

本文引文格式:黎承班,李昇,余林星,等.细胞衰老在心力衰竭中的研究进展[J].  
右江民族医学院学报,2024,46(6):982-987.

【医学综述】

## 细胞衰老在心力衰竭中的研究进展

黎承班<sup>1</sup>,李昇<sup>1</sup>,余林星<sup>1</sup>,王育博<sup>1</sup>,刘莉<sup>2</sup>

- (1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;  
2. 右江民族医学院附属医院心血管内科,广西 百色 533000)

**摘要:** 衰老是心血管疾病的一个重要危险因素,尤其是病理性细胞衰老对心力衰竭(heart failure, HF)产生的不利影响引起了人们的广泛关注。近年来的研究发现,细胞衰老与心力衰竭进展之间存在密切联系,慢性低度炎症、氧化应激、能量代谢异常、自噬和线粒体功能障碍等多种病理生理学因素参与了心脏细胞衰老的主要过程,并最终导致严重阶段的心力衰竭,因此,心脏细胞衰老可能成为未来诊断和治疗心力衰竭时的关键靶点。文中将对机体中心脏细胞衰老基本过程及其在心室重塑和心力衰竭中所扮演角色进行全面回顾,旨在为治疗提供新线索和依据,并寻求新颖有效的治疗方法。

**关键词:** 细胞衰老;心力衰竭;抗衰老治疗

**中图分类号:** R541.62

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2024)06-0982-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-5817.2024.06.025

心力衰竭是一种严重的心血管疾病,许多因素(如年龄、糖尿病和冠状动脉疾病等)增加了发生心衰的风险,它可能导致1%~3%的成年人生活质量下降,并缩短他们的寿命<sup>[1]</sup>。心力衰竭是心血管疾病的终末期表现,也是最主要的死因,尤其是在老年人这一庞大群体中,1年内死亡风险高<sup>[2]</sup>,目前我国心血管疾病负担最重,且患病率呈增高趋势<sup>[3]</sup>,因此,心衰的防治成为了心血管疾病领域的一个巨大挑战。近年来,研究发现细胞衰老是心血管疾病的一个重要危险因素,特别是病理性细胞衰老对心衰的不利影响得到初步证实,不同类型心肌细胞的衰老与多种心血管疾病包括动脉粥样硬化、心脏瓣膜病、心肌病等相关,心脏细胞衰老的启动和维持会促进心脏病理的严重性和进展,从而导致心衰<sup>[4]</sup>。细胞衰老是由多种内源性和外源性因素引起的不可逆细胞生长停滞过程,其中衰老细胞的凋亡抗性导致异常积累,且与年龄的增长呈正相关,同时参与了各种年龄相关疾病的发生发展过程,故消除衰老细胞具有延缓衰老、治疗与年龄相关的疾病和延长健康寿命的潜力<sup>[5]</sup>,因此,了解细胞衰老如何导致心衰对于开发对抗这些影响因素的新疗法很重要。本综述结合心脏细胞衰老机制,探讨了心脏细胞衰老相关调控因子与心力衰竭的相关性,并对潜在治疗方法

进行了讨论。

### 1 心室重构及心力衰竭

心室重构是一个复杂的生理过程,在各种因素作用于心脏后导致心肌损伤,引起心室原有结构和形态的进行性病理性改变,造成心室壁肥厚、心室扩大和心脏质量变化,它涉及到多个系统,包括交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、免疫调节、炎症和凋亡等<sup>[6]</sup>,这个过程可能会对人体造成巨大的影响,因此需要进行深入研究。心脏通过适应性反应来抵抗外界损伤,这是心力衰竭的基本和主要病理生理机制之一,心脏有一定代偿作用,在一般情况的心肌损伤后,能维持正常的心脏稳态,但是心脏结构代偿能力有限,在持续应激后,会出现各种并发症和启动病理生理机制的发生,导致心室重构,而心室重构与心衰密切相关,尤其是左心室重构影响心衰的进展,使心衰的发病率和死亡率增高<sup>[7]</sup>。现有研究发现心肌细胞和非心肌细胞在心室重构发生机制中起到非常重要的作用,在心室重构过程中,心肌细胞发生表型变化,包括坏死、凋亡或自噬发生等,非心肌细胞如成纤维细胞增殖和细胞外基质重组发生导致心肌纤维化,在大多数临床研究和广泛的心肌病理学中,心脏纤维化程度预示不良结局<sup>[8]</sup>。心力衰竭是一种由多种因素导致心脏结构/功

