

氯胺酮和艾司氯胺酮改善脏器缺血再灌注损伤的研究进展

熊曦萌, 思永玉*

昆明医科大学第二附属医院, 云南 昆明 650033

摘要: 氯胺酮因其独特的非竞争性 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体拮抗作用展现出多靶点的缺血再灌注损伤保护潜力。艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋光学异构体, 具有更强的效价。总结了氯胺酮、艾司氯胺酮改善脑、心脏、肾脏、肝脏、肠缺血再灌注损伤的研究进展, 探讨其对重要器官缺血再灌注损伤的作用机制, 指导其在围术期发挥器官保护作用。

关键词: 氯胺酮; 艾司氯胺酮; 缺血再灌注损伤; 脑; 心脏; 肾脏; 肝脏; 肠

中图分类号: R965; R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2026)03 - 0824 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.03.042

Research progress on ketamine and esketamine in improving organ ischemia-reperfusion injury

XIONG Ximeng, SI Yongyu

The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650033, China

Abstract: Ketamine exhibits multi-target ischemia-reperfusion injury protection potential due to its unique non-competitive *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonism. Esketamine, the right-handed optical isomer of ketamine, possesses stronger efficacy. This article summarizes the research progress of ketamine and esketamine in improving brain, heart, kidney, liver, and intestine ischemia-reperfusion injury, explores their mechanisms on important organ ischemia-reperfusion injury, and guides their organ protective effects during the perioperative period.

Key words: ketamine; esketamine; ischemia-reperfusion injury; brain; heart; kidney; liver; intestine

缺血再灌注损伤是指组织或器官在经历缺血后恢复血液供应时遭受损伤。这一损伤广泛存在于心肌梗死、脑卒中、休克复苏、体外循环手术、器官移植和多种血管性疾病中, 涉及心脏、脑、肝、肾等多个器官, 影响患者术后器官功能恢复和预后。寻找有效的药物干预策略以预防或减轻重要器官的缺血再灌注损伤是围术期医学的重要研究方向之一。近年来, 麻醉药物的器官保护作用备受关注。各类麻醉药物在缺血再灌注损伤中的保护作用已经被广泛验证。这些药物通过激活细胞保护性通路和抑制促炎因子释放减轻组织损伤, 并在多项实验和临床研究中显示出良好的器官保护效果^[1-2]。氯胺酮因其独特的非竞争性 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (NMDA) 受体拮抗作用展现出多靶点的缺血再灌注损伤保护潜力。艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋光学

异构体, 通过阻断 NMDA 受体减轻钙超载, 保护细胞功能, 在同等剂量下的 NMDA 受体拮抗作用更强, 具有更强的镇痛和麻醉作用, 同时不良反应较少^[3-4], 使得艾司氯胺酮在临床上的应用越来越广泛。氯胺酮、艾司氯胺酮在多种器官的缺血再灌注损伤模型中均展现了抗炎、抗氧化、抗凋亡等多重保护作用^[5]。特别是艾司氯胺酮因其较低的不良反应和更显著的保护效果成为研究热点。因此, 本文总结了氯胺酮、艾司氯胺酮改善脑、心脏、肾脏、肝脏、肠缺血再灌注损伤的研究进展, 探讨其对重要器官缺血再灌注损伤的作用机制, 指导其在围术期发挥器官保护作用。

1 改善脑缺血再灌注损伤

脑缺血再灌注损伤是脑卒中治疗中的一大难题, 其主要机制包括兴奋性氨基酸毒性、钙超载、

收稿日期: 2025-08-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82460240)

作者简介: 熊曦萌 (1999—), 女, 硕士研究生。E-mail: 15126272293@163.com

*通信作者: 思永玉, 男 (傣族), 博士, 研究方向为围术期心血管并发症的防治。E-mail: siyongyu@kmmu.edu.cn

氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等复杂过程^[6]。

1.1 抑制神经炎症反应

氯胺酮可减轻细胞能量代谢障碍和兴奋性氨基酸中毒所致脑损伤^[7]。脑缺血再灌注损伤发生后,神经功能损伤与神经炎症密切相关,脑组织的炎症反应加重血脑屏障破坏、微血管衰竭和脑水肿,导致继发性脑损伤^[8]。组织缺血或梗死时,局部组织产生肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL),进一步导致组织损伤。氯胺酮可通过抑制钙调蛋白 (CaM) 磷酸化和转录核因子- κ B (NF- κ B) 通路激活减轻脂多糖诱导的炎症反应^[9],并抑制脂多糖诱导的炎症因子上调,发挥减轻炎症反应作用^[10]。此外,氯胺酮还对 Toll 样受体 4 (TLR4) 发挥作用,抑制高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 诱导的内皮细胞炎症反应^[11]。在脑缺血再灌注损伤小鼠模型中,亚麻醉剂量氯胺酮干预能减轻神经元损伤和炎症反应,改善神经功能,缓解术后神经认知功能障碍。同时炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平显著降低,NF- κ B 信号通路相关蛋白 NF- κ B、p65 表达也显著下调,并呈现剂量相关^[12-13]。因此氯胺酮通过抑制 NF- κ B 信号通路的活化显著减少了脑缺血再灌注损伤引起的炎症反应,减轻了脑组织的损伤^[13]。

