

衰老与老化综合征

王其温 张雅雯 侯童瑶 陈淑洁 姒健敏

衰老是指年龄增长伴随的机体结构和功能衰退。由于预期寿命的延长,出生率的下降,老年人群比例不断增加。不断加重的老龄化及其带来的健康和社会经济问题已经受到了广泛的关注。老年综合征(geriatric syndrome, GS)和衰弱症已被应用于老年人群的健康状况评估。但是,目前临床上仍缺乏针对一般人群的系统衰老评估手段,忽视衰老与各种疾病的密切联系。这不仅不能从整体视角对老年人进行共病管理,更与“治未病”的公共健康策略背道而驰。前期的基础和临床研究已经初步确定了衰老的相关表现及其机制,并发展了饮食、药物等干预衰老的手段。本文将综述关于衰老的研究进展,对衰老的机制、评估和干预进行详细的分类阐述,并提出老化综合征(senescence syndrome, SS)这一概念,主张从整体的预防的角度关注老年群体的健康。

1 衰老的机制

衰老是多层次复杂生命过程。衰老成因的假说已逾百种,主要分为损伤性和程控性两类衰老理论。

损伤性衰老理论认为损伤的积累是引起衰老的原因。其中,衰老氧化损伤假说最为经典。该假说由 Harman 等^[1]研究于 1956 年提出,认为活性氧(reactive oxygen species, ROS)由细胞氧代谢尤其是线粒体代谢产生,能造成核酸、蛋白质、脂质的异常氧化修饰或损伤,并导致衰老。但目前研究发现,ROS 并非完全有害。一方面,低浓度 ROS 能激活抗氧化系统^[2];另一方面,ROS 对生物大分子的氧化修饰也影响了其功能。年老与年轻小鼠蛋白质总体

氧化修饰水平相近,但修饰的具体位点明显不同^[3]。在年轻小鼠白色脂肪组织中,产热相关蛋白的 ROS 氧化修饰水平甚至高于年老小鼠^[3]。这一发现说明,在老年个体中降低 ROS 水平可能无益于健康状况的提升。除氧化损伤假说外,端粒损伤学说也较为经典。端粒是染色体上的特殊区域,随细胞复制而缩短。缩短的端粒最终被识别为 DNA 断裂,引起持续的 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR),使细胞周期停滞,产生细胞衰老^[4]。

程控性衰老理论认为衰老过程像受程序控制一样进行。神经内分泌学说是程控性衰老的重要证据。神经内分泌系统存在自然衰退的现象。这种衰退既是维持衰老机体健康的自然机制,也是造成衰老相关生理功能异常的原因。生长激素水平在老年人中普遍降低。但更低的生长激素水平被认为与长寿密切相关。生长激素缺陷的垂体性侏儒症患者的自然寿命往往较长^[5],而生长激素高分泌的转基因小鼠寿命明显缩短^[6]。作为神经内分泌系统枢纽,下丘脑除了影响生长激素分泌,还调节其他内分泌活动。随着年龄的增长,下丘脑视交叉上核的萎缩^[7],背外侧壳层区的精氨酸加压素阳性神经元的减少^[8],及精氨酸加压素阳性神经元与腹内侧核区的血管活性肠肽神经元的同步电活动的异常^[9],从而造成了老年人昼夜节律的改变^[10]。

炎性衰老是指衰老相关的、慢性低度的、无菌性系统性炎症。衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)是炎性衰老的重要表现,包括各种由衰老细胞分泌的细胞因子等。一方面, SASP 能招募免疫细胞清除衰老细胞;另一方面, SASP 诱导相邻细胞的衰老,造成了衰老的扩散^[11]。然而,炎性衰老既与免疫系统的自然衰退与紊乱相关,又与外界刺激因素导致的炎症反应加重相关,不能被简单地归类为损伤性或程控性理论

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.007.019

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化内科,浙江大学医学院老化病防治研究中心

通讯作者:姒健敏, Email: jianmin_si@zju.edu.cn

中。不同的衰老理论之间也存在着联系。Sahin等^[12]研究发现DDR所造成的P53激活抑制了过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活物,后者能够通过调节线粒体功能影响ROS的产生。Guo等^[13]研究指出衰老Treg细胞内ROS水平更高,表现出抗炎能力的下降,推动了炎性衰老。

