

昼夜节律与心脏代谢研究进展

胡睿杰 江洪

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室 武汉大学心脏自主神经研究中心,湖北 武汉 430060)

【摘要】 昼夜节律使有机体内部生物功能与环境昼夜周期变化一致,生物体内几乎所有重要生理过程均受其调控,包括心脏代谢。昼夜节律的紊乱也会导致心脏代谢节律的紊乱,引发一系列病理生理改变。现综述昼夜节律与心脏代谢的研究进展,阐述昼夜节律对心脏代谢的调控机制。

【关键词】 昼夜节律;心脏代谢;生物钟系统;自主神经系统

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.02.014

Circadian Rhythm and Cardiac Metabolism

HU Ruijie, JIANG Hong

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Cardiac Autonomic Nervous System Research Center of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Circadian rhythms align the internal biological functions of the organism with the circadian cycle of the environment and regulate almost all important physiological processes in the organism, including cardiac metabolism. Disturbances in circadian rhythms can also lead to disturbances in cardiac metabolic rhythms, triggering a series of pathophysiological changes. In this paper, we review the progress of research on circadian rhythm and cardiac metabolism, and describe the mechanisms of circadian rhythm regulation on cardiac metabolism.

【Key words】 Circadian rhythm; Cardiac metabolism; Biological clock system; Autonomic nervous system

在生理情况下,心脏作为人体内的耗能器官,主要依靠脂肪酸的 β 氧化提供能量^[1]。同时,心脏对代谢底物的选择亦有灵活性,可利用葡萄糖、乳酸、酮体等供能^[2]。在某些病理情况下,心脏代谢发生紊乱,心脏能量代谢谱发生持久性改变,常会导致心脏重构和心力衰竭的发生。近年来,由于睡眠障碍、倒班工作、环境光污染以及电子设备过度使用所引起的昼夜节律紊乱愈发普遍。心脏代谢受昼夜节律调控(见图1),研究^[3]表明,昼夜节律紊乱会过度激活交感神经系统,引发一系列心脏代谢异常。现就昼夜节律对心脏代谢的影响及相关机制进行综述。

1 昼夜节律系统

昼夜节律是一种周期约为24 h的内在调控机制,几乎所有重要的生理过程都受其调控^[4]。在哺乳动物中,昼夜节律系统由位于中枢神经系统的中央时钟和其他器官组织的外周时钟组成。中央时钟主要是

下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN), SCN由复杂的神经元网络组成,通过行为、内分泌和神经途径调节外周生物钟并确定生物体的周期^[5]。光照是昼夜节律的主要调节因素,外界的光信号通过视网膜神经节细胞传输,将SCN生物钟与环境的昼夜循环同步。另一方面,SCN通过与支配外周器官的自主神经回路的连接,维持外周时钟与中央时钟的同步^[6]。

时钟基因和蛋白质的转录-翻译反馈环(transcription-translation feedback loop, TTFL)构成了昼夜节律的核心分子机制^[7]。主要的反馈环路由包括BMAL1、CLOCK、PER1、PER2、CRY1和CRY2在内的多个时钟基因组成^[8]。另外一条环路由核受体ROR β 、ROR α 和REV-ERB- α 组成,对昼夜节律和能量代谢的调控起重要作用^[9]。上述两条环路通过正反馈与负反馈相互作用,形成一个周期约24 h的调控环,即所谓的昼夜节律。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81970287)