1.2 抑制细胞凋亡

氯胺酮的神经保护机制还通过抑制细胞凋亡发挥作用。Zhang 等^[14]发现,NMDA 受体拮抗剂可以通过抑制细胞色素 c 释放和半胱天冬酶-3 酶原表达,显著减少脑缺血再灌注损伤损伤中神经元的凋亡,从而发挥保护作用。Xiao 等^[15]发现,在脑缺血再灌注损伤小鼠模型中,缺血再灌注后立即 ip 氯胺酮 100 mg/kg 显著降低脑梗死体积。研究还发现,局灶性脑缺血导致的神经功能缺损可引起皮质细胞 Jun 原癌基因蛋白 (c-Jun) 的急剧增加,而氯胺酮可抑制脑缺血再灌注损伤小鼠海马中 c-Jun 蛋白的表达,从而减少神经细胞凋亡。Engelhard 等^[16]研究发现,艾司氯胺酮通过调节 B 细胞淋巴瘤因子 2 (Bcl-2) 和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 的比例,抑制脑缺血再灌注后 Bax 蛋白含量的升高,减少大鼠脑缺血后凋亡细胞的数量,预防不完全性脑缺血再灌注所诱导的凋亡过程。相关研究均证实氯胺酮、艾司氯胺酮减少了神经元凋亡的发生,改善了缺血再灌注后的神经功能缺损。

1.3 调节小胶质细胞极化和自噬

Wang 等^[17]研究中,脑创伤后 iv 给予亚麻醉剂

量 (10 mg/kg) 艾司氯胺酮,间隔 24 h,持续 7 d,促进小胶质细胞从 M1 向 M2 型转化,抑制神经炎症反应和自噬,促进神经细胞修复,发挥神经保护作用。在 Gao 等^[18]研究中,通过动物实验和细胞实验也证实了此观点。在大鼠脑缺血 1.5 h 后 iv 1.6 mg/kg 艾司氯胺酮,显著改善了大鼠的神经功能、运动能力和空间记忆,并减少脑梗死体积和细胞凋亡。探究其机制,一方面艾司氯胺酮调控小胶质细胞极化,抑制 M1 促炎表型表达,促进 M2 抗炎表型表达,另一方面艾司氯胺酮通过抑制蛋白激酶 B (Akt) 信号通路上调自噬相关蛋白 1 (Beclin1) 含量和 LC3II/LC3I 比值,恢复自噬活性,增强细胞修复能力。雷帕霉素的联用可协同艾司氯胺酮发挥以上作用。在细胞实验中也得到相同的结论,证实了艾司氯胺酮在脑缺血再灌注损伤中的脑保护作用。此外,研究揭示了音猬因子/补缀同源物 1 (Shh/Ptch1) 通路在这一过程中的关键作用。梁勇等^[19]研究证明,通过建立脑缺血再灌注损伤模型后,iv 给予高剂量 (60 mg/kg) 艾司氯胺酮间隔 24 h、持续 28 d,同时 ip Shh 阻断剂环巴胺后,艾司氯胺酮对于改善海马组织神经元排列紊乱和细胞坏死、降低海马组织细胞凋亡率、降低促炎因子水平的作用被显著削弱,表明艾司氯胺酮的神经保护作用主要通过激活 Shh/Ptch1 通路实现。

1.4 减轻氧化应激损伤

艾司氯胺酮 ip 预处理可使缺血侧皮层组织超氧化物歧化酶 (SOD) 活性升高,丙二醛 (MDA) 含量降低,细胞核核因子相关因子 2 (Nrf2)、血红素氧合酶 1 (HO-1) 的蛋白表达水平升高,提示 Nrf2/HO-1 信号通路可能参与艾司氯胺酮减轻脑缺血再灌注中氧化应激损伤过程^[20]。进一步研究发现,艾司氯胺酮的神经保护作用并非仅作用于单一通路。研究表明,艾司氯胺酮通过 AMP 依赖的蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白 (AMPK/mTOR) 信号通路促进转录因子 EB (TFEB) 核转位,增强自噬和溶酶体相关基因表达,减少神经元死亡,降低氧化应激水平和活性氧 (ROS) 产生,增强抗氧化防御系统,发挥神经保护作用^[21]。

脑缺血再灌注损伤是脑卒中治疗中的核心难题,其病理机制复杂。氯胺酮及其衍生物艾司氯胺酮通过抗炎、抗凋亡、抗氧化应激等多靶点机制在脑缺血再灌注损伤中发挥神经保护作用。其效果具有剂量相关性,低剂量艾司氯胺酮尤其在小胶质细

胞转化和自噬调控方面表现出显著效果。其次艾司氯胺酮对神经炎症和自噬的调控作用可能对慢性神经退行性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病等具有潜在的治疗价值，但有关其作用机制的深入探索、临床应用的优化和长期应用安全性评估还需要进一步研究。

