

# 乌司他丁防治术后认知功能障碍机制的研究进展

陈学英, 解 健, 余喜亚\*

海军军医大学附属长海医院, 上海  
Email: \*55901313@qq.com

收稿日期: 2021年7月23日; 录用日期: 2021年8月20日; 发布日期: 2021年8月27日

## 摘 要

乌司他丁是人体内的生理性抑炎物质, 相对分子量约67 kD, 是一种典型的Kunitz型蛋白酶抑制剂, 此外其在体内的代谢产物也具有较强的酶抑作用。其临床药理学作用可能包括: 稳定细胞溶酶体膜结构、抑制体内多种促炎介质的释放、对抗体内产生的过多氧自由基、改善局部循环与灌注等。近年来, 临床研究发现乌司他丁应用于临床具有很好脑保护作用。因此, 本文就近年来使用乌司他丁预防患者术后认知功能障碍的机制做一综述, 为POCD的防治提供科学理论指导。

## 关键词

乌司他丁, 围术期认知功能障碍, 蛋白酶抑制剂, 脑保护, 抗炎

# Research Progress of Ulinastatin in Preventing and Treating Postoperative Cognitive Dysfunction

Xueying Chen, Jian Xie, Xiya Yu\*

Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai  
Email: \*55901313@qq.com

Received: Jul. 23<sup>rd</sup>, 2021; accepted: Aug. 20<sup>th</sup>, 2021; published: Aug. 27<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Ulinastatin is a physiological anti-inflammatory substance in the human body with a relative

\*通讯作者。

molecular weight of about 67 kD. It is a typical Kunitz protease inhibitor. In addition, its metabolites in the body also have a strong enzyme inhibitory effect. Its clinical pharmacological effects may include: stabilizing cell lysosomal membrane structure, inhibiting the release of various pro-inflammatory mediators in the body, fighting against excessive oxygen free radicals produced in the body, improving local circulation and perfusion, etc. In recent years, clinical studies have found that Ulinastatin has a good brain protection effect in clinical applications. Therefore, this article reviews the mechanism of using Ulinastatin to prevent postoperative cognitive dysfunction in patients in recent years, and provides scientific theoretical guidance for the prevention and treatment of POCD.

## Keywords

Ulinastatin, Perioperative Cognitive Dysfunction, Protease Inhibitor, Brain Protection, Anti-Inflammatory

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

全身麻醉和手术创伤是导致围术期认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)发生的主要因素之一,其主要临床表现特点为:认知能力下降、记忆水平受损、定向力障碍等[1]。POCD 的发生能够影响患者术后快速康复以及使患者经济压力增加,其目前已成为社会聚焦关注的问题之一。导致 POCD 发病的机制多种多样,神经炎症的发生一直被认为是促进其发生的重要危险因素之一。目前,国内外尚无治疗 POCD 的有效办法,均以预防为主。

乌司他丁是一种广谱蛋白酶抑制剂,其在人体内具有生理性抑炎作用,分子量约为 67 kD,是一种典型的 Kunitz 型蛋白酶抑制剂。另外其在体内的代谢产物也具有较强的酶抑作用。其临床药理作用有稳定细胞溶酶体膜结构、抑制体内炎症过程从而降低体内炎症因子水平;此外,其还能有效清除体内过多的氧自由基从而发挥抗氧化作用。临床上常用于治疗急性胰腺炎、慢性复发性胰腺炎、急性循环衰竭的抢救辅助用药(包括出血性休克、细菌性休克、外伤性休克,还有烧伤性休克)。

## 2. 乌司他丁的药理作用机制

### 2.1. 稳定溶酶体膜,抑制溶酶体内水解酶活性

乌司他丁具有抑制蛋白水解酶活性的作用,其能够在体内抑制多种活性酶作用。临床上,可用于治疗因细胞溶酶体功能障碍相关疾病的发生,如因能够显著抑制细胞溶酶体过度激活和水解酶过度释放等而常常用于相关疾病(胰腺炎)的治疗[2]。同时,乌司他丁还能够防止溶酶体膜的破坏从而阻止了溶酶体内酶的释放[3]。

### 2.2. 抗炎、抗休克、抗组织缺血

围术期炎症发生、组织低灌注引起的循环休克、心脏外科手术等因素所导致的机体缺血再灌注发生可引起组织缺血缺氧、促进体内氧自由基和各种促炎因子的产生。而乌司他丁能减少炎症因子对免疫细胞的激活从而具有抗炎、抗休克、抗组织缺血等作用,能显著改善组织缺血缺氧发生[4]。

