

衰老与心血管疾病关系的研究进展

储 睿 朱刚艳 周兴宇

摘 要 年龄是心血管疾病的危险因素,随着老龄化的加剧,心血管疾病发生率明显增加。鉴于此,研究衰老诱发心血管疾病的相关机制,对于改善老年人生活质量和延长寿命有着重要意义。本文拟从衰老对心脏的结构、心肌细胞、细胞外微环境和心脏功能 4 个方面的影响进行阐述,为干预或逆转心脏衰老提供新思路。

关键词 心血管疾病 衰老 心脏结构 心脏功能

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.07.044

在中国,心血管疾病是老龄人中最常见的疾患,成为了 65 岁以上的人群死亡的首要原因^[1]。流行病学资料显示人口老龄化日益加剧,推测到 2030 年年龄 >65 岁的人口将达到 8700 万,85 岁以上的将是现阶段的 3 倍^[2]。心血管疾病在 60~79 岁的人群中发生率高达 70%,而在 >80 岁中上升至 80%^[3]。在发达国家,成年人仅有 1%~2% 患心力衰竭,而在 70 岁以上的人群中上升到 10%^[4]。随着老龄化成为全球化的问题,与之伴随的疾病发生率也相应增加。在中国年龄 >60 岁的公民被称为老年人。在老龄人中,即使其他系统器官未发生改变,但心脏结构和功能也在发生退行性病变。年龄作为心血管疾病的重要危险因素的观点逐渐得到人们的认可。随着人口老龄化的加剧,研究衰老与心血管疾病之间的关系是必要的。本文将从心脏结构、心肌细胞分子学的改变和心脏功能的退化等方面论述衰老对心脏的影响,可为研究如何延缓心脏衰老改善健康老年人身体状况提供理论依据。

一、衰老对心脏结构的影响

1. 心室重构:Lakatta 等^[5]研究表明,随着年龄的增长,即使没有高血压或者其他增加心脏后负荷的疾患,也会导致左心室结构发生变化。结构层面最早且最显著改变是左心室心肌细胞肥大继而导致心室壁增厚。心脏彩超证据显示老龄心脏结构特征性改变为质量/体积之比增加,且左心室舒张末期容积显著减少。心肌室间隔显著增厚而心室游离壁变薄的非

对称性改变,可解释老龄心脏质量/体积之比增加的特征。早期心肌细胞肥大,但细胞内线粒体的功能并不随着增加。随着病程的延长,心肌长期功能不足发生纤维化,出现心律失常和心肌退行性病变,最终结局为心力衰竭。综上所述,随年龄增长出现的左心室心肌肥厚是一种代偿机制,早期为向心性肥厚,而在失代偿期则出现离心性肥厚,最后出现心力衰竭。与左心室一样,随着年龄的增加右心室也发现相似的退行性改变,但是其改变并不如左心室显著。Kawut 等^[6]研究发现,年龄每增加 10 岁,右心室质量会减少 5%,且在男性人群中(每 10 年减少 1.0g)比女性(每 10 年减少 0.8g)变化更显著。综上所述,衰老首先影响左心室结构,右心室结构也会发生相似改变,最终导致不可逆转的心血管病变。

2. 心房:正常心脏舒张期充盈,75% 血液来之心室舒张,剩余 25% 来自于心房收缩。随着年龄增加,心脏心室结构发生改变,出现舒张功能障碍,此时心房维持正常收缩功能对于心室舒张期充盈起着更重要的作用。左心房内径与心房颤动的发生关系密切,年龄相关的心房重构会增加心律失常的发生率^[7]。衰老对心脏结构的显著影响表现在左心室心肌肥厚和左心房扩张,这种病理改变会增加心力衰竭尤其是保留心脏射血功能的心力衰竭(patients with a preserved ejection fraction, HFpEF)和心房颤动的罹患率。约有 2/3 的 HFpEF 的患者伴随症状有心房颤动,但多数情况是患者先发生心房颤动继而出现心力衰竭^[8]。

3. 大血管:(1) 主动脉瓣:老龄人中,血管损伤主要表现在主动脉瓣钙化或者其他退行性病变。主动脉瓣钙化者大多数会出现主动脉狭窄症状。在 65 岁以上的人群中,主动脉瓣钙化发生率约为 2%~4%^[9]。

基金项目:湖北省公益性基金资助项目(2014BKB078)

作者单位:430060 武汉大学人民医院老年病科(储睿、朱刚艳),
心内科(周兴宇)

