

血管衰老与老年心血管疾病相关性的研究进展

黄蝶^{1,2} 梁伟¹

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院老年科, 上海 200025; 2. 上海市浦东新区北蔡社区卫生服务中心全科, 上海 201204)

【摘要】 血管衰老指由于年龄、环境、炎症刺激等因素导致血管结构重构和功能减退的过程, 是引起老年人心血管疾病发生的重要因素。现通过对血管衰老的主要发生机制(端粒损耗、线粒体功能障碍、氧化应激、炎症反应、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和表观遗传学)进行概述, 并针对血管衰老及其机制与老年心血管疾病的相关性进行综述, 探讨血管衰老在老年心血管疾病中的作用。展望未来, 通过对血管衰老机制中参与老年心血管疾病的关键信号分子、传导通路和调控方式等的更深入研究, 为延缓血管衰老、防治老年心血管疾病提供更多可能性。

【关键词】 血管衰老; 老年; 心血管疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.05.007

The Correlation Between Vascular Aging and Elderly Cardiovascular Disease

HUANG Die^{1,2}, LIANG Wei¹

(1. Department of Geriatrics, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 2. Department of General Practice, Beicai Community Health Service Center, Pudong New Area, Shanghai 201204, China)

【Abstract】 Vascular aging refers to the process of structural remodeling and functional decline of the vasculature due to age, environment and inflammatory stimuli, which is an important factor contributing to the development of cardiovascular disease in the elderly. In this paper, we explore the role of vascular aging in cardiovascular disease in the elderly by providing an overview of the main mechanisms involved in the occurrence of vascular senescence (telomere depletion, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammatory response, renin-angiotensin-aldosterone system and epigenetics) and by providing an overview of vascular aging and its mechanisms in terms of their relevance to cardiovascular disease in the elderly. Looking ahead to the future, through more in-depth research on key signaling molecules, conduction pathways, and regulatory modes involved in the mechanism of vascular aging in elderly cardiovascular disease, more possibilities will be provided for delaying vascular aging and preventing and treating elderly cardiovascular disease.

【Keywords】 Vascular aging; Old age; Cardiovascular disease

高血压、冠心病和心房颤动(房颤)是最常发生于老年人中的心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)。随着全球老年人口持续增长以及人口特征的改变, CVD成为全球范围内人口死亡的主要原因, 使得患者、家属及医疗保健系统的经济负担加重^[1]。随着年龄的增长, 血管将发生不可改变且不可逆的衰老。在老年 CVD 发生发展过程中, 血管衰老这一独立危险因素尤其重要, 控制和延缓血管衰老, 对于预防衰老相关的老年 CVD 的发生、改善老年 CVD 预后具有重要意义^[2-3]。现通过对血管衰老的特征、机制及在老年 CVD 中的研究进展进行综述, 为早期防治血管衰老以及老年 CVD 提供新方法和新思路。

1 血管衰老的定义及特征

在血管衰老过程中, 会发生血管内皮细胞和平滑肌细胞衰老, 并产生血管管腔内径增加、血管中膜和内膜增厚、弹性纤维变性、胶原蛋白沉积、血管外间质重构及血管钙化等特征性变化, 这种病理改变被称为血管衰老^[4]。细胞衰老是血管衰老的基础, 血管细胞衰老导致血管内皮细胞功能障碍, 血管平滑肌细胞增殖、迁移及凋亡^[5], 促进动脉粥样硬化的形成及血管僵硬度的增加, 在老年心血管事件的发生发展中发挥重要作用。

2 血管衰老的机制

2.1 端粒损耗

端粒最早由 Muller 发现, 是位于染色体末端的一

小段富含 TTAGGG 碱基组成的 DNA 蛋白质复合体,端粒随细胞周期的增加而缩短,当达到海弗利克极限时就会导致复制性衰老。端粒酶是一种特殊的逆转录酶,在大多数人体细胞内难以检测。端粒长度受端粒酶的调控,它可作为生物年龄的生物标志物,预示死亡时限,并可用于估计年龄相关的疾病和死亡的风险^[6]。端粒的长度由两个主要机制来维持:一个是端粒依赖性机制,常发生于造血干细胞、生殖细胞等端粒酶活性高表达的细胞中,在端粒酶的作用下可维持端粒的长度,维护遗传稳定性^[7];另一种是端粒非依赖性机制,Graf 等^[8]研究发现部分极短的端粒在无端粒酶出现的情况下也可被同源定向修复以减缓复制性衰老速度,防止早衰。目前已证实端粒损耗会加速细胞衰老,但对其作用机制尚未明确。

