

- in the emergency department-an observational retrospective study[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2025, 14(2): 120. DOI: 10.3390/antibiotics14020120.
- [17] De Waele JJ, Ravyts M, Depuydt P, et al. De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: fiction or reality?[J]. *J Crit Care*, 2010, 25(4): 641-646. DOI: 10.1016/j.jcrc.2009.11.007.
- [18] Dark P, Hossain A, McAuley DF, et al. Biomarker-guided antibiotic duration for hospitalized patients with suspected sepsis: the ADAPT-sepsis randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2025, 333(8): 682-693. DOI: 10.1001/jama.2024.26458.
- [19] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9713): 463-474. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61879-1.
- [20] 降钙素原指导抗菌药物临床合理应用专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(36): 2813-2821. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200714-02112.
- [21] Sadeq AA, Shamseddine JM, Babiker ZOE, et al. Impact of multidisciplinary team escalating approach on antibiotic stewardship in the united Arab emirates[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(11): 1289. DOI: 10.3390/antibiotics10111289.
- [22] Rawson TM, Moore LSP, Hernandez B, et al. A systematic review of clinical decision support systems for antimicrobial management: are we failing to investigate these interventions appropriately?[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2017, 23(8): 524-532. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.02.028.

(收稿日期: 2025-03-16)

(本文编辑: 何小军)

## · 专家共识 ·

## 急性呼吸窘迫综合征抗炎治疗中中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂急诊应用专家共识

中华医学会急诊医学分会 广东省医师协会急诊医师分会

通信作者: 李欣, Email: sylixin@scut.edu.cn.; 张国强, Email: zhangchong2003@vip.

sina.com; 马岳峰, Email: 2193017@zju.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2025.04.002

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 病因多样, 但炎症反应始终是 ARDS 发生发展的重要机制。感染或组织损伤等因素刺激趋化并活化中性粒细胞, 进一步释放中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE) 等多种蛋白酶。作为中性粒细胞功能的主要效应成分<sup>[1]</sup>, NE 可通过增加炎症细胞因子的表达和释放进一步激活炎症, 也可通过触发细胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 和外泌体释放间接激活炎症, 放大蛋白酶活性和炎症反应, NE 本身也作为 NETs 的重要组成成分发挥作用<sup>[2-3]</sup>。适度的炎症反应有助于机体清除病原体等损伤因素, 级联放大的炎症反应甚至炎症风暴则造成严重的组织损伤, 是脓毒症、ARDS 甚至多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 等重症的重要发生机制。NE 活性过高可直接损伤内皮细胞及其连接增加血管通透性, 过度激活的 NETs 则直接损伤细胞外基质或间接通过巨噬细胞介导器官损伤, 循环中 NETs 形成更可促进凝血、血管闭塞和血栓形成<sup>[4]</sup>, 参与微循环功能障碍的发生, 最终介导疾病不良预后。

合理使用抗炎药物可能中止炎症风暴、减轻器官功

能损伤以改善患者预后。目前临床上的抑制炎症药物包括皮质类固醇激素、非甾体类抗炎药物 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、乌司他丁、细胞因子抗体等。激素可通过抑制免疫细胞过度活化及其释放的炎症因子风暴以减轻炎症, 但其对于免疫功能的抑制可能导致免疫清除功能的下降, 增加感染、谵妄和 ICU 获得性肌无力的风险, 对于疾病预后的效应仍需要综合评估, 特定情形下使用激素可能获益<sup>[5]</sup>。NSAIDs 理论上可通过抑制环氧合酶作用及调节 NF- $\kappa$ B 信号通路减轻炎症, 但临床试验未观察到患者的病死率、住院时间的相关获益情况<sup>[5-6]</sup>。乌司他丁可抑制 NE 及透明质酸酶, 稳定溶酶体膜并进一步减少促炎因子释放从而减轻炎症, 临床研究中乌司他丁可缩短 ICU 住院时间但未明显降低患者病死率。NE 抑制剂相较于其他抗炎药物在抑制炎症上选择性更高, 且不引起过强的免疫抑制效应, 且可通过直接或间接效应多靶点抑制炎症, 部分临床研究也显示出其有效性及患者病死率降低<sup>[7]</sup>。

目前 NE 抑制剂已逐渐应用至临床, 如选择性 NE 抑制剂西维来司他钠, 多项研究显示应用西维来司他钠的



表 1 证据质量及推荐强度分级 (GRADE 分级)

