

·综述·

本文引用: 余嗣澳, 陈 铭, 陈 聪, 廖 菁, 杨 漾, 付 桔, 蒋其成. 血管老化对心血管疾病的影响及中药干预机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(5): 896–903.

## 血管老化对心血管疾病的影响及中药干预机制

余嗣澳<sup>1</sup>, 陈 铭<sup>1</sup>, 陈 聪<sup>1\*</sup>, 廖 菁<sup>1</sup>, 杨 漾<sup>1</sup>, 付 桔<sup>2</sup>, 蒋其成<sup>3</sup>

1. 湖南中医药大学中医学院, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学医学院, 湖南 长沙 410208;

3. 湖南中医药大学中西医结合学院, 湖南 长沙 410208

**[摘要]** 血管老化是人体各器官、各系统衰老的重要病理基础, 对高血压、动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注损伤、冠心病等常见心血管疾病的发生产生重要影响。血管老化的病理机制主要为细胞衰老、氧化应激、线粒体功能障碍、慢性低度炎症、内皮功能障碍、端粒功能障碍、表观遗传改变等。中医药研究以中药单体和复方研究较多, 主要通过调控 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B、NLRP3/Caspase-1、MAPK/ERK1、TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B、PI3K/AKT 等信号通路, 抑制细胞衰老、抗氧化应激、抗炎等, 从而延缓血管老化。系统梳理血管老化相关机制及其在心血管疾病中的作用, 以及中医药延缓血管老化的药理研究进展, 以期为中心血管疾病的预防和诊治提供新思路。

**[关键词]** 血管老化; 衰老; 心血管疾病; 细胞衰老; 氧化应激; 线粒体功能障碍; 慢性低度炎症; 内皮功能障碍

**[中图分类号]** R256.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.05.027

## Effects of vascular aging on cardiovascular diseases and the intervention mechanism of Chinese medicine

YU Si'ao<sup>1</sup>, CHEN Ming<sup>1</sup>, CHEN Cong<sup>1\*</sup>, LIAO Jing<sup>1</sup>, YANG Yang<sup>1</sup>, FU Ju<sup>2</sup>, JIANG Qicheng<sup>3</sup>

1. School of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. School of Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

**[Abstract]** Vascular aging is an important pathological basis for the aging of various organs and systems in the human body, exerting a significant impact on the occurrence of common cardiovascular diseases such as hypertension, atherosclerosis, myocardial ischemia-reperfusion injury, and coronary heart disease. The pathological mechanisms of vascular aging mainly include cellular aging, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, chronic low-grade inflammation, endothelial dysfunction, telomere dysfunction, and epigenetic changes. Research on Chinese medicine focuses more on monomers and compound formulas of Chinese medicines, mainly regulating signaling pathways such as TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B, NLRP3/Caspase-1, MAPK/ERK1, TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B, and PI3K/AKT to inhibit cellular aging, oxidative stress, and inflammatory, thereby delaying vascular aging. This article has systematically reviewed the related mechanisms of vascular aging and its role in cardiovascular diseases, as well as the pharmacological research progress of Chinese medicine in delaying vascular aging, aiming to provide new insights for the

**[收稿日期]** 2024-01-18

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81704065); 湖南省教育厅科学研究项目(22A0274, 23C0172); 湖南省中医药科研计划项目(A2023030, B2023022); 湖南省卫生健康委员会科研计划项目(202202084742); 湖南中医药大学科研基金重点项目(2021XJJ003); 湖南中医药大学研究生创新课题项目(2022CX60, 2023CX172)。

**[通信作者]** \* 陈 聪, 女, 硕士, 副教授, 硕士研究生导师, E-mail: 50634383@qq.com。

prevention, diagnosis, and treatment of cardiovascular diseases.

[**Keywords**] vascular aging; aging; cardiovascular disease; cellular aging; oxidative stress; mitochondrial dysfunction; chronic low-grade inflammation; endothelial dysfunction

人口老龄化带来的健康问题日益严峻,预计到2030年,65岁以上人口将占我国总人口的16%<sup>[1]</sup>。衰老是一个复杂的过程,在分子、细胞、组织和系统水平上影响人类健康。血管老化是人体衰老的重要标志,与中老年人心血管疾病的发生密切相关,它能加剧体循环缺血,尤其是心血管系统缺血,影响疾病发生阈值、严重程度和预后,引起相应的血管退行性疾病,为常见心血管疾病发展提供微环境<sup>[2-3]</sup>,严重影响老年人的健康和生存质量,增加护理负担和成本。近年来,中医药在降低老年人心血管病死亡率、防治血管老化等方面,展现出独特的优势<sup>[4]</sup>。本文系统梳理血管老化相关机制及其在心血管疾病中的作用、中医药延缓血管老化的药理研究进展,以期为中心血管疾病的预防和诊治提供新思路。

## 1 血管老化的概念

早在1680年,托马斯·西登汉姆提出:“你和你的动脉一样老。”<sup>[5]</sup>强调血管老化的重要影响。血管老化是导致人体各器官、各系统衰老的重要病理基础,是一种特殊类型的机体衰老,可分为生理性血管老化和病理性血管老化,其特征是血管结构和功能发生一系列退行性改变,也被称为血管退行性疾病<sup>[6]</sup>。结构上,老化血管发生血管重塑,表现为血管壁增厚、血管壁弹性下降、血管腔扩张<sup>[7]</sup>,详见

