

老年医学研究进展述评*

张新军

(四川大学华西医院老年医学中心·国家老年疾病临床医学研究中心, 四川 成都 610041)

【摘要】 老年医学是医学的一个分支,通过研究人类细胞衰老的机制,认识人体器官结构与功能老化性改变和老年疾病发生发展的规律,制定老年疾病综合性管理策略。近年来,以老年综合评估技术对老年综合征进行评估和干预的临床实践有力推动了老年医学的发展,通过对老年人群疾病状态、功能保存、生活质量和社会适应等诸多方面的综合评估,以此制定全方位综合性管理策略,以实现健康老龄化为最终目标。基于此,本文就细胞衰老的分子机制,衰老与老年性疾病及老年综合征等研究进展做一述评。

【关键词】 老年医学;衰老;老年综合征;老年综合评估

【中图分类号】 R592 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2021. 11. 001

Research progress in geriatrics

ZHANG Xinjun

(National Clinical Research Center for Geriatrics, Department of Geriatric, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Geriatrics is a branch of medicine. Through studying the mechanism of human cell aging, we can understand the changes in the structure and function of human organs and the law of the occurrence and development of geriatric diseases, and formulate comprehensive management strategies for geriatrics. In recent years, the clinical practice of evaluating and intervening in geriatric syndrome with comprehensive geriatric assessment technology for the elderly has strongly promoted the development of geriatrics. Through comprehensive assessment of the disease status, functional preservation, quality of life and social adaptation of the elderly, we will formulate a comprehensive management strategy with the ultimate goal of achieving healthy aging.

【Key words】 Geriatrics; Senescence; Geriatric syndrome; Comprehensive geriatric assessment

随着社会经济发展和人群寿命延长,我国整体上已进入老龄化社会。与世界经济发达国家相比,我国人口老龄化的显著特征是老龄人口基数大、增长速度

快,高龄化趋势明显,养老、医疗等社会资源的需求增加对经济发展带来的负担和压力明显增大,而这一进程与经济社会发展速度总体上不相匹配,"未富先老"矛盾突出。实现健康老龄化目标有赖于涉老相关行业和机构进行针对老年疾病、医养结合、社会保障等领域的战略研究和策略实施。老年医学作为老年学的分支之一,也是现代医学的重要组成部分,有其鲜明的自身特征和发展规律。现代老年医学重点关注随年龄增长机体的衰老性变化,从细胞、器官和个体等多个层面研究衰老发生发展的调控机制和影响因素,从疾病预防、临床诊治和康复照护等方面研究老年疾病的进展规律和功能影响,从个体、家庭、社区、养老照护到医疗康复机构的网络化组织探讨老年人群医养结合和健康维护模式,促进疾病康复和机体功能保存,实现健康老龄化的总体目标。近年来,老年医学研究热点集中于老化和衰老、老年相关疾病等领

基金项目:科技部国家重点研发计划“主动健康和老龄化科技应对”专项(2020YFC2008600)

执行编委简介:张新军,四川大学华西医院老年医学中心副主任,主任医师,研究生导师。1991年毕业于华西医科大学临床医学院。专业方向为高血压及相关疾病临床与研究,侧重于老年高血压和心血管疾病的相关工作,培养硕博研究生多名。研究工作集中于老年高血压靶器官损害机制及防治。开展了基于社区老年人群的高血压防治和疾病管理研究。承担科技部国家重大专项、省部级科研项目等近20项,发表研究论文60余篇。为中国高血压防治指南(2018版)修订委员会成员、中国老年高血压防治指南(2019)核心专家、中国高血压合理用药指南(第二版)专家组成员等。现任中国高血压联盟常务理事、中国老年医学学会高血压分会副会长兼四川省工作组组长、中国医促会高血压分会常委、四川省医师协会高血压专委会主委、《中华高血压杂志》《西部医学》等期刊编委。

