

张存泰, 二级教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事心血管疾病的临床诊疗工作, 在冠心病、高血压、心肌病、心律失常、心力衰竭等心血管疾病的诊治方面有丰富的临床经验。近年来在老年心血管疾病诊治方面取得显著成绩, 特别是血管衰老、免疫老化。现就职于华中科技大学同济医学院附属同济医院综合医疗科/老年医学科, 任血管衰老教育部重点实验室主任、老年病研究所所长、湖北省老年病防治与保健临床医学研究中心主任。是中华医学会老年医学分会主任委员、中国医师协会理事、老年医学科医师分会副会长, 中国老年保健协会常务理事、全科整体医疗健康专业委员会副主委, 湖北省医学会常务理事、老年医学分会名誉主任委员, 湖北省老年保健协会会长; 任《Aging Medicine》《中华老年医学杂志》《中华老年病研究电子杂志》《内科急危重症杂志》副总编辑, 《Current Medical Science》等10余本杂志常务编委或编委。从事教学工作42年, 是“十四五”规划教材五年制本科临床医学专业第十轮规划教材《老年医学》(第1版)主编, 科技部重大专项首席专家, 先后主持国家自然科学基金8项(其中地区联合基金1项)、省部级重点项目等基金17项, 发表SCI收录论文200余篇。主要研究方向为血管老化的发生机制及转化医学研究、免疫老化的临床检测及其调节、老年急危重症诊治。先后荣获湖北省科技进步奖一等奖2项、湖北省自然科学奖二等奖1项、武汉市首批核心医疗技术(领航技术)1项。2015年获得“国家卫计委有突出贡献的中青年专家”称号, 2017年被湖北省工会授予“湖北省五一劳动奖章”, 2019年被人民日报社授予“第三届国之名医卓越建树奖”, 2019年被省卫健委评选为“湖北省第二届医学领军人才”, 2023年荣获“国务院政府特殊津贴”, 2024年荣获“荆楚楷模·最美健康守护者”、中国好医生称号。

血管衰老的基础与临床研究进展

张 乐, 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)

摘要: 血管衰老不仅是心脑血管疾病的共同病理基础, 更是驱动全身系统性衰老的“中枢”(Senohub)。本综述系统梳理了该领域的最新进展。在基础研究层面, 确立了血管作为衰老启动者的核心地位, 揭示了内皮与平滑肌细胞的表现遗传、代谢重编程及免疫-血管交互等层级调控机制, 以及衰老细胞通过外泌体与分泌组介导的复杂通讯网络。临床评估正迈向多模态与智能化, 以人工智能血管年龄、无创微血管成像及多组学“衰老时钟”为代表, 实现了更早期、精准的量化评估。干预策略从传统风险控制演进至靶向核心机制: Senolytics疗法展现逆转潜力但需警惕长期安全性; SGLT2抑制剂、GLP-1受体激动剂和特拉唑嗪等“老药新用”证据确凿, 但需关注老年肌少症等特定风险。这些进展共同推动血管衰老的防治向“主动管理健康衰老”的精准医学新模式转变。

关键词: 健康衰老; 血管衰老; 基础研究; 临床研究; 血管衰老的标准化评估和干预

中图分类号: Q255; R331.3+2

文献标识码: A

收稿日期: 2025-12-22; 修回日期: 2026-01-28

基金项目: 国家自然科学基金区域创新发展联合基金(U24A20741); 深圳市医学研究专项(C2406001)

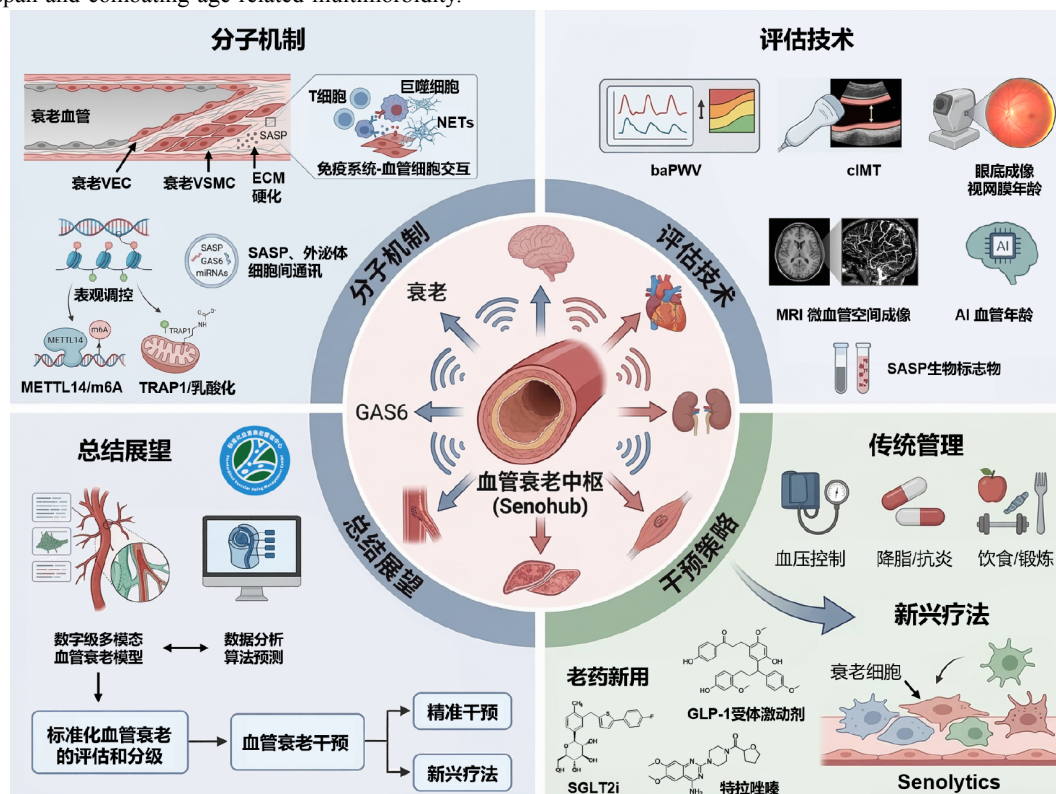
*通信作者: E-mail: ctzhang0425@163.com

Advances in basic and clinical research on vascular aging

ZHANG Le, ZHANG Cun-Tai*

(Key Laboratory of Vascular Aging, Ministry of Education, Department of Geriatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Vascular aging is a pivotal pathophysiological process underlying cardiovascular morbidity and is increasingly recognized as a "central hub" (Senohub) that initiates and drives systemic organismal aging. This review aims to synthesize recent breakthroughs in the molecular mechanisms, innovative assessment technologies, and emerging therapeutic interventions for vascular aging, providing a strategic roadmap for future translational research and clinical practice. At the basic research level, we establish the theoretical framework of the vasculature as a "Senohub" that broadcasts aging signals to distant organs via secreted senoproteins (e.g., GAS6). The review moves beyond traditional signaling pathways to detail a hierarchical regulatory network: upstream epigenetic drivers (e.g., METTL14-mediated RNA m⁶A modification), core metabolic executors (e.g., TRAP1-mediated histone lactylation), and downstream amplifiers involving complex immuno-vascular crosstalk. Specifically, we highlight how senescent vascular cells recruit and interact with T cells, polarized macrophages, and neutrophil extracellular traps (NETs) to sustain a pro-inflammatory microenvironment. In the clinical domain, assessment strategies are shifting from single hemodynamic metrics to AI-driven multi-modal profiling. We evaluate innovations such as artificial intelligence-derived vascular age (AI-VA), retinal aging clocks, and ultra-high-field MRI, which offer superior sensitivity for early detection. Regarding interventions, the field is evolving from managing downstream risk factors to targeting upstream aging biology. We critically evaluate the potential of Senolytics (e.g., Dasatinib+Quercetin) to reverse arterial stiffness, while emphasizing the need to address safety concerns such as off-target effects and tissue repair impairment. Furthermore, we discuss the anti-aging pleiotropy of SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and Terazosin, providing specific guidance on mitigating risks like drug-induced sarcopenia in elderly populations. The field is undergoing a paradigm shift from "reactive disease treatment" to "proactive vascular health management". Future directions should focus on integrating spatial multi-omics and AI to construct digital models for precise risk stratification. Ultimately, safely targeting the "Senohub" via immune-modulation or precision senotherapeutics represents a promising breakthrough for extending healthspan and combating age-related multimorbidity.



