

老年危重症患者使用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠后发生肾功能亢进的危险因素分析^Δ

王友芳^{1*}, 李兴超², 朱晓松³, 刘清敏¹, 张建国¹, 杨淑红⁴, 相 然⁵, 张蒙蒙², 车峰远^{6#} (1. 临沂市人民医院重症医学科, 山东 临沂 276002; 2. 临沂市人民医院科研科, 山东 临沂 276002; 3. 临沂市人民医院感染管理部, 山东 临沂 276002; 4. 临沂市人民医院护理部, 山东 临沂 276002; 5. 临沂市人民医院运营管理部, 山东 临沂 276002; 6. 临沂市人民医院神经内科, 山东 临沂 276002)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)02-0153-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.02.005



摘要 目的:探讨老年危重症患者使用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠后发生肾功能亢进(ARC)的危险因素。方法:回顾性分析2018—2022年该院收治的286例老年患者的住院信息,根据患者是否发生ARC将其分为ARC组97例、对照组189例。采用Logistic回归分析筛查ARC发生相关因素,采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析危险因素对ARC的预测作用。结果:(1)研究对象的ARC发生率为33.92%,ARC组患者年龄、白细胞计数、尿素氮水平、肌酐水平和SOFA评分显著低于对照组,嗜酸性粒细胞数、肌酐清除率、肾小球滤过率、颅脑外伤史病例数、并发症数量、发生全身炎症反应综合征(SIRS)病例数显著高于对照组,重症监护室(ICU)治疗时间显著长于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(2)ARC组患者中位稳态谷浓度显著低于对照组($5.36\text{ }\mu\text{mol/mL}$ vs. $14.12\text{ }\mu\text{mol/mL}$),差异有统计学意义($\chi^2=10.182, P<0.05$);ARC组患者的治疗有效率显著低于对照组[38.14%(37/97) vs. 56.08%(106/189)],差异有统计学意义($\chi^2=8.662, P<0.05$)。(3)Logistic回归分析结果显示,颅脑外伤史、并发症数量、SOFA评分、SIRS占比与ARC发生呈正相关,年龄与ARC发生呈负相关。(4)ROC曲线结果显示,使用年龄、颅脑外伤史和SOFA评分的预测效果较好。结论:低龄、有颅脑外伤史和SOFA评分较低的老年危重症患者使用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠后更容易发生ARC,该类患者在治疗过程中应综合评估ARC发生风险,对治疗方案及时调整。

关键词 老年;重症;注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠;肾功能亢进

Risk Factors of Augmented Renal Clearance in Critically-Ill Elderly Patients Administered with Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection^Δ

WANG Youfang¹, LI Xingchao², ZHU Xiaosong³, LIU Qingmin¹, ZHANG Jianguo¹, YANG Shuhong⁴, XIANG Ran⁵, ZHANG Mengmeng², CHE Fengyuan⁶ (1. Dept. of Intensive Care Unit, Linyi People's Hospital, Shandong Linyi 276002, China; 2. Dept. of Scientific Research, Linyi People's Hospital, Shandong Linyi 276002, China; 3. Dept. of Infection Control, Linyi People's Hospital, Shandong Linyi 276002, China; 4. Dept. of Nursing Affair, Linyi People's Hospital, Shandong Linyi 276002, China; 5. Dept. of Operations Management, Linyi People's Hospital, Shandong Linyi 276002, China; 6. Dept. of Neurology, Linyi People's Hospital, Shandong Linyi 276002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the risk factors of augmented renal clearance (ARC) in critically-ill elderly patients administered with cefoperazone sodium and sulbactam sodium for injection. **METHODS:** The hospitalization information of 286 elderly patients admitted into the hospital from 2018 to 2022 was retrospectively analyzed, all patients were divided into 97 cases in the ARC group and 189 cases in the control group according to whether to develop ARC. Logistic regression analysis was used to screen factors related to the occurrence of ARC, and receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the predictive effect of risk factors on ARC.

