·综 述·

衰老与动脉粥样硬化关系的研究进展

肖滨，黄小波*
（首都医科大学宣武医院中医科，北京 100053）

【摘 要】 动脉粥样硬化及其相关疾病严重威胁人类的健康，其中衰老是重要的内在发病原因，可通过以下多种机制起致病作用：衰老引起血管内皮细胞功能障碍，影响受损内皮细胞的更新；衰老引起脂质代谢紊乱，诱导氧化型低密度脂蛋白产生增多；衰老还可刺激血管平滑肌细胞迁徙，使细胞表型发生改变，细胞增殖能力减退，导致斑块纤维帽变薄而增加易损性。目前端粒修复、线粒体功能矫正、修复受损DNA或增加抗衰老蛋白的表达等可延缓衰老的方法可有助于改善上述病理生理过程，从而防治动脉粥样硬化发生和发展。

【关键词】 衰老；动脉粥样硬化；内皮细胞；脂质代谢；血管平滑肌细胞
【中图分类号】 R541.4；R339.3 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.200

Atherosclerosis in relation to aging

XIAO Bin, HUANG Xiao-Bo*
(Department of Traditional Chinese Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Aging plays a central role in the development of atherosclerosis and the related diseases, which pose a great threat to the people's health. Aging is associated with the onset of atherosclerosis by the following mechanisms: (1) endothelial dysfunction as a consequence of aging impedes renewal of damaged endothelial cells; (2) disordered lipid metabolism as a consequence of aging induces more production of oxidized low-density lipoprotein; (3) aging can also stimulate the migration of vascular smooth muscle cells, change their phenotype, and compromise their proliferation ability, thus increasing vulnerability of the plaques because of the thin fibrous cap. At present, anti-aging machineries can be beneficial against the above pathophysiological processes, such as telomere repair, correction of the mitochondrial function, repair of the damaged DNA or enhancement of the anti-aging protein expression, helping to prevent the development and onset of atherosclerosis.

【Key words】 aging; atherosclerosis; endothelial cell; lipid metabolism; vascular smooth muscle cell
This work was supported by the Research Project for Geriatric Diseases by Beijing Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine.

Corresponding author: HUANG Xiao-Bo, E-mail: huangxiaobo@xwh.ccmu.edu.cn

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病，是血管壁对各种损伤的一种异常反应，具有经典炎症变性、渗出及增生的特点，其特征是包含脂质池和纤维帽的粥样硬化斑块形成。斑块本身可以机械性堵塞血管腔，但更多情况下是突然破裂，诱发血栓栓塞而导致急性心脑血管事件，这严重威胁着患者的健康和生命。衰老可抑制正常细胞的增殖，同时衰老细胞所表达的异常蛋白及分泌物会促发炎症反应或氧化应激，这是造成人体许多慢性疾病的原因[1]。近年来有关衰老影响动脉粥样硬化病变的研究受到广泛关注，而针对衰老机制进行的抗衰老研究亦有较多报道，本文就衰老对动脉粥样硬化病变的影响及抗衰老研究进行综述以供参考。

1 衰老影响动脉粥样硬化病变的机制

1.1 血管内皮细胞损伤

血管内皮细胞以连续单细胞连接覆盖于血管腔最内层，对于维持血管系统正常的生理功能至关重要。血管内皮细胞结构或功能受损是动脉粥样硬化的始动环节，而衰老可从以下多个环节起致病作用。(1)衰老引起内皮源性一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase，eNOS)表达减少，一氧化氮合成

收稿日期：2018-03-06；修回日期：2018-04-05
基金项目：北京市中西医结合老年疾病研究所专项(2012-191)
通信作者：黄小波，E-mail：huangxiaobo@xwh.ccmu.edu.cn

不足，同时细胞对一氧化氮的生物利用率减低，从而发生血管内皮依赖性舒张功能障碍；另一方面，细胞环氧化酶表达上升，合成内皮素-1和血栓烷A2增加，并提升与相应受体结合的亲和力。eNOS与环氧化酶的不平衡表达使细胞不仅受到血管病理性收缩损伤，还增强了其他传统危险因素如高血压、高血脂、高血糖等对内皮的损伤作用[2,3]。(2)衰老机体内合成超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等活力不足，造成内在抗氧化能力下降，引起活性氧(reactive oxygen species，ROS)在体内积累，导致血管内皮细胞长期处于慢性氧化应激状态，使得质膜和核酸等成份均遭到氧自由基的攻击而受损伤[4]。(3)有研究表明，衰老能使内皮细胞内核因子κB(nuclear factor κB，NF-κB)活性升高，上调炎性因子如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α，TNF-α)及黏附分子的表达，使细胞本身受到炎性损伤[5,6]。(4)衰老还可增加DNA遭到破坏的概率、引起染色体端粒顶端开放，导致内皮细胞基因组不稳定；同时，还介导抑癌基因*p53*和*pRb*的激活和表达，终止细胞增殖周期，诱导衰亡或凋亡，导致细胞数量下降，使受损内皮不能及时修复而影响血管内膜的完整性[7]。此外，Rauscher等[8]研究证实，衰老可导致小鼠骨髓来源内皮祖细胞数量绝对值下降，外周受损或死亡后被清除的内皮细胞不能得到及时更新和补充，而在受损部位出现明显的动脉粥样硬化病变，但动物在接受年轻健康供体的骨髓细胞移植后，受损的血管内皮层结构可得到明显的修复。