Key words: healthy aging; vascular aging; basic research; clinical research; standardized assessment and intervention of vascular aging

血管衰老是机体衰老在循环系统中的核心体现,其本质是一个由多因素主动驱动的病理生理过程。这一过程构成了动脉硬化、动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS),以及高血压、冠心病、中风、慢性肾脏病等一系列心脑血管退行性疾病的共同病理学基础^[1,2],并被视为全身系统性衰老的“先声”与驱动因素^[3]。

传统观念将血管衰老归因于血压、血脂等危险因素의长期累积^[1,2]。然而,近年研究揭示,即使缺乏传统危险因素,血管功能仍会随年龄增长而进行性衰退^[4],提示存在固有的衰老生物学程序。最近一项跨越50年生命周期的多组织蛋白质组学研究为此提供了关键证据。该研究显示,在所有被检测的组织中,动脉的蛋白质组最早表现出衰老相关特征。这种改变始于成年早期,并随年龄增长持续加剧^[3]。这有力证明了血管衰老并非晚年的突发事件,而是贯穿整个生命周期的渐进式演变。

随着单细胞测序、系统生物学及多模态影像学等技术的发展,我们对血管衰老的认识已从宏观表型深入至分子网络、细胞互作与微环境重塑的微观世界。相应地,干预策略也从经典的风险因素管理,拓展至靶向衰老核心生物学机制(如细胞衰老、表观遗传失调等)的新兴疗法。本文将从基础机制、临床评估与干预策略三个维度,系统梳理该领域的最新研究进展,以期对相关研究及临床转化提供参考。

1 血管衰老的最新分子与细胞机制

血管衰老是一个涉及多种细胞类型和信号通路的复杂网络事件。血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的功能障碍是其核心环节,而慢性炎症、氧化应激、代谢紊乱及表观遗传改变共同构成了促衰老的微环境^[5,6]。此外,免疫系统与血管固有细胞的交互在衰老进程中扮演了关键的“放大器”角色。

1.1 系统生物学视角下的枢纽基因与通路

传统研究多聚焦于单一通路,而系统生物学通过整合多组学数据,为揭示血管衰老的整体调控网络提供了全新视角。

一项里程碑式的研究通过对涵盖14至68岁人群的13种关键组织进行蛋白质组学分析,首次在人类多组织层面绘制了衰老的分子图谱^[3]。该研究

发现,在所有组织中,动脉(尤其是主动脉)的蛋白质组最早显现衰老迹象,其变化在成年早期即已启动。更重要的是,衰老的动脉组织会特异性分泌包括生长停滞特异性蛋白6(growth arrest-specific 6, GAS6)在内的促衰老蛋白(senoproteins),这些蛋白质进入循环后可驱动远端器官的衰老进程。这一发现确立了血管作为“衰老枢纽”的核心地位,即血管不仅是衰老最早的靶点,也是放大系统性衰老信号的关键源头,从而将血管健康置于延缓全身衰老的战略高度^[3]。

在另一项系统生物学研究中,通过整合包括对比年轻和年老的人乳腺动脉^[7]的多个生理性血管衰老的转录组数据集,鉴定出四个核心枢纽基因:PPARG、IRF7、VCAN和SDC1^[4]。其中,VCAN(Versican,多功能蛋白聚糖)作为细胞外基质的关键成分,其积累与血管纤维化及僵硬增加直接相关。基因集富集分析进一步揭示,衰老血管的分子特征呈现系统性转变:促炎通路(如干扰素信号、p53/KRAS通路)被激活,而与细胞增殖和能量代谢相关的年轻化通路(如E2F、MYC、氧化磷酸化)则受到抑制^[4]。这从转录水平印证了衰老血管微环境向低能量、高炎症状态的演变。基于此网络的药物富集分析提示,硫酸乙酰肝素(heparan sulfate)与VCAN具有强结合潜力,可能成为靶向细胞外基质重构的抗血管衰老候选药物。

1.2 内皮细胞功能障碍的新机制

VEC作为血管内膜的主要构成部分,是感知血流动力学变化与调控血管稳态的第一道屏障^[8]。在衰老进程中,VEC持续暴露于慢性氧化应激、代谢紊乱、激素失衡及外源性毒性物质(如晚期糖基化终产物)等多重损伤因素下。这些因素共同诱发基因组不稳定性、能量代谢感知通路失调,导致细胞功能进行性丧失及炎症反应加剧,从而驱动血管衰老及其相关疾病的发生发展^[9-11]。近年研究揭示,VEC的衰老涉及多条新兴信号通路的深度失调。

1.2.1 表观遗传调控驱动VEC衰老

表观遗传修饰在VEC衰老中扮演关键角色。如Sirtuin家族蛋白通过对靶蛋白的去乙酰化发挥延缓衰老的多重保护效应^[12]。在RNA修饰层面,RNA m⁶A甲基转移酶样蛋白14(METTL14)被证实衰老VEC中特异性高表达并在细胞的衰老进程中发挥核心驱动作用^[13]。其机制在于,METTL14通过介导

Toll样受体4 (TLR4)mRNA的m⁶A修饰,增强其稳定性,导致TLR4蛋白表达上调,进而诱发持续性慢性炎症并激活衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP),最终加速VEC衰老。在动物模型中,抑制METTL14可显著改善血管硬化与重构^[13]。此外,蛋白质的乳酸化^[14]、乙酰化^[15]、泛素化^[16]等修饰也被报道参与调控VEC衰老,共同构成了一个复杂而精细的表观遗传调控网络。

1.2.2 微血管内皮衰老的异质性机制

既往研究多集中于大中动脉,对微血管衰老的认识相对有限。2025年一项针对皮下脂肪组织微血管的研究取得了突破^[17]。该研究发现,衰老小鼠的微血管网络稀疏化,其中静脉型VEC的比例显著下降。单细胞转录组分析揭示,衰老的静脉VEC呈现独特的“终端状态”:氧化磷酸化代谢减弱,而细胞因子信号通路异常增强。在众多差异因子中,趋化因子Cxc19的表达与VEC能量代谢障碍高度相关。机制上,Cxc19处理可抑制G蛋白偶联受体信号通路,其中Aplnr的下调是导致VEC能量代谢障碍和血管生成能力降低的关键。这项研究首次提出Cxc19可作为微血管内皮功能障碍的生物标志物,并揭示了靶向Cxc19/Aplnr轴对抗微血管衰老的潜在价值^[17]。

1.2.3 线粒体功能障碍与铁死亡

线粒体稳态失衡是VEC衰老的基石^[18]。近期研究表明,受体酪氨酸激酶EPHB4对于维持VEC线粒体健康至关重要^[19]。EPHB4缺失会破坏MAPK/PGC-1 α /TFAM信号轴,导致线粒体生物合成受阻、膜电位下降、活性氧爆发及抗氧化防御系统(NRF1、SOD2)受损。恢复PGC-1 α 表达可部分逆转上述表型,证实了改善线粒体质量是延缓内皮衰老的有效策略^[19]。铁死亡作为一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式,与血管衰老密切相关^[20]。2025年研究发现,核纤层蛋白A识别因子样蛋白(NARFL)的缺失会破坏胞质铁硫簇的生物合成与转移^[21]。这导致关键代谢酶胞质乌头酸酶(ACO1)因缺少结合铁硫簇而失去代谢酶活性,功能转变为铁调节蛋白,引发细胞内铁超载与脂质过氧化的恶性循环,最终驱动VEC发生铁死亡^[21]。该研究揭示了铁代谢紊乱在血管衰老中的全新致病机制,并提示特定的NARFL基因多态性与血管内皮疾病易感性相关。

1.2.4 血液微环境与内皮衰老的反馈调控

VEC直接暴露于血液微环境,其功能与衰老状态受到血液中多种成分(如外泌体、细胞因子、代谢产物)的动态调控^[5]。例如,血液中的成纤维细胞生长因子21(FGF21)和Netrin-1被证实可通过不同途径抑制VEC的衰老,维持其功能^[22-24]。然而,衰老的VEC会出现“FGF21抵抗”现象^[22]:其内部miR-34a/MARCHF8/ADAM10调控轴被激活,导致细胞膜上FGF21共受体 β -Klotho被蛋白酶ADAM10降解,从而阻断了FGF21的保护性信号^[16]。这迫使机体代偿性增加FGF21合成,却无法产生增益效果,形成了加速血管衰老的恶性循环^[22]。这一发现不仅阐明了血液环境与血管衰老之间存在动态的反馈调控,也为打破这种有害循环提供了新的干预靶点^[16,22]。

