

Egr1和Fos基因在手术后应用羟考酮麻醉中发挥巨大作用

宋永吉^{1*}, 任信泽²

¹大兴仁和医院麻醉科, 北京

²中国航天科工集团七三一医院, 麻醉科, 北京

收稿日期: 2024年12月13日; 录用日期: 2025年1月6日; 发布日期: 2025年1月15日

摘要

背景: Egr1、Fos基因在手术后应用羟考酮麻醉中的作用尚不清楚。方法: 羟考酮麻醉数据集GSE232804配置文件是从GPL20084生成的基因表达综合(GEO)数据库中下载的。进行差异表达基因(DEGs)的筛选, 加权基因共表达网络分析(WGCNA), 功能富集分析, 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建与分析。绘制基因表达量热图。通过毒理学基因组学比较数据库(CTD)寻找与核心基因的最相关的疾病。TargetScan用于筛选调节中枢DEG的miRNA。结果: 共得到了171个DEGs。根据基因本体论(GO)分析, 在BP分析中, 它们主要富集在细胞对促肾上腺皮质激素释放激素刺激的反应、神经元分化、神经元突触可塑性的调节。在CC分析中, 它们主要富集在核、转录因子复合体、神经元胞体。在MF分析中, 它们主要集中在蛋白结合、转录辅抑制因子活性、蛋白激酶活性。在KEGG分析中, 它们主要富集在MAPK信号通路、安非他命上瘾、nf-κB信号通路、TNF信号通路。PPI网络中获得了核心基因(Rasl11a、Map3k14、Dusp5、Dusp6、Arl4d、Kdm6b、Egr1、Egr3、Bcor11)。WGCNA分析中的软阈值功率设置为9, 一共生成了8个模块。最终获得了5个核心基因(Dusp1、Egr1、Egr2、Fos、Nr4a1)。核心基因表达量热图发现核心基因(Dusp1、Egr1、Egr2、Fos、Nr4a1)在术后应用羟考酮麻醉样本中均为高表达。CTD分析发现核心基因(Dusp1、Egr1、Egr2、Fos、Nr4a1)和免疫系统疾病、神经系统疾病、心律失常、心动过速、消化系统异常有关。结论: Egr1、Fos在术后应用羟考酮麻醉样本中高表达。

关键词

Egr1, Fos, 术后, 羟考酮, 麻醉

Role of Egr1 and Fos Genes in Oxycodone Anesthesia Application Post-Surgery

Yongji Song^{1*}, Xinze Ren²

¹Department of Anesthesiology, Daxing Renhe Hospital, Beijing

*通讯作者。

文章引用: 宋永吉, 任信泽. Egr1 和 Fos 基因在手术后应用羟考酮麻醉中发挥巨大作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 415-427. DOI: 10.12677/acm.2025.151058

Abstract

Background: The role of *Egr1* and *Fos* genes in oxycodone anesthesia post-surgery remains unclear. **Methods:** The oxycodone anesthesia dataset GSE232804 profile was downloaded from the GEO database, generated by GPL20084. Differentially expressed genes (DEGs) were screened, and weighted gene co-expression network analysis (WGCNA), functional enrichment analysis, and protein-protein interaction (PPI) network construction and analysis were conducted. A heatmap of gene expression was generated. The Comparative Toxicogenomics Database (CTD) was used to identify diseases most related to core genes, and TargetScan was used to screen miRNAs regulating central DEGs. **Results:** A total of 171 DEGs were identified. GO analysis showed that in the BP category, they were primarily enriched in cellular response to corticotropin-releasing hormone, neuron differentiation, and regulation of synaptic plasticity. In the CC category, they were mainly enriched in the nucleus, transcription factor complex, and neuron cell body. In the MF category, they were focused on protein binding, transcription corepressor activity, and protein kinase activity. KEGG analysis showed enrichment in the MAPK signaling pathway, amphetamine addiction, NF-kappa B signaling pathway, and TNF signaling pathway. Core genes (*Ras11a*, *Map3k14*, *Dusp5*, *Dusp6*, *Arl4d*, *Kdm6b*, *Egr1*, *Egr3*, *Bcor11*) were identified in the PPI network. The soft-thresholding power in WGCNA analysis was set to 9, generating a total of eight modules. Five core genes (*Dusp1*, *Egr1*, *Egr2*, *Fos*, *Nr4a1*) were identified. The heatmap of core gene expression showed that *Dusp1*, *Egr1*, *Egr2*, *Fos*, and *Nr4a1* were highly expressed in samples of oxycodone anesthesia post-surgery. CTD analysis revealed that the core genes (*Dusp1*, *Egr1*, *Egr2*, *Fos*, *Nr4a1*) were associated with immune system diseases, neurological diseases, arrhythmia, tachycardia, and digestive system abnormalities. **Conclusion:** *Egr1* and *Fos* are highly expressed in oxycodone anesthesia samples post-surgery.

Keywords

Egr1, *Fos*, Postoperative, Oxycodone, Anesthesia

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

术后疼痛是许多手术后的常见问题[1]。手术涉及的组织切割、拉扯或挤压等操作会导致局部组织损伤,激活痛觉受体,并引发疼痛。术后疼痛的发生率可以高达 50%~80%,尤其是在一些较大或侵入性的手术中。疼痛的程度和持续时间因手术的类型、位置和个体的痛阈差异而有所不同[2]。术后疼痛通常是急性的,发生在手术后不久,可能在术后的几小时到几天内最为剧烈,持续时间可以从几天到几个月不等。手术后的急性疼痛可能导致中枢痛觉敏化,即神经系统对疼痛刺激的反应变得更加敏感。长期未控制的急性疼痛可能会引发慢性疼痛[3]。物理疗法可以帮助缓解疼痛和恢复功能,包括温热疗法、冷敷、按摩等方法。

羟考酮(Oxycodone)是一种强效的阿片类镇痛药,常用于控制中度至重度疼痛[4]。它的主要作用是通

过与中枢神经系统中的阿片受体结合, 抑制疼痛信号的传递, 从而达到止痛效果。羟考酮的使用在不同地区和国家存在显著差异。以美国为例, 阿片类药物(包括羟考酮)的处方率曾一度非常高, 而在欧洲和亚洲, 虽然羟考酮也被广泛用于手术后镇痛, 但滥用现象较少[5]。羟考酮通过阻断脊髓和脑干的痛觉传递, 引发强效镇痛反应, 同时产生镇静效应。羟考酮麻醉的特性特征主要包括其强效的镇痛作用、良好的口服吸收、生物利用度较高、广泛用于术后镇痛, 以及在手术过程中作为辅助镇痛药物的应用。羟考酮在麻醉中的临床表现主要与其强效镇痛作用和中枢抑制作用相关, 效缓解术后疼痛, 改善患者的术后恢复体验[6]。羟考酮常用于管理术后疼痛, 以提高患者的舒适度和恢复质量。中老年人、慢性疼痛患者以及接受大手术的患者是使用羟考酮的主要群体。羟考酮麻醉机制原理不清楚, 因此深入研究羟考酮麻醉的分子机制尤为重要。