证据等级	描述	研究类型
证据分级		
高级证据	非常确信真实的效应值接近效应估计	RCT
中级证据	对效应估计有中等强度信心; 真实值可能接近估计值, 但仍存在二者大不相同的可能性。	降级的 RCT 升级的观察性研究
低级证据	对效应估计值的确信程度有限; 真实值可能与估计值大不相同	观察性研究
极低级证据	对效应估计值几乎没有信心; 真实值很可能与估计值不大相同	降级的观察性研究 系列病例分析 个案报道
推荐分级		
强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利	
弱	利弊不确定或无论质量高低证据均显示利弊相当	

ARDS 患者死亡率、炎症反应、机械通气时间降低<sup>[8-10]</sup>, 基于其主要效应机制及在临床研究中的表现, NE 抑制剂被认为在急诊 ARDS 患者的早期应用有良好前景<sup>[11]</sup>, 但其使用时机及对于其他炎症性疾病是否适用尚不明确。本共识基于最新国内外研究结果, 经该领域专家分析、总结及反复讨论, 共同撰写这一临床共识, 以指导和规范急诊医生 NE 抑制剂的临床应用。

本共识的制定步骤及方法: (1) 成立共识工作组; (2) 文献检索并筛选, 检索 PubMed、中国知网、万方、中国生物医学文献等数据库; (3) 应用 GRADE 系统<sup>[12]</sup> 对证据质量和推荐强度进行评估, 证据质量分为高质量、中质量、低质量和极低质量, 在初始证据分级基础上根据研究的偏倚风险、一致性、间接性、精确性和发表偏倚情况进行降级处理, 或根据效应值、混杂因素和剂量一效应梯度情况进行升级处理。根据对共识推荐意见的证据级别、获益、风险、负担和费用的综合判断, 推荐级别分为强推荐与弱推荐 (表 1); (4) 使用德尔菲法形成明确的推荐级别, 最终确定共识。

## 1 西维来司他钠的作用机制

西维来司他钠作为选择性 NE 抑制剂, 其作用机制使得其在 ARDS 中发挥治疗效应, 同时也在各种急性炎症性疾病中, 尤其是有潜在 ARDS 风险的临床状况 (如脓毒症、急性中毒、创伤等) 中也表现出广泛应用前景<sup>[10, 13-15]</sup>。西维来司他钠可直接减少炎症因子释放及中性粒细胞趋化, 减轻血管内皮及肺泡上皮损伤等炎症反应, 改善血管通透性<sup>[16]</sup>, 也可间接抑制 NETs 以抑制级联放大的炎症效应, 发挥抗炎效应。研究也表明, 纳米颗粒运载的西维来司他钠可抑制 NETs 形成, 从而减少 LPS 诱导的小鼠肺损伤及

内毒素性休克的发生<sup>[17]</sup>。

## 2 NE 抑制剂在 ARDS 患者中的临床应用

损伤或毒素刺激后, 肺泡巨噬细胞及肺泡上皮细胞启动炎症细胞因子和趋化因子分泌, 并募集、活化中性粒细胞, 进一步释放 NETs 和 NE 等多种酶, 过度产生的炎症介质进一步导致细胞因子风暴和严重的肺损伤, 是 ARDS 的重要发病机制<sup>[17]</sup>, 也是 NE 抑制剂西维来司他钠应用于 ARDS 治疗的原理。

基于 ARDS 发病机制及 NE 抑制剂作用位点, 早期使用 NE 抑制剂遏制炎症因子风暴可能带来明显获益。临床实践中, 国内 1 篇纳入 16 项 RCT、队列研究及大样本真实世界研究共 9 202 例患者的 Meta 分析显示, 西维来司他钠有助于改善轻中度 ARDS 患者的氧合指数, 缩短机械通气时间<sup>[18]</sup>。针对脓毒症并发 ARDS 患者的研究也显示出早期 (诊断 48 h 内) 应用西维来司他钠可改善器官功能障碍评分及氧合指数, 降低病死率<sup>[9, 19]</sup>, 获益更多。