2.2 线粒体功能障碍

线粒体参与细胞代谢和蛋白质合成,为机体提供 ATP,并产生细胞内 90% 以上的活性氧。在衰老的血管中由于线粒体呼吸能力下降以及电子传输链功能障碍,稳定状态下的线粒体膜电位降低,导致活性氧在线粒体中生成增加,从而促进氧化应激的生成,这是促发血管内皮损伤的机制之一^[9]。目前线粒体 DNA 突变、线粒体自噬功能障碍和线粒体融合与裂变失衡是最常见影响线粒体功能障碍的因素^[10]。在血管内皮细胞中线粒体 DNA 突变的积累可促进早期血管局部炎症过程的发生及晚期大量脂质积累,进而参与动脉粥样硬化的发展过程^[11]。对于线粒体功能障碍具体机制及其与动脉粥样硬化性疾病的关系尚不明确,是目前的研究重点。

2.3 氧化应激

人体内氧化与抗氧化作用处于平衡状态,这一平衡状态被打破并倾向于氧化的状态被称之为氧化应激。氧化应激会导致巨噬细胞浸润、蛋白酶分泌增加,大量氧化中间产物生成及活性氧增加,进而诱导血管内皮细胞和血管平滑肌细胞功能减退、衰老及凋亡^[12]。血管衰老过程中,氧化应激会导致内皮型一氧化氮合酶解偶联,超氧阴离子产生增加,内皮细胞一氧化氮产生减少,导致血小板聚集、血管收缩以及炎症反应,从而促进血管硬化及动脉斑块的形成^[13]。

2.4 炎症反应

血管衰老是一种由巨噬细胞、单核细胞及内皮细胞等免疫细胞功能失调引起的低级别炎症反应的发生过程。衰老细胞会表达和分泌多种衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP),如炎症因子[白细胞介素(interleukin, IL)-6 和 IL-1 β]、趋化因子、生长因子和其他信号分子等,这些

SASP 可通过自分泌和旁分泌的形式向周围细胞传递衰老信号,加强细胞衰老传播^[14-15]。SASP 水平受多种调节传导通路的影响,其中 GATA4 传导通路在 CVD 中的作用是近年的研究热点。转录因子 GATA4 在心肌细胞的发育和衰老中具有重要意义,在外界刺激或上游信号因子(如蛋白激酶 C 和 p38 促分裂原活化蛋白激酶等)的调控下,GATA4 表达减少,导致心肌细胞肥大、新生血管生成障碍及血管稳态受损,造成早发和严重的心血管事件^[16]。

2.5 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

血管紧张素 II 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统介导 CVD 的主要效应物质,在血管紧张素 II 过量刺激的小鼠模型中,可看到血管内皮功能障碍、氧化应激、心肌和血管重构及炎症反应等多种病理表现^[17]。这些病理损伤共同促进了血管衰老的形成。

2.6 表观遗传学

表观遗传学是指 DNA 保持不变时发生的遗传变化,包括组蛋白翻译后修饰、DNA 甲基化和非编码 RNA 调控等^[18]。在血管衰老过程中,DNA 甲基化和组蛋白修饰可调节参与炎症和氧化应激的基因表达,促进动脉粥样硬化的发生,与 CVD 的发病机制有关^[19]。

3 血管衰老与老年 CVD 的相关性

3.1 老年高血压

2015 年全球健康和营养调查数据^[20]表明,70% 的老年人患有高血压,老年人也是高血压发生和死亡的主要人群。血管衰老能引起动脉重构、血管硬化,在老年高血压的发生发展过程中起重要作用^[21]。

血管硬化是血管衰老的重要功能特征,可通过脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)诊断^[22]。血管衰老与血压之间存在双向关系,但血管衰老与高血压发生的相对时间问题被经常讨论,通常认为高血压是加速血管硬化及血管衰老的原因,血管硬化是长期高血压的结果。然而近几年国内外多项大型研究^[23-24]表明血管硬化的进展与初始血压无关,动脉硬化与血管衰老的发生要早于高血压的发生,是高血压的预测指标之一,同时初始血压升高也反向促进了血管重构及血管衰老的进展。在血管衰老与血压之间的这种双向关系中,年龄发挥的作用亦不可忽视。Meng 等^[25]在一个长生命周期的研究试验中发现,随着年龄的增长,血压对大动脉硬化的影响更大,更容易加速动脉硬化的进展,因此中年期是预防高血压及血管衰老的关键期。

