· 短 篇 论 著 · Brief Article ·

中国现代
普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg

2025年6月 第28卷 第6期 Jun. 2025 Vol. 28 No. 6

基于网络药理学与分子对接技术探究瑞马唑仑在结肠癌手术中的作用机制

于婷婷 张增臻

山东省立第三医院 麻醉科 （山东 济南 250031）

【摘要】利用网络药理学与分子对接技术探究瑞马唑仑在结肠癌手术的相关靶点及其作用机制。通过GeneCards数据库、TTD数据库和OMIM数据库获取结肠癌疾病靶点，DGIdb数据库、Drugbank数据库和Swiss Target Prediction数据库获取瑞马唑仑作用靶点。借助微生信在线平台分析获取药物对疾病的潜在靶点。于STRING数据库剔除无关靶点，导入Cytoscape软件，予以可视化处理，构建PPI网络，借助CytoNCA和Cytohubba插件筛选出前10位hub基因。GO和KEGG富集分析与可视化均通过R 4.2.1实现，“ClusterProfiler”包用于富集分析，“ggplot2”包进行结果可视化。通过AutoDock Vina验证靶点与化合物的结合活性，并利用PyMOL进行结果可视化。获取结肠癌相关疾病靶点7017个、瑞马唑仑潜在作用靶点122个。通过韦恩图分析交集靶点88个。构建蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络识别出核心靶点EGFR和CASP3。GO和KEGG富集分析显示，瑞马唑仑可能通过调控EGFR-酪氨酸激酶等多条通路影响结肠癌的发生与发展。分子对接分析表明瑞马唑仑与CASP3和EGFR的结合能分别为-4.76 kcal/mol和-5.22 kcal/mol，显示出良好的结合活性。瑞马唑仑可能通过作用于细胞凋亡、氧化应激、细胞代谢及炎性反应等生物学途径在结肠癌手术中发挥作用。

【关键词】结肠癌•瑞马唑仑•网络药理学•分子对接技术

【中图分类号】R735.3^{+}5

【文献标识码】B DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.06.012

【文章编号】1009-9905（2025）06-0489-05

2022年全球癌症数据所示，结肠癌在所有癌症中的发病率位列第三，超过乳腺癌与肺癌[1]。目前手术仍是治疗结肠癌的主要手段，术后转移复发影响患者的预后和转归。麻醉药物对癌细胞的生物学存在一定的影响。丙泊酚与七氟醚或可促肿瘤细胞增殖[2]，亦或可抑制肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭[3]。七氟烷可激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（PI3K-AKT）和ERK1/2信号通路，增强宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭[4]。瑞马唑仑（Remimazolam）是新型的超短效苯二氮卓类药物，经由γ-氨基丁酸A型受体亚基γ1（GABA-A）受体发挥作用，具有快速起效和快速恢复的特点，在各类手术麻醉中均有良好的应用前景[5]。相较传统麻醉药物（如丙泊酚），瑞马唑仑具有更可控的药代动力学，可减少苏醒延迟的风险，且在心血管与呼吸系统方面呈现较佳的安全性[6-7]。在腹腔镜结直肠癌根治性术中，瑞马唑仑麻醉可以更好地维持围手术期免疫功能，减少术中低血压和心动过缓，并改善患者术后恢复的质量[8]。有研究表明，瑞马唑仑可能通过18 kDa易位蛋白/电压依赖性阴离子通道（TSPO/VDAC）通路抑制肿瘤细胞的增殖和表达，并促使其凋亡[9]；还可能通过HIF-1α通路中的STAT3靶点发挥抑制前列腺癌细胞增殖的功能[10]。此外，瑞马唑仑的铃木反应产物也可以通过抑制NF-κB p65的表达，促进细胞凋亡，抑制胶质瘤细胞生长[11]。

本研究结合网络药理学与分子对接技术，探究瑞马唑仑对结肠癌手术患者的影响、作用机制和作用靶点，旨在为患者麻醉用药提供理论依据。

[通信作者] 张增臻，E-mail: 116635031@qq.com

1　资料与方法

1.1　药物靶点获取　以“Remimazolam”为关键词，通过 DGIdb 数据库（https://dgidb.org/about）和 Drugbank 数据库（https://go.drugbank.com/）获取药物靶点。在 Pubchem 数据库(http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)中获取瑞马唑仑的 Canonical SMILES 名称及 2D 结构信息，借助 SwissTarget 数据库（http://www. swisstargetprediction.ch/），依据二维结构预估药物靶点，通过 UniProt 数据库（https://www.uniprot.org/）使药物靶点的信息标准化。

