

基于谱-效相关分析的西红花抗抑郁药效成分的研究

李萌^{1*}, 章从恩¹, 章前², 于卫东³, 陈熹¹, 马致洁^{1#1}, 赵奎君^{1#2} (1. 首都医科大学附属北京友谊医院中药剂科, 北京 100050; 2. 北京科园信海医药经营有限公司, 北京 100160; 3. 上海市药材公司, 上海 200002)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)09-1098-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.09.017

摘要 目的: 基于谱-效相关分析方法, 对西红花体外抗抑郁药效成分进行筛选。方法: 运用液相色谱质谱联用(LC-MS)技术, 对10个不同产地西红花的化学成分进行测定并初步指认; 以皮质酮诱导PC12细胞损伤建立抑郁体外模型, 采用CCK-8试剂盒检测细胞存活率, 评价西红花的体外抗抑郁效应。采用相关回归分析方法, 分析效应与成分之间的关系。结果: 指认出西红花中5个主要化学成分; 确认PC12细胞损伤模型可以有效评价西红花体外抗抑郁效应; 通过简单及多元相关回归分析可知, 西红花昔-I、西红花昔-II、藏花醛与西红花抗抑郁效应有较大相关性。结论: 西红花昔-I、西红花昔-II、藏花醛可能与西红花抗抑郁作用相关性较高。

关键词 西红花; PC12细胞; 抑郁; 谱-效相关

Study on Antidepressant Components of Saffron Based on Spectrum-Effect Correlation Analysis

LI Meng¹, ZHANG Congen¹, ZHANG Qian², YU Weidong³, CHEN Xi¹, MA Zhijie¹, ZHAO Kuijun¹ (1. Dept. of Traditional Chinese Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Beijing Keyuan Xinhai Pharmaceutical Business Co., Ltd, Beijing 100160, China; 3. Shanghai Traditional Chinese Medicine Co., Ltd, Shanghai 200002, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To screen the antidepressant components of saffron based on spectrum-effect correlation analysis. **METHODS:** Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) technology was used to characterize the chemical components of saffron samples from ten different regions. An in vitro model of depression was established on PC12 cells injury induced by corticosterone. The survival rate of cell was measured by CCK-8, and the antidepressant effects of saffron were evaluated. The correlation between effects and components was analyzed by regression analysis. **RESULTS:** Five kinds of main components were identified. And the model of PC12 cells injury as carrier was able to evaluate the antidepressant effect in vitro. Through the simple and multiple regression analysis, crocin-I, crocin-II and safranal were closely related to the antidepressant components of saffron. **CONCLUSIONS:** Crocin-I, crocin-II and safranal may be highly correlated with the antidepressant effect of saffron.

KEYWORDS Saffron; PC12 cells; Depression; Spectrum-effect correlation

鸢尾科植物番红花 *Crocus sativus* L. 原产于地中海地区, 现已种植在阿富汗、希腊、西班牙和印度等地^[1]。我国于1965年开始引种试验, 现已成功在上海、云南、浙江、江苏和新疆等地培育成功^[1-2]。西红花为其干燥柱头, 具有活血化瘀、凉血解毒和解郁安神之功效^[3-4]。在现代医学中, 大量的科学研究考察了西红花治疗或预防精神疾病、心血管疾病、神经退行性疾病和恶性肿瘤等的可能功效^[5-7]。其中, 西红花已被大量研究结果证实具有抗抑郁的作用, 成为一种很有前途的治疗抑

郁症的中药^[8-11]。前期研究结果发现, 不同产地西红花药材中主要成分含量差异较大^[1]。这些差异是否会造成其药效学的不同, 具体哪些成分在其抗抑郁中起主要贡献作用, 尚不明确。为了明确成分与生物效应的关系, 本研究首先比较了不同产地西红花药材抗抑郁效应的差异, 进一步采用多元统计分析, 将化学成分与其生物效应进行多元线性回归分析, 寻找与其抗抑郁作用药理学相关的主要化学成分, 为其抗抑郁作用研究提供科学参考^[12-14]。

