

· 诊疗方案 ·

血管衰老临床评估与干预中国专家共识
(2024 版)

中华医学会老年医学分会

通信作者:张存泰,华中科技大学同济医学院附属同济医院老年医学科 血管衰老教育部
重点实验室,武汉 430030, Email:ctzhang@tjh. tmmu. edu. cn

【摘要】 随着老年医学的发展,“人与血管同寿”的理念被越来越多的研究所证实。血管衰老是人体各器官系统衰老、增龄性血管疾病的病理生理基础。对血管衰老进行早期评估、干预,对防治增龄相关性血管疾病和促进健康老龄化具有重要的实际意义。《血管衰老临床评估与干预中国专家共识(2018)》自刊出后受到广泛关注,近年来血管衰老相关研究也取得巨大进步,为满足临床及研究需求,故联合国内专家对该共识进行更新。

【关键词】 血管; 衰老; 临床评估与干预; 专家共识

基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2008000)

DOI:10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2024. 11. 001

Expert consensus on clinical assessment and intervention of
vascular aging(2024 edition)

Chinese Geriatrics Society

Corresponding author: Zhang Cuntai, Department of Geriatrics, Institute of Gerontology, Key Laboratory of Vascular Aging, Ministry of Education, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, Email: ctzhang@tjh. tmmu. edu. cn

【Key words】 Blood vessels; Aging; Clinical evaluation and intervention; Expert consensus

Fund Program: National key R&D program of China (2020YFC2008000)

DOI:10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2024. 11. 001

一、血管衰老的定义

随年龄增长,血管出现一系列形态学、功能学改变^[1-3]。形态学上,表现为内中膜厚度(IMT)增加、弹性纤维断裂且排列无序、胶原纤维沉积增加和平滑肌细胞排列紊乱;功能上,表现为血管僵硬程度增加(体现为脉搏波传导速度增快)、对血管活性因子反应敏感性改变,血管新生能力下降,炎症因子分泌增加。随着血管衰老的发生,增龄性血管疾病的发生率明显增加。

共识意见 1: 血管衰老表现出一系列形态学、功能学改变,参与增龄性血管疾病发生发展。

二、血管衰老的诱因及机制

血管衰老与多种因素有关,是遗传和环境相互作用的结果。

1. 遗传与表观遗传调控:已知遗传因素参与血管衰老和增龄相关性心脑血管疾病的发生^[4]。基因突变引起的人类早衰综合征可以提供由遗传背景导致衰老的直接证据,早衰患者表现出严重的血管老化和动脉粥样硬化^[5]。全基因组关联分析发现多个基因在血管功能和衰老进程调节中发挥重要作用^[6-7]。表观遗传修饰(如 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码 RNA 等)则在 DNA 序列不发生改变的情况,通过影响基因组稳定性、转录、表达等,参与血管细胞衰老^[8]。

2. 人体内环境与血管细胞衰老:血管细胞以内皮细胞和平滑肌细胞为主,在调节血管功能和衰老中起重要作用。体内血管细胞的衰老有两种模式,即复制型衰老和诱导型衰老。复制型衰老由血管的损伤和修复引起的细胞分裂所致;诱导型衰老与血液中有毒成分相关。多种心血管疾病本身如高血压等也会促进细胞衰老,血管病变区域衰老细胞的数量明显增加^[2,9]。此外,血液中免疫细胞亚群随增龄发生明显改变,衰老的细胞因复制能力降低且分泌炎症因子,改变血管细胞的内环境状态,进而影响血管的损伤与修复、促进血管衰老和血管疾病的发生^[10]。

3. 内皮祖细胞枯竭:祖细胞特别是内皮祖细胞可能参与损伤和衰老细胞的更替,维持血管的完整性。内皮祖细胞的募集随着增龄而降低^[11];多种心脑血管疾病患者血液中的内皮祖细胞数量减少^[12-13]。内皮祖细胞枯竭影响血管的损伤和修复,进而参与老年心脑血管疾病的发生和发展。

共识意见 2: 血管衰老是基因与环境共同作用的结果,机体同时存在复制性衰老与诱导性衰老。

三、血管衰老相关疾病

血管衰老增加血管疾病的易感性,血管疾病又进一步加速血管衰老进程^[14]。血管衰老临床特征是增龄性动脉硬化,硬化的主动脉对心搏的缓冲能力降低,增加的脉搏波能量更多地向微循环中进行传递,最终引起具有高灌注、低阻力血管床的器官如心脏、大脑、肾脏的微血管病变。

1. 早发血管衰老:早发血管衰老(EVA)是指发生年龄提前、程度加重、比正常衰老进程更快的血管衰老。目前通常用经过年龄校正的脉搏波传导速度(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。遗传、宫内发育迟缓、不良生活方式、心血管危险因素、疾病状态和肠道菌群及其代谢物^[15]等因素可引起 EVA,其中最为重要的是高血压^[16]。

EVA 更容易导致早发心血管病、脑卒中、外周动脉疾病的发生,增加心血管事件发生风险。

2. 动脉粥样硬化:动脉粥样硬化患者可合并血管衰老,而血管衰老可发生在无动脉粥样硬化的动脉。动脉粥样硬化也被称为病理性血管衰老。目前认为与血管衰老相关的血管重构使机体对血脂异常、高血压、糖尿病、吸烟等传统心血管危险因素高度敏感,更容易发生动脉粥样硬化。血管衰老和动脉粥样硬化两者相互影响,互为因果,共同促进血管相关疾病如冠心病、高血压、外周动脉疾病、脑血管疾病和慢性肾脏病等血管相关疾病的发生与发展。动脉粥样硬化与血管衰老常共存,但两者在病变部位、主要危险因素、发病机制等方面有区别,详见表 1。血管衰老引起心、脑、肾等重要靶器官损害,形成衰老心血管事件链,而动脉粥样硬化导致冠状动脉狭窄引起传统的心血管事件链,两者相互补充,比较完整解释了心血管疾病的发生发展过程^[14]。

