

中药治疗心血管衰老药理作用研究进展与思考

漆仲文^{1,2}, 吴 丹³, 赵俊男^{1,2}, 惠稼祺^{1,2}, 张月莹^{1,2}, 李 彤⁴, 徐凤芹^{1,2*}

1. 中国中医科学院西苑医院 老年病二科, 北京 100091
2. 国家中医药管理局病证结合防治血管衰老重点实验室, 北京 100091
3. 天津医科大学第二医院, 天津 300211
4. 北京中医药大学, 北京 100029

摘 要: 全球正面临着老龄化带来的巨大挑战, 衰老是诸多老龄化疾病的综合体现, 心血管衰老既是老年心血管疾病的共同病理基础, 又是增龄疾病的独立危险因素。以心血管衰老为新的干预靶标, 阐明心血管衰老分子细胞调控网络, 对于心血管衰老相关疾病的防治具有重要临床价值。通过梳理不同细胞衰老在心血管衰老中的作用, 总结炎症衰老、代谢失活性、表观遗传学转变及线粒体功能障碍在心血管衰老中的复杂网络调控机制, 概述了中医药干预心血管衰老的药理作用研究进展, 为衰老相关心血管疾病治疗提供病证结合思路。

关键词: 心血管衰老; 细胞衰老; 代谢调控; 中医药干预; 复杂网络调控

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)21-7567-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.21.034

Research progress and thinking on pharmacological effect of traditional Chinese medicine in treatment of cardiovascular aging

QI Zhongwen^{1,2}, WU Dan³, ZHAO Junnan^{1,2}, HUI Jiaqi^{1,2}, ZHANG Yueying^{1,2}, LI Tong⁴, XU Fengqin^{1,2}

1. The Second Department of Gerontology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China
2. Key Research Laboratory of Combined Prevention and Treatment of Vascular Aging, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China
3. The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China
4. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: The world is facing a great challenge brought by aging, and aging is a comprehensive manifestation of many aging diseases. Cardiovascular aging is both the common pathological basis of cardiovascular diseases in the elderly and an independent risk factor for age-increasing diseases. Taking cardiovascular senescence as a new intervention target, elucidating the molecular and cellular regulatory network of cardiovascular senescence is of great clinical value for the prevention and treatment of cardiovascular senescence-related diseases. In this paper, the role of different cellular senescence in cardiovascular aging was sorted out, the complex network regulatory mechanisms of inflammatory aging, metabolic inflexibility, epigenetic transition and mitochondrial dysfunction in cardiovascular aging were summarized, and the pharmacological research results of traditional Chinese medicine in intervening in cardiovascular aging were outlined, with a view to providing a combination of pathology and evidence for the treatment of aging-related cardiovascular diseases.

Key words: cardiovascular aging; cellular aging; metabolic regulation; traditional Chinese medicine interaction; complex network regulation

收稿日期: 2024-02-20

基金项目: 中国中医科学院西苑医院中医临床循证证据提升专项—揭榜挂帅项目 (XYZX0204-04); 中国博士后科学基金项目 (2023M733915); 国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程-岐黄学者项目 (02045006); 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目 (ZZ13-024-4)

作者简介: 漆仲文, 博士, 主治医师, 从事中西医结合老年代谢心血管疾病研究。E-mail: 13820596855@163.com

*通信作者: 徐凤芹, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 从事老年心血管疾病研究。E-mail: Dr.xufengqin@outlook.com

老龄化问题给全球老年疾病的防治带来重大挑战,老年心血管疾病患者数量也在快速增加^[1]。心血管衰老成为心血管疾病的一个独立危险因素,近年来被逐渐重视,心血管衰老是心脏衰老与血管衰老的统称,是多种老年心血管疾病的共同病理基础^[2],影响着老年患者的生活质量,全面认识心血管衰老过程中不同病理环节调控机制对于衰老相关疾病的防治具有重要意义。细胞衰老作为心血管衰老的起始环节,也是影响疾病进展的关键因素,更与老年疾病的预后密切相关^[3-4],参与心血管衰老的不同细胞在其中的具体病理机制是目前研究的切入点。中医药干预心血管衰老具有多环节、多途径的优势,能够为心血管衰老共病研究提供新的研究策略。本文系统总结心肌细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞及成纤维细胞在心血管衰老中的复杂网络调控机制,梳理炎症免疫、蛋白内稳态失衡、代谢失活跃性及年龄相关表观遗传转变在心血管衰老中的发病机制,概述中药治疗心血管衰老相关疾病的药理作用研究进展。旨在为病证结合指导下的中西医结合防治衰老相关心血管疾病提供重要理论基础和研究方向。