2 改善心脏缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注损伤指在短期内心肌缺血，恢复灌注后心肌细胞损伤更严重，心肌缺血再灌注损伤是一个多种机制复杂过程，与各种细胞通路和受体密切相关^[22]。心肌缺血再灌注损伤最常见于缺血性心脏病，虽然各类早期再灌注治疗可有效挽救急性心肌梗死患者的生命，然而尽管及时进行再灌注干预，但经皮腔内冠状动脉成形术和溶栓治疗后的短期死亡率分别仍为 7%、9%，溶栓治疗或经皮冠状动脉介入治疗后心力衰竭的 1 年死亡率为 8.6%，心肌缺血再灌注损伤成为影响患者预后最重要的原因^[23-24]。氯胺酮、艾司氯胺酮作为一种常用的麻醉药物在心脏保护领域的应用引起了广泛关注。

2.1 NMDA 受体拮抗作用

研究表明，NMDA 受体激活与高血压、心律失常、心肌梗死等心血管疾病密切相关，艾司氯胺酮通过拮抗 NMDA 受体抑制心律失常，并改善心肌梗死^[25]。Hanouz 等^[26]发现，氯胺酮可逆转缺血导致的动作电位持续时间缩短，降低再灌注性心律失常的发生率，减轻心脏缺血区域电生理的不稳定性。研究表明，缺血前和再灌注前 iv 5.0、7.5 mg/kg 氯胺酮均可显著改善心肌缺血再灌注损伤所致的心功能障碍、心律失常发生率和心肌梗死面积，减轻心肌组织损伤。探究其机制发现，氯胺酮可显著提高心肌组织谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）、SOD 的活性，降低 MDA 含量，通过抗氧化途径发挥心肌缺血再灌注损伤的保护作用^[27]。

2.2 调控 AMPK/mTOR 和 AMPK/Nrf2 通路

贺燕羽等^[28]研究发现，艾司氯胺酮通过调控 AMPK/mTOR 通路降低自噬水平，减少心肌细胞凋亡和心肌坏死面积，显著缓解大鼠的心肌缺血再灌注损伤。Tao 等^[29]发现，氯胺酮与胰岛素联用可改善糖尿病大鼠的心肌纤维化和心脏肥厚，减弱心肌扩张，改善心功能和心肌收缩力，也可以通过调节 AMPK/mTOR 信号通路减轻心肌缺血再灌注损伤。研究发现，艾司氯胺酮通过调节 AMPK/Nrf2 通路抑制过氧化氢（H₂O₂）诱导的氧化应激和炎症反应，

提高细胞增殖和活力，抑制细胞凋亡，发挥心肌保护作用^[30]。Guler 等^[31]和刘志丹等^[32]研究均发现氯胺酮可降低再灌注后 GSH-Px、MDA、TNF- α 的水平，提高 SOD 的活性，抑制再灌注后心肌的氧化应激和炎症反应。大量证据表明，氯胺酮的心肌保护作用与其抑制再灌注诱导的氧化应激、炎症反应密切相关^[27, 31, 33]。Sloan 等^[34]和 Shekarforoush 等^[35]研究均发现氯胺酮联合甲苯噻嗪麻醉可以减少缺血再灌注小鼠心脏的心肌梗死面积，改善血流动力学，对小鼠心肌缺血再灌注损伤起保护作用。

2.3 调控 PI3K/Akt 和 Nrf2/HO-1 通路

在脓毒症心肌损伤小鼠模型中，ip 5、10 mg/kg 艾司氯胺酮可显著改善心功能，降低心肌损伤标志物和炎症因子的水平，发挥抗炎、抗氧化作用，抑制心肌细胞凋亡，且高剂量效果更显著。进一步研究其机制表明，艾司氯胺酮通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶（PI3K）/Akt 信号通路抑制 NF- κ B 活化，发挥抗炎和抗凋亡作用。此外，它还可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路上调 Nrf2 和 HO-1 表达，增强内源性抗氧化能力，减轻心肌氧化应激，保护脓毒症所致心肌损伤^[33]。

2.4 调控 RhoA/ROCK1 通路

范甜等^[36]研究揭示了艾司氯胺酮心肌保护作用的一条新通路。该研究发现，在心肌缺血再灌注损伤模型大鼠中，于缺血前 10 min iv 给予艾司氯胺酮 50 mg/kg，可有效抑制人 RAS 同源基因家族成员 A/Rho 激酶（RhoA/ROCK1）信号通路的过度激活。该通路的抑制与多重保护效应相关：一方面它下调了自噬相关蛋白 LC3-II 和 Beclin-1 的表达，同时上调了 p62 蛋白水平，有效抑制过度自噬。另一方面它显著降低炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平和心肌组织氧化应激指标，并提高了 SOD 的活性，发挥抗炎和抗氧化作用。最终这些效应共同导致了心肌梗死面积的缩小和心脏功能的改善。该研究通过使用 RhoA 激动剂进一步证实，艾司氯胺酮的心肌保护作用确实是通过抑制 RhoA/ROCK1 通路来实现的。