通讯作者:朱刚艳,电子信箱:13607129038@163.com

65~74岁的老龄人中,钙化狭窄发生率增加至25%;在超过84岁的人群中,发生率高达48%^[10]。另一个研究支持上述观点,在平均年龄为82岁的人群中,发生主动脉瓣钙化者占到42%。且在心血管疾病高风险人群中,发生率会增高。主动脉钙化会使患有心血管疾病和心肌梗死患者病死率增加50%^[9]。主动脉瓣不停的“关闭-开放”的工作状态会导致主动脉瓣内膜受损,这一现象可出现在各个年龄阶段。主动脉瓣的受损会导致血液涡流,继而引起心内膜炎。Nassimiha等^[11]研究发现,16%的老龄人都有着中到重度主动脉退行性病变。(2)二尖瓣:二尖瓣病变多表现为二尖瓣瓣环钙化(mitral annular calcification, MAC)。MAC与心房颤动、传导系统疾病、粥样硬化和不良心血管疾病(包括脑卒中和猝死)关系密切。MAC的发生率随着年龄增加。在1955个平均年龄68岁人群中,排除曾经发生过心肌缺血或者心肌梗死的个体,MAC发生率约27%^[12]。轻度MAC并不引起临床症状,当钙化严重时会引起二尖瓣瓣叶溃疡或者感染,继而导致二尖瓣瓣叶功能失调,如二尖瓣狭窄或者二尖瓣脱垂。上述病理改变引起心室正常充盈,导致心室结构变化。

二、衰老对心肌细胞的影响

1. 心肌纤维化:在年龄增长过程中,心脏细胞也发生着重构,主要表现为心室肌细胞和窦房结起搏细胞数量的减少,随之引起代偿性心肌肥厚。不仅工作细胞和传导细胞发生改变,细胞外基质也随着年龄的增加发生重构。细胞外基质在维持心肌正常结构发挥着至关重要的作用,它会影响心室肌的弹性和黏性。Gazoti Debessa等^[10]发现年龄的增加,会诱导心脏基质中的纤维数量和种类发生改变,例如心脏传导系统(窦房结、房室结、His束和左束支)。

近年来,研究发现较年轻人而言,龄人心脏组织中有更多的胶原纤维I沉淀。因此很容易理解,原本具有弹性舒缩功能的左心室肌被无弹性组织所取代后,心脏逐渐失去正常收缩和舒张功能。而且,在HFpEF同时伴有高血压出现严重舒张功能障碍的患者中发现大量纤维化心肌。检测HFpEF患者血清中心肌纤维化标志物比常规用来判断心力衰竭的BNP对诊断HFpEF更具代表性意义。心房肌纤维化与心房颤动的发生关系密切。老年人中,心房组织中成纤维细胞增生和胶原纤维沉积会影响心房电生理并且降低发生房性心律失常的阈值。Dzeshka等^[13]在房颤患者中发现,除了心房组织纤维化外,心室肌

细胞也发生了纤维化改变。另外,与短暂性心律失常患者相比,持续性心律失常患者的心肌组织纤维化更严重。

2. 淀粉沉积:淀粉沉积是老龄心脏中发现的另外一种细胞病理学改变。在尸检一例85岁男性时发现心肌组织中淀粉样沉积高达25%,并且淀粉沉积严重程度与死亡年龄之间存在着很强关联。老年人心脏中发现的淀粉样沉淀与可能转甲状腺素蛋白有关。在心脏组织中,随着年龄的增长,转甲状腺素蛋白结构不稳定会发生错误折叠继而聚集成淀粉样蛋白。心脏组织中淀粉样沉积发展一定程度会导致心力衰竭的发生。老年性淀粉样变(systemic senile amyloidosis, SSA)又称为浸润性心肌病,这种患者中1/3都伴有传导和电生理异常:心房颤动、房室传导阻滞和左束支传导阻滞等^[14]。在超过90岁的老龄人中,限制性心房淀粉样变或者孤立性心房淀粉样变(isolated atrial amyloidosis, IAA)比SSA更常见。IAA主要病因是心房钠利尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)的前体蛋白发生淀粉样纤维沉积,ANP是心房组织分泌的肽类复合物。同时,较窦性心律的患者,心房颤动患者的心房组织中含有大量ANP来源的淀粉样蛋白。由于淀粉样沉淀影响心肌细胞收缩和传导,因此笔者推断随着年龄的增加导致的淀粉样沉积会增加心血管疾病的易感性。

