细胞衰老与动脉粥样硬化的相关研究进展

刘德坤¹, 刘佳丽¹, 张 丹², 杨雯晴³

1. 山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250300

2. 山东中医药大学实验中心, 山东 济南 250300

3. 山东中医药大学创新研究院, 山东 济南 250300

[摘 要] 细胞衰老是一种与细胞结构和功能退化相关的生物过程,与年龄相关的疾病有着复杂的联系。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,可引起多种心血管疾病。本文就细胞衰老过程中,多种衰老细胞产生不同的生理病理变化对动脉粥样硬化的影响,衰老细胞器的改变和衰老细胞分泌的衰老相关分泌表型(SASP)的增多促进动脉粥样硬化的进展,以及针对清除衰老细胞和减少SASP以减轻动脉粥样硬化的相关治疗方法等研究进展进行综述,以期对动脉粥样硬化的治疗提供新的思路。

[关键词] 动脉粥样硬化;衰老细胞;细胞器;衰老相关分泌表型;治疗策略;综述

[中图分类号] R543.5 **[文献标志码]** A

Advances in relationship between cell senescence and atherosclerosis

LIU Dekun¹, LIU Jiali¹, ZHANG Dan², YANG Wenqing³ (1. Faculty of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250300, China; 2. Experimental Center, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250300, China; 3. Innovation Institute of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250300, China)

Corresponding authors: ZHANG Dan, E-mail: zhangdandsdcm@aliyun.com, <https://orcid.org/0000-0001-7475-0750>; YANG Wenqing, E-mail: winnie0416q@163.com, <https://orcid.org/0000-0003-4622-7393>

[Abstract] Cellular senescence is a biological process associated with the degeneration of cell structure and function, which contribute to age-related diseases. Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease that can cause a variety of cardiovascular disorders. In this

收稿日期:2021-09-03 接受日期:2021-11-03 网络预发表日期:2021-12-24

基金项目:国家自然科学基金(81804006,82174337);山东省医药卫生科技发展计划(2019WS556,2019WS553)

第一作者:刘德坤,硕士研究生,主要从事中西医结合防治血管相关性疾病研究;E-mail: a1912549524@163.com; <https://orcid.org/0000-0002-1104-2965>

通信作者:张 丹,教授,博士生导师,主要从事中西医结合防治血管相关性疾病和抗肿瘤研究;E-mail: zhangdandsdcm@aliyun.com; <https://orcid.org/0000-0001-7475-0750>。杨雯晴,副教授,硕士生导师,主要从事中医治疗心系疾病的研究;E-mail: winnie0416q@163.com; <https://orcid.org/0000-0003-4622-7393>

article, we review the effects of cellular senescence on the development of atherosclerosis through diverse physiopathological changes, focusing on the alterations in senescent organelles and the increased senescence-associated secretory phenotype (SASP), and exploring the relevant therapeutic strategies for atherosclerosis by clearing senescent cells and reducing SASP, to provide new insights for the treatment of atherosclerosis.

[**Key words**] Atherosclerosis; Senescence cells; Organelles; Senescence-associated secretory phenotype; Treatment strategies; Review

[**缩略语**] 衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP); 血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC); 线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA); 白介素(interleukin, IL); 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF); 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR); 沉默信息调节因子(silence information regulator, SIRT)

细胞衰老是指细胞在一系列内源性和外源性刺激源的作用下经历独特的表型改变,导致细胞分裂停止,细胞周期阻滞。目前细胞衰老一般分为两种类型:复制性衰老和应激诱导的早衰^[1]。复制性衰老是随着时间的推移,增殖耗尽而引起,与染色体末端的端粒缩短有关,可引起DNA损伤反应。应激诱导的早衰由氧化应激和辐射等外部刺激触发,过早地激活细胞内衰老级联所致。虽然应激诱导的早衰具有许多复制性衰老的形态和分子特征,但通常不具有端粒缩短的特征^[2]。复制性衰老和应激诱导的早衰可通过p53/p21或p16^{INK4a}信号通路介导,进而使视网膜母细胞瘤蛋白处于低磷酸化状态,最终导致细胞周期阻滞^[3]。

