

· 综 述 ·

细胞衰老与血管老化的关系及其研究进展

杨 静 雷 燕

人类进入老年期后,随增龄与衰老相关的各种血管性疾病的发生率也随之上升。同时,各种血管性疾病如动脉粥样硬化(AS)、冠心病和中风的发生,也促进了衰老的提前出现^[1,2]。然而,这些随衰老进程不断增加的血管性疾病的细胞和分子机制仍不完全清楚。

细胞衰老最初被定义为人类体细胞有限的复制性周期。衰老的细胞进入不可逆转的生长停滞过程中,细胞形态变扁平,细胞高表达一系列基因如细胞周期负向调控因子 p53 和 p16。衰老细胞这些表型的改变出现在衰老和与年龄相关的疾病中^[3],且研究也发现大部分引起衰老表型改变的分子能调节细胞衰老^[4],这提示细胞衰老和衰老之间的确存在某些因果联系。

近年,以衰老血管细胞做为衰老模型研究了与血管老化有关的重要分子信号通路,也验证了血管细胞衰老与增龄相关的血管性疾病有关联的假设。不断积累的证据已证实,与年龄相关的血管老化通常出现在 AS 血管疾病之前,并提示血管老化是 AS 形成的关键环节。因此,研究细胞衰老和血管老化的关系,从而积极防治与增龄相关的各种血管性疾病,延缓衰老,具有非常重要的意义。

1 血管细胞衰老导致与老化有关的血管功能失调 血管系统中与年龄相关的改变包括顺应性降低和炎症增加^[5],这些改变提示随增龄老年人 AS 病变有不断增长的危险倾向^[6]。大量研究已显示人类衰老血管细胞的许多改变与 AS 中观察到的改变一致,这意味着细胞衰老在血管病理生理学改变中有关键性作用。在衰老的人血管内皮细胞(VEC)中一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶生成减少^[7,8],细胞内活性氧(ROS)产物增加^[9],导致 NO 生物活性降低和过氧化亚硝酸盐形成增加^[10]。衰老导致 VEC 凋亡增强^[11],这种变化促使 AS 斑块侵蚀和血栓形成^[12],并可能都出现在内皮依赖性血管舒张损害中。

体外衰老的内皮细胞表现出毛细血管的形成能力降低^[13]。骨髓来源的内皮干细胞(EPCs)参与出生后新血管形成和血管的修复^[14],并发现其生长和功能表现出与衰老等 AS 的各种危险因素的负相关^[15]。以上提示人体衰老可促进 EPCs 和 VEC 的衰老,导致血管生成和血管康复能力下降。

许多证据指出与衰老相关的功能改变出现在血管平滑肌细胞(VSMCs)中。衰老可导致冠脉血管平滑肌 Ca^{2+} - K^{+} 通道密度减少,增加了内皮收缩因子与钾离子的反应性^[16]。衰老还导致 VSMCs 对 NO 和肾上腺受体的反应性下降,被认为是老年人内皮依赖性血管扩张损伤的结果^[4]。衰老的 VSMCs 中弹性蛋白酶表达增强^[17],老年人动脉中衰老内皮细胞的纤维连接蛋白表达增强^[18],这些改变与细胞外基质的年龄依赖性有关。近来研究发现,细胞衰老过程中时钟基因对生理节律的调节削弱,提示细胞衰老可能成为衰老损害生理节律的基础^[19]。随着年龄增长血压的生理节律被损害,在夜间不下降,这种变化增加了心血管疾病发生的危险性^[20]。

2 体内血管细胞衰老的证据 从 AS 斑块中获得的血管细胞在培养中表现出较弱的生长力,与正常血管细胞相比形态学上出现较早的衰老表现^[18,21]。AS 的损害表现在内皮细胞和 VSMCs 上,其出现衰老形态学的特征^[22],如细胞体积增大、胞体变平,细胞内出现脂褐素等异常物质沉积等。原代培养的衰老成纤维细胞表现出 β -半乳糖苷酶(β -gal)活性增高,研究认为其与细胞衰老有关,称为衰老相关 β -半乳糖苷酶(SA- β -gal)^[23]。