目前针对高血压患者衰老过程本身的临床药物干预试验数量有限。其中较有名的是国外 Laurent

等^[26]进行的一项多中心 SPARTE 研究,将原发性高血压患者随机分为标准高血压治疗组及 PWV 驱动治疗组,标准高血压治疗组采用常规剂量血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂和钙通道阻滞剂治疗,PWV 驱动治疗组采用最大剂量的血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂和钙通道阻滞剂治疗,随访 48.3 个月后发现,PWV 驱动治疗组患者诊室动态收缩压和舒张压进一步降低,且能更好地预防中等到极高风险高血压患者的血管衰老。但对主要终点事件的改变,如卒中及急性冠脉综合征的发生率,目前无足够的统计数据支持。这也为以后进行更大规模、长时间以及其他针对血管衰老机制改善血管衰老的药物试验提供了经验支持。

袖带血压是目前临床血压检测最常见的测压方式。Picone 等^[27]对袖带血压在检测老年血压准确性方面进行了研究,结果发现袖带在预估主动脉血压方面受到年龄增长的影响较大。袖带血压低估了有创主动脉收缩压,高估了有创主动脉舒张压,且随着年龄的增长,误差越来越大,不能真实反映老年人诊室血压控制情况,低估了高血压相关心血管事件的风险,从而导致误诊的发生。PWV 是通过测量两次心跳之间的波动传导速度来反映血管的僵硬程度,能更好地评估高血压患者的疾病进展及心血管事件的发生风险^[24]。但目前检测的复杂性使得它未能成为临床常用的检测手段,寻找新的适用于临床的可测量、预测高血压合并血管衰老及冠状动脉事件的标志物是未来探索的方向。

加强血管衰老机制在临床高血压中的作用研究,针对血管衰老机制,寻找出更有临床价值、能反映高血压患者血管衰老水平的标志物,进而更好地管理高血压患者的血压水平,改善预后,是今后研究的目标和方向。

3.2 老年冠状动脉粥样硬化性心脏病

随着年龄的增长,心血管系统的细胞组成发生了显著变化,心脏、血管及微循环的结构发生了不可逆的重构,功能发生不可逆的改变,因此年龄是血管衰老和 CVD 最强的预测因素之一^[28]。血管衰老会导致大血管及微血管病变,如动脉粥样硬化及认知功能障碍的发生^[29]。其中冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CHD) 是老年人最常见的缺血性 CVD。

动脉粥样硬化是一种由低密度脂蛋白颗粒在动脉壁中积累引发的慢性炎症性疾病,其特征是大中型动脉内膜形成含有脂质、结缔组织和免疫细胞的斑块。血管衰老加剧 CHD 的机制有细胞衰老、炎症反

应、氧化应激、线粒体功能障碍、巨噬细胞功能丧失、蛋白质平衡丧失、基因组不稳定、表观遗传学改变及神经激素信号失调等^[30-31]。

慢性炎症反应的激活及多种炎症因子释放,已被确定为各种心血管和代谢疾病最重要的促成因素。中性粒细胞可促进炎症反应及内皮细胞功能障碍,同时也具有修复功能,可促进内皮修复和血管生成,参与了动脉粥样硬化的所有阶段^[32]。有研究^[33]发现在动脉粥样硬化斑块中,被募集的单核细胞分化为树突状细胞和不同亚群的巨噬细胞,其中促炎巨噬细胞亚群中炎症因子 IL-1 β 处于高表达状态,这也是动脉粥样硬化免疫治疗的靶点之一。卡那奴单抗是一种针对 IL-1 β 的治疗性单克隆抗体,具有抗炎作用。Ridker 等^[34]利用卡那奴单抗的抗炎作用进行了一项 CANTOS 试验,试验结果打破了传统的“胆固醇理论”。与安慰剂相比,卡那奴单抗在不依赖血脂水平的条件下,可显著降低再发心血管事件的风险,且治疗效果与剂量有关,中等剂量的卡那奴单抗治疗剂量最佳。值得注意的是,卡那奴单抗治疗的患者出现了更高的致命感染发生率。在此基础上,一种针对 IL-6 配体的全人源单克隆抗体泽韦奇单抗的 II 期临床试验结果最值得关注。2021 年 Ridker 等^[35]发布了 RESCUE 试验的结果,与安慰剂相比,全人源单克隆抗体泽韦奇单抗治疗动脉粥样硬化相关的炎症和血栓形成的生物标志物显著降低,且不增加患者发生致命感染的风险。免疫疗法改善 CHD 患者心血管结局已成为目前研究热点,多种细胞因子阻断剂在 II 期临床试验都有积极的结果。这些试验表明抗炎疗法在改善稳定型 CVD 患者的心血管事件方面是有效的,这也为以后针对更多阻断炎症因子的药物研究提供了方向和支持。然而,目前针对传统危险因素的预防及治疗仍是临床的主要治疗方案,这些试验尚未改变临床实践中心血管风险管理的治疗策略。如何更有效地早期预防和治疗 CHD 患者值得临床医生更深度地思考。

