

· 综述 ·

## 端粒与心血管衰老及补肾活血中药干预的相关性

李稀杰<sup>1</sup>, 段练<sup>2</sup>, 王阶<sup>2\*</sup>

(1. 云南中医药大学第一附属医院, 昆明 650021;

2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

**[摘要]** 随着世界老龄化的进展,目前衰老及衰老相关的心血管疾病已经成为医疗的重要关注方向。衰老是一个普遍和多因素的过程,其特点是生理功能逐渐下降,细胞功能障碍,引起多种疾病。目前端粒缩短成为血管老化的一个标志。端粒长度的缩短因暴露于吸烟、肥胖等因素而加速。端粒缩短和功能障碍在老年性相关心血管疾病的发病机制中起着至关重要的作用。心血管危险因素,如吸烟、高血压、糖尿病、肥胖和压力等,都被认为会增加氧化应激或炎症,加速端粒的缩短,相反健康的生活方式可以保护和维持端粒长度。既往研究也表明端粒缩短与动脉粥样硬化性心血管疾病密切相关。这可能是心血管疾病危险分层的一个有效的生物标志物。传统医学认为,人体衰老和肾精亏虚相伴而至。而心肾之间相互关联,相互制约,而成水火既济。“心主身之血脉”,肾虚所致的心功能受损和心的自身衰老都会引起相关的心血管疾病。研究发现活血化痰中药,及多个具有补肾功效的中药或方剂很有可能通过改变端粒长度和端粒酶活性,影响改善心血管相关的疾病。在当今老龄化社会的进程中,在广阔的中医药宝库中进一步挖掘,于多种活血化痰中药及补肾中药中进一步探索,从端粒角度研究中医药干预心血管衰老的病理机制对心血管疾病的防治具有重要意义。

**[关键词]** 端粒;端粒酶;心血管疾病;衰老;补肾

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)17-0187-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20191725

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190515.2204.020.html>

**[网络出版时间]** 2019-05-16 17:08

## Correlation Between Telomere and Cardiovascular Aging and Traditional Chinese Medicine Intervention

LI Xi-jie<sup>1</sup>, DUAN Lian<sup>2</sup>, WANG Jie<sup>2\*</sup>

(1. *The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650021, China;*

2. *Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China*)

**[Abstract]** With the advance of aging in the world, aging and its relevant cardiovascular diseases have become an important concern for medical care. Aging is a universal and multifactorial process characterized by a gradual decline in physiological functions, cell dysfunction and a variety of diseases. Telomere shortening is currently a hallmark of vascular aging. The shortening of telomere length is accelerated by exposure to smoking, obesity and other factors. Telomere shortening and dysfunction play crucial roles in the pathogenesis of senile-related cardiovascular diseases. Cardiovascular risk factors, such as smoking, high blood pressure, diabetes, obesity and stress are considered to increase oxidative stress or inflammation, accelerate the shortening of telomeres, and protect the healthy telomere length. Previous studies have also shown that telomere shortening is closely related to atherosclerotic cardiovascular disease. This may be an effective biomarker for the risk stratification of cardiovascular disease. According to the theory of traditional Chinese medicine (TCM), human aging and

**[收稿日期]** 20190306(004)

**[基金项目]** 王阶院士工作站[云科外发(2016)1号]

**[第一作者]** 李稀杰, 硕士, 医师, 从事中西医结合心血管病研究, E-mail: dlxylc117@163.com

**[通信作者]** \*王阶, 博士, 教授, 从事中西医结合心血管病研究, E-mail: wangjie0103@126.com

kidney deficiency are accompanied. The heart and kidney are interrelated and mutually constrained for coordinating water and fire. Impaired heart function due to kidney deficiency and self-aging can cause relevant cardiovascular diseases. The study found that TCM or prescriptions for activating blood circulation to remove blood stasis and many kidney-reinforcing TCM or prescriptions are likely to affect cardiovascular diseases by altering telomere length and telomerase activity. In today's aging society, TCM for promoting blood circulation, removing blood stasis and tonifying kidney from the perspective of telomere is of great significance for the pathological mechanism of cardiovascular diseases.

