

本文引用: 高明, 柏勇平. 评价血管老化方法的现状与新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(2): 105-110.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-02-0105-06

· 血管损伤与血管衰老专栏 ·

评价血管老化方法的现状与新进展

高明, 柏勇平

(中南大学湘雅医院老年医学科, 湖南省长沙市 410008)

[关键词] 血管老化; 衰老; 内皮功能; 动脉硬化; 分子标志物

[摘要] 血管老化是冠心病、卒中及高血压等心脑血管疾病的病理基础, 影响多种疾病的发生发展及预后, 早期识别血管老化对筛选、预防及治疗相关疾病、判断预后和减少疾病负担有着重要意义。但目前临床上大多是根据血管壁的物理性质(如硬度、弹性)来评估血管老化程度, 评价方式较单一, 且缺乏特异性的生物学标志物。因此, 丰富临床检测手段, 深入研究血管老化的发生发展机制, 寻找新型诊断生物标志物是未来的研究方向。本文就目前评价血管老化方法的现状与新进展作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Current situation and new progress of evaluation methods of vascular aging

GAO Ming, BAI Yongping

(Department of Geriatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

[KEY WORDS] vascular aging; aging; endothelial function; arteriosclerosis; biomarkers

[ABSTRACT] Vascular aging is the pathological basis of cardiovascular and cerebrovascular diseases such as coronary heart disease, stroke and hypertension, which affects the occurrence, development and prognosis of a variety of diseases. Early identification of vascular aging is of great significance for screening, prevention and treatment of related diseases, judgment of prognosis and reduction of disease burden. But now in clinic it is mostly based on the physical properties of the blood vessel walls (such as hardness, elastic) to evaluate the aging condition of blood vessel, which evaluation way is single and lack of specific biological markers, therefore, it is the future research direction to enrich clinical detection methods, deeply study the occurrence and development mechanism of vascular aging, and search for new diagnostic biomarkers. Therefore, this paper summarized the current situation and new progress of evaluation methods of vascular aging.

血管老化(vascular aging, VA)是指随着年龄增长,血管结构和功能发生退行性改变的过程^[1]。血管老化引起的心脑血管疾病(如心脏病和中风)是中国老年人死亡的主要原因之一,占65~74岁患者死亡总人数的40%以上,占85岁以上患者死亡总人数的近60%^[2]。准确评估血管老化对心脑血管疾病的早发现、早治疗及改善预后、降低老年人口死亡率有着重要作用。本文将从临床应用、细胞和分子标志物及基因等方面对血管老化的评价方法进行综述。

1 血管老化

血管结构和功能随着年龄的增长而发生退行性改变,导致血管硬化,这一过程称为血管老化^[3]。血管老化最显著的特征是血管壁力学和结构特性发生变化,通常表现为大的弹性动脉硬化、脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)、收缩压及中心静脉压增加^[4]。血管老化引起的血管硬化不同于动脉粥样硬化,前者是血管结构的广泛重塑^[5],包括内膜增厚、中膜硬化退变、外膜改变,后者则主要是内膜脂质沉积和动脉粥样硬化斑块形成^[6]。一

[收稿日期] 2021-05-20

[修回日期] 2021-06-26

[基金项目] 国家自然科学基金优秀青年科学基金项目(81822004);国家自然科学基金青年科学基金项目(82001487)

[作者简介] 高明, 硕士研究生, 研究方向为冠心病, E-mail 为 1786099950@qq.com。通信作者柏勇平, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病, E-mail 为 baiyongping@csu.edu.cn。

般认为血管老化是生理老化的结果,而动脉粥样硬化与病理老化有关。

目前认为血管老化的病理生理机制包括内皮功能障碍、氧化应激、线粒体功能障碍、慢性轻度炎症、蛋白质稳态失调及细胞衰老等。其中内皮功能障碍是血管老化的主要特征,内皮对于血管适应血流和血压的慢性变化十分重要,在调节血管特性,包括血管张力、血管通透性、血管生成和炎症反应中均发挥关键作用^[7]。血管老化会导致具有高流量、低阻力血管床的器官如心、脑、肾的功能受损,引起相应的血管退行性疾病,如心力衰竭、慢性肾病、认知功能障碍和偶发性痴呆等。因此,重视血管老化对心脑血管疾病的防治具有重要意义。

