DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0553
文章编号 1671-8852(2025)06-0723-06

艾司氯胺酮对内毒素性急性肺损伤大鼠肺组织细胞铁死亡的影响

何 旋 吴晓静 陈鹤翔 肖兴鹏 袁 敏 夏中元
武汉大学人民医院麻醉科 湖北 武汉 430060

摘要 *目的*：探讨艾司氯胺酮对内毒素性急性肺损伤大鼠肺组织细胞铁死亡的影响。*方法*：SPF级健康成年SD大鼠50只，体重200～220 g，8周龄。采用随机数字表法分为5组（n=10）：对照组（Con组），内毒素性急性肺损伤组（ALI组），艾司氯胺酮治疗组（AK组），铁死亡抑制剂治疗组（AF组）和联合治疗组（AKF组）。采用腹腔注射LPS 10 mg•kg^{-1}的方法制备大鼠内毒素性急性肺损伤模型。Con组腹腔注射等容量0.9%氯化钠注射液，LPS注射30 min后，AK组腹腔注射艾司氯胺酮10 mg•kg^{-1}，AF组腹腔注射铁死亡抑制剂Ferrostatin-1（Fer-1）2 mg•kg^{-1}，AKF组腹腔注射艾司氯胺酮10 mg•kg^{-1}和铁死亡抑制剂Fer-1 2 mg•kg^{-1}。腹腔注射LPS 24 h后，检测动脉血氧合指数（PaO_2/FiO_2）值、支气管灌洗液（BALF）多核型中性粒细胞（PMN）计数、光镜下观察各组大鼠肺组织HE染色病理学变化并进行肺损伤评分、比色法检测肺组织亚铁离子（Fe^{2+}）、谷胱甘肽（GSH）浓度和丙二醛（MDA）、乳酸脱氢酶（LDH）、超氧化物歧化酶（SOD）活性、ELISA法检测肺组织细胞炎症因子TNF-α、IL-6水平、Western Blot检测各组大鼠肺组织铁死亡相关蛋白GPX4、ACSL4和FTH1的表达水平。*结果*：与ALI组大鼠比较，各治疗组大鼠肺损伤评分、BALF中PMN计数、肺组织细胞炎症因子TNF-α、IL-6水平、Fe^{2+}含量、LDH和MDA活性、促铁死亡相关蛋白ACSL4水平明显降低，动脉血PaO_2/FiO_2值、肺组织GSH含量、SOD活性、抗铁死亡蛋白GPX4和FTH1表达水平则明显升高（P<0.05）。*结论*：艾司氯胺酮通过降低内毒素性急性肺损伤大鼠肺组织细胞铁死亡水平，减轻肺组织炎症损伤。

关键词 氯胺酮；脂多糖；急性肺损伤；铁死亡
中图分类号 R563
文献标识码 A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Effects of esketamine on ferroptosis with endotoxin-induced acute lung injury in rats

HE Xuan, WU Xiaojing, CHEN Hexiang, XIAO Xingpeng, YUAN Min, XIA Zhongyuan
Dept. of Anesthesiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the effects of esketamine on ferroptosis with endotoxin-induced acute lung injury in rats. **Methods:** SPF Male Sragues-Dawley (SD) rats were divided into five groups with the random number table method (n=10): Control group (group Con), LPS model group (group ALI), esketamine group (group AK), Fer-1 group (group AF), and esketamine + Fer-1 group (group AKF). The rat model of acute lung injury was induced by endotoxin. Rats in Group Con were intra-