多项动物实验和临床研究表明，氯胺酮、艾司氯胺酮在心肌缺血再灌注损伤中通过调控 AMPK/mTOR、AMPK/Nrf2、PI3K/Akt、RhoA/ROCK1 多个信号通路发挥抑制炎症反应、减轻氧化应激、减少自噬和抑制细胞凋亡等机制，发挥心肌保护作用。研究表明，艾司氯胺酮在改善心肌缺血再灌注

损伤和脓毒症心肌损伤中效果显著,且具有剂量相关性^[33]。艾司氯胺酮的多靶点作用机制为其在心血管疾病中的潜在应用提供了广阔前景,有望成为心肌缺血再灌注损伤和脓毒症心肌损伤的新型治疗策略。

3 改善肾脏缺血再灌注损伤

肾脏缺血再灌注损伤是急性肾损伤的主要病因,可导致肾功能衰竭,常见于肾脏移植、心脏或肾脏手术、严重创伤和休克等情况。杨舜等^[37]发现,在大鼠肾脏缺血再灌注损伤模型中,iv 给予 10、20 mg/kg 氯胺酮可显著改善肾功能,表现为血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)水平的降低,同时 MDA 含量降低,SOD 活性提高,减轻肾氧化应激损伤。组织病理学分析证实,氯胺酮预处理能有效保护肾小管结构,使肾组织形态更接近正常,且氯胺酮的肾保护作用呈现剂量相关性,高剂量组的疗效更优。赵汗青等^[38]研究发现氯胺酮和右美托咪定预处理可降低 BUN、Scr 和 MDA 水平,提高 SOD 活性,减轻肾脏缺血再灌注损伤。肾组织病理可见肾小管上皮细胞结构较完整,炎症细胞浸润明显减轻。此外,两者联用可更加显著改善肾脏缺血再灌注损伤的肾小球滤过功能,减轻过氧化损伤程度,提高大鼠肾脏的抗氧化能力。Chang 等^[39]发现缺氧可激活炎症途径,并减少胎儿肾皮质的代谢,而氯胺酮阻断或改善了这种反应,因此提出氯胺酮可能具有保护缺血性肾损害的治疗潜力的假设。研究中在诱导母体缺氧的前 10 min 将 3 mg/kg 氯胺酮通过胎儿股静脉导管给药,可明显下调炎症基因如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的信使核糖核酸(mRNA)和蛋白的表达,减轻肾脏的炎症反应,提高 SOD 活性,降低 MDA 水平,减轻氧化应激损伤。探究其机制表明氯胺酮抑制了 NF- κ B、p65 的核转位,阻断 NF- κ B 信号通路,抑制缺氧诱导的炎症反应,减轻氧化应激损伤,从而证明了氯胺酮的缺血性肾损害保护作用。Resende 等^[40]研究中,肾脏缺血再灌注损伤大鼠模型以 1.25 mg/(kg·h)持续静脉输注艾司氯胺酮直至实验结束,发现无论是单独注射艾司氯胺酮还是联合缺血后处理均未能改善肾脏缺血再灌注损伤大鼠模型的肾功能或组织学损伤,并得出亚麻醉剂量艾司氯胺酮对大鼠肾脏没有保护作用,也没有改善或加重肾损伤的观点。研究中亚麻醉剂量持续输注,可能因剂量不足或作用时间短导致效果不显著。此外,研究中采用的是 3 个循环的每 2 min 再

灌注和 2 min 再闭塞的缺血后处理方式,过长的缺血再灌注周期可能引发二次损伤,抵消缺血后处理的保护作用,因此认为该研究得出的结果并不可靠。Curtis 等^[41]研究中,首先以 ip 100 mg/kg 艾司氯胺酮对大鼠实现基础麻醉,制备肾脏缺血再灌注损伤模型,艾司氯胺酮组以间歇 iv 2 mg/kg 艾司氯胺酮维持麻醉。右美托咪定组 iv 1.0 μ g/kg 后以 1.0 μ g/(kg·h)持续输注维持麻醉,再灌注后 48 h 的血 Scr 水平显著升高,但右美托咪定组低于氯胺酮组。组织学分析表明,氯胺酮组的肾血管扩张、充血和坏死表现显著,认为艾司氯胺酮联合肾缺血再灌注对大鼠肾脏具有侵袭性。

艾司氯胺酮在肾脏缺血再灌注损伤中展现出潜在的保护作用,主要通过抗氧化、抗炎和改善肾功能等机制发挥作用。氯胺酮和艾司氯胺酮可降低 BUN、Scr 和 MDA 水平,提高 SOD 活性,减轻脂质过氧化损伤,同时抑制炎症基因表达,减轻肾组织炎症反应。此外,低剂量氯胺酮和右美托咪定联用可协同增强肾脏保护效果。然而,部分研究结果存在争议,尤其是亚麻醉剂量艾司氯胺酮的保护作用尚未得到一致证实,且部分实验设计存在缺陷,影响了结果的可靠性。