2 衰老的评估

衰老速度存在个体间差异,这种个体差异使得单纯的年龄不能很好地评估衰老程度。探索有效的衰老指标有助于解决这一问题。

2.1 衰老指标 成人血细胞的端粒每年缩短约40~50个碱基对^[14],端粒长度的缩短不仅能够反映年龄的增长,还参与了阿尔兹海默症、糖尿病等年龄相关性疾病(age-related diseases, ARDs)的发生发展^[15]。表观遗传学特征也随着年龄而改变,约2%的CpG位点存在衰老相关的胞嘧啶甲基化修饰差异^[16]。DNA甲基化检测与机器学习方法结合所建立的衰老时钟,是目前研究最为深入的用于预测年龄或衰老程度的指标。另外,随着衰老的进展,肠道菌群的多样性和组成成分也会发生显著的变化。粪便样本的16S rDNA测序,可以对细菌多样性进行评估,了解衰老情况。而通过对菌群测序大数据的挖掘,Galkin等^[17]建立了衰老菌群时钟,进一步推动肠道菌群在衰老评估中的应用。

2.2 衰老整体性评估 衰老涉及全身多系统性变化。GS和衰弱症被用于描述衰老相关的全身性不良状态。GS常指老年人由于多器官功能衰退导致的一系列不能归类为任何一种疾病的健康问题^[18]。跌倒、谵妄、尿失禁、压疮和功能下降是GS的主要表现^[18]。衰弱症是指年龄相关的多系统功能减退,主要体现在老年人日常生活能力和急性应激应对能力的衰退,这种衰退往往使得老年人更容易有不良健康结局^[19]。目前,GS和衰弱症的诊断尚存争议,且二者更侧重于躯体衰老,尤其是运动表现的衰退,缺乏评估整体衰老的能力。在适用人群上,二者偏向于已有明显衰老表现的人群,限制了其发现早期衰老患者的能力。

2.3 SS 由于缺乏合适的整体衰老评估工具,本次研究在之前的基础上提出SS的概念。SS是指基于持续或累积的损伤,细胞修复障碍或能力不足,导致细胞凋亡或组织变异、代谢异常,器官功能衰退、衰竭,临床伴随有代谢障碍症群、精神衰退症群、功能性胃肠病症群、心肺功能衰退、免疫功能异常、肿

瘤等的一组基于同一病因或同一发病机制的疾病症候群。机体衰老是一个综合性的多向过程,但不同器官系统衰老并不同步。希望建立全面的、敏感的SS诊断体系,主动地、及早地将衰老人群纳入管理,减少ARDs,尤其是肿瘤的发生发展。此外,SS有助于识别对整体健康损害最为严重的特定子集,从而指导对衰老表型的靶向干预。

3 衰老的干预

3.1 避免急慢性细胞损伤 细胞是构成生命体的基本单位,而受损衰老细胞的增加最终将导致机体的衰老。紫外线暴露所引起的细胞氧化损伤会加重皮肤衰老。而化学、生物的毒物则通过增加核内基因突变等方式,引起肿瘤等疾病。因此,对于衰老人群,防治感染,避免各种损伤因素尤为重要。

3.2 饮食疗法 热量限制即维持较长时间的低能量摄入,是最为经典的抗衰老手段。热量限制主要通过影响雷帕霉素受体、沉默调节蛋白-1等衰老相关通路,改善自噬、线粒体功能、氧化应激等生物学过程^[20];热量限制不仅能够延长寿命,还能够改善衰老相关的功能衰退和疾病。与热量限制相比,轻断食在临床上更易于接受。如18h禁食法,即每日仅有固定的6h时间窗能够进食。科学的轻断食方案能够模拟热量限制的效果,改善代谢综合征、神经系统衰退等患者的健康情况^[21]。低糖高脂的生酮饮食同样能抗衰老。生酮饮食能升高酮体水平,抑制组蛋白去乙酰化酶,调节多种基因表达,延长寿命,改善衰老^[22]。

3.3 抗损伤应激 低剂量二甲双胍可参与核因子E2相关因子2-抗氧化反应元件通路,上调谷胱甘肽过氧化物酶7的表达,降低蛋白质氧化折叠过程中的ROS,延缓细胞衰老^[23]。此外,通过降低胰岛素信号、抑制mTOR、激活AMPK等胞内胞外的作用,二甲双胍广泛地参与了多种抗衰老过程,影响了寿命和心血管疾病等多种ARDs^[24]。二甲双胍因其安全而廉价的优势,成为了第一个批准进入临床试验检测其抗衰老效果的药物^[25]。此外,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)也具有明显的抗衰老作用。NAD作为底物,参与多聚ADP核糖聚合酶介导的DNA损伤修复反应^[26],抵抗衰老过程中的大分子损伤。作为NAD的前体物质,外源性补充烟酰胺单核苷酸能提高NAD水平。研究发现,饮水中添加外源性补充烟酰胺单核苷酸可以改善衰老小鼠在眼、骨骼等脏器的退化,改善衰