1 不同细胞在心血管衰老中的作用

1.1 心肌细胞衰老

心肌细胞是心脏衰老的特征性细胞类型,随年龄增长,衰老心肌细胞比例逐渐增加,细胞增殖能力不断下降^[5]。在心肌细胞衰老过程中不能及时清除受损的蛋白质,导致蛋白内稳态失调,进而影响了蛋白水解系统,通过上调溶酶体介导的自噬途径和泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin proteasome system, UPS)效率可维持蛋白质平衡,延缓心肌细胞衰老^[6]。越来越多证据表明,心肌细胞衰老与心肌转录组改变有密切关系,在衰老小鼠心肌梗死模型中心肌细胞内 miR-1 水平与左室室壁厚度呈负相关^[7];此外,抑制衰老小鼠心肌细胞中微小核糖核酸-22(miRNA-22, miR-22)表达可激活心脏自噬并抑制心肌细胞肥大,也可防止心肌梗死后心脏不良重构^[8];H19 作为一种高度灵活的长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA),在衰老心肌细胞内呈高表达水平,lncRNA-H19 通过影响细胞因子信号转导抑制物 1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)的表达,从而引起高糖诱导心肌细胞 p53/p21 衰老相关信号通路导致心脏衰老^[9]。端粒缩短是细胞衰老的标志,Pim1 是一种蛋白质激酶^[10],作为心肌保

护因子可抑制转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad2/3 磷酸化来维持端粒长度,延缓心肌细胞衰老^[11]。

1.2 血管内皮细胞衰老

内皮细胞衰老与年龄相关的心血管疾病关系密切,参与了动脉粥样硬化形成、血管结构改变、血管炎症及血栓栓塞等引起的血管衰老表型^[12]。除了年龄因素外,糖脂代谢异常加速内皮细胞衰老也是代谢相关血管衰老的重要病理因素^[13]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成不仅是心肌细胞衰老的加速器,通过氧化应激影响内皮细胞通透性,使血管细胞间黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM1)和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM1)过度表达,炎症细胞被迁移到血管内膜引起内皮细胞衰老^[14]。衰老内皮细胞释放的 ROS 可进一步活化核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体,导致白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)分泌,通过正反馈途径激活 p21 衰老信号通路,恶化内皮细胞衰老进程^[15]。

1.3 血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)衰老

VSMC 是血管的重要细胞成分,在血管衰老评价中扮演重要角色^[16]。在老年动脉粥样硬化病变晚期阶段,发现衰老的 VSMC 数目显著增加,导致胶原纤维沉积、血管僵硬增加、血管顺应性降低以及对血管舒张及收缩因子的改变,加速血管衰老的发生^[17]。VSMC 的迁移能力随老龄化会增强,一方面促使血管壁增厚、胶原沉积和血管钙化,另一方面老化的 VSMC 跨膜迁移到内皮造成血管不良重构,引起以血管衰老为基础的心血管事件^[18]。在 D-半乳糖诱导的 VSMC 衰老过程中 miRNA-17 起到重要作用,可能与调节 p21 蛋白表达有关^[19],具体机制不明确,因此,miRNA-17 可作为评估 VSMC 衰老的一个预测因子。

1.4 成纤维细胞衰老

心脏成纤维细胞(cardiac fibroblasts, CF)在受到心脏微环境病理损伤时,会逐渐分化为肌成纤维细胞,分泌的细胞外基质成分导致心脏功能障碍^[20]。衰老的 CFs 作为心脏纤维化过程的重要效应细胞,通过衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)进一步介导相关分泌因

子引起心脏功能障碍^[21]。1 项研究对原代和第 5 代 CFs 进行衰老表型的检测, 结果发现第 5 代的 CFs 出现典型的细胞衰老特征, β 半乳糖苷酶 (β -galactosidase, SA- β -gal) 染色增强, 并且逐渐向以 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 为特征的肌成纤维细胞分化^[22]。内脏脂肪是重要的内分泌器官, 有研究发现内脏脂肪可通过分泌骨桥蛋白加速成纤维细胞衰老及纤维化过程, 进而影响心脏衰老进展^[23], 提出脂肪组织-心肌细胞互作可能是心脏衰老的潜在新靶点。

心血管衰老事件链是由不同细胞衰老引起的相关疾病, 从心血管衰老相关疾病的特征细胞为切入点, 探索精准化的延缓细胞衰老策略是需要积极开展的工作。在老年共病复杂机制网络中, 不同类型衰老细胞互作也是不可忽视的突破点, 能够为心血管衰老相关老年共病提供新的思路。

2 心血管衰老的关键发病机制

2.1 炎症衰老介导的机制

心血管衰老过程中经常伴随着慢性低度炎症, 深入了解炎症水平与心血管衰老的关键调控机制, 对于预测靶标的发现及新的治疗策略具有重要意义^[24]。炎症信号是心肌早期损伤的反应, 通过炎症信号扩大激活下游炎症级联反应, 伴随心肌细胞内稳态失衡, 加速心肌细胞功能紊乱, 驱动心脏衰老^[25]。线粒体功能障碍或自噬效率下降, 会引发过度炎症激活状态, 出现一种线粒体衰老相关表型, 伴随多种促炎因子的释放, 如趋化因子配体-27 (CXC chemokine ligand-27, CXCL-27) 和肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α), 导致炎症级联反应^[26]。功能障碍的线粒体造成 ROS 不断蓄积, 同时作为关键信号激活 NLRP3 炎症小体, 进一步激活下游半胱氨酸蛋白酶 Caspase-1, 释放促炎因子, 触发心脏炎症衰老^[27]。

