

血管衰老与脑功能障碍

陈心宇¹ 段宇^{2,3} 陆小伟^{3,4} 王兆露^{1,3}

¹南京医科大学第一附属医院神经内科, 南京 210029; ²南京医科大学第一附属医院老年医学科, 南京 210029; ³江苏省抗衰老学会, 南京 210029; ⁴南京医科大学第一附属医院老年神经科, 南京 210029

通信作者: 王兆露, Email: zhaoluwang@njmu.edu.cn

【摘要】 衰老是器官结构与功能发生渐进性衰退的过程,也是多种慢性疾病的主要危险因素。血管衰老是衰老的重要组成及表现之一,涉及血管结构与功能改变及恶化,继发供血或毗邻区域能量、营养及免疫等障碍,引起相应靶器官(如脑组织)损伤和功能障碍,影响生存质量,加重社会负担。因此,阐明血管衰老相关脑功能障碍机制并对其进行诊断和干预,对预防或延缓相关疾病至关重要。本综述系统阐述血管衰老及相关脑功能障碍的分类、机制、评估体系、干预策略及未来研究方向,配合“积极老龄观、健康老龄化”理念,为“健康中国”蓝图做贡献。

【关键词】 衰老; 血管; 脑血管障碍; 临床评估和干预

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2026.02.006

Vascular aging and brain dysfunction

Chen Xinyu¹, Duan Yu^{2,3}, Lu Xiaowei^{3,4}, Wang Zhaolu^{1,3}

¹Department of Neurology, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ²Department of Geriatric Medicine, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ³Jiangsu Anti-Aging Association, Nanjing 210029, China; ⁴Department of Geriatric Neurology, the First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Wang Zhaolu, Email: zhaoluwang@njmu.edu.cn

【Abstract】 Aging is a process of processive decline in organ structure and function, and it is also a major risk factor for multiple chronic diseases. Vascular aging, as a key component and manifestation of aging, involves alterations and deterioration in vascular structure and function, which subsequently leads to secondary disorders of energy, nutrition and immunity in perfused or adjacent regions. These impairments result in damage and dysfunction of corresponding target organs (such as brain tissue), affecting the quality of life and increasing social burden. Therefore, elucidating the mechanisms of vascular aging-related brain dysfunction and implementing diagnostic and intervention strategies are crucial for preventing or delaying related diseases. This review systematically elaborates on the classification, mechanisms, assessment systems, intervention strategies, and future research directions of vascular aging and related brain dysfunction. Alignment with the concept of “Active and Healthy aging”, this work may contribute to the blueprint of “Healthy China”.

【Key words】 Aging; Blood vessels; Cerebrovascular disorders; Clinical assessment and intervention

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2026.02.006

全球人口老龄化进程持续加速,预计 2050 年 65 岁及以上人口比例达 16%^[1]。衰老伴随分子与细胞损伤累积,导致循环、免疫、神经等多系统功能衰退,显著提升慢性病与死亡风险,并易诱发稳态失衡、代谢障碍、心血管疾病、神经退行性疾病和恶性肿瘤等^[1]。血管衰老是衰老的核心表现和驱动因素,以心脏和血管系统随年龄发生结构与功能的

退行性改变为特征,病理上主要表现为动脉粥样硬化和小动脉硬化,其相关心脑血管疾病已成为全球疾病负担和死亡的主要来源之一^[2]。在我国,急性脑血管病是居民首位死因,也是导致成人残疾的首要疾病。血管衰老继发脑组织急慢性病变,导致语言、运动、认知、情感、睡眠等多种脑功能障碍,带来沉重的社会负担。以认知损伤为例,中国是全球痴

呆患者最多的国家,60 岁及以上人群中血管性痴呆的年发病率为 2.42/1 000 人·年,血管性痴呆是继阿尔茨海默病导致国人痴呆的第二大原因^[3]。

为深入认识血管衰老相关脑功能障碍,本综述将从以下方面展开:(1)血管衰老机制;(2)血管衰老相关脑功能障碍分类及机制;(3)评估体系;(4)干预及治疗策略;(5)未来研究方向。通过综合分析基础研究与临床证据,阐述血管衰老与脑功能障碍之关联,探索治疗新靶点,为临床防治提供新思路。

一、血管衰老机制

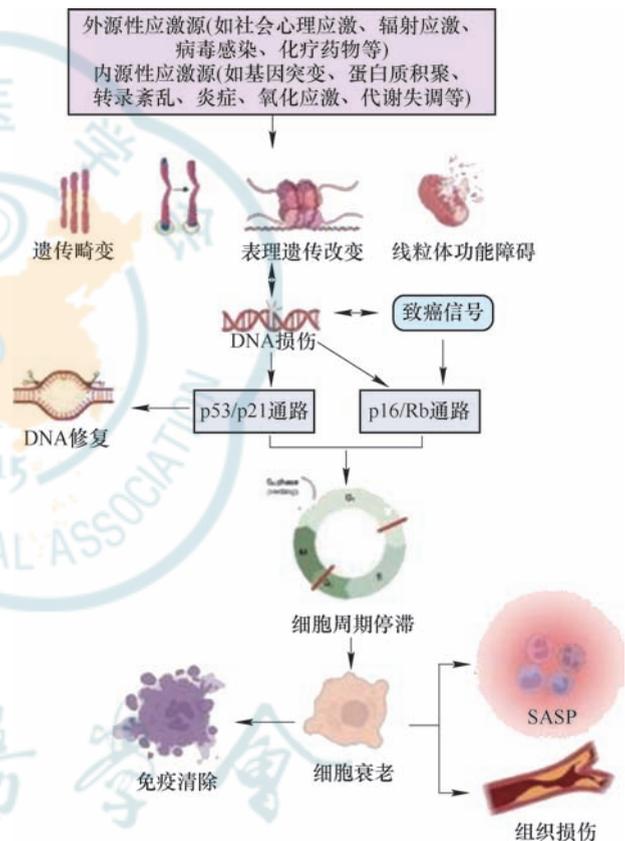
血管衰老由线粒体功能障碍、慢性炎症、氧化应激、端粒缩短、表观遗传失调及营养感应失衡等多重机制驱动,引发功能障碍(动脉僵硬度升高、内皮功能障碍、血脑屏障破坏)及血管结构异常(微血管稀疏化、迂曲、病理性血管重塑);狭义上主要表现为动脉粥样硬化和小动脉硬化。在神经系统,血管衰老可降低神经血管耦合效率并加速脑损伤^[2,4-7](图 1、2)。

