

· 指南与共识 ·

血管衰老临床评估与干预中国专家共识 (2018)

中华医学会老年医学分会心血管学组

随着老年医学研究的发展,人与血管共老得到越来越多研究结果的证实。血管是多种器官组成的重要成分,血管衰老是引起人体各器官系统衰老的重要病理、生理基础,是老年人罹患多种慢病的共同发病机制。随着人口老龄化加剧,血管相关性疾病在老年人群中发病率极高^[1]。早期发现血管衰老,应用正确的方法延缓和治疗血管衰老,对防控老年人慢病,应对日益严峻的人口老龄化问题具有重要意义。为此制定本共识,供老年科医生和相关人员使用。现主要介绍动脉血管(简称血管)衰老的相关内容。

一、血管衰老的定义

衰老的血管在形态学上表现为胶原纤维沉积增加、弹性纤维增加且无序、平滑肌细胞排列紊乱和内膜增厚;在功能上表现为僵硬增加、对血管舒张因子的敏感性降低、对血管收缩因子的敏感性增加和血管新生能力降低。血管衰老会增加高血压和动脉粥样硬化的易感性。

二、血管衰老的机制

血管衰老是血管内皮细胞和平滑肌细胞衰老的结果。细胞的衰老受环境和基因相互作用调节。就细胞本身而言,两种血管细胞在体内可能经历复制型衰老和诱导型衰老。复制型衰老可能是因为血管的损伤和修复引起的细胞分裂所致;而诱导型衰老可能与血液中有毒成分的积累相关。在血管组织层面,祖细胞可能参与损伤及衰老细胞的更替;如果祖细胞枯竭,而内皮细胞和平滑肌细胞自我更新能力降低,可能导致血管的衰老^[2]。

三、血管衰老相关疾病

随增龄无明显疾病的老年人动脉可发生管腔扩大、内膜及其中层增厚(intima-media wall thickness, IMT)、血管僵硬增加,收缩压升高、舒张压降低、脉压增大,以及血管内皮功能障碍等血管衰老的变化。血管衰老发生早于临床疾病表现,是发生血管衰老相关疾病如动脉粥样硬化、高血压及心、脑、肾血管疾病和周围血管病(peripheral artery disease, PAD)的高危因素,血管衰老和血管疾病相互作用,衰老血管为血管疾病的发生与发展提供环境,而血管疾病又加速血管衰老的进程。

(一)早发血管衰老(early vascular aging, EVA):指发生年龄提前、程度加重,比正常衰老相关进程更快的动脉硬化与动脉粥样硬化病变,两者叠加共同影响加速和加快血管衰老发生与发展,导致早发心血管病、卒中、PAD的发生^[3],即衰老心血管事件链^[4],另外也可导致血管性痴呆和抑郁的发生。EVA是脑血管疾病(cerebrovascular disease, CVD)和心血管死亡和全因死亡独立预测因子。

1. EVA的定义:通常用经过年龄校正的脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)值大于健康人群正常参考值的两个标准差作为EVA的判断标准^[3]。一项社区人群研究结果显示,EVA患病率为12.5%,30岁以下为26.1%,青年男性多发^[5]。

2. 对首次就诊的下列患者应进行动脉硬化的评估^[3]:①无论是否有靶器官损害的高血压患者;②有心血管危险因素(早发心血管疾病家族病史、糖尿病、血脂异常特别是家族遗传性、吸烟等);③慢性炎症疾病(阻塞性睡眠呼吸暂停、慢性阻塞性肺疾病、慢性炎症性风湿和免疫疾病);④慢性肾脏疾病等。为早发现、早预防和早干预EVA,应区别危险因素[预测疾病发生:糖尿病、血脂异常、高血压、吸烟、肥胖、精神和(或)心理压力、家

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2019.01.001

通信作者:张存泰,430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院老年病科,Email:ctzhang0425@163.com;陶军,510080 广州,中山大学附属第一医院高血压血管科 老年病研究所,Email:taojungz123@163.com

族史]和危险标志物(提示疾病发生:微量白蛋白尿、勃起障碍、慢性肾病,颈动脉内中膜厚度、踝肱指数、PWV,多层螺旋CT冠脉成像、负荷试验,超敏C反应蛋白,心脏超声左心室舒张功能障碍)的概念。EVA个体化评估应从30岁即开始,若同时具有危险因素和危险标志物,为存在EVA;只有危险因素但危险标志物阴性,为可能发生EVA;若危险因素和危险标志物均为阴性,说明不存在EVA^[4-6]。