2.2 线粒体质量控制失衡介导的机制

线粒体参与到细胞的能量代谢、生物合成和细胞调控过程中, 随着年龄增加, 线粒体的完整性破坏、能量代谢产生效率下降, 导致心血管衰老相关疾病的发生^[28]。随着增龄会出现细胞内线粒体数量减少、变形, 能量生成不足而使心脏正常代谢能力下降, 从而引发一系列与衰老相关的功能改变^[29]。线粒体质量控制系统通过维持心肌细胞内线粒体稳态参与心脏衰老过程^[30]。一方面, 线粒体质量控制系统失衡会增加受损线粒体的堆积, 线粒体 ROS

过度产生及抗氧化酶活性下降, 最终导致线粒体脂质过氧化诱导的细胞衰老过程^[31], 另一方面, 线粒体质量控制系统失衡还可破坏心肌细胞内钙通道的正常调节, 造成心肌细胞内钙超载, 进而导致细胞内线粒体膜电位受损和心肌收缩障碍, 出现心肌细胞衰老^[32]。线粒体的生物合成对血管内皮细胞的代谢功能起到关键作用, 有研究发现在衰老内皮中线粒体分裂蛋白及自噬相关蛋白显著下调, 出现以线粒体质量控制失衡为主的心血管衰老表型^[33]。

2.3 能量代谢失活性介导的机制

新陈代谢改变是心肌细胞过早衰老的主要诱因, 心肌发挥正常作用需要充足能量供应, 衰老心脏表现出能量代谢障碍、脂肪酸氧化能力下降, 更多地依赖葡萄糖供能, 受损线粒体的氧化磷酸化也被抑制, 导致心肌正常的收缩功能障碍^[34]。心肌对于能量摄取具有灵活性及可塑性, 代谢灵活性障碍是心肌细胞衰老中能量代谢受损的关键, 表现为线粒体脂肪酸氧化能力下降, 葡萄糖氧化代谢的依赖性增强^[35], 需要消耗更多氧气来产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP), 由此带来的代谢通路改变及代谢中间产物异常是能量代谢灵活性受损介导心脏衰老的核心。

2.4 表观遗传转变介导的机制

心脏衰老过程中伴随着重要的表观遗传学改变, 组蛋白修饰及重组、DNA 甲基化是心脏衰老中常见的表观遗传学转变形式^[36]。组蛋白乙酰化修饰通过对衰老基因调节, 引起一系列衰老病理改变, 该过程需要依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的 III 类组蛋白去乙酰化酶, 沉默细胞调节 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 参与^[37]。RNA 甲基化修饰酶通过影响细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 甲基化, 从而增加血管内皮炎症加速血管老化^[38], 表观遗传学转变的逆转可能是心血管衰老相关疾病治疗的潜在靶点。

心血管衰老相关疾病的发生与器官特定微环境、疾病代谢状态、转录调控模式密切相关, 究其核心病理环节可能是多种危险因素导致的免疫衰老所介导。建立免疫衰老网络图谱能够更加清晰地展示心血管衰老相关疾病的发病机制, 为临床心血管衰老为靶点的药物研发提供理论证据。

3 中医药防治心血管衰老的进展

3.1 中药复方干预心血管衰老的临床研究

近年来有关中医药在心血管衰老的临床研究

正在逐步开展, 1 项纳入 70 例年龄在 45~80 岁肾精亏虚证患者的观察研究, 给予 24 周的补益肾精方(生地黄、熟地黄、锁阳、续断、菟丝子、女贞子、桑葚等)治疗, 结果显示肾精亏虚证证候积分显著降低, 脉搏波速度较治疗前下降, 颈动脉内中膜厚度一定程度下降, 说明该方可有效延缓年龄相关的生理性血管衰老^[39]。通过对《中华医典》有关衰老的记载研究发现, 肾虚是临床老年患者常见的中医证型, 纳入肾虚衰老患者 30 例, 给予具有补肾益精的补肾延龄方(鹿角胶、枸杞子、巴戟天、肉苁蓉)治疗 8 周, 结果发现可不同程度改善肾虚症状, Borg 疲劳指数评分有显著的下降趋势, 可降低 IL-6 及 TNF- α 炎症水平^[40]。通过血管弹性检查, 纳入 40 例动脉硬化患者进行血管抗衰方(人参、三七)的探索研究, 给予 4 周的药物治疗, 这类患者的脉搏波传导速度降低, 血管僵硬改善, 同时降低了患者的内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 和 VCAM 水平^[41]。