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(82360080);广西自然科学基金项目(2022JJA140070)

**第一作者:** 黎承班,在读硕士研究生,研究方向:心血管疾病基础与临床研究,E-mail:1059289770@qq.com

**通讯作者:** 刘莉,医学博士,教授,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:心血管疾病基础与临床研究,E-mail:liuli011258@163.com

能异常的综合征,根据最近的2022年AHA/ACC/HFSA指南,把心衰定义为一种严重的心脏疾病,需要及时干预<sup>[9]</sup>,在心肌损伤早期,心室代偿机制会被激活,心功能保持正常或略有下降,随着心室重构的加重,心功能不断恶化,最终发展为心力衰竭甚至死亡,心衰是为心室重构的最终结局<sup>[6]</sup>。

## 2 细胞衰老

衰老是一种常见的健康问题,它可能导致许多人患上疾病,这种现象通常是由于新陈代谢功能减退所致。生理性衰老是不可避免的,但病理性衰老可以通过某些方法来防治或延缓,这促使了对衰老机制的广泛研究。20世纪60年代初,细胞衰老最早被Hayflick和Moorhead两位生物学家正式提出,历经了大半个世纪的发展越来越受关注,细胞衰老是一种由应激损伤和某些生理过程触发的细胞状态,其特征是长时间且通常不可逆的细胞周期停滞与分泌特征、大分子损伤和代谢改变,它可由多种因素引起,包括线粒体功能障碍、能量代谢障碍、DNA损伤、慢性炎症、氧化应激、自噬异常、辐射、端粒的侵蚀和某些致癌基因的表达等<sup>[10]</sup>。目前尚未明确衰老细胞的生物学特征,以往仅通过观察细胞周期来鉴别不同类型的衰老,SUN Y等<sup>[11]</sup>研究发现,细胞衰老与典型形态学变化和独特的衰老相关分泌表型(SASP)分泌组有关,SASP是一个复杂且动态的过程,涉及促炎因子如细胞因子、趋化因子、基质重塑蛋白酶、生长因子和脂类等,这些促炎因子会对正常机体组织造成损害,导致炎症加剧和稳态失衡,在慢性疾病的病理生物学中具有潜在重要性。细胞衰老被广泛视为衰老过程和与年龄相关疾病的主要驱动因素,近来有临床证据和实验研究表明年龄相关的心脏疾病,例如心力衰竭、心肌缺血和梗塞,以及癌症化疗相关的心脏毒性,被证明与衰老细胞积累以及SASP成分的产生和释放存在联系,因此,SASP也成为了识别细胞衰老的关键特征之一<sup>[12]</sup>。然而,由于许多炎症因子也是SASP组分,因此在鉴定细胞衰老方面,SASP的表达仍存在一定局限性,有研究发现通过采用标准衰老相关的 $\beta$ -半乳糖苷酶(SA- $\beta$ -gal)染色技术可以更精确地识别衰老细胞,从而使得该技术成为目前最常使用的方法<sup>[13]</sup>,值得注意的是,SA- $\beta$ -gal并不是评估衰老表型的单独标记,需要结合多个标记,代表不同的衰老特征,例如,p53基因测定、细胞凋亡抵抗、细胞增殖的缺乏(如Ki67表达的缺乏)、DNA损伤反应的激活等<sup>[10]</sup>,由于现有的细胞衰老指标在不同条件和器官之间可能存在差异,因此仍需寻找具备高灵敏度和特异性的非侵入性方法来检测衰老。

