

生物钟调控心肌细胞死亡的研究进展

邱泽阳¹ 季爽^{1,2} 陈丽红^{1,2}

(1. 大连医科大学, 辽宁 大连 116044; 2. 大连医科大学医学科学研究院, 辽宁 大连 116044)

【摘要】 生物钟在调控心血管生理功能和疾病发生和发展的过程中发挥重要作用。心肌细胞死亡是心肌缺血再灌注损伤的主要病理机制,是导致缺血后心室重塑和心功能不全的重要环节。近年来大量研究表明,生物钟不仅参与心肌细胞死亡的过程,同时会明显影响心脏对药物的耐受性和敏感性。因此,深入了解生物钟调节心肌细胞死亡,包括凋亡、坏死、自噬、铁死亡及焦亡等过程的分子机制,对优化心血管疾病的治疗措施和效果具有重要的临床意义。

【关键词】 昼夜节律;细胞死亡;心血管疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.004

Circadian Clock Regulating Myocardial Cell Death

QIU Zeyang¹, JI Shuang^{1,2}, CHEN Lihong^{1,2}

(1. *Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning, China*; 2. *Advanced Institute for Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning, China*)

【Abstract】 Circadian clock plays significant roles in regulating cardiovascular physiological function and disease development. Myocardial cell death is the main pathological mechanism of myocardial ischemia reperfusion injury and an important link leading to ventricular remodeling and cardiac dysfunction after ischemia. More and more evidence suggests that circadian clock was not only involved in the process of myocardial cell death but also significantly affects the heart's tolerance and sensitivity to drugs. Thus, understanding the role of circadian clock in cardiac cell death, including apoptosis, necrosis, autophagy, ferroptosis, pyroptosis and so on, may have crucial clinical significance for optimizing the treatment strategies for cardiovascular diseases.

【Key words】 Circadian clock; Cell death; Cardiovascular diseases

心血管疾病是引起全球死亡和致残的主要原因之一。越来越多的临床和实验证据表明生物钟对维持正常的心脏功能至关重要。正常的白天与黑夜各 12 h 的昼夜节律紊乱可严重影响心血管系统的生理功能,其中最明显的表现是血压和心率的改变。同时,许多心血管疾病或事件(包括心肌梗死、心律失常、脑卒中、心力衰竭及心脏性猝死)的发生有明显的昼夜节律特征,其发生率表现为每日清晨最高^[1]。在心脏疾病中,心肌缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤的研究最为深入,研究认为 IR 损伤会引起大量心肌细胞死亡,是导致心室重塑和心功能不全的主要原因^[2]。目前发现心肌细胞死亡的方式有多种,包括凋亡、坏死、自噬、铁死亡和焦亡等^[3]。近年,许多证据表明生物钟可调控 50%~80% 的蛋白质编码基因的表达,其中包括许多调控细胞分裂、代谢和存活的关键基因,提示昼夜节律可能是参与调控细胞稳态和

生存的重要机制^[4-5]。现对昼夜节律生物钟在心肌细胞死亡中的作用及分子机制研究进展做一综述。

1 昼夜节律的调控

生物钟是调节生物体行为和活动等基本功能的自主振荡节律,通常表现为近似 24 h 为周期的昼夜节律。应用转录组学分析小鼠 12 个组织器官(包括心脏)的基因表达情况,发现在所有编码蛋白质的基因中,有 43% 的基因在转录水平呈现昼夜节律,且大部分表现为器官独有的节律特征。在哺乳动物中,生物钟由中枢生物钟和外周生物钟组成。中枢生物钟位于下丘脑前部视交叉上核的神经元,是生物节律的控制中心;而外周生物钟则位于外周器官和组织,可独立发挥调控作用^[4,6]。研究表明生物体的昼夜节律是由一系列核心生物钟基因和钟控基因组成的正反馈和负反馈回路调节的结果(图 1)。核心生物钟基因主要包括 Clock、Bmal1(也称为 Arntl)、Cry1/2、Per1/2、

基金项目:国家自然科学基金面上项目(32071157);国家自然科学基金青年基金(31900142)

