, 肌内注射, 每日 3 次, 5~10 d; 重症:25 mg/h, 静脉泵入, 10~14 d)+常规治疗	5~14	①②
王照红 ^[29]	42	45	14/8	15/9	乌司他丁(轻症:50 000 U/次, 静脉滴注, 每日 2 次, 3 d; 每日 1 次, 2 d。重症: 100 000 U/次, 静脉滴注, 每日 2 次, 3 d; 每日 1 次, 2~7 d)+常规治疗	奥曲肽(轻症:0.1 mg/次, 皮下注射, 每 8 h 1 次, 3 d; 0.1 mg/次, 每日 1 次, 5~7 d。重症: 0.25 mg/次, 静脉注射, 0.6 mg/d, 静脉滴注, 5~10 d)+常规治疗	5~10	①②③④

续表1 纳入文献的基本特征

第一作者	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)		患者数(例,男/女)		干预措施		疗程 (d)	结局 指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组		
朱丽英 ^[30]	-	-	33*	34*	乌司他丁(100 000 U/次, 静脉滴注,每日2次,3 d; 每日1次,2 d)+常规治疗	奥曲肽(0.1 mg/次,肌内注射,每8 h 1次,5 d)+常规治疗	5	①② ④
钟明 ^[31]	44	44	22/16	24/14	乌司他丁(轻症:50 000 U/次,静脉滴注,每日2次,3 d;每日1次,2 d。重症:100 000 U/次,每日2次,3 d;每日1次,2~7 d)+常规治疗	奥曲肽(轻症:0.1 mg/次,肌内注射,每8 h 1次,3 d;0.1 mg/次,静脉滴注,每日1次,5~7 d。重症:0.3 g/次,24 μ g/min泵入5 min,25 μ g/h,静脉滴注5~10 d)+常规治疗	5~7 5~40	①② ⑤ ⑥
曹得胜 ^[32]	44	44	54/42	48/37	乌司他丁(100 000 U/次, 静脉滴注,每日3次,7 d)+常规治疗	加贝酯(0.3 g/次,静脉滴注,每日1次,7 d)+常规治疗	7	②
张红霞 ^[33]	40 \pm 8	42 \pm 10	28/32	27/33	乌司他丁(100 000 U/次, 静脉滴注,每日3次,3 d; 50 000 U/次,每日2次,2~4 d)+常规治疗	奥曲肽(0.1 mg/次,肌内注射,每日3次,5~7 d)+常规治疗	5~7	①② ④ ⑤ ⑥
汤小龙 ^[34]	-	-	56*	56*	乌司他丁(100 000 U/次, 静脉滴注,每日2次,7 d)+常规治疗	奥曲肽(0.6 mg/d,25 μ g/h, 静脉滴注,每日1次,7 d)+常规治疗	7	①②
李亮 ^[35]	47 \pm 7	47 \pm 7	26/16	27/15	乌司他丁(100 000 U/次,静脉滴注,每日2次,7 d)+常规治疗	奥曲肽(0.6 mg/d,25 μ g/h, 每日1次,7 d)+常规治疗	7	①② ④
同永刚 ^[36]	43 \pm 6	43 \pm 8	30/26	27/23	乌司他丁(100 000 U/次, 静脉滴注,每日2次,3 d; 每日1次,2~7 d)+常规治疗	奥曲肽(0.6 mg/d,静脉滴注,病情缓解后,0.1 mg/次,皮下注射,每日3次,14 d)+常规治疗	5~14	①⑤ ⑥

注: *表示该文献仅提及患者总例数;①表示有效率;②表示痊愈率;③表示死亡率;④表示并发症发生率;⑤表示血淀粉酶恢复正常时间;⑥表示尿淀粉酶恢复正常时间;-表示未提及

meta分析,观察组治疗AP患者在降低死亡率方面优于对照组(奥曲肽组),但差异无统计学意义($RR=1.09,95\%CI:0.31\sim 3.86,P=0.90$),见图4。