## 3 心脏细胞衰老在心室重构及心力衰竭中的作用及调控机制

心脏细胞参与了心脏稳态的维持和心肌细胞的衰老,衰老的心肌细胞改变其表型,进而影响局部微环境中的非心肌细胞(如内皮细胞、成纤维细胞和免疫细胞),促进心脏衰老和病理重构,表现为心脏结构变化和心肌功能受损,造成心脏功能下降,最终发展成终末期心力衰竭甚至死亡,伴随心肌细胞、细胞外基质、心肌纤维化等病理改变<sup>[8,14]</sup>。目前相关的进展已确定氧化应激、线粒体功能障碍、能量代谢异常、炎症反应、自噬异常、端粒损伤等是衰老过程中心脏变化发生和进展的主要病理生理学机制,这些细胞衰老相关病理生理学变化亦是其参与心脏重构调控并发展成心力衰竭的重要机制<sup>[15]</sup>。

3.1 氧化应激 氧化应激是一种氧化还原状态的生理现象,指的是人体内活性氧(ROS)和内源性抗氧化防御系统(ROS清除剂)之间的失衡,导致细胞代谢产物ROS在低浓度下参与细胞信号传导并维持稳态,在病理情况下过量增加引发细胞功能障碍,最终导致不可逆的细胞老化和死亡<sup>[16]</sup>。ROS生成失调与许多心脏疾病有关,包括心脏肥厚、心力衰竭、心肌缺血再灌注损伤和糖尿病性心肌病,心脏中的ROS主要通过线粒体、NADPH氧化酶、黄嘌呤氧化酶和解偶联一氧化氮合酶(NOS)产生,ROS激活涉及心肌细胞肥大、间质纤维化、收缩功能障碍和炎症的信号通路,从而影响细胞结构和功能,并促进心脏损伤和重构<sup>[17]</sup>。实验研究表明,在小鼠心脏组织中ROS生成增加导致左心室扩张、收缩功能障碍和左心室重构<sup>[16]</sup>。LAZZARINI E等<sup>[18]</sup>利用多柔比星(Dox)诱导心肌细胞衰老样表型实验发现,Dox处理可抑制细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p21和p16的表达,并增加衰老相关 $\beta$ -半乳糖苷酶阳性率,此外,心肌细胞衰老样表型还表现出氧化应激增加、线粒体形态学改变和线粒体膜电位去极化等特征,线粒体功能受损直接导致ROS水平升高,这与ROS参与细胞衰老的证据一致。因此在未来,针对ROS生成的干预措施可能会成为减少年龄相关心脏重构的有吸引力的策略。

3.2 线粒体功能障碍 线粒体功能障碍是每个线粒体的呼吸能力降低以及线粒体膜电位降低,通常伴随氧自由基产生增加,且在诱导和维持衰老表型的多个反馈回路中表现突出,线粒体功能障碍和细胞衰老是衰老的标志,并且密切相关,既是衰老的原因,又是衰老的结果<sup>[19]</sup>。心脏持续正常工作必需大量三磷酸腺苷(ATP),ATP是由两个反应产生:线粒体氧化磷酸化和糖酵解,线粒体功能及能量代谢的正常对维持心脏功能正常运转十分重要<sup>[20]</sup>。线粒体功能障碍有DNA突变、线粒体自噬受损、氧化磷酸化减少和线粒体源性ROS增加4个重要特征,功能障碍的线粒体积

累会诱发与年龄相关的心血管疾病,例如心肌肥厚、心衰等<sup>[21]</sup>。根据线粒体功能障碍的 4 个重要特征,探讨不同线粒体靶向治疗策略的意义、优势和目前的局限性,可以为不同心血管疾病的治疗提供更多的思路 and 选择。

3.3 能量代谢异常 CHEN L 等<sup>[22]</sup>研究发现心肌能量代谢重塑的特征是能量产生的缺陷和代谢途径的改变,涉及调控基本细胞功能,如底物利用过程、三羧酸循环、氧化磷酸化和高能磷酸盐代谢,而心肌能量代谢障碍被认为是导致心脏疾病的主要原因,它会导致心脏结构和功能异常,并可能导致心室功能障碍、心律失常和心力衰竭,这些疾病的预后不佳,并且会增加心血管疾病的死亡率。研究表明,衰老内皮细胞增加了糖酵解和线粒体能量的产生,分别与乳酸脱氢酶 A (LDHA) 表达的增加和所有 4 种 PDHK 亚型表达的降低有关,二氯乙酸可以抑制丙酮酸脱氢酶(PDH) 激酶(PDHKs) 的活性,导致 PDH 的激活,进而抑制糖酵解和丙酮酸重新定向到三羧酸循环,这种药理作用可能会诱导过早衰老表型,表明能量代谢障碍可能会导致内皮细胞衰老,在一定程度上影响心室重构、心衰的进程<sup>[23]</sup>。