随着内皮不断裸露,SA- β -gal 阳性细胞积聚明显增多。在年老 AS 斑块中,SA- β -gal 阳性 VSMCs 仅能在内膜被检测到,不存在于中膜^[24],这可能是由于动脉有双倍内皮被剥蚀导致了损害广泛蔓延的结果。由于体外衰老细胞中这些分子的表达增强,进一步提示体内血管细胞衰老的存在。

衰老相关异染色质聚集是衰老细胞特有的现象,Funayama 等^[25]在人二倍体成纤维细胞中观察到衰老细胞具有特征性的异染色质聚集现象,将其命名为“衰老相关的异染色质位点”(senescence-associated

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(No. 2007CB507400)

作者单位:中国中医科学院西苑医院(北京 100091)

通讯作者:雷 燕,Tel:13651217893,E-mail:leiy999@163.com

heterochromatic foci, SAHF), K_9M-H_3 和 HP_1 是 SAHF 的标志性蛋白。研究中发现与年轻和静止细胞相比,在衰老细胞中与 E_2F 靶基因(如 cyclin A 和 PCNA)启动子结合的 HP_1 及 K_9M-H_3 的量明显增多。由于 E_2F 的靶基因可调节细胞周期和 DNA 合成,而衰老细胞中异染色质的形成阻遏了 E_2F 与这些基因启动子的结合,从而稳定抑制了与生长相关的 E_2F 靶基因的表达,进而使细胞衰老状态保持稳定。SAHF 作为细胞衰老的新标志,为研究细胞衰老引起血管老化的机制提供了新平台。

3 细胞衰老的分子机制 尽管不同刺激都能导致衰老,但细胞衰老的过程主要集中在两条通路上,由肿瘤抑制蛋白 p53 和 pRb 来调节^[26]。p53 蛋白是细胞 DNA 损伤应答的关键调节者,它能激活细胞周期依赖抑制剂 p21 蛋白^[27],从而出现衰老相关的改变。功能失调的端粒类似损伤的 DNA,引起 p53 依赖性应答^[28]。对于衰老引起的致癌刺激的应答反应如 Ras 蛋白的激活,p53 也能起到非常重要的作用^[29]。

在几乎所有提前老化的组织中 p16 蛋白都增加,它被认为是老化的一个生物学标志^[30]。p16 是 pRb 蛋白的正向调节因子,通过各种压力刺激包括致癌基因如 Ras 的过表达被激活^[31]。在复制性衰老中,一些细胞(包括血管细胞)出现不断增加的 p16 表达^[3]。p16 的过表达能阻止由于 p53 失活引起的衰老逆转^[32]。因此,对于 p53 缺失造成的不受限制的细胞增殖,p16/pRb 通路是一个强大的阻力。有研究指出 p16/pRb 途径导致染色质重组,从而影响细胞周期调节因子的表达^[33]。近来,一些研究检测了 p16 在 3 种不同组织、血液、胰腺和脑的再生中的作用,发现 p16 是一种老化效应器^[34-36]。尽管对细胞循环调控因子调节细胞衰老的了解还不完全,许多亚通路还不清楚,但对衰老已有大致认识,p53 途径通过 DNA 损伤和端粒功能失调引发衰老,p16/pRb 途径通过致癌性刺激、染色质破坏和其他细胞应激出现衰老。

4 端粒依赖性的衰老损伤血管功能 端粒假说是被广泛讨论的衰老假说之一。关键性的端粒缩短被认为是引发细胞衰老的开始。经由蛋白激酶 C 依赖途径通过促有丝分裂人类内皮细胞和 VSMCs 的端粒酶活性被彻底激活^[37]。在体外随着老化 TERT 基因表达下降导致端粒缩短和细胞衰老,使端粒酶活性下降^[38]。端粒酶的出现延长了内皮细胞和 VSMCs 的寿命^[39],提示在血管细胞衰老中端粒和端粒酶起关键作用。在体外端粒完整性的破坏导致内皮功能失调^[7],含纤维帽的 VSMCs 与正常 VSMCs 比较,出现明显的