血管衰老的关键诱因包括端粒缩短、慢性氧化应激和持续性脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)损伤,这些因素激活 p53/p21 和 p16/Rb 信号通路引起细胞周期停滞^[5]。线粒体功能障碍进一步加剧活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,激活炎症通路,促进衰老相关分泌表型(senescence associated secretory phenotype, SASP)的表达^[5]。SASP 分泌的炎症因子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)可加剧局部炎症和基质降解,并通过旁分泌效应诱导邻近细胞衰老^[5]。表观遗传改变和能量代谢障碍可形成反馈循环,加速血管细胞衰老及其功能衰退^[5]。

上述诱因和损伤可导致以下血管病理改变^[5-6,8]:(1)内皮功能障碍:衰老内皮细胞一氧化氮合酶解耦联,一氧化氮(nitric oxide, NO)生物利用度降低,ROS 增多,导致血管舒张能力减弱、通透性增加及炎症加剧。(2)血脑屏障(blood brain barrier, BBB)破坏:内皮细胞和周细胞衰老导致紧密连接蛋白覆盖减少,线粒体功能障碍引发氧化应激与炎症,诱发内皮细胞焦亡,使屏障通透性增加、结构完整性破坏。(3)动脉僵硬度增加:血管平滑肌细胞发生表型转换,分泌 MMPs 降解弹性纤维,并促进异常胶原沉积与病理性钙化,使动脉壁增厚、弹性丧失。(4)粥样硬化:内皮屏障破坏致脂质浸润, SASP 介导慢性炎症促进单核细胞募集、泡沫细胞形成与斑块发展, MMPs 削弱纤维帽稳定

性,增加斑块破裂风险。

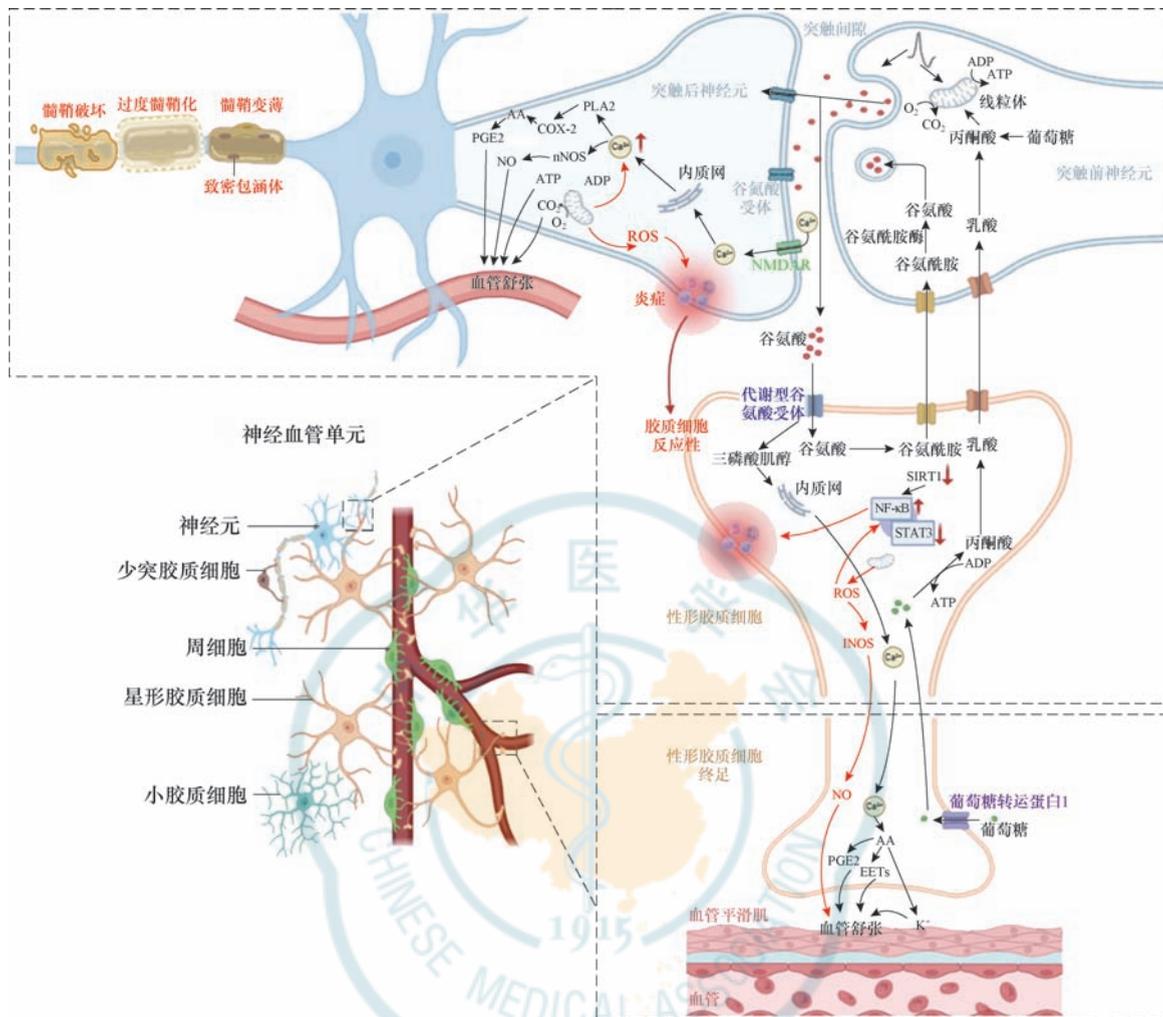
神经血管耦合是神经元、胶质细胞和血管间动态信号传导调控的过程^[9]。衰老过程中其效率下降,表现为脑血流与氧代谢率变化的匹配关系失调^[4]。氧化应激和炎症可损伤神经元、胶质细胞和血管,并干扰其信号传导通路,最终加速脑功能障碍^[4]。血管周围间隙,特别是小静脉周围,是免疫细胞由体循环穿过 BBB 到达脑实质的重要通路^[10]。血管衰老伴 BBB 通透性增高,导致更多免疫细胞侵入并损伤神经组织。基于此,近期提出了“血管-免疫-神经单元”的概念(图 2)。