3.4 炎症 研究发现<sup>[11-12]</sup>,衰老细胞分泌表型中包含的大量炎症因子,其中包括白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ),引发慢性无菌炎症,诱导组织重构,导致的血管细胞衰老促进了与年龄相关疾病的发展,包括心力衰竭、糖尿病和动脉粥样硬化性疾病。LAZZERONI D 等<sup>[24]</sup>实验结果表明,促炎细胞因子的增加了氧化应激,促使成纤维细胞分化为分泌胶原蛋白的肌成纤维细胞,并诱导细胞外基质降解,导致心肌硬度增加和冠状动脉微血管功能障碍。此外,局部炎症还会降低 NO 和环鸟苷单磷酸的可用性,导致大量肌酸蛋白的低度磷酸化,从而增加心脏僵硬并影响舒张功能。慢性低度炎症是 HF-pEF 的主要驱动因素之一,它会导致 NO 生物利用率降低,促炎细胞因子水平升高,并引发氧化应激<sup>[25]</sup>,因此,慢性、低度、全身性炎症可能损害心脏结构和功能。

3.5 自噬失衡 衰老细胞的自噬是一种高度调控的分解代谢过程,作为一种细胞质降解途径,自噬可以保护机体免受外源性感染和内源性炎症,包括分子聚集和细胞器损伤,当自噬受到干扰时,对炎症性疾病产生影响,包括心力衰竭、动脉粥样硬化形成和肿瘤等<sup>[26]</sup>。有证据表明自噬提供了供给雷帕霉素的多蛋白复合物 1 的游离氨基酸,而多蛋白复合物 1 又是启动衰老细胞分泌表型成分合成所需的,因此,在衰老细胞中,雷

帕霉素的机械靶标活化可以跟随自噬的诱导,这些功能性连接表明衰老细胞中存在自噬调节途径<sup>[27]</sup>。在心脏中,自噬可被长期缺血、心肌缺血再灌注损伤和各种病因的心力衰竭激活,甚至在某些病理条件下可能加剧心肌细胞死亡<sup>[28]</sup>。在一项关于 HFpEF 的研究分析结论,自噬的抑制导致内皮细胞和血管平滑肌细胞的细胞衰老,在这条线上,自噬诱导可以防止细胞衰老的出现,心衰的基本病理机制是心室重构,由此发现心脏自噬功能异常,引发心衰前,可能经历了心室重构过程<sup>[25]</sup>。

3.6 端粒结构损伤 端粒是染色体保持完整和稳定的三大要素之一,端粒生物学在调节有丝分裂后细胞的按时间顺序衰老中起着重要作用<sup>[29]</sup>。端粒缩短、端粒结构的塌陷或端粒上的庇护素复合物的置换引起的功能障碍性端粒引起 DNA 损伤反应和细胞增殖的丧失,从而导致细胞衰老或凋亡<sup>[30]</sup>。研究发现<sup>[31]</sup>,晚期端粒酶缺陷的小鼠会出现严重的心脏功能障碍,包括左心室肥大、心肌细胞数量减少以及心力衰竭,这些发现表明端粒缩短或结构损伤可能与细胞衰老和年龄相关的疾病,如心力衰竭、遗传性心肌病、扩张型心肌病和冠状动脉粥样硬化性心脏病有关。