[Key words] telomere; telomerase; cardiovascular disease; aging; tonifying kidney

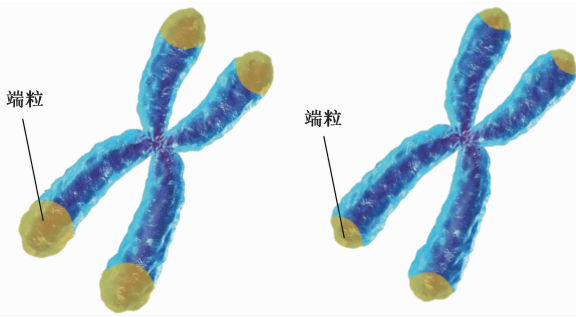
衰老是一个多因素的过程,包含了多种物种的内在因素和积累,同时衰老导致的细胞功能障碍也会引起许多疾病<sup>[1-2]</sup>。1961年, Hayflick 教授在体外培养成纤维细胞时发现,即使给予细胞生长最适宜的环境,细胞分裂至一定代数时也会减少分裂。基于此种现象, Hayflick 首次提出了细胞衰老的概念。而这种细胞的增殖能力的极限,则被称为 Hayflick 极限 (Hayflick limit)<sup>[3-4]</sup>。研究表明,细胞随着复制次数越来越多会导致端粒缩短和端粒酶活性降低。正常细胞端粒的长度会随着 DNA 的复制而不断地缩短,当端粒 DNA 缩短到一定程度时,细胞会自动开启衰老程序,这个过程就被称之为端粒缩短<sup>[5-6]</sup>。而细胞衰老是任何种类的细胞基本的生理过程,包括血管内皮细胞和平滑肌细胞,在一系列内源性和外源性应激源如活性氧 (ROS),端粒功能障碍,端粒相关 DNA 损伤和旁分泌信号的作用下造成不可逆的细胞阻滞<sup>[7]</sup>。与衰老相关的心血管功能障碍和心力衰竭不仅损害心脏功能,而且损害生活质量,最终降低老年人的预期寿命。心血管相关的发病率和死亡率正在上升,仍然是全球性的健康威胁。因此更好地理解心血管衰老的机制,有助于预防和治疗与年龄相关的疾病。传统医学认为,人体衰老和肾精亏虚相伴而至。而心肾之间相互关联,相互制约,而成水火既济。“心主身之血脉”。肾虚所致的心功能受损和心的自身衰老都会引起相关的心血管疾病。而研究发现活血化瘀中药,及多个具有补肾功效的中药或方剂很有可能通过改变端粒长度和端粒酶活性<sup>[8]</sup>,影响改善心血管相关的疾病。已有述评探索了端粒及心血管疾病的关系<sup>[9-10]</sup>,但从中医药干预对心血管衰老及端粒的层面的相关讨论尚属首次。本文从端粒层面讨论补肾活血中药干预心血管衰老的作用机制,旨在更好地理解心血管衰老的机制,寻找更好的防治心血管疾病的干预方法。

## 1 端粒和端粒酶的基本结构和功能特点

端粒 (图 1) 是位于染色体末端的 DNA 重复序

列 (其序列是 TTAGGG) 以及结合在这段 DNA 重复序列之上的核蛋白复合物所共同组成的复杂结构。其中 5' 末端富含鸟嘌呤 (G) 的单链 DNA 重复序列在含有诸如 Na 或 K 等单价金属离子的情况下折叠,形成 G-四联体结构<sup>[3]</sup>。这种结构不能被端粒酶延伸,抑制端粒酶的活性,成为一种潜在的治疗靶点。3' 末端发生弯曲形成 T 环,用于合成染色体末端的帽子结构以及调节端粒酶活性。与端粒结合的特殊蛋白 shelterin 决定了 T 环的稳定性<sup>[11]</sup>。端粒 DNA 被 shelterin 蛋白复合物封顶, shelterin 包含一组具有不同功能的 6 个亚基,端粒重复单位结合因子 1 及 2 (TRF1 及 TRF2) (具有染色体保护的功能),端粒保护蛋白 1 (POT1),三肽基肽酶 1 (TPP1),阻遏激活蛋白 1 和与端粒重复片段相互作用核蛋白 2<sup>[3]</sup>。TRF1 和 TRF2 直接结合双链端粒重复序列,而 POT1 识别 3' 分支中的端粒链<sup>[3]</sup>。TPP 1 是体内染色体末端端粒酶的合成所必需的,端粒参与维持基因组并促进复制过程中的稳定性,避免不需要的重组和染色体融合<sup>[3]</sup>。当达到一定数量时,不能募集蛋白质以维持 T 环核苷酸序列,染色体的稳定性遭到破坏。然后, DNA 修复系统激活以响应端粒功能障碍,第一阶段的特征是此时细胞不再分裂,而是细胞周期停滞,称为衰老,并且依赖于 p53 激活<sup>[12]</sup>。即使达到端粒的临界大小, p53 基因突变的细胞也可能继续分裂。如果细胞继续分裂并且因此端粒继续减小,则进入第二阶段。其特征在于大多数细胞由于端粒太短而失去功能并死亡<sup>[13]</sup>。另外对 shelterin 的破坏可以解开端粒并诱导细胞衰老,因此提出端粒长度缩短和 shelterin 破坏都是细胞衰老的原因<sup>[14-15]</sup>。端粒长度是物种的特异性和遗传性。其缩短来自各种压力因素,如反复细胞分裂,核酸酶激活,氧化损伤, DNA 复制和转录应激。