2 血管老化的临床评价指标

2.1 PWV

血管老化程度可以通过分析动脉硬化程度来反映,PWV 是应用最广泛、被普遍接受的评估方法,可以反映一定区域内动脉硬化程度,脉搏波速越快则表明该区域内动脉硬化程度越严重^[8-10]。PWV 常用的测量部位包括颈动脉-股动脉 PWV (carotid-femoral artery pulse wave velocity, cfPWV)、颈动脉-桡动脉 PWV (carotid-radial artery pulse wave velocity, crPWV)、肱动脉-踝动脉 PWV (brachial-ankle artery pulse wave velocity, baPWV) 等,cfPWV 是测量 PWV 的金标准,但其操作复杂,测量股动脉周围的脉冲波会导致受试者精神紧张,在临床上应用不广泛^[10]。baPWV 的测量则更为简便,可通过血压和脉搏波测量袖带进行测量,适用于一般人群,且不会对受试者造成压力,因此,被包括日本、中国和韩国在内的东亚内科医生广泛接受^[11-12]。

传统的 PWV 检测方法分别是通过压力传感器、光电传感器和超声传感器采集返回的信号进行分析,只能测量两血管间的平均速度和弹性,由于受血压等因素的影响,误差较大^[13]。超快脉搏波传导速度 (ultra fast pulse wave velocity, UFPWV) 是一种测量血管壁弹性的新技术,它可以达到 2 000 帧/s,比传统超声波快 100 倍。UFPWV 不需要估计脉冲波在传感器之间的传播时间和距离^[14-15],可以直接测量心脏收缩期开始和结束的 PWV 值^[16],能够快速、直接、准确地评估动脉硬化程度,具有良好的一致性和重复性^[17]。

2.2 Framingham 血管年龄评估公式

经过对 8 491 名 30 ~ 74 岁 (其中 4 522 名女性,

平均年龄为 49 岁) 的研究参与者长达 12 年的随访研究,所有研究参与者都处于心血管疾病事件发展和死亡的持续监测之下,Framingham 扩展了以前的一般心血管疾病风险公式,纳入了高密度脂蛋白、胆固醇等因素,并估计了发生绝对心血管事件的风险,建立了一套血管年龄评估公式,用于临床血管年龄的评估,量化心血管事件发生风险和指导预防护理。此外,研究人员还开发了特定疾病的公式来预测发生特定心血管疾病的风险,如冠心病或中风,较通用公式更具针对性。但由于该研究主要以白种人为研究对象,用于评估其他人种的心血管事件发生风险时还须重新校对公式,因此具有一定的局限性,且风险评分本身并不能直接改善患者预后,仍需医生积极进行沟通指导。具体详情可见参考文献^[18]。

2.3 血管回声跟踪

血管回声跟踪 (echo-tracking, ET) 可以监测和分析血管壁运动轨迹,获得反映血管弹性变化的指标,如硬化指数 β 、压力-应变弹性模量 (E_p)、动脉顺应性 (arterial compliance, AC)、增强指数 (augmentation index, AI)、局部 PWV (PWV β), 并计算动脉硬化程度。

公式如下:

$$\beta = \ln(P_s/P_d) / [(D_s - D_d) / D_d] \quad (1)$$

$$E_p = (P_s - P_d) / [(D_s - D_d) / D_d] \quad (2)$$

$$AC = \pi (D_s^2 - D_d^2) / [4(P_s - P_d)] \quad (3)$$

$$AI = \Delta P / PP \quad (4)$$

$$PWV\beta = \sqrt{\beta * p / 2\rho} \quad (5)$$

其中, P_s 为收缩压, P_d 为舒张压, D_s 为颈动脉最大内径, D_d 为颈动脉最小内径, ΔP 为脉波放大部分, PP 为脉压差, P 为舒张压, ρ 为血液密度。

