

本文引用: 王云, 李慧娟, 蒋夏萍, 等. 脂代谢紊乱与血管衰老研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(6): 539-545.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.06.011.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-06-0539-07

· 文献综述 ·

脂代谢紊乱与血管衰老研究进展

王云, 李慧娟, 蒋夏萍, 吕运成

桂林医科大学基础医学院广西糖尿病系统医学重点实验室 基础医学研究所, 广西壮族自治区桂林市 541199

[摘要] 分析脂代谢紊乱通过血管内皮细胞、血管平滑肌细胞以及巨噬细胞引起血管衰老的作用与机制。脂代谢紊乱通过活性氧(ROS)通路、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、炎症小体及多种炎症因子等损害内皮细胞促进血管衰老。脂代谢紊乱通过血管平滑肌细胞自噬、DNA损伤及核因子 κ B(NF- κ B)等途径加速血管衰老进程。脂代谢紊乱刺激血管壁内巨噬细胞分泌多种炎症因子作用于Toll样受体(TLR)途径、促进氧化应激引起DNA损伤,从而促进血管衰老。脂代谢紊乱促进血管内皮细胞、血管平滑肌细胞及巨噬细胞氧化应激与慢性炎症等,从而导致血管衰老。

[关键词] 脂代谢紊乱; 血管衰老; 氧化应激; 炎症

[中图分类号] R5;Q54

[文献标识码] A

Advance in lipid metabolism disorder and vascular aging

WANG Yun, LI Huijuan, JIANG Xiaping, LÜ Yuncheng

Guangxi Key Laboratory of Diabetic Systems Medicine & Institute of Basic Medical Sciences, Guilin Medical University, Guilin, the Guangxi Zhuang Autonomous Region 541199, China

[ABSTRACT] To analyse the role and mechanism of lipid metabolism disorder in vascular aging caused by endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages. Lipid metabolism disorder damages endothelial cells and promotes vascular aging through the reactive oxygen species (ROS) pathway, endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activity, oxidized low density lipoprotein (ox-LDL), inflammasomes, and various inflammatory factors. Lipid metabolism disorder accelerates vascular aging process through autophagy, DNA damage, and nuclear factor- κ B (NF- κ B) in vascular smooth muscle cells. Lipid metabolism disorder stimulates macrophages in the vascular wall to secrete various inflammatory factors that act on the Toll-like receptor (TLR) pathway, promoting oxidative stress and causing DNA damage, thereby promoting vascular aging. Lipid metabolism disorder promotes oxidative stress and chronic inflammation in endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages, leading to vascular aging.

[KEY WORDS] lipid metabolism disorder; vascular aging; oxidative stress; inflammation

血管衰老是指随着年龄增加,机体血管发生结构异常改变和功能退行性变化的过程,是各种血管相关疾病及组织、器官乃至整个机体老化的基础^[1]。在血管衰老过程中,会出现血管僵硬增加、血管腔内径增加、血管中膜和内膜增厚、弹性纤维变性、胶原纤维增加、细胞外基质沉积、血管壁淀粉样变及血管钙化等特征性变化^[2-3]。血管形态的衰老以及功能状态的衰退极易导致多种心血管疾病的发生发展^[4]。脂代谢紊乱是心血管疾病的重

要危险因素之一,可通过氧化应激、慢性炎症等机制损害血管细胞,引起血管衰老。如血浆高水平低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)沉积在内皮下,经氧化修饰成为氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),具有较强的促炎及氧化应激作用,能加速血管衰老^[5-6]。目前的研究表明脂代谢紊乱可损害血管内皮细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)及巨噬细胞而促进血管衰老。基于此,本文回顾分

[收稿日期] 2024-06-25

[修回日期] 2024-09-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82160098);广西壮族自治区自然科学基金项目(2019JJA140728)

[作者简介] 王云,硕士研究生,研究方向为脂代谢与血管衰老,E-mail:1792434407@qq.com。通信作者吕运成,教授,博士研究生导师,研究方向为脂代谢与血管衰老,E-mail:anthony0723@163.com。