(二)动脉粥样硬化:动脉硬化患者可合并血管衰老,而血管衰老可发生于无硬化的动脉。目前认为,与血管衰老相关的血管重构可导致患者对心血管危险因素(血脂异常、饮食、高血压、糖尿病、吸烟等)高度敏感,更易发生动脉硬化;血管衰老和动脉硬化两者相互影响,互为因果,恶性循环,共同促进血管相关疾病如冠心病、高血压、PAD、脑血管疾病和慢性肾脏病等的发生与发展^[6]。

但动脉粥样硬化与动脉硬化在病变部位、危险因素、发病机制等存在不同,两者区别详见表1^[7]。

表1 动脉粥样硬化和动脉硬化的比较

项目	动脉粥样硬化	动脉硬化(血管僵硬增加,顺应性降低)
病变范围	局灶性,阻塞性	广泛性,进展缓慢
病变部位	动脉内膜疾病	动脉中层疾病
病变性质	炎症性	纤维性(弹性蛋白分解,胶原增加)
病理改变	内皮功能紊乱	外膜和中膜增生
危险因素	与低密度脂蛋白胆固醇氧化有关	与年龄和血压有关
病变方向	病变由向管腔内发生(向心性)	病变在血管壁周发生(离心性)

(三)血管钙化:血管钙化是指血管部位的异位钙盐沉积,是血管衰老的一种表型。流行病学调查表明,在超过70岁以上的人群中,93%的男性和75%的女性均有不同程度血管钙化的发生,伴随着体内血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)的衰老和向成骨样细胞的转化^[8]。

血管钙化按钙化斑块形成和发展的部位分为血管中膜钙化和血管内膜钙化。血管中膜钙化也称Mönckeberg型动脉中层硬化症。引起中膜钙化的危险因子包括基因变异遗传病、衰老、糖尿病、慢性肾病、高血压等。如增龄过程中VSMCs的复制和慢性肾病导致的高磷血症均可通过多重机制诱导增强VSMCs的成骨样转化,促进钙磷结晶在中膜内弹性纤维膜上沉积和形成固化的钙化斑块,参与细胞外基质的破坏和重构,造成血管弹性降低、僵硬增加,促进血管的衰老。血管内膜钙化是指钙磷结晶在动脉硬化患者的粥样斑块的脂质坏死核内沉积

并发展的过程。既往研究报道,引起血管内膜钙化的环境因素可能类似于中膜钙化^[9]。冠状动脉钙化积分与冠心病和各种临床心血管事件的发生在一定范围内呈正相关性^[10-13]。动脉硬化导致的不稳定斑块的侵蚀和破裂是导致急性临床心脑血管事件的主要诱因。近来越来越多的研究结果显示,在粥样斑块内发生和发展的内膜钙化,可随着钙化程度的加深而开始发挥其稳定斑块的作用。因此,血管钙化到底是机体和血管在衰老和病理环境下发生和发展的病理性结果,还是机体或血管的一种自我代偿和保护的机制,目前尚存在诸多争议。

(四)血管衰老相关的心脏改变:随着衰老,心脏可出现左心室肥厚、心房颤动和心力衰竭心脏相关改变^[14]。左心室肥厚是冠心病、猝死、卒中和CVD发病增加的危险因素,而左心室肥厚随增龄和血管衰老显著增加。健康人随增龄心脏发生如下显著衰老变化:左心室肥厚、左心室舒张充盈模式、左心室射血能力和心率储备能力下降、心律失常等。血管衰老导致动脉硬化和动脉壁增厚,收缩压升高和脉压增宽,血管内皮功能障碍,即血液动力学衰老综合征^[3],在冠状动脉促进动脉硬化斑块形成,冠状动脉血流下降,冠状动脉左心室储备功能下降,引起心功能的减退。血压升高引起左心室质量增加,进而发展为左心室肥厚。衰老相关左心室质量和左心室硬度的增加,导致左心室舒张末期充盈压升高,引起射血分数保留的心力衰竭。此外,舒张末期充盈压升高导致左心房扩大,左心房压升高,使心脏易发生心房颤动。心房颤动舒张期充盈时间缩短,减轻心房收缩对左心室充盈的影响,从而易发射血分数保留的心力衰竭。因此,无明显心脏病的老年人左心室肥厚、心房颤动和心力衰竭发生率明显高于年轻人。

(五)高血压:血管衰老和高血压间相互作用导致EVA和动脉硬化。动脉硬化是心血管事件的独立危险因素,动脉硬化与高血压互为因果,一方面高血压引起动脉壁损伤导致动脉硬化,另一方面动脉硬化本身是收缩压升高的主要原因,尤其是老年人^[15]。

1. 血管衰老是高血压发生的预测因子和危险因素:肱-踝动脉脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)和颈-股动脉PWV(carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV)与收缩压升高和高血压发生有关,主动脉硬度、前向压力波振幅、增强指数及颈动脉硬度增高,将来发生高