动脉粥样硬化的形成是由动脉内膜低密度脂蛋白的积累和氧化修饰引起的。随着组织微环境的改变,内皮细胞释放趋化因子和黏附分子,从而促进单核细胞在内皮上的募集和迁移;随后单核细胞分化为巨噬细胞吞噬氧化低密度脂蛋白,而氧化低密度脂蛋白过度积累导致巨噬细胞最终超载转化为泡沫细胞,并启动炎症因子的分泌从而促进动脉粥样硬化斑块的发育;与此同时,平滑肌细胞迁移到内皮下形成纤维帽以稳定斑块^[4]。随着研究的深入,研究者发现血管中的多种衰老细胞与动脉粥样硬化病理生理学变化密切相关,同时衰老细胞所分泌的SASP也会导致动脉粥样硬化斑块的进展和失衡^[2]。因此,细胞衰老逐渐被

作为动脉粥样硬化性心血管疾病的主要危险因素之一。本文总结了衰老细胞、SASP对动脉粥样硬化的影响,以期对动脉粥样硬化的治疗提供新的思路。

1 不同细胞的衰老与动脉粥样硬化

少量的细胞衰老有助于消除受损细胞,促进组织重塑,但随着衰老细胞的积累会导致诸多衰老相关疾病的发生,如动脉粥样硬化、高血压、癌症等。不同的细胞衰老可产生不同的病理生理学影响,其中内皮细胞、VSMC和免疫细胞的衰老与动脉粥样硬化有较强的相关性。

1.1 内皮细胞衰老与动脉粥样硬化

动脉的屏障部分由内皮细胞形成,内皮细胞在血液与组织的信号转导中发挥重要作用,其完整性是血液流动和避免血栓形成的必要条件^[5]。越来越多的证据表明,功能失调的衰老内皮细胞在血管形态学和生理学等方面发挥关键作用,老年患者的动脉粥样硬化斑块中经常发现衰老的内皮细胞^[6]。因此,内皮细胞衰老被认为是血管疾病发展的潜在病理生理学因素。

与正常内皮细胞相比,衰老内皮细胞平坦、增大,分泌的多种细胞因子发生改变。正常内皮细胞通过释放一氧化氮来维持血管张力和防止血小板聚集^[7],而衰老内皮细胞中一氧化氮产生减少^[8],内皮素1释放增多^[9],促进血管收缩以及后期血栓的形成;衰老内皮细胞中血管细胞黏附分

子1和细胞间黏附分子1表达增加,这些分子与单核细胞结合,促进单核细胞向内皮浸润^[10];衰老内皮细胞中核因子 κ B表达增加,可以促进氧化应激及年龄相关的内皮衰老^[11]。此外,正常内皮细胞产生细胞外小泡(内皮微囊)作为细胞外介质,有助于维持血管内稳态,而衰老内皮细胞的微囊泡会刺激VSMC钙化^[12]。总之,衰老的内皮细胞通过多种因子的改变进而影响动脉粥样硬化的进展。

1.2 VSMC衰老与动脉粥样硬化

VSMC在动脉粥样硬化的形成中起着关键作用。VSMC合成细胞外基质,负责血管收缩。衰老VSMC形态增大,增殖能力降低,且p16^{INK4a}和p21表达增加^[4],表明衰老对VSMC具有显著影响。

衰老VSMC可形成多种SASP,促进单核细胞趋化,刺激邻近的非衰老VSMC和内皮细胞表达黏附分子增多、炎症因子减少^[13]。衰老VSMC还可以通过分泌基质降解蛋白酶,导致VSMC增殖减弱,促进纤维帽变薄,影响斑块的稳定性;同时衰老VSMC产生的胶原比正常VSMC少,会进一步影响斑块的稳定性^[14]。另外,衰老VSMC分泌成骨细胞分泌表型,并激活几种成骨途径,增强其对钙化的易感性^[14],从而导致斑块钙化。尽管血管钙化与斑块易损性之间的关系尚未明确,但其与心血管不良事件的高发病率密切相关^[15],因此可以推测衰老VSMC参与了动脉粥样硬化的进展。