3. 高血压:血管衰老与高血压互为因果,加速疾病进程。血管衰老是高血压发生的预测因子和危险因素,动物模型和一项中国人群的前瞻性队列研究结果表明,血管衰老/动脉硬化早于高血压的发生^[17-18]。动脉硬化可以作为高血压患者的预测因子,颈-股动脉 PWV(cfPWV)、前向压力波振幅及增强指数升高能预测高血压发生风险^[19],利用年龄和血压估算的 PWV(ePWV)对高血压患者心脑血管结局的预测能力高于 Framingham 风险评分^[20]。自发性高血压大鼠经过药物治疗后, PWV 值下降早于血压水平的降低,表明主动脉弹性恢复可能不是血压降低的继发效应,而是血压下降的促进因素^[21]。SPRINT 试验进行的事后分析发现高血压患者无论是否强化降压治疗,单纯降低血压并不能改善 ePWV 和临床结局^[20]。SPARTE 研究显示,对中高危高血压患者采用以 PWV 值低于 10 m/s 为目标的治疗策略比按欧洲高血压指南的经典治疗可以更明显降低血压,更有效预防血管衰老^[22]。

高血压也会促进血管衰老的发生。高血压大鼠主动脉衰老相关的重构和钙化不但提前出现,而且进展速度加快,程度加重,提示高血压可促进主动脉衰老即 EVA 的发生与发展^[23]。Bogalusa 心脏研究结果显示,儿童期血压水平是成年人动脉硬化的独立预测因子^[24]。高血压患者药物治疗随访 6 年, PWV 每年增加速度仍然明显高于正常血压人群,提示高血压是血管衰老发展的主要决定因素^[25]。

血管衰老是高血压患者心血管事件或死亡残留风险的重要原因之一,血管衰老的高血压患者即使血压得到控制,其血管硬度和心血管事件仍然处于较高水平。因此,进一步研究既能降压又能改善血管衰老降压药物对高血压患者残留心血管事件的防控有重要意义^[26]。

表 1 动脉粥样硬化和血管衰老的区别

项目	动脉粥样硬化	血管衰老
病变范围	局灶性、阻塞性	广泛性
病变部位	内膜为主	中膜为主
主要病理变化	斑块形成及其破溃和血栓	中膜弹性蛋白分解,胶原增加和外膜增生
病变方向	病变由内膜向管腔内发生(向心性)	病变在血管壁(离心性)
主要危险因素	低密度脂蛋白胆固醇及其氧化	年龄和高血压
病变后果	动脉粥样硬化心血管事件链	血流动力学衰老综合征、衰老心血管事件链

4. 血管衰老相关的心脏改变:血管衰老与心脏老化三部曲:左心室射血在主动脉产生的前向压力波遇到外周阻力时形成反射波,正常情况下反射波在舒张期到达心脏,而血管衰老引起主动脉僵硬度增加,脉搏波传导速度加快,反射波在收缩中晚期提前到达心脏,从而导致舒张期冠状动脉灌注压降低,左心室后负荷增加,进而发展为左心室肥厚、舒张功能障碍、左心房增大,心房颤动发生率增加。左心室肥厚和心房颤动促进心室舒张期充盈时间减少,心房收缩减弱,导致射血分数保留型心力衰竭。在没有冠状动脉粥样硬化导致心肌缺血的情况下发生左心室肥厚、心房颤动和心力衰竭为心脏老化三部曲^[27]。

5. 慢性肾脏疾病:肾脏血管阻力小,血管衰老/血管硬化导致更多高脉动血流进入肾脏的小血管,促进小动脉壁伸展、小动脉瘤破裂和微血栓形成等微血管损害,引起脉搏波相关肾病,最终导致终末期肾病的发生^[27]。血管衰老和肾功能障碍互为因果,形成恶性循环。脉压和动脉硬化每升高一个标准差,估算肾小球滤过率/年分别下降 0.15 ml/(min · 1.73m²)和 0.08 ml/(min · 1.73m²),而慢性肾脏疾病(CKD)发病风险分别增加 11% 和 13%;PWV 每升高一个标准差,CKD 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^[28]。Kong 等^[29]研究结果表明 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。动脉硬化增加是血液透析患者发生心血管疾病(CVD)的独立预测因素。动脉硬化可预测腹膜透析、肾移植和未进行透析的 CKD 患者 CVD 风险和全因死亡率^[30]。同时肾功能不全也影响动脉硬化水平,2~5 期 CKD 患者的 cfPWV 高于高血压和血压正常者。与高血压和健康受试者相比,CKD 患者动脉硬化程度仍明显增加^[31-32]。

6. 脑血管疾病:研究表明基线主动脉 PWV 升高与老年人脑灰质体积缩小和白质高信号增加有关。由于不能满足大脑代谢的需求和微血管重塑,血管衰老/动脉硬化可能首先影响如颞叶等高度活跃的大脑区域^[33]。同脉搏波相关肾病机制一样,高脉动血流进入脑小血管,可引起小动脉壁伸展、小动脉瘤破裂和微血栓形成等脑微血管损害,脑血管衰老引起脉搏波相关脑病从而引起脑血管疾病和认知障碍。原发性高血压患者基线 cfPWV 对卒中发生有预测价值^[34]。动脉硬化是健康受试

者卒中独立的预测指标^[35]。脑血管内皮功能障碍可能是急性缺血性卒中、腔隙性梗死的重要决定因素。血管衰老在卒中发病机制中可能起重要作用,可作为卒中风险和预后的潜在标志^[36]。

血管衰老参与认知功能障碍发生,动脉粥样硬化危险研究(ARIC-PET)显示,PWV 值与认知、脑小血管病和 A β 沉积有关,是痴呆新的危险因素^[37]。Hanon 等^[38]报道,阿尔茨海默病和血管性痴呆的 PWV 分别为(1 330 $\pm$ 290)cm/s、(1 520 $\pm$ 390)cm/s,高于对照组(1 150 $\pm$ 200)cm/s,提示血管衰老可能参与血管认知障碍的发生与发展。Liu 等^[39]的 Meta 分析结果显示,主动脉 PWV 升高,认知障碍风险增加 44%,主动脉 PWV 每增加 1 m/s,认知障碍风险增加 3.9%,提示应用主动脉 PWV 可作为老年人认知障碍的独立预测因子。