此外, ET 测量可以达到微米级别的精确度,能清晰显示血管壁结构,准确测量内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT)^[19],明显优于 B 超。Zhang 等^[20]对 136 例戒烟患者进行 ET 检查,计算上述指标。结果发现戒烟后 β 、 E_p 和 PWV 均显著减少。成功戒烟可改善颈动脉壁弹性,具有时间累积效应,使 IMT 逐渐减少,心率和血脂也随之改善,这表明 ET 可以定量评价戒烟对颈总动脉壁弹性的影响。Yu 等^[21]通过评价血液透析终末期肾病患者颈动脉 E_p 、 β 和 PWV 之间的关系,发现它们之间有良好的相关性,提示 ET 技术是一种敏感、准确的评估动脉弹性的方法。但 ET 技术是一种间接测量 PWV 的方法,受血压和心率的影响较大,且操作繁

琐,检查时间长是其缺点。

2.4 IMT

IMT 是指应用高频 B 型超声探头测量动脉管腔-内膜界面与中膜-外膜界面之间的距离。IMT 增厚通常被认为是动脉粥样硬化的替代标志^[22],是血管老化的标志性结构变化^[23-24]。Nilsson 等^[24]通过对 16 448 名研究者长达一年的跟踪随访,以发生心血管事件为终点,定期检测颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness, cIMT),结果发现 cIMT 可作为心血管疾病的独立预测指标,并结合主动脉脉搏波传导速度(aortic pulse wave velocity, aPWV)提出“血管年龄指数(vascular aging index, VAI)”,用于评估血管老化程度。IMT 监测不仅是早期发现动脉粥样硬化的重要指标,也是血管老化随访、评价和干预治疗的重要指标^[25]。通过对 815 名绝经后妇女连续 4 年的 IMT 监测,研究证明使用激素替代疗法可以防止绝经后妇女动脉粥样硬化斑块的发展^[26]。抗高血压或降脂治疗会降低 IMT 水平,该指标被广泛用作心血管风险的替代指标^[27]。

2.5 血流介导的血管扩张和外周动脉张力测定

血流介导的血管扩张(flow-mediated dilation, FMD)检测的原理是通过超声测量肱动脉在剪切应力作用下的暂时性直径变化,并将反应性充血后血管舒张直径的变化作为评价指标^[28-29],剪切应力引起的 NO 释放是 FMD 的主要机制^[30],其舒张功能与年龄相关,并随着年龄的增长而逐渐下降,舒张功能越低则表示血管内皮功能越差^[31]。肱动脉 FMD 是一种较为常见的无创血管内皮功能检测技术,其位置表浅,受影响的风险相对较低。然而,它还是会受到自身活动、饮食、日变化和吸烟等因素的影响。因此 Celermajer 等^[32]进行了外周 FMD 研究。外周动脉张力测定(peripheral arterial tonometry, PAT)反映微血管舒张功能^[33],并通过测量反应性充血期间手指脉搏容积幅度的变化来评估血管内皮功能^[34]。虽然 PAT 也基于与 FMD 类似的原理,但它使用对侧上臂作为对照,以纠正测量过程中混淆因素的影响,准确率和可重复率更高,但周围血管床的血流受自主神经张力和环境的影响,且 PAT 探头对运动的敏感性可能导致误差,这是其缺点。

封闭区域血流介导的血管舒张(enclosed zone flow-mediated dilation, ezFMD)是利用示波器测量肱动脉对反应性充血的血管反应,传统的 FMD 是通过血管直径的变化来测量,而 ezFMD 是通过血管体积

