中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年9月　第28卷　第9期　Sep. 2025 Vol. 28 No. 9



# 瑞马唑仑调节SPHK1/S1P/S1PR3信号通路对肝癌细胞增殖和迁移及侵袭的影响

马爱北[1]　李彦儒[2]　齐少霞[1]　孙丙伦[3]

河北省沧州中西医结合医院　[1]麻醉科　[2]西药学部　[3]肝胆胰外科　（河北　沧州　160001）

【摘要】**目的：**探究瑞马唑仑（REM）调节鞘氨醇激酶1/鞘氨醇-1-磷酸/鞘氨醇-1-磷酸酯受体3（SPHK1/S1P/S1PR3）信号通路对肝癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响。**方法：**分别用浓度为0、20、40、80、160、320 μmol/L的REM处理人肝癌细胞系HepG2，检测细胞存活率，筛选药物浓度；基于细胞存活率结果，将对数期的细胞分为5组：对照组（Control组），瑞马唑仑低、中、高浓度组（REM-L、REM-M、REM-H组，对应20、40和80 μmol/L）和瑞马唑仑高浓度+SPHK1激活剂组（REM-H+K6PC-5组）。MTT法检测HepG2细胞存活率；平板克隆实验检测细胞增殖能力，划痕实验检测细胞迁移能力，Transwell小室法检测细胞侵袭能力，流式细胞术检测细胞凋亡情况，Western blot检测细胞中SPHK1、S1P、S1PR3、Bax、Bcl-2蛋白表达水平。**结果：**与Control组比，REM-L、REM-M、REM-H组HepG2细胞克隆数、划痕愈合率、侵袭数及Bcl-2、SPHK1、S1P、S1PR3、N-cadherin蛋白水平随着REM浓度的升高而逐渐降低，而细胞凋亡率和Bax、E-cadherin蛋白水平则呈现相反趋势（$P<0.05$）；与REM-H组比，REM-H+K6PC-5组HepG2细胞克隆数、划痕愈合率、侵袭数及Bcl-2、N-cadherin、SPHK1、S1P、S1PR3、N-cadherin蛋白水平显著升高，而细胞凋亡率和Bax、E-cadherin蛋白水平则明显下降（$P<0.05$）。**结论：**REM可能通过下调SPHK1/S1P/S1PR3信号通路遏制肝癌细胞的生长、转移和侵袭能力，同时诱导细胞凋亡。

【关键词】瑞马唑仑•鞘氨醇激酶1/鞘氨醇-1-磷酸/鞘氨醇-1-磷酸酯受体3信号通路•肝癌细胞•增殖•迁移•侵袭
【中图分类号】R735.7
【文献标识码】A　DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.09.002
【文章编号】1009-9905（2025）09-0680-06

# Impacts of remifentanil on the proliferation, migration, and invasion of liver cancer cells by regulating SPHK1/S1P/S1PR3 signaling pathway

**MA Ai-bei[1], LI Yan-ru[2], QI Shao-xia[1], SUN Bing-lun[3]**

***[1]Department of Anesthesiology, [2]Department of Western Medicine, [3]Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Cangzhou 160001, China)***

【ABSTRACT】***Objective:*** To explore the impacts of remimazolam (REM) on the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating sphingosine kinase 1/sphingosine 1-phosphate/sphingosine 1-phosphate receptor 3 (SPHK1/S1P/S1PR3) signaling pathway. ***Methods:*** Human hepatocellular carcinoma cell line HepG2 was treated with REM at concentrations of 0, 20, 40, 80, 160, and 320 μmol/L respectively. Cell survival rate was measured, and drug concentrations were screened. Based on the results of cell survival rate, the logarithmic phase cells were di-

