



European Society of Preventive,
Regenerative and Anti-Aging Medicine

抗衰老医学手册

HANDBOOK OF

ANTI-AGING MEDICINE

EDITED BY

Arseniy Trukhanov
Mike K.S. Chan

編輯

本手册重点关注抗衰老、预防和再生医学的不同方面。20 多个章节重点讨论了衰老模式以及抗衰老医学的概念、其标准和技术，这些章节均由国际再生医学专家撰写。本书涵盖的一些主题包括：

- 衰老、老化和抗衰老：抗衰老医学的十诫
- 西西里百岁老人对抗衰老医学的启示
- 衰老的分子生物标志物和遗传方面
- 肽在临床实践中的未来
- 抗衰老医学和 SARS-CoV2 感染中的线粒体方法
- 预防医学中的组织特异性自身抗体
- 慢性压力作为心理神经免疫功能障碍
- 肠道相关免疫系统及其健康影响
- 富含血小板血浆的再生医学
- 阿尔茨海默病：预防和抗衰老神经病学
- 自闭症谱系障碍和线粒体医学
- 抗衰老医学中的综合激素方法
- 预防心脏病学和静脉学
- 美容和抗衰老医学
- 预防眼科
- 预防肿瘤学
- 健康老龄化中的营养
- 抗衰老和长寿的体育锻炼和健身范例

所有从事抗衰老医学的临床医生以及老年人都应该阅读这本书。希望它能制定“抗衰老医学标准”，从而成为规划我们所有人将面临的挑战的工具，即照顾老年患者并为他们制定预防计划。



EUROPEAN
WELLNESS
ACADEMY
Biological Regenerative Medicine



欧洲预防、再生和抗衰老医学会

手册 抗衰老 药品

编辑：Arseniy Trukhanov、Mike KS Chan

2022

电子版
不得转售或重新分发

本书的电子版仅属于
欧洲预防、再生和抗衰老协会
医学 (ESAAM)
会员优惠
参考编号 091122
抗衰老医学手册

此副本仅供上述所有者使用。如果您不是此书的所有者,则必须从您的所有系统中删除此书,
并向 info@european-wellness.com 报告,并引用上述信息作为参考。

手册

抗衰老

药品

编辑： Arseniy Trukhanov、Mike KS Chan

副主编： Vittorio Calabrese、Michael
尤里·纳拉普科·帕帕查拉兰波斯

贡献者如下（按字母顺序）：

朱利亚·阿卡迪, 伊万·阿法纳索夫, 安娜·艾洛, 塔蒂亚娜·阿莱克佩洛娃, 斯特凡诺·阿普
莱, 帕维尔·巴本科, 弗拉迪斯拉夫·巴拉诺夫, 海伦娜·巴拉诺娃, 吉斯莱恩·贝林, 布鲁诺·卡科
帕多, 维托里奥·卡拉布雷斯, 朱塞皮娜·坎多雷, 卡洛杰罗·卡鲁索, 曼努埃
尔·卡斯蒂略, Mike KS Chan, 乔瓦尼·杜罗, 达米亚诺 Galimberti, Vladimir Khabarov, Vladimir
Khavinson, Dmytro Klokol, Genovefa D. Kolovou, Mario Krause, Marios
Kyriazis, Sergey Larin, Mattia Emanuela Ligotti, Yaroslav Masalov, Vittoria Moscat, Alexey
Moskalev, Claus Muss, Yuriy Nalapko, Marialaura Ontario, Alexander Poletaev, Maria Scuto,
Alena 西登科娃, 斯维特兰娜·特罗菲莫娃, 安吉拉·特罗瓦托, 阿尔谢尼·特鲁哈诺夫, 叶卡捷琳娜·沃罗贝娃和伊琳娜·
朱科娃

本手册由欧洲预防医学会和
再生和抗衰老医学以及欧洲健康学院

抗衰老医学手册

由欧洲健康学院出版

版权所有 © 2022 Mike KS Chan、Arseniy Trukhanov、Vittorio Calabrese、Michael
Papacharalampous 和 Yuriy Nalapko

保留所有权利。未经作者书面许可,不得以任何形式或任何电子或机械手段(包括信息存储和检索系统)出售或复制本书及其任何部分。唯一例外是评论者,评论者可以在评论中引用简短摘录。

国会图书馆控制号 :2022941479

ISBN (平装本) :9781662930201

电子书号 :9781662930218

奉献与认可

本书基于世界各地医学各个领域的众多专家的研究、教育和知识共享。

我们感谢所有鼓励我们、分享内容并参与创作这本宝贵书籍的贡献者和同事。

特别感谢欧洲健康生物医学集团的研究员、创始人兼主席 Prof. Dato Sri Dr. Mike KS Chan,在他的参与和贡献下,本书终于得以出版。

大家一起创作这本书是莫大的快乐和享受!

目录

第一部分 抗衰老医学的理论方面	3
1. 衰老、老化与抗衰老:生理学 视角和抗衰老医学十诫 (Manuel Castillo 教授,西班牙)	9
2. 西西里百岁老人抗衰老医学的经验教训 (Calogero Caruso 教授,Giulia Accardi,Anna Aiello,Stefano Aprile,Giovanni Duro,Damiano Galimberti,Mattia Emanuela Ligotti, Giuseppina Candore,意大利)	17
3. 衰老和长寿的综合遗传学和基因组学方面 (Vladislav Baranov 教授 ;Helena Baranova 教授,摩纳哥)	57
4. 预防医学中的衰老分子生物标志物 (Alexey Moskalev 教授)	89
5. 线粒体药物、兴奋效应和抗衰老药物 (Vittorio Calabrese 教授,Vittoria Moscatt,Marialaura Ontario,Maria Scuto,Angela Trovato,Bruno Cacopardo,Alena Sidenkova,意大利)	113
6. 肠道相关免疫系统及其健康影响 (瑞士 Claus Muss 教授)	149
7. 血浆和组织特异性自身抗体的分子组成:预防医学中的免疫学概况 (Alexander Poletaev 教授,Arseniy Trukhanov 博士)	167
8. 线粒体衰老在 SARS-CoV2 感染中的作用 (Vittorio Calabrese 教授,Vittoria Moscatt,Marialaura Ontario,Maria Scuto,Angela Trovato,Bruno Cacopardo,Alena Sidenkova,意大利)	183
9. 压力诊断与治疗:将慢性压力理解为 心理神经免疫功能障碍 (德国 Mario Krause 博士)	193
第 2 部分 再生医学和美容医学的进展	217
10. 肽在临床实践中的结果和未来 (Vladimir Khavinson 教授)	219
11. 利用富血小板血浆和其他血液衍生产品进行再生医学 皮肤病学、泌尿生殖系统疾病、肌肉骨骼疾病和外科手术 (法国 Ghislaine Beilin 博士)	233
12. 美容和抗衰老医学中的重组生长因子 (伊万·阿法纳索夫、雅罗斯拉夫·马萨洛夫、叶卡捷琳娜·沃罗布耶娃、谢尔盖·拉林)	261
13. 分子美容学:皮肤老化的神经内分泌生物标志物 (弗拉基米尔·哈巴罗夫教授、伊琳娜·朱科娃博士)	285

第三部分 个性化预防医学14. 预防和个性化心脏病	303
学 (Genovefa D. Kolovou 教授,希腊)	305
15. 大脑老化和神经退化 :预防和再生医学 (德国 Mike KS Chan 教授、希腊 Yuriy Nalapko 教授、乌克兰)	329
16. 自闭症谱系障碍和线粒体医学 (Prof. Vittorio Calabrese, Vittoria Moscatt, Marialaura Ontario, Maria Scuto, Angela Trovato, Bruno Cacopardo, Alena Sidenkova, Italy)	363
17. 预防肿瘤学 (德国 Mario Krause 博士)	383
18. 预防眼科 :抗衰老专家应该了解哪些眼部疾病? (Svetlana Trofimova 教授)	405
19. 预防性血管造影静脉学 :抗衰老医学中的患者概况 (Tatiana Alekperova 教授)	419
20. 抗衰老医学中的综合激素疗法 :从科学到实践 (摩纳哥 Helena Baranova 教授)	441
第 4 部分 个性化干预的方法和技术21. 健康老龄化中的营养、激素和兴奋效应	461
(Marios Kyriazis 教授 ,塞浦路斯)	463
22. 天然植物油作为抗氧化防御的有效工具 (Pavel Babenko 博士)	493
23.生物再生医学的体力活动与健康范式	
抗衰老和长寿 (德国 Mike KS Chan 教授、马来西亚 Dmytro Klokot 教授、乌克兰)	511
24. 可供临床处方且可能具有抗衰老作用的药物 (西班牙Manuel Castillo教授)	551

前言

过去三十年的快速进步 已经接近老年科学领域的水平 人类干预衰老是可行的

Joseph C. Kruempel, 老年科学计
算工具 (www.keaipublishing.com/TMA)

世界卫生组织对“健康”给出了一个官方定义,但对于“抗衰老医学到底是什么?”这个问题,我们却可以找到很多答案。

最简单的解决方案是向美国抗衰老医学会 (A4M) 寻求帮助,该会于 1992 年发起了抗衰老运动。2012 年,他们出版了《临床抗衰老医学和再生生物医学技术百科全书》(www.worldhealth.net)。他们提出了以下定义:“建立在应用先进科学和医学技术的基础上的医学专业,用于早期发现、预防、治疗和逆转与年龄相关的功能障碍、紊乱和疾病。”基于这一概念的教育已传播到 120 个国家,为 30,000 多名医生提供了文凭。A4M 的联合创始人从运动医学开始他们的职业生涯,这无疑影响了他们的模式:“保持身体机能处于最佳状态,以最大限度地延长人类的健康寿命。”

欧洲抗衰老医学会(esaam.ecopram.eu)最初于 2003 年在巴黎成立,是 A4M 的子公司。2006 年,它在维也纳重新注册成为独立机构,并在那里组织了第一届欧洲预防、再生和抗衰老医学大会 (ECOPRAM)。ESAAM 的创始人来自科学和临床医学领域:老年医学、生理学、生物化学、皮肤病学、内分泌学和美容医学,从而影响了 ESAAM 模型。ESAAM 模型使用分子遗传诊断的生物医学来个性化 4P (个性化、预防、预测和精准)医学干预。ESAAM 协议的目标是根据与年龄相关的疾病的早期生物标志物、表观遗传学和生物心理社会模型来优化功能参数。该模型来自物理和康复医学 (ISPRM) 和 ICF 批准的基本文件

世界卫生组织于 2001 年提出了这一概念。我们的目标不是根据 ICD-10 分类找到疾病,然后通过传统临床医学进行治疗,而是使用临床前预防医学来管理与年龄相关疾病相关的早期症状和风险。这些概念类似于日本抗衰老医学会的 Uni-Age 概念:两者都涉及从儿童时期开始监测未来寿命,并创建不受年龄限制的微生物组以提供个性化方案。

ESAAM 的目标不是创建新的医学专业。ESAAM 以采用多学科方法为基础,由医生监测患者的健康状况并协调内分泌科医生、皮肤科医生、美容医学医生、心脏病专家和血管科医生、神经科医生、创伤科医生、眼科医生和牙医的活动。抗衰老计划的结果是,没有疾病可以带来最佳功能和高质量的身体和社会寿命。

编写这本手册的动机是需要与临床医学的医生分享我们对 4P 医学的基本知识,而临床医学仍然受到保险业、ICD-10 分类和人口统计协议的要求的限制。我们试图回答的主要问题是:与年龄相关的疾病的理论基础是什么,我们如何诊断和纠正与年龄相关的功能障碍?

全书分为四部分:第一部分“抗衰老医学的理论方面”,致力于探讨衰老和抗衰老的含义和区别、基于西西里百岁老人的经验教训的老年学方面、衰老和活跃长寿的遗传和基因组方面、衰老分子生物标志物对预防医学的意义、免疫学特征和肠道相关免疫系统的作用、线粒体功能障碍和毒物兴奋效应的机制、压力诊断和治疗以及个性化干预方案的影响。

第二部分“再生和美容医学的进展”介绍了肽疗法的最新进展、血小板到达血浆技术的临床方案、以重组生长因子作为 PRP 技术的下一步的美容医学的未来以及个性化美容干预的皮肤老化分子生物标志物。

第三部分“个性化预防医学”重点介绍了心脏病学、神经病学、肿瘤学、静脉学、眼科学和内分泌学领域与年龄相关的疾病的基本症状、风险和生物标志物,同时表达了各个领域临床医生的长期实践经验。

第四部分“个性化干预的方法和技术”描述了毒物兴奋效应和营养在健康老龄化中的进展和作用、用于抗氧化疗法的植物油、当前的体力活动和健身模式以及具有潜在抗衰老作用的个性化干预药物。

本手册并不声称能够回答反映从老年科学到抗衰老医学实用方案的转化医学需求的所有理论和实践问题。

相反,它开启了 ESAAM 出版系列,该系列应涵盖当前衰老生物标志物面板的基本方面、早期检测与年龄相关的功能障碍的方法和技术、抗衰老计划中健康监测的原理和协议、未来抗衰老医学诊所的结构、技术和人员、再生医学和干细胞治疗的潜在进展、健康共生以及抗衰老诊所的医疗水疗和健身。

抗衰老医学已有近 30 年历史。现在是新人推动的时候了
健康老龄化和最佳功能对于身体和社会长寿的新概念。

阿尔谢尼·特鲁哈诺夫
陈国祥

第 1 部分。

理论 方面 抗衰老 药品

第一章

衰老、衰老和 抗衰老:生理学视角和抗衰老医学 十诫

曼努埃尔·J·卡斯蒂略

西班牙格拉纳达大学医学院医学生理学教授

西班牙抗衰老和长寿医学学会科学主席

电子邮件: mcgarzon@ugr.es

老化

关于衰老和老化这两个术语,存在着严重的术语混淆,关于抗衰老和抗衰老这两个术语,也同样存在。事实上,它们被用来模糊地描述同一种现象。从生理学的角度来看,这些术语并不完全等同;其中一些术语使用不当,例如“抗衰老”这一表述。

衰老是一个自然、普遍和不可避免的过程。衰老是时间流逝的结果。时间的流逝对人类可能有积极或消极的影响。人类年龄从出生开始。在生命的最初阶段,时间的流逝(即衰老)对身体结构和功能有明确的积极影响。在儿童期、青少年期和成年早期,衰老与生理功能的生长、发育、成熟和总体改善有关,从而导致特定和整体功能能力的提高。这些增益受体质和外部社会经济因素(包括生活方式)的影响。最终达到的功能能力水平因人而异。

在成年早期达到最大功能后,功能能力就开始持续且多变地下降。这些生理功能的逐渐丧失因人而异

个体之间以及同一个体内的不同功能之间都会存在差异。一些功能和个体受到的影响较小（衰老良好），而其他功能和个体受到的影响较大（衰老不良），随着时间的推移而恶化。这种差异性易感性取决于多种因素，既有内在因素（遗传、体质等），也有外在因素（疾病、生活方式等）。因此，任何个体都是衰老过程的被动和主动主体。衰老还会影响个人的个人和关系特征。衰老很容易被察觉：衰老的人和其他人都能感觉到它，两种感觉是相互影响的。

老化

衰老可以定义为中老年和衰老期衰老过程的负面后果，其使用应仅限于此。事实上，一旦成熟，衰老就决定了结构混乱和功能丧失。从物理角度来说，它对应于熵的增加。人类对这种熵的增加特别敏感，因为人类在结构和功能方面都具有高度的组织性和复杂性。因此，衰老可以解释为成年和衰老期间与衰老过程相关的身体结构和功能的退化。皮肤或身体成分及其退化很容易察觉。同样，其余的组织、器官和系统也会老化，它们的功能也会退化，尽管这种现象不太明显。事实上，只有当它们适应外部压力的能力受损或退化程度足够高时，它们的退化才会变得明显。例如，皮肤老化很容易看到；大脑或肾脏也会老化，但由于是内部的，所以不太容易观察到。通过使用特定的测试或当功能障碍程度较高时，这一点就会变得明显。

抗衰老

衰老是一个不可避免的过程。它无法被阻止，但其有害后果（衰老）可以加速或减缓。无论人的特征如何，这种情况都可能发生。衰老速度越慢，衰老越少，对时间流逝的抵抗力就越强，限制了衰老过程的负面影响。这实际上是抗衰老。从生理学的角度来看，抗衰老这个词是不正确的，因为时间的流逝是无法阻止的。相反，我们可以对抗它的负面影响。

对于某些特定的结构或功能，衰老过程甚至可以“虚拟”停止。例如，当用人造结构替换有机结构时，就会发生这种情况，这种人造结构可以抵抗时间的流逝和熵的增加。白内障患者更换晶状体就是这种情况。通过更换晶状体，我们可以防止衰老，这就是真正的抗衰老。

甚至，对于某些结构或功能，也可以改善完整性和功能性。通过这样做，结构或功能被提升到与年轻一代相对应的水平。

年龄。因此,部分丧失或从未获得的功能或适应能力现在可以恢复。两个例子说明了这一概念:

1) 表情皱纹是衰老的结果。如果我们用肉毒杆菌毒素矫正它们,人就会看起来更年轻。因此,对于该结构和功能而言,衰老实际上已被逆转。

2) 肌肉力量会随着年龄的增长而丧失;这是年龄的负面后果。通过适当的训练计划,力量和肌肉质量可以恢复,达到年轻时的水平,甚至达到前所未有的质量或力量。这是衰老的另一个例子

已被逆转。

最后,随着年龄的增长和功能能力的下降,会出现各种与年龄相关的过程或疾病,其中大多数是退化的。它们的严重程度和对健康的影响各不相同。其中一些退化对健康的影响很小。例如,头发变白或脱落和行动不便几乎没有影响。在其他情况下,后果更为严重,例如逐渐丧失听力或视力或性欲。其他退化甚至更为严重和限制性,例如认知能力下降、肾衰竭、心肺功能丧失或活动能力和自主能力受限。

最受关注且需要充分医疗保健的衰老相关疾病是那些限制自主能力、导致痛苦和死亡的疾病。这些疾病包括神经退行性疾病,如阿尔茨海默病、动脉粥样硬化、心血管疾病、代谢疾病或各种形式的癌症。其中许多疾病都有甚至共同的各种风险因素,如吸烟、过度压力、缺乏运动或营养不良。控制这些风险因素、预防这些退行性疾病的发展、减轻或最小化其后果甚至治疗它们也是抗衰老医学的例子。

抗衰老医学

抗衰老干预措施旨在减轻、部分停止甚至暂时逆转衰老或与年龄相关的功能衰退的后果,以预防或限制与年龄相关的疾病。这可以通过抗衰老医学类别中的一系列干预措施来实现。

抗衰老医学的目的主要是延长健康寿命,即
年内可以健康地生活,自主且生活质量高。这样,寿命也会增加,尽管这是健康寿命增加的次要因素。抗衰老医学与老年医学的主要区别在于患者的年龄。

抗衰老医学的患者通常是健康的年轻人或中年人,没有与年龄相关的疾病,他们希望成功老去并延长健康寿命。老年医学的患者通常是患有与年龄相关的疾病并需要医疗护理的老年人或中年人。一个实际而简单的例子说明了两者的区别和区别

这两个医学专业之间有巧合之处。老年医学是研究衰老的生物学、心理学和社会方面的科学。二甲双胍是一种可用于老年医学和抗衰老医学的药物。在老年医学中,它因其降血糖作用而用于治疗 (与年龄相关的)2 型糖尿病。在抗衰老医学中,二甲双胍用于预防多种与年龄相关的健康问题,其中之一是糖耐量受损和糖尿病。

从严格的生理角度来看,活过 100 岁且身体健康是一个可行的目标。事实上,对于有限数量的人来说,这已经成为现实。这一现实可以扩展到许多其他人,甚至西方人口的大多数。在地球上的某些地区,即所谓的蓝色区域,情况已经如此。实现上述目标并非易事,需要参与这一过程的所有各方的知识和承诺。进一步延长这一年龄限制将需要目前尚不具备的先进技术和生物技术的帮助。

凭借当今的知识和技术,我们在此提出抗衰老的十诫
抗衰老医学中现成的治疗方法和做法。

抗衰老医学干预十诫

- 保护生物体及其不同功能结构免受毒素和加速衰老的情况。
- 提高功能能力 (尽可能多地提高)。这直接抗衰老。
- 对待衰老和抗衰老的态度。
- 积极主动且善于社交。
- 抗衰老营养是健康饮食以外的一种特殊饮食方式。
- 抗衰老需要身体和精神的锻炼,然后是充足的休息和恢复,包括高质量的睡眠。
- 抗衰老用途营养补充剂已被证明对健康和幸福有积极保护作用。
- 抗衰老使用已被证明具有保护作用、改善功能能力并对健康和福祉有益的药物。
- 全面的疾病预防、危险因素的控制以及与年龄相关的疾病的早期诊断和治疗是抗衰老医学的前提。
- 每个人都应该承担岁月及其后果,并享受不同阶段的生活。

结语

抗衰老医学不是、而且早已不再是“善意”、一本善意的目录、一种轻度良好愿望的医学、或一种无法预防的与年龄相关的疾病的医学。

抗衰老医学像任何其他医疗干预一样,是一种诊断和治疗的现实。这种药物有多种治疗手段,基于科学证据,可将其作用导向衰老。与其他医疗干预一样,其有效性因人而异,甚至在同一个人的不同时刻也各不相同。

抗衰老医学不是也不可能是平庸、轻浮或可选择的医学。它是一项复杂的活动,肩负着重大责任,具有巨大的社会和健康影响,值得个人和集体选择。多年保持良好生活条件,即预防衰老及其后果,非常重要。确保老年人的健康和自主权,减少老年及其相关疾病的社会和经济成本,减少老年人的依赖和所需的护理水平,取决于是否认真对待衰老及其后果的预防。这不仅关系到个人的健康和福祉,也关系到社会福祉。目标是延长人口的健康寿命。

参考

Anisimov, VN (2021)。衰老延迟:小鼠和人类。Acta Biomed。92:e2021073

Barbi, E., Lagona, F., Marsili, M., Vaupel, JW, Wachter, KW (2018)。人类死亡率的稳定期:长寿先驱者的人口统计。《科学》。360,1459–1461。

Buettner, D., Skemp, S. (2016)。蓝色区域。从世界最长寿的人身上学到的教训。Am J Lifestyle Med。10,318–321。

Chmielewski, PP (2020)。人类衰老是一个动态、新兴和可塑的过程:从以疾病为导向的方法到以健康为导向的方法。生物老年学。21,125–130。

Cohen, AA, Legault, V., Fulop, T. (2020)。如果没有“衰老”这回事会怎样?机械衰老 Dev 192111344。

de Grey AD (2013) 迫切需要一个生物医学上有用的“衰老”定义。
圣经 16:89–90。

Faragher RGA (2015) 我们应该把衰老当成一种疾病吗?错误分类的后果和危险。Front Genet 6:171。

Flatt, MA, Settersten RA Jr., Ponsaran, R., Fishman, JR (2013)。“抗衰老医学”和“成功老龄化”是同一枚硬币的两面吗?抗衰老从业者的观点。J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci。68,944–955。

Gems, D., de Magalhães, JP (2021)。食蚜蝇和黄蜂:对衰老特征的批判。衰老研究评论,70,101407。

Gladyshev, VN (2016)。衰老:由于遗传、环境和随机过程调节的有害物质不断增加,导致适应性逐渐下降。衰老细胞, 10.1111/accel.12480

Golubev AG (2018) 衰老是一种疾病吗?生物老年学家的观点:衰老 = 疾病。
老年学杂志 8:127129。

Golubev AG (2019) 我们为什么会衰老?如何衰老?两个问题的答案。Adv Gerontol 9:1–14

Golubev AG (2021)。一篇关于衰老的名义定义与真实定义的论文。生物老年学 22, 441–457。

Hayflick L (2007) 熵可以解释衰老,基因决定论可以解释长寿,而未定义的术语可以解释对两者的误解。PLoS Genet 3(12):e220

Lemoine M (2020) 定义衰老。Biol Philos 35:46。

López-Otín C,Blasco MA,Partridge L,Serrano M,Kroemer G (2013) 衰老的标志。Cell 153:11941217。

Mitnitski, A.,Howlett, SE,Rockwood, K. (2017)。人类衰老的异质性及其评估。J Gerontol. – Ser. A Biol. Sci. Med. Sci. 10.1093/gerona/glw089

Ukraintseva S.,Arbeev K.,Duan M. 等人 (2020)。生物弹性下降是衰老的主要表现 :潜在机制及其在健康和长寿中的作用。Mech Ageing Dev. 194,111418。

第二章

西西里百岁老人抗衰老医学的经验

教训

卡洛杰罗·卡鲁索¹，朱莉娅·阿卡迪¹，安娜·艾洛¹，斯特凡诺·阿普莱尔^{1, 2}，乔瓦尼·杜罗³，
达米亚诺·加林贝蒂⁴，马蒂亚·埃马努埃拉·利戈蒂^{1, 3}，朱塞皮娜·坎多尔¹

2生物医学系免疫病理学和免疫衰老实验室

意大利巴勒莫大学神经科学与高级诊断学

2输血医学科, San Giovanni di Dio 医院, 阿格里真托, 意大利

3意大利巴勒莫国家研究委员会生物医学创新研究所

4意大利抗衰老医师协会, 意大利米兰

联系人: C. Caruso 教授

意大利抗衰老医师协会, 意大利米兰

电子邮件: calogero.caruso@unipa.it

介绍

世界各地的人们寿命都在延长。然而,老龄化的速度也在加快 (WHO, 2021)。人口老龄化对社会和经济产生了重大影响。人口平均寿命的增加是人类的成功,但也带来了挑战。老龄化与残疾和许多疾病的易感性增加有关,如心血管疾病 (CVD)、癌症、2 型糖尿病、阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD) 和传染病, COVID-19 大流行进一步证明了这一点 (Franceschi 和 Campisi, 2014 年; Licastro 等人, 2005 年; Vasto 等人, 2007 年; Ligotti 等人, 2021a 年)。从流行病学研究中,我们知道西方世界 15-35% 的 75 岁及以上人群由于丧失活动能力而需要某种形式的日常护理 (Beard 等人, 2016 年)。因此,老年人口的增加

生命持续时间、寿命与健康持续时间、健康寿命的增加并不一致,健康持续时间是指一生中没有任何严重慢性疾病和残疾的时期 (Crimmins,2015)。

因此,有必要充分了解衰老机制,以防止其有害影响。

理解衰老的努力表明,需要将衰老与与年龄相关的疾病区分开来。然而,事实并非如此,因为在受保护的环境中,人类和动物会因与年龄相关的疾病而死亡,而这些疾病是衰老的表现。然而,最近几年可以通过预防、延迟或在某些情况下逆转残疾和与年龄相关的疾病,即成功衰老,实现前所未有的健康寿命增长 (Caruso 等人,2021a;Longo 等人,2015)。

衰老有两种方式,一种是没有成功(不成功衰老),表现为患上一种或多种与年龄相关的疾病;另一种是成功(成功衰老),定义为发展和维持功能能力的过程,使老年人能够过上幸福的生活。因此,成功衰老包括晚发或避免残疾和与年龄相关的疾病,包括心血管疾病和其他器官特定疾病。此外,成功衰老的特点是在整个生命周期中保持理想的认知和身体功能以及社交活动 (Aiello 等人,2019a;Avery 等人,2014;Kolovou 等人,2014)。

在分子和细胞水平上减缓衰老应该有助于实现成功老龄化,正如百岁老人避免或至少延迟(或存活到)慢性疾病和残疾的临床表现所证明的那样。因此,对百岁老人的研究对于了解衰老和与年龄相关的疾病的机制至关重要 (Accardi 等人,2019a; Caruso 等人,2012;2019;Caruso 和 Puca,2021)。

衰老过程是由终生积累的分子损伤所驱动的,导致细胞和器官中携带缺陷的比例逐渐增加。随着年龄的增长,损伤程度的增加会干扰组织和器官的性能和功能储备,导致自组织系统崩溃和适应环境的能力下降。随之而来的是虚弱、残疾和与年龄相关的疾病。维护机制会减缓损伤积累的速度 (Accardi et al., 2019a)。

人类为何会患上与年龄相关的疾病是一个值得认真研究的谜题。

然而,一个更令人着迷的谜题在于了解某些人如何能够活上一个世纪。遗传学、表观遗传学、性别和性别特征、社会经济和教育地位、机遇和生活环境、营养和身体活动、压力管理、社会支持和病原体负荷都有助于积极或消极地调节这些维持机制。

这些因素的不同组合创造了避免与年龄相关的病症并成为百岁老人的可能性。为了预防与年龄相关的疾病,开发医疗干预措施以让我们在普通人身上复制百岁老人的生物学特性可能会很有趣 (Accardi 等人,2019a)。

此外,对所谓“衰老特征”的深入研究为衰老治疗提供了新的方案和可能的治疗方法。衰老特征由 López-Otín 等人于 2013 年定义为导致衰老并共同决定衰老表型的九个因素,分为三类:

- 主要特征 (基因组不稳定性、端粒磨损、表观遗传改变和蛋白质稳态丧失)是造成分子损伤的主要原因;
- 拮抗性特征 (失调的营养感应、线粒体功能障碍和细胞衰老)在低水平时显示出有益的作用,但在高水平时变得有害;
- 整合特征 (干细胞耗竭和细胞间通讯改变)是由于累积的损伤而出现的,不再能通过

体内平衡机制。

生活方式已被证明至少在一定程度上影响所有这些特征,通常涉及相同的分子靶点。这些特征及其相互关联性应作为评估工具,用于评估和优先考虑可被视为有效减缓衰老和预防与年龄相关的疾病的干预措施。

在过去的十二年中,我们调查了一些西西里内陆城镇的人口,这些城镇的百岁老人比例很高,以研究长寿的机制 (Accardi, 2019c; Aiello 等人, 2021a; Ligotti 等人, 2021b; Martorana 等人, 2014; Pellicanò 等人, 2013; Rubino 等人, 2019; Vasto 等人, 2012a; 2012b)。我们报告了与西西里百岁老人和九十多岁老人 (长寿个体, LLI) 同质人群相关的数据, 并与年轻人、成年人和老年人一起研究, 以获得足够且匹配的对照数量。根据现有文献对数据进行了总结和讨论, 以了解它们对预防和/或治疗与年龄相关的疾病的可能意义。

西西里长寿的流行病学方面和 LLI 的生活方式

根据意大利国家统计局截至 2021 年 1 月 1 日的数据, 在意大利 59,257,566 人中, 百岁老人有 17,156 人 (每 10,000 人中有 2.90 名百岁老人)。西西里岛有 1,167 名百岁老人, 总居民人数为 4,840,876 人 (每 10,000 人中有 2.41 名百岁老人)。考虑到随着时间的推移, 越来越多的西西里年轻人移民, 这些数值表明西西里岛人口的长寿率并不与意大利其他地方相似 (Istat, 2021 年)。

另一方面, 2007 年进行的一项人口调查显示, 西西里岛未受污染山区的一些非常小的市镇的特点是 80 岁及以上人群的死亡率较低。这意味着这些地区的百岁老人数量有所增加 (Bürkle 等人, 2007 年)。因此, 我们将注意力集中在这些山区之一, 即西卡尼山脉的村庄。我们进行了详尽的营养评估。结果

研究表明,12 年前这些小村庄的百岁老人遵循地中海饮食 (MedDiet),血糖指数低,动物蛋白摄入量低。他们的膳食节俭,每天三餐,大量食用应季水果和蔬菜,配以自制特级初榨橄榄油,同时摄入少量碳水化合物和肉类 (Vasto 等人,2012a;2012b)。

最近,我们将注意力集中在另一个山区,即马多涅山脉的小城镇 (Accardi 等人,2019c)。根据 ISTAT 数据,我们确定了七个城镇和村庄 (Petràlia Soprana 和 Sottana, Geraci Siculo, Bompietro, Castellana Sicula, Blufi, Isnello),这些城镇和村庄的寿命似乎很长 (6 名百岁老人/14,055 名居民;截至 2021 年 1 月 1 日,每 10,000 人中有 4.27 名百岁老人)。必须考虑到年轻人移民的增加,因此我们检查了 1881 年至 1917 年期间这些城镇和村庄中 37,374 多名新生儿的死亡年龄。约有 1,700 人死于 90 岁及以上,其中 81 人是百岁老人。因此,活到 90 岁和 100 岁的可能性分别为 4.47% 和 0.22%。这些结果让我们不得不得出结论,这些小镇的寿命与撒丁岛一样长 (Poulain 等人,2004 年),与西西里岛和意大利的其他地方相比,这些小镇的人口寿命更长。非常有趣的是,在其中一个村庄 Isnello,其登记册上有两位超级百岁老人 (即年龄达到 110 岁的人),一男一女,他们的年龄已经得到证实,还有一位年龄尚未得到证实 (Poulain, Busetta 和 Caruso, 未发表的观测数据)。

为了深入了解流行病学背景,我们比较了巴勒莫省各区 (包括巴勒莫市关注的市镇)的标准化死亡率 (SMR)。各区报告的 SMR 估计值系统地低于巴勒莫市报告的 SMR 估计值。这些死亡率结果证实,马多尼市镇属于长寿率较高的地区 (Accardi 等人,2019c)。

如下一段所讨论的,一项比之前报告的数据晚了 12 年进行的营养评估证实了长寿表型与地中海生活方式之间可能存在的关联,但在极长寿时期则并非如此 (Aiello 等人,2021a)。

回到超级百岁老人的问题上,值得注意的是,根据意大利超级百岁老人数据库,截至 2021 年 1 月 31 日,西西里岛最年长的男性和女性均出生在西西里岛,并一直生活在那里:男性 (AT)在卡尔塔贝洛塔 (3,314 名居民),女性在皮亚扎阿尔梅里纳 (20,886 名居民)。有趣的是,这两个地方都是山区,卡尔塔贝洛塔海拔 949 米,比皮亚扎阿尔梅里纳高 695 米。此外,两人都生活在家庭环境中 (意大利超级百岁老人数据库,2021 年)。

因此,在我们的西西里调查中 (Accardi 等人,2019c; Aiello 等人,2021a; Vasto 等人,2012a),长寿与居住在远离大城市的小城镇或村庄的人有关 (因此,这些环境没有污染)。最近在美国进行的一项研究调查了

空气污染对达到 85 岁或以上长寿可能性的影响。在这项对 3,034 个县约 2800 万名年龄 ≥ 55 岁人士的全国性分析中,即使在调整了吸烟、肥胖、人口统计变量、社会经济变量、总迁移率和年龄特定迁移率以及美国人口普查九个部门之间的差异后,较高水平的颗粒物空气污染与较低的长寿可能性相关 (Baccarelli 等人,2016 年)。因此,在这些西西里村庄中,他们生活中的 LLI 的工作条件与大城市不同,生活方式也不同,即减少吸烟和酗酒以及 MedDiet (现在或过去)。事实上,所有 LLI 都不吸烟,只有一小部分人曾经吸烟 (20%)。

此外,在这些村庄和小城镇,人们更容易获得家庭支持和社交网络。这决定了更好的医疗保健和更低的死亡率,尤其是如果有女儿的话。因此,这两项调查中研究的几乎所有 LLI 都与亲戚住在一起。他们生活在家庭关爱的包围下,完全平静,远离压力和日常烦恼,对生活持乐观态度。更高的乐观情绪与健康老龄化的可能性增加有关 (James 等人,2019 年)。此外, Lee 等人 (2019 年) 已经证明,乐观情绪水平最高的人活到 85 岁的几率是乐观情绪最低的人的 1.5 倍 (女性) 和 1.7 倍 (男性)。与我们的讨论相关的是,乐观情绪是一种潜在的可改变的健康资产;事实上,一项随机对照试验已经证明了在心脏病患者中开展乐观情绪促进计划的可行性和积极影响 (Mohammadi 等人,2018 年)。因此,由于生活方式受到家庭和社会关系的推动,家庭和社会网络可以保护人们免于过早死亡。

最后,这两次调查中研究的 LLI 几乎都生活在山区,大多位于多层房屋,鼓励人们终生锻炼。在这方面,世界上有一些区域,称为蓝色区域 (BZ),被定义为一个相当有限和同质的地理区域,其中的人口拥有相同的生活方式和环境,并且这些地区的寿命已被证明异常高。撒丁岛、哥斯达黎加、伊卡利亚岛和意大利奇伦托地区的 BZ 中的大多数 LLI 都住在山上,这些地区都有很多百岁老人 (Poulain 等人,2013 年)。

这些人群保留了传统的生活方式,理想的社会环境包括居住地、经济活动、密集的社区、对高龄老人的家庭支持以及食用当地生产的食物。这可能促进了理想条件的积累,这些条件能够限制西方世界对健康产生负面影响的因素 (Poulain 等人,2013 年)。LLI 表型的出现应该是由于传统生活方式的好处与现代性的好处 (例如财富和医疗保健的增加) 之间的平衡。

因此,山区常见的地形平均高坡度应该是人们长期进行剧烈体力活动的原因,从而改善了居民的心肺健康 (Poulain 等人,2004 年)。

这与支持老年人体力活动水平提高、锻炼和健康状况改善之间存在正相关的研究结果相一致 (Taylor, 2014)。事实上,体力活动在细胞层面具有积极的抗衰老作用,强调了其在减轻衰老特征影响方面的特殊作用 (López-Otín et al., 2013) (表 1)。

表 1.体力活动对模型和人类衰老特征的影响

特点 老化	身体活动的影响	身体活动的影响
基因组不稳定性	↓ NF-κB,ROS	增强 DNA 修复机制并抑制活化 B 细胞 (NF-κB) 的核因子 κ 轻链增强子和有利于基因组不稳定的活性氧 (ROS)。
	↑ DNA修复机制	
端粒磨损	↓ ROS、炎症	诱导端粒酶活性和与哺乳动物端粒特异性相关的保护蛋白复合物,以区分染色体的自然末端和 DNA 位点。
	↑端粒酶活性,保护蛋白复合物	
表观遗传改变	↓与癌症抑制有关的基因甲基化 ↑ 致癌基因甲基化	它通过 Sirtuin (Sirt)-1 影响 DNA 甲基化。
	↓ ROS、炎症	
蛋白质稳态丧失		自噬活性增强,导致蛋白质降解。
	↑自噬	
营养感应失调	↓血糖水平、肌肉减少症、胰岛素敏感性、蛋白质合成	运动对葡萄糖代谢的影响是通过增加 4 型葡萄糖转运蛋白的产生以及改善胰岛素敏感性来实现的。生长激素和胰岛素生长因子 (IGF)-1 水平 (见下一章)以及肌肉蛋白质合成增加被认为是预防与年龄相关的肌肉减少症的成功策略。
线粒体功能障碍	↓ DNA氧化损伤和ROS	通过 Sirt-1 维持生物能量有用的细胞器池,减少 DNA 氧化损伤,并防止 ROS 引起的线粒体改变。
	↑氧化磷酸化、线粒体功能、Sirt-1	

细胞衰老	↓ DNA损伤生物标志物,衰老细胞	有氧运动对细胞衰老的有益作用与检查点抑制剂血管表达减少和端粒酶活性增加有关。此外,它还能降低 DNA 损伤生物标志物的表达,与 p16-INK4a 表达呈正相关。
	↑凋亡调节剂、端粒酶活性、p16-INK4a	
干细胞衰竭	↑血液中的内皮祖细胞,心脏干细胞和祖细胞的分化↓ DNA损伤生物标志物,衰老	它增加血液中的内皮祖细胞的数量,并激活心脏干细胞和祖细胞的分化。
细胞间通讯改变	细胞	肌肉收缩与肌动蛋白分泌增多有关。肌肉释放白细胞介素 (IL)-6,产生健康影响,诱导抗炎细胞因子、IL-1 受体拮抗剂、IL-10 或肿瘤坏死因子 (TNF) 可溶性受体的产生,同时抑制促炎细胞因子 (如 TNF-α) 的产生。 体力锻炼在降低氧化应激和炎症水平方面的作用也对衰老的其他特征产生积极影响 (另见下一章)。
	↑凋亡调节剂、端粒酶活性、p16-INK4a	

参考文献:Accardi 和 Aiello,(2021)。

老年人定期进行体育锻炼可预防或延缓多种与年龄相关的病症,如肌肉减少症或虚弱症、心肺和代谢疾病以及认知能力下降。它还有助于降低血压,并通过增加肌肉蛋白质合成来改善代谢功能 (Accardi 和 Aiello,2021 年;Garatachea 等人,2015 年)。

如果老年人得到家人、朋友或医生的正确建议,就可以鼓励他们增加活动量,保持低成本和高享受度,促进团体活动并提高锻炼的自我效能 (McPhee 等,2016)。

西西里百岁老人饮食

生活方式是衰老研究中最相关的方面之一,因为它是影响衰老过程的重要可改变因素。健康的生活方式可以限制环境影响造成的损害。在可能影响成功衰老和长寿的生活方式因素中,体育锻炼和健康的饮食习惯具有很大的影响。两者都具有系统性的抗衰老作用,在确定老年人的福祉以及延缓和降低疾病发作风险方面发挥着重要作用。事实上,它们可以作用于衰老的所有特征 (Accardi 和 Aiello,2021 年)。在上一章中,我们简要讨论了体育锻炼的作用

在我们的 LLI 中,实现长寿,在本章中,我们将讨论饮食。

至于 LLI 饮食 (Aiello 等人,2021a),它是一种延缓衰老 (表 2.) 的抗炎饮食,因为它富含生物活性食品,如水果、蔬菜、豆类和特级初榨橄榄油,红肉含量低,尽管它并不严格遵循传统的 MedDiet (Gambino 等人,2018 年;Leonardi 等人,2018 年;Vasto 等人,2014a)。对于其他年龄组,我们的结果与对 3,090 名西西里人进行的一项调查一致,该调查评估了西西里居民对传统饮食模式的遵守程度低到中等,尤其是在年轻人群中 (Grosso 等人,2014 年)。

事实上,随着经济繁荣,意大利南部和意大利岛屿居民的饮食习惯发生了变化。全谷物和蔬菜的消费量减少了,而肉类、鱼类、脂肪和糖的消费量则显著增加。在这种营养转型期间,LLI 的饮食习惯可能与其他意大利人一样发生了变化 (Teti,2015 年)。因此,研究中的 LLI 在年轻时就坚持地中海饮食,这是因为食物短缺,而不是出于选择。当时,食物严格遵循季节性,由当地产品组成,只富含营养保健品,食物量充足,不会过量,因此人们经历了一种具有长寿效果的卡路里限制 (Fontana 等人,2010 年)。这些饮食习惯可能会通过表观遗传修饰影响个人实现极长寿命的能力 (Puca 等人,2018 年)。

表 2.延缓衰老饮食对某些参数的积极影响概述

	空腹血糖	空腹胰岛素	短跑	植物性饮食 亚洲饮食	地中海饮食	美德饮食
血压	↓	↓	↓	↓	↓	↓
体重	↓	↓	↓	↓	↓	↓
炎	↓	↓	↓	↓	↓	↓
血脂状况	↓	↓	↓	↓	↓	↓
血管健康	↑	↑	↑	↑	↑	↑

饮食限制 (DR) 被定义为“减少或从饮食中去除特定食物组或微量营养素的饮食方案”,大约 80 年前首次证明它可以延长大鼠的寿命。大多数此类干预措施也能显著延长人类的健康寿命。热量限制,即在不营养不良的情况下将总热量摄入量减少 20-40%,是最著名的延缓模型生物衰老的 DR。在模型中,植物性禁食模拟饮食 (FMD) 周期持续 4

天,然后进行标准的自由饮食,与对照饮食组相比,血糖和 IGF-1 水平有所下降。结果还表明,FMD 周期可以对内脏脂肪产生深远影响并促进免疫系统恢复活力。阻止高血压的饮食方法 (DASH) 饮食是抗击高血压的主要常用处方饮食,由美国国家心肺血液研究所开发。这是一种柔和均衡的饮食计划,有助于心脏健康,从而降低高血压的风险,高血压是最常见的与年龄相关的表型之一。关于植物性饮食,根据美国农业部、美国心脏协会和美国癌症研究所的说法,每日定量的一半应该由蔬菜和水果组成,以确保摄入足够的营养、纤维和微量营养素。

另一方面,植物蛋白与 IGF-1 水平升高无关,但与降低血压、改善胰岛素敏感性、降低低密度脂蛋白 (LDL) 水平和降低心血管疾病发病率有关。此外,研究发现,用大豆蛋白喂养的大鼠比用酪蛋白喂养的大鼠寿命更长 (Song et al. 2016)。亚洲饮食的特点是,蔬菜、豆类和水果中未精制、低血糖指数的糖和蛋白质的摄入量相对较高,鱼类和海洋食物的摄入量适中。本文讨论了地中海饮食 (MedDiet)。

表格显示了不同参数的增加或减少。这些变化对于所有饮食模式都是相同的。所有延缓衰老的饮食都会导致胰岛素活性降低/

IGF-1 通路。根据 Aiello 等人 (2019c) 的报告,所有变异均具有统计学意义。

关于延缓衰老饮食 (Aiello et al., 2019c),它们是可以减缓衰老过程的干预措施,通过调节相关的细胞内信号通路(如营养传感通路)来延缓或预防一系列与年龄相关的慢性疾病(见下一章)。关于抗炎饮食,炎症状态对多种环境因素敏感,其中饮食是最重要的决定因素。饮食中的个别食物能够充当促炎刺激物。为了量化特定食物对受试者炎症特征的影响,人们开发了所谓的“饮食炎症指数”。多项研究表明,通过识别与不同病理或其治疗相关的特定促炎和抗炎饮食习惯,饮食是炎症过程最有效的调节剂之一 (Falzone et al., 2019; Leonardi et al., 2018; Shivappa et al., 2014)。

此外,随着年龄的增长,所有人群的体重指数 (BMI) 都显著增加,百岁老人是个例外。有趣的是,百岁老人的 BMI 值明显低于老年人的 BMI 值 (Aiello et al., 2021a)。考虑到体重过轻和过重的情况不利于长寿,这些数据很有意思。LLI 中的脂肪堆积可能会防止死亡。这就是所谓的肥胖悖论,这意味着 BMI 与死亡率呈反比。然而,它应该

需要强调的是,这些数据可能与该部分人群的 BMI 特异性较低相关 (Kouvary 等人,2019 年;Puzianowska-Kuznicka 等人,2019 年)。

正如 Caruso 和 Candore (2021) 指出的那样,促进成功老龄化和长寿健康的最佳饮食模式是能够满足百岁老人研究数据所报告的至少几点,并且伴随着对明暗循环的最佳调节以及充足的睡眠质量和数量。西西里百岁老人以及其他地中海百岁老人具有以下共同点:大量摄入水果、豆类和蔬菜,户外运动,热量摄入低于当前建议,当地产品和美食盛行,以及正确的昼夜节律膳食分配,包括丰盛的早餐、清淡的小吃和节俭的晚餐 (Vasto 等人,2012;2014a;2014b; Franceschi 等人,2018)。为了成功老龄化,饮食必须随着时间的推移保证所引入食物的质量,灵感来自具有东方影响的地中海模式的典型食物选择。人们必须根据所建议的饮食,在体力活动水平较低的人中,摄入的热量应为基础代谢率的 15-20% 左右。即使在人类中,热量限制 (比基础代谢率低 10-15%) 也会产生显著的影响。采用这种热量摄入的均衡饮食被认为是有效和安全的,但必须提供约 0.95-1 克/公斤体重的蛋白质含量。对于老年人,建议摄入量略低,并应限制动物蛋白。低热量饮食和定期使用营养保健品 (见下文) 以及所有其他适当生活方式的措施,都可以成为成功老龄化和长寿的营养基础 (Aiello 等人,2019b;Rickman 等人,2011)。

饮食的一个特殊方面涉及水果和蔬菜中主要含有的一些化合物,即营养保健品。这个术语是一个混合词,由“营养”和“药物”组合而成,指的是“存在于食品、膳食补充剂和草药产品中的天然生物活性化合物,具有促进健康、预防疾病和/或药用特性。”几种营养保健品通过作用于炎症状态和预防氧化反应表现出抗衰老特性。它们被认为可以显著降低与年龄相关的疾病的所有风险因素,从而提高成功老龄化的实现率 (Aiello 等人,2016 年;2020 年)。

因此,有大量令人信服的证据表明,坚持健康的饮食模式和摄入植物来源的生物活性化合物可能是一种保持身体功能、减缓衰老进程和降低与年龄相关的疾病发病率的潜在策略,即一种称为营养学的方法 (Aiello 等人,2016 年)。Accardi 和 Aiello (2021) 讨论了健康饮食对衰老特征的影响及其推定的机制。

西西里百岁老人的分子特征

只有两种基因的变异与长寿有关。它们

是叉头框 O3A (FOXO3A) 和载脂蛋白 E (APOE) (Ferrario 和 Puca,2017 年;Puca 等,2019 年;Villa 等,2019 年)。

FOXO3A 可作为多种稳态基因的转录因子,以响应胰岛素/IGF-1 通路信号传导减弱,从而延长寿命。富含蛋白质和精制糖的饮食激活该通路可抑制其转录。多项模型研究表明,基因变化会影响这些信号,通过调节 FOXO3A 与上游和下游分子伙伴的互连来增加其活性 (Aiello 等人,2016 年;2017 年;Di Bona 等人,2014 年)。一项对 7,900 多个病例和 9,500 个对照的荟萃分析显示,FOXO3A 的 rs2802292 单核苷酸多态性 (SNP) G 等位基因与长寿有关,尤其是在男性中 (Revelas 等人,2018 年)。然而,在西西里 LLI 中,我们没有观察到与长寿的关联,可能是因为样本量较小,尽管另一种可能性是指西西里人群等位基因选择失败,因为饮食中富含蔬菜和水果,精制糖含量低,导致胰岛素/IGF-1 通路活性降低 (Aiello et al., 2019c; 2021a)。这指出了先前提到的延缓衰老饮食以及其中所含的营养保健品在与生存和长寿有关的稳态基因转录中的作用。有关营养感应途径的详尽讨论,请参阅 Aiello et al., (2017; 2020), Caruso et al., (2021a) 和 Vasto et al., (2014a)。

APOE 在血浆脂蛋白代谢和组织内脂质运输中起着核心作用。此外,它还是脑内胆固醇的主要载体。APOE 的遗传多态性由 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 三个等位基因决定,这三个等位基因由 SNP rs7412 和 rs429358 的基因型组合定义。这三个等位基因的产物具有不同的功能特性。APOE $\epsilon 2$ 在不同人群中的频率波动较大,没有明显的趋势,而 APOE $\epsilon 3$ 是最常见的等位基因。APOE $\epsilon 4$ 是一种促炎等位基因 (与 AD 有关,在较小程度上与 CVD 有关),并且与血液胆固醇升高有关,即节俭基因。它被认为是祖先等位基因,因为它在狩猎/采集社会中赋予了选择优势,而这种优势在现代世界中已经消失 (Accardi 等人,2019b; Corbo 和 Scacchi,1999)。Sebastiani 等人 (2019)收集了七项长寿研究的数据,共涉及 28,297 名参与者,结果表明 APOE $\epsilon 4$ 与长寿概率降低有关,而基因型 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 或 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 与长寿可能性显著增加有关。在我们的 LLI 中,我们没有观察到 APOE $\epsilon 2$ 与长寿的关联,但我们发现 APOE $\epsilon 4$ 的百分比最低 (Aiello 等人,2021a)。这些结果与最近的一项分析一致,该分析表明在意大利南部人群中,APOE $\epsilon 2$ 的保护作用较弱 (Gurinovich 等人,2019)。促炎等位基因 APOE $\epsilon 4$ 的频率降低强调了控制炎症在实现长寿中的作用。

衰老的一个共同点是生命过程中基因损伤的积累。
随着年龄的增长,DNA损伤的积累似乎会近乎随机地影响基因组 (

端粒是细胞周期中的重要成员（包括细胞分裂和细胞凋亡），但有些染色体区域特别容易受到与年龄相关的损害（López-Otín 等人,2013 年）。端粒是染色体末端的重复 DNA 序列,在每次有丝分裂中都会缩短。该过程受炎症和氧化应激的调节。因此,短端粒是炎症和氧化应激累积负担的标志。许多数据证明了与年龄相关的疾病与短端粒之间的联系,而百岁老人的端粒比未成功衰老的老年人更长。事实上,健康的生活方式与较长的端粒有关,而较短的端粒已被证明与更高的全因死亡风险有关（Accardi 和 Aiello,2021 年;Davinelli 和 De Vivo,2019 年）。

因此,在我们的西西里样本中,女性 LLI 的端粒长度与年长女性的端粒长度没有显著差异（Aiello 等人,2021a）。此外,两位半百岁老人和超级百岁老人姐妹的端粒长度已被证明符合 60-69 岁西西里女性的平均正负标准差（Accardi 等人,2020 年）。

与端粒长度相关的负面因素包括高 BMI、吸烟、慢性压力、心理障碍和童年早期逆境。积极因素包括健康的生活方式选择、体育锻炼、抗氧化食品、MedDiet 和冥想。

几乎所有这些因素都分别通过刺激和减弱炎症状态和氧化应激起作用（Davinelli 和 De Vivo,2019 年）。因此,一方面努力消除负面因素,另一方面努力增加积极因素,可以通过维持端粒来实现长寿,正如从我们的百岁老人那里获得的研究结果所表明的那样（Accardi 等人,2019c;2020;Aiello 等人,2021a）。

近年来,二甲双胍作为一种广泛使用的降糖药,在抗衰老研究领域引起了越来越多的关注。最近,二甲双胍已被证明可以防止胎盘端粒磨损。此外,用二甲双胍治疗的糖尿病患者的端粒明显长于对照组。二甲双胍似乎通过激活端粒酶来发挥这一作用;同时,通过增加sirt-1的基因表达,应该能够促进基因组稳定性（Hu et al.,2021）。

西西里 LLI 的免疫表型

随着年龄的增长,我们的免疫系统逐渐衰退,消除病原体、癌细胞、衰老细胞、传染病、疫苗和与年龄相关的炎症疾病的效率降低。

由于免疫系统通过多种特殊细胞类型发挥多种功能,因此免疫系统的衰退会对健康和寿命造成严重影响。

这种现象称为免疫衰老,影响免疫的各个方面,但 T 淋巴细胞受到的影响最大。事实上,衰老过程对获得性免疫的影响比先天免疫更大。遗传、营养、运动、生物

和文化性,以及之前接触的微生物,特别是人类巨细胞病毒 (HCMV),会影响免疫衰老 (Aiello 等人,2019b;Caruso 和 Vasto, 2016;Moskalev 等人,2020)。

与年龄相关的免疫变化已被广泛报道。最重要的变化是外周血幼稚细胞 (即未遇到同源抗原的细胞)数量的减少,而抗原特异性记忆细胞的频率相对增加。这两种变化以及将在下一章中介绍的炎症衰老被认为是免疫衰老的标志 (Aiello 等人, 2019b;Caruso 和 Vasto,2016)。

如 Accardi 等人 (2019b) 所讨论的,百岁老人表现出复杂而异质的表型,这似乎是他们适应和重塑身体以应对压力源的结果。因此,他们能够避免或延缓主要的与年龄相关的疾病。有趣的是,他们的免疫系统具有老年人和年轻人的特征。B 细胞和 T 细胞的数量和功能与老年人相似 (然而,与老年人相比,T 细胞可能显示出轻微的增加趋势),而 NK 细胞的数量和功能 (特别是 NK CD56dimCD16+,其特征是细胞毒性增加)得到很好的保存,与年轻人相当。这支持了以下假设:NK 细胞保存完好的细胞毒性活性可能代表健康衰老和长寿的生物标志物 (Aiello 等人,2019b;Ligotti 等人,2021b)。

然而,尽管百岁老人被认为是成功老龄化的最佳例子,但为了深入了解免疫衰老机制及其临床意义,他们的后代 (以及超级百岁老人,见下文)代表了进一步的、可能更好的模型。百岁老人后代 (CO)通常为 70 多岁和 80 多岁,与父母在平均预期寿命时去世的年龄匹配的对照组相比,他们具有生存优势。CO 和他们的百岁父母一样,具有与较低 CVD 风险相关的遗传和功能优势 (Aiello 等人,2019a)。这些发现支持了百岁老人后代倾向于健康老龄化和更长的生存期的假设,使他们成为免疫学研究的合适对象,因为与百岁老人不同,他们有一个合适的对照组,这对这类研究很重要,即没有百岁父母的老年人。百岁老人研究的另一个复杂之处在于他们的临床状况极其多变。事实上,其中既有体弱多病的个体,也有没有认知障碍的健康百岁老人,尽管其中一些人表现出衰老过程的迹象。此外,他们的后天免疫系统几十年来一直承受着进化无法预测的致病负担 (Accardi 等人,2019a;2019b;Aiello 等人,2019b)。因此,在过去的十二年里,我们对西西里 CO 的 B 和 T 免疫表型谱进行了多项研究。

正如老年人所见,CO 的 B 细胞区室显示 B 细胞数量减少。然而,它们并没有表现出从幼稚细胞到记忆细胞的典型转变,正如之前所述,在年龄匹配的对照组中观察到的 (Colonna-Romano 等人,2010;Buffa 等人,2013;Martorana 等人,2014)。事实上,CO 并没有表现出在普通老年人群中观察到的晚期记忆双阴性 B 细胞 (IgD-CD27-) 增加和 B 幼稚细胞 (IgD+ CD27-) 减少。因此,他们的 B 细胞区室看起来与年轻人的相似 (Colonna-Romano 等人,2010)。还观察到,CO 中的晚期记忆 B 群体 (CD19+CD38-CD24-) 没有增加 (Buffa 等人,2013)。此外,他们的血清 IgM 水平与年轻受试者的水平相似 (Colonna-Romano 等人,2010 年)。因此,CO 患者没有老年人中观察到的记忆/幼稚 B 细胞亚群的典型趋势,这与与年龄匹配的对照组相比,其血清中 IgM (原发性体液反应抗体)的水平较高相符 (Bulati 等人,2018 年)。

另一个与免疫衰老结果有关的变异因素是慢性病毒感染。HCMV 感染可能会影响 T 细胞亚群分布,导致幼稚 (CD45RA+CCR7+CD27+CD28+)CD8+ T 细胞减少,晚期分化效应记忆 (TEM,CD8+CD45RA-CCR7-CD27-CD28-)和终末分化效应记忆 T 细胞增加,重新表达幼稚细胞标记 CD45RA (TEMRA,CD8+CD45RA+CCR7-CD27-CD28-) (Aiello et al., 2019b)。虽然这些幼稚记忆转变被认为是老年人免疫衰老的典型特征,但长寿人群的 HCMV 血清阳性后代并没有表现出与年龄相关的幼稚 T 细胞减少。此外,与年龄匹配的对照组相比,长寿家族的后代中记忆 T 细胞亚群并没有增加 (Bulati 等人,2018)。

研究还表明,与 HCMV 感染的年龄匹配的对照组相比,HCMV 血清阳性的 CO 患者的表达 CD57 和 KLRG1 的 CD8+ T 细胞水平降低,有时被称为“复制衰老标志”(Pellicanò 等人,2014 年)。

最近 (Rubino 等人,2019 年),研究人员评估了西西里血统 CO 中其他 T 细胞亚群 (尤其是调节性 T 细胞和衰老 T 细胞)的值,并将其值与对照组进行比较。这项研究证实并扩展了之前的结果,表明 CO 保留了更年轻的免疫参数,并且其免疫系统衰竭比没有百岁父母的老年人更不明显。

因此,虽然 CO 淋巴细胞区室没有表现出免疫系统衰老的典型特征,即从幼稚细胞转变为精疲力竭的记忆细胞,但它们确实呈现出“更年轻”的免疫特征。这种幼稚 B 细胞和 T 细胞库可能在使 CO 能够继续抵抗新感染方面发挥重要作用,从而延长它们的寿命 (Aiello 等人,2019a;Bulati 等人,2018)。

与老年人相比,CO 患者淋巴细胞年龄相关变化概述
没有百岁父母的病例见表 3。

表 3.百岁老人后代与没有百岁父母的老年人相比的 B 和 T 淋巴细胞年龄相关变化

细胞亚群	表型	修改 老年人	修改 百岁老人 后代
幼稚 B	CD19+/IgD+/CD27—	↓	↑
DN B	CD19+/IgD—/CD27—	↑	↓
幼稚 T 细胞 CD8+	CD3+CD8+/CD45RA+/CCR7+/CD27+/CD28+	↓	↑
CD8+ 通射电镜	CD3+/CD8+/CD45RA-/CCR7-/CD27-/CD28-	↑	↓
CD8+ TEMRA	CD3+/CD8+/CD45RA+/CCR7-/CD27-/CD28-	↑	↓

与老年人相比,百岁老人的后代没有表现出典型的幼稚记忆转变,这种转变随着年龄的增长而出现。事实上,他们表现出更高比例的幼稚 CD8+ T 和 B 细胞,即尚未遇到其相应抗原的细胞,以及更低比例的效应记忆 CD8+ T 细胞 (TEM 和 TEMRA)。此外,百岁老人的后代表现出比老年人更低的双阴性 (DN) 晚期记忆 B 细胞百分比。DN,双阴性;TEM,效应记忆 T 细胞;TEMRA,重新表达 CD45RA 的效应记忆 T 细胞。文中引用。

如前所述,超级百岁老人的研究代表了另一种可能的模型。
她们的年龄相关疾病发病延迟和发病率降低的特征表明她们的免疫系统仍然正常运转 (Accardi 等人,2020 年;Andersen 等人,2012 年)。最近,我们分析了意大利现存最长寿女性 (111 岁) 的免疫学特征,该女性出生和成长于西西里岛,并将她的免疫表型与西西里岛年轻、年长和女性 LLI 捐赠者的免疫表型进行了比较 (Ligotti 等人,2021b 年)。

在本研究中,我们观察到了从抗原未成熟的幼稚 T 淋巴细胞到抗原成熟的效应细胞的典型年龄相关转变。令人惊讶的是,LLI 的免疫学特征显示 CD4+ 和 CD8+ T 细胞亚群百分比存在波动。与之前的报告类似,我们在 LLI 中观察到幼稚 CD4+ 和 CD8+ T 细胞均随年龄显著减少

TEM CD4+ 和 CD8+ T 细胞以及 TEMRA CD8+ T 细胞显著增加。然而,八十多岁老人的幼稚 CD4+ T 细胞百分比高于九十多岁老人和百岁老人,而超级百岁老人的数值介于这两组之间。相反,九十多岁老人和百岁老人的 TEM CD4+ T 细胞百分比高于八十多岁老人,但这些数值与超级百岁老人的数值相似。

根据这些数据,这位百岁老人似乎在 T 细胞亚群的相对百分比方面表现出独特的免疫表型特征,其“年轻”的幼稚 T 细胞特征与 80 多岁的女性相当。这可能表明免疫系统的特征构成了这些特殊人群长寿的秘诀 (Ligotti 等人,2021b)。

有趣的是,另一项正在进行的研究表明,在西西里出生和长大的意大利最年长男性的幼稚 CD8 T 细胞百分比特别高。

此外,通过对超级百岁老人的循环免疫细胞进行单细胞分辨率分析,可以识别出这些受试者的 CD4+ T 细胞的细胞毒性特征。这一特征对于超级百岁老人来说是真正独特的,因为 CD4+ T 细胞通常具有辅助功能,但没有细胞毒性活性。这可能代表了一种必要的适应性,通过维持对感染和疾病的免疫反应来实现超长寿 (Hashimoto 等人,2019 年)。

因此,免疫反应的微调可能决定我们的衰老方式,因为人类的寿命似乎与免疫系统的最佳功能密不可分 (图 1 报告了免疫系统在衰老过程中发生的示意图)。

疫苗接种是有史以来最有效的医疗干预措施之一,每年可预防全球数百万例感染病例 (Caruso 等人,2021c)。尽管在减少与感染相关的死亡和并发症方面取得的进展延长了我们的预期寿命,并导致大量老年人将感染视为主要医疗保健问题 (Yoshikawa,2020)。然而,人们普遍认为,由于免疫力下降,疫苗在为老年人提供保护方面效果较差。事实证明,使用佐剂作为老年人使用的改良疫苗的成分是通过增加疫苗诱导的免疫反应的免疫原性和持久性来部分克服免疫衰老的策略。疫苗佐剂 (来自拉丁语动词 *adjuvare*,意为帮助)是一种旨在增强和/或塑造对疫苗抗原的特定免疫反应的成分。佐剂已被加入人类疫苗制剂中超过 90 年。从那时起,人们发现了各种具有佐剂特性的化合物,表 4 报告了已获许可用于 (或拟用于)人类疫苗的化合物。

Caruso 等人 (2021c) 最近审查了此类疫苗所实现的增强的体液和细胞介导免疫反应。

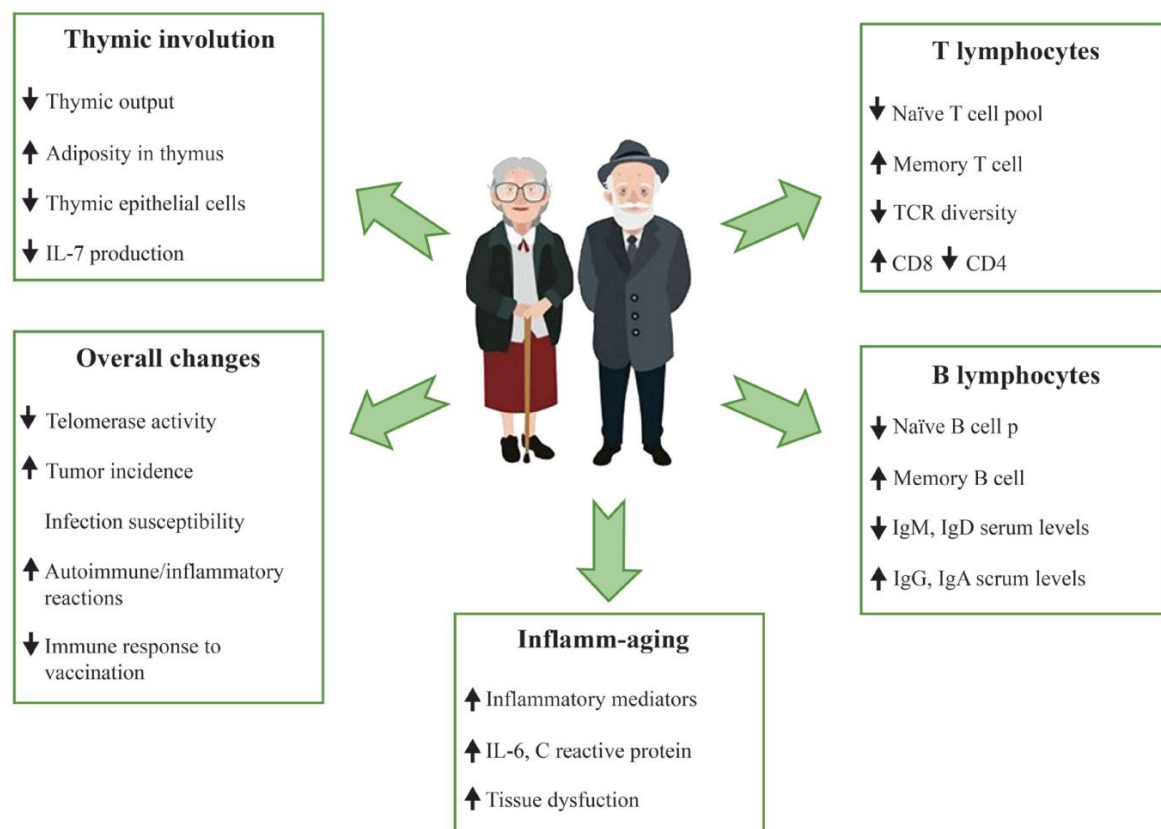


图 1.老年人的免疫衰老特征是胸腺退化、T 细胞和 B 细胞反应改变、幼稚/记忆比率改变、血清 IgG 和 IgA 水平升高、慢性低度炎症以及对新遇到的微生物抗原（包括疫苗）的反应较差。

对新抗原的反应能力下降、记忆 T 细胞的积累以及低度炎症的持续存在,即炎症衰老,被认为是免疫衰老的标志。

txt 和 Aiello et al., 2019b 中的参考文献。根据 Aiello et al., 2019b 的知识共享署名许可条款复制。

表 4.疫苗佐剂

佐剂名称	免疫效应	作品
铝盐	促进免疫细胞募集到注射部位 ;增加局部炎症 ;增加抗原的吸收和APC的局部细胞因子分泌。	氢氧化铝、磷酸铝
AS01	促进 :免疫细胞募集到注射部位 ;细胞因子的局部产生 ; APC 激活。	MPL 和 QS-21 与脂质体
AS03	促进 :局部产生细胞因子 ;募集免疫细胞。 增加引流淋巴结中的抗原吸收和呈递。	含聚山梨醇酯 80 和 α -生育酚的角鲨烯 O/W 乳剂
AS04	促进 :免疫细胞募集到注射部位 ;通过 TLR-4 激活 APC。	明矾加 MPL
CPGF寡核苷酸	通过 TLR9 促进 APC 激活。	合成单链含有 CpG 二核苷酸的 DNA
咪唑喹啉化合物	通过 TLR7/8 促进 APC 激活。	咪喹莫特（R837）、瑞喹莫特（848）
MF59	促进 :先天细胞募集 ;APC 吸收抗原 ;细胞迁移至淋巴结 ;局部产生细胞因子。	用 Tween 80 和 Span 85 稳定的角鲨烯 O/W 乳液
移动端	通过 TLR4 促进 APC 激活。	从 LPS 制备单磷酸脂质 A 明尼苏达州沙门氏菌
聚酰亚胺	通过 TLR3 促进 APC 激活。	合成双链 RNA聚合物类似物
病毒体	增加APC对抗原的吸收、加工和脂质体以及流感病毒的呈递。	抗原

APC,抗原呈递细胞;O/W,水包油;LPS,脂多糖;MPL,单磷酸脂质 A;TLR,toll 样受体;ODN,寡脱氧核苷酸;polyI:C,聚肌苷酸-聚胞苷酸。

参考文献:Caruso et al.,2021c

一种针对 SARS-CoV-2 的信使 RNA (mRNA) 疫苗最近已获批,有趣的是,这种疫苗在最有可能患上严重疾病的老年人中诱导的免疫反应与在年轻人中获得的免疫反应相似,在 65 岁以上的成年人中保护效果超过 90%。多种因素可能解释了这种疫苗的出色效果,包括先天免疫系统的充分参与和刺激以及由于其配方而增加的疫苗接种率 (Andersen 等人,2020 年)。

通过佐剂疫苗和 mRNA 疫苗获得的数据表明,疫苗效力降低可能只是目前使用的疫苗接种策略的一个限制,并且可以通过刺激免疫系统功能的更好的疫苗来克服衰老的内在特征 (Palacios-Pedrero 等人,2021 年)。

最近的一篇文章修订了大多数可用的治疗方案 (Aiello 等人,2019b)以抵消免疫衰老。正信号和负信号之间的平衡决定了单个 T 细胞的命运和免疫反应。抑制分子在调节 T 细胞活化和外周耐受性方面起着重要作用。特别是 CD28 家族是这种关键平衡的主要调节器。细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 CTLA-4 是调节 T 细胞活化的负稳态控制机制的组成部分,通过与 CD28 的协调作用介导其抑制作用。程序性细胞死亡蛋白 PD-1 在活化后在外周 CD4+ 和 CD8+ T 细胞、B 细胞和单核细胞上诱导。PD-1 信号抑制 T 细胞增殖和 IL-2 产生。CTLA-4 和 PD-1 调节 T 细胞反应的抑制和微调,并用于增强抗癌免疫力。进一步研究它们的功能可能在增强衰老过程中的抗菌免疫力和疫苗反应方面提供巨大的治疗价值。使用 IL-7 作为幼稚 T 细胞的生长因子进行免疫调节,以及使用抑制丝裂原活化蛋白激酶及其与营养信号通路相互作用的药物,是其他有希望的治疗方法。最后,适当组合使用 Toll 样受体激动剂可能会增强老年人疫苗介导免疫的效果。

按照大多数国家体育活动指南的水平进行锻炼可以改善健康的各个方面,包括免疫力。正如 Simpson 和 Pawelec (2021) 所讨论的那样,除了减少促炎状态外,锻炼还可以改善对疫苗接种的反应,降低发病率

感染和潜伏病毒再激活,并与标志性特征的减少有关

老化免疫系统的保护。运动免疫学文献中一个长期存在的假设是,由于运动引起终末分化/耗竭的 T 细胞选择性凋亡,那些身体活跃的人的外周幼稚 T 细胞区室保存得更好,从而为造血和胸腺生成产生新的细胞留出了空间。事实上,收缩的骨骼肌决定了各种细胞因子 (如 IL-7 和 IL-15) 的释放,这些细胞因子对外周淋巴区室有直接影响。IL-7 有助于保持胸腺质量

和 T 细胞生成,并有助于支持幼稚 T 细胞区室。释放的 IL-15 可以维持外周 T 淋巴细胞和 NK 细胞数量,并增强 NK 细胞的细胞毒性和细胞因子分泌。因此,与久坐不动的老年人相比,身体活跃的老年人血液 T 细胞区室表达的分化和衰竭标志物较少,幼稚 T 细胞的数量和比例较高。

西西里 LLI 的氧化炎症状态

炎症被定义为由创伤或感染引起的局部反应,具有全身后果,有助于破坏、减少或隔离有害物质和受伤组织,从而抵抗致病微生物并治愈伤口。因此,炎症过程本身并不是负面现象;它是先天免疫系统对致病病毒或细菌的反应。然而,年老的生物体往往会发展出促炎状态,其特征是细胞、组织和血液中促炎标志物水平高,这种情况称为炎症衰老。事实上,衰老伴随着慢性、低度炎症状态。

这种慢性炎症是推动衰老过程的关键因素,并导致与年龄相关的疾病的发展。老年人的组织中促炎细胞因子水平较高,这些细胞因子会干扰合成代谢信号,从而导致肌肉减少症的发展。在生命史中,低度炎症逐渐发展,并导致一系列与年龄相关的疾病的发病机制,如 CDV 和 2 型糖尿病、癌症和神经退行性疾病以及虚弱和肌肉减少症(图 2 中显示的列表远非详尽无遗)。因此,这种低度炎症的背景会显著增加老年人的死亡风险,并且有多种来源,如下文所述(Ferrucci 和 Fabbri,2018 年;Franceschi 和 Campisi,2014 年;Licastro 等人,2005 年;Vasto 等人,2007 年)。

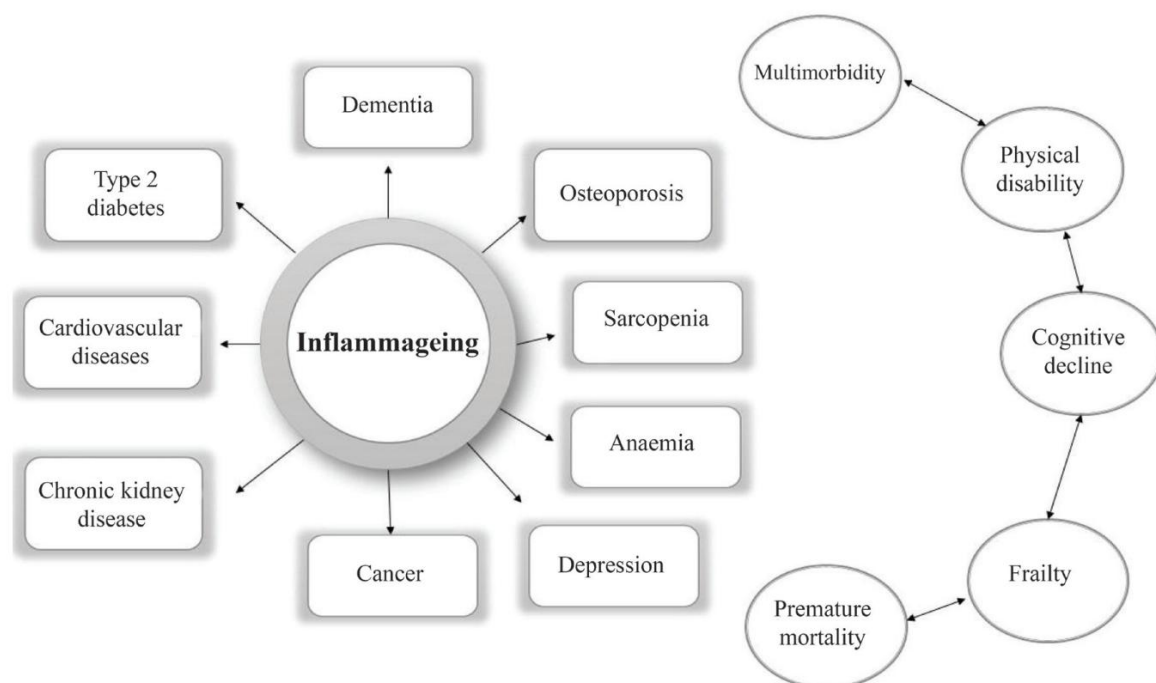


图 2.图中显示了心血管疾病、慢性肾病、癌症、抑郁症、贫血、肌肉减少症、骨质疏松症和痴呆症作为炎症性年龄相关疾病的例子,因为炎症性衰老会导致老年人患上这些疾病。

此外,促炎性标志物血液水平升高是多重疾病的强大风险因素,而炎症性衰老则是导致身体和认知障碍、虚弱和过早死亡的强大风险因素。文中引用。

氧化应激是一种由氧化剂和抗氧化因子失衡导致的疾病,氧化剂占主导地位,能够破坏 DNA、脂质和蛋白质,从而导致组织损伤和加速衰老过程。随着年龄的增长,自由基的浓度会增加,这是由于与年龄相关的电子传递链功能下降、基因表达谱变化以及抗氧化系统的衰退 (Caruso et al., 2021a)。氧化应激被认为与炎症衰老密切相关 (De la Fuente and Miquel, 2009)。自由基的增加与损伤相关分子模式 (DAMP) 的释放有关,损伤和死亡细胞释放内源性核或细胞质分子。

DAMP 能够通过特定受体激活炎症小体,促进促炎细胞因子的产生。反过来,这些细胞因子又会激活炎症细胞,进一步促进自由基的产生,形成恶性循环 (Accardi 等人,2019a)。

更一般而言,细胞损伤可释放 DAMP,激活先天免疫。因此,衰老过程中细胞破坏和清除不当造成的细胞碎片可触发先天免疫系统,为持续炎症奠定基础。细胞碎片会随着年龄增长而积累,这是由于自噬缺陷导致细胞产生增加和消除受损 (Franceschi 等人,2017;Zhang 等人,2010)。

然而,炎症衰老最重要的原因是细胞衰老和病原体负担,这两者都与免疫衰老有关;反过来,炎症衰老会导致免疫反应受损 (Aiello et al., 2019b; Yousefzadeh et al., 2021)。

细胞因多种因素而进入衰老、非分裂状态,包括端粒缩短、DNA 损伤、基因毒性应激和炎性细胞因子。这些因素均导致转录因子 p53 的激活,该因子参与包括 DNA 修复和细胞凋亡在内的多种过程,但最显著的是导致细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21 的表达,这与 p16 的激活一起是诱导衰老的主要途径。免疫系统会清除这些受损细胞;然而,在老年人中,这些细胞的清除能力下降,越来越多的细胞在组织中停留并分泌一种称为衰老相关分泌表型 (SASP) 的炎性细胞因子混合物 (de Magalhães 和 Passos,2018 年;Yousefzade 等人,2021 年)。

有研究表明,一生中接触传染病和其他炎症源的减少是导致老年死亡率历史性下降的原因之一;这进一步证明,长寿病原体负担是与年龄相关的炎症的最重要因素。

持续的抗原挑战会导致对新遇到的微生物抗原反应不佳,并导致免疫系统转向炎症性 T 辅助细胞谱。晚期记忆衰老 T 细胞作为促炎细胞因子的产生者,导致老年人的促炎状态。此外,长期慢性微生物负担会诱导巨噬细胞逐渐激活,从而导致低度炎症的慢性状态。

因此,一些研究将个体既往感染情况与慢性炎症水平以及心脏病发作、中风和癌症风险增加联系起来 (Aiello 等人, 2019b;Finch 和 Crimmins,2004;Licastro 等人,2005;Vasto 等人,2007)。

另一方面,细菌与动物发展出亲密的关系,在与身体外部和内陷的交界处定植于特定的身体部位,从而构成一个功能整合的综合性元生物,赋予动物和细菌显著的优势。宿主的免疫系统与微生物群共同进化,发展出复杂的机制来识别和摧毁入侵的微生物,同时保护自己的细菌。

然而,随着人类年龄的增长,口腔和肠道黏膜屏障开始失效,并开始瓦解,这些屏障可以防止细菌入侵。研究表明,牙周病会导致慢性、低度炎症,进而导致炎症衰老。

肠道中的微生物群多样性随年龄增长而下降。微生物群的组成和多样性会随着发育和衰老而变化,通过调节免疫系统反应和炎症来促进健康和健身,反之亦然 (Campisi 等人,2009 年;Licastro 等人,2005 年;Santoro 等人,2020 年;Wang 等人,2020 年)。Bian 等人 (2017 年)收集并检查了 1000 多名非常健康的中国个体的横断面队列的肠道微生物群,这些个体的年龄从 3 岁到 100 多岁不等,结果表明最健康的老年人的肠道微生物群与年轻人相似。换句话说,他们保持了多样性

并降低炎症程度。

与炎症衰老密切相关的是代谢炎症,即代谢细胞因营养和能量过剩而引起的低度慢性炎症。饮食中引入的过量常量营养素会导致脂肪酸循环增加和肥胖。这会导致巨噬细胞和脂肪细胞受到刺激,从而触发与促炎状态相关的信号转导途径。事实上,在受内脏肥胖影响的受试者中,促炎细胞因子水平升高,脂联素水平降低。这会引发自由基的产生增加 (Falzone 等人,2019 年)。

因此,代谢组织中巨噬细胞的促炎激活对于肥胖引起的代谢性炎症的诱导至关重要,并且已证明可溶性甘露糖受体在巨噬细胞活化和代谢性炎症中都起着直接的功能性作用 (Embsenbroich et al., 2021)。反过来,代谢性炎症和炎症衰老引起的促炎状态会导致细胞损伤和衰老,从而加剧炎症衰老 (Falzone et al., 2019)。

最近一项使用来自多个欧洲国家的多队列研究 (Berger et al., 2019) 发现,任何人生阶段的不利社会经济地位都与炎症增加有关,该研究使用血清 C 反应蛋白 (CRP) 水平进行评估,C 反应蛋白是一种对组织损伤、感染和炎症迅速作出反应的急性期反应物。总体而言,已知的行为因素 (饮酒、吸烟习惯和久坐的生活方式)和 BMI 部分 (但不是完全)解释了社会经济地位与炎症之间的关系。随后的分析表明,无论早年或成年期的社会经济地位如何,受教育程度低的参与者的 CRP 水平都较高,行为因素和 BMI 也是如此。低教育水平和成年期高 CRP 水平之间持续存在显著关联,表明教育水平可能是高炎症的上游风险因素。这些研究结果表明,社会经济地位可以通过其他途径影响炎症。这些因素不仅限于教育,还包括接触外来生物和污染物、传染病和社会心理压力 (Caruso 等人,2021b)。

如前所述,氧化应激在决定和维持典型的低度炎症中起着重要作用,进而导致氧化应激。关于西西里

百岁老人 (Aiello 等人,2021a;2021b)中,多不饱和脂肪酸过氧化的主要产物丙二醛在各组之间没有显著差异。另一方面,这些百岁老人的血液谷胱甘肽值范围已被证明包含在年轻人的数值范围内。对氧磷酶 (PON) 是一种与高密度脂蛋白相关的酶,被认为可以防止低密度脂蛋白 (LDL) 的氧化 (ox-),从而预防冠状动脉疾病。在西西里百岁老人中,PON 单位与年轻人的 PON 单位没有显著差异。有趣的是,这些百岁老人的 ox-LDL 值范围已被证明低于年轻人的 ox-LDL 值范围。

年轻人的总抗氧化能力低于其他人群,而最高值出现在 90 岁老人身上,这似乎令人费解。可以假设,成年人和老年人的饮食习惯比年轻人更坚持 MedDiet (见上文),这可能有助于我们的观察结果 (Aiello 等人,2021a;2021b)。我们的结果与大多数文献报道 LLI 氧化应激减少的结果一致。事实上,在大多数研究中,百岁老人的脂质过氧化物水平低于老年对照组,而抗氧化维生素 E 的血浆水平高于老年对照组,这表明他们可能更有能力对比氧化应激 (Accardi 等人,2019b)。

关于西西里 LLI 的炎症标志物 (Aiello 等人,2021a),我们观察到中性粒细胞/淋巴细胞 (N/L) 比率的轻微增加,这是一种新兴的炎症标志物,因为它结合了淋巴细胞减少和中性粒细胞计数增加的预测能力。在 55 岁及以上的人群中,这一比率被认为与死亡率有关 (Fest 等人,2019 年)。LLI 中的白蛋白和总蛋白水平下降,这与几项百岁老人研究的结果一致。白蛋白已被用作营养状况的生化指标,但白蛋白水平下降也反映了炎症状态 (Hausman 等人,2012 年)。与对照组相比,西西里 LLI 的 CRP 浓度明显较高,尽管在本研究中以及其他几份报告 (Hausman 等人,2012) 中,百岁老人的 CRP 浓度增加并不显著。

西西里 LLI 中观察到的血清铁水平显著下降并不令人惊讶,因为在炎症反应中循环铁调素水平升高是导致铁代谢变化的原因,从而导致全身性铁缺乏,尽管另一个促成因素可能是饮食中铁含量不足 (Wawer 等人,2018)。此外,西西里 LLI 的犬尿氨酸/色氨酸 (Kyn/Trp) 比率高于所有其他年龄组 (Aiello 等人,2021b)。Kyn/Trp 比率被认为是炎症衰老率的有价值指标 (Sorgdrager 等人,2019)。

炎症衰老与长寿相容吗?正如刚才所证明的,答案是肯定的,而且似乎自相矛盾,因为即使百岁老人的炎症介质水平可能比老年人高,而且他们非常虚弱,但他们应该有高水平的

抗炎分子与保护性基因型一起。

因此,属于该群体的 LLI 显示出细胞外蛋白酶基质金属蛋白酶 2 的酶活性增加,已知该酶可调节细胞间通讯,包括炎症 (Cancemi 等人,2020 年)。

更有趣的是有关循环微小 RNA (miRNA) 概况的数据,这些数据似乎与实际年龄有关 (Cammarata 等人,2019)。特别是,miR-146a-5p、miR-126-3p 和 miR-21-5p 的血浆水平变化,这三种参与炎症、衰老和致癌作用相关途径的 miRNA 似乎是长寿表型的特征。另一种与衰老相关的微小 RNA 是 miR-181a。这种 miRNA 参与先天免疫和炎症的控制,其低水平与冠状动脉疾病风险较高相关。我们之前的两项研究强化了这些建议。

Aiello 等人 (2021b) 最近报道了一例女性超级百岁老人的病例,尽管该老人的一些实验室检查结果显示其有萎缩性胃炎和慢性炎症状态,但其健康状况看似良好。

她血浆中 miR-181a 水平高表明这种 miRNA 的抗炎作用使该受试者能够防止组织损伤。我们之前报道过一个特殊案例,即两姐妹,半百岁老人和超级百岁老人 (Accardi 等人,2020 年),其血浆中 miR-146a-5p、miR-126-3p 和 miR-21-5p 的水平与年轻人 (24-39 岁) 和中年人 (50-64 岁) 的水平相当,而不是老年受试者 (66-84 岁) 的水平。有趣的是,这三种 miRNA 都是由内皮功能障碍引起的,据称超级百岁老人在其异常长寿的末期显著推迟甚至避免了血管疾病的临床表现。此外,在这些姐妹中观察到的三种 microRNA 血浆水平表明这两个受试者正在经历健康的衰老状态。我们在西西里岛的一群从年轻人到百岁老人的捐赠者中进行的一项更大规模研究的初步结果证实了这些关于控制炎症和与年龄相关的疾病发展的观察结果。这表明 miRNA 水平恢复或使用其模拟物作为与年龄相关的炎症疾病的治疗剂具有潜力。然而,这些观察结果表明可能存在具有抗炎作用的表现遗传调节,可防止组织损伤。

抗炎基因型也可能发挥作用 (Ferrucci 和 Fabbri,2018 年)。事实上,在一项针对意大利南部百岁老人的先行调查中,招募的西西里岛男性百岁老人表现出 CC 趋化因子受体 5、5-脂氧合酶、环氧合酶 2、Toll 样受体 4 和细胞因子基因的抗炎等位基因频率较高 (Balistreri 等人,2012 年),因此有利于控制炎症和与年龄相关的疾病的发生 (Incalcaterra 等人,2012 年)。

如前所述,与年龄相关的疾病具有共同的特征,其中炎症是主要的致病因素。因此,预防措施应尽早采取,并应综合采取,以降低促炎状态,从而预防与年龄相关的疾病 (Caruso 和 Candore,2021 年; Witkowski 等人,2021 年)。

可以通过以下方式实现这一目标：

- 早期进行多种疫苗接种,以预防已知会复发或重新感染导致炎症反应的病原体:如果已经存在慢性感染(以 HCMV 为例),则应使用抗病毒药物、抗生素、抗真菌药物进行治疗,以减少病原体负荷和炎症反应的量 (Witkowski et al., 2021); 即使在健康的老年人中,也要合理和个性化地使用抗炎治疗,因为他们的促炎细胞因子水平升高,例如他汀类药物和非甾体抗炎药 (Wongrakpanich et al., 2018); 使用益生元和益生菌预防和治疗微生物群失调,因为最佳肠道菌群起着抗炎作用 (Azad et al., 2018),使用抗衰老药物防止衰老细胞积聚并破坏已经存在的衰老细胞,如下所述。
-
-
- 使用具有药理活性的小分子(称为衰老药物)刺激细胞死亡应该是一种有前途的抗炎治疗方法和更普遍的抗衰老治疗方法,因为衰老细胞会导致组织功能障碍 (Kirkland and Tchkonja, 2020)。正如 Paez-Ribes 等人 (2019) 所讨论的那样,可以实施四种不同的策略:
- 使用抑制促存活途径的凋亡诱导药物代表了主要方法。事实上,BCL-2 细胞死亡调节蛋白家族的抑制剂可以诱导衰老细胞的选择性凋亡。
- 干扰转录调控的分子抑制 SASP 因子的表达
参与促炎介质分泌的转录因子也被证明在特定环境中是有益的。
- 然后,对细胞进行遗传和表观遗传操作,包括诱导重编程,已被提议作为绕过或恢复细胞状态的手段。
衰老。
- 最后,通过增强 NK 细胞对衰老细胞的细胞毒活性来激活针对衰老细胞的免疫系统以刺激其清除,并利用针对受体的抗体来操纵体液先天免疫,这是另一种可能性。

在这方面,最近有报道称,嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞可以在动物模型中重定向到衰老细胞。专门针对衰老细胞的 CAR T 细胞可能成为衰老相关疾病的一种新型抗衰老治疗策略。在小鼠中,针对衰老的 CAR T 细胞延长了肺癌患者的生存期并改善了肝纤维化 (Amor 等人,2020 年)。

然而,正如西西里百岁老人所表明的那样,最有效的干预措施似乎是多模式终身生活方式干预。正如本文前几章所讨论的那样,
其中包括:

- 抗炎饮食,如MedDiet,富含水果和蔬菜,肉类和精制糖含量低;体育锻炼,因为缺乏运动会引起一系列类似于代谢综合征的生理
- 异常(如胰岛素抵抗、葡萄糖吸收受损和高脂血症);令人满意的社交互动,采用健康的心理方式来缓解生活
- 压力。

结论

人口老龄化具有重大的社会和经济影响。如前所述,人口老龄化的改善是人类的一大成就,但同时也是西方世界面临的挑战,因为老龄化与许多疾病的易感性增加有关,例如心血管疾病、癌症、2 型糖尿病、AD 和 PD。因此,有必要充分了解成功老龄化的机制,以防止老龄化的有害方面。正如本综述所讨论的,对百岁老人的研究是实现这一目标的一个很好的模型。在此基础上,人们讨论了抗衰老策略,其目的不是恢复青春,而是减缓衰老,并延迟或避免与年龄有关的疾病的发生,因此人们将能够大大减缓衰老过程,延长富有成效的年轻生命。

成功老龄化本质上是一种高度可塑性的特征,它对广泛的生活方式改变有反应:锻炼、饮食习惯、生活条件和营养干预,如下研究所示。分析了 1999-2000 年 3400 万美国人心血管疾病发病率和死亡率模式的数据,发现因心脏病发作和中风住院的人数分别减少到 38% 和 34%。作者将这一巨大成功归因于生活方式的改变,以及更好的治疗和预防措施。因此,无论是建议的还是自我激励的生活方式改变,以降低心血管疾病风险,也一定对至少一部分美国人口的整体健康和长寿做出了贡献 (Govindaraju 等人,2015 年;Krumholz 等人,2014 年)。

致谢

免疫病理学和免疫衰老实验室的原创工作得到了意大利大学部 (PRIN:国家相关利益研究项目 - Bando 2015 Prot 20157ATSLF 发现抵抗与年龄相关疾病和合并症的分子和遗传/表观遗传特征)和欧盟委员会 (获得“老年人改进疫苗接种策略”资助 - Horizon 2020 ID 848166)的支持。

参考

Accardi G., Aiello A., Vasto S. 和 Caruso C. (2019a) 衰老和长寿中的机会和因果关系。

引自: Caruso C. (eds) Centenarians. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20762-5_1

Accardi G., Ligotti ME, Candore G. (2019b) 长寿的表型方面。收录于: Caruso C. (eds) 百岁老人。Springer,

Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20762-5_2

Accardi G., Aprile S., Candore G., Caruso C., Cusimano R., Cristaldi L., Di Bona D., Duro G., Galimberti D., Gambino CM, Ligotti ME, Mazzucco W., Vasto S., Aiello A. 长寿的基因型和表型方面: 西西里调查结果及其对预防和治疗与年龄相关的疾病的启示。Curr Pharm Des. 2019c; 25(3): 228-235. doi: 10.2174/13816128256661903

13115233。

Accardi G., Aiello A., Aprile S., Caldarella R., Cammarata G., Carru C., Caruso C., Ciaccio M., Colomba P., Galimberti D., Gambino CM, Davinelli S., De Vivo I., Ligotti ME, Vasto S., Zinellu A., Candore G.

卡马勒里姐妹的表型特征, 超长寿的一个例子。

Rejuvenation Res. 2020 年 12 月; 23(6): 476-484. doi: 10.1089/rej.2019.2299。

Accardi G, Aiello A. (2021). 变老的方式: 生活方式在调节衰老特征中的作用, 载于 Caruso C, Candore G (Eds) 的《人类衰老》, Academic Press, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822569-1.00009-3>。

Aiello A., Accardi G., Candore G., Carruba G., Davinelli S., Passarino G., Scapagnini G., Vasto S., Caruso C. 营养衰老学: 实现成功衰老和长寿的关键。免疫衰老。

2016 年 5 月 21 日; 13: 17. doi: 10.1186/s12979-016-0071-2。

Aiello A., Accardi G., Candore G., Gambino CM, Mirisola M., Taormina G., Virruso C., Caruso C.

营养感应途径是健康老龄化的治疗目标。专家意见治疗目标。

2017 年 4 月; 21(4): 371-380. doi: 10.1080/14728222.2017.1294684。

Aiello A., Ligotti ME, Cossarizza A. (2019a) 百岁老人后代是成功老龄化的典范。收录于: Caruso C. (eds) 百岁老人。Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20762-5_3

Aiello A., Farzaneh F., Candore G., Caruso C., Davinelli S., Gambino CM, Ligotti ME, Zareian N., Accardi G. 免疫衰老及其特征: 如何从战略上对抗衰老? 治疗干预的潜在选择综述。Front Immunol. 2019b 年 9 月 25 日; 10: 2247. doi: 10.3389/fimmu.2019.02247。

Aiello A, Caruso C, Accardi G. (2019c) 延缓衰老饮食。引自: Gu D, Dupre M. (eds) 老年学和人口老龄化百科全书。Springer, Cham。 https://doi.org/10.1007/978-3-319-69892-2_134-1

Aiello A, Accardi G, Caruso C, Candore G. 在 Preedy VR, Watso RR (编辑)《地中海饮食 (第二版)》中, Academic Press, 2020 年, 地中海饮食营养成分对衰老和寿命的影响, 第 547-553 页。 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818649-7.00047-3>

Aiello A, Accardi G, Aprile S, Caldarella R, Carru C, Ciaccio M, De Vivo I, Gambino MC, Ligotti ME, Vasto S, Zinellu A, Caruso C, Bono F, Candore G. 西西里人群中年龄和性别相关的分子和表型参数变化: 从年轻人到百岁老人。衰老与疾病, 2021a;12,10.14336/AD.2021.0226

Aiello A, Accardi G, Aprile S, Caldarella R, Cammarata G, Carru C, Caruso C, Ciaccio M, De Vivo I, Gambino CM, Ligotti ME, Vasto S, Candore G. 促炎状态不是长寿的限制: 西西里百岁老人的病例报告。老化临床实验研究。 2021 年 5 月; 33(5):1403-1407。 DOI:10.1007/s40520-020-01628-7。

Amor C, Feucht J, Leibold J, Ho YJ, Zhu C, Alonso-Curbelo D, Mansilla-Soto J, Boyer JA, Li X, Giavridis T, Kulick A, Houlihan S, Peerschke E, Friedman SL, Ponomarev V, Piersigilli A, Sadelain M, Lowe SW. Senolytic CAR T 细胞可逆转衰老相关病理。自然。 2020 年 7 月;583(7814):127-132。 DOI:10.1038/s41586-020-2403-9。

Andersen SL, Sebastiani P, Dworkis DA, Feldman L, Perls TT. 许多超级百岁老人的健康寿命接近寿命: 在寿命的近似极限处发病率压缩。J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012 年 4 月;67(4):395-405。doi:10.1093/gerona/gle223。

Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, Pruijssers AJ, McDermott AB, Flach B, Lin BC, Doria-Rose NA, O Dell S, Schmidt SD, Corbett KS, Swanson PA 2nd, Padilla M, Neuzil KM, Bennett H, Leav B, Makowski M, Albert J, Cross K, Edara VV, Floyd K, Suthar MS, Martinez DR, Baric R, Buchanan W, Luke CJ, Phadke VK, Rostad CA, Ledgerwood JE, Graham BS, Beigel JH; mRNA-1273 研究组. SARS-CoV-2 mRNA-1273 疫苗对老年人的安全性和免疫原性。N Engl J Med. 2020 年 12 月 17 日;383(25):2427-2438。doi:10.1056/NEJMoa2028436。

Avery P, Barzilai N, Benetos A, Biliianou H, Capri M, Caruso C, Franceschi C, Katsiki N, Mikhailidis DP, Panotopoulos G, Sikora E, Tzanetakou IP, Kolovou G. 衰老、长寿、超长寿以及相关的遗传和非遗传标记: 小组声明。Curr Vasc Pharmacol. 2014;12(5):659-61。doi:10.2174/1570161111666131219101226。

Azad MAK,Sarker M,Li T,Yin J.益生菌种类在肠道微生物群调节中的作用:概述。Biomed Res Int. 2018 年 5 月 8 日;2018:9478630。doi:10.1155/2018/9478630。

Baccarelli AA,Hales N,Burnett RT,Jerrett M,Mix C,Dockery DW,Pope CA。《颗粒物空气污染、异常老龄化和百岁老人比例:1980-2010 年美国全国分析》。《环境健康展望》。2016 年 11 月;124(11):1744-1750。doi:10.1289/EHP197

Balistreri CR,Candore G,Accardi G,Bova M,Buffa S,Bulati M,Forte GI,Listi F,Martorana A,Palmeri M,Pellicanò M、Vaccarino L,Scola L,Lio D,Colonna-Romano G。长寿遗传学。来自西西里百岁老人的研究数据。免疫老化。 2012 年 4 月 23 日;9(1):8。 doi:10.1186/1742-4933-9-8。

Beard JR,Officer A,de Carvalho IA,Sadana R,Pot AM,Michel JP,Lloyd-Sherlock P,Epping-Jordan JE,Peeters GMEEG,Mahanani WR,Thiyagarajan JA,Chatterji S。《世界老龄化与健康报告:健康老龄化政策框架》。《柳叶刀》。2016 年 5 月 21 日;387(10033):2145-2154。doi:10.1016/S0140-6736(15)00516-4。

Berger E,Castagné R,Chadeau-Hyam M,Bochud M,d Errico A,Gandini M,Karimi M,Kivimäki M,Krogh V、Marmot M,Panico S,Preisig M,Ricceri F,Sacerdote C,Steptoe A,Stringhini S,Tumino R,Vineis P,Delpierre C、Kelly-Irving M。多队列研究确定了生命过程中全身炎症的社会决定因素。Nat Commun。2019 年 2 月 15 日;10(1):773。doi:10.1038/s41467-019-08732-x。

Bian G, Gloor GB, Gong A, Jia C, Zhang W, Hu J, Zhang H, Zhang Y, Zhou Z, Zhang J, Burton JP, Reid G, Xiao Y, Zeng Q, Yang K, Li J. 中国健康老年人的肠道菌群与健康年轻人相似。mSphere。2017 年 9 月 27 日;2(5):e00327-17。doi: 10.1128/mSphere.00327-17。

Buffa S,Pellicanò M,Bulati M,Martorana A,Goldeck D,Caruso C,Pawelec G,Colonna-Romano G。CD38/CD24 门控策略揭示的新型 B 细胞群:百岁老人后代和老年人中的 CD38(-)CD24 (-) B 细胞。Age (Dordr)。2013 年 10 月;35(5):2009-24。doi:10.1007/s11357-012-9488-5。

Bulati M、Caruso C、Colonna-Romano G. (2018) 百岁老人及其后代的 B 细胞。引自:Fulop T、Franceschi C、Hirokawa K. 和 Pawelec G. (eds)《免疫衰老手册》。Springer,Cham。https://doi.org/10.1007/978-3-319-64597-1_88-1

Bürkle A,Caselli G,Franceschi C,Mariani E,Sansoni P,Santoni A,Vecchio G,Witkowski JM,Caruso C。衰老、长寿和与年龄相关的疾病的病理生理学。免疫衰老。2007 年 8 月 2 日;4:4。doi:10.1186/1742-4933-4-4。

Cammarata G,Duro G,Chiara TD,Curto AL,Taverna S,Candore G.成功和不成功衰老中的循环 miRNA。一篇简短综述。Curr Pharm Des.2019;25(39):4150-4153.doi:10.2174/1381612825666191119091644。

Campisi G,Chiappelli M,De Martinis M,Franco V,Ginaldi L,Guiglia R,Licastro F,Lio D.与年龄相关的疾病的病理生理学。免疫衰老。2009 年 9 月 8 日;6:12.doi:10.1186/1742-4933-6-12。

Cancemi P,Aiello A,Accardi G,Caldarella R,Candore G,Caruso C,Ciaccio M,Cristaldi L,Di Gaudio F,Siino V,Vasto S.基质金属蛋白酶 (MMP-2 和 MMP-9)在衰老和长寿中的作用:关注西西里长寿个体 (LLI)。炎症介质。 2020年5月5日;2020:8635158。 DOI:10.1155/2020/8635158。

Caruso C, Candore G. 结论。从实验室到临床,如何减缓衰老并对抗与年龄相关的疾病?载于 Caruso C,Candore G (编)《人类衰老》,Academic Press (2021 年),<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822569-1.00001-9>

Caruso C,Passarino G,Puca A,Scapagnini G.“实证生物学”:百岁老人的教训。免疫老化。 2012 年 4 月 23 日;9(1):5。doi:10.1186/1742-4933-9-5。

Caruso C,Aiello A,Accardi G,Ciaglia E,Cattaneo M,Puca A.百岁老人的遗传特征:对成功老龄化的意义。Curr Pharm Des. 2019;25(39):4133-4138.doi:10.2174/1381612825666191112094544。

Caruso C,Accardi G,Ligotti ME,Vasto S,Candore G (2021a).衰老病理生物学:与年龄相关的疾病简介。在 Caruso C,Candore G (Eds) 的《人类衰老》中,Academic Press,<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822569-1.00010-X>

Caruso C,Accardi G,Aiello A,Candore G (2021b)。Ambiente,invecchiamento 和 longevità。载于费拉拉 A (Ed) Trattato Italiano di Medicina d' Ambiente,Società Editrice Universo。

Caruso C, Aiello A, Pawelec G, Ligotti ME. 老年人接种疫苗:挑战与希望。在 Caruso C,Candore G (编辑)《人类衰老》中,Academic Press,2021c,<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822569-1.00020-2>

Caruso C, Puca AA.特刊“百岁老人 研究寿命和健康寿命的分子基础的模型”。Int J Mol Sci.2021 年 2 月 19 日;22(4):2044。doi:10.3390/ijms22042044。

Caruso, C., Vasto, S., 2016. 免疫与衰老。引自:Ratcliffe, MJH (Ed),《免疫生物学百科全书》,第 5 卷,第 127-132 页。牛津:Academic Press。

Colonna-Romano G,Buffa S,Bulati M,Candore G,Lio D,Pellicanò M,Vasto S,Caruso C.百岁后代和老年人的 B 细胞室。当前的制药设计。 2010;16(6):604-8。号码:10.2174/138161210790883750。

Corbo RM,Scacchi R.载脂蛋白 E (APOE) 等位基因在世界范围内的分布。APOE*4 是一种 “节俭”等位基因吗?Ann Hum Genet.1999 年 7 月 ;63(Pt 4):301-10。doi:10.1046/j.1469-1809.1999.6340301.x。

Crimmins EM.寿命和健康寿命:过去、现在和前景。老年病学家。2015 年 12 月 ;55(6):901-11。doi:10.1093/geront/gnv130。

Davinelli S、De Vivo I. (2019) 生活方式选择、心理压力及其对衰老的影响:端粒的作用。引自:Caruso C. (编辑)百岁老人。Springer,Cham。https://doi。组织/10.1007/978-3-030-20762-5_8

De la Fuente M, Miquel J. 衰老氧化炎症理论的更新:免疫系统参与氧化炎症衰老。Curr Pharm Des.2009; 15(26):3003-26。doi:10.2174/138161209789058110。

de Magalhães JP,Passos JF.压力、细胞衰老和有机体老化。Mech Ageing Dev.2018 年 3 月 ;170:2-9。doi:10.1016/j.mad.2017.07.001。

Di Bona D,Accardi G,Virusso C,Candore G,Caruso C.胰岛素/胰岛素样生长因子 (Igf-1) 信号通路中的遗传变异与寿命之间的关系:系统评价和荟萃分析。Curr Vasc Pharmacol.2014;12(5):674-81。doi:10.2174/157016111166

6131218152807。

Embgrenbroich M,van der Zande HJP,Hussaarts L,Schulte-Schrepping J,Pelgrom LR,García-Tardón N, Schlautmann L,Stoetzel I,Händler K,Lambooi JM,Zawistowska-Deniziak A,Hoving L,de Ruiter K, Wijngaarden M,Pijl H,Willems van Dijk K,Everts B,van Harmelen V,Yazdanbakhsh M,Schultze JL,Guigas B, Burgdorf S.可溶性甘露糖受体诱导促炎巨噬细胞活化和代谢炎症。美国国家科学院院刊 A. 2021 年 8 月 3 日; 118(31):e2103304118。 DOI:10.1073/pnas.2103304118。

Falzone L、Libra M、Polesel J. (2019) 饮食炎症指数与衰老和长寿的关系。引自:Caruso C. (eds) 百岁老人。Springer, Cham。https://doi.org/10.1007/978-3-030-20762-5_5

Ferrario A, Puca AA.长寿个体的遗传学研究:潜力与局限性。在 Accardi G 和 Caruso C 编辑的 Proc. Symposium Updates in Pathobiology. Causality and chance in Ageing, Age-related disorders and Longevity 中,巴勒莫, Unipapress 2017;39-52。

Ferrucci L, Fabbri E. 炎症老化:衰老、心血管疾病和虚弱中的慢性炎症。Nat Rev Cardiol.2018 年 9 月;15(9):505-522。doi:10.1038/s41569-018-0064-2。

Fest J,Ruiter TR,Groot Koerkamp B,Rizopoulos D,Ikram MA,van Eijck CHJ,Stricker BH。中性粒细胞与淋巴细胞的比率与一般人群的死亡率有关:鹿特丹研究。欧洲流行病学杂志。2019 年 5 月;34(5):463-470。doi:10.1007/s10654-018-0472-y。

Finch CE, Crimmins EM.炎症暴露和人类寿命的历史变化。Science. 2004 年 9 月 17 日;305(5691):1736-9。doi: 10.1126/science.1092556。

Fontana L,Partridge L,Longo VD。延长健康寿命 从酵母到人类。科学。2010 年 4 月 16 日;328(5976):321-6。doi: 10.1126/science.1172539。

Franceschi C,Garagnani P,Vitale G,Capri M,Salvioli S.炎症衰老和“垃圾衰老”。Trends Endocrinol Metab。2017 年 3 月;28(3):199-212。doi:10.1016/j.tem.2016.09.005。

Franceschi C, Campisi J. 慢性炎症 (炎症老化)及其对与年龄相关的疾病的潜在影响。J Gerontol A Biol Sci Med Sci。2014 年 6 月;69 增刊 1:S4-9。doi:10.1093/赫罗纳/glu057。

Gambino CM,Accardi G,Aiello A,Candore G,Dara-Guccione G,Mirisola M,Procopio A,Taormina G,Caruso C.特级初榨橄榄油和食用橄榄对免疫炎症反应的影响:潜在的临床应用。Endocr Metab 免疫紊乱药物靶点。2018;18(1):14-22。doi:10.2174/1871530317666171114113822。

Garatachea N,Pareja-Galeano H,Sanchis-Gomar F,Santos-Lozano A,Fiuza-Luces C,Morán M,Emanuele E,Joyner MJ,Lucia A.运动可以减轻衰老的主要特征。复兴研究中心。2015 年 2 月;18(1):57-89。doi:10.1089/rej.2014.1623。

Govindaraju D,Atzmon G,Barzilai N.遗传学、生活方式和长寿:百岁老人的经验教训。Appl Transl Genom.2015 年 2 月 4 日;4:23-32。doi:10.1016/j.atg.2015.01.001。

Grosso G,Marventano S,Giorgianni G,Raciti T,Galvano F,Mistretta A.意大利南部西西里岛的地中海饮食遵守率。公共卫生营养。2014 年 9 月;17(9):2001-9。doi:10.1017/S1368980013002188。

Gurinovich A,Andersen SL,Puca A,Atzmon G,Barzilai N,Sebastiani P.APOE 等位基因对欧洲种族极端长寿的不同影响。J Gerontol A Biol Sci Med Sci.2019 年 11 月 13 日;74(Suppl_1):S45-S51。doi:10.1093/gerona/glz179。

Hashimoto K, Kouno T, Ikawa T, Hayatsu N, Miyajima Y, Yabukami H, Terooatea T, Sasaki T, Suzuki T, Valentine M, Pascarella G, Okazaki Y, Suzuki H, Shin JW, Minoda A, Taniuchi I, Okano H, Arai Y, Hirose N, Carninci P.单细胞转录组学揭示细胞毒性 CD4 T 细胞在超级百岁老人。美国国家科学院院刊 A. 2019 年 11 月 26 日;116(48):24242-24251。DOI: 10.1073/pnas.1907883116。

Hausman DB,Fischer JG,Johnson MA.百岁老人的蛋白质、脂质和血液生物标志物 :定义、解释和与健康的关系。Maturitas.2012 年 3 月;71(3):205-12。doi:10.1016/j.maturitas.2011.12.002。

Hu D, Xie F, Xiao Y, Lu C, Zhong J, Huang D, Chen J, Wei J, Jiang Y, Zhong T. 二甲双胍 :针对衰老机制的潜在候选药物。衰老疾病。2021 年 4 月 1 日;12(2):480-493。doi:10.14336/AD.2020.0702。

Incalcaterra E,Accardi G,Balistreri CR,Caimi G,Candore G,Caruso M,Caruso C.动脉粥样硬化的促炎遗传标记。当前动脉粥样硬化报告,2013 年 6 月;15(6):329。DOI:10.1007/s11883-013-0329-5。

Istat.<https://www.istat.it/en/> (2021 年 7 月 31 日访问) 。

James P,Kim ES,Kubzansky LD,Zevon ES,Trudel-Fitzgerald C,Grodstein F.女性的乐观与健康老龄化。Am J Prev Med.2019 年 1 月;56(1):116-124。doi: 10.1016/j.amepre.2018.07.037。

Kirkland JL, Tchkonina T. 抗衰老药物 :从发现到转化。J Intern Med.2020 年 11 月;288(5):518-536。doi:10.1111/joim.13141。

Kolovou G,Barzilai N,Caruso C,Sikora E,Capri M,Tzanetakou IP,Bilianou H,Avery P,Katsiki N,Panotopoulos G,Franceschi C,Benetos A,Mikhailidis DP.从衰老到成功长寿的挑战。Curr Vasc Pharmacol.2014;12(5):662-73。doi: 10.2174/1570161111666131219095114。

Kouvari M,Chrysohoou C,Tsiamis E,Kosyfa H,Kalogirou L,Filippou A,Iosifidis S,Aggelopoulos P,Pitsavos C,Tousoulis D.心力衰竭患者急性冠状动脉综合征预后中的“超重悖论” 真相?一项为期 10 年的跟踪研究。Maturitas.

2017 年 8 月;102:6-12。 doi:10.1016/j.maturitas.2017.05.003。

Krumholz HM,Normand SL,Wang Y.1999-2011 年急性心血管疾病和中风住院率和预后趋势。《循环》。2014 年 9 月 16 日;130(12):966-75。doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007787。

Lee LO,James P,Zevon ES,Kim ES,Trudel-Fitzgerald C,Spiro A 3rd,Grodstein F,Kubzansky LD。

在男性和女性的两组流行病学研究中,乐观与超长长寿相关。

Proc Natl Acad Sci US A. 2019 年 9 月 10 日 ;116(37):18357-18362。doi:10.1073/pnas.1900712116。

Leonardi GC,Accardi G,Monastero R,Nicoletti F,Libra M。衰老:从炎症到癌症。

免疫衰老。2018 年 1 月 19 日 ;15:1。doi:10.1186/s12979-017-0112-5。

Licastro F,Candore G,Lio D,Porcellini E,Colonna-Romano G,Franceschi C,Caruso C。衰老中的先天免疫和炎症:理解与

年龄相关的疾病的关键。免疫衰老。2005 年 5 月 18 日 ;2:8。doi:10.1186/1742-4933-2-8。

Ligotti ME,Pojero F,Accardi G,Aiello A,Caruso C,Duro G,Candore G。免疫病理学和免疫衰老是重症 COVID-19 的免疫学关

键词。干细胞移植有作用吗?前沿。细胞发育生物学,2021a 14 年 9 月 14 日。https://doi.org/10.3389/

fcell.2021.725606

Ligotti ME,Aiello A,Accardi G,Aprile S,Bonura F,Bulati M,Gervasi F,Giammanco GM,Pojero F,Zareian N,Caruso C,

Farzaneh F,Candore G。西西里岛人群 (从年轻人到百岁老人)的 T 细胞和 NK 细胞亚群分析:年龄和性别的作用。Clin Exp

Immunol。2021b 年 8 月 ;205(2):198-212。doi:10.1111/cei.13606。

Longo VD,Antebi A,Bartke A,Barzilai N,Brown-Borg HM,Caruso C,Curiel TJ,de Cabo R,Franceschi C,Gems D,

Ingram DK,Johnson TE,Kennedy BK,Kenyon C,Klein S,Kopchick JJ,Lepperdinger G,Madeo F,Mirisola MG,Mitchell

JR,Passarino G,Rudolph KL,Sedivy JM,Shadel GS,Sinclair DA,Spindler SR,Suh Y,Vijg J,Vinciguerra M,Fontana L。减缓

人类衰老的干预措施:我们准备好了吗?老化细胞。2015 年 8 月 ;14(4):497-510。doi:10.1111/accel.12338。

López-Otín C,Blasco MA,Partridge L,Serrano M,Kroemer G。衰老的标志。Cell。2013 年 6 月 6 日 ;153(6):1194-217。doi:

10.1016/j.cell.2013.05.039。

Martorana A,Balistreri CR,Bulati M,Buffa S,Azzarello DM,Camarda C,Monastero R,Caruso C,Colonna-Romano G。双

阴性 (CD19+IgG+IgD-CD27-)B 淋巴细胞:对健康老年人、百岁老人后代和阿尔茨海默病患者的端粒酶的新见解。

Immunol Lett. 2014 年 11 月 ;162(1 Pt B):303-9。doi: 10.1016/j.imlet.2014.06.003。

McPhee JS,French DP,Jackson D,Nazroo J,Pendleton N,Degens H。老年人的体育锻炼:健康老龄化和虚弱的前景。生物老年学。

2016 年 6 月 ;17(3):567-80。doi: 10.1007/

s10522-016-9641-0。

Mohammadi N,Aghayousefi A,Nikrahan GR,Adams CN,Alipour A,Sadeghi M,Roohafza H,Celano CM,Huffman JC.对心脏病患者进行乐观训练干预的随机试验。 Gen Hosp 精神病学。 2018年3月-4月 ;51:46-53。 doi:10.1016/j.

genhosppsy.2017.12.004。

Moskalev A,Stambler I,Caruso C.衰老和长寿中的先天和适应性免疫 :复原力的基础。《衰老疾病》。2020 年 12 月 1 日 ;11(6):1363-1373。doi:10.14336/AD.2020.0603。

Paez-Ribes M,González-Gualda E,Doherty GJ,Muñoz-Espín D. 转化医学中针对衰老细胞的研究。 EMBO 分子医学。 2019 年 12 月 ;11(12) :e10234。号码 :10.15252/嗯嗯。201810234。

Palacios-Pedrero MÁ,Osterhaus ADME,Becker T,Elbahesh H,Rimmelzwaan GF,Saletti G.

衰老和阻止病毒感染免疫力下降的选择。Front Immunol.2021 年 5 月 12 日 ;12 :681449。doi:10.3389/fimmu.2021.681449。

Pellicanò M,Buffera S,Goldeck D,Bulati M,Martorana A,Caruso C,Colonna-Romano G,Pawelec G.有证据表明百岁老人后代的 T 细胞免疫衰老潜在迹象比一般年龄匹配人群要少。《老年医学与生物科学杂志》。2014 年 5 月 ;69(5) :495-

504。 doi:10.1093/gerona/glt120。

Poulain M,Pes GM,Grasland C,Carru C,Ferrucci L,Baggio G,Franceschi C,Deiana L.

确定撒丁岛的一个以极长寿为特征的地理区域 :AKEA 研究。Exp Gerontol.2004 年 9 月 ;39(9) :1423-9。doi:10.1016/j.exger.2004.06.016。

Poulain M,Herm A,Pes,GM.蓝色区域 :全球长寿地区。维也纳人口研究年鉴,2013 年,第 11 期,第 87-108 页。http://www.jstor.org/稳定/43050798

Puzianowska-Kuznicka M,Kury owicz A,Walkiewicz D,Borkowska J,Owczarz M,Olszanecka-Glinianowicz M,Wieczorowska-Tobis K,Skalska A,Szybalska A,Mossakowska M.白人老年人的肥胖悖论 :PolSenior 研究的结果。 J Nutr 健康老龄化。 2019;23(9):796-804。 doi:10.1007/s12603-019-1257-z。

Puca AA,Spinelli C,Accardi G,Villa F,Caruso C.百岁老人作为发现健康衰老的遗传和表观遗传特征的模型。Mech Ageing Dev.2018 年 9 月 ;174:95-102。doi:10.1016/j.疯狂。2017.10.004。

Revelas M, Thalamuthu A, Oldmeadow C, Evans TJ, Armstrong NJ, Kwok JB, Brodaty H, Schofield PR, Scott RJ, Sachdev PS, Attia JR, Mather KA. 遗传学综述和荟萃分析

与人类长寿相关的基因多态性。Mech Ageing Dev. 2018 年 10 月;175:24-34.doi:10.1016/j.mad.2018.06.002。

Rubino G,Bulati M,Aiello A,Apriile S,Gambino CM,Gervasi F,Caruso C,Accardi G.西西里百岁老人的后代更能抵抗免疫衰老。衰老临床实验研究。2019 年 1 月;31(1):125-133.doi:10.1007/s40520-018-0936-7。

Santoro A, Zhao J, Wu L, Carru C, Biagi E, Franceschi C. 肠道以外的微生物组 :炎症和与年龄相关的疾病。免疫病理学研讨会。2020 年 10 月;42(5):589-605.doi:10.1007/s00281-020-00814-z。

Sebastiani P,Gurinovich A,Nygaard M,Sasaki T,Sweigart B,Bae H,Andersen SL,Villa F,Atzmon G,Christensen K,Arai Y, Barzilai N,Puca A,Christiansen L,Hirose N,Perls TT. APOE 等位基因和人类极端长寿。 J Gerontol A 生物科学医学科学。2019 年 1 月 1 日;74(1):44-51。号码:10.1093/赫罗纳/gly174。

Shivappa N,Steck SE,Hurley TG,Hussey JR,Hébert JR.设计和开发基于文献、基于人群的饮食炎症指数。公共卫生营养。2014 年 8 月;17(8):1689-96. doi: 10.1017/S1368980013002115。

Simpson RJ, Pawelec G. 机械负荷对于运动维持衰老的免疫系统是否必不可少?免疫衰老。2021 年 6 月 5 日;18(1):26.doi:10.1186/s12979-021-00238-9。

Sorgdrager FJH,Naudé PJW,Kema IP,Nollen EA,Deyn PP.炎症中的色氨酸代谢 :从生物标志物到治疗靶点。Front Immunol.2019 年 10 月 30 日;10:2565.doi:10.3389/fimmu.2019.02565。

Taylor D. 身体活动是老年人的良药。Postgrad Med J. 2014 年 1 月;90(1059):26-32.doi:10.1136/postgradmedj-2012-131366。

Teti V. (2015) (意大利语)https://www.treccani.it/enciclopedia/la-dieta-mediterranea-realta-mito-invenzione_%28L%27Italia-e-le-sue-Regioni%29/

意大利超级百岁老人数据库 [意大利语]。网址:<https://www.supercentenariditalia.it/persone-viventi-piu-longeve-in-italia> (2021 年 7 月 31 日访问)。

Vasto S,Candore G,Balistreri CR,Caruso M,Colonna-Romano G,Grimaldi MP,Listi F,Nuzzo D,Lio D,Caruso C.衰老、与年龄相关的疾病和长寿中的炎症网络。Mech Ageing Dev.2007 年 1 月;128(1):83-91.doi:10.1016/j.mad.2006.11.015。

Vasto S, Scapagnini G, Rizzo C, Monastero R, Marchese A, Caruso C. 地中海饮食与西西里岛的长寿 :对西卡尼山脉人口的调查。Rejuvenation Res. 2012 年 4 月;15(2):184-8。doi:10.1089/rej.2011.1280。

Vasto S, Rizzo C, Caruso C. 百岁老人和饮食 :西西里岛西部的人吃什么。Immun Ageing. 2012b 年 4 月 23 日;9(1):10。doi: 10.1186/1742-4933-9-10。

Vasto S, Buscemi S, Barera A, Di Carlo M, Accardi G, Caruso C. 地中海饮食和健康老龄化 :西西里岛的观点。老年学。2014a;60(6):508-18。 DOI:10.1159/000363060。

Vasto S, Barera A, Rizzo C, Di Carlo M, Caruso C, Panotopoulos G. 地中海饮食与长寿 :保健食品的一个例子? Curr Vasc Pharmacol. 2014b;12(5):735-8。doi:10.2174/1570161111666131219111818。PMID:24350926。

Villa F, Ferrario A, Puca AA. 百岁老人的遗传特征。载于 Caruso C (Ed) 《百岁老人 :积极生物学的一个例子》2019;87-97。
http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-20762-5_6

Wang J, Chen WD, Wang YD. 肠道菌群与炎症疾病的关系 :巨噬细胞的作用。Front Microbiol. 2020 年 6 月 9 日;11:1065。doi: 10.3389/fmicb.2020.01065。

Wawer AA, Jennings A, Fairweather-Tait SJ. 老年人体内铁元素含量 :近期证据综述。Mech Ageing Dev. 2018 年 10 月;175:55-73。doi:10.1016/j.mad.2018.07.003。

世卫组织。<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health> (2021 年 7 月 31 日访问)

Witkowski JM, Bryl E, Fulop T. 炎症衰老在老年人慢性病发展中的作用。Caruso C, Candore G. (编辑)。《人类衰老》, 2021 年, Academic Press, 第 89-104 页, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822569-1.00014-7>。

Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. 老年人非甾体类抗炎药物使用的综合评价。老化问题。2018 年 2 月 1 日;9(1):143-150。 doi:10.14336/AD.2017.0306。

Yoshikawa TT. 老龄化和传染病的流行病学和独特方面。临床传染病。2000 年 6 月;30(6):931-3。doi: 10.1086/313792。2000 年 6 月 30 日电子版。PMID: 10880303。

Yousefzadeh MJ, Flores RR, Zhu Y, Schmiechen ZC, Brooks RW, Trussoni CE, Cui Y, Angelini L, Lee KA, McGowan SJ, Burrack AL, Wang D, Dong Q, Lu A, Sano T, O Kelly RD, McGuckian CA, Kato JJ, 银行 MP, Wade EA, Pillai SPS, Klug J, Ladiges WC, Burd CE, Lewis SE, LaRusso NF, Vo

NV,Wang Y,Kelley EE,Huard J,Stromnes IM,Robbins PD,Niedernhofer LJ.衰老的免疫系统驱动实体器官的衰老和老化。《自然》。2021 年 6 月;594(7861):100-105。doi:10.1038/s41586-021-03547-7。

张Q,Raoof M,陈Y,Sumi Y,Sursal T,Junger W,Brohi K,Itagaki K,Hauser CJ。
循环线粒体 DAMP 引起损伤引起的炎症反应。《自然》。2010 年 3 月 4 日;464(7285):104-7。doi:10.1038/nature08780。

第三章

衰老和活跃长寿的综合遗传学和基因组学方面

Vladislav Baranov, Helena Baranova 通讯作

者: H. Baranova 教授、博士

电子邮件: baranova.monaco@gmail.com

介绍

过去 30 年来,通过人类基因组,遗传学和基因组学取得了快速发展
该项目于 2003 年完成,结合作者在相关领域 30 多年的经验,清楚地表明:

- 大多数医生对现代遗传学的真正理解还很遥远,基因组学及其当前对医学和衰老的影响。
- 科学家确实对某些过程有精确的了解,但通常距离实用医学还很远。
- 这些领域存在许多猜测和误导,可能对患者造成伤害。

现代遗传医学的主要工作已在我们的不同书籍和科学出版物中介绍,包括巴拉诺夫教授于 1999 年创建的第一本遗传护照-

2000 年 (Baranov 等人, 2000), 最近写了最完整的书 “预测医学的进化” (Baranov 等人, 2021), 还有实用的书 “我们的基因, 我们的健康和我们的” (Baranova, 2004)。

在我们开始讨论基因和衰老之前,让我们用简单的语言澄清主要术语:

遗传学 研究 DNA 变化,可能导致基因活动变化,与疾病易感性、对不同环境因素 (烟草烟雾、食物、紫外线等)或衰老过程的敏感性差异有关。

基因组学 研究基因表达（活性）如何通过环境改变基因和其他相互作用。

突变– DNA 的变化会引发基因活性的显著改变,并可能导致严重疾病或保护作用。突变很少见,在一般人群中发生的频率低于 2%;

多态性 从技术上讲,与突变相同,但多态性形式在一般人群中的频率要高得多,可以达到 50%、60% 甚至更高。多态性很常见,是遗传多样性的基础,对我们的健康和发展必不可少。

SNP（单核苷酸多态性） DNA 结构中只有一个核苷酸的变化。现代遗传学对包括衰老在内的不同多因素疾病或状况进行了广泛的研究。

基因表达 基因活动,它时刻在变化（当我们吃饭、睡觉、成长、恋爱等时）,在我们适应环境方面发挥着至关重要的作用。它还影响生长、衰老和疾病发展。

多因素疾病(MD) – 任何代表基因与环境（生物、心理、电磁）相互作用的结果的疾病。大多数疾病都是多因素的,例如哮喘、心血管疾病等。衰老也是一个多因素的疾病和过程。

GWAS（全基因组关联研究） 科学家通过测试多种不同的多态性及其关联来识别与疾病风险或特定性状相关的遗传变异的一种方法。

理解老龄化的主要问题

伴随着出生、青春期和成熟期,生命中不可或缺的组成部分是衰老阶段:衰老。众所周知,人类的预期寿命在过去 200 年里翻了一番,根据一些预测,2065 年的平均预期寿命将达到 100 岁左右（Grossman,2005 年）

在本章中,我们将研究以下主要问题:什么是衰老以及其原因是什么?

