

血管老化中的氧化应激:从机制到临床

Oxidative stress in vascular aging: from mechanisms to clinical implications

王瑞逍¹, 陈红^{2,Δ}

WANG Rui-xiao, CHEN Hong

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 610056; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) 全科医学中心, 四川 成都 610072

【摘要】 血管老化是增龄相关性心血管疾病发生的重要病理基础, 氧化应激是其核心机制之一。氧化应激促进血管老化的关键机制包括活性氧过度积累、线粒体功能障碍、端粒损伤以及抗氧化防御系统能力下降等。这些机制共同导致血管内皮功能异常、炎症反应与结构重塑。在治疗策略方面, 靶向线粒体、NADPH 氧化酶和 Nrf2 通路的新药制剂在动物实验和临床研究中显示出延缓血管老化的潜力。此外, 氧化应激生物标志物, 如 8-羟基脱氧鸟苷、丙二醛、F2-异前列腺素及超氧化物歧化酶, 在疾病风险分层与疗效评估中表现出重要价值。未来多组学技术与跨学科合作, 可以推动血管衰老机制的深入研究及其临床转化。

【关键词】 血管老化; 氧化应激; 心血管疾病

【中图分类号】 R543

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2026)05-0220-05

21 世纪, 全球人口步入老龄化阶段, 心血管疾病的负担日益加重。衰老是心血管疾病发生和发展的主要危险因素, 其中血管老化在该过程中扮演重要角色。血管老化是指随着机体衰老, 血管系统在结构、功能及分子水平发生的一系列变化, 这些变化可导致血管功能障碍, 并增加心血管疾病的发病风险。其主要病理表现包括血管壁增厚与重构、斑块形成、血管舒缩功能减弱、血流调节异常、血管细胞衰老、慢性炎症反应以及内皮功能紊乱等。氧化应激在血管老化过程中起核心驱动作用。生命活动依赖于氧参与, 氧化还原反应是细胞生命过程的基础。氧化应激是指体内氧化与抗氧化系统失去平衡, 导致整体偏于氧化状态的一种病理生理过程, 主要表现为活性氧过量积累, 进而引起细胞生理功能与状态的改变。氧化剂与抗氧化剂之间的平衡对维持细胞正常功能至关重要。生理浓度的活性氧是维持细胞正常功能所必需的, 而过量的活性氧会对 DNA、脂质和蛋白质等生物大分子造成损伤, 导致细胞坏死或凋亡^[1]。氧化应激在调控生物大分子功能、细胞信号转导、代谢过程、衰老及其相关疾病的发生中具有重要作用^[1]。大量证据表明, 氧化应激是血管老化、内皮功能障碍以及病理性血管重塑的关键因素。本文旨在论述氧化应激参与血管老化的分子机制、病理关联、相关生物标志物及靶向药物等方面的研究进展, 以深化对氧化应激在血管老化中作用机制的理解, 并推动其临床应用。

1 氧化应激在血管老化过程中的分子机制

1.1 活性氧的积累 强有力的证据表明, 血管老化与血管壁中活性氧的生成增加密切相关^[2]。随着年龄增长, 血管组织中的活性氧水平逐渐上升。适

量浓度的活性氧对维持血管正常生理功能至关重要, 然而过量的活性氧则会损伤生物大分子, 引起细胞功能障碍, 进而导致血管重塑与僵化, 最终促进心血管疾病的发生与发展。活性氧的过度积累是其“生成增多”与“清除减少”共同作用的结果。衰老过程中, 线粒体功能障碍和 NADPH 氧化酶(Nox)的激活促进了活性氧的生成, 同时抗氧化防御系统功能受损导致活性氧清除能力下降。过量的活性氧可与一氧化氮(NO)迅速反应生成过氧亚硝酸盐(peroxynitrite, ONOO⁻), 消耗 NO 分子, 破坏 NO 合成酶的功能, 降低 NO 的生物利用度, 从而引起内皮功能障碍^[3]。此外, 活性氧的积累还可以激活促炎信号网络, 上调促炎细胞因子的表达, 这些细胞因子不仅会损害血管功能, 还会进一步激活其他活性氧生成系统, 形成氧化应激与炎症反应之间的正反馈循环, 加剧血管老化与损伤进程。总之, 活性氧的过度积累是血管老化的重要核心机制之一。