1.3 血管平滑肌细胞的衰老与表型转化

VSMC是构成血管中膜的主体,其稳态是维持血管张力、顺应性与结构完整性的基石。衰老的VSMC不仅伴随从收缩型向分泌型(合成型、成骨样型等)的表型转化并发生异常增殖与迁移,更通过释放SASP重塑血管微环境,形成慢性炎症、基质降解与免疫细胞浸润的恶性循环,从而驱动血管老化,并促进AS、主动脉瘤及血管钙化等增龄性血管疾病的发生发展^[1,25]。得益于单细胞测序、多组学整合及新型基因编辑技术的应用,VSMC衰老的研究已从经典通路描述,深入到代谢-表观遗传对话、新型翻译后修饰及细胞间通讯等前沿领域,为靶向干预提供了前所未有的精准靶点。

1.3.1 代谢重编程与表观遗传重塑的耦合

VSMC衰老是一个受多层级网络精密调控的主动过程,近年研究尤其凸显了代谢重编程驱动表观遗传改变,进而锁定细胞衰老命运的核心范式。线粒体代谢介导的染色质重塑是这一范式的典型例证。近期研究发现线粒体中肿瘤坏死因子受体相关蛋白1(TRAP1)在衰老的VSMC和AS斑块中特异性高表达^[26]。TRAP1驱动VSMC从高效的氧化磷酸化转向低效的有氧糖酵解,导致细胞内乳酸大量积累。累积的乳酸作为一种新型表观遗传底物,特异性修饰组蛋白H4第12位赖氨酸,形成H4K12la修饰;同时,乳酸积累会抑制组蛋白去乙酰化酶3(HDAC3)的“去乳酸化酶”功能,共同导致H4K12la水平异常升高。该修饰在SASP基因(如IL-1 β 、IL-6)

的启动子区域富集,并与激活性的染色质标记共定位,从而构建利于SASP基因持续高表达的染色质微环境,最终驱动并锁定VSMC的衰老状态,促进AS进展^[26]。这一研究完整揭示了“代谢转换-表观遗传重塑-SASP激活”的级联通路。

1.3.2 气体信号分子的复杂调控网络

内源性气体信号分子在VSMC衰老中的调控作用日益受到关注。二氧化硫(SO₂)被证实是VSMC衰老的关键抑制因子。在衰老过程中,催化SO₂生成的关键酶天冬氨酸氨基转移酶1(AAT1)表达下调,导致内源性SO₂合成减少^[27]。机制上,SO₂可通过硫化修饰转录因子干扰素调节因子1(IRF1)的第83位半胱氨酸,进而抑制其核转位及促衰老基因(如p21)的转录活性,从而延缓VSMC衰老^[27]。

与之相比,硫化氢(H₂S)的作用则呈现出显著的环境与剂量依赖性。一方面,由内源性胱硫醚-γ-裂解酶(CSE)产生的H₂S,可通过硫化修饰精准激活转录因子叉头框蛋白M1(Foxm1),进而抑制Gas1信号通路,从而减轻VSMC衰老与血管僵硬^[11]。另一方面,外源性补充硫代硫酸钠(一种H₂S供体)在特定病理背景下(如腹主动脉瘤)可能产生有害效应。研究表明,外源性给药释放的药理水平的H₂S可触发高浓度毒性机制,通过促进血管微环境中中性粒细胞的招募和炎症,分泌基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9),损害VSMC的修复功能及加速基质降解,从而加剧腹主动脉瘤的进展^[28]。这些相互关联甚至矛盾的发现提示,气体信号分子的最终效应高度依赖于其细胞来源、局部浓度及具体的病理微环境,因此在将其转化为治疗策略时需进行极为谨慎的评估。

1.3.3 细胞外基质重构与衰老的正反馈循环

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)不仅是VSMC附着的力学支架,更是调控其表型与功能的关键信号源^[1]。ECM的成分异常、结构改变与生化修饰是驱动VSMC衰老与血管病变的核心环节,并与衰老细胞分泌的蛋白酶共同构成一个不断自我强化的恶性正反馈循环。

首先,ECM遗传缺陷与异常表达直接诱导VSMC早衰。针对主动脉瘤模型的研究发现,在编码ECM蛋白的腓骨蛋白4(Fibulin-4)基因发生功能缺失性突变(Fibulin-4^{R/R})的小鼠中,其主动脉中Fibulin-4表达显著下调,并直接促进了VSMC衰老、

SASP增加及主动脉瘤的发展^[29]。无独有偶,另一些ECM成分,如腓骨蛋白1(Fibulin-1)^[29]和光蛋白聚糖(Lumican)^[30],在衰老血管VSMC中的表达与分泌增加,它们不仅可作为血管衰老的生物标志物,其自身亦能主动促进VSMC衰老与功能障碍,构成了血管衰老的“危险因素”。

其次,ECM的增龄性生化修饰是驱动病理表型转化的重要机制。随年龄增长,ECM蛋白易发生晚期糖基化终产物(advanced glycation end product, AGE)修饰。这种修饰的ECM蛋白可通过激活其特异性受体RAGE等途径,引发下游氧化应激与炎症信号,直接诱导VSMC向分泌型、成骨样表型转化,从而加速血管钙化与衰老进程^[31]。

最终,异常的ECM与衰老的VSMC形成自我延续的破坏性循环:上述遗传缺陷、异常表达或异常修饰的ECM直接诱导VSMC发生早衰,而衰老的VSMC通过释放大量SASP和MMP等,反过来加剧ECM的病理性降解与重构。这种相互作用导致血管壁发生退行性变,炎症微环境持续恶化,共同驱动主动脉瘤、AS等血管疾病的进展。

1.4 衰老血管细胞间通讯和互作

血管衰老的本质是血管微环境中各类细胞的功能失调与通讯紊乱。衰老血管细胞释放的SASP富含促炎因子、趋化因子及蛋白酶,是介导“炎性衰老”微环境、破坏组织稳态的核心介质,它通过旁分泌效应损害邻近细胞功能、降解ECM并募集免疫细胞,共同促进血管重塑与功能障碍,加速AS等疾病发展^[32-34]。此外,近年来研究揭示了血管壁内细胞间存在其他复杂和特异的通讯网络。

1.4.1 血管壁内的“衰老信号”传递

衰老细胞可通过外泌体等囊泡载体,进行精准的“衰老信号”投递。例如,衰老的VSMC通过分泌富含特定microRNA(如miR-107-3p)的外泌体,抑制VEC的增殖与修复能力,从而加剧内皮功能障碍^[35]。在AS斑块中,活化的VSMC释放的携带miR-497-5p的外泌体被VEC摄取后,通过抑制线粒体抗氧化蛋白UCP2,引发氧化应激与NLRP3炎症小体激活,从而驱动内皮损伤并促进易损斑块形成^[36]。这些发现证实了VSMC作为“衰老信号源”通过外泌体介导的通讯,调控邻近VEC的功能和衰老。

1.4.2 跨血管壁层的远程调控

衰老信号的传递不局限于内膜与中膜,还能“辐

射”至血管全层。一项蛋白质组学研究指出,衰老的VEC通过分泌生长分化因子15(GDF-15)等因子,显著改变血管外膜成纤维细胞的蛋白质表达谱,使其脂质代谢发生重编程并增加对铁死亡的易感性^[37]。这证实了内膜的衰老状态可以通过旁分泌因子“跨越”中膜影响并改变外膜细胞的命运与功能,揭示了血管衰老是一个涉及全层结构的系统性问题。

1.5 免疫系统与血管衰老的交互

血管衰老的进程并非由血管固有细胞独立完成,而是与免疫系统的老化(免疫衰老)紧密交织。衰老的血管细胞通过分泌黏附分子(如VCAM-1)和趋化因子,主动招募免疫细胞浸润,而老化的免疫细胞则反向加速血管损伤。

近年来的高通量单细胞测序和空间转录组学研究强调了免疫系统在血管衰老中的关键驱动作用。免疫细胞,特别是T淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞,在衰老的血管壁中不仅是炎症反应的执行者,更是血管重构、硬化及功能障碍的直接调控者。衰老的血管微环境通过代谢重编程和免疫检查点失调,重塑了浸润免疫细胞的表型,使其转向促炎、促纤维化和自身攻击性状态,形成了一个自我放大的恶性循环^[38-40]。

