

正确认识血管老化与动脉粥样硬化的差异与联系

王景尚¹, 黄烨²

1. 首都医科大学附属北京妇产医院中医科, 北京 100026;

2. 中国中医科学院西苑医院急诊科, 北京 100092

关键词: 血管老化; 动脉粥样硬化; 心血管疾病; 内膜损伤; 防治

中图分类号: R 541.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2015)12-1665-05

正如 William Osler 先生在他的书中提到“人像他的动脉一样老”的观点一样, 正确认识血管老化、动脉粥样硬化与心血管病及其关系对老年心血管疾病防治具有重要的临床意义。老年人血管状态的好坏直接决定其健康程度。随着我国老龄化社会的来临, 对于血管老化的研究不断加深, 但在认识上仍然存在一定的误区, 不少学者将血管老化与动脉硬化以及动脉粥样硬化混为一谈, 由于认识的误区进而在治疗策略上也出现了一定偏差。为此, 本文就血管老化与动脉粥样硬化之间的差异、联系以及不同的治疗策略进行综述, 以期能对二者有一个更为清晰的认识。

血管老化是指血管结构、功能随年龄增加所发生的特征性重塑, 如血管壁胶原和弹性蛋白含量等构成和生化指征呈现年龄依赖性改变, 最终导致动脉顺应性降低和动脉硬化增加。血管老化是心血管疾病的独立危险因素, 其进程能够通过改变各种心血管疾病的病理生理机制, 进而改变疾病发生的阈值、严重程度和预后^[1]。动脉粥样硬化(atherosclerosis)是一组主要累及全身大、中型弹力型动脉的血管硬化性疾病, 以主动脉、冠状动脉和脑动脉多见, 其特征是动脉内膜脂质沉积和粥样斑块形成, 且发病与高血压、血脂紊乱、糖尿病、衰老、环境因素及生活习惯等因素密切相关。

尽管血管老化主要表现为老年人血管的硬化, 也经常被称为动脉硬化, 但血管老化不等于动脉硬化, 同时也不同于动脉粥样硬化。动脉粥样硬化只是血管老化过程中可能出现的变化之一, 血管老化这一过程或多或少的与以内膜损伤和斑块形成特征的病理性血管老化——“动脉粥样硬化”相重叠, 且存在交互作用^[2]。

1 血管老化与动脉粥样硬化的差异

1.1 病变部位 血管老化及年龄相关的动脉硬化除了可能出现与动脉粥样硬化有关的内膜改变之外, 还会出现与年龄相关的内膜改变、“中膜的退化和硬化”以及外膜的改变。而动脉粥样硬化本质上是一种内膜损伤, 虽然在晚期阶段也会造成中膜和外膜的损伤, 但主要是以内膜损伤为主^[3]。

1.2 病变性质 血管老化是在正常情况下, 伴随年龄增加出现的机体退行性改变, 是由生理性衰老所引起的, 一般认为血管老化发生于成熟之后。如轻微的中膜改变普遍发生于老年人且被认为与生理性衰老, 而不是病理性衰老有关^[3]。

动脉粥样硬化病变首先出现在内膜, 且在易感者病变不断进展。动脉粥样硬化与某些疾病类型、营养、体力活动和吸烟紧密相关。传统危险因素包括男性、高血压、血脂异常、糖尿病和吸烟等。尽管这一状态在老年人中非常普遍, 但其被认为是病理性衰老的结果。同时, 在动脉粥样硬化特征病变出现之前, 人类从很小年龄开始动脉就会出现弥散性内膜增厚^[4], 因此儿童时期的动脉粥样硬化病变应引起高度重视。

1.3 血管病理变化 在衰老大鼠大动脉观察到增厚的内膜中层由胶原、纤连蛋白、蛋白多糖、平滑肌细胞等组成。平滑肌细胞是弹性动脉中膜的主要细胞成分, 并且能够侵入到弹力层之间。随着年龄增加达到中年或老年时, 中膜的平滑肌细胞退化, 并且经过凋亡造成数量上的减少。相应地, 随着年龄增加, 弹性纤维也出现退化、变薄、分支、破裂并且体积减少, 而胶原纤维和粘蛋白基质增加, 细胞间基质的纤维开始钙化。电子显微镜结果显示, 在老化血管中发现了平滑肌细胞肌原纤维体积的减少和细胞外基质细胞碎片的沉积^[3]。动脉粥样硬化是动脉硬化中最重要的一个类型, 动脉粥样硬化的发生发展包括脂质入侵、内膜损伤、炎症反应、血管平滑肌细胞激活、选择性基质代谢及血管重塑等^[5]。基本损害是动脉内膜局部呈斑块状增厚, 主要表现为血管内异常脂质和坏死组织聚集。发生动脉粥样硬化病变的血管内膜除了有平滑肌细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞的聚集以及胶原、弹性纤维和蛋白质多糖等结缔组织基质和平滑肌细胞的增生之外, 还包含脂质沉积, 其中主要含胆固醇结晶、游离胆固醇和结缔组织。