3.2 中药复方干预心血管衰老基础研究

在脏腑理论指导下, 益气活血养阴方干预 D-半乳糖诱导的亚急性衰老小鼠显示出延缓心血管衰老的作用, 主要是通过减轻线粒体 ROS 生成、升高线粒体膜电位, 从而提高线粒体能量代谢相关复合物活性发挥延缓心血管衰老的作用^[42]。寒凝血瘀证是老年心脏病患者中常见的证型, 研究者根据药食同源原则, 自拟杞红液(由枸杞子、山楂组成), 二药合用有补益肝肾、行气散瘀功效, 持续冰水浴 14 d 建立病证结合衰老大鼠寒凝血瘀证模型, 给予不同剂量杞红液(45、90、180 mg/kg)治疗 28 d, 检测凝血指标、氧化/抗氧化指标、心肌纤维化水平, 结果表明, 高剂量杞红液可调控氧化应激, 降低丙二醛(malonaldehyde, MDA), 改善凝血指标, 通过抑制 TGF- β 相关通路, 减轻心肌纤维化, 对寒凝血瘀大鼠实现延缓心脏衰老的作用^[43]。

血瘀致衰是血管衰老的关键病机之一, 补阳还五汤作为益气活血法的代表方, 在心血管疾病中广泛应用, 在血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导人主动脉血管平滑肌细胞衰老的体外实验中, 使用补阳还五汤含药血清进行干预, 发现 SA- β -gal 阳性染色细胞数明显减少, 同时基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 表达水平下降, VSMC 分泌表型降低, 从而延缓细胞衰老^[44]。活血胶囊(黄芪、红花、赤芍、川芎)同样具有活血化

瘀、补气养血功效, 采用过氧化氢(hydrogen peroxide, H₂O₂)诱导小鼠主动脉平滑肌细胞(aortic smooth muscle cells, ASMC)衰老, 流式细胞分析表明活血胶囊(300 μ g/mL)可减少 G₁ 期细胞比例, 提高 S 期细胞比例, 伴随衰老细胞的下降, 且活血胶囊能促进 ASMC 中 SIRT1 表达, 抑制衰老分泌表型中 ICAM-1、IL-6 表达, 改善促炎微环境^[45]。由人参、三七、川芎组成的益气活血方在自然衰老大鼠模型中可通过抑制氧化应激途径减轻内皮细胞和 VSMC 衰老, 进而改善衰老大鼠的血管老化^[46], 为深入阐释该方对内皮细胞衰老的具体机制, 给予低、高剂量(0.819、1.638 g/kg)该复方干预, 用药后发现 SA- β -gal 蓝染细胞减少, 细胞贴壁能力增强, 微管相关蛋白轻链 3 (light chain 3, LC3II) 标记的自噬溶酶体数量增加, 进一步发现 SIRT1 及 LC3II 蛋白表达增加, 同时自噬降解蛋白 p62 下调, 表明益气活血方可提高 SIRT1 细胞自噬通路, 延缓内皮细胞衰老^[47]。

正常窦房结功能会随增龄而逐渐减退, 临床中病态窦房结综合征与衰老性窦房结功能减退关系密切。中医认为其具有本虚标实、虚致瘀的病机特点, 因此提出益气养阴、活血复脉为主要治法, 组成益心复脉颗粒(生晒参、黄芪、麦冬五味子、川芎、丹参), 研究利用自然衰老小鼠(18 月龄)中心率显著降低来模拟增龄性窦房结功能减退病变, 观察发现益心复脉颗粒可提高增龄小鼠心率、改善窦房结功能及异常离子通道, 还可通过核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路调控氧化应激, 抑制增龄诱导的窦房结功能减退^[48]。

3.3 中药单味药干预心血管衰老基础研究

“血中气药”的川芎具有活血行气功效, 成为活血化瘀遣方用药的首选, 在血瘀证衰老大鼠(连续 iv D-半乳糖 300 mg/kg, 42 d)模型中, 给予小剂量(0.2 g/kg)长疗程的川芎治疗, 结果发现 2 g 川芎连续 28 d 干预可改善模型大鼠心肌纤维化、升高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶活性(glutathione peroxidase, GSH-Px)含量, 降低 MDA 含量, 可能通过心脏 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/Nrf2/HO-1 信号通路, 抑制氧化应激反应, 从而提高心肌能量代谢, 进而延缓心脏衰老, 为活血化瘀药物改善心功能提供依据^[49]。淫羊藿、女贞子作