短端粒,并发现有机体内氧化应激能引起端粒损害^[40]。

有证据指出,人类血管细胞端粒的不断缩短可能与年龄相关的血管疾病有关。与健康人比较,冠心病患者的冠脉内皮细胞的端粒更短^[41]。在高血压患者中,端粒的不断缩短与颈动脉硬化增加有关^[42],而在老年人中退化的主动脉瓣狭窄与端粒缩短有关,但这种关系与冠心病没有直接联系^[43],血管性痴呆患者中也存在缩短的端粒^[44]。有报道称,心血管疾病的各种危险因素如肥胖、吸烟、心理压力、胰岛素抵抗、高血压病和糖尿病与白细胞中端粒酶活性较低或端粒缩短有关^[45-48]。Cawthon 等^[49]跟踪检测了 143 例年龄 > 60 岁患者,发现白细胞中存在较短端粒的人存活率较低,其中心脏病病死率是正常者的 3.18 倍,感染病死率是正常者的 8.54 倍。与之相反,近年的两个研究显示,老年人端粒的长度与病死率之间无相关性^[50,51]。

5 血管紧张素 II 导致血管细胞的早衰 动脉血管紧张素 II (Ang II) 信号级联反应随衰老增加,最终促进 AS 的发展,抑制 Ang II 的活性已被证明能降低心血管疾病的发病率和病死率^[52]。Ang II 信号在调节血管老化的许多刺激和信号中有关键性作用。最近研究表明,Ang II 可通过丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 的激活导致血管内皮细胞衰老^[53]。Ang II 通过 p53/p21 依赖性途径导致人 VSMCs 提早衰老^[54]。在 VSMCs 中通过 Ang II、p53/p21 通路有效抑制了促炎症反应细胞因子产物的形成和衰老的提前发生。在 AS 小鼠模型中,Ang II 能增加衰老 VSMCs 的数量,导致促炎症反应分子和 p21 的表达^[55]。

Ang II 能激活 Ras 蛋白信号通路,Ras 成分的激活导致血管细胞衰老并与炎症反应有关,这与 Ang II 在衰老中的作用一致^[24]。通过血管细胞的培养发现,Ras 的激活导致促炎症反应细胞因子的高表达,部分是通过细胞外信号调节激酶的激活来调控的;而人类 AS 斑块中的衰老细胞表达炎性分子,其细胞外信号调节激酶也被激活,这提示 Ras 依赖性机制可能促进人类 AS 血管细胞的衰老。因此,Ang II/Ras 信号通路或许能促进 AS 的形成,至少部分可通过 p53/p21 途径诱导血管细胞的衰老。

6 氧化应激、线粒体和 DNA 损伤在血管细胞衰老中的作用 氧化应激在人体老化与细胞衰老中都起作用^[55]。由化学氧化剂引起的慢性氧化应激可导致端粒缩短,加速衰老的发生^[56],并可加速人内皮细胞与衰老有关的死亡^[15]。对老年大鼠的研究发现,编码 CuZnSOD 的单个复制基因的缺乏导致过氧化物增加

和随老化内皮功能标志性的损伤^[57]。通过内源性神经酰胺的产生,小 GTPase rac-1 成分的激活导致了线粒体的氧化应激,从而促使内皮细胞早衰^[58],当内皮细胞发生复制性衰老时神经酰胺也同时增加^[59]。随衰老增强的氧化应激可能与血管内皮细胞中线粒体细胞色素氧化酶 C 表达下降有关^[60]。内生性的 NO 合成抑制剂——不对称二甲基 L-精氨酸 (ADMA) 增加了细胞内 ROS 水平,加速了内皮细胞衰老^[61]。相反,阿司匹林减少了 ADMA 的形成,降低了 ROS 水平,增加 NO 产物,从而推迟内皮细胞衰老的发生^[62]。通过增加 NO 的形成和血红素氧化酶-1 的生成,L-精氨酸的治疗能有效抑制 ADMA 或同型半胱氨酸引起的内皮细胞衰老^[63]。

大多数 ROS 由线粒体产生。研究证明随着衰老线粒体的完整性下降^[64],提示在细胞衰老中线粒体功能失调的重要性。由线粒体功能失调引起的 ROS 增加导致端粒缩短,加速了衰老发生。近来,Trifunovic 等^[65]提供证据支持衰老的线粒体 DNA 突变理论。他们研究出线粒体突变小鼠,这些小鼠在出生和青春早期表现正常表型,但随后出现早衰特征。相反,线粒体过氧化氢酶的过表达能降低氧化损伤,延长小鼠生命,推迟血管老化的出现^[66]。然而,近来研究显示在不影响 ROS 产物下线粒体 DNA 的突变可导致衰老显型的出现^[67]。因此,线粒体 DNA、氧化应激和血管老化之间的关系仍需被进一步确定。