的变化来测量^[35]。Idei 等^[36]通过和 FMD 比较,发现 ezFMD 与血压、体质指数、年龄、血糖、吸烟相关,年龄、收缩压、吸烟和基线振荡幅度为其独立预测指标,心血管疾病患者的 ezFMD 显著低于健康受试者。尽管 ezFMD 与 FMD 诊断心血管病史的 ROC 曲线无显著差异,但 ezFMD 值往往高于 FMD,且其操作相对更为简单、准确。

3 血管老化的细胞及分子标志物评价指标

3.1 内皮祖细胞

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)是起源于骨髓的内皮细胞前体,存在于外周血中^[37],越来越多的证据表明 EPC 在保护结构和功能完整的内皮细胞方面起着重要作用^[38-39]。Hristov 等^[40]证明了 EPC 归巢到内皮损伤部位并形成细胞补丁的能力对于动脉损伤后的内皮修复是必要的,这表明 EPC 在恢复内皮完整性方面具有特别重要的意义。EPC 参与了内皮细胞的修复,其缺乏会导致动脉弹性受损,而这是血管老化的重要标志。Tao 等^[41]通过流式细胞技术检测了 30 例老年患者的循环 EPC 数量,发现老年组的循环 EPC 数量较青年组明显减少。同时,老年组的动脉弹性指数明显低于青壮年组,由此认为,随着年龄的增长,血管内皮修复和功能受损,循环 EPC 的减少会导致动脉弹性降低。循环 EPC 的减少可作为血管功能和人类年龄的替代生物学测量指标,提示血管老化。

3.2 内皮细胞微颗粒

内皮细胞微颗粒(endothelial microparticles, EMP)是在内皮细胞活化、损伤或凋亡过程中从内皮细胞膜脱落并携带内皮细胞某些抗原特性的微粒。Combes 等^[42]于 1999 年首次在人脐静脉内皮细胞中发现了 EMP,提出了一种测量 EMP 的方法并应用于临床实践,由于 EMP 表面表达不同的抗原标志物,因此可以通过流式细胞技术检测其含量。Matsumoto 等^[43]对 24 例脓毒症患者采用流式细胞术检测 EMP 表面抗原,如组织因子(tissue factor, TF)、血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)和内皮蛋白 C 受体(endothelial protein C receptor, EPCR)。与健康患者相比,脓毒症患者三种抗原阳性的 EMP 明显升高,提示各抗原阳性 EMP 的特异性生物活性可能在脓毒症诱导的 DIC 进展中发挥着作用。EMP 是一种被广泛认可的细胞标志物,可被量化和测量来评价血管老化。

3.3 氧化应激相关分子

氧化应激通常是指生物体内持续的异常氧化还原状态,即由于氧化能力的异常提高,导致细胞成分的过氧化修饰。人体氧化应激水平与衰老有显著相关性,活性氧(reactive oxygen species, ROS)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶和丙二醛(malondialdehyde, MDA)均提示氧化应激反应酶或产物水平的变化,在一定水平上反映了血管老化的程度^[44-45]。众所周知,氧化应激通过形成过量的 ROS 在血管老化过程中起关键作用^[46]。通过在不同的血管床上观察衰老动物模型,如大鼠主动脉、冠状动脉和小鼠主动脉,发现氧化应激水平及 ROS 升高,说明氧化应激在血管衰老过程中起着关键作用,可以通过检测其关键酶及产物水平来评价血管老化的程度。

3.4 端粒和端粒酶

端粒作为染色体末端的重复序列,随着细胞有丝分裂而逐渐缩短,从而导致细胞衰老。端粒酶的出现可以特异性地延长端粒的长度,端粒和端粒酶在血管内皮细胞衰老过程中起着关键作用。Minamino 等^[47]发现,破坏端粒结构完整性可诱导人主动脉内皮细胞衰老,抑制端粒酶可诱导内皮细胞衰老,而促进端粒酶表达可抑制内皮细胞衰老,延长细胞生长周期。端粒酶与氧化应激密切相关,氧化应激导致端粒损伤的一个重要表现是可以改变端粒的长度,使细胞端粒缩短,从而加速细胞衰老。许多因素可以通过调节端粒酶的活性来调控衰老影响血管功能,如有丝分裂原、炎性分子、血管紧张素 II、氧化剂和抗氧化剂、NO 等^[48]。以上均提示端粒-端粒酶系统作为调节细胞寿命的重要机制,在炎症和氧化应激导致血管老化的过程中起着关键作用。