端粒酶是将端粒 DNA 添加到端粒的逆转录酶。端粒酶对于端粒的延伸和维持是必需的,并且通过向染色体 DNA 末端添加端粒重复序列并补偿每轮



A. 端粒长的 DNA; B. 端粒短的 DNA

图 1 端粒

Fig. 1 Telomere

DNA 复制发生的损失,保留大多数真核细胞中的复制潜力<sup>[16]</sup>。在干细胞、生殖细胞和肿瘤细胞中能够检测到较高的活性。端粒酶是由催化亚单位的端粒酶逆转录酶(TERT),端粒酶 RNA(TERC)和端粒酶相关蛋白组成<sup>[17]</sup>。如干细胞,端粒酶缩短可通过 TERT 及 TERC 恢复<sup>[18]</sup>。胚胎发生或诱导多能干细胞无限复制的能力是由于这些细胞群中功能性 TERT 和 TERC 的高表达<sup>[19]</sup>。

## 2 端粒与心血管相关疾病密切相关

衰老会导致心血管结构和功能的改变,如心内膜增厚和不透明,进一步形成心内膜斑块沉积,左心室心肌肥厚,左心房肥大和间质纤维化。随着纤维化的增加,脂肪、胶原蛋白和弹性组织的表达水平也相应增加,包括肌肉组织和传导系统在内的心脏弥漫性改变,导致心功能障碍、心律失常和传导异常。最近的研究表明,端粒长度与端粒酶活性是评估细胞衰老的重要依据。端粒长度缩短会促发细胞衰老,可作为细胞衰老的指标。细胞衰老与端粒缩短和端粒酶活性下降有着密切的联系。白细胞中较短的端粒长度与心血管疾病及其危险因素有关,包括血管老化、肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化、心肌梗死等。血管老化的特征是分子、结构、细胞和生理的变化,是衰老导致的心血管疾病的发病机制中的主要危险因素<sup>[20]</sup>。在老年心脏中,包括舒张功能障碍,左心室肥大,心律失常增加等复杂的改变,心房颤动和瓣膜退化导致运动能力下降。老化或病理状态下的血管重塑伴有氧化应激和炎症,导致这些组织中衰老细胞增多。在正常情况下,对于维持染色体的稳定性至关重要。随着细胞分裂的次数增加,染色体末端的端粒长度不断地缩短,细胞分裂和 DNA 的复制能力越来越受到限制,细胞停止分裂并变得衰老。在这过程中,端粒的缩短和端粒酶活性的降低发挥着重要作用。

在心血管疾病中,端粒长度会缩短,而端粒酶活性也会发生变化。血液循环淋巴细胞中的端粒缩短,用作循环祖细胞的间接标记,已被确定为心血管疾病的早发警报。心脏端粒酶活性在生命的最早阶段是可检测的,并且在成年大鼠心肌中被下调。最近, Richardson 及其同事发现端粒酶的天然表达在成年哺乳动物心脏中具有重要的功能,可能是心血管再生的靶点<sup>[21]</sup>。一些研究报道,在体细胞中诱导 TERT 活性逆转了衰老的特征。与对照组比较,表达 TERT 的心脏显示心脏扩张减弱,心室功能改善,并且梗塞瘢痕较小,同时小鼠存活率增加 17%<sup>[22]</sup>。