1.2　疾病靶点获取　通过 GeneCards 数据库(http://www.genecards.org/)、TTD 数据库（http://db.idrblab.net/ttd/）和 OMIM 数据库（https://www.omim.org/）以“Cancerofcolon”“Colon cancer”“Colonic Neoplasms”为检索词获取疾病靶点，合并 3 个数据库中的相关靶点，并删除重复靶点。借助微生信在线平台（https://www.bioinformatics.com.cn/）绘制瑞马唑仑靶点与结肠癌的交集靶点图，获取药物作用疾病的潜在靶点。

1.3　蛋白-蛋白相互作用（PPI）网络的构建　将交集靶基因输入 STRING 数据库（http://string-db.org），设置条件为“combined score>0.4”，去除无关靶点，构建目标蛋白质的 PPI 网络，导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化处理，根据 Betweenness 值确定关键靶点。同时利用 Cytohubba 插件筛选前 10 位 hub 基因。两种方法取交集进行分子对接验证。

1.4　GO 功能和 KEGG 通路富集分析　为了进一步研究关键靶基因的生物学功能，使用“clusterProfiler”包进行 GO 和 KEGG 富集分析，结果通过“ggplot2”包进行气泡图可视化，阈值设置为 $P<0.05$。GO 功能分析预测了生物过程（BP）、细胞成分（CC）和分子功能（MF）三大类的基因功能，KEGG 通路富集分析确定靶点相关的关键通路。

1.5　分子对接　于 PubChem 数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）下载瑞马唑仑 sdf 文件，借由 Openbabel 软件转换格式以作配体。自 PDB 数据库（https://www.rcsb.org/）获取蛋白文件，采用 PyMOL 移除配体与水分子。凭借 AutoDock Vina 1.2.5 软件实施分子对接，运用 PyMOL 进行结果可视化。结合能分数表明结合亲和力，结合能<0 代表靶点与小分子可以自由结合，结合能≤-5.0 kcal/mol 表示两者具有较好的结合活性。

2　结果

2.1　药物与疾病靶点获取　通过 GeneCards 数据库、TTD 数据库和 OMIM 数据库获取疾病靶点共 7017 个，DGIdb 数据库、Drugbank 数据库和 Swiss Target Prediction 数据库获取瑞马唑仑潜在作用靶点共 122 个。韦恩图显示二者交集靶点共 88 个。

2.2　PPI 网络构建与核心靶点筛选　将 88 个交集靶点导入 STRING 数据库，分析结果显示，该网络涉及 88 个节点，530 条边，节点度为 12，局部聚类系数为 0.56（$P<0.05$），见图 1。将获取的“string_interactions.tsv”文件导入 Cytoscape3.9.1，根据 CytoNCA 插件中 Betweenness 值大小将图中蛋白节点由内而外排列，红色为前 10 位核心靶点，依次为白蛋白（ALB）、半胱天冬酶 3（CASP3）、前列腺素-内过氧化物合酶 2（PTGS2）、表皮生长因子受体（EGFR）、ERBB2 受体酪氨酸激酶 4（ERBB4）、促肾上腺皮质激素释放激素受体 1（CRHR1）、糖原合成酶激酶 3β（GSK3B）、γ-氨基丁酸 A 型受体亚基 β2（GABRB2）、丝裂原活化蛋白激酶 14（MAPK14）、核受体亚家族 3C 组成员 1（NR3C1），见图 2A。利用 Cytohubba 插件筛选核心靶点，前 10 位核心靶点依次为 EGFR、ERBB2、磷酸肌醇-3-激酶调节亚基 1（PIK3R1）、磷脂酰肌醇-4，5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α（PIK3CA）、CASP3、脾相关酪氨酸激酶（SYK）、Janus 激酶 2（JAK2）、Janus 激酶 1（JAK1）、激酶插入结构域受体（KDR）、磷脂酰肌醇-4，5-二磷酸 3-激酶催化亚基（PIK3CD），见图 2B。两种分析方法筛选的核心靶点基因取交集进行分子对接验证，分别为 CASP3 和 EGFR。