1.2 线粒体功能障碍 线粒体氧化应激是血管老化的关键驱动因素之一。线粒体不仅是细胞内活性氧生成的重要来源, 同时也极易受到过量活性氧积累的伤害。在衰老过程中, 线粒体电子传递链功能发生障碍, 电子漏泄增多, 导致线粒体活性氧(mtROS)过量产生。此外, 线粒体因其具有广泛的脂质双层膜结构、缺乏组蛋白保护的环状 DNA, 以及富含多种酶和蛋白质, 容易成为活性氧攻击的潜在靶点^[4]。持续性的线粒体氧化应激还会引起线粒体膜电位降低, 促使线粒体通透性转换孔(mPTP)异常开放, 并释放细胞色素 C 等凋亡相关因子。这些因子可进一步激活 caspase 级联反应, 引发血管内皮细胞与平滑肌细胞凋亡, 从而加速血管老化进程。此外, 线粒体氧化应激还可通过激活 p53 等信号通路, 引起血管内皮细胞和平滑肌细胞

【基金项目】 四川省科技计划资助项目(编号: 2024JDRP0031)

Δ 通讯作者

发生功能障碍。

1.3 Nox 系统的激活 Nox 是血管中生成活性氧的主要酶系统之一,包含多种亚型(如 Nox1、Nox2、Nox4 和 Nox5)。随着血管老化, Nox 的表达与活性均显著增强。动物实验显示,老年小鼠主动脉中 Nox4 的 mRNA 及蛋白表达水平均明显高于年轻小鼠^[5]。一项针对人体骨骼肌供血动脉的研究也发现,老年个体中 Nox2 蛋白表达显著上升,且其表达水平与血管功能呈负相关^[6]。Nox 所介导的活性氧生成与其表达水平密切相关。在衰老血管中, Nox 表达上调不仅促进活性氧积累与氧化应激,还可激活促炎症和促纤维化信号通路,最终导致内皮功能障碍、血管僵硬增加以及动脉粥样硬化等病理变化。

1.4 抗氧化防御系统的功能衰退 血管氧化应激状态不仅源于活性氧生成过多,也与抗氧化防御能力下降导致的活性氧清除减少密切相关,二者共同促进血管损伤与老化进程。抗氧化防御系统的功能衰退主要体现为 Nrf2 通路失活、谷胱甘肽系统紊乱以及抗氧化酶活性下降。Nrf2 是机体中关键的氧化应激调节因子。在生理状态下, Nrf2 与 Keap1 在细胞质中结合形成复合物,并通过蛋白酶体降解途径维持低表达水平。在细胞氧化应激状态下, 自由基可诱导 Nrf2 与 Keap1 解离并转位至细胞核,与抗氧化反应元件结合,启动多种抗氧化酶基因的转录,从而缓解细胞氧化损伤。随着年龄增长, Nrf2 活性显著降低,加重了血管损伤与老化。谷胱甘肽(GSH)系统是细胞内重要的抗氧化体系,其功能衰退与衰老密切相关。动物研究显示,在老年心血管系统中,动脉组织内的总 GSH 及还原型 GSH 含量显著下降,同时伴有谷胱甘肽氧化还原比失衡,这些变化会加重线粒体功能障碍与血管氧化应激,促进心血管疾病的发生^[7]。此外,在血管老化过程中,抗氧化酶(如超氧化物歧化酶 SOD 和过氧化氢酶 CAT)的表达减少与活性降低,同样是抗氧化防御功能减弱的重要原因。一项针对健康人群的临床研究发现,随着年龄增长,个体抗氧化酶活性呈现逐渐下降的趋势^[8]。由此可见,抗氧化系统功能衰退在血管老化机制中扮演着不可忽视的作用。

1.5 端粒损伤 端粒是真核细胞染色体末端的保护性结构,由简单重复的 DNA 序列(如 TTAGGG)及相关蛋白质组成。端粒对维持染色体末端的稳定性和完整性具有重要作用,可防止其发生降解或异常融合。端粒的损伤和缩短与多种退行性疾病及衰老相关疾病密切相关。由于端粒区域富含鸟嘌呤碱基,使其更易受到活性氧的攻击,从而导致

