

本文引用: 刘晨, 成姣, 刘烨, 等. 内皮细胞衰老与血管功能障碍[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(10): 916-920.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.10.013.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-10-0916-05

内皮细胞衰老与血管功能障碍

刘晨¹, 成姣¹, 刘烨², 孙慧¹, 韦星¹

1. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 2. 南华大学, 湖南省衡阳市 421001

[摘要] 内皮细胞衰老越来越被认为是血管功能障碍和年龄相关疾病发展的重要因素。众所周知, 内皮细胞衰老的发生涉及多方面因素, 且内皮细胞衰老与血管功能障碍相互影响。该综述概括了内皮细胞衰老的表型改变特点, 就内皮细胞衰老与血管舒缩功能障碍、血管屏障功能受损、血管炎症等多种血管功能障碍之间的关系进行阐述, 旨在为延缓人体血管衰老、改善血管功能提供参考。

[关键词] 衰老; 内皮细胞; 血管功能障碍

[中图分类号] R5; R363

[文献标识码] A

Endothelial cell senescence and vascular dysfunction

LIU Chen¹, CHENG Jiao¹, LIU Ye², SUN Hui¹, WEI Xing¹

1. Institute of Cardiovascular Disease, University of South China & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province,

2. University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

[ABSTRACT] Endothelial cell senescence is increasingly recognized as an important factor in the development of vascular dysfunction and age-related diseases. As is well known, the occurrence of endothelial cell senescence involves multiple factors, and endothelial cell senescence and vascular dysfunction interact with each other. This review summarized the phenotypic changes of endothelial cell senescence, and reviewed the relationship between endothelial cell senescence and various vascular dysfunction, such as dysfunction of vascular relaxation and contraction, impaired vascular barrier function, and vasculitis. The aim is to provide reference for delaying human vascular aging and improving vascular function.

[KEY WORDS] senescence; endothelial cell; vascular dysfunction

随着全球人口老龄化程度的日益加剧, 衰老相关性疾病严重威胁人们的生命健康^[1]。研究表明, 血管衰老为整体衰老的一部分, 与血管内皮细胞、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 和血管细胞外基质结构与功能的改变密切相关, 血管衰老是这些组成细胞衰老的综合效应。其中, 血管内皮细胞衰老越来越被认为是血管功能障碍和年龄相关疾病发展的重要因素, 包括癌症和心血管疾病^[2]。内皮细胞广泛分布于心、血管和淋巴管腔面, 其中位于血管最内层起屏障作用的内皮细胞, 最先感知机体的内环境变化。血管内皮细胞能够合成和分泌多种活性物质, 通过影响血管张

力、微血管壁通透性、凝血与纤溶的平衡等多方面的功能, 维持血管屏障的完整性和局部内环境的稳态^[3-4]。

细胞衰老是指细胞处于一种稳定的细胞周期停滞的终末状态, 在这种状态下即使细胞在最佳生长条件和有丝分裂刺激下仍无法增殖^[5]。随着年龄的增长, 细胞中衰老相关基因有序启闭, 导致细胞衰老发生, 人体内的衰老细胞会日渐累积。在此过程中衰老相关基因序列的功能变异、细胞内部错误累积以及所接触的环境因素对衰老的“程序化过程”都有重要影响, 且构成了细胞和个体衰老的物质基础。细胞衰老分为复制型衰老和应激型衰老。

[收稿日期] 2023-12-25

[修回日期] 2024-03-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82100499); 湖南省自然科学基金项目(2022JJ30507); 湖南省教育厅青年项目(21B0426)

[作者简介] 刘晨, 硕士研究生, E-mail: 419929176@qq.com。通信作者韦星, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的发病机制, E-mail: weixing22@163.com。

复制型衰老是指细胞在经过多次增殖分裂后端粒缩短或活性下降,导致其增殖潜能下降,最终增殖完全停滞而出现的衰老^[6]。应激型衰老通常是指由于外界刺激发生的细胞衰老,多由于致癌基因激活、氧化应激和离子辐射等诱发因素刺激细胞,进而引起增殖分化异常而发生的细胞衰老,也称过早衰老和加速衰老等^[7]。