生物信息学技术是现代生物学和医学研究中不可或缺的工具, 其技术的核心在于利用计算机科学、统计学和数学方法对复杂的生物数据进行处理和分析[7]。通过这些技术可以深入探索生物体内的分子网络、信号通路和代谢过程, 进而为药物开发、疾病诊断和治疗策略提供科学依据。随着数据量的不断增加和技术的不断进步, 生物信息学正迅速成为现代生物医学研究的重要驱动力, 为探索生命的奥秘和提高人类健康水平提供了前所未有的机遇[8]。

目前 *Egr1*、*Fos* 与术后应用羟考酮麻醉之间的关系尚不清楚。本文拟利用生物信息学技术挖掘羟考酮麻醉的组织与正常组织之间的核心基因, 并且进行富集分析、通路分析。利用公共数据集验证 *Egr1*、*Fos* 在羟考酮麻醉中的显著作用。

2. 方法

2.1. 羟考酮麻醉数据集

在这项研究中, 羟考酮麻醉数据集 GSE232804 配置文件是从 GPL20084 生成的 GEO 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中下载的。GSE232804 包括 9 个术后应用羟考酮麻醉和 9 个术后未应用麻醉组织样本, 用于识别术后应用羟考酮麻醉和术后未应用麻醉组织的差异表达基因(DEGs)。

2.2. DEGs 的筛选

R 包 “limma” 用于 GSE232804 的基因表达矩阵的探针汇总和背景校正。Benjamini-Hochberg 方法用于调整原始 p 值。使用错误发现率(FDR)计算倍数变化(FC)。DEG 的截止标准是 p 小于 0.05, FC 大于 1.5。作出火山图, 获得 DEGs。

2.3. 加权基因共表达网络分析(WGCNA)

利用 GSE232804 的基因表达矩阵, 分别计算了每个基因的 MAD (Median Absolute Deviation), 剔除了 MAD 最小的前 50%的基因。利用 R 软件包 WGCNA 的 `goodSamplesGenes` 方法去除了离群的基因和样本, 进一步地使用 WGCNA 构建 scale-free co-expression network。为了将具有相似表达谱的基因分类为基因模块, 根据基于 TOM 的相异性度量进行平均连锁层次聚类, 基因树状图的最小大小(基因组)为 30。设置敏感度为 3。为了进一步分析模块, 我们计算了模块特征基因的相异性, 为模块树状图选择了一条切割线, 并合并了一些模块。此外我们还合并了距离小于 0.25 的模块, 值得注意的是 grey 模块被认为是无法被分配给任何模块的基因集合。

2.4. 功能富集分析

基因本体分析(GO)和京都基因和基因组百科全书(KEGG)分析是评估基因功能和生物学途径的计算

方法。本研究将韦恩图筛选出的差异基因列表输入 KEGG API (<https://www.kegg.jp/kegg/rest/keggapi.html>), 获取了最新的 KEGG Pathway 的基因注释, 以此作为背景, 将基因映射到背景集合中。使用 R 软件包 clusterProfiler (version 3.14.3) 进行富集分析, 以获得基因集富集的结果。使用 R 软件包 org.Hs.eg.db (version 3.1.0) 中的基因的 GO 注释, 以此作为背景, 将基因映射到背景集合中, 设定最小基因集为 5, 最大基因集为 5000, P value of < 0.05 and a FDR of < 0.25 被认为是具有统计学意义的衡量标准。

Metascape 数据库可以提供全面的基因列表注释和分析资源, 并可视化导出。我们使用了 Metascape (<http://metascape.org/gp/index.html>) 数据库, 进行对上述差异基因列表进行功能富集分析并导出。

2.5. 蛋白质 - 蛋白质相互作用(PPI)网络的构建与分析

STRING 数据库(<http://string-db.org/>)旨在收集、评分和整合所有公开可用的蛋白质 - 蛋白质相互作用信息来源, 并通过计算预测来补充这些来源。本研究将差异基因列表输入到 STRING 数据库中, 构建预测核心基因的 PPI 网络(置信度 > 0.4)。Cytoscape 软件可以为生物学家提供生物网络分析和二维(2D)可视化。本研究通过 Cytoscape 软件对 STRING 数据库形成的 PPI 网络进行可视化和预测核心基因。将 PPI 网络导入到 Cytoscape 软件中, 通过 MCODE 找到相关性最好的模块, 通过四种算法(MCC、MNC、EPC、Closeness)分别计算相关性最好的基因并取交集, 可视化后导出核心基因列表。

2.6. 基因表达量热图

使用 R 包 heatmap 对 PPI 网络中寻找到的核心基因在数据集 GSE232804 中的表达量作出了热图, 可视化核心基因在术后应用羟考酮麻醉和术后未应用麻醉组织样本间的表达差异。

2.7. CTD 分析

CTD 数据库(Comparative Toxicogenomics Database)整合大量化学物质、基因、功能表型和疾病之间相互作用数据, 为疾病相关环境暴露因素及药物潜在作用机制研究提供极大便利。我们将核心基因输入到 CTD 网站中, 找到了与核心基因最相关的疾病, 并用 Excel 画出了每个基因的表达差异雷达图。

2.8. miRNA

TargetScan (<https://www.targetscan.org/>)是一个在线数据库, 用于预测分析 miRNA 和靶基因。在我们的研究中, TargetScan 用于筛选调节中枢 DEG 的 miRNA。