老小鼠糖代谢功能^[27]。

3.4 表观遗传干预 已有研究发现,细胞重编程通过改变DNA甲基化的水平,改善老年小鼠的视力减退^[28]。因此,表观遗传的改变可能成为干预衰老的新靶点,这为抗衰老提供了崭新的思路。

3.5 干细胞和细胞再生 干细胞疗法等手段能增加干细胞数量,促进细胞和组织再生,有望延缓衰老。研究发现,下丘脑神经干细胞随衰老而减少,而相关干细胞移植能够缓解衰老相关的运动和认知功能的下降^[29]。此外,干细胞的外泌体成分也是抗衰老研究的热点。间充质干细胞是一种具有多向分化前能的成体干细胞,其外泌体具有抑制炎症反应,促进组织再生的功能^[30]。Zhao等^[31]研究发现,来自年轻小鼠的间充质干细胞外泌体成分可以改善老年小鼠的胰岛素抵抗,促进线粒体再生修复。

3.6 肠道微生态和代谢物干预 Bárcena等^[32]通过将正常小鼠的肠道菌群移植给早衰小鼠,成功缓解了早衰小鼠的衰老表现,并延长了其寿命;而单菌种移植艾克曼菌能实现与多菌种移植相似的抗衰老效果。该团队还发现移植了正常小鼠肠道菌群的早衰小鼠能够恢复正常的次级胆汁酸代谢功能,而补充胆汁酸能够延缓早衰小鼠的衰老^[33]。除了次级胆汁酸外,菌群的其他次级代谢产物也能发挥抗衰老的作用。例如吡啶能作用于芳香烃受体,改善衰老相关的运动和生殖功能减退^[34]。

4 讨论

在目前的衰老研究中,衰老相关的不良状态与寿命都是受到同等关注的研究对象。衰老伴随的不良健康状况与各类ARDs之间也存在着共同生物学机制。但在临床实践中,这种联系往往不被重视。而衰老整体观的缺失带来的是对ARDs预防的困境。但是,由于衰老个体间存在极大的差异,不同个体的衰老表现及其对衰老的感受都不同。如何科学有效地从整体角度评估衰老成为衰老研究领域的重要课题。

衰老评价指标从单项逐步发展到组合,再到目前的衰老时钟,都是为了从综合角度量化个体衰老的程度。而现阶段衰老评估研究就是使用出生开始的年龄即时间年龄建立模型。但是,比起获取年龄的数值,对功能衰退和疾病风险的预测更值得关注。Horvath^[35]在2013年建立的第一个衰老时钟中,就将甲基化时钟模型应用于肿瘤样本中,发现肿瘤患者的生物学年龄比实际年龄更高,这说明甲基化