图1。功能上,老化血管表现为血管稳态失调、内皮功能障碍、血管细胞衰老增加等特征。血管老化呈现出明显的结构性和功能性变化,二者之间相互关联。

## 2 血管老化机制

目前,研究认为血管老化的病理机制包括细胞衰老、氧化应激、线粒体功能障碍、慢性低度炎症、内皮功能障碍、端粒功能障碍、表观遗传改变、DNA损伤、营养传感失调、蛋白质稳态失调、脂质代谢紊乱、肠道菌群失调等。

### 2.1 细胞衰老

血管内皮细胞(endothelial cell, EC)和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)是两种重要的细胞类型,被认为是血管老化的执行者<sup>[8-9]</sup>。衰老EC可通过增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)、内皮素-1和血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)水平,减少一氧化氮(nitric oxide, NO)产生,诱发内皮功能障碍,加重血管老化,增加心血管疾病的发病风险<sup>[10]</sup>。衰老的VSMC增殖、迁移和分泌细胞外基质的能力增加,导致血管弹性降低、血管腔扩张,引起血管重塑<sup>[11]</sup>。衰老的内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)减少EC的数量,导致血管内皮细胞的再生和修复能力降低<sup>[12]</sup>。此外,血管巨噬细胞是一组具有组织特异性功能的免疫细胞,可通过增

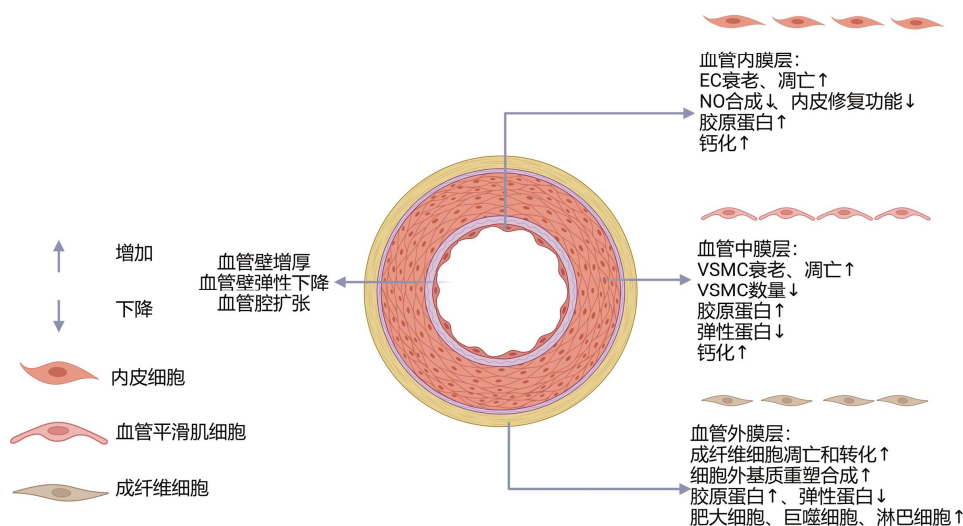


图1 血管老化的结构性改变——血管重塑

加ROS和炎症细胞因子表达,引发内皮功能障碍,导致血管氧化应激和血压升高。

## 2.2 氧化应激

氧化应激是血管老化的一个主要特征,表明体内产生ROS过多和/或清除ROS能力过低(抗氧化酶活性减弱或抗氧化剂浓度降低),致使体内氧化还原失衡<sup>[13]</sup>。氧化应激促进血管壁中炎症介质释放,导致血管内皮功能异常和血管壁增厚。随着年龄增长,老化血管会产生过量ROS,升高氧化应激水平,抑制NO和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等抗氧化剂,导致血管功能多方面受损。血管NO生成量减少和生物利用度降低,会增加人体血管中ROS的生成,导致氧化应激反应增加。

## 2.3 线粒体功能障碍

线粒体功能障碍,如线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)突变、线粒体动力学改变、线粒体自噬功能障碍和线粒体质量控制失衡等,都可导致线粒体形态异常,膜电位下降,ROS生成和线粒体膜渗透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放增加及ATP缺乏,诱发氧化应激和炎症反应,同时加剧血管内皮损伤,促进血管内皮细胞衰老,诱导细胞凋亡,加速血管老化<sup>[14-15]</sup>。在老化血管中,线粒体电子传递链功能失调,促使线粒体ROS生成增加,减少锰超氧化物歧化酶(Manganese superoxide dismutase, Mn-SOD)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)等抗氧化酶的表达,同时降低NO生物利用率,影响血管舒张功能及通透性。

## 2.4 慢性低度炎症

慢性低度炎症是衰老最常见的生物学特征,又被称为“炎性衰老”<sup>[16]</sup>。血管壁微环境中的炎症因子作为持续应激刺激,促进细胞衰老,损害血管功能。血浆中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)、C反应蛋白和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎症标志物的浓度在衰老人体中持续升高,导致机体内ROS水平升高,发生氧化应激,后又通过信号传导促使血管内皮损伤,从而加速血管老化进程<sup>[17]</sup>。