DNA 断裂、加速缩短及功能异常。此外,氧化应激还可抑制端粒酶活性,进一步加剧端粒缩短。当端粒因氧化损伤积累而缩短至临界长度或发生功能障碍时,会触发细胞周期不可逆的停滞,引起细胞衰老。例如,在血管系统中,氧化应激所介导的端粒缩短和功能障碍可导致血管内皮细胞和平滑肌细胞过早衰老,从而推动血管老化的进程。另一方面,衰老的血管细胞会分泌一系列因子,包括促炎细胞因子和基质金属蛋白酶(即衰老相关分泌表型, SASP),进而促进局部血管炎症反应增强与细胞外基质重塑加剧,最终导致血管壁僵硬程度上升和功能进一步退化^[9]。

1.6 氧化应激与血管炎症反应 在血管老化过程中,氧化应激与炎症反应之间存在密切的相互促进关系。其中, NF- κ B 通路与 NLRP3 炎症小体之间的协同作用是该过程的核心调控机制。活性氧通过促使 IkB α 磷酸化并激活 NF- κ B,进而上调 NLRP3 的转录与表达^[10]。同时, NLRP3 炎症小体激活后释放 IL-1 β ,后者通过与其受体 IL-1R 结合,进一步激活下游 NF- κ B 信号通路,形成持续放大的炎症反馈循环。NF- κ B 与 NLRP3 的协同作用显著促进炎症因子的释放,加剧血管内皮功能障碍。另一方面,血管炎症反应的增强也可通过多种促炎因子刺激活性氧生成进一步增加,从而加速氧化应激与炎症之间的恶性循环,共同推动血管老化的进展。

2 氧化应激与血管老化的病理关联

2.1 氧化应激与血管内皮细胞功能障碍 血管内皮细胞在维持血管正常舒缩功能与结构完整性中发挥着关键作用,而内皮功能障碍则是血管老化的典型特征之一。NO 是内皮细胞产生的一种重要介质,具有舒张血管、抗炎和抗血栓等多种生理功能,并且在内源性抗氧化防御中起到关键作用。血管中大部分 NO 由内皮型一氧化氮合酶(eNOS)催化生成。在氧化应激状态下,过量产生的活性氧可通过多种途径降低 NO 的生物利用度,包括加速 NO 降解、抑制 eNOS 表达,以及减少 eNOS 底物或辅助因子^[11]。此外,氧化应激还可直接诱导血管内皮细胞衰老。多项研究显示,外源性氧化应激源(如过氧化氢)可显著增强血管内皮细胞的衰老标志物表达^[12,13]。由血管内皮氧化应激所导致的内皮功能障碍,最终可引起血管舒张能力减弱、血管反应性异常、血管痉挛及血栓形成等一系列病理改变,从而促进血管损伤与老化进程。

2.2 氧化应激与动脉粥样硬化 动脉粥样硬化是血管老化的典型病理表现,其发生机制与氧化应激密切相关。氧化应激可以引起血管内皮细胞功能

障碍,破坏内皮屏障完整性,并上调黏附分子的表达,从而引发并加剧血管炎症反应。在衰老过程中,活性氧的过量积累可促使低密度脂蛋白(LDL)发生氧化修饰,形成氧化型 LDL(ox-LDL)。ox-LDL 通过多种机制促进动脉粥样硬化的发展:一方面,它可被巨噬细胞吞噬后转化为泡沫细胞,而后者正是动脉粥样硬化斑块的核心组成部分;另一方面,ox-LDL 还能激活内皮细胞的炎症反应,促进单核细胞黏附与迁移,此为动脉粥样硬化发生的关键步骤之一。此外,血管中的氧化应激可激活氧化还原敏感转录因子,例如核因子- κ B(NF- κ B)等,与炎症反应形成正反馈循环,进一步加速动脉粥样硬化进程。活化的 NF- κ B 能够上调黏附分子及促炎细胞因子的表达,募集并激活单核细胞,促进泡沫细胞形成,从而加剧血管炎症反应与斑块发展^[14]。

