

本文引用: 李淑君, 范晓明, 王 云, 等. DNA 甲基化促进血管衰老及相关心脑血管疾病[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34 (3): 255-263. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.03.009.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-03-0255-09

· 文献综述 ·

DNA 甲基化促进血管衰老及相关心脑血管疾病

李淑君, 范晓明, 王 云, 吕运成

桂林医科大学广西糖尿病系统医学重点实验室 桂林医科大学第二附属医院心血管内科, 广西桂林市 541199

[摘 要] 血管衰老是心脑血管疾病的独立危险因素。DNA 甲基化作为一种重要的表观遗传调控机制, 通过多种途径参与血管衰老的进程。首先, DNA 甲基化可调节氧化应激反应, 导致活性氧(ROS)大量生成, 进而损伤血管内皮细胞。其次, 它还能诱导炎症反应, 促进炎症因子释放, 破坏血管的稳态平衡。此外, DNA 甲基化还可影响端粒与线粒体功能, 干扰端粒酶活性及线粒体能量代谢, 从而加速血管细胞的衰老进程。这些病理生理机制在体内相互交织、协同作用, 共同推动血管衰老, 并参与冠心病、高血压、缺血性脑卒中等多种心血管事件的发生发展。因此, DNA 甲基化在促进血管衰老中发挥重要作用, 成为防治衰老相关心脑血管疾病的重要靶点。

[关键词] 血管衰老; DNA 甲基化; 心脑血管疾病

[中图分类号] Q54;R5

[文献标识码] A

DNA methylation promotes vascular aging and related cardio-cerebrovascular diseases

LI Shujun, FAN Xiaoming, WANG Yun, LÜ Yuncheng

Guangxi Key Laboratory of Diabetic Systems Medicine, Guilin Medical University & Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199, China

[ABSTRACT] Vascular aging is an independent risk factor for cardio-cerebrovascular diseases. DNA methylation, as an important epigenetic regulatory mechanism, participates in the process of vascular aging through multiple pathways. First, DNA methylation can regulate the oxidative stress response, leading to excessive generation of reactive oxygen species (ROS), which damages vascular endothelial cells. Second, it can also induce inflammatory responses, promote the release of inflammatory factors, and disrupt vascular homeostasis. Furthermore, DNA methylation can affect telomere and mitochondrial function by interfering with telomerase activity and mitochondrial energy metabolism, thereby accelerating the aging process of vascular cells. These pathophysiological mechanisms interact and synergize *in vivo*, collectively promoting vascular aging and contributing to the development of various cardiovascular events, such as coronary heart disease, hypertension, and ischemic stroke. Therefore, DNA methylation plays an important role in promoting vascular aging and represents a key target for the prevention and treatment of aging-related cardio-cerebrovascular diseases.

[KEY WORDS] vascular aging; DNA methylation; cardio-cerebrovascular diseases

血管衰老是指血管结构和功能随年龄增长而发生的一系列退行性变化。研究证实, 血管衰老是心脑血管疾病的独立危险因素, 可促进冠心病、高血压、缺血性脑卒中等多种心脑血管疾病的发生和发展, 对人类健康构成严重威胁^[1]。DNA 甲基化作为一种重要的表观遗传修饰, 不仅在维持正常血管功能中起着至关重要的作用, 而且其异常变化也与

血管衰老及相关心脑血管疾病的发展密切相关。随着年龄增长, DNA 甲基化模式可通过整体水平改变及特定基因启动子区域甲基化等多个层面调控基因表达, 进而参与血管衰老进程。此外, DNA 甲基化还可作为血管衰老的表观遗传标志物, 评估个体血管的表观年龄, 反映血管的衰老状态^[2]。本文旨在系统综述 DNA 甲基化在血管衰老中的作用及

[收稿日期] 2025-01-16

[修回日期] 2025-03-24

[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(2024JJA141030); 广西临床重点专科(桂卫医发[2023]26号)

[作者简介] 李淑君, 硕士研究生, 研究方向为脂质代谢与血管衰老, E-mail: lishujun2001@163.com。通信作者吕运成, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为脂质代谢紊乱与血管衰老, E-mail: anthony0723@163.com。

其潜在机制,以期对血管衰老及相关心脑血管疾病的防治提供新的思路和干预靶点。

1 DNA 甲基化

在哺乳动物中,DNA 甲基化修饰主要发生在 CpG 二核苷酸的胞嘧啶(cytosine,C)上。在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase,DNMT)的调控下 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine,SAM)的甲基被转移到 C 的 5'位,形成 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine,5mC)^[3-4]。CpG 二核苷酸在基因组中并非均匀分布,而是在基因的启动子或增强子等调控区域聚集,形成所谓的 CpG 岛(CpG island,CGI)。在人类基因组中,CGI 通常位于基因的 5'端,尤其是在启动子区域^[5]。DNA 甲基化在基因组中的分布呈现明显的区域差异性。正常人体基因组内大部分 CpG 二核苷酸处于甲基化状态,表现出整体高度甲基化特征,而在活跃表达基因的 CGI 内,CpG 二核苷酸则保持非甲基化状态^[6]。