域,重点关注失能半失能和高龄衰弱人群,在防止早衰、疾病防治和健康促进等方面进行了积极探索。

1 细胞衰老的分子机制研究

衰老是生命的基本特征,是随着时间推移,细胞、器官和个体发生功能下降、维持内环境稳定和应激能力减退,且不可逆转的现象。通常衰老的发生是由基因和环境共同作用导致的结果。细胞衰老过程与细胞周期调控、相关信号通路作用有关,涉及 DNA 损伤、端粒短缩、氧化应激、炎性细胞因子作用等复杂机制^[1]。

DNA 损伤与细胞衰老有直接关系。DNA 损伤主要表现为 DNA 双链断裂(double-strand break, DSB)激活 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR)通路。DDR 发挥检查点功能以阻止细胞周期进程,如果 DNA 损伤持续存在,导致 DDR 信号延长造成细胞周期停滞而发生细胞衰老^[2]。一些 DDR 因子在 DNA 损伤部位聚集,并形成细胞学上可检测到的由染色质修饰(如组蛋白 H2AX 的磷酸化)和与之相关的蛋白质(包括 MDC1、53BP1 和 ATM)组成的核病灶^[3]。

端粒短缩是诱导细胞衰老的最早也是最具特征性的机制之一。端粒封顶因子或保护性结构的缺失使极短的端粒类似于单端 DSB,从而触发 DDR,这与 DNA DSB 触发的 DDR 非常相似。一个或几个 DDR 信号端粒足以触发复制性细胞衰老^[4],而端粒酶的强制表达可防止细胞衰老并促进细胞无限增殖^[5]。随着端粒 DSB 的持续存在,细胞衰老得以建立和维持。因此,在端粒处持续的 DDR 激活是细胞衰老的触发因素,在增殖细胞的端粒短缩和非增殖(静止或终末分化)细胞的端粒 DNA 损伤时都可能发生,与端粒长度无关^[6]。

衰老细胞中氧化应激的增加与功能失调的线粒体的积累有关。衰老细胞的特点是线粒体质量、膜电位和线粒体形态的变化^[7]。功能失调的线粒体可能在衰老过程中发挥重要作用,因为线粒体去乙酰化酶(一组进化上保守的蛋白质,调节不同物种的衰老)的缺失,以及线粒体功能的抑制触发衰老发生^[8]。线粒体功能障碍相关的衰老表现出一种独特的细胞非自主程序,可能与衰老动物中观察到的代谢改变和异常脂肪细胞分化有关^[8]。

衰老细胞发挥其多效性生物功能的一个潜在机制是以细胞因子、趋化因子、生长因子和细胞外基质蛋白酶为特征的衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)程序的转录激活,这可能会自我增强衰老或影响衰老细胞的局部组织微环境,也可能影响整个机体。SASP 激活是伴随衰

老建立的一个动态过程。核心 SASP 程序主要包括白细胞介素(interleukin, IL)-6、CXC 趋化因子配体 8 和单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotaxis protein, MCP)1,在所有类型的体外产生的衰老细胞中均有报道^[9]。近期研究认为外泌体是 SASP 旁分泌衰老效应及其促瘤特性的关键介质^[10]。

2 衰老与老年性疾病研究

老年疾病是个体进入老年期后细胞、组织和器官在增龄性改变基础上受到神经体液因子、激素水平及免疫调节功能等改变而发生病理性变化出现的临床症状体征表现。生活环境、家庭社会支持和心理情绪因素对老年疾病的发生也有重要影响。衰老引起的器官功能衰退和应对外部压力的适应能力下降,使得老年人易患各种与衰老相关的疾病。临床常见的高血压、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病,帕金森病和阿尔茨海默病等神经系统退行性疾病,白内障和听力下降等感觉器官疾病,以及慢性阻塞性肺病、糖尿病和恶性肿瘤性疾病大多发生于老年人,且发病率随年龄增加而上升。上述老年性疾病的高致死致残率和对治疗反应性下降的特点,严重威胁老年人群健康和生活质量。器官老化和机体衰老是发生老年性疾病的独立危险因素。