析脂代谢紊乱对血管内皮细胞、VSMC 及巨噬细胞衰老的影响,力图阐明脂代谢紊乱对血管衰老的作用与机制,为延缓血管衰老进程提供借鉴与参考。

1 脂代谢紊乱引起内皮细胞相关血管衰老

脂代谢紊乱导致血管内皮细胞衰老,表现为衰老相关 β -半乳糖苷酶 (senescence-associated β -galactosidase, SA- β -gal) 染色阳性、内皮功能障碍^[7]、细胞增殖减慢等。高脂处理原代大鼠主动脉内皮细胞 24 h,内皮细胞 SA- β -gal 染色表现出蓝色的阳性染色^[8]。高脂血症时沉积于血管壁的 LDL 被氧化修饰,同时产生多种细胞因子引起肾小球内皮细胞功能受损^[9]。脂质代谢失衡可使大鼠血管内皮细胞损伤数量增加 33%,使大鼠血管老化率增加 27%,经过多次培养传代后的大鼠冠状动脉内皮细胞表现出功能障碍和衰老相关增殖能力降低^[10]。将 45 例系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者血浆 LDL 分为 5 个亚段 (L1、L2、L3、L4、L5),发现 SLE 血浆 L5 亚段水平明显增高;年轻雄性 ApoE^{-/-}小鼠经尾静脉注射 SLE-LDL 后行 SA- β -gal 染色,发现胸主动脉组织中显示出强烈的蓝色沉积,且内皮细胞衰老标志物 p53 表达增加^[11]。高脂引起血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 水平升高,进而导致人脐静脉内皮细胞中 SA- β -gal 染色阳性细胞显著增加,细胞周期停滞于 G0/G1 期,增殖能力逐渐消失^[12]。

脂代谢紊乱通过减少一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的生成、降低端粒酶反转录酶及端粒酶活性、诱导铁死亡、抑制蛋白质乙酰化修饰、促进 DNA 甲基化等机制加速内皮细胞氧化应激,促进血管衰老的发生。棕榈酸 (palmitic acid, PA) 处理的内皮细胞中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成增加,引发氧化应激通过多种机制促进细胞衰老,加重血管衰老进程^[13]。ROS 水平升高是造成内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 脱偶联的主要原因,而 eNOS 脱偶联会导致 NO 水平降低。ox-LDL 的增加会持续激活凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1),通过 HMGB1/TLR4/Caveolin-1 途径下调 eNOS^[14],减少 NO 的生成,加剧内皮细胞氧化应激。高胆固醇血症抑制 NO 的生成可能是由于 Caveolin-1 与 eNOS 的相互作用增强,负向调控 eNOS 活性,引发内皮功能障碍^[15]。ROS 还可氧化 eNOS 辅酶四氢生物蝶呤 (tetrahydrobio-

pterin, BH₄),使 eNOS 活性降低,从而减少 NO 的产生;而高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 可刺激清道夫受体 B1 (scavenger receptor-B1, SR-B1),依次激活酪氨酸激酶、磷酸肌醇 3 激酶、Akt 和细胞外信号激酶,导致 eNOS 的 Ser1177 位点磷酸化,激活 eNOS 催化血管扩张剂 NO 的生成,部分减缓内皮祖细胞衰老^[16-18]。由于 ROS 的增加,内皮细胞端粒功能障碍会损害内皮依赖性扩张,进而促进衰老表型的发展,而 HDL 通过减少氧化应激,防止与年龄相关的端粒酶下调,延缓内皮细胞衰老^[19-21]。ox-LDL 处理的人脐静脉内皮细胞中铁死亡调节因子谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 与胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白 xCT 表达下调,同时脂质过氧化标志物 4-羟壬二酸酯 (4-hydroxyazelaic acid ester, 4-HNE) 表达增加,提示 ox-LDL 通过诱导铁死亡促进内皮细胞功能障碍^[22]。在过氧化氢处理的内皮细胞中肉碱棕榈酰转移酶 1A (carnitine palmitoyl transferase 1A, CPT1A) 水平降低,脂肪酸氧化及乙酰辅酶 A 生成受到抑制,进而导致蛋白质乙酰化修饰受到抑制,衰老相关蛋白 p53、p21 表达增加,从而促进内皮细胞衰老^[23]。下调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 [nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase-4, NOX-4] 可减少 DNA 损伤,有效抑制内皮细胞复制性衰老^[24]。此外,LDL 可降低 DNA 甲基转移酶的活性,并介导细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 的表达来刺激 p66shc 表达,从而加剧血管内皮细胞功能障碍^[25]。

