·论著·

基于网络药理学和反向分子对接的西红花抗肿瘤作用机制研究

孟祥庆，李丽华，王宏瑞，贾　丹，贾　敏（海军军医大学药学系，上海 200433）

［摘要］ **目的**　运用网络药理学和反向分子对接技术探讨西红花抗肿瘤的作用机制。**方法**　通过检索文献和从中药系统药理学数据库（TCMSP）获取西红花的主要化学成分，利用 PharmMapper 服务器预测西红花活性成分的潜在靶点，通过 UniProt 数据库将西红花潜在靶点转换为对应的靶标基因，与 GeneCards、OMIM 和 TTD 数据库获得的肿瘤相关靶点进行映射分析，得到西红花抗肿瘤的潜在作用靶点。采用 Cytoscape 软件构建西红花“活性成分-靶点-疾病”相互作用网络，通过 String 数据库进行蛋白-蛋白相互作用分析，并利用 Metascape 平台进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。使用 AutoDock、Pymol 软件对活性成分与关键靶点进行分子对接验证。**结果**　共筛选出西红花中槲皮素、山柰酚、异鼠李素、苦番红花素和西红花苷Ⅰ等 9 个活性成分，可能作用于 AKT1、CCND1、MMP9、EGFR、TP53 等 37 个关键靶点，涉及 P53 信号通路及 TNF 信号通路等。分子对接显示可通过氢键、疏水作用等产生稳定结合。**结论**　初步探讨了西红花抗肿瘤的主要活性成分、关键靶点及通路，提示可通过诱导细胞凋亡等方式发挥抗肿瘤作用，为后续实验验证提供参考依据。

［关键词］ 西红花；网络药理学；分子对接；抗肿瘤
［文章编号］ 2097-2024（2023）03-0160-08　［DOI］ 10.12206/j.issn.2097-2024.202206066

Anti-tumor mechanism study on saffron by network pharmacology and reverse molecular docking

MENG Xiangqing, LI Lihua, WANG Hongrui, JIA Dan, JIA Min（School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China）

［**Abstract**］ **Objective**　To explore the anti-tumor mechanism of saffron (*Crocus sativus* L.) by network pharmacology and reverse molecular docking techniques. **Methods**　The main chemical components of saffron were obtained by searching published literature and TCMSP database. The potential targets of these components were predicted using PharmMapper server. The corresponding target genes were identified from UniProt database. The underlying anti-tumor targets of saffron were obtained by mapping the disease genes of cancer or tumor with GeneCards, OMIM and TTD databases. Cytoscape software was used to construct the action target network of saffron active components. The protein-protein interaction analysis was performed by String database, and the GO function and KEGG pathway enrichment analysis were performed by Metascape platform. Finally, molecular docking was performed to evaluate the binding of main components with their potential targets. **Results**　A total of 9 active ingredients in saffron including quercetin, kaempferol, isorhamnetin, picrocrocin and crocin I, were identified, which might act on 37 key targets including AKT1, CCND1, MMP9, EGFR, TP53, involved in P53, TNF and other signaling pathways. Molecular docking indicated modest binding potency through hydrogen bonding, and hydrophobic interactions. **Conclusion**　The anti-tumor effect of saffron was evaluated via the network of components-targets-pathways, which might provide a foundation for further research.

［**Key words**］ saffron; network pharmacology; molecular docking; anti-tumor mechanism

西红花为名贵药材，来源于鸢尾科植物番红花 *Crocus sativus* L.的干燥柱头。原产于地中海地区、希腊、小亚细亚和伊朗，后经西藏传入国内，故又名藏红花[1]。《本草纲目》中记载番红花“主治心忧郁积、气闷不散，活血，亦治惊悸”[2]。2020 版《中国药典》描述西红花具有活血化瘀、凉血解毒、解郁安神的功效[3]。越来越多的现代药理研究表明，西红花具有抗肿瘤、抗血小板聚集与凋亡、抗心血管细胞凋亡、降血脂和降血糖等活性[4–6]，在健康和医疗领域具有重要作用。

世界卫生组织国际癌症研究机构（IARC）发布

［基金项目］ 基于可再生能源的极端环境绿色空间生命支撑系统研究（BX221C010）；西红花种球植物工厂化生产关键技术研究（2021CNKC-04-01）
［作者简介］ 孟祥庆，硕士研究生，研究方向：中药资源开发利用，Email：meng02116720@163.com
［通信作者］ 贾　丹，讲师，研究方向：天然活性成分靶标鉴定与作用机制研究，Tel：（021）81871370，Email：jiadansmmu@163.com；贾　敏，副教授，硕士生导师，研究方向：中药资源的开发利用，Tel：（021）81871375，Email：jm7.1@163.com

的最新数据，2020 年全球癌症新发患者病例数超过 1 930 万例，癌症死亡患者接近 1 000 万例[7]。天然活性成分是抗肿瘤药物研发的重要来源[8]。有研究表明，西红花中特有的西红花酸、西红花苷等具有抗肿瘤活性[9]，已有学者在西红花治疗结直肠癌、乳腺癌等的抗肿瘤作用方面进行了相关研究[10-11]，但其主要活性成分及抗肿瘤作用机制仍需进一步探索。

网络药理学[12]将系统生物学、生物信息学、计算生物学、网络科学和靶向药理学相结合，从系统层次和生物网络的整体角度探讨成分—靶标—通路的相互作用关系，为中药多靶点、多成分、系统性、整体性的作用机制研究提供了有力的技术支撑，从而指导新药研发和临床诊疗。因此，本研究应用网络药理学结合反向分子对接的方法，对西红花的抗肿瘤作用成分及靶点机制进行研究，为深入探索西红花抗肿瘤药效物质基础及作用机制提供参考。

1　方法

1.1　西红花化学成分获取

利用 TCMSP 平台获取西红花化学成分，口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) 和类药性 (drug-likeness, DL) 是药物筛选的关键参数，一般设置 OB≥30% 和 DL≥0.18 的化学成分作为候选药效成分，并结合文献报道[13–15]补充 4 个西红花化学成分。

1.2　西红花活性成分和肿瘤疾病相关靶点整理

应用 TCMSP 平台和 PharmMapper[16]工具获取西红花活性成分的作用靶点，并借助 UniProt 数据库将靶点转换为对应基因。以“tumor”、“cancer”为关键词，在 GeneCards（https://www.genecards.org/）、OMIM 数据库（https://www.omim.org/）和 TTD 数据库（http://db.idrblab.net/ttd/）进行检索。将得到的疾病靶点和药物靶点取交集，作为药物作用于疾病的预测靶点。