为补肾延缓衰老的常用中药,为确定两药配伍延缓心脏衰老的优势效应,采用 15 月龄大鼠为自然衰老模型,分别给予单味中药和配伍中药 (3.5 g/kg),给药 2 个月治疗后,发现中药可有效改善心脏指数、心肌纤维间隙及心肌细胞面积,以及不同程度改善衰老心肌的总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, T-AOC)、SOD 活性和 MDA 水平,配伍组的改善显著优于各单味药^[50]。黄精是我国传统的药食同源的中草药,可能通过炎症通路、清除自由基、端粒与端粒酶等靶标发挥抗衰老效应^[51]。

3.4 中药活性成分 (组分) 干预心血管衰老基础研究

从黄芩根中提取的黄芩素是黄酮类化合物,可通过多种衰老假说机制发挥抗衰老作用^[52]。给予衰老模型大鼠不同剂量的黄芩素,发现黄芩素呈剂量相关性降低心肌组织中 SA- β -gal 活性,增强心肌组织的 SOD、GSH-Px 且降低 MDA 含量,发挥抗氧化作用,进一步抑制其下游与衰老相关的 p53/p21 信号通路^[53]。淫羊藿具有“益精气、强筋骨、补心气”的功效,淫羊藿总黄酮是其主要药用成分,在自然衰老 SD 大鼠 (18 月龄) 中连续给药 6 个月治疗,发现淫羊藿总黄酮呈剂量相关性增加心肌细胞数目、改善心肌线粒体结构及衰老心肌细胞,具体可能是下调了内质网应激的标志蛋白分子伴侣葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78),抑制凋亡相关蛋白的表达,减轻心肌细胞凋亡,从而改善衰老大鼠心脏功能^[54]。为明确人参科属竹节参 (具有补益止血、祛瘀止痛功效) 对心脏衰老的作用机制,提取其主要成分竹节参总皂苷进行研究,选择 18 月龄 SD 大鼠模拟自然衰老状态,连续给药 (60 mg/kg) 6 个月,结果竹节参总皂苷通过下调衰老鼠中胶原相关蛋白 (collagen type I α 2 chain, COL1 α 2) 和 COL3 α 1 表达有效改善心肌纤维化,减轻 TNF- α 、IL-1 β 炎症因子释放,同时下调衰老心肌中的 MMP2 水平来降低胶原纤维合成,有效抑制 TGF- β 1/p-Smad3 信号途径延缓心脏纤维化^[55]。

黄酮类化合物的抗氧化能力为心肌衰老治疗提供巨大潜力,天山雪莲作为稀缺药用植物,从其中提取黄酮类成分金合欢素,为明确其在心肌衰老中的药用价值,通过给 C57/BL6J 小鼠 sc 150 mg/kg D-半乳糖构建衰老模型,给药 8 周后,发现金合欢素可提高衰老小鼠左室射血分数、短轴缩短率,且改善室间隔厚度,延长了心肌组织端粒长度,降低相

关衰老蛋白;在体外用 20 mg/mL D-半乳糖诱导心肌细胞衰老模型,金合欢素浓度相关性降低 SA- β -gal 活性,恢复衰老细胞的线粒体膜电位,可能的分子机制是激活沉默调节器-6 (silent information regulator 6, SIRT6)/腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路,增强细胞线粒体自噬水平,清除受损线粒体,抑制心肌细胞衰老,成为防治老年心肌病的候选小分子化合物^[56]。白藜芦醇作为植物雌激素样活性成分,在 D-半乳糖造成的衰老小鼠中,白藜芦醇可上调 SIRT1/过氧化物酶体增殖活化受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1, PGC-1 α) 介导的细胞自噬,抑制氧化应激,下调 p21、p53 衰老蛋白,延缓心脏衰老^[57]。

通过 D-半乳糖诱导 H9c2 大鼠心肌细胞衰老,研究三七总皂苷 (5 mg/L) 联合淫羊藿总黄酮 (5 mg/L) 对衰老心肌细胞的保护机制,发现联合用药可同时降低衰老模型中 SA- β -gal,清除衰老细胞中过度的 ROS,可能通过激活 SIRT1/PGC-1 α 信号通路进而延缓细胞衰老^[58]。吴茱萸中的主要活性物质吴茱萸次碱已被广泛研究,具有心血管保护效应,主要通过降压作用来实现,利用 Ang II (1 μ mol/L) 孵育大鼠 VSMC 72 h,加入不同浓度的吴茱萸次碱 (0.3、1、3 μ mol/L),观察到 VSMC 衰老数目被抑制,且 ROS 生成和 VSMC 迁移速率降低,进一步明确了该单体可上调 SIRT1 的表达,可剂量相关性地下调衰老相关蛋白 p53 及 p21 的表达,机制可能是激活辣椒辣素受体 (transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1)/AMPK 通路,抑制 Ang II 诱导 VSMC 衰老^[59]。银杏内酯主要由银杏内酯 A、银杏内酯 B、银杏内酯 K 组成,建立 H₂O₂ 诱导 PC12 神经元衰老细胞模型,分别给予血小板活化因子拮抗剂 WEB-2086 或银杏内酯预处理,研究发现银杏内酯可以保护神经元并抑制细胞凋亡,延缓 H₂O₂ 代表的氧化应激诱导 PC12 神经元的衰老,其机制可能与拮抗 PAFR、调节 SIRT1/STAT3 信号通路有关^[60]。