心衰是一种严重的心血管疾病,它可能由多种相对独立因素导致,以上所列的 6 种因素是目前研究的部分相关性因素。这些因素之间有着密切的联系,共同构成了一个网络机制,用于调节细胞衰老和心室重塑,最终导致心力衰竭。线粒体质量控制依赖于端粒缩短、ROS 的清除或者损伤引起的 DNA 修复和蛋白质重折叠/降解等多种途径,线粒体自噬是一种通过选择性地降解线粒体来调节线粒体质量和数量的过程,表明了线粒体与自噬存在联系<sup>[32]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体共激活因子(PGC-1 $\alpha$ ) 调节的分子通路,将氧化应激和线粒体代谢与炎症反应联系起来,低水平的 PGC-1 $\alpha$  能够下调线粒体抗氧化基因表达,能够在炎症期间诱导氧化应激的发生,并促进核因子 kappaB 激活<sup>[33]</sup>。在小鼠模型中,巨噬细胞的自噬缺陷与致动脉粥样硬化炎症体激活 IL-1 $\beta$  分泌和炎症相关,胆固醇晶体积蓄在溶酶体隔室中,可引起溶酶体损伤和下游 NLRP3 炎症体活化<sup>[26]</sup>。研究发现,促进早衰表型和心肌疾病可能通过炎症和氧化应激介导的 ASK1/p38 MAPK 和 SAPK/JNK 信号通路的激活来调节<sup>[34]</sup>。因此,在多种复杂的病理生理机制作用下,导致心室重构,同时促进了心脏细胞衰老,造成恶性循环,见图 1。

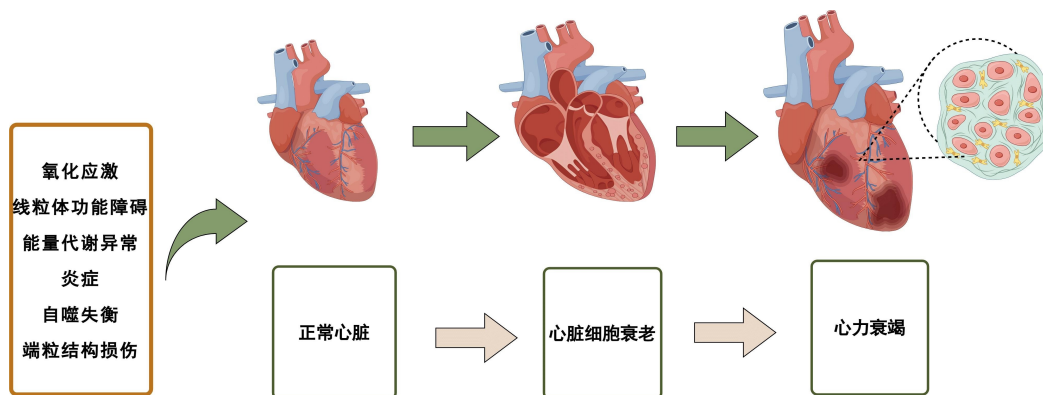


图 1 心脏细胞衰老参与心力衰竭调控的示意图

#### 4 心脏细胞衰老与心衰的防治

4.1 抗衰老治疗 从细胞衰老机制方向研究其对于心衰的防治作用,可从靶向清除衰老细胞(抗衰老剂)、抑制细胞衰老(抗衰老剂)和延缓衰老的进程(如 SASP 抑制剂/端粒酶等)等方面去深入研究。衰老细胞具有增加的糖酵解、增加的 DNA 损伤反应激活相关的标志物并表现出衰老细胞相关分泌表型,为去除衰老细胞(抗衰老剂)或抑制衰老表型(抗衰老剂)的药物研究提供了潜在靶点<sup>[4]</sup>,以减少心血管疾病中衰老细胞的影响。目前,治疗衰老的药物有多种类型,包括抗衰老剂、SASP 抑制剂和营养信号调节剂。这些药物的作用机制各不相同,因此在选择使用时需要考虑它们的特性。抗衰老剂是一类能够通过选择性诱导衰老细胞凋亡的药物,它们包括 BCL 家族抑制剂、PI3K/AKT 抑制剂(如达沙替尼、槲皮素、非瑟酮等)或 FOXO 调节剂。SASP 抑制剂如抗氧化剂、Wnt/ $\beta$ -连环蛋白抑制剂和 Janus 激酶(JAK)抑制剂。营养信号调节剂可以通过增加 Sirtuin 酶药物(如白藜芦醇)、mTOR 信号抑制因子(如雷帕霉素)或激活 AMPK 药物(如二甲双胍、姜黄素、枸杞等)来调节人体的营养状况,上述这些药物在临床抗衰老作用研究中得到了证实,可以帮助人们延缓衰老,并且有助于保持健康<sup>[35]</sup>。尤其是临床上应用于 2 型糖尿病治疗的二甲双胍,在临床前模型和人体中的越来越多的证据表明,在降低与衰老有关的疾病(如神经变性和癌症)的风险方面有有益的作用<sup>[36]</sup>。CHUNG C L 等<sup>[37]</sup>在一项临床皮肤病学研究试验中,检验了雷帕霉素在局部应用时对皮肤衰老细胞数量和老化标志物的影响,该研究在参与者中观察到皮肤衰老细胞数量和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p16INK4A 蛋白水平显著降低,同时 VII 型胶原蛋白水平升高,揭示了雷帕霉素在人类抗衰老治疗中的潜在作用,这对于开发干预措施以降低固有衰老速率,从而降低与年龄相关疾病(如心血管疾病、皮肤衰老、癌症和痴呆等)的风险有一定的指导意义。