1.3　“成分-靶点”网络的构建

根据预测的西红花药效成分、交集靶点，使用 Cytoscape 3.9.1 软件建立“成分-靶点”的网络图。

1.4　蛋白质相互作用网络（protein-protein interaction，PPI）的构建与分析

将药物疾病交集靶点输入 String 数据库构建 PPI 网络进行初步筛选，再将 PPI 网络导入 Cytoscape 3.9.1 中，以半数 degree 为参考标准，选取关键靶点。

1.5　基因功能注释和富集通路分析

将筛选获得的 37 个核心靶点录入 Metascape 平台（http://metascape.org/gp/index.html），物种设置为人，选择 Custom Analysis，设置 P<0.01，进行基因本体（gene ontology，GO）功能富集分析及京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）通路富集分析。

1.6　分子对接

将筛选出的西红花主要活性成分通过 PubChem 下载 SDF 格式；利用 RCSB PDB 数据库下载关键蛋白靶点，优先选择有配体、结构相对完整的晶体结构，并采用 AutoDock Tools 对获取的 PDB 蛋白分子进行除水、加氢、计算电荷预处理；使用 AutoDock Vina 进行分子对接，计算结合能；选取最优构象，使用 PyMOL 软件做出 3D 结合模式图。

2　结果

2.1　西红花化学成分获取

通过 TCMSP 获得 70 个西红花化学成分，设置 OB≥30% 且 DL≥0.18 进行筛选，再添加文献检索相关成分，共获得 9 个西红花活性成分，见表 1。

表 1　西红花活性成分

序号	化合物编号	化合物英文名	中文名	OB (%)	DL
1	MOL001389	n-heptanal	庚醛	79.74	0.59
2	MOL001406	crocetin	西红花酸	35.3	0.26
3	MOL000354	isorhamnetin	异鼠李素	49.6	0.31
4	MOL000422	kaempferol	山柰酚	41.88	0.24
5	MOL000098	quercetin	槲皮素	46.43	0.28
6	MOL001405	crocin Ⅰ	西红花苷Ⅰ	2.54	0.12
7	MOL001407	crocin Ⅱ	西红花苷Ⅱ	1.65	0.21
8	MOL000720	safranal	藏红花醛	39.56	0.04
9	MOL001409	picrocrocin	苦番红花素	33.71	0.04

2.2　西红花活性成分和肿瘤疾病靶点

将 TCMSP 平台和 PharmMapper 获取结果进行整理，并借助 UniProt 数据库进行靶基因匹配，获得 201 个潜在靶点。以“tumor”和“cancer”为关键词，在 GeneCards、OMIM 和 TTD 数据库进行预测整理，剔除重复，筛选得到 5 896 个潜在疾病靶点。将得到的疾病靶点和药物靶点取交集，共得到可作为药物作用于疾病的 179 个预测靶点。

2.3　“成分-靶点”网络的构建与分析

将西红花的 9 个活性成分与预测到的 179 个潜在靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件，构建“药物-活

性成分-靶点”网络(图 1),网络中绿色代表药物作用于疾病的靶点,蓝色代表西红花活性成分,全图包括 189 个节点、299 条边,其中 degree 值排名靠前的活性成分为槲皮素、山柰酚、异鼠李素、苦番红花素和西红花苷Ⅰ,这些可能是西红花发挥抗肿瘤作用的潜在活性成分。

2.4　蛋白相互作用 PPI 的构建与分析

将疾病与活性成分的潜在靶点导入 String 数据库,采用 Cytoscape 3.9.1 软件绘制 PPI 网络图,依据 degree 值进行排序,以大于半数 degree 值为标准进行两次筛选,获取核心靶点 37 个(图 2)。度值排名前 5 的靶点分别为 EGF、MMP9、NFKBIA、IL-1B 和 IL-10,提示这些靶点可能是西红花发挥抗肿瘤作用的关键潜在靶点。

2.5　基因功能注释和富集通路分析

GO 分析常用于注释基因和基因产物生物功能,分析包括生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞组成(cellular component, CC)三部分。此次 GO 富集分析共得到 BP 富集结果 193 个、CC 富集结果 83 个和 MF 富集结果 123 个,选取排名前 10 的条目绘制 GO 功能分析图(图 3)。如图 3 所示,BP 主要涉及对激素的反应、对脂质的反应、对异源刺激的反应等;CC 主要涉及膜筏、膜微区、囊腔、细胞质囊泡腔等;MF 主要涉及转录因子结合、DNA 结合转录因子结合、RNA 聚合酶Ⅱ特异性 DNA 结合转录因子结合等。通过比较发现,细胞生物过程富集的基因数较多,说明西红花可能主要通过调节生物过

