

血管内皮细胞衰老与心血管疾病的相关性

卿即娜¹, 陈红阳², 尹琳洁¹, 尹凯¹

(1. 南华大学衡阳医学院转化医学研究室, 湖南省衡阳市 421001; 2. 湖南师范大学第一附属医院
湖南省人民医院整形激光美容外科, 湖南省长沙市 410005)

[关键词] 血管内皮细胞; 衰老; 心血管疾病

[摘要] 血管内皮细胞(VEC)是覆盖于血管内膜表面的单层扁平鳞状上皮细胞,其构成血管壁的生物屏障,不仅属于一种保护性屏障,还能够产生一些自体分泌物用于调节体内平衡和血管紧张度。VEC 衰老可导致血管功能受损,是心血管系统(CVS)主要的危险因素,并与心血管疾病(CVD)有着密切的关系。然而,VEC 衰老的机制以及 VEC 衰老对血管功能的影响尚不完全清楚。本综述总结了 VEC 衰老的特征及其相关分子机制,并对年龄相关 CVD 进行了阐述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship between vascular endothelial cell senescence and cardiovascular disease

QING Jin¹, CHEN Hongyang², YIN Linjie¹, YIN Kai¹

(1. Research Lab of Translational Medicine, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Plastic and Cosmetic Laser Surgery, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China)

[KEY WORDS] vascular endothelial cells; senescence; cardiovascular disease

[ABSTRACT] The vascular endothelial cell (VEC) is a single layer of flat squamous epithelium covering the intima of the blood vessel. It constitutes a biological barrier to the blood vessel wall. It is not only a protective barrier but also produces some autocrine secretion. The substance is used to regulate homeostasis and vascular tone and has a variety of biological functions. VEC senescence can lead to vascular dysfunction, which is a major risk factor for cardiovascular system (CVS) and has a close relationship with cardiovascular disease (CVD). However, the mechanism of VEC senescence and the effects of VEC senescence on vascular function are not fully understood. This review summarizes the characteristics of VEC senescence and its related molecular mechanisms, and describes age-related CVD.

血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)是位于血管内表面的单层扁平鳞状上皮细胞,处于血液和血管壁/组织之间的界面处,属于一种保护性屏障,并且能够调节体内平衡和血管紧张度,与血管功能有着密切的关系^[1]。VEC 的主要功能是通过与底层平滑肌细胞和周细胞结合感受血管直径和血管张力的变化,来调节全身血流量和组织灌注,并且在 VEC 的表面还能释放出大量调节血小板活化和凝血的分子,从而维持血流量并防止血管损伤后血栓形成^[2]。衰老成为许多心血管疾病(cardi-

ovascular disease, CVD)的危险因素,导致血管壁重塑,包括管腔扩大,内膜增厚,以及血管硬度增加,并加速与年龄相关的 CVD(如动脉粥样硬化和心力衰竭)的发生发展^[3]。Bono 等^[4]早在 1995 年在动脉粥样硬化斑块中发现了衰老的 VEC,提出 VEC 衰老造成 VEC 结构和功能受损促进动脉粥样硬化的发展,并发现缺血再灌注损伤急性诱导的 VEC 损伤与动脉粥样硬化形成相关。1999 年 Rivard 等^[5]使用老年小鼠(4~5 岁)与年轻小鼠(6~8 月)进行对照,同时切除老年和年轻小鼠一根股动脉使得后肢

[收稿日期] 2018-07-03

[修回日期] 2018-12-19

[基金项目] 国家自然科学基金(81100213, 81470569),湖南省自然科学基金(2018JJ2341),南华大学博士启动基金(2015XQD49),南华大学留学归国人员启动基金(2015XQD55)

[作者简介] 卿即娜,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化,E-mail 为 504088352@qq.com。通信作者尹凯,博士,教授,研究方向为动脉粥样硬化,E-mail 为 374752317@qq.com。