4 与血管老化相关的基因

目前已证实在血管老化过程中存在一些基因的差异性表达。下面简要介绍一些被广泛接受的随细胞衰老表达而发生显著变化的基因,为从基因水平评价血管老化提供一定的参考。

4.1 衰老相关基因

许多衰老相关基因不仅调节寿命,而且与血管老化密切相关,如沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)^[49]、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)^[50-51]等,均参与心血管疾病的发生发展。SIRT1 在血管

内皮细胞中呈现高表达水平,通过去乙酰化作用导致 NADPH 氧化酶介导的 ROS 生成减少和 NO 失活,起到抑制内皮细胞衰老的作用,但在衰老的内皮细胞中,SIRT1 蛋白由于受到转录和翻译后的修饰而受损,其表达和功能均逐渐下降,这表明 SIRT1 的活性和功能与血管老化呈负相关^[52]。mTOR 蛋白具有两个催化亚基:MTORC1 和 MTORC2, MTORC1 是两条经典细胞衰老信号通路 p53/p21 和 p16/视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, pRB)的关键介质,参与血管内皮细胞衰老^[53];而对 MTORC2 研究较少, Yang 等^[54]的研究发现在复制性衰老及过氧化氢诱导的早衰中 MTORC2 的活性均增加,抑制其表达可延缓衰老的进程,这表明 MTORC2 在内皮细胞衰老中可能发挥着关键性作用,可作为提示血管衰老的潜在基因靶标。

4.2 细胞周期调控相关基因

血管老化的重要机制之一便与细胞周期调控相关基因有关。通过检测成年人主动脉内皮细胞, Antropova 等^[55]发现 p21 和 p53 随着血管老化其表达增加,导致血管内皮细胞凋亡增加,抗损伤和修复能力下降。Ke 等^[56]发现在氧化三甲胺诱导小鼠血管衰老模型中,血管内皮细胞中 p53 和 p21 表达增加,细胞周期 G0/G1 停滞,激活的 p53 可通过上调 p21 来触发细胞周期阻滞, p21 抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 2 和 4,导致细胞周期抑制因子 Rb 去磷酸化和激活,这表明 p53-p21-Rb 通路的激活可以通过改变细胞周期进而影响血管老化。

4.3 生长因子相关基因

多种生长因子,如转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等与血管老化密切相关。TGF- β 可作为自分泌或旁分泌信号分子诱导内皮细胞向间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)转化,称为内皮-间质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndMT),是造成血管内膜病变、血管钙化及内皮功能障碍的重要机制,参与血管重塑最终导致血管老化, NF- κ B 通过慢性无菌性低度炎症反应来加速血管内皮细胞衰老进程,促进血管疾病的发生,参与血管老化^[4]。此外 PDGF 也可通过影响血管平滑肌细胞的增殖和迁移来影响血管功能,参与血管老化过程中的血管重塑^[57]。以上均表明生长因子相关基因的表达变化或可作为从基因水平评价血管老化的重要参考指标。

5 总结与展望

血管老化是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的主要危险因素之一^[58-59]。老化的血管因对血脂异常、高血压、糖尿病及吸烟等危险因素易感而更易发生动脉粥样硬化,血管老化与动脉粥样硬化互相影响,形成恶性循环,因此针对血管老化采取干预措施对预防和治疗 ASCVD 具有重要意义。目前临床上评价血管老化的标准大多针对于管壁硬度的升高或舒张功能受损,均为间接指标,未能直接反映血管衰老的程度,因此仍需寻找特异性分子标志物来直接反映血管衰老程度。针对一些可能是遗传因素导致血管硬化的年轻患者,寻找与血管老化相关的特异性基因,制定个性化的基因筛选和治疗方案对这类患者具有重要意义。此外,对血管老化机制的深入研究和临床新药开发也是未来重要的研究方向。