3. 结果

3.1. 差异表达基因分析

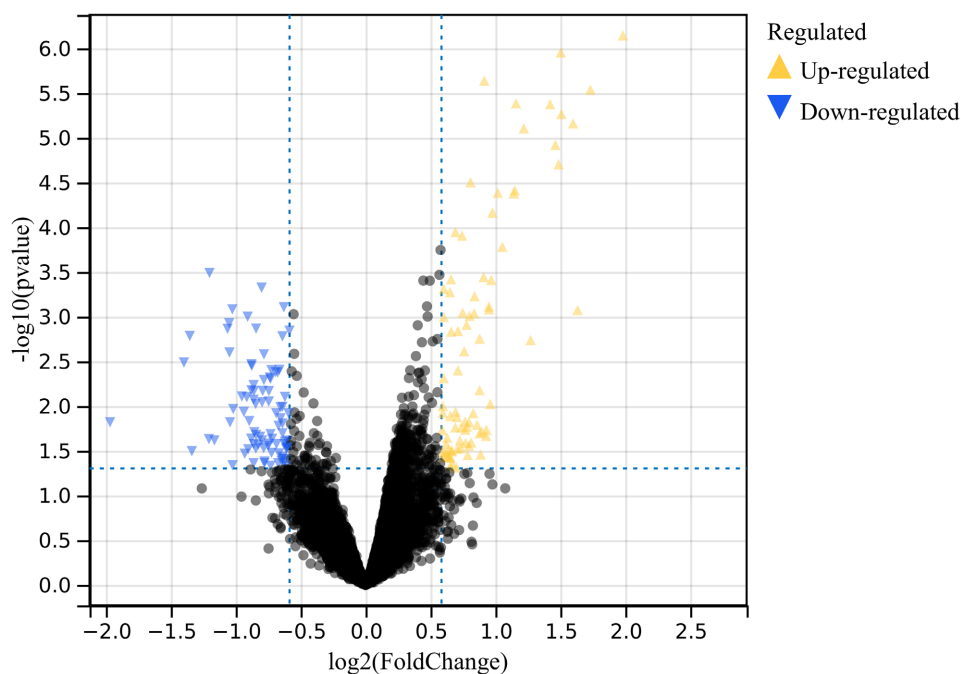
在本研究中, 按照设定好的截断值, 对羟考酮麻醉数据集 GSE232804 的基因表达矩阵鉴定差异表达基因, 最后共得到了 171 个 DEGs (图 1(A))。

3.2. 功能富集分析

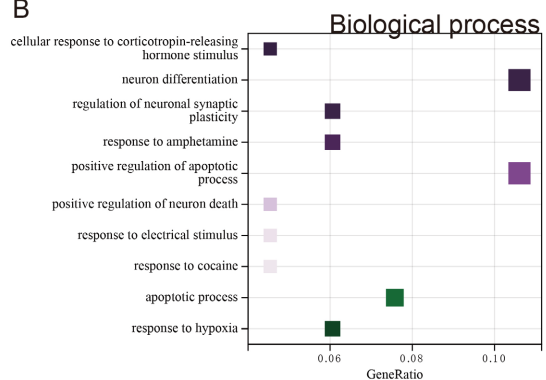
3.2.1. DEGs 功能富集分析

对这些差异表达基因进行 GO 和 KEGG 分析。根据 GO 分析结果, 在 BP 分析中, 它们主要富集在细胞对促肾上腺皮质激素释放激素刺激的反应、神经元分化、神经元突触可塑性的调节(图 1(B))。在 CC 分析中, 它们主要富集在核、转录因子复合体、神经元胞体(图 1(C))。在 MF 分析中, 它们主要集中在蛋白结合、转录辅抑制因子活性、蛋白激酶活性(图 1(D))。在 KEGG 分析中, 它们主要富集在 MAPK 信号通路、安非他命上瘾、 $\text{nf-}\kappa\text{B}$ 信号通路、TNF 信号通路(图 1(E))。

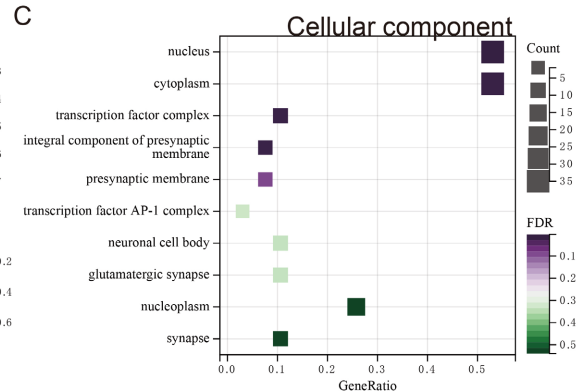
A



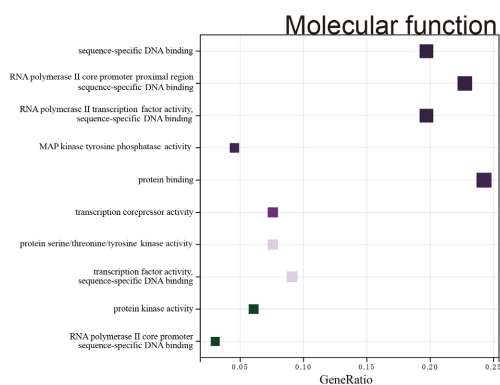
B



C



D



E

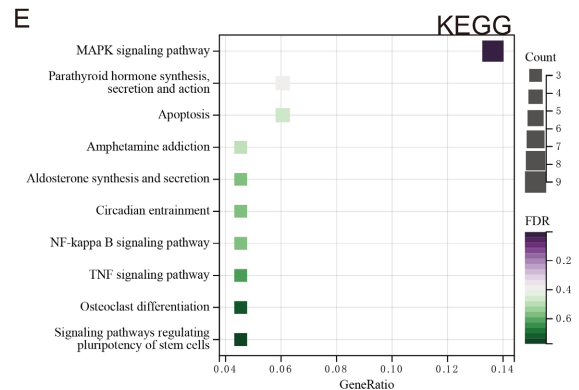


Figure 1. (A) Differentially expressed genes analysis. A total of 171 DEGs. (B) Biological process. (C) Cellular component. (D) Molecular function. (E) KEGG enrichment analysis