研究发现,内皮细胞衰老与血管功能障碍密切相关。因此,该文就内皮细胞衰老与血管功能障碍之间的关系进行综述,旨在为延缓人体血管衰老、改善血管功能提供参考。

1 内皮细胞衰老的表型改变

内皮细胞衰老的表现是异质和动态的。衰老内皮细胞扁平,细胞胞体和核体积变大,细胞质内出现颗粒状。衰老细胞内蛋白质降解体系受到抑制,蛋白质在衰老细胞胞质内持续积累,高尔基体和溶酶体增多^[8],p53、p21、p16 等衰老相关蛋白含量增加。 β -半乳糖苷酶在溶酶体中过度表达和积累,从而升高衰老细胞的特异性,这也是检测衰老细胞最常用的指标之一。此外,衰老内皮细胞还具有凋亡抗性,能过度表达 Bcl-2 家族的抗凋亡蛋白^[9]。

衰老细胞的特征之一是细胞在 G1/G0 期的永久性细胞周期停滞。衰老细胞常表现为核内的 DNA 损伤反应(DNA damage response,DDR)增加,其常以 DNA 双链断裂的形式呈现,且相关蛋白 γ H2A.X、53BP1 会增加^[10]。衰老细胞还常发生染色质重塑现象,会有衰老相关的异染色质灶形成,即衰老相关异染色质集落(senescence-associated heterochromatin foci,SAHF)^[11],SAHF 的形成会不可逆地抑制细胞增殖的能力^[12]。

衰老细胞还有一个关键特征是衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype,SASP),它是促炎因子、趋化因子和蛋白酶等一系列细胞因子的总称。SASP 是一把双刃剑,在正常细胞中能抵御外界有害环境,但随着身体机能下降,SASP 大量分泌,在诱发机体炎症的同时,加速机体衰老,导致多种衰老相关疾病的发生。SASP 可通过自分泌和旁分泌途径诱发机体炎症,并向邻近细胞传递衰老信号,通过组织微环境和活性氧(reactive oxygen species,ROS)介导的途径,加剧端粒障碍,加速细胞衰老。经典的内皮细胞 SASP 包括白细胞介素 6(interleukin-6,IL-6)、血浆纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor-1,PAI-1)、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1,MCP-1)等^[13](图 1)。