脂代谢紊乱促进内皮细胞炎症反应导致血管衰老。脂质沉积在血管壁内,可触发内皮细胞产生各种细胞因子进一步破坏血管内皮,正反馈促使炎症反应逐步放大,通过刺激核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路、促进炎症因子与细胞黏附分子的表达^[26]、炎症小体通路的激发及细胞焦亡从而加速血管内皮衰老。研究发现,脂肪组织中沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1) 可催化 RelA/p65 去乙酰化,促使 NF- κ B 与 I κ B α 结合,抑制 NF- κ B 的转录活性并降低黏附分子及炎症因子的表达^[27]。SIRT1 激活剂 SRT1720 介导其去乙酰化可抑制 NF- κ B 活性,减少炎症因子在老年小鼠血管内皮细胞中的表达,从而改善随年龄增长的血管内皮功能障碍^[28]。用 Ang II 处理内皮细胞可产生肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),进而抑制血管壁 eNOS 的生成,使血管壁 NO 生成减少、生物利

用度降低,过氧化亚硝酸盐形成增加,引起 NO 依赖性血管舒张反应减弱,血管壁弹性降低,血管壁僵硬增加^[29]。在 PA 间隔交替处理的脐静脉内皮细胞中,PA 可上调炎症因子及黏附分子(如 IL-6、VCAM 等)水平,导致细胞活力下降^[30]。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶催化产生的 ROS 可诱导硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-inter-

acting protein, TXNIP) 与 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 的结合,激活衰老内皮细胞 NLRP3 炎症小体,进而催化白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的产生,加速血管内皮衰老^[31]。此外, ox-LDL 通过激活 NLRP3, 触发 Caspase-1 的活化,从而诱导内皮细胞焦亡,引起血管内皮细胞功能障碍^[32](图 1)。

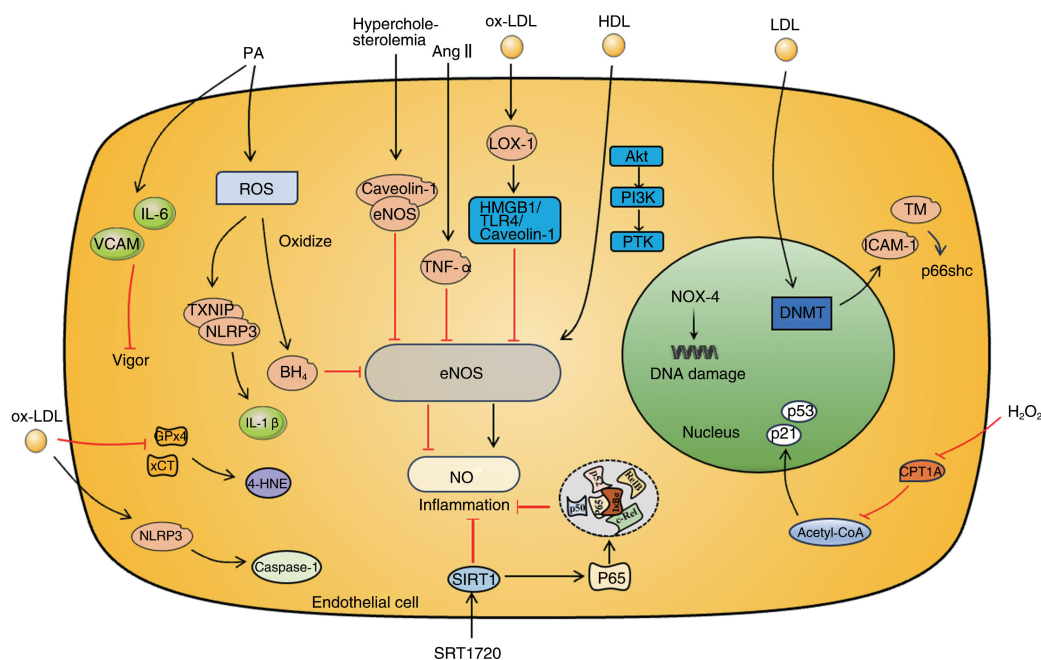


图 1. 脂代谢紊乱引起内皮细胞相关血管衰老机制

→表示促进, —表示抑制。

Figure 1. The mechanism of endothelial cell-related vascular aging induced by lipid metabolism disorder

2 脂代谢紊乱引起 VSMC 相关血管衰老

脂代谢紊乱导致 VSMC 衰老,表现为 DNA 损伤标志物沉积、SA- β -gal 染色阳性、衰老标志蛋白表达增高等。高脂饮食喂养 24 周的 ApoE^{-/-}小鼠主动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)病灶呈现 γ 组蛋白 2AX (γ -histone 2AX, γ -H2AX) 的高表达,并出现 DNA 损伤^[33]。LDLR^{-/-}小鼠经短时间的高脂喂养后,主动脉 As 斑块中 SA- β -gal 活性增高^[34]。体外培养的 VSMC 用 Ang II 持续刺激 5 天后,出现明显的细胞衰老表现,SA- β -gal 活性明显增强,衰老标志蛋白 p53 与 p21 表达升高,细胞核中出现 γ -H2AX 聚集现象^[35]。