5mC 的形成机制主要包括从头甲基化和维持甲基化两种方式。参与 DNA 甲基化的 DNMT 主要包括 DNMT1 和 DNMT3^[7]。DNMT3 包括 DNMT3A、DNMT3B 和 DNMT3L,其中 DNMT3A 和 DNMT3B 能够识别组蛋白 H3K4,并调控附近 CpG 位点发生甲基化修饰^[8]。该过程不依赖已有的甲基化模式,而是在未修饰或去修饰的 DNA 链上建立新的甲基化标记,因此被称为从头甲基化。DNMT3L 虽无甲基转移酶活性,但可与 DNMT3A/B 结合并增强其酶活性^[9]。此外,DNMT1 也可通过酶依赖的方式参与 DNMT3 介导的从头甲基化过程^[10]。维持甲基化则发生在 DNA 复制后,由于 DNA 的半保留复制特点,仅模板链保留甲基化修饰。在此过程中,DNMT1 在泛素样含 PHD 和环指域 1(Ubiquitin-like with PHD and RING finger domain 1,UHRF1)调控下识别半甲基化 DNA,并与泛素化的组蛋白 H3 结合,从而在新合成的 DNA 链上重建与模板链一致的甲基化修饰^[11-14]。

DNA 去甲基化可分为被动去甲基化与主动去甲基化两种类型(图 1)。被动去甲基化是由于维持甲基化机制受到抑制,使得 5mC 在连续复制过程中逐渐稀释^[15]。由于 DNA 半保留复制的特性,新合成的 DNA 链处于半甲基化状态。当维持性甲基化机制被抑制时,新合成链无法建立与模板链一致的甲基化模式,随着 DNA 复制不断进行,5mC 含量逐渐被稀释。这一过程称为被动去甲基化,通常由

DNMT 活性降低或缺失引起。主动去甲基化则是通过一些特定的酶直接去除 DNA 上的甲基化碱基。例如,双加氧酶(ten-eleven translocation,TET)家族(包括 TET1、TET2 和 TET3)能够逐步催化 5mC 的氧化,依次生成 5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethyl cytosine,5hmC)、5-甲酰胞嘧啶(5-formylcytosine,5fC)和 5-羧基胞嘧啶(5-carboxylcytosine,5caC)。这些氧化衍生物最终通过碱基切除修复(base excision repair,BER)途径被替换为未甲基化的 C,从而实现主动去甲基化^[16]。此外,5mC 也可通过 5mC 脱氨酶的脱氨作用,生成胸腺嘧啶(thymine,T),随后借助鸟嘌呤(guanine,G)/T 错配修复机制实现去甲基化^[17]。

机体内 DNA 甲基化状态主要是由 DNMT 及 TET 共同调控的动态平衡过程,并受多种环境因素影响。这些因素可直接或间接作用于细胞信号转导与基因表达,从而改变 DNA 甲基化水平。例如,饮食中叶酸和蛋氨酸等甲基供体摄入失衡,可通过影响 SAM 的合成,直接干扰 DNA 甲基化建立,或通过调节 DNMT 活性间接发挥作用^[18-20]。此外,吸烟、饮酒和长期睡眠剥夺等生活方式因素,以及心理因素、社会因素和药物暴露,均被证实可引起 DNA 甲基化改变,并加速心血管系统的衰老进程^[21-23]。

2 DNA 甲基化在血管衰老中的作用机制

2.1 氧化应激

DNA 甲基化可通过调控特定基因表达,诱导血管壁氧化应激,进而导致血管功能障碍与衰老(图 2)。与此同时,氧化应激也可调节 DNMT 活性或直接诱导 DNA 损伤,进一步改变 DNA 甲基化模式。P66SHC 作为一种重要的氧化还原酶,主要通过线粒体依赖性途径高效促进活性氧(reactive oxygen species,ROS)的生成。该基因启动子区域的低甲基化状态可解除其表达抑制,促使 P66SHC 表达上调。随之 ROS 生成量显著增多,这不仅会直接诱导线粒体功能障碍,还会进一步加剧细胞内氧化应激,最终促进血管衰老^[24]。另一方面,当胱硫醚 β 合成酶(cystathionine β -synthase,CBS)等同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)代谢关键酶的基因发生异常甲基化时,可引起 Hcy 代谢紊乱,导致高 Hcy 血症。高 Hcy 通过诱导 ROS 生成和抑制抗氧化系统等多种途径引发氧化应激反应,进而导致血管内皮细胞凋亡^[25-27]。此外,炎症因子相关基因启动子区域的特异性甲基化模式改变,也会引起炎症因子异

常释放,进一步激活细胞内氧化应激反应,最终加剧管壁氧化应激水平。一系列的相互作用和反馈机制,共同推动血管衰老的进程。值得注意的是,氧化应激本身可引起 DNA 单链断裂、碱基修饰和位点突变等损伤,这些损伤不仅会破坏 DNA 的完整性和稳定性,还会干扰 DNMT 的底物结合与催化活性,并削弱碱基对甲基的接受能力,从而整体改变 DNA 甲基化模式^[28]。而 DNA 甲基化模式的改变又进一步促进相关基因表达与氧化应激反应,形成一种自我延续的恶性循环,不断加剧血管衰老的发生发展。

2.2 慢性炎症

DNA 甲基化可通过调控基因表达,促使炎症相关因子水平升高,从而维持一种慢性低度炎症状态,即“炎症老化”。该慢性炎症状态是诱发血管衰老的重要因素(图 2)。衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)作为衰老细胞的一个重要特征,能够释放多种促炎因子、生长因子及其他生物活性分子,不仅可以导致血管壁