1 材料

1.1 仪器

HPLC-IT-TOF/MS液相色谱串联离子阱飞行时间质谱(LC-MS)、Inertsil ODS-SP C₁₈色谱柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm)均购自日本岛津公司; Centrifuge 5424R小型冷冻高速离心机、Research Plus单道手动微量移液器均购自德国Eppendorf公

*主管中药师。研究方向: 基础药理与临床中药学。E-mail: delialimeng@126.com

#通信作者1: 副主任药师, 博士。研究方向: 中药消化药理与毒理。E-mail: 13811647091@163.com

#通信作者2: 主任药师, 硕士。研究方向: 中药临床药学。E-mail: zhao195292@sina.com

司;NV-425-400s Labgard 生物安全柜、NV-5510E CO₂ 细胞培养箱均购自美国 Nuaire 公司;KQ3200E 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);XS205 型电子分析天平[梅特勒-托利多科技(中国)有限公司];BSA224S-CW 电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];Leica DMi1 倒置生物显微镜(德国 Leica 公司);96 孔细胞培养板(美国 Corning 公司);SpectraMax M3 酶标仪(美国 Molecular Device 公司);TC20 细胞计数仪(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 药品与试剂

实验所用西红花药材均由上海药材有限公司提供(产地信息见表 1),经首都医科大学附属北京友谊医院赵奎君教授鉴定为鸢尾科植物番红花 *Crocus sativus* L. 的干燥柱头。RPMI Medium 1640 basic(1×)培养基(美国 Gibco 公司);胎牛血清(FBS,美国 HyClone 公司);100×青霉素-链霉素溶液(P/S,北京兰杰柯科技有限公司);磷酸缓冲盐溶液(PBS,北京索莱宝科技有限公司);0.25% Trypsin-EDTA(美国 Gibco 公司);CCK-8 试剂盒(日本 Dojindo Lab 公司);二甲基亚砜(DMSO,美国 Sigma 公司);皮质酮(CORT,美国 Sigma 公司)。

表 1 西红花药材的产地信息

Tab 1 Origin information of saffron

编号	产地	批号
1	阿富汗	17102005
2	伊朗 1	17111002
3	上海	17111020
4	江苏	17112812
5	河南	17101103
6	浙江	17102815
7	伊朗 2	17111004
8	伊朗 3	17112803
9	云南	17102011
10	安徽	17110102

2 方法

2.1 药材样品制备

2.1.1 液相样品制备:精密称定 10 个不同产地西红花药材粉末各 100 mg,分别置于 50 mL 棕色具塞锥形瓶中,精密加入 75%乙醇溶液 20 mL,称量质量,置于冰水中超声处理 30 min(功率为 150 W,频率为 40 Hz),取出,再次称量质量,用 75%乙醇溶液补足减少的质量,混匀,过滤,4℃储存备用^[11]。

2.1.2 细胞实验样品制备:称量 10 个不同产地西红花药材样品各 100 mg,粉碎后加入 75%乙醇溶液 20 mL 于冰水中超声提取 30 min(功率为 150 W,频率为 40 Hz),过滤,冷冻干燥,得提取物(避光操作)。将西红花提取物溶于水中,配置成 0.2 mg/mL 储备液(按照生药材计算),用 0.22 μm 的微孔滤器除菌,4℃储存备用^[11]。

2.2 色谱及质谱条件

2.2.1 色谱条件:Inertsil ODS-SP C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×150 mm,5 μm),流动相为甲醇-水(5%甲醇/95%水-95%甲醇/5%水),梯度洗脱(0~5 min,5% B;5~10 min,10% B;10~20 min,25% B;20~25 min,50% B;25~30 min,80% B;30~35 min,95% B);流速为 1 mL/min;检测波长为 254 nm;柱温为 40℃;进样量为 10 μL。

2.2.2 质谱条件:电喷雾化离子源,负离子检测(离子源温度为 120℃);毛细管电压为 3 200 V,质量扫描范围 *m/z* 为 100~

1 000;干燥气体积流量为 10 L/min;干燥气温度为 300℃。

2.3 细胞系及培养条件

PC12 细胞(购自中国科学院生物化学与细胞生物学研究所)在含有 5%CO₂、温度为 37℃ 的恒温培养箱中培养。完全培养基:RPMI 1640 培养基+10%FBS+1%P/S。4℃储存备用。