4 改善肝脏缺血再灌注损伤

肝脏外科手术中,如失血性休克和复苏、创伤、肝切除、肝移植等,肝脏缺血再灌注损伤常有发生。肝脏缺血再灌注是手术后肝功能障碍、衰竭甚至是死亡的主要原因,严重影响患者的预后。

4.1 调控 NF- κ B 通路抑制炎症反应

Li 等^[42]研究发现氯胺酮用于自体肝移植后肝脏缺血再灌注损伤的大鼠,降低炎症因子释放,减少氧化应激,并减少库普弗细胞浸润和抑制肝细胞凋亡,减轻肝脏缺血再灌注损伤引起的肝脏组织病理损伤。许多研究证明,肝脏库普弗细胞是急性炎症反应中促炎细胞因子的主要来源,NF- κ B 参与炎症细胞的转录前调控^[43-46]。氯胺酮抑制了肝脏 NF- κ B 的激活和改变炎症细胞因子释放,由此得出氯胺酮抑制库普弗细胞的激活、减轻大鼠自体肝移植后肝脏缺血再灌注损伤的结论^[42]。

4.2 抑制细胞凋亡

方七五等^[47]研究中发现,氯胺酮、氯胺酮后处理联合缺血后处理可降低大鼠肝脏缺血再灌注损伤后血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)含量,并且显著升高 SOD 活性,

增强机体抗活性氧能力,促进 Bcl-2 表达,抑制 Bax 表达,抑制细胞凋亡,对大鼠的肝脏缺血再灌注损伤起保护作用。

4.3 抑制铁死亡和调控 Nrf2/HO-1 信号通路

杜书垚^[48]研究中发现艾司氯胺酮能改善肝脏缺血再灌注损伤大鼠模型肝功能,减轻氧化应激,还可使大鼠肝脏组织谷胱甘肽过氧化酶 4 (GPX4) 表达量、沉默信息调节因子 2 (SIRT2) 平均荧光强度以及 GPX4 平均荧光强度表达水平明显上升,铁含量以及长链酰基辅酶 A 合成酶 4 蛋白 (ACSL4) 表达量明显下降,抑制了大鼠缺血再灌注损伤肝脏组织的铁死亡,提示艾司氯胺酮减轻大鼠肝脏缺血再灌注损伤可能与 SIRT2 的上调有关。在由四氯化碳诱导的肝损伤和氧化应激的研究中,明确艾司氯胺酮上调了 Nrf2 和 HO-1 的表达,证明艾司氯胺酮通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路发挥肝损伤的保护作用,在四氯化碳诱导的小鼠肝损伤模型中予艾司氯胺酮干预后显著降低了血清 ALT、AST 和 MDA 的水平,并提高了 SOD 和还原型谷胱甘肽活性,抑制了 TNF- α 和 IL-6 的释放,表明艾司氯胺酮具有抗氧化、抗炎和肝保护作用^[49]。

艾司氯胺酮在肝脏缺血再灌注损伤中展现出多方面的保护作用,通过抑制 NF- κ B 通路减少炎症因子释放减轻肝脏炎症反应;通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路提高抗氧化能力,降低氧化应激损伤;通过调控 Bcl-2/Bax 表达抑制细胞凋亡;上调 GPX4 和 SIRT2 表达抑制铁死亡。此外,艾司氯胺酮还对肝脏缺血再灌注损伤引起的急性肺损伤具有保护作用,提示其具有多器官保护潜力。

5 改善肠缺血再灌注损伤

腹腔镜手术目前已成为普遍开展的一项微创手术,腹腔镜手术时 CO₂ 气腹的充气和放气过程,引起腹内压的波动,使内脏器官发生由低氧低灌注到再灌注的过程,而这一过程的严重程度往往超过最初的缺血性损伤,小肠组织对缺血最敏感,也最容易发生小肠缺血再灌注损伤。此外如肠系膜栓塞、失血性休克、绞窄性肠梗阻等疾病均有可能导致缺血再灌注损伤的发生。研究表明,艾司氯胺酮在肠道也可发挥抗炎、抗氧化和抗细胞凋亡等作用,对肠道的缺血再灌注损伤起保护作用^[50]。