局部炎症反应,还可通过循环系统影响全身炎症状态。DNA 甲基化通过激活炎症信号通路如核因子 κB (nuclear factor κB , NF- κB), 促进 SASP 的发生与发展,进而加剧血管衰老进程。同时,大量释放的促炎因子可形成正反馈环路,进一步加剧炎症反应,推动血管衰老进程^[29]。在 DNA 去甲基化酶 TET 家族中, TET2 主要参与免疫调节并影响炎症因子分泌,已被证实是炎症反应的负向调控因子。TET2 基因突变或表达下降会导致炎症水平上升。例如,在 TET2 基因敲除的 C57/BL6 小鼠中,巨噬细胞的白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β) 分泌增加;而在携带 TET2 基因突变的人类个体血浆中, IL-8 (一种不存在于小鼠的 CXC 趋化因子) 水平显著升高^[30]。此外, DNA 甲基化还可与非编码 RNA 协同作用,维持血管细胞的稳定衰老表型,并促进 SASP 相关因子的分泌^[31]。这一机制的揭示进一步凸显了表观遗传调控在血管衰老与炎症反应中复杂的关联性。

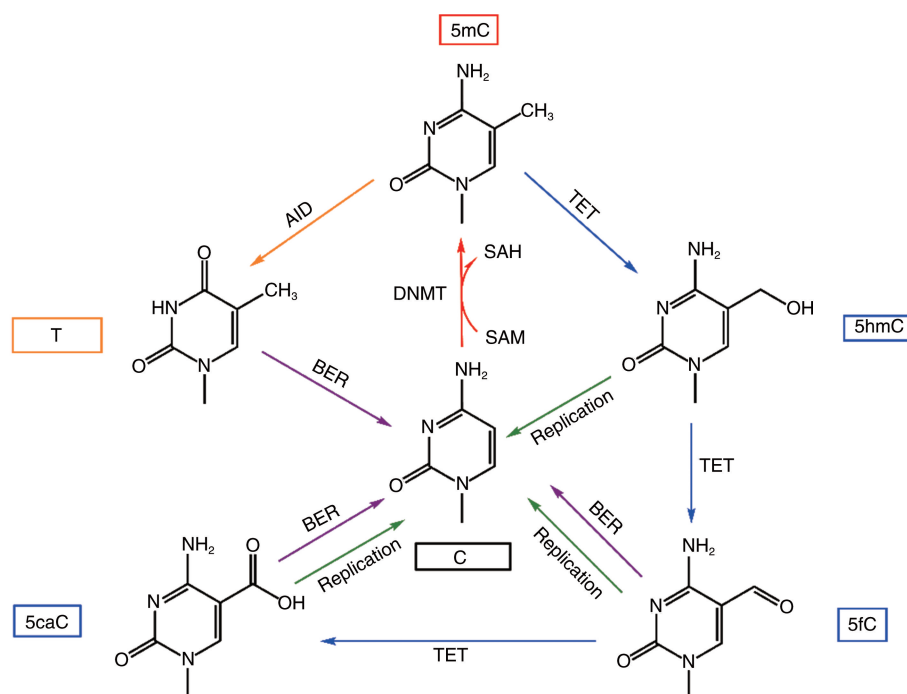


图 1. DNA 甲基化与去甲基化的分子机制

SAH; S-腺苷高半胱氨酸(S-adenosyl-L-homocysteine); replication; 复制; AID; 活化诱导的胞嘧啶脱氨酶(activation-induced cytosine deaminase)。

Figure1. Molecular mechanisms of DNA methylation and demethylation

2.3 端粒功能障碍

DNA 甲基化可通过调控端粒酶活性,影响端粒的长度与功能,进而参与血管细胞的衰老进程(图 2)。端粒缩短被认为是细胞衰老的重要标志之

一。在血管新生与修复等细胞增殖加速的过程中,部分干性细胞端粒酶表达上调,而端粒酶对维持端粒长度具有调节作用。其中,人类端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)是端

粒酶催化过程中的限速酶。研究发现, hTERT 基因启动子区域的 DNA 去甲基化水平下降会抑制其表达, 从而降低端粒酶活性, 最终导致端粒缩短^[32]。进一步实验表明, 通过引入缺乏关键结构域的端粒蛋白以及抑制端粒酶活性后, 人主动脉内皮细胞表现出细胞间黏附分子表达上升和一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 活性下降等衰老相关特征, 这些变化构成血管衰老的重要病理生理基础。相反, 引入端粒酶催化成分则可显著延长内皮细胞寿命, 并有效抑制与衰老相关的功能改变, 包括细胞间黏附分子表达增加和 NOS 活性下降等^[33]。这些结果提示, 调控端粒酶活性是延缓血管衰老的重要策略, 而 DNA 甲基化修饰在其中起到了关键的调节作用。

2.4 线粒体功能障碍

线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 甲基化通过调控线粒体基因表达参与血管衰老进程 (图 2)。研究发现, 线粒体中存在一种线粒体亚型 DNMT1, 能够催化 mtDNA 发生甲基化, 进而调控线粒体基因的表达^[34]。mtDNA 甲基化可引起线粒体组分表达变化, 进而导致 ROS 的过度积累。ROS 的增加不仅干扰 mtDNA 的正常复制, 还会引起线粒体蛋白质氧化, 最终推动血管衰老的进程。线粒体转录因子 A 是维持细胞内 mtDNA 稳定的关键因子, 可促进细胞质中 mtDNA 通过线粒体自噬途径被选择性清除。然而, 当线粒体转录因子 A 基因启动子区域发生甲基化时, 其转录活性受到抑制, 从而导致线粒体自噬失衡^[35]。过度激活的线粒体自噬会引发血管细胞凋亡, 进而促进血管衰老^[36]。这种凋亡效应在不同类型的血管细胞中表现出明显的异质性。在主动脉内皮细胞中, 氧化型低密度脂蛋白可诱导过度的线粒体自噬, 从而促进细胞凋亡; 而在血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 中, 线粒体自噬则通过清除受损线粒体而发挥抑制细胞凋亡的作用^[37]。这种差异化的细胞凋亡机制可能与不同细胞类型中线粒体功能及代谢状态的特性密切相关, 提示在研究血管衰老及相关心脑血管疾病机制时, 需充分考虑细胞类型异质性对线粒体自噬及细胞命运的影响。