1.4 对动脉直径的影响 血管老化患者的动脉硬化表现为由于平滑肌细胞增殖导致血管壁厚度的变化, 主要是由中膜厚度的变化引起, 从而改变管腔尺寸和动脉硬度, 并导致血流循环损伤。动脉粥样硬化主要以内膜增厚和硬化为主, 表现为动脉狭窄, 并伴有斑块出现, 限制血流通过管腔^[6]。

1.5 并发症的严重程度 血管老化由于中膜的退化和硬化导致主动脉壁硬化, 从而增加收缩压和脉压(收缩期高血压)。这一状态可增加心脏后负荷, 进而潜在地引起左心室肥厚, 由于舒张压下降和小动脉应力增加, 导致冠状动脉功能不全^[7]。

同时由于主动脉功能损伤而导致动脉瓣膜,并导致动脉瘤和主动脉夹层形成,但并不引起管腔狭窄和闭塞性后果。由于动脉粥样硬化是一种内膜疾病,动脉斑块的延展经常会引起中型动脉管腔的狭窄或者闭塞,如冠状动脉。粥样斑的扩张一般非常缓慢,并且不引起外周器官梗死。但“不稳定斑块”的形成会造成严重闭塞性并发症的发生,如脑梗死、心肌梗死或外周动脉病等。所有这些动脉粥样硬化闭塞性并发症在老年人中都很常见。而在动脉粥样硬化的晚期常会出现血管中膜扩张和破坏,血压压缩受损的中膜并扩张动脉管腔,从而形成“动脉瘤”。动脉瘤破裂是动脉粥样硬化常见的致死性并发症,其发生随年龄的增长而增加^[3]。

1.6 发病机制 血管老化的机制目前有氧化应激介导学说、端粒体学说和血管紧张素介导等学说,这些假说虽为血管老化机制的研究提供了一定的线索,但均处于探索阶段。动脉粥样硬化机制,虽经历了近一个世纪的研究,很多学者也提出了不同学说,如脂质沉积学说、巨噬细胞受体缺失学说、致平滑肌突变学说、损伤应答学说、炎症反应学说、血流动力学说及免疫学说等,目前较为认可的是“炎症反应”学说,但任何一种学说均不能单独全面的解释动脉粥样硬化的发生发展,具体机制仍然需要进一步研究。

2 血管老化与动脉粥样硬化的联系

尽管血管老化与动脉粥样硬化之间存在一些差异,但二者间仍然在很多方面互相影响。研究表明,粥样斑块处衰老细胞明显增加,Minamino 等^[8]通过实验发现存在粥样硬化的人群中冠状动脉内皮细胞 β -半乳糖苷酶(SA- β -gal)活性高,提示细胞衰老,且内皮细胞功能也下降,最终导致动脉粥样硬化形成。另外,动脉粥样硬化患者的中心动脉壁厚度和硬度均增加^[9],同时循环白细胞的端粒长度缩短^[10]。因此,二者在血管内皮功能障碍、血管平滑肌细胞衰老和端粒缩短等方面具有广泛联系,互相影响,从而引起老龄人群心血管病发生阈值和严重程度的改变。增龄引起的血管改变正在成为治疗和预防动脉粥样硬化关注的问题。

