

# 乌司他丁对糖尿病脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用

曹玥,陈虎,陈凯,陈畅,张宗泽

(武汉大学中南医院麻醉科,湖北 武汉 430071)

**摘要:****目的** 探讨乌司他丁(UTI)对糖尿病脓毒症大鼠肾损害的作用及其机制。**方法** 采用高脂饲料喂养+腹腔小剂量注射链脲佐菌素方法制备大鼠2型糖尿病模型,取造模成功的大鼠40只随机分为4组,每组10只:糖尿病组(D组)、糖尿病假手术组(S组)、糖尿病脓毒症组(DS组)、糖尿病脓毒症UTI预处理组(U组)。另随机抽取同批次大鼠10只,作C组空白对照。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)构建脓毒症模型。U组于CLP前1h予尾静脉注射UTI  $100 \text{ kU} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。S组拉出盲肠至腹外放置1 min。于CLP术后12 h,检测各组大鼠肾脏组织病理情况,定量尿微量白蛋白(UMA),内生肌酐清除率(Ccr),血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-18(IL-18)含量,血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平,以及肾脏组织低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的蛋白表达水平。**结果** 与S组相比,DS组大鼠肾脏病理损害明显,UMA、IL-18、TNF- $\alpha$ 、MDA、HIF-1 $\alpha$ 水平增高,Ccr和SOD活性降低(均 $P < 0.05$ )。DS组相比,U组大鼠肾脏病理损害减轻,UMA、IL-18、TNF- $\alpha$ 、MDA含量、HIF-1 $\alpha$ 水平降低,Ccr和SOD活性增高(均 $P < 0.05$ )。**结论** UTI可有效改善糖尿病脓毒症所致急性肾损伤大鼠的肾脏功能,其机制可能与抑制炎症反应、降低氧化应激、改善肾脏缺氧情况有关。

**关键词:**2型糖尿病;脓毒症;急性肾损伤;乌司他丁

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2018.02.009

## Protections of ulinastatin to acute kidney injury in diabetic and septic rats

CAO Yue, CHEN Hu, CHEN Kai, CHEN Chang, ZHANG Zongze

(Department of Anesthesiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

**Abstract:****Objective** To investigate the protective effects and explore the mechanisms of ulinastatin to the acute kidney injury (AKI) in diabetic and septic rats. **Methods** A model for type 2 diabetes mellitus (T2DM) was established by the feeding of high-fat diet-induced insulin resistance and intraperitoneal streptozocin  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Fourty successfully diabetic rats were randomly divided into 4 groups ( $n = 10$  each): diabetes mellitus group (group D), DM sham operation group (group S), DM septic group (group DS) and DM septic group with advance-using ulinastatin (group U). Another 10 healthy nondiabetic rats were chosen as the normal control group (group C) with the normal diet. The septic model of the cecal ligation and puncture (CLP) was induced by puncturing the cecum and extruding the intestinal thing of 0.1 mL for two times. Ulinastatin  $100 \text{ kU} \cdot \text{kg}^{-1}$  was injected via the caudal vein one hour before CLP in U group. The cecums were pulling out of abdomens for one minute in S group. Collecting twelve-hour total urine was to detect urinary micro albumin (UMA) with ELISA. We detected and calculated the creatinine clearance rate (Ccr) by basic picric acid method. Then the serum levels of MDA and SOD were also measured. The serum levels of IL-18 and TNF- $\alpha$  were determined by ELISA. The hematoxylin-eosin staining was used to observe renal pathological changes. Western blot was used to determine the expression of HIF-1 $\alpha$ . **Results** Compared with group S, the renal pathological changes in group DS were more obvious, and the levels of UMA, IL-18, TNF- $\alpha$ , MDA and the expression of HIF-1 $\alpha$  in kidney were obviously increased, Ccr and SOD were decreased (all  $P < 0.05$ ). Compared with group DS, the renal pathological changes in group U were obviously alleviated and the levels of UMA, IL-18, TNF- $\alpha$ , MDA and the expression of HIF-1 $\alpha$  in kidney were obviously decreased, Ccr and SOD were increased (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ulinastatin could effectively improve the renal function and reduce the acute kidney injury in diabetic and septic rats, probably based on those mechanisms; the suppression of inflammatory response, the reduction of oxidative stress and the improvement of hypoxemia in kidney.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; sepsis; acute kidney injury; ulinastatin