3 DNA 甲基化促血管衰老相关心脑血管疾病

3.1 冠心病

DNA 甲基化通过调控 VSMC 增殖、线粒体功能以及炎症反应, 参与动脉血管衰老进程, 进而促进

冠心病的发生与进展 (表 1)。特定基因启动子区域甲基化水平的改变会对 VSMC 增殖产生显著影响。例如, 核糖核酸酶 6 (ribonuclease 6, RNASE6) 和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A) 等基因启动子区域甲基化水平升高, 会抑制其表达, 从而促进 VSMC 增殖^[38-39]; 而单羧酸转运蛋白 3 (monocarboxylate transporter 3, MCT3) 和雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α) 等基因启动子区域甲基化水平降低, 则上调其表达, 抑制 VSMC 增殖^[40-41]。VSMC 异常增殖可引起血管壁僵硬、增厚以及管腔狭窄等一系列血管衰老改变, 导致冠状动脉血流量减少, 心肌缺血缺氧, 严重时甚至引发大面积心肌梗死。DNA 甲基化还可导致内皮细胞损伤。在 ApoE^{-/-}小鼠中, 抑制 S-腺苷同型半胱氨酸水解酶可诱发 DNA 低甲基化, 特别是在线粒体动力学关键基因的启动子区域, 如线粒体动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 启动子区域, 该区域低甲基化会使其表达上调, 促进 ApoE^{-/-}小鼠主动脉细胞线粒体分裂, 并加剧主动脉粥样硬化病变^[42]。线粒体过度分裂导致功能障碍, 加重氧化应激水平, 损伤内皮细胞, 引发血管衰老。受损内皮细胞通透性增加, 脂质更易在内膜沉积, 推动冠状动脉粥样斑块形成。同时, 内皮细胞的损伤使一氧化氮等舒血管因子减少, 血管舒张与收缩失衡, 冠状动脉血压升高, 心肌耗氧量剧增, 可诱发心绞痛等临床综合征。在 DNMT1 的介导下, Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 基因启动子区域发生高甲基化, 使其表达下调, 进而促进巨噬细胞向促炎型 (M1 型) 极化, 释放更多炎症因子, 加剧炎症反应^[43]。加剧的炎症反应不仅进一步促进内皮细胞损伤和血管衰老, 还刺激巨噬细胞吞噬脂质颗粒, 导致粥样斑块不稳定且易于破裂, 从而引发包括不稳定型心绞痛和心肌梗死在内的急性冠脉综合征以及冠状动脉性猝死等急性心血管事件。此外, 特定基因的甲基化也可促进急性冠脉综合征的发生与发展。研究发现, 外周血白细胞中三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 基因启动子区域甲基化是早发急性冠脉综合征的独立危险因素。ABCA1 可促进细胞内胆固醇外流, 防止动脉壁脂质沉积。其启动子区域甲基化会抑制该基因表达, 导致脂质在管壁沉积, 血管稳态破坏, 从而促进冠心病的发生与发展^[44]。

3.2 高血压

DNA 甲基化通过调控特定基因的表达, 促进氧

化应激与炎症反应,从而加速血管衰老,在高血压的发病机制中扮演着重要角色(表1)。高血压相关易感基因的表达受DNA甲基化调控。例如,血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme,ACE)基因启动子区域的低甲基化可导致其表达上调,进而促进血管紧张素Ⅱ生成,引起血管收缩,并使收缩压与舒张压均升高^[45]。研究显示,高血压患者血浆中人输卵管糖蛋白1(oviduct glycoprotein 1,OVGP1)基因启动子区域呈现低甲基化状态,伴随OVGP1水平显著上升。在OVGP1转基因C57/BL6小鼠模型中,OVGP1的过表达诱发了一系列血管重塑及稳态失衡的血管衰老级联反应。尤为重要的是,对这

些转基因小鼠进行血管紧张素Ⅱ灌注后,上述血管不良反应进一步加剧,提示OVGP1可能在高血压进程中增强血管紧张素Ⅱ的缩血管效应,从而恶化血压状态。此外,非肌球蛋白重链ⅡA(non-muscle myosin heavy chain ⅡA,NMHC ⅡA)被发现与OVGP1具有协同作用。通过特异性手段抑制该蛋白的表达或活性,能够在一定程度上缓解OVGP1所引发的高血压及血管重塑过程。上述结果表明,OVGP1启动子区域的低甲基化与高血压发生有关,其表达上调后,通过与NMHC ⅡA相互作用,共同参与调控血管衰老及高血压的发展进程^[46]。