三、衰老对分子学的影响

1. 线粒体:正常心肌细胞舒缩需要消耗大量的能量,主要来源于线粒体有氧化产生ATP供能。Tocchi等^[15]研究表明随着年龄的增加,线粒体会出现功能减退。随着心脏心肌细胞的衰老,线粒体的功能也随之出现故障,产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),ROS会抑制功能异常的线粒体自噬。当发生氧化应激时,线粒体电子传递链内会产生大量的ROS;由于线粒体DNA缺乏保护其功能的组蛋白,处于高浓度ROS环境中的线粒体首当其冲的被氧化。另外,ROS不仅直接破坏线粒体DNA的功能,还间接影响线粒体中蛋白质和脂质的功能,导致线粒体失去正常功能产生一系列不良后果:坏死、细胞凋亡、炎症、基因表达错误和免疫失调等。衰老的过程中产生的ROS损伤线粒体呼吸链功能,进而继续产生大量的ROS形成恶性循环。然而,最近有研究质疑了ROS在衰老过程中的作用,声称这些分子在延长寿命方面也发挥积极作用。但是目前大多数证据都支持,在本身患有心脏疾患患者,ROS与线粒体功能异

常均会加速心脏功能恶化,最终形成心力衰竭^[16]。

2. 钙循环:一项在小鼠中进行的实验研究表明,线粒体氧化应激可影响位于肌质网上的 2 型雷诺定受体(2 ryanodine receptor, RyR2)诱导心房颤动的发生。RyR2 是位于心肌肌质网上的钙离子通道,少量的钙离子通过细胞膜上的钙通道进入胞质内,激活 RyR2,继而大量储存在肌质网内的钙离子大量释放,触发心肌收缩。年龄相关的线粒体功能紊乱产生的 ROS 氧化位于肌质网上的钙离子 APT 酶(the sarco-plasmic reticulum Ca^{2+} ATPase pump, SERCA),妨碍钙离子重摄取,导致细胞基质内钙循环紊乱^[17]。兴奋传导至心肌细胞,引起胞质内钙离子浓度增加,继而心肌收缩。SERCA 可以水解 ATP 产生能量,将位于胞质内的钙离子转运至肌浆网腔内,介导心肌舒张。随着年龄的增加,SERCA 不仅活性降低并且数目也在减少,继而延迟心肌舒张时间,导致心肌舒张功能障碍。心肌去极化时,细胞外钙离子通过位于细胞膜上的 L 型钙离子通道进入细胞质内,激活位于肌质网上的 RyR2 蛋白,大量钙离子从肌质网内释放进入胞质,形成胞质内高浓度钙离子状态,触发心肌收缩。尽管 L 型钙离子通道的数量并不随年龄变化而变化,但是其功能却随着年龄增加而减弱,引起钙瞬变幅度降低和 L 型钙离子慢性失活。机体中 CaMK II 通过磷酸化影响参与钙循环相关蛋白如 RyR2 活性。老龄人中发现,CaMK II 蛋白浓度降低,与之伴随 CaMK II 参与的钙信号转导的磷酸化也减弱^[18]。在心力衰竭的心肌中,发现 SERCA 和 SERCA/PLN 之比都显著减少,表明肌质网重摄取钙离子减少参与心力衰竭的病理过程。另外,在心力衰竭患者中发现 CaMK II 过磷酸化 RyR2 时会导致肌质网钙泄露,继而引发心肌收缩力减弱。钙循环紊乱与心房颤动关系密切,而且在持久性心房颤动患者心房组织中发现细胞膜 L 型钙离子浓度明显减少。在心力衰竭模型中,也发现 CaMK II 过磷酸化 RyR2 导致肌质网钙泄露。RyR2 在心房颤动的发生、发展中,起着重大作用;而且合成 RyR2 基因突变也会加重发心房颤动病程^[19]。综上所述,衰老可直接或者间接介导钙离子紊乱,引发心血管疾病的发生。

3. 神经信号转导:神经调节在心脏衰老过程中作用逐渐增强,最主要的神经调节通路为肾素血管紧张素醛固酮系统(the renin angiotensin aldosterone system, RAAS)和 β 受体激动剂。肾脏释放肾素,继而被激活形成血管紧张素 I 和血管紧张素 II(angioten-

sin II),它们继续作用于肾上腺合成具有强效刺激作用的醛固酮。RAAS 系统在调节血容量和全身血管阻力方面起着重要作用。在衰老心脏中,Ang II 诱导心脏病变与衰老心脏病理改变相似,表明 Ang II 在心脏衰老过程中发挥重要作用^[20]。在心脏肥厚、纤维化和舒张期功能障碍疾病中也有上述病变。另外,Ang II 增加也会引起活性氧的生成增多,导致钙离子功能紊乱。

