

超正常化血管衰老的研究进展

韩红丹 郭宏

【摘要】 血管衰老是与增龄相关的动脉壁硬度增加现象。动脉结构和功能的过早改变引起的早期血管衰老,是血管衰老的一种极端表型。超正常化血管是近年发现另一种极端表型,即与年龄不相符的异常低的动脉硬度。这种极端表型为研究血管衰老的保护机制提供了新途径。该文介绍了超正常化血管衰老的人群特点、发生机制、筛查识别等。

【关键词】 血管衰老;超正常化血管;早期血管衰老

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.05.005

血管伴随着人体的衰老而衰老^[1-3]。血管衰老受到肝、肾等器官组织代谢产物和生理激素的调节。血管衰老可引起血管疾病,造成多系统的结构和功能微循环障碍,影响组织氧合、营养输送和废物清除,从而调节多个器官功能^[1]。通常有年龄相关动脉损伤的患者在 50~60 岁后出现大血管疾病和微循环障碍^[2]。研究发现,血管可在更早期出现血管衰老(EVA)^[3]。血管衰老极端表型——超正常化血管衰老,是血管与年龄不相符的呈现低动脉硬度^[4]。超正常化血管衰老的特点是随着年龄的增长血管仍处于年轻状态^[5]。

Bruno 等^[4]研究表明,超正常化血管衰老患者的心血管事件发生率比 EVA 患者低,甚至比正常血管增龄性改变的人群低。他们对 2 642 名老年人进行血管年龄计算及分类,并进行平均 6.6 年的随访。研究发现,在血管年龄和心血管风险特征基本相似的情况下,EVA 患者明显比正常血管增龄性改变老年组年轻,而超正常化血管衰老患者显著年轻。与正常血管增龄性改变相比,超正常化血管衰老的心血管事件发生率降低($RR=0.59, 95\%CI: 0.41\sim 0.85$),而 EVA 的心血管事件发生率增加($RR=2.70, 95\%CI: 1.55\sim 4.70$)^[4]。因此,探索超正常化血管衰老患者中对血管的保护机制有助于延缓动脉硬化的发生,降低心血管事件的发生率。

1 超正常化血管衰老的流行病学特点

血压不随年龄增长而升高的人群多出现超正

常化血管衰老^[5]。喀麦隆南部森林的俾格米人主要以狩猎-采集生存模式生活^[6],共同特征是低体质量指数,低肥胖率,低胆固醇水平,低盐饮食,高水果和蔬菜摄入量,较小的精神压力,以及血压不会随着年龄的增长而上升。Lemogoum 等^[6]分别测量了狩猎-采集生存模式的传统俾格米人和迁徙到半城市地区的当代俾格米人的脉搏波速度(PWV),发现传统俾格米人的主动脉硬度不随增龄而改变,这可能与体质量、年龄和血压对动脉结构功能的影响钝化有关。Laurent 等^[5]认为超正常化血管衰老的决定因素可能包括正常的血压、血脂、血糖,低热量、低盐饮食以及强大的保护性代谢机制,但不需要满足所有决定因素才能发生超正常化血管衰老。一些患者虽然有心血管危险因素,但通过自身的强大的保护性代谢机制也会发生超正常化血管衰老。

2 超正常化血管衰老的机制探索

裸鼠是一种长寿物种,其中心动脉压和动脉硬化不随年龄增加而增加,且无年龄相关的血管变化^[7]。研究发现,表观遗传调控和转录因子调控有延缓裸鼠血管衰老的作用,且越来越多的证据表明,可逆的表观遗传调控是动脉硬化的主要调节因素^[5]。

2.1 表观遗传调控

表观遗传学改变是指不涉及 DNA 序列变化的基因组变化,主要机制包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 调控。Laurent 等^[5]认为表观遗传程序的修饰可能是引起超正常化血管衰老的分子机制线索。在超长寿裸鼠中,长非编码 RNA 的差异表达有助于延缓血管衰老^[8]。非编码 RNA 与内皮细胞衰老和血管生成密切相关^[9]。例如,微小

