DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0495 **文章编号** 1671-8852(2025)02-0147-06

艾司氯胺酮通过Keap1/Nrf2-HO-1减轻脓毒症肺损伤

张鑫宇 张建成 袁世荧
华中科技大学同济医学院附属协和医院重症医学科 湖北 武汉 430022

摘要 目的：探究艾司氯胺酮(Esketamine)调控核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)通路减轻脓毒症小鼠急性肺损伤(ALI)。方法：雄性C57BL/6小鼠，随机分成Sham组、盲肠结扎穿孔(CLP)诱导的ALI组和CLP+Esketamine组，每组12只。CLP+Esketamine组在CLP后腹腔注射Esketamine(15 mg/kg)。CLP后24 h对小鼠评分，并记录CLP后7 d体质量。24 h取材，HE染色肺组织并评分，计算肺湿干重比；Western Blot检测各组肺的Nrf2、Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)和血红素加氧酶1(HO-1)蛋白水平；ELISA检测小鼠血清IL-6、TNF-α的水平；免疫荧光染色检测肺紧密连接蛋白。结果：与Sham组相比，CLP组肺组织损伤加重，肺湿干重比明显升高($P<0.001$)，血清TNF-α及IL-6水平升高($P<0.000\ 15$)，肺组织紧密连接蛋白减少；肺组织HO-1与Nrf2蛋白表达降低($P<0.05$，$P<0.001$)，Keap1升高($P<0.001$)。但CLP+Esketamine组能不同程度地改善小鼠状态，减轻炎症和ALI，激活Nrf2信号通路。结论：Esketamine减轻脓毒症小鼠ALI，可能激活Nrf2信号通路发挥抗氧化作用。

关键词 脓毒症；急性肺损伤；艾司氯胺酮；核转录因子红系2相关因子2；血红素加氧酶1；Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1

中图分类号 R563.8

文献标识码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Esketamine alleviates septic lung injury via Keap1/Nrf2-HO-1 pathway

ZHANG Xinyu, ZHANG Jiancheng, YUAN Shiying

Dept. of Critical Care Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the ability of Esketamine to attenuate acute lung injury (ALI) in septic mice through the regulation of the nuclear transcription factor red lineage 2-related factor 2 (Nrf2) pathway. **Methods:** Male C57BL/6 mice were randomized into three groups: Sham, CLP, and CLP+Esketamine. The mouse model of septic ALI was prepared by cecum ligation and perforation (CLP), and the CLP+Esketamine group was injected peritoneally with Esketamine (15 mg/kg) after the CLP. The mice were scored using murine sepsis score (MSS) after 24 h of modeling, and the body weight were recorded for 7 days. Additionally, 24 hours after modeling, the lungs were stained with HE staining to observe the pathological morphology and were scored. The W/D ratio of the lungs was calculated. The expressions of Nrf2, Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) and heme oxygenase-1 (HO-1) in the lungs were monitored by Western Blot. ELISA assay was adopted to detect

课题来源：国家重点研发计划重点专项(编号：2021YFC2501800)
作者简介：张鑫宇，女，1999—，医学硕士生，主要从事脓毒症肺肠轴的基础研究，E-mail：Zhangxyumomo@163.com
通信作者：袁世荧，男，1963—，医学博士，主任医师，主要从事脓毒症急性炎症性器官损伤，脓毒症脑病研究，E-mail：yuan_shiying@163.com

the levels of inflammatory cytokines IL-6 and TNF-α in the serum. Immunofluorescence staining was adopted to detect the expression of lung tight junction proteins. **Results:** Compared with those in the Sham group, body temperature and weight decreased in the CLP group. The lung tissue damage in the CLP group was greater, with a higher W/D ratio ($P<0.001$). The levels of TNF-α and IL-6 in the serum were increased ($P<0.000\ 15$), and the tight junction proteins expression decreased. The expression of Keap1 ($P<0.001$), HO-1, and Nrf2 in the lung tissue decreased ($P<0.05$, $P<0.001$). Compared with the CLP group, CLP+Esketamine treatment improved the state of mice in various aspects, reduced pulmonary damage, and activated the Nrf2 signaling pathway. **Conclusion:** Esketamine attenuates septic ALI in mice, which is related to the activation of the Nrf2 signaling pathway and antioxidant effects.