DNA 损伤可导致细胞衰老,其损伤不可逆并可使 DNA 修复功能受损而不能发挥作用^[68]。在正常细胞中,来自致癌基因过表达的促有丝分裂信号能引起衰老^[69],最终通过染色质的表观遗传变异引起细胞衰老^[70]。

ROS 攻击的目标之一是 DNA。一些缺乏 DNA 修复系统的小鼠出现与衰老相似的早期改变^[71],这些小鼠的纤维原细胞出现加速衰老。一个完整 p53 基因的额外复制调节着 p53 的构成性活化^[72,73],引起寿命缩短、骨质疏松、器官萎缩和压力耐受性降低等早衰特征出现。对早衰小鼠机体内衰老细胞的观察^[74],提供了体内细胞衰老与器官老化有关联的证据。

7 中医药对血管老化及衰老的研究 中医学虽没有血管老化、细胞衰老的记载,但对衰老的认识源远流长,中医学称延缓衰老为“延年不老”、“轻身不老”。关于衰老的病机有脏腑虚衰学说、脾胃虚弱学说、精血耗竭学说等,但肾虚衰老是中医学衰老学说的核心,肾虚夹瘀血痰浊阻络是衰老的基本病理,众多学说终归于肝、脾、肾三脏失调,所以调补肝肾、健脾益气、活血

化痰是延缓衰老的主要方法。目前研究较多的具有抗衰老作用的中药有人参、黄芪、三七、何首乌、枸杞子、蜂乳、绞股蓝、红景天、灵芝、刺五加、菟丝子、肉苁蓉、花粉、覆盆子、地黄、天麻、当归、玉竹、麦饭石、石斛、鹿血清等;对抗衰老古方如七宝美髯丹、长生不老丹、六味地黄丸、右归丸和现代抗衰老复方的抗衰老机制研究也较深入。

研究发现中药延缓衰老的作用集中在清除自由基、抗氧化、影响端粒酶活性以及改善神经-内分泌-免疫网络等方面^[75],主要通过调节和增强机体非特异性及特异性免疫功能,消除衰老体内自由基起作用^[76]。由于中医药抗衰老的作用最终是通过人体基因转录和表达调控实现的,因此,以中医学理论为指导,应用现代分子生物学技术来研究和探索中医学在延缓血管老化、抗衰老方面的作用是大有可为的。

8 结论与展望 随着研究的深入,已证实与衰老相关的血管性疾病中血管细胞衰老起关键性作用。因此,结合已有和新发现的细胞衰老生物学标志,从引起衰老的不同信号通路进一步探讨中医药延缓血管细胞衰老的效应和机制,不仅拓宽了中医药治疗衰老相关疾病的研究空间,也更加丰富了中医药干预衰老的研究内容,必将为中医药延缓血管老化的治疗开创一个新局面。

参 考 文 献

- [1] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: Aging arteries: a "set up" for vascular disease[J]. *Circulation*, 2003,107(1):139-146.
- [2] Braunwald E, Zipes DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine[M]. 7th ed. London: Saunders Press,2005:958-967.
- [3] Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors[J]. *Cell*, 2005,120(4):513-522.
- [4] Martin GM. Genetic modulation of senescent phenotypes in Homosapiens. *Cell*, 2005,120(5):523-532.
- [5] Marin J. Age-related changes in vascular responses: a review[J]. *Mech Ageing Dev*,1995,79(2-3):71-114.
- [6] Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging[J]. *Circulation*, 2003,107(3):490-497.
- [7] Matsushita H, Chang E, Glassford AJ, et al. eNOS activity is reduced in senescent human endothelial cells: Preservation by hTERT immortalization[J]. *Circ Res*, 2001, 89(9):793-798.