研究者总结了衰老的 9 个特征,包括基因组不稳定性、端粒短缩、表观遗传改变、蛋白质稳态丢失、营养感应信号失调、线粒体功能损伤、细胞衰老、干细胞衰竭和细胞间联系改变等方面^[11-12]。目前对个体衰老机制及其与老年疾病发生发展关系的研究主要集中在以下几个方面:

衰老的遗传机制。研究揭示表观遗传主要通过 DNA 甲基化改变、组蛋白修饰和非编码 RNA 等三种机制调控衰老过程,上述机制在生长、发育和代谢等众多生命过程中发挥着极其重要的调控作用^[13-15]。帕金森病和阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是老年人群中常见的两种中枢神经系统疾病。关于这两类疾病的机制、诊断及治疗的研究在国内外老年医学领域一直占据重要地位。研究发现, DNA 甲基化与上述衰老相关疾病有着密切关联。研究提示, 5-甲基胞嘧啶和 5-羟甲基胞嘧啶在 AD 患者的海马体中呈现显著下降^[16];在 Dnmt1 突变的小鼠中,衰老相关的学习和记忆功能损伤与低水平的 DNA 甲基化相关^[17];在不同类型的肿瘤性疾病中, DNA 呈低水平甲基化状态^[18]。研究显示 DNA 甲基化表现为低水平变化是引起衰老相关疾病发生增加的重要原因。目前研究明确组蛋白修饰包括组蛋白乙酰化、磷酸化、甲基化和泛素化等。不同修饰状态的组蛋白,均能调控

细胞的衰老过程^[19-20]。通过对多种生物体以及人类等不同模型中的研究表明,非编码 RNA 与衰老过程有着密切的相关性^[21-22]。上述通过对细胞或个体多重组学的研究,尤其是对健康长寿老人通过新一代测序技术进行的遗传分析,使人们对与衰老相关的基因有了初步了解。针对这些相关基因的研究,对揭示人类衰老过程特征和相关疾病起因及发展转归提供了重要的认识基础。

血管衰老的分子基础研究。随着年龄增长,血管内皮和平滑肌细胞均可发生结构和功能改变,促进血管老化。通过对血管衰老的生物标记物研究,显示在老化血管内皮细胞中一氧化氮(nitric oxide, NO)合酶表达降低,导致 NO 减少进而抑制内皮祖细胞和内皮细胞功能^[23]。端粒缩短被认为是细胞衰老的明确标志,NO 可通过刺激端粒酶活性、上调 SIRT1 表达等机制对抗氧化应激引起的内皮细胞衰老。越来越多的证据表明血管内皮功能障碍在 AD 发病机制中发挥重要作用。内皮 NO 生成能力下降,可增加脑组织淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)水平,促进小胶质细胞激活,加重淀粉样蛋白诱导的认知功能损害^[24]。除了认知功能障碍和 AD,血管衰老和病变是众多衰老相关疾病的共同基础,研究血管衰老机制及其干预措施可能成为认识和干预衰老相关性疾病的切入点。

能量限制与延缓衰老的机制研究。部分研究发现能量限制与个体寿命延长有关,其调控机制也可能与表观遗传相关^[25]。代谢速度可能与衰老进程密切相关,但能量限制是否确切延长寿命尚未定论。

肠道菌群与衰老相关疾病研究。研究显示肠道菌群失调与肥胖、代谢性疾病和高血压等心血管疾病相关,确切发病和调控机制有待进一步研究。肠道微生物的改变与衰老关系的研究,是探索和认识衰老及其相关疾病发生机制的新领域。