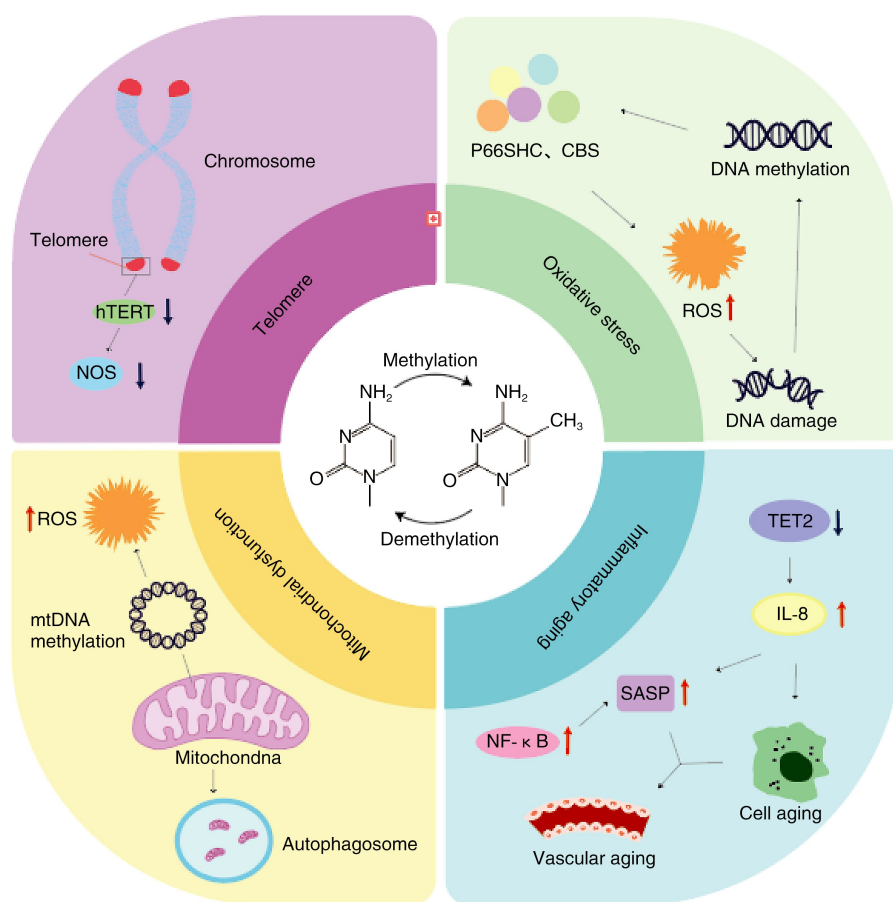


图2. DNA甲基化促进血管衰老的作用机制

↑:增加;↓:减少或抑制;oxidative stress:氧化应激;inflammatory:炎症;mitochondrial dysfunction:线粒体功能障碍;telomere dysfunction:端粒功能障碍;DNA methylation:DNA甲基化;EC dysfunction:内皮细胞功能障碍;DNA damage:DNA损伤;cell aging:细胞衰老;vascular aging:血管衰老;mtDNA dysfunction:线粒体DNA功能障碍;mitochondria:线粒体;autophagosome:自噬体;chromosome:染色体;telomere:端粒。

Figure 2. The mechanisms of DNA methylation underlying vascular aging

3.3 缺血性脑卒中

DNA甲基化通过调节脑血管的炎症水平及血管细胞凋亡相关基因的表达,参与脑血管衰老进程,进而影响缺血性脑卒中(ischemic stroke,IS)的

发生与发展(表1)。临床研究显示,IS患者具有独特的DNA甲基化模式,其中大多数显著差异位点表现为低甲基化,且这些位点主要集中于第一外显子区域,其次为启动子区域^[47]。这一发现为深入探究

IS 的发病机制及发掘潜在的诊断标志物和治疗靶点提供了重要线索。在 IS 患者中,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2B (cyclin-dependent kinase inhibitor 2B,CDKN2B) 基因呈现甲基化水平下降,伴随其基因表达上调^[48]。CDKN2B 的表达增强可抑制损伤后 VSMC 的过度增殖,从而延缓 VSMC 过度增殖所引起的脑血管衰老进程。因此,CDKN2B 表达的上调有助于减少脑血管壁的粥样硬化病变及钙化程度,从而在一定程度上缓解 IS 的病理进展。此外,DNA 甲基化也参与 IS 后的恢复过程。在 IS 恢复期,内源性血管生成抑制剂凝血酶敏感蛋白 1 (thrombospondin 1,THBS1) 基因启动子区域的甲基化可抑制该基因的转录表达,削弱其对血管生成的抑制作用,进而促进新生血管形成与局部血供重建^[49]。这一机制有助于加速中枢神经组织的氧供恢复,为受损脑组织的修复与功能恢复创造有利条件,从而改善 IS 患者的临床预后。

3.4 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病常见且严重的微血管并发症之一。DNA 甲基化通过促进微血管衰老,调控病理性血管新生等机制,促进 DR 的发生与发展 (表 1)。在高葡萄糖环境中,DNA 甲基化水平可发生显著改变。例如,

在 DR 患者的视网膜组织中,THBS1 基因启动子区域呈现低甲基化状态,进而促进该基因过度表达,抑制生理性血管生成过程^[50]。在 DR 患者中,TET2 表达异常能够通过改变下游基因启动子区域的甲基化水平和转录活性,推动病理性新生血管生成以及纤维血管膜增殖等血管衰老的病理进程,然而此类新生血管在结构与功能上均存在缺陷^[51]。高糖环境还会诱导 mtDNA 发生高甲基化,引起电子传递链功能受损,进而干扰线粒体能量代谢,加速血管衰老进程。同时,DNA 修复酶基因启动子区域发生甲基化,会进一步削弱其对 mtDNA 的修复能力^[52]。在 Wistar 大鼠糖尿病模型中,视网膜 mtDNA 聚合酶 γ 基因调控区域的 CpG 位点发生高甲基化,导致其表达下调,抑制了 mtDNA 聚合酶 γ 与 mtDNA 的结合及转录活性,从而进一步加剧线粒体功能障碍^[53]。值得注意的是,即使后期血糖水平恢复正常,mtDNA 的高甲基化状态仍可能持续存在。这种持久的高甲基化状态被认为是导致“代谢记忆”现象的重要因素之一,即早期血糖控制不良对并发症风险的长期影响会持续存在,即便后续血糖得到有效控制^[54]。这一机制进一步强调了在糖尿病早期严格控制血糖,对于预防远期并发症的发生风险具有重要意义。