- [8] Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, et al. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis; role of telomere in endothelial dysfunction [J]. *Circulation*, 2002, 105(13):1541–1544.
- [9] Haendeler J, Hoffmann J, Diehl JF, et al. Antioxidants inhibit nuclear export of telomerase reverse transcriptase and delay replicative senescence of endothelial cells [J]. *Circ Res*, 2004, 94(6):768–775.
- [10] van der Loo B, Labugger R, Skepper JN, et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging [J]. *J Exp Med*, 2000, 192(12):1731–1744.
- [11] Hampel B, Malisan F, Niederegger H, et al. Differential regulation of apoptotic cell death in senescent human cells [J]. *Exp Gerontol*, 2004, 39(11–12):1713–1721.
- [12] Mallat Z, Tedgui A. Current perspective on the role of apoptosis in atherothrombotic disease [J]. *Circ Res*, 2001, 88(10):998–1003.
- [13] Yang J, Chang E, Cherry AM, et al. Human endothelial cell life extension by telomerase expression [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(37):26141–26148.
- [14] Werner N, Nickenig G. Clinical and therapeutical implications of EPC biology in atherosclerosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2006, 10(2):318–332.
- [15] Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(7):593–600.
- [16] Yildiz O. Vascular smooth muscle and endothelial functions in aging [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1100(1):353–360.
- [17] Robert L, Robert AM, Jacotot B. Elastin-elastase-atherosclerosis revisited [J]. *Atherosclerosis*, 1998, 140(2):281–295.
- [18] Kumazaki T, Kobayashi M, Mitsui Y. Enhanced expression of fibronectin during *in vivo* cellular aging of human vascular endothelial cells and skin fibroblasts [J]. *Exp Cell Res*, 1993, 205(2):396–402.
- [19] Kunieda T, Minamino T, Katsuno T, et al. Cellular senescence impairs circadian expression of clock genes *in vitro* and *in vivo* [J]. *Circ Res*, 2006, 98(4):532–539.
- [20] Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives [J]. *Hypertension*, 2001, 38(4):852–857.
- [21] Bennett MR, Macdonald K, Chan SW, et al. Cooperative interactions between RB and p53 regulate cell proliferation, cell senescence, and apoptosis in human vascular smooth muscle cells from atherosclerotic plaques [J]. *Circ Res*, 1998, 82(6):704–712.
- [22] Burring KF. The endothelium of advanced arteriosclerotic plaques in humans [J]. *Arterioscler Thromb*, 1991, 11(6):1678–1689.
- [23] Dimri GP, Lee X, Basile G, et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin *in vivo* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(20):9363–9367.
- [24] Minamino T, Yoshida T, Tateno K, et al. Ras induces vascular smooth muscle cell senescence and inflammation in human atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2003, 108(18):2264–2269.
- [25] Funayama R, Saito M, Tanobe H, et al. Loss of linker histone H1 in cellular senescence [J]. *J Cell Biol*, 2006, 175(6):869–880.
- [26] Campisi J. Cellular senescence as a tumor-suppressor mechanism [J]. *Trends Cell Biol*, 2001, 11(11):S27–S31.
- [27] Wahl GM, Carr AM. The evolution of diverse biological responses to DNA damage: insights from yeast and p53 [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(12):E277–E286.
- [28] Herbig U, Jobling WA, Chen BP, et al. Telomere shortening triggers senescence of human cells through a pathway involving ATM, p53, and p21 (CIP1), but not p16 (INK4a) [J]. *Mol Cell*, 2004, 14(4):501–513.
- [29] Pearson M, Carbone R, Sebastiani C, et al. PML regulates p53 acetylation and premature senescence induced by oncogenic Ras [J]. *Nature*, 2000, 406(6792):207–210.
- [30] Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(9):1299–1307.
- [31] Lowe SW, Sherr CJ. Tumor suppression by Ink4a-Arf: progress and puzzles [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2003, 13(1):77–83.
- [32] Beausejour CM, Krstolica A, Galimi F, et al. Reversal of human cellular senescence: roles of the p53 and p16 pathways [J]. *EMBO J*, 2003, 22(16):4212–4222.
- [33] Narita M, Narita M, Krizhanovsky V, et al. A novel role for high-mobility group A proteins in cellular senescence and heterochromatin formation [J]. *Cell*, 2006, 126(3):503–514.
- [34] Janzen V, Forkert R, Fleming HE, et al. Stem-cell ageing modified by the cyclin-dependent kinase inhibitor p16INK4a [J]. *Nature*, 2006, 443(7110):421–426.
- [35] Molofsky AV, Slutsky SG, Joseph NM, et al. Increasing p16INK4a expression decreases forebrain progenitors and neurogenesis during ageing [J]. *Nature*, 2006, 443(7110):448–452.