图 1. (A) 差异表达基因分析。共 171 个 DEGs。 (B) 生物过程。 (C) 细胞成分。 (D) 分子功能。 (E) KEGG 富集分析

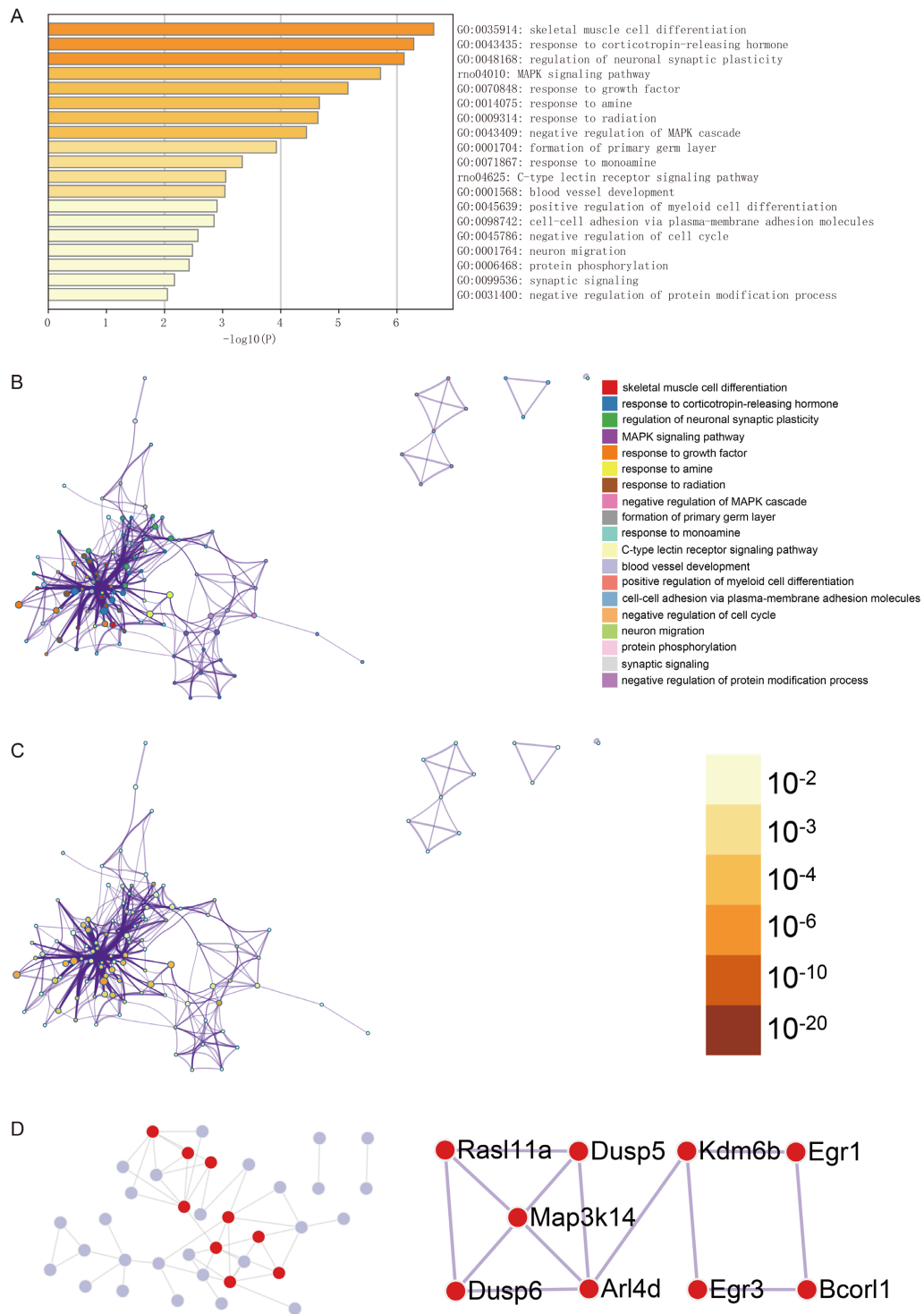


Figure 2. Metascape enrichment analysis. (A) Bar graph of enriched terms across input gene lists, colored by p-values. (B) Network of enriched terms: colored by cluster ID, where nodes that share the same cluster ID are typically close to each other. (C) Colored by p-value, where terms containing more genes tend to have a more significant p-value. (D) Protein-protein interaction network and MCODE components identified in the gene lists

图 2. Metascape 观富集分析。(A) 各输入基因列表的富集项条形图, 用 p 值着色。(B) 丰富术语网络: 由集群 ID 着色, 共享相同集群 ID 的节点通常彼此很近。(C) 根据 p 值着色, 其中包含更多基因的项往往有更显著的 p 值。(D) 在基因列表中确定的蛋白质 - 蛋白质相互作用网络和 MCODE 组件

