

炎性衰老与常见老年病的关系

冯世兴, 朱鸣雷, 刘晓红

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院老年医学科, 北京 100730)

[摘要] 炎性衰老是衰老研究领域的一个新概念,是指衰老过程中促炎反应的慢性、进行性升高的现象;主要特点是低滴度、系统性、无症状的、可控的慢性炎性反应。研究炎性衰老能够为老年病提供更为准确的预测,尽早给予适当干预,达到健康老龄化的目的。此综述系统性回顾了近年来炎性衰老标志物白介素6、C反应蛋白及肿瘤坏死因子 α 等血清炎性因子与常见老年病,包括心脑血管事件、2型糖尿病及衰弱等之间的关系,有助于指导老年病的防治。

[关键词] 衰老;白细胞介素4;C反应蛋白质;肿瘤坏死因子 α ;老年人

中图分类号:R339.38 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1672-6790.2018.01.039

Inflammaging and common aging-related chronic conditions Feng Shixing, Zhu Minglei, Liu Xiaohong (Department of Geriatric Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

Corresponding author: Liu Xiaohong, Email: xhliu41@163.com

[Abstract] Inflammaging is a new branch in aging-related research field. It describes the pro-inflammatory state associated with aging, with the characteristics including low grade, controlled, asymptomatic, chronic, and systemic. The major task of studying inflammaging is that it provides prediction in aging-related diseases in order to offer prompt measures to intervene and better reaching the goal of healthy aging. This article will systematically review the close relationship between inflammatory cytokines including interleukin-6, C reactive protein and tumor necrosis factor- α and multiple chronic conditions including cardiovascular and cerebrovascular events, type 2 diabetes and frailty, etc.

[Key words] Aging; Interleukin-6; C-reactive protein; Tumor necrosis factor-alpha; Aged

据估测,2020年我国老年人口将达到2.48亿,老龄化水平17.17%^[1],从而进入老龄社会。健康老龄化是重要的公共卫生问题,抗衰老是预防老年病的基础,也是当前老年医学领域的研究热点,特别是在炎性衰老方面,已发现炎性衰老与常见老年病密切相关。本文回顾了炎性衰老的概念、临床中常用的炎性标志物,并探讨炎性衰老与常见老年病的关系,期望为老年病提供更准确预测和及早干预。

1 炎性衰老概念

炎性衰老概念首先由意大利病理学教授 Francesch 等于2000年提出^[2],是指衰老进程中促炎反应状态的慢性、进行性升高的现象。炎性衰老是基于衰老的网络学说^[3]和重建学说^[4-5]理论发展起来的。衰老网络学说认为衰老受到细胞和分子组成的防御网络间接调控;重建学说认为免疫衰老是

在衰老进程中机体为对抗恶性损伤变化而形成的不断适应的最终结果,是机体免疫资源有得有失不断优化动态变化的过程。也有学者认为炎性衰老是机体衰老进程中发生的氧化-炎症作用^[6]。Freund等^[7]报告,与较低龄者比较,超过50岁人群的血清炎性因子[白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平升高2~4倍。

与临床上常见的急性炎症(表现为红、肿、热、痛以及功能障碍)不同,Giunita描述炎性衰老的特征为低滴度、可控、无症状、慢性及全身性的炎症状态^[8]。国内学者夏世金等^[9]对“可控性”的特点持不同观点,他认为炎性衰老的炎症是属于非可控炎症的范畴,在不确定因素的作用下,如在持续或低强度的刺激下,靶细胞组织处于长期或过度反应时,炎症无法从感染、组织损伤模式下转变成为平稳状态,

作者简介:冯世兴,硕士在读,Email:alexanderfeng@163.com

通信作者:刘晓红,博士,主任医师,教授,博士生导师,Email:xhliu41@163.com

导致炎症反应持续进行,表现为非可控炎症状态。这提示着人们对炎症衰老的定义和内涵尚不清晰,需要进一步明确和充实。

2 炎症衰老标志物

2.1 衰老的生物学标志物 已有研究显示,应用一些生物学标志物有助于揭示老年病的病理生理机制,以及提供个体化的健康风险评估。例如,血清 IL-6 在年轻人群中水平较低,通常难以测出;而当 50~60 岁时,受刺激的外周淋巴细胞会产生更高水平的 IL-6。

衰老的生物学标志物需要满足以下几个条件^[10]:标志物与年龄相关;标志物不随所患疾病而改变;标志物不随机体代谢以及营养状况而改变;标志物受衰老程度的影响;标志物在永生细胞里不会改变。然而,如何区分正常生物学老化以及病态衰老却鲜有研究^[11]。目前尚无评价健康老龄化的金标准,也没有任何生物学标志物能够既敏感而又特异地反映炎症衰老的程度。

炎症衰老的标志物是否可以作为衰老本身的标志物,迄今尚缺乏证据。从临床实践来看,个体不同层面的增龄性变化都是纯生理性老化和疾病等病理性改变的综合表现。现有的炎症标志物仍然会受到疾病的影响,难以单独成为衰老的标志物。