通信作者:陈丽红, E-mail: lihong@dmu.edu.cn

Rev-erb 和 Ror。其中 Bmal1 和 Clock 为正向调控基因,而 Cry 和 Per 为负向调控基因。钟控基因主要由 Dbp (D-box binding protein)、Hlf (hepatic leukemia factor)、Tef (thyrotroph embryonic factor) 及 Dec1 (Stra13 或 Sharp2) 等组成^[4,6]。首先,在细胞核内 BMAL1 与 CLOCK 蛋白形成一个异二聚体,通过结合到 Per 和 Cry 启动子的顺式作用元件 (E-box 和 D-box 等) 来激活其转录表达,然后其蛋白产物在细胞浆中形成异二聚体,并移位到胞核内抑制 BMAL1/CLOCK 异二聚体对下游靶基因的转录活性,形成负反馈调节环路。随着 PER 和 CRY 异二聚体蛋白水平的降低,不能再抑制 CLOCK/BMAL1 的转录活性后,启动新的转录-翻译周期,进而调节生物体 24 h 的昼夜节律。BMAL1/CLOCK 异二聚体也调节孤儿核受体基因 Rev-erb α/β 和 Ror α/β 的转录。翻译后的 REV-ERB 与 ROR 蛋白参与竞争位于 BMAL1 启动子区域结合位点的 ROR 应答元件 (ROR response element, RRE)。这种竞争结合根据其结合的蛋白质不同而导致 Bmal1 转录的激活或抑制。ROR 蛋白可激活 Bmal1 的转录,而 REV-ERB 则抑制 Bmal1 的转录,形成昼夜节律的另一个转录反馈调控环路^[4,6]。

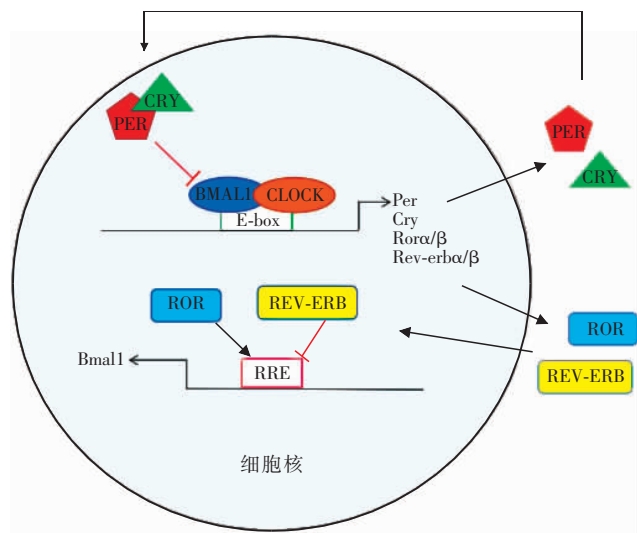


图1 生物钟分子机制

2 昼夜节律和心脏损伤

几乎所有类型的哺乳动物中,心脏和血管细胞都存在生物节律,包括心肌细胞、心肌成纤维细胞、血管平滑肌细胞和血管内皮细胞。在离体培养的心肌组织、细胞以及在体心脏中均观察到生物钟基因呈节律性振荡表达^[5]。心脏转录组学分析表明心脏中有 10%~15% 基因的表达具有节律性^[1,7]。在以人和小鼠为代表的哺乳动物中,生物钟基因可调控许多细胞增殖、代谢和死亡相关的重要生命过程。因此,昼夜节律紊乱可导致细胞分裂失调,加重包括高血压和冠