巨噬细胞是血管壁中数量最丰富的免疫细胞,其表型可塑性(plasticity)使其在血管稳态维持和疾病进展中扮演双重角色。在衰老背景下,衰老机体中的单核-巨噬细胞长期暴露于低度炎症环境(inflammaging)和代谢压力下,倾向于即使无强烈的急性刺激,也会自发向M1样促炎表型分化,促进衰老极化(senescent polarization)^[41]。同时,衰老巨噬细胞的胞葬能力(efferocytosis)显著下降,不能有效清除凋亡的VEC或VSMC,导致凋亡细胞的继发性坏死和胞内容物(包括强效的促炎分子和氧化酶)的释放,直接损伤周围细胞,并促进AS斑块的扩大和不稳定^[42]。此外,在衰老的血管中,极化的巨噬细胞与内皮细胞和活化的成纤维细胞共同构成一个物理上的免疫炎症微环境“陷阱”,不断招募并截留循环中的单核细胞,阻止其流出,从而导致炎症的局部持续化^[38]。

衰老的T细胞在AS斑块和高血压血管壁中显著积聚。这些T细胞不仅丧失了免疫监视功能,还获得了极强的细胞毒性和促炎能力(SASP样表型),通过分泌大量的干扰素- γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α

(TNF- α)等细胞因子,直接诱导血管内皮细胞凋亡和功能障碍^[39,40]。此外,中性粒细胞在血管衰老中的作用也引起关注。衰老的内皮细胞可诱导中性粒细胞释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)。这些NETs不仅包含具有细胞毒性的组蛋白和DNA,还能进一步激活补体系统,加剧血管壁的炎症反应、内皮毒性、VSMC向成型转化并发生钙化,以及血栓形成风险^[43]。这种免疫-血管的恶性交互也是血管衰老从局部病变扩展为系统性炎症的关键机制之一。

1.6 血管衰老的核心调控网络:层级与交互

上述最新进展可以构建一个清晰的血管衰老层级调控网络。上游驱动机制:遗传易感性与表观遗传漂移(如METTL14介导的m⁶A修饰、TRAP1驱动的组蛋白乳酸化等)是启动血管衰老的“扳机”,它们响应环境应激,改变血管细胞的基因表达谱。核心执行机制:线粒体功能障碍与代谢重编程(如NARFL缺失触发的铁死亡、TRAP1介导的线粒体损伤、气体信号分子SO₂/H₂S的失调)是衰老的“引擎”,直接导致能量匮乏和活性氧累积,进而引发细胞功能障碍(如内皮屏障受损、VSMC表型转化)及新型细胞死亡(如铁死亡)。下游放大机制:衰老细胞通过SASP、外泌体及免疫交互(如NETs、巨噬细胞极化)形成复杂的通讯网络,这一网络不仅在血管壁局部维持“炎性微环境”,更通过分泌SASP/Senoproteins(如GAS6、IL-6、MMPs)将衰老信号广播至全身。

这一层级模型进一步凸显了血管作为“衰老枢纽(Senohub)”的系统生物学本质(图1):它不仅是衰老的受害者,更是通过多维互作网络驱动全身衰老的主动参与者。

2 血管衰老的临床评估技术进展

血管衰老伴随结构和功能的进行性改变,对其程度与速度进行准确评估,是实现早期预警和精准干预的前提^[2]。当前评估策略正从依赖单一指标,迈向多模态、智能化、系统化的综合评估新阶段。

2.1 功能与结构学评估的创新

无创血管功能评估是临床基石。除金标准颈-股动脉脉搏波传导速度(cfPWV)外,操作简便的肱踝脉搏波传导速度(baPWV)已被广泛用于大规模筛查^[1,5]。研究趋势在于通过多指标整合与人工智能

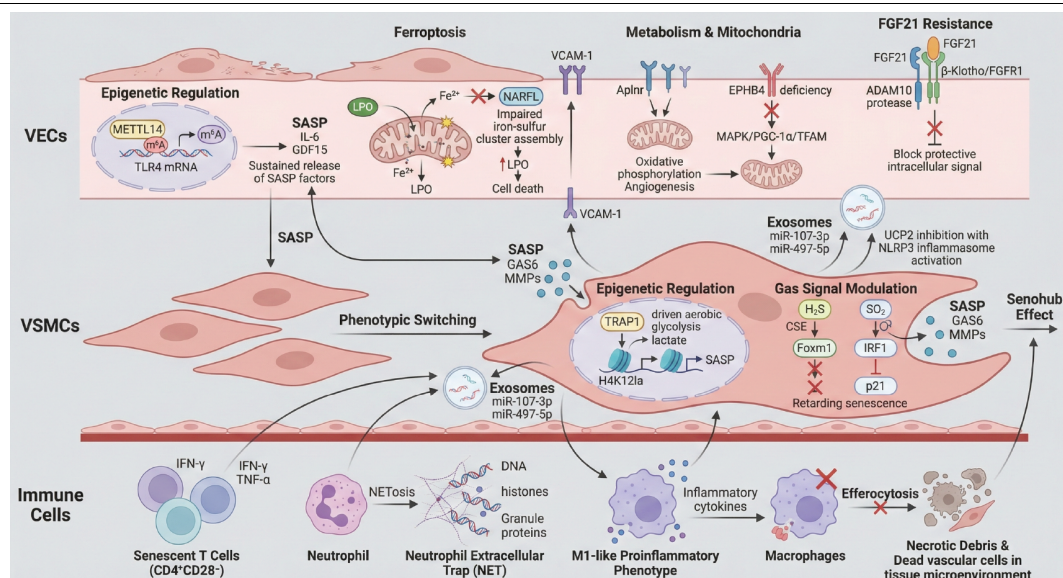


图1 血管衰老的多维调控网络

(a)血管内皮细胞(VEC)的衰老机制。表观遗传重塑:METTL14通过促进TLR4 mRNA的m⁶A修饰,增强其稳定性,进而诱发持续性慢性SASP。铁死亡(Ferroptosis):NARFL蛋白通过调控铁硫簇组装抑制铁死亡;衰老状态下NARFL缺失导致脂质过氧化物(LPO)堆积和内皮细胞死亡。黏附分子表达:VCAM-1等表达增加,介导循环免疫细胞向血管壁的募集。代谢失衡:Aplnr的下调导致VEC氧化磷酸化代谢减弱和血管生成能力降低。线粒体损伤:EPHB4缺失会破坏MAPK/PGC-1 α /TFAM信号轴,导致线粒体损伤。FGF21抵抗:衰老细胞膜上ADAM10增加,促进对FGF21的膜受体 β -Klotho的切割,阻断FGF21的有益性信号的胞内传递。(b)血管平滑肌细胞(VSMC)的表型转换与调控。VSMC从收缩型(contractile)向分泌型(secretory)转换,分泌基质金属蛋白酶(MMPs)及SASP因子,加速血管僵硬与钙化。表观遗传重塑导致代谢与线粒体损伤:TRAP1驱动VSMC有氧糖酵解,导致细胞内乳酸大量积累,促进组蛋白H4K12la乳酸化修饰,进而促进SASP表达。气体信号调控:内源性H₂S通过硫化氢修饰激活Foxm1,抑制VSMC衰老;内源性SO₂通过硫化修饰转录因子IRF1,进而抑制p21转录,延缓VSMC衰老。细胞间通讯:VSMC通过分泌富含miR-107-3p的外泌体,抑制VEC的增殖与修复能力,从而加剧内皮功能障碍;在AS斑块中,活化的VSMC则释放携带miR-497-5p的外泌体,被VEC摄取后,通过抑制线粒体抗氧化蛋白UCP2,引发VEC中氧化应激与NLRP3炎症小体激活。Senohub效应:分泌型VSMC大量释放SASP(GAS6、MMPs等)蛋白进入血液循环,影响远端器官功能。(c)免疫细胞(Immune cells)-血管交互作用。免疫浸润与损伤:衰老T细胞分泌IFN- γ 和TNF- α 诱导内皮损伤;中性粒细胞释放中性粒细胞胞外诱捕网(NETs),通过DNA和组蛋白支架加剧炎症与钙化。巨噬细胞功能失调:衰老微环境诱导巨噬细胞向M1型促炎表型极化,同时其胞葬功能(efferocytosis)受损,导致血管微环境坏死碎片的堆积和炎症持续,促进血管衰老。