其常规用法为 24 h 剂量 [0.2 mg/(kg·h)] 采用生理盐水进行配伍至 48 mL, 以 2 mL/h 静脉微量泵入, 疗程不超过 14 d。

**推荐意见 1:** 对于 ARDS 患者, 应当在诊断的同时评估氧合状况用以指导抗炎药物使用, 推荐标准治疗基础上早期 (至少 48 h 内) 联合应用西维来司他钠。(证据级别: 中等质量; 推荐级别: 强推荐)

ARDS 可根据其临床特征及血清生物标志物水平分为低炎症及高炎症的亚表型<sup>[20]</sup>, 高炎症亚表型患者的血浆白介素 (interleukin, IL) -6、IL-8 和肿瘤坏死因子受体 1 浓度较高, 需要血管活性药物支持比例更高。同时不同亚表型的 ARDS 对于治疗的应答也有所不同, 他汀类药物在高炎症亚表型组的获益提示抗炎治疗对于这类患者可能更为合适<sup>[5]</sup>。早期日本的研究显示在全身炎症反应综合征相关的 ARDS 患者中, 西维来司他钠的使用有助于早期脱离机械通气。尽管目前研究尚未对 NE 抑制剂在不同亚表型 ARDS 中的效应进行分析, 但部分研究已显示出 NE 抑制剂使用可降低 IL-6、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等炎症指标水平<sup>[8]</sup>。

**推荐意见 2:** 推荐 ARDS 患者同步检测 IL-6 等炎症因子以评估炎症水平, 高炎症表型 ARDS 患者中使用西维来司他钠等抗炎药物可能有效。(证据级别: 低质量; 推荐级别: 弱推荐)

低氧血症是 ARDS 诊断的关键依据, 2023 年 ARDS 全球新定义<sup>[21]</sup> 拓宽了 ARDS 诊断标准, 增加了非插管 ARDS 的概念 (经鼻高流量氧疗  $\geq 30$  L/min 的患者, 脉搏血氧仪测血氧饱和度可代替动脉血气诊断 ARDS), 促进其早期诊断及早期治疗。ARDS 诊断标准的变更提示应重点关注低氧血症的患者, 有 ARDS 高危因素 (肺炎、脓毒症或误吸等)<sup>[19, 22]</sup> 或影像学

依据充分时,早期应用西维来司他钠可能获益。日本一项对误吸后急性肺损伤的观察性研究显示,西维来司他钠的使用是第 7 天肺损伤评分低于 1.0 和氧合指数 >300 的独立预测因子,在 Cox 比例风险模型中,西维来司他钠的使用与最初 14 d 内接受机械通气的患者累积比例较低相关<sup>[23]</sup>。一项病例报道也显示,3 例化学性误吸伴经皮氧饱和度 (SpO<sub>2</sub>) < 92% 的患者使用经鼻高流量吸氧和西维来司他钠联合治疗,患者氧合改善,出院时无不良事件发生<sup>[24]</sup>。

**推荐意见 3:** 对于存在 ARDS 高危因素的低氧血症患者应用西维来司他钠可早期改善氧合。(证据级别:低质量;推荐级别:弱推荐)

抗炎治疗是 ARDS 乃至 MODS 等炎症性疾病的治疗策略之一,不同的抗炎药物可通过不同机制发挥抗炎效应,多途径抑制炎症可能有潜在获益。其中在合并过敏、血管张力不足性休克等已明确有其他抗炎药物使用指征情况下,可考虑在使用激素/其他抗炎药的情况下联合治疗。近期研究显示对于脓毒症并发 ARDS 患者,西维来司他钠联用乌司他丁可减轻肺损伤(降低 Murray 肺损伤评分)<sup>[25]</sup>、降低 MODS 发生率。而同样有病例报道显示出激素联合西维来司他钠使用在军团菌肺炎所致 ARDS<sup>[26]</sup> 及肺恶性肿瘤术后 ARDS<sup>[27]</sup> 中的疗效。

**推荐意见 4:** ARDS 患者中可尝试西维来司他钠与其他抗炎药物联合治疗,可能通过多途径抑制炎症带来获益。(证据级别:低质量;推荐级别:弱推荐)

### 3 NE 抑制剂在致 ARDS 疾病中的应用

ARDS 病因繁多,可由肺内病因(肺炎、误吸、肺挫伤等)及肺外病因(全身严重感染、多发伤、休克、中毒、胰腺炎等)引起,NE 等炎症性介质在其发病过程中发挥重要作用,目前已有部分研究显示出 NE 抑制剂在急诊常见致 ARDS 疾病中的应用前景。