[基金项目] 河北省医学科学研究课题计划项目（20220692）
[通信作者] 李彦儒，E-mail: monchhichi9249@163.com

vided into five groups: Control group, low, medium, and high concentrations of remifentanil groups (REM-L, REM-M, REM-H groups; 20, 40 and 80 μmol/L), and high concentrations of remifentanil+SPHK1 activator group (REM-H+K6PC-5 group). MTT assay was used to detect the survival rate of HepG2 cells. Plate cloning experiment was performed to detect cell proliferation ability. Scratch experiment was performed to detect cell migration ability. Transwell chamber method was performed to detect cell invasion ability. Flow cytometry was used to detect cell apoptosis. Western blot was used to detect the SPHK1, S1P, S1PR3, Bax, and Bcl-2 proteins in cells. ***Results:*** For the Control group, the REM-L, REM-M, and REM-H groups showed that the number of HepG2 cell clones, scratch healing rate, invasion rate, Bcl-2, SPHK1, S1P, S1PR3, and N-cadherin proteins gradually decreased with increasing REM concentration, while the apoptosis rate and Bax, E-cadherin proteins showed an opposite trend ($P<0.05$). For the REM-H group, the REM-H+K6PC-5 group showed a clear increase in the number of HepG2 cell clones, scratch healing rate, invasion rate, Bcl-2, SPHK1, S1P, S1PR3, and N-cadherin proteins, and a clear decrease in the apoptosis rate and Bax, E-cadherin proteins ($P<0.05$). ***Conclusion:*** REM may inhibit the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells and promote cell apoptosis by suppressing SPHK1/S1P/S1PR3 signaling pathway.

【KEY WORDS】Remimazolam•Sphingosine kinase 1/sphingosine 1-phosphate/sphingosine 1-phosphate receptor 3 signaling pathway•Hepatocellular carcinoma cells•Proliferation•Migration•Invasion

目前，针对肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）的主要治疗策略包括手术切除、肝移植术、介入治疗、放射治疗、化学治疗、靶向治疗和免疫疗法等[1]，但这些治疗方法均有一定的局限性。因此，积极探索并开发新型有效的治疗HCC的药物显得尤为迫切。瑞马唑仑（Remimazolam, REM）属于超短效麻醉药物，属于苯二氮䓬类，靶向γ-氨基丁酸A受体，是程序镇静和全身静脉麻醉中的常用药物[2-3]。REM的优点：镇静时间可准确预估，患者能够快速恢复身体机能，轻微抑制呼吸功能，其代谢物不具备药理作用等[4]，因此，REM在临床实践中获得了广泛的应用和好评。近期研究发现，REM具有抑制结直肠癌细胞增殖、抑制结直肠癌肿瘤标志物（CEA和CA19-9）的表达和促进癌细胞凋亡的作用，这可能是通过调控转运蛋白/电压依赖性阴离子通道途径实现的[5]。然而，REM对肝癌细胞是否有以上作用，目前罕见研究证明。

鞘氨醇激酶1（sphingosine kinase 1, SPHK1）作为一种具有保守特性的脂质激酶，能够促进鞘胺醇-1-磷酸（sphingosine-1-phosphate, S1P）与鞘胺醇-1-磷酸酯受体3（sphingosine-1-phosphate receptor 3, S1PR3）的结合，从而加速肿瘤的生长进程[6]。之前的研究揭示，通过下调SPHK1的表达，能够显著缓解结肠癌、淋巴管平滑肌瘤、非小细胞肺癌等细胞的生长速度[7-8]。然而，REM能否通过调节SPHK1/S1P/S1PR3信号通路对肝癌细胞的增殖、迁移及侵袭发挥作用，目前罕见研究证明。因此，本研究在体外水平上，以人肝癌细胞系HepG2为基础，探讨REM调节SPHK1/S1P/S1PR3信号传导途径对肝癌细胞的增殖、迁移及侵袭的影响。

## 1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌细胞系HepG2（CL-0103）购于武汉普诺赛有限公司；REM（T21402L）购自美国TargetMol公司；SPHK1激活剂K6PC-5（HY-124042）购于美国MedChemExpress公司；SPHK1（ab302714）、S1P（ab59870）、S1PR3（ab126622）一抗购于美国Abcam公司；MTT试剂盒（C0009S）购于上海碧云天生物技术公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和MTT法筛选药物浓度 HepG2细胞解冻、快速复苏后培养于DMEM培养基（含10%胎牛血清）中，并在适宜环境（37 ℃、5% $CO_2$、恒湿）的培养箱中培养，隔天换液，待细胞贴壁率达90%，以一传三进行传代培养，取对数生长期细胞进行实验。HepG2细胞接种于96孔板，分别用浓度为0、20、40、80、160和320 μmol/L的REM处理细胞，培养箱孵育48 h，每孔加入MTT工作液处理4 h后，替换为新鲜的DMSO溶液震荡10 min，用酶标仪检测各孔490 nm处吸光度（absorbance, $A_{490}$）值，计算细胞活力。经计算REM的半数抑制浓度约为154.35 μmol/L，因此选择浓度为20、40和80 μmol/L的REM作为实验中的REM低、中、高浓度（REM-L、REM-M、REM-H）。