### 2.3. 神经保护作用

多项临床研究数据表明,组织蛋白酶的过度激活与炎症感染引起的神经细胞凋亡具有显著的相关性,乌司他丁预处理能够通过稳定组织蛋白酶来减少细胞死亡的发生,从而改善脑损伤后神经功能障碍发生[5][6][7]。临床研究也表明,尽早使用乌司他丁用于围术期的治疗可减轻炎症反应及氧自由基的过度产生,其能够明显降低体内神经元特异性烯醇酶、酸性钙离子结合蛋白、血管内皮素水平,亦可降低重型颅脑损伤患者血浆C反应蛋白水平。综上可知,乌司他丁具有保护神经功能障碍发生的作用[8][9]。

## 3. POCD 的炎症机制

### 3.1. 手术导致的外周炎症学说

围术期手术创伤应激引起的创面周围细胞的坏死破裂可导致细胞内高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1)外释流出。HMGB1 在体内可直接作用并激活 Toll 样受体(TLR)相关炎症信号通路从而活化免疫细胞,导致多种细胞因子(如 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ )的释放,促炎因子又可作用于体细胞引起细胞死亡增加从而反过来促进 HMGB1 分泌,最终引发了炎症因子的级联释放。Lin 等[10]发现消化系统患者血清中, HMGB1 与 IL-6 水平显著增高,且与 POCD 的发生呈正相关。Cibelli 等[11]在动物实验中发现手术创伤可致血浆中炎症因子 IL-1 $\beta$  与 IL-6 升高,这可导致与小鼠海马相关的记忆受损。

### 3.2. 手术导致的中枢炎症学说

生理情况下,中枢神经也存在少许炎症反应,但并不会导致 POCD 发生。当手术应激出现时,炎症反应被大大激活,此外体内抑制炎症发生的机制也出现异常时,特别是与海马相关的炎症水平增高增加了 POCD 发生的风险[11],而拮抗炎症因子作用可以改善小鼠 POCD 发生[12]。有研究显示,随着机体的衰老,小胶质细胞表面 MHCII 类分子、补体受体、TLR4 和 CD4 表达均增加,这种年龄相关的改变称为“小胶质细胞启动”。此时,当小胶质细胞再接受来自于外界的刺激后即可被迅速激活,从而引发中枢炎症反应加剧[13]。

另外,随着年龄的增加,中枢神经系统对小胶质细胞调节能力也降低,主要表现为:IL-4、IL-10 和 TGF- $\beta$  等抑炎因子水平降低;CX3C、CD200、TREM2 等能够维持小胶质细胞处于静息态的调节蛋白水平降低,这一改变可引起小胶质细胞受到正常刺激时即出现活化时间显著延长[14]。炎症状态的持续存在破坏了免疫系统在神经生理活动调节中的精细平衡,这对正常的学习记忆、神经可塑性、神经新生等都产生的诸多不利的影晌,也是常引起老龄人群 POCD 发生的机制之一。

### 3.3. 麻醉导致的中枢炎症学说

Cibelli 等人发现[11]发现小鼠海马部位存在的 IL-1 $\beta$  能够介导 POCD 的发生有关,当敲除 IL-1 $\beta$  基因和使用 IL-1 $\beta$  受体抗体时,小鼠神经炎症和 POCD 均得到改善。同时,动物实验数据表明[12],持续使用异氟烷 4 h 后,老年小鼠海马部位 IL-1 $\beta$  的表达水平增加,同时出现认知功能障碍。临床研究发现[15],与丙泊酚相比,使用异氟醚麻醉时,老年患者 POCD 发生率显著增高,第一天和第三天,  $p < 0.001$ ;进一步研究发现,异氟醚组患者血浆 TNF- $\alpha$  水平显著升高,因此推测肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )也与 POCD 的发生相关。同样,动物实验也表明[16]:手术后大鼠认知功能损害与海马区 TNF- $\alpha$  转录水平升高有关。当给予 TNF- $\alpha$  受体拮抗剂时,可以明显改善神经炎症所致的认知功能减退。因此 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  介导炎症信号反应参与了 POCD 的发生。

