

本文引用: 毛 帅, 吴 钢. KLF15 在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 352-356.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-04-0352-05

KLF15 在心血管疾病中的研究进展

毛 帅, 吴 钢

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 湖北省心脏病重点实验室, 湖北省武汉市 430060)

[关键词] Krüppel 样因子 15; 能量代谢; 心血管疾病

[摘 要] Krüppel 样因子 15(KLF15)是包含锌指结构域的 Krüppel 样因子(KLF)家族中的重要一员。研究显示 KLF15 通过调控各种信号传导通路以及能量代谢在心血管疾病中发挥重要作用。例如 KLF15 可以通过影响肌细胞增强因子 2(MEF2)或转化生长因子 β (TGF- β)等发挥抗心肌重塑的作用,且 KLF15 是维系室性心律失常与昼夜节律关系的关键因子。本文综述了 KLF15 在心脏中的生理病理作用以及其在心血管疾病中的最新研究进展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of KLF15 in cardiovascular disease

MAO Shuai, WU Gang

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China & Cardiovascular Research Institute, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China & Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan, Hubei 430060, China)

[KEY WORDS] Krüppel-like factor 15; energy metabolism; cardiovascular disease

[ABSTRACT] Krüppel-like factor 15 (KLF15) is a critical member of Krüppel-like factor (KLF) family containing zinc finger. Studies have shown that KLF15 plays an important role in regulating various signal transduction pathways and energy metabolism. KLF15 can play an anti-myocardial remodeling role by affecting myocyte enhancer factor 2 (MEF2), transforming growth factor β (TGF- β) and so on. In addition, KLF15 is the key factor to maintain ventricular arrhythmia and circadian rhythm. This paper reviews the physiological and pathological role of KLF15 in the heart and the latest research progress in cardiovascular diseases.

Krüppel 样因子(Krüppel-like factor, KLF)是真核生物中最大、最重要的基础转录因子,参与细胞分化增殖、胚胎发生、组织发育、生长等生理过程^[1]。迄今为止发现 KLF 家族共有 18 个成员,按照被发现的顺序依次命名。KLF 家族结构特征表现为高度保守的羧基末端的 DNA 结合区和高度可变的氨基末端的转录调控区,后者赋予了 KLF 家族成员生物学功能的多样性。KLF15 是一种常见的 KLF 家族的亚型,与其他 KLF 不同的是,其氨基末端含有丝氨酸和脯氨酸^[2]。在 2000 年,其作为肾脏特异性氯离子通道 1(kidney-specific CLC chloride channels 1, CLC-K1)的重要转录因子被报道,接着

在 2007 年,研究发现 KLF15 与心肌肥厚的发生发展有关,这激发了人们深入探索 KLF15 在心血管疾病中的作用及其具体机制。

KLF15 广泛表达于多个组织,包括心脏、肝脏、脂肪细胞以及骨骼肌等。研究发现小鼠心脏中 KLF15 的表达量在胚胎发育期间很低,出生后逐渐增加,成年后达到较高的水平,提示 KLF15 在心脏发育过程中发挥重要作用。以心肌细胞肥大和间质纤维化为特征的左心室肥厚在慢性肾脏病中较常见,而经腹肾次全切除术建立的心肾综合征模型中,KLF15 表达水平下降,伴随着心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)、脑钠肽(brain natriuretic

[收稿日期] 2021-06-16

[修回日期] 2021-10-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81870301)

[作者简介] 毛帅,硕士研究生,研究方向为心血管疾病,E-mail 为 1718815741@qq.com。通信作者吴钢,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向为心血管疾病,E-mail 为 gangwu@whu.edu.cn。

peptide, BNP)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)升高,而血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)能恢复 KLF15 的表达水平^[3]。KLF15 基因的高甲基化在心力衰竭从氧化代谢转向糖酵解代谢中起着关键作用^[4]。一项队列研究发现 KLF15 单核苷酸多态性与 2 型糖尿病患者左心室肥厚密切相关^[5]。上述研究提示 KLF15 参与心血管疾病的病理生理过程。

