

瑞马唑仑对恶性肿瘤影响的研究进展

王誉翔^{1,2,3}, 马宝育², 庄 翌², 王寿世^{1,2*}, 赵 炜^{3,4*}

1. 山东第二医科大学 麻醉学院, 山东 潍坊 261053

2. 康复大学青岛中心医院(青岛市中心医疗集团) 麻醉与围术期医学科, 山东 青岛 266042

3. 南开大学 药学院, 药物化学生物学全国重点实验室, 天津市分子药物研究重点实验室, 天津 300350

4. 康复大学 健康与生命科学学院, 山东 青岛 266113

摘 要: 恶性肿瘤术后复发和转移是影响患者长期生存的主要障碍, 而常用麻醉药兼具促瘤和抗瘤效应。瑞马唑仑是新一代超短效苯二氮草类镇静药, 在体外可通过多条信号通路直接抑制胶质瘤、肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、前列腺癌细胞增殖和迁移, 并诱导细胞凋亡, 同时对围术期免疫功能具有一定的保护作用。总结了瑞马唑仑通过对细胞的直接作用、调节体内的免疫功能对恶性肿瘤影响的研究进展, 以期拓展瑞马唑仑在肿瘤综合治疗中的应用。

关键词: 瑞马唑仑; 恶性肿瘤; 细胞增殖; 细胞凋亡; 免疫功能

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)10-2660-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.10.040

Research progress on effects of remimazolam on malignant tumors

WANG Yuxiang^{1,2,3}, MA Baoyu², ZHUANG Zhao², WANG Shoushi^{1,2}, ZHAO Wei^{3,4}

1. School of Anesthesiology, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China

2. Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences (Qingdao Central Medical Group), Qingdao 266042, China

3. State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, Key Laboratory of Molecular Drug Research and KLMDASR of Tianjin, College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300350, China

4. School of Health and Life Sciences, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao 266113, China

Abstract: Postoperative recurrence and metastasis of malignant tumors are major obstacles affecting long-term patient survival, while commonly used anesthetics exhibit both pro-tumor and anti-tumor effects. Remimazolam, a new-generation ultra-short-acting benzodiazepine sedative, can directly inhibit the cell proliferation and migration of glioma, lung cancer, colorectal cancer, gastric cancer, liver cancer, and prostate cancer cells through multiple signaling pathways *in vitro*, while also inducing cell apoptosis. Additionally, it provides certain protective effects on perioperative immune function. This article summarizes the research progress on the impact of remimazolam on malignant tumors through its direct effects on cells and its modulation of immune function, aiming to expand the application of remimazolam in comprehensive tumor therapy.

Key words: remimazolam; malignant tumor; cell proliferation; cell apoptosis; immune function

恶性肿瘤术后复发和转移是影响患者长期生存的主要障碍, 而围术期因素, 尤其是麻醉药物的选择, 可能通过调控肿瘤细胞生物学行为和机体免疫功能潜在地改变肿瘤远期预后^[1-2]。苯二氮草类药物是静脉镇静/麻醉的重要组成部分, 其经典代表咪

达唑仑虽已证实可通过外周苯二氮草受体影响肿瘤细胞增殖、凋亡和氧化应激^[3], 但临床层面关于咪达唑仑与肿瘤患者预后的直接证据仍极有限。近年来, 其他围术期事件和状况也被怀疑会改变转移性疾病的发生风险: 低体温、输血、开放(而非微

收稿日期: 2025-06-23

基金项目: 吴阶平医学基金会课题(320.6750.2024-05-44)

作者简介: 王誉翔(1999—), 男, 硕士研究生, 研究方向为临床麻醉。E-mail: 17860691596@163.com

*通信作者: 王寿世(1979—), 男, 主任医师, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为临床麻醉、疼痛。E-mail: wangshoushi@uhrs.edu.cn

赵 炜(1976—), 男, 教授, 博士, 博士研究生导师, 研究方向为复杂寡糖的化学合成、抗肿瘤糖疫苗合成。E-mail: wzhaow@nankai.edu.cn

