

## 血管衰老及其机制\*

姜平\*\* 黎健\*\*

(卫生部北京医院 / 卫生部北京老年医学研究所, 北京 100730)

**摘要** 血管老化是一个古老而又年轻的课题, 本文综述了血管衰老的主要结构特征、功能改变及其机制的新近研究进展, 重点就血管基质变化、内皮细胞衰老 / 功能失调、内皮祖细胞衰竭以及细胞间通讯等方面进行了阐述。

**关键词** 血管衰老, 内皮细胞, 内皮祖细胞, 微粒, 外泌体, microRNA

**学科分类号** Q255

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2013.00513

随着人类平均寿命的延长, 延缓或减少衰老及衰老相关疾病的发生, 成为全人类共同面临的亟待解决的问题之一。衰老是指机体随着年龄的增长而发生的组织结构、生理功能和心理行为上的退行性病变的过程。作为整体性衰老的一部分, 血管衰老又反过来对整体的衰老具有重要影响。血管衰老的机制包括从组织到细胞、分子水平的错综复杂的网络调控, 单独任何层面的理解都是片面的和有限的。影响血管衰老的因素包括外因(如生存环境、生活习惯)和内因(如遗传因素)。目前人类对于血管衰老的认识尚处于低水平阶段, 更深入地探索、研究血管衰老的规律和机制无疑具有深远意义。

### 1 血管衰老是多种疾病的基础

“伊人衰老一如血管(man is as old as his arteries)”, 这一古老格言现在已被流行病学及实验研究所证实。增龄所带来的机体稳态失衡导致血管系统易受损伤并难于修复, 即血管进入“衰老”状态。血管衰老程度是决定老年人健康状态的关键因素, 即使不存在高血压、糖尿病以及吸烟等诸多危险因素, 单独的衰老即可造成心脑血管系统疾病的发生率明显提高<sup>[1]</sup>。在衰老相关的各种疾病中, 心

血管系统疾病的发病率占第一位, 也从另一个角度说明血管衰老占据重要的地位<sup>[2]</sup>。据报道, 年龄在 65~74 岁的人群中, 因心脑血管疾病死亡的人数占总死亡人数的 40% 强, 而在年龄大于等于 85 岁的人群中, 这一比例升至约 60%<sup>[1]</sup>。

### 2 血管衰老的主要结构特征

增龄伴随着血管结构和功能的改变。人体中血管衰老的显著结构变化包括: a. 弹性动脉管壁增厚、管腔扩张; b. 大动脉和中等大小动脉的内膜及中层钙化; c. 小动脉粥样硬化的发生; d. 毛细血管数目下降。细胞水平可见内皮细胞、平滑肌细胞形态学异常, 如内皮细胞扁平、平滑肌细胞肥大等。此外可见胶原增加, 弹力纤维减少、断裂, 基质黏多糖沉积增加等(图 1)。

\* 国家自然科学基金(31371160)和卫生部卫生行业科研专项项目(201302008)资助。

\*\* 通讯联系人。

黎健. Tel: 010-58115048, E-mail: lijly@hotmail.com

姜平. Tel: 010-58115080, E-mail: pjjiang09@hotmail.com

收稿日期: 2013-12-19, 接受日期: 2013-12-29

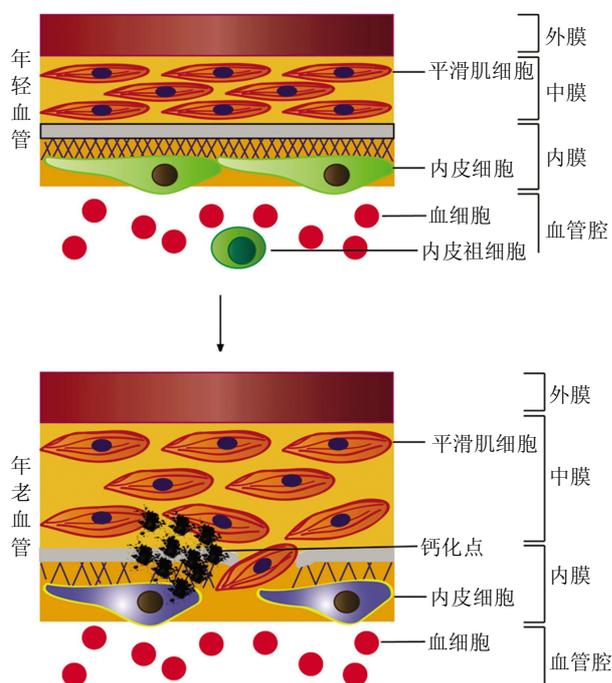


Fig. 1 Summary of structural differences between young and aging vascular

图 1 衰老血管与年轻血管结构对比

### 2.1 弹性动脉血管的主要变化

随着年龄的增长, 大的弹性血管的管腔扩张和管壁增厚是最明显的结构特点. 研究显示, 65 岁以上老年人主动脉直径较年轻人增加 15%~20%<sup>[3]</sup>. 动脉管壁增厚主要是由动脉内膜增厚所引起, 中膜厚度虽有增加, 但并不明显<sup>[4]</sup>. Wang 等<sup>[5]</sup>研究发现, 与年轻人相比, 老年人胸主动脉壁内膜呈弥漫性增厚, 增加程度可达 9 倍之多, 而中膜则仅增加 30%. 增龄所伴随的动脉壁厚度增加并不依赖于血压的升高.

增厚的血管内膜主要由肥大的平滑肌及间质构成. 目前认为内膜的平滑肌是由中层平滑肌迁徙而来, 在内膜下大量增殖并合成释放基质. 此外有证据显示, 循环系统中的造血干细胞也是内膜下平滑肌的来源之一. 间质的变化主要见于弹性纤维断裂、胶原蛋白以及糖基化终产物(AGEs)含量增加<sup>[3-4]</sup>(图 1).

### 2.2 微血管的变化

随着年龄的增长, 单位组织内毛细血管数量下降, 这种现象在老年人的皮肤毛细血管表现尤为明显. 老年人皮肤毛细血管微血管的总数减少、微血管基底膜变薄、血管周细胞数量下降. 由此造成

皮肤血流灌注减少、毛细血管脆性升高、血管反应性下降<sup>[6]</sup>.

### 2.3 血管钙化

在人的血管, 钙化只特异性地发生于动脉壁, 而静脉未见到钙化现象<sup>[7]</sup>. 这暗示动静脉的结构成分差异可能是导致血管钙化的原因之一. 血管钙化主要发生在大动脉和中等大小动脉的内膜及中层. 动脉钙化常与血管衰老相伴发生, 虽然血管钙化经常伴随高血压和动脉粥样硬化斑块出现, 但研究人员发现, 中膜弹力层的钙化并不依赖于动脉粥样硬化的出现而出现<sup>[8]</sup>. 目前认为, 血管壁钙化的主要机制为钙磷代谢失常所致, 伴随机体衰老, 动脉壁的钙和磷含量特异性增加, 而其他元素如钠、钾、镁等无显著改变<sup>[9]</sup>. Shanahan 等<sup>[10]</sup>发现, 尿毒症患者血液中的毒素, 特别是与矿物质代谢相关的毒素可以造成血管平滑肌细胞的损伤, 促进血管钙化的形成.