4.2 调控衰老的因素 外在因素:生活方式、饮食习惯、运动及保持良好精神状态等。内在因素:基因表达、表观遗传学修饰、分子生物学角度等。从基因表达角度<sup>[38]</sup>发现,成体组织干细胞在多细胞生物整个生命周期中在组织维持和再生中具有关键作用,干细胞的自我更新和功能发生了改变,这有助于与衰老相关的器官功能障碍和疾病的发展,在衰老过程中,成体干细胞的功能下降,它们是多细胞生物体中存活时间最长的增殖细胞,因此,具有获得 DNA 突变和表观遗传改变的内在增加的风险,损害基因表达的保真度,存在于不同组织中的干细胞积累了一些缺陷,这些缺陷可能会阻止它们执行修复组织损伤和维持组织稳态的关键功能,这些缺陷包括健康蛋白质组的维持能力下降、代谢变化、内在和外在信号通路的改变、DNA 损伤和表观遗传变化。NATSUMEDA M 等<sup>[39]</sup>研究发现同种异体干细胞疗法对慢性缺血性心肌病猪具有协同促进心脏再生和左心室功能恢复的作用,且无不良免疫反应。由此可见,了解干细胞与细胞衰老的机制关系,通过基因工程技术恢复衰老的心脏干细胞的功能,可作为干细胞治疗心力衰竭的方向。从表观遗传学角度,基因组 DNA 甲基化、DNA 相互作用蛋白的修饰和染色质的构象变化如端粒结构缩短等,在实验动物模型中的心脏分化、发育、出生后生长和疾病等过程中以及在导致患者心力衰竭或潜在心力衰竭的条件下发挥重要作用,这有助于表观遗传药物的研究,如阿帕贝酮是一种溴结构域抑制剂,最近在一项大型 II 期、III 期临床试验中进行了检测,阿帕贝酮治疗可减少近期急性冠脉综合征、糖尿病和低高密度脂蛋白水平患者的缺血性心血管事件<sup>[40]</sup>,该研究项目具有预防和减缓细胞衰老的潜力,这一治疗方法可能在未来心脏衰竭的抗衰老治疗中发挥一定的作用。从分子生物学角度,非编码 RNA 与心衰的进程密切相关,起到调节心脏细胞衰老的重要作用,有研究结果表明,miRNAs 通过主要的 p16、p53、SASP 和钙信号通路参与调节衰老,

从而揭示 miRNAs 如何调节细胞衰老的机制<sup>[41]</sup>, 因此, 利用靶向 miRNA 是 HF 抗衰老治疗的新方向。

## 5 结论

细胞衰老对心室的重构和心力衰竭的发展起着的关键作用已在研究证明。然而, 目前对心脏细胞衰老的研究比较少, 关于细胞分子生物学机制及其参与心室重构, 乃至发展到终末期心衰的作用仍然没有研究清楚。这需要对“细胞衰老在引起心脏功能受损, 再到心室重构, 甚至最后发展成终末期心力衰竭”这一大经典心衰发展路径进行深入的探索。因此, 未来将以细胞衰老为研究焦点, 探索新的治疗方法和策略, 例如分子靶向治疗、物理靶向治疗和生物靶向治疗等。现在, 心脏疾病仍然是导致死亡的主要原因之一。那么, 应该如何更好地改善心血管疾病患者的生活质量和提高他们的生存率? 问题的答案是, 解决以上阐述的问题, 必将有利于为心衰的防治提供精准的治疗方案, 向实现精准医学的目标迈进。

