

· 老年人共病专栏 ·

血管衰老——老年人多种慢病的共同机制

于 凯¹, 白小涓^{2*}

(¹中国医科大学附属第一医院老年病科, 沈阳 110001; ²中国医科大学附属盛京医院老年病干诊科, 沈阳 110004)

【摘要】血管衰老是老年人多种慢病的主要发病机制之一, 对血管衰老的研究、预防和治疗是应对日益严峻的人口老龄化问题为人类社会带来的负担的重要手段。本篇文章就血管衰老与老年人多种慢病的关系、血管衰老的形态学改变以及血管衰老的生物学标志物等内容作以综述。

【关键词】血管衰老; 形态学; 标志物; 老年人; 慢性病

【中图分类号】 R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00087

Arterial aging——common mechanism of chronic diseases in the elderly

YU Kai¹, BAI Xiao-Juan^{2*}

(¹Department of Geriatrics, China Medical University, Shenyang 110001, China; ²Department of Gerontology and Geriatrics, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China)

【Abstract】 Arterial aging is one of most principal mechanisms of chronic diseases of the elderly. Studies upon arterial aging are the important approaches to deal with the burden of aging society all over the world. This article overviewed the association of arterial aging and elderly chronic disease, the morphology, and the biomarkers of arterial aging.

【Key words】 arterial aging; morphology; biomarker; elderly; chronic disease

This work was supported by National Major Basic Research Development Program of China (2007CB507405, 2013CB530804), and Liaoning Province Science and Technology Department Research Program (No.2007225004).

正如物理学家William Osler爵士(1849-1919)所说:“一个人有多老取决于他的动脉(A man is as old as his arteries)。”血管衰老联系着人体各器官系统的衰老与疾病,是老年人多种慢病的主要发病机制之一;同时老年人慢病又加速了血管衰老的进程。对血管衰老的研究、预防和治疗是应对日益严峻的人口老龄化问题为人类社会带来的负担的重要手段^[1]。

1 血管衰老是老年人多种慢病的最显著机制

衰老相关的心脑肾等多种慢病具有共同机制,其中血管因素是最显著的。血管衰老主要通过大动脉影响心脏左室功能,而通过小动脉影响脑和肾等高灌注器官^[2]。增龄是动脉粥样硬化和心血管疾病的主要独立危险因素^[3]。血管衰老是“收缩性”和“舒张性”心力衰竭的“启动因子”,并且是导致心肌缺血的主要原因^[4]。肾脏的微血管衰老和硬化是肾功能随增龄变化以及蛋白尿、血尿产生的主要原

因^[5]。London等^[6]观察指出终末期肾病患者(end-stage renal disease, ESRD)血管衰老速度增加、外向性动脉重构不充分,与其血管壁钙化密切相关。Briet等^[7]研究亦表明,血管衰老和动脉硬化与肾小球滤过率的降低密切相关,并且对肾脏疾病进展和患者心血管预后具有预示作用。随着增龄,动脉硬化程度逐渐高于外周动脉,导致动脉硬化梯度消失或倒置,使高灌注压对微循环的保护作用减弱。氧化应激和动脉粥样硬化相关的血管异常是认知功能随增龄减低的危险因素。动物实验证明,睾酮和沉默信息调节因子1(Sirtuin type 1, SIRT1)在预防快速老化小鼠SAMP8(senescence-accelerated mouse prone 8, SAMP8)小鼠血管衰老的同时有效预防了其认知功能的下降^[8]。人群研究表明,主动顺应性越高,衡量认知功能的MMSE评分越高,而脉压水平越高则MMSE评分越低。表明血管衰老对认知功能有影响,为认知功能机制的研究提供了

收稿日期: 2013-04-03; 修回日期: 2013-05-02

基金项目: 国家重点基础研究发展计划基金(2007CB507405; 2013CB530804); 辽宁省科学技术厅课题基金(2007225004)