动脉血管内衰老细胞数量的增加加剧了慢性炎症反应,促进了 CHD 的发生发展,然而其机制仍不清楚。Bloom 等^[36]在小鼠实验模型中发现,与血管平滑肌细胞相比,似乎内皮细胞中与端粒功能障碍相关的 DNA 损伤在动脉粥样硬化发生中的作用更大。但 Garrido 等^[37]通过对一种新型抗衰老药物 senolytics 的进一步研究发现,senolytics 在不减少早衰小鼠体内衰老标志物的情况下,仍能通过减少小鼠血管平滑肌细胞炎症因子 IL-6 的释放,减轻动脉粥样硬化的形成,提示内皮细胞与血管平滑肌细胞的衰老在 CHD 疾病

进程中均发挥重要作用。

目前针对血管衰老促进动脉粥样硬化的机制及治疗的研究多集中于小鼠模型实验阶段,进一步将行之有效的治疗方案用于大规模的临床试验是目前专家学者研究的新方向。血管衰老是动脉粥样硬化的前期,通过对血管衰老机制的进一步探究,寻找早期防治血管衰老的方法,也为抑制动脉粥样硬化的发生发展提供了更多可能性。

3.3 老年房颤

房颤是心律失常中最常见的一类,预计在 2040 年全球范围内 65 岁以上的成人房颤患病率将增加到 22%,房颤的发生增加了心血管临床事件的风险^[38]。

血管衰老导致血管内皮功能障碍、动脉硬化、血管壁增厚、收缩压升高及脉压差增大等,促进动脉粥样硬化,导致血液流速下降,引起心功能的减退以及心律失常的发生。多数观点认为血管功能障碍产生炎症状态、增强氧化应激、促进血管内皮功能障碍、加重血管内稳态失衡,是衰老血管中房颤发生的主要原因^[39]。近年来 Roberts 等^[40]在血管衰老表观遗传学机制研究中指出,表观遗传年龄加速可反映生物学年龄与实际年龄的差异,能帮助预测房颤及其他年龄依赖性疾病的发生风险。目前血管衰老机制在房颤中的作用机制尚不明确,进一步研究探索其作用机制,对寻找出预防房颤的方法意义重大,可从早期预防脑卒中、心力衰竭、心肌梗死等心脑血管疾病的发生发展。

4 总结

目前对于血管衰老机制的研究较为深入,其中端粒损耗、线粒体功能障碍及表观遗传学的研究是近年来的热点,氧化应激及炎症反应的研究相对成熟。其中针对慢性炎症反应的炎症因子阻断治疗在动脉粥样硬化治疗中取得了积极效果,改变了终点结局,这也为其他机制的研究增加了信心。目前具有同时抑制血管衰老并改善 CVD 的分子及药物作用靶点较少,深入血管衰老与老年 CVD 相关性的研究,探索调控衰老机制信号分子传导通路,并寻找干预衰老和 CVD 的共同作用靶点,有望为年龄相关的 CVD 防治提供新思路。血管衰老和老年 CVD 的发生发展密切相关,年龄的增长导致动脉功能障碍发生在大多数与年龄相关的 CVD 发生之前,通过对血管衰老机制的探索,发现有效的抑制、延缓血管衰老的途径及药物,对预测未来 CVD 的发病率和死亡率、减少年龄相关心血管的患病率、减轻医疗负担有重要作用。