灌注减少,血管造影发现老年小鼠血管数量减少并且毛细血管密度降低,研究发现造成这种现象主要原因是年龄相关的内皮功能障碍和血管内皮生长因子减少。到2013年 Villa-Bellosta 等^[6]研究表明在早衰综合征小鼠模型中,由于焦磷酸盐细胞外聚积减少引起的非特异性碱性磷酸酶活性增加和血管平滑肌细胞线粒体功能障碍造成 ATP 可用性降低,导致动脉粥样硬化和血管钙化的发病增多。VEC 衰老的特征包括活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生,炎性细胞因子的分泌,一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 解偶联, DNA 损伤和端粒功能障碍,从而导致了心血管系统 (cardiovascular system, CVS) 结构和功能障碍,并与 CVD 有关^[7]。VEC 衰老促进 ROS 的生成,使得脂质更容易氧化,内皮功能受损,导致大量脂质进入内皮下,在血管壁中形成大量泡沫细胞,是形成动脉斑块的基础^[8]。VEC 衰老又导致了内皮功能障碍,引起血管促凝和抗凝机制平衡失调,使内膜形成的微血栓不容易溶解,促进了斑块的形成和发展^[9]。2018 年 Yang 等^[10]发现 Apelin / APJ 轴通过 AMPK / SIRT1 信号通路改善血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 诱导的 VEC 衰老。结果显示 Apelin / APJ 途径的激活减少了 Ang II 诱导的 ROS 产生,增强了人脐静脉内皮细胞中的端粒酶活性,并减少了小鼠动脉斑块的面积^[10]。VEC 在血管系统的生理条件下保持静止状态。然而,在诸如伤口愈合、血管炎症和肿瘤发生的病理生理条件下,VEC 可以发生增殖,但增殖的数量是有限的。当增殖到一定数量时,VEC 衰老并停止生长,衰老的 VEC 损害其功能和血管内稳态,导致血管完整性中断^[11]。VEC 衰老导致一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的产生减少。NO 可诱导血管平滑肌细胞松弛,抑制血小板聚集,阻断中性粒细胞/单核细胞与 VEC 的粘附^[12]。NO 降低造成血管稳态功能障碍、血栓形成和动脉粥样硬化的发展^[13]。Ramirez-Sanchez 等^[14]最新研究表明表儿茶素是逆转 VEC 衰老并恢复血管功能的重要元素。表儿茶素可以刺激 NO 的产生,增加 eNOS 表达和活性水平,显著减轻小鼠组织衰老和线粒体衰老标志物的表达,并减少小鼠血管斑块面积,刺激血管生成,改善氧化应激的多种指标,进而延缓动脉粥样硬化等年龄相关 CVD 的发展^[14]。端粒是位于染色体末端的 TTAGGG 的重复 DNA 序列,以保护 DNA 免受损伤。维持端粒长度的机制之一是使用人端粒酶反转录酶, Yang 等^[15]通过实验发现在培养的 VEC 中引入端粒酶来强制

增加端粒酶活性促进细胞增殖,延缓 VEC 衰老并减少了动脉粥样硬化和血管钙化的发生。此外,还有很多研究表明,诱导 VEC 的衰老介质(如氧化型低密度脂蛋白、血管紧张素 II、糖基化终末产物、氧自由基等)均能促使动脉粥样硬化形成;而抑制 VEC 衰老的因子(如他汀类、NO、抗氧化剂等)则均能防止动脉粥样硬化形成^[16]。从上述研究可以看出 VEC 衰老是动脉粥样硬化斑块形成和发展的重要因素,有助于动脉粥样硬化等年龄相关 CVD 的发展。本文旨在对 VEC 衰老的特征及其分子机制等进行总结和阐述,并探讨 VEC 衰老与 CVD 的相关性。

1 血管内皮细胞衰老的特征

人类老龄化伴随着各种组织的退化,导致这些组织结构和功能发生较大的改变。VEC 衰老后,形态学上表现为细胞间间隙增宽,细胞扁平、宽大,细胞核和核仁体积增大,并且在其核内发现息肉状核沉积^[17]。在功能上,已有研究发现 VEC 衰老早期显示其 NO 产生和内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 释放增加。VEC 衰老晚期还显示血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和细胞间黏附分子 1 (intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达降低,核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 激活增加,并且增加了对细胞凋亡的敏感性^[18-19]。而且, ICAM-1 功能和活性也与年龄变化明显相关。因此, VEC 衰老导致 VEC 功能的丧失与促炎和促凋亡状态的转变有关,并能够增强单核细胞迁移到血管壁,导致了 CVD 的发展^[20-21]。

VEC 衰老的特征在于其 eNOS 功能发生改变,导致包括氧化应激在内的多种机制发生功能障碍,引起 NO 生物利用度降低,同时使超氧化物的产生增加,这种改变被称为“eNOS 解偶联”。eNOS 解偶联不仅与细胞衰老相关,而且在促进 CVD 的发展中起着重要作用。总之, eNOS 被认为是与年龄相关 CVD 的重要机制之一^[22]。

随着年龄增长, VEC 衰老使 VEC 功能发生改变。VEC 功能障碍导致炎性细胞因子分泌增加,促进动脉粥样硬化和血栓形成^[21]。大量研究表明, NO 是血管舒张和抗动脉粥样硬化过程的关键介质, NO 具有扩张血管和抑制血小板功能的作用,从而防止血管收缩和血栓形成。NO 生物利用度降低是各种 CVD (包括动脉粥样硬化、血管钙化和心脏

衰竭) 常见发病机制^[22]。在正常条件下, 内源性 eNOS 在辅因子四氢生物喋呤 (tetrahydrobiopterin, BH4) 的存在下由 L-精氨酸中产生 NO。VEC 衰老导致精氨酸酶活性的增强, 通过竞争其底物 L-精氨酸引起 eNOS 解偶联, 导致 NO 产生减少。还可能是因为 BH4 利用率降低, 导致 NO 释放受损和高度促氧化剂超氧化物的分泌增加^[23]。另一方面在 VEC 衰老过程中, VEC 依赖血管扩张性减弱可能是由于体内血管收缩剂的增加。ET-1 是 VEC 依赖性扩张受损的强大血管收缩剂^[24]。随着年龄的增长, ET-1 表达逐渐增多, 作为血管收缩介质可能通过多种途径导致血管功能障碍^[3]。此外, 来自啮齿动物 VEC 的证据表明, 环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 浓度也随着年龄增长而显著变化^[25]。