1.2.2 细胞分组及处理 将对数生长期的HepG2细胞分为空白对照组（Control组），REM低、中、高浓度组（REM-L、REM-M、REM-H组）和REM-H+SPHK1激活剂组（REM-H+K6PC-5组）。Control组用培养基正常培养；REM-L、REM-M、REM-H组分别用浓度为20、40和80 μmol/L的REM处理细胞；REM-H+K6PC-5组用80 μmol/L的REM和10 μmol/

L 的 K6PC-5 共同处理细胞，K6PC-5 浓度依据参考文献[9]和前期预实验结果确定。

1.2.3　平板克隆实验　取各组对数生长期的 HepG2 细胞接种于 6 孔板，在适宜环境下常规培养 14 d 后，弃上清，PBS 洗涤，室温下 4% 多聚甲醛固定，结晶紫染色，在显微镜下观察，计数克隆数目，拍照记录。

1.2.4　划痕实验　将 HepG2 细胞铺到 24 孔板，培养 24 h 后，用高压灭菌的移液管枪头垂直于板底，从左向右呈“一”字刮单层细胞，用 PBS 缓慢冲洗掉落的细胞，继续培养 48 h 后，在显微镜下观察并计算 0 h 和 48 h 的细胞划痕愈合率。

1.2.5　Transwell 小室法　用 24 孔 Transwell 装置进行侵袭实验。用无血清培养基十倍稀释基质胶，均匀铺于小室内部，风干。上室加入各组细胞，下室加含血清的完全培养基，培养 1 d 后分别使用多聚甲醛和结晶紫固定并染色，计算细胞侵袭数。

1.2.6　流式细胞术　取各组对数生长期的 HepG2 细胞接种于 96 孔板，培养 48 h 后收集、消化、PBS 清洗，离心留沉淀，缓冲液重悬，Annexin V-FITC 和 PI 混匀孵育 15 min，检测细胞凋亡率。

1.2.7　Western blot　将 HepG2 细胞接种到 6 孔板，培养 48 h 后收集细胞离心留沉淀，蛋白裂解液裂解细胞，BCA 确定蛋白浓度，加蛋白上样缓冲液，金属浴 100 ℃、10 min 变性蛋白。SDS-PAGE 分离蛋白（40 μg），电转条带到 NC 膜上，封闭，膜分别过夜孵育 SPHK1（1∶1000）、S1P（1∶2500）、S1PR3（1∶5000）、Bax（1∶1000）、Bcl-2（1∶1000）、E-cadherin（1∶1000）、N-cadherin（1∶1000）一抗，次日洗涤后孵育二抗，再次洗涤后用 ECL 显影，Image J 分析蛋白条带。

1.3　统计学处理　采用 SPSS25.0 软件，数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，单因素方差分析多组之间的差异，组间两两比较采用 SNK-$q$ 检验，$P$<0.05 表示差异有统计学意义。

## 2　结果

2.1　REM 对 HepG2 细胞存活率的影响　与 0 μmol/L 的 REM[(99.23±2.88)%] 比，20、40、80、160 和 320 μmol/L 的 REM[(89.26±8.98)%、(75.61±8.65)%、(60.21±5.97)%、(49.34±5.01)%、(32.25±2.87)%] 均能降低 HepG2 细胞存活率（$F$=98.112，$P$<0.001）。

2.2　REM 对 HepG2 细胞恶性生物学行为的影响　与 Control 组比较，REM-L、REM-M、REM-H 组 HepG2 细胞克隆数、划痕愈合率、侵袭数、Bcl-2 蛋白水平随 REM 浓度的升高而逐渐降低，细胞凋亡率、Bax 蛋白水平随 REM 浓度的升高而逐渐升高（$P$<0.05）；与 REM-H 组比较，REM-H+K6PC-5 组细胞克隆数、划痕愈合率、侵袭数、Bcl-2 蛋白水平显著升高，细凋亡率、Bax 蛋白水平显著降低（$P$<0.05）。见图 1～5、表 1。

2.3　REM 对 HepG2 细胞中 SPHK1、S1P、S1PR3 蛋白水平的影响　与 Control 组比较，REM-L、REM-M、REM-H 组 HepG2 细胞中 SPHK1、S1P、S1PR3 蛋白水平随 REM 浓度的升高而逐渐降低（$P$<0.05）；而相比于 REM-H 组，REM-H+K6PC-5 组细胞中 SPHK1、S1P、S1PR3 蛋白水平则显著升高（$P$<0.05）。见图 6、表 2。