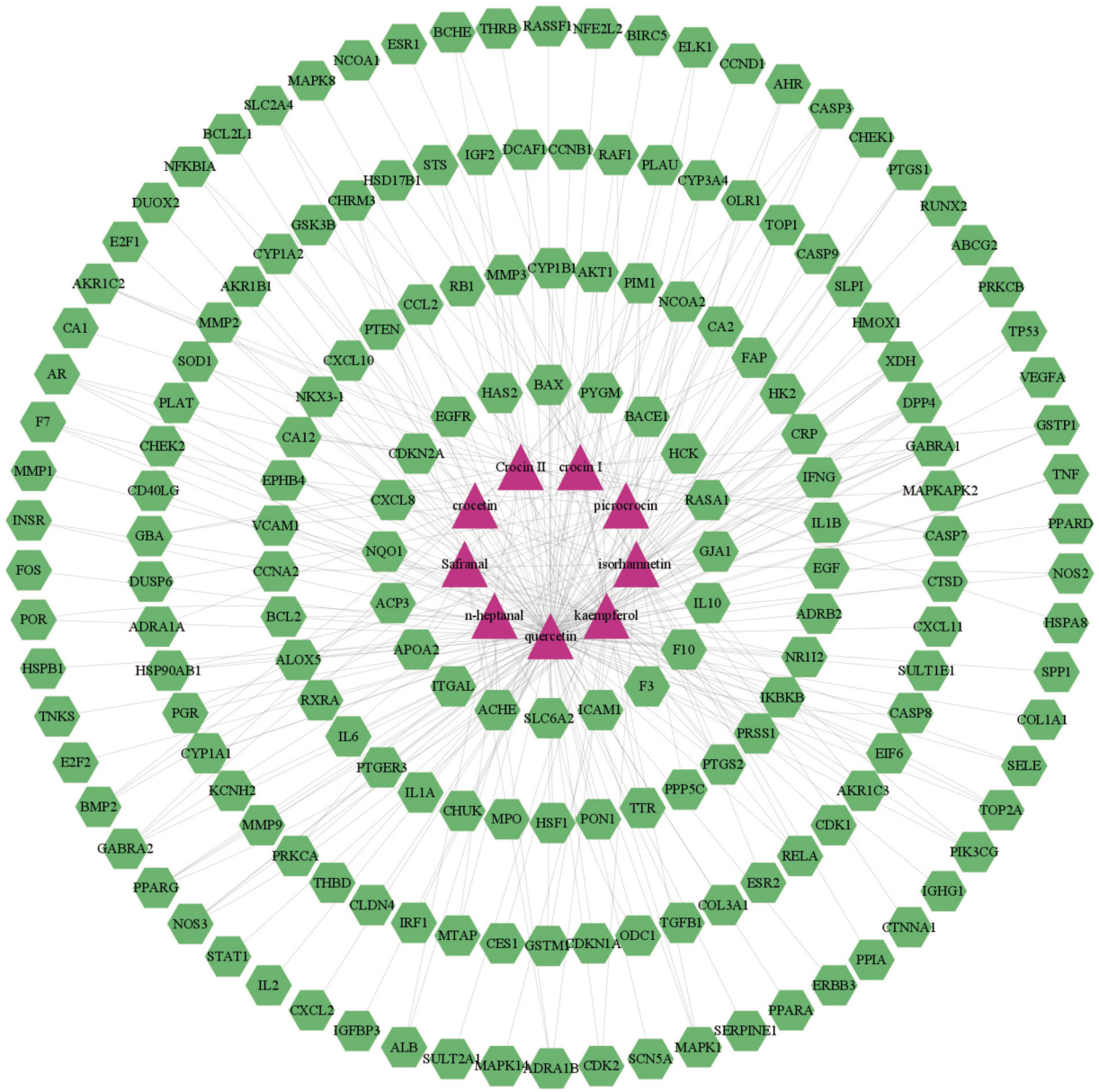


图 1　西红花抗肿瘤“化学成分-靶点”网络

程发挥抗肿瘤作用。

KEGG 分析共富集到 194 条信号通路，其中 34 条癌症相关通路，并对前 20 条通路绘制气泡图（图 4）。依据 KEGG 分析，西红花可能通过 p53 信号通路、TNF 通路发挥抗肿瘤作用，可能对膀胱癌、胰腺癌、前列腺癌、非小细胞肺癌等肿瘤具有治疗作用，西红花靶点-通路相互作用网络见图 5，红色三角形代表与肿瘤相关的信号通路，蓝色矩形代表关键靶点。其中，西红花通过膀胱癌信号通路调控 EGF、MMPs、Raf、VEGF、ERK 等基因发挥抗肿瘤作用（图 6），红色矩形代表西红花可能干预的关键靶点。

2.6　分子对接

将前 15 个潜在核心靶点与西红花活性成分进行分子对接。结合能 (affinity)<0 表明配体分子能够与受体蛋白自发结合，结合能≤−17.78 kJ/mol 表明配体与受体有一定的结合活性，结合能≤−20.92 kJ/mol 表明配体与受体有较好的结合活性，结合能≤−29.29 kJ/mol 表明配体与受体有强的结合活性[17]，且结合能越低，表明对接的效果越好，结合的