1 KLF15 与心肌能量代谢

心脏代谢底物的选择具有很强的灵活性,可以利用葡萄糖、脂肪酸、氨基酸、乳酸、酮体等多种物质产能,而被称为“杂食者”^[6]。在生理状态下,心脏组织产能的 50%~70% 来自于线粒体的长链脂肪酸 β 氧化,20% 依赖于葡萄糖氧化,5%~8% 来自糖酵解^[7]。慢性心力衰竭作为各个心脏疾病的终末阶段,在其发展过程中表现为脂肪酸代谢下降,更多地选择葡萄糖代谢供能,这种现象又称为“能量代谢重编程”。长期的能量代谢重编程最终会导致心肌能量供应效率下降,进一步加重心肌病理理性损害。因此,在病理情况下如何维持心肌各个底物代谢之间的平衡尤为重要。

1.1 葡萄糖代谢

KLF15 是激活糖异生相关基因的重要转录因子,研究发现二甲双胍可以下调所有这些 DNA 结合转录因子,并且 KLF15 被证明有助于二甲双胍抑制肝脏糖异生,减少肝糖输出^[8]。葡萄糖转运速率是糖酵解通量的一个主要决定性因素,葡萄糖转运体 4(glucose transporter 4, GLUT4)是心肌摄取葡萄糖的主要机制。基础条件下, GLUT4 位于细胞内,在胰岛素、缺血或运动刺激时转位到细胞膜上,促进葡萄糖进入心肌细胞。Nagare 等^[9]报道 KLF15 可以调节胰岛素分泌,增强组织对胰岛素的敏感性,促进心肌细胞通过 GLUT4 摄取葡萄糖。在禁食期间,与野生型小鼠相比, KLF15 缺陷小鼠表现出严重的低血糖^[10-11]。上述研究揭示 KLF15 在维持正常血糖、调节糖异生和葡萄糖转运等方面发挥重要作用。

1.2 脂肪酸代谢

脂肪酸氧化在出生时逐渐增多,在心衰心脏中下降,这与 KLF15 的表达模式类似。胆固醇调节元件结合蛋白 1(cholesterol regulatory element binding protein 1, SREBF1)作为控制细胞脂质代谢的转录

因子,在禁食时表达量显著降低,而 KLF15 表达增加。通过转录因子全基因组筛选技术进一步发现 KLF15 是 SREBF1 的上游,禁食时增加的 KLF15 可以与肝脏 X 受体(liver X receptor, LXR)/视黄酸 X 受体(retinoid X receptor, RXR)形成复合物,且能结合共阻遏物受体相互作用蛋白 140(receptor-interacting protein 140, RIP140)从而抑制 SREBF1 的转录激活^[12]。除了调节脂肪酸代谢外, KLF15 也参与脂肪形成、脂肪细胞分化、脂质通量等生物过程^[13]。研究证实 KLF15 基因缺陷小鼠无法高效燃烧脂肪来维持有氧运动^[14]。通过比较分析野生型和 KLF15 基因缺陷小鼠的转录组测序发现 KLF15 是涉及心肌脂质通量的关键转录因子^[15]。

1.3 支链氨基酸代谢

支链氨基酸(branched-chain amino acid, BCAA)水平升高能够增加心血管疾病的发病风险,成为心血管疾病新的危险因素。BCAA 包括缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸等三种人体必需氨基酸,在体内有着特定的分解代谢途径。最近研究发现 BCAA 的中间代谢产物支链酮酸(branched-chain keto-acid, BCKA)水平积累引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,导致线粒体氧化还原呼吸链功能受损,促进心肌细胞凋亡。同时, KLF15 是心脏 BCAA 代谢调节的关键上游调控因子,能直接增强 BCAA 代谢关键基因 PP2Cm 等启动子的转录活性,其缺失会导致严重的病理变化,如心肌肥厚,甚至心力衰竭^[16]。KLF15 缺陷小鼠肝糖异生的丙氨酸利用率显著降低,与之相反,缬氨酸、亮氨酸和缬氨酸的血清浓度明显增加^[10]。使用二甲双胍时, KLF15 的降解增加,其氨基酸降解酶 4-羟苯丙酮酸加氧酶、丙氨酸氨基转移酶 1 和脯氨酸脱氢酶等的 mRNA 水平也随之下降。使用富含 BCAA 的食物喂养小鼠后,能够改善多柔比星引起的心脏毒性,这与 KLF15 激活后防止线粒体损伤和氧化应激密切相关^[17]。

