

[文章编号] 1007-7669(2024)05-0321-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.05.01

苯二氮草类药物对肿瘤患者预后影响的研究进展

刘艳^{1,2}, 王迎斌², 张丽^{1,2}, 曹璐^{1,2}, 张伟^{1,2}, 李欣舫^{1,2}, 郭嘉^{1,2},
张晶玉²

(1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第二医院 麻醉科, 甘肃 兰州 730030)

[关键词] 苯二氮草类; 肿瘤; 地西洋; 咪达唑仑; 瑞马唑仑

[摘要] 影响肿瘤患者预后的因素较多, 且相关机制尚不明确, 其中麻醉药物对肿瘤患者的预后也有一定的影响。苯二氮草类药物因其镇静特性被广泛用于肿瘤患者的手术麻醉, 已有研究发现地西洋和咪达唑仑可抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡或坏死。此外, 咪达唑仑还能稳定患者围术期状态、提高化疗药物疗效, 进而改善患者预后。瑞马唑仑可通过减轻肿瘤患者手术应激反应和免疫抑制作用改善患者预后, 其对肿瘤患者预后的直接影响及相关机制需进一步探讨。

[中图分类号] R971

[文献标志码] A

Research progress in effects of benzodiazepines on prognosis of tumor patients

LIU Yan^{1,2}, WANG Ying-bin², ZHANG Li^{1,2}, CAO Lu^{1,2}, ZHANG Wei^{1,2}, LI Xin-fang^{1,2}, GUO Jia^{1,2}, ZHANG Jing-yu²

(1. The Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou GANSU 730000, China; 2. Department of Anesthesiology, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou GANSU 730030, China)

[KEY WORDS] benzodiazepines; neoplasms; diazepam; midazolam; remimazolam

[ABSTRACT] There are many factors affecting the prognosis of tumor patients, and the related mechanisms are still unclear, among which anesthetics also have certain influence on the prognosis of tumor patients. Benzodiazepines are widely used in surgical anesthesia for tumor patients due to their sedative properties. Previous studies have found that diazepam and midazolam can inhibit the proliferation of tumor cells and induce apoptosis or necrosis. In addition, midazolam can also stabilize the perioperative state of patients, improve the efficacy of chemotherapy drugs, and thus improve the prognosis of patients. Remimazolam can improve the prognosis of tumor patients by alleviating intraoperative stress and immunosuppression. The direct effect of remimazolam on the prognosis of these tumor patients and the related mechanisms need to be further explored.

研究显示, 预计 2040 年的全球新发肿瘤患者例数将达到 2 840 万, 较 2020 年的增加 47%^[1], 肿瘤作为引起死亡的主要疾病之一, 对患者及社会造成严重的经济负担。手术是绝大多数原发性肿瘤及实

[收稿日期] 2022-11-25 [接受日期] 2023-12-19

[基金项目] 甘肃省自然科学基金(23JRRA0988); 兰州大学第二医院萃英科技创新项目(CY2022-MS-A20)

[作者简介] 刘艳, 女, 硕士在读, 主要从事围术期器官保护的研究, E-mail: yxs_liuyan@163.com。王迎斌, 男, 主任医师, 硕士生导师, 博士, 主要从事围术期器官保护、疼痛机制与治疗的研究, E-mail: wangyingbin6@163.com

[责任作者] 王迎斌

体肿瘤患者治疗的首选方式,有 80% 以上的肿瘤患者在肿瘤治疗期间需要通过麻醉进行相关诊断和治疗^[2],但手术及相应的麻醉过程会激活下丘脑-垂体-肾上腺轴、交感神经系统和某些肿瘤源性因素,可能会促进肿瘤微扩散和临床转移^[3-5]。此外,肿瘤患者易在术前产生焦虑、抑郁等不良情绪,会导致免疫系统功能紊乱,不利于患者预后^[6]。苯二氮草类 (benzodiazepines, BZDs) 药物因其独特的顺行性遗忘作用,常同阿片类镇痛药、肌肉松弛 (肌松) 药等联合用于全身麻醉。近年来,包括 BZDs 在内的麻醉药物对肿瘤患者预后的影响成为业内关注的热点。笔者总结临床常用的 BZDs 药物对肿瘤患者预后的影响及相关机制,以期对肿瘤患者选择合理的镇静药物、减少对预后的不良影响提供参考。