### 3.4. 外周炎症诱发中枢炎症反应学说

机体应激条件下,激活了外周免疫细胞从而导致大量炎症因子的释放。同时,循环中存在的大量炎

症因子又可破坏血脑屏障的完整性。此时,循环炎症因子可以通过损伤的血脑屏障进入中枢或通过转运蛋白跨血脑屏障进入中枢神经系统[17][18];外周炎症因子亦可在缺乏连续性的血脑屏障处(如室周区),通过被动扩散方式进入中枢;进入到中枢的炎症因子参与了中枢炎症的发生。另外,中枢内皮细胞本身也具有分泌能力,在外周信号刺激下可产生免疫活性分子,如增加 COX-2 表达,活化中枢神经系统,诱发认知损害等。Laye 等人[19]发现中枢与外周存在免疫联系,外周免疫相关刺激可以通过旁分泌途径激活迷走初级神经元,进而将信息传入中枢导致小胶质细胞活化,最后产生一系列促炎因子、细胞因子、补体、氧自由基等作用于海马 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  受体。这些促炎因子受体对维持正常学习至关重要,却也使得其更易受到外周促炎因子的损伤,从而损伤认知功能。

## 4. 乌司他丁防治 POCD 的机制

### 4.1. 免疫平衡学说

正常情况下体内细胞因子处于平衡状态,一旦这种平衡遭到破坏,围术期炎症反应可以激活 mTOR 信号通路,促进神经细胞凋亡,则会对认知功能造成一定程度的损害[20]。Chen X. [21]得出乌司他丁能通过调节“免疫失衡”机制,平衡促炎因子和抗炎因子之间的平衡,抑制细胞因子过度激活及释放,增加抗炎因子 IL-8 分泌。最后,乌司他丁还能调节手术刺激引起的免疫功能下降从而降低 POCD 发生率[22]。

### 4.2. 脑保护学说

#### 4.2.1. 减轻脑组织损伤

在大范围手术创伤时,如心脏手术体外循环,激活的炎症因子可进一步释放多种蛋白水解酶,它们可以破坏脑组织的超微结构。乌司他丁通过抑制蛋白酶活性和稳定溶酶体膜,减轻各种蛋白酶对脑组织器官功能的损害,进而保护其功能。乌司他丁在体外循环中调节炎性细胞因子的释放作用可能与其抑制体内广泛分布的丝氨酸蛋白酶活性、减少炎细胞浸润及组织毒性物质释放等作用有关[23]。另外,乌司他丁还可以改善主动脉瓣膜置换术患者术后的氧合[24]。

#### 4.2.2. 保护脑血管

机体炎症反应可以通过促进基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)的生成破坏血脑屏障,导致脑血管的通透性增加,进而中枢神经系统聚集大量炎症细胞直接或间接地对神经细胞造成伤害[25][26]。血清 MMP-9 水平与 POCD 严重程度呈显著相关性。乌司他丁可以抑制 MMP-9 活性进而减少炎症介质的释放,以及减少白细胞与脑血管内皮细胞的粘附、聚集,减轻内皮细胞损伤、改善微循环[27]。

#### 4.2.3. 改善脑缺血再灌注损伤

乌司他丁具有抗脑缺血引起的脂质过氧化反应和清除自由基效应。目前研究表明[28][29],在大鼠缺血再灌注损伤模型中,大鼠海马区 nrf2-ARE (抗氧化反应元件)和 SOD (超氧化物歧化酶)受到损伤进而释放大量应激产物(如 PGF-2 $\alpha$ ),全身使用乌司他丁可使 Nrf2-ARE 和 SOD 得到很大程度恢复,从而减弱缺血再灌注后脑炎症损伤和神经功能障碍。

#### 4.2.4. 减轻神经细胞凋亡

通过加速脑内有害物质代谢减轻神经细胞凋亡。S100 $\beta$  被当作是认知功能下降的标记蛋白,生理情况下参与脑细胞内外 Ca<sup>2+</sup>水平的调节,而高浓度的 S100 $\beta$  蛋白调控细胞内 Ca<sup>2+</sup>超载而对神经元具有毒性作用,乌司他丁通过降低血液与脑脊液里的 S100 $\beta$  水平,减轻 S100 $\beta$  介导的小胶质细胞内的糖基化终末产物受体信号通路,抑制神经炎症反应[30],是保护患者脑功能的机制之一。

### 4.3. 肺保护学说

动物实验表明[31] [32], 乌司他丁可以通过抑制 TNF- $\alpha$  及相关通路保护肺血管紧密连接减轻脓毒症导致的肺损伤以及肺部炎症。同时临床研究证实[33], 乌司他丁能显著改善肺功能, 提高机体氧合能力, 进而改善脑灌注, 因而推测乌司他丁能通过避免术中脑组织缺氧从而降低 POCD 的发生率。