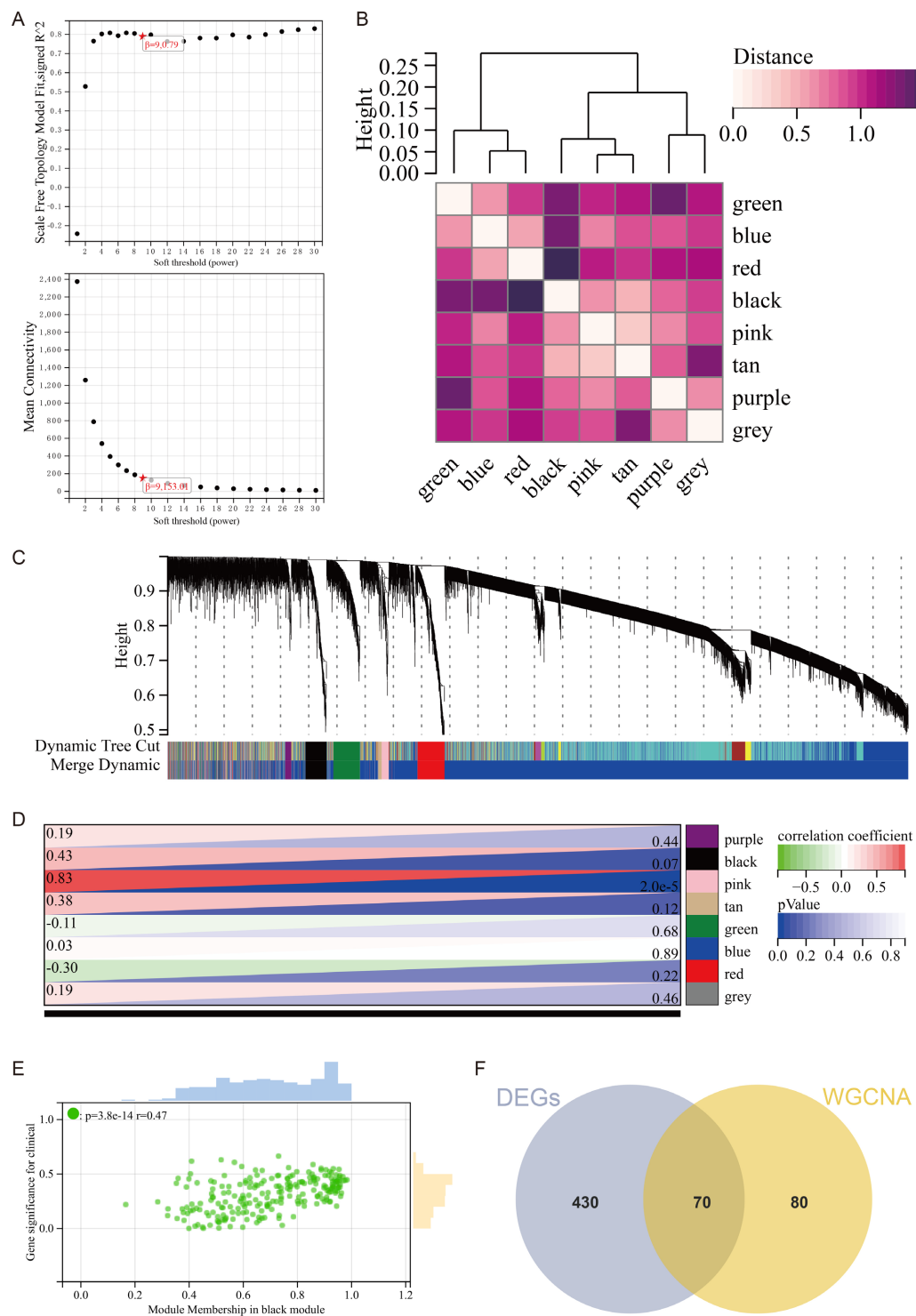


Figure 3. WGCNA. (A) $\beta = 90.79$. $\beta = 9153.01$. (B), (C) The hierarchical clustering tree of all genes was constructed, and 15 important modules were generated. (D) The heat map of correlation between modules and phenotypes. (E) The scatter map of correlation between GS and MM of related hub genes. (F) The DEGs screened by WGCNA and DEGs was used to obtain venn map. 70 intersection genes were obtained

图 3. WGCNA. (A) $\beta = 90.79$. $\beta = 9153.01$. (B), (C) 构建了所有基因的层次聚类树, 生成了 15 个重要模块。 (D) 模块与表型的相关性热图。 (E) 相关枢纽基因 GS 与 MM 相关性散点图。 (F) 通过 WGCNA 筛选的 DEGs, 使用 DEGs 得到 venn 图。共得到 70 个交集基因

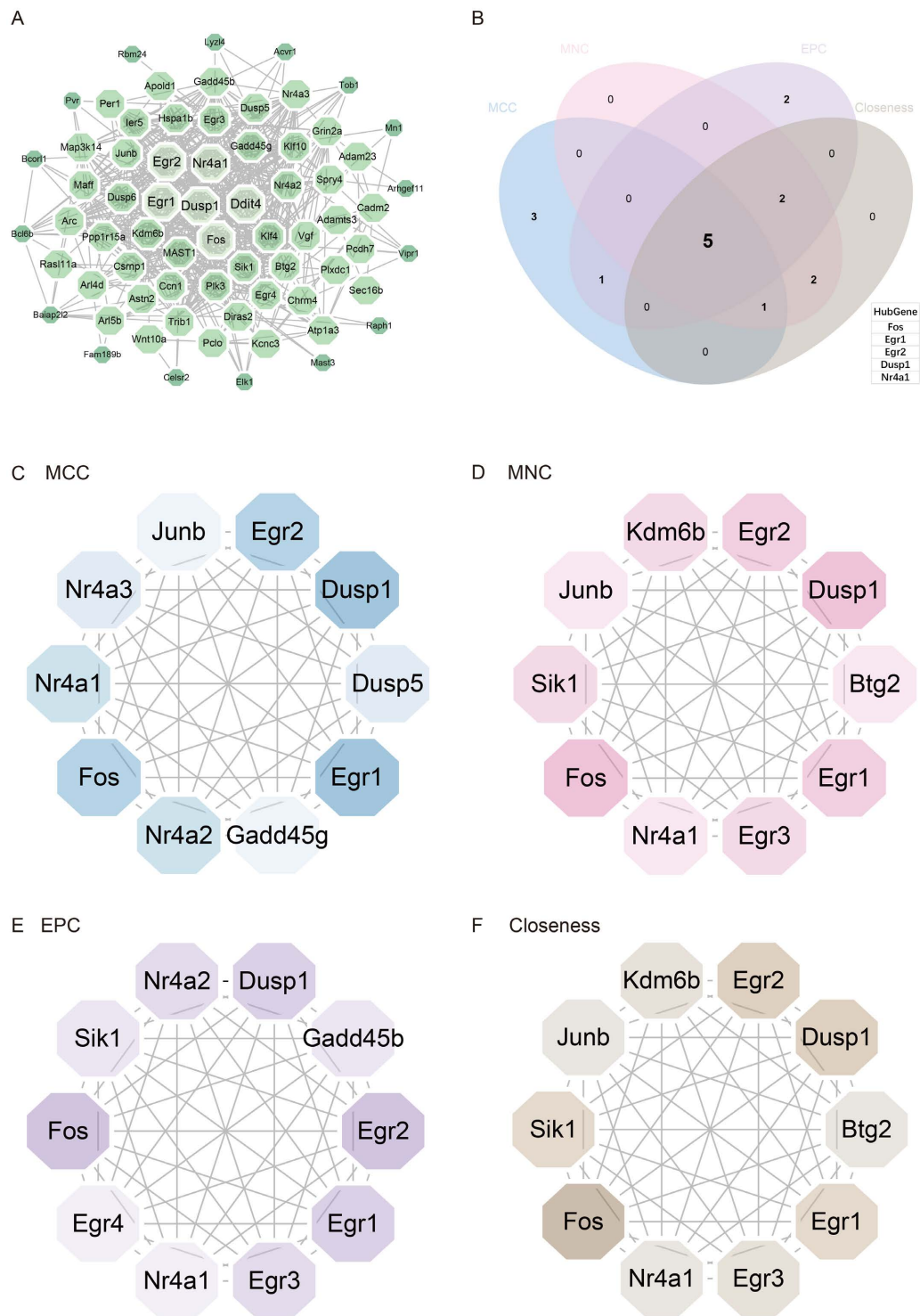


Figure 4. Construction and analysis of protein-protein interaction (PPI) networks. (A) PPI network of DEGs. (B) Core genes (Dusp1, Egr1, Egr2, Fos, Nr4a1) were obtained by merging using Venn diagrams. (C) MCC was used to identify the central gene. (D) MNC was used to identify the central gene. (E) EPC was used to identify the central gene. (F) Closeness was used to identify the central gene

图 4. 蛋白质相互作用(PPI)网络的构建与分析。(A) DEGs 的 PPI 网络。(B) 通过 Venn 合并得到核心基因(Dusp1、Egr1、Egr2、Fos、Nr4a1)。(C) MCC 鉴定中心基因。(D) MNC 鉴定中心基因。(E) EPC 用于确定中心基因。(F) Closeness 用于确定中心基因