7. 周围血管病:血管衰老导致动脉硬化升高是周围血管病(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^[40]报道,臂-踝 PWV(baPWV)是靶器官损伤替代指标和预测外周动脉疾病的指标,baPWV>2 100 cm/s 与潜在的 PAD 有关。Kals 等^[41]指出,有症状 PAD 患者的小动脉弹性减低是预测全因和 CVD 死亡率的独立危险因素,提示血管衰老可预测 PAD 发生和心血管及全因死亡。

共识意见 3:血管衰老病变以中膜为主,病理上表现为弹性蛋白分解、胶原增加和外膜增生,病变范围较广泛,主要受年龄和高血压影响,最终引起血流动力学紊乱,经由衰老心血管事件链加速心脏、肾脏、脑、周围血管等靶器官受损。

四、血管衰老的临床评估方法

多种危险因素参与血管衰老发生发展的过程,衰老的血管表现出一系列功能及结构改变,同时伴随着多种生物学标志物的改变。为此在临床上我们从危险因素,功能学、形态学,生物学标志物等方面来检测及评估血管衰老。

(一)危险因素

Framingham 心脏病研究根据心血管事件的危险因素(如男性、高血脂、高血压、糖尿病、吸烟等)建立了血管年龄公式^[42],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 血管年龄公式着重关注危险因素,但缺乏对血管结构和功能进行评估的指标。

共识意见 4:血管衰老危险因素包含男性、高

血脂、高血压、糖尿病、吸烟等。

(二) 血管的功能学评估

血管功能的评分分有创和无创两种方法。有创的评估方法如通过心导管在冠状动脉内灌注乙酰胆碱,测量血管内皮舒张功能,以及测定升主动脉根部压力等指标,因为其有创、费用高、不便于大范围开展等因素限制其在临床中的应用。通过无创的方式如 PWV、血流介导的血管舒张功能(flow mediated dilation, FMD)、反应性充血指数等(reactive hyperemia index, RHI)检测血管功能在临床广泛应用。

1. 血管僵硬:PWV 是心脏泵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)。

随增龄,大动脉弹性成分的减退,管壁增厚,动脉进行性扩张,动脉僵硬增加,PWV 增高,中央弹性动脉随年龄增加较外周动脉更显著^[43]。可以测量颈-肱动脉 PWV(cb-PWV),臂-踝 PWV(ba-PWV),颈-股动脉 PWV(cf-PWV),cf-PWV 被认为是评估 PWV 的“金标准”,但由于其操作复杂,目前多采用 baPWV 反映大动脉和中动脉僵硬。在巴尔的摩老龄化队列中研究显示,从 21 岁到 96 岁,cfPWV 增加了约 2.5 倍^[44]。另一项针对中国人群的研究表明,从 2 月龄婴儿到 90 岁老人,cfPWV 增加了 83%^[45]。cfPWV 升高与年龄的关系不是线性的,表现为在五十岁之后升高速度明显增快^[46-48]。cb-PWV 与年龄的相关性较弱^[47],但 baPWV 与年龄密切相关。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。PWV 与 Framingham 积分正相关,对多种心脑血管疾病具有较好预测价值。

最近的研究提出了一种新的动脉硬度评价方法,称为 ARTerial Stiffity Evaluation for Non-invasive Screen(ARTSENS)。它是一种利用 A 型超声,基于高斯混合模型测量动脉壁厚度的无图像设备^[49-50],具有便携性,且能提高高通量评估血管壁和硬度的效率,但尚需要大规模的验证^[51-54]。

2. 血管内皮舒张功能测定:临床上可通过血流介导的血管舒张功能(FMD)、反应性充血指数(RHI)对血管内皮舒张功能进行测定。FMD 是一

种内皮依赖性(主要是 NO 介导的)动脉扩张,以响应血流量和剪切应力的突然增加,是测量动脉内皮功能的常用方法。反应性充血诱导的血管舒张表现为反应性充血-外周动脉张力测定法的 RHI。

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^[55]。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。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。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,具体数值与检测仪器所设界限值相关^[56]。FMD 在老年人中广泛减弱,研究表明,老年人(>70 岁) FMD 比年轻人(<30 岁)低近 50%^[57-59]。FMD 的年龄相关下降是非线性的。在 24~39 岁人群中,FMD 的改变不明显^[60],但在 40 岁以上的男性和 45 岁以上的女性中下降趋势明显增加^[61-62]。据报道,男性和女性的年下降率分别为 0.21%和 0.49%^[62]。FMD 在男性与女性中改变差异可能与雌激素的血管保护作用有关。鉴于此,建议在 40 岁以上男性和 50 岁以上女性中将 FMD 作为血管衰老的预测指标使用。

RHI 是通过外周动脉压力设备测定阻断肱动脉血流前后指尖脉搏波振幅张力变化,以此来评估小血管内皮功能。正常情况下 RHI >1.67 ,内皮功能障碍时 RHI ≤ 1.67 。研究发现 Endo-PAT 指数 1.67 作为临界值界定诊断内皮功能是否异常,其敏感度为 82%,特异度为 77%^[63]。

共识意见 5:临床采用无创方式测定 PWV、FMD、RHI 等作为血管衰老功能学指标,简单易用。

(三) 血管的形态学评估

1. 血管直径:Framingham 研究中利用 M 型超声测量主动脉根部直径,发现年龄从 25 岁到 75 岁,主动脉根部直径不断增加(从 28~33 mm 增加

到 33~37 mm)^[64]。另一项基于高加索人群的研究一致,该研究报告了 15 岁及以上人群每 10 年的主动脉窦和升主动脉直径分别增加 1.1 mm 和 0.9 mm^[65]。除主动脉外,外周动脉如肱动脉^[66]、腘动脉^[67-68]、股动脉^[67,69],以及颈动脉^[70-71]也显示出动脉管腔直径与年龄之间的正相关。这表明动脉管腔直径的增加是血管衰老的良好指标。

2. 内中膜厚度: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,内中膜厚度(IMT)增厚是血管衰老的标志性结构改变。颈动脉内中膜厚度(cIMT)是心脑血管风险的独立预测指标。cIMT 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,从 30 到 90 岁,在没有斑块颈动脉处,cIMT 呈线性增加约 2.5 倍。从 40 岁到 80 岁,cIMT 每十年增加约 0.04 mm^[72-73]。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^[74]。其他如主动脉-股总动脉、股浅动脉、腘动脉和肱动脉,也可用于测量年龄相关的血管壁增厚^[67,75-76]。