Figure 1 Multidimensional regulatory network of vascular aging

(a) Mechanisms of vascular endothelial cell (VEC) senescence. Epigenetic remodeling: METTL14 enhances the stability of TLR4 mRNA by promoting m⁶A modification, thereby inducing persistent chronic SASP. Ferroptosis: The NARFL protein inhibits ferroptosis by regulating iron-sulfur cluster assembly; NARFL deficiency in the senescent state leads to lipid peroxidation (LPO) accumulation and endothelial cell death. Adhesion molecule expression: Increased expression of molecules such as VCAM-1 mediates the recruitment of circulating immune cells to the vascular wall. Metabolic imbalance: Downregulation of Aplnr leads to impaired oxidation-phosphorylation in VEC and reduced angiogenic capacity. Mitochondrial damage: EPHB4 deficiency disrupts the MAPK/PGC-1 α /TFAM signaling axis, resulting in mitochondrial damage. FGF21 resistance: Increased ADAM10 on the membranes of senescent cells promotes the cleavage of β -Klotho, the membrane receptor for FGF21, thereby blocking the intracellular transmission of FGF21's beneficial signals. (b) Phenotypic transition and regulation of vascular smooth muscle cell (VSMC). VSMC transits from a contractile to a secretory phenotype, secreting matrix metalloproteinases (MMPs) and SASP factors, which accelerate vascular stiffness and calcification. Epigenetic remodeling leads to metabolic and mitochondrial damage: TRAP1 drives aerobic glycolysis in VSMC, resulting in massive intracellular lactate accumulation, which promotes histone H4K12la lactylation and subsequently enhances SASP expression. Gas signaling regulation: Endogenous H₂S activates Foxm1 via sulfhydryl modification, thereby inhibiting VSMC senescence; endogenous SO₂ modifies the transcription factor IRF1 via sulfhydryl modification, which in turn suppresses p21 transcription and delays VSMC senescence. Intercellular communication: VSMC secretes exosomes rich in miR-107-3p, which inhibit the proliferation and repair capacity of VEC, thereby exacerbating endothelial dysfunction; within atherosclerotic plaques, activated VSMC releases exosomes carrying miR-497-5p. Upon uptake by VEC, these exosomes inhibit the mitochondrial antioxidant protein UCP2, triggering oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation in VEC. Senohub effect: Secretory VSMC releases large amounts of SASP (GAS6, MMPs, etc.) proteins into the bloodstream, affecting the function of distant

organs. **(c) Immune cell-vessel interactions.** Immune infiltration and injury: Senescent T cells secrete IFN- γ and TNF- α , inducing endothelial injury; Neutrophils release neutrophil extracellular traps (NETs), which exacerbate inflammation and calcification via DNA and histone scaffolds. Macrophage dysfunction: The aged microenvironment induces macrophage polarization toward the pro-inflammatory M1 phenotype, while simultaneously impairing their efferocytosis function, leading to the accumulation of necrotic debris in the vascular microenvironment and persistent inflammation, thereby promoting vascular aging.

(AI)赋能,提升评估的精准性与便捷性。例如,西班牙EvasCu研究通过聚类分析,结合脉压、PWV、糖化血红蛋白和AGEs四个变量,成功区分了健康血管衰老与早期血管衰老人群,后者表现出更差的代谢指标与更高的动脉僵硬度,验证了综合模型的临床实用性^[44]。同时,AI技术正深度介入测量过程。VascAgeNet技术路线图指出,机器学习算法能有效处理信号噪声,提升PWV测量的稳健性^[45]。一项大规模研究进一步利用卷积神经网络分析外周动脉血压波形,成功推导出与cfPWV高度相关的“人工智能血管年龄”(artificial intelligence vascular age, AI-VA),为无创、快速评估血管健康提供了全新数字生物标志物^[46]。此外,基于光电容积脉搏波(PPG)的可穿戴设备正推动PWV与血压监测走向便携化与动态化,为长期居家监测与大规模筛查奠定了基础^[47,48]。

影像学技术正朝着更高精度、更早发现的方向革新。颈动脉内中膜厚度(cIMT)作为经典的血管结构衰老标志^[5],其测量已开始实现智能化。传统手动测量存在操作者间差异,而基于深度学习模型,如边界显著性多分支网络(boundary-saliency multi-branch network, BSMNet),其全自动分割与测量技术可精准定位管腔-内膜和介质-外膜边界,实现高精度、高重复性的cIMT定量,极大提升了筛查的客观性与效率^[49]。此外,通过整合IMPROVE队列研究参与者的cIMT数据和人口统计学及临床及分子数据,采用神经网络算法与分层聚类分析,成功实现了对AS风险谱从轻度至重度的4层分级,提升了AS型心血管疾病风险评估的精准预防^[50]。

更前沿的进展在于对微血管衰老的无创评估。视网膜眼底成像技术通过分析眼底微血管形态,结合深度学习算法构建的“视网膜年龄”,已被证实能高精度预测个体生物年龄与全因死亡风险,成为观察全身微血管健康的窗口^[51,52]。另一项突破性研究利用7特斯拉超高场强磁共振,结合血管空间成像(vascular space imaging, VSI)与动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)技术,首次在人体中实现了对大脑微血管体积脉动的无创定量。该研究

发现,老年高血压患者大脑深部白质区微血管脉动增强,直接将动脉硬化与微观脑损伤相关联,为神经退行性疾病的早期血管性病因诊断提供了革命性工具^[53]。

2.2 循环生物标志物与“衰老时钟”的构建

除影像与功能学指标外,寻找高敏感性与特异性的循环生物标志物是另一研究热点。血液中除传统炎症因子(IL-1 β 、IL-6等)、氧化应激标志物(ox-LDL、AGEs等)、代谢物(如色氨酸、酪氨酸、胆固醇、多不饱和脂肪酸、氧化三甲胺)外^[5],一批新型标志物不断涌现。例如,源自衰老血管细胞的分泌蛋白GAS6^[3],以及特定长链神经酰胺(如C16:0、C18:0和C24:1)^[54],均被证实与血管衰老及心血管事件风险显著相关,展现出作为预警标志物和干预靶点的潜力。

未来,随着检测技术的不断创新与人工智能大模型在多源数据整合中的应用,血管衰老评估将变得更加早期、精准、无创和系统化。这不仅能够实现个体化的衰老风险评估,更能为靶向衰老核心机制(如Senolytics疗法)的新兴干预策略提供关键的疗效监测工具,从而有力推动医学模式从“被动治疗疾病”向“主动管理健康衰老”的根本性转变。

3 血管衰老的干预策略:从传统到新兴

传统干预策略,如生活方式改善及经典心血管药物(降压、降脂、抗炎药),已被证实可有效延缓血管衰老^[1,55]。当前,该领域已从单纯管理下游风险因素,演进至直接靶向上游衰老核心生物学机制,并致力于发展精准化与系统化的干预新范式。

3.1 靶向衰老核心机制

随着对血管衰老分子机制的深入理解,直接干预这些核心过程成为可能。选择性清除衰老细胞的“Senolytics”疗法是近年来的热点。除经典药物组合(如达沙替尼+槲皮素)外^[56],新型策略不断涌现。例如,内源性胆固醇代谢物25-羟基胆固醇可通过靶向CRYAB蛋白,特异性清除血管衰老细胞,逆转老年小鼠的主动脉僵硬^[57]。在不清除衰老细胞的前提下,

抑制其有害分泌活动的“Senomorphics”策略也同样有效。mTOR抑制剂雷帕霉素是代表性药物,可通过调控多种信号通路,有效抑制SASP,动物模型研究证实了其抗血管衰老的作用^[10,58]。针对驱动衰老的表观遗传改变进行干预是另一前沿方向。例如,靶向RNA m⁶A甲基化“写入器”METTL14,可改善VEC衰老^[13]。同时,针对“炎性衰老”的靶向抗炎治疗已进入临床验证阶段,IL-1 β 抑制剂卡那单抗及秋水仙碱在大型临床试验中均显示出降低心血管事件的明确获益,为其延缓血管衰老提供了直接证据^[59]。

尽管前景广阔,Senolytics的安全性仍需关注。长期清除衰老细胞可能影响组织修复和伤口愈合,且药物的脱靶效应可能损伤正常细胞。目前的证据主要来源于临床前研究及早期临床试验(Phase I/II)阶段,针对血管衰老的直接大规模临床数据尚显匮乏,其在人体中的长期获益与风险比尚需大规模临床试验验证。