## 2.5 内皮功能障碍

内皮功能障碍的重要特征之一是NO生物利用度减少<sup>[18]</sup>。在机体衰老过程中,与衰老相关的NO生成量和生物利用度明显下降,内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)及其辅酶

四氢生物蝶呤的表达也随之降低,从而影响血管舒张功能,导致血压升高,促进血管老化<sup>[19]</sup>。

## 2.6 端粒功能障碍

端粒是真核染色体末端的保护性结构,维持细胞连续分裂,其长度的维持至关重要,当端粒缩短、损伤及端粒酶活性下降时,会发生细胞衰老及炎症反应,影响线粒体功能,进而导致血管老化<sup>[20]</sup>。在衰老过程中,DNA损伤和端粒功能障碍会激活p53,进而抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 辅助活化因子-1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1  $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )和线粒体Sirt 3/4/5,损害线粒体功能,其产生的ROS和IL-18、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 等炎症因子,导致氧化应激及炎症反应,并进一步破坏端粒结构,抑制端粒酶活性,加速端粒缩短,从而加重血管老化进程<sup>[21]</sup>。

## 2.7 表观遗传改变

在衰老过程中,DNA甲基化异常,会使炎症细胞募集发生炎症反应,血管内氧化应激增加,加速血管细胞外基质降解,引起血管重塑,还可导致端粒功能障碍,并通过影响EC、VSMC和巨噬细胞功能,加速血管老化<sup>[22]</sup>。组蛋白修饰中,Ⅲ型组蛋白去乙酰化酶Sirtuins是重要的酶之一,Sirtuins家族共有7种亚型,其中Sirt3的缺失会导致SOD2高度乙酰化和失活,大量的线粒体过氧化物累积,血管稳态失衡<sup>[23]</sup>。miRNA是一种通过调节基因表达,参与生理过程调节的小非编码RNA<sup>[24]</sup>。一些miRNA通过对eNOS、Sirt1、p53和p21的miRNA的特定作用来促进血管老化。如miR-217、miR-34a、miR-22可通过抑制Sirt1的miRNA,引起内皮细胞衰老和功能障碍,同时加剧炎症反应及氧化应激<sup>[25]</sup>。miR-155可抑制eNOS的miRNA,降低血管舒张功能,并通过促单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的表达,募集更多的单核细胞,加剧炎症反应。

## 2.8 其他

血管老化的机制还包括DNA损伤、营养传感失调、蛋白质稳态失调、脂质代谢紊乱、肠道菌群失调等。DNA损伤可通过氧化应激、炎症、细胞凋亡和DNA修复机制变化,影响血管老化。营养传导失调可以通过影响mTORC1、AMPK、Sirtuins等信号分子来调控慢性炎症和其他衰老标志物<sup>[26]</sup>。在衰老过程中,蛋白质稳态受到干扰,错误折叠的蛋白质可以

形成毒性聚集体,激活折叠蛋白反应和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor heat protein domain associated protein 3, NLRP3), 诱导 IL-18和 IL-1 $\beta$  的异常分泌,引发炎症反应,加剧血管老化<sup>[27-29]</sup>。此外,异常脂质代谢,可通过多种机制影响血管健康,包括内皮功能下降、氧化应激增加、血栓风险升高等,导致血管老化<sup>[30]</sup>。肠道菌群及其代谢产物在一定程度上也影响血管内皮功能及血管新生等,可通过衰老、饮食、肥胖、糖尿病、高血压等因素与血管老化相互关联<sup>[31]</sup>。血管老化的病理机制图详见图 2。

### 3 血管老化与心血管疾病

血管老化作为许多心血管疾病的主要诱因,可影响疾病发生阈值、严重程度和预后,引起相应的血管退行性疾病,包括动脉粥样硬化、高血压、心肌缺血再灌注损伤、冠心病、心力衰竭、外周动脉疾病、主动脉夹层等心血管疾病。因此,针对血管老化的早期诊断和干预措施对于延迟或预防心血管疾病至关重要。

#### 3.1 动脉粥样硬化

在衰老过程中,长期处于氧化应激状态,会使机体产生组织损伤,血管内皮发生重塑,最终发生动脉粥样硬化<sup>[32]</sup>。衰老 VSMC 可形成多种衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP), 刺激邻近的非衰老 VSMC 和 EC 表达黏附分子增

多、炎症因子减少,从而推动动脉粥样硬化斑块形成;并可通过分泌基质降解蛋白酶,促进纤维帽变薄,导致斑块不稳定,以及分泌成骨细胞分泌表型,增强其对钙化的易感性,从而导致斑块钙化<sup>[33]</sup>。

#### 3.2 高血压

VSMC 衰老是导致高血压的重要原因之一。周丽娟等<sup>[34]</sup>通过动物实验研究发现,高血压可导致血管结构改变,血管重塑,进而影响血管功能,诱发并加剧血管老化。其机制可能与 Ang II 表达增多,导致 NLRP3 炎性小体被激活,诱导 VSMC 炎症、迁移、增殖,并进一步导致 VSMC 分化标志物 SM22 $\alpha$  表达减少,细胞外基质的基质金属蛋白酶-9 增多,调控细胞内 Ca<sup>2+</sup>稳态的 Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> ATP 酶活性降低相关。

