

## 中药抗血管内皮细胞衰老作用机制研究进展

任正肖<sup>1</sup>, 李紫薇<sup>1</sup>, 李媛<sup>1</sup>, 车萍<sup>1</sup>, 王小明<sup>1</sup>, 张颖颖<sup>2</sup>, 朱庆均<sup>3\*</sup>

(1. 山东中医药大学实验中心, 山东 济南 250355; 2. 山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250355; 3. 山东中医药大学中医药创新研究院, 山东 济南 250355)

**摘要:** 衰老是生物医学研究的热点之一, 会导致器官结构和功能的逐渐衰退, 从而产生各种疾病。血管内皮细胞是血管内层的单层扁平鳞状上皮细胞, 位于血液和血管壁交界处, 对于维持血管系统完整性和血管内稳态具有重要作用。血管内皮细胞衰老是人体衰老的重要标志, 与年龄相关心血管疾病的发生密切相关。中药在抗血管内皮细胞衰老方面发挥关键作用, 显示出明显优势, 具有广阔的研究前景, 为心血管疾病的防治提供了新的方向和思路。本文对血管内皮细胞衰老机制(端粒缩短、氧化应激、自噬)、衰老相关信号通路(SIRT、PI3K/Akt、AMPK和炎症相关信号通路)及中药活性成分、中药复方通过相关信号通路抗血管内皮细胞衰老进行系统阐述, 以期对中药抗血管内皮细胞衰老和防治心血管疾病研究提供参考依据和理论指导。

**关键词:** 中药活性成分; 中药复方; 血管内皮细胞; 衰老; 心血管疾病

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)02-0527-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.02.025

心血管疾病是影响心脏和血管的疾病, 随着老龄化人口近年来不断增加, 其已成为世界范围内发病率和死亡率最高的疾病之一<sup>[1]</sup>。血管由内膜、中膜和外膜组成。内膜是血管和血流之间的屏障, 是由一层内皮细胞和内部弹性层组成。其中血管内皮细胞在维持血管内稳态、维持血流、调节血管张力、促炎反应、促进新生血管生成方面发挥重要作用<sup>[2]</sup>。细胞衰老是细胞经历永久性细胞周期停滞的过程, 会改变重塑邻近细胞和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)微环境。越来越多的证据表明, 血管内皮细胞衰老是心血管疾病发生重要的病理基础, 会引发血管壁结构和功能的恶化, 不仅阻止细胞损伤后的内皮化和屏障重建, 还促进炎症和血栓形成, 导致心血管疾病的发展与进展<sup>[3-5]</sup>。血管内皮细胞衰老是血管系统老化的标志, 在心血管疾病的发生和发展中起关键作用<sup>[6]</sup>。因此, 本文着重从血管内皮细胞衰老作用机制以及中药通过调控相关血管内皮细胞衰老信号通路缓解心血管疾病等方面的最新研究进行阐述, 以期为后期治疗心血管疾病提供理论依据。

### 1 血管内皮细胞衰老作用机制

细胞衰老被定义为一种与细胞周期阻滞有关

的, 具有形态学改变、细胞凋亡抵抗和广泛的分泌衰老相关的分泌表型不可逆状态的生物学过程<sup>[7]</sup>。端粒长度缩短、氧化应激、自噬和DNA损伤等诱发因素可以激活共济失调毛细血管扩张突变激酶(ataxia telangiectasia mutated, ATM)和共济失调毛细血管扩张突变基因Rad3相关激酶(ataxia telangiectasia and Rad3-related, ATR)活性<sup>[8]</sup>, 启动肿瘤蛋白53(tumor protein 53, p53)转录, 进而激活其下游调节器p21表达<sup>[9]</sup>。p21可诱导视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)蛋白磷酸化, 并使细胞周期蛋白依赖性激酶2(recombinant cyclin dependent kinase 2, CDK2)活性升高, 导致衰老细胞通常表现为形态学变化, 如细胞形态变大、变平, 细胞内积累大量的蛋白质溶酶体, 使线粒体数目减少、体积增大<sup>[10]</sup>。端粒长度缩短、氧化应激、自噬等也可以诱导p16激活转录, p16激活CDK4、CDK6表达, 促进Rb蛋白磷酸化, 阻止有丝分裂, 促进细胞衰老。衰老的血管内皮细胞会释放炎性衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP), 导致血流扰动, 血管细胞外基质沉积, 血管重塑, 最终导致动脉粥样硬化、高血压等心血管疾病发生, 详见图1。

收稿日期: 2025-06-09

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2023QH051, ZR2024MH003)