2 血管内皮细胞衰老的分子机制

老龄化是 CVD 的突出危险因素^[26]。VEC 衰老是引起血管内皮结构和功能障碍的前提, 最终导致 CVD^[27]。VEC 是位于血液和血管壁之间的屏障, 是在健康状态下维持血管内环境稳定的重要结构。在老龄化过程中动脉结构和功能会发生变化, 这可能是 CVS 功能障碍的基础, 而在这些变化中, VEC 衰老可能是 CVS 病理生理学的核心^[27-28]。VEC 衰老导致血管完整性破坏从而损害血管生成, 并与 CVD 发展密切相关。以下分别从几个方面阐述 VEC 衰老的分子机制 (图 1)。

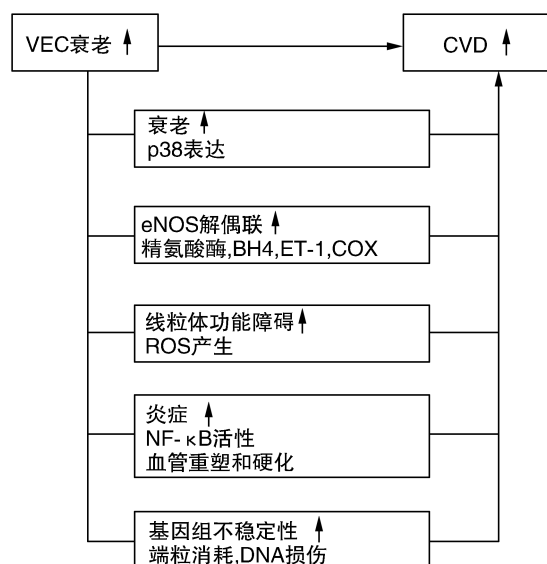


图 1. 血管内皮细胞衰老的分子机制

Figure 1. Molecular mechanism of vascular endothelial cell senescence

2.1 精氨酸酶

在老龄化和 CVS 病理性 eNOS 解偶联的各种机制中, 有证据表明 VEC 衰老增强精氨酸酶活性并通过竞争其底物 L-精氨酸引起 eNOS 解偶联。精氨酸酶将 L-精氨酸转化为 L-鸟氨酸和尿素, 通过底物消耗限制 eNOS 活性^[29]。在哺乳动物中, 发现精氨酸酶两种不同的亚型, 即 I 型精氨酸酶 (type I arginase, Arg I) 和 II 型精氨酸酶 (type II arginase, Arg II), 它们在亚细胞定位、组织分布、免疫交叉反应性和基因编码方面存在差异。Arg I 主要在肝细胞中表达, 其生理功能是将高毒性氨转化为尿素通过尿素循环清除^[30]。Arg II 是线粒体编码的蛋白质, 广泛表达于缺乏尿素循环的肝外组织, 具有许多重要的生理功能^[31]。Arg II 越来越被认可为调节血管舒缩功能的重要机制。研究发现 Arg II 的表达在衰老的 VEC 中上调, 促进炎症反应, 引起平滑肌细胞凋亡并刺激巨噬细胞促炎细胞因子释放, 包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)。Arg II 还能与 eNOS 竞争底物 L-精氨酸, 使 NO 的合成减少并导致 VEC 功能障碍^[32]。此外, Arg II 可以将平滑肌细胞中的 L-精氨酸的代谢产物转化为 L-鸟氨酸, 并形成多胺和 L-脯氨酸, 通过刺激平滑肌细胞增殖和胶原蛋白沉积而诱发血管病变^[33]。

2.2 四氢生物喋呤 (BH4)

BH4 辅助因子生物利用度缺陷与血管扩张功能障碍有关^[34]。BH4 已被确定为 eNOS 的关键辅助因子。在生理条件下, 两个 BH4 分子与一个 eNOS 二聚体结合, 可以促进 L-精氨酸氧化产生 NO^[35]。BH4 缺陷可导致超氧化物产生增多并抑制 NO 产生, 导致 eNOS 解偶联。同时, 通过 NO 和超氧化物相互作用形成的主要活性氧化剂过氧亚硝酸盐可以迅速氧化 BH4, 反过来影响 eNOS 功能, 从而进一步导致 VEC 功能障碍。BH4 能够稳定 eNOS 蛋白单体二聚体形成并改善 VEC 功能。因此, BH4 的可用性对于保持 VEC 功能正常至关重要。大量研究表明, 虽然我们无法辨别衰老 VEC 中 BH4 的减少带来的具体影响, 但内皮细胞 BH4 缺乏是导致衰老 VEC 功能障碍的主要原因之一^[36]。

2.3 内皮素 1 (ET-1)

ET-1 是 VEC 合成和释放的最有效的血管收缩蛋白^[24]。在老龄化过程中, ET-1 表达逐渐增多, 作为血管收缩介质可能通过多种途径导致血管功能障碍, 其对血液动力学、血管氧化应激和炎症活性、氧化低密度脂蛋白摄取、血管平滑肌细胞促有丝分

裂刺激和纤维化等过程有重要的作用^[37]。ET-1 的血浆水平随着 VEC 衰老而增加,并且通过封闭内皮素受体来阻止 VEC 依赖性血管扩张。然而,与 VEC 依赖性扩张相关分子机制仍不清楚^[24]。参与 VEC 衰老的血管收缩介质包括 ET-1 和血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II),其促进血管平滑肌细胞增殖、纤维化和重塑,从而导致动脉粥样硬化^[38-39]。这些分子可以通过激活还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 产生活性氧物质,以及上调 NF- κ B 的活性,促进血管炎症,导致血管重塑和 VEC 功能障碍^[3]。