1.2 脂质代谢紊乱

首先，脂质代谢紊乱如低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C)、尤其氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein，OX-LDL)升高是导致动脉粥样硬化发生的主要危险因素。且随着年龄增加，机体内血浆LDL-C呈增龄性升高。大鼠模型研究显示[9]，衰老可影响小肠黏膜上皮细胞胆固醇转运体的表达，上调转入受体即尼曼-匹克C1样受体1(Niemann-Pick C1-like 1 receptor，Npc1l1)而抑制转出载体三磷酸腺苷结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette，Abc)g5和g8，增加胆固醇的吸收。另外，衰老又可导致胆固醇代谢途径中关键酶-7α羟化酶的表达下降，胆固醇体内代谢合成胆汁酸受阻而滞留，致使肝细胞下调LDL受体的表达；最后，衰老还可增加血液中Kexin样前转化酶枯草杆菌蛋白酶-9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9)浓度，后者与LDL受体结合后进入肝细胞被溶酶体内吞破坏，使细胞表面LDL受体数量进一步下降。这些病理过程均可导致LDL-C清除减少，从而增加其血液浓度[10,11]。

另一方面，衰老导致的慢性氧化应激状态可直接损伤血管内皮，使之对脂质等物质的通透性增加；同时ROS可将LDL氧化成OX-LDL，增加细胞毒性和免疫原性，使ROS容易穿壁沉积于内皮下，吸引巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞等[12]。除此之外，氧化应激还可将具有抗动脉粥样硬化保护作用的高密度脂蛋白(high-density lipoprotein，HDL)氧化成为OX-HDL，后者通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH)氧化酶途径又促进ROS产生，并刺激血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell，VSMC)的增殖和迁徙，引起病变进展[13]。

1.3 血管平滑肌变化

血管平滑肌构成动脉管壁的中层结构，主要起调节血管张力的作用，但在某些病理情况下通过细胞增殖、迁徙可导致管壁重构，亦分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloprotease，MMPs)及胞外分子等，重塑细胞外基质结构，影响动脉粥样硬化的发生发展。研究表明[14]，衰老血管细胞合成释放TNF-α可通过丝裂原活化蛋白激酶依赖的方式以及磷酸化失活Rb蛋白促使VSMC增殖与迁徙。VSMC从血管中层迁徙至内膜下、沉积于细胞外基质中，包绕吞噬了脂质巨噬细胞及其他炎症细胞，形成纤维斑块。进一步研究显示[15]，在VSMC增殖或迁徙过程中，有部分细胞主要通过核内锌指转录因子(Kruppel-like factor 4，KLF4)依赖的方式发生表型的转变，表达间质干细胞和吞噬细胞的分子标志物，在功能上表现出吞噬能力，参与脂质吞噬并使斑块脂质池逐渐增大。而在敲除*KLF4*基因的小鼠动物模型中，明显可见动脉粥样硬化斑块脂质池体积变小，而纤维帽则更厚。

2 衰老与动脉粥样硬化斑块的稳定性

动脉粥样硬化斑块纤维帽的组织成分和状态直接决定了病变的稳定性。纤维帽中平滑肌细胞数量越多、基质胶原越完整则越不易破裂。但衰老可从多方面影响纤维帽的性状，增加斑块的易损性。研究显示[16,17]，衰老可使斑块处平滑肌细胞端粒酶表达下降、端粒长度缩短，引起染色体顶端开帽以及DNA的破坏，同时抑制转录因子Gata4的自噬、活化NF-κB并激发炎症反应放大损伤效应。正常生理情况下，线粒体为细胞信号转导、增殖和迁徙等行为提