作者简介: 任正肖(1989—), 女, 硕士, 实验师, 从事中西医结合心血管疾病的防治研究。E-mail: 1039406043@qq.com

\*通信作者: 朱庆均(1971—), 男, 博士, 教授, 从事中西医结合心血管疾病防治研究。E-mail: zhuqingjun@hotmail.com

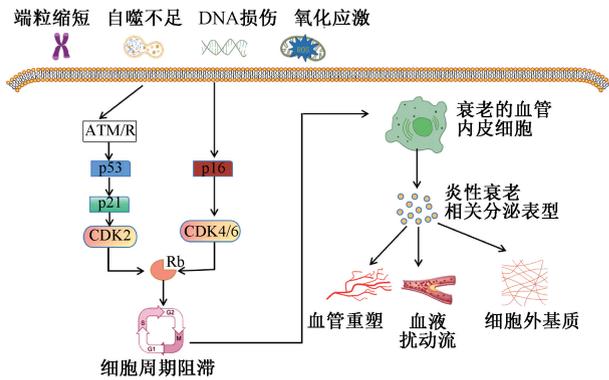


图1 血管内皮细胞衰老分子机制

**1.1 端粒缩短** 端粒由位于染色体末端非编码DNA核苷酸重复序列和蛋白质组成，在防止染色体退化、重建、融合、缺失以及促进同源染色体的配对中发挥重要作用。细胞每次有丝分裂时会产生33~120个碱基对，导致端粒逐渐缩短和核蛋白结构的丢失，当端粒缩短到临界长度时，就会发生复制性细胞衰老。端粒的长度与血管内皮细胞衰老密切相关，随着血管内皮细胞传代次数增加，细胞的端粒长度随之减少<sup>[11]</sup>。血管内皮细胞端粒功能障碍可引起衰老，并导致血管和代谢功能障碍<sup>[12]</sup>。端粒蛋白主要包含端粒重复结合因子 (telomeric repeat binding factor, TRF) 1、TRF2、端粒保护蛋白1 (protection of telomeres 1, POT1)、TRF1-相互作用核蛋白2 (TRF1-interacting nuclear protein 2, TIN2)、TIN2-相互作用蛋白1 (TIN2-interacting protein, TPP1)、阻滞活化蛋白1 (repressor and activator protein 1, RAP1)，对于维持端粒长度至关重要。磷酸化RAP1会诱导端粒蛋白RAP1-TRF2复合物的核输出，并介导核因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 活化，导致血管内皮细胞衰老以及动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[13]</sup>。敲除血管内皮细胞中的TRF2基因会增加端粒功能障碍，端粒功能障碍诱导炎症信号通路和氧化应激，导致血管内皮细胞衰老。

端粒酶由端粒酶RNA (telomerase RNA component, TERC)、端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase, hTERT)、端粒酶相关蛋白组成，其中hTERT对于调节端粒酶活性并维持端粒长度至关重要<sup>[14]</sup>。hTERT基因转染到人类内皮细胞，可提高血管内皮细胞基因组复制功能，减少炎症性细胞因子释放和促进血管生成。此外hTERT可通过介导乙酰化酶 (Sirtuins, SIRT) 1信号通路改善细胞衰老状态，逆转衰老相关特征，因此利用

hTERT转染相关技术是治疗早衰及其他年龄相关疾病的有效方法<sup>[15]</sup>。

**1.2 氧化应激** 氧化应激是体内氧化物生成系统与抗氧化系统之间失衡的一种病理状态。氧化应激是导致血管内皮细胞衰老的关键因素之一<sup>[16]</sup>。当机体发生氧化应激时，细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和过氧化物会大量产生，造成细胞DNA转录的变化、氧化还原敏感信号传导途径的中断、细胞炎症、细胞衰老，导致细胞结构和功能的损害，最终导致整个器官功能障碍<sup>[17]</sup>。因此，改善氧化应激成为缓解或预防衰老的重要机制。细胞内绝大多数ROS由线粒体呼吸作用产生，另外一小部分由游离脂肪酸、脂氧合酶、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸和氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 等分子产生。在心血管疾病中NOX是产生ROS的关键酶之一。NOX1、NOX2、NOX4、NOX5在动脉粥样硬化、高血压等疾病中导致血管内皮细胞衰老<sup>[18]</sup>。在急性冠脉综合征患者中，内皮衍生的微粒通过NOX介导的丝裂原活化蛋白激酶诱导血管内皮细胞早衰。在晚期传代血管内皮细胞中，细胞内ROS水平升高，加速端粒缩短，进一步促进血管内皮细胞衰老<sup>[19]</sup>。氧化应激诱导的细胞应激和损伤是促进血管内皮细胞过早衰老、血管老化和年龄相关性心血管病发展的驱动因素。

