



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.01.024

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.01.024

· 继续教育园地 ·

表观遗传时钟与心脑血管疾病发生的相关研究进展

刘湘婧 罗达 胡正 许佳预 田航宇 陈静

[摘要] 衰老是多种疾病的重要风险因素,现有研究对衰老分子机制包括表观遗传的关注逐渐增多。表观遗传时钟是一种根据 DNA 甲基化水平估算生物年龄的工具。考虑到当前心脑血管疾病的全球负担,以“表观遗传时钟”、“心血管疾病”为检索词,在 Pubmed 数据库中检索、筛选文献后发现,表观遗传时钟可能与冠心病、缺血性脑卒中、心力衰竭、心房颤动及主动脉瓣狭窄的发生有关。由此,本文对表观遗传时钟与心脑血管疾病发生关系的研究进行综述,并对此领域的未来研究方向作出展望。

[关键词] 表观遗传时钟; 心血管疾病; 生物学衰老; 脑血管疾病

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

心血管疾病和脑卒中在全球范围内都是重要的死亡原因^[1-4]。及时预测心脑血管疾病的发生可帮助患者减轻疾病负担。由于衰老是多种疾病(包括心脑血管疾病)的重要危险因素,人们开始探寻衰老的分子机制^[5]。生物学衰老的标志物或

许可以预测心脑血管疾病的发生。生物学衰老的标志物中,基于 DNA 甲基化的标志物适用于各细胞、组织、器官,也适用于各年龄层^[6]。因此,有学者提出了表观遗传时钟的概念——1 种根据 DNA 甲基化水平估算生物年龄的工具,计算出的年龄则是表观遗传年龄^[6]。任一与年龄相关的过程如炎症相关衰老都可能影响表观遗传时钟的推测结果^[7]。

目前学者们已提出了多种表观遗传时钟。最早提出的 Horvath 和 Hannum 时钟均是通过选择预测实足年龄(即按照出

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院心血管内科 心血管病湖北省重点实验室 武汉大学心血管病研究所

通讯作者:陈静,E-mail:chenjing1982@whu.edu.cn

实验室检查显示轻-中度高钾血症、轻度肾损伤、阴离子间隙正常和高氯代谢性酸中毒,肾素及醛固酮测定均在正常范围内,考虑为高钾型 DRTA,且因高钾血症而停用血管紧张素受体拮抗剂。治疗上在积极治疗原发病的同时,针对高钾血症和酸中毒的严重程度分别给予相应治疗,如低钾饮食、利尿剂(呋塞米或噻嗪类)、K⁺ 结合剂(环硅酸锆钠或帕替罗默)和碳酸氢钠等。对于中-重度高钾血症患者,应完善血常规、血、尿电解质、肾功能、血、尿渗透压及动脉血气检测。如有必要,可酌情检测肾素、皮质醇、醛固酮、尿酸、肌酸激酶、肌红蛋白及地高辛水平,及时查明原因,并予胰岛素、葡萄糖溶液、碳酸氢盐(纠酸)、沙丁胺醇和葡萄糖酸钙(稳定心肌膜)等治疗促进钾进入细胞内,或通过离子交换树脂、速尿和血液透析促进钾排泄,使血钾恢复正常。治疗后应定期随访,行血、尿生化检测及心电图检查,密切监测有无容量超负荷和血压升高等症状发生。

对于 IV 型 RTA 患者,可考虑盐皮质激素替代治疗(如氟氢可的松片 0.1 mg 每日 1 次口服),若患者同时伴有低容量性低钠血症,可酌情予等渗或高渗盐水静脉滴注;若患者伴有高血压、CKD、心力衰竭(HF)和冠心病(CAD),应限制该药物使用以免引起的液体潴留;肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂[如血管紧张素酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)]可改善 CKD、HF 和 CAD 的预后因而较为常用,但 ACEI/ARB 可出现高钾血症,故应保留低钾饮食、利尿剂(呋塞米或噻嗪类)和 K⁺ 结合剂治疗,维持血钾正常,增加氨的排泄,

