

• 论 著 •

艾司氯胺酮通过上调 miR-138-5p 表达抑制 LPS 诱导的星形胶质细胞凋亡和炎症反应的分子机制研究*

林玉美,符明君[△],陈基胜
海口市第三人民医院麻醉科,海南海口 571100

摘 要:**目的** 探讨艾司氯胺酮对脂多糖(LPS)诱导的星形胶质细胞凋亡和炎症反应的影响及分子机制。**方法** 星形胶质细胞 HA1800 分为对照(NC)组,0.5、1.0、2.0 μg/mL LPS 组,低、中、高剂量组,miR-138-5p 组,miR-con 组,高剂量+anti-miR-138-5p 组、高剂量+anti-miR-con 组;流式细胞术检测 HA1800 细胞凋亡情况;蛋白质印迹法检测裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (Cleaved-caspase-3) 蛋白表达;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-1β、IL-6 水平;反转录-实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测微小 RNA(miR)-138-5p 表达水平。**结果** 浓度越高的 LPS 诱导的星形胶质细胞 HA1800 凋亡率、Cleaved-caspase-3 表达水平、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平升高($P<0.05$)。剂量越高的艾司氯胺酮处理后,LPS 诱导的 HA1800 细胞的凋亡率、Cleaved-caspase-3 表达水平、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平降低,miR-138-5p 表达水平升高($P<0.05$)。过表达 miR-138-5p 后,LPS 诱导的 HA1800 细胞的凋亡率、Cleaved-caspase-3 表达水平、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平降低($P<0.05$)。抑制 miR-138-5p 表达可以逆转艾司氯胺酮对 LPS 诱导的 HA1800 细胞凋亡和炎症反应的影响。**结论** 艾司氯胺酮通过上调 miR-138-5p 表达抑制 LPS 诱导的星形胶质细胞凋亡和炎症反应。

关键词:艾司氯胺酮; 微小 RNA-138-5p; 星形胶质细胞; 凋亡; 炎症反应
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.08.003 **中图法分类号:**R36
文章编号:1673-4130(2023)08-0908-06 **文献标志码:**A

Study on the molecular mechanism of esketamine inhibiting LPS-induced astrocyte apoptosis and inflammatory response by up-regulating the expression of miR-138-5p*

LIN Yumei, FU Mingjun[△], CHEN Jisheng

Department of Anesthesiology, Haikou Third People's Hospital, Haikou, Hainan 571100, China

Abstract:**Objective** To explore the effect of esketamine on lipopolysaccharide (LPS)-induced astrocyte apoptosis and inflammation and its molecular mechanism. **Methods** Astrocyte HA1800 was divided into NC group, 0.5, 1.0, 2.0 μg/mL LPS group, low, medium, and high dose group, miR-138-5p group, miR-con group, high-dose+anti-miR-138-5p group, high-dose+anti-miR-con group. Flow cytometry was used to detect HA1800 cell apoptosis, Western blot was used to detect the protein expression of Cleavage of cysteine aspartate protease 3 (Cleaved-caspase-3), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect tumor necrosis factor-α(TNF-α), interleukin(IL)-1β, and IL-6 levels, and miR-138-5p expression level was detected by reverse transcription real-time fluorescent quantitative PCR (RT-qPCR). **Results** After induced with increased concentrations of LPS, the apoptosis rate, Cleaved-caspase-3 expression level, and the levels of TNF-α, IL-1β and IL-6 of astrocytes HA1800 were increased ($P<0.05$). After treatment with increased doses of esketamine, the apoptosis rate, Cleaved-caspase-3 expression level, and the levels of TNF-α, IL-1β and IL-6 of HA1800 cells induced by LPS were decreased, and the expression levels of miR-138-5p was increased ($P<0.05$). After overexpression of miR-138-5p, the apoptosis rate, Cleaved-caspase-3 expression level, and the levels of TNF-α, IL-1β and IL-6 of HA1800 cells induced by LPS were decreased ($P<0.05$). Inhibition of miR-138-5p expression could reverse the effect of esketamine on LPS-induced apoptosis and inflammation of HA1800 cells. **Conclusion** Esketamine inhibits LPS-induced astrocyte apoptosis and inflammation by up-regulating the expression of miR-138-5p.

