

## 表观遗传年龄与衰老和心血管疾病的研究进展

傅义程 张福春 刘慧琳

(北京大学第三医院老年内科, 北京 100191)

**【摘要】** 衰老作为心血管疾病的重要风险因素,其相关致病机制的研究一直受到广泛重视,寻找能准确地评估和预测人体衰老程度的标志物是生物医学领域的研究热点。表观遗传调控被证实参与了多种心血管疾病的致病机制。近年来,发现利用人体 DNA 甲基化图谱构建的 DNA 甲基化年龄,也叫表观遗传时钟,可准确地评估个体生物年龄并评估组织器官功能衰退程度。表观遗传年龄被证实与衰老相关心血管疾病风险密切相关,有望成为新的临床生物标志物用于心血管疾病患者的个体化治疗。现就表观遗传年龄的发展、与衰老和心血管疾病的关系、研究现状及应用做详细阐述。

**【关键词】** 表观遗传学;心血管疾病;衰老;DNA 甲基化;生物标志物

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.07.004

## Epigenetic Age with Senescence and Cardiovascular Disease

FU Yicheng, ZHANG Fuchun, LIU Huilin

(Geriatric Department, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

**【Abstract】** Aging is an important risk factor for cardiovascular disease, and its mechanism has been widely appreciated and studied. Searching for markers that can accurately evaluate and predict the degree of human aging is a research hotspot in the biomedical field. Epigenetic regulation has been proved as a potential pathogenic mechanisms of various cardiovascular diseases. In recent years, it has been found that DNA methylation age, also known as epigenetic clock, constructed by human DNA methylation map, can accurately assess individual biological age and assess the degree of functional decline of tissues and organs. Epigenetic age has been proved to be closely related to the risk of aging related cardiovascular disease, and it is expected to become a new clinical biomarker for individualized treatment of cardiovascular disease patients. In this paper, the development of epigenetic age, its relationship with aging and cardiovascular disease, research status and application are described in detail.

**【Key words】** Epigenesis; Cardiovascular disease; Senescence; DNA methylation; Biomarker

衰老是一个不可避免的生物学过程。衰老伴随着器官功能下降和环境易感性增加,衰老已成为心血管疾病等年龄相关疾病的主要风险因素,因此衰老及抗衰老机制研究一直是老年医学领域的研究热点。近年来随着分子生物学技术的快速进展,已有诸多研究证明,表观遗传学调控在衰老及心血管疾病的发生和发展中发挥着重要作用<sup>[1]</sup>。由 DNA 甲基化数据构建的 DNA 甲基化年龄(DNA<sub>m</sub> 年龄),也称为表观遗传时钟,可精确地评估人体生物年龄并用于衰老疾病的研究<sup>[2]</sup>。现对表观遗传年龄的发展、与衰老和心血管疾病的关联、相关机制及应用前景做出详细阐述。

### 1 表观遗传年龄的发现历史

目前普遍认为,以时间来定义的人类年龄,不能很好地反映人体和组织器官的衰老状态,生物年龄的

概念因此提出。近年来,生物年龄评估工具的研发取得了飞速进展,而 DNA 甲基化水平则被认为是最有希望的研究方向<sup>[3]</sup>。人体细胞内胞苷磷酸鸟苷(cytidylyl phosphate guanosine, CpG)的甲基化状态会随年龄增长而变化,发生位点特异性高甲基化或局部低甲基化<sup>[4]</sup>,这些 CpG 集合也称为 CpG 时钟。利用甲基化阵列技术识别 CpG,通过特定数学算法,可获得以年为单位的生物 DNA 样本的生物年龄,称为 DNA<sub>m</sub> 年龄<sup>[5]</sup>。DNA<sub>m</sub> 年龄具有组织同步性,虽然各组织甲基化程度有组织特异性,但得出的 DNA<sub>m</sub> 年龄却基本类似,因而能预测与年龄相关的整体变化,被认为可客观地反映个体的衰老程度<sup>[6]</sup>。DNA<sub>m</sub> 年龄是通过微阵列芯片对来自不同或已知年龄个体的组织样本中的数千个 CpG 位点进行分析来得出的。对于一个给定的组织

基金项目:北京大学第三医院临床重点项目(BYSY2017006)