β 肾上腺能受体也介导神经调节,老年人运动时 β 受体激活,产生心率增加、心脏收缩能力增强、心排出量和射血分数增加等正性肌力作用。在老龄化的进程中,循环系统中儿茶酚胺水平增加,而细胞膜上 β 受体密度减少,即 β 肾上腺能脱敏。另外,慢性 β 肾上腺能刺激会增加活性氧的生成,直接损伤心脏。心脏病变早期,为保证正常心排出量,交感神经活性增加分泌大量儿茶酚胺,产生正性肌力作用。然而,在老龄化的过程中, β 受体处于慢性激活状态导致其脱敏,这些改变又引起进一步的病理改变和心脏重塑^[21]。而 β 受体在心房颤动中的作用尚不明确。心脏手术后最常见心律失常为心房颤动,而术后发现交感神经激活改变可缩短心房肌有效不应期并触发异常电活动引起心律失常。

4. 其他:心脏衰老的显著标志是心肌肥厚。营养因子和生长因子的异常包括纳巴霉素(mechanistic target of rapamycin, mTOR)和胰岛素生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1),在心脏衰老引起的心肌肥厚中起着重要作用。mTOR 可将营养物质和激素结合在一起来调节生长,并且是老龄化和老龄化相关疾病之间的桥梁。Lópezlluch 等^[22]在果蝇和小鼠模型上发现,阻断 mTOR 信号转导可以延缓心脏衰老。但是在人衰老细胞总研究尚未发现减弱 mTOR 基因表达,可以起到延缓心脏衰老。研究表明,不伴有心脏疾病的老龄人中,胰岛素样生长因子-1(IGF-1)减少会增加心血管疾病的发生率,但给予生长因子干预 IGF-1 的减少时,心力衰竭发生概率减少。同时给予内皮细胞和心肌细胞 IGF-1 治疗,可减少了线粒体内过氧化物的生成。在动物模型中研究,当生长激素和 IGF-1 减少时会增加线粒体内氧化应激,继而损害心脏收缩功能。且在衰老心脏中,增加循环系统中 IGF-1 的水平,对心血管系统产生保护作用。

四、衰老对心脏功能的影响

1. 收缩功能:随着年龄的增加,心脏结构发生不

良改变,左心室射血分数(ejection fraction, EF)逐渐降低。左心室射血分数通常被用来评价左心室收缩功能,正常 EF 应大于 65%。在一些隐匿性冠状动脉病变的患者中,EF 可降低至 50% 以下,提示左心室收缩功能受损^[23]。尤其在老龄心脏在机体处于运动状态时,收缩功能减弱表现得更为显著。运动状态下,心肌最大耗氧量、心率和 EF 等指标常用于评定心脏心室收缩功能。从 20~30 岁开始,人的运动耐受力下降,最明显的变化为心肌最大耗氧量每 10 年减少 10%,并且随着年龄的增加减少率逐年递增,表明心室收缩功能受损^[24]。老龄人在运动时,维持稳定的心排出量很大程度上依赖 Frank - Straling 机制,交感神经兴奋的正性肌力作用较青年人而言并没有那么显著。而且有研究显示,年龄相关心肌收缩功能减退早期可能由于 β 受体敏感度降低和钙循环障碍引起,而这两种病理改变见于老龄心脏中。

2. 舒张功能:心脏衰老显著标志是左心室舒张功能减弱。正常情况下,心室舒张充盈期可分为两阶段:快速充盈期(E)和减慢充盈期(A);快速充盈期由于早期心室等容舒张创造的心室负压引起的被动灌注,而减慢充盈是晚期心房收缩引起的主动充盈。随着年龄的增长,室性充盈率逐渐下降,即心室舒张早期充盈速度减慢,导致大量回心血量在舒张晚期回到心室,并且伴有显著心房扩大。因此,舒张末期由心房收缩进入心室的回心血量比重增加,继而引起 E/A 下降。尽管舒张早期心室充盈量减少,左心室舒张末期容积并不随年龄增加而减小,但伴随有舒张末期心室内压增加。左心室早期充盈血量在 20 岁后逐年减少,到 80 岁时早期充盈量平均减少了 50% 左右。随着年龄的增加,心肌细胞外基质聚集、纤维化以及细胞钙离子循环紊乱等一系列病理改变可加速心肌舒张功能障碍。舒张期功能异常患者心脏表现为以延迟的快速充盈期、心肌及心肌细胞硬化和心脏充盈动力学相关的改变,符合老龄人心脏改变。