Key words: esketamine; microRNA-138-5p; astrocytes; apoptosis; inflammation

* 基金项目:海南省医药卫生科研项目(1501032021A2001)。
作者简介:林玉美,女,主治医师,主要从事麻醉学方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:1083645733@qq.com。

神经胶质细胞是神经中枢发挥神经功能的主要细胞,星形胶质细胞作为神经中枢的一种重要细胞,其功能受损会影响神经元的存活,在许多中枢神经系统疾病中发挥重要作用,如抑郁症、阿尔兹海默症和帕金森病^[1-2]。微小 RNA(miRNA)是一种对大脑功能(如神经发育和神经发生)很重要的非编码小 RNA。MiR-138-5p 是一种在中枢神经系统中高表达的 miRNA,据报道,miR-138-5p 在阿尔兹海默病^[3]、帕金森病^[4]患者的血浆中存在差异表达。在脊髓损伤中,miR-138-5p 过表达可靶向促凋亡因子而有利于神经细胞存活^[5]。此外,骨髓间充质干细胞来源的外泌体 miR-138-5p 可通过靶向 LCN2 促进星形胶质细胞增殖和抑制炎症反应来减轻神经损伤^[6]。由此可见,miR-138-5p 可能是一种有效的神经保护靶标。

艾司氯胺酮是氯胺酮的右旋体,一种新型抗抑郁药,相较于氯胺酮,具有应用剂量小、镇痛镇静作用强、神经系统不良反应少的特点^[7-8]。研究报道,氯胺酮可上调星形胶质细胞表面脑保护相关受体表达^[9]。氯胺酮可通过抑制脂多糖(LPS)诱导的星形胶质细胞甲基胞嘧啶加双氧酶 3 mRNA 的下调介导抗炎机制^[10]。低剂量氯胺酮可降低炎症因子水平,对帕金森病小鼠发挥神经保护作用^[11],提示氯胺酮对星形胶质细胞具有保护作用。最近有研究发现,艾司氯胺酮可增加抑郁大鼠海马亚区星形胶质细胞的体积和脑源性神经营养因子的释放^[12];且可减少颅脑创伤大鼠创伤后应激障碍样行为,进而发挥神经保护作用^[13]。而艾司氯胺酮对星形胶质细胞介导的神经保护作用的影响是否与 miR-138-5p 有关尚不清楚。因此,本研究旨在研究艾司氯胺酮对 LPS 诱导的星形胶质细胞凋亡和炎症反应的影响及其与 miR-138-5p 的关系。

1 材料与方法

1.1 材料来源 星形胶质细胞 HA1800(上海冠导生物工程有限公司);杜氏改良依格尔(DMEM)培养基、LPS(美国 Sigma 公司);盐酸艾司氯胺酮(规格 2 mL:50 mg,国药准字 H20193336,江苏恒瑞医药股份有限公司);凋亡检测试剂盒(WE0325)、蛋白提取试剂盒(北京百奥莱博科技有限公司);肿瘤坏死因子- α (TNF- α)(PT518)、白细胞介素(IL)-1 β (PI305)和 IL-6(PI330)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);荧光定量 PCR 试剂盒、miR-138-5p 过表达载体及对照载体(miR-con)、miR-138-5p 抑制物(anti-miR-138-5p)及抑制物对照(anti-miR-con)、引物(上海吉玛制药技术有限公司);裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Cleaved-caspase-3)抗体(美国 Abcam 公司)。

1.2 细胞处理与分组 星形胶质细胞 HA1800 用 DMEM 培养基常规培养,分别用 0.5、1.0、2.0

$\mu\text{g/mL}$ 的 LPS 处理 HA1800 细胞 12 h,作为 0.5、1.0、2.0 $\mu\text{g/mL}$ LPS 组,常规培养的细胞作为 NC 组。筛选出 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 的 LPS 用于后续试验。分别用 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 的艾司氯胺酮和 2.0 $\mu\text{g/mL}$ LPS 处理 HA1800 细胞,作为低、中、高剂量组;将 miR-138-5p 过表达载体及 miR-con 转染至 HA1800 细胞后用 2.0 $\mu\text{g/mL}$ LPS 处理,分别作为 miR-138-5p 组、miR-con 组;将 anti-miR-138-5p、anti-miR-con 转染至 HA1800 细胞后用 100 $\mu\text{mol/L}$ 的艾司氯胺酮和 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 的 LPS 处理,分别作为高剂量+anti-miR-138-5p 组、高剂量+anti-miR-con 组。