3.2 “老药新用”与新机制挖掘

部分已广泛应用于临床的药物,被发现具有独立于其原始治疗靶点的抗衰老“多效性”。

肾素-血管紧张素系统抑制剂(如ACEI/ARB)和他汀类药物,除降压降脂外,已被证实具有改善内皮功能、抗炎、抗氧化等多重抗衰老益处^[55]。近年来,钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的心血管保护作用已被广泛证实,其机制远超降糖本身。SGLT-2抑制剂(如达格列净、恩格列净等)可通过排钠利尿降低血容量和血压,直接减轻血管壁的压力负荷,改善内皮功能^[60];抑制NLRP3等关键炎症通路能减缓心脏和血管的纤维化重构^[60,61];通过模拟“热量限制”激活AMPK和SIRT1等与激活自噬、延缓衰老密切相关的信号通路^[62,63]能延缓血管衰老,预防和治疗血管衰老相关疾病。

GLP-1受体激动剂(如司美格鲁肽、利拉鲁肽等)除了其葡萄糖依赖性促胰岛素分泌外,也可通过抑制VEC中的STING炎症信号通路^[64]、促进内皮功能和一氧化氮(NO)的合成分泌^[65]、抑制VSMC的表型转化^[66]等多重途径,发挥直接的血管保护效应,降低主要心血管事件风险和死亡率^[67,68]。

SGLT2抑制剂和GLP-1受体激动剂在血管衰老及相关疾病中的研究处于从临床实证向机制深化的“老药新用”成熟阶段。虽然大型临床试验(如

EMPA-REG、DAPA-HF、SELECT、FLOW等)已确立其在心肾保护中的基石地位,证实其能延缓血管病变进程^[69,70],但针对血管衰老的机制仍主要基于临床前证据。此外,在老年人群中,这些疗法诱导的体重减轻可能伴随骨骼肌质量减少(Sarcopenia),加剧老年衰弱和跌倒风险^[71]。因此,在老年人群中使用时需谨慎,并建议配合抗阻训练。

临床常用降压药特拉唑嗪(Terazosin)在近期一项试验性临床研究中展现出独立于降压的降低动脉僵硬度的能力^[72]。机制上,低剂量特拉唑嗪可激活ATF3-ATG7-自噬轴,延缓VSMC衰老^[73],并通过激活PGK1-HSP90-PRDX1通路抑制VEC氧化应激,延缓VEC衰老^[74],为老药新用提供了新范例。目前关于特拉唑嗪抗血管衰老的研究主要处于动物实验和小样本探索性临床研究阶段,相关前瞻性队列研究正在开展^[75]。特拉唑嗪作为抗衰老药物的临床推广仍需更高级别的循证医学证据支持,且需警惕其降压作用对血压正常老年人的潜在风险。

3.3 生活方式与非药物干预的深化

生活方式干预仍是延缓血管衰老的基石,其研究正向更精准、更机制化的方向发展。除了均衡饮食,精准营养补充显示出潜力。一项随机对照试验发现,补充特定富硅螺旋藻可显著降低老年受试者的主动脉脉搏波速度和血压^[76]。限制饮食也被认为可能增强血管功能,延缓血管衰老。一项单臂开放标签干预试验(NCT06019195)计划研究间歇性禁食疗法(time-restricted eating)是否能改善老年人的神经血管反射、内皮功能,以及认知功能^[77]。另一项在中国血管衰老人群中开展的随机对照试验(ChiCTR2500112521)正在评估每日8小时(8:00-16:00)限时进食对血管僵硬度的影响,旨在为这一策略提供高级别临床证据。

3.4 前沿展望:再生医学与系统整合

未来疗法着眼于更根本的修复。干细胞疗法旨在通过细胞替代或旁分泌效应再生血管组织;基因编辑技术则为纠正衰老相关基因缺陷提供了长远可能。此外,基于系统生物学和人工智能筛选的新靶点,将推动下一代精准抗衰老药物的研发。更重要的是,血管衰老的干预正走向标准化与系统化管理。近期发布的《血管衰老临床评估与干预中国专家共识(2024版)》提出了临床评估简易分级体系,为整合上述多维度策略、实现个体化干预提供了重要框

架^[2]。这标志着血管衰老的防治,正从分散的干预措施,迈向一个基于风险评估、多靶点干预与长期管理的全新医学模式。

4 总结与展望

血管衰老的基础和临床研究正经历一场从现象描述到机制解析、从单一评估到整合预测、从对症治疗到对因干预的深刻变革。基础研究层面,突破了将血管视为被动衰老靶点的传统认知,确立了血管作为全身“衰老中枢”的核心地位。研究揭示了VEC与VSMC衰老的表观遗传、代谢、新型细胞死亡,以及免疫-血管衰老交互等多重新机制,并阐明了衰老细胞通过外泌体及SASP在血管壁内及全身进行信号传递的复杂网络。临床评估技术正经历革命性变革,从单一指标迈向多模态整合,以人工智能驱动的“血管年龄”评估、超高场强MRI无创微血管成像及基于多组学的“衰老时钟”为代表,实现了更早期、精准的无创评估。干预策略随之演进,从传统危险因素管理,发展到直接靶向衰老核心机制的Senolytics等新兴疗法,以及挖掘传统降糖降压药物,如SGLT-2抑制剂、GLP-1受体激动剂、特拉唑嗪等的抗衰老“多效性”底层分子机制,以及临床推广这些新兴疗

法所面临的问题和挑战。这些血管衰老最新的机制研究进展与临床评估及干预策略存在密切的关联(表1)。未来,结合标准化评估体系与个体化干预,靶向血管衰老有望成为延缓全身衰老、防治增龄性疾病的战略突破口。

未来研究仍需在以下方向深入探索。(1)机制整合:如何将众多新发现的分子通路置于统一的时空网络中进行理解;(2)临床转化:推动有前景的生物标志物和评估技术的标准化和临床普及,特别是融合患者临床指标、多组学、生物标志物监测、连续可穿戴设备数据及高分辨率影像等多模态数据,构建动态的虚拟血管模型实时评估血管衰老,监测衰老轨迹;(3)精准干预:基于个体的遗传背景、分子亚型和血管衰老阶段,开发和制定个性化的精准干预方案,特别是开发靶向衰老表面抗原(如uPAR、NKG2D配体)的CAR-T细胞疗法或抗体偶联药物,实现对血管壁衰老细胞的定点清除;或靶向免疫-血管交互(如抑制中性粒细胞NETs形成或阻断T细胞衰老)可能成为独立于Senolytics之外的新兴抗衰老策略;(4)长期验证:新兴疗法(尤其是Senolytics、干细胞和基因疗法)的长期安全性、有效性亟需大规模长期临床试验证实。最终,通过多学科交叉融合,构

表1 血管衰老机制研究进展与临床评估及干预策略关联

Table 1 Link between advances in research on the mechanisms of vascular aging and clinical assessment and intervention strategies