中医药干预心血管衰老具有多环节、多途径的优势,能够整体防治心血管衰老相关疾病的进展。但中药复方中具体的心血管衰老保护效应优势成分还需要借助整合药理学平台进行“效 (效应)-性 (成分)-靶 (靶标)”的全面分析。

4 结语

在全球老龄化大背景下,我国已进入深度老

龄化阶段, 衰老相关疾病如心血管疾病、认知障碍等是威胁老年人生命健康的重要疾病群。心血管衰老是血管衰老相关心脏疾病的共同病理机制, 全面梳理心血管衰老的发病机制, 对于病症结合指导的老年心血管疾病中医药防治策略至关重要。本文重点总结了参与心血管衰老事件的心肌细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞及成纤维细胞的复杂衰老特征与机制, 围绕炎性衰老、蛋白内稳态失衡、代谢失灵活性及年龄相关表观

遗传转变阐述心血管衰老的关键调控机制(图 1)。当前, 被初步证实具有延缓衰老的化合物, 如雷帕霉素类似物、二甲双胍、Sirtuin 活化剂和 NAD⁺ 补充剂等, 早期的临床试验可带来一定获益, 但近年的大型临床试验出现的不良事件对心血管衰老治疗提出异议^[61-62], 维持健康的生活方式如何在心血管衰老临床研究被体现是研究热点, 此外, 细胞治疗有一定的应用前景, 然而免疫原性、异质性是亟待解决的问题^[63]。

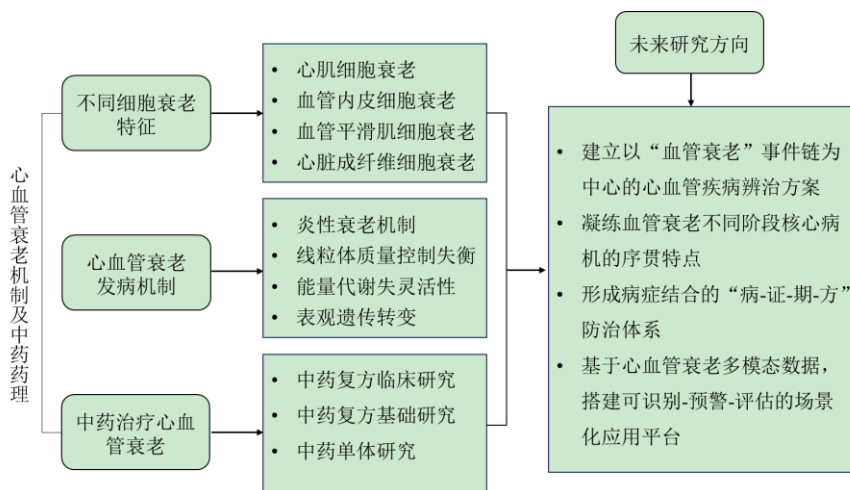


图 1 心血管衰老机制及中药干预作用和未来研究方向

Fig. 1 Mechanism of cardiovascular aging and intervention of traditional Chinese medicine and future research direction

心血管衰老的复杂网络调控机制给中医药防治带来机遇, 未来需要重点围绕以下几方面开展心血管衰老临床与基础研究: (1) 建立以“血管衰老”事件链为中心的心血管疾病防治方案, 突破既往以疾病危险因素为治未病始动环节, 建立早期可识别心血管衰老量化评价指标体系; (2) 围绕心血管衰老在不同疾病的异质性, 凝练血管衰老不同阶段核心病机的序贯特点, 构建疾病危险期-发作期-进展期的心血管衰老防治策略; (3) 借助现代生物信息技术, 以心血管衰老不同阶段证候特征为切入点, 形成病症结合的“病-证-期-方”防治体系, 构建可推广应用的示范体系; (4) 借助方证组学、血管衰老表型的网络特征, 基于心血管衰老多模态数据, 搭建可识别-预警-评估的场景化应用平台。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨青卓, 吴辉, 刘滴, 等. 心肌细胞衰老的生物学特性 [J]. 生命的化学, 2022, 42(10): 1842-1848.
- [2] 赵俊男, 徐凤芹. 中西医结合防治血管衰老的思考与展望 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(19):

3470-3473.