1.3 流式细胞术检测细胞凋亡 收集各组 HA1800 细胞,用预冷的磷酸缓冲盐溶液(PBS)漂洗 2 次,加入结合缓冲液重悬,然后加入 5 μL 的膜联蛋白 V-FITC(Annexin V-FITC)和 10 μL 的碘化丙啶(PI),混匀、避光孵育 10 min;上流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.4 蛋白质印迹法检测蛋白表达 提取各组 HA1800 细胞总蛋白,进行聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜、封闭,加入 Cleaved-caspase-3 一抗(1:1 000)4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,洗膜后加入二抗(1:2 000)室温孵育 2 h,显影、成像,分析蛋白条带的灰度值,以 β -actin 为内参。

1.5 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平 取各组细胞培养上清液,检测 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平。具体按照试剂盒操作进行检测。

1.6 反转录-实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测 miR-138-5p 相对表达水平 提取细胞总 RNA,以 U6 为内参进行 PCR 扩增,相对表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算。miR-138-5p 上游引物序列为 5'-GCGAGCTG-GTGTGTGAATC-3',下游引物序列为 5'-AGTG-CAGGGTCCGAGGTATT-3';U6 上游引物序列为 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物序列为 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

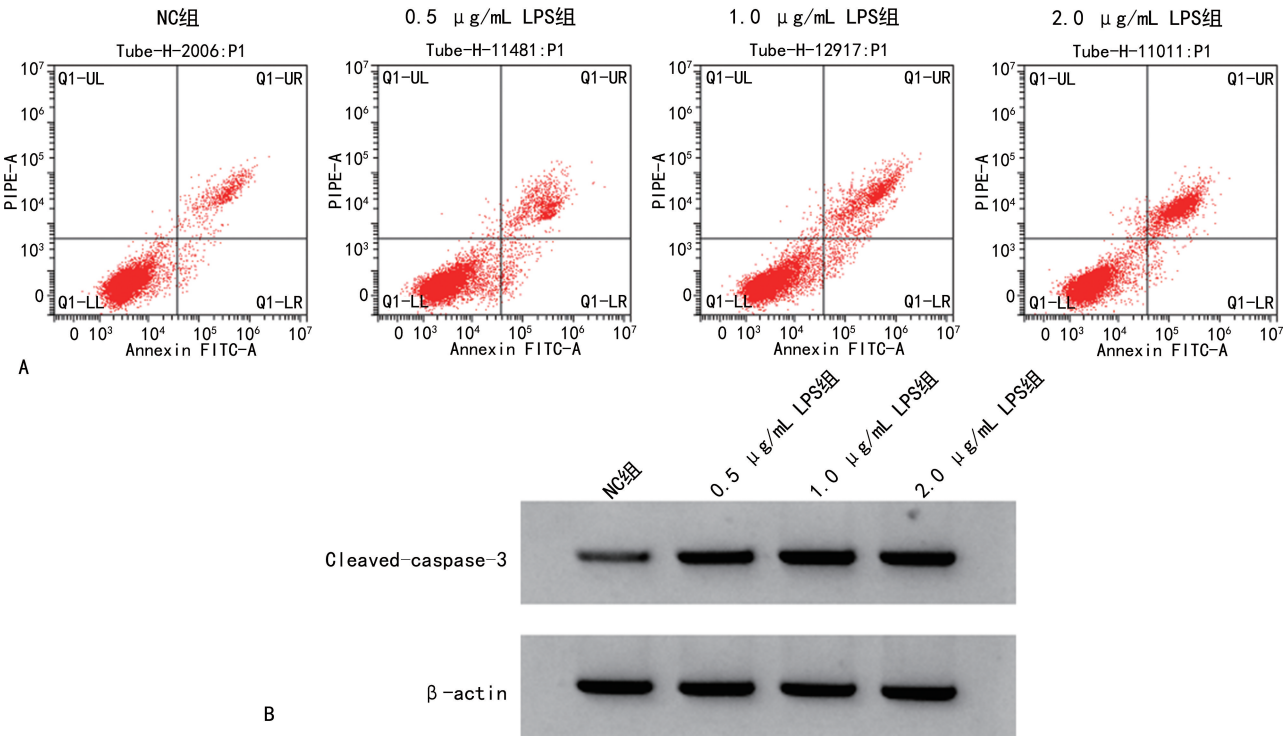
1.7 统计学处理 用 SPSS20.0 软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度 LPS 对星形胶质细胞 HA1800 凋亡和炎症反应的影响 与 NC 组比较,浓度越高的 LPS 处理后星形胶质细胞 HA1800 凋亡率、Cleaved-caspase-3 表达水平、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平升高($P < 0.05$),2.0 $\mu\text{g/mL}$ LPS 组各项指标差异最显著,故后续采用 2.0 $\mu\text{g/mL}$ LPS 处理 HA1800 细胞,见图 1、表 1。