2 KLF15 与昼夜节律

许多心血管事件都有一定的昼夜节律,如急性心肌梗死、心源性猝死、心律失常等经常发生在清晨数小时,清晨血压与出血性脑卒中密切相关^[18]。KLF15 是维系室性心律失常与昼夜节律关系的关键因子^[19]。研究发现,在心脏中 KLF15 的蛋白质表达会随着一天的不同时间发生规律性起伏,即凌晨时表达水平较低,清晨时逐渐增加,中午达到高峰后下降,部分编码蛋白质的基因在转录水平也呈现

类似的节律变化,例如 BMAL1、per2、Kv11.5、PPAR α 等,其中部分基因的变化依赖于 KLF15 的调控^[20-21]。具体来说,心脏离子通道表达和 QT 间期长度通过 KLF15 调控表现出内源性昼夜节律,当 KLF15 表达异常时,某些基因不再具有正常的节律性。例如复极早期瞬时外向钾离子通道蛋白(Ito 通道)是由 *kcnd2* 基因编码的 α 亚基和 *kchip2* 编码的 β 亚基构成的,其表达均具有昼夜节律特性。体外敲除 KLF15 后,*kcnd2* 基因表达的高峰和低谷都出现延迟,而 *kchip2* 基因表达则失去了昼夜节律。KLF15 基因敲除小鼠心电图显示 QTc 间期延长,而 KLF15 转基因小鼠 QTc 间期缩短,并均出现 QT 间期节律性丧失、心肌复极异常和心律失常易感性增加。众所周知,获得性和遗传性心脏病室性心律失常易感性增加的一个共同机制是出现异常心肌复极化,而无论是复极时间延长或是复极时间缩短,再或者是早期复极,都可以增加心血管恶性事件的发生率。

另外,KLF15 基因的启动子上有核心时钟基因 CLOCK/BMAL1 异二聚体的结合位点。CLOCK/BMAL1 异二聚体还受孤儿核受体 REV-ERB α 、 β 和 ROR α 调节,其通过与 BMAL1 启动子中的维甲酸相关孤儿核受体反应元件(retinoic acid-associated orphan nuclear receptor response element, RORE)结合,借此抑制或激活 CLOCK/BMAL1 异二聚体,从而调控整个核心时钟基因组,影响心血管事件的昼夜变化。KLF15 可以负调控昼夜节律阻滞剂核受体亚家族 1,防止基因异常波动,而这种波动很可能出现在其他组织或器官中。由此可见,KLF15 的作用并不单一,它不仅促进昼夜振荡,还可以抑制振荡。有人把 KLF15 称为心脏的“从振荡器”^[22],特定组织或器官的节律性由位于视交叉上核的主振荡器驱动,而“从振荡器”选择性地赋予或抑制该组织功能特有的行为和生理上的昼夜节律,以适应周围环境的日常变化。

除了直接调控 BMAL1,KLF15 还可以通过调控活跃期分解代谢基因,以控制 ATP 产生的方式来调控心血管事件的昼夜变化。活跃期是进食和身体活动同时进行的阶段,心脏活跃期峰值表达的振荡基因富含分解代谢途径,包括脂肪酸降解、氨基酸代谢和碳循环等。Zhang 等^[23]构建了心脏特异性敲除 KLF15 小鼠(cK15 小鼠),结果显示,线粒体乙醛脱氢酶 2 (acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 和二氢脂酰胺支链转酰酶 E2 (dihydrolipoamide branched chain transacylase E2, DBT) 在 cK15 小鼠心

脏中的表达水平降低。进一步在大鼠新生心室肌细胞中过表达 KLF15,诱导 ALDH2 和 DBT 的 mRNA 和蛋白表达,这与细胞自主效应相一致。实验结果显示 KLF15 可通过直接调控活跃期的分解代谢途径中的多个靶点来调控 ATP 的产生,从而影响心肌耗氧量和脂肪酸氧化速率。心肌耗氧量和脂肪酸氧化速率降低,葡萄糖利用率低下,代谢活动下降,导致心率对昼夜节律反应迟钝,并且对心肌工作负荷变化的反应性降低,使心血管意外发生率升高。