创) 外科技术, 以及麻醉药物和镇静药物的种类均被假设为可改变的复发危险因素^[4]。大量研究发现, 常用麻醉药兼具促瘤和抗癌效应, 结论却因药物种类、给药技术和肿瘤细胞类型不同而相互矛盾^[5]。全身麻醉药中, 丙泊酚和咪达唑仑被研究得最多, 但既有报道提示丙泊酚可能在特定条件下促进乳腺癌或肺癌进展^[6-7], 也有研究对其持相反观点; 咪达唑仑则通过结合 γ -氨基丁酸 A 型 (GABA-A) 受体的苯二氮草位点和外周苯二氮草受体, 调控肿瘤细胞增殖、氧化应激和凋亡^[3]。然而, 临床资料依旧匮乏。

瑞马唑仑 (结构式见图 1) 是新一代超短效苯二氮草类镇静药, 具有起效快、水溶性好、消除半衰期短、可被氟马西尼拮抗、不依赖 CYP450 代谢等独特优势^[8-13], 已被广泛用于择期手术和无痛诊疗的全身麻醉诱导和维持。其迅速被肝脏羧酸酯酶 1A 水解为非活性羧酸代谢物 CNS7054, 该代谢物对 GABA-A 受体苯二氮草位点的亲和力下降 300~400 倍, 且在非靶点受体无明显活性^[13]。除麻醉作用外, 瑞马唑仑还在脑缺血再灌注损伤和脓毒症相关急性肝损伤中表现出器官保护作用^[14-15]。在肿瘤学层面, 瑞马唑仑在体外可通过多条信号通路包括核因子- κ B (NF- κ B)、Wnt/ β -catenin、转位蛋白/电压门控阴离子通道 (TSPO/VDAC)、低氧诱导因子-1 α /信号转导和转录激活因子 3 (HIF-1 α /STAT3) 直接抑制胶质瘤、肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、前列腺癌细胞的增殖和迁移, 并诱导细胞凋亡^[16-22]。动物实验和初步临床观察提示, 瑞马唑仑对 T 细胞亚群、NK 细胞活性的抑制较传统静脉麻醉药丙泊酚轻微, 可能减轻手术应激诱导的免疫抑制, 从而降低肿瘤复发风险^[23-24]。然而, 同一研究也报告在特定条件下瑞马唑仑可促进结肠癌细胞增殖, 其作用呈现明显的情境相关性^[19]。本文总结了瑞马唑仑通过对细胞的直接作用、调节体内的免疫功能对恶性肿瘤影响的研究进展, 以期拓展瑞马唑仑在肿瘤综合治疗中的应用。

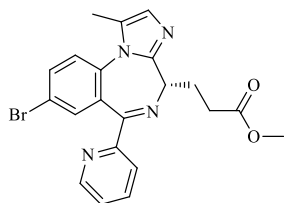


图 1 瑞马唑仑结构式

Fig. 1 Structure of remimazolam

1 对肿瘤细胞的直接作用

瑞马唑仑对肿瘤细胞的影响其中之一的机制是通过细胞的直接作用来实现的, 通过调节多种通路来发挥作用, 包括肺癌、胃癌、胶质瘤等多种肿瘤细胞。

1.1 对胶质瘤细胞的作用

Xu 等^[16]通过 Suzuki 偶联合成的瑞马唑仑衍生物 RFMSP 对胶质瘤细胞生长的抑制作用及其诱导细胞凋亡的机制。研究发现, RFMSP 在 2~20 μ mol/L 能够以剂量相关方式抑制肿瘤细胞增殖, RFMSP 处理细胞 48 h 后, 可诱导细胞核固缩和核碎裂, 并通过下调 NF- κ B 信号通路、靶向凋亡抑制蛋白 survivin 和 X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 的水平以及激活 Caspase 来诱导细胞凋亡。因此, RFMSP 可能作为一种治疗胶质瘤的候选药物, 值得进一步研究。该文章研究了瑞马唑仑对胶质瘤细胞生长的抑制作用, 不仅在细胞层面表现瑞马唑仑对于胶质瘤细胞表型的影响, 还探究了其通过 NF- κ B 信号通路发挥作用的机制, 这为理解瑞马唑仑的抗肿瘤作用提供了分子层面的见解。最具有创新意义之处在于研究通过 Suzuki 偶联反应合成了瑞马唑仑的衍生物, 并对其抗肿瘤活性进行了评估, 这为药物化学和合成方法学提供了新的案例。但其也存在一些不足之处, 包括研究了不同浓度的瑞马唑仑对细胞的影响, 但对于药物剂量与疗效之间的具体关系和最佳剂量的确定可能需要更深入的研究。尽管研究中提到了 NF- κ B 信号通路, 但对于瑞马唑仑如何具体影响该通路的详细机制, 以及是否还有其他信号通路参与, 并未进行探讨。