2.3.4 并发症发生率 5项研究^[22,29-30,33,35]报告了两组治疗AP患者的并发症发生率情况,包括373例患者,各研究间无异质性($P=0.82,I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行meta分析,观察组在降低并发症发生率方面优于对照组(奥曲肽组),但差异无统计学意义($RR=0.92,95\%CI:0.58\sim 1.47,P=0.74$),见图5。

2.3.5 血淀粉酶恢复正常时间 4项研究^[24,31,33,36]报告了两组治疗AP患者的血淀粉酶恢复正常时间情

况,包括352例患者,各研究间无异质性,采用固定效应模型进行分析,观察组在血淀粉酶恢复正常时间方面与对照组比较未见明显优势,差异无统计学意义(加贝酯组: $MD=1.67,95\%CI:-0.65\sim 3.99,P=0.16$;奥曲肽组: $MD=0.05,95\%CI:-0.32\sim 0.41,P=0.80$)。

2.3.6 尿淀粉酶恢复正常时间 4项研究^[24,31,33,36]报告了两组治疗AP患者的尿淀粉酶恢复正常时间情况,包括352例患者,各研究间无异质性,采用固定效应模型进行分析,观察组尿淀粉酶恢复正常时间短于对照组,但差异无统计学意义(加贝酯组: $MD=-1.12,95\%CI:-3.00\sim 0.76,P=0.20$;奥曲肽组: $MD=-0.18,$