通信作者:江洪, E-mail: hongj0505@126.com

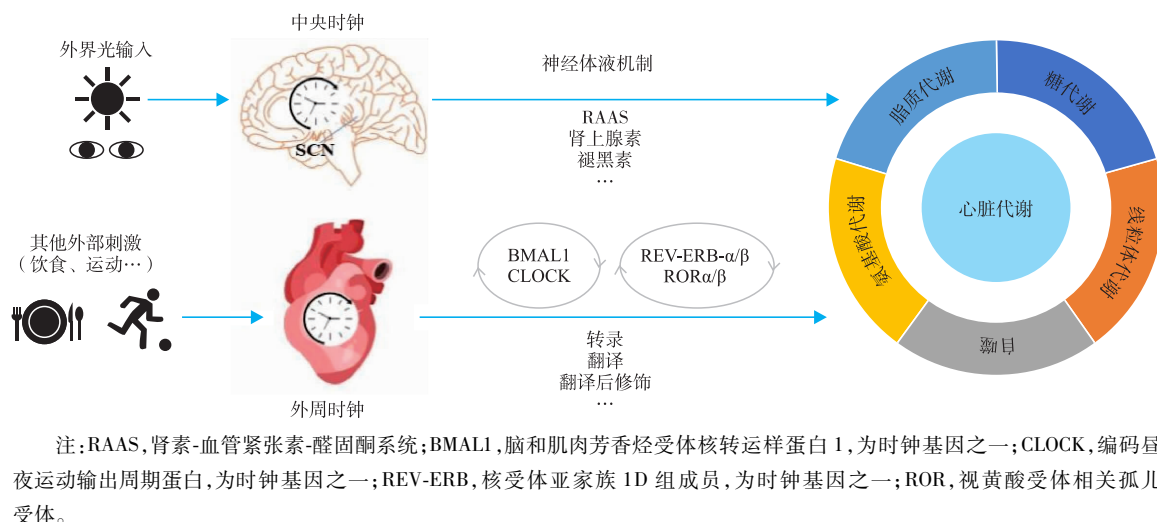


图 1 昼夜节律与心脏代谢

2 昼夜节律调控心脏代谢

2.1 脂质代谢

脂质是心脏的主要能量来源,健康成人心脏静息状态下 70% 的能量来自脂肪酸氧化^[10]。Tsai 等^[11]对心肌细胞特异性生物钟突变 (cardiomyocyte clock mutant, CCM) 小鼠的离体心脏进行研究,发现脂质分解和心肌甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平呈现明显的昼夜节律,在活动期 (ZT18) 呈现波谷,休息期 (ZT6) 呈现波峰,提示节律性脂质分解是心肌 TG 水平呈现昼夜节律的驱动因素。此外,研究^[12]发现多种 TG 代谢酶相关基因如 Dgat2、Agpat2 和 Hsl (编码激素敏感性脂肪酶) 均呈昼夜节律性表达。过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 是配体激活的核受体超家族的成员,并且是控制心肌线粒体脂肪酸氧化能力的关键转录调节因子^[13]。PPAR α 在心肌细胞中高表达,研究^[14]表明,PPAR α 可促进脂肪酸 β 氧化,改善心肌能量代谢失衡,进而改善心室重塑。PPAR α 在体内的表达受昼夜节律调控,另一方面,时钟基因敲除也会显著下调 PPAR α 的表达^[15]。总体来讲,一系列研究表明心脏脂代谢的昼夜节律调控具有多层面、多位点的特征,体现其重要性与复杂性,后续需进一步研究以阐明其中的分子机制。

2.2 糖代谢

基础条件下,心脏代谢所需能量约 20% 来自碳水化合物。有证据^[16]表明,在运动负荷增加、进食、缺血等情况下,心肌对葡萄糖和其他碳水化合物 (包括乳酸和糖原) 的利用增加。Durgan 等^[17-18]研究发现,即使在离体灌注的情况下,葡萄糖氧化和糖酵解在心脏中仍呈现出节律性变化,且在活动期 (ZT18) 达到峰值。破坏心脏内在生物钟显著影响糖代谢过程,Bray

等^[19]观察到 CCM 小鼠的葡萄糖利用率降低,蛋白质合成率增加,此类代谢紊乱会在高能量需求期间限制腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 产生,进而促进心脏重构。此外,Young 等^[20]在心肌细胞 Bmal1 特异性敲除 (cardiomyocyte-specific Bmal1 knockout, CBK) 小鼠中也观察到了同样的表型。上述研究均提示除神经-体液机制外,心脏糖代谢还存在独立的昼夜节律调节机制。

2.3 氨基酸代谢

Zhang 等^[21]的一项转录组学研究发现,氨基酸分解酶的表达在活动期达到峰值,表明心脏在静息时优先进行重构和修复,在活动期则优先进行分解代谢。钠依赖性复合维生素转运蛋白介导一种新型的翻译后修饰——生物素化,在心肌细胞的支链氨基酸代谢中起重要作用,He 等^[22]在 CCM 和 CBK 小鼠中观察到钠依赖性复合维生素转运蛋白的表达下调,亮氨酸氧化率降低,提示昼夜节律可能通过翻译后修饰调控心脏氨基酸代谢。总的来说,心脏氨基酸代谢的昼夜节律调控仍然是一个活跃的研究领域,二者的相互作用及具体机制仍需进一步探究。