脂代谢紊乱通过细胞自噬、DNA 损伤及端粒丢失等机制引起 VSMC 氧化应激,促进血管衰老进程。在某些情况下,脂代谢紊乱引发的轻度应激会刺激 VSMC 轻度适应性自噬^[36],起到抑制衰老保护

VSMC 的作用。有研究报道,暴露于中等浓度 ox-LDL 会增强 VSMC 的自噬程度,暴露于高浓度 ox-LDL 则下调哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和上调下游 UNC-51 样激酶 1 (UNC-51-like kinases 1, ULK1) 和自噬相关蛋白 13 (autophagy related gene 13, ATG13),引起 VSMC 自噬促进衰老,而加入雷帕霉素激活自噬可显著对抗高浓度 ox-LDL 诱导的 VSMC 衰老^[37]。氧化应激通过诱导 VSMC 的 DNA 损伤直接促进血管衰老,也可进一步通过 DNA 损伤加速端粒丢失诱发血管衰老。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1 [nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase-1, NOX-1] 过表达引起 γ -H2AX 上调,促进 VSMC 衰老。ox-LDL 通过减少 SIRT1 表达,加剧 As 病灶中 VSMC 的 DNA 损伤,激活 p21 和 p16,诱导其磷酸化,从而加速 VSMC 衰老进程^[33,38]。端粒特异性 DNA 损伤被证明部分通过 cGAS/STING/TBK1

通路促进衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 因子分泌, 引发血管壁内更多 VSMC 发生衰老^[39]。

脂代谢紊乱激活 NF- κ B 通路、促炎因子的产生增加及 DNA 损伤等机制促进 VSMC 炎症反应, 从而导致血管衰老。研究证实, NF- κ B 可作为 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 的下游因子调控炎症反应。高脂引起 VSMC 中 NF- κ B 亚基 p65 入核

增加, 通过炎症机制在一定程度上促进 VSMC 衰老, 而这种促衰老作用可被 TLR4 siRNA 阻断^[40]。Ang II 激活 NF- κ B 使其易位到细胞核, 增加促炎因子如 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 的表达, 从而促进血管损伤与衰老的发生发展^[41]。脂代谢紊乱激活 NF- κ B/IRF 通路引起慢性炎症, 进而引起 DNA 损伤, 通过 ATM/ATR 通路促进 SASP 与血管衰老的发生^[42] (图 2)。

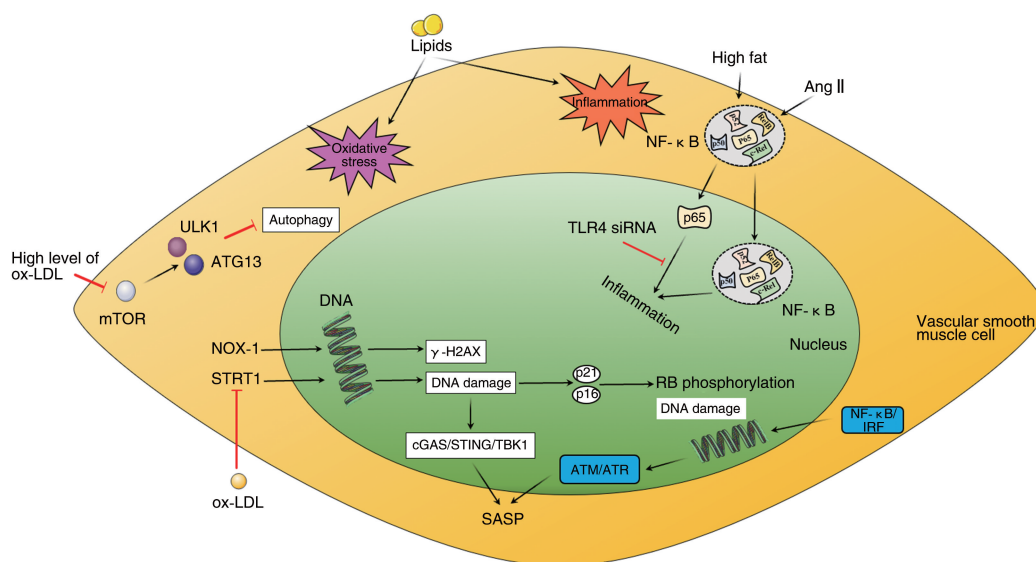


图 2. 脂代谢紊乱引起 VSMC 相关血管衰老机制

→表示促进, —表示抑制。

Figure 2. The mechanism of VSMC-related vascular aging induced by lipid metabolism disorder