1.2 对肺癌细胞的作用

在针对人类肺癌细胞系 A549 的研究中, 瑞马唑仑在 200、300、500 μ mol/L 浓度下处理可显著抑制肿瘤细胞的迁移能力, 降低幅度达 67%, 表明其可能减缓或阻止肿瘤转移^[17]。瑞马唑仑同样诱导 A549 细胞凋亡, 通过降低线粒体膜电位发挥作用, 对控制肿瘤生长和转移具有潜在重要性。尽管瑞马唑仑显示出抑制肿瘤转移的潜力, 其分子机制尚未明确。研究表明, 瑞马唑仑可能通过下调细胞周期蛋白 A 和 D 的表达抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。此研究不仅阐释了瑞马唑仑对肺癌细胞的抑制效果, 还进一步探讨了其可能的分子机制, 如对细胞周期蛋白表达的影响和线粒体膜电位的降低, 这有助于深入理解药物的作用途径。但此研究主要在实

实验室条件下对细胞进行的实验。体外实验的结果可能无法完全反映药物在体内的效果,因此需要进一步的体内模型研究来验证。

1.3 对结直肠癌细胞的作用

瑞马唑仑在抗结直肠癌方面的研究显示了其潜在的治疗效果。瑞马唑仑通过调节与肿瘤生长相关的蛋白 TSPO、VDAC 的表达来发挥作用^[18]。研究发现,TSPO 的高表达与结直肠癌细胞的增殖和肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)和糖类抗原 19-9(CA19-9)的增加有关,而抑制 TSPO 表达则能够减少细胞增殖,并促进凋亡。在体外实验中,瑞马唑仑在 1 $\mu\text{g/mL}$ 处理 24 h 后能有效抑制 HCT116 结直肠癌细胞的活力和增殖,降低 CEA 和 CA19-9 水平,并增强细胞凋亡。此外,瑞马唑仑通过 TSPO/VDAC 途径的抗肿瘤作用表明,它可能通过影响线粒体功能和凋亡途径来抑制结直肠癌的发展。本研究揭示了 TSPO 和 VDAC 在结直肠癌中的相互作用及其在细胞增殖和凋亡中的作用,研究不仅评估了瑞马唑仑对细胞增殖的影响,还包括了对凋亡、肿瘤标志物表达以及蛋白-蛋白相互作用网络的全面分析。但本研究仅使用了 HCT116 细胞系作为模型,没有涉及其他结直肠癌细胞系或原发性肿瘤样本,可能限制了结果的普适性。

与上述抑制结直肠癌的结论不同的是,另一项体外实验发现 200 $\mu\text{g/mL}$ 瑞马唑仑在处理细胞 5 d 后能够促进结肠癌 HCT8 细胞的增殖和细胞周期 G₁/S 过渡^[19]。研究团队运用多种实验手段,包括细胞周期进程、集落形成、自我更新能力以及凋亡检测等实验,并结合转录组测序、基因集富集分析等生物信息学分析方法,发现瑞马唑仑处理后 HCT8 细胞有 1 096 个差异表达基因,其中 673 个基因表达下调,423 个基因表达上调,且这些差异基因主要富集在“DNA 复制”“细胞周期”以及“G₁/S 过渡”相关通路。进一步实验表明,使用差异蛋白中细胞周期蛋白 CDK4/6 的抑制剂 G1T28 可逆转瑞马唑仑对细胞增殖和细胞周期的促进作用。这表明瑞马唑仑长期应用于结肠癌患者麻醉可能具有潜在不良影响。这一研究结果引发了对瑞马唑仑在肿瘤抑制方面不确定性的思考。在临床实践中,瑞马唑仑常用于手术和结肠镜检查等需要麻醉和镇静的癌症治疗场景。尽管瑞马唑仑在快速起效、快速恢复等方面具有优势,但其对残留肿瘤细胞的影响尚不清楚。