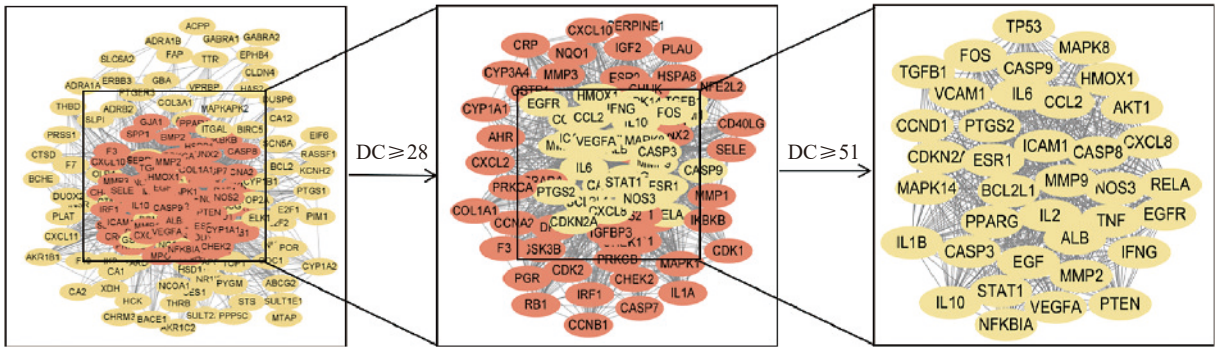


图 2　基于 PPI 分析的核心靶点筛选

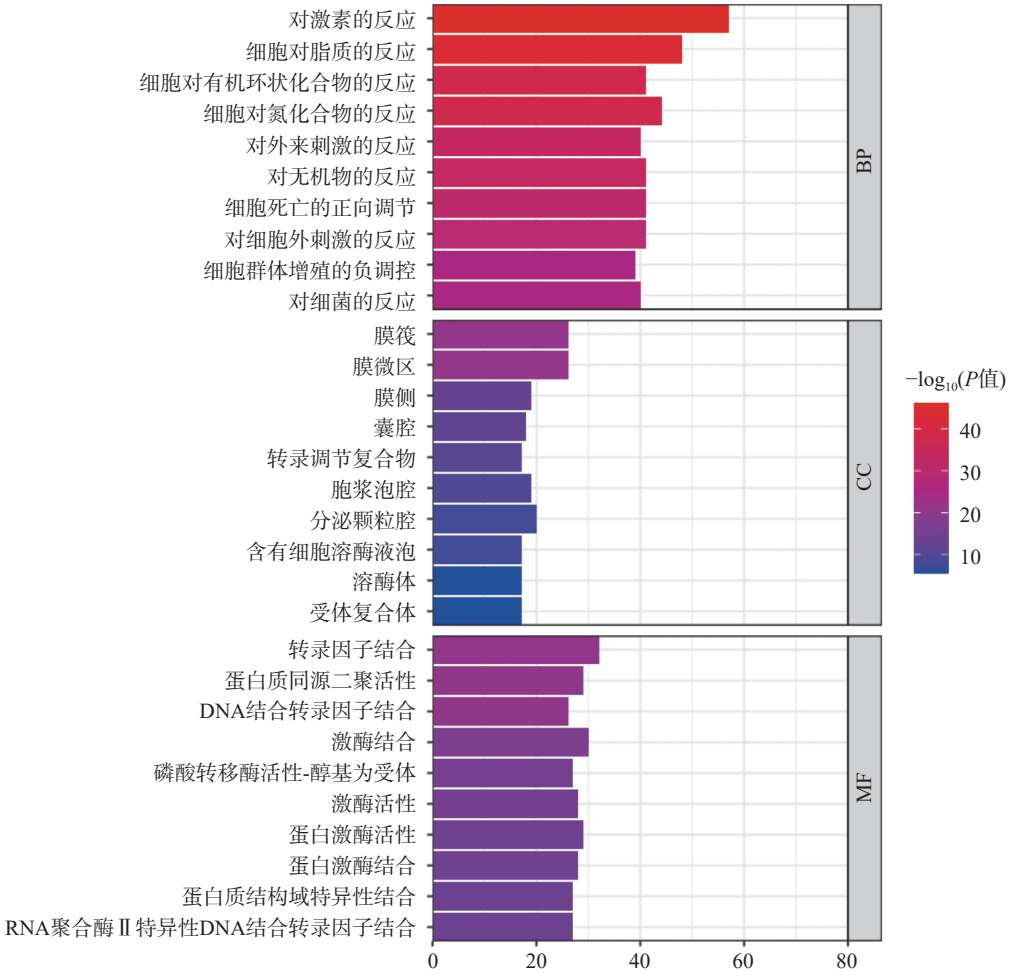


图 3　GO 富集分析结果 (前 10)

构象越稳定[18]。经 AutoDock Vina 对接，将得到的结合能数据使用热图展示(图 7)。本研究结合自由能小于−20.92kJ/mol 的活性成分有 102 个，占 75.6%；小于−29.29kJ/mol 的活性成分有 73 个，占 54.1%，可见这些核心化合物与受体结合活性较高，结构相对稳定。选取结合能力最好的 4 个组合用 Pymol

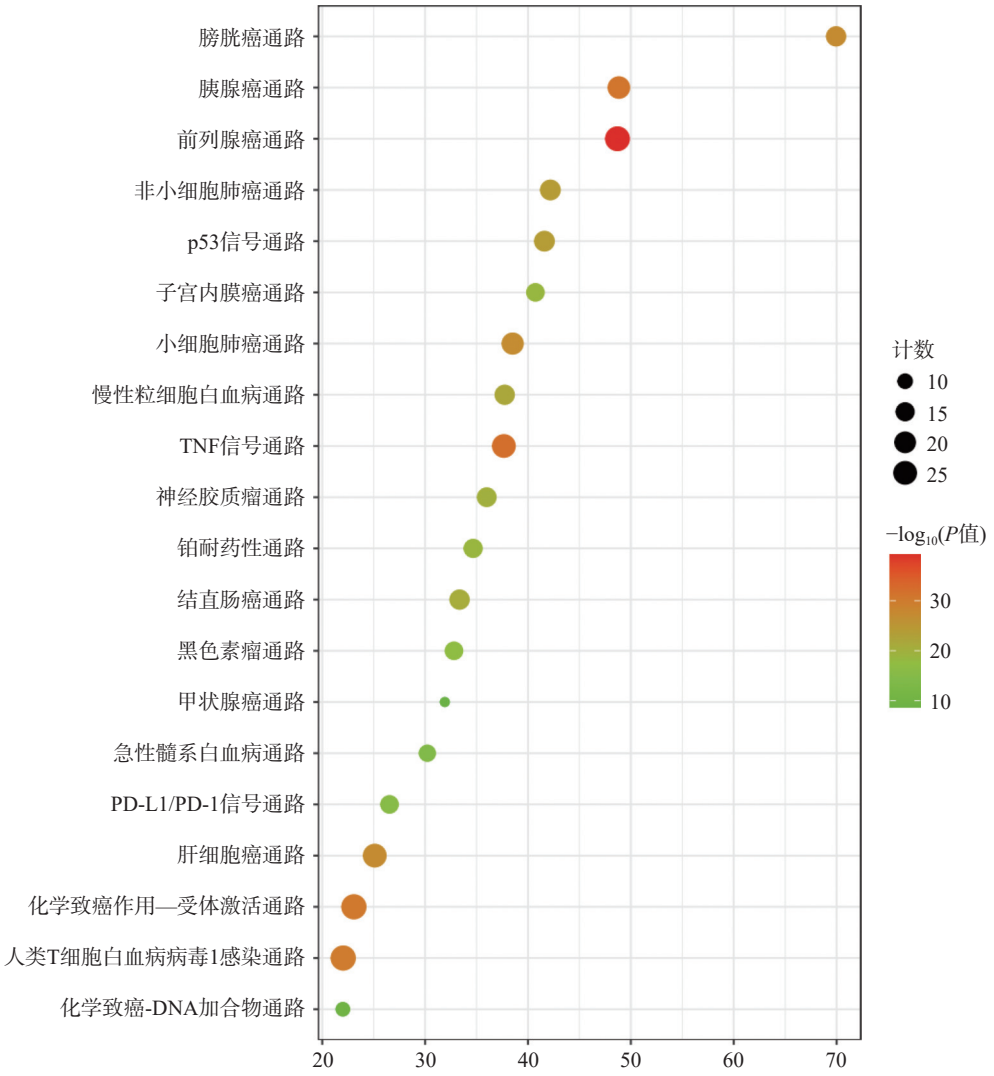


图 4　KEGG 富集分析气泡图 (前 20)

