

艾司氯胺酮下调 KLF6 减轻 H9c2 心肌细胞缺氧/复氧损伤

李霞, 金卫东*, 韩明磊

新乡市中心医院 心血管内科, 河南 新乡 453000

摘要: **目的** 探究艾司氯胺酮是否通过下调 Krüppel 样因子 6 (KLF6) 的表达, 减轻缺氧/复氧 (H/R) 诱导的 H9c2 心肌细胞损伤。**方法** 利用 H9c2 细胞建立 H/R 模型, 设置对照组、模型组及不同质量浓度 (1、2、4、8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 艾司氯胺酮组。通过转染 sh-KLF6 或 oe-KLF6 质粒调控 KLF6 表达, 观察艾司氯胺酮对转染细胞的影响。采用 CCK-8 法检测细胞活性, 流式细胞术检测细胞凋亡率, 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 和 Western blotting 检测 *KLF6* 基因及 KLF6、Bax、GPX4、FTH1 蛋白表达, 试剂盒及 ELISA 法检测丙二醛 (MDA)、活性氧 (ROS)、超氧化物歧化酶 (SOD) 及炎症因子水平。**结果** 与对照组相比, 模型组细胞活性显著降低, KLF6 表达上调, 细胞凋亡率和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 蛋白表达明显升高, MDA 和 ROS 含量显著升高, GPX4 和 FTH1 蛋白表达及 SOD 含量降低, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6 和 IL-1 β 含量明显升高 ($P<0.05$)。与模型组相比, 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 艾司氯胺酮处理显著提高了细胞活性, 降低了细胞凋亡率、Bax 蛋白表达、MDA 和 ROS 含量, 同时升高了 GPX4、FTH1 蛋白及 SOD 含量, 并抑制了 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 释放 ($P<0.05$)。在基因调控实验中, 抑制 *KLF6* 表达 (转染质粒 sh-KLF6) 可显著降低细胞凋亡率、Bax 蛋白表达、MDA 和 ROS 含量, 升高 GPX4、FTH1 蛋白及 SOD 含量, 并减少炎症因子释放, 从而减轻 H/R 诱导的细胞损伤; 而在艾司氯胺酮处理基础上过表达 *KLF6* (转染质粒 oe-KLF6) 则逆转了艾司氯胺酮的保护作用, 导致细胞凋亡率、Bax 蛋白表达、MDA 和 ROS 含量升高, GPX4、FTH1 蛋白及 SOD 含量降低, 炎症因子释放增加。**结论** 艾司氯胺酮通过下调 KLF6 表达, 抑制氧化应激、铁死亡及炎症反应, 从而减轻 H/R 诱导的心肌细胞损伤。

关键词: 艾司氯胺酮; Krüppel 样因子 6; 缺氧/复氧; 心肌细胞; 铁死亡; 凋亡; 氧化应激

中图分类号: R972

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2026)10-3639-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.10.020

Esketamine alleviates hypoxia/reoxygenation-induced injury in H9c2 cardiomyocytes by downregulating KLF6

LI Xia, JIN Weidong, HAN Minglei

Department of Cardiovascular Medicine, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, China

Abstract: **Objective** To investigate whether esketamine (ESK) alleviates hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced injury in H9c2 cardiomyocytes by downregulating the expression of Krüppel-like factor 6 (KLF6). **Methods** An H/R model was established using H9c2 cells, with untreated cells serving as the control group. The model group was treated with different concentrations of ESK (1, 2, 4, and 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$). To regulate KLF6 expression, plasmids sh-KLF6 (silencing) or oe-KLF6 (overexpression) were transfected into the cells to observe the effects of ESK on transfected cells. Cell viability was assessed using the CCK-8 assay, and apoptosis rates were detected by flow cytometry. The expression of *KLF6* gene and proteins (KLF6, Bax, GPX4, FTH1) was measured by quantitative real-time PCR (qRT-PCR) and Western blotting. Levels of malondialdehyde (MDA), reactive oxygen species (ROS), superoxide dismutase (SOD), and inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, and IL-1 β] were detected using kits and ELISA. **Results** Compared with the control group, the model group showed significantly reduced cell viability, upregulated *KLF6* expression, increased apoptosis rate and Bax protein expression, elevated MDA and ROS levels, decreased GPX4 and FTH1 protein expression and SOD content, and increased levels of TNF- α , IL-6, and IL-1 β ($P<0.05$). Compared with the model group, treatment with 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ESK significantly improved cell viability, reduced apoptosis rate, Bax protein expression, MDA, and ROS levels, while increasing GPX4,

收稿日期: 2026-05-25

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (LHG120230886)

作者简介: 李霞, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管疾病。E-mail: lixia2689@163.com

*通信作者: 金卫东, 男, 硕士生导师, 主任医师, 研究方向为心血管疾病。E-mail: zxy2013@163.com

FTH1 protein expression, and SOD content, and inhibiting the release of TNF- α , IL-6, and IL-1 β ($P < 0.05$). In the gene regulation experiments, silencing *KLF6* (transfection with sh-KLF6 plasmid) significantly reduced apoptosis rate, Bax protein expression, MDA and ROS levels, and increased GPX4, FTH1 protein expression, and SOD content, thereby alleviating H/R-induced cell injury. Conversely, overexpressing *KLF6* (transfection with oe-KLF6 plasmid) in the presence of ESK reversed its protective effects, leading to increased apoptosis rate, Bax protein expression, MDA and ROS levels, decreased GPX4, FTH1 protein expression, and SOD content, and increased inflammatory factor release. **Conclusion** Esketamine alleviates H/R-induced cardiomyocyte injury by downregulating *KLF6* expression, thereby inhibiting oxidative stress, ferroptosis, and inflammatory responses.

Key words: esketamine; Krüppel-like factor 6; hypoxia/reoxygenation; cardiomyocytes; ferroptosis; apoptosis; oxidative stress

心肌梗死是全球范围内严重威胁人类健康的心血管疾病,其根本病理基础是冠状动脉闭塞导致心肌长时间缺血缺氧,进而引起心肌细胞的不可逆性损伤^[1-2]。尽管及时恢复心肌供血(即再灌注)是目前挽救缺血心肌、改善临床预后的关键治疗手段,但在这一过程中,缺血心肌组织常因血流恢复而遭遇额外的损伤,这一特殊的病理生理过程被称为心肌缺血/再灌注损伤(MI/RI)^[3]。缺血/再灌注损伤(I/RI)是缺血性脑卒中和心肌梗死患者在接受再灌注治疗后常见的病理生理过程,可加剧原始缺血损伤,并显著影响患者的临床预后^[4]。鉴于目前针对 MI/RI 的特异性治疗手段有限,寻找能够减轻 I/RI 的新型药物至关重要。

艾司氯胺酮是临床常用的麻醉镇痛药物,近年来其在器官保护方面的作用逐渐受到关注^[5]。现有研究表明,艾司氯胺酮对 MI/RI 具有潜在的保护作用。一项基于蛋白激酶 R 样内质网激酶-真核起始因子 2 α (PERK-eIF2 α)通路的研究^[6]显示,艾司氯胺酮能够通过抑制内质网应激,降低心肌梗死面积、减少心肌细胞凋亡,并改善心功能,从而减轻大鼠 MI/RI 损伤。另一项研究^[7]进一步证实,艾司氯胺酮可有效缓解小鼠 MI/RI 损伤引起的心脏损伤,其机制涉及减少心肌梗死面积、抑制心肌细胞凋亡及减轻氧化应激反应。此外,基于腺苷-磷酸活化蛋白激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK-mTOR)通路的研究^[8]提示,艾司氯胺酮可能通过调控线粒体自噬和凋亡相关蛋白发挥心肌保护作用。