课题来源：国家自然科学基金资助项目（编号：81970722）
作者简介：何旋，女，1982—，医学博士，主要从事围术期重要脏器保护研究，E-mail：lumilee@163.com
通信作者：夏中元，男，1966—，医学博士，教授，主任医师，博士生导师，主要从事围术期重要脏器保护研究，E-mail：xiazhongyuan2005@aliyun.com

peritoneally injected with an equivalent amount of 0.9% sodium chloride. Rats in the ALI group, AK group, AF group and AKF group were intraperitoneally injected with LPS (10 mg•kg^{-1}). Rats in the AK group, AF group and AKF group were respectively intraperitoneally injected with esketamine 10 mg•kg^{-1} and/or Fer-1 2 mg•kg^{-1} after injection of LPS 30 minutes. Esketamine and Fer-1 were administered repeatedly 12 hours after LPS intraperitoneal injection. Lung tissue samples and blood samples were collected after 24 h. We detected PaO_2/FiO_2 ratio in artery blood, PMN in BALF, MDA, LDH, SOD activity and GSH, Fe^{2+} in lung tissues. The protein expression levels of GPX4, ACSL4 and FTH1 in lung tissues were assayed by using Western Blot, and the levels of TNF-α and IL-6 in lung were determined by using ELISA. Pulmonary pathological changes and lung injury scores were determined through HE staining. **Results:** Compared with those in group ALI, the PaO_2/FiO_2, lung injury scores, PMN counts in BALF, inflammatory factors TNF-α and IL-6 levels, Fe^{2+} content, LDH, MDA, SOD activities in lung tissue and the levels of ACSL4 were significantly reduced in AK, AF and AKF groups, while the expression levels of GSH, GPX4 and FTH1, on the other hand, were significantly up-regulated ($P<0.05$). **Conclusion:** Esketamine has a protective effect on acute lung injury induced by LPS in rats and the effect may be related to the inhibition of ferroptosis in lung tissue.

Key Words Ketamine; Lipopolysaccharide; Acute Lung Injury; Ferroptosis

脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)为革兰阴性菌外膜的主要成分,是引起急性肺损伤(acute lung injury,ALI)的最重要原因之一,可导致无法控制的肺损伤和联级炎症反应。细胞铁死亡(ferroptosis)是近年发现的不同于细胞凋亡、坏死、焦亡等程序性死亡方式,与肿瘤、缺血再灌注损伤、自身免疫性疾病等多种疾病相关的新型细胞死亡概念[1-3],近期研究[4]发现,铁死亡在炎症性疾病中也起到重要作用。氯胺酮是一种广泛应用于临床的全身麻醉药,具有较好的抗炎作用和免疫调节功能。研究[5]表明,氯胺酮在LPS和盲肠结扎穿孔法(CLP)所致ALI中发挥重要的保护作用。艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋体,是一种新上市的镇静镇痛抗抑郁药物,其效价强,且致幻等精神副作用明显低于氯胺酮[6]。艾司氯胺酮的抗炎、抗氧化应激作用已有相关报道[7],但其具体机制仍尚未完全阐明。本研究拟通过建立大鼠ALI模型,评价艾司氯胺酮对LPS诱导的ALI大鼠肺组织细胞铁死亡的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 *实验动物* SPF级健康成年雄性SD大鼠50只(购自湖南省实验动物中心)。动物合格证号:SYXK(湘)2020-0015,体重200~220 g,8周龄。医院实验动物福利伦理审查委员会批准,批准号:WDRM动(福)第20200820号。实验大鼠依照武汉大学实验动物管理条例于室温(24±1)℃和50%~70%湿度下及标准的12 h光/12 h暗循环环境下饲养,自由饮水和进食进行适应性饲养1周后进行实验。