^Δ 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(No. 82003435);山东省自然科学基金青年基金项目(No. ZR2020QH332);山东省医务职工科技创新计划项目(No. SDYWZGKCJH2022077)

* 主治医师,硕士。研究方向:临床流行病学研究。E-mail:qilu2266@163.com

通信作者:主任医师,院长,博士。研究方向:神经病学研究。E-mail:che1971@126.com

RESULTS: (1) The incidence of ARC of the research objects was 33.92%, the patients' age, white blood cell count, urea nitrogen, creatinine and SOFA score of the ARC group were significantly lower than those of the control group, the number of eosinophils, creatinine clearance rate, glomerular filtration rate, number of patients with craniocerebral trauma history, number of complications and number of patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) of the ARC group were significantly higher than those of the control group, the ICU treatment time of the ARC group was significantly longer than that of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). (2) The median steady-state valley concentration of the ARC group was significantly lower than that of the control group (5.36 $\mu\text{mol/mL}$ vs. 14.12 $\mu\text{mol/mL}$), with statistically significant difference ($\chi^2 = 10.182, P < 0.05$); the treatment effective rate of the ARC group was significantly lower than that of the control group [38.14% (37/97) vs. 56.08% (106/189)], with statistically significant difference ($\chi^2 = 8.662, P < 0.05$). (3) The results of Logistic regression analysis indicated that craniocerebral trauma history, number of complications, SOFA score and proportion of SIRS were positively associated with the occurrence of ARC, and age was negatively associated with the occurrence of ARC. (4) The results of ROC curve indicated that age, craniocerebral trauma history and SOFA score had better predictive effects. **CONCLUSIONS:** Critically-ill elderly patients with lower age, craniocerebral trauma history and lower SOFA scores are more likely to develop ARC after administered with cefoperazone sodium and sulbactam sodium for injection, and the risk of ARC should be comprehensively assessed during the treatment of this group of patients, and the therapeutic regimen should be adjusted in time.

KEYWORDS Elderly; Critically ill; Cefoperazone sodium and sulbactam sodium for injection; Augmented renal clearance

近年来,国内老龄化现象日益显著,我国人口基数大,老年人口增长迅速,老龄人口比重不断升高,随之而来的老年医疗健康问题也倍受相关研究人员的关注。重症监护室(ICU)收治的老年危重症患者多为复杂感染或重症感染,常伴有不同程度的脏器功能不全,继发性疾病发生风险高,对上述患者及时进行对症治疗和抗感染治疗能够显著降低患者死亡率,有效改善预后^[1-6]。肾功能亢进(augmented renal clearance, ARC)是重症医学领域研究热点,ARC对抗感染治疗过程中抗菌药物的消除代谢环节影响显著,一旦发生后将对患者治疗时间和治疗效果产生严重干扰,甚至导致耐药菌的产生^[7]。本研究对老年危重症患者使用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠后发生ARC的相关危险因素进行分析探讨,旨在为老年危重症患者的相关诊疗工作提供更多理论参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究筛选对象为2018—2022年于我院就诊者。筛选标准:年龄 ≥ 60 岁;具备使用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗指征;治疗病历资料完整。排除标准:病历资料不全者。符合上述筛选标准者共286例。

1.2 方法

使用Cockcroft Gault公式测算肌酐清除率(CCr),使用慢性肾脏病流行病学合作组公式(CKD-EPI)测算肾小球滤过率(GFR),将ARC定义为 $\text{CCr} \geq 130 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,计算3次取其平均值为最终结果。根据患者是否发生ARC将其分为ARC组($n=97$)和对照组($n=189$)。

1.3 观察指标

根据患者病历对相关人口学信息[年龄、性别、体重指数(BMI)和疾病史]、一般临床资料(总胆固醇、三酰甘油、高密

度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总蛋白、白蛋白、球蛋白、白球比、尿素氮、肌酐、尿酸、CCr、GFR和注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠谷浓度)进行初步整理,由专业技术人员采用EpiData 3.1双录入后进行统计分析。