糖尿病患者每年都需要花费大量的医疗资源,而据报道,至2035年,全球范围内糖尿病的患病人数将从现在的3.82亿增长至5.92亿<sup>[1]</sup>。糖尿病患者患病后各种并发症众多,以感染为最。糖尿病患者

者外科手术后感染易导致脓毒症的发生,脓毒症是急性肾损伤(AKI)的首要病因,也是危重患者死亡的重要原因之一<sup>[2]</sup>。因此,如何改善糖尿病患者术后严重感染所致AKI,从而降低糖尿病患者术后病死率对临床工作有重要意义。

乌司他丁(UTI)是一种广谱的蛋白酶抑制剂,能够抑制多种蛋白酶、脂水解酶、糖水解酶和不良

刺激引起的炎症因子的释放<sup>[3-4]</sup>。但是,UTI 对于糖尿病患者合并脓毒症时的肾脏保护作用未见报道,作用机制不明。因此,本研究拟观察 UTI 对 2 型糖尿病脓毒症大鼠 AKI 的保护作用,同时探讨其对全身炎症反应,氧化应激反应和肾脏局部缺氧反应的影响,为今后糖尿病合并脓毒症患者的治疗提供重要的理论依据。现将其实验结果及临床意义报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 动物选取与分组** SPF 级同批健康雄性 SD 大鼠 60 只,体质量 180 ~ 220 g,购于武汉大学动物实验中心。造模前 2 周常规喂养,前一晚禁食不禁饮。随机选取 10 只喂以普通饲料,作为空白对照组(C 组)。剩余 50 只喂以高脂饲料,动物饲料主要参照张新杰等<sup>[5]</sup>使用的方法自行配制。喂养 5 周后,高脂组按  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  体质量腹腔单次注射链脲佐菌素(STZ),注射 3 d 后,以随机血糖  $\geq 16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  为 2 型糖尿病大鼠造模成功。选取成模大鼠 40 只,随机分为 4 组( $n = 10$ ):糖尿病组(D 组)、糖尿病假手术组(S 组)、糖尿病脓毒症组(DS 组)、糖尿病脓毒症 UTI 预处理组(U 组)。

**1.2 糖尿病脓毒症大鼠模型** 采用李宝贵等<sup>[6]</sup>的盲肠结扎穿孔术(CLP)方法构建糖尿病脓毒症大鼠模型。首先采用 2% 戊巴比妥钠溶液( $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ )对 DS 组和 U 组大鼠进行腹腔麻醉,麻醉后固定,常规消毒铺单,腹正中中线作 10 mm 切口,以“3-0”丝线盲肠根部结扎,注意避免回肠和盲肠肠系膜血管。用 18# 穿刺针两次贯通穿刺盲肠壁,各挤出 0.1 mL 肠内容物,最后将盲肠还纳腹腔,逐层缝合腹壁切口,术后禁食,自由饮水。U 组大鼠手术前 1 h 给予 UTI  $10 \text{ 万 U} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,生理盐水稀释至 1 mL 尾静脉缓慢注射(5 min)。对 S 组大鼠,常规麻醉消毒,开腹找到盲肠,将其拉出腹外放置 1 min,之后还纳关腹。

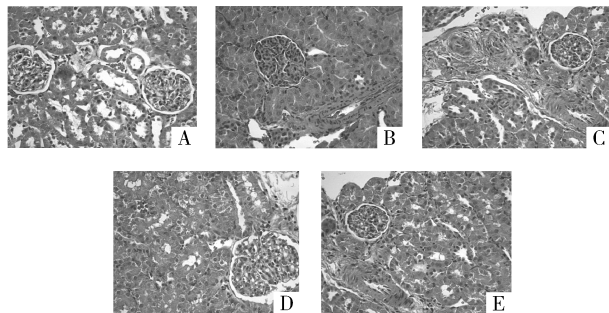
**1.3 检测指标** 代谢笼收集各组大鼠术后 12 h 尿液标本,双抗体两步夹心酶联免疫吸附法(ELISA)行尿微量白蛋白(UMA)定量检测。称体质量,碱性苦味酸法测血尿肌酐,计算内生肌酐清除率(Ccr)。HE 染色法观察肾组织病理改变。ELISA 法检测血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-18(IL-18)的含量。硫代巴比妥酸(TBA)法检测血清中丙二醛(MDA)含量,黄嘌呤氧化酶法测定大鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)活性。Western blot 法检测肾组织低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的蛋白表达。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 统计软件进行处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),两组间比较采用最小显著