**1.3 自噬** 自噬是一种保守的溶酶体蛋白降解途径，在血管内皮细胞衰老中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。老年小鼠血管内皮细胞中自噬蛋白表达低于幼鼠<sup>[21]</sup>。肌球蛋白IB (recombinant myosin Ib, Myo Ib) 通过偶联蛋白激酶 (leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2) 组装促进细胞内钙水平升高，从而损害自噬体与溶酶体的融合，最终导致血管内皮细胞衰老和血管老化<sup>[22]</sup>。Zhang等<sup>[23]</sup>发现，CD44细胞间结构域通过降低磷酸肌醇3激酶调控亚基4 (phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 4, PIK3R4)、磷酸肌醇-3-激酶3 (phosphoinositide-3-kinase class 3, PIK3C3) 表达，破坏信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 依赖性复合物PtdIns3K来负调节自噬，CD44在衰老的血管内皮细胞中过表达可诱导自噬下降和促进血管内皮细胞衰老表型，而CD44敲低可恢复血管内皮细胞活力，为自噬水平降低与血管内皮细胞血管衰老关系提供证据。

## 2 血管内皮细胞衰老信号通路及中药调控机制

### 2.1 SIRT信号通路

2.1.1 SIRT 信号通路与血管内皮细胞衰老 SIRT 是具有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性脱乙酰酶活性和 ADP 核糖基转移酶活性的信息调节蛋白,在信息调节中扮演关键角色<sup>[24]</sup>。目前已鉴定出 7 种 SIRT 蛋白,其中 SIRT1 在血管内皮细胞中高度表达,并在 DNA 修复、细胞衰老和细胞周期调控过程中发挥重要作用。SIRT1 对 ROS 诱导的血管内皮细胞早衰具有保护作用,这与内皮一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 活性升高有关<sup>[25]</sup>。在人脐血管内皮细胞中, SIRT1 可促进 eNOS、NO 产生,从而减弱氧化应激诱导的细胞衰老<sup>[26]</sup>。此外, SIRT1 还可通过其氨基端结合 E3 泛素蛋白连接酶 (hect domain and RLD 2, HERC2) 的 DOC 结构域,在血管内皮细胞的核室中泛素化丝氨酸/苏氨酸肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1),乙酰化的 LKB1 一方面不断在细胞核中积累导致血管内皮细胞活化,防止血管内皮细胞衰老,另一方面刺激血管平滑肌细胞的增殖和促进细胞外基质蛋白的产生,因此 SIRT1 通过 HERC2 降低乙酰化 LKB1 蛋白表达,调节血管内皮细胞和血管平滑肌细胞之间的串扰,防止动脉重构,维持血管稳态和防止血管内皮细胞衰老<sup>[27]</sup>。SIRT3 的过表达可对抗高糖诱导的血管内皮细胞衰老,转染含有 SIRT3 的腺病毒构建体可降低衰老蛋白 p53 表达,衰老 SA-β-gal 细胞比例减少,提示激活 SIRT3/p53 信号通路可缓解血管内皮细胞衰老<sup>[28]</sup>。SIRT6 是一种稳定基因组和端粒的染色质相关蛋白,通过提高 DNA 复制能力和血管生成能力来保护细胞免于过早衰老<sup>[29]</sup>。SIRT6 在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的血管内皮细胞衰老中表达降低,而过表达 SIRT6 部分逆转了这一过程,因此过表达 SIRT6 可防止糖尿病患者动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[30]</sup>。

## 2.1.2 中药调控 SIRT 信号通路抗血管内皮细胞衰老

2.1.2.1 中药活性成分 紫锥菊苷是从紫锥菊中提取的苯乙醇类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗衰老、保护心脏等功效。研究发现,紫锥菊苷对环氧氯丙烷诱导的人脐静脉内皮细胞衰老具有保护作用,其机制可能与激活 SIRT1 信号通路有关。紫锥菊苷能激活 SIRT1 信号通路,导致其下游蛋白分子 eNOS 等表达升高,SA-β-gal 衰老阳性细胞减少,从而逆转诱导环氧氯丙烷诱导的血管内皮细胞衰老。因此,紫锥菊苷通过激活 SIRT1/eNOS 信号通路防止血管内皮细胞的损伤和衰老<sup>[31]</sup>。三七皂苷