Krüppel 样因子样因子 6 (KLF6) 是 KLF 转录因子家族的重要成员,广泛参与细胞增殖、分化、炎症反应及损伤修复等多种生物学过程^[9]。近年来, KLF6 在 I/RI 中的作用逐渐受到关注。研究表明, KLF6 在 MI/RI 后表达显著上调,而下调 KLF6 可有效减轻心肌损伤,提示 KLF6 可能是 MI/RI 的关键致病因子^[10]。

然而,目前关于艾司氯胺酮是否通过调控 KLF6 表达来发挥心肌保护作用,尚无直接研究报道。鉴于 KLF6 在 MI/RI 中的关键致病作用,以及艾司氯胺酮已被证实具有心肌保护效应,探究艾司氯胺酮是否通过靶向抑制 KLF6 表达及其下游通路(如铁死亡或焦亡)来减轻心肌细胞损伤,具有重要的理论价值和临床转化潜力。

基于上述研究背景,本研究旨在利用体外缺氧/复氧(H/R)诱导的心肌细胞损伤模型,探究艾司氯胺酮对心肌细胞的保护作用,并深入解析其是否通过靶向调控 KLF6 的表达及相关分子机制来减轻 H/R 损伤。本研究有望为 MI/RI 的防治提供新的药物选择,并初步揭示艾司氯胺酮心血管保护作用的分子靶点,具有潜在的理论价值与临床转化意义。

1 材料

1.1 药品与试剂

盐酸艾司氯胺酮注射液(生产批号 210921BL)购于江苏恒瑞医药股份有限公司;高糖 DMEM 培养基购于武汉普诺赛生物科技有限公司;提取 RNA 试剂盒和逆转录试剂盒购买于 Thermo Fisher Scientific Inc.;兔抗 β -actin 和兔抗 Bax 购买于 Abcam 公司,兔抗 KLF6、兔抗谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、兔抗铁蛋白重链 1 (FTH1)、HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗和 CCK-8 试剂盒购于武汉三鹰生物技术有限公司,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、丙二醛 (MDA) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 相关试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司,活性氧 (ROS) 试剂盒购买于碧云天生物技术有限公司, Fe²⁺ 试剂盒购买于亚科因生物技术有限公司。质粒 sh-NC (阴性对照质粒) 和 sh-KLF6、oe-NC 和 oe-KLF6 由上海吉玛基因有限公司设计和合成。

1.2 细胞株

心肌细胞 H9c2 细胞株购于武汉普诺赛生物科

技有限公司。

2 方法

2.1 H/R 模型构建和艾司氯胺酮处理

H9c2 细胞在 37 °C、5% CO₂ 条件下在完全高糖 DMEM 培养基中培养。待细胞生长状态良好时, 收集细胞并计数。取指数生长期的细胞, 密度约为 1×10^5 个·mL⁻¹, 接种 96 孔板 (每孔 50 μL) 在 37 °C、5% CO₂ 的培养箱培养 24 h。待细胞完全贴壁后, 弃去原培养基, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗涤 1 次, 换入无血清高糖 DMEM 培养基, 将细胞置于 1% O₂、5% CO₂ 和 94% N₂ 的三气培养箱中缺氧处理 24 h, 随后更换为完全高糖 DMEM 培养基, 在正常培养条件下复氧 24 h, 并于复氧开始时向培养基中加入艾司氯胺酮, 使其终质量浓度分别为 1、2、4、8 μg·mL⁻¹, 以不进行 H/R 处理的正常培养细胞作为对照。实验具体分为对照组 (不转染、不造模)、模型组、艾司氯胺酮 (1、2、4、8 μg·mL⁻¹) 组。

2.2 细胞转染

将 H9c2 细胞以 5×10^5 个·mL⁻¹ 接种于 96 孔板, 待细胞融合度达 50%~60% 时进行转染。按照 Lipofectamine 3000 说明书, 将 sh-NC、sh-KLF6、oe-NC、oe-KLF6 质粒分别与转染试剂按质量体积比 1:2 稀释于 Opti-MEM 无血清培养基中, 室温孵育 15 min 形成转染复合物。将复合物加入细胞培养孔中, 置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中孵育 4 h 后, 更换为完全高糖 DMEM 培养基继续培养。转染 24 h 后建立 H/R 模型, 且转染 oe-NC 或 oe-KLF6 组在复氧期间给予 8 μg·mL⁻¹ 的艾司氯胺酮处理。实验具体分为对照组、模型+sh-NC 组、模型+sh-KLF6 组、模型+oe-NC、模型+oe-KLF6、模型+艾司氯胺酮+oe-NC、模型+艾司氯胺酮+oe-KLF6 组。

2.3 CCK-8 实验

细胞接种于 96 孔板, 对细胞进行 H/R 处理, 分组同“2.1”项, 在复氧结束前 2 h, 每孔加入 10 μL CCK-8 溶液, 37 °C 避光孵育 2 h 后, 使用酶标仪测定 450 nm 处吸光度 (A) 值。计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = A_{\text{实验}} / A_{\text{对照}}$$

2.4 流式细胞术实验

实验分组、造模及给药方法同“2.1”和“2.2”项, 收集指数生长期细胞, PBS 洗涤 2 次, 每孔加入 200 μL 不含乙二胺四乙酸 (EDTA) 的胰酶消化, 待细胞变圆后加入完全培养基终止消化, 将细胞悬液转移至流式管中, 1 000 r·min⁻¹ 离心 5 min, 弃上

清, 冷 PBS 重悬洗涤 2 次, 按 Annexin V-FITC/PI 试剂盒说明加入 100 μL 1×Binding Buffer 重悬细胞, 再加入 5 μL Annexin V-FITC 和 5 μL PI 染液, 室温避光孵育 15 min 后补加 400 μL 1×Binding Buffer, 1 h 内使用流式细胞仪完成检测。

2.5 Western blotting 实验检测相关蛋白表达

实验分组、造模及给药方法同“2.1”和“2.2”项, 细胞处理后, 用预冷 PBS 洗涤 2 次, 加入含蛋白酶和磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液, 冰上裂解 30 min, 4 °C、12 000×g 离心 15 min, 收集上清, 并采用 BCA 定量法检测其浓度。取等量总蛋白 (每孔 20 μg), 经 10% SDS-PAGE 分离后, 湿转法转移至 PVDF 膜。用 5% 脱脂奶粉 (TBST 配制) 室温封闭 1 h, 随后加入兔抗 Bax (稀释度 1:5 000)、兔抗 KLF6 (稀释度 1:1 000)、兔抗 GPX4 (稀释度 1:1 000)、兔抗 FTH1 (稀释度 1:3 000) 及兔抗 β-actin (稀释度 1:5 000) 抗体孵育 18 h。TBST 洗涤后, 加入相应 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗 (稀释度 1:10 000), 室温孵育 1 h。使用 ECL 试剂引发化学发光以显色, 凝胶成像系统曝光。以 β-actin 为内参, 利用 Image J 软件分析各条带灰度值, 目的蛋白相对表达量为目的蛋白灰度值/β-actin 灰度值。每组均重复进行 3 次实验。