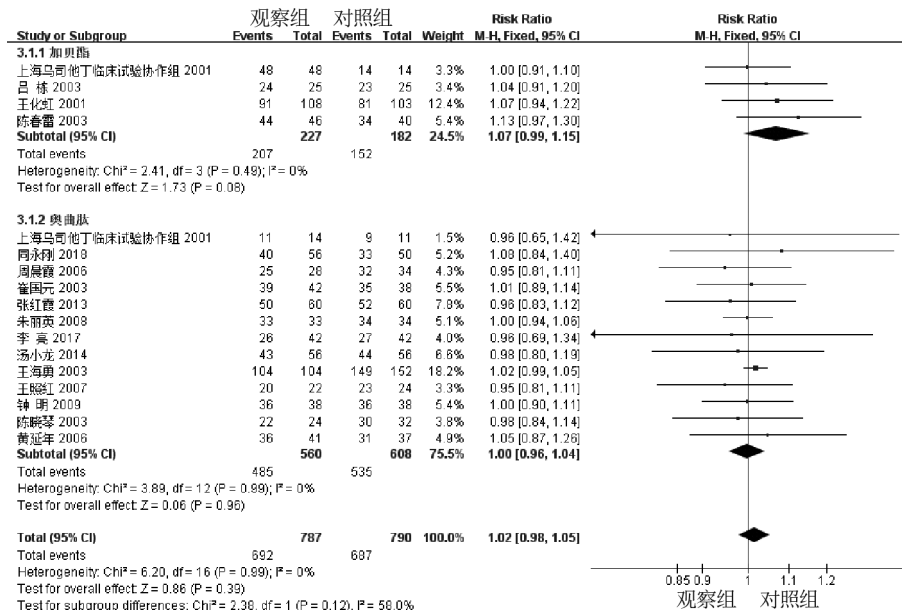


图2 两组治疗有效率比较

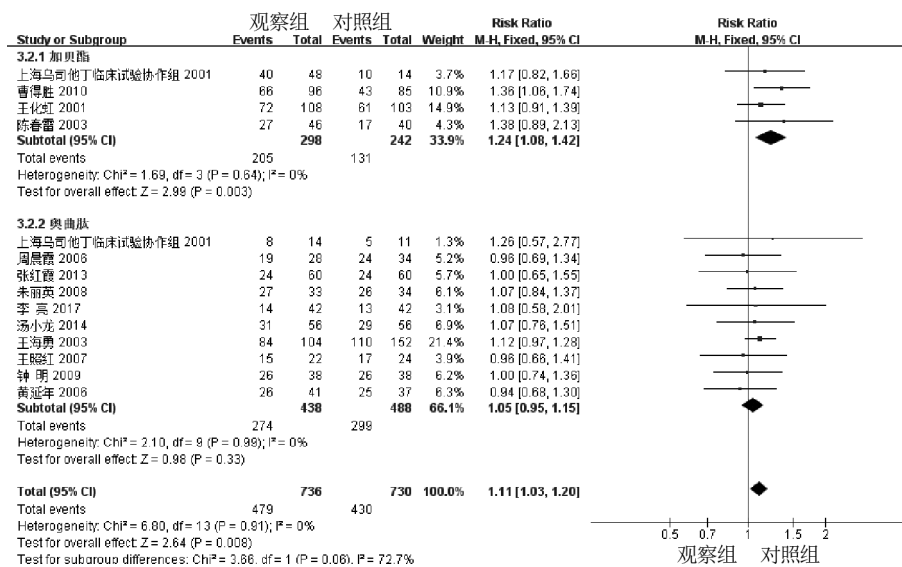


图3 两组痊愈率比较

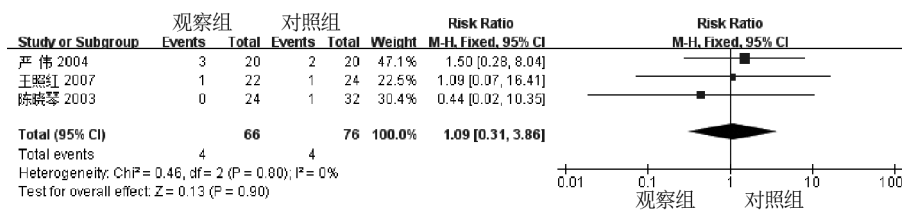


图4 两组死亡率比较

95%CI: -0.65 ~ 0.29, $P=0.45$ 。

2.4 发表偏倚分析

16项研究^[19-25,27-31,33-36]报告了两组治疗AP患者的有效率情况,根据有效率制作轮廓增强漏斗图,结

果显示左右基本对称,通过Egger检验分析不存在发表偏倚($P=0.32$),见图6。

2.5 异质性及敏感性分析

本研究各结局指标间无异质性($P>0.1$, $I^2=0\%$)。

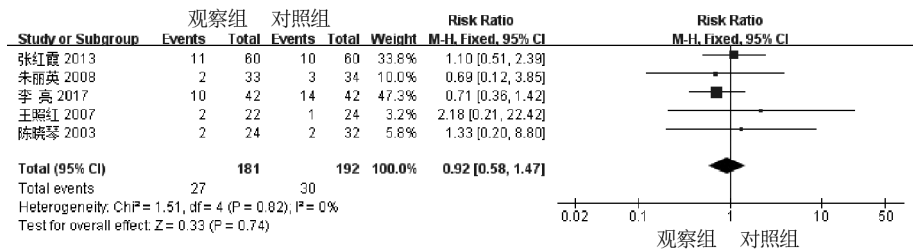


图5 两组并发症发生率比较

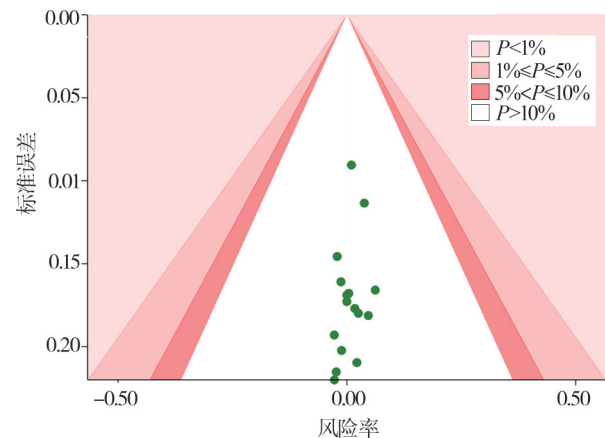


图6 两组治疗有效率轮廓增强分析漏斗图

通过敏感性分析,排除最高或最低权重的研究或更改合并模型,结果均未见明显变化,表示结果稳定。

3 讨论

AP的病理生理学复杂,病因众多,近年来炎症介质学说受到研究人员们的关注^[37],可通过抑制消化酶的分泌控制其激活途径,快速调节炎症因子,从而实现对AP的有效治疗。乌司他丁能抑制胰酶活性,稳定溶酶体膜,抑制弹性蛋白酶活性,降低氧自由基水平,减少炎症因子的释放,从而防治AP的诱发和进一步加重。邵义明等^[38]研究证明,乌司他丁能有效调控患者血浆中C反应蛋白、TNF- α 、IL-6和IL-10等炎症因子的水平。