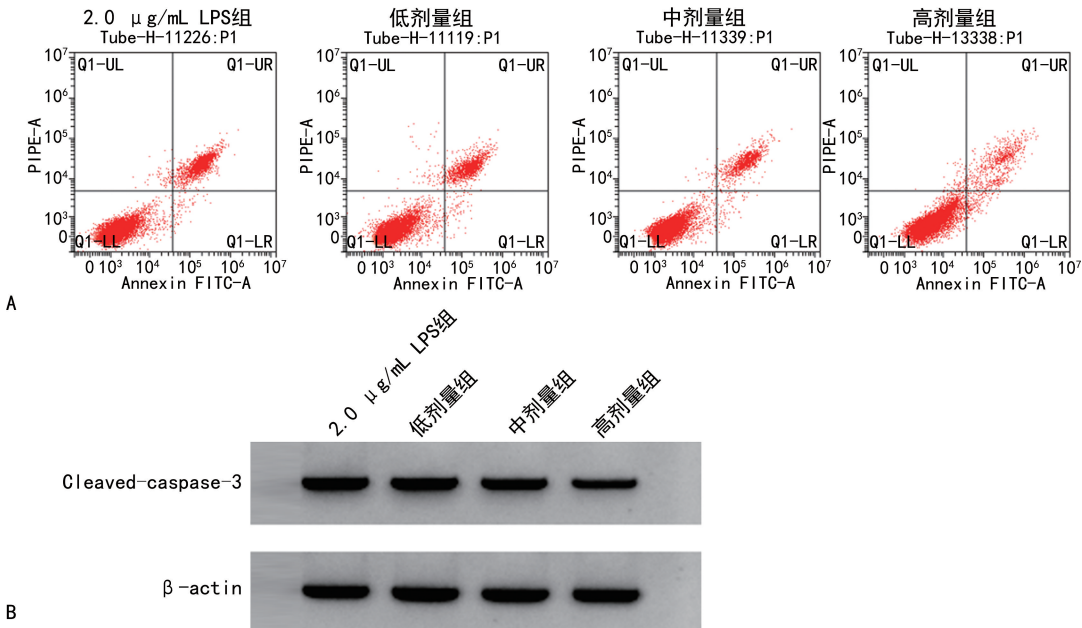
2.2 艾司氯胺酮对 LPS 处理的星形胶质细胞

HA1800 凋亡和炎症反应的影响 与 2.0 $\mu\text{g/mL}$ LPS 组比较,低、中、高剂量组 HA1800 细胞凋亡率、Cleaved-caspase-3 表达水平、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平降低($P<0.05$)。见图 2、表 2。



注:A 为流式细胞仪检测细胞凋亡;B 为 Western blot 检测 Cleaved-caspase-3 蛋白的表达。

图 1 不同浓度 LPS 对星形胶质细胞 HA1800 凋亡和相关蛋白表达的影响



注:A 为流式细胞仪检测细胞凋亡;B 为 Western blot 检测 Cleaved-caspase-3 蛋白的表达。

图 2 艾司氯胺酮对 LPS 处理的星形胶质细胞 HA1800 凋亡和相关蛋白表达的影响

表 1 不同浓度 LPS 及艾司氯胺酮对 LPS 处理的对星形胶质细胞 HA1800 凋亡和炎症反应的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	凋亡率(%)	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	IL-6(ng/L)	Cleaved-caspase-3
NC 组	9	8.16 $\pm$ 0.63	25.16 $\pm$ 2.01	1.32 $\pm$ 0.10	3.46 $\pm$ 0.21	0.31 $\pm$ 0.03
0.5 $\mu\text{g/mL}$ LPS 组	9	13.15 $\pm$ 0.96 ^a	57.86 $\pm$ 4.86 ^a	3.96 $\pm$ 0.28 ^a	6.12 $\pm$ 0.52 ^a	0.48 $\pm$ 0.05 ^a
1.0 $\mu\text{g/mL}$ LPS 组	9	19.03 $\pm$ 1.31 ^a	105.16 $\pm$ 9.16 ^a	8.16 $\pm$ 0.76 ^a	12.86 $\pm$ 0.98 ^a	0.69 $\pm$ 0.07 ^a