- [36] Krishnamurthy J, Ramsey MR, Ligon KL, et al. p16INK4a induces an age-dependent decline in islet regenerative potential [J]. *Nature*, 2006, 443 (7110):453-457.
- [37] Minamino T, Kourembanas S. Mechanisms of telomerase induction during vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *Circ Res*, 2001, 89(3):237-243.
- [38] Hsiao R, Sharma HW, Ramakrishnan S, et al. Telomerase activity in normal human endothelial cells [J]. *Anticancer Res*, 1997, 17(2A):827-832.
- [39] Chang E, Harley CB. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(24):11190-11194.
- [40] Matthews C, Gorenne I, Scott S, et al. Vascular smooth muscle cells undergo telomere-based senescence in human atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2006, 99(2):156-64.
- [41] Ogami M, Ikura Y, Ohsawa M, et al. Telomere shortening in human coronary artery diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24 (3): 546 - 550.
- [42] Benetos A, Gardner JP, Zureik M, et al. Short telomeres are associated with increased carotid atherosclerosis in hypertensive subjects [J]. *Hypertension*, 2004, 43(2):182-185.
- [43] Kurz DJ, Kloeckener-Gruissem B, Akhmedov A, et al. Degenerative aortic valve stenosis, but not coronary disease, is associated with shorter telomere length in the elderly [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(6):e114-e117.
- [44] von Zglinicki T, Serra V, Lorenz M, et al. Short telomeres in patients with vascular dementia: an indicator of low antioxidative capacity and a possible risk factor [J]. *Lab Invest*, 2000, 80(11):1739-1747.
- [45] Gardner JP, Li S, Srinivasan SR, et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition [J]. *Circulation*, 2005, 111 (17): 2171 - 2177.
- [46] Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women [J]. *Lancet*, 2005, 366(9486):662-664.
- [47] Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study [J]. *Aging Cell*, 2006, 5(4):325-330.
- [48] Epel ES, Lin J, Wilhelm FH, et al. Cell aging in relation to stress arousal and cardiovascular disease risk factors [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2006, 31 (3):277-287.
- [49] Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older [J]. *Lancet*, 2003, 361 (9355):393-395.
- [50] Bischoff C, Petersen HC, Graakjaer J, et al. No association between telomere length and survival among the elderly and oldest old [J]. *Epidemiology*, 2006, 17(2):190-194.
- [51] Martin-Ruiz CM, Gussekloo J, van Heemst D, et al. Telomere length in white blood cells is not associated with morbidity or mortality in the oldest old: a population-based study [J]. *Aging cell*, 2005, 4(6):287-290.
- [52] Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor [J]? *Hypertension*, 2005, 46(3):454-462.
- [53] Shan HY, Bai XJ, Chen XM. Angiotensin II induces endothelial cell senescence via the activation of mitogen-activated protein kinases [J]. *Cell Biochem Funct*, 2008, 26(4):459-466.
- [54] Kunieda T, Minamino T, Nishi J, et al. Angiotensin II induces premature senescence of vascular smooth muscle cells and accelerates the development of atherosclerosis via a p21-dependent pathway [J]. *Circulation*, 2006, 114(9):953-960.
- [55] Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing [J]. *Nature*, 2000, 408 (6809):239-247.
- [56] Kurz DJ, Decary S, Hong Y, et al. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells [J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(pt11):2417-2426.
- [57] Didion SP, Kinzenbaw DA, Schrader LI, et al. Heterozygous CuZn superoxide dismutase deficiency produces a vascular phenotype with aging [J]. *Hypertension*, 2006, 48(6):1072-1079.
- [58] Deshpande SS, Qi B, Park YC, et al. Constitutive activation of rac1 results in mitochondrial oxidative stress and induces premature endothelial cell senescence [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23 (1):e1-e6.
- [59] Venable ME, Webb-Froehlich LM, Sloan EF, et al. Shift in sphingolipid metabolism leads to an accumulation of ceramide in senescence [J]. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127(5):473-480.
- [60] Xin MG, Zhang J, Block ER, et al. Senescence-enhanced oxidative stress is associated with deficiency of mitochondrial cytochrome c oxidase in vascular endothelial cells [J]. *Mech Ageing Dev*, 2003, 124(8-9):911-919.
- [61] Scalera F, Borlak J, Beckmann B, et al. Endogenous nitric oxide synthesis inhibitor asymmetric dimethyl L-arginine accelerates endothelial cell senescence [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(10):1816-1822.
- [62] Bode - Boger SM, Martens - Lobenhoffer J, Tager M,