1.1.2 *主要试剂与仪器* 艾司氯胺酮(江苏恒瑞医药股份有限公司),LPS(美国Sigma Aldrich公司),铁死亡抑制剂ferrostatin-1(美国MCE公司),戊巴比妥钠(美国Sigma公司),乳酸脱氢酶(LDH)检测试剂盒(美国Santa Cruz公司),铁离子(Fe^{2+})检测试剂盒(美国Santa Cruz公司),丙二醛(MDA)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所),超氧化物歧化酶(SOD)检测试剂盒(碧云天生物技术有限公司),TNF-α试剂盒(美国Abcam公司),IL-6试剂盒(美国Abcam公司),GAPDH兔抗大鼠抗体(美国CST公司),兔多抗ASCL4(美国Abcam公司),兔多抗GPX4(美国Abcam公司),兔多抗FTH1(美国Abcam公司),HRP标记羊抗兔二抗(武汉博士德生物工程有限公司),PVDF膜(美国Millipore公司),ECL显影(美国Millipore公司),倒置显微镜(日本Olympus公司),BX50显微摄影系统(日本Olympus公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 *动物分组及模型制备* 采用随机数字表法,将50只大鼠分为5组($n=10$):对照组(Con组),内毒素组(ALI组),艾司氯胺酮治疗组(AK组),铁

死亡抑制剂组（AF 组）和艾司氯胺酮、铁死亡抑制剂联合组（AKF 组）。参照文献[8]，采用腹腔注射 LPS 10 mg•kg^{-1}的方法制备大鼠内毒素性 ALI 模型。Con 组腹腔注射等容量 0.9% 氯化钠注射液；AK 组、AF 组和 AKF 组分别注射 LPS 后 30 min 时腹腔注射艾司氯胺酮 10 mg•kg^{-1}，铁死亡抑制剂 ferrostatin-1（Fer-1）2 mg•kg^{-1}[9]及艾司氯胺酮 10 mg•kg^{-1}和 Fer-1 2 mg•kg^{-1}，12 h 后重复 1 次。

1.2.2　血液及标本采集制备　于注射 LPS 后 24 h 后，腹腔注射 2% 戊巴比妥钠（50 mg•kg^{-1}）麻醉大鼠。固定于操作台上，暴露大鼠颈部，颈动脉采血 1 mL 行动脉血气分析，并计算动脉血氧合指数（PaO_2/FiO_2）。打开胸腔，2.5 mL 温生理盐水行左支气管灌洗，重复操作 3 次，每次冲洗 3 遍，回收的灌洗液离心后取重悬液进行多核型中性粒细胞（polymorphonuclear leukocyte，PMN）计数。留存右肺肺组织置于－80 ℃保存待检。

1.2.3　光镜标本　留取部分右上肺组织固定于 4% 多聚甲醛中进行病理学观察和 Smith 评分[10]。固定后对肺组织进行脱水，透明，石蜡包埋后切片，行 HE 染色，光学显微镜（BX51-P，Olympus 公司，日本）下（×400）观察大鼠肺组织病理学结果并由两位病理科医师进行读片，对病理切片显示的肺组织损伤程度进行评分。评分包括据肺水肿、肺泡及间质炎症、肺泡及其肺间质出血、肺不张和透明膜形成的程度分别行 0～4 分，各项按严重程度进行评分，无改变或非常轻微改变为 0 分，轻度、中度、重度、极重度改变依次为 1、2、3 和 4 分，各项评分之和即定为肺损伤评分。

1.2.4　比色法测定乳酸脱氢酶（LDH）、丙二醛（MDA）、超氧化物歧化酶（SOD）活性及谷胱甘肽（GSH）、亚铁离子（Fe^{2+}）含量　取部分右下肺组织 100 mg，在冰浴中用生理盐水洗去肺组织血污后，将组织用玻璃匀浆器制备匀浆，4 ℃下 1 500×g 离心 10 min 取上清。分别按照 LDH、MDA、SOD、GSH 和 Fe^{2+}试剂盒说明书操作，绘制标准品标准曲线，然后计算各样品的 LDH、MDA、SOD 活性和 GSH、Fe^{2+}值。

1.2.5　ELISA 法测定肺组织细胞炎症因子水平　取部分右下肺组织 100 mg，在冰浴中用生理盐水洗去肺组织血污后，将组织用玻璃匀浆器制备匀浆，4 ℃下 1 500×g 离心 10 min 取上清备用。采用 ELISA 法测定肺组织炎症因子 TNF-α 和 IL-6 水平，严格按照试剂盒说明书步骤进行操作。