续表 1 不同浓度 LPS 及艾司氯胺酮对 LPS 处理的对星形胶质细胞 HA1800 凋亡和炎症反应的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	凋亡率(%)	TNF-α(ng/L)	IL-1β(ng/L)	IL-6(ng/L)	Cleaved-caspase-3
2.0 μg/mL LPS 组	9	24.11±1.96 ^a	151.02±11.14 ^a	12.03±1.03 ^a	17.83±1.34 ^a	0.83±0.07 ^a
<i>F</i>		252.158	462.469	462.449	497.494	143.159
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 NC 组比较, ^a*P*<0.05。

表 2 艾司氯胺酮对 LPS 处理的星形胶质细胞 HA1800 凋亡和炎症反应的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	凋亡率(%)	TNF-α (ng/L)	IL-1β (ng/L)	IL-6 (ng/L)	Cleaved- caspase-3
2.0 μg/mL LPS 组	9	24.11±1.96	151.02±11.14	12.03±1.03	17.83±1.34	0.83±0.07
低剂量组	9	17.36±1.25 ^a	124.73±10.52 ^a	9.76±0.81 ^a	13.76±1.08 ^a	0.71±0.06 ^a
中剂量组	9	12.39±0.83 ^a	83.96±7.13 ^a	5.32±0.45 ^a	8.26±0.68 ^a	0.53±0.05 ^a
高剂量组	9	9.03±0.71 ^a	41.03±3.67 ^a	3.45±0.31 ^a	2.37±0.19 ^a	0.40±0.03 ^a
<i>F</i>		280.976	433.055	436.865	564.105	162.000
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 2.0 μg/mL LPS 组比较, ^a*P*<0.05。

2.3 艾司氯胺酮对 miR-138-5p 表达的影响 与 NC 组比较,2.0 μg/mL LPS 组 HA1800 细胞中 miR-138-5p 表达水平降低(*P*<0.05);与 2.0 μg/mL LPS 组比较,低、中、高剂量组 HA1800 细胞中 miR-138-5p 表达水平升高(*P*<0.05)。见表 3。

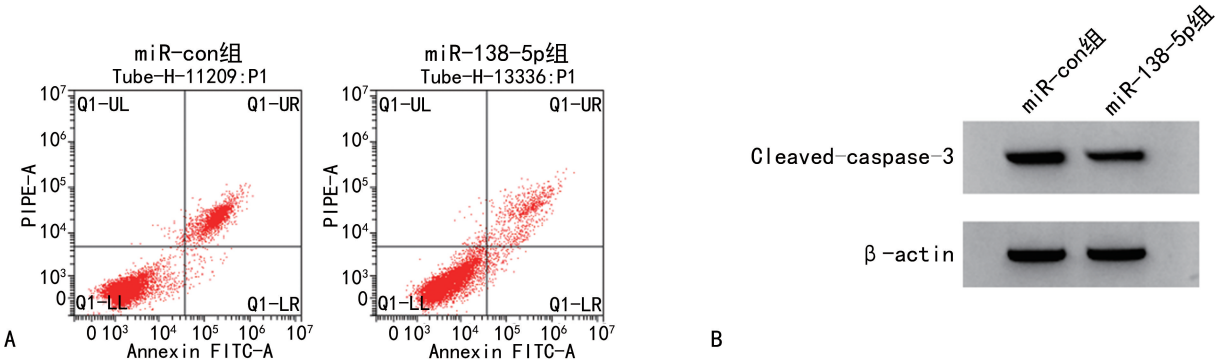
表 3 艾司氯胺酮对 miR-138-5p 表达的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-138-5p
NC 组	9	1.00±0.10
2.0 μg/mL LPS 组	9	0.38±0.03 ^a
低剂量组	9	0.58±0.05 ^b
中剂量组	9	0.78±0.07 ^b
高剂量组	9	0.91±0.09 ^b
<i>F</i>		107.727
<i>P</i>		<0.001