2.4 环氧合酶

在老龄化以及病理状态下,VEC 功能障碍的特征表现为 VEC 依赖性扩张受损,其可能与 VEC 活性物质的释放或 VEC 结构和功能改变有关^[40]。COX 是花生四烯酸代谢中的限速酶。不同的基因编码两种 COX 同工酶(COX-1 和 COX-2)。COX-1 是一种固有的看家酶,用于维持必需的生理功能,而 COX-2 表达由细胞因子刺激或血管损伤后诱导。研究表明 COX2 在大多数正常组织和细胞类型中具有较低的表达水平,而在老年人和老年小鼠的组织中发现 COX2 表达增加,这表明 COX2 参与老龄化过程。COX2 依赖性血管活性因子的释放及其作用可能是导致衰老的 VEC 功能障碍的原因之一。随着年龄的增长,COX2 表达增加,并参与许多年龄相关疾病的发展,包括动脉粥样硬化、关节炎、癌症、糖尿病等^[41]。

2.5 丝裂素活化蛋白激酶

研究表明丝裂素活化蛋白激酶(p38)是介导 VEC 衰老过程的重要信号通路,并参与 VEC 功能障碍和衰老^[42]。p38 能够调节细胞衰老和衰老相关分泌表型(senescence associated secretory phenotype, SASP),即细胞因子或趋化因子的分泌。已有研究表明,增强的 Arg- II 通过 eNOS 解偶联相互作用来促进 VEC 衰老。当发生 eNOS 解偶联,同时增强 IL-6 和 IL-8 的表达和分泌,可以导致 p38 活化和衰老 VEC 中的 Arg- II 水平升高。在衰老细胞中抑制 Arg- II 和 p38 表达,会恢复 eNOS 功能并抑制 IL-6 和 IL-8 的分泌。表明 p38 是介导 Arg- II 对 VEC 产生有害作用的下游信号^[43]。

2.6 线粒体功能障碍

线粒体通过产生 5'-三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)以及对核苷酸和蛋白质的合成起关键作用的物质来调节细胞的代谢活性^[44-45]。此外,线粒体控制细胞活性如细胞增殖、迁移、凋亡、

免疫应答和基因表达,表明线粒体在细胞内信号转导中起积极作用^[46]。然而,线粒体也通过氧化磷酸化产生绝大多数潜在的有害 ROS (约占总 ROS 90%)。已有研究表明 ROS 水平升高是 VEC 衰老的特征之一,而绝大多数细胞内 ROS 是由线粒体产生的,可以合理地确定 ROS 水平升高可能是由于衰老过程中线粒体功能的改变引起的^[47]。并且有证据表明细胞衰老伴有线粒体功能障碍和线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)的下降,MMP 下降能导致呼吸链缺陷,从而也增强了 ROS 产生。

研究表明,VEC 衰老造成的线粒体功能障碍和 ROS 产生增多会导致 CVD 的发展^[48-49]。线粒体是不断融合和分裂的动态细胞器。VEC 衰老降低了线粒体融合和裂变的活性。F344 老年大鼠主动脉中的 VEC 表现出线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 和过氧化体增殖物激活型受体 γ 辅激活因子 α (peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 α , PGC-1 α) 等生物标志物的表达降低^[50]。在 ApoE 缺陷型小鼠中 PGC-1 α 的缺失加速了血管老化,并增加了衰老标记 p53 的表达。衰老的 VEC 改变了 VEC 中的线粒体动力学,导致线粒体裂隙减少伴随着体内外动力相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, Drp1)表达下降,而 Drp1 的敲低在年轻 VEC 中能够诱导细胞衰老并损害其血管生成能力^[51]。二甲双胍(抗糖尿病药物)抑制 VEC 中的线粒体裂变能够减少糖尿病 ApoE 缺陷小鼠动脉粥样硬化的发展,其机制是二甲双胍可以通过下调 Drp1 对线粒体发挥作用。

2.7 端粒消耗

端粒为存在于染色体的末端的 TTAGGG 的串联重复序列,这些重复序列形成保护性的 T 环结构,并由端粒结合蛋白稳定,使得端粒能够覆盖于染色体末端并保护其免于降解、重组和融合。端粒长度决定了端粒功能的强弱。在体细胞中,由于 DNA 聚合酶不能完全复制 DNA 链的 3'末端,在每个有丝分裂中都会分裂端粒,使得端粒逐渐缩短^[52]。当端粒平均长度达到临界值时,就会发生细胞衰老和随后的细胞死亡^[53]。已有研究表明端粒消耗引发 DNA 损伤反应,这可能引起细胞衰老、细胞凋亡或炎症。已知降低端粒长度的因素有:遗传学、氧化应激、炎症和胆固醇水平。端粒酶低表达和端粒长度缩短在衰老的 VEC 中是明显的^[54]。CVS 危险因素和常见 CVD 如动脉粥样硬化,心力衰竭和高血压都与端粒长度缩短相关,但因果关系仍

未确定。端粒长度被广泛认为是生物衰老的标志物,端粒长度在很大程度上是可以遗传的,并受到各种内在和外在因素的调节,可以调节端粒长度的大多数因素也是 CVS 危险因素^[55-56]。尽管我们对端粒生物学知识和衰老机制有了很大的进展,但端粒长度与 CVD 之间的关系尚未完全了解^[57]。