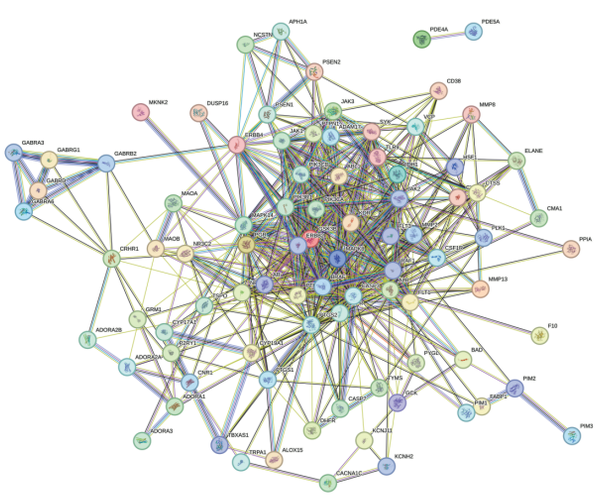

图 1　交集靶点 PPI 图

2.3　GO 功能分析与 KEGG 富集通路分析　GO 功能分析结果显示 1608 条相关条目，包括 1368 个生物过程（BP）、103 个细胞组成（CC）和 137 个分子功能（MF）条目。BP 方面主要富集在 MAPK 信号通路

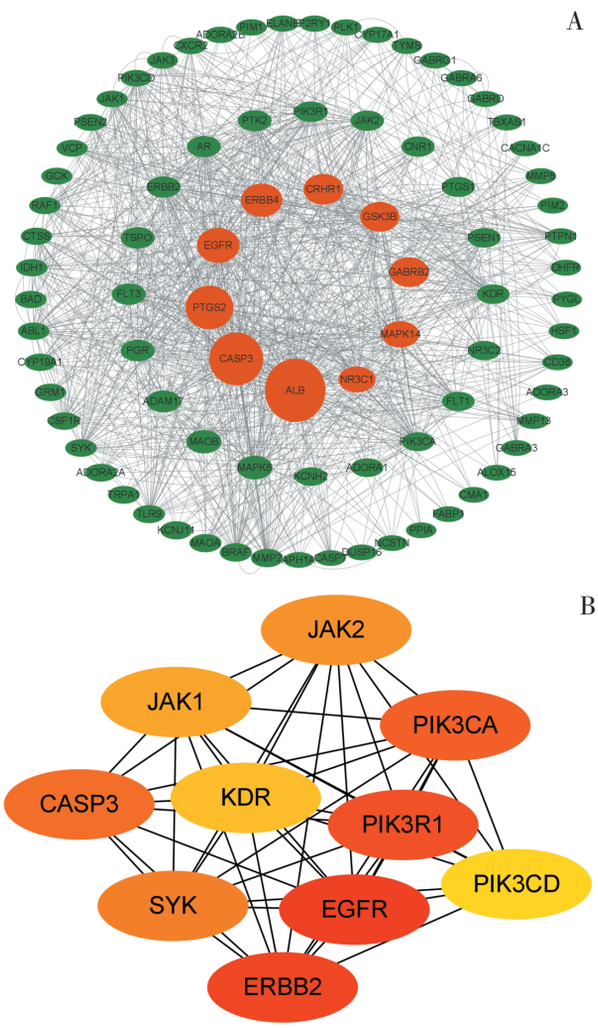

图2　核心靶点PPI图

A：Cytoscape软件对靶点基因构建PPI图，红色为BC值前10位基因；B：Cytohubba插件分析核心靶点

正向调控（positive regulation of MAPK cascade）、激酶活性正向调控（positive regulation of kinase activity）、蛋白质磷酸化（protein autophosphorylation）、肽酪氨酸磷酸化（peptidyl-tyrosine phosphorylation）、信号释放（signal release）、蛋白激酶活性正向调控（positive regulation of protein kinase activity）、氧化应激反应（response to oxidative stress）等生物过程；CC分析结果提示突触膜（synaptic membrane）、突触前膜（presynaptic membrane）、GABA-A受体复合物（GABA-A receptor complex）、GABA受体复合物（GABA receptor complex）、突触后膜（postsynaptic membrane）、细胞器外膜（organelle outer membrane）在细胞间信息传递中具有重要作用；MF方面主要富集在磷酸酶结合（phosphatase binding）、蛋白磷酸酶结合（protein phosphatase binding）、丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性（protein serine/threonine/tyrosine kinase activity）、GABA受体活性（GABA receptor activity）、神经递质受体活性（neurotransmitter receptor activity）等分子功能（图3A~C）。KEGG通路分析揭示152条相关通路，主要涉及EGFR-酪氨酸激酶信号通路（EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance）、内分泌抵抗（endocrine resistance）、胰岛素信号通路（insulin signaling pathway）、泌乳素信号通路（prolactin signaling pathway）、神经生长因子信号通路（neurotrophin signaling pathway）和ERBB信号通路（ERBB signaling pathway）等，见图3D。