3. 传导功能异常:窦房结和心脏传导系统功能退化大概发生在 70 岁左右。传导细胞和传导纤维的退行性病变会诱发心动过缓或过速。与年轻人相比,用超声心电图或运动试验记录健康老年人心电图发生室性或室上性心律失常发生率明显增加。在 60 岁以上的无心脏疾患人群中,心电图记录到孤立性房性期前收缩的概率高达 5%~10%,阵发性室上速发生率约 13~50%,其中 15% 可发展为心房颤动^[25]。静息状态下或运动情况下发生过阵发性室上速的老年人

罹患心房颤动的概率大大增加。资料显示,心房颤动平均好发年龄约为 75 岁,而且 70% 的心房颤动患者的年龄分布为 65~85 岁。20~40 岁中室性逸搏发生率仅为 0.5%,而在 60 岁以上的男性人群中发生率增加至 8.6%。心脏传导系统异常与年龄呈正相关,增加心律失常风险。

综上所述,随着年龄增加,以全身各系统衰老为标志,尤其显著的是心脏衰老。心脏衰老受基因控制的,但是也受到环境的影响。衰老引起心血管疾病的机制包括:①心脏结构的改变:包括心室、心房和大动脉及动脉瓣膜的退行性病变;②心肌细胞内功能分子的改变:细胞内基质纤维化和淀粉异常沉淀;③微环境的改变:线粒体功能异常、钙循环紊乱和交感神经及 RASS 系统慢性激活;④心脏功能的改变:收缩和舒张功能异常。本文概括描述了衰老导致心血管疾病的发生相关机制,为干预或逆转衰老导致的心脏功能退化提供新思路。

参考文献

- 1 张振祥. 老龄心血管疾病特征与社区康复模式[J]. 中国老年学, 2013, 33(23):5985-5986
- 2 Members WG, Mozaffarian D, Benjamin EJ, *et al.* Heart disease and stroke statistics - 2016 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 133(4):e38
- 3 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2014 update a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2014, 129(3):e28
- 4 Sionis A, Sionis GA, Manito LN, *et al.* Comments on the 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Revis Espanola De Cardiologia*, 2016;1119-1125
- 5 Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part 1: aging arteries: a “set up” for vascular disease[J]. *Circulation*, 2013, 107(1):490-497
- 6 Kawut SM, Lima JAC, Barr RG, *et al.* Sex and race differences in right ventricular structure and function the multi-ethnic study of atherosclerosis - right ventricle study[J]. *Circulation*, 2011, 123(22):2542
- 7 Lam CS, Rienstra M, Tay WT, *et al.* Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: association with exercise capacity, left ventricular filling pressures, natriuretic peptides, and left atrial volume[J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 5(2):92-98
- 8 Santhana krishnan R, Wang N, Larson MG, *et al.* Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved vs. reduced ejection fraction. [J]. *Circulation*, 2016, 133(5):484
- 9 Nightingale AK, Horowitz JD. Aortic sclerosis: not an innocent murmur but a marker of increased cardiovascular risk[J]. *Heart*, 2005, 91(11):1389
- 10 Gazoti Debessa CR, Mesiano Maifirino LB, Rodrigues dSR. Age related changes of the collagen network of the human heart[J]. *Mechanisms Ageing Dev*, 2011, 122(10):1049-1058 (转第 58 页)