通信作者:刘慧琳, E-mail: liuhuili202110@163.com

样本,通过微阵列芯片分析基因组的多个拷贝数,将每个 CpG 位点赋予一个 0~1 的  $\beta$  值,这与该位点被甲基化的基因组拷贝在样本中的比例相对应。例如,一个特定的 CpG 位点  $\beta$  值为 0.40,表明有 40% 的基因组拷贝在该特定位置有甲基化的 CpG<sup>[3]</sup>。一旦确定了 CpG 位点的甲基化状态,用监督机器学习模型的惩罚回归算法如 LASSO、ridge 回归或弹性净回归等方法,将  $\beta$  值映射到实际年龄值。这种机器学习算法首先在数据子集(训练集)中学习,然后在其余的数据集(测试集)中评估结果模型的预测性能和准确性。生理年龄相似的不同个体利用算法评估后可得到在表观遗传时钟中回归线周围的年龄偏差,这些偏差的绝对值代表了不同个体的生物年龄,可视为评价个体衰老程度的生物标志物<sup>[7]</sup>。

表观遗传年龄工具的发现历经更迭。第一代工具选择了人唾液样本 DNA 构建<sup>[8]</sup>。第二代工具代表性的是 Hannum 时钟,是选择血液 DNA 样本中的 71 个 CpG 分析构建的<sup>[9]</sup>。但 Hannum 时钟仅适用于血液样本,因此应用受限<sup>[10]</sup>。2010 年,有研究<sup>[5]</sup>发现在人体细胞某些特定基因区域内存在一部分高度保守的 DNA 高甲基化位点,如二价染色体结构域和核糖体起始复合体 2。从而克服了机体不同组织细胞中的 DNA 甲基化程度各异的难题,因此能通过这些高度保守的甲基化位点来开发第三代工具,即 Horvath 时钟。Horvath 时钟是从来自成人和儿童的 30 多种不同组织和近 8 000 例 DNA 微阵列样本,从中选取核糖体起始复合体 2 靶基因的 69 个与年龄相关的高甲基化 CpG 来构建的,是迄今准确性最高的表观遗传年龄工具,可准确地衡量人体生命周期各阶段、各器官组织以及细胞来源样本的生物年龄<sup>[11]</sup>。它能与微阵列、焦磷酸测序、定量聚合酶链反应和二代测序等各种甲基化检测平台兼容,稳定性较好,精度较高,较少受缺失数据的影响,因而得到广泛应用<sup>[12]</sup>。此后,Levine 等<sup>[13]</sup>将患者临床变量和 DNAm 年龄结合,构建了基于临床表型的表观遗传年龄工具,将环境因素与衰老生物年龄信息尝试建立联系,旨在预测衰老与疾病之间的联系。之后在群体研究中,发现一些个体显示出 DNAm 年龄高于或低于实际年龄的现象,被称为表观遗传年龄加速,分为负向加速和正向加速。负向加速代表实际衰老速度减慢<sup>[14]</sup>,而正向加速代表实际衰老速度加快,全因死亡风险增高<sup>[15]</sup>。当细胞基因组产生不稳定时,表观遗传年龄加速增快,进一步激活表观遗传调控来限制体细胞突变,增强了细胞分化的稳定性,延缓了细胞衰老,降低了疾病的发生风险。