#### 3.3 心肌缺血再灌注损伤

血管老化与心肌缺血再灌注损伤关系十分密切,老年患者缺血再灌注损伤表现明显重于年轻患者。在心肌缺血再灌注损伤中,血管 EC 功能障碍,分泌、调节功能异常导致内环境稳态失调,促使免疫细胞吸附,血管强烈收缩,进而加重心肌细胞损伤<sup>[35]</sup>。

#### 3.4 其他

血管老化所带来的心脏血液供应受限会增加心脏负荷,进而增加心力衰竭的发病风险。冠心病是冠状动脉硬化的一种表现,血管老化可能导致冠状动脉狭窄和斑块形成,限制心脏肌肉血液供应,加剧冠心病;同时,血管硬化和斑块导致的血管狭窄或破裂亦可增加外周动脉疾病的风险。而主动脉夹层

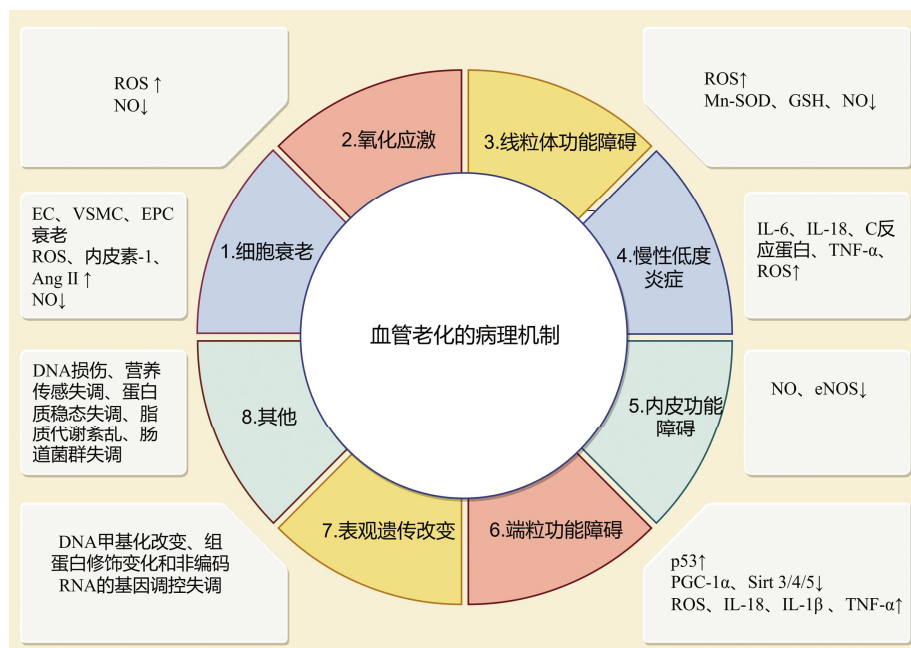


图 2 血管老化的病理机制图

所伴发的主动脉壁脆弱性增加,亦与血管老化密切相关。

#### 4 中药干预血管老化

目前,研究发现多种中药单体、中药复方可较好干预血管老化,通过抑制细胞衰老、抗氧化应激、抗炎、改善线粒体功能障碍、调节脂质代谢等机制发挥延缓血管老化的作用,进而有助于防治心血管疾病。改善血管老化的常用中药单体、中药复方详见表 1—2。

#### 5 血管老化的中医学机制

《素问·上古天真论》云:“女子……五七,阳明脉衰,面始焦,发始堕”“丈夫……五八,肾气衰,发堕齿槁”。中医学认为,女性 35 岁、男性 40 岁开始出现衰老的外在表征,由于先天禀赋不足,后天调摄失宜,导致人体生命精微物质耗散,从而出现经络脏腑功能失调以及机体外形构造等改变,人体“阴平阳秘”的动态平衡状态和稳定性逐渐减弱,生命力逐渐衰弱。《景岳全书·论脾胃》记载:“故人之自生至老,凡先天之有不足者,但得后天培养之力,则补天之功亦可居其强半,此脾胃之气所关于人生者不小。”

《素问·灵兰秘典论》云:“心者,君主之官也……

主明则下安,以此养生则寿……主不明则十二官危,使道闭塞而不通,形乃大伤,以此养生则殃。”《素问·六节藏象论》云:“心者,生之本,神之变也,其华在面,其充在血脉。”强调其他脏腑均以心为主导,指出心对于寿命的重要性,认为心虚是衰老之主。心主血脉,心气既能推动和调控血液运行,输送营养物质于全身,又能推动和调控心脏的搏动,维持脉道通利。此外,《素问·刺法论》云:“正气存内,邪不可干。”高度概括中医学防治疾病的原则,针对血管老化,可通过内养正气、外祛邪气,使机体达到“阴平阳秘”状态。

##### 5.1 精微虚乏,不荣则衰

气血津液精亏虚导致血管老化。血行于脉中循环不止,发挥直接营养和滋润周身血脉的功能。《难经·二十二难》云:“血主濡之。”全身各个部分的生理功能均在血液的濡养作用下得以正常发挥,而气津液精均与血液的化生密切相关,精微物质不足均会影响血液的濡养功能。因此,以血虚为中心,气血津液精虚,“不荣则衰”的血管老化虚证,宜“虚则补之”,补益气血津液精,常用治法包括益气、养血、滋阴、温阳、生津、填精。血虚导致的血管老化,可用当归等补血;气虚所致血虚型血管老化,可用人参、黄芪、山药等益气补血;津液亏虚所致血虚型血管老化,可用葛根、天花粉、天冬、石斛、生地黄等生津养