Key Words Sepsis; Acute Lung Injury; Esketamine; Nuclear Transcription Factor Red Lineage 2-Related Factor 2; Heme Oxygenase-1; Kelch-Like ECH-Associated Protein 1

脓毒症是机体对感染的免疫反应失调所致的危及生命的器官功能障碍。肺是最容易发生衰竭的器官,常会导致急性肺损伤(acute lung injury,ALI)的发生[1]。ALI重要病理机制之一是肺损伤后氧自由基过度释放,损伤肺换气屏障。核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2,Nrf2)信号通路具有抵御氧化应激和中和的保护功能[2]。Nrf2是调控细胞氧化应激反应的重要转录调控因子,同时Nrf2在胞内氧化还原稳态中处于核心地位。Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(kelch-like ECH-associated protein 1,Keap1)是一种多区域阻遏蛋白,是Nrf2的负调节蛋白,将其锚定于细胞骨架上[3]。位于Nrf2下游分子之一是抗氧化酶血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)。HO-1主要由巨噬细胞表达,可以维持血红素稳态并防止过多的游离血红素引起的毒性分解、释放抗炎因子。在脓毒症等炎症性疾病中,诱导HO-1的表达可减少炎症细胞因子的分泌,在组织保护中发挥重要作用[2]。艾司氯胺酮(Esketamine)不仅作为精神作用较小、可控性良好的镇痛镇静麻醉药,最近研究发现也可改善脓毒症脑病[4]。我们更关注的是其是否在肺部也具有抗氧化保护作用。因此,本研究旨在探讨Esketamine对脓毒症ALI的肺保护作用以及Nrf2信号通路的变化。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 7~8周SPF级C57BL/6小鼠36只,体质量为22~25 g,购于中国北京维通利华实验动物技术有限公司。在华中科技大学同济医学院动物实验中心SPF环境中,于(22±2)℃的温度条件和12 h的光/暗循环条件下饲养(光照时间为6:00—18:00),并为其提供充足的食物和饮用水。所有流程全部按照美国国立卫生研究院《实验动物护理和使用指南》(NIH出版物第8023号,1978年修订)进行。所有的动物实验均经过同济医学院实验动物委员会批准,并尽最大努力减轻小鼠的痛苦。

1.2 实验试剂与仪器 戊巴比妥钠(Sigma),艾司氯胺酮(恒瑞医药),SDS-PAGE凝胶配制试剂盒(碧云天),免疫印迹化学发光试剂(碧云天),RIPA缓冲液(塞维尔),BCA蛋白检测试剂盒(塞维尔),兔抗Occludin抗体(ABclonal),IL-6和TNF-α的ELISA检测试剂盒(Elabscience),兔抗Nrf2抗体(ABclonal),兔抗Keap1抗体(ABclonal),兔抗HO-1抗体(Proteintech),抗体稀释液(碧云天),HRP标记的山羊抗兔二抗(Sigma),电泳槽和转膜槽(Bio-Rad)等。

1.3 盲肠结扎穿孔(cecum ligation and puncture,CLP)模型制备 准备干净手术器械与手术环境,修剪小鼠腹部毛发并酒精消毒,腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg/kg)麻醉,小鼠以仰卧位固定,在腹部中线做纵向切口(1 cm)暴露盲肠,使用无菌6-0丝线在距离盲肠尾端2/3处结扎,用无菌20G针头穿刺结扎部位的盲肠组织,注意避开血管,轻轻挤压盲肠至有少量肠内容物后,将盲肠放回腹腔,用5-0手术缝合线逐层缝合肌肉层和皮肤层。通过颈部皮下注射1 mL、37℃生理盐水对小鼠进行补液复苏,将小鼠放置于电热毯上,待其苏醒后,将其放回原来笼子中。CLP+Esketamine组在CLP后即刻腹腔注射Esketamine(15 mg/kg)。CLP后24 h取材并进行指标检测。

1.4　脓毒症小鼠状态评估　观察并记录各组小鼠术后 21 d 内体质量、肛温和生存率的变化。采用小鼠脓毒症评分（murine sepsis score，MSS）[5]对脓毒症小鼠疾病的严重程度进行评估。

1.5　肺紧密连接蛋白免疫荧光　固定和包埋后的肺组织切片厚度为 3 μm，用针对 Occludin 的特异性抗体进行免疫染色。用稀释的兔抗 Occludin 单克隆抗体进行免疫染色，一抗在 4 ℃下孵育过夜，次日使用二抗在室温下孵育 2 h，将切片在室温下用 DAPI 染色 10 min，使用组织切片数字扫描仪扫描。