3 KLF15 与心血管疾病

3.1 心肌肥厚

肌细胞增强因子 2 (myocyte enhancer factor 2, MEF2)、心肌转录调节因子 GATA4 等是心肌肥厚过程中的关键转录调控因子,体外实验发现过表达 MEF2 或 GATA4 均可引起心肌细胞肥大。KLF15 作为其上游调控因子,能够抑制 MEF2、GATA4 等的表达^[24]。还有研究发现 KLF15 在压力超负荷诱导的心肌肥厚小鼠模型中表达下降。与对照组相比,运动等引起的生理性心肌肥厚模型中 KLF15 的表达量并没有明显变化,表明 KLF15 的变化是病理性心肌肥厚所特有的^[25]。另外,KLF15 敲除小鼠 ANP 和 BNP 的表达较高,进一步实施主动脉弓缩窄术后,心脏表现为更严重的心肌肥厚甚至心力衰竭,这提示 KLF15 可能是一个心脏保护性因子。血清应答因子 (serum response factor, SRF) 促使成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,导致心脏功能障碍,该研究还证实 KLF15 能与心肌素竞争性结合 SRF 的同一位点,低表达 KLF15 对心肌素相关转录因子失去竞争性结合能力,促使心肌素从 SPF 移出。而过表达 KLF15 可以竞争性结合心肌素,降低游离血清素的表达^[25]。上述研究提示 KLF15 可以通过抑制促心肌肥厚转录调节因子的活性来影响 ANP、BNP 等的合成,从而发挥抗心肌肥厚的作用。另外, Sun 等^[16]发现敲除 KLF15 时,BCAA 代谢发生缺陷,与 BCAA 代谢相关的中间基因产物积累,导致压力超负荷而引起心脏肥厚甚至心力衰竭的易感性增加。Shao 等^[26]研究进一步发现葡萄糖-KLF15-BCAA 轴的存在,并且这与积累的 BCAA 代谢中间产物激活 mTOR1 以及促进心肌细胞肥大有关。

3.2 心肌纤维化

研究发现 KLF15 可以抑制乙酰转移酶 p300 介导的 p53 乙酰化,相反,KLF15 缺失会导致小鼠和人

类心脏 p53 高乙酰化。与此同时, KLF15 可以招募 p300 到靶基因的启动子, 从而调控心肌肥厚过程中的能量代谢相关基因的变化。通过 KLF15 的结构和功能分析以及进一步的染色质免疫共沉淀实验发现, 在 KLF15 的 140 ~ 160 位氨基酸残基之间存在 p300 的反式激活结构域, 并且这一序列在物种间高度保守^[15]。Wnt/ β -Catenin 信号通路促进心脏成纤维细胞的纤维化、瘢痕形成和恶性心肌扩张^[27]。KLF15 是 Wnt/ β -Catenin 依赖和非依赖的心脏特异性稳态调节器, 能够早期且持续地激活心脏代谢。研究发现了一种新的血管标志物, 人类 SHISA 家族成员 3 (SHISA family member 3, SHISA3), 在病理性心肌纤维化中表达上调。经典的 Wnt3 刺激新生心脏时, SHISA3 被异位激活。相反, 过表达 KLF15 时, SHISA3、早期内皮细胞标志物 Emcn 和晚期内皮细胞标志物 Pecam1 表达降低, 这模拟了成年健康心脏高 KLF15、低 Wnt 信号和低 SHISA3 的状态^[28]。在昼夜节律异常的小鼠中, 与正常活动的小鼠相比, 前者全身血压更高, 而实施主动脉缩窄术 4 周后, 昼夜节律异常的小鼠表现出更严重的血管周围重塑及心肌纤维化^[29]。

3.3 房颤

在一项临床调查中, 通过全外显子测序和生物信息学分析, 在一个患有房颤、室性心律失常及肥厚型心肌病的家庭中发现了 KLF15 基因 c. 685A>T; p. (Lys229*) 的新杂合突变。该突变通过 Sanger 测序验证, 并与房颤共分离, 具有完全外显率。突变的 KLF15 不能激活 KChIP2 启动子, 而作为产生 Ito 电流所必需的关键调节亚基, KChIP2 缺乏足以为中心律失常创造条件, 包括导致 Ito 完全缺失和动作电位持续时间增加, 从而增加了对心律失常的易感性^[30]。进一步研究发现其可能的原因是 KLF15 突变功能丧失通过 CTGF 促进了心房纤维化, 从而增加房颤的易感性。