注:DNA,脱氧核糖核酸;SASP,衰老相关分泌表型。

图 1 细胞衰老机制 外源性应激源与内源性应激源可引发基因突变、端粒功能障碍、表观遗传改变和线粒体功能障碍等遗传异常,这些因素与 DNA 损伤彼此影响,双向作用。持续存在的 DNA 损伤与突变可激活致癌信号,而致癌信号又会诱发新的 DNA 损伤与基因组不稳定性,从而构成恶性循环。上述致癌信号激活及 DNA 损伤等过程可共同激活 p53/p21 和 p16/Rb 信号通路,引起稳定的细胞周期停滞。衰老细胞通过分泌衰老相关分泌表型,驱动全身性炎症反应及多组织功能障碍^[5-6]。

高血压、糖尿病及脂质代谢紊乱等疾病,均为血管衰老的危险因素^[2,11]。高血压损害脑血流自动调节功能,加重内皮损伤、动脉硬化和血脑屏障破坏,加速血管衰老^[11]。反过来,内皮功能障碍和



注: nNOS, 神经元型一氧化氮合酶; NO, 一氧化氮; PLA2, 磷脂酶 A2; COX-2, 环氧化酶 2; AA, 花生四烯酸; PGE2, 前列腺素 E2; ADP, 腺苷二磷酸; ATP, 腺苷三磷酸; CO₂, 二氧化碳; O₂, 氧气; ROS, 活性氧; NMDAR, N-甲基-D-天冬氨酸受体; SIRT1, 组蛋白去乙酰化酶 1; NF-κB, 活化细胞核因子 κB 增强子; STAT3, 信号传导及转录激活蛋白 3; iNOS, 诱导型一氧化氮合酶; EETS, 环氧二十碳三烯酸。

图 2 神经血管单元衰老 衰老的神经元中, 内质网和线粒体对 Ca²⁺ 的调控能力减弱, 导致细胞内 Ca²⁺ 浓度升高。线粒体功能障碍引起炎症反应并激活胶质细胞反应性。少突胶质细胞包绕轴突形成髓鞘, 其衰老表现为胞浆内致密包涵体增多、结构分裂与起泡、过度髓鞘化乃至细胞死亡, 均可导致髓鞘结构破坏, 降低膜电阻并延缓神经信号的传导速度。衰老的星形胶质细胞形态和功能改变, 信号传导功能破坏。氧化应激和炎症刺激可促进 NO 增加, 引起血管舒张^[4,9]

动脉硬化也可降低血管舒张能力与顺应性, 进而升高血压^[2]。糖尿病则通过以下机制促进血管衰老^[12]: 高糖环境可诱导脑血管平滑肌细胞线粒体功能障碍, 致腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)生成减少、血管收缩能力下降, 引发脑血流量(cerebral blood flow, CBF)调节异常; 它还通过减少周细胞覆盖率和破坏紧密连接损害血脑屏障。衰老还促进血管壁脂质积累与代谢紊乱, 通过炎症、氧化应激及线粒体功能失调促进动脉粥样硬化与血管衰老^[13]。

二、血管衰老相关脑功能障碍分类及机制

1. 急性脑血管病相关脑功能障碍: 急性缺血

性脑卒中和脑出血是血管衰老的急性发病形式。急性脑卒中是我国居民的首位死亡原因和成人致残的首要疾病。根据受累部位不同, 可引起意识、认知、语言、运动、感觉、情感障碍(卒中后抑郁及焦虑)、泌尿功能等多领域功能障碍。

2. 脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)及相关脑功能障碍: CSVD 指多种病因致脑小血管(直径 1 mm 以下的小动脉、毛细血管和小静脉)损伤, 继发缺血或出血性病变, 在病理或影像上呈现为近期皮质下梗死、腔隙灶、脑白质病变(white matter changes, WMC)、扩大的血管周围