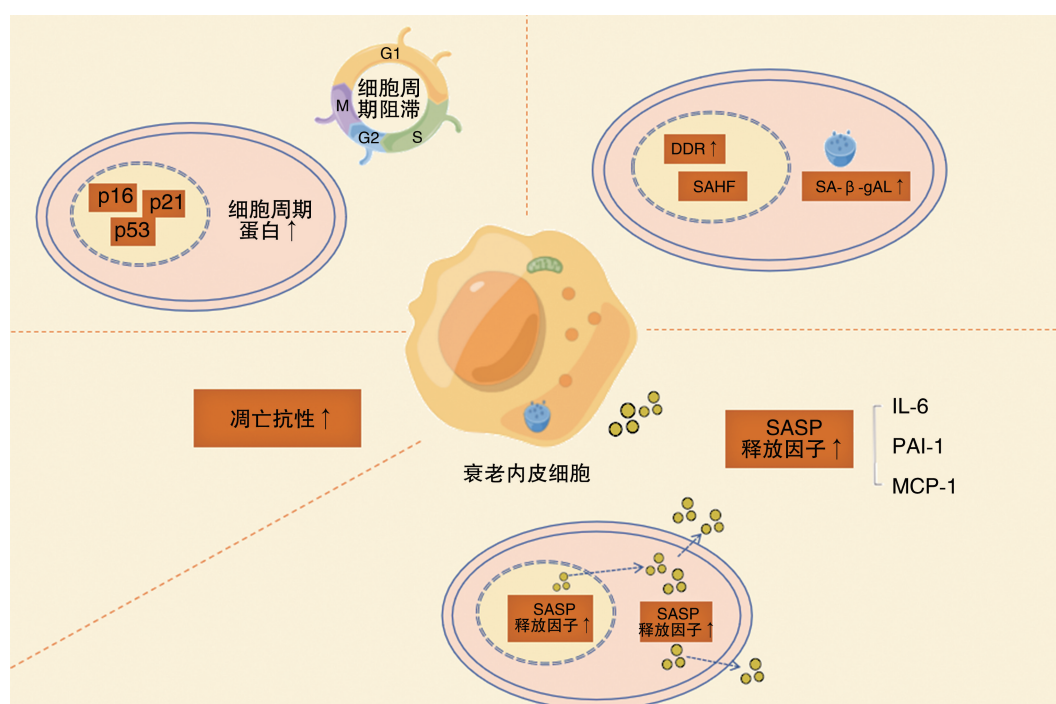


图 1. 衰老内皮细胞的表型

Figure 1. The phenotype of senescent endothelial cells

2 内皮细胞衰老与血管功能障碍

2.1 内皮细胞衰老与血管舒缩功能障碍

内皮细胞可产生并释放收缩与舒张血管的因子,并有受体与其他来源的血管活性物质结合,舒张血管因子的匮乏可导致内皮细胞衰老。一氧化氮(nitric oxide, NO)是预防内皮细胞衰老的主要血管舒张因子,缺乏 NO 可导致内皮细胞衰老。研究发现,上调沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)可恢复内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的磷酸化并减少 eNOS 的乙酰化,从而促进 NO 生成,延缓血管内皮衰老^[14]。AMPK 信号通路则通过 Rac1 和 Akt 信号传导抑制 NO 生成而导致内皮细胞衰老^[15]。Li 等^[16]研究发现,长期刺激血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)生成,可诱导内皮细胞衰老和功能障碍,其机制可能与端粒缩短有关。

内皮细胞衰老可致血管调节因子紊乱而引起血管收缩。首先,衰老的内皮细胞 eNOS 表达降低,NO 生成减少,使血管内皮依赖性舒张受损^[17]。其次,当内皮细胞衰老时,缩血管物质如内皮素 1 和 Ang II 等分泌增加,这些都会导致血管收缩。Flavahan 等^[18]发现,与来自大鼠、人类和非灵长类动物的年轻动脉相比,老龄动物动脉内皮细胞中的 Ang II 免疫荧光增加了数倍,同时血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)、Ang II 1 型受体(Ang II type 1 receptor, AT1R)和肾素的表达也相应增加。且体内长期抑制 Ang II 的活性可以逆转衰老的动脉内皮受损。越来越多的证据表明,血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)可以抑制 Ang II 诱导的血管内皮细胞衰老,对啮齿动物的衰老过程与年龄相关的血管疾病具有保护作用。而缬沙坦作为选择 AT1R 拮抗剂,长期服用可以显著逆转衰老引起的 Bcl-2/Bax 比值下降,有延缓主动脉衰老的作用^[19]。衰老增加内皮素 1 和 Ang II 的水平,从而诱导更多的内皮细胞衰老,进一步导致衰老程度加剧^[20]。

2.2 内皮细胞衰老与血管屏障功能受损

作为血管内膜,内皮形成了一种选择性渗透屏障。当内皮细胞过早发生复制型衰老时,SASP 表达增加,促进慢性炎症形成^[21]。该慢性炎症会以正反馈的形式进一步促进内皮细胞衰老^[22]。炎症介质表达增加会导致内皮功能障碍,促进 ROS 生成。ROS 和炎症因子又可以通过 DNA 损伤和激活 DDR 途径促使内皮细胞衰老。另外,炎症介质增加会导

致 NF- κ B 不当激活,而 NF- κ B 和 Notch 信号通路是调控内皮细胞炎症性衰老的主要通路,因此该信号通路的激活也促使内皮细胞衰老^[23];而 Notch 通路则会以环境特异性的方式诱导内皮细胞衰老^[24]。

内皮细胞衰老后 SASP 的增加会提高微血管壁内膜的通透性,造成血管屏障功能受损。内膜的通透性由连接蛋白介导。研究发现,衰老会导致连接蛋白钙黏蛋白 5 和紧密连接蛋白 ZO-1 的功能紊乱,并减少连接蛋白 occludin 和 claudin 5 的表达^[25]。此外,当与衰老内皮细胞共培养时,非衰老细胞的紧密连接蛋白会发生功能异常。也有研究发现,在体外和体内诱导内皮细胞衰老都会损害血脑屏障功能。