2.1 血管老化、动脉粥样硬化与血管内皮功能障碍 血管内皮功能障碍是血管老化的早期病理改变之一,对动脉粥样硬化的发生发展起到非常重要的作用。导致血管老化的内皮修复能力减退作为一项早期病理生理改变,在动脉粥样硬化的发生发展过程中至关重要。内皮功能损伤是动脉粥样硬化发生的始动环节,能反映动脉粥样硬化发展的严重程度,并可依此预测动脉粥样硬化疾病的预后^[11]。保护内皮功能可减轻或延缓动脉粥样硬化的进展,改善预后^[12]。血管老化涉及其结构和功能的改变,并可发生在血管壁的不同组织中,包括内皮细胞、平滑肌细胞和结缔组织。近年来,随着分子生物学的发展和细胞衰老标记的确认,通过对动脉粥样硬化动物模型和斑块离体细胞培养的研究,发现其具有血管平滑肌细胞衰老的明显特征,提示血管平滑肌细胞衰老是导致动脉粥样硬化的重要因素。众多研究表明,动脉老化通常出现在动脉粥样硬化血管事件之前,动脉粥样硬化最严重的并发症起于连续侵蚀的动脉血栓形成或动脉粥样硬化斑块破裂。细胞培养

和斑块中的证据都显示,血管平滑肌细胞衰老可促成动脉粥样硬化。细胞过早衰老很可能是被斑块形成的应激反应和随后的重复衰老所诱导,从而导致不可修复的 DNA 损伤。在动脉粥样硬化的发生发展中,血管平滑肌细胞增殖和衰老的平衡最终决定斑块的不稳定性和损伤破裂后斑块的修复^[13]。

2.2 血管老化、动脉粥样硬化与端粒缩短 研究表明,端粒的长度随着人体衰老呈进行性缩短。在动脉粥样硬化各个阶段,端粒缩短都发挥了特定作用,特别是在早期血管病理变化中^[14]。既往研究显示,端粒缩短可能是氧化损伤与动脉粥样硬化之间的一种链接^[15],抗氧化剂可以通过显著抑制端粒缩短而最终发挥抗动脉粥样硬化的作用。Chang 等^[16]认为端粒长度可用于监视动脉粥样硬化组织复制的历史,而血管细胞复制能力的老化在动脉粥样硬化中也可能发挥了重要作用。Okuda 等^[17]通过比较腹主动脉远端和近端内皮细胞的 DNA 端粒长度,发现远端腹主动脉内层和中层细胞的端粒长度与其动脉粥样硬化的严重程度成反比。Samani 等^[18]采用外周血白细胞进行研究发现调整了年龄和性别因素后,冠心病患者组白细胞平均端粒长度较无冠心病对照组短,提示冠心病患者加速的细胞衰老可能是由端粒缩短表现出来的。2002 年,Minamino 等^[19]证明在人类动脉粥样硬化区域存在衰老相关表型的血管内皮细胞,并证明被端粒缩短诱导的血管内皮细胞衰老可能导致动脉粥样硬化的发生。2007 年,一项关于西苏格兰冠心病一级预防的巢式病例对照研究结果表明,外周血中平均白细胞端粒长度是中年高危男性冠心病事件风险的预测因素,也是判断其是否能从他汀类药物治疗中获益的预测因素,该研究指出冠心病风险随着端粒长度的缩短而增加,端粒的个体差异影响冠心病易感性,端粒的长短可能成为冠心病的预测因素^[20]。

3 血管老化与心血管病防治

尽管随着年龄的增加而出现的动脉结构和功能的变化是正常衰老的一部分,但血管老化仍是心血管疾病的独立危险因素^[1],且与心血管疾病存在交互作用。一方面血管老化可以导致心血管疾病的发生,另一方面心血管疾病的存在又可以加速血管老化的进程。

3.1 血管老化与心血管病关系

3.1.1 血管老化对心脏的影响 血管老化出现的血管硬化的增加引起了心脏后负荷的增加,从而引起心肌肥厚和舒张功能障碍,并最终导致心功能不全,而且,心脏随着年龄增加也在不断发生变化,心肌的变化与血管老化呈现的血管结构变化密切相关,血管硬度的增加和心肌负荷状态的增加导致了心肌舒张期和收缩期的全硬化,且随着动脉硬化的增加,左心室收缩期硬化也会增加。这种硬化心脏的出现对于血压和血流调节(包括冠脉血流)从整体上具有危害作用,从而导致心血管储备和心血管疾病发生阈值的降低^[21]。

3.1.2 血管老化与高血压关系 血管老化血管硬度增加,可导致明显的血压升高。其中,以正常舒张压和增高的脉压为特征的单纯收缩期高血压是老年高血压的最常见形式^[22]。而在排除年龄因素后,与血压正常的受试者相比,高血压患者