心病等在内的心血管疾病的风险^[5]。在大鼠心肌 IR 模型中,IR 可迅速引起缺血区心肌细胞生物钟基因的表达异常。与非缺血区相比,所有核心生物钟基因 (包括 Bmal1、Clock、Npas2、Per1/2、Cry1/2 和 Rev-erb α) 的振荡幅度均明显降低。同时,钟控基因 (Dbp、Tef 和 E4bp4) 表达的模式在缺血区也发生了明显改变^[8]。这些结果表明,心肌 IR 不仅导致心脏功能与整体环境的同步性丧失,也会造成心脏不同区域的功能无法实现同步,从而导致心肌 IR 的病理学改变。另一方面,生物钟紊乱可明显影响 IR 和心肌梗死后心脏损伤发生和进展的严重程度。Per2 敲除可增高 IR 后心脏中单不饱和脂肪酸和促炎因子 [白介素 (IL)-6 和肿瘤坏死因子- α] 的表达,加重心肌损伤^[9]。围手术期心肌梗死是极为常见的心血管并发症,麻醉剂咪达唑仑可能因为下调了 Per2 基因的表达,从而加重 IR 所导致的心脏功能损伤。通过使用具有上调 Per2 表达活性的药物川陈皮素或柑橘黄酮可一定程度上保护在心肌 IR 损伤治疗时使用咪达唑仑所造成的心脏功能损害^[10]。Rev-erb 的激动剂 SR9009 处理可降低小鼠心肌 IR 后的 NLRP3 炎症小体的产生,减少免疫细胞的聚集,从而有利于损伤心肌的修复^[11]。此外,缺氧诱导因子 1 α 是心肌细胞感知缺血缺氧的一个关键转录因子,能通过与相关基因启动子区的缺氧反应元件相结合,调控细胞的代谢、生存和死亡。研究表明,缺氧诱导因子 1 α 也通过与 Bmal1 和 Clock 基因相互作用,参与节律基因的表达调控^[12-13],但生物钟基因在调控心肌梗死及 IR 损伤中的作用及分子机制仍需进一步探讨。

3 昼夜节律和细胞死亡

研究证实心肌细胞死亡和细胞数量的减少是引起心脏重构和心功能不全的根本原因。昼夜节律可通过调节多条细胞死亡相关信号通路参与心肌细胞死亡的过程,包括细胞凋亡、坏死、自噬性死亡、铁死亡和焦亡等。

3.1 细胞凋亡

细胞凋亡是机体在生理或病理条件下通过激活胱天蛋白酶 (caspase) 引起的一种程序性细胞死亡方式,受细胞内外多种因子的调控。研究表明其在多种心脏疾病包括 IR 损伤和心肌梗死中发挥重要作用。细胞凋亡主要有两种方式,即外源性死亡受体途径和内源性线粒体途径。肿瘤坏死因子- α 是外源性死亡受体通路的重要介质,在免疫组织和器官中其转录和分泌具有节律性^[14]。Cry1/2 可通过核因子 κ B 信号通路调节 T 细胞中肿瘤坏死因子- α 的合成和分泌,从而影响其所介导的细胞凋亡进程^[15]。昼夜节律紊乱

可引起包括上述分子在内的细胞因子的表达规律变化,并诱导和参与心肌 IR 损伤等多种心血管疾病的发生。因此,改善生物钟紊乱或合理选择给药时间可能影响心肌 IR 后的炎症反应,对预防细胞凋亡及心力衰竭具有重要的临床意义。

caspase 的激活和线粒体外膜损伤通过激活 B 细胞淋巴瘤 2 家族蛋白(Bcl-2 家族)促凋亡成员(Bax、Bak 和 Bnip3)介导内源性线粒体死亡途径,放大死亡信号从而造成组织的形态学改变。肿瘤抑制蛋白 p53 在 DNA 损伤引起的细胞凋亡和内源性凋亡通路中起着重要作用,尽管该蛋白似乎未以昼夜节律的方式表达,但研究显示它可直接与核心生物钟基因相互作用,其启动子的活性可能受 Bmal1 的调控^[16]。此外 p53 还被证明可转录激活 Bcl-2 死亡蛋白 Bnip3,并在心肌细胞中引发自噬细胞死亡^[17]。Bnip3 是参与心肌细胞线粒体功能障碍、线粒体自噬和细胞死亡的关键信号因子,可引起线粒体内膜紊乱,导致呼吸链损伤,线粒体内膜跨膜电位降低,线粒体通透性转换孔开放,进而通过线粒体自噬或通过凋亡或坏死途径,最终造成细胞死亡。线粒体靶向缺失 Bnip3 可抑制缺氧时 Bnip3 诱导的线粒体损伤和细胞死亡^[18]。也有研究表明,核心生物钟基因 Bmal1 可通过 Bnip3 调节线粒体的分裂和吞噬功能,在扩张型心肌病的发生和发展中起关键作用,进一步提示生物钟在调节心肌细胞死亡中的重要作用^[19]。