- et al. Aspirin reduces endothelial cell senescence [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334(4):1226-1232.
- [63] Scalera F, Martens-Lobenhoffer J, Tager M, et al. Effect of L-arginine on asymmetric dimethylarginine (ADMA) or homocysteine-accelerated endothelial cell aging [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345(3):1075-1082.
- [64] Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging [J]. *Cell*, 2005, 120(4):483-495.
- [65] Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase [J]. *Nature*, 2004, 429(6990):417-423.
- [66] Schriner SE, Linford NJ, Martin GM, et al. Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria [J]. *Science*, 2005, 308(5730):1909-1911.
- [67] Trifunovic A, Hansson A, Wredenberg A, et al. Somatic mtDNA mutations cause aging phenotypes without affecting reactive oxygen species production [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(50):17993-17998.
- [68] Lombard DB, Chua KF, Mostoslavsky R, et al. DNA repair, genome stability, and aging [J]. *Cell*, 2005, 120(4):497-512.
- [69] Serrano M, Blasco MA. Putting the stress on senescence [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, 13(6):748-753.
- [70] Bandyopadhyay D, Medrano EE. The emerging role of epigenetics in cellular and organismal aging [J]. *Exp Gerontol*, 2003, 38(11-12):1299-1307.
- [71] Espejel S, Klatt P, Menissier-de Murcia J, et al. Impact of telomerase ablation on organismal viability, aging, and tumorigenesis in mice lacking the DNA repair proteins PARP-1, Ku86, or DNA-PKcs [J]. *J Cell Biol*, 2004, 167(4):627-638.
- [72] Maier B, Gluba W, Bernier B, et al. Modulation of mammalian lifespan by the short isoform of p53 [J]. *Genes Dev*, 2004, 18(3):306-319.
- [73] Garcia-Cao I, Garcia-Cao M, Martin-Caballero J, et al. "Super p53" mice exhibit enhanced DNA damage response, are tumor resistant and age normally [J]. *EMBO J*, 2002, 21(22):6225-6235.
- [74] Cao L, Li W, Kim S, et al. Senescence, aging, and malignant transformation mediated by p53 in mice lacking the Brca1 full-length isoform [J]. *Genes Dev*, 2003, 17(2):201-213.
- [75] 黄姬琳. 抗衰老中药的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(3):691-693.
- [76] 史云峰, 胡兵, 安红梅. 细胞衰老研究与中医药 [J]. *陕西中医学院学报*, 2007, 30(2):62-64.

(收稿:2008-10-29 修回:2009-02-10)

2009 全国中西医结合周围血管疾病学术交流会征文通知

2009 全国中西医结合周围血管疾病学术交流会暨周围血管疾病专业委员会换届会议拟定于 2009 年 10 月在郑州召开,会议由中国中西医结合学会主办、中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会承办、河南中医学院第一附属医院协办。现将会议征文事项通知如下:

征文内容 (1)周围血管疾病研究方向与思路;(2)周围血管疾病临床实践经验;(3)周围血管疾病临床与实验研究;(4)周围血管疾病临床难题与解决;(5)周围血管疾病临床检验与诊断;(6)周围血管疾病学术思想与经验传承;(7)周围血管疾病临床护理。

征文要求 (1)投稿可采用网上投稿或文字投稿;(2)论文正文在 4 000 字以内,摘要 400 字以内,Word 格式。论文为国内公开刊物未发表文章,文责自负,自留底稿,概不退稿;(3)来稿注明:作者姓名、单位、邮编、联系电话、电子信箱等有关信息;(4)来稿需征得单位同意;(5)截稿日期:2009 年 8 月 31 日。

论文录取并参会者可获得大会论文证书,参会者可获得国家级继续教育学分。

联系方式 通信地址:郑州市人民路 19 号,河南中医学院第一附属医院(邮编 450000);联系人:崔公让;手机:13323819068, E-mail:zhzhcgr@126.com;崔炎:手机:0371-66598866, 办公室电话:0371-66212427;马海涛:手机:13903717598, E-mail:mahaitao6968@126.com。