1.4 对肝癌细胞的作用

在关于瑞马唑仑对于肝癌细胞的影响中,研究者探讨了瑞马唑仑对肝癌细胞系 HepG2 和 Hep3B 的毒性作用^[20]。体外实验中,100 $\mu\text{mol/L}$ 瑞马唑仑处理肝癌细胞 24 h 后,可通过升高线粒体活性氧(ROS)水平诱导细胞毒性,从而引发凋亡、DNA 损伤、抑制 G₁ 期进展,同时伴随细胞质 ROS 升高、脂质过氧化、自噬、线粒体去极化和内质网应激。研究表明,瑞马唑仑与酪氨酸激酶抑制剂(如一线药物仑伐替尼、二线药物瑞戈非尼)联合使用时,具有协同作用,可能成为一种新的肝细胞癌组合治疗方法。然而,这种协同作用在两种细胞系中存在差异,且诱导的细胞死亡机制在两种细胞系中可能通过多种途径介导,包括凋亡、自噬性细胞死亡和铁死亡。此外,瑞马唑仑在 p53 缺陷的 Hep3B 细胞中可能以 p53 独立的方式诱导 G₁ 期停滞。研究还发现,瑞马唑仑可能通过 GABA-A 受体激活电压门控钙通道,减少 DNA 合成,阻止 G₁ 期细胞进入 S 期。因此瑞马唑仑在肝细胞癌中显示出一定的抗肿瘤潜力,其与酪氨酸激酶抑制剂的联合治疗可能为肝细胞癌的治疗带来新的希望。然而,瑞马唑仑在不同癌种中的作用可能存在差异,对肿瘤抑制的不确定性仍需进一步研究,以充分评估其在肿瘤治疗中的潜在应用和安全性。

1.5 对胃癌细胞的作用

作为一种超短效静脉注射苯二氮草衍生物药物,瑞马唑仑广泛应用于无痛胃肠镜诊疗^[20]。近年来,临床研究表明瑞马唑仑在胃癌手术中具有潜在的抗肿瘤活性。严智文等^[21]研究了瑞马唑仑对胃癌细胞 SGC7901 增殖、迁移和侵袭的影响,并探讨了其可能的作用机制。研究发现,80、160、320 $\mu\text{mol/L}$ 瑞马唑仑处理细胞 48 h 后,可显著抑制 SGC7901 细胞的增殖活力、克隆形成能力、迁移和侵袭能力,并且这种抑制作用与 Wnt/ β -catenin 信号通路的下调有关。研究人员使用 Western blotting 检测细胞中 Wnt1、 β -catenin、c-Myc、Cyclin D1、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 等蛋白的表达。结果显示,瑞马唑仑处理组 SGC7901 细胞的增殖活力、克隆形成能力、迁移和侵袭能力显著降低,且细胞中 c-Myc、Cyclin D1、MMP-2、MMP-9、Wnt1、 β -catenin 蛋白表达水平也显著下降。当瑞马唑仑与氯化锂共同处理时,上述指标显著升高。说明瑞马唑仑能够抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,其作用机制可

能与其抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活有关。当 Wnt/ β -catenin 信号通路被激活剂氯化锂激活时, 瑞马唑仑的抑制作用被减弱。因此, 瑞马唑仑可能通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制胃癌细胞的恶性行为, 这为胃癌的治疗提供了新的潜在靶点。研究探讨了瑞马唑仑对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 特别是其对 Wnt/ β -catenin 信号通路的调节作用, 这是之前研究中未被充分探讨的领域。研究主要基于体外实验, 缺少体内模型的验证, 这限制了研究结果在临床应用中的直接推广, 并且研究中未提及实验样本量大小, 样本量不足可能影响结果的统计学意义和结论的可靠性。

1.6 对前列腺癌细胞的作用

阳锦秋^[22]对丙泊酚和瑞马唑仑联合应用在前列腺癌细胞增殖和肿瘤生长影响进行研究, 瑞马唑仑单独作用于前列腺癌细胞 DU145 和 PC3 的药物浓度分别为 500、400 $\mu\text{mol/L}$; 丙泊酚单独作用 DU145、PC3 的药物质量浓度则为 120、100 $\mu\text{g/mL}$ 。当两药低剂量联合时, 采用丙泊酚 100 $\mu\text{g/mL}$ +瑞马唑仑 400 $\mu\text{mol/L}$ (DU145) 或丙泊酚 80 $\mu\text{g/mL}$ +瑞马唑仑 300 $\mu\text{mol/L}$ (PC3) 即可达到与各自单独有效药物浓度相当的协同抑癌效果。主要机制为通过下调 HIF-1 α 信号通路中的 STAT3 靶点发挥作用。这表明瑞马唑仑可能具有作为前列腺癌临床治疗潜在药物的价值。但研究有一定的局限性, 研究主要基于体外实验, 人体临床试验的证据不足, 这可能限制了研究结果的普遍适用性和临床转化。研究中可能未详细讨论药物剂量、治疗时间和频率对治疗效果的影响, 这些因素在临床应用中非常重要。