2.3 氧化应激与血管重构 血管老化在结构上表现为管腔结构异常和僵硬增加,氧化应激在其中发挥关键作用。正常的血管壁由血管内皮细胞、血管平滑肌细胞(VSMC)及细胞外基质(ECM)共同构成并保持有序排列。过量活性氧可促使 VSMC 自中膜向内膜迁移,从而引起血管壁结构改变^[15]。同时,氧化应激还可通过激活 PI3K/AKT 信号通路,诱导 VSMC 由收缩表型向合成/增殖表型转化^[16]。EC 功能障碍与 VSMC 的迁移、增殖及表型转变共同促进了血管壁的结构重塑,最终导致内膜增厚。ECM 是血管细胞所处的微环境,由血管细胞分泌组成,对维持血管正常生理功能至关重要。ECM 重塑参与了血管硬化及老化进程,并与高血压、动脉粥样硬化及肺动脉高压等多种心血管疾病密切相关。高水平的活性氧可直接修饰 ECM 成分(如弹性蛋白),引起异常交联或降解,破坏 ECM 稳态^[17]。此外,基质金属蛋白酶(MMPs)是调控血管结构的关键酶类,能够降解胶原蛋白和弹性蛋白等 ECM 成分,影响血管弹性。在衰老过程中,氧化应激可导致 MMPs 活性异常升高,引起 ECM 过度降解或无序沉积,最终导致血管壁僵硬和功能受损^[18]。

3 氧化应激相关血管老化的生物标志物评估系统

3.1 氧化损伤标志物 8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-OHdG)是活性氧攻击 DNA 后形成的一种稳定加合物,能够反映核酸氧化损伤的程度,能灵敏地反应心血管组织中累积的氧化损伤水平。在血管老化过程中,8-OHdG 水平显著上升与基因组不稳定性密切相关,被视为心血管衰老的早期事件之一。研究显示,中年及老年个体主动脉组织中 8-OHdG 含量明显增高,并伴随硫氧还蛋白和细胞外超氧化物歧化酶等抗氧化蛋白的表达改变。这种升高可直

接引起血管平滑肌损伤和细胞外基质结构破坏,从而加速动脉硬化与血管重塑进程。临床证据进一步表明,8-OHdG 水平与血管僵硬程度呈显著正相关^[19],并且其水平的升高是急性冠脉综合征患者心血管死亡的独立预测因子^[20]。

丙二醛(MDA)是多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化后形成的稳定终产物,可有效反映细胞膜脂质氧化损伤的程度,并与多种心血管衰老相关病理变化如缺血再灌注损伤、内皮功能障碍和动脉粥样硬化形成密切相关。多项研究提示,老年群体中 MDA 水平显著高于年轻人,被视为心血管老化的重要生物标志物。例如,一项针对 86 名健康中年女性的研究显示,MDA 水平随年龄增长而上升,且与年龄、总胆固醇及非高密度脂蛋白胆固醇等指标显著相关^[21]。另一项在中国农村老年人群中的研究也发现,血液 MDA 水平与中风风险具有显著关联,中位年龄 84 岁的参与者中 MDA 呈上升趋势^[22]。

F2-异前列腺素(F2-IsoPs)是花生四烯酸在自由基作用下发生非酶促氧化所生成的稳定代谢产物,是评价体内氧化应激水平的“金标准”标志物^[23]。F2-IsoPs 不仅直接参与动脉粥样硬化及血管纤维化进程,还具有预测临床预后的价值。一项针对中老年人(平均年龄约 58 岁)的研究表明,尿中 F2-异前列腺素水平升高与血管功能障碍显著相关,提示氧化应激在血管老化早期即起重要作用^[24]。此外,F2-IsoPs 可作为独立于传统危险因素的心血管事件预测指标,有助于识别高危老年个体并指导个性化干预策略。研究证明,F2-IsoPs 升高与全因死亡和心血管疾病死亡风险显著相关,对心肌梗死亦具有预测价值^[25]。