间隙、脑皮质表面铁沉积、脑微出血、脑微梗死及脑萎缩,除近期皮质下梗死外,多数为血管衰老的慢性表现^[14]。按病因可分为小动脉硬化、脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)、免疫及炎症、静脉胶原化等^[14]。CAA 主要累及皮质和软脑膜血管,是脑叶出血及年龄相关性认知功能障碍的重要危险因素^[15]。非淀粉样 CSVD 以弥漫性小动脉硬化和穿支动脉区域的小动脉粥样硬化为特征^[15]。除近期皮质下梗死相关的急性脑梗死症状外,CSVD 主要表现为认知功能障碍、步态异常、锥体外系症状(血管性帕金森综合征)、情感障碍(抑郁及淡漠)^[16]。CSVD 导致脑功能障碍机制尚不明确,可能与以下血管功能障碍相关^[15]:(1)脑血流动力学异常:深部白质分水岭区慢性低灌注(早期可代偿性血流升高),提示血流调节功能受损。(2)BBB 破坏:血液蛋白(如纤维蛋白原)外渗激活小胶质细胞并阻断少突胶质细胞修复。(3)脑血管反应性障碍:神经活动相关血流调节功能障碍,导致局部代谢需求区低灌注(易进展为 WMC 等)。上述多重血管功能障碍相互作用,促使白质损伤等 CSVD 病变逐渐进展,并破坏脑网络结构和功能整合,最终导致信息处理速度减慢、执行功能障碍及锥体外系功能障碍等脑功能异常。

3. 血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI):衰老与血管病变是 VCI 和全因痴呆的重要诱因。VCI 病理涵盖急性脑血管病(即卒中后认知功能损害)、CSVD(即脑小血管病相关认知功能损害)^[17]。年龄相关的 CBF 调节障碍是共性病理基础,伴随低氧、BBB 通透性增加、内皮功能障碍、系统性炎症及炎性时钟(新型衰老相关炎症标志物)等多重协同机制^[18]。血管衰老在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的进程中也发挥作用^[17]。AD 和 VCI 具有高血压、2 型糖尿病、高脂血症和载脂蛋白 E 基因突变等相同的危险因素,且 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积构成 AD 与 CAA 的共病基础。研究显示超过 50% AD 病例伴血管病变,血管衰老可能通过动脉硬化引起海马体、内嗅皮层等区域慢性低灌注、BBB 破坏、内皮细胞 A β 相关蛋白表达改变,促进 A β 产生并抑制其清除,且其伴随的脑实质损伤,包括脑梗死、脑微梗死、脑出血和脑白质高信号等,可能直接参与 AD 的进展^[17]。另一方面,AD 病理可能通过氧化应激和炎症损伤血管内皮,增加卒中和 CSVD 风险,从而加重 VCI^[19]。基于以上因素,提出了混

合性认知障碍(即 AD 和 VCI 共同病理改变所致的认知障碍)的概念。此外,也有纯血管性认知障碍(pure VCI)概念的提出,其被定义为血管病变为导致认知障碍的主要或唯一原因,这类人群脑组织中不存在 AD 及其他神经变性疾病的病理改变^[20]。纯血管性认知障碍的流行病学数据有待进一步研究。

4. 血管性帕金森综合征(vascular parkinsonism, VaP):VaP 主要包括两种类型:1 型因黑质纹状体通路发生急性梗死或出血而引起,导致偏侧帕金森样症状;2 型与广泛性慢性 CSVD 相关,引致逐渐出现的下肢双侧症状(又叫下半身帕金森综合征)。与帕金森病患者比较, VaP 患者步态障碍发生更早,更常伴有尿失禁和认知障碍,治疗反应及预后较差,但震颤相对少见^[21]。VaP 具体机制尚未明确,现有假说认为^[22]:慢性脑低灌注可能导致多巴胺能神经元丢失和纹状体多巴胺末梢减少;缺血性白质病变破坏感觉整合与运动环路(如胼胝体、纹状体-丘脑-脑干系统),引起步态障碍和运动迟缓。高血压等危险因素可通过激活肾素-血管紧张素系统加剧神经退行性病变,部分药物(如坎地沙坦)的神经保护作用提示该通路具有潜在干预价值^[22]。

5. 血管性抑郁(vascular depression, VaD):VaD 假说由 Alexopoulos 团队于 1997 年提出,认为脑血管疾病或血管性危险因素可导致老年期抑郁综合征的易感、诱发与迁延^[23]。VaD 病理基础涵盖急性脑血管病(即卒中后抑郁)和 CSVD^[24]。血管衰老引起的动脉硬化可损害 CBF,影响情绪调节脑区功能,最终导致抑郁,这一机制已得到神经影像学研究支持^[23]。血管衰老可促进 WMC 并增加脑血管事件风险,破坏皮质-纹状体-苍白球-丘脑神经环路,从而促成抑郁发生^[24]。脑血管病变可损害释放生物胺的轴突,导致额叶等脑区神经递质可用性降低^[24]。脑源性神经营养因子、下丘脑垂体肾上腺轴、炎症与单胺类神经递质代谢之间的失衡可导致抑郁和焦虑等情绪障碍的发生发展^[24]。

6. 睡眠障碍:CSVD 可能通过多种途径导致睡眠障碍。CSVD 相关的脑组织损伤及局部 CBF 变化可能扰乱睡眠结构,如白质病变和腔隙性梗死可能破坏神经网络功能和睡眠系统,进而影响正常的睡眠调控^[25]。动脉硬化性 CSVD 患者存在高频脑电活动侵入慢波睡眠的现象,慢波睡眠期间的慢