共识意见 6:临床采用超声测量血管(主动脉、颈动脉等)直径、IMT 作为血管衰老形态学指标。

(四)血管衰老生物学标志物

目前尚缺乏特异的、直接的反应血管衰老的生物学标志物。内皮微颗粒(EMPs)和内皮祖细胞(EPCs)可一定程度反应血管功能情况。健康人 EMPs 正常值是小于 1 000/ μ l,EMPs 上升代表血管内皮损伤,提示血管衰老^[77]。EPCs 可通过流式细胞检测外周血单核细胞中 CD34⁺KDR⁺细胞的百分比来呈现,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^[78]。白细胞端粒长度:血白细胞端粒长度与 cIMT 和颈股动脉脉搏波传导速度(cfPWV)密切相关,提示白细胞端粒长度可作为血管衰老的间接标志^[79-82]。晚期糖基化终产物:在健康个体、糖尿病、高血压患者人群中发现,晚期糖基化终产物循环水平与动脉硬化独立相关^[83-85]。AGE-sRAGE

的组合在评估血管老化时应提供比单个参数更丰富的信息^[86-87]。同时血液中存在一些蛋白分子可能与血管的衰老相关,如 FGF21^[88-89]、Fibulin-1^[90-91]等,能够改善血管细胞衰老和在体血管衰老,提示可能作为血管衰老评估的标志物,但均需要大规模临床数据的验证。

共识意见 7:目前尚缺乏特异的、直接反应血管衰老的血浆生物学标志物。

(五)血管衰老的临床分级

根据血管衰老的危险因素(如男性、高血脂、高血压、高血糖、吸烟等)、血管功能学(PWV、FMD、RHI)、结构学改变(粥样斑块、IMT、管腔直径)、血管衰老相关疾病等方面,我们提出血管衰老临床评估简易分级标准,以方便临床医生在实际诊疗中应用,根据该分级标准给予相应的防治建议及措施。

血管衰老临床评估简易分级如下:0 级:健康血管(无危险因素、无血管受损表现、无靶器官受累表现)。Ⅰ级:有危险因素(但无血管受损表现、无靶器官受累表现)。Ⅱ级:有血管受损表现:Ⅱa:血管功能受损,但结构尚无改变:如 RHI、FMD 降低;PWV 增快;Ⅱb:有血管结构的改变,如 IMT 增厚,升主动脉增宽。Ⅲ级:有血管衰老相关疾病,近期(6 个月内)出现新发动脉斑块、心绞痛、心肌梗死、脑梗死、间歇性跛行;主动脉夹层;腹主动脉瘤、缺血性肠病等。

共识意见 8:临床依据有无血管衰老危险因素、功能学及形态学改变、血管衰老相关疾病对患者进行血管衰老简易分级,有助于血管衰老早发现、早干预。

五、血管衰老的临床干预

(一)生活方式改善

1. 饮食:健康饮食方式被证明有益于血管健康。《中国居民膳食指南(2022)》建议,食物多样,合理搭配;多吃蔬果、奶类、全谷、大豆;适量吃鱼、禽、蛋、瘦肉;少盐少油,控糖限酒;规律进餐,足量饮水。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。此外,推荐抗炎饮食(绿叶蔬菜、黄色蔬菜、全谷物、水果、茶叶等)、减少促炎饮食(红肉、加工肉、内脏、精制谷物、甜饮料等)的摄入^[92]。

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/胰岛素样生长因子-1 通路、去乙酰化酶

Sirtuin 通路、腺苷酸活化蛋白激酶 AMPK 通路、丝氨酸/苏氨酸激酶 mTOR 通路、DNA 修复、昼夜节律、自噬、氧化应激甚至肠道菌群等多路径的干预^[93-95]。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,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^[96]。有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^[97]。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。运动对机体的作用来自多途径,目前已有大量关于运动改善血管衰老的分子机制研究^[98]。

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。

共识意见 9:生活方式干预对预防、改善血管衰老十分重要,是目前血管衰老干预的主要措施。

(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,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、延缓血管衰老的作用。(1)血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)、钙通道阻滞剂

(CCB)等抗高血压药物:目前已有大量研究证实,此类药物在降低血压的同时,能一定程度降低动脉僵硬度、改善动脉弹性。(2)螺内酯: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。(3)他汀类药物: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。(4)二甲双胍:作为一种经典的降糖药,二甲双胍能通过激活 AMPK、抑制 mTOR、减少活性氧产生、下调炎症信号通路、增强线粒体自噬等多种作用,改善血管功能,减缓血管衰老^[99-102]。(5)其他:一些新药,如钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂,小样本临床试验证实具有降低动脉僵硬度、改善内皮功能失调及血管重构等抗血管衰老的作用。但需要进行大范围的临床验证。

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,目前有多种改善内皮功能障碍及血管硬化的药物具有潜在的临床应用价值。(1)前列腺素、亚硝酸类药物:通过增加内皮型一氧化氮合酶的合成,促进 NO 的生成,从而起到保护和改善血管内皮功能的作用。(2)NAD⁺:烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)作为氧化还原反应的辅酶,是能量代谢的中心分子。衰老伴随着组织和细胞 NAD⁺ 水平的逐渐下降,血管衰老相关的疾病可以通过恢复 NAD⁺ 水平来减缓甚至逆转。因此,靶向 NAD⁺ 代谢已成为一种潜在的改善血管衰老相关疾病,但需大规模临床验证。(3)益生菌:肠道微生物组或菌群随年龄而变化,衰老可以影响肠道菌群,而肠道菌群可能调节与衰老相关血管内皮的变化^[103]。氧化三甲胺(TMAO)是肠道菌群的代谢产物,已被证明与心血管疾病和其他疾病密切相关^[15,104]。利用药物或益生菌抑制 TMAO 的生成是延缓血管衰老的新模式^[105]。(4)雷帕霉素:作为 mTOR 抑制剂,雷帕霉素在抗衰老的基础分子研究中被广泛研究^[106-107]。此外,雷帕霉素还能通过自噬改善血管衰老,但其临床应用需要注意药物毒性,且需要大型临床试验证明其安全性和有效性。(5)Senolytics:衰老细胞是人体内细胞周期停滞的细胞,它们不会继续分裂但也无法死亡,并且还会分泌衰老相关分泌表型,重新改造细胞环境,诱导细胞进一步衰老或损失。达沙替尼+槲皮素,是 Senolytics 的代表性药物,能通过清除