1.6　蛋白质免疫印迹（Western Blot）　灌流后取小鼠右肺下叶，按照重量体积比（1∶10）加入 RIPA 裂解液，加入钢珠研磨后置于冰上 20 min 使蛋白充分裂解，离心后取上清液进行超声裂解。使用 BCA 法测定总蛋白浓度。各样本在 SDS-PAGE 凝胶上进行电泳，并转移到 PVDF 膜上。用快速封闭液封闭后孵育一抗过夜。洗涤膜后，在室温下孵育二抗 1 h，充分洗涤后使用 ECL 化学发光法显色，用 Image J 图像分析软件分析条带灰度值。

1.7　苏木精-伊红（HE）染色　将小鼠麻醉后，用生理盐水与 4% 多聚甲醛按顺序灌流，取右肺下叶并放入 4% 多聚甲醛中充分固定后包埋在石蜡中。石蜡包埋的肺脏组织切成 5～10 μm 的切片，脱水脱蜡，苏木素染液染色，分化液分化，自来水浸泡 15 min，然后放置于伊红染液中几秒至 2 min，再次脱水脱蜡，通风橱自然晾干后用中性树胶封片，使用普通光学显微镜观察小鼠肺组织病理变化。

1.8　肺损伤病理评分　根据肺组织 HE 染色切片中有无渗出物，有无充血，有无中性粒细胞浸润，有无肺泡内出血/碎屑，有无肺泡间隔增厚共 5 个病理特征对小鼠肺组织进行病理学评估。这些病理特征的严重程度通过评分来评估。0 分表示没有，1 分表示轻度，2 分为中度，3 分为重度。每个病理切片的各项得分之和为最终所得的肺损伤评分。

1.9　酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）　按照 ELISA 试剂盒说明书检测小鼠血清中炎症因子 IL-6 和 TNF-α 的水平。

1.10　肺组织湿干重比　取出左肺下叶后清除肺组织表面血迹，称重获湿重，后置于 60 ℃的烘箱中干燥 48 h 后测量干重，计算肺的湿干重比（W/D）。

1.11　统计学处理　数据以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。使用单因素方差分析（one-way ANOVA），然后用 post-hoc Tukey′s 多重比较检验，两组间比较采用非配对 Student t 检验，生存率用 Kaplan-Meier 生存分析方法分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。使用 GraphPad prism 10 进行统计分析。

2　结果

2.1　MSS 评估脓毒症小鼠和体温体质量改变　通过小鼠脓毒症评分系统对脓毒症小鼠术后 24 h 的状态进行系统评估，结果表明 CLP＋Esketamine 组改善了脓毒症后小鼠的萎靡状态，见图 1A。与此相一致的是，CLP＋Esketamine 组小鼠在脓毒症术后 24 h 的肛温显著高于 CLP 组，见图 1B。我们也连续检测了 CLP 术后 7 d 小鼠体质量的变化，CLP＋Esketamine 组相比于 CLP 后体质量恢复更多，见图 1C。

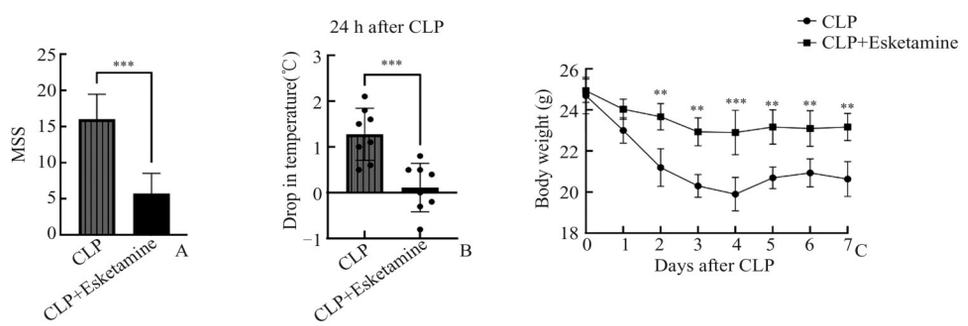


图 1　Esketamine 显著改善脓毒症小鼠状态

A. MSS 评分显示 Esketamine 治疗后评分明显下降；B. 肛温变化的比较：Esketamine 治疗后温度较 CLP 组更高；C. CLP 造模后 7 d 体质量变化。$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$