同时,端粒缩短和端粒酶的变化也在心血管疾病的重要病理机制——氧化应激过程中有重要的作用。由于其鸟嘌呤含量高,端粒 DNA 特别容易受到 ROS 引起的 DNA 断裂的影响<sup>[23]</sup>。细胞衰老的另一个特征在于线粒体呼吸功能和三磷酸腺苷产生的下降以及活性氧 ROS 诱导的线粒体 DNA 突变的增加,从而使线粒体 DNA 损伤成为细胞内氧化应激的良好指标。长时间接触高水平的氧化应激与较短的端粒长度和降低的端粒酶活性有关<sup>[24]</sup>。一些研究提示,氧化 ROS 是端粒缩短的主要因素,而抗氧化剂能降低端粒缩短速度,端粒是染色体氧化损伤极为敏感的感受器<sup>[25]</sup>。血管的结构和功能随着增龄而改变,与年龄相关的血管的改变包括僵硬增加、顺应性降低、炎症反应增加、血管生成受损,以及血栓形成的可能性增加。内皮细胞和平滑肌细胞显示出向衰老表型进展,这些改变也是年龄相关的血管疾病-动脉粥样硬化和冠状动脉疾病的发病机制。就人类内皮细胞而言,衰老在很大程度上被认为是端粒渐进性缩短最终功能失调的结果。当端粒缩短到临界长度时,衰老随之而至。端粒功能丧失诱发的血管内皮功能异常,干预端粒缩短会阻抑这些细胞增龄相关的功能异常<sup>[26]</sup>。

## 3 中医药对心血管生理病理状态下端粒及端粒酶的影响

### 3.1 心血管衰老与心肾的关系

中医学认为,人体衰老和肾精亏虚相伴而至,二者互为因果。肾藏精,主生长发育和生殖。《黄帝内经·素问·六节藏象论》中记载:“肾者主蛰,封藏之本,精之处也”,而“夫精者,生之本也”。肾中精气的主要生理功能是促进身体的生长发育。肾精的虚衰也左右着人体的衰老进程。《黄帝内经·素问·上古天真论》中详细描述:“女子七岁肾气盛,齿更发长……三七肾气平均,故真牙生而长极……丈夫八岁肾气实,发长齿

更……八八天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极”肾脏盛衰,与人的生长壮老已密切相关。若肾精亏虚,则化气无源,气不足无以推动周身气机运化,脏腑功能低下,则最终出现人体衰老。在《医学正传》更是强调:“肾元盛则寿延,肾元衰则寿夭”,明确提出了肾精亏虚与衰老的关系。张景岳也在《景岳全书》中说到:“命门为元气之根,为水火之宅。五脏之阴气,非此不能资;五脏之阳气,非此不能发。”命门之阳即为肾阳,命门之阴即为肾阴。肾之阴阳调和,方可维持五脏平和。而虞搏在《医学或问》中强调:“夫两肾固为根本,性命之所关,虽为水脏,而实有相火寓乎其中,象水中之龙火,因其动而发也。”说明肾脏是五脏的根本,生命的关键所在,肾寄相火,是推动脏腑正常运转的核心。

心肾之间相互关联,相互制约,而成水火既济,相反,肾脏虚衰,水火不济,亦会伤心。心属火,居于上而属阳;肾属水,居于下而属阴。《黄帝内经·素问·六微旨大论》曰:“相火之下,水气承之”“君火之下,阴精承之”,此为水火既济,心火下降于肾,助肾阳以温肾水,则肾水不寒;肾水上济于心,助心阴以平心阳,则心阳不亢<sup>[27]</sup>。若肾水不上济于心,则心火独亢,则会出现心悸,怔忡,心烦,腰膝酸软等;若肾阳虚衰,阳虚水泛,上凌于心,则会出现“水气凌心”的水肿,惊悸等症状。同时心为君火,肾内寄相火,君火与相火配合,共同温养脏腑,推动人体正常的功能活动。而相火易动易炽,君火虽能节制相火,然相火妄动又易引动君火,君火亢则易使相火妄动,而成君相火旺之势<sup>[28]</sup>,而出现阴虚火旺之心悸、头晕等症状。

在生理功能上,心气虚衰也是衰老的重要组成部分。《黄帝内经·灵枢·天年》曰:“六十岁,心气始衰,苦忧悲,血气懈堕,故好卧。”解释了人至老年,心气开始虚衰,血气不足,无以供养血脉,出现身体和心理的一系列衰老的变化。《黄帝内经·素问·灵兰秘典论篇》中提到:“心者,君主之官……故主明则下安,以此养生则寿,殁世不殆,以为天下则大昌。主不明则十二官危,使道闭塞而不通,形乃大伤,以此养生则殃”,明确指出心功能的盛衰直接影响寿命,无论是与健康还是与衰老都有密切关联。

《黄帝内经·素问·痿论》中说到“心主身之血脉”。肾虚所致的心功能受损和心的自身衰老都会引起相关的心血管疾病。现代医学认为,肾精与性激素-性腺轴关系密切。研究发现 60 岁以上男性血清睾酮会有明显下降,而 60 岁以上女性雌激素水平