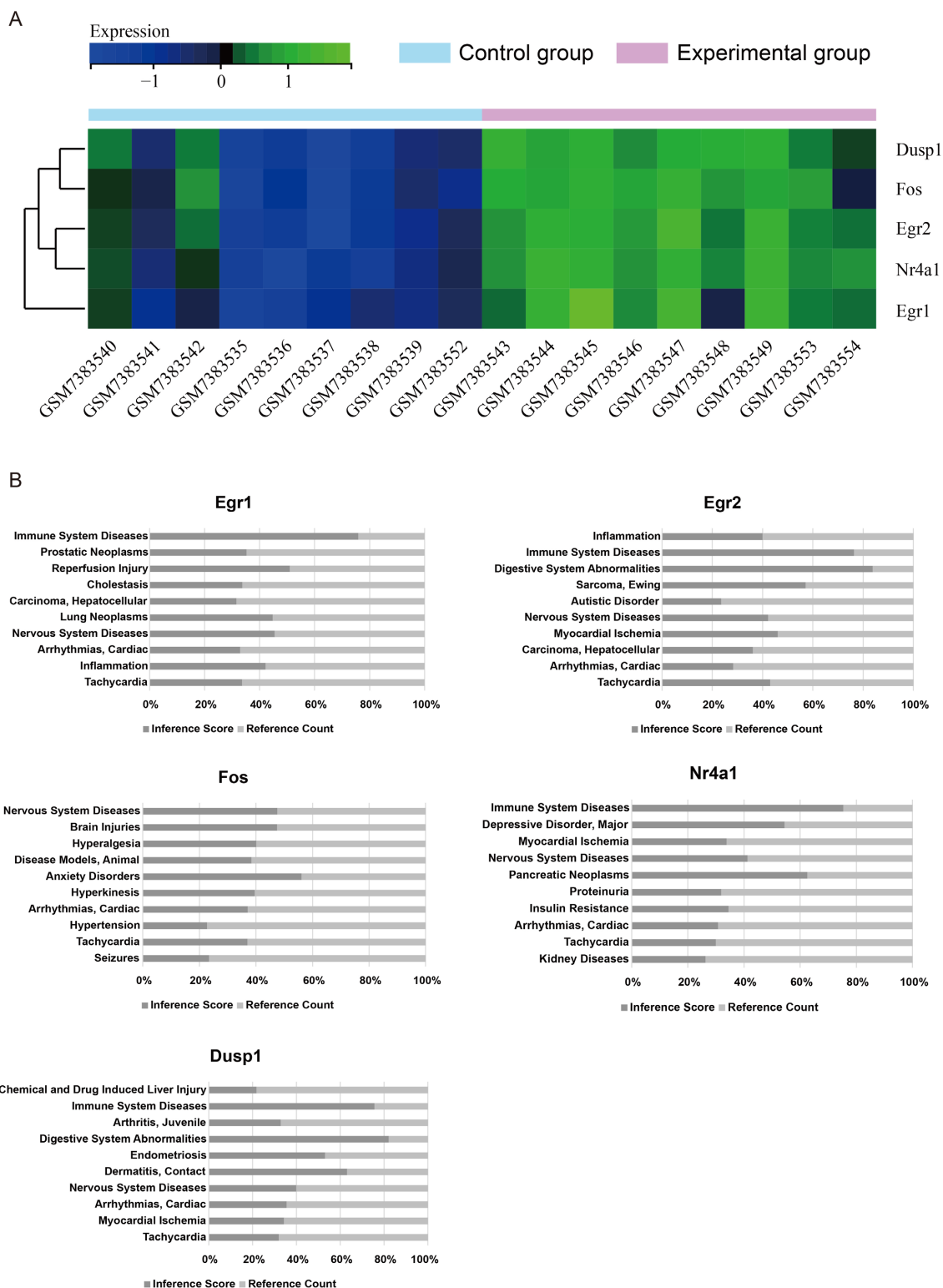


Figure 5. (A) Expression of core genes in the gene expression matrix of dataset GSE232804. (B) CTD analysis. Core genes (Dusp1, Egr1, Egr2, Fos, Nr4a1) are associated with immune system diseases, neurological diseases, arrhythmias, tachycardia, and digestive system abnormalities

图 5. (A) 数据集 GSE232804 基因表达矩阵中核心基因的表达情况。(B) CTD 分析。核心基因(Dusp1、Egr1、Egr2、Fos、Nr4a1)与免疫系统疾病、神经系统疾病、心律失常、心动过速、消化系统异常相关

3.2.2. Metascape 富集分析

在 Metascape 的富集项目中, GO 富集项目中可见对促皮质激素释放激素的反应、调控神经元突触可塑性、MAPK 信号通路、细胞 - 细胞粘附通过质膜粘附分子、神经元迁移等(图 2(A))。同时输出了以富集项着色和 p 值着色的富集网络(图 2(B), 图 2(C)), 可视化表示各富集项目的关联和置信度。

在 Metascape 的 PPI 网络中(图 2(D)), 获得了核心基因(Rasl11a、Map3k14、Dusp5、Dusp6、Arl4d、Kdm6b、Egr1、Egr3、Bcor11)。

3.3. WGCNA

软阈值功率的选择是 WGCNA 分析中的重要一步。进行网络拓扑分析以确定软阈值功率。WGCNA 分析中的软阈值功率设置为 9 (图 3(A))。构建了所有基因的层次聚类树, 生成并分析重要模块之间的交互(图 3(B)), 一共生成了 8 个模块(图 3(C)), 还生成了模块与表型相关性热图(图 3(D))和相关 hub 基因的 GS 与 MM 相关性散点图(图 3(E))。

我们计算了模块特征向量与基因的表达相关性以获得 MM, 根据切断标准(|MM| > 0.8), 在临床显著模块中确定为枢纽基因, 通过 WGCNA 与 DEGs 筛选出的差异基因绘制了韦恩图并取交集(图 3(F)), 用于后续分析。

3.4. 蛋白质 - 蛋白质相互作用(PPI)网络的构建与分析

DEGs 的 PPI 网络是由 STRING 在线数据库构建并由 Cytoscape 软件分析(图 4(A))。利用四种算法(MCC、MNC、EPC、Closeness)识别中枢基因并作出韦恩图取得并集(图 4(B)), 四种算法结果(图 4(C)~(F)), 最终获得了 5 个核心基因(Dusp1、Egr1、Egr2、Fos、Nr4a1)。

3.5. 核心基因表达量热图

将核心基因在羟考酮麻醉数据集 GSE232804 的基因表达矩阵中的表达量可视化并分别作出热图(图 5(A)), 发现核心基因(Dusp1、Egr1、Egr2、Fos、Nr4a1)在术后应用羟考酮麻醉样本中均为高表达, 在术后未应用麻醉组织样本中均为低表达。对此结果, 推测核心基因(Dusp1、Egr1、Egr2、Fos、Nr4a1)可能对于术后应用羟考酮麻醉具有调控作用。

3.6. CTD 分析

在这项研究中, 将 hub 基因列表输入到 CTD 网站中寻找与核心基因有关的疾病, 提高了对基因与疾病关联的理解。发现核心基因(Dusp1、Egr1、Egr2、Fos、Nr4a1)和免疫系统疾病、神经系统疾病、心律失常、心动过速、消化系统异常有关(图 5(B))。