[参考文献]

- [1] 倪宇晴,刘幼硕. 外泌体 microRNA 在血管老化及其相关性疾病中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(2): 163-168.
- [2] CAO Q, WU J, WANG X, et al. Noncoding RNAs in vascular aging[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020. DOI: 10.1155/2020/7914957.
- [3] SEALS D R, ALEXANDER L M. Vascular aging[J]. J Appl Physiol, 2018, 125(6): 1841-1842.
- [4] DU S, LING H, GUO Z, et al. Roles of exosomal miRNA in vascular aging[J]. Pharmacol Res, 2021, 165: 105278.
- [5] NI Y Q, ZHAN J K, LIU Y S. Roles and mechanisms of MFG-E8 in vascular aging-related diseases[J]. Ageing Res Rev, 2020, 64: 101176.
- [6] 王丹,谭真真,付斯麒,等. 环状 RNA 在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(1): 1-9.
- [7] SAFAR M E. Arterial aging: hemodynamic changes and therapeutic options[J]. Nat Rev Cardiol, 2010, 7(8): 442-449.
- [8] JANNASZ I, SONDEJ T, TARGOWSKI T, et al. Pulse wave velocity - a useful tool in assessing the stiffness of the arteries[J]. Pol Merkur Lekarski, 2019, 46(276): 257-262.
- [9] MIKAEL L R, PAIVA A, GOMES M M, et al. Vascular aging and arterial stiffness[J]. Arq Bras Cardiol, 2017, 109(3): 253-258.
- [10] MUNAKATA M. Brachial-ankle pulse wave velocity in the measurement of arterial stiffness: recent evidence and clinical applications[J]. Curr Hypertens Rev, 2014, 10(1): 49-57.
- [11] WANG Z, DANG A, LV N. Brachial-ankle pulse wave velocity is increased and associated with disease activity in patients with takayasu arteritis[J]. J Atheroscler Thromb, 2020, 27(2): 172-182.
- [12] YAMASHINA A, TOMIYAMA H, TAKEDA K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement[J]. Hypertens Res, 2002, 25(3): 359-364.
- [13] HOU J S, WANG C H, LAI Y H, et al. Negative correlation of serum adiponectin levels with carotid-femoral pulse wave velocity in patients treated with hemodialysis[J]. Biol Res Nurs, 2018, 20(4): 462-468.
- [14] PAN F S, YU L, LUO J, et al. Carotid artery stiffness assessment by ultrafast ultrasound imaging: feasibility and potential influencing factors[J]. J Ultrasound Med, 2018, 37(12): 2759-2767.
- [15] ZHU Z Q, CHEN L S, WANG H, et al. Carotid stiffness and atherosclerotic risk: non-invasive quantification with ultrafast ultrasound pulse wave velocity[J]. Eur Radiol, 2019, 29(3): 1507-1517.
- [16] COUADE M, PERNOT M, PRADA C, et al. Quantitative assessment of arterial wall biomechanical properties using shear wave imaging[J]. Ultrasound Med Biol, 2010, 36(10): 1662-1676.
- [17] MIRAULT T, PERNOT M, FRANK M, et al. Carotid stiffness change over the cardiac cycle by ultrafast ultrasound imaging in healthy volunteers and vascular ehlers-danlos syndrome[J]. J Hypertens, 2015, 33(9): 1890-1896.
- [18] D'AGOSTINO R B, VASAN R S, PENCINA M J, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2008, 117(6): 743-753.
- [19] ZHANG Y, ZHAN W W, WU Y J, et al. Correlation between echo-tracking parameters and in vitro measurements of arterial contraction and relaxation in rats fed a high-cholesterol diet[J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 2933-2942.
- [20] ZHANG P, GUO R, WANG C, et al. Echo-tracking evaluation of changes in common carotid artery wall elasticity after smoking cessation[J]. J Clin Ultrasound, 2019, 47(3): 144-149.
- [21] YU Z X, WANG X Z, GUO R J, et al. Comparison of ultrasound echo-tracking technology and pulse wave velocity for measuring carotid elasticity among hemodialysis patients[J]. Hemodial Int, 2013, 17(1): 19-23.
- [22] ROBERTSON A D, HECKMAN G, FERNANDES M, et al. Carotid pulse pressure and intima media thickness are independently associated with cerebral hemodynamic pulsatility in community-living older adults[J]. J Hum Hypertens, 2020, 34(11): 768-777.
- [23] VAN S T, BOUTOUYRIE P, LISAN Q, et al. Body silhouette trajectories across the lifespan and vascular aging[J]. Hypertension, 2018, 72(5): 1095-1102.
- [24] NILSSON W B, FATEHALI A H, ENGSTROM G, et al. A vascular aging index as independent predictor of cardiovascular events and total mortality in an elderly urban population[J]. Angiology, 2019, 70(10): 929-937.
- [25] OZISLER C, KAPLANOGLU H. Evaluation of subclinical atherosclerosis by ultrasound radiofrequency data technology in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(3): 709-717.
- [26] LE GAL G, GOURLET V, HOGREL P, et al. Hormone replacement therapy use is associated with a lower occurrence of carotid atherosclerotic plaques but not with intima-media thickness progression among postmenopausal women. The vascular aging (EVA) study[J]. Atherosclerosis, 2003, 166(1): 163-170.
- [27] ANTZA C, DOUNDOULAKIS I, NATSIS M, et al. Treatment of early vascular ageing[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(37): 4385-4390.
- [28] TREMBLAY J C, PYKE K. Flow-mediated dilation stimulated by sustained increases in shear stress: a useful tool for assessing endothelial function in humans[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,