遗传因素对这一过程有什么贡献?衰老基因和长寿基因是什么?什么是抗衰老药物?是否有可能减缓衰老过程,从而延长一个人的活跃寿命?

环境-基因相互作用对衰老和生活质量的重要作用

应该指出的是,身体的衰老是一个整体过程。与个体发育的所有先前阶段一样,这个过程既受基因组本身的控制,也受每个人独特的遗传程序实施的环境条件的控制。人们认为,遗传因素是造成衰老的原因。

仅占衰老决定因素的 30-50%,因为已获得表明长寿具有显著遗传性的数据。百岁老人的后代活到 85 岁或以上的可能性是 73 岁前去世的人的后代的 4 倍 (Perls 等,2002 年)。

然而,衰老的关键作用 (高达 70%)属于环境因素,这并不奇怪。作为开放系统,我们每时每刻都通过基因与生物环境 (食物、空气、毒素、水、紫外线、药物等)和心理环境 (工作、家庭)相互作用。不知何故,我们的生活故事就是基因表达及其与环境相互作用的故事。此外,我们的生命掌握在我们手中:我们无法改变基因的结构,但我们可以通过习惯影响基因表达。因此,如果我们吃的食物对我们的特定基因有益,它可以将我们的寿命延长 13-14 年 (Baranova,2004 年)。然而,众所周知,不良习惯也会带来有害后果:超重 (75%)、肥胖 (33%)、吸烟和缺乏体育锻炼会对预期寿命产生不利影响,并可能平均缩短 10 年 (Fraser 和 Slavik,2001 年;Klatz,2005 年)。

人类基因组解码标志着国际人类基因组计划的结束,为衰老遗传学研究提供了新的动力 (Collins,1999)。尽管这一有前途的方向取得了明显的成功,但衰老遗传学的许多概念和事实方面仍不太清楚,一些已经建立的概念需要认真修订。

衰老的历史和理论

长期以来,遗传学一直被这样一种观点所主导:衰老是实施个体发育遗传程序的副产品。这一定义来自著名的奥古斯特·魏斯曼 (August Weismann),提出于 1891 年。事实上,所有高等生物都经历相同的个体发育阶段,其最终阶段是衰老和死亡。此外,在许多不同类别和物种 (植物、酵母、蠕虫、昆虫、鱼类)的真核生物中,死亡确实是生命周期中遗传编程的阶段。许多动物甚至已经确定了决定其寿命的基因。

例如,酵母染色质基因 sir2 的调节剂,胰岛素生长因子受体 daf2

在蛔虫、苍蝇和小鼠中,果蝇的酪氨酸激酶受体基因和小鼠的 p53 肿瘤抑制基因甚至 DNA 解旋酶基因都会导致人类过早衰老和死亡 (Anisimov,2003;Hekimi and Guarente,2003)。

表 1.主要遗传相关衰老理论示例

理论	作者/日期	塞内加尔
随着年龄的增长,突变逐渐增加和积累	彼得·梅达沃的理论 / 1952 年	随着年龄的增长,突变逐渐增加和积累,导致单个基因表达出现错误或终止
氧化应激和自由基理论	NM 伊曼纽尔 / 1954	自由基会破坏细胞膜并引发氧化应激,从而加速细胞死亡、疾病发展和衰老
拮抗性多效性理论	乔治·威廉姆斯 / 1957 年	衰老是由于多态性变异导致的基因功能多样性,其产物在生命早期提供重要的代谢反应 (细胞增殖、分化过程),但却是成年期许多 MD 的风险因素
神经体液失调理论。	VM 迪尔曼 / 1957年	基于蛋白质的光谱和功能的违反,糖基化和脂质的氧化过程。
细胞衰老理论	L. Hayflick、M. Moorhead / 1961 年	限制细胞复制/分裂最多40-60次。然后它将通过程序性细胞死亡或凋亡而崩溃
端粒酶衰老理论 AM Olovnikov / 1971		端粒长度随年龄增长而缩短
衰老的神经内分泌理论	VM 迪尔曼 / 1975年	下丘脑细胞受体的年龄相关变化及其激素功能的破坏
线粒体理论	AW Linnane / 1989	线粒体质量和功能受损会显著导致衰老

最后,鉴于分子、生化、生理和细胞表现的复杂性和多样性,将衰老定义为与身体所有生理功能逐渐减慢相关的过程是完全合理的 (Anisimov,2003)。这一定义更具普遍性,与人类老年学的最新见解非常一致,这些见解是在现代功能基因组学的帮助下获得的,并表明身体的衰老是由于其内部资源的耗尽造成的;它是转录组 (基因组的转录部分)的缓慢退化 (Graham 等人,2004)。

近年来最引人注目的事件是将下丘脑确定为衰老的主要中心。公平地说,应该指出的是,下丘脑在衰老过程中发挥核心作用的想法属于 VM Dilman 教授,并成为衰老神经内分泌理论 (1975) 的基础。在该理论中,主要强调下丘脑细胞受体装置的年龄相关变化及其激素功能的破坏。根据最近的观点,下丘脑既可以加速衰老过程,也可以减缓衰老过程。衰老加速是由于下丘脑细胞的炎症反应引起的,由 NF- κ B 因子介导,而衰老减缓则是由于热量摄入减少导致 sirtuin 基因产物被激活而引起的。当然,这一假设的许多方面仍需澄清,但它的吸引力在于它将许多先前已知的事实和老年学现象结合在一起。根据这一假说,可以理解 sirtuin 基因的功能以及雷帕霉素和二甲双胍等药物的作用。它还解释了限制热量摄入的抗衰老作用、促炎细胞因子引起的衰老加速以及患病和垂死细胞对身体衰老过程的不利影响。至于其他众所周知的衰老理论,最新数据反而使人们对其各自含义产生了怀疑。特别是,AM Olovnikov (1992) 的端粒衰老假说 (边缘切开理论) 在发现端粒酶 (2009) 和端粒测试后广为人知。它甚至开始用于预测健康状况。然而,如今人们对这项测试的态度非常怀疑,由于缺乏强有力的证据表明端粒长度、健康和人类寿命之间存在关联,用于人工延长端粒的药物于 2012 年被正式禁止

预期。

自由基哈曼-伊曼纽尔衰老理论让情况变得更加复杂。最近的观察表明,过氧化物不仅会损害细胞,还会对肿瘤细胞产生毒性。因此,抑制肿瘤细胞中的 ROS (活性氧) 抗氧化剂只会加剧肺癌的发展。

上述每一种理论都是基于事实和大量观察。所有

这些理论在分析衰老过程的基础专著中得到了详细讨论 (Moskalev, 2008; Marchyk, 2007)。但这些理论无法解释衰老人体中发生的所有各种过程,因此作为开发衰老人体生命支持系统的基础,它们完全失败了。

全基因组研究与长寿

如前所述,衰老是细胞转录组缓慢退化的过程,在不同器官、组织和细胞中表现不同程度。同时,衰老过程中的主要作用被分配给特殊基因 衰老 (或年龄调节) 基因,以及许多严重慢性 MD 的候选基因 (薄弱环节基因),它们对过早衰老和死亡有重大影响。已知衰老基因列表,以及常见衰老基因

许多出版物都给出了医学博士学位 (Baranov 和 Baranova, 2007 年; Baranov 和 Baranova, 2009 年; Baranov 等人, 2021 年; Moskalev, 2013 年)。

这些基因中很大一部分是通过 GWAS 确定的。通过 GWAS 方法确认的基因之一是 sirtuin 基因家族(SIRT)的成员。另一个候选基因是

TERC基因,编码端粒酶复合物的一个肽片段 (见下文)

(Baranov 等人, 2010 年)。

在对 1,000 名平均年龄 90 岁 (60-107 岁) 的 1,000 名个体和 1,200 名年轻对照组进行的 GWAS 比较分析中, 确定了 28 个基因。通过该分析可以预测寿命, 准确率为 60%。类似的比较研究还发现, 百岁老人的基因组中存在大约 150 个 SNP, 这将他们与中年人区分开来。据推测, 对他们的测试可以以大约 77% 的概率识别出未来的潜在百岁老人。进一步的研究表明, 对百岁老人基因图谱的分析, 尤其是预测能力, 应非常谨慎对待。特别确定的是, 遗传因素对长寿的贡献随着年龄的增长而逐渐增加; 基因是 85 岁以上人群生存差异的近 20-30% 的原因。令人惊讶的是, 百岁老人中常见慢性 MD 候选基因的等位基因频率与一般人群相同。似乎除了少数例外, 大多数之前发现的弱链接基因 (即导致 MD 的基因) 在预期寿命中并不起重要作用。存在真正的长寿基因网络, 这些基因网络的拥有者患上衰老疾病的时间比一般人要晚得多。同时, 正如全基因组分析显示的那样, 百岁老人的基因图谱可能有所不同, 并可分为几个亚组。

总体而言, 近年来, 衰老的概念发生了一定的演变。因此, 当今老年学研究的重点是整个基因组的特性以及个体基因在个体发育的不同阶段的功能。

衰老基因国际人类基

因组组织 (HUGO) 项目实施的最重要成果是识别了几乎所有人类基因, 进一步的研究表明, 其中许多基因直接或间接地参与了衰老过程。人类衰老非常个性化。在高度简化的版本中, 决定衰老和人类预期寿命的所有基因都相当有条件地分为两大类: 生物钟基因和弱环节基因

(它们也是易感基因) (Baranova, 2004)。

生物钟基因

目前, 已知有一大群基因参与了衰老过程, 这些基因已在实验中得到证实。它们的同源物 (所谓的直系同源基因) 已在人类中得到鉴定, 并且也在老年医学中进行研究。本文对生物钟基因进行了详细综述 (Moskalev, 2008 年)。表 2 列出了其中一些主要基因。

表 2.实验建立并确认的“生物钟”基因 (Baranov 等,2007)

基因	基因产物/功能名称
FOXO1A	Forkhead Box O1A;转录因子是胰岛素信号传导的主要靶标,并在氧化应激反应中调节代谢稳态
古隆坡	Klotho;与 β -葡萄糖苷酶相关的 I 型膜蛋白
提案1	PROP 配对同源框 1;参与垂体促性腺激素以及生长激素、催乳激素和尾内侧促甲状腺激素的个体发生
GH1	生长激素 1;在生长控制中起重要作用。它在刺激身体生长方面的主要作用是刺激肝脏和其他组织分泌 IGF-1。它刺激成肌细胞的分化和增殖。它还刺激肌肉和其他组织中氨基酸的吸收和蛋白质的合成
钟	时钟昼夜节律调节剂;转录激活剂,构成昼夜节律时钟的核心组成部分。
SAT	亚精胺/精胺 N1-乙酰转移酶 1;催化多胺的乙酰化
P66SHE	2010 年之后在 genecards 或互联网上未找到基因
中期计划	微粒体甘油三酯转运蛋白;催化甘油三酯、胆固醇酯和磷脂在磷脂表面之间的运输
社会政策项目计划	胆固醇酯转移蛋白;脂蛋白颗粒间中性脂质 (包括胆固醇酯和甘油三酯)的转移
军事托拉斯	雷帕霉素激酶的机制靶点;响应激素、生长因子、营养、能量和压力信号,调节细胞代谢、生长和存活 的中心
预防性脂肪介入治疗	过氧化物酶体增殖激活受体 α ;脂质代谢的关键调节剂
SIRT1	Sirtuin 1;NAD 依赖性蛋白去乙酰化酶,将转录调控直接与细胞内能量联系起来,并参与协调多种 独立的细胞功能,如细胞周期、对 DNA 损伤的反应、代谢、细胞凋亡和自噬

提供葡萄糖交换的所谓胰岛素级联的基因已被详细研究。其代表基因有生长激素 1 (GH1)、酪氨酸激酶(TK)、胰岛素生长因子及其调节剂(IGF1和KL)、IGF 受体及其调节剂(rIGF、FOXO1A) 。在许多生物模型系统和人类中,已证明这些基因的等位基因变体可抑制或部分阻断葡萄糖代谢,对预期寿命具有非常有益的影响 (Baranov 和 Baranova,2007 年; Baranov 等人,2021 年;Olshansky,2006 年)。

因此, IGF基因突变和变异会降低基因表达的活性,与长寿有关 (Janssen, 2005)。daf2和FoxO的等位基因变异和突变

基因 (人类IGF1和FOXO1A基因的直系同源物)几乎可以使果蝇和小鼠的寿命增加一倍 (Braverman,2005)。携带KL基因的KL-VS等位基因的小鼠寿命增加30%。其产物通过IGF1基因参与调节胰岛素的产生,并通过维生素D3受体基因 (VDR3)参与调节骨组织代谢 (Arking,2005;Kawano KJ等,2002)。

携带生长激素 1 基因 GH1 的侏儒症突变的小鼠和大鼠的预期寿命显著延长 (高达平均值的 150%) ,该基因会打开胰岛素级联以及调节激素水平和垂体激素活性(PROP1) 的基因。值得注意的是,在几乎所有情况下,预期寿命与卡路里摄入量和消耗量成反比。与胰岛素级联基因突变和等位基因变异相关的体内代谢效应与禁食或热量限制相关的代谢效应非常相似,禁食或热量限制是实验和临床上最著名和最有效的延长寿命的方法。

寿命还与呼吸和代谢过程的强度成反比,这些过程会产生危险的过氧化物和自由基。影响寿命的基因位列最重要的基因之列并非偶然 (表 2)。过氧化氢酶(CAT)基因可中和过氧化物化合物; P66She基因可破坏自由基; Clock基因家族可调节辅酶 Q-泛素的合成和活性,可中和细胞中的所有代谢毒素。CETP (胆固醇酯转移蛋白)基因也对寿命有积极影响,该基因 405 密码子的突变会导致血液中脂蛋白 (胆固醇)颗粒的大小增加,从而防止其渗透到血管壁并形成动脉粥样硬化斑块 (Grossman,2005 年)。

调控基因PPARA也值得关注,它控制着许多参与脂肪酸和葡萄糖代谢的基因的表达。该基因的多态性 (密码子 372 上的 G 被 C 取代)导致有氧糖酵解 (基因型 GG)转变为无氧 (基因型 GC 或 CC) (Olshansky,2006 年)。如今,衰老遗传学的特别关注点在于 Sirtuin 家族 (沉默信息调节剂)的基因。该家族的基因之一Sir2于 2006 年由 L. Guarente 在酵母中发现,并被证明直接参与调节不同生物体 (酵母、蛔虫、果蝇和小鼠)的衰老过程。此外,该家族中的基因在热量不足的影响下被激活,因为

以及其他应激源的作用。其直接诱导剂是烟酰胺二核苷酸

(NAD),NAD-H氧化的产物。来自SIRT基因的蛋白质刺激各种信号分子 (例如胰岛素)的产生,通过扭转双螺旋增加DNA的稳定性,激活细胞的修复和保护机制,提高能量交换速度,抑制凋亡基因的功能并协调对压力的反应

细胞和整个身体（图 1）。作为基因活性的全局调节器，SIRT1 是解释卡路里限制对健康和预期寿命有益影响的最佳候选者（Sinclair et al., 2006）。该家族中基因的协调作用是通过其他调节基因（如 P53、FOXO、Ku70、MYOD、NCoR）的蛋白质产物、通过组蛋白 H3、H4 和 H1 以及调节组蛋白乙酰化的基因（P300）实现的。SIRT 工作的结果是

基因可以延长细胞和整个身体的寿命。此类基因的长寿效应已在酵母、果蝇、蠕虫和小鼠中得到证实，过量的此类基因可使寿命延长 30-49%。

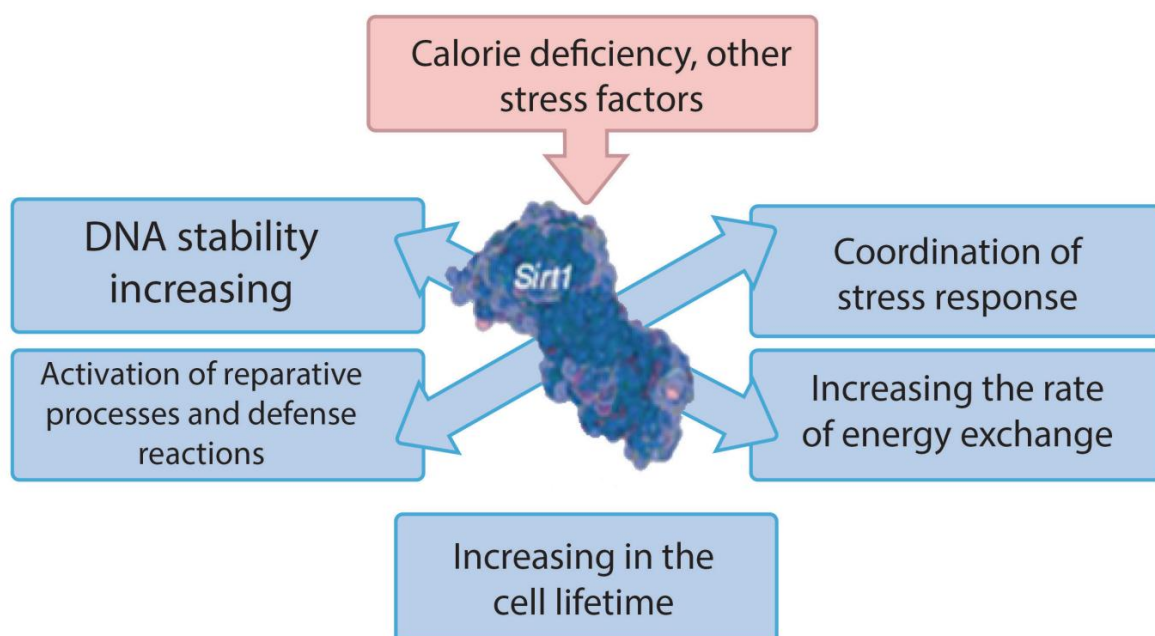


图1. Sirt1蛋白的主要代谢途径。

似乎 Sirtuin 家族基因活性的增加可以解释禁食对人类预期寿命的有益影响。外源因素也可以诱导这些基因的活性，例如红葡萄酒中含有的白藜芦醇化合物。已知还有大约 18 种其他植物来源的物质可以激活 SIRT 基因的工作。其中一些调节剂已在临床试验中。

所有这些观察结果都表明，Sirtuin 家族是控制人类衰老过程的主要调控基因，不仅对结构基因（从属基因）起着协调（监督）作用，甚至对许多调控基因 - 转录因子（主基因）也起着协调（监督）作用（Sinclair 等人，2006 年）。对这个有趣的家族的进一步研究将显示它们是否真的在衰老中发挥了重要作用，或者它们肯定很重要，但绝不是唯一的

控制这一复杂多级过程的基因。特别是,有证据表明SIRT1基因可能具有致癌性。令人惊讶的是,致癌性和预期寿命之间的联系在许多其他基因中也得到了关注,例如肿瘤抑制基因P53和Igf1 (果蝇),以及前面提到的FOXO基因。这些基因的杂合性会阻止肿瘤的发展,而纯合性会加速衰老过程,这显然是由于细胞凋亡和干细胞库存的快速消耗。在长寿方面, nanog基因特别有趣,该基因的激活会导致哺乳动物和人类细胞急剧恢复活力,甚至有助于它们转化为干细胞 (祖先细胞),这为受损器官和组织的靶向修复开辟了广阔的前景 (Greesman 等人,2003 年)。

重要的是,这组关键基因通过基因表达机制 (活性)在衰老调控中发挥着巨大作用。然而,将这些基因作为抗衰老医学患者定期的常规基因检测是不正确的。

弱链接基因

第二大类基因与衰老过程有关,更具体地说与活跃长寿的持续时间有关,是指弱环基因,本质上是易感基因。

这些基因的功能减弱的多态性变体及其组合构成了基础所有 MD。

表 3 简要列出了与长寿相关 (联系)的人类基因突变。

表 3. “长寿”基因。人口研究 (Baranov VS, Baranova H., 2007)

基因 / 基因	突变/功能	寿命
线粒体DNA	C150H, 51 伏安	增加
BCL-2抗凋亡基因	线粒体蛋白	增加
生长激素	胰岛素级联:生长激素 胰岛素生长因子 胰岛素生 长因子受体	模糊数据
APOE 载脂蛋白基因	E4/E4	减少
载脂蛋白A1	P 等位基因 (基因悖论)	老年人发病率高 中青年发生率低
ALOX 脂氧合酶基因	等位基因 5 (ALOX5)	减少
MTHFR 亚甲基四氢叶酸还原酶基因	C677T	减少
ACE-血管紧张素转换酶基因	I/D 铝重复	增加
PAI-1 – 纤溶酶原激活抑制剂基因	6754G/5G	减少
PON--对氧磷酶基因	谷氨酰胺192精氨酸	减少
GSTM1;GSTT1 – 谷胱甘肽转移酶 M1和T1基因	零等位基因 0/0	老年人发病率高 中年人发病率低
NAT2、L-MYC、CYP17、CYP19、AR基因	带 “+”的各种突变 影响	癌症患者发生率低
IFN γ – 干扰素- γ 基因	+874 – A 等位基因	女性发病率高
IL-10 (白细胞介素-10)基因	1082GG	男性发病率高
TNF α 肿瘤坏死因子 α 基因	-308G	男性发病率高

根据人群研究显示,弱链接基因数量众多,且属于人体不同的代谢系统。因此,一些线粒体基因突变 (C150H,517VA)

减缓细胞呼吸对人类寿命有积极的影响,抗凋亡基因BCL2也是如此,其蛋白质产物使线粒体膜更能抵抗破坏。这些是相同的生物转化解毒系统基因 (GSTM1,GSTT1,NAT2,CYP2D6,CYP17)负责所有外来化合物的代谢,脂质代谢基因 (APOE,APOA1,APOB,ALOX5)指示血管状态,碳水化合物代谢基因 (IGF,rIGF),调节血管张力和血液凝固的基因 (ACE,PAI1,PON,MTHFR),一些免疫反应基因 (IFN γ , IL10),生长因子 (TNF α , TGF β),一些致癌基因和控制激素水平和代谢的基因 (PIT1,PROP1,GHR / BP,CYP19) (Baranov等,2001; Baranova,2004; Glotov和Baranov,2007)。

在对某些所列基因进行的人口研究中,发现了一些遗传悖论 (Glotov and Baranov,2007)。特别是, IFN1、IL10和TNF2基因的多态性变体仅在一性别的个体中与长寿呈正相关。APOA1 (P) 基因的一个等位基因在年轻人和中年人中出现频率较低,但在老年人中却很常见。同样, GSTM1和GSTT1基因的“无效”等位基因在中年人中明显较少,但在老年人甚至百岁老人中却更为常见。这些基因的等位基因变体在人口研究和对相应慢性病患者和健康人中的频率的比较分析中均得到了确认。

基因组在衰老过程中发挥的关键作用已显而易见。其遗传基础包括称为衰老基因的特殊基因调节剂。其中一些候选基因已被确定。对其作用机制和其他衰老基因的探索正在继续积极进行。

与长寿相关的基因和突变

众所周知,关键代谢基因的突变对长寿起着重要作用,例如胰岛素生长因子 1 受体(IGF1R)基因、微粒体胆固醇转运蛋白 (CETP)基因和一些线粒体基因突变 (Anisimov, 2008; Baranov 等人, 2010)。保护作用的突变尤其令人感兴趣,例如最近在淀粉样蛋白APP基因中发现的变体 (A673T),它可以防止阿尔茨海默病的发展 (Jonsson 等人, 2012)。由于蛋白质中的氨基酸苏氨酸被丙氨酸取代,酶 BACE1 的限制位点丢失,APP 蛋白不会被切割, β -淀粉样蛋白不会出现,形成杀死神经元的纤维结构。在 85 岁以上没有阿尔茨海默病症状的人群中,这种变异的发生率比一般人群高 4-5 倍。这种突变的保护性证实了阿尔茨海默病发病机制的假设,并为药物治疗开辟了新的策略。目前的主要任务是找到阿尔茨海默病的早期标志物 (预测因子),因为该病的症状仅在

淀粉样纤维形成后 10-15 年。最近的研究表明,特定的 microRNA 可以作为此类预测因子 (Akst,2013 年)。

在已知的众多长寿基因中,尤其是近年来,Sirtuin 调控基因家族对健康和长寿具有与热量限制类似的有利作用,因此备受关注。该家族基因的积极作用此前已在不同生物体 (酵母、蠕虫和苍蝇)中得到证实。还发现限制热量摄入会激活 Sirtuin 基因。2012 年,这种效果在小鼠实验中得到证实 (Zielinskaya 等人,2012 年),尽管其确切作用机制尚不完全清楚。

尽管现有数据存在一些不一致之处 (Burnett et al., 2011),但 Sirtuin 基因对长寿的重要作用是毋庸置疑的;相反,在下丘脑中发现人类衰老中心后,这一点变得尤为明显。

调控基因 P16 的表达会导致衰老细胞凋亡,它在衰老过程中也起着保护作用。众所周知,后者会积极产生被称为细胞因子的炎症分子,这些细胞因子会损害邻近的健康细胞。让身体摆脱衰老和凋亡细胞被认为是延长寿命的可能方法之一 (Baker 等人,2011 年)。

AUF1 基因对于保证正常寿命和延缓衰老也很重要,该基因的产物可以减少炎症过程并抑制免疫反应,从而减少与年龄相关的疾病 (包括癌症)。其产物 AUF1 蛋白对于细胞因子 mRNA 转录物的结合和降解至关重要。被敲除的小鼠

AUF1 基因表现出与端粒酶水平下降时相似的快速衰老迹象。此外,AUF1 蛋白与端粒酶基因的启动子结合并激活其转录 (Pont et al., 2012)。

在这方面,值得注意的是,端粒酶,三位研究人员 (E. Blackburn, L. Grader 和 D. Shostak)于 2009 年因发现端粒酶而获得诺贝尔奖,这种酶继续受到科学家和商业公司的密切关注 (Singer, 2012 年)。已经确定端粒长度可以在一定程度上作为一个人的健康和生物年龄的指标。端粒缩短与心血管疾病、癌症、糖尿病、阿尔茨海默病和免疫系统疾病的风险增加有关。因此,该网络引发了许多疾病的发作,这些疾病很少被归类为衰老和老年病 (Anisimov, 2008 年)。研究发现,心理压力 (如童年创伤)会导致端粒缩短,但运动和节制的生活方式可能会增加端粒的长度。确定端粒的长度被认为是一项重要的临床测试。人们认为,端粒的长度不仅可以预测寿命,还可以预示老年病的发病年龄。在发现端粒及其作为细胞时钟的作用后不久,出现了专门的公司,不仅测试端粒的长度,还开发有助于延长端粒的工具。2005 年,美国公司 TA-Sciences

端粒酶激活科学公司 (Telomerase Activation Sciences) 提供了一种用于保存和延长端粒的膳食植物补充剂。由于缺乏对其有效性的严格证据以及服用这种膳食补充剂可能引起的并发症,该公司被罚款并被暂停营业 (Dunning, 2012)。然而,端粒基因检测仍然非常受欢迎,尽管结果解释困难且非常主观。

衰老是转录组的逐渐退化

只有仔细分析单个基因、基因家族和整个基因组在正常和病理条件下不同发展阶段的工作 (表达),才能客观评估它们对衰老的贡献。这类研究开始得相对较晚,但已有的结果值得认真关注 (Graham 等人,2004 年,Welle 等人,2004 年)。因此,利用表达芯片技术,我们研究了 74 名年龄在 27-92 岁之间的个体中几乎所有人类基因 (33,000 个) 的表达谱特征;研究了因各种医疗原因而切除的肾脏健康区域。在 985 个基因中,表达水平发生了改变,其中 742 个基因的表达水平增加,343 个基因的表达水平显著降低。表达随年龄显著变化的基因称为年龄调节基因(ARG) (Welle 等人,2004 年)。ARG 表达谱与器官 (肾脏) 的形态和生理变化一致。有趣的是,皮质和大脑肾皮质的表达谱部分重叠。比较不同器官的表达谱时观察到了类似的关系。因此,在肾脏中分析的447个ARG中,在其他组织中检测到了227个ARG,并且它们的表达也随着年龄的增长而变化。似乎所有ARG都朝着同一个方向起作用。在此基础上,得出结论,衰老与整个基因组无关,而只与单个基因有关,这些基因的集合可能在不同组织中有所不同。这些基因在衰老过程中活性的减弱应该会导致相同类型的细胞功能受损,最终降低整个器官的特定功能。因此,衰老是转录活性的缓慢下降,是整个基因组的功能退化。还注意到,尽管年轻人的基因型存在明显差异,但他们的表达谱与老年人相比具有明显更多的相似性。通常,表达谱与实际年龄不对应,即器官或组织的生物年龄可能与实际年龄不对应。

这项研究的另一个重要结论是,人类与年龄相关的表达谱与其他动物物种 (包括哺乳动物) 的表达谱截然不同。因此,有必要研究人类而非其他物种的衰老过程。不幸的是,目前对整个人类基因组的表达谱的研究还不多。然而,这类研究有可能提供有关整个基因组、单个基因家族的功能以及影响其表达的因素的全新信息 (Anisimov 等人,2002 年)。

所获得的结果与已知的数据非常吻合,即一个人及其各个器官的生物年龄与时间顺序 (即绝对年龄)并不相同;每个人和每个器官都以自己的方式生活和衰老 (Braverman,2005)。借助各种功能测试以及各种实验室研究,可以找出身体各个器官和系统的年龄标记状态。表 4 给出了各个系统生理年龄相关功能抑制 (暂停)的开始年龄。

表4各器官功能活动下降的平均年龄及
身体系统开始衰退 (Braverman E.,2005)

身体/系统暂停	衰老标志	年龄
绝经	雌激素、孕酮	40
胃暂停	食物吸收	40
肺功能暂停	肺组织弹性增强,舒张压升高 压力	50
胸腺暂停	腺体大小、免疫系统状态	40
心脏停经/血管停经	血输出量、血流量	50
骨质疏松症	骨矿物质密度	三十
肾脏/肾衰竭	促红细胞生成素、肌酐清除率	40
感官暂停	听觉、视觉、触觉、嗅觉	40
生物暂停	神经递质:多巴胺系统	三十
	乙酰胆碱系统	40
	γ-氨基丁酸体系	50
	血清素系统	60
松果体 / 松果体暂停	褪黑激素	20
酪氨酸停顿期	降钙素、甲状腺素	50
肾上腺功能停经	睾酮、脱氢表雄酮	55
胰岛素停经	葡萄糖耐量	40
皮肤停经	胶原蛋白、维生素D的合成	三十五

然而,需要强调的是,生物年龄尺度上最先进的器官和系统是薄弱环节,它们最有可能成为

加速衰老和慢性疾病。这种现象的解释是其中存在功能活跃的“易感”基因。众所周知,后者被定义为与出生前和出生后发育相容的基因等位基因变体,但在不利条件下是各种慢性MD的原因(Baranov等人,2000年)。每个细胞都包含相同的基因组,但不同的基因在不同的器官和组织中发挥作用,因此ARG和易感基因的模式不同。它们中的许多基因可能匹配,但不一定匹配。

因此,衰老是一个纯粹的个体过程,既与整个身体有关,也与各个器官、组织和系统有关。器官、组织和系统的生物年龄差异具有遗传基础,并由功能缺陷的易感基因(包括其自身的ARG)的存在决定。

下丘脑是身体衰老的主要中心

近年来老年医学领域最重要的发现之一是,大脑皮层下结构 下丘脑在哺乳动物身体衰老过程中发挥着至关重要的协调甚至指挥作用(Zhang et al., 2013)。研究表明,小鼠下丘脑的炎症过程会破坏认知过程,并伴有多种组织的退化过程。至少在一定程度上,这些影响与抑制促性腺激素释放激素(GnRH)合成有关,而促性腺激素释放激素(GnRH)合成会刺激神经发生、脑细胞代谢、生殖和生长。在下丘脑细胞中的促炎细胞因子作用下,转录核因子NF- κ B被激活,进而激活免疫反应和炎症基因。实验表明,幼鼠下丘脑细胞中的NF- κ B活性极低,但随着年龄增长逐渐增加。

NF- κ B被其天然诱导蛋白IKKB激活,导致体重减轻、骨骼、软骨、肌肉和皮肤萎缩,以及所有生命支持系统功能受抑制。NF- κ B和IKKB基因的产物抑制GnRH基因的表达,并扰乱生殖周期,也就是说,它大大加速了所有自然衰老过程。下丘脑炎症加速外周组织衰老过程这一事实此前已为人所知,但这项研究清楚地表明,下丘脑可以充当衰老的主要调节器。当应用于人类时,这意味着出现了通过抗炎物质对大脑和下丘脑的直接作用来减缓衰老的新方法。正是在这条道路上,我们可以期待抗衰老药物产品的新的有希望的目标。

事实上,如上所述,抗炎因子AUF1具有抗衰老作用,可减少炎症反应和与年龄相关的疾病数量(Pont等人,2012年)。然而,炎症和激素合成抑制只是下丘脑老年周期的一部分,其中包括衰老机制。但该周期的另一部分旨在减缓衰老过程(Matarese等人,2013年)。该周期的主要启动者是Sirtuin基因,由下丘脑的特殊神经元(AGRP-Agouti相关

Sirtuin 蛋白是一种表达神经元的肽。Sirtuin 蛋白可预防炎症并降低 CD4+ T 细胞的活性。在敲除 Sirtuin 基因sirt1的小鼠中,CD4+ T 细胞的含量增加,但 T 调节细胞的数量减少,并且会出现自身免疫反应。因此,下丘脑可以通过 Sirtuin 基因积极影响免疫系统。低热量饮食可刺激下丘脑细胞中的 Sirtuin 合成,并减少炎症作用。相反,丰富的食物会导致 Sirt1 水平下降并引发免疫反应。目前正在对人体进行测试,以了解禁食如何抑制有害的自身免疫作用,以及食物如何反过来刺激免疫反应。

因此,加速和减缓衰老过程的主要途径都集中在下丘脑。

第一种方式包括促炎细胞因子,激活NF-kB和IKKB基因,以及影响身体衰老的炎症反应和自身免疫过程的诱导。

第二种方式可以通过低热量饮食、诱导sirtuin基因表达的体力活动来启动,从而导致GnRH基因失活、免疫反应减弱和身体恢复活力。

衰老和争取长寿的方法

综上所述,衰老遗传学已成为现代老年医学和分子医学中一个发展迅速的领域。毫无疑问,我们可以通过改善生活质量和对基因组施加针对性影响来影响衰老过程,从而延长活跃寿命。

而且在现实中,这两个方向是紧密相关的,这一点变得越来越明显 (Grossman,2005)。

为了对抗衰老并实现
活跃长寿期的最大持续时间:1.调节长寿基因的活性 抗衰
老剂 (适应原、激素)和
生物活性肽 (细胞因子)。

2. 中和内毒素 (抗氧化剂、螯合剂、复合物)。
3. 通过为功能缺陷等位基因的不表现创造条件 (与自身基因和谐相处 (Baranova 等,2001)),无症状地预防经常发生的 MD。

在老年医学 (临床老年学)中,许多不同的药物 (抗氧化剂、适应原、激素、生物肽、细胞因子、神经营养药物、螯合剂和螯合物)被广泛使用,并选择性地影响和消除外毒素和内毒素,纠正早期病理过程,使荷尔蒙平衡正常化,从而有助于延长寿命 (Anisimov,2003; Marchyk,2007; Khavinson,Malinin,2005)。

在应用老年医学领域,人们也已在积极长寿方面取得了一些成功,该领域被称为抗衰老医学。抗衰老医学是一种综合方法,其主要目标是利用可靠的先进医学成果和技术来早期发现、预防、治疗甚至逆转与年龄相关的过程。基因临床研究在抗衰老医学中发挥着重要作用 (Baranov 等人,2021 年)。

现代遗传学为针对人类基因组、实现积极长寿和成功抗击衰老提供了以前无法实现的机会。现在很明显,所有目前使用的抗衰老剂以及影响预期寿命的经验因素都直接或间接地调节基因的作用。直接针对已知抗衰老基因的能力仍然非常有限。大多数已知的抗衰老剂在蛋白质产品水平上起作用,其应用可能归因于替代治疗 (例如激素、螯合剂、抗氧化剂等)。基因的直接活性可能仅影响生物肽 (细胞因子),其中一些可以接触衰老基因的启动子序列并诱导其表达 (Khavinson 等人,2005 年)。用于靶向主要衰老调节基因 (ARG)表达的工具也在积极开发中。

更为先进和有前景的是通过易感基因影响健康质量,易感基因的变化会导致严重MD的发展。正如HUGO项目主任弗朗西斯·柯林斯 (Collins,1999)所说,“我们当中没有人的基因是完美的,随着基因研究的进展,每个人都会患上某种疾病。”目前,易感基因检测是新方向 预测 (预防)医学的方法论基础,其目的是尽早发现一个人对慢性病的遗传易感性,在症状出现之前进行预防,并开发个性化的预防和治疗方法 (Baranov等人,2000年;2005年)。预测医学中与衰老过程直接相关的部分是药物遗传学/组学、营养遗传学/组学、毒理基因组学、生态遗传学 (与各种毒素、工业和农业毒物的基因相互作用)和心理遗传学/组学 (个体对心理压力和其他社会因素的反应) (Baranov,2009;Baranova, 2005)。

目前,关于易感基因的信息很多,这些基因决定了一个人对各种不同的、主要是最常见的慢性疾病的遗传易感性。这些基因尤其是基因网络和主要易感基因的多态性特征,这些基因包括心血管疾病和肿瘤疾病、严重的肺部疾病、骨骼疾病、许多妇科和产科疾病、糖尿病、动脉粥样硬化等。有关这种疾病分类的信息可在本专著的其他章节中找到。

基因护照 (GP) 的概念已经形成,并已在抗衰老医学中得到实际应用。针对孕妇、运动员和

正在开发和实施极端职业。毫无疑问,在单个 GP 框架内对 GP 进行脂质代谢、肾素-血管紧张素系统、凝血和细胞粘附、神经递质受体、钙代谢和免疫调节剂的测试与解决活跃长寿问题直接相关。正是借助这些基因的测试,才有可能制定出主要旨在改善生活质量和寿命的个性化预防计划 (Baranov,2009 年;Baranov 等,2020 年;Baranova,2006 年)。

减缓衰老过程的药理药物

目前,老年医学的主要关注点集中在寻找针对代谢途径各个环节的药物,以减缓衰老过程。在这方面,最有希望的结果是雷帕霉素和二甲双胍。雷帕霉素是一种抗生素,于 1965 年从医用拉帕努伊泥细菌中分离出来,广泛用于治疗肾移植后患者,是哺乳动物雷帕霉素靶标 (mTOR) 代谢途径的特异性抑制剂,包括对细胞代谢和衰老至关重要的丝氨酸/苏氨酸激酶 (Anisimov et al., 2011)。mTOR 代谢途径参与了从自噬到细胞蛋白质合成的数十亿细胞反应。许多与长寿相关的突变会降低这种代谢途径的活性,并使身体转向限制热量的代谢特征。先前的研究表明,mTOR 抑制剂雷帕霉素可以延长果蝇、酵母、线虫的寿命。

最近,雷帕霉素的抗衰老作用也在小鼠身上得到证实。在一项为期两年的实验中,雷帕霉素显示出抑制小鼠体重增加、减缓所有衰老迹象、延长寿命并降低肿瘤发生率 (Anisimov 等,2011 年)。这项工作产生了巨大影响并激发了大量研究 (Demidenko,2011 年;Khanna 和 Kapahi,2011 年;Longo 和 Fontana,2011 年;Spong 和 Bartke,2012 年)。研究发现,mTOR 活性降低可使小鼠的平均寿命平均增加 16%,抑制 P16 和多泛素蛋白基因的表达并降低传染病的发病率。总体而言,mTOR 活性降低的表型效应与热量限制的表型效应相似。

有研究表明,抑制 mTOR 代谢途径会影响衰老过程本身,而不是阻断这一复杂过程中的任何单一机制或反应 (Wu et al., 2013)。

因此,雷帕霉素的抗衰老作用机制与上述下丘脑调控的延长寿命的途径是一致的。

1970 年,VM Dilman 等人提出了抗糖尿病双胍类药物有望成为抗衰老和抗癌药物的观点。二甲双胍 (苯乙双胍)不仅降低了血液中的胰岛素和葡萄糖水平,还延长了小鼠的寿命 (Anisimov 等人,2005 年;Dilman 和 Anisimov,1980 年;Graham 等人,2004 年)。此外,该药物具有明显的抗肿瘤作用,它阻断了 AMPK/mTOR/S6K1 的代谢途径,并降低了多种

蛋白激酶,包括 HER1 和 HER2 酪氨酸激酶受体,对乳腺癌细胞的生长至关重要 (Anisimov 2003;2008) (图 2)。
胰岛素和 TOR 代谢途径的破坏解释了二甲双胍的降血糖和抗肿瘤作用,以及其抗衰老特性。酵母、蠕虫、昆虫和小鼠的预期寿命增加 (Anisimov 和 Bartke,2013)。

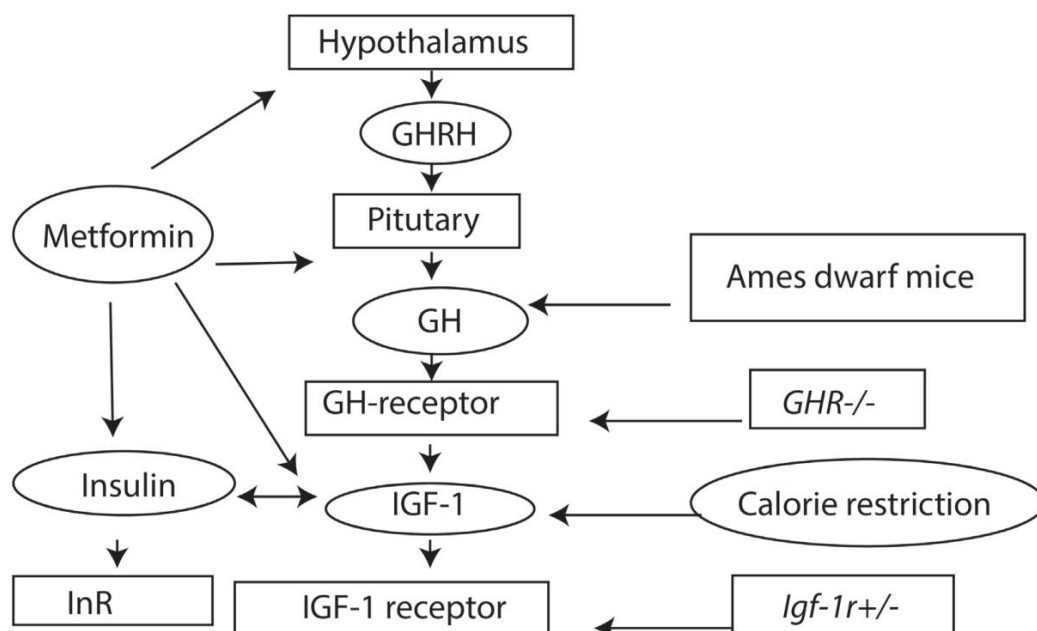


图2. 二甲双胍、热量限制和基因改造对信号通路生长激素 - 胰岛素 - 胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 的作用途径(Anisimov 等人,2003)。

根据 VN Anisimov 的说法,二甲双胍和雷帕霉素可被视为研究细胞、整个生物体和肿瘤层面衰老过程之间关系的关键药物 (Anisimov 等人,2003 年)。这两种药物都能延缓细胞衰老或导致细胞凋亡和自噬。衰老细胞的死亡是一种保护机制,可防止其可能转化为肿瘤细胞。事实上,专门的研究表明,衰老细胞的选择性死亡可延长小鼠的寿命,因为它可以保护它们免于癌症的发展。此外,衰老细胞开始分泌促炎细胞因子,从而引发邻近健康细胞的炎症反应。

研制药物或人工激活杀死衰老细胞的基因现在被认为是延长寿命的一种新的可能途径 (Baker et al.,2011)。

Harman 和 Emanuel 的衰老自由基理论假设了 ROS 的关键作用,该理论继续成为众多研究的焦点,并成为研究和开发

具有抗氧化作用的新型药物制剂 (Anisimov, 2008)。大量实验数据证实了这些化合物的致突变作用及其致癌特性 (Anisimov, 2008; Jonsson 等, 2012)。最近, 一种用于中和 ROS 的新型有前途的抗氧化剂已被开发出来, 并正在由院士成功进行临床试验

斯库拉切夫。

然而, 必须指出的是, 近年来对抗氧化剂作为致癌促进剂的态度发生了重大变化。2011年, 第一份报告发表, 称一直被认为是癌症诱导剂的ROS化合物实际上可能是有用的, 因为它们本身可以抑制肿瘤生长 (Nazarov等, 2017)。2014年, 瑞典作者的一项详细研究发现, 维生素E和N-乙酰半胱氨酸等众所周知的抗氧化剂会促进小鼠肺癌的生长 (Scudellari, 2011)。事实证明, 这是因为抗氧化剂可以中和身体所有细胞 (包括正常细胞和肿瘤细胞) 中的ROS。过量抗氧化剂会导致ROS浓度降低, 从而降低致突变作用, 从而促进肿瘤生长, 也就是说, 抗氧化剂具有增强致癌作用。

此外, 研究发现, 抗氧化剂还显著降低肿瘤细胞中P53基因的表达, 这有助于肿瘤细胞的存活, 进一步加剧不利形势。

早在 1994 年, 人们就注意到服用抗氧化剂 β -胡萝卜素的吸烟者比不服用这种抗氧化剂的吸烟者患肺癌的几率更高。2012 年, 一项对 72 项肺癌患者抗氧化疗法试验的荟萃分析证实了这一结论。在人类细胞中也观察到了抗氧化剂的类似作用机制。目前尚不清楚这种影响是否仅限于肺癌, 还是具有普遍性并延伸至其他肿瘤。

衰老表观遗传学简介

衰老过程以及与之密切相关的慢性疾病 (衰老疾病) 具有典型的多因素性, 即衰老不仅是遗传因素, 而且是表观遗传因素 (epi

- 上文; 希腊文) 调控基因组的工作。表观遗传调控 (变化或紊乱) 是衰老过程中基因表达变化的主要原因之一。根据衰老的表观遗传理论, 不仅基因突变会随着年龄的增长而积累, 而且许多适应不良的表观遗传变化 (表观突变) 也会破坏基因的转录并使其工作不同步。表观遗传变化会在整个生命过程中发生。它们是稳定的, 并且可随着有丝分裂细胞的分裂而遗传。越来越多的证据表明, 它们可以跨代传递。

表观遗传因素直接或间接地影响基因组的功能活动, 导致稳定的变化, 这些变化不会影响 DNA 的一级结构 (通过核苷酸序列), 但在调节基因的工作中起着至关重要的作用。已知的表观遗传变异和基因组功能调节机制非常多样化, 包括 DNA 甲基化 (胞嘧啶核苷酸)、组蛋白的乙酰化或甲基化, 这些蛋白可以稳定 DNA

结构、microRNA对靶基因的调控以及DNA链的螺旋化（异染色质化），使得单个基因或DNA片段无法被转录酶接近。

基因组的各种移动元素 转座子 也可以充当转录调节剂。

这些表观遗传变化对衰老过程的贡献才刚刚开始被研究。

所得到的结果非常矛盾,并且仍然主要局限于DNA甲基化的分析。

40年前描述的哺乳动物细胞中与年龄相关的DNA去甲基化在同一生物体的不同组织中有不同的表达,并且可能与原始细胞转化有关。

实验表明,在脑细胞中,DNA去甲基化与认知能力障碍相关,这是阿尔茨海默病脑细胞的特征 (Sayin et al.,2014)。

增加酶 Dnmt3a2 (一种将甲基基团附着到胞嘧啶上的酶)的活性可恢复小鼠的记忆。据推测,卵子会阻止未知的记忆抑制基因的功能。在老年小鼠的大脑中发现的酶 Dnmt3a2 水平较低,而在年轻小鼠中则受到抑制,这会导致记忆受损。在海马细胞中,DNA 甲基化在学习过程中会降低,从而导致基因激活 这是学习的主要标志,但会随着大鼠年龄的增长而增加 (Oliveira 等人,2012 年)。与年龄相关的高甲基化表明功能失活,在许多基因和相当长的 DNA 序列中都观察到了这种现象,这是衰老和肿瘤细胞的特征。

随着年龄增长,脑细胞和其他组织中的许多 rRNA 和结构基因启动子都会发生整体高甲基化。同时,包括转座遗传元件在内的重复序列也会发生整体去甲基化 (Moskalev, 2013)。

DNA 螺旋化 (异染色质化)与寿命的关联已在酵母、蠕虫和果蝇中得到证实,最近在小鼠的复制性细胞衰老模型中也得到证实 (Barnes, 2011)。除了改变基因及其启动子的甲基化模式外,组蛋白乙酰化 (组蛋白密码)在衰老过程的调节中也发挥着重要作用。

在小鼠中,研究显示随着年龄增长,耳廓细胞的 DNA 甲基化增加,组蛋白乙酰化减少,也就是说,转录组的活性逐渐降低 (Barnes, 2011)。直到最近,衰老细胞中细胞核异染色质化的减少才被认为是细胞衰老的典型特征,但最近的数据表明,随着年龄增长,细胞核中异染色质位点会积累,并沿着染色体移动,这会显著影响邻近基因的频谱和功能活性。

DNA 的表观遗传变化贯穿整个生命过程:它们始于配子形成和胚胎形成的早期阶段,当然也始于出生后阶段。它们在有丝分裂细胞分裂过程中稳定地遗传。要了解衰老机制,重要的是要注意,表观遗传变化 (包括长寿能力)可以随配子传递,也就是说,也可以遗传。

表观遗传特征的跨代传递已在植物、果蝇、蠕虫和小鼠中得到证实 (Akst, 2013)。此外,2011 年对秀丽隐杆线虫的实验发现,导致预期寿命增加的表观遗传变化可以遗传至少三年

代际传递 (Wood 和 Helfand, 2013)。表观遗传变化的跨代传递也出现在人类中。1938 年,祖父遭受严重饥荒的丹麦儿童

1939 年,2 型糖尿病和心血管疾病的发病率显著增加 (Greer et al., 2011)。被围困的列宁格勒居民也表现出类似的模式 (Hughes et al., 2009)。

众所周知,儿童早期的生活条件会对以后的发展产生长期影响,直接影响 DNA 的甲基化。2011 年在英国进行的一项研究比较了来自不同社会群体的 40 人的 DNA 甲基化情况。研究发现了 6,000 个基因,包括 1,252 个启动子区域,这些基因的甲基化程度因儿童时期的生活水平而存在显著差异。然而,这些表观遗传差异是在什么年龄形成的,以及它们如何影响以后的生活仍不清楚 (Khoroshikhina, 2004 年)。

在童年经历列宁格勒围城战的幸存者中,发现了严重的心血管系统和肝脏病变。显然,这种躯体病变的原因是饥饿引起的持续表观遗传变化和基因组功能 (Luiggi, 2011)。

外源因素引起的基因组表观遗传变化对各种表型特征 (包括衰老过程)的长期影响问题才刚刚开始被研究。然而,越来越多的数据表明,这种变化不仅可以在老年时表现出来,甚至可以遗传给后代。人类的跨代遗传效应表现在 2 型糖尿病和一些肿瘤上 (Khoroshikhina, 2002 年)。除了基因组、生活方式和行为的特殊性外,我们不仅决定了我们的生活质量,还决定了我们 (孙子)的健康和生活。在西班牙进行的一项研究中,7,000 人被分成三组,其中一组在 5 年内接受了以植物为基础的低热量地中海饮食 (PREDIMED),这被发现可以显著改变与 2 型糖尿病和代谢综合征相关的转录因子 TCF7L2 的表达。长期采用这种饮食可显著降低血糖水平,并显著 (达到人口水平)降低具有高心血管疾病遗传风险的个体 (TCF7L2 不良等位基因的纯合子或杂合子)的中风和心肌梗塞的发病率

基因。

结论

近年来,衰老过程研究取得了重大进展。它涉及澄清和纠正现有的老年学规定并论证新的规定,将科学研究的兴趣转向表观遗传学方向,并在系统遗传学领域寻找解决老年学问题的方法。

尽管利用新分子技术寻找衰老候选基因并没有取得突破性发现,但它揭示了许多重要的相关性。

发现:

- 罹患马里兰州痴呆症的基因不会显著影响最大寿命。
- 全基因组分析可以识别具有高与长寿相关的概率。
- 仅根据遗传学结果来预测个人寿命甚至长寿除家庭和回忆数据外,无法进行测试。

发现淀粉样蛋白基因中存在保护性突变,可以防止阿尔茨海默病的发展,这无疑对衰老遗传学具有重要意义。这种突变的存在为寻找抗老年痴呆症的药物开辟了新的机会。

总结近年来关于衰老和长寿遗传学的大量数据,我们可以发现,仅通过分析基因及其突变,是无法理解衰老的复杂过程的,因为衰老涉及数千个基因、数百条代谢途径和数十亿个细胞。

涉及化学反应。

人们认为,人类健康中遗传因素仅占30%左右,绝大部分健康是由外界因素决定的,因此,各种外界因素(饮食、生活、习惯等)对个人基因组特征的实现起着决定性的作用。

正如通过 GWAS 方法对 MD 候选基因和衰老基因进行全基因组分析所显示的那样,遗传因素本身对许多慢性疾病(包括衰老疾病)发展的贡献通常不超过 10-15%。因此,对与长寿相关的候选基因、基因组和数百个多态性位点的测试还不足以达到预测个体寿命的水平。基因本身在复杂表型形成中的作用很小,最有可能是由于基因间、超分子和细胞间相互作用的复杂机制、调节基因活性的特殊性、客观评估外部因素的真实贡献的困难等原因。

并非巧合的是,最近在研究 MD 的分子性质时,人们更加关注候选基因的功能以及调节其活性的表观遗传机制。转录组谱分析提供了有关与年龄相关的基因组功能特征的宝贵信息,以及不同组织甲基化谱的研究。

如今,测试整个基因组更多的是一种智力和审美价值,但它不太可能在日常生活中发挥作用。不考虑患者生活方式和特征的基因数据总是会导致错误。基因测试的结果,包括长寿基因,只是一位艰苦而负责任的专家为基因调控创建个人基因组或表观基因组程序工作的开始。

只有功能性基因组研究而非静态基因组研究才能摆脱遗传性缺失和无法正确解释基因检测结果的困境,而基因检测结果总是由对候选基因等位基因变体的常规分析导致。最近发表的一篇关于使用饮食纠正不利基因变体表达可能性的文章很好地说明了这一点。对 MD 遗传易感性进行基因检测的悲惨经历表明,解决老年医学问题的现代方法也应基于表观遗传医学,即对候选基因的功能、其转录和代谢特征以及其定向表观遗传纠正不利等位基因的能力进行个体分析。研究和选择群体时,必须考虑回忆数据、临床回忆和实验室结果。这是针对性表观遗传效应的路径,旨在纠正弱化的基因变体,即考虑到临床基因组的个体特征,从中可以期待在保持活跃长寿和实现最大自然寿命方面取得重大成功。

对包括遗传、分子、生活方式数据在内的个人数据进行高级综合分析是成功的抗衰老方法和治疗所必需的。

参考

Akst J. 血液检测可诊断阿尔茨海默氏症?循环微小 RNA 可帮助医生诊断神经退行性疾病 // 科学家。2013 年 7 月 30 日。

<http://www.the-scientist.com/?articles>。

查看/articleNo/36756/title/阿尔茨海默氏症血液检测/

Anisimov V.,衰老的分子和生理机制;SPb,Nayka 2003. p 468

Anisimov V.,衰老的分子和生理机制;SPb,Nayka.第 2 卷,2008 年。

Anisimov SV,Bogeler KR,Anisimov V. 利用微芯片技术研究褪黑激素对小鼠心脏基因表达的影响。//俄罗斯科学院报告, 2002 年。第 383 卷。第 2 期。第 1-6 页。

Anisimov VN,Zabehinski MF,Popovich IG 等。雷帕霉素可延长近交系雌性小鼠的寿命并抑制其自发性肿瘤发生//细胞周期。2011 年。第 10 卷。第 24 期。第 4230 页-4236。

Anisimov VN,Berstein LM,Egormin PA 等人。二甲双胍对 HER-2/neu 转基因小鼠寿命和自发性乳腺肿瘤发展的影响//Exp. Gerontol。2005. 第 49 卷,第 685-693 页。

Anisimov VN,Semchenko AV,Yashin AI 胰岛素和长寿:抗糖尿病双胍类药物作为抗衰老剂//生物老年学。2003 年。第 4 卷。第 297-307 页。

Anisimov VN,Bartke A. 生长激素-胰岛素-IGF-1 信号在衰老和癌症中的关键作用//肿瘤学/血液学评论。2013 年。第 87 卷。第 201-223 页。

Arking EB KLOTHO 基因功能变体与高密度脂蛋白胆固醇、血压、吸烟和长寿之间的关联//Circ. Rec. 2005. 第 96 卷,第 412 页。

Baker DJ,Wijshake T.,Tchkonia T. 清除 p16Ink4a 阳性衰老细胞可延缓衰老相关疾病 // Nature。2011 年。第 479 卷。第 7372 期。第 232-236 页。

Baranov VS 等人,《预测医学的演变》,2021 年,EcoVector,S.Pb,书籍。359 页

Baranov VS,Khavinson VH,检测多因素疾病的基因易感性。

遗传通行证:方法和建议。SPb.,Foliant,2001 年,48 页。

Baranov VS, Baranova H., Ivaschenko T., Aseev M. 人类基因组和易感基因。

预测医学导论。书籍。SPb. Intermedika, 2000 年, 272 页

Baranov VS, Baranova H., Ivaschenko T. 人类基因组作为预测医学的科学基础。医学基因组学。图书。Baranov

VS 和 Kiselev LL 著// Akademkniga, 2005 年。第 361-379 页。

Baranov VS 遗传护照 个性化预测医学的基础。SPb, 出版商 NL,

2009

Baranova H. 基因组学和个性化预防计划还有很长的路要走。简要概述// J. Eur. Antiaging Med. 2005. 第 1 卷。第

16-18 页。

Baranov VS, Kuznetcova TV, Kascheeva TK, Ivaschenko T. 遗传病的产前诊断。现状与展望。第 3 版更新。SPb,

EcoVector, 2020 年

Baranov VS, Baranova H. 衰老的遗传方面// 老年学进展。2007 年。第 20 卷。

第 2 号, 第 26-34 页。

Baranov VS, Baranova H. 遗传护照 积极长寿和最大寿命的基础// 老年学进展, 2009 年。第 22 卷。第 1 期。第 84-91

页。

Baranov VS, Glotov O., Baranova E. 衰老和预测医学基因组学// 老年学进展 2010。第 23 卷。第 3 期。第 329-338 页。

Baranova H. 我们的基因、我们的健康和我们的。 (Nos gènes, notre santé et nous) 。埃德。 Armand Colin, 巴黎, 书籍,

2004 年。215 页

Baranova H. DNA 遇见自己。或者如何更长久地保持年轻。出版社: ACT; SPb, 2006 年。

Baranova H. 从遗传学到基因组学// 变形记。2012 年。第 1 期。第 3-7 页。

Barja G. 更新衰老的线粒体自由基理论: 综合观点、关键方面和混杂概念 // 抗氧化物。氧化还原信号。2013 年。第 19 卷。

第 12 期。第 1420-1445 页。

Barnes CA 衰老的秘密: 正常衰老的大脑是什么样的? // F1000 Biol Rep.

2011。卷。 3。第 22 页。doi:10.3410/B3-22。

Braverman E. 抗衰老医学的年龄印记// J. Eur. Antiaging Med. 2005. No 1. P. 7-8。

Burnett C., Valentini S., Cabreiro F. Sir2 过表达对秀丽隐杆线虫和果蝇寿命没有影响 // Nature。2011 年。第 477

卷。第 7365 期。第 482-485 页。

Collins Fr.S. Shattuck 讲座 人类基因组计划的医学和社会影响 // N. Engl. J. Med. 1999. 第 341 卷,第 1 期,第 28-37 页。

Cossins D. 地中海饮食可降低遗传性中风风险。研究人员表明

地中海饮食可能会抵消具有某种遗传变异的人患心血管疾病和中风的风险 // 科学家。2012 年。8 月 13 日 :[http://www.thescientist.](http://www.thescientist.com/?articles.view/articleNo/37041/title/地中海饮食降低遗传性中风风险/)

[com/?articles.view/articleNo/37041/title/地中海饮食降低遗传性中风风险/](http://www.thescientist.com/?articles.view/articleNo/37041/title/地中海饮食降低遗传性中风风险/)

Demidenko ZN 雷帕霉素促进生命迈向长生不老 // 细胞周期。2011. 第 10 卷。第 24 期。页。
4206.

Dilman VM, Anisimov VN 苯乙双胍、苯海拉明或左旋多巴治疗对 C3H/Sn 小鼠寿命和肿瘤发生率的影响 // 老年学。1980. 第 26 卷。第
241-246 页。

Dunning H. 抗衰老药丸受到质疑。前生物技术高管提起诉讼,指控该公司从事欺骗性商业行为 // 科学家。2012 年 7 月 31 日 :[http://](http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/32443/title/Anti-aging-Pill-Challenged/)
www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/32443/title/Anti-aging-Pill-Challenged/

Fraser S.,Slavik V. 十年人生:这是选择的问题吗? // Arch. Intern. Med. 2001. Vol.
217.第113-117页。

Glotov O.,Baranov VS,基因多态性和衰老//老年学进展,2007.卷。
20.第2号。35-55页。

Graham E.,Rodwell J.,Sonu R. 等人。人类肾脏衰老的转录谱//
公共科学图书馆生物学。 2004.卷。 2.第12号。P.e427。

Greesaman BJ,Benson E.,Brewster SJ 等人。基于单倍型鉴定与人类寿命相关的微粒体转移蛋白标记物//美国国家科学院院刊。
2003 年。
第 100 卷,第 14115-14120 页。

Greer EL,Maures TJ,Ucar D. 等人。秀丽隐杆线虫跨代表观遗传寿命//《自然》。2011 年。第 479 卷。第 7373 期。第 365-371 页。

Grossman T. 抗衰老医学的最新进展//Keio J. Med.2005. 第 54 卷。第 85-94 页。

Hekimi S.,Guarente L. 遗传学和衰老过程的特异性//科学。2003.第 299 卷。
1353-1354 年。

Hughes LA,van den Brandt PA,de Bruïne AP 等。早期饥荒与结直肠癌风险:表观遗传机制的作用 // PLoS One.2009 年。第
4 卷。第 11 期。第 e7951 页。doi:10.1371/journal.pone.0007951。

Janssen JA IGF-1 基因多态性在衰老和与年龄相关的疾病中的作用//抗衰老世界会议。蒙特卡洛,2005 年 3 月 10-12 日。第 116-117 页。

Jonsson T.,Atwal JK,Steinberg S. 等人。APP 突变可预防阿尔茨海默病和与年龄相关的认知衰退 // Nature。2012 年。第 488 卷。第 7409 期。第 96-99 页。

Kawano KJ,Ogata N.,Chiano M. 等。Klotho 基因多态性与绝经后老年妇女骨密度的关系//J. Bone Miner. Res. 2002. 第 17 卷。第 1744-1751 页。

Khanna A.,Kapahi P. 雷帕霉素:一石二鸟 // 衰老 (纽约州奥尔巴尼) 。2011 年。卷。3. 第 11 期,第 1043-1044 页。

Khavinson V.Kh.,Anisimov SV Malinin VV,Anisimov VN 基因组调控和衰老 M. :编辑 :俄罗斯医学科学院 2005。

Khavinson V.Kh., Malinin VV 基因组调控的老年学方面。KARGER, 2005 年。

Khoroshikhina LP 在儿童时期经历过列宁格勒围城的中老年人躯体疾病特点//老年学杂志。2004 年。第 14 卷。第 55-65 页。

Khoroshikhina LP 儿童禁食是导致老年人患病的原因 (以第二次世界大战期间列宁格勒的封锁为例) //SPb.,2002 年。第 188 页。

Klatz R. 抗衰老医学,世界上发展最快的医学专业 // J. Eur. 抗衰老医学。2005 年第 1 期。10-12 页。

Longo VD,Fontana L. 间歇性补充雷帕霉素作为饮食限制模拟物 // 衰老。2011 年。第 3 卷。第 11 期。第 1039-1040 页。

Luiggi C. 童年的表观遗传效应。早期的生活条件会对 DNA 甲基化产生持久而广泛的影响 // 科学家。2011 年。10 月 21 日 :<http://www.the-scientist.com/?articles.view/article-No/31310/title/儿童时期的表观遗传效应/>

Matarese G., Procaccini C., Menale C. 等人。促进饥饿的下丘脑神经元调节效应和调节性 T 细胞反应 // 美国国家科学院院刊。2013 年。第 110 卷。第 15 期。P. 6193-6198。

Moskalev AA 衰老和基因。 SPb.,Nauka,2008。第 357 页。

Moskalev AA 《衰老和长寿的遗传学和表观遗传学》。《生态遗传学》,2013 年。第 3 卷。11.第1号。3-11页。

Marchyk GI 计算机老年学:新学科的创立。数学模型、数据分析和计算。由 Marchyk 编辑。知识实验室。M.:BINOM,

2007 年。

纳扎罗夫 PA、奥斯特曼 IA、托卡丘克 AV 等人。线粒体靶向抗氧化剂作为高效抗生素//科学报告。2017.卷。7. doi:10.1038/s41598-017-00802-8。

Oliveira AM、Hemstedt TJ、Bading H. 挽救与衰老相关的 Dnmt3a2 表达受体认知能力下降 // Nat. Neurosci. 2012. Vol. 15. No. 8. P. 1111–1113.

Olovnikov AM 衰老是由于缺乏 DNA 复制而导致端粒变短的结果 // 苏联科学院新闻。生物学系列,1992 年,第 4 期,第 641-643 页。

Olshansky SJ Future. 长寿红利 // Scientist. 2006. Vol. 20. P. 28–35.

Perls T、Levenson R、Regan M、Puca A. 活到 100 岁需要什么? // Mech. Ageing Dev. 2002. 第123卷,第231-242页。

Pont AR、Sadri N、Hsiao SJ 等人。mRNA 衰变因子 AUF1 通过激活端粒酶转录来维持正常衰老、端粒维持和抑制衰老//Mol. Cell. 2012.第47卷,第1期,第5-15页。

Puzyrev VP 等。动脉高血压的遗传学。红色书。Chazov EI 和 Chazova IE 的动脉高血压手册。Media Medika//2005 年。第 61-79 页。

Puzyrev VP 表型/基因型相关性和多因素疾病的发病机制。//Vestnik 俄罗斯医学科学院。2011 年。第 9 期。第 17-27 页。第 3-7 页。

普济列夫副总裁等人。人类基因组的病理解剖学。新西伯利亚。奈卡,托木斯克,2007

Sayin VI、Ibrahim MX、Larsson E. 等。抗氧化剂加速小鼠肺癌进展//Sci. Transl. Med. 2014. 第 6 卷,第 221 期,第 221 页。

Scudellari M. 自由基逆转 自由基被广泛认为会促进癌症,但实际上可能会减缓肿瘤的生长 // 科学家。2011 年 7 月 6 日 :<http://www.thescientist.com/?articles.view/articleNo/30867/title/激进-逆转/>

Singer T. 活细胞计时器。在科学的世界里。2012 年第 2 期。第 52–55 页

Sinclair D. 等。长寿基因的秘密。在科学的世界里。2006 年。第 6 期。第 23–29 页。

Spong A、Bartke A. 雷帕霉素减缓小鼠衰老//细胞周期。2012. 第 11 卷。第 5 期。第 845 页。

Welle S., Brooks AI, Delehanty JM 等。20-29 岁和 65-71 岁女性的骨骼肌基因表达谱 // Exp. Gerontol. 2004 年。第 39 卷。第 369-377 页。

Wood JG, Helfand SL 染色质结构和转座因子在生物体衰老中的作用 // Front. Genet. 2013. 第 4 卷。第 274 页。

Wu JJ, Liu J., Chen EB 等。通过基因手段降低 mTOR 表达可延长哺乳动物寿命并减缓特定节段和组织衰老 // Cell Rep. 2013. Vol. 4. No. 5. P. 913-920。

Zhang G., Li J., Purkayastha S. 等人。下丘脑对全身性衰老的编程涉及 IKK- β 、NF- κ B 和 GnRH // 《自然》。2013 年。第 497 卷。第 7448 期。第 211-216 页。

Zielinskaya E. 哺乳动物的长寿基因? 研究人员首次发现 sirtuin 基因可延长小鼠寿命的证据 // 科学家。2012 年 2 月 23 日: <http://www.thescientist.com/?articles>。
查看/articleNo/31732/title/哺乳动物长寿基因/

第四章

预防医学中的衰老分子生物标志物

阿列克谢·莫斯卡列夫

电子邮件: amoskalev@list.ru

介绍

衰老是代谢错误和外界应激因素对生物体个体发育产生破坏性影响的结果,表现为维持体内平衡的系统的代偿性功能亢进和衰竭(从分子到生物体水平),以及在与生命相适应的生活条件下患病和死亡的可能性增加(Moskalev,2014)。

同一年龄的人的衰老速度可能存在很大差异。同一生物体的不同系统和器官的衰老速度也不同。一个系统的衰老会导致许多其他系统的变化。例如,心血管系统的衰老会导致神经退化和认知障碍、肝脏和肾脏疾病。代谢综合征会影响免疫系统的衰老。因此,除了护照(日历、实际)年龄外,每个人都有一个由其个人衰老速度决定的生物年龄。衰老速度取决于人的遗传特征,并且在很大程度上取决于环境因素与维持身体内部环境稳态(恒定)的系统的相互作用。

在经典生物老年学中,当谈到衰老速度时,他们通常会考虑模型动物的平均寿命和最大寿命的变化。然而,人的寿命如此之长,以至于在生活方式、饮食、各种药物、基因和细胞疗法的影响下研究其寿命指标在经济上是不切实际的。因此,人们产生了揭示各种生理和代谢变化与年龄的关系的想法,监测这些变化将有助于评估预防和治疗加速衰老的有效性。

现代医学中许多参数的生理标准随着年龄的增长而发生变化。这为观察和测量年龄偏差创造了先决条件。同时,偏差的随机性(随机性)水平正在增加,这使得解释衰老率数据变得困难。

衰老的生物标志物

衰老生物标志物是可测量的参数,随着人类衰老而可重复地、定性和定量地变化(Moskalev,2016)。衰老诊断生物标志物对于早期诊断和预测与年龄相关的慢性疾病的风险以及监测其预防和治疗的效果具有巨大潜力。

许多与年龄有关的病症都是以潜伏形式发展的。在早期阶段,该疾病的临床表现并不具有特异性,与其他与年龄相关的变化相似。此外,越早发现与特定疾病风险相关的偏离常态,预防就越有效,就越有可能成功预防危及生命的疾病

状况。

2004年,美国国家老龄化研究所所长兼创始人R. Butler发现衰老生物标志物应满足的几个标准(Butler等,2004):

- 它们必须随着年龄的增长而改变;
- 它们可以预测特定与年龄相关的疾病的早期阶段;
- 大多数患者应能负担得起,并且不需要进行严重干预

在身体内或进行痛苦的过程。

在此基础上,我们可以预测个体衰老的加速或延缓,追踪旨在防止衰老的措施的有效性,例如改变饮食和生活方式、增加体力活动以及抗衰老药物的有效性。

衰老生物标志物是人体功能状态的一般定性和定量指标;这是它们与特定与年龄相关的病理(2型糖尿病、心血管疾病、阿尔茨海默病或帕金森病)的风险因素的主要区别。

乔治梅森大学的 Ancha Baranova 教授指出,生物标志物的主要优势在于最大程度的预测能力(Fomenko 等人,2016年)。因此,生物标志物完全不需要与其评估的过程具有已知的功能关系。

例如,临床使用的 CEA 和 PSA 肿瘤标志物的作用,或糖尿病标志物 HbA1c 的生物学意义,目前尚不清楚。然而,这丝毫不会降低它们在检测严重疾病方面的重要性。

在寻找潜在生物标志物时,选择一种指标作为衰老生物标志物来满足所有这些标准是相当困难的。每种生物标志物都有自己的

优点和局限性。因此,衰老速度的生物标志物的评估应该是复杂的。

目前,正在开发的方法建议使用几十种生物标志物的组合。开发人类衰老生物标志物的方法主要有四种:临床、实验、混合和综合。

1987年,老年病学家 VM Dilman 出版了《四种医学模式》一书,他在书中证实了使用简单的方法来评估身体过早衰老,这些方法适用于日常临床实践。体重增加或更准确地说是身体脂肪含量等参数可以通过身高、体重指标以及皮肤厚度和脂肪褶皱的测量数据间接计算出来,可以判断多种严重疾病的倾向(动脉粥样硬化、2型糖尿病、中风、骨关节炎和高血压)。总血脂蛋白和甘油三酯水平是动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗死和胰腺炎易感性的标志。胆固醇水平和低密度脂蛋白组成中的胆固醇偏离正常值是动脉粥样硬化或心脏病的易感性。空腹时血浆葡萄糖含量超过标准值(≥ 6.1)和摄入75克葡萄糖后2小时血浆葡萄糖含量超过标准值(≥ 11.1),表明患有2型糖尿病。血压值表明高血压的可能性、中风的风险、冠心病的风险。

分子生物标志物

脱氧核糖核酸(DNA)是携带有关人体所有细胞功能的遗传信息的载体。它是人体体细胞核的环状染色体、线粒体和46条线性染色体的基础。与其他生物分子不同,每种类型的染色体在每个细胞核中仅存在两个副本,而在生殖细胞(精子或卵细胞)中,每个染色体通常只有一个副本。因此,即使在重要基因位点发生少量DNA断裂也可能是致命的。由于细胞分裂期间或诱变因素(电离辐射、自由基、有毒物质)的影响下发生多次复制,损伤会随着年龄的增长而累积,DNA的质量也会下降。

DNA损伤通常被修复酶快速消除,修复酶会以DNA分子第二链的相应区域为模板,修复DNA链断裂、消除错误、填补核苷酸序列的空缺。然而,随着年龄增长,修复能力会逐渐下降。DNA修复酶活性的消失是细胞衰老的良好标志。

造成这种情况的原因有几个。

修复是一个耗能过程,需要大量的ATP分子(细胞的能量货币),由于细胞的能量站线粒体的功能障碍,其产量会随着年龄的增长而减少。生物合成过程的衰退导致

脱氧核苷 遗传密码的字母,只有它们可用,才有可能修复。

最后,表观遗传变化会改变修复蛋白本身的基因活性。

DNA 的致命损伤会导致基因序列突变、单字母替换、整个部分的重复和丢失 (缺失)或染色体破坏 (畸变)。

遗传物质经常从一个地方移动到另一个地方,即易位和转座,这会导致遗传不稳定。突变和畸变是与年龄相关的细胞功能障碍、细胞死亡或肿瘤转化的原因之一。

细胞损伤、突变和染色体畸变的积累水平是衰老速度的有效指标 (Moskalev et al.,2013)。有多种实验室方法可以评估体内细胞的状态。

微核是细胞内的病理结构,通常出现在分裂过程中染色体碎片周围。通过对细胞进行特殊染色并在光学显微镜下进行分析可以检测到它们。随着年龄的增长,具有微核的细胞数量会越来越多,例如在血液白细胞或皮肤细胞中。身体衰老得越快,微核的增加就越早

观察到此类细胞的数量。

使用显微镜和对人类染色体某些部分具有亲和力的发光 (荧光)DNA探针进行研究,可以揭示人类细胞46条染色体中每条染色体的细微重排 (易位、缺失、重复)。这种方法称为染色体的FISH染色。

衰老的另一个标志是双链 DNA 断裂,通常会对细胞造成致命损伤,或导致遗传不稳定和肿瘤转化。然而,随着年龄的增长,这种断裂会越来越多。特殊的组织化学染色 (所谓的 gamma-H2AX 和 53BP1 焦点)可以在发光显微镜下计算出每个细胞核中这种断裂的数量,从而估计所研究组织的衰老速度 (年轻细胞中通常没有这种断裂,尽管当身体暴露于电离辐射时可能会出现这种断裂)。

存在损伤时,DNA 分子在电场中会变得更加灵活。DNA 受损的细胞的圆形细胞核在电泳过程中会变长,而断裂的 DNA 的小部分会形成彗星尾巴。尾巴表达得越多,细胞 DNA 受损就越严重。这种方法有多种改进,可以半定量地 (不是单独使用,而是使用特定的数值指标)考虑不同类型的损伤 单链和双链 DNA 断裂以及各种氧化的 DNA 碱基。我们对从不同年龄的小鼠体内采集的外周血细胞进行的研究证明了使用这种方法评估生物体衰老强度的可能性 (Velegzhaninov 等人,2015 年)。因此,对损伤的抵抗力,就像对一般压力的抵抗力一样,会因衰老而降低。

从人体血液中分离出的淋巴细胞可以在实验室中培养。DNA损伤或免疫激活引起的细胞死亡率是衡量一个人衰老速度的极佳指标。

突变本身使得识别 DNA 测序方法成为可能,逐字母
编码遗传信息的字母阅读。随着年龄的增长,重要基因的 DNA 序列中单个或多个字母的变化的积累是细胞衰老或恶性肿瘤的一个因素。

每次细胞分裂时,染色体两端都会缩短。染色体的末端受到称为端粒的特殊塞子的保护。然而,当端粒在重复的 DNA 复制过程中缩短和丢失时,染色体开始相互融合、断裂并引发细胞对损伤的反应,导致细胞脱离分裂周期或细胞死亡。一些血细胞(淋巴细胞)的端粒长度是衰老速度的指标(Müezziner 等人,2013 年)。长期测量表明,端粒较短的人衰老速度更快,患心血管疾病、癌症和老年性黄斑变性(一种老年性失明)的可能性更大(Blackburn 等人,2015 年)。高水平的应激激素(皮质醇、肾上腺素、去甲肾上腺素)和吸烟会促进端粒缩短。

在人体的某些细胞中,一种特殊的酶——端粒酶,负责完成端粒长度的重建。通常,它允许生殖细胞和干细胞(以及癌症)的前体无限分裂。可以估算白细胞或干细胞中的端粒酶数量,从而预测衰老速度(Epel 等人,2006 年)。测量有核血细胞(例如,红细胞没有细胞核)中端粒酶的浓度不仅可以预测加速衰老的状态,还可以预测死于心血管疾病的概率。

随着年龄的增长,端粒功能障碍和 DNA 损伤反映在血浆中某些应激蛋白(CRAMP、EF-1 α 、几丁质酶)的水平上(Jiang et al.,2008)。除了衰老之外,这些变化还表现在骨髓增生异常综合征、IgA 肾病和肝硬化中。

DNA 损伤会导致细胞发生一系列连锁反应,最终导致细胞完全丧失分裂能力。这是由于某些基因(如 p16)的激活,阻止了细胞分裂周期。最初,这种现象是为了防止癌前细胞增殖而出现的,但现在它在人的衰老过程中起着至关重要的作用。研究表明,外周血免疫 T 细胞中 p16 基因活性水平会随着年龄的增长而增加,而吸烟者的这一过程更为强烈,这表明他们的衰老速度加快了(Liu et al.,2009)。

细胞生物标志物

在亚细胞水平上,随着衰老,也观察到持续的变化。活细胞由两个主要部分组成:细胞核和细胞质。染色质集中在细胞核中,细胞核是一种遗传物质,由 DNA 和与之相关的蛋白质组成。细胞核对 DNA 起着储存和保护的作用,它的外壳是一种筛子,有选择地将大分子从细胞质传递到细胞核。因此,它在细胞生命活动中的重要性怎么估计也不为过。细胞核膜位于

由一种称为层蛋白的特殊蛋白质构成的支架。由于层蛋白有助于将染色体末端锚定在核膜上,并使其正确排列在染色质中,因此层蛋白比例的破坏会导致遗传物质不稳定或细胞死亡。患有层蛋白 A 基因缺陷(哈钦森-吉尔福德综合征)的儿童在 12 岁之前会出现所有极度衰老的迹象。在正常衰老过程中,不同层蛋白变体的比例发生变化会导致细胞核形状偏离正常值(Scaffidi 和 Misteli, 2006 年)。细胞核不再是均匀的圆形,而是在其表面出现凸起或气泡。这些变化可以在光学显微镜下观察到,因此可以考虑样本中老细胞的比例。使用针对层蛋白 A 和 C 的抗体对细胞进行染色,可以在荧光显微镜下观察和计数异常细胞核(Fomenko 等, 2016)。

线粒体是细胞的能量站,它产生所需数量的能量货币(ATP),从而逐渐丧失 DNA 的完整性。一个线粒体可以包含多个线粒体 DNA (mtDNA)分子。线粒体中形成的自由基会氧化 mtDNA 链中的碱基,例如鸟苷。结果,发生点(单字母)突变,连同 mtDNA 片段的丢失(缺失),导致线粒体分裂和形成 ATP 的能力中断。缺失的 mtDNA 更容易加倍,因为它更短,其复制过程的能量消耗更低,结果有缺陷的线粒体会充斥老化细胞,例如肌肉和大脑中的神经元(它们含有最多的线粒体),导致肌肉减少症和神经退化。由此导致的 ATP 和其他类型的细胞能量货币(NADH、FAD)(主要在线粒体中形成)的缺乏,导致了组织功能、生长和修复过程的抑制。

通过估算血液样本中每个细胞的线粒体DNA数量,可以确定线粒体的质量并相当准确地预测生物年龄(Ashar 等, 2015)。

虽然细胞线粒体 DNA 的数量会随着年龄的增长而减少,但血液中自由循环的线粒体 DNA 水平会上升(Pinti 等人, 2014)。自由循环的环状线粒体 DNA 是细胞退化的标志。在血液中,它会发生氧化,变得类似于细菌的环状 DNA,从而引起体内的炎症过程,激活 TLR9 受体(Fomenko 等人, 2016)。

衰老细胞逐渐被由受损线粒体和氧化变性蛋白质聚集物组成的碎片堵塞。细胞试图利用越来越多的溶酶体来消化它们。因此,这些细胞开始对溶酶体酶染色,即年龄依赖性的 β -半乳糖苷酶(Lee et al., 2006)。

在结缔组织、肠壁和皮肤的上皮以及血管内皮中,随着年龄的增长,会堆积失去分裂能力的细胞。这就是所谓的细胞衰老。老细胞不仅拒绝履行其功能,而且还积极

损伤周围组织、引发炎症、抑制干细胞、刺激肿瘤形成并破坏细胞间基质。尽管如此,这些细胞仍会继续生长并积累其生命活动的某些产物 老年色素脂褐素、淀粉样蛋白(受损蛋白质的聚集物)。它们扁平且体积巨大。在组织样本上,可以通过对 β -半乳糖苷酶(一种与衰老有关的酶)进行特殊染色来轻松识别和计数它们。

1842年,汉诺威首次在神经元中描述了脂褐素。脂褐素是一种溶酶体内的聚合物,不能被溶酶体的水解酶破坏,或从细胞和体内排出。它是一种棕黄色色素,由在铁离子催化剂存在下形成的交联蛋白质残基组成。除了蛋白质(30-

70%、20-50% 脂褐素由氧化脂质组成,并包括微量碳水化合物和金属。溶酶体酸性环境中的铁有助于形成过量的 ROS,这导致蛋白质和脂质结合成不可消化的脂褐素,这被认为是衰老的重要标志。脂褐素会随着年龄的增长在大脑、心脏和视网膜的组织中积累。它可以作为血液中衰老的生物标志物进行测量。唾液和血浆中测得的脂褐素水平与患者的年龄有很好的相关性(Feng et al., 2015)。这使得脂褐素测试比许多其他测试无痛且更容易获得(Fomenko et al., 2016)。

DNA 损伤和表观遗传紊乱会导致染色体物质(染色质)组成中的蛋白质谱和染色体物质的空间堆积发生变化。例如,过多的衰老细胞的细胞核含有免疫细胞化学染色的区域,这些区域被染色为组蛋白 γ -H2AX、53BP1(这些是 DNA 链断裂的标记)以及 PML 和 HIRA 等蛋白质,这些蛋白质形成了超密 DNA 堆积区域(Collado 和 Serrano, 2006 年)。最近的变化使基因对细胞分裂和生长变得重要

不活跃。

皮肤是评估衰老速度最容易获得的组织之一。皮肤上发生的变化很大程度上反映了衰老过程中身体功能的内分泌和神经调节的变化,以及免疫防御的状态。从皮肤中容易提取的成纤维细胞可以在实验室中培养,并且可以通过其生命活动参数评估身体的整体衰老水平(Fomenko 等, 2016)。

系统性变化会影响激素、神经系统和免疫系统的状态。免疫系统的状态不仅决定了我们感冒的频率。随着年龄的增长,某些免疫力下降而其他免疫力过度活跃是导致自身免疫性疾病(类风湿性关节炎、甲状腺炎、胰腺疾病)、过敏、肿瘤疾病和慢性炎症过程的原因。

系统性生物标志物

免疫变化。呼吸道感染、流感和肺炎是全球 65 岁以上人群的主要死亡原因。随着年龄的增长,疫苗接种的有效性显著下降,红骨髓产生干细胞 (产生免疫系统的新 T 细胞和 B 细胞)的能力下降。逐渐地,胸腺和胸腺退化 (体积减小和功能丧失)。该器官在免疫系统中新 T 细胞的形成和训练中起着关键作用。因此,新 (所谓的幼稚)T 细胞的数量

T 细胞急剧减少,身体无法应对新的挑战,包括感染和肿瘤过程。可以通过测量血液中特殊环状 DNA (sjTREC) 的水平来评估胸腺随着年龄增长而退化的程度,这些环状 DNA 是 T 淋巴细胞成熟的副产物。

女性胸腺的功能持续时间比男性更长。
女性的体质也更好。

相反,参与炎症和动脉粥样硬化的巨噬细胞比例增加。

CD8+ 和 CD28 T 淋巴细胞 (免疫系统过度紧张的标志)的比例正在增长 (Moro-García 等人,2013 年)。CD28 受体在抗原激活 T 细胞中发挥作用,并参与 T 细胞的分裂。它的缺失会导致 CD8 + 和 CD28 细胞过量,从而抑制体内的免疫功能。这些细胞具有细胞毒性作用,是炎性细胞因子的来源。随着年龄的增长,对导致细胞死亡的因素 (记忆性 T 细胞)的敏感性会增加,从而导致获得性免疫力逐渐丧失。

慢性抗原刺激会加速免疫衰老。例如,研究表明,长期潜伏感染巨细胞病毒、人类疱疹病毒会导致寿命缩短。相反,病原体 (病毒、致病菌、真菌和原生动物)负担较低是减缓衰老速度和长寿的保证。

在老年时期,自身抗体 (攻击自身组织的免疫蛋白)的数量会增加很多倍。这些包括:

- 类风湿因子;抗核 (攻击细胞核的染色体);抗甲状腺 (破坏甲状腺);抗中性粒细胞 (对抗炎症细胞 - 中性粒细胞)抗体;
- 心磷脂抗体 (线粒体膜的主要成分)。

因此,在老年时期,类风湿性关节炎和甲状腺功能减退症经常出现,系统性红斑狼疮的表现也达到高峰。

许多细胞因子会随着年龄而发生变化。在血浆中,导致炎症反应的因子浓度会增加,其中包括 C 反应蛋白、

TNF- α 、MCP-1、白细胞介素-1 和 6、8、补体系统 C3 和 C4 的蛋白质。结果,动脉粥样硬化发展,导致缺血性心脏病和心肌梗塞。促炎趋化因子 CCL11 (外毒素)的血浆水平也会随着衰老而增加,这对神经发生 (从祖细胞形成新神经元)产生负面影响 (Villeda 等人,2011 年)。

CCL11 水平升高会抑制大脑中可能出现的神经发生区域 (如海马体),从而损害学习和记忆能力。相反,对免疫功能发挥至关重要的抗炎细胞因子 (包括干扰素- γ 和白细胞介素-2、7 和 10)会缺乏。

血清中发现的促炎蛋白质谱是加速衰老的标志。

2 型糖尿病、肿瘤形成和阿尔茨海默病与慢性炎症有关 (Fomenko 等人,2016 年)。

内分泌变化。激素精细调节体内环境的稳定性 (体内平衡),激素过量或不足会严重影响代谢平衡和健康 (表 1)。激素问题是许多疾病的根源之一。其中包括 2 型糖尿病、骨质疏松症、勃起功能障碍、性腺功能低下和超重。

表 1.衰老过程中的激素变化(Moskalev A., 2016)

激素	功能	改变 随着年龄的增长	病理
脱氢表雄酮 (脱氢表雄酮)	性激素的前体	减少心血管疾病、认知功能受损	
雌二醇	女性性激素	减少骨质疏松症、生殖功能障碍、代谢综合征	
睾酮	雄性激素	减少生殖功能障碍	
生长激素	脂肪分解、胶原蛋白（结缔组织蛋白）合成、组织生长和再生	减少受损的再生	
IGF-1	组织生长和再生	减少再生障碍和皮肤老化	
甲状腺素	能量代谢	减缓新陈代谢,降低体温	
褪黑激素	每日和季节性节奏	减少睡眠障碍	
生长素释放肽	饥饿	减少饮食行为、能量代谢的违规行为。心血管疾病、神经系统疾病、适应性免疫力下降	
瘦素	能量代谢,抑制食欲	增加对瘦素不敏感,因此导致代谢综合征（肥胖、2 型糖尿病、高血压）	
1,25-二羟基维生素 D3 调节钙级别		减少骨质疏松症	
降钙素	骨骼中钙的沉积,血液中钙含量的调节	减少骨质疏松症	
克洛索	磷酸盐水平的调节	减少肾衰竭和心脏衰竭、磷酸盐代谢受损、抑郁	

激素	功能	改变	病理
		随着年龄的增长	
醛固酮	矿物质代谢	减少	身体脱水、电解质失衡
肾素	保存体内水分、调节血液循环量	减少	电解质失衡
脂联素	调节新陈代谢、抗炎	减少	2型糖尿病、肥胖症、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝
加压素	水、糖、脂代谢、血压调节剂	增加	水肿、高血压、慢性肾病、反社会行为、认知障碍
皮质醇	碳水化合物代谢、应激反应	增加	骨质疏松症、代谢综合征
肾上腺素	应激反应	增加	慢性应激状态
去甲肾上腺素	应激反应	增加	慢性应激状态
甲状旁腺激素	骨骼释放钙质	增加	骨质疏松症
黄体生成素	生殖功能	增加	阿尔茨海默病
胆囊收缩素	消化、食欲、愉悦	增加	食欲障碍

随着年龄的增长,松果体 (大脑中产生褪黑激素的一部分,褪黑激素调节身体的每日和季节性生物节律)会退化。结果,睡前自身褪黑激素的产生急剧减少,入睡困难,睡眠质量受到干扰,睡眠中断 (Nair 等人,1986 年)。在几项动物实验中,褪黑激素导致预期寿命增加。它不仅可以预防睡眠障碍,还可以预防身体昼夜节律紊乱的失步症。每月服用褪黑激素可使老年小鼠的促炎细胞因子水平恢复到年轻动物特有的状态 (Sharman 等人,2002 年)。

褪黑激素刺激生长激素的产生,而生长激素对于组织再生和脂肪组织比例的减少必不可少。随着年龄的增长,生长激素水平会显著下降 (Corpas 等,1993 年)。这些变化不仅是衰老速度的极佳生物标志物,也是影响心血管疾病、骨质疏松症、皱纹、白发、生殖功能受损和体脂增加的因素。

随着生长激素的分泌,血浆中受其控制的激素胰岛素样生长因子 1 越来越少 (Tiryakio lu 等,2003)。这就是违反

血细胞的形成、类固醇（许多激素的前体,包括性激素)的生物合成以及肌纤维前体（成肌细胞)的分裂。

随着年龄增长,并非所有激素变化都会伴随激素水平下降。相反,睡眠后第一个小时内测量的压力激素皮质醇的含量会随着年龄的增长而略有增加(Almeida 等人,2009 年)。此外,男性的这些变化比女性更明显。过量的皮质醇会导致高血糖水平、血压升高、肥胖、肌肉无力、皮肤变质和骨质疏松症。随着年龄增长,维生素 D3、降钙素的缺乏和甲状旁腺激素的过量也会导致骨质疏松症的出现和血液中钙含量的升高。

Omix 衰老生物标志物

目前还没有完美的衰老生物标记。由于现代高科技产品的成本降低,作为研究生物分子性能的方法,对不同年龄段、不同慢性疾病谱的人的 DNA、RNA、蛋白质和代谢物的概况进行全面分析和比较可以成为一种有前途的方法。

研究我们所有基因整体结构和功能的科学是基因组学、蛋白质（蛋白质组学)和代谢物（代谢组学）。根据这些术语结尾的相似性,在这些科学框架内开发的生物标志物被称为omix。衰老是一个过于复杂的过程,不能依赖于两三个指标的变化。因此,研究人员开始依靠现代技术能力分析 omix,即所有基因、转录本、代谢物和蛋白质的集合（表 2）。

表 2. Omix 人体研究 (Moskalev A.,2016)

组学	研究对象	多样性	研究方法
基因组	基因组	19,000 个蛋白质编码基因	DNA测序 全基因组基因分型芯片
表观基因组	影响基因活性的 染色质修饰与 DNA 序列变化无关	DNA 甲基化、组 蛋白修饰、变异组蛋白、 microRNA 模式	反相高效液相色谱法 高分辨率毛细管电泳 亚硫酸盐焦磷酸测序 甲基特异性PCR DNA甲基化芯片 质谱分析 染色质 免疫沉淀 (CHIP) 测序 芯片上的芯片
转录组	RNA 细胞组	mRNA、微小RNA	RNA测序 表达微芯片 PCR阵列
蛋白质组	所有蛋白质的总量	> 1,000,000	双向凝胶电泳 液相色谱和质谱法 毛细管电泳和质谱法 蛋白质微芯片
代谢组	小分子组 – 代谢物	>4万	气相色谱和质谱法 高分辨率液相色谱 核磁共振波谱
微生物组	生活在人体 表面和体腔内的微生物 集合	> 10,000	宏基因组测序

基因组学。基因组学方法是最发达和最容易获得的方法。严格来说,基因组研究并不能为我们提供衰老的生物标记。基因组只包含我们从父母那里继承的遗传倾向的关键,并表明例如加速衰老综合征(人们在30岁时进入深度衰老的遗传性疾病)的潜在风险或患上一种或另一种与年龄相关的疾病(癌症、2型糖尿病或神经退行性疾病)的倾向。

考虑这些风险并据此调整生活方式和预防性检查的频率是健康长寿的关键。在某些情况下,当涉及到随着年龄增长而积累的体细胞突变时,对组织(例如血细胞或皮肤)基因组的分析可以帮助预测罹患肿瘤等病症的风险,或估计整体衰老速度。

遗传易感性的确定基于几种类型的分析。

首先,这是研究个体基因组中某个核苷酸与另一个核苷酸不同的DNA序列变异。通过对全球许多人的发病率和基因组序列之间的关联进行大规模研究,利用SNP进行易感性分析成为可能。

全基因组关联研究(GWAS)发现了许多与人类死亡主要原因慢性疾病(冠心病、癌症、2型糖尿病)密切相关的SNP。目前,同时分析数十万个SNP可以评估罹患约三百种慢性疾病(各种形式的癌症、心血管、神经退行性疾病、2型糖尿病)和遗传性疾病(包括沃纳和亨廷顿-吉尔福德加速衰老综合征)的风险。

所有慢性疾病都是多因素的,因为除了遗传基础之外,生活方式在其发展中也起着重要作用。对于患有这些疾病的遗传风险较高的人,监测饮食和身体活动非常重要,因为及时干预生活方式可以防止风险的实现。

基因检测结果显示患有多因素疾病的风险仅意味着一个人具有此类SNP。SNP是一种遗传特征,这意味着在对全基因组(即整个人类基因组)关联进行大规模研究时,它在患病人群中比在健康对照组中更常见。因此,这不是判决,而是建议你更加关注自己的健康、诊断和预防特定疾病

疾病。

基因分型有助于确定特定疾病的遗传易感性,以便提前预防。通常只需改变生活方式即可避免引发疾病。即使风险很高,也不是一种未来的诊断,了解这一点很重要。

为了正确理解已识别的风险,有必要与遗传学家一起建立家谱并研究可用的医疗文件(分析、医疗记录摘录、

等等)。只有结合生活方式、家谱和病史数据,才能预测某些风险的增加或减少。

此外,根据基因测试,可以揭示个体对数十种药物的反应、个人品质的遗传性以及某些食品(酒精、乳糖、麸质等)的耐受性特征。

其次,遗传易感性的分析基于对拷贝数变异(CNV)的研究。一个或多个DNA区域的拷贝数(重复或丢失)的变化。这类疾病最引人注目的代表是亨廷顿氏病。IT-15基因中CAG核苷酸重复的多次增生导致毒性蛋白亨廷顿蛋白的形成,这会导致神经细胞死亡和神经活动严重紊乱。

现已明确,染色体上某些DNA区域的过量或缺乏与各种肿瘤、老年性黄斑变性和阿尔茨海默氏症的发生有关。

疾病。

作为使用基因测试确定长寿可能性的一个例子,我们可以回想一下APOE基因,该基因的某些变体在百岁老人身上从未发现过(Sebastiani等人,2012年)。这意味着这些选择容易导致与年龄相关的疾病。APOE基因的一种变体e4与动脉粥样硬化和阿尔茨海默病的风险增加有关。但这种选择的存在并不代表结论,因为它的表现可能会受到生活方式改变的影响,包括众所周知的健康饮食和体育锻炼建议、减少饮酒和戒烟以及食用富含omega-3的食物。

转录组学。衰老过程中基因的活动伴随着随机性或信息噪声的增加。那些通常应该是沉默的基因,甚至是基因组中毫无意义的重复序列都被激活,从而扰乱了细胞代谢的微调。显然,这是由于基因活动调节准确性的降低造成的。

许多基因活动的这种变化可能是大多数与年龄相关的疾病的根本原因。

欧洲BATs项目研究了英国约900对不同年龄的女性双胞胎(Glass等人,2013年)。研究人员从她们身上采集了脂肪组织、皮肤、淋巴母细胞和全血样本。随着年龄增长,皮肤发生了最显著的统计学变化:所有基因中有3.3%(我们约有20,000个)发生了活性变化。例如,调节氧化还原平衡、RNA合成、线粒体功能以及脂肪酸和胆固醇代谢的基因的mRNA水平发生了变化。这是一个令人鼓舞的结果,因为皮肤反映了深层的衰老过程,同时也是最容易进行实验室分析的器官之一。此外,皮肤也是抗衰老疗法的便捷目标,可以通过新发现的皮肤细胞衰老标志物来评估其有效性。

利物浦大学的João Pedro de Magalhães比较了与各种人体组织(大脑、肾脏和骨骼肌)相关的大型数据集,发现数十种基因的活动有规律地变化(de Magalhães等人,2009年)。在这些器官的所有组织中,随着年龄的增长,

与抑制细胞生长过程和蛋白质堆积相关的基因、炎症因子基因、对氧化应激和重金属暴露的反应被激活。此外,大脑中细胞死亡基因被激活。相反,在所研究的组织中,与线粒体中 ATP 的产生相关的基因受到抑制。

除了编码蛋白质的基因活性发生变化外,某些调节性 microRNA 的表达水平也会随着年龄的增长而变化。此类 RNA 不编码蛋白质,而是作为调节剂,关闭某些蛋白质的生物合成或抑制其基因的活性。癌症研究表明,microRNA 谱比信使 RNA 谱具有更大的预测能力。谱是指 mRNA 谱中的一组特定变化

每个细胞或组织中的分子。

表观遗传学。基因活性的变化与不同水平的表观遗传变化有关,包括 DNA、RNA 和蛋白质的变化 (表 3),导致某些基因关闭而其他基因加入。大多数这些变化与细胞和身体试图对错误积累做出反应有关,包括导致衰老 (退出生殖周期)或细胞死亡的错误。这些反应是在进化过程中产生的,目的是防止受损细胞发生肿瘤退化。然而,对压力 (细胞衰老和细胞死亡)的过度反应在整个生物体衰老方面比导致衰老的损伤更危险。

表 3.基因表达的表观遗传调控水平(Cheng S. et al., 2015)

等级		监管流程
脱氧核糖核酸	基因组	DNA甲基化、基因位置的影响、远距离调控元件的突变、遗传物质的转座
核糖核酸	脚本	调控基序前 mRNA、反义 RNA、非翻译 RNA、microRNA、长链非编码 RNA、双链 RNA
蛋白质	蛋白质组	赖氨酸的 (去)乙酰化、赖氨酸/精氨酸的 (去)甲基化、丝氨酸/苏氨酸的磷酸化、赖氨酸的单泛素化, ADP 核糖基化、蛋白质的 SUMO 化、变体组蛋白 (macroH2A) 和非组蛋白 (HP1、PML、HMGA) 掺入染色质

关闭基因的关键机制之一是其 DNA 甲基化。W. Wagner 团队的研究人员发现,人类血细胞中只有三个基因的 DNA 序列甲基化,这使得人们能够相当准确地 (± 5 岁)判断生物年龄以及预测加速衰老。在过去两年中,已经进行了数十项研究,其中通过某些基因的 DNA 甲基化水平来估计特定组织或生物体的衰老速度。

DNA 相关蛋白组蛋白的调节会随着年龄而发生变化,影响许多基因的活性水平,这是衰老的重要机制。例如,组织系统性缺氧和慢性炎症通过各种机制导致酶的激活,从而去除组蛋白上的甲基标签。组蛋白甲基化水平的变化与细胞周期蛋白依赖性激酶 p16 基因的激活有关,从而阻止细胞增殖。p16 的表达是细胞衰老的特征性生物标志物。此外,某些组蛋白的去甲基化会导致大片关闭的、无活性的基因组区域形成。由于 DNA 堆积密度大,这些区域可以染色并在荧光显微镜下观察。它们为我们提供了另一种细胞衰老的生物标志物。相反,随着细胞的复制年龄,细胞核周围的异染色质会丢失,而异染色质在细胞核内染色体的空间堆积和染色体附着在核膜上起着重要作用。细胞 DNA 损伤通常伴随着衰老,它会导致组蛋白之一 (H2AX) 发生磷酸化,从而引发一系列过程,最终导致细胞中另一种依赖细胞周期蛋白激酶的抑制剂 p21 的产生,并停止细胞分裂周期。

代谢组学。基因编码酶蛋白,这些酶蛋白在体内各种代谢过程 (如细胞呼吸、其他蛋白质、脂质、碳水化合物和小有机分子的生物合成) 中起介质和催化剂的作用。

D. Promyslov 认为,代谢组学相较于其他组学具有诸多优势。代谢组学对生物体的生理状态非常敏感且可预测。

衰老和影响衰老的干预措施 (如饮食) 显著改变了代谢组学网络的结构。代谢组学方法在临床应用中非常方便。

磁共振 (MR) 已成为研究血浆、血清和尿液样本中代谢物的主要工作工具。MR 谱图显示由大多数低分子量分子 (如酮体、有机酸、短链脂肪酸、氨基酸、酚、吡啶、外来生物、渗透物质和胆汁酸) 引起的一组共振。轨道阱质谱法是一种更强大的高性能代谢组学方法。

数百种代谢物在人体血浆中不断循环。由于血液清洗所有器官,其状况可以作为健康状况和身体衰老速度的重要指标 (表 4)。异柠檬酸和牛磺胆酸等代谢物的血浆水平同时升高可能表明活到 80 岁的可能性较低 (Cheng 等人, 2015 年)。

循环异柠檬酸过多也表明患心血管疾病的风险增加。随着年龄的增长,血液中的铜与锌的比例会显著增加。同型半胱氨酸和尿酸是与心血管疾病和高血压相关的炎症标志物,它们对心血管疾病和高血压至关重要。

崛起。

表 4. 80 岁人群血液代谢物水平
(Cheng S. 等人,2015 年)

增加	减少
组氨酸	可替宁（尼古丁代谢物）
赖氨酸	乌头酸盐
苏氨酸	β -羟基丁酸
尿苷	异柠檬酸
溶血磷脂酰胆碱 22: 6	苹果酸
磷脂酰胆碱 38: 6	牛磺胆酸盐

脂质与年龄和寿命的关系早已引起人们的关注。人们很早就发现,在某些情况下,随着年龄的增长,血液中的总胆固醇和游离脂肪酸浓度会增加。

蛋白质组学。血液中循环蛋白的蛋白质组学也备受关注。
血浆蛋白中有很多潜在的衰老速度生物标志物（表5）。

表 5.血浆中加速衰老的蛋白质组学标志物(Moskalev A., 2016)

标记	与年龄相关 改变	病理
b2-微球蛋白	增加	认知能力下降,大脑记忆区 海马体再生
Bmp11	增加	痴呆症、心脏病
N-糖基化 IgG 免 疫球蛋白（FA2B、FA2G2、 FA2BG2）	增加	炎
载脂蛋白J/聚集蛋白	增加	2型糖尿病、冠心病
纤维蛋白原	增加	血栓性静脉炎
白蛋白	减少	血液运输功能衰退
转铁蛋白	减少	贫血、免疫力受损、肝细胞死亡增加

脂质与特殊的载体蛋白结合在血液中运输。从长寿的角度来看,重要的是高密度脂蛋白优于低密度脂蛋白,并且另一种脂质胆固醇不能过量。低密度脂蛋白中的 ApoB100 蛋白的葡萄糖损伤 (糖化)导致其失去与组织受体相互作用的能力,从而确保将脂肪输送到身体细胞。受损的 ApoB100 随后被身体视为外来物质,从而引起免疫反应。由于体积较小,低密度脂蛋白更容易渗透到血管壁中,在那里,由于 ApoB100 的改变,它们会攻击免疫细胞 (巨噬细胞)并被吞噬 (被它们吸收和破坏)。

积累了大量胆固醇的巨噬细胞会变成泡沫细胞,泡沫细胞死亡,胆固醇结晶沉积在血管壁内,血管腔变窄、变脆,器官和组织的血液供应减少。

非酶糖基化 (糖化)是生物体内蛋白质损伤的常见机制。它是由葡萄糖和蛋白质中的氨基发生化学反应 (美拉德反应)而发生的。在烤肉时形成金黄色外壳的过程中,也会发生相同的过程,只是速度会加快。我们的血管壁被烤得很慢,将饱和葡萄糖和其他糖分的温热血液输送到组织中。随着年龄的增长,长寿命的糖化蛋白会明显积累,例如胶原蛋白、弹性蛋白 (在血管壁中)和软骨蛋白 (在关节中)。糖化蛋白易于交联,形成所谓的晚期糖化产物 (AGE)。血管壁蛋白质之间的交联会降低其弹性,并改变血管对代谢物的渗透性。

AGE 还会与细胞表面的特定受体相互作用,引起炎症反应。

AGE 与多种与年龄相关的疾病有关,例如神经退行性疾病、心血管疾病和肾脏疾病。可以使用荧光光谱法测量血浆中甚至皮肤表面上的糖化终产物。此外,免疫测定法还用于羧甲基赖氨酸、戊糖苷、精氨酸嘧啶和咪唑啉酮。蛋白质的糖化水平可以通过糖化血红蛋白 (HbA1c) 的量来评估。该指标明显超过正常值可能是糖尿病发展的结果。AGE Reader 台式设备使用荧光方法测量组织中 CNG 的积累,测量特定波长范围内皮肤的自发荧光。

N-糖基化是指使用专门的酶将支链糖分子 (聚糖)附着到蛋白质上,从而形成由碳水化合物和蛋白质组成的糖蛋白。这种修饰使免疫蛋白能够参与识别朋友或敌人。N-糖基化不应与糖化混淆,糖化是糖和蛋白质的自发相互作用,其结果是蛋白质受损和功能丧失。衰老会改变 N-糖基化过程中附着在蛋白质上的糖链范围。这种变化是

慢性炎症过程的原因。血液中糖基化 IgG 抗体的水平与人的年龄的相关性甚至比端粒缩短的相关性更大,可以有效地用于计算人的生物年龄 (Kriti 等,2014 年)。

根据欧洲衰老生物标志物研究 MARK-AGE (2008-2013 年)的数据,开发了一种生物年龄测试 GlycoAge Test,其中考虑了某些聚糖 (NGA2F,其水平随年龄增加而增加,NA2F,其水平随年龄减少)的比率的对数 (Catera 等人,2016 年)。GlycoAge Test 标准的值越高,从生物学角度来看,一个人的年龄就越大。

另一种糖蛋白是载脂蛋白 J (丛集素),其数量取决于年龄。任何蛋白质的多肽链的空间折叠对其功能的发挥都起着决定性的作用。Clusterin 帮助其他蛋白质保持适当的造型,使其稳定,这使其成为衰老的宝贵生物标志物。它在患有 2 型糖尿病、冠心病和心肌梗塞的患者中有所增加。其水平可以在血清中测量 (Bürkle 等人,2015 年)。

随着有丝分裂后组织 (骨骼肌、心肌、脑)的衰老,氧化蛋白质的聚集体大量积聚。蛋白质分子的氧化会导致表面电荷和蛋白质在水中的溶解度的损失。不溶性蛋白质开始形成纤维和斑块,即所谓的淀粉样蛋白。最常见的老年性淀粉样变性形式是阿尔茨海默病、心脏和肾脏淀粉样变性。衰老过程中氧化蛋白质比例的增加与有缺陷的线粒体的积累有关,这些线粒体会释放大量的自由基,抑制受损蛋白质的修复和降解过程。因此,衰老速度的指标既包括降解机制活性的降低 自噬 (受损结构的细胞内消化)和蛋白酶体 (将不必要的蛋白质分解成氨基酸),也包括通过蛋氨酸亚砷还原酶系统修复氧化蛋白质。在外周血单核细胞中观察这些变化作为衰老的生物标志物很方便。

尿液中的短蛋白质 (肽),例如 I 型和 III 型胶原蛋白 1 的片段,是衰老、慢性肾脏疾病和冠心病的极佳标志物 (Zürbig P. et al.,2009)。

近年来,有数据表明,壁肠微生物种群类型的结构和定量内容也可以被视为一个额外的、足够清晰的、可重复的、与衰老相关的微生态标志 (Bezrodny and Shenderov,2015)。

结论

近年来积累的数据使我们能够高度准确地判断患者的衰老速度,并单独监测旨在减缓衰老的疗法的有效性。

参考

莫斯卡列夫 AA 120 年 这只是开始。如何战胜衰老?M.:Eksmo,2014 年。320 页。

Moskalev AA 如何战胜年龄?8 种独特方法助您长寿。M.:Eksmo,2016 年。265 页。

Fomenko A.,Baranova A.,Mitnitsky A.zhikrivetskaya S.,Moskalev A.人类衰老的生物标志物。 2016 SP-B:欧洲之家。 264页。

DilmanV.M.四种模式医学,1987.288页。

Butler RN,Sprott R,Warner H,Bland J,Feuers R,Forster M,Fillit H,Harman SM,Hewitt M,Hyman M,Johnson K,Kligman E,McClearn G,Nelson J,Richardson A,Sonntag W,Weindruch R,Wolf N.衰老生物标志物:从原始生物到人类。《老年学与生物科学医学杂志》。 2004年6月;59(6):B560-7。

Velegzhaninov I,Mezenceva V,Shostal O,Baranova A,Moskalev A.小鼠外周血白细胞中DNA损伤和Cpg甲基化的年龄动态//突变研究 (突变的基础和分子机制) ,2015.V.775.P.38-42。

Moskalev AA,Shaposhnikov MV,Plyusnina EN,Zhavoronkov A,Budovsky A,Yanai H,Fraifeld VE.通过 Koch 类标准研究 DNA 损伤和修复在衰老中的作用。《衰老研究评论》,2013 年。第 12 卷。N2。第 661-684 页。

Müezziner A, Zaineddin AK, Brenner H. 成人白细胞端粒长度与年龄的系统评价。《衰老研究评论》2013 年 3 月;12(2):509-19。

Blackburn EH,Epel ES,Lin J.人类端粒生物学:衰老、疾病风险和保护中的促成因素和相互作用因素。Science。2015 年 12 月 4 日;350(6265):1193-8。

Epel ES, Lin J, Wilhelm FH, Wolkowitz OM, Cawthon R, Adler NE, Dolbier C, Mendes WB, Blackburn EH. 细胞老化与应激唤起和心血管疾病风险因素的关系。 心理神经内分泌学。2006 年 4 月;31(3):277-87。

Jiang H, Schiffer E, Song Z, Wang J, Zürgbig P, Thedieck K, Moes S, Bantel H, Saal N, Jantos J, Brecht M, Jenö P, Hall MN, Hager K, Manns MP, Hecker H, Ganser A, Döhner K, Bartke A, Meissner C, Mischak H, Ju Z, Rudolph KL. 端粒功能障碍和 DNA 诱导的蛋白质

损伤是人类衰老和疾病的生物标志物。美国国家科学院院刊。2008 年 8 月 12 日;105(32):11299-304。

Liu Y, Sanoff HK, Cho H, Burd CE, Torrice C, Ibrahim JG, Thomas NE, Sharpless NE. 外周血 T 细胞中 p16(INK4a) 的表达是人类衰老的生物标志物。衰老细胞。2009 年 8 月;8(4):439-48。

Scaffidi P, Misteli T. 人类衰老过程中的 Lamin A 依赖性核缺陷。Science。2006 年 5 月 19 日;312(5776):1059-63。

Ashar FN, Moes A, Moore AZ, Grove ML, Chaves PH, Coresh J, Newman AB, Matteini AM, Bandeen-Roche K, Boerwinkle E, Walston JD, Arking DE. 线粒体 DNA 水平与虚弱和全因死亡的关系。J Mol Med (Berl)。2015 年 2 月;93(2):177-86。

Pinti M, Cevenini E, Nasi M, De Biasi S, Salvioli S, Monti D, Benatti S, Gibellini L, Cotichini R, Stazi MA, Trenti T, Franceschi C, Cossarizza A. 循环线粒体 DNA 随着年龄的增长而增加,是一个熟悉的特征:“炎症衰老”的含义。欧洲免疫学杂志。2014 年 5 月;44(5):1552-62。

Lee BY, Han JA, Im JS, Morrone A, Johung K, Goodwin EC, Kleijer WJ, DiMaio D, Hwang ES. 衰老相关的 β -半乳糖苷酶是溶酶体 β -半乳糖苷酶。衰老细胞。2006 年 4 月;5(2):187-95。

Feng FK, E LL, Kong XP, Wang DS, Liu HC. 唾液和血浆中的脂褐素及其与健康成人年龄的关系。衰老临床研究。2015 年 10 月;27(5):573-80。

Collado M, Serrano M. 致癌基因诱导衰老标志物的力量和前景。Nat Rev Cancer。2006 年 6 月;6(6):472-6。

Moro-García MA, Alonso-Arias R., López-Larrea C. 当衰老达到 CD4+ T 细胞时:表型和功能变化。Front Immunol. 2013; 4: 107。

Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G, Stan TM, Fainberg N, Ding Z, Eggel A, Lucin KM, Czirr E, Park JS, Couillard-Després S, Aigner L, Li G, Peskind ER, Kaye JA, Quinn JF, Galasko DR, Xie XS, Rando TA, Wyss-Coray T. 衰老的系统环境对神经发生和认知功能产生负调节。自然。2011 年 8 月 31 日;477(7362):90-4。

Nair NP, Hariharasubramanian N, Pilapil C, Isaac I, Thavundayil JX. 血浆褪黑激素 人类大脑衰老的指标。生物精神病学。1986 年 2 月;21(2):141-50。

Sharman KG, Sharman EH, Yang E, Bondy SC. 饮食中的褪黑激素选择性地逆转与年龄有关的皮质细胞因子 mRNA 水平的变化及其对炎症刺激的反应。Neurobiol Aging. 2002 年 7 月 - 8 月;23 (4) :633-8。

Corpas E, Harman SM, Blackman MR. 人类生长激素与人类衰老。Endocr Rev. 1993年2月;14(1):20-39。

Tiryakio lu O,Kadiolgu P,Canerolgu NU,Hatemi H.健康土耳其青少年和成年人血清胰岛素样生长因子 (IGF)-1 的年龄依赖性。印度医学杂志。2003 年 12 月 ;57(12):543-8。

Almeida DM,Piazza JR,Stawski RS.皮质醇觉醒反应的个体间差异和个体内变异性:年龄和性别检查。《心理衰老》。2009 年 12 月 ;24(4):819-27。

Sebastiani P,Solovieff N,Dewan AT,Walsh KM,Puca A,Hartley SW,Melista E,Andersen S,Dworkis DA,Wilk JB、Myers RH,Steinberg MH,Montano M,Baldwin CT,Hoh J,Perls TT。人类超长寿的遗传特征。PLoS One。2012;7(1): e29848。

Glass D,Viñuela A,Davies MN,Ramasamy A,Parts L,Knowles D,Brown AA,Hedman AK,Small KS,Buil A、Grundberg E,Nica AC,Di Meglio P,Nestle FO,Ryten M;英国 Brain Expression 联盟;MuTHER 联盟,Durbin R,McCarthy MI,Deloukas P,Dermitzakis ET,Weale ME,Bataille V,Spector TD.皮肤、脂肪组织、血液和脑中的基因表达随年龄变化。Genome Biol. 2013 年 7 月 26 日 ;14(7):R75。

deMagalhães JP,Curado J,Church GM.年龄相关基因表达谱的荟萃分析确定了衰老的常见特征。生物信息学。2009 年 4 月 1 日 ;25(7):875-81。

Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Murabito JM, Rhee EP, Ho JE, Jacques PF, Ghorbani A, Magnusson M, Souza AL, Deik AA, Pierce KA, Bullock K, O'Donnell CJ, Melander O, Clish CB, Vasan RS, Gerszten RE, Wang TJ.独特的代谢组学特征与人类长寿有关。Nat Commun. 2015 年 4 月 13 日 ;6:6791。

Catera M,Borelli V,Malagolini N,Chiricolo M,Venturi G,Reis CA,Osorio H,Abruzzo PM,Capri M,Monti D,Ostan R、Franceschi C,Dall'Olio F.新型血浆糖基化相关衰老标志物的鉴定。肿瘤靶标。 2016 年 2 月 16 日 ;7(7):7455-68。

Krištić J,Vuković F,Menni C,Klarić L,Keser T,Becchelli I,Pušković-Baković M,Novokmet M,Mangino M、Thaqi K,Rudan P,Novokmet N,Sarac J,Missoni S,Kolčić I,Polaček O,Rudan I,Campbell H,Hayward C、Aulchenko Y,Valdes A,Wilson JF、Gornik O,Primorac D,Zoldo V,Spector T,Lauc G.聚糖是一种按时间顺序和生物年龄排列的新型生物标志物。J Gerontol A BiolSci Med Sci。 2014 年 7 月 ;69(7):779-89。

Bürklee A, Moreno-Villanueva M, Bernhard J, Blasco M, Zondag G, Hoeijmakers JH, Toussaint O, Grubeck-Loebenstein B, Mocchegiani E, Collino S, Gonos ES, Sikora E, Gradinaru D, Dollé M, Salmon M, Kristensen P, Griffiths HR, Libert C, Grune T, Breusing N, Simm A, Franceschi C, Capri M, Talbot D, Caiafa P, Friguet B, Slagboom PE, Hervonen A, Hurme M, Aspinall R. MARK-AGE 衰老生物标志物。机甲老化开发。2015年11月; 151:2-12。

Zürbig P, Decramer S, Dakna M, Jantos J, Good DM, Coon JJ, Bandin F, Mischak H, Bascands JL, Schanstra JP. 人类尿液蛋白质组揭示肾脏衰老与慢性肾脏疾病之间存在高度相似性。蛋白质组学。2009 年 4 月; 9(8):2108-17。

Bezrodny SL, Shenderov BA. 肠道微生物群作为衰老新型生物标志物的来源。
修复医学与康复杂志 2015; N2:40-47。

第五章

线粒体药物、兴奋效应和抗衰老药物

维托里奥·卡拉布雷塞¹，维多利亚·莫斯卡特²，玛丽亚拉拉·安大略省¹，玛丽亚·斯库托、安吉拉·特罗瓦托¹，
布鲁诺·卡科帕多²，阿莲娜·西登科娃
医学院生物医学和生物技术科学系
意大利卡塔尼亚

² 意大利卡塔尼亚大学医学院实验医学系

联系人:V. Calabrese 教授
通过圣索非亚 67 – 95125 卡塔尼亚 – 意大利
电子邮件:calabres@unict.it

简介 抗衰老医学通过与

维持最佳健康的生物医学途径相互作用而不断发展。抗衰老医学可延长寿命并预防疾病。

抗衰老医学是预防性的:它可以启动干预措施,从而改变、预防或减缓生物现象。抗衰老医学是预测性的:它可以通过基因测试预测病理过程的发展。抗衰老医学是互补性的:它与传统医学直接相关。抗衰老医学是再生性的:它直接干预细胞再生机制。抗衰老医学模型基于学院所谓的“肌腱造影术”。

技术衰老学是将现代生物技术应用用于衰老的预防、诊断和干预问题,以便人们可以推断人类衰老的未来进展

基于创新医疗干预的应用。抗衰老医学在概念上被定义为一种医学专业,它基于先进的医疗和科学技术的应用,以便早期发现、预防、治疗和逆转与年龄相关的功能障碍、紊乱和疾病 [1]。它是一种促进创新研究以延长人类寿命的医疗保健模式。在二十世纪,癌症、心脏病和神经退行性疾病导致人口寿命缩短。这些疾病被称为衰老疾病,对全球医疗保健预算产生了影响 [2]。如果我们真的想对世界医疗保健产生影响,我们必须关注衰老退行性疾病。如果我们能够减缓衰老,我们就可以消除 50% 以上的疾病。通过延缓、预防或逆转与衰老相关的疾病,有可能改变这一可怕的进程。应用任何能够及早预防、发现、治疗或逆转衰老相关功能障碍和疾病的疗法或方法,从而提高人类寿命和提高生活质量,是新千年最重要的医疗保健新模式。多年来,传统医学一直基于医生识别现有疾病并随后进行治疗的能力。因此,医疗文化是基于疾病的治疗而不是预防,试图让没有疾病的人尽可能保持健康 [3]。

1993 年,几位先驱科学家和医生齐聚一堂,创建了抗衰老医学专业,并成立了美国抗衰老医学研究院。精准医学也被称为“个性化医疗”或“个体化医疗”,是医疗诊所和研究环境中发展迅速的一个领域。它旨在通过考虑个人的遗传、生物标志物、表型和社会心理特征,优化疾病预防和治疗的效果,并尽量减少对特定疗法反应较差的人的副作用。测量导致特定疾病的分子、环境和行为因素,可以提高对疾病发病和进展以及治疗反应的理解。此外,它还可以实现更准确的诊断和更有效的疾病预防和治疗策略,这些策略专门针对个人。从理论上讲,精准医学的概念从最初对疾病进行分类并根据诊断实施特定治疗开始,就已应用于临床实践 [4]。

衰老是人类随着时间的推移而遇到的一种状况。衰老的概念可以定义为所有这些生物和心理变化的总和,而不是由于伴随未来生活的疾病,因此稳态能力和对环境的适应性逐渐恶化。衰老是一个不同的主观过程,其表达方式和心理生理后果因人而异,更多的是社会、生物和心理因素的总和。科学和人类无法阻止衰老,但可以通过使他们的生活方式尽可能接近其基本遗传设置来干预其调节机制。为此,

有必要监测和抵消与环境 and 生活方式相互作用相关的病理风险因素。抗衰老医学基于这些概念,总而言之,旨在积极影响衰老过程。关于衰老有几种理论:

- 自由基理论
- 原发性错误理论 · 生物钟理论
- 端粒酶学说
- 海弗利克理论
- 神经内分泌理论 · 线粒体衰退理论
- 细胞膜理论
- 蛋白质和交联理论 · 自身免疫理论
- 压力理论 (Selye 理论) · 衰老的动态动力学理论 · 生物系统内在缺陷理论 · 免疫衰老理论
- 微生物肠道理论
- 进化论

然而,线粒体理论和氧化应激理论似乎是最相关的并被科学界广泛接受。

线粒体衰老理论

在真核细胞中,线粒体产生 ATP,ATP 的合成是化学能量的来源,通过位于线粒体内膜的 ETC (电子传递链)进行。它由五种蛋白质复合物 (复合物 IV)组成。线粒体参与许多其他细胞功能,包括胆固醇、磷脂和血红素的生物合成 [5, 6]。线粒体有自己的基因组 [7],可以半自主地复制和转录其 DNA。线粒体 DNA (mtDNA) 与核 DNA 一样,不断暴露于破坏性的

代理。

多年来,人们一直认为,过度受损的线粒体DNA分子会降解,并被从未受损的基因组中复制而来的新产生的继任者所取代。然而,研究表明,线粒体拥有修复由内源性 or 外源性有害物质造成的基因组损伤所需的机制。Harman等人[8]认为,自由基参与了衰老过程,而线粒体衍生的ROS可能会影响细胞衰老[9]。