R1 来源于三七,对血管内皮细胞有抗衰老作用。三七皂苷 R1 能降低衰老细胞的阳性染色率,增强细胞增殖能力和细胞内 SOD 活性。此外,三七皂苷 R1 能降低 miRNA-34a、p53、p21、p16 蛋白表达,升高 SIRT1 蛋白表达。其机制可能与三七皂苷 R1 通过调节 miRNA-34a/SIRT1/p53 信号通路,延缓 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的血管内皮细胞衰老有关<sup>[32]</sup>。秦皮乙素是从秦皮中提取的天然化合物,具有多种药理活性,可防止血管内皮细胞复制性和应激性早衰,它通过激活 SIRT 信号通路,导致 SIRT1、SIRT3、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α (peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α, PGC-1α) 等蛋白表达升高,从而增加 hTERT 活性,延缓血管内皮细胞衰老。此外,秦皮乙素还通过提高氧消耗率来改善血管内皮细胞线粒体功能,延缓血管内皮细胞衰老。提示秦皮乙素可以降低血管内皮细胞衰老,防止动脉粥样硬化斑块生成<sup>[33]</sup>。表儿茶素是存在于多种植物中的化合物,尤其在山楂等中药中含量较高,并且具有抗肿瘤、抗菌等作用,可以降低心血管风险和改善血管功能。表儿茶素可以刺激 SIRT1 与合成酶的结合,部分恢复年轻细胞的水平。表儿茶素导致磷酸化的 SIRT1、有丝分裂蛋白、氧化磷酸化复合物线粒体转录因子水平升高,增强乙酰胆碱诱导的老年主动脉血管扩张,促进 eNOS 水平升高,刺激 NO 产生,导致血压降低。总之,表儿茶素能激活 SIRT1/eNOS/NO 信号通路,逆转血管内皮细胞老化,恢复血管功能<sup>[34]</sup>。四羟基二苯乙烯苷是从何首乌中提取出来的化合物,可以通过 SIRT1 缓解 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的人脐静脉内皮细胞衰老。四羟基二苯乙烯苷可降低 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的人脐静脉内皮细胞早衰过程中 miR-34a 表达。使用选择性 SIRT1 抑制剂 EX527 抑制 SIRT1 表达时,四羟基二苯乙烯苷对 miR-34a 表达的衰减被消除。而 miR-34a 可以逆转四羟基二苯乙烯苷对人脐静脉内皮细胞衰老的影响。综上所述,四羟基二苯乙烯苷可以通过靶向调节 miR-34a/SIRT1 信号通路延缓血管内皮细胞衰老<sup>[35]</sup>。

2.1.2.2 中药复方 脑心通胶囊由黄芪、丹参、赤芍、川芎、桃仁、红花等中药组成,具有益气活血的作用,常用于脑梗死和冠心病等疾病的治疗。研究发现,脑心通胶囊通过调节 SIRT1 信号通路来改善肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 诱导的血管内皮细胞衰老,发挥抗动脉粥样硬化作用。脑心通胶囊会促进 SIRT1 蛋白表达,促使

叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1) 表达升高, p53、p21 表达降低, 从而抑制 TNF- $\alpha$  诱导的血管内皮细胞衰老, 因此脑心通胶囊可通过调节 SIRT1/FoxO-1/p53/p21 信号通路缓解 TNF- $\alpha$  诱导血管内皮细胞持续衰老, 成为治疗动脉粥样硬化等血管疾病的潜在药物<sup>[36]</sup>。补肾活血方由熟地黄、枸杞子、制黄精、制黄精、丹参、瓜蒌等组成, 可通过调控 miRNA-217/Sirt1/FoxO1 相关信号通路延缓血管内皮细胞衰老从而干预动脉粥样硬化心血管疾病<sup>[37]</sup>。

## 2.2 PI3K/Akt 信号通路

### 2.2.1 PI3K/Akt 信号通路与血管内皮细胞衰老

磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路通过调控下游信号分子调控细胞凋亡、炎症和衰老成为细胞内重要的信号转导信号通路之一<sup>[38-39]</sup>。PI3K/Akt 信号通路激活会促进血管内皮细胞中 eNOS 合成, 促使 NO 表达升高, 从而起到抗衰老作用<sup>[40]</sup>。缓激肽通过调控 PI3K/Akt/eNOS 信号通路, 减少 hTERT 易位, 增加端粒相对长度, 减少 mtDNA 复制, 最终对高糖诱导的血管内皮细胞衰老具有保护作用<sup>[41]</sup>。

### 2.2.2 中药调控 PI3K/Akt 信号通路抗血管内皮细胞衰老

淫羊藿苷是从淫羊藿中提取的主要黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗衰老作用。淫羊藿苷可能通过激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路延缓同型半胱氨酸诱导的血管内皮细胞衰老, 发挥抗心血管疾病作用<sup>[42]</sup>。原花青素 B2 是存在于多种植物中的多酚类化合物, 尤其在紫薯、蓝莓叶中含量较高, 在抗氧化、抑制炎症、抗衰老等方面具有重要作用。原花青素 B2 可导致衰老内皮细胞中 SA- $\beta$ -Gal 阳性细胞减少, p21、p53 蛋白表达降低, Akt 蛋白表达升高, 下游信号因子 FoxO4 磷酸化增强, 表明原花青素 B2 通过激活 Akt/FOXO4 信号通路对棕榈酸诱导的血管内皮细胞衰老具有保护作用, 为延缓与改善心血管疾病的防治提供新的思路<sup>[43]</sup>。当归多糖是当归的主要活性成分, 可减弱氧化性低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的 Akt、hTERT 磷酸化抑制, 降低 NOX2 表达, 端粒酶活性部分恢复, 提示当归多糖可通过激活 Akt/hTERT 信号通路和抑制氧化应激减弱 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞衰老<sup>[44]</sup>。穿心莲内酯是穿心莲的主要生物活性成分, 具有抗炎、抗氧化、抗肝毒性等特性。穿心莲内酯通过激活