2.3 内皮细胞衰老与血管炎症

内皮细胞有着重要的炎症反应调节作用^[26]。血管衰老过程中的一个显著变化是出现慢性、无菌性炎症。在哺乳动物的衰老过程中,随着年龄增加,其血管内皮细胞和平滑肌细胞促炎的相关基因表达上调,包括炎症相关的趋化因子、黏附分子以及白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子 α 等促炎细胞因子,使血管壁处于促炎微环境中。如此,又会促进吞噬细胞趋化,不仅使外周单核细胞增多、巨噬细胞积累,还导致邻近的非衰老 VSMC 表现出黏附分子、炎症因子增多的特征,同时 VSMC 受到氧化刺激发生衰老后会分泌许多降解蛋白酶,极大地促进动脉粥样硬化的发生和发展^[27]。

而衰老过程中平滑肌细胞迁移至内膜下,并大量合成释放多种基质,包括基质金属蛋白酶 2 及其激活物基质金属蛋白酶 1、Ang II、转化因子 β 、炎症因子 IL-1、IL-6、IL-8 等活性物质,可进一步诱导并促进内皮细胞功能失调及内皮细胞衰老^[28]。此外,外膜的脂肪细胞可通过局部合成分泌血管紧张素原、Ang II 等参与调控内皮细胞衰老^[29]。

2.4 内皮细胞衰老与血管内氧化应激增加

氧化应激诱导的细胞应激和损伤是促进内皮细胞衰老、血管功能障碍的驱动因素。氧化应激是 ROS 与抗氧化防御机制之间不平衡引起的。细胞内有多种 ROS 的来源,如过氧化氢、过氧亚硝酸盐和羟自由基。ROS 不仅通过线粒体呼吸产生,而且还通过游离脂肪酸、黄嘌呤氧化酶、脂氧合酶、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶、微粒体 P450 酶、环氧化酶和促氧化血红素分子的过氧化物酶体 β 氧化产生。过量 ROS 的产生是 ATP 合成过程中部分

电子传递链电子泄漏的结果。当内皮细胞 ROS 产生过多,超出了其抗氧化清除能力时,会造成内皮细胞生物膜损伤、蛋白质和核酸破坏,使生理功能异常。ROS 是细胞代谢的副产物,正常的 ROS 水平是维持正常细胞功能所必须的,但是过量的 ROS 会加速内皮细胞衰老,其机制主要在于:①直接损伤 DNA,使 DNA 链聚积、烷化断裂,导致基因序列改变、基因突变;②过多的 ROS 还能造成端粒长度缩短、端粒酶活性减低^[30];③作为信号分子直接调节 p16/Ras 或 p53/p21 信号通路,影响细胞生长周期;④激活 Nrf2 信号通路来调控衰老^[31]。Lee 等^[14]研究发现,桑葚提取物花青素可以通过减少 ROS 形成防止内皮细胞衰老。用抗氧化剂联合酶促 NO 生成的辅因子处理内皮细胞可部分预防葡萄糖诱导的衰老^[32]。血液中的 ROS、VSMC 与血管周围产生的 ROS 会直接作用于内皮细胞导致其衰老,衰老的内皮细胞又会升高 ROS 水平,又会以正反馈的形式作用于自身及 VSMC 等细胞而加重衰老^[33]。近来也有研究发现,靶向激活内质网应激,会诱导衰老细胞凋亡,为内质网应激与衰老的研究提供新思路,但其具体机制仍有待于进一步探索^[34]。

内皮细胞衰老后自身及 VSMC 产生的 ROS 会导致血管内氧化应激增加和血管功能障碍。衰老内皮细胞的线粒体呼吸受损,线粒体过氧化物产生增加,ROS 水平增加,继而产生线粒体氧化应激,线粒体功能障碍最终触发 p15/16 的表达,进一步加速衰老^[35]。在糖尿病小鼠模型中,抑制 p53 从而延缓内皮细胞衰老可改善心脏炎症、氧化应激和随后的病理性重构^[36]。