近来一些研究尝试通过分析多种生物学标志物来对衰老相关健康问题进行探讨^[11-14],包括躯体功能和人体测量学,如步速、握力、平衡、体质量指数(BMI)、腰围、肌肉质量等。血清标志物,如炎症因子,C反应蛋白(CRP),糖代谢产物,脂肪细胞因子,维生素D,肌钙蛋白等,基于分子/DNA的标志物(DNA/染色体的损坏、端粒长度等)以及新型标志物(胆红素、高级糖基化终产物、甲基化DNA以及微小RNA等)。

2.2 炎症标志物与老年人健康状态 临床上常用的与老年人健康状态相关的血清炎症因子要包括 IL-6、CRP^[15]以及 TNF- α ^[16]等,其中,IL-6 和 CRP 是最常用的评估炎症状态的血清标志物。

2.2.1 IL-6 和 CRP PolSenior 将 4979 例欧洲东部 65 岁及以上老年人随机分为不同年龄组(65~69 岁、70~74 岁、75~79 岁、80~84 岁、85~89 岁及 ≥ 90 岁),并对老年人进行问卷调查、系统查体及老年综合评估(CGA)。将没有心血管事件(心肌梗死、卒中)、2 型糖尿病、癌症、痴呆(评分 ≥ 24)、日常生活活动能力(ADL) ≥ 5 分的人群称为成功老人

群;其中 4101 例受试者采集血标本检测 IL-6 及 CRP。结果显示入组的所有老人的中位 CRP 水平为 2.3 mg/L、IL-6 水平 2.3 ng/L,而成功老化组中中位 CRP 和 IL-6 水平分别为 2.1 mg/L 和 2.0 ng/L ($P < 0.001$)^[15]。同样,Cesari 等^[17]在意大利基安蒂地区 1020 例 65 岁及以上老年人中检测了多种血清炎症标志物,同样发现高血清 IL-6、CRP 水平与老年人的躯体功能较差显著相关。这些炎症标志物可用于反映老年人健康状态的筛查试验。

2.2.2 TNF- α 除了 CRP 与 IL-6 以外,在增龄相关的血清炎症因子升高中研究最多的还有 TNF- α 。

在 Health ABC 研究中纳入了美国匹兹堡及孟菲斯的 2746 例 70~79 岁老年人,包括非裔和白人男女,发现在非白人老年男性中,血清 IL-6 (> 1.80 ng/L)和 TNF- α (> 3.20 ng/L)水平增高的人群与同时两者均低的人群相比,四肢肌质量和肌肉截面积显著性减少,手握力及膝伸肌力量更低,并与步速减低相关,提示老年人炎症反应与躯体功能状态有内在关联^[18]。Bruunsgaard 等^[19]在一项 333 名相对健康 80 岁及以上老年人的 6 年随访队列研究中发现,TNF- α 升高与老年男性的全因死亡率正相关,提示对死亡有一定预测作用。TNF- α 也可用作炎症衰老的标志物。

3 炎症衰老与常见老年病关系

炎症衰老被视为一个决定个体衰老进程速率和寿命的因素,与诸多临床不良事件密切相关。临床上能否用炎症衰老相关标志物来预测临床医学问题的发生呢?

3.1 心脑血管事件

3.1.1 缺血性卒中 缺血性卒中是致残致死的主要原因,是继心脏病和癌症之后,美国人第三大死因。Huang 等^[20]总结针对动物和人类的研究,发现动脉闭塞后,IL-1、IL-6 等细胞因子表达上调,通过促进穿过内皮的白细胞迁移并介导炎症级联导致脑梗死。提示慢性炎症状态水平也是缺血性卒中事件的预测因子。

3.1.2 心脏事件 Kalogeropoulos 等^[21]在一项纳入 2610 例老年人的队列研究(中位随访 9.4 年)中发现,高水平的 IL-6 和 TNF- α 可预测急性心脏事件、卒中以及充血性心力衰竭。结果显示 IL-6、TNF- α 及 CRP 水平升高 1 倍可分别导致心力衰竭的风险升高 29%、46% 及 9%。如将这三个炎症因子同时纳入考量,则心力衰竭的发生风险更高。Cesari

等^[22]对70~79岁老年人平均3.6年的随访中发现,IL-6与所有心脏事件均有显著相关、TNF- α 与冠脉事件相关、而CRP与充血性心力衰竭显著相关,推测血清炎症标志物是老年人心血管事件的独立预测因子。