血压风险增加。大动脉和小动脉弹性降低与高血压发生相关,提示血管衰老指标先于并促进临床高血压的发生和发展^[16]。

2. 高血压促进血管衰老:年龄和血压分别独立与 PWV 相关,血压是动脉硬化重要的危险因素,血压升高导致动脉僵硬度增加,随访 6 年药物治疗的高血压患者, PWV 每年增加速度仍然明显高于正常血压人群^[17]。表明高血压可加速血管衰老,即 EVA。

3. 血管衰老是心血管死亡残留风险原因之一: Niiranen 等^[18]指出,无论高血压是否达标,社区大多数药物治疗高血压患者 PWV 高于正常,心血管事件发生率仍居高不下,降压药物治疗的高血压患者,仍有 50% 心血管死亡残留风险。

(六)肾脏疾病:由于肾脏的小血管阻力小、血流速度快,当更多高脉动血流进入肾脏的最小血管时,即可导致微血管损害(小动脉壁伸展、小动脉瘤破裂和微血栓形成等)引起脉搏波肾病,最终导致终末期肾病的发生^[19]。

1. 血管衰老与慢性肾病肾功能损害的关系:脉压差和动脉僵硬度每升高一个标准差,引起的肾小球滤过率年下降估算值分别为 $0.15 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 和 $0.08 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,而慢性肾病发病风险分别增加 11% 和 13%; PWV 每升高一个标准差,慢性肾病发病风险增加 7%,提示动脉硬化指数增加与肾脏功能下降有关^[20]。Kong 等^[21]研究指出, cfPWV 每增加 100 cm/s 或 cfPWV 处于最高四分位值,蛋白尿风险分别增加 15% 和 93%,而与估算-肾小球滤过率无关。

2. 血管衰老是慢性肾病发生 CVD 的预测和危险因素:2 ~ 5 期慢性肾病患者的 cfPWV 高于高血压和血压正常者。动脉直径增大、动脉硬度增加和动脉环壁应力升高都与患者估算-肾小球滤过率下降相平行。与高血压和健康受试者相比,慢性肾病患者主动脉硬化程度仍明显增加^[4,22]。

终末期肾病常见动脉硬化,其斑块钙化发生率高。终末期肾病患者主动脉僵硬度增加。在轻度到重度肾功能不全患者中,中央动脉僵硬增加与肌酐清除率减少有关^[23]。动脉硬度增加是血液透析患者 CVD 独立预测因素。动脉硬度可预测腹膜透析、肾移植和未进行透析的慢性肾病患者 CVD 风险和全因死亡率^[24]。

(七)脑血管疾病:血管衰老导致血流动力学衰老综合征的发生^[3],同脉搏波肾病机制一样,高脉动血流进入脑小血管,可引起脑微血管损害(小动脉壁伸展、小动脉瘤破裂和微血栓形成等),脑血管衰老引起脉搏波肾病从而引起脑血管疾病和认知障碍。

1. 卒中:原发性高血压患者基线 cfPWV 对卒中发生有预测价值^[25]。动脉硬化是健康受试者卒中独立的预测指标^[26]。血管衰老也是卒中预后的指标, cfPWV 低与卒中预后好有相关性,卒中患者主动脉 PWV 可预测无症状冠状动脉疾病的发生,其预测能力超过传统危险因素^[27]。

急性缺血性卒中、腔隙性梗死与内皮功能障碍相关。脑血管内皮功能障碍可能是急性缺血性卒中、腔隙性梗死重要决定因素。血管衰老可能在卒中发病机制中起重要作用,可作为卒中风险和预后的潜在标志^[28]。

2. 血管衰老相关的认知障碍: Hanon 等^[29]报道,阿尔茨海默病和血管性痴呆的 PWV 分别为 $(1330 \pm 290) \text{ cm/s}$ 、 $(1520 \pm 390) \text{ cm/s}$ 均高于对照组 $[(1150 \pm 200) \text{ cm/s}]$,提示动脉硬化可能参与血管认知障碍的发生与发展。血管硬度增加是认知障碍独立危险因素和预测因素,血管性痴呆的 PWV 高于阿尔茨海默病,内皮细胞功能障碍可能是其机制之一^[30]。脑血管衰老在认知障碍包括痴呆的发病机制中起着重要作用^[27]。

(八) PAD: 血管衰老导致动脉硬度升高是 PAD 和 CVD 的危险因素,并可预测 PAD 发生和心血管及全因死亡。Xu 等^[31]报道, baPWV 是靶器官损伤替代指标和预测 PAD 参数, baPWV > 2 100 cm/s 与潜在 PAD 有关。Kals 等^[32]指出,有症状 PAD 患者小动脉弹性减低是独立预测全因和 CVD 死亡率的危险因素。Kojima 等^[33]亦指出,踝肱指数 ≤ 0.90 的患者, CVD 和冠心病风险分别增加 2.40 倍和 4.13 倍,表明血管衰老可预测 PAD 发生。