1.4 疗效评定标准

有效:症状、体征、微生物学和化验检查4项指标中至少有3项恢复至正常水平。好转:症状、体征、微生物学和化验检查4项指标中有2项恢复至正常水平。无效:用药后病情未出现好转,或出现加重现象。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,两两比较采用Bonferroni检验;计数资料采用率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Logistic回归分析探讨研究指标与ARC的相关关系,采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价研究指标的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

本研究共纳入老年患者286例,其中男性165例,女性121例;平均年龄为(72.66 $\pm$ 10.18)岁。发生ARC者共97例,ARC发生率为33.92%。ARC组患者年龄、尿素氮和肌酐水平显著低于对照组,CCr、GFR水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠稳态谷浓度分布比较

ARC组患者注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠稳态谷浓度中位数显著低于对照组(5.36 $\mu\text{mol/mL}$ vs. 14.12 $\mu\text{mol/mL}$),ARC组中注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠稳态谷浓度 $< 10 \mu\text{mol/mL}$ 的患者占比显著高于对照组(68.04% vs. 32.28%),注射用头

表 1 两组患者一般临床资料比较

项目	ARC 组 (n=97)	对照组 (n=189)	<i>F</i> / <i>χ</i> ²	<i>P</i>
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	66.31±4.15	75.12±6.46	2.965	0.002
男性/例(%)	55(56.70)	116(61.38)	2.176	0.153
BMI/($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.72±3.63	23.22±3.81	0.046	0.871
总胆固醇/($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.62±1.17	5.13±1.38	1.467	0.361
三酰甘油/($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.52±0.68	1.38±0.56	0.433	0.522
高密度脂蛋白胆固醇/($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.23±0.41	1.36±0.44	0.197	0.685
低密度脂蛋白胆固醇/($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.82±1.07	2.55±0.86	0.522	0.465
白细胞计数/($\bar{x}\pm s$,10 ⁹ /L)	8.12±5.65	14.31±8.60	2.315	0.046
中性粒细胞计数/($\bar{x}\pm s$,10 ⁹ /L)	6.33±2.28	9.65±3.63	2.568	0.117
淋巴细胞计数/($\bar{x}\pm s$,10 ⁹ /L)	3.65±1.72	5.07±1.54	2.275	0.165
单核细胞计数/($\bar{x}\pm s$,10 ⁹ /L)	0.38±0.35	0.46±0.25	1.282	0.381
嗜酸性粒细胞计数/($\bar{x}\pm s$,10 ⁹ /L)	0.06±0.03	0.02±0.01	1.968	0.033
嗜碱性粒细胞计数/($\bar{x}\pm s$,10 ⁹ /L)	0.02±0.01	0.02±0.01	0.016	0.955
总蛋白/($\bar{x}\pm s$,g/L)	72.12±8.61	70.57±7.12	0.126	0.821
白蛋白/($\bar{x}\pm s$,g/L)	41.25±6.56	38.82±6.81	0.462	0.556
球蛋白/($\bar{x}\pm s$,g/L)	33.16±4.31	32.20±3.68	0.245	0.782
白球比($\bar{x}\pm s$)	1.18±0.22	1.15±0.19	0.269	0.806
尿素氮/($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	5.65±1.51	6.68±1.45	3.680	<0.001
肌酐/($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	46.63±11.79	75.87±16.12	12.252	<0.001
尿酸/($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	205.38±30.73	216.88±27.36	1.445	0.365
CCr/($\bar{x}\pm s$,mL/min)	118.20±27.86	75.12±22.11	22.306	<0.001
GFR/[$\bar{x}\pm s$,mL/(min·1.73 m ²)]	113.86±30.72	72.51±18.36	18.682	<0.001
有颅脑外伤史/例(%)	56(57.73)	61(32.28)	2.965	0.002
ICU 治疗时间/($\bar{x}\pm s$,d)	28.52±20.86	22.75±16.92	3.018	0.001
并发症数量/($\bar{x}\pm s$,个)	4.66±2.17	3.15±2.60	3.363	<0.001
SOFA 评分/($\bar{x}\pm s$,分)	4.62±2.37	6.96±2.52	6.253	<0.001
发生全身炎症反应综合征(SIRS)/例(%)	72(74.23)	86(45.50)	4.165	<0.001