- [3] 师莹, 赵莉莉, 秦勤. 细胞衰老: 心脏疾病治疗新思路 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2022, 22(3): 4725-4730.
- [4] Mehdi-zadeh M, Aguilar M, Thorin E, *et al.* The role of cellular senescence in cardiac disease: Basic biology and clinical relevance [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(4): 250-264.
- [5] Lázár E, Sadek H A, Bergmann O. Cardiomyocyte renewal in the human heart: Insights from the fall-out [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(30): 2333-2342.
- [6] Wachoski-Dark E, Zhao T, Khan A, *et al.* Mitochondrial protein homeostasis and cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3353.
- [7] Qipshidze K N, Piell K M, Wang E, *et al.* MicroRNAs as predictive biomarkers for myocardial injury in aged mice following myocardial infarction [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7): 5214-5221.
- [8] Gupta S K, Foinquinos A, Thum S, *et al.* Preclinical development of a microRNA-based therapy for elderly patients with myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(14): 1557-1571.
- [9] Zhuang Y T, Li T T, Xiao H W, *et al.* LncRNA-H19 drives

- cardiomyocyte senescence by targeting miR-19a/socs1/p53 axis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 631835.
- [10] 胡淑文, 张晶晶, 白明, 等. MiR-878 靶向调控 Pim1 促进线粒体分裂导致心肌细胞缺氧/复氧损伤 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2024, 51(4): 912-923.
- [11] Ebeid D E, Khalafalla F G, Broughton K M, *et al*. Pim1 maintains telomere length in mouse cardiomyocytes by inhibiting TGF- β signalling [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(1): 201-211.
- [12] Hu C, Zhang X, Teng T, *et al*. Cellular senescence in cardiovascular diseases: A systematic review [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(1): 103-128.
- [13] Mojiri A, Walther B K, Jiang C M, *et al*. Telomerase therapy reverses vascular senescence and extends lifespan in progeria mice [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42: 4352-4369.
- [14] Zhu C C, Yu Y, Montani J P, *et al*. Arginase-I enhances vascular endothelial inflammation and senescence through eNOS-uncoupling [J]. *BMC Res Notes*, 2017, 10(1): 82.
- [15] Yin Y L, Zhou Z H, Liu W W, *et al*. Vascular endothelial cells senescence is associated with NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome activation via reactive oxygen species (ROS)/thioredoxin-interacting protein (TXNIP) pathway [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 84: 22-34.
- [16] 李晶, 谢文辉, 柯一郎, 等. 血管平滑肌细胞在血管衰老发生发展过程中作用的研究现状 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(6): 664-666.
- [17] 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.
- [18] Chen C, Zhou M, Ge Y C, *et al*. SIRT1 and aging related signaling pathways [J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 187: 111215.
- [19] 李书国, 刘菊菊, 叶明, 等. MiR-17 对大鼠血管平滑肌细胞衰老的调控作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(12): 2121-2127.
- [20] Li W Q, Tan S L, Li X H, *et al*. Calcitonin gene-related peptide inhibits the cardiac fibroblasts senescence in cardiac fibrosis via up-regulating klotho expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 843: 96-103.
- [21] Vazir A, Fox K, Westaby J, *et al*. Can we remove scar and fibrosis from adult human myocardium? [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(12): 960-966.
- [22] 师莹, 张艺扉, 赵莉莉, 等. 叉头框蛋白 O3 通过调控 Nod 样受体蛋白 3 炎性小体抑制心脏成纤维细胞衰老 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(12): 1306-1309.
- [23] Sawaki D, Czibik G, Pini M, *et al*. Visceral adipose tissue drives cardiac aging through modulation of fibroblast senescence by osteopontin production [J]. *Circulation*, 2018, 138(8): 809-822.
- [24] Libérale 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.
- [25] 马紫微, 左帮芸, 王大新, 等. 炎症与心脏衰老的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(16): 4076-4080.
- [26] Wiley C D, Velarde M C, Lecot P, *et al*. Mitochondrial dysfunction induces senescence with a distinct secretory phenotype [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 303-314.
- [27] Missiroli S, Patergnani S, Caroccia N, *et al*. Mitochondria-associated membranes (MAMs) and inflammation [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 329.
- [28] 李若男, 杨俊, 张静, 等. 线粒体质量控制系统在心脏衰老中的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2023, 39(8): 1052-1057.
- [29] 高伟, 鲁翔. 线粒体功能障碍与心脏衰老 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2020, 40(12): 1747-1749.
- [30] Picca A, Mankowski R T, Burman J L, *et al*. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in cardiac ageing [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(9): 543-554.
- [31] Picca A, Guerra F, Calvani R, *et al*. Generation and release of mitochondrial-derived vesicles in health, aging and disease [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1440.
- [32] Di Fonso A, Pietrangelo L, D'Onofrio L, *et al*. Ageing causes ultrastructural modification to calcium release units and mitochondria in cardiomyocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8364.
- [33] Chen G, Kroemer G, Kepp O. Mitophagy: An emerging role in aging and age-associated diseases [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 200.
- [34] Ren J, Sowers J R, Zhang Y M. Metabolic stress, autophagy, and cardiovascular aging: From pathophysiology to therapeutics [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(10): 699-711.
- [35] Wang W, Zhang L Y, Battiprolu P K, *et al*. Malonyl CoA decarboxylase inhibition improves cardiac function post-myocardial infarction [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(3): 385-400.
- [36] 刘聘选, 张嘉禾, 毕金淼, 等. 心血管衰老的机制和干预综述 [J]. 中国基础科学, 2021, 23(6): 46-58.
- [37] You Y Z, Liang W. SIRT1 and SIRT6: The role in aging-related diseases [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(7): 166815.
- [38] Luo Y H, Feng J, Xu Q B, *et al*. NSun2 deficiency protects endothelium from inflammation via mRNA methylation of ICAM-1 [J]. *Circ Res*, 2016, 118(6): 944-956.