3.2 抗氧化能力标志物 超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)是机体内源性抗氧化防御系统中的关键酶类。在衰老过程中,两者活性均出现显著下降。研究表明,老年人红细胞中 SOD 与 GSH-Px 活性普遍低于年轻群体,并且其水平与年龄呈负相关^[26]。SOD 和 GSH-Px 的活性水平可以作为评估心血管事件风险的有效指标。较低的酶活性与心血管疾病发生率和死亡率密切相关。一项队列研究显示,发生心脑血管事件的患者体内 GPx3 和 SOD 活性明显降低^[27]。此外,在冠状动脉疾病患者中,GPx 活性低下与血栓形成等不良临床结局显著相关^[28]。

3.3 多组学整合标志物 氧化应激在血管老化中的作用涉及内皮功能障碍、血管炎症反应及细胞衰老等多个病理环节。多组学技术能够系统性地整合基因组、蛋白质组和代谢组等不同层面的分子数

据,从而揭示氧化应激在血管老化中的多维调控网络及分子互作机制。该策略不仅为发掘氧化应激相关生物标志物提供了新途径,还有助于识别更具可靠性的多标志物组合。例如,一项基于多组学策略的动物研究发现,氧化 DNA 损伤修复酶 8-氧鸟嘌呤核苷酶(Ogg1)表现出作为血管老化特异性生物标志物的潜力^[18]。此外,多组学方法还有助于筛选干预氧化应激相关血管老化的特异性靶点,并建立个体化风险模型,为精准防治血管老化及相关疾病提供依据。

4 靶向干预策略

多项大规模临床试验表明,常规抗氧化剂(如维生素 E、维生素 C)在降低心血管疾病风险或改善患者预后方面并未显示出显著效果^[29]。这一现象源于氧化还原系统在细胞和分子层面具有高度复杂性,传统抗氧化剂由于缺乏特异性,难以精准调控相关通路,因此常常无法达到预期干预效果。在此背景下,针对氧化应激在血管老化中特定分子与通路的新靶点治疗策略日益受到重视。

4.1 线粒体靶向抗氧化剂 线粒体靶向抗氧化剂能够调节电子传递链中的电子流,促进 ATP 合成并维持线粒体结构完整,减少电子漏出和活性氧的生成。该类化合物通过特异性地降低线粒体内活性氧积累,为血管老化相关疾病(如动脉粥样硬化及心脏老化)的防治提供新途径。目前具有代表性的线粒体靶向抗氧化剂为 MitoQ。临床研究显示,MitoQ 可以显著提高 NO 的生物利用度,改善老年受试者的血管内皮依赖性舒张功能^[30]。同时,它还能降低 ox-LDL 水平,减轻内皮细胞氧化损伤。针对动脉僵硬度较高的老年人,MitoQ 治疗可降低其动脉僵硬度。此外,研究还证实低剂量 MitoQ 补充能够改善老年人及慢性肾病患者的血管功能^[31]。

4.2 Nox 抑制剂 Nox 系统作为血管氧化应激的关键来源,其抑制剂研发在心血管保护领域备受关注。不同 Nox 亚型具有组织特异性和功能多样性。例如,Nox1 和 Nox4 在 VSMCs 中发挥重要作用;Nox1 主要参与血管收缩及炎症反应;而 Nox4 在高血压和动脉粥样硬化等血管重构过程中扮演双重角色,既可能促进病理进展,也可能通过调节自噬和线粒体功能发挥保护作用^[32]。目前,Nox 抑制剂在神经退行性疾病及糖尿病并发症等临床前研究中已显示出潜在价值^[33]。然而,由于仍缺乏高效的亚型选择性,该类化合物的临床转化研究目前尚处于初步阶段。

4.3 Nrf2/ARE 通路激活剂 Nrf2/ARE 信号通路是细胞内抗氧化防御系统的核心调控机制。Nrf2/

ARE 通路激活剂通过促进 Nrf2 核转录因子的激活,促进抗氧化与抗炎基因的表达,从而有效缓解氧化应激及炎症反应。其作用机制主要包括:促进 Nrf2 从细胞质向细胞核内转位,与抗氧化反应元件结合;诱导 Keap1-Nrf2 复合物解离,避免 Nrf2 被泛素化降解,从而提高其稳定性;此外,还可激活 Sirt7-Nrf2 轴以进一步增强通路活性。目前该类化合物的研究仍主要集中于临床前模型,但也展现出良好前景。在血管老化模型中,Nrf2/ARE 通路激活剂表现出明显的血管保护效应,包括减轻血管钙化、改善血管功能与弹性以及减少血管平滑肌细胞衰老标志物积累。