2.4　分子对接验证　采用分子对接技术评价瑞马唑仑与两个关键靶基因的结合亲和力。结果表明，瑞马唑仑与CASP3（PDB ID:3KJF）和EGFR（PDB ID:1XKK）的对接分数分别为-4.76 kcal/mol和-5.22 kcal/mol（图4），表明瑞马唑仑与二者间可形成氢键，与EGFR有较强亲和能力。

3　讨论

结肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，外科手术是目前主要的治疗方式，术中管理对减少复发和改善预后具有重要意义[13-14]。麻醉药物对结肠癌的影响和作用机制、作用靶点仍不完全清楚。网络药理学是融合药理学与网络科学的交叉学科领域，可用于甄别与某些疾病相关的关键基因与生物标志物，为疾病的发病机制及潜在治疗靶点提供依据[12]。本研究基于网络药理学与分子对接技术，探究瑞马唑仑在结肠癌手术中作用及其关键靶点

CASP3编码的Caspase-3蛋白在促进细胞分解凋亡过程中发挥关键作用，Caspase-3蛋白失调已被证实与癌症进展和耐药性有关[15]。本研究结果显

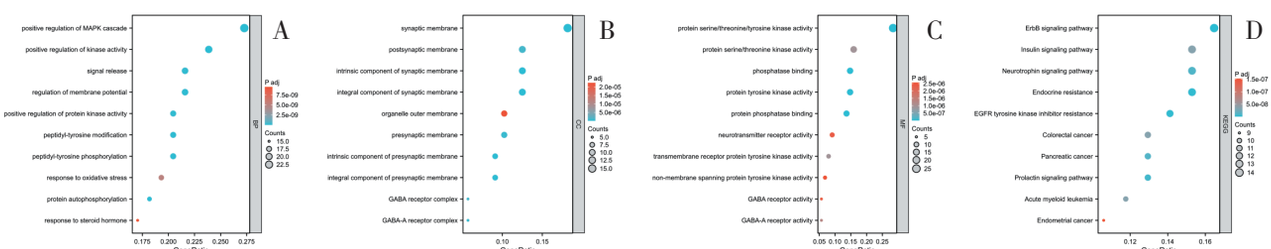

图3　GO功能富集分析和KEGG通路富集气泡图

A：GO分析中BP方面气泡图；B：GO分析中CC方面气泡图；C：GO分析中MF方面气泡图；D：KEGG通路富集分析

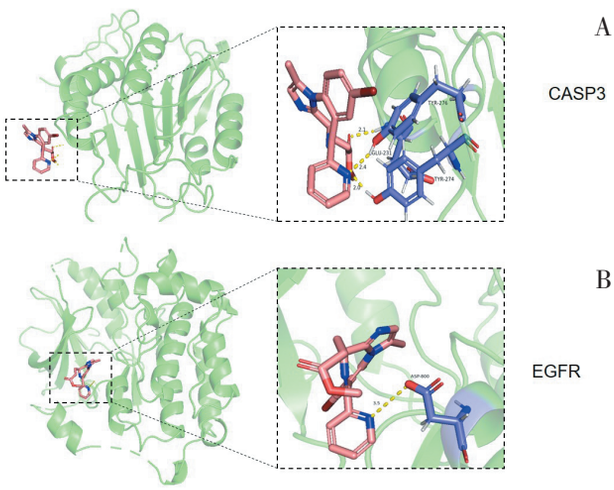

图 4　瑞马唑仑与 CASP3 和 EGFR 的分子对接

A：CASP3 与瑞马唑仑的相互作用图；B：EGFR 与瑞马唑仑的相互作用图

示，瑞马唑仑与 CASP3 未表现出很强的结合亲和力，推测瑞马唑仑与 CASP3 并无直接相互作用。

EGFR 编码表皮生长因子受体在不同癌症中均具有较高的表达水平，且表达水平通常与癌症进展和不良预后呈正相关[16]。有研究发现，EGFR 能够易位到细胞核，作为癌细胞增殖的转录因子[17-18]。红细胞白血病病毒癌基因同源物（ERBB）作为 EGFR 的下游蛋白，可促进结直肠癌生长和转移[19]。本研究 KEGG 富集分析结果显示，瑞马唑仑可能调节 EGFR-酪氨酸激酶和 ERBB 信号通路，从而降低肿瘤侵袭性。