- 2018, 314(3): H508-H520.
- [29] AREAS G, MAZZUCO A, CARUSO F R, et al. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implications to physical rehabilitation[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(1): 69-80.
- [30] MORONI L, SELMI C, ANGELINI C, et al. Evaluation of endothelial function by flow-mediated dilation: a comprehensive review in rheumatic disease [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2017, 65(6): 463-475.
- [31] GIANNITSI S, BOUGIAKLI M, BECHLIOULIS A, et al. Endothelial dysfunction and heart failure: a review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation[J]. *JRSM Cardiovasc Dis*, 2019, 8: 2048004019843047.
- [32] CELERMAJER D S, SORENSEN K E, GOOCH V M, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. *Lancet*, 1992, 340(8828): 1111-1115.
- [33] MALHEIRO L F, GAIO R, VAZ D M, et al. Peripheral arterial tonometry as a method of measuring reactive hyperaemia correlates with organ dysfunction and prognosis in the critically ill patient: a prospective observational study[J]. *J Clin Monit Comput*, 2020, DOI: 10.1007/s10877-020-00586-9.
- [34] KUMER K, PREMURU-SRSEN T, FABJAN-VODUSEK V A, et al. Peripheral arterial tonometry and angiogenic biomarkers in pre-eclampsia[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2018, 37(4): 197-203.
- [35] HIRANO H, TAKAMA R, MATSUMOTO R, et al. Assessment of lower-limb vascular endothelial function based on enclosed Zone flow-mediated dilation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9263.
- [36] IDEI N, UKAWA T, KAJIKAWA M, et al. A novel noninvasive and simple method for assessment of endothelial function: enclosed zone flow-mediated vasodilation (ezFMD) using an oscillation amplitude measurement[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2): 324-330.
- [37] QIU Y, ZHANG C, ZHANG G, et al. Endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases[J]. *Aging Med (Milton)*, 2018, 1(2): 204-208.
- [38] SUN R, HUANG J, SUN B. Mobilization of endothelial progenitor cells in sepsis[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(1): 1-9.
- [39] MUDYANADZO T A. Endothelial progenitor cells and cardiovascular correlates[J]. *Cureus*, 2018, 10(9): e3342.
- [40] HRISTOV M, ZERNECKE A, LIEHN E A, et al. Regulation of endothelial progenitor cell homing after arterial injury[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98(2): 274-277.
- [41] 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.
- [42] COMBES V, SIMON A C, GRAU G E, et al. In vitro generation of endothelial microparticles and possible prothrombotic activity in patients with lupus anticoagulant [J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(1): 93-102.
- [43] MATSUMOTO H, YAMAKAWA K, OGURA H, et al. Enhanced expression of cell-specific surface antigens on endothelial microparticles in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation[J]. *Shock*, 2015, 43(5): 443-449.