仍显示出较大的颈动脉壁厚度,中心动脉硬度和中心压力增强^[23]。同时,高血压患者也表现出明显的内皮功能障碍,虽然出现的时间早于血压正常的同龄老年人群,但其内皮功能障碍的潜在机制相似^[24]。血压正常的高血压患者后代也出现内皮功能障碍,提示内皮功能障碍可能出现在临床高血压产生之前。在男性高血压患者中,循环白细胞中端粒缩短与动脉硬度增加密切相关^[25],提示高血压是动脉硬化的一个重要促进因素。

3.1.3 血管老化与代谢综合征 代谢综合征是老年人群的常见病,研究显示其与颈动脉厚度和硬度的增加密切相关^[26]。糖尿病患者的颈动脉内膜中层厚度大于非糖尿病患者,且内膜中层厚度的进展更加迅速^[27]。同时,代谢综合征患者也会出现中央动脉硬度的增加和内皮功能障碍,并且在糖尿病患者具有胰岛素抵抗的一级亲属中也会出现明显的内皮功能障碍^[23]。

3.2 延迟血管老化的治疗策略 尽管血管老化是机体衰老的一部分,是一种不可逆的过程,但有效的干预措施能够起到延缓血管老化及其并发症发生的作用。目前主要有以下几方面。

3.2.1 生活方式改变和传统药物治疗 正确的生活方式是一种首先需要进行的尝试。同时对主要的心血管危险因素,如高血压、血脂异常、糖尿病以及伴随的进行性动脉硬化进行干预。生活方式改变和药物治疗对心血管危险因素的蓄积作用已在临床试验中得到证实^[28]。Guerin 等^[29]研究表明,即使是对于极度高危、处于肾病晚期的患者,强化降压结合合理管理,也能够引起动脉硬化及其相关心血管事件的降低。对进行多重靶点干预治疗患者进行的大型临床研究也证实,在长期随访中其心血管事件的发生率也显著降低。青年时改变生活方式配合成年后多种药物联合治疗,很有可能降低早期血管老化及心血管事件的发生^[30]。

3.2.2 其他可选择的途径 (1) 新型抗炎治疗:如前所述,血管老化具有慢性低度血管炎症的特征。特别是血管老化与 TNF- α 表达的调节功能障碍之间的关系已被证实^[31]。由于 TNF- α 是血管壁上其他炎症细胞因子、趋化因子、黏附分子和氧化还原调节的主调控器,所以在动脉粥样硬化的病理生理过程中发挥关键作用^[32]。随年龄增加出现的血浆 TNF- α 水平增加与老年患者的病死率和致残率相互关联。长期抗 TNF- α 治疗展现出多重血管保护效应,包括老年大鼠内皮细胞凋亡显著减少,NADPH 酶下调和内皮功能的提高^[33]。但是抗 TNF- α 治疗在人类的“健康”衰老过程中是否具有相似的效果,目前尚不清楚,但是仍为我们提供了很好的思路。(2) 生长激素(GH)/胰岛素样生长因子-1(IGF-1)替代治疗:IGF-1是心血管系统一个非常重要的保护因子。越来越多的证据显示,GH和 IGF-1(其合成受到 GH 调节)和年龄相关的多器官系统功能下降有关^[34]。相应地,流行病学研究证实人类中 GH 和 IGF-1 的缺乏与早期动脉粥样硬化及心血管疾病死亡率升高有关^[35]。甚至在相对健康的人群中,血清 IGF-1 水平的降低也会导致心血管疾病风险增加^[36]。现有数据资料也支持 IGF-1 替代治疗能够在衰老过程中发挥血管保护作

用^[37],提高心脏舒张功能^[38],同时减少心肌细胞凋亡,并促进心脏干细胞存活和增殖^[39]。总之,通过药物合理调节循环 GH/IGF-1 轴能够延迟年龄相关心血管功能的下降^[40]。(3) 热量限制:流行病学和实验证据显示,热量限制对于衰老血管具有保护作用,而在病理状态下,与血管老化的加速密切相关^[41]。热量限制对于心血管的保护效应机制无疑是多方面的,可能包含对动脉粥样硬化系统性危险因素的改善,如降低血清胆固醇、甘油三酯、空腹血糖和胰岛素水平,降低收缩压和舒张压以及其本身所具有的直接抗衰老效应。这些均与热量限制引起的 NO 生物利用度提高密切相关,NO 生物利用度的提高能有效防止血管能量功能障碍,从而减轻老化血管功能改变。同时,热量限制能有效地减少与年龄相关的氧化应激增加,从而发挥抗衰老作用^[42]。既往动物实验研究也显示,热量限制能显著降低老龄大鼠主动脉氧化应激造成的 DNA 损伤^[43],并可使脂质过氧化物标志物回到正常水平^[44]。同时能量限制还能够很好地减少血管老化过程中产生的慢性低度炎症^[45],从而改善内皮功能。

