



电子、语音版

·综述·

血管老化加速自发性脑出血发生的相关研究进展

司泽钰¹, 范小璇^{2,3}, 连露露², 张志刚², 封玉宁², 林隆杰², 王凯⁴, 赵晓平^{2,3}

1. 北京市顺义区空港医院, 北京 101318
2. 陕西中医药大学第一临床医学院/附属医院, 陕西 咸阳 712000
3. 陕西省中医脑病临床医学研究中心, 陕西 咸阳 712000
4. 安康市中医医院脑病科, 陕西 安康 735000

摘要: 自发性脑出血是老年人最常见的急危重症, 高血压和血管结构改变是其发生的主要原因, 但是年龄的增长为什么会带来自发性脑出血发病率的升高尚不清楚。该文通过对近年来血管老化与自发性脑出血发生相关文献进行综述, 从衰老引起的高血压和血管结构功能改变两个方面探讨血管老化加速自发性脑出血发生的机制, 期望对自发性脑出血防治的研究提供新的思路 and 参考。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(6): 96-100]

关键词: 自发性脑出血; 血管老化; 慢性炎症反应; 动脉粥样硬化; 动脉重塑

中图分类号: R743

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.06.018

Research progress in vascular aging accelerating Spontaneous cerebral hemorrhage

SI Zeyu¹, FAN Xiaoxuan^{2,3}, LIAN Lulu², ZHANG Zhigang², FENG Yuning², LIN Longjie², WANG Kai⁴, ZHAO Xiaoping^{2,3}

1. Beijing Airport Hospital, Beijing 101318, China
2. The first Clinical Medical College/Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China
3. Shaanxi Clinical Research Center of TCM Encephalopathy, Xianyang, Shaanxi 712000, China
4. Ankang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ankang, Shaanxi 735000, China

Corresponding author: FAN Xiaoxuan, Email: szfyfx@163.com

Abstract: Spontaneous cerebral hemorrhage is a common and severe disease in the elderly. Hypertension and cerebral vascular structural changes are the main causes of Spontaneous cerebral hemorrhage. However, it is unclear why the incidence of Spontaneous cerebral hemorrhage increases with age. Reviewing the literature on vascular aging and Spontaneous cerebral hemorrhage in recent years, this paper discusses the mechanism of vascular aging accelerating Spontaneous cerebral hemorrhage in two aspects: hypertension and changes in vascular structure and function, which are caused by aging, hoping to provide new ideas and references for the prevention and treatment of Spontaneous cerebral hemorrhage.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(6): 96-100]

Keywords: Spontaneous cerebral hemorrhage; Vascular aging; Chronic inflammatory response; Atherosclerosis; Arterial remodeling

基金项目: 陕西省中医脑病临床医学研究中心建设项目(2022LCZX-02); 陕西省重点研发计划(2019ZDLSF04-06-01); 陕西省省级院士工作站建设项目(2019-30); 陕西省中医药大学学科创新团队(2019-YL15)。

收稿日期: 2022-12-09; **修回日期:** 2023-10-12

作者简介: 司泽钰(1998—), 女, 山西, 硕士研究生, 主要从事颅脑损伤、脑血管疾病及神经系统肿瘤的中西医结合临床研究, Email: zeyu_s@163.com。

通信作者: 范小璇(1979—), 男, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事颅脑损伤、脑血管病及神经系统肿瘤的中西医结合临床研究, Email: szfyfx@163.com。

自发性脑出血(不包括动脉瘤和动静脉畸形引起的)是老年人最常见的急危重症之一,因其高死亡率、高致残率、高复发率和高经济负担的特点备受人们的关注^[1]。近年来,许多学者注意到,自发性脑出血的发病率随着年龄的增长而增加。瑞典 Soderhamn 地区的一项研究发现^[2],该地区脑出血发生率较高可能与该地区人口严重的老龄化有关(该地区大约 20% 的人口年龄在 65 岁或以上)。来自 Ikram 等^[3]的一项研究发现,与 45~54 岁的人群相比,85 岁及以上人群每年脑出血的风险增加了近 10 倍。一项意大利的研究发现,65 岁及以上的群体发生脑出血的年龄特异性风险比 65 岁以下的群体高 5 倍,85 岁及以上的老年群体比 65~84 岁的中老年群体高 2 倍^[4]。笔者团队前期研究发现^[5],51~70 岁为脑出血的高发年龄段,占有发病患者的 72.4%。因此笔者认为,血管老化可能在一定程度上加速了脑出血的发生。本文将从影响高血压和血管结构改变 2 个方面对血管老化促进自发性脑出血发生的潜在机制进行综述,为相关研究提供参考。