PI3K/Akt 信号通路, 升高血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 活性, 从而抑制 NADPH 氧化酶激活发挥抗衰老作用<sup>[45]</sup>。

## 2.3 AMPK 信号通路

### 2.3.1 AMPK 信号通路与血管内皮细胞衰老

腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是调节能量稳态的重要激酶, 参与多种信号转导途径, 在细胞衰老中发挥至关重要的调节作用<sup>[46]</sup>。在血管内皮细胞中, AMPK 通过升高 eNOS 活性, 刺激 NO 的产生来限制内皮功能障碍, 延缓血管内皮细胞衰老<sup>[47]</sup>。AMPK 激活剂二甲双胍通过促进 SIRT1 介导的类端粒沉默干扰体 1 (disruptor of telomeric silencing 1-like, DOT1L) 信号通路延缓内皮细胞衰老, 还通过激活 SIRT3 信号通路升高 PGC-1 $\alpha$ 、hTERT 表达, 从而防止血管内皮细胞衰老, 并抑制年龄相关的动脉粥样硬化斑块形成<sup>[48]</sup>。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9 (C1q/tumor necrosis factor-related protein 9, CTRP9) 能促进 AMPK 磷酸化, 导致 p21 表达降低, TERT 表达升高, 保护血管内皮细胞免受高糖诱导的过早衰老和功能障碍<sup>[49]</sup>。

### 2.3.2 中药调控 AMPK 信号通路抗血管内皮细胞衰老

#### 2.3.2.1 中药活性成分

自噬在修复血管损伤中具有积极作用。钩藤碱是从钩藤中提取的化合物, 可通过改善内皮祖细胞受损的自噬来减轻衰老和改善细胞功能。钩藤碱通过激活 AMPK 信号通路来促进自噬, 减轻血管内皮细胞的衰老<sup>[50]</sup>。人参皂苷 Rg1、三七皂苷 R1、原儿茶醛等可有效缓解内皮功能障碍, 减少动脉粥样硬化斑块。在人主动脉内皮细胞中, 人参皂苷 Rg1、三七皂苷 R1、原儿茶醛等通过激活 AMPK 信号通路, 导致 mTOR 表达降低, 促进自噬, 衰老分子 p16、p21 蛋白表达降低, 抑制血管内皮细胞衰老, 从而逆转其抗衰老作用, 减缓动脉粥样硬化的进展<sup>[51]</sup>。

#### 2.3.2.2 中药复方

高糖诱导的血管内皮细胞衰老可导致血管内皮功能障碍, 从而导致糖尿病心血管并发症。益气活血汤由人参、三七、川芎复方组成, 可降低高糖诱导衰老内皮细胞中的线粒体 ROS 水平, 增加抗衰老活性, 其机制为激活 AMPK 信号通路, 升高 AMPK、p-AMPK 表达, 降低 p-mTOR、p-p70S6K 表达, 增强线粒体自噬, 防止高糖诱导的血管内皮细胞衰老<sup>[52]</sup>。

## 2.4 炎症相关信号通路

2.4.1 炎症相关信号通路与血管内皮细胞衰老  
随着年龄的不断增长,衰老过程不断进展,血管内皮细胞分泌 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等炎性细胞因子以及粘附分子、趋化因子,导致血管细胞处于炎症状态。血管内皮细胞分泌的各种细胞因子促使巨噬细胞积累,相邻的非衰老的血管内皮细胞和平滑肌细胞炎症水平升高,而不断衰老的平滑肌细胞释放各种细胞外基质,反过来又促进血管内皮细胞的衰老,从而导致动脉粥样硬化等心血管疾病的发生和发展<sup>[53-54]</sup>。TNF- $\alpha$  能促进人脐静脉内皮细胞衰老,表现为细胞活力下降, G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 细胞周期阻滞诱导, SA- $\beta$ -gal 表达和衰老相关蛋白 p16、p21、p53 表达升高<sup>[55]</sup>。通过激活 NF- $\kappa$ B/p53 信号通路促进血管内皮细胞衰老<sup>[56]</sup>。另外,血管内皮细胞衰老会激活 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3 (NLR family, Pyrin domain containing protein 3, NLRP3) 炎症小体信号通路, NLRP3 炎症小体相关基因 NLRP3、凋亡相关颗粒样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP)、cleaved Caspase-1、IL-1 $\beta$  表达升高<sup>[57]</sup>。

2.4.2 中药活性成分调控炎症信号通路抗血管内皮细胞衰老 人参皂苷是从人参中提取的主要生物活性成分,通过改善血管内皮细胞功能对心血管系统具有保护作用。人参皂苷通过升高 HO-1 活性,降低 NF- $\kappa$ B 依赖性 miR-155-5p 表达,维持 eNOS/NO 轴活性等信号级联反应延缓或阻止血管内皮细胞衰老,提示其可能对血管内皮细胞衰老相关的血管疾病具有保护作用<sup>[58]</sup>。另外在年轻和衰老的人脐静脉内皮细胞中,人参皂苷 Rb2 能降低内源性 miR-216a 表达,升高 Smad3 蛋白表达,抑制炎性因子 NF- $\kappa$ B 水平,从而缓解内皮细胞对单核细胞的粘附<sup>[59]</sup>。

