

氟喹诺酮类药物增加主动脉瘤和夹层风险的研究进展

郭俊林¹ 顾永林¹ 彭勇²

(1. 广安市人民医院心内科/四川大学华西广安医院, 四川 广安 638000; 2. 四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 主动脉瘤(AA)和主动脉夹层(AD)是威胁生命健康的主要疾病。氟喹诺酮类抗生素(FQ)具有重要的临床用途和广泛的抗菌谱。FQ可导致主动脉血管破裂风险增加。FQ诱导AA/AD的确切机制目前尚不十分清楚。现讨论FQ与AA/AD之间相关性的最新研究进展。

【关键词】 主动脉瘤; 主动脉夹层; 氟喹诺酮类药物

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.02.013

Increased Risk of Aortic Aneurysm and Dissection by Fluoroquinolones

GUO Junlin¹, GU Yonglin¹, PENG Yong²

(1. Department of Cardiology, Guang'an People's Hospital/West China Guang'an Hospital, Sichuan University, Guang'an 638000, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Aortic aneurysm(AA) and aortic dissection (AD) are major life-threatening diseases around the world. Fluoroquinolones (FQ) remain one of the most important kind of antibiotics and have a wider clinical use and broad antibacterial spectrum. FQ was warned about an increased risk of ruptures in the aorta blood vessel in certain patients. The exact mechanism of FQ-induced AA/AD remains unclear. This review aims to the latest research progress of the alarming association between FQ and AA/AD.

【Key words】 Aortic aneurysm; Aortic dissection; Fluoroquinolones

氟喹诺酮类药物(fluoroquinolones, FQ)是临床工作中最常用的抗生素之一,研究^[1-3]显示其可能与急性主动脉瘤(aortic aneurysm, AA)和主动脉夹层(aortic dissection, AD)有关, FQ的使用可增加AA/AD的发病风险。AA/AD的发病率逐年升高,以主动脉渐进性扩张或破裂、主动脉壁结构异常的病理改变为主要特征,是致死率极高的心血管急危重症^[4]。现就该类药物的大血管相关并发症做一综述。

1 AA/AD的发病特征、流行病学和危险因素

1.1 AA/AD的流行病学及临床特征

AA可分为胸主动脉瘤(thoracic aortic aneurysm, TAA)和腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)。AA直径与动脉瘤破裂风险增加有关,与遗传有一定关系,发病年龄较轻,与性别无明显相关性,AD是主动脉疾病最严重的并发症。AA是主动脉的局部或弥漫性扩张,导致主动脉直径至少增加50%,而AD是在主动脉壁内产生真假腔的分离。研究^[5]显示AA

的年发病率为3.0/10万~13.7/10万,AD的年发病率为3/10万~20/10万,AA在老年人口中的年发病率较高,为130/10万。在过去的几十年中,AA/AD的死亡率上升了1.2~24.8倍^[6]。

1.2 AA/AD的常见危险因素

家族性TAA患者中,部分患有已确定的单基因疾病形式,如马凡综合征。20%的患者无相关基因遗传,但有相关的家庭成员患病(家族性TAA和AD)。AA/AD相关的危险因素包括年龄增长、男性和生活方式相关的危险因素(如吸烟、高血压和高胆固醇血症),与动脉粥样硬化性心血管疾病的许多共同的危险因素参与了AA/AD的进展^[7]。

1.3 FQ的治疗效果

FQ对革兰氏阳性、革兰氏阴性、需氧和厌氧微生物具有广谱抗菌功效^[8]。目前FQ根据活性谱和药代动力学特征分为五代^[9],第一代包括萘啶酸、恶唑啉酸、哌啶酸和罗沙星,对革兰氏阴性菌有活性。由于