3.2 坏死

坏死最初被认为是缺血性损伤期间一种偶然的细胞死亡形式。近期越来越多的证据表明,坏死像细胞凋亡一样,是程序性细胞死亡的一种调控形式,但其细胞的形态学改变与凋亡不同。其特点包括细胞膜通透性的增高和肿胀、线粒体功能障碍、DNA 降解和细胞膜破裂,最后共同激活损伤部位的炎症反应。有研究表明多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1(PARP1)和受体相互作用蛋白 1(RIP1)在心肌 IR 后的表达显著上调,并且与梗死后心肌细胞死亡、心脏收缩功能下降以及心肌中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(辅酶 I)和腺苷三磷酸含量的减少相关^[20-22]。在果蝇芯片分析的结果表明, Clock 基因的突变能明显地上调 RIP1 和 PARP1 的表达^[23]。因此,鉴于 RIP1 和 PARP1 与缺血损伤后细胞死亡之间存在密切的关系,并结合临床数据(即在早晨发生心肌梗死和心脏损伤的风险更大),进一步探讨昼夜节律对心肌细胞坏死相关基因和信号通路的影响十分必要。

3.3 自噬性死亡

自噬是指在自噬相关基因的调控下利用溶酶体

降解大分子蛋白和受损或衰老的细胞器以维持细胞自身需要的过程。心脏的自噬作用对于维持心血管稳态和功能至关重要。正常心脏中自噬小体的体积和密度呈节律变化模式,在光照后期达到峰值,然后下降,夜间到达谷值,证明自噬流的出现也具有昼夜节律性^[24]。自噬过程的缺陷或增多均会引起心脏损伤和心功能不全等病理过程^[25]。在心肌 IR 损伤过程中,缺血早期(即再灌注前)自噬激活发挥保护作用;而再灌注期间自噬活性低下或延迟则有损伤作用^[26]。因此,深入了解昼夜节律、自噬和心脏功能之间的关系将为心肌梗死后的治疗和修复提供最佳策略。

目前发现,昼夜节律效应因子和代谢信号均可转录调控自噬流的节律。CCAAT 增强子结合蛋白 β (C/EBP β)是一个具有亮氨酸拉链结构的转录因子,呈昼夜节律依赖方式表达。C/EBP β 基因敲除可消除昼夜节律介导的自噬作用,提示 C/EBP β 是调节自噬节律的一个关键基因^[27]。AMP 活化蛋白激酶(AMPK)是一个重要的能量感应激酶,可触发不同的分解代谢途径,包括葡萄糖摄取和氧化代谢,并且还负责延迟各种合成代谢过程,包括脂类、蛋白质和碳水化合物。在心肌细胞,AMPK 也是连接昼夜节律与自噬的一个重要激酶。AMPK 既可激活 unc-51 样激酶 1,也可通过抑制雷帕霉素复合体 1 进而激活 unc-51 样激酶 1。而且 AMPK 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白活性均呈节律性调控^[28-29],提示昼夜节律与 AMPK 介导的自噬之间存在密切的关系。

3.4 铁死亡

铁死亡是一种铁离子调节的非凋亡细胞死亡形式,其特征是依赖铁离子介导的活性氧产生而引起脂质过氧化物的聚积。尽管关于铁死亡在心脏中的作用的研究报道有限,但一项在大脑中的研究表明脑源性神经营养因子可通过 TrkB、T1 和 p75^{NTR} 受体复合物激活核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2),进而保护铁离子诱导的神经元细胞毒性。而 Clock 和 Bmal1 可调节 p75^{NTR} 表达,提示脑源性神经营养因子对 Nrf2 的激活可能受昼夜节律的调控^[30]。心脏中铁死亡是否受到相同水平的昼夜节律控制仍有待研究。最近, Liu 等^[31]通过体内外试验证实生物钟调控分子 Bmal1 可被选择性的自噬降解,即钟表性自噬(clockophagy),从而导致铁敏感性癌细胞死亡。近年,多个研究证明铁死亡参与心肌损伤过程。Gao 等^[32]发现应用铁螯合剂或谷氨酰胺分解抑制剂处理小鼠可明显降低铁死亡,改善 IR 后心功能不全。Li 等^[33]发现心脏移植后铁死亡可通过 Toll 样受体 4/ β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白/I 型