2 对免疫功能的影响

瑞马唑仑通过调节体内的免疫功能来实现抗肿瘤效果, 通过改变手术操作或麻醉药物对免疫系统的抑制程度来间接发挥作用。免疫功能在肿瘤的发生、发展和转归中起关键作用^[25]。正常情况下, 免疫系统 (如 NK 细胞、细胞毒性 T 细胞) 可识别并清除异常细胞, 防止肿瘤形成; 在肿瘤发展阶段, 免疫细胞通过释放干扰素 γ 等因子抑制肿瘤生长和转移, 免疫功能强时可有效阻止扩散, 功能弱时则加速进展和转移; 治疗阶段, 免疫功能强弱直接影响疗效: 强免疫功能可提升化疗敏感性、降低复发风险并改善预后, 而功能弱则易导致治疗抵抗、转移和预后不良。简言之, 免疫系统的状态贯穿肿瘤发生、发展全过程, 是决定防治效果的核心因素。

2.1 对乳腺癌根治术后患者围术期免疫功能的影响

李亚琦等^[23]比较了丙泊酚和瑞马唑仑对乳腺癌根治术患者围术期免疫功能的影响。研究以静脉输注方式维持麻醉, 瑞马唑仑的用药剂量按临床常规 (诱导 0.1~0.2 mg/kg 后持续输注), 通过测量 T 淋巴细胞亚群 (CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+) 和自然杀伤 (NK) 细胞水平, 研究发现两种麻醉药物均能减轻手术引起的免疫抑制, 但瑞马唑仑在维持麻醉时的免疫抑制作用相对较小, 该发现为选择麻醉药物以减少乳腺癌手术患者的细胞免疫抑制提供了依据。本研究直接比较了瑞马唑仑和丙泊酚对围术期细胞免疫功能的影响, 为临床选择合适的麻醉药物提供了依据。研究不仅关注了手术和麻醉对免疫功能的短期影响, 还探讨了不同药物对 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的影响, 为理解麻醉药物如何影响肿瘤患者的免疫状态提供了新的视角。

2.2 对乳腺癌体外 T 细胞活性的影响

研究表明瑞马唑仑体外可抑制 T 细胞活化, 该效应可能通过 GABA 受体调控转化生长因子 β 诱导蛋白 (TGFB1) 上调来实现。在 T 细胞中敲除 TGFB1, 能够显著逆转瑞马唑仑对 T 细胞的抑制作用^[26]。瑞马唑仑通过 14 $\mu\text{g/mL}$ 体外处理 12 h 或 6 mg/kg 体内给药 4~8 h, 可调控 T 细胞功能, 其机制涉及 GABA 受体-TGFB1 通路介导的免疫抑制效应。这个研究结果提示, 瑞马唑仑在临床麻醉中的应用可能会对患者的免疫功能产生负向影响, 尤其是在肿瘤患者的手术中, 可能会影响手术患者的预后。值得一提的是, 瑞马唑仑的药理作用主要通过 GABA-A 受体的 γ 亚基相结合, 从而显著增强该受体的活性来发挥作用。GABA 在肿瘤中的作用是多方面的, 涉及直接促进肿瘤细胞的生长、调节肿瘤微环境、影响免疫细胞功能以及参与肿瘤的代谢过程。在某些肿瘤类型中, GABA 还可能作为能量来源, 支持肿瘤细胞的代谢需求。同时, GABA 还可能影响细胞因子和趋化因子的表达, 从而改变肿瘤微环境中的免疫细胞组成和功能。这些作用机制为癌症治疗提供了新的视角, 特别是通过靶向 GABA 信号通路来增强抗肿瘤免疫反应或直接抑制肿瘤细胞的生长^[27]。

2.3 对结直肠癌根治术后患者免疫功能的影响

在结直肠癌根治术中, 与丙泊酚相比, 维持、诱导浓度的瑞马唑仑可更有效地维持 NK 细胞、 CD3^+ 、 CD4^+ 水平和 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比值稳定, 从而强化