1.2.6　Western Blot 免疫印迹检测肺组织铁死亡相关蛋白 GPX4、ACSL4 和 FTH1 蛋白表达　取－80 ℃冻存的肺组织 100 mg，冻融、剪碎后将肺组织置入裂解液中匀浆，4 ℃、15 000×g 离心 20 min，取上清液 BCA 法测定蛋白浓度。取样品 50 μg 经凝胶电泳、转膜、封闭 1 h、TBST 洗膜后加入 GPX4（稀释度 1∶1 000）、ACSL4（稀释度 1∶1 000）、FTH1（稀释度 1∶1 000）和 GAPDH（稀释度 1∶1 000）一抗，4 ℃过夜，TBST 洗膜 10 min×3 次，再用羊抗兔标记的二抗（稀释度 1∶2 000）室温 1 h，ECL 显影曝光后，在图像分析系统中进行灰度值分析，以目的蛋白条灰度值与内参 GAPDH 条带灰度值的比值反映目的蛋白的表达。

1.3　统计学方法　采用 Graphpad 8.0 软件进行分析，正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用单因素方差分析，$P<0.05$ 作为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　大鼠一般情况　腹腔注射 LPS 10 mg•kg^{-1} 24 h，ALI 组大鼠出现 2 只死亡。Con 组大鼠精神、活动可，呼吸平稳，毛发光滑色泽正常，饮水量、大小便性状正常；与 Con 组比较，ALI 组大鼠精神萎靡，嗜睡，毛发不清洁伴结块，饮水量减少，并出现呼吸浅快、口鼻有淡粉色分泌物、腹泻、寒战等症状；与 ALI 组比较，AK 组、AF 组和 AKF 组大鼠精神、活动明显好转，毛发无结块，二便正常，未见明显口鼻分泌物，无明显腹泻、寒颤症状。存活大鼠纳入统计分析。

2.2　大鼠肺组织 HE 染色光镜下结构变化　Con 组大鼠肺泡结构完整，支气管腔及肺泡腔内结果清晰，无明显病理改变（图 1A）；ALI 模型大鼠肺组织结构完整性消失，肺泡间隔增厚，肺泡壁塌陷肺泡及肺间质大量出血，肺组织水肿，大量炎性细胞浸润（图 1B）；与 ALI 组相比，AK 组（图 1C）、AF（图 1D）组和 AKF 组（图 1E）大鼠肺泡间隔轻度增厚，炎症细胞浸润和肺泡腔内渗出减少，肺损伤程度明显减轻。

2.3　大鼠肺组织病理评分、支气管灌洗液（BALF）PMN 计数、肺组织 MDA、SOD 值及细胞炎症因子　与 Con 组比较，ALI 组大鼠肺组织损伤评分、支气管灌洗液 PMN 计数、肺组织细胞炎症因子 TNF-α、IL-6 水平明显升高，动脉血气 PaO_2/FiO_2 值显著降

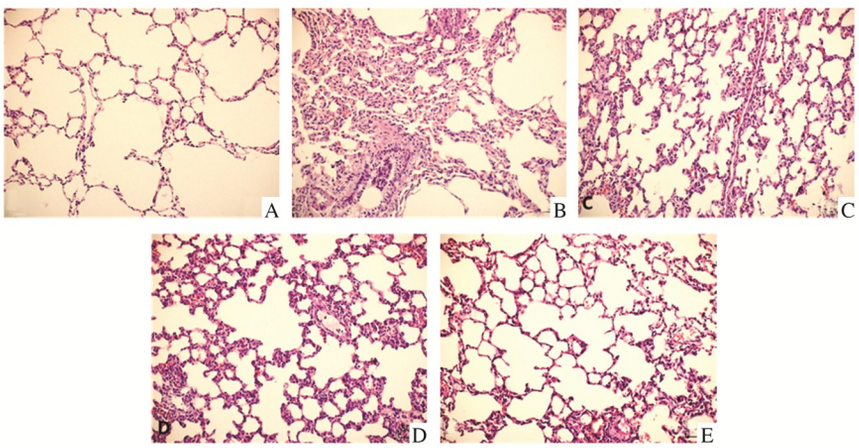


图1 各组大鼠肺组织病理形态变化(HE染色×400)