RNA(miR)-217 逐渐在增龄的内皮细胞中表达,并通过结合细胞沉默调节蛋白 1(SIRT1)的 3'UTR 抑制 SIRT1 的表达。在衰老的内皮细胞中抑制 miR-217 可以减缓衰老,促进血管生成^[10]。SIRT1 是烟酰胺嘌呤核苷酸(MAD)依赖的组蛋白去乙酰化酶家族成员之一,具有抗血管衰老的作用。SIRT1 过表达可以延缓血管衰老和年龄相关血管疾病的表观遗传调控进展。SIRT1 可通过结合人类纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)启动子和降低组蛋白 H4 第 16 位赖氨酸乙酰化水平,减轻血管内皮细胞的复制性衰老,改善内皮细胞功能^[10]。

2.2 Nrf2 转录因子调控

核因子红系 2 相关因子(Nrf2)是一种高度保守的转录因子,可调节抗氧化、促存活、抗炎和大分子损伤修复的细胞保护性基因转录^[11]。在超长寿裸鼠中,Nrf2 可提高裸鼠的抗应激能力、延长寿命^[12]。Nrf2 细胞保护信号是由于其负调控因子 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 和 β 转导蛋白重复序列蛋白低水平表达^[12]。胰高血糖素样肽-1 类似物 Exendin-4 也能通过乙酰化减少 Nrf2 的核质穿梭,从而促进氧化还原动态平衡,提高 Nrf2 转录活性,延缓血管平滑肌细胞衰老^[13]。研究发现,随着年龄增长,Nrf2 在血管系统中的转录活性下降,导致衰老细胞比年轻细胞有更强烈的氧化应激和氧化损伤^[11]。因此,Nrf2 可能是发生超正常血管衰老机制的线索。

3 超正常化血管衰老的识别与检测

3.1 PWV

PWV 是脉搏波在一定时间内沿动脉壁传导的距离,可通过压平式眼压计、压电式机械换能器和基于袖套的振荡法测量^[14]。PWV 是无创性量化动脉僵硬程度有效的方法,是诊断动脉硬化的金标准。其中颈股动脉 PWV(cfPWV)是目前反映动脉衰老的无创标记物^[5]。判断 EVA 的标准通常用经过年龄校正的 cfPWV 值大于健康人群正常参考值的标准差来衡量^[15]。健康血管衰老的判断标准通常用年龄 ≥ 50 岁,收缩压 < 140 mmHg 和舒张压 < 90 mmHg, cfPWV < 7.6 m/s 的健康个体^[16]。根据超正常化血管衰老的概念,超正常化血管衰老的 cfPWV 值应低于健康血管衰老,但尚无明确标准^[5]。

3.2 磁共振成像

磁共振成像(MRI)能够直接观察血管壁和血流

变化的情况并具有可重复性。MRI 可对血管进行完整的三维可视化,且能检测到局部僵硬的细微变化^[14]。高分辨率的 MRI 可直接使血管壁成像,不仅可评估血管狭窄程度、动脉斑块负荷和斑块成分与分布,还能评估血管壁重构^[17]。具有相位对比序列速度编码的 MRI 可通过三维可视化描述血流状态与变化,确定主动脉长度,并计算出主动脉 PWV 以评估主动脉僵硬度^[14,18]。研究表明,速度编码 MRI 测量的 PWV 与有创主动脉内测量的结果相似^[19]。

3.3 血管年龄

血管年龄,即估计动脉年龄(eAA)是以年龄表示心血管风险的一种方法^[20]。eAA 的计算方式是通过现有的风险预测模型评估患者的心血管风险。The Framingham 血管年龄评分是最常用的方法^[21]。此外,为了改善现有心血管风险预测模型的有效性,有研究建议将动脉粥样硬化或动脉硬化的非侵入性成像生物标志物的结果纳入 eAA 估计^[22]。在动脉硬化协作数据库参考值的研究中,cfPWV、年龄和平均血压的方程式用于计算 eAA^[23]。但 cfPWV 在日常临床操作中较耗时,设备昂贵,且需经验丰富的工作人员操作。研究发现可使用年龄和平均血压计算的估计 PWV(ePWV)替代 cfPWV^[23]。研究表明在健康的患者中,ePWV 与 cfPWV 有同等的预测价值。但在有心血管病史,接受降压、降糖或降脂治疗的患者中,ePWV 的预测价值随着药物的治疗而减小^[24]。通过血管年龄评估动脉硬化程度准确性有待评估。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Antza C, Doundoulakis I, Natsis M, et al. Treatment of early vascular ageing [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24 (37): 4385-4390.
- [3] Olsen MH, Angell SY, Asma S, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations; the Lancet Commission on hypertension [J]. Lancet, 2016, 388 (10060):2665-2712.
- [4] Bruno RM, Nilsson PM, Engström G, et al. Early and supernormal vascular aging: clinical characteristics and association with incident cardiovascular events [J]. Hypertension, 2020, 76(5):1616-1624.
- [5] Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, et al. Concept of extremes in vascular aging[J]. Hypertension, 2019, 74(2):