围术期免疫监视和抗肿瘤能力,降低术后复发和转移风险^[24]。当前结果提示瑞马唑仑在肿瘤手术麻醉中或具免疫保护优势,后续仍需进一步验证其长期预后价值。

3 结语

瑞马唑仑作为一种新型超短效苯二氮䓬类药物,已在临床麻醉中展现出起效快、恢复快、代谢途径清晰等优势,近年来其在肿瘤治疗中的潜在作用逐渐受到关注。研究表明,瑞马唑仑可能通过调节多条信号通路(如NF- κ B、Wnt/ β -catenin、TSPO/VDAC、HIF-1 α /STAT3等)抑制多种肿瘤细胞的增殖、迁移,并诱导凋亡,同时对围术期免疫功能具有一定的保护作用,提示其在降低肿瘤复发和转移风险方面可能具有应用前景^[16-22]。

然而,目前关于瑞马唑仑对肿瘤作用的研究大多仍处于体外实验阶段,尚缺乏系统的动物实验和前瞻性临床试验,难以评估其在肿瘤患者中的有效剂量、给药方式和长期安全性^[11]。此外,部分研究亦提示瑞马唑仑在特定条件下可能促进某些肿瘤细胞(如HCT8结肠癌细胞)增殖,其作用可能具有情境依赖性,提示其在不同肿瘤类型或微环境下可能发挥不同效应^[19]。因此,瑞马唑仑在肿瘤治疗中的作用机制仍需进一步深入探讨。

在许可和安全性方面,瑞马唑仑目前仅被批准用于择期手术和短时操作中的麻醉诱导和维持,尚未获批用于肿瘤治疗或长期应用^[28]。报道的不良反应包括呼吸抑制、血压下降、氧饱和度降低、过度镇静等,严重者可出现循环衰竭或呼吸暂停^[28]。说明书明确指出,瑞马唑仑仅限与特定液体(如5%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液)配伍使用,与其他pH值>4的药物混合后可能产生沉淀,存在静脉通路堵塞、微粒栓塞、药效降低等风险。此外,瑞马唑仑的镇静作用可能掩盖化疗药物或肿瘤本身引起的症状变化,增加临床评估和治疗的难度。

更重要的是,瑞马唑仑在动物实验中显示出潜在的精神依赖和躯体依赖风险,反复或长期使用可能导致耐药、依赖、停药后的戒断症状,并可能对神经系统、心血管系统产生累积性损害^[28]。目前尚无研究证实瑞马唑仑在长期维持一定血药浓度下对肿瘤进展的影响,因此其在肿瘤综合治疗中的风险-获益比尚不明确。

综上所述,瑞马唑仑在肿瘤治疗中的潜力值得进一步探索,但其临床应用仍需谨慎。未来研究应

聚焦于以下几个方面:一是开展高质量的体内实验和临床研究,验证其在不同肿瘤类型中的作用效果和机制;二是明确其最佳用药剂量、给药方式、与其他抗肿瘤药物的联合策略;三是深入探讨其对免疫微环境的调节作用,评估其在围术期肿瘤免疫调控中的价值;四是系统评估其长期使用的安全性,尤其是在肿瘤患者中的风险-获益比。通过多学科协作与深入研究,有望为恶性肿瘤患者提供更加安全、有效的围术期管理策略,并拓展瑞马唑仑在肿瘤综合治疗中的应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 黄名威,吴留成,周帆,等.循环肿瘤细胞参与肿瘤复发转移机制的研究进展[J].中国癌症防治杂志,2018,10(1): 5-10.
- [2] Choi H, Hwang W. Anesthetic approaches and their impact on cancer recurrence and metastasis: A comprehensive review [J]. *Cancers* (Basel), 2024, 16(24): 4269-4288.
- [3] Jiao J, Wang Y, Sun X, *et al.* Insights into the roles of midazolam in cancer therapy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017: 2017: 3826506.
- [4] Gottschalk A, Sharma S, Ford J, *et al.* Review article: The role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery [J]. *Anesth Analg*, 2010, 110(6): 1636-1643.
- [5] 朱敏,秦明秀,莫仁才,等.静脉麻醉药物对肿瘤复发和转移影响的研究进展[J].饮食保健,2017,4(21): 379-380.
- [6] 张博.麻醉药物丙泊酚通过铁死亡促进肿瘤远处转移的机制探究[D].北京:北京协和医学院,2023.
- [7] Meng C, Song L, Wang J, *et al.* Propofol induces proliferation partially via downregulation of p53 protein and promotes migration via activation of the Nrf2 pathway in human breast cancer cell line MDA-MB-231 [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(4): 2033-2040.
- [8] Zhang H, Li H, Zhao S, *et al.* Remimazolam in general anesthesia: A comprehensive review of its applications and clinical efficacy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 1531-1545.
- [9] Kilpatrick G J, McIntyre M S, Cox R F, *et al.* CNS 7056: A novel ultra-short-acting benzodiazepine [J]. *Anesthesiology*, 2007, 107(1): 60-66.
- [10] Wang X, Hu X, Bai N, *et al.* Safety and efficacy of remimazolam besylate in patients undergoing colonoscopy: A multicentre, single-blind, randomized, controlled, phase III trial [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 846521.
- [11] Chen X, Sang N, Song K, *et al.* Psychomotor recovery