供能量，但衰老细胞内抗氧化物质水平减低，使得通过氧化磷酸化过程产生线粒体活性氧（mitochondria ROS，mtROS）积聚，一方面可直接损伤线粒体DNA和细胞DNA的结构，促进细胞衰亡或凋亡，另一方面因能量障碍影响平滑肌细胞增殖并迁徙至斑块表面，从而减小纤维帽的厚度[4,18]。另有研究表明，在人体中，迁徙至内膜的VSMC随动脉粥样硬化斑块形成时间的增长逐渐上调表达衰老相关-β-半乳糖苷酶，引起细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子（cyclin-dependent protein kinase inhibitor，CDKI）的过表达、并对生长因子的反应性受损，出现自身增殖率下降、衰亡加速[19]。此外，Gardner等[20]研究显示，衰老的VSMC可通过白细胞介素-1α自分泌方式促进致炎趋化因子的释放，同时增加MMPs的合成、减少胶原分泌，从而增加纤维帽的消蚀，导致斑块容易破裂。

3 延缓衰老防治动脉粥样硬化

目前，干预细胞衰老本身以防治动脉粥样硬化的研究主要集中在以下几方面。（1）端粒的修复。端粒的长短及其完整性关系到细胞生命的长短，其中端粒酶在维持端粒完整性中起重要作用。研究证明[21]，体外重组表达端粒酶反转录酶（telomerase reverse transcriptase，TERT）可以延长动脉粥样硬化斑块纤维帽处平滑肌细胞的生存时间，而抑制TERT的功能则可使VSMC增殖周期终止于G1期，亦使得受损血管内膜再生减少。另外，启动端粒重复序列结合因子2（telomeric-repeat binding factor 2，TRF2）即端粒保护蛋白的表达可抑制血管内皮和VSMC的衰老过程，增强受损DNA的修复能力，保护血管内膜并增加斑块的稳定性[22]。（2）线粒体功能的矫正。衰老过程中，线粒体功能障碍主要由氧化应激引起，转基因小鼠线粒体高表达过氧化氢酶后可减低MMPs活性，减少VSMC凋亡，减轻炎症反应，同时减小动脉粥样硬化斑块体积，增加纤维帽的厚度和病变的稳定性，而在此期间动物体内血清过氧化氢酶和超氧化物歧化酶活性水平均无明显改变，提示其修复靶标在于mtROS[23]。（3）受损DNA的修复。在血管细胞衰老导致动脉粥样硬化发生发展过程中，存在DNA损伤。Gray等[24]将核小体结合蛋白1（nucleosomal binding protein 1，NSB1）的转录基因转入*ApoE*基因敲除的小鼠模型，结果显示*NSB1*可诱导VSMC肌动蛋白α2（actin alpha 2，ACTA2）表达升高，增加纤维帽的厚度；同期体外实验亦证明，在氧化应激等刺激下，NSB1蛋白增强了DNA修复能力，抑制了细胞凋亡，增强了细胞的生存能力。（4）抗衰老蛋白的表达。近期研究证明[25]，一种来源于肾脏的膜结合蛋白——Klotho蛋白可通过调控细胞内氧化应激状态、生长因子信号传导通路以及调节离子稳态等途径发挥心血管保护作用；在*Klotho*基因转录水平低下或该蛋白先天缺乏时，动脉粥样硬化过程加速，新生内膜增生和血管壁钙化更加严重。而予以补充外源性Klotho蛋白或转入*Klotho*基因表达后，血管细胞正常生存时间又明显延长，上述病理生理过程明显改善。

总之，目前衰老相关的器官系统疾病逐渐成为严重的公共卫生问题，其中动脉粥样硬化性疾病占据了很大比例，因此探寻有效的干预措施显得尤为重要。从细胞本身研究调控衰老分子，尤其是早衰的关键分子及其作用途径，并加以干预，从源头延缓衰老过程等有望为防控动脉粥样硬化病变的发生发展带来新的思路。

【参考文献】

[1] Baker DJ, Wijshake T, Tchkonia T, *et al*. Clearance of $p16^{Ink4a}$-positive senescent cells delays ageing-associated disorders [J]. Nature, 2011, 479(7372): 232-236. DOI: 10.1038/nature-10600.

[2] Novella S, Dantas AP, Segarra G, *et al*. Aging-related endothelial dysfunction in the aorta from female senescence-accelerated mice is associated with decreased nitric oxide synthase expression [J]. Exp Gerontol, 2013, 48(11): 1329-1337. DOI: 10.1016/j.exger.2013.08.003.

[3] Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, *et al*. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells [J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 89(12): 122-135. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.01.021.

[4] Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress [J]. Annu Rev Biochem, 2017, 86(1): 715-748. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.

[5] Walker AE, Kaplon RE, Pierce GL, *et al*. Prevention of age-related endothelial dysfunction by habitual aerobic exercise in healthy humans: possible role of nuclear factor κB [J]. Clin Sci (Lond), 2014, 127(11): 645-654. DOI: 10.1042/CS2014-0030.