3.4 动脉粥样硬化

目前认为血管外膜成纤维细胞与中层平滑肌细胞的增殖和向内膜下的迁移以及炎性细胞浸润是动脉粥样硬化以及冠状动脉腔内成形术后血管再狭窄的主要机制^[31]。血管外膜作为动脉粥样硬化的积极参与者, 在动脉粥样硬化病变出现之前, 血管外膜即有炎性细胞浸润、成纤维细胞增殖和迁移。在基础水平, 血管外膜成纤维细胞、平滑肌细胞和内皮细胞中 KLF15 含量较为丰富, 机械损伤、炎症反应或者其他病理刺激等会导致 KLF15 表达水平减少。研究证实, 在 Ang II 刺激时, 血管外膜成

纤维细胞中 KLF15 表达下降, KLF15 的转录激活结构域可以调节 Smad2/3 介导的细胞因子 CCL2 的表达, 能够抑制成纤维细胞转化为肌成纤维细胞, 改善血管纤维化及炎症反应^[32]。

3.5 其他心血管疾病

Haldar 等^[33]报道在充血性心力衰竭患者的心脏组织和主动脉瘤患者的主动脉中 KLF15 的表达明显减少。通过比较 5 例缺血性心肌病与 6 例非缺血性心肌病患者发现, EZH2 与 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 形成复合物, 从而协同 KLF15 高甲基化并抑制其表达, 促使心脏从氧化代谢转向糖酵解。Prosdocimo 等^[15]发现在接受左心室辅助装置的终末期心衰患者中, 装置植入前 KLF15 的水平下降, 而装置治疗后 KLF15 的表达水平显著恢复。KLF15 的异常表达也与主动脉瓣病变特别是主动脉夹层有关, 在小鼠体内用慢病毒转染过表达 KLF15, KLF15 显著下调 CTGF 及其靶基因胶原蛋白 I 和 III 的表达^[34]。

4 小 结

KLF15 作为备受瞩目的转录调控因子, 发现其参与调控离子电流、代谢、昼夜节律等各个生理病理环节。同时也发现 KLF15 有调节代谢稳态、改善心肌重塑、抗心律失常、抑制血管炎性损伤和纤维化等作用。总之, KLF15 参与了心血管疾病的发生发展过程, 可能成为治疗心血管相关疾病的新靶点。

[参考文献]

- [1] GARCÍA-NIÑO W R, ZAZUETA C. New insights of Krüppel-like transcription factors in adipogenesis and the role of their regulatory neighbors[J]. Life Sci, 2021, 265: 118763.
- [2] LI L, XU W, ZHANG L. KLF15 regulates oxidative stress response in cardiomyocytes through NAD[J]. Metabolites, 2021, 11(9): 620.
- [3] PATEL S K, VELKOSKA E, GAYED D, et al. Left ventricular hypertrophy in experimental chronic kidney disease is associated with reduced expression of cardiac Krüppel-like factor 15 [J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 159.
- [4] PEPIN M E, HA C M, CROSSMAN D K, et al. Genome-wide DNA methylation encodes cardiac transcriptional reprogramming in human ischemic heart failure [J]. Lab Invest, 2019, 99(3): 371-386.
- [5] PATEL S K, WAI B, LANG C C, et al. Genetic variation in Krüppel like factor 15 is associated with left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes: discovery and replication cohorts [J]. EBioMedicine, 2017, 18: 171-178.
- [6] MCGRANAGHAN P, KIRWAN J A, GARCIA-RIVERA M, et al. Lipid metabolite biomarkers in cardiovascular disease: discovery and