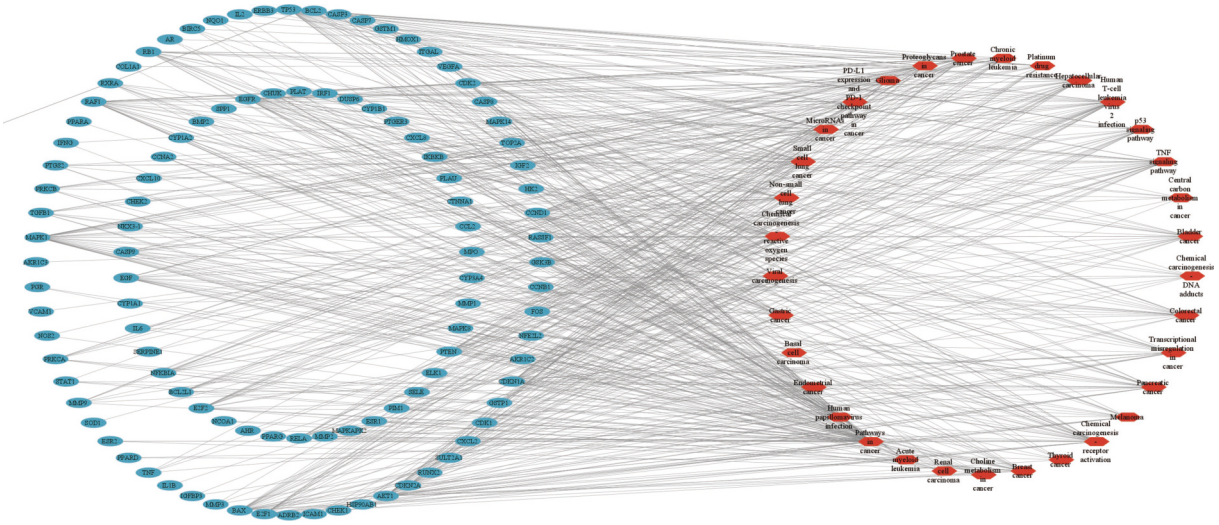


图 5　西红花“靶点-通路”相互作用网络

软件进行可视化处理(图 8)。

3　讨论

肿瘤的发生和发展是多基因、多步骤的结果。中药多成分、多靶点的特点使其在肿瘤治疗方面有独特的优势。大量的临床实践表明，中药在治疗肿瘤中能够改善症状、提高患者生存质量、延长生存期等，有着其他治疗药物及手段不可替代的作用[19-20]。以中药黄芪为例，不仅可以通过 Wnt5/β-catenin 信号通路抑制肿瘤生长[21]，同时具有通过 PD-L1 下调诱导耐药黑色素瘤的干性抑制和化疗敏感性增强的作用，可以减少化疗药物用量[22]，还能充当免疫佐剂，提高患者免疫力，改善生存质量[23]。网络药理学最大的优势在于可以运用系统生物学的分析，为中药多成分、多靶点、多通路的机制研究提供有力的技术支撑[12]，其分析理念和技术路径又与中医药治疗疾病的整体观相契合，已用于多种中药和中药复方作用机制的研究，如灯盏细辛、半枝莲等中药和茵陈蒿汤、桃红四物汤等中药复方，利用网络药理学的方法得到治疗机制的详细阐述和证明[24–27]，为中药药理作用机制的探索提供了很好的参考。

本研究发现西红花中多种成分，如西红花酸、西红花苷等可与 IL-6、AKT1、CCND1、IL-1β、MMP9、EGFR、TP53 靶点产生适度结合，提示这些靶点可