纠正代谢性酸中毒。

参 考 文 献

- [1] Palmer BF, Kelepouris E, Clegg DJ. Renal Tubular Acidosis and Management Strategies: A Narrative Review[J]. Adv Ther, 2021, 38(2): 949-968.
- [2] Tromp J, van der Meer P. Hyperkalaemia: aetiology, epidemiology, and clinical significance[J]. Eur Heart J Suppl J Eur Soc Cardiol, 2019, 21(Suppl A): A6-A11.
- [3] Thomsen RW, Nicolaisen SK, Adelborg K, et al. Hyperkalaemia in people with diabetes: occurrence, risk factors and outcomes in a Danish population-based cohort study[J]. Diabet Med, 2018, 35(8): 1051-1060.
- [4] Haas CS, Pohlenz I, Lindner U, et al. Renal tubular acidosis type I V in hyperkalaemic patients-a fairy tale or reality? [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 78(5): 706-711.
- [5] Sousa AGP, Cabral JVS, El-Feghaly WB, et al. Hyporeninemic hypoaldosteronism and diabetes mellitus: pathophysiology assumptions, clinical aspects and implications for management[J]. World J Diabetes, 2016, 7(5): 101-111.
- [6] Bello CHPRT, Duarte JS, Vasconcelos C. Diabetes mellitus and hyperkalaemic renal tubular acidosis: case reports and literature review[J]. Bras Nefrol, 2017, 39(4): 481-485.
- [7] Yaxley J, Pirrone C. Review of the Diagnostic Evaluation of Renal Tubular Acidosis[J]. Ochsner J, 2016, 16(4): 525-530.
- [8] Batlle D, Arruda J. Hyperkalaemic Forms of Renal Tubular Acidosis: Clinical and Pathophysiological Aspects[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2018, 25(4): 321-333.
- [9] 郑法雷. 肾小管-间质疾病的临床特点与诊治[J]. 临床内科杂志, 2007, 24(11): 733-735.
- [10] Ruiz-Sánchez JG, Calle-Pascual AL, Rubio-Herrera MÁ, et al. Clinical manifestations and associated factors in acquired hypoaldosteronism in endocrinological practice[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(990148): 1-13.

(收稿日期:2024-02-19)

(本文编辑:李丹青)

生年份计算的年龄)的信息量最大胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)岛得到的^[6,8]。不同的是,Horvath 时钟是基于 51 种不同组织和细胞的样本,而 Hannum 时钟是基于全血样本^[6,8-9]。后续有研究提出了包含 10 个临床特征(血白蛋白、肌酐、C 反应蛋白、碱性磷酸酶、葡萄糖、淋巴细胞百分比、平均红细胞体积、红细胞分布宽度、WBC 计数和实足年龄)的有力预测死亡率指标(即表型年龄),并进一步在全血样本中开发出一种预测表型年龄的表观遗传时钟(即 Levine 时钟),从而获得表观遗传年龄 PhenoAge^[6,8-10]。此外,在全血中用预测者的吸烟包年数和 7 种血浆蛋白的 DNA 甲基化替代标志物开发出预测死亡率的指标——表观遗传年龄 GrimAge^[8,11]。

表观遗传年龄加速是研究表观遗传时钟常用的一个指标,指的是表观遗传年龄与实足年龄的差值^[6]。正向的表观遗传学年龄加速说明生物衰老速度大于预期,负向的则相反^[6]。考虑到血细胞组成会影响时钟估计的表观遗传年龄,且一些疾病以血细胞组成变化为特征,学者们进一步提出了外在和内在表观遗传年龄加速的概念^[6]。外在表观遗传年龄加速会受各类血细胞计数变化的影响,而内在表观遗传年龄加速则不受影响^[6,12]。综上,学者们开始思考能否利用表观遗传时钟预测心脑血管疾病的发生。本文将根据心脑血管疾病的分类,依次对表观遗传时钟与心脑血管疾病发生的相关研究进行综述。