差异法(LSD), $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 肾脏病理学改变** 对照组的肾小球和肾小管结构正常,近曲小管管壁充盈,胞质丰富,胞核蓝染,边界清晰;D 组及 S 组肾小球大致正常,而肾小管上皮细胞出现病理损害,可见浊肿现象,部分细胞核淡染;DS 组较 D 组及 S 组损害更加严重,肾小球肾和小管明显浊肿,管腔狭窄,基底膜增厚,且细胞核淡染,部分核出现浓缩、破碎甚至溶解;U 组肾小球结构大致正常,体积有增大,少量肾小管上皮细胞出现浊肿,部分细胞核淡染,但总体的病理损伤较 DS 组明显减轻。见图 1。



注:A.空白对照组;B.糖尿病脓毒症组;C.糖尿病组;D.UTI 组;E.假手术组。

图1 各组大鼠肾组织的病理学结果(HE 染色  $\times 400$ )

**2.2 UMA 含量变化** 各组间 UMA 含量不全相同( $P < 0.05$ );与 C 组相比,其余各组 UMA 均升高( $P < 0.01$ );D 组与 S 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与 S 组相比,DS 组及 U 组 UMA 均升高( $P < 0.01$ );与 DS 组相比,U 组 UMA 降低( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.3 Ccr 变化** 各组间 Ccr 不全相同( $P < 0.05$ );与 C 组相比,其余各组 Ccr 均降低( $P < 0.01$ );D 组与 S 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与 S 组相比,DS 组及 U 组 Ccr 降低( $P < 0.05$ );与 DS 组相比,U 组 Ccr 升高( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.4 血清 IL-18 和 TNF- $\alpha$  含量变化** 各组间血清 IL-18 和 TNF- $\alpha$  含量均不全相同( $P < 0.05$ );与 C 组相比,其余各组血清 IL-18、TNF- $\alpha$  均升高( $P < 0.01$ );D 组与 S 组间的血清 IL-18、TNF- $\alpha$  含量均差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与 S 组相比,DS 组血清 IL-18、TNF- $\alpha$  均升高( $P < 0.05$ );与 DS 组相比,U 组血清 IL-18、TNF- $\alpha$  降低( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.5 血清 MDA 含量及 SOD 活性变化** 各组间血清 MDA 含量及 SOD 活性均不全相同( $P < 0.05$ );与 C 组相比,其余各组血清 MDA 含量均升高( $P < 0.01$ ),SOD 活性均下降( $P < 0.01$ );D 组与 S 组间