2.2　肺组织病理学改变及评分　光镜下观察 Sham 组肺泡间隔均匀，肺泡内未见炎性细胞浸润。CLP 组小鼠肺组织结构破坏严重，包括肺充血、肺泡塌陷和肺间隔增厚，并伴有肺泡间隙大量免疫细胞浸润肺，部分肺泡有透明膜形成。CLP＋Esketamine 组肺泡间隔呈轻度增宽，轻度肺组织充血伴有少量炎性细胞浸润，见图 2A。Sham 组病理学损伤评分低于 CLP 组与 CLP＋Esketamine 组，见

图2B。通过W/D比值来评估肺水肿的变化,结果显示,与Sham组相比,CLP组W/D比值显著升高,而CLP+Esketamine组降低了术后24 h的W/D比值,见图2C。

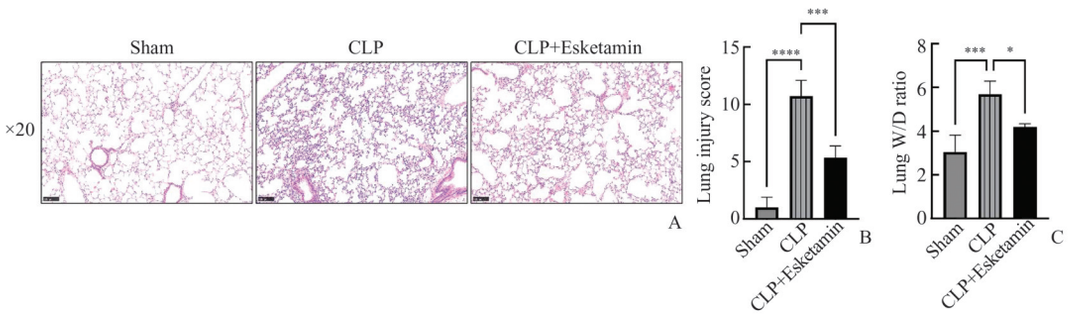


图2 CLP后肺损伤相关指标

A. 肺组织切片HE病理学染色(×20);B. 肺损伤评分;C. 肺湿干重比值。$^{*}P<0.05$,$^{***}P<0.001$,$^{****}P<0.000\ 15$

2.3 肺组织屏障通透性改变 20倍下荧光显微镜下观察,免疫荧光染色显示紧密连接蛋白Occludin在CLP组小鼠肺组织中表达显著减少,而CLP+Esketamine组可以明显减轻CLP引起的肺组织紧密连接蛋白破坏,见图3。

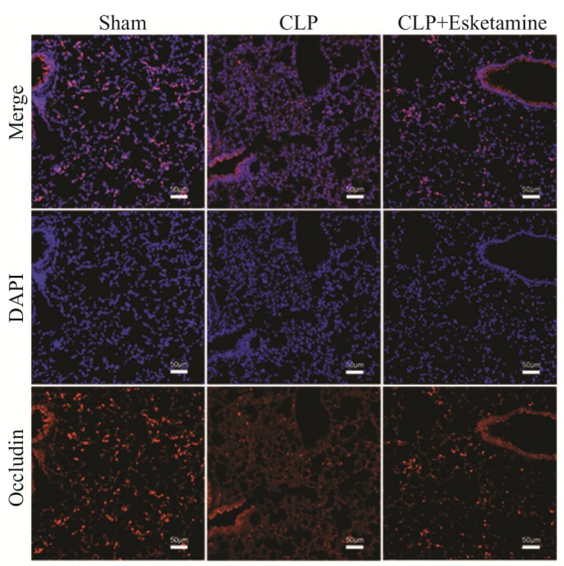


图3 肺紧密连接蛋白变化

CLP造模24 h后,肺紧密连接蛋白Occludin表达下降,伴随肺组织通透性降低,Esketamine治疗后部分恢复Occludin蛋白表达

2.4 肺组织Nrf2通路相关蛋白(Nrf2、Keap1、HO-1)的表达 Western Blot结果显示,CLP组的抗氧化的关键蛋白Nrf2和HO-1表达水平降低,Keap1水平升高,表明Nrf2通路保护性抗氧化作用被抑制,而CLP+Esketamine组恢复了Nrf2通路相关蛋白分子的表达,见图4。