基础及临床研究表明, 血管钙化过程中血管平滑肌细胞和周细胞从张力型转变为分泌型, 合成骨相关蛋白质, 包括碱性磷酸酶、骨钙素、骨桥蛋白和骨胶原丰富的细胞外基质以及基质小泡等, 作为磷灰石结晶的起始位点. Runx2 (Cbfa1) 和 osterix 分子可以促进细胞向分泌表型转变, 上述两种分子受 Msx2、Wnt 和  $\beta$ -catenin 信号系统的调节. 启动“骨化级联”反应的因素包括骨形态发生蛋白、慢性损伤性刺激以及代谢产物包括活性氧簇(ROS), 上述因素引起 NF- $\kappa$ B 的激活、炎症因子(如 TNF $\alpha$ 、IL-1/6)的分泌、巨噬细胞活化以及血管平滑肌细胞凋亡. 近来的研究表明, 磷酸盐可以通过增加线粒体 ROS 的产生以及 NF- $\kappa$ B 的活化两条途径调节 Msx2-Wnt-Runx2 的表达, 启动成骨程序. 在正常血浆中, 血管周围平滑肌细胞可以抑制自发性钙化的形成, 表明血浆中存在抑制钙化的因子, fetuin-A、GLA 均属这种抑制因子<sup>[8]</sup>.

### 3 衰老血管功能上的改变及其机制

弹性动脉僵硬增加、顺应性下降以及血管修复、新生能力降低是衰老血管的重要特征<sup>[4, 11]</sup>. 动脉管壁硬化、顺应性降低可归因于平滑肌细胞肥大、动脉钙化以及基质增生. 血管生成及损伤修复功能下降的主要原因包括血管内皮细胞衰老/功能失调、内皮祖细胞衰竭及机体微环境改变三个方面. 在细胞水平可见到平滑肌细胞、内皮细胞对刺激的反应、分泌能力等发生变化, 内皮通透性增加.

### 3.1 衰老血管基质变化特点

细胞衰老是组织衰老的基础, 而细胞衰老又受其生存微环境(niche)的影响. 内皮细胞生存的微环境既包括细胞外基质, 也包括生活在该细胞周边的其他种类的细胞. 增龄可导致明显的血管壁内胶原蛋白增加, 弹性纤维减少、断裂和钙化, 非酶促糖基化胶原交联增加, 以及组织因子等变化<sup>[3-4]</sup>(图 2).

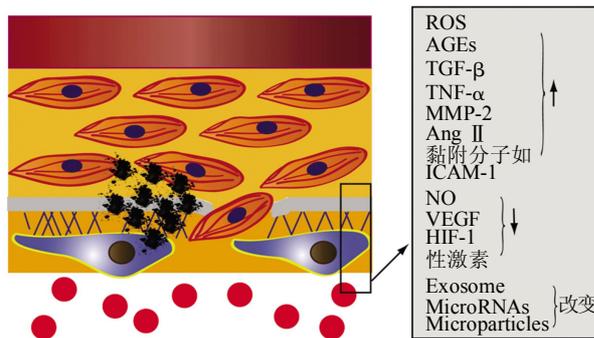


Fig. 2 Changes of endothelial micro-environment during vascular aging

图 2 血管衰老时内皮细胞周围微环境的变化

ROS: 活性氧簇; AGEs: 糖基化终产物; TGF-β: 转化生长因子 β; TNF-α: 肿瘤坏死因子 α; MMP-2: 基质金属蛋白酶 2; ICAM-1: 细胞间黏附分子 1; NO: 一氧化氮; VEGF: 血管内皮生长因子; HIF-1: 低氧诱导因子 1; Exosome: 外泌体; Microparticles: 微粒.

#### 3.1.1 胶原、黏附分子、糖基化终产物等的变化.

血管衰老伴随着胶原蛋白合成增多和弹性纤维的性质改变. Gudienė 等<sup>[12]</sup>发现, 衰老过程中胶原束的面积明显增加, 而数量和周长则减少. 弹性纤维质的改变引起纤维随机分布、弹性蛋白酶的活性增加以及钙结合弹性蛋白增加. Fibrillin-1 是细胞外微纤维的主要成分, 动物实验发现, 通过基因改造而改变微纤维结构, 则小鼠的血管衰老加速<sup>[13]</sup>. 胶原蛋白和弹性纤维主要受基质金属蛋白酶(MMP)调节, 衰老过程中可见 MMP-2、MMP-3 在血管壁表达增加, 以及 MMP-2 激活并聚集于内弹性膜断裂附近区域的平滑肌细胞周围<sup>[14]</sup>.

衰老伴随大鼠主动脉黏附分子如细胞间黏附分子 1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)表达增加, 家兔单核细胞黏附于内皮细胞表面增加<sup>[14]</sup>.

随年龄的增长, 管壁组织内血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子以及低氧诱导因子(HIF-1)等的含量、活性均下降. 相应地, 内皮细胞、平滑肌的增殖、迁移能力下降, 血管再生能力受损. 实验显示, 衰老动物体内引入促血管生长因子能促进血管的生成<sup>[15]</sup>.

糖基化代谢终产物(AGEs)随着年龄增加不断在体内累积, 与 AGE 相交联后的胶原蛋白硬而难以水解, 由此造成血管壁硬度增加<sup>[15]</sup>. 胶原蛋白 1 的糖基化产物可诱导内皮细胞(端粒长度未变)出现过早衰老的表型. AGEs 还可以作用于血管上的受体引起炎症反应, 释放生长因子和细胞因子, 加剧细胞的氧化应激. 亚硝酸钠能通过减少组织 AGE 的沉积而改善血管衰老的状态<sup>[16]</sup>.

#### 3.1.2 激素的变化.

女性与男性血管衰老遵循不同的时间进程, 造成此差别的原因可能在于性激素对心血管系统的影响和调节上.

证据显示, 雌激素具有拮抗血管衰老的作用. 机制包括雌激素通过促进内皮细胞一氧化氮合酶(NOS)的表达而促进 NO 生成, 通过 PI3K 信号通路及后续的 TERT 磷酸化途径增加内皮细胞端粒酶活性、增加内皮细胞内游离  $Ca^{2+}$  含量、抑制非对称二甲基精氨酸(ADMA, 内源性 eNOS 抑制剂)的生成并抑制超氧阴离子( $O_2^-$ )的产生, 还可影响 PGI<sub>2</sub>、TXA<sub>2</sub>、血管紧张素 II (Ang II) 等. 此外, 雌激素可诱导血管内皮祖细胞(EPCs)的产生、增殖、迁移及整合入血管网络. 如青年大鼠卵巢切除后外周血中 EPCs 明显减少, 但给予外源性雌激素补充可以预防 EPCs 的减少. 虽然理论上雌激素可以延缓血管衰老, 但到目前为止, 激素替代疗法的实验却不能给出确定的支持结论<sup>[17]</sup>.