2.6 试剂盒检测铁死亡相关因子水平

实验分组、造模及给药方法同“2.1”和“2.2”项, 处理后收集细胞, 离心提取上清液, 按照试剂盒说明书, 检测铁死亡相关指标 (MDA、SOD、Fe²⁺ 及 ROS) 水平。

2.7 ELISA 实验检测炎症因子水平

实验分组、造模及给药方法同“2.1”和“2.2”项, 处理后收集细胞, 在 4 °C、2 000 r·min⁻¹ 离心 10 min 收获细胞上清液。按照 ELISA 试剂盒说明书, 测定上清液中 TNF-α、IL-6 及 IL-1β 炎症因子水平。

2.8 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 实验检测 KLF6 基因的表达

实验分组、造模及给药方法同“2.1”和“2.2”项, 处理后取出细胞培养板, 弃去上清后, 向 96 孔板加 TRIzol 试剂并移出细胞, 室温放置 15 min。按试剂盒说明提取 RNA, 将 RNA 与 gDNA 消化混合物在无核酸酶 EP 管中混合, 42 °C 孵育 2 min。2 000 r·min⁻¹ 离心 10 s 后, 与 SuperMix 混合进行放大反应。再将 DNA、SYBR Green Master Mix 和特异

性 PCR 混合, 在 CFX 96 热循环仪上进行定量反应: 95 ℃ 反应 20 s; 95 ℃ 反应 3 s, 60 ℃ 反应 20 s, 共 40 个循环。KLF6 和 GAPDH 的引物由广州锐博生物技术有限公司设计并合成, 引物序列如下: KLF6 上游 5' -CACTTGAAAGCACACCAGCG-3', KLF6 下游 5' -CCTGTCACAGTGGGAGCATT-3'; β -actin 上游 5' -CTTCGCGGGCGACGAT-3', β -actin 下游 5' -CCACATAGGAATCCTTCTGACC-3'。

2.9 统计学方法

使用 Graphpad Prism 9.0.0 软件进行统计数据分析, 运用单因素方差分析并采用多重比较检验组间差异。数据表示为 $\bar{x} \pm s$, 当 $P < 0.05$ 时, 认为差异具有统计学上的显著性。

3 结果

3.1 艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞活性的影响

根据 CCK-8 检测结果, 与对照组比较, 模型组的细胞存活率显著降低 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 1、2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 艾司氯胺酮组的细胞存活率无明显差异 ($P > 0.05$), 4、8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 艾司氯胺酮组的细胞存活率显著提高 ($P < 0.05$)。见表 1。因此, 后续选择 8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 艾司氯胺酮处理细胞。

3.2 艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞的凋亡及相关蛋白表达的影响

根据流式细胞术检测结果, 与对照组比较, 模型组的细胞凋亡率和 Bax 蛋白表达明显升高 ($P <$

0.05)。与模型组比较, 8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 艾司氯胺酮组的细胞凋亡率和 Bax 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$), 结果见表 2 和图 1。结果说明艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞的凋亡具有抑制作用。

表 1 艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞活性的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

Table 1 Effect of esketamine on viability of H9c2 cells induced by H/R ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

组别	剂量/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	细胞存活率/%
对照	—	100.00 $\pm$ 9.66
模型	—	25.37 $\pm$ 2.49 [#]
艾司氯胺酮	1	26.43 $\pm$ 2.95
	2	27.18 $\pm$ 3.16
	4	49.55 $\pm$ 5.03 [*]
	8	82.37 $\pm$ 7.75 [*]

与对照组比较: [#] $P < 0.05$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ 。

[#] $P < 0.05$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ vs model group.

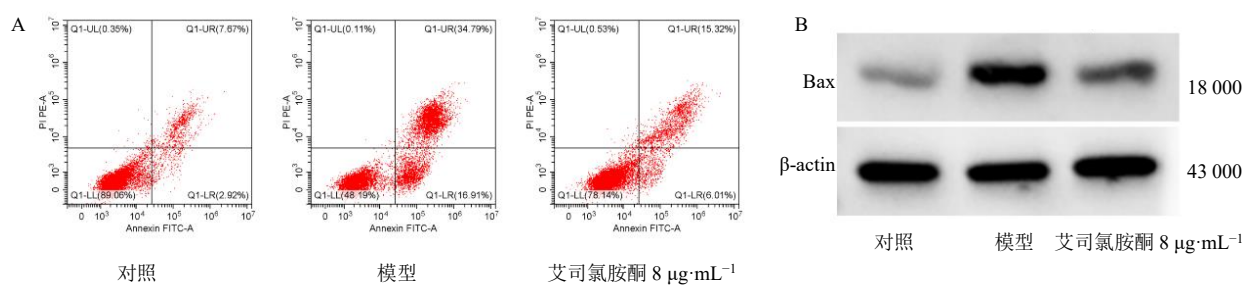
表 2 艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞凋亡及 Bax 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

Table 2 Effect of esketamine on apoptosis of H9c2 cells induced by H/R ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

组别	细胞凋亡率/%	Bax 蛋白表达量
对照	11.34 $\pm$ 2.51	0.23 $\pm$ 0.03
模型	52.48 $\pm$ 5.37 [#]	0.59 $\pm$ 0.06 [#]
艾司氯胺酮 8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	21.62 $\pm$ 3.68 [*]	0.36 $\pm$ 0.04 [*]

与对照组比较: [#] $P < 0.05$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ 。

[#] $P < 0.05$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ vs model group.



A-流式细胞术检测凋亡水平; B-Western blotting 检测 Bax 蛋白表达。

A-apoptosis levels were detected by flow cytometry; B-Bax protein expression was detected by Western blotting.

图 1 艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞的凋亡的作用

Fig. 1 Effect of esketamine on apoptosis of H9c2 cells induced by H/R

3.3 艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞氧化应激和铁死亡相关指标的影响

与对照组比较, 模型组细胞上清液中 MDA 和 ROS 含量及 Fe^{2+} 明显升高, SOD 含量、GPX4 和 FTH1 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$)。与模型组比

较, 8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 艾司氯胺酮组的 MDA 和 ROS 含量及 Fe^{2+} 明显降低, SOD 含量、GPX4 和 FTH1 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05$), 见图 2 和表 3、4。这些结果说明艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞的氧化应激和铁死亡具有抑制作用。

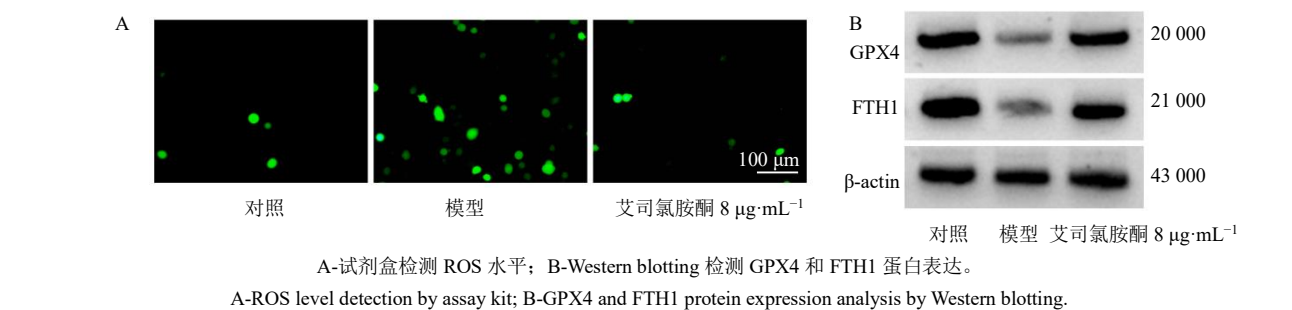


图 2 艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞的氧化应激和铁死亡的作用
Fig. 2 Effects of esketamine on oxidative stress and ferroptosis in H9c2 cells induced by H/R