孢哌酮钠舒巴坦钠稳态谷浓度为 10~15 μmol/mL 和>20 μmol/mL 的患者占比显著低于对照组(19.59% *vs.* 35.98%;2.06% *vs.* 9.52%),两组患者注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠稳态谷浓度分布的差异有统计学意义($\chi^2=10.182$, $P<0.001$),见表 2。

表 2 两组患者注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠稳态谷浓度分布比较

组别	谷浓度分布/例(%)			
	<10 μmol/mL	10~15 μmol/mL	>15~20 μmol/mL	>20 μmol/mL
ARC 组(n=97)	66(68.04)	19(19.59)	10(10.31)	2(2.06)
对照组(n=189)	61(32.28)	68(35.98)	52(27.51)	8(4.23)

2.3 临床疗效比较

ARC 组患者治疗有效率显著低于对照组(38.14% *vs.* 56.08%),差异有统计学意义($\chi^2=8.662$, $P<0.001$),见表 3。

表 3 两组患者临床疗效比较

组别	有效	好转	无效
ARC 组(n=97)	37(38.14)	42(43.30)	18(18.56)
对照组(n=189)	106(56.08)	68(35.98)	15(7.94)

2.4 Logistic 回归分析结果

将 χ^2 检验和方差分析结果中存在统计学关联的相关指标进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄、颅脑外伤史、并发症数量、SOFA 评分和 SIRS 占比与老年危重症患者使用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗后的 ARC 发生关联紧密,提

示上述因素可能是 ARC 发生的危险因素,其中颅脑外伤史、并发症数量、SOFA 评分和 SIRS 占比与 ARC 发生呈正相关,年龄与 ARC 发生呈负相关,见表 4。

表 4 Logistic 回归分析结果

因素	β	标准差	OR	<i>P</i>	95%CI
年龄	-0.046	0.012	0.955	0.008	0.925~0.987
颅脑外伤史	1.061	0.381	2.890	0.002	1.003~7.636
并发症数量	0.723	0.235	2.063	0.041	1.361~3.887
SOFA 评分	0.914	0.276	2.493	0.006	0.828~6.802
SIRS 占比	0.808	0.228	2.245	0.012	1.016~5.506

2.5 ROC 曲线分析结果

以年龄、颅脑外伤史、并发症数量、SOFA 评分和 SIRS 占比作为检验变量,是否发生 ARC 为状态变量,以灵敏性为 Y 轴,以“1-特异性”为 X 轴,绘制 ROC 曲线。结果显示,年龄、SOFA 评分和颅脑外伤史对 ARC 发生风险的预测效果较好,见表 5。

表 5 ROC 曲线分析结果

预测因素	灵敏度	特异度	曲线下面积	95%CI
年龄	0.771	0.614	0.720	0.664~0.787
颅脑外伤史	0.813	0.665	0.782	0.717~0.846
并发症数量	0.646	0.559	0.569	0.522~0.631
SIRS 占比	0.728	0.577	0.619	0.552~0.695
SOFA 评分	0.882	0.827	0.868	0.782~0.964

3 讨论

3.1 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠应用现状

注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠可有效治疗多种病菌所致复杂感染,安全性和耐受性俱佳,同时具有良好的广谱抗菌活性,在危重症患者治疗过程中常作为一线用药。注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠的药物代谢过程主要在肾脏中完成,如果肾功能发生改变,该药的血药浓度、血清半衰期也会随之出现变化。