BZDs 药物作用机制 BZDs 药物属于双环杂环化合物,其主要由苯环和二氮草环构成^[7]。BZDs 药物主要通过激动中枢 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体,促使神经元细胞膜的氯离子通道开放频率增加,氯离子内流增多,导致神经元细胞膜发生超极化,进而抑制神经元活动,产生镇静、催眠、减轻焦虑、顺行性遗忘、中枢介导的肌松和抗惊厥作用^[8]。膜结合蛋白 GABA 受体包括 GABA_A 和 GABA_B 两个亚型, BZDs 药物的镇静、顺行性遗忘和抗惊厥作用通过 α_1 -GABA_A 受体介导,减轻焦虑和肌松作用则是通过 α_2 -GABA_A 受体介导^[9]。

BZDs 药物在肿瘤患者中的应用 现手术麻醉中广泛使用的 BZDs 药物主要有地西洋、咪达唑仑和瑞马唑仑。

1 地西洋 地西洋属于长效 BZDs 药物,是临床上最早被用于麻醉诱导的 BZDs 药物^[10],可通过口服和静脉注射途径给药,主要经肝脏代谢,其代谢产物也具有镇静作用。由于地西洋的时-量相关半衰期较长,导致其不适合通过持续输注来维持麻醉或镇静^[11],因此地西洋更适用于小型外科手术的镇静。

一项地西洋联合氯尼达明治疗复发胶质母细胞瘤的 II 期单臂临床试验纳入 16 例患者,因病理检查和治疗手段偏差剔除 2 例,最终纳入 14 例,所有患者均接受亚硝基脲类药物化疗,同时口服氯尼达明 (150 mg, 每日 3 次) 和地西洋 (5 mg, 每日 3 次),每 4 周为一个周期。每月于门诊进行神经系统病变情况和药物耐受性检查,结果发现其中 7 例患者 Karnofsky 指数维持在 60 分以上的的时间大于两个治疗周期,说明至少两个周期的治疗中患者保持病情稳定,且两药联合使用的药物耐受性、安全性良好,未产生明显药物不良反应,提示地西洋-氯尼达明与其他治疗方法

的联合用药值得后期进一步研究^[12]。基于上述研究, SARISSKY 等^[13]推测地西洋与化疗或光动力治疗联合应用,可能是治疗胶质母细胞瘤的一种潜力较大的治疗策略。因此以临床取得的胶质母细胞瘤细胞为标本,采用 MTT 比色法研究地西洋与光化学物质金丝桃素对肿瘤细胞存活率的影响,同时采用流式细胞术评估细胞凋亡情况,研究发现地西洋和金丝桃素联合使用时的肿瘤细胞存活率较以上两种药物单独使用时的更低,并伴有晚期凋亡/坏死细胞数量的增加。此外, DRLJACA 等^[14]选用 0.1、1.0、10、50、100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 地西洋处理胶质母细胞瘤细胞 72 h 后,采用 MTT 比色法测定细胞存活率,发现与空白对照组比较,5 组肿瘤细胞的存活率均降低,并呈剂量依赖性,说明地西洋对胶质母细胞瘤细胞的生长具有明显抑制作用;同时该研究还发现联合地西洋并未增加替莫唑胺对胶质母细胞瘤的化疗效果 (地西洋阻滞胶质瘤细胞停滞在 G0/G1 期,而替莫唑胺阻滞胶质瘤细胞停滞在 G2/M 期)。但由于替莫唑胺化疗期间容易产生耐受性,且地西洋抗肿瘤作用明显,因此可考虑联合地西洋用于替莫唑胺化疗后期的维持治疗。黄酮类化合物具有多种药理作用,如可通过猝灭脂质细胞周围自由基、抑制脂肪酸合成酶 (FAS) 活性来阻止脂质过氧化引起的细胞破坏,以及抑制肿瘤细胞生长相关因子的释放等产生抗肿瘤活性。KIM 等^[15]分别用 10^{-5} 、 10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的地西洋和黄酮类化合物处理人 SNU-C4 结直肠癌细胞和 MDA-MB-231 乳腺癌细胞 30 min,检测发现地西洋与黄酮类化合物均以浓度依赖的方式抑制 FAS 活性;用 10^{-6} $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 地西洋和黄酮类化合物分别处理上述肿瘤细胞 6 d,检测发现细胞培养上清液中血管内皮生长因子 (VEGF) 和粒细胞-巨噬细胞-集落刺激因子 (GM-CSF) 的浓度降低,提示地西洋与黄酮类化合物类似,可抑制 FAS 活性和肿瘤细胞生长相关因子的释放,从而影响肿瘤微环境,产生抗肿瘤活性。此外,一项体外实验结果显示,地西洋可通过下调 miR-616-3p 的表达,抑制非小细胞肺癌细胞的活力,并诱导肿瘤细胞凋亡^[16]。综上所述,地西洋可能通过影响胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌等肿瘤细胞的增殖、凋亡、生长环境或改善某些化疗药物的耐受性,直接或间接改善肿瘤患者的预后。截至目前,地西洋用于某种特定肿瘤患者的研究相对较少,未来还需更多相关研究,进一步细化与探索。