5.1 抑制炎症反应

黎逢球等^[51]研究发现,在肠缺血再灌注损伤大鼠模型中 ig 不同剂量 (1 000、2 000 mg/kg) 艾司

氯胺酮,可使肠组织中的 CUG-BP、Elav 样家族 1 (CELF1)、细胞凋亡诱导因子 (AIF) 的 mRNA 和蛋白表达随艾司氯胺酮剂量的增加而逐渐降低,同时使用艾司氯胺酮组肠黏膜上皮细胞结构趋于正常,炎症细胞浸润减轻。这些结果表明,艾司氯胺酮在肠缺血再灌注损伤中通过抑制 CELF1/AIF 通路发挥肠道保护作用。Xu 等^[52]和王伟等^[53]研究中,为探究艾司氯胺酮或氯胺酮预处理是否会对大鼠 CO₂ 气腹后的组织损伤起保护作用,给接受 CO₂ 气腹的大鼠注射艾司氯胺酮或氯胺酮,并在接受气腹后测定大鼠血浆内相关炎症因子的变化。结果表明,使用艾司氯胺酮或氯胺酮预处理后,大鼠血浆中 MDA、TNF- α 、IL-6 均降低,SOD 值升高,表明艾司氯胺酮或氯胺酮预处理均可减少促炎因子的释放,减轻急性炎症反应,起预防 CO₂ 气腹引起的潜在氧化损伤和炎症反应的作用。

5.2 抑制氧化应激损伤

Camara-Lemarroy 等^[54]研究中发现氯胺酮能够对抗氧化应激,抑制肠缺血再灌注损伤后血清中 AST、TNF- α 、P 选择素水平的升高和抗凝血酶 III (ATIII) 水平降低,而美金刚作为竞争性和低亲和力的 NMDA 开放通道阻滞剂对以上变化无明显影响,得出了氯胺酮对肠道缺血再灌注的保护作用似乎不是 NMDA 介导的结论。肠缺血再灌注损伤除了会引起局部组织损伤外,由于毒素和炎症因子的释放移位还可能造成远隔器官的损伤,甚至导致多器官功能不全。张凌云等^[55]研究氯胺酮预处理对大鼠肠缺血再灌注损伤后肾脏 HO-1 表达的影响,结果表明使用氯胺酮预处理后可降低大鼠肠缺血再灌注损伤后 BUN、Scr、MDA 的含量,提高 SOD 的活性,上调 HO-1 蛋白的表达,维持机体氧化与抗氧化平衡,对肠缺血再灌注造成的肾脏损伤起保护作用。

5.3 其他肠保护机制

Guzman-de La Garza 等^[56]研究表明,氯胺酮剂量相关性减轻肠黏膜损伤,降低 P-选择素水平,提高 ATIII 含量,证明增加 ATIII 含量和阻断 P-选择素可能是氯胺酮保护肠道缺血再灌注损伤的重要机制之一。Camara 等^[57]研究还证明,氯胺酮麻醉可减轻肠道损伤,改善缺血再灌注损伤引起的肠道运输延迟,这表明氯胺酮不仅能够保护肠道结构,还能改善肠道功能。氯胺酮预给药可通过减少促炎因子释放、对抗氧化应激、调节相关蛋白表达、维持机

体氧化与抗氧化平衡等多方面来减轻肠缺血再灌注损伤。对于艾司氯胺酮在减轻大鼠肠缺血再灌注损伤的相关研究中,目前只在 CO₂ 气腹造成的肠缺血再灌注损伤中有所开展,在其他肠缺血再灌注模型中还未研究,且对于艾司氯胺酮具体作用靶点和更详细的分子机制还缺乏更多的研究。