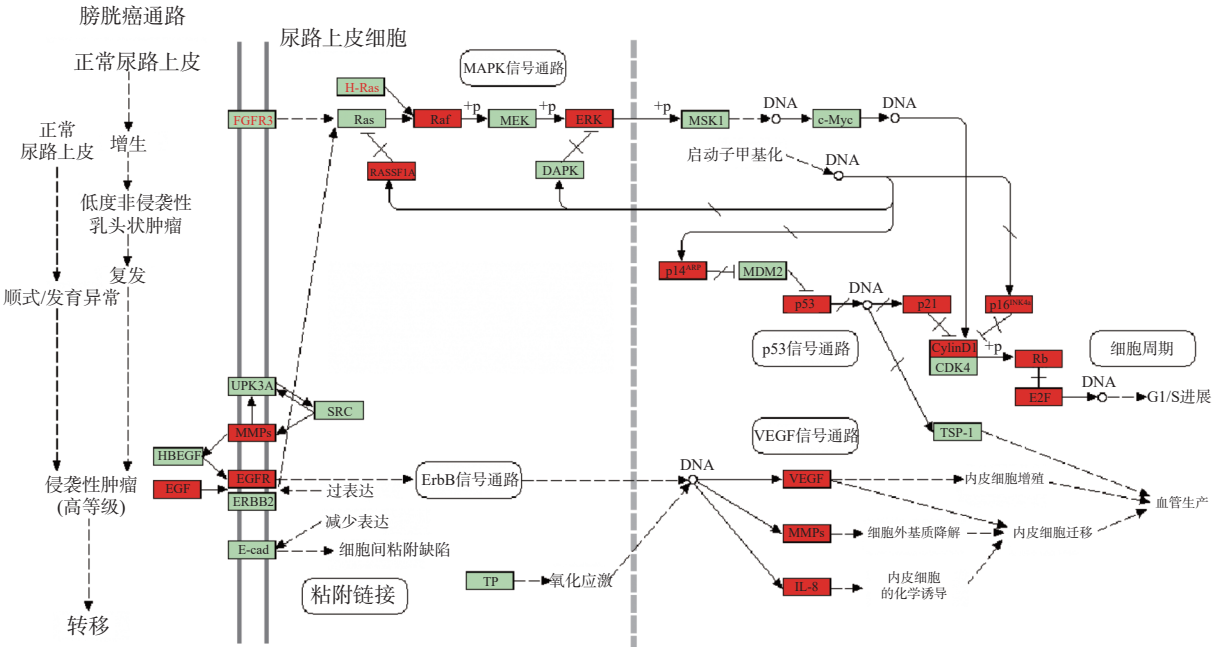


图 6　西红花与膀胱癌信号通路的相关靶点作用关系

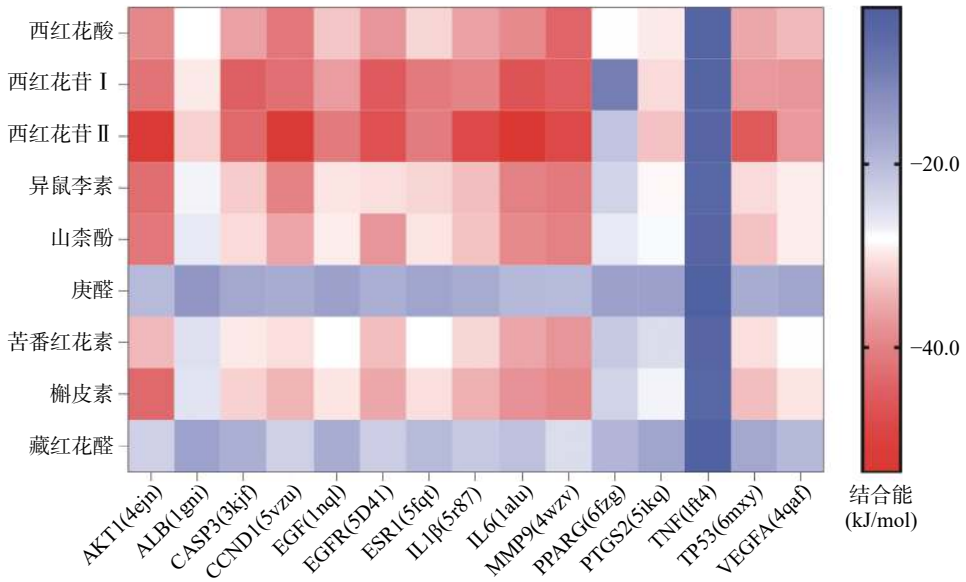
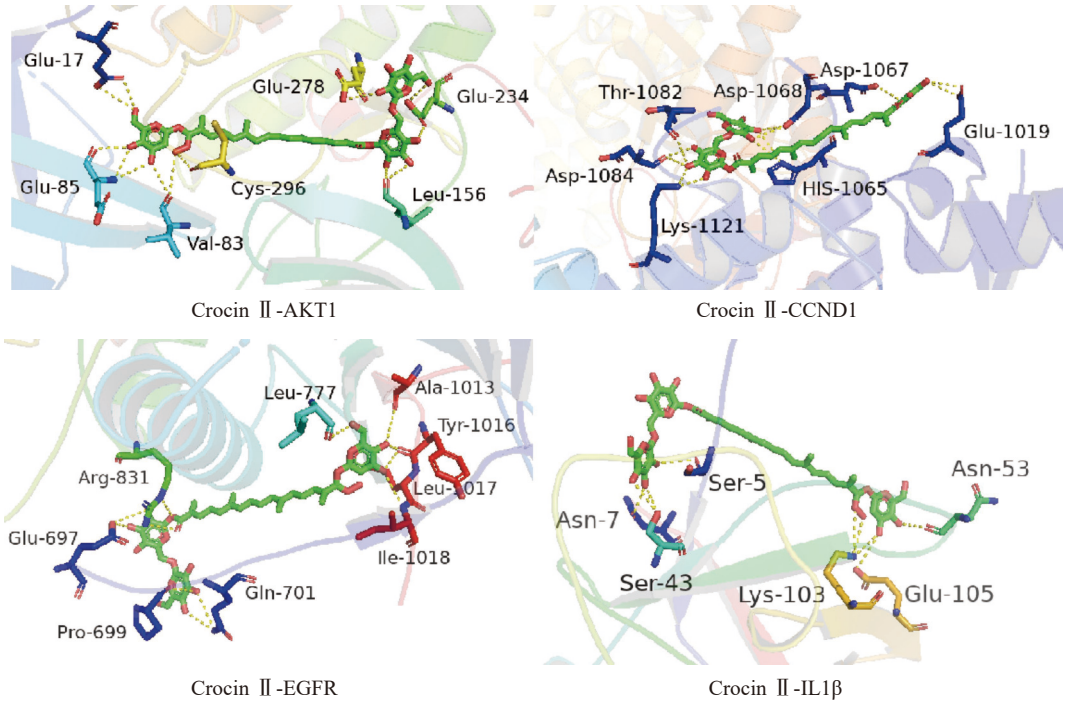


图 7　分子对接分数热图分析



Crocin Ⅱ-AKT1　Crocin Ⅱ-CCND1

Crocin Ⅱ-EGFR　Crocin Ⅱ-IL1β

图 8　西红花苷 II 与核心靶点分子对接可视化 (结合能<−48 kJ/mol)

能是西红花中活性成分发挥抗肿瘤作用的关键靶点。研究发现，AKT1 是 PI3K-AKT-mTOR 信号通路中的重要靶点，被磷酸化激活后可以促进细胞的增殖与存活，与肿瘤细胞的生长密切相关[28]。多项研究表明，通过抑制 AKT1 可以治疗肺癌、结肠癌、卵巢癌等多种实体癌[29]。EGFR 与一些全球发病率和致死率高的癌症发病机制直接或间接相关，包括肺癌、乳腺癌和结直肠癌等[30]。当 EGFR 过度表达时，细胞表面会出现过量的受体，诱导正常的细胞转化为癌细胞，并为癌细胞持续生存提供条件[31]。CCND1 是细胞周期家族的一员[32]，公认的原癌基因,在甲状旁腺瘤、乳腺癌、肝癌及食管、肺、头颈部鳞状细胞癌的发生、发展过程中均起着重要作用[33-34]。西红花苷是由西红花酸和龙胆二糖或葡萄糖结合形成的二萜苷类化合物，西红花苷Ⅰ和西红花苷Ⅱ的差别在于分子中糖苷基数目的多少 [35]。西红花酸已具有抗肿瘤作用，以其为苷元形成的西红花苷同样也表现出较好的抗肿瘤活性，其中西红花苷Ⅱ的表现最好。西红花苷可以通过 P53 途径下调细胞周期蛋白 d1 和 p21 的表达，诱导细胞凋亡和细胞周期停滞，从而抑制肿瘤生长[36]。分子对接的结果与 GO 富集分析、KEGG 通路富集分析结果一致，验证了网络药理学分析结果的正确性。