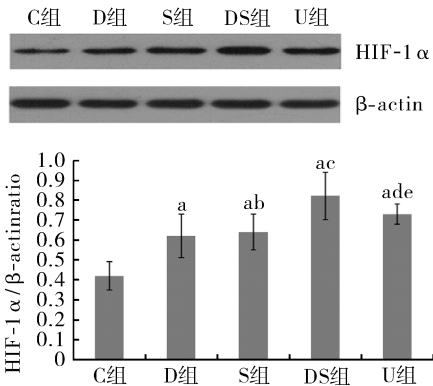
表 1 各组不同大鼠各个指标比较/ $\bar{x} \pm s$

| 组别   | 鼠数 | UMA/ $\mu\text{g} \cdot 12 \text{ h}^{-1}$ | Ccr/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ | IL-18/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ | TNF- $\alpha$ / $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ | MDA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ | SOD/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ |
|------|----|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|
| C 组  | 10 | 50.6 $\pm$ 7.9                             | 0.67 $\pm$ 0.19                                                 | 31.6 $\pm$ 10.2                        | 18.4 $\pm$ 2.7                                  | 4.7 $\pm$ 0.53                           | 143.1 $\pm$ 17.8                    |
| D 组  | 10 | 1463.8 $\pm$ 211.6 <sup>a</sup>            | 0.35 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>                                    | 376.3 $\pm$ 51.9 <sup>a</sup>          | 343.5 $\pm$ 23.7 <sup>a</sup>                   | 9.5 $\pm$ 1.04 <sup>a</sup>              | 95.2 $\pm$ 16.4 <sup>a</sup>        |
| S 组  | 10 | 1547.3 $\pm$ 146.1 <sup>ab</sup>           | 0.33 $\pm$ 0.10 <sup>ab</sup>                                   | 413.7 $\pm$ 24.9 <sup>ab</sup>         | 336.7 $\pm$ 11.5 <sup>ab</sup>                  | 9.2 $\pm$ 1.31 <sup>ab</sup>             | 87.8 $\pm$ 11.5 <sup>ab</sup>       |
| DS 组 | 10 | 2231.7 $\pm$ 231.5 <sup>ac</sup>           | 0.14 $\pm$ 0.04 <sup>ac</sup>                                   | 583.3 $\pm$ 18.6 <sup>ac</sup>         | 645.2 $\pm$ 42.1 <sup>ac</sup>                  | 16.9 $\pm$ 2.17 <sup>ac</sup>            | 61.6 $\pm$ 12.1 <sup>ac</sup>       |
| U 组  | 10 | 1797.2 $\pm$ 175.9 <sup>acd</sup>          | 0.24 $\pm$ 0.06 <sup>acd</sup>                                  | 507.2 $\pm$ 31.8 <sup>acd</sup>        | 398.5 $\pm$ 21.9 <sup>acd</sup>                 | 12.5 $\pm$ 1.96 <sup>acd</sup>           | 98.1 $\pm$ 10.9 <sup>acd</sup>      |

注:其余四组与 C 组比较,均<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与 D 组比较,<sup>b</sup> $P > 0.05$ ;DS 组、U 组分别与 S 组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ;U 组与 DS 组比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$ 。

血清 MDA 含量和 SOD 活性差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );与 S 组相比,DS 组 MDA 含量均升高 ( $P < 0.05$ ),DS 组 SOD 活性下降 ( $P < 0.05$ ),U 组 MDA 含量均升高 ( $P < 0.05$ )、SOD 活性下降 ( $P < 0.05$ );与 DS 组相比,U 组血清 MDA 含量下降 ( $P < 0.05$ ),SOD 活性升高 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.6 肾组织 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达变化** 各组间肾组织 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达不全相同 ( $P < 0.05$ );与 C 组相比,其余各组肾组织 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达均升高 ( $P < 0.01$ );D 组与 S 组间肾组织 HIF-1 $\alpha$  蛋白含量差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ );与 S 组相比,DS 组大鼠肾组织的 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达均升高 ( $P < 0.01$ ),U 组 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达也升高 ( $P < 0.05$ );与 DS 组相比,U 组肾组织 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达降低 ( $P < 0.05$ )。见图 2。



注:其余四组与 C 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;S 组与 D 组比较,<sup>b</sup> $P > 0.05$ ;DS 组、U 组分别与 S 组比较,<sup>c</sup> $P < 0.01$ ,<sup>d</sup> $P < 0.05$ ;U 组与 DS 组比较,<sup>e</sup> $P < 0.05$ 。

图 2 肾脏组织中 AIF-1 $\alpha$  蛋白表达水平

3 讨论

2 型糖尿病 (T2DM) 是一种复杂多样的疾病,其发病与胰腺  $\beta$  细胞分泌胰岛素相对减少和渐进性的胰岛素抵抗导致高血糖症有关<sup>[7]</sup>。T2DM 动物模型众多,主要有实验性、自发性和转基因性 T2DM 动物模型<sup>[8]</sup>。本实验采用高脂饲料加小剂量 STZ 一次性腹腔注射来建立 T2DM 大鼠模型。这种方法能在使用小剂量 STZ 破坏大鼠胰岛  $\beta$  细胞功能的同时,辅以高脂饲料造成外周组织对胰岛素的敏

感性降低,形成类似的 T2DM 模型。然后我们在 T2DM 基础上采用 CLP 建立大鼠脓毒症模型,相对于其他直接注射 LPS 等成分构建脓毒症模型的实验方法来说,这种动物模型模仿了人类肠道手术后细菌感染导致脓毒症的渐进性临床情境,而不是采用毒素进行一次打击造成脏器损伤。有研究显示,在行 CLP 术后,机体高动力循环状态将会持续 8 h (术后 2 h 到术后 10 h),机体在术后 16 h 左右开始进入低动力的虚弱状态,可持续到 20 h 左右<sup>[9]</sup>。另外有研究证实,雌性大鼠在同时行 CLP 和卵巢切除术后 12 h 到 20 h 间的死亡率达到 33%,而糖尿病雌性大鼠在同时行 CLP 和卵巢切除术后 6 h 到 20 h 的死亡率则达到 40%<sup>[10]</sup>。本实验也存在对大鼠行糖尿病和脓毒症的双重打击,故本实验选择在 CLP 术后 12 h 收集大鼠的血液和肾脏标本进行相关指标的检测,这样能在达到实验目标的同时,使实验结束时大鼠的死亡率最低。最后,本实验结果证明,相较于对照组,DS 组肾脏肾小球肾小管均严重受损,糖尿病脓毒症大鼠 AKI 模型构建成功。