使用线粒体电子传递链回收的抗氧化剂 (N-叔丁基羟胺) 治疗 IMR-90 成纤维细胞, 最初支持了线粒体参与细胞衰老的理论。N-叔丁基羟胺通过减少 ROS 生成、保持线粒体膜电位和增加细胞 GSH/GSSG 比率来延长成纤维细胞的复制能力并延缓因年龄而导致的线粒体功能变化。最近的一项研究表明, 线粒体衍生的 ROS 在端粒缩短和衰老开始中起着重要而直接的作用 [6]。其他研究结果表明, 线粒体功能障碍会导致线粒体生物合成, 从而增加产生导致端粒缩短的 ROS 的细胞位点数量 [5, 6]。

由于其较高的致突变倾向, 生命过程中的线粒体 DNA 积累被认为是与年龄相关的疾病的主要原因。内含子和保护性组蛋白的缺乏以及 DNA 修复机制, 以及暴露于丰富的自由基环境, 都是导致线粒体 DNA 突变率比核 DNA (nDNA) 高 10 倍的因素。多种类型的研究表明, 线粒体 DNA 突变会随着年龄的增长而增加, 在大脑和肌肉中达到最高水平。第一份关于与年龄相关的线粒体 DNA 缺失增加的报告是在老年人的大脑和帕金森病中发现的 [10]。也有证据表明, 阿尔茨海默病患者的这种缺失水平更高, 与

氧化核苷酸 8-OHdG 水平升高。超过 100 种线粒体 DNA 突变已被证实

与人类疾病相关[11]。

mtDNA 突变的表型表现非常广泛, 从仅有耳聋、糖尿病、眼肌麻痹等症状的少症状患者到可能包括痴呆、共济失调、中风样发作等的复杂脑肌病 [12]。最近, 这两个方面被联系在一起, 因为较短的端粒会触发 DNA 损伤反应, 从而导致 p53 蛋白增加。除了通过激活 p21 来激活细胞周期停滞机制外, p53 水平升高还会导致线粒体生物合成的主要启动子 PGC1 α 和 β 受到抑制, 从而导致线粒体功能受损。功能失调的线粒体会向细胞质中释放更多的 ROS, 从而对细胞造成进一步损害并加速衰老的发生。

外部因素, 如污染、辐射、环境压力以及吸烟、饮酒、不健康食品、缺乏运动、肥胖等不良习惯, 都可能导致 ROS 生成增加和其他衰老负面影响。另一方面, 细胞防御机制, 如 ROS 清除酶、抗氧化剂 (如维生素、黄酮类化合物和类胡萝卜素) 可以减少 ROS 生成并保护我们的端粒, 减少线粒体损伤并延长我们的健康寿命。积极的生活习惯, 如定期适度运动、放松和健康饮食, 同样可以改善我们的衰老状况 [13]。

衰老的氧化应激理论

衰老是指组织和器官功能随时间推移逐渐丧失的过程。自由基衰老理论（后来被称为氧化应激衰老理论）建立在结构损伤假说的基础上,即与年龄相关的功能丧失是由于 ROS 对大分子（脂质、DNA 和蛋白质）的氧化损伤积累所致 [14]。衰老细胞获得不可逆的衰老相关分泌表型 (SASP),涉及可溶性因子（白细胞介素、趋化因子和生长因子）、降解酶（如基质金属蛋白酶 (MMP)）和不溶性蛋白质/细胞外基质 (ECM) 成分的分泌 [15]。氧化应激诱导衰老的确切机制尚不清楚,但 ROS 水平升高可能导致细胞衰老,这是一种生理机制,可阻止细胞增殖以应对复制过程中发生的损伤。

ROS 作用于 SASP 的各种成分诱导细胞衰老:产生 IL-1 α 导致促炎状态,从而增加核

- 因子 κ -B (NF κ B) 活性和上皮-间质转化以及肿瘤转移进展 [16];
- 诱导 MMP 表达,这与年龄相关疾病和慢性疾病有关,例如癌症、阿尔茨海默氏症、动脉粥样硬化、骨关节炎和肺气肿;
- 抑制 sirtuins 活性会导致 SOD 抑制导致 ROS 生成增加,通过阻止其对肿瘤坏死因子- α (TNF α) 和 NF κ B 的抑制,从而形成促炎状态,通过阻止其对 c-Jun 和 c-Myc 的抑制作用,从而产生致癌作用 [17];抑制 FOXO (叉头框) 蛋白活性,这种蛋白参与胰岛素/胰岛素样生长因子-1 介导的氧化应激保护;降低肌网/内质网 Ca²⁺-ATPase 活性,导致心脏衰老;调节
- p16INK4a/pRB 和 p53/p21 通路,导致衰老 [18];调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的功能 [16]。
-
-

细胞应激反应、HSF 生物学和 Vitagene 网络 细胞应激反应是细胞抵抗应激条件的能力（图 1）。这种现象包括热休克反应 (HSR),代表了一种古老且高度保守的细胞保护机制 [17-27]。热休克蛋白（包括蛋白伴侣）的产生对于受损蛋白的折叠和修复至关重要,因此有助于促进细胞存活条件,否则会导致细胞凋亡 [28-34]。

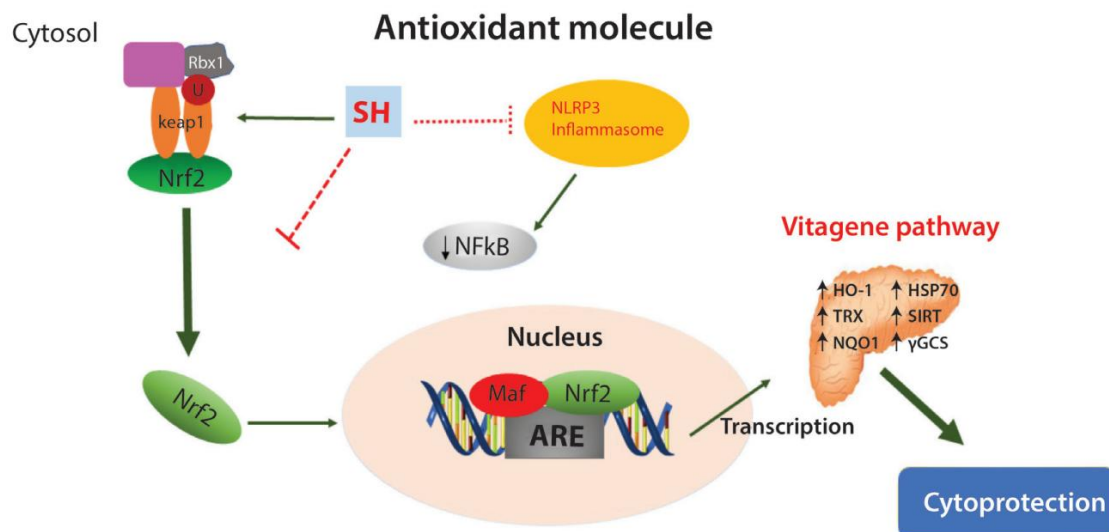


图 1.氧化还原状态对 Nrf2-vitagenes 通路的调节。

Nrf2 通常与细胞质中的其抑制剂 Keap1 结合,在那里它通过与基于 Cul3-Rbx1 的 E3/泛素连接酶复合物结合而发生泛素化和蛋白酶体降解。

在应激条件下,Nrf2 从 Keap1 释放并转位到细胞核中,在那里它与 DNA 启动子区域的 Maf 转录因子形成二聚体结合,与 ARE 的第 2 相结合。H2S 抗氧化分子通过激活 Nrf2 核转位和细胞保护性 (第 2 相) vitagenes 的转录来阻断氧化应激和 NLRP3 炎症小体级联。HO-1、Hsp70、Trx、sirtuin Sirt1、NQO1、γ-GCS 等 vitagenes 通路的上调可改善组织尤其是大脑健康。核因子-红细胞 2 p45 相关因子 2 (Nrf2)、Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1)、抗氧化反应元件 (ARE)、血红素加氧酶 1 (HO-1)、热休克蛋白 70 (Hsp70)、硫氧还蛋白 (Trx)、sirtuin 1 (Sirt1)、NAD(P)H:醌氧化还原酶 1 (NQO1)、γ-谷氨酰半胱氨酸合成酶 (γ-GCS)。

“分子伴侣”一词指的是一大类普遍存在的蛋白质,它们是我们细胞中古老防御系统的一部分。分子伴侣通过隔离受损蛋白质并防止其聚集来促进细胞存活。在高温等应激条件下,它们通过促进错误折叠蛋白质的重新折叠或消除来防止蛋白质聚集。应激引起的对受损蛋白质的反应由复杂的调节系统帮助,该系统关闭大多数细胞功能,同时诱导多种分子伴侣和其他促进存活的蛋白质的合成。因此,许多分子伴侣也被称为应激或热休克蛋白,参考细胞应激的原型 热休克。除了在应激期间的作用外,分子伴侣在正常条件下还有多种作用,例如它们促进大分子 (例如蛋白质或 RNA) 的运输并参与涉及较大蛋白质复合物的重塑事件,包括信号传导、转录、细胞分裂、迁移和分化。

细胞应激反应需要激活促生存途径,这些途径在保护性基因(称为维生素 [35])的控制下产生具有抗氧化和抗凋亡活性的分子(热休克蛋白、谷胱甘肽、胆红素)。一般来说,分子伴侣帮助多种信号分子保持其激活状态,并调节从质膜信号传导到转录的各种信号传导过程。除了这些特定的调节作用外,最近的研究表明,分子伴侣还充当基因缓冲剂,稳定各种细胞和生物体的表型。

在细胞中保护细胞免受氧化应激的途径中,维生素 E 的产物起着关键作用 [36-38]。这些包括热休克蛋白 (Hsp) 家族成员,如血红素加氧酶-1 和 Hsp72、sirtuins 和硫氧还蛋白/硫氧还蛋白还原酶系统 [39]。最近的研究表明,热休克反应有助于在多种人类疾病中建立细胞保护状态,包括炎症、癌症、衰老和神经退行性疾病 [40]。鉴于热休克反应的广泛细胞保护特性,人们现在对发现和开发能够诱导热休克反应的药物有着浓厚的兴趣 [41]。已知分子伴侣会破坏聚集体,但也会在聚集蛋白浓度高时促进主动聚集。

与此观点相一致的是,尽管蛋白质聚集在某些情况下是危险的,但形成毒性较低的大聚集体却具有保护作用。这一假设是热休克蛋白 (HSP) 治疗潜力的基础,它可以防止蛋白质错误折叠和聚集 [42, 43]。

细胞应激反应在转录、翻译和翻译后水平上受热休克转录因子 (HSF) 家族的调控,这些因子在非应激条件下表达并维持在非活性状态 [44]。HSF 是所有生物体在急性或慢性应激中生存所必需的,对正常发育和延长寿命的途径也很重要,因此 HSF 靶标的范围已远远超出了热休克基因。

HSF 的翻译后调控正在兴起,将细胞的代谢状态与应激生物学结合起来,从而控制蛋白质组健康和衰老的基本方面。

在转录水平上,热休克反应由顺式作用序列(称为热休克元件 (HSE))介导,这些序列存在于 HSP 基因上游的多个拷贝中。与无脊椎动物中的单个 HSF 不同,植物和脊椎动物中表达多个 HSF。哺乳动物 HSF 家族由四个成员组成:HSF1、HSF2、HSF3 和 HSF4,它们通过结合由一致 nGAAn 序列的反向重复组成的 HSE 来识别。这些不同的 HSF 具有重叠的功能,显示组织特异性的表达模式,经历多种翻译后修饰,并显示各种相互作用的蛋白质伙伴。除了热应激之外,环境氧化还原变化或暴露于亲电试剂也会触发热休克蛋白的诱导表达,这会导致 HSF1 的三聚化和 DNA 结合,这表明半胱氨酸氧化还原状态对于激活该转录因子的重要性

[45]。因此,HSF1 中 C36 和 C103 之间形成分子间二硫键会导致三聚化和 DNA 结合,而分子内形成二硫键会抑制转录因子的活性。因此,药物调节 HSF 介导的基因调控是一个新兴的研究领域,根据目前对 HSF 小分子激活剂和抑制剂的了解,其潜力正在不断增加,因此 HSF 的影响正在进一步扩展到热休克反应之外,这具有引起越来越多人关注的潜力 [46, 44]。

与其他转录因子一样,HSF 由 HSF1 中已充分表征的功能域组成。DNA 结合域 (DBD) 属于翼螺旋-转角-螺旋 DBD 家族。DBD 是 HSF 识别靶基因的标志性域,形成紧凑的球状结构,除了灵活的翼或环外,位于 β 链 3 和 4 之间,负责三聚化 HSF 相邻亚基之间的蛋白质-蛋白质相互作用,赋予与 DNA 的高亲和力结合并介导与其他因子的相互作用以调节 HSF 的反式激活能力。HSF 的三聚化由疏水七肽重复序列 (HR-A 和 HR-B) 阵列介导,形成卷曲螺旋,这是许多亮氨酸拉链的特征。HSF 的三聚化由 Leu 拉链促进,但位于调节域和反式激活域 (TAD) 之间的另一个疏水重复序列 HR-C 可消除该三聚化。后者通过与 HR-A/B 域相互作用,阻止三聚化,使 HSF1 处于非活性状态。所有 HSF 中的反式激活域都位于氨基末端,由两个模块 AD1 和 AD2 组成,这两个模块富含疏水和酸性残基,可快速且长时间地应对压力 [47]。尽管 HSF1 的 N 端部分介导三聚体的形成和 DNA 结合能力的获得,但蛋白质的 C 端部分促进靶基因的转录激活,并调节 HSF1 激活的程度 [44, 47]。尽管 HSF 的调节域具有感知热应激的内在能力,但其诱导性是通过翻译后修饰来调节的 [44]。药理学抑制 Hsp90 活性足以使 HSF1 在细胞中转化为 DNA 结合三聚体状态,因此在非应激细胞中,HSF1 通过与 Hsp90 相互作用维持在非活性单体状态。

在暴露于蛋白毒性损伤的细胞中,这种相互作用会迅速减少,HSF1 与启动子的结合发生在数秒内,大约一分钟后会因其他正信号的介入而饱和,例如含有真核延伸因子 1A (eEF1A) 和组成性非编码 RNA 热休克 RNA-1 (HSR-1) 的核糖核蛋白复合物,据报道,热休克 RNA-1 具有热感应能力 [48]。与提出的模型一致,HSR-1 在热应激反应中发生构象变化,与 eEF1A 一起促进 HSF1 三聚化。在这个激活周期中,HSF1 经历广泛的翻译后修饰,如磷酸化、SUMO 化和乙酰化。在无应激条件下,HSF1 是一种磷蛋白,至少有 12 个丝氨酸残基被磷酸化 (S121、S230、S292、S303,

S307、S314、S319、S326、S344、S363、S419 和 S444),没有可检测量的苏氨酸或酪氨酸磷酸化。K298 上 HSF1 的磷酸化依赖性苏木化需要 S303 的启动磷酸化。S303 的磷酸化,可能由 MAP 激酶 (MAPK) 介导,促进 SUMO E2 结合酶 Ubc9 对 HSF1 的苏木化,导致 HSF1 反式激活能力的抑制。SUMO 蛋白在结构上类似于泛素,并暂时共价结合到多种细胞蛋白的特定赖氨酸 (K) 残基上。

在许多情况下,SUMO 化发生在由四肽 Ψ KxE 组成的共识序列上,其中 Ψ 由支链疏水性氨基酸 (通常是亮氨酸、异亮氨酸或缬氨酸)表示,K 是 SUMO 受体。在 HSF1 中,SUMO 化 Ψ KxE 和磷酸化 (SP) 的相邻共识序列共同形成扩展靶标基序 Ψ KxESP (PDSM),介导磷酸化依赖性 SUMO 化,不仅在 HSF 生物学的调节中起作用,而且在广泛的转录调节剂中起作用,其中 SUMO 蛋白是公认的转录抑制因子。虽然 HSF1 的磷酸化和 SUMO 化在热休克中迅速发生,但乙酰化动力学被延迟并与 HSF1 激活周期的衰减阶段相吻合。与此观点一致,HSF1 的乙酰化受 p300-CBP (CREB 结合蛋白)的乙酰化与 NAD⁺ 依赖性 sirtuin SIRT1 的去乙酰化之间的平衡调节。

SIRT1 表达和活性的增加会增强和延长 HSF1 在人类 HSP70.1 启动子上的 DNA 结合活性,而 SIRT1 的下调会增强 HSF1 的乙酰化并减弱 DNA 结合,但不影响 HSF1 三聚体的形成 [49, 50]。因此,SIRT1 通过抵消乙酰化来维持 HSF1 处于能够进行 DNA 结合的状态。

根据目前的知识,HSF1 循环的衰减阶段受双重机制调节:一方面依赖于通过与 HSF1 弱相互作用直接反馈的 HSP 水平,另一方面涉及 SIRT1 依赖的 HSF1 DNA 结合活性控制。由于 SIRT1 与热量限制和衰老有关,因此年龄依赖性的 SIRT1 损失和 HSF1 活性受损与衰老细胞中的热休克反应和蛋白质稳态受损相关,将热休克反应与营养和衰老联系起来 [51, 49, 50]。

Keap1/Nrf2/ARE 生物学和应激耐受的血红素加氧酶通路

如上所述,热休克蛋白基因表达的中心调节因子是 HSF1,但除此之外,一些维生素基因也在“第 2 阶段反应”中上调,称为“亲电试剂反击反应”,这是一种保护细胞免受各种亲电试剂和氧化剂侵害的细胞保护反应 [28, 36]。例子包括血红素加氧酶 1、硫氧还蛋白和硫氧还蛋白还原酶,所有这些都可以通过转录因子 Nrf2 (核转录因子)上调

红细胞2相关因子2)与一系列细胞保护蛋白协同作用,例如谷胱甘肽转移酶 (GST)、UDP-葡萄糖醛酸转移酶、NAD(P)H:醌氧化还原酶 1 (NQO1)、环氧化物水解酶、铁蛋白、 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶、谷胱甘肽还原酶、醛酮还原酶和谷胱甘肽结合物外排泵[52]。

这种复杂的保护机制网络使真核生物能够抵消氧化剂和亲电试剂的破坏作用,而氧化剂和亲电试剂是癌症、动脉粥样硬化、神经退行性疾病和衰老发病机制中的主要因素。这些细胞保护蛋白的基因表达由一种共同的分子机制协调调控,该机制涉及 Keap1/

Nrf2/ARE 通路。这些基因的上游调控区包含抗氧化/亲电反应元件 (ARE、EpRE) 的单个或多个拷贝,其共识序列为 5'-A/CTGAC/GNNNGCA/G-3'。与 ARE 结合的主要转录因子是核因子红细胞 2 相关因子 2 (Nrf2),这是一种碱性亮氨酸拉链转录因子。基因表达的激活需要 Nrf2 与小 Maf 转录因子家族成员以异二聚体组合的形式与 ARE 结合。在基础条件下,该通路在低水平运行,这是由于细胞质蛋白 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1) 的抑制功能,该蛋白与 E3 泛素连接酶 Cullin3-RING box1 (Cul3-Rbx1) 结合并呈递 Nrf2 进行泛素化和随后的蛋白酶体降解。Keap1/Nrf2/ARE 通路的诱导剂至少属于十种不同的化学类别:(i) 可氧化的二酚、苯二胺和醌;(ii) 迈克尔受体 (与吸电子基团结合的烯烃或炔);(iii) 异硫氰酸酯;(iv) 硫代氨基甲酸酯;(v) 三价砷化物;(vi) 二硫代烯硫酮;(vii) 氢过氧化物;(viii) 邻位二硫醇;(ix) 重金属;和 (x) 多烯。它们之间唯一的共同特性是通过氧化还原、烷基化或二硫键交换与巯基发生化学反应。

大量体内实验已证实 Keap1/Nrf2/ARE 通路具有神经保护作用,并提示 Nrf2 诱导剂可用于预防神经退行性疾病。因此,与野生型小鼠相比,nrf2 敲除小鼠对线粒体复合物 II 抑制剂 3-硝基丙酸和丙二酸高度敏感,这些抑制剂可诱发纹状体病变。Nrf2 敲除小鼠也更容易因暴露于海人酸而发生癫痫、神经元损伤和海马小胶质细胞浸润。

最近还报道了Nrf2依赖性保护作用可防止多巴胺过量释放[38]。

在用丙二酸进行刺激之前,将过表达 Nrf2 的星形胶质细胞移植到小鼠纹状体中,可以显著防止丙二酸诱导的神经毒性,而且值得注意的是,接受产生 Nrf2 的星形胶质细胞移植的大脑半球基本上对丙二酸毒性具有抵抗力,而接受对照星形胶质细胞的大脑半球与未移植的对照没有差异。

在各种氧化还原调节的Vitagenes中,其启动子区含有抗氧化反应元件 (ARE),近年来人们对

血红素加氧酶 (HO) 系统是控制血红素分解代谢的初始和限速步骤的酶家族 [21, 53]。HO 已被公认为是整个系统发育谱中细胞氧化应激的动态传感器和氧化还原稳态的调节剂。HO 位于内质网内,它们与 NADPH 细胞色素 P450 还原酶联合作用,将血红素氧化为胆绿素、游离亚铁和一氧化碳 (CO)。胆绿素还原酶进一步将胆绿素分解代谢为胆汁色素胆红素,胆红素是一种线性四吡咯,由于其能够与一氧化氮 (NO) 和活性氮物质 (RNS) 相互作用,已被证明能有效抵消亚硝化应激 [22]。然后胆红素与葡萄糖醛酸结合并排出。胆红素已被证明是 NO 和 RNS 的内源性清除剂,可改变细胞的氧化还原状态并产生亚硝化应激[37, 54]。

尽管具有这些重要的抗氧化特性,但如果过量产生,如在溶血性贫血或脓毒症的情况下,未结合胆红素会通过多种机制产生神经毒性,包括破坏细胞膜结构、降低线粒体跨膜电位和激活凋亡级联 [55]。哺乳动物细胞表达至少两种血红素加氧酶同工酶:HO-1 和 HO-2。第三种蛋白质 HO-3 被确定为 HO-2 基因 (假基因)的逆转录转座,并被发现是大鼠独有的。尽管 HO-1 和 HO-2 催化相同的反应,但它们在保护组织免受损伤方面发挥着不同的作用。一个令人信服的假设表明,HO-1 诱导是细胞对组织损伤的早期反应之一,负责快速清除细胞内的促氧化血红素并将其转化为 CO 和胆绿素,后者是抗氧化剂胆红素的前体。相反,组成性表达的 HO-2 主要参与维持细胞血红素稳态以及感知细胞内 NO 和 CO 等气态化合物的水平。

由于其启动子区含有抗氧化反应元件 (ARE),HO-1 基因的氧化还原调控现已明确 [21]。事实上,HO-1 可由多种与氧化和/或亚硝化应激相关的刺激物诱导,例如血红素、 $\text{A}\beta$ 、多巴胺类似物、 H_2O_2 、高氧、紫外线、重金属、前列腺素、NO、过氧亚硝酸盐、Th1 细胞因子、氧化脂质产物和脂多糖以及某些生长因子。ho -1的诱导主要受两个上游增强子 E1 和 E2 调控。两个增强子区都含有多个应激 (或抗氧化)反应元件 (StRE,也称为 ARE),它们也符合 Maf 识别元件 (MARE) 的序列 [56],其共识序列 (GCnnnGTA) 与其他抗氧化酶的共识序列相似。HMOX1 启动子中 GT 重复序列长度的多态性 [57] 似乎是人类 HO-1 表达和功能的重要决定因素。长 GT 序列编码相对不稳定 (Z 构象)的 DNA,转录活性减弱,基线和刺激 HO-1 蛋白表达谱减弱。HO-1 活性明显较高与短 GT 多态性有关,这可能有助于预防与动脉粥样硬化相关的疾病 (例如冠状动脉疾病),而恶性行为

短 GT 形式相当一致地增强了各种肿瘤的治疗效果。由于 HO-1 具有强大的抗氧化特性且在中枢神经系统内分布广泛,它被认为是预防脑损伤的关键酶 [58]。

HO-1 过度表达的神经保护作用可归因于:

- 神经元中的 cGMP 和 bcl-2 水平增加;参与促进细胞死亡的
- 蛋白质 p53 失活;抗氧化剂来源增加;铁螯合蛋白铁蛋白增加。
-
-

具体而言,HO-1、p53 和 Bcl2 之间的相互作用可能涉及 HO-2 的“血红素调节基序”,它可以通过促进氧自由基形成并充当 NO 的“接收器”来调节基因表达。在没有升高的细胞内血红素或氧化应激的情况下,碱性区域亮氨酸拉链转录调节因子 BACH1 会结合 HMOX1 抗氧化反应元件并抑制转录。相反,增加的细胞内血红素或巯基氧化会使 BACH1 失活,从而允许 HMOX1 的转录诱导。

尽管人们普遍认为 HO-1 表达增加是氧化应激期间的常见特征,但最近的论文表明 HO-1 可以在氧化应激条件下受到抑制。特别是,暴露于缺氧、热应激和干扰素- γ 的人体细胞表现出明显的 HO-1 抑制。Bach1/Bach2 作为 HO-1 基因的血红素调节转录因子的发现证实了 HO-1 抑制的重要性。事实上,Bach1 在小鼠和人体组织中广泛表达,在人体细胞中,它由能够抑制 HO-1 基因的相同刺激物诱导 [59, 60]。目前的假设表明 HO-1 抑制对细胞有益,因为它:降低血红素降解所需的能量成本;

-
- 减少 CO 和胆红素的积累,如果在体内产生,可能会产生毒性过量的;
- 增加细胞内血红素的含量,这对于维持呼吸等重要功能是必需的[21, 57]。

HO-1 在 AD 中的作用尤其令人感兴趣,AD 是一种神经退行性疾病,涉及与氧化性脑损伤和 A β 相关病理相关的慢性炎症反应。在 AD 患者脑中观察到 HO-1 水平显著升高,与神经原纤维缠结有关,并且发现 AD 新皮质和脑血管中的 HO-1 mRNA 增加。HO-1 增加还与 AD 患者脑中的老年斑和胶质纤维酸性蛋白阳性星形胶质细胞共定位。AD 中 HO-1 的急剧增加可能是对与神经退行性相关的游离血红素浓度增加的直接反应,可以被认为是脑细胞试图将剧毒的

血红素转化为抗氧化剂 CO 和胆红素。

预防和治疗 AD 的潜在药物

HO-1 及其产物在 AD 中发挥的保护作用为使用能够提高 HO-1 水平的天然物质作为预防和治疗 AD 的潜在药物提供了新的可能性。从这个角度来看,非常有前景的 ROS 清除剂是一些草药和香料中所含的多酚化合物,例如姜黄素。姜黄素是姜黄中的活性抗氧化剂,姜黄是一种常用于印度烹饪的着色剂和食品添加剂。这种多酚物质具有抑制脂质过氧化并有效拦截中和 ROS 和 RNS 的潜力。此外,姜黄素已被证明能显著增加星形胶质细胞和血管内皮细胞中的 HO-1。后者对 HO-1 的影响至少可以部分解释姜黄素的抗氧化特性,特别是考虑到 HO-1 衍生的胆红素具有清除 ROS 和 RNS 的能力。流行病学研究表明,姜黄素是印度人口使用最广泛的营养和药用化合物之一,与美国相比,印度的 AD 患病率显著降低 (4.4 倍)[59, 61]。

基于这些发现,Lim 及其同事提供了令人信服的证据,证明给 AD 转基因 APPSw 小鼠模型 (Tg2576) 提供 6 个月的饮食姜黄素可抑制这些小鼠大脑中的炎症和氧化损伤指标 [62]。

此外,越来越多的证据表明,姜黄素可抑制 NFkB 活化,有效防止细胞死亡 [57, 58]。尽管这种酶在神经和其他组织中的急性诱导主要具有细胞保护作用,但星形胶质细胞、少突胶质细胞和可能的神经元中 Hmox1 基因的长期或反复上调可能会导致许多慢性退行性和神经炎症疾病中的细胞功能障碍和死亡,即使在刺激开始后很长时间也是如此。在这种情况下,血红素衍生的游离亚铁、CO 和胆绿素/胆红素都是生物活性物质,可以根据特定的疾病状况 (例如 HO-1 表达的强度和持续时间和/或由此产生的氧化还原环境的性质)改善或加剧神经损伤。在应激的星形胶质细胞中,HO-1 过度活跃会促进线粒体对非转铁蛋白铁的隔离和巨自噬,从而可能导致大多数与年龄相关的氧化性神经退行性疾病中出现的病理性铁沉积和生物能量衰竭。神经胶质 HO-1 表达还可能通过调节脑固醇代谢和蛋白酶体对神经毒性蛋白质聚集体的降解来影响细胞存活和神经可塑性 [57]。

兴奋效应

兴奋效应是一种剂量反应现象,其特征是低剂量刺激和高剂量抑制 (图 2)。它可以用倒 U 形剂量反应或 J 形或 U 形剂量反应图形表示。

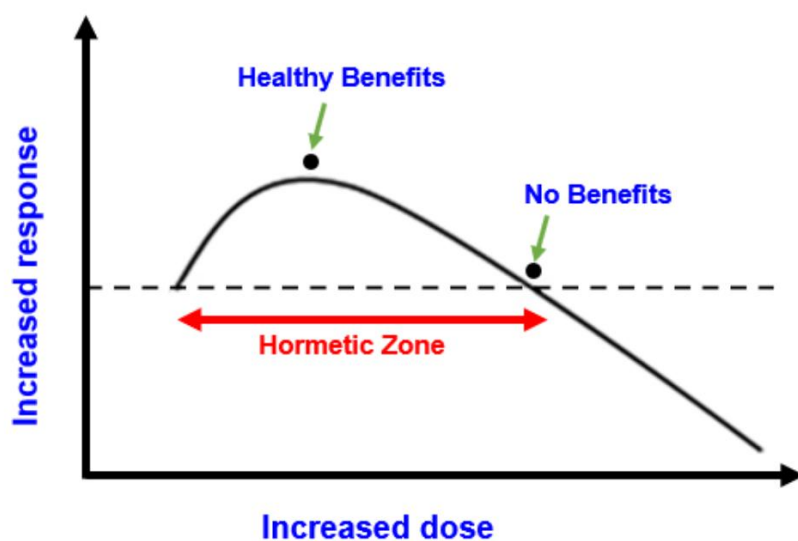


图 2.剂量反应曲线。兴奋效应的定量特征。

1943 年, Southam 和 Ehrlich 首次在出版的文献中提出了“兴奋效应”这个术语, 他们报告称低剂量的红雪松提取物可促进真菌的增殖, 且剂量反应总体呈双相形态。然而, 通过实验证明兴奋效应发生的功劳属于 Hugo Schulz (1888) [63], 他报告称酵母在接触大量化学消毒剂后出现了双相剂量反应。Schulz 的工作鼓励了众多领域的研究人员评估这种低剂量效应是否是生物系统的普遍特征。事实上, 随后众多评估化学物质 [64-66] 和辐射 [67-69] 的研究人员也报告了类似的剂量反应观察结果, 研究人员采用了不同的名称, 如 Arndt-Schulz 定律、Hueppe 规则和其他术语来描述这些类似的剂量反应现象。

尽管关于激素剂量反应的历史文献相当丰富, 但这一概念很难纳入常规危害评估和药理学研究, 主要是因为 (i) 需要在低剂量区进行更严格的评估, (ii) 研究人员未能理解其临床意义, (iii) 未能认识到激素剂量反应的定量特征, (iv) 未能理解其在农业和工业应用方面的局限性, (v) 因为主要关注的是相对较高的剂量反应

在 20 世纪的大部分时间里,这种剂量的兴奋效应一直存在,尽管这种趋势并不恰当,即把兴奋效应的概念与顺势疗法的医疗实践联系起来[70, 71]。

然而,自 20 世纪 70 年代末以来,生物医学领域对类激效双相剂量反应的兴趣日益浓厚。兴趣的复苏源于多种因素,包括能够逐步测量较低剂量的药物和化学品,采用细胞培养方法可以更有效地测试大量剂量,需要重新审视低剂量线性癌症风险模型的有效性(因为它们对环境法规产生巨大的成本影响),以及众多独立研究人员的敏锐观察,以将其激效发现推广到整个生物系统 [65, 66]。

由于其普遍性,激效概念是生物医学科学的核心 [71]。激效剂量反应与生物模型、终点以及化学类别和物理因素无关 [66]。在与阈值和线性剂量反应模型进行直接的头对头比较中,多项研究发现,激效剂量反应模型对数千个剂量反应的预测要准确得多 [72-

激效剂量反应是一种生物可塑性评估方法,它不仅能描述几十种受体系统的基本特征,还能影响多种生物学终点[74]。研究表明,激效剂量反应能描述几十种受体系统的基本特征,从而影响多种生物学终点[75]。预处理和后处理的概念也是激效的表现形式。在剂量反应框架内分析这两个非常重要且普遍的概念时,它们符合激效剂量反应的特征[22, 36]。尤为重要的是,激效剂量反应的定量特征在不同的生物学模型和终点之间是相似的。激效剂量反应的这一显著的普遍特征表明,激效剂量反应可能代表了第一个基于综合的生物可塑性的定量评估[76]。

20世纪中叶是药理学和毒理学剂量反应概念巩固的关键发展时期,但未能认识到兴奋效应概念并将其作为核心生物学概念纳入其中,这产生了许多影响。例如,未能认识到双相剂量反应的普遍性,导致毒理学发展成为一门高剂量测试学科,但只测试了少数剂量。这门学科在对剂量反应理解不足的基础上制定了有缺陷的法规,错误地估计了这些法规的成本和收益,从而为公共政策决策提供了不足的基础 [77]。

这种历史性的失败不仅导致了生物界无法支持的环境法规(尤其是针对致癌物)的制定,而且极大地减缓了人们对适应性反应的认识和普遍性,以及它们如何在社会中得到利用。这种失败不仅在环境领域具有重大意义,而且还导致生物医学界未能充分测试化疗药物。例如,许多

高剂量时杀死肿瘤细胞的抗肿瘤药物也可能以较低剂量刺激这些细胞增殖,表现出激素剂量反应 [78]。此外,由于激素剂量反应具有明确定义的定量特征并且具有高度可推广性,因此它还可以定量估计生物性能。也就是说,它估计了记忆药物可以增强学习的程度。这一概念可以很容易地应用于生物性能的所有其他领域,例如骨骼强化、头发生长、焦虑减少、植物生长和生产力等。

与本文特别相关的是,激效概念可用于理解生物极限,制药公司应在生物极限内开展工作,以提高衰老质量并影响寿命。例如,激效概念认为,在大多数情况下,所有生物系统的生物性能只能得到适度改善。术语“适度”在数量上被限制为小于两倍,大多数最大增幅在 30-60% 范围内。这些生物限制对于制药公司和监管机构至关重要,因为它们制定了产品开发和评估策略。这也表明,延长寿命的尝试也将受到可塑性范围的限制,而可塑性范围是通过激效剂量反应定量估计的。因此,如果人类寿命的正常界限约为 100 岁,那么激效概念预测人类寿命最多可能延长 30-60 岁。

支持这些类型的生物约束的数据非常广泛。它们基于多个激效数据库中的 20,000 多个剂量反应 [79]。这些数据集非常通用,包括非常广泛的生物模型和终点对代表广泛化学类别的大量化学药剂的反应。这些发现的范围和范围在阐明生物系统运作的极限、生物控制冗余的重叠特征以及细胞、器官和生物体运作的限制和灵活性方面取得了很大进展。所有这些特征都会影响人类操纵生物系统并试图改善功能和性能的程度。因此,本文后续关于细胞应激反应和维生素的部分都可以而且应该在激效背景下看待。即使是伤口愈合的概念,对于确保生存和延长寿命至关重要,也从根本上进行了描述

在激素刺激背景下。

在啮齿类动物中,化学诱导寿命延长的最好例子之一是 (-) 苯丙胺的效果。(-) 苯丙胺的寿命延长效应已在至少四种不同的动物身上得到证实 [80-82]。例如,(-) 苯丙胺延长了雄性 Logan-Wistar 大鼠、雄性 F-344 大鼠、狗 [83]、小鼠 [84] 和仓鼠 [85] 的寿命。(-) 苯丙胺还被证明会缩短许多物种的寿命。当对这些大量研究的毒理学发现进行合理化时,得出的结果与剂量反应一致

低剂量时生存和寿命延长,但高剂量时寿命缩短。结论是,低剂量 (-) 苯丙胺延长寿命是兴奋效应的一个例子。对 (-) 苯丙胺的后续评估

在一项为期 27 个月的长寿研究结束前一个月,deprenyl 对抗氧化酶 (即过氧化氢酶、总 SOD、CuZn SOD 和 Mn SOD) 的影响均反映了大脑纹状体和皮质区域的激效双相剂量反应活动。这些酶学发现与长寿结果相一致,因此提出了抗氧化细胞活性与长寿之间可能存在的因果关系,以及一种解释激效效应的可能机制。

虽然还需要更多的研究来阐明低剂量延长寿命的机制,但这些研究结果还表明,寿命延长比对照组高出约 30-50%,观察结果完全符合激素剂量反应 [80]。

衰老过程中的细胞应激反应和氧化组学:兴奋效应的作用

自由基衰老理论 (FRTA) 是一种理论,认为 ROS 通过加速细胞衰老导致哺乳动物细胞衰老的病理生理学。具体来说,ROS 会改变细胞命运,包括凋亡、坏死和自噬。短期蛋白质/

酶调节涉及响应环境刺激或代谢和生化需求而产生的翻译后修饰 (PTM)。ROS 对蛋白质的作用可以作为短期调节或长期失活机制。酶和级联信号蛋白的典型短期调节涉及可逆磷酸化 [45],而蛋白激酶或磷酸酶分别参与磷酸化或去磷酸化特定的 Ser、Thr 或 Tyr 残基。此外,只要亚细胞环境的氧化还原系统允许,蛋白质的 S-亚硝基化就是短期酶失活的优先方法,特别是当酶是半胱氨酸蛋白酶 (即胱天蛋白酶) 和线粒体膜间隙异构体时 [86],并且可能参与程序性细胞死亡 (PCD)。尽管线粒体 NOS 的来源仍存在争议,但 NO 通过控制线粒体呼吸链和生物合成,参与了线粒体酶的调节。NO 在复合物 IV 水平上抑制电子传递链,诱导活性氧和氮活性物质的增加 [87]。

然而,特定蛋白质的 S-亚硝基化状态可能取决于其亚细胞位置,因为细胞质更具还原性环境,抗坏血酸水平可能有助于直接化学或酶介导 SNO 失活蛋白质/酶的脱亚硝基化。事实上,在细胞凋亡过程中,由于线粒体膜的多孔性,线粒体 caspase-3 可以从线粒体传递到细胞质,因此它会扩散到细胞质中,在那里脱亚硝基化 [88]。

健康体内的氧化还原平衡由内源性自由基清除系统 (GSH、抗坏血酸、硫氧还蛋白系统、胆红素、尿酸等) 确保。同时, 内皮细胞 (即在内皮依赖性血管平滑肌松弛的情况下) 和脑系统中的 NO 在发出是否从头产生的信号方面具有生物学作用。NO 细胞内缓冲剂和储备物可以由 GSNO (亚硝基化谷胱甘肽) 或亚硝基化蛋白质代表。

NO 的短暂寿命使其反应性从氧气 (O_2) 到超氧化物 (O_2^-) 和过渡金属都变得异常活跃。这些反应的产物, 如 -NO_n、过氧亚硝酸盐 (OONO-) 和金属-NO 加合物, 在亲核中心 (如硫醇) 处引发进一步的亚硝化反应 [89]。

NO 对含金属酶 (如鸟苷酸环化酶、血红蛋白、乌头酸酶/ARE-BP、氧化还原酶复合物和 II、环氧合酶、2,3-二磷酸腺苷双加氧酶、细胞色素 P450、核糖核苷酸还原酶 (CREB) 和 NO 合酶) 的作用预计是通过铁硫中心 [4Fe4S] 的直接和间接 (通过 O_2^- 和 OONO-) 作用使这些酶失活 [90], 但使 NO 不再使其他重要代谢酶的含半胱氨酸的活性中心失活。

氧化应激是人类衰老和多种疾病的风险因素之一, 并且/或在动物中。非酶促自由基产生, 即通过 Fenton 反应 (即由 H_2O_2 和 Fe^{2+} 驱动) 产生羟基自由基 ($OH \cdot$) 和羟基离子 (OH^-)。然而, 过氧化氢酶的作用可以清除水中的过氧化物。然而, 游离过氧化物可以直接氧化蛋白质中还原的半胱氨酸, 将其氧化为半胱氨酸亚磺酸 (Cys-SOH), 这代表了一种翻译后蛋白质修饰, 已被充分证实是氧化应激诱导的酶功能和氧化还原信号传导的介质 [91]。在半胱氨酸蛋白质组学中, 已知的半胱氨酸氧化修饰约有 7 种, 其中 5 种是完全可逆的 [92]。只有 S-亚硝基化 (SNO) 和 S-亚磺酰化 (SOH) 通过在氧化还原失衡时向蛋白质发出氧化应激信号来调节酶活性。使用 OMIC 技术 (即基于 LC-MS 的蛋白质组学) 研究氧化应激下蛋白质氧化状态的定量和定性研究被称为 “氧化还原蛋白质组学” 或 “氧化还原组学” [93]。大多数专注于半胱氨酸氧化状态的蛋白质组学方法采用不同的多重方法。另一方面, 针对小分子的代谢组学定量氧化还原状态可测量细胞可溶性和膜区室中氧化缓冲液水平的变化。

成功老龄化

衰老是随着年龄的增长, 细胞中各种有害变化的积累的过程, 导致疾病和死亡风险的增加 [94]。

衰老受到许多因素的影响, 包括环境条件和生活方式 [95]。研究发现, 脂质、核酸、蛋白质、糖和固醇的氧化产物会随着年龄的增长而增加 [96]。衰老过程的主要原因似乎与 ROS 和自由基有关, 例如过氧化氢、超氧化物阴离子、羟基自由基和单线态氧。在

在需氧生物体中,线粒体消耗了90%以上的氧气,是主要的自由基来源[97]。

老年学一直只强调病理性和非病理性之间的区别

病理性的,即患有疾病或残疾的老年人与既没有疾病也没有残疾的老年人之间的差异。早期老年医学的隐含假设是:在没有疾病和残疾的情况下,其他与年龄相关的变化(如血糖和血压升高)和适度的记忆力障碍是“正常的”,是由内在的衰老过程决定的,主要是遗传的,而不是

与风险相关。

这一老龄化概念并不包括健康概念,即在正常日常活动背景下身心独立的状态。根据这一概念,对于那些与年龄有关的问题,如果不涉及正常和复杂的衰老过程,而又无法确定其病因,那么最好的管理方式就是努力保持健康状态而不是治疗疾病。然而,有作者提出区分无病老年人(无病理但高风险)和成功老年人(低风险和高功能)两组,这将有助于纠正这些倾向,促进对成功老龄化标准和决定因素的研究,并确定针对“正常”老年人的适当干预目标[98]。一些作者将成功老龄化定义为至少三个主要组成部分主动调节的结果:疾病和疾病相关残疾的概率低、认知和身体功能能力高以及积极主动地参与生活。

成功老龄化是指没有疾病和维持功能能力。两者都是成功老龄化的重要组成部分,但两者与积极参与生活相结合才能最充分地代表成功老龄化的概念[99]。成功老龄化的三个要素都包括患病概率低,这不仅指疾病本身的存在或不存在,还指疾病风险因素的存在、不存在或严重程度。高功能水平包括身体和认知两个要素。身体和认知能力是活动的潜力;它们告诉我们一个人能做什么,而不是他或她在做什么。

成功的老龄化不只是潜力,它还包括活动。积极参与生活有多种形式,我们最关心的是两种 人际关系和生产性活动。

人际关系包括与他人的联系、信息交换和情感支持[98]。

Rowe 等人强调,老年人口的日益增长构成了一个不患病但具有显著疾病风险的群体[99]。随着年龄的增长,这一群体的日益增长的主导地位反映了与慢性疾病风险相关的“常见衰老综合征”的出现。以前的观点认为,随着年龄的增长,患病和残疾的风险增加是由于不可避免的内在衰老过程造成的,而这些过程大部分是由基因决定的,这与迅速发展的信息不一致,即

许多常见的衰老特征是由于生活方式和其他可能与年龄有关的因素（即,它们随着年龄的增长而增加）,但与年龄无关（不是由衰老本身引起的）[100]。

此类信息的主要来源是瑞典收养/双胞胎老龄化研究 (SATSA),它是瑞典国家双胞胎登记处的一个子集,其中包括 300 多对瑞典老年双胞胎,平均年龄为 66 岁,其中一半是一起长大的,一半是分开长大的。

基于 SATSA 的研究确定了老年人心脑血管疾病主要危险因素的遗传系数（总变异中归因于遗传因素的比例）,突出了遗传因素对衰老过程中疾病发展的影响 [99]。

然而,其他研究指出生活方式在老年风险的出现中的重要性。例如,随着年龄增长,碳水化合物耐受性逐渐受损,其特征是基础血糖和胰岛素水平升高。衰老引起的高血糖会增加冠心病 [101] 和中风的风险,而正常衰老范围内的逐渐升高与风险增加有关 [102]。越来越多的证据支持这样的观点,即老年人群中出现疾病（如脑血管病和心血管疾病）的既定风险因素是可以改变的 [103, 104]。

Katzel 及其同事开展的研究证明了“正常衰老”的可改变性。该研究是一项随机、对照、前瞻性试验,比较了 9 个月节食减肥（约 10% 体重）与恒重有氧运动计划和对照计划对一组具有心血管疾病风险的中老年男性的影响。作者已经证明,减肥干预完全参与了风险因素的减少。总体而言,减肥干预的效果大于恒重有氧运动干预 [105]。

这些报告揭示了一致的发现:

- 内在因素本身虽然非常重要,但并不能决定衰老的风险。外在环境因素,包括生活方式,在决定疾病风险方面起着非常重要的作用;
- 随着年龄的增长,遗传因素的相对贡献减少,非遗传因素增加;
- 通常的衰老特征是可以改变的。这些发现强调了环境和行为因素在决定晚年患病风险方面的重要性[99]。

衰老过程中发生的生理病理变化可以是功能性的,也可以是结构性的:

- 功能:
 - 神经[106]内分泌、免疫[107]和心血管功能下降系统[108];

- 器官功能储备减少；
 - 适应性和兴奋效应降低[109]。
- 结构：
- 间质结缔组织（脂肪组织、肌腱、血管、真皮、角膜）和胶原蛋白的减少，蛋白多糖的减少；
 - 实质细胞的改变（突变、修复能力的改变 DNA 和蛋白质的合成水平，线粒体的改变）[110]；
 - 肌肉减少症，脂肪量 (FAT) 逐渐增加，游离脂肪 (FFM) 减少质量[111]。

显然，对健康人采取行动、保持健康状态、预防疾病比治疗疾病更重要。策略之一是对生活方式采取行动，特别是通过饮食，发挥营养基因组学的潜力。地中海饮食就是一个例子，所有科学家都认为它是改善健康、生活质量和寿命的一种手段。

成功老龄化的新理论

Bruno N. Ames (2018) 提出了一种新兴的衰老理论，称为“分流理论”。

分类理论认为，许多营养素，特别是维生素和蛋白质，对生存和长寿都起着双重作用。分类理论认为，通过进化选择了一种战略配给反应，这确保了当遇到维生素/矿物质 (V/M) 的适度短缺时，稀缺的 V/M 优先由那些依赖 V/M 的蛋白质保留/

生存和繁殖所必需的酶，例如早期发育和即时生存所必需的蛋白质（“生存蛋白”）。同时，维持长期健康以防止损害所需的蛋白质/酶因缺乏 V/M 而变得越来越不活跃，从而导致衰老疾病的增加[112]。

即使在发达国家，大多数人口摄入的维生素/矿物质含量也低于推荐量 [113, 114]。大约 30 种维生素/矿物质是新陈代谢正常运作所必需的辅助因子，之所以被发现，是因为严重的饮食缺乏与严重的不良健康影响有关。它们包括维生素 A、B1、B2、B6、B12、生物素、C、胆碱、D、E、叶酸、K、烟酸、泛酸；以及矿物质/元素钙、氯化物、铬、钴、铜、碘、铁、锰、镁、钼、磷、钾、硒、钠、

硫和锌。

根据分流理论，维生素和必需矿物质是生存或预防严重疾病所必需的化合物，大多数是关键代谢功能所必需的，从饮食中去除它们会在短期内产生显著的影响[112]。Ames 介绍

分类配给机制中固有的两个概念:长寿蛋白和长寿维生素。

长寿蛋白是那些具有预防衰老疾病特定功能的蛋白。相反,那些需要短期生存和繁殖,因此优先提供其功能所必需的 V/M (此外也是以后健康所必需的)的蛋白被称为生存酶/蛋白。长寿蛋白的定义引发了对维生素的重新定义:长寿蛋白发挥作用所需的饮食化合物属于一个特殊类别,即长寿维生素,其短缺会导致累积性和隐性损害 [115]。因此,维生素可分为两大类:(a) 支持生存和长寿蛋白,因此需要分类配给;

(b) 支持健康而不强调早期生存,但由于其短缺而导致衰老加速,而这些物质可能会或可能不会定量供应,例如抗氧化剂,其中许多不是蛋白质辅因子。

此外,艾姆斯认为,这一洞见的一个重要结果是,存在仅对长寿有用的化合物,因此对短期生存来说并非必不可少。对于生存来说并非必不可少且专门用于保护和改善健康长寿的饮食化合物可能尚未被识别为 V/M,因为它们缺乏的影响只会以晚期损害的形式显现出来。10 种假定的长寿维生素的例子是维生素 D;胆碱;牛磺酸;麦角硫因;吡咯喹啉醌;喹啉;类胡萝卜素等。

显然,长寿蛋白功能的受损会加速衰老相关疾病的风险 [112]。多项研究表明,缺乏营养丰富的食物是导致衰老疾病的一个因素。“健康食品”营养丰富,相对于卡路里,其 V/M、纤维和长寿维生素含量较高 [115]。例如,坚果/种子、鸡蛋、海鲜、蔬菜和水果 [116, 117] 被认为是健康的。这些食物富含维生素。如果营养得当,人类应该能够在老年期间保持更长时间的健康。重要的是将对衰老疾病的机制理解与单个营养素的消耗及其协同作用联系起来 [118, 119]。

最终,预防医学时代将考虑 V/M 成分的主要影响,以及遗传因素。需要开发检测方法,提供保持酶/蛋白质最佳功能所需的一系列 V/M 水平。还需要检测方法来确定长寿维生素缺乏症与其随后的相应病理之间的联系。测量长寿蛋白的活性对于检测

每种 V/M 摄入量较低时的功能效果。总之,除了保持身体健康外,延长健康老龄化的策略还包括优化 V/M 摄入量。

结论和未来方向

线粒体是细胞中自由基的主要来源(和靶标),在调节钙稳态中发挥关键作用,是内在凋亡途径的效应器,因为释放信号分子可激活和触发特定的 caspase 级联。线粒体功能障碍是多种人类疾病的固有特征,从由线粒体 DNA 突变(脑肌病)引起的经典线粒体疾病到涉及线粒体信号通路到细胞其余部分的疾病,这些疾病受细胞器动力学调节,最终导致程序性细胞死亡。线粒体在正常衰老中的作用是过去几十年广泛研究的重点,它与衰老的自由基理论、衰老的氧化应激理论、衰老的线粒体氧化应激理论相辅相成,日臻成熟,如今正在研究线粒体能量和氧化还原信号的紧密共同调节。

在这种情况下,肉碱系统的功能似乎是典型的维生素基因,在细胞增殖和分化的祖先机制与细胞存活的稳态线粒体依赖过程之间的能量分配功能界面上起作用,这两者都需要能量来应对细胞应激反应和氧化还原稳态。非常重要的是,针对线粒体的化合物的新设想作用包括:营养抗氧化剂、肉碱或肌肽,它们通过交叉依赖细胞能量分布和可用性的收敛机制,例如细胞应激反应途径、DNA 修复和分子保真度机制。

总之,维持最佳抗氧化潜力似乎是治疗神经退行性疾病或癌症等病理生理状况的一种有前途的新方法,在这些疾病中,维生素通路的激效刺激是十分必要的。ROS 的维持主要取决于热量代谢,而热量代谢受饮食影响。除了代谢限制作为减少内源性 ROS 产生的自身机制外,激效化合物还可以在最佳剂量反应水平(激效曲线)下充当 ROS 清除化合物来帮助诱导抗氧化系统。在较高水平下,天然抗氧化剂激效素可以充当促氧化剂,使 ROS 通路失衡并在多个水平上引发衰老:线粒体损伤导致细胞凋亡;端粒酶激活导致端粒缩短;DNA 损伤导致基因和表观遗传变化,从而加速衰老或细胞死亡。

此处引用的抗氧化剂化合物的低剂量反应导致幸存者途径(适应性反应)的引发,从而帮助其直接清除 ROS。对于 sirtuins,适应性反应涉及表观遗传学。DNA 甲基化参与引发基因激活/失活和染色质重塑的表观遗传变化。Sirtuin-1 (SIRT1) 是一种

III 组蛋白去乙酰化酶,因此也参与染色质重塑。Sirtuin-1 的激活和抑制可能是癌症和神经退行性疾病等疾病的潜在治疗靶点之一。

氧化组学除了是一种监测蛋白质氧化状态 (即半胱氨酸和其他氨基酸氧化)的技术外,还可以通过 LC-MS 监测其他 PTM,如组蛋白乙酰化,并可作为检测 Sirtuin-1 表观遗传效应的额外工具。组蛋白乙酰化是在基因失活时检测到的 PTM。特定基因激活/失活最好通过 RNAseq 进行监测,转录组学和蛋白质组学信息的整合可以更好地了解激素化合物在维持细胞机制稳态方面的作用,从而促进长寿、改善神经保护和整体再生机制。

此处提到的激素化合物在低剂量给药时具有不同的有益营养效果,具体取决于其化学结构。根据激素曲线剂量反应,其负面促氧化作用会影响其营养性能。

因此,未来的研究方向可以包括研究其剂量反应与可能改变其生物功能的天然或合成来源之间的关系。通过有机合成或系统生物学生产的化学纯度越高的保健食品,在不久的将来的研究中可以得出对激活途径的独特影响越多。

这种总体概述的纳米医学方法的成功临床转化可能为几种氧化疾病 (例如糖尿病肾病、心血管疾病、加速衰老和神经退行性病变)的氧化还原介导治疗开辟新的途径,其中失调的线粒体氧化还原稳态诱导的氧化窘迫在发病机制中起着核心作用。

衰老是最具挑战性的公共卫生问题之一,它被认为是对环境压力或损伤的“细胞危险反应”,导致神经退行性疾病的发展。新兴研究集中于如何通过摄入植物营养素 (特别是植物酚和蘑菇衍生的多酚)来提高生物适应力。

这些会干扰参与蛋白质稳态、DNA修复、代谢调节和抗氧化防御的多种信号通路,以应对环境压力。

因此,有害压力事件或所谓的“黑天鹅”的盛行可能有助于形成特别有弹性或脆弱的内表型。弹性包括不同的生理参数、表观遗传调节剂和神经生物学标记。

在这篇综述中,我们简要概述了压力适应力背后的一些生物学机制,并探讨了适应力如何随着年龄的增长而变化。由 HPA 轴、BDNF、血清素、谷氨酸和 GABAergic 通路代表的神经生物学网络作为应对压力或挑战的第一道防线,通过促进适应力和保持心理健康,防止抑郁和焦虑等脑部疾病的发生,但它们也在人类和动物模型中减缓了整个生命周期的神经退化。表观遗传机制是理解儿童早期压力影响的关键,例如贫困、虐待、

母亲的社会和营养匮乏、家庭和性虐待。鉴于此,识别个性化的复原力生物标志物特征可以帮助我们描述生物学上脆弱的个体(例如受虐待的儿童)。与此相关的是,旨在唤起复原力行为反应的心理生物学挑战任务、通过神经成像可视化介导复原力的回路的神经调节策略以及增强复原力的抗氧化干预措施,都是旨在将复原力作为大脑健康的多因素决定因素进行操作以转化为临床环境的基本预防策略。

最后,健康生活方式激活的神经信号通路,如适度体育锻炼、热量限制、间歇性禁食、热休克反应和抗氧化多酚,也可以刺激大脑神经元的线粒体生物合成,从而促进调节人类衰老和长寿的神经可塑性和激素恢复力通路。

事实上,衰老是基于复杂的机制和系统过程,其主要差距在于对从正常健康衰老向疾病相关病理衰老的主动转变途径缺乏足够的了解。作为正常健康衰老的主要并发症,与年龄相关的氧化诱发疾病[120](如癌症、糖尿病、心血管和神经退行性疾病)的风险增加会对整体生活质量产生不利影响,并增加并发症和死亡率的发病率,应予以考虑。

参考

1. Da Costa JP,Vitorino R,Silva GM,Vogel C,Duarte AC,Rocha-Santos T.衰老概要 理论、机制和未来前景。衰老研究评论。2016 年 8 月;29 () :90-112。
2. 国际长寿中心研讨会报告：“是否存在‘抗衰老’药物？”
纽约:美国国际长寿中心。2001 年。
3. Martel J, Ojcius DM, Ko YF, Chang CJ, Young JD. 从植物和真菌中分离的生物活性分子的抗衰老作用。Med Res Rev. 2019 年 9 月;39(5):1515-1552。
4. Cătană CS, Atanasov AG, Berindan-Neagoe I. 具有抗衰老潜力的天然产品：
受影响的目标和分子机制Biotechnol Adv. 2018 年 11 月 1 日;36(6):1649-1656。
电子出版 2018 年 3 月 27 日。
5. Calabrese V.,G. Scapagnini.,AM Giuffrida Stella.,TE Bates.,JB Clark.线粒体参与大脑功能和功能障碍:与衰老、神经退行性疾病和长寿的相关性,Neurochem. Res. 26:739-764,2001 年。
6. Druzhyna GLM,Wilson SP,Le Doux.衰老和疾病中的线粒体 DNA 修复,Mech. Ageing Dev. 129 383-390, 2008。
7. Hamm-Alvarez S., Cadenas E. 线粒体医学和基于线粒体的
治疗学,Adv. Drug Deliv. Rev. 60: 1437-1438, 2009。
8. Harman.,衰老:基于自由基和辐射化学的理论,J. Gerontol.11:
298-300,1956年。
9. Harman,《生物钟:线粒体?》J. Am. Geriatr. Soc. 20:145-147,1972 年。
- 10.卡拉布雷塞 V.,瓜利亚诺 E.,萨皮恩扎 M.,帕内比安科 M.,卡拉法托 S.,普莱奥 E.,彭尼斯 G.,
Mancuso C., Butterfield DA, Stella AG 氧化还原调节衰老和神经退行性疾病中的细胞应激反应:维生素 E 的作用,
Neurochem. Res. 32: 757-773, 2007 a.
11. Schapira H.,线粒体呼吸链的原发性和继发性缺陷,J. Inherit.
Metab. Dis. 25: 207-214, 2002。
12. Calabrese V.,Mancuso C.,Calvani M.,Rizzarelli E.,Butterfield DA,Giuffrida Stella AM
中枢神经系统中的一氧化氮:神经保护与神经毒性,Nat. Neurosci. 8: 766-775,
2007 出生

13. Ornish D., Lin J., Chan JM. 全面改变生活方式对端粒酶活性的影响
经活检证实为低风险前列腺癌的男性的端粒和长度:一项描述性试点研究的 5 年随访。《柳叶刀肿瘤学》14:1112–1120, 2013。
14. Beckman KB., Ames BN. 衰老的自由基理论日趋成熟。Physiol Rev. 78(2): 547–581, 1998年。
15. Pole A., Dimri M., Dimri G. 氧化应激, 细胞衰老和老化。AIMS Mol Sci. 3(3):300–324, 2016。
16. Chandrasekaran A., Idelchik MDPS., Melendez JA. 氧化还原控制衰老和年龄
相关疾病。Redox Biol. 11:91–102, 2017 年。
17. Ferrara N., Rinaldi B., Corbi G. 运动训练可促进老年大鼠的 SIRT1 活性。
复兴研究。11 (1) :139–150, 2008。
18. Baker DJ., Wijshake T., Tchkonja T. 清除 p16Ink4a 阳性衰老细胞延迟
与衰老相关的疾病。《自然》479:232–236, 2011 年。
19. Akerfelt, M., Morimoto, R., Sistonen, L., 2010 年。热休克因子:细胞应激的整合因子,
发育和寿命。Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 11, 545–555。
20. Balch, WE., Morimoto, R., Dillin, A. 和 Kelly, JW, 2008. 适应蛋白质稳态以应对疾病
干预。《科学》319, 916–919。
21. Calabrese, V., Cornelius, C., Stella, AM, Calabrese, EJ, 2010c. 细胞应激
反应、线粒体应激和肉碱不足是衰老和神经退行性疾病的关键决定因素:兴奋效应和维生素的作用。《神经化学研
究》35, 1880–
1915 年。
22. Calabrese, V., Mancuso, C., Calvani, M., Rizzarelli, E., Butterfield, DA, Stella, AM, 2007b。
中枢神经系统中的一氧化氮:神经保护与神经毒性。Nat. Rev.
神经科学 8, 766–775。
23. Calabrese, V., Cornelius, C., Mancuso, C., Pennisi, G., Calafato, S., Bellia, F., Bates, TE,
Giuffrida Stella, AM, Schapira, T., Dinkova Kostova, AT, Rizzarelli, E., 2008b. 细胞应激反应:衰老、神经退
行性疾病和长寿中化学预防和营养神经保护的新靶点。《神经化学研究》33, 2444–2471。
24. Santoro G., Mangiameli AM, A., Butterfield, DA, Giuffrida Stella, AM, Rizzarelli, E.,
2005a. 肌肽在星形胶质细胞培养中亚硝化应激期间的保护作用。
神经化学研究 30, 797–807。

25. Calabrese, V., Giuffrida Stella, AM, Calvani, M., Butterfield, DA, 2006c. 乙酰肉碱和细胞应激反应:在营养氧化还原稳态和长寿基因调节中的作用。J. Nutr. Biochem. 17, 73–88。
26. Calabrese, EJ, 2008e. 星形胶质细胞:对低剂量神经毒素的适应性反应。Crit. Rev. 毒理学 38, 463–471。
27. Calabrese, V., Boyd-Kimball, D., Scapagnini, G., Butterfield, DA, 2004d. 一氧化氮和大脑老化和神经退行性疾病中的细胞应激反应:维生素 E 的作用。体内 18, 245–267。
28. Kensler, TW, Wakabayashi, N., Biswal, S., 2007. 细胞生存对环境的反应通过 Keap1-Nrf2-ARE 通路缓解应激。Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 47, 89–116。
29. Abdul, HM, Calabrese, V., Calvani, M., Butterfield, DA, 2006. 乙酰基-L-肉碱诱导热休克蛋白的上调保护皮质神经元免受淀粉样β肽1-42介导的氧化应激和神经毒性:对阿尔茨海默病的影响。J. 神经科学研究 84, 398–408。
30. 卡拉布雷塞, V., 斯卡帕尼尼, G., 拉瓦尼亚, A., 科隆布里塔, C., 斯帕达罗, F., 巴特菲尔德, DA, Giuffrida Stella, AM, 2004b. 衰老过程中大鼠脑内热休克蛋白表达增加:与线粒体功能和谷胱甘肽氧化还原状态的关系。Mech. Ageing Dev. 125, 325–335。
31. Dukic-Stefanovic, S., Schinzel, R., Riederer, P., Munch, G., 2001. AGES 在脑老化中的作用:AGE-抑制剂作为神经保护和抗痴呆药物?生物老年学 2, 19–34。
32. Dutta, J., Fan, Y., Gupta, N., Fan, G., Gelinas, C., 2006 年. 对监管的当前见解 NF-κB 导致的程序性细胞死亡。Oncogene 25, 6800–6816。
33. Janssens, S., Tschopp, J., 2006. 来自内部的信号:DNA损伤诱导的NF-κB 反应。Cell Death Differ. 13, 773–784。
34. Kerner, J., Lee, K., Hoppel, CL, 2011. 线粒体转录后修饰外膜蛋白。自由基研究。45, 16–28。
35. Mair, W., Dillin, A., 2008. 衰老与生存:通过饮食延长寿命的遗传学限制。Annu. Rev. Biochem. 77, 727–754。
36. Calabrese, V., Guagliano, E., Sapienza, M., Panebianco, M., Calafato, S., Puleo, E., Pennisi, G., Mancuso, C., Butterfield, DA, Stella, AG, 2007a. 氧化还原调节衰老和神经退行性疾病中的细胞应激反应:维生素的作用。《神经化学研究》32, 757–773。

37. Calabrese, V., Cornelius, C., Mancuso, C., Barone, E., Calafato, S., Bates, T., Rizzarelli, E., Kostova, AT, 2009b. Vitagenes、膳食抗氧化剂和神经退行性疾病中的神经保护作用。Front. Biosci. 14, 376–397。
38. Calabrese, V., Cornelius, C., Dinkova-Kostova, AT, Calabrese, EJ, Mattson, MP, 2010b. 细胞应激反应、兴奋效应范式和维生素:神经退行性疾病治疗干预的新靶点。抗氧化剂。氧化还原信号。13, 1763–1811。
39. Calabrese, EJ, Stanek 3rd, EJ, Nascarella, MA, Hoffmann, GR, 2008a. 毒物兴奋效应比阈值模型更能预测低剂量反应。国际毒理学杂志, 27, 369–378。
40. Calabrese, EJ, Jonas, WB, 2010b. 在生物医学领域评估顺势疗法药物框架。人类实验毒理学 29, 545–549。
41. Calabrese, V., Cornelius, C., Dinkova-Kostova, AT, Calabrese, EJ, Mattson, MP, 2010b. 细胞应激反应、兴奋效应范式和维生素:神经退行性疾病治疗干预的新靶点。抗氧化剂。氧化还原信号。13, 1763–1811。
42. Dancso, B., Spiro, Z., Arslan, MA, Nguyen, MT, Papp, D., Csermely, P., Soti, C., 2010 年。《代谢应激与饮食限制之间的热休克关系》。《Curr. Pharm. Biotechnol.》11, 139–145。
43. 小野 K., 池本 M., 川原林 T., 池田 M., 西中川 T., 细川 M., 庄司, M., Takahashi, M., Nakashima, M., 2009. 化学伴侣 4-苯基丁酸钠可减弱人类 α -突触核蛋白 A30P + A53T 转基因小鼠的致病效力。帕金森病相关障碍 15, 649–654。
44. Westerheide, SD, Ankar, J., Stevens, SM Jr., Sistonen, L., Morimoto, RI, 2009 年。应力-脱乙酰酶 SIRT1 对热休克因子 1 的诱导调节。Science 323, 1063–1066。
45. Banerjee Mustafi, S., Chakraborty, PK, Dey, RS, Raha, S., 2009. 热应激上调伴侣热休克蛋白 70 和抗氧化剂锰超氧化物歧化酶通过活性氧 (ROS)、p38MAPK 和 Akt。细胞应激伴侣 14, 579–589。
46. Akerfelt, M., Morimoto, RI, Sistonen, L., 2010 年。热休克因子:细胞应激的整合因子, 发育和寿命。Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 11, 545–555。
47. Ankar, J., Sistonen, L., 2011. HSF1 在热应激反应中的作用调节:对衰老和疾病的影响。《生物化学年鉴》80, 1089–1115。

48. Shinkawa, T., Tan, K., Fujimoto, M., Hayashida, N., Yamamoto, K., Takaki, E., Takii, R., Prakasam, R., Inouye, S., Mezger, V., Nakai, A., 2011. 热休克因子 2 是维持蛋白质稳态以抵抗发热范围热应激和多聚谷氨酰胺聚集所必需的。
Mol. Biol. Cell. 22, 3571–3583。
49. Cates, J., Graham, G.C., Omattage, N., Pavesich, E., Setliff, I., Shaw, J., Smith, C.L., Lipan, O., 2011. 哺乳动物细胞感知热应激。BMC Biophys. 4,
50. Westerheide, S.D., Ankar, J., Stevens, S.M. Jr., Sistonen, L., Morimoto, R.I., 2009 年。应力-去乙酰化酶 SIRT1 对热休克因子 1 的诱导调节。Science 323, 1063–1066.
51. Ankar, J., Sistonen, L., 2007. SUMO: 继续前进。Biochem. Soc. Trans. 35, 1409–1413。
52. Dinkova-Kostova, A.T., Wang, X.J., 2011. Keap1/Nrf2/ARE 通路的诱导可氧化二酚。Chem. Biol. Interact. 192, 101–106。
53. Calabrese, V., Cornelius, C., Dinkova-Kostova, A.T., Calabrese, E.J., Mattson, M.P., 2010b。细胞应激反应、兴奋效应范式和维生素: 神经退行性疾病治疗干预的新靶点。抗氧化剂。氧化还原信号。13, 1763–1811。
54. Calabrese, V., Butterfield, D.A., Scapagnini, G., Stella, A.M., Maines, M.D., 2006b. 氧化还原通过一氧化氮和一氧化碳信号调节热休克蛋白的表达: 与脑老化、神经退行性疾病和长寿的相关性。抗氧化剂。氧化还原信号。8, 444–477。
55. Calabrese, V., Cornelius, C., Rizzarelli, E., Owen, J.B., Dinkova-Kostova, A.T., 巴特菲尔德、D.A., 2009c。一氧化氮在细胞存活中的作用: 一个双面分子。抗氧化。氧化还原信号。11, 2717–2739。
56. Alam, J., Cook, J.L., 2007. 需要多少个转录因子来开启血红素加氧酶-1 基因? Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 36, 166–174。
57. Schipper, H.M., Song, W., Zukor, H., Hascall-ovic, J.R., Zeligman, D., 2009 年。血红素加氧酶-1 和神经退行性疾病: 不断扩大的参与前沿。J. Neurochem. 110, 469–485。
58. Schipper, H.M., 2011. 阿尔茨海默病中的血红素加氧酶-1: 向 Moussa Youdim 致敬。J. Neural Transm. 118, 381–387。
59. Jazwa, A., Cuadrado, A., 2010. 靶向血红素加氧酶-1 用于神经保护和神经退行性疾病中的神经炎症。Curr. Drug Targets 11, 1517–1531。

60. Paine, A., Eiz-Vesper, B., Blasczyk, R. 和 Immenschuh, S., 2010 年。信号转导至血红素加氧酶-1 及其抗炎治疗潜力。生物化学药理学 80, 1895-1903。
61. Reuter, S., Gupta, SC, Park, B., Goel, A., Aggarwal, BB, 2011. 诱导的表观遗传变化 由姜黄素和其他天然化合物制成。基因营养。6, 93-108。
62. Begum, AN, Jones, MR, Lim, GP, Morihara, T., Kim, P., Heath, DD, Rock, CL, Pruitt, MA, Yang, F., Hudspeth, B., Hu, S., Faull, KF, Teter, B., Cole, GM, Frautschy, SA, 2008 年。姜黄素的 结构-功能、生物利用度和在神经炎症和阿尔茨海默病模型中的功效。J. Pharmacol. Exp. Ther. 326, 196-208。
63. Southam, CM, Ehrlich, J., 1943. 西部红柏心材提取物对 某些木材腐朽真菌的培养。植物病理学 33, 517-524。
64. Calabrese, EJ, 鲍德温, 路易斯安那州, 2000a. 化学毒物兴奋效应: 其历史基础 生物学假设。人类实验毒理学 19, 2-31。
65. Calabrese, EJ, Baldwin, LA, 2000b. 《兴奋效应的边缘化》。《人类实验毒理学》 19, 32-40。
66. Calabrese, EJ, Blain, R., 2005. 激素剂量反应在 毒理学文献, 兴奋效应数据库: 概述。毒理学。应用药理学。202, 289-301。
67. Calabrese, EJ, Baldwin, LA, 2000c. 辐射兴奋效应: 其作为生物学假说的历史基础。人类实验毒理学 19, 41-75。
68. Calabrese, EJ, Baldwin, LA, 2000d. 辐射激效: 第二部分 - 合法的消亡 假设。人类实验毒理学 19, 76-84。
69. Calabrese, EJ, Baldwin, LA, 2000e. 两个相似假说的故事: 化学和辐射兴奋效应。人类实验毒理学。19, 85-97。
70. Calabrese, EJ, Jonas, WB, 2010a. 顺势疗法: 阐明其与兴奋效应的关系。 人类实验毒理学 29, 531-536。
71. Calabrese, EJ, Jonas, WB, 2010b. 在生物医学领域评估顺势疗法药物 框架。人类实验毒理学 29, 545-549。
72. Calabrese, EJ, Staudenmayer, JW, Stanek, EJ, Hoffmann, GR, 2006a. 毒物兴奋作用 在 NCI 抗肿瘤药物筛选数据中优于阈值模型。毒理学。94, 368-378。

73. Calabrese, EJ, Stanek 3rd, EJ, Nascarella, MA, Hoffmann, GR, 2008a. 毒物兴奋效应比阈值模型更能预测低剂量反应。国际毒理学杂志, 27, 369–378。
74. Calabrese, EJ, Hoffmann, GR, Stanek III, EJ, Nascarella, MA, 2010a. 证据大肠杆菌中抗菌化合物高通量筛选中的兴奋效应。人类实验。毒理学 29, 667–677。
75. Calabrese, EJ, Baldwin, LA, 2001b. 毒物兴奋效应: U 型剂量反应及其毒理学中的核心地位。TiPS 22, 285–291。
76. Calabrese, EJ, Mattson, MP, 2011. 毒物兴奋效应提供了广义的定量估计生物可塑性。J. Cell Comm. Signal. 5, 25–38。
77. Calabrese, EJ, 2004. 毒物兴奋效应: 从边缘化到主流。毒物兴奋效应作为风险评估中的默认剂量反应模型。毒理学。应用药理学。197, 125–136。
78. Calabrese, EJ, 2005c. 癌症生物学和兴奋效应: 人类肿瘤细胞系通常显示出激效 (双相) 剂量反应。Crit. Rev. Toxicol. 35, 463–582。
79. Calabrese, EJ, 2005b. 范式消失, 范式重现: 兴奋效应作为毒理学中的基本剂量反应模型。环境调查。138, 379–411。
80. Kitani, K., Minami, C., Isobe, K., Maehara, K., Kanai, S., Ivy, GO, Carrillo, MC, 2002. 为什么(-)-deprenyl 能延长实验动物的存活时间: 脑和其他身体组织中抗氧化酶的增加以及各种体液因子的动员可能导致全身抗衰老作用。Mech. Ageing Dev. 123, 1087–1100。
81. Kitani, K., Kanai, S., Miyasaka, K., Carillo, MC, Ivy, GO, 2005. 生命的剂量依赖性注射 (-)-deprenyl 的 F344 / DuCrj 大鼠的跨度延长。生物老年学 6, 297–302。
82. Kitani, K., Kanai, S., Miyasaka, K., Carillo, MC, Ivy, GO, 2006 年。适当剂量的 (-)-deprenyl (D) 可以延长大鼠的寿命, 这解释了过去不同研究之间的差异。纽约科学院年报。1067, 375–382。
83. Ruehl, WW, Entiken, TL, Muggenburg, BA, Bruyette, DS, Griffitt, WG, Hahn, FF, 1997. 使用 L-deprenyl 治疗可延长老年犬的寿命。生命科学。61, 1037–1044。
84. Archer, JR, Harrison, DEJ, 1996. L-deprenyl 治疗老年小鼠可轻微延长寿命跨度大, 大大降低了老年雄性的生育力。J. Gerontol. 51, B448–B453。

85. Stoll, S., Hafner, U., Kranzlin, B., Muller, WE, 1997. 叙利亚仓鼠的慢性治疗
低剂量的司来吉兰可延长女性寿命,但对男性无益。神经生物学。18 岁,
205-211。
86. Dutta, J., Fan, Y., Gupta, N., Fan, G., Gelinas, C., 2006 年。对监管的当前见解
NF- κ B导致的程序性细胞死亡。Oncogene 25, 6800-6816。
87. Motterlini, R., Foresti, R., Bassi, R., Calabrese, V., Clark, JE, Green, CJ, 2000. 缺氧诱导内皮血红素加氧酶-1:通过诱导
型一氧化氮合酶 (iNOS) 和 S-亚硝基硫醇进行调节。J. Biol. Chem. 275, 13613-13620。
88. Wallace, DC, 2010a. 疾病和衰老中的线粒体 DNA 突变。环境分子 2010 年,第 579-596 页。
诱变剂。51,440-450。
89. Vendelbo, MH, Nair, KS, 2011. 线粒体长寿途径。生物化学与生物物理学报
1813年,634-644。
90. Wallace, DC, 2008. 线粒体作为气。遗传学 179, 727-735。
91. Ash, CE, Merry, BJ, 2011. 限制饮食喂养减少
线粒体活性氧的产生。Mech. Ageing Dev. 132, 43-54。
92. Wallace, DC, 2010b. 表观基因组和线粒体:生物能量学和环境。Genes Dev. 24, 1571-1573。
93. Perluigi M., Di Domenico F., Giorgi A., Schinina ME, Coccia R., Cini C., Bellia F., Cambria MT, Cornelius C., Butterfield
DA 和 Calabrese V. 衰老大鼠脑中的氧化还原蛋白质组学:
线粒体还原谷胱甘肽状态和线粒体蛋白的参与
衰老过程中的氧化。《神经科学研究杂志》88:3498-3507,2010年。
94. Harman D., 衰老:概述。纽约科学院年鉴 928:1-21,2000 年。
95. Spiteller G. 衰老和年龄依赖性疾病中的脂质氧化。Exp Gerontol 36:1425-57,
2001 年。
96. Ashok B., Ali R. 衰老悖论:衰老的自由基理论。Exp Gerontol 34:293-303。
1999 年。
97. Perluigi M., Di Domenico F., Giorgi A., Schinina ME, Coccia R., Cini C., Bellia F., Cambria MT, Cornelius C., Butterfield
DA 和 Calabrese V. 衰老大鼠脑中的氧化还原蛋白质组学:
线粒体还原谷胱甘肽状态和线粒体蛋白的参与
衰老过程中的氧化。《神经科学研究杂志》88:3498-3507,2010年。

98. Herzog A. R & Morgan JN 生产活动价值的年龄和性别差异：
四种不同的方法。《老龄化研究》,14,169-198,1992 年。
99. Rowe John W 和 Robert L. Kahn。《成功老龄化》。论坛。老年学家。第 37 卷，
1997年第4期。
100. Hong Y.,De Faire U.,Heller D.,McClearn C 和 Pedersen N. 遗传和环境
对老年双胞胎血压的影响。高血压,24,663-670,1994。
101. Donahue RP,Abbott RD,Reed D. M 和 Yano,K. 挑战后葡萄糖浓度和
日本血统男性的冠心病:檀香山心脏计划。糖尿病,36,689-692,1987。
102. Abbott, RD, 糖尿病与中风风险。檀香山心脏计划。
美国医学协会,257:949-952,1987年。
103. Hazzard W. R 和 Bierman EL 预防性老年医学:减轻老年慢性疾病的策略。收录于 W. Hazzard, R. Andres, E. Bierman
和 J. Blass (Eds.) 的《老年医学和老年医学原理》(第二版,第 167-171 页) 。纽约:McGraw Hill。1990 年。
104. Sticht JP, Hazzard WR 体重控制和锻炼:成功预防老年病学的根本特征 [社论]。美国医学会杂志,274,1964- 1965,
1995。
105. Katzel LI, Bleecker ER, Colman EG, Rogus EM, Sorkin, JD 减肥效果对比
有氧运动训练对健康、肥胖、中老年男性冠心病危险因素的影响:一项随机对照试验。《美国医学会杂志》,274:1915-1921,
1995 年。
106. Bouchard J. 等。衰老和大脑恢复活力是系统性事件。J Neurochem. 2014 年 10 月
18.
107. Candore G., 长寿生物学:先天免疫系统的作用。Rejuvenation Res.
春季;9 (1) :143-8,2006。
108. Guarner V., 低度全身炎症与衰老、代谢综合征和
心血管疾病。Interdiscipline Top Gerontol.40:99-106,2015年。
109. Rattan SI., 分子老年学:从同种异体动力学到兴奋效应。Curr Pharm
Des.20(18):3036-9, 2014.

110. Khrapko K., 衰老中的线粒体DNA突变。Prog Mol Biol Transl Sci. 127:29-62, 2014年。
111. Sembra RD. 晚期糖基化产物的积累是否会导致衰老表型? J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 65(9): 963-75, 2010年9月。
112. Ames BN. 延长健康老龄化: 长寿维生素和蛋白质。美国国家科学院院刊 A. 2018年10月23日; 115(43)。
113. Allen LH., De Benoist B., Dary O., Hurrell RF. 食品强化指南 微量营养素 (世卫组织, 日内瓦), 2006年
114. Mathias MG., 巴西儿童和青少年对短期多种微量营养素干预的临床和维生素反应: 从人口数据到个体间反应。Mol Nutr Food Res 62:e1700613, 2018年。
115. Drewnowski A., Fulgoni VL. 营养密度: 原则和评估工具。Am J Clin Nutr 99 (增刊): 1223S-1228S, 2014年。
116. Lim SS., 《67 导致疾病和伤害负担的比较风险评估》 1990年至2010年21个地区的风险因素和风险因素群: 2010年全球疾病负担研究的系统分析。柳叶刀 380: 2224-2260, 2012年。
117. Micha R., 饮食因素与心脏病、中风和美国的2型糖尿病。JAMA 317:912-924, 2017年。
118. Starkweather AR., Alhaeeri AA., Montpetit A. 对与端粒长度及其对生物行为研究的影响。Nurs Res. 63:36-50. 2014年。
119. Shlisky J., 健康老龄化和减少与年龄相关的慢性病的营养考虑 疾病。Adv Nutr 8:17-26, 2017年。
120. Calabrese V., Copani A., Testa D., Ravagna A., Spadaro F., Tendi E., Nicoletti V., AM Giuffrida Stella. (2000) 星形胶质细胞培养中一氧化氮合酶的诱导: 对热休克蛋白70合成和氧化剂/抗氧化剂平衡的影响。J. Neurosci. Res. 60, 613-622.

第六章

肠道相关免疫系统及其健康影响

克劳斯·穆斯

华沙 CH-WMU 预防与健康科学研究所所长兼副校长
国际应用预防与研究小组 I-GAP 主席 (www.i-gap.org)

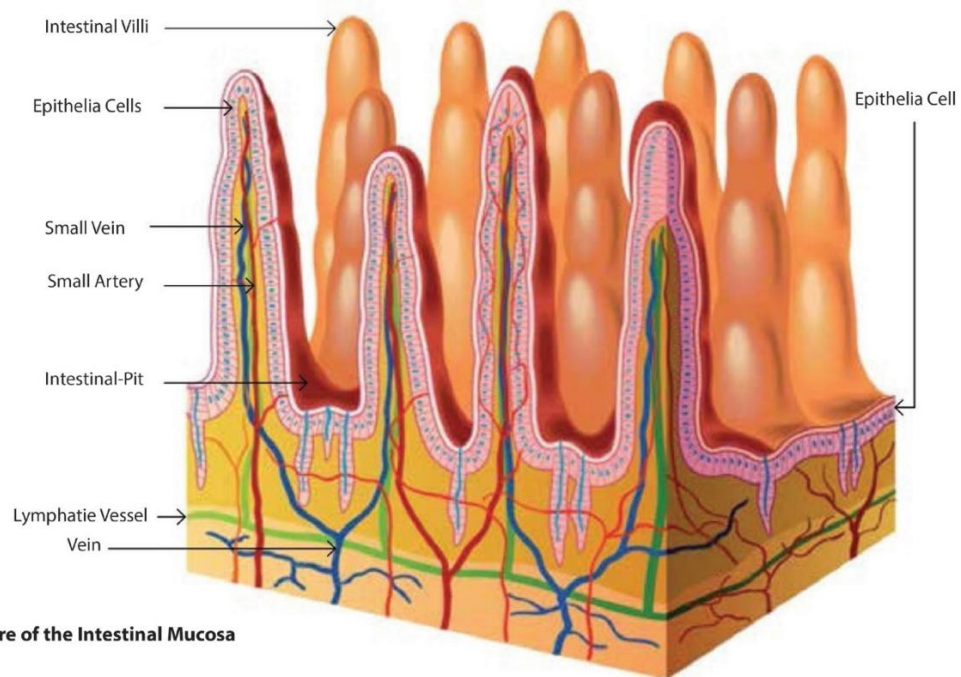
电子邮件: profmuss@gmail.com

介绍

近年来,越来越多的研究报告指出,肠道及其肠道生态系统对人类整体健康具有重要意义。甚至前东方的传统医生也用“死亡在肠道”的说法来表达这一认识,并指出胃肠道系统的重要性不仅仅是作为消化器官[1]。

为什么微生物群如此重要?

凭借当今的知识,我们已经可以清楚地表明,肠道及其定植微生物群是健康生活最重要的先决条件之一。健康生活最重要的系统要求在肠道中得到满足。这些包括免疫系统、神经系统和代谢系统。这些大型人体器官系统的紊乱通常会影响肠道健康,甚至源于肠道并受到肠道生态平衡的影响。在以下段落中,这些事实将被解释为维持健康的基础。



Picture 2: **Structure of the Intestinal Mucosa**
3-D-Illustration,

图 1.肠粘膜结构（3-D 图,Biovis 的专家信息肠道微生物组）。

微生物群

微生物组这一术语与栖息在肠道中的微生物有关。微生物群落由一千多种微生物组成。最近,肠道微生物组被定义为一种代谢器官,其数量是其他所有细菌遗传信息的 150 倍,是人体中最大的细菌群。肠道细菌影响代谢和免疫调节水平中的各种复杂相互作用。它们通过提供能量载体或释放免疫调节物质等来控制基本代谢过程。共生肠道细菌不仅能够利用消耗的食物并分解难以消化的物质,还能合成重要的维生素和抗菌物质,从而控制致病菌的生长。此外,它们还对肠道上皮和粘膜以及免疫系统产生积极影响。

大多数微生物都提供关键的生态系统服务,使整个宿主-微生物系统受益。这些服务包括生产重要资源、营养物质的生物转化和抵御病原微生物。因此,疾病可能是由于有益功能的丧失或入侵微生物引入适应不良的功能而导致的。破坏

微生物群的有益功能可能会导致疾病。

人类结肠是细菌的主要定植器官。在这里我们发现了一个由一千多种微生物组成的微生物群落（统称为微生物组）。

这种“肠道微生物群”的数量也比遗传信息多 150 倍,因此是人体最大的细菌群。综合医学和抗衰老医学必须考虑这一新的研究领域,它为人类神经内分泌和激素系统提供了启示。现代研究将这些发现归类为肠脑轴。然而,与微生物群相关的研究更为重要 [2]。

肠道细菌影响代谢和免疫方面的各种复杂相互作用。调节水平。它们通过提供能量载体或释放免疫调节物质等来控制必要的代谢过程。共生肠道细菌不仅能够利用消耗的食物并分解难以消化的物质,还能合成重要的维生素和抗菌物质,从而控制致病菌的生长。此外,它们还对肠道上皮和粘膜以及免疫系统产生积极影响 [3]。

然而,只有当合适的细菌类型以最佳组织形式在肠粘膜中定植时,肠道微生物群的功能才能正常发挥。如果这种平衡发生改变,就会促进内源性感染的发展,并可能导致严重的全身性疾病。因此,肠道微生物群的波动可能与临床症状直接相关 (Biovis 专家信息“肠道微生物群”) :

- 刺激免疫系统:稳定粘膜免疫系统 (MIS) ,通过发展 β -防御素和sIgA排出病原体;
- 维生素供给:肠道中合成维生素B1、B2、B6、B12和K;
- 支持消化:分解难以消化的碳水化合物或纤维;
- 产生短链脂肪酸,如乙酸 (乙酸盐)和丁酸 (丁酸盐) ,这也会影响肠道环境;
- 短链脂肪酸作为肠粘膜细胞的能量来源;
- 借助短链脂肪酸支持肠道蠕动;
- 控制炎症:特别是丁酸盐具有抗炎和保护粘膜的作用;
- 排除外来物质的毒害。

单个微生物群中细菌种类的多样性仍然是一个重要数量,可用于对人类健康进行当前和预测。多样性越高,微生物群的可能保护功能就越高,对肠道上皮健康和供应状况的支持就越高。物种多样性高只会促进生理肠道环境。对来自西方世界和近自然群体 (布基纳法索或秘鲁的狩猎采集者)的测试人员进行的国际微生物组比较研究表明,后者的多样性明显更高,短链脂肪酸 (SCFA) 的产生更强,肠道中致病细菌的存在 (潜在)减少 [3]。

菌群失调与临床症状的相关性

目前,肠道微生物群已成为深入研究的主题。除了了解不同疾病的病理学之外,肠道细菌分析还可以通过饮食因素或益生元剂影响肠道微生物群,从而达到菌株和物种的平衡比例,为防止失衡甚至治疗患者打开大门。

以下段落将有助于更深入地了解肠道健康与某些疾病有交联。

肥胖和微生物群

超重和肥胖的患者体内厚壁菌门和拟杆菌门的比例经常发生变化。健康人体内厚壁菌门/拟杆菌门的比例大多为 1:1 至 1:3,而 35% 的超重人群体内厚壁菌门的比例明显偏多,为 3:1 至 25:1 (极端情况下甚至高达 200:1)。厚壁菌门占主导地位可促进纤维代谢和能量利用。

因此,肥胖也是长期过度增加厚壁菌群“额外供应”的结果。肥胖症通常还以粪肠杆菌数量极低为特征,粪肠杆菌是厚壁菌,属于肠道中最常见的三种细菌之一。*F. prausnitzii*

产生丁酸盐,丁酸盐可支持肠粘膜,同时保护肠粘膜免受炎症,因为丁酸盐可抑制转录因子 NFκB 的激活并阻止趋化因子白细胞介素 8 的释放。在肥胖患者中,hsCRP 和白细胞介素 6 水平明显升高表明存在炎症过程,而炎症过程几乎总是伴随着 *F. prausnitzii* 数量减少。如果这些患者的 *F. prausnitzii* 水平可以提高,肠粘膜将受到保护,局部炎症反应将减少 [4]。

此外,肥胖患者的 *A. muciniphila* 数量通常较低。这种细菌能够降解覆盖肠上皮细胞的粘膜层。这不会导致粘蛋白层的减少;事实上,杯状细胞被激活以产生更多的粘液,从而保护粘膜并保护其免受化学、机械或炎症刺激。如果高脂肪饮食导致可检测到的 *Akkermansia* 减少,则服用寡糖 (例如益生元剂) 会导致细菌数量显着增加。在动物实验范围内,这种现象导致体重减轻、粘蛋白层发育、粘膜屏障稳定并对空腹血糖值和胰岛素抵抗产生积极影响。目前可用的数据

表明人类在A的影响下也能获得类似的有利效果。

嗜粘蛋白[4]。

代谢综合征和微生物组

代谢综合征患者的肠道微生物群发生变化。这些患者的粪便样本中 *A. muciniphila* 数量主要较低。如果 *A. muciniphila* 数量能够增加,胰岛素抵抗和空腹血糖值将受到积极影响 [5]。

肠道炎症 (结肠炎)和微生物群

长期以来,有证据表明益生菌疗法能够大大缓解肠道炎症的症状。最近的研究表明,患有肠易激综合征的患者的 *F. prausnitzii* 数量减少了约 30%。克罗恩病患者的细菌数量甚至更低。由于 *F. prausnitzii* 是抗炎丁酸盐的最重要生产者,细菌数量减少对肠道健康非常不利。这种缺乏会导致 *F. prausnitzii* 对 NF-KB 和白细胞介素 8 产生抑制作用,以及丁酸对粘膜的稳定、抗炎和保护作用。最初被诊断为克罗恩病的儿童中,高达 70% 的病例被诊断为弯曲杆菌属。

这可能表明这种细菌与克罗恩病存在因果关系。如果能在患者样本中确定弯曲杆菌属,则可以给予益生菌,因为它们可以有效对抗致病菌。漏肠综合征是另一种与肠道微生物群密切相关的临床模式。粪便分析显示,患有肠道通透性问题的人的肠道中粘蛋白代谢 *A. muciniphila* 数量较少 [6]。

肠道肿瘤和微生物组

硫化氢会刺激粘膜,促进细胞异形性的发展,从而导致结肠直肠癌的形成。硫酸盐还原菌 (SRB),如猪脱硫单胞菌和猪脱硫弧菌以及产生 H₂S 的梭菌是 H₂S 发展的原因。如果 SRB 数量增加,建议通过改变饮食和使用益生菌或益生菌疗法 (例如抗性淀粉) 改变环境来抵消进一步的 H₂S 扩散。肠道肿瘤也伴随着微生物群的显著变化: *F. prausnitzii* 数量通常会降低到检测限以下。结果就是缺乏抗炎丁酸盐 [7]。

关节炎和微生物群

类风湿关节炎患者的粪便菌群失衡。我们发现此类患者的粪便样本中 *Prevotella copri* 和 *Prevotella sp.* 数量增加。文献中有一些迹象表明, *P. copri* 数量占主导地位会抑制其他肠道细菌的生长和功能 [8]。

自闭症和微生物组

自闭症的发病机制尚不明确。除了其他共同决定因素外,肠道健康可能起着决定性作用。患有自闭症谱系障碍的儿童经常抱怨胃肠道疾病。研究表明,抗生素疗法不仅可以缓解胃肠道不适,还可以影响与自闭症相关的其他症状 [9]。

一些研究表明,肠道菌群的变化可能会影响大脑发育和行为(肠脑轴)。这表明,肠道生物多样性受损可能与自闭症的形成和发展有关。事实上,自闭症儿童的粪便样本中,产生毒素的梭菌细菌数量经常增加。甚至发现了梭菌种。它们只在自闭症儿童中检测到,而在神经正常的对照组中则没有。梭菌究竟如何影响自闭症的发病和发展仍不清楚。如果确定患者的粪便样本中存在产生毒素的梭菌(I类梭菌),则可以通过服用合适的益生菌剂来减少毒素的产生 [10]。

阿尔茨海默病和微生物组

肠道微生物群的变化也出现在阿尔茨海默病患者中。最近的一项研究表明,接受测试的阿尔茨海默病患者(n=52)中,几乎100%的*F. prausnitzii*水平较低计数。此外,87.5%的受试者的炎症标志物(钙卫蛋白或抗胰蛋白酶)值增加。91%的患者的hsCRP值表明体内有全身性炎症。*F. prausnitzii*缺乏会促进肠粘膜炎症。如果能够显著增加重要物种(如*A. muciniphila*)的细菌数量

和*F. prausnitzii*可发挥抗炎和保护粘膜的作用。益生元和益生菌剂治疗可促进某些细菌种群的增殖。这对阿尔茨海默病患者也十分有利 [11]。

阿克曼氏菌 (AM) 的特征

Akkermansia muciniphila (AM) 是一种严格厌氧生长的革兰氏阴性杆菌,也是疣状杆菌门的唯一物种。AM可降解粘蛋白,因此可刺激肠粘膜产生新的粘液。Biovis 2015 年的一项研究表明,AM 最常见于粘液层,在肠腔中则很少见。肠粘膜及其上的粘液层在消化系统慢性疾病中起着决定性作用。当由于缺乏 AM 而导致粘液产生减少时,病原体、有害物质或过敏原更容易进入肠粘膜并促进局部炎症反应。

在认识到 AM 的这些肠道保护功能后,该细菌被认为是健康肠粘膜的阳性标记细菌,并已在许多研究中被如此使用

从那时起。然而,2016年,这一评估需要从相对的角度进行:一项研究成功地表明,低纤维饮食会导致缺乏情况,其中微生物群(主要是AM)过度降解粘液层。宿主的结肠粘液产生无法充分补偿。正如预期的那样,后果是毁灭性的:肠道屏障被侵蚀、肠漏、炎症和内源性感染风险增加。

因此,结论只能是,无论是AM还是其他细菌,通常都不能被归类为对肠道有益或有害。最重要的是各个细菌生长的条件。因此,关键因素还是微生物组的多样性和实际代谢。仅对特定单个细菌(AM或其他细菌)进行分析是适得其反的

以便根据单个微生物群的状况得出结论。

我们可以从粪便菌群分析中读出什么信息?

人类结肠中的家养细菌将碳水化合物和蛋白质发酵成短链脂肪酸(乳酸、乙酸、丁酸等)和气体(氢气、二氧化碳)。丁酸盐是丁酸的盐,是结肠细胞最重要的能量来源;此外,它还具有很强的抗炎作用。尤其是,产生丁酸盐的厚壁菌被认为是这些短链脂肪酸的重要供应者,尤其是普拉梭菌。该菌种占人类肠道细菌总数的5-15%,因此是最常见的肠道居民之一。作为一种非常有效的丁酸盐产生者,它在肠道细胞的能量供应中起着核心作用。除了产生丁酸盐之外,普拉梭菌还具有抗炎特性,它通过抑制转录因子NF- κ B以及IL-8的产生来发挥作用。

人类肠道菌群的肠型

人类肠道菌群肠型的检测使人们对肠道微生物组对人类健康的意义有了更多的了解。有三种肠型被发现,这些肠型被反复确认和分类,并根据个体微生物组中定殖最多的物种进行分类[12]:

- 拟杆菌型;
 - 普雷沃氏菌型;
 - Ruminococcus型(罕见),已更正为 Ruminococcaceae型(分类学)
- 2016年,这一比例从经济上扩展到家庭层面。

研究表明,这些肠型在个体之间表现出很强的稳定性[13]。

分析人类肠道菌群的肠型可以提供有关特定饮食习惯的信息,并得出结论:只有通过长期改变饮食习惯并摄入大量特定膳食纤维和益生元才能实现改变。

对于日常实践而言,微生物组的细菌分类并不重要。然而,人们主要关注的是某些肠道细菌的代谢性能、它们在微生物组中的百分比以及它们对健康的影响。粪便样本中所谓的“功能组”的定量分析应该是首选 [14]。

这些群体包括丁酸盐生成菌(例如,普拉梭菌、直肠真杆菌和溴瘤胃球菌)、黏蛋白降解菌(例如,阿克曼氏黏蛋白菌)、乳酸菌(例如,乳酸杆菌、双歧杆菌)、硫酸盐还原菌(例如,猪脱硫弧菌、猪脱硫单胞菌)等。定量测定单个微生物组中这些群体的存在,可以提供有关肠道生理或改变状况的信息,并指出缺陷、弥补缺陷的选择或损害风险

粘膜。

肠道中短链脂肪酸(SCFA)的重要成分包括:

- 稳定肠道环境(pH值);
- 能量供应结肠上皮;
- 促进粘蛋白的产生;
- 促进粘膜循环;
- 减轻炎症;
- 减少细胞增殖;
- 促进细胞凋亡;
- 促进Ca细胞分化;
- 基因调控(去乙酰化酶抑制);
- 加强粘膜屏障(减少Claudin-2表达);
- 促进调节性T细胞。

SCFA在疾病发病机制中的作用是当前许多研究的主题

研究小组。

肠型会形成稳定、明显可区分的菌群,并具有典型的代谢特性。肠型1主要以拟杆菌数量高为特征,肠型2以普雷沃氏菌数量多为特征,肠型3则表现出明显的瘤胃球菌群。

粪便样本中的肠型特征也可能对维生素和矿物质的吸收产生影响。

产生雌马酚的细菌

产生雌马酚的细菌(例如Adlercreutzia spp.、Eggerthella spp.、Slackia spp.)的功能组在一定程度上决定了激素治疗的成功,因为这些细菌能够从异黄酮大豆黄酮中产生非甾体雌激素雌马酚。雌马酚可以与雌激素受体(ER) ERα和ERβ结合,还可以促进性激素结合

性激素结合球蛋白 (SHBG)。此外,该功能组还具有抗氧化、免疫刺激和抗炎特性。因此,它有助于预防骨质疏松症、心脏病、外周循环障碍,增强认知能力,降低乳腺癌或前列腺癌的风险。异黄酮通常用于更年期妇女的治疗目的,其有效性在很大程度上取决于雌马酚生产者在肠道中将大豆黄酮转化为雌马酚。不幸的是,只有 20-30% 的西方人口拥有产生雌马酚的微生物群,而在亚洲国家,成年人中雌马酚生产者的频率为 50-60%,在这些国家,任何年龄段的人都经常食用大豆食品。

通过雌马酚生产者测试可以快速显示异黄酮治疗是否合适,或者微生物群是否不能充分实现必要的转化[15]。

微生物群多样性

微生物群的多样性取决于肠道状况,但也可能受到医疗、食物摄入和环境负担等外部因素的影响。

不均衡的饮食或频繁服用抗生素都会对多样性产生负面影响。这些因素可能会持续降低肠道微生物群的物种多样性。

体重超重或患有 1 型或 2 型糖尿病、阿尔茨海默病、慢性炎症性肠病、结直肠癌和肠易激综合征的个体在定量微生物组分析中通常表现出多样性降低。

分类 肠型

另一方面,产生硫化氢 (H₂S) 的细菌也可能对微生物群产生毒性影响。H₂S 是一种有毒的代谢终产物,会损害肠道上皮,从而促进细胞异形性的发生。*Bilophila wadsworthii*、*Desulfomonas pigra*、

和猪脱硫弧菌被认为是特别有效的H₂S产生菌。专性厌氧梭菌属包括致病菌和有益菌,它们具有免疫调节作用并有助于增加 IL10。特别是梭杆菌含有能产生毒素的类型,这些毒素常见于自闭症谱系障碍,通常是自闭症相关的肠道和肠外疾病的原因。此外,肠道中常常可以发现潜在致病菌种,如嗜血杆菌和梭杆菌,它们都与呼吸道粘膜有关。基础研究的最新结果表明,这些致病菌种与慢性炎症性肠病 (CBD)、结直肠癌和阑尾炎有关。像这样的一致性和未来的发现可以很容易地整合到分子遗传粪便诊断中 [16]。

基因组测序

基因组测序进一步促进了特定微生物组诊断。

它在短时间内成为基础研究的黄金标准,能够覆盖 250 多种类型和物种,远远超过其他所有方法。基于序列的微生物组分析使实验室中粪便样本的处理变得简单且经济。借助改进的样品制备和验证程序不断优化,以及应用额外的相关指示菌和不断更新的重要肠道细菌检测序列,将成为未来现代功能性粪便诊断的主要方法 [17]。

微生物组分析数据提供了健康人肠道菌群组成的序列比较,测序的基因片段可以分配给某些细菌物种。这是在参考基因组的帮助下完成的,这些参考基因组由“人类微生物组计划”的数据库提供,该计划成立于 2008 年,旨在从分子水平上识别和记录人类微生物 [18]。

微生物组分析可以轻松覆盖 250 个参数。考虑到所有可验证的物种和属类,可以得出细菌多样性的结论。在最佳情况下,高细菌多样性可以防止内源性感染,但由于抗生素治疗或在各种疾病模式的范围内,细菌多样性通常会降低。在这种情况下,病原体、真菌和病毒等机会性细菌很容易增殖。

细菌定量

为了补充已建立的培养方法并确定单个参数,需要应用基于 qPCR (定量 PCR)的分子生物学程序。该方法可根据特定探针,对单个细菌进行精确量化。借助这项技术,可以根据确定的数据回答选定的问题并推荐个性化治疗措施 [19]。

诊断结果评估

为了分析基于细菌门的微生物组组成,我们考虑了放线菌、拟杆菌、厚壁菌、*A. muciniphila*和很少检测到的梭杆菌。在这些最高的分类学水平上,可以识别出典型的模式 例如,厚壁菌增加/

拟杆菌比例或占主导地位的变形菌,是各种临床模式的典型特征。

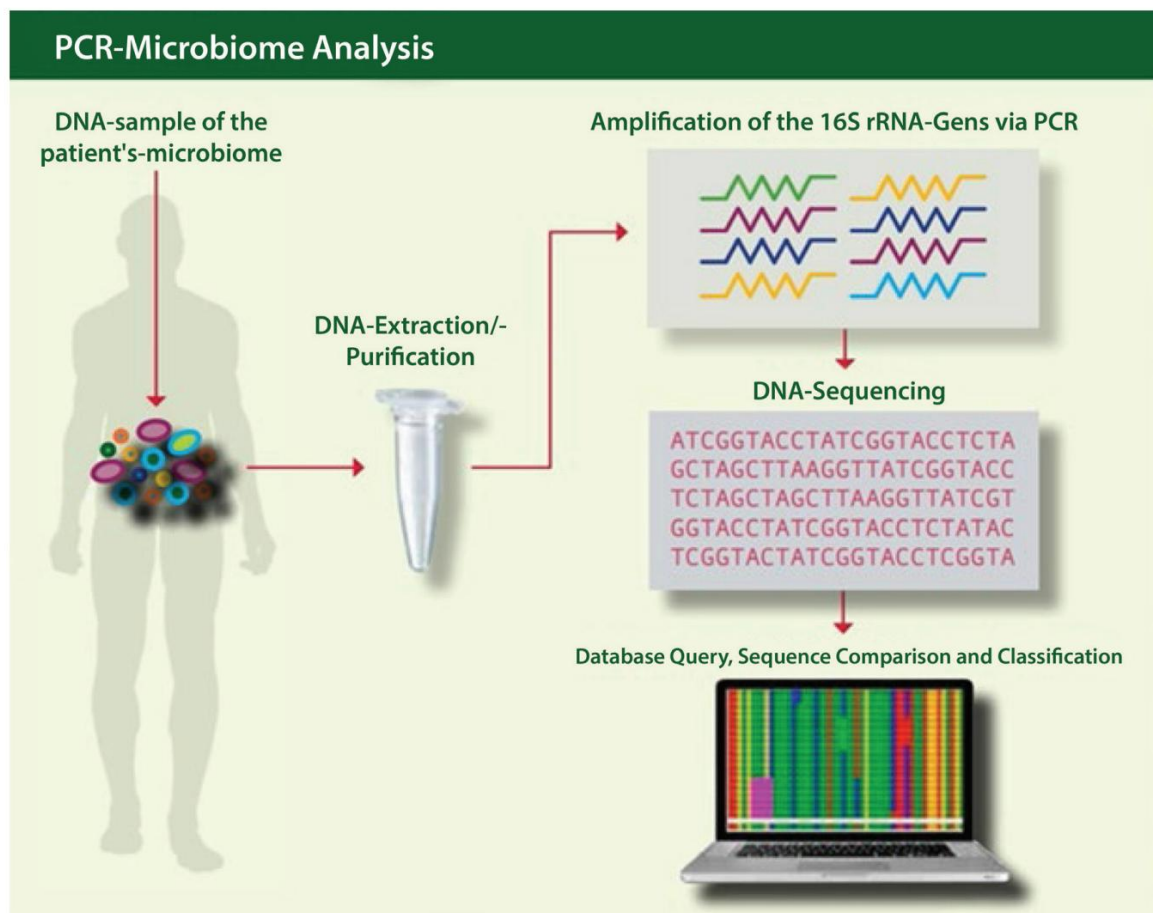


图2.PCR微生物组分析的特点。

从患者的粪便样本中分离出细菌 DNA,并借助 PCR 进行复制。随后对目前数量众多的基因片段进行测序。使用特殊计算机程序评估所得数据的丰度。将基因序列与参考基因组进行比较,以正确分配细菌 (图片来自 Keller 等人)。

肠道炎症:微生物群紊乱的结果

肠道炎症通常是肠道微生物群失衡的结果。虽然高度炎症伴随大多数炎症症状 (疼痛、粘液分泌、便血)并需要紧急医疗干预,但肠道低度炎症是许多慢性疾病的病因

疾病。

在低度炎症的情况下,肠道中的亚硝化应激将导致蛋白质分子断裂,从而过滤掉不需要的蛋白质、细菌和脂多糖类物质。

这种情况被称为“肠漏”。

目前已有 350 多篇关于肠漏对健康影响的科学文章发表。我们的研究小组进行了多项临床研究,并在不同的论文中发表了研究成果 [20]。

近年来,已毫无疑问地证明,易位的增加是导致许多慢性疾病的发病机制和病程以及大量免疫原性继发性疾病的因果关系[21]。

造成这种情况的原因是所谓的肠道屏障 (肠道内容物和间质之间的隔离层)的转位缺陷增加。小肠中的肠道屏障 (面积为 300-400 平方米)由一层精致的弹性基底膜和一层产生粘液的细胞层 (肠细胞)组成,其中包含密集的细胞间紧密连接。这种细胞胶结物由相对高分子量的糖蛋白和脂蛋白组成,通常不允许肠道内容物和肠内血管之间进行自由物质交换。只有跨细胞吸收途径才适用于吸收

巨大的肠道表面上的营养物质。

如果内毒素的传染性较高,人体有两种反应方式:通过免疫系统做出反应,最终产生保护性抗体 (主要是 IgG),或通过出血系统。后一种选择不太为人所知,临床研究也较少。

人体自身的免疫系统,特别是适应性免疫系统位于胃肠道,与肠道的特定免疫器官 (例如所谓的派尔斑)有着密切的联系。

如果红细胞与膜相互作用引起炎症,亲和细菌种类和化学毒性引起的细胞缺陷,T淋巴细胞从血液循环迁移到肠细胞结构中进行就地防御 (释放防御物质和特殊抗体结构)。移入的T淋巴细胞还表达具有丝氨酸蛋白酶活性的酶zonulin,该酶可破坏紧密连接,从而使T淋巴细胞进入或穿过致密的单层肠细胞层。

肠细胞聚集的结构松弛使得内毒素 (来自死细菌细胞膜的“尸毒”)能够穿透肠道间质,并最终顺着浓度梯度进入肠道微循环。

在那里,内毒素分子与血浆中一种特殊的蛋白质 LBP (脂多糖结合蛋白)结合。LBP 将内毒素运送到肝脏,在那里被肝磷酸酶灭活。内毒素/毒素转移到肝脏会对主要的代谢信号产生影响:

- a. 对细胞因子产生 (TNF α)和相关脂联素有影响。高促炎信号传导需要低脂联素,代表胰岛素抵抗和较低的胰岛素受体活性。在这种情况下,身体容易保存

能量最好以体脂的形式存在。白色体脂会增加,而白色体脂本身就具有激素活性。

- b. 肠漏性炎症也是导致血栓风险增加的原因之一。由于肠道粘膜紧密连接破裂,肠道细菌碎片(例如脂多糖)被释放到血液中,随后被释放到血液中。

这激活了血小板(无核血细胞,据报道在止血和免疫反应中起着作用),通过在血小板表面产生针对细菌脂多糖(LPS)的功能性受体,众所周知,LPS是炎症的诱因。活化的血小板与LBP形成复合物。该复合物与CD14结合,CD14是一种存在于几种细胞表面的高亲和力LPS受体,并通过以下方式诱导细胞反应

TLR4。

这种受体也存在于活化血小板的表面,似乎在LPS诱发的血小板减少症和血小板攻击中起着重要作用。LPS活化的血小板可能在血管炎和其他炎症性疾病中起着决定性的初始作用。这一理论得到了以下事实的支持:用LPS刺激血小板会诱导释放细胞因子,如白细胞介素8(IL-8)、EGF和TGF beta。

肠漏的诊断和健康影响

粪便中急性期蛋白(例如 α -1-抗胰蛋白酶或钙卫蛋白)的增加通常表明肠粘膜受到炎症刺激,这种现象通常被称为肠漏。此外,某些细菌群的缺乏也暗示肠道中存在低度、无声炎症。

F. prausnitzii的缺失与炎症程度相关。如果结肠健康,上皮细胞会被一层保护性粘膜层覆盖。如果这层粘蛋白层受损或粘蛋白量不足,病原体、污染物或过敏原可能会直接与粘膜接触,导致肠道发炎。因此,维持完整的粘膜屏障是防止炎症的一种保护方式。

为什么诊断肠漏综合征如此重要?肠道低度炎症会对身体所有器官系统产生严重影响,甚至可能引起自身免疫反应[22]。炎症信号是向身体所有部位发出的通用信号。如果血液凝结与炎症免疫反应相结合,情况可能会变得更加失控。

氧化性和亚硝化性增强。

此外,在漏肠综合征中,血细胞也会受到这种大量肠道转移的影响。尤其是,血小板可以结合内毒素(如前所述),并以血小板聚集体(“微白血块”)的形式在整个身体的微循环中(包括中枢神经系统)传播炎症信号。浓度低至几ng/mL(可能存在于败血症患者中)的内毒素能够在体外引起肝素化和柠檬酸化人全血中的血小板聚集。

这可以通过所谓的PANDA测试在体外轻松地得到证明。

概括

肠道健康,尤其是肠道微生物群多样性,已成为一个突出问题,在考虑人类健康时至关重要。任何人类疾病都不受微生物群影响或诱发。肠道微生物群与免疫系统、代谢系统和神经系统相互作用。所有这些调节功能都结合在人类肠道中,在改变健康影响时需要考虑。

确定微生物组紊乱的新精确方法将有助于未来实施成功的治疗。在现代肠道疗法中,益生菌和益生元在过去几十年中一直受到研究。然而,要了解某些细菌菌株的功能还有很长的路要走,因为并非所有菌株都具有相同的功能。我们目前认为,在肠道中保持适当的条件可能为更健康的肠道铺平道路。根据目前的理解,某些益生元在这里起着决定性的作用。

表 1 总结了不同的益生元。

表 1.不同纤维对微生物群的影响

益生菌	·通过产生 β -防御素或 SIg A 来抵御病原体 ·减少梭菌毒素 ·减少炎症性胃肠道疾病 ·减少TNF-alpha的产生 ·减少 α -1-抗胰蛋白酶 ·改善粘膜屏障（肠漏） ·在抗生素治疗期间促进肠道微生物群健康和肠道感染	
益生元	推动：	抑制：
淀粉	红树 E. rectale / Roseburia sp. 双歧杆菌	硫酸盐还原剂
菊粉	F. prausnitzii 双歧杆菌属 乳酸杆菌属	拟杆菌属 普氏菌属 梭菌属 硫酸盐还原剂
果胶	拟杆菌	
果寡糖 （福斯）	F. prausnitzii A. muciniphila	拟杆菌属
半乳糖-寡糖 （GOS）	双歧杆菌属	普氏菌属
低碳水化合物饮食		红树 E. rectale / Roseburia sp. 双歧杆菌属 普拉斯尼茨粪杆菌
高脂肪饮食		A. muciniphila
高脂肪和高蛋白饮食	硫酸盐还原剂	
高脂饮食 + FOS	A. muciniphila F. prausnitzii	
补充	谷氨酰胺改善粘膜质量、再生和屏障功能	

参考

1. Jandhyala, SM 等:正常肠道微生物群的作用。载于:World J Gastroenterol 21(29),S. 8787-8803,2015年
2. Bull MJ,Plummer NT.第 1 部分:人类肠道微生物组在健康和疾病中的作用。《综合医学:临床医师杂志》13(6),第 17-22 期,2014 年
3. Obregon-Tito AJ,Tito RY,Metcalf J,Sanka-ranarayanan K,Clemente JC,Ursell LK,Zech Xu Z, Van Treuren W,Knight R,Gaffney PM,Spicer P,Lawson P,Marin-Reyes L,Trujillo-Villarroel O,Foster M,Guija-Poma E, Troncoso-Corzo LO,Warinner C, Ozga AT,Lewis CM,传统社会的生存策略区分了肠道微生物组。纳特·康姆。 2015 年 3 月 25 日;6:6505.doi:10.1038/ncomms7505
4. Everard A. 等人:Akkermansia muciniphila 与肠道上皮之间的串扰 控制饮食引起的肥胖。在:PNAS 110(22),S. 9066-9071,2013
5. Hansen, CHF 等:早期用万古霉素治疗可传播阿克曼氏菌 muciniphila 并降低 NOD 小鼠的糖尿病发病率。在:Diabetologia 55,S. 2285-2294,2012年
6. Miquel, S. 等:Faecalibacterium prausnitzii 与人类肠道健康。刊于:Curr Opin Microbiol. 16(3), 255-261, 2013
7. Nava GM 等人:健康人类结肠中粘膜相关氢营养微生物的丰度和多样性。《ISME 杂志》6(1),S. 57-70,2012 年
8. Scher, JU 等人:肠道普氏菌的扩张与关节炎易感性增强相关。刊于:eLife, 2, e01202, 2013
9. Smith,PA:大脑与肠道相遇。刊于:《自然》526,第 312-314 卷,2015 年
10. Song, Y. 等:实时 PCR 定量检测自闭症儿童粪便中的梭菌。引自: AEM 70,第 6459-6465 页,2004 年
11. Leblhuber, F. 等:阿尔茨海默病患者粪便钙卫蛋白升高提示肠漏。J Neural Transm (Vienna) 122(9) S. 1319-1322, 2015
12. Falony G,Joossens M,Vieira-Silva S,Wang J,Darzi Y,Faust K,Kurilshikov A,Bonder MJ, Valles-Colomer M,VandeputteD,Tito RY,Chaffron S,Rymenans L,Verspecht C,De Sutter

- Lima-Mendez G, D'Hooghe K, Jonckheere K, Homøla D, Garcia R, Tigchelaar EF, Eeckhaudt L, Fu J, Henckaerts L, Zhernakova A, Wijmenga C, Raes J. 肠道微生物组变异的群体水平分析。科学。2016 年 4 月 29 日;352(6285):560-4。doi: 10.1126/science.1257533。2016 年 4 月 28 日电子出版。
13. 韩国同卵双胞胎肠道肠型的稳定性及其与生物标志物和饮食的关系。Mi Young Lim 等人。科学报告 4, 文章编号:7348, 2014 年 12 月出版
14. Mandal, S. 等: 微生物组组成分析: 一种研究微生物组成。引自: MEHD 26, S. 27663-27670, 2015
15. Kenneth DR Setchell 和 Carlo Clerici: 雌马醇: 历史、化学和形成营养杂志, 40:1355S-1362S, 2010
16. Arumugam, M. 等: 人类肠道微生物组的肠型。见: Nature 473(7346), S. 174-180, 2011 年
17. Keller, PM 等人: 16S-rRNA-Gen-basierte Identifikation bakterieller Infektionen。BIOspektrum S. 755-759, 2010
18. NIH HMP 工作组等: NIH 人类微生物组项目。见: Genome Res. 19, S.2317-2323, 2009 年。
19. Bull MJ, Plummer NT. 第 1 部分: 人类肠道微生物组在健康和疾病中的作用。《综合医学: 临床医师杂志》13(6), 第 17-22 期, 2014 年
20. PMA-沸石可以调节肠易激疾病中的炎症相关标志物 – 一项探索性随机、双盲、对照的试点试验。Petkov V, Schütz B, Eisenwagen S, Muss C, Mosgoeller W. Neuro Endocrinol Lett. 2021 年 3 月;42(1):1-12。
21. 肠漏: 机制、测量和人类临床意义。Camilleri M. Gut. 2019 年 8 月;68(8):1516-1526。doi: 10.1136/gutjnl-2019-318427。2019 年 5 月 10 日电子版
22. 肠漏是自身免疫性疾病的危险信号。Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Front Immunol. 2017 年 5 月 23 日;8:598。doi:10.3389/fimmu.2017.00598。eCollection 2017

第七章

血浆和组织特异性自身抗体的分子组成：

预防医学中的免疫学概况

Alexandr Poletaev, Arseniy Trukhanov 通讯

作者 :A. Trukhanov 博士

电子邮件 :arseniy.trukhanov@gmail.com

简介 血液（及其血浆）是

一种特殊的全通透介质，在功能上连接着生物体的所有器官、组织和细胞，在某种程度上类似于古人的以太。血液是传输大量信息的媒介，这些信息在大型生物体及其微生物组的所有区域和结构之间不断交换。这些信息以控制化学信号（肽、微小 RNA、细胞外 DNA、微生物组产物、抗体和其他分子）的形式传递，这些信号的聚合控制着许多生物过程。值得注意的是，血液不仅是一种控制介质，也是一种反射介质。这种介质成分的动态变化承载着有关单个细胞、组织、器官和整个身体群体状态的最小变化的信息。讨论了通过血液传输并定量反映在个体免疫反应谱中的生物体状态及其变化信息的实际应用前景。

血

长期以来,血液一直被认为是一种神圣的物质,尤其能够使有机体恢复活力并刺激组织再生。近年来,这些观点得到了实验的直接支持,最近的数据表明,幼鼠血液对老年人的大脑具有相当真实的恢复活力的作用 [1]。血液具有神秘特性的想法起源于古代。奥维德在他的《变形记》中讲述了美狄亚对杰森父亲的治疗 通过释放旧血,女巫将新鲜血液注入他的体内,使老人恢复青春。希波克拉底认为,饮用新鲜血液可以改变人的思想和身体。他建议患有多种疾病的病人喝血。普林尼和摄尔修斯报告说,生病和年老的罗马人喝垂死角斗士的血,因为他们相信它具有治疗和恢复活力的作用。一百多年前发表的布特克维奇的文章中给出了许多类似的例子 [2]。

血液 (或者说血浆)可以被认为是一种连接在一起的特殊物质,即在功能上连接生物体的所有器官、组织和细胞。血液是一种无所不及的、非常特殊的介质,在某种程度上类似于古代的以太 (以太是一种无所不包的物质,用于传输和传播宇宙中所有物体之间的相互作用)。在这种情况下,血液发挥着纯粹的功利经济 (管家)功能 它为组织带来氧气和营养物质并去除分解代谢的产物,但另一方面,它是传输大量各种信息的媒介,这些信息由宏观生物体及其微生物组成分的众多隔间和结构不断交换。这些信息主要以化学和可能的物理性质的控制信号的形式传输 (后者实际上尚未研究)。

大量血浆化学信号 (激素、生长因子、细胞因子、趋化因子、细胞外核酸、抗体等)的集合,为人体创造了一个高度有序的信息环境,比神经脉冲传递的信息更普遍、更全面,尽管速度没有那么快。可以假设,血液作为一个累积的极其丰富的信息环境,控制着人体各种同时进行的生物过程,这些过程由难以形式化的生命概念统一起来。重要的是,血液不仅是一种控制介质,也是一种反射介质 这种介质成分的动态变化反映了每个时间间隔内单个细胞、组织、器官和整个身体状态的最小变化。这面化学信号的镜子反映了任何可能导致未来疾病的早期病理变化,以及已经存在的疾病。这面镜子可以客观公正地评估每个人的衰老动态及其在某些影响下的抑制或加速。重要的是学会如何正确地将这面魔镜用于实际需要。

毫无疑问,拥有一切必要的技术设备和强大的数学仪器是非常诱人的,可以揭示和分析

在不同功能状态下,数千种血液分子成分含量变化之间的相关性。这将允许在分子、细胞、组织、器官和生物体水平上发生的所有动态变化与正常和病理学中整体生命系统的功能之间建立系统桥梁。然而,由于大量尚未解决的科学和技术难题,这在可预见的未来不太可能实现。但即使我们拥有一次性分析一切所需的一切,我们也不应该抱有拉普拉斯的确定性幻想(“理性在某一特定时刻会知道自然界中所有作用力及其组成部分的相对排列……因为它不会有任何不清楚的东西,无论是未来还是过去……”[3])。我们不要忘记,生命系统与任何超复杂系统一样,具有高度的不确定性(不确定性、随机性)。而超复杂系统的这种固有特性是研究和使用真实而非虚构的生命系统最严重甚至最主要的障碍。

血液肽

肽(寡肽,即含有少于 50 个氨基酸残基的肽)是激素样分子,参与调节许多生理功能,作为细胞间和系统间通讯剂非常重要。特别是,数十种促炎和抗炎血浆细胞因子之间的比例变化为全身和局部免疫炎症和再生过程的发展设定了后续载体。寡肽参与调节基本动机的神经生理机制以及学习和记忆机制 [4, 5]。

MicroRNA 和细胞外血液 DNA

一个单独的领域是数千个短小(通常为 18-25 个核苷酸)干扰性 microRNA 分子在血浆中循环,这些分子可能能够迅速控制基因表达,因此参与调节最广泛的生理过程 [6]。细胞外血液 DNA 的调节特性尚未研究 [7]。

外源性血液调节分子

自 21 世纪初以来,参与调节身体功能的生物活性分子引起了广泛关注。例如,最近发现共生微生物群落合成的分子直接参与调节大生物体的生理功能。例如,微生物来源的短链脂肪酸作为特异性配体,与血管壁的某些形式的嗅觉化学感受器结合并参与调节血管张力 [8]。食物部分水解产物从肠绒毛进入一般血液,已被证明能够影响儿童和成人的情绪状态。另一个例子是,

是大脑阿片受体的肽配体（所谓的外啡肽[9]）。

生物活性微生物群产品以及我们日常食物的衍生物进入一般血液的作用才刚刚开始显现。血浆中众多小RNA、细胞外DNA和肽（寡肽）调节分子的结构和功能仍不太清楚。它们的研究受到大多数分子高度不稳定以及动态改变其含量的难度或高成本的阻碍。在这方面,明显的优势属于血液中其他可能数量最多、种类最多、信息最密集的大分子,即抗体。

我们只需指出,抗体具有极其广泛的抗原（表位）特异性,即数以百万计的分子和功能变体。这可能是所有已知人类大分子中最广泛的变异。同样重要的是,抗体在体内和体外都具有高稳定性。同样重要的是,大多数现代临床实验室通常都有处理抗体的经验,并拥有必要的设备。

免疫反射性关于免疫系统生物学

作用的观点逐渐转变,为研究正常和病理条件下的生物体开辟了新的机会。这一转变始于伊利亚·梅奇尼科夫,他认为对抗有害微生物只不过是免疫系统更广泛的稳态功能的特定表现之一 [10]。在过去的 20 年里,人们逐渐认识到免疫系统是一个反射系统,可以准确反映从分子到整个生物体不同层面发生的任何变化。

如今,人们对免疫系统的一般生物学作用的考虑不再仅仅基于传统的微生物学观点,而是基于以下论述[11-14]:

- 免疫系统不断筛查人体的分子结构并将其当前状态与最佳状态进行比较。
- 免疫系统主要通过以下方式参与分子和细胞稳态参与汽车清关和汽车维修过程。
- 免疫系统参与多种不同系统功能的共同调节,细胞、组织和器官,以确保统一的生物体顺利运作。 · 许多“外来”实体永久或长期存在于健康生物体（正常微生物群落、胎儿）中,不仅引起病理性免疫反应 [15],而且还给宿主生物体带来明显的好处 [16]。
- 免疫系统只会消灭有害微生物 [15],但会忽略无威胁的加强“外来”生物的培育,积极推动有用“外来”生物融入

生物体的结构 [12]。线粒体就是一个例子,它曾经是一种自主的微生物。

- T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞具有一定程度的 (中等程度)自身反应性,这是其在个体发育成熟过程中被选择和存活的先决条件 [17]。自身反应性淋巴细胞确保每个个体一生中生理性产生自身抗体 [18]。