表 1 改善血管老化的常用中药单体

中药单体	机制/通路	效应机制	参考文献
人参皂苷 Rb1	抗细胞衰老、Sirt1/eNOS/NO 信号通路	Sirt1 mRNA 与蛋白表达 ↑、eNOS mRNA 与蛋白表达 ↑、NO ↑、PAI-1 mRNA 与蛋白表达 ↓	[36]
当归多糖	抗炎症反应、抗氧化应激、调节端粒功能障碍	IL-1β ↓、IL-6 ↓、SOD ↑、GSH ↑、MDA ↓、ROS 的 mRNA 表达 ↓、p19 的 mRNA 表达 ↓、p21 的 mRNA 表达 ↓、p53 的 mRNA 表达 ↓、端粒长度及端粒酶活性 ↑	[37]
党参多糖	抗细胞衰老	p16 蛋白表达 ↓、p21 蛋白表达 ↓	[38]
黄芪多糖	抗氧化应激、调节线粒体功能障碍	GSH-Px ↑、GR ↑、POD ↓、LPF ↓、Sirt1 蛋白表达 ↑、PGC-1α 蛋白表达 ↑	[39-40]
黄芪甲苷	抗炎症反应、调节脂质代谢、NLRP3/ASC/Caspase-1 信号通路	TC ↓、TG ↓、LDL ↓、IL-6 ↓、CRP ↓、TNF-α ↓、IL-10 ↑、NLRP3 蛋白表达 ↓、ASC 蛋白表达 ↓、Caspase-1 蛋白表达 ↓	[41]
枸杞多糖	抗细胞衰老	p53 蛋白表达 ↓、p16 蛋白表达 ↓	[42]
黄精多糖	抗氧化应激、ATR/Chk1 信号通路	MDA ↓、ATR 蛋白表达 ↓、Chk1 蛋白表达 ↓、p53 蛋白表达 ↓、p21 蛋白表达 ↓	[43]
柴胡多糖	抗炎症反应、抗氧化应激、NF-κB 信号通路	IL-1α ↓、IL-6 ↓、TNF-α ↓、SA-β-gal ↓、SAHF ↓、ROS ↓、稳定线粒体膜电位、p53 ↓、p16 ↓、p65 蛋白的磷酸化 ↓	[44]
肉苁蓉多糖	调节端粒功能障碍	MDA ↓、端粒酶活性 ↑	[45]
红景天苷	调节端粒功能障碍	TERT ↑、p-cMyc 蛋白表达 ↑、cMyc 磷酸化 ↑	[46]
黄芩苷	调节内皮功能障碍、抗氧化应激	氮氧化物活性 ↓、ROS ↓、eNOS ↑、NO ↑	[47]
川陈皮素	调节内皮功能障碍、抗氧化应激、NF-κB 信号通路	ox-LDL ↓、TF ↓、NF-κB ↓、ROS ↓、MDA ↓	[48]
姜黄素	抗氧化应激	LDH ↓、ROS ↓、MDA ↓、Sirt3 ↓、GSH ↑	[49]
葛根素	抗炎症反应、TLR4/Myd88/NF-κB 信号通路	IL-6 ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓、TLR4 蛋白表达 ↓、Myd88 蛋白表达 ↓、IKKβ 蛋白磷酸化 ↓、IκBα 蛋白磷酸化 ↓、NF-κB 蛋白磷酸化 ↓	[50]

表2 改善血管老化的常用中药复方

中药复方	药物组成	机制/通路	效应机制	参考文献
左归饮	熟地黄、山药、枸杞子、山茱萸、茯苓、炙甘草	抗氧化应激	SOD ↑、GSH-Px ↑、CAT ↑、MDA ↓	[51]
补阳还五汤加减	黄芪、当归尾、赤芍、川芎、桃仁、红花、地龙、瓜蒌、薤白、半夏、党参、麦冬、五味子	抗氧化应激、调节脂质代谢、Nrf2/ARE 信号通路	Sirt1 蛋白表达 ↑、Nrf2 蛋白表达 ↑、ARE 蛋白表达 ↑、NQO-1 蛋白表达 ↑、HO-1 蛋白表达 ↑、GSH-Px ↑、SOD ↑、MDA ↓、ROS ↓、TC ↓、TG ↓、LDL-C ↓	[52]
首乌丸	制何首乌、熟地黄、酒牛膝、桑椹、酒女贞子、墨旱莲、桑叶、黑芝麻、菟丝子、金樱子、盐补骨脂、豨莶草、金银花	抗细胞衰老、表观遗传学调控、TNF-α/AKT/NF-κB 信号通路	DNA 甲基化 ↑、p21 ↓、p53 ↓、TNF-α ↓、IL-6 ↓	[53]
八子补肾胶囊	人参、菟丝子、枸杞子、五味子、蛇床子、金樱子、覆盆子、韭菜子、川楝子、鹿茸、海马、生地黄、淫羊藿、巴戟天、肉苁蓉、川牛膝	抗细胞衰老、抗炎反应	IL-1β ↓、IL-2 ↓、IL-12 ↓、p70 ↓、IFN-γ ↓、TNF-α ↓、IL-4 ↑、IL-10 ↑	[54]
补肾延龄方	鹿角胶、枸杞子、肉苁蓉、巴戟天、赤芍、陈皮	抗炎反应、抗氧化应激	TNF-α ↓、IL-6 ↓、p21 ↓、SOD ↑	[55]
补肾活血方	熟地黄、女贞子、淫羊藿、川芎、水蛭、生山楂	抗细胞衰老	miRNA-217 ↓、端粒损伤 ↓、端粒酶活性 ↑	[56]
当归补血汤	当归、黄芪	抗炎反应、PI3K-AKT 信号通路	IL-6 ↓、TNF-α ↓、IL-10 ↑	[57]
血管抗衰方	人参、三七	抗炎反应、抗细胞衰老、miR-146a/TRAF6/NF-κB 信号通路	p16 蛋白表达 ↓、p21 蛋白表达 ↓、miR-146a ↓、TRAF6 ↑	[58]
调脂方	泽泻、丹参、决明子、何首乌、郁金、山楂	抗炎反应、调节脂质代谢、调节端粒功能障碍	TG ↓、TC ↓、HDL ↓、hs-CRP ↓、IL-6 ↓、LDL ↓、端粒长度及端粒酶活性 ↑	[59]