## 2 表观遗传年龄与衰老

DNAm 年龄可反映机体组织细胞随年龄增长的细

微功能变化,随着年龄增加,这些变化逐渐积累,最终导致组织器官功能下降和机体衰老。衰老的表观遗传时钟理论认为, DNAm 年龄可以看作一种代表生物衰老的分子印迹,诸多研究证实 DNAm 年龄在预测自然寿命、疾病预后及全因死亡方面有着重要作用<sup>[16]</sup>。利用表观遗传年龄工具测量的机体衰老称为表观遗传衰老,分为内源性和外源性。细胞内源性衰老可使用 Horvath 时钟检测<sup>[13]</sup>,与表型相关的外源性衰老,可使用 Hannum 时钟或使用 DNAm 年龄与临床表型结合的方式来测量,更适用于评价衰老相关的组织器官病理功能减退。表观遗传全基因组研究<sup>[14]</sup>表明,加速的外源性表观遗传衰老可使得老年人衰弱程度加重。CpG 功能研究有助于阐明表观遗传衰老的具体作用机制。Horvath 时钟的 CpG 分析发现,与年龄相关的 CpG 位点位于细胞调控分化相关基因的启动子或增强子内,DNA 甲基化可调控连接基因组拓扑结构的染色质架构蛋白 CTCF 与 DNA 的结合,进而通过与增强子和启动子的长期相互作用来调控基因表达<sup>[17-18]</sup>。一项研究<sup>[19]</sup>使用 Illumina 450K 微阵列芯片分析老年双胞胎常染色体 CpG 的甲基化数据,鉴定出了 1 316 个与年龄相关的 CpG,其中年龄相关性最强的 CpG 位于衰老调控基因 ELOVL2 的启动子中。此外,有一些研究结果表明,表观遗传时钟所使用的 CpG 位点富集于 Polycomb 蛋白复合体的靶基因位点,Polycomb 蛋白复合体主要通过甲基化修饰发挥对控制细胞发育分化的靶基因的沉默作用而参与了细胞衰老的调控<sup>[20]</sup>,以上发现为进一步深入理解细胞衰老提供了表观遗传学的研究证据。

表观遗传调控抗衰老应用最著名的研究为山中因子(Yamanaka factors) Oct4、Sox2、Klf4 和 c-Myc,是采用基因编辑技术,将已分化的细胞基因组的 DNA 甲基化图谱全部清除,然后导入山中因子进行短暂细胞重编程,使细胞基因组重新进行甲基化标记而得到与胚胎干细胞相似的甲基化图谱,从而重置表观遗传年龄而减缓衰老<sup>[21]</sup>。2016 年在早衰小鼠中进行的测试表明,短暂促进山中因子表达可使小鼠寿命延长约 30%<sup>[22]</sup>。2020 年发表在 *Nature* 杂志的文章中,有研究<sup>[23]</sup>发现用山中因子 Oct4、Sox2 和 Klf4 治疗衰老鼠,可使自然老化鼠的视力下降得到一定恢复。2022 年发表在 *Nature* 杂志的文章中,有研究者<sup>[24]</sup>使用山中因子治疗衰老鼠 7 或 10 个月,发现衰老鼠肾脏和皮肤细胞的表观遗传学模式更接近年轻小鼠,同时发现衰老鼠的多项生理指标均呈年轻化。综上,表观遗传年龄可发现并预测各种内源或外源性因素对人体衰老生物学过程的影响,由于表观遗传变化具有可逆的重

要特性,这使得通过表观遗传调控干预衰老或衰老相关疾病成为一种新的途径。

### 3 表观遗传年龄与心血管疾病

心血管疾病是最常见的年龄相关疾病之一,其发病与血管过早老化导致的内皮功能障碍密切相关。通常认为,表观遗传调控参与了多种心血管疾病的发病过程<sup>[25]</sup>。DNA 甲基化可通过修饰特定基因的启动子,使特定基因表达下调来调控心脏功能。如编码血管紧张素转化酶 2 的基因启动子,甲基化程度减低可影响基因表达引起高血压<sup>[26]</sup>。又如 DNA 甲基化被证明参与了缺血性心肌病心肌细胞的代谢重编程过程<sup>[27]</sup>。而血管老化的结构功能改变,也被认为涉及了广泛的表观遗传调控机制<sup>[28]</sup>。表观遗传调控对于心血管疾病风险重要性的研究来自于英国前瞻性代谢研究<sup>[29]</sup>。在本研究中,与接受标准治疗的糖尿病患者相比,接受早期强化治疗的糖尿病患者后期心血管并发症及不良事件发生率更低。而既往有血糖控制不良病史的患者,尽管后期接受了强化降糖治疗,仍表现出糖尿病肾病和视网膜病变的进展,以上现象提示糖尿病患者具有“代谢记忆”,即在糖尿病早期进行良好的血糖控制而产生的代谢记忆很可能未来对患者带来更多的心血管保护获益。并且,研究指出表观遗传调控可能参与了糖尿病慢性炎症性血管病变的发病过程。