衰老细胞,改善血管舒张功能、促进一氧化氮的释放,减轻血管衰老细胞负荷^[108-110]。然而,其临床应用仍有待进一步研究。

共识意见 10:目前血管衰老药物干预措施集中在对危险因素的干预,直接改善血管衰老的药物有待进一步临床验证。

专家组成员:

执笔专家(按章节顺序):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心血管内科)、张存泰(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年医学科)、陶军(中山大学附属中山医院高血压血管病科)

讨论专家(按姓氏拼音顺序):丛洪良(天津市胸科医院心血管内科)、陈旭娇(浙江医院老年病科)、樊谨(解放军 301 医院老年病科)、方宁远(上海交通大学医学院附属仁济医院老年医学科)、高海清(山东大学齐鲁医院心血管内科)、郭新贵(上海华东医院心血管内科)、黄改荣(河南省人民医院老年医学科)、刘承云(华中科技大学同济医学院附属协和医院老年医学科)、刘德平(北京医院心血管内科)、刘丰(广州市第一人民医院老年心血管科)、刘梅林(北京大学第一医院老年病科)、梁江久(山东千佛山医院保健科)、鲁翔(南京医科大学附属逸夫医院老年医学科)、李燕(云南省第一人民医院老年病科)、刘志军(宁夏医科大学总医院心血管内科)、林展翼(广东省人民医院心血管内科)、欧柏青(湖南省人民医院心血管内科)、乔成栋(兰州大学第一医院老年医学科)、秦明照(首都医科大学附属北京同仁医院干部医疗科)、乔薇(中日友好医院干部保健心内科)、沈琳(山东大学齐鲁医院老年医学科)、苏显明(西安交通大学第一附属医院老年医学科)、孙阳(空军军医大学西京医院全科医学科)、涂玲(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年医学科)、田涛(临沂市人民医院老年病科)、田文(中国医科大学附属第一医院心血管内科)、王朝晖(华中科技大学同济医学院附属协和医院老年医学科)、吴锦晖(四川大学华西医院老年医学科)、王晓明(空军军医大学西京医院老年医学科)、文宏(广西医科大学第一附属医院心血管内科)、邬真力(内蒙古自治区人民医院老年医学科)、许迪(南京医科大学第一附属医院老年医学科)、刑坤(陕西省人民医院老年心血管内科)、杨莉(昆明市延安医院老年病科)、杨云梅(浙江大学附属第一医院老年医学科)、张国刚(中南大学湘雅三医院心血管内科)、曾敏(海南省人民医院老年医学科)、周晓辉(新疆医科大学第一附属医院老年医学科)、赵迎新(首都医科大学附属北京安贞医院老年心内科)

秘书:严金华(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年医学科)、阮磊(华中科技大学同济医学院附属同济医院老年医学科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease[J]. J Physiol, 2016, 594(8):2061-2073. DOI:10.1113/JP270538.
- [2] Tian XL, Li Y. Endothelial cell senescence and age-related vascular diseases[J]. J Genet Genomics, 2014, 41(9):485-495. DOI:10.1016/j.jgg.2014.08.001.
- [3] Cai Y, Song W, Li J, et al. The landscape of aging[J]. Sci China Life Sci, 2022, 65(12):2354-2454. DOI:10.1007/s11427-022-2161-3.
- [4] Song C, Yan H, Wang H, et al. AQR is a novel type 2 diabetes-associated gene that regulates signaling pathways critical for glucose metabolism[J]. J Genet Genomics, 2018, 45(2):111-120. DOI:10.1016/j.jgg.2017.11.007.
- [5] Brassard JA, Fekete N, Garnier A, et al. Hutchinson-Gilford progeria syndrome as a model for vascular aging[J]. Biogerontology, 2016, 17(1):129-45. DOI:10.1007/s10522-015-9602-z.
- [6] Long C, Liu H, Zhan W, et al. Chronological attenuation of NPRA/PKG/AMPK signaling promotes vascular aging and elevates blood pressure[J]. Aging Cell, 2022, 21(9):e13699. DOI:10.1111/ace1.13699.
- [7] Wan Y, Liu Z, Wu A, et al. Hyperglycemia promotes endothelial cell senescence through AQR/PLAU signaling axis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5):2879. DOI:10.3390/ijms23052879.
- [8] Lyu G, Guan Y, Zhang C, et al. TGF-beta signaling alters H4K20me3 status via miR-29 and contributes to cellular senescence and cardiac aging [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):2560. DOI:10.1038/s41467-018-04994-z.
- [9] Childs BG, Gluscevic M, Baker DJ, et al. Senescent cells: an emerging target for diseases of ageing[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(10):718-735. DOI:10.1038/nrd.2017.116.
- [10] Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, et al. Mechanisms of Vascular Aging[J]. Circ Res, 2018, 123(7):849-867. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.118.311378.
- [11] Chang EI, Loh SA, Ceradini DJ, et al. Age decreases endothelial progenitor cell recruitment through decreases in hypoxia-inducible factor 1alpha stabilization during ischemia [J]. Circulation, 2007, 116(24):2818-2829. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715847.
- [12] Yang Z, Chen L, Su C, et al. Impaired endothelial progenitor cell activity is associated with reduced arterial elasticity in patients with essential hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2010, 32(7):444-452. DOI:10.3109/10641961003686435.
- [13] Kuliszewski MA, Ward MR, Kowalewski JW, et al. A direct comparison of endothelial progenitor cell dysfunction in rat metabolic syndrome and diabetes [J]. Atherosclerosis, 2013, 226(1):58-66. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.029.
- [14] 张彩情, 洪华山. 衰老心血管事件链[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(10):1180-1184. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.10.029.
- [15] Zhang CQ, Hong HS. The aging cardiovascular continuum[J]. Chin J Geriatr, 2019, 38(10):1180-1184. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.10.029.
- [16] Ke Y, Li D, Zhao M, et al. Gut flora-dependent metabolite Trimethylamine-N-oxide accelerates endothelial cell senescence and vascular aging through oxidative stress[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 116:88-100. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.007.
- [17] 李晴晴, 洪华山. 早发血管衰老的临床研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(6):654-657.

- DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2019.06.026.
- Li QQ, Hong HS. Clinical research progress on early onset vascular aging[J]. Chin J Geriatr Heart Brain and Vessel Dis, 2019, 21(6): 654-657. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2019.06.026.
- [17] Oh YS. Arterial stiffness and hypertension[J]. Clin Hypertens, 2018, 24: 17. DOI: 10.1186/s40885-018-0102-8. 9.
- [18] Oh YS, Berkowitz DE, Cohen RA, et al. A special report on the NHLBI initiative to study cellular and molecular mechanisms of arterial stiffness and its association with hypertension[J]. Circ Res, 2017, 121(11): 1216-1218. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311703.
- [19] Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension[J]. JAMA, 2012, 308(9): 875-881. DOI:10.1001/2012.jama.10503.
- [20] Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, et al. Association of estimated pulse wave velocity with survival: A secondary analysis of SPRINT[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(10): e1912831. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12831.
- [21] Zhou N, Lee JJ, Stoll S, et al. Inhibition of SRF/myocardin reduces aortic stiffness by targeting vascular smooth muscle cell stiffening in hypertension[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(2): 171-182. DOI:10.1093/cvr/cvw222.
- [22] Laurent S, Chatellier G, Azizi M, et al. SPARTE Study: Normalization of arterial stiffness and cardiovascular events in patients with hypertension at medium to very high risk[J]. Hypertension, 2021, 78(4): 983-995. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17579.
- [23] Shi X, Bai Y, Ke Y, et al. Ageing-related aorta remodelling and calcification occur earlier and progress more severely in rats with spontaneous hypertension[J]. Histol Histopathol, 2018, 33(7): 727-736. DOI:10.14670/HH-11-971.
- [24] Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood blood pressure as a predictor of arterial stiffness in young adults: the bogalusa heart study[J]. Hypertension, 2004, 43(3): 541-546. DOI: 10.1161/01.HYP.0000115922.98155.23.
- [25] Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period [J]. Circulation, 2002, 105(10): 1202-1207. DOI:10.1161/hc1002.105135.
- [26] 杨明, 谢文辉, 洪华山. 重视血管衰老机制在高血压发生发展中的作用及其干预研究[J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(8): 701-704. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2023.08.001.
- Yang M, Xie WH, Hong HS. Emphasize the role of vascular aging mechanism in the occurrence and development of hypertension and its intervention research[J]. Chin J Hypertens, 2023, 31(8): 701-704. DOI:10.16439/j.issn.1673-7245.2023.08.001.
- [27] 邓丽玉, 洪华山. 血管衰老与血流动力学衰老综合征及其靶器官损害的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(1): 102-104. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2023.01.027.
- Deng LY, Hong HS. Research progress on vascular aging, hemodynamic aging syndrome, and target organ damage[J]. Chin J Geriatr Heart Brain and Vessel Dis, 2023, 25(1): 102-104. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2023.01.027.
- [28] 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. DOI:10.2215/CJN.03000315.
- [29] 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. DOI: 10.1111/nep.12750.
- [30] 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. DOI:10.2174/15701611113119990147.
- [31] O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The cardiovascular continuum extended: Aging effects on the aorta and microvasculature[J]. Vasc Med, 2010, 15(6): 46146-8. DOI:10.1177/1358863X10382946.
- [32] 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. DOI: 10.1038/ki.2012.131.
- [33] Bown CW, Khan OA, Moore EE, et al. Elevated aortic pulse wave velocity relates to longitudinal gray and white matter changes[J]. Arterioscler Thromb Vasc Bio, 2021, 41(12): 3015-3024. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316477.
- [34] 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. DOI:10.1161/01.STR.0000065428.03209.64.
- [35] 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. DOI:10.1016/j.jacc.2015.08.888.
- [36] 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.
- [37] Hughes TM, Wagenknecht LE, Craft S, et al. Arterial stiffness and dementia pathology: Atherosclerosis risk in communities (ARIC)-PET Study[J]. Neurology, 2018, 90(14): e1248-e1256. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005259.
- [38] 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. DOI: 10.1161/01.STR.0000181771.82518.1c.
- [39] Liu Q, Fang J, Cui C, et al. Association of aortic stiffness and cognitive decline: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 680205. DOI:10.3389/fnagi.2021.680205.
- [40] 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. DOI:10.1291/hypres.31.1079.
- [41] 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. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.05.018.
- [42] D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 2008, 117(6): 743-753. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
- [43] Khoshdel AR, Thakkestian A, Carney SL, et al. Estimation of an age-specific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis[J]. *J Hyperten*, 2006, 24(7): 1231-1237. DOI: 10.1097/01.hjh.0000234098.85497.31.
- [44] Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults[J]. *Circulation*, 1993, 88(4 Pt1): 1456-1462. DOI: 10.1161/01.cir.88.4.1456.
- [45] Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China [J]. *Circulation*, 1985, 71(2): 202-210. DOI: 10.1161/01.cir.71.2.202.
- [46] McEniery CM, Yasmin, Hall IR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(9): 1753-1760. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.07.037.
- [47] Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study [J]. *Hypertension*, 2004, 43(6): 1239-1245. DOI: 10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa.
- [48] AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging [J]. *Hypertension*, 2013, 62(5): 934-941. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445.
- [49] Kiran VR, P MN, Shah MI, et al. Gaussian-mixture modelling of a-mode radiofrequency scans for the measurement of arterial wall thickness [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2021, 2021: 5598-5601. DOI: 10.1109/EMBC46164.2021.9631078.
- [50] Raj KV, Joseph J, M NP, et al. Automated measurement of compression-decompression in arterial diameter and wall thickness by image-free ultrasound [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2020, 194: 105557. DOI: 10.1016/j.cmpb.2020.105557.
- [51] P MN, Manoj R, V VA, et al. High-throughput vascular screening by artsens pen during a medical camp for early-stage detection of chronic kidney disease [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2020, 2020: 2752-2755. DOI: 10.1109/EMBC44109.2020.9175733.
- [52] Nabeel PM, Raj KV, Joseph J. Image-free ultrasound for local and regional vascular stiffness assessment: the ARTSENS Plus [J]. *J Hypertens*, 2022, 40(8): 1537-1544. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003181.
- [53] Joseph J, Nabeel PM, Rao SR, et al. Assessment of carotid arterial stiffness in community settings with ARTSENS(R) [J]. *IEEE J Transl Eng Health Med*, 2021, 9: 1900111. DOI: 10.1109/JTEHM.2020.3042386.
- [54] Joseph J, Kiran R, Nabeel PM, et al. ARTSENS(R) Pen-portable easy-to-use device for carotid stiffness measurement: technology validation and clinical-utility assessment [J]. *Biomed Phys Eng Express*, 2020, 6(2): 025013. DOI: 10.1088/2057-1976/ab74ff.
- [55] 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. DOI: 10.1093/ehjci/jet256.
- [56] 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. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6.
- [57] Babcock MC, DuBose LE, Witten TL, et al. Assessment of macrovascular and microvascular function in aging males [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2021, 130(1): 96-103. DOI: 10.1152/jappphysiol.00616.2020.
- [58] Donato AJ, Eskurza I, Silver AE, et al. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-kappaB [J]. *Circ Res*, 2007, 100(11): 1659-1666. DOI: 10.1161/01.RES.0000269183.13937.e8.
- [59] Eskurza I, Kahn ZD, Seals DR. Xanthine oxidase does not contribute to impaired peripheral conduit artery endothelium-dependent dilatation with ageing [J]. *J Physiol*, 2006, 571(Pt3): 661-668. DOI: 10.1113/jphysiol.2005.102566.
- [60] Juonala M, Kahonen M, Laitinen T, et al. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(9): 1198-1206. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm556.
- [61] Skaug EA, Aspenes ST, Oldervoll L, et al. Age and gender differences of endothelial function in 4739 healthy adults: the HUNT3 Fitness Study [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2013, 20(4): 531-540. DOI: 10.1177/2047487312444234.
- [62] 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.