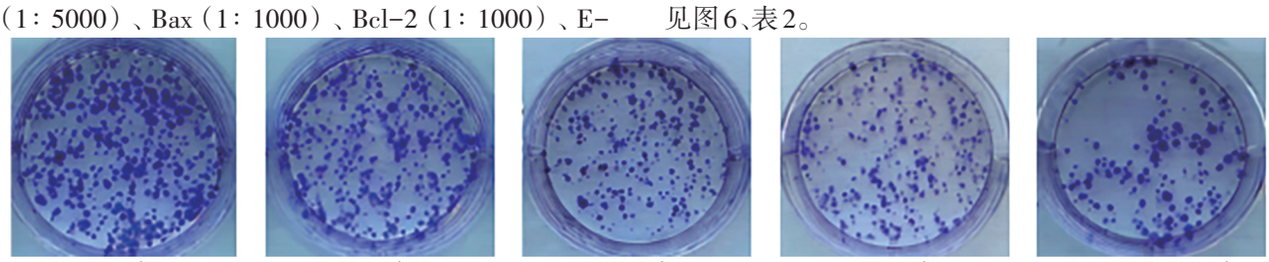



图 1　REM 对 HepG2 细胞克隆的影响（结晶紫染色，×40）

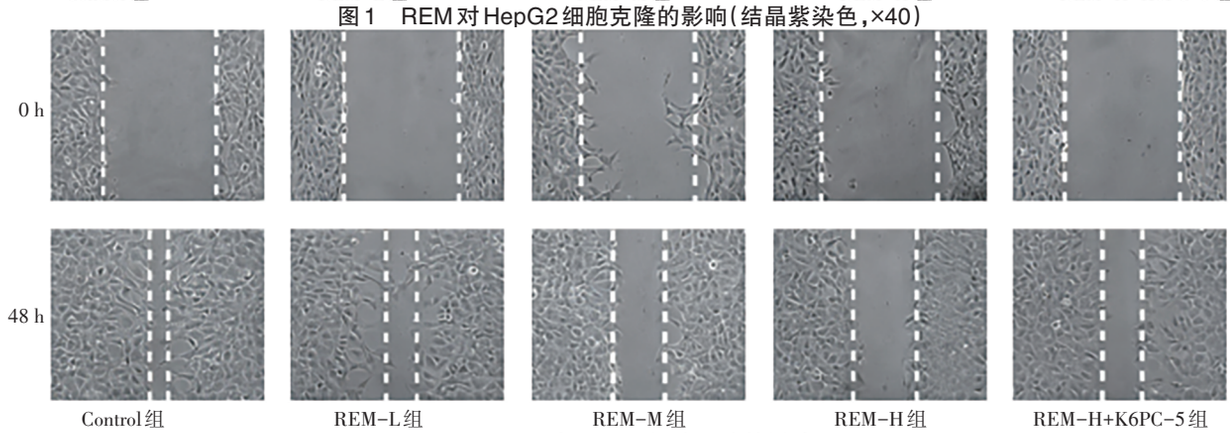



图 2　REM 对 HepG2 细胞迁移的影响

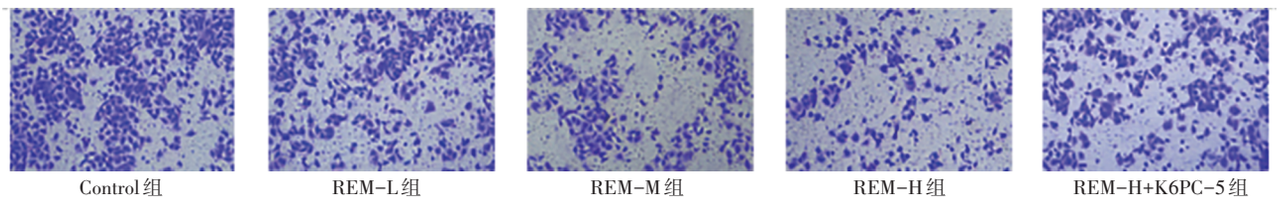



图3　REM对HepG2细胞侵袭的影响

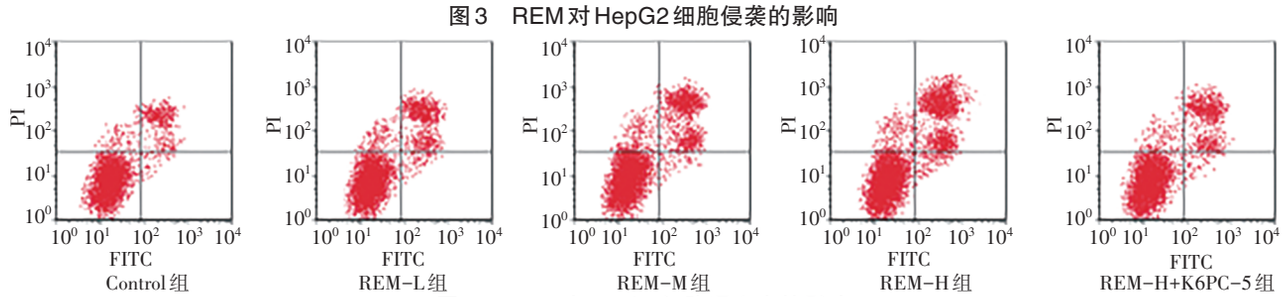



图4　REM对HepG2细胞凋亡率的影响

表1　REM对HepG2细胞恶性生物学行为的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

| 组别 | 细胞克隆数（个） | 划痕愈合率（%） | 细胞侵袭数（个） | 细胞凋亡率（%） | Bax蛋白水平 | Bcl-2蛋白水平 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Control组 | 192.23±16.40 | 85.26±9.67 | 133.28±14.63 | 7.59±0.82 | 0.43±0.07 | 0.85±0.07 |
| REM-L组 | 145.47±13.29[a] | 72.16±8.15[a] | 98.53±12.37[a] | 20.46±1.94[a] | 0.68±0.08[a] | 0.67±0.08[a] |
| REM-M组 | 106.51±11.73[ab] | 58.94±6.65[ab] | 65.39±10.62[ab] | 32.71±3.82[ab] | 0.90±0.10[ab] | 0.49±0.06[ab] |
| REM-H组 | 72.56±9.86[abc] | 42.65±5.49[abc] | 43.72±8.97[abc] | 40.25±5.03[abc] | 1.15±0.15[abc] | 0.31±0.04[abc] |