染料木黄酮是属于大豆异黄酮,主要来自于豆类等植物,可降低 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理的衰老人脐静脉内皮细胞 p16、p21、TXNIP、NLRP3、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-1 表达,提示染料木黄酮通过抑制 TXNIP/NLRP3 轴减轻 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的人脐静脉内皮细胞衰老,可能为改善人脐静脉内皮细胞衰老提供潜在的治疗途径,并为心血管疾病的治疗提供新的方向<sup>[60]</sup>。

### 3 结语与展望

血管内皮细胞衰老是血管系统老化的标志,在导致心血管疾病的发生和发展中起关键作用。近年

来研究发现,端粒缩短、氧化应激、自噬等因素可以诱发血管内皮细胞衰老,这些因素相互作用加剧血管内皮细胞衰老,促进心血管疾病发生和发展。中药活性成分通过调控 SIRT、PI3K/Akt、AMPK、炎症等衰老相关信号通路从而达到干预心血管相关疾病的目的。中药由于成分相对安全且不良反应少,成为抗血管内皮细胞衰老、防治心血管疾病的候选药物,尤其适合需要长期用药的慢性患者及西药不耐受人群。

目前中药在抗血管内皮细胞衰老治疗心血管疾病方面,主要以单一中药活性成分或某条信号通路机制研究为主,且对中药复方的“配伍效应”解析不足,缺乏系统的整合研究。由于血管内皮细胞衰老加剧心血管疾病的机制较为复杂,单一治疗手段可能限制其临床疗效。因此,未来需突破中药复方配伍效应与多靶点机制的研究瓶颈,借助多组学技术与系统生物学方法,深入探索中药干预血管内皮细胞衰老的分子机制。另外,目前国内外对于中药活性成分调控血管内皮细胞衰老抗心血管疾病的研究大部分在实验室阶段,尚未开展大量临床试验,缺乏实践基础。下一步需要需通过大量的临床研究来证实中药抗血管内皮细胞衰老治疗心血管相关疾病,才能真正发挥中药在治疗心血管疾病中的独特优势。

### 参考文献:

- [1] Lavie C J. Progress in cardiovascular diseases statistics 2022[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2022, 73: 94-95.
- [2] Jia G, Aroor A R, DeMarco V G, et al. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity[J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 231.
- [3] Bu L L, Yuan H H, Xie L L, et al. New dawn for atherosclerosis: Vascular endothelial cell senescence and death[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15160.
- [4] Sabbatinelli J, Praticchizzo F, Olivieri F, et al. Where metabolism meets senescence: Focus on endothelial cells[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1523.
- [5] Chan G H, Chan E, Kwok C T, et al. The role of p53 in the alternation of vascular functions[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 981152.
- [6] Hohensinner P J, Kaun C, Buchberger E, et al. Age intrinsic loss of telomere protection via TRF1 reduction in endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(2): 360-367.
- [7] He S, Sharpless N E. Senescence in health and disease[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 1000-1011.
- [8] Rufini A, Tucci P, Celardo I, et al. Senescence and aging: the critical roles of p53[J]. *Oncogene*, 2013, 32(43): 5129-5143.