1.3 免疫细胞衰老与动脉粥样硬化

免疫细胞是由造血干细胞在骨髓中产生的^[16],可分为淋巴细胞和髓系细胞,均可受衰老的影响,不同程度地参与了动脉粥样硬化的形成与发展。

淋巴细胞主要包括T淋巴细胞、B淋巴细胞和自然杀伤细胞。有研究在动脉粥样硬化斑块中发现了衰老的记忆T细胞,衰老的记忆T细胞能够产生大量IL-6、TNF- α 等细胞炎症因子^[17],并可能导致动脉粥样硬化斑块的侵蚀。自然杀伤细胞通过产生细胞因子和趋化因子进行免疫调节,而当其衰老时免疫调节能力减弱,可能会影响动脉粥样硬化的进展^[18]。研究发现,随着年龄增长,B淋巴细胞内p16^{INK4a}表达增加,推测B淋巴细胞也存在衰老形态,但这种衰老形态是否会影响动脉粥样硬化的进展尚未明确^[17]。

单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞来源于髓

系偏倚的造血干细胞。随着年龄的增长,造血干细胞的绝对数量增加,但失去了再生能力,髓系细胞的衰老进一步促进了人体衰老与动脉粥样硬化的进展^[19]。另有研究表明,p16^{INK4a}诱导的细胞衰老促进了巨噬细胞向促炎表型M1型巨噬细胞分化,M1型巨噬细胞能够进一步分泌炎症因子和趋化因子,从而促进动脉粥样硬化的进展^[20]。在晚期动脉粥样硬化患者中的研究也发现,单核细胞倾向于产生高水平的活性氧和炎症因子^[19]。以上研究证实了衰老免疫细胞可促进动脉粥样硬化。

衰老细胞的增多导致动脉粥样硬化的加重,因此衰老引发的动脉粥样硬化在治疗上更为困难。通过诱导细胞凋亡选择性地消除衰老细胞的方法可能在动脉粥样硬化的治疗中具有潜力。研究发现,衰老细胞往往通过上调不同的衰老细胞抗凋亡途径产生凋亡抗性^[21]。槲皮素和达沙替尼联合使用可以减少老年小鼠的衰老细胞,并延长寿命^[22],改善已形成的主动脉钙化^[23];丹参酮通过抑制核因子 κ B从而抑制SASP和氧化低密度脂蛋白诱导的内皮高渗透性和单核细胞对内皮细胞的黏附,并能抑制平滑肌细胞的增殖和迁移、改善内皮功能、抑制巨噬细胞向泡沫细胞转变^[24],提示其具有抗动脉粥样硬化、抗衰老的作用。

2 衰老细胞的细胞器与动脉粥样硬化

衰老细胞表现出形态、功能、发育水平和细胞器质量的改变以及细胞内信号的异常。虽然目前尚未完全阐明这些细胞内形态和功能的改变如何发生,以及通过哪些途径导致细胞器功能障碍,但衰老不可避免地影响了细胞器的功能(表1),进而改变了动脉粥样硬化的进程^[25]。

2.1 衰老细胞的线粒体与动脉粥样硬化

线粒体是细胞腺苷三磷酸的主要来源,通过自噬可使功能失调的细胞器降解。研究表明,随着年龄的增长,小鼠会出现主动脉各细胞线粒体功能障碍,表现为小鼠11个月时检测到耗氧率下降,并且随着鼠龄达到18个月变得更加明显^[26]。线粒体功能障碍可诱导线粒体功能障碍相关衰老,通过产生TNF- α 、IL-10和趋化因子配体27触发SASP,促进血管老化,引起动脉粥样硬化^[27]。耗氧率的减少还伴随着mtDNA损伤增加,Twinkle表达下降。而有研究显示,Twinkle高表达的老年