通信作者: 白小涓, Tel: 024-83282776, E-mail: xjuebai@yahoo.com.cn

一个新型的研究假设^[9]。Cecelja等^[10]对相关研究进行系统综述发现,颈-股动脉脉搏波速度(carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV)与糖尿病的发生正相关。动脉硬化的缓慢进展加重了肥胖和胰岛素抵抗带来的负面健康问题,包括高血压、卒中、心血管死亡和全因死亡。降低体质量和改善胰岛素敏感性可改善中心动脉硬化^[11]。因此,研究血管衰老的机制对于老年人多种慢病的预防和治疗具有重要意义。

2 血管衰老的形态学改变

人到中年或老年后,动脉中膜平滑肌细胞的功能退化并通过凋亡使数量减少。弹性纤维的产生和交联逐渐减少,而胶原纤维数量逐渐增加。中年以后,硫酸软骨素,尤其是硫酸软骨素-6,开始在动脉基质中聚集,同时,淀粉样物质在中膜沉淀^[12,13]。以上改变共同导致了血管衰老的形态学变化。

3 血管衰老的生物学标志物

血管衰老可通过无创测量动脉硬化程度、中心血压、颈动脉内膜厚度以及内皮功能障碍等方法进行检测和评价,这些指标被认为是动脉的“组织型”生物学标志物。与此对应的如超敏C反应蛋白等通过外周血检测的指标被称为“循环型”生物学标志物^[14]。

3.1 循环型生物学标志物或组织型生物学标志物

经典的危险积分(如Framingham危险评分和European Systemic Coronary Risk Evaluation)对于心血管危险因素较多的患者能有效预测发生心血管事件的风险。然而,对于其他低风险人群的早期预防效果不佳。因此人们在寻找更为精确的预测心血管风险的生物学标志物。其中被广泛接受的有同型半胱氨酸和超敏C反应蛋白。近期研究显示,同型半胱氨酸较经典危险因素对老年患者发生心血管疾病的预测价值更大^[15]。

血管的损伤使动脉硬化程度增加、中心脉压升高、颈动脉内膜增厚,并导致内皮功能障碍。动脉硬化也是一种组织生物学标志物,可通过测量脉搏波速度来反映。Laurent等^[16]综合了11项纵向研究发现,通过(CF)PWV评估动脉硬化具有较传统危险因素更高的预测价值。其他动脉检测手段也可以反映动脉硬化情况,其中中心脉压由于能够反映真实作用于靶器官的血压而备受关注。增强指数能够反映波反射情况,对于中心血压的增加起到作用,也是目前比较重视的一种组织型生物学标志物^[17]。

3.2 端粒生理学与血管衰老

端粒长度或端粒长度随时间的变化是衰老的一个新型标志物。横断面研究表明端粒长度与包括高血压、血脂异常、肥胖和吸烟、以及不良生活方式在内的心血管危险因素之间存在复杂的关系。近期一项研究表明,端粒损耗速度增加是老年男性心血管死亡的预测因子^[18]。横断面研究也表明,动脉硬化程度越高的个体端粒长度越短^[19]。已有研究表明他汀类治疗能够降低CHD患者端粒缩短的风险^[20],而生活方式干预改善了患有前列腺癌的男性患者的端粒活性。

3.3 内皮祖细胞作为血管衰老的生物学标志物

血管损伤、急性心肌梗死、急性冠脉综合征和手术或烧伤导致了缺氧和血管损伤,并使内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)数量增加。Guyen等^[21]发现从急性冠状动脉缺血事件患者中采集的EPCs的扩增能力增加^[21],最严重的血管疾病患者的EPCs具有最强的生长能力。与急性事件相反,许多慢性疾病状态时EPCs的数量或功能是降低的。外周血EPCs数量减少是冠状动脉内皮功能障碍的独立预测因子^[22]。EPCs数量和功能在心血管疾病时发生变化使其可以作为一个生物学标志物。在临床研究中,EPCs的外周血数量降低和功能减退目前被用于预测未来心血管事件的发生,它独立于其他心血管危险因素,并且已经在高危人群^[23]和低危人群^[24]中得到了验证。EPCs迁移能力的降低与人类冠状动脉粥样硬化增加有关^[25]。EPCs与其他生物学标志物相比更具临床优势。外周血EPCs数量和功能检测与内皮功能直接相关。