表 3 艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞氧化应激和铁死亡的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9$)
Table 3 Effects of esketamine on oxidative stress and ferroptosis in H9c2 cells induced by H/R ($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	MDA/($\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$)	SOD/($\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$)	Fe ²⁺ /($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ROS
对照	8.57±0.64	214.53±15.02	1.76±0.19	1.00±0.12
模型	33.37±3.47 [#]	134.25±11.34 [#]	6.88±0.70 [#]	5.28±0.64 [#]
艾司氯胺酮 8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	8.15±0.84 [*]	189.47±13.62 [*]	2.88±0.32 [*]	1.39±0.19 [*]

与对照组比较：[#] $P<0.05$ ；与模型组比较：^{*} $P<0.05$ 。
[#] $P<0.05$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ vs model group.

表 4 艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞 GPX4 和 FTH1 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9$)
Table 4 Effects of esketamine on GPX4 and FTH1 protein expressions in H9c2 cells induced by H/R ($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	GPX4 蛋白 表达量	FTH1 蛋白 表达量
对照	1.05±0.11	1.19±0.12
模型	0.29±0.03 [#]	0.33±0.04 [#]
艾司氯胺酮 8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.99±0.09 [*]	0.86±0.08 [*]

与对照组比较：[#] $P<0.05$ ；与模型组比较：^{*} $P<0.05$ 。
[#] $P<0.05$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ vs model group.

表 5 艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞炎症因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9$)
Table 5 Effect of esketamine on inflammation in H9c2 cells induced by H/R ($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	TNF- α /($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-6/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-1 β /($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	19.12±1.67	0.66±0.05	73.26±8.01
模型	64.29±7.68 [#]	1.52±0.13 [#]	158.93±12.67 [#]
艾司氯胺酮 8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	27.33±2.08 [*]	0.75±0.06 [*]	85.65±5.80 [*]

与对照组比较：[#] $P<0.05$ ；与模型组比较：^{*} $P<0.05$ 。
[#] $P<0.05$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ vs model group.

与对照组比较，模型组的 KLF6 mRNA 和蛋白表达明显升高 ($P<0.05$)。与模型组比较，8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 艾司氯胺酮组的 KLF6 mRNA 和蛋白表达明显降低 ($P<0.05$)，见表 6 和图 3。结果说明艾司氯胺酮在 H9c2 细胞中能减弱 H/R 处理对 KLF6 表达的促进作用。

3.4 艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞炎症因子的影响

根据 ELISA 检测结果发现，与对照组比较，模型组细胞上清液中的 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 含量明显升高 ($P<0.05$)。与模型组比较，8 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 艾司氯胺酮组的 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 含量明显降低 ($P<0.05$)，见表 5。结果说明艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞炎症因子释放具有抑制作用。

3.5 艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞中 KLF6 表达的影响

根据 qRT-PCR 和 Western blotting 检测结果发现，

3.6 抑制 KLF6 基因的表达对 H/R 诱导的 H9c2 细胞凋亡的作用

根据流式细胞术、qRT-PCR 和 Western blotting 检测结果发现，与对照组比较，模型+sh-NC 组的 KLF6 的表达、细胞凋亡率和 Bax 蛋白表达明显升高 ($P<0.05$)；与模型+sh-NC 组比较，模型+sh-

表 6 艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞 KLF6 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

Table 6 Effect of esketamine on KLF6 expression in H9c2 cells induced by H/R ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

组别	KLF6 mRNA 表达量	KLF6 蛋白表达量
对照	0.26±0.03	0.29±0.03
模型	1.00±0.13 [#]	1.23±0.14 [#]
艾司氯胺酮 8 μg·mL ⁻¹	0.48±0.04 [*]	0.36±0.04 [*]

与对照组比较: [#] $P<0.05$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ 。

[#] $P<0.05$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ vs model group.

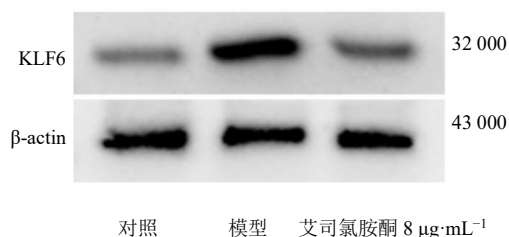
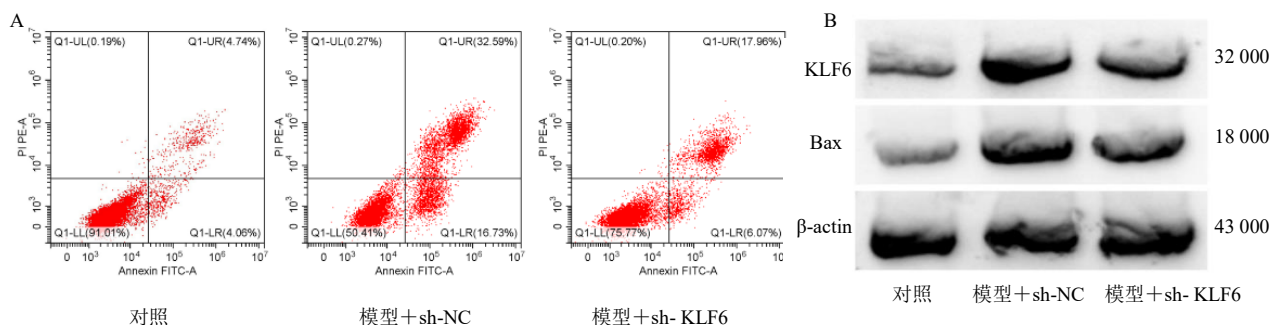


图 3 艾司氯胺酮对 H/R 诱导的 H9c2 细胞的 KLF6 蛋白表达的作用

Fig. 3 Effect of esketamine on KLF6 protein expression in H9c2 cells induced by H/R



A-流式细胞术检测凋亡水平; B- Western blotting 检测 Bax 和 KLF6 蛋白表达。

A-apoptosis levels detected by flow cytometry; B-Bax and KLF6 protein expressions detected by Western blotting.

图 4 抑制 KLF6 基因的表达对 H/R 诱导的 H9c2 细胞凋亡的作用

Fig. 4 Effect of inhibiting KLF6 gene expression on apoptosis of H9c2 cells induced by H/R

表 7 抑制 KLF6 对 H/R 诱导的 H9c2 细胞凋亡及 KLF6 和 Bax 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

Table 7 Effect of inhibiting KLF6 on apoptosis and expression of KLF6 and Bax of H9c2 cells induced by H/R ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

组别	KLF6 mRNA 表达量	KLF6 蛋白表达量	细胞凋亡率/%	Bax 蛋白表达量
对照	0.24±0.03	0.32±0.04	4.52±1.24	0.26±0.02
模型+sh-NC	1.00±0.12 [#]	0.86±0.12 [#]	32.37±5.03 [#]	0.64±0.06 [#]
模型+sh-KLF6	0.35±0.03 [*]	0.44±0.05 [*]	17.69±2.95 [*]	0.33±0.04 [*]

与对照组比较: [#] $P<0.05$; 与模型+sh-NC 组比较: ^{*} $P<0.05$ 。

[#] $P<0.05$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ vs model + sh-NC group.