A. 对照组(Con组):肺组织结构清晰,肺泡完整,无炎症细胞浸润;B. 内毒素性肺损伤模型组(ALI组):肺泡壁严重破坏,肺泡腔塌陷,肺泡壁水肿增厚,可见大量炎症细胞浸润,毛细血管扩张,大量红细胞渗出;C. 艾司氯胺酮治疗组(AK组);D. 铁死亡抑制剂Fer-1治疗组(AF组):AK组和AF组镜下大鼠肺组织结构稍紊乱,肺泡结果尚存在,肺泡壁水肿增厚,可见炎症细胞浸润,但较ALI组减轻,肺泡腔内未见明显红细胞渗出;E. 艾司氯胺酮和Fer-1联合治疗组(AKF组):肺泡结构清晰,肺泡壁稍增厚,毛细血管扩张不明显,间质内可见少量炎症细胞浸润,炎症改变明显减轻

低($P<0.01$);与ALI组比较,AK组、AF组和AKF组大鼠肺组织损伤评分、BALF中PMN计数、肺组织细胞炎症因子TNF-α、IL-6水平降低,动脉血气PaO_2/FiO_2值升高($P<0.05$);与AF组比较,AKF组大鼠肺组织损伤评分、支气管灌洗液PMN计数、肺组织细胞炎症因子TNF-α、IL-6水平降低,动脉血气PaO_2/FiO_2值升高($P<0.05$,表1)。

表1 5组大鼠肺组织病理评分、支气管灌洗液PMN计数、肺组织MDA、SOD值及细胞炎症因子的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	肺损伤评分/分	PMN/个	PaO_2/FiO_2/mmHg	TNF-α/pg•mg^{-1}	IL-6/pg•mg^{-1}
Con(n=10)	1.09±0.30	9.20±1.75	465.7±14.9	57.04±6.45	23.14±2.53
ALI(n=8)	9.17±1.21^a	78.60±8.45^a	249.0±25.0^a	527.19±61.50^a	88.17±6.39^a
AK(n=10)	6.71±0.60^b	61.20±6.56^b	317.6±25.3^b	343.82±38.37^b	53.17±4.51^b
AF(n=10)	7.47±0.73^b	59.40±6.42^b	294.7±26.1^b	369.03±30.23^b	57.76±5.57^b
AKF(n=10)	6.03±0.40^b	51.00±4.71^b	336.2±33.1^b	298.04±28.80^b	47.69±3.51^{bc}

与Con组比较,$^aP<0.05$;与ALI组比较,$^bP<0.05$

2.4 大鼠肺组织MDA、SOD、LDH活性和Fe^{2+}、GSH含量 与Con组大鼠比较,ALI组大鼠肺组织MDA、LDH活性和Fe^{2+}含量升高、SOD活性、GSH含量降低($P<0.01$);与ALI组比较,AK组、AF组和AKF组大鼠肺组织MDA、LDH活性和Fe^{2+}含量降低、SOD活性、GSH含量增加($P<0.05$);与AF组比较,AKF组大鼠肺组织MDA、LDH活性和Fe^{2+}含量降低、SOD活性、GSH含量增加($P<0.05$,表2)。