3 老年综合征研究

临床上常见多种疾病或多种因素导致老年人发生同一种临床表现,有别于确切的器官或系统性疾病,这种临床表现既无确切的发病部位,也无法用传统的疾病名称来定义,通常以躯体或认知功能下降、营养状况不良、视听觉功能衰退、负性心理问题等作为表现形式,需要通过全面评估和多学科对症治疗以维护或延缓进行性功能衰退。这一类老年特有的疾病状态被称为老年综合征(geriatric syndrome, GS)。研究者将 GS 归纳为以下几方面:"I"表现:运动障碍(immobility)、失禁(incontinence)、失智(intellectual impairment)、稳定性差(instability)、免疫缺陷

(immune deficiency)等;"D"表现:痴呆(dementia)、谵妄(delirium)、抑郁(depression)、吞咽障碍(dysphagia)等;"P"表现:疼痛(pain)、压疮(pressure sore)、多重用药(polypharmacy)等;其他表现:便秘(constipation)、营养不良(malnutrition)、衰弱(frailty)、肌少症(sarcopenia)等。与传统老年慢性疾病相比,GS 对身心健康和生活质量的影响更为严重,是老年人群疾病状态下最常见的临床表现,也是导致老年人失能、生活质量下降、住院增加甚至致死致残的主要原因。现代老年医学的重要进展之一就是老年综合征的筛查、高危人群管理和综合干预融入传统医疗体系,将其作为维护和增进老年健康的重要内容^[26]。

传统的医学评估方式如病史采集、体格检查和实验室辅助检查手段很难满足对老年综合征筛查评估的需要。上世纪八十年代美国国家健康研究院主导进行了"老年综合评估"(comprehensive geriatric assessment, CGA)的研究和评估工具开发,采用多学科团队方法评估老年人躯体及认知状况、疾病和功能状态、心理健康和社会环境状况等方面,据此制定综合干预计划,并以维持和促进老年人健康和功能状态为目标。以 CGA 为基础的 GS 多学科综合干预策略,是现代老年医学的核心技术,也是老年疾病管理进展的里程碑^[27]。现在,CGA 技术已在西方国家的 GS 和老年慢性疾病管理领域得到普遍应用,在我国老年人群的疾病防治中尚处于初始阶段,认识水平和推广应用都有待加强。老年医学工作者应熟知 CGA 技术是老年医学学科的必备核心技术,是筛查 GS 的有效手段。在患者入院时、院内诊疗过程中和出院随访中均应进行 CGA。社区医疗机构、老年医养结合和中长期照护机构也应常规开展 CGA 初筛,将其作为医养护一体化管理模式中的重要组成部分。

4 小结

老年医学是一门新兴综合性学科。从研究人类细胞衰老的机制入手,认识人体器官结构与功能老化性改变,研究老年疾病发生发展的规律,以 CGA 工具评估 GS 对老年人群疾病状态、功能保存、生活质量和社会适应等诸多方面的影响,从而制定全方位综合性管理策略,最终实现健康老龄化的目标。

【参考文献】

- [1] RAFFAELLA D M, VALERY K, DARREN B, *et al.* Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(2): 75-95.
- [2] FUMAGALLI M, ROSSIello F, MONDELLO C, *et al.* Stable cellular senescence is associated with persistent DDR activation [J]. PLoS ONE 2014, 9; e110969.