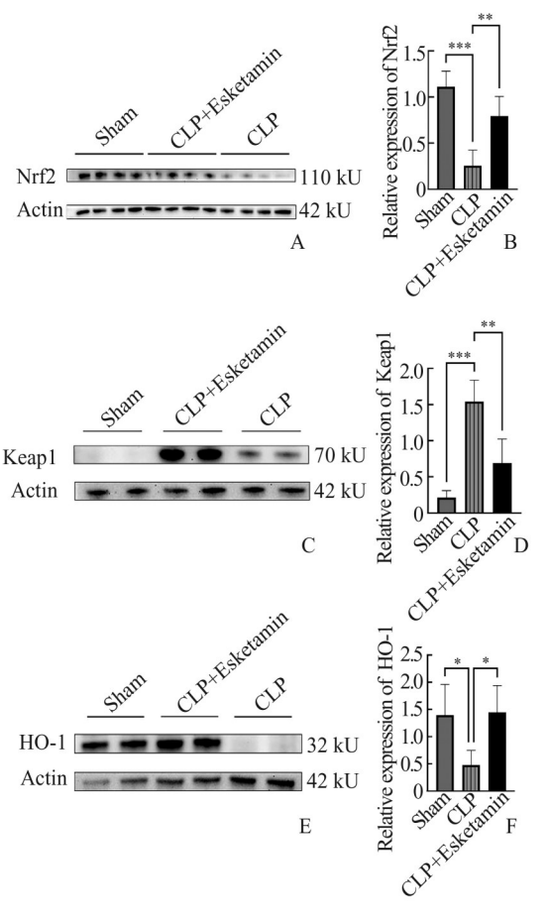


图4 Nrf2通路相关蛋白(Nrf2、Keap1、HO-1)的表达

A~B. Nrf2蛋白表达水平在CLP组中降低,CLP+Esketamine(CLP+E)组部分恢复Nrf2表达;C~D. Keap1蛋白表达水平在CLP组中明显升高,Esketamine治疗后部分降低Keap1表达;E~F. HO-1蛋白表达水平在CLP组中降低,Esketamine恢复HO-1表达。$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$,$^{***}P<0.001$

2.5 小鼠血清促炎因子水平 检测小鼠的血清中促炎细胞因子TNF-α和IL-6水平。与Control组相比,CLP组小鼠的血清TNF-α和IL-6水平显著升高,而CLP+Esketamine组小鼠血清中TNF-α和IL-6水平均下降。见图5。表明Esketamine的具有抗炎效果。

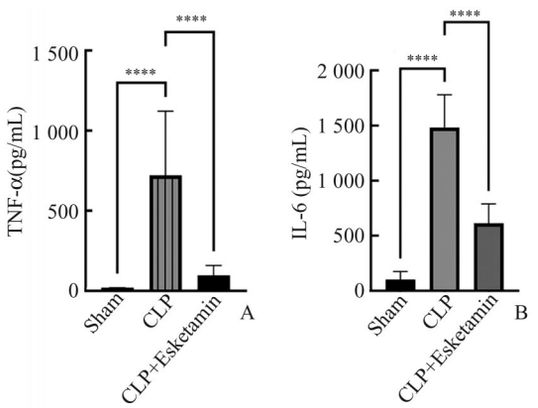


图 5　小鼠血清促炎因子 TNF-α 和 IL-6 浓度

A. TNF-α 在 CLP 造模 24 h 后快速上升，Esketamine 治疗可部分降低 TNF-α 水平；B. IL-6 在 CLP 造模 24 h 后快速上升，Esketamine 治疗可部分降低 IL-6 水平。$^{****}P<0.000\ 15$

3　讨论

脓毒症是由感染引发的机体免疫反应失调导致的多器官功能损害的临床异质性综合征[6]。一项全球性调查指出，脓毒症死亡率仍然占全球健康损失的 19.7%，如何挽救脓毒症患者生命是亟待解决的临床问题[6]。脓毒症急性肺损伤是一种以低氧血症和通气困难为特征的临床综合征，可进展为急性呼吸窘迫综合征[7]。脓毒症是重症监护病房中 ALI 的主要原因，并且肺是最容易受到脓毒症损伤的器官之一，约有一半的脓毒症患者在后期并发 ARDS[7]。ALI 的病理生理变化中，过度释放的氧自由基会直接损伤肺泡上皮细胞和血管内皮细胞，影响肺泡气体交换，最终损伤肺功能[8]。脓毒症早期肺部存在大量免疫炎症细胞浸润以及促炎细胞因子的增加，免疫微环境严重失衡[9]。因此，抗氧化抗炎治疗策略是脓毒症 ALI 的研究热点之一。