| REM-H+K6PC-5组 | 129.27±12.38[d] | 65.37±6.31[d] | 95.73±11.45[d] | 23.14±2.73[d] | 0.77±0.09[d] | 0.55±0.06[d] |
| $F$值 | 71.616 | 27.308 | 50.881 | 89.660 | 41.000 | 60.716 |
| $P$值 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

a：与Control组比，$P<0.05$；b：与REM-L组比，$P<0.05$；c：与REM-M组比，$P<0.05$；d：与REM-H组比，$P<0.05$。

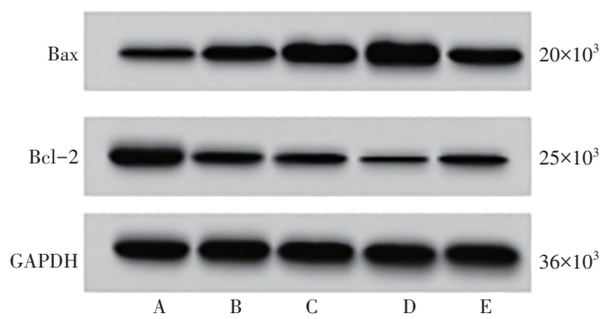



图5　Western blot检测Bax、Bcl-2蛋白的表达

注：A：Control组；B：REM-L组；C：REM-M组；D：REM-H组；E：REM-H+K6PC-5组。

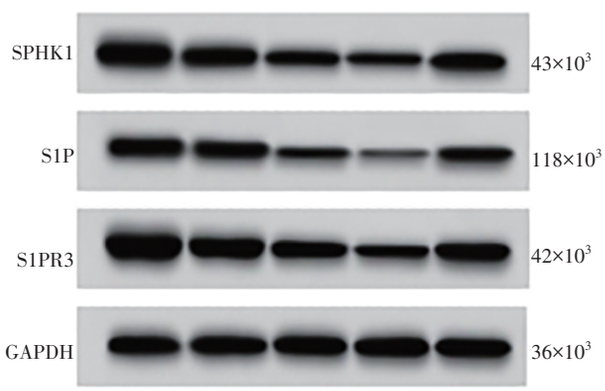



图6　Western blot检测HepG2细胞中SPHK1、S1P、S1PR3蛋白的表达

注：A：Control组；B：REM-L组；C：REM-M组；D：REM-H组；E：REM-H+K6PC-5组。

2.4　REM对HepG2细胞上皮间质转化的影响　与Control组比较，REM-L、REM-M、REM-H组HepG2细胞中E-cadherin蛋白水平呈浓度依赖式升高，而N-cadherin蛋白水平呈浓度依赖式下降（$P<0.05$）；与REM-H组比较，REM-H+K6PC-5组HepG2细胞中E-cadherin蛋白水平显著降低，N-cadherin蛋白水平显著升高（$P<0.05$）。见图7、表3。