6 结语

氯胺酮、艾司氯胺酮均对脑、心、肾、肝、肠等多脏器的缺血再灌注损伤具有保护作用,其作用机制涉及抗炎、抗氧化、抗凋亡以及对微循环、神经调节等多个环节的复杂调控,虽然有研究揭示了它们在特定器官缺血再灌注损伤中的一些作用靶点和信号通路,但不同器官之间的保护机制差异和共性还需要进一步深入比较和分析。艾司氯胺酮作为氯胺酮的同分异构体相较于氯胺酮表现出的效价更强,而不良反应更少,被越来越多地应用于临床,但艾司氯胺酮对脏器缺血再灌注损伤方面的研究甚少,相关抗缺血再灌注损伤机制、安全性和有效性亟待研究,让研究成果更有效地应用于临床实践,改善患者预后,指导其在临床麻醉中的器官保护。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang J, Wang C, Yu S, *et al.* Sevoflurane postconditioning protects rat hearts against ischemia-reperfusion injury via the activation of PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 7317.
- [2] Zaugg M. Volatile anesthetics attenuate cardiac ischemia/reperfusion injury: A review [J]. *Curr Pharm Des*, 2014(20): 5688-5701.
- [3] Zanos P, Moaddel R, Morris P J, *et al.* Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70(3): 621-660.
- [4] Zhang X, Zhang N, Liu D, *et al.* Research advances in the clinical application of esketamine [J]. *Ibrain*, 2022, 8(1): 55-67.
- [5] 李森, 蓝金辛, 杨铎, 等. 艾司氯胺酮对重要器官保护研究现状 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(24): 3669-3673.
- [6] Kalogeris T, Baines C P, Krenz M, *et al.* Cell biology of ischemia/reperfusion injury [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2012, 298: 229-317.
- [7] 薛庆生, 夏梦, 于布为. 氯胺酮对不同性质脑损伤影响的实验研究 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2003(12): 734-737.
- [8] Shi K, Tian D, Li Z, *et al.* Global brain inflammation in stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1058-1066.
- [9] Lu Y, Ding X, Wu X, *et al.* Ketamine inhibits LPS-mediated BV2 microglial inflammation via NMDA receptor blockage [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2020, 34(2): 229-237.
- [10] Tanaka T, Kai S, Matsuyama T, *et al.* General anesthetics inhibit LPS-induced IL-1beta expression in glial cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82930.
- [11] Liu Z, Wang Z, Han G, *et al.* Ketamine attenuates high mobility group box-1-induced inflammatory responses in endothelial cells [J]. *J Surg Res*, 2016, 200(2): 593-603.
- [12] Park E, Bell J D, Baker A J. Traumatic brain injury: Can the consequences be stopped? [J]. *CMAJ*, 2008, 178(9): 1163-1170.
- [13] 袁凌跃, 翟冬煜. 氯胺酮减轻小鼠脑缺血再灌注损伤的炎症反应与 NF- κ B 信号通路相关性研究 [J]. *中国药师*, 2020, 23(4): 614-619.
- [14] Zhang C, Shen W, Zhang G. N-methyl-D-aspartate receptor and L-type voltage-gated Ca²⁺ channel antagonists suppress the release of cytochrome c and the expression of procaspase-3 in rat hippocampus after global brain ischemia [J]. *Neurosci Lett*, 2002, 328(3): 265-268.
- [15] Xiao F, Xiong L, Wang Q, *et al.* Ketamine inhibits c-Jun protein expression in mouse hippocampus following cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(11): 833-836.
- [16] Engelhard K, Werner C, Eberspacher E, *et al.* The effect of the alpha 2-agonist dexmedetomidine and the N-methyl-D-aspartate antagonist S(+)-ketamine on the expression of apoptosis-regulating proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats [J]. *Anesth Analg*, 2003, 96(2): 524-531.
- [17] Wang C, Ye Y, Chen F, *et al.* Posttraumatic administration of a sub-anesthetic dose of ketamine exerts neuroprotection via attenuating inflammation and autophagy [J]. *Neuroscience*, 2017, 343: 30-38.
- [18] Gao Y, Li L, Zhao F, *et al.* Esketamine at a clinical dose attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting AKT signaling pathway to facilitate microglia M2 polarization and autophagy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, 19: 369-387.
- [19] 梁勇, 逯琴, 成颖, 等. 基于 Shh/Ptch1 通路探讨艾司氯胺酮对脑缺血再灌注大鼠认知功能的影响 [J]. *山西医科大学学报*, 2025(9): 1025-1030.
- [20] 戴美华. 艾司氯胺酮预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响及与 Nrf2/HO-1 信号通路的关系 [D]. 广州: 广州医科大学, 2023.
- [21] Tang Y, Liu Y, Zhou H, *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.
- [22] 郑涛, 李奇, 杨简, 等. 缝隙连接蛋白 43 与心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. *生命的化学*, 2019, 39(2): 284-288.
- [23] Keeley E C, Boura J A, Grines C L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: A quantitative review of 23 randomised trials [J]. *Lancet*, 2003, 361(9351): 13-20.
- [24] Hausenloy D J, Kharbanda R K, Miller U K, *et al*. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): A single-blind randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 10207(394): 15-24.
- [25] 谢金燕, 洪葵. NMDA 受体及其与心血管疾病关系的研究进展 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2017, 42(11): 1316-1320.
- [26] Hanouz J, Repesse Y, Zhu L, *et al*. The electrophysiological effects of racemic ketamine and etomidate in an *in vitro* model of "Border Zone" between normal and ischemic/reperfused guinea pig myocardium [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(2): 365-370.
- [27] 刘小虎, 秦冰杰, 郑卫红. 氯胺酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用研究 [J]. *生命的化学*, 2021, 41(3): 571-584.
- [28] 贺燕羽, 阳仲琴, 郭娜, 等. 艾司氯胺酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤及 AMPK-mTOR 通路相关蛋白的影响 [J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(14): 2040-2046.
- [29] Tao Z, Lin R, Zhang R, *et al*. Ischemia reperfusion myocardium injuries in type 2 diabetic rats: Effects of ketamine and insulin on LC3-II and mTOR expression [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2023, 37: 3946320231196450.
- [30] 崔栋然, 范方雪, 武琼, 等. AMPK/Nrf2 通路介导艾司氯胺酮对 H₂O₂ 诱导心肌细胞损伤的保护作用 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2024, 30(5): 543-548.
- [31] Guler L, Bozkirli F, Bedirli N, *et al*. Comparison of the effects of dexmedetomidine vs. ketamine in cardiac ischemia/reperfusion injury in rats - Preliminary study [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2014, 23(5): 683-689.
- [32] 刘志丹, 魏晓红, 李丽萍, 等. 艾司氯胺酮对心肌缺血/再灌注损伤小鼠保护机制 [J]. *临床军医杂志*, 2025, 53(6): 607-610.
- [33] 陈鹤翔. 艾司氯胺酮在脓毒症心肌损伤中的保护作用及机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2021.
- [34] Sloan R C, Rosenbaum M, O'Rourke D, *et al*. High doses of ketamine-xylazine anesthesia reduce cardiac ischemia-reperfusion injury in guinea pigs [J]. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2011, 50(3): 349-354.
- [35] Shekarforoush S, Fatahi Z, Safari F. The effects of pentobarbital, ketamine-pentobarbital and ketamine-xylazine anesthesia in a rat myocardial ischemic reperfusion injury model [J]. *Lab Anim*, 2016, 50(3): 179-184.
- [36] 范甜, 胡振飞, 李艾芳, 等. 基于 RhoA/ROCK1 信号通路探讨艾司氯胺酮对心肌缺血再灌注大鼠的影响 [J]. *新疆医科大学学报*, 2025, 48(7): 924-930.
- [37] 杨舜, 裴凌. 异丙酚和氯胺酮减轻大鼠肾缺血再灌注损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(1): 177-180.
- [38] 赵汗青, 董庆榕, 王小丹, 等. 右美托咪定联合氯胺酮对大鼠肾脏缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(13): 1496-1501.
- [39] Chang E I, Zarate M A, Rabaglino M B, *et al*. Ketamine suppresses hypoxia-induced inflammatory responses in the late-gestation ovine fetal kidney cortex [J]. *J Physiol*, 2016, 594(5): 1295-1310.
- [40] de Resende M A C, Pantoja A V, Barcellos B M, *et al*. Ischemic postconditioning and subanesthetic S(+)-ketamine infusion: Effects on renal function and histology in rats [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 864902.
- [41] Curtis F G, Vianna P T G, Viero R M, *et al*. Dexmedetomidine and S(+)-ketamine in ischemia and reperfusion injury in the rat kidney [J]. *Acta Cir Bras*, 2011, 26(3): 202-206.
- [42] Li X, Wang J, Song X, *et al*. Ketamine ameliorates ischemia-reperfusion injury after liver autotransplantation by suppressing activation of Kupffer cells in rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(9): 886-892.
- [43] Tan Y, Wang Q, She Y, *et al*. Ketamine reduces LPS-induced HMGB1 via activation of the Nrf2/HO-1 pathway and NF-kappaB suppression [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 78(4): 784-792.
- [44] Sun J, Wang X D, Liu H, *et al*. Ketamine suppresses endotoxin-induced NF-kappaB activation and cytokines production in the intestine [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004, 48(3): 317-321.
- [45] Taniguchi T, Takemoto Y, Kanakura H, *et al*. The dose-related effects of ketamine on mortality and cytokine responses to endotoxin-induced shock in rats [J]. *Anesth Analg*, 2003, 97(6): 1769-1772.
- [46] Yang J, Jiang H, Yang J, *et al*. Valsartan preconditioning protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through TLR4/NF-kappaB signaling pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 330(1-2): 39-46.
- [47] 方七五, 冷玉芳, 张琰. 氯胺酮后处理及其联合缺血后处理对大鼠肝脏再灌注损伤的作用 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(1): 63-65.
- [48] 杜书垚. 艾司氯胺酮对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保