表 1 衰老对细胞器功能的影响

Table 1 Effects of senescence on organelles function

细胞器	功能改变	影 响
线粒体	线粒体功能障碍相关衰老;线粒体DNA损伤;活性氧增加	血管老化、顺应性降低;炎症因子增加;脂质沉积
溶酶体	溶酶体酸碱度改变	细胞自噬能力降低;脂质沉积增加
细胞核	核稳定性降低	DNA损伤增加
内质网	未折叠蛋白质反应激活	刺激核因子 κ B;炎症因子增加;细胞形态改变

转基因小鼠表现出血管老化延迟,并且主动脉顺应性降低和主动脉僵硬度增加的现象延迟^[25,28]。mtDNA损伤和功能障碍还增加了活性氧的产生,活性氧的增加或活性氧抑制剂功能降低均可以促进动脉粥样硬化,影响细胞增殖、迁移和释放炎症因子^[28]。动脉粥样硬化发生过程中,mtDNA损伤可在不增加活性氧的情况下引起线粒体功能障碍,提示mtDNA损伤可能可以促进动脉粥样硬化的发展^[29]。线粒体功能缺陷和相关活性氧生成还会导致脂质氧化和脂质沉积^[30],可能与其自噬能力下降有关。总之,线粒体功能障碍和mtDNA损伤会导致血管老化,并可通过释放炎症因子促进动脉粥样硬化的进展。

2.2 衰老细胞的溶酶体与动脉粥样硬化

溶酶体参与多种细胞功能,含有水解酶和较强的酸性环境,能降解多种底物,被认为是主要的分解细胞器。衰老相关 β -半乳糖苷酶的活性是溶酶体数量或活性增加的标志。研究发现,溶酶体的生物合成在细胞衰老过程中增加,这通常是由于衰老相关 β -半乳糖苷酶活性升高引起的^[25]。在细胞衰老过程中可观察到溶酶体质量增加、结构改变、活性变化及溶酶体酸碱度改变^[31]。其中溶酶体酸碱度变化会导致细胞自噬能力下降,形成脂质沉积^[32]。研究表明,聚集的氧化低密度脂蛋白改变了溶酶体酸碱度,诱导细胞衰老,增加了人巨噬细胞中炎症因子分泌,动脉粥样硬化斑块部位的巨噬细胞和VSMC的溶酶体中积累氧化低密度脂蛋白衍生脂质^[33]。这些发现加强了衰老溶酶体与动脉粥样硬化的关联。

2.3 衰老细胞的细胞核与动脉粥样硬化

细胞核作为最大的细胞器,具有在细胞周期中调控基因表达和介导DNA复制的作用。衰老细胞的细胞核中可检测到染色质凝聚较大的荧光点,称为衰老相关异染色质灶^[25]。衰老相关异染色质灶形成异染色质结构,抑制S期进展所需的*E2F*靶基因,决定了细胞衰老过程中细胞周期的永

久退出^[34]。在复制衰老和应激诱导的早衰中均可观察到衰老相关异染色质灶的形成^[35],但其与动脉粥样硬化的关系目前仍未明确。此外,衰老细胞的核层发生改变,影响了细胞核的稳定性,尤其是层粘连蛋白B1下调引起的细胞核不稳定可导致其他核变化。如细胞质染色质片段能够激活cGAS/STING通路,这对于在衰老中启动促炎反应至关重要;还可分泌到细胞外环境中,并在其他细胞中激活DNA损伤反应^[25]。综上,虽然目前并无衰老细胞的细胞核与动脉粥样硬化关系的直接证据,但衰老会对细胞核的形态结构产生影响,并可能促进炎症反应,因此推测衰老细胞的细胞核可能与动脉粥样硬化进展相关。