3.3 基于动脉粥样硬化及冠心病 GWAS 的可能对策 尽管全基因组关联分析(GWAS)极大推动了冠心病(CAD)分子遗传机制研究,但是目前基因组的研究成果还远不能在疾病诊疗中大显身手,因为已报道的与 CAD 相关的单核苷酸多态性(SNP)绝大多数未经功能研究证实。其中既往研究与 CAD 密切相关的易感位点 9p21 经验证显示该位点的 4 个 SNP 对冠状动脉粥样硬化进展和严重程度均无显著影响^[46];而与 CAD 密切关联的易感基因 ADAMTS7 经研究证实主要通过促进血管损伤后的增殖反应,增加了动脉粥样硬化斑块大小,但是并不影响斑块的稳定性,提示其可能成为动脉粥样硬化进展期治疗的新靶点,但并不适合高危患者发生心肌梗死的预防。而静脉血栓栓塞关联最重要的 ABO SNPs、rs657152 和 rs505922,经证实与经冠脉造影确认 CAD 患者心肌梗死的发生密切相关^[47]。提示,如果功能学分析的确证明了特定 SNP 就是特定疾病的遗传基础,那么 SNP 的价值就非常大,不仅可以用于分子诊断,而且极有可能用于治疗手段的研发靶点,如作为药靶等。

综上所述,血管老化在以动脉粥样硬化为病理基础的心血管疾病中具有非常重要的作用,正确的认识血管老化,进一步深入探讨相关机制,从而在早期采取合理生活方式或药物干预,将对我们有效预防和控制老年心血管疾病的发生具有重要的作用。

参考文献

- [1] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease[J]. *Circulation*, 2003, 107(1): 139-146.
- [2] Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4(3): 547-552.
- [3] Sawabe M. Vascular aging: from molecular mechanism to clinical significance[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2010, 10 Suppl 1: S213-S220.
- [4] Nakashima Y, Chen YX, Kinukawa N, et al. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in athero-