干扰素信号通路促进中性粒细胞黏附于动脉内皮细胞,进而向损伤的心肌聚集;而铁死亡特异性抑制剂能有效地降低心肌细胞的铁死亡和中性粒细胞的浸润。Fang 等^[34]也证明,铁死亡是 IR 和阿霉素诱导的小鼠心肌病的一个重要机制,而应用铁死亡特异性抑制剂和铁螯合剂阻断铁死亡后可明显改善心力衰竭,但昼夜节律是否调控心脏铁死亡仍有待进一步研究。

3.5 焦亡

焦亡是一种程序性细胞死亡的形式,其特征是质膜的迅速破裂,以及随后细胞内容物和包括 IL-1 β 和 IL-18 在内的促炎介质的释放所引起的炎症级联反应^[35]。焦亡主要包括 caspase-1 依赖的经典途径与涉及 caspase-4、caspase-5 (人类) 和 caspase-11 (小鼠) 的非经典途径^[36]。在 caspase-1 依赖的焦亡途径中,受到高血脂、高血糖和炎症的刺激后,细胞通过识别病原体相关分子模式和危险相关分子模式的作用激活各自的炎症小体(包括 NLRP3、AIM2 或 pyrin),招募凋亡相关斑点样蛋白并触发前半胱天冬酶-1 的裂解和活化,介导 IL-1 β 和 IL-18 等促炎性细胞因子的成熟和分泌。此外,caspase-1 裂解消皮素 D (消皮素蛋白家族成员,由 500 多个氨基酸组成)并寡聚形成消皮素 D 的氨基端产物,介导细胞膜孔的形成,促进炎症因子的释放,导致细胞肿胀和焦亡的最终发生^[37-38]。在非经典途径中,革兰氏阴性细菌的细胞壁成分脂多糖在小鼠中激活 caspase-11,在人类细胞中激活 caspase-4 和 caspase-5,直接剪切消皮素 D 引发细胞焦亡;同时,消皮素 D 的氨基端产物激活 NLRP3 炎症小体,并间接激活 caspase-1,引发焦亡^[38-39]。

尽管昼夜节律是否直接调控细胞焦亡过程尚不清楚,但大量研究证实了细胞焦亡在心血管疾病中的重要作用。在心血管疾病中,各种刺激(如高脂肪/高糖)导致的线粒体功能障碍,以及随后活性氧的过度产生、核因子 κ B 核转位的增加以及炎症小体 NLRP3 的活化所诱导的细胞焦亡在心脏和血管细胞中广泛发生。例如,有研究发现在心肌梗死动物模型中,抑制 NLRP3 炎症小体或凋亡相关斑点样蛋白可缩小梗死面积和改善心功能^[40-41]。可见,干预焦亡途径中的相关分子(如 NLRP3、AIM2、caspase-1 和 IL-1 β)可通过影响细胞焦亡参与心血管疾病的发生和进展,其可能成为心血管疾病治疗的潜在靶点。因此,昼夜节律也可能通过调节细胞焦亡的相关过程影响心血管疾病的进程,但这方面的研究仍需进一步的深入和扩充。

4 小结

人和动物的大量研究证明,生物钟在调节心血管稳态和疾病的病理生理过程中发挥重要作用。虽然

有证据表明生物钟基因参与调节细胞凋亡、坏死以及自噬性细胞死亡等,但仍需进一步阐明其调控的特异信号通路。这对于深入了解在心脏损伤后心肌细胞死亡的分子机制,阐明昼夜节律在其中的重要作用,为心血管病患者的治疗和预后提供最佳策略具有重要的指导意义。