表2 各组大鼠肺组织MDA、SOD、LDH活性和Fe^{2+}、GSH含量的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	MDA/nmol•mg^{-1}	SOD/U•mg^{-1}	LDH/U•g^{-1}	Fe^{2+}/mg•g^{-1}	GSH/μmol•g^{-1}
Con(n=10)	5.44±0.29	493.2±53.7	473.20±77.17	0.488±0.065	10.646±0.969
ALI(n=8)	10.32±0.63^a	239.5±35.7^a	1 119.40±161.29^a	1.105±0.121^a	6.231±0.248^a
AK(n=10)	8.47±0.39^b	383.7±39.9^b	743.60±100.71^b	0.804±0.082^b	8.546±0.533^b
AF(n=10)	8.56±0.36^b	364.8±41.4^b	761.20±94.82^b	0.822±0.092^b	8.687±0.475^b
AKF(n=10)	7.95±0.32^{bc}	303.1±36.3^{bc}	611.70±82.47^{bc}	0.699±0.065^{bc}	7.753±0.336^b

与Con组比较,$^aP<0.05$;与ALI组比较,$^bP<0.05$;与AF组比较,$^cP<0.05$

2.5 大鼠肺组织GPX4、ACSL4和FTH1蛋白表达水平 与Con组大鼠比较,ALI组大鼠肺组织GPX4、FTH1蛋白表达水平明显降低,ACSL4表达水平显著升高($P<0.01$);与ALI组比较,AK组、AF组和AKF组大鼠肺组织GPX4、FTH1蛋白表达水平升高,ACSL4表达水平降低($P<0.05$);与

AF 组比较，AKF 组大鼠肺组织 GPX4、FTH1 蛋白表达水平升高，ACSL4 表达水平降低（$P<0.05$，表 3）。

表 3　各组大鼠肺组织 GPX4、ACSL4 和 FTH1 蛋白表达水平的比较（相对表达量，$\bar{x}\pm s$）

组别	FTH1	GPX4	ACSL4
Con（n=10）	0.625±0.058	0.776±0.068	0.222±0.025
ALI（n=8）	0.141±0.016[a]	0.271±0.020[a]	0.795±0.057[a]
AK（n=10）	0.404±0.039[b]	0.459±0.029[b]	0.504±0.045[b]
AF（n=10）	0.364±0.042[b]	0.409±0.036[b]	0.558±0.045[b]
AKF（n=10）	0.453±0.045[bc]	0.488±0.039[bc]	0.467±0.041[bc]

与 Con 组比较，[a]$P<0.05$；与 ALI 组比较，[b]$P<0.05$；与 AF 组比较，[c]$P<0.05$

3　讨论

本研究参照文献中介绍的方法，采用腹腔注射 LPS 10 mg•kg^{-1}制备大鼠内毒素性 ALI 模型，结果表明，腹腔注射 LPS 后 24 h 时取大鼠肺组织行 HE 染色，光镜下观察肺组织病理学结果，可见肺泡壁显著增厚、间质性肺水肿、大量炎症细胞浸润等，肺组织损伤严重，且肺损伤评分升高，动脉血气 PaO_2/FiO_2 值降低（≤300 mmHg），提示大鼠 ALI 模型构建成功。

急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征（ALI/ARDS）是临床上常见的由多种病因引起的急、危重症，病死率高居不下[11]。既往研究[12]证实肺组织细胞膜病原相关抗原通过识别革兰阴性菌细胞壁组分脂多糖（LPS）介导的炎症介质大量释放是急性肺损伤发生、发展的核心机制。如何有效抑制炎症介质的释放，延缓 ALI 发展为 ARDS，一直是危重病医学领域的研究重点。