- 天然自身抗体和自身反应性淋巴细胞是机体免疫反射和免疫清除的主要工具。

长期以来,人体中存在针对致病微生物 (如 HIV-1 或沙眼衣原体抗原)的抗体已成为常见现象;特异性抗体滴度的增加表明生物体中存在相应的病毒或细菌。以药理剂量注射内在抗原 (如人绒毛膜促性腺激素 (hCG))也会导致血清中针对 hCG 的抗体含量增加 [19]。

同样,人体固有抗原的产生增加会导致针对这些抗原的抗体合成增加。例如,在 2 型糖尿病出现之前,胰岛素受体的表达会在许多个月和几年内增加,并伴有抗受体抗体的增加 [20]。凋亡调节蛋白 p53 的合成增加会导致针对该蛋白的抗体产生增加 [21]。这些和类似的例子说明了免疫反射现象,即免疫系统能够通过抗体产生的定量变化迅速响应人体内任何抗原 (“天然”和 “外来”)含量的变化。相关抗体参与实现免疫系统的基本 (原型)功能 参与清除生物体内任何能够扰乱体内平衡的过量分子 [21]。抗体标记供巨噬细胞利用的颗粒或分子,并刺激后者的吞噬活性数十倍甚至数百倍。

如果早期的自身抗体仅与自身免疫性疾病有关,那么后来人们才知道这些分子在任何健康生物体的整个生命过程中都会不断产生[15,18]。

我们上面提到,所有淋巴细胞的初始克隆都具有适度的自身反应性,这也确保了一定量的自身抗体的持续产生,这是免疫系统的基本特性 [10, 13]。不同特异性的自身抗体的含量可能有很大差异,但相同特异性的自身抗体的血清水平在所有健康成人中非常相似 [18, 22]。在伴有某些特化细胞死亡的病理学中,相应特异性的自身抗体的合成会增加。它改变了这些抗体、任何其他特异性的抗体和血清免疫反应谱之间的比例。

自身抗体作为现有和未来疾病的标志

如今,人们普遍认为某些自身抗体血清水平升高是与自身免疫无关的疾病的标志,例如中风 [23]、癌症 [24]、心肌梗死 [15]、妊娠并发症 [18] 等。根据 IE Kovalev [25] 的说法,自身抗体的合成根据反馈原理受相应自身抗原的数量和/或可用性的调节。由于任何特化细胞抗原的表达和分泌在所有健康个体中都相当相似,因此血清中与相应抗原相关的自身抗体的个体差异也将微不足道。这是正常的。

然而,任何慢性疾病的发展都与某些细胞类型的死亡激活或其抗原的表达、分泌或利用异常有关。

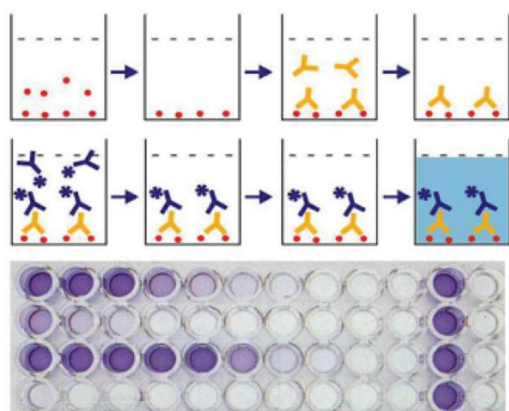
任何自身抗原的细胞外含量持续增加都伴随着针对该抗原的自身抗体产生的增加 [25]。因此,组织损伤或疾病引起的自身免疫反应的短暂增加可视为对 Kovalev 规则的证实 [15, 18]。可以合理地得出结论,对原发性组织损伤引起的继发性、通常是短暂性的自身免疫反应代表了免疫系统的普遍生理反应,旨在增加受损组织的清除和激活再生过程。基于自身免疫过程的复原的一个例子是通过注射对髓鞘有自身反应性的淋巴细胞来加速运动功能的恢复 (脊髓损伤后)[26]。

此外,有数据证明神经嗜性自身抗体对缺血性中风患者运动和认知功能恢复的有益作用 [23]。

任何慢性疾病的早期临床前阶段都以相同的事件为特征 某些细胞群的抗原组成持续偏差,这取决于其分子表达和降解速度及完整性的变化。这也表现为某些特化细胞的激活、凋亡、坏死并释放过量抗原。由于修复和补偿机制有效运作,这些发生在分子和细胞水平上的疾病可能会长期隐藏。

有时从疾病发作到疾病的第一个症状 (表现) 出现可能要经过数年的时间。但从一开始,免疫系统就会反映病理事件。这种对体内发生的变化的免疫反映最简单、最可靠的分析方法是长期变化来分析具有明确特异性的自身抗体的血清含量。它们反映了当时存在的病理变化,或者随着时间的推移可能导致某些组织和器官的功能障碍。借助 ELI-Test 技术 [18],可以在实际医学中使用病理变化的免疫反映现象。

Scheme of ELI-Testing



Organ (tissue) specific anti-genes (auto-antibodies) are sorbent in the holes of Elisa-plates

ELI-Tests: Analysis of the profiles of marker auto-Ab in serum:
(The longer the column,
The further from the norm)

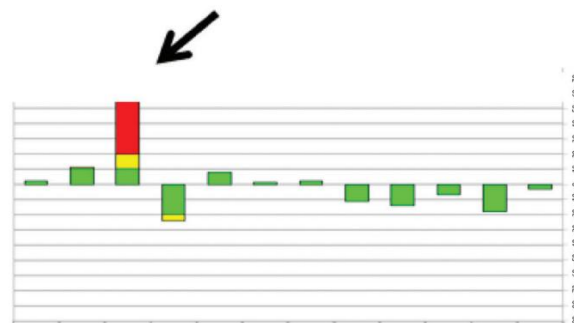


图1.ELI测试技术原理。

这些方法基于固相酶联免疫测定 (EIA),可以检测具有特定抗原特异性的 IgG 类多种自身抗体的相对血清含量异常。将检测自身抗体的测试抗原预先吸附到 EIA 板的孔中 (图 1)。然后在孔中进行相应的免疫化学反应,记录结果并检测血清免疫反应谱的异常。

后者反映了某些器官和组织的异常变化。揭示持续的异常可以识别和跟踪受试者体内发生的变化动态,合理地制定治疗方法并评估治疗的有效性和充分性。ELI 测试的结果不是表征血清中某种特异性自身抗体的浓度,而是表征许多自身抗体之间正常比率的偏差 (免疫反应性谱的扭曲)。请注意,自身抗体的“免疫反应性谱”是最具参考价值的参数 [35],这些指标对于检测体内病理变化的意义高于评估单个自身抗体的浓度 [18]。

同时分析的标记自身抗体数量越多,其图谱变化的信息量就越大。使用 ELI-Test 方法分析并用于构建血清免疫反应图谱的标记自身抗体的最小数量为 6。

通过同时分析 12、16 或 24 个标记自身抗体,可以提高准确性。这些例子清楚地证实了 Pier Luigi Meroni 教授的观点,他指出,正是分析结果提供了重要的附加信息,并揭示了在评估中未揭示的内容

单个自身抗体的绝对浓度 [35]。其他专家的数据也证实了这一点 [36]。

评估一种抗原特异性的血清自身抗体所获得的信息仅对免疫系统活动水平正常的人群才是正确的。在一般免疫抑制或一般免疫激活状态下,这些数据可能会导致临床上错误的结论。借助 ELI 测试,可以确定不确定的自身抗体水平,但可以确定其特征(多种自身抗体含量相互变化)。如上所述,该参数对性别、年龄、激素状态的依赖性微不足道,但它与某些器官和组织病理变化的联系非常明显,这些病理变化是相应特异性自身抗体产生增加的信号。

在检查不同年龄(儿童、成人、老人)的患者时,我们可以遵循一个规范指标 所分析的自身抗体反应与受试者平均血清免疫反应的偏差程度。经验表明,如果一个人完全健康(没有某种类型细胞死亡增加,也没有任何大分子的异常表达),任何自身抗体的免疫活性变化都不会超过受试者个体血清免疫反应(MIR)中值的 $-20\% \dots +10\%$ 。

血清免疫反应谱变化的背后是什么?不同自身抗体的谱是所有健康个体(男性、女性、儿童、老年人)的稳定参数,健康个体血清免疫反应谱说明了这一点(数据由巴斯德研究所的研究人员获得,[22]) (图 2)。

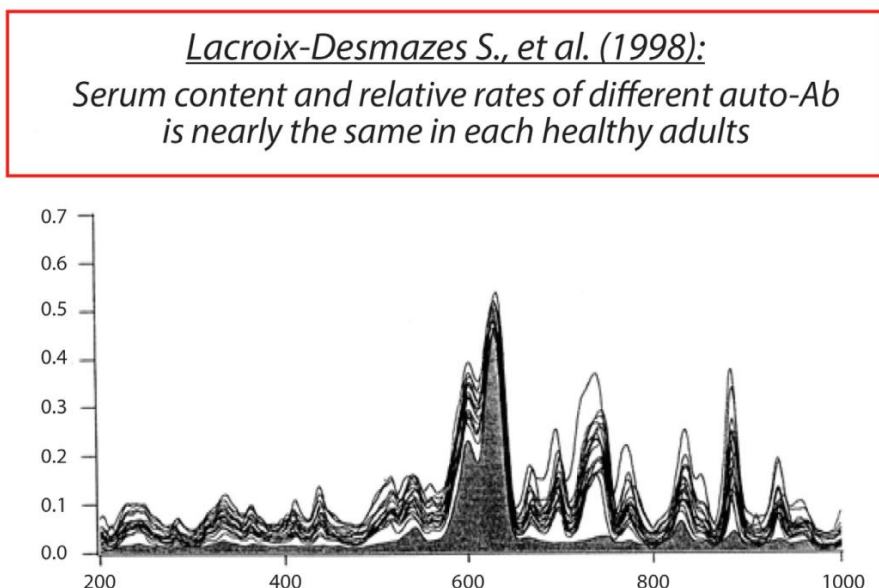


图2.健康个体不同自身抗体的概况。

直方图清楚地显示健康个体对每种抗原（密度图的单个峰值）自身抗体反应水平的差异不超过 20-30%。因此,任何健康人的免疫反应谱都非常相似。

借助 ELI 测试,我们记录了相同的免疫反应谱。唯一的区别在于,在 ELI 测试中,受检者血清的反应是通过吸附在 EIA 板壁上的抗原进行的,而不是像法国作者的工作那样吸附在硝化纤维素膜上。健康个体血清自身抗体与所研究抗原反应的经验性 NORM 也在每种抗原的 30% (-20... +10% 的 MIR)范围内。

因此,正常情况下,健康个体血清自身抗体免疫反应谱具有非常稳定的特征,几乎不受受试者年龄和性别的影响,但在疾病情况下,谱图会因某些自身抗体明显增多而扭曲,而另一些自身抗体则低于正常值。有时,在没有治疗的情况下,这种变化会持续数月。患者的数据说明了这一点,该患者间隔六个月检查两次;在此期间未进行任何治疗(图 3)。患者长期心律失常,血小板计数增加,最近才被检测出甲状腺癌。

获得的数据表明,自身抗体免疫反应谱的主要特征持续六个月。同时,甲状腺的变化略有增加;从自身抗体到心肌 β -2-肾上腺素能受体的变化持续存在;抗磷脂综合征的迹象持续存在(许多癌症的典型特征)。

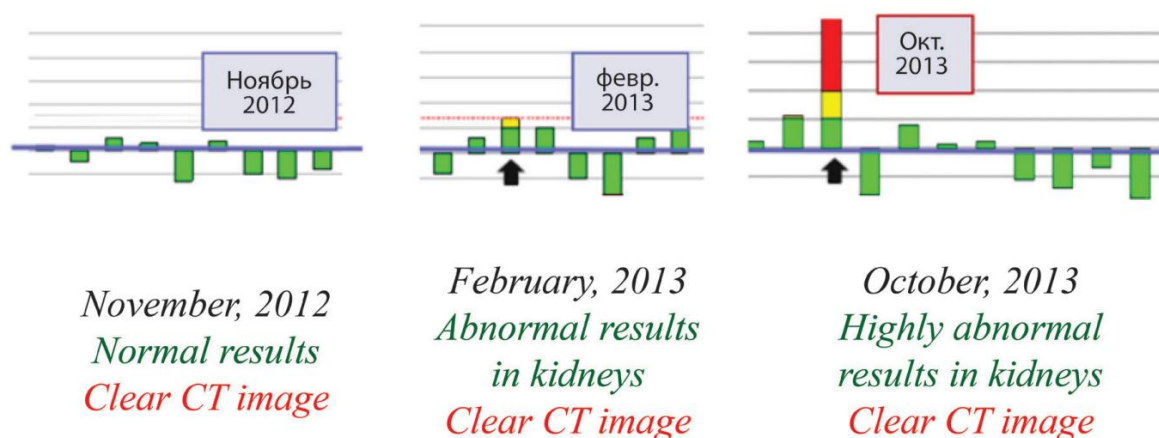


图3.肿瘤患者临床病例。

直方图的每一列反映了特定特异性自身抗体的免疫反应性与该患者 MIR 的偏差。绿色:反应率;黄色:弱/中等偏差;红色:明显偏离标准。

目前,已经开发、详细研究了许多 ELI-Test 组方法,并已在医疗实践中得到有效应用。这些方法可以分析整个生物体的状态 (ELI-Viscero-Test 方法),或通过分析依赖于不同 IgG 自身抗体的血清免疫反应谱来识别人体各个器官和系统中现有或正在出现的变化。例如,可以分别使用 ELI-P-Complex 和 ELI-Andro-Test 方法评估女性和男性的生殖功能。ELI-ANCHOR-Test 可以详细评估心脏和血管的状态,ELI-Neuro-Test 可以评估神经系统和中枢神经系统其他组成部分的状态,等等。

免疫系统整体状态的评估包括正常免疫反应性,或多克隆激活 (免疫激活)或免疫抑制 (免疫缺陷),与参考样本和研究患者血清对测试系统所有 24 种抗原的反应水平相比。图表上参考样本正常免疫反应性的上限由与 x 轴平行的红色虚线表示。患者血清的平均免疫反应性 (MIR) 对应于 x 轴。

免疫反应性标准的上限可能与患者血清的免疫反应性相一致,可能更高或更低。MIR 的正常范围应在对照样品正常范围限值 -30 至 -5 范围内 (从红色虚线开始)。个体平均值低于 -30 个单位。表明免疫抑制状态 (免疫缺陷),接近零或超过其值 - 表明多克隆免疫激活 (受试者的免疫系统异常激活)。

长期全身免疫抑制伴随清除能力下降,即从体内清除凋亡产物和其他需要处理的抗原的效率降低,并导致慢性自身中毒。这会增加流产的风险,并伴有慢性疲劳综合症的发展,是癌症的危险因素。

全身免疫激活是急性病毒感染的典型特征 (在传染性单核细胞增多症中尤其明显),用于化脓性过程,在全身自身免疫过程中经常观察到,并且经常伴随恶性肿瘤的初始阶段。免疫激活伴随着分子和细胞稳态的不同事件调节的紊乱。在全身免疫激活的情况下,不应开具预防性疫苗。

急性感染和炎症过程的特征是自身抗体对 DNA 和自身抗体对 β -2- 的免疫反应性出现异常峰值。

糖蛋白 I。DNA 自身抗体的峰值表明细胞凋亡的激活,最常见的是病毒或细菌感染活动引起的。通常,该峰值在感染过程结束后 1-2 周内消失。偶尔,DNA 自身抗体的峰值表明自身免疫性疾病或恶性过程。如果是这样,DNA 自身抗体的峰值会保持数月的稳定,而 DNA 自身抗体的峰值很快就会消失

在急性传染病中。磷脂结合 β -2-糖蛋白1自身抗体的免疫反应峰也同样如此。通常,该峰出现在急性感染的背景下,并在活动过程后很快消失。然而,在自身免疫性疾病和恶性肿瘤过程中,该峰可以持续数月。 β -2-糖蛋白自身抗体的持续峰是抗磷脂综合征的标志,伴有DIC综合征和其他血液凝固障碍的发展,增加了血栓并发症的风险。抗磷脂综合征偶尔可以形成单独的病理性自发性疾病(休斯病),但更常见的是它与任何成因的长期多克隆免疫激活有关。

任何部位的慢性炎症过程都伴随着针对免疫球蛋白 Fc 片段(类风湿因子)的自身抗体的免疫反应性长期增加。针对免疫球蛋白 Fc 片段的自身抗体的增加反映了免疫系统的保护性反应,旨在限制炎症过程的活动。

任何部位的慢性炎症和粘连过程都伴有胶原自身抗体免疫反应性的长期增加。此类自身抗体的异常峰值免疫反应性可能是疤痕过程的标志。此外,它们可能是关节炎(关节病)和其他结缔组织疾病的标志。

心肌和心脏自主神经系统的整体状态也值得关注。CoM 抗原自身抗体的免疫反应性峰值异常通常表明心肌存在慢性退行性变化。心脏 β -1-肾上腺素能受体自身抗体的峰值是心脏自主神经系统(神经节和心肌通路)变化的标志。有时它可能是扩张型心肌病的标志。此类自身抗体产生的长期增加伴有心律失常。该研究可以识别心肌中开始或现有的病理变化并监测其动态。

还可以监测血管整体状态(血管炎、血管病变)的评估。针对抗原 ANA 的自身抗体的免疫反应性峰值是小血管内膜炎症(血管炎)的标志症状,通常伴有血栓形成和血管闭塞的高风险,包括糖尿病血管病、活动性静脉炎、溃疡性结肠炎、痔疮、血管瘤等的典型 ANCA 抗体峰值。动态评估参数可以监测病理过程的发展。

可以通过胰岛素受体自身抗体的增加来评估胰岛素受体,这是代谢综合征、II 型糖尿病的特征,并且可能伴有胰岛素抵抗的发展。

胰岛素和胰岛素受体自身抗体的联合峰值出现在混合型糖尿病(MODY型、LADA型等)中。胰岛素抗体水平不足(低于-20.E.),

防止激素过早蛋白水解,可导致胰岛素水解增加和低胰岛素血症 (在 DM-2 中更常见)。

许多出版物都给出了使用该技术在临床前检测躯体、神经或生殖健康变化以及监测其动态的例子 [23, 27-34]。特别重要的是,某些抗体的产生增加可以在病理过程开始后的几天内检测到,远早于疾病的临床表现。因此,检测和分析未来疾病标志物的变化 (“抗原镜像”)为主动开始预防疾病提供了机会,即在疾病出现临床表现之前。

结论

免疫系统的作用不仅来自传统观点,而且是整个生物体不可分割的组成部分之一 [12, 14],这些观点都体现在预防医学的需求方面。免疫学概况与 DNA 测试和微生物组概况相结合的信息正在为预测和预防医学奠定基础。ELI-Test 技术不仅让我们有机会检测与年龄相关的疾病的早期阶段,还可以跟踪患者,监测个性化干预措施的有效性,以延缓这些疾病的发生

症状。

参考

1. Castellano, JM, Kirby, ED, Wyss-Coray, T. 血液传播的老年脑复兴
JAMA NEUROLOGY, 2015; 72 (10) : 1191-1194。
2. 布特克维奇·T·I·《论前基督教世界中的血祭和所谓的“仪式谋杀”的含义和意义》。神学与宗教杂志《信仰与理性》, 1913 年第 21-24 期, 哈尔科夫。
3. 拉普拉斯 PS 概率哲学论文。纽约: J. Wiley; 伦敦: Chapman & 霍尔, 1902 年。
4. Poletaev AB, Morozov SG, Kovalev IE 监管元系统。免疫神经内分泌
调节体内平衡。莫斯科, 麦地那, 2002 年;
5. Zaichik A. Sh., Churilov LP 病理化学。SPb, ELBI, 2007。
6. Aushev VN MicroRNA: 具有重要意义的小分子。临床。肿瘤血液学。
2015; 8(1): 1-12。
7. 图阿耶娃 , 阿布拉莫娃 , Mustafina DM, 人类血液中的细胞外 DNA。
Uchenye Zapiski Kazanskogo Gos. 南洋理工大学, 2008, 150, 2, 59-70。
8. Pluznick JL 微生物短链脂肪酸与血压调节。
Curr Hypertens Rep. 2017, 19(4): 25. doi: 10.1007/s11906-017-0722-5。
9. Teschemacher H. 来自食物蛋白质的阿片受体配体 Current
药物设计, 2003, 9, 1331-1344, Bentham Science Publishers。
10. Poletaev AB 免疫生理学和免疫病理学。精选章节。莫斯科, MIA,
2008 年。
11. Cohen IR, Young DB 自身免疫、微生物免疫和免疫学
小矮人。《今日免疫学》。1991; 12: 105-10。
12. Parnes O. 从拦截到整合: 退化和混乱识别是免疫学范式转变的前兆。Molec. Immunol. 2004; 40: 985-91。
13. Poletaev A. 适应性免疫系统功能的主要原理: 自我识别、自我互动和自我维护。引自: Poletaev AB
, 生理性自身免疫和
预防医学。沙迦、奥克帕克、布森: Bentham Science Publishers; 2013 年, 3-20。
14. Tauber AI 重新认识自身免疫: 概述。J. Theor. Biol. 2015; 21 (375): 52-60。

15. Matzinger P. 危险模型:自我意识的更新。《科学》。2002;296:301-305。
16. Shenderov BA 人体微生物生态学及其在健康维护中的作用。变态。2014;5:72-80。
17. Pradeu T.,Carosella ED.关于免疫原性标准的定义。PNAS。2006;103:17858-61。
18. Poletaev AB 生理免疫学。莫斯科:MIKLOSH;2010 年。
19. Alieva F, Khasanova D, Poletaev AB 接受体外受精的女性的抗 HCG 综合征 施肥。实践医学。2011; 3:9-11。
20. Poletaev AB 胰岛素受体抗体作为生物标志物 2 型糖尿病的前兆。泰拉医学。2013年; 1 (71):22-26/
21. Lubin R.,Schlichtholz B.,Bengoufa D. 等,患有以下疾病的患者中 p53 抗体的分析 各种癌症定义人类 p53 的 B 细胞表位:在一级结构上的分布和在蛋白质表面的暴露。癌症研究。1993;53:5872-5876。
- 22.拉克鲁瓦-德斯马兹 S.,卡维里 SV、穆松 L.,阿尤巴 A.,马兰切尔 E.,库蒂尼奥 A., Kazatchkine MD 健康个体中的自身反应性天然自身抗体。J. Immunol. 方法。1998;216:117-137。
23. Poletaev AB, Abrosimova AA, Sokolov MA 等. 自然辩证法及其蕴涵 神经系统疾病和康复中的神经嗜性自身抗体。临床和发育免疫学。2004;11 (2) :151-156。
24. Backes C.,Ludwig N.,Leidinger P.,Harz C.,Hoffmann J.,Keller A.,Meese E.,Lenhof H.-P。 自身抗原的免疫原性。BMC Genomics。2011, 12: 340。DOI:10.1186/1471-2164-12-340
25. Kovalev IE, Polevaya O. 对低分子量化学物质免疫的生化基础 化合物。莫斯科:Nauka;1985 年。
26. Schwartz M.,Cohen IR 自身免疫可有益于自我维护。Immunol. Today。2000; 21:265-268。
27. Damirov MM,Tyutereva IN,Gantsev SH,Poletaeva AA,Poletaev AB,Yusupov AS 自身免疫和癌症。恶性肿瘤早期诊断的新方法。创新外科和肿瘤学。2011;3:89-93
28. Kantemirova MG,Lutsenko Ya. V.,Abrosimova AA,Poletaev AB,Degtyareva EA 特点 心律失常儿童心脏特异性自身抗体谱分析。Ros. 围产期和儿科。2010;2:68-72。

29. Moiseeva OM, Nakatseva EV, Mitrofanova LB, Zverev DA, Skurydin SV, Poletaev AB
血清自身抗体含量比较分析作为心肌炎症疾病诊断工具的应用。治疗档案。2012;84 (9) :47-52。
30. Panchenko AF, Terebilina NN, Baronets VY, Naumova TA, Petrovskaya MV, Simova AV, Simov DV, Karabinenko AA, Poletaev AB 对酒精依赖者天然自身抗体血清含量的综合评估。临床麻醉学。 2009年; 7:
49-53。
31. Podzolkova NM, Sozaeva LG, Koshel EN, Danilov AN, Poletaev AB 乳头瘤病毒感染
作为生殖风险的一个因素。《生殖问题》。2008;1:24-29。
32. Skurydin SV, Shirokhova NM, Karabinenko AA, Kupriyanov AN 临床和
老年及老年患者社区获得性肺炎模型中嗜嗜性自身抗体含量研究的诊断意义。俄罗斯免疫学杂志。2010;4 (1) :60-67。
33. 尤里耶夫 SY, 波波娃 IS, 穆斯塔菲娜 LR, 扎科诺娃 IA, 萨佐诺夫 AE, 波莱塔耶夫 AB
习惯性妊娠失败的全身和局部免疫反应特征。临床实验室诊断。2015;10:39-44。
34. 查希洛娃 SG, 沙科夫斯卡娅 TE, 亚基莫维奇 OA, 贝吉佐娃 AM, 马尔萨戈娃 AA
“Eli-P-Complex” 诊断测试对不良妊娠结局史的女性进行孕前护理的效果:一项随机多中心试验。生殖科学进展。2015;3:
81-91。
35. Meroni PL, 在:自身抗体, 编辑:Shoenfeld Y., Gershwin ME, Meroni PL 823-826,
爱思唯尔, 2007年。
36. Bransburg-Zabary S., Kenett DY, Dar G. 等人, 物理学。生物。 10 (2013) 025003, doi:
10.1088/1478-3975/10/2/025003。

第八章

线粒体衰老在 SARS-CoV2 感染中的作用

维托里奥·卡拉布雷塞¹，维多利亚·莫斯卡特²，玛丽亚拉拉·安大略省¹，玛丽亚·斯库托，安吉拉·特罗瓦托¹，布鲁诺·卡科帕多²，阿莲娜·西登科娃
医学院生物医学和生物技术科学系
意大利卡塔尼亚
² 意大利卡塔尼亚大学医学院实验医学系

联系人: V. Calabrese 教授
通过圣索非亚 67 - 95125 卡塔尼亚 - 意大利
电子邮件: calabres@unict.it

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV2) 于 2019 年 12 月首次分离,是导致从中国武汉迅速蔓延到其他国家的肺炎的病原体。世界卫生组织将其命名为 2019 冠状病毒病 (COVID-19),是一种复杂的呼吸道和血栓性疾病,发病率和死亡率极高 [1]。截至目前,COVID-19 大流行已在全球范围内造成了重大的健康、经济和人道主义危机。SARS-CoV2 可以感染肺部,也可以感染中枢神经系统 (CNS)、胃肠系统和心血管系统。

COVID-19 患者主要表现为呼吸道感染,严重程度从轻度至中度症状到可能需要机械通气的严重肺炎不等。COVID-19 的临床表现通常包括发烧、咳嗽、疲劳、呼吸困难、腹泻、恶心、呕吐、嗅觉丧失和味觉丧失。不幸的是,相当多的患者还可能因 SARS-CoV2 引起的高炎症状态 (广泛称为细胞因子风暴) 而出现严重并发症。尽管疫情爆发还不到两年,但许多临床医生已经意识到 SARS-CoV2 感染可能引起的长期后遗症 (长期 COVID),例如认知障碍 [2]。

SARS-CoV2 是一种有包膜的单链正义 RNA (ssRNA) 病毒,属于冠状病毒科、Nidovirales 目。冠状病毒 (CoV) 分为四个属:α、β (包括 SARS-CoV2)、δ 和 γ。冠状病毒科还包括 SARS-CoV 和中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV),其特征是从包膜上伸出的棒状尖刺 (peplomers),看起来像皇冠。

SARS-CoV2 含有四种主要结构蛋白:刺突 (S)、膜 (M)、包膜 (E) 和核衣壳 (N) 蛋白。S 蛋白在病毒与血管紧张素转换酶羧肽酶 2 (ACE2) 和跨膜丝氨酸蛋白酶 2 [3] (TMPRSS2) 结合过程中起着至关重要的作用。ACE2 受体在不同器官上皮 (如肺、肠、肾和血管) 中的定位可能解释了患者的症状。S 蛋白随后的构象变化使病毒内化并易位到宿主细胞内体。病毒包膜在酸化内体内与细胞膜融合导致 ssRNA 在细胞质中释放。通过与宿主核糖体结合,ssRNA 被翻译成 2 个大多肽 (pp1a 和 pp1ab),这些多肽被切割后产生 16 种非结构蛋白 (nsp1-nsp16),例如复制酶-转录酶复合体和 8 种辅助蛋白 (ORF3a、ORF3b、ORF6、ORF7a、ORF7b、ORF8、ORF9b 和 ORF14)。复制酶多聚蛋白以病毒 RNA 为模板,继续创建新的病毒 RNA 链并产生亚基因组 RNA。后者被翻译成结构蛋白。新的病毒体在内质网高尔基中间区室 (ERGIC) 中组装,然后通过胞吐从受感染的细胞中释放出来 [4]。同时,病毒利用 ACE2 进入宿主细胞,从而减少了可用于正常细胞功能的 ACE2 受体的数量。

上调的血管紧张素 II (Ang II) 与血管紧张素 II 受体 1 型 (AT1R) 结合并激活 NF-κB 和 STAT-3 炎症通路,产生炎症细胞因子,如 IL-1β、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、TNFα、G-CSF、GM-CSF、IFN-γ、IP-10、MCP-1 和 MIP-1α。

一旦被激活,NF-κB 和 STAT-3 就会转位到细胞核中并开始表达促炎细胞因子基因。此外,Ang II/AT1R 激活巨噬细胞以产生更多的促炎细胞因子。由于与年龄相关的获得性免疫力丧失,老年人的 SARS-CoV2 炎症过度更高,而这种免疫力通常通过增加炎症信号 (如 IL-6、纤维蛋白原和 CRP-1) 来补偿。这也可以解释为什么老年人的死亡率更高。癌症患者表现出与 COVID-19 患者相似的巨噬细胞和其他免疫细胞激活和炎症过度。癌症中高水平的 IL-6、CRP、IL-1β 和 TNFα 会导致活性氧 (ROS) 生成上调和抗氧化酶活性下调。除了这种致病机制外,不同的研究人员还表明线粒体功能障碍可能在 SARS-CoV2 宿主反应和预后中发挥作用 [5]。

线粒体是细胞内的细胞器,负责通过将碳水化合物和脂肪酸转化为 ATP 来产生能量。它们还在细胞功能中发挥关键作用,包括细胞内钙调节、氧化磷酸化、ROS 调节、体温调节、自噬和凋亡、激素调节、脂质和铁代谢。

此外,线粒体通过激活干扰素系统和诱导细胞凋亡来促进宿主免疫。炎症、感染、生理和环境损伤都可能导致线粒体功能障碍,从而导致细胞稳态改变 [6]。

线粒体功能障碍在糖尿病、肥胖症、胃肠道疾病、心血管疾病、癌症和衰老等多种疾病中的作用已被科学界广泛接受 [7]。尽管线粒体功能障碍在病毒感染中的作用仍在不断发展,但已知病毒可以通过多种机制改变线粒体动力学。虽然这些机制可能在不同的病毒感染之间共享,但研究表明,每种病毒都可能导致不同的变化,从而导致线粒体功能改变。

鉴于线粒体功能受损在 SARS-CoV2 发病机制中的重要作用,可以肯定地说,先前存在的线粒体功能障碍在 COVID-19 预后中也起着同样重要的作用。线粒体功能恶化与衰老和与年龄相关的疾病密切相关,两者都会加剧 SARS-CoV2 感染的严重程度。此外,免疫衰老是病毒免疫反应低效的关键部分 [8]。根据最近的数据,SARS-CoV2 可以直接或间接地损害线粒体功能。SARS-CoV2 感染引起的细胞因子过量产生,尤其是 TNF α 的增加,通过钙依赖性途径增强线粒体 ROS 的产生。IL-6 和 IL-10 也通过调节电子传递链的活性来增强线粒体 ROS 的合成。此外,线粒体 ROS 刺激更多促炎细胞因子的合成,从而导致已知的 COVID-19 细胞因子风暴。事实上,ROS 激活核苷酸结合结构域、富含亮氨酸的家族、含吡啶结构域-3 (NLRP3) 炎症小体,产生 IL-1 β 、IL-6 和 IL-18。IL-18 水平上调与不良临床结果有关。据报道,NLRP3 炎症小体过度活化与糖尿病、神经退行性疾病和动脉粥样硬化等与年龄相关的疾病的发病机制有关 [9-11]。

随着人类年龄的增长,线粒体 DNA 会发生大量突变,导致 ROS 生成增加,随后出现与年龄相关的细胞损伤。在年长的 COVID-19 患者中,这可能导致 ROS 含量高于年轻患者 [12]。

ROS 对线粒体动力学的影响会影响线粒体膜通透性,线粒体内容物 (如 mtDNA) 会释放到细胞溶胶和细胞外环境中。细胞色素 C、胱天蛋白酶-9 和凋亡蛋白酶活化因子 1 也会溢出到细胞质中,并继续形成凋亡体,从而激活特定的蛋白酶原,进行细胞死亡程序 [13]。由于自噬功能下降和氧化应激,与年龄相关的线粒体 ROS 释放增加是衰老进程和慢性

炎症。此外,线粒体 ROS 激活缺氧诱导因子 1 α (HIF1 α) 和 NF- κ B,导致 IL-1 β 合成。SARS-CoV2 感染引起的 ACE2 减少也导致线粒体中 ATP 产生减少和 NADPH 氧化酶 4 活化改变。

衰老和不受控制的糖尿病都会导致 ACE2 表达进一步减少。

TMPRSS2 还可以通过作用于雌激素相关受体 α 来调节线粒体功能

(ERR α)与其辅激活剂过氧化物酶体增殖激活受体- γ

辅激活因子-1 α (PGC-1 α),影响能量稳态和其他线粒体功能。

ATP 合成酶活性降低也是衰老的特征,就像 SARS-CoV2 感染的特征一样。除了 ATP 生成减少之外,线粒体自噬也下调,导致炎症小体活性增强和无法产生 ATP 的线粒体积累。功能失调的线粒体的积累与代谢、心血管和神经系统疾病以及癌症的发病机制有关 [14]。此外,线粒体周转的改变会导致 T 辅助细胞 CD4+ 活性下降,从而激活细胞因子的产生,从而增加不同组织的衰老。在肥胖患者中,高脂肪酸会阻碍 T 辅助细胞 CD4+ 在自噬体形成中的作用,从而阻止线粒体周转。在老年和 SARS-CoV2 感染期间,线粒体的裂变和融合也会失调。即使尚未完全了解,但不同的研究表明 SARS-CoV2 基因组和亚基因组 RNA 可能位于核仁和线粒体基质中,从而导致病毒劫持线粒体基因组并促进病毒存活 [15, 16]。

SARS-CoV2 相关线粒体功能障碍的另一种机制涉及线粒体中的铁代谢。功能正常的线粒体利用铁产生血红素、形成铁硫簇并储存线粒体铁蛋白。重症 COVID-19 患者和癌症患者通常会出现高水平的铁蛋白,这可能导致铁过载,从而导致线粒体耗氧量下降和氧化应激。从有氧到无氧的线粒体呼吸的转变有利于丙酮酸通过乳酸脱氢酶 (LDH) 还原为乳酸,而乳酸脱氢酶通常在 SARS-CoV2 感染中上调 [17]。对这些过程的研究为研究针对线粒体功能障碍的可能治疗应用打开了大门。针对炎症的分子研究已经取得了最新进展,其中一些也可能应用于 SARS-CoV2 治疗 [18]。不同的多酚已显示出调节 NLRP3 炎症小体通路的临床前和临床潜力,并被认为是潜在的抗衰老剂。截至目前,褪黑激素和 N-乙酰半胱氨酸、藻蓝素、小檗碱、葡萄糖胺、锌和各种植物化学物质合成等天然抗氧化剂被广泛用于预防和治疗许多炎症性慢性疾病。新兴科学研究正在关注多酚和维生素 D 的给药以缓解 COVID-19 症状。

维生素 D 水平低于 12 ng/ml 以及随之而来的血清钙水平降低似乎与严重 COVID-19 风险增加密切相关。[19-22]。因此,低钙患者的器官损伤、感染性休克和死亡的发生率更高 [23, 24]。维生素 D、槲皮素和雌二醇联合使用在 SARS-CoV2 治疗中显示出有益作用。槲皮素是一种存在于植物和水果中的天然多酚,雌二醇和维生素 D 可能调节 SARS-CoV2 蛋白靶基因编码的表达。维生素 D 还具有免疫调节剂和抗炎活性 [25]。

在病毒感染或癌症期间,人类热休克蛋白 A5 (HSPA5) 上调,其在宿主表面的表达负责病毒进入。姜黄素等化合物可以干扰 HSPA5 的识别位点,从而竞争病毒 S 蛋白的识别 [26]。

类似地,羟基酪醇 (HT) 阻断 HSPA5 底物结合域 β (SDB β),从而避免 SARS-CoV-2 刺突识别 [27]。此外,HT 下调 NF- κ B 活化及其向细胞核的易位 [28]。Nrf2 抗氧化途径的下调是 SARS-CoV2 感染的特征。抗氧化维生素 GSH、HO-1、NADPH、硫氧还蛋白、硫氧还蛋白还原酶和过氧化物酶等抗氧化维生素的上调可恢复细胞稳态,从而诱导 Nrf2 信号传导 [29] 4-辛基衣康酸酯 (4-OI) 和富马酸二甲酯 (DMF) 是抑制 SARS-CoV2 复制和炎症反应的 Nrf2 激动剂 [30]。姜黄素可上调抗炎 IL-10,从而阻止 NF- κ B 相关巨噬细胞活化,并触发 Nrf2/HO-1 信号传导,以减少氧化应激和肺损伤 [31]。有趣的是,在最近的一项有希望的研究中,纳米姜黄素治疗可导致 IL-1 β 和 IL-6 mRNA 表达下降 [94]。

白藜芦醇(RSV) 是一种存在于红葡萄和蓝莓中的 NF- κ B 拮抗剂,它也能下调炎症细胞因子的释放,被认为是 COVID-19 的潜在治疗方法。白藜芦醇作用于肾素-血管紧张素系统 (RAS) 和血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 水平,调节它们的表达并促进线粒体的生物合成和周转 [33]。

二甲双胍也可作为 NF- κ B 拮抗剂,由于其具有抗炎特性,被认为是一种可能的 SARS-CoV2 治疗方法。事实上,二甲双胍可以调节线粒体 ROS/Ca⁺ 释放和参与线粒体周转的 mTOR/AMPK 信号传导。

褪黑激素在自由基解毒和增强免疫系统方面发挥着重要作用,此外还具有直接的抗炎、抗癌、神经保护、心血管和抗糖尿病作用。因此,褪黑激素对宿主免疫防御的影响可能对 SARS-CoV2 治疗有效 [34, 35]。与药物和营养整合剂的使用同时,体力活动和富含抗氧化剂的饮食可以改善线粒体功能,有助于防止 SARS-CoV2 严重发展 [6]。SARS-CoV2 感染中线粒体、衰老和免疫反应之间的密切联系还远未被完全理解。

该领域的研究仍在进行中,最终有助于降低 SARS-CoV2 相关的发病率和死亡率。

参考

1. Flerlage T, Boyd DF, Meliopoulos V, Thomas PG, Schultz-Cherry S. 流感病毒和 SARS-CoV-2 呼吸道的发病机制和宿主反应。Nat Rev Microbiol. 2021;19(7):425-441. doi:10.1038/s41579-021-00542-7
2. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T 等人。深入了解 SARS-CoV-2 基因组、结构、进化、发病机制和治疗:结构基因组学方法。Biochim Biophys Acta – Mol Basis Dis. 2020;1866(10):165878. doi:10.1016/j.bbdis.2020.165878
3. Kanimozhi G, Pradhapsingh B, Singh Pawar C, Khan HA, Alrokayan SH, Prasad NR. 非典-CoV-2:发病机制、分子靶点和实验模型。Front Pharmacol. 2021;12. doi:10.3389/fphar.2021.638334
4. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. SARS-CoV-2 的病毒学、传播和发病机制。BMJ. 2020 年 10 月 23 日在线发表:m3862. doi:10.1136/bmj.m3862
5. Elesela S, Lukacs NW. 线粒体在病毒感染中的作用。生命. 2021;11(3):232. doi:10.3390/life11030232
6. Ganji R, Reddy PH. COVID-19 对衰老和年龄相关疾病中线粒体免疫的影响。Front Aging Neurosci. 2021;12. doi:10.3389/fnagi.2020.614650
7. Johannsen DL, Ravussin E. 线粒体在健康和疾病中的作用。Curr Opin Pharmacol. 2009;9(6):780-786. doi:10.1016/j.coph.2009.09.002
8. Moreno Fernández-Ayala DJ, Navas P, López-Lluch G. 年龄相关的线粒体功能障碍是 COVID-19 疾病的关键因素。经老年. 2020;142:111147. doi:10.1016/j.exger.2020.111147
9. Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. NLRP3 炎症小体:激活和调节机制概述。Int J Mol Sci. 2019;20(13):3328. doi:10.3390/ijms20133328
10. Singh SP, Amar S, Gehlot P, Patra SK, Kanwar N, Kanwal A. 线粒体调制, 病毒感染中的自噬途径转变:COVID-19 的后果。Int J Mol Sci. 2021;22(15):8180. doi:10.3390/ijms22158180
11. Rodrigues TS, de Sá KSG, Ishimoto AY 等人。炎症小体在 SARS-CoV-2 感染后被激活,并与患者的 COVID-19 严重程度有关。J Exp Med. 2021;218(3). doi:10.1084/jem.20201707

12. Nunn AVW, Guy GW, Brysch W 等人。SARS-CoV-2 与线粒体健康:
生活方式与衰老。免疫衰老。2020;17(1):33。doi:10.1186/s12979-020-00204-x
13. Kaundal RK, Kalvala AK, Kumar A. COVID-19 的神经系统影响:氧化还原失衡和线粒体功能障碍的作用。Mol Neurobiol。
2021 年 6 月 10 日在线发表。doi:10.1007/s12035-021-02412-y
14. Stefano GB, Büttiker P, Weissenberger S, Martin A, Ptacek R, Kream RM. 社论:长期神经精神 COVID-19 的发病机
制以及小胶质细胞、线粒体和持续性神经炎症的作用:一个假设。Med Sci Monit。2021;27。doi:10.12659/
MSM.933015
15. Singh KK, Chaubey G, Chen JY, Suravajhala P. 解码 SARS-CoV-2 劫持宿主
线粒体在 COVID-19 发病机制中的作用。Am J Physiol Physiol。2020;319(2):C258-C267。doi:10.1152/
ajpcell.00224.2020
16. 吴可, Fazal FM, Parker KR, Zou J, Chang HY. RNA-GPS 预测 SARS-CoV-2 RNA 在宿主线粒体和核仁中的驻留。
Cell Syst. 2020;11(1):102-108.e3。doi:10.1016/j.cels.2020.06.008
17. Saleh J, Peyssonnaud C, Singh KK, Edeas M. COVID-19 发病机制中的线粒体和微生物群功能障碍。线粒体。2020;
54:1-7。doi:10.1016/j.mito.2020.06.008
18. Scuto M, Salinaro AT, Caligiuri I 等人。通过植物多酚和维生素 D 对维生素的氧化还原调节:基于类器官技术的化学预防 and 治
疗干预的新见解。Mech Ageing Dev。2021 年; (8 月) :111551。doi:10.1016/j.

疯狂。2021.111551
19. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A 等人。SARS-CoV-2 PCR 检测呈阳性的患者体内 25-羟基维生素 D 浓度较低。营养素。
2020;12(5):1359。doi:10.3390/
nu12051359
20. Faul JL, Kerley CP, Love B 等。SARS-CoV-2 感染后的维生素 D 缺乏症和 ARDS。
Ir Med J. 2020;113(5):84。 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32603575>
21. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. 维生素 D 协会
COVID-19 检测结果的状态和其他临床特征。JAMA Netw Open。2020;3(9):e2019722。doi:10.1001/
jamanetworkopen.2020.19722
22. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y 等。COVID-19 住院患者血清 25-羟基维生素 D (25[OH]D) 水平低与病情严重程度有关。
临床内分泌学 (Oxf)。2020;93(4):508-511。doi:10.1111/cen.14276

23. 孙华,王华,王鑫,等 Aurora-A/SOX8/FOXK1信号轴促进
通过抑制细胞衰老和诱导卵巢癌类器官和细胞中的葡萄糖代谢来实现化学耐药性。治疗诊断学。2020;10(15):6928-6945。
doi:10.7150/
编号43811

24. 孙建科,张文宏,邹玲,等. 血清钙作为临床严重程度的生物标志物及
2019 年冠状病毒病患者的预后。《老龄化》(纽约州奥尔巴尼)。2020;12 (12) :11287-
11295. doi:10.18632/老化.103526

25. Glinsky G V. 候选流行病缓解剂的三部分组合 :维生素 D、
槲皮素和雌二醇表现出针对性缓解 COVID-19 大流行的药物特性,该特性由基因组学指导的 SARS-CoV-2 靶标在人类中追踪
定义。生物医学。2020;8(5):129.doi:10.3390/biomedicines8050129

26. Allam L,Ghrifi F,Mohammed H 等人,针对 GRP78 依赖性 SARS-CoV-2 细胞
由肽和小分子进入。Bioinform Biol Insights。2020;14:117793222096550.doi:10.1177/1177932220965505

27. Elfiky AA.天然产物可能会干扰 SARS-CoV-2 对宿主细胞的附着。J
Biomol Struct Dyn。2020 年 5 月 5 日在线发表:1-10.doi:10.1080/07391102.2020.1761881

28. Takeda Y,Jamsransuren D,Matsuda S,Crea R,Okawa H.SARS-CoV-2 失活
富含羟基酚的橄榄果肉水提取物 (HIDROX®) 的活性及其作为外用杀病毒霜的用途。病毒。2021;13(2):232.doi:10.3390/
v13020232

29. Brüne B,Dehne N,Grossmann N 等人.巨噬细胞炎症的氧化还原控制。
抗氧化还原信号。2013;19 (6) :595-637.doi:10.1089/ars.2012.4785

30. Olganier D,Farahani E,Thyrsted J 等人 SARS-CoV2 介导的 NRF2 信号抑制
揭示了 4-辛基衣康酸酯和富马酸二甲酯的强效抗病毒和抗炎活性。Nat Commun。2020;11(1):4938.doi:10.1038/
s41467-020-18764-3

31. 刘哲,杨颖. 姜黄素对病毒诱发的细胞因子风暴的抑制作用及其
相关重症肺炎的潜在用途。Front Cell Dev Biol。2020;8.doi:10.3389/
fcell.2020.00479

32. Valizadeh H,Abdolmohammadi-vahid S,Danshina S 等.纳米姜黄素疗法是调节 COVID-19 患者炎症细胞因子的一
种有前途的方法。国际免疫药理学。2020;89:107088.doi:10.1016/j.intimp.2020.107088

33. Shenoy S. 冠状病毒 (Covid-19)败血症:重新审视线粒体功能障碍
发病机制、衰老、炎症和死亡率。炎症研究。2020;69(11):1077-1085。doi:10.1007/s00011-020-01389-z
34. Anderson G, Reiter RJ. 褪黑激素:在流感、Covid-19和其他病毒感染中的作用。
Rev Med Virol。 2020;30(3)。 doi:10.1002/rmv.2109
35. Ramos E、López-Muñoz F、Gil-Martín E 等。 2019 年冠状病毒病 (COVID-19):
重点强调褪黑激素的安全性和治疗效果。抗氧化剂。2021;10(7):1152。doi:10.3390/antiox10071152

第九章

压力诊断与治疗： 将慢性压力理解为一种心理神经免疫功 能障碍

马里奥·克劳斯

德国个人预防和休闲中心,汉诺威,
德国

联系人:医学博士 M.Krause,医学博士

电子邮件: mk@dzip.de

压力成为全球流行病

研究结果显示,人们对压力的感知、压力源的类型以及应对策略存在差异 [6]。特别是在社会经济地位较高的国家,慢性压力已成为个人、医疗系统或雇主面临的问题。压力影响着每个人,与压力相关的健康问题数量正在增加。

下面给出了一些数据。

与压力相关的事实和统计数据[1]:

- 美国压力调查结果显示,成年人继续报告高水平的压力,许多人报告说他们的压力在过去一年中有所增加
美国心理学协会。
- 75% 的成年人报告称他们在过去一个月内经历了中度到高度的压力,近一半的人报告称他们的压力在过
去一年中有所增加 美国心理学协会。

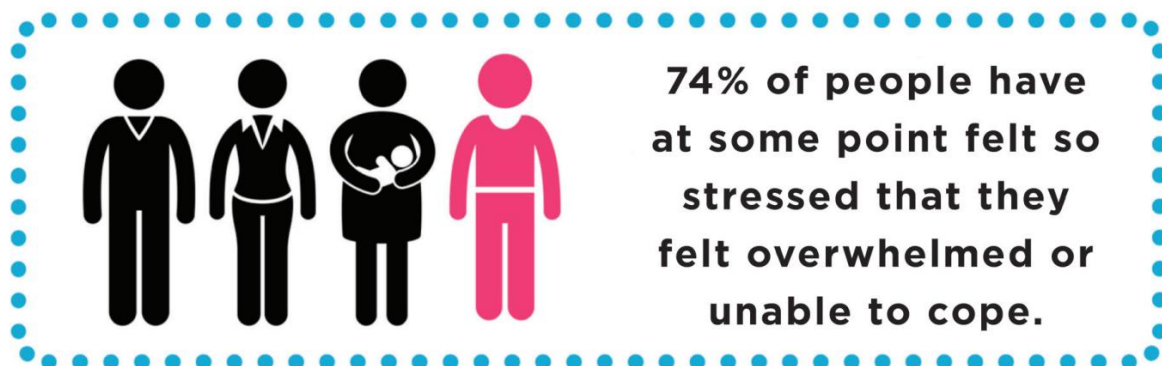
- 大约每 75 人中就有 1 人可能患有恐慌症 –美国国立卫生研究院
心理健康。
- 压力是美国 9 至 12 年级青少年最关心的健康问题,心理学家表示,如果他们现在不学习健康的方式来应对压力,可能会对长期健康产生严重影响 美国心理学会。
- 80% 的工人在工作中感到压力,近一半的人表示他们需要帮助来学习如何管理压力。42% 的人表示
他们的同事需要这样的帮助 美国
压力。
- 工作场所的压力水平正在上升,全球主要经济体中每 10 名员工中就有 6 名面临工作压力增加。中国 (86%)是工作压力增幅最高的国家 雷格斯集团。
- 令人震惊的是,91% 的澳大利亚成年人在生活的至少一个重要方面感到压力。近 50% 的人对生活的某个部分感到非常压力 澳大利亚生命线。
- 澳大利亚员工每年因压力平均缺勤 3.2 个工作日。这种职场压力给澳大利亚经济造成约 142 亿美元的损失
– Medibank。
- 据估计,2007/08 年度英国有 442,000 名工作人士认为他们正承受着工作压力,且这种压力程度已使他们感到
不适 劳动力调查。
- 英国每年因工作延误而损失约 1370 万个工作日
相关疾病每年花费 283 亿英镑 英国国家健康与临床研究所
卓越。
- 抑郁症是全球导致残疾的主要原因之一 世界卫生组织。
- 全球范围内,只有不到 25% 的抑郁症患者能够获得有效治疗
-世界卫生组织。

心理健康基金会 2018 年的研究 [2] 是 YouGov 开展的一项在线民意调查,样本量为 4,619 名受访者。这是英国已知的最大规模的压力水平研究。

现将研究结果报告如下:

- 在过去的一年里,74% 的人感到压力过大,不堪重负或无力应对。
- 30% 的老年人表示,过去从未感到不知所措或无法应对
年,而年轻人的比例为 7%。
- 46% 的人表示,他们因压力而暴饮暴食或饮食不健康。· 29% 的人表示,他们
开始喝酒或增加了饮酒量,16% 的人表示
他们开始吸烟或者吸烟量增加。

- 感到压力的成年人中,51% 表示感到沮丧,61% 表示感到焦虑的。
- 在那些表示自己在生活中某个时刻感到压力的人中,16% 的人表示自己受到伤害,32%的人表示曾有过自杀的想法和感受。
- 37% 表示感到压力的成年人因此感到孤独。



压力的原因

根据累积的文献数据,在报告过去一年感到压力的所有成年人中,有 36% 的人将自己或朋友/亲戚的长期健康状况视为压力因素。在 55 岁以上的成年人中,这一比例上升至 44%。在报告过去一年感到压力的人中,有 22% 的人将债务视为压力源。在报告压力水平较高的人群中,有 12% 的人表示,需要立即回复消息是一种压力源。在经历过高水平压力的 18-24 岁人群中,有 49% 的人认为将自己与他人进行比较是一种压力源,这一比例高于任何年龄组。36% 感到压力较大的女性将此与她们对自己外表和身体形象的满意程度有关,而男性的比例为 23%。

住房问题是年轻人的主要压力来源（32% 的 18-24 岁人群在过去一年中将其列为压力来源）。老年人的住房问题较少（45-54 岁人群为 22%,55 岁以上人群仅为 7%）。年轻人面临的压力更大。60% 的 18-24 岁人群和 41% 的 25-34 岁人群提到了这一点,而 45-54 岁人群和 55 岁以上人群中分别只有 17% 和 6% 提到了这一点）。

压力是指我们所面临的要求与我们获得补偿的机会不成比例。如果这种不成比例,当事人就会感到压力和紧张 [2]。

造成这种不平衡的原因有很多:生存恐惧、伴侣或家庭问题,或年轻人在学校遇到的困难。高度的外部控制会造成压力,持续疼痛或身体和情感创伤等身体原因也会造成压力。

虽然我们通常可以弥补短期的急性压力,但长期以慢性压力形式出现的暴露往往是导致多种疾病的起因。

因此,并不是任何压力都是有害的,本文讨论的压力是针对慢性暴露于压力。

压力相关疾病

有多种症状与压力有关,因此相关医生应将压力视为以下问题的一部分:

- 疲劳、慢性疲劳综合症、精疲力尽
- 纤维肌痛、肌腱病
- 倦怠综合症
- 抑郁症、心境恶劣障碍/烦躁不安
- 头痛偏头痛
- 注意力缺陷多动症 (ADHD)、多动症
- 焦虑症、惊恐发作
- 睡眠障碍,睡眠不足
- 褪黑激素缺乏
- 认知功能障碍
- 记忆力受损
- 共济失调
- 经前综合症
- 更年期症状
- 冠状动脉痉挛
- 血管收缩
- 体重增加、肥胖
- 渴望 (主要是碳水化合物)
- 酒精和尼古丁成瘾
- 性欲减退、勃起功能障碍
- 功能性肠病、肠易激综合征
- 易受感染
- 免疫系统疾病
- 癌症

越来越多的证据表明,倦怠作为一种应激反应,不仅是抑郁症的风险因素,也是心血管疾病和其他躯体疾病的风险因素。人们正在讨论这些发展的介质,包括植物性兴奋增加、免疫和炎症过程以及酒精和尼古丁使用等适应不良行为 [5]。

在我们自己对寻求压力咨询帮助的患者进行的调查中,我们能够在倦怠患者的自我评估中确定投诉的某种分布。这些症状可以用作识别压力相关疾病（特别是倦怠)的“警报信号”(图 1)。

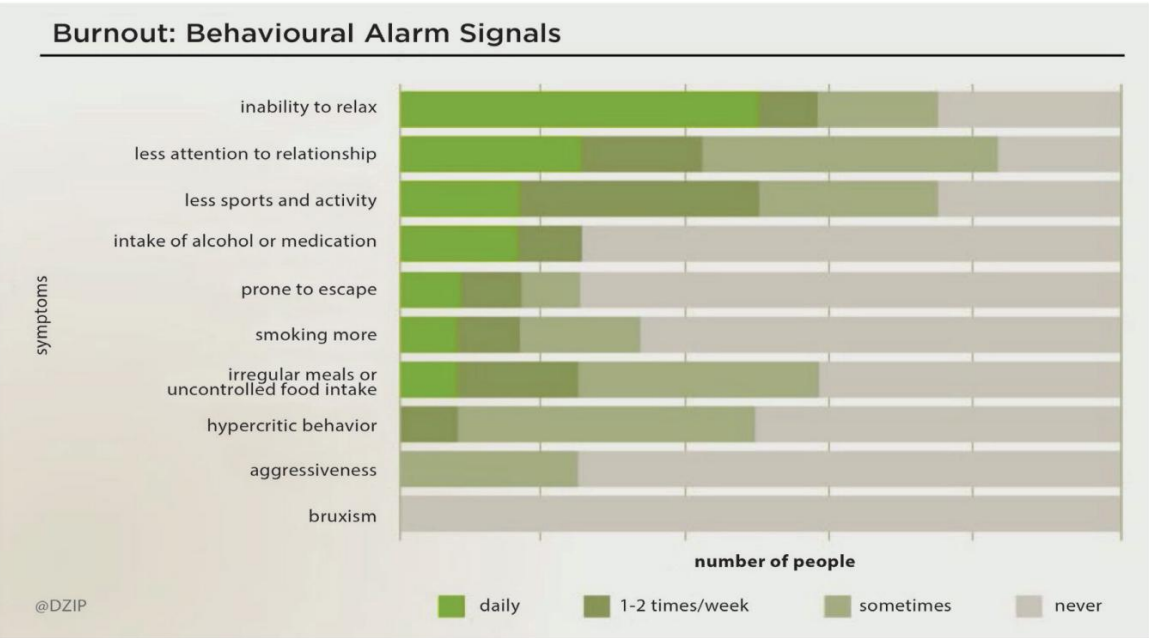
行为警报信号包括无法关闭、泄露私人联系、减少运动、不喜欢锻炼、饮酒和吸毒、逃避倾向、饮食不规律或不受控制、行为过于挑剔、具有攻击性或夜间磨牙。

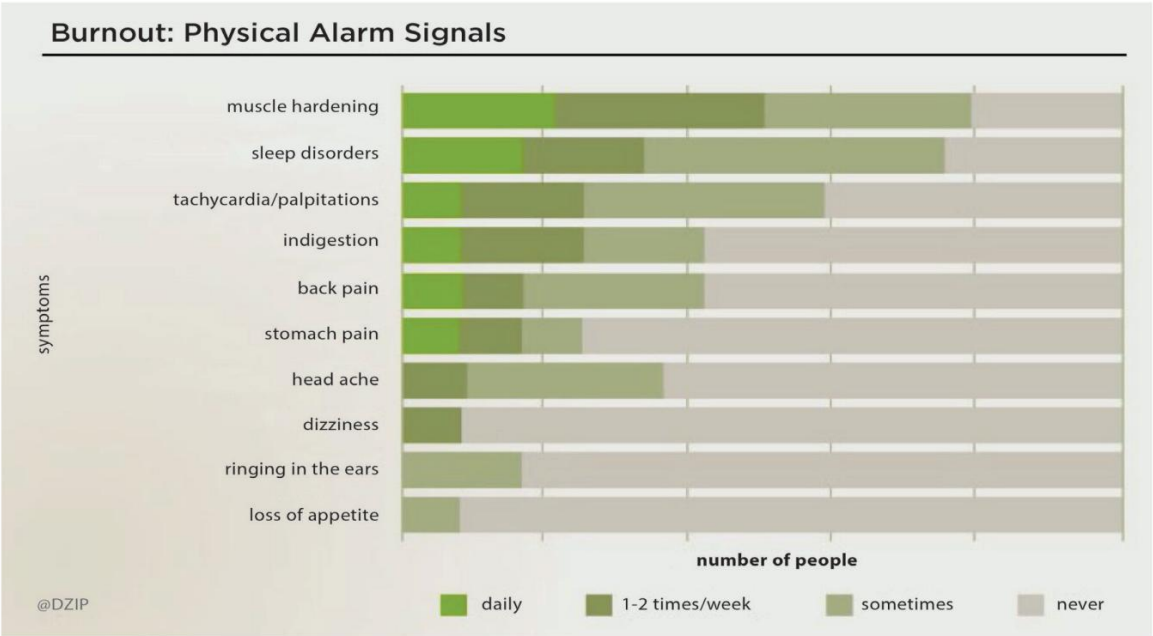
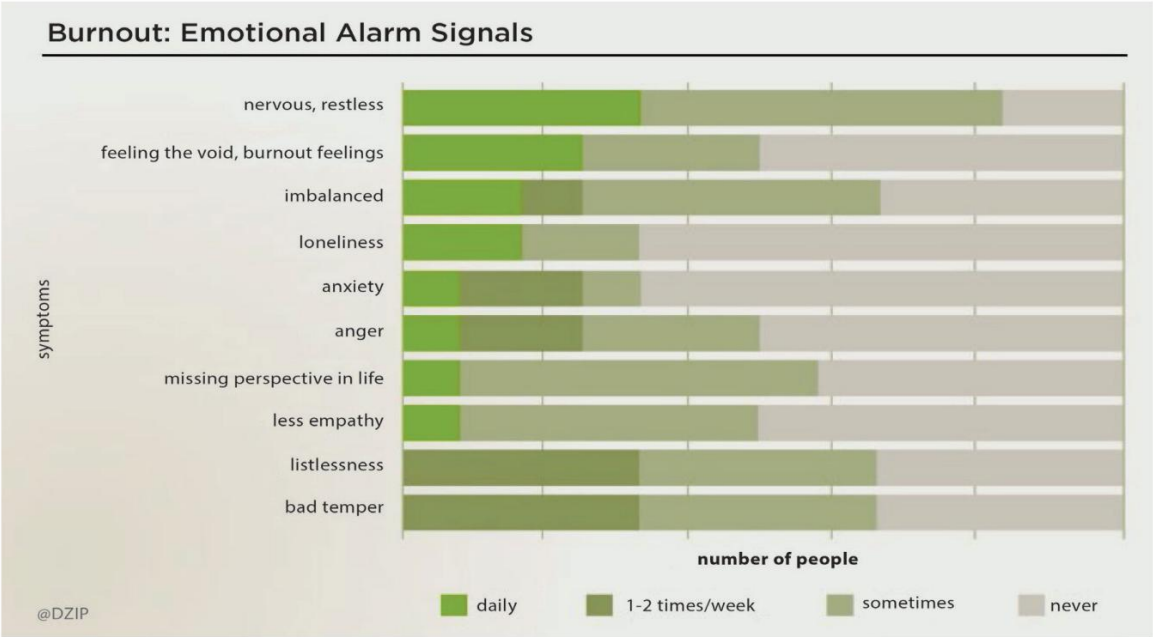
认知警报信号包括不断循环的思绪、噩梦、注意力不集中、难以做出决定、头脑不清晰、缺乏创造力、记忆力差、没有幽默感、思绪围绕暴力或自杀、或头脑空虚。

身体警报信号包括肌肉紧张、睡眠障碍、心跳加速、消化不良、背部疼痛、胃痛、头痛、头晕或耳鸣。

情绪警报信号包括紧张、不安、空虚、不平衡、孤独、焦虑、愤怒、缺乏洞察力、缺乏同情心、无精打采或脾气暴躁。

许多人认为微不足道的症状也可能出现在压力,进一步发展,还会导致倦怠综合症。





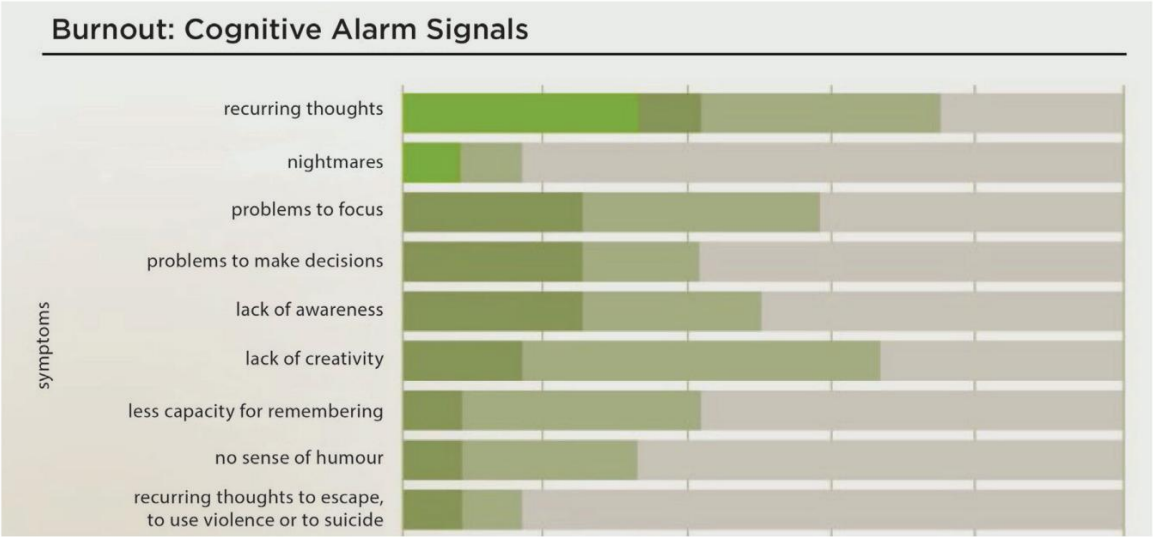


图 1.压力的报警信号。

压力不仅仅是一种感觉;它是一种影响有机体所有部位的反应。

我们通过感觉器官感知周围环境,并通过将接收到的信息与存储的信息进行比较来评估信息。如果我们将发现的结果评定为危险,我们的大脑就会从神经细胞中释放信使物质,从而引发多种不同的行为和情绪。这些包括增加恐惧、饥饿、警觉或性欲。这些压力反应使人们能够适应不同的挑战并调整他们的生物系统。

除了多种神经递质 (如血清素、多巴胺或 GABA)外,还有两种主要应激激素可以协调应激适应 (图 2)。皮质醇释放激素 (CRH) 和加压素也会间接增加应激激素皮质醇,这有助于我们提高血糖水平。糖是能量的主要供应者,仅大脑就消耗了约 20% 的能量。同时,皮质醇是一种具有抗炎和抗过敏特性的内源性物质。它控制着应激期间发生的微炎症过程。

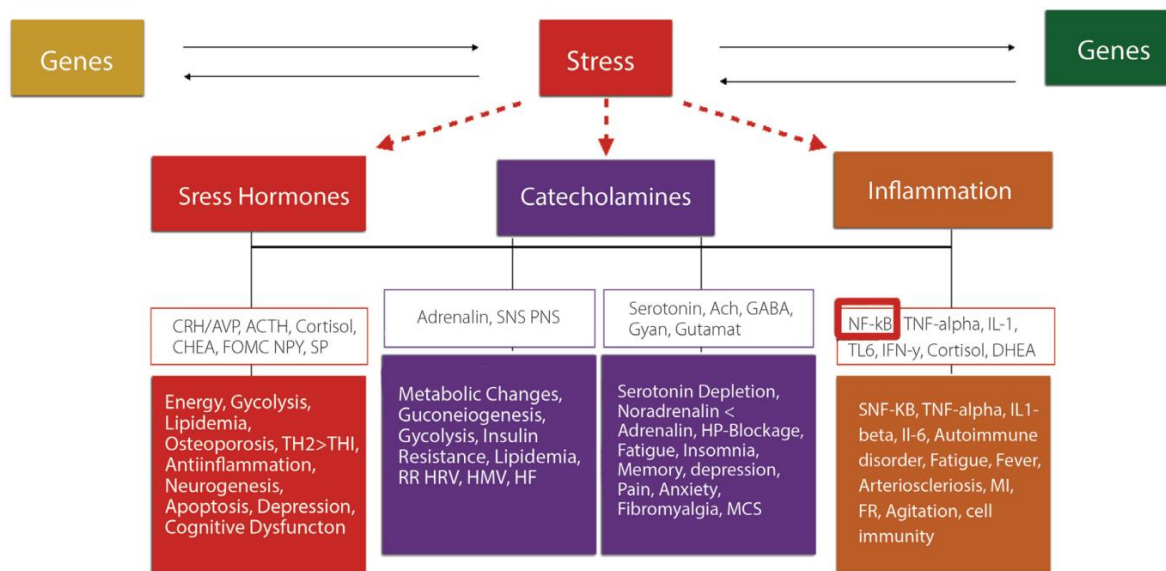


图 2.压力机制。

当压力状况结束后,一切变化都会恢复到原来的状态。

皮质醇、脉搏加快或血压升高恢复正常值。我们的情绪自我调节,从恐惧回归到放松和快乐。

如果压力负荷变得持久,这些过程就不会恢复到最初的水平。

血压和脉搏持续升高,出现心脏问题,人们更容易受到感染,产生恐惧,睡眠障碍,并可能产生倦怠和抑郁。

但每个细胞也会评估其环境,如果传入的信息被评估为危险或破坏性,就会产生应激反应。应激反应也可能由内部触发,并对生物体的其他部分产生影响。

因此,在心理神经免疫学网络中,除了传统的心理治疗或治疗指导方法之外,还有大量其他界面需要检查,并在必要时进行干预。

压力是一种多系统疾病

根据您的遗传背景以及您通过代谢或激素方式应对压力的能力,您可以对环境变化做出不同的反应。压力激素(如皮质醇或脱氢表雄酮)与此有关。例如,皮质醇是一种强大的抗炎或抗过敏消炎药。皮质醇与抑郁症有关,并对能量代谢有影响(图3)。

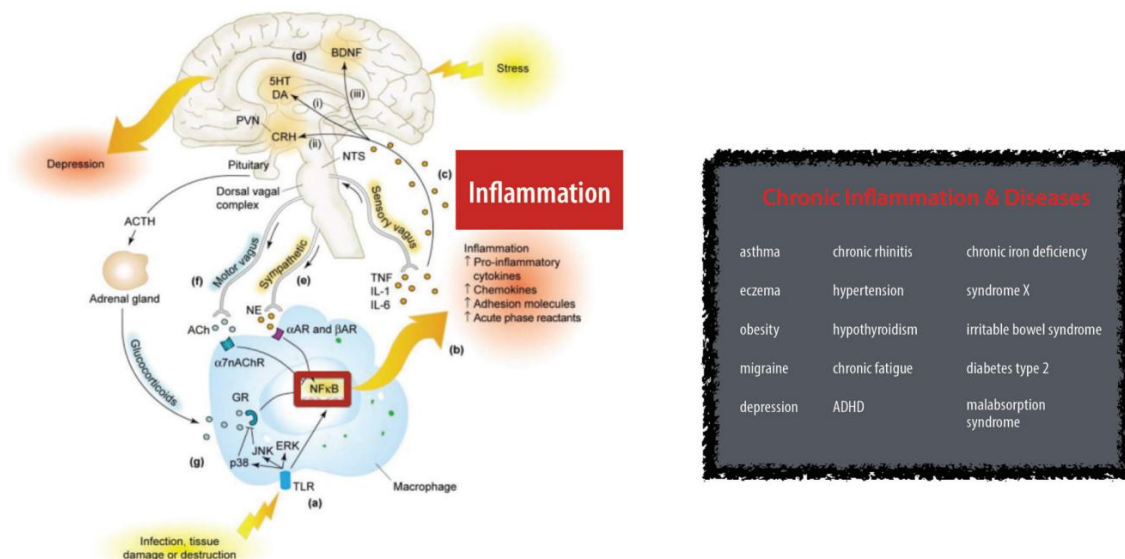


图 3.压力是引发炎症的诱因。

儿茶酚胺（如肾上腺素或去甲肾上腺素）在短期内充当压力介质，影响心血管系统和新陈代谢。神经递质（如血清素或 GABA）控制中枢神经系统中的信号传输。它们在失眠、疲劳、食欲不振或焦虑中起作用。无声炎症作为我们免疫系统的反应，在压力中起着另一个重要作用。NF-Kappa-B 或肿瘤坏死因子-α 以及白细胞介素是导致自身免疫性疾病、疲劳或动脉粥样硬化的压力的主要诱因。因此，压力会影响所有身体功能。

在免疫反应过程中，Toll 样受体 (TLR) 激活 NF-κB 会导致炎症反应，包括释放促炎细胞因子 TNF-α、IL-1 和 IL-6。这些细胞因子又通过血脑屏障的渗漏区域、主动运输分子和传入神经纤维（例如迷走神经）到达大脑，信息通过孤束核 (NTS) 传递。

一旦进入大脑，细胞因子信号就会参与已知与抑郁症发展有关的途径。这些途径包括：相关神经递质（如血清素 (5HT) 和多巴胺 (DA)）的代谢改变、室旁核 (PVN) 中 CRH 的激活以及随后产生和/或释放促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和糖皮质激素（皮质醇），以及由于相关生长因子（如脑源性神经营养因子 (BDNF)）的变化导致突触可塑性破坏。

暴露于环境压力源会促进炎症信号 (NF-κB) 的激活，这是通过增加交感神经系统的促炎反应流出以及去甲肾上腺素 (NE) 的释放来实现的，去甲肾上腺素 (NE) 会与 α (αAR) 和 β (βAR) 肾上腺素能受体结合（图 4）。

应激源还会诱导抑制性运动迷走神经输入的撤回,释放乙酰胆碱 (ACh),乙酰胆碱与烟碱乙酰胆碱受体 ($\alpha 7nAChR$) 的 $\alpha 7$ 亚基结合。丝裂原活化蛋白激酶通路 (包括 p38 和 Jun 氨基末端激酶 (JNK)) 的激活会抑制糖皮质激素受体 (GR) 的功能,从而通过应激反应释放的糖皮质激素释放到 HPA 轴,使 NF- κ B 免受负向调节。

Activation of NF- κ B

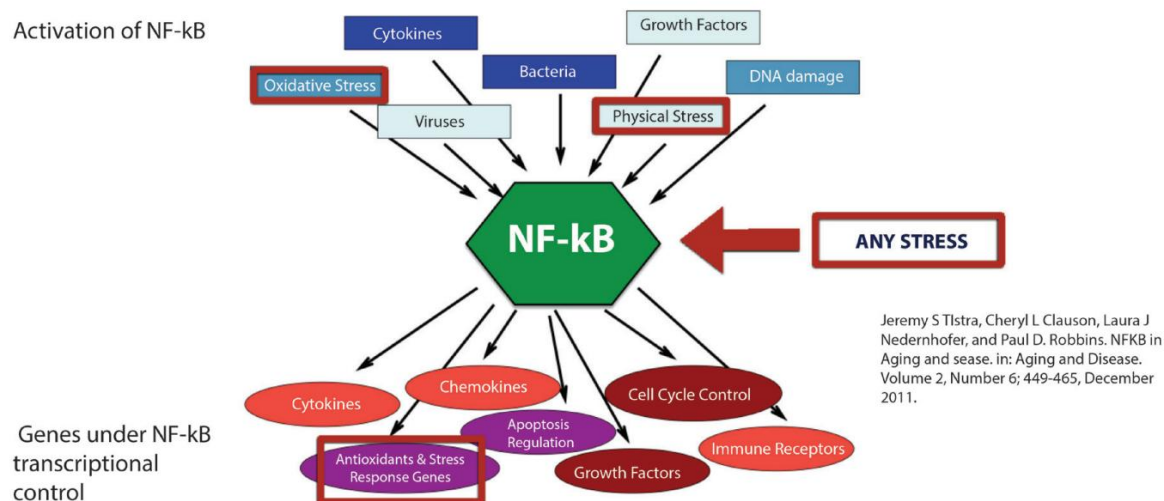
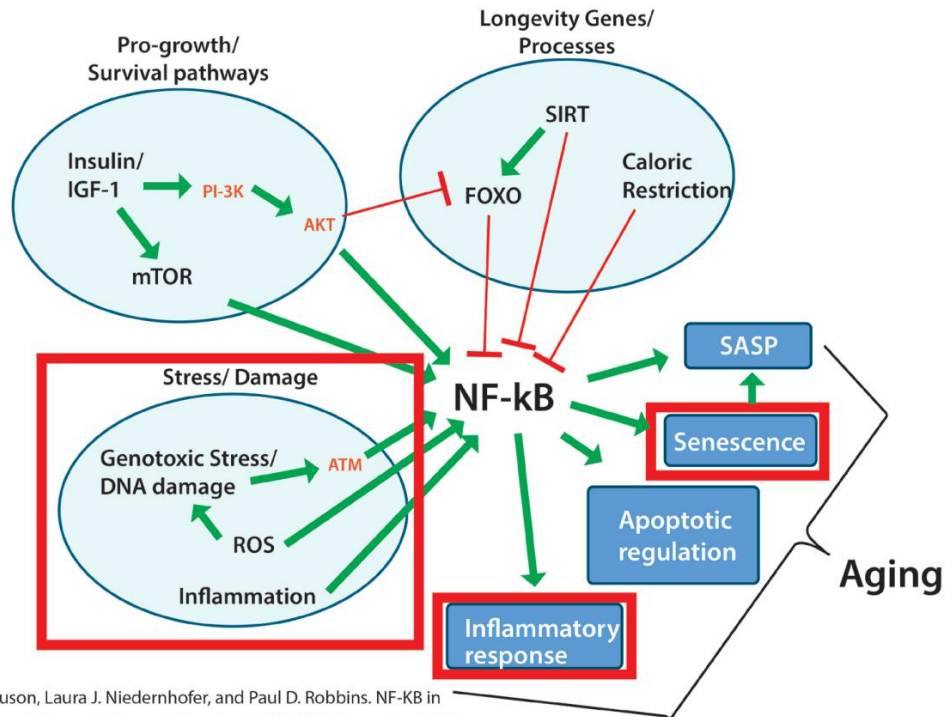


图 4.压力作为风险因素和促进因素。

NF- κ B 信号通路可由多种刺激物激活,这些刺激物列在蓝色框中(总结在“NF- κ B 的激活”小节中)。NF- κ B 响应这些不同的刺激物,转录调控数百个基因,这些基因的一般类别以红色圆圈显示(总结在“NF- κ B 转录控制下的基因”小节中)。

总之,任何压力都会对 NF- κ B 产生各种各样的影响。NF- κ B 通路在衰老过程中起着关键作用,因为它是由基因毒性、氧化和炎症应激激活的。这意味着抑郁、倦怠、慢性疲劳综合征或焦虑等与压力有关的疾病是由免疫系统在生物化学上驱动的。了解这些原理后,情绪或精神障碍就不再只是心因性疾病,而是炎症性疾病。这为诊断和治疗开辟了新策略。

现在是时候将压力相关疾病视为一种全身性疾病,并进行系统治疗了(图 5)。



Jeremy S. Tilstra, Cheryl L. Clauson, Laura J. Niedernhofer, and Paul D. Robbins. NF-κB in Aging and Disease, in: Aging and Disease. Volume 2, Number 6: 449-465. December 2011.

图 5.控制 NF-κB 作为压力的解决方案。

已知促进衰老表型的促生长存活途径,特别是胰岛素/IGF-1 和 mTOR,已知可刺激 NF-κB,如上所述。胰岛素/IGF-1 通过两种机制起作用:AKT 和 mTOR 信号传导,激活 NF-κB。然而,通过 AKT,胰岛素/IGF-1 信号传导也通过抑制 FOXO 与已知的长寿过程相互作用。与其他已知的长寿因素和信号传导成分 SIRT 和 CR 一样,FOXO 抑制 NF-κB 信号传导,如上所述。此外,已知促进与年龄相关的变化 (包括基因毒性应激、ROS 和炎症)的应激/损伤途径也会激活 NF-κB。在促衰老途径激活 NF-κB 之后,NF-κB 进而通过促进细胞衰老、SASP 衰老相关分泌表型 (SASP)、凋亡信号和炎症反应来促进与衰老相关的变化。

NF-κB 通路不仅在衰老过程中被激活,还直接导致与年龄相关的病理。在细胞水平上,NF-κB 亚基过度表达的细胞和小鼠模型中的情况都是如此,其中抑制 NF-κB 可逆转皮肤衰老并引发与年龄相关的病理。除了 NF-κB 在衰老中发挥作用的直接证据外,该转录因子还与许多与寿命和健康寿命决定相关的通路有关,包括胰岛素/IGF-1、FOXO、SIRT、mTOR 和 DNA 修复。最后,有令人信服的证据表明,异常的 NF-κB 是许多与年龄相关的疾病 (从阿尔茨海默病到糖尿病和骨质疏松症)的主要特征。

功能性应激医学以倦怠为例

多年来,研究人员一直在追问:为什么有些人在面临巨大压力的情况下不会感到倦怠,而其他人却会感到倦怠?在寻找这个问题答案的过程中,许多研究人员最终达成了共识。

倦怠综合症是由人的性格、遗传个性和环境相互作用而产生的。长期持续的压力负荷往往是倦怠综合症的开始。在性格方面,患有倦怠综合症的人往往具有过度的表演欲望、缺乏自我区分能力和自尊心不稳定。

如果压力持续过大,缺乏区分能力,就会形成恶性循环,导致人们的心理和生理资源耗尽。然后,自主神经系统就会越来越不平衡,最终导致极度疲劳,即所谓的倦怠综合症。

心理、免疫系统和神经内分泌系统(参与神经激素的产生、储存和释放的所有元素)之间的相互作用在倦怠综合征和其他压力相关疾病的发展中起着至关重要的作用。来自中枢神经系统的控制激素,如 CRH 或肾上腺激素,如皮质醇、脱氢表雄酮和肾上腺素,以及神经递质去甲肾上腺素、多巴胺、血清素、GABA 和谷氨酸,是该疾病的首要因素。这些神经内分泌控制回路的崩溃和高于平均水平的炎症反应是倦怠综合征的特征。

参与这些信号物质代谢的基因存在个体差异
提供特殊的治疗和预防选择。

治疗始于预防。确保生活中紧张和放松时刻的平衡很重要(例如工作与生活的平衡)。检查对任务的态度很重要。承诺不能导致专注于专业事务。抵消放松和积极锻炼(尤其是耐力运动)带来的压力和紧张很重要。

在友谊、家庭和爱好的框架内积极塑造社会关系非常重要。

如果出现明显的倦怠综合症或任何其他与压力有关的慢性问题,就必须寻求医疗帮助。在严重的情况下,可能需要特定的药物治疗和心理治疗来应对压力性生活事件,以及改变处理问题的内在态度

满足需求和压力可能会有用。

根据以上对代谢原理的理解
提出的心理神经免疫途径还存在一些进一步的选择。

由于传统方法更注重教育策略,因此干预措施可以
重点关注

- 神经递质支持,
- 激素平衡,尤其是肾上腺系统的激素平衡,以及
- 通过调节巨噬细胞来控制炎症过度表达
NF- κ B。

抗炎疗法可为应激诊断和相关疾病的调节提供新的选择。生物标志物的控制有助于监测治疗过程 (图 6) 。

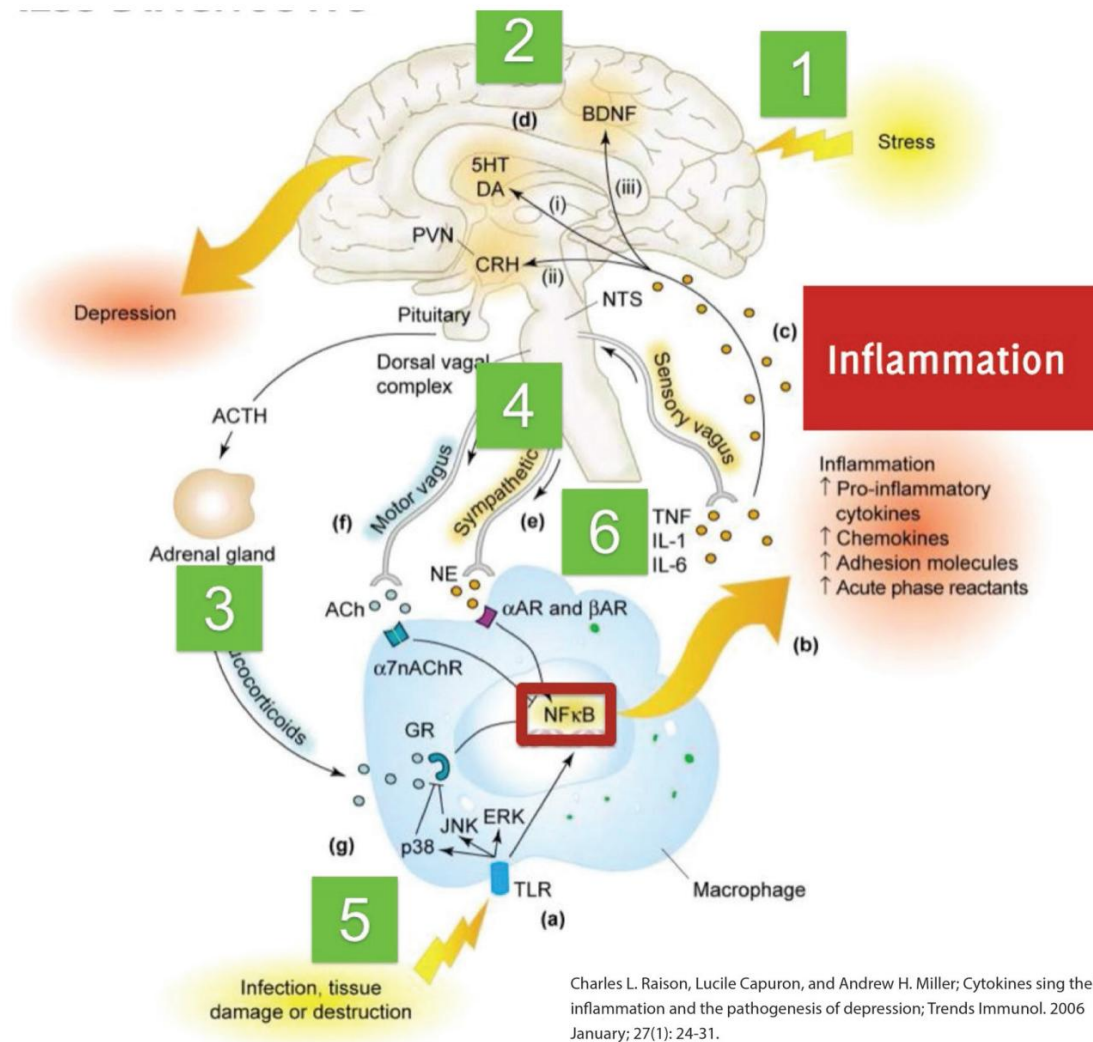


图 6.压力诊断。

心理压力源评估

在访谈中,治疗师试图找出导致患者压力的情况。调查患者的社会背景和工作或家庭互动,并将其与他们的性格类型进行比较。另一种方法是通过问卷调查确定压力水平。在这里,不仅要考虑个人的压力水平,还要考虑患者的应对策略及其相关影响。

最有名的压力测量问卷之一是用于测量倦怠风险的马斯拉赫倦怠量表。但不同的问卷与不同的压力模型有关。这意味着,根据方法的不同,会考虑不同的压力因素和触发因素。然后,心理学家会评估问卷,并提供有关压力主观感知的信息。

神经递质的评估

表 1 给出了神经递质的评估。

表 1.神经应激的生物标志物 (针对 W.Bieger 博士的演讲)

	抑郁症主要 / 主要的	反应性 沮丧	慢性疲劳 综合症	倦怠
血清素	低的	低的	低的	低的
犬尿氨酸 / IDO	(高的)	(高的)	(高的)	(高的)
去甲肾上腺素 /	低的	正常 / 低	低的	(高的)
多巴胺	高的	低的	低的	冷漠
5-HT _{1A} 受体	高的		高的	低的
皮质醇	高的		低的	低的
皮质醇	高的	低的	低/混乱	低/混乱
脱氢表雄酮	高的	普通的	普通的	普通的
白细胞介素-1,肿瘤坏死因子-α	高的	(高)	高的	高的
干扰素-γ	普通的	(高)	普通的	普通的

血清素

血清素,也称为 5-羟色胺 (5-HT),由氨基酸色氨酸制成。
必需氨基酸色氨酸的含量会影响血清素的含量

产生。除其他外,5-HT 是中脑中的一种神经递质。抑郁症表现为大脑某些区域的 5-HT₁ 受体密度降低,这导致 5-HT 效应降低,可以通过增加 5-HT 水平来补偿。除了 5-HT₁ 受体密度降低外,5-HT 的产生也可能减少。

缺乏色氨酸会导致抑郁症。除了真正的色氨酸缺乏外,色氨酸分解为犬尿氨酸也会导致 5-HT 缺乏。根据吗啡胺-2,3-

双加氧酶 (IDO) 活性,色氨酸要么转化为 5-HT,要么分解为犬尿氨酸。

IDO 活性增加会导致色氨酸缺乏,从而导致中枢神经系统 5-HT 合成减少,从而引起抑郁症状。IDO 在单核细胞和树突状细胞中表达,并由促炎细胞因子诱导,尤其是 IFN γ (IFN- γ)。IDO 活性持续增加的原因包括慢性 TH1 显性炎症、干扰素治疗、IFN- γ 多态性。

多巴胺

多巴胺是人类最通用的神经递质之一,这意味着多巴胺缺乏的症状是多种多样的。一方面,多巴胺在所谓的心流体验中发挥作用并引领心流体验,心流体验可以理解为植物功能的最佳同步和对环境的最佳适应。据推测,多巴胺作为一种“幸福激素”,也在所有类型的物质和非物质依赖中发挥作用,因为它也是积极情绪的决定性神经递质。

总的来说,多巴胺可能是人类情绪体验最重要的传递者之一。除了影响情绪生活之外,多巴胺在所涉及的运动控制过程中也是必不可少的,这是相关的(例如在帕金森病中)。

去甲肾上腺素

它是中枢神经系统中最重要的儿茶酚胺,也是周围交感神经系统的主要神经递质。

短期内,去甲肾上腺素通过激活 NF- κ B、IL-6 和随后的肝脏 CRP 生成而具有促炎作用。长期来看,去甲肾上腺素与皮质醇类似,可抑制细胞免疫功能,促进 TH1 TH2 转换并阻止促炎关键细胞因子 TNF- α 的合成。去甲肾上腺素缺乏会导致动机下降、缺乏干劲和注意力不集中、认知障碍(短期记忆受损)以及情绪低落直至抑郁。

肾上腺功能评估

皮质醇的产生遵循 24 小时的节律。主要产生发生在后半夜,清晨达到最大值,因此在一天开始时皮质醇的量是最佳的。然而,起床后不久,皮质醇又会出现短暂增加(30-60 分钟),即所谓的 CAR(皮质醇觉醒反应)。在早晨高峰之后,皮质醇在中午迅速下降,但在一天的后续过程中降至夜间最低值。

皮质醇具有中枢促氧化作用,通过抑制神经发生因子 BDNF(脑源性神经营养因子)来抑制神经发生,并促进细胞凋亡,即神经细胞死亡。虽然在急性应激情况下皮质醇的短期增加通常不会产生长期后果,但另一方面,持续过量的皮质醇具有神经毒性和细胞毒性作用,并导致个别大脑区域永久性的功能和形态变化。

在急性压力下,皮质醇水平会升高,而慢性压力最终会导致缺乏由于肾上腺耗竭而产生的皮质醇。

自主神经系统评估

心率变异性(HRV)是两次连续心跳之间时间的自然变化。

对于健康的成年人来说,静息状态下心率变异性约为十分之一秒。心率变异性是衡量生物体调整心率以适应身体和精神需求的能力的指标。

鉴于压力受自主神经系统调节,因此可以通过 HRV 等生理测量来测量。该测量被认为是一种精确的生物信号记录方法,因为它不会被人类的自愿行为所掩盖或调节。根据记录的资料,人们可以区分交感神经和副交感神经活动,并且通过使用人工智能对自主调节的深入洞察,现代设备可以区分交感神经和副交感神经活动。

促炎触发因素的评估

当将慢性压力理解为炎症问题时,显然可以识别出体内进一步的炎症问题。所有进一步的触发因素都可能增加全身炎症负荷。

在这方面,病毒、细菌感染是值得关注的领域。同样,食物不耐受或过敏可以看作是这一机制的驱动因素。

CT 或 MRI 等成像程序可用于检测炎症病灶(例如牙根肉芽肿或慢性鼻窦炎)。整合诊断可检查因氧化应激导致炎症的(重)金属负担增加。

应检查炎症性肠病或因食物不耐受或菌群失调引起的肠粘膜炎症,以判断炎症诱因。食物过敏 (1,3 或 4 型)可视为全身炎症负担,属于鉴别诊断。

细胞因子评估

细胞因子诊断可以反映免疫细胞对炎症驱动因素的实际输出。白细胞介素、TNF-alpha、干扰素-γ 等的水平是调节免疫系统的有效治疗方法的镜子。

促炎细胞因子和神经炎症不仅在炎症反应中很重要,而且在神经发生和神经保护中也很重要。持续的压力和随后释放的促炎细胞因子会导致慢性神经炎症,从而导致抑郁症 [3]。

正如 Raison 等人所述,“压力会诱发抑郁症,它还会通过影响交感神经和副交感神经系统通路来促进炎症反应。最后,抑郁症可能是促进炎症的基因赋予的早期适应性优势的行为副产品。这些发现表明,针对促炎细胞因子及其信号通路可能代表一种治疗抑郁症的新策略”[4]。

治疗选择

图7反映了治疗压力的不同方法。

OPTIONS FOR STRESS THERAPY

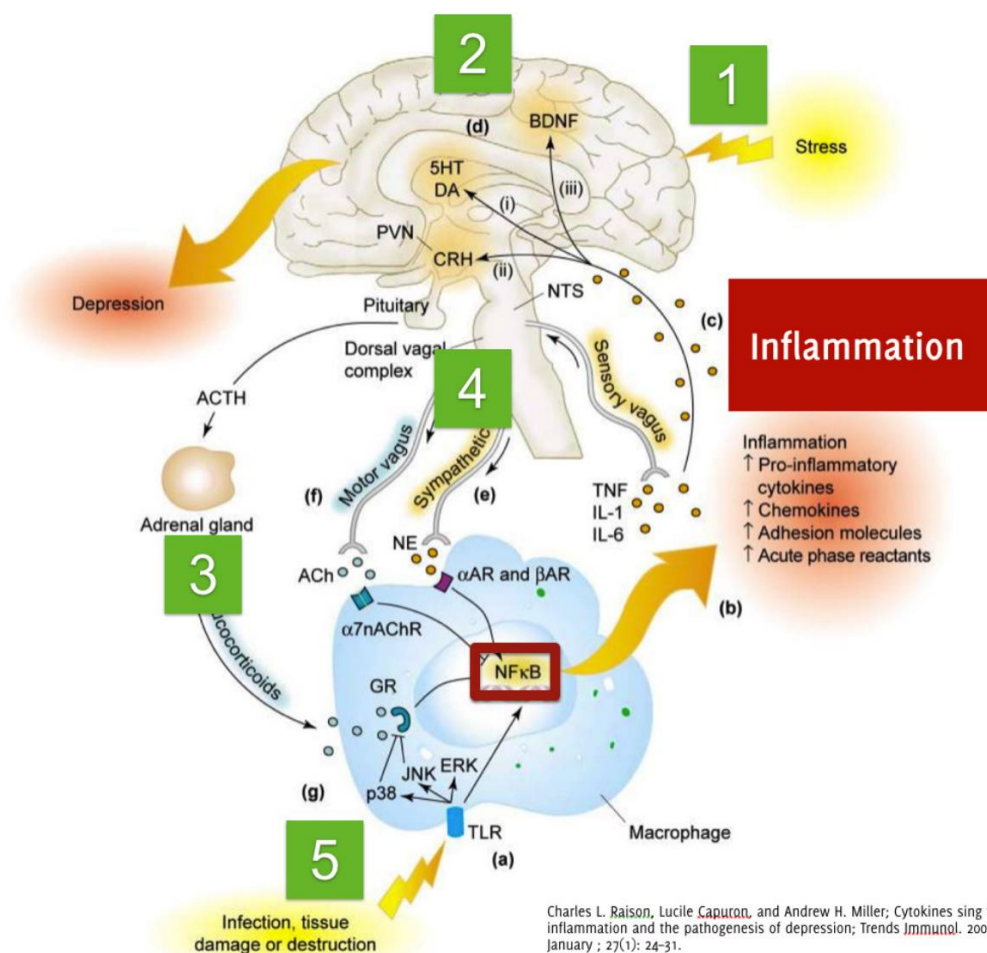


图 7.压力治疗。

心理治疗

心灵和身体相互影响,主要是无意识的反应链。每个人都可以亲身体验这种心灵与身体的联系。常见的例子包括胃部沉重的感觉或四肢震颤。

原则上,情绪与心跳、血压、肌肉紧张和放松以及膀胱和肠道活动等自主神经功能之间的联系是众所周知的。然而,治疗通常只关注身体症状。对于某些人来说,疾病的病因(仔细检查发现是个人、心理和社会因素造成的)会导致长期的痛苦。根据具体情况,分析疗法、系统疗法和行为疗法都是适用的例子。

基于创伤治疗的经验,一种心理和身体的综合方法

已被证明具有克服反复出现的压力相关触发机制的良好效率:EMDR。

眼动脱敏和再处理 (EMDR)是一种成熟的心理治疗方法,适用于治疗创伤经历和相关的情绪压力轴。

这种方法起源于心理创伤治疗。这种治疗方式的独特之处在于,它需要通过有针对性的眼球运动来处理情绪,即所谓的大脑“双侧刺激”。通过有针对性的眼球从右向左移动,治疗师和患者处理大脑与储存的记忆相结合的情绪。

这项心理治疗技术由 F. Shapiro 博士 (美国)开发。自 1991 年以来,该技术已在德国投入使用。2006 年,德国心理治疗科学顾问委员会将其认定为科学的心理治疗方法。

EMDR 疗法也能快速见效。人类大脑会无意识地处理和存储生活事件。然而,有时大脑会中断这一处理和存储过程。

当体验、应对和保存停滞时,压力记忆就会出现。以这种方式存储的情绪会影响当前的生活。因此,与旧记忆相关的情况甚至可以强化 (触发)存储的情绪信息并引发干扰。

因此,一个人对当前事件的行为很大程度上受到过去和压力的影响记忆。

EMDR 疗法为患者提供了一个机会,让他们摆脱旧的、令人紧张的记忆,从新的角度看待事物。这项技术在相对较短的时间内提供了选择。

从技术上讲,EMDR 的工作方式如下。在交谈中,患者回忆起生活中的压力事件。治疗师反复从右向左移动手的食指和中指或患者面前的物体。患者用眼睛跟随治疗师的手。这种运动确保大脑的双侧刺激,因为左右半球交替受到刺激。治疗师在几分钟内多次使用这种技术。以这种方式刺激的大脑能够重新处理压力记忆。

神经递质支持

平衡的神经递质是情绪稳定的基础。重要神经递质的测量可以揭示不平衡现象。基于这些发现,可以使用补充剂作为产生目标神经递质的前体。结合生活方式的改变,这可以改善这些水平,从而改善健康状况。

L-色氨酸是一种必需氨基酸,也是神经递质 5-HT、褪黑激素和维生素 B3 内源性合成的重要前体。肉类、鱼类、家禽 (如鸡肉和火鸡)、鸡蛋、大豆制品 (如豆腐和酱油)、种子和坚果 (例如,

南瓜籽和核桃)和乳制品的色氨酸含量特别高。植物Griffonia simplicifolia是 5-羟基-L-色氨酸 (5-HTP) 的天然来源。5-HTP 是神经递质 5-HT 的直接前体。5-HTP 也可作为补充剂使用。L-色氨酸与 5-HTP、维生素 B3、维生素 B6 和镁的组合可用于提高 5-HT 水平。它们都是酶色氨酸羟化酶的前体,而色氨酸羟化酶是 5-HT 生成的关键酶 (图 8)。

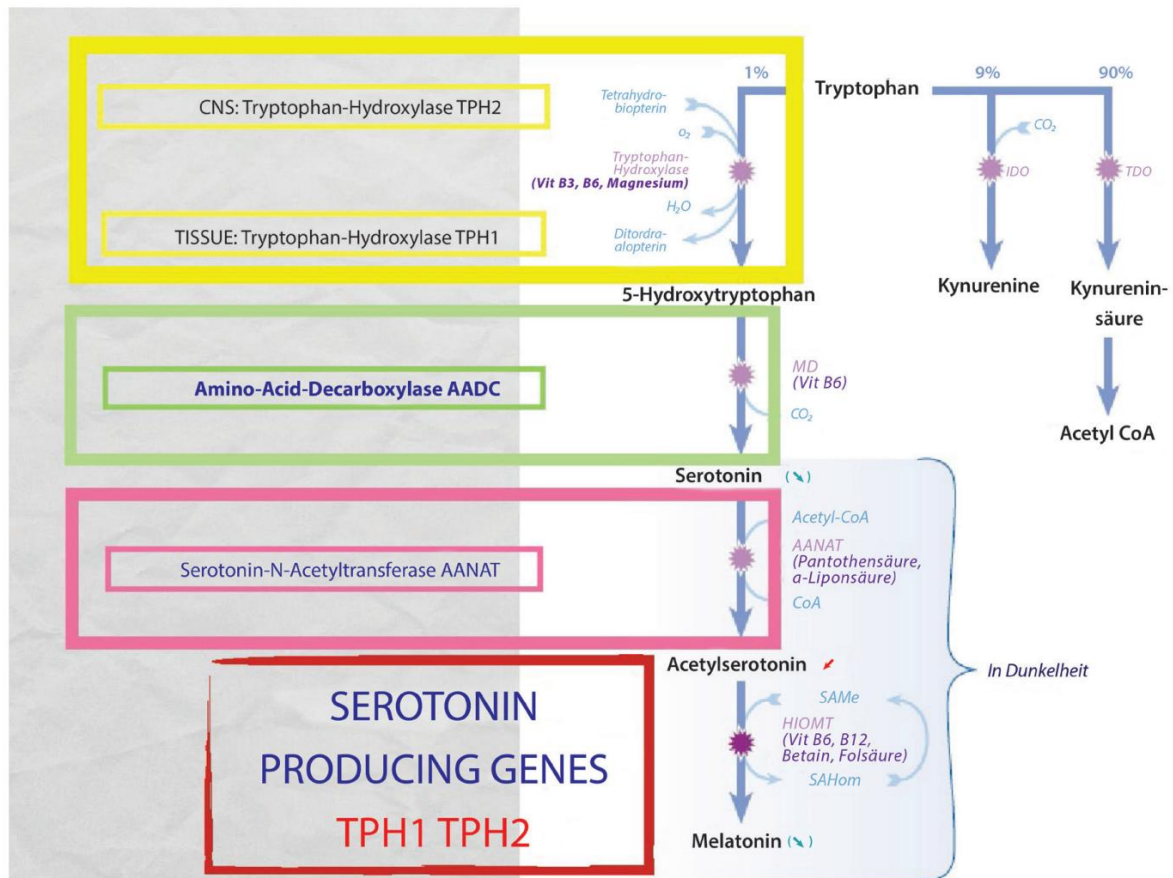


图 8.压力和抗压力神经递质的合成。

苯丙氨酸和酪氨酸是多巴胺生物合成的两个初始步骤,而多巴胺又是去甲肾上腺素和肾上腺素的代谢前体。细胞外苯丙氨酸浓度通过减少多巴胺合成来影响苯丙氨酸缺乏症 (PHD) 中的大脑功能。酪氨酸和苯丙氨酸都天然存在于富含蛋白质的食物中,例如火鸡、牛肉、鸡蛋、乳制品、大豆和豆类。

据报道,几种具有神经活性功能的分子,如 γ -氨基丁酸 (GABA)、5-HT、儿茶酚胺和乙酰胆碱,都是由微生物衍生的,其中许多是从人体肠道内的细菌中分离出来的 [7-9]。

除了前体激素,还应考虑激素平衡问题。抑郁症患者常常会出现甲状腺激素功能缺陷 [10],衰老过程中激素也会出现功能缺陷 [11]。

健康神经递质的潜在参与者:

- HTP (5-羟色氨酸)以 L-色氨酸作为 5-HT 前体;
- 谷氨酰胺可提高谷氨酸水平,GABA 也是如此;
- 酪氨酸是儿茶酚胺的前体和多巴胺的关键;
- 调节剂和酶辅因子,如牛磺酸、茶氨酸、表没食子儿茶素;
- 红景天;
- 半胱氨酸;
- 镁;
- 维生素 B6、B12、维生素 C 和叶酸;
- DHEA 可激活垂体-肾上腺轴,支持免疫系统和健康存在;
- 孕酮;
- 睾酮;
- 甲状腺激素。

由于每个人的遗传背景不同,因此需要对前体进行下一步个性化调整。例如,活性不高的色氨酸羟化酶需要更多的 5-HT 才能达到足够的血清素水平。否则,由于血清素受体的敏感性降低,相同水平的血清素在临床上可能不够用 [12]。

皮质醇

压力相关的影响在皮质醇增多症和皮质醇减退症之间可能有所不同。由于慢性压力主要导致皮质醇增多,并伴有一些神经毒性作用,因此在后期可能会注意到肾上腺衰竭。因此,治疗方法可能截然不同。

新的研究表明,皮质醇系统的反应性在抑郁症中起着重要作用。正如我们上面讨论的压力的炎症效应,如果能检测到炎症驱动因素,那么选择皮质醇疗法治疗焦虑、抑郁和其他疾病可能是一个好主意。

连贯性训练

心理生理连贯性是一种最佳功能状态。研究表明,当我们激活这种状态时,我们的生理系统会更有效地运作,我们会体验到更大的情绪

稳定性,我们的思维清晰度和认知功能也得到了提高。从生理上讲,心率变异轨迹中平滑的正弦波状模式是协调状态的标志。这种特征模式称为心律协调,是心理生理协调状态的主要指标。

许多论文报道了 HRV 生物反馈干预在多种躯体疾病和精神障碍中的成功应用,以及该技术对健康参与者的有益应用,改善了认知功能和身体机能 [13, 14]。

针对感染、过敏等的针对性治疗。

如上所述,感染、病灶、过敏等都可能導致免疫系统的炎症反应增强。靶向治疗会考虑这些发现,并尝试纠正所有炎症诱因(如果可能的话)。在感染的情况下,精确且充分的抗生素治疗是一种选择。食物过敏也应通过消除饮食来改变。可以使用抗炎药物来支持这一阶段。

结论

压力是一个系统性问题,应予以治疗。功能性压力医学为传统心理治疗增加了心理神经免疫学知识,其相互作用网络广泛,并试图改善这些途径。压力及其相关疾病可以通过一系列生物标记物进行测量,从而实现有针对性的治疗方法。

由于无症状炎症是慢性疾病和衰老的共同联系,了解压力及其调节这些影响的选择是抗衰老医学的基本原则。

参考

1. 全球压力组织 <http://www.gostress.com>
2. 心理健康基金会 (2018 年 5 月)。《压力:我们能应对吗?》伦敦:心理健康基金会;<https://www.mentalhealth.org.uk/statistics/mental-health-statistics-stress>)
3. Kim YK, Na KS, Myint AM, Leonard BE. 促炎细胞因子在重度抑郁症中的神经炎症、神经发生和神经内分泌系统。Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016 年 1 月 4 日;64:277-84.doi:10.1016/j.pnpbp.2015.06.008.2015 年 6 月 23 日电子出版。PMID:26111720。
4. Raison CL, Capuron L, Miller AH. 细胞因子唱着忧郁的歌:炎症和抑郁症的发病机制。免疫学趋势。2006 年 1 月;27(1):24-31.doi: 10.1016/j.it.2005.11.006.2005 年 11 月 28 日电子出版。PMID:16316783;PMCID:PMC3392963。
5. Nil R, Jacobshagen N, Schächinger H, Baumann P, Höck P, Hättenschwiler J, Ramseier F, Seifritz E, Holsboer-Trachsler E. 倦怠 对现状的分析。瑞士 Arch Neurol 精神病学家。2010;161(2):72-7。
6. 拉布拉格 LJ、麦肯罗-佩蒂特 DM、帕帕瑟纳西乌 IV、埃德特 OB、Tsaras K、莱奥卡迪奥 MC、Colet P、Kleisiaris CF、Fradelos EC、Rosales RA、Vera Santos-Lucas K、Velacaria PIT。护理学生的压力和应对策略:一项国际研究。J Ment Health. 2018 年 10 月;27(5):402-408.doi:10.1080/09638237.2017.1417552。电子版 2017 年 12 月 20 日。PMID:29261007。
7. Wall R, Cryan JF, Ross RP, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. 益生菌产生的细菌神经活性化合物。Adv Exp Med Biol. 2014;817:221-39.doi:10.1007/978-1-4939-0897-4_10.PMID:24997036。
8. Cryan JF, Dinan TG. 影响心智的微生物:肠道微生物群对大脑和行为的影响。Nat Rev Neurosci. 2012 年 10 月;13(10):701-12.doi:10.1038/nrn3346.2012 年 9 月 12 日电子版。PMID:22968153。
9. Lerner A, Neidhöfer S, Matthias T. 肠道微生物组对大脑的影响:非微生物学家的观点。微生物。2017 年 10 月 12 日;5(4):66.doi: 10.3390/微生物5040066.PMID:29023380;PMCID:PMC5748575。
10. Chiovato L, Magri F, Carlé A. 甲状腺功能减退症的背景:我们过去的经历和未来。Adv Ther. 2019 年 9 月;36(增刊 2):47-58.doi:10.1007/s12325-019-01080-8。Epub 2019 年 9 月 4 日。PMID:31485975;PMCID:PMC6822815。

11. Chahal HS, Drake WM.内分泌系统与衰老。J Pathol。2007 年 1 月;211(2):173-80。doi: 10.1002/path.2110。PMID: 17200939。
12. Akimova E、Lanzenberger R、Kasper S. 焦虑症中的血清素-1A 受体。Biol 精神病学。2009 年 10 月 1 日;66(7):627-35。doi: 10.1016/j.biopsych.2009.03.012。2009 年 5 月 7 日电子版。PMID:19423077。
13. Gevirtz R.心率变异性生物反馈的前景 :基于证据的应用。生物反馈。2013;41:110-120。doi:10.5298/1081-5937-41.3.01。
14. Ratajczak E、Hajnowski M、Stawicki M、Duch W.行为行为的新方法论工具 干预措施:HRV 生物反馈案例。假控制和基于定量生理学的训练质量和保真度评估。传感器（巴塞尔）。2021; 21(11):3670。 2021 年 5 月 25 日发布。doi:10.3390/s21113670

第 2 部分。

进展 在再生 和美学 药品

第十章

肽在临床实践中的结果和未来

弗拉基米尔·哈文森

简介衰老是生物学

和医学领域最具挑战性的问题。衰老过程代表器官和组织的逐渐退化,导致机体功能障碍。衰老症状出现在生殖期末期,并随着时间的推移而加剧。

除了随着年龄增长而出现的免疫力下降之外,昼夜节律调节器松果体的褪黑激素形成功能也会下降。这些变化以及其他与年龄相关的变化也在细胞层面上观察到。因此,霍尔、罗斯巴什和杨发现了昼夜节律调节的分子机制(2017年诺贝尔生理学或医学奖)。

众所周知,细胞核的内部结构也会随着衰老而改变。细胞核的 DNA-蛋白质复合物(染色质)仅在细胞分裂过程中自组装成染色体。在稳定状态下,染色质有两种类型:真染色质和异染色质。

异染色质通常位于细胞核的边缘,包含基因组中通常不活跃的部分——被阻遏物阻断的基因。由于活性真染色质含量的减少,真染色质/异染色质比率会随着年龄的增长而变化,这决定了细胞中蛋白质合成的减少。布莱克本、格雷德和绍斯塔克发现染色体受到端粒和端粒酶的保护,端粒酶是决定细胞衰老速度的最重要因素(2009年诺贝尔生理学或医学奖)。

因此,衰老具有多种功能障碍水平,可归类为全身综合征。用内源性调节肽纠正免疫缺陷的结果表明需要进一步扩展研究并寻找自然界中调节基因表达和蛋白质合成的可能统一机制。

肽调控衰老相关疾病人类和动物的潜在寿命大约缩短30-40%,这是由于各种不利因素的影响,导致基因表达和结构改变,伴随蛋白质合成障碍和身体功能下降。

近十年来,老年医学理论和应用的进步使得针对性地调节与年龄相关的变化成为可能。从这个角度来看,预防加速衰老和与年龄相关的病理,旨在提高平均预期寿命、保持活跃长寿和达到人类寿命的物种极限是现代老年医学的首要目标之一 [8]。

基础科学成果在医学上的应用使人们认识到临床医学的进步很大程度上取决于分子医学 具体地说是在基因和生物活性分子水平上进行的研究。遗传学、分子和细胞生物学的成果也被广泛应用于分子医学,用于设计新药和新技术。

衰老的遗传和表观遗传机制研究是分子医学的研究领域之一[16]。目前已确定存在调控个体发育机制和多种疾病发生的基因[10]。

通过影响基因表达,可以纠正与年龄相关的细胞增殖和分化的下降 [10]。对衰老的遗传机制和与年龄相关的病理发展的研究构成了调节疗法的基础 使用转录调节剂来抑制与年龄相关的基因变化并将其恢复到正常水平。

这需要使用选择性调节基因表达的物质 [13]。开发有效的生物调节剂,有助于实现物种寿命极限并保持基本生理功能,是现代药理学和生物老年学最紧迫的挑战之一。关于这一主题的研究相当重视肽在加速衰老预防中的作用 [1, 2, 4, 6, 9]。

已知真核细胞的细胞核具有核孔系统,由称为核孔蛋白的蛋白质复合物形成。核孔的内径约为 50 纳米。因此,它们可自由扩散分子量高达 3500 Da 的低分子量物质。因此,由于其物理化学特性(电荷、大小、疏水性),短肽(表 1)可以穿透细胞的细胞质和核膜并与 DNA 相互作用 [16]。

表 1.圣彼得堡生物调节与老年学研究所分离和合成的主要肽

姓名 (结构)	生物活性	分子量, 道尔顿
胸腺原 (EW)	免疫调节剂	333
维隆 (KE)	刺激组织再生	275
正常眼科 (KE)	视网膜功能的调节	275
卡塔拉克斯 (AED)	关节功能的调节	333
派尼隆 (EDR)	脑功能调节	418
琼鲁滕 (EDG)	调节呼吸功能	319
维苏根 (KED)	血管功能的调节	391
水晶精华 (EDP)	免疫调节剂	358
卵子 (EDL)	卵巢功能的调节	375
Epitalon (AEDG)	神经内分泌系统功能的调节	390
Prostomax (KEDP)	前列腺功能的调节	488
利华根 (科达)	调节肝功能	462
科塔根 (AEDP)	脑功能调节	430
潘克拉根 (KEDW)	调节胰腺功能	576
心脏素 (AEDR)	心肌功能调节	490
Testagen (KEDG)	睾丸功能的调节	448
支气管原 (AEDL)	支气管功能的调节	446

肽的生物活性

不同类型的动物表现出短肽生物活性的显著差异 尤其是松果体 (药物 Epithalamin)和胸腺 (药物 Thymalin)的复合肽制剂 [12]。实验研究揭示了这些药物的抗衰老特性。根据对实验结果的统计处理,得出结论,肽可以延长动物的寿命。

实验数据统计处理表明,松果体多肽制剂Epithalamin有助于显著延长各类模型生物的生命。

与对照组相比,实验组的平均寿命(ALS)增加了16%(黑腹果蝇)、25%(大鼠)、31%(小鼠)[12]。使用胸腺肽制剂胸腺肽时也观察到了类似的效果。值得注意的是,动物寿命的增加与从松果体和胸腺中分离的低分子肽具有显著的抗肿瘤活性有关[3, 5]。这在1.4-7-

动物自发性恶性肿瘤和放射性或致癌物诱发的恶性肿瘤发病率均降低了约100倍[12]。

除了对衰老综合指标的影响外,在老年雌性大鼠中引入松果体肽制剂后,生殖系统的恢复 also 具有重要意义[7]。

进一步利用基于分析各种动物器官肽提取物的氨基酸组成而构建肽的方法,可以合成短肽。以这种方式合成的肽(二肽、三肽、四肽)被发现还具有抗衰老和抗致癌特性。例如,基于 Epithalamin 氨基酸分析构建的 Epitalon 四肽使 CBA 小鼠的最大寿命延长了42%,衰老速度降低了41%[1]。Epitalon 的抗致癌作用表现为抑制 CBA 小鼠特有的自发性肿瘤发展。除此之外,Epitalon 四肽还抑制了生殖系统与年龄相关的变化

在不同品系的小鼠中发挥作用,并恢复老年动物褪黑激素的分泌 与上丘脑。

因此,肽制剂和短肽在动物身上应用的结果证明了它们能够抑制与年龄相关的变化的发展,从而延长寿命。

肽生物调节剂在人体中的应用

考虑到肽类动物实验研究结果具有统计学意义,且没有副作用,因此有必要在人体上进行进一步的临床试验[9, 11]。经过大规模临床试验,6种药物(Thymalin,从胸腺中分离的肽复合物;Cortexin,从脑中分离的肽复合物;Retinalamin,从视网膜中分离的肽复合物;Epithalamin,从松果体中分离的肽复合物;Samprost,从前列腺中分离的肽复合物;Thymogen,一种合成二肽)获得了卫生部的批准,并被列入国家药典。

胸腺制剂(Thymalin)对因胸腺肿瘤而接受胸腺切除术的患者有效。手术后6-18个月,患者出现严重的免疫缺陷,表现为呼吸道病毒感染频率急剧增加

感染、反复发生肺炎、疖病、组织修复能力下降、出现过早衰老迹象（皮肤弹性下降、头发变白、脂肪组织质量增加、内分泌系统功能受损等）。这些患者仅使用 Thymalin,不添加任何其他药物。经过 Thymalin 治疗后,细胞免疫指标恢复,疖病消失,肌肉张力增加。病毒性疾病和肺炎显著减少

之后才注意到发生情况。

每 6-8 个月进行一次重复疗程。患者接受胸腺药物（Thymalin 及其合成类似物 Thymogen）治疗 15-20 年。应特别注意的是,使用胸腺制剂是一种重要的治疗方式。在胸腺切除术后动物中发现的与胸腺肽给药后获得的积极结果完全相关,强调了这项研究的特殊价值。

胸腺肽制剂（Thymalin、Thymogen、Vilon）已被证明可有效治疗多种与细胞免疫力和吞噬功能下降有关的疾病和病症,如:肿瘤患者的放射疗法和化学疗法、急性和慢性传染病和炎症、大剂量抗生素、在各种并发症的情况下创伤后和术后抑制再生过程、四肢动脉疾病的消除、肝脏和前列腺的慢性疾病以及某些形式的结核病和麻风病的综合治疗[11]。

从大脑皮层分离出的肽类药物 Cortexin 显示出显著的神经保护作用。它改善记忆过程,刺激大脑修复,加速应激后大脑功能的恢复。Cortexin 对创伤性脑损伤、脑血管意外、病毒和细菌性神经感染、各种原因的脑病、急性和慢性脑炎以及脑脊髓炎均有效。脑肽制剂对老年患者的疗效尤其显著 [8]。

从动物视网膜中分离出来的肽制剂Retinalamin显示出了显著的临床功效,表现在刺激视网膜光感受器和细胞元素,改善色素上皮和外层光感受器节段、营养不良性改变时的神经胶质细胞的功能相互作用,加速光敏感性的恢复,使血管通透性正常化,减少局部炎症反应的表现,刺激视网膜疾病和损伤的修复过程[15]。

这种独特的药物是首次在医学实践中研制的,并用于治疗各种退行性视网膜疾病,包括糖尿病视网膜病变、退行性营养不良、色素性视网膜变性和其他病症。需要强调的是,全球医学实践中还没有类似的药物,这使得 Retinalamin 成为治疗视网膜病变的首选。

患者服用从动物前列腺中分离出的肽制剂 Samprost (Prostatilen) 后表现出显著的积极效果。该药物被证明对慢性前列腺炎、腺瘤、术后并发症以及各种与年龄有关的前列腺功能障碍有效 [8]。

Epithalamin 是一种从松果体中分离出来的肽制剂,对其的临床研究引起了极大兴趣。已经进行了多项临床试验来研究其抗衰老作用。

Epithalamin 最重要的研究之一是乌克兰国家医学科学院 (基辅)老年医学研究所开展的一项为期 15 年的独特临床研究。所有参与者 (对照组和实验组,由年龄在 60-69 岁之间的男女患者组成)在临床试验开始前以及随后的随访期间每年接受两次医学筛查。该试验结果表明,与仅采用基础治疗的对照组相比,接受 Epithalamin 治疗的患者的死亡率显著降低 [14]。

到随访期 (15 年)结束时,对照组 40 名患者中有 16 名 (40%)和 Epithalamin 组 39 名患者中有 26 名 (66.7%) 仍然活着。考虑到这一事实的重要性,我们列出了原始临床研究方案 (表 2)。如方案所示,对照组和松果体制剂组之间的统计学显著差异仅从第 12 年开始,直到观察期结束 (第 15 年)才显现出来。

为了评估对照组和 Epithalamin 组之间的差异显著性,我们给出了使用 χ^2 检验、带 Yates 校正的 χ^2 检验、带似然校正的 χ^2 检验和 Fisher 精确检验 (表 3)统计标准的计算结果。如表 3 所示,对于所有研究标准,显著性水平在 $p < 0.05$ 范围内变化。表 2. Epithalamin 临床研究方案

(15年观察)

表 2. Epithalamin 临床研究方案（15 年观察）

年 来自 开始 观察	年	控制 团体（基本 治疗 缺血 心 疾病,N = 40） 活	实验 团体 （表丘脑 和基本 治疗 缺血性心脏 疾病,N = 39） 活	卡方 测试值	卡方 测试 意义 等级	费希尔 标准 价值	费希尔 标准 意义 等级
0	1992- 1993	40	三十九				
1	1993- 1994	40	三十九				
2	1994- 1995	40	三十九				
3	1995- 1996	三十九	三十九				
4	1996- 1997	三十七	三十八				
5	1997- 1998	三十四	三十七		0,08		P>0.05
6	1998- 1999	三十二	三十六				
7	1999- 2000	三十	三十四				
8	2000- 2001	二十九	三十四		0,105		P>0.05
9	2001- 2002	二十六	三十二				
10	2002- 2003	23	31	4,41	0,036	0,052	P>0.05
11	2003- 2004	22	三十				
12	2004- 2005	20	二十九	4,975	0,026	0,037	P<0.05
十三	2005- 2006	19	二十七				
14	2006- 2007	18	二十七				
15	2007- 2008	16	二十六	5,639	0,018	0,02432	P<0.05

表 3.评估不同治疗类型结果差异显著性的标准

标准类型	标准值	显著性水平
χ ² 检验	5,639	P = 0.018
χ ² 检验,Yates 校正χ ² 检验,似然校正	4,619	P = 0.032
	5,712	P = 0.017
Fisher 精确检验 (双尾检验)	0,02432	P < 0.05

特别值得注意的是,接受松果体制剂治疗的患者死亡率的下降与免疫、内分泌、心血管和大脑等各系统的主要测试特征的改善有关 [14]。这些结果表明 Epithalamin 对老年人生活质量有积极作用。

另一项临床研究给出了 Epithalamin 和 Thymalin 对接受上述制剂治疗 2 年疗程的患者 (66-94 岁) 疗效的评估数据。

生物调节剂的应用与根据诊断开出的标准治疗同时进行。

20 名患者 (10 名男性和 10 名女性)组成一个单独的组,他们接受两种肽类药物治疗,疗程为 6 年。观察结果表明,与这些患者的初始参数 (p <0.05)和对照组 (p <0.05)相比,服用 Thymalin 后急性呼吸道疾病发病率显著下降,变形性骨关节炎的发展也得到抑制,且具有统计学意义。与基线值和对照组相比,Epithalamin 最显著的积极作用 (p <0.05)是冠心病 (CHD) 和变形性骨关节炎的发病率降低。在 6 年的时间内,两性患者联合使用这些生物调节剂产生了显著的临床效果,表现为与基线值相比急性呼吸道疾病、冠状动脉疾病、高血压和变形性关节炎的发病率下降 (p<0.05)[11]。对照组和实验组之间的死亡率差异以百分比相关性表示。通过将数据重新计算为绝对值,也得到了统计学上显著的差异 (根据Fisher检验),如表4所示。因此,与对照组相比,服用肽类药物的所有患者的死亡率均显着降低

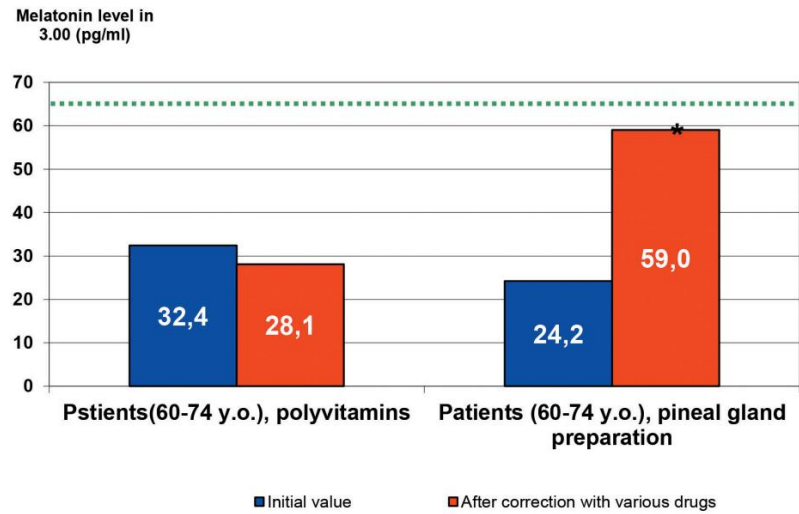
确认的。

表4.胸腺肽（T）和表丘脑胺（E）对患者死亡率的影响

	控制	申请两年			应用 6 年来
		电报	埃	高保+高保	高保+高保
患者人数	22	24	24	24	20
死亡率,%	81,8	41,7*	45,8*	33,3**	20,0**
死亡率,绝对数字	18	10##	11#	8###	4###

根据 Student 检验,差异在 *p <0.03 和 **p <0.001 时具有统计学显著性。根据 Fisher 检验,差异在统计学上具有显著性: #p=0,011; ##p=0,005;###p=0,001

Epithalamin 抑制人类和动物体内自由基过程的能力是其主要的抗衰老机制之一 [2]。因此,研究 Epithalamin 对老年患者血液中松果体激素褪黑激素（最强大的抗氧化剂之一）水平的影响对于制定该药物的临床应用建议具有根本性的意义。因此,结果表明,Epithalamin 的 5 倍给药（每 3 天一次）可提高患者（60-74 岁）血液中的褪黑激素浓度（图 1）。这些结果表明 Epithalamin 对松果体功能活动具有调节作用。