波活动强度可能与半卵圆中心区血管周围间隙的严重程度呈负相关^[25]。CSVD 引起的神经内分泌变化及昼夜节律紊乱亦可能导致睡眠障碍^[25-26]。CSVD 还可能通过损害呼吸调控中枢引发睡眠呼吸障碍,进而形成恶性循环^[26]。此外,CSVD 患者常伴有焦虑、抑郁等情绪问题,这些共病本身可诱发失眠等睡眠障碍。因此,在评估和处理老年人睡眠障碍时,应将 CSVD 及其他血管衰老相关因素纳入整体考量。

三、血管衰老评估体系

专家共识提出从功能、结构与生物标志物 3 个维度建立血管衰老的标准化评估体系^[27-28]。

1. 功能维度:核心特征为血管硬度增加和內皮功能障碍,且与微循环障碍有关。(1)血管僵硬:脉搏波速度(pulse wave velocity, PWV)是常用指标^[11]。颈动脉-股骨 PWV(carotid-femoral PWV, cfPWV)是金标准,臂-踝脉搏波速度(brachial-ankle PWV, baPWV)因简便作为替代^[28]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)相位对比序列可量化 PWV, 超声成像 PWV 可测量颈动脉局部弹性^[27]。心踝血管指数(cardio-ankle vascular index, CAVI)是独立于血压的动脉硬化指标,与代谢性疾病和动脉粥样硬化的相关性优于 baPWV^[27]。踝肱指数(ankle-brachial index, ABI)异常反映踝关节和肱动脉之间的大中动脉的阻塞,常与 baPWV 联用^[27]。脉压、估计 PWV、动脉应变及扩张性亦可评估血管硬度。(2)內皮功能:超声测量血流介导的血管扩张(flow-mediated dilation, FMD)是检测肱动脉內皮依赖性舒张功能的主要方法^[28]。反应性充血指数与动脉粥样硬化负荷相关,可能反映与糖脂代谢相关的微血管內皮功能,需要更多的研究验证^[27]。(3)微循环障碍:激光散斑对比成像和激光多普勒血流成像用于微循环评估^[27]。正电子发射断层扫描、单光子发射计算机断层扫描及四维血流 MRI 可评估脑血管储备、脑血流量及血流搏动性改变,由此反映微循环退化^[27]。

2. 结构维度:包括宏观几何形态与微观病理变化。(1)宏观结构:血管超声、计算机断层扫描血管成像(computed tomography angiography, CTA)及磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)可评估血管壁厚度、管径、横截面积和迂曲度。超声测量的颈动脉內膜中层厚度(carotid intima-media thickness, cIMT)是经典

指标^[28]。高分辨率血管成像、7.0T TOF-MRA 及血管壁 MRI 等新兴技术可评估血管形态及结构^[27]。(2)血管钙化:CT 是评估血管钙化的首选,临床采用 CT 评估冠状动脉钙化积分(coronary artery calcium score, CACS),MRI 新序列可识别钙化和斑块內出血^[27]。(3)微血管病变:眼底检查可识别视网膜微血管病变,深度学习模型可基于视网膜图像预测生物年龄。光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)可量化毛细血管密度和血流速度。MRI 和磁敏感加权成像可实现颅内小静脉的形态和数量可视化^[27]。

3. 生物标志物维度:目前尚缺乏特异的、直接反应血管衰老的生物标志物^[28]。血浆多种炎症因子与血管衰老相关,但缺乏特异性,不宜单独作为指标。循环 CD8⁺ CD28⁻ T 细胞亚群比例随年龄显著增加,是血管衰老和心血管风险预测指标^[27]。循环內皮祖细胞水平变化是可靠的生物标志物,但因血液中含量低推广受限^[11,28]。DNA 甲基化年龄可精准反映生物年龄,但成本较高^[27]。其他潜力标志物包括胰岛素样生长因子 1 降低(关联內皮修复能力下降)、循环成纤维细胞生长因子 21 升高(预测心血管风险)^[27]。

四、干预与治疗策略

1. 血管衰老的干预与治疗:(1)生活方式改善:运动可通过增强线粒体功能、抑制氧化应激、改善內皮功能,进而降低动脉僵硬度^[2,11]。地中海饮食、高纤维饮食、限盐、热量限制及减重可改善 FMD、降低 cIMT、修复內皮功能并改善动脉弹性,是延缓血管老化的有效营养干预措施^[11]。吸烟加速血管衰老并与动脉粥样硬化血管疾病密切相关,戒烟可在各类人群中降低血管疾病风险。(2)药物干预:以控制高血压、糖尿病、高血脂等危险因素为基础。高血压治疗^[11]:血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)在改善內皮功能具明显优势,但长期缓解动脉僵硬度效益与其他药物无统计学差异;第三代 β 受体阻滞剂(如奈必洛尔)可改善內皮功能和动脉僵硬度。糖尿病管理^[11,29]:二甲双胍可显著改善血管功能,逆转 cIMT 增龄性进展,提高冠脉血流反应性;钠-葡萄糖共转运蛋白 2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂(如达格列净)起效迅速,可减少炎症因子产生及內皮细胞损伤,短期即可改善 FMD;胰高血糖素样