2 咪达唑仑 咪达唑仑属于短效 BZDs 药物,具有起效快、持续时间短的特点,经肝脏代谢,代谢产物

经肾脏排出体外。与地西洋相比,咪达唑仑诱导速度快、对静脉没有刺激性、且顺行性遗忘作用更显著^[17]。咪达唑仑通过口服、肌内注射、静脉注射等途径给药,广泛用于术前用药、麻醉诱导和维持以及 ICU 患者的镇静等^[8]。

咪达唑仑在临床广泛使用,现有较多关于咪达唑仑对肿瘤患者预后影响及其机制的研究。一项咪达唑仑用于小儿肿瘤患者的临床试验中,在静脉穿刺操作前 30 min 分别给予患儿咪达唑仑和安慰剂口服,结果显示与安慰剂组相比,咪达唑仑组患儿在静脉穿刺过程中的恐惧和痛苦减少,能更好地配合后续治疗,有利于患儿早期康复^[18]。DIKMEN 等^[19]在乳腺癌患者中发现,化疗期间给予咪达唑仑可改善患者的恶心呕吐和焦虑,提高患者舒适度,也利于患者后续治疗。此外,有研究发现咪达唑仑具有炎症抑制作用,且能够减轻围术期应激反应^[20,21]。ZHANG 等^[22]将 90 例肺癌根治术患者随机均分为观察组和对照组,分别给予咪达唑仑 0.1 和 0.05 mg·kg⁻¹ 麻醉诱导,比较 2 组手术前后炎症因子白细胞介素 (IL)-6、IL-8、IL-1 β 和肿瘤坏死因子 (TNF)- α 的变化情况,发现 2 组术后 48 h 炎症因子水平均降低,且观察组下降幅度更大 ($P<0.05$),说明较大剂量咪达唑仑麻醉诱导能更好地抑制肺癌根治术患者的炎症反应,稳定患者围术期状态,从而更有助于患者术后康复。有研究者比较了 BZDs 药物 (咪达唑仑和地西洋)、巴比妥类药物 (硫喷妥钠和硫戊巴比妥) 和丙泊酚对口腔肿瘤细胞和正常细胞的毒性,发现以上 5 种药物对口腔鳞状细胞癌细胞的毒性作用强度依次为咪达唑仑 > 地西洋 > 丙泊酚 > 硫戊巴比妥 > 硫喷妥钠,而对正常口腔细胞的毒性作用强度依次为咪达唑仑 > 丙泊酚 > 地西洋 > 硫戊巴比妥 > 硫喷妥钠,其中咪达唑仑均表现出最强的细胞毒性;基于此结果,研究者用 0~1 000 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 咪达唑仑干预口腔鳞状细胞癌细胞 0~48 h,发现咪达唑仑对肿瘤细胞的细胞毒性随药物浓度和处理时间的增加而增强,且其主要诱导肿瘤细胞发生坏死,产生抗肿瘤作用^[23]。同时,有多项研究发现,特定剂量的咪达唑仑可通过影响肿瘤细胞的增殖、诱导细胞凋亡,产生抗肿瘤作用。其中, JIAO 等^[24]和 WANG 等^[25]的研究发现咪达唑仑与外周苯二氮草受体 (peripheral benzodiazepine receptors, PBR) 结合,刺激肿瘤细胞凋亡、触发线粒体通透性转化孔的开放,引起肿瘤细胞内活性氧增加,导致肿瘤细胞发生细胞周期阻滞、衰老、凋亡等,推测咪达唑仑的抗肿瘤作用可能与 PBR 密切相关。另外, ZHANG 等^[26]