- 健康个体 (20-40 岁) 的褪黑激素水平
- * - 与初始值相比 p<0.05

图 1.松果体制剂对老年人血液褪黑激素水平的影响。

除了对松果体功能的影响外,服用 Epithalamin 还能增强患者机体对压力的抵抗力,并有助于碳水化合物代谢的正常化 [11]。

因此,对松果体、胸腺、脑、视网膜和前列腺肽制剂的长期研究和应用表明,它们对不同年龄组的患者都具有很高的疗效,对老年人 (60 岁以上)尤其有效。没有任何副作用是这类肽生物调节剂-抗衰老剂的不可否认的优势。应该强调的是,在长期内 (1980-2018 年),有超过 1500 万患有各种病症的人服用了这些药物。应用的有效性平均为 75-

85%。

毫无疑问,所呈现的临床结果揭示了预防和治疗的巨大前景。
治疗各种与年龄相关的病症并增加生物体的生命资源。

结论

将人类寿命延长至物种极限 (105-120岁)的可能性是现代生物学和医学的迫切问题。由于各种不利因素 (压力、夜班和加班、营养不良、缺乏运动、环境不利、电磁场和其他辐射暴露等),现代人类寿命的生物储备未能充分发挥。这导致生物节律紊乱,基因表达和蛋白质合成发生变化,神经、免疫、内分泌、心血管和身体其他系统功能下降,生活质量下降,寿命缩短。

施用肽生物调节剂是改善生活质量和延长人类寿命的科学方法之一。在各种病理条件下,评估肽在预防疾病方面的有效性以及评估其抗衰老特性非常重要。

根据对 17 个物种中肽作用的长期科学研究结果的分析,提出了肽能调控生物体基因表达和蛋白质合成的单一机制的概念 (图 2)。短肽能够穿透细胞和细胞核 [16]。短肽与基因启动子区域的互补相互作用可作为转录和翻译的信号。该过程链可使各种器官功能正常化,并增加生物体的生命资源。

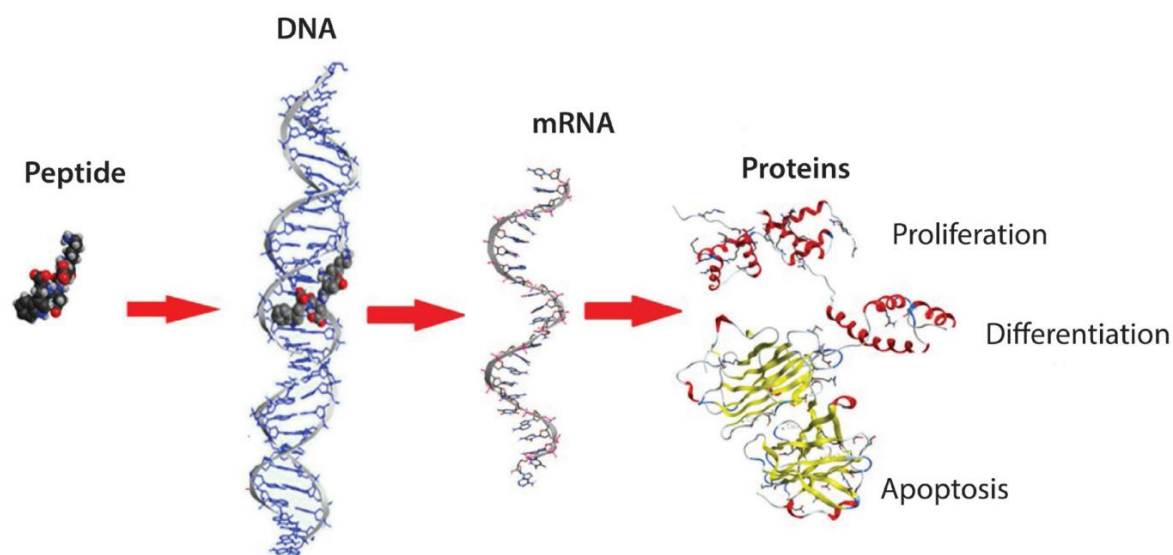


图 2.肽调控细胞内基因表达和蛋白质合成的拟议机制。

大量关于肽对植物、昆虫、啮齿类动物和人类基因表达,以及对鸟类和两栖动物细胞分化、灵长类动物内分泌系统和人类各器官和系统功能影响的实验表明,肽具有类似的增加生物体活力的效果。这可能是因为肽调控生物体基因表达和蛋白质合成的普遍机制。

考虑到所呈现的研究结果及其对生物学和医学的意义,生命的定义是“由基因及其调控因素相互作用而产生的遗传信息交换和繁殖的过程”。

参考

1. Anisimov VN, Khavinson V. Kh., Mikhalski AI, Yashin AI 合成胸腺肽和松果体肽对雌性 CBA 小鼠衰老、存活率和自发性肿瘤发生率生物标志物的影响//Mech. Ageing Dev. 2001;122 (1) :41-68。
2. Anisimov VN, Khavinson V. Kh., Morozov VG 松果体肽制剂作用的二十年研究:实验老年医学和肿瘤学中的表丘脑胺// Ann. NY 科学院。1994;719:483-493。
3. Anisimov VN, Khavinson V. Kh., Morozov VG 免疫调节肽 L-Glu-L-Trp 减缓衰老并抑制大鼠自发性致癌作用//生物老年学。2000;1:55-59。
4. Anisimov VN, Khavinson V. Kh., Popovich IG 等。Epitalon 对瑞士雌性 SHR 小鼠衰老、寿命和自发性肿瘤发生率的生物标志物的影响//生物老年学。2003;4:193-202。
5. Anisimov VN, Khavinson V. Kh., Provinciali M. 等。肽 epitalon 对 Her-2/NEU 转基因小鼠自发性乳腺肿瘤发展的抑制作用//Int. J. Cancer.2002;101:7-10。
6. Caputi S., Trubiani O., Bruna S. 等。短肽对干细胞神经元分化的影响//Int J Immunopathol Pharmacol.2019;33:1-12。
7. Dilman VM, Anisimov VN, Ostroumova MN 等。多肽松果体提取物治疗后大鼠寿命延长//Exp. Pathol.1979;17 (9) : 539-545。
8. Khavinson V. Kh. 肽和衰老//神经内分泌快报。特刊。2002 年。144 页
9. Khavinson V. Kh., Lezhava TA, Monaselidze JR 等。肽 Epitalon 在老年时激活染色质//神经内分泌快报。2003;24 (5) : 329-333。
10. Khavinson V. Kh., Malinin VV, 《基因组肽调控的老年学方面》。巴塞尔 (瑞士) :Karger AG, 2005 年。104 页。
11. Khavinson V., Morozov V. 松果体和胸腺肽延长人类寿命//神经内分泌快报。2003;24 (3/4) :233-240。

12. Khavinson V., Popovich I. 短肽调节基因表达、蛋白质合成和延长寿命。// 药物发现系列第 57 号。抗衰老药物：从基础研究到临床实践/AM Vaiserman（编辑）。2017 年。第 496-513 页。
13. Khavinson V.Kh., Tendler SM, Vanyushin BF 等. 肽对基因表达的调控和支气管上皮的蛋白质合成// 肺。2014;192:781-791。
14. Korkushko OV, Khavinson V.Kh., Shatilo V.B., Antonyk-Sheglova IA 肽老年保护剂来自脑垂体的激素可抑制老年人的快速衰老：15 年随访结果 // Bull. Exp. Biol. Med. 2011;151(3):366-369。doi: 10.1007/s10517-011-1332-x。
15. Trofimova S. 视网膜病理的分子机制及其矫正方法。Springer Nature Switzerland AG, 2020 年。90 页。DOI:10.1007/978-3-030-50160-0。
16. Vanyushin BF, Khavinson V.Kh. 短生物活性肽作为基因活性的表观遗传调节剂。// 表观遗传学 - 看待遗传学的不同方式。- W. Doerfler, P. Böhm（编辑）。- Springer International Publishing Switzerland。- 2016 年。- 第 69-90 页。

第十一章

利用富含血小板血浆和其他血液衍生产品进行再生医学,用于皮肤病学、泌尿生殖系统疾病、肌肉骨骼疾病和外科手术

吉斯兰·贝林

法国国家医学美容协会,法国

电子邮件: gis.beilin@orange.fr

前言

我花了 20 年的职业生涯支持美容和抗衰老医学的创新,我认为这本书对那些希望实现实践现代化的医学界人士做出了巨大贡献。在过去的 10 年里,我很荣幸能够在再生医学、临床适应症的开发和注射技术方面工作。

作为国际美学先驱法国国家医学美容协会的副主席,我在维也纳致力于将新的富血小板血浆技术注册到欧洲注射技术标准 EN16844 A2 中,该标准已根据 AFNOR 标准在法国翻译为:美容医学服务;非手术医疗。因此,欧洲法规采用了 PRP,在闭路系统中,它是 A 到 E 等级中唯一被归类为 A 的技术。相比之下,透明质酸被归类为 B。

引言富血小板血浆

(PRP) 是 21 世纪的一项伟大创新。在发现 PRP（更确切地说是血小板）含有高剂量的生长因子后,它使得皮肤化妆品以及许多其他领域的再生抗衰老药物的开发成为可能（Ross 等人,1974 年）。

关于其非输血用途的第一份临床报告出现在 20 世纪 80 年代,用于伤口愈合和刺激骨形成（Knighton 等,1982 年;Marx 等,1998 年;Monteleone 等,2000 年）。

自这些开创性报告以来,PRP 的使用已扩展到其他领域,包括美容医学、整形外科、眼科、运动医学、骨科、心血管外科和妇科（图 1）。

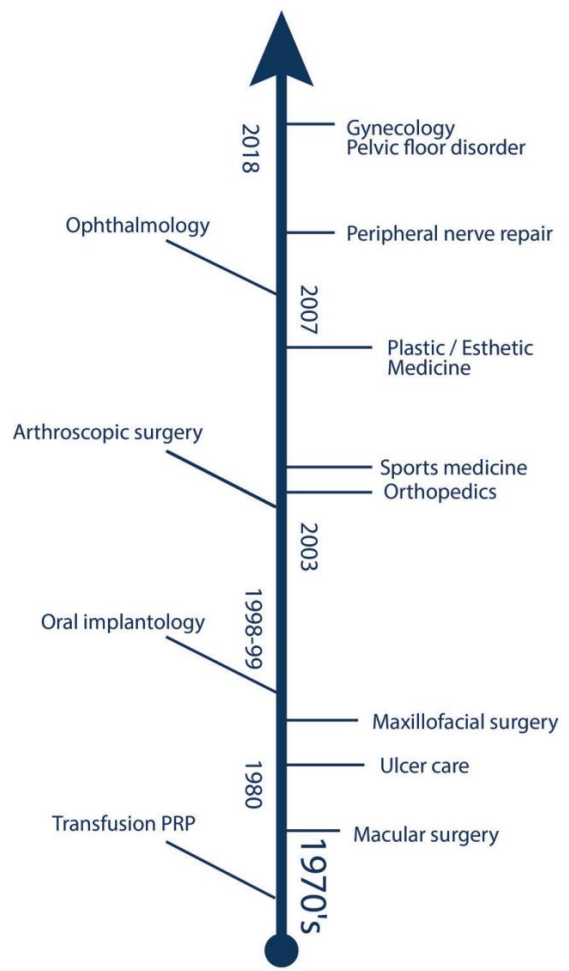


图 1. PRP 制备在不同治疗领域的历史。

由于成本相对较低、使用方便以及商业参与度高,PRP 在医疗实践中得到了快速推广 (Labusca 和 Cionca,2016 年)。医疗器械的发展大大简化了 PRP 的制备,使 PRP 治疗从手术室转移到门诊和办公室。现在,在患者床边或医生的工作场所,只需 15-30 分钟即可轻松安全地制备 PRP (Yuan 等人,2013 年)。

人们对 PRP 治疗的兴趣日益浓厚,这体现在该主题出版物的快速增长 (图 2)以及clinicaltrials.gov上列出的 600 多项与“富含血小板的血浆”相关的临床试验 (2021 年 4 月)上。这些研究表明,人们希望更好地了解 PRP 的工作原理,以便优化和适当应用治疗方法。

PRP 制备方案的标准化至关重要。与其他通常定义明确的治疗产品不同,“PRP”这一术语用于表示细胞组成高度可变的产品,具体取决于制备方法或设备。这种可变性会影响临床结果。这也解释了临床结果的可变性。

自从我开始使用 PRP 以来,我一直使用 RegenLab (瑞士洛桑勒蒙苏尔)生产的标准化、经批准和认证的医疗设备,这些设备称为:RegenKit BCT、细胞基质 (PRP-HA) 和 RegenKit 自体凝血酶血清 (ATS)。这些设备在我的日常实践中为我带来了可重复的临床结果,这些结果得到了超过

涉及多个领域的 250 项临床研究。

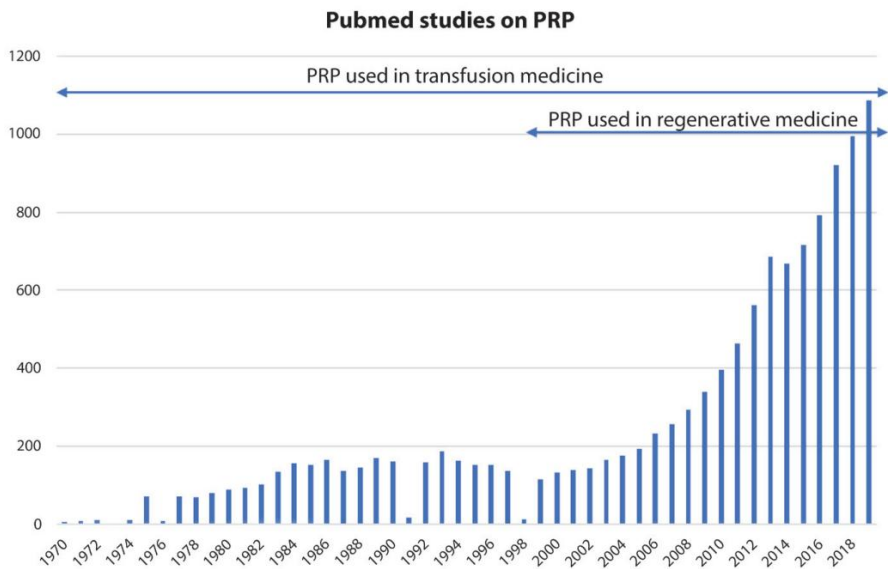


图 2. 1970 年至 2019 年的 PubMed 搜索结果,搜索词为“富含血小板的血浆”。搜索于 2020 年 5 月完成。

最后,本书的这一部分将重点介绍 PRP、PRP-HA 和其他血液衍生产品在皮肤病学中的应用。我还将回顾使用这些产品的几种适应症,例如肌肉骨骼疾病、泌尿生殖系统疾病和外科手术。

正如教皇让-保罗二世所说:“21世纪将是生物学的世纪”。此外,阿威罗伊和迈蒙尼德等其他伟大思想家也曾预言生物学和自然医学的回归。

现在我们了解到,通过激活、增殖和分化干细胞,我们可以通过PRP诱导的组织再生来逆转衰老过程。

PRP 生物学

PRP 是一种自体生物血液产品,富含生长因子和其他生物活性分子,在刺激细胞增殖、组织生长、胶原蛋白合成和新血管形成方面发挥着重要作用。PRP 通过改变组织损伤部位的生长因子和其他分子的平衡,从而促进新组织的重建或生长,为解决因长期炎症和/或信号通路改变而导致的伤口愈合障碍或组织损伤提供了一种新的治疗方法。这种方法创伤性极小。作为自体产品,PRP 本质上是安全的,没有免疫反应或传染病传播的风险,可以作为现有治疗方式的辅助手段。

PRP 的愈合和再生作用与储存在血小板中或血浆中的生长因子和其他生物活性分子有关 (Golebiewska and Poole,2015)。

图 3 显示了 PRP 中存在的主要生长因子及其对各种细胞过程的贡献 (Monazzah-Harsini 和 Oryan,2018)。PRP 中存在的生长因子浓度取决于制备 PRP 的方法和 PRP 的质量 (例如,白细胞的存在、血小板的质量) (Weibrich 等人,2002)。此外,众所周知,PRP 中的生长因子和细胞因子浓度因个体而异,甚至因时间和活动而异 (Hamilton 等人,2015; Hohmann,2019)。

PRP 中的生长因子和趋化因子的浓度也可能与病理有关 (Ha 等人,2019 年;Harrison 等人,2011 年)。

PRP 用于治疗的原理是模拟人体受伤后正常发生的生物愈合过程 (Mehta 等人,2010)。PRP 制备包括去除延迟愈合过程的红细胞和白细胞,以及浓缩血小板,从而增加有助于愈合过程的因子的浓度 (Ahmad 等人,2012)。

由于 PRP 制备方案众多,且根据制备设备、离心条件和操作者灵活性而有所差异,因此 PRP 用于鉴定在血小板浓度、生长因子质量和含量以及红细胞和促炎白细胞污染程度方面差异很大的生物制品 (Harmon 等人,2011)。

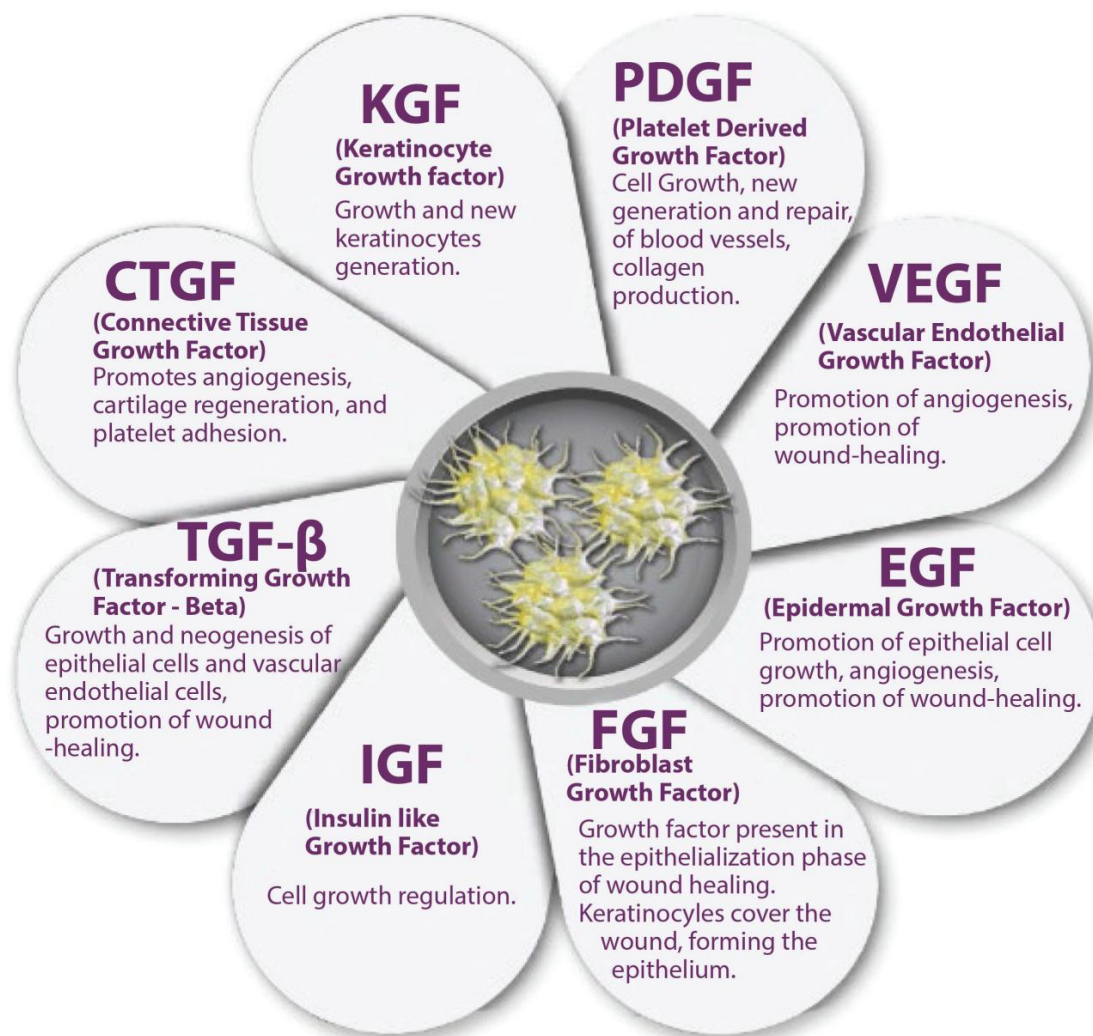


图 3.血小板释放的主要生长因子及其生物活性。血浆本身也是生长因子的来源，例如在肝脏中合成的 IGF。

PRP 制剂的巨大差异给从文献中准确得出结论以指导 PRP 生产和确定使用指征带来了挑战。这反过来又促使开发 PRP 分类系统以方便报告临床研究 (Wu 等人, 2016 年)。

为了满足标准化 PRP 制备的需求, RegenLab 开发了聚合物凝胶分离系统, 该系统可以在自动闭路系统中有效回收血小板并消耗红细胞和白细胞 (图 4)。

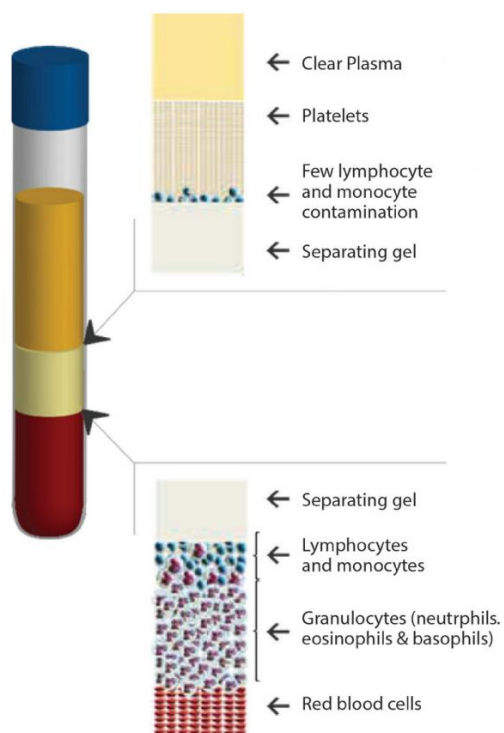


图 4. RegenLab 系统。它标准化了分离凝胶,在细胞水平上分离血液成分。血小板在凝胶上、血浆下形成一层非常薄的层,而红细胞和白细胞则被困在试管的下部。

有了这种技术,我们可以实现 PRP 的标准化制备,从而延长组合并制备出如图5所示的各种生物产品。

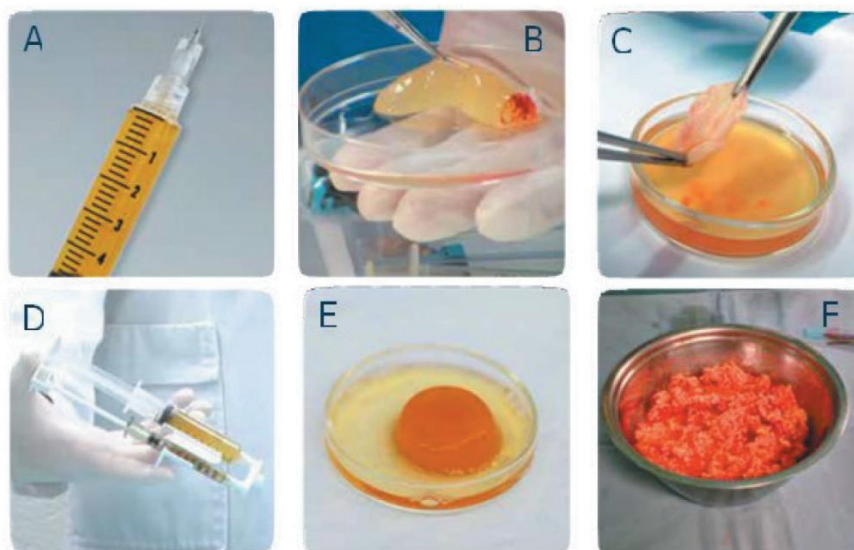


图 5.使用 RegenKits 获得的不同形式的 PRP。A.未经额外处理的液态 PRP。BC. 通过添加 10% 葡萄糖酸钙溶液并进行第二次离心获得的可缝合产品。

B. 使用 RegenFibrin Polymer 获得的纤维蛋白凝块,经过 10 分钟的第二次离心步骤。C. 使用 RegenKit Extracell Membrane 获得的纤维蛋白膜,经过 20-30 分钟的第二次离心步骤。DF。

与自体凝血酶结合,可添加或不添加 10% 葡萄糖酸钙溶液 D. 用 RegenKit-Surgery 获得的自体胶 E.

生物敷料F.骨泥

PRP 在皮肤病学和脱发中的应用

成纤维细胞的激活、增殖和分化

多项研究表明,成纤维细胞在补充 PRP 的培养基中生长可增强其增殖 (Anitua 等人,2009 年;Berndt 等人,2019 年;Cho 等人,2019 年;Cho 等人,2012 年;Kakudo 等人,2008 年;Kim 等人,2011 年;Noh 等人,2018 年)。在大多数研究中,制备了高浓度的 PRP (4-8X),并通过添加自体凝血酶和钙溶液激活 PRP 凝固。将产生的凝块离心,并从这些凝块中提取的上清液冷冻并用于补充培养基。在这些条件下,使用 5% 的活化 PRP 上清液可实现成纤维细胞的最佳增殖。在存在 10% 或 20% 活化 PRP 上清液的情况下,增殖以剂量依赖性方式减少 (Cho 等人,2019 年;Kakudo 等人,2008 年;Kim 等人,2011 年)。当使用未活化的 1.6X RegenPRP

直接在培养基中,补充 20% PRP 最适合成纤维细胞增殖 (Berndt et al., 2019) (图 6)。

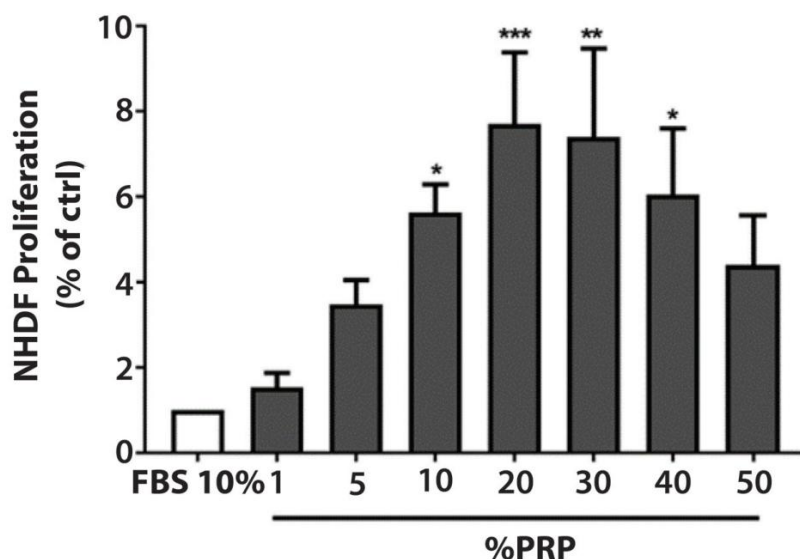


图 6. RegenLab PRP 增强正常人体真皮成纤维细胞 (NHDF) 的增殖。

使用 PRP 刺激成纤维细胞的主要目的之一是诱导胶原蛋白的合成,这已在多项研究中得到证实 (Cho 等人,2019 年;Cho 等人,2012 年;Nicoletti 等人,2019 年)。胶原蛋白合成的诱导受培养基中 TGF- β 1 和其他分子的浓度控制 (Anitua 等人,2009 年;Cho 等人,2019 年;Cho 等人,2012 年;Kakudo 等人,2008 年;Kim 等人,2011 年;Moon 等人,2019 年;Narine 等人,2006 年)。在这方面,应考虑制备 PRP 的方法、其中的生长因子浓度、使用的 PRP 浓度以及评估 PRP 对成纤维细胞功能的影响时的时间段,因为每种生长因子都显示出独特的动力学特征 (Noh 等人,2018 年)。

综合起来,这些研究表明,用 PRP 治疗真皮成纤维细胞会增加其增殖,并且培养基分析显示组织修复和再生所需的几种生长因子和细胞因子有所增加。

有了这样的体外结果,我们可以问问自己体内结果如何,在这里我想要整理一下临床病例:



治疗前

一个月一次治疗后

图 7.一名患有萎缩性疤痕的患者接受一次 RegenKit BCT（单独使用 PRP）治疗（J. Beilin,2020 年）。

从这些图片我们可以看到,皮肤纹理和疤痕的外观有所改善。

这里是我的一位痤疮疤痕患者,仅接受了一次 RegenKit BCT（单独使用 PRP）治疗（图 8）。



治疗前

一个月一次治疗后

图 8.一名患有痤疮疤痕的患者接受一次 RegenKit BCT（单独使用 PRP）治疗（J. Beilin）。

我们可以清楚地看到痤疮疤痕外观、皮肤纹理和患者健康状况的改善。

其他皮肤美学适应症用于全脸、颈部、上胸部的皮肤年轻化，
手。PRP与HA结合用于再生细胞外基质（图9）。



治疗前



经过 3 次 PRP + 纤维蛋白治疗后

图 9. 一名接受面部和颈部皮肤年轻化治疗的患者。患者 56 岁, 已绝经, 有激素替代疗法禁忌症。接受 2 次 PRP 治疗, 全脸 + 头发, 以及一次 PRP 纤维蛋白。我们可以看到皮肤和头发质量有所改善 (J. Beilin)。

头发生长

PRP 含有许多已知会影响毛发生长周期的生长因子 (表 2), 人们认为它通过刺激生长期的启动/延长和促进血管形成来发挥作用 (Girijala 等人, 2018 年; Gupta 和 Carviel, 2016 年)。例如, IGF-1 存在于 PRP 中, 可能在生长期具有促进生长的功能, 其抗凋亡作用可能会延迟进入退化期, 从而增加生长期的毛发数量 (Girijala 等人, 2018 年; Rodrigues 等人, 2019 年; Vasserot 等人, 2019 年; Weger 和 Schlake, 2005 年)。PRP 还含有几种参与血管生成的生长因子, 例如 VEGF、PDGF、HGF。多项体外和体内研究表明, PRP 可以刺激血管生成 (Martinez 等人, 2015 年)。临床研究表明, 毛囊数量增加

用 PRP 治疗的头皮中的凸起细胞和毛囊、表皮增厚、血管化改善以及 Ki67 + 角质形成细胞数量增加 (Gentile 等人, 2015 年)。

表 1.参与毛发生长关键细胞过程的部分生长因子

生长因子	功能	参考
表皮生长因子 表皮生长因子	细胞增殖和分化 激活毛发干细胞的增殖并引起其转分化,产生新的毛囊单位	Katsuoka 等人,1987 年 Langer 和 Mahajan,2014 年 Girijala 等人,2018 年
成纤维细胞生长因子 成纤维细胞生长因子	FGF-7 表达增加可延长毛发生长周期的生长期 bFGF 促进乳头细胞增殖,这对于毛干的伸长很重要 细胞增殖、迁移、分化、血管生成	Li 等,2012b Katsuoka 等人,1987 年 Girijala 等人,2018 年 Yun 等人,2010 年
肝细胞生长因子 肝细胞生长因子	通过拉长毛囊和防止诱导退化阶段来控制毛发生长	Girijala 等人,2018 年 Lindner 等人,2000 年
胰岛素样生长因子 1 胰岛素样生长因子-1	诱导和延长毛发生长周期的生长期	Langer 和 Mahajan,2014 年
血小板衍生生长因子 血小板衍生生长因子	细胞增殖和分化 协调伤口愈合过程 成人毛囊真皮干细胞的维持和自我更新 血管生成	Langer 和 Mahajan,2014 年 Li 等,2012b 克罗斯和马斯托,2003年 Gonzalez 等人,2017 年 Girijala 等人,2018 年
转化生长因子β1 转化生长因子-β1	调节炎症 刺激人类真皮成纤维细胞 诱导胶原蛋白合成 毛囊发生和成熟	克罗斯和马斯托,2003年 Langer 和 Mahajan,2014 年 Girijala 等人,2018 年
血管内皮生长因子 (VEGF)	毛发周期 血管生成 刺激人类真皮成纤维细胞 刺激真皮乳头细胞	Mecklenburg 等人,2000 年 Girijala 等人,2018 年 Langer 和 Mahajan,2014 年 Li 等,2012a

PRP 在脱发中发挥的作用可能有所不同,具体取决于所涉及的疾病、疾病的阶段或治疗目的,例如头发增厚或向生长期过渡 (Hausauer and Jones, 2018),因为受影响的信号通路因疾病的阶段而异 (Martinez-Jacobo et al., 2018a; Martinez-Jacobo et al., 2018b)。

Vasserot 等人 (2019) 讨论了解决脱发的三种方法:i. 延长生长期或延迟进入退化期 这种方法

最适合脱发早期阶段;

ii. 重新激活微型毛囊,治疗中期雄激素性脱发 (AGA) ;

iii. 晚期AGA或斑秃的毛发新生。

临床研究表明,PRP 在 AGA 早期阶段最有效 (Qu 等人,2019 年)。尽管如此,它在 AGA 后期阶段仍可能发挥作用,可作为毛囊单位移植等其他疗法的辅助手段,以减少炎症并促进新毛囊的形成 (Garg,2016 年;Garg 和 Manchanda,2017 年;Navarro 等人,2018 年;Uebel 等人,2006 年)。尽管 PRP 也被用于治疗其他形式的脱发,但目前还没有足够的数据来确定使用 PRP 治疗这些脱发的最有效方法

状况。

这是我的一个患有 AGA 的患者。我使用 RegenKit BCT (仅使用 PRP)治疗脱发区域,经过 5 个疗程后,我们观察到头发数量明显改善,密度增加。为了达到效果,至少需要 3 个疗程,间隔 3 周

查看结果。



治疗前



经过 5 个月和 6 次治疗

图 10.一名患有 AGA 的患者接受了六次 RegenKit BCT (单独使用 PRP)治疗 (J. Beilin) 。

PRP 和自体凝血酶血清 (ATS) 用于伤口处理

使用 PRP 代表了一种治疗难以愈合或无法愈合的伤口的有前途的方法。

事实上,除了能够通过以生物学确定的比例和协调的方式分泌生长因子来支持止血和愈合过程之外,它还被证明具有抗菌和止痛特性。从临床角度来看,PRP 对慢性伤口(如腿部溃疡、糖尿病溃疡、褥疮 (Monami 等人,2017 年;Kontopodis 等人,2016 年)或急性伤口(如分层皮肤移植、手术伤口、瘘管、烧伤 (Guerid 等人,2013 年;Filomia 等人,2013 年; Nicoli 等人,2015 年;Teodoreanu 等人,2014 年)的愈合有益,这已在大量临床研究中得到证实。

对于慢性伤口,PRP 治疗通常能取得良好效果,且在治疗过程中或治疗后不会出现并发症。有趣的是,当治疗难治性伤口没有其他治疗选择时,PRP 也能发挥有益作用。

一般来说,每周几次在伤口床局部应用和/或注射后即可完全闭合 (Cervelli 等人,2010) (图 11)。

对于急性伤口,PRP 治疗也已被证明对各种伤口有效,尤其是在传统疗法无法达到效果的情况下。此外,与其他治疗方法相比,PRP 治疗已被证明可以减少术后疼痛、缩短愈合时间并减少感染的发生

治疗。

在心血管外科手术中,PRP 能够显著降低胸骨伤口的发生率
感染 (Serraino 等人,2013)或治疗传动系统感染 (Jirritano 等人,2013)。

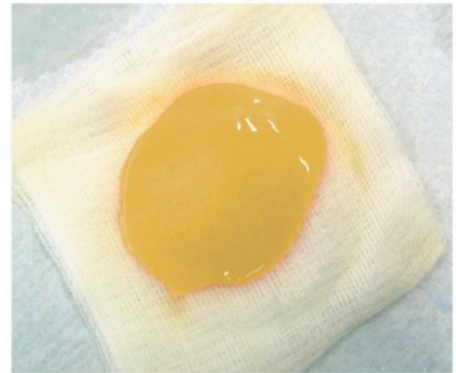
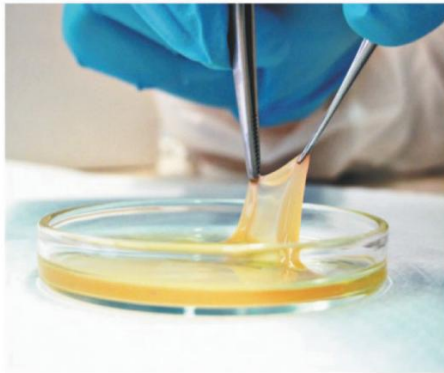


图11.RegenKit BCT与RegenKit ATS结合后获得的具有均质血小板重分配的自体生物胶。

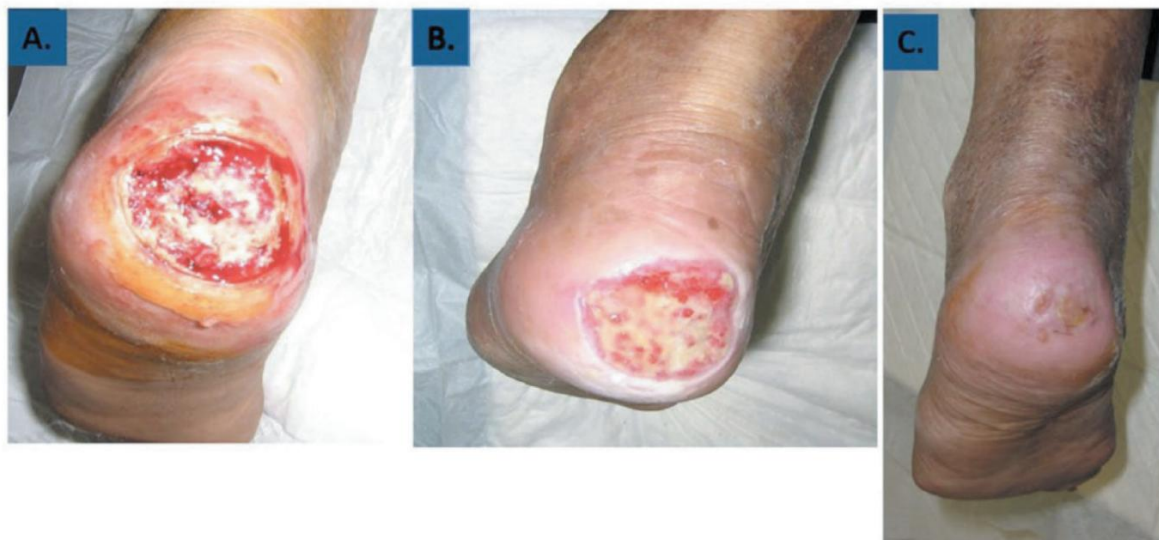


图 12.糖尿病患者足部溃疡的典型病例,被分配到 A 组 (动脉灌注受损,无 CLI)。(A)初次出现症状,(B)第 6 次治疗后,(C)第 15 次治疗后伤口完全愈合。

Kontopodis 等人,2015 年。

使用 PRP-HA 的特定组合治疗泌尿生殖系统疾病

由于对类固醇治疗有抵抗力的患者需要替代治疗方案,并希望尽量减少皮质类固醇暴露,以及无法或不愿接受激素治疗或治疗方案有限的疾病的患者需要治疗方案,因此,PRP 单独使用或与其他治疗方式结合使用正在被探索作为多种泌尿生殖系统疾病的替代治疗方法。PRP 的抗炎、再生和恢复活力特性已得到广泛认可,因此 PRP 对与衰老或长期炎症相关的泌尿生殖系统疾病特别有用。

PRP 正在被探索作为治疗外阴硬化性苔藓 (LS) 的替代方法。LS 可能涉及并发症,例如因炎症引起的瘢痕形成和成纤维细胞功能改变,这可能是由于生长因子和其他影响成纤维细胞功能的分子 (如 TGF β 1) 的表达水平发生变化,以及参与 ECM 再生的蛋白质表达紊乱所致 (Gambichler 等人,2012 年;Limpers 等人,2014 年;Terlou 等人,2012 年)。

因此,PRP 的免疫调节活性及其通过释放血小板衍生生长因子影响成纤维细胞活性和细胞外基质 (ECM) 再生的能力表明它可能治疗硬化性苔藓有益。此外,PRP

已证明 PRP 可成功治疗因未解决的炎症（例如痤疮）引起的疤痕,因此探索将其用于治疗其他炎症相关疾病是合理的,这些疾病因成纤维细胞功能改变和正常 ECM 再生过程中断而导致疤痕形成。此外,可考虑将 PRP 与透明质酸结合使用。HA 是 ECM 的重要组成部分,对骨关节炎关节组织的研究表明,虽然 PRP 和 HA 都具有抗炎活性,但两者结合效果更佳（Andia 和 Abate,2014 年;Ilio 等人,2016 年;Sundman 等人,2014 年;Vetrano 等人,2019 年;Yu 等人,2018 年）。Regen Lab 开发了 Cellular Matrix 设备,该设备允许在单个管中制备经过认证和验证（III 类医疗器械）的 PRP-HA 组合。

外阴阴道萎缩和阴道松弛的病理生理学与面部皮肤老化有些相似,即正常皮肤结构的丧失。成纤维细胞功能会随着年龄的增长而下降,并受到激素和生长因子变化的影响,参与 ECM 降解的蛋白质表达增加（Fisher 等人,2008 年;Qin 等人,2017 年）。成纤维细胞是产生 ECM 蛋白（如胶原蛋白和弹性蛋白）的关键因素,而这些蛋白是强韧而有弹性的皮肤结构所必需的。由于 PRP 刺激成纤维细胞产生这些分子和其他参与 ECM 再生或重塑的分子,因此它可能是治疗外阴阴道萎缩和阴道松弛的替代方法。透明质酸也是皮肤的重要组成部分,它与使用 Regen Lab Cellular Matrix 医疗设备获得的 PRP 的结合,可以提供更好的解决方案,这已在面部皮肤年轻化和膝关节骨性关节炎等其他适应症中得到证明。



图 13 经组织学检查确诊患有 LS 的患者,接受细胞基质 (PRP-HA 组合) 注射,治疗前 (A)、治疗后 3 周 (B)、6 周 (C) 和 12 周 (D) 的结果。Elena Ivanova 博士案例。

Ronald Virag 医生介绍了 PRP 的适应症和治疗 Lapeyronie 的方案
男性疾病,成功治疗纤维硬化性阴茎变形。

6. PRP 引起的肌肉骨骼疾病

利用细胞基质治疗骨关节炎

骨关节炎的特征是关节软骨因慢性炎症引起的分解代谢环境而持续分解。尽管人们普遍认为软骨不能自我再生,但有轶事证据表明,在有利条件下,软骨是可以自我再生的 (Lyu,2013),尽管成功与否可能取决于所讨论的关节 (Hsueh 等人, 2019)。软骨再生不仅涉及减少炎症和创造合成代谢环境,还包括在长时间为损伤部位提供营养和生长因子,以促进再生细胞的增殖和分化 (图 14)。

PRP 和 HA 已被证实可以:

- 增强细胞对抗氧化应激的抵抗力,从而减少软骨细胞和间充质干细胞 (MSC)的损失 (Miki et al., 2010; Sánchez et al., 2016)。
- 减少基质金属蛋白酶等 ECM 降解酶的产生 (Satin 等,2019 年;Sundman 等,2014 年;Wang 等,2015 年;Yang 等,2016 年)。RegenPRP 和 HA 的组合具有附加效应,可减少导致软骨 ECM 分解的酶的表达 (Satin 等, 2019 年)。
- 在注射部位生成一个临时的纤维蛋白支架,吸引再生过程所需的细胞。
- PRP 和 HA 的组合可能会产生更稳定的支架,从而允许
控制或增强向周围环境释放生长因子,以及结合细胞外基质蛋白 (如纤连蛋白)和软骨修复所需细胞的
迁移 (Andia and Abate,2014;Ilio et al.,2016;Martino et al.,2013)。
- 增加软骨修复所需的蛋白质的产生,例如蛋白聚糖、II 型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖,它们是关节 ECM
的关键成分,因为它为软骨提供承重性能 (Satin 等,2019 年)。
- 与单独的 PRP 或 HA 或 PRP 与不同分子量的 HA 的其他组合相比,在 RegenPRP 和 HA 复合材料中生长的
软骨细胞可显著增加糖胺聚糖的产生 (Russo et al., 2016a)。
- 与对照组相比,与 RegenPRP 一起培养时,软骨下间充质祖细胞颗粒产生的蛋白多糖显著增加。在本研究中检
查的各种 PRP 制剂中,RegenPRP 含有最高浓度的 CTGF、BMP-2、FGF-2 和 TGF- β 3,这些都是参与的生长
因子

软骨形成 (Kreuz 等人,2015)。这项研究强调了 PRP 制剂如何影响细胞行为,这可能是由于不同 PRP 制剂中存在的生长因子浓度和促炎血细胞水平不同。

- 在 3D 关节炎新软骨模型中使用 PRP-HA 组合可挽救促炎细胞因子诱导的退化 (Chen et al., 2014)。
- 减轻骨关节炎动物模型中的软骨退化。在炎症和组织学评估中,PRP-HA 组合通常比单独使用任何一种产品的效果更好 (Chen et al., 2014)。

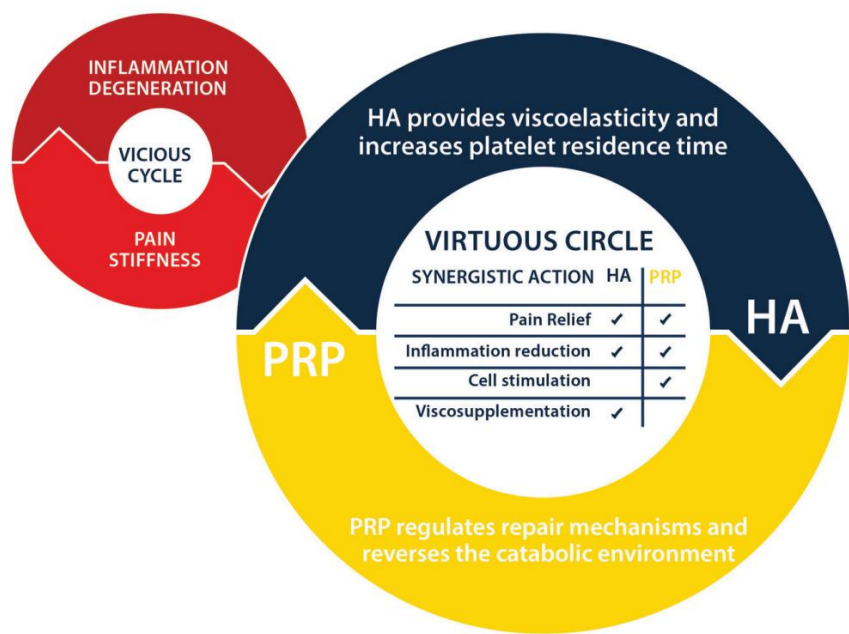


图14.细胞基质良性循环 :PRP和HA协同作用,打破OA的恶性循环。

PRP 治疗肌腱病PRP 在临床上
的应用原理是基于血小板能够以协调的方式从其 α 颗粒中释放出超生理水平的必需生长因子和细胞因子。这通过增加参与组织再生的细胞的募集、增殖和分化,提供了加速和促进组织修复的再生刺激 (Wu et al., 2016a)。

肌腱病的发病机制意味着肌腱在机械负荷引起的损伤后无法有效愈合。肌腱无血管,再生能力较差。因此,它们

愈合速度慢,可能无法恢复其生物力学特性,因此容易再次受伤。虽然一些肌腱病治疗方法旨在通过产生炎症或小伤口(增生疗法、肌腱切断术)来刺激愈合过程,但 PRP 是一种不那么“激进”的替代方法。

正如 Zhou 和 Wang (2016) 最近所评论的,多项体外研究已提供证据表明 PRP 可以刺激与肌腱愈合相关的过程,特别是通过增加肌腱细胞和肌腱干细胞的增殖以及后者在肌腱细胞中的分化。多项体外研究还证明了 PRP 能够诱导肌腱细胞产生 I 型胶原蛋白、各种生长因子 (VEGF、HGF、TGF β) 和 GAG (Anitua 等人,2006 年;de Mos 等人,2008 年;Nourissat 等人,2015 年)。

有趣的是,PRP 对肌腱的合成代谢作用似乎随其白细胞含量。虽然缺乏白细胞的 PRP 可重复增加 I 型胶原蛋白的产生,但富含白细胞的 PRP 要么减少 I 型胶原蛋白的产生,要么增加 III 型胶原蛋白的产生,从而导致 III 型胶原蛋白/I 型胶原蛋白比率升高,与肌腱纤维化和机械强度下降有关 (Zhou and Wang, 2016)。此外,富含白细胞的 PRP 还通过表达 MMP-1 和 MMP-13 诱导肌腱和肌腱细胞中的分解代谢活性 (Zhou et al., 2015)。

PRP 中存在的白细胞数量取决于制备方法,似乎对于获得正确的合成代谢效果至关重要。

除了对组织再生的作用外,PRP 还被证实可通过各种机制在体外发挥抗炎作用,包括 HGF 介导的对环氧合酶 1 (COX-1)、环氧合酶 2 (COX-2) 和核因子 κ B (NF- κ B) 的抑制 (Zhou and Wang, 2016)。同样,白细胞的存在可能会通过增加促炎细胞因子 (如白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6 (IL-6) 和 TNF- α) 的表达来抵消这种作用 (Zhou et al., 2015)。

这些体外研究结果一致地转化到了动物研究中,结果显示 PRP 增加了大鼠的关节活动度并改善了跟腱和腓腱病的纤维组织,与安慰剂相比具有明显优势,且无毒性 (Dallaudiere 等人,2013 年;Spang 等人,2011 年)。

因此,PRP 已成功用于治疗对标准非手术治疗无效的各种肌腱病。然而,也存在一些相互矛盾的结果,这似乎是由于所使用的 PRP 制备技术种类繁多所致。在最近的荟萃分析中,Fitzpatrick 得出结论,与白细胞贫乏的 PRP (LP-PRP) 相比,富含白细胞的 PRP (LR-PRP) 更适合用于治疗肌腱病 (Fitzpatrick 等人,2016)。正如 Russo 所指出的,这一结论是有偏见的,因为它仅基于一项使用真正的 LP-PRP 进行的研究的结果,而 LR-PRP 进行了 11 项研究 (Russo 等人,2016b)。PRP 的质量可能起着重要作用。一项比较研究发现,接受 LR-PRP 和 LP-PRP 治疗的患者之间没有显著差异,因为这两种治疗方法对跟腱均有效。

肌腱病 (Hanisch 和 Wedderkopp, 2019 年)。而另一项关于髌腱病的研究发现,使用相同计算机辅助系统制备的 LR-PRP 和 LP-PRP 均不优于盐水注射 (Scott 等人, 2019 年)。需要进行更多随机对照研究,以及更精确的 LR-PRP 与高质量 LP-PRP 比较研究,以确定哪种类型的 PRP 对治疗肌腱病更有效。

使用生物制剂治疗的其他肌肉骨骼疾病由 RegenLab 医疗设备制备的白细胞稀少的 PRP 已成功用于治疗多种肌肉骨骼疾病,例如前交叉韧带撕裂、半月板损伤、运动引起的肌肉损伤和腕管综合症。

人们对 PRP 在运动医学中的应用非常感兴趣,因为它有可能减少受伤后的恢复时间,改善愈合过程,同时减轻疼痛。对于运动患者或职业运动员来说,肌肉骨骼损伤对生活和工作有着重要影响,快速恢复全部功能至关重要。这就是为什么一些运动医学医生是最早采用 PRP 治疗运动损伤的人之一。

COVID-19 恢复期血浆:路易斯·巴斯德的回归

从 2019 年 12 月开始,中国武汉市开始出现一种新型冠状病毒,即 2019-nCoV 或 SARS-CoV-2,这种病毒引发了一种称为新型冠状病毒病 (COVID-19) 的综合症。2020 年 3 月底,这种感染已蔓延至全球,并被世界卫生组织定义为大流行病。

这种病理的临床表现非常多变,取决于部分已知的因素,但在最严重的病例 (约 10-15%) 中,它会导致肺炎和严重的急性呼吸衰竭,甚至需要重症监护。

人们早就知道,通过注射从康复或疗养期受试者体内获得的针对病原体的特定抗体而获得的被动免疫可以成为预防感染的有效选择,即在无法使用疫苗或特定疗法的情况下。

一些作者描述了从先前病毒流行期间感染幸存者身上提取的“高免疫”血浆的治疗用途,这些流行时期包括埃博拉、H1N1pdm09 以及特别是 MERS-CoV (中东呼吸综合征冠状病毒, MERS-CoV), MERS-CoV 是 2002 年由冠状病毒引发的流行病。

由于这些程序主要是在紧急情况下进行的,并且只针对少数患者,因此从这些经验中获得的临床数据仍然很零散,而且存在偏见。2005 年进行的一项荟萃分析评估了高免疫血浆给药在治疗病毒性急性呼吸道感染 (在

MERS-CoV 疫情)得出的结论是,注射免疫患者的血浆被认为是降低死亡率的有效方法 (Mair-Jenkins 等人,2015 年)。

随着 COVID-19 疫情的爆发,许多临床医生希望重新提出这种治疗方法。同样在这种情况下,紧急情况下的行动需要和标准化患者血液成分质量标准的困难最初产生了相互矛盾的数据。一些荟萃分析在考虑使用超免疫血浆的治疗方法是否有效时发出了极其谨慎的意见。其他研究则报告了积极的

影响。

目前,正在招募几种随机方案,目的是明确这种血液成分的用途,或者更准确地说,可以考虑用于哪类患者

有用。

在免疫介导的损伤似乎与病毒感染本身一样是造成 COVID-19 发病率和死亡率的原因的情况下,我们可以假设高免疫血浆可能在免疫系统功能受损的受试者的辅助治疗中发挥作用

或不成熟。

显然,如果以血浆分离置换法提取 400 至 600 毫升之间的血浆为标准,则较低体积的血浆并非如此。

从少量全血中分离血浆存在问题

康复期病人使用专用管以便治疗儿童。

RegenLab 展示了一种新方法,该方法已获得 CE 认证,完全符合法规 (EU) 2017/745,可在闭路系统中从康复的捐献者中制备超免疫血浆,从采血到收集超免疫血浆仅需 30 分钟 (而输血中心则需要 24/48 小时)。这种超免疫血浆被 RegenLab 称为“富含抗体的血浆”,将用于预防 COVID-19 感染。

这一概念在上个世纪被美国军队和世界卫生组织使用,在减少传染病感染 (天花、麻疹等)方面发挥了巨大作用,再加上 RegenLab 医疗设备收集了特定的 IgG-SARS-CoV-2。所有这些都导致无需额外证明病原体中和。

此时,在明确了使用该医疗器械的原理、以往经验和技術潜力之后,仍需要在体内测试临床结果,因为考虑到疫苗接种引起的抗体滴度下降,还必须为儿童提供治疗机会,以保证免疫预防和定期恢复被动免疫

随着时间的推移。

讨论与结论

年龄相关疾病是细胞衰老的症状。细胞衰老导致细胞功能障碍、代谢功能障碍和器官功能障碍以及过早衰老,可影响任何年龄段的任何组织。

为了延长寿命,我们必须保护 DNA 的完整性,正如 Khavinson 教授在其关于使用选择性肽修复 DNA 以及端粒在保护我们的染色体完整性和复制方面的作用的基础工作中所展示的那样。

再生医学刺激人体干细胞的分化和增殖,维持合成代谢和分解代谢系统之间的稳态和平衡,以防止衰老相关疾病。

过去几年,人们过量使用填充剂、扭曲面部外观的产品或使用神经毒素治疗,导致面部表情全部消失。这些治疗并非没有副作用或并发症的风险。PRP 可以提供一种长期的替代方案,让我们的皮肤恢复年轻和自然外观,且没有副作用

因此,我们与细胞基质完美结合,在自体基质中激活干细胞,并提供有利的环境以允许其增殖,而不会改变细胞的表型或 DNA。PRP 的抗炎、再生和恢复活力能力对于与长期炎症或炎症相关疾病相关的衰老障碍也具有实际意义。

细胞、组织和器官因此发挥了与健康 and 青春同义的作用和功能。适应症广泛,包括骨关节、创伤学、皮肤美容、妇科 (美容和病理)、脱发、男科学等等。

这是积极长寿和幸福的秘诀。

致谢

我要感谢 RegenLab 首席执行官 Antoine Turzi 先生对 ESAAM 的支持;感谢细胞疗法专家 Farid Gomri 先生对本文的帮助;感谢“Biobridge 基金会”对研究和培训课程的支持。您还可以通过关注 Biobridge 基金会找到有关在许多领域使用此类生物制剂的科学数据汇编。

参考

1. Ross R,Glomset J,Kariya B,Harker L.一种刺激体外动脉平滑肌细胞增殖的血小板依赖性血清因子。美国国家科学院院刊。1974;71(4):1207-1210。doi:10.1073/pnas.71.4.1207
2. Knighton DR,Hunt TK,Thakral KK,Goodson WH 第三。血小板和纤维蛋白在愈合序列中的作用:血管生成和胶原蛋白合成的体内研究。Ann Surg。1982 年 10 月;196(4):379-88。doi:10.1097/0000658-198210000-00001。PMID:6181748;PMCID:PMC1352693。
3. 马克思 RE、卡尔森 ER、艾希施塔特 RM、席默勒 SR、施特劳斯 JE、乔治夫 KR。血小板-富含血浆:骨移植生长因子增强。口腔外科口腔医学口腔病理学口腔放射学牙髓病学。1998 年 6 月;85(6):638-46。doi: 10.1016/s1079-2104(98)90029-4。PMID:9638695。
4. 富血小板血浆在创伤和创伤性脑损伤治疗中的作用的临床回顾
退行性肌肉骨骼疾病 Luminita Simion Labusca 和 Dan Cionca 其他联系信息 骨科和风湿病学开放获取期刊,2016 年,第 2 卷,第 3 期,70-82
5. 朱燕,袁敏,孟红艳,王爱英,郭庆艳,王燕,彭菁。富血小板血浆在软骨缺损和骨关节炎治疗中的基础研究和临床应用:综述。
骨关节炎软骨。2013 年 11 月;21(11):1627-37。doi:10.1016/j.joca.2013.07.017。Epub 2013 年 8 月 7 日。PMID:23933379。
6. Golebiewska EM, Poole AW. 血小板分泌:从止血到伤口愈合和 beyond。Blood Rev. 2015 年 5 月;29(3):153-62。doi: 10.1016/j.blre.2014.10.003。电子版 2014 年 10 月 31 日。PMID: 25468720;PMCID: PMC4452143。
7. Monazzah Harsini, Somayeh & Oryan, Ahmad. (2018). 骨移植及其材料
在骨科中的应用。9.1-12。
8. Weibrich G,Kleis WK,Hafner G,Hitzler WE.富含血小板血浆中的生长因子水平及其与供体年龄、性别和血小板计数的关系。
J Craniomaxillofac Surg.2002 年 4 月;30(2):97-102。doi:10.1054/jcms.2002.0285。PMID:12069512。
9. Hohmann E. 编辑评论:富含血小板的血浆或富含利润的安慰剂:成分、浓度、制备和许多其他尚不清楚的因素的变化

确定有效性。关节镜检查。2019 年 10 月 ;35(10):2885-2886。doi: 10.1016/j.jo-
关节。2019.06.015。 PMID:31604508。

10. Harrison P,Mackie I,Mumford A,Briggs C,Liesner R,Winter M,Machin S;英国
血液学标准委员会。遗传性血小板功能障碍实验室调查指南。Br J Haematol。2011 年 10 月 ;155(1):30-44。doi:
10.1111/j.1365-2141.2011.08793.x。2011 年 7 月 26 日电子版。PMID:21790527。
11. 富含血小板的血浆 :科学综述和可能的临床应用。Mehta,Vishal,医学博士。骨科 (在线) ;Thorofare 第 33 卷,第 2 期,
(2010 年 2 月) :111。
12. Wu, Y. -N.,Wu, C. -C.,Sheu, M. -T.,Chen, K. -C.,Ho, H. -O. 和 Chiang, H. -S. (2016)
富血小板血浆的优化及其对大鼠双侧海绵体神经损伤后勃起功能恢复的影响。J Tissue Eng Regen Med,10:E294-E304。
doi:10.1002/term.1806。
13. Anitua E,Orive G,Pla R,Roman P,Serrano V,Andía I.PRGF 对山羊骨再生和钛种植体骨整合的影响 :组织学和
组织形态学研究。J Biomed Mater Res A。2009 年 10 月 ;91(1):158-65。doi: 10.1002/

jbm.a.32217。PMID:18780372。
14. Berndt,Sarah 和 Turzi,Antoine 和 Pittet-Cuénod,Brigitte 和 Modarressi,Ali。 (2019) 。
自体富血小板血浆 (CuteCell TM PRP) 可安全促进体外人类成纤维细胞扩增。组织工程。10.1089/ten.TEA.2018.0335。
15. Cho EB,Park GS,Park SS,Jang YJ,Kim KH,Kim KJ,Park EJ。富含血小板的血浆对人类真皮成纤维细胞增殖和迁移的影
响。J Cosmet Dermatol。2019 年 8 月 ;18(4):1105-1112。doi:10.1111/jocd.12780。电子版 2018 年 10 月 2 日。
PMID:30280483。
16. Kakudo N, Minakata T, Mitsui T, Kushida S, Notodihardjo FZ, Kusumoto K. 增殖-
富血小板血浆对人类脂肪干细胞和真皮成纤维细胞的促进作用。Plast Reconstr Surg。2008 年 11 月 ;122(5):1352-1360。
doi: 10.1097/
PRS.0b013e3181882046。PMID:18971718。
17. Kim DH, Je YJ, Kim CD, Lee YH, Seo YJ, Lee JH, Lee Y. 富含血小板的血浆是否可用于
皮肤再生?富含血小板血浆对人类真皮成纤维细胞的影响评估。Ann Dermatol。2011 年 11 月 ;23(4):424-31。doi:
10.5021/ad.2011.23.4.424。电子版 2011 年 11 月 3 日。PMID:22148008;PMCID:PMC3229934。

18. Nicoletti G, Saler M, Villani L, Rumolo A, Tresoldi MM, Faga A. 富血小板血浆体外人体实验模型中皮肤再生的增强。Front Bioeng Biotechnol.2019;7:2。2019 年 1 月 22 日发布。doi:10.3389/fbioe.2019.00002
19. Noh KC,刘XN,Zuan Z,Yang CJ,Kim YT, Lee GW,Choi KH,Kim KO。白细胞贫乏富含血小板的血浆衍生长因子增强人类成纤维细胞增殖
Vitro. Clin Orthop Surg. 2018 年 6 月 ;10(2):240-247。doi:10.4055/cios.2018.10.2.240。电子版 2018 年 5 月 18 日。PMID:29854349;PMCID:PMC5964274。
20. Girijala RL,Riahi RR,Cohen PR.富血小板血浆用于治疗雄激素性脱发:综述。Dermatol Online J.2018 年 7 月 15 日; 24(7):13030/qt8s43026c。PMID: 30261560。
21. Gupta AK,Carviel J. 富含血小板血浆治疗雄激素性脱发。皮肤外科。2016 年 12 月 ;42(12):1335-1339。doi:10.1097/DSS.0000000000000901。PMID:27631460。
22. 罗德里格斯 BL、蒙特尔旺 SAL、坎塞拉 RBB、席尔瓦 FAR、厄本 A、胡贝尔 SC、少年 JLRC、Lana JFSD、Annichinno-Bizzacchi JM。用富血小板血浆治疗男性型脱发:一项双盲对照研究,分析血小板数量和生长因子水平。J Am Acad Dermatol.2019 年 3 月 ;80(3):694-700。doi:10.1016/j.jaad.2018.09.033。电子版 2018 年 10 月 2 日。PMID:30287324。
23. Weger, Nicole 和 Thomas Schlake。"Igfbp3 调节毛囊中的细胞增殖。"研究皮肤病学杂志 125 4 (2005): 847-9。
24. 马丁内斯-萨帕塔 MJ、奥罗斯科 L、巴利乌斯 R、索勒 R、博世 A、罗达斯 G、蒂尔 L、佩劳 X、Urrútia G、Gich I、Bonfill X;PRP-RICE 组。自体富血小板血浆治疗伴有血肿的肌肉破裂的疗效:一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验。输血。2016 年 5 月 ;14(2):245-54。doi:10.2450/2015.0099-15。电子版 2015 年 9 月 21 日。PMID: 26509827;PMCID:PMC4918556。
25. Vasserot, Alain & Geyfman, Mikhail & Poloso, Neil. (2019 年)。雄激素性脱发:梳理毛囊信号通路以寻找新的治疗靶点和更有效的治疗方案。治疗靶点专家意见。23. 10.1080/14728222.2019.1659779。
26. 曲倩,石萍,易燕等,富血小板血浆治疗雄激素性脱发的疗效不同等级。《临床药物研究》39,865-872 (2019)。https://doi.org/10.1007/s40261-019-00806-4

27. Kontopodis N,Tavlas E,Papadopoulos G,Pantidis D,Kafetzakis A,Chalkiadakis G,Ioannou C. 富含血小板血浆对同时患有外周动脉疾病和严重肢体缺血患者的糖尿病足溃疡愈合的有效性。国际下肢伤口杂志。2016 年 3 月 ;15(1):45-51。doi: 10.1177/1534734615575829。2015 年 3 月电子版
20.PMID:25795280。
28. Akhundov, K & Pietramaggiore, G & Waselle, L & Darwiche, Salim & Guerid, S & Scaletta, C & Hirt-Burri, Nathalie & Applegate, LA & Raffoul, Wassim. (2012). 开发一种经济有效的富含血小板血浆 (PRP) 制备方法,用于局部伤口愈合。烧伤和火灾灾害年鉴。25. 207-13。
29. 尼科利 F、巴尔扎尼 A、拉泽里 D、詹蒂莱 P、奇尔加 RM、迪帕斯夸利 C、尼科利 M、博基尼 I、Agovino A, Cervelli V. 使用富含血小板血浆凝胶和 Hyalomatrix 治疗严重化脓性汗腺炎。Int Wound J. 2015 年 6 月 ;12(3):338-43。doi:10.1111/iwj.12117。2013 年 7 月 9 日电子版。PMID:23834343;PMCID:PMC7950912。
- 30.塞拉伊诺·GF、多米尼扬尼·A、吉里塔诺·F、罗西·M、库达·A、卡罗莱奥·S、布雷西亚·A、伦祖利·A。胸骨切开头伤口内的富含血小板的血浆可降低胸骨伤口感染的发生率。Int Wound J. 2015 年 6 月 ;12(3):260-4。doi: 10.1111/iwj.12087。2013 年 5 月 21 日电子版。
PMID:23692143;PMCID:PMC7950781。
31. Andia I, Abate M. 膝关节关节炎:透明质酸、富含血小板血浆还是二者相关?Expert Opin Biol Ther. 2014 年 5 月 ;14(5):635-49。doi: 10.1517/14712598.2014.889677。2014 年 2 月 17 日电子版。PMID: 24533435。
32. Iio K,Furukawa KI,Tsuda E,Yamamoto Y,Maeda S,Naraoka T,Kimura Y,Ishibashi Y.透明质酸诱导富含血小板的血浆释放生长因子。亚太运动医学与关节康复技术杂志。2016 年 2 月 28 日 ;4:27-32。doi:10.1016/j.asmart.2016.01.001。PMID:29264260;PMCID:PMC5730656。
33. Vetrano M,Ranieri D,Nanni M,Pavan A,Malisan F,Vulpiani MC,Visco V. 透明质酸 (HA)、富含血小板的血浆和体外冲击波疗法 (ESWT) 促进人类软骨细胞体外再生,ESWT 介导的 CD44 表达增加增强了它们对 HA 治疗的敏感性。PLoS One。2019 年 6 月 28 日 ;14(6):e0218740。doi:10.1371/journal.pone.0218740。PMID: 31251756;PMCID:PMC6599220。
34. 桑切斯 M、德尔加多 D、桑切斯 P 等人。关节内和骨内的组合注射富含血小板血浆治疗重度膝关节关节炎:一项初步研究。Biomed Res Int. 2016;2016:4868613。doi:10.1155/2016/4868613

35. Satin AM, Norelli JB, Sgaglione NA, Grande DA. 联合使用白细胞贫乏血小板治疗的效果丰富的血浆和透明质酸对骨髓间充质干细胞和软骨细胞代谢的影响。CARTILAGE。2019 年 7 月。doi:10.1177/1947603519858739
36. Sundman EA, Cole BJ, Karas V, Della Valle C, Tetreault MW, Mohammed HO, Fortier LA. 富含血小板血浆在骨关节炎中的抗炎和基质修复机制。Am J Sports Med. 2014 年 1 月;42(1):35-41. doi: 10.1177/0363546513507766。Epub 2013 年 11 月 5 日。PMID:24192391。
37. Russo F, D Este M, Vadalà G, Cattani C, Papalia R, Alini M, Denaro V. 富血小板血浆和透明质酸混合物用于治疗骨关节炎:流变学和生物学评价。PLoS One. 2016 年 6 月 16 日;11(6):e0157048. doi: 10.1371/journal.pone.0157048。PMID:27310019;PMCID:PMC4911091。
38. 陈伟红、罗文成、许伟哲、魏宏建、刘恒宇、李千荷、Szu-Yu Tina Chen、Ying-Hua Shieh、David F. Williams、Win-Ping Den. 透明质酸和富含血小板的血浆对骨关节炎治疗中软骨再生的协同合成代谢作用。生物材料,第 35 卷,第 36 期,2014 年,第 9599-9607 页,ISSN 0142-9612, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.07.058>。
39. 周艳,王建华. PRP对肌腱病的治疗效果:基础科学综述研究。Biomed Res Int. 2016;2016:9103792. doi:10.1155/2016/9103792。电子版 2016 年 8 月 16 日。PMID: 27610386;PMCID:PMC5004020。
40. Zhou Y, Zhang J, Wu H, Hogan MV, Wang JH. 含白细胞的和纯富血小板血浆 (PRP) 对肌腱干细胞/祖细胞的影响 - PRP 应用对肌腱损伤临床治疗的意义。干细胞研究治疗。2015 年 9 月 15 日;6(1):173. doi:10.1186/s13287-015-0172-4。PMID:26373929;PMCID:PMC4572462。
41. 周艳,王建华. PRP对肌腱病的治疗效果:基础科学综述研究。Biomed Res Int. 2016;2016:9103792. doi:10.1155/2016/9103792。电子版 2016 年 8 月 16 日。PMID: 27610386;PMCID:PMC5004020。
42. Dallaudière B, Meyer P, Hummel V, Perozziello A, Peuchant A, Moreau-Durieux MH, Silvestre A, Pelé E, Wakim N, Loriaut P, Boyer P, Schouman-Claeys E, Serfaty JM, Pesquer L. 第一次注射反应不完全的情况下第二次肌腱内富血小板血浆注射的疗效:三年随访经验。诊断间期成像。2013 年 9 月;94(9):871-7. doi:10.1016/j.diii.2013.05.010。电子版 2013 年 8 月 6 日。PMID:23931981。

43. Fitzpatrick, Jane & Bulsara, Max & Zheng, Ming-Hao. (2016). 血小板聚集的有效性
富血浆在肌腱病治疗中的作用:随机对照临床试验的荟萃分析。《美国运动医学杂志》。45. 10.1177/0363546516643716。
44. Hanisch K, Wedderkopp N. 两例病例系列中富血小板血浆 (PRP) 治疗非插入性跟腱病:富白细胞和贫白细胞 PRP 之间的效果无
显著差异。Orthop Res Rev. 2019 年 4 月 8 日;11:55-60。doi:10.2147/ORR.S187638。

PMID:31040726;PMCID:PMC6460817。
- 45.斯科特A、拉普拉德RF、哈蒙KG、Filardo G、Kon E、德拉维拉S、巴赫尔R、莫克斯内斯H、
Torgalsen T、Lee J、Dragoo JL、Engebretsen L. 富血小板血浆治疗髌腱病:富白细胞 PRP 或贫白细胞 PRP 与盐水的随机对照试
验。
Am J Sports Med.2019 年 6 月;47(7):1654-1661。doi: 10.1177/0363546519837954。电子版 2019 年 4 月 30
日。PMID:31038979。
46. John Mair-Jenkins,Maria Saavedra-Campos,J. Kenneth Baillie,Paul Cleary,Fu-Meng Khaw、
Wei Shen Lim,Sophia Makki,Kevin D. Rooney、恢复期血浆研究组、Jonathan S. Nguyen-Van-Tam,Charles R. Beck,Ana
LP Mateus,Simone Reuter,Jinho Shin,Xiaolin Xu,Dmitriy Pereyaslov,Irina Papieva,Anders Tegnell,Hélène
Englund,Åsa Elfving,Rebecca Cox,Kristin Greve-Isdahl Mohn,Yingjie Feng Jenkins、恢复期血浆和高免疫球蛋白治疗病毒
性重度急性呼吸道感染的有效性:系统评价和探索性荟萃分析,《传染病杂志》,第 211 卷,第 1 期,2015 年 1 月 1 日,第
80-90 页,https://doi.

org/10.1093/infdis/jiu396

第 12 章

美容和抗衰老医学中的重组生长因子

伊万·阿法纳索夫、雅罗斯拉夫·马萨洛夫、叶卡捷琳娜·沃罗布耶娃、

谢尔盖·拉林

联系人:IM Afanasov

电子邮件:afanasovivan@gmail.com

介绍

本章涵盖以下内容:生长因子及其作为信号分子的作用;作为皮肤老化标志的生长因子分泌减少;抗衰老和美容医学中应用生长因子的传统和前沿方法;以及生长因子有效解决的各种美容问题。阅读本章后,抗衰老医学专家和美容师都将能够实施新技术和方法,有效治疗和控制与年龄相关的皮肤问题。此外,诊所的程序组合将大大丰富,包括以下内容:几乎全年使用的生长因子的分段光热分解;伴随生长因子的射频微针治疗,可立即康复;以及针对面部、头发和身体问题的多余生长因子疗法。

生长因子作为细胞之间的信号分子或分子信使

一般来说,器官可以看作是生物体内执行特定功能的不同类型的细胞和组织的集合。任何器官要想成功运作,组织之间单个细胞之间建立正确的相互作用至关重要。如果我们想到一个

如果把器官比作一个工厂,那么细胞外基质就是生产室,细胞就是工人。
信号分子在工人之间起着信息的作用,所有这些信息的多样性构成了工厂的内部沟通系统。

这些信号分子在大多数情况下是蛋白质,即细胞因子和生长因子。
在人体中,这些分子与细胞受体相互作用,确保健康的组织功能。
它们启动一系列生化反应,协调细胞生长、发育、分裂、分化的过程,以及释放必要的调节分子和细胞的特定功能,例如成纤维细胞产生胶原蛋白。细胞因子和生长因子在生物调节、化学调节、免疫调节和维持体内器官和组织的细胞平衡方面发挥着重要作用。

GF 与靶细胞受体之间的相互作用被称为“钥匙和锁相互作用”(图 1),在修复和伤口愈合中得到了详细研究 [1]。早期研究阐明了不同细胞类型出现的顺序和时间过程及其在愈合伤口中不断变化的表型。然而,调节构成伤口愈合过程的组织重塑的机制仍未完全了解。驱动组织重塑的调节过程的一个重要组成部分包括不同的生长因子和细胞因子,它们决定驱动组织重塑的反应的细胞类型和组织特异性。

其基因表达的调节是确定导致伤口愈合的组织重塑出现的时间和顺序的关键组成部分。这些特性的协调有效地定义了伤口愈合过程。过去几年,在识别、分离、克隆和表征生长因子和细胞因子的特性以及它们在伤口愈合模型中的应用方面取得了显著进展。从它们的使用中学到的最重要的一课似乎是,生长因子和细胞因子在启动和加速从损伤到修复的正常过程中起着重要作用。生长因子是“触发器”,它开启了对导致伤口愈合的渐进式组织重塑至关重要的下游通路的顺序激活。人类 GF 是唯一能够在人体内打开这种锁定机制的分子 [2]。每对 GF 细胞的生化过程(所谓的信号通路)的进一步序列都是独一无二的,也详细描述了 [3]。信号通路决定了某些 GF 的功能。表 1 总结了抗衰老医学中重要的大部分 GF 的功能。

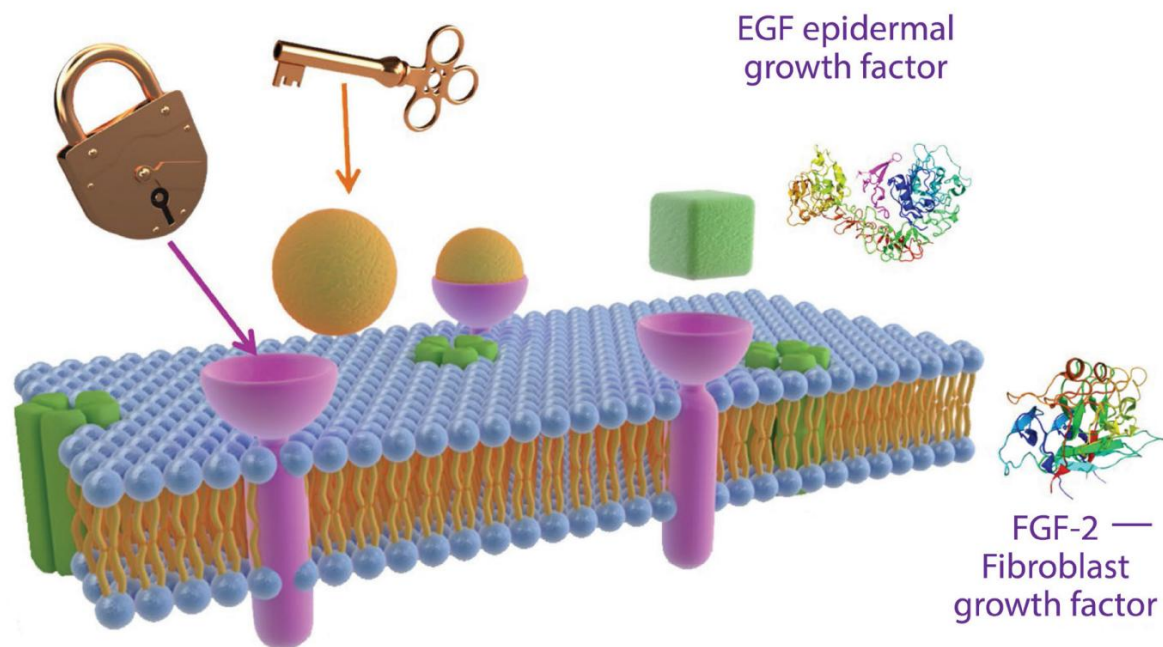


图 1. GF与其受体之间的键锁相互作用。

表 1.控制皮肤老化的 GF

生长 因素	来源	功能	学习
血小板衍生生长因子 血小板衍生生长因子	血小板、巨噬细胞、内皮细胞、角质形成细胞	刺激成纤维细胞和内皮细胞分裂。 刺激细胞外基质酶、纤连蛋白和透明质酸的合成。 刺激血管生成、伤口收缩;重塑	[4][5]
转化生长因子β – TGF-β	血小板，T 淋巴细胞、巨噬细胞、内皮细胞、角质形成细胞和成纤维细胞	吸引并激活中性粒细胞、巨噬细胞、成纤维细胞。 吸引中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和成纤维细胞。 刺激角质形成细胞迁移、血管形成和纤维增生。 抑制角质形成细胞的增殖。 诱导 TGF-β 的合成 调节细胞外基质的合成	[6]
表皮生长因子 表皮生长因子	血小板、巨噬细胞	刺激角质形成细胞和成纤维细胞的分裂。 刺激角质形成细胞的迁移	[7][8]
成纤维细胞生长因子 (FGF) 家族	巨噬细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、内皮细胞、成纤维细胞	吸引成纤维细胞 刺激成纤维细胞和角质形成细胞的分裂。 刺激角质形成细胞迁移、血管化、伤口收缩和基质沉积	[9][10]
角质形成细胞生长因子 – 卡博格 (FGF-7)	成纤维细胞	刺激角质形成细胞的迁移、增殖和分化	[11]

胰岛素样生长因子 胰岛素样生长因子-1	巨噬细胞、成纤维细胞	刺激胶原蛋白和细胞外基质其他成分的合成,以及角质形成细胞的迁移和成纤维细胞的增殖。	[12]导致受体酪氨酸激酶活性的激活。激活的受体磷酸化多种底物,包括胰岛素受体底物 (IRS)
血管内皮生长因子 血管内皮生长因子	角质形成细胞	增加血管通透性 刺激内皮细胞分裂	[13], [14]

单个 GF 协调特定细胞之间的相互作用。同时,GF 是具有复杂活性的分子:多个 GF 可以针对一种细胞类型,一个 GF 可以针对几种可以相互增强的细胞类型(所谓的多效性)。多个 GF 可以成功排除人体中多个细胞和组织之间的通讯,这使得 GF 混合物在美容和抗衰老医学中具有很高的利用率。GF 及其混合物提供了机会:

- 恢复成纤维细胞的健康功能;
- 恢复细胞的自然蛋白质合成,包括弹性蛋白和胶原蛋白以及透明质酸;
- 使微循环正常化,影响血管/血管壁的质量,激活内皮细胞的工作;
- 成功激活毛囊细胞的成熟并恢复健康的头发生长。

皮肤老化伴随GF分泌减少

随着年龄的增长,人体会因氧化应激和紫外线照射而积累损伤。这种损伤会以多种方式明显阻碍组织工厂的工作流程,例如 ECM 降解、信号通路受损和整体细胞活动。细胞无法接收足够的信号,因此无法对信号分子的刺激做出适当的反应,从而无法正常运作。

研究报告了年龄和生长因子浓度之间的相关性 [15-20]。作为这种相关性的一个例子,我们来看看皮肤老化的显著结果:皱纹。皱纹的产生是由于真皮层中成纤维细胞产生的胶原纤维数量减少。随着年龄的增长,成纤维细胞的活性和总体数量会下降 [15]。

支持成纤维细胞生长和功能的GF是bFGF (碱性成纤维细胞生长因子)。
其他调节胶原蛋白合成的 GF 包括 TGFβ 和 EGF。这些 GF 共同诱导真皮

通过胶原蛋白、弹性蛋白和葡萄糖氨基聚糖的合成和分解,以及刺激血管生成和表皮再生,进行重塑。30 年后,bFGF、EGF 和 TGFβ 浓度显著下降,这与该年龄段皱纹的出现和发展密切相关 (表 2)。

表 2.不同年龄组 GF 浓度下降情况

生长因子	年龄范围,年份	浓度下降,%	学习
表皮生长因子	30-50+	63%	[16]
	7-50	95%	
碱性成纤维细胞生长因子	30-68	65%	[17]
转化生长因子β	34-66	32%	[18]
血管内皮生长因子	18-30	30%	[19]
	30-60	没有重大变化	

显然,GF 的浓度在整个生命过程中都会发生变化。根据体表面积校正的 EGF 血清水平从 7 岁到 50 多年下降了 10 倍,30 年后大幅下降 [16]。bFGF 浓度也大幅下降;在研究 30-68 岁人群时观察到稳定的相对下降 [17]。在活跃生长期,VEGF 浓度较高,尽管 28-

Malamitsi-Puchner 等人报告称,在 59-78 岁的老年人中,TGFβ 水平最高。[19] 血清中的 TGFβ 水平也随年龄增长而降低,在 38 至 63 岁之间,TGFβ 水平下降了 32%[18]。

GF 浓度随年龄下降的机制尚有争议。其中一种机制涉及影响 GF 信号通路的氧化应激 [20]。其他机制认为血糖水平升高导致蛋白质糖化 [21] 和环境压力 [22]。尽管如此,皮肤“工厂内部通讯系统”多年来产生的信号越来越少,而 GF 浓度降低是衰老的标志,这一点毋庸置疑。幸运的是,再生和抗衰老专家找到了合理的方法来克服这种因年龄而导致的下降。

GF 的来源

前列腺素受体

富血小板血浆 (PRP) 程序是获得与人体蛋白质混合的最传统和最流行的方法。PRP 的有效性基于血小板脱粒过程,随后释放 GF 和细胞因子。临床研究表明,PRP 对有美容问题 (抗衰老程序、脱发、痤疮和痤疮后治疗) 的年轻患者相当有效,但对于 50 岁以上的患者和无补偿患者,PRP 的有效性会大大降低。这是什么原因造成的?

首先,PRP 是一种含有 GF 的未定义成分混合物。这种混合物的确切成分无法预测,因为它直接取决于生物体的个体特征。最近的研究表明,不同患者血浆中单一 GF 的浓度相差高达 10 倍,而同一患者在不同日期的浓度相差高达 2 倍 [23]。因此,这种混合物中蛋白质的浓度是不可重复的,并且尽管 PRP 在一位患者身上被证实有效,但医生无法确定该程序在另一位患者身上是否同样有效。

其次,随着年龄的增长,释放的 GF 浓度会降低,因此 PRP 在老年人群中的有效性会降低。此外,PRP 还含有促炎细胞因子和其他分子 [24]。

尽管如此,PRP 仍然是大多数诊所中非常受欢迎且易于接受的治疗方法,甚至已经应用于美容医学以外的新领域 (整形外科、外科手术)。这些可能在不久的将来成为抗衰老疗法的热门话题。

随着对 GF 作用的清晰认识,PRP 的优点和缺点也随之显现。有没有其他方法可以获取生长因子?答案来自制药行业。

重组技术

自 20 世纪 80 年代以来,药品制造商一直在使用无需处理人体组织即可生产人体蛋白质的方法。胰岛素的生产就是一个典型的例子。使用类似的技术,现在可以获得其他蛋白质,包括 GF 和细胞因子。这种生物合成的人体蛋白质称为重组。由这些蛋白质制成的鸡尾酒是 PRP 的安全且用途广泛的类似物。它们使专业人员能够对自己的行动充满信心,通过他们了解的 GF 受体相互作用与细胞进行交流,从而控制和预测其行动的结果 (图 2)。

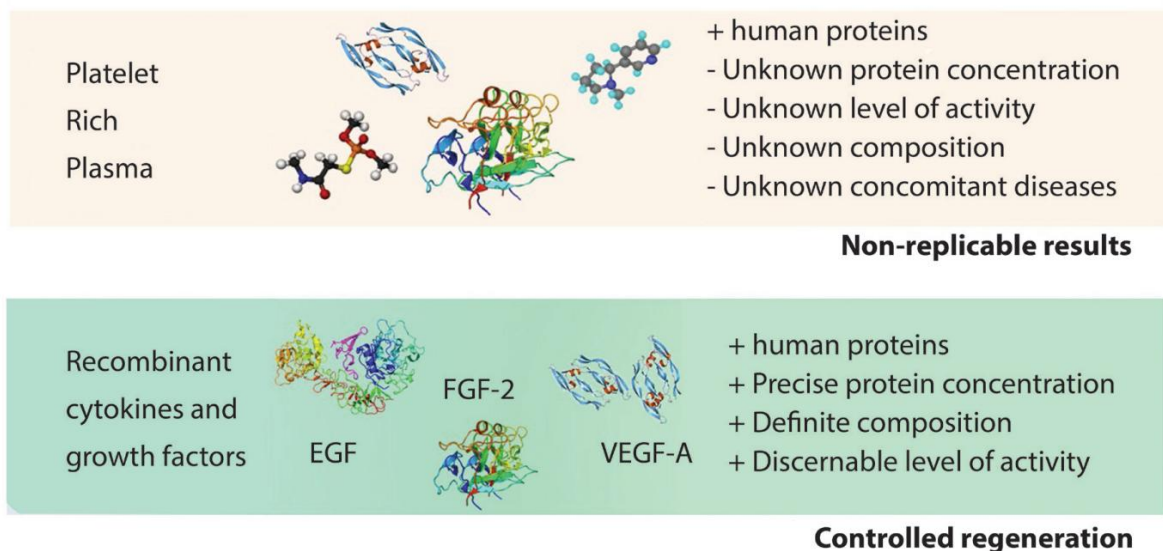


图 2. PRP 与重组 GF。

根据所使用的 GF 混合物,当今的美容师可以实现以下目标:

- 提升效果,顾客可以感受并观察到皮肤恢复活力的累积效果,皮肤每天都变得更有弹性、更紧致;
- 无疤痕再生,即由于信号到达每种细胞,逐层愈合而不是浅表上皮化;
- 平衡痤疮的炎症元素,从而使即使患有严重痤疮病变的患者也能在 3-5 天内注意到皮肤健康功能的恢复;
- 色素毛发活跃生长,发生在具有脱发或头发稀疏的主要症状以及存在各种类型脱发的患者中。

重组方法

重组人蛋白是利用基因工程方法获得的。从基因到蛋白质的完整开发和生产周期通常包括几个阶段(图3)。首先,合成一个基因序列,该序列编码人体所需的蛋白质。人类基因组中的基因序列和编码的GF早已为科学家所熟悉。然后将基因插入载体,载体被递送到细胞中,随后由细胞用来合成目标蛋白质。

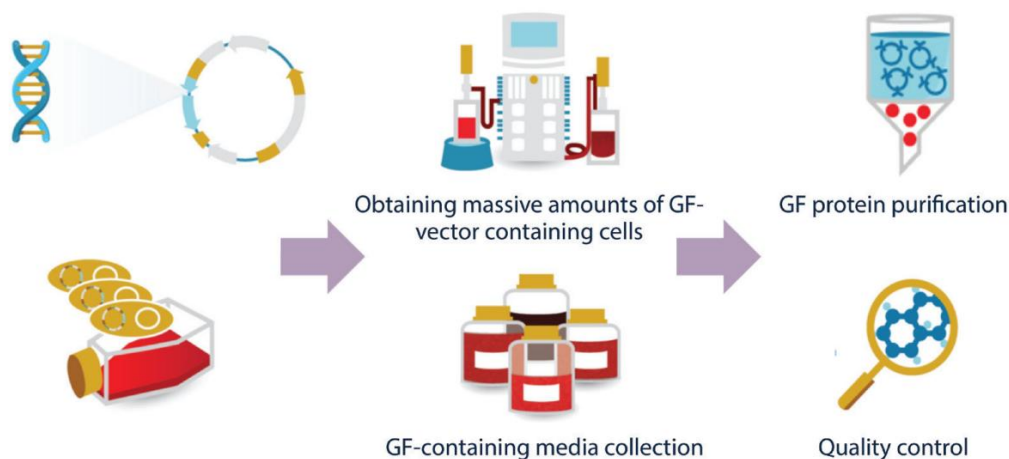


图3.重组方法方案。

表达系统

在培养过程中,生产细胞将重组蛋白分泌到培养基中,随后分离、纯化并进行质量控制。正确选择重组蛋白的表达方法对于获得高质量的蛋白质产品非常重要 [25]。为了使蛋白质正常发挥作用,正确的翻译后修饰(核糖体合成后的化学修饰)非常重要,不同的表达系统以不同的方式进行这种修饰,并影响最终产品的活性。

在大多数情况下,在生产人类重组蛋白时,会使用细菌表达系统(例如大肠杆菌细胞)。大肠杆菌细胞是大量生产重组蛋白的最快方法。它们易于培养,生长迅速,并且易于转染。

然而,与真核生物细胞相比,它们对蛋白质进行翻译后修饰的可能性有限;它们不具备人类蛋白质正确折叠和翻译后修饰所必需的细胞器 [26]。

一般认为,基于哺乳动物细胞的表达系统在生产重组蛋白方面的效率低于细菌表达系统。稳定转染的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞每天每升只能表达最多几克重组蛋白 [27, 28]。尽管哺乳动物细胞的最终蛋白质产量较低、更难处理且所得蛋白质的成本高于细菌,但它们具有进化先进的组装机制。正确的组装和所有翻译后修饰对于蛋白质的活性都是必不可少的。没有一种生物能够应对人类重组蛋白的正确组装和正确的翻译后修饰,但自 2010 年代以来,哺乳动物细胞和哺乳动物表达系统也已用于生产重组 GF。

纯化和质量控制

产生的重组蛋白经过分离和色谱纯化阶段。它们可使所需蛋白的纯度高达 99%,不含培养基成分和化学或生物杂质。在质量控制阶段,GF 的功能性和特定生物活性得到确认。

所有这些生产阶段都会产生一种与人类蛋白质百分之百相同的生物合成产品,并且不包含来自动物或人类组织和细胞的材料。在生产阶段获得高质量的蛋白质产品还不能保证美容师手中的产品具有所需的特性。毕竟,从生产阶段到化妆品与患者见面之间需要时间,在此期间蛋白质不会失去活性。

固体还是可溶性?

在溶液中长期保存期间,蛋白质分子会失去其生物活性。水溶液中的蛋白质变性速度比干蛋白质更快。在溶液中,不仅蛋白质的四级和三级结构,甚至二级和一级结构都会受到干扰,从而导致生物活性丧失。即使是分子量 (Mm) 最小的 GF (6 kDa)EGF,在有水的情况下也会失去其生物活性,因此不可能将其长时间保存在水溶液中 [29]。其他具有较高 Mm 的 GF 组织方式更复杂,变性速度更快,在溶液中的稳定性也低于 EGF。

为了保存蛋白质,使用冷冻干燥的方法,也称为冻干法。

在冻干过程中,通过在真空中升华材料中的冰来干燥冷冻状态,从而去除样品中的水分,而不会破坏蛋白质的天然结构并减缓或停止生化反应。因此,蛋白质对外界因素的抵抗力更强,并在较长的储存期内保持其原有特性。通过冻干干燥的蛋白质在水、盐水或其他水基溶剂中具有良好的溶解性,可轻松用于化妆品和抗衰老目的。这种储存方法还可以保持所得产品的纯净形式,无需使用防腐剂、溶剂和稳定剂。

以一次性使用的剂量以冻干形式储存在小瓶中可被认为是包括 GF 在内的蛋白质制剂的理想选择。

美容医学中 GF 的给药方法/GF 治疗程序

为了从含有 GF 的产品中获得预期的焕肤效果,这些分子必须被正确地输送到皮肤的目标层,在那里它们才能发挥作用。否则,它们的活性将无法得到发挥。因此,将活性分子输送到皮肤内层的方式是 GF 产品有效性的关键条件。

前列腺素受体

对于 PRP 或 PRP 相关手术,注射是最佳给药方式。它既适用于纯 PRP,也适用于 PRP 与生物聚合物的混合物(用于骨科手术)。

在某些情况下,PRP 可以局部应用:直接使用或以凝胶形式使用 - 并且仅在皮肤受损的情况下使用,即激光消融或伤口后。

重组GF

GF 是较大的分子,如果局部使用,其穿透皮肤屏障的能力非常有限。

人体皮肤主要由三层组成:表皮、真皮和皮下组织 [30]。表皮结构致密,由五层组成:角质层、透明层、颗粒层、棘层和基底层。角质层是一种坚固而柔韧的结构,由几层扁平细胞形成,这些细胞是角质化的死亡表皮细胞。由于角质层较大(平均 > 15000 Da),因此 GF 和细胞因子分子无法穿透表皮的角质层。尽管如此,有数据表明,少量表面应用的 GF 仍能穿透表皮表层并启动真皮细胞的活动 [31]。它们很可能通过汗腺或毛囊渗透 [26, 32, 33]。少量的生长因子渗透到表皮中,可以触发成纤维细胞分泌生长因子,进而启动真皮成纤维细胞的活化和增殖,导致细胞外基质的重塑和再生[26]。

然而,有一个基本的“500 Da 规则”:分子量超过 500 Da 的分子无法有效穿过角质层 [34]。大多数 GF 的分子量在千道尔顿范围内(VEGF 为 38.2 kDa,PDGF 为 9-54 kDa)。为了使这些大分子成功穿过透皮屏障,需要进行各种操作来增加屏障的渗透性(图 4 和 5),包括化学渗透促进剂(CPE),如生物分子、纳米颗粒和物理手段。

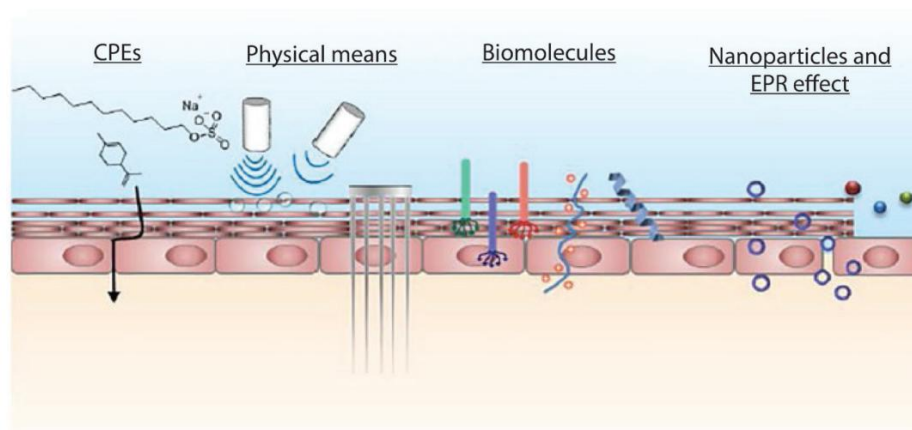


图 4.克服生物屏障的策略总结。改编自 [35]。

有关更多详细信息,请参阅[35]中讨论的策略。据我们所知,CPE、生物分子和纳米颗粒可能对较小的分子有效,而对于GF,独特的物理方法可能具有很高的功效。

主动运输的物理技术包括热技术(激光或射频)、电技术(离子电渗疗法和电穿孔)和机械技术(微针、超声波)。

所有这些技术在一定程度上都可以用于增强 GF 的渗透,而激光消融、微针方法(微针本身或射频辅助技术)和气压电渗疗法似乎是有效的,将在下面详细讨论。

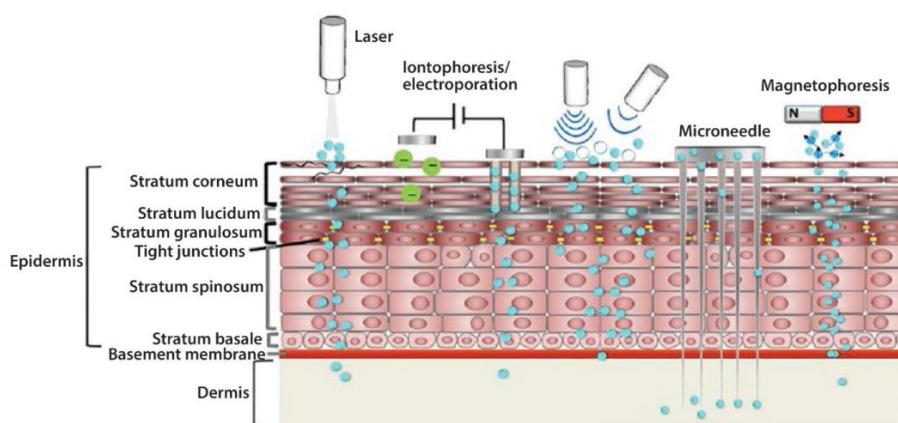


图 5.增强穿透生物屏障的物理方法。

蓝点代表治疗;单频/双频超声下的白色圆圈代表微泡。转载自[35]。

光热分解（激光烧蚀）

激光换肤基于单色光辐射的使用,这种辐射在暴露于组织后会导致选择性光热分解。因此,目标组织吸收激光辐射的能量并将其进一步转化为热量。选择性蒸发皮肤层可以去除各种皮肤瑕疵,包括面部皱纹、老年斑和痤疮疤痕。激光消融可以高精度地去除死细胞。去除角质层后,皮肤的主动再生过程开始启动,导致皮肤修复和外观显著改善。光热分解的结果是形成伤口表面。如果此时在其上涂抹含有 GF 的精华液,那么活性分子将轻松快速地渗透到皮肤的深层,这将大大增强光热分解的恢复活力效果。

激光烧蚀非常有助于将药物和生物活性分子输送到皮肤。因此,Oni 等人 [36] 在动物模型中表明,点阵激光可以增加表面应用利多卡因的透皮吸收。最近,已证明接受激光换肤术和点阵烧蚀激光的患者对利多卡因的吸收增强。

Bloom、Meesters、Tian 等人 [37-39] 在类似实验中证实,烧蚀或分段烧蚀激光破坏表皮结构可绕过角质层,从而促进药物局部输送到皮肤中。从激光剥皮手术到上皮再生完成的时间是使用具有生物活性分子的药物的最佳时间 [40]。因此,在激光手术损伤的皮肤上浅表使用含有生长因子的药物是将其输送到真皮层的方法之一。使用生长因子可显著加速受损皮肤的再生,缩短激光手术后的康复期。

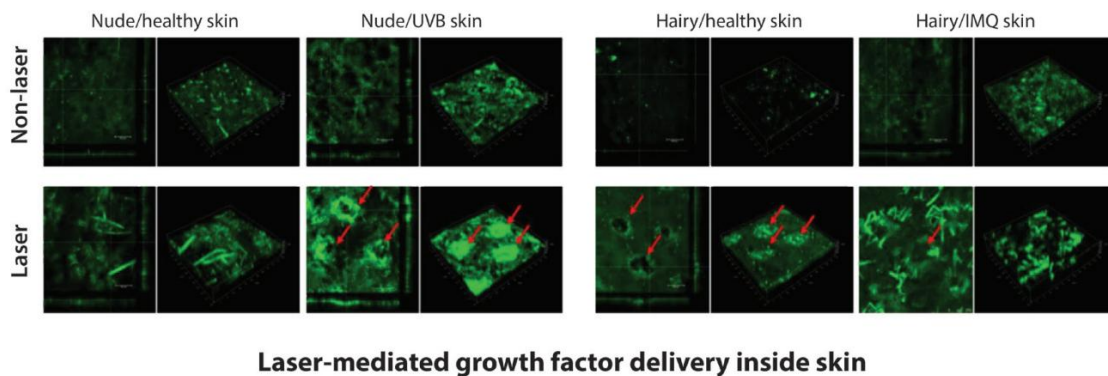


图 6.激光介导的 GF 输送至猪皮肤。改编自 [41]

微针疗法

还有另一种将 GF 输送到皮肤的有效方法:微针治疗后立即进行表面应用。在治疗过程中,使用医用微针滚轮将细小的微针刺穿表皮。皮肤的微损伤会刺激生长因子的释放、胶原蛋白和弹性蛋白的合成。同时,表皮基本保持完整,并最大限度地减少副作用。美容师使用微针治疗皮肤瑕疵,如皱纹、妊娠纹、疤痕和色素沉着过度 [42]。微针还可用于通过角质层形成的孔隙进行有效的透皮药物输送,使许多药物(如胰岛素和蛋白质疫苗)渗透到皮肤内层 [40, 43-45]。医生经常使用微针将 PRP 输送到皮肤 [46]。当今的尖端方法是在微针治疗后立即应用重组 GF 混合物,因为它们具有多功能性、安全性和一致的效果。

射频微针RF 通过加热网状真皮层来实现

皮肤收紧,从而触发愈合级联,导致胶原蛋白形成。微针通过将能量传递到皮肤的一定深度以及微针作用本身来推进该技术。

为了将 GF 输送到皮肤,人们还可以使用更多涉及控制皮肤创伤的程序:微针、干压、冷等离子等。根据丰富的设备,抗衰老专家可以选择最佳方案,也可以选择非创伤性程序。

气压电泳

通过此过程,无需使用组织处理、离心和注射即可将 GF 输送至真皮。气压电渗疗法(也称为气液输送)是使用一种通过喷嘴将压缩气体高速输送到皮肤的设备进行的 [47, 48]。

如今,人们非常关注减缓和逆转面部衰老过程。多年来,美容医学主要基于手术方法,但现在,为了解决皮肤老化问题,人们越来越关注非侵入性、可能无痛的手术,这些手术可以保证患者快速康复。从这个角度来看,使用化学剥皮和磨皮来实现皮肤年轻化的使用在世界范围内正在增长。

这些技术还可用于治疗皮肤色素沉着异常,以及去除角化病、雀斑、痤疮和其他皮肤相关疾病。JetPeel™-3 是最有趣、最安全、最无痛的设备之一,可用于有效的抗衰老面部治疗。目的

本研究的目的是从对面部年轻化程序的简短回顾开始评估该设备的功效。方法这种医疗设备的基本作用机制是恒定的高压空气流输送,包括氧气,混合不同的化学化合物,如去角质分子、抗氧化剂、维生素和透明质酸,以机械方式强制穿过皮肤表面。这里我们报告了一种在 20 名成年志愿者中测试的 JetPeel™-3 临床应用的新方法,包括除了标准方案之外的麻醉剂、卡波卡因和灭菌剂,即氯己定。事实上,皮肤表面的消毒和灭菌是每一种抗衰老或治疗程序的特殊步骤。

该程序通过多次向皮肤注射透明质酸来实现面部年轻化。JetPeel™-3-卡波卡因方案的麻醉效力已与 Emla 霜剂方案的麻醉效力进行了比较。结果与用 Emla 霜剂治疗的半脸相比,患者在用 JetPeel™-3 治疗的半脸中感受到的自发性疼痛感明显较低 ($P<0.001$)。使用两相流,其中射流由气体 (氧气和二氧化碳)和液体微滴组成。该装置以超音速高压喷射气液混合物 (液滴大小高达 40 微米,飞行速度约为 300 米/秒)。该射流进行深层但柔和温和的治疗,同时将有物质引入真皮上层,例如 GF。

GF与压缩气体和液体一起输送到皮肤,与受体相互作用

细胞表面,患者可以观察到皮肤的逐渐变化。使用气液蛋白质输送方法,专家们实现了皮肤的显著抗衰老转变,快速消除痤疮元素,并且由于多种模式,甚至可以治疗疤痕。

此外,气液护理仪还能将活性蛋白分子直达毛囊口,这意味着它们可以成为毛发学家手中对抗脱发和发质恶化的有力武器。

与上述侵入性方法相比,气压疗法中,由于微粒化液滴流动的作用和蛋白质分子的输送,可以进行淋巴引流按摩。我们可以实现软组织 (细胞间隙、水肿区、淋巴淤滞、血肿、浸润、局部脂肪沉积、肌肉和筋膜)的深层按摩、皮肤清洁、表皮角质细胞的脱落以及组织的紧急保湿。通过令人愉悦的非侵入性程序,可以对患者的皮肤产生深层影响,具有立竿见影的积极效果和逐渐自然的效果

转型。

GF在医学和美容领域的应用经验和前景

目前,含有 EGF 的化妆品在世界各地的销售量正在积极增长。其直接的生物学功能是加强表皮 (皮肤的上层) 的代谢过程。同时,皮肤本身的相当多的关键细胞,如成纤维细胞、血管细胞、免疫系统细胞,也需要随着年龄的增长而得到支持。

解决方案是使用多种生长因子和细胞因子 (FGF、VEGF、GM-CSF 等) 来提供和刺激皮肤下层或真皮本身的细胞。

多靶点鸡尾酒疗法可以针对皮肤细胞功能的关键机制:胶原蛋白合成、血管结构正常化、克服对单个病原体的免疫力,进而解决目前美容实践中最常见的问题 皮肤干燥、刺激、机械损伤、糜烂、皱纹、衰老等。鸡尾酒疗法中持续作用的 GF 可以形成恢复营养所需的血管床,从而实现最佳康复,尤其是在创伤性手术后。此外,它还有助于优化上皮化并形成细胞外基质。

这种多目标方法对医生和患者有什么好处?它在抗衰老程序、疤痕治疗、头发修复方面具有明显优势,并且可以使用气压电渗疗法进行无注射治疗。下面我们总结了这种方法的优势和特点:

- 可以治疗再生潜力低的未补偿患者。以前,此类患者无法进行激光消融、分段微针射频治疗和其他创伤性手术;可以实现最佳 (最快) 康复,比使用传统乳霜和精华液至少快 2 倍,即使是高参数分段消融也可以在周末完成手术 (图 7) ;
- 无色素沉着 (图8) 。



图 7.患者 A,Er:YAG 光热分解。左:康复期使用的常规血清。右:使用的重组 GF 混合物。



图 8.患者 B. Er:Yag 联合光热分解疗法,随后采用重组 GF 混合物进行局部治疗。

在疤痕治疗和预防中,可以实现与天然皮肤最佳的颜色和弹性匹配。它可用于治疗低、正常或肥厚性疤痕以及预防疤痕(图 9-11)。



图 9.患者 C.、CO2接受激光光热分解治疗,随后进行重组 GF 混合物局部治疗。



图 10.条纹治疗 :微针疗法结合 3 种 GF 混合物疗法。



图 11.使用 GF 混合物预防疤痕。缝合时仅使用一次。

在头发修复过程中,经过 3 次治疗后脱发减少,第 5 次治疗后头发生长受到刺激,头发厚度平均增加 10%,色素毛发生长,并且即使在没有局部治疗的情况下 6 至 12 个月也能保持效果 (图 12)。



图 12.使用气压电渗疗法输送的 GF 混合物促进毛发生长。

参考

1. TF Deuel 和 Y. Chang,《增长因子》,第四版,爱思唯尔,2013 年。
2. WWA Schamel 和 TP Dick,“信号转导:并行分布式处理解释的生长因子特异性”,*Med. Hypotheses*,第 47 卷,第 3 期,第 249-255 页,1996 年,doi:10.1016/S0306-9877(96)90088-2。
3. AT Grazul-Bilska 等人,“伤口愈合:生长因子的作用”,*今日药物*,卷。39,没有。10,p。787,2003 年,doi:10.1358/dot.2003.39.10.799472。
4. C.-H. Heldin,《血小板衍生生长因子(PDGF)》,《激素百科全书》,Elsevier,2003 年,第 231-237 页。
5. J. Andrae,R. Gallini 和 C. Betsholtz,“血小板衍生生长因子在生理学和医学中的作用”,*Genes Dev.*,第 22 卷,第 10 期,第 1276-1312 页,2008 年,doi:10.1101/gad.1653708。
6. K. Tzavlaki 和 A. Moustakas,“TGF- β 信号传导”,《生物分子》,第 10 卷,第 3 期,第 1-38 页,2020 年,doi: 10.3390/biom10030487。
7. F. Llorens 等,“EGF 依赖性转录组的多平台评估
微阵列和深度标签测序分析”,*BMC Genomics*,第 12 卷,第 1 期,第 326 页,2011 年 12 月,doi: 10.1186/1471-2164-12-326。
8. K. Oda,Y. Matsuoka,A. Funahashi 和 H. Kitano,“综合通路图
表皮生长因子受体信号传导”,*Mol. Syst. Biol.*,第 1 卷,第 1 期,2005 年 1 月,doi:10.1038/msb4100014。
9. MR Akl 等,“成纤维细胞生长因子 2 (FGF2 /
bFGF)在实体瘤和血液系统癌症中的个性化治疗,”
肿瘤靶标,卷。7,没有。2016 年 7 月 28 日,doi:10.18632/oncotarget.8203。
10. Q. Hui,Z. Jin,X. Li,C. Liu 和 X. Wang,“FGF 家族:从药物开发到临床应用”,*Int. J. Mol. Sci.*,第 19 卷,第 7 期,第 1875 页,2018 年 6 月,doi:10.3390/ijms19071875。
11. Y. Peng,S. Wu,Q. Tang,S. Li 和 C. Peng,“KGF-1 通过加速伤口收缩
双旁分泌方式抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路”,*J. Biol. Chem.*,第 294 卷,第 21 期,第 8361-8370 页,2019 年 5 月,doi:10.1074/jbc.RA118.006189。
- 12.F.白野和S.-I. Takahashi,“IGF1 的 40 年:IGF1 受体信号通路”,*J. Mol. Endocrinol.*,第 61 卷,第 1 期,第 T69-T86 页,2018 年 7 月,doi:10.1530/JME-17-0311。

13. S. Koch, S. Tugues, X. Li, L. Gualandi 和 L. Claesson-Welsh, “信号转导血管内皮生长因子受体”, *Biochem. J.*, 第 437 卷, 第 2 期, 第 169-183 页, 2011 年 7 月, doi:10.1042/BJ20110301。
14. W. Staels, Y. Heremans, H. Heimberg 和 N. De Leu, “VEGF-A 和血管 β 细胞视角”, *Diabetologia*, 第 62 卷, 第 11 期, 第 1961-1968 页, 2019 年 11 月, doi:10.1007/s00125-019-4969-z。
15. G. Gunin, N. Kornilova, V. Petrov 和 O. Vasilyeva, “数量和数量的年龄变化”人体皮肤成纤维细胞增殖”, *Adv. Gerontol.*, 第 1 卷, 第 4 期, 第 299-303 页, 2011 年 10 月, doi:10.1134/S2079057011040059。
16. S. Meybosch 等人, “健康儿童和成人的表皮生长因子及其影响变量”, *PLoS One*, 第 14 卷, 第 1 期, 第 1-13 页, 2019 年, doi:10.1371/journal.pone.0211212。
17. M. Hurley, G. Gronowicz, L. Zhu, L. Kuhn, C. Rodner 和 L. Xiao, “与年龄相关的“人类间充质来源的祖细胞中 FGF-2、成纤维细胞生长因子受体及 β -Catenin 表达的变化”, *J. Cell. Biochem.*, 第 117 卷, 第 3 期, 第 721-729 页, 2016 年, doi:10.1002/jcb.25357。
18. H. Zhao, H. Zhang, 和 X. Qin, “血清 MFG-E8、TGF- β 1 和与超声确定的动脉粥样硬化严重程度的相关性”, *Mol. Med. Rep.*, 第 16 卷, 第 6 期, 第 9741-9748 页, 2017 年 12 月, doi:10.3892/mmr.2017.7838。
19. A. Malamitsi-Puchner, J. Tziotis, A. Tsonou, E. Protonotariou, A. Sarandakou 和 G. Creatsas, “男性和女性一生中血清血管内皮生长因子水平的变化。” *J. Soc. Gynecol. Investig.*, 第 7 卷, 第 5 期, 第 309-312 页, [在线]。可访问: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11035284>。
20. T. He, T. Quan, Y. Shao, J. Voorhees 和 G. J. Fisher, “氧化暴露损害 TGF- β 途径通过减少人类皮肤成纤维细胞中的 II 型受体和 SMAD3 发挥作用”, *Age (奥马哈)*, 第 36 卷, 第 3 期, 第 1079-1094 页, 2014 年, doi:10.1007/s11357-014-9623-6。
21. M. Portero-Otin 等人, “晚期糖基化终产物前体损害表皮生长因子受体信号传导”, *糖尿病*, 第 51 卷, 第 5 期, 第 1535-1542 页, 2002 年 5 月, doi:10.2337/diabetes.51.5.1535。
22. P. Casado, B. Bilanges, V. Rajeeve, B. Vanhaesebroeck 和 P. R. Cutillas, “环境压力影响代谢和生长因子信号网络的活性并诱导 MCF7 乳腺癌细胞自噬标志物”, *Mol. Cell. Proteomics*, 第 13 卷, 第 3 期, 第 156 页。836-848, 2014 年 3 月, doi:10.1074/mcp.M113.034751。

23. TW Siah 等,“富含血小板血浆中的生长因子浓度对雄激素依赖性脱发:一项受试者内、随机、盲法、安慰剂对照的初步研究,”Exp. Dermatol.,第 29 卷,第 3 期,第 334-340 页,2020 年,doi:10.1111/exd.14074。
24. A. de C. Pochini 等人,“通过开放系统和商用柱获得的富含血小板血浆中细胞因子谱和生长因子的分析”,爱因斯坦(圣保罗),第 14 卷,第 3 期,第 391-397 页,2016 年,doi:10.1590/S1679-45082016AO3548。
25. WH Brondyk,第 11 章选择合适的方法来表达重组 Protein,第 1 版,第 463 卷,C 期.Elsevier Inc.,2009 年。
26. H. Husein 和 RF Castillo,“化妆品:肽、蛋白质和生长因子”,第 1-6,2016 年。
27. FM Wurm,“在培养的哺乳动物细胞中生产重组蛋白治疗剂”,Nat. Biotechnol.,第 22 卷,第 11 期,第 1393-1398 页,2004 年,doi:10.1038/nbt1026。
28. B. Figueroa,E. Ailor,D. Osborne,JM Hardwick,M. Reff 和 MJ Betenbaugh,《使用可诱导的抗凋亡基因 E1B-19K 和 Aven 在中国仓鼠卵巢细胞中生产单克隆抗体时提高细胞培养性能》,《生物技术与生物工程》,第 97 卷,第 4 期,第 877-892 页,2007 年 7 月,doi:10.1002/bit.21222。
29. Amy L. Finkenaur,“含有表皮生长因子的稳定组合物”,EP0267015A2。
30. P. Serrano-Castañeda,JJ Escobar-Chavez,IM Rodriguez-cruz,LM Melgoza 和 J. Martinez-Hernandez,“微针作为药物经皮肤吸收的增强剂及其在医学和美容中的应用”,J. Pharm. Pharm. Sci.,第 21 卷,第 73-93 页,2018 年 3 月,doi:10.18433/jpps29610。
31. H. Sundaram 等,“局部应用生理平衡生长因子:一种新皮肤复原的典范。”J. Drugs Dermatol.,第 8 卷,第 5 期 Suppl Skin Rejuvenation,第 175 页 4-13,2009 年 5 月,[在线]。网址:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19562882>。
32. C. Aldag,D. Nogueira Teixeira 和 PS Leventhal,“使用化妆品进行皮肤再生”含有生长因子、细胞因子和基质因子的产品:文献综述”,Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.,第 9 卷,第 411-419 页,2016 年 11 月,doi:10.2147/CCID.S116158。
33. S. Malerich 和 D. Berson,“下一代化妆品。最新的肽、生长因子、细胞因子和干细胞。”Dermatol. Clin.,第 32 卷,第 1 期,第 13-21 页,2014 年,doi:10.1016/j.det.2013.09.003。

34. JD Bos 和 MMHM Meinardi, “化学化合物和药物皮肤渗透的 500 道尔顿规则”, *Exp. Dermatol.*, 第 9 卷, 第 3 期, 第 165-169 页, 2000 年, doi:10.1034/j.1600-0625.2000.009003165.x。
35. R. Yang, T. Wei, H. Goldberg, W. Wang, K. Cullion 和 DS Kohane, “获取毒品跨越生物屏障”, *Adv. Mater.*, 第 29 卷, 第 37 期, 第 1606596 页, 2017 年 10 月, doi:10.1002/adma.201606596。
36. G. Oni, D. Robbins, S. Bailey, SA Brown 和 JM Kenkel, 《分次 CO₂ 激光单脉冲和双脉冲模式的体内组织病理学比较》, 《激光外科》医学, 卷. 44, 没有. 1, 第 4-10 页, 2012 年, doi:10.1002/lsm.21150。
37. BS Bloom, JA Brauer 和 RG Geronemus, “局部治疗中的烧蚀分数换肤药物输送:最新进展与展望”, *皮肤外科*, 第 39 卷, 第 6 期, 第 839-848 页, 2013 年 6 月, doi:10.1111/dsu.12111。
38. AA Meesters, MM Bakker, MA de Rie 和 A. Wolkerstorfer, “点阵 CO₂ 激光辅助输送局部麻醉剂:一项随机对照试点研究”, *Lasers Surg. 医学*, 卷. 48, 没有. 2, 第 208-211 页, 2016 年 2 月, doi:10.1002/lsm.22376。
39. T. Tian 等人, “剥脱性分数激光辅助局部麻醉对人体皮肤的临床效果:一项随机试点研究”, *J. Cosmet. Laser Ther.*, 第 18 卷, 第 7 期, 第 409-412 页, 2016 年 10 月, doi:10.1080/14764172.2016.1197404。
40. A. Hou, B. Cohen, A. Haimovic 和 N. Elbuluk, 《微针疗法:综合评论》, 《皮肤外科》, 第 43 卷, 第 3 期, 第 321-339 页, 2017 年 3 月, doi:10.1097/DSS.0000000000000924。
41. W.-R. 李, Y.-K. 林, A. 阿拉莱韦, P.-W. 王, P.-Y. 刘, J.-Y. Fang, “点阵激光-通过 IL-6 沉默介导的 siRNA 递送减轻银屑病样病变”, *Mol. Ther. - Nucleic Acids*, 第 19 卷, 第 240-251 页, 2020 年 3 月, doi:10.1016/j.omtn.2019.11.013。
42. K. Li 等人, “微针滚轮是一种增强透皮药物输送的有效装置”, *Int. J. Dermatol.*, 第 51 卷, 第 9 期, 第 1137-1139 页, 2012 年 9 月, doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04703.x。
43. P. 塞拉诺-卡斯塔涅达, JJ 埃斯科瓦尔-查韦斯, IM 罗德里格斯-克鲁兹, LM 梅尔戈萨-孔特雷拉斯, 以及 J. Martínez-Hernández, “微针作为促进药物经皮肤吸收的剂及其在医学和美容中的应用”, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 第 21 卷, 第 1 期, 第 73-93 页, 2018 年, doi:10.18433/jpps29610。

44. MR Prausnitz, “用于透皮药物输送的微针” ,*Adv. Drug Deliv. Rev.*,第 56 卷,第 5 号,第 581-587 页,2004 年 3 月,doi:10.1016/j.addr.2003.10.023。
45. S. Kaushik 等人,“微型微针无痛感”,《麻醉学》
模拟,第 502-504 页,2001 年 2 月,doi:10.1097/00000539-200102000-00041。
46. CR Kieliszak、JR Griffin、TH Pollinger 和 JM Junkins-Hopkins,“假大疱
局部麻醉剂诱发的皮肤病 这种局部毒性反应的线索” ,*Am. J. Dermatopathol.*,第 39 卷,第 2 期,
第 e19-e22 页,2017 年 2 月,doi:10.1097/
DAD.0000000000000670。
47. J. Golan 和 N. Hai,《JetPeel:面部年轻化新技术》 ,*Ann. Plast. Surg.*,
第 54 卷,第 4 期,第 369-374 页,2005 年 4 月,doi:10.1097/01.sap.0000151628.41250.a1。
48. T. Iannitti、S. Capone 和 B. Palmieri,“面部年轻化手术简评:
重点研究 JetPeelTM-3 (一种高压氧气输送装置)在术前消毒和麻醉方面的应用,”*Minerva Chir.*,第 66 卷,第
3 期增刊 1,第 1-8 页,2011 年 6 月,[在线]。
参考网址:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21971508>。

第十三章

分子美容:皮肤老化的神经内分泌生物标志物

弗拉基米尔·哈巴罗夫、伊琳娜·朱科娃

电子邮件:px716@mail.ru,cosmed1@yandex.ru

介绍

皮肤老化是自然的生物过程,发生在分子、细胞和组织层面。人体的调节系统保持动态平衡(体内平衡),由于某些不可逆过程的累积,老化会破坏这种平衡。根据大量研究结果,科学家得出结论,人类衰老的轨迹并非由外部因素决定,而是由内部因素决定,例如遗传或病史,正如以前所认为的那样。抗衰老程序是美容医学的基础,但问题仍然存在:这些操作的目的是对抗皮肤老化的外部迹象,还是可以减缓衰老过程并可能逆转生物钟?