核心病理机制	关键分子驱动因素	现有与潜在临床评估指标与技术	现有与潜在干预策略
内皮功能障碍与衰老	METTL14/m ⁶ A甲基化持续激活炎症通路。铁死亡(ferroptosis);NARFL下调,铁硫簇组装障碍,IRP1激活导致铁过载与脂质过氧化。FGF21抵抗:ADAM10剪切β-Klotho受体,阻断保护性信号。微血管稀疏化:Aplnr下调导致VEC能量代谢障碍和血管生成能力降低	功能学:血流介导的扩张(FMD)、反应性充血指数(RHI)。微循环成像:视网膜血管分析(retinal age)、超高场强MRI无创微血管成像。循环标志物:Cxc19作为微血管内皮功能障碍的生物标志物	SGLT2抑制剂:激活AMPK/SIRT1,减少氧化应激,改善内皮功能。GLP-1受体激动剂:抑制内皮STING通路,促进NO生成。新兴疗法:铁死亡抑制剂(铁螯合剂);特拉唑嗪:激活PGK1-HSP90-PRDX1通路抑制VEC氧化应激
VSMC表型转化与僵硬	代谢-表观遗传偶联:线粒体TRAP1过表达→糖酵解→乳酸堆积→组蛋白H4K12la乳酸化修饰→促SASP表达。气体信号缺失:AAT1下调导致抗衰老分子SO ₂ 缺乏。基质重构:Fibulin-4突变,弹性蛋白降解	金标准:颈-股动脉脉搏波传导速度(cfPWV)。常用指标:肱踝脉搏波传导速度(baPWV)。影像学:冠状动脉钙化积分(CAC)、超高场强7T MRI(脑血管搏动)	Senolytics(D+Q):清除衰老VSMC,改善血管顺应性。RAS阻断剂:减少AngII诱导的血管纤维化。特拉唑嗪:激活ATF3-ATG7-自噬轴延缓VSMC衰老
免疫与慢性炎症	SASP分泌:衰老细胞释放IL-6、IL-1β、GDF-15、GAS6。NETosis:中性粒细胞释放DNA网(NETs),含组蛋白和弹性蛋白酶,损伤内皮并促进血栓	循环标志物,如GDF-15:细胞应激与衰老的强效标志物。GAS6:血管衰老特异性分泌蛋白。炎症因子:IL-1β、IL-6、IFN-γ、TNF-α	抗炎药物:卡那单抗、秋水仙碱。生活方式:热量限制(CR)抑制系统性炎症
系统衰老与代谢重编程(systemic aging & metabolic reprogramming)	Senohub信号放大:血管释放的促衰老因子加速多器官衰老。线粒体功能障碍:氧化磷酸化受损,ROS增加。胰岛素抵抗:干扰NO合成途径	数字生物标志物:AI血管年龄(AI-VA)。眼底成像:视网膜血管密度与分形维数。组学分析:血浆代谢组学。影像融合:PET-MRI	Senolytics;D+Q。代谢调节剂:SGLT2抑制剂(诱导酮体生成,模拟饥饿)、GLP-1受体激动剂。生活方式干预:间歇性禁食

建覆盖“机制-评估-干预”全链条的研究体系,必将为战胜血管衰老相关心血管疾病、延长健康衰老开辟全新路径。

参考文献

- [1] 张乐, 张存泰. 血管衰老的机制、评估和干预. 中华老年医学杂志, 2025, 44: 1031–9.
Zhang L, Zhang C. Mechanisms, assessment and intervention in vascular aging. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2025, 44: 1031–9.
- [2] 中华医学会老年医学分会, 张存泰. 血管衰老临床评估与干预中国专家共识(2024 版). 中华老年医学杂志, 2024, 43: 1371–81.
Chinese Geriatrics Society, Zhang C. Expert consensus on clinical assessment and intervention of vascular aging (2024 edition). *Chinese Journal of Geriatrics*, 2024, 43: 1371–81.
- [3] Ding Y, Zuo Y, Zhang B, et al. Comprehensive human proteome profiles across a 50-year lifespan reveal aging trajectories and signatures. *Cell*, 2025, 188: 5763–84.e26.
- [4] Ma X, Zhou S, Zhu Q. Mechanisms and targets of vascular natural aging from a systems biology perspective. *Curr Probl Cardiol*, 2025: 103233.
- [5] Aging Biomarker Consortium, Zhang L, Guo J, et al. A framework of biomarkers for vascular aging: a consensus statement by the Aging Biomarker Consortium. *Life Med*, 2023, 2: lnad033.
- [6] Ungvari Z, Tarantini S, Sorond F, et al. Mechanisms of vascular aging, a geroscience perspective: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75: 931–41.
- [7] Marchand A, Atassi F, Gaaya A, et al. The Wnt/beta-catenin pathway is activated during advanced arterial aging in humans. *Aging Cell*, 2010, 10: 220–32.
- [8] Bloom SI, Islam MT, Lesniewski LA, et al. Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20: 38–51.
- [9] Augustin HG, Koh GY. A systems view of the vascular endothelium in health and disease. *Cell*, 2024, 187: 4833–58.
- [10] Han Y, Kim SY. Endothelial senescence in vascular diseases: current understanding and future opportunities in senotherapeutics. *Exp Mol Med*, 2023, 55: 1–12.
- [11] Lin Q, Cui C, Zhao Y, et al. Cystathionine γ -lyase attenuates vascular smooth muscle cell senescence via Foxm1-Gas1 pathway to mediate arterial stiffness. *Antioxid Redox Signal* 2024, 42: 655–71.
- [12] Ding YN, Wang HY, Chen XF, et al. Roles of sirtuins in cardiovascular diseases: mechanisms and therapeutics. *Circ Res*, 2025, 136: 524–50.
- [13] Liu X, Liu H, Lin Y, et al. Deletion of METTL14, a key methylation regulator, attenuates vascular ageing. *Eur Heart J*, 2025, 46: 4953–68.
- [14] Wang Y, Chen J, Wang X, et al. TRPM7 deficiency accelerates vascular senescence by inhibiting H3K18 lactylation. *Aging Cell*, 2025, 24: e70244.
- [15] Zhu X, Wang Y, Soaita I, et al. Acetate controls endothelial-to-mesenchymal transition. *Cell Metab*, 2023, 35: 1163–78.e10.
- [16] Qian Z, Huang Y, Yang N, et al. miR-34a-5p/MARCHF8/ADAM10 axis in the regulation of vascular endothelial cell dysfunction and senescence. *Mech Ageing Dev*, 2025, 225: 112060.
- [17] Fu X, Zhao Y, Cui X, et al. Cxcl9 modulates aging associated microvascular metabolic and angiogenic dysfunctions in subcutaneous adipose tissue. *Angiogenesis*, 2025, 28: 17.
- [18] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*, 2023, 186: 243–78.
- [19] Lin Y, Zhan M, Chen X, et al. Biological function of EPHB4 in the aging process of vascular endothelial cells: mtDNA molecular mechanism and MAPK/PGC-1/TFAM signaling pathway. *Int J Biol Macromol*, 2024, 293: 138536.
- [20] Jinson S, Zhang Z, Lancaster GI, et al. Iron, lipid peroxidation, and ferroptosis play pathogenic roles in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 2025, 121: 44–61.
- [21] Hu H, Luo J, Yu L, et al. NARFL knockout triggers ferroptosis-driven vascular endothelial dysfunction. *Adv Sci*, 2025, 13: e15580.
- [22] Huang Y, Zhang Y, Yang N, et al. ADAM10-mediated β -klotho degradation: a key to FGF21 resistance in senescent vascular endothelial cells. *GeroScience*, 2025, 47: 5089–110.
- [23] Yang N, Zhang Y, Huang Y, et al. FGF21 at physiological concentrations regulates vascular endothelial cell function through multiple pathways. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868: 166558.
- [24] Yang Z, Li H, Yan D, et al. Counteracting age-related netrin-1 signaling insufficiency ameliorates endothelial cell senescence and angiogenesis impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2024, 79: glad194.
- [25] Lacolley P, Regnault V, Avolio AP. Smooth muscle cell and arterial aging: basic and clinical aspects. *Cardiovasc Res*, 2018, 114: 513–28.
- [26] Li X, Chen M, Chen X, et al. TRAP1 drives smooth muscle cell senescence and promotes atherosclerosis via HDAC3-primed histone H4 lysine 12 lactylation. *Eur*