参考文献

[1] Wang S, Hu S, Mao Y. The mechanisms of vascular aging [J]. *Aging Med*

- (Milton), 2021, 4(2):153-158.
- [2] Jamil A, Habib S. Delaying vascular aging: a new prospect in medicine [J]. *EXCLI J*, 2019, 18:1092-1093.
- [3] Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, et al. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 89(Pt B):122-135.
- [4] 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.
- [5] 张存泰, 陶军, 田小利, 等. 血管衰老临床评估与干预中国专家共识 (2018) [J]. *中华老年病研究电子杂志*, 2019, 6(1):1-8.
- [6] Shay JW, Wright WE. Telomeres and telomerase: three decades of progress [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(5):299-309.
- [7] Mir SM, Tehrani SS, Goodarzi G, et al. Shelterin complex at telomeres: implications in ageing [J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15:827-839.
- [8] Graf M, Bonetti D, Lockhart A, et al. Telomere length determines TERRA and R-loop regulation through the cell cycle [J]. *Cell*, 2017, 170(1):72-85.
- [9] Wang J, Toan S, Zhou H. New insights into the role of mitochondria in cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury [J]. *Angiogenesis*, 2020, 23(3):299-314.
- [10] 闫明静, 沈涛. 线粒体功能障碍与血管内皮损伤的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(10):829-837.
- [11] Salnikova D, Orekhova V, Grechko A, et al. Mitochondrial dysfunction in vascular wall cells and its role in atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16):8990.
- [12] Kuczyńska M, Jakubek P, Bartoszek A. More than just antioxidants: redox-active components and mechanisms shaping redox signalling network [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12):2403.
- [13] Steven S, Frenis K, Oelze M, et al. Vascular inflammation and oxidative stress: major triggers for cardiovascular disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:7092151.
- [14] Han X, Lei Q, Xie J, et al. Potential regulators of the senescence-associated secretory phenotype during senescence and aging [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2022, 77(11):2207-2218.
- [15] 徐舜, 崔红晶, 赵炜, 等. 细胞衰老分子机制的研究进展 [J]. *广东医科大学学报*, 2020, 38(1):1-10.
- [16] Whitcomb J, Gharibeh L, Nemer M. From embryogenesis to adulthood: critical role for GATA factors in heart development and function [J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(1):53-67.
- [17] 李公豪, 徐良成, 赵艳丽, 等. 血管紧张素 II 在心血管疾病动物模型构建中的应用进展 [J]. *国际心血管病杂志*, 2023, 50(2):99-103.
- [18] Jin J, Liu Y, Huang L, et al. Advances in epigenetic regulation of vascular aging [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2019, 20(1):19-25.
- [19] Zhang W, Song M, Qu J, et al. Epigenetic modifications in cardiovascular aging and diseases [J]. *Circ Res*, 2018, 123(7):773-786.
- [20] Buford TW. Hypertension and aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 26:96-111.
- [21] 杨明, 谢文辉, 洪华山. 重视血管衰老机制在高血压发生发展中的作用及其干预研究 [J]. *中华高血压杂志*, 2023, 31(8):701-704.
- [22] Spronck B, Obeid MJ, Paravathaneni M, 等. 经血压校正的动脉僵硬度指标的预测价值: 脉搏波传导速度、心踝血管指数与血压校正的心踝血管指数的比较 [J]. *中华高血压杂志*, 2023, 31(3):300.
- [23] Wu S, Jin C, Li S, et al. Aging, arterial stiffness, and blood pressure association in Chinese adults [J]. *Hypertension*, 2019, 73(4):893-899.
- [24] Boutouyrie P, Chowienczyk P, Humphrey J, et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk in hypertension [J]. *Circ Res*, 2021, 128(7):864-886.
- [25] Meng Y, Buscot MJ, Juonala M, et al. Relative contribution of blood pressure in childhood, young- and mid-adulthood to large artery stiffness in mid-adulthood [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(12):e024394.