会明显降低,同时动脉硬化的程度也较青年男性女性显著增加,说明性激素对于血管老化具有保护作用<sup>[29]</sup>。同时,作为细胞衰老标志的端粒-端粒酶系统,在氧化应激、炎症等导致血管老化的过程中起着关键作用。

**3.2 中药通过影响端粒干预心血管衰老** 越来越多的研究表明,中药对心血管衰老具有较好的干预作用,通过抗氧化、抑制细胞凋亡、抗炎等机制起到抗心血管衰老的作用,从而起到防治心血管疾病的作用。其中影响端粒长度,促进端粒酶活性是重要的抑制细胞凋亡的作用机制。活血化瘀中药是治疗心血管疾病的重要药物。当归多糖是活血化瘀中药当归的主要成分。有实验表明,当归多糖可以显著降低实验性心肌缺血大鼠血浆中心肌标志物,肌酸激酶(CK),肌酸激酶同工酶(CK-MB),乳酸盐脱氢酶(LDH),乳酸盐脱氢酶同工酶(LDHI) 4 种心肌酶活性。同时结扎冠状动脉,缺血缺氧可使血管内皮生长因子(VEGF) mRNA 表达上调。当归多糖可通过进一步增高 VEGF mRNA 表达,强化自我保护机制,刺激新生血管生长,促进侧支循环的建立,恢复心肌血流供应,减少梗死面积,促进缺血心肌的功能恢复<sup>[30]</sup>。另外而当归多糖可以降低 G<sub>1</sub> 期细胞比例,增加 S 期细胞比例,抑制端粒 DNA 损伤,抑制氧化应激损伤、调节细胞分裂周期,而这些作用很有可能与当归多糖抑制端粒长度缩短,抑制端粒酶活性下降的作用相关<sup>[31]</sup>。见表 1。

而通过研究发现,多个具有补肾功效的中药在延缓衰老,影响端粒长度和端粒酶活性<sup>[32-33]</sup>。肉苁蓉是重要的温补肾阳中药,肉苁蓉多糖是其主要成分。丙二醛(MDA)可与蛋白质、酶等形成 MDA 脂褐素,抑制细胞内物质传递,导致细胞衰老和死亡,可作为细胞衰老的可靠标志。研究发现,肉苁蓉多糖可以降低衰老模型小鼠心脏、肝脏、大脑中的 MDA 含量,同时它可以提高心脏和大脑端粒酶的活性<sup>[34]</sup>。人参有大补元气,安神增智的功效,人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 是人参重要的有效成分之一。研究发现人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 能够有效抑制大鼠急性心肌梗后心脏纤维化的发生<sup>[34]</sup>。人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可改善心肌 I/R 损伤后的心肌生理功能,同时改善心肌 I/R 损伤引起的 LDH,CK MB 等心肌酶标志物,显著减少心肌梗死面积,从而发挥抗心肌 I/R 损伤的保护作用<sup>[35]</sup>。在 HSC 模型中发现,随代数的增加,每次移植后 HSC 端粒都会缩短,限制了 HSC 的分化并损伤功能<sup>[36]</sup>。而研究发现人参的主要成分人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 可以明显

表 1 中医药的作用及其端粒的影响

Table 1 Role of traditional Chinese medicine and its effect on telomeres

干预药物	作用	对端粒的作用
当归多糖	抑制氧化应激损伤、调节细胞分裂周期	抑制端粒长度缩短,抑制端粒酶活性下降
肉苁蓉多糖	降低衰老模型小鼠心脏、肝脏、大脑中的 MDA 含量	提高心脏和大脑端粒酶的活性
人参皂苷 Rg <sub>1</sub>	改善心肌 I/R 损伤引起的 LDH,CK MB 等心肌酶标志物,显著减少心肌梗死面积	激活端粒酶,抑制端粒长度缩短
黄精	促进内皮祖细胞的增殖、迁移、成小管功能	提高细胞端粒酶活性
虫草	保护损伤内皮,减轻细胞氧化应激损伤,促进内皮细胞生长增殖	抑制端粒缩短
枸杞	增加小鼠体质量,减少小鼠跳台错误次数,升高小鼠心脏、肝脏和脑组织 SOD 活性,减少 MDA 含量	提高血清和心脏端粒酶活性
补肾活血方	降低血脂	抑制端粒损伤,提高端粒酶活性
首参颗粒	降低血脂	抑制端粒损伤,提高端粒酶活性