3 总结与展望

综上,血管内皮细胞衰老影响血管功能和血管疾病,血管功能障碍也反过来促进内皮细胞衰老的发生,二者可互为因果,从而形成恶性循环。因此,了解和掌握血管内皮细胞衰老的规律和机制及其在血管相关疾病中的作用,对深入探索、研究衰老相关疾病具有重要意义。

已有临床试验证明,槲皮素和漆黄素是能够选择性地清除衰老内皮细胞的药物^[37],但关于延缓内皮细胞衰老的研究迄今还较少。目前,对内皮细胞衰老如何促进机体衰老、如何促进年龄相关疾病发展的研究还处于起步阶段;如何特异性地检测衰老内皮细胞、衰老诱导因素对正常细胞和衰老细胞的用处研究较少。内皮细胞能持续衰老多久,衰老诱

导后细胞短期和长期是否存在表型差异等也有待了解。

随着人类对衰老本质的不断认识,研究血管衰老可为衰老相关疾病的预防和治疗提供策略,对改善人类生活质量具有重大意义。

[参考文献]

- [1] GIACOMELLO E, TONIOLO L. Nutrition, diet and healthy aging[J]. *Nutr*, 2022, 14(1): 190.
- [2] 张瑜,涂均楚,李玉洁,等. 动脉粥样硬化危险因素衰老、肥胖、生物钟紊乱与核糖体新生的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(11): 921-928.
ZHANG Y, TU J C, LI Y J, et al. Research progress of atherosclerosis risk factors like aging, obesity, circadian clock disorders and ribosome biogenesis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(11): 921-928.
- [3] WU Y Y, HIRSCHI K K. Regulation of hemogenic endothelial cell development and function[J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83: 17-37.
- [4] YUAN W, XIA H, XU Y, et al. The role of ferroptosis in endothelial cell dysfunction[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(18): 1897-1914.
- [5] ROGER L, TOMAS F, GIRE V. Mechanisms and regulation of cellular senescence[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 13173.
- [6] JIMENEZ TRINIDAD F R, ARRIETA RUIZ M, SOLANES BATLLÓ N, et al. Linking *in vitro* models of endothelial dysfunction with cell senescence[J]. *Life*, 2021, 11(12): 1323.
- [7] MCGLYNN L M, STEVENSON K, LAMB K, et al. Cellular senescence in pretransplant renal biopsies predicts postoperative organ function[J]. *Aging Cell*, 2009, 8(1): 45-51.
- [8] YIN H, PICKERING J G. Cellular senescence and vascular disease: novel routes to better understanding and therapy[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(5): 612-623.
- [9] RYU S J, OH Y S, PARK S C. Failure of stress-induced downregulation of Bcl-2 contributes to apoptosis resistance in senescent human diploid fibroblasts[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(5): 1020-1028.
- [10] CENCIONI C, SPALLOTTA F, MARTELLI F, et al. Oxidative stress and epigenetic regulation in ageing and age-related diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9): 17643-17663.
- [11] MARTÍNEZ-ZAMUDIO R I, ROBINSON L, ROUX P F, et al. SnapShot: cellular senescence pathways[J]. *Cell*, 2017, 170(4): 816-816.e1.
- [12] MOHAMAD KAMAL N S, SAFUAN S, SHAMSUDDIN