UTI 是从人类尿液中提纯萃取出的含有 143 个氨基酸的糖蛋白,分子量为 67 kDa,能够有效抑制多种酶和不良刺激引起的炎症因子的释放,同时也能够通过稳定溶酶体的细胞膜,吸收氧自由基以及阻止炎症因子的释放来改善微循环。此外,许多研究显示,UTI 对于 AKI 都有保护作用<sup>[11-12]</sup>。而目前关于 UTI 对患有糖尿病的肠源性脓毒症大鼠导致 AKI 的保护作用的研究尚未见报道。而且,在某些患者经历较大手术如心肺转流术时,使用 UTI 治疗后测量患者肾脏生物标记物后,发现 UTI 对于 AKI 不具有保护性作用<sup>[13]</sup>。在本研究中,U 组相对于 DS 组,肾脏病理损伤明显减轻,尿中微量白蛋白的含量明显降低,Ccr 明显升高。结果说明,在糖尿病脓毒症大鼠发生 AKI 时,UTI 对于的肾脏功能有明显保护作用。

TNF- $\alpha$  是脓毒症级联反应中重要的炎症因子,早期出现,促进脓毒症发生发展。IL-18 是一种新型的促炎因子,在脓毒症发病过程中,IL-18 起重要作用,而且与脓毒症的严重程度密切相关。有研究

发现,在脂多糖(LPS)刺激之前予以 UTI 预处理治疗,血清 TNF- $\alpha$  含量能够显著降低,炎性反应明显减轻<sup>[14]</sup>。但是,UTI 在某些实验模型中的抗炎作用并不十分显著。在失血性休克患者中使用 UTI,患者血中炎性因子如 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平并没有明显变化<sup>[15]</sup>。也有研究发现,UTI 能够降低 LPS 刺激的单核细胞中 TNF- $\alpha$  的含量,但是这种降低幅度并不明显,不能充分证明 UTI 抗炎作用的有效性<sup>[16]</sup>。而在本实验中发现,大鼠血清中的 TNF- $\alpha$  和 IL-18,相对于 D 组和 S 组,DS 组明显升高;而相对于 DS 组,U 组明显下降。脓毒症感染可以明显加重糖尿病大鼠的全身炎性反应,使用 UTI 能够明显减轻在发生糖尿病脓毒症时的全身炎性反应,延缓脓毒症发病过程。

氧自由基损伤是糖尿病脓毒症时肾脏损伤的重要机制之一,脓毒症时大量炎性因子释放诱导活性氧的产生,造成机体内氧化-还原状态失衡,引起氧化应激,最终导致肾脏损伤,糖尿病更会加速这一过程的发生发展。MDA 是脂质过氧化反应重要的代谢终产物之一,其浓度能够直接反映出机体氧化损伤程度;SOD 是机体内清除氧自由基的首要物质,其活性水平高低能够反应机体抗氧化能力的强弱。本实验中,相对于 D 组和 S 组,DS 组大鼠血清中的 MDA 含量升高,SOD 活性降低;相对于 DS 组,U 组大鼠血清中的 MDA 含量降低,SOD 活性升高,变化趋势与肾脏受损严重程度相关。这说明脓毒症感染明显加重糖尿病大鼠的全身氧化应激反应;而 UTI 也是通过减少全身 MDA 释放,提升 SOD 活性水平,从而减少氧自由基,减轻氧化应激反应,来保护肾脏功能。