1 自发性脑出血发生的主要原因

高血压和血管结构改变是自发性脑出血发生的主要原因。高血压对脑血管的慢性持续性损伤,造成血管结构的改变,一方面血管壁的破坏使得血管在血压升高时更易出血;另一方面,血管壁的重塑带来的管腔狭小导致血流量减少,引起反射性血压升高,更容易导致已损血管壁的破裂。这一恶性循环成为自发性脑出血发生的基础。

1.1 高血压是自发性脑出血发生的即时驱动因素

高血压是自发性脑出血最重要的危险因素,高血压不仅对血管壁造成破坏,更重要的是,压力升高时,脑内受损的小动脉和毛细血管暴露在高压下会引起血液外渗,启动脑出血的发生^[6]。临床常见脑出血在夜间、情绪激动、温度较低时更易发生,这可能与即时血压升高有关。研究发现^[7],较高的夜间平均收缩压(systolic blood pressure, SBP)会增加夜间脑出血风险;夜间睡眠密闭环境空气流动减少,加之夜间高发的呼吸暂停综合征、呼吸窘迫综合征等引起的缺氧或高碳酸血症更易导致交感神经激活从而引起血压升高,这可能是夜间脑出血高发的另一原因^[8]。Nardone 等^[9]研究表明,自发肌肉交感神经活动引发 α-肾上腺素能受体介导的血管收缩,血管阻力增加导致的血压升高可能是情绪激动时容易出现脑出血的原因。Lewington 等^[10]研究发现,冬季 SBP 较夏季平均高出 10 mmHg,室外温度每降低 10℃,SBP 增加 5.7 mmHg,这可能是温度较低时更易发生脑出血的原因。

1.2 血管结构改变是自发性脑出血发生的物质基础

血管壁由血管内皮细胞(endothelial cells, EC)、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)、成纤维细胞(fibroblasts cells, FBC)、周细胞(pericytes cells, PC)

以及结构性细胞外基质(extracellular matrix, ECM)(弹性蛋白和胶原蛋白等)构成^[11]。颅内动脉具有中层肌细胞和外层结缔组织少、外弹力层缺失的特点。在长期高血压作用下,各种血清蛋白在内皮下蓄积引起 VSMC 丢失,血管变硬,管壁弹性减弱,脆性增加,易破裂出血^[12];恶性高血压引起血浆蛋白被隔离到脑小动脉壁而产生肌肉和胶原变性形成透明化,使得血管壁变薄易破^[13-15]。慢性高血压导致的 VSMC 的表型转换,使得 VSMC 收缩蛋白表达降低,弹性分解酶的产生增加,通过降解 ECM,从而削弱血管壁,形成微动脉瘤并易破裂出血^[16]。

2 衰老加速了高血压的发展进程

2.1 衰老引发的炎症反应加速高血压的发展进程。

研究表明^[17],慢性、无菌、低度炎症反应是衰老的重要标志,以炎症反应为主的机体损伤会导致疾病易感性增加、功能储备减少、愈合能力和抗压能力降低、健康状况不稳定、最终导致机体功能障碍,这一过程在多个器官系统中表现出明显的异质性,其中血管系统主要表现为血管老化^[18]。Chiriaco 等^[19]通过对老年人和百岁老人的研究发现,健康老年人在没有急性感染或相关疾病的情况下,白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等炎症因子的水平会随着年龄的增长而升高;Ungvari 等^[20]研究发现,在老化的动物中,EC 和 VSMC 的基因表达谱均存在促炎症转变,以炎症诱导因子(IL-6、TNF-α)、趋化因子、黏附分子、一氧化氮合酶的高表达为标志的血管壁促炎微环境加速了血管结构的改变和功能障碍的形成。具体机制简易图见图 1。