3.2 2型糖尿病 2型糖尿病的主要病理生理改变是胰岛素抵抗和胰岛素分泌受损,但这些代谢缺陷的内在决定因子却尚未研究明确,越来越多的证据支持炎症在其中扮演着重要角色。在Pradhan,团队的一项巢式对照研究中共纳入27 628例基线未患糖尿病的女性,在4年随访期间诊断了糖尿病 ≥ 45 岁的女性188例。相应选择362例未患糖尿病的女性作为对照。通过对比基线IL-6和CRP水平,患糖尿病女性这两项炎症指标的基线水平均显著高于对照女性;最高四分位炎症标志物水平较最低四分位水平的女性,患糖尿病风险显著增加,IL-6和CRP的HR分别是7.5[95%CI(3.7~15.4)]和15.7[95%CI(6.5~37.9)];矫正体质量指数、家族史、吸烟等混杂因素后的HR分别是2.3[95%CI(0.9~5.6), $P=0.07$]和4.2[95%CI(1.5~12.0), $P=0.001$]^[23];CRP及IL-6水平的升高可能预示2型糖尿病的进展。

3.3 衰弱症 衰弱是一种重要的老年综合征。心血管健康研究中纳入4735例65岁及以上社区居民,采用Fried量表评估,衰弱老人与非衰弱者相比,血清CRP[(5.5 \pm 9.8)mg/L比(2.7 \pm 4.0)mg/L]及凝血因子VIII水平[(13 790 \pm 4480)mg/L比(11 860 \pm 3460)mg/L]均显著升高($P<0.001$);在排除其中心血管疾病及糖尿病患者,并校正年龄、性别及种族因素后,上述差异仍然存在^[24]。另一项调查来自美国著名的女性健康与老龄化研究(WHAS),在WHAS I中568例65~101岁女性,以及WHAS I和II的合并队列548例70~79岁女性横断面研究中,Leng等^[25]通过检测研究对象的WBC计数以及IL-6水平并使用衰弱量表评估衰弱,发现在WHAS I中,WBC计数和IL-6在最高三分位数的老年女性中,衰弱组OR分别为4.25和3.98(均 $P<0.001$);在组合模式中,WBC计数和IL-6水平均为最高三分位数女性中,衰弱组OR是9.85,中/高三分位数者的OR为5.40。上述结果在合并后WHAS I和II中得到验证。说明较高的WBC计数与IL-6水平与社区老年女性的衰弱发病有独立关系,提示慢性炎症在衰弱中可能起着重要作用。

综上所述,促炎和抗炎网络的失衡是导致炎症反应随年龄升高的根本原因,持续性、系统性、无症状性的慢性炎症反应是炎症衰老的重要特点。近年来的相关研究证实了炎症衰老与多种老年病,包括缺血性卒中、心脏事件、糖尿病及衰弱等有着密切关系,提示我们要转变生活方式,避免促炎饮食,控制临床上出现的低度炎症反应。

参考文献

- [1] 张建,华琦.中国老龄化的特征发展趋势与对策[J].中国心血管杂志,2010,15(1):79-80.
- [2] FRANCESCHI C, BONAFE M, VALENSIN S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence[J]. Ann N Y Acad Sci, 2000, 908(1):244-254.
- [3] FRANCESCHI C. Cell proliferation, cell death and aging [J]. Aging (Milano), 1989, 1(1):3-15.
- [4] FRANCESCHI C, MONTI D, SANSONI P, et al. The immunology of exceptional individuals; the lesson of centenarians[J]. Immunol Today, 1995, 16(1):12-16.
- [5] FRANCESCHI C, COSSARIZZA A. Introduction; the re-shaping of the immune system with age[J]. Int Rev Immunol, 1995, 12(1):1-4.
- [6] DE LA FUENTE M, MIQUEL J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging; the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging [J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(26):3003-3026.
- [7] FREUND A, ORJALO AV, DESPREZ PY, et al. Inflammatory networks during cellular senescence; causes and consequences[J]. Trends Mol Med, 2010, 16(5):238-246.
- [8] GIUNTA S. Is inflammaging an auto[innate]immunity sub-clinical syndrome? [J]. Immun Ageing, 2006, 3(1):12.
- [9] 夏世金,孙涛,郑松柏,等.炎症衰老的研究[J].成都医学院学报,2012,7(3):336-343.
- [10] XIA S, ZHANG X, ZHENG S, et al. An update on inflamm-aging; mechanisms, prevention, and treatment [J/OL]. J Immunol Res, 2016 [2017-08-12]. <https://www.hindawi.com/journals/jir/2016/8426874/>.
- [11] WAGNER KH, CAMERON-SMITH D, WESSNER B, et al. Biomarkers of aging; from function to molecular biology [J]. Nutrients, 2016, 8(6):338.
- [12] COHEN AA, MILOT E, LI Q, et al. Detection of a novel, integrative aging process suggests complex physiological integration [J]. PLoS One, 2015, 10(3):e0116489. DOI: 10.1371/journal.pone.0116489
- [13] ARAI Y, MARTIN-RUIZ CM, TAKAYAMA M, et al. Inflammation, but not telomere length, predicts successful ageing at extreme old age; a longitudinal study of semi-supercentenari-