### 4.4. 肠道菌群稳定学说

Kohman *et al.* [34]证实腹腔注射 LPS 可诱导大鼠 toll 样受体激活, 并增加炎症因子的释放, 最终导致认知功能的障碍。脂多糖(LPS)又称内毒素, 是格兰阴性菌脂溶性外膜成份, 肠道细菌是 LPS 的主要来源, 当机体应激损伤时, 它可以从肠道转运至血循环中[35], 通过与 TLR-4 结合激活细胞 NF- $\kappa$ B 通路反过来导致全身炎症反应综合征[36]。临床试验表明[37], 乌司他丁可以稳定肠道菌群以及降低手术后循环中 LPS 的水平减少 POCD 发生率。

## 5. 乌司他丁防治 POCD 的临床应用、意义与展望

### 5.1. 临床应用

乌司他丁具有安全性高、无免疫原性等特点, 能够预防细胞因子级联反应, 抑制白细胞过度激活、炎症介质释放, 减轻各种蛋白酶对机体组织器官的破坏。围术期使用乌司他丁可以保护心、肝、肾、肺等器官, 并通过改善脑灌注、维持氧平衡、加速有毒物质排出、抑制炎症因子等发挥脑保护作用, 对 POCD 起到治疗作用。它也能通过减少机体神经细胞凋亡改善机体学习记忆功能, 降低患者 POCD 发生率。

### 5.2. 意义

由于术后认知功能障碍给人类的健康生活质量及社会经济负担带来巨大的挑战。尽管, POCD 机制比较复杂, 包括手术类型、睡眠质量、神经系统疾病、老龄等, 但神经炎症是重要促进因素之一, 鉴于此, 临床上我们应该使用乌司他丁对易感患者有针对性地进行早期干预, 降低发生率, 加速患者术后康复。

### 5.3. 展望

综上所述, 乌司他丁可通过多种途径保护围术期神经功能。目前临床疗效观察和针对其抗炎免疫机制的基础研究较多, 但乌司他丁对神经功能的直接影响机制以及其他可能机制还需进一步探讨, 为围术期的临床应用中提供更全面的科学理论依据。

## 参考文献

- [1] Hou, R., Wang, H., Chen, L., Qiu, Y. and Li, S. (2018) POCD in Patients Receiving Total Knee Replacement under Deep vs. Light Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Brain and Behavior*, **8**, Article No. e910. <https://doi.org/10.1002/brb3.910>
- [2] 凌成亮. 乌司他丁临床研究进展[J]. 现代临床医学, 2013, 39(4): 243-244+248.
- [3] 廖培军, 李忠勇, 金仙珍. 血必净联用乌司他丁治疗重症脓毒症有效性的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 232-237.
- [4] Jiang, X.M., Hu, J.H., Wang, L.L., Ma, C., Wang, X. and Liu, X.-L. (2018) Ulinastatin Alleviates Neurological Deficiencies Evoked by Transient Cerebral Ischemia via Improving Autophagy, Nrf-2-ARE and Apoptosis Signals in Hippocampus. *Physiological Research*, **67**, 637-646. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933780>
- [5] Kahraman, A., Barreyro, F.J., Bronk, S.F., Werneburg, N.W., Mott, J.L., Akazawa, Y., *et al.* (2008) TRAIL Mediates Liver Injury by the Innate Immune System in the Bile Duct-Ligated Mouse. *Hepatology*, **47**, 1317-1330. <https://doi.org/10.1002/hep.22136>
- [6] Benchoua, A., Braudeau, J., Reis, A., Couriaud, C. and Onténiente, B. (2004) Activation of Proinflammatory Caspases