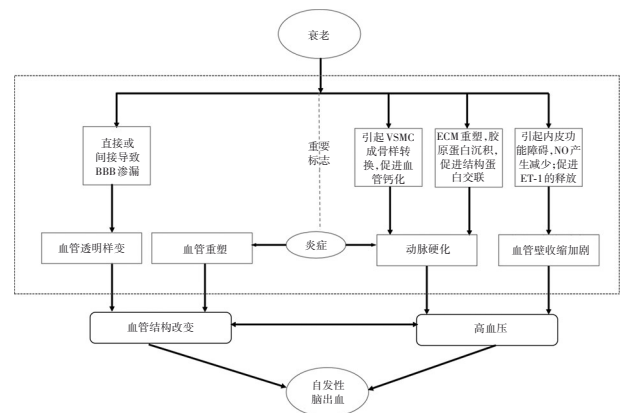


图 1 血管老化加速自发性脑出血机制示意图

炎症过程中产生的单核细胞通过 CC 趋化因子受体 2, CC 趋化因子受体 5 和趋化因子 CX3C 受体 1 及其配体被募集到动脉粥样硬化斑块中,加速了动脉粥样硬化^[21]。炎症过程中发生的非特异性免疫反应和特异性免疫反应也可以加速动脉硬化。Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)

是非特异性免疫系统中最具特征的模式识别受体,低密度脂蛋白通过骨髓分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性途径或 MyD88 非依赖性途径诱导巨噬细胞中的 TLR4 激活,增强泡沫细胞的形成,诱导白细胞募集,并增加动脉粥样硬化斑块内的细胞因子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的产生,进而加速动脉硬化^[22-23]。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体通过切割白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)前体和白细胞介素-18(Interleukin-18, IL-18)前体介导成熟的 IL-1 β 和 IL-18 的上调,加速动脉粥样硬化的形成^[24]。特异性免疫反应会产生大量 B 细胞和 T 细胞,B 细胞亚群 B2 细胞通过产生的高特异性免疫球蛋白 G 抗体,参与辅助性 T 细胞(helper T cells, Th)活化和效应 T 细胞增殖发挥促动脉粥样硬化作用^[25];T 细胞通过 JAK-STAT 信号通路初始分化为 Th1 细胞,Th1 细胞分泌干扰素- γ ,介导巨噬细胞活化,促进动脉粥样硬化发展和斑块扩大,引起血管壁增厚变硬,导致血压升高^[26]。

ECM 包括基质蛋白(胶原蛋白,弹性蛋白等)及 MMPs 等^[27]。随着年龄的增加,动脉内膜中层通过 MMPs 的上调导致弹性蛋白断裂、降解和胶原蛋白的过度沉积^[20],胶原蛋白和弹性蛋白比例升高,加速形成晚期糖基化终产物,促进胶原蛋白与弹性蛋白交联,造成血管的纤维化和硬度的增加,从而引起管腔狭窄、外周阻力增加,促进了血压的升高^[27-29]。衰老过程中,一氧化氮生物利用度会明显下降,导致转谷氨酰胺酶 2 的分泌和活性增加,加快了 ECM 的交联,加速了动脉硬化的形成^[30]。同时,随着管腔不断变窄,脑血流量不断减少,当血流量下降到维持该组织生存能力所必需的临界水平以下时神经内分泌系统激活引起的应激反应导致血压反射性升高^[31-32]。

位于血管壁中间层的 VSMC 具有高度的可塑性,当血管损伤时会产生表型转化^[33]。随着年龄的增长,氧化应激过程加剧了大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,产生的氧化产物可以激活核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)-RANKL 信号通路,引发促钙细胞因子的产生(如 TNF- α),促进动脉内膜钙化^[34]。沉默信息调节因子 1(Sirtuin 1, Sirt1)的 N 端结构域是内源性 Sirt1 依赖性脱乙酰化的正调节因子,通过脱乙酰化 NF- κ B 复合物的 p65 亚基直接抑制 NF- κ B 信号传导,进而抑制 ROS 的产生,抑制血管钙化^[35]。而 Sirt1 蛋白在细胞衰老中发生特异性丢失,引起 ROS 大量产生,加速血管钙化^[36]。此外,VSMC 还可以通过 Runt 相关转录因子(runt-related transcription factor 2, Runx2)介导的 PI3K-AKT 信号通路促进成骨细胞分化和钙化;衰老引起的氧化应激会刺激 Runx2 上调,加速 VSMC 的成骨和钙化,促进血管钙化^[34]。