近年来,已有多项研究表明,表观遗传年龄也与心血管疾病风险之间存在着密切关联。随着表观遗传年龄的增长,每年心血管疾病的发病风险上升约 4%<sup>[30]</sup>。2016 年,来自德国的 ESTHER 队列研究入选了 1 863 例平均年龄 62.5 岁的老年患者,利用 Horvath 时钟计算了研究对象的表观遗传年龄与实际年龄的差值,发现表观遗传年龄加速与心血管疾病死亡率呈正相关,表观遗传年龄加速的差值每增加 5 年,因心血管疾病死亡的概率增加约 20%<sup>[31]</sup>。并且,Roetker 等<sup>[32]</sup>在 2018 年的 *Circulation* 杂志上发表了表观遗传年龄加速与心血管疾病风险之间关系的文章,对社区动脉粥样硬化风险 ARIC 研究的 2 543 例参与者进行了表观遗传年龄的测量。参与者平均年龄为 57 岁,在参与者中,表观遗传年龄加速或减速的年龄跨度为 8~9 年。研究随访的心血管疾病风险包括急性冠状动脉综合征、心力衰竭、外周动脉疾病和致命性冠心病事件等。有研究<sup>[32]</sup>证明,表观遗传年龄加速与经典的心血管风险因素如男性、吸烟和糖尿病呈正相关。表观遗传年龄加速每增加 5 年,参与者发生心血管事件的风险增加 10%~20%,其中与致命性冠心病事件的关联最为显著,而利用 Hannum 时钟测量的表观遗传年龄加速与心血管疾病的风险关联更为紧

密<sup>[32]</sup>。因此,基于 DNA 甲基化水平的表观遗传时钟作为精准的生物年龄评估方法,未来有望成为一种了解年龄相关心血管疾病风险机制的工具而得到更多的实践应用。

### 4 表观遗传年龄与心血管疾病的相关机制

越来越多的证据<sup>[33]</sup>表明,衰老细胞在参与心脏重构和心功能障碍的过程中起着重要作用。细胞衰老被认为是一种由重复复制导致的端粒损耗或其他形式的细胞氧化应激所诱导的病理状态<sup>[34]</sup>。氧化应激使细胞内活性氧自由基生成与消除失去动态平衡,随着衰老加剧,最终导致细胞广泛的 DNA 损伤,引发基因突变及表观遗传改变。在这种状态下,细胞会经历持久的细胞周期停滞以及功能下降,并出现促炎症表型。氧化应激和炎症诱导的细胞应激将导致心肌细胞加速衰老。随着年龄增长,这些衰老细胞在心肌组织中逐渐积累,对临近细胞产生有害的旁分泌作用,从而对组织器官产生系统性影响。这些作用由促炎因子、蛋白酶以及一些细胞外基质成分的分泌介导,其中包括内皮素-3、转化生长因子  $\beta 2$  和生长分化因子 15 等,又被称为衰老相关分泌表型。衰老相关分泌表型信号通路促进炎症和其他细胞的死亡衰老<sup>[35]</sup>。有研究<sup>[36]</sup>表明,诱导衰老加速的小鼠可产生明显的心肌细胞死亡、肥大和心力衰竭,而减缓衰老能起到心脏保护作用。既往多项研究已表明,表观遗传调控,尤其是甲基化调控在心血管疾病的发生和发展中起着重要作用。表观基因组关联分析研究<sup>[37]</sup>显示,心力衰竭患者左心室心肌细胞基因组启动子 CpG 岛较健康对照组存在着明显差异。在去甲肾上腺素诱导的大鼠心肌肥大细胞中,发现了 DNA 高甲基化,可能与心脏中活性氧生成升高相关<sup>[38]</sup>。另外,有研究<sup>[39]</sup>显示,由  $m^6A$  甲基化酶介导的 N6-甲基腺苷甲基化也可诱导代偿性心肌肥厚,以上提示了甲基化改变和心血管疾病发病之间的密切联系。