- by Cathepsin B in Focal Cerebral Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **24**, 1272-1279. <https://doi.org/10.1097%2F01.WCB.0000140272.54583.FB>
- [7] 曹宝萍, 张磊, 苏宁, 王凯, 边寰, 费舟, 等. 乌司他丁对创伤性脑损伤的保护作用研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2013, 12(3): 244-246.
- [8] 戴春美, 汪丽娟, 王铁均, 酃文泽, 任希. 乌司他丁对重型颅脑损伤患者 C-反应蛋白的影响[J]. 海峡药学, 2013, 25(6): 114-115.
- [9] 万秋清, 袁爱群, 柯江维. 乌司他丁治疗儿童重型颅脑损伤的疗效及其作用机制[J]. 南昌大学学报(医学版), 2013, 53(3): 51-54.
- [10] Lin, G.X., Wang, T., Chen, M.H., Hu, Z.-H. and Ouyang, W. (2014) Serum High-Mobility Group Box 1 Protein Correlates with Cognitive Decline after Gastrointestinal Surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **58**, 668-674. <https://doi.org/10.1111/aas.12320>
- [11] Cibelli, M., Fidalgo, A.R., Terrando, N., Ma, D., Monaco, C., Feldmann, M., *et al.* (2010) Role of Interleukin-1 $\beta$  in Postoperative Cognitive Dysfunction. *Annals of Neurology*, **68**, 360-368. <https://doi.org/10.1002/ana.22082>
- [12] Yang, N., Liang, Y., Yang P., Wang, W., Zhang, X. and (2016) TNF- $\alpha$  Receptor Antagonist Attenuates Isoflurane-Induced Cognitive Impairment in Aged Rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **12**, 463-468. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3262>
- [13] Dilger, R.N. and Johnson, R.W. (2008) Aging, Microglial Cell Priming, and the Discordant Central Inflammatory Response to Signals from the Peripheral Immune System. *Journal of Leukocyte Biology*, **84**, 932-939. <https://doi.org/10.1189/jlb.0208108>
- [14] Norden, D.M. and Godbout, J.P. (2013) Review: Microglia of the Aged Brain: Primed to Be Activated and Resistant to Regulation. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **39**, 19-34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2012.01306.x>
- [15] Geng, Y.J., Wu, Q.H. and Zhang, R.Q. (2017) Effect of Propofol, Sevoflurane, and Isoflurane on Postoperative Cognitive Dysfunction Following Laparoscopic Cholecystectomy in Elderly Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Anesthesia*, **38**, 165-171. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.02.007>
- [16] Ding, Y., Shi, C., Chen, L., Ma, P., Li, K., Jin, J., *et al.* (2017) Effects of Andrographolide on Postoperative Cognitive Dysfunction and the Association with NF- $\kappa$ B/MAPK Pathway. *Oncology Letters*, **14**, 7367-7373. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7088>
- [17] Terrando, N., Eriksson, L.I., Ryu, J.K., Yang, T., Monaco, C., Feldmann, M., *et al.* (2011) Resolving Postoperative Neuroinflammation and Cognitive Decline. *Annals of Neurology*, **70**, 986-995. <https://doi.org/10.1002/ana.22664>
- [18] Varvel, N.H., Neher, J.J., Bosch, A., Wang, W., Ransohoff, R.M., Miller, R.J., *et al.* (2016) Infiltrating Monocytes Promote Brain Inflammation and Exacerbate neuronal Damage after Status Epilepticus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**, E5665-E5674. <https://doi.org/10.1073/pnas.1604263113>
- [19] Laye, S., Bluthé, R.M., Kent, S., Combe, C., Medina, C., Parnet, P., *et al.* (1995) Subdiaphragmatic Vagotomy Blocks Induction of IL-1 Beta mRNA in Mice Brain in Response to Peripheral LPS. *American Journal of Physiology*, **268**, R1327-R1331. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1995.268.5.R1327>
- [20] Siddiqui, N.T., Fischer, H., Guerina, L. and Friedman, Z. (2014) Effect of a Preoperative Gabapentin on Postoperative Analgesia in Patients with Inflammatory Bowel Disease Following Major Bowel Surgery: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Pain Practice*, **14**, 132-139. <https://doi.org/10.1111/papr.12058>
- [21] Chen, X., Wang, Y., Luo, H., Luo, Z., Liu, L., Xu, W., *et al.* (2013) Ulinastatin Reduces Urinary Sepsisrelated Inflammation by Upregulating IL10 and Downregulating TNF $\alpha$  Levels. *Molecular Medicine Reports*, **8**, 29-34. <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1480>
- [22] Wang, K.Y., Yang, Q.Y., Tang, P., Li, H.-X., Zhao, H.-W. and Ren, X.-B. (2017) Effects of Ulinastatin on Early Postoperative Cognitive Function after One-Lung Ventilation Surgery in Elderly Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Metabolic Brain Disease*, **32**, 427-435. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9926-7>
- [23] 林柏松, 张秀和, 张柏民, 姜亦忠, 李哲. 乌司他丁对首次单纯二尖瓣机械瓣置换患者术后早期认知功能的影响[J]. 中风与神经疾病杂志, 2009, 26(6): 693-696.
- [24] Rhee, K.Y., Sung, T.Y., Kim, J.D., Kang, H., Mohamad, N. and Kim, T.-Y. (2018) High-Dose Ulinastatin Improves Postoperative Oxygenation in Patients Undergoing Aortic Valve Surgery with Cardiopulmonary Bypass: A Retrospective Study. *Journal of International Medical Research*, **46**, 1238-1248. <https://doi.org/10.1177%2F0300060517746841>
- [25] Hu, X., Zhang, M., Leak, R.K., Gan, Y., Li, P., Gao, Y., *et al.* (2012) Delivery of Neurotherapeutics across the Blood Brain Barrier in Stroke. *Current Pharmaceutical Design*, **18**, 3704-3720. <https://doi.org/10.2174/138161212802002715>
- [26] Bruno, M.A., Mufson, E.J., Wu, J. and Claudio Cuello, A. (2009) Increased Matrix Metalloproteinase 9 Activity in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **68**, 1309-1318.