2.8 DNA 损伤

DNA 损伤是细胞衰老的主要因素之一。DNA 损伤激活了阻止细胞周期的反应途径,并诱导促进修复的基因转录,或在损伤严重时诱导细胞凋亡^[58]。DNA 损伤反应激活 p53 基因,其反过来调节细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent protein kinases, CDK) 抑制剂 p21 基因,诱导生长停滞。然而,DNA 损伤也可以通过 p53 基因独立途径诱导衰老。DNA 损伤的另一个特征是分泌炎症细胞因子,可通过共济失调毛细血管扩张突变基因 (ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM) 稳定转录因子 GATA 结合蛋白 4 (GATA binding protein 4, GATA4)。GATA 是基因启动子中的一段保守序列,其核心碱基序列为 GATA 来诱导炎症反应。随后,GATA4 通过白介素 1 (interleukin-1, IL-1) 和 TNF 受体相关因子相互作用蛋白 2 (TNF receptor-associated factor interacting protein 2, TRAF3IP2) 激活 NF- κ B,诱导炎症基因表达^[59]。有证据表明 VEC 衰老和动脉粥样硬化伴随着广泛的 DNA 损伤^[60]。当敲除切除修复交叉互补基因 1 (excision repair cross complementing-1, ERCC1, 一种在 DNA 修复过程中发挥关键作用的蛋白质) 能够诱导早衰、血管细胞衰老、血管僵硬和高血压,以及由于缺陷性 VEC 功能障碍引起的血管舒张减少^[61]。

3 年龄相关心血管系统疾病

3.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是老年患者常见心血管系统疾病^[62]。动脉粥样硬化是一种多因素和进行性疾病。其病因包括脂质沉积、炎症细胞浸润和斑块形成。老龄化过程可以加速动脉粥样硬化结构和分子组成改变。已有研究表明 VEC 损伤和动脉粥样硬化明确提示老年血管病变的易感性^[63]。氧化型脂蛋白对动脉内皮下间隙的浸润常引发动脉粥样硬化。Kolodgie 等^[64]研究表明动脉粥样硬化与血管内膜病理性增厚、血管平滑肌细胞缺失、脂质沉积和巨噬细胞浸润有关。细胞衰老可以以两种形式发生:复制障碍和应激诱导的过早衰老。复制障碍为

DNA 损伤诱导的端粒缩短。这种损害可能是由于 ROS 含量增高^[65]。生物标志物如衰老相关的 β -半乳糖苷酶 (senescence-associated β galactosidase, SA β G) 在人类细胞衰老过程中被发现。动脉粥样硬化病变和老年血管中大量 SA β G 阳性证实了动脉粥样硬化和老龄化之间的联系。此外,动脉粥样硬化的发病机制还涉及免疫细胞的募集。在具有内皮功能异常的病变部位,白细胞、血管平滑肌和血小板是动脉粥样硬化斑块的组成部分。VEC 通过释放集落刺激因子募集单核细胞和巨噬细胞^[66]。单核细胞和巨噬细胞虽然可以清除潜在的有害化合物,但这些细胞释放的炎症因子促进细胞外基质蛋白沉积和血管平滑肌细胞增殖和迁移。功能失调和衰老的 VEC 呈现 VCAM-1 和 ICAM-1 的表达增多,它们结合循环中的单核细胞以刺激其侵袭性增强^[67]。

在动脉粥样硬化中,动脉的弹性降低,主要是由于血管壁中弹性纤维的损失以及胶原蛋白的沉积^[68]。在机制上,半胱氨酸蛋白酶 S、K 和 L 的过度表达,基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的各种亚型,如 MMP-9 和 MMP-12 的活性增强,以及由炎症细胞产生的丝氨酸蛋白酶嗜中性粒细胞的弹性蛋白酶增多,都可能导致弹性蛋白的消耗。许多研究表明,晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs, 由形成胶原分子之间交联的非酶反应产生的葡萄糖缩合物) 与其受体相互作用,在脉管系统、肾脏和炎症细胞中表达,可以增加氧化应激和炎症,导致 VEC 功能障碍和动脉僵硬^[69]。在老化的动脉中,通过 AGEs 介导的交联可以造成蛋白水解酶活性和降解速率的降低。因此,胶原蛋白的合成和降解之间的失衡将导致心肌和动脉壁中大量的胶原蛋白沉积。同样,转化生长因子活性和 RAAS 活性增强也可以增加胶原蛋白在主动脉壁中的沉积。总之动脉壁和心肌胶原蛋白增多以及弹性蛋白减少,导致动脉硬化。

细胞研究的最新进展为动脉粥样硬化的药物治疗提供了新的可能性。已经提出可以使用抗原作为预防动脉粥样硬化的疫苗,同时使用免疫抑制剂 (环孢菌素和西罗莫司) 和抗炎药来治疗动脉粥样硬化。然而,可能引发心血管疾病的抗炎药如罗非考昔 (环氧合酶 2 抑制剂),需要谨慎应用于心血管疾病患者。因此,动脉粥样硬化治疗仍需要更好的治疗方法^[70]。