Esketamine 是氯胺酮右旋异构体，比起氯胺酮有更好的镇痛效果，具有良好的麻醉功效和可控性[10]。近年来，麻醉药物抗炎、抗凋亡和抗氧化的特性值得进一步探究。多项研究发现在不同病理环境中 Esketamine 分别对脑、肝、肺等器官有保护作用[4,11]。例如，Esketamine 缓解肝毒性药物诱发的肝损伤和氧化应激[11]。Esketamine 的抗炎优势在于，在免疫激活的背景下发挥抗炎作用而不会抑制免疫反应[12]。Esketamine 也可减少脂多糖（LPS）诱导的炎症因子 TNF-α、IL-6 而减轻炎症[12]。最近研究表明，Esketamine 不仅作为可控性良好的镇痛镇静麻醉药，也可改善脓毒症症状、7 d 生存率和脓毒症脑病相关空间认知障碍[4]。已有研究表明，Esketamine 可通过 Nrf2 缓解创伤性脑损伤的氧化应激，发挥神经保护作用[11]。以上研究提示，Esketamine 对脓毒症诱导的肺部急性炎症可能有抗氧化和抗炎的作用。

我们通过 CLP 构建了小鼠急性肺损伤模型。用 Esketamine 处理后，小鼠整体状态好转，体温下降减少，体质量在 7 d 内恢复。从肺组织我们观察到，湿/干重比降低，肺组织病理损伤减轻，肺通透性改善。这验证了 Esketamine 可以有效缓解脓毒症诱发的肺损伤。但 Esketamine 通过怎样的通路或靶点对肺损伤起保护作用尚未可知。由于 Esketamine 已被验证具有抗氧化和抗炎作用，于是我们进一步探究 Keap1/Nrf2-HO-1 通路在脓毒症急性肺损伤和 Esketamine 用药后的变化。

Nrf2 是一种重要的转录因子，也是抗氧化防御系统的主要调节因子，具有细胞保护和维持内氧化-抗氧化平衡的作用[13]。正常细胞中 Nrf2 被细胞骨架蛋白 Keap1 捕获并停留于细胞质中。当细胞暴露于氧化应激条件下，被 Keap1 释放的 Nrf2 易位细胞核并与抗氧化反应元件结合，从而激活下游靶基因的表达，发挥抗氧化作[14]。HO-1 在抗氧化系统中扮演关键角色。HO-1 催化血红素分解并且释放抗炎因子来保持血红素稳态，防止游离血红素诱导的毒性[15]。活化的 Nrf2 诱导 HO-1 蛋白的表达，从而减轻活性氧诱导的氧化损伤[16]。

我们的研究显示，ALI 小鼠肺组织中 Keap1 表达明显增多，Nrf2 和 HO-1 的表达降低。这表明 ALI 小鼠肺组织中 Keap1/Nrf2-HO-1 通路被抑制，氧化应激的水平升高。然而，经过 Esketamine 用药后，Keap1 表达明显下降，释放更多的 Nrf2，HO-1 的表达也相应增加，急性肺损伤也相对减轻。这提示 Esketamine 减轻急性肺损伤的机制可能与减轻氧化应激相关。

目前，Esketamine 相关研究可视化分析集中在抗抑郁、镇痛、麻醉等方面[17]。我们关注到了其抗炎和抗氧化的优势，并且在最新发表的一篇研究也强调了 Esketamine 对减轻肺损伤的保护性作用[18]。在临床应用中，一项随机试验也表明 Esketamine 可通过联合远端肢体缺血预处理增强抗炎反应来减轻急性肺损伤[19]。但是，Esketamine 作为阿片类药物，具有头痛“分离麻醉”等副作用，长期用药后会导致成瘾和意识丧失等不良后果，所以 Esketamine 的临床转化亟待研究。

然而,我们的研究有一些局限性。在之后的研究当中我们将进一步验证Keap1/Nrf2-HO-1通路的相关蛋白被分别抑制的条件下,Esketamine是否能继续发挥肺损伤的保护作用。并且,氧化应激的调控机制十分复杂,Keap1/Nrf2-HO-1通路下游涉及铁死亡、凋亡以及自噬等细胞方式引发的肺损伤[20]。目前,多篇研究表明Esketamine对脓毒症小鼠急性肺损伤的保护作用,Esketamine具有极大的临床转化价值。但并未有将Esketamine作为ALI治疗与保护剂的临床应用,这也是我们接下来思考与应用的方向。所以,进一步探究Esketamine是否通过不同机制缓解急性肺损伤也是必要的。

参考文献

[1] Luo J, Wang J, Zhang J, et al. Nrf2 deficiency exacerbated CLP-induced pulmonary injury and inflammation through autophagy- and NF-κB/PPARγ-mediated macrophage polarization[J]. Cells, 2022, 11(23): 3927.