2.2 衰老引起的内皮功能障碍,是促进血压升高的另一因素。

EC 是邻近血管腔的一层细胞,通过释放舒张因子、收缩因子引起平滑肌的松弛和收缩,调节血管张力^[37]。一氧化氮激活 VSMC 中的可溶性鸟苷环化酶产生环磷酸鸟苷启动血管松弛^[38];当一氧化氮的产生受损时,内皮依赖性收缩会加剧,VSMC 松弛减弱,引起血压升高^[38];同时,EC 释放的内皮素-1(Endothelin-1, ET-1),刺激 VSMC 的迁移和增殖,抑制内皮一氧化氮合酶,进而通过抑制一氧化氮的产生使得 VSMC 松弛减弱^[39]。研究证实,随着年龄的增长,一氧化氮产生逐渐减少^[40],同时加速 ET-1 系统激活,ET-1 与 VSMC 上的内皮素 A 和内皮素 B 受体结合,激活磷脂酶 C-肌醇三磷酸酯途径,导致细胞内钙的增加,引起肌球蛋白激酶的磷酸化,进而使 VSMC 长期收缩,使得脉压增加^[41]。

3 衰老加速血管结构改变

3.1 衰老通过炎症反应加速血管重塑,促进了血管结构的改变

血管重塑是在衰老过程中血管壁结构和功能发生改变的一种适应性变化。炎症反应加速血管重塑与 VSMC 表型切换有关。在生理条件下,VSMC 中 α -平滑肌肌动蛋白、平滑肌 22- α 、平滑素 A/B、平滑肌-肌球蛋白重链和钙蛋白-1 等标志物高度表达,VSMC 表现出收缩表型;而炎症过程引发的血管损伤则会导致 VSMC 表型从收缩表型转变为合成表型^[11,42-43],合成型 VSMC 会释放过量的 MMPs 产生促炎性微环境。同时,MMPs 对氧化还原敏感,并受烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶活性增加的影响,通过 SOX9/HDAC 依赖性机制的表观遗传调控,降解胶原蛋白和弹性蛋白,并可能抵消血管的纤维化,使动脉壁变薄^[44]。

3.2 衰老可直接或间接导致血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)渗漏

BBB 是一种扩散屏障,通过调节循环分子和外周细胞进入大脑来维持中枢神经系统的稳态^[45]。随着年龄的增加,BBB 的结构和功能发生改变^[46]。在衰老作用下,EC 中黏附分子 1 和细胞间黏附分子 1 的表达水平下降,通过影响紧密连接蛋白的形成来降低 BBB 完整性,引起 BBB 渗漏^[47]。PC 在维持毛细血管屏障和 BBB 的完整性、调节脑血流、控制白细胞通过血管壁过程中发挥着重要的作用^[48-50]。衰老会引起 PC 丢失^[51-52],在压力作用下,丢失的 PC 会导致血流严重改变和循环衰竭^[53-54]。随着年龄的增长,从 PC 中脱落的血小板衍生生长因子受体 β 的可溶性形式会引起血管 BBB 分解,导致血管 BBB 功能障碍^[52]。衰老还通过影响 EC,产生 ET-1,降低内皮一氧化氮含量,直接破坏 BBB 功能,引起 BBB 渗漏^[55]。此外,衰老的 EC 中 NF- κ B p65 被激活,细胞凋亡易感性增加,

导致BBB功能障碍^[45]。随着血管渗漏不断增加,血液中蛋白和脂质成分进入血管壁,动脉逐渐透明化,沉积的蛋白引起VSMC丢失导致血管变硬变脆,管壁弹性减弱,易扩张出血。

综上所述,高血压和血管结构改变是自发性脑出血发生的主要因素,而衰老过程中炎症反应、血管EC、VSMC、ECM的变性引起动脉硬化、内皮功能障碍、血管重

塑以及直接或间接引起BBB渗漏,加速了血压升高和血管结构的改变,成为脑出血发病的重要推手。传统脑出血治疗采用外科手术、控制血压、降低颅内压等,但会带来脑灌注不足以及继发性脑缺血损伤等危害。因此,重视抗衰老治疗为自发性脑出血的预防提供了新的思路,具有一定的研究潜力。