它们的血清半衰期短,且仅用于革兰氏阴性菌引起的尿路感染,目前已基本被淘汰。第二代包括环丙沙星、诺氟沙星、依诺沙星、培氟沙星、洛美沙星、那氟沙星、芦氟沙星和氧氟沙星,对革兰氏阴性菌和对革兰氏阳性菌有良好的活性。它们通常用于复杂的膀胱感染、尿路感染、性传播疾病、特定类型的肺炎、肾盂肾炎和皮肤感染。第三代包括左氧氟沙星、帕珠沙星、替马沙星、托氟沙星、司帕沙星、格雷帕沙星和巴洛沙星,对包括铜绿假单胞菌在内的革兰氏阴性菌具有更广泛的活性,对革兰氏阳性菌和厌氧菌具有良好的活性^[10]。第四代包括普鲁沙星、曲伐沙星、阿曲沙星、德拉沙星、克林沙星、贝西沙星、西他沙星、非那沙星、加替沙星、吉米沙星和莫西沙星,对革兰氏阳性菌有更广泛的活性,特别是对肺炎链球菌和肠杆菌科细菌有较好的活性,对厌氧菌也具有较好的活性。它们被认为同时作用于脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 促旋酶和拓扑异构酶 IV,并减缓细菌耐药性的过程^[10]。第五代包括左旋沙星、奈莫沙星和扎博沙星,目前正在进行临床试验^[11]。

1.4 FQ 的不良反应

FQ 最常见的不良反应是轻微的且可逆的,如头痛、腹泻和恶心。除此之外, FQ 也可出现严重不良反应,如肌腱炎、肌腱断裂、肝毒性、QT 间期延长、尖端扭转型室性心动过速、光毒性、血糖异常、急性肾功能衰竭和癫痫发作等。FQ 暴露与心律失常风险增加和心血管死亡率之间存在明显相关性^[12]。FQ 干预在不同性别、年龄、发病形式和暴露时间等因素影响下,均不同程度增加了 AA/AD 的发生^[13]。

2 FQ 和 AA/AD 的相关性

2.1 FQ 增加了 AA/AD 的风险

研究表明 FQ 的使用可能会增加 AA/AD 的发病率, Lee 等^[14]研究发现使用 FQ 后 AA/AD 的概率几乎增加 3 倍,其中 70 岁以上的老年女性患者的风险增加更为显著。与男性相比, FQ 使女性患 AA/AD 的风险更高^[13]。Pasternak 等^[4]在 2018 年对瑞典近 230 万老年患者的大型队列研究中发现,与阿莫西林相比, FQ 使 AA/AD 风险升高约 2 倍。

Daneman 等^[15]在 170 万例以上的老年患者临床观察中发现, 76 岁以上的患者在 FQ 暴露后, AA/AD 的发生率增加, 显著高于对照组阿莫西林暴露后的 AA/AD 风险 (1.10% vs 0.35%), FQ 使 AA/AD 的发病率增加 2~3 倍。荟萃分析^[16]发现与阿奇霉素相比, FQ 使 AA/AD 风险增加, 其发病率增加了 0.03%。通过分析美国 2 200 万成人的入院数据, 在 437 045 例

AA/AD 患者中, 27 876 例 AA/AD 患者在主动脉修复前接受了 FQ^[17]。

2.2 FQ 使用持续时间和 AA/AD 的发生率

目前, 不同研究结果对 FQ 使用持续时间与 AA/AD 的发生率存在差异。Howard 等^[18]发现 AA/AD 风险与 FQ 暴露时间 > 14 d 有关。Pasternak 等^[4]观察到使用 FQ 60 d 后不会增加 AA/AD 的风险。通过对易感期分析显示, 在 60 d 内使用 FQ 与 AA/AD 的最高风险相关, 长期使用 FQ 会增加 AA/AD 的风险^[14]。

2.3 FQ 使用的类型和剂型与 AA/AD 的发生率

环丙沙星、左氧氟沙星和莫西沙星是最常用的 FQ, 被确定为与 AA/AD 密切相关。Dolladille 等^[19]在总共 264 917 份与 FQ 相关的报告中, 确定 103 份与 FQ 相关的 AA/AD 报告, 观察到所有 FQ (OR = 1.57, 95% CI 1.12 ~ 2.09)、环丙沙星 (OR = 2.89, 95% CI 2.24 ~ 3.74)、左氧氟沙星 (OR = 2.89, 95% CI 2.24 ~ 3.74) 和莫西沙星 (OR = 3.22, 95% CI 2.21 ~ 4.71) 均增加了 AA/AD 的发病率。