2.4 细胞实验方法及西红花药效检测

取对数生长期 PC12 细胞,以 2×10⁴ 个/孔细胞向 96 孔细胞培养板接种,培养 24 h 后,按照以下方式分组:(1)正常对照组(NC):含 1%胎牛血清培养基培养,不做其他处理;(2)CORT 损伤模型组:以 CORT 500 μmol/L 处理;(3)西红花给药组:含 1%胎牛血清培养基稀释西红花储备液至 5 μg/mL,均预给药 24 h,之后加入 CORT 500 μmol/L 处理 24 h,结束后采用 CCK-8 法检测细胞存活率^[11]。

2.5 数据统计分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,简单相关分析采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,多元回归分析采用 SAS 9.2(SASInc.,USA)软件进行分析。

3 结果

3.1 指纹图谱建立

本研究在课题组前期研究结果上,按照上述样品制备方法和液相质谱条件,建立 10 个不同产地西红花药材化学指纹图谱,见图 1。并从质谱离子流图谱信息中初步指认西红花药材的主要成分,见表 2—3^[15-16]。

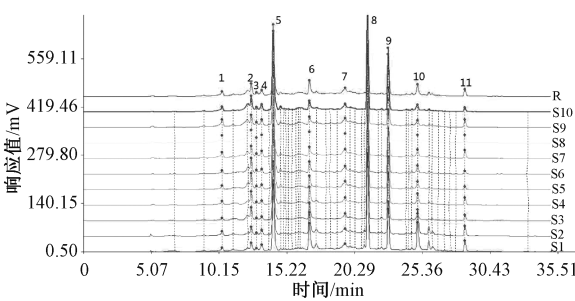


图 1 10 批样品 HPLC 指纹图谱

Fig 1 HPLC fingerprints of ten batches of samples

表 2 西红花药材的化学成分鉴定(ESI⁺)

Tab 2 Identification of chemical components of saffron(ESI⁺)

共有峰编号	t _R /min	检测值[M+H] ⁺	理论值[M+H] ⁺	误差/ppm	分子式	化合物鉴定
10	24.99	329.173 6	329.174 7	-3.34	C ₂₀ H ₂₄ O ₄	西红花酸
11	28.53	151.111 3	151.111 7	-2.65	C ₁₀ H ₁₄ O	藏花醛

3.2 不同产地西红花药效检测结果

采用不同产地相同浓度西红花预处理 PC12 细胞 24 h 后,加入 CORT 500 μmol/L 作用 24 h,细胞存活率均较模型组有所提高,见表 4。

3.3 西红花主要成分与抗抑郁效应的简单相关及多元回归分析

3.3.1 西红花主要共有峰面积与药效的简单相关分析:为了独立考察各成分与药效之间的相关性,以各产地西红花药效为因变量 *Y*,以西红花样品中主要的 11 个共有峰面积为自变量 *x*₁—*x*₁₁,分别采用 SPSS 软件单独进行简单相关分析^[17-18]。结果显示,西红花的几个主要成分的相对峰面积与药效指标存在一定的正相关性,*x*₈ 与 *Y* 的简单相关系数为 0.860

表 3 西红花药材的化学成分鉴定 (ESI⁻)

Tab 3 Identification of chemical components of saffron (ESI⁻)

共有峰编号	t _R /min	检测值[M-H] ⁻	理论值[M-H] ⁻	检测值[M+Cl] ⁻	理论值[M+Cl] ⁻	误差/ppm	分子式	化合物鉴定
5	14.19	—	—	365.136 9	365.137 3	-1.10	C ₁₆ H ₂₆ O ₇	西红花苦素
8	21.25	975.371 7	975.371 5	—	—	2.05	C ₄₄ H ₆₄ O ₂₄	西红花苷-I
9	22.80	813.315 8	813.318 7	—	—	-3.57	C ₃₈ H ₅₄ O ₁₉	西红花苷-II

注:“—”代表没有检测到加合离子

Note:“—” means no adduct ion were detected

表 4 细胞存活率 ($\bar{x}\pm s, \%, n=3$)

Tab 4 Survival rate ($\bar{x}\pm s, \%, n=3$)