## 参考文献:

- [1] FILIPIAK K J, SURMA S, ROMAN CZYK M, et al. Heart failure-do we need new drugs or have them already? a case of coenzyme Q10[J]. *J Cardiovascular Dev Dis*, 2022, 9(5):161.
- [2] EMMONS-BELL S, JOHNSON C, ROTH G. Prevalence, incidence and survival of heart failure;a systematic review [J]. *Heart*, 2022, 108(17):1351-1360.
- [3] ZHAO D, LIU J, WANG M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(4):203-212.
- [4] CHEN M S, LEE R T, GARBERN J C. Senescence mechanisms and targets in the heart[J]. *Cardiovasc Research*, 2022, 118(5):1173-1187.
- [5] HU L, LI H, ZI M, et al. Why senescent cells are resistant to apoptosis: an insight for senolytic development [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10(10):822816.
- [6] MENG T T, WANG P, DING J Y, et al. Global research trends on ventricular remodeling: a bibliometric analysis from 2012 to 2022[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(11):101332.
- [7] FRANTZ S, HUNDERTMARK M J, SCHULZ-MENGER R J, et al. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(27):2549-2561.
- [8] SCHIRONE L, FORTE M, PALMERIO S, et al. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:3920195.
- [9] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of

heart failure:a report of the american college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18):e895-e1032.

- [10] GORGOULIS V, ADAMS P D, ALIMONTI A, et al. Cellular senescence: defining a path forward[J]. *Cell*, 2019, 179(4):813-827.
- [11] SUN Y, COPPE J, LAM E W F. Cellular senescence: the sought or the unwanted? [J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(10):871-885.
- [12] MEHDIZADEH M, AGUILAR M, THORIN E, et al. The role of cellular senescence in cardiac disease: basic biology and clinical relevance[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(4):250-264.
- [13] GAL H, PORAT Z, KRIZHANOVSKY V. A multiparametric assay to evaluate senescent cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2018:107-117.
- [14] TANG X Q, LI P H, CHEN H Z. Cardiomyocyte senescence and cellular communications within myocardial microenvironments[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11:280.
- [15] OBAS V, VASAN R S. The aging heart[J]. *Clin Sci*, 2018, 132(13):1367-1382.
- [16] van der POL A, van GILST W H, VOORS A A, et al. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future[J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(4):425-435.
- [17] PAGAN L U, GOMES M J, GATTO M, et al. The role of oxidative stress in the aging heart[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2):336.
- [18] LAZZARINI E, LODRINI A M, ARICI M, et al. Stress-induced premature senescence is associated with a prolonged QT interval and recapitulates features of cardiac aging[J]. *Theranostics*, 2022, 12(11):5237-5257.
- [19] MIWA S, KASHYAP S, CHINI E, et al. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13):e158447.
- [20] YAMAMOTO T, SANO M. Deranged myocardial fatty acid metabolism in heart failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2):996.
- [21] MANOLIS A S, MANOLIS A A, MANOLIS T A, et al. Mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: current status of translational research/clinical and therapeutic implications[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1):275-313.
- [22] CHEN L, SONG J P, HU S S. Metabolic remodeling of substrate utilization during heart failure progression[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(1):143-154.
- [23] STABENOW L K, ZIBROVA D, ENDER C, et al. Oxidative glucose metabolism promotes senescence in vascular endothelial cells[J]. *Cells*, 2022, 11(14):2213.
- [24] LAZZERONI D, VILLATORE A, SOURYAL G, et al. The aging heart: a molecular and clinical challenge[J].