## 3　讨论

HCC是常见的威胁人类生命的恶性肿瘤之一，发病率和死亡率呈逐年上升趋势[10-11]。因为肝癌早期阶段的症状隐匿，导致大多数患者的病情在确诊时已进展到中晚期，加之肝癌细胞具备高强度的增殖、扩散和转移特性，使得肝癌患者的预后往往不佳[12-13]。现如今，HCC的治疗主要是手术切除和放疗、化疗，但是短期内容易产生明显的抗药性，还容易引起对正常组织的毒性作用[14]。因此，研究肝癌的发病机制，寻找新的高效、低毒的抗癌药物，对延长患者生命和改善术后生活质量具有重要意义。

REM作为一种新型麻醉药物，融合了丙泊酚的高效性和咪达唑仑的安全优势。实现了超短效的麻醉效果[15]。在乳腺癌根治术麻醉治疗中，REM对患者围手术期细胞免疫功能抑制程度低于丙泊酚[16]；在腹部肿瘤手术患者接受超声引导神经阻滞

表2　各组HepG2细胞中SPHK1、S1P、S1PR3蛋白的水平（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

| 组别 | SPHK1 | S1P | S1PR3 |
|---|---|---|---|
| Control组 | 1.10±0.19 | 0.97±0.11 | 1.37±0.15 |
| REM-L组 | 0.85±0.09[a] | 0.77±0.09[a] | 1.08±0.12[a] |
| REM-M组 | 0.62±0.07[ab] | 0.59±0.07[ab] | 0.83±0.09[ab] |
| REM-H组 | 0.42±0.06[abc] | 0.32±0.05[abc] | 0.60±0.07[abc] |
| REM-H+K6PC-5组 | 0.79±0.08[d] | 0.64±0.08[d] | 0.94±0.10[d] |
| *F*值 | 32.959 | 50.532 | 41.234 |
| *P*值 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

a：与Control组比，$P<0.05$；b：与REM-L组比，$P<0.05$；c：与REM-M组比，$P<0.05$；d：与REM-H组比，$P<0.05$。

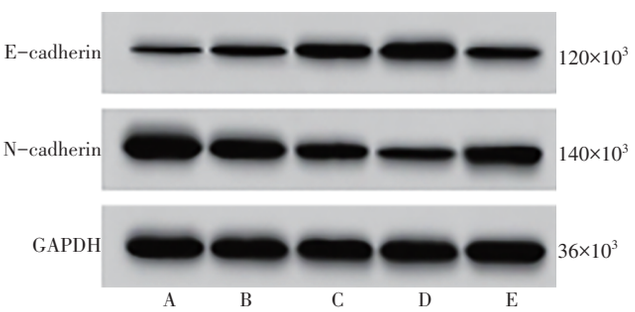



图7　Western blot法检测E-cadherin、N-cadherin蛋白水平

注：A：Control组；B：REM-L组；C：REM-M组；D：REM-H组；E：REM-H+K6PC-5组。

表3　HepG2细胞中E-cadherin、N-cadherin蛋白水平（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

| 组别 | E-cadherin | N-cadherin |
|---|---|---|
| Control组 | 0.38±0.03 | 1.30±0.13 |
| REM-L组 | 0.57±0.06[a] | 0.94±0.10[a] |
| REM-M组 | 0.71±0.05[ab] | 0.82±0.08[ab] |
| REM-H组 | 0.89±0.09[abc] | 0.61±0.06[abc] |
| REM-H+K6PC-5组 | 0.65±0.06[d] | 0.79±0.08[d] |
| *F*值 | 56.150 | 45.707 |
| *P*值 | <0.001 | <0.001 |

a：与Control组比，$P<0.05$；b：与REM-L组比，$P<0.05$；c：与REM-M组比，$P<0.05$；d：与REM-H组比，$P<0.05$。