对癌症基因组图谱数据库的胰腺癌患者数据进行分析,发现咪达唑仑也主要通过 PBR 来抑制肿瘤相关巨噬细胞和中性粒细胞的活化,从而影响肿瘤细胞增殖,最终延缓胰腺癌的进展。但咪达唑仑的抗肿瘤作用并非全通过 PBR 介导, STEVENS 等^[27]基于咪达唑仑用于体外小鼠间质细胞和啮齿动物体内神经元时,会诱导细胞凋亡的结论,提出咪达唑仑诱导不同的神经元和非神经元肿瘤细胞系细胞凋亡的假设;并通过细胞实验发现咪达唑仑可诱导造血细胞、外胚层细胞、间充质细胞和神经元凋亡,且该药物诱导的细胞凋亡是通过线粒体凋亡途径而非 GABA_A 受体或 PBR 所介导。有研究采用体外实验发现,咪达唑仑作用于人鳞状细胞癌细胞时显著抑制了癌细胞的增殖,主要与抑制膜蛋白 TRPM7^[28]或下调蛋白 P300 的表达^[29]有关,而非激动苯二氮草受体 (GABA_A 受体和 PBR)。近年来,还有研究证实咪达唑仑可诱导肺癌细胞^[30]、肝细胞癌细胞^[31]、乳腺癌细胞^[32]及胃癌细胞^[33]发生凋亡。另有最新研究发现,咪达唑仑除能抑制肝细胞癌细胞增殖,还能提高抗肿瘤药物程序性死亡受体 (PD)-1 单克隆抗体治疗肝细胞癌的疗效^[34]。咪达唑仑已被多项研究证实不仅能抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡和坏死,还能稳定患者围术期状态、提高化疗药物疗效,从而直接或间接改善患者的预后,但咪达唑仑长期用药对患者生存率的影响还需进一步研究。

3 瑞马唑仑 瑞马唑仑是一种新型超短效 BZDs 药物,在体内经组织酯酶代谢迅速转化为无药理活性的代谢物。瑞马唑仑具有清除率高、稳态分布容积小、起效和恢复快等特点,瑞马唑仑的安全性高,引起呼吸、循环功能抑制和注射痛的概率低,可通过静脉、口服、经鼻、吸入等途径给药^[35]。该药在围术期主要用于术前用药、诊疗操作的镇静和麻醉、联合阿片类药物用于麻醉诱导和维持、ICU 患者镇静等^[36]。

HOROWITZ 等^[4]发现术中应激反应可能会促使肿瘤细胞扩散,从而导致肿瘤局部复发甚至远处转移,不利于改善患者预后,但瑞马唑仑可通过其独特的药理特性减轻术中应激反应。LEE 等^[37]开展了一项回顾性研究,比较瑞马唑仑和七氟烷对胃癌根治术患者术中血流动力学的影响,结果发现瑞马唑仑组 CO₂ 气腹即刻、CO₂ 气腹 30、60、90 min 和手术结束即刻的平均动脉压 (MAP)、心率 (HR) 及心脏指数 (CI) 均高于七氟烷组 ($P<0.001$),且血管活性药物使用率更低 ($P<0.001$),说明瑞马唑仑较七氟烷能更好地维持患者围术期血流动力学稳定,这可能与减轻患者应激反应有关。李会新等^[38]比较了瑞马唑仑联合