此外,天然抗氧化剂(如槲皮素、白藜芦醇、姜黄素和柚皮素等)在延缓或改善血管老化方面也显示出潜在价值。该类物质凭借其多靶点的作用特性,能够同时干预氧化应激、炎症反应及细胞衰老等多种病理过程,因此在血管老化的防治中具有广阔的研究前景。

5 总结与展望

氧化应激在血管老化过程中发挥核心作用,其分子机制涉及活性氧过度生成、线粒体功能障碍、端粒损伤以及抗氧化防御能力减弱等多个方面,共同引发血管内皮功能障碍、炎症反应激活及血管结构重塑等一系列病理改变。氧化应激不仅是动脉粥样硬化、缺血性中风及其他心血管疾病的重要病理基础,也与衰老相关的血管僵硬和内皮功能退化紧密相关,显著增加了老年人群心血管事件的发病风险。在防治衰老相关心血管疾病方面,针对氧化应激的干预策略已经在动物模型和部分临床研究中展现出潜在价值。然而,当前研究仍面临若干重要挑战:首先,氧化应激与炎症反应、线粒体功能障碍及细胞衰老等过程之间复杂的相互作用尚未完全明确,限制了精准治疗策略的构建;其次,现有研究仍缺乏大规模、长期的临床研究予以验证;此外,目前尚缺少可以准确评估血管老化进程的有效工具,导致氧化应激靶向治疗的效果难以客观衡量,也阻碍了标准化或个体化治疗方案的制定。未来应加强多学科协同创新,从系统层面整合血管老化调控网络,超越单一机制的研究局限,推动相关成果向临床应用的转化。

【参考文献】

- [1] 陈畅. 三个对“氧化应激”的重新认识[J]. 生物化学与生物物理进展, 2024, 51(10): 2292-2297.
- [2] Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, et al. Mechanisms of vascular aging[J]. Circ Res, 2018, 123(7): 849-867.
- [3] Li J, Zhang J, Yu P, et al. ROS-responsive & scavenging NO nano-