- Int J Mol Sci, 2022, 23(24):16033.
- [25] SANHUEZA-OLIVARES F, TRONCOSO M F, PINO-DE LA FUENTE F, et al. A potential role of autophagy-mediated vascular senescence in the pathophysiology of HFpEF[J]. Front Endocrinol, 2022, 13:1057349.
- [26] DERETIC V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism[J]. Immunity, 2021, 54(3):437-453.
- [27] CAYO A, SEGOVIA R, VENTURINI W, et al. mTOR activity and autophagy in senescent cells, a complex partnership[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15):8149.
- [28] DEL RE D P, AMGALAN D, LINKERMANN A, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease[J]. Physiol Rev, 2019, 99(4):1765-1817.
- [29] LIU J, WANG L H, WANG Z G, et al. Roles of telomere biology in cell senescence, replicative and chronological ageing[J]. Cells, 2019, 8(1):54.
- [30] LIN J, EPEL E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms[J]. Ageing Res Rev, 2022, 73:101507.
- [31] ROSSIELLO F, JURK D, PASSOS J F, et al. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases[J]. Nat Cell Biol, 2022, 24(2):135-147.
- [32] ONISHI M, YAMANO K, SATO M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. EMBO J, 2021, 40(3):e104705.
- [33] RIUS-PÉREZ S, TORRES-CUEVAS I, MILLÁN I, et al. PGC-1  $\alpha$ , inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:1452696.
- [34] PAPACONSTANTINOU J. The role of signaling pathways of inflammation and oxidative stress in development of senescence and aging phenotypes in cardiovascular disease[J]. Cells, 2019, 8(11):1383.
- [35] ZHU M, MENG P, LING X, et al. Advancements in therapeutic drugs targeting of senescence[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2020, 11:2040622320964125.
- [36] SOUKAS A A, HAO H B, WU L F. Metformin as anti-aging therapy; is it for everyone? [J]. Trends in Endocrinol Metab, 2019, 30(10):745-755.
- [37] CHUNG C L, LAWRENCE I, HOFFMAN M, et al. Topical rapamycin reduces markers of senescence and aging in human skin: an exploratory, prospective, randomized trial[J]. GeroScience, 2019, 41(6):861-869.
- [38] ERMOLAEVA M, NERI F, ORI A, et al. Cellular and epigenetic drivers of stem cell ageing[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(9):594-610.
- [39] NATSUMEDA M, FLOREA V, RIEGER A C, et al. A combination of allogeneic stem cells promotes cardiac regeneration[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(20):2504-2515.
- [40] AMEER S S, HOSSAIN M B, KNÖLL R. Epigenetics and heart failure[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23):9010.
- [41] ZIA A, FARKHONDEH T, SAHEBDEL F, et al. Key miRNAs in modulating aging and longevity: a focus on signaling pathways and cellular targets[J]. Curr Mol Pharmacol, 2022, 15(5):736-762.

收稿日期:2024-05-17;修回日期:2024-06-20

(上接第 976 页)

- [19] 张蕾. 刮痧探寻阿是穴配合针灸治疗膝骨关节炎疗效观察[J]. 北京中医药, 2016, 35(3):255-257.
- [20] 魏金荣, 张惠萍, 徐书英, 等. 刮痧疗法治疗膝骨性关节炎效果观察[J]. 中西医结合护理:中英文, 2018, 4(10):55-59.
- [21] 郑洪新, 杨柱. 中医基础理论[M]. 5 版. 北京:中国中医药出版社, 2021:17-19.
- [22] 唐苛. 中医外治法治疗膝关节骨性关节炎的临床经验[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(16):18-19.
- [23] 刘娜, 温凯甜, 粟顺美, 等. 李氏虎符铜砭刮痧治疗慢阻肺的护理体会[J]. 中医外治杂志, 2018, 27(6):47-48.
- [24] NIELSEN A, KNOBLAUCH N T, DOBOS G J, et al. The effect of Gua Sha treatment on the microcirculation of surface tissue: a pilot study in healthy subjects[J]. Explore, 2007, 3(5):456-466.
- [25] 刘渊, 孙雪莲, 邓健, 等. 痧脊经筋疗法对兔膝骨性关节炎软骨组织及细胞因子的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6):2746-2749.
- [26] 缪旭东. 药刮法对兔 KOA 模型软骨细胞中 caspase-3、caspase-9、XIAP 表达的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2020.
- [27] GBD Disease and Injury incidence and prevalence collaborators, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. The Lancet, 2016, 388(10053):1545-1602.
- [28] BANNURU R R, OSANI M C, VAYSBROT E E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2019, 27(11):1578-1589.

收稿日期:2024-04-07;修回日期:2024-05-19