减少细胞内氧化应激水平,延缓衰老。同时人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 处理后,较对照组细胞端粒酶表达为阳性,提示 Rg<sub>1</sub> 可能会增加细胞端粒酶活性的表达。也发现它能抑制端粒长度缩短,其延缓衰老,保护心肌的作用很有可能通过抑制端粒缩短实现<sup>[36-37]</sup>。《本草纲目》中记载黄精可以“壮筋骨,益精髓,变白发”,是重要的补肾中药。研究发现黄精可以促进内皮祖细胞的增殖、迁移、成小管功能,可通过促进血清抗氧化水平和细胞端粒酶活性来保护衰老大鼠受损的内皮祖细胞功能以促进血管生成,同时黄精还可以提高细胞端粒酶活性。研究提示,黄精保护衰老大鼠血管生成作用于提高端粒酶活性相关<sup>[38]</sup>。2015 年版《中国药典》记载,冬虫夏草的主要功效为补肾益肺,止血化痰。用于肾虚精亏,阳痿遗精,腰膝酸痛,久咳虚喘,劳嗽咳血。冬虫夏草提取物可保护人脐静脉内皮细胞,减轻损伤。高糖损伤会降低人脐静脉内皮细胞的细胞增殖,增加细胞内活性氧。而冬虫夏草提取物会增高细胞增殖,沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1) mRNA 水平也显著升高,也可以降低细胞内活性氧和 p21 mRNA 水平。研究提示虫草提取物对损伤内皮具有保护作用,很有可能与促进 SIRT1 mRNA 表达,减轻细胞氧化应激损伤,促进内皮细胞生长增殖有关<sup>[39]</sup>。同时,虫草可抑制心血管中的重要氧化通路 ROS/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 雷帕霉素 (ROS/PI3K/Akt/mTOR) 信号通路的活化,同时虫草可以抑制端粒的缩短,其保护心血管的作用很可能是通过抑制端粒缩短发挥作用<sup>[40]</sup>。枸杞子始载于《神农本草经》,言其“味苦寒,主五内邪气,热中,消渴,周痹。久服坚筋骨,轻身不老。”衰老模型组中小鼠体质量增加明显减少,小鼠跳台错误次数明显增多,小鼠血清、心脏、肝脏

和脑 SOD 和端粒酶活性降低,MDA 含量增加。研究发现枸杞子的主要活性成分枸杞多肽可以增加小鼠体重,减少小鼠跳台错误次数,升高小鼠心脏、肝脏和脑组织 SOD 活性,减少 MDA 含量。枸杞多肽还可以提高血清和心脏端粒酶活性,其保护脑组织的作用机制很有可能与提高端粒酶活性相关<sup>[41]</sup>。

另有研究发现补肾方剂在干预心血管疾病的同时,抑制端粒损伤,促进端粒酶活性。补肾活血方由熟地黄 10 g,枸杞子 10 g,制黄精 10 g,丹参 10 g,川芎 6 g,三七粉 3 g,瓜蒌 20 g,净山楂 10 g 组成,具有补肾活血的功效。对补肾活血方进行研究,发现干预动脉粥样硬化 (AS) 兔后,治疗组血脂得以降低,同时,治疗组的端粒酶活性发生了显著地变化,其抗动脉粥样硬化作用很有可能是通过激活端粒酶活性,延缓内皮细胞衰老实现的<sup>[42]</sup>。另有研究对首参颗粒进行研究,首参颗粒以制何首乌 15 g,枸杞子 15 g,净山楂 15 g,三七粉 3 g,其主要功效也为补肾活血。研究主要采用 TRAP 结合荧光定量聚合酶链式反应的方法检测端粒长度和端粒酶活性,观察首参颗粒对 AS 大鼠内皮细胞及外周血白细胞端粒、端粒酶的影响。结果表明,AS 模型大鼠内皮细胞及外周血白细胞端粒长度会有缩短,端粒酶活性出现降低,而首参颗粒干预后,AS 病变明显改善,内皮细胞及外周血白细胞端粒长度、端粒酶活性有所恢复<sup>[43]</sup>。而针对 156 例颈动脉粥样硬化患者的临床试验也发现,补肾活血药物首参颗粒会影响对颈动脉粥样硬化患者外周血端粒、端粒酶<sup>[44]</sup>。研究说明补肾方剂干预 AS 的作用很有可能与端粒长度、端粒酶活性有关。

#### 4 展望

端粒缩短是细胞老化的反映,也是老龄人口健

康状况的标志。在衰老过程中,端粒长度随细胞的复制和周转而下降。端粒长度的缩短因暴露于吸烟、肥胖等因素而加速。端粒缩短和功能障碍在老年性相关心血管疾病的发病机制中起着至关重要的作用。端粒长度的缩短,这是导致细胞衰老和凋亡的原因之一。心血管危险因素,如吸烟、高血压、糖尿病、肥胖和压力等,都被认为会增加氧化应激或炎症,加速端粒的长度缩短,健康的生活方式是保护和维持端粒长度。这可能是心血管疾病危险分层的一个有效的生物标志物。