在 LeMaire 等^[20]进行的一项研究中, 接受环丙沙星的高脂肪饮食和低剂量血管紧张素输注的小鼠, 胸主动脉和肾上腹主动脉中动脉瘤形成的发生率增加, 但肾下腹主动脉中没有。当健康野生型小鼠的白细胞介素-6 水平升高时, 出现腹部扩张, 而胸主动脉不受影响^[21]。对来自台湾的 1 477 例 AA/AD 患者和 147 700 例匹配的对照病例进行了分析, 使用口服 FQ 的患者患 AA/AD 的风险增加, 发现 FQ 增加 AA/AD 的风险^[7, 14]。

3 FQ 诱导 AA/AD 的机制

3.1 FQ 对细胞外基质及血管平滑肌细胞的影响

主动脉血管中膜层主要成分为细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC)。ECM 的组成和完整性是决定主动脉壁物理特性的关键因素^[22]。VSMC 是主动脉壁主要的细胞成分, 是主动脉壁正常收缩的基础。VSMC 数量减少是主动脉病变形成的原因之一, 而 VSMC 数量减少的原因是细胞生成减少与凋亡增加。AA/AD 主要病理生理机制为主动脉壁中层弹力纤维断裂, ECM 降解, 以及 VSMC 数目减少、凋亡增多。肌成纤维细胞在主动脉壁外膜中具有丰富的细胞群, 并具有结构性动脉 ECM 重塑的能力。研究^[23]发现, FQ 会导致 ECM 调节过程失衡, 并增加人主动脉肌成纤维细胞进行 ECM 重塑的能力, 进而导致主动脉壁功能削弱, 组织结构稳定性降低。FQ 抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用可能导致主动脉破坏, 致使

ECM 稳态失调破坏了 ECM 的完整性并损害了生物学强度,最终引发进行性主动脉弱化、破裂或 AD。

3.2 FQ 对基质金属蛋白酶的影响

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)类在降解 ECM 过程中发挥了重要作用,其降解功能超过 ECM 降解酶活性的 70%,MMP 是 ECM 降解过程的重要限速酶。MMP 对 ECM 的酶促降解和血管重塑构成了 AA 最突出的特征^[24]。组织金属蛋白酶抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)可能会抑制 AA/AD 的发展,FQ 上调 MMP 的同时抑制 TIMP 表达,MMP 与 TIMP 比例失衡,致使主动脉壁成分生成与破坏比例失衡、加速 ECM 的降解,使得主动脉中 ECM 含量明显减少,弹性纤维降解,加速血管弹性的下降,最终 AA 壁进一步发生变性,使得动脉瘤生长、破裂的风险增加^[25]。环丙沙星可抑制 TIMP-1 的表达,增强肌腱细胞和组织中的 MMP 表达,最终促进 MMP 活化和组织破坏。环丙沙星在人体主动脉 VSMC 中上调 MMP 活性的两倍以上^[26]。研究^[27]证实,在 AA/AD 小鼠模型中,环丙沙星会诱导主动脉中的主动脉细胞损伤,此外,环丙沙星在培养的人主动脉 VSMC 中抑制细胞增殖并促进细胞死亡,显著增加小鼠 AA/AD 的发病率。