此外，本研究结果显示，胰岛素信号通路、神经生长因子信号通路在 KEGG 通路分析中富集。胰岛素信号通路在细胞代谢和生长中发挥重要作用，其失调通常与癌症发展相关[20]。胰岛素/胰岛素样生长因子 1（IGF-1）信号通路可增加患癌的风险[21]，可能是由 IGF-1 直接或间接调节的多个过程相互作用引起，例如磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路（PI3K/Akt/mTOR）和 Raf/MAPK 信号通路的激活、葡萄糖转运蛋白（例如 GLUT1）的激活、关键糖酵解酶（例如 LDHA、LDH5、HK II 和 PFKFB3）的激活、癌基因（例如 MYC 和 KRAS）的异常表达和/或信号转导蛋白的过表达[22]。神经营养因子信号通路包括神经生长因子（NGF）和脑源性神经营养因子（BDNF）信号级联反应，对神经元存活、分化和突触可塑性至关重要[23]。既往研究表明，结肠癌癌前病变周围施万细胞的出现可能是促进肿瘤发生的早期指标，二者间的相互通讯促进了结肠癌的增殖和转移[24]。此外，BDNF/CREB 信号通路和肠道菌群功能障碍密切相关[25]，提示脑-肠轴调控对结肠癌的影响也不容忽视。这些发现均证实瑞马唑仑可靶向多种信号通路，影响结肠癌的进展。

综上所述，瑞马唑仑可能通过减轻细胞凋亡、氧化应激、抑制炎症反应等多种生物学途径在结肠癌手术中发挥作用。但本研究也存在一定的局限性。首先，虽然分子对接结果表明瑞马唑仑与关键靶基因之间存在较强的结合亲和力，但尚需要体外和体内实验加以验证。其次，本研究侧重于有限数量的关键靶点和途径，对其他靶点和途径有待进一步研究，并通过细胞实验和动物模型对探索的相关调控机制加以验证。

参　考　文　献

[1] FABREGAS J C, RAMNARAIGN B, GEORGE T J. Clinical Updates for Colon Cancer Care in 2022[J]. Clin Colorectal Canc, 2022, 21(3): 198-203. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.05.006.

[2] ALEXA A L, JURJ A, TOMULEASA C, et al. The Effect of Different Anesthetic Techniques on Proliferation, Apoptosis, and Gene Expression in Colon Cancer Cells: A Pilot In Vitro Study[J]. Curr Iissues Mol Biol, 2023, 45(1): 738-751. DOI: 10.3390/cimb45010049.

[3] DING J, ZHANG L, ZENG S, et al. Clinically relevant concentration of sevoflurane suppresses cervical cancer growth and migration through targeting multiple oncogenic pathways[J]. Biochem Bioph Res Co, 2019, 514(4): 1179-1184. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.05.082.

[4] ZHANG W, SHENG B, CHEN S, et al. Sevoflurane Enhances Proliferation, Metastatic Potential of Cervical Cancer Cells via the Histone Deacetylase 6 Modulation In Vitro[J]. Anesthesiology, 2020, 132(6): 1469-1481. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003129.

[5] ZHANG H, LI H, ZHAO S, et al. Remimazolam in General Anesthesia: A Comprehensive Review of Its Applications and Clinical Efficacy[J]. Drug Des Dev Ther, 2024, 18: 3487-3498. DOI: 10.2147/DDDT.S474854.

[6] TOBIAS J D. Clinical experience with remimazolam in pediatric anesthesiology: An educational focused review[J]. Paediatric Anaesthesia, 2024, 34(11): 1095-1106. DOI: 10.1111/pan.14970.

[7] SHI Y, ZUO C, ZHANG Y,et al. Remimazolam-based anesthesia in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy undergoing radical colorectal cancer surgery: A case report[J]. Medicine, 2024, 103(9): e37199. DOI: 10.1097/MD.0000000000037199.

[8] WU J, MA H, ZHANG B, et al. Effect of Remimazolam on Cellular Immune Response and Postoperative Recovery in Patients Undergoing Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2025,14,24(1):41-51. DOI: 10.18502/ijaai.v24i1.18019.

[9] LIU Y, WANG S, YANG W. Inhibiting the Proliferation of Colorectal Cancer Cells by Reducing TSPO/VDAC Expression[J]. Iran JPublic Health, 2023, 52(7): 1378-1389. DOI: 10.18502/ijph.v52i7.13239.