四、血管衰老的临床评估

血管衰老的临床评估一般分为有创和无创两种方法,有创评估方法包括:①通过导管在冠状动脉内灌注乙酰胆碱,测量动脉血管直径和流量变化反映血管内皮舒张功能^[34];②通过心导管测定升主动脉根部压力,即中心动脉压^[35]。由于有创评估方法设备要求复杂、费用较高,且有一定损伤性,因此很少

在临床应用。目前常用于血管衰老临床评估的无创方法主要包括:① Framingham 血管年龄评价公式;②血管功能和结构无创检测;③血管衰老细胞生物学标记。

(一) Framingham 血管年龄评价公式:

Framingham 心脏病研究围绕 8 491 例研究对象,随访 12 年,根据心血管事件的危险因素,如男性、高血脂、高血压、糖尿病、吸烟建立了血管年龄公式,提出了血管年龄概念,至今仍广泛应用于临床血管年龄的评估,指导心血管风险预防, Framingham 血管年龄评价公式具体见参考文献[36]。

(二)血管功能和结构无创检测

1. PWV:是心脏泵出血时形成动脉搏动波沿动脉血管壁由近心向远心端的传导速度,通过测量两个记录部位的距离与脉搏波传导时间比值,其计算公式为: $PWV (cm/s) = L/t$ (距离 L 是两个探头间的距离,传播时间 t 为两个波形的时间差)。PWV 是基于当动脉硬化时由心脏输出的血液产生的波动(脉搏波)的传导速度加快这一机制,动脉血管僵硬程度越高 PWV 越大。随增龄,大动脉弹性成分的减退,管壁增厚,动脉进行性扩张,动脉僵硬度增加, PWV 增高,中央弹性动脉随年龄增加较外周动脉更显著^[37], PWV 与 Framingham 积分正相关,对冠心病诊断有预测价值^[38]。

cfPWV 是评估 PWV 的金指标,但由于其操作复杂,目前多采用 baPWV 反映大动脉和中动脉系统僵硬度, baPWV 值越大,提示动脉血管僵硬度越高。根据不同年龄和性别正常值范围变化,我国 60 岁以下健康志愿者 baPWV 多小于 1 400 cm/s^[39]。

2. 动脉血流介导的血管舒张功能:血管舒张功能检测原理是用超声测量在受到切应力的作用下肱动脉直径暂时的变化,即将可充气的袖带固定在前臂(超声探头的远端)充气至超过收缩压 5 min,然后放掉袖带中的气体,放气后肱动脉内突然增加的血流对血管壁产生切应力,此切应力将激活血管内皮细胞 NO 的生成从而释放 NO, NO 渗透至血管平滑肌细胞引起平滑肌细胞的松弛从而使血管扩张,反应性充血后血管舒张的直径变化作为评估指标^[40]。如果内皮功能受损,反应性充血刺激内皮细胞释放的 NO 减少,血管舒张减弱。肱动脉舒张功能受损与衰老相关,肱动脉舒张功能随增龄逐渐下降,在男性人群中,肱动脉舒张功能的下降在 30 岁后开始

增快,而女性人群血管舒张功能下降增快的时间节点为 45 岁^[41]。目前大部分临床研究数据公认肱动脉舒张功能正常参考值 $\geq 10\%$,血管舒张功能值越高表示受检者血管内皮功能越好;肱动脉舒张功能 $< 10\%$ 提示血管内皮功能受损,血管舒张功能值越低表示血管内皮功能越差^[42]。血管舒张功能计算公式 = (动脉反应性充血后内径 - 管径基础值) / 管径基础值。

3. IMT:是采用高频 B 型超声探头测定的动脉腔 - 内膜界面与中膜 - 外膜界面之间的距离, IMT 增厚是血管衰老的标志性结构改变。颈总动脉 IMT 是心脑血管风险的独立预测指标。颈动脉 IMT 每增加 0.1 mm,患者发生心肌梗死的危险性可增加 11%。在健康人群, IMT 随增龄呈现逐渐增加趋势;在有动脉粥样硬化性心血管危险因素的人群中,血管衰老加速, IMT 的增长速度也加快。

IMT 测量方法:一般取颈总动脉分叉处近端远侧壁 1.0 ~ 1.5 cm 处,若该处存在斑块,则取病变近端 1.0 ~ 1.5 cm 处进行测量。目前国际上根据不同年龄阶段推荐正常参考值如下: 40 ~ 49 岁 < 0.7 mm; 50 ~ 59 岁 < 0.8 mm; 60 岁以上 < 0.9 mm^[40]。