本研究共纳入18项RCTs,包括1798例患者,观察组903例,对照组895例。meta分析结果显示,观察组在提高AP患者痊愈率方面比对照组(加贝酯组)具有明显优势,在提高有效率及降低死亡率、并发症发生率及尿淀粉酶恢复正常时间方面虽优于对照组,但差异无统计学意义。在安全性方面,纳入文献均未提及具体数据,但提及两组均未发现严重不良反应。

本研究与以往发表的多项meta分析^[10-16]相比具有以下优势:在文献纳入方面,全部为中国科技核心期刊发表的RCTs,能够保证文献质量的可信度;所涉及的结局指标无异质性,故均采用固定效应模型进行meta分析;对纳入文献进行Egger检验,客观地验证了发表偏倚;大量循证研究已证明乌司他丁对比常规治疗在AP上的优势,因此,本研究主要比较了乌司他丁联合常规治疗与其他阳性药物联合常规治疗的有效性,且与以往研究比较,增加了痊愈率、并发症发生率、血/尿淀粉酶恢复正常时间等指标。

本研究存在一定局限性。虽然纳入文献均为中国科技核心期刊文献,但仍有部分文献未提及分配隐藏及盲法,多为单中心研究,文献质量较低;乌司他丁与对照药物的疗程、剂量及给药频率等存在一定差异,且部分研究结局指标设立不全面,可能会导致研究结果的外推性较弱;AP的临床治疗是个综合性救治过程,抑制胰腺外分泌和胰酶抑制剂应用是众多干预措施之一,本研究结果对AP临床治疗的整体指导作用较为局限。

综上所述,本研究采用meta分析的方法对乌司他丁的有效性进行了客观评价,乌司他丁联合常规治疗急性胰腺炎痊愈率优于加贝酯联合常规治疗,与奥曲肽联合常规治疗相当。希望今后通过更多的大样本量、多中心、随机双盲试验进一步证实本研究的结论,为临床用药提供指导。

【参考文献】

[1] Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018[J]. Gastroenterology, 2019, 156(1): 254-272.e11.
[2] Yadav D, Vege SS, Chari ST. Epidemiology of pancreatitis[M]. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2014.
[3] Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al. Working Party of the Program Committee of the Bangkok World Congress of Gas-