目前,表观遗传年龄与衰老相关心血管疾病发病机制之间的具体关联尚未完全阐明。有研究<sup>[40]</sup>指出,年龄相关的免疫系统衰老以及长期伴随的慢性低度炎症与心血管疾病发病高度相关,通过表观遗传年龄测量可能捕捉到细胞基因功能的微妙变化。因此,衰老表观遗传基因调控目前已成为一个新兴的研究领域<sup>[41]</sup>。全基因组关联研究从 1 万多例成人的外周血白细胞 DNA 样本中,发现 8 个与表观遗传年龄加速相关的基因。其中,端粒酶逆转录酶基因与衰老的关系最为密切。表观遗传年龄加速与端粒长度缩短显著相关,转染端粒酶逆转录酶基因的细胞可表现为持续生长及表观遗传衰老延迟<sup>[42]</sup>。因此,与端粒酶生物

学相关的表观遗传年龄加速和心血管疾病发病机制的关联可作进一步研究。另外,有研究<sup>[43]</sup>发现,表观遗传年龄测量所包含的 CpG 集合中,甘丙肽受体 CpG 位点的甲基化差异与心血管疾病发生存在一定关联,该受体是一种神经肽受体,主要表达于大脑和脊髓,在心脏中也有一定表达。未来随着单细胞测量技术和基因组分析技术的快速发展,能更好地实现在细胞水平上测量与表观遗传衰老相关分子的精细变化<sup>[44]</sup>。表观遗传年龄变化作为一项新的干预靶点,目前基础研究仍很缺乏,未来需实施多样化的体内及体外研究,以提供更多与年龄相关心血管疾病风险的实验证据。

## 5 表观遗传年龄的应用

衰老和与年龄相关慢性疾病涉及到许多与时间相关的生物学因素的影响,内源性因素比如 DNA 损伤、基因表达改变、氧化应激、线粒体损伤以及端粒改变等;外源性如营养、生活方式以及环境条件改变等,目前对衰老机制的理解仍处于新兴阶段,认为是受多种生物机制影响的复杂生物网络<sup>[45]</sup>。其中,由于多种生物学因素的影响,使细胞受到一系列表观遗传学调控而影响基因组表达,而随着年龄增长或不良生活方式的影响,可能使细胞表观遗传时钟加速(即表观遗传漂变),加速器官功能性衰老,使个体更容易罹患疾病,即环境-基因相互作用在心血管疾病的发生风险中起着重要作用<sup>[46]</sup>。监测机体衰老的表观遗传学特征有助于发现疾病病因及环境风险因素,而注重饮食、运动及健康生活方式调整,将产生潜在的表观遗传学干预,达到预防及管理疾病的目的,有利于人体健康和良性衰老。Hahn 等<sup>[47]</sup>发现,通过热量限制可预防小鼠衰老相关的 DNA 甲基化变化;又如,吸烟既是心血管疾病的风险因素,也是加速机体衰老的来源之一<sup>[48]</sup>。有流行病学证据表明,戒烟可逆转一些年龄相关变化,戒烟者患心血管疾病的风险随时间推移而下降。而评估吸烟者 DNAm 年龄和相关的基因组甲基化数据,可帮助识别吸烟相关的心血管事件背后的与年龄相关的甲基化标记<sup>[49]</sup>。然而,通过改善生活方式减缓或逆转表观遗传加速的机制及预防心血管疾病风险的效果仍需进行更多临床队列研究评估。DNAm 年龄作为重要的预后生物标志物,一些金融保险领域已将其用于预测患者心血管疾病风险和死亡率,以及评估医疗保险费用。未来有望转化在更多的临床和公共卫生领域,如量化生物年龄用于预测心血管疾病的风险并发现新的治疗靶点,以及评估患者生物年龄及制定个体化治疗处方等。通过 DNAm 年龄比传统方法能更好地识别心血管疾病的高危人群和实施对应的预防保护策略,在未来的医疗实践中具有重要意义。

## 6 总结和展望

表观遗传调控在衰老及衰老相关疾病的发生和发展过程中发挥重要作用。表观遗传年龄作为一种能精确地评估个体生物年龄的标志物,为衰老及衰老相关疾病的分子研究提供了有前景的新方向。年龄是心血管疾病重要的危险因素之一,对患者纳入表观遗传年龄评估有助于发现心血管疾病的相关风险,并达到早期干预和改善预后的目的。未来需进行更多研究了解表观遗传年龄与心血管疾病致病机制的关联,以发现新的治疗靶点并指导个体化治疗,使更多的心血管疾病患者获益。