3.7. 与 hub 基因相关的 miRNA 预测与功能注释

Table 1. A summary of miRNAs that regulate hub genes
表 1. 核心基因 miRNAs 总结

Gene		MIRNA		
1	Fos	rno-miR-221-3p	rno-miR-222-3p	
2	Egr1	rno-miR-183-5p		
3	Egr2	rno-miR-150-5p		
4	Nr4a1	rno-miR-124-3p		
5	Dusp1	rno-miR-25-3p	rno-miR-92a-3p	rno-miR-92b-3p

在这项研究中, 将 hub 基因列表输入到 targetsacan 中寻找相关的 miRNA, 提高对基因表达调控的理解(表 1)。我们发现 Dusp1 基因的相关 mirna 是 rno-miR-25-3p、rno-miR-92a-3p、rno-miR-92b-3p; Egr1 基因的相关 mirna 是 rno-miR-183-5p; Egr2 基因的相关 mirna 是 rno-miR-150-5p; Fos 基因的相关 mirna 是 rno-miR-221-3p、rno-miR-222-3p; Nr4a1 基因的相关 mirna 是 rno-miR-124-3p。

4. 讨论

术后疼痛的危害性主要体现在持续的疼痛可能干扰伤口愈合和身体的整体恢复过程, 导致康复时间延长[9]。疼痛可能增加术后并发症的风险, 如感染、血栓形成或肠梗阻等。长时间的疼痛可能导致焦虑、抑郁等心理问题, 进一步影响患者的健康和幸福感。术后疼痛不仅仅是生理上的, 也可能带来情绪上的影响[10]。羟考酮麻醉的病理特征主要涉及其对中枢神经系统、呼吸系统、心血管系统、消化系统及免疫系统的影响[11]。深入探索羟考酮麻醉的分子机制, 对靶向药物的研究极为重要。本研究主要结果是 Egr1、Fos 在术后应用羟考酮麻醉中高表达。

早期生长反应 1 (Early Growth Response 1, EGR1) 是一种锌指转录因子, 在生长因子、应激和损伤等多种刺激下被快速诱导表达, 在多种细胞过程中起着至关重要的作用, 调节参与细胞生长、分化和凋亡的基因表达以及免疫、炎症和对外界刺激的反应[12][13]。EGR1 是早期反应基因 EGR 家族的成员之一, 可被神经递质、细胞因子、激素、内毒素、缺氧和氧化应激等外界刺激激活。EGR1 在疾病早期高表达, 放大来自细胞外环境的病理信号, 驱动疾病进展[14]。

EGR1 作为转录因子的“总开关”, 激活参与信号传导和炎症免疫细胞活化的基因, 在炎症性肺疾病中发挥着至关重要的作用。相关研究表明, EGR1 缺陷保护宿主免受铜绿假单胞菌肺部感染[15]。EGR1 在铜绿假单胞菌感染过程中通过上调自噬抑制 NRF2 活化来抑制巨噬细胞吞噬[16]。EGR1 在宿主-病原体相互作用的初始阶段激活[17], 作为心血管和炎症疾病的综合传感器[18]。

EGR1 在多种生理过程中发挥重要作用, 包括伤口愈合、心血管功能和神经元活动[19]。EGR1 在炎症相关疾病中具有重要作用[20]。EGR1 可作为细胞死亡的关键介质和心血管疾病治疗的新靶点[21]。EGR1 在应激反应和疼痛感知中可能发挥作用。在疼痛管理中, 羟考酮作为一种阿片类药物, 可能通过调节疼痛相关的信号通路影响 EGR1 的表达。EGR1 在神经保护和修复中可能发挥作用[22]。羟考酮的使用可能会影响神经系统的应激反应, 从而间接影响 EGR1 的活性。EGR1 参与调节炎症反应, 而羟考酮可能对炎症有一定的影响。因此推测 Egr1 可能在术后应用羟考酮麻醉的过程中发挥重要作用。

Fos 基因是一组编码转录因子蛋白的基因, 包括 c-Fos、FosB、FosL1 和 FosL2。这些基因在调控细胞生长、分化和存活方面发挥重要作用[23]。它们通常与其他转录因子形成 AP-1 复合体[24], 这在许多生物过程中都很重要, 包括应答细胞应激、炎症反应以及肿瘤形成。相关研究表明, Fos 通过对宿主代谢基因和病毒即刻早期基因的转录控制促进甲型疱疹病毒 1 型感染[25]。

Fos 蛋白在神经系统中重要的作用[26], 它们可以被多种刺激诱导, 包括药物的使用。Fos 蛋白与羟考酮麻醉之间的关系涉及到它们在神经系统中的作用。羟考酮(Oxycodone)是一种强效的阿片类药物, 主要用于缓解中度到重度的疼痛, 通过作用于阿片受体来发挥效果。阿片类药物(包括羟考酮)可以通过作用于神经元并改变其活动模式来影响 Fos 蛋白的表达。羟考酮可能会通过调节神经元的转录因子, 来影响疼痛感知和耐受性。在慢性疼痛和药物依赖的研究中, Fos 的表达可以作为一种生物标志物[27], 用于研究药物的作用机制以及对神经系统的影响。因此推测 Fos 可能在术后应用羟考酮麻醉的过程中发挥重要作用。

尽管本文进行了严谨的生物信息学分析, 但是仍然存在一些不足。本研究没有进行基因过表达或敲除的动物实验, 来进一步验证其功能。因此在未来的研究中, 我们应该在此方面进行深入的探索。

5. 结论

综上所述, Egr1、Fos 在术后应用羟考酮麻醉样本中高表达, 可能在羟考酮的麻醉效应中发挥了重要作用。Egr1 和 Fos 作为调控细胞应答和基因表达的关键因子, 其在术后麻醉样本中的上调可能反映了对羟考酮药物的神经生物学响应。这种高表达可能与痛觉调节、神经塑性以及药物耐受性相关, 为进一步理解羟考酮的作用机制以及优化术后疼痛管理策略提供了新的线索。