一、冠心病

有研究用不同的表观遗传时钟证实了表观遗传年龄加速与冠心病的发生有关^[11,13-14]。其中,GrimAge 加速对冠心病的预测作用优于以往的时钟(如 Hannum 时钟)^[11,14]。并且根据年龄、BMI、糖尿病等指标将患者分层后,GrimAge 加速的预测能力仍能脱颖而出^[11]。这说明,在现有的部分时钟中,GrimAge 更加适用于预测冠心病发病。这可能是由于其考虑了吸烟因素,而吸烟是冠心病的重要风险因素^[15]。

此外,性别也会影响表观遗传时钟对冠心病的预测能力。绝经后女性中,血液内在或外在表观遗传年龄加速都不能准确预测冠心病的发生^[12]。另一项研究表明,梗阻性患者(冠脉狭窄程度>50%)与非梗阻性(冠脉狭窄程度≤50%)或排除冠心病患者的表观遗传年龄加速存在显著差异,但经性别校正或按性别分层分析后,这种差异并无统计学意义^[16]。性别对时钟预测能力的影响可能是由于除表观遗传年龄加速外,还有其他因素(如吸烟、饮食习惯等)会影响冠心病的发生。正如研究结果所示,生活方式相关冠心病风险中仅一部分由表观遗传年龄加速介导^[13]。由此可见表观遗传年龄加速与冠心病的发生相关,性别会影响这种相关性,而性别相关性可能是由于其他相关因素的存在。

二、缺血性脑卒中

缺血性脑卒中与健康人群的表观遗传年龄加速存在显著差异,缺血性脑卒中患者的生物学年龄更大,并且这种差异在较年轻患者中更明显^[17]。值得注意的是,在上述两种人群中,Hannum 时钟表观遗传年龄加速表现出显著差异,而 Horvath 时钟则没有表现出明显差异^[17]。这可能是由于这项研究用外周

血进行 DNA 甲基化检测,而不同于 Horvath 时钟的多组织样本,开发 Hannum 时钟用的是全血样本,所以 Hannum 时钟对血液样本的准确性更高^[6,8-9,17]。此外,对于 Hannum 时钟表观遗传年龄加速,≤57 岁的脑卒中患者相比健康对照组有显著差异,而≥58 岁的患者则无显著差异^[17]。这可能是由于较年轻人群(年龄<50 岁)非常见疾病、甚至罕见疾病发病率高,且有非传统脑卒中风险因素如偏头痛、非法药物(如苯丙胺、可卡因)使用的影响^[17]。

以往的观点认为女性脑卒中发病时间比男性晚,现有的研究提示这可能是由于二者表观遗传年龄加速的差异,并且这种差异可能是心源性栓塞型和不明原因型脑卒中所特有。一项研究发现,女性缺血性脑卒中患者 Horvath 时钟和 Hannum 时钟表观遗传年龄加速与男性之间存在显著差异,然而男女间两种时钟的表观遗传年龄差异均无统计学意义^[18]。这表明在缺血性脑卒中发生时男性和女性的生物学年龄相近,仅由于女性生物学衰老较慢,导致发病时间较晚。这项研究还按缺血性脑卒中亚型分组进行了研究,发现仅心源性栓塞型和不明原因型脑卒中在男女之间表观遗传年龄加速存在显著差异,而大动脉粥样硬化型或小动脉闭塞型脑卒中在男女之间几乎不存在显著差异^[18]。这表明已发生缺血性脑卒中患者相比于未发生,表观遗传年龄更大;且可能是由于表观遗传年龄加速的差异,女性脑卒中发病时间比男性晚。

三、心力衰竭

GrimAge 加速可以预测充血性心力衰竭的发生^[11]。此外,双向孟德尔随机化研究表明,表观遗传年龄与心力衰竭之间存在双向因果关系^[19]。即 PhenoAge 会增加心力衰竭的风险,心力衰竭也会影响 Horvath 时钟预测的年龄^[19]。PhenoAge 的增长伴随促炎通路的激活,其中包括与心力衰竭相关的脂多糖和核因子 κ B 通路^[19]。目前表观遗传时钟与心力衰竭的因果关系尚未完全明确,存在用不同表观遗传时钟得出不同结论的现象。