血；肾精亏虚所致血虚型血管老化，可用枸杞子、肉苁蓉、山茱萸、熟地黄、何首乌填精养血。

## 5.2 痰瘀内阻，不通则衰

瘀血、痰饮阻滞导致血管老化。其中，瘀血内阻包括气滞血瘀、血热致瘀、血寒致瘀。瘀血易于阻滞气机、影响血液运行和新血生成，导致全身血液运行失常、脏腑失于濡养，发生血管老化。《素问病机气宜保命集·素问元气五行稽考》中提到，年衰之人“精耗血衰，血气凝泣”。血为气之母，气为血之帅，瘀血产生后必然加重气机阻滞，气机阻滞又可引起局部或全身的血液运行不畅，从而导致血瘀气滞、气滞血瘀的恶性循环。《素问·经脉别论》云：“饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱，水精四布，五经并行。”津液正常输布，有赖于脾气的运化，若脾运化水液功能失常，水液不能布散而停滞体内，积水成饮，饮凝为痰。痰性重浊黏滞，若痰浊流溢于血脉，则脉道阻塞，而致血管老化。瘀血、痰饮二者成因不同，在疾病形成过程中往往

相互影响，互为因果，既可因痰致瘀，亦可因瘀致痰。因此，针对瘀血、痰饮为中心，瘀血内阻、痰饮停滞的“不通则衰”血管老化的实证，宜“实则泻之”，通泻“实邪”，常用治法包括活血、散寒、清热、解毒、祛湿、化痰。瘀血内阻导致的血管老化，可用川芎、姜黄行气活血；痰饮停滞导致的血管老化，可用陈皮清气化痰。

因此，中医学可从虚实两方面预防、延缓血管老化。气血津液精虚导致的血管老化，可通过益气、养血、滋阴、温阳、生津、填精等治法补益气血津液精；而瘀血内阻、痰饮停滞导致的血管老化，可通过活血、散寒、清热、解毒、祛湿、化痰来通泻实邪。常用的中药包括当归、人参、黄芪、葛根、枸杞子、肉苁蓉、何首乌、黄精、川芎、姜黄等。同时，人参皂苷 Rb1、当归多糖、党参多糖、黄芪多糖等中药单体及左归饮等中药复方，可通过调控 NF-κB、Sirt1/eNOS/NO、NLRP3/ASC/Caspase-1、PI3K/AKT、TLR4/Myd88/NF-κB 等信号通路，从而发挥抗细胞衰老、抗氧化应激、抗炎等作用，达到延缓血管老化的作用。详见图 3。



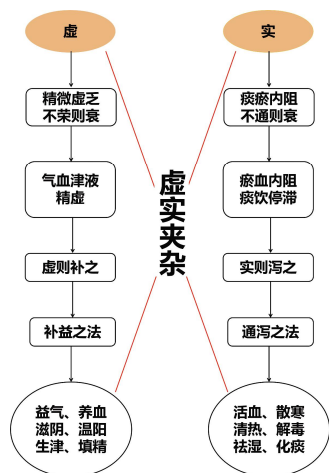


图3 血管老化的中医病机与治法

## 6 结语

目前,随着社会老龄化加剧,心血管疾病问题日益突出。血管老化是心血管疾病发生与发展的重要推动因素。经过综合整理发现,多种中药单体及中药复方通过不同信号通路影响血管老化机制,从而有效延缓衰老进程。未来的科学研究应当结合已有的研究成果,同时不断探索新的机制,以深入探讨中医药在延缓血管老化过程中的作用及靶点。这一研究方向对于提高治疗的针对性和精准度至关重要,有望为心血管疾病的预防和治疗带来全新的思路,进一步提升临床治疗效果。