男子在成年后体内睾酮水平即开始以每年 1%~2% 的速度递减, 睾酮的减少常常伴随着心血管疾病的发生. 对于易于发生衰老的 SAMP8 鼠, 缺乏睾酮可导致血管衰老加速, 而经睾酮处理后其血管衰老减慢<sup>[18]</sup>. 睾酮刺激可诱导 SIRT1 的表达, 通过 ERK1/2 以及 PI3K/Akt 信号通路上调 eNOS 表达, 也能通过 PKC 以及 MAPK 信号系统促进内皮细胞产生 NO. 睾酮能够刺激血栓素合成酶, 以及 COX-1/COX-2 的表达, 睾酮水平下降可通过改变凝血恶烷/COX 信号通路而干扰血管功能. 此外, 睾酮可以通过调节非内皮细胞依赖性的钾离子、钠离子通道来降低血管张力<sup>[19]</sup>. 目前睾酮替代疗法效果如何尚存争议.

类似雌激素、睾酮的体液因素还有去甲肾上腺素、α-黑素细胞刺激素(α-MSH)等. 前者的释放可通过 α1-肾上腺素依赖的机制刺激血管壁产生 ROS, 激活基因表达, 从而升高平滑肌蛋白含量, 引起血管壁增厚. α-MSH 则能通过促进 NOS 的表

达和磷酸化增加血管内皮细胞 NO 的合成, 有利于抗血管衰老<sup>[20]</sup>.

某种细胞的生存微环境对该细胞的影响是巨大、甚至是决定性的. 相对于细胞研究而言, 过去的几十年中针对血管衰老过程中 niche 的改变、以及细胞与 niche 互动、相互影响的研究并不多见, 这方面的研究今后尚需加强.

### 3.2 内皮细胞衰老/功能失调

增龄伴随的血管内皮细胞衰老 / 功能失常被认为在血管衰老中占有重要地位<sup>[3,21]</sup>. 体外实验显示, 猪冠状动脉内皮细胞在多次传代后, 表现出功能障碍和衰老相关的增殖能力降低、氧化应激增加, NF-κB 和 p53 信号通路活化<sup>[22]</sup>. 内皮细胞衰老包括端粒依赖性及端粒非依赖性衰老两种. 胚胎发育期间, 血管内皮细胞不断分裂增殖. 成年后血管内皮细胞则基本处于静息状态, 很少分裂. 但当细胞处于应激状况, 如机械性血流剪切力、损伤, 以及化学信号包括低氧、细胞因子等刺激时, 内皮细胞仍可分裂. 此种分裂伴随着端粒长度的不断缩短直至所谓的 Hayflick's 极限, 细胞失去分裂能力, 即端粒依赖性衰老, 也称复制性衰老. 内皮细胞衰老也能通过端粒非依赖事件, 包括化学诱导、前癌基因诱导的衰老、细胞核核纤层的改变以及涉及到 DNA 损伤的应激, 由上述应激因素导致血管内皮细胞的提前衰老, 为应激性衰老<sup>[23]</sup>. 下面着重就影响内皮衰老的端粒、线粒体、氧化应激、炎症等因素予以简要叙述(图 3).

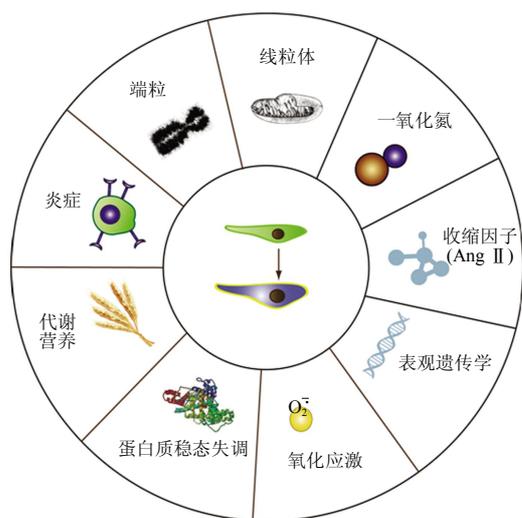


Fig. 3 Factors associated with endothelial aging  
图 3 影响内皮细胞衰老的因素

**3.2.1 端粒.** 哺乳动物细胞端粒是包括一段含有重复序列(TTAGGG)的、长度可达几千对碱基、与一系列端粒结合蛋白相互作用的结构. 体细胞每分裂一次均会引起端粒的缩短, 当端粒缩短到一定长度后细胞便不能再继续分裂, 进入衰老阶段. 部分细胞中缺失的端粒可被修复, 其修复过程需要端粒酶的参与. 人血管内皮细胞中端粒酶活性较低, 复制性衰老的内皮细胞出现端粒的明显缩短. 端粒的表达水平以及活性受 NO、炎症介质和氧化应激等多种因素的调节, 生活方式能对端粒的长度产生显著性影响, 合理的饮食、运动以及压力调节可延缓甚至逆转端粒的缩短<sup>[24-25]</sup>. 血管 EPC 的端粒亦受机体衰老的影响, 近来发现, 健康人早期血管 EPC 的端粒长度随年龄的增高而缩短, 与年轻人相比, 老年人 EPC 的端粒缩短将近 20%<sup>[26]</sup>, 这可能是血管衰老的重要原因之一.

### 3.2.2 线粒体.

线粒体在细胞的生物合成、能量代谢、维持细胞氧化还原、钙缓冲以及调节细胞程序性死亡等过程中扮演着重要角色. 因此, 增龄相关的线粒体变化势必影响到宿主细胞的生理功能.

研究显示, 线粒体氧化应激在衰老相伴的血管功能失常中占据重要地位. 在机体抗氧化系统失衡的情况下, 如过氧亚硝酸盐介导的硝化和 MnSOD 抑制、GSH 含量下降、Nrf2/ARE 功能障碍以及电子传递链失常等, 线粒体氧化还原反应中生成的 ROS 可直接导致内皮细胞的衰老及损伤. 例如, 内皮细胞中敲除 PHB1(线粒体内膜成分)能增加线粒体 ROS 的产生, 导致内皮细胞提前进入衰老期<sup>[27]</sup>. 线粒体氧化应激增强也会诱导内皮细胞凋亡的增加, 致使微血管数目减少. 线粒体还可以通过 ROS、Ca<sup>2+</sup>、TOR 信号通路以及线粒体应激反应通路等途径影响细胞核, 在衰老过程中发挥作用<sup>[28]</sup>. 增龄也伴随着线粒体功能的下降. 衰老的血管内皮细胞内 NO 减少、AMPK 活性下降均可导致线粒体生物合成功能受损. 除此以外, 增龄伴随的细胞能量调节、内分泌变化等(如甲状腺功能低下, 低 IGF-1 浓度等)也与线粒体生物合成受损有关.