(三)细胞生物学标记物:目前广泛认可又可以量化检测的细胞标记物有内皮微颗粒 (endothelial microparticles, EMPs) 和内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs)。

EMPs 是内皮细胞激活、损伤或凋亡时从内皮细胞的细胞膜脱落下来并携带来自内皮细胞某些抗原特性的微颗粒,进行特异荧光抗体标记后使用流式细胞仪检测,表现为直径 0.2 ~ 1.0 μm 的 CD31⁺/CD42⁻ 微颗粒。健康人 EMPs 正常值是小于 1 000/ μl , EMPs 上升代表血管内皮损伤,提示血管衰老^[43]。

EPCs 是骨髓来源,存在于外周血中的内皮细胞前体细胞,但血管内皮损伤时可以定向归巢到血管内皮损伤区域定向分化为成熟内皮细胞修复损伤血管,同时通过旁分泌作用激活损伤区域周围的内皮细胞促进其增殖、迁移到损伤区域参与修复,是机体重要的内源性血管内皮修复机制,是维持血管内皮功能平衡的重要因素^[44-45]。EPCs 可通过流式细胞检测外周血单核细胞中 CD34⁺KDR⁺ 细胞的百分比,小于 60 岁的健康人通常不低于 0.13%, CD34⁺KDR⁺/外周血单核细胞下降与动脉粥样硬化心血管疾病预后密切相关,提示血管衰老^[46]。同时血

液中存在一些蛋白分子可能与血管的衰老相关,提高血液中 FGF21 蛋白浓度可以延缓血管内皮的衰老^[47]。

五、血管衰老的临床干预

血管衰老既是一个自然生理过程,同时也是多种危险因素参与的病理过程,其中遗传、环境、生活方式等均参与血管衰老的调控。加强防控血管衰老的危险因素、通过调控对血管衰老的可逆机制进行相关干预是目前临床抗血管衰老的有效手段。

(一)生活方式改善

1. 饮食:健康饮食方式因被证明有益于血管健康而受到推荐,结合 2016 版中国居民膳食指南具体包括:食物多样,谷类为主;多吃蔬果、奶类、大豆;适量吃鱼、禽、蛋、瘦肉;少盐少油,控糖限酒。各种营养素的搭配可以参考膳食餐盘。餐盘分成谷薯类、动物性食品、蔬菜、水果四部分,其中蔬菜和谷物所占比重最大,提供蛋白质的动物性食品最少。

热量限制饮食是目前最获公认的延长生物体生命周期的措施。热量限制饮食的作用机制包括对胰岛素/IGF-1 通路、Sirtuin 通路、TOR 通路、DNA 修复甚至肠道菌群等多路径的干预^[48]。但在具体临床实践中尚无有效临床数据支持,控制热量的摄入需长期坚持。

2. 控制体重:肥胖是血管疾病的独立危险因素^[49],肥胖所造成的一系列病理、生理改变将加速血管衰老,所以控制体重是预防血管衰老的重要措施。建议控制体质指数 $\leq 24 \text{ kg/m}^2$ 。腰围男性小于 90 cm,女性小于 85 cm。

3. 戒烟:吸烟加速血管衰老并与动脉粥样硬化血管疾病密切相关,戒烟可减少血管疾病风险,任何人群均能从戒烟中获益,因此所有人群均给予戒烟的建议。

4. 运动:运动改善血管功能、延缓血管衰老。氧运动对血管的益处最大,可改善动脉顺应性、减低动脉僵硬度、恢复血管弹性,从更微观的角度可调动内皮祖细胞,增强内皮祖细胞的内源性血管修复活性,从而改善血管内皮功能预防血管衰老。药物治疗结合运动训练比药物治疗结合腔内治疗更能改善 6 min 步行距离^[50]。运动对机体的作用来自多途径,包括 Sirtuin 信号通路^[51]。对于老年人运动一定要注意适度,近年来随着康复医学的发展,运动处方越来越得到人们的重视,根据每个人自身特点,提出个体化的运动处方对于预防血管的衰老有着重要的

意义。可联合运用心率储备法、主观劳累程度分级法等方法结合自身主观感觉制定运动强度。常用的有氧运动方式有行走、慢跑、骑自行车、游泳、健身操,以及在器械上完成的行走、踏车、划船等。建议初始从 20 min 开始,逐步增加至 40 ~ 60 min,运动频率为 3 ~ 7 次/周。

(二)药物

1. 针对危险因素的药物治疗:传统治疗危险因素的药物被发现具有改善血管功能、降低动脉僵硬度、延缓血管衰老的作用,如:针对高血压的降压药、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、螺内酯等;他汀类药物;噻唑烷二酮类的降糖药^[52]。