2.4 衰老细胞的内质网与动脉粥样硬化

内质网参与蛋白质折叠和翻译后修饰。当内质网应激时细胞产生未折叠蛋白质反应,以防止折叠蛋白或错误折叠蛋白的积累,减轻内质网应激,重建内质网稳态^[25]。当细胞无法管理应激和内质网过度超载时,未折叠蛋白质反应同样过度,导致蛋白质合成减少,内质网增大,并输出错误折叠的蛋白质^[36]。内质网应激和未折叠蛋白质反应激活发生在衰老细胞中,其发生率易受动脉粥样硬化的影响,并与复制性衰老密切相关^[37-38]。当衰老细胞的大小和形状变化被解耦时,ATF6a信号通路可控制内质网的大小和衰老过程中细胞形状的变化^[36],还可在动脉粥样硬化中引起炎症反应^[39]。另外,未折叠蛋白质反应激活还能刺激核因子 κ B通路,促进炎症因子的分泌,加速动脉粥样硬化的进展^[40]。

3 衰老相关分泌表型与动脉粥样硬化

SASP是衰老细胞分泌的细胞因子、趋化因子、细胞外基质蛋白酶、生长因子和其他信号分子结合的总称^[41]。在衰老细胞中,核因子 κ B和CCAAT/增强子结合蛋白 β 作为参与SASP基因调控的主要转录因子,在染色质组分中被激活和

富集^[42-43],并通过直接控制SASP转录来调节SASP。同时,SASP可在自分泌前馈回路中增强CCAAT/增强子结合蛋白 β 和核因子 κ B的活性,并放大SASP信号^[42-43],还能通过旁分泌效应改变邻近非衰老细胞的表型,从而促进动脉粥样硬化^[5]。少量SASP对局部组织环境可能产生有益的影响,如增加细胞增殖、迁移或分化从而促进组织修复;但随着衰老细胞的积累,SASP可动员免疫细胞促进动脉粥样硬化发展^[2]。

在众多SASP中,IL-1 α / β 、IL-8、转化生长因子 β 和TNF- α 与动脉粥样硬化的相关性已明确。近年研究发现,IL-6与动脉粥样硬化也存在密切关系。IL-6作为炎症因子不仅引发炎症反应,还能够诱导血管内皮生长因子的过量产生,从而导致血管通透性增加;并能促进纤维蛋白原的产生和血小板的释放,从而激活凝血系统,促进血栓形成^[25]。目前发现,IL-6有两种不同的信号途径:一种是经典IL-6信号,IL-6与膜结合型IL-6受体结合后,再与细胞膜上的可溶性糖蛋白130结合从而产生效应^[19];另一种是IL-6反式信号,其识别IL-6的机制依赖于可溶性IL-6受体,可导致慢性炎症^[44]。经典IL-6信号对组织稳态、再生和宿主防御具有重要意义^[19]。IL-6不同的信号途径可能解释了IL-6在不同组织和细胞间隔中的多向作用。可溶性糖蛋白130可以在不影响经典信号的情况下特异性地抑制IL-6反式信号转导,减少动脉粥样硬化,表明IL-6反式信号可能在动脉粥样硬化中发挥致病作用^[45]。衰老促进了SASP的分泌,导致IL-6增加,从而使体内IL-6与可溶性IL-6受体的结合增多,可能会进一步促进造血干细胞向髓系细胞分化,以及线粒体的功能障碍,从而促进动脉粥样硬化^[19]。

SASP的表型过于复杂而多样,因此针对每个SASP进行治疗似乎是无法实现的,可能也是不必要的;而抑制上游信号通路(如核因子 κ B)可能会引起其他反应,因为其并不完全与衰老有关。如雷帕霉素(西罗莫司)对丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶mTOR通路的抑制可以延长小鼠寿命,减轻衰老,并表现出抗动脉粥样硬化作用^[46];二甲双胍通过激活去乙酰酶SIRT1等途径可降低p16^{INK4a}和p21蛋白,减少细胞炎症因子,具有抗衰老和抗动脉粥样硬化作用。二甲双胍和雷帕霉素均可抑制SASP,其减少促炎症驱动和激活的衰老