表 1 特定基因甲基化与心脑血管疾病
Table 1 Specific gene methylation and cardio-cerebrovascular diseases

疾病	靶基因	甲基化改变	血管衰老相关病理变化
动脉粥样硬化	RNASE6 ^[38]	高甲基化	促进 VSMC 增殖
	CDKN1A ^[39]	高甲基化	促进 VSMC 增殖
	ER α ^[40]	低甲基化	抑制 VSMC 增殖
	MCT3 ^[41]	低甲基化	抑制 VSMC 增殖
	DRP1 ^[42]	低甲基化	内皮细胞线粒体过度分裂
	KLF4 ^[43]	高甲基化	巨噬细胞 M1 型极化
	ABCA1 ^[44]	高甲基化	脂质在血管壁沉积
高血压	ACE ^[45]	低甲基化	血管紧张素 II 的生成增加,从而增强血管紧张素 II 的缩血管效应
	OVGP1 ^[46]	低甲基化	导致血管收缩、血压升高、舒张功能受损及动脉壁重塑等血管重塑级联反应
缺血性脑卒中	CDKN2B ^[48]	低甲基化	抑制受损 VSMC 的过度增殖,减少脑血管壁的粥样硬化和钙化
	THBS1 ^[49]	高甲基化	抑制其表达,促进血管新生
糖尿病视网膜病变	THBS1 ^[50]	低甲基化	过度表达,血管新生被抑制
	MLH1 ^[51]	高甲基化	抑制其表达,mtDNA 修复受限
	POLG ^[51-53]	高甲基化	抑制 mtDNA 聚合酶 γ 与 mtDNA 的结合及其转录活性

注:MLH1;MutL 同源物 1 (MutL homolog 1);POLG;DNA 聚合酶 γ (DNA polymerase γ)。

4 结 语

作为表观遗传调控的关键机制之一,DNA 甲基化通过调控基因表达,加剧血管内氧化应激、维持炎症衰老、诱导端粒缩短及线粒体自噬失衡,从而参与血管衰老进程,并进一步促进冠心病、高血压、缺血性脑卒中以及糖尿病视网膜病变等多种心脑血管疾病的发生与发展。DNA 甲基化对血管衰老的促进作用,为血管衰老相关心脑血管疾病的诊断、治疗、预防及康复策略提供了新的研究方向。目前,对于 DNA 甲基化及去甲基化过程的认识仍不完善,催化及调控该过程的未知因子尚待发掘。在血管衰老中,DNA 甲基化与去甲基化之间动态平衡被打破的具体机制仍需深入探讨。此外,促衰老基因发生去甲基化与抗衰老基因发生甲基化的精确调控方式及其在衰老过程中的协同作用,尚未得到系统性阐释。DNA 甲基化通过哪些具体的病理生理学通路介导血管衰老的生物学改变,以及该过程是否可逆,仍需全面阐明。到底是 DNA 甲基化作为始动因素促进血管衰老,还是衰老过程导致 DNA 甲基化,尚需进一步论证。同时,哪些基因的 DNA 甲基化状态可作为可靠的评估生物表观年龄的标志物,也有待进一步筛选与确认。未来研究应持续深入探索 DNA 甲基化与去甲基化的调控机制及其关键靶点,重点揭示与血管衰老相关的关键基因甲基化状态变化对血管衰老及相关心脑血管疾病的具体影响。DNA 甲基化在预测个体衰老速度及相关心脑血管疾病风险方面显示出良好潜力,开发基于 DNA 甲基化的干预途径及治疗策略,并评估其在不同人群中的适用性,将为实现衰老相关心脑血管疾病的个体化治疗提供理论依据。鉴于表观年龄在评估血管衰老及心脑血管疾病风险中的重要作用,开发基于 CpG 位点、体细胞突变或其他模型的更为精确的 DNA 甲基化表观年龄检测工具,将有助于早期识别高风险人群并实现针对性预防^[55]。通过科学界持续不懈的探索,有望为衰老相关心脑血管疾病的预防和治疗提供更为精准有效的策略,从而助力全人类实现健康老龄化。

[参考文献]