四、心房颤动

表观遗传年龄加速似乎可以预测心房颤动(简称房颤)的发生,但孟德尔随机化分析结果显示两者之间没有因果关系^[20]。研究发现,除 Horvath 时钟外,Hannum 时钟、PhenoAge 和 GrimAge 的表观遗传年龄加速均与房颤发生相关^[20]。其中 GrimAge 相关性最强,Hannum 时钟最弱^[20]。对 7 个额外的房颤风险因素进行调整后,GrimAge、PhenoAge 的相关性仍然存在^[20]。这可能是由于 GrimAge 的信息来源包括 7 种与房颤发病机制有关的血浆蛋白;而 PhenoAge 收集的 9 个血液来源指标与各种临床特征如炎症、肾脏疾病和糖尿病有关,这些临床特征又与房颤密切相关^[20]。随后孟德尔随机化研究发现 4 种表观遗传年龄加速均没有显示出与房颤事件的相关性^[20]。这与前面提到的结果不同,除考虑这种关联性可能微弱的原因外,还有可能是因为目前表观遗传时钟纳入的基因不够全面^[20]。

此外,实足年龄经过表观遗传年龄调整后仍和房颤的发生存在关联^[20]。这表明表观遗传的衰老仅部分解释了实足年龄和房颤发生的关联,还有其他中介因素存在。表观遗传时钟与

房颤发生可能具有相关性,但表观遗传的衰老仅部分介导了实足年龄与房颤发生之间的关联性。

五、瓣膜性疾病

对于瓣膜性疾病,目前仅发现主动脉瓣狭窄可能与表观遗传的衰老存在关联^[21]。一项双向孟德尔随机化的研究结果显示,Horvath 时钟和 PhenoAge 表观遗传年龄加速与主动脉瓣狭窄风险相关,但未发现反向的因果关联^[21]。在信息来源这一方面,Horvath 时钟在血液中的准确性应该比 Hannum 时钟低^[6,8,9],但结果与此相反,原因需要进一步探索;而 PhenoAge 纳入的临床特征如炎症与主动脉瓣狭窄有关^[22]。这与之前的认识一致,即衰老带来的退行性改变是主动脉瓣狭窄的最常见病因^[21]。并且根据以往的研究,DNA 甲基化可能通过影响基因的表达从而启动成骨程序进而导致主动脉瓣狭窄^[21]。对于表观遗传时钟与瓣膜性疾病发生的关系,目前研究者们仅关注了主动脉瓣狭窄,未来还需对其他瓣膜性疾病进行探索。

六、总结及展望

本文总结了表观遗传时钟与心脑血管疾病发生的关系。具体而言,表观遗传时钟可能与冠心病、缺血性脑卒中、心力衰竭、房颤、主动脉瓣狭窄的发生有关。不同表观遗传时钟具有不同信息来源,这可能会导致结果的差异性。首先,Horvath 时钟是多组织来源,Hannum 时钟是单一组织即全血来源^[6,8,9]。在缺血性脑卒中和房颤研究中,Hannum 时钟表观遗传年龄加速表现出显著差异,而 Horvath 时钟则没有表现出明显差异^[17,20]。全血来源似乎比多组织来源的时钟与疾病的相关性更显著。这可能是因为心脑血管疾病与血液状况密切相关。其次,PhenoAge 考虑了 10 个临床特征^[6,8-10],GrimAge 包括了吸烟因素和 7 种血浆蛋白^[8,11]。或许得益于这些因素与疾病的相关性,二者对一些心脑血管疾病的预测能力更强。此外,表观遗传年龄与心脑血管疾病的双向因果关系仍然需要进一步研究。表观遗传年龄与心力衰竭存在双向因果关系^[19]。多变量模型说明房颤与表观遗传年龄加速有关,而其后的孟德尔随机化分析显示与表观遗传年龄加速没有相关性^[20]。表观遗传年龄加速与主动脉瓣狭窄风险相关,但未发现反向的因果关联^[21]。