给药时，REM的镇静效果优于咪达唑仑[17]。近期有研究表明，REM可以通过下调NF-κB途径抑制神经胶质瘤细胞的生长增殖、抑制Survivin和XIPA的表达并诱导瘤细胞发生凋亡[18]。阳锦秋等[19]发现无论是单独还是联合作用，丙泊酚与瑞马唑仑均能遏制癌细胞的增长速度，降低癌细胞中c-Myc和Cyclin D1蛋白水平，这种抑制作用可能涉及对HIF-1α通路中的STAT3靶点的抑制。Lin等[8]证明，REM通过抑制Wnt/β-catenin通路活化，有效减缓人胃癌细胞SGC7901生长速度，阻止转移和侵袭行为。然而，关于REM在肝癌中的研究很少，尚不清楚REM能否在肝癌细胞中发挥抗肿瘤的作用。本研究使用不同浓度REM处理HepG2细胞后发现，20、40、80、160和320 μmol/L的REM均能降低HepG2细胞存活率，但160和320 μmol/L处理时细胞存活率低于50%，且经计算REM的半数抑制浓度约为154.35 μmol/L，为保证细胞活性，选择20、40和80 μmol/L作为后续功能验证实验中REM的低、中、高浓度，培养结束后收集细胞检测各项指标。本研究结果显示，使用低、中、高3种浓度的REM处理HepG2细胞后，HepG2细胞的增殖能力、迁移、侵袭能力、N-cadherin水平显著被抑制，且被抑制的程度与REM的浓度成正比；而且，REM可以上调HepG2细胞凋亡率和其中凋亡促进因子Bax及E-cadherin的水平并下调凋亡抑制因子Bcl-2的水平。在上皮间质转化过程中，E-cadherin表达下降而N-cadherin表达上升，这种转换被认为是肝癌细胞获得迁移能力的关键步骤[20]。本研究中E-cadherin、N-cadherin表达结果说明REM能够抑制HepG2细胞的迁移能力。以上结果表明，REM可以显著抑制HepG2细胞的恶性生物学行为，并诱发癌细胞的凋亡。

SPHK1/S1P/S1PR3信号通路在癌细胞的生长、转移、侵袭和死亡等过程中起着重要的作用[21]。有研究证明，在大多数癌细胞中SPHK1表达上调，SPHK1过表达时则会促进肿瘤的发生与发展及恶性生物学的进程，SPHK1控制着S1P的合成与水平，在癌细胞的增殖、迁移和侵袭中至关重要[22]。钟明艳等[23]研究表明，鸦胆子苦醇通过调控SPHK1/S1P/S1PR3途径，减少相关蛋白的表达，有效阻碍了卵巢癌细胞的生长、转移、EMT及侵袭能力，并触发细胞凋亡。此外，在体内实验中，鸦胆子苦醇能阻碍裸鼠体内的卵巢癌细胞的生长，遏制其恶性生物学行为，具有强大的抗癌功效。另有研究发现，SPHK1/2的过表达对宫颈癌的发生与发展过程十分重要，当SPHK1的表达受到抑制时，宫颈癌细胞的活力、增殖、细胞迁移、细胞周期等都受到不同程度的抑制作用，表明SPHK1发挥明显的促癌活性。然而，罕见有研究表明SPHK1/S1P/S1PR3信号通路在肝癌细胞中的是如何发挥作用的。本研究结果显示，用REM作用HepG2细胞后，SPHK1、S1P、S1PR3蛋白水平明显降低，提示SPHK1/S1P/S1PR3通路在REM抑制肝癌恶性生物学行为发挥介导作用；用REM和SPHK1激活剂K6PC-5共同处理HepG2细胞，逆转了REM对HepG2细胞增殖、迁移和侵袭及SPHK1/S1P/S1PR3信号通路的抑制作用，并且减缓了HepG2细胞的凋亡速度，减弱对肝癌恶性生物学行

为的抑制效果，反转了REM原本的抗肝癌作用。表明REM抑制人肝癌HepG2细胞的恶性生物学行为的机制可能与抑制SPHK1/S1P/S1PR3信号通路的激活有关。

综上所述，REM对人肝癌HepG2细胞的增殖、迁移、侵袭及上皮间质转化过程具有显著的抑制作用，同时可以诱导细胞发生凋亡，这一作用机制可能与阻断SPHK1/S1P/S1PR3信号通路的激活有关。本研究初步探讨了REM对人肝癌细胞的影响，但尚未在体内进行实验验证，后续应在此基础上进一步研究探索，为REM在肝癌的临床治疗方向提供更多的理论依据。

## 参 考 文 献


[1] Chakraborty E, Sarkar D. Emerging therapies for hepatocellular carcinoma(HCC)[J]. Cancers, 2022, 14(11): 2798-2821. DOI: 10.3390/cancers14112798.

[2] Shi M, Chen J, Liu T, et al. Protective effects of remimazolam on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting of NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 413-423. DOI: 10.2147/DDDT.S344240.