3 脂代谢紊乱引起巨噬细胞相关血管衰老

脂代谢紊乱刺激浸润的巨噬细胞加速血管老化, 表现为细胞浸润引起内皮细胞损伤、SA- β -gal 染色阳性、DNA 损伤标志物 7,8-二氢-8-氧鸟嘌呤 (7,8-dihydro-8-oxoguanine, 8-oxo-G) 水平升高。慢性肾衰竭患者高脂血症导致巨噬细胞在肾小球浸润, 进而引发血管损伤^[9]。SLE 患者血浆 L5 亚段水平升高并伴随巨噬细胞浸润, 年轻雄性 ApoE^{-/-}小鼠经尾静脉注射 SLE-LDL 后行 SA- β -gal 染色, 出现强烈的 SA- β -gal 染色蓝色沉积^[11]。雄性新西兰大白兔给予低剂量胆固醇喂食 24 周后, As 斑块中 8-oxo-G 水平升高, 8-oxo-G 免疫反应性主要存在于巨噬细胞^[43]。

脂代谢紊乱通过 NF- κ B 通路、促炎因子活性增加及 DNA 损伤等机制促进巨噬细胞炎症反应, 导致血管衰老。ox-LDL 通过 TLR/NF- κ B 途径增强巨噬细胞来源的细胞因子 (CXCL1、CXCL2、CCL9、CCL5

和 IL-1 β) 的产生, 加剧血管壁炎症反应^[44]。将 25-羟基胆固醇转移到小鼠骨髓, 发现其通过改变质膜及胆固醇池增强巨噬细胞的炎症反应, 从而改变 TLR4 信号, 促进 NF- κ B 介导的促炎基因表达, 增加细胞凋亡易感性^[45]。在 As 斑块内胆固醇结晶可通过内吞的方式进入巨噬细胞, 包含晶体的内吞小泡与溶酶体结合并破坏溶酶体, 使得溶酶体内一些酶释放到胞质中, 通过某些直接或间接的方式激活 NLRP3 炎症小体, 促进下游炎症因子 IL-1 β 的释放^[46]。在肥胖患者的脂肪组织中, SIRT1 表达下调导致组蛋白高度乙酰化, 从而使巨噬细胞募集, IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 等促炎因子增加, 加速血管衰老进程^[47]。

脂代谢紊乱诱导巨噬细胞氧化应激促进血管衰老, 氧化应激过程中会产生 ROS 和活性氮等多种促进血管损伤与衰老的有害物质, 诱导巨噬细胞衰老相关因子的表达增加、细胞自噬及 DNA 损伤, 引发管壁细胞损伤和衰老。ox-LDL 可诱导巨噬细胞

衰老,表现为 SA- β -gal 活性增加,脂质积累增加,衰老相关蛋白如 p53、p21 和 p16 表达上调^[37]。单独降低血浆 LDL 可以显著降低 ox-LDL,但不能抑制 ox-LDL 的产生以及在血管壁的沉积,而抑制溶酶体中 LDL 的氧化则显著逆转巨噬细胞衰老^[48]。轻度氧化应激会刺激巨噬细胞产生轻度适应性自噬,防止血管损伤与衰老^[36]。此外,氧化应激产生的过氧亚硝酸盐可通过与脂质反应产生 DNA 加合物形成亲电体,间接导致 DNA 损伤^[49],促进衰老过程的发生(图 3)。

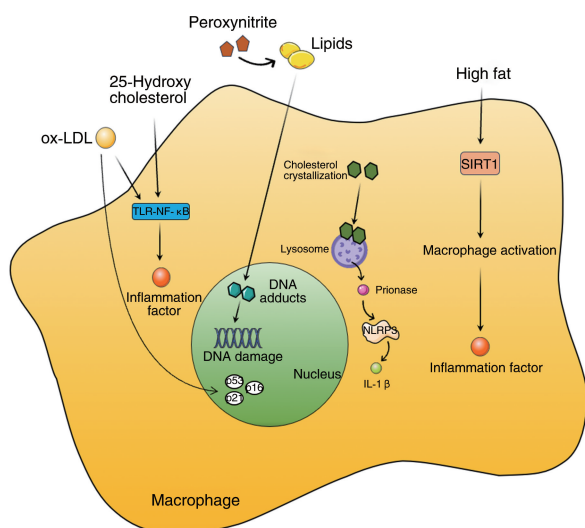


图 3. 脂代谢紊乱引起巨噬细胞相关血管衰老机制
——表示促进。

Figure 3. The mechanism of macrophage-related vascular aging induced by lipid metabolism disorder