- [44] UNGVARI Z, TARANTINI S, NYÚL-TÓTH Á, et al. Nrf2 dysfunction and impaired cellular resilience to oxidative stressors in the aged vasculature: from increased cellular senescence to the pathogenesis of age-related vascular diseases [J]. *Geroscience*, 2019, 41(6): 727-738.
- [45] CHANG F M, FLAVAHAN S, FLAVAHAN N A. Superoxide inhibition restores endothelium-dependent dilatation in aging arteries by enhancing impaired adherens junctions[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(4): H805-H811.
- [46] BRUNO R M, MASI S, TADDEI M, et al. Essential hypertension and functional microvascular ageing[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2018, 25(1): 35-40.
- [47] MINAMINO T, MIYAUCHI H, YOSHIDA T, et al. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction[J]. *Circulation*, 2002, 105(13): 1541-1544.
- [48] EDO M D, ANDRES V A. Telomeres, and atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 66(2): 213-221.
- [49] JIA G, AROOR A R, JIA C, et al. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(7): 1802-1809.
- [50] JANIĆ M, LUNDER M, NOVAKOVIĆ S, et al. Expression of longevity genes induced by a low-dose fluvastatin and valsartan combination with the potential to prevent/treat "Aging-related disorders" [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1844.
- [51] ABIRI B, VAFA M. Dietary restriction, cardiovascular aging and age-related cardiovascular diseases: a review of the evidence [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1178: 113-127.
- [52] MAN A, LI H, XIA N. The role of sirtuin1 in regulating endothelial function, arterial remodeling and vascular aging [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1173.
- [53] KHOR E S, WONG P F. The roles of MTOR and miRNAs in endothelial cell senescence [J]. *Biogerontology*, 2020, 21(5): 517-530.
- [54] YANG H W, HONG H L, LUO W W, et al. mTORC2 facilitates endothelial cell senescence by suppressing Nrf2 expression via the Akt/GSK-3 β /C/EBP α signaling pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(12): 1837-1846.
- [55] ANTROPOVA Y G, BRYANTSEV A L, KALININA N, et al. Proliferative activity and expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p21WAF1 and p53 protein in endothelial cells of human aorta during replicative aging in vitro [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2002, 134(1): 81-83.
- [56] 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.
- [57] PAN C H, CHEN C J, SHIH C M, et al. Oxidative stress-induced cellular senescence desensitizes cell growth and migration of vascular smooth muscle cells through down-regulation of platelet-derived growth factor receptor-beta [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(19): 8085-8102.
- [58] JIN J, LIU Y, HUANG L H, et al. Advances in epigenetic regulation of vascular aging [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2019, 20(1): 19-25.
- [59] CICERO A, FOGACCI F, TOCCI G, et al. Awareness of major cardiovascular risk factors and its relationship with markers of vascular aging: data from the Brisighella Heart Study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(6): 907-914.