- [39] 陆征宇, 顾耘, 林水淼, 等. 补益肾精法调节脉搏波速度延缓生理性血管老化的临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(23): 93-97.
- [40] 胡骏. 补肾延龄方对肾虚衰老人群氧化应激及炎症指标的影响及 miRNA-mRNA 作用机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [41] 王靖怡. 血管抗衰方通过 miR-146a/TRAF6/NF- κ B 改善血管衰老机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [42] 刘奕清. 益气活血养阴方调控线粒体能量代谢延缓心脏与主动脉衰老机制初探 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [43] 张睿. 杞红液对寒凝血瘀衰老大鼠心脏的保护作用及其 Nrf2 调控机制的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [44] 张雅楠, 高劲松, 张莉. 补阳还五汤延缓血管平滑肌细胞衰老的机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(10): 3658-3664.
- [45] 霍雪萍, 曹情雯, 王海芳, 等. 活血胶囊抑制 H_2O_2 诱导的小鼠主动脉平滑肌细胞衰老的研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(20): 2818-2823.
- [46] 胡艳红, 修成奎, 杨静, 等. 从 AMPK/mTOR 通路探讨人参-三七-川芎提取物对糖尿病小鼠心脏老化的保护作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(8): 38-46.
- [47] 王雪, 方靖漪, 杨静, 等. 人参三七川芎提取物对高糖高脂诱导的衰老血管内皮细胞自噬的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(4): 52-56.
- [48] 张恒. 益心复脉颗粒改善增龄性窦房结功能减退机制研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [49] 刘尧, 张建军, 李振皓, 等. 基于对衰老大鼠心脏抗氧化保护作用及 Keap1-Nrf2-HO-1 通路探讨川芎临床“久服”用药策略 [J]. 环球中医药, 2022, 15(12): 2321-2328.
- [50] 马紫童, 王雪帆, 唐秀凤, 等. 基于神经网络模型评价淫羊藿女贞子配伍对大鼠心肺衰老的影响 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(2): 238-243.
- [51] 陆佳岑, 薛畅, 姜程曦. 黄精及有效成分抗衰老作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(14): 4732-4739.
- [52] 庞溢媛, 秦雪梅, 杜冠华, 等. 基于衰老假说的黄芩黄酮药理作用及机制研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3207-3216.
- [53] 李爽, 刘璐, 胡宝荣, 等. 黄芩素延缓大鼠心肌衰老的作用及机制 [J]. 中医药学报, 2017, 45(6): 57-61.
- [54] 王佼, 袁丁, 宋亚男, 等. 从内质网应激途径探讨淫羊藿总黄酮对衰老大鼠心肌细胞的保护作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(6): 745-750.
- [55] 宋亚男, 王烙佩, 郑杰, 等. 竹节参总皂苷通过调节 TGF- β 1/Smad3 通路改善衰老大鼠心肌纤维化的作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(22): 4513-4518.
- [56] 洪毅祥. 金合欢素对心肌衰老的保护作用及分子机制研究 [D]. 厦门: 厦门大学, 2020.
- [57] 杜丽根. 白藜芦醇延缓氧化应激诱导的心肌及内皮细胞衰老的机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [58] 李靳, 邓丽丽, 周志勇, 等. 三七总皂苷联合淫羊藿总黄酮改善 D-gal 致 H9c2 大鼠心肌细胞衰老的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(3): 555-561.
- [59] 余艳荣, 汪小英, 祝思路, 等. TRPV1/SIRT1 介导吴茱萸次碱抗 AngII 诱导的血管平滑肌细胞衰老 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(2): 261-267.
- [60] 杜雨芯, 操娇娇, 张倩霞, 等. 银杏二萜内酯通过拮抗 PAFR 和调节 SIRT1/STAT3 抑制氧化应激诱导的 PC12 神经元衰老研究 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 2793-2801.
- [61] Campisi J, Kapahi P, Lithgow G J, *et al.* From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing [J]. *Nature*, 2019, 571(7764): 183-192.
- [62] Nicholls S J, Lincoff A M, Garcia M, *et al.* Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324(22): 2268-2280.
- [63] Yamanaka S. Pluripotent stem cell-based cell therapy—promise and challenges [J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(4): 523-531.

[责任编辑 潘明佳]