参考文献

- [1] Durgan DJ, Young ME. The cardiomyocyte circadian clock; emerging roles in health and disease[J]. *Circ Res*, 2010, 106(4): 647-658.
- [2] Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury[J]. *J Pathol*, 2000, 190(3): 255-266.
- [3] Mishra PK, Adameova A, Hill JA, et al. Guidelines for evaluating myocardial cell death[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(5): H891-H922.
- [4] Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(45): 16219-16224.
- [5] Thosar SS, Butler MP, Shea SA. Role of the circadian system in cardiovascular disease[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2157-2167.
- [6] Lowrey PL, Takahashi JS. Genetics of circadian rhythms in Mammalian model organisms[J]. *Adv Genet*, 2011, 74: 175-230.
- [7] Martino T, Arab S, Straume M, et al. Day/night rhythms in gene expression of the normal murine heart[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2004, 82(4): 256-264.
- [8] Kung TA, Egejimi O, Cui J, et al. Rapid attenuation of circadian clock gene oscillations in the rat heart following ischemia-reperfusion [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(6): 744-753.
- [9] Bonney S, Kominsky D, Brodsky K, et al. Cardiac Per2 functions as novel link between fatty acid metabolism and myocardial inflammation during ischemia and reperfusion injury of the heart[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71493.
- [10] Oyama Y, Bartman CM, Gile J, et al. The circadian PER2 enhancer nobiletin reverses the deleterious effects of midazolam in myocardial ischemia and reperfusion injury[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(28): 3376-3383.
- [11] Reitz CJ, Alibhai FJ, Khatua TN, et al. SR9009 administered for one day after myocardial ischemia-reperfusion prevents heart failure in mice by targeting the cardiac inflammasome[J]. *Commun Biol*, 2019, 2: 353.
- [12] Ghorbel MT, Coulson JM, Murphy D. Cross-talk between hypoxic and circadian pathways: cooperative roles for hypoxia-inducible factor 1 α and CLOCK in transcriptional activation of the vasopressin gene[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 22(3): 396-404.
- [13] Wu Y, Tang D, Liu N, et al. Reciprocal regulation between the circadian clock and hypoxia signaling at the genome level in mammals[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(1): 73-85.
- [14] Keller M, Mazuch J, Abraham U, et al. A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(50): 21407-21412.
- [15] Lee JH, Sancar A. Regulation of apoptosis by the circadian clock through NF- κ B signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(29): 12036-12041.
- [16] Mullenders J, Fabius AW, Madiredjo M, et al. A large scale shRNA barcode screen identifies the circadian clock component ARNTL as putative regulator of the p53 tumor suppressor pathway[J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4798.
- [17] Wang EY, Gang H, Aviv Y, et al. p53 mediates autophagy and cell death by a mechanism contingent on Bnip3[J]. *Hypertension*, 2013, 62(1): 70-77.
- [18] Dhingra R, Margulets V, Chowdhury SR, et al. Bnip3 mediates doxorubicin-induced cardiac myocyte necrosis and mortality through changes in mitochondrial signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(51): E5537-E5544.
- [19] Li E, Li X, Huang J, et al. BMAL1 regulates mitochondrial fission and mitophagy