- sclerosis-prone arteries from an early age[J]. *Virchows Arch*, 2002, 441(3):279-288.
- [5] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105(9):1135-1143.
- [6] Safar ME. Arterial aging-hemodynamic changes and therapeutic options[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2010, 7(8):442-449.
- [7] O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles[J]. *Vasc Med*, 2007, 12(4):329-341.
- [8] 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.
- [9] Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2004, 109(2):184-189.
- [10] Benetos A, Gardner JP, Zureik M, et al. Short telomeres are associated with increased carotid atherosclerosis in hypertensive subjects[J]. *Hypertension*, 2004, 43(2):182-185.
- [11] Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction; the first step toward coronary arteriosclerosis[J]. *Circ J*, 2009, 73(4):595-601.
- [12] Cozzolino M, Ketteler M, Zehnder D. The vitamin D system: a crosstalk between the heart and kidney[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(10):1031-1041.
- [13] Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease[J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(3):767-801.
- [14] Willeit P, Willeit J, Brandstätter A, et al. Cellular aging reflected by leukocyte telomere length predicts advanced atherosclerosis and cardiovascular disease risk[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(8):1649-1656.
- [15] Xu D, Neville R, Finkel T. Homocysteine accelerates endothelial cell senescence[J]. *FEBS Lett*, 2000, 470(1):20-24.
- [16] Chang E, Harley CB. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(24):11190-11194.
- [17] Okuda K, Khan MY, Skumick J, et al. Telomere attrition of the human abdominal aorta: relationships with age and atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2000, 152(2):391-398.
- [18] Samani NJ, Boulby R, Butler R, et al. Telomere shortening in atherosclerosis[J]. *Lancet*, 2001, 358(9280):472-473.
- [19] 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.
- [20] Brouillette SW, Moore JS, McMahon AD, et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study[J]. *Lancet*, 2007, 369(9556):107-114.
- [21] Barodka VM, Joshi BL, Berkowitz DE, et al. Review article: implications of vascular aging[J]. *Anesth Analg*, 2011, 112(5):1048.
- [22] Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study[J]. *Circulation*, 1997, 96(1):308-315.
- [23] Amar J, Ruidavets JB, Chamontin B, et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in a population-based study[J]. *J Hypertens*, 2001, 19(3):381-387.
- [24] Wang M, Monticone RE, Lakatta EG. Arterial aging: a journey into subclinical arterial disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2010, 19(2):201-207.
- [25] Benetos A, Okuda K, Lajemi M, et al. Telomere length as an indicator of biological aging; the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity[J]. *Hypertension*, 2001, 37(2 Pt 2):381.
- [26] Scuteri A, Najjar SS, Morrell CH, et al. The metabolic syndrome in older individuals: prevalence and prediction of cardiovascular events: the Cardiovascular Health Study[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(4):882-887.
- [27] Wagenknecht LE, Zaccaro D, Espeland MA, et al. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(6):1035.
- [28] Scuteri A. Slowing arterial aging; how far have we progressed? [J]. *J Hypertens*, 2007, 25(3):509-510.
- [29] Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure[J]. *Circulation*, 2001, 103(7):987-992.
- [30] McGill HC Jr, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study[J]. *Circulation*, 2008, 117(9):1216-1227.
- [31] Bátkai S, Rajesh M, Mukhopadhyay P, et al. Decreased age-related cardiac dysfunction, myocardial nitrate stress, inflammatory gene expression, and apoptosis in mice lacking fatty acid amide hydrolase[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(2):H909-918.
- [32] Bruunsgaard H, Skinhøj P, Pedersen AN, et al. Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and atherosclerosis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2000, 121(2):255-260.
- [33] Csiszar A, Labinsky N, Smith K, et al. Vasculoprotective effects of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment in aging[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(1):388-398.
- [34] Sonntag WE, Ramsey M, Carter CS. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and their influence on cognitive aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2005, 4(2):195-212.
- [35] Elhadd TA, Abdu TA, Oxtoby J, et al. Biochemical and biophysical markers of endothelial dysfunction in adults with hypopituitarism and severe GH deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(9):4223-4232.
- [36] Roubenoff R, Parise H, Payette HA, et al. Cytokines, insulin-like growth factor 1, sarcopenia, and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study[J]. *Am J Med*, 2003, 115(6):429-435.
- [37] Lopez-Lopez C, Dietrich MO, Metzger F, et al. Disturbed cross talk between insulin-like growth factor I and AMP-activated protein kinase as a possible cause of vascular dysfunction in the amyloid precursor protein/presenilin 2 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(4):824-831.
- [38] Groban L, Pailes NA, Bennett CD, et al. Growth hormone replacement attenuates diastolic dysfunction and cardiac angiotensin II expression in senescent rats[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61(1):28.