#### 3.1 脓毒症

脓毒症是感染诱发的机体的不恰当的免疫应答,早期通常以过度的炎症反应为主要表现,中晚期则可能出现免疫麻痹。脓毒症患者中,过度活化的中性粒细胞释放 NE 及 NETs 诱导内皮细胞向促炎和促凝血表型转变,并增加内皮细胞通透性<sup>[4]</sup>,动物实验显示西维来司他钠可通过抑制 NETs 减轻肺损伤及休克发生。2020 年发布的《中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识》<sup>[28]</sup> 中,对急诊脓毒症临床疑似提出了诊断标准,即:①感染或疑似感染患者;②快速序贯器官衰竭评分 ≥ 2;③序贯器官衰竭评分为 1;④改良早期预警评分 4~6 分,①项 + ②/③/④项中任意一项即可诊断。这一标准结合 Sepsis-3.0<sup>[29]</sup>,促进了急诊脓毒

症的早期识别。研究显示西维来司他钠使用可改善脓毒症并发 ARDS 患者氧合指数、器官功能障碍评分<sup>[19,30]</sup>,且表现出潜在的肠道功能保护效应。此外,研究也显示西维来司他钠可降低脓毒症诱发的脓毒性心肌病患者的血清炎症因子水平,改善心脏功能并降低心率变异性<sup>[13]</sup>。

**推荐意见 5:** 对于脓毒症并发 ARDS 的患者,可参考西维来司他钠在 ARDS 患者中的应用。(证据级别:中等质量;推荐级别:强推荐)

**推荐意见 6:** 脓毒症患者即使未并发 ARDS,应用西维来司他钠可能有潜在心、肺及肠道等器官功能保护作用。(证据级别:低质量;推荐级别:弱推荐)

#### 3.2 急性中毒

毒物可导致全身性损害综合征,因不同毒物致病机制不同,其可能导致不同靶器官损害。中性粒细胞及 NE 参与各类中毒的炎症反应和器官损伤,如百草枯中毒、对乙酰氨基酚中毒等。1 例爆发型百草枯中毒患者经西维来司他钠联合一氧化氮吸入治疗后好转<sup>[31]</sup>。此外有病例报道了吸入挥发性油漆、口服汽油等患者在基础治疗基础上应用西维来司他钠后好转,这些病例提示对于以肺为主要靶器官或合并其他 ARDS 高危因素的急性中毒患者,常规治疗基础上联用西维来司他钠可能有获益<sup>[14-15]</sup>。

**推荐意见 7:** 急性中毒患者应尽量明确中毒机制,对于靶器官为肺或合并其他 ARDS 高危因素的患者可以在常规治疗基础上联合应用西维来司他钠等抗炎药物。(证据级别:极低质量;推荐级别:弱推荐)

#### 3.3 创伤

创伤后活化的中性粒细胞能够阻止内源性 NE 抑制剂对 NE 的抑制作用,导致两者平衡失调,创伤后 NE 水平明显升高,进一步诱导血管内皮损伤,组织通透性增强,促进凝血因子形成并大量释放炎症因子如 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等,趋化中性粒细胞渗出并向炎症部位集中,加重细胞膜的损伤<sup>[32-34]</sup>。一项前瞻性研究显示急性肺挫伤患者中使用西维来司他钠治疗相较于多索茶碱治疗,可降低炎症因子 IL-6、TNF- $\alpha$  和 CRP 水平,并提高 24 h 和 72 h 的氧合指数<sup>[35]</sup>。

**推荐意见 8:** 创伤合并高炎症状态患者可继发 ARDS 及其他多器官功能障碍,对于此类患者或创伤性湿肺患者应用西维来司他钠可能有潜在获益。(证据级别:低质量;推荐级别:弱推荐)

### 4 总结与展望

选择性 NE 抑制剂通过抑制 NE 及 NETs 等多种炎症途径阻断或减少炎症级联反应,可作为多种炎症相关疾病的潜在药物,对急诊医生早期处理 ARDS 是一种新的选择,且对

于脓毒症、中毒及创伤等病因继发的 ARDS 行之有效, 急诊临床医生启动 NE 抑制剂治疗流程可参考图 1。同时, 客观而言目前 NE 抑制剂相关的大型随机对照研究仍较少, 研究证据局限于基础研究及规模较小的临床研究, 后续仍需开展大型多中心、前瞻性、双盲、随机对照试验来明确 NE 抑制剂在 ARDS 及可能导致 ARDS 的其他疾病中的临床效应。