## 参考文献

- [1] DING Y N, WANG H Y, CHEN H Z, et al. Targeting senescent cells for vascular aging and related diseases[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2022, 162: 43–52.
- [2] 赵雅, 吴安东, 廖立勇, 等. 血管衰老及心血管疾病[J]. *中国科学: 生命科学*, 2022, 52(2): 138–150.
- [3] YANG X Y, GOKULNATH P, LEHMANN H I, et al. RNA modifications in aging-associated cardiovascular diseases[J]. *Aging*, 2022, 14(19): 8110–8136.
- [4] 薄颖异, 张玥辉, 于冰莉. 中医药防治冠心病研究进展[J]. *内蒙古中医药*, 2024, 43(3): 161–162.
- [5] DING Y N, TANG X Q, CHEN H Z, et al. Epigenetic regulation of vascular aging and age-related vascular diseases[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2018, 1086: 55–75.
- [6] 高明, 柏勇平. 评价血管老化方法的现状与新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(2): 105–110.
- [7] TIAN X L, LI Y. Endothelial cell senescence and age-related vascular diseases[J]. *Journal of Genetics and Genomics*, 2014, 41(9): 485–495.
- [8] XU H, LI S, LIU Y S. Roles and mechanisms of DNA methylation in vascular aging and related diseases[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 699374.

- [9] MICCO R D, KRIZHANOVSKY V, BAKER D, et al. Cellular senescence in ageing: From mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2021, 22(2): 75–95.
- [10] SHANG D S, LIU H Q, TU Z G. Pro-inflammatory cytokines mediating senescence of vascular endothelial cells in atherosclerosis[J]. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 2023, 37(5): 928–936.
- [11] LACOLLEY P, REGNAULT V, AVOLIO A P. Smooth muscle cell and arterial aging: Basic and clinical aspects[J]. *Cardiovascular Research*, 2018, 114(4): 513–528.
- [12] KOMICI K, PERNA A, GUERRA G. Role of endothelial progenitor cells in frailty[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(3): 2139.
- [13] AKHIGBE R, AJAYI A. The impact of reactive oxygen species in the development of cardiometabolic disorders: A review[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2021, 20(1): 23.
- [14] LI Y J, JIN X, LI D, et al. New insights into vascular aging: Emerging role of mitochondria function[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 156: 113954.
- [15] UCHIKADO Y, IKEDA Y, OHISHI M. Current understanding of the pivotal role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases and senescence[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2022, 9: 905072.
- [16] BAECHLE J J, CHEN N, MAKHIJANI P, et al. Chronic inflammation and the hallmarks of aging[J]. *Molecular Metabolism*, 2023, 74: 101755.
- [17] FUKUTOMI M, KARIO K. Aging and hypertension[J]. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2010, 8(11): 1531–1539.
- [18] BACHSCHMID M M, SCHILDKNECHT S, MATSUI R, et al. Vascular aging: Chronic oxidative stress and impairment of redox signaling—consequences for vascular homeostasis and disease[J]. *Annals of Medicine*, 2013, 45(1): 17–36.
- [19] POURBAGHER-SHAHRI A M, FARKHONDEH T, TALEBI M, et al. An overview of NO signaling pathways in aging[J]. *Molecules*, 2021, 26(15): 4533.
- [20] CHAKRAVARTI D, LABELLA K A, DEPINHO R A. Telomeres: History, health, and hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2021, 184(2): 306–322.
- [21] LI S, LIU Z H, ZHANG J, et al. Links between telomere dysfunction and hallmarks of aging[J]. *Mutation Research Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2023, 888: 503617.
- [22] YA J Y, BAYRAKTUTAN U. Vascular ageing: Mechanisms, risk factors, and treatment strategies[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(14): 11538.
- [23] DIKALOVA A E, ITANI H A, NAZAREWICZ R R, et al. Sirt3 impairment and SOD2 hyperacetylation in vascular oxidative stress and hypertension[J]. *Circulation Research*, 2017, 121(5): 564–574.
- [24] XU F, ZHONG J Y, LIN X, et al. Melatonin alleviates vascular calcification and ageing through exosomal miR-204/miR-211 cluster in a paracrine manner[J]. *Journal of Pineal Research*, 2020, 68(3): e12631.