- medicine for vascular diseases treatment by inhibiting endoplasmic reticulum stress and improving NO bioavailability[J]. *Bioact Mater*, 2024, 37: 239-252.
- [4] Li YJ, Jin X, Li D, et al. New insights into vascular aging: emerging role of mitochondria function[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113954.
- [5] Lee HY, Kim HK, Hoang TH, et al. The correlation of IRE1 α oxidation with Nox4 activation in aging-associated vascular dysfunction[J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101727.
- [6] Kwon OS, Noh SG, Park SH, et al. Ageing and endothelium-mediated vascular dysfunction: the role of the NADPH oxidases[J]. *J Physiol*, 2023, 601(3): 451-467.
- [7] Strutynska N, Goshovska Y, Mys L, et al. Glutathione restores the mitochondrial redox status and improves the function of the cardiovascular system in old rats[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1093388.
- [8] Pawluk H, Pawluk R, Robaczewski J, et al. Biomarkers of antioxidant status and lipid peroxidation in elderly patients with hypertension[J]. *Redox Rep*, 2017, 22(6): 542-546.
- [9] Gkaliagkousi E, Lazaridis A, Dogan S, et al. Theories and molecular basis of vascular aging: a review of the literature from VascAgeNet Group on pathophysiological mechanisms of vascular aging[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8672.
- [10] Bai R, Lang Y, Shao J, et al. The role of NLRP3 inflammasome in cerebrovascular diseases pathology and possible therapeutic targets[J]. *ASN Neuro*, 2021, 13: 17590914211018100.
- [11] Kibel A, Lukinac AM, Dambic V, et al. Oxidative stress in ischemic heart disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6627144.
- [12] Wang Y, Li Y, Li Y, et al. The lncRNA OIP5-AS1/miR-4500 axis targeting ARG2 modulates oxidative stress-induced premature senescence in endothelial cells: implications for vascular aging[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27(4/5): 393-407.
- [13] Salmon EE, Breithaupt JJ, Truskey GA. Application of oxidative stress to a tissue-engineered vascular aging model induces endothelial cell senescence and activation[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1292.
- [14] Poznyak AV, Grechko AV, Orekhova VA, et al. NADPH oxidases and their role in atherosclerosis[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(7): 206.
- [15] Li H, Zhuang W, Xiong T, et al. Nrf2 deficiency attenuates atherosclerosis by reducing LOX-1-mediated proliferation and migration of vascular smooth muscle cells[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 347: 1-16.
- [16] Chen T, Deng S, Lin R. The inhibitory effect of Isoliquiritigenin on the proliferation of human arterial smooth muscle cell[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2017, 18(1): 57.
- [17] Yang-Jensen KC, Jørgensen SM, Chuang CY, et al. Modification of extracellular matrix proteins by oxidants and electrophiles[J]. *Biochem Soc Trans*, 2024, 52(3): 1199-1217.
- [18] Foote K, Rienks M, Schmidt L, et al. Oxidative DNA damage promotes vascular ageing associated with changes in extracellular matrix-regulating proteins[J]. *Cardiovasc Res*, 2025, 121(4): 614-628.
- [19] Zitouni K, Steyn M, Lewis J, et al. Variation in arterial stiffness and markers of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus from different ethnic groups[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2025, 14(7): 858.
- [20] Gohbara M, Iwahashi N, Nakahashi H, et al. Clinical impact of admission urinary 8-hydroxydeoxyguanosine level for predicting cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome[J]. *Heart Vessels*, 2021, 36(1): 38-47.
- [21] Černiauskas L, Mažeikienė A, Mazgelytė E, et al. Malondialdehyde, antioxidant defense system components and their relationship with anthropometric measures and lipid metabolism biomarkers in apparently healthy women[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9): 2450.
- [22] Wan R, Su Y, Zhu M, et al. Elevated blood malondialdehyde level contributed to a high stroke risk in a Chinese elderly population from rural areas: a cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 4325.
- [23] Graille M, Wild P, Sauvain JJ, et al. Urinary 8-isoprostane as a biomarker for oxidative stress. A systematic review and meta-analysis[J]. *Toxicol Lett*, 2020, 328: 19-27.
- [24] Heravi AS, Zhao D, Michos ED, et al. Oxidative stress and cardiovascular risk factors: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(3): 555.
- [25] Castro-Diehl C, Ehrbar R, Obas V, et al. Biomarkers representing key aging-related biological pathways are associated with subclinical atherosclerosis and all-cause mortality: the Framingham Study[J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0251308.
- [26] Kozakiewicz M, Kornatowski M, Krzywińska O, et al. Changes in the blood antioxidant defense of advanced age people[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 763-771.
- [27] Pastori D, Pignatelli P, Farcomeni A, et al. Aging-related decline of glutathione peroxidase 3 and risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(9): e003682.
- [28] Holley AS, Miller JH, Larsen PD, et al. Relationship between glutathione peroxidase, platelet reactivity, and reactive oxygen species in an acute coronary syndrome population[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2016, 46(6): 639-644.
- [29] Viola F, Loffredo L, Musella L, et al. Should antioxidant status be considered in interventional trials with antioxidants[J]. *Heart*, 2004, 90(6): 598-602.
- [30] Rossman MJ, Santos-Parker JR, Steward CAC, et al. Chronic supplementation with a mitochondrial antioxidant (MitoQ) improves vascular function in healthy older adults[J]. *Hypertension*, 2018, 71(6): 1056-1063.
- [31] Linder BA, Barnett AM, Hutchison ZJ, et al. The influence of acute high dose MitoQ on urinary kidney injury markers in healthy adults[J]. *FASEB J*, 2022, 36(S1): L7715.
- [32] García-Redondo AB, Aguado A, Briones AM, et al. NADPH oxidases and vascular remodeling in cardiovascular diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 114: 110-120.
- [33] Kaur S, Verma R, Sharma V, et al. Targeting NOX inhibitors in neurodegeneration: a therapeutic perspective[J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(5): 219.

(收稿日期:2025-12-10;修回日期:2026-06-30)

(本文编辑:侯晓林)