3.2 血管钙化

随着年龄的增长,中轴骨中的钙会逐渐转移至

心血管结构中,造成中轴骨中钙含量下降,心血管结构中钙的沉积。超过60%的60岁以上的成年人至少存在一个主要血管床,如颈动脉、冠状动脉和胸主动脉中钙的沉积^[71]。钙化性主动脉瓣狭窄程度反映了CVS血管老化的程度。强大的人类遗传数据也表明脂蛋白参与血管钙化的发病机制。尽管获得初步的发现,但临床试验还没有证实他汀类药物治疗可以限制血管钙化的进展^[72]。有研究表明炎症与心血管钙化具有临床相关性。大量的人类遗传数据也表明脂蛋白参与血管钙化过程^[73]。钙化性主动脉瓣狭窄在老年患者中会导致很多临床表现,在较大的主动脉中,血管钙化可导致脉搏波速度增加和收缩期高血压。我们需要更好地了解心血管钙化分子机制和预防措施来缓解其发生,一旦心血管结构发生钙化,该过程可能难以通过治疗使心血管结构和功能发生逆转^[74]。

3.3 心力衰竭

射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是降低老年患者生活质量的严重影响因素。细胞外基质和微血管系统因素是与动脉硬化和心肌重塑有关病因, HFpEF困扰老年患者尤其是女性患者^[75]。随着年龄的增长 HFpEF 的风险增加。实际上,老年左心室(left ventricle, LV)肥大和纤维化可能会损害食欲。医务人员普遍认识到患 HFpEF 的现象越来越多,老年患者的重视程度以及老年患者人群的不良预后,不仅关乎发病率,还降低了生活质量,导致了资源浪费^[76]。尽管老化本身不会引起心衰,但由于多种原因,老化的心脏容易发生心衰。老化的心脏发生一系列的改变来保持其静息收缩功能,包括 LV 增厚,心肌细胞肥大和对 β -肾上腺素能的刺激作用降低^[77]。此外,缺血性疾病的进一步损伤随着年龄的增长而增加。老龄化是促进 HFpEF 发展的主要原因,这是一种难以治疗的疾病亚型,因此新的预防和治疗策略是至关重要的^[78]。

4 问题和展望

VEC 衰老导致血管结构和功能的变化,被认为是 CVD 如动脉粥样硬化发生和发展的主要危险因素。VEC 作为血管中的第一防线,是保持心血管内环境稳定的主要参与者。VEC 的衰老导致 VEC 功能障碍,并增加患各种 CVD 的风险^[79]。但目前对 VEC 功能的调控机制,VEC 衰老对血管功能的影响及其相关分子机制仍不清楚,对其机制的深入探讨

将为 CVD 的防治提供新的思路。

[参考文献]

- [1] North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2012, 110(8): 1097-1108.
- [2] Pinto M, Pickrell AM, Wang X, et al. Transient mitochondrial DNA double strand breaks in mice cause accelerated aging phenotypes in a ROS-dependent but p53/p21-independent manner[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(2): 288-299.
- [3] Tian XL, Li Y. Endothelial cell senescence and age-related vascular diseases[J]. *J Genet Genomics*, 2014, 41(9): 485-495.
- [4] Bono DP, Yang WD. Exposure to low concentrations of hydrogen peroxide causes delayed endothelial cell death and inhibits proliferation of surviving cells[J]. *Atherosclerosis*, 1995, 114(2): 235-245.
- [5] Rivard A, Fabre JE, Silver M, et al. Age-dependent impairment of angiogenesis[J]. *Circulation*, 1999, 99(1): 111-120.
- [6] Villa-Bellosta R, Rivera-Torres J, Osorio FG, et al. Defective extracellular pyrophosphate metabolism promotes vascular calcification in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome that is ameliorated on pyrophosphate treatment[J]. *Circulation*, 2013, 127(24): 2442-2451.
- [7] Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 66(2): 286-294.
- [8] Guo Y, Chao L, Chao J, Kallistatin attenuates endothelial senescence by modulating Let-7g-mediated miR-34a-SIRT1-eNOS pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4387-4398.
- [9] Mauriello A, Sangiorgi G, Frattini S, et al. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(10): 1585-1593.
- [10] Yang R, Fang W, Liang J, et al. Apelin/APJ axis improves angiotensin II-induced endothelial cell senescence through AMPK/SIRT1 signaling pathway[J]. *Arch Med Sci*, 2018, 14(4): 725-734.
- [11] Noce A, Canale MP, Capria A, et al. Coronary artery calcifications predict long term cardiovascular events in non diabetic caucasian hemodialysis patients[J]. *Aging (Albany NY)*, 2015, 7(4): 269-279.
- [12] Kovacic JC, Moreno P, Nabel EG, et al. Cellular senescence, vascular disease, and aging: part 2 of a 2-part review: clinical vascular disease in the elderly[J]. *Circulation*, 2011, 123(17): 1900-1910.
- [13] Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 66(2): 286-294.
- [14] Ramirez-Sanchez I, Mansour C, Navarrete-Yañez V, et al. Epicat-echin induced reversal of endothelial cell aging and improved vascular function: underlying mechanisms[J]. *Food Funct*, 2018, 9(9): 4802-4813.
- [15] Yang J, Chang E, Cherry AM, et al. Human endothelial cell life extension by telomerase expression[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(37): 26141-26148.
- [16] Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification[J]. *J Intern Med*,