- [ 9 ] Blackburn E H, Greider C W, Szostak J W. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging[J]. *Nat Med*, 2006, 12 ( 10 ): 1133-1138.
- [ 10 ] Hernandez S A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of cellular senescence[J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(6): 436-453.
- [ 11 ] Hastings R, Qureshi M, Verma R, et al. Telomere attrition and accumulation of senescent cells in cultured human endothelial cells[J]. *Cell Prolif*, 2004, 37(4): 317-324.
- [ 12 ] Bloom S I, Liu Y, Tucker J R, et al. Endothelial cell telomere dysfunction induces senescence and results in vascular and metabolic impairments[J]. *Aging Cell*, 2023, 22(8): e13875.
- [ 13 ] Kotla S, Vu H T, Ko K A, et al. Endothelial senescence is induced by phosphorylation and nuclear export of telomeric repeat binding factor 2-interacting protein[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(9): e124867.
- [ 14 ] Hoffmann J, Richardson G, Haendeler J, et al. Telomerase as a therapeutic target in cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(3): 1047-1061.
- [ 15 ] Mojiri A, Walther B K, Jiang C, et al. Telomerase therapy reverses vascular senescence and extends lifespan in progeria mice[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(42): 4352-4369.
- [ 16 ] Saeedi Saravi S S, Eroglu E, Waldeck-Weiermair M, et al. Differential endothelial signaling responses elicited by chemogenetic H2O2 synthesis[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101605.
- [ 17 ] Bhayadia R, Schmidt B M, Melk A, et al. Senescence-induced oxidative stress causes endothelial dysfunction[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016, 71(2): 161-169.
- [ 18 ] Jia G, Habibi J, Aroor A R, et al. Enhanced endothelium epithelial sodium channel signaling prompts left ventricular diastolic dysfunction in obese female mice[J]. *Metabolism*, 2018, 78: 69-79.
- [ 19 ] Abbas M, Jesel L, Auger C, et al. Endothelial microparticles from acute coronary syndrome patients induce premature coronary artery endothelial cell aging and thrombogenicity: Role of the Ang II/AT1 receptor/NADPH oxidase-mediated activation of MAPKs and PI3-kinase pathways[J]. *Circulation*, 2017, 135(3): 280-296.
- [ 20 ] Zhang Y X, Ouyang J Y, Zhan L, et al. Autophagy in homocysteine-induced HUVEC senescence[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(1): 354.
- [ 21 ] LaRocca T J, Henson G D, Thorburn A, et al. Translational evidence that impaired autophagy contributes to arterial ageing[J]. *J Physiol*, 2012, 590(14): 3305-3316.
- [ 22 ] Yu Y, Ren Y Y, Li Z, et al. Myo1b promotes premature endothelial senescence and dysfunction via suppressing autophagy: implications for vascular aging[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 4654083.
- [ 23 ] Zhang L, Yang P C, Chen J X, et al. CD44 connects autophagy decline and ageing in the vascular endothelium[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5524.
- [ 24 ] Arunachalam G, Yao H W, Sundar I K, et al. SIRT1 regulates oxidant- and cigarette smoke-induced eNOS acetylation in endothelial cells: Role of resveratrol[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(1): 66-72.
- [ 25 ] Carlomosti F, D'Agostino M, Beji S, et al. Oxidative stress-induced miR-200c disrupts the regulatory loop among SIRT1, FOXO1, and eNOS[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(6): 328-344.
- [ 26 ] Lin Y J, Zhen Y Z, Wei J, et al. Effects of rhein lysinate on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cellular senescence of human umbilical vascular endothelial cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32 ( 10 ): 1246-1252.
- [ 27 ] Bai B, Man A W, Yang K, et al. Endothelial SIRT1 prevents adverse arterial remodeling by facilitating HERC2-mediated degradation of acetylated LKB1[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 39065-39081.
- [ 28 ] Chen T S, Ma C, Fan G Q, et al. SIRT3 protects endothelial cells from high glucose-induced senescence and dysfunction via the p53 pathway[J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118724.
- [ 29 ] Xu S W, Yin M M, Koroleva M, et al. SIRT6 protects against endothelial dysfunction and atherosclerosis in mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(5): 1064-1082.
- [ 30 ] Balestrieri M L, Rizzo M R, Barbieri M, et al. Sirtuin 6 expression and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: effects of incretin treatment[J]. *Diabetes*, 2015, 64(4): 1395-1406.
- [ 31 ] Li Y M, Wu Y B, Ning Z P, et al. Echinacoside ameliorates 5-fluorouracil-induced endothelial injury and senescence through SIRT1 activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110279.
- [ 32 ] 赖小华, 雷燕, 杨静, 等. 基于 microRNA-34a/SIRT1/p53 通路探讨三七皂苷 R<sub>1</sub> 对血管内皮细胞衰老的影响[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(3): 577-584.
- [ 33 ] Karnewar S, Pulipaka S, Katta S, et al. Mitochondria-targeted esculetin mitigates atherosclerosis in the setting of aging via the modulation of SIRT1-mediated vascular cell senescence and mitochondrial function in Apoe<sup>-/-</sup> mice[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 356: 28-40.
- [ 34 ] Ramirez-Sanchez I, Mansour C, Navarrete-Yañez V, et al. (-)-Epicatechin induced reversal of endothelial cell aging and improved vascular function: underlying mechanisms[J]. *Food Funct*, 2018, 9(9): 4802-4813.
- [ 35 ] Zhang L X, Guo Y, Shi S N, et al. Tetrahydroxy stilbene glycoside attenuates endothelial cell premature senescence induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> through the microRNA-34a/SIRT1 pathway[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1708.
- [ 36 ] Guo Q Y, Zhang B, Zhang H T, et al. Naoxintong capsules modulates tumor necrosis factor-induced endothelial senescence through silent information regulator 1 signaling[J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41(2): 212-218.
- [ 37 ] 楼丹飞, 闫国良, 汪海慧, 等. 补肾活血方对动脉粥样硬化新西兰兔 miRNA-217/Sirt1/FoxO1 信号通路的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(24): 3608-3610.