注:与 NC 组比较, ^a*P*<0.05;与 2.0 μg/mL LPS 比较, ^b*P*<0.05。

2.4 上调 miR-138-5p 表达抑制 LPS 诱导的星形胶质细胞 HA1800 凋亡和炎症反应 与 miR-con 组比较,miR-138-5p 组 miR-138-5p 表达水平升高,HA1800 细胞凋亡率、Cleaved-caspase-3 表达水平、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平降低(*P*<0.05);且 miR-138-5p 组 HA1800 细胞凋亡率、Cleaved-caspase-3 表达水平、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平与高剂量组接近。见图 3、表 4。

2.5 anti-miR-138-5p 可以逆转艾司氯胺酮对 LPS 诱导的星形胶质细胞 HA1800 凋亡和炎症反应的保护作用 与高剂量+anti-miR-con 组比较,高剂量+anti-miR-138-5p 组 miR-138-5p 表达水平降低,HA1800 细胞凋亡率、Cleaved-caspase-3 表达水平、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平升高(*P*<0.05),见图 4、表 5。

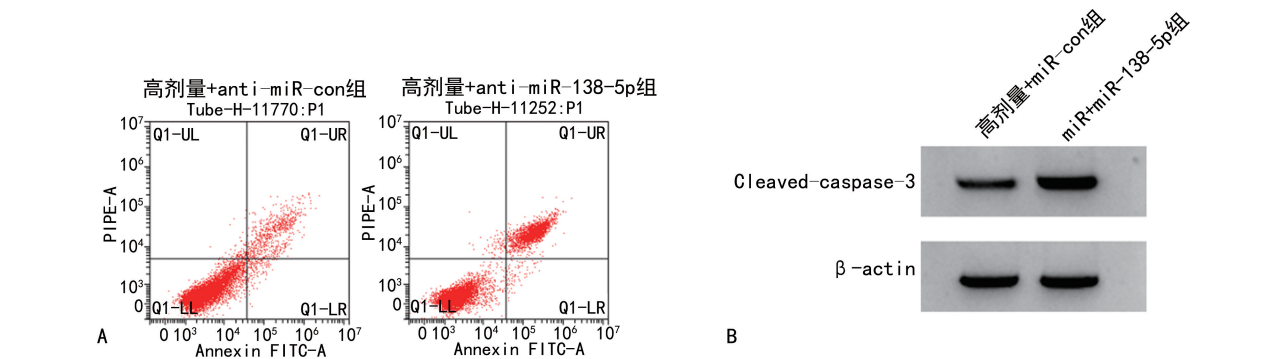


注:A 为流式细胞仪检测细胞凋亡;B:为 Western Blot 检测 Cleaved-caspase-3 蛋白的表达。

图 3 miR-138-5p 减弱 LPS 诱导的星形胶质细胞 HA1800 凋亡和相关蛋白的表达

表 4 miR-138-5p 减弱 LPS 诱导的星形胶质细胞 HA1800 凋亡和炎症反应($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-138-5p	凋亡率(%)	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	IL-6 (ng/L)	Cleaved-caspase-3
miR-con 组	9	1.00 $\pm$ 0.09	24.18 $\pm$ 1.73	151.10 $\pm$ 10.34	12.10 $\pm$ 0.98	17.61 $\pm$ 1.05	0.81 $\pm$ 0.07
miR-138-5p 组	9	2.36 $\pm$ 0.19	9.03 $\pm$ 0.82	48.96 $\pm$ 3.76	3.16 $\pm$ 0.28	5.06 $\pm$ 0.43	0.42 $\pm$ 0.04
<i>t</i>		19.407	23.740	27.850	26.314	33.182	14.512
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001



注:A 为流式细胞仪检测细胞凋亡;B 为 Western blot 检测 Cleaved-caspase-3 蛋白的表达。

图 4 anti-miR-138-5p 可以逆转艾司氯胺酮对 LPS 诱导的星形胶质细胞 HA1800 凋亡和相关蛋白的表达

表 5 anti-miR-138-5p 可以逆转艾司氯胺酮对 LPS 诱导的星形胶质细胞 HA1800 凋亡和炎症反应的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-138-5p	凋亡率(%)	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	IL-6 (ng/L)	Cleaved-caspase-3
高剂量+anti-miR-con 组	9	1.00 $\pm$ 0.08	9.10 $\pm$ 0.73	41.12 $\pm$ 3.81	3.41 $\pm$ 0.24	2.31 $\pm$ 0.17	0.42 $\pm$ 0.04
高剂量+anti-miR-138-5p 组	9	0.41 $\pm$ 0.04	26.19 $\pm$ 1.93	137.19 $\pm$ 11.03	11.08 $\pm$ 0.96	15.73 $\pm$ 1.24	0.91 $\pm$ 0.09
<i>t</i>		19.789	24.847	24.698	23.253	32.167	14.926
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