3.3 FQ 对 DNA 的影响

临床中使用的 FQ 主要抗菌机制为抑制细菌的 DNA 拓扑异构酶 II 和拓扑异构酶 IV,当 FQ 与靶点相结合,阻止细菌 DNA 的正常复制,诱使其发生氧化性损害并启动细胞死亡机制,导致细胞凋亡^[28]。FQ 抑制各种细胞的增殖,并诱导各种细胞的凋亡,在分子结构上,作为一种 DNA 拓扑异构酶抑制剂,环丙沙星诱导细胞核、线粒体 DNA 损伤和 DNA 释放,最终促进线粒体功能障碍、活性氧产生、干扰素基因刺激剂和胞质 DNA 传感器激活以及细胞死亡^[26]。FQ 降低了周期素及周期素依赖性酶的表达^[29],以及周期素与周期素依赖性酶结合而成的复合物水平,减少了周期素及周期素依赖性酶对特定底物的激活,从而使细胞复制周期中断,减少 VSMC 的生成。通过作用在线粒体细胞膜,改变线粒体膜电位,引起细胞色素 C、细胞凋亡诱导因子等凋亡启动因子激活级联反应启动凋亡^[30]。

4 小结与展望

通过总结目前 FQ 的现状,回顾描述 FQ 的使用及其与主动脉病变之间存在关联的文献,了解 FQ 对主动脉病变的影响至关重要,暴露于 FQ 与 AA/AD 风险的增加密切相关。鉴于 AA/AD 的全球负担和世界各

地日益增长的 FQ 使用,特别是对 AA/AD 高危人群应进行重点关注。

参考文献

- [1] Newton ER, Akerman AW, Strassle PD, et al. Association of fluoroquinolone use with short-term risk of development of aortic aneurysm[J]. *JAMA Surg*, 2021, 156(3):264-272.
- [2] 张波, 王文艳, 陈蒙华. 氟喹诺酮类抗生素与主动脉瘤/夹层发生和发展的关系[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(12):1083-1087.
- [3] 管玉瑶, 刘雪梅, 杨静, 等. 某院氟喹诺酮类注射液高风险因素人群用药安全性分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2020, 29(10):666-669.
- [4] Pasternak B, Inghammar M, Svanström H, et al. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study[J]. *BMJ*, 2018, 360:k678.
- [5] Lee CC, Lee MG, Hsieh R, et al. Oral fluoroquinolone and the risk of aortic dissection[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(12):1369-1378.
- [6] Sidloff D, Choke E, Stather P, et al. Mortality from thoracic aortic diseases and associations with cardiovascular risk factors[J]. *Circulation*, 2014, 130(25):2287-2294.
- [7] Schmitz-Rixen T, Keese M, Hakimi M, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysm epidemiology, predisposing factors, and biology[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2016, 401(3):275-288.
- [8] Ezelarab HAA, Abbas SH, Hassan HA, et al. Recent updates of fluoroquinolones as antibacterial agents[J]. *Arch Pharm*, 2018, 351(9):e1800141.
- [9] Jun C, Fang B. Current progress of fluoroquinolones-increased risk of aortic aneurysm and dissection[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):470.
- [10] Zhang GF, Zhang S, Pan B, et al. 4-quinolone derivatives and their activities against Gram positive pathogens[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 1(143):710-723.
- [11] Zhang GF, Liu X, Zhang S, et al. Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities[J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 25(146):599-612.
- [12] Kuula LSM, Viljema KM, Backman JT, et al. Fluoroquinolone-related adverse events resulting in health service use and costs: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4):e0216029.
- [13] Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 1(274):299-302.
- [14] Lee CC, Lee MT, Chen YS, et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(11):1839-1847.
- [15] Daneman N, Lu H, Redelmeier DA, et al. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(11):e010077.
- [16] Latif A, Ahsan MJ, Kapoor V, et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *WMJ*, 2020, 119(3):185-189.
- [17] Frankel WC, Trautner BW, Spiegelman A, et al. Patients at risk for aortic rupture often exposed to fluoroquinolones during hospitalization[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(2):e01712-e01718.
- [18] Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, et al. Age-specific incidence, risk factors and outcome of acute abdominal aortic aneurysms in a defined population[J]. *Br J Surg*, 2015, 102(8):907-915.
- [19] Dolladille C, Chrétien B, Sassier M, et al. Fluoroquinolone and aortic dissection: is it a class effect[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(3):382-383.
- [20] LeMaire SA, Zhang L, Luo W, et al. Effect of ciprofloxacin on susceptibility to aortic dissection and rupture in mice[J]. *JAMA Surg*, 2018, 153(9):e181804.