[3] 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)：1-5，11. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2023.03.001.

[4] Masui K. Remimazolam: its clinical pharmacology and evolving role in anesthesia and sedation practice[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2024, 37(4): 344-351. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001384.

[5] Liu Y, Wang S, Yang W. Inhibiting the proliferation of colorectal cancer cells by reducing TSPO/VDAC expression[J]. Iran J Public Health, 2023, 52(7): 1378-1389. DOI: 10.18502/ijph.v52i7.13239.

[6] Song K, Dai L, Long X, et al. Follicle-stimulating hormone promotes the proliferation of epithelial ovarian cancer cells by activating sphingosine kinase[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 13834-13847. DOI: 10.1038/s41598-020-70896-0.

[7] Long J, Yao Z, Sui Y, et al. SphK1 promotes cancer progression through activating JAK/STAT pathway and up-regulating S1PR1 expression in colon cancer cells[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2022, 22(2): 254-260. DOI: 10.2174/1871520621666210401105344.

[8] Lin Z, Li Y, Han X, et al. Targeting SPHK1/PBX1 axis induced cell cycle arrest in non-small cell lung cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 12741-12761. DOI: 10.3390/ijms232112741.

[9] 李丽品，马素艳，安入征.槐耳多糖调节SPHK1/S1P/S1PR3信号通路对宫颈癌细胞恶性生物学行为的影响[J].河北医学，2024，30(3)：411-416. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2024.03.011.

[10] Donne R, Lujambio A. The liver cancer immune microenvironment: therapeutic implications for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2023, 77(5): 1773-1796. DOI: 10.1002/hep.32740.

[11] 中国医师协会肝癌专业委员会.肝细胞癌全程管理中国专家共识(2023版)[J].中华消化外科杂志，2023，22(7)：824-842. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230605-00261.

[12] Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet, 2022, 400(10360): 1345-1362. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01200-4.

[13] Nagaraju GP, Dariya B, Kasa P, et al. Epigenetics in hepatocellular carcinoma[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 3): 622-632. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.07.017.

[14] Guo XJ, Huang XY, Yang X, et al. Loss of 5-hydroxymethylcytosine induces chemotherapy resistance in hepatocellular carcinoma via the 5-hmC/PCAF/AKT axis[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(2): 79-92. DOI: 10.1038/s41419-022-05406-3.

[15] Dai G, Pei L, Duan F, et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with propofol in induction of general anesthesia[J]. Minerva Anestesiol, 2021, 87(10): 1073-1079. DOI: 10.23736/S0375-9393.21.15517-8.

[16] 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. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.07.15.

[17] Xiao Y, Wei R, Chen L, et al. Efficacy and safety of remimazolam for procedural sedation during ultrasound-guided transversus abdominis plane block and rectus sheath block in patients undergoing abdominal tumor surgery: a single-center randomized controlled trial [J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22(1): 381-391. DOI: 10.1186/s12871-022-01927-8.

[18] Xu W, Hu J, Liu W, et al. Remimazolan inhibits glioma cell growth and induces apoptosis through down-regulation of NF-κB pathway [J]. IUBMB Life, 2021, 73(2): 341-348. DOI: 10.1002/iub.2433.

[19] 阳锦秋，辛储林，尹光芬，等.丙泊酚和瑞马唑仑对前列腺癌细胞增殖的影响[J].临床麻醉学杂志，2024，40(5)：520-526. DOI: 10.12089/jca.2024.05.014.

[20] 张伟，于鸣，崔啸晨，等.沉默lncRNA ST7-AS1通过Wnt/β-catenin信号通路对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭影响的实验研究[J].中国现代普通外科进展，2023，26(5)：337-341. DOI: 10.3969/j.issn.1009- 9905.2023.05.001.

[21] Khoei SG, Sadeghi H, Samadi P, et al. Relationship between Sphk1/S1P and microRNAs in human cancers[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2021, 68(2): 279-287. DOI: 10.1002/bab.1922.

[22] Zheng X, Li W, Ren L, et al. The sphingosine kinase-1/sphingosine-1-phosphate axis in cancer: potential target for anticancer therapy[J]. Pharmacol Ther, 2019, 195: 85-99. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.10.011.

[23] 钟明艳，杨帆，李海珍，等.鸦胆子苦醇调节SPHK1/S1P/S1PR3信号通路对卵巢癌细胞恶性生物学行为的影响[J].中国药房，2024，35(16)：1991-1997. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.16.09.


（收稿日期：2025-03-25）