参 考 文 献

- [1] AL-KAWAZ MN, HANLEY DF, ZIAI W. Advances in therapeutic approaches for spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(4): 1757-1767.
- [2] THRIFT AG, DONNAN GA, MCNEIL JJ. Epidemiology of intracerebral hemorrhage[J]. *Epidemiol Rev*, 1995, 17(2): 361-381.
- [3] IKRAM MA, WIEBERDINK RG, KOUDSTAAL PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(4): 300-306.
- [4] FORTI P, MAIOLI F, DOMENICO SPAMPINATO M, et al. The effect of age on characteristics and mortality of intracerebral hemorrhage in the oldest-old[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(5/6): 485-492.
- [5] 范小璇,赵晓平,王云冈,等.气候因素对不同年龄患者脑出血发病率的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2011, 13(2): 172.
- [6] AN SJ, KIM TJ, YOON BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: an update[J]. *J Stroke*, 2017, 19(1): 3-10.
- [7] CHEN YK, LIANG WC, YUAN SL, et al. Circadian rhythms of blood pressure in hypertensive patients with cerebral microbleeds[J]. *Brain Behav*, 2022, 12(4): e2530.
- [8] KARIO K, HETTRICK DA, PREJBISZ A, et al. Obstructive sleep apnea-induced neurogenic nocturnal hypertension: a potential role of renal denervation[J]. *Hypertension*, 2021, 77(4): 1047-1060.
- [9] NARDONE M, KATERBERG C, INCOGNITO AV, et al. Blood pressure oscillations impact signal-averaged sympathetic transduction of blood pressure: implications for the association with resting sympathetic outflow[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 321(4): H798-H806.
- [10] LEWINGTON S, LI LM, SHERLIKER P, et al. Seasonal variation in blood pressure and its relationship with outdoor temperature in 10 diverse regions of China: the China Kadoorie Biobank[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(7): 1383-1391.
- [11] JAMINON A, REESINK K, KROON A, et al. The role of vascular smooth muscle cells in arterial remodeling: focus on calcification-related processes[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5694.
- [12] OLSON JL. Hyaline arteriolosclerosis: new meaning for an old lesion[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(3): 1162-1163.
- [13] FISHER CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1971, 30(3): 536-550.
- [14] WILSON SK, HEPTINSTALL RH. The effects of heparin treatment on vascular permeability and vessel wall damage in acute hypertension in the rat[J]. *Am J Pathol*, 1983, 111(3): 354-366.
- [15] ROSENBLUM WI. Fibrinoid necrosis of small brain arteries and arterioles and miliary aneurysms as causes of hypertensive hemorrhage: a critical reappraisal[J]. *Acta Neuropathol*, 2008, 116(4): 361-369.
- [16] WILLIS AI, PIERRE-PAUL D, SUMPIO BE, et al. Vascular smooth muscle cell migration: current research and clinical implications[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2004, 38(1): 11-23.
- [17] BEKTAS A, SCHURMAN SH, SEN R, et al. Aging, inflammation and the environment[J]. *Exp Gerontol*, 2018, 105: 10-18.
- [18] MCHUGH D, GIL J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(1): 65-77.
- [19] CHIRIACÒ M, GEORGIPOULOS G, DURANTI E, et al. Inflammation and vascular ageing: from telomeres to novel emerging mechanisms[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2019, 26(4): 321-329.
- [20] UNGVARI Z, TARANTINI S, DONATO AJ, et al. Mechanisms of vascular aging[J]. *Circ Res*, 2018, 123(7): 849-867.
- [21] GOLBUS JR, STITZIEL NO, ZHAO W, et al. Common and rare genetic variation in *CCR2*, *CCR5*, or *CX3CR1* and risk of atherosclerotic coronary heart disease and glucometabolic traits [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2016, 9(3): 250-258.
- [22] ROCHA DM, CALDAS AP, OLIVEIRA LL, et al. Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 244: 211-215.
- [23] LI B, LI WH, LI XL, et al. Inflammation: a novel therapeutic target/direction in atherosclerosis[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(8): 1216-1227.
- [24] SHI X, XIE WL, KONG WW, et al. Expression of the NLRP3 inflammasome in carotid atherosclerosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(11): 2455-2466.
- [25] KYAW T, TAY C, KRISHNAMURTHI S, et al. B1a B lymphocytes are atheroprotective by secreting natural IgM that increases IgM deposits and reduces necrotic cores in atherosclerotic lesions[J]. *Circ Res*, 2011, 109(8): 830-840.