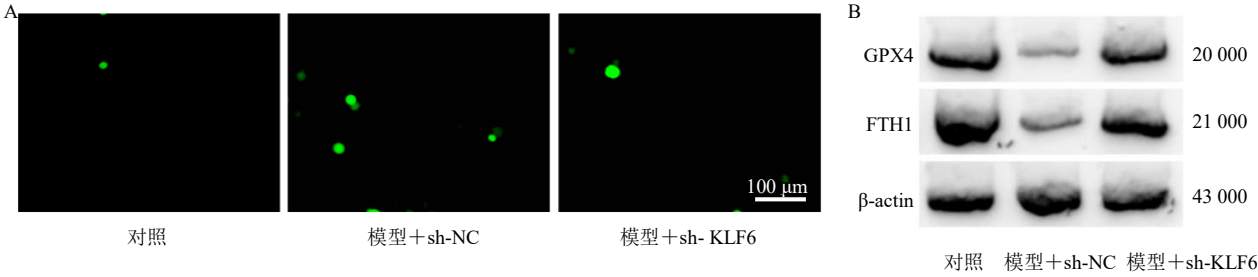
KLF6 组的 KLF6 的表达、细胞凋亡率和 Bax 蛋白表达明显降低 ($P<0.05$), 见图 4 和表 7。表明降低 KLF6 表达能缓解 H/R 诱导的 H9c2 细胞凋亡。

3.7 抑制 KLF6 基因的表达对 H/R 诱导的 H9c2 细胞氧化应激和铁死亡的影响

根据 ELISA 和 Western blotting 检测结果发现, 与对照组比较, 模型+sh-NC 组的 MDA、Fe²⁺和 ROS 含量明显升高, GPX4 蛋白、FTH1 蛋白表达以及 SOD 含量明显降低 ($P<0.05$); 与模型+sh-NC 组比, 模型+sh-KLF6 组的 MDA、Fe²⁺和 ROS 含量明显降低, GPX4 蛋白、FTH1 蛋白表达以及 SOD 含量明显升高 ($P<0.05$), 见图 5 和表 8、9。表明降低 KLF6 表达能缓解 H/R 诱导的 H9c2 细胞氧化应激和铁死亡。

3.8 抑制 KLF6 对 H/R 诱导的 H9c2 细胞炎症因子的影响

根据 ELISA 检测结果发现, 与对照组比较, 模型+sh-NC 组的 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 含量明显升高 ($P<0.05$); 与模型+sh-NC 组比较, 模型+sh-KLF6 组的 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 含量明显降低 ($P<0.05$), 见表 10。表明降低 KLF6 表达能缓解 H/R 诱导的 H9c2 细胞炎症反应。



A-试剂盒检测 ROS 水平；B-Western blotting 检测 GPX4 和 FTH1 蛋白表达。
A-ROS levels detected by assay kit; B-GPX4 and FTH1 protein expressions detected by Western blotting.

图 5 抑制 KLF6 对 H/R 诱导的 H9c2 细胞的氧化应激和铁死亡的作用
Fig. 5 Effects of inhibiting KLF6 on oxidative stress and ferroptosis in H9c2 cells induced by H/R

表 8 抑制 KLF6 对 H/R 诱导的 H9c2 细胞的氧化应激和铁死亡的作用 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 8 Effects of inhibiting KLF6 on oxidative stress and ferroptosis in H9c2 cells induced by H/R ($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	MDA/($\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$)	SOD/($\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$)	Fe^{2+} /($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	ROS
对照	10.26 ± 1.23	206.32 ± 18.56	1.26 ± 0.15	1.00 ± 0.12
模型 + sh-NC	$32.26 \pm 3.03^\#$	$130.49 \pm 12.46^\#$	$6.53 \pm 0.76^\#$	$2.56 \pm 0.19^\#$
模型 + sh-KLF6	$14.78 \pm 1.86^*$	$182.36 \pm 17.06^*$	$2.39 \pm 0.34^*$	$1.45 \pm 0.15^*$

与对照组比较: $^\#P<0.05$; 与模型 + sh-NC 组比较: $^*P<0.05$ 。
 $^\#P<0.05$ vs control group; $^*P<0.05$ vs model + sh-NC group.

表 9 抑制 KLF6 对 H/R 诱导的 H9c2 细胞 GPX4 和 FTH1 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 9 Effect of inhibiting KLF6 on GPX4 and FTH1 protein expressions in H9c2 cells induced by H/R ($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	GPX4 蛋白表达量	FTH1 蛋白表达量
对照	1.02 ± 0.13	1.05 ± 0.09
模型 + sh-NC	$0.23 \pm 0.04^\#$	$0.34 \pm 0.03^\#$
模型 + sh-KLF6	$0.83 \pm 0.09^*$	$0.85 \pm 0.08^*$

与对照组比较: $^\#P<0.05$; 与模型 + sh-NC 组比较: $^*P<0.05$ 。
 $^\#P<0.05$ vs control group; $^*P<0.05$ vs model + sh-NC group.

表 10 抑制 KLF6 对 H/R 诱导的 H9c2 细胞炎症因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 10 Effect of inhibiting KLF6 on inflammatory factors in H9c2 cells induced by H/R ($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	TNF- α /($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-6/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	IL-1 β /($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
对照	22.36 ± 1.98	0.54 ± 0.05	75.26 ± 7.24
模型 + sh-NC	$62.64 \pm 7.71^\#$	$1.41 \pm 0.15^\#$	$154.81 \pm 13.55^\#$
模型 + sh-KLF6	$29.47 \pm 2.29^*$	$0.72 \pm 0.07^*$	$93.87 \pm 8.66^*$

与对照组比较: $^\#P<0.05$; 与模型 + sh-NC 组比较: $^*P<0.05$ 。
 $^\#P<0.05$ vs control group; $^*P<0.05$ vs model + sh-NC group.