组别	产地	细胞存活率
对照组	—	100.00±1.34
模型组	—	50.30±2.54
1	阿富汗	58.33±1.35
2	伊朗 1	57.68±3.53
3	上海	59.20±2.41
4	江苏	59.23±2.78
5	河南	57.64±2.31
6	浙江	58.67±1.34
7	伊朗 2	57.99±3.59
8	伊朗 3	55.92±4.31
9	云南	54.72±3.42
10	安徽	56.53±2.56

($P=0.001<0.01$),提示西红花苷-I 相对含量与西红花对 PC12 细胞的保护作用药效具有较强的正相关性; x_9 与 Y 的简单相关系数为 0.715($P=0.020<0.05$),提示西红花苷-II 相对含量与西红花对 PC12 细胞的保护作用药效具有一定的正相关性; x_{11} 与 Y 的简单相关系数为 0.572($P=0.048<0.05$),提示藏花醛相对含量与西红花对 PC12 细胞的保护作用药效具有一定的正相关性,见表 5。

表 5 西红花主要成分与抗抑郁效应的简单相关分析结果

Tab 5 Simple correlation analysis between main components of saffron and antidepressant effects

变量	相关系数	P
x_1	-0.669	0.034 *
x_2	-0.818	0.004 **
x_3	-0.272	0.446
x_4	-0.705	0.023 *
x_5	0.177	0.834
x_6	0.318	0.371
x_7	-0.422	0.225
x_8	0.860	0.001 **
x_9	0.715	0.020 *
x_{10}	0.252	0.482
x_{11}	0.572	0.048 *

注: * $P<0.05$; ** $P<0.01$

Note: * $P<0.05$; ** $P<0.01$

3.3.2 多元相关分析:采用 SAS 9.2(SAS Inc.,USA)软件进行多元回归的方法探讨西红花对 PC12 细胞的保护作用药效与成分之间的相关性^[19-21]。回归模型中,以各产地西红花药效为因变量 Y ,以西红花各产地样品中的 11 个共有峰面积为自变量 x_1-x_{11} ,因自变量较多,故首先进行了共线性诊断,结果表明回归模型存在较严重的共线性,因此,本研究采用主成分回归分析探讨西红花药效学与成分之间的相关性^[20-21]。通过 SAS 9.2 软件进一步分析,得到了回归矩阵中各主成分的特征值及贡献率,见表 6。由表 6 可知,变量 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 累计贡献率 >0.85 ,剔除其他主成分,选择 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 3 个主成分完成回归模型的建立。将主成分 Z_1 、 Z_2 和 Z_3 的系数代入回归模

型中,得到因变量 Y 与标准化后的自变量 X_1-X_{11} 的线性回归模型,再按照标准化公式 $X=(x-\text{Mean})/\text{STD}$,将标准化后的变量转换为原始自变量,得到因变量 Y_1 与原始变量 x_1-x_{11} 的线性回归方程^[20-21]。公式为 $Y=0.377\ 7+(1.796\ 5\ x_1-5.691\ 7\ x_2+1.912\ 5\ x_3-4.948\ 7\ x_4+6.298\ 3\ x_5-5.481\ 2\ x_6-7.123\ 9\ x_7+20.428\ 1\ x_8+17.734\ 9\ x_9-3.892\ 4\ x_{10}+9.929\ x_{11})\times 10^{-9}$ 。上述主成分回归分析结果显示,拟合的回归模型中, $R^2=0.962\ 1$,具有统计学意义($P=0.002\ 5<0.05$)。由回归模型公式可知,变量 x_8 、 x_9 和 x_{11} (西红花苷-I、西红花苷-II 和藏花醛)具有较大的参数值,说明西红花苷-I、西红花苷-II 和藏花醛可能对西红花对 PC12 细胞的保护作用药效有较大的贡献度。

表 6 主成分回归分析结果

Tab 6 Results of principal component regression analysis

Step	Variable-Entered	Variable-Removed	Partial R-Square	Model R-Square	F	$Pr>F$
1	Z_2		0.627 1	0.627 1	13.45	0.006 3
2	Z_1		0.179 1	0.806 2	6.47	0.038 5
3	Z_3		0.155 9	0.962 1	24.7	0.002 5
4	Z_4		0.013 1	0.975 2	2.64	0.165 4
5		Z_4	0.013 1	0.962 1	2.64	0.165 4