这些药物抗血管衰老的作用一方面归因于控制危险因素带来的益处;另一方面其中某些药物具有直接改善血管功能、延缓血管衰老的功能。如血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂类药物比其他降压药物更能降低动脉僵硬度、改善动脉弹性。醛固酮拮抗剂不是降压的常规用药,但作为肾素-血管紧张素-醛固酮系统的重要一环,其保护血管、改善血管功能、减少心血管事件的作用也日益受到重视。他汀类药物除了降脂以外,其抗氧化应激、抗炎、调动内皮祖细胞修复血管内皮的机制也发挥着抗血管衰老的作用。

控制危险因素如高血压、高血脂、糖尿病的一些新药亦被证实具有降低动脉僵硬度、治疗内皮功能失调、改善血管重构等抗血管衰老的作用。

2. 改善内皮功能的药物:血管衰老的重要病理基础为血管硬化和内皮功能障碍,前列腺素具有扩张微循环,抑制血小板聚集和改善血管内皮的作用。其口服制剂贝前列素钠和静脉制剂前列地尔可以与 IP 受体结合、增加内皮型一氧化氮合酶的合成,促进 NO 的生成,抑制内皮素的生成与分泌从而起到改善衰老血管的舒张功能,同时抑制内皮细胞凋亡,维持血管壁的完整性,起到改善衰老内皮功能的作用^[53]。贝前列素钠通过激活核苷酸环化酶-蛋白激酶 A 及核苷酸环化酶-蛋白激酶 B-Rap1 通路,增加组织蛋白酶 K 和黏附结构的重塑性,从而增强内皮细胞的屏障作用。贝前列素钠可以抑制血管平滑肌的增殖与迁移,可以改善血管硬度。大量的临床研究表明,贝前列素钠治疗能显著减少血管事件的发生,具有改善血管衰老的作用^[54]。研究表明贝前列素钠

对间歇性跛行的患者有治疗作用,贝前列素钠可以显著降低冠状动脉粥样硬化患者 baPWV,显著降低各类心血管病患者 IMT 水平,显著改善 2 型糖尿病合并下肢血管病变患者踝肱指数^[55]。前列腺素类物质是人体内源性物质,能延缓修改损伤、修复血管内皮,安全性能较高。推荐剂量从 20 $\mu\text{g/d}$ 开始。

由于血管内皮受损状态下,外源性补充 NO 或使用 NO 前体物质而增加 NO 含量,起到促进血管内皮损伤修复的作用。亚硝酸类药物是一种含有亚硝基或者硝基结构的化合物,左旋精氨酸进入体内后能够在一氧化氮合酶的作用下发生转化而生成 NO,从而起到保护和改善血管内皮功能的作用。

综上所述,血管的结构和功能随增龄发生改变,这些改变的累积构成了血管衰老的基础,同时血管衰老是多种血管相关疾病的基础,严重威胁人类的健康。因此,认识血管衰老的机制、评价指标以及管理措施将为血管相关性疾病提供新的研究靶点,同时有助于血管相关疾病的防治,改善老年患者的生活质量,降低医疗费用。衰老虽然不可逆转,但早期发现血管早衰,早期干预是防治心脑血管疾病的新方向。

执笔专家:张存泰(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年科、湖北省老年病防治与保健医学临床研究中心、武汉市老年多器官功能不全救治与康复临床研究中心);陶军(中山大学附属第一医院高血压血管科老年病研究所);田小利(南昌大学生命科学院);洪华山(福建医科大学附属协和医院老年科)

指导专家:于普林(北京医院 国家老年医学中心);李小鹰(解放军总医院老年心血管科);王林(天津医科大学第二医院老年科);蹇在金(中南大学湘雅二医院老年科)

撰写组成员(按姓氏拼音顺序):白松(昆明医学院第一附属医院老年科);从洪良(天津市胸科医院心内科);程标(四川省人民医院老年科);陈旭娇(浙江医院老年科);樊瑾(解放军总医院老年心血管科);方宁远(上海交通大学医学院附属仁济医院老年科);郭新贵(上海华东医院心内科);郭艺芳(河北省人民医院老年科);高海青(山东大学齐鲁医院老年科);高学文(内蒙古自治区人民医院老年科);何青(北京医院心内科);韩璐璐(中国医科大学附属盛京医院老年科);洪华山(福建医科大学附属协和医院老年科);鲁翔(南京医科大学附属第二医院老年科);林展翼(广东省人民医院老年科);刘德平(北京医院心内科);刘全(吉林大学第一医院心内科);刘泽(广州军区总医院老年科);糜涛(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年科);欧柏青(湖南省人民医院老年科);乔薇(北京中日