3.2 ARC 研究现状

ARC 通常会出现代谢异常、心血管系统异常和消化系统异常等症状。研究证实,ARC 发生后所致 CCr、GFR 水平升高与抗菌药物的血药浓度显著降低关联紧密,常引起药物治疗浓度不足、治疗效果欠佳^[8-9]。在抗感染治疗过程中充分保证抗菌药物的血药谷浓度是提高治疗有效率和降低肾毒性的重要举措,而 ARC 是影响危重症患者抗菌药物应用疗效的关键环节,深入分析诱发 ARC 的相关危险因素,结合研究结果进行针对性的精准化防治措施,对改善抗菌药物应用疗效、达到治疗预期目标、提升患者满意度具有极其重要的临床指导价值。

随着 ARC 相关研究在国内逐步开展,研究人员不断探索能够在 ARC 前期快速识别、准确预警的技术指标,但老年患者 ARC 的相关研究甚少,诸多方面有待深入研究。研究证实,ARC 与 GFR 和肾小管功能的异常变化有关,也有研究表明,ARC 是机体遭受内外环境深度刺激(肿瘤、创伤、细菌与真菌感染等)时产生的应激性病理生理反应,继而引发 SIRS,导致体内炎症介质大量增加,血管外周阻力明显降低,心输出量显著增加,肾脏血供增加,毛细血管通透性增加,最终表现为肾小球超滤,引发 ARC^[10]。老年人自我免疫调节能力相对较

弱,而老年危重症患者在治疗时需要进行治疗大剂量补液,使用血管活性药物和抗菌药物,上述过程会进一步增加心输出量,促进 ARC 发生与发展。

3.3 结果分析

本研究中,ARC 发生率为 33.92%,与其他研究结果^[11-12]存在不同,其原因可能是本研究患者均为 ICU 住院患者,医护人员对患者身体数据保持 24 h 实时监测,一旦出现肾功能异常能够及时发现记录,因此 ARC 发生率相对较高。本研究发现,ARC 组患者年龄显著低于对照组,男性所占比例则显著高于对照组,与目前众多 ARC 相关临床流行病学研究结果一致,年龄较小的老年男性危重症患者更容易发生 ARC。两组患者注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠稳态谷浓度在常规治疗剂量下存在显著差异,并且组间其他注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠的药动学参数也存在不同程度的差异性。本研究的回归分析结果显示,ARC、年龄、尿素氮和肌酐是影响注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠应用疗效的负相关因素,CCr、GFR 是正相关影响因素。有关研究证实,上述危险因素不仅能够独立作用于患者药物治疗过程,在不同因素之间还存在着协同作用,能够显著加重患者体内原有 ARC 程度,诱发其他并发症出现^[13-15]。因此,对于存在多种疾病或多重危险因素的老年患者,在 ARC 的诊治过程中应综合考虑不同危险因素的致病风险进行整体评估。本研究的 ROC 曲线结果显示,年龄、SOFA 评分和颅脑外伤史对 ARC 发生风险的预测效果较好,具有良好的临床应用价值。

3.4 小结

本研究为回顾性分析,在研究过程还存在其他不足之处有待完善。(1)研究样本量相对较少,研究范围相对局限。(2)研究对象均为危重病症老年患者,多为卧床姿态,转入 ICU 后除少数进行体重测量外,其余均为参照病历登记信息进行估测,因此计算 CCr 时与实际情况可能有所差异。(3)部分患者在研究开始时已经患有慢性感染病症,应用抗菌药物后存在一定程度的耐受性,使研究结果受到影响,进而低估研究对象抗菌药物的疗效降低水平。

本研究通过回顾性分析对老年危重症患者使用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠后 ARC 发生相关危险因素进行初步探讨,在研究过程中依然存在不足,接下来将结合实际开展前瞻性研究,进一步分析危重症患者 ARC 发生的相关危险因素及其对抗菌药物应用疗效的相关影响因素和防治措施,为相关临

床诊治工作提供更多理论依据。

参考文献

[1] ATEs H C, ROBERTS J A, LIPMAN J, et al. On-Site therapeutic drug monitoring[J]. Trends Biotechnol, 2020, 38(11): 1262-1277.