- DOI:10.1016/0735-1097(94)90305-0
- [63] 刘欢,刘润冬,王宏宇. 血管内皮功能的评价及其临床价值[J]. 心血管病学进展,2016,37:426-430. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.026.
- Liu H, Liu RD, Wang HY. Evaluation of Vascular Endothelial Function and Its Clinical Value[J]. Adv Cardiovasc Dis, 2016, 37:426-430. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.026.
- [64] Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Echocardiographic reference values for aortic root size: the Framingham Heart Study[J]. J Am Soc Echocardiogr, 1995, 8(6):793-800. DOI: 10.1016/s0894-7317(05)80003-3.
- [65] Campens L, Demulier L, De Groote K, et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories[J]. Am J Cardiol, 2014; 114(6):914-920. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.06.024.
- [66] Bjarnegard N, Lanne T. Arterial properties along the upper arm in humans: age-related effects and the consequence of anatomical location[J]. J Appl Physiol (1985), 2010, 108(1):34-83. DOI: 10.1152/jappphysiol.00479.2009.
- [67] van den Munckhof I, Scholten R, Cable NT, et al. Impact of age and sex on carotid and peripheral arterial wall thickness in humans[J]. Acta Physiol (Oxf), 2012, 206(4):220-228. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2012.02457.x.
- [68] Sandgren T, Sonesson B, Ahlgren AR, et al. Factors predicting the diameter of the popliteal artery in healthy humans[J]. J Vasc Surg, 1998, 28(2):284-289. DOI: 10.1016/s0741-5214(98)70164-8.
- [69] Sandgren T, Sonesson B, Ahlgren R, et al. The diameter of the common femoral artery in healthy human: influence of sex, age, and body size[J]. J Vasc Surg, 1999, 29(3):503-510. DOI: 10.1016/s0741-5214(99)70279-x.
- [70] Bia D, Zocalo Y, Farro I, et al. Integrated evaluation of age-related changes in structural and functional vascular parameters used to assess arterial aging, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular risk in Uruguayan adults: CUiiDARTE Project[J]. Int J Hypertens, 2011, 2011:587303. DOI: 10.4061/2011/587303.
- [71] Astrand H, Ryden-Ahlgren A, Sandgren T, et al. Age-related increase in wall stress of the human abdominal aorta: An in vivo study[J]. J Vasc Surg, 2005, 42(5):926-931. DOI: 10.1016/j.jvs.2005.07.010.
- [72] Ando F, Takekuma K, Niino N, et al. Ultrasonic evaluation of common carotid intima-media thickness (IMT)--influence of local plaque on the relationship between IMT and age[J]. J Epidemiol, 2000, 10(1 Suppl):S10-S17. DOI: 10.2188/jea.10.1sup_10.
- [73] Koc AS, Sumbul HE. Age should be considered in cut-off values for increased carotid intima-media thickness[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2019, 47(4):301-311. DOI: 10.5543/tkda.2018.94770.
- [74] Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, et al. Association of pulse wave velocity with chronic kidney disease progression and mortality: Findings from the CRIC Study (chronic renal insufficiency cohort)[J]. Hypertension, 2018, 71(6):1101-1107. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10648.
- [75] Dinunno FA, Jones PP, Seals DR, et al. Age-associated arterial wall thickening is related to elevations in sympathetic activity in healthy humans[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 278(4):H1205-H1210. DOI: 10.1152/ajpheart.2000.278.4.H1205.
- [76] Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children[J]. Circulation, 2001, 104(24):2943-2947. DOI: 10.1161/hc4901.100522.
- [77] 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.
- Wang Y, Tao J, Yang Z, et al. Tumor necrosis factor- α induces release of endothelial microparticles from human endothelial cells[J]. Chin J Cardiol, 2005, 33(12):1137-1140.
- [78] 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. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001996.
- [79] Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, insulin resistance, and leukocyte telomere length as determinants of arterial aging in subjects free of cardiovascular diseases[J]. Front Genet, 2017, 8:198. DOI: 10.3389/fgene.2017.00198.
- [80] Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study[J]. Am J Epidemiol, 2007, 165(1):14-21. DOI: 10.1093/aje/kwj346.
- [81] Spigoni V, Aldigeri R, Picconi A, et al. Telomere length is independently associated with subclinical atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes: a cross-sectional study[J]. Acta Diabetol, 2016, 53(4):661-667. DOI: 10.1007/s00592-016-0857-x.
- [82] Nakashima H, Ozono R, Suyama C, et al. Telomere attrition in white blood cell correlating with cardiovascular damage[J]. Hypertens Res, 2004, 27(5):319-325. DOI: 10.1291/hypres.27.319.
- [83] Mayer O, Gelzinsky J, Seidlerova J, et al. The role of advanced glycation end products in vascular aging: which parameter is the most suitable as a biomarker? [J]. J Hum Hypertens, 2021, 35(3):240-249. DOI: 10.1038/s41371-020-0327-3.
- [84] Gelzinsky J, Mayer O, Seidlerova J, et al. Serum biomarkers, skin autofluorescence and other methods. Which parameter better illustrates the relationship between advanced glycation end products and arterial stiffness in the general population? [J]. Hypertens Res, 2021, 44(5):518-527. DOI: 10.1038/s41440-020-00601-1.
- [85] Birukov A, Cuadrat R, Polemiti E, et al. Advanced glycation end-products, measured as skin autofluorescence, associate with vascular stiffness in diabetic, pre-diabetic and normoglycemic individuals: a