瑞芬太尼与丙泊酚联合瑞芬太尼用于衰弱老年患者胃癌根治术的效果, 结果显示, 与丙泊酚组相比, 瑞马唑仑组注射痛、低血压、心动过缓等不良反应的发生率低 ($P < 0.05$), 但术后嗜睡的发生率升高 ($P < 0.05$), 推测嗜睡的发生可能与瑞马唑仑联合瑞芬太尼协同发挥麻醉效果, 加深镇静相关。但有研究发现, 瑞马唑仑联合瑞芬太尼麻醉更能减轻患者的术中应激反应, 从而维持患者围术期稳态^[39]。此外, 有研究通过比较瑞马唑仑与丙泊酚用于腹腔镜食管癌根治术老年患者时的术后恢复质量 QoR-15 量表评分, 发现瑞马唑仑组术后 1 d 和术后 3 d 的 QoR-15 量表评分高于丙泊酚组 ($P < 0.001$), 且瑞马唑仑可降低患者主观不适感、缓解焦虑情绪进而改善患者术后恢复质量^[40]。免疫细胞如单核细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞等均表达 GABA_A 受体, 而 GABA 可通过抑制细胞因子分泌和调节细胞增殖等来影响免疫细胞功能^[41]。瑞马唑仑作为 GABA_A 受体激动剂, 主要通过激活中枢 GABA_A 受体来抑制神经元活动, 由此推测瑞马唑仑可通过 GABA_A 受体介导的信号传导或调节免疫细胞来影响患者免疫功能。李亚琦等^[42]将 80 例乳腺癌根治术患者随机分为瑞马唑仑组和丙泊酚组, 观察患者围术期细胞免疫功能。结果显示, 与丙泊酚组相比, 术后 24 h 瑞马唑仑组 CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞水平和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著升高 ($P < 0.05$), CD8⁺ 细胞水平及术后 72 h 的上述免疫指标水平组间比较无显著差异, 提示瑞马唑仑对患者围术期细胞免疫功能的抑制程度较丙泊酚轻, 更有助于患者预后, 但具体机制不详, 李锋^[43]的研究也得到类似结论。此外, 刘忠涛等^[44]观察了瑞马唑仑联合神经阻滞麻醉对老年肿瘤根治术患者应激反应的影响, 发现与丙泊酚联合神经阻滞相比, 采用瑞马唑仑联合神经阻滞的患者术后 2 h 血去甲肾上腺素、肾上腺素、皮质醇、血管紧张素 II 水平较低 ($P < 0.05$), 术后 24 h 血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK 细胞水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值较高 ($P < 0.05$), 证明与丙泊酚相比, 瑞马唑仑不仅能减轻应激反应, 还能提高患者免疫功能。LIU 等^[45]选用 0.1、1.0、10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 瑞马唑仑处理结直肠癌细胞 24 h 后, 采用 MTT 比色法测定细胞存活率, 发现与空白对照组相比, 瑞马唑仑组肿瘤细胞的存活率均降低, 说明瑞马唑仑对结直肠癌细胞的生长具有明显抑制作用; 该研究还用表达转位分子蛋白 (TSPO) 和瑞马唑仑干预结直肠癌细胞, 发现瑞马唑仑可减弱 TSPO 对结直肠癌细胞凋亡的抑制作用, 提示瑞马唑仑可能靶向抑制 TSPO/VDAC 通路来抑制结直肠癌细胞增殖、促进凋亡。以

上研究提示, 瑞马唑仑对肿瘤患者的预后具有积极影响, 主要与减轻手术应激反应、免疫抑制作用等相关, 同时瑞马唑仑对结直肠癌细胞有抑制增殖、促进凋亡的作用, 但目前瑞马唑仑对肿瘤患者影响的相关研究仍较少, 未来需要继续探究瑞马唑仑对不同类型肿瘤的影响及可能机制, 以进一步评估瑞马唑仑的使用价值。

4 其他 BZDs 药物除临床麻醉常用的地西洋、咪达唑仑及瑞马唑仑外, 还包括劳拉西泮、氯硝西泮、氟西泮、溴西泮、阿普唑仑、艾司唑仑等药物, 这些药物多用于辅助肿瘤患者化疗。

IQBAL 等^[46]开展了一项口服 BZDs 药物至少两个月是否会致癌的回顾性研究, 结果发现口服氯硝西泮、劳拉西泮、溴西泮、阿普唑仑的患者患癌风险增高, 主要与每日用药剂量和用药时间有关。KU 等^[47]发现口服劳拉西泮治疗 6 周后, 正常体重患者体内肿瘤标志物无明显变化, 但肥胖患者体内肿瘤标志物显著增加, 提示劳拉西泮用于肥胖患者, 可能具有致癌作用。也有研究发现劳拉西泮辅助乳腺癌化疗时, 可以有效地减轻患者的焦虑、抑郁情绪障碍, 缓解化疗患者恶心呕吐症状, 改善患者舒适度, 提高治疗依从性, 进而间接改善患者预后^[48], 该结论与氯硝西泮用于肺癌化疗时, 可改善患者化疗期间恶心呕吐发生的结论^[49]相似。此外, 与氟哌啶醇单用治疗食管癌术后精神障碍相比, 氯硝西泮联合氟哌啶醇能更好地缓解患者精神症状, 从而使患者更好地配合后续治疗^[50]。由此可见, 这些 BZDs 药物对肿瘤患者预后的作用主要是通过辅助化疗时减轻化疗的不良副反应来实现, 这些药物的临床应用价值还有待进一步挖掘。