2.4 线粒体代谢

线粒体不仅是能从氧化代谢中产生 ATP 的关键细胞器,对心脏钙稳态、氧化还原信号和代谢物供应也很重要,是心脏生理学的关键基石。心脏线粒体功能的昼夜节律调节于 2001 年首次提出,当时发现大鼠心肌耗氧量在夜间 (与白天相比) 较高^[23]。2014 年 Kohsaka 等^[24]报道了 CBK 小鼠心脏中严重的线粒体缺陷,表现为线粒体蛋白含量降低、复合体 I 和 IV 活性降低以及线粒体形态异常。沉默信息调节因子 2 相关酶类 3 (silent mating type information regulation 2 homolog 3, SIRT3) 是线粒体中的主要脱乙酰酶,参与

代谢稳态和应激反应,影响包括代谢和氧化还原在内的线粒体功能。研究^[25]发现,SIRT3 活性受烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)水平调控产生周期性变化,可能为昼夜节律调控心脏线粒体代谢的一种机制。目前对心脏线粒体代谢的昼夜节律研究多为观察性研究,关于心肌线粒体功能受昼夜节律调控的程度及机制未来需要更多的研究。

2.5 自噬

自噬是一个高度保守的生物过程,在饥饿时期提供能量和代谢产物,并维持细胞内大分子和细胞器的质量控制,有助于营养和细胞内环境稳定,属于细胞代谢调节的重要组成部分^[26]。对心肌细胞和神经元等终末分化细胞而言,自噬尤为重要。自噬本身受时钟基因 BMAL1 和 CLOCK 的调控,并且自噬过程中的许多分子,如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和自噬相关基因(autophagy-related genes, ATGs),也显示出强大的昼夜节律。心肌中自噬空泡的体积以昼夜节律的方式波动,自噬体在静息期晚期达到最大体积,在活动期早期达到最小体积^[27]。McGinnis 等^[28]通过多基因表达测量,发现在心脏中的自噬在静息期更为活跃。这些观察结果再次论证了心脏在静息期具有重要的重塑和修复功能的观点。

3 昼夜节律调控心脏代谢的相关机制

SCN 的中央时钟对心脏代谢的昼夜节律有强大的影响,其节律性主要通过自主神经系统和循环激素的昼夜节律波动来实现,即神经-体液机制^[29]。近年来的诸多研究模型对这一概念提出了挑战,Scheer 等^[30]发现当健康个体接受 28 h 的光/暗循环(强制不同步)时,24 h 的昼夜节律周期对于不同的心血管参数仍持续存在。值得注意的是,大量研究发现在离体的心脏中仍然可以观察到心脏代谢的昼夜节律现象,进一步说明了心脏代谢的昼夜节律同时受中央时钟和外周时钟双重调控。

3.1 神经-体液机制

各种内分泌因子在体内呈现出昼夜节律波动,以应对一天中不断变化的需求/压力波动^[31]。这种内分泌因子的昼夜节律波动会显著影响心脏的代谢以及氧化还原过程。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统负责合成血管紧张素 I 和 II,分别由肾素和血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)催化。肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统的激活会改变心脏能量底物的偏好,从而导致心力衰竭的进展。

Mori 等^[32]报道血管紧张素 II 可通过诱导丙酮酸脱氢酶激酶同工酶 4(一种已知的丙酮酸脱氢酶抑制剂)上调,进而抑制心肌葡萄糖氧化。在大鼠心脏中,ACE 和 ACE2 表现出明显的昼夜节律性,在活动期开始时达到峰值,Martino 等^[33]研究发现,随着昼夜节律紊乱,细胞时钟机制(PER2 和 BMAL)随之改变,而肥大通路(心房钠尿肽、脑钠肽和 ACE)中的关键基因被下调,进一步加重心脏重构。

肾上腺素通过肾上腺髓质(特别是在嗜铬细胞中)分泌,能促进心肌细胞葡萄糖摄取、糖原分解、糖酵解和脂肪分解^[34]。去甲肾上腺素可通过交感神经分裂的节后神经元局部释放,是一种具有明显昼夜节律性的神经递质,不仅参与机体血压的昼夜节律性波动,还能以无血清的方式激活心肌细胞内在的昼夜节律^[35]。