- S, et al. Aging of the cells; insight into cellular senescence and detection Methods[J]. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99(6): 151108.
- [13] HERNANDEZ-SEGURA A, NEHME J, DEMARIA M. Hallmarks of cellular senescence[J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(6): 436-453.
- [14] LEE G H, HOANG T H, JUNG E S, et al. Anthocyanins attenuate endothelial dysfunction through regulation of uncoupling of nitric oxide synthase in aged rats[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(12): e13279.
- [15] LEVINE Y C, LI G K, MICHEL T. Agonist-modulated regulation of AMP-activated protein kinase(AMPK) in endothelial cells. Evidence for an AMPK->Rac1->Akt-> endothelial nitric-oxide synthase pathway[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(28): 20351-20364.
- [16] LI R X, MI X N, YANG S J, et al. Long-term stimulation of angiotensin II induced endothelial senescence and dysfunction[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 119: 212-220.
- [17] PARK K, LI Q, LYNES M D, et al. Endothelial cells induced progenitors into brown fat to reduce atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2022, 131(2): 168-183.
- [18] FLAVAHAN S, CHANG F M, FLAVAHAN N A. Local renin-angiotensin system mediates endothelial dilator dysfunction in aging arteries [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(3): H849-H854.
- [19] SHAN H Y, ZHANG S Y, LI X L, et al. Valsartan ameliorates ageing-induced aorta degeneration via angiotensin II type 1 receptor-mediated ERK activity[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(6): 1071-1080.
- [20] BLOOM S I, ISLAM M T, LESNIEWSKI L A, et al. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(1): 38-51.
- [21] LI C Z, SHEN Y T, HUANG L W, et al. Senolytic therapy ameliorates renal fibrosis postacute kidney injury by alleviating renal senescence [J]. *FASEB J*, 2021, 35(1): e21229.
- [22] DÍAZ-VESGA M C, ZUÑIGA-CUEVAS Ú, RAMÍREZ-REYES A, et al. Potential therapies to protect the aging heart against ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 770421.
- [23] GROOTAERT M O J, FINIGAN A, FIGG N L, et al. SIRT6 protects smooth muscle cells from senescence and reduces atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2021, 128(4): 474-491.
- [24] BU L L, YUAN H H, XIE L L, et al. New dawn for atherosclerosis: vascular endothelial cell senescence and death[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15160.
- [25] WANG L, MAO B, FAN K Y, et al. ROS attenuates TET2-dependent ZO-1 epigenetic expression in cerebral vascular endothelial cells [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2022, 19(1): 73.
- [26] FAN X S, YANG Y, QI L. Vildagliptin protects hypoxia/reoxygenation-induced injury of cardiac microvascular endothelial cells [J]. *Minerva Med*, 2023, 114(2): 210-216.
- [27] UNGVARI Z, TARANTINI S, DONATO A J, et al. Mechanisms of vascular aging[J]. *Circ Res*, 2018, 123(7): 849-867.
- [28] TAI S, SUN J X, ZHOU Y Y, et al. Metformin suppresses vascular smooth muscle cell senescence by promoting autophagic flux[J]. *J Adv Res*, 2022, 41: 205-218.
- [29] CASADIO M. Control of adipocyte senescence[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(5): 601.
- [30] DONATO A J, MORGAN R G, WALKER A E, et al. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 89(Pt B): 122-135.
- [31] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5): 721-733.
- [32] HAYASHI T, MATSUI-HIRAI H, MIYAZAKI-AKITA A, et al. Endothelial cellular senescence is inhibited by nitric oxide; implications in atherosclerosis associated with menopause and diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(45): 17018-17023.
- [33] GIULIANI A, PRATTICHIZZO F, MICOLUCCI L, et al. Mitochondrial (Dys) function in inflammaging: do MitomiRs influence the energetic, oxidative, and inflammatory status of senescent cells? [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 2309034.
- [34] ANERILLAS C, MAZAN-MAMCZARZ K, HERMAN A B, et al. The YAP-TEAD complex promotes senescent cell survival by lowering endoplasmic reticulum stress[J]. *Nat Aging*, 2023, 3(10): 1237-1250.
- [35] EL MAÏ M, MARZULLO M, DE CASTRO I P, et al. Opposing p53 and mTOR/AKT promote an *in vivo* Switch from apoptosis to senescence upon telomere shortening in zebrafish[J]. *Elife*, 2020, 9: e54935.
- [36] LEE O H, WOO Y M, MOON S, et al. Sirtuin 6 deficiency induces endothelial cell senescence via downregulation of forkhead box M1 expression[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(21): 20946-20967.
- [37] DEEPIKA, MAURYA P K. Health benefits of quercetin in age-related diseases[J]. *Mol*, 2022, 27(8): 2498.

(此文编辑 文玉珊)