Buyun 等学者在肝癌 Hep3B 和 HepG2 细胞中使用西红花苷抑制了 IL-6 对 STAT3 以及细胞周期蛋白 D1 的激活，验证了西红花对肝癌细胞的抗增殖，凋亡和阻断入侵作用[37]。在转移性乳腺癌的研究中，Ali 等研究人员在体内和体外实验中均证明了西红花苷可以通过 VEGF 和 MMP9 下调发挥抗肿瘤作用，而且对乳腺癌的转移扩散有较好的抑制作用[38]。这些研究成果在一定程度上验证了利用网络药理学探究发现的西红花抗肿瘤作用机制的可行性。

综上所述，本研究利用网络药理学结合分子对接技术，探究西红花抗肿瘤作用的活性成分、作用靶点及信号通路。发现西红花抗肿瘤的作用具有多成分、多靶点、多通路、多机制的特点，其中以西红花苷为代表的西红花特有化学成分显示出了良好的抗肿瘤活性，可以在多条肿瘤发生通路中发挥作用，为西红花治疗肿瘤的深入研究提供了理论基础。但这些结果受限于各个数据库信息的片面性，而且只关注了成分，没有考量到成分的含量及其之间是否存在相互作用，预测的结果存在一定的片面性和局限性，需要进一步进行体内、外实验验证。

【参考文献】

[1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志[M]. 北京: 科学出版社, 2020: 122
[2] 李时珍. 本草纲目[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2019: 368.
[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典-一部: 2020年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
[4] 邓颖, 郭志刚, 曾兆麟, 等. 藏红花的药理研究进展[J]. 中国

中药杂志, 2002, 27(8): 565-568.
[5] 张娜, 李林森. 藏红花药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2013, 36(5): 394-396.
[6] 何美莲, 陈家宽, 周铜水. 番红花化学成分及生物活性研究进展[J]. 中草药, 2006, 37(3): 466-470.
[7] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
[8] HUANG M, LU J J, DING J. Natural products in cancer therapy: past, present and future[J]. Nat Prod Bioprospect, 2021, 11(1): 5-13.
[9] BAI X, MU S, ZHANG W, et al. Mechanism of natural product crocin in the treatment of lung adenocarcinoma targeting TMEM16A ion channel[J]. SCIENTIA SINICA Vitae, 2021, 51(9): 1299-1307.
[10] XU Q X, YU J S, JIA G W, et al. Crocin attenuates NF-κB-mediated inflammation and proliferation in breast cancer cells by down-regulating PRKCQ[J]. Cytokine, 2022, 154: 155888.
[11] GÜLLÜ N, KOBELT D, BRIM H, et al. Saffron crudes and compounds restrict $MACC_1$-dependent cell proliferation and migration of colorectal cancer cells[J]. Cells, 2020, 9(8): 1829.
[12] World Federation of Chinese Medicine Societies;. 网络药理学评价方法指南[J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 527-532.
[13] 江雪, 刘梦璠, 刘华, 等. 西红花的资源分布及抗肿瘤研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(9): 3251-3263.
[14] COLAPIETRO A, MANCINI A, D'ALESSANDRO A M, et al. Crocetin and crocin from saffron in cancer chemotherapy and chemoprevention[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2019, 19(1): 38-47.
[15] BOLHASSANI A, KHAVARI A, BATHAIE S Z. Saffron and natural carotenoids: biochemical activities and anti-tumor effects[J]. Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer, 2014, 1845(1): 20-30.
[16] LIU X F, OUYANG S S, YU B, et al. PharmMapper server: a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(Web Server issue): W609-W614.
[17] TROTT O, OLSON A J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading[J]. J Comput Chem, 2010, 31(2): 455-461.
[18] PINZI L C, RASTELLI G. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4331.
[19] HOU J, SHI K, LIU Y, et al. Effects of traditional Chinese medicine adjuvant therapy on the survival of patients with primary liver cancer[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 9810036.
[20] LIU L, WEI Y, TENG Y, et al. Health-related quality of life and utility scores of lung cancer patients treated with traditional Chinese medicine in China[J]. Patient Prefer Adherence, 2022, 16: 297-306.
[21] BIAN Y, WANG G, ZHOU J, et al. *Astragalus membranaceus* (Huangqi) and Rhizoma curcumae (Ezhu) decoction suppresses colorectal cancer via downregulation of Wnt5/β-Catenin signal[J]. Chin Med, 2022, 17(1): 11.
[22] GONG Q Y, YU H, DING G Q, et al. Suppression of stemness and enhancement of chemosensibility in the resistant melanoma were induced by *Astragalus* polysaccharide through PD-L1 downregulation[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 916: 174726.
[23] 王超楠, 程东岩, 王健, 等. 黄芪及复方黄芪制剂双向免疫调节作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5): 126-129.
[24] CHEN Z Q, LIN T, LIAO X Z, et al. Network pharmacology based research into the effect and mechanism of Yinchenhao Decoction against Cholangiocarcinoma[J]. Chin Med, 2021, 16(1): 13.
[25] ZHAO J, LV C, WU Q L, et al. Computational systems pharmacology reveals an antiplatelet and neuroprotective mechanism of Deng-Zhan-Xi-Xin injection in the treatment of ischemic stroke[J]. Pharmacol Res, 2019, 147: 104365.
[26] 杨沙, 段灿灿, 晏仁义, 等. 基于网络药理学的半枝莲抗肿瘤活性成分及整合作用机制研究[J]. 中草药, 2018, 49(15): 3471-3482.
[27] 王伟军, 段雪云, 汪伟. UPLC-Q-TOF-MS联合网络药理学和实验验证分析桃红四物汤治疗软组织损伤的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(12): 3043-3051.
[28] 赵家义, 韩一平. PI3K-AKT-mTOR信号通路抑制剂与肿瘤免疫治疗[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(12): 1424-1430.
[29] YAP T A, YAN L, PATNAIK A, et al. First-in-man clinical trial of the oral pan-AKT inhibitor MK-2206 in patients with advanced solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(35): 4688-4695.
[30] WEE P, WANG Z X. Epidermal growth factor receptor cell proliferation signaling pathways[J]. Cancers, 2017, 9(5): 52.
[31] CHENG Y, MA L X, LIU Y, et al. Comprehensive characterization and clinical impact of concomitant genomic alterations in EGFR-mutant NSCLCs treated with EGFR kinase inhibitors[J]. Lung Cancer, 2020, 145: 63-70.
[32] LIAO Y M, SONG Y, LI Y K, et al. SOX17, β-catenin and CyclinD1 expression in the endometrioid adenocarcinoma and influence of 5-AZA on expression[J]. Cancer Gene Ther, 2020, 27(3-4): 256-263.
[33] XI J B, SUN Y C, ZHANG M T, et al. GLS1 promotes proliferation in hepatocellular carcinoma cells via AKT/GSK3β/CyclinD1 pathway[J]. Exp Cell Res, 2019, 381(1): 1-9.
[34] GUO F, XUE J. microRNA-628-5p inhibits cell proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer through downregulating CCND1 expression levels[J]. Mol Med Rep, 2020, 21(3): 1481-1490.
[35] ALAVIZADEH S H, HOSSEINZADEH H. Bioactivity assessment and toxicity of crocin: a comprehensive review[J]. Food Chem Toxicol, 2014, 64: 65-80.
[36] ASHRAFI M, BATHAIE S Z, ABROUN S, et al. Effect of crocin on cell cycle regulators in N-nitroso-N-methylurea-induced breast cancer in rats[J]. DNA Cell Biol, 2015, 34(11): 684-691.