- following remimazolam-induced sedation and the effectiveness of flumazenil as an antidote [J]. *Clin Ther*, 2020, 42(4): 645-654.
- [12] Goudra B G, Singh P M. Remimazolam: The future of its sedative potential [J]. *Saudi J Anaesth*, 2014, 8(3): 388-391.
- [13] Stohr T, Colin P J, Ossig J, *et al.* Pharmacokinetic properties of remimazolam in subjects with hepatic or renal impairment [J]. *Br J Anaesth*, 2021, 127(3): 415-423.
- [14] Fang H, Zhang Y, Wang J, *et al.* Remimazolam reduces sepsis-associated acute liver injury by activation of peripheral benzodiazepine receptors and p38 inhibition of macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B): 108246.
- [15] 郭小丽, 杨昌明, 王婵, 等. 基于 Sirt1/FoxO1 通路探讨瑞马唑仑减轻脓毒症小鼠脑损伤的机制研究 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(1): 9-16.
- [16] Xu W, Hu J, Liu W, *et al.* Remimazolam inhibits glioma cell growth and induces apoptosis through down-regulation of NF- κ B pathway [J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(2): 341-348.
- [17] Alsharif A, Barros M, Zhao H, *et al.* Remimazolam besylate inhibits human lung cancer cell proliferation, migration, and induces apoptosis in vitro [J]. *Br J Anaesth*, 2023, 131(3): 426-434.
- [18] Yang L, Shuyue W, Weining Y. Inhibiting the proliferation of colorectal cancer cells by reducing TSPO/VDAC expression [J]. *Iran J Public Health*, 2023, 52(9): e2023095.
- [19] Wang R, Li S, Hu H, *et al.* Transcriptomic analysis and experiments revealed that remimazolam promotes proliferation and G₁/S transition in HCT8 cells [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1334565.
- [20] Fan H L, Chen J L, Liu S T, *et al.* Remimazolam-induced cytotoxicity mediated through multiple stress pathways and acted synergistically with tyrosine kinase inhibitors in hepatocellular carcinoma [J]. *Redox Rep*, 2025, 30(1): 239-252.
- [21] 严智文, 张亮, 王春雨, 等. 瑞马唑仑调节 Wnt/ β -catenin 信号通路对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响 [J]. 微循环学杂志, 2023, 33(3): 1-5.
- [22] 阳锦秋. 蒲公英甾醇、丙泊酚和瑞马唑仑抑制前列腺癌细胞增殖和肿瘤生长的研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2023.
- [23] 李亚琦, 李晓曦, 缪长虹, 等. 瑞马唑仑与丙泊酚对乳腺癌根治术患者围术期细胞免疫功能的影响比较 [J]. 中国药房, 2021, 32(7): 860-864.
- [24] 刘艳, 王迎斌, 张丽, 等. 瑞马唑仑对腹腔镜结直肠癌根治术患者细胞免疫功能和术后恢复质量的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2024, 40(8): 797-803.
- [25] Tupin E, Kinjo Y, Kronenberg M. The unique role of natural killer T cells in the response to microorganisms [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5(6): 405-417.
- [26] 王灏. 瑞马唑仑对 T 淋巴细胞亚群基因表达及功能的影响研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2022.
- [27] Huang D, Alexander P B, Li Q J, *et al.* GABAergic signaling beyond synapses: An emerging target for cancer therapy [J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(5): 403-412.
- [28] Chen S, Liang Y, Zhang J, *et al.* Effect of remimazolam tosylate on respiratory depression in elderly patients undergoing gastroscopy: A multicentered, prospective, and randomized study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 973368.

【责任编辑 解学星】