4 结 语

脂代谢紊乱作用于血管内皮细胞、VSMC 及巨噬细胞引发血管衰老进程。脂代谢紊乱通过 ROS 通路、eNOS 活性、端粒酶活性、细胞周期蛋白、炎症小体及多种炎症因子等损害内皮细胞促进血管衰老。脂代谢紊乱通过 VSMC 自噬、ROS 生成、DNA 损伤及 NF- κ B 等途径加速血管衰老进程。脂代谢紊乱刺激血管壁内巨噬细胞分泌多种炎症因子作用于 TLR 途径、促进氧化应激引起 DNA 损伤,促进血管衰老。目前脂代谢紊乱引起血管衰老的研究较为贫乏,有关认识和探索还较为表浅局限。比如脂代谢紊乱相关血管衰老研究大多集中于血管内皮细胞,对 VSMC 及巨噬细胞的研究较少。巨噬细胞、血管内皮细胞及 VSMC 三者之间在脂代谢紊乱引起血管衰老进程中可能存在相互作用,这种相互

作用关系的具体过程及其在血管衰老中的影响有待进一步阐明。当前大部分实验研究都是在动物模型中进行的,其脂代谢与血管细胞特性与人类有一定的差异,因此将研究结果转化到人类存在一定的限制。与脂代谢紊乱相关的血管衰老研究大多针对高脂血症,而正常血脂或低血脂等对血管衰老的影响仍未清晰。脂类物质中具体由哪一种或几种脂质代谢紊乱加速血管衰老进程还需要进一步甄别与探索。HDL 在内皮细胞中展现抗衰老作用^[50],当前有关某些脂蛋白抗衰老研究鲜有报道。衡量脂代谢紊乱相关的人类血管衰老年龄指标体系有待进一步的建立与完善。因此,推进脂代谢紊乱相关血管衰老研究,特别是针对降脂药的抗衰老研究,挖掘血管细胞衰老的新机制与新靶点,寻找抗血管衰老的脂质成分、生物因子和化合物、抗衰老食谱和生活习惯等,对干预和调理血管衰老有显著意义。针对脂代谢紊乱导致血管衰老开发新的诊断试剂盒,快速低成本检测血管实际年龄,对增进公众认识血管衰老危害、提高抗血管衰老意识以及及早预防血管衰老与推动常规血管体检具有重要价值。

[参考文献]

- [1] QIU Y, LIU X, et al. Novel update of interventional strategies of vascular aging in humans[J]. Aging Med (Milton), 2020, 3(3): 146-150.
- [2] 邓丽玉, 洪华山. 血管衰老与血流动力学衰老综合征及其靶器官损害的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(1): 102-104.
DENG L Y, HONG H S. Advances in the study of vascular senescence and haemodynamic ageing syndromes and their target organ damage[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2023, 25(1): 102-104.
- [3] 韩心怡, 陈玉善, 王婷婷, 等. 血管衰老加剧动脉粥样硬化的最新进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(9): 1098-1100.
HAN X Y, CHEN Y S, WANG T T. Recent advances in atherosclerosis exacerbated by vascular ageing[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2024, 26(09): 1098-1100.
- [4] UNGVARI Z, TARANTINI S, SOROND F, et al. Mechanisms of vascular aging, a geroscience perspective: JACC focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(8): 931-941.
- [5] LI Y, WANG Y, CHEN Y, et al. Corilagin ameliorates atherosclerosis in peripheral artery disease via the Toll-like receptor-4 signaling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1611.
- [6] 王梦艳, 刘杰, 黄聿, 等. 非血管性疾病与动脉粥样