参考文献

- [1] Xuan, C., Yan, W., Wang, D., Li, C., Ma, H., Mueller, A., *et al.* (2022) Efficacy of Preemptive Analgesia Treatments for the Management of Postoperative Pain: A Network Meta-Analysis. *British Journal of Anaesthesia*, **129**, 946-958. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.08.038>
- [2] Lovich-Sapola, J., Smith, C.E. and Brandt, C.P. (2015) Postoperative Pain Control. *Surgical Clinics of North America*, **95**, 301-318. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.10.002>
- [3] Zagorulko, O.I., Medvedeva, L.A. and Churyukanov, M.V. (2021) Chronic Postoperative Pain. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, **2021**, 84-88. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202106284>
- [4] Teoh, L., McCullough, M. and Taing, M. (2022) Efficacy of Oxycodone for Postoperative Dental Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Dentistry*, **125**, Article ID: 104254. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2022.104254>
- [5] Barrett, J.E., Shekarabi, A. and Inan, S. (2023) Oxycodone: A Current Perspective on Its Pharmacology, Abuse, and Pharmacotherapeutic Developments. *Pharmacological Reviews*, **75**, 1062-1118. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.121.000506>
- [6] Kibaly, C., Alderete, J.A., Liu, S.H., Nasef, H.S., Law, P., Evans, C.J., *et al.* (2020) Oxycodone in the Opioid Epidemic: High 'Liking', 'Wanting', and Abuse Liability. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **41**, 899-926. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-01013-y>
- [7] Azad, R.K. and Shulaev, V. (2018) Metabolomics Technology and Bioinformatics for Precision Medicine. *Briefings in Bioinformatics*, **20**, 1957-1971. <https://doi.org/10.1093/bib/bbx170>
- [8] Gauthier, J., Vincent, A.T., Charette, S.J. and Derome, N. (2018) A Brief History of Bioinformatics. *Briefings in Bioinformatics*, **20**, 1981-1996. <https://doi.org/10.1093/bib/bby063>
- [9] Wang, E.J. and Cohen, S.P. (2022) Chronic Postoperative Pain and Microorganisms: The Good, the Bad, and the Ugly. *Anesthesia & Analgesia*, **134**, 696-698. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000005769>
- [10] Dang, H. and Stafseth, S.K. (2023) Documentation for Assessing Pain in Postoperative Pain Management Pre- and Post-intervention. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, **38**, 88-95. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2022.05.079>
- [11] Waal, H. (2022) [Oxycodone to Treat Restless Legs Syndrome?]. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*, **142**, 1-15.
- [12] Billah, M., Naz, A., Noor, R., Bhindi, R. and Khachigian, L.M. (2023) Early Growth Response-1: Friend or Foe in the Heart? *Heart, Lung and Circulation*, **32**, e23-e35. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2023.02.005>
- [13] Li, H., Lim, H., Zacharaki, D., Xian, X., Kenswil, K.J.G., Bräunig, S., *et al.* (2019) Early Growth Response 1 Regulates Hematopoietic Support and Proliferation in Human Primary Bone Marrow Stromal Cells. *Haematologica*, **105**, 1206-1215. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.216648>
- [14] Yonezawa, Y., Guo, L., Kakinuma, H., *et al.* (2023) Identification of a Functional Susceptibility Variant for Adolescent Idiopathic Scoliosis that Upregulates Early Growth Response 1 (EGR1)-Mediated UNCX Expression. *Journal of Bone and Mineral Research*, **38**, 144-153.
- [15] Pang, Z., Raudonis, R., McCormick, C. and Cheng, Z. (2019) Early Growth Response 1 Deficiency Protects the Host against *Pseudomonas Aeruginosa* Lung Infection. *Infection and Immunity*, **88**, e00678-19. <https://doi.org/10.1128/iai.00678-19>
- [16] Pang, Z., Xu, Y. and Zhu, Q. (2022) Early Growth Response 1 Suppresses Macrophage Phagocytosis by Inhibiting NRF2 Activation through Upregulation of Autophagy during *Pseudomonas Aeruginosa* Infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 773665. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.773665>
- [17] Banerji, R. and Saroj, S.D. (2021) Early Growth Response 1 (EGR1) Activation in Initial Stages of Host-Pathogen Interactions. *Molecular Biology Reports*, **48**, 2935-2943. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06305-0>
- [18] Khachigian, L.M. (2021) Early Growth Response-1, an Integrative Sensor in Cardiovascular and Inflammatory Disease. *Journal of the American Heart Association*, **10**, e023539. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.023539>
- [19] Jeong, K., Je, J., Dusabimana, T., Kim, H. and Park, S.W. (2023) Early Growth Response 1 Contributes to Renal IR

- Injury by Inducing Proximal Tubular Cell Apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 14295. <https://doi.org/10.3390/ijms241814295>
- [20] Zou, K. and Zeng, Z. (2023) Role of Early Growth Response 1 in Inflammation-Associated Lung Diseases. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **325**, L143-L154. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00413.2022>
- [21] Xie, Y., Li, Y., Chen, J., Ding, H. and Zhang, X. (2023) Early Growth Response-1: Key Mediators of Cell Death and Novel Targets for Cardiovascular Disease Therapy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **10**, Article 1162662. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1162662>
- [22] Rasras, S., Akade, E., Mohammadianinejad, S.E., Barahman, M. and Bahadoram, M. (2024) Early Growth Response 1 Transcription Factor and Its Context-Dependent Functions in Glioblastoma. *Współczesna Onkologia*, **28**, 91-97. <https://doi.org/10.5114/wo.2024.142583>
- [23] Krantschenko, E., Khayat, P., Siegfried, A., Van Acker, N. and Gomez-Brouchet, A. (2022) Les lésions ostéoformatrices et les réarrangements des gènes FOS. *Annales de Pathologie*, **42**, 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2022.01.013>
- [24] Cobos Jiménez, V., Geretz, A., Tokarev, A., Ehrenberg, P.K., Deletsu, S., Machmach, K., *et al.* (2023) AP-1/c-Fos Supports SIV and HIV-1 Latency in CD4 T Cells Infected *in Vivo*. *iScience*, **26**, Article ID: 108015. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108015>
- [25] Wang, Z., Qiao, Y., Chen, Z., Liang, Y., Cui, L., Zhang, Y., *et al.* (2021) Fos Facilitates Gallid α -Herpesvirus 1 Infection by Transcriptional Control of Host Metabolic Genes and Viral Immediate Early Gene. *Viruses*, **13**, Article 1110. <https://doi.org/10.3390/v13061110>
- [26] Gobin, C., Sortman, B., Rakela, S., Quintana-Feliciano, R. and Warren, B.L. (2022) Fos-Expressing Neuronal Ensembles in Rat Infralimbic Cortex Encode Initial and Maintained Oxycodone Seeking in Rats. *Addiction Biology*, **27**, e13148. <https://doi.org/10.1111/adb.13148>
- [27] Borkakoty, B., Sarmah, M.D., Majumdar, T., Bhattacharjee, C.K., Baruah, P.J., Biswas, D., *et al.* (2022) Role of Innate Immune Regulatory Genes, *FOXP3* and *FOS* in Chronic Hepatitis B Infection. *Viral Immunology*, **35**, 338-344. <https://doi.org/10.1089/vim.2021.0145>