## 参考文献

- [1] Mendelson MM. Epigenetic age acceleration: a biological doomsday clock for cardiovascular disease? [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(3): e002089.
- [2] Jiang S, Guo Y. Epigenetic clock: DNA methylation in aging [J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 1047896.
- [3] Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing [J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(6): 371-384.
- [4] Xiao FH, Kong QP, Perry B, et al. Progress on the role of DNA methylation in aging and longevity [J]. *Brief Funct Genomics*, 2016, 15(6): 454-459.
- [5] Teschendorff AE, Menon U, Gentry-Maharaj A, et al. Age-dependent DNA methylation of genes that are suppressed in stem cells is a hallmark of cancer [J]. *Genome Res*, 2010, 20(4): 440-446.
- [6] Sehl ME, Henry JE, Stornio AM, et al. DNA methylation age is elevated in breast tissue of healthy women [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 164(1): 209-219.
- [7] Zou H, Hastie T. Regularization and variable selection via the elastic net [J]. *J Roy Statist Soc Ser B*, 2005, 67(2): 301-320.
- [8] Bocklandt S, Lin W, Sehl ME, et al. Epigenetic predictor of age [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e14821.
- [9] Hannum G, Guinney J, Zhao L, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates [J]. *Mol Cell*, 2013, 49(2): 359-367.
- [10] D'Aquila P, Montesanto A, de Rango F, et al. Epigenetic signature: implications for mitochondrial quality control in human aging [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(4): 1240-1251.
- [11] Horvath S, Oshima J, Martin GM, et al. Epigenetic clock for skin and blood cells applied to Hutchinson Gilford Progeria Syndrome and ex vivo studies [J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(7): 1758-1775.
- [12] Zbieć-Piekarska R, Spólnicka M, Kupiec T, et al. Development of a forensically useful age prediction method based on DNA methylation analysis [J]. *Forensic Sci Int Genet*, 2015, 17: 173-179.
- [13] Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan [J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(4): 573-591.
- [14] Gale CR, Marioni RE, Harris SE, et al. DNA methylation and the epigenetic clock in relation to physical frailty in older people: the Lothian Birth Cohort 1936 [J]. *Clin Epigenetics*, 2018, 10(1): 101.
- [15] Chen BH, Marioni RE, Colicino E, et al. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(9): 1844-1865.
- [16] Chen BH, Carty CL, Kimura M, et al. Leukocyte telomere length, T cell composition and DNA methylation age [J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(9): 1983-1995.
- [17] Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types [J]. *Genome*