- [25] NIKOLAJEVIC J, ARIAEE N, LIEW A, et al. The role of microRNAs in endothelial cell senescence[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1185.
- [26] UNGVARI Z, TARANTINI S, DONATO A J, et al. Mechanisms of vascular aging[J]. *Circulation Research*, 2018, 123(7): 849–867.
- [27] CUANALO-CONTRERAS K, SCHULZ J, MUKHERJEE A, et al. Extensive accumulation of misfolded protein aggregates during natural aging and senescence[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022, 14: 1090109.
- [28] CHIPURUPALLI S, SAMAVEDAM U, ROBINSON N. Crosstalk between ER stress, autophagy and inflammation[J]. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8: 758311.
- [29] QIN Y, ZHAO W. Posttranslational modifications of NLRP3 and their regulatory roles in inflammasome activation[J]. *European Journal of Immunology*, 2023, 53(10): e2350382.
- [30] XIANG Q Y, TIAN F, XU J, et al. New insight into dyslipidemia-induced cellular senescence in atherosclerosis[J]. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 2022, 97(5): 1844–1867.
- [31] 王佳丽, 修成奎, 雷 燕, 等. 肠道菌群与血管衰老关系的探讨与思考[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(3): 380–384.
- [32] URYGA A K, BENNETT M R. Ageing induced vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis[J]. *The Journal of Physiology*, 2016, 594(8): 2115–2124.
- [33] CHILDS B G, BAKER D J, WIJSHAKE T, et al. Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis[J]. *Science*, 2016, 354(6311): 472–477.
- [34] 周丽娟, 刘美霞, 刘剑刚, 等. Ang II/NLRP3 炎性小体信号通路介导高血压大鼠血管老化的机制[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(20): 5075–5079.
- [35] 郭文辉, 于秋香, 高培阳. 基于血管内皮细胞结构及功能探讨中医药改善心肌缺血再灌注损伤的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(1): 65–68.
- [36] 周 彬, 余舒杰, 刘定辉, 等. SIRT1/eNOS/NO 通路在人参皂甙 Rb1 抗内皮细胞复制性衰老中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(10): 1762–1768.
- [37] 汪 兰, 张梦思, 王顺和, 等. 当归多糖拮抗 D-半乳糖致大鼠脑衰老的作用[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(19): 1839–1845.
- [38] 胡怡然, 邢三丽, 陈 川, 等. 党参多糖对 A $\beta$ 1–40 诱导 PC12 细胞衰老的影响与机制研究[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(11): 6695–6699.
- [39] HUANG Y F, LU L, ZHU D J, et al. Effects of Astragalus polysaccharides on dysfunction of mitochondrial dynamics induced by oxidative stress[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016: 9573291.
- [40] 苗雨丹, 张 浩, 许妍妍. 黄芪多糖对致衰老模型小鼠氧自由基水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(17): 4193–4194.
- [41] 葛 凡, 王文恺, 朱景天, 等. 黄芪甲苷通过 NLRP3 炎性小体调节糖尿病动脉粥样硬化早期大鼠血脂及炎症因子的研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(3): 383–387.
- [42] 刘 凌, 王雪妮, 刘 泽, 等. 枸杞多糖对血管紧张素 II 诱导的血管内皮细胞衰老及 P53 和 P16 表达的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(7): 1212–1215.
- [43] 石永芳, 冯静月, 梁 梅, 等. 黄精调控 ATR/Chk1 通路干预自然衰老大鼠血管老化的作用研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(6): 747–753.
- [44] XU M R, SUN S Y, GE J H, et al. Bupleurum chinense polysaccharide improves LPS-induced senescence of RAW264.7 cells by regulating the NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 2020: 7060812.
- [45] 张洪泉, 李 媛, 宋媛媛. 肉苁蓉多糖对衰老小鼠免疫细胞和端粒酶活性的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2011, 46(14): 1081–1083.
- [46] 杨光文, 倪钦帅, 朱 琳, 等. 红景天苷通过上调端粒酶表达延缓小鼠脑衰老的作用机制[J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(9): 1750–1755.
- [47] GRASSI D, DESIDERI G, CROCE G, et al. Flavonoids, vascular function and cardiovascular protection[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2009, 15(10): 1072–1084.
- [48] CIRILLO P, CONTE S, CIMMINO G, et al. Nobiletin inhibits oxidized-LDL mediated expression of Tissue Factor in human endothelial cells through inhibition of NF- $\kappa$ B[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2017, 128: 26–33.
- [49] BAHRAMI A, MONTECUCCO F, CARBONE F, et al. Effects of curcumin on aging: Molecular mechanisms and experimental evidence[J]. *BioMed Research International*, 2021, 2021: 8972074.
- [50] 王丹妹, 燕柳艳, 孙姝婵, 等. 葛根素通过 TLR4/Myd88/NF- $\kappa$ B 抑制 NLRP3 炎性小体抗大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *药学报*, 2021, 56(5): 1343–1351.
- [51] 何 帆, 江 婷, 洪世忠, 等. 左归饮对肾虚衰老大鼠氧化应激反应的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2020, 39(3): 59–62.
- [52] 范增光, 袁 野, 欧阳效强, 等. 补阳还五汤加减通过 Nrf2/ARE 信号通路防治动脉粥样硬化的机制研究[J/OL]. *天然产物研究与开发*, 2024: 1–16. (2024-01-08). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.Q.20240105.1530.008.html>.
- [53] 黄万凌. 从 DNA 甲基化角度探讨首乌丸对衰老的作用及机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- [54] 宋亚辉, 马 坤, 张雅萍, 等. 基于免疫-炎症-衰老探讨八子补肾胶囊对自然衰老小鼠老化过程的延缓作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(9): 146–155.
- [55] 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.
- [56] 楼丹飞, 闫国良, 汪海慧, 等. 补肾活血方对动脉粥样硬化新西兰兔 miRNA-217/Sirt1/FoxO1 信号通路的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(24): 3608–3610.
- [57] 陈 博. 基于网络药理学研究当归补血汤延缓衰老的作用机制[D]. 兰州: 兰州理工大学, 2021.
- [58] 王靖怡. 血管抗衰方通过 miR-146a/TRAF6/NF- $\kappa$ B 改善血管衰老机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [59] 刘永源, 梁东辉, 林 敏, 等. 调脂方对 ApoE-/- 小鼠动脉斑块及端粒酶—端粒系统的影响[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(16): 2501–2504.