- through mitochondrial protein BNIP3 and is critical in the development of dilated cardiomyopathy[J]. *Protein Cell*, 2020, 11(9):661-679.
- [20] Pacher P, Szabó C. Role of poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) in cardiovascular diseases: the therapeutic potential of PARP inhibitors [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2007, 25(3):235-260.
- [21] Oerlemans MI, Liu J, Arslan F, et al. Inhibition of RIP1-dependent necrosis prevents adverse cardiac remodeling after myocardial ischemia-reperfusion in vivo[J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(4):270.
- [22] Ying L, Benjanuwatra J, Chattipakorn SC, et al. The role of RIPK3-regulated cell death pathways and necroptosis in the pathogenesis of cardiac ischaemia-reperfusion injury[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 231(2):e13541.
- [23] McDonald MJ, Rosbash M. Microarray analysis and organization of circadian gene expression in *Drosophila* [J]. *Cell*, 2001, 107(5):567-578.
- [24] Pfeifer U, Strauss P. Autophagic vacuoles in heart muscle and liver. A comparative morphometric study including circadian variations in meal-fed rats [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1981, 13(1):37-49.
- [25] Rothmel BA, Hill JA. Myocyte autophagy in heart disease: friend or foe? [J]. *Autophagy*, 2007, 3(6):632-634.
- [26] Sciarretta S, Hariharan N, Monden Y, et al. Is autophagy in response to ischemia and reperfusion protective or detrimental for the heart? [J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(3):275-281.
- [27] Wedel A, Ziegler-Heitbrock HW. The C/EBP family of transcription factors[J]. *Immunobiology*, 1995, 193(2-4):171-185.
- [28] Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, et al. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation [J]. *Science*, 2009, 326(5951):437-440.
- [29] Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy [J]. *Science*, 2011, 331(6016):456-461.
- [30] Ishii T, Warabi E, Mann GE. Circadian control of BDNF-mediated Nrf2 activation in astrocytes protects dopaminergic neurons from ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133:169-178.
- [31] Liu J, Yang M, Kang R, et al. Autophagic degradation of the circadian clock regulator promotes ferroptosis [J]. *Autophagy*, 2019, 15(11):2033-2035.
- [32] Gao M, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2):298-308.
- [33] Li W, Feng G, Gauthier JM, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6):2293-2304.
- [34] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(7):2672-2680.
- [35] Ge X, Li W, Huang S, et al. The pathological role of NLRs and AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis in damaged blood-brain barrier after traumatic brain injury [J]. *Brain Res*, 2018, 1697:10-20.
- [36] Lacey CA, Mitchell WJ, Dadelahi AS, et al. Caspase-1 and caspase-11 mediate pyroptosis, inflammation, and control of brucella joint infection [J]. *Infect Immun*, 2018, 86(9):e00361-18.
- [37] Afonina IS, Zhong Z, Karin M, et al. Limiting inflammation—The negative regulation of NF- κ B and the NLRP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8):861-869.
- [38] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases [J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1):61-75.
- [39] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11 [J]. *Nature*, 2011, 479(7371):117-121.
- [40] Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2011, 123(6):594-604.
- [41] Pan J, Han L, Guo J, et al. AIM2 accelerates the atherosclerotic plaque progressions in ApoE^{-/-} mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3):487-494.

收稿日期:2021-06-02

(上接第 967 页)

- [20] Meijer WG, Copray SC, Hollema H, et al. Catecholamine-synthesizing enzymes in carcinoid tumors and pheochromocytomas [J]. *Clin Chem*, 2003, 49(4):586-593.
- [21] Meijer WC, van Veldhuisen DJ, Kema IP, et al. Cardiovascular abnormalities in patients with a carcinoid syndrome [J]. *Neth J Med*, 2002, 60(1):10-16.
- [22] Strobbe L, D' Hondt E, Ramboer C, et al. Ileal carcinoid tumors and intestinal ischemia [J]. *Hepatogastroenterology*, 1994, 41(5):499-502.
- [23] Larsson G, Sjöden PO, Öberg K, et al. Health-related quality of life, anxiety and depression in patients with midgut carcinoid tumours [J]. *Acta Oncol*, 2001, 40(7):825-831.
- [24] Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors [J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(3):458-511.
- [25] Loughrey PB, Zhang D, Heaney AP. New treatments for the carcinoid syndrome [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(3):557-576.
- [26] van der Horst-Schrivers AN, Wymenga AN, de Vries EG. Carcinoid heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(23):2359-2361.
- [27] Robiolio PA, Rigolin VH, Harrison JK, et al. Predictors of outcome of tricuspid valve replacement in carcinoid heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1995, 75(7):485-488.
- [28] Kesarwani M, Ports TA, Rao RK, et al. First-in-human transcatheter pulmonic valve implantation through a tricuspid valve bioprosthesis to treat native pulmonary valve regurgitation caused by carcinoid syndrome [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(10):e161-e163.
- [29] Williams AR, Wang A, Kim H, et al. Resection of carcinoid tumor metastatic to the right ventricle and tricuspid valve [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(6):2348-2350.
- [30] Møller JE, Pellikka PA, Bernheim AM, et al. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades [J]. *Circulation*, 2005, 112(21):3320-3327.

收稿日期:2021-08-05