肽-1 受体激动剂类似物(如艾塞那肽)长期给药可降低 cfPWV、增强指数和 cIMT。降脂治疗^[11,29]:他汀类药物可改善内皮功能并延缓动脉僵硬度进展,与依折麦布联合强化降脂治疗可改善 cIMT。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂可降低心脑血管事件风险,提示其治疗潜力。(3)靶向治疗:清除衰老细胞的药物(senolytics)如槲皮素与达沙替尼联用可在小鼠试验中清除衰老细胞,改善血管舒缩功能并稳定斑块,其安全性和有效性正在验证中^[2]。动物及临床研究支持二甲双胍可延缓细胞衰老,改善多项血管指标^[11]。SGLT2 抑制剂(如卡格列净)在小鼠中可增强衰老细胞清除^[30]。雷帕霉素抑制衰老相关分泌表型,减轻小鼠血管内皮损伤和血管僵硬度^[11]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸补充剂在动物模型中逆转内皮功能障碍,临床试验中可改善血管弹性^[11]。小鼠试验中亚精胺可增强线粒体自噬,改善线粒体功能^[31]。性激素调控中,有临床研究提示睾酮疗法可改善血管重塑,雌二醇治疗可改善内皮功能^[31]。

2. 脑功能障碍的治疗:(1)急性脑卒中诊治参照相关指南。(2)CSVD:目前缺乏有证据的治疗方式,控制血管病危险因素,比如血压的控制尤其重要,收缩压目标 <130 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)获益更优^[14]。指南推荐减少血压变异性的降压药,如长效钙通道阻滞剂和肾素血管紧张素系统抑制剂。不推荐长期使用双联抗血小板聚集药物(阿司匹林联合氯吡格雷)以免增加出血风险^[14]。他汀类药物可能有效,但需队列研究进一步证明。内皮稳定剂,如单硝酸异山梨酯及西洛他唑,在 CSVD 中的潜在疗效仍在探索^[32]。动物实验表明米多环素可抑制炎症,稳定 BBB,减轻 WMC,目前二期临床研究正在进行^[32]。(3)VCI:积极综合管理危险因素,如控制血压、血糖、血脂等^[19]。VCI 与 AD 存在一定病理生理及发病机制的重叠和相互作用,因此 VCI 患者可使用治疗 AD 的药物,如乙酰胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀等)和谷氨酸受体拮抗剂(美金刚等),辅以银杏叶提取物、丁苯酞、尼莫地平等改善血管功能的药物,但仍缺乏高级别循证医学证据^[19]。VCI 相关精神行为症状可参照 AD 方案处理^[33]。(4)VaP:除控制血管病危险因素外,治疗上主要选择帕金森病相关药物。VaP 对多巴胺能药物等反应欠佳,1 型患者从药物治疗中获益最大,而慢性 CSVD 病

变(2 型)患者因多巴胺水平无显著变化,对左旋多巴治疗反应差^[22]。颅内经导管激光光生物调节治疗、重复经颅磁刺激可能有效,尚需进一步验证^[22,34]。(5)VaD:VaD 相较于抑郁症患者,抗抑郁治疗效果不佳^[24],宜采用兼顾脑血管问题与抑郁的联合治疗策略。对伴血管性认知损害的晚发性抑郁患者,抗抑郁药联合多奈哌齐等药物可同时改善认知功能与情绪症状^[23]。近期研究还表明,文拉法辛或艾司西酞普兰联合坦度螺酮可在合并焦虑、躯体症状和睡眠障碍的 VaD 患者中加速症状改善^[24]。钙通道阻滞剂或其他汀类药物等血管相关治疗,不仅能控制共病,还可改善抑郁症状^[24]。除药物治疗外,电休克治疗、重复经颅磁刺激等物理治疗,以及问题解决疗法、认知行为疗法、人际关系治疗等心理疗法均可有效改善老年抑郁症状^[35]。(6)睡眠障碍:应遵循积极查找病因及共病、判断治疗优先顺序。首选非药物疗法,尤其是失眠认知行为疗法,包括刺激控制疗法、睡眠限制疗法、放松训练、认知重构及睡眠卫生教育^[36]。研究显示,失眠认知行为疗法可显著改善老年人的失眠症状,且具有长期的疗效^[36]。光照治疗、放松训练、重复经颅磁刺激和经颅电刺激等物理治疗亦有一定疗效^[36]。药物治疗应遵循“尽量减少服药种类、小剂量起始、缩短用药时间”原则^[36],不推荐使用苯二氮䓬类药物,以免加重呼吸相关性睡眠障碍并诱发运动功能缺损复发^[37]。褪黑素受体激动剂(如雷美替胺)可有效改善老年患者睡眠时间和入睡潜伏期^[37]。

3. 血管衰老与脑功能障碍的共病管理:老年人因器官衰老与生理功能减退,易患多种慢性疾病,涉及多种脏器及学科^[38]。共病患病率随年龄增长上升,已成为威胁老年群体生存与健康的重要隐患,是当前国际医疗关注的热点,也是老年医学面临的核心课题之一。血管衰老可导致多种慢性脑功能障碍,患者可同时存在多种脑功能障碍疾病,并伴有其他系统的慢性病。因此,在控制血管衰老危险因素及相关疾病治疗过程中,应遵循多学科协作诊疗原则,结合患者具体情况及药物相互作用,制定适宜的综合治疗方案^[39]。制定老年人共病管理策略过程中,以患者为中心的个体化干预方式是核心。有必要在了解区域内慢性病共病的流行病学分布、共病模式及影响因素的基础上,借助人工智能和数字信息技术,高效地获取、记录和管理共病患者的健康信息,实施综合的诊疗策略。