时钟具有预测衰老人群患癌风险的潜力。但是,目前已取得的成果距离建立覆盖衰老各种表型的完整的衰老评估体系尚有一段距离。

识别衰老是干预衰老的前提和基础。SS相关概念的提出,从整体角度评价衰老的思考希望能有助于衰老评价体系的发展,从而实现对衰老的有效预防干预。

参考文献

- 1 Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry[J]. *J Gerontol*, 1956, 11(3):298-300.
- 2 Zhang J, Wang X, Vikash V, et al. ROS and ROS-mediated cellular signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:e4350965.
- 3 Xiao H, Jedrychowski MP, Scheppe DK, et al. A quantitative tissue-specific landscape of protein redox regulation during aging[J]. *Cell*, 2020, 180(5):968-983.
- 4 D'adda DI, Fagagna F, Reaper PM, Clay-Farrace L, et al. A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence[J]. *Nature*, 2003, 426(6963):194-198.
- 5 Aguiar-Oliveira MH, Bartke A. Growth hormone deficiency: Health and longevity[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(2):575-601.
- 6 Bartke A. Can growth hormone (GH) accelerate aging? Evidence from GH-transgenic mice[J]. *Neuroendocrinology*, 2003, 78(4):210-216.
- 7 Roozendaal B, van Gool WA, Swaab DF, et al. Changes in vasopressin cells of the rat suprachiasmatic nucleus with aging[J]. *Brain Res*, 1987, 409(2):259-264.
- 8 Wu YH, Zhou JN, Van Heerikhuizen J, et al. Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(8):1239-1247.
- 9 Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, et al. Age-related decline in circadian output[J]. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*, 2011, 31(28):10201-10205.
- 10 Kim K, Choe HK. Role of hypothalamus in aging and its underlying cellular mechanisms[J]. *Mech Ageing Dev*, 2019, 177:74-79.
- 11 He S, Sharpless NE. Senescence in health and disease[J]. *Cell*, 2017, 169(6):1000-1011.
- 12 Sahin E, Colla S, Liesa M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise[J]. *Nature*, 2011, 470(7334):359-365.
- 13 Guo Z, Wang G, Wu B, et al. DCAF1 regulates treg senescence via the ros axis during immunological aging[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11):5893-5908.

- 14 Sanders JL, Newman AB. Telomere length in epidemiology: A biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? [J]. *Epidemiol Rev*, 2013, 35(1): 112-131.
- 15 Cheng F, Carroll L, Joglekar MV, et al. Diabetes, metabolic disease, and telomere length [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(2): 117-126.
- 16 Jung SE, Shin KJ, Lee HY. DNA methylation-based age prediction from various tissues and body fluids [J]. *BMB Rep*, 2017, 50(11): 546-553.
- 17 Galkin F, Mamoshina P, Aliper A, et al. Human gut microbiome aging clock based on taxonomic profiling and deep learning [J]. *Science*, 2020, 23(6): 101199.
- 18 Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, et al. Geriatric syndromes: Clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(5): 780-791.
- 19 Xue QL. The frailty syndrome: Definition and natural history [J]. *Clin Geriatr Med*, 2011, 27(1): 1-15.
- 20 Martel J, Chang SH, Wu CY, et al. Recent advances in the field of caloric restriction mimetics and anti-aging molecules [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 66: 101240.
- 21 Horne BD, Muhlestein JB, May HT, et al. Relation of routine, periodic fasting to risk of diabetes mellitus, and coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(11): 1558-1562.
- 22 Roberts MN, Wallace MA, Tomilov AA, et al. A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(3): 539-546.
- 23 Fang J, Yang J, Wu X, et al. Metformin alleviates human cellular aging by upregulating the endoplasmic reticulum glutathione peroxidase 7 [J]. *Aging Cell*, 2018, 17(4): e12765.
- 24 Hu D, Xie F, Xiao Y, et al. Metformin: A potential candidate for targeting aging mechanisms [J]. *Aging Dis*, 2021, 12(2): 480-493.
- 25 Kulkarni AS, Gubbi S, Barzilai N. Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(1): 15-30.
- 26 Navas LE, Carnero A. NAD+ metabolism, stemness, the immune response, and cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 2.
- 27 Mills KF, Yoshida S, Stein LR, et al. Long-term administration of nicotinamide mononucleotide mitigates age-associated physiological decline in mice [J]. *Cell Metab*, 2016, 24(6): 795-806.
- 28 Lu Y, Brommer B, Tian X, et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision [J]. *Nature*, 2020, 588(7836): 124-129.
- 29 Zhang Y, Kim MS, Jia B, et al. Hypothalamic stem cells control aging speed partly through exosomal miRNAs [J]. *Nature*, 2017, 548(7665): 52-57.
- 30 Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(9): 726-736.
- 31 Zhao M, Liu S, Wang C, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate mitochondrial damage and inflammation by stabilizing mitochondrial DNA [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(1): 1519-1538.
- 32 Bárcena C, Valdés-Mas R, Mayoral P, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice [J]. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1234-1242.
- 33 Bárcena C, Quirós PM, Durand S, et al. Methionine restriction extends lifespan in progeroid mice and alters lipid and bile acid metabolism [J]. *Cell Rep*, 2018, 24(9): 2392-2403.
- 34 Sonowal R, Swimm A, Sahoo A, et al. Indoles from commensal bacteria extend healthspan [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(36): E7506-7515.
- 35 Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types [J]. *Genome Biol*, 2013, 14(10): 3156.

(收稿日期 2022-02-07)

(本文编辑 葛芳君)