- troenterology 2002. Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis[J]. J HepatolGastroenterol, 2002, 17(Suppl):S15-S39.
- [4] Gloor B, Müller CA, Worni M, et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis[J]. Br J Surg, 2001, 88(7):975-979.
- [5] Mutinga M, Rosenbluth A, Tenner SM, et al. Does mortality occur early or late in acute pancreatitis? [J]. Int J Pancreatol, 2000, 28(2):91-95.
- [6] Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(10):2379-2400.
- [7] 中华医学会急诊分会, 京津冀急诊急救联盟, 北京医学会急诊分会, 等. 急性胰腺炎急诊诊断及治疗专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2021, 30(2):161-172.
- [8] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. 浙江实用医学, 2021, 26(6):511-519, 535.
- [9] 中国医师协会胰腺病学专业委员会. 中国急性胰腺炎多学科诊治(MDT)共识意见[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11):1770-1775.
- [10] Wang LZ, Luo MY, Zhang JS, et al. Effect of ulinastatin on serum inflammatory factors in Asian patients with acute pancreatitis before and after treatment: a meta-analysis [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2016, 54(11):890-898.
- [11] Zhang C, Wang Y, Fu W, et al. A meta-analysis on the effect of ulinastatin on serum levels of C-reactive protein, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in Asian patients with acute pancreatitis[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2016, 20(3):118-124.
- [12] 邓鹏, 杨颖, 陈冬峨. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的系统评价[J]. 公共卫生与预防医学, 2010, 114(4):22-27.
- [13] 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胆胰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.
- [14] 蓝瑞琼, 蒋亚斌. 国产乌司他丁治疗急性胰腺炎的系统评价[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(10):618-619.
- [15] 马勇, 何健强, 王韬, 等. 乌司他丁治疗重症急性胰腺炎的meta分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(8):912-917.
- [16] 王学军, 曾宪涛, 田钰, 等. 国内奥曲肽与乌司他丁联用治疗急性胰腺炎效果的meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 106(11):1302-1312.
- [17] Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Updated Guidance for Trusted Systematic Reviews: a New Edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10(10):ED000142.
- [18] The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version.1.0[EB/OL]. (2019-04-26) [2023-06-20]. <http://www.cochrane.org/>.
- [19] 上海乌司他丁临床试验协作组, 王吉耀, 刘厚钰, 等. 国产乌司他丁治疗急性胰腺炎的多中心临床研究[J]. 中华消化杂志, 2001, 21(5):33-36.
- [20] 王化虹, 胡伏莲, 林三仁, 等. 国产乌司他丁治疗急性胰腺炎的疗效和安全性[J]. 中国新药杂志, 2001, 10(3):204-206.
- [21] 陈春雷, 陈曹臻, 林晖. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床疗效评价[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(5):570-572.
- [22] 陈晓琴, 周力, 王培民, 等. 乌司他丁治疗急性胰腺炎24例[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(10):45-46.
- [23] 崔国元, 李凤春, 臧彬, 等. 乌司他丁与善宁治疗急性胰腺炎80例临床观察[J]. 中国实用内科杂志, 2003, 23(9):563.
- [24] 吕栋, 崔培林, 杨昭徐. 乌司他丁治疗急性水肿型胰腺炎25例[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(2):131-133.
- [25] 王海勇, 叶惠江, 求一秋. 国产乌司他丁治疗急性胰腺炎的临床疗效观察[J]. 中华肝胆外科杂志, 2003, 9(3):12-14.
- [26] 严伟, 王飞, 李芸. 乌司他丁治疗急性重症胰腺炎20例[J]. 医药导报, 2004, 23(12):925-926.
- [27] 黄延年, 陈思文, 汤志威, 等. 乌司他丁与奥曲肽联合治疗急性胰腺炎的疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(11):1391-1393.
- [28] 周晨霞. 乌司他丁与奥曲肽治疗急性胰腺炎疗效比较[J]. 山东医药, 2006, 46(1):80.
- [29] 王照红. 乌司他丁治疗急性胰腺炎的疗效观察[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2007, 108(6):453, 459.
- [30] 朱丽英. 乌司他丁治疗急性胰腺炎临床分析[J]. 河北医药, 2008, 30(11):1762.
- [31] 钟明. 乌司他丁治疗急性胰腺炎76例临床疗效观察[J]. 中国医药导报, 2009, 6(22):92-93.
- [32] 曹得胜. 乌司他丁治疗急性胰腺炎96例[J]. 陕西医学杂志, 2010, 39(6):751-752.
- [33] 张红霞, 王杰, 刘月. 乌司他丁与奥曲肽单用及联合用药对急性胰腺炎患者疗效及细胞因子影响的观察[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(20):9356-9359.
- [34] 汤小龙, 向正国, 李科军, 等. 乌司他丁联合奥曲肽治疗急性胰腺炎的疗效及对细胞因子和淀粉酶的影响[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(12):1639-1641.
- [35] 李亮, 程三放, 乔万海. 乌司他丁联合奥曲肽对急性胰腺炎患者细胞因子的影响[J]. 西部医学, 2017, 29(10):1401-1405.
- [36] 同永刚, 杜工亮. 乌司他丁与奥曲肽在治疗急性重症胰腺炎中临床疗效比较[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(3):371-372, 375.
- [37] Schmid-Schonbein GW. Biomechanical aspects of the auto-digestion theory[J]. Mol Cell Biomech, 2008, 5(2): 83-95.
- [38] 邵义明, 张良清, 邓烈华, 等. 乌司他丁对全身炎症反应综合征的治疗作用[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(4):228-230.

收稿日期:2023-07-26 本文编辑:任洁