### 3.2.3 蛋白质稳态失调.

蛋白质稳态(proteostasis)包括折叠正确的蛋白质的形成和蛋白质经蛋白酶体 / 溶酶体降解之间的平衡. 随着机体的衰老蛋白质稳态逐渐发生变化, 造成未折叠 / 折叠错误的蛋白质逐渐累积, 或蛋白质的异常聚集, 引起细胞功能的改变.

伴随着衰老进程, 应激诱导的分子伴侣合成受到损害. 动物实验表明, 分子伴侣失常是衰老的原因之一. 缺失热休克蛋白的小鼠衰老加速, 在长寿鼠品系体内的热休克蛋白上调. 此外, 转录因子 HSF-1 作为热休克反应的重要调节因子, 其激活可使线虫的寿命延长. 蛋白质降解系统由自噬溶酶体系统和泛素-蛋白酶体系统两部分组成. 这两部分系统在衰老过程中功能均降低, 人为增强其功能则可延长机体的寿命. 如自噬激动剂雷帕霉素和亚精胺均是自噬诱导剂, 同时二者均可延长酵母、果蝇和线虫的寿命. 同样, 泛素-蛋白酶体系统的激活也可以促进酵母、线虫的寿命<sup>[29]</sup>. 血管内皮细胞自噬水平随增龄而下降, 这是造成内皮细胞内异常蛋白质沉积、引起细胞衰老的因素之一.

### 3.2.4 氧化应激.

传统上认为, 氧化应激是引起内皮细胞衰老的主要原因之一. 随年龄的增长, ROS 的产生增加和抗氧化蛋白减少, 造成氧化损伤产物堆积, 引起细胞的衰老改变. 内源性或外源性 ROS 可以在多个层次上诱导血管内皮细胞衰老的产生. 如 ROS 能直接造成细胞基因组 DNA、蛋白质、脂质及线粒体等细胞器的损伤, 引起细胞内 NOS 失活, 激活应激反应激酶以及其他与衰老有关的氧化还原敏感的信号蛋白. ROS 也可直接引起端粒的损伤, 或通过抑制端粒酶间接影响端粒<sup>[30]</sup>. 随着年龄的增加, 血管 EPCs 内氧化损伤也逐渐增加, EPCs 的抗氧化能力随着年龄的增长出现下降.

近几年发现, 机体适度的氧化应激对于维持血管系统的完整性及拮抗衰老十分必要<sup>[31]</sup>. 研究人员认为, ROS 是参与细胞(氧化还原)调节的重要信号, ROS 不仅引起细胞衰老, 也有助于延长细胞的寿命<sup>[32]</sup>. 事实上, 为人们所津津乐道的通过限制热量摄入而延缓衰老的方式, 能通过提高基础代谢率而增加机体内 ROS 的累积, 这可能是 ROS 有助于抗衰老的一个例证. 与此相呼应, 报告显示, 抗氧化疗法有损于健康老龄化<sup>[33-34]</sup>. 截至目前, 适度氧化是否可以抵抗内皮细胞的衰老尚未见报道.

**3.2.5 NO 信号系统改变.** NO 能通过刺激端粒酶活性、降低端粒侵蚀 NO 供体或磷酸二酯酶(PDE) III 抑制剂(可以上调 SIRT1 表达)等机制来对抗氧化应激引起的内皮细胞衰老. 人体在老年时, 血管内皮细胞中 L-精氨酸水平降低、精氨酸酶上调, 同时组成型和诱导型 NOS 异构体的表达均降低, 上

述因素造成 NO 合成减少. 另外, 内皮细胞中 SIRT-1 生成减少以及 S6K1 活性水平升高也会导致内皮合成 NO 减少. 随衰老增加的超氧化物能清除 NO 并形成过氧亚硝酸盐, 从而减少细胞内有效的 NO 浓度. NO 的水平也受血液中同型半胱氨酸水平的影响, 衰老伴随的同型半胱氨酸浓度升高可导致 NO 的减少. Egashira 等报道, 与健康的 20 岁年轻人相比, 70~80 岁老年人的冠脉内皮细胞 NO 含量减少 75%<sup>[35-37]</sup>. NO 减少也与血管 EPCs 数目和功能下降有关, 随年龄增加导致的氧化型低密度脂蛋白累积可通过抑制细胞中 eNOS 的表达和活性而抑制早期 EPCs 的活性和功能<sup>[38]</sup>.

**3.2.6 收缩因子.** 衰老伴随着血管收缩因子系统, 如 COX 信号系统、renin-angiotensin、endothelin-1 等的改变. 细胞中内皮素(endothelin-1)的浓度随年龄增长而增加, 它通过刺激血管平滑肌细胞的迁移和增生、损伤血管内皮细胞功能、促进炎症反应等机制参与血管衰老的进程. 随着年龄的增加, 动脉壁内 Ang II、血管紧张素转换酶(ACE)、Ang II 受体、AT1 受体也显著增加. Ang II 可以引起内皮细胞内 ROS 产生增加, 诱导血管中 MMP-2 和 calpain-1 的活性及表达, calpain-1 的过表达与 I 型/III 型胶原增加、弹性蛋白降解、TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路激活以及血管钙化密切相关. 在包括人类在内的一些哺乳动物中, 衰老动脉内 MFG-E8 的转录和翻译大幅增加, MFG-E8 表达增加可由 Ang II 刺激引起. 细胞实验表明, Ang II 的增加可明显诱导内皮细胞进入衰老<sup>[39]</sup>.

**3.2.7 炎症.** 衰老过程中一个显著的细胞变化是“炎性衰老(inflammaging)”即在哺乳动物衰老过程中总是伴随着促炎症表型的存在. 如随着年龄的增加, 组织中肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的浓度升高, TNF- $\alpha$  增加反过来也能促进细胞的衰老. 衰老的血管向炎症状态转变也可能是 EPC 功能障碍和再生潜力降低的原因. 雌激素具有抗内皮细胞衰老的机制之一是通过减轻内皮细胞炎症而达到抗衰老的作用<sup>[40]</sup>. 衰老相伴随的炎症可能由多种原因引起, 如炎症组织损伤的累积、免疫系统失常、细胞功能失调、衰老细胞出现分泌炎性细胞因子的倾向、NF- $\kappa$ B 活性增强以及自噬反应降低等.

**3.2.8 代谢、营养的改变.**

长久以来, 人们认为限制热量摄入可以延长动物寿命. Zanetti 等<sup>[41]</sup>发现, 热量限制可以通过减少

内皮细胞中 iNOS/eNOS 比例, 减少氧化应激、增加 SOD 酶活性来增强内皮细胞功能. 许多与代谢及调节密切相关的分子均在血管内皮细胞衰老过程中发挥重要作用. 例如, 在衰老的动脉壁中, sirtuin 家族蛋白之一 SIRT1 的表达和活性下降, 敲除血管内皮细胞中的 SIRT1 会促进细胞的衰老, 即 SIRT1 具有“抗衰老”作用. cyclin-dependent kinase 5 (CDK5) 可以将 SIRT1 蛋白第 47 位上的丝氨酸磷酸化, 进而抑制 SIRT1 的抗衰老作用. SIRT1 又可以通过调节 p66Shc 以及 NADPH 氧化酶等调节血管衰老<sup>[42-43]</sup>. 近来发现, SIRT6 敲除可引起体外培养的脐静脉内皮细胞及主动脉内皮细胞增殖缓慢、 $\beta$ -gal 阳性细胞数增多、NOS 表达减少、ICAM-1 及 p21 表达上调、DNA 损伤及端粒功能损伤<sup>[44]</sup>.