[6] Kandhaya-Pillai R, Miro-Mur F, Alijotas-Reig J, *et al*. TNFα-senescence initiates a STAT-dependent positive feedback loop, leading to a sustained interferon signature, DNA damage, and cytokine secretion [J]. Aging (Albany NY), 2017, 9(11): 2411-2435. DOI: 10.18632/aging.101328.

[7] Camici GG, Savarese G, Akhmedov A, *et al*. Molecular mechanism of endothelial and vascular aging: implications for cardiovascular disease [J]. Eur Heart J, 2015, 36(48): 3392-3403. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv587.

[8] Rauscher FM, Davis BH, Wang T, *et al*. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis [J]. Circulation, 2003, 108(4): 457-463. DOI: 10.1161/01.CIR.0000082924.75945.48.

[9] Duan LP, Wang HH, Ohashi A, *et al*. Role of intestinal sterol transporters Abcg5, Abcg8, and Npc1l1 in cholesterol absorption in mice: gender and age effects[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 290(2): G269-276. DOI: 10.1152/ajpgi.00172.2005.

[10] Bertolotti M, Gabbi C, Anzivino C, *et al*. Age-related changes in bile acid synthesis and hepatic nuclear receptor expression[J]. Eur J Clin Invest, 2007, 37(6): 501-508. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01808.x.

[11] Cui Q, Ju X, Yang T, *et al*. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population[J]. Atherosclerosis, 2010, 213(2): 632-636. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.027.

[12] Huangfu N, Wang Y, Cheng J, *et al*. Metformin protects against oxidized low density lipoprotein-induced macrophage apoptosis and inhibits lipid uptake[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3): 2485-2491. DOI: 10.3892/etm.2018.5704.

[13] Wang Y, Ji L, Jiang R, *et al*. Oxidized high-density lipoprotein induces the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells by promoting the production of ROS[J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(3): 204-416.

[14] Davis R, Pillai S, Lawrence N, *et al*. TNF-α-mediated proliferation of vascular smooth muscle cells involves Raf-1-mediated inactivation of Rb and transcription of E2F1-regulated genes[J]. Cell Cycle, 2012, 11(1): 109-118. DOI: 10.4161/cc.11.1.18473.

[15] Shankman LS, Salmon M, Alencar GF, *et al*. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis[J]. Nat Med, 2015, 21(6): 628-637. DOI: 10.1038/nm.3866.

[16] Gire V, Dulic V. Senescence from G2 arrest, revisited[J]. Cell Cycle, 2015, 14(3): 297-304. DOI: 10.1080/15384101.2014.1000134.

[17] Kang C, Xu Q, Martin TD, *et al*. The DNA damage response induces inflammation and senescence by inhibiting autophagy of GATA4[J]. Science, 2015, 349(6255): aaa5612. DOI: 10.1126/science.aaa5612.

[18] Torres G, Morales PE, García-Miguel M, *et al*. Glucagon-like peptide-1 inhibits vascular smooth muscle cell differentiation through mitochondrial dynamics regulation[J]. Biochem Pharmacol, 2016, 104: 52-61. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.01.013.

[19] Matthews C, Gorenne I, Scott S, *et al*. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis: effects of telomerase and oxidative stress[J]. Circ Res, 2006, 99(2): 156-164. DOI: 10.1161/01.RES.0000233315.38086.bc.

[20] Gardner SE, Humphry M, Bennett MR, *et al*. Senescent vascular smooth muscle cells drive inflammation through an interleukin-1α-dependent senescence-associated secretory phenotype[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(9): 1963-1974. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305896.

[21] Endorf EB, Qing H, Aono J, *et al*. Telomerase reverse transcriptase deficiency prevents neointima formation through chromatin silencing of *E2F1* target genes[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(2): 301-311. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308717.

[22] Wang J, Uryga AK, Reinhold J, *et al*. Vascular smooth muscle cell senescence promotes atherosclerosis and features of plaque vulnerability[J]. Circulation, 2015, 132(20): 1909-1919. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016457.

[23] Parastatidis I, Weiss D, Joseph G, *et al*. Overexpression of catalase in vascular smooth muscle cells prevents the formation of abdominal aortic aneurysms[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(10): 2389-2396. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302175.

[24] Gray K, Kumar S. Effects of DNA damage in smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2015, 116(6): 816-826. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304921.

[25] Mencke R, Hillebrands JL. The role of the anti-ageing protein Klotho in vascular physiology and pathophysiology[J]. Aging Res Rev, 2017, 35(2): 124-146. DOI: 10.1016/j.arr.2016.09.001.

（编辑：张美）