研究[13-14]表明，当机体发生内毒素血症时，肺、心脏和大脑等重要器官出现脂质过氧化酶及体内抗氧化剂谷胱甘肽（GSH）耗竭，谷胱甘肽过氧化物酶 4（GPX4）和胱氨酸/谷氨酸反向转运体系统（System Xc^-）被抑制，同时出现脂膜活性氧（ROS）的产生、堆积。酯酰辅酶 A 合成酶长链家族成员 4（ACSL4）在 LPS 刺激的巨噬细胞中维持某些磷脂类高度不饱和脂肪酸（HUFA）维持以及游离血小板花生四烯酸（AA）生成磷脂中起到关键作用[15]。转铁蛋白（TRF）、转铁蛋白受体 1（TRF1）和转铁蛋白受体 2（TRF2）帮助血中的铁离子胞吞入细胞内，在内涵体释放入胞质，维持细胞稳态。铁蛋白表达的减少，特别是重链 FTH1 的减少，使细胞铁池不稳定并对铁死亡更敏感。在过去的研究中，铁死亡抑制剂 Fer-1 已被证实能有效缓解急性肺损伤的发生发展[16]。以铁死亡抑制剂为阳性对照，探究艾司氯胺酮对 ALI 的铁死亡相关作用靶点可为寻求 ALI 治疗提供新的思路和方向。

艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋体，镇痛和镇静作用更强，效价是氯胺酮的 2 倍，不良反应发生率较氯胺酮低[6]。本研究结果表明，与 ALI 组比较，AK 组大鼠肺损伤评分、动脉血 PaO_2/FiO_2 值、肺损伤评分、支气管灌洗液 PMN 计数、肺组织细胞炎症因子 TNF-α、IL-6 水平，肺组织 Fe^{2+} 含量、LDH 和 MDA 活性、促铁死亡相关蛋白 ACSL4 水平明显降低，肺组织 GSH 含量、抗铁死亡蛋白 GPX4 和 FTH1 表达水平则明显升高，且 AK 组与 AF 组以上指标差异无统计学意义，提示艾司氯胺酮减轻 LPS 诱导的 ALI 大鼠肺组织损伤与抑制肺组织细胞铁死亡相关。

综上所述，艾司氯胺酮对 LPS 诱导的急性肺损伤大鼠肺保护作用机制与细胞铁死亡有关。

参考文献

[1] LU C, CAI Y, LIU W, et al. Aberrant expression of KDM1A inhibits ferroptosis of lung cancer cells through up-regulating c-Myc[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 19168.

[2] CUI Y, ZHANG Y, ZHAO X L, et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation [J]. Brain Behav Immun, 2021, 93: 312-321.

[3] HUANG F F, ZHANG S Z, LI X L, et al. STAT3-mediated ferroptosis is involved in ulcerative colitis[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 188: 375-385.

[4] LIU X, WANG L, XING Q Z, et al. Sevoflurane inhibits ferroptosis: A new mechanism to explain its protective role against lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. Life Sci, 2021, 275: 119391.

[5] XU D, SUN X, ZHANG Y, et al. Ketamine alleviates HMGB1-induced acute lung injury through TLR4 signaling pathway[J]. Adv Clin Exp Med, 2020, 29(7): 813-817.

[6] BAHJI A, VAZQUEZ G H, ZARATE C A. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2021, 278: 542-555.

[7] XU W M, WANG P, WANG D L, et al. S-ketamine alleviates carbon tetrachloride-induced hepatic injury and oxidative stress by targeting the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2021, 99 (12): 1308-1315.

[8] XIAO K, HE W X, GUAN W, et al. Mesenchymal

stem cells reverse EMT process through blocking the activation of NF-κB and Hedgehog pathways in LPS-induced acute lung injury[J]. Cell Death Dis, 2020, 11: 863.

[9] XIE S S, DENG Y, GUO S L, et al. Endothelial cell ferroptosis mediates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats by modulating NLRP3 inflammasome activation[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 3056.

[10] SMITH K M, MROZEK J D, SIMONTON S C, et al. Prolonged partial liquid ventilation using conventional and high-frequency ventilatory techniques: Gas exchange and lung pathology in an animal model of respiratory distress syndrome[J]. Crit Care Med, 1997, 25(11): 1888-1897.