自噬是细胞代谢调节的一种方式. 衰老伴随着自噬水平下降, 激活自噬则可延长寿命. 在老年人当中, 动脉内皮细胞自噬标志物减少约 50%, 与此相类似, 老年 C57BL/6 小鼠动脉内皮细胞自噬标志物减少约 40%. 激活自噬能通过降低内皮细胞氧化应激和炎症、增加 NO 的含量而产生抗衰老的作用<sup>[45]</sup>. 此外, IGF-1 信号通路是影响细胞能量和代谢的重要通路, 血管衰老常伴随 IGF-1 信号系统功能的增强. Klotho 蛋白则能够通过抑制 IGF-1 信号通路起到抗衰老的作用<sup>[46]</sup>.

**3.2.9 MicroRNA 及表观遗传学变化.** 衰老的内皮细胞中 microRNA 表达谱发生显著变化, 据此推测, microRNA 在内皮细胞衰老过程中发挥着重要作用. 如 Rippe 等<sup>[47]</sup>报道, 在衰老的人主动脉内皮细胞中, 激活增殖 / 抑制凋亡的 microRNA miR-21、miR-214 和 miR-92 含量均降低, 以及抑制 Caveolin-1 (Caveolin-1 抑制 eNOS 活性) 的 miR-133a、抑制炎症的 miR-126 均减少; 抑制 eNOS 的 miR-221、miR-222 以及激活炎症的 miR-125b 增加. 衰老内皮细胞的 eNOS 减少、增殖下降、凋亡增加以及炎症反应增强与上述 microRNA 的变化相平行. Zhu 等<sup>[48]</sup>发现 microRNA-10A\* (miR-10A\*)、miR-21 和它们的共同靶基因 Hmga2 对调节内皮祖细胞(EPCs)的衰老至关重要. 在年轻 EPCs 中过表达 miR-10A\* 及 miR-21 能够抑制 Hmga2 的表达, 导致 EPC 衰老, 其体内外形成新血管的能力下降. 在年老的 EPCs 中抑制 miR-10A\* 及 miR-21 则细胞的衰老标志物减少, 细胞体内外血管形成能力增强. 其他如

miR-34a、miR-217、miR-200c、miR-146a 以及 miR-181a 等都与内皮细胞衰老相关<sup>[49]</sup>. 此外, 衰老的血管内皮细胞中也存在 DNA 甲基化模式的改变、翻译后的组蛋白修饰等表观遗传学的变化<sup>[50]</sup>.

### 3.3 内皮祖细胞(EPCs)衰竭

传统上认为, 内皮细胞几乎不能自我更新, 但在过去的 20 年中发现, 内皮细胞能够不断更新, 特别是在应激状况下. 循环系统中存在的 EPC 对于内皮更新起着关键的作用, 对于血管的修复和新生至关重要<sup>[51]</sup>(图 1, 4). 证据表明, 随年龄的增长, 内源性 EPC 的数目下降, 修复功能降低, 如 Wang 等<sup>[52]</sup>发现, EPC 在老年小鼠血管损伤的修复中起重要作用, 年轻小鼠来源的 EPC 促血管修复功能更强. 与成年人相比, 儿童循环系统中 EPC 的含量明显升高. 健康人早期 EPCs(early EPCs)的端粒长度随年龄增加而缩短, 雌激素可以通过增加 EPC 端粒酶的活性而延缓其衰老. 有意思的是, 近来发现, 运动可以增强循环系统中 EPC 的数量和功能, 从而减轻血管衰老程度, 增强血管功能<sup>[53]</sup>.

衰老伴随的 EPC 数量、功能的损伤可能缘于内环境的一系列改变, 从而影响了 EPC 从骨髓中产生、移动, 以及细胞内信号系统的改变. 研究显示, 衰老所伴随的氧化应激增强, 如老龄鼠体内因 CuZn SOD 缺乏而导致的氧化水平增高、随年龄增长的 NOX2 表达增加, 以及衰老的人血管内皮谷胱甘肽过氧化物酶活性下降, 均可导致 EPC 功能受损. 此外, 年龄相关的炎症、促血管生成因子, 如生长因子、缺氧诱导因子、细胞因子(如 TNF- $\beta$ )、Ang II 以及 microRNA 均与 EPC 的生成、移动、存活以及功能的发挥有关<sup>[54-55]</sup>.

### 3.4 血管周围平滑肌细胞

随着血管的衰老, 血管周围平滑肌细胞的异质性越来越明显, 表现为高增殖、高移行、分泌性改变. 来自老龄大鼠主动脉的平滑肌细胞表现出明显增强的体外增殖能力, 处于 S 期的平滑肌细胞数目明显增多. 其对 PDGF-BB 等趋化因子的反应性增加、迁移 / 侵袭能力明显强于低龄平滑肌. 衰老过程中平滑肌细胞迁移至内膜下, 并大量合成释放多种基质, 包括 MMP-2 及其激活物 MMP-1、Ang II、TGF- $\beta$ 、炎症因子 IL-1、IL-6/8 等活性物质, 诱导并促进内皮细胞功能失调、血管的炎性改变及血管重塑<sup>[56-57]</sup>.

### 3.5 血管衰老过程中细胞间通讯的作用

近来的研究发现, 细胞间除传统的直接接触,

或通过旁分泌作用相互通讯外, 还可以通过 microRNA、微囊泡等进行细胞间的交流. 微粒(microparticles)、外泌体(exosome)以及 microRNA 是近几年发现的、可作为细胞间信息传递载体的细胞成分. 这些发现使另一个血管衰老机制成为可能, 即发生应激性衰老的内皮细胞通过其释放的 microparticles、exosome 以及 microRNA 将促进细胞衰老的信号释放, 并影响其周边或远处细胞, 包括平滑肌细胞、内皮细胞等, 造成这些细胞衰老进程的加速(图 4).

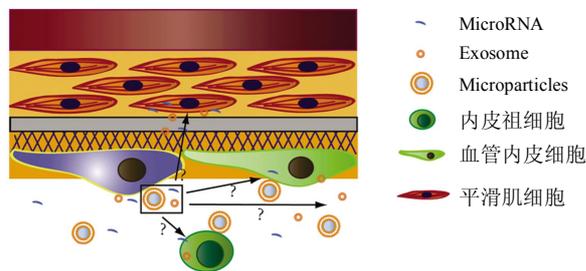


Fig. 4 MicroRNA, exosome and microparticles participate as communication mediators during vascular aging

图 4 MicroRNA、exosome、microparticles 作为细胞间信号传递介质在血管衰老过程中的作用

### 3.5.1 微粒(microparticles, MP).

微粒是起源于多种细胞(如内皮细胞、血小板、白细胞及平滑肌细胞等)的直径在 100~500 nm 间的颗粒或囊泡, 这些颗粒或囊泡在细胞凋亡、炎症发生或应激时被释放到细胞外. 其成分包括具有其“母细胞”特征的蛋白质、磷脂和 microRNA 等.