- 硬化: 内皮炎症和氧化应激的关键作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 287-296.
- WANG M Y, LIU J, HUANG Y, et al. Non-vascular diseases and atherosclerosis: the critical role of endothelial inflammation and oxidative stress[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 287-296.
- [7] BALASUBRAMANIAN P, KISS T, GULEJ R, et al. Accelerated aging induced by an unhealthy high-fat diet: initial evidence for the role of Nrf2 deficiency and impaired stress resilience in cellular senescence[J]. *Nutrients*, 2024, 16(7): 952.
- [8] 苗新宇, 朱潇潇, 龚燕平, 等. 原代大鼠主动脉内皮细胞衰老模型的建立[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(3): 230-235.
- MIAO X Y, ZHU X X, GONG Y P, et al. Establishment of senescent cell model in primary rat aortic endothelial cells[J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2019, 35(3): 230-235.
- [9] 石晓玲, 曹 灵. 他汀类药物对慢性肾功能衰竭中脂代谢异常的研究进展[J]. 广东医学, 2016, 37(19): 2987-2990.
- SHI X L, CAO L. Progress of statins on lipid metabolism abnormalities in chronic renal failure[J]. *Guangdong Med J*, 2016, 37(19): 2987-2990.
- [10] KONG X, CHEN H, LI D, et al. Effects of imbalance of lipid metabolism through NF- κ B pathway on atherosclerosis and vascular aging in rats[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 67(5): 144-150.
- [11] CHAN H C, CHAN H C, LIANG C J, et al. Role of low-density lipoprotein in early vascular aging associated with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(6): 972-984.
- [12] 单海燕, 张四洋, 祁慧萌, 等. Akt/NF- κ B 信号转导通路在 Ang II 诱导的血管内皮细胞衰老中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(32): 1-6.
- SHAN H Y, ZHANG S Y, QI H M, et al. Effect of Akt/NF- κ B signaling transduction pathway in vascular endothelial cell senescence induced by angiotensin II[J]. *Chin J Mod Med*, 2013, 23(32): 1-6.
- [13] ZHU Q, DONG Q, WANG X, et al. Palmitic acid, a critical metabolite, aggravates cellular senescence through reactive oxygen species generation in Kawasaki disease[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 809157.
- [14] GLIOZZI M, SCICCHITANO M, BOSCO F, et al. Modulation of nitric oxide synthases by oxidized LDLs: role in vascular inflammation and atherosclerosis development[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3294.
- [15] FERON O, DESSY C, MONIOTTE S, et al. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(6): 897-905.
- [16] RAMICK M G, BRIAN M S, MATTHEWS E L, et al. Apocynin and tempol ameliorate dietary sodium-induced declines in cutaneous microvascular function in salt-resistant humans[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(1): H97-H103.
- [17] SCHWERTANI A, CHOI H Y, GENEST J. HDLs and the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2018, 33(3): 311-316.
- [18] YANG N, TIAN H, ZHAN E, et al. Reverse-D-4F improves endothelial progenitor cell function and attenuates LPS-induced acute lung injury[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 131.
- [19] CANCELLO R, REY F, CARELLI S, et al. Telomere length and mitochondrial DNA copy number variations in patients with obesity: effect of diet-induced weight loss—a pilot study[J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4293.
- [20] BLOOM S I, LIU Y, TUCKER J R, et al. Endothelial cell telomere dysfunction induces senescence and results in vascular and metabolic impairments[J]. *Aging Cell*, 2023, 22(8): e13875.
- [21] VASA M, BREITSCHOPF K, ZEIHNER A M, et al. Nitric oxide activates telomerase and delays endothelial cell senescence[J]. *Circ Res*, 2000, 87(7): 540-542.
- [22] LI Q, LIU C, DENG L, et al. Novel function of fluvastatin in attenuating oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cell ferroptosis in a glutathione peroxidase 4- and cystine-glutamate antiporter-dependent manner[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1275.
- [23] LIN T, YANG W Q, LUO W W, et al. Disturbance of fatty acid metabolism promoted vascular endothelial cell senescence via acetyl-CoA-induced protein acetylation modification[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1198607.
- [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] KIM Y R, KIM C S, NAQVI A, et al. Epigenetic upregulation of p66shc mediates low-density lipoprotein cholesterol-induced endothelial cell dysfunction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(2): H189-H196.
- [26] YAN R, ZHANG X, XU W, et al. ROS-induced endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Aging Dis*, 2024. DOI: 10.14336/AD.2024.0309.
- [27] LI G, XIA Z, LIU Y, et al. SIRT1 inhibits rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte aggressiveness and inflammatory response via suppressing NF- κ B pathway[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(3): BSR20180541.
- [28] GANO L B, DONATO A J, PASHA H M, et al. The SIRT1 activator SRT1720 reverses vascular endothelial dysfunction,