肾脏组织血流量大,耗氧量高,对缺血缺氧反应敏感,易受缺氧损伤。而 HIF-1 $\alpha$  是特异性介导细胞低氧反应的核转录因子。HIF-1 $\alpha$  的蛋白稳定性受细胞内氧浓度的调节,在正常的氧环境中 HIF-1 $\alpha$  的含量很低,因为在正常氧浓度时,HIF-1 $\alpha$  可以持续产生,但是却很快被脯氨酰羟甲基化酶羟甲基化,最终被泛素-蛋白酶系统分解;在缺氧时,细胞中的脯氨酰羟甲基化酶活性降低,HIF-1 $\alpha$  不能被分解,于是在细胞中大量积聚<sup>[17]</sup>。因此,肾脏中 HIF-1 $\alpha$  蛋白的表达水平能够直接反映肾脏的缺氧情况。在本实验中发现,肾脏 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达水平,DS 组相对于 D 组和 S 组明显升高,U 组相对于 DS 组明显降低。这说明在糖尿病脓毒症大鼠肾脏组织中显著缺氧,而 UTI 能够改善肾脏缺氧状态,降低 HIF-1 $\alpha$  表达,保护肾脏功能。

本实验成功构建大鼠糖尿病脓毒症致 AKI 模型,证实 UTI 预处理能有效改善大鼠的肾功能,减

轻 AKI,其机制可能与 UTI 能够抑制炎症反应、降低氧化应激、改善肾脏缺氧情况有关。

## 参考文献

- [1] LHEVEDER R,NOLAN T. International Diabetes Federation[J]. Diabetes Research and Clinical Practice,2013,101(3):349-351.
- [2] SCHOR N. Acute renal failure and the sepsis syndrome[J]. Kidney Int,2002,61(2):764-776.
- [3] 张红梅,刘培,盛春风,等. 乌司他丁对脓毒症膈肌 p38MAPK 信号通路的影响[J]. 重庆医学,2013,42(18):2117-2119.
- [4] 薛霞,肖正大,王淑芳,等. 乌司他丁对糖尿病大鼠的肾脏保护作用及其机制[J]. 山东大学学报(医学版),2012,50(1):1-4.
- [5] 张新杰,刘建坤,高冬梅,等. 吡咯烷二硫代氨基甲酸酯对 2 型糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中国病理生理杂志,2012,28(10):1807-1811.
- [6] 李宝贵,王丹丹,解珂,等. 黄芪多糖对 2 型糖尿病合并脓毒症大鼠胰腺线粒体氧化应激损伤的保护作用[J]. 江苏医药,2011,37(8):894-896.
- [7] CHENG D. Prevalence, predisposition and prevention of type II diabetes[J]. Nutr Metab (Lond),2005,2:29.
- [8] SRINIVASAN K,RAMARAO P. Animal models in type 2 diabetes research:an overview[J]. Indian J Med Res,2007,125(3):451-472.
- [9] REMICK DG,NEWCOMB DE,BOLGOS GL,et al. Comparison of the mortality and inflammatory response of two models of sepsis: lipopolysaccharide vs. cecal ligation and puncture[J]. Shock,2000,13(2):110-116.
- [10] UYANIK A,UNAL D,UYANIK MH,et al. The effects of polymicrobial sepsis with diabetes mellitus on kidney tissues in ovariectomized rats[J]. Ren Fail,2010,32(5):592-602.
- [11] GAO C,HUAN J,LI W,et al. Protective effects of ulinastatin on pancreatic and renal damage in rats following early scald injury[J]. Burns,2009,35(4):547-552.
- [12] YANG Q,LIU X,LIU M,et al. Ulinastatin-mediated protection against zymosan-induced multiple organ dysfunction in rats[J]. Biologics,2010,38(5):552-556.
- [13] OH SY,KIM JC,CHOI YS,et al. Effects of ulinastatin treatment on myocardial and renal injury in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass[J]. Korean J Anesthesiol,2012,62(2):148-153.
- [14] HUANG N,WANG F,WANG Y,et al. Ulinastatin improves survival of septic mice by suppressing inflammatory response and lymphocyte apoptosis[J]. J Surg Res,2013,182(2):296-302.
- [15] PARK KH,LEE KH,KIM H,et al. The Anti-inflammatory effects of ulinastatin in trauma patients with hemorrhagic shock[J]. Journal of Korean Medical Science,2010,25(1):128.
- [16] AOSASA S,ONO S,MOCHIZUKI H,et al. Mechanism of the inhibitory effect of protease inhibitor on tumor necrosis factor alpha production of monocytes[J]. Shock,2001,15(2):101-105.
- [17] FREDE S,BERCHNER-PFANNSCHMIDT U,FANDREY J. Regulation of hypoxia-inducible factors during inflammation[J]. Meth Enzymol,2007,435:405-419.

(收稿日期:2016-11-05,修回日期:2016-12-23)