MP 可随血流巡行至全身, 并通过细胞吞噬/吞饮或细胞膜融合的方式进入远方的“接收”细胞, 并将其包含的蛋白质、核酸等生物大分子传递入“接收”细胞. 这些大分子中的一些具有促进血管生成的作用(如 XII 因子、组织因子、丝裂原活化蛋白酶)或调解血管衰老和重塑(如 miRNAs). MP 可引起内皮细胞内氧化应激、炎症反应增强, 减少 NO 的产生, 刺激血小板和巨噬细胞黏附于内皮细胞<sup>[58]</sup>.

动物研究结果表明, 老年糖尿病大鼠血浆中 MP 增加. 老年血栓大鼠血浆中白细胞来源的 MP 增加. Burger 等发现, 衰老的小鼠血管内皮细胞产生 MP 增多, MP 能促进内皮细胞  $O_2^-$  和  $H_2O_2$  的产生. 进一步研究发现, MP 通过 NADPH 氧化酶、

线粒体促进 ROS 的产生, 诱导内皮细胞过早衰老. 这些结果表明 MP 可通过反馈方式促进血管衰老, 即衰老的内皮细胞产生 MP 增多, 而 MP 又通过诱导 ROS 产生增加促进内皮衰老. 这些数据暗示 MP 可能是促进血管过早衰老的关键<sup>[59-60]</sup>.

健康人血浆中即存在 MP, 与病理状态下 MP 的浓度、成分不同. 老年人血浆中血小板来源的 MP 增加. Forest 等<sup>[61]</sup>发现, 老年人内皮源性的 MP 减少. 感染的老年住院患者若内皮源性 MP 水平较高则预示着较差的预后.

新近发现的一种动脉衰老标志物乳脂肪球表皮生长因子 VIII (milk fat globule epidermal growth factor VIII, MFG-E8)是内皮细胞起源的 MPs 的重要组成部分, 具有调节动脉壁表型的作用. 在衰老的血管壁出现 MFG-E8 转录、翻译和信号水平的增强. 体外实验发现, 衰老的血管平滑肌细胞以及巨噬细胞等 MFG-E8 转录、翻译和信号水平增强, 发挥促血管平滑肌细胞增殖、迁移、分泌炎症分子, 以及促进内皮细胞凋亡的作用<sup>[62]</sup>.

**3.5.2 外泌体(exosome).** Exosome 是机体内大部分细胞都可以经胞吐途径分泌的膜性纳米囊泡, 直径 40~100 nm, 携带可反应其起源细胞特征的蛋白质/RNA/脂质等物质, exosome 由“分泌”细胞经胞吐过程出细胞后, 可经由血液循环散布于机体其他处, 并能够进入其他种类的“接收细胞”<sup>[63]</sup>. 近来发现, exosome 是细胞间通讯的重要介质, 在细胞-细胞通讯间起重要作用, 参与免疫细胞调节、肿瘤细胞存活以及血管生成等一系列生物学过程. 因此, 它是细胞间互相联系、互相影响的重要介质. 正常状态下, 内皮细胞间通过交换 exosome 而促进内皮移行、血管生成. van Balkom 等<sup>[64]</sup>发现, 缺少 miR-214 的内皮细胞, 其分泌的 exosome 进入“接收”内皮细胞后, “接收”内皮细胞出现衰老、血管生成能力受损的现象. 这一结果表明, 含有 miR-214 的 exosome 对于临近血管内皮细胞的衰老起着重要的调控作用.

**3.5.3 MicroRNA.** MicroRNA 稳定存在于体液中, 可在细胞间进行交换, 并发挥作用<sup>[65]</sup>. Hergenreider 等<sup>[66]</sup>发现, 内皮起源的 miR-143/145 可经由囊泡携带进入平滑肌细胞中, 并影响平滑肌细胞的表型, miR-126 也具有类似 miR-143/145 从内皮细胞释放并作用于平滑肌的特性<sup>[67]</sup>. 从这一点考虑, 衰老的内皮细胞可能通过分泌 microRNA 而影响其他内皮细胞或内皮祖细胞.

## 4 展 望

截止目前,人类在衰老生物学领域的研究取得了许多突飞猛进的进展,比较而言,衰老医学的研究则相对滞后.其原因一方面是因为在模式动物上获得的研究数据、理论很难直接应用于人体,这一点在 Insulin/IGF-1 通路的研究上表现得尤为明显.另一方面则由人体研究的复杂程度所决定.血管衰老相关研究所面临的状况同此.因此,血管衰老的医学研究应在今后的研究中予以加强.

衰老研究中非常具有争议性的问题包括,遗传与环境对衰老进程的影响孰轻孰重?衰老的过程可否逆转?如前所述,良好的生活习惯可以延缓甚至逆转端粒缩短,以及诱导性多潜能干细胞、血管内皮祖细胞等概念的出现,从侧面说明环境之于衰老的重要影响,即环境因素可以通过对遗传物质的影响从而对细胞的分化、衰老过程做出重大的修正和调整.这些研究结果也向我们展示了人类或许能够逆转衰老进程的诱人前景.

由于衰老是机体中多层次、整体性的复杂过程,因此只有从整体和全局的角度去理解衰老,才不至于有失偏颇甚至得出错误结论.正如雪花重结可成冰川,但冰川绝不可理解为无数雪花的简单累积.在将血管衰老机制作为一个系统进行探索时,系统内部各个单元自身的运行机制固然重要,各单元之间的信息交流及互相影响可能更为重要,血管衰老过程中血管内皮细胞与平滑肌细胞之间、内皮细胞与血细胞之间以及内皮祖细胞与平滑肌细胞之间的信息交流及互动值得进行深入研究.近几年发现的 exosome、microRNA 可作为细胞间信息传递介质的现象,为深入探索细胞间的交流互动提供了崭新的视角,也为我们了解器官、组织的衰老提供了新的切入点.

总之,随着人类对于生命以及衰老本质认识的不断深入,青春长驻、延年益寿已逐渐变为现实,齐彭祖之寿的目标也或为不远.