传统医学认为,人体衰老和肾精亏虚相伴而至,二者互为因果。心肾之间相互关联,相互制约,而成水火既济,相反,肾脏虚衰,水火不济,亦会伤心。“心主身之血脉”。肾虚所致的心功能受损和心的自身衰老都会引起相关的心血管疾病<sup>[45]</sup>。研究发现活血化瘀中药,及多个具有补肾功效的中药或方剂很有可能通过改变端粒长度和端粒酶活性,影响改善心血管相关的疾病。在当今老龄化社会的进程中,在广阔的中医药宝库中进一步挖掘,于多种活血化瘀中药及补肾中药中进一步探索,从端粒角度研究中医药干预心血管衰老的病理机制对心血管疾病的防治具有重要意义。

[参考文献]

[1] Doksan Y, WU J Y, Lange T D, et al. Super-resolution fluorescence imaging of telomeres reveals TRF2-dependent T-loop formation[J]. Cell, 2013, 155(2):345-356.

[2] López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, et al. The hallmarks of aging [J]. Cell, 2013, 153(6):1194-1217.

[3] Hayflick L. The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains[J]. Exp Cell Res, 1965, 37(3):614-636.

[4] Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer[J]. Annu Rev Physiol, 2013, 75(1):685-705.

[5] Ornish D, LIN J, CHAN J M, et al. Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer; 5-year follow-up of a descriptive pilot study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(11):1112-1120.

[6] Haycock P C, Heydon E E, Kaptoge S, et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and Meta-analysis[J]. BMJ, 2014, 349:g4227.

[7] D'Mello M J, Ross S A, Briel M, et al. Association

between shortened leukocyte telomere length and cardiometabolic outcomes: systematic review and Meta-analysis[J]. Circ Cardiovasc Genet, 2015, 8(1):82-90.

[8] 黄晓燕,马媛萍,李桂贤,等. 四君子汤含药血清调控hTERT,TRF1,Tankyrase表达及对UCAC的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8):128-133.

[9] 黄毕,杨艳敏. 端粒长度与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(7):555-557.

[10] 吕涛,郭文怡. 端粒长度与心血管疾病危险因素关系的研究进展[J]. 心脏杂志, 2018, 30(5):85-89, 103.

[11] CHEN Y, YANG Y, van Overbeek M, et al. A shared docking motif in TRF1 and TRF2 used for differential recruitment of telomeric proteins [J]. Science, 2008, 319(5866):1092-1096.

[12] Sahin E, Colla S, Liesa M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise [J]. Nature, 2011, 470(7334):359-365.

[13] Harrington L, Pucci F. In medio stat virtus: unanticipated consequences of telomere dysequilibrium [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2018, 373(1741):20160444.

[14] 王镜辉,唐东昕,黄慧,等. 葛花解酲方对肝癌细胞原位移植瘤小鼠端粒酶蛋白表达水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(24):73-78.

[15] Invernizzi P, Bernuzzi F, Lleo A, et al. Telomere dysfunction in peripheral blood mononuclear cells from patients with primary biliary cirrhosis [J]. Dig Liver Dis, 2014, 46(4):363-368.

[16] Fulop T, Larbi A, Dupuis G, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: friends or foes? [J]. Front Immunol, 2018, 8:1960.

[17] Jacobs E G, Epel E S, LIN J, et al. Relationship between leukocyte telomere length, telomerase activity, and hippocampal volume in early aging [J]. JAMA Neurol, 2014, 71(7):921-923.

[18] Gazzaniga F S, Blackburn E H. An antiapoptotic role for telomerase RNA in human immune cells independent of telomere integrity or telomerase enzymatic activity [J]. Blood, 2014, 124(25):3675-3684.

[19] Ozturk M B, LI Y, Tergaonkar V, et al. Current insights to regulation and role of telomerase in human diseases [J]. Antioxidants, 2017, 6(1):E17.

[20] Ellehoj H, Bendix L, Osler M. Leucocyte Telomere length and risk of cardiovascular disease in a cohort of 1,397 danish men and women [J]. Cardiology, 2016, 133(3):173-177.