中枢神经系统疾病均伴有不同程度的神经炎症反应,星形胶质细胞广泛存在于神经系统中,是负责维持大脑稳态的主要神经细胞类型,也是神经炎症的关键调节剂。星形胶质细胞活化后能产生和释放多种神经递质和炎症因子^[14]。神经炎症是神经退行性疾病的常见特征,据报道,在神经炎症条件下,星形胶质细胞的过度激活可释放大量炎症因子,导致神经退行性疾病^[15-16]。因此,抑制星形胶质细胞炎症反应对于防治神经系统疾病具有重要意义。

艾司氯胺酮是一种新型抗抑郁药,是氯胺酮的右旋体,其抗炎、抗抑郁作用明显。如氯胺酮可有效抑制腰椎间盘突出根性痛大鼠炎症反应,缓解椎间盘退变^[17];并可降低 LPS 对小胶质细胞的活化作用,减少小胶质细胞 TNF- α 和 IL-1 β 的释放^[18]。艾司氯胺酮预处理可降低尿道下裂儿童术后首日疼痛程度及体内炎症因子水平^[19]。以上说明艾司氯胺酮抗炎作用明显,但是其对 LPS 诱导的星形胶质细胞损伤尚不清楚。本研究结果显示,浓度越高的 LPS 诱导的星形胶

质细胞 HA1800 凋亡率、Cleaved-caspase-3 表达水平、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平均升高;剂量越高的艾司氯胺酮处理后,LPS 诱导的 HA1800 细胞的凋亡率和 Cleaved-caspase-3 表达水平、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平降低;表明艾司氯胺酮可减轻 LPS 诱导的 HA1800 细胞损伤。

在本研究中,LPS 诱导的 HA1800 中 miR-138-5p 相对表达水平降低,而不同剂量艾司氯胺酮均可上调 miR-138-5p 的表达,提示 miR-138-5p 可能涉及艾司氯胺酮的作用机制。miRNA 是小分子 RNA,与中枢神经系统疾病密切相关,miR-138-5p 是其中一种。有研究报道,神经病理性疼痛的慢性缩窄性损伤模型小鼠脊髓和坐骨神经中 miR-138-5p 表达下调^[20]。LPS 处理的大鼠海马和小胶质细胞中 miR-138-5p 表达也下调,而 miR-138-5p 表达上调可改善受损的认知功能,同时抑制海马神经炎症^[21]。长链非编码 RNA-H19 通过下调 miR-138-5p 促进脑缺血再灌注损伤诱导的炎症反应^[22]。本研究中,过表达 miR-138-5p 后,LPS 诱导的 HA1800 细胞的凋亡率、

Cleaved-caspase-3 表达水平、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平降低,表明过表达 miR-138-5p 可抑制 LPS 诱导的 HA1800 细胞的凋亡和炎症反应。此外,本研究还发现,下调 miR-138-5p 表达可以减弱艾司氯胺酮对 LPS 诱导的 HA1800 细胞凋亡和炎症反应的影响,表明上调 miR-138-5p 是艾司氯胺酮在 LPS 诱导的星形胶质细胞中发挥抗凋亡和抗炎作用的重要途径之一。