- 11 Fuglestad BN, Suleman N, Tiron C, *et al.* Signal transducer and activator of transcription 3 is involved in the cardioprotective signalling pathway activated by insulin therapy at reperfusion [J]. *Basic Res Cardiol*, 2008, 103(5):444–453
 - 12 Tamarelle S, Mateus V, Ghaboura N, *et al.* RISK and SAFE signalling pathway interactions in remote limb ischemic preconditioning in combination with local ischemic postconditioning [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(6):1329–1339
 - 13 Hausenloy DJ, Lecour S, Yellon DM. Reperfusion injury salvage kinase and survivor activating factor enhancement pro-survival signaling pathways in ischemic postconditioning: two sides of the same coin [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(5):893–907
 - 14 Lecour S. Multiple protective pathways against reperfusion injury: a SAFE path without Aktion? [J] *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(5):607–609
 - 15 Lecour S. Activation of the protective Survivor Activating Factor Enhancement (SAFE) pathway against reperfusion injury: Does it go beyond the RISK pathway? [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47(1):32–40
 - 16 Luan HF, Zhao ZB, Zhao QH, *et al.* Hydrogen sulfide postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia and reperfusion injury mediated by the JAK2/STAT3 survival pathway [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(10):898–905
 - 17 Richmond A, Yang J. The role of NF- κ B in modulating antitumor immunity [J]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(1):e1005522
 - 18 Lv FH, Yin HL, He YQ, *et al.* Effects of curcumin on the apoptosis of cardiomyocytes and the expression of NF- κ B, PPAR- γ and Bcl-2 in rats with myocardial infarction injury [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6):3877–3884
 - 19 Fu K, Pan H, Liu S, *et al.* Glycogen synthase kinase-3 β regulates tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis via the NF- κ B pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(6):3557–3564
 - 20 Pordanjani SM, Hosseini-mehr SJ. The role of NF- κ B inhibitors in cell response to radiation [J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(34):3951–3963
 - 21 Hu GQ, Du X, Li YJ, *et al.* Inhibition of cerebral ischemia/reperfusion injury-induced apoptosis: nicotiflorin and JAK2/STAT3 pathway [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(1):96–102
 - 22 Li L, Li M, Li Y, Sun W, *et al.* Exogenous H₂S contributes to recovery of ischemic post-conditioning-induced cardioprotection by decrease of ROS level via down-regulation of NF- κ B and JAK2-STAT3 pathways in the aging cardiomyocytes [J]. *Cell Biosci*, 2016, 6:26
 - 23 Zeng KW, Wang S, Dong X, *et al.* Sesquiterpene dimer (DSF-52) from *Artemisia argyi* inhibits microglia-mediated neuroinflammation via suppression of NF- κ B, JNK/p38 MAPKs and Jak2/Stat3 signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(3):298–306
- (收稿日期:2017-09-11)
(修回日期:2017-09-24)
-
- (接第 190 页)
- 11 Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, *et al.* Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 87(11):1313–1314
 - 12 Potpara TS, Vasiljevic ZM, Vujsicetic BD, *et al.* Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged patients with atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study [J]. *Chest*, 2011, 140(4):902–910
 - 13 Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, *et al.* Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(8):943–959
 - 14 Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, *et al.* Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. [J]. *Circulation*, 2009, 120(13):1203
 - 15 Tocchi A, Quarles EK, Basisty N, *et al.* Mitochondrial dysfunction in cardiac aging [J]. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Bioenerget*, 2015, 1847(11):1424–1433
 - 16 Najafi A, Sequeira V, Kuster DW, *et al.* β -adrenergic receptor signalling and its functional consequences in the diseased heart [J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(4):362–374
 - 17 Babusíková E, Lehotsky J, Dobrota D, *et al.* Age-associated changes in Ca²⁺-ATPase and oxidative damage in sarcoplasmic reticulum of rat heart. [J]. *Physiol Res*, 2012, 61(5):453
 - 18 Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. [J]. *Lancet*, 2015, 385(9970):812
 - 19 Pino AD, Caruso E, Costanzo L, *et al.* A novel RyR2 mutation in a 2-year-old baby presenting with atrial fibrillation, atrial flutter, and atrial ectopic tachycardia [J]. *Heart Rhythm*, 2014, 11(8):1480
 - 20 Keller KM, Howlett SE. Sex Differences in the Biology and Pathology of the Aging Heart [J]. *Canadian J Cardiol*, 2016, 32(9):1065
 - 21 Nakou ES, Parthenakis FI, Kallergis EM, *et al.* Healthy aging and myocardium: A complicated process with various effects in cardiac structure and physiology [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 209:167
 - 22 López-luz G, Hunt N, Jones B, *et al.* Calorie restriction induces mitochondrial biogenesis and bioenergetic efficiency [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(6):1768–73
 - 23 Qin F, Cohen RA, Colucci WS. Regulation of SERCA via oxidative modifications: implications for the pathophysiology of diastolic dysfunction in the aging heart// *Aging and Heart Failure* [M]. New York:Springer, 2014:449–456
 - 24 Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. [J]. *Heart Fail Clin*, 2012, 8(1):143
 - 25 Spadaccio C, Rainer A, Mozetic P, *et al.* The role of extracellular matrix in age-related conduction disorders: a forgotten player? [J]. *Geriatr Cardiol*, 2015, 12(1):76–82
- (收稿日期:2017-10-17)
(修回日期:2017-10-30)