- cross-sectional study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):110. DOI:10.1186/s12933-021-01296-5.
- [86] Semba RD, Najjar SS, Sun K, et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults[J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22(1): 74-79. DOI:10.1038/ajh.2008.320.
- [87] Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals[J]. *Circulation*, 2005, 112(14):2193-2200. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.535435.
- [88] 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.
- [89] Yang N, Zhang Y, Huang Y, et al. FGF21 at physiological concentrations regulates vascular endothelial cell function through multiple pathways [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(12):166558. DOI:10.1016/j.bbadis.2022.166558.
- [90] Luo M, Yan D, Liang X, et al. Association between plasma fibulin-1 and brachial-ankle pulse wave velocity in arterial stiffness [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 837490. DOI: 10.3389/fcvm.2022.837490.
- [91] Ji T, Yan D, Huang Y, et al. Fibulin 1, targeted by microRNA-24-3p, promotes cell proliferation and migration in vascular smooth muscle cells, contributing to the development of atherosclerosis in APOE mice[J]. *Gene*, 2024, 898: 148129. DOI: 10.1016/j.gene.2024.148129.
- [92] Li J, Lee DH, Hu J, et al. Dietary inflammatory potential and risk of cardiovascular disease among men and women in the U. S[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(19):2181-2193. DOI:10.1016/j.jacc.2020.09.535.
- [93] Ungvari Z, Parrado-Fernandez C, Csiszar A, et al. Mechanisms underlying caloric restriction and lifespan regulation: implications for vascular aging [J]. *Circ Res*, 2008, 102(5):519-528. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.107.168369.
- [94] Abdellatif M, Sedej S, Carmona-Gutierrez D, et al. Autophagy in cardiovascular aging [J]. *Circ Res*, 2018, 123 (7): 803-824. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312208.
- [95] Di Daniele N, Marrone G, Di Lauro M, et al. Effects of caloric restriction diet on arterial hypertension and endothelial dysfunction[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 274. DOI:10.3390/nu13010274.
- [96] Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9984): 2255-2263. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
- [97] Liang J, Zhang X, Xia W, et al. Promotion of aerobic exercise induced angiogenesis is associated with decline in blood pressure in hypertension; Result of EXCAVATION - CHN1[J]. *Hypertension*, 2021, 77(4):1141-1153. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16107.
- [98] Chi C, Fu H, Li YH, et al. Exerkine fibronectin type-III domain-containing protein 5/irisin-enriched extracellular vesicles delay vascular ageing by increasing SIRT6 stability[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(43):4579-4595. DOI:10.1093/eurheartj/ehac431.
- [99] Glossmann HH, Lutz OMD. Metformin and aging: A review[J]. *Gerontology*, 2019, 65(6):581-590. DOI: 10.1159/000502257.
- [100] Bharath LP, Agrawal M, McCambridge G, et al. Metformin enhances autophagy and normalizes mitochondrial function to alleviate aging-associated inflammation[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(1):44-55, e6. DOI:10.1016/j.cmet.2020.04.015.
- [101] Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of Metformin in attenuating the hallmarks of aging[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(1):15-30. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.001.
- [102] Ma T, Tian X, Zhang B, et al. Low-dose metformin targets the lysosomal AMPK pathway through PEN2 [J]. *Nature*, 2022, 603(7899):159-165. DOI: 10.1038/s41586-022-04431-8.
- [103] O'Toole PW, Jeffery IB. Gut microbiota and aging [J]. *Science*, 2015, 350(6265):1214-1215. DOI: 10.1126/science.aac8469.
- [104] Liu X, Shao Y, Tu J, et al. TMAO-Activated Hepatocyte-derived exosomes impair angiogenesis via repressing CXCR4[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 804049. DOI:10.3389/fcell.2021.804049.
- [105] Boyajian JL, Ghebretatios M, Schaly S, et al. Microbiome and human aging: probiotic and prebiotic potentials in longevity, skin health and cellular Senescence[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12):4550. DOI: 10.3390/nu13124550.
- [106] Selvarani R, Mohammed S, Richardson A. Effect of rapamycin on aging and age-related diseases-past and future[J]. *Geroscience*, 2021, 43(3):1135-1158. DOI: 10.1007/s11357-020-00274-1.
- [107] Li J, Kim SG, Blenis J. Rapamycin: one drug, many effects[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(3):373-379. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.01.001.
- [108] Roos CM, Zhang B, Palmer AK, et al. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice[J]. *Aging Cell*, 2016, 15(5):973-977. DOI: 10.1111/ace.12458.
- [109] Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age[J]. *Nat Med*, 2018, 24(8):1246-1256. DOI: 10.1038/s41591-018-0092-9.
- [110] Chaib S, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic[J]. *Nat Med*, 2022, 28(8):1556-1568. DOI: 10.1038/s41591-022-01923-y.

(收稿日期:2024-01-19)

(本文编辑:高超 潘麒麟)