褪黑素由松果体分泌,是调节外周器官昼夜节律的重要信号分子,紊乱的昼夜节律会降低体内褪黑素含量。除调节睡眠周期、抗氧化、抗炎等作用外,褪黑素亦参与脂代谢的调节。Wang 等^[36]研究发现,与安慰剂相比,使用褪黑素治疗 2 周可显著降低吸烟者体内的游离脂肪酸含量。脂代谢异常是心血管疾病的重要危险因素,褪黑素对脂质代谢的有益作用可能会降低心血管疾病的发病率。

3.2 生物钟机制

TTFL 构成正负两条反馈环路,在不同水平调控下游靶点,影响心脏代谢的昼夜节律。

3.2.1 转录调控

目前为止,在心脏唯一确认的外周生物钟是转录因子 KLF15,在昼夜循环、禁食和运动适应背景下起重要调节作用。KLF15 的表达在 BMAL1 的转录控制下呈现出昼夜节律式波动^[25]。另一方面,KLF15 通过直接结合和调节活动期分解代谢基因表达,反过来调控心脏中 75% 的时钟控制基因,而不影响中央时钟。总的来说,外周时钟 KLF15 整合了来自中央时钟(BMAL1)和外部代谢因素(饮食、运动、心脏病和衰老)的信号,并且可协同中央时钟共同调控心脏下游的关键靶基因。

3.2.2 翻译调控

mTOR 是一种非典型丝氨酸/苏氨酸激酶,可整合营养、能量及生长因子等多种细胞外信号,属于重要的翻译调节因子。mTOR 信号通路的下游靶点是磷酸化的核糖体蛋白激酶 S6K1 和 S6, BMAL1 缺失导致 mTOR 信号持续激活,蛋白合成增加,自噬减少,最终导致心肌肥厚^[28]。值得注意的是,Lipton 等^[37]的研究发现, BMAL1 能被 S6K1 磷酸化,且进一步与翻译机制

结合并促进细胞质中的蛋白质合成,提示除了在昼夜节律转录中的关键作用外,BMAL1 还是一个连接昼夜节律和 mTOR 信号通路的翻译因子,进一步阐明了生物钟在调节蛋白质合成方面的作用。

3.2.3 翻译后修饰

心脏 NAD^+ 由于其限速酶即烟酰胺磷酸核糖转移酶节律性表达而呈现昼夜节律性,同时, NAD^+ 也是 SIRT3 的辅酶,故 SIRT3 活性亦有明显的昼夜节律性。昼夜节律紊乱通过 SIRT3 显著影响心肌细胞线粒体功能,并与心脏缺血再灌注损伤的风险增加有关^[25]。

全身的 O-糖基化呈现出较为明显的昼夜节律变化,在活动期(ZT18)达到峰值,有助于增加葡萄糖的摄取和利用,以及减少糖原分解和蛋白质合成^[38]。此外,急性 O-糖基化已被证明可以防止钙离子异常和心肌缺血^[39]。

一系列研究证明磷酸化、乙酰化和 O-糖基化等翻译后修饰影响生物钟功能,更突出了昼夜节律调节和代谢之间的相互联系。

4 总结与展望

随着心脏代谢昼夜节律相关研究的不断深入,可以证实心脏代谢受中央时钟(神经-体液机制)和外周时钟(生物钟机制)双重调控,二者各自有其独立性,亦可协同发挥作用。另一方面,由于心脏代谢底物的多样性,且不同代谢过程之间存在复杂的交互作用,故心脏代谢有其复杂性,需要更深入的机制探讨。毫无疑问,通过调控昼夜节律改善心脏代谢很可能是未来临床上治疗心脏代谢相关疾病的新兴方法,具有广阔的发展前景。