- excessive superoxide production, and inflammation with aging in mice[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(12): H1754-H1763.
- [29] 滕丕秀, 唐勇, 王珺, 等. 血管衰老相关靶点的研究进展[J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(8): 940-945.
- TENG P X, TANG Y, WANG J, et al. Progress in the research related targets on vascular senescence[J]. *Chin J Geriatr*, 2018, 37(8): 940-945.
- [30] RHEE M, LEE J, LEE E Y, et al. Lipid variability induces endothelial dysfunction by increasing inflammation and oxidative stress[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2024, 39(3): 511-520.
- [31] YIN Y, ZHOU Z, LIU W, et al. Vascular endothelial cells senescence is associated with NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome activation via reactive oxygen species (ROS)/thioredoxin-interacting protein (TXNIP) pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 84: 22-34.
- [32] JIN X, FU W, ZHOU J, et al. Oxymatrine attenuates oxidized low-density lipoprotein-induced HUVEC injury by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via the activation of the SIRT1/Nrf2 signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(4): 187.
- [33] GORENNE I, KUMAR S, GRAY K, et al. Vascular smooth muscle cell sirtuin 1 protects against DNA damage and inhibits atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2013, 127(3): 386-396.
- [34] CHILDS B G, BAKER D J, WIJSHAKE T, et al. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis[J]. *Science*, 2016, 354(6311): 472-477.
- [35] 苗穗兵. SM22 α 参与血管平滑肌细胞衰老和血管老化的机制[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- MIAO S B. SM22 α accumulation is involved in VSMC senescence and vascular aging[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2016.
- [36] KITADA M, OGURA Y, KOYA D. The protective role of Sirt1 in vascular tissue: its relationship to vascular aging and atherosclerosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(10): 2290-2307.
- [37] XIANG Q, TIAN F, XU J, et al. New insight into dyslipidemia-induced cellular senescence in atherosclerosis[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2022, 97(5): 1844-1867.
- [38] 何兆辉, 刘恒兴, 孙爱军, 等. 血管平滑肌细胞衰老与动脉粥样硬化[J]. *上海医学*, 2009, 32(4): 349-353.
- HE Z H, LIU H X, SUN A J, et al. Vascular smooth muscle cell senescence and atherosclerosis[J]. *Shanghai Med J*, 2009, 32(4): 349-353.
- [39] URYGA A K, GROOTAERT M O J, GARRIDO A M, et al. Telomere damage promotes vascular smooth muscle cell senescence and immune cell recruitment after vessel injury[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 611.
- [40] SONG Y, HOU M, LI Z, et al. TLR4/NF-kappaB/ceramide signaling contributes to ox-LDL-induced calcification of human vascular smooth muscle cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 794: 45-51.
- [41] CENTNER A M, BHADE P G, SALAZAR G. Nicotine in senescence and atherosclerosis[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 1035.
- [42] PEZONE A, OLIVIERI F, NAPOLI M V, et al. Inflammation and DNA damage: cause, effect or both[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(4): 200-211.
- [43] MARTINET W, KNAAPEN M W, DE MEYER G R, et al. Oxidative DNA damage and repair in experimental atherosclerosis are reversed by dietary lipid lowering[J]. *Circ Res*, 2001, 88(7): 733-739.
- [44] YEANG C, WILKINSON M J, TSIMIKAS S. Lipoprotein (a) and oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2016, 31(4): 440-450.
- [45] CANFRÁN-DUQUE A, ROTLLAN N, ZHANG X, et al. Macrophage-derived 25-hydroxycholesterol promotes vascular inflammation, atherogenesis, and lesion remodeling[J]. *Circulation*, 2023, 147(5): 388-408.
- [46] 龚勇珍, 孙少卫, 廖端芳. 细胞炎症反应与脂质代谢的相互作用及调节[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(6): 623-629.
- GONG Y Z, SUN S W, LIAO D F. Interaction and regulation of cell inflammation and lipid metabolism[J]. *Chin J Arterioscler*, 2017, 25(6): 623-629.
- [47] GILLUM M P, KOTAS M E, ERION D M, et al. Sirt1 regulates adipose tissue inflammation[J]. *Diabetes*, 2011, 60(12): 3235-3245.
- [48] AHMAD F, LEAKE D S. Lysosomal oxidation of LDL alters lysosomal pH, induces senescence, and increases secretion of pro-inflammatory cytokines in human macrophages[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(1): 98-110.
- [49] PANG B, ZHOU X, YU H, et al. Lipid peroxidation dominates the chemistry of DNA adduct formation in a mouse model of inflammation[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(8): 1807-1813.
- [50] OSSOLI A, FAVERO C, VIGNA L, et al. Body mass index modulates the impact of short-term exposure to air particulate matter on high-density lipoprotein function[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(10): 1938.
- (此文编辑 文玉珊)