结语 综上所述, 临床常用的 BZDs 药物可通过直接或间接作用改善肿瘤患者预后。其中, 地西洋和咪达唑仑可直接抑制肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡或坏死, 咪达唑仑还可通过增加患者治疗期间的舒适度、稳定围术期状态等间接改善预后。辅助肿瘤患者化疗的 BZDs 药物在减轻患者不良情绪的同时, 可减轻化疗期间的恶心呕吐等不适, 从而提高患者依从性, 间接改善预后。瑞马唑仑稳定的血流动力学特性便于术中管理, 可减轻患者应激反应和免疫抑制, 有助于稳定患者围术期状态, 同时其可抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡, 但瑞马唑仑对肿瘤患者的确切影响及相关机制有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *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.
- [2] DUBOWITZ JA, SLOAN EK, RIEDEL BJ. Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2018, 35 (4): 347–358.
- [3] FAN XQ, WANG DL, CHEN XR, *et al.* Effects of anesthesia on postoperative recurrence and metastasis of malignant tumors [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 7619–7633.
- [4] HOROWITZ M, NEEMAN E, SHARON E, *et al.* Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12 (4): 213–226.
- [5] KIM R. Anesthetic technique for cancer surgery: harm or benefit for cancer recurrence? [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44 (5): 557–558.
- [6] 何丽展, 梁立雪, 陈文丽, 等. 支持性心理干预联合阶段性健康教育对腹腔肿瘤手术患者的影响 [J]. *齐鲁护理杂志*, 2021, 27 (14): 121–122.
- [7] GILL RK, KAUSHIK SO, CHUGH J, *et al.* Recent development in [1,4] benzodiazepines as potent anticancer agents: a review [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2014, 14 (3): 229–256.
- [8] OLKKOLA KT, AHONEN J. Midazolam and other benzodiazepines [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2008, 182: 335–360.
- [9] MOHLER H, FRITSCHY JM, RUDOLPH U. A new benzodiazepine pharmacology [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 300 (1): 2–8.
- [10] STOVNER J, ENDRESEN R. Diazepam in intravenous anesthesia [J]. *Lancet*, 1965, 2 (7425): 1298–1299.
- [11] PESCE A, RUGIERO G. Non-barbiturate intravenous anesthetics [J]. *Minerva Anesthesiol*, 1976, 42 (1): 1–86.
- [12] OUDARD S, CARPENTIER A, BANU E, *et al.* Phase II study of lonidamine and diazepam in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme [J]. *J Neurooncol*, 2003, 63 (1): 81–86.
- [13] SARISSKY M, LAVICKA J, KOČANOVA S, *et al.* Diazepam enhances hypericin-induced photocytotoxicity and apoptosis in human glioblastoma cells [J]. *Neoplasma*, 2005, 52 (4): 352–359.
- [14] DRLJACA J, POPOVIC A, BULAJIC D, *et al.* Diazepam diminishes temozolomide efficacy in the treatment of U87 glioblastoma cell line [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28 (9): 1447–1457.
- [15] KIM DH, LEE JT, LEE IK, *et al.* Comparative anticancer effects of flavonoids and diazepam in cultured cancer cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31 (2): 255–259.
- [16] 胡湘, 沈亮, 丁雯, 等. 地西洋通过下调 miR-616-3p 的表达抑制非小细胞肺癌细胞活性并诱导细胞凋亡 [J]. *生命科学仪器*, 2021, 19 (5): 26–32. HU X, SHEN L, DING W, *et al.* Diazepam inhibits the cell activity of non-small cell lung cancer and induces cell apoptosis by down-regulating the expression of miR-616-3p [J]. *Life Sci Instr*, 2021, 19 (5): 26–32.