从医学美容的角度来看,皮肤老化被理解为与年龄相关的表型变化:出现皱纹、弹性下降等。皮肤在衰老过程中发展的过程基于主要皮肤细胞(真皮成纤维细胞)群体及其数量、形态、增殖潜力和功能活性的根本变化。真皮生理平衡的破坏会导致蛋白质和多糖成分的微观和宏观结构发生显著变化。美容皮肤科面临的许多问题与通过细胞群、其功能活性以及负责细胞间物质组装和更新的基质酶的活性影响真皮基质结构分子交换的可能性密切相关。创造新一代注射美容药物是治疗美容的主要目标。我们所说的此类产品是指创新的技术解决方案

药品的生产,以及更大程度上有效性和安全性的证据基础
他们的行动。

基于透明质酸复合物的“新一代”化妆品制剂的前景

最有前景的研究载体可以被认为是开发透明质酸与有机和无机化合物的复合物,这可以作为创造直接旨在减缓皮肤老化过程的新一代药物的基础。

除了局部刺激真皮间充质干细胞分化为年轻成纤维细胞的过程之外,在现有的现代真皮分子细胞衰老概念框架内,至少还有三个方向是非常有前景的研究方向。

第一个方向涉及所谓的复制性衰老,它反映了由于端粒 (染色体末端部分)长度达到允许的最大缩短程度,导致细胞分裂和核 DNA 复制停止的过程 [1]。

端粒是哺乳动物染色体的最终命运,由数百个重复碱基对的短序列组成。它们是一种防止染色体融合的限制物。在细胞分裂和复制过程中,染色体会不断缩短。

例如,人类皮肤成纤维细胞的端粒长度随着每次细胞分裂而减少约150个碱基对[2],这使得体外细胞分裂的次数限制在50-60个周期。

近年来的科学研究使我们可以从意想不到的角度阐明锌在衰老过程中的作用。事实证明,锌的功能之一与自噬有关,自噬是细胞用来更新其结构的一系列复杂的分解代谢过程 [3],而锌的第二个功能与染色体末端逐渐缩短的过程有关

- 端粒。最近针对老年人的临床试验表明,增加锌摄入量可减缓端粒缩短[4]。过去几年,有数据表明,端粒的结构稳定性对细胞稳态的影响可能大于其长度。生物化学数据表明,含有二氧化锌的复合物特异性地结合端粒的两个不同区域[5]。

天然二肽肌肽也具有类似的效果,它被认为是一种抗衰老剂,因为它能够延长成纤维细胞培养物的寿命 (浓度为 20 mM)。实验表明,端粒缩短的自然过程会减慢 [7]。

第二个方向与成纤维细胞线粒体呼吸作用的恶化有关,在这一过程中,线粒体中葡萄糖分解产物的氧化导致以 ATP 分子形式产生化学能。本文作者 [6] 认为,线粒体呼吸作用的下降是由表观遗传过程引起的

在核 DNA 中。与年轻成纤维细胞相比,对老年成纤维细胞中线粒体 DNA 的一级结构 (测序) 的筛选未发现它们中突变的积累。在几种年轻和老年成纤维细胞的细胞系中对 27,958 个核基因的活性进行了大规模筛选。在活性不同的许多基因中,仅选择与线粒体功能相关的基因进行进一步研究。在选定的 371 个基因中,几个基因的活性受到抑制,包括 GCAT 和 SHMT2 基因,它们是线粒体中甘氨酸合成的关键。在老年成纤维细胞中发现这些基因的 mRNA 水平下降,但在年轻成纤维细胞中没有发现。

由于在老年成纤维细胞中没有发现 GCAT 和 SHMT2 基因突变,作者认为它们活性的降低是由核 DNA 中的表观遗传过程引起的。

为了验证这一假设,两种老成纤维细胞系首先分化为所谓的诱导性多能干细胞,然后再分化回成纤维细胞。结果表明,这种重新编程使老成纤维细胞中的线粒体功能恢复到年轻细胞的典型水平。

然而,非常有趣的是,在老成纤维细胞的细胞培养物中添加甘氨酸 10 天也产生了类似的结果。根据获得的结果,作者得出结论,成纤维细胞的衰老主要是由于细胞内甘氨酸缺乏所致。因此,与年龄相关的甘氨酸合成的表观遗传抑制会导致线粒体功能紊乱,并出现成纤维细胞衰老的表型迹象。

细胞的能量平衡对于诸如细胞外基质蛋白 (例如胶原蛋白)的合成等能量密集型过程也很重要。在这方面,琥珀酸的作用几乎不能被高估。琥珀酸盐 (琥珀酸盐)是细胞代谢过程 (克雷布斯循环)的中间体。大量研究表明,随着生理剂量的琥珀酸的引入,会出现两组效应:琥珀酸对细胞代谢的直接作用,以及琥珀酸对组织中游离氧运输的影响。

体外实验表明,由于添加的底物氧化为最终产物,使用琥珀酸盐会导致组织耗氧量增加。琥珀酸及其化合物的作用基于对组织代谢过程的改变作用,包括细胞呼吸、离子转运和蛋白质合成。尽管如此,对于含有琥珀酸等药物作用有效性的证据基础 (成品药物的成分通常相当复杂,除了活性物质外,还含有技术添加剂),需要我们自己的科学研究。

例如,全面研究拟议药物调节细胞能量产生的可能性以及与此相关的细胞功能状态的变化;评估细胞的能量状态和氧化磷酸化过程的特征。这将需要使用基于最近开发的荧光重组传感蛋白基因工程方法的新技术。使用电压依赖性线粒体探针 JC-1 可以研究膜电位 ($\Delta\psi$)

线粒体是细胞器,对细胞的总能量产生有重大贡献。

使用 Perceval 重组 ATP 传感器对细胞中的 ATP 生成水平 (ATP/ADP 比率)进行体内评估。SNARF-5F 探针可用于监测细胞内 pH。应使用重组过氧化物荧光传感器 HyPer (载体 pHyPer-cyto)在两个位置 (细胞质和线粒体)进行细胞内过氧化氢生成监测。通过四唑盐还原法 (MTT) 估计细胞脱氢酶的总活性。要评估细胞群的功能状态,包括增殖,请使用 DNA 细胞计数法 (细胞周期)和 MTT 法。接下来通过 RT-qPCR 方法分析 I 型前胶原 mRNA 和基质金属蛋白酶 (MMP) 的表达,然后分析这两组蛋白质的 mRNA 表达。这些操作结合起来,将有可能评估细胞外基质关键成分合成和降解过程中的动态平衡。

第三个领域涉及内质网 (ER) 的慢性应激。ER 是一种复杂的细胞内结构,是由直接包围细胞核的膜包围的液泡和小管网络。蛋白质的主要合成和空间三级结构的形成发生在其中。许多蛋白质由几个亚基组成,只有正确组装的复合物才能获得“OTC 印章”,以便运输到高尔基体进行进一步修饰。各种物理化学因素、增强的蛋白质合成、缺氧、导致蛋白质折叠缺陷的突变、一些代谢物浓度的变化,包括过量的胆固醇、脂肪酸或氨基酸同型半胱氨酸,作用于细胞,可能导致 ER 的过程和功能失衡。

这最明显地表现为大量组装不当的蛋白质的出现,这些蛋白质无法离开内质网,导致内质网超负荷,从而导致内质网应激 (ERS),这是细胞对任何形式的超过阈值的大分子损伤的普遍非特异性全身反应形式。通常,这会导致受损细胞 (组织) 凋亡和自我毁灭,这是身体消除问题的最简单方法。如果您不能快速应对 ERS,它就会变成慢性的。细胞皮肤结构的慢性 ERS 与细胞老化过程在特定情况下引起的病理有关。

人体有几种缓解压力的方法。首先,它使用分子伴侣蛋白,这些蛋白参与蛋白质的折叠,稳定蛋白质的构象并促进其从内质网释放。还有一些低分子量化合物可以以类似的方式发挥作用,表现出抗压力功能。小分子类别中具有这种作用的候选物之一是含硫氨基酸牛磺酸 (氨基乙磺酸)或其衍生物牛磺酸去氧胆酸 [22, 23]。研究这种化合物对人类皮肤细胞各种培养物中基因活性作用的分子机制是一个非常有前途的领域

研究。

从创造新一代注射美容药物的角度来看,上述有前途的科学研究领域当然不是唯一的领域。皮肤病学、生物化学、分子生物学和表观遗传学领域中针对衰老问题的科学出版物数量的快速增长大大扩展了该领域的知识量,让我们期待出现具有经过验证的功效和安全性的新材料。

皮肤老化的神经内分泌生物标志物

可以理解的是,各个专业的科学家都非常重视对衰老过程的理解,在这方面,人类衰老生物标志物科学的出现是对这一重要课题的充分回答。衰老生物标志物通常涉及生物化合物,一般为蛋白质性质,其数量受衰老相关变化的影响,与衰老过程主要病理生理成分的发展有关。

利用免疫组织化学(免疫荧光分析)研究了皮肤细胞神经内分泌生物标志物的表达动态。研究对象是几名中年患者在进行面部拉皮术和下眼睑成形术期间获得的手术材料。将所研究的皮肤手术样本(活检样本)预先注入基于高分子量(平均分子量 1.8 MDa)透明质酸的水凝胶材料。所有样本中透明质酸的浓度为 0.8-1.0 wt.%,锌盐、镁盐、硅盐为 0.0025 wt.%,牛磺酸、肉碱、琥珀酸和硫辛酸为 0.1-0.3 质量% [24, 25]。以完整皮肤作为对照。事实上,获得的信息反映了某些蛋白质化合物在皮肤样本中的积累速度。

皮肤老化的首要迹象之一是弹性受损,这与年龄增长有关。相关组织退化和负面环境因素的影响。胶原蛋白(主要是第一型和第三型胶原蛋白)合成和分解的不平衡、细胞凋亡受损、细胞分化和干细胞潜能耗竭均导致真皮细胞外基质再生能力下降。皮肤再生潜能下降是组织衰老的最重要特征之一 [31, 32]。细胞间质的胶原蛋白和弹性蛋白结构决定了皮肤的硬度、活动性和弹性。图 1 和图 2 显示了生物活肤疗程完成一周后注射药物对第一型和第三型胶原蛋白编码基因表达的影响结果。

在此期间,真皮中会形成临时的细胞外基质,其结构与正常情况不同,因为纤连蛋白和 III 型胶原蛋白的比例显著增加。纤连蛋白在这里充当“主调节器”,通过它,细胞表面的整合素直接与细胞外基质的其他成分接触 [28-30]。在此阶段,III 型胶原蛋白对后续恢复过程具有重要甚至决定性的影响。3-4

注射透明质酸水凝胶数周后,临时细胞外基质开始崩解,并完全被正常的胶原纤维 (I 型和 III 型)填充,这些纤维与弹性蛋白结合,交织成复杂的网络。并非所有胶原蛋白都能形成纤维结构,只有 I、III 和 V 型胶原蛋白才能形成。在这种情况下,胶原蛋白 III 和 V 的存在对于形成正确的 I 型胶原蛋白结构是必要的 [12]。

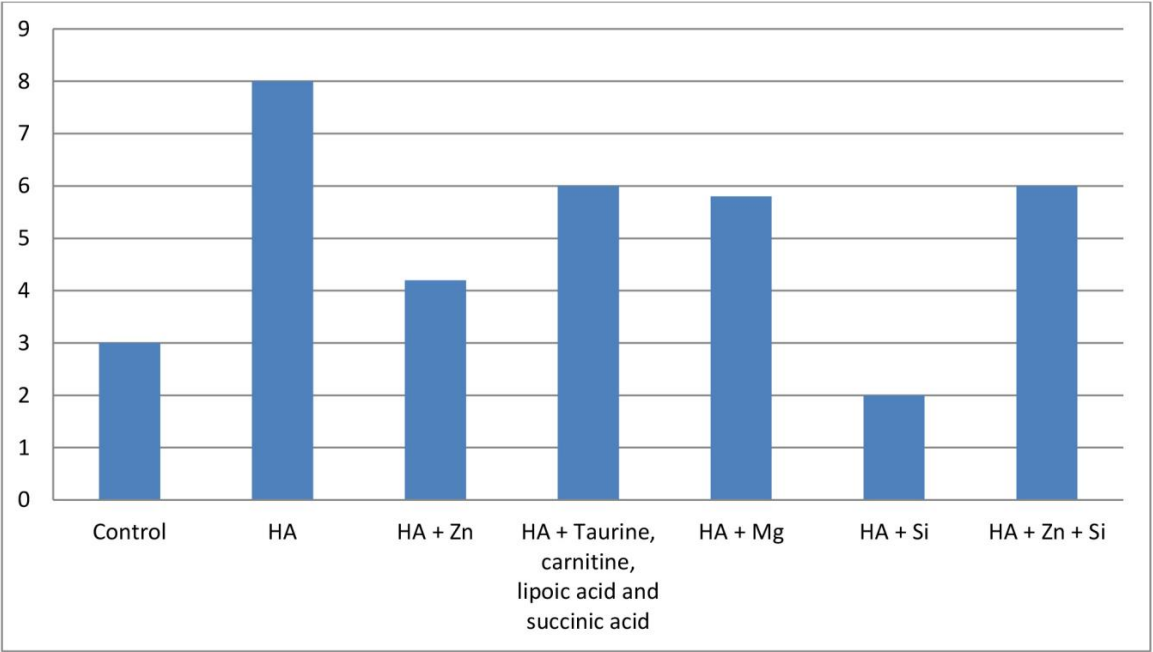


图1.研究组中I型胶原标志物的相对表达面积 (%)比较。HA ,透明质酸。

微量元素锌和硅对胶原蛋白 III 水平的影响最大 (7 倍与完整皮肤相比,纯 HA 可使胶原蛋白 I 增加 2.5 倍。

在快速分裂 (增殖)的细胞中,p53 蛋白的浓度会增加,这表明细胞正在为快速应对可能的 DNA 损伤做好准备。活化的 p53 蛋白会抑制多种基因的转录。转录受 p53 刺激的基因编码了凋亡程序的蛋白质成分和调节细胞周期的蛋白质。

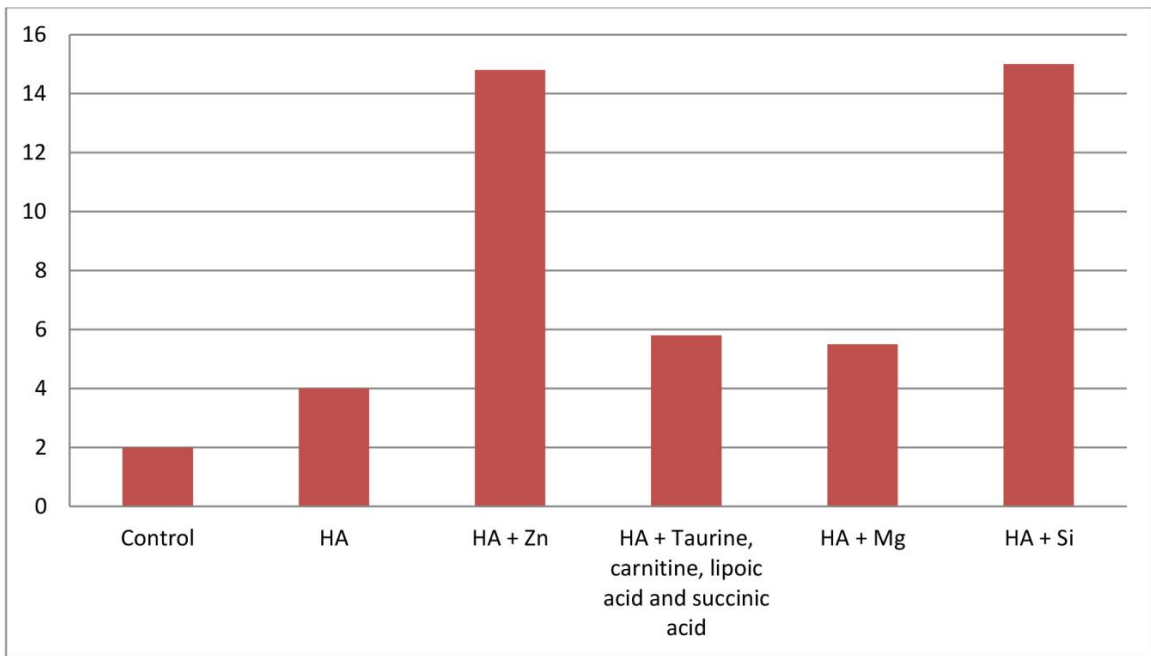


图2.研究组中 III 型胶原标志物的相对表达面积 (%)比较。

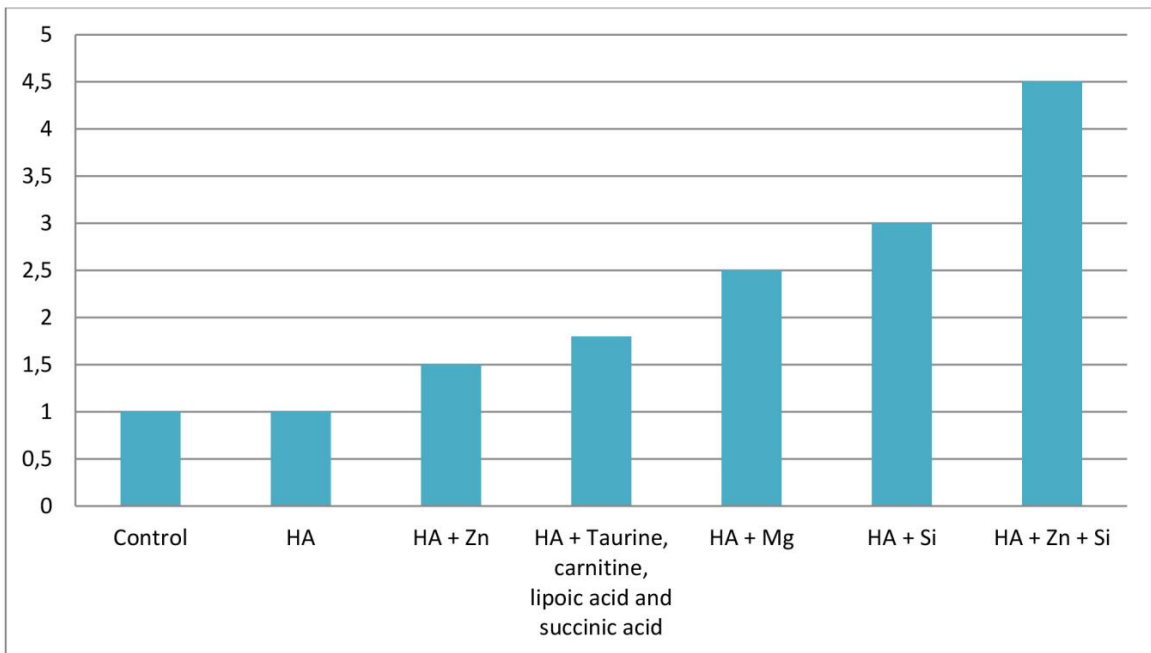


图3.研究组中P-53蛋白标志物相对表达面积 (%)的比较。

研究表明,p53 的激活尤其发生在 ECM-细胞系统中细胞粘附障碍和局部接触的结果 [12]。p53 通过多种机制同时发挥作用,既可以快速应对严重压力,又可以调节受损细胞的凋亡程序。这可以防止细胞群中突变的积累,并确保遗传稳定性。从研究结果来看,样品中镁和硅的存在使 p53 的产生增加了 2.5-3 倍,透明质酸水凝胶中锌和硅的共同存在使这种蛋白质的产生增加了 4.5 倍,与对照样品相比

完整的皮肤。

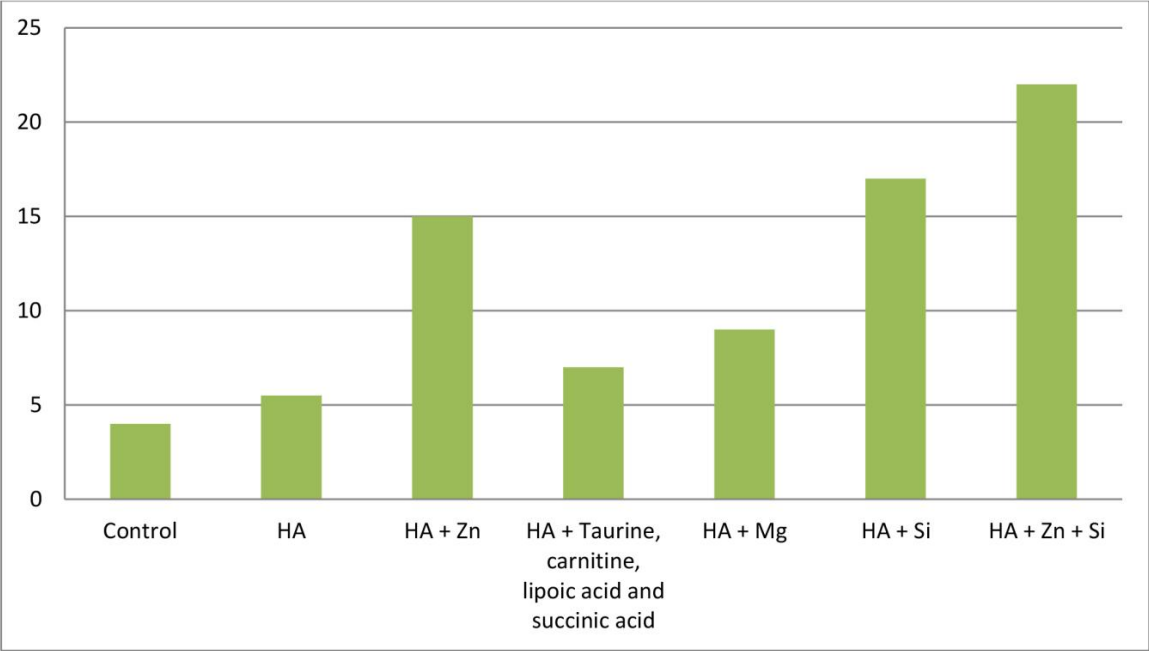


图4.各研究组TGF-β蛋白标志物相对表达面积 (%)比较。

TGF-β 是一种由体内大多数细胞 (包括免疫系统细胞)产生和分泌的蛋白质,具有多种功能。特别是,它在启动新胶原蛋白生成 (即从头胶原蛋白合成)中的作用非常重要。从字面意义上讲,这种生物聚合物不能归类为衰老标志物,但这种因子与细胞衰老的其他生物标志物之间的关系非常明显 [12, 13]。

最近发现,TGF-β 在皮肤病理中被激活时会诱导糖酵解基因的表达并增强糖酵解流 [8]。它还会诱导 PHGDH、SAT1、PSPH 酶以及 SHMT2 酶的活性,这些酶分别是合成氨基酸丝氨酸和甘氨酸所必需的,而丝氨酸和甘氨酸是胶原蛋白合成的起始材料。

注射透明质酸水凝胶的影响最大的结果是含锌、硅和锌+硅的透明质酸凝胶。对于这三个样品,编码转化生长因子 TGF- β 的基因表达增加了 3.5-5.5 倍。尽管“纯”透明质酸实际上不会影响该因子的生长,并且产品成分中镁的存在会导致 TGF- β 增加 2 倍。

Klotho 是一种跨膜蛋白,可以减缓人体衰老 [15]。在小鼠模型中,结果表明,与正常水平相比,人为增加 Klotho 蛋白基因的活性可使动物的寿命延长 20-30% [16]。Klotho 蛋白可抑制细胞内 WNT 基因的活性,而 WNT 基因是细胞自我毁灭和耗竭过程的主要触发基因之一 [17],这与组织衰老直接相关 [18]。

关于其对成纤维细胞衰老的影响,目前已知,作为对 DNA 损伤的反应,Klotho 可减缓原代人类 MRC-5 成纤维细胞和内皮细胞的细胞衰老。

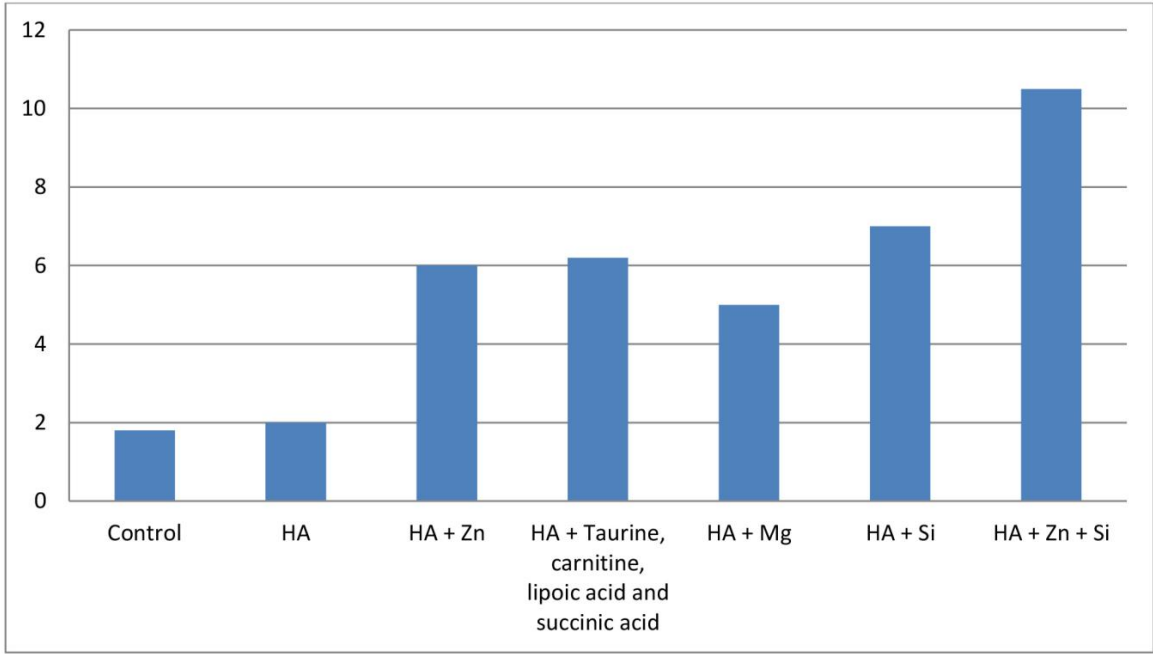


图5.研究组中Klotho蛋白标志物相对表达面积 (%)的比较。

原代 MRC-5 成纤维细胞中 Klotho 活性的丧失会导致依赖于 p53 蛋白水平的过早衰老表型。随着年龄的增长,体内的 Klotho 会减少,其表型表现为皮肤萎缩。迄今为止,很少有原始

专门研究这种蛋白质对成纤维细胞衰老过程的影响的实验文章。

然而,现有证据表明,Klotho 可能是影响衰老的重要治疗靶点。根据这项研究的结果,含有纯 HA 的样品对 Klotho 蛋白的产生几乎没有影响。虽然复合透明质酸制剂使 Klotho 蛋白的量增加了 3 倍,但 HA + Zn + Si 使这一因素增加了 5 倍 (图 5)。

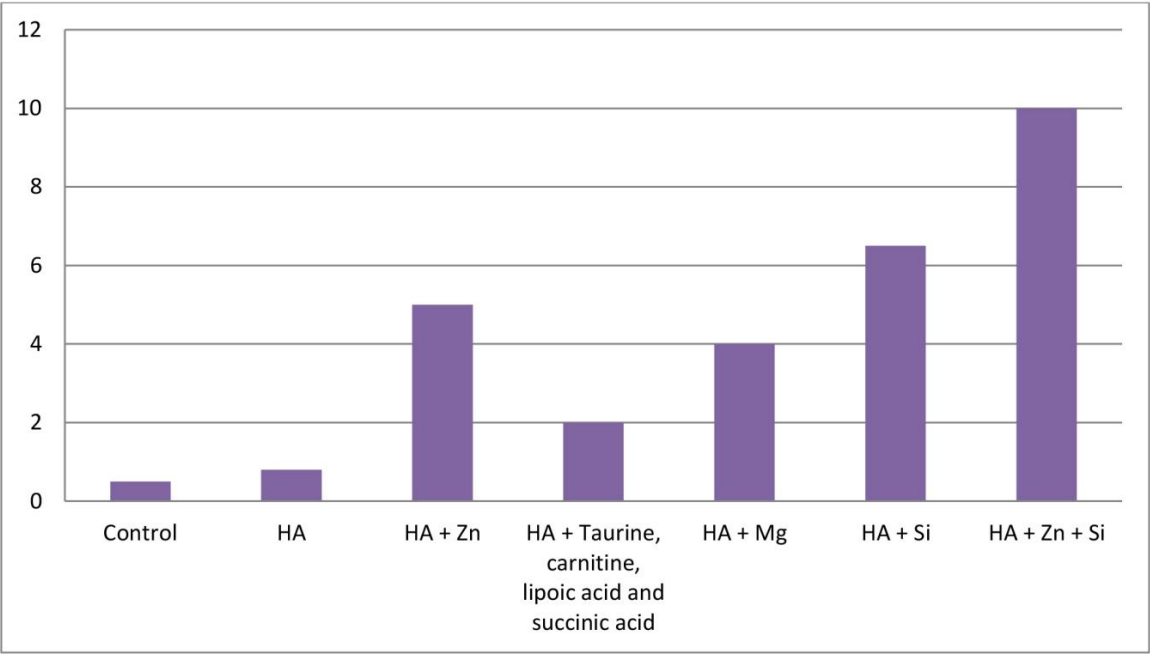


图6.研究组中标志物Sirtuin-1的相对表达面积 (%)比较。

现已确定表观遗传因素对衰老概念的形成做出了巨大贡献 [19]。表观遗传学 “使用”的最受研究的分子机制是使用甲基化反应对 DNA 分子进行局部修饰。甲基由甲基转移酶传递。该过程可以通过去甲基化反应逆转,该反应可以自发发生或在脱乙酰酶的帮助下发生。Sirtuin 家族的蛋白质是具有脱乙酰酶活性的蛋白质。Sirtuin 存在于从细菌到哺乳动物的许多生物体中,并参与调节重要的细胞过程和代谢途径:衰老、转录、凋亡和抗应激。就其对衰老过程的影响而言,Sirtuin 中研究最多的代表是蛋白质 Sirtuin-1 [13]。

在衰老细胞中,这种蛋白质的表达减少,这使得它成为衰老的主要表观遗传生物标志物。蛋白质 Sirtuin-1 在

皮肤样本 HA + Zn 和 HA + Si 的结果表明这些必需微量元素对抑制皮肤衰老有显著作用。此外,第七个样本中锌和硅的共同存在导致 Sirtuin1 与完整皮肤相比增加了近 13 倍。

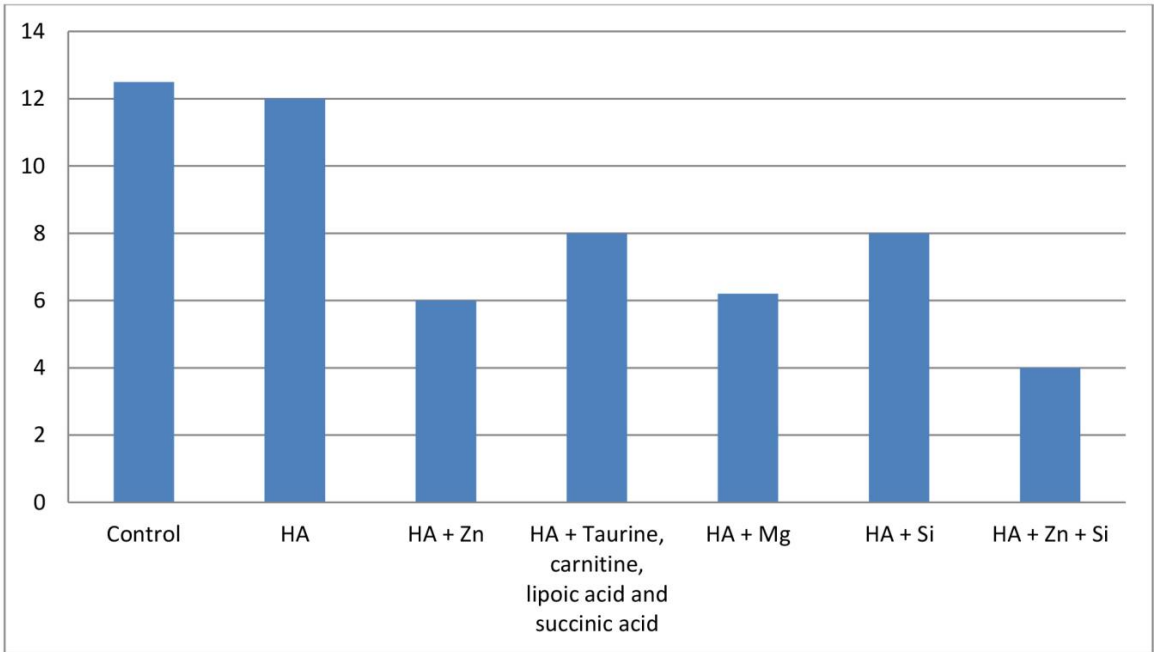


图7.研究组中转录蛋白因子AP-1标志物的相对表达面积 (%)比较。

胶原基质稳态的破坏是皮肤在衰老过程中的显著特征。成纤维细胞中转录因子 AP-1（一种包含 c-fos 和 c-jun 家族蛋白的转录复合物）的激活分子机制在其中发挥了重要作用。因子 AP-1 特别激活编码特定酶（如金属蛋白酶 MMP-1 和 MMP-3 [14]）的基因表达,这些酶刺激真皮胶原基质纤维的降解（碎裂）[21]。AR-1 的激活伴随着 I 型和 III 型前胶原合成的减少。这是由于转化生长因子 TGF-β（促进胶原生物合成）被阻断,导致 TGF-β / Smad 信号通路及其靶标结缔组织生长因子 CTGF / CCN2（胶原表达的生理调节因子）表达减少 [16-19]。

已知光老化引起的 AP-1 活性增加会导致胶原蛋白合成减少 [12, 33]。本研究发现,AP-1 转录因子的数量减少了 2 倍,这与皮肤样本中锌和镁的作用有关,尽管

纯透明质酸实际上不会影响这种蛋白质的水平 这些微量元素参与减缓衰老过程的证据。含硅的 HA 凝胶样品仅将 AP-1 水平降低 50%,但 Zn 和 Si 离子的共同存在导致转录因子下降 3 倍。

自由基衰老理论,如今是人体衰老的基本概念之一。
体内存在抗氧化防御系统,可中和自由基的负面影响 活性氧 (ROS) ,主要由超氧化物歧化酶 (SOD)和过氧化氢酶组成。过氧化氢酶被公认为参与人类皮肤衰老的最重要的抗氧化酶[26]。紫外线照射会降低人体皮肤中的过氧化氢酶活性。

过氧化氢酶和超氧化物歧化酶表达减少会导致活性氧 (ROS)积聚,从而激活基质金属蛋白酶并抑制胶原蛋白合成,导致皮肤老化加速 [27]。在衰老过程中,这些酶的活性在真皮层中显著降低。

因此,研究基于透明质酸的凝胶的生物活化作用对主要抗氧化酶的影响无疑具有重要意义。

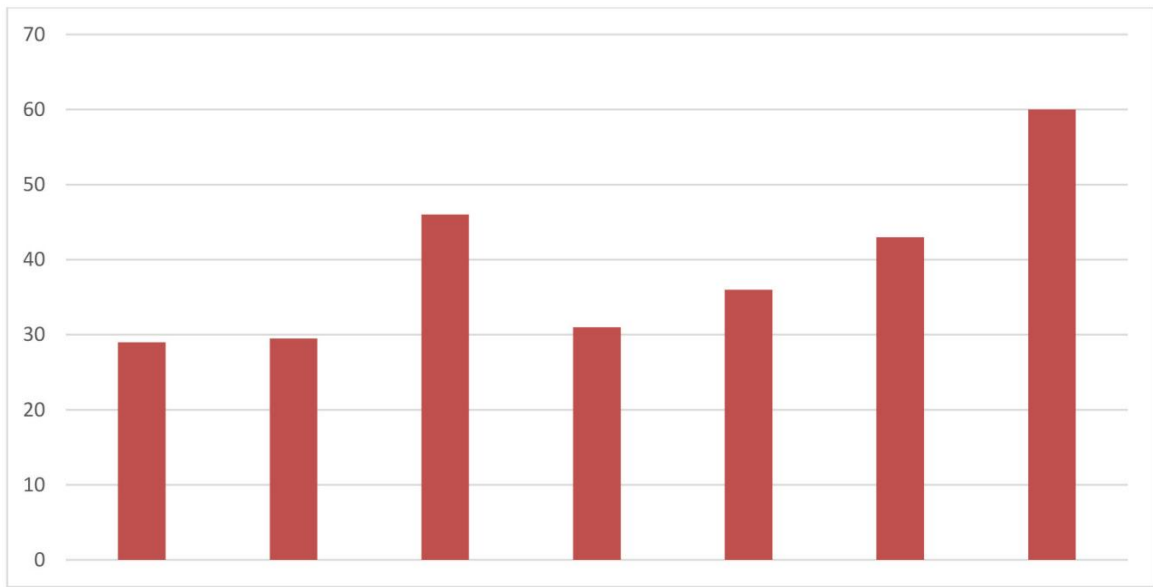


图8.研究组中过氧化氢酶标志物的相对表达面积 (%)比较。

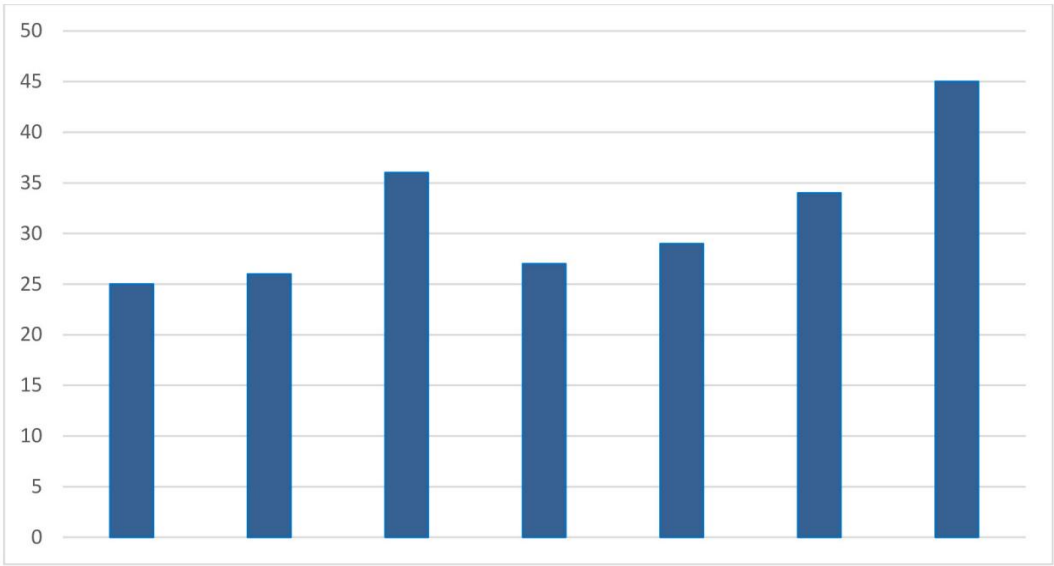


图9.研究组中超氧化物歧化酶标志物的相对表达面积 (%)比较。

对获得的形态分析实验数据进行统计处理的结果显示,当含有微量元素镁、硅、锌的透明质酸水凝胶被引入皮肤时,超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的表达均有统计学显著增加。因此,HA + Zn 组的超氧化物歧化酶表达面积为 36.7 – 2.1%,HA + Si – 35.4 – 1.96%,HA + Mg – 29.2 – 1.76%,而对照组的值为 26.5 – 1.47%。与对照组相比,含有微量元素锌、硅和镁的相同凝胶的过氧化氢酶表达增加更为明显。数值结果如下:HA + Zn 组为 47.3 – 2.31%,HA + Si 组为 45.2 – 2.14%,HA + Mg 组为 37.4 – 1.85%,对照样本完整皮肤为 29.5 – 1.51%。在其余组中,超氧化物歧化酶或过氧化氢酶与对照无差异。最显著的结果是,在含有等比例锌和硅盐的样本中,编码抗氧化酶超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的基因表达面积增加了近 2 倍。对于超氧化物歧化酶,表达为 45.1 – 2.48%,对于过氧化氢酶,表达为 60.4 – 3.92% (图 8.9)。

概括

在过去 15 年中,免疫组织化学方法的发展使得寻找和验证人类衰老的新生物化学、分子遗传生物标志物成为可能,并将这一研究提升到了一个新的水平 [13]。理想的生物标志物是在体内合成的物质,其浓度变化将反映与组织相关的过程的增长

衰老。然而,很明显,出现这样一种单一标志物的可能性不大,在解释分子生物学数据的实践中,需要依靠一系列不同的生物标志物。应该有很多测量参数,测量参数越多,对某些药物对衰老过程的影响的评估就越客观[34]。

可以预期的是,这些关于透明质酸类药物对各种基因表达影响的免疫组织化学研究仍然孤立,将使得未来能够针对每个患者制定个性化治疗策略,同时考虑到患者的年龄特征

帐户。

所进行的研究清楚地表明,通过注射含有透明质酸复合制剂的水凝胶材料确实有可能影响皮肤老化过程。

这种影响可能会导致皮肤衰老迹象的出现明显延迟。此外,一些生物活性成分的存在,特别是微量元素锌、硅、镁,显著提高了抗衰老效果的有效性[35]。

在透明质酸与金纳米粒子的作用下也观察到了类似的情况 [7, 11, 36]。这些研究还处于起步阶段,但现在我们已经可以讨论在真皮层中建立特定的衰老生物标志物平台,这将使我们能够从科学的角度评估某些材料的作用效果。显然,选择任何一种衰老生物标志物来满足科学评估的所有必要标准是相当困难的,因为每种生物标志物都有自己的优点和局限性 [13]。因此,寻找新的衰老生物标志物以及与衰老相关过程相关的标志物是现代医学各个领域极为紧迫的任务。

参考

1. Olovnikov AM (1972) .淋巴细胞中的免疫反应和边缘切开过程。
苏联医学科学院公报89-85:)1(12.
2. Kosmadaki M.,Gilchrest B. 端粒在皮肤老化/光老化中的作用。Micron,
2004;35(3):155-159。
3. Ishikura S.,Iwaihara Y.,Tanaka Y.,Luo H.,Nishi K.,Doi K.,Koyanagi M.,Okamura T.,
Tsunoda T.,Shirasawa S. 核锌指蛋白 Zfat 通过调节自噬和 Akt 信号通路的活动来维持外周 T 细胞中的 FoxO1 蛋白
水平。
J Biol Chem. 2016 年 5 月 20 日。pii:jbc.M116.723734。
4. Sharif R.,Thomas P.,Zalewski P.,Fenech M. 锌补充剂影响基因组
澳大利亚老年人中锌含量低的人群的稳定性生物标志物、抗氧化活性和锌转运蛋白基因。Mol Nutr Food Res.2015 年 6 月;
59(6):1200-12。
5. Sifers KE,Fountain MA,Morrow JR 《Zn²⁺复合物与人类端粒G-四链体DNA的选择性结合》。《Inorg Chem.》2014
年11月3日;53(21):11540-51。
6. Hashizume O., Ohnishi S., Mito T., Shimizu A., Iashikawa K., Nakada K., Soda M., Mano H., Togayachi S., Miyoshi
H., Okita K., Hayashi J.(2015). 核编码的 GCAT 和 SHMT2 基因的表现遗传调控导致人类年龄相关的线粒体呼吸缺陷。
Sci Rep. 22(5):10434
7. Khabarov V N.,Boykov P.Ya.,Ivanov PL,Moskovtsev AA 细胞适应性反应中的基因组重编程。含金纳米粒子的透明质酸水凝胶
对间充质干细胞向成纤维细胞分化的影响。// 分子医学。

2019.T.17.# 1.S.32-36。
8. Khabarov VN,Moskovtsev AA 含锌 HA 制剂。注射美容的应用前景。// 美容医学,2016 年,第 XV 卷。第 2 期。S.153-58。
9. Khabarov VN 使用低浓度复合 HA 制剂对皮肤进行生物活化
分子量生物调节剂。// 美容医学。2016.T.XV.# 1.第 13-18 页。
10. Khabarov VN, Zhukova IK, Kvetnoy IM 应用效率估计
免疫荧光分析法对含锌制剂注射美容的研究。//美容医学。2019.T.XV111.第 2 期。第 136-139 页。
11. Khabarov VN,Zhukova IK,Ivanov PL,Kvetnoy IM 透明质酸水凝胶成分中的金纳米粒子对体内皮肤老化生物标志物的影响//美容医学。
2019.T.XV111.第 3 号。S.263-269。

12. Khabarov VN 胶原蛋白在美容皮肤科中的应用,莫斯科:GEOTAR-MED。2018 年。
13. Fomenko A.,Baranova A.,Mitnitsky A.,Zhikrivetskaya S.,Moskalev A. 人类生物标志物老化。2016. SPb.:欧洲之家。
14. Nigdelioglu R.,Hamanaka RB,Meliton AY,O Leary E.,Witt LJ,Cho T.,Sun K.,Bonham C.,Wu D.,Woods PS,Husain AN, Wolfgeher D.,Dulin NO,Chandel NS,Mutlu GM TGF- β 促进丝氨酸从头合成以产生胶原蛋白。J Biol Chem. 2016 年 11 月 11 日。pii:jbc.M116.756247。
15. Kuro-o M.,Matsumura Y.,Aizawa H.,Kawaguchi H.,Suga T.,Utsugi T.,Ohshima Y., Kurabayashi M.,Kaname T.,Kume E.,Iwasaki H.,Iida A.,Shiraki-Iida T.,Nishikawa S.,Nagai R.,Nabeshima YI (1997). 小鼠 klotho 基因突变会导致类似衰老的综合征。自然。 390 (6655): 45-51
16. Kurusu H.,Yamamoto M.,Clark JD,Pastor JV,Nandi A.,Gurnani P.,McGuinness OP, Chikuda H.,Yamaguchi M.,Kawaguchi H., Shimomura I., Takayama Y., Herz J., Kahn CR, Rosenblatt KP, Kuro-o M. (2005). 荷尔蒙 Klotho 抑制小鼠衰老。Science. 309 (5742): 1829-33
17. Li Y., He X., Olauson H., Larsson TE, Lindgren U.(2013). FGF23影响间充质干细胞谱系命运决定。Calcif Tissue Int. 2013; 93(6):556-64。
18. Bian A., Neyra JA, Zhan M., Hu MC(2015). Klotho, 干细胞和衰老. Clin Interv Aging. 10:1233-43。
19. Jones MJ,Goodman SJ 和 Kobor MS(2015)。DNA 甲基化与人类健康衰老。 Aging Cell. 12月 ;14(6):924-32。
20. Stephens P., Genever P. (2007). 非上皮口腔粘膜祖细胞群。口腔 疾病。13:1-10。
21. Kohl E., Steinbauer J., Landthaler M., Szeimier RM. 皮肤老化。《欧洲皮肤病学与性病杂志》(JEADV) ,2011;25 (8) :873-884。
22. Fisher GJ,Shao Y.,He T.,Qin Z.,Perry D.,Voorhees JJ,Quan T. (2016 年) 。 成纤维细胞大小/机械力下调 TGF- β II 型受体 :对人类皮肤老化的影响。《衰老细胞》。2 月 ;15(1):67-76。
23. Fisher G., Kang S., Varani J. (2002). 光老化和皮肤自然老化的机制。 Arch Dermatol.138:146267。
- 24.Khabarov V N.,Boykov P.Ya.,Selyanin MA 透明质酸。获取、属性、 在生物学和医学中的应用。M.:实用医学。2012 年。

25. Khabarov V N., Ivanov PL 生物医学应用透明质酸及其化学改性衍生物。M.:GEOTAR-MED。2020年。
26. Rhie G., Shin MH, Seo JY, Choi WW, Cho KH, Kim KH 等。老化-和光老化-体内人体皮肤表皮和真皮中酶和非酶抗氧化剂的依赖性变化。《皮肤病学研究杂志》。2001;117 (5) :1212-7。
27. Wenk J., Brenneisen P., Meewes C., Wlaschek M., Peters T., Blaudschun R. 等人。紫外线诱导氧化应激和光老化。Curr Probl Dermatol. 2001;29:83-94
28. Egbert M., Ruetze M., Sattler M., Wenck H. 基质细胞蛋白骨膜蛋白有助于正常的胶原蛋白功能,并在皮肤老化过程中下调。《皮肤病学杂志》2014;73:40-8.
29. Walker R., Poggioli T., Katsimpardi L. GDF11 和肌生长抑制素的生物化学和生物学:相似之处、差异以及未来调查的问题。Circ Res. 2016;118:1125-41
30. Idkowiak-Baldys J., Santhanam U., Buchanan S., Pfaff K., Rubin L., Lyga J. 生长分化因子 11 (GDF11) 对皮肤生物学有显著影响。PLoS One. 2019;14(6):e0218035。
31. Basisty N., Kale A., Jeon O., Kuehnemann C., Payne T., Rao C., Holtz A., Shah S., Sharma V., Ferrucci L., Campisi J., Schilling B. 衰老相关分泌蛋白组的蛋白质组学图谱,可用于开发衰老生物标志物。PLoS Biol. 2020;18(1):e3000599。
32. Bejarano E., Murray J., Wang X. 运动蛋白向自噬区募集缺陷导致衰老过程中自噬失败。《衰老细胞》。2018;17:e12777。
33. Jun J., Lau L. 基质细胞蛋白 CCN1/CYR61 诱导成纤维细胞衰老并限制皮肤伤口愈合中的纤维化。Nat. Cell Biol. 2010;12(7):676-85。
34. Waldera-Lupa D., Kalfalah F., Florea A., Sass S., Kruse F., Rieder V., Tigges J., Fritsche E., Krutmann J., Busch H. 全蛋白质组分析揭示原位老化人类成纤维细胞的年龄相关细胞表型。《衰老》(纽约州奥尔巴尼)。2014;6 (10) :856-78。
35. Tasselli L., Zheng W., Chua K. SIRT6:新机制及其与衰老和疾病的联系。内分泌代谢趋势。2017;28 (3) :168-85。
36. Khabarov VN 注射美容中的透明质酸。2019. M.:GEOTAR-MED。

第 3 部分。

个性化预防医学



第十四章

预防和个性化心脏病学

Genovefa D. Kolovou

大都会医院预防心脏病科、脂蛋白血液净化科和脂质紊乱诊所主任

9 民族。 Makariou & 1 El Venizelou Str, N Faliro, 185 47, 雅典 希腊

电子邮件: genovefa@kolovou.com

介绍

60 岁以上的老年人心血管疾病 (CVD) [冠状动脉疾病 (CAD)、心力衰竭 (HF)、中风、外周动脉疾病] 的患病率高于 60 岁以下的老年人。此外,CVD 仍然是导致死亡的主要原因,并且随着年龄的增长而增加 [1]。40-59 岁人群的 CVD 患病率从近 40% 上升到 60-79 岁人群的 70-75%,80 岁以上人群的 79-86% [2]。这可以通过退行性衰老/动脉粥样硬化过程来解释,其中心血管 (CV) 系统成为主要目标。因此,动脉粥样硬化是 CV 事件的根本原因,是免疫反应、慢性炎症和代谢紊乱的反映,最终都会导致富含脂质的斑块形成和动脉壁损伤 [3, 4]。对于年龄超过 80 岁且没有任何代谢紊乱的个体,纤维化退行性过程的形成更有可能。此外,与年龄相关的心血管疾病并不是一个孤立的疾病,而是与其他与年龄相关的疾病或慢性健康问题有关。因此,识别心脏衰老机制和心血管风险因素并采取有利的干预措施是值得赞赏的。

与年龄相关的慢性健康问题

慢性疾病及其组合会随着年龄的增长而积累。超过一半的 60 岁以上的人患有 ≥ 2 种慢性疾病 (多重疾病),导致行动和力量受限,

认知能力下降,功能和自主能力丧失 [5]。此外,老年人服用多种药物治疗各种疾病,进一步加剧了这种情况 (药物副作用和药物间相互作用) 。

衰老的心脏年龄增长对

心脏和血管有重要影响,会导致储备能力下降、生理过程恶化 (表 1) ,并增加患上各种疾病的风险。因此,人们提出了几种重叠的衰老机制和模型 (表 2) 。例如,自由基理论和线粒体衰老、蛋白质和 DNA 损伤和修复以及糖化理论,以及遗传程序性衰老、端粒缩短、基因组不稳定、异染色质丢失和表观遗传模式改变,都已被提出。

下面仅讨论与心脏衰老有关的内容。

表1.衰老和年轻心脏的心脏和血管变化

	年轻的	年龄
心	窦性心律 正常心肌 正常心脏瓣膜	心率减慢、心律失常增多、组织缺血、肥大、纤维化、心脏重塑、 Ca2+受损 体内平衡、储备能力下降、心脏瓣膜钙化和矿化、心力衰竭
血管	生理内皮和动脉壁	动脉粥样硬化斑块、管腔狭窄、动脉僵硬、动脉增厚、内皮细胞衰老、纤维化

表 2.衰老的生物学特征

衰老的生物学特征
线粒体功能障碍
免疫功能受损
自噬减少
端粒缩短
蛋白质稳态丧失
营养感应失调
细胞衰老
细胞内通讯改变
干细胞衰竭
基因组不稳定性
表观遗传改变

线粒体在心脏衰老中的作用

心脏主要是有丝分裂后的器官,心肌细胞终末分化,主要依赖有氧代谢[6]。在生理性心肌细胞中,线粒体占其体积的20-30%,其数量可根据心肌能量需求而增加。

三磷酸腺苷 (ATP) 是线粒体氧化磷酸化 (脂质和碳水化合物的分解代谢)产生的主要能量元素 [7],它将营养代谢和氧化呼吸联系起来。心脏每天消耗相当于 6 公斤的 ATP。

在衰老的心脏中,线粒体功能障碍导致的有氧代谢受损,造成局部 ROS 过量产生并刺激炎症和纤维化信号。

这两种反应都会增强结构变化,导致心脏功能障碍和心力衰竭。

线粒体生物合成已成为治疗HF的潜在治疗靶点之一[8]。

另一方面,热量限制对线粒体的生物合成和其他与年龄相关的过程 (如胰岛素抵抗和脂质代谢)有积极影响 [9]。线粒体的生物合成可受缺氧、各种营养素、运动、激素和压力等因素控制 [10]。许多研究报告称,线粒体 DNA (mtDNA) 以年龄依赖的方式在脑 [11]、心脏 [12]、骨骼肌 [13] 和肝脏 [14] 等器官中储存氧化损伤。

此外,线粒体参与多种细胞功能,如细胞凋亡、 Ca^{2+}

线粒体DNA不稳定是细胞功能障碍和衰老发展的主要特征。尽管线粒体功能的丧失可以通过线粒体蛋白质的氧化、线粒体膜脂质组成的变化等引起[15]。

端粒缩短端粒 (位于染色

体末端)保护染色体免于降解和 DNA 损伤反应 [15, 16],从而保持染色体的稳定性和完整性。每次细胞分裂都会导致端粒 (有丝分裂时钟)的 30-200 个核苷酸丢失 [17]。心肌细胞也表达功能显著的端粒酶水平 [18]。许多研究发现端粒短与 CVD [19] 和 HF [20] 之间存在相关性。端粒功能障碍还会通过损害线粒体的生物合成来干扰心肌细胞功能 [21]。

衰老心脏的代谢和结构变化

心脏ATP主要利用长链脂肪酸 (FA) β -氧化 (70-90%)[22],其次是葡萄糖和乳酸的氧化 (10-30%)和少量其他产物 [23]。

葡萄糖代谢的完全利用需要比脂肪酸代谢更多的氧气[24],这对心脏疾病至关重要。此外,在衰老的心脏中,大多数线粒体蛋白

衰老过程中,细胞外基质成分的数量和排列对心脏衰老有重要影响 [27],尤其是心肌细胞内和血管周围胶原沉积增加 [28, 29],导致血管钙化和矿化、瓣膜硬化 (30-80% 的老年人会出现,见下文)、心室僵硬和舒张功能障碍。

此外,金属蛋白酶介导的弹性蛋白降解也会促进瓣膜钙化和矿化 [30]。衰老的心脏会诱发各种肥大机制:机械负荷、心肌细胞数量减少和间质纤维化程度增加,这可能导致舒张功能障碍、恶性心律失常和 HF 风险增加 [31]。HF 的患病率从成年人的 2% 增加到 65 岁以上人群的 6-10% [32]。

心房颤动/心房颤动 (AF)

是老年人中最常见的心律失常。欧洲“心血管风险评估生物标志物”的一项研究报告称,欧洲人群一生中患 AF 的风险约为三分之一。50 岁以上的男性和 60 岁以上的女性患 AF 的风险较高,到 90 岁时两性的 AF 风险相似 (30%) [33]。AF 风险还与其他疾病的死亡风险增加有关,包括糖尿病 [34]、脓毒症 [35]、原发性经皮冠状动脉介入治疗 [36]、非心脏手术 [37] 等。此外,AF 还会增加认知障碍 [38]、身体残疾、主观健康状况不佳和生活质量下降 [39]、跌倒和心肌梗死 [40] 的风险。AF 最常见的并发症是血栓栓塞事件和出血 (治疗副作用)。

钙化性主动脉瓣狭窄

老年人的主动脉瓣狭窄患病率非常高,预计到 2060 年将增长两到三倍。冰岛 AGES-Reykjavik 队列研究发现 (通过超声心动图) ≥70 岁人群的主动脉瓣狭窄患病率为 4.3% [41]。加拿大 CANHEART 主动脉瓣狭窄研究 (112 万名 65 岁以上人群,随访 13 年)显示,重度主动脉瓣狭窄的绝对发病率为 144/100,000 人年 [42]。此外,重度主动脉瓣狭窄的最强预测因素是高血压 (HBP)、糖尿病和血脂异常。

心血管危险因素不健康的

营养/饮食、吸烟、久坐行为、肥胖、未控制的血脂异常、糖尿病 (DM) 和高血压等主要传统心血管危险因素也可能加剧老年人的心血管疾病事件。其中许多因素是城市化和工业化带来的生活方式改变的结果,并随着年龄的增长而累积。

营养/饮食

根据营养/饮食和人类寿命,研究数据和专家意见不一致。然而,尽管存在各种差异,但有证据表明,富含蔬菜、水果、全谷物和鱼类,糖、盐、脂肪乳制品和红肉含量低的饮食与降低心血管疾病、糖尿病、阿尔茨海默病和其他几种慢性疾病的风险有关 [43, 44]。研究表明,摄入 omega-6 和 omega-3 脂肪酸可抑制肝脏脂肪酸的生物合成、甘油三酯 (TG) 的产生和分泌,增强肝脏和骨骼肌脂肪酸的氧化,改善胰岛素敏感性,并增加非氧化性葡萄糖代谢 [45]。

事实上,脂肪是营养元素之一,对细胞分化、生长和代谢有重大影响 [45]。此外,营养脂质通过改变脂质膜的排列和组成来影响激素信号传导事件,并对控制基因表达的分子事件产生直接影响 [45]。使用橄榄油和源自海洋生物和蔬菜的膳食脂肪可能会降低组织甘油三酸酯的积累,并延缓肥胖和 2 型糖尿病的发病。

吸烟

烟草使用是全球范围内不必要的死亡原因之一。吸烟是最常见的烟草使用形式,是心血管疾病的主要危险因素之一 [46],并对其他主要心血管疾病危险因素如血脂异常、高血压和糖尿病产生有害影响 [47]。与不吸烟者或戒烟 10 年以上者相比,目前吸烟者的卒中风险高出 2-4 倍 [48, 49]。一项对 26 项前瞻性研究的荟萃分析发现,与从不吸烟者相比,目前吸烟/曾经吸烟者患心力衰竭的风险更高 [50]。此外,男性吸烟者比非吸烟者早死 12 年,女性吸烟者比非吸烟者早死 11 年 [51]。

一项针对 503,905 名 ≥60 岁参与者的 CVD 风险的 25 项研究的荟萃分析发现,与从不吸烟者相比,CV 死亡率的风险比为 2.07 (95% CI, 1.82-2.36),与曾经吸烟者相比,风险比为 1.37 (95% CI, 1.25-1.49) [52]。关于电子烟使用和 CVD 风险,尚无纵向数据。然而,电子烟的使用与与 CV 损伤相关的临床前生物标志物水平升高有关,例如交感神经激活、氧化应激、炎症、血栓形成、血管功能障碍 [53],以及可能的心肌梗死 [54]。

久坐行为

缺乏运动/久坐行为是 CVD 的主要危险因素 [55]。一项荟萃分析纳入了 9 项研究,涉及 122,417 名年龄 ≥60 岁的成年人,发现每天仅进行 15 分钟的中度至剧烈身体活动即可使全因死亡率降低 22% [56]。在妇女健康研究中 (28,879 名女性;平均基线年龄 62.2 岁,随访 12.0 年),参加力量训练 (每周 1-19、20-59 和 60-149 分钟,而每周 0 分钟) 的女性

每周进行 ≥ 150 分钟力量训练的人全因死亡风险降低,而每周进行 ≥ 150 分钟力量训练的人则相反 [57]。在一项对 13 项研究的荟萃分析中,久坐行为较多与全因死亡风险增加 22% 相关。这种关联在较低水平的体力活动时比在较高水平的体力活动时更明显 [58]。一项纳入 16 项研究的 100 多万参与者的荟萃分析比较了身体活跃和不活跃的研究参与者中久坐时间和看电视相关的风险。不活跃的参与者 (每天坐 >8 小时) 的全因死亡风险高于每天坐 <4 小时的参与者。在活跃的参与者中,坐着的时间与全因死亡无关,但每天看电视 ≥ 5 小时的活跃人群死亡风险更高 [59]。在一项对 127,544 名成年人进行的美国前瞻性队列研究 (癌症预防研究 II, CPS-II, 随访 21 年) 中,

每日吸烟超过 3 小时与每日吸烟不到 3 小时相比,前者与更高的全因死亡风险 (包括心血管疾病 [CVD]) 相关 [60]。在身体活动水平最低的 CPS-II 亚组中,用轻度身体活动代替适量的坐着的时间有可能降低活动量较少的成年人过早死亡的风险。[61]

体型

在衰老过程中,身体会出现肌肉质量损失、脂肪组织 (尤其是内脏组织) 增加的情况,与此同时,生长激素 (GH) 水平也会随着年龄增长而降低 (类似的变化是 GH 缺乏的特征) [62, 63]。此外,雌激素参与调节 GH 分泌,因此绝经后雌激素缺乏与衰老相关的 GH 降低以及内脏脂肪堆积、骨折、心血管疾病和认知功能障碍有关 [62, 64]。骨骼肌对整个健康至关重要,任何异常 (肌肉质量或力量的损失) 都是健康结果的预后开始 [65]。基于人群的研究表明,全球 60 岁以上男女的肌肉减少症患病率约为 10% [66]。心血管疾病与虚弱症之间存在很强的相关性,包括低体重指数、认知障碍、抑郁、疲惫、行动不便和跌倒史。此外,患有心血管疾病和虚弱的患者发生最坏后果的风险更高 [67]。

脂质代谢

总胆固醇 (TC) 水平升高是导致心血管疾病的主要危险因素之一。

此外,长期暴露于即使中等程度升高的 TC 水平也可能导致晚年患上 CVD [68]。大量数据表明,脂质代谢会随着年龄的增长而改变,主要特征是 TC 水平升高 [69, 70]。男性在 50 岁左右时达到峰值 TC 浓度,女性在 60 岁左右时达到峰值,并且通常高于男性。血浆 TG 水平也会随着年龄的增长而增加,这是由于体重增加、身体活动减少和胰岛素抵抗所致,而血液溶血磷脂酰胆碱水平往往会随着年龄的增长而下降。另一方面,鞘脂和磷脂的血液状况也已证实会随着年龄的增长而改变。

年龄,与人类的超长寿命有关。TC 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)和TG浓度在80岁以后逐渐下降。所有年龄段,女性的高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)浓度都比男性高约10mg/dL[71]。大量研究报告称,老年人的高TC、LDL-C和TG浓度与男女心血管死亡风险增加相关[72]。此外,高TC浓度与痴呆症风险增加有关[72,73]。老年人未经治疗的低TC浓度是死亡率的有力预测因素,可能与虚弱或亚临床疾病有关[74]。血浆TC浓度与死亡率呈U型曲线模式。TC浓度极低与“虚弱综合征”和死亡率增加有关,无论男女[74]。

高血压不受控制的高血压是心

血管疾病、中风、心力衰竭和残疾的主要危险因素,尤其常见于老年人 [75]。根据 NHANES (全国健康和营养检查调查)[76], 45-64 岁人群中高血压患病率为 60%, ≥65 岁人群中高血压患病率为 77%。一项涉及 30,555 名男性和 95,772 名女性的荟萃分析发现,收缩压每升高 10 mmHg,女性心血管疾病风险增加 25%,男性心血管疾病风险增加 15% [77]。

葡萄糖代谢

2 型糖尿病 (定义为空腹血糖 (FPG) ≥ 126 mg/dL、餐后 2 小时血糖 ≥ 200 mg/dL、随机血糖 ≥ 200 mg/dL 且出现高血糖症状或糖化血红蛋白 (HbA1c) $\geq 6.5\%$) 在 60 岁以上成人中的患病率高于年轻人 (全球为 19%,约占所有成人糖尿病病例的 35%)[78]。此外,老年糖尿病患者的冠状动脉疾病、卒中、心力衰竭、高血压、神经病变、视力障碍和关节炎的发病率也高于同龄无糖尿病的成年人[79]。胰岛素抵抗通常在糖尿病发病前很多年就已出现,仅胰岛素抵抗就可能引发心脏功能障碍和 HF (总体而言,24% 的 HF 患者和 40% 的住院 HF 患者患有糖尿病)[80],这是因为内皮细胞对胰岛素的反应功能障碍以及白细胞端粒长度缩短 [81]。此外,在存在胰岛素抵抗的情况下,心肌利用葡萄糖作为能量来源的能力会降低 [24, 81]。另一方面,线粒体功能障碍 (满足心脏能量需求的 ATP 的主要来源)可能是代谢紊乱和胰岛素抵抗相关心脏病的潜在原因 [82]。糖尿病性心肌病 (定义为非由高血压、冠状动脉疾病或任何其他结构性心脏疾病引起的左心室功能障碍)见于肥胖者和糖尿病患者 [83]。

预防

与年龄相关的变化是根据生物机制发生的,并且随着年龄的增长,患病风险也会增加。细胞衰老、自噬和线粒体功能障碍是衰老的典型生物机制 [84]。因此,研究和监测这些变化使我们能够识别可能预防甚至逆转与衰老相关的变化的标记/目标。

现代心血管医学和一般临床实践的义务是精准医疗 (优化治疗效果,避免药物可能产生的副作用)[85],并以心血管风险评估 (来自电子健康记录 (如果有)或来自患者/家人或医生的数据)为支持,如表 3 所示。因此,可以收集个人的社会人口统计学和临床特征 (有关慢性病自然史、处方药和其他护理方面的信息)[86]。

老年人主要心血管危险因素的治疗

老年人心血管危险因素的治疗应个性化。特别是,老年人经常患有多种疾病,需要使用药物,并且会增加药物副作用和药物间相互作用的风险。

营养/饮食

正如前面提到的,在老年人中,肌肉质量下降,脂肪质量增加。因此,充足的营养和水分补充对于预防营养不良是一个重要的考虑因素。由于老年人口高度多样化 (衰老过程和合并症的程度),因此必须个性化推荐合适的营养。

应避免无谓的禁食期,因为即使是自愿减肥也可能很严重,因为它可能会引发肌肉减少症,特别是在急性和慢性疾病 (热量摄入不足)期间。

对于老年人,应建议定期测量体重,以便尽早发现现有风险。建议高蛋白摄入量为 1.0 g/kg 和 1.2 g/kg (如果存在肌肉减少症),以减轻肌肉质量和功能的衰退 [87]。建议通过限制卡路里和充足的营养来减缓衰老过程。通常,可以通过教育、护理干预、营养咨询、食物调整和口服营养补充剂来强化营养 [87]。

吸烟/使用烟草

来自北美、欧洲和澳大利亚的 17 项研究的数据表明,全面禁烟立法可使急性冠状动脉事件发生率降低 10%[88]。

体力活动

在任何年龄段,保持身体活跃都是影响整体健康的一大有益特征。因此,采纳身体活动建议不仅可以降低过早死亡率,还可以改善高血压、糖尿病和肥胖等心血管疾病危险因素,降低患冠状动脉疾病、心力衰竭、中风和痴呆等心血管疾病的可能性[89]。2018 年美国人体活动指南[90]和 2019 年心血管疾病一级预防临床实践指南[91]建议成年人每周应进行至少 150 分钟中等强度(快走或耙草)或 75 分钟高强度有氧运动(慢跑、上楼搬运物品、铲雪或同等运动组合),并每周至少进行 2 天肌肉强化活动。即使稍微增加中等强度的身体活动或将久坐行为替换为轻强度的身体活动,也能带来健康益处[91]。研究结果表明,老年人可以从低于联邦指南推荐量的体力活动时间中受益[56]。

体重年龄调整后,

40~59 岁人群的肥胖患病率为 44.8%,≥60 岁人群的肥胖患病率为 42.8% [92]。随机 Look AHEAD 试验报告,对于患有 2 型糖尿病的肥胖成人,强化生活方式干预在 4 年时比糖尿病支持教育产生的减重百分比更高 [93]。一项对 34 项随机试验的荟萃分析报告,饮食减重可降低全因死亡率 18%,但对降低心血管死亡率的益处尚不明确 [94]。在 SPRINT 试验中,体重指数与全因死亡率和卒中风险之间存在 J 形关联 [95]。值得注意的是,对于老年人,减重饮食只应结合身体活动来推荐给患有体重相关健康问题的肥胖老年人。

老年人的血脂管理

他汀类药物(降脂药)是治疗血脂异常的首选药物。根据 2019 年 ESC/EAS 血脂异常管理指南 [96],建议对患有 CVD 的老年患者和年轻患者同样使用他汀类药物进行治疗。对于一级预防,建议根据 CVD 风险水平使用他汀类药物进行治疗。此外,建议从低剂量(药物副作用或药物间相互作用)开始他汀类药物进行治疗,然后增加剂量以达到 LDL-C 治疗目标。Chan 等人证明了使用他汀类药物进行治疗老年高胆固醇血症患者降低 LDL-C 和 TC 水平的安全性 [97]。普伐他汀在高危老年人中的前瞻性研究 (PROSPER) [98] 发现,他汀类药物可治疗可减少 CAD 死亡和非致命性心肌梗死,但不能减少中风或改善认知功能。

在日本脂质干预试验 (J-LIT) [99] 中,他汀类药物治疗的益处

老年和年轻患者中的结果相似。斯堪的纳维亚辛伐他汀生存研究 (4S)[100]证实,与接受安慰剂治疗的同年龄组相比,接受他汀类药物治疗的 ≥ 65 岁患者的总死亡率降低。与年轻患者组相比,老年人群的上述总死亡率获益更为明显。关于老年CAD人群的二级预防研究,例如老年人目标评估研究 (SAGE)[101]、治疗新目标 (TNT)研究[102]和通过积极降脂逐步减少终点事件 (IDEAL)研究[103],均显示降脂治疗对心血管事件有益。Zhou等人研究了18 637名接受他汀类药物治疗的 ≥ 65 岁心肌梗死幸存者,也得到了类似的结果[104]。此外,在普伐他汀或阿托伐他汀评估和心肌梗死感染治疗血栓溶解 (PROVE IT-TIMI 22) 试验中,使用他汀类药物达到 LDL-C 治疗目标 < 70 mg/dL 的 ≥ 70 岁老年患者与未能达到此 LDL-C 治疗目标的患者相比,心血管死亡率降低了 40% [105]。胆固醇治疗试验 (CTT) 合作组织 (186,854 名参与者,8% 为 > 75 岁的老年人)[106] 发现,他汀类药物每降低 1.0 mmol/L (39 mg/dL) LDL-C,主要心血管事件相对减少 21%,有直接证据表明老年人受益。总之,数据表明脂质相关的改变可能会延长人类健康寿命,并且评估血脂谱可能成为人类衰老的生物标志物 [107]。

老年高血压管理

目前还没有强有力的证据表明如何治疗健康状况复杂的老年人的高血压。

在 REGARDS 研究中,服用抗高血压药物的 65 岁以上人群有更多的虚弱指标和更严重程度的严重跌倒伤害风险 [108]。饮食疗法似乎有助于阻止高血压 [109]。药物降压对 70 岁以上人群心血管结局的影响尚不清楚,尤其是在血压没有显著升高的情况下。HYVET 研究 (高龄高血压试验)治疗了 3,845 名 80 岁以上的高血压患者,发现中风风险降低 30%,心血管死亡风险降低 23% [110]。降压治疗试验合作组织的荟萃分析 [111] 纳入了 51 项随机临床试验中 358,707 名年龄在 21-105 岁之间的参与者的数据,发现主要心血管事件的绝对风险降低程度因年龄而异,且在老年群体中更大。他们得出结论,无论年龄如何,药物降低血压都是一种治疗选择。

2017 年美国心脏病学会和美国心脏协会指南在其治疗建议中未对任何年龄做出例外规定 [112]。欧洲心脏病学会和欧洲高血压学会建议对 60-79 岁且血压 $\geq 140/90$ 毫米汞柱的患者进行药物治疗,对 80 岁及以上且血压 $\geq 160/90$ 毫米汞柱的患者进行药物治疗 [113]。英国国家健康和护理优化研究所指南不建议对 80 岁以上的患者进行治疗

如果血压<150/90 毫米汞柱,则应延长 24 小时[114]。国际高血压学会指南建议,对于 65 岁以上的人群,血压应控制在 <140/90 毫米汞柱[115]。

老年人糖尿病的管理

糖尿病管理的基石是生活方式干预（见上文）。在糖尿病预防计划（3 年随访）中,糖尿病前期（定义为餐后 2 小时血糖为 140-199 mg/dL）患者发现,与使用安慰剂相比,生活方式改变患者的糖尿病绝对风险降低 20%,使用二甲双胍（口服降糖药）治疗患者的糖尿病绝对风险降低 9%。生活方式改变对任何基线预测风险均有效 [116]。值得注意的是,低血糖是限制糖尿病患者血糖控制的主要问题。在退伍军人事务糖尿病试验中,严重低血糖与较高的 CVD 事件风险和全因死亡风险相关 [117]。LEADER [118] 和 ARIC [119] 试验也发现了类似的结果。老年人更容易出现严重低血糖 [120]。因此,患有糖尿病的老年患者需要仔细制定个性化治疗方案（多项研究显示与 HbA1c 和死亡率呈 J 形关联）。

表 3.老年人危险因素的实际调整

	干预措施
健康营养/饮食	富含蔬菜、水果、粗粮、鱼类 低糖、低盐、低脂肪乳制品、低红肉
体力活动	轻度:步行<4.7公里/小时、轻度家务劳动 中度:≥150 分钟/周（快走（4.1-6.5 公里/小时）、骑自行车、园艺、打高尔夫） 剧烈运动:每周≥75 分钟（慢跑、跑步、骑自行车、打网球、搬东西上楼、铲雪或同等运动的组合） 每周至少 2 天进行肌肉强化活动[121]
体重指数	减肥饮食只应针对患有体重相关健康问题的肥胖老年人,并结合体力活动进行。
LDL-C 治疗目标	患有 CVD 的老年患者的治疗应与年轻患者类似（LDL-C 治疗目标 <70 mg/dL 或 <55 mg/dL）。 对于一级预防,建议根据心血管疾病风险使用他汀类药物治疗（LDL-C 治疗目标 <100 mg/dL）。应注意药物副作用 [121]
高血压	对于 ≥ 65 岁的患者,建议血压目标为 <140/90 毫米汞柱
血糖目标	生活方式干预,精心制定个性化治疗方案 身体健康、功能障碍很少或没有功能障碍、预期寿命较长（>10-15 年）的个体,HbA1c 水平为 7-7.5% 患有一些合并症和轻度残疾的个体 HbA1c 水平为 7.5-8% 合并症和/或残疾率高且预期寿命较短（<5 年）的个人 HbA1c 水平为 8-8.5% 应注意低血糖

LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇;HbA1c,糖化血红蛋白。

参考

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ 等。心脏病和中风统计-2020 年更新:美国心脏协会的报告。《循环》。2020; 141:e139-e596。
2. Yazdanyar A, Newman AB. 老年人心血管疾病负担:发病率、死亡率和费用。临床老年医学。2009;25:563-577。
3. North BJ, Sinclair DA. 衰老与心血管疾病之间的交集。Circ Res. 2012;110:1097-1108。
4. Kolovou GD, Kolovou V, Mavrogeni S. 我们正在变老。生物医学研究中心。 2014年; 2014:808307。
5. Onder G, Palmer K, Navickas R 等。是时候面对多重疾病的挑战了。欧洲视角下的慢性病联合行动和促进生命周期健康老龄化 (JA-CHRODIS)。欧洲实习医学杂志。2015;26:157-159。
6. Judge S, Leeuwenburgh C. 心脏线粒体生物能量学、氧化应激和衰老。Am J Physiol Cell Physiol. 2007;292:C1983-C1992。
7. Ren J, Pulakat L, Whaley-Connell A, Sowers JR. 代谢过程中的线粒体生物发生综合征与心血管疾病。J Mol Med. 2010;88:993-1001。
8. Brown DA, Perry JB, Allen ME 等专家共识文件:线粒体功能作为心力衰竭的治疗目标。Nat Rev Cardiol. 2017;14:238-250。
9. Cha SH, Rodgers JT, Puigserver P, Chohnan S, Lane MD. 下丘脑丙二酰辅酶A触发线粒体生物合成和骨骼肌氧化基因表达:PGC-1alpha的作用。美国国家科学院院刊, 2006;103:15410-15415。
10. López-Lluch G, Irusta PM, Navas P, de Cabo R. 线粒体生物发生和健康衰老。Exp Gerontol. 2008;43:813-819。
11. Corral-Debrinski M, Horton T, Lott MT 等。人类大脑中的线粒体 DNA 缺失:区域差异性,且随着年龄增长而增加。Nat Genet. 1992;2:324-329。
12. Lai LP, Tsai CC, Su MJ 等。心房颤动与人类心房组织中衰老相关的常见线粒体 DNA 缺失突变的积累有关。Chest. 2003;123:539-544。
13. Katayama M, Tanaka M, Yamamoto H 等。骨骼中线粒体 DNA 被删除老年人肌肉的变化。Biochem Int. 1991;25:47-56。

14. Hamilton ML, Van Remmen H, Drake JA 等。DNA 氧化损伤是否会随着年龄?美国国家科学院院刊,2001;98:10469-10474。
15. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M 和 Kroemer G. 《衰老的标志》。Cell。2013;153:1194-1217。
16. Zhu H, Belcher M, van der Harst P. 健康衰老与疾病:端粒生物学的作用?临床 Sci (伦敦)。2011; 120: 427-440。
17. Blasco MA. 端粒与人类疾病:衰老、癌症及其他。Nat Rev Genet. 2005; 6:611-622。
18. Kolovou G, Katsiki N, Pavlidis A 等人。衰老机制和相关的脂质变化。Curr Vasc Pharmacol. 2014;12:682-689。
20. Yeh JK, Wang CY. 心血管疾病中的端粒和端粒酶。基因 (巴塞尔) 。2016;7:58。
21. Sharifi-Sanjani M, Oyster NM, Tichy ED 等。心肌细胞特异性端粒缩短是人类心力衰竭的独特特征。J Am Heart Assoc. 2017;6:e005086。
22. Zheng Q, Huang J, Wang G. 线粒体、端粒和端粒酶亚基。Front Cell 发育生物学。2019;7:274。
23. Modrego J, de las Heras N, Zamorano-Leon JJ 等人。心脏能量代谢的变化 饲喂高脂饮食的超重大鼠的代谢途径。《欧洲营养学杂志》。2013;52:847-8563。
24. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. 心力衰竭中的心脏代谢:超越 ATP 生成。Circ Res. 2013;113:709-724。
25. Opie LH, Knuuti J. 心力衰竭中的肾上腺素能脂肪酸负荷。J Am Coll Cardiol. 2009; 54: 1637-1646 年。
26. 戴 DF, Karunadharma PP, 焦亚, 等。改变蛋白质组周转和重塑 短期热量限制或雷帕霉素可使衰老的心脏恢复活力。衰老细胞。2014;13: 529-539。
27. Dai DF, Hsieh EJ, Liu Y, et al. 压力超负荷中的线粒体蛋白质组重塑 - 诱发的心力衰竭:线粒体氧化应激的作用。心血管研究。2012;93: 79-88。

28. Kwak HB. 衰老、运动和心脏细胞外基质。J Exercise Rehab。2013;9: 338-347。
29. Gazoti Debessa CR, Mesiano Maifrino LB, Rodrigues de Souza R. 人类心脏胶原网络与年龄相关的变化。Mech Ageing Dev. 2001;122:1049-1058。
30. Horn MA, Graham HK, Richards MA 等。与年龄相关的心脏发散性重塑心力衰竭中的细胞外基质:年轻人中胶原蛋白的积累和老年人中的胶原蛋白的流失。J Mol Cell Cardiol. 2012;53:82-90。
31. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, Goldman ME. 冠状动脉危险因素与老年人主动脉瓣狭窄的进展。Am J Cardiol. 2001;87:1313-1314。
32. Frey N, Olson EN. 心脏肥大:好的、坏的和丑陋的。Annu Rev Physiol. 2003;65:45-79。
33. McMurray JJV, Pfeffer MA. 心力衰竭。Lancet. 2005; 365: 1877-1889。
34. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM 等。心房的性别差异和相似性社区群体中的心房颤动流行病学、风险因素和死亡率:BiomarCaRE 联盟(欧洲心血管风险评估生物标志物)的结果。循环。2017;136:1588-1597。
35. Echouffo-Tcheugui JB, Shrader P, Thomas L 等。心房颤动患者的护理模式和结果患有和不患有糖尿病的房颤患者:ORBIT-AF 注册中心。J Am Coll Cardiol. 2017; 70: 1325-1335。
36. Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ. 脓毒症期间新发心房颤动的发生。Chest. 2014;146:1187-1195。
37. Garg L, Agrawal S, Agarwal M, 等。心房颤动对患者预后的影响接受原发性经皮冠状动脉介入治疗治疗 ST 段抬高型心肌梗死的患者。Am J Cardiol. 2018;121:684-689。
38. van Diepen S, Bakal JA, McAlister FA, Ezekowitz JA. 接受非心脏手术的心力衰竭、心房颤动或冠状动脉疾病患者的死亡率和再入院率:对 38 047 名患者的分析。《循环》。2011;124:289-296。
39. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. 与心房颤动相关的认知障碍纤维颤动:荟萃分析。Ann Intern Med. 2013;158:338-346。

40. Zhang L, Gallagher R, Neubeck L. 心房颤动患者的健康相关生活质量
65 岁以上人群心血管疾病的临床研究。欧洲预防心脏杂志。2015;22:987-1002。
41. Soliman EZ,Safford MM,Muntner P 等。心房颤动与心肌梗死风险
梗塞。 JAMA 实习医生。 2014年; 174:107-114。
42. Danielsen R,Aspelund T,Harris TB,Gudnason V。主动脉瓣狭窄的患病率
冰岛老年人口状况及未来几十年预测:AGES-Reykjavík 研究。Int J Cardiol。2014;176:916-922。
43. Yan AT,Koh M,Chan KK 等。心血管危险因素与主动脉瓣狭窄的关系:CANHEART 主动脉瓣狭窄研究。J Am Coll Cardiol。
2017;69:1523-1532。
44. Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, 等。饮食疗法对阻止
单独高血压饮食和结合运动和热量限制对胰岛素敏感性和脂质的影响。高血压。2010;55:1199-1205。
45. Moschandreas J, Kafatos A, Aravanis C, 等。七分之一患者生存的长期预测因素
克里特岛国家研究队列:1960 年至 2000 年。Int J Cardiol。2005;100:85-91。
46. Clarke S,Gasperikova D,Nelson C,Lapillonne A,Heird W. 基因的脂肪酸调控
表达。安纽约学术科学 2002; 967:283-298。
47. Thun MJ,Carter BD,Feskanich D 等人,美国 50 年吸烟相关死亡率趋势
美国。N Engl J Med。2013;368:351-364。
48. 卫生局局长报告。烟草烟雾如何导致疾病:生物学
以及吸烟相关疾病的行为基础。疾病控制与预防中心;2010 年。
49. Meschia JF,Bushnell C,Boden-Albala B 等;中风一级预防指南:美国心脏协会针对医疗专业人士的声明/
美国中风协会。中风。2014;45:3754-3832。
50. Shah RS,Cole JW。吸烟与中风:吸烟越多,中风越严重。专家评论
心血管治疗。2010;8:917-932。
51. Aune D,Schlesinger S,Norat T,Riboli E. 吸烟与心力衰竭风险:
前瞻性研究的系统评价与荟萃分析。欧洲预防心脏杂志。2019;26:279-
288。

52. 卫生局局长报告。吸烟对健康的影响 50 年的进展；
2014年。
53. Mons U,Müezziner A,Gellert C 等;CHANCES Consortium。吸烟和
戒烟对老年人心血管事件和死亡率的影响 :对 CHANCES 联盟前瞻性队列研究中的个体参与者数据的荟萃分析。
BMJ.2015;350:h1551。
54. Middlekauff HR. 使用电子烟对心血管的影响。Trends Cardiovasc Med.
2020;30:133-140。
- 55.Alzahrani T,Pena I,Temesgen N,Glantz SA。电子烟使用与吸烟之间的关系
心肌梗死。Am J Prev Med.2018;55:455-461。
56. Artinian NT,Fletcher GF,Mozaffarian D 等人;代表美国心脏协会
心血管护理委员会预防委员会。促进身体活动和饮食生活方式改变的干预措施可降低成人心血管危险因素 :美国心脏协
会的科学声明。《循环》。2010;122:
406-441。
- 57.Hupin D,Roche F,Gremeaux V,Chatard JC,Oriol M,Gaspoz JM,Barthélémy JC,Edouard P.
即使是低强度的中度至剧烈体力活动也能使≥60岁成年人的死亡率降低22% :系统评价和荟萃分析。英国运动医学杂志。
2015;49:1262-1267。
58. Kamada M, Shiroma EJ, Buring JE, Miyachi M, Lee IM. 力量训练和全因，
老年女性心血管疾病和癌症死亡率 :一项队列研究。J Am Heart Assoc. 2017;6:e007677。
59. Biswas A,Oh PI,Faulkner GE,Bajaj RR,Silver MA,Mitchell MS,Alter DA。久坐时间
及其与成人发病率、死亡率和住院风险的关系 :系统评价和荟萃分析。实习医学年鉴。2015;162:123-132。
60. Ekelund U,Steene-Johannessen J,Brown WJ 等;柳叶刀体力活动系列 2
执行委员会;柳叶刀久坐行为工作组。体力活动是否会减弱甚至消除久坐时间与死亡率之间的有害关联?对来自 100 多万
男性和女性的数据进行的协调荟萃分析。柳叶刀。2016;
388: 1302-1310。
61. Patel AV,Maliniak ML,Rees-Punia E,Matthews CE,Gapstur SM。美国大型人群中长时间坐着与特定原因死亡率的关系。
Am J Epidemiol.2018;187:
2151-2158。

62. Rees-Punia E, Evans EM, Schmidt MD 等。改变久坐不动的生活方式可降低死亡风险时间与体育活动的关系。Am J Prev Med。2019;56:736-741。
63. Fanciulli G, Delitala A, Delitala G。生长激素,更年期和衰老:没有明确的生长激素“恢复青春”的证据。人类生殖更新。2009;15:341-358。
64. Di Somma C, Brunelli V, Savanelli MC 等人。躯体暂停:最先进的。密涅瓦内分泌学 2011;36:243-55。
65. Kolovou GD, Biliou HG。衰老和更年期对脂质和脂蛋白的影响女性。血管学。2008;59:54S-7S。
66. Prado CM, Purcell SA, Alish C 等。低肌肉质量对整个连续体的影响护理:叙述性评论。《医学年鉴》。2018;50:675-693。
67. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A 等。世界范围内肌肉减少症的患病率:一般人群研究的系统评价和荟萃分析。J Diabetes Metab Disord 2017; 16: 21。
68. Frisoli A Jr, Ingham SJ, Paes ÂT 等。老年患者的虚弱预测因素和结果心血管疾病:数据来自 Fragicor。Arch Gerontol Geriatr。2015;61:1-7。
69. Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ, 等。血压与胆固醇的关系青年期的心血管事件发生率较高。J Am Coll Cardiol。2019;74: 330-341。
70. Kolovou G, Barzilai N, Caruso C 等。从老龄化走向成功所面临的挑战长寿。Curr Vasc Pharmacol。2014;12:662-673。
71. Kolovou G, Kolovou V, Vasiliadis I, Wierzbicki AS, Mikhailidis DP。理想的血脂状况和延长寿命的基因。Curr Opin Cardiol 2011;26:348-355。
72. Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP。总高密度脂蛋白胆固醇胆固醇筛查和心肌梗塞。Framingham 动脉硬化研究 1988;8:207-211。
73. Frost PH, Davis BR, Burlando AJ 等,血清脂质与冠心病发病率。老年收缩期高血压项目 (SHEP) 的发现。《循环》。1996 年; 94: 2381-2388。
74. Castelli WP, Wilson PW, Levy D, Anderson K。老年人的心血管危险因素。Am J Cardiol。1989;63:12H-19H。

75. Schupf N, Costa R, Luchsinger J, 等。血浆脂质与全因死亡率的关系
非痴呆老年人的死亡率。美国老年学学会杂志。2005;53:219-226。
76. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR 等人;国家预防联合委员会,
高血压的检测、评估和治疗。国家心肺血液研究所;国家高血压教育计划协调委员会。

高血压预防、检测、评估和治疗国家联合委员会第七份报告。高血压。2003;42:1206-1252。
77. 美国疾病控制与预防中心、国家卫生统计中心。国家
健康和营养检查调查 (NHANES) 公共使用数据文件。<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>
78. Wei YC, George NI, Chang CW, Hicks KA. 评估
收缩压每增加1%,心血管疾病和死亡率:美国后续研究的系统评价和荟萃分析。PLoS One。2017;12:

e0170218。
79. L Heveder R, Nolan T. 国际糖尿病联盟。糖尿病研究与临床实践。2013;101:
349-351。
80. Kalyani RR, Saudek CD, Brancati FL, Selvin E. 糖尿病、合并症和
老年人的 A1C 与功能障碍:1999-2006 年国家健康和营养检查调查 (NHANES) 结果。糖尿病护理。2010;33:1055-1060。
81. Aroor AR, Mandavia CH, Sowers JR. 胰岛素抵抗和心力衰竭:分子
机制。心力衰竭临床。2012;8:609-617。
82. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ 等。胰岛素抵抗、氧化应激、高血压等
Framingham 心脏研究中男性白细胞端粒长度的变化。衰老细胞。2006;5:
325-330。
83. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. 心力衰竭的代谢机制。循环。2007; 116: 434-448。
84. Westermeier F, Navarro-Marquez M, Lopez-Crisosto C 等。糖尿病性心肌病中胰岛素信号传导缺陷和线粒体动力学。Biochim
Biophys Acta。2015;1853:
1113-1118。
85. Boudina S, Bugger H, Sena S 等。心肌胰岛素信号受损对心脏线粒体功能障碍和氧化应激的影响。循环。2009;119:1272-

1283。

86. Karmali KN, Lloyd-Jones DM, van der Leeuw J 等人。降压治疗
基于心血管风险与血压的策略:对个体参与者数据的荟萃分析。PLoS Med。2018;15:e1002538。
87. Cowie MR, Blomster JI, Curtis LH, et al. 电子健康记录促进临床
研究。Clin Res Cardiol 2017;106:1-9。
88. Volkert D, Beck AM, Cederholm T 等。ESPEN 老年临床营养和补水指南。临床营养学。2019;38:10-47。
89. Mackay DF, Irfan MO, Haw S, Pell JP。综合吸烟对吸烟的影响的荟萃分析
关于急性冠状动脉事件的免费立法。心脏。2010;96:1525-1530。
90. Gottesman, RF, Albert, MS, Alonso, A 等。中年血管风险与
社区动脉粥样硬化风险因素和 25 年痴呆症发病率 (ARIC)
队列。JAMA Neurol。2017;74:1246-1254。
91. 美国卫生与公众服务部。《美国人体活动指南》。第二版。卫生与公众服务部;2018 年。
92. Arnett, DK, Blumenthal, RS, Albert, MA 等。2019 ACC/AHA 心血管疾病一级预防指南:美国心脏病学会报告/
美国心脏协会临床实践指南工作组。循环。2020;
141:e60。
93. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL。肥胖和严重肥胖在
成年人,美国,2017-2018 年。NCHS 数据简报第 360 号。2020 年。
94. Look AHEAD 研究小组。强化生活方式干预对心血管的影响
2 型糖尿病。N Engl J Med。2013;369:145-154。
95. Ferrucci L, Gonzalez-Freire M, Fabbri E 等人。测量人类的生物衰老:一个探索。
衰老细胞2020;19:e13080。
96. Oxlund CS, Pareek M, Rasmussen BSB 等。体重指数、强化血压
管理和 SPRINT 试验中的心血管事件。Am J Med。2019;132:840-846。
97. Mach F 等人,2019 年欧洲心脏病学会/欧洲心脏病学会血脂异常管理指南:脂质
改变以降低心血管风险。《欧洲心脏杂志》2020;41:111-188。
98. Chan P, Huang TY, Tomlinson B, Lee C, Lee YS. 低剂量
高血压高胆固醇血症和空腹高胰岛素血症老年患者的辛伐他汀剂量。临床药理学杂志。1997;37:496-501。

99. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB 等。普伐他汀对有血管疾病风险的老年人 (PROSPER)的影响:一项随机对照试验。《柳叶刀》。2002;360:1623-1630。
100. Horiuchi H, Kita T, Mabuchi H 等。原发性心血管事件与血清脂质水平
接受 6 年辛伐他汀治疗的日本高胆固醇血症老年人:日本脂质干预试验的亚组分析。J Am Geriatr Soc. 2004;52:
1981-1987。
101. Miettinen TA, Pyörälä K, Olsson AG 等人。女性和女性的降胆固醇治疗
心肌梗塞或心绞痛的老年患者:斯堪的纳维亚辛伐他汀生存研究 (4S)的结果。《循环》。1997;96:4211-4218。
102. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN 等。强化与中度降脂治疗对老年冠心病患者心肌缺血的影响:老年人目
标评估研究 (SAGE) 的结果。《循环》。2007;115:700-707。
103. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD 等。患者使用阿托伐他汀进行强化降脂
患有稳定性冠心病。N Engl J Med. 2005;352:1425-1435。
104. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al. 脂蛋白变化和减少
1998 年斯堪的纳维亚辛伐他汀生存研究 (4S) 中主要冠心病事件的发生率。动脉粥样硬化增刊。2004;5:99-106。
105. Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M 等。他汀类药物对二级预防的有效性
老年患者急性心肌梗死后康复训练的有效性:类效应评估。CMAJ. 2005;
172: 1187-1194。
106. Ray KK, Bach RG, Cannon CP 等。实现 NCEP 可选 LDL-C 目标的好处
ACS 老年患者中的应用。欧洲心脏杂志。2006;27:2310-2316。
107. 胆固醇治疗试验者 C. 他汀类药物对老年人的疗效和安全性:
对来自 28 项随机对照试验的个体参与者数据进行荟萃分析。《柳叶刀》。2019;393:407-415。
108. Katsiki N, Kolovou G, Perez-Martinez P, Mikhailidis DP. 老年人血脂异常:治疗
是否治疗? Expert Rev Clin Pharmacol. 2018; 11: 259-278。
109. Bromfield SG, Ngameni CA, Colantonio LD 等。血压、抗高血压
接受高血压治疗的老年人中多重用药、虚弱和严重跌倒伤害的风险。高血压。2017;70:259-266。
110. (DASH) 饮食模式融入中风自我管理计划:综述。J Neurosci Nurs. 2012;44:244-250。

111. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE 等。80 岁或以上患者高血压的治疗。N Engl J Med。2008;358:1887-1898。
112. 降压治疗试验协作。按年龄分层和血液
降压药物治疗对预防心血管疾病和死亡的压力分层效果：一项个体参与者水平的数据荟萃分析 Lancet。2021 年 8 月 27 日在线 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8)。
113. Whelton PK, ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA 指南
用于预防、检测、评估和管理成人高血压。《美国心脏杂志》。2017;71:e127-248。
114. Williams B, Mancia G, Spiering W 等人, 2018 年 ESC/ESH 管理指南
动脉高血压。《欧洲心脏杂志》2018;39:3021-3104。
115. Boffa RJ, Constanti M, Floyd CN, Wierzbicki AS。成人高血压：更新摘要
NICE 指南。BMJ。2019;367:l5310。
116. Unger T, Borghi C, Charchar F 等人。2020 年国际高血压学会全球
高血压实践指南。高血压。2020;75:1334-1357。
117. Herman WH, Pan Q, Edelstein SL 等人; 糖尿病预防计划研究组。
生活方式和二甲基胍干预对血糖调节受损的超重或肥胖人群进展为糖尿病和恢复正常血糖调节风险的影响。糖尿病护理。2017;40:1668-1677。
118. Davis SN, Duckworth W, Emanuele N 等; 退伍军人事务部糖尿病调查员
试验。退伍军人事务部糖尿病试验中严重低血糖对心血管结果和死亡的影响。糖尿病护理。2019;42:157-163。
119. Zinman B, Marso SP, Christiansen E, 等人; LEADER 出版委员会代表
LEADER 试验研究人员。低血糖、心血管结果和死亡：LEADER 经验。糖尿病护理。2018;41:1783-1791。
120. Lee AK, Warren B, Lee CJ 等。严重低血糖与事件的关系
2 型糖尿病成人患者的心血管事件和死亡率。糖尿病护理。2018;
41:104-111。

121.McCoy RG,Lipska KJ, Van Houten HK,Shah ND.糖尿病成人患者中累积多重疾病、血糖控制和药物使用与低血糖相关急诊就诊和住院的关系。JAMA。Netw Open。2020;3:e1919099。

122.Visseren FL 等 2021 年欧洲心脏病学会临床心血管疾病预防指南
实践。《欧洲心脏杂志》。2021 年;8 月 30 日;ehab484。doi:10.1093/eurheartj/ehab484。在线版先印。

第十五章

大脑老化和神经退化:预防和再生医学

陈凯信¹, 尤里·纳拉普科²

¹德国巴登研发实验室有限公司

²欧洲健康国际集团,希腊,乌克兰

电子邮件:dr.yuriy@european-wellness.com

引言:大脑是一个脆弱的器官

从进化的角度来看,人类大脑的系统发育使得规划多模式行为、处理智力、情感和社会背景以及做出决策成为可能。大脑生理学的这种质变伴随着巨大的能量需求。尽管人类大脑仅占身体总重量的 2%,但它需要一个人静息时能量消耗的 20%、吸入氧气的 20% 和心搏输出量的 15-20%。在脑细胞中,神经元消耗 70-

75% 的总能量,其余大部分由神经胶质细胞(星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞)利用。由于代谢需求高且内在能量储存微不足道,大脑依赖于血液中底物的持续流入。因此,神经胶质细胞和大脑神经元都对血流、氧合和能量代谢的变化极为敏感;即使是身体稳态的轻微恶化(例如与年龄有关)也会导致人类大脑组织发生严重的功能和结构改变。

不同细胞家族提供大脑稳态。血脑屏障和血脑脊液屏障保护大脑免受血液成分波动的影响,这种波动可能会影响大脑的环境和功能。这些屏障由神经胶质细胞、脑基质、毛细血管细胞、血管内皮层等之间的相互关系构成。血脑脊液屏障由脉络丛上皮细胞形成,脉络丛将外周血液与脑脊液隔开,蛛网膜上皮将脑血与脑脊液隔开

来自脑脊液。换句话说,脑内稳态取决于细胞功能,而细胞功能会随着年龄的增长而下调。这是与年龄相关的脑内变化的细胞范例。

人类的大脑。

特定分子穿过血脑屏障的方式取决于分子的性质。氧气和二氧化碳根据其浓度梯度通过被动分配穿过血脑屏障。大型肽和蛋白质(如激素、生长因子和神经活性肽)通过受体介导、吸附介导和载体介导的运输方式转移(Zlokovic, 2008年)。根据是否需要水解腺苷-5'-三磷酸(ATP)以使溶质穿过膜,在血脑屏障中已鉴定出两个主要的转运蛋白家族:ATP结合盒蛋白和溶质载体蛋白。因此,细胞膜结构决定了人脑的功能。

大脑中葡萄糖的代谢命运取决于细胞类型和代谢酶的选择性表达。神经元主要进行氧化作用,而星形胶质细胞则主要进行糖酵解作用。

线粒体是细胞内的发电站,是人类大脑能量的主要细胞器。在缺氧的情况下,线粒体会重新编程。

因此,与年龄相关的大脑功能和结构变化与构成中枢神经系统介质的神经元、神经胶质细胞、其膜和细胞内结构(例如线粒体)的下调密切相关。从组织学上看,主要的老化结构和功能变化呈现在亚细胞(细胞核、线粒体)和细胞膜水平。此外,神经介质(例如乙酰胆碱)的活性对于健康的大脑老化至关重要。这些知识为预防和恢复神经病学开辟了新视野。

大脑“生物年龄”的生物标志物

与其他任何功能系统和器官一样,大脑的功能会随着年龄的增长而逐渐衰退。它表现为记忆力、注意力、决策速度、感官知觉和运动协调能力的下降。认知过程通常会在执行功能、任务切换和情景记忆方面衰退。由于认知减慢和听力丧失,老年人难以理解快速的言语。他们对句法复杂的句子的理解能力也下降,单词检索能力受损(Guidet等人,2020年)。

BrainAGE 方法

大脑老化的特征是特定区域的退化过程,某些大脑区域的变化比其他区域更大。非侵入性体内大脑研究方法,尤其是磁共振成像(MRI),正日益有助于更深入地了解大脑老化。大脑年龄差距估计(BrainAGE)方法构成了基于结构MRI预测和评估个人大脑年龄的广泛应用概念(Franke and Gaser, 2019)。该方法根据多变量模式和相互作用创建个人预测

整个大脑体素之间的差异。与其他结构测量（例如区域或整体体积或皮质厚度）相比,BrainAGE 评分保留了大脑结构及其区域相互作用的微妙变化的复杂模式。BrainAGE 是基于 MRI 的标记,可以预测大脑成熟、衰老、与年龄相关的认知衰退的发生以及年龄相关的神经退行性疾病的个体异常。

脑细胞密度衰老大脑的复杂

性是其结构和功能细胞多样性的函数,这种多样性源于严格调控的表观遗传转录程序。根据目前的共识,星形胶质细胞和神经元的数量似乎在衰老过程中总体上保持不变（Fabricius 等人,2013 年）。人类脑组织分析报告了星形胶质细胞（反应性或萎缩）和小胶质细胞（萎缩）的不同且明显对比的变化（Cerbai 等人,2012 年）。人类大脑在正常衰老过程中会萎缩,灰质和白质都会减少,脑室也会随之扩大。最近有报道称,衰老的猴子皮层中会积聚少突胶质细胞（Pannese,2021 年）。因此,这些发现表明,人类大脑的细胞和分子组成发生了广泛且多模态的衰老相关变化（表 1）（Ehrenberg 等人,2020 年）。

表 1.神经退行性疾病的磁共振成像 (MRI) 生物标志物

生物标志物	目标	评论
体积测定 (vMRI)	全脑/内侧颞叶、海马体	高度可重复性和敏感性;后期生物标志物。
皮质厚度	大脑皮质	仅限于新皮质。
功能磁共振成像 (fMRI)	区域/网络功能活动可以评估	网络
液体衰减反转恢复/T2 成像	白质病变	高度敏感;无法确定病变原因
T2/磁敏感加权成像	微出血/髓鞘/铁	-
扩散张量成像	白质	对白质损伤高度敏感
神经黑色素敏感	蓝斑、黑质	对去甲肾上腺素能和多巴胺能皮层下核敏感。

Synapse 功能

衰老过程中大脑萎缩的速度可以预测一个人是否会出现认知障碍和痴呆症。萎缩是由于树突状胶质细胞退化和神经元死亡所致;海马中的突触重量也会减少 (Buss et al., 2021)。根据 Cole 和 Franke (2017) 的说法,虽然衰老过程中大脑萎缩的速度因人而异,但有人提出,大脑成像数据可用于确定一个人大脑的“生物年龄”。

脑葡萄糖代谢

在衰老过程中,大脑细胞的葡萄糖代谢会受损。外周胰岛素抵抗与衰老过程中认知功能较差有关。神经元可能表现出胰岛素抵抗和葡萄糖利用受损。这种受损的葡萄糖代谢在颞叶、顶叶、额叶和运动皮层中尤为明显 (Goyal et al., 2017)。

线粒体活动线粒体是大脑衰老

的另一个标志 (也是大脑恢复活力的潜在重要因素),分布于神经元体、树突和神经元轴突中。它们在这里产生支持电化学神经传递和细胞维护与修复所需的 ATP。必要时,线粒体会增大并分裂 (线粒体生物合成)。通常,受损的线粒体会通过溶酶体降解 (线粒体自噬)而被清除。在衰老过程中,线粒体自噬会增加,神经元的能量会下调。

此外,线粒体在细胞 Ca^{2+} 稳态中发挥关键作用,是调节核基因转录的信号来源。线粒体膜通透性转换孔的出现是细胞凋亡的基本要素,细胞凋亡是一种程序性细胞死亡形式,在一系列神经退行性疾病中病理性发生 (Mattson 等人,2018 年)。

大脑中的大多数细胞类型在衰老过程中都会经历功能障碍的线粒体的积累。为了通过脑细胞中的线粒体估计大脑衰老,对线粒体特异性蛋白质的分析很有用 (Grimm and Eckert,2017)。大脑衰老过程中线粒体功能的下降涉及细胞 NAD^+ 水平和 NAD^+/NADH 比率的下降,这预计会损害对神经元功能和活力至关重要的 NAD^+ 依赖性酶的活性 (Mattson and Arumugam,2018)。

脂质过氧化在衰老过程

中,由于氧化失衡:活性氧产生增加和/或抗氧化防御减少,神经元会积聚功能失调和聚集的蛋白质。

大脑中 NO 介导的氧化损伤和氨水平异常也会随着

衰老过程的后果,最终导致线粒体和神经病理学问题 (Jo et al., 2021)。因此,脂质过氧化产物是大脑衰老的潜在标志。

钙离子调节神经元功能和神经网络的结构适应。

兴奋性神经递质谷氨酸从突触前轴突末端释放出来后,激活突触后树突上的 Na^+ 通量 AMPA 受体,导致膜去极化和 Ca^{2+} 内流。神经元在生理限度内控制 Ca^{2+} 动态的能力在衰老过程中受到损害。 Ca^{2+} 调节紊乱与年龄相关的认知缺陷有因果关系 (Gant 等人, 2015)。

在细胞正常运作和衰老过程中,核 DNA 和线粒体 DNA 经常受到活性氧的损伤。在健康的年轻细胞中,受损的 DNA 碱基会通过 DNA 修复途径中蛋白质的协调活动迅速被移除并替换为未受损的碱基。氧化应激被认为是线粒体 (包括脑组织线粒体) 损伤的主要机制。在人类大脑衰老过程中,核 DNA 的某些区域容易积累氧化损伤,其中与突触可塑性和线粒体功能有关的基因启动子尤其受到影响。据推测, DNA 损伤可能是大脑衰老的其他标志。

慢性脑炎症

慢性低度脑炎是脑老化的常见症状。神经胶质细胞,尤其是小胶质细胞,在老化的大脑中经常表现出激活状态。过度激活的小胶质细胞会产生促炎细胞因子。活性氧物质也会损害神经胶质细胞和神经元的细胞膜。异常细胞膜可能是脑老化的其他特征之一。

“认知时钟”

“认知时钟”是一种新型的大脑健康指标,可作为衰老研究中的有用生物标记 (Boyle 等人, 2021 年)。“认知时钟”代表认知衰老的主要特征,并可得出个人认知年龄的估计值 (即个人在时钟上的位置)。认知年龄作为多种不良结果的指标,其表现优于实际年龄。

认知年龄比实际年龄更能预测阿尔茨海默氏症,并且与大脑健康的神经生物学特征 (包括神经病理学) 更密切相关

和脑容量。

总之,大脑微解剖结构受损、大脑葡萄糖代谢、线粒体功能障碍、氧化应激、DNA 修复受损和慢性炎症可能是大脑衰老的标志。特定区域 (例如海马体) 的功能性磁共振成像以及额颞相互作用也可能是大脑衰老的标志。然而,

临床表现（“认知时钟”）和神经心理特征是大脑老化的突出特征。要评估大脑老化,医生应该关注临床和神经功能测试,而不是实验室指标。

神经退行性疾病

简而言之,神经退行性疾病是大脑衰老的临床表现。

神经退行性疾病会危害大脑的正常功能,导致感觉、运动和认知功能逐渐衰退甚至完全丧失。最常见的神经退行性疾病包括但不限于阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、亨廷顿病、创伤性脑损伤和脑卒中。痴呆症已成为世界范围内的一大挑战。这是一个重大的公共卫生问题,预计到 2050 年患病率将增加四倍。这一预测增长部分归因于寿命的增加

预期。

神经退行性疾病表现为大脑中蛋白质的异常积聚/组织中的 β -淀粉样蛋白、帕金森病中的 α -突触核蛋白积聚、多发性硬化症斑块中的 tau 和 β -淀粉样蛋白积聚以及创伤性脑损伤中的 Tau 神经原纤维缠结（表 2,3）（Ehrenberg 等人,2020 年,Kyrtata 等人,2021 年;Szablewski,2021 年）。神经退行性疾病会损害大脑的许多结构和区域。因此,细胞损伤、突触功能不全、大量细胞死亡、炎症、各种身体活动（如协调运动（共济失调））和各种认知技能（如记忆（痴呆症）、决策能力、说话、呼吸和心脏功能）的暂时或永久性丧失也成为神经病理学的突出特征。

表 2.神经退行性疾病的血液生物标志物

生物标志物	目标	评论
A β 42/A β 40 比率	淀粉样 β 肽	疾病组之间的数值差异太小,不能用作诊断工具。
t-Tau	Tau 肽	诊断组之间重叠较大。
神经丝轻链	白质损伤	表明存在神经退行性病变。

表 3.神经退行性疾病的脑脊液生物标志物

生物标志物	目标	评论
Aβ42	淀粉样β肽	不同实验室使用不同的截止值
淀粉样β40	淀粉样β肽	与 Aβ42 结合可增加价值
t-Tau	Tau 肽	对晚期 AD 具有相当高的敏感性;特异性较差,单独使用无临床应用
p-Thr181 tau	Tau 肽	对晚期 AD 具有相当高的敏感性;特异性较差,单独使用无临床应用
神经丝链 光	白质损伤表明存在神经退行性病变	

阿尔茨海默病

AD 是导致痴呆的最常见神经退行性疾病,约占所有病例的三分之二。它是造成大量个人发病率和死亡率以及对医疗保健系统造成经济影响的原因。神经退行性疾病（包括神经元萎缩和/或神经元丢失）归因于神经元外毒性淀粉样蛋白寡聚体和蛋白质、由过度磷酸化的 tau 组成的神经元内神经原纤维缠结、区域特异性脑葡萄糖代谢减弱、突触功能障碍和线粒体功能障碍（Oboudiyat 等人,2013 年）。

AD 与脑组织中淀粉样β肽 (Aβ) 的积累以及神经元中微管相关 tau 蛋白的过度磷酸化有关。Aβ 肽的神经毒性潜力源于其有利于聚集成不溶性低聚物和原纤维的生化特性。这些进一步产生纤维状 Aβ 物质,这些物质会积聚成老年斑和神经斑。这些过程,加上大脑中 Aβ 清除率的降低,导致 Aβ 在细胞外积累,随后导致神经元功能障碍和细胞死亡。

AD 有三种重要的病理学表现:淀粉样斑块、神经纤维缠结和神经元丢失。淀粉样斑块是 Aβ 蛋白的神经元外聚集物。神经纤维缠结是神经元细胞体中 tau 和神经丝的聚集物。斑块和缠结会导致神经元丢失 (Greicius 等人,2002)。AD 患者的脑内淀粉样变性年龄有关。不过,最近的证据表明,一些受试者早在 25 至 35 岁就可能出现这种情况,中年晚期病情加重,老年时病情估计最高。

要满足可能患有 AD 的标准,患者必须至少在两个认知领域存在缺陷,记忆力和其他认知功能逐渐恶化,并且年龄在 40 岁之间

90. 应排除可以解释认知能力下降的其他神经系统疾病（例如额颞叶痴呆、克雅氏病或其他导致痴呆的原因）。

AD 的早期阶段病理上局限于内侧颞叶区域,患者有情景记忆缺陷。健忘、学习新的空间路线困难、记不住物品放置位置以及难以记住新名字或面孔是常见症状。随着疾病从内侧颞叶转移到后颞顶叶皮质,语言和视觉空间缺陷开始出现。

局灶性 AD 变体可见,记忆丧失不是主要早期特征。这些局灶性表现在早老期很常见。在这种情况下,局灶性大脑皮层退化导致单独的认知障碍。左侧颞顶叶区域局部退化导致命名、实践和计算障碍,额叶局部退化导致执行功能丧失和行为障碍,不对称右顶叶退化导致视觉空间丧失,后皮质退化导致视力障碍。

AD患者常有精神症状,除了烦躁、睡眠障碍外,高达20%的患者会出现重度抑郁症,后期高达50%的患者会出现妄想。

AD 进展缓慢,但最终会致命。症状出现后的中位生存期估计需要 5 至 9 年。对于早老性痴呆症,进程有时更快。

在众多的AD候选生物标志物中,最有希望获得结果并具有临床应用潜力的是脑脊液中的A β 肽和用正电子发射断层扫描对脑内A β 沉积物进行分子成像。此外,这些患者的脑脊液中总tau蛋白和磷酸化tau蛋白的浓度较高。

帕金森病

帕金森病是一种多因素神经退行性疾病,涉及自主运动控制的逐渐受损。自主运动控制受损会导致运动不能、运动迟缓、运动减少、姿势不稳定、僵硬、弯腰姿势和静息震颤等体征和症状,这些症状通常伴有步态障碍、手臂、腿和躯干僵硬、平衡和协调能力下降以及极度和恶化的双侧声带麻痹

等级。

主要病理变化是黑质致密部神经元的逐渐退化,黑质致密部是构成基底神经节的核之一。这些神经元将多巴胺传递到另一个基底神经节核和纹状体。这些神经元的退化导致包括运动皮质区和基底神经节在内的神经回路功能障碍。PD 的诊断基于姿势不稳、僵硬、运动迟缓和震颤的症状,部分原因是黑质中多巴胺能神经元的功能障碍和退化

支配纹状体的黑质多巴胺能神经元。帕金森病患者的多巴胺能神经元经常表现出路易氏体,路易氏体是细胞质中大量 α -突触核蛋白的堆积,这种异常类似于 AD 中受影响的神经元。

帕金森病是一种由分子发病机制导致的疾病,其与衰老特征的加剧有关,是帕金森病发病机制中的关键事件。线粒体功能障碍和神经元中 α -突触核蛋白聚集体的积累是帕金森病发病机制中的关键事件。 α -突触核蛋白是一种细胞内蛋白。一种解释 α -突触核蛋白病理如何从一个神经元转移到相邻神经元的潜在机制涉及细胞外囊泡。溶酶体功能障碍和氧化应激可触发含有聚集 α -突触核蛋白的细胞外囊泡的释放。这些细胞外囊泡随后可被内化并触发先前健康的神经元中有毒 α -突触核蛋白聚集体的积累 (Zhang et al., 2018)。

认知衰退背后的结构性变化对于 PD 的诊断和治疗至关重要。神经解剖学变化见于基底神经节 (负责自主运动控制、程序性学习、眼球运动以及认知和情绪功能);小脑 (与基底神经节有相互联系并接收来自基底神经节的多巴胺能投射);许多皮质和皮质下区域 (例如额叶、颞顶交界处、顶叶、岛叶、前扣带皮层),这导致大脑体积减少;丘脑 (丘脑内侧核的变化是帕金森病患者抑郁的原因);下丘脑

(在认知功能中发挥作用);边缘系统 (导致灰质萎缩、多巴胺功能障碍、创造力和情绪障碍的变化)。在生理和病理条件下,星形胶质细胞会发生结构变化,并通过非突触通讯影响神经元。

帕金森病的生物标志物以及临床体征和症状可通过分子成像 (例如氟化左旋多巴,它在 PET 扫描中用作放射性示踪剂,以分析纹状体神经元对多巴胺的使用效率)、经颅超声检查 (有助于可视化黑质致密部中脑高回声信号)和磁共振成像 (特别显示帕金森病患者的黑质中铁含量增加)呈现 (Lotankar 等人,2017 年)。

脑卒中

当脑动脉血流因血凝块形成而中断时,就会发生中风。血凝块进一步降解后,脑组织通常会重新灌注。在这种情况下,氧气供应会损害缺氧的神经元,导致神经元死亡。根据哪条脑血管受到影响以及哪个脑区受损,中风症状可能包括昏迷或昏迷、突然虚弱、面部麻木、言语不清、视力受损和

瘫痪。中风时导致神经元死亡的细胞和分子机制与大脑衰老过程中发生的机制相似,包括能量缺乏、线粒体功能障碍、氧化应激、细胞Ca²⁺超载、兴奋毒性、DNA 损伤和炎症 (Mattson et al., 2018)。

脑卒中具有慢性神经退行性后果。脑组织灌注完全停止会导致缺血区神经元中 ATP 快速耗尽,从而导致持续的膜去极化、细胞肿胀和膜破裂 (坏死)。该区域周围的神经元经历不完全缺血,可能导致急性膜损伤,它们最初会从中恢复。然而,在再灌注过程中, Ca²⁺会发生失调

体内平衡的变化可以引发由线粒体下调介导的细胞凋亡。

早发性痴呆症痴呆症不仅是一

种老年病,它也会感染年轻人。早发性痴呆症会给人们带来毁灭性的心理社会后果,影响他们最有生产力的年龄。有人调查了 65 岁以下人群的痴呆症患病率,从 35 年开始观察,患病率每五年翻一番 (Hendriks et al., 2021)。

早发性痴呆是一组异质性认知障碍。有四种主要的神经退行性痴呆症通常始于衰老前期:额颞叶痴呆、阿尔茨海默病、路易体痴呆和克雅氏病。

额颞叶痴呆是一种隐匿性的神经退行性临床综合征,其特征是行为、执行功能和语言方面的进行性缺陷 (DeLeon and Miller, 2018)。

这种疾病是所有年龄组中第三大最常见的痴呆症,仅次于 AD 和路易体痴呆。在大多数情况下,其症状通常在 40 至 65 岁之间开始出现。由于额颞叶痴呆患者的行为变化与精神疾病患者的行为变化非常相似,因此诊断具有挑战性。

和所有神经退行性综合征一样,早发性痴呆症被认为是蛋白质聚集异常的疾病。从病理学上讲,额颞叶痴呆与 tau 蛋白异常密切相关。额叶、颞叶或两者均有明显的局灶性萎缩。在患有原发性进行性失语症的左侧岛叶周围区域进行性退化的患者中,已报道存在皮质基底节退化病理。除了各种皮质症状外,一些额颞叶痴呆患者还会出现帕金森病特征或运动神经元疾病症状。

神经退行性疾病的危险因素

晚发性 AD、PD 和其他痴呆症的最大风险因素是年龄、家族史和遗传易感基因。然而,这些风险因素都无法通过医疗干预或个人行为来改变。2010 年美国国立卫生研究院的科学状况会议表明,一些可改变的风险因素可能与神经退行性疾病的风险有关

失调。

心血管危险因素

心血管危险因素包括糖尿病、中年肥胖、中年高血压和高脂血症（胆固醇升高）。

系统评价发现其中一些风险因素与痴呆症之间的关系结果不一,包括胆固醇水平与血管性痴呆之间没有关联。

虽然一些观察性研究表明,用于控制胆固醇水平的他汀类药物可能会降低患痴呆症的风险,但 Cochrane 评价和系统评价发现,没有或没有不一致的证据表明使用他汀类药物可以降低风险（McGuinness 等人,2016 年）。

生活方式危险因素

生活方式风险因素包括吸烟、体力活动、饮食、饮酒、认知训练和社会活动（例如做志愿者工作、加入俱乐部或去教堂）。

研究发现,强有力的证据表明,当前吸烟会增加认知能力下降和痴呆的风险。戒烟可能会将相关风险降低到与未吸烟者相当的水平。体育锻炼与认知障碍风险降低和/或认知功能改善有关。一些关于地中海饮食（红肉相对较少,以全谷物、水果和蔬菜、鱼、坚果和橄榄油为主）或地中海-DASH（阻止高血压的饮食方法）饮食的队列研究表明,这些饮食与降低风险之间存在关联。至于酒精,对老年人的前瞻性和病例对照研究的荟萃分析表明,老年人少量或适量饮酒可能会降低认知能力下降和神经退行性疾病的风险。社交活动、更大的社交网络和社交接触史与更好的认知功能和降低认知能力下降的风险有关。

其他风险因素

其他风险因素包括多年的正规教育、创伤性脑损伤、抑郁症和睡眠。

接受正规教育年限较长或识字率较高的人患痴呆症的风险低于接受正规教育年限较少的人。中度和重度创伤性脑损伤会增加患某些神经退行性疾病的风险。患有

反复头部受伤（如拳击手、足球运动员和退伍军人）的风险可能更高。多项研究将睡眠障碍（如失眠和睡眠呼吸暂停）与认知能力下降的风险增加联系起来。

总之,有足够有力的证据表明,定期进行体育锻炼和管理心血管风险因素（糖尿病、肥胖、吸烟和高血压）可以降低认知能力下降的风险,并可能降低痴呆症的风险。健康饮食和终身学习/认知训练也可能降低认知能力下降的风险（图 1）。

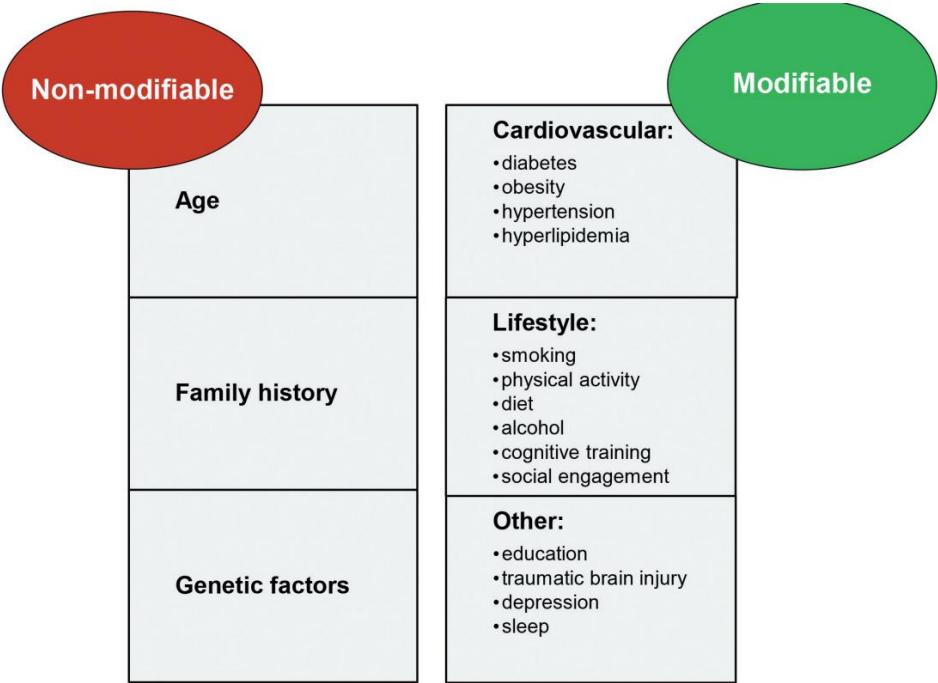


图 1.神经退行性疾病的风险因素。

健康大脑老化的预防策略

大脑方面的抗衰老策略有很多,包括输入年轻血液的血浆、间歇性禁食、增强成人神经发生、体育锻炼、抗氧化剂摄入和干细胞疗法等。

饮食限制

膳食能量摄入和能量消耗（运动）的数量、类型和频率是整个生命过程中大脑健康的主要决定因素（Mattson 等人，2018 年）。热量限制可延长寿命和大脑“健康寿命”。低热量饮食/间歇性禁食可以

降低人类患上大多数与年龄相关的疾病的风险,包括神经退行性疾病。据报道,中国和日本的 AD 发病率约为美国和西欧的一半,这与中国和日本的卡路里摄入量 (1,600-2,000 卡路里/天) 低于美国和西欧 (2,500-

3,000 卡路里/天)。限制性饮食方法可减轻与年龄相关的学习和记忆能力以及运动功能缺陷 (Babygirija 和 Lamming, 2021 年)。流行病学数据表明,低卡路里摄入量的个体患 AD、PD 和中风的风险较低 (Petrovic 等人, 2020 年)。热量限制还可以增加突触对氧化和代谢损伤的抵抗力。这些变化通过增强突触耐受氧化和代谢应激的能力直接使突触受益。饮食限制可以稳定线粒体功能并减少脑细胞的氧化应激 (Butterfield, 2020 年)。最后,饮食限制可以诱导编码促进神经元存活和可塑性的蛋白质的基因表达,并有助于神经保护作用。每日热量限制会引发细胞和分子反应,从而增强下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活,但不会产生这种增强状态可能产生的有害影响。

神经内分泌功能。

总之,流行病学和实验数据提供了强有力的证据,表明饮食限制/间歇性禁食可以降低 AD、PD 和中风的风险,这三种是老年人最具破坏性的神经退行性疾病。

饮食偏好

使用被称为抗衰老药物的药物消除衰老的脑细胞可以减缓衰老并在老年时保持更好的功能。在小鼠中,抗衰老疗法已被证明对加速衰老和正常生理衰老模型有效。抗衰老疗法可延长寿命并减缓动脉粥样硬化的进展。几种抗衰老药物 (例如槲皮素) 已被证明可在临床前模型中缓解多种与衰老相关的表型。然而,它们作为抗衰老药物的安全性和可靠性尚未在人体临床试验中得到证实。

由于衰老细胞通过促氧化和促炎信号在系统层面传播炎症,因此富含多酚的食物具有抗氧化和抗炎作用,有望被用作抗衰老食物。

地中海饮食有利于预防神经退行性疾病。一项大型前瞻性研究发现,以大量摄入水果、蔬菜、豆类、全谷物、坚果、鱼类和家禽以及有限的饱和脂肪摄入量和适度饮酒为特征的饮食与降低 PD 风险显著相关 (Alcalay 等人, 2012 年)。关于地中海饮食中哪些成分可能有助于预防神经退行性疾病,目前仍不清楚。鱼类消费 (ω -3 脂肪酸) 已成为

作为地中海饮食的一部分,这可能是其预防认知衰退和痴呆症的驱动因素。需要进行更多纵向队列研究,以检查饮食模式(尤其是早年和中年饮食模式)如何影响痴呆症的发病率和进展

的 PD。

具有抗氧化和抗炎潜力的化合物(如花青素)也已被证明有助于缓解与年龄相关的认知衰退。一组患有早期记忆衰退的老年受试者每天补充野生蓝莓汁(富含花青素),与配对联想学习和单词表的改善有关

记起。

生酮饮食是另一种预防神经退行性疾病的饮食方法。由于线粒体功能障碍和氧化应激在神经退行性疾病中起着重要作用,生酮饮食可通过生化变化改善线粒体功能,从而提供神经保护益处。据观察,代谢性酮症可减少活性氧的产生,改善线粒体呼吸。生酮饮食调节烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+/NADH)的氧化形式和还原形式之间的比率。

NAD^+/NADH 比率的增加有助于保护细胞免受活性氧的侵害,并改善线粒体的生物合成和细胞呼吸。生酮饮食还会导致大脑 ATP 和磷酸肌酸浓度升高,并刺激线粒体的生物合成,这可以从提高代谢效率的角度来解释。最后,可以认为神经元细胞对神经退行性疾病的抵抗力和适应性有所提高(Rusek 等人,2019 年)。

益生菌。微生物群-肠-脑串扰,即肠-脑轴,揭示了一个基于迷走神经或肠神经、内分泌、免疫和体液介导机制的复杂网络系统。它在许多神经退行性疾病的发病机制中起着重要作用。

微生物相关的肠脑信号在人类认知功能、大脑中发挥作用
病理生理学和神经退行性疾病。细菌介导的碳水化合物发酵在肠道中分泌的主要代谢物是能够触发神经细胞相关反应的短链脂肪酸。短链脂肪酸似乎还会干扰对 AD 很重要的病理机制,例如与神经毒性和突触功能障碍相关的可溶性 $\text{A}\beta$ 聚集体的形成。因此,它们可能与开发下一代益生菌有关,可能有助于提高对神经退行性疾病的抵抗力。

一些益生元纤维(例如菊粉和低聚果糖)促进梭菌属、真细菌属、梭杆菌属、罗斯氏菌属和粪杆菌属的生长(Fu et al.,2019)。
这些细菌是共生肠道微生物群的重要成员,可产生大量丁酸,丁酸可以通过血脑屏障并表现出神经保护、认知和抗抑郁作用(Dalile et al.,2019)。

帕金森病的进展也常常与肠道菌群失调有关。肠杆菌科细菌的增加会导致血清脂多糖升高,脂多糖来源于细胞

这些革兰氏阴性细菌的肠壁。由于脂多糖吸收率高,PD 患者血液中脂多糖结合蛋白水平高。因此,肠杆菌科细菌相对增加和脂多糖增加与 PD 进展相关 (Çamcı 和 Özü,2016 年)。肠道微生物群还可以刺激肠内分泌细胞产生多种神经肽。它们可以影响神经传递和神经发生,也可以影响神经炎症。一些细菌物种可以产生其他重要的脑生物活性化合物,如叶酸、血清素、多巴胺和 γ -氨基丁酸 (Asano 等人,2012 年)。

脂多糖还会诱导 A β 蛋白的形成,导致 AD 患者大脑神经炎症。它会增加肠道和血脑屏障的通透性,影响大脑中 A β 的产生。有害的肠道菌群衍生产物和炎症介质到达大脑,引发神经炎症,并增强 AD 患者体内淀粉样蛋白的积累。

根据世界卫生组织的定义,益生菌是“当施用/摄入足够量时,能给宿主带来健康益处的活微生物”。据报道,含有双歧杆菌和乳酸杆菌的益生菌可以逆转类似帕金森病的病症 (Pompei 等人,2007 年)。研究表明,定期摄入含有益生菌干酪乳杆菌的发酵乳饮料可以减少帕金森病患者的粪便葡萄球菌数量,从而改善排便。