参考文献

- [1] Glatz JF, Nabben M, Heather LC, et al. Regulation of the subcellular trafficking of CD36, a major determinant of cardiac fatty acid utilization [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861 (10): 1461-1471.
- [2] Hsieh PN, Zhang L, Jain MK. Coordination of cardiac rhythmic output and circadian metabolic regulation in the heart [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75 (3): 403-416.
- [3] Pirzalska RM, Seixas E, Seidman JS, et al. Sympathetic neuron-associated macrophages contribute to obesity by importing and metabolizing norepinephrine [J]. *Nat Med*, 2017, 23 (11): 1309-1318.
- [4] Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19 (8): 453-469.
- [5] Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 551-577.
- [6] Sollars PJ, Pickard GE. The neurobiology of circadian rhythms [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2015, 38 (4): 645-665.
- [7] Patke A, Young MW, Axelrod S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21 (2): 67-84.
- [8] Umemura Y, Yagita K. Development of the circadian core machinery in mammals [J]. *J Mol Biol*, 2020, 432 (12): 3611-3617.
- [9] Kondratova AA, Kondratov RV. The circadian clock and pathology of the ageing brain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13 (5): 325-335.
- [10] Neely JR, Rovetto MJ, Oram JF. Myocardial utilization of carbohydrate and lipids [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 1972, 15 (3): 289-329.
- [11] Tsai JY, Kienesberger PC, Pulinkunnil T, et al. Direct regulation of myocardial triglyceride metabolism by the cardiomyocyte circadian clock [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285 (5): 2918-2929.
- [12] Zhang L, Jain MK. Circadian regulation of cardiac metabolism [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131 (15): e148276.
- [13] Khuchua Z, Glukhov AI, Strauss AW, et al. Elucidating the beneficial role of PPAR agonists in cardiac diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (11): 3464.
- [14] Luo Y, Yang J, Kang J, et al. PPAR α mediates night neon light-induced weight gain; role of lipid homeostasis [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (25): 11497-11506.
- [15] Yang X, Downes M, Yu RT, et al. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism [J]. *Cell*, 2006, 126 (4): 801-810.
- [16] Kempainen J, Fujimoto T, Kalliokoski KK, et al. Myocardial and skeletal muscle glucose uptake during exercise in humans [J]. *J Physiol*, 2002, 542 (Pt 2): 403-412.
- [17] Durgan DJ, Moore MW, Ha NP, et al. Circadian rhythms in myocardial metabolism and contractile function: influence of workload and oleate [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293 (4): H2385-H2393.
- [18] Durgan DJ, Pat BM, Laczky B, et al. O-GlcNAcylation, novel post-translational modification linking myocardial metabolism and cardiomyocyte circadian clock [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 (52): 44606-44619.
- [19] Bray MS, Shaw CA, Moore MW, et al. Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294 (2): H1036-H1047.
- [20] Young ME, Brewer RA, Pelicciari-Garcia RA, et al. Cardiomyocyte-specific BMAL1 plays critical roles in metabolism, signaling, and maintenance of contractile function of the heart [J]. *J Biol Rhythms*, 2014, 29 (4): 257-276.
- [21] Zhang L, Prosdocimo DA, Bai X, et al. KLF15 establishes the landscape of diurnal expression in the heart [J]. *Cell Rep*, 2015, 13 (11): 2368-2375.
- [22] He L, Hamm JA, Reddy A, et al. Biotinylation: a novel posttranslational modification linking cell autonomous circadian clocks with metabolism [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310 (11): H1520-H1532.
- [23] Young ME, Razeghi P, Cedars AM, et al. Intrinsic diurnal variations in cardiac metabolism and contractile function [J]. *Circ Res*, 2001, 89 (12): 1199-1208.
- [24] Kohsaka A, Das P, Hashimoto I, et al. The circadian clock maintains cardiac function by regulating mitochondrial metabolism in mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (11): e112811.
- [25] Li L, Li H, Tien CL, et al. Kruppel-like factor 15 regulates the circadian susceptibility to ischemia reperfusion injury in the heart [J]. *Circulation*, 2020, 141 (17): 1427-1429.
- [26] Lahiri V, Hawkins WD, Klionsky DJ. Watch what you (self-) eat: autophagic mechanisms that modulate metabolism [J]. *Cell Metab*, 2019, 29 (4): 803-826.
- [27] 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.
- [28] McGinnis GR, Tang Y, Brewer RA, et al. Genetic disruption of the cardiomyocyte circadian clock differentially influences insulin-mediated processes in the heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 110: 80-95.
- [29] Cailotto C, Lei J, van der Vliet J, et al. Effects of nocturnal light on (clock) gene expression in peripheral organs: a role for the autonomic innervation of the liver [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (5): e5650.
- [30] Scheer FA, Hu K, Evoniuk H, et al. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function [J]. *Proc Natl Acad Sci*

- 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