- Biol, 2013, 14(10):R115.
- [18] Ong CT, Corces VG. CTCF: an architectural protein bridging genome topology and function[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(4):234-246.
  - [19] Wang Y, Karlsson R, Lampa E, et al. Epigenetic influences on aging: a longitudinal genome-wide methylation study in old Swedish twins [J]. *Epigenetics*, 2018, 13(9):975-987.
  - [20] Field AE, Robertson NA, Wang T, et al. DNA methylation clocks in aging: categories, causes, and consequences[J]. *Mol Cell*, 2018, 71(6):882-895.
  - [21] Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors[J]. *Cell*, 2006, 126(4):663-676.
  - [22] Ocampo A, Reddy P, Martinez-Redondo P, et al. In vivo amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming[J]. *Cell*, 2016, 167(7):1719-1733. e12.
  - [23] Lu Y, Brommer B, Tian X, et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision[J]. *Nature*, 2020, 588(7836):124-129.
  - [24] Dimopoulos T, Iyer S, Rodriguez LR, et al. The Ying and the Yang: compensatory UPR signaling responses observed in an in-vitro model expressing clinical mutant surfactant protein C isoforms[J]. *FASEB J*, 2022, 36(suppl 1):R3541.
  - [25] Fernández-Sanlés A, Sayols-Baixeras S, Subirana I, et al. Association between DNA methylation and coronary heart disease or other atherosclerotic events: a systematic review[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263:325-333.
  - [26] Chaudhary M, Chaudhary S. Unravelling the lesser known facets of angiotensin II type 1 receptor[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(1):1.
  - [27] Pepin ME, Ha CM, Crossman DK, et al. Genome-wide DNA methylation encodes cardiac transcriptional reprogramming in human ischemic heart failure[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(3):371-386.
  - [28] Wallace RG, Twomey LC, Custaud MA, et al. The role of epigenetics in cardiovascular health and ageing: a focus on physical activity and nutrition[J]. *Mech Ageing Dev*, 2018, 174:76-85.
  - [29] No authors listed. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131):837-853.
  - [30] Lind L, Ingelsson E, Sundström J, et al. Methylation-based estimated biological age and cardiovascular disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(2):e12872.
  - [31] Perna L, Zhang Y, Mons U, et al. Epigenetic age acceleration predicts cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German case cohort [J]. *Clin Epigenetics*, 2016, 8:64.
  - [32] Roetker NS, Pankow JS, Bressler J, et al. Prospective study of epigenetic age acceleration and incidence of cardiovascular disease outcomes in the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities) [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(3):e001937.
  - [33] Wang M, Shah AM. Age-associated pro-inflammatory remodeling and functional phenotype in the heart and large arteries [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 83:101-111.
  - [34] Yun MH. Cellular senescence in tissue repair: every cloud has a silver lining [J]. *Int J Dev Biol*, 2018, 62(6-7-8):591-604.
  - [35] Anderson R, Lagnado A, Maggiorani D, et al. Length-independent telomere damage drives post-mitotic cardiomyocyte senescence [J]. *EMBO J*, 2019, 38(5):e100492.
  - [36] Leri A, Franco S, Zacheo A, et al. Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p53 upregulation [J]. *EMBO J*, 2003, 22(1):131-139.
  - [37] Movassagh M, Choy MK, Knowles DA, et al. Distinct epigenomic features in end-stage failing human hearts [J]. *Circulation*, 2011, 124(22):2411-2422.
  - [38] Xiao D, Dasgupta C, Chen M, et al. Inhibition of DNA methylation reverses norepinephrine-induced cardiac hypertrophy in rats [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(3):373-382.
  - [39] Dorn LE, Lasman L, Chen J, et al. The N<sup>6</sup>-methyladenosine mRNA methylase METTL3 controls cardiac homeostasis and hypertrophy [J]. *Circulation*, 2019, 139(4):533-545.
  - [40] Yu HT, Park S, Shin EC, et al. T cell senescence and cardiovascular diseases [J]. *Clin Exp Med*, 2016, 16(3):257-263.
  - [41] Beerman I, Bock C, Garrison BS, et al. Proliferation-dependent alterations of the DNA methylation landscape underlie hematopoietic stem cell aging [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(4):413-425.
  - [42] Lu AT, Xue L, Salfati EL, et al. GWAS of epigenetic aging rates in blood reveals a critical role for TERT [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):387.
  - [43] Pisarenko OI, Studneva IM, Veselova OM. Modified N-terminal fragments of galanin: cardioprotective properties and mechanisms of action [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2021, 86(10):1342-1351.
  - [44] Yuan T, Jiao Y, de Jong S, et al. An integrative multi-scale analysis of the dynamic DNA methylation landscape in aging [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(2):e1004996.
  - [45] Franzke B, Neubauer O, Wagner KH. Super DNAge—New insights into DNA integrity, genome stability and telomeres in the oldest old [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2015, 766:48-57.
  - [46] Said MA, Verweij N, van der Harst P. Associations of combined genetic and lifestyle risks with incident cardiovascular disease and diabetes in the UK Biobank Study [J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(8):693-702.
  - [47] Hahn O, Grönke S, Stubbs TM, et al. Dietary restriction protects from age-associated DNA methylation and induces epigenetic reprogramming of lipid metabolism [J]. *Genome Biol*, 2017, 18(1):56.
  - [48] Siemlink MA, van der Laan SW, Haitjema S, et al. Smoking is associated to DNA methylation in atherosclerotic carotid lesions [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(9):e002030.
  - [49] Fernández-Sanlés A, Sayols-Baixeras S, Curcio S, et al. DNA methylation and age-independent cardiovascular risk, an epigenome-wide approach: the REGICOR study (REGistre Gironí del COR) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(3):645-652.

收稿日期: 2022-05-16