使用益生菌鼠李糖乳杆菌和瑞士乳杆菌的组合治疗可恢复小鼠柠檬酸杆菌感染引起的菌群失调引起的应激性记忆障碍。益生菌菌株发酵乳杆菌 NS9 可改善由氨苄青霉素相关菌群失调引起的空间记忆障碍。一项随机双盲对照临床试验报告了嗜酸乳杆菌、干酪乳杆菌、双歧乳杆菌和发酵乳杆菌益生菌组合对 AD 患者的认知功能有积极作用 (Akbari 等人,2016)。施用双歧杆菌可降低促炎细胞因子的血清水平。

益智药草和植物。人们发现了许多具有益智作用的药草和植物。这些包括银杏、人参、烟草、马利筋和红景天。此外,加兰他敏和长春西汀等天然化合物也因其益智作用而被使用。L-茶氨酸是一种存在于绿茶(*Camelia sinensis*)中的氨基酸, L-酪氨酸 (儿茶酚胺神经递质如多巴胺和去甲肾上腺素的氨基酸前体),L-牛磺酸 (一种半必需的含硫氨基酸)和乙酰-L-肉碱 (一种内源性抗氧化剂,也可在线粒体水平上充当细胞能量载体)也是值得注意的化合物。表 4 展示了不同的临床前和临床研究,这些研究探讨了草药和食物衍生的益智药的可能或已证实的作用和机制 (Onaolapo 等人,2019 年)。

表 4.草药和其他食品来源的益智剂的作用和功效

促智剂	主题	效果
银杏	人类	强效自由基清除剂/抗氧化剂;增强单胺能传递;增加脑血流量;降低淀粉样蛋白的神经毒性。
人参	人类	最大限度地减少 Aβ 对胆碱能传递的抑制 AD 中的蛋白质。
假马齿苋	啮齿动物	乙酰胆碱酯酶抑制;Aβ减少;增加脑血流量;单胺增强和抗氧化神经保护。
烟草	人类	增强胆碱能系统的功效,促进记忆巩固;恢复正常的树突连接和海马兴奋/抑制信号之间的平衡。
粉红卡皮卡丘 (藜豆)	啮齿动物	含有左旋多巴;可能含有其他具有神经保护作用的化合物。
长春西汀	啮齿动物	抑制炎症;增强树突棘的结构动力。
L-茶氨酸	人类	改善认知功能;抗氧化作用;增强海马神经发生。
L-酪氨酸	啮齿动物	啮齿动物中枢儿茶酚胺合成增强。
牛磺酸 (L-牛磺酸)	啮齿动物	恢复乙酰胆碱酯酶平衡;可减少 AD 中的 A-β 不溶性部分。
乙酰左旋肉碱	啮齿动物	增强高亲和力胆碱的吸收和乙酰胆碱的合成。

一些草药和食物来源的益智药值得认真考虑,因为它们临床管理认知衰退或预防认知衰退方面已经证实具有一定益处。对于许多植物,只有实验证据支持其实证性主张。

叶酸是多种生化反应的辅助因子。这种酸在神经细胞的一碳代谢中起着关键作用。叶酸缺乏会导致 S-腺苷甲硫氨酸消耗,并导致 DNA 中胞嘧啶甲基化减少。叶酸缺乏导致的 DNA 甲基化减少可能会引发神经退行性转化。

数据表明,膳食叶酸、同型半胱氨酸水平与 AD 和 PD 的发病机制之间存在联系。与神经系统正常的年龄匹配对照患者相比,AD 患者的血液中叶酸水平明显较低,而同型半胱氨酸水平较高 (Zhang 等人,2021 年)。据报道,PD 患者的同型半胱氨酸水平也较高 (Fan 等人,2020 年)。

叶酸和维生素B12缺乏也可能导致正常衰老过程中认知和其他神经功能下降。人类无法合成叶酸,因此必须通过饮食获取;叶酸的主要来源是绿色蔬菜、柑橘类水果、肝脏和全谷物。

维生素 E (α/γ -生育酚)是一种脂溶性抗氧化剂,可有效抑制膜脂质过氧化。膳食补充维生素 E 可降低神经退行性疾病和多种癌症的风险。维生素 E 可通过抑制膜脂质过氧化来抵消衰老和神经退行性疾病的影响,从而保持膜转运蛋白功能并稳定细胞离子稳态。有证据表明,维生素 E 可保护培养的神经元和突触体免受 $A\beta$ 引起的功能障碍和死亡,并可防止淀粉样蛋白引起的学习和记忆障碍。一些针对 AD 患者的维生素 E 临床试验已显示出积极的结果,与接受安慰剂的患者相比,接受这种抗氧化剂的患者病情进展减缓;在其他试验中,此类结果仍然存在争议 (Gugliandolo 等人,2017 年)。据报道,维生素 E 还对 PD 动物和细胞培养模型有效 (Percário 等人,2020 年)。但其对人类患者的临床益处尚未确定。

辅酶 Q10 (泛醌)是电子传递链的组成部分,可作为抗氧化剂。它还用于防止神经退行性疾病,防止线粒体损伤和氧化应激。因此,CoQ10 作为神经退行性疾病的治疗和预防干预措施受到越来越多的关注。服用泛醌可以增强学习和记忆力。泛醌保护培养的神经细胞免受与 AD 和 PD 发病机制相关的损伤 (Manzar 等人,2020 年)。膳食补充泛醌可增加 PD 小鼠模型中中脑多巴胺能神经元的抵抗力 (Yang 等人,2016 年)。可以通过补充、早期治疗来抵消 CoQ10 缺乏的影响。

检测和干预。

α -硫辛酸及其还原形式二氢硫辛酸满足理想抗氧化剂的所有标准,因为它们可以轻松淬灭自由基、螯合金属并具有两亲性。它们与其他抗氧化剂相互作用并可使其再生。因此,硫辛酸被称为抗氧化剂中的抗氧化剂。硫辛酸作为补充剂可有效预防 AD 进展 (de Sousa 等人,2019 年)。此外,硫辛酸可有效保护培养的神经元免于缺氧引起的死亡。

此外,还有许多其他物质,如肌酸、番茄红素、尿酸、谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸等,具有预防或改善神经退行性疾病的潜力。总体而言,现有数据表明这些物质对神经系统有益,尽管在推荐这种膳食补充剂用于神经退行性疾病的一级预防之前,还需要进一步研究。

智力活动

行为因素会对大脑老化的结果产生重大影响。日常行为会影响人类大脑的分子组成和细胞结构。它会增加皮质神经元树突的复杂性并增加突触数量。这些结构变化与某些神经营养因子的产生增加以及学习、记忆和运动功能任务的表现增强有关。其他行为因素可能会对大脑产生负面影响,其中最有据可查的例子是社会心理压力。

智力活动具有神经保护作用。在衰老过程中,大脑中突触密度会降低。海马体和智力活动可以预防这种与年龄相关的突触丢失。

体力活动

每周 5 天进行中等强度的体育锻炼,每天大约 30-60 分钟,不仅对肌肉骨骼和心血管系统有益,而且对大脑也有好处。定期剧烈运动可以改善情绪和认知。老年人定期锻炼还可以促进衰老过程中认知功能的维持。体育锻炼可以提高海马体中脑源性神经营养因子的水平,表明这种神经肽在运动对大脑功能和可塑性产生有益影响方面发挥了作用 (Sleiman 等人, 2016 年)。另一种神经营养因子,碱性成纤维细胞生长因子,在学习和锻炼后在大脑中上调。它的增加与星形胶质细胞密度的增加有关,表明星形胶质细胞在运动对大脑的有益影响中可能发挥着作用。因此,体育锻炼有益于衰老的大脑。锻炼可以改善功能结果,这与运动皮层结构可塑性的增强有关。

输入年轻人血浆

异体共生是一种限制或逆转全身各器官衰老过程的方法,即将年轻人的血液输给老年人,因为年轻血液中循环的分子可以使衰老的细胞和组织恢复活力。年轻血液中的因子可以激活老年异体共生体肝脏、肌肉和大脑中的干细胞中的分子信号通路,从而增强组织再生。几种血液可溶性因子是年轻血液恢复活力的基础。一项研究分析了 AD 转基因小鼠与健康年轻小鼠异时异体共生的影响 (Shetty et al., 2018)。在推荐输注年轻人血浆以对抗衰老或预防 AD 之前,需要验证几个问题。可能的副作用包括急性肺损伤、循环超负荷、过敏反应、感染传播、发热性非溶血性输血反应和红细胞同种免疫。使用线粒体细胞器和器官特异性肽的新技术已经可以取代输血并避免其潜在的副作用。

总之,间歇性禁食、体力锻炼、摄入白藜芦醇、姜黄素或泛醌等抗氧化剂等方法在预防大脑老化方面已显示出相当大的潜力。

健康大脑老化的再生策略

神经再生可以定义为受损脑细胞(神经元和神经胶质细胞)及其在不同解剖脑区和区域间的关系随时间推移的渐进结构和功能恢复。基础研究发现,细胞替换及其再生是促进细胞存活、神经突生长和/或突触形成/可塑性的工具。

生活方式因素

如上所述,定期进行有氧运动不仅是一种预防措施,而且还具有强大的恢复功能。每周五天,每天进行 30 至 60 分钟的中度至剧烈体力活动,可改善神经退行性疾病患者的执行功能、注意力处理、快速记忆和学习能力。神经影像学研究表明,运动针对特定的大脑区域,即前额叶和内侧颞叶皮质以及海马体。经常锻炼的老年人这些关键网络区域的大脑体积有所增加,而久坐不动的人的大脑体积则会显著下降。人类的流行病学和干预研究表明,运动可以提高人们对焦虑和抑郁的抵抗力,甚至可能抵抗 AD 和 PD。这些不同疾病中的神经元功能障碍和退化涉及神经元生物能量受损,其发病和进展在严重程度和持续时间方面存在显著差异。

促进大脑健康的第二种生活方式改变是限制饮食能量

可以通过限制热量摄入或间歇性禁食来实现。间歇性禁食可以定义为一种饮食模式,包括长时间(例如每天 16 小时或每周两次 24 小时)不吃或很少吃食物。在中风、AD 和 PD 模型中,坚持隔日禁食的个体表现出脑神经病理学减少和功能结果改善。

年龄相关的认知衰退也可以通过刺激大脑活动的干预措施来抵消。参与智力挑战可以“锻炼”和强化神经回路。不同类型的认知训练可以改善特定的认知方面,如学习、执行功能和流体智力。人类神经影像学研究表明,记忆训练可以增加海马体积和参与决策处理的大脑区域的厚度。

健康的生活习惯结合起来似乎能带来协同效益。最近一项针对接受过中等强度有氧运动或认知训练或两者结合的老年受试者的研究显示,接受过两种训练的人群的工作记忆、长期记忆和反应时间都有了更大的改善。

干细胞治疗

干细胞生物学是脑老化领域中一个发展迅速的领域。脑中含有能够分裂然后分化为神经元（神经发生）或神经胶质细胞（神经胶质发生）的细胞群。基于干细胞的再生能力,各种脑干细胞的移植疗法已在临床前和临床试验中进行了测试,许多疗法在神经治疗方面显示出巨大的前景和治疗前景。干细胞至少有两种关键作用机制可能有用:旁分泌效应（干细胞释放的细胞因子、趋化因子和生长因子,负责修复/恢复受伤组织）和免疫调节特性。

胎儿干细胞(FSC) 可从胎儿的各种躯体器官、胎儿血液和各种胚胎外来源（如胎盘、羊膜、羊水和脐带）中分离出来。FSC 的特性介于胚胎干细胞和成体干细胞之间,因为它们它们在培养中自我更新速度更快、分化潜力更大、植入率高,并且不会在体内形成畸胎瘤。FSC表现出更高的端粒酶活性,这使它们成为治疗应用的首选。FSC 可以自我更新并且具有多能性,这意味着它们能够分化为神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞。此外,FSC 还会分泌各种神经营养和免疫调节因子,促进神经元生长并抑制促炎细胞因子的作用。

间充质干细胞(MSC) 存在于几乎所有成人组织中,其特点是能够表达细胞表面抗原,并在培养中分化为成骨细胞、成软骨细胞和脂肪细胞。这限制了它们在神经老化方面的应用,因为它们无法分化为神经元。MSC 具有免疫调节作用。培养的 MSC 分泌各种神经营养因子,包括血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、脑源性神经营养因子和神经生长因子,还表现出神经保护作用。

神经干细胞（NSC）存在于胎儿和成人的大脑中。它们具有广泛增殖和分化为神经系统三大细胞类型的潜力:神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞。严重的伦理限制是NSC收集的基本限制因素。

因此,胎儿干细胞是迄今为止干细胞治疗中最安全的选择。由于人类培养存在严重的伦理问题,动物培养是胎儿干细胞的最佳来源。应根据良好的实验室规范对其进行仔细测试。此外,只有封闭群落动物才应作为 FSC 的来源,并经过测试以确保其不含特定病原体。

FCTI Inc. 是世界上最大的前体干细胞供应商,其使用的原代器官培养组织碎片和/或细胞簇来自新西兰白兔。为了确保细胞保持正常体细胞典型的二倍体染色体组,所有系列的产品都经过了测试。以下干细胞可用（表 5）。

表 5. FCTI 生产的干细胞类型(fctiinc.com)

大脑皮层	布罗卡区	肾上腺皮质
小脑	韦尼克区	心脏成肌细胞
脑白质	松果体	外周成肌细胞
脑干	丘脑	胰腺
下丘脑	视神经	胃
垂体	听觉神经	肠粘膜
基底神经节	肝	甲状腺
杏仁核	肾	肺
额叶	百里香	软骨
前额皮质	脾	骨
颞叶	子宫	皮肤
枕叶	睾丸	胎盘
顶叶		间充质

AD、PD 和其他神经退行性疾病被认为是特定大脑区域或系统的局部损伤,导致整个大脑重组。许多 AD 和 PD 病例与额叶、颞叶皮质、黑质、杏仁核、小脑和其他大脑区域的退化有关。神经胶质细胞支持神经元的生存和功能,这一作用特别适用于减少神经元应激反应。连接是一个广泛的概念,涵盖不同区域活动中的物理互连和相关性或因果相互作用。这些异常解剖学发现重新激发了人们对调节大脑发育的脑干细胞的兴趣。

广泛的可用器官和区域特异性干细胞使得患者能够定向细胞治疗。根据临床试验和功能性磁共振成像结果,医生可以根据患者的主要症状和临床症状选择干细胞清单 (图2,

3)对于AD患者,FCTI干细胞技术通过移植大脑皮层干细胞,在统计上可靠地改善了患者的心理、行为和社会功能,并且具有足够的安全性 (Chan and Klok,2019)。

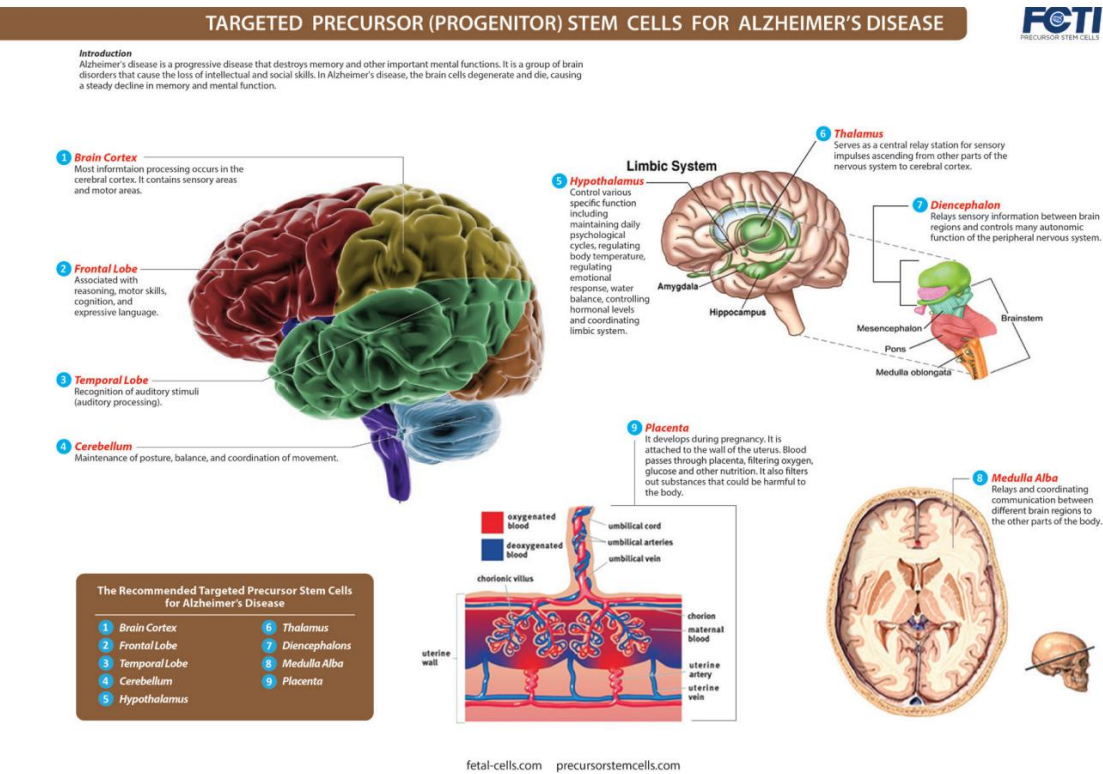


图 2.针对阿尔茨海默病的靶向前体干细胞。
(来源:fctiinc.com)。

上述 FCTI 干细胞技术在 AD 和 PD 患者中显示出了良好的临床应用效果。在 PD 患者中,一到两次脑区特定干细胞 (黑质、额叶、小脑、颞叶、顶叶等,根据医生的要求)与其他器官特定祖干细胞 (例如外周肌肉)一起植入,即可获得足够的临床效果,且无副作用 (图 4、5)。

证据表明,细胞疗法在 AD 和 PD 中的应用具有潜在益处和重要进展。考虑到神经解剖学改变在神经退化异常中非常重要,干细胞、生长因子和神经胶质调节是治疗策略中很有前景的趋势。由于干细胞移植导致功能恢复和结构重组增强的机制,干细胞疗法可以通过“细胞替代”机制发挥作用。

生物再生线粒体疗法

如本章前面所述,线粒体功能障碍与 AD 和 PD 的病因密切相关。线粒体功能障碍被认为是神经退化的重要病理生理因素。因此,线粒体再生是恢复大脑结构和功能的核心生物再生技术。线粒体疗法的主要生物再生方向是更换受损的线粒体。

据观察,不同物种的线粒体可以融合。线粒体的融合显然是因为负责这一过程的蛋白质序列具有同源性。线粒体之间的 DNA 转移是恢复其呼吸和其他重要功能的基本生物过程之一。受到线粒体的共生起源以及细胞将这些细胞器转移到受损邻居的能力的启发,许多研究人员已经开发出将人工线粒体从一个细胞转移到另一个细胞的程序。

此外,线粒体的异种细胞移植的先驱研究为干细胞医学。

2015 年,一种称为“线粒体细胞器”或 Mito Organelles (MO) 的细胞提取物的生产的主要新技术被建立 (Chan et al., 2019)。作者认为 MO 的功效与受损线粒体细胞器的替代、器官特异性线粒体肽的提供以及器官特异性生长因子 (例如神经肽、神经元生长因子等)有关。

MO 的主要优势之一是其器官特异性。此外,由于大脑有 52 个功能和细胞学上不同的区域 (也称为布罗德曼区),制造商提供针对特定区域的产品。例如,如果 PD 患者由于多巴胺能失衡而表现出自主运动控制受损,则建议使用针对黑质的 MO 是合理的。如果 AD 患者记忆力差,则应开具针对海马、前额叶皮层和额叶的 MO。在老年患者中施用 MO 已证明行为、语言和社交改善的早期开始。此外,MO 注射显示氧化应激减少。

关于线粒体移植的安全性研究,2013年,Masuzawa等人证明,线粒体可以安全地在体内用于修复受损组织。由于缺血

由于损伤会影响组织中的线粒体,这些作者假设用健康线粒体替换受损的线粒体将显著改善缺血后的恢复 (Masuzawa 等人,2013 年)。经过 28 天的随访,作者观察到移植

线粒体是安全的,没有副作用。

生物再生神经肽疗法

新发现的一类物质被称为肽,对行为有重大影响。在过去的几十年中,已描述了许多此类脑肽。其中一些肽以前已知存在于中枢神经系统以外的不同组织中。

在人类中,许多肽似乎是大脑中的神经递质候选物。一些肽,如阿片类肽脑啡肽、神经降压素和 P 物质,首先从大脑中分离出来。肽,如胆囊收缩素和血管活性肠多肽,被称为肠道激素,后来被确认为大脑成分。某些下丘脑释放激素、垂体肽和血液衍生肽,如血管紧张素 II 和缓激肽也可能是中枢神经递质。这些肽在整个大脑中的定位多样性意味着可能发挥多种作用。

在衰老的大脑中,神经肽是广泛存在的多种神经回路功能调节剂。长期以来,人们都知道它们在记忆、言语、学习、进食和疼痛感等复杂行为中发挥调节作用。因此,神经肽调节与神经再生有关。最近的蛋白质组学研究检测到了 150 多种不同成熟肽的表达。调节运动回路活动的特定神经肽的例子包括神经肽 NLP-12,它由拉伸敏感神经元释放,可以影响胆碱能运动神经元神经递质的释放。阿片黑素皮质素原 (POMC) 是循环促黑素细胞激素、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和 β -内啡肽的垂体前体,是原型前体分子之一。

最近,纳米有机肽 (NOP),例如脑肽,已开始生产并测试用于 AD 和 PD 患者。根据其制造商的数据,NOP 是器官和大脑区域特异性的,因此可以选择特定患者所需的 NOP 范围。有几种非侵入性途径将 NOP 输送到生物体中 (舌下、鼻内、眼内)。

目前的神经调节治疗策略侧重于通过使用大脑 NOP 来实现功能改善。此外,NOP 可以调节接收刺激性血清素和抑制性肾上腺素能输入的内侧下丘脑中枢,以及接收显著多巴胺能输入的外侧下丘脑中枢。操纵神经肽神经传递可以强烈影响神经兴奋和抑制失衡,因此,

治愈退化的脑细胞及其在亚细胞和细胞水平上的相互作用。

细胞膜修复

人脑细胞膜决定细胞健康,磷脂是细胞膜双脂层的基本成分,磷脂(磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺等)的代谢与胆碱和神经递质乙酰胆碱的生化途径密切相关。

现已明确,大多数(如果不是全部)磷脂类都与AD发病机制有关。多项体外和体内实验表明,胆固醇及其衍生物磷脂酰胆碱的细胞浓度可以调节A β 肽的产生和数量。磷脂酰胆碱的量与AD病理和特定脑区神经元退化过程中的膜周转相关。因此,外用磷脂酰胆碱和其他磷脂可用于治疗AD患者。

胆固醇在PD病理学中的作用仍存在争议。一些研究表明,血浆胆固醇水平较高与PD发病率较低相关。相反,其他研究报告称,血浆胆固醇水平高的人患PD的风险较高。PD患者血浆胆固醇的降低可能会减轻大脑中突触核蛋白聚集体的沉积。使用磷脂酰胆碱是降低血浆胆固醇的方法之一。

磷脂酰胆碱在AD和PD患者中的临床使用经验证实了其安全性和高效性。这种现象的可能机制与脑细胞膜的修复有关(Nalapko等人,2019年)。

神经介质及其复兴

神经元利用胆碱合成乙酰胆碱,乙酰胆碱是中枢神经系统的主要神经递质。在AD、PD和脑卒中患者中,胆碱的从头合成被耗尽,因此磷脂(例如磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸等)被水解以恢复胆碱水平。当可用的胆碱量有限时,乙酰胆碱合成是有利的。胞苷-5'-二磷酸胆碱是另一种能够增加大脑神经递质水平的内源性化合物。因此,磷脂酰胆碱是胆碱的基本来源。

通过摄入或注射给予外源性磷脂(首先是磷脂酰胆碱)已显示出对脑缺血、创伤性脑损伤、缺氧、阿尔茨海默症、帕金森病、学习和记忆障碍、酒精中毒和药物成瘾有益(Nalapko等人,2019年)。

静脉输注具有生理浓度的磷脂酰胆碱和其他磷脂的溶液可以恢复人类脑细胞中的乙酰胆碱合成,并改善患有神经退行性疾病的个体的生活质量。

药物干预和脑衰老延缓

当 AD、PD 和中风患者出现症状时,神经回路已发生大面积损伤。因此,治疗策略必须侧重于阻止神经元进一步退化并促进神经回路重建。

已经开发出多种药物和治疗策略来减少 A β 的产生或加速其在大脑中的清除。尽管临床前理论合理,但迄今为止没有一种治疗剂能够持续显示出对 AD 患者有显著/有益的作用。 γ 和 β 分泌酶抑制剂是第一种显示出有希望的疾病改善作用的药物。从 AD 患者大脑中去除淀粉样蛋白沉积物的有希望的方法是金属、铜、铁和锌促进 A β 聚集的作用。

帕金森病患者多巴胺能和胆碱能神经传递失衡,只有当基底神经节和黑质致密部多巴胺缺乏达80%时才会出现症状和体征,乙酰胆碱释放的自抑制被阻断,导致乙酰胆碱释放过剩,因此乙酰胆碱激动剂在帕金森病治疗中具有治疗价值。

除了多巴胺替代疗法外,还有几种药物正在研发中,用于治疗 PD 患者。由于人们认为兴奋毒性与多巴胺能神经元的退化有关,因此 N-甲基-d-天冬氨酸受体拮抗剂正在 PD 和相关运动障碍患者中进行测试。

二甲双胍几十年来一直用于治疗糖尿病,它不仅能抑制肝脏葡萄糖的产生,还能激活多种细胞通路来抵抗衰老过程,包括激活 AMPK 和抑制炎症通路。二甲双胍治疗可改善 PD 和 AD 动物模型中的神经退行性和行为表型。

总之,如上所述,不同的行为改变以及对 AD 和 PD 患者受损大脑区域的生物再生线粒体和干细胞替换已被证明可以增强神经发生。各种神经营养肽可促进神经退行性疾病患者的神经发生、神经突生长和突触恢复。黑质或大脑皮层中神经突形态的重组与 AD 和 PD 患者的行为改善和生活质量相关。最后,已有报告称,在患有神经退行性疾病以外的疾病 (如自闭症谱系障碍、唐氏综合症和脑瘫) 的人中,器官特异性干细胞移植后功能结果有所改善。

结论

活到患神经退行性疾病年龄范围的人数正在迅速增加。在 65 岁及以上的人群中,患神经退行性疾病的可能性越来越大,其中最常见的是阿尔茨海默病和帕金森病。神经退行性疾病与小胶质细胞介导的炎症变化有关。大脑老化包括衰老神经元和小胶质细胞的积累、信号改变和促炎物质。

神经衰老领域的研究揭示了大脑衰老的多种特征 (Mattson et al., 2018)。大脑衰老的特征包括 (1) 线粒体功能障碍;(2) 活性氧物质损伤的蛋白质、核酸和脂质在细胞内积累;(3) 能量代谢失调;(4) 细胞废物处理机制受损 (自噬-溶酶体和蛋白酶体功能) ;(5) 适应性应激反应信号受损;(6) 端粒缩短和 DNA 修复受损;(7) 神经元网络活动异常;(8) 神经元Ca²⁺处理失调;(9) 干细胞耗竭;(10) 慢性低度炎症。细胞衰老和端粒磨损可能发生在大脑中某些类型的神经胶质细胞中,但这仍有待确定。

能量摄入的数量和频率对大脑健康寿命和神经退行性疾病有很大影响。运动可导致间歇性代谢转换,从肝脏来源的葡萄糖转换为脂肪来源的酮体,从而促进大脑神经可塑性和弹性。

针对器官和区域特异性干细胞疗法的转化研究显示出了良好的临床效果。根据特定患者的临床表现,用新的、年轻的、具有生物活性的干细胞替代受损、下调或死亡的神经元和神经胶质细胞,可以正常化细胞间相互作用、产生神经介质 (多巴胺、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸等),恢复其亚细胞结构和细胞膜。神经再生的另一种治疗方法是器官特异性 MO 替换,它可以防止细胞功能障碍,并通过补偿和活跃的神经功能延长健康衰老。最后,为了建立脑细胞 (神经元和神经胶质细胞)的生理活动,使用磷脂 (磷脂酰胆碱、磷脂酰丝氨酸等)是有科学依据的,并且经过临床验证,磷脂是细胞膜的主要成分。此外,磷脂酰胆碱是大脑主要神经介质乙酰胆碱的前体,因此基于磷脂的化合物可以恢复神经退行性疾病、创伤性脑损伤和脑中风患者的细胞间通讯。

生活方式会影响衰老过程中大脑结构变化的速度。例如,有氧运动会增加海马体积,而过度的能量摄入和肥胖会加速海马萎缩。间歇性禁食和热量限制可抑制衰老引起的结构和功能变化。结合间歇性运动似乎也是明智之举,可降低疾病风险并尽早干预急性和慢性神经退行性疾病。

参考

1. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, Hamidi GA, Salami M. 益生菌补充剂对阿尔茨海默病认知功能和代谢状态的影响:一项随机、双盲对照试验。前沿衰老神经科学。2016 年 11 月 10 日;8:256。
2. Alcalay RN, Gu Y, Mejia-Santana H 等。《地中海饮食坚持与帕金森病之间的关系》。Mov Disord。2012 年 5 月;27(6):771-4。
3. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R 等。肠道微生物群在产生小鼠肠腔内具有生物活性的游离儿茶酚胺。Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol。2012 年 12 月 1 日;303(11):G1288-95。
4. Babygirija R, Lamming DW. 膳食氨基酸对健康寿命和寿命的调节。翻译医学衰老。2021;5:17-30。
5. Boyle PA, Wang T, Yu L 等。“认知时钟”:大脑健康的新指标。阿尔茨海默氏症。2021 年 6 月 1 日。
6. Buss EW, Corbett NJ, Roberts JG 等人。认知衰老与海马突触权重重新分布有关。美国国家科学院院刊。2021 年 2 月 23 日;118(8):e1921481118。
7. Butterfield DA. 脑脂质过氧化和阿尔茨海默病:Butterfield 和 Mattson 实验室之间的协同作用。《衰老研究评论》2020 年 12 月;64:101049。
8. Çamcı G, Özü S. 帕金森病与幽门螺杆菌的关系。J Clin Neurol. 2016 年 4 月;50-147: 12 (12)。
9. Cerbai F, Lana D, Nosi D 等。正常脑老化和大鼠海马神经炎症模型中的神经元-星形胶质细胞-小胶质细胞三联体。PLoS One。2012;7(9):e45250。
10. Chan M, Klokot D. 干细胞在再生医学中的应用:Carpe diem, carpe vitam! 英国, Troubador Publishing Ltd. 2019;200 页。
11. Chan MKS, Wong MBF, Nallenthiran L 等。活细胞疗法:历史方面、机制行动、安全和成功案例。J Stem Cell Res Ther. 2019;5(2):38-42。
12. Cole JH, Franke K. 使用神经影像学预测年龄:创新的大脑衰老生物标志物。Trends Neurosci. 2017 年 12 月;40(12):681-690。

13. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. 短链脂肪酸在微生物-肠-脑通讯。Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 年 8 月;16(8):461-478.
14. de Sousa CNS, da Silva Leite CMG, da Silva Medeiros I 等。α-硫辛酸在精神和神经疾病的治疗:系统评价。Metab Brain Dis. 2019年2月;34 (1) :39-52。
15. Deleon J, Miller BL. 额颞叶痴呆。Handb Clin Neurol. 2018;148:409-430。
16. Ehrenberg AJ, Khatun A, Coomans E 等。不同生物标志物之间的相关性神经退行性疾病[已发表的更正出现在Alzheimers Res Ther. 2020年6月9日;12(1):71]。Alzheimers Res Ther. 2020;12(1):56。
17. Fabricius K, Jacobsen JS, Pakkenberg B. 年龄对 90 岁以上老人大脑皮层细胞的影响人类女性 细胞计数研究。《神经生物学衰老》。2013 年 1 月;34(1):91-9。
18. Fan X, Zhang L, Li H, et al. Role of highcysteine in the development and progress of Parkinson's disease. Ann Clin Transl Neurol. 2020 Nov;7(11):2332-2338. 范晓燕, 张玲, 李华, 等. 同型半胱氨酸在帕金森病发展和进展中的作用. Ann Clin Transl Neurol. 2020 Nov;7(11):2332-2338.
19. Fares J, Bou Diab Z, Nabha S, Fares Y. 成人海马的神经发生:历史、调节和未来作用。Int J Neurosci. 2019 年 6 月;129(6):598-611。
20. Franke K, Gaser C. BrainAGE 作为脑老化神经影像生物标志物的十年:我们获得了哪些深刻见解?。神经病学前沿。2019;10:789。
21. Fu X, Liu Z, Zhu C, et al. 不可消化碳水化合物、丁酸盐和产生丁酸盐的细菌。Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59 (sup1) :S130-S152。
22. Gant JC, Chen KC, Kadish I 等。将编码 fk506 结合蛋白 12.6/1b 的转基因递送至海马可逆转衰老相关的神经元 Ca2+ 失调和认知障碍。J Neurosci. 2015;35(30):10878-87。
23. Goyal MS, Vlassenko AG, Blazey TM 等。正常人脑有氧糖酵解的丧失衰老。Cell Metab. 2017 年 8 月 1 日;26(2):353-360.e3。
24. Greicius MD, Geschwind MD, Miller BL. 早老性痴呆综合征:分类和诊断的最新进展。J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 年 6 月;72(6):691-700。
25. Grimm A, Eckert A. 脑老化和神经退行性:从线粒体的角度。J神经化学。2017 年 11 月;143(4):418-431。

26. Gugliandolo A, Bramanti P, Mazzon E. 维生素 E 在治疗阿尔茨海默病中的作用
疾病:来自动物模型的证据。Int J Mol Sci. 2017 年 11 月 23 日;18(12):2504。
27. Guidet B, W. de Lange D, Nalapko Y 等。虚弱、认知、日常生活活动和合并症对欧洲 ICU 80 多年来急性入院患者
预后的影响:VIP2 研究。重症监护医学 2020;46:57-69。
28. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C 等。早发性痴呆症的全球患病率:系统评价和荟萃分析。JAMA Neurol. 2021
年 7 月 19 日:e212161。
29. Jo D, Kim BC, Cho KA, Song J. 氨在脑老化过程中的大脑效应:血脑屏障
屏障破坏、线粒体功能障碍和神经炎症。《临床医学杂志》。2021 年 6 月 24 日;10(13):2773。
30. Kyrтата N, Emsley HCA, Sparasci O 等。葡萄糖转运改变的系统评价
阿尔茨海默病。《神经科学前沿》。2021 年 5 月 20 日;15:626-636。
31. Lazarov O, Hollands C. 海马神经发生:学习记忆。Prog Neurobiol.
2016 年 3 月-5 月;138-140:1-18。
32. Lotankar S, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. 帕金森病的生物标志物:最新
进展。神经科学通报。2017;33 (5) :585-597。
33. Manzar H, Abdulhussein D, Yap TE, Cordeiro MF. 辅酶 Q10 对细胞的影响
视网膜和大脑神经变性中的缺陷。 Int J Mol Sci. 2020 年 12 月 6 日;21(23):92-
99。
34. Masuzawa A, Black KM, Pacak CA, Ericsson M, Barnett RJ, Drumm C, Seth P, Bloch DB,
Levitsky S, Cowan DB, McCully JD. 自体线粒体移植可保护心脏免受缺血再灌注损伤。Am J Physiol Heart Circ
Physiol. 2013 年 4 月 1 日;304(7):H966-82。
35. Mattson MP, Arumugam TV. 脑衰老的标志:代谢状态导致的适应性和病理性改变。Cell Metab. 2018;
27(6):1176-1199。
36. Mattson MP, Moehl K, Ghena N 等。间歇性代谢转换、神经可塑性和
脑健康。Nat Rev Neurosci. 2018 年 2 月;19(2):63-80。
37. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. 他汀类药物用于预防痴呆症。
Cochrane 系统评价数据库 2016 年第 1 期。编号:CD003160。访问日期:2022 年 8 月 24 日。

38. Nalapko YI, Chan MKS, Yee HR, Chia YC, Klokol D 等. PlaqX Forte 疗法对心血管、血管和细胞健康的维持。J Nutr Sci Res 2019, 4: 136.
39. Oboudiyat C, Glazer H, Seifan A 等. 阿尔茨海默病。神经病学研讨会。2013 年 9 月;33(4):313-29。
40. Onaolapo AY, Obelawo AY, Onaolapo OJ. 大脑老化、认知和饮食: 回顾以食物为基础的益智药在缓解与年龄相关的记忆力衰退方面的新兴作用。Curr Aging Sci. 2019;12(1):2-14。
41. Pannese E. 衰老哺乳动物神经胶质细胞的数量、结构和分子变化: 评论。《欧洲组织化学杂志》。2021 年 6 月 23 日;65(s1):3249。
42. Percário S, da Silva Barbosa A, Varela ELP 等. 帕金森病中的氧化应激: 补充抗氧化剂的潜在益处。Oxid Med Cell Longev. 2020 年 10 月 12 日;2020:2360872。
43. Petrovic S, Arsic A, Ristic-Medic D 等人. 神经退行性疾病中的脂质过氧化和抗氧化剂补充: 人体研究综述。《抗氧化剂》(巴塞尔)。2020 年 11 月 13 日;9(11):1128。
44. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A 等人. 双歧杆菌生产叶酸的潜力 益生菌特性。Appl Environ Microbiol. 2007;73 (1) :179-185。
45. Rusek M, Pluta R, Uramek-Kozio M, Czuczwar SJ. 阿尔茨海默病的生酮饮食。国际期刊 Mol Sci. 2019 年 8 月 9 日;20(16):3892。
46. Schapira AH, Olanow CW, Greenamyre JT, Bezdard E. 减缓神经退化 帕金森病和亨廷顿病: 未来治疗前景。《柳叶刀》。2014 年 8 月 9 日;384(9942):545-55。
47. Shetty AK, Kodali M, Upadhya R, Madhu LN. 新兴抗衰老策略 科学依据和疗效。《衰老疾病》2018;9(6):1165-1184。
48. Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, El Hayek L, Abou Haidar E, Stringer T, Ulja D, Karuppagounder SS, Holson EB, Ratan RR, Ninan I, Chao MV. 运动通过酮体 β -羟基丁酸的作用促进脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达。埃莱夫。2016 年 6 月 2 日;5:e15092。

49. Szablewski L. 脑葡萄糖转运蛋白 :在发病机制中的作用以及阿尔茨海默病的治疗。Int J Mol Sci.2021 年 7 月 29 日 ;22(15) :8142。
50. 杨晓燕,张燕,徐红,等,辅酶Q10对神经退行性病变的神经保护作用疾病。Curr Top Med Chem.2016;16 (8) :858-66。
51. Zhang S, Eitan E, Wu TY, Mattson MP. 致病性 α -突触核蛋白的细胞间转移细胞外囊泡的凋亡是由脂质过氧化产物4-羟基壬烯醛诱导的。Neurobiol Aging. 2018 年 1 月 ;61:52-65。
52. 张晓玲,鲍刚,刘丹,等。叶酸与阿尔茨海默病的关系：系统评价与荟萃分析。Front Neurosci.2021 年 4 月 14 日 ;15:661198。
53. Zlokovic BV. 健康和慢性神经退行性疾病中的血脑屏障。神经元。2008 年 1 月 24 日 ;57(2):178-201。

第十六章

ASD 与线粒体医学

维托里奥·卡拉布雷塞¹，维多利亚·莫斯卡特²，玛丽亚拉拉·安大略省¹，玛丽亚·斯库托，安吉拉·特罗瓦托¹，布鲁诺·卡科帕多²，阿莲娜·西登科娃
意大利卡塔尼亚大学医学院生物医学与生物技术科学系

² 意大利卡塔尼亚大学医学院实验医学系

联系人: V. Calabrese 教授
通过圣索非亚 67 - 95125 卡塔尼亚 - 意大利
电子邮件: calabres@unict.it

简介 自闭症谱系障碍

(ASD) 包括一组异质性神经发育障碍。其特征是儿童长期存在社交沟通障碍和有限的重复行为。

ASD 通常在青春期前儿童的早期发育阶段表现出来 [1, 2]。
欧洲自闭症的中位患病率为每 10,000 人 61.9 人 (范围: 30.0–116.1:10,000)，美国为每 10,000 人 65.5 人 (范围: 34–90:10,000)。男孩和女孩的自闭症发病率之比为 2.6:1 至 4:1 [3]。自闭症风险的初步流行病学筛查研究结果 (根据 ICD-10 标准 - F84.0-F84.8) 显示, 2 岁以下儿童自闭症的发病率为 5:10,000, 4 岁以下儿童自闭症的发病率为 18:10,000 [4]。专家们将流行病学指标的差异解释为由于认识到自闭症的疾病分类异质性和多因素性而扩大了自闭症的诊断范围 [5]。

流行病学研究表明, ASD 与线粒体疾病 (MD) 的共病率很高 [6]。在患有 ASD 的一般人群中, 严重 MD 的患病率为 5.0% (95% CI 3.2,

6.9%) ,远高于一般人群 (≈ 0.01%) 。在 ASD 中,线粒体功能障碍生物标志物异常值的患病率非常高。ASD 患者和健康对照组之间许多线粒体生物标志物 (乳酸、丙酮酸、肉碱和泛醌)的变化和平均值存在显著差异。几种标志物与 ASD 的严重程度相关。神经影像学、体外脑研究和尸检脑研究都支持ASD 患者线粒体功能障碍的患病率增加。ASD儿童群体中与线粒体病理相关的发育异常的患病率高于一般人群。发育倒退 (52%)、癫痫发作 (41%)、运动迟缓 (51%)、胃肠道异常 (74%)、乳酸水平升高 (78%)和丙酮酸水平升高 (45%)在自闭症儿童中比在普通人群中更常见。线粒体疾病儿童的普通人群中这些异常的患病率相似。

这表明ASD与线粒体疾病具有相同的病理性质[7]。

研究线粒体病理的科学家指出,线粒体病理与某些精神和神经疾病有关 [8]。Weissman 等人 (2008) 区分出“线粒体自闭症”的一个亚组 [9]。

自闭症的临床特征

ASD 是一组神经系统发育障碍。它包括各种疾病分类定义 (Kanner 综合征和 Asperger 综合征、高功能性自闭症、婴儿精神病、非典型儿童精神病、儿童瓦解性障碍以及许多染色体和遗传综合征)[9]。

患有自闭症谱系障碍的儿童在早期主要有三种临床表现:1)社交互动能力差;2)语言和沟通障碍;3)重复和异常行为。

自闭症儿童具有特定的认知功能。自闭症儿童的智力水平从智力迟钝到远高于平均水平不等。自闭症儿童的认知功能形成不平衡。他们在记忆数字序列的测试 (非语言子测试)中的表现优于语言测试 [10]。自闭症患者感知的信息是小片段的;他们无法处理全部信息。他们通常有感觉障碍:对某些刺激的敏感性过高或过低;过度选择性注意力和不同感官信号之间注意力切换受损以及各种感官模式的协调受损。他们将注意力集中在某些类型的刺激上,而忽略了对其他刺激的感知。他们更喜欢视觉刺激而不是听觉刺激。感知的狭隘焦点在于个人细节,这使得他们很难研究周围的世界 [11]。对社会信息的感知严重受损会导致异常的社会行为。自闭症儿童经常在社交关系方面遇到困难。他们不会进行自发的想象游戏动作。他们

不能理解自己的意图、情绪和欲望,也不能理解他人的意图、情绪和欲望[12]。他们刻意使用特殊的认知策略来识别周围人的心理状态。神经影像学研究表明,他们在解决相同问题时激活的大脑区域比健康人要多。神经心理学研究表明,自闭症患者在信息整合方面存在特定的不平衡,概括信息和理解背景的能力受损[13]。

ASD 中的脑病理与中枢神经系统的宫内发育障碍有关。这些障碍在怀孕第 10 周后出现 [14]。患有 ASD 的儿童患有额叶皮质障碍、小脑结构障碍、边缘系统和颞叶正中障碍 [15]。正常情况下,小脑提供运动活动。它参与言语、学习、情感、思考和注意力的功能。许多患有自闭症的儿童都有小脑功能障碍。他们的小脑的某些部分比健康人的小。因此,他们无法很好地从一种刺激切换到另一种刺激。

杏仁核在识别激励的情感意义以及将社交行为与获得奖励 (积极强化) 联系起来方面发挥着重要作用。它在针对社交刺激和感知注视方向的刺激方面起着关键作用。

杏仁核与海马体一起提供长期记忆。在自闭症患者中,颞叶中部和边缘系统结构 (杏仁核和海马体) 的功能受损。由于社交疏离、行为固执和对新刺激和新情况的适应性差,大脑的这些部分受到损害。杏仁核病理是早期缺乏针对社会刺激的技能、模仿运动技能、共同注意力和同理心的根本原因 [16]。大脑颞叶中部病理决定了视觉图像的记忆障碍 [17]。大脑皮层和皮层下区域之间的突触连接减弱。额叶皮质成熟延迟。这与自闭症调节和控制功能障碍的临床数据一致。信息处理障碍会影响大脑神经组织的过程。树突和轴突的发育、突触接触的形成、细胞凋亡以及神经元过程的选择性阻断受到损害。

与自闭症相关的神经心理障碍会影响言语思维、定向和选择性注意力、记忆、言语的实际使用以及调节和控制功能。神经心理障碍的患病率很高,表明大脑皮层和皮层下水平的各个部位存在多处病变 [18]。磁共振波谱显示小脑中 N-乙酰天冬氨酸水平低,额叶、颞叶和中脑中乳酸水平升高

自闭症儿童的小脑。这些生化异常是线粒体

异常 [19, 20]。组织学研究表明 ASD 中线粒体结构异常。线粒体增生是其最常见的超微结构异常 [21, 22]。一些研究描述了特定的超微结构异常,例如

线粒体嵴异常、内含物异常、形状和大小异常[23]。因此,有理由相信线粒体功能障碍是ASD发病机制中的一个重要因素。

线粒体疾病和自闭症。自闭症中线粒体功能障碍的机制

ASD 是一种多因素疾病。它们源于各种遗传和环境因素的相互作用。这些因素影响特定的神经回路、氧化应激、神经炎症和线粒体功能障碍。这会破坏神经系统的发育、突触的形成、大脑区域之间的连接以及大脑的大小 [24]。几乎 80% 的 ASD 患者患有线粒体功能障碍。因此,线粒体功能障碍在 ASD 的发病机制中起着至关重要的作用 [25]。

ATP 缺乏和活性氧 (ROS) 水平异常导致 ASD 中的线粒体功能障碍。这会导致代谢紊乱、突触可塑性紊乱和免疫反应紊乱 [26]。

神经放射成像显示,自闭症患者的大脑能量代谢与正常对照组相比显著降低。自闭症儿童的大脑能量代谢水平与他们的智力和言语水平相对应 [27]。质子磁共振波谱显示,自闭症儿童大脑中的 N-乙酰天冬氨酸 (NAA) 水平显著低于健康儿童 [28]。

线粒体复合物的蛋白质表达和活性受损为自闭症患者大脑神经元的线粒体功能障碍提供了重要证据。自闭症儿童各脑区线粒体复合物蛋白质水平在4-10岁时下降[29]。病理研究表明,自闭症儿童额叶皮质组织中线粒体复合物和丙酮酸脱氢酶活性降低[30]。

丙酮酸脱氢酶活性降低,导致丙酮酸和乳酸在TCA循环中的去除不足,从而导致脑组织ATP生成不足。呼吸链复合物数量不足会导致严重后果,包括能量供应不足

代谢和氧化应激。

在患有 ASD 的儿童中,神经细胞的线粒体中存在高水平的 ROS 和低浓度的线粒体谷胱甘肽 [31]。线粒体中谷胱甘肽的缺乏与线粒体功能障碍和过量 ROS 生成密切相关。升高的 ROS 水平会进一步损害线粒体功能,因为它们会引发恶性循环 [32]。

线粒体自噬缺陷与自闭症的发病机制有关。研究表明,WDFY3、Ambra1 和 PARK2 基因突变会导致自闭症症状和线粒体自噬功能障碍 [33-35] (图1)。

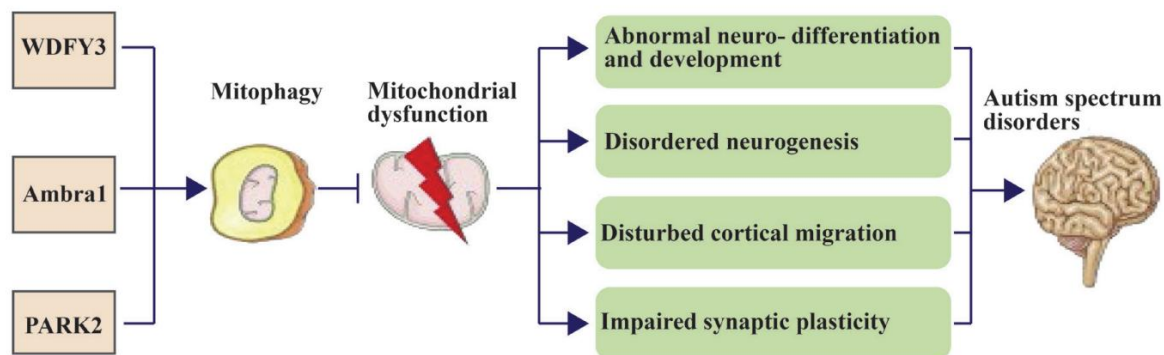


图 1.ASD中的线粒体自噬。

线粒体功能障碍与神经分化异常、神经发生受损、皮质迁移受损和突触可塑性受损的机制有关。线粒体自噬可以消除功能失调的线粒体并维持线粒体稳态。然而,这些生理过程可能会因与线粒体自噬相关的基因突变而受到干扰,包括 WDFY3、Ambra1 和 PARK2,从而进一步导致类似自闭症的行为。

Wdfy3 基因是此背景下的重要基因之一,因为它调节自噬并参与神经系统的发育、突触可塑性和脑功能。Wdfy3 是一种发育迟缓风险基因。Wdfy3 突变导致动物模型中神经系统发育明显紊乱 [36]。Wdfy3 是一种选择性自噬适配器,可调节线粒体自噬 [37]。从结构上讲,其基序 FYVE、WD 重复序列和 BEACH 结构域与磷脂酰肌醇-3-磷酸、Atg5 和泛素结合蛋白 P62/Sqstm1 结合。

这些成分与自噬体中与 GABAA 受体相关的蛋白质相互作用 [38]。这些结构允许将功能失调的线粒体运送到溶酶体,通过线粒体自噬进行降解和净化。Wdfy3 单倍体不足的小鼠神经发育缺陷,轴突和神经元形成异常。它们皮质神经元的线粒体自噬受损,功能失调的线粒体体积聚 [39]。Wdf3 介导的线粒体自噬在 ASD 的发病机制中起着重要作用,因为线粒体稳态是神经元分化、神经系统发育和脑功能所必需的。

Ambra1 基因是一种线粒体自噬受体。它是哺乳动物细胞 (尤其是神经元)中线粒体自噬的强效触发因素。这可能是由于线粒体在细胞核周围的运动、线粒体的去极化和泛素化以及与自噬相关的蛋白质 (LC3 和 p62)的募集,从而通过 parkin 依赖性和不依赖性的途径启动线粒体自噬 [40]。Ambra1 缺乏会导致神经元线粒体自噬严重受损 [41]。Ambra1 基因参与了 ASD 的发病机制。杂合的 Ambra1 (Ambra1 + / -)小鼠表现出类似自闭症的行为:重复行为、认知僵化和社交互动受损

[101]。单核苷酸多态性 (SNP) AMBRA1 (rs3802890-AA / GG) 与人类自闭症症状密切相关 [42]。PARK2 是一种与线粒体自噬和 ASD 发展相关的致病基因。PARK2 缺乏会导致严重的自闭症症状,包括探索活动受损、刻板行为、认知僵化和兴趣有限 [43]。

自闭症患者线粒体功能障碍的一个重要方面是发育过程中具有高致病潜力的线粒体DNA突变的积累。这是自闭症代谢病理生理学的潜在机制之一。PARK2和SLC25A12基因的多态性与自闭症的机制有关[44,45]。综合遗传研究

超过两千名自闭症儿童家庭的研究表明,自闭症与线粒体疾病有直接联系功能障碍。自闭症患者的线粒体DNA缺失、点突变或拷贝数有所增加[46, 47]。

患有自闭症的儿童群体并不均一。一些患有自闭症的儿童有一种线粒体共病疾病。其他患有自闭症的儿童表现出较不严重的线粒体共病功能障碍。问题是:患有 ASD 和线粒体功能障碍的儿童是 ASD 的一个独立亚组,还是线粒体疾病的一个独立的特定综合征?[48]。

自闭症儿童中线粒体疾病的患病率为 5.0% (95% CI 3.2, 6.9%)。这明显高于一般人群 (~ 0.01%) [103, 104]。许多患有自闭症/MD 患者并没有任何线粒体疾病的家族史,也没有与一般 ASD 患者相区别的神经系统特征 [49]。

ASD 中线粒体疾病的临床表现各不相同,从神经系统正常到严重的神经系统病变不等 [50]。临床症状可能包括发育倒退、疲劳/嗜睡、共失失调、癫痫、运动迟缓、胃肠道疾病 (反流、便秘、腹泻、炎症)以及乳酸和丙酮酸水平升高的患病率很高。患有 ASD/MD 的儿童与患有 MD 的一般儿童群体有很多共同之处 (男性占多数、倒退、癫痫、低血压、心肌病、肌病) 。这些临床特征与线粒体功能障碍的相关性比与 ASD 的相关性更大 [51]。

许多作者描述了患有 ASD/MD 的儿童的不利动态。这些儿童在言语、运动技能、眼神交流、游戏技能和社交互动方面的退化程度高于患有 ASD 的儿童 [52]。患有 ASD/MD 的儿童退化的患病率为 52%,但在患有 ASD 的普通人群中,这一患病率为 25%。与退化相关的因素包括疾病、发烧和接种疫苗后发烧 [53]。

自闭症儿童群体的线粒体功能障碍生化标志物值范围很广。脑标志物 (磷酸肌酸、 α ATP、 α -腺苷二磷酸、二核苷酸和二磷酸糖)的水平与言语和神经心理障碍的严重程度相关[54]。自闭症儿童的直接 (比率

线粒体功能障碍的生化标志物包括乳酸、丙酮酸和乳酸转化为丙酮酸的水平（乳酸转化为丙酮酸）和间接（肉碱、氨、CK 和 AST）生化标志物。线粒体功能障碍标志物与自闭症严重程度之间存在联系 [55]。

自闭症中的突触传递障碍会导致继发性线粒体功能障碍。兴奋性（谷氨酸能）和抑制性（GABA 能）神经递质系统失衡与 ASD 的发病机制有关，谷氨酸能神经递质系统相对增多。谷氨酸会抑制线粒体 β -氧化，产生 ROS 并消耗 GSH [56]。

与正常发育儿童的线粒体相比，自闭症儿童的线粒体更容易受到环境毒素的损害。在这种情况下，接触环境毒素可能会导致一些自闭症儿童出现继发性线粒体功能障碍 [57]。一些研究人员认为，自闭症儿童的线粒体 DNA 缺失是由于环境因素导致的 ROS 水平升高所致 [58]。

目前尚不清楚这些内源性和外源性因素是否会导致某些 ASD 患者出现继发性线粒体功能障碍和 ASD 症状，或者这些因素是否只是附带现象。但这些因素会破坏线粒体功能，使线粒体更容易受到损伤。这些因素的结合会对线粒体功能产生协同不利影响。因此，线粒体功能障碍会使已经处于氧化应激状态的脆弱系统退化，从而导致 ROS 生成增加。

ROS 水平升高会对已经受损的线粒体造成进一步损害。它通过高氧化应激加剧代谢功能障碍。这是一个恶性循环的开始。这会损害细胞功能，导致神经退化、退化或认知系统无法正常发育 [59]。

线粒体功能障碍会损害突触传递。相当一部分 ASD 病例与突触蛋白突变有关，表明突触传递受损是主要潜在原因 [60, 61]。在 ASD 中，有线粒体的单个海马和皮质突触积累的突触 Ca^{2+} 比没有这些细胞器的突触少 [62]。线粒体功能障碍导致突触神经递质释放减少，尤其是在具有高兴奋频率的神经元（GABAergic 神经元）中

[102]。由于 GABA 能神经元具有抑制作用，因此它们在 12 至 30 个月大的孩子中可能尤其重要，因为这个发育窗口对应于兴奋性神经递质和受体的过量产生 [63]。因此，如果没有 GABA 能神经元的正常功能，大脑在这一发育时期很容易受到兴奋性毒性的影响。这是 ASD 退化最常见的年龄段 [64]。

动物模型实验研究可以加强线粒体功能障碍与自闭症发病机制有关的证据。ASD 大鼠模型将证明

丙酸给药会引起线粒体功能障碍并导致刻板行为、社交互动受损、多动、氧化应激、GSH 水平下降、小胶质细胞活化和肉碱水平改变。在小鼠模型中,SLC25A12 基因 (编码线粒体 AGC 的 ASD 易感基因,对于支持氧化磷酸化和 ATP 产生至关重要)的突变导致神经元中的神经丝积累和髓鞘形成缺陷。有趣的是,髓鞘缺乏可以通过体外给药丙酮酸来逆转 [65]。该小鼠模型具有异常的线粒体形态和海马复合物 III 的部分氧化磷酸化缺陷 [66]。肌酸转运蛋白基因 (SLC6A8)突变的小鼠模型报告了与自闭症中观察到的相似的癫痫发作活动和行为。神经元葡萄糖转运蛋白异构体 3 缺乏的小鼠模型将表现出自闭症特征:癫痫发作、异常社交行为和刻板印象 [67]。

代谢和突触紊乱的结合导致 ASD 患者的神经系统发育紊乱 [68]。SHANK 蛋白将离子型和代谢型谷氨酸受体 (mGluR) 结合到肌动蛋白细胞骨架上;它们的突变与 ASD 有关 [69]。

通过免疫沉淀从突触体部分分离的 Shank3 复合物的蛋白质组学分析揭示了 Shank3 与几种线粒体蛋白的相互作用 [70]。Phelan McDermid 综合征或 22q13.3 缺失综合征的特征是多种症状,包括发育迟缓、言语障碍和类似 ASD 的行为。这种综合征是由 SHANK3 的一个功能性拷贝丢失引起的 [71]。与 ASD 相关的其他蛋白质主要与突触支架无关,但在突触信号传导中起着至关重要的作用。

一个例子是 FMR1 基因编码的脆性智力障碍蛋白 X (FMR1);当该蛋白被删除时,mGluR 信号传导增强 [72]。FMR1 基因中 CGG 重复序列的延长会导致完全突变,从而引起脆性 X 综合征 (FXS),其特征是自闭症行为和智力障碍 [73]。在 Fmr1 基因敲除小鼠的大脑中发现了代谢功能障碍,活性氧 (ROS) 水平升高,整个大脑的谷胱甘肽 (GSH) 表达发生变化,体内 NADPH 氧化酶 (NOX) 生成增加。小脑、海马和前额皮质 (PFC) 等特定大脑区域与野生型 (WT) 小鼠相似 [74]。从 Fmr1 获得的原代海马神经元 -

Fmr1 敲除前突变小鼠表现出线粒体数量减少和线粒体运输减少 [75]。

分光光度分析表明,从 Fmr1-Fmr1 基因敲除小鼠的大脑皮层、纹状体和小脑细胞中分离的线粒体膜中 OXPHOS 复合物活性高、ATP 生成量低、能量代谢受损 [76]。Fmr1 基因敲除小鼠前脑的分离线粒体因复合物 I 和 II 而导致线粒体呼吸作用减弱 [77]。

自闭症谱系障碍中的线粒体病理学识别

自闭症患者存在多种 MD 神经和发育病理,包括癫痫、进食障碍、运动障碍和发育迟缓。在患有线粒体 DNA 突变的自闭症儿童中,检测到热性或非热性惊厥、癫痫、厌食症和运动障碍 [78-80]。与线粒体疾病相关的代谢或发育缺陷的早期迹象是新生儿低血压、低血糖、生长迟缓、社交反应评分下降以及认知和/或社交互动缺陷。它们是自闭症的风险因素 [81, 82]。致病性线粒体 DNA 突变与智商之间的负相关性是自闭症/MD 儿童所特有的。这些异常的总体患病率在 ASD/MD 中是其他自闭症儿童的 1.2 倍 (36.4% 比 16.7%, Fisher 精确检验, $p < 0.008$) [83]。ASD 研究人员重申,自闭症患者携带线粒体 DNA 突变的负担,尤其是容易对 OXPHOS 产生有害影响的突变。

许多研究人员认为,所有患有自闭症的儿童都应接受 MD 筛查,因为 (a) 与对照组相比,自闭症儿童中线粒体功能异常标志物的患病率较高;(b) 自闭症儿童中 MD 的患病率相对较高;(c) 一些患有 MD 的自闭症儿童在表型上可能与典型的自闭症儿童难以区分;(d) MD 对自闭症儿童具有潜在的临床意义 [84-86]。检测自闭症中线粒体疾病的算法如图 2 所示 [6]。

多项研究表明,膳食补充剂和/或抗氧化剂的益处可能对于患有 MD 或线粒体生物标志物异常的自闭症儿童有益

功能。肉碱是最有益的补充剂 [87-89]。除了肉碱,一些研究人员还报告了辅酶 Q10 85、143、150 和高剂量 B 族维生素 (包括硫胺素或核黄素) 的临床改善 [90]。特定的叶酸治疗和无乳制品饮食可显著改善大脑叶酸缺乏症儿童的 ASD 症状 [91, 92]。由于线粒体依赖于细胞浆 GSH 的产生,因此 MD 患者补充抗氧化剂可提高 GSH 水平并可能改善线粒体功能 [93]。

甲钴胺和叶酸补充剂可显著提高自闭症儿童的 GSH 浓度,并改善某些类型的自闭症行为 [94, 95]。维生素 C、肌肽和加兰他敏可显著改善自闭症行为 [96, 97]。肉碱可能对自闭症儿童特别有益,因为肉碱缺乏与自闭症有关,而肉碱可降低某些自闭症患者尿液中发现的潜在梭菌代谢物 (一种丙酸衍生物) 的毒性 [98, 99]。然而,尽管这些化合物具有潜在的治疗特性,但尚无系统研究支持这些疗法对自闭症儿童线粒体功能障碍的疗效。

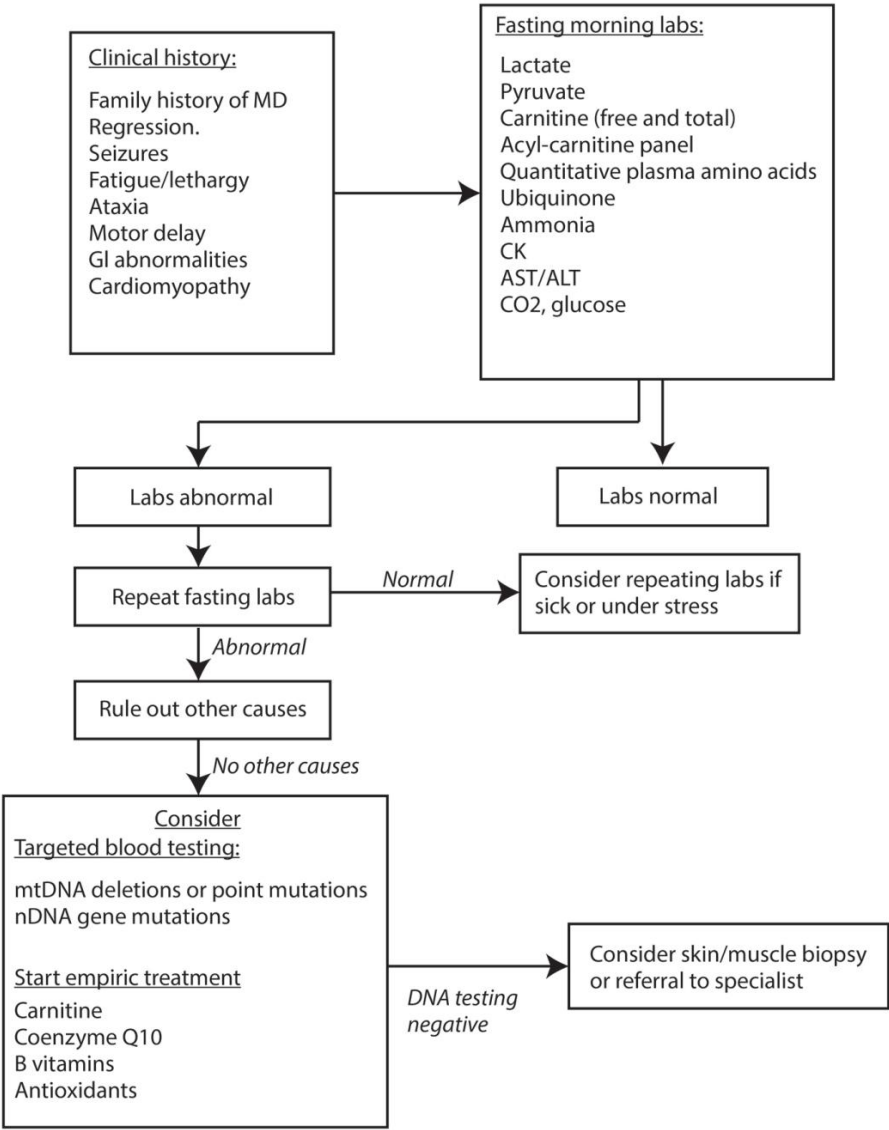


图 2.纠正 ASD 中线粒体疾病的潜在方法。

萝卜硫素可纠正氧化应激并防止线粒体结构破坏。经验表明,发烧的自闭症患者的病情有所改善。这可能是由于细胞应激反应。它们导致热休克蛋白 (Hsps) 的调节增加,从而介导突触功能的积极变化。药物调节细胞应激通路可能有助于治疗包括自闭症在内的神经精神疾病。小的氧化还原活性分子 (萝卜硫素、羟基酪醇)有望影响自闭症形成的机制:1)

细胞应激反应和维生素网络的调节,2)恢复氧化还原失衡/氧化应激、3)改善线粒体功能、4)免疫反应和调节神经炎症、5)发烧和控制热休克反应、6)改善突触功能障碍[100]。

必须避免脱水、长期禁食和/或可能导致代谢失代偿,服用一些常见药物(对乙酰氨基酚、麻醉剂)。

因此,ASD 的病理生理机制是多因素的,但大部分机制尚不明确。但 ASD 发病机制的线粒体假说正在逐渐被阐明。线粒体功能障碍已被确定为 ASD 患者患病神经元的标志,这表明线粒体功能障碍在 ASD 发病机制中起着关键作用,并且允许通过使线粒体功能正常化来矫正 ASD。

参考

1. Mei Wang Y., Yue Qiu M., Liu Q. 等。线粒体功能障碍和线粒体自噬缺陷在自闭症谱系障碍中的重要作用。《脑研究通讯》第 168 卷,2021 年 3 月,第 138-145 页。
2. Jeste SS, Geschwind DH. 通过基因发现解开自闭症谱系障碍的异质性。《自然神经学评论》。自然出版集团; 2014;10:74-81。
3. Zablotzky B, Black LI, Maenner MJ 等。自闭症及其他疾病的患病率估计
2014 年全国健康访谈调查问卷变化后儿童发育障碍情况。国家健康统计报告。2015 年;1-20。
4. Ivanov N., Kozlovskaya M. 等。全面筛查罹患精神疾病的风险
俄罗斯初级卫生保健中的幼儿。《欧洲精神病学》。2019 年。第 56 卷 (51)。
第 54 节。
5. Tiganov AS, Bashina VM 理解儿童自闭症的现代方法神经病学和精神病学杂志。 - 2005 年。 - T. 105 (8)。 - S. 4-13。
6. Rossignol DA, Frye RE. 自闭症谱系障碍中的线粒体功能障碍:系统
综述和荟萃分析。《分子精神病学》。自然出版集团;2011;17:290-314。
7. Wang Y, Picard M, Gu Z. 线粒体DNA异质体在自闭症谱系障碍中致病性增强的遗传证据。PLOS Genetics (2016)
12(10): e1006391。
8. Prabakaran S, Swatton JE, Ryan MM 等。精神分裂症中的线粒体功能障碍:脑代谢受损和氧化应激的证据。
Mol Psychiatry. 2004 年 7 月;9(7):684-97,643。
9. Weissman JR, Kelley RI, Bauman ML, et al. 自闭症谱系中的线粒体疾病
障碍患者:队列分析。PLOS One. 2008;3 (11) :e3815。
10. Happer F. 自闭症:认知缺陷还是认知风格?认知科学趋势 3,216-222。
11. Dawson G. 1996. 简要报告:自闭症的心理神经学:关于自闭症现状的报告
科学。J. Autism Dev. Disord. 262:179-184
12. Baron-Cohen S., Ring H., Williams S. 等,1999 年。正常和自闭症患者的社交智力
大脑:一项 fMRI 研究。欧洲精神病学杂志 11,1891-1898。

13. Fletcher PC, Happer F., Frith U. 等, 1995 年。大脑中的其他思维 : 功能成像故事理解中的 “心理理论” 研究。认知 5 109-128。
14. Gillberg C, Coleman M. 2000. 自闭症综合征的生物学。临床发育医学。第 153/4 号。伦敦 : Mac Keith Press。
15. Bauman M., & TL Kemper, 1988. 边缘系统和小脑异常 : 一致的发现婴儿自闭症。J. Neuropath. Exper. Neurol. 47:369
16. Dawson G., AN Meltzoff, J. Osterling 和 J. Rinaldi. 1998 年。自闭症的早期症状。《儿童发展》69:1276-1285。
17. Happer F., Frith U. 1996. 自闭症的神经心理学。Brain. 119, 1377-1400
18. Chugani DC, Sundram BS, Behen M 等。自闭症患者能量代谢改变的证据儿童。《神经精神药理生物精神病学进展》。1999;23:635-641。
19. Clark JB. N-乙酰天冬氨酸 : 神经元丢失或线粒体功能障碍的标志物。Dev 神经科学。1998;20:271-276。
20. Gargus JJ, Imtiaz F. 自闭症中的线粒体能量缺乏内表型。Am J Biochem 生物技术。2008;4:198-207。
21. Shoffner J, Hyams L, Langley GN 等。发烧加上线粒体疾病可能是危险因素自闭症退化。《儿童神经病学杂志》。2010 年 4 月 ;25(4):429-34。
22. Castro-Gago M, Blanco-Barca O, Gómez-Lado C 等。协会 espectroautista con patología mitocondrial [自闭症谱系与线粒体病理学之间的关系]。Rev Neurol. 2008 年 7 月 1-15 日 ;47(1):52-3。
23. Rose S, Niyazov DM, Rossignol DA, Goldenthal M, Kahler SG, Frye RE. 临床和分子自闭症谱系障碍的线粒体功能障碍的特征。Mol Diagn Ther. 2018 年 10 月 ;22(5):571-593。doi: 10.1007/s40291-018-0352-x。PMID: 30039193; PMCID: PMC6132446。
24. Griffiths, KK Levy RJ 自闭症中线粒体功能障碍的证据 : 生化联系、基于遗传的关联和非能量相关机制 Oxid. Med. Cell. Longev., 2017 (2017), 文章 4314025
25. Naviaux RK 自闭症的抗嘌呤疗法 深入综述线粒体, 43 (2018), 第 1-15 页

26. Minshew NJ, Goldstein G., Dombrowski SM, Panchalingam K., Pettegrew JWA 自闭症的初步 31P MRS 研究:脑膜合成不足和降解增加的证据 Biol. Psychiatry,33(1993), pp.762-773
27. Chugani DC Sundram BS, Behen M., Lee ML, Moore GJ 能量改变的证据
自闭症儿童的新陈代谢。《神经精神药理学与生物精神病学进展》,23 (1999) ,第 23 页。
635-641
28. Yenkovyan K., Harutyunyan H., Harutyunyan A. SOD/CAT 失衡在自闭症谱系障碍发病机制中发挥一定作用。Free Radic. Biol. Med.,123 (2018),第 85-95 页
29. Rossignol DA Frye, RE 自闭症谱系障碍中的线粒体功能障碍:
系统评价和荟萃分析。Mol. Psychiatry,17 (2012) ,第 290-314 页
30. Chauhan A., Audhya T., Chauhan V. 脑区特异性谷胱甘肽氧化还原失衡
自闭症。《神经化学研究》,37 (2012) ,第 1681-1689 页
31. Pacheva I., Ivanov I. 针对自闭症谱系障碍的生物医学治疗。Curr.
医药。论文,2019 年 25 期,第 4430-4453 页
32. Napoli E., Song G., Panoutsopoulos A., Riyadh MA, Kaushik G., Halmi J., Levenson R., Zarbalis KS, Giulivi C.
超越自噬:与自闭症相关的 Wdfy3 在脑线粒体自噬中的新作用。科学。报告,8 (2018),第 17 页。 11348
33. Crespi B., Read S., Ly A., Hurd P. AMBRA1、自噬和极端男性大脑理论
自闭症。自闭症研究治疗,2019 年 (2019),文章 1968580
34. Dalla Vecchia E., Mortimer N., Palladino VS, Kittel-Schneider S., Lesch KP, Reif A., Schenck A., Norton WHJ 注意力缺陷/多动障碍和自闭症谱系障碍的跨物种模型:从 CNTNAP2、ADGRL3 和 PARK2 中吸取的教训。Psychiatr. Genet.,
29 (2019),第 1-17 页
35. Le Duc D., Giulivi C., Hiatt SM, 那不勒斯 E., Panoutsopoulos A., Harlan De Crescenzo A.,
Kotzaeridou U., Syrbe S., Anagnostou E., Azage M. 致病性 WDFY3 变异会导致神经发育障碍并对大脑尺寸产生相反的影响。Brain, 142 (2019), pp.
2617-2630
36. Dragich JM, Kuwajima T., Hirose-Ikeda M., Yoon MS, Eenjes E., Bosco JR, Fox LM, Lystad AH, Oo TF, Yarygina O. 自噬连接的 FYVE (Alfy/WDFY3) 是建立哺乳动物大脑神经元连接所必需的。Elife (2016),第 5 页

37. Liu X.,Li Y.,Wang X.,Xing R.,Liu K.,Gan Q.,Tang C.,Gao Z.,Jian Y.,Luo S.海滩-含有蛋白质 WDR81 协调 p62 和 LC3C 促进聚集性。J. Cell Biol., 216 (2017), pp. 1301-1320
- 38.Strappazzon F.,Nazio F.,Corrado M.,Cianfanelli V.,Romagnoli A.,Fimia GM,Campello S.,NardaccR.i,Piacentini M.,Campanella M.AMBRA1 能够通过 LC3 结合诱导线粒体自噬,而与 PARKIN 和 p62/SQSTM1 无关。Cell Death Differ.,22 (2015),第 419-432 页
39. Zhou J., Zhao Y., Li Z., Zhu M., Wang Z., Li Y., Xu T., Feng D., Zhang S., Tang F. miR-103a-3p 通过 Parkin/Ambra1 信号传导调节帕金森病中的线粒体自噬。Pharmacol. Res.,160 (2020),文章105197
40. Dere E.,Dahm L.,Lu D.,Hammerschmidt K.,Ju A.,Tantra M.,Kastner A.,Chowdhury K., Ehrenreich H. 小鼠杂合 ambra1 缺陷:一种仅限于雌性出现的自闭症样行为的遗传特征。《神经科学行为前沿》8 (2014 年) ,第 181 页
41. Mitjans M.,Begemann M.,Ju A.,Dere E.,Wusstefeld L.,Hofer S. Hassouna I.,Balkenhol J.,Oliveira B.,Van Der Auwera S. 人类和小鼠中 AMBRA1 相关自闭症特征的性别二态性。Transl. Psychiatry,7 (2017) , p.e1247
42. Yin CL Chen,HI, Li LH, Chien YL,Liao HM, Chou MC, Chou WJ, Tsai WC, Chiu YN, 吴燕燕全基因组拷贝数变异分析鉴定PARK2为自闭症谱系障碍候选基因,Mol. Autism,7(2016), p.23
43. Glessner JT, Wang K, Cai G, 等. 自闭症全基因组拷贝数变异揭示泛素和神经元基因。《自然》。2009 年 5 月 28 日;459(7246):569-73。
44. Ramoz N,Reichert JG,Smith CJ 等。线粒体天冬氨酸/谷氨酸携带者 SLC25A12 基因与自闭症的联系和关联。Am J Psychiatry.2004 年 4 月 ;161(4):662-9。
45. Napoli E, Wong S, Giulivi C. 有证据表明活性氧介导的线粒体DNA损伤会导致典型自闭症儿童。Mol Autism.2013 年 1 月 25 日 ;4(1):2。
46. Pons R,Andreu AL,Checcarelli N 等人。线粒体 DNA 异常与自闭症谱系障碍。《儿科杂志》。2004 年 1 月 ;144(1):81-5。
47. Lerman-Sagie T,Leshinsky-Silver E,Watemberg N,Lev D.《自闭症儿童是否应接受线粒体疾病评估》。《儿童神经病学杂志》。2004;19:379-381。

48. Oliveira G,Diogo L,Grazina M 等。自闭症谱系障碍中的线粒体功能障碍:一项基于人群的研究。《儿童神经发育医学杂志》。2005 年 3 月 ;47(3):185-9。
49. Weissman JR, Kelley RI, Bauman ML, et al. 自闭症谱系中的线粒体疾病障碍患者:队列分析。PLoS One。2008;3 (11) :e3815。
50. Rossignol, DA 和 Frye, RE (2012)。自闭症谱系中的线粒体功能障碍精神障碍:系统评价与荟萃分析。《分子精神病学》,17(3),290-314。
51. Fillano JJ,Goldenthal MJ,Rhodes CH,Marín-García J. 患者的线粒体功能障碍伴有肌张力低下、癫痫、自闭症和发育迟缓:HEADD 综合征。《儿童神经病学杂志》。2002 年 6 月;17(6):435-9。
52. Shoffner J,Hyams L,Langley GN 等。发烧加上线粒体疾病可能是危险因素自闭症退化。《儿童神经病学杂志》。2010 年 4 月;25(4):429-34。
53. Pons R,Andreu AL,Checcarelli N 等人。线粒体 DNA 异常与自闭症谱系障碍。《儿科杂志》。2004 年 1 月;144(1):81-5。
54. Minshew NJ,Goldstein G,Dombrowski SM 等,对自闭症的初步 31P MRS 研究:脑膜合成不足和降解增加的证据。《生物精神病学》。1993;33:762-773
55. Correia C, Coutinho AM, Diogo L, 等。简报:自闭症中线粒体功能障碍的生化标志物频率高:与线粒体天冬氨酸无关/谷氨酸携带者SLC25A12基因。《自闭症与发育障碍杂志》。2006;36:1137-1140。
56. Pastural E, Ritchie S, Lu Y 等。自闭症的新型血浆磷脂生物标志物:线粒体功能障碍是一种推定的致病机制。前列腺素白细胞必需脂肪酸。2009 年 10 月;81(4):253-64。
57. James SJ,Rose S,Melnyk S 等。自闭症儿童淋巴瘤母细胞中的细胞和线粒体谷胱甘肽氧化还原失衡。FASEB J. 2009 年 8 月;23(8):2374-83。
58. Smith M,Spence MA,Flodman P. 自闭症中的核和线粒体基因组缺陷。Ann 纽约学术科学。 2009 年 1 月;1151:102-32。
59. Anderson MP,Hooker BS,Herbert MR. 自闭症中从细胞到认知的桥梁病理生理学:导致脑功能缺陷和可塑性的生物学途径。Am J Biochem Biotechnol。2008;4:167-176

60. Bagni C, Zukin RS. 脆性X综合征和自闭症谱系的突触视角疾病。神经元。2019年3月20日;101(6):1070-1088。
61. Bourgeron T. 从遗传结构到自闭症谱系中的突触可塑性障碍。Nat Rev Neurosci。2015年9月;16(9):551-63。
62. Kwon SK,Sando R 3rd,Lewis TL 等。LKB1 调节皮质轴突兴奋性突触处的线粒体依赖性突触前钙清除和神经递质释放特性。PLoS Biol。2016年7月18日;14(7):e1002516。
63. Herlenius E, Lagercrantz H. 危重病期间神经递质系统的发展期。Exp Neurol. 2004年11月;190增刊1:S8-21。
64. Stefanatos GA. 自闭症谱系障碍的退化。《神经心理学评论》,2008年12月;18(4):305-19。
65. 托马斯 RH,Foley KA,梅普汉 JR,蒂切诺夫 LJ,波斯迈耶 F,麦克法比 DF。修改丙酸注入啮齿动物的脑磷脂和酰基肉碱谱:自闭症谱系障碍潜在模型的进一步发展。J Neurochem。2010年4月;113(2):515-29。
66. Su H, Fan W, Coskun PE 等。UBE3A 缺陷小鼠模型中 Angelman 综合征的 CA1 海马神经元线粒体功能障碍。Neurosci Lett. 2011年1月7日;487(2):129-33。
67. Zhao Y, Fung C, Shin D 等. 神经元葡萄糖转运蛋白同工型 3 缺陷小鼠表现出自闭症谱系障碍的特征。Mol Psychiatry。2010年3月;15(3):286-99。
68. Saudubray JM,Garcia-Cazorla A. 影响大脑:从神经发育到神经退行性疾病。临床神经科学对话。2018年12月;20(4):301-325。
69. Reim D,Distler U,Halbedl S 等。Shank3 突变小鼠突触后密度组分的蛋白质组学分析揭示与自闭症谱系障碍相关的脑区特异性变化。Front Mol Neurosci。2017年2月14日;10:26。
70. Lee Y, Ryu JR, Kang H 等。小鼠突触体中锌诱导的 Shank3 相互作用组的表征。BiochemBiophys Res Commun。2017年12月16日;494(3-4):581-586。
71. Klevzon A, Angarita B, Bush L, 等. Phelan-McDermid 综合征:文献综述以及医学评估和监测的实践参数。《神经发育障碍杂志》。2014;6 (1) :39。

72. Telias M. 脆性 X 综合征和自闭症谱系障碍。Front Mol Neurosci.2019 年 3 月 7 日;12:51。
73. Hagerman R,Hoem G,Hagerman P. 脆性X和自闭症 :在分子水平上相互交织从而实现有针对性的治疗。Mol Autism.2010 年 9 月 21 日;1(1):12。
74. Bekay R, Romero-Zerbo Y, Decara J, 等。氧化应激的增强标志物,改变抗氧化剂和 NADPH 氧化酶在脆性 X 智力迟钝 1 缺陷小鼠脑中的激活,脆性 X 综合征的病理模型。欧洲神经科学杂志。2007 年 12 月;26(11):3169-80。
75. Kaplan ES, Cao Z, Hulsizer S, et al. 海马早期线粒体异常从Fmr1突变前小鼠模型培养的神经元。《神经化学杂志》。2012年11月;123 (4) :613-21。
76. D Antoni S,de Bari L,Valenti D 等人。脆性 X 综合征 Fmr1 基因敲除小鼠模型大脑皮层中的异常线粒体生物能学。Biol Chem.2020 年 3 月 26 日;401(4):497-503。
77. Griffiths KK,Wang A,Wang L 等。由于线粒体产热呼吸效率低下脆性X综合征小鼠模型中无用质子泄漏。FASEB J. 2020 年 6 月;34(6):7404-7426。
78. Koch SV,Larsen JT,Mouridsen SE 等人。患有自闭症谱系障碍的个体神经性厌食症及其一级和二级亲属 :丹麦全国登记册为基础的队列研究。Br J Psychiatry.2015 年 5 月;206(5):401-7。
79. Frye RE. 与儿童癫痫相关的代谢和线粒体疾病自闭症谱系障碍。癫痫行为。2015 年 6 月;47:147-57。
80. Guevara-Campos J,González-Guevara L,Cauli O.自闭症和智力障碍与线粒体疾病和高乳酸血症有关。Int J Mol Sci.2015 年 2 月 11 日;16(2):3870-84。
81. Koenig MK.儿童线粒体疾病的表现和诊断。儿科神经病学。2008 年 5 月;38(5):305-13。
82. Iossifov I, O Roak BJ, Sanders SJ 等。从头编码突变对自闭症谱系障碍。《自然》。2014 年 11 月 13 日;515(7526):216-21。
83. Marazziti D,Baroni S,Picchetti M 等人。精神疾病和线粒体功能障碍。Eur Rev Med Pharmacol Sci.2012 年 2 月;16 (2) :270-5。

84. Zecavati N, Spence SJ. 自闭症谱系中的神经代谢紊乱和功能障碍。Curr Neurol Neurosci Rep. 2009 年 3 月;9(2):129-36。
85. Benvenuto A, Moavero R, Alessandrelli R 等人。综合征性自闭症:原因和发病机制途径。世界儿科杂志。2009 年 8 月;5(3):169-76。
86. Manzi B, Loizzo AL, Giana G, Curatolo P. 自闭症和代谢疾病。《儿童神经病学杂志》。2008 年 3 月;23(3):307-14。
87. Gargus JJ, Imtiaz F. 自闭症中的线粒体能量缺乏内表型。Am J Biochem 生物技术。2008;4:198-207。
88. Poling JS, Frye RE, Shoffner J, Zimmerman AW. 发育退化和线粒体自闭症儿童的功能障碍。《儿童神经病学杂志》。2006 年 2 月;21(2):170-2。
89. Pastural E, Ritchie S, Lu Y 等。自闭症的新型血浆磷脂生物标志物:线粒体功能障碍是一种推定的致病机制。前列腺素白细胞必需脂肪酸。2009 年 10 月;81(4):253-64。
90. Moretti P, Sahoo T, Hyland K 等。脑叶酸缺乏症与发育迟缓、自闭症和对叶酸的反应。神经病学。2005 年 3 月 22 日;64(6):1088-90。
91. Ramaekers VT, Sequeira JM, Blau N, Quadros EV. 无奶饮食会降低叶酸含量。脑叶酸缺乏综合征中的受体自身免疫。儿童神经发育医学与发展。2008 年 5 月;50(5):346-52。
92. Atkuri KR, Cowan TM, Kwan T 等。影响线粒体功能的遗传性疾病与谷胱甘肽缺乏和低瓜氨酸血症有关。美国国家科学院院刊。2009 年 3 月 10 日;106(10):3941-5。
93. James SJ, Cutler P, Melnyk S 等。氧化应激增加的代谢生物标志物和自闭症儿童甲基化能力受损。Am J Clin Nutr. 2004 年 12 月;80(6):1611-7。
94. James SJ, Melnyk S, Fuchs G 等。甲钴胺和亚叶酸治疗对自闭症儿童谷胱甘肽氧化还原状态的疗效。Am J Clin Nutr. 2009 年 1 月;89(1):425-30。
95. Dolske MC, Spollen J, McKay S, Lancashire E, Tolbert L. 抗坏血酸作为自闭症补充疗法的初步试验。Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1993 年 9 月;17(5):765-74。

96. Chez MG, Buchanan CP, Aimonovitch MC 等。双盲、安慰剂对照研究自闭症谱系障碍儿童的 L-肌肽补充剂。《儿童神经病学杂志》2017 年。2002 年 11 月;17(11):833-7。
97. Hertzman M. 加兰他敏治疗成人自闭症:三例临床病例报告。国际精神病学医学杂志。2003;33 (4) :395-8。
98. Nicolson R, Craven-Thuss B, Smith J. 一项前瞻性、开放性试验,研究加兰他敏对自闭症患者的影响障碍。《儿童青少年精神药理学杂志》。2006 年 10 月;16(5):621-9。
99. Lücke T, Pérez-Cerdá C, Baumgartner M, 等。丙酸血症:晚期异常病程发病和致死结果。《代谢》。2004 年 6 月;53(6):809-10。
100. Calabrese V, Giordano J, Ruggieri M. 等。兴奋效应、细胞应激反应和氧化还原自闭症谱系障碍中的体内平衡。《神经科学研究杂志》00:00-00 (2016 年)。
101. Calabrese, EJ, Jonas, WB, 2010b. 在生物医学领域评估顺势疗法药物框架。人类实验毒理学 29,545-549。
102. Jazwa, A., Cuadrado, A., 2010. 靶向血红素加氧酶-1 进行神经保护和神经退行性疾病中的神经炎症。Curr. Drug Targets 11, 1517-1531。
103. Shinkawa, T., Tan, K., Fujimoto, M., et al. 2011. 热休克因子 2 是维持蛋白质稳态,抵抗发热范围的热应激和多聚谷氨酰胺聚集。Mol. Biol. Cell. 22, 3571-3583。
104. Cates, J., Graham, GC, Omattage, N. 等人,2011 年。哺乳动物细胞感知热应激。BMC Biophys. 4.

第十七章

预防肿瘤学

马里奥·克劳斯

德国个人预防和休闲中心,汉诺威,德国

电子邮件: mk@dzip.de

介绍

人类一直梦想活上百年,甚至长生不老。与此同时,科学家正在多个组学领域进行研究,以更好地了解潜在的过程和途径,从而实现个性化和有针对性的生命概念。

癌症是人类面临的全球性负担,我们必须尽一切努力来减缓癌症的恶化或改善患者的生活质量。这意味着所有医生和科学家都应该在癌症还存在的时候就解决它们。

癌症在人的一生中影响着每两个

据《英国癌症杂志》报道,目前年龄在 65 岁以下的成年人中,超过一半的人会在其一生中的某个阶段被诊断出患有癌症 [1]。

2020 年,欧盟 27 个国家预计将有约 270 万人被诊断出患有癌症,并有近 130 万人死于癌症。世界上最常见的癌症 (图 1) 是乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、肺癌、子宫体癌、皮肤癌、膀胱癌和其他器官的癌症。癌症死亡率很高。超过 40% 的癌症病例是可以预防的,通过早期诊断和提供更及时有效的治疗也可以降低死亡率 [2]。

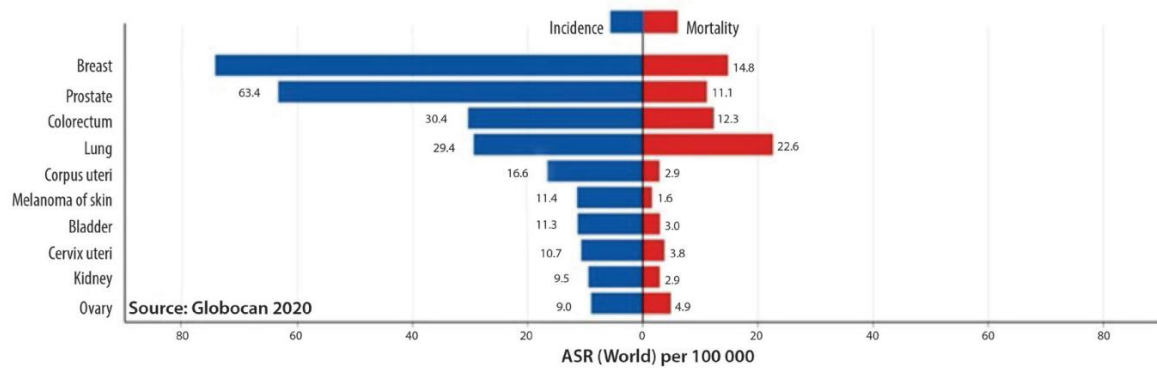


图 1.年龄标准化发病率和死亡率（世界），前 10 名病例。

大多数科学协会对预防癌症的建议都是基于对某些因素的控制
风险因素。最常提及的风险因素有（根据美国国家癌症研究所的数据）：

- 年龄
- 酒精
- 致癌物质
- 慢性炎症
- 饮食
- 激素
- 免疫抑制
- 传染性病原体
- 肥胖
- 辐射
- 阳光
- 烟草
- 病毒（例如HPV）。

大多数癌症不是遗传的,而是由环境和行为驱动的（图 2）[10]。

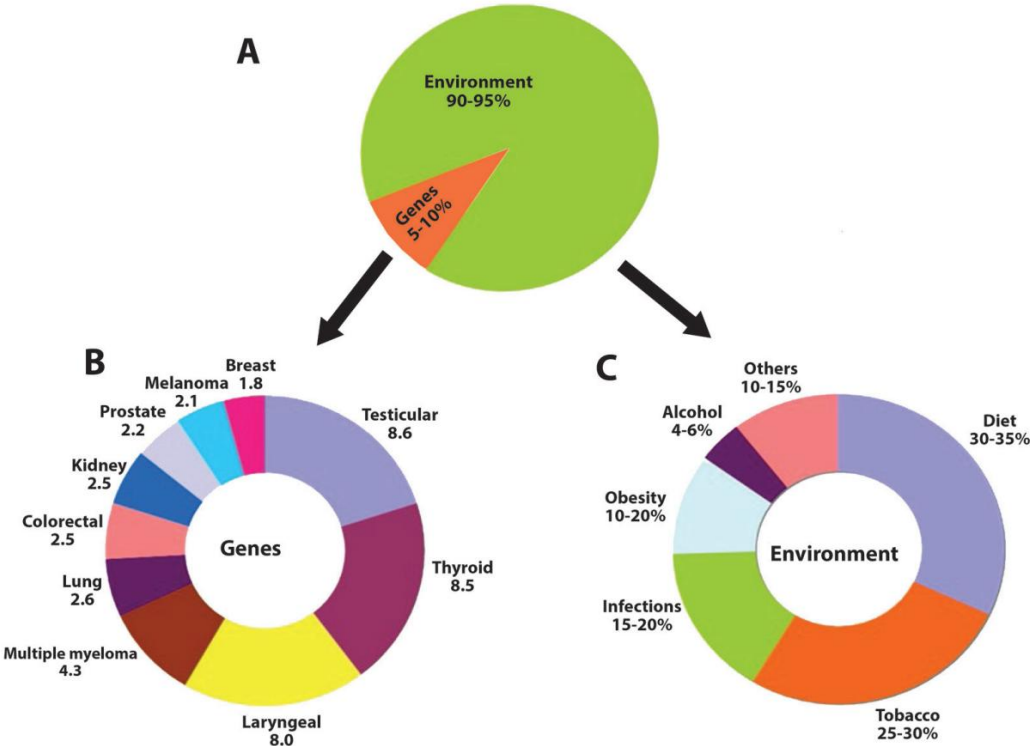


图2.基因和环境在癌症发展中的作用。

A – 遗传和环境因素对癌症的贡献百分比。遗传因素和环境因素对癌症风险的贡献分别为 5-10% 和 90-95%。

B 特定癌症的家庭风险比。这些数字代表家庭风险比,定义为患病个体特定亲属的风险除以人口患病率。此处显示的数据取自犹他州的一项研究,该研究旨在确定一级亲属 (父母 + 兄弟姐妹 + 后代) 的癌症发病率。家庭风险比被评估为一级亲属中观察到的癌症病例数除以基于病例亲属出生年份 (队列) 的对照亲属的预期数量的比率。本质上,这提供了病例一级亲属与一般人群相比的年龄调整风险比。C 每个环境因素的贡献百分比。此处表示的百分比表示由于特定环境风险因素导致的癌症死亡的可归因分数。

反思风险因素,我们可以发现与抗衰老医学一样有趣的领域。为了克服衰老或无症状炎症的局限性,肥胖和荷尔蒙变化是我们必须解决的问题。

癌症治疗的进展

近年来,新的靶向疗法获批的时间间隔越来越短。到目前为止,它们主要用于晚期癌症患者,是治疗的重要组成部分。它们可以单独使用,也可以与化疗或放疗联合使用。

这些现代药物针对不同的目标并具有不同的作用机制。

例如,生长抑制剂,如厄洛替尼(获批用于治疗肺癌和胰腺癌),可以阻止细胞分裂过程中的信号传递。这会阻止细胞繁殖和/或退化细胞死亡。血管生成抑制剂,如贝伐单抗(获批用于治疗乳腺癌、结肠癌、肺癌和肾癌),可以阻止肿瘤供血。为了生长和繁殖,癌细胞(与健康细胞一样)需要氧气和营养。这些细胞从血管中获取营养。

但当肿瘤达到一定大小时,原有的血管不再充足,细胞就会刺激形成通向肿瘤的新血管(血管生成)。血管生成抑制剂通过抑制新血管的形成来特异性地抑制肿瘤的生长。

借助利妥昔单抗等单克隆抗体,可以引导人体自身的免疫系统对抗肿瘤。通过与肿瘤细胞的某些表面结构结合,免疫系统可以识别并杀死癌细胞。

个性化医疗的目标是为患者提供有针对性的定制治疗。与以前的治疗方法不同,个性化医疗可以让患者避免不必要的治疗和可能避免的副作用。靶向治疗如今已成为现实,并用于治疗某些类型的癌症。这些个性化治疗方法包括活性成分曲妥珠单抗,该药物于 2000 年获批用于治疗乳腺癌女性。

患病后存活时间较长,指慢性疾病而非快速致命的疾病,是现代多模式疗法、靶向药物和跨学科合作的功能。

但这种成功是有代价的。许多前患者被认为已经治愈,但感觉并不健康。德国海德堡癌症研究中心对结直肠癌患者进行的一项研究表明,所有受访者在初次诊断后 10 年内都患有至少一种肿瘤或与治疗相关的症状 [7]。

早期发现是成功治疗的关键

毫无疑问,早期发现肿瘤可显著提高生存率和生活质量。如果在肿瘤发展的早期阶段发现癌症,五年生存率将大幅提高。例如,在第一阶段被诊断出患有肠癌,患者在接下来的五年里有近 100% 的机会存活下来。如果在第三阶段被发现,生存率将下降到 63%。卵巢癌的情况更严重,其五年生存率

癌症的治愈率从 1 期的 90% 下降到 3 期的 19%。几乎一半（45.5%）的癌症病例是在 3 期或 4 期时才被诊断出来的,这与五年生存率的下降有关 [3]。总之,大多数癌症诊断得太晚了（图 3）。



图 3.癌症患者按首次诊断时肿瘤分期划分的 5 年生存率。

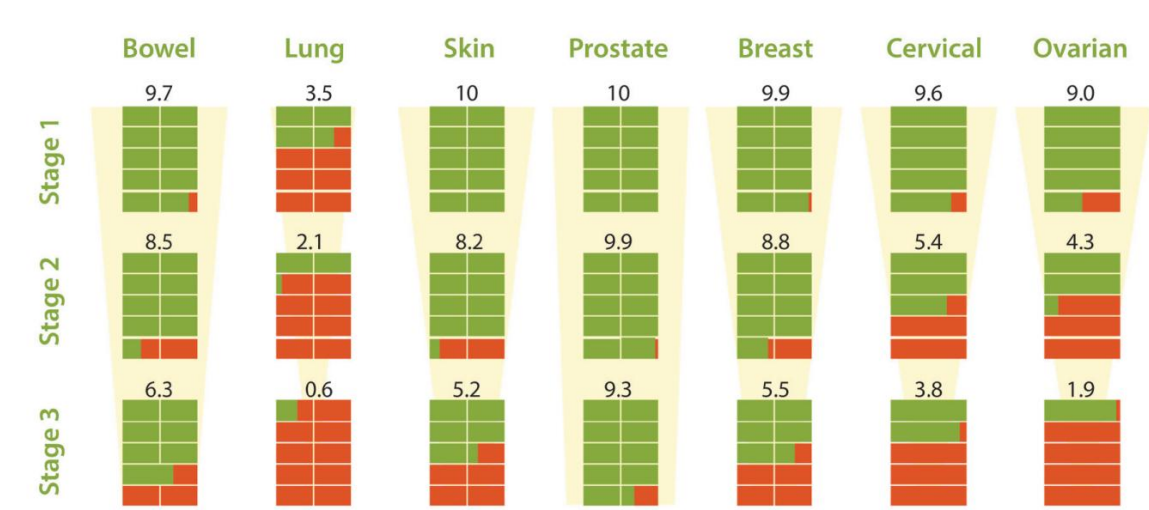


图 4.年龄在 15-99 岁之间的 x/10 癌症患者的 5 年相对生存率（按诊断时的癌症分期划分）。

早期发现癌症可大大增加成功治疗的机会（图 4）。早期发现癌症的两个组成部分是早期诊断（或降级）和

筛查。早期诊断的重点是尽早发现有症状的患者,而筛查则包括对无症状、看似健康的个体进行测试,以便在症状出现之前识别出患有癌症的人。

除了通过病史访谈和全面身体检查进行医疗咨询外,还可以使用 MRI、CT、PET、X 光、超声波和多普勒等诊断手段来评估肝脏、脾脏、胰腺、甲状腺、骨骼、前列腺、乳房、乳腺、胃肠道、神经系统、

等等。

影像学检查

使用放射影像筛查癌症已有数十年历史,多项临床研究已证明其在特定情况下的有效性。尽管有证据表明影像在早期癌症筛查和监测计划中发挥着重要作用,但关于对普通人群和高危人群最有利、危害最小的具体时间和影像方式的争论仍在继续。最有可能通过影像进行早期检测的三种癌症包括乳腺癌、结直肠癌和肺癌。

实验室诊断

在癌症检测过程中,需要采用高端实验室诊断技术来揭示有机、细胞和 DNA 异常以及肿瘤标志物。

巴氏涂片检查是最古老的癌症筛查检查之一,其好处已得到充分证实。多年来,我们都知道,当女性有机会定期检查时,癌症发病率会大幅下降。例如,从有和没有易于获得的早期检测选择的国家的癌症发病率差异中可以看出这一点。

宫颈细胞学涂片和HPV 检测 (检测含有人乳头瘤病毒的生殖器感染)相结合。定期应用此类技术,结合病史和临床检查,是检测早期癌症的最有力工具之一。

在德国,从 20 世纪 70 年代初引入早期发现宫颈癌的法定规定之前和之后的癌症发病率比较中也可以看出这一好处。

大约 40 年前,死于宫颈癌的女性数量是今天的两倍多。德国癌症登记处的数据证实了这一点。

肿瘤标志物在肿瘤学中已使用数十年。肿瘤标志物是血液、尿液、脑脊液或其他身体组织中发现的生物标志物,与癌症相关时会升高。理论上,肿瘤标志物可用于筛查、诊断、分期或疾病监测。然而,迄今为止,许多肿瘤标志物的准确性和有效性较差,尤其是在最常见的癌症中。

我们在检测和鉴定循环肿瘤细胞方面取得的最新重大进展
循环肿瘤细胞 (CTC)和癌症特异性 (突变)游离循环肿瘤 DNA (ctDNA)的出现,使得利用其中一种或两种检测方法筛查癌症成为可能。尤其有吸引力的是可以同时筛查多种原发性癌症,包括目前尚无早期检测方法的肿瘤类型。

CANCER SCREENING IS HIGHLY RECOMMENDED

But there is no cheap and universal cancer screening technology out there

Imaging technology	X-ray CT MRI PET Colonoscopy (bowel)	1	Very expensive
Mammography	Breast cancer	2	Limitation on single or few tumor entities
Tumor markers	SA (prostate) CEA (gastrointestinal, cervix, lung, ovarian, breast, urinary tract) CA 15-3 (breast) Ca 19-9 (pancreatic, CA 125 (ovarian) TTF-1 (thyroid, lung) Tumor M2-PK (colorectal, lung)	3	Specificity too low for effective screening
Liquid Biopsy	Research ongoing	4	Risk of harm through procedure

图 5.癌症筛查。

尽管某些方法有时会引起争议,但人们一致认为,癌症筛查是强烈推荐的 (图 5)。早期筛查癌症的方法有很多种,例如乳房 X 线摄影、结肠镜检查或各种 ELISA 测试。

然而,由于价格高昂或存在局限性,这些方法均不适合普遍的癌症筛查
单一肿瘤实体或敏感性/特异性不足。

使用 EDIM 进行生物活检自 2013 年以来,
出现了一种名为巨噬细胞表位检测 (EDIM) 诊断的有趣方法 (图 6)。这是一种从简单抽血中进行的生物活检,可作为癌症的一般指标测试 [11]。

生化自杀分子内切酶DNaseX(DNaseI-like 1)用于识别Apo10蛋白表位,该表位标记肿瘤细胞凋亡受到抑制、增殖增加。

转酮醇酶样蛋白 1 (TKTL1) 是无氧葡萄糖代谢的酶学基础,即使在有氧的情况下也是如此 (有氧糖酵解/瓦尔堡效应), 由于侵袭性生长/转移和对自由基和诱导凋亡疗法的抵抗,这种代谢伴随更恶性的表型。癌细胞的特点是代谢转换,从基于线粒体的能量释放 (正常的能量产生方式 (消耗氧气的呼吸链)) 转换为基于葡萄糖发酵的能量释放,避免自由基的产生。因此,癌细胞可以看作具有完美抗衰老策略和永生性的细胞,即使在有氧的情况下也采用发酵葡萄糖代谢的策略。沃纳综合征证明了这种代谢途径对自由基产生、DNA 损伤和抗衰老的重要性。沃纳综合征蛋白基因突变会抑制 TKTL1,从而消除即使在有氧气存在的情况下的发酵葡萄糖代谢 (瓦博格效应),导致高水平的自由基、DNA损伤和过早死亡 [12]。

EDIM-EPITOPE DETECTION IN MACROPHAGES

- TKTL1 and Apo10 represent fundamental biological mechanisms in tumor cells

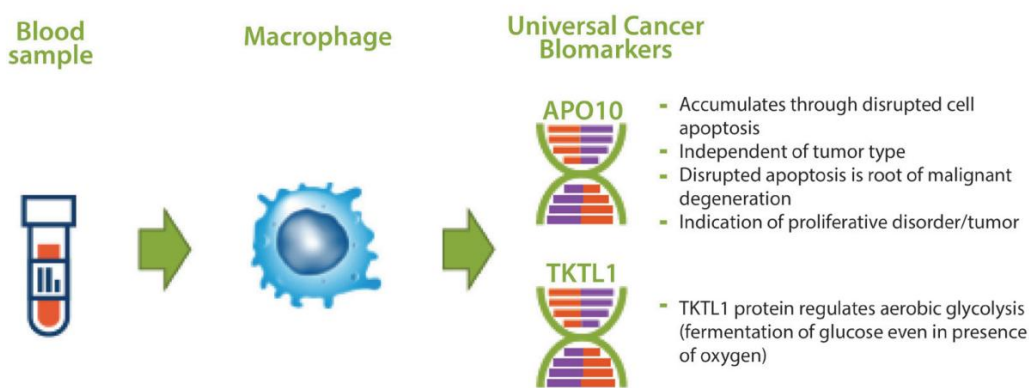


图 6. EDIM 技术。TKTL1和 Apo10 生物标志物代表肿瘤细胞的基本生物物理机制。该测试从简单的血液样本中提取活性单核细胞 (巨噬细胞), 并识别出代表每个癌细胞基本生物过程的两种生物标志物。

BIOLOGICAL BIOPSY - LEVERAGING THE IMMUNE SYSTEM

•Highest test accuracy achieved by making use of the body's own immune system

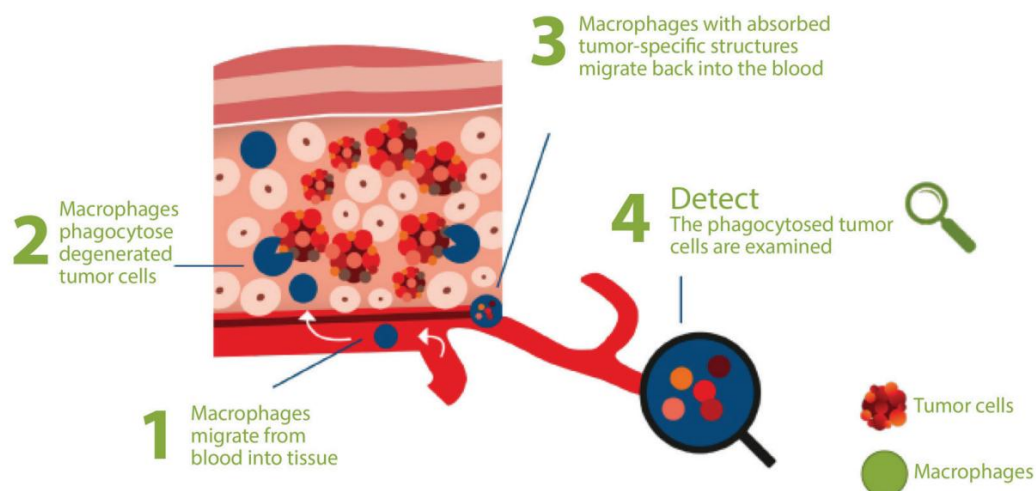


图7.生物活检技术。

TKTL1 转酮酶样蛋白 1

为了产生能量,癌细胞从基于线粒体和产生自由基的能量释放转换为葡萄糖发酵,这是一种完全避免产生自由基的能量释放。大多数科学家认为这种能量释放的进化方式是一种低效的策略,因为葡萄糖发酵成乳酸只会产生 2 个 ATP 分子。葡萄糖发酵成乳酸与肌肉细胞中已知的发酵有很大不同,肌肉细胞的发酵会受到氧气的抑制。相反,使用 TKTL1 途径发酵葡萄糖即使在有氧气的情况下也能将葡萄糖发酵成乳酸(有氧糖酵解或瓦伯格效应)。与异发酵乳酸菌类似,这种发酵会导致乙酰辅酶 A 的产生,乙酰辅酶 A 是脂肪酸合成的核心构件。最近有研究表明,TKTL1 控制细胞周期并导致核糖-5-磷酸 (R5P) 浓度大幅增加,而核糖-5-磷酸 (R5P) 是新 DNA 的构件。因此,TKTL1 是一种激活细胞周期的酶,可增加 DNA 合成并促进发酵葡萄糖代谢,从而避免自由基产生并有效产生乙酰辅酶 A。自由基自由能的释放以及作为 DNA 和膜的最重要组成部分的核糖-5-磷酸和乙酰辅酶 A 的有效产生为在没有基于线粒体的自由基产生的情况下细胞复制创造了理想的基础。然而,有一个先决条件,即需要足够量的葡萄糖。

在海德堡的德国癌症研究中心 (DKFZ), Johannes Coy 博士发现了 TKTL1 基因。该基因使癌细胞能够增加糖摄入量,从而赋予它们上述增加 R5P 生成的优势,这也是修复化疗和放疗引起的 DNA 损伤的基础。研究表明,通过抑制 RNA 技术抑制 TKTL1 会增加癌细胞对化疗和放疗等 DNA 损伤治疗的敏感性。此外,即使在有氧的情况下,基于 TKTL1 的葡萄糖发酵为乳酸也会使乳酸基质降解,从而导致癌细胞的侵袭性生长和转移。此外,产生的乳酸会以酸为基础抑制免疫细胞的攻击 [13]。

Apo10 表位

肿瘤恶性程度的另一个特征是内切酶 DNaseX 的阻断。在肿瘤细胞中, DNaseX 的表位 (即 Apo10 表位) 可以通过单克隆抗体检测出来,这表明程序性细胞死亡 (凋亡) 的最后步骤受到抑制,或者内切酶将核 DNA 降解为 300 bp 片段。凋亡能力的丧失是肿瘤细胞的第一个也是基本的特征。Apo10 表明肿瘤细胞不受控制地生长的机制。

EDIM 是首批符合通用癌症筛查测试资格的技术之一。它具有高度敏感性,因为肿瘤特异性结构不会在血流中稀释,而是高度浓缩并保存在巨噬细胞内。它具有高度特异性,因为它利用了人体的先天免疫系统,该系统经过数亿年的发展已经具有极强的特异性,可以识别身体任何部位退化的细胞。据报道,其敏感性为 97.5%,特异性为 99.0%。

肿瘤/癌症指标筛查

如果我们假设这些疾病的发展可以区分为两个阶段,那么策略就是在尽可能最早的阶段完成检测。

在第 1 阶段,人们可以将疾病称为肿瘤,该疾病仍在局部生长。局部生长的肿瘤更容易治疗,因为它们通常可以通过手术简单切除或成功治疗。在此阶段,患者治愈的可能性最大。

在第 2 阶段,人们称这种疾病为癌症。在这个阶段,肿瘤不仅在局部生长,而且变得更具侵袭性并开始转移。在这个阶段,这种疾病很难治疗。大多数治疗方法可以成功延长生命,但并不能真正治愈疾病。不幸的是,很大一部分患者在癌症阶段才发现自己的疾病。对于 50% 的患者来说,癌症是致命的。

解决癌症治疗问题的方法是专注于在疾病的第一阶段获取检测点,而不是为已经处于第二阶段的疾病开发新的治疗方法(图8)。如果能更早地发现癌症,患者将有真正的机会治疗和治愈他们的疾病。

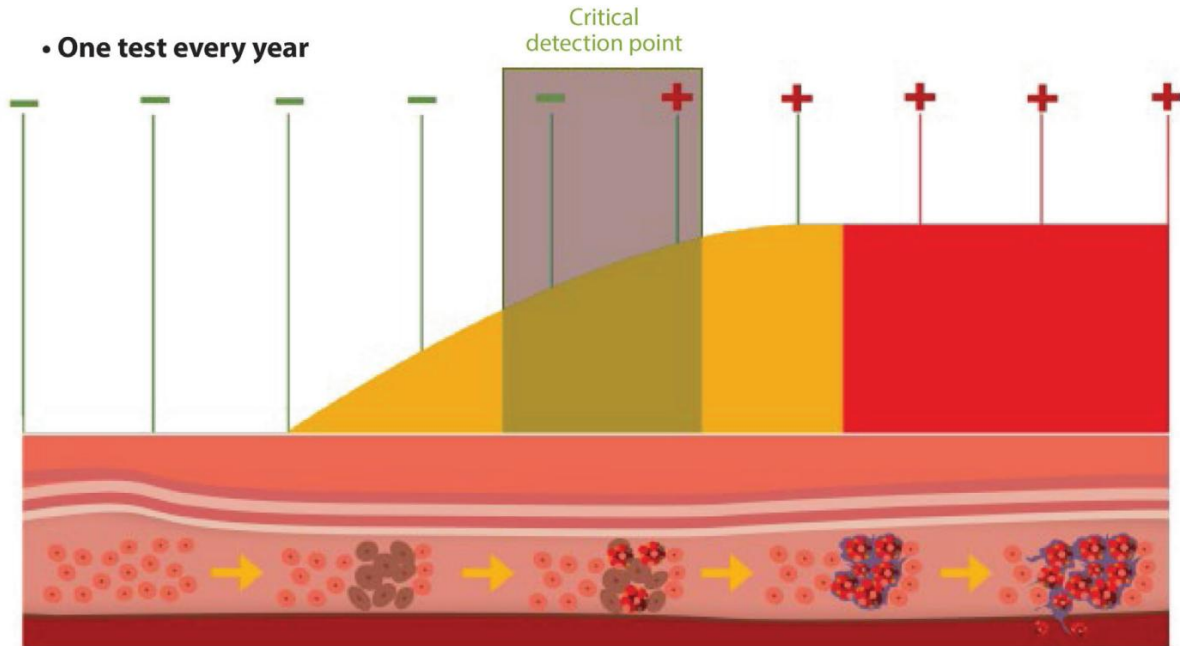


图 8.及时检测肿瘤关键转折点作为癌症筛查技术。每年筛查肿瘤细胞关键指标的技术可以应用于常规筛查计划,并加入到已经存在的、已获批准的筛查方法中,包括每年一次的血液检查。

每秒约有 10,000-50,000,000 个旧的或受损的身体细胞被分解并被新的、有功能的细胞取代。这意味着人体内的几乎所有细胞(神经元除外)每七年都会完全更换或更新一次。肝脏大约每 3-4 周完全重建一次,我们的皮肤在 14 天后完全更换一次。通过这种方式,身体可以抵消自然衰老过程并防止疾病发展。

因此,几乎每个器官和组织都有干细胞,它们在这一更新机制中发挥着关键作用。在这一基本原理中,所有细胞结构和细胞内容,包括 DNA,都首先被复制,然后分配给相应的子细胞。由腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤和胸腺嘧啶四个组成部分组成的双螺旋的无错误复制代表了产生蛋白质、酶或新细胞的基本构建指令。

这就是 TKTL1 对干细胞和生殖细胞发挥重要且关键作用的原因。双螺旋的无错误复制是新突变水平较低的儿童的基础。由于生殖细胞中存在 TKTL1 表达,精子的产生允许 DNA 错误水平较低,并防止下一代发生 DNA 突变。睾丸中高葡萄糖摄取量使生殖细胞中的 DNA 复制能够防止 DNA 突变 这是葡萄糖发酵即使在有氧的情况下也具有重要意义的另一个例子。

在复制这些长字母代码时,任何细胞分裂错误都可能悄悄出现。30 亿个字母中哪怕只有一个变化,都可能严重损害细胞,甚至导致细胞死亡。如果在细胞分裂过程中,负责控制细胞生长的基因片段发生突变,就会出现不受控制的生长细胞,这可能已经是肿瘤细胞的前身。然而,这种生长过程通常可以通过接触抑制在早期阶段得到阻止。

如果肿瘤细胞前体随后复制时发生进一步的突变,控制生长、分裂和自我毁灭的进一步控制开关可能会被缓解。在这种情况下,肿瘤细胞可以继续以不受控制的方式生长。在这种情况下,通常会启动一种自我毁灭机制,从而启动程序性细胞死亡(凋亡)。

因为一旦细胞死亡,眼前的首要问题就解决了。

然而,控制细胞凋亡的基因也可能发生突变,从而绕过这一机制。以这种方式改变的细胞开始以不受控制的方式生长,取代其健康的邻近细胞。这种良性肿瘤会取代周围组织,而不会主动破坏它(图 9)。

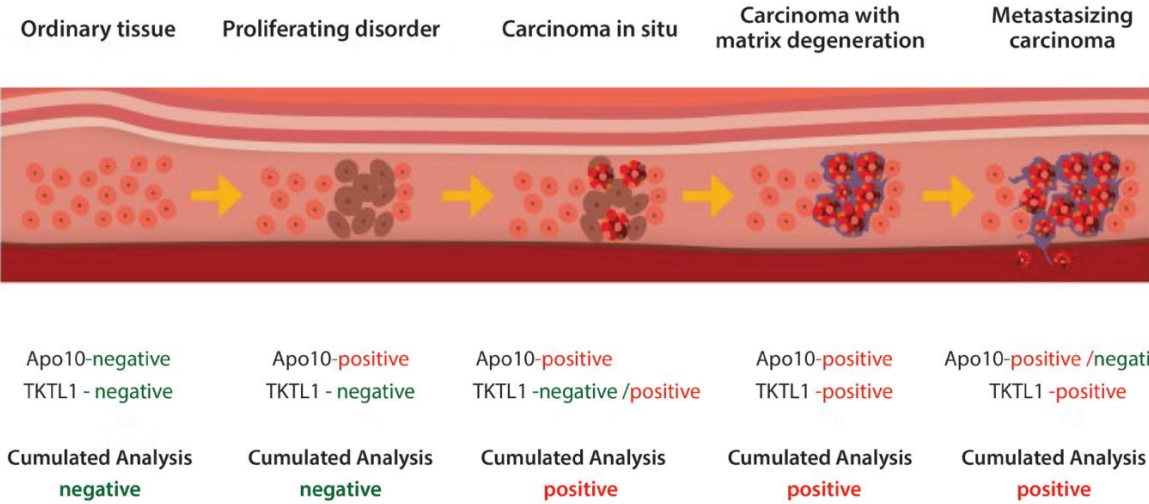


图 9.检测所有肿瘤阶段。Apo10和 TKTL1 的组合可以检测所有肿瘤阶段。

人体每天会产生多达数百个细胞,它们的突变会导致不受控制的生长。然而,这些细胞通常通过表面特征被人体自身的免疫系统识别。只有当肿瘤细胞在周围形成一层由乳酸构成的保护膜时,它们才能解除免疫系统的攻击,使它们的代谢从燃烧变为发酵,从而为不受控制的生长和转移创造空间。

细胞凋亡

细胞凋亡可由以下因素引发:

- 由于免疫反应,T 辅助细胞释放细胞因子 (具有调节功能的蛋白质) ;
- 脱氧核糖核酸 (DNA)受到不可修复的损伤;
- 线粒体受损或功能丧失,导致细胞色素 C 的释放,从而诱导细胞死亡;
- 与所谓的“死亡受体”结合。这些位于细胞表面的受体被 T 细胞激活后会引发细胞凋亡。
- 简化的细胞凋亡过程:
- 引发细胞凋亡。细胞自发死亡将无法被阻止;
- 细胞缩小至原来大小的约 1/10;
- 核酸酶 (酶)将 DNA 分裂成几段,从而使细胞失去细胞分裂 (有丝分裂)的能力;
- 胱天蛋白酶 (酶)分解细胞的结构蛋白 (肌动蛋白丝和中间丝)。细胞的稳定性因此被取消;
- 细胞分解成几个较小的囊泡;
- 清道夫细胞 (巨噬细胞)开始破坏剩余的细胞成分;
- 邻近细胞分裂 (有丝分裂)并取代被毁坏的细胞。

诱发肿瘤的因素包括:引起突变的化学物质 (油漆、增塑剂、杀虫剂) ;多环芳烃;放射性辐射;电磁波 (例如雷达射线) ;增加紫外线照射;细菌 (例如幽门螺杆菌) ;病毒 (例如人乳头瘤病毒) ;蘑菇 (例如黄曲霉菌) ;香烟烟雾;经常大量饮酒;重金属 (例如砷、镉、铬、镍) ;不当使用激素 (雌激素、雌激素-孕激素组合) 。

癌细胞的代谢转换

为了生长,每个生物体不仅需要能量,还需要营养物质和核苷酸作为其快速生长的组成部分。复杂的代谢过程为生长和分裂提供了必要的组成部分。正常的燃烧过程不再足以满足额外的需求。肿瘤细胞改变其代谢以产生更多的

活力。

在健康细胞中,这些代谢过程会形成平衡,其中糖完全燃烧成二氧化碳以产生能量。这种平衡在癌细胞中发生了变化。糖不再被完全用于产生能量,而是越来越多地用于生长和快速细胞分裂。

肿瘤细胞的代谢状态有助于发出控制肿瘤细胞分裂行为的信号。德国生物化学家、诺贝尔奖获得者奥托·H·瓦尔堡 (Otto H. Warburg,1883-1970) 在 20 世纪 20 年代观察到肿瘤细胞的代谢会发生根本性变化。根据发现者的说法,这被称为瓦尔堡效应,而最新研究现已证明其对恶性肿瘤发展具有根本重要性。他发现恶性肿瘤细胞即使在有氧的情况下也能利用产生乳酸的发酵代谢来产生能量 (瓦尔堡效应),然而,这一发现得到了与 TKTL1 基因相关的研究结果的证实,该基因由生物学家约翰内斯·科伊博士于 1995 年发现。与 TKTL1 相关的癌细胞高葡萄糖消耗现在甚至在正电子发射断层扫描的诊断背景下使用。

戊糖磷酸途径 (PPP) 是糖酵解的分支,位于葡萄糖代谢的第一步,是核苷酸合成所必需的,也是 NADPH 的主要来源。NADPH 是脂肪酸合成和活性氧 (ROS) 清除过程中所必需的,并且在脂肪酸合成和活性氧 (ROS) 清除过程中被消耗。因此,PPP 在帮助糖酵解癌症方面发挥着关键作用

细胞满足其合成代谢需求并对抗氧化应激。

癌细胞通常过表达 TKTL1,该 TKTL1 可维持戊糖磷酸途径中的高 R5P 水平并促进核苷酸合成和 DNA 复制。此外,过表达的 TKTL1 会导致乙酰辅酶 A 积累,乙酰辅酶 A 是脂质和氨基酸合成的富含能量的构建块。这种过表达与以下观察结果一致:TKTL1 升高是细胞快速生长所必需的,而 TKTL1 下调可抑制肿瘤细胞生长 [] (图 10)。

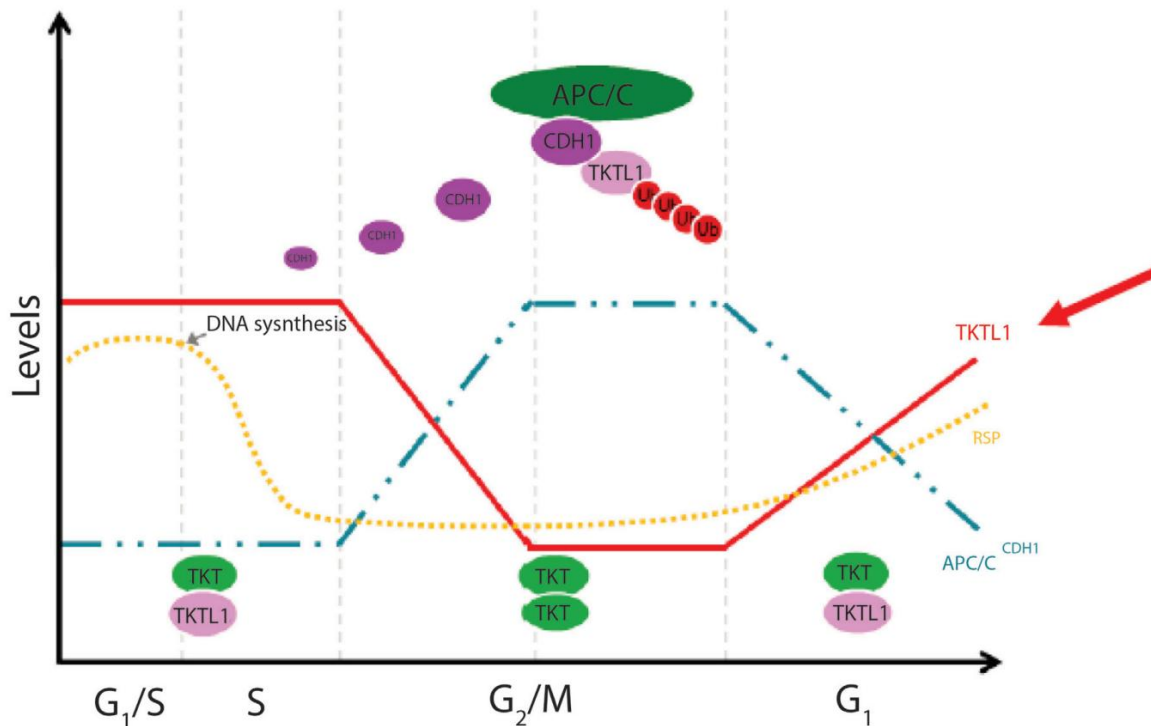


图 10. TKTL1 控制细胞周期。

在晚期 G1 和 S 期,转酮醇酶样 1 (TKTL1) 过度表达并形成稳定的 TKTL1-转酮醇酶异二聚体,从而积累 R5P。这种积累是通过非氧化戊糖磷酸途径不对称产生核糖-5-磷酸并通过消耗转酮醇酶同二聚体来防止 R5P 去除而发生的。在 DNA 合成后的 G2 和 M 期,APC/C 接头 CDH1 的表达使 APC/CDH1 能够降解含有 D-box 的 TKTL1,从而消除 TKTL1 的 R5P 积累。TKTL1 过表达的癌细胞表现出核糖-5-磷酸水平升高。

简而言之,低 CDH1 或高 TKTL1 诱导的核糖-5-磷酸积累以核糖-5-磷酸饱和的方式促进核苷酸和 DNA 合成以及细胞周期进程。本文揭示了细胞周期控制机制通过介导 R5P 充足性来调节 DNA 合成。

TKTL1 表达后,由 TKT 和 TKTL1 形成异二聚体,R5P 去除反应减弱,结果 R5P 浓度增加 100%,这说明 TKTL1 通过推挤效应引发细胞分裂。

TKTL1介导的发酵

在 TKTL1 活性较高的细胞中,例如某些神经细胞、视网膜细胞、精子细胞以及生长迅速的肿瘤细胞,葡萄糖主要通过磷酸戊糖途径的非氧化部分代谢。与没有 TKTL1 活性的细胞不同,在 TKTL1 反应时会产生乙酰辅酶 A (主要用于形成脂质)和 3-磷酸甘油醛 (G3P) (图 11)。

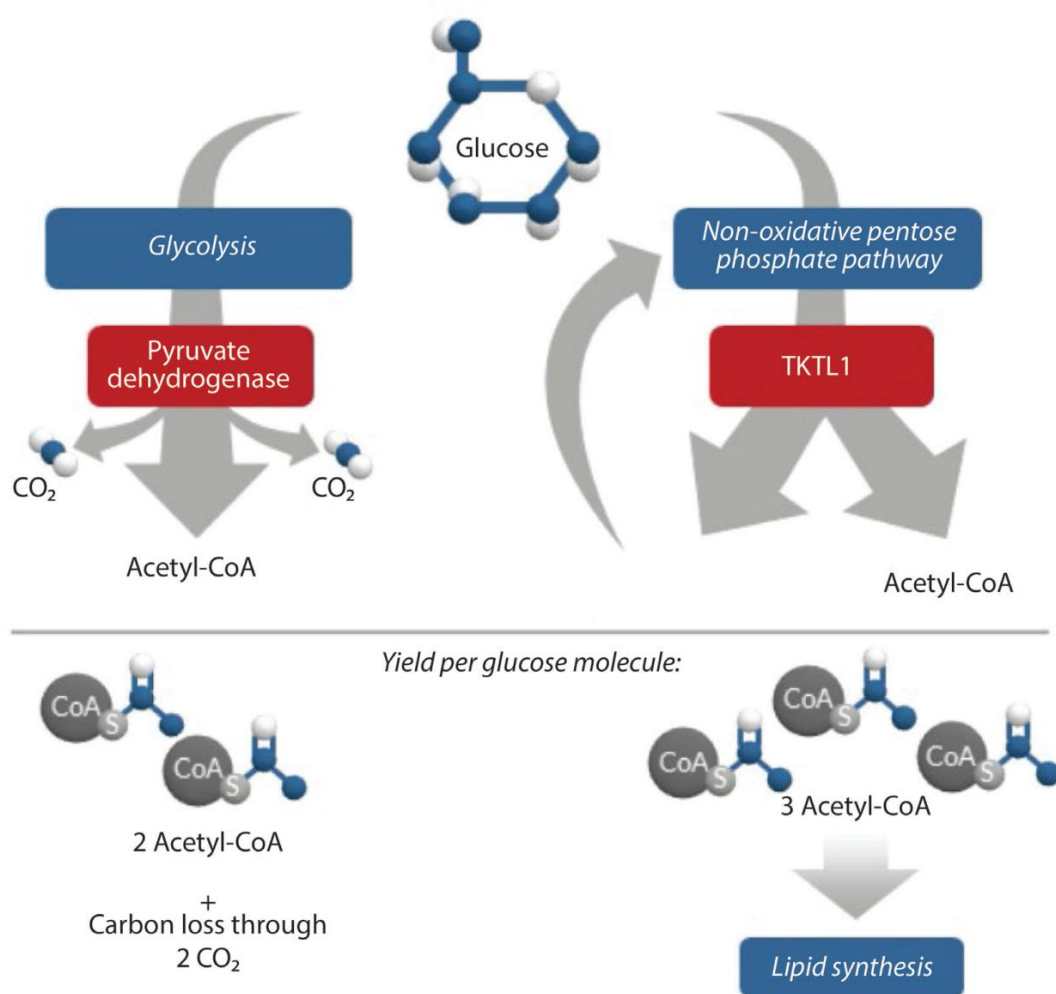


图 11. TKTL1 介导的发酵途径。

为了产生能量,G3P 可以进入糖酵解,分解为丙酮酸,进一步分解为乳酸,从而形成 ATP。TKTL1 一方面可以在不形成自由基的情况下产生能量,另一方面可以将糖中的所有碳原子用于构建新的细胞成分。高水平的细胞中的发酵代谢

因此,TKTL1 活性不同于发酵代谢,后者发生在肌肉细胞缺氧的情况下。具体而言,TKTL1 活性与氧气的存在无关。

TKTL1 介导发酵的优势在于,一方面,与传统发酵一样,可以获得高能 ATP,而没有自由基形成的风险。但与此同时,TKTL1 仍然能够从糖中形成乙酰辅酶 A,乙酰辅酶 A 是形成新脂质或脂肪酸 (膜构建块)的重要起始材料,尤其是在快速生长的细胞中。

TKTL1 阳性癌细胞仍能以这种方式充分满足其巨大的能量和建筑材料需求,这归因于两种情况。一方面,TKTL1 稳定缺氧诱导因子 1- α (HIF-1 α),使其即使在有氧的情况下也能保持活性。这会增加细胞葡萄糖的吸收,上调糖酵解酶并促进新血管的形成 (血管生成)。另一方面,无论是在能量还是乙酰辅酶 A 生成中,碳都不会以二氧化碳 (CO₂) 的形式从葡萄糖中流失 (二氧化碳要么转化为细胞物质,如核苷酸和脂质,要么以乳酸的形式循环回葡萄糖)。

TKTL 介导的发酵代谢为细胞提供了从糖中获取能量而不产生自由基的优势。通过这种方式,TKTL1 的激活可以保护细胞免受自由基造成的损伤,而自由基损伤会导致功能丧失,或者从长远来看,导致程序性细胞死亡 (凋亡)。

在 TKTL1 介导的反应中,会形成甘油醛-3-磷酸 (G3P),它可以被引入糖酵解。在此过程中,ATP 作为副产物在两个地方生成 (不产生自由基)。同时,丙酮酸本身起着自由基清除剂的作用,从而进一步降低氧化应激。

即使与线粒体 ATP 合成相比,发酵过程中的 ATP 产量非常低,并且需要大量糖分消耗来满足能量需求,但减少自由基暴露的优点仍然大于缺点。

TKTL1作为侵袭性癌细胞的标志

癌细胞中 TKTL1 的激活与一系列代谢变化有关,这些变化显著增加恶性细胞的侵袭性和恶性程度,如快速、侵袭性生长,促进转移和防止自由基引起的细胞损伤 [9]。

TKTL1 阳性肿瘤患者的治疗预后通常较差,并且显著缩短生存期。

如上所示,TKTL1 代表了癌细胞恶性程度的通用标记,并有助于识别适合进行伴随治疗的患者,这种治疗专门影响 TKTL1 代谢并抑制 TKTL1 活性或其影响。

基于 TKTL1 基因的新型预防治疗方案

了解到 TKTL1 在细胞代谢中起着关键作用,相关的代谢途径为快速生长的细胞群提供了优势。在癌细胞中,这会导致不受控制的生长,并抵抗自身免疫系统的反作用以及治疗措施。

抑制TKTL1是控制能量管道的一种有前途的方法
癌细胞并切断其供应链。

同时,有充分证据表明,对大多数化疗方案以及放疗法的抵抗力与糖发酵代谢有关。抑制 TKTL1 通路可以消除这种抵抗力,例如对紫杉醇和顺铂化疗的抵抗力。由于 TKTL1 基因也可以通过特定饮食来抑制,这使得癌细胞能够恢复对疗法的敏感性。

通过在开始癌症治疗之前严格遵循三天生酮饮食,多吃油脂、少吃蛋白质和低碳水化合物,身体会从TKTL1阳性细胞的代谢转回富氧燃烧。生酮饮食导致脂肪和油脂形成酮体,取代大部分葡萄糖作为能量来源。

脂肪酸氧化或生酮氨基酸分解产生的乙酰辅酶A,根据代谢状态,可进入柠檬酸循环或由肝脏转化为酮体。长期禁食或患糖尿病时,乙酰辅酶A供应过剩。如果同时存在草酰乙酸相对不足和线粒体中NADH过量,肝脏中的乙酰辅酶A就不会进入柠檬酸循环,而是变成乙酰乙酸(乙酰乙酸,3-氧代丁酸),它是合成水溶性酮体羟基丁酸(β -羟基丁酸)的底物。

合成所需的酶受到胰岛素的抑制,并受到胰高血糖素的诱导和
因此在禁食和糖尿病中都会诱发。

乙酰乙酸可以自发脱羧为丙酮。丙酮通过呼气或尿液排出,乙酰乙酸和 3-羟基丁酸作为能量来源。虽然肝脏本身不使用任何酮体,但乙酰乙酸和 3-羟基丁酸通过血液运输到肝外组织,并在转化回乙酰乙酸后被用作能量供应者。

考核表。

大脑通常认为葡萄糖是最重要的燃料,它可以适应
饥饿时利用酮体,并从中满足约75%的燃料需求。

酮体的形成意味着脂肪酸中储存的能量也可以被自身不能利用脂肪酸的器官(如中枢神经系统)利用。除了脂肪酸,生酮氨基酸也是酮体合成的来源之一。

酮体的利用发生在肝外组织的线粒体中。在对应于 β -氧化最后一步的短反应序列中,乙酰辅酶A形成,然后可进入柠檬酸循环并用于产生能量。

了解酮体只能在这种氧化途径中被利用,会导致癌细胞中产生更多的自由基,并降低 TKTL1 依赖的供应链。研究表明,通过禁食抑制 TKTL1 代谢还可将复发和转移的风险降低高达 75%。

尽管许多癌症患者已经处于晚期分解代谢状态,营养不良、体重减轻和恶病质,但显然需要制定适当的营养计划。因此,大多数专家建议采用富含蛋白质和脂肪的饮食,其中含有大量的 omega-3 脂肪酸。应避免高血糖水平,尤其是在 TKTL1 方面。

用于预防和治疗癌症的智能糖

葡萄糖,还有我们日常食物中的精制糖,由于其血糖指数,会导致血糖快速升高。

有些糖的性质并不相同,具有不同的生化作用。例如,塔格糖是一种代谢上或多或少中性的糖。只有一小部分被人体吸收,而且能量含量很低。作为积极的副作用,它改善了微生物群,因为部分糖被健康的肠道细菌代谢为丁酸。

半乳糖是一种对新陈代谢有强烈影响的糖。半乳糖会引发从发酵到使用线粒体的代谢变化,因为它不会从代谢中产生 ATP,从而迫使细胞依赖氧化磷酸化 [6]。这使得癌细胞难以消耗足够的能量。

结论

早期诊断癌症是预防致命后果和改善治疗选择的最佳方法。

除了成像程序外,生物标志物诊断也是早期检测的合适工具。大多数生物标志物仅适用于一种实体。成像程序也存在同样的局限性。

利用 EDIM 方法,可以分析癌细胞的两个关键参数:Apo10 作为抑制细胞凋亡的生物标志物,TKTL1 作为激活细胞周期的生物标志物,以及 R5P 生成和 DNA 合成增加。结果可以深入了解核 DNA 的程序性降解和癌细胞的细胞代谢,并可以非常早期地检测癌症及其前体。

通用的 TKTL1 通路不仅会受到药物的影响,还会受到营养的影响。朝这个方向思考将为生产健康美味的食品提供全新的概念。也许将来可以通过食用智能糖制成的糖果来部分预防癌症。

参考

1. Ahmad, A., Ormiston-Smith, N. 和 Sasieni, P. 英国人一生中患癌症的风险趋势 :1930 年至 1960 年出生的人的风险比较。Br J Cancer 112, 943–947 (2015)。
2. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-europe-2020_b80245bd-en
3. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics-for-the-uk#heading-Four>
4. Li, Y., Yao, CF., Xu, FJ. 等。APC/CCDH1 同步核糖-5-磷酸水平和 DNA 合成至细胞周期进程。 Nat Commun 10, 2502 (2019)。
5. www.dr-coy.info
6. Aguer C, Gambarotta D, Mailloux RJ 等。半乳糖增强氧化代谢并揭示人类原代肌细胞的线粒体功能障碍。 PLoS One.2011;6 (12) :e28536。
7. Jansen L, Herrmann A, Stegmaier C 等。结直肠癌诊断后 10 年内健康相关生活质量:一项基于人群的研究。J Clin Oncol.2011 年 8 月 20 日;29(24):3263-9。
8. Cortés O, Notebaert L, Ghesquière B 等。转酮醇酶样 1 在肿瘤代谢重编程中发挥关键作用。Oncotarget.2016 年 8 月 9 日;7(32):51875-51897。
9. Xu IM, Lai RK, Lin SH, et al. 转酮醇酶抵消氧化应激导致癌症发展。美国国家科学院院刊.2016 年 2 月 9 日;113(6):E725-34。
10. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C 等。癌症是一种可预防的疾病,需要重大的生活方式改变[已发表的更正刊登于Pharm Res. 2008年9月;25(9):2200]。 Kunnumakkara, Ajaikumar B [更正为 Kunnumakkara, Ajaikumar B]。医药研究中心。 2008; 25(9):2097-2116。
11. Grimm M, Schmitt S, Teriete P, et al. 基于生物标志物的检测和表征 利用哺乳动物细胞中的两种基本生物物理机制来治疗癌症。BMC Cancer.2013 年 12 月 4 日;13:569。

12. Li B, Iglesias-Pedraz JM, Chen LY 等。沃纳综合征蛋白的下调会诱发代谢转变,从而破坏氧化还原稳态并限制癌细胞增殖。《衰老细胞》。2014 年 4 月;13(2):367-78。
13. Brand A, Singer K, Koehl GE 等。LDHA 相关乳酸生成抑制 T 细胞和 NK 细胞的肿瘤免疫监视。Cell Metab。2016 年 11 月 8 日;24(5):657-671。

第十八章

预防眼科:抗衰老专家应该了解哪些眼部疾病?