4 讨论

本研究通过对比 10 个不同产地西红花药材对细胞活力的影响,发现不同产地西红花药材之间的药效存在差异。通过药效学结果与 11 个共有峰相对峰面积的简单相关分析,发现西红花苷-I、西红花苷-II 和藏花醛与药效学均有一定正相关性,以相关系数 $R>0.80$ 为指标,可初步确定西红花苷-I 可能是西红花抗抑郁作用相关性较强的成分;通过药效学结果与 11 个共有峰相对峰面积的主成分回归分析,发现拟合的回归的模型中, $R^2=0.962\ 1$,且有统计学意义($P=0.002\ 5<0.05$)。由回归模型可知,变量 x_8 、 x_9 和 x_{11} (西红花苷-I、西红花苷-II 和藏花醛)具有较大的参数值,说明西红花苷-I、西红花苷-II 和藏花醛可能对西红花的抗抑郁作用药效有较大的贡献度。综合简单相关分析与多元回归分析结果,初步认为西红花苷-I、西红花苷-II 和藏花醛可能与西红花对 PC12 细胞的保护作用具有较强的相关性,提示其在西红花抗抑郁作用上具有较大的贡献。

本研究为明确西红花抗抑郁成分,以及后续合理有效控制其质量、发挥其临床药用价值的研究提供了一定的数据支持。但也存在不足,为进一步验证该结果,课题组将于后续研究中购买或自制标准品,通过动物实验与生物实验相结合的方法,对实验结果进行进一步验证与更深入的探索。

参考文献

[1] 胡双,孙文静,徐双双,等.不同产地不同年份西红花含量的 HPLC 法测定[J].时珍国医国药,2021,32(8):1974-1977.

- [2] 周宝玉, 虞文妹. 西红花与常见伪品鉴别[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(7): 743-744.
- [3] 王平, 童应鹏, 陶露霞, 等. 西红花的化学成分和药理活性研究进展[J]. 中草药, 2014, 45(20): 3015-3028.
- [4] 俞婷, 邢越阳, 朱国琴. 基于网络药理学的西红花抗抑郁作用机制研究[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(3): 70-75.
- [5] BATHAIE S Z, MOUSAVI S Z. New applications and mechanisms of action of saffron and its important ingredients[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2010, 50(8): 761-786.
- [6] 李颜, 郭澄. 西红花及其活性成分的国内、外临床研究概况[J]. 中国药房, 2019, 30(17): 2431-2435.
- [7] 柯樱, 安泳潼, 赵亚红. 西红花治疗精神疾病研究进展及作用机制探讨[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(11): 95-101.
- [8] HAUSENBLAS H A, SAHA D, DUBYAK P J, et al. Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Integr Med, 2013, 11(6): 377-383.
- [9] MONCHAUX DE OLIVEIRA C, POURTAU L, VANCASSEL S, et al. Saffron extract-induced improvement of depressive-like behavior in mice is associated with modulation of monoaminergic neurotransmission[J]. Nutrients, 2021, 13(3): 904.
- [10] 张晓岩, 芦殿香. 藏红花活性成分对神经系统疾病的作用[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2020, 41(1): 67-72.
- [11] 李萌, 马致洁, 章从恩, 等. 西红花对皮质酮诱导的 PC12 细胞损伤的保护作用研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(4): 833-838.
- [12] 张丽丽, 孙巍, 顾小盼, 等. 基于谱效关系探究复方丹参滴丸抗血小板聚集活性的酚酸类物质基础[J]. 中南药学, 2021, 19(2): 216-221.
- [13] 周巧, 张智慧, 张学兰, 等. 基于谱效相关法探究酒炙丹参增强抗凝血活性的物质基础[J]. 中成药, 2021, 43(4): 954-958.
- [14] 潘杰, 刘德胜, 颜贵明. 数据分析应用于中药谱效关系中的研究进展[J]. 中医药学报, 2018, 46(4): 119-122.
- [15] 刘正, 郭凌涛, 徐昕红, 等. 西红花有效成分的神经药理学研究进展[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(5): 1202-1204.
- [16] 邢越阳, 高崎, 张雪, 等. 西红花 HPLC 指纹图谱建立及成分分析[J]. 中成药, 2019, 41(1): 134-140.
- [17] 潘学强, 黄菊英, 龚慕辛, 等. 谱效相关分析方法在中药药效物质基础研究中的应用进展[J]. 北京中医药, 2013, 32(10): 731-735.
- [18] 郭呈全, 陈希镇. 主成分回归的 SPSS 实现[J]. 统计与决策, 2011(5): 157-159.
- [19] 赵庆国. 基于谱-效相关的雷公藤效/毒物质初步研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2015.
- [20] 赵小梅, 浦仕彪, 赵庆国, 等. 基于谱-效相关分析的雷公藤致肝毒性物质基础的初步研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15): 2915-2921.
- [21] 董捷鸣, 续畅, 宫嫚, 等. 基于谱-效相关的雷公藤抗炎药效物质的研究[J]. 中国现代中药, 2016, 18(12): 1583-1588.