[11] LI W L, LI D, CHEN Y S, et al. Classic signaling pathways in alveolar injury and repair involved in sepsis-induced ALI/ARDS: New research progress and prospect[J]. Dis Markers, 2022, 2022: 6362344.

[12] TANG J, XU L Q, ZENG Y W, et al. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF-kB signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 91: 107272.

[13] CHEN L Y, LIU P, FENG X, et al. Salidroside suppressing LPS-induced myocardial injury by inhibiting ROS-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(12): 3178-3189.

[14] LV H M, LIU Q M, WEN Z M, et al. Xanthohumol ameliorates lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury via induction of AMPK/GSK3β-Nrf2 signal axis[J]. Redox Biol, 2017, 12: 311-324.

[15] ZENG J Z, ZHAO N, YANG J J, et al. Puerarin induces molecular details of ferroptosis-associated anti-inflammatory on $RAW_{264.7}$ macrophages[J]. Metabolites, 2022, 12(7): 653.

[16] DENG H F, YUE L X, WANG N N, et al. Mitochondrial iron overload-mediated inhibition of Nrf2-HO-1/GPX4 assisted ALI-induced nephrotoxicity [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 624529.

(2023-10-18收稿)
编辑 沈建国

(上接第715页)

参考文献

[1] MUNIR A Z, GUTIERREZ A, QIN J, et al. Immune-checkpoint inhibitor-mediated myocarditis: CTLA4, PD1 and LAG3 in the heart[J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24(8): 540-553.

[2] SUIJKERBUIJK K P M, VAN EIJS M J M, VAN WIJK F, et al. Clinical and translational attributes of immune-related adverse events[J]. Nat Cancer, 2024, 5(4): 557-571.

[3] MICHEL L, HELFRICH I, HENDGEN-COTTA U B, et al. Targeting early stages of cardiotoxicity from anti-PD1 immune checkpoint inhibitor therapy[J]. Eur Heart J, 2022, 43(4): 316-329.

[4] TARRIO M L, GRABIE N, BU D X, et al. PD-1 protects against inflammation and myocyte damage in T cell-mediated myocarditis[J]. J Immunol, 2012, 188(10): 4876-4884.

[5] GRABIE N, GOTSMAN I, DACOSTA R, et al. Endothelial programmed death-1 ligand 1 (PD-L1) regulates $CD8^+$ T-cell mediated injury in the heart[J]. Circulation, 2007, 116(18): 2062-2071.

[6] SEKO Y, YAGITA H, OKUMURA K, et al. Roles of programmed death-1 (PD-1)/PD-1 ligands pathway in the development of murine acute myocarditis caused by coxsackievirus B3[J]. Cardiovasc Res, 2007, 75(1): 158-167.

[7] TSURUOKA K, WAKABAYASHI S, MORIHARA H, et al. Exacerbation of autoimmune myocarditis by an immune checkpoint inhibitor is dependent on its time of administration in mice[J]. Int J Cardiol, 2020, 313: 67-75.

[8] ZHU H, GALDOS F X, LEE D, et al. Identification of pathogenic immune cell subsets associated with checkpoint inhibitor-induced myocarditis[J]. Circulation, 2022, 146(4): 316-335.

[9] MA P, LIU J, QIN J, et al. Expansion of pathogenic cardiac macrophages in immune checkpoint inhibitor myocarditis[J]. Circulation, 2024, 149(1): 48-66.

[10] AXELROD M L, MEIJERS W C, SCREEVER E M, et al. T cells specific for α-myosin drive immunotherapy-related myocarditis[J]. Nature, 2022, 611(7937): 818-826.

[11] WON T, KALINOSKI H M, WOOD M K, et al. Cardiac myosin-specific autoimmune T cells contribute to immune-checkpoint-inhibitor-associated myocarditis [J]. Cell Rep, 2022, 41(6): 111611.

(2024-11-26收稿)
编辑 张 峻