- 2017, 281(5): 471-482.
- [17] Hill KM, Bara AC, Davidson S, et al. Preventive cardiovascular care for older people: Fundamental for healthy ageing? [J]. *Age and Ageing*, 2013, 42(6): 675-676.
- [18] Donato AJ, Gano LB, Eskurza I, et al. Vascular endothelial dysfunction with aging: endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(1): H425-432.
- [19] Zhou X, Perez F, Han K, et al. Clonal senescence alters endothelial ICAM-1 function [J]. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127(10): 779-785.
- [20] Cruz-Jento AJ, Boirie Y, Cederholm T. Issues concerning sarcopenia in ageing adults[J]. *Age and Ageing*, 2015, 44(2): 343-344.
- [21] Erusalimsky JD. Vascular endothelial senescence: from mechanisms to pathophysiology[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2009, 106(1): 326-332.
- [22] DiLoreto R, Murphy CT. The cell biology of aging[J]. *Mol Biol Cell*, 2015, 26(25): 4524-4531.
- [23] Delp MD, Behnke BJ, Spier SA, et al. Ageing diminishes endothelium-dependent vasodilatation and tetrahydrobiopterin content in rat skeletal muscle arterioles [J]. *J Physiol*, 2008, 586(4): 1161-1168.
- [24] 陈春燕, 郭晋村, 黄卫斌. 胰岛素样生长因子结合蛋白 4 基因对内皮细胞衰老的调节作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(5): 490-494.
- [25] Silva GC, Abbas M, Khemais-Benkhiat S, et al. Replicative senescence promotes prothrombotic responses in endothelial cells: role of NADPH oxidase and cyclooxygenase-derived oxidative stress[J]. *Exp Gerontol*, 2017, 93: 7-15.
- [26] Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing implications in hypertension[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 83: 112-121.
- [27] 兰祥星, 王汉琴, 操传斌, 等. 磷酸化 p38 介导低切应力诱导的血管内皮细胞 Bmi-1 表达 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(2): 122-126.
- [28] Toda N. Age-related changes in endothelial function and blood flow regulation[J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 133(2): 159-176.
- [29] Tsang JP, Poon WL, Luk HM, et al. Arginase deficiency with new phenotype and a novel mutation: contemporary summary [J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 47(4): 263-269.
- [30] Majaw T, Sharma R. Long-term dietary restriction up-regulates activity and expression of renal arginase II in aging mice[J]. *J Biosci*, 2017, 42(2): 275-283.
- [31] Qin B, Shu Y, Long L, et al. MicroRNA-142-3p induces atherosclerosis-associated endothelial cell apoptosis by directly targeting rictor [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(4): 1589-1603.
- [32] Nguyen MC, Ryoo S. Intravenous administration of piceatannol, an arginase inhibitor, improves endothelial dysfunction in aged mice [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2017, 21(1): 83-90.
- [33] Yang YM, Huang A, Kaley G, et al. eNOS uncoupling and endothelial dysfunction in aged vessels[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 297(5): H1829-1836.
- [34] Lekontseva O, Chakrabarti S, Davidge ST. Endothelin in the female vasculature: a role in aging? [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(3): R509-516.
- [35] Kohan DE, Rossi NF, Inscho EW, et al. Regulation of blood pressure and salt homeostasis by endothelin [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 1-77.
- [36] Barton M. Obesity and aging: determinants of endothelial cell dysfunction and atherosclerosis[J]. *Pflugers Arch*, 2010, 460(5): 825-837.
- [37] Fujii N, Meade RD, Minson CT, et al. Cutaneous blood flow during intradermal NO administration in young and older adults: roles for calcium-activated potassium channels and cyclooxygenase? [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 310(11): R1081-1087.
- [38] Han S, Brunet A. Histone methylation makes its mark on longevity [J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(1): 42-49.
- [39] Bonanno JA. Molecular mechanisms underlying the corneal endothelial pump[J]. *Exp Eye Res*, 2012, 95(1): 2-7.
- [40] Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(8): 978-990.
- [41] Meena JK, Cerutti A, Beichler C, et al. Telomerase abrogates aneuploidy-induced telomere replication stress, senescence and cell depletion[J]. *EMBO J*, 2015, 34(10): 1371-1384.
- [42] Fyhrquist F, Eriksson A, Saijonmaa O, et al. Telomere length is associated with ACE I/D polymorphism in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2013, 14(3): 227-234.
- [43] Astrand H, Stalhand J, Karlsson J, et al. In vivo estimation of the contribution of elastin and collagen to the mechanical properties in the human abdominal aorta: effect of age and sex[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2011, 110(1): 176-187.
- [44] Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. structure, function, and mechanisms[J]. *Circ Res*, 2007, 100(2): 158-173.
- [45] Martinez AR, Kaul Z, Parvin JD, et al. Differential requirements for DNA repair proteins in immortalized cell lines using alternative lengthening of telomere mechanisms [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2017, 56(8): 617-631.
- [46] Wang L, Yu T, Lee H, et al. Decreasing mitochondrial fission diminishes vascular smooth muscle cell migration and ameliorates intimal hyperplasia[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106(2): 272-283.
- [47] Fitzgerald JC, Zimprich A, Carvajal Berrio DA, et al. Metformin reverses TRAP1 mutation-associated alterations in mitochondrial function in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2017, 140(9): 2444-2459.
- [48] Zhou R, Yazdi AS, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329): 221-225.
- [49] Guantes R, Rastrojo A, Neves R, et al. Global variability in gene expression and alternative splicing is modulated by mitochondrial content[J]. *Genome Res*, 2015, 25(5): 633-644.
- [50] Anna A, Riordon DR, Boheler K. Molecular mechanisms of cardiomyocyte aging[J]. *Clinical Science*, 2011, 121(8): 315-329.
- [51] Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive

- oxygen species[J]. *Mol Cell*, 2012, 48(2): 158-167.
- [52] Springo Z, Tarantini S, Toth P, et al. Arteries aging exacerbates pressure-induced mitochondrial oxidative stress in mouse cerebral arteries[J]. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*, 2015, 70(11): 1355-1359.
- [53] Xiong S, Patrushev N, Forouzandeh F, et al. PGC-1 α modulates telomere function and dna damage in protecting against aging-related chronic diseases[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(9): 1391-1399.
- [54] Lin JR, Shen WL, Yan C, et al. Downregulation of dynamin-related protein 1 contributes to impaired autophagic flux and angiogenic function in senescent endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(6): 1413-1422.
- [55] Riley T, Sontag E, Chen P, et al. Transcriptional control of human p53-regulated genes[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(5): 402-412.
- [56] Morgan RG, Ives SJ, Lesniewski LA, et al. Age-related telomere uncapping is associated with cellular senescence and inflammation independent of telomere shortening in human arteries [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(2): H251-258.
- [57] Durik M, Kavousi M, van der Pluijm I, et al. Nucleotide excision DNA repair is associated with age-related vascular dysfunction[J]. *Circulation*, 2012, 126(4): 468-478.
- [58] McCraty R, Shaffer F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk[J]. *GAHM*, 2015, 4(1): 46-61.
- [59] 张凯, 邓智敏, 曾召林, 等. ox-Lp(a)通过上调 miR-125a-5p 靶向抑制 10,11-转位酶 2 增加单层血管内皮细胞通透性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(11): 1107-1113.
- [60] Barnes JN, Hart EC, Curry TB, et al. Aging enhances autonomic support of blood pressure in women[J]. *Hypertension*, 2014, 63(2): 303-308.
- [61] Koczor CA, Ludlow I, Fields E, et al. Mitochondrial polymerase gamma dysfunction and aging cause cardiac nuclear DNA methylation changes[J]. *Physiological Genomics*, 2016, 48(4): 274-280.
- [62] Hsu JJ, Lim J, Tintut Y, et al. Cell-matrix mechanics and pattern formation in inflammatory cardiovascular calcification[J]. *Heart*, 2016, 102(21): 1710-1715.
- [63] Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2016: an epidemiological update[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(42): 3232-3245.
- [64] Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, et al. Is pathologic intimal thickening the key to understanding early plaque progression in human atherosclerotic disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(5): 986-989.
- [65] Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(6): 503-512.
- [66] Zhang Y, Wang C, Zhou J, et al. Complex inhibition of autophagy by mitochondrial aldehyde dehydrogenase shortens lifespan and exacerbates cardiac aging[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8): 1919-1932.
- [67] Meyer ML, Tanaka H, Palta P, et al. Correlates of segmental pulse wave velocity in older adults: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(1): 114-122.
- [68] Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 120(9): 357-375.
- [69] Freitas M, Rodrigues AR, Tomada N, et al. Effects of aging and cardiovascular disease risk factors on the expression of sirtuins in the human corpus cavernosum[J]. *J Sex Med*, 2015, 12(11): 2141-2152.
- [70] Kitada M, Ogura Y, Koya D. The protective role of Sirt1 in vascular tissue: its relationship to vascular aging and atherosclerosis[J]. *Aging*, 2016, 8(10): 2290-2307.
- [71] Childs BG, Baker DJ, Wijshake T, et al. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis[J]. *Science*, 2016, 354(6311): 472-477.
- [72] Vinod BS, Maliekal TT, Anto RJ. Phytochemicals as chemosensitizers: from molecular mechanism to clinical significance[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(11): 1307-1348.
- [73] Lindsey JB, Cipollone F, Abdullah SM, et al. Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) and soluble RAGE (sRAGE): cardiovascular implications[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2009, 6(1): 7-14.
- [74] Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(12): 1146-1155.
- [75] Allison MA, Criqui MH, Wright CM. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 24(2): 331-336.
- [76] Chen Q, Wang ZY, Chen LY, et al. Roles of high mobility group box 1 in cardiovascular calcification[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2): 427-440.
- [77] Huang RL, Xie Y, Wang W, et al. Anatomical study of temporal fat compartments and its clinical application for temporal fat grafting[J]. *Aesthet Surg J*, 2017, 37(8): 855-862.
- [78] Ishaq A, Schröder J, Edwards N, et al. Dietary restriction ameliorates age-related increase in dna damage, senescence and inflammation in mouse adipose tissue[J]. *J Nutr Health Aging*, 2018, 22(4): 555-561.
- [79] Wang CY, Li SJ, Wu TW, et al. The role of pericardial adipose tissue in the heart of obese minipigs[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(7): e12942.

(此文编辑 朱雯霞)