- [38] Acosta-Martinez M, Cabail M Z. The PI3K/Akt pathway in meta-inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15330.
- [39] Yao J M, Shi Z H, Ma X H, et al. LncRNA GAS5/miR-223/NAMPT axis modulates the cell proliferation and senescence of endothelial progenitor cells through PI3K/AKT signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9): 14518-14530.
- [40] Niu H M, Li J W, Liang H K, et al. Exogenous hydrogen sulfide activates PI3K/Akt/eNOS pathway to improve replicative senescence in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Cardiol Res Pract*, 2023, 2023: 7296874.
- [41] Wu Y H, Fu C, Li B, et al. Bradykinin protects human endothelial progenitor cells from high-glucose-induced senescence through B2 receptor-mediated activation of the Akt/eNOS signalling pathway[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 6626627.
- [42] D X H, X C Q, H J H, et al. Icarin delays homocysteine-induced endothelial cellular senescence involving activation of the PI3K/AKT-eNOS signaling pathway[J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(4): 433-440.
- [43] 熊海容, 段丽, 李聪, 等. 原花青素 B2 通过 Akt/FoxO4 通路拮抗内皮细胞衰老的实验研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2018, 30(11): 1884-1889; 1903.
- [44] Lai P, Liu Y X. Angelica sinensis polysaccharides inhibit endothelial progenitor cell senescence through the reduction of oxidative stress and activation of the Akt/hTERT pathway[J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(12): 1842-1849.
- [45] Lu C Y, Yang Y C, Li C C, et al. Andrographolide inhibits TNF $\alpha$ -induced ICAM-1 expression via suppression of NADPH oxidase activation and induction of HO-1 and GCLM expression through the PI3K/Akt/Nrf2 and PI3K/Akt/AP-1 pathways in human endothelial cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 91(1): 40-50.
- [46] Sun Y M, Du K Y. DHHC17 Is a new regulator of AMPK signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2022, 42(8): e0013122.
- [47] Levine Y C, Li G K, Michel T. Agonist-modulated regulation of AMP-activated protein kinase (AMPK) in endothelial cells. Evidence for an AMPK $\rightarrow$ Rac1 $\rightarrow$ Akt $\rightarrow$ endothelial nitric-oxide synthase pathway[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(28): 20351-20364.
- [48] Karnewar S, Neeli P K, Panuganti D, et al. Metformin regulates mitochondrial biogenesis and senescence through AMPK mediated H3K79 methylation: Relevance in age-associated vascular dysfunction[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt A): 1115-1128.
- [49] Wang G, Han B H, Zhang R X, et al. C1q/TNF-related protein 9 attenuates atherosclerosis by inhibiting hyperglycemia-induced endothelial cell senescence through the AMPK $\alpha$ /KLF4 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 812384.
- [50] Lin L, Zhang L, Li X T, et al. Rhynchophylline attenuates senescence of endothelial progenitor cells by enhancing autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1617.
- [51] Liu D K, Song Y Y, Song T I, et al. RRP regulates autophagy through the AMPK pathway to alleviate the effect of cell senescence on atherosclerosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 9645789.
- [52] Wang X, Zhang J Q, Xiu C K, et al. Ginseng-Sanqi-Chuanxiong (GSC) extracts ameliorate diabetes-induced endothelial cell senescence through regulating mitophagy via the AMPK pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7151946.
- [53] Shang D S, Liu H Q, Tu Z G. Pro-inflammatory cytokines mediating senescence of vascular endothelial cells in atherosclerosis[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2023, 37(5): 928-936.
- [54] Jia G, Aroor A R, DeMarco V G, et al. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity[J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 231.
- [55] Kandhaya P R, Miro M F, Alijotas R J, et al. TNF $\alpha$ -senescence initiates a STAT-dependent positive feedback loop, leading to a sustained interferon signature, DNA damage, and cytokine secretion[J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(11): 2411-2435.
- [56] Zhang L, Liu M L, Liu W H, et al. Th17/IL-17 induces endothelial cell senescence via activation of NF- $\kappa$ B/p53/Rb signaling pathway[J]. *Lab Invest*, 2021, 101(11): 1418-1426.
- [57] Yin Y L, Zhou Z H, Liu W W, et al. Vascular endothelial cells senescence is associated with NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome activation via reactive oxygen species (ROS) /thioredoxin-interacting protein (TXNIP) pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 84: 22-34.
- [58] Kim T H, Kim J Y, Bae J, et al. Korean Red ginseng prevents endothelial senescence by downregulating the HO-1/NF- $\kappa$ B/miRNA-155-5p/eNOS pathway[J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(2): 344-353.
- [59] Chen Y T, Wang S T, Yang S J, et al. Inhibitory role of ginsenoside Rb2 in endothelial senescence and inflammation mediated by microRNA-216a [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 415.
- [60] Wu G H, Li S M, Qu G J, et al. Genistein alleviates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced senescence of human umbilical vein endothelial cells via regulating the TXNIP/NLRP3 axis[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1388-1401.