(下转第 196 页)

表 4　血浆样品中苯磺酸顺阿曲库铵的含量测定结果 (ng/ml)

时间点(t/h)	受试者1	受试者2	受试者3	受试者4	受试者5	受试者6	受试者7	受试者8
T_1	332.0	362.3	556.8	388.9	289.5	328.1	359.9	348.3
T_2	228.4	190.9	363.6	205.9	65.71	180.3	170.1	158.5
T_3	81.66	99.30	174.4	145.9	41.60	68.56	73.07	61.64
T_4	50.11	58.34	125.9	84.42	24.72	35.21	40.14	34.22
LT	270.8	338.0	489.9	316.3				

很快降解。本研究中，经过对不同浓度甲酸溶液的考察，最终确定标准品的配制溶剂与蛋白沉淀剂均使用含 0.1% 甲酸的乙腈溶液、血浆样品的收集过程中加入含 2% 甲酸的水溶液，稳定性研究显示储备液可在 4 ℃ 稳定储存 28 d(RE=−4.37%)，血浆样本可在−80 ℃ 稳定储存 30 d(低浓度 RE=8.24%，中浓度 RE=−12.62%，高浓度 RE=−10.89%)，有效避免了苯磺酸顺阿曲库铵的降解。

残余肌松导致患者出现主观不适，导致低氧或高二氧化碳血症、咽部肌肉无力，严重的出现上呼吸道梗阻影响患者生命安全[7]。国内一项多中心的纳入 1 571 例腹部手术患者的研究提示，术后肌松残余率高达 52.8%[8]，而国外一项使用新斯的明拮抗残余肌松的研究显示，拮抗后仍有 63.5% 的患者在拔除气管导管时存在残余肌松[9]。ANH 常规在麻醉诱导后采集稀释血液，所以其中含有一定量的麻醉药物，本研究中亦检测到离体自体血在回输时刻血袋内含有较高浓度的苯磺酸顺阿曲库铵。回输采集自体血后，患者体内苯磺酸顺阿曲库铵浓度较未进行 ANH 自体血回输的患者浓度下降缓慢，存在残余肌松的风险。尹磊等[10] 研究亦显示，针对老年患者在术毕回输 ANH 采集自体血存在肌松恢复延迟的现象。因此，针对 ANH 回输自体血的患者，有必要监测苯磺酸顺阿曲库铵的血浆药物浓度，避免围术期不良事件发生。而本研究建立的检测方法有效、稳定，可以用于临床监测苯磺酸顺阿曲库铵的浓度。

【参考文献】

[1] RAVAL A D, ANUPINDI V R, FERRUFINO C P, et al. Epidemiology and outcomes of residual neuromuscular blockade: a systematic review of observational studies[J]. J Clin Anesth, 2020, 66: 109962.

[2] LIM J, COX J, NGUYEN T, et al. Cisatracurium dosing in a patient with hyperthermia[J]. Am J Health Syst Pharm, 2019, 76(14): 1029-1032.

[3] GUO J R, YUAN X H, ZHOU X F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients undergoing surgery with two hemodilution methods[J]. J Clin Anesth, 2017, 38: 75-80.

[4] SAYER H, QUINTELA O, MARQUET P, et al. Identification and quantitation of six non-depolarizing neuromuscular blocking agents by LC-MS in biological fluids[J]. J Anal Toxicol, 2004, 28(2): 105-110.

[5] AYAD M M, BELAL F, HOSNEY M M, et al. Simultaneous HPLC determination of cisatracurium and propofol in human plasma via fluorometric detection[J]. J Chromatogr Sci, 2018, 56(6): 524-530.

[6] 辛博, 万丽丽, 王婧, 等. 用LC-MS法测定人血浆中顺式阿曲库铵的浓度[J]. 药学实践杂志, 2020, 38(2): 148-151.

[7] BRONSERT M R, HENDERSON W G, MONK T G, et al. Intermediate-acting nondepolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative 30-day morbidity and mortality, and long-term survival[J]. Anesth Analg, 2017, 124(5): 1476-1483.

[8] YU B W, OUYANG B Y, GE S J, et al. Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade after general anesthesia: a prospective, multicenter, anesthetist-blind, observational study[J]. Curr Med Res Opin, 2016, 32(1): 1-9.

[9] FORTIER L P, MCKEEN D, TURNER K, et al. The RECITE study: a Canadian prospective, multicenter study of the incidence and severity of residual neuromuscular blockade[J]. Anesth Analg, 2015, 121(2): 366-372.

[10] 尹磊, 徐佳明, 吴敬医, 等. 急性等容血液稀释自体血回输对老年骨科手术患者脑电双谱指数与肌松效应的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(10): 1153-1158.

［收稿日期］ 2022-06-07　［修回日期］ 2022-10-12
［本文编辑］ 李睿旻

(上接第 167 页)

[37] KIM B, PARK B. Saffron carotenoids inhibit STAT3 activation and promote apoptotic progression in IL-6-stimulated liver cancer cells[J]. Oncol Rep, 2018, 39(4): 1883-1891.

[38] FARAHI A, ABEDINI M R, JAVDANI H, et al. Crocin and Metformin suppress metastatic breast cancer progression via VEGF and MMP9 downregulations: in vitro and in vivo studies[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(9): 3341-3351.

［收稿日期］ 2022-06-15　［修回日期］ 2022-10-28
［本文编辑］ 李春德