含量明显升高 ($P<0.05$)。与模型 + 艾司氯胺酮 + oe-NC 组比, 模型 + 艾司氯胺酮 + oe-KLF6 组的细胞凋亡率和 Bax 蛋白表达明显升高, MDA 和 ROS 含量明显升高, GPX4 蛋白、FTH1 蛋白表达和 SOD 含量降低, TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 含量明显升高 ($P<0.05$)。表明艾司氯胺酮通过抑制 KLF6 进而

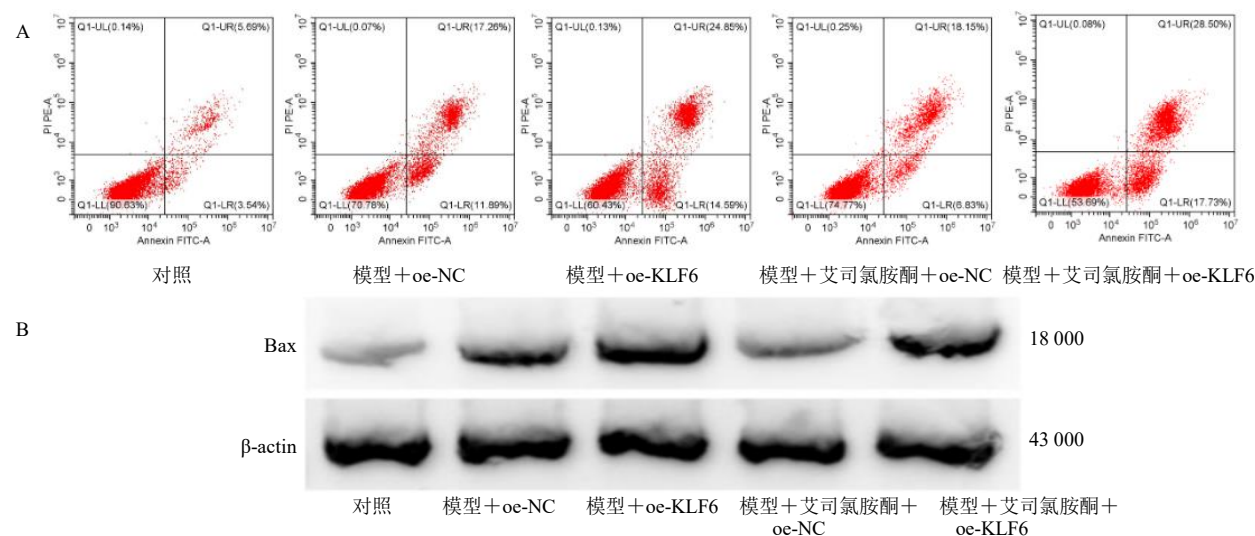
3.9 艾司氯胺酮通过抑制 KLF6 影响 H/R 诱导的 H9c2 细胞损伤

根据检测结果发现, 与对照组比较, 模型 + oe-NC 组细胞凋亡率和 Bax 蛋白表达明显升高, MDA 和 ROS 含量明显升高, GPX4 蛋白、FTH1 蛋白表达和 SOD 含量降低, TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 含量明显升高 ($P<0.05$)。与模型 + oe-NC 组比, 模型 + oe-KLF6 组细胞凋亡率和 Bax 蛋白表达明显升高, MDA 和 ROS 含量明显升高, GPX4 蛋白、FTH1 蛋白表达和 SOD 含量降低, TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β

缓解 H/R 诱导的 H9c2 细胞损伤。结果见图 6、7 和表 11。

4 讨论

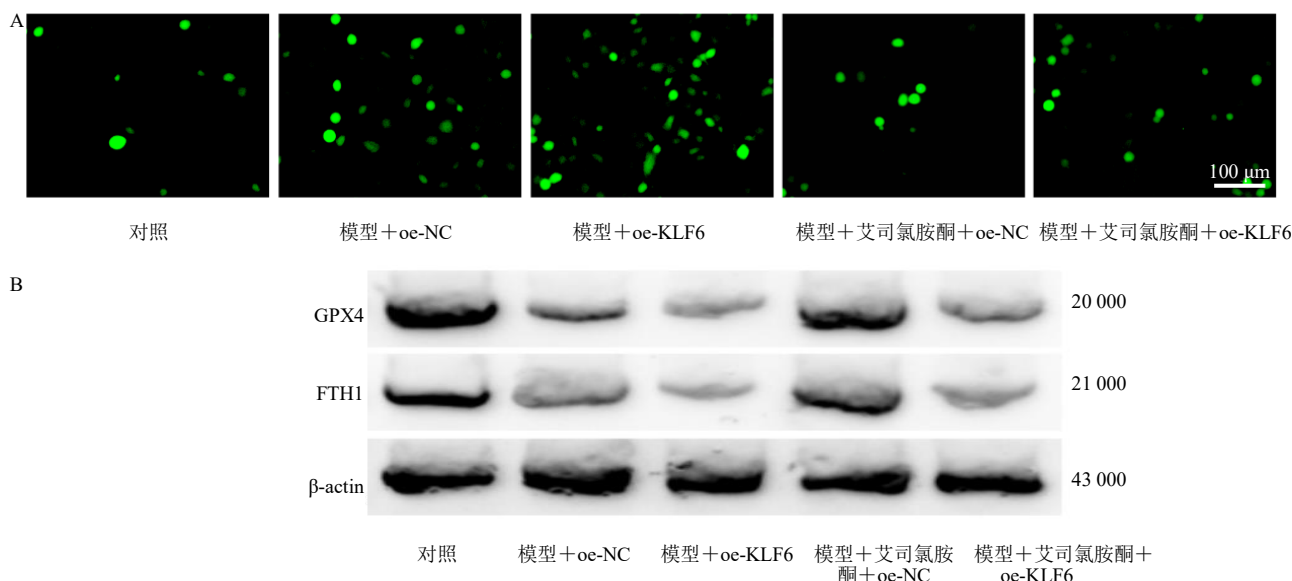
MI/RI 是指急性冠状动脉闭塞后, 再灌注导致比缺血本身更严重的心肌损伤, 包括缺血诱导的损伤和再灌注损伤^[11-12]。MI/RI 常发生在心肌梗死患



A-流式细胞术检测凋亡水平; B-Western blotting 检测 Bax 蛋白表达。
A-Apoptosis levels detected by flow cytometry; B-Bax protein expression detected by Western blotting.

图 6 艾司氯胺酮通过调控 KLF6 影响 H/R 诱导的 H9c2 细胞凋亡

Fig. 6 Esketamine regulate KLF6 to affect apoptosis in H/R-induced H9c2 cells



A-试剂盒检测 ROS 水平; B- Western blotting 检测 GPX4 和 FTH1 蛋白表达。
A-ROS levels detected by assay kit; B-GPX4 and FTH1 protein expressions detected by Western blotting

图 7 艾司氯胺酮通过调控 KLF6 影响 H/R 诱导的 H9c2 细胞氧化应激和铁死亡

Fig. 7 Esketamine regulated KLF6 to affect oxidative stress and ferroptosis in H/R-induced H9c2 cells

者冠状动脉血灌注恢复期间^[13]。许多复杂的病理生理过程,如氧化应激、Ca²⁺超负荷和炎症反应与心脏 I/R 损伤有关^[14]。尽管临床上已经最大程度来预防 MI/RI 的发生,但仍然缺乏有效的治疗药物和分子干预靶点。进一步阐明分子机制并确定 MI/RI 的有效靶点以改善治疗状态仍然非常有必要。最近的一项研究表明,缺血心肌细胞中生长停滞和 DNA 损伤诱导型 β (GADD45A) 表达增加, MiR-1283 通

过靶向 GADD45A,减少 H/R 诱导的心肌细胞死亡,进而缓解 MI/RI^[15]。因此,靶向 MI/RI 的心肌细胞死亡被认为一种前瞻性治疗策略。艾司氯胺酮是氯胺酮的 S(+)-异构体,已被证明具有镇静、镇痛和治疗抑郁症的功效,作用于 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体并起麻醉作用^[16]。它的用药效果几乎是(R,S)-氯胺酮的 2 倍,是(R)-氯胺酮的 3 倍。研究表明,剂量低的艾司氯胺酮可以降低麻醉相关不良