(下转第 162 页)

- U S A, 2010, 107(47):20541-20546.
- [31] Gamble KL, Berry R, Frank SJ, et al. Circadian clock control of endocrine factors [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(8):466-475.
- [32] Mori J, Basu R, McLean BA, et al. Agonist-induced hypertrophy and diastolic dysfunction are associated with selective reduction in glucose oxidation; a metabolic contribution to heart failure with normal ejection fraction [J]. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(4):493-503.
- [33] Martino TA, Tata N, Belsham DD, et al. Disturbed diurnal rhythm alters gene expression and exacerbates cardiovascular disease with rescue by resynchronization [J]. *Hypertension*, 2007, 49(5):1104-1113.
- [34] Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function [J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(4):204-214.
- [35] Scheer FAJL, Chellappa SL, Hu K, et al. Impact of mental stress, the circadian system and their interaction on human cardiovascular function [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 103:125-129.
- [36] Wang Z, Ni L, Wang J, et al. The protective effect of melatonin on smoke-induced vascular injury in rats and humans; a randomized controlled trial [J]. *J Pineal Res*, 2016, 60(2):217-227.
- [37] Lipton JO, Yuan ED, Boyle LM, et al. The circadian protein BMAL1 regulates translation in response to S6K1-mediated phosphorylation [J]. *Cell*, 2015, 161(5):1138-1151.
- [38] Park SY, Ryu J, Lee W. O-GlcNAc modification on IRS-1 and Akt2 by PUGNAc inhibits their phosphorylation and induces insulin resistance in rat primary adipocytes [J]. *Exp Mol Med*, 2005, 37(3):220-229.
- [39] Laczky B, Fülöp N, Onay-Besikci A, et al. Acute regulation of cardiac metabolism by the hexosamine biosynthesis pathway and protein O-GlcNAcylation [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e18417.

收稿日期:2022-07-06

(上接第 157 页)

- [21] Ogino H, Fujii M, Ono M, et al. In vivo and in vitro effects of fluoroquinolones on lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory cytokine production [J]. *J Infect Chemother*, 2009, 15(3):168-173.
- [22] Bouissou C, Lacolley P, Dabire H, et al. Increased stiffness and cell-matrix interactions of abdominal aorta in two experimental nonhypertensive models: long-term chemically sympathectomized and sinoaortic denervated rats [J]. *J Hypertens*, 2014, 32(3):652-658.
- [23] Rodríguez-Carrio J, Cerro-Pardo I, Lindholt JS, et al. Malondialdehyde-modified HDL particles elicit a specific IgG response in abdominal aortic aneurysm [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 174:171-181.
- [24] Hadi T, Boytard L, Silvestro M, et al. Macrophage-derived netrin-1 promotes abdominal aortic aneurysm formation by activating MMP3 in vascular smooth muscle cells [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):5022.
- [25] Guzzardi DG, Teng G, Kang S, et al. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: a potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157(1):109-119. e2.
- [26] Son N, Choi E, Chung SY, et al. Risk of aortic aneurysm and aortic dissection with the use of fluoroquinolones in Korea: a nested case-control study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1):44.
- [27] Chen YY, Yang SF, Yeh HW, et al. Association between aortic aneurysm and aortic dissection with fluoroquinolones use in patients with urinary tract infections: a population-based cohort study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(6):e023267.
- [28] Smart DJ, Halicka HD, Traganos F, et al. Ciprofloxacin-induced G2 arrest and apoptosis in TK6 lymphoblastoid cells is not dependent on DNA double-strand break formation [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(1):113-119.
- [29] Pommier Y, Sun Y, Huang SN, et al. Roles of eukaryotic topoisomerases in transcription, replication and genomic stability [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016; 17(11):703-721.
- [30] Lim EJ, Yoon YJ, Heo J, et al. Ciprofloxacin enhances TRAIL-induced apoptosis in lung cancer cells by upregulating the expression and protein stability of death receptors through CHOP expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10):3187.

收稿日期:2022-06-12