友好医院老年科);齐国先(中国医科大学第一附属医院老年科);秦明照(首都医科大学附属北京同仁医院老年科);宋昱(天津泰达医院心血管科);司良毅(第三军医大学西南医院老年科);陶军(中山大学附属第一医院心内科);田小利(南昌大学生命科学院高血压血管病科);涂玲(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年科);王朝晖(华中科技大学同济医学院附属协和医院老年科);王小明(第四军医大学第一附属医院老年科);吴锦晖(四川大学华西医院老年医学中心);吴智勇(海南省人民医院老年科);徐浩(中国中医研究院西苑医院老年科);许迪(江苏省人民医院老年科);邢坤(陕西省人民医院老年科);杨云梅(浙江大学医学院附属第一医院老年科);杨锐英(宁夏医科大学总医院老年科);张存泰(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年科);张国刚(中南大学湘雅医院老年科);张乐(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年科);赵迎新(首都医科大学附属北京安贞医院老年科);诸葛欣(天津医科大学总医院老年科);朱鹏立(福建省立医院老年科);曾志羽(广西医科大学第一附属医院老年科);曾敏(海南省人民医院老年科);周晓晖(新疆医科大学第一附属医院老年科)

秘书:阮磊(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年科);陈龙(中山大学附属第一医院高血压血管病科)

利益冲突:无

参 考 文 献

- [1] Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease[J]. J Physiol, 2016, 594(8):2061-2073.
- [2] Tian XL, Li Y. Endothelial cell senescence and age-related vascular diseases[J]. J Genet Genomics, 2014, 41(9):485-495.
- [3] Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, et al. Early vascular ageing (EVA): definitions and clinical applicability[J]. Curr Hypertens Rev, 2017, 13(1):8-15.
- [4] O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature[J]. Vasc Med, 2010, 15(6): 461-468.
- [5] Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, et al. Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging[J]. J Hypertens, 2015, 33(7):1438-1445.
- [6] Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications[J]. Vasc Pharmacol, 2016, 77 (2) :1-7.
- [7] Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling[J]. N Engl J Med, 1994, 330(20): 1431-1438.
- [8] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease[J]. Circulation, 2003, 107(2):346-354.
- [9] 张乐,张存泰. 血管钙化和血管老化[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35 (10): 1046-1050.

- [10] Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, et al. Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2010, 3(12):1229-1236.
- [11] Coylewright M, Rice K, Budoff MJ, et al. Differentiation of severe coronary artery calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2011, 219(2):616-622.
- [12] Hou ZH, Lu B, Gao Y, et al. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2012, 5(10):990-999.
- [13] Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events[J]. JAMA, 2014, 311(3):271-278.
- [14] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography[J]. J Am Coll Cardiol, 1990, 15(4):827-832.
- [15] Wang M, Kim SH, Monticone RE, et al. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis[J]. Hypertension, 2015, 65(4):698-703.
- [16] Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(2):97-105.
- [17] Chen W, Li S, Fernandez C, et al. Temporal relationship between elevated blood pressure and arterial stiffening among middle-aged black and white adults: The bogalusa heart study[J]. Am J Epidemiol, 2016, 183(7):599-608.
- [18] Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, et al. Relative contributions of arterial stiffness and hypertension to cardiovascular disease: the Framingham heart study[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(11):1-8.
- [19] 周剑辉, 赵权辉, 于俊杏, 等. 踝动脉脉搏波传导速度与慢性肾脏病的关系[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25 (4): 363-369.
- [20] Sedaghat S, Mattace-Raso FU, Hoorn EJ, et al. Arterial stiffness and decline in kidney function[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(12):2190-2197.
- [21] Kong X, Ma X, Tang L, et al. Arterial stiffness evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity increases the risk of chronic kidney disease in a Chinese population-based cohort[J]. Nephrology (Carlton), 2017, 22(3):205-212.
- [22] Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, et al. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD[J]. Kidney Int, 2012, 82(4):388-400.
- [23] Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function[J]. Hypertension, 2004, 43(2):163-168.
- [24] Georgianos PI, Sarafidis PA, Lasaridis AN. Arterial stiffness: a novel cardiovascular risk factor in kidney disease patients[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2015, 13(2):229-238.
- [25] Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension[J]. Stroke, 2003, 34(5):1203-1206.
- [26] van Sloten TT, Sedaghat S, Laurent S, et al. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(19):2116-2125.
- [27] Gasecki D, Rojek A, Kwarciany M, et al. Aortic stiffness predicts functional outcome in patients after ischemic stroke[J]. Stroke, 2012, 43(2):543-544.
- [28] Blum A, Vaispapir V, Keinan-Boker L, et al. Endothelial dysfunction and procoagulant activity in acute ischemic stroke[J]. J Vasc Interv Neurol, 2012, 5(1):33-39.
- [29] Hanon O, Haulon S, Lenoir H, et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss[J]. Stroke, 2005, 36(10):2193-2197.
- [30] van Sloten TT, Stehouwer CD. Carotid stiffness: A novel cerebrovascular disease risk factor[J]. Pulse (Basel), 2016, 4(1):24-27.
- [31] Xu Y, Wu Y, Li J, et al. The predictive value of brachial-ankle pulse wave velocity in coronary atherosclerosis and peripheral artery diseases in urban Chinese patients[J]. Hypertens Res, 2008, 31(6):1079-1085.
- [32] Kals J, Lieberg J, Kampus P, et al. Prognostic impact of arterial stiffness in patients with symptomatic peripheral arterial disease[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2014, 48(3):308-315.
- [33] Kojima I, Ninomiya T, Hata J, et al. A low ankle brachial index is associated with an increased risk of cardiovascular disease: the Hisayama study[J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(9):966-973.
- [34] Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries[J]. N Engl J Med, 1986, 315(17):1046-1051.
- [35] Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document[J]. Hypertension, 2007, 50(1):154-160.
- [36] D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2008, 117(6):743-753.
- [37] Khoshdel AR, Thakkestian A, Carney SL, et al. Estimation of an age-specific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis[J]. J Hypertens, 2006, 24(7):1231-1237.
- [38] 李珊珊, 张存泰, 周洪莲, 等. 脉搏波传导速度与心血管危险因素及 Framingham 积分的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11 (12): 912-916.
- [39] 陶杰, 李冬青, 董岩, 等. 静息心率与踝动脉脉搏波传导速度的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42 (8): 686-692.
- [40] Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, et al. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014, 15(7):736-746.
- [41] Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women[J]. J Am Coll Cardiol, 1994, 24(2):471-476.
- [42] Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International