- [26] RECINOS A 3rd, LEJEUNE WS, SUN H, et al. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194(1): 125-133.
- [27] MA ZH, MAO CF, JIA YT, et al. Extracellular matrix dynamics in vascular remodeling[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(3): C481-C499.
- [28] REESINK KD, SPRONCK B. Constitutive interpretation of arterial stiffness in clinical studies: a methodological review[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(3): H693-H709.
- [29] SAFAR M, CHAMOT-CLERC P, DAGHER G, et al. Pulse pressure, endothelium function, and arterial stiffness in spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2001, 38(6): 1416-1421.
- [30] 王凯, 范小璇, 王欢, 等. 血管老化发生机制及相关靶点的研究进展[J]. *实用老年医学*, 2021, 35(7): 750-753.
- [31] GRAHAM DI. Morphologic changes during hypertension[J]. *Am J Cardiol*, 1989, 63(6): 6C-9C.
- [32] ZUO L, WAN T, XU XH, et al. Relationship of early spontaneous type V blood pressure fluctuation after thrombolysis in acute cerebral infarction patients and the prognosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27656.
- [33] ALEXANDER MR, OWENS GK. Epigenetic control of smooth muscle cell differentiation and phenotypic switching in vascular development and disease[J]. *Annu Rev Physiol*, 2012, 74: 13-40.
- [34] DURHAM AL, SPEER MY, SCATENA M, et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 590-600.
- [35] PAN W, YU HZ, HUANG SJ, et al. Resveratrol protects against TNF- α -induced injury in human umbilical endothelial cells through promoting sirtuin-1-induced repression of NF-KB and p38 MAPK[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147034.
- [36] XU CY, WANG L, FOZOUNI P, et al. *SIRT1* is downregulated by autophagy in senescence and ageing[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(10): 1170-1179.
- [37] JIA GH, AROOR AR, DEMARCO VG, et al. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity[J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 231.
- [38] VANHOUTTE PM, SHIMOKAWA H, FELETOU M, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(1): 22-96.
- [39] BREWSTER LM, GARCIA VP, LEVY MV, et al. Endothelin-1-induced endothelial microvesicles impair endothelial cell function[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2020, 128(6): 1497-1505.
- [40] LANTZ J, RENNER J, LÄNNE T, et al. Is aortic wall shear stress affected by aging? An image-based numerical study with two age groups[J]. *Med Eng Phys*, 2015, 37(3): 265-271.
- [41] STAUFFER BL, WESTBY CM, DESOUZA CA. Endothelin-1, aging and hypertension[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2008, 23(4): 350-355.
- [42] RENSEN SSM, DOEVENDANS PAFM, GJJMVAN EYS. Regulation and characteristics of vascular smooth muscle cell phenotypic diversity[J]. *Neth Heart J*, 2007, 15(3): 100-108.
- [43] 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.
- [44] GUZIK TJ, TOUYZ RM. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 70(4): 660-667.
- [45] YAMAZAKI Y, BAKER DJ, TACHIBANA M, et al. Vascular cell senescence contributes to blood-brain barrier breakdown[J]. *Stroke*, 2016, 47(4): 1068-1077.
- [46] BANKS WA, REED MJ, LOGSDON AF, et al. Healthy aging and the blood-brain barrier[J]. *Nat Aging*, 2021, 1(3): 243-254.
- [47] KHAIDAKOV M, WANG XW, MEHTA JL. Potential involvement of LOX-1 in functional consequences of endothelial senescence[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20964.
- [48] ARMULIK A, GENOVÉ G, BETSHOLTZ C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises[J]. *Dev Cell*, 2011, 21(2): 193-215.
- [49] ARMULIK A, GENOVÉ G, MÄE M, et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier[J]. *Nature*, 2010, 468(7323): 557-561.
- [50] ARMULIK A, ABRAMSSON A, BETSHOLTZ C. Endothelial/pericyte interactions[J]. *Circ Res*, 2005, 97(6): 512-523.
- [51] BELL RD, WINKLER EA, SAGARE AP, et al. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging[J]. *Neuron*, 2010, 68(3): 409-427.
- [52] MONTAGNE A, NATION DA, SAGARE AP, et al. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline[J]. *Nature*, 2020, 581(7806): 71-76.
- [53] JAMIESON JJ, LINVILLE RM, DING YY, et al. Role of iPSC-derived pericytes on barrier function of iPSC-derived brain microvascular endothelial cells in 2D and 3D[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2019, 16(1): 15.
- [54] NIKOLAKOPOULOU AM, MONTAGNE A, KISLER K, et al. Pericyte loss leads to circulatory failure and pleiotrophin depletion causing neuron loss[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(7): 1089-1098.
- [55] DONATO AJ, GANO LB, 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.

责任编辑:王荣兵