[2] ABDUL-AZIZ M H, BRADY K, COTTA M O, et al. Therapeutic drug monitoring of antibiotics: defining the therapeutic range[J]. Ther Drug Monit, 2022, 44(1): 19-31.

[3] 黄志莉, 李兴德, 宋沧桑, 等. 某三甲医院 111 例次万古霉素血药浓度监测结果与临床应用分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(3): 431-436.

[4] DHAESE S, VAN VOOREN S, BOELENs J, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the ICU[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2020, 18(11): 1155-1164.

[5] 张英, 谢晓梅, 许亚婷, 等. 某院 ICU 卒中老年患者医院获得性肺炎的病原学特点及危险因素分析[J]. 中国消毒学杂志, 2020, 37(11): 826-828.

[6] 杨翠, 何娜, 闫盈盈, 等. 肾功能亢进对(去甲)万古霉素治疗结局的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(7): 924-927.

[7] 崔红燕, 周鹭, 孙闻续, 等. 肾功能亢进患者抗菌药物合理应用现状[J]. 中国药房, 2022, 33(14): 1782-1786.

[8] 钟晗, 崔敏, 张在丽, 等. 肾功能亢进在重症患者中的发生率及对万古霉素应用的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(1): 57-59, 105.

[9] 陈玥, 刘磊, 朱曼. 神经外科术后患者肾功能亢进对万古霉素血药浓度及疗效的影响[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(1): 68-71.

[10] 王奕丹. 基于转录组学和代谢组学的肾功能亢进机制研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2022.

[11] 岳迎雪, 孙林, 高杏. 肾功能亢进对 ICU 重症感染患者万古霉素血药浓度的影响分析[J]. 中国处方药, 2023, 21(12): 73-75.

[12] 黄健. 肾功能亢进对美罗培南的影响及给药方案的优化[D]. 合肥:安徽医科大学, 2023.

[13] CHARLES C, FERRIS A H. Chronic kidney disease[J]. Prim Care, 2020, 47(4): 585-595.

[14] KITAI Y, NANGAKU M, YANAGITA M. Aging-related kidney diseases[J]. Contrib Nephrol, 2021, 199: 266-273.

[15] CHANG-PANESSO M. Acute kidney injury and aging[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(10): 2997-3006.

(收稿日期:2023-05-29 修回日期:2023-11-15)

(上接第 152 页)

[18] LI H, HU P B, ZOU Y J, et al. Tanshinone II A and hepatocellular carcinoma: a potential therapeutic drug[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1071415.

[19] CHEN S L, HO C Y, LIN W C, et al. The characteristics and mortality of Chinese herbal medicine users among newly diagnosed inoperable huge hepatocellular carcinoma (≥ 10 cm) patients: a retrospective cohort study with exploration of core herbs[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(19): 12480.

[20] MA L F, JIANG H Y, XU X, et al. Tanshinone II A mediates SMAD7-YAP interaction to inhibit liver cancer growth by inacti-

vating the transforming growth factor beta signaling pathway[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(21): 9719-9737.

[21] QIAN Z, FENG N N, GENG A K. Tanshinone I suppresses hepatocellular carcinoma cells growth through targeting DNA double-strand break repair[J]. Cancer Biol Ther, 2023, 24(1): 2229958.

[22] 张谊, 欧玉龙, 王惠霞, 等. 丹参酮 II A 通过调节线粒体转位蛋白诱导 HepG2 细胞凋亡[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(1): 101-107.

[23] 罗艺. 基于网络药理学研究隐丹参酮对肝癌细胞的作用机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.

(收稿日期:2023-08-29 修回日期:2023-09-18)