- 护作用及机制 [D]. 十堰: 湖北医药学院, 2024.
- [49] Xu W, Wang P, Wang D, *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.
- [50] Gastaldon C, Raschi E, Kane J M, *et al.* Post-marketing safety concerns with esketamine: A disproportionality analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system [J]. *Psychother Psychosom*, 2021, 90(1): 41-48.
- [51] 黎逢球, 李端非. 艾司氯胺酮对大鼠气腹肠缺血再灌注损伤的作用及机制 [J]. *微循环学杂志*, 2023, 33(1): 1-7.
- [52] Xu X, Gao X, Zheng P, *et al.* Low-dose ketamine pretreatment reduces oxidative damage and inflammatory response following CO₂ pneumoperitoneum in rats [J]. *Clin Invest Med*, 2014, 37(3): E124.
- [53] 王伟, 田福宏, 严六狮. 小剂量氯胺酮预处理对大鼠气腹所致小肠缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(11): 1685-1688.
- [54] Camara-Lemarroy C R, Guzman-de La Garza F J, Alarcon-Galvan G, *et al.* The effects of NMDA receptor antagonists over intestinal ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 621(1-3): 78-85.
- [55] 张凌云, 冷玉芳, 胡文胜, 等. 小剂量氯胺酮预处理对大鼠肠缺血再灌注后肾脏血红素加氧酶 1 表达的影响 [J]. *兰州大学学报: 医学版*, 2009, 35(2): 9-12.
- [56] Guzman-de La Garza F J, Camara-Lemarroy C R, Ballesteros-Elizondo R G, *et al.* Ketamine and the myenteric plexus in intestinal ischemia/reperfusion injury [J]. *Dig Dis Sci*, 2010, 55(7): 1878-1885.
- [57] Camara C R, Guzman F J, Barrera E A, *et al.* Ketamine anesthesia reduces intestinal ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(33): 5192-5196.

【责任编辑 解学星】