- Heart J, 2024, 45: 4219–35.
- [27] Qiu B, Zhang S, Ge S, et al. Vascular smooth muscle cell-derived SO₂ sulphenylated interferon regulatory factor 1 to inhibit VSMC senescence. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1516885.
- [28] Bechelli C, Macabrey D, Caloz F, et al. Hydrogen sulfide aggravates neutrophil infiltration, vascular remodeling and elastase-induced abdominal aortic aneurysm in male mice. *Commun Med*, 2025, 5: 267.
- [29] 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. *Gene*, 2024, 898: 148129.
- [30] Luo M, Yan D, Huang Y, et al. Lumican is both a novel risk factor and potential plasma biomarker for vascular aging, capable of promoting vascular smooth cells senescence through interacting with integrin $\alpha 2\beta 1$. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2024, 80: glae214.
- [31] Whitehead M, Faleeva M, Oexner R, et al. ECM modifications driven by age and metabolic stress directly promote vascular smooth muscle cell osteogenic processes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2025, 45: 424–42.
- [32] De Bartolo A, Angelone T, Rocca C. Elucidating emerging signaling pathways driving endothelial dysfunction in cardiovascular aging. *Vasc Pharmacol*, 2025, 158: 107462.
- [33] Ajoollabady A, Pratico D, Vinciguerra M, et al. Inflammaging: mechanisms and role in the cardiac and vasculature. *Trends Endocrinol Metab*, 2023, 34: 373–87.
- [34] Ma S, Xie X, Yuan R, et al. Vascular aging and atherosclerosis: a perspective on aging. *Aging Dis*, 2024, 16: 33–48.
- [35] Wang Y, Zou H, Dong Z, et al. Clearance of senescent vascular smooth muscle cells retards aging-related restenosis following bioresorbable scaffolds implantation. *Biomaterials*, 2025, 321: 123312.
- [36] Xu X, Lu T, Feng Y, et al. Carotid plaque-derived small extracellular vesicles mediate atherosclerosis and correlate with plaque vulnerability. *MedComm*, 2025, 6: e70220.
- [37] Sarad K, Jankowska U, Skupien-Rabian B, et al. Senescence of endothelial cells promotes phenotypic changes in adventitial fibroblasts: possible implications for vascular aging. *Mol Cell Bioch*, 2024, 480: 1027–43.
- [38] Rodriguez Morales D, Larcher V, Ruz Jurado M, et al. Vascular niches are the primary hotspots in cardiac aging. *Circ Res*, 2025, 137: 1353–67.
- [39] DeConne TM, Buckley DJ, Trott DW, et al. The role of T cells in vascular aging, hypertension, and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2024, 327: H1345–60.
- [40] Smit V, de Mol J, Schaftenaar FH, et al. Single-cell profiling reveals age-associated immunity in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 2023, 119: 2508–21.
- [41] Ihan A. Senescent polarization of macrophages and inflammatory biomarkers in cardiovascular disease. *Cells*, 2025, 14: 1374.
- [42] Boucher DM, Robichaud S, Lorant V, et al. Age-related impairments in immune cell efferocytosis and autophagy hinder atherosclerosis regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2025, 45: 481–95.
- [43] Mao J, Wu S, Yan Z, et al. Neutrophil extracellular traps as therapeutics target in vascular aging. *Front Immunol*, 2025, 16: 1657938.
- [44] Cavero-Redondo I, Saz-Lara A, Martínez-García I, et al. Validation of an early vascular aging construct model for comprehensive cardiovascular risk assessment using external risk indicators for improved clinical utility: data from the EVasCu study. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23: 33.
- [45] Zanelli S, Agnoletti D, Alastruey J, et al. Developing technologies to assess vascular ageing: a roadmap from VascAgeNet. *Physiol Meas*, 2024, 45: 121001.
- [46] Mitchell GF, Rong J, Larson MG, et al. Vascular age assessed from an uncalibrated, noninvasive pressure waveform by using a deep learning approach: the AI-vascularage model. *Hypertension*, 2023, 81: 193–201.
- [47] Sastimoglu Z, Subramaniam S, Faisal AI, et al. Wearable PPG based BP estimation methods: a systematic review and meta-analysis. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2025, 29: 2439–52.
- [48] Nie G, Zhao Q, Tang G, et al. Artificial intelligence-derived photoplethysmography age as a digital biomarker for cardiovascular health. *Commun Medicine*, 2025, 5: 481.
- [49] Zhou GQ, Wei H, Wang X, et al. BSMNet: boundary-saliency multi-branch network for intima-media identification in carotid ultrasound images. *Comput Biol Med*, 2023, 162: 107092.
- [50] Chen QS, Bergman O, Ziegler L, et al. A machine learning based approach to identify carotid subclinical atherosclerosis endotypes. *Cardiovasc Res*, 2023, 119: 2594–606.
- [51] Ahadi S, Wilson KA, Babenko B, et al. Longitudinal fundus imaging and its genome-wide association analysis provide evidence for a human retinal aging clock. *ELife*, 2023, 12: e82364.
- [52] Zhu Z, Shi D, Guankai P, et al. Retinal age gap as a

- predictive biomarker for mortality risk. *Br J Ophthalmol*, 2023, 107: 547–54.
- [53] Guo F, Zhao C, Shou Q, et al. Assessing cerebral microvascular volumetric with high-resolution 4D cerebral blood volume MRI at 7 T. *Nat Cardiovasc Res*, 2025, 4: 1424–38.
- [54] Zhang S, Lin H, Wang J, et al. Sensing ceramides by CYSLTR2 and P2RY6 to aggravate atherosclerosis. *Nature*, 2025, 641: 476–85.
- [55] Liberale L, Tual-Chalot S, Sedej S, et al. Roadmap for alleviating the manifestations of ageing in the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*, 2025, 22: 577–605.
- [56] Power H, Valtchev P, Dehghani F, et al. Strategies for senolytic drug discovery. *Aging Cell*, 2023, 22: e13948.
- [57] Mahoney SA, Darrah MA, Venkatasubramanian R, et al. Late life supplementation of 25-hydroxycholesterol reduces aortic stiffness and cellular senescence in mice. *Aging Cell*, 2025, 24: e70118.
- [58] Gkioni L, Nespital T, Baghdadi M, et al. The geroprotectors trametinib and rapamycin combine additively to extend mouse healthspan and lifespan. *Nat Aging*, 2025, 5: 1249–65.
- [59] Cheng DCY, Climie RE, Shu M, et al. Vascular aging and cardiovascular disease: pathophysiology and measurement in the coronary arteries. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1206156.
- [60] Zayyad ZA, Gupta N, Roy A, et al. Hitting the Sweet Spot: a review of SGLT2i in cardiovascular medicine. *Cardiol Ther*, 2025, 14: 531–53.
- [61] He X, Yuan D. A review regarding the article 'Targeting inflammatory signaling pathways with SGLT2 inhibitors: insights into cardiovascular health and cardiac cell improvement'. *Curr Probl Cardiol*, 2024, 49: 102563.
- [62] Kłozka M, Krzyżewska A, Kozłowska H, et al. Empagliflozin plays vasoprotective role in spontaneously hypertensive rats via activation of the SIRT1/AMPK pathway. *Cells*, 2025, 14: 507.
- [63] Packer M. Critical reanalysis of the mechanisms underlying the cardiorenal benefits of SGLT2 inhibitors and reaffirmation of the nutrient deprivation signaling/autophagy hypothesis. *Circulation*, 2022, 146: 1383–405.
- [64] He X, Wen S, Tang X, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists rescued diabetic vascular endothelial damage through suppression of aberrant STING signaling. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14: 2613–30.
- [65] Hullon D, Subeh GK, Volkova Y, et al. The role of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) agonists in enhancing endothelial function: a potential avenue for improving heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24: 70.
- [66] Maiseyeu A, Di L, Ravodina A, et al. Plaque-targeted, proteolysis-resistant, activatable and MRI-visible nano-GLP-1 receptor agonist targets smooth muscle cell differentiation in atherosclerosis. *Theranostics*, 2022, 12: 2741–57.
- [67] Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20: 463–74.
- [68] Galli M, Benenati S, Laudani C, et al. Cardiovascular effects and tolerability of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis of 99,599 patients. *J Am Coll Cardiol*, 2025, 86: 1805–19.
- [69] Fontes-Carvalho R, Santos-Ferreira D, Raz I, et al. Protective effects of SGLT-2 inhibitors across the cardiorenal continuum: two faces of the same coin. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29: 1352–60.
- [70] Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*, 2024, 404: 949–61.
- [71] Afsar B, Afsar RE. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and sarcopenia: a controversy that must be solved. *Clin Nutr*, 2023, 42: 2338–52.
- [72] Guan Y, Zhang Y, Chen L, et al. Effect of low-dose terazosin on arterial stiffness improvement: a pilot study. *J Cell Mol Med*, 2024, 28: e18547.
- [73] Nie H, Ji T, Wan Z, et al. ATF3 deficiency exacerbates ageing-induced atherosclerosis and clinical intervention strategy. *Adv Sci*, 2025, 12: e02249.
- [74] Lu J, Wang J, Liu Y, et al. Pdk1 activation restores endothelial metabolic homeostasis to alleviate vascular aging and atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24: 427.
- [75] Xu T, Lu Y, Chen B, et al. Cohort profile for the Tongji Cardiovascular Health Study: a prospective multiomics cohort study. *BMJ Open*, 2024, 14: e074768.
- [76] Virsolvy A, Benmira AM, Allal S, et al. Benefits of dietary supplementation with specific silicon-enriched spirulina on arterial function in healthy elderly individuals: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 2025, 17: 864.
- [77] da C Pinaffi-Langley AC, Szarvas Z, Peterfi A, et al. Time-restricted eating for prevention of age-related vascular cognitive decline in older adults: a protocol for a single-arm open-label interventional trial. *PLoS One*, 2024, 19: e0314871.