- Brachial Artery Reactivity Task Force[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(2):257-265.
- [43] 王妍, 陶军, 杨震, 等. 肿瘤坏死因子促进内皮细胞微颗粒释放的实验研究[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33 (12): 1137-1140.
- [44] Xia WH, Li J, Su C, et al. Physical exercise attenuates age-associated reduction in endothelium-reparative capacity of endothelial progenitor cells by increasing CXCR4/JAK-2 signaling in healthy men[J]. Aging Cell, 2012, 11(1):111-119.
- [45] 陶军, 王妍, 杨震, 等. 年龄相关的循环内皮祖细胞变化与动脉弹性关系的研究[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33 (4): 347-350.
- [46] Tao J, Wang Y, Yang Z, et al. Circulating endothelial progenitor cell deficiency contributes to impaired arterial elasticity in persons of advancing age[J]. J Hum Hypertens, 2006, 20(7):490-495.
- [47] Yan J, Wang J, Huang H, et al. Fibroblast growth factor 21 delayed endothelial replicative senescence and protected cells from H₂O₂-induced premature senescence through SIRT1[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(10):4492-4501.
- [48] Murphy TP, Cutlip DE, Regensteiner JG, et al. Supervised exercise versus primary stenting for claudication resulting from aortoiliac peripheral artery disease: six-month outcomes from the claudication: exercise versus endoluminal revascularization (CLEVER) study[J]. Circulation, 2012, 125(1):130-139.
- [49] 李蔚, 赵权辉, 于俊杏, 等. 体质指数与臂踝动脉脉搏波传导速度的关系[J]. 中华高血压杂志, 2017, 15 (1): 49-54.
- [50] 黄葵, 张存泰. 血管老化概述[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35 (10): 1030-1033.
- [51] Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, et al. Exercise is the real polypill[J]. Physiology (Bethesda), 2013, 28(5):330-358.
- [52] Namvaran F, Azarpira N, Rahimi-Moghaddam P, et al. Polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) Pro12Ala in the Iranian population: relation with insulin resistance and response to treatment with pioglitazone in type 2 diabetes[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 671(1-3):1-6.
- [53] Kawabe J, Ushikubi F, Hasebe N. Prostacyclin in vascular diseases. Recent insights and future perspectives[J]. Circ J, 2010, 74(5):836-843.
- [54] Lievre M, Morand S, Besse B, et al. Oral Beraprost sodium, a prostaglandin I₂ analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group[J]. Circulation, 2000, 102(4):426-431.
- [55] Arai T. Long-term effects of beraprost sodium on arteriosclerosis obliterans: a single-center retrospective study of Japanese patients[J]. Adv Ther, 2013, 30(5):528-540.

(收稿日期: 2019-12-28)

(本文编辑: 欧阳卿)

中华医学会老年医学分会心血管学组. 血管衰老临床评估与干预中国专家共识(2018)[J/CD]. 中华老年病研究电子杂志, 2019, 6 (1): 1-8.