4 结 论

衰老相关的心脑肾等多种慢病具有共同机制,其中血管因素是最显著的。研究血管衰老的机制对于老年人多种慢病的预防和治疗具有重要意义。

【参考文献】

- [1] 李虹,白小涓,陈香美. 血管衰老机理及检测指标的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(3): 212-215.
- [2] O'Rourke MF, Adji A, Namasivayam M, et al. Arterial aging: a review of the pathophysiology and potential for pharmacological intervention[J]. Drugs Aging, 2011, 28(10): 779-795.
- [3] Collaboration Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The impact of cardiovascular risk factors on the age-related excess risk of coronary heart disease[J]. Int J

- Epidemiol, 2006, 35(4): 1025-1033.
- [4] O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(1): 1-13.
- [5] O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy[J]. Hypertension, 2005, 46(1): 200-204.
- [6] London GM, Pannier B, Marchais SJ. Vascular calcifications, arterial aging and arterial remodeling in ESRD[J]. Blood Purif, 2013, 35(1-3): 16-21.
- [7] Briet M, Pierre B, Laurent S, *et al.* Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD[J]. Kidney Int, 2012, 82(4): 388-400.
- [8] Ota H, Akishita M, Akiyoshi T, *et al.* Testosterone deficiency accelerates neuronal and vascular aging of SAMP8 mice: protective role of eNOS and SIRT1[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e29598. doi: 10.1371/journal.pone.0029598. [Epub ahead of print]
- [9] Chrysoshoou C, Psaltopoulou T, Panagiotakos D, *et al.* Aortic elastic properties and cognitive function in elderly individuals: The Ikaria Study[J]. Maturitas, 2012 Dec 19. pii: S0378-5122(12). [Epub ahead of print]
- [10] Cecelja M, Chowienzyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review[J]. Hypertension, 2009, 54(6): 1328-1336.
- [11] Hughes TM, Althouse AD, Niemczyk NA, *et al.* Effects of weight loss and insulin reduction on arterial stiffness in the SAVE trial[J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11(1): 114.
- [12] Toda T, Tsuda N, Nishimori I, *et al.* Morphometrical analysis of the aging process in human arteries and aorta[J]. Acta Anat (Basel), 1980, 106(1): 35-44.
- [13] Godfrey M, Nejezchleb PA, Schaefer GB, *et al.* Elastin and fibrillin mRNA and protein levels in the ontogeny of normal human aorta[J]. Connect Tissue Res, 1993, 29(1): 61-69.
- [14] Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, *et al.* Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(20): 2107-2116.
- [15] de Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, *et al.* Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study[J]. BMJ, 2009, 338(1): a3083.
- [16] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, *et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications[J]. Eur Heart J, 2006, 27(21): 2588-2605.
- [17] Heffernan KS, Patvardhan EA, Kapur NK, *et al.* Peripheral augmentation index as a biomarker of vascular aging: an invasive hemodynamics approach[J]. Eur J Appl Physiol, 2012, 112(8): 2871-2879.
- [18] Epel ES, Merkin SS, Cawthon R, *et al.* The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men: a novel demonstration[J]. Aging, 2009, 1(1): 81-88.
- [19] Benetos A, Okuda K, Lajemi M, *et al.* Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity[J]. Hypertension, 2001, 37(2): 381-385.
- [20] Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, *et al.* Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study[J]. Lancet, 2007, 369(9556): 107-114.
- [21] Guven H, Shepherd RM, Bach RG, *et al.* The number of endothelial progenitor cell colonies in the blood is increased in patients with angiographically significant coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(8): 1579-1587.
- [22] Boilson BA, Kiernan TJ, Harbuzariu A, *et al.* Circulating CD34⁺ cell subsets in patients with coronary endothelial dysfunction[J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008, 5(8): 489-496.
- [23] Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, *et al.* Reduced numbers of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair[J]. Circulation, 2005, 111(2): 2981-2987.
- [24] Hill JM, Zalos G, Halcox JP, *et al.* Circulating endothelial progenitor cells, vascular function and cardiovascular risk[J]. N Engl J Med, 348(7): 593-600.
- [25] Keymel S, Kalka C, Rassaf T, *et al.* Impaired endothelial progenitor cell function predicts age-dependent carotid intimal thickening[J]. Basic Res Cardiol, 2008, 103(6): 582-586.

(编辑: 王雪萍)