## 参 考 文 献

- [1] Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, *et al.* Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010, **65**(10): 1028-1041
- [2] Dantas A P, Jiménez-Altayó F, Vila E. Vascular aging: facts and factors. *Front Physiol*, 2012, **3**: 325 (DOI: 10.3389/fphys.2012.00325)
- [3] Lakatta E G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*, 2003, **107**(3): 490-497
- [4] Lakatta E G, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*, 2003, **107**(1): 139-146
- [5] Wang M, Lakatta E G. Altered regulation of matrix metalloproteinase-2 in aortic remodeling during aging. *Hypertension*, 2002, **39**(4): 865-873
- [6] Chang E, Yang J, Nagavarapu U, *et al.* Aging and survival of cutaneous microvasculature. *J Invest Dermatol*, 2002, **118**(5): 752-758
- [7] Mirea O, Donoiu I, Plesea I E. Arterial aging: a brief review. *Rom J Morphol Embryol*, 2012, **53**(3): 473-477
- [8] London G M. Arterial calcification: cardiovascular function and clinical outcome. *Nefrologia*, 2011, **31**(6): 644-647
- [9] Sekikawa A, Shin C, Curb J D, *et al.* Aortic stiffness and calcification in men in a population-based international study. *Atherosclerosis*, 2012, **222**(2): 473-477
- [10] Shanahan C M. Mechanisms of vascular calcification in CKD-evidence for premature ageing?. *Nat Rev Nephrol*, 2013, **9**(11): 661-670 (DOI: 10.1038/nrneph.2013.176)
- [11] Novella S, Heras M, Hermenegildo C, *et al.* Effects of estrogen on vascular inflammation: a matter of timing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, **32**(8): 2035-2042
- [12] Gudienė D, Valanciūtė A, Velavicius J. Collagen network changes in basilar artery in aging. *Medicina (Kaunas)*, 2007, **43**(12): 964-970
- [13] Mariko B, Pezet M, Escoubet B, *et al.* Fibrillin-1 genetic deficiency leads to pathological ageing of arteries in mice. *J Pathol*, 2011, **224**(1): 33-44
- [14] Isingrini E, Belzung C, d'Audiffret A, *et al.* Early and late-onset effect of chronic stress on vascular function in mice: a possible model of the impact of depression on vascular disease in aging. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011, **19**(4): 335-346
- [15] Mirea O, Donoiu I, Plesea I E. Arterial aging: a brief review. *Rom J Morphol Embryol*, 2012, **53**(3): 473-477
- [16] Fleenor B S, Sindler A L, Eng J S, *et al.* Sodium nitrite de-stiffening of large elastic arteries with aging: role of normalization of advanced glycation end-products. *Exp Gerontol*, 2012, **47**(8): 588-594
- [17] Novella S, Dantas A P, Segarra G, *et al.* Vascular aging in women: is estrogen the fountain of youth?. *Front Physiol*, 2012, **3**: 165 (DOI: 10.3389/fphys.2012.00165)
- [18] Ota H, Akishita M, Akiyoshi T, *et al.* Testosterone deficiency accelerates neuronal and vascular aging of SAMP8 mice: protective role of eNOS and SIRT1. *PLoS One*, 2012, **7**(1): e29598
- [19] Lopes R A, Neves K B, Carneiro F S, *et al.* Testosterone and vascular function in aging. *Front Physiol*, 2012, **3**: 89 (DOI: 10.3389/fphys.2012.00089)
- [20] Rinne P, Nordlund W, Heinonen I, *et al.*  $\alpha$ -Melanocyte-stimulating hormone regulates vascular NO availability and protects against

- endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*, 2013, **97**(2): 360–368
- [21] El Assar M, Angulo J, Vallejo S, *et al.* Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Front Physiol*, 2012, **3**: 132 (DOI: 10.3389/fphys)
- [22] Lee M Y, Wang Y, Vanhoutte P M. Senescence of cultured porcine coronary arterial endothelial cells is associated with accelerated oxidative stress and activation of NFkB. *J Vasc Res*, 2010, **47**(4): 287–298
- [23] Collins C, Tzima E. Hemodynamic forces in endothelial dysfunction and vascular aging. *Exp Gerontol*, 2011, **46** (2–3): 185–188
- [24] Farsetti A, Grasselli A, Bacchetti S, *et al.* The telomerase tale in vascular aging: regulation by estrogens and nitric oxide signaling. *J Appl Physiol*, 2009, **106**(1): 333–337
- [25] Ornish D, Lin J, Chan J M, *et al.* Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol*, 2013, **14**(11): 1112–1120
- [26] Kushner E J, Van Gulder G P, Maceneaney O J, *et al.* Aging and endothelial progenitor cell telomere length in healthy men. *Clin Chem Lab Med*, 2009, **47**(1): 47–50
- [27] Schleicher M, Shepherd B R, Suarez Y, *et al.* Prohibitin-1 maintains the angiogenic capacity of endothelial cells by regulating mitochondrial function and senescence. *J Cell Biol*, 2008, **180**(1): 101–112
- [28] Ungvari Z, Sonntag W E, Csiszar A. Mitochondria and aging in the vascular system. *J Mol Med (Berl)*, 2010, **88**(10): 1021–1027
- [29] López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, *et al.* The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, **153**(6): 1194–1217
- [30] Erusalimsky J D. Vascular endothelial senescence: from mechanisms to pathophysiology. *J Appl Physiol*, 2009, **106**(1): 326–332
- [31] Puca A A, Carrizzo A, Villa F, *et al.* Vascular ageing: the role of oxidative stress. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, **45**(3): 556–559
- [32] Liochev S I. Reactive oxygen species and the free radical theory of aging. *Free Radic Biol Med*, 2013, **60**(1): 1–4
- [33] Puca A A, Carrizzo A, Ferrario A, *et al.* Endothelial nitric oxide synthase, vascular integrity and human exceptional longevity. *Immun Ageing*, 2012, **9**(1): 26 (DOI: 10.1186/1742-4933-9-26)
- [34] Back P, Braeckman B P, Matthijssens F. ROS in aging *Caenorhabditis elegans*: damage or signaling?. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, **2012**: 608478
- [35] Torregrossa A C, Aranke M, Bryan N S. Nitric oxide and geriatrics: Implications in diagnostics and treatment of the elderly. *J Geriatr Cardiol*, 2011, **8**(4): 230–242 (DOI: 10.3724/SP.J.1263.2011.00230)
- [36] Donato A J, Magerko K A, Lawson B R, *et al.* SIRT-1 and vascular endothelial dysfunction with ageing in mice and humans. *J Physiol*, 2011, **589**(Pt 18): 4545–4554
- [37] Rajapakse A G, Yepuri G, Carvas J M, *et al.* Hyperactive S6K1 mediates oxidative stress and endothelial dysfunction in aging: inhibition by resveratrol. *PLoS One*, 2011, **6** (4): e19237 (DOI: 10.1371/journal.pone.0019237)
- [38] Hamed S, Brenner B, Abassi Z, *et al.* Hyperglycemia and oxidized-LDL exert a deleterious effect on endothelial progenitor cell migration in type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res*, 2010, **126**(3): 166–174
- [39] Jiang L, Zhang J, Monticone R E, *et al.* Calpain-1 regulation of matrix metalloproteinase 2 activity in vascular smooth muscle cells facilitates age-associated aortic wall calcification and fibrosis. *Hypertension*, 2012, **60**(5): 1192–1199
- [40] Aicher A, Zeiher A M, Dimmeler S. Mobilizing endothelial progenitor cells. *Hypertension*, 2005, **45**(3): 321–325
- [41] Zanetti M, Gortan Cappellari G, Burekovic I, *et al.* Caloric restriction improves endothelial dysfunction during vascular aging: Effects on nitric oxide synthase isoforms and oxidative stress in rat aorta. *Exp Gerontol*, 2010, **45**(11): 848–855
- [42] Bai B, Vanhoutte P M, Wang Y. Loss-of-SIRT1 function during vascular ageing: Hyperphosphorylation mediated by cyclin-dependent kinase 5. *Trends Cardiovasc Med*, 2014, **24**(2): 81–84
- [43] Chen H Z, Wan Y Z, Liu D P. Cross-talk between SIRT1 and p66Shc in vascular diseases. *Trends Cardiovasc Med*, 2013, **23**(7): 237–241
- [44] Cardus A, Uryga A K, Walters G, *et al.* SIRT6 protects human endothelial cells from DNA damage, telomere dysfunction, and senescence. *Cardiovasc Res*, 2013, **97**(3): 571–579
- [45] LaRocca T J, Henson G D, Thorburn A, *et al.* Translational evidence that impaired autophagy contributes to arterial ageing. *J Physiol*, 2012, **590**(Pt 14): 3305–3316
- [46] Liu F, Wu S, Ren H, *et al.* Klotho suppresses RIG- I -mediated senescence-associated inflammation. *Nat Cell Biol*, 2011, **13** (3): 254–262
- [47] Rippe C, Blimline M, Magerko K A, *et al.* MicroRNA changes in human arterial endothelial cells with senescence: relation to apoptosis, eNOS and inflammation. *Exp Gerontol*, 2012, **47** (1): 45–51
- [48] Zhu S, Deng S, Ma Q, *et al.* MicroRNA-10A\* and microRNA-21 modulate endothelial progenitor cell senescence *via* suppressing high-mobility group A2. *Circ Res*, 2013, **112**(1): 152–164
- [49] Staszal T, Zapala B, Polus A, *et al.* Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology. *Pol Arch Med Wewn*, 2011, **121**(10): 361–366
- [50] Baccarelli A, Tarantini L, Wright R O, *et al.* Repetitive element DNA methylation and circulating endothelial and inflammation markers in the VA normative aging study. *Epigenetics*, 2010, **5**(3): 222–228
- [51] Williamson K, Stringer S E, Alexander M Y. Endothelial progenitor cells enter the aging arena. *Front Physiol*, 2012, **3**: 30 (DOI: 10.3389/fphys.2012.00030)
- [52] Wang C H, Lee M F, Yang N I, *et al.* Bone marrow rejuvenation accelerates re-endothelialization and attenuates intimal hyperplasia after vascular injury in aging mice. *Circ J*, 2013, **77** (12): 3045–3053
- [53] Volaklis K A, Tokmakidis S P, Halle M. Acute and chronic effects of exercise on circulating endothelial progenitor cells in healthy and diseased patients. *Clin Res Cardiol*, 2013, **102**(4): 249–257