细胞造成损害的潜力也正在探索^[44]。他汀类药物作为预防和治疗动脉粥样硬化的重要基础药物,能够抑制SASP,参与调节细胞周期和端粒酶,延缓内皮细胞和T淋巴细胞的衰老^[47];还可以在不改变DNA损伤的初始水平情况下加快DNA损伤的修复^[48]。这可能是他汀类药物在临床实践中用于稳定斑块的原因之一。白藜芦醇和姜黄素均可抑制mTOR,从而促进自噬来保护内皮细胞免受氧化应激引起的损伤和细胞凋亡^[49]。白藜芦醇还能通过SIRT1介导p65的去乙酰化,抑制核因子 κ B信号,减少炎症因子,同时促进巨噬细胞向M2型极化,延长生物模型的寿命^[25]。值得注意的是,少量的SASP具有促进组织修复等功能,然而,目前的SASP抑制剂可同时抑制这些功能。此外,其抑制剂多为抗炎药物,长期使用可能导致严重不良反应。

4 结 语

动脉粥样硬化加速了生物衰老和细胞衰老,而衰老可通过多种复杂途径影响动脉粥样硬化的进展。通过消除衰老细胞和抑制SASP等治疗方法靶向衰老已经成为缓解动脉粥样硬化的潜在治疗策略,可以同时预防一系列血管病理学变化及其他与年龄相关的疾病。但正常的细胞衰老对人体是有益的,而目前的药物无法区分正常的细胞衰老与疾病相关的细胞衰老,长期接受靶向衰老的治疗可能会适得其反。因此,基于抗细胞衰老策略进行动脉粥样硬化治疗仍须进一步研究。

志 谢 感谢山东中医药大学创新研究院王丹阳老师和李超老师参与资料整理和文章修改工作

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] BENNETT M R, SINHA S, OWENS G K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 692-702.
- [2] FYHRQUIST F, SAIJONMAA O, STRANDBERG T. The roles of senescence and telomere shortening in cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10(5): 274-283.
- [3] VAN DEURSEN J M. The role of senescent cells in ageing[J]. *Nature*, 2014, 509(7501): 439-446.
- [4] LUSIS A J. Atherosclerosis[J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 233-241.