综上所述,艾司氯胺酮可能通过上调 miR-138-5p 表达抑制 LPS 诱导的星形胶质细胞凋亡和炎症反应。

参考文献

- [1] LIAO Y, XING Q, LI Q, et al. Astrocytes in depression and Alzheimer's disease[J]. *Front Med*, 2021, 15(6): 829-841.
- [2] SANCHEZ A, MORALES I, RODRIGUEZ-SABATE C, et al. Astrocytes, a promising opportunity to control the progress of Parkinson's disease[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10): 1341-1358.
- [3] 宋俊杰, 范军朝, 陈英, 等. 低剂量氯胺酮对 MPTP 诱导帕金森病小鼠神经功能及炎性因子的影响[J]. *天津医药*, 2021, 49(5): 476-482.
- [4] XIE S, NIU W, XU F, et al. Differential expression and significance of miRNAs in plasma extracellular vesicles of patients with Parkinson's disease[J]. *Int J Neurosci*, 2022, 132(7): 673-688.
- [5] MAZA R M, BARREDA-MANSO M A, REIGADA D, et al. MicroRNA-138-5p targets pro-apoptotic factors and favors neural cell survival; analysis in the injured spinal cord[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7): 1559-1585.
- [6] DENG Y, CHEN D, GAO F, et al. Exosomes derived from microRNA-138-5p-overexpressing bone marrow-derived mesenchymal stem cells confer neuroprotection to astrocytes following ischemic stroke via inhibition of LCN2[J]. *J Biol Eng*, 2019, 13: 71.
- [7] 康艺涵, 朱允壮, 秦上媛, 等. 艾司氯胺酮的研究进展[J]. *中国医师进修杂志*, 2021, 44(5): 470-476.
- [8] 赵文莉, 邱妍, 李玮玲, 等. 一种新机制抗抑郁药: 艾司氯胺酮[J]. *中国新药与临床杂志*, 2019, 38(10): 585-588.
- [9] 刘邱阿雪, 凌晓敏, 方芳, 等. 氯胺酮体外对星形胶质细胞表面脑保护相关受体表达的影响[J]. *中国临床医学*, 2019, 26(3): 437-444.
- [10] 郝凌云, 杨小雪, 王沁玥, 等. 氯胺酮通过星形胶质细胞 Tet3 介导抗炎机制研究[J]. *系统医学*, 2017, 2(21): 22-25.
- [11] LUGLI G, COHEN A M, BENNETT D A, et al. Plasma exosomal miRNAs in persons with and without Alzhei-

- mer disease; altered expression and prospects for biomarkers[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139233.
- [12] ARDALAN M, ELFVING B, RAFATI A H, et al. Rapid effects of S-ketamine on the morphology of hippocampal astrocytes and BDNF serum levels in a sex-dependent manner[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2020, 32: 94-103.
- [13] 张斌, 何平丽, 孙中磊, 等. 艾司氯胺酮对大鼠颅脑创伤后应激障碍行为的影响[J]. *国际外科学杂志*, 2022, 49(4): 256-261.
- [14] GIOVANNI F, QUINTANA F J. The role of astrocytes in CNS inflammation[J]. *Trends Immunol*, 2020, 41(9): 805-819.
- [15] PREMAN P, ALFONSO-TRIGUERO M, ALBERDI E, et al. Astrocytes in Alzheimer's disease: pathological significance and molecular pathways[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 540-558.
- [16] LOPEZ-RODRIGUEZ A B, HENNESSY E, MURRAY C L, et al. Acute systemic inflammation exacerbates neuroinflammation in Alzheimer's disease: IL-1 β drives amplified responses in primed astrocytes and neuronal network dysfunction[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(10): 1735-1755.
- [17] 徐听, 唐丽玮, 金丹, 等. 氯胺酮对腰椎间盘突出根性痛大鼠脊髓炎症因子的影响及机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(18): 153-155.
- [18] 雷凤萍, 胡斌, 王晨, 等. SOCS1 在氯胺酮减轻小胶质细胞活化中的机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(22): 4219-4223.
- [19] 刘光, 王会瑟, 蔺颐, 等. 艾司氯胺酮预处理对尿道下裂儿童术后疼痛及炎症因子的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(4): 292-295.
- [20] WILKERSON J L, JIANG J, FELIX J s, et al. Alterations in mouse spinal cord and sciatic nerve microRNAs after the chronic constriction injury (CCI) model of neuropathic pain[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 731: 135029.
- [21] FENG X, HU J, ZHAN F, et al. MicroRNA-138-5p regulates hippocampal neuroinflammation and cognitive impairment by NLRP3/Caspase-1 signaling pathway in rats[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 1125-1143.
- [22] LI H, TANG C, WANG D. LncRNA H19 promotes inflammatory response induced by cerebral ischemia-reperfusion injury through regulating miR-138-5p-p65 axis[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(4): 525-536.

(收稿日期: 2022-05-10 修回日期: 2023-01-16)