- <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181c22569>
- [27] Li, X.F., Zhang, X.J., Zhang, C., Wang, L.-N., Li, Y.-R., Zhang, Y., *et al.* (2018) Ulinastatin Protects Brain Against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury through Inhibiting MMP-9 and Alleviating Loss of ZO-1 and Occludin Proteins in Mice. *Experimental Neurology*, **302**, 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.12.016>
- [28] Hu, H.X., Xu, D.H., Ju, W.N., Ma, C., Wang, X. and Liu, X.L. (2018) Neuroprotection of Ulinastatin on Transient Cerebral Ischemia via Antioxidative Mechanisms. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **32**, 283-288.
- [29] Hu, H.X., Zhu, M.Q., Sun, Y.C., Ma, C., Wang, X., Liu, X.L. (2018) Xuebijing Enhances Neuroprotective Effects of Ulinastatin on Transient Cerebral Ischemia via Nrf2-Are Signal Pathways in the Hippocampus. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **32**, 1143-1149.
- [30] Xu, L., Hu, Z. and Shen, J. (2013) A Preliminary Study of the Effects of Ulinastatin on Early Postoperative Cognition Function in Patients Undergoing Abdominal Surgery. *Neuroscience Letters*, **541**, 15-19. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.02.008>
- [31] Wu, J., Yan, X. and Jin, G. (2018) Ulinastatin Protects Rats from Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Suppressing the JAK-STAT3 Pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 2554-2559. <https://doi.org/10.1002/jcb.27550>
- [32] Fang, M., Zhong, W.H., Song, W.L., Deng, Y.-Y., Yang, D.-M., Xiong, B., *et al.* (2018) Ulinastatin Ameliorates Pulmonary Capillary Endothelial Permeability Induced by Sepsis through Protection of Tight Junctions via Inhibition of TNF-Alpha and Related Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 823. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00823>
- [33] Xu, C.E., Zou, C.W., Zhang, M.Y. and Guo, L. (2013) Effects of High-Dose Ulinastatin on Inflammatory Response and Pulmonary Function in Patients with Type-A Aortic Dissection after Cardiopulmonary Bypass under Deep Hypothermic Circulatory Arrest. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **27**, 479-484. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.11.001>
- [34] Kohman, R.A., Tarr, A.J., Byler, S.L. and Boehm, G.W. (2007) Age Increases Vulnerability to Bacterial Endotoxin-Induced Behavioral Decrements. *Physiology & Behavior*, **91**, 561-565. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.03.032>
- [35] Rhee, S.H. (2014) Lipopolysaccharide: Basic Biochemistry, Intracellular Signaling, and Physiological Impacts in the Gut. *Intestinal Research*, **12**, 90-95. <https://doi.org/10.5217/ir.2014.12.2.90>
- [36] Brun, P., Castagliuolo, I., Di Leo, V., Buda, A., Pinzani, M., Palù, G., *et al.* (2007) Increased Intestinal Permeability in Obese Mice: New Evidence in the Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **292**, G518-G525. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00024.2006>
- [37] Zhang, M., Zhang, Y.H., Fu, H.Q., Zhang, Q.-M. and Wang, T.-L. (2018) Ulinastatin May Significantly Improve Postoperative Cognitive Function of Elderly Patients Undergoing Spinal Surgery by Reducing the Translocation of Lipopolysaccharide and Systemic Inflammation. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 1007. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01007>