- [17] PANDIT SK, DUNDEE JW, KEILTY SR. Amnesia studies with intravenous premedication [J]. *Anaesthesia*, 1971, 26 (4): 421–428.
- [18] HEDEN L, VON EL, FRYKHOLM P, *et al.* Low-dose oral midazolam reduces fear and distress during needle procedures in children with cancer [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53 (7): 1200–1204.
- [19] DIKMEN MENTES S, UNSAL D, BARAN O, *et al.* Effect of sedation with midazolam or propofol on patient's comfort during cancer chemotherapy infusion: a prospective, randomized, double-blind study in breast cancer patients [J]. *J Chemother*, 2005, 17 (3): 327–333.
- [20] 张耀中, 姚嵩梅, 赵国庆, 等. 咪达唑仑和丙泊酚麻醉对胃癌手术患者围术期血浆细胞因子的影响 [J]. *吉林大学学报 (医学版)*, 2006, 32 (3): 501–503. ZHANG YZ, YAO CM, ZHAO GQ, *et al.* Effects of midazolam and propofol on levels of perioperative plasma cytokines in gastric cancer patients underwent radical gastrectomy [J]. *J Jilin Univ (Med Edit)*, 2006, 32 (3): 501–503.
- [21] 李书河, 陈永学, 吕航宇, 等. 咪达唑仑对胃癌根治术后患者全身炎症反应综合征演变的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2008, 24 (18): 3181–3183.
- [22] ZHANG L, WANG G, GAN J, *et al.* Analgesic effect of the midazolam-induced anesthesia in different doses on the patients after the thoroscopic resection of lung cancer [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26 (8): 2064–2067.
- [23] OHNO S, KOBAYASHI K, UCHIDA S, *et al.* Cytotoxicity and type of cell death induced by midazolam in human oral normal and tumor cells [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32 (11): 4737–4747.
- [24] 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.
- [25] WANG C, DATOO T, ZHAO H, *et al.* Midazolam and dexmedetomidine affect neuroglioma and lung carcinoma cell biology *in vitro* and *in vivo* [J]. *Anesthesiology*, 2018, 129 (5): 1000–1014.
- [26] ZHANG S, GAO T, FANG B. Immune cells are affected by midazolam through the translocator protein in tumour immune microenvironments [J]. *Br J Anaesth*, 2022, 129 (5): e142–e144.
- [27] STEVENS MF, WEREDHAUSE R, GAZA N, *et al.* Midazolam activates the intrinsic pathway of apoptosis independent of benzodiazepine and death receptor signaling [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2011, 36 (4): 343–349.
- [28] DOU Y, LI Y, CHEN J, *et al.* Inhibition of cancer cell proliferation by midazolam by targeting transient receptor potential melastatin 7 [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5 (3): 1010–1016.
- [29] DOU YL, LIN JP, LIU FE, *et al.* Midazolam inhibits the proliferation of human head and neck squamous carcinoma cells by downregulating p300 expression [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35 (8): 7499–7504.
- [30] JIAO J, WANG Y, SUN X, *et al.* Midazolam induces A549 cell