- biomechanism translation from human studies [J]. *Metabolites*, 2021, 11(9): 621.
- [7] 徐坦, 徐明. 心脏重塑与代谢的双向调控[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(7): 553-558.
- [8] AATSINKI S M, BULER M, SALOMÄKI H, et al. Metformin induces PGC-1 α expression and selectively affects hepatic PGC-1 α functions[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(9): 2351-2363.
- [9] NAGARE T, SAKAUE H, MATSUMOTO M, et al. Overexpression of KLF15 transcription factor in adipocytes of mice results in down-regulation of SCD1 protein expression in adipocytes and consequent enhancement of glucose-induced insulin secretion[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(43): 37458-37469.
- [10] GRAY S, WANG B, ORIHUELA Y, et al. Regulation of gluconeogenesis by Krüppel-like factor 15[J]. *Cell Metab*, 2007, 5(4): 305-312.
- [11] TAVARES C J, AIGNER S, SHARABI K, et al. Transcriptome-wide analysis of PGC-1 α -binding RNAs identifies genes linked to glucagon metabolic action[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(36): 22204-22213.
- [12] TAKEUCHI Y, YAHAGI N, AITA Y, et al. KLF15 enables rapid switching between lipogenesis and gluconeogenesis during fasting[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(9): 2373-2386.
- [13] GIRE D, ACHARYA J, MALIK S, et al. Molecular mechanism of anti-adipogenic effect of vitexin in differentiating hMSCs[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(11): 6462-6471.
- [14] HALDAR S M, JEYARAJ D, ANAND P, et al. Krüppel-like factor 15 regulates skeletal muscle lipid flux and exercise adaptation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(17): 6739-6744.
- [15] PROSDOCIMO D A, ANAND P, LIAO X, et al. Krüppel-like factor 15 is a critical regulator of cardiac lipid metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(9): 5914-5924.
- [16] SUN H, OLSON K C, GAO C, et al. Catabolic defect of branched-chain amino acids promotes heart failure[J]. *Circulation*, 2016, 133(21): 2038-2049.
- [17] TEDESCO L, ROSSI F, RAGNI M, et al. A special amino-acid formula tailored to boosting cell respiration prevents mitochondrial dysfunction and oxidative stress caused by doxorubicin in mouse cardiomyocytes[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 282.
- [18] 王园园, 张庆英, 丁赞, 等. 急性出血性脑卒中患者动态血压特征及与预后的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(7): 673-678.
- [19] LI L, LI H, TIEN C L, et al. Krüppel-Like factor 15 regulates the circadian susceptibility to ischemia reperfusion injury in the heart[J]. *Circulation*, 2020, 141(17): 1427-1429.
- [20] CHEN L, YANG G. Recent advances in circadian rhythms in cardiovascular system[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 71.
- [21] ZHANG R, LAHENS N F, BALLANCE H I, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(45): 16219-16224.
- [22] HSIEH P N, ZHANG L, JAIN M K. Coordination of cardiac rhythmic output and circadian metabolic regulation in the heart[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(3): 403-416.
- [23] ZHANG L, PROSDOCIMO D A, BAI X, et al. KLF15 establishes the landscape of diurnal expression in the heart[J]. *Cell Rep*, 2015, 13(11): 2368-2375.
- [24] FISCH S, GRAY S, HEYMANS S, et al. Krüppel-like factor 15 is a regulator of cardiomyocyte hypertrophy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(17): 7074-7079.
- [25] LEENDERS J J, WIJNEN W J, HILLER M, et al. Regulation of cardiac gene expression by KLF15, a repressor of myocardin activity[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(35): 27449-27456.
- [26] SHAO D, VILLET O, ZHANG Z, et al. Glucose promotes cell growth by suppressing branched-chain amino acid degradation[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2935.
- [27] XIANG F L, FANG M, YUTZEY K. Loss of β -catenin in resident cardiac fibroblasts attenuates fibrosis induced by pressure overload in mice[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 712.
- [28] NOACK C, IYER L M, LIAW N Y, et al. KLF15-Wnt-dependent cardiac reprogramming up-regulates SHISA3 in the mammalian heart[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(14): 1804-1819.
- [29] MARTINO T, TATA N, BELSHAM D D, et al. Disturbed diurnal rhythm alters gene expression and exacerbates cardiovascular disease with rescue by resynchronization[J]. *Hypertension*, 2007, 49(5): 1104-1113.
- [30] LI N, XU Y J, SHI H Y, et al. KLF15 loss-of-function mutation underlying atrial fibrillation as well as ventricular arrhythmias and cardiomyopathy[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(3): 408.
- [31] 齐炳才, 靳琦文, 胡杰, 等. 颈动脉粥样硬化斑块内新生血管的研究现状及进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(4): 359-362, 368.
- [32] LU Y Y, LI X D, ZHOU H D, et al. Transactivation domain of Krüppel-like factor 15 negatively regulates angiotensin II-induced adventitial inflammation and fibrosis[J]. *FASEB J*, 2019, 33(5): 6254-6268.
- [33] HALDAR S M, LU Y, JEYARAJ D, et al. Klf15 deficiency is a molecular link between heart failure and aortic aneurysm formation[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(26): 26ra26.
- [34] ZHAN B, HU Z, CHEN J, et al. KLF15 overexpression protects β -aminopropionitrile-induced aortic rupture in rodent model via inhibiting connective tissue growth factor[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 65(2): 120-125.
- (此文编辑 文玉珊)