- [1] GE Y. Vascular contributions to healthy aging and dementia [J]. *Aging Dis*, 2024, 15(4): 1432-1437.
- [2] DESIDERIO A, PASTORINO M, CAMPITELLI M, et al. DNA methylation in cardiovascular disease and heart failure: novel prediction models? [J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1): 115.
- [3] MATTEI A L, BAILLY N, MEISSNER A. DNA methylation: a historical perspective [J]. *Trends Genet*, 2022, 38(7): 676-707.
- [4] LYKO F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation [J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(2): 81-92.
- [5] CAIN J A, MONTIBUS B, OAKEY R J. Intragenic CpG islands and their impact on gene regulation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 832348.
- [6] LIN P Y, CHANG Y T, HUANG Y C, et al. Estimating genome-wide DNA methylation heterogeneity with methylation patterns [J]. *Epigenetics Chromatin*, 2023, 16(1): 44.
- [7] MARGOT J B, CARDOSO M C, LEONHARDT H. Mammalian DNA methyltransferases show different subnuclear distributions [J]. *J Cell Biochem*, 2001, 83(3): 373-379.
- [8] OTANI J, NANKUMO T, ARITA K, et al. Structural basis for recognition of H3K4 methylation status by the DNA methyltransferase 3A ATRX-DNMT3-DNMT3L domain [J]. *EMBO Rep*, 2009, 10(11): 1235-1241.
- [9] KUBO N, UEHARA R, UEMURA S, et al. Combined and differential roles of ADD domains of DNMT3A and DNMT3L on DNA methylation landscapes in mouse germ cells [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 3266.
- [10] ITO T, KUBIURA-ICHIMARU M, MURAKAMI Y, et al. DNMT1 regulates the timing of DNA methylation by DNMT3 in an enzymatic activity-dependent manner in mouse embryonic stem cells [J]. *PLoS One*, 2022, 17(1): e0262277.
- [11] TIEDEMANN R L, HRIT J, DU Q, et al. UHRF1 ubiquitin ligase activity supports the maintenance of low-density CpG methylation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(22): 13733-13756.
- [12] LIU G, HUANG K, LIU S, et al. RAD51 plays critical roles in DNMT1-mediated maintenance methylation of genomic DNA by dually regulating the ubiquitin ligase UHRF1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(50): e2410119121.
- [13] REN Y. Regulatory mechanism and biological function of UHRF1-DNMT1-mediated DNA methylation [J]. *Funct Integr Genomics*, 2022, 22(6): 1113-1126.
- [14] LIU Y, HRIT J A, CHOMIAK A A, et al. DNA hypomethylation promotes UHRF1- and SUV39H1/H2-dependent crosstalk between H3K18ub and H3K9me3 to reinforce heterochromatin states [J]. *Mol Cell*, 2025, 85(2): 394-412. e12.
- [15] WANG D, WU W, CALLEN E, et al. Active DNA demethylation promotes cell fate specification and the DNA damage response [J]. *Science*, 2022, 378(6623): 983-989.
- [16] LÓPEZ-MOYADO I F, KO M, HOGAN P G, et al. TET

- enzymes in the immune system; from DNA demethylation to immunotherapy, inflammation, and cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2024, 42(1): 455-488.
- [17] MÉTIVIER R, GALLAIS R, TIFFOCHE C, et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter [J]. *Nature*, 2008, 452(7183): 45-50.
- [18] FERENC K, SOKAL-DEMBOWSKA A, HELMA K, et al. Modulation of the gut microbiota by nutrition and its relationship to epigenetics[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1228.
- [19] 张辉, 郭伟, 高婷婷, 等. 血清 SAM/SAH 在 Hcy 引起动脉粥样硬化基因组 DNA 甲基化中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(2): 129-133.
- ZHANG H, GUO W, GAO T T, et al. Role of serum SAM/SAH in atherosclerosis genomic DNA methylation induced by Hcy[J]. *Chin J Arterioscler*, 2017, 25(2): 129-133.
- [20] UNGVARI A, GULEJ R, CSIK B, et al. The Role of methionine-rich diet in unhealthy cerebrovascular and brain aging: mechanisms and implications for cognitive impairment[J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4662.
- [21] 周明学. 从 DNA 甲基化修饰角度探讨中医药干预冠心病的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(12): 1013-1019.
- ZHOU M X. Research progress of traditional Chinese medicine intervention in coronary heart disease from the perspective of DNA methylation modification[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(12): 1013-1019.
- [22] WINSVOLD B S, HARDER A V E, RAN C, et al. Cluster headache genomewide association study and meta-analysis identifies eight loci and implicates smoking as causal risk factor[J]. *Ann Neurol*, 2023, 94(4): 713-726.
- [23] SELVARAJI S, EFTHYMIOU M, FOO R S Y, et al. Time-restricted feeding modulates the DNA methylation landscape, attenuates hallmark neuropathology and cognitive impairment in a mouse model of vascular dementia[J]. *Theranostics*, 2022, 12(7): 3007-3023.
- [24] HASLEM L, HAYS J M, HAYS F A. p66Shc in cardiovascular pathology[J]. *Cells*, 2022, 11(11): 1855.
- [25] MA S, LU G, ZHANG Q, et al. Extracellular-superoxide dismutase DNA methylation promotes oxidative stress in homocysteine-induced atherosclerosis [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(9): 1222-1233.
- [26] RODRIGO R, PASSALACQUA W, ARAYA J, et al. Implications of oxidative stress and homocysteine in the pathophysiology of essential hypertension [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2003, 42(4): 453-461.
- [27] 赵青林. Hcy 代谢相关基因 DNA 甲基化对口服叶酸干预 HHcy 效果的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- ZHAO Q L. The effects of DNA methylation of Hcy metabolism-related genes on the efficacy of folic acid therapy in hyperhomocysteinemia[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2020.
- [28] SCARPATO R, TESTI S, COLOSIMO V, et al. Role of oxidative stress, genome damage and DNA methylation as determinants of pathological conditions in the newborn: an overview from conception to early neonatal stage [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2020, 783: 108295.
- [29] SONG M, LI J, SUN J, et al. DNMT1-mediated DNA methylation in toll-like receptor 4 (TLR4) inactivates NF- κ B signal pathway-triggered pyroptotic cell death and cellular inflammation to ameliorate lipopolysaccharides (LPS)-induced osteomyelitis[J]. *Mol Cell Probes*, 2023, 71: 101922.
- [30] FUSTER J J, MACLAUCHLAN S, ZURIAGA M A, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice[J]. *Science*, 2017, 355(6327): 842-847.
- [31] HUANG S, PENG J, GAN Y, et al. Jieduquyuziyan prescription enhances CD11a and CD70 DNA methylation of CD4⁺ T cells via miR-29b-sp1/DNMT1 pathway in MRL/lpr mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116776.
- [32] CUI H, XIN Y, CAO F, et al. The correlation between CpG island methylation of hTERT promoter and human age prediction[J]. *Leg Med (Tokyo)*, 2023, 63: 102270.
- [33] MINAMINO T, MIYAUCHI H, YOSHIDA T, et al. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction [J]. *Circulation*, 2002, 105(13): 1541-1544.
- [34] STOCORO A, COPPEDE F. Mitochondrial DNA methylation and human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4594.
- [35] LIU H, ZHEN C, XIE J, et al. TFAM is an autophagy receptor that limits inflammation by binding to cytoplasmic mitochondrial DNA [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(6): 878-891.
- [36] CHEN G, KROEMER G, KEPP O. Mitophagy: an emerging role in aging and age-associated diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 200.
- [37] SWIADER A, NAHAPETYAN H, FACCINI J, et al. Mitophagy acts as a safeguard mechanism against human vascular smooth muscle cell apoptosis induced by atherogenic lipids[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(20): 28821-28835.
- [38] FANG Y, LI J, NIU X, et al. Hypomethylation of mase6 promoter enhances proliferation and migration of murine aortic vascular smooth muscle cells and aggravates atherosclerosis in mice [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 695461.
- [39] 侯晓菲, 孙晓健. 血管平滑肌细胞增殖与 p21 基因启