[2] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2018, 1865(5): 721-733.

[3] Baird L, Yamamoto M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway[J]. Mol Cell Biol, 2020, 40(13): e00099-20.

[4] Wang CM, Zhang Y, Yang YS, et al. Effect of esketamine pretreatment on acute sepsis-associated encephalopathy[J]. Exp Neurol, 2024, 372: 114646.

[5] Shrum B, Anantha R V, Xu S X, et al. A robust scoring system to evaluate sepsis severity in an animal model [J]. BMC Res Notes, 2014, 7(1): 233.

[6] Rudd K E, Johnson S C, Agesa K M, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211.

[7] Sun B S, Lei M X, Zhang J Q, et al. Acute lung injury caused by sepsis: How does it happen?[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1289194.

[8] Zhu W F, Zhang Y W, Wang Y H. Immunotherapy strategies and prospects for acute lung injury: Focus on immune cells and cytokines[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1103309.

[9] Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: Advances in diagnosis and treatment [J]. JAMA, 2018, 319(7): 698-710.

[10] Wang T Y, Weng H D, Zhou H J, et al. Esketamine alleviates postoperative depression - like behavior through anti-inflammatory actions in mouse prefrontal cortex[J]. J Affect Disord, 2022, 307:97-107.

[11] Tang Y B, Liu Y F, Zhou H Z, et al. Esketamine is neuroprotective against traumatic brain injury through its modulation of autophagy and oxidative stress via AMPK/mTOR-dependent TFEB nuclear translocation [J]. Exp Neurol, 2023, 366: 114436.

[12] Nikkheslat N. Targeting inflammation in depression: Ketamine as an anti-inflammatory antidepressant in psychiatric emergency[J]. Brain Behav Immun Health, 2021, 18: 100383.

[13] Crisman E, Duarte P, Dauden E, et al. KEAP1-NRF2 protein-protein interaction inhibitors: Design, pharmacological properties and therapeutic potential[J]. Med Res Rev, 2023, 43(1): 237-287.

[14] Culletta G, Buttari B, Arese M, et al. Natural products as non-covalent and covalent modulators of the KEAP1/NRF2 pathway exerting antioxidant effects[J]. Eur J Med Chem, 2024, 270: 116355.

[15] Shen K, Jia Y H, Wang X J, et al. Exosomes from adipose-derived stem cells alleviate the inflammation and oxidative stress via regulating Nrf2/HO-1 axis in macrophages[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 165: 54-66.

[16] Sun Y Y, Zhu H J, Zhao R Y, et al. Remote ischemic conditioning attenuates oxidative stress and inflammation via the Nrf2/HO-1 pathway in MCAO mice[J]. Redox Biol, 2023, 66: 102852.

[17] Li X, Xiang P, Liang J F, et al. Global trends and hotspots in Esketamine research: A bibliometric analysis of past and estimation of future trends[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 1131-1142.

[18] Xie B, Wang M Y, Zhang X Y, et al. Gut-derived memory γδ T17 cells exacerbate sepsis-induced acute lung injury in mice[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 6737.

[19] 杨杨, 刘刚, 欧毅, 等. 艾司氯胺酮联合肢体远端缺血预处理对胸腔镜下肺癌根治术老年患者有肺保护作用:160例随机对照试验[J]. 南方医科大学学报,2024, 44(3): 484-490.
Yang Y, Liu G, Ou Y, et al. Lung-protective effect of esketamine combined with distal limb ischemic preconditioning in elderly patients undergoing thoracoscopic radical surgery for lung cancer: A randomized controlled trial in 160 cases[J]. J South Med Univ, 2024, 44(3): 484-490.

[20] Li J C, Lu K M, Sun F L, et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 96.

(2024-07-04收稿)
编辑 孙孝云