参考文献

- [1] 闫向勇, 刘文超. 热疗在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(2): 213-216.
- [2] 何梦焯, 沈朋. 肿瘤热疗与肿瘤免疫在转化医学中的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(7): 833-836.
- [3] Hurwitz M, Stauffer P. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: the role of heat in multidisciplinary cancer care[J]. Semin Oncol, 2014, 41(6): 714-729.
- [4] Eppink B, Krawczyk PM, Stap J, et al. Hyperthermia-induced DNA repair deficiency suggests novel therapeutic anti-cancer strategies[J]. Int J Hyperthermia, 2012, 28(6): 509-517.
- [5] 王盛典, 贾明明. 肿瘤免疫微环境在肿瘤常规治疗效应中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 19(3): 229-238.
- [6] Belcher E, Hardwick T, Lal R, et al. Induction chemotherapy, cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic pleural irrigation in patients with stage IVA thymoma[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011, 12(5): 744-747.
- [7] 张磊, 何明. 恶性胸腔积液治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(22): 4145-4148.
- [8] 吴建军, 刘继斌. 血清 IL-6 和 IL-8 检测在化疗卵巢癌患者预后评估中的价值[J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(6): 486-488.
- [9] Brussino L, Culla B, Bucca C, et al. Inflammatory cytokines and VEGF measured in exhaled breath condensate are correlated with tumor mass in non-small cell lung cancer[J]. J Breath Res, 2014, 8(2): 027110.
- [10] Ruffell B, Chang-Strachan D, Chan V, et al. Macrophage IL-10 blocks CD8⁺ T cell-dependent responses to chemotherapy by suppressing IL-12 expression in intratumoral dendritic cells[J]. Cancer Cell, 2014, 26(5): 623-637.
- [11] 时红萍, 张秋宁, 刘国庆, 等. 热疗联合胸腔灌注化疗治疗恶性胸腔积液的系统评价[J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29(2): 136-143.
- [12] Kaifi JT, Toth JW, Gusani NJ, et al. Multidisciplinary management of malignant pleural effusion[J]. J Surg Oncol, 2012, 105(7): 731.
- [13] 陈清华, 平小英, 杨激. 局部热疗联合胸腔灌注顺铂治疗恶性胸腔积液的临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2011, 24(1): 41-42.
- [14] Ried M, Potzger T, Braune N, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumours: perioperative management and clinical experience[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2013, 43(4): 801-807.
- [15] Chen WJ, Yuan SF, Yan QY, et al. Intrapleural chemo- and hyperthermic therapies for malignant pleural effusion: a randomized prospective study[J]. Cancer Invest, 2012, 30(2): 126-130.
- [16] Wu SK, Chiang CF, Hsu YH, et al. Short-time focused ultrasound hyperthermia enhances liposomal doxorubicin delivery and antitumor efficacy for brain metastasis of breast cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 4485-4494.
- [17] 侯仰韶, 时红萍. 热疗联合腹腔热灌注化疗治疗恶性腹水疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(10): 1244-1250.
- [18] Giseřnov KD, Beliaev AM, Senchik Klu, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment for recurrent ovarian cancer[J]. Vopr Onkol, 2014, 60(3): 343-347.
- [19] Chia CS, Tan WJ, Wong JF, et al. Quality of life in patients with peritoneal surface malignancies after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Eur J Surg Oncol, 2014, 40(8): 909-916.
- [20] Krastev N, Djurkov V, Vladimirov B, et al. Intraperitoneal perfusion chemotherapy with hyperthermia in some malignant ascites[J]. Khirurgiia (Sofia), 2013(4): 11-18.
- [21] Santambrogio R, Costa M, Barabino M, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma successfully treated with laparoscopic thermal ablation[J]. Surg Endosc, 2012, 26(4): 1108-1115.
- 收稿日期: 2015-08-26 修回日期: 2015-09-26 编辑: 王国品
- (上接第 1668 页)
- [39] Urbanek K, Rota M, Cascapera S, et al. Cardiac stem cells possess growth factor-receptor systems that after activation regenerate the infarcted myocardium, improving ventricular function and long-term survival[J]. Circ Res, 2005, 97(7): 663-673.
- [40] Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, et al. Mechanisms of vascular aging: new perspectives[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2010, 65(10): 1028-1041.
- [41] Ungvari Z, Parrado-Fernandez C, Csiszar A, et al. Mechanisms underlying caloric restriction and lifespan regulation: implications for vascular aging[J]. Circ Res, 2008, 102(5): 519-528.
- [42] Bevilacqua L, Ramsey JJ, Hagopian K, et al. Long-term caloric restriction increases UCP3 content but decreases proton leak and reactive oxygen species production in rat skeletal muscle mitochondria[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 289(3): E429-E438.
- [43] Guo ZM, Yang H, Hamilton ML, et al. Effects of age and food restriction on oxidative DNA damage and antioxidant enzyme activities in the mouse aorta[J]. Mech Ageing Dev, 2001, 122(15): 1771.
- [44] Castello L, Froio T, Cavallini G, et al. Calorie restriction protects against age-related rat aorta sclerosis[J]. FASEB J, 2005, 19(13): 1863-1865.
- [45] Zou Y, Jung KJ, Kim JW, et al. Alteration of soluble adhesion molecules during aging and their modulation by calorie restriction[J]. FASEB J, 2004, 18(2): 320-322.
- [46] Chen SN, Ballantyne CM, Gotto AM Jr, et al. The 9p21 susceptibility locus for coronary artery disease and the severity of coronary atherosclerosis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2009, 9: 3.
- [47] Reilly MP, Li M, He J, Ferguson JF, et al. Identification of ADAMTS7 as a novel locus for coronary atherosclerosis and association of ABO with myocardial infarction in the presence of coronary atherosclerosis: two genome-wide association studies[J]. Lancet, 2011, 377(9763): 383-392.
- 投稿日期: 2015-10-11 修回日期: 2015-10-20 编辑: 周永彬