[10] 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].大理大学，2023，000382. DOI:10.27811/d.cnki.gdixy.2023.000382.

[11] 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.

[12] NOGALES C, MAMDOUH Z M, LIST M, et al. Network pharmacology: curing causal mechanisms instead of treating symptoms[J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(2): 136-150. DOI: 10.1016/j.tips.2021.11.004.

[13] ZHANG Y, MENG R, SHA D, et al. Advances in the application of colorectal cancer organoids in precision medicine[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1506606. DOI: 10.3389/fonc.2024.1506606.

[14] MALKI A, ELRUZ R A, GUPTA I, et al. Molecular Mechanisms of Colon Cancer Progression and Metastasis: Recent Insights and Advancements[J]. Int JMol Sci, 2020, 22(1): 130. DOI: 10.3390/ijms22010130.

[15] NAZ I, RAMCHANDANI S, KHAN M R, et al. Anticancer Potential of Raddeanin A, a Natural Triterpenoid Isolated from Anemone raddeana Regel[J]. Molecules(Basel, Switzerland), 2020, 25(5): 1035. DOI: 10.3390/molecules25051035.

[16] TALUKDAR S, EMDAD L, DAS S K, et al. EGFR: An essential receptor tyrosine kinase-regulator of cancer stem cells[J]. Adv Cancer Res, 2020, 147: 161-188. DOI: 10.1016/bs.acr.2020.04.003.

[17] MA S, ZHANG L, REN Y, et al. Epiregulin confers EGFR-TKI resistance via EGFR/ErbB2 heterodimer in non-small cell lung cancer [J]. Oncogene, 2021, 40(14): 2596-2609. DOI: 10.1038/s41388-021-01734-4.

[18] 逯素艳，刘永红，张博.血清CA153、Six1及EGFR对乳腺癌新辅助化疗病理反应性的评估价值[J].中国现代普通外科进展，2022，25(6)：488-490. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2022.06.020.

[19] HAN W, LO HW. Landscape of EGFR signaling network in human cancers: biology and therapeutic response in relation to receptor subcellular locations[J]. Cancer Lett, 2012, 318(2): 124-34. DOI: 10.1016/j.canlet.2012.01.011.

[20] POGHOSYAN S, FRENKEL N, LENTZAS A, et al. Loss of Neuropilin-2 in Murine Mesenchymal-like Colon Cancer Organoids Causes Mesenchymal-to-Epithelial Transition and an Acquired Dependency on Insulin-Receptor Signaling and Autophagy[J]. Cancers, 2022, 14(3): 671. DOI: 10.3390/cancers14030671.

[21] 黄波，黄方杰，张艺超，等.CircPUM1通过miR218-5p/IGF1调节乳腺癌细胞的增殖、迁移及侵袭[J].中国现代普通外科进展，2022，25(9)：690-693. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2022.09.004.

[22] KASPRZAK A. Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Signaling in Glucose Metabolism in Colorectal Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (12): 6434. DOI: 10.3390/ijms22126434.

[23] MARIGA A, MITRE M, CHAO MV. Consequences of brain-derived neurotrophic factor withdrawal in CNS neurons and implications in disease[J]. Neurobiol Dis, 2017, 97(Pt B): 73-79. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.03.009. Epub 2016 Mar 22.

[24] HAN S, WANG D, HUANG Y, et al. A reciprocal feedback between colon cancer cells and Schwann cells promotes the proliferation and metastasis of colon cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 348. DOI: 10.1186/s13046-022-02556-2.

[25] MATIN S, DADKHAH M. BDNF/CREB signaling pathway contribution in depression pathogenesis: A survey on the non-pharmacological therapeutic opportunities for gut microbiota dysbiosis[J]. Brain Res Bull, 2024, 207: 110882. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2024.110882.

（收稿日期：2024-12-24）

读者·作者·编者

欢迎使用《中国现代普通外科进展》杂志在线投稿系统

为了方便作者投稿，提高来稿处理效率，优化审稿流程，本刊编辑部已全面启用在线投稿系统。请登录本刊网站www.puwaijinzhan.com或https://pwjz.cbpt.cnki.net，点击“作者投稿入口”，按导航提示操作，后续稿件处理进度可通过系统查询，请及时关注站内信及邮件通知。欢迎广大作者踊跃投稿，共同推动普通外科及相关领域的学术进步。

《中国现代普通外科进展》编辑部