五、结论与展望

本综述系统阐述了血管衰老相关脑功能障碍的分类及机制, 尽管 VCI、VaP 及情感障碍等疾病与血管衰老关联已证实, 但具体机制和因果时序仍有待明确。三维评估体系(功能、结构、体液)为早期识别提供了标准化工具, 基于临床转化价值, 推荐五大核心生物标志物: 血管僵硬(baPWV 与 ABI)、内皮功能(FMD)、血管结构(cIMT 和 CACS)、微血管结构与分布(眼底成像)、促炎因子(循环 CD8⁺CD28⁻T 细胞)。干预策略中, 非药物措施(规律运动与饮食调控)与药物治疗(ACEI/ARB、二甲双胍、卡格列净、衰老细胞清除剂)均显示延缓血管衰老的潜力。未来研究应重点深入探讨血管衰老与慢性疾病的交互机制; 推动基础研究向临床转化; 开发针对血管新生功能障碍的新疗法; 发展整合生物标志物与衰老细胞特征的个性化医疗策略。多组学技术(基因组学、蛋白质组学及代谢组学)可系统绘制衰老细胞表型图谱, 识别新靶点并深化分子机制认知。人工智能与机器学习技术有助于分析大规模组学数据, 预测个体治疗反应, 推动防治策略升级。多学科协作将进一步揭示血管衰老与脑功能障碍的机制, 为维护老年脑健康、减轻疾病负担、服务“健康中国”战略提供新思路。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cai Y, Song W, Li J, et al. The landscape of aging[J]. *Sci China Life Sci*, 2022, 65(12): 2354-2454. DOI: 10.1007/s11427-022-2161-3.
- [2] Ahmed B, Rahman AA, Lee S, et al. The implications of aging on vascular health[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(20): 11188. DOI: 10.3390/ijms252011188.
- [3] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of alzheimer's disease and other forms of dementia in china, 1990-2010: a systematic review and analysis [J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2016-2023. DOI: 10.1016/s0140-6736(13)60221-4.
- [4] Abdelkarim D, Zhao Y, Turner MP, et al. A neural-vascular complex of age-related changes in the human brain: Anatomy, physiology, and implications for neurocognitive aging [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 107: 927-944. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.005.
- [5] Picos A, Seoane N, Campos-Toimil M, et al. Vascular senescence and aging: Mechanisms, clinical implications, and therapeutic prospects [J]. *Biogerontology*, 2025, 26(3): 118. DOI: 10.1007/s10522-025-10256-5.
- [6] Maier JA, Andrés V, Castiglioni S, et al. Aging and vascular disease: a multidisciplinary overview [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(17): 5512. DOI: 10.3390/jcm12175512.
- [7] 张乐, 张存泰. 血管衰老的机制、评估和干预[J]. *中华老年医学杂志*, 2025, 44(8): 1031-1039. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2025.08.005. Zhang L, Zhang CT. Mechanisms, assessment and intervention in vascular aging [J]. *Chin J Geriatr*, 2025, 44(8): 1031-1039. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2025.08.005.
- [8] Alaql SI, Imran M, Khan A, et al. Aging, vascular dysfunction, and the blood-brain barrier: Unveiling the pathophysiology of stroke in older adults [J]. *Biogerontology*, 2025, 26(2): 67. DOI: 10.1007/s10522-025-10209-y.
- [9] Santisteban MM, Iadecola C. The pathobiology of neurovascular aging [J]. *Neuron*, 2025, 113(1): 49-70. DOI: 10.1016/j.neuron.2024.12.014.
- [10] Castellani G, Croese T, Peralta Ramos JM, et al. Transforming the understanding of brain immunity [J]. *Science*, 2023, 380(6640): eabo7649. DOI: 10.1126/science.abo7649.
- [11] Li A, Yan J, Zhao Y, et al. Vascular aging: assessment and intervention [J]. *Clin Interv Aging*, 2023, 18: 1373-1395. DOI: 10.2147/cia.S423373.
- [12] Fan F, Booz GW, Roman RJ. Aging diabetes, deconstructing the cerebrovascular wall [J]. *Aging (Albany Ny)*, 2021, 13(7): 9158-9159. DOI: 10.18632/aging.202963.
- [13] Zeng Q, Gong Y, Zhu N, et al. Lipids and lipid metabolism in cellular senescence: Emerging targets for age-related diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 97: 102294. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102294.
- [14] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治指南 2020 [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(8): 807-818. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220321-00220. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guideline for diagnosis and treatment of cerebral small vessel disease 2020 [J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(8): 807-818. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220321-00220.
- [15] Markus HS, Joutel A. The pathogenesis of cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment [J]. *Physiol Rev*, 2025, 105(3): 1075-1171. DOI: 10.1152/physrev.00028.2024.
- [16] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 684-696. DOI: 10.1016/s1474-4422(19)30079-1.
- [17] Mok VCT, Cai Y, Markus HS. Vascular cognitive impairment and dementia: Mechanisms, treatment, and future directions [J]. *Int J Stroke*, 2024, 19(8): 838-856. DOI: 10.1177/17474930241279888.
- [18] Rundek T, Tolea M, Ariko T, et al. Vascular cognitive impairment(vci) [J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(1): 68-88. DOI: 10.1007/s13311-021-01170-y.
- [19] 中国老年学和老年医学学会老年病学会. 混合性认知障碍诊治专家共识(2025 版) [J]. *中华神经医学杂志*, 2025, 24(6): 541-560. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20250408-00203. Geriatrics Branch of China Association of Gerontology and Geriatrics. Expert consensus on