表 11 艾司氯胺酮通过调控 KLF6 影响 H/R 诱导的 H9c2 细胞损伤 ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)Table 11 Esketamine regulated KLF6 to affect injury in H/R-induced H9c2 cells ($\bar{x} \pm s$, $n=9$)

组别	蛋白表达量			TNF- α / (pg·mL ⁻¹)	IL-6/(ng·mL ⁻¹)	IL-1 β / (pg·mL ⁻¹)
	Bax	GPX4	FTH1			
对照	0.15 $\pm$ 0.02	1.85 $\pm$ 0.16	1.92 $\pm$ 0.18	22.50 $\pm$ 1.80	0.32 $\pm$ 0.04	75.60 $\pm$ 4.20
模型+oe-NC	0.42 $\pm$ 0.05 [#]	0.60 $\pm$ 0.03 [#]	0.46 $\pm$ 0.04 [#]	56.80 $\pm$ 5.20 [#]	1.38 $\pm$ 0.12 [#]	134.60 $\pm$ 11.50 [#]
模型+oe-KLF6	0.58 $\pm$ 0.06 [*]	0.32 $\pm$ 0.02 [*]	0.28 $\pm$ 0.03 [*]	64.50 $\pm$ 5.80 [*]	1.55 $\pm$ 0.14 [*]	148.30 $\pm$ 13.20 [*]
模型+艾司氯胺酮+oe-NC	0.29 $\pm$ 0.04 [*]	1.18 $\pm$ 0.10 [*]	1.26 $\pm$ 0.13 [*]	28.42 $\pm$ 2.61 [*]	0.78 $\pm$ 0.07 [*]	87.74 $\pm$ 7.92 [*]
模型+艾司氯胺酮+oe-KLF6	0.53 $\pm$ 0.05 ^{&}	0.55 $\pm$ 0.03 ^{&}	0.43 $\pm$ 0.04 ^{&}	59.16 $\pm$ 5.38 ^{&}	1.40 $\pm$ 0.11 ^{&}	139.22 $\pm$ 12.28 ^{&}
组别	MDA/(μ mol·g ⁻¹)	SOD/(U·mg ⁻¹)	Fe ²⁺ /(μ mol·L ⁻¹)	ROS	细胞凋亡率/%	
对照	7.52 $\pm$ 0.45	245.80 $\pm$ 18.60	1.08 $\pm$ 0.15	1.00 $\pm$ 0.14	5.35 $\pm$ 1.12	
模型+oe-NC	23.50 $\pm$ 2.20 [#]	135.60 $\pm$ 12.50 [#]	4.95 $\pm$ 0.65 [#]	3.25 $\pm$ 0.42 [#]	17.20 $\pm$ 4.15 [#]	
模型+oe-KLF6	27.80 $\pm$ 2.50 [*]	120.30 $\pm$ 11.80 [*]	6.80 $\pm$ 0.75 [*]	5.10 $\pm$ 0.48 [*]	23.80 $\pm$ 4.60 [*]	
模型+艾司氯胺酮+oe-NC	8.68 $\pm$ 0.80 [*]	184.56 $\pm$ 14.39 [*]	2.63 $\pm$ 0.41 [*]	1.20 $\pm$ 0.14 [*]	18.56 $\pm$ 2.34 [*]	
模型+艾司氯胺酮+oe-KLF6	24.64 $\pm$ 2.36 ^{&}	132.49 $\pm$ 12.82 ^{&}	6.08 $\pm$ 0.69 ^{&}	3.53 $\pm$ 0.48 ^{&}	28.76 $\pm$ 4.38 ^{&}	

与对照组比较: [#] $P<0.05$; 与模型+oe-NC 组比较: ^{*} $P<0.05$; 与模型+ESK+oe-NC 比较: [&] $P<0.05$ 。

[#] $P<0.05$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ vs model + oe-NC group; [&] $P<0.05$ vs model + esketamine + oe-NC group。

反应的发生率,并具有良好的镇痛作用、抗抑郁作用,同时恢复时间短^[17]。艾司氯胺酮具有抗炎作用,可改善脂多糖诱导的心肌损伤^[18]。本研究发现艾司氯胺酮可提高 H/R 诱导后的细胞活性、GPX4 蛋白、FTH1 蛋白表达和 SOD 含量,下调 KLF6 表达,降低 H/R 诱导后的细胞凋亡率和 Bax 蛋白表达、MDA 和 ROS 含量及 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 含量。由此表明,艾司氯胺酮可降低 H/R 诱导后的细胞凋亡、炎症、氧化应激和铁死亡水平,从而可减轻缺氧诱导的心肌细胞损伤。

KLF 家族调节多种细胞生物过程,包括增殖、分化、代谢以及维持细胞多能性、炎症和损伤反应^[9]。KLF6 是 KLF 家族的一员,是一种广泛表达的核转录调节因子^[19]。KLF6 在心脏发育中发挥重要作用,参与心血管疾病的发生和进展。KLF6 被报道与 MI/IR 损伤有关。KLF6 在 I/R 小鼠心脏组织中的表达升高,其沉默可改善 I/R 诱导的心肌损伤^[20]。WTAP 通过促进 KLF6 的 m6A 修饰来加剧 H/R 诱导的人心肌细胞凋亡、炎症反应、氧化应激和铁死亡^[21]。本研究发现 KLF6 表达降低可提高 H/R 诱导后的 GPX4 蛋白、FTH1 蛋白表达和 SOD 含量,降低 H/R 诱导后的细胞凋亡率和 Bax 蛋白表达、MDA 和 ROS 含量及 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 含量,说明 KLF6 能加重心肌细胞损伤。

本研究结果提示艾司氯胺酮可能通过下调 KLF6,整合性地调控细胞凋亡、铁死亡及炎症反应。机制层面上,这 3 条通路并非孤立存在,而是

存在紧密的交叉调控网络。首先,氧化应激是连接这 3 者的关键枢纽:艾司氯胺酮下调 KLF6 后,抑制了细胞内 ROS 的累积,而 ROS 不仅是诱发线粒体通透性转换孔开放、促进细胞凋亡的关键信号分子^[22],同时也是驱动脂质过氧化、导致铁死亡发生的核心诱因^[23]。其次,铁死亡与炎症之间存在正反馈循环:发生铁死亡的细胞会释放“危险信号”(氧化脂质和 DAMPs),这会进一步激活炎症小体(NLRP3),让免疫细胞进入战斗状态,加剧炎症^[24]。因此,艾司氯胺酮可能通过下调 KLF6 打破这一恶性循环。

关于艾司氯胺酮调控 KLF6 的上游机制,推测核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)和核因子 κ B(NF- κ B)信号通路可能参与其中。艾司氯胺酮具有显著的抗氧化和抗炎作用,这可能与其对上游信号通路的调控有关。一方面,Nrf2 是细胞抗氧化反应的主要调节者,有研究指出在脑缺血再灌注损伤模型中,KLF6 的缺失可激活 Nrf2 信号通路^[25],提示 KLF6 可能是 Nrf2 的负性调控因子。艾司氯胺酮可能通过激活 Nrf2 通路,在发挥抗氧化作用的同时,间接抑制 KLF6 的表达。另一方面,NF- κ B 信号通路是介导炎症反应的核心通路。艾司氯胺酮已被报道可下调 NF- κ B(p65)表达^[26],且 KLF6 作为转录因子可转录激活 p21 等基因^[27]。因此,艾司氯胺酮可能通过抑制 NF- κ B 的核转位,阻断了下游 KLF6 的转录激活,从而减少炎症因子的释放。但艾司氯胺酮调控 KLF6 表达的具体作用机制有待进一步研