- [3] JACKSON S P, BARTEK J. The DNA-damage response in human biology and disease [J]. *Nature*, 2009, 461: 1071-1078.
- [4] HEMANN M T, STRONG M A, HAO L Y, *et al.* The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability [J]. *Cell*, 2001, 107: 67-77.
- [5] BODNAR A G, *et al.* Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells [J]. *Science*, 1998, 279 (5349): 349-352.
- [6] ROSSIello F, *et al.* DNA damage response inhibition at dysfunctional telomeres by modulation of telomeric DNA damage response RNAs [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15344.
- [7] CHAPMAN J, FIELDER E, PASSOS J F. Mitochondrial dysfunction and cell senescence: deciphering a complex relationship [J]. *FEBS Lett*, 2019, 593(13): 1566-1579.
- [8] WILEY C D, *et al.* Mitochondrial dysfunction induces senescence with a distinct secretory phenotype [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 303-314.
- [9] COPPE J P, *et al.* Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor [J]. *PLoS Biol*, 2008, 6(12): 2853-2868.
- [10] BORGHEsAN M, *et al.* Small extracellular vesicles are key regulators of non-cell autonomous intercellular communication in senescence via the interferon protein IFITM3 [J]. *Cell Rep*, 2019, 27(13): 3956-3971.
- [11] LOPEZ-OTIN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, *et al.* The hallmarks of aging [J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194-1217.
- [12] 高杰, 沈成, 黄新河. 衰老的表观遗传调控机制 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2017, 33(11): 1098-1104.
- [13] JUNG M, PFEIFER G P. Aging and DNA methylation [J]. *BMC Biol*, 2015, 13: 7.
- [14] SALMINEN A, KAUPPINEN A, KAARNIRANTA K. AMPK/Snf1 signaling regulates histone acetylation: impact on gene expression and epigenetic functions [J]. *Cell Signal*, 2016, 28(8): 887-895.
- [15] MAES O C, AN J, SAROJINI H, *et al.* Murine microRNAs implicated in liver functions and aging process [J]. *Mech Ageing Dev*, 2008, 129(9): 534-541.
- [16] CHOULIARAS L, MASTROENI D, DELVAUX E, *et al.* Consistent decrease in global DNA methylation and hydroxymethylation in the hippocampus of Alzheimer's disease patients [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(9): 2091-2099.
- [17] LIU L, VAN GROEN T, KADISH I, *et al.* Insufficient DNA methylation affects healthy aging and promotes age-related health problems [J]. *Clin Epigenetics*, 2011, 2(2): 349-360.
- [18] WILSON A S, POWER B E, MOLLOY P L. DNA hypomethylation and human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1775 (1): 138-162.
- [19] SALMINEN A, KAUPPINEN A, KAARNIRANTA K. AMPK/Snf1 signaling regulates histone acetylation: impact on gene expression and epigenetic functions [J]. *Cell Signal*, 2016, 28(8): 887-895.
- [20] RYU H Y, RHIE B H, AHN S H. Loss of the Set2 histone methyltransferase increases cellular lifespan in yeast cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446(1): 113-118.
- [21] MAES O C, AN J, SAROJINI H, *et al.* Murine microRNAs implicated in liver functions and aging process [J]. *Mech Ageing Dev*, 2008, 129(9): 534-541.
- [22] Abdelmohsen K, Panda A, Kang MJ, *et al.* Senescence-associated lncRNAs: senescence-associated long noncoding RNAs [J]. *Aging Cell*, 2013, 12(5): 890-900.
- [23] DE PICCIOTTO N E, GANO L B, JOHNSON L C, *et al.* Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses vascular dysfunction and oxidative stress with aging in mice [J]. *Aging Cell*, 2016, 15(3): 522-530.
- [24] AUSTIN S A, SANTHANAM A V, HINTON D J, *et al.* Endothelial nitric oxide deficiency promotes Alzheimer's disease pathology [J]. *J Neurochem*, 2013, 127(5): 691-700.
- [25] LI Y, DANIEL M, TOLLEFSBOL T O. Epigenetic regulation of caloric restriction in aging [J]. *BMC Med*, 2011, 9: 98.
- [26] 蹇在金. 现代老年医学理念 1234 [J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35(8): 805-807.
- [27] 陈旭娇, 严静, 王建业, 等. 老年综合评估技术应用中国专家共识. *中老年医学杂志* [J]. 2017, 36(5): 471-477.

(收稿日期: 2021-08-10; 编辑: 张翰林)