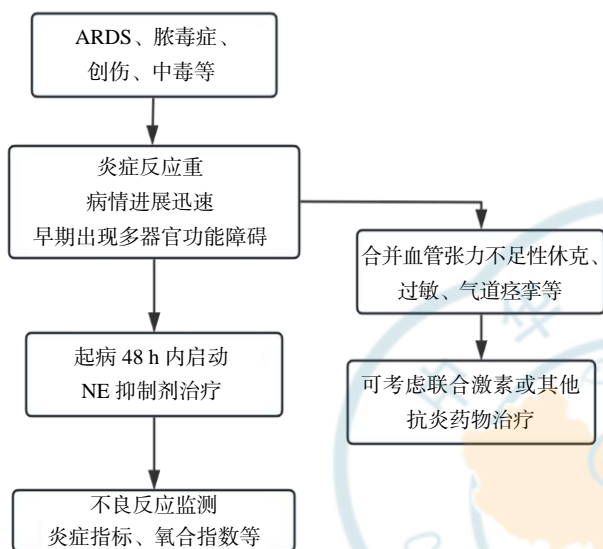


图 1 NE 抑制剂治疗启动流程

执笔人: 陈煦 (广东省人民医院) 江稳强 (广东省人民医院) 胡北 (广东省人民医院)

专家组成员 (按姓名汉语拼音排序): 蔡文伟 (浙江省人民医院) 曹春水 (南昌大学第一附属医院) 柴艳芬 (天津医科大学总医院) 陈凤英 (内蒙古医科大学附属医院) 邓颖 (哈尔滨医科大学附属第二医院) 韩小彤 (湖南省人民医院) 胡北 (广东省人民医院) 江稳强 (广东省人民医院) 金红旭 (北部战区总医院) 康健 (大连医科大学附属第一医院) 李培武 (兰州大学第二医院) 李树生 (华中科技大学同济医学院附属同济医院) 李伟峰 (广东省人民医院) 李湘民 (中南大学湘雅医院) 李欣 (广东省人民医院) 刘笑然 (海南医科大学第一附属医院) 路晓光 (大连大学附属中山医院) 马青变 (北京大学第三医院) 马岳峰 (浙江大学医学院附属第二医院) 欧阳艳红 (海南省人民医院) 彭鹏 (新疆医科大学第一附属医院) 王日兴 (海南医科大学第二附属医院) 邢吉红 (吉林大学第一医院) 燕宪亮 (徐州医科大学附属医院) 尹文 (空军军医大学西京医院) 张国强 (中日友好医院) 张剑锋 (广西医科大学附属武鸣医院) 张新超 (北京医院) 朱加应 (贵州省人民医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 姚璐, 徐继前, 杨小博, 等. 中性粒细胞弹性蛋白酶及其抑制剂在脓毒症中作用的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(11): 1209-1212. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220419-00389.
- [2] Zeng WL, Song YQ, Wang RZ, et al. Neutrophil elastase: From mechanisms to therapeutic potential[J]. J Pharm Anal, 2023, 13(4): 355-366. DOI: 10.1016/j.jpha.2022.12.003.
- [3] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(2): 134-147. DOI: 10.1038/nri.2017.105.
- [4] Zhang H, Wang Y, Qu MD, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(1): e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170.
- [5] Battaglini D, Iavarone IG, Al-Husaini L, et al. Anti-inflammatory therapies for acute respiratory distress syndrome[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2023, 32(12): 1143-1155. DOI: 10.1080/13543784.2023.2288080.
- [6] Eisen DP. Manifold beneficial effects of acetyl salicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on sepsis[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(8): 1249-1257. DOI: 10.1007/s00134-012-2570-8.
- [7] Okeke EB, Louttit C, Fry C, et al. Inhibition of neutrophil elastase prevents neutrophil extracellular trap formation and rescues mice from endotoxic shock[J]. Biomaterials, 2020, 238: 119836. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.119836.
- [8] 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.
- [9] Tsuboko Y, Takeda S, Mii S, et al. Clinical evaluation of sivelestat for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome following surgery for abdominal sepsis[J]. Drug Des Devel Ther, 2012, 6: 273-278. DOI: 10.2147/DDDT.S36436.
- [10] 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.
- [11] Matera MG, Rogliani P, Ora J, et al. A comprehensive overview of investigational elastase inhibitors for the treatment of acute respiratory distress syndrome[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2023, 32(9): 793-802. DOI: 10.1080/13543784.2023.2263366.
- [12] Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 401-

406. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- [13] Lv H, Huang LJ, Yang XH, et al. The clinical effectiveness of sivelestat in treating sepsis patients with both acute respiratory distress syndrome and septic cardiomyopathy[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2024, 19(1): 399. DOI: 10.1186/s13019-024-02835-3.
- [14] 冯宝宝, 徐甲瑞, 张伟, 等. 氯化氢吸入致急性呼吸窘迫综合征 1 例 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2024, 42(1): 55-57. DOI: 10.3760/cma.j.cn121094-20230224-00054.
- [15] 张凤, 张利鹏. 急性硝酸吸入中毒的救治 1 例并文献复习 [DB]. *中国临床案例成果数据库*, 2024, 6(1): E2530. DOI: 10.3760/cma.j.cmcr20240903-01784.
- [16] 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.
- [17] Qiao Q, Liu X, Yang T, et al. Nanomedicine for acute respiratory distress syndrome: The latest application, targeting strategy, and rational design[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(10): 3060-3091. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.04.023.
- [18] 王之舟, 花一鸣, 董宪喆, 等. 西维来司他钠治疗成人急性呼吸窘迫综合征效果的 meta 分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2024, 22(2): 18-25. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.02.005.
- [19] Wu T, Wang T, Jiang J, et al. Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) on oxygenation in patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *J Inflamm Res*, 2025, 18:4449-4458. DOI: 10.2147/JIR.S506549.
- [20] Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes[J]. *Lancet*, 2022, 400(10358): 1145-1156. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01485-4.
- [21] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies[J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(7): 727-759. DOI: 10.1007/s00134-023-07050-7.
- [22] Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet*, 2021, 398(10300): 622-637. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6.
- [23] Hayashida K, Fujishima S, Sasao K, et al. Early administration of sivelestat, the neutrophil elastase inhibitor, in adults for acute lung injury following gastric aspiration[J]. *Shock*, 2011, 36(3): 223-227. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318225acc3.
- [24] Jing L, Peng X, Li DY, et al. Treatment with sivelestat sodium of acute respiratory distress syndrome induced by chemical pneumonitis: a report of three cases[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(4): 476. DOI: 10.3892/etm.2023.12175.
- [25] Xu J, Zhang CF, Wu KR, et al. A comparative analysis of sivelestat sodium hydrate and ulinastatin combination therapy in the treatment of sepsis with acute respiratory distress syndrome[J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1): 283. DOI: 10.1186/s12890-024-03083-w.
- [26] Narita Y, Naoki K, Horiuchi N, et al. A case of Legionella pneumonia associated with acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute renal failure treated with methylprednisolone and sivelestat[J]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2007, 45(5): 413-418.
- [27] Ito H, Nakayama H, Yokose T, et al. A prophylaxis study of acute exacerbation of interstitial pneumonia after lung cancer surgery[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(2): 198-205. DOI: 10.1093/jco/hyz164.
- [28] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(7): 885-895. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.07.001.
- [29] 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): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [30] 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.
- [31] 柏勇, 杨凯, 赵延波, 等. 西维来司他钠联合一氧化氮吸入成功救治爆发型百草枯中毒 1 例 [J]. *中国急救医学*, 2024, 44(5): 459-461. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2024.05.015.
- [32] 王海龙, 卢兆桐, 袁未, 等. 西维来司他钠对家兔早期肺爆震伤的治疗作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(5): 1090-1092. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2015.05.049.
- [33] 王海龙, 袁未, 卢兆桐, 等. 西维来司他钠对家兔早期肺爆震伤后血浆肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6、白细胞介素-8的影响 [J]. *创伤外科杂志*, 2015, 17(3): 243-246.
- [34] 熊启江, 苏海, 张毅, 等. 中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂对颅脑损伤大鼠脑组织的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(18): 4465-4466. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.18.014.
- [35] 王利剑, 强新华. 西维来司他钠治疗急性肺挫伤患者的疗效及对炎性因子的影响研究 [J]. *中国现代药物应用*, 2023, 17(14): 7-10. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2023.14.002.

(收稿日期: 2025-01-23)

(本文编辑: 姜宇婷)