- 218-228.
- [6] Lemogoum D, Ngatchou W, Janssen C, et al. Effects of hunter-gatherer subsistence mode on arterial distensibility in Cameroonian pygmies[J]. *Hypertension*, 2012, 60(1): 123-128.
- [7] Grimes KM, Reddy AK, Lindsey ML, et al. And the beat goes on: maintained cardiovascular function during aging in the longest-lived rodent, the naked mole-rat[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(3):H284-H291.
- [8] Jiang JJ, Cheng LH, Wu H, et al. Insights into long noncoding RNAs of naked mole rat (*heterocephalus glaber*) and their potential association with cancer resistance[J]. *Epigenetics Chromatin*, 2016, 9:51.
- [9] Jin J, Liu Y, Huang L, Tan H. Advances in epigenetic regulation of vascular aging[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2019, 20(1):19-25.
- [10] Ding YN, Tang X, Chen HZ, et al. Epigenetic regulation of vascular aging and age-related vascular diseases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1086:55-75.
- [11] Ungvari Z, Tarantini S, Nyúl-Tóth Á, et al. Nrf2 dysfunction and impaired cellular resilience to oxidative stressors in the aged vasculature: from increased cellular senescence to the pathogenesis of age-related vascular diseases[J]. *Geroscience*, 2019, 41(6):727-738.
- [12] Lewis KN, Wason E, Edrey YH, et al, Buffenstein R. Regulation of Nrf2 signaling and longevity in naturally long-lived rodents[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(12): 3722-3727.
- [13] Zhou T, Zhang M, Zhao L, et al. Activation of Nrf2 contributes to the protective effect of Exendin-4 against angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell senescence[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311(4): C572-C582.
- [14] Antza C, Doundoulakis I, Akrivos E, et al. Estimated arterial stiffness and prediction of vascular aging: the rising of a new era[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(16):1871-1877.
- [15] Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, et al. Early vascular ageing (EVA): definitions and clinical applicability[J]. *Curr Hypertens Rev*, 2017, 13(1):8-15.
- [16] Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, et al. Prevalence, correlates, and prognosis of healthy vascular aging in a western community-dwelling cohort: the Framingham Heart Study[J]. *Hypertension*, 2017, 70(2):267-274.
- [17] 陈雅箏, 李澄, 朱梦颖, 等. 颅内动脉粥样硬化的高分辨率血管壁成像特征及临床应用[J]. *国际医学放射学杂志*, 2019, 42(3):290-294.
- [18] Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, et al. Aortic stiffness: current understanding and future directions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(14):1511-22.
- [19] Grotenhuis HB, Westenberg JJ, Steendijk P, et al. Validation and reproducibility of aortic pulse wave velocity as assessed with velocity-encoded MRI[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 30(3):521-526.
- [20] Greve SV, Blicher MK, Kruger R, et al. Elevated estimated arterial age is associated with metabolic syndrome and low-grade inflammation[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(12): 2410-2417.
- [21] Agostino RB, Sr ARB, Vasan RS, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2008, 117(6): 743-53.
- [22] Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, et al. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: a systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(3):264-274.
- [23] Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(19):2338-2350.
- [24] Greve SV, Blicher MK, Kruger R, et al. Estimated carotid-femoral pulse wave velocity has similar predictive value as measured carotid-femoral pulse wave velocity[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(7):1279-1289.

(收稿:2021-01-30 修回:2021-04-30)

(本文编辑:程雪艳)