- [54] Turgeon J, Haddad P, Dussault S, *et al.* Protection against vascular aging in Nox2-deficient mice: Impact on endothelial progenitor cells and reparative neovascularization. *Atherosclerosis*, 2012, **223**(1): 122–129
- [55] Mikirova N A, Jackson J A, Hunninghake R, *et al.* Circulating endothelial progenitor cells: a new approach to anti-aging medicine?. *J Transl Med*, 2009, **7**: 106 (DOI: 10.1186/1479-5876-7-106)
- [56] Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, *et al.* The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc Res*, 2012, **95**(2): 194–204
- [57] Wang M, Monticone R E, Lakatta E G. Arterial aging: a journey into subclinical arterial disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2010, **19**(2): 201–207
- [58] Stepień E, Kablak-Ziembicka A, Czyż J, *et al.* Microparticles, not only markers but also a therapeutic target in the early stage of diabetic retinopathy and vascular aging. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, **16**(7): 677–688
- [59] Burger D, Kwart D G, Montezano A C, *et al.* Microparticles induce cell cycle arrest through redox-sensitive processes in endothelial cells: implications in vascular senescence. *J Am Heart Assoc*, 2012, **1**(3): e001842
- [60] Marín C, Yubero-Serrano E M, López-Miranda J, *et al.* Endothelial aging associated with oxidative stress can be modulated by a healthy mediterranean diet. *Int J Mol Sci*, 2013, **14**(5): 8869–8889 (DOI: 10.3390/ijms14058869)
- [61] Forest A, Pautas E, Ray P, *et al.* Circulating microparticles and procoagulant activity in elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010, **65**(4): 414–420
- [62] Wang M, Wang H H, Lakatta E G. Milk fat globule epidermal growth factor VIII signaling in arterial wall remodeling. *Curr Vasc Pharmacol*, 2013, **11**(5): 768–776
- [63] Mathivanan S, Fahner C J, Reid G E, *et al.* ExoCarta 2012: database of exosomal proteins, RNA and lipids. *Nucleic Acids Res*, 2012, **40**(Database issue): D1241–1244
- [64] van Balkom B W, de Jong O G, Smits M, *et al.* Endothelial cells require miR-214 to secrete exosomes that suppress senescence and induce angiogenesis in human and mouse endothelial cells. *Blood*, 2013, **121**(19): 3997–4006, S1–15
- [65] Li H, Huang S, Guo C, *et al.* Cell-free seminal mRNA and microRNA exist in different forms. *PLoS One*, 2012, **7**(4): e34566
- [66] Hergenreider E, Heydt S, Tréguer K, *et al.* Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs. *Nat Cell Biol*, 2012, **14** (3): 249–256 (DOI : 10.1038/ncb2441)
- [67] Zhou J, Li Y S, Nguyen P, *et al.* Regulation of vascular smooth muscle cell turnover by endothelial cell-secreted microRNA-126: role of shear stress. *Circ Res*, 2013, **113**(1): 40–51

## Vascular Aging and The Corresponding Mechanisms\*

JIANG Ping\*\*, LI Jian\*\*

(The Key Laboratory of Geriatrics, Beijing Hospital & Beijing Institute of Geriatrics, Ministry of Health, Beijing 100730, China)

**Abstract** Vascular aging has attracted curiosity and excited imagination throughout the history of humankind. This review focuses on structural and functional changes that occur in the vasculature during aging, as well as the novel founding mechanisms, with special emphasis on extracellular matrix alterations, endothelial progenitor cells endothelial exhaustion, senescence/dysfunction, and altered intercellular communication.

**Key words** vascular aging, endothelial cell, endothelial progenitor cells (EPCs), microparticle, exosome, microRNA

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2013.00513

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31371160), National Department Public Benefit Research Foundation by Ministry of Health of China (201302008).

\*\*Corresponding author.

LI Jian. Tel: 86-10-58115048, E-mail: lijli@hotmail.com

JIANG Ping. Tel: 86-10-58115080, E-mail: pjiang09@hotmail.com

Received: December 19, 2013 Accepted: December 29, 2013