- apoptosis *in vitro* via the miR-520d-5p/STAT3 pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11 (3): 1365–1373.
- [31] QI Y, YAO X, DU X. Midazolam inhibits proliferation and accelerates apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by elevating microRNA-124-3p and suppressing PIM-1 [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72 (3): 452–464.
- [32] LU HL, WU KC, CHEN CW, *et al.* Anticancer effects of midazolam on lung and breast cancers by inhibiting cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(12): 1396.
- [33] 邓大立, 孙丽杰, 陈丽娟. 咪达唑仑上调 miR-137 影响胃癌细胞的增殖、凋亡的机制研究 [J]. *中国药师*, 2020, 23 (8): 1514–1518. DENG DL, SUN LJ, CHEN LJ. Mechanism of midazolam in influencing the proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by up-regulating miR-137 [J]. *China Pharmacist*, 2020, 23 (8): 1514–1518.
- [34] KANG J, ZHENG Z, LI X, *et al.* Midazolam exhibits antitumour and enhances the efficiency of anti-PD-1 immunotherapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22 (1): 312.
- [35] HU Q, LIU X, WEN C, *et al.* Remimazolam: an updated review of a new sedative and anaesthetic [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 3957–3974.
- [36] GOUDRA BG, SINGH PM. Remimazolam: the future of its sedative potential [J]. *Saudi J Anaesth*, 2014, 8 (3): 388–391.
- [37] LEE B, KIM MH, KONG HJ, *et al.* Effects of remimazolam vs. sevoflurane anesthesia on intraoperative hemodynamics in patients with gastric cancer undergoing robotic gastrectomy: a propensity score-matched analysis [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (9): 2643.
- [38] 李会新, 邢飞, 张卫, 等. 瑞马唑仑复合瑞芬太尼麻醉用于衰弱老年患者胃癌根治术的效果 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2021, 41 (11): 1343–1346. LI HX, XING F, ZHANG W, *et al.* Efficacy of remimazolam combined with remifentanyl anaesthesia for radical surgery for gastric cancer in frail aged patients [J]. *Chin J Anesthesiol*, 2021, 41 (11): 1343–1346.
- [39] 车呈凯. 瑞马唑仑复合瑞芬太尼麻醉用于衰弱老年患者胃癌根治术的效果分析 [J]. *中外医疗*, 2022, 41 (18): 109–112. CHEN CK. Analysis of the effect of remazolam combined with remifentanyl anesthesia in frail elderly patients undergoing radical gastrectomy [J]. *China Foreign Med Treat*, 2022, 41 (18): 109–112.
- [40] 赵松雅, 卢锡华, 吕帅国, 等. 瑞马唑仑和丙泊酚对腹腔镜食管癌根治术老年患者术后恢复质量的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103 (17): 1303–1309. ZHAO SY, LU XH, LV SG, *et al.* Effects of remimazolam versus propofol on postoperative recovery quality in elderly patients undergoing thoracoscopic laparoscopic radical esophagectomy [J]. *Natl Med J China*, 2023, 103 (17): 1303–1309.
- [41] KOCHIYAMA T, LI X, NAKAYAMA H, *et al.* Effect of propofol on the production of inflammatory cytokines by human polarized macrophages [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 1919538.
- [42] 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. LI YQ, LI XX, MIAO CH, *et al.* Comparison of the effects of remimazolam and propofol on perioperative cellular immune function in patients underwent radical mastectomy [J]. *China Pharm*, 2021, 32 (7): 860–864.
- [43] 李锋. 瑞马唑仑与丙泊酚用于乳腺癌根治术患者全麻诱导与维持的临床研究比较 [J]. *现代医学与健康研究*, 2022, 6 (3): 64–67.
- [44] 刘忠涛, 魏尧, 魏立林. 瑞马唑仑联合神经阻滞麻醉对老年肿瘤根治术中应激反应的影响 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2023, 29 (7): 1148–1152. LIU ZT, WEI Y, WEI LL. Effect of remimazolam combined with nerve block anesthesia on stress response during radical resection of elderly tumors [J]. *Chin J Drug Abuse Preven Treat*, 2023, 29 (7): 1148–1152.
- [45] 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.
- [46] IQBAL U, NGUYEN PA, SYED-ABDUL S, *et al.* Is long-term use of benzodiazepine a risk for cancer? [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (6): e483.
- [47] KU SC, HO PS, TSENG YT, *et al.* Benzodiazepine-associated carcinogenesis: focus on lorazepam-associated cancer biomarker changes in overweight individuals [J]. *Psychiatry Investig*, 2018, 15 (9): 900–906.
- [48] 刘阳. 劳拉西泮辅助乳腺癌化疗效果研究 [J]. *山西职工医学院学报*, 2019, 29 (4): 56–58.
- [49] HAYASHI M, TAKAO Y, HATA C, *et al.* Clonazepam use for prevention of acute and delayed vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy for lung cancer [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33 (11): 1907–1910.
- [50] 肖琳琳, 王小勇, 刘高华, 等. 氟哌啶醇联合氯硝西泮在治疗食管癌术后精神障碍中的应用 [J]. *中国药房*, 2015, 26 (17): 2381–2383. XIAO LL, WANG XY, LIU GH, *et al.* Application of haloperidol combined with clonazepam in the treatment of post-operative delirium in esophageal cancer [J]. *China Pharm*, 2015, 26 (17): 2381–2383.