(收稿日期:2021-11-26 修回日期:2022-01-01)

(上接第 1097 页)

- [5] PARK S J, LIM N R, PARK H J, et al. Evaluation of risk factors for vancomycin-induced nephrotoxicity[J]. Int J Clin Pharm, 2018, 40(5): 1328-1334.
- [6] ODA K, JONO H, NOSAKA K, et al. Reduced nephrotoxicity with vancomycin therapeutic drug monitoring guided by area under the concentration-time curve against a trough 15-20 $\mu\text{g/mL}$ concentration[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 56(4): 106109.
- [7] 万古霉素临床应用中国专家共识(2011 版)[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 561-573.
- [8] 国家卫生健康委员会医政管理局. 关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)的通知: 国卫办医发[2015]43 号[EB/OL]. (2015-08-27) [2022-01-29]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.
- [9] HU F P, GUO Y, YANG Y, et al. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(12): 2275-2281.
- [10] BLASSMANN U, HOPE W, ROEHR A C, et al. CSF penetration of vancomycin in critical care patients with proven or suspected ventriculitis: a prospective observational study[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(4): 991-996.
- [11] VAN LINDERT E J, BILSEN M V, FLIER M V D, et al. Topical vancomycin reduces the cerebrospinal fluid shunt infection rate: a retrospective cohort study[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0190249.
- [12] OLUFUNMISO O, TOLULOPE I, ROGER C. Multidrug and vancomycin resistance among clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from different teaching hospitals in Nigeria[J]. Afr Health Sci, 2017, 17(3): 797-807.
- [13] WONG E S, CHOW C W Y, LUK W K, et al. A 10-year review of ocular methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, clinical features, and treatment[J]. Cornea, 2017, 36(1): 92-97.
- [14] 刘卫平, 贾红杰, 郭天慧, 等. 内蒙古三甲综合医院 ICU 分离 MRSA 耐药性与同源性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(8): 1153-1158.
- [15] 曹璐, 薛学财, 文爱东, 等. 儿童万古霉素血药谷浓度与临床结局相关性的 meta 分析[J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(4): 299-305.
- [16] 《中国全科医学》编辑部. 万古霉素治疗成人金黄色葡萄球菌感染实践指南[J]. 中国全科医学, 2009, 12(22): 2040.
- [17] YE Z K, CHEN Y L, CHEN K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(11): 3020-3025.
- [18] 林慧芬. 中国成人万古霉素稳态谷浓度分布与疗效和安全性相关性的前瞻性队列研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [19] 王金龙, 王皓飞, 石梦娟, 等. 重症患者万古霉素谷浓度达标情况及其影响因素分析[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(8): 572-576.
- [20] 董芊汝, 陈恳, 翟所迪. 肥胖感染患者万古霉素治疗药物监测的系统评价[J]. 药物流行病学杂志, 2015, 24(9): 513-516.
- [21] RYBAK M J, LOMAESTRO B M, ROTSCHAFER J C, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(3): 325-327.
- [22] CHUMA M, MAKISHIMA M, IMAI T, et al. Relationship between initial vancomycin trough levels and early-onset vancomycin-associated nephrotoxicity in critically ill patients[J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(1): 109-114.

(收稿日期:2022-01-29 修回日期:2022-05-05)