- [5] SABBATINELLI J, VIGNINI A, SALVOLINI E, et al. Platelet-derived NO in subjects affected by type 2 diabetes with and without complications: is there any relationship with their offspring?[J]. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, 2017, 125(5): 290-296.
- [6] PALOT N B, SIMONCINI S, ROBERT S, et al. Prelamin A accumulation in endothelial cells induces premature senescence and functional impairment[J]. **Atherosclerosis**, 2014, 237(1): 45-52.
- [7] HUANG P L, HUANG Z, MASHIMO H, et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase[J]. **Nature**, 1995, 377(6546): 239-242.
- [8] SATO I, MORITA I, KAJI K, et al. Reduction of nitric oxide producing activity associated with in vitro aging in cultured human umbilical vein endothelial cell[J]. **Biochem Biophys Res Commun**, 1993, 195(2): 1070-1076.
- [9] DONATO A J, GANO L B, ESKURZA I, et al. Vascular endothelial dysfunction with aging: endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase[J]. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 2009, 297(1): H425-H432.
- [10] CHIEN Y, SCUOPPO C, WANG X, et al. Control of the senescence-associated secretory phenotype by NF- κ B promotes senescence and enhances chemosensitivity[J]. **Genes Dev**, 2011, 25(20): 2125-2136.
- [11] HASEGAWA Y, SAITO T, OGIHARA T, et al. Blockade of the nuclear factor- κ B pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs life spans[J]. **Circulation**, 2012, 125(9): 1122-1133.
- [12] ALIQUE M, RUÍZ-TORRES M P, BODEGA G, et al. Microvesicles from the plasma of elderly subjects and from senescent endothelial cells promote vascular calcification[J]. **Aging**, 2017, 9(3): 778-789.
- [13] GARDNER S E, HUMPHRY M, BENNETT M R, et al. Senescent vascular smooth muscle cells drive inflammation through an interleukin-1 α -dependent senescence-associated secretory phenotype[J]. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 2015, 35(9): 1963-1974.
- [14] MINAMINO T, YOSHIDA T, TATENO K, et al. Ras induces vascular smooth muscle cell senescence and inflammation in human atherosclerosis[J]. **Circulation**, 2003, 108(18): 2264-2269.
- [15] JOHNSON R C, LEOPOLD J A, LOSCALZO J. Vascular calcification[J]. **Circ Res**, 2006, 99(10): 1044-1059.
- [16] LEE J, YOON S R, CHOI I, et al. Causes and mechanisms of hematopoietic stem cell aging[J]. **Int J Mol Sci**, 2019, 20(6): 1272.
- [17] NAKAJIMA T, SCHULTE S, WARRINGTON K J, et al. T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes[J]. **Circulation**, 2002, 105(5): 570-575.
- [18] VENTURA M T, CASCIARO M, GANGEMI S, et al. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation[J]. **Clin Mol Allergy**, 2017, 15(1): 21.
- [19] TYRRELL D J, GOLDSTEIN D R. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6[J]. **Nat Rev Cardiol**, 2021, 18(1): 58-68.
- [20] CALVERT P A, LIEW T V, GORENNE I, et al. Leukocyte telomere length is associated with high-risk plaques on virtual histology intravascular ultrasound and increased proinflammatory activity[J]. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 2011, 31(9): 2157-2164.
- [21] KIRKLAND J L, TCHKONIA T. Cellular senescence: a translational perspective[J]. **EBioMedicine**, 2017, 21: 21-28.
- [22] ZHU Y, TCHKONIA T, PIRTSKHALAVA T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs[J]. **Aging Cell**, 2015, 14(4): 644-658.
- [23] ROOS C M, ZHANG B, PALMER A K, et al. Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice[J]. **Aging Cell**, 2016, 15(5): 973-977.
- [24] FANG J, LITTLE P J, XU S. Atheroprotective effects and molecular targets of tanshinones derived from herbal medicine danshen[J]. **Med Res Rev**, 2018, 38(1): 201-228.
- [25] OLIVEIRA G M, RAMOS C, MARQUES A R A, et al. Cell senescence, multiple organelle dysfunction and atherosclerosis[J]. **Cells**, 2020, 9(10): 2146.
- [26] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. The hallmarks of aging[J]. **Cell**, 2013, 153(6): 1194-1217.
- [27] WEI W, JI S. Cellular senescence: molecular mechanisms and pathogenicity[J]. **J Cell Physiol**, 2018, 233(12): 9121-9135.
- [28] FOOTE K, REINHOLD J, YU E P K, et al. Restoring mitochondrial DNA copy number preserves mitochondrial function and delays vascular aging in mice[J/OL]. **Aging Cell**, 2018, 17(4): e12773.
- [29] YU E, CALVERT P A, MERCER J R, et al. Mitochondrial DNA damage can promote atherosclerosis independently of reactive oxygen species through effects on smooth muscle cells and monocytes and correlates with higher-risk plaques in humans[J]. **Circulation**, 2013, 128(7): 702-712.
- [30] OGRODNIK M, MIWA S, TCHKONIA T, et al. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis[J]. **Nat Commun**, 2017, 8(1): 15691.
- [31] LIU J, LU W, REIGADA D, et al. Restoration of lysosomal pH in RPE cells from cultured human and