目前其他心脑血管疾病暂未研究与表观遗传年龄之间的双向因果关系,这一领域仍存在空白。通过探究表观遗传年龄对心脑血管疾病的影响,可以借助表观遗传年龄预测心脑血管疾病的发生,甚至通过减缓衰老来预防心脑血管疾病。如果心脑血管疾病会改变表观遗传年龄,就提示疾病可以引起基因修饰的改变,在宏观与微观之间架一座桥梁,并且表观遗传年龄可能可以作为预测心脑血管疾病进展的一种标志物。

综上所述,对于表观遗传时钟与心脑血管疾病发生的相关性这一领域,未来我们或许可以寻找更加合适的表观遗传工具,继续完善针对两者双向因果关系的研究。

参 考 文 献

[1] Elkind MSV, Arnett DK, Benjamin IJ, et al. The American Heart Association

at 100: A Century of Scientific Progress and the Future of Cardiovascular Science: A Presidential Advisory From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2024, 149 (12): e964-e985.

[2] GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23 (10): 973-1003.

[3] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76 (25): 2982-3021.

[4] 晏格致, 商苏杭, 陈晨, 等. 大血管闭塞性急性缺血性卒中院内急救治疗流程规范 [J]. *临床内科杂志*, 2023, 40 (7): 437-440.

[5] Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing [J]. *Nature*, 2019, 571 (7764): 183-192.

[6] Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing [J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19 (6): 371-384.

[7] Drew L. Turning back time with epigenetic clocks [J]. *Nature*, 2022, 601 (7893): S20-S22.

[8] Duan R, Fu Q, Sun Y, et al. Epigenetic clock: A promising biomarker and practical tool in aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 81: 101743.

[9] Salameh Y, Bejaoui Y, El Hajj N. DNA Methylation Biomarkers in Aging and Age-Related Diseases [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 171.

[10] Levine ME, Lu AT, Quach A, et al. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan [J]. *Ageing (Albany NY)*, 2018, 10 (4): 573-591.

[11] Lu AT, Quach A, Wilson JG, et al. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan [J]. *Ageing (Albany NY)*, 2019, 11 (2): 303-327.

[12] Horvath S, Gurven M, Levine ME, et al. An epigenetic clock analysis of race/ethnicity, sex, and coronary heart disease [J]. *Genome Biol*, 2016, 17 (1): 171.

[13] Si J, Chen L, Yu C, et al. Healthy lifestyle, DNA methylation age acceleration, and incident risk of coronary heart disease [J]. *Clin Epigenetics*, 2023, 15 (1): 52.

[14] Hillary RF, Stevenson AJ, McCartney DL, et al. Epigenetic measures of ageing predict the prevalence and incidence of leading causes of death and disease burden [J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12 (1): 115.

[15] Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2023, 148 (9): e9-e119.

[16] Banszerus VL, König M, Landmesser U, et al. Epigenetic aging in patients diagnosed with coronary artery disease: results of the LipidCardio study [J]. *Clin Epigenetics*, 2023, 15 (1): 16.

[17] Soriano-Tórraga C, Giralt-Steinhauer E, Mola-Caminal M, et al. Ischemic stroke patients are biologically older than their chronological age [J]. *Ageing (Albany NY)*, 2016, 8 (11): 2655-2666.

[18] Gallego-Fabrega C, Muñoz E, Culléll N, et al. Biological Age Acceleration Is Lower in Women With Ischemic Stroke Compared to Men [J]. *Stroke*, 2022, 53 (7): 2320-2330.

[19] Zhang F, Deng S, Zhang J, et al. Causality between heart failure and epigenetic age: a bidirectional Mendelian randomization study [J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10 (5): 2903-2913.

[20] Roberts JD, Vittinghoff E, Lu AT, et al. Epigenetic Age and the Risk of Incident Atrial Fibrillation [J]. *Circulation*, 2021, 144 (24): 1899-1911.

[21] Pan W, Huang Q, Zhou L, et al. Epigenetic age acceleration and risk of aortic valve stenosis: a bidirectional Mendelian randomization study [J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16 (1): 41.

[22] Goody PR, Hosen MR, Christmann D, et al. Aortic Valve Stenosis: From Basic Mechanisms to Novel Therapeutic Targets [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40 (4): 885-900.

(收稿日期: 2024-05-20)

(本文编辑: 李昊阳)