[21] Barrett E L, Burke T A, Hammers M, et al. Telomere

- length and dynamics predict mortality in a wild longitudinal study [J]. *Mol Ecol*, 2013, 22 (1): 249-259.
- [22] De Punder K, Heim C, Przesdzing I, et al. Characterization of *in vitro* leukocyte maximal telomerase activity capacity (mTAC) in humans; association with chronic stress exposure and stress-reactivity [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: e17.
- [23] Mathur M B, Epel E, Kind S, et al. Perceived stress and telomere length: a systematic review, Meta-analysis, and methodologic considerations for advancing the field [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 54: 158-169.
- [24] Miller G E, Murphy M L, Cashman R, et al. Greater inflammatory activity and blunted glucocorticoid signaling in monocytes of chronically stressed caregivers [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 41(10): 191-199.
- [25] Oliveira B S, Zunzunegui M V, Quinlan J, et al. Systematic review of the association between chronic social stress and telomere length: a life course perspective [J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 26 (5): 37-52.
- [26] LIU Y, Bloom S I, Donato A J. The Role of senescence, telomere dysfunction and shelterin in vascular aging [J]. *Microcirculation*, 2019, 26 (2): e12487.
- [27] 胡明彦. 心肾核学说理论构建与应用研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(10): 1381-1383.
- [28] 张怀亮, 刘群霞. 浅议命门之火、君火、相火及其关系 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(4): 1131-1133.
- [29] 刘欣, 郭春雨, 王景尚, 等. 肾精、端粒酶与血管老化 [J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(12): 148-151.
- [30] 李淑玲, 刘凯, 赵信科, 等. 当归红芪多糖对急性心肌梗死大鼠的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22 (17): 92-96.
- [31] 张先平. 当归多糖调控造血干细胞衰老的机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [32] 张宝霞, 张金生, 许二平, 等. 补肾化痰生新法协同静脉注射骨髓间充质干细胞对延缓大鼠衰老作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(24): 116-121.
- [33] 熊平, 蒋灵芝, 黄兆胜. 补肾活血化痰中药复方对 D-半乳糖诱发衰老模型大鼠中枢神经递质及  $\beta$ -淀粉样蛋白的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2007, 13 (2): 42-45.
- [34] 彭程飞, 李佳, 田孝祥, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 抑制大鼠急性心肌梗死后心肌纤维化 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(16): 3005-3007, 3128.
- [35] 文飞, 杨萍, 赖婷婷, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 预处理对大鼠离体心肌缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. *解剖学杂志*, 2016, 39(6): 673-677.
- [36] 赵朝晖, 陈晓春, 朱元贵, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 延缓细胞衰老过程中端粒长度和端粒酶活性的变化 [J]. *中国药理学通报*, 2005, 21(1): 61-66.
- [37] 周玥, 姜蓉, 杨斌, 等. 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 延缓造血干细胞衰老过程中端粒长度和端粒酶活性的变化 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36 (22): 3172-3175.
- [38] 张洪泉, 李媛, 宋媛媛. 肉苁蓉多糖对衰老小鼠免疫细胞和端粒酶活性的影响 [J]. *中国药理学杂志*, 2011, 46(14): 1081-1083.
- [39] 阮景明, 叶章正, 黄华玮, 等. 虫草提取物对高糖诱导的脐静脉内皮细胞损伤模型的保护作用 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(10): 1067-1071.
- [40] LIU A, WU J, LI A, et al. The inhibitory mechanism of cordyceps sinensis on cigarette smoke extract-induced senescence in human bronchial epithelial cells [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11 (issue 1): 1721-1731.
- [41] 蒋万志, 张洪泉. 枸杞多肽对 D-半乳糖诱导小鼠的抗衰老作用及其可能机制 [J]. *国际药学研究杂志*, 2010, 37(1): 47-50.
- [42] 楼丹飞, 李越华, 闫国良. 样补肾活血方对动脉粥样硬化新西兰兔 miRNA217 的影响 [J]. *四川中医*, 2016, 34(10): 31-33.
- [43] 陈川, 迟惠英, 郁志华, 等. 首参颗粒对动脉粥样硬化大鼠血管细胞与外周血白细胞端粒和端粒酶的影响 [J]. *中西医结合学报*, 2012, 10(6): 667-673.
- [44] 楼丹飞, 申定珠, 陈川, 等. 首参颗粒对颈动脉硬化患者端粒及端粒酶的影响 [J]. *四川中医*, 2013, 31 (11): 40-43.
- [45] 张秀荣, 薛一涛. 真武汤合保元汤对 2 型心肾综合征阳气亏虚证兼血瘀证心肾功能的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(9): 202-207.

[责任编辑 张丰丰]