- ABCA4^{-/-} mice: pharmacologic approaches and functional recovery[J]. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 2008, 49(2): 772.
- [32] SCHNEIDER J L, CUERVO A M. Autophagy and human disease: emerging themes[J]. **Curr Opin Genet Dev**, 2014, 26: 16-23.
- [33] AHMAD F, LEAKE D S. Lysosomal oxidation of LDL alters lysosomal pH, induces senescence, and increases secretion of pro-inflammatory cytokines in human macrophages[J]. **J Lipid Res**, 2019, 60(1): 98-110.
- [34] NARITA M, NUÑEZ S, HEARD E, et al. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence[J]. **Cell**, 2003, 113(6): 703-716.
- [35] ZHANG R, POUSTOVOITOV M V, YE X, et al. Formation of macroH2A-containing senescence-associated heterochromatin foci and senescence driven by ASF1a and HIRA[J]. **Dev Cell**, 2005, 8(1): 19-30.
- [36] PLUQUET O, POURTIER A, ABBADIE C. The unfolded protein response and cellular senescence. A review in the theme: cellular mechanisms of endoplasmic reticulum stress signaling in health and disease[J]. **Am J Physiol Cell Physiol**, 2015, 308(6): C415-C425.
- [37] CIVELEK M, MANDUCHI E, RILEY R J, et al. Chronic endoplasmic reticulum stress activates unfolded protein response in arterial endothelium in regions of susceptibility to atherosclerosis[J]. **Circ Res**, 2009, 105(5): 453-461.
- [38] MATOS L, GOUVEIA A M, ALMEIDA H. ER stress response in human cellular models of senescence[J]. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 2015, 70(8): 924-935.
- [39] CHEN X, GUO X, GE Q, et al. ER stress activates the NLRP3 inflammasome: a novel mechanism of atherosclerosis[J]. **Oxid Med Cell Longev**, 2019, 2019: 1-18.
- [40] TAM A B, MERCADO E L, HOFFMANN A, et al. ER stress activates NF-κB by integrating functions of basal IKK activity, IRE1 and PERK[J/OL]. **PLoS One**, 2012, 7(10): e45078.
- [41] FRANCESCO P, VALERIA D N, LUCIA L S, et al. “Inflammaging” as a druggable target: a senescence-associated secretory phenotype—centered view of type 2 diabetes[J]. **Oxidative medicine and cellular longevity**, 2016, (5): 1-10.
- [42] ACOSTA J C, O’LOGHLEN A, BANITO A, et al. Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence[J]. **Cell**, 2008, 133(6): 1006-1018.
- [43] KUILMAN T, MICHALOGLOU C, VREDEVELD L C W, et al. Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network[J]. **Cell**, 2008, 133(6): 1019-1031.
- [44] ROSE-JOHN S, WINTHROP K, CALABRESE L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications[J]. **Nat Rev Rheumatol**, 2017, 13(7): 399-409.
- [45] SCHUETT H, OESTREICH R, WAETZIG G H, et al. Transsignaling of interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice[J]. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 2012, 32(2): 281-290.
- [46] WALTERS H E, DENEKA-HANNEMANN S, COX L S. Reversal of phenotypes of cellular senescence by pan-mTOR inhibition[J]. **Aging**, 2016, 8(2): 231-244.
- [47] BENNACEUR K, ATWILL M, AL ZHRANY N, et al. Atorvastatin induces T cell proliferation by a telomerase reverse transcriptase (TERT) mediated mechanism[J]. **Atherosclerosis**, 2014, 236(2): 312-320.
- [48] MAHMOUDI M, GORENNE I, MERCER J, et al. Statins use a novel nijmegen breakage syndrome-1-dependent pathway to accelerate DNA repair in vascular smooth muscle cells[J]. **Circ Res**, 2008, 103(7): 717-725.
- [49] SILVA A S, TESTAI L, NABAVI S F, et al. Therapeutic potential of polyphenols in cardiovascular diseases: regulation of mTOR signaling pathway[J]. **Pharmacol Res**, 2020, 152: 104626.

[本文编辑 沈 敏 余 方]

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊2022年专题和专栏征文

《浙江大学学报(医学版)》2022年拟组织“细胞免疫疗法”“出生缺陷筛查”“高原低氧药理学”“结核病防治”等专题和“2019冠状病毒病”“中药现代化”等专栏,欢迎全国同行惠赐大作!