- 动子甲基化的影响[J]. 中国组织工程研究, 2014 (38): 6074-6078.
- HOU X F, SUN X J. Role of methylation of p21 gene in the proliferation of human vascular smooth muscle cells [J]. J Clin Rehabil Tissue Eng Res, 2014 (38): 6074-6078.
- [40] POST W S, GOLDSCHMIDT-CLERMONT P J, WILHIDE C C, et al. Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system[J]. Cardiovasc Res, 1999, 43(4): 985-991.
- [41] ZHU S, GOLDSCHMIDT-CLERMONT P J, DONG C. Inactivation of monocarboxylate transporter MCT3 by DNA methylation in atherosclerosis [J]. Circulation, 2005, 112(9): 1353-1361.
- [42] YOU Y, CHEN X, CHEN Y, et al. Epigenetic modulation of Drp1-mediated mitochondrial fission by inhibition of S-adenosylhomocysteine hydrolase promotes vascular senescence and atherosclerosis[J]. Redox Biol, 2023, 65: 102828.
- [43] TANG R Z, ZHU J J, YANG F F, et al. DNA methyltransferase 1 and Krüppel-like factor 4 axis regulates macrophage inflammation and atherosclerosis[J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 128: 11-24.
- [44] 安芳, 李学文, 杨丽荣, 等. ABCA1 DNA 启动子甲基化水平与早发急性冠脉综合征及其病变严重程度关系[J]. 武警医学, 2024, 35(6): 461-466.
- AN F, LI X W, YANG L R, et al. Relationship between ABCA1 DNA promoter methylation level and the risk and severity of premature acute coronary syndrome[J]. Med J Chin People's Armed Police Forces, 2024, 35(6): 461-466.
- [45] LAM D, ANCELIN M L, RITCHIE K, et al. DNA methylation and genetic variation of the angiotensin converting enzyme (ACE) in depression[J]. Psychoneuroendocrinology, 2018, 88: 1-8.
- [46] BAI C, SU M, ZHANG Y, et al. Oviductal glycoprotein 1 promotes hypertension by inducing vascular remodeling through an interaction with MYH9 [J]. Circulation, 2022, 146(18): 1367-1382.
- [47] CULLELL N, SORIANO-TÁRRAGA C, GALLEGÓ-FÁBREGA C, et al. DNA methylation and ischemic stroke risk: an epigenome-wide association study[J]. Thromb Haemost, 2022, 122(10): 1767-1778.
- [48] ZHOU S, ZHANG Y, WANG L, et al. CDKN2B methylation is associated with carotid artery calcification in ischemic stroke patients [J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 333.
- [49] STAMATOVIĆ S M, PHILLIPS C M, MARTINEZ-REVOLLAR G, et al. Involvement of epigenetic mechanisms and non-coding RNAs in blood-brain barrier and neurovascular unit injury and recovery after stroke[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 864.
- [50] LI Y, GONG C, XU Y, et al. Genetic regulation of THBS1 methylation in diabetic retinopathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 991803.
- [51] CAI C, MENG C, HE S, et al. DNA methylation in diabetic retinopathy: pathogenetic role and potential therapeutic targets[J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 186.
- [52] MOHAMMAD G, RADHAKRISHNAN R, KOWLURU R A. Epigenetic modifications compromise mitochondrial DNA quality control in the development of diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(12): 3943-3951.
- [53] MISHRA M, KOWLURU R A. Epigenetic modification of mitochondrial DNA in the development of diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(9): 5133-5142.
- [54] 谢林俊, 郑运思, 何华, 等. 表观遗传修饰在糖尿病血管病变代谢记忆中的作用[J]. 药学进展, 2018, 42(5): 359-365.
- XIE L J, ZHENG Y S, HE H, et al. Role of epigenetic modification in metabolic memory of diabetic vascular disease[J]. Pro Pharm Sci, 2018, 42(5): 359-365.
- [55] 傅义程, 张福春, 刘慧琳. 表观遗传年龄与衰老和心血管疾病的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2022, 43(7): 590-594.
- FU Y C, ZHANG F C, LIU H L. Epigenetic age with senescence and cardiovascular disease[J]. Adv Cardiovasc Dis, 2022, 43(7): 590-594.
- (此文编辑 王颖)