- diagnosis and treatment of mixed cognitive impairment (2025 edition) [J]. *Chin J Neuromed*, 2025, 24 (6): 541-560. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115354-20250408-00203.
- [20] Oveisgharan S, Dawe RJ, Yu L, et al. Frequency and underlying pathology of pure vascular cognitive impairment[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79 (12): 1277-1286. DOI: 10. 1001/jamaneurol. 2022. 3472.
- [21] Holm H, Gundersen V, Dietrichs E. Vascular parkinsonism[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2023, 143 (7). DOI: 10. 4045/tidsskr. 22. 0539.
- [22] Jellinger KA. Vascular parkinsonism; an update[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2025, 132 (7): 899-919. DOI: 10. 1007/s00702-025-02960-w.
- [23] Jellinger KA. Pathomechanisms of vascular depression in older adults[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23 (1): 308. DOI: 10. 3390/ijms23010308.
- [24] Wu S, Zhang Y, Lu Y, et al. Vascular depression; a comprehensive exploration of the definition, mechanisms, and clinical challenges [J]. *Neurobiol Dis*, 2025, 211: 106946. DOI: 10. 1016/j. nbd. 2025. 106946.
- [25] Zhong HH, Yu B, Luo D, et al. Roles of aging in sleep [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 98: 177-184. DOI: 10. 1016/j. neubiorev. 2019. 01. 013.
- [26] 窦长新, 姜书清, 刘新, 等. 睡眠障碍与脑小血管病 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2024, 32(12): 934-939. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4165. 2024. 12. 009.
Dou CX, Jiang SQ, Liu X, et al. Sleep disorders and cerebral small vessel disease [J]. *Int J Cerebrovasc Dis*, 2024, 32 (12): 934-939. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4165. 2024. 12. 009.
- [27] Zhang L, Guo J, Liu Y, et al. A framework of biomarkers for vascular aging: a consensus statement by the aging biomarker consortium [J]. *Life Med*, 2023, 2(4): lnad033. DOI: 10. 1093/lifemedi/lnad033.
- [28] 中华医学会老年医学分会. 血管衰老临床评估与干预中国专家共识 (2024 版) [J]. *中华老年医学杂志*, 2024, 43(11): 1371-1381. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2024. 11. 001.
Chinese Geriatrics Society. Expert consensus on clinical assessment and intervention of vascular aging (2024 edition) [J]. *Chin J Geriatr*, 2024, 43 (11): 1371-1381. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2024. 11. 001.
- [29] Climie RE, Alastruey J, Mayer CC, et al. Vascular ageing: Moving from bench towards bedside [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2023, 30 (11): 1101-1117. DOI: 10. 1093/eurjpc/zwad028.
- [30] Katsuumi G, Shimizu I, Suda M, et al. Sglt2 inhibition eliminates senescent cells and alleviates pathological aging [J]. *Nat Aging*, 2024, 4 (7): 926-938. DOI: 10. 1038/s43587-024-00642-y.
- [31] Zhang S, Xia B, Kalionis B, et al. The role and mechanism of vascular aging in geriatric vascular diseases [J]. *Aging Dis*, 2024, 16(4): 2237-2249. DOI: 10. 14336/ad. 2024. 0717.
- [32] Markus HS, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: recent advances and future directions [J]. *Int J Stroke*, 2023, 18 (1): 4-14. DOI: 10. 1177/17474930221144911.
- [33] 中国卒中学会血管性认知障碍分会. 中国血管性认知障碍诊治指南 (2024 版) [J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(31): 2881-2894. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20240501-01024.
Chinese Stroke Association Vascular Cognitive Impairment Subcommittee. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of vascular cognitive impairment (2024 edition) [J]. *Natl Med J China*, 2024, 104 (31): 2881-2894. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20240501-01024.
- [34] Del Toro-Pérez C, Guevara-Sánchez E, Martínez-Sánchez P. Treatment of vascular parkinsonism: a systematic review [J]. *Brain Sci*, 2023, 13 (3): 489. DOI: 10. 3390/brainsci13030489.
- [35] Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9 (1): 188. DOI: 10. 1038/s41398-019-0514-6.
- [36] 中国睡眠研究会. 失眠症诊断和治疗指南 (2025 版) [J]. *中华医学杂志*, 2025, 105(34): 2960-2981. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20250421-00981.
Chinese Sleep Research Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of insomnia disorder (2025 edition) [J]. *Natl Med J China*, 2025, 105(34): 2960-2981. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112137-20250421-00981.
- [37] León-Barriera R, Chaplin MM, Kaur J, et al. Insomnia in older adults: a review of treatment options [J]. *Cleve Clin J Med*, 2025, 92(1): 43-50. DOI: 10. 3949/ccjm. 92a. 24073.
- [38] 罗峥, 张蔚, 史楠, 等. 复杂共病环境下心脑血管疾病共存住院患者诊治分析 [J]. *中华老年医学杂志*, 2023, 42 (8): 904-908. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2023. 08. 003.
Luo Z, Zhang W, Shi N, et al. Diagnosis and treatment of inpatients with cardiovascular and cerebrovascular diseases in complex comorbid environment [J]. *Chin J Geriatr*, 2023, 42 (8): 904-908. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2023. 08. 003.
- [39] 沈杰, 高宁舟, 郑松柏, 等. 老年人多重用药评估与管理中国专家共识 (2024) [J]. *中华老年医学杂志*, 2024, 43 (3): 269-278. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2024. 03. 002.
Shen J, Gao NZ, Zheng SB, et al. Expert consensus on assessment and management of polypharmacy in older adults [J]. *Chin J Geriatr*, 2024, 43(3): 269-278. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2024. 03. 002.

(收稿日期: 2025-08-30)

(本文编辑: 岑颜)