究验证。

本研究结果表明艾司氯胺酮通过抑制 KLF6 的表达,抑制 H/R 诱导的心肌细胞损伤,这可能为治疗 MI/RI 提供新的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭慧琳, 韩雯, 王敏, 等. 原儿茶酸对心肌缺血再灌注损伤模型大鼠及缺氧/复氧 H9c2 细胞的保护作用及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(10): 2776-2785.
Guo H L, Han W, Wang M, et al. Study on protective effect and mechanism of protocatechuic acid on myocardial ischemia-reperfusion injury model rats and hypoxia/reoxygenation H9c2 cells [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(10): 2776-2785.
- [2] 宋惠, 杨斐斐, 唐伟智, 等. 基于 Hippo 信号通路探讨芪参益气滴丸调控 Th17/Treg 平衡改善心肌缺血再灌注损伤的研究 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(7): 1744-1752.
Song H, Yang F F, Tang W Z, et al. Investigation of regulation of Th17/Treg balance by Qishen Yiqi Dropping Pills to improve myocardial ischemia-reperfusion injury based on Hippo signaling pathway [J]. Drug Eval Res, 2025, 48(7): 1744-1752.
- [3] Cao X X, Li B, Han X J, et al. Soluble receptor for advanced glycation end-products promotes angiogenesis through activation of STAT3 in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Apoptosis, 2020, 25(5/6): 341-353.
- [4] Tang J H, Zhuang S G. Histone acetylation and DNA methylation in ischemia/reperfusion injury [J]. Clin Sci, 2019, 133(4): 597-609.
- [5] 熊曦萌, 思永玉. 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 [J]. 现代药物与临床, 2026, 41(3): 824-831.
Xiong X M, Si Y Y. Research progress on ketamine and esketamine in improving organ ischemia-reperfusion injury [J]. Drugs Clin, 2026, 41(3): 824-831.
- [6] 范方雪, 崔栋然, 武琼, 等. 基于蛋白激酶 R 样内质网激酶-真核起始因子 2 α 通路探讨艾司氯胺酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤的作用机制 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2026, 24(7): 997-1003.
Fan F X, Cui D R, Wu Q, et al. Effect of esketamine on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats based on the PERK-eIF2 α pathway [J]. Chin J Integr Med Cardio/cerebrovascular Dis, 2026, 24(7): 997-1003.
- [7] 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.
Liu Z D, Wei X H, Li L P, et al. The protective mechanism of esketamine on mice with myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Clin J Med Off, 2025, 53(6): 607-610.
- [8] 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.
He Y Y, Yang Z Q, Guo N, et al. Effects of esketamine on myocardial ischemia-reperfusion injury and AMPK-mTOR pathway-related proteins in rats [J]. Lab Med Clin, 2024, 21(14): 2040-2046.
- [9] Syafruddin S E, Mohtar M A, Wan Mohamad Nazarie W F, et al. Two sides of the same coin: The roles of KLF6 in physiology and pathophysiology [J]. Biomolecules, 2020, 10(10): 1378.
- [10] Chen Y, Zhao Q, Wu T, Sun F, Fu W. Knockdown of KLF6 ameliorates myocardial infarction by regulating autophagy via transcriptional regulation of PTTG1 [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2024, 328: C115-C127.
- [11] Zhang J X, Liang R Q, Wang K, et al. Novel CaMKII- δ inhibitor hesperadin exerts dual functions to ameliorate cardiac ischemia/reperfusion injury and inhibit tumor growth [J]. Circulation, 2022, 145(15): 1154-1168.
- [12] Gao R R, Wang L J, Bei Y H, et al. Long noncoding RNA cardiac physiological hypertrophy-associated regulator induces cardiac physiological hypertrophy and promotes functional recovery after myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Circulation, 2021, 144(4): 303-317.
- [13] Yang Y, Zhang Y, Yang J Q, et al. Interdependent nuclear co-trafficking of ASPP1 and p53 aggravates cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. Circ Res, 2023, 132(2): 208-222.
- [14] Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(12): 773-789.
- [15] Liu C T, Liu H W, Sun Q, et al. microRNA 1283 alleviates cardiomyocyte damage caused by hypoxia/reoxygenation via targeting GADD45A and inactivating the JNK and p38 MAPK signaling pathways [J]. Kardiologia, 2021, 79(2): 147-155.
- [16] 张世涛, 吴仁丰, 梁小青. 艾司氯胺酮复合右美托咪定术前滴鼻对先天性心脏病手术患儿血流动力学水平及心肌氧化应激损伤的影响 [J]. 中国医刊, 2024, 59(4): 387-391.
Zhang S T, Wu R F, Liang X Q. The effects of esketamine combined with dexmedetomidine preoperative nasal drops on hemodynamic level and myocardial oxidative stress injury in children undergoing surgery for congenital heart

- disease [J]. *Chin J Med*, 2024, 59(4): 387-391.
- [17] Shoib S, Kotra M, Javed S, et al. Esketamine-a quick-acting novel antidepressant without the disadvantages of ketamine [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2022, 43(4): 505-511.
- [18] 唐健文, 黄鼎力, 唐一帆. 艾司氯胺酮调控磷酸酪氨酸衔接蛋白 1 表达对脂多糖诱导的心肌细胞损伤影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(20): 2423-2428.
Tang J W, Huang D L, Tang Y F. Mechanism of esketamine regulated APPL1 expression on LPS-induced cardiomyocyte injury [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2022, 38(20): 2423-2428.
- [19] Hu K, Ma C, Ma R J, et al. Roles of Krüppel-like factor 6 splice variant 1 in the development, diagnosis, and possible treatment strategies for non-small cell lung cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(10): 4468-4482.
- [20] Qiu M L, Yan W, Liu M M. Klf6 aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury by activating Acs14-mediated ferroptosis [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39(10): 989-1001.
- [21] Fang M C, Li T, Wu Z Y. Wtap-mediated m6a modification of klf6 aggravates hypoxia/reoxygenation-induced human cardiomyocyte injury [J]. *Shock*, 2024, 62(2): 201-207.
- [22] Khaliulin I, Hamoudi W, Amal H. The multifaceted role of mitochondria in autism spectrum disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(2): 629-650.
- [23] Wang B Q, Wang Y, Zhang J, et al. ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: Mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(6): 1439-1451.
- [24] Gupta S, Mukherjee S. Ferroptosis-inflammation crosstalk: Mechanistic insights and emerging drug targets [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2026, doi: 10.1007/s12013-026-02131-y.
- [25] Qian H Y, Zhou S F, Qian R, et al. KLF6 silencing attenuates MCAO-induced brain injury and cognitive dysfunction via targeting ferroptosis and activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2024, 43: 9603271241304372.
- [26] Wang Y Q, Cao M, Zhang Y Y, et al. The CB2-PKC pathway is involved in esketamine-induced anti-inflammation in BV-2 microglial cells exposed to lipopolysaccharides [J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(9): 4466-4478.
- [27] Chen Z, Wu W Z, Zheng C, et al. KLF6 facilitates differentiation of odontoblasts through modulating the expression of P21 *in vitro* [J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14: 20.

[责任编辑 刘东博]