- 412-425.
- [10] Chang K, Kang P, Liu Y, et al. TGFB-INHB/activin signaling regulates age-dependent autophagy and cardiac health through inhibition of MTORC2 [J]. *Autophagy*, 2020, 16(10):1807-1822.
- [11] Shao W, Wang S, Wang X, et al. miRNA-29a inhibits atherosclerotic plaque formation by mediating macrophage autophagy via PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(5):2418-2431.
- [12] Khor ES, Wong PF. The roles of MTOR and miRNAs in endothelial cell senescence [J]. *Biogerontology*, 2020, 21(5):517-530.
- [13] Lin R, Kerkela R. Regulatory mechanisms of mitochondrial function and cardiac aging [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4):1359.
- [14] Pagan LU, Gomes MJ, Gatto M, et al. The role of oxidative stress in the aging heart [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2):336.
- [15] Daneshgar N, Rabinovitch PS, Dai DF, et al. TOR signaling pathway in cardiac aging and heart failure [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2):168.
- [16] Abdellatif M, Trummer-Herbst V, Heberle AM, et al. Fine-tuning cardiac insulin-like growth factor 1 receptor signaling to promote health and longevity [J]. *Circulation*, 2022, 145(25):1853-1866.
- [17] Moslehi J, DePinho RA, Sahin E, et al. Telomeres and mitochondria in the aging heart [J]. *Circ Res*, 2012, 110(9):1226-1237.
- [18] Ferrara-Romeo I, Martinez P, Saraswati S, et al. The mTOR pathway is necessary for survival of mice with short telomeres [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1168.
- [19] Liberale L, Badimon L, Montecucco F, et al. Inflammation, aging, and cardiovascular disease: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(8):837-847.
- [20] Papaconstantinou J. The role of signaling pathways of inflammation and oxidative stress in development of senescence and aging phenotypes in cardiovascular disease [J]. *Cells*, 2019, 8(11):1383.
- [21] Hou T, Sun X, Zhu J, et al. IL-37 ameliorating allergic inflammation in atopic dermatitis through regulating microbiota and AMPK-mTOR signaling pathway-modulated autophagy mechanism [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:752.
- [22] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe [J]. *Cell*, 2023, 186(2):243-278.
- [23] Zervantonakis IK, Poskus MD, Scott AL, et al. Fibroblast-tumor cell signaling limits HER2 kinase therapy response via activation of mTOR and antiapoptotic pathways [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(28):16500-16508.

收稿日期:2023-09-25

(上接第 415 页)

- [26] Laurent S, Chatellier G, Azizi M, et al. SPARTE study: normalization of arterial stiffness and cardiovascular events in patients with hypertension at medium to very high risk [J]. *Hypertension*, 2021, 78(4):983-995.
- [27] Picone D, Schultz M, Otahal P, et al. Influence of age on upper arm cuff blood pressure measurement [J]. *Hypertension*, 2020, 75(3):844-850.
- [28] Ji H, Kwan A, Chen M, et al. Sex differences in myocardial and vascular aging [J]. *Circ Res*, 2022, 130(4):566-577.
- [29] 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.
- [30] Abdellatif M, Rainer PP, Sedej S, et al. Hallmarks of cardiovascular ageing [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(11):754-777.
- [31] 袁蓉, 信琪琪, 施伟丽, 等. 血管衰老加剧动脉粥样硬化主要机制及中医药干预作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(5):627-631.
- [32] Zernecke A, Winkels H, Cochain C, et al. Meta-analysis of leukocyte diversity in atherosclerotic mouse aortas [J]. *Circ Res*, 2020, 127(3):402-426.
- [33] Engelen S, Robinson A, Zurke Y, et al. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(8):522-542.
- [34] Ridker P, Everett B, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12):1119-1131.
- [35] Ridker P, Devalaraja M, Baeres F, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10289):2060-2069.
- [36] Bloom S, Tucker J, Lim J, et al. Aging results in DNA damage and telomere dysfunction that is greater in endothelial versus vascular smooth muscle cells and is exacerbated in atheroprone regions [J]. *Geroscience*, 2022, 44(6):2741-2755.
- [37] Garrido A, Kaistha A, Uryga A, et al. Efficacy and limitations of senolysis in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(7):1713-1727.
- [38] Kornej J, Börschel CS, Benjamin E, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights [J]. *Circ Res*, 2020, 127(1):4-20.
- [39] Qin S, Boidin M, Buckley B, et al. Endothelial dysfunction and vascular maladaptation in atrial fibrillation [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(5):e13477.
- [40] Roberts J, Vittinghoff E, Lu A, et al. Epigenetic age and the risk of incident atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2021, 144(24):1899-1911.

收稿日期:2023-09-10