斯维特兰娜·特罗菲莫娃

电子邮件:dr.s.trofimova@gmail.com

介绍

人类通过嗅觉、触觉、味觉、听觉和视觉来感知周围环境。在所有感官中,视觉为人类提供了有关周围世界的最大信息量。无论年龄和身体状况如何,视觉功能的丧失都会使人无法工作。感官障碍会随着年龄的增长而增加,并会对患者的生活质量产生负面影响,尤其是 40 岁以上的人。

为了让抗衰老医生了解患者视力下降的原因是否直接由视觉器官引起或存在伴随的躯体病理,有必要简要回顾一下眼睛的解剖学和生理学。

眼睛的生理学和病理生理学

眼睛是感受光刺激的视觉器官,是视觉分析器的一部分,它不仅由眼睛本身组成,还包括位于大脑皮层的视神经和视觉中枢。

眼球呈球形,位于眼眶内,即颅骨的骨腔内。眼眶骨壁保护眼球免受来自眼睛后方和侧面的外部影响,其内壁是最薄的骨头。有趣的是,在创伤学中,有相当多的

经常发生眼眶损伤的情况,这是由于用钝器击打该区域造成的。眼眶骨壁上有小孔,连接着颅腔、耳朵内部和鼻窦。血管和神经通过这些孔与大脑沟通。这就是为什么眼眶和眼睑发炎会将感染传播到大脑的原因。在眼科实践中,有些情况下,面部、鼻窦或耳朵皮下的感染会通过血管传播到眼眶,导致炎症过程。

眼睑保护着眼睛的前部。睫毛沿着眼睑的游离边缘生长,皮脂腺的导管在这里开口。睫毛保护眼睛免受灰尘颗粒或异物的侵害。眼睑变化(水肿、发红、脱皮)是一种相当常见的症状,患者会因此寻求医生而不是眼科医生的帮助。

眼睑肿胀可能是炎症性或非炎症性的。眼睑炎性水肿伴有所有炎症症状:充血、组织区域皮肤温度局部升高、发红和疼痛。炎症可能是由毛囊或皮脂腺发炎引起的。

眼睑边缘的炎症性疾病还包括各种病因的睑缘炎。除了睑缘炎引起的眼睑边缘发红和肿胀外,在睫状缘还会出现皮肤剥落和脱屑,甚至出现出血性溃疡。通常,睑缘炎是长期的,而且经常复发。造成这种情况的原因是免疫系统功能障碍、代谢过程、维生素缺乏、糖尿病、肝炎和其他一些内分泌疾病等并发症。此外,引起睑缘炎的因素可能是不利的外部条件:室内灰尘多、沙尘暴频繁、化学物质等(Friedman 等人,1998年)。

与眼睑炎不同,非炎症性眼睑水肿没有炎症迹象,并且总是双侧性的。如果发现,医生应该考虑患者躯体病变的可能性,并对肾功能、心血管系统和甲状腺功能进行额外的研究。

眼睛前部(角膜除外)覆盖一层粘膜,称为结膜。它起着保护、保湿和运输的作用。泪腺位于眼眶外上缘。泪腺的功能是分泌泪液。泪液由 97% 的水和 3% 的各种生物活性物质组成。值得注意的是,泪液中含有溶菌酶,具有强大的抗菌特性。

一个人每天分泌 0.5 至 1.0 毫升泪液,哭泣时最多分泌 10.0 毫升。泪液冲洗整个眼球前表面,并机械地去除小异物。泪液聚集在眼角,泪小管的开口位于上下眼睑上。然后,泪液通过这些开口通过鼻泪管进入下鼻道。鼻泪管阻塞会导致泪囊发炎,即泪囊炎。

然而,抗衰老医学专家最常遇到的问题是患者的另一个问题:干眼症。这种疾病是由于泪液质量和/或数量下降而发生的。通常,患者会因为晚上视力下降、眼睛有异物感或灼热感(尤其是在长时间使用电脑时)、流泪增多或相反,眼睛干涩而就医。这种疾病的原因很多,但最常见的是泪液分泌障碍,这种障碍会随着年龄的增长而出现,患者长时间呆在空气干燥的房间,服用某些药物,如口服避孕药、三环类抗抑郁药、抗高血压药、皮质类固醇、持续滴注 β 受体阻滞剂(用于青光眼治疗)以及服用细胞抑制剂和一些抗偏头痛药物。因此,在检查患者时,总是需要询问他们正在服用什么药物。

人工泪液制剂是治疗干眼症最广泛使用的药物。
人工泪液在眼球表面形成一层相当稳定的薄膜,其中也包括患者泪液的成分。然而,只有每天至少 4-8 次定期滴眼液才能获得积极效果。

干眼症可能是结膜炎甚至角膜炎的原因之一。眼部不适感导致患者更频繁地揉眼睛,这会导致继发感染。患者开始抱怨眼睛发红、畏光、流泪、灼热、瘙痒和眼睛分泌物。无论如何,这种病症的治疗应由眼科医生进行。

由于已经提到了角膜炎,因此必须提醒大家,这种病症的特征是眼角膜受损。角膜是眼睛的透明、高度敏感的膜,与不透明的致密外膜巩膜相连。巩膜确保眼睛的形状、体积和色调的恒定性,并被血管和神经穿透。

巩膜下有一层由大量血管组成的膜,称为脉络膜。

在眼球的前部,它进入睫状体和虹膜。睫状肌附着在晶状体上,调节晶状体的曲率,为眼睛提供调节。虹膜位于角膜后面,中央有一个开口(瞳孔)。众所周知,我们眼睛的颜色取决于虹膜的颜色。它的颜色可以从浅蓝色到深棕色,几乎是黑色,具体取决于

黑色素含量。

角膜和虹膜之间是眼前房,内充满房水。
眼球负责供给角膜和晶状体的营养,正常情况下眼球内的液体量是恒定的,从而保证眼压的恒定,但由于各种原因,眼球内液体的流入和流出量不平衡,是造成眼压升高,引发青光眼等严重眼部疾病的原因。

青光眼被认为是一种与年龄有关的疾病,尽管它有先天性形式。通常,这种疾病发展缓慢,其症状逐渐发展。首先,周边视力恶化,然后是中央视力。如果不进行治疗,由于眼部视神经和神经受体装置的萎缩过程,会导致失明。虽然青光眼的病程通常是渐进的,但也有急性青光眼发作的情况。有时,疾病的表现始于眼压急剧升高。

在这种情况下,患者通常会咨询医生。症状可能多种多样,包括剧烈头痛、恶心、呕吐、眼睛剧烈疼痛和血压升高。在这种情况下,医生怀疑眼压升高的重要诊断症状之一是患者对视力的抱怨。视力通常不会改变,但患者描述他们的视力就像透过雾蒙蒙的玻璃看东西,或者看光源时出现彩虹圈。检查眼睛时,可以观察到瞳孔扩大,对光线几乎没有反应。出现这种症状需要立即咨询眼科医生,因为高眼压会导致视神经发生不可逆的退化过程,从而导致视觉功能下降。

应在接下来的几个小时内提供合格的援助,可以是医疗和/或手术。在病理过程的初始阶段,可以借助降低眼压的眼药水阻止其进展。此外,越早开始治疗,患者保持视力的机会就越高。因此,尽早诊断疾病非常重要。抗衰老医学专家的主要任务之一是每年至少组织一次对患者的深入眼科检查,特别是如果患者的遗传显示出各种眼部疾病 (Davis 等人, 2016 年)。

视力下降通常但并不总是被眼科医生视为一种疾病。例如,老花眼是一种随着年龄增长而出现的屈光不正,这是由于睫状肌弹性下降所致。眼科医生称其为眼睛聚焦近处物体的能力逐渐下降。患有老花眼的人很难阅读细小的字体,尤其是在弱光下。为了看清字母,患者必须将书拿得更远,并使眼睛疲劳。老花眼的另一个症状是从近处物体看向远处时视力暂时下降,例如从手机屏幕看向窗外的风景。随着瞳孔变小,这些不适在明亮的阳光下变得不那么明显。通常,老花眼的最初迹象出现在 40 岁以上的人群中,但可以更早地诊断出来。

不幸的是,老花眼是无法避免的,因为它迟早会影响我们每个人。众所周知,经常阅读、使用电脑的人视力会下降得更严重,而那些不需要视觉分析仪压力的职业人士视力会下降得较轻。老花眼的矫正是通过眼镜矫正、隐形眼镜或手术进行的。然而,每次都是由眼科医生根据个人情况决定的。

然而,随着年龄的增长,患者往往会习惯于他们无法像年轻时那样看东西的事实,并将视力下降归咎于劣质眼镜。这种情况往往导致某些眼部疾病的表现不被医生注意到。如果晶状体存在视力下降的问题,那么患者迟早会接受手术,视力将完全恢复。然而,如果问题出在视网膜上,那么这种病理的晚期诊断可能会导致不可逆转的视力丧失。

白内障是导致视力下降的最常见病症。据信,65 岁以上的人中 80% 的人会患上白内障。晶状体的任何混浊都称为白内障。与年龄有关的白内障的核心是晶状体代谢过程的紊乱。然而,白内障不仅会随着年龄的增长而发展,还会因某些疾病而发展:糖尿病、高血压、青光眼以及眼部创伤。

这种疾病伴有视力下降,这取决于晶状体混浊的位置及其强度。随着晶状体代谢紊乱的进展,视力逐渐下降。通常,白内障发展缓慢,有时会持续数十年,影响一只或两只眼睛。白内障不仅伴有视力受损,还伴有色觉受损:世界变得更加暗淡,物体失去轮廓,周围出现光晕。治疗白内障的唯一有效方法是手术用人工透明晶状体替换患者自身的混浊晶状体。它可以在疾病的任何阶段进行。通常,手术不会引起并发症,并且在局部麻醉下在门诊进行。10 名患者中有 9 名视力明显改善。

抗衰老医学专家需要提醒患者,通过预防损害晶状体的因素的影响,可以显著降低患白内障的可能性,例如强烈建议戒烟和佩戴带有紫外线过滤器的太阳镜。

当患者出现视网膜疾病时,就会出现更严重的情况,例如与年龄相关的黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜色素变性等疾病。

视网膜是覆盖在眼睛内部的光敏组织。视网膜的功能通常与照相机胶卷的功能进行比较。视网膜由几层细胞和纤维组成,但只有最外层能够对光作出反应。其余各层对于将视觉信号传输到大脑皮层是必不可少的。脉络膜位于视网膜后面。脉络膜是眼球中膜的一部分。它负责滋养视网膜并参与维护眼球。视网膜中有两种类型的光接收细胞:视杆细胞和视锥细胞。视杆细胞和视锥细胞的功能是将入射光转换成光化学信号,然后转换成电信号进入大脑并转换成图像。视杆细胞和视杆细胞以其形状命名。视网膜中约有 600 万个视锥细胞,其中大部分集中在视网膜的中心,即黄斑。视锥细胞负责中央视觉。它们使人能够分辨物体的细节并识别颜色。

视网膜中的视杆细胞数量明显更多,约为 1.2 亿个。视杆细胞的数量从中心到边缘逐渐增加。视杆细胞的主要功能是形成周边视觉,以及我们的眼睛在黄昏时看东西的能力。根据哪些细胞受退化过程的影响更大,可能会出现各种疾病,包括黄斑变性和视网膜色素变性。

老年性黄斑变性是老年人中最常见的视网膜疾病,会导致中央视力丧失。这种病理是视网膜黄斑区域的慢性退化过程 (Al-Zamil 等人,2017 年;Berson 等人,2004 年)。脉络膜和视网膜的退化变化导致组织缺氧。视网膜的缺氧区域刺激血管增生因子的释放和视网膜下新生血管的出现,这目前被认为是营养不良过程发展的主要机制之一。新形成的血管中液体的渗出导致色素上皮脱落,形成纤维血管组织并出现出血。因此,所有形式的年龄相关性黄斑变性的特征都是视力下降,并出现中央暗点 (相对和绝对) (Bhutto 和 Luty,2012 年;Kijlstra 和 Berendschot,2015 年)。

年龄相关性黄斑变性最常见于 50 岁以上的人群。因此,在临床实践中,必须处理联合病理 视觉器官损伤与各种躯体疾病 (如动脉高血压、动脉粥样硬化、糖尿病等)的结合。所有这些导致这样一个事实:随着年龄的增长,主要视网膜疾病 (近视病、色素性视网膜炎、黄斑变性等)的病程总会加重。

通常,在病理过程的早期阶段,患者不会抱怨视力问题。随着疾病的进展,症状才会出现。黄斑视网膜营养不良的主要症状是一只或两只眼睛的中央视力下降或丧失,难以进行近距离工作,例如阅读、写作或使用电脑。因此,很明显,在躯体与年龄相关的疾病背景下,视觉功能低下会对老年患者的生活质量产生极其负面的影响,最终导致他们失去自我护理的能力 (Bhutto 和 Luty,2012 年;Wong 等人,2014 年)。

在视网膜退行性疾病中,视网膜色素变性被认为是最严重的疾病之一。病变表现为严重的视力障碍,最常见的结果是完全丧失视觉功能。视网膜色素变性一词涵盖了几种起源不同但发病机制相似的疾病。遗传学研究已经确定了大量基因,这些基因通过各种突变可导致患者患上视网膜色素变性。迄今为止,已经确定了常染色体显性、常染色体隐性病变形式以及与 X 染色体相关的病变形式。在与 X 染色体相关的病变中,既有隐性类型,其中只有男性是基因携带者,也有显性类型,当两性代表都易患此病时。

平均每5000人中就有1人被诊断出患有此病。但根据世界统计,约有1.2亿人是各种遗传病的无症状携带者。

近年来,这种疾病的发病率有所增加。尽管视网膜色素变性的表现通常始于年轻时期,但近年来,老年人群中这种病症的发病率急剧上升。这一事实可以解释为,首先,诊断质量的提高,其次,由于平均预期寿命的增加导致人口老龄化。因此,患有视网膜色素变性的老年患者数量逐年增加。视网膜色素变性与视网膜的其他遗传性退行性病变一样,其特征是感光细胞逐渐萎缩,使人视力受损并加速身体衰老。根据疾病的形式,患者的视网膜炎强度可能不同。患有这种病症的患者最常见的症状是周边视力丧失、视野中出现暗点以及视力下降,尤其是在傍晚和夜间。然而,夜盲症也可能是其他疾病的症状。例如,维生素 A 缺乏会导致黑暗中的视力障碍。因此,如果患者抱怨夜间视力下降,则必须进行眼科检查 (Ferrari 等人,2011 年)。

抗衰老医学专家必须时刻牢记的另一种眼部疾病是糖尿病视网膜病变。这是 1 型和 2 型糖尿病最严重的并发症,与视网膜血管损伤有关。它通常会导视力下降和失明 (Lang,2007 年;Mehta,2017 年)。

糖尿病视网膜病变可能多年无症状。通常,这种病变逐渐开始并缓慢发展。这是因为,与黄斑变性不同,在糖尿病视网膜病变中,黄斑长时间保持其功能,因此患者不会注意到视力下降。只有随着时间的推移,这种病变才会表现为视力下降,这就是为什么视网膜病变通常在增生期 (即疾病的晚期)就被发现。患有这种病变的患者视力下降的原因最初是视网膜血管受损,然后是神经纤维死亡。血管壁结构的变化导致液体从血管中渗出,视网膜和玻璃体出现水肿和出血。然后,新形成的血管出现,血管壁更加缺陷,因此视网膜出血次数增加,水肿加重。在这个病理阶段,玻璃体内形成粘连,导致眼睛的视网膜起皱和脱落,视力急剧下降。除了视网膜出血外,还经常出现玻璃体出血。在这种情况下,血液会阻止光线到达视网膜,这类患者的视力也会急剧下降 (Mehta,2017)。

因此,在糖尿病视网膜病变的发生发展过程中,有两个主要致病因素机制最为重要:

视网膜毛细血管内皮的屏障被破坏,导致通透性增加。由于血管壁通透性增加,出现眼底水肿、固体渗出物和出血。

还可能发生微血栓形成和视网膜血管阻塞。由于这些原因,血液和组织之间的代谢通过毛细血管壁受到干扰,视网膜出现缺血和缺氧区。所有这些反过来又导致新血的出现

眼底的血管。

所有这些情况都可能导致眼睛出现其他并发症,从而进一步影响患者的视力质量。

此类患者的治疗应综合全面。不仅要治疗眼睛,还要调节碳水化合物代谢。糖尿病视网膜病变的并发症包括白内障、继发性青光眼、眼球积血和视网膜脱离,不仅需要治疗或激光治疗,还必须进行手术治疗 (Lang,2007;Mehta,2017)。

因此,治疗糖尿病患者时最重要的规则是早期诊断糖尿病视网膜病变及其并发症。即使患者没有抱怨视力,每年进行一次眼科检查也是必不可少的。当然,抗衰老医学专家必须记住,患糖尿病视网膜病变的主要风险因素是高血糖。因此,控制和纠正血糖水平是糖尿病患者生活质量和长寿的主要因素之一。

风险因素及预防

在讨论与年龄相关的眼部疾病的原因时,应该指出的是,遗传、吸烟、高血压、动脉粥样硬化、高胆固醇、肥胖和紫外线照射都被认为是所有这些疾病的风险因素。因此,减轻所有这些因素可以降低患上这些疾病的风险。此外,早期诊断可让患者在病理过程的最早阶段开始治疗,从而降低并发症的风险。为此,建议所有 40 岁以上的患者每年进行一次眼科检查,无论是否存在不适。虽然预防是健康长寿的一个极其重要的组成部分,但如果不使用现代技术治疗已经形成的病理,就不可能获得健康。

生物调节疗法

虽然眼前节疾病、白内障和青光眼可以通过手术和药物成功治疗,但视网膜营养不良的治疗方法直到最近才出现。美国和欧洲的眼科医生曾尝试借助饮食疗法、抗氧化剂、激光凝固和药物来减缓退化过程的进展 (Al-Zamil 和 Yassin,2017 年;Berson 等人,2004 年;Luttrull 和 Dorin,2012 年)。

自上世纪 80 年代初以来,临床医学的一个新方向——生物调节治疗得到了积极的发展。在此期间,V. Khavinson 和 V.

莫罗佐夫创造并积极研究了肽生物调节剂,这是一种由于表观遗传调控基因而具有高生物活性的药物。作者开发了一种独特的技术,用于从器官和组织中分离具有针对性、组织特异性作用的短肽。这些药物是重达 10 kDa 的肽复合物。所使用的现代技术排除了病毒或朊病毒存在的可能性。在 V. Khavinson 教授的领导下,圣彼得堡生物调节和老年学研究所继续进行进一步的科学研究,使得能够创造一组新的肽调节剂,即肽复合物制剂的类似物,这些药物的活性比以前创造的药物高 100 倍。已经获得了 200 多项肽生物调节剂专利;此外,许多肽制剂都被列入国家药典 (Anisimov 和 Khavinson, 2010 年; Khavinson, 2002 年)。

20 世纪 90 年代初,基洛夫军事医学院生物调节剂研究实验室首次在视网膜疾病治疗方面取得了真正的成功,该实验室进行了实验和临床研究,结果表明肽生物调节剂具有很高的视网膜保护活性。此外,对肽视网膜保护剂进行 30 年的研究揭示了这些药物的作用机制。

肽类视网膜保护剂的主要作用机制可以通过以下实验研究的结果来表征。众所周知,视网膜含有高达 30% 的未分化细胞 (干细胞)。对肽类生物调节剂作用机制的长期研究表明,肽类具有严格特定的诱导活性 (Caputi S. et al., 2019; Khavinson, Malinin et al., 2002; 2019)。在研究视网膜肽对早期原肠胚 *Xenopus laevis* 外胚层多能组织细胞的诱导活性时,证明了这些肽具有神经诱导活性,而其他生物调节剂则具有中胚层活性。视网膜肽作用于未分化组织后,引发神经分化,导致神经细胞、视网膜细胞和色素上皮的出现 (Khavinson, Razumovsky 等, 2002, 2003; Takano, 2002)。标志物是视网膜细胞分化的关键因素,用单克隆抗体进行免疫组织化学研究;研究表明短肽能够表观遗传调控视网膜神经元和色素上皮分化标志物蛋白的合成 (Khavinson 等, 2012)。因此,肽类药物的作用机制与调节信号分子、标志物的表达有关

视网膜细胞分化。

了解视网膜肽的作用机制可以解释在临床实践中

可以增强患有各种视网膜病变 (年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、视网膜色素变性) 的患者的视觉功能 (Khavinson 等人, 2005 年;

Vanyushin 和 Khavinson,2016 年;Khavinson 等人,2019 年;Trofimova,2020 年)。在生物调节剂的影响下,视力提高,视野周边边界扩大,眼底改善(出血和浆液消失,黄斑水肿减少),视网膜功能活动增加,血管床状态改善。此外,复合使用肽可以通过增强视觉功能和改善其一般躯体状态(碳水化合物代谢正常化、免疫状态、血液抗氧化活性指标)来改善老年患者的生活质量(Khavinson 等人,2019 年;Trofimova,2020 年)。

肽生物调节剂在患有各种视网膜病变(包括视网膜色素变性)的患者中的长期临床经验使得启动一个用该药物治疗患者的项目成为可能。患有这种疾病的患者已经在 OMMA 眼科医院接受了五年的治疗,治疗采用的是圣彼得堡生物调节研究所的技术(Datseris 等,2016 年;Datseries 等,2018 年)。

六年生物调节治疗技术在视网膜色素变性治疗中的应用经验表明,不仅病理过程稳定,而且视觉功能得到改善,表现为视野扩大和视觉功能增强。随着治疗的进行,视力改善趋势增加。此外,视力的动态变化受视网膜色素变性阶段的显著影响。例如,在疾病初期的患者中,在第一个肽类药物疗程后视力有所增加。

此外,几只眼睛的视力甚至提高了 30%。在视网膜色素变性的终末阶段,在使用肽类药物进行几个疗程治疗后观察到视力的动态变化,即通过增加疗程数量,积极效果得到增强。在肽疗法的影响下,视野扩大了。值得注意的是,除了向心性变窄的视野扩大外,现有的暗点也缩小了;随着疗程的重复,它们变得相对较小,然后消失。因此,显示出根据进行的疗程数量增强积极效果的趋势。视网膜电图检查数据证实了治疗的积极结果。对视网膜电生理学研究成果的分析表明,指标有显著改善,既增加了活动,又减少了神经元的潜伏期(Khavinson 等人,2019 年;Trofimova,2020 年)。

结论

肽生物调节剂在临床眼科三十年的应用结果表明,定期使用肽治疗视网膜色素变性、老年性黄斑变性和糖尿病性视网膜病变等视网膜疾病可以减缓视网膜病变的进展。

病理过程,并保留患者视力 10-15 年。此外,80% 的患者可以通过提高视力来改善视觉功能,从而改善视野和眼底
边界。通常,视网膜疾病不仅是眼睛受体 (视锥细胞、视杆细胞)的病变,也是血管、免疫、抗氧化和神经内分泌系统的病
变。因此,圣彼得堡生物调节和老年医学研究所开发了一种综合方法来治疗各种视网膜疾病。肽生物调节剂的综合使用
不仅可以增强患者的视觉功能,还可以通过正常化碳水化合物代谢,改善身体心血管、内分泌和中枢神经系统的功能
来改善他们的健康 (Trofimova 和 Khavinson,2002 年;Khavinson 等人,2011 年;Khavinson 等人,2019 年;
Trofimova,2020 年)。

因此,肽生物调节剂的高效、致病机理证实的作用使其不仅在治疗视网膜疾病方面不可或缺,而且在降低与年龄
相关的疾病进展风险方面也是不可或缺的。

参考

1. Al-Zamil WM, Yassin SA 年龄相关性黄斑变性的最新发展 :综述。
老龄化中的临床干预。2017;12:1313-1330。
2. Anisimov VN, Khavinson V.Kh. 肽对衰老的生物调节 :结果和前景 //
生物老年学。2010.第11期。139页。
3. Berson EL, Rosner B, Sandberg MA 二十二碳六烯酸对接受维生素 A 治疗的视网膜色素变性患者的临床试验 // Arch Ophthalmol. 2004. - Vol. 122(9), P.
1297-1305。
4. Bhutto I., Luty G. 了解年龄相关性黄斑变性 (AMD): 光感受器/视网膜色素上皮/布鲁赫膜/脉络膜毛细血管复合体之间的关系。Mol Aspects Med. 2012;33:295-317。
5. Datseris Y., Diamanti R., Trofimova // 肽生物调节剂在视网膜色素变性患者中多年应用的结果。摘自 :摘要集。第五届欧洲预防、再生和抗衰老医学大会论文集, 圣彼得堡。

2016 年 9 月 8 日至 10 日。 - Spb: FlyPrint。 - 2016 年。 - 第 31-32 页
6. Datseris Y., Diamanti R., Trofimova S. 肽生物调节剂在治疗视网膜色素变性中的视网膜保护作用 // 出自 :国际专家研讨会摘要集《抗衰老医学和老年医学中的有效当前方法》, 瑞典, 2018 年 4 月 13-14 日 - 第 30-33 页。
7. Davis, BM, Crawley, L., Pahlitzsch, M., Javadi, F. 和 Cordeiro, MF // 青光眼 :视网膜
及其他。Acta Neuropathol, 2016 -132, 807-826。
8. Ferrari, S., Iorio, E., Barbaro, V., Ponzin, D., Sorrentino, FS, Parmeggiani, F. // 色素性视网膜炎 :基因和疾病机制。电
流。基因组学, 2011.- 12, 238-249。
9. Friedman NJ, Pineda II R., Kaiser PK 马萨诸塞州眼耳医院插图
眼科手册 // 美国, 费城 - 1998。 - 432 p。
10. Caputi S., Trubiani O., Sinjari B., Trofimova S., Diomede F., Linkova N., Diatlova A., Khavinson V. 短肽对干细胞
神经元分化的影响。 // 国际免疫病理学和药理学杂志。 - 2019 年。 - 第 33 卷。 - 第 1-12 页。

11. Khavinson V.Kh., Linkova NS, Trofimov AV, Polyakova VO, Sevostyanova NN 和 Kvetnoy IM 肽调节皮质胸腺细胞分化、增殖和凋亡//生物学公报评论。2011 年。第 1 卷,第 4 期。第 390-394 页。
12. Khavinson V.Kh., Malinin VV, Trofimova SV, Zemchikhina VN 视网膜肽的诱导活性 // Bull.过期。生物。医学。2002.V.134.No 5.P.482。
13. Khavinson V.Kh., Solov'ev A.Yu., Zhilinskii DV 等. 肽介导的表观遗传学方面衰老调节//老年学进展。2012. 第2卷第4期,第277页。
14. Khavinson V.Kh., Razumovsky M., Trofimova S. 等。松果体调节四肽表皮素可改善视网膜色素变性的眼部视网膜状况//神经内分泌学快报。2002. V. 23.第4号,第365页。
15. Khavinson V.Kh., Zemchikhina VN, Trofimova SV, Malinin VV 肽对视网膜和色素上皮细胞增殖活性的影响//Bull. Exp. Biol. Med. 2003. V. 135.第6号。第597页。
16. Khavinson V. 肽和衰老//神经内分泌学。快报。 - 2002 年 - №23,补充 3。 - 144 页
17. Khavinson V.Kh., Malinin VV 基因组肽调控的老年学方面//巴塞尔(瑞士):Karger AG。 -2005 年。 -104
18. Khavinson V., Linkova N., Kozhevnikova E., Trofimova S. EDR 肽:参与阿尔茨海默病发病机制的基因表达和蛋白质合成调控的可能机制 // J. Molecules.肽治疗学特刊 2.0.2021 年。第 26 卷。第 1 期,159。页。

1-16。
19. Khavinson V., Trofimova S., Trofimov A., Solomin I. 肽类视网膜保护剂调节作用的分子生理学方面。 // 干细胞评论和报告。 - 2019 年。 - 4 页。
20. Kijlstra A., Berendschot TT 年龄相关性黄斑变性:一种补体病变。
眼科研究。2015;54 (2) :64-73。
21. Lang GE 糖尿病视网膜病变。 瑞士,2007 年。
22. Luttrull JK, Dorin G. 亚阈值二极管微脉冲激光光凝术 (SDM)作为糖尿病性黄斑水肿的隐形视网膜光疗法:综述。Curr Diabetes Rev.// 2012; 8(4):274-284。

23. Mehta S. 糖尿病视网膜病变//MSD 手册。 2017 年。
24. Takano M. 脑源性神经营养因子增强视网膜神经节神经突再生
体外老化人类视网膜中的细胞 // 实验眼科研究 2002. 卷 74. 第 319 页。
25. Trofimova SV,Khavinson V.Kh.肽生物调节剂:治疗糖尿病视网膜病变的新方法//Acta Ophthalm.,第 80 卷,第 4 期,2002 年。-第 452 页。
26. Trofimova S. 视网膜病变的分子机制及其矫正方法// Springer.-
2020.-126
27. Vanyushin BF,Khavinson V.Kh.短生物活性肽作为基因活性的表观遗传调节剂 / W. Doerfler,P. Böhm (编辑)。表
观遗传学 - 看待遗传学的不同方式 // Springer International Publishing Switzerland。 - 2016 年。 - 第 69-90
页。
28. Wong WL,Su X.,Li X. 2020 年和 2040 年全球老年性黄斑变性患病率及疾病负担预测:系统评价和荟萃分析。Lancet
Glob.
健康。2014;2:106-116。

第十九章

预防性血管造影静脉学： 抗衰老医学中的患者概况

塔季扬娜·阿列克佩罗娃

电子邮件:alekperova.tatiana@gmail.com

简介 静脉学是研究

人体静脉血管系统的现代科学。它汇集了不同医学专业的代表,包括全科医生、血管学家、血管外科医生、超声波检查师、皮肤科医生等。几乎每位医生在工作中都会遇到静脉学问题。经常被问到的一个问题是:在腿部水肿、静脉曲张和营养性皮肤变化的情况下,身体还能保持健康、美丽和年轻吗?以静脉学概况的形式提供有关静脉健康的正确信息在抗衰老医学预防和个性化计划中非常重要。

静脉循环系统和腿部静脉曲张:病理生理方面

人体至少含有 5 升血液。男性动脉血与静脉血的比例为 1:4,女性为 1:5。因此,很明显,对于任何关心维持高水平生活质量和长期健康的人来说,预防静脉系统慢性疾病的发展都很重要,静脉系统是人体最大的器官,含有大量血液 [1, 2]。

腿部静脉曲张是如何形成的?静脉血管是人体的一个器官,血液通过它返回心脏。由于组织气体交换,静脉血缺氧,富含二氧化碳。静脉血的 pH 值较低,含有较少的

营养物质和更多的代谢终产物（尿素等）。静脉血管的基本特征之一是其壁的可延展性,因此静脉系统是体内血液容量最大的储存器（76%）。动脉和心脏占总容量的 24% [2]。

人体血管是一个封闭的生物系统,因此,任何部分容量的变化必然伴随着液体的重新分布。在人类中,这种变化总是对整体循环功能产生反应。静脉通道容量的变化对心脏泵的充盈和工作有直接影响。每分钟血容量（心脏每分钟推入血管系统的血液量）取决于静脉血回流到右心房等因素。

如果静脉血回流因某种原因而变慢或变形,则出现静脉瘀滞（静脉系统中血液的淤滞和积聚）。血液的瘀滞和积聚通过静脉血管壁的扩张来补偿。

静脉血管的容量可以扩张到什么程度、可以扩张多久?这个过程有其限度,当所有储备都耗尽时,静脉壁的结构和延展性就会发生病理变化,导致静脉壁出现曲张（结节性）变形。

静脉曲张是指静脉扩张和延长,其特征是静脉壁弯曲,血管腔结节变形,站立时扩张超过 3 毫米。下肢静脉扩张和变形,积聚和停滞的血液多于人体生理活动所需的血液。这是一种慢性静脉疾病,会对生活质量产生负面影响,并限制身体、精神和社会福祉。

腿部静脉曲张的存在,减缓衰老过程和维持生活质量并不容易。对于某些人来说,想要快速恢复腿部美丽的愿望和为此付出的努力最终变成了健康问题。美容治疗通常只能产生暂时的效果。短时间后,症状会复发,出现新的变形表面静脉和蜘蛛静脉。有时手术治疗后腿部皮肤上会残留持久的色素斑。

还有一个问题。良好的手术治疗可以带来极好的长期效果,但它无法阻止新的静脉曲张的发生或症状的复发被称为“静脉曲张”。

慢性静脉疾病

腿部静脉血管的任何变化,无论其体积如何,都包括在慢性静脉疾病（CVD）这一术语中。如今,世界各国都将此术语理解为由静脉病理变化引起的一系列临床异常（症状和体征）。

静脉曲张和腿部皮肤毛细血管扩张是进行性心血管疾病的表现之一。单一手术无法永久治愈,单独的手术无论多么彻底,都无法治愈所有静脉曲张。

心血管疾病是世界上几乎每个国家的常见病。在美国静脉论坛的网站上,人们可以看到超过 8000 万美国人患有心血管疾病的迹象。

最明显的心血管病变是腿部静脉曲张,影响着很大一部分人群,并伴随人们一生,降低生活质量。到 70 岁时,至少 70% 的女性和男性会出现腿部毛细血管扩张和静脉曲张的症状 [4]。

世界静脉病学会已成立 50 多年,几乎全世界所有国家和不同医学专业的医学代表都参与其中 [5-7]。医学界对心血管疾病的定位各不相同:作为美容问题(毛细血管扩张);作为医疗保健任务(静脉曲张及其并发症);作为残疾的社会问题(营养性溃疡、象皮病),有时甚至作为生命问题(静脉血栓形成、血栓性静脉炎、血栓栓塞症)。

慢性静脉功能不全

腿部肿胀是慢性静脉功能不全的症状。腿部或脚部肿胀是一种客观体征,可以测量、记录并比较这些数字,例如,在右腿和左腿之间、早上和晚上或治疗程序之前和之后。在没有静脉水肿的情况下,数字应该匹配。腿部肿胀的出现是定义 CVD 和 CVI 之间界限的标志,表明失代偿的开始

静脉循环。

慢性静脉功能不全 (CVI) 这一术语目前仅用于伴有特征性症状(水肿、皮肤变化、营养性溃疡)的严重且被忽视的形式。这些症状反映了下肢静脉循环的失代偿。慢性静脉疾病对人类生活的负面影响取决于发展和伴随的慢性静脉功能不全的严重程度,其表现为腿部水肿和营养性皮肤病变。

慢性静脉功能不全是在缺乏必要的预防措施和治疗的情况下,伴随慢性下肢静脉疾病进展而出现的疾病类型[9, 20]。

CVD 和 CVI 的病理生理机制

根据现代概念,该过程始于静脉壁病理,随后发展为静脉血管瓣膜功能不全。静脉瓣膜功能不全是继发性的,是引起静脉回流(静脉回流)的原因。静脉曲张和毛细血管扩张导致的静脉血流异常取决于多种机制,这些机制相互作用以增加静止或站立时的静脉压力。静脉压力升高导致

静脉管腔扩张,静脉流出率降低 [3]。

CVI 的概念不仅包括静脉壁和瓣膜装置的变化 (血管因素)。肌肉泵和静脉血管周围的组织 (血管外因素)也参与静脉回流过程。它们的功能变化也可能由于静脉压力升高而发生,并传递到微循环水平,导致肿胀、炎症和毛细血管通透性增加。

由此产生的缺氧和代谢变化随着时间的推移破坏了毛细血管交换并导致血管周围炎症。随后皮下组织受损。出现静脉淤滞、皮炎、硬化性皮下炎和下肢营养性溃疡,即营养障碍,这是 CVI 的特征。

静脉病理学的皮肤并发症

人类皮肤有自己的血管系统。真皮内的血管丛中静脉血管扩张至 1 毫米 (这就是它们变得可见的原因),称为毛细血管扩张 (也称为“蜘蛛静脉”或“蜘蛛”)。真皮内的血管结构不同,但最常见的是

互相交织在一起。

毛细血管扩张症 (TEA) 并非静脉曲张的病因,而是慢性静脉疾病的伴随症状,是这些过程的标志。在某些情况下,TEA 可能会很痛,但通常会造造成难以察觉的美观或美容不适。

TEA 不会引起并发症,但能反映正在进行的病理过程的严重程度。

皮肤内静脉或网状静脉扩张通常与组织深处的深静脉和/或穿静脉系统的病理变化有关[3]。

皮肤和皮下组织的变化与许多反映静脉疾病原因的迹象相对应,包括高血压或低血压。静脉血管壁受损会导致各种类型的皮炎或紫癜,由此产生的感染会导致毛囊炎、淋巴管炎和筋膜炎。淋巴系统疾病会导致淋巴水肿、皮肤乳头状瘤病。

皮炎和皮肤病、脂肪性皮肤硬化症和白色皮肤萎缩是静脉疾病最严重的并发症即皮肤营养性溃疡的发展步骤。

手术、硬化疗法或激光静脉治疗后腿部出现的美容并发症可能是切口后皮肤上出现变形疤痕、硬化疗法后出现新毛细血管扩张或在切除的静脉干投影中出现色素通道。如果违反技术操作且未对选择该治疗方案进行充分的病理生理学评估,则注射硬化药物的部位可能会出现皮肤坏死或溃疡。所有这些静脉并发症都会大大降低患者的生活质量并违反美容医学的原则。

静脉健康和生活质量

静脉疾病始于症状,可分为 6 大类:

- 主观体征:“双腿沉重”症状、腿部疼痛、持续性或间歇性、“静脉性跛行”、小腿肌肉痉挛、小腿前侧和内侧面瘙痒、皮肤感觉异常(或“皮下起鸡皮疙瘩”)、夜间折磨人的“不安腿”症状、腿部肿胀的“感觉”;
- 客观体征:腿部皮肤毛细血管扩张(血管星号或蜘蛛网),腿部皮下静脉曲张畸形和静脉曲张扩张,大腿、小腿、足部水肿,皮肤颜色变化,大腿、小腿下三分之一、足部皮肤和皮下组织增厚;充血性或接触性皮炎、湿疹、白色皮肤萎缩、硬化性皮炎(胫骨组织畸形)、胫骨营养性溃疡,开放性或闭合性;
- 可能的表现:日常和职业活动受到限制,包括长时间站立和坐着,活动受限(难以忍受的长途旅行,包括航空旅行,以及炎热的气候,足部皮肤长时间受到机械压力或足部在热源附近长时间不动);
- 可能出现的并发症:可能是出血性并发症(静脉曲张“破裂”导致出血)、血栓性并发症(表面静脉曲张血栓性静脉炎、深静脉急性血栓形成)。当出现并发症时,问题不在于生活质量,而在于住院或急诊治疗。
- 心理障碍:与静脉疾病症状、其必然性和进展有关的紧张、焦虑和抑郁,衣服选择的限制(无法张开腿),还担心治疗针织品的外观不美观,无法张开腿进行喜欢的运动等;
- 社会依赖和自身健康状况评估:晚上症状加重(长时间站立或坐着后)限制了参与社交生活的愿望和可能性。静脉疾病的逐渐发展以及相关的不适、身体限制也令人担忧。在专业文献中有这样一个概念“运动员静脉曲张”。即使在游泳运动员中也可以观察到这种现象,尽管这种运动被推荐为治疗心血管疾病的最佳体育锻炼方法。

静脉回流障碍会明显恶化您的健康状况,并对您的生活方式产生负面影响。您会感到腿部沉重,容易疲劳,无法抗拒地想要躺下、休息、让双腿得到休息的欲望。每种主观感觉都是身体发生过程的信号(表 1)。

表 1. 静脉疾病的症状

疼痛	静脉张力降低
	组织缺氧
“腿部疲劳”的症状。	血液疾病
	组织缺氧
肿胀的感觉	淋巴超负荷
	毛细血管通透性增加
	炎症反应

列出的哪些“静脉”症状应作为开始积极预防的信号
采取什么行动?“静脉健康”维护的原则就是不让这些症状发生。

为此需要做什么?首先,了解静脉疾病的风险因素和
如果可能的话就消灭它们。

慢性静脉疾病的危险因素

有一种假设认为某些风险因素会导致静脉曲张的形成。
年龄、遗传、性别和多次怀孕等静脉学风险因素是现代人类生活中不可或缺的一部分。文明带来了静脉曲张发展的风险
因素,包括频繁和长途飞行、体重过重、久坐的生活方式、吸烟和激素避孕药。

许多人认为,如果没有疼痛,治疗静脉曲张是没有意义的。然而,这种疾病非常危险,因为它有严重的并发症,如静
脉血栓形成、血栓性静脉炎和肺动脉血栓栓塞。第二种并发症同样严重,治疗难度很大,是下肢营养性溃疡 [5, 8]。静脉
疾病带来的痛苦和静脉并发症的风险需要尽早采取适当的预防措施。存在危险因素已经是咨询、诊断和制定 CVD 预
防治疗阶段或计划的原因。小腿夜间肿胀、长时间站立或坐着时感到沉重和肿胀、疼痛和夜间痉挛表明静脉疾病已经发
生,需要采取治疗措施而不是预防措施。

静脉学特征的遗传性

如今,许多资料已证实静脉血管疾病具有遗传性。这种疾病不仅在女性中存在,在相关男性中也存在 [4]。科学文献引用
了以下数据:如果父母双方都是静脉曲张患者,孩子患静脉曲张的风险为 89%

如果父母一方患病,则患病率为 47%,如果父母双方都没有静脉功能不全的迹象,则患病率为 20% [5]。

在一般实践中,家族性静脉疾病的遗传情况相当常见。女儿们带着年迈的母亲去看病,逐渐深入研究疾病问题,并与医生一起发现自己需要治疗,这种情况并不罕见。医生积极治疗母亲和祖母,女儿们长大后不想重复亲人患有静脉曲张的悲惨经历。如今,年轻的患者需要及时和专业的静脉护理。缺乏这种护理通常会导致从慢性静脉疾病到慢性静脉功能不全、从小静脉曲张到营养性溃疡的“可怕”运动。

在现代条件下,这种疾病的遗传特性更常见,但我们不能排除城市化浪潮,尽管这个概念是最糟糕的。观察表明一个有趣的事实:来到西方国家的移民会患上静脉曲张,这他们的祖先没有。这些情况使得我们将静脉疾病视为文明病[6]。

如果腿部静脉曲张患者没有静脉曲张遗传史,则应提高医学关注度。在这种情况下,应首先明确静脉曲张的病因,这可能是由无症状静脉血栓形成引起的,随后发展为下肢血栓后疾病 [10]。

20 世纪初,医生 SI Spasokukotsky 写道,下肢营养性溃疡不仅是患者脖子上的一块大理石十字架,也是医生脖子上的一块大理石十字架。在西方国家,静脉营养性溃疡很少发生在 60 岁之前。70 岁以上人群的患病率为 7%。女性比男性更容易受到影响,但必须考虑到女性的预期寿命更长。

静脉学特征的系统性

静脉病变的临床特点是多方面的,患者的症状和主诉都具有非特异性。慢性静脉疾病的症状不仅仅是可见的静脉曲张。

首先,它们包括所谓的“蜘蛛静脉”,反映了皮肤血管系统静脉直径的扩大。CDV 初期的临床症状综合体征包括主观(腿部沉重、疼痛、痉挛)和客观(静脉曲张、水肿、皮肤变化)体征,并不具有特异性。这些症状也可能出现在许多其他疾病中(结缔和肌肉组织的弥漫性疾病、系统性自身免疫性病、硬皮病、血管炎和血管病、遗传性和获得性血栓形成、遗传性胶原病等)。血栓形成、血栓性静脉炎、毛细血管扩张和静脉炎后皮肤溃疡是抗磷脂综合征的典型表现。

众所周知,遗传性胶原病(与二尖瓣脱垂一起)的内脏表现是静脉曲张。国际研究发现系统性血管炎的患病率呈明显上升趋势,已知系统性血管炎伴有皮肤毛细血管扩张的发展。

门诊医生应了解血栓形成威胁性疾病和血管炎状征的治疗、诊断和康复方案。在初级保健层面治疗任何慢性静脉疾病的表现是患者康复成功和预防严重并发症的关键,这些并发症可能会导致残疾和疾病的不可挽回的后果。

静脉曲张与人类性别

人们普遍认为,下肢静脉曲张在女性中更常见,因此,静脉科医生的预防活动通常针对女性。直到最近,静脉曲张才被认为是一种传统的女性疾病。原因在于,女性看医生的次数是男性的 8-9 倍,但她们看医生的主要原因不是担心疾病,而是担心美观缺陷(静脉曲张是最明显的外科疾病)。

事实上,男性的患病率并不比女性低多少,但病情却要严重得多。最近,流行病学家已经认识到,男性人群中外周静脉疾病的发病率也并不低很多,但绝大多数男性并不认为腿部静脉问题是一种疾病,而将其归咎于美观缺陷。

科学文献中有证据表明,男性和女性的发病率之比为 3:4,但男性的心血管疾病病情更为严重。男性静脉曲张更常伴有小腿皮肤营养障碍和深静脉系统病变 [1]。

青少年静脉曲张

很多患者的下肢静脉疾病是在青少年时期发病的。法国学者进行了一项流行病学研究,得出以下数据:约40%的年轻人已经出现慢性静脉疾病的初期症状[3]。

在此背景下,另一个令人担忧的事实出现了——静脉血管疾病的发病率急剧下降。在上世纪 90 年代进行的一项流行病学研究中 [6],青少年下肢外周静脉疾病的发病率有所增加。

10-12 岁儿童中发现了慢性静脉疾病(10%);在 14 至 16 岁年龄段中,超过 32% 的观察对象发现了慢性静脉疾病;到 18-20 岁期间,40% 的患者出现了下肢静脉曲张的临床明显症状(表 2)。

表 2. Bochom 流行病学研究的汇总数据（引自 Schults-Ehrenburg U. 等人,1995 年）

临床症状	博忠 研究 1	博忠 研究 2	博忠 研究 3
就诊患者数	740	518	459
接受检查的患者年龄,岁	10-12	14-16	18-20
大、小皮下盆病理性反流,%	2	12	20
临床上明显的静脉曲张,%	0	2	6
临床轻度静脉曲张,%	10	三+	40

从表2可以看出,十多年前的一项流行病学研究记录了46%的“青少年”下肢静脉疾病的早期征兆,表现为大、小静脉曲张,20%的观察对象还伴有病理性反流。

静脉学在欧美国家成为一门专科

在国际医学专业命名法中,这一专业有一个名称:血管学。例如,法国有 2.5 千名血管学家,他们分布在全国各地。他们的坐标为所有其他专业的医生所知,并且一旦出现血管床损伤,血管学家就会直接参与治疗任何医疗状况的患者。法国卫生部发现,血管学家 54% 以上的业务活动都与静脉疾病问题有关 [6]。

在许多欧洲国家,改善静脉疾病治疗的问题受到高度重视,这些国家的静脉疾病由专门从事静脉学的医生处理。这一术语广为人知,并在亚专科列表中有所体现 [22, 23]。

在澳大利亚、新西兰和美国等国家,他们已经开始为该主题创建单独的医学专业。国际静脉学联合会 (UIP) 定期举办科学研讨会,专门讨论静脉疾病的各个方面,该联合会已致力于这一问题近 50 年。

2011年UIP共识提出了国际静脉学教学方案,165位来自不同国家的专家参与了该文件的制定,总结了欧洲、美国、澳大利亚等国家静脉学学科教学的实践经验[10]。

培训计划介绍了静脉疾病检查和治疗的现代观点。

它的特点是采用全面的静脉病理方法,基于对病因、流行病学、临床表现、检查结果、鉴别诊断、预后和治疗策略选择的详细研究和了解。

该静脉学项目中静脉疾病的主要分类是 CEAP 分类。
超声波扫描是主要的诊断方法。

CEAP 综合静脉学分类CVD 是上个世纪世界许多国家积极开展科学研究的主题。以前, CVD 的分类以外部临床症状为指导:蜘蛛静脉、静脉曲张、水肿和营养性溃疡,没有重点关注静脉系统的准确客观检查以证实诊断。

20 世纪末,一组美国研究人员创建了 CEAP 分类,旨在为每位出现腿部静脉疾病症状和体征的患者提供个性化的治疗策略选择。CEAP 分类于 1994 年 2 月在美国静脉论坛 (AVF) 组织的国际静脉学会议上被采用。迄今为止,CEAP 分类已在 8 种语言的 25 种科学期刊上发表,并被推荐在世界上几乎所有国家广泛使用 [6]。

创建此类分类是将医学病理生理学基础引入临床活动的生动例子。在选择治疗策略之前,应评估每位患者的以下分类 (C-临床、E-病因、A-解剖学、P-病理生理学)。已收到的“CEAP 公式”的名称由上述分类的首字母组成,实际上反映了整个腔静脉系统和下肢静脉系统的静脉血管状态,从而可以估计其健康损失的程度。

CEAP分类的实际应用范围非常广泛,但又相当具体。
分类中提供的病理生理信息可以合理地选择或停止腿部皮肤上的“血管星号美容硬化”。如果患者根据 CEAP 公式具有 C1 临床等级,即存在毛细血管扩张,乍一看,这是使用药物关闭皮肤血管腔的注射指征。但是,如果其他 CEAP 等级表明深静脉系统主要血管存在严重的血栓后病变,那么,首先,不排除看似无害的美容手术会导致严重并发症。其次,手术不会有美容效果。短暂的时间后,腿部皮肤扩张的血管会再次出现。它们可能出现在进行硬化注射的地方,也可能出现在注射前没有蜘蛛静脉的地方。

当腿部存在营养性溃疡时,CEAP 的实际价值就更加具体了。
检查从下腔静脉到髂内静脉、卵巢和子宫静脉的深静脉将有助于确定静脉段阻塞的位置及其原因,例如肿瘤

盆腔器官。髂静脉段静脉流出道阻塞的病因未确诊且机制未修复,在彻底切除腿部浅静脉后,可能导致小腿静脉曲张和营养性溃疡术后复发。

如何完成 CEAP 分类的解剖学和病理生理学部分?

CEAP 的优势在于能够创建更准确的亚组,既可用于临床诊断和治疗选择,也可用于评估治疗结果。在 21 世纪,CEAP 补充了静脉疾病严重程度指标,分为三个部分 - 临床严重程度评估、受影响解剖节段评估和工作能力评估。除其他外,CEAP 分类可以在静脉学数据库管理程序中实施,该程序能够自动确定

疾病。

CEAP 分类临床部分的第一类称为 C0,这意味着患者没有可见和可触及的静脉疾病迹象,但有静脉不适,如沉重、腿部疼痛、小腿肌肉抽筋、晚上袜子或鞋子的橡皮筋等。蜘蛛静脉,我们在美容院进行皮内注射治疗,是 CEAP 的下一类疾病,作为 C1 (存在毛细血管扩张、网状静脉)治疗。

CEAP 分类共有 6 个临床类别,每个类别还反映了一个附加指标:A,无不适症状时有可见和可触及的体征,S,有不适症状时有可见和可触及的体征 (表 3)。静脉疾病可能无症状,CEAP 国际分类证实了这一事实。

CEAP 分类的下一部分 E (病因)要求医生确定疾病的病因 - 先天性、原因不明的原发性以及已确定原因的继发性 (血栓后、创伤后、其他)。每种病因都有自己的名称 - Es - 先天性、Er - 原发性、Es - 继发性。

接下来是分类中最广泛的部分 - 解剖部分。
静脉系统解剖是人体最复杂的图表之一。

值得一提的是,国际解剖学术语中小腿大隐静脉浅支是以伟大的列奥纳多·达·芬奇的名字命名的,达·芬奇一生中曾有一段时间致力于研究这条小静脉血管的解剖学、地形和功能。如今,在国际解剖学术语中,这条静脉血管

被称为达芬奇静脉。

表 3.慢性静脉疾病国际分类 – CEAP

C – 临床部分	C0 – 没有可见和可触及的 CVD 迹象 C1 – 毛细血管扩张和/或皮内静脉扩张 C2 皮下静脉曲张 C3 – 水肿 C4 – 皮肤和皮下组织的营养变化 a – 色素沉着和/或静脉湿疹 c – 脂肪性硬皮病和/或白色皮肤萎缩 C5 愈合的营养性溃疡 C6 开放性营养性溃疡。 每种临床类别的主观症状：_____ A – 没有症状 S – 症状) 疼痛、沉重、疲劳、皮肤瘙痒、灼热、鸡皮疙瘩、夜间痉挛)
E – 病因部分	Es 是一种先天性疾病 Er 原发疾病 Es – 继发性疾病 (血栓形成、创伤后 Ep – 无法确定病因
答：解剖学部分	如 – 浅静脉： 1. 毛细血管扩张/网状静脉 2. 大腿上的大隐静脉 (LSV) 3. 小腿大隐静脉 (LSV) 4. 小隐静脉 (LSV) 5. BPV 或 MPV 盆外静脉改变 广告 深静脉： 6. 下腔静脉 7. 髂总静脉 8. 髂内静脉 9. 髂外静脉 10. 盆腔静脉属于性腺静脉。 11. 股总静脉 12. 股深静脉 13. 股静脉 14. 静脉 15. 胫静脉 胫前静脉、胫后静脉、腓静脉。 16. 肌肉静脉：小腿静脉、骆驼静脉。 17. Ap 穿通静脉 18. 大腿穿通静脉 19. 小腿的穿通静脉。 向上 – 未检测到静脉系统的变化。

P 病理学 生理 部分	右旋回流
	Rho. 阻塞
	Rg+o.反流和阻塞的结合
	Rp. 未检测到静脉系统变化
	调查等级
	L 1 – 体格检查,超声多普勒
	L2 – 非侵入性仪器方法 (超声血管扫描、体积描记法等)
	L3 – 侵入性方法 (静脉造影、CT、MRI 等)

从 CEAP 的角度来看,建立统一的国际进化分类并定期改进 (修订和补充)反映了静脉学界对整合的可理解的渴望。因此,在静脉健康公式的现代解释中,根据 CEAP 分类进行编纂必然会确定其规则的填写日期 [9]。

静脉疾病始于“内部”

静脉病变的临床表现仅在下肢可见和可检测到,其解剖地理分布更为广泛,但病理生理学表现影响整个静脉系统,且范围较小。

CEAP 的病理生理部分强调反流和阻塞或两者的结合是静脉疾病的主要原因。为了正确诊断下肢观察到的病理过程,静脉科医生应该对下腔静脉 (IVC) 系统内每条静脉血管进行特征分析 (是否存在反流和/或阻塞)。这项评估从横膈膜水平的下腔静脉管腔开始,然后血管进入右心房,并继续沿着 LVC 的肝脏部分进行,直到由左右髂总静脉汇合形成。

静脉诊断是一种特殊的医疗活动

静脉系统由于其功能和解剖特点,主要发生血栓形成,因此诊断应是非侵入性的,并且通常不存在伴随血管内注射造影剂的血栓并发症。

使用超声波检查静脉血管最能满足这一要求
可能的方式。

如今,任何静脉血管 (即使是看不见、摸不到的静脉血管)的超声图像都可以在不给患者带来任何不便的情况下获得,并且对检查条件没有任何特殊要求。然而,静脉系统的超声检查应由完全熟悉静脉问题病理生理学的医生进行,并且

知道如何进行外周静脉系统的解剖地形检查[14]。

几十年来,人们一直基于超声扫描研究结果对人体生命活动中的动脉和静脉血管系统进行病理生理学研究

全世界。

来自各个研究所和静脉学中心的汇总数据表明,目前诊断和治疗静脉疾病的理念是基于超声检查结果 [15]。这一决定反映在 CEAP 分类的现代解释中 在填写静脉学处方时,应注明患者的检查级别。

其中以超声多普勒检查为主。

超声双工映射 超声成像促成了消除静脉回流的微创手

术技术的出现。下肢静脉曲张患者手术治疗的个性化选择标准允许选择个性化的治疗策略。现代医疗保健的武器库为此提供了所有可能性。

静脉活性药物、压迫疗法和硬化疗法指征的处方不应是经验性的。保守静脉学处方的病理生理学原理嵌入在每位患者的 CEAP 公式中。最后两个部分今天只能通过超声扫描结合各种类型的脉冲多普勒图来填充。

这种技术被称为“双重检查”,用于形成 CEAP 的诊断水平分类。

利用超声多普勒可以预测任何治疗程序对静脉、动脉和淋巴管疾病的效果,在治疗过程中确保效果,并在治疗后进行评估。

例如,现在欧洲一些国家通过超声波扫描来选择紧身裤形式的治疗性压缩针织品的个体尺寸。每种弹性压缩疗法都有自己的诊断指征(治疗性压缩剂量)和禁忌症。其中包括腿部动脉血管病变。在存在动脉缺血迹象的情况下,压缩疗法是禁忌的。因此,治疗性压缩必须由医生开具处方。

医生始终对所开的处方负责,并对整个穿着治疗性压力产品期间的有效性负责。在这种情况下,超声扫描的诊断辅助将使产品的形状与病变定位的解剖水平相匹配,以确认或排除足部和小腿血管的动脉病,从而确保正确的产品选择和舒适地使用治疗性袜子。

超声波及其变体（多普勒、回声多普勒）用于诊断目的以及在超声波束的控制下用于治疗过程（回声硬化疗法、血管内手术中的回声导航和回声控制、肿胀麻醉）是现代医疗保健技术的首选方法。

利用超声多普勒图形技术进行生命循环研究的国际经验（欧洲国家自 20 世纪 70 年代左右开始使用静脉超声研究），研究人员于 1995 年制定了 CEAP 分类的基本原则 [14]。

超声多普勒成像及静脉病变分布超声图

超声成像显示，慢性静脉病变的原因主要与下肢小腿区域所谓的肌肉静脉泵故障有关。每块肌肉内的静脉血管疾病无法用手术刀消除。如果静脉血管功能失调，肌肉就无法充分发挥作用。在完成 CEAP 分类的解剖部分时，将检查整个小腿肌肉部分的深静脉系统血管。对肌肉内静脉腔扩张迹象的病理生理评估应排除静脉阻塞（血栓形成、血栓后综合征、压迫、动脉瘤和扩张）的存在。

手术可以彻底干预，但目前还不能通过手术彻底治愈慢性静脉疾病。疾病会复发。静脉疾病的全身组织病理学主要通过微循环水平的静脉壁变化来实现。在这种情况下，手术治疗是一种矫正，它消除了静脉的病理变化区域，旨在预防疾病可能出现的并发症。

静脉曲张通常是静脉高压和血管壁壁层变化的结果，而不是原发性或继发性静脉瓣膜衰竭的结果。上述因素往往结合在一起，试图确定哪个更重要（静脉瓣膜还是静脉壁）是不恰当的。然而，在大多数情况下，慢性静脉疾病正是从静脉曲张壁营养不良开始的。

患有静脉疾病的患者可能没有明显和可触及的浅静脉（SV）曲张变化，但浅静脉、深静脉和穿通静脉系统的超声静脉曲张成像所记录的类似血管壁变形毫无疑问地表明病理过程已经开始，并且 CVD 的临床表现随着时间的推移变得非常明显。

变形区域的位置可通过多普勒超声检查确定。超声检查的结果反映在下腔静脉系统解剖结构图（CEAP 解剖切片血管列表）上，可以绘制病变的定位和分布；这一过程在国际实践中称为静脉疾病形态的超声映射 [15]。

预防性治疗静脉病理确诊只是解决了一半的问题,因为医生的主要目标是治愈患者并使其恢复健康。现代心血管疾病治疗的基础是使用内窥镜技术、医用激光、无线电波和冷冻手术的微创技术。术中超声可视化可确保手术干预的准确性。

但无论如今各种手术方法如何完善,CVD问题仍然是多方面的,需要复杂的治疗方法。下肢静脉曲张的复发和持续是任何类型的手术治疗的一个特征过程。

在这种情况下,及时有效的治疗是绝对合理的,旨在防止静脉疾病的发展。如今,有足够多的血管活性药物和治疗性压缩针织面料可供选择,医生有机会进行预防性治疗并及时改善静脉病患者的生活质量。

在这种情况下,门诊静脉护理算法尤为重要,成为每个关心自身健康的人的必经之路。及时发现疾病的早期迹象并根据病因进行治疗是预防心血管疾病的主要任务。这需要信息丰富的诊断帮助。

超声血管造影

超声血管扫描可以最大限度地提供从直径 1-2 毫米到主要静脉干的血管研究信息,形成 (一套数字和计算机技术、方法技术、能量多普勒模式、全景血管扫描)超声血管造影技术 [19]。

超声血管造影可全面、无创地查看整个血管床的解剖结构、地形、形态和功能。它能够找出原因并评估静脉回流和阻塞的程度。所获得的数据可以回答血管患者检查过程中出现的几乎所有问题,因此可以客观地填写 CEAP 的解剖、病理生理和病因部分。

血管造影静脉学概况

出于实际需要,需要一份统一的文件,让患者和医生都能根据 CEAP 分类客观选择静脉护理策略。静脉病变的传播水平需要静脉阻塞定位和静脉回流路径的个体信息图。

静脉学护照是推进健康人诊所理念的方法之一,它基于对人体血管系统组织原理和血管通道中血液分布量的了解。该文件反映了有关

下肢静脉系统的状态在实践中是必要的。这份文件对于患者来说应该是可以理解的,并且对于任何专业的医生来说都是通用的。腿部静脉血管疾病以及这些疾病以静脉血栓形成的形式出现的并发症伴随各种人体疾病的发生。静脉学护照根据符合 CEAP 标准的超声成像结果反映了静脉健康状况,将有助于医生选择最佳的预防和治疗方法。患者将获得有关其静脉血管状态和预防措施清单的完整信息,遵守这些措施对于正确使用腿部静脉系统是必要的。

大部分下肢静脉疾病患者需要保守治疗,无论是作为独立治疗方法还是作为手术干预的准备。创建静脉护照的主要目的是尽早发现和预防腿部慢性静脉疾病、慢性静脉功能不全和静脉血栓栓塞症的发展

疾病。

此类文件的基础是 CEAP 分类,该分类可让每个人客观地评估静脉健康水平并确定现有的损伤风险。此外,静脉学护照中应反映以下数据:预测特定患者患急性和慢性腿部静脉疾病的易感性的风险因素和标记物;根据 CEAP 分类评估静脉疾病,保留每个人静脉疾病形式和病程的个体特征;预测疾病过程的可能变化和该特定患者的预期临床表现范围;保持静脉患者生活质量的个体标准;任何治疗前对静脉疾病的超声映射;基于 CEAP 公式使用的任何治疗方式的策略;根据 CEAP 分类要求对腿部静脉系统进行治疗后识别;治疗后对静脉疾病形式的超声映射;根据超声血管造影数据监测疾病的进一步发展并及时预防 CVI 发展;选择个性化的静脉卫生措施,旨在阻止下肢静脉循环系统形成恶性循环。高血压、反流、静脉淤滞;监测治疗措施的结果,纠正治疗的选择

根据所取得的成果制定策略。

静脉学护照包含两个部分。第一部分是患者地址,包括一系列需要患者回答的社交、回忆和临床问题,以帮助患者识别下肢静脉疾病的存在或威胁存在。静脉学护照的第一部分由患者在主治医生的陪同下完成。医生控制护照的完成情况,并记录进一步监测患者所需的数据。静脉学护照由患者保管,在任何治疗期间,患者都会在护照中记录直径变化的动态

下肢,下肢皮肤出现深色素斑点(记录其定位,可以拍照),新的蜘蛛静脉(毛细血管扩张)或静脉曲张。

“下肢皮肤瘙痒”症状的定位和时间也著名的。

第二部分由患者的主治医生完成,反映了对下肢静脉健康评估的全面的现代方法。

医生对静脉系统状态的评估范围始于对可见外观的评估(在执行静脉护照时和任何外科治疗之前的患者四肢的几个投影照片)和可定义的静脉病理临床表现(腿部可见、可触及的静脉曲张定位模式,皮下组织水肿表现的存在和边界,皮肤营养表现等)。

护照还应包含动脉床、关节、筋膜状况的临床评估。肌肉结构、骨骼系统以及下肢神经干迹象的存在与否四肢患处。

此外,根据解剖和病理生理学 CEAP 划分的要求,静脉系统超声扫描结果以浅静脉、深静脉和穿通静脉的单独方案形式体现。总共检查 18 个解剖节段,包括每条腿约 29 条静脉血管。

是否存在可能导致静脉阻塞的血管病变需要单独评估。这些原因可能是淋巴结肿大、软组织血肿及其后遗症、脓肿、软组织肿瘤、窝囊肿、关节腔积液、肌肉创伤及其后遗症、手术干预对器官和组织的影响或任何导致血管束移位、压缩、变形的身体变化。慢性腿部静脉疾病的超声检查方案必须伴随对下肢淋巴系统状态的结论,还会提到淋巴淤滞的迹象。特别注意记录是否存在动脉缺血迹象。这是在超声扫描确认没有急性静脉血栓形成的迹象后进行的,60% 的病例可能没有症状 [19]。

静脉病学治疗选择

当今静脉疾病的治疗是多方面的,涉及压迫疗法、硬化疗法、激光、药物和手术治疗以及康复措施。

每种技术都有其明确的适应症和禁忌症、处方特点和应用复杂性。这里需要支持,在 CVC 和 CVI 治疗过程中,医疗监督的重要性无论怎样强调都不为过,无论是由熟悉患者的家庭医生还是由进行腿部慢性静脉疾病手术治疗的专家进行监督。

结论

抗衰老医学中的血管造影静脉学资料是推进健康人诊所理念的手段之一,该理念基于对人体血管系统组织原理和血管通道中血液分布量的了解。反映静脉系统状态信息的通用文件在这一过程中实际上是必要的。该文件对于任何患者都应该清晰易懂,对于任何专业的医生都应该通用,因为静脉疾病可能比任何其他病理都更常见于人体的各种疾病。这种文件的基础可以是国际

分类 CEAP。

目前,预防性静脉辅助治疗尤为重要,它可为下肢静脉慢性疾病提供康复治疗。超声检查数据可以确定静脉系统病变征兆的发生或持续,包括静脉曲张手术治疗后。

静脉学护照旨在帮助患有心血管疾病的患者。腿部静脉血管系统的结构和特征信息复杂且个性化。每个有心血管疾病和下肢 CVI 风险因素的人都应记录这些信息。

静脉疾病需要持续的动态监测和积极的康复,包括应用综合药物、压缩弹性疗法、各种康复医学措施(包括治疗性体操和物理疗法)、改变负荷制度、休息、运动以及控制饮食行为和个人卫生。所有这些治疗方法都可以归结为一个词:静脉卫生。这个过程对每个人都是必要的,是康复医学技术的生理基础。

如今,我们可以通过超声血管造影术监测静脉卫生的效率和效果。这一原则必须与抗衰老医学相结合:每个人都必须知道,腿部静脉曲张不仅可以,而且最重要的是必须能够被阻止。借助超声波束进行的重要组织成像表明,静脉瓣膜是可以控制的。

参考

1. Bergan JJ, Coleridge Sm PD, Eklof B. 慢性静脉疾病。《新英格兰医学杂志》
医学, 2006; 355: 488-98。
2. 门诊血管学。由 AI Kirienko Moscow 编辑, 2004 年。
3. 静脉曲张、毛细血管扩张。实用指南。AA 拉梅莱。菲利普·科恩·米歇尔
Perrin。TV Alekperova 编辑。莫斯科。“Medpress-Inform, 2010 年。”
4. Van den Oever R, Hepp B, Debbaut B, Simon I. 慢性静脉功能不全的社会经济影响。一个被低估的公共卫生问题。Int Angiol
1998; 17: 161-7。
5. Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ. 慢性静脉功能不全的患病率及风险因素。
血管学 2001; 52 (增刊1) : S5-15。
6. Meissner MH, Eklof B, Gloviczki P 等。规划未来: 静脉疾病的组织、临床和研究重点。J Vasc Surg 2007; 46 (增刊) : 84S-93S。
7. Porter J, Moneta G. 静脉疾病报告标准: 更新。J Vase Surg 1995; 21:
635-45。
8. 静脉学。由 Saveliev VS Moscow 编辑, 2001 年。
9. 俄罗斯对慢性静脉装置诊断和治疗的临床建议
(萨马拉, 2009 年)。
10. K. Parsi, S. Zimmet, C. Allegra, J. Bergan 等。静脉学培训课程。国际静脉学联合会 (UIP) 共识文件 - 2010 年。国际血管学, 2010
年; 29: 533-59。
11. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, 等。静脉血栓栓塞的抗血栓治疗
疾病: 第七届 ACCP 抗血栓和溶栓治疗会议。胸部
2004; 126: 401-28。
12. Meissner MH, Eklof B, Coleridge Smith P 等。继发性慢性静脉疾病。J Vasc Surg 2007; 46 (Suppl S) : 68-83。
13. van Bemmelen PS, Bedford G, Beach K, Strandness DE. 定量节段评估
用双重超声扫描检查静脉瓣膜反流。J Vase Surg 1989; 10: 425-31。

14. Birdwell B, Raskob G, Whitsett T 等。正常压缩的临床有效性
超声检查对疑似患有深静脉血栓的门诊患者的影响。实习医生年鉴 1998;128:1-7。
15. Cogo A, Lensing AWA, Koopman MMW 等。压缩超声诊断
临床疑似深静脉血栓患者的治疗:一项前瞻性队列研究。BMJ 1998;316:617-20。
16. Anderson DR, Wells PS, Stiell I 等。疑似深静脉血栓患者的治疗
急诊室血栓形成:结合临床诊断模型与 D-二聚体检测。J Emerg Med 2000;19:225-30。
17. Drujski M, O'Brien-Irr MS, Harris LM 等。评估筛查方案以排除
急诊科患者深静脉血栓形成的诊断。J Vase Surg 2001;34:1010-15。
18. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR 等。深静脉血栓临床评估的准确性。Lancet 1995;345:1326-30。
19. Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K 等。腿部静脉完全加压超声检查作为诊断深静脉血栓的单一检查。Thromb Haemost 2003;
89: 228-34。
20. Thomas PRS, Nash GB, Dormandy JA. 患者下肢白细胞蓄积
伴有静脉高压:皮肤营养变化的可能机制。BMJ 1988;
296:1693-5。
21. Nehler MR, Moneta GL, Woodard DM 等。踝周皮下组织压力
弹性压力袜的效果。J Vase Surg 1993;18:783-8。
22. Nehler MR, Porter JM. 下肢静脉系统-第二部分。
慢性静脉功能不全。Perspect Vase Surg 1992;5:81。
23. Mayrovitz HN, Sims N. 踝膝外部压力对皮肤血液灌注的影响
肛门远端受压。AdvSkin Wound Care 2003;16:198-202。
24. Partsch H, Rabe E, Stemmer R. 《四肢压迫疗法》。巴黎:版本
法国静脉学,1999。

25. Nicholson T.,Basile A. 盆腔淤血综合征,我们应该治疗哪些人以及如何治疗?技术。
Vasc. Interv. Radiol. 2006; 9 (1): 19-23。21. Vitali C, Minniti A, Del Papa N. 一例 COVID-19 感染临床表现轻微的患者发生肺栓塞。
Thromb Res. 2020 年 5 月 5 日。doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.002 [Epub 提前印刷]
26. Zhai Z,Li C,Chen Y,Gerotziafas G,Zhang Z,Wan J,Liu P,Elalamy I,Wang C 预防
冠状病毒病相关静脉血栓栓塞症的诊断和治疗
2019 感染 :指南之前的共识声明。血栓止血。2020
六月 ;120(6) :937-48。号码 :10.1055/s-0040-1710019
27. 王 T、陈 R、刘 C、梁 W、关 W、唐 R、唐 C、张 N、钟 N、李 S. 注意
在 COVID-19 的管理中应重视静脉血栓栓塞症的预防。
柳叶刀血脂。 2020 年 5 月 ;7(5) :e362-e363。编号 :10.1016/S2352-3026(20)30109-5

第二十章

抗衰老医学中的综合激素 方法： 从科学到实践

海伦娜·巴拉诺娃

电子邮件:baranova.monaco@gmail.com

简介 21 世纪抗衰老医

学 (AAM) 的快速发展激发了人们对该学科的兴趣。然而,由于对科学和临床数据的频繁猜测以及误导性和严重的医疗错误,这种趋势也引发了重大问题。受影响最严重的领域包括遗传学/基因组学和激素调节。

激素疗法是 AAM 中最可靠且研究最充分的实用方法,但它仍然是重大错误的重要来源。

本章的目的是提供理解 AAM 中综合激素疗法的关键知识以及进一步的实用算法及其用法。此外,我们还想分享科学、医学和实践方面的国际经验,并帮助避免与综合激素疗法相关的典型陷阱。

频繁出错的主要原因是 AAM 的误解以及以下因素:对科学数据和循证医学 (EBM) 的推测;对现代医学,特别是 AAM 的规范无知;对激素功能及其在衰老/抗衰老过程中的主要作用缺乏了解;需要在每个具体案例中综合不同的数据才能进行精确诊断,并且经常缺乏生物化学、遗传学和生理学知识;在每个具体案例中寻找标准协议而不是个别方法。

了解 AAM

AAM 是可靠的现代医学、生物化学、遗传学和仪器方法以及相关学科的综合体,其主要目标是预防与年龄相关的疾病,提高个人生活质量和活跃寿命。成功实施 AAM 的能力需要综合来自不同知识领域的不同数据并将其应用于每个具体案例。

因此,目前各种缺乏或完全没有受过教育的博主或美容教练数量大幅增加的趋势对患者来说是危险的。目前有许多复杂的临床病例和受苦的人,这都是误诊/错误诊断和误导性健康信息的结果。

确实,我们生活在一个艰难的时代,每个人都认为自己是医学、教育和爱情方面的专家。然而,医学是一门真正的艺术,而不仅仅是科学,正如你在下面看到的。它将帮助你实践和进一步的决策。

对科学数据的猜测和对 EBM 的不理解

循证医学 (EBM)于1992年诞生于加拿大麦克马斯特大学。根据定义,它包括3个主要标准 (Goodman,2003):可靠的科学数据、专家的临床经验和患者的个体特征。在做出任何医疗决策时,都应尊重这三个标准。而且,可靠的科学数据的问题非常敏感;顶级证据是基于荟萃分析和评论以及多中心研究。然而,根据牛津循证医学中心和美国医学研究所的数据,只有大约2-25%的医学决策是基于科学做出的,如果按照严格的科学标准,则只有10%。这清楚地表明了其余两个循证医学标准的重要性:医生的临床经验和患者的个体特征 (Field和Lohr,1992)。

这

互联网上发表的大多数文章都只是描述性的。这个主题也得到了深入研究 (Baranova,2004;Baranova,2006)。重要的是不要被不同的公司和商业医学方法误导,尤其是关于新的神奇产品、药丸、饮食等。它需要大量的科学临床数据和研究。医生应该积累临床经验,永远不要忽视它。科学,即使是最好的科学研究,也永远无法取代它。所有临床决策都应基于特定患者的个人特征。

现代医学规范 对 AAM 尤其重要

对现代医学规范的不理解/无知无疑是最常见的错误来源之一,尤其是在 AAM 中。混淆来自数字的间隔,通常在结果附近的括号中表示,称为参考。事实上,这些是纯粹的统计数字。这些值来自实验室进行血液检查的客户

和其他测试。大多数测试值都落在指示的区间内。此外,不同国家的区间也不同,这更增加了规范理解的重要性。接下来的案例很能说明问题。

TSH 值。甲状腺功能障碍是我们在大多数各年龄段患者中发现的最常见的疾病之一。然而,正确的结果解释和治疗选择却很少见。
TSH,即促甲状腺激素,是甲状腺激素中的佼佼者。它由垂体前叶产生,可激活甲状腺中 T4 的产生。对于 TSH,实验室指示参考区间为 0.27–4.2 mUI/l。我们发现 95% 的所有测试病例都处于这一范围内,这绝对不是正常值 (Kharrazian,2009 年)。

但最佳值最大为 1 mUI/l。高于此值的所有结果都代表甲状腺功能低下的不同程度 (Andersen 等人,2002 年; Hertoghe,2006 年;Fraser 和 Harris,1989 年)。此外,这种缺乏症还会产生严重后果:TSH>1.3 会增加乳腺癌 (Thomas, 2008 年)、前列腺癌 (Lehrer 等人,2005 年)、超重 (Nymes 等人,2006 年)、收缩压/舒张压高血压、血糖、甘油三酯 (Bjørn 等人,2007 年)的相对风险;TSH>1.53 会增加冠心病死亡率 (Bjørn 等人,2008 年),加重糖尿病患者的甲状腺功能减退症 (Roderick EW 等人,2004 年); TSH>2会增加动脉粥样硬化 (Auer等,2006)、高血压 (Gumieniak等, 2005)、CRP、同型半胱氨酸、冠心病加重 (Bjørn等,2008)的风险;TSH>3会增加抑郁 (Berlinet al.,1999)、心脏病进一步进展、体重增加、慢性疲劳和甲状腺功能减退的风险。

因此,给出的所有例子都在参考范围内,与健康无关。

DHEA.DHEA (脱氢表雄酮)是青春激素,也是主要的雄激素
DHEA 是男性和女性肾上腺皮质分泌的主要前体。它还可以单独发挥作用,增强免疫系统 (Hertoghe,2006 年)并充当大脑中的神经激素 (Schumacher 等人,2003 年)。DHEA 调节如此多的过程,以至于几乎不可能高估其作用角色。

然而,参考值通常不仅表明男性和女性的较大值范围,还表明年龄调整范围。后者对应于统计数据,但绝对不代表健康。当我们谈论现代和抗衰老医学中的标准时,我们需要参考最佳值,这些值应该在任何成年年龄保持不变 (Hertoghe,2006) (表 1)。

表 1.最佳 DHEA 值和参考范围

脱氢表雄酮硫酸盐：	男性	女性
最优值	400 µg/dl 或 14 µmol/l	280 µg/dl 或 9.7 µmol/l
参考范围	200~610 µg/dl 或 7~21.2 µmol/l	2.8~16.6 µg/dl 或 80~480 µmol/l

DHEA 对健康的影响已被广泛研究。例如,瑞典为期 10 年的跟踪研究证明,低 DHEA-硫酸盐 (DHEAS) 水平是心血管死亡率的预测指标 (Jansson 等人,1998)。我们还知道,这种关键激素的减少始于 25-30 岁之后,与多种病症有关,包括免疫系统、大脑、骨质疏松症、流产、性功能障碍 (Johnson 等人,2002)。此外,我们可以治疗并显著改善这种情况。然而,如果将统计范围用作

以供参考。

缺乏对激素功能及其在衰老/抗衰老过程中的主要作用的了解

根据内分泌学会的说法,激素是由专门的细胞 (通常是内分泌腺)产生的化学物质;它们的作用是提供远距离细胞和器官之间的内部通讯系统。因此,激素的主要作用是进行以下之间的沟通:

- 2 内分泌腺;内分泌腺
- 和靶器官 通过血液循环,可以将激素输送到全身。这实际上意味着激素可以同时到达许多目标;
- 彼此之间。

因此,了解主要的激素功能和靶器官对于了解我们的身体对激素缺乏或治疗有何反应。

皮质醇是主要的生命激素,有助于适应不同类型的压力 (表 2)。

值得强调的是,所有这些过程在我们体内同时发生。

此外,我们体内会同时产生不同的激素/活性分子,并且不同的互动。

内分泌系统结构良好,与大脑中的主要调节中心下丘脑和垂体相结合,进一步向目标内分泌腺发送信号,在那里产生特定的激素并开始发挥作用 (Melmed 等,2019)。任何激素的主要作用都是信号转导途径,这对细胞通讯至关重要。后者是疾病预防和衰老/抗衰老过程的基础。激素信号转导途径包括 3 个主要步骤:

- 接收,当激素到达适当的靶细胞并且靶细胞识别激素时;
- 转导/结合,当信号分子与适当的受体结合时,取决于激素,细胞外 (蛋白质激素)或细胞内 (类固醇激素);
- 响应,即细胞由于接收到信号而产生的级联反应。

表2.皮质醇主要靶器官和作用

目标器官/系统	行动
肝	将葡萄糖转化为糖原
胰腺	抵消胰岛素
神经系统	降低疼痛敏感度
交感神经系统	减少肾上腺素的产生。镇静作用
免疫系统	抗炎作用,激活免疫防御
骨骼	减少骨骼形成
肌肉	减少肌肉对氨基酸的吸收
脂肪组织	脂肪分解;从脂肪中调动能量并将其输送到肌肉
动脉	动脉变窄
血管张力	维持和增强血管张力
脑	维持/增强记忆力、注意力、集中力、工作能力
细支气管	扩张

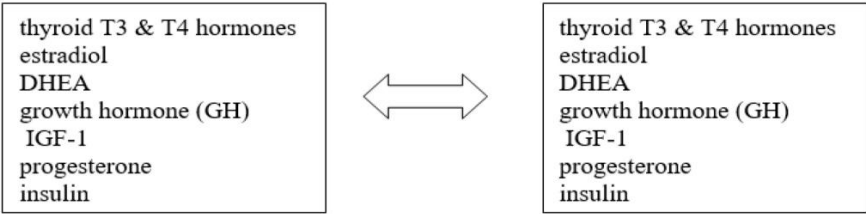


图 1.协同激素相互作用。

为了保持身体健康,他们需要将膜的健康和受体结构、激素产生和细胞能量保持在最佳水平。了解激素相互作用有助于改善每种特定病例的治疗效果并采取相应措施。

主要算法之一是协同和拮抗原理。事实上,激素本质上具有协同或拮抗作用。有趣的是,我们在基因-基因相互作用中也观察到了同样的现象 (Baranova,2006)。以下激素的组合具有协同和刺激作用 (图 1)。主要拮抗剂和抑制剂

影响有褪黑激素和皮质醇;GH和皮质醇,特别是在长期治疗和过量剂量的情况下(图2)。

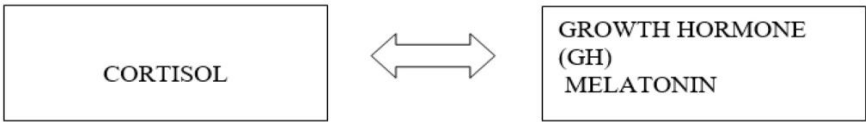


图 2.拮抗性激素相互作用。

还有更多的激素相互作用,这些相互作用与剂量和时间有关(Hertoghe,2006)。然而,理解和考虑上述相互作用将在实践中发挥重要作用。

随着年龄增长,荷尔蒙也会发生变化

有 3 个主要因素会影响荷尔蒙水平及其随年龄增长而产生的影响。荷尔蒙分泌:荷尔蒙最佳状态通常是指 18-25 岁。荷尔蒙一般在 25 岁后开始逐渐下降,每年下降 0.5-2%,具体取决于生活方式和营养。对于女性来说,怀孕、分娩和母乳喂养也起着重要作用。

受体亲和力:随着年龄的增长,它逐渐降低,即在测量的激素水平和体重相同但年龄不同的人中,相同的治疗剂量不会产生相同的效果(Hill 等人,2020 年;Seleit 等人,2016 年)。吸收和胃肠道:随着年龄的增长,它的降低也会影响激素治疗的效果。然而,在肠漏综合征的情况下,肠道吸收也会受到很大影响,与年龄无关。舌下、透皮、皮下或肌肉注射等替代途径的作用变得尤为重要。

激素生成的健康策略

随着年龄的增长,激活、优化和维持激素分泌是首要的生理策略,应始终坚持。它包括营养、微量营养和生活方式。这对儿童和青少年尤其重要,对健康具有长期的积极影响。了解这一策略包括激素结构和化学分类的基本知识。重要的是,激素来源于氨基酸或脂质(表 3)。

激素替代疗法

生物同质激素的结构与人类天然激素相同,建议用于长期激素疗法。此外,此类激素对各种疾病和功能障碍具有保护作用:保护心脏、抗抑郁、抗阿尔茨海默病、预防骨质疏松症、保护记忆力、调节体重、改善大脑功能等。

表 3.激素的化学分类

氨基酸衍生物 激素（相对较小的分子）	色氨酸、酪氨酸、肾上腺素、去甲肾上腺素、甲状腺素、褪黑激素、三碘甲状腺原氨酸
肽类激素 （相对较长的多肽链激素）	促肾上腺皮质激素 (ACTH)、胰岛淀粉样多肽、血管紧张素、心房利钠肽、降钙素、 胆囊收缩素、胃泌素、生长素释放肽、胰高血糖素、生长激素、促卵泡激素 (FSH)、胰岛素、 瘦素、黄体生成素 (LH)、促黑素细胞激素 (MSH)、催产素、甲状旁腺激素 (PTH)、催乳素、肾素、生长抑素、促甲状腺激素 (TSH)、促甲状腺激素释放激素 (TRH)、加压素、血管活性肠肽 (VIP)
胆固醇 衍生激素 （所有类固醇激素）	性激素（雌激素、孕酮和雄激素）、糖皮质激素、盐皮质激素

营养和激素调节

如表 3 所示,在限制或排除脂质和蛋白质的所有饮食类型中,所有激素及其产生和功能都会受到极大损害。进一步的损害涉及由脂质和蛋白质构成的细胞膜;神经系统:髓磷脂,保护神经、大脑和脊柱。一旦激素产生、细胞膜和大脑及神经系统受损,就会启动过早衰老过程,生活质量就会下降。

临床案例（“健康生活方式的互联网受害者”）中,一位 22 岁、有着一头卷发、热爱运动的女性,出于好奇心和父母来到诊所。她对不同类型的饮食非常好奇,因此医生解释说,她体重正常、运动量大、处于生育年龄、没有任何过敏和疾病,因此不需要严格控制饮食。五年后,一位 40 岁的女性联系我,问我是否记得她。确实,这位脸色苍白、眼睛不明亮、头发暗淡、皮肤干燥的女士就是她。这令人震惊。她解释说,几年前去印度旅行后,她决定成为素食主义者。此外,她在互联网上发现生食非常好,所以她开始只吃生食,然后成为一名严格的素食主义者。当她开始感到全身疼痛和恶心时,她决定与美容教练一起进行不同的排毒程序,这些程序也是在网上找到的。其中许多都是基于使用不同的果汁。后者会引起额外的腹痛等等。

她再次出现时的主要症状包括月经周期问题,因为她已经 2 年没有来月经了。她还经历了记忆力明显下降、极度疲劳、慢性疲劳、睡眠困难、情绪敏感度增加、心动过速、全身疼痛（包括脊柱和肌肉）以及严重脱发。在我们的谈话中,她所有的短语都是这样开头的:“但我在网上读到/看到过,那个……”。

对于 30 岁以下的年轻人来说,主要目标是通过激活其适当的健康潜力(包括基因调控)来“恢复”生化过程(Baranova,2004 年)。挑战在于使用最少的激素,但诱导其产生,同时也诱导其他元素的产生。主要是通过营养/生活方式的改变/微量营养。

她的基本治疗包括逐渐摄入含有氨基酸、蛋白质和不同油脂的最佳食物;使用必需氨基酸(最初是基于大豆蛋白的高蛋白混合物)和欧米伽 3、6、9 脂肪酸作为微量营养素。此外,欧米伽 6 脂肪酸作为类固醇激素的前体在这里发挥着特别重要的作用。重要的是,在长期限制性营养不平衡和肝、肠、激素和其他功能障碍的临床症状的情况下,应逐步少量地引入食物,直到身体失去产生酶、胆汁酸等的习惯。为了取得更好的进展和治疗效果,

应使用微量营养。

此外,该患者还通过每餐定期使用不同的消化酶和肠道菌群支持(益生元和益生菌)进行治疗。她还通过血液测试和组织浓度测量(量子医学方法)控制,在几个 2-3 个月的周期内接受了关键微量元素 Zn、Se、Mg、Fe、Cu、S、Mn、I 等。

还进行了一般炎症治疗。炎症应始终被视为许多因素疾病的主要诱因。由于患者年龄较小,为了抗炎,使用了高浓度的液态有机硅。这种大分子元素不会产生过量作用,并激活我们体内的约 300 个过程,包括抗炎反应、甲状腺支持、所有结缔组织、关节和皮肤支持([www.](http://www.baranovamonaco.com)

[baranovamonaco.com](http://www.baranovamonaco.com))。此外,对于肠道炎症的治疗,已经应用了以谷氨酰胺(肠壁的基本修复剂)为基础的粉末。

我们特别关注恢复关键的神经递质:多巴胺、乙酰胆碱、血清素和 GABA。我们根据 Baranova Monaco 的个性化方案使用适当的氨基酸来达到效果。

根据分析结果,B 组和 E 组的主要维生素以 2 个月为一个周期重复使用,并适当停药。维生素 D 则每天使用。维生素 D 可以在体内产生,尽管名字叫作激素,但它似乎是一种激素。

还以液体形式(Baranova Monaco)施用其他微量元素,例如锌、镁、硒、碘、铜、铁、钒和镧系元素等微量元素,重复周期为 1-2-3 个月,并接受生化和量子测试(Oligoscan)的控制。

由于没有月经,作为激素治疗,DHEA,激素前体和优秀的卵巢激活剂,开始以透皮形式使用,后来以胶囊形式使用。

两周后,出现了积极的动态变化迹象。表现为睡眠改善,心动过速和全身疼痛逐渐减少。患者

开始入睡,而在治疗开始前几个月,情况并非如此。睡眠改善是任何治疗成功的关键因素。1.5 个月后,患者已经能够定期吃少量食物。肌肉疼痛消失,脊柱和关节疼痛明显减轻。3 个月内,我们看到了稳定的积极效果,皮肤和头发明显改善,早晨和慢性疲劳消失;白天疲劳减少。健康状况明显稳定改善,周期规律,没有其他不适/功能障碍

11个月内就已实现。

过去 20 年来,互联网“自我教育”患者的现象非常普遍。目前,这种现象越来越年轻化。此外,限制性饮食,尤其是排毒饮食正流行,尤其是在女性中,这需要额外的关注。

抗衰老营养的主要原则任何抗衰老方法都应从基础开始:营养和生活方式

式,其中营养是错误的主要来源。因此,典型的错误是认为富含沙拉、水果和葡萄酒的饮食是理想的饮食。根据我自己的经验,这可能是患者最常犯的错误之一,有时医生也会犯。然而,人类细胞膜、大脑、神经、激素需要氨基酸、蛋白质和脂肪。另一方面,水果和蔬菜含有抗氧化剂,对预防癌症和身体的所有功能都很重要 (Ros et al., 2020)。健康抗衰老营养的重要原则是:

- 随着年龄的增长,对糖的需求会减少。糖会诱发糖化,这是衰老和疾病发展的主要机制之一,尤其是癌症、神经退行性疾病、糖尿病和心脏功能障碍。由于糖几乎存在于任何食物中,因此身体吸收糖并不成问题。除了黑巧克力外,绝对要避免任何软饮料、甜点和糖果。
- 需要更多健康的脂肪酸和氨基酸来构建细胞膜、激素和神经递质。健康的脂肪酸存在于白肉、家禽、鱼类、不同类型的坚果和植物油中:橄榄油、葵花籽油、葡萄油、山羊油、水牛奶和绵羊奶/奶酪和鳄梨。健康的氨基酸存在于不同类型的肉、家禽、鱼类、山羊/

水牛奶/羊奶制品、藜麦、豆类(所有类型)、扁豆(所有类型)和蘑菇。

- 微量元素是任何生化反应的主要激活源。每种微量元素微量元素参与约300多种不同的生化反应。
- 抗氧化剂对于保持健康的体质 pH 值和避免酸性至关重要。最好的产品是低血糖指数的水果和蔬菜,最好是低凝集素水平。后者很难做到,但很重要:凝集素对肠道非常有攻击性。然而,烹饪会降低凝集素的攻击性。

最佳蔬菜包括新鲜黄瓜、西葫芦、蔬菜沙拉、鳄梨、甜

胡椒、欧芹、香菜、茴香和芹菜。最佳水果:葡萄柚、蓝莓、覆盆子、野草莓、杏子、青苹果、猕猴桃和石榴。

- 任何会导致炎症（尤其是慢性炎症）的食物都应避免（所有牛奶产品和含麸质的产品）。
- 保持健康的微生物群和肠道不透性很重要。支持健康微生物群的食物包括发酵食品,如山羊开菲尔或发酵卷心菜;大蒜、洋葱、韭菜、奇亚籽、亚麻籽和菠菜。支持肠道不透性的主要措施是慢慢进食、避免压力、避免麸质和牛奶制品。此外,将消化酶维持在最佳水平也至关重要。随着年龄的增长,酶的产生会减少,这被称为胃暂停。最后,重要的是保持适量的食物摄入,但不要过量。事实上,不同的科学研究清楚地表明,热量限制通过基因调控过程有助于健康长寿。

上述主要原则肯定能使一个人在抗衰老营养方面有一个良好的安全开端。然而,秘诀在于,随着年龄的增长,我们需要更多的活性元素和更少的卡路里。因此,只有借助微量营养才能达到 40 岁以后的最佳平衡。它特别涉及所有微量元素（锌、硒、铜等）和抗氧化剂的治疗剂量。它们的选择完全是个人化的,应根据具体情况个性化进行。此外,遵循不同限制性饮食（素食者、纯素食者）、不同排毒治疗或间歇性禁食的人需要一个特别完善的微量营养计划。

值得注意的是,间歇性禁食（Patterson 等人,2015 年）是目前最健康、最有效的抗衰老营养方法,大隅良典证明了这一点,并因此获得了 2016 年诺贝尔医学奖。间歇性禁食由于自噬而对健康有真正的积极影响,从而引发排毒过程和健康细胞再生。定期间歇性禁食还允许使用更广泛的食物:由于生化过程的激活,身体更容易代谢不同的产品。然而,微量营养是必要的,以避免任何缺陷。

综合抗衰老方法和咨询

最后,了解基础咨询和综合抗衰老方法之间的区别至关重要。

临床病例（“工作狂-完美主义者”）,男性,52 岁,超重,并且有进一步增重的趋势,轻度吸烟,适度饮酒。主要症状包括慢性疲劳、早晨起床困难、性欲低下、睡眠障碍;记忆力问题、吞咽眼睛和面部,尤其是在早晨;经常感冒。他尝试了不同的限制性饮食

节食和排毒治疗减肥,但没有取得真正的效果。他已经看过几位医生,得出的结论是:一切都很好;只需要休假。病人的测试

反映在表4中。

表 4. AAM 的比较检查

基本咨询	先进的一体化 AAM 方法
已进行的血液检查及结果：	另外进行的血液检查及结果（部分选定）：
TSH – 2.1 mU/l	游离 T3 – 2.2 pg/ml
游离 T4 – 10.1 ng/l	抗TPO – 110 UI/ml
总胆固醇 – 2.18克/升	抗TG – 70 UI/ml
高密度脂蛋白 (HDL) 0.93克/升	胰岛素 – 25 uUI/ml
LDL – 1.1 克/升	同型半胱氨酸 – 18 umol/l
甘油三酯 – 1.1 克/升	锌 – 80 微克/分升
葡萄糖 – 1.05 克/升	铜 – 127/分升
CRP – 1.5 毫克/升	硒 – 75 微克/分升
维生素 25(OH) D2 和 D3 – 35 微克/升	镁 – 16 毫克/升
尿酸 – 60 毫克/升	DHEA-硫酸盐 – 200 ug/dl
叶酸 – 8 ng/ml	总睾酮 – 3000 ng/l 总皮质醇 – 15.1
血液配方	ug/dl
血电解质	游离皮质醇 – 5.7 ug/l
	醛固酮 – 18 ng/dl
	SHBG – 88 nmol/l
	总 IgG – 13 g/l
	24 小时尿液（17OH-类固醇和 17 酮类固醇 + 褪黑激素）– 严重缺乏
	GABA – 0.3 umol/l
结论:所有检验均参考“标准”（统计区间）	结论:自身免疫性甲状腺炎（桥本病）、甲状腺功能减退症、多种功能不全的深部肾上腺疲劳、代谢综合征、男性更年期、倦怠综合征等。迫切需要个性化的深入治疗。

粗体 修改的值;需要治疗。

事实上,不同的数据应该被整合、解释和同时处理,并且不应仅限于生化测试。

专家应该看病人,并仔细观察病人。这也是真正的专家和模仿者之间的区别。大多数激素/其他功能障碍都是可见的

(Hertoghe,2010)。本例中,患者眼睑肿胀,面部肿胀,这是甲状腺功能低下的典型表现。他的体形也强烈反映了代谢综合征(Hertoghe,2006)。

详细的病史是成功的下一个关键。在这个特殊的案例中,一位病人抱怨了很多关于睡眠的问题:入睡困难,晚上睡不着觉,早上非常疲劳。

这些症状明显表明褪黑激素缺乏,而且 GABA 和血清素等关键神经递质也缺乏。可以进行进一步的高级生化检查。

之前的结果还远远不够完整,但即使在这里,我们已经可以看到遗漏的甲状腺缺乏症、维生素 D 缺乏症(男性的最佳范围为 70-80 ug/l)和低叶酸。

额外的 AAM 和功能测试清楚地揭示了以下功能障碍,需要紧急更正:

- 自身免疫性甲状腺炎(桥本病)和甲状腺功能低下(抗 TPO、TSH 升高、T3 和 T4 值降低 + 临床特征)。
- 代谢综合征(高胰岛素与临界血糖和甘油三酯升高+身体特征相结合)。
- 心血管风险高,尤其是心肌梗塞:由于高同型半胱氨酸和低叶酸 + 吸烟、超重和压力共同导致。这是一种非常危险的情况,经常被忽视,需要高度重视和治疗,以及额外的凝血图高级检查。
- 血液和尿液测试显示皮质醇显著下降,这进一步证实了肾上腺疲劳。
- 醛固酮减少和皮质醇水平低以及其他分析表明白天出现慢性疲劳和疲倦,并表明该人至少已经深度疲劳 6 个月。
- 性激素水平低:脱氢表雄酮(男性建议值为 350 ug/dl)和睾酮(男性建议值为 8000 ng/l),结合现有症状,可清楚表明男性更年期。可以进行进一步的睾酮代谢详细测试,这对于分析此病例的治疗动态特别有用。然而,在这个阶段,即使是这些简单的测试也已经显示出睾酮途径严重缺乏。
- SHBG 增加反映了慢性压力的存在。综合起来,这些结果表现出倦怠综合症,需要周到的治疗。
- 锌、镁、硒等微量元素以及维生素 D 的显著减少需要纠正。综合起来,这将对甲状腺健康、睾酮生成、免疫力等产生重大影响。

- 褪黑激素缺乏会导致睡眠问题,尤其是入睡困难。
- GABA 缺乏症显露出来。它常见于倦怠综合症,并导致焦虑,睡眠困难等
- 生长激素缺乏症。表中未特别显示,但此类病例通常存在严重的生长激素缺乏症,可通过生化检查,并应也得到同等对待。

治疗策略和环境

建立充分且安全的同步治疗非常重要。尽管如此,对于选择哪种治疗方式仍存在不同意见。然而,临床经验清楚地表明,我们通过同时治疗获得更好、更可靠的结果。

社会方面

另一个问题是您的患者会如何反应?患者可能会感到压力或恐惧。有些人害怕激素,但仍然购买和服用大量褪黑激素,却没有意识到这是一种可能过量产生不良反应的激素。并非每个人都愿意服用大量药丸,即使在微量营养的情况下也能达到缺乏元素的治疗浓度。许多人仍然相信,只有保持活跃,吃水果、鱼和蔬菜才能保护他们免受衰老和疾病的侵害。今天我们知道这还不够(见上文),尽管如此,花时间与患者沟通并解释抗衰老疗法的真正优势和必要性仍然非常重要。

相反的情况也可能发生:这个人什么药都吃,包括灵丹妙药。控制这种情况非常重要,否则你可能会遇到意外。

在本例临床病例中,就治疗伴有甲状腺功能减退的自身免疫性甲状腺炎而言,很难在肾上腺疲劳和心脏保护之间选择任何优先治疗。但是,如果患者开始睡觉,效果会更好,因此,应同时治疗睡眠障碍。此外,纠正 Zn、Mg、维生素 D 和 Se 缺乏症将进一步改善甲状腺功能和睾酮生成。

激素策略

AAM 中任何激素策略的主要原则都是从低剂量开始,慢慢来。激素摄入通常是一种长期治疗,定期检查以调整剂量。此外,激素调节应在出现重大变化和缺陷之前开始。这对甲状腺功能、男性更年期和女性围绝经期/绝经期也特别重要。按时使用 AAM 营养、微量营养和激素支持有助于避免以下情况:

就像我们在本例中发现的那样。尽管如此,这位患者现在需要有效的强化治疗。

甲状腺策略。对于自身免疫性甲状腺炎,由于这两种活性分子的结合,联合使用左旋甲状腺素和三碘甲状腺素是首选。它显著增加了积极效果,具有不同的积极作用,包括心脏保护、抗疲劳、体重调节等。建议的起始剂量可以是 50 毫克左旋甲状腺素和 10 微克左旋甲状腺素。这是一种长期治疗。

肾上腺疲劳策略。肾上腺疲劳和皮质醇缺乏症的治疗应始终包括孕烯醇酮,它是所有类固醇激素链的“母”激素。它对于有效的男性更年期治疗非常重要。在本例中,每天两次使用 50 毫克孕烯醇酮成功。在一些严重疲劳的情况下,使用氢化可的松也是必要的,但在本例中没有使用。

大脑活动和男性更年期策略。本例中长期治疗使用了 25 毫克 DHEA 和孕烯醇酮。它显著有助于改善大脑功能,具有抗抑郁和激活免疫力的作用。早上也使用 10% 凝胶透皮生物同质睾酮。生物同质睾酮还具有额外的心脏保护作用 and 抗抑郁作用。

代谢综合征、葡萄糖和胰岛素策略。二甲双胍不是激素,而是葡萄糖代谢和衰老的极佳调节剂,已成功应用:晚餐时(该患者的主餐)服用 1000 毫克;长期治疗。由于快速的积极动态,剂量没有增加。

改善睡眠。医生还开出了褪黑激素,第一个月服用 1 毫克,随后两个月晚上服用 0.5 毫克。此外,医生还开出了 2 个月的 GABA 500 毫克。

还添加了镁。它有助于神经系统恢复,也有助于甲状腺功能。

生长激素策略。对于患有肾上腺疲劳和皮质醇缺乏症的患者,应非常仔细地监测生长激素的使用情况。如果用药过量,可能会对我们的重要激素皮质醇产生强烈的负面影响。这位患者不愿意注射,并对此直言不讳。如果使用 GH,必须根据生化数据精确计算剂量,并逐步谨慎地增加剂量。只能在晚上使用。

微量营养策略

微量营养可以重建和激活不同的代谢途径。它是上述所有策略的补充。它显著增加了积极成果。与激素长期治疗相反,微量营养应以 2-3 个月为周期使用,中间有停药期 以避免过量服用。液体形式更容易吸收,可以很容易地与不同的饮料混合,从而减少服用许多胶囊的感觉。

医生每天早上开出 2000 IU 维生素 D,用于长期治疗。它可以改善甲状腺、睾酮代谢;还有抗癌作用。

为了保护心脏,我们连续使用了 0.5 毫克叶酸和 100 毫克辅酶 Q10 以及 NAD⁺,持续了 2 个月。这种组合非常重要,我们之前根据这些必需的保护分子的组合创建了自己的产品 (Baranova Monaco, www.baranovamonaco.com)。

胞嘧啶核苷 (英文:com)能激活线粒体,为全身的生化反应带来必要的细胞能量。

为了便于吸收,我们分别在晚上开出 30 毫克锌和 0.96 毫克硒 (液体形式),持续 3 个月和 2 个月。我们晚上开出 Mg/B6 (100 毫克/10 毫克)的镁处方,持续 3 个月。Mg、Zn、Se 的结合和晚上的摄入对甲状腺有额外的恢复作用。

在我们开始主要方案后的 3 个月内,我们以微量营养素的形式给予脂肪酸 omega 3、6、9,以进行更深入的细胞膜重建、激素合成和心脏保护。3 个月内已经完成了几种产品,并为此离开了这个地方

微量营养。

营养策略根据前面描述的原则,建

议采用无麸质营养,富含蛋白质、脂肪,但碳水化合物和糖的含量低,牛奶产品除外。

此外,已经确定,在前 3 个月内,人体可以从食物中摄取保护心脏所需的 Omega 3,而不是从微量营养素中摄取,这一目标已经成功实现。

此外,如果一个人非常疲惫,就不可能严格控制饮食;这不会起作用,反而会增加疲劳感 (Smith, 2011)。我们刚刚制定了各种蛋白质早餐,以进一步恢复甲状腺功能,并进一步改善多巴胺和乙酰胆碱 早晨的驱动力和幸福神经递质,它们也是氨基酸衍生的分子。

最后,如上所述,通过甲状腺调节和胰岛素/葡萄糖调节成功实现了体重调节的积极效果。患者在治疗期间逐渐减重 9 公斤

治疗持续3.5个月。

交互式心脏保护策略

其中包括叶酸、CoQ10、NAD⁺摄入,以及充足的营养、甲状腺和生物同质睾酮治疗。总而言之,这些措施在这个特殊病例中具有强大的心脏保护作用。

体力活动

在这种疲劳程度下,不可能强迫患者进行身体活动。此外,体育锻炼可以激活生长激素并降低皮质醇,而皮质醇在

我们的情况就是如此。因此,在恢复的第一个月只建议步行和普拉提(如果可能的话)。在前 6 周的强化恢复后,开始逐步整合体育锻炼。

待续...

“...这不是结束,甚至不是结束的开始,而是开始的结束...”温斯顿·丘吉尔爵士的这句神话般的话语完美地反映了 AAM 综合方法的故事。

事实上,我们已经展示了 AAM 综合方法,主要强调激素的使用及其激活。然而,根据获得的动态、个体特征和该患者的其他分析,其他措施也已逐步整合。此外,任何 AAM 病例都可以根据必要性和患者要求,通过其他分析和建议进一步发展、研究和继续。

主要目标是理解互动整合策略及其重要性
在每一个具体案例中。

结论

AAM 代表了可靠的现代医学、生物化学、遗传学和仪器方法以及相关学科的综合,其主要目标是预防与年龄相关的疾病,提高生活质量和延长活跃寿命,具体情况具体分析。由于 AAM 的新颖性和复杂性,它常常是猜测和危险错误的来源,特别是在激素调节和基因组学领域。

循证医学有 3 个主要标准:可靠的科学临床数据、专家的临床经验和患者个人特征。综合起来,它有助于避免在治疗过程中的猜测
现代医学和AAM。

了解现代抗衰老医学的规范是医疗实践成功的关键。最佳健康值与实验室分析中指示的统计间隔存在显著差异,这些分析重新组合了所有可能值的约 95%。它对激素调节尤其重要。

综合性 AAM 激素疗法不仅限于激素疗法,还代表了不同因素在每种特定情况下的 3D 同时影响:生活方式、营养、微量营养和激素。这种方法通过重建生化途径并借助营养、微量营养、生活方式及其相互作用诱导激素合成,具有巨大的潜力。还应考虑特殊的激素相互作用以及受体亲和力。

蛋白质、氨基酸和脂肪是激素合成的必需“原料”,因此限制这些元素的饮食具有启动衰老过程的巨大潜在风险。

AMM 中的同步数据分析不应仅限于实验室分析;它必须包括个体患者特征和临床症状。针对每个具体病例开发、组合和应用不同的治疗互动策略是抗衰老医学的最新进展。

参考

1. Andersen S.,Petersen KM,Brunn NH,Laurberg P.正常受试者血清 T4 和 T3 的个体差异较小:了解亚临床甲状腺疾病的线索。J.克林。Endocrinol. Metab.2002;87,第 1068-72 页。
2. Auer J.,R. Berent MD,T. Weber MD,E. Lassnig MD,B. Eber.甲状腺功能与冠状动脉粥样硬化的存在和严重程度有关。临床心脏病学。2006 年 12 月 ;<https://doi.org/10.1002/clc.4960261205>。
3. Baranov VS 等人。《预测医学的演变》,2021 年,EcoVector,S.Pb,书籍。359 页。
4. Baranova H. 我们的基因、我们的健康和我们的。 (Nos gènes, notre santé et nous) 。埃德。阿尔芒 Colin,巴黎,书籍,2004 年。215 页。
5. Baranova H. DNA 遇见自己。或者如何更长久地保持年轻。M.:ACT;SPb,SPb2006。
6. Baranova H. 基因组学和个性化预防计划以及未来的发展方向。简要概述//J. Eur. Antiaging Med. 2005.第 1 卷。第 16-18 页。
7. www.baranovamonaco.com
8. Berlin I,Christine Payan,Emmanuelle Corruble,Alain J. Puech 血清促甲状腺激素浓度作为重度抑郁严重程度的指标。《国际神经精神药理学杂志》,第 2 卷,第 2 期,1999 年 6 月,第 105-110 页,[https://doi.org/10.1016/S0965-1487\(99\)00039-X](https://doi.org/10.1016/S0965-1487(99)00039-X)。
9. Bjørn O Asvold 在参 , Lars J Vatten,Tom IL Nilsen,Trine Bjørø,TSH 之间的关联考范围内和基于人群的研究中血清脂质浓度。HUNT 研究。欧洲内分泌学杂志。2007 年 2 月 ;156(2):181-6。doi:10.1530/eje.1.02333。
10. Bjørn O. Åsvold,医学博士; Trine Bjørø,Tom Ivar L. Nilsen 等人,促甲状腺素水平和风险致命冠心病的 HUNT 研究。Arch Intern Med.2008;168(8):855-860。doi:10.1001/archinte.168.8.855。
11. Goodman KW 伦理与循证医学。临床中的错误与责任科学,2003年。

12. Gumieniak O, Shelley Hurwitz, Todd S. Perlstein, U. Chioma Ngumezi, Paul N. Hopkins, Xavier Jeunemaitre, Gordon H. Williams 高血压家族中高正常促甲状腺激素的聚集。《临床内分泌与代谢杂志》, 第 90 卷, 第 11 期, 2005 年 11 月 1 日, 第 5985-5990 页, <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0373>.
13. Field 和 Lohr, 《临床实践指南。从开发到使用》。1992 年编辑, 华盛顿特区医学研究所, 国家科学院出版社。
14. Fraser CG, Harris EK. 临床生物变异数据的生成和应用 化学。Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 1989;27, 第 409-37 页。
15. Hertoghe T., 《激素手册》, 国际医学出版物, 2006 年, 第 630 页。
16. Hertoghe T. 激素治疗内分泌学图谱。国际医学书籍。2010 年。 书。第 328 页。
17. Hill M., Triskala Z., 洪库 P., 克雷奇 M., 等, 衰老、激素和受体。评论。 Physiol. Res. 69 (补充2): S255-S272, 2020 年。
18. Hinson JP. 和 Raven PW. DHEA 缺乏综合征: 老年的新术语? 内分泌学 (1999) 163, 1-5。
19. Jansson JH, Nilsson TK & Johnson O 1998 血管性血友病因子, 组织纤溶酶原 心肌梗死患者 10 年随访中, 心肌梗死激活剂和硫酸脱氢表雄酮可预测心血管死亡。心脏 80 334-337。
20. Johnson MD, Bebb RA, Sirrs SM. DHEA 在衰老和其他疾病状态中的用途。ELSEVIER 第 1 卷, 第 1 期, 2002 年 2 月, 第 29-41 页。
21. Kharrazian D. 为什么我仍然有甲状腺症状? 我的实验室检查结果正常: 对桥本氏病和甲状腺功能减退症理解的革命性突破, 书籍, 2009 年, 第 344 页。
22. Lehrer S, Diamond EJ, Stone NN, Stock RG. 血清促甲状腺激素升高 在患有格里森 8 前列腺癌的男性中。BJU Int. 2005 年 8 月; 96(3): 328-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05625.x
23. Melmed S., Koenig R., Rosen C., Auchus R. 和 Goldfine A. Williams 内分泌学教科书。 Elsevier, 第 14 版 - 2019 年 11 月 14 日; 第 1792 页。

24. Nymes A, Jorde R, Sundsfjord J. 血清 TSH 与 BMI 呈正相关。Int J Obes. 2006年1月;30(1):100-5.
25. Patterson R, Laughlin G, Sears D, LaCroix A, Marinac C, Gallo L, Hartman S. 等, 间歇性禁食与人类代谢健康。J Acad Nutr Diet. 2015 年 8 月;115(8): 1203–1212 年。
26. Roderick E, Warren, Petros Perros, Moffat J, Nyirenda, Brian M, Frier 血清促甲状腺激素比甲状腺自身抗体状态更能预测生化正常的糖尿病患者未来甲状腺功能障碍 :对筛查的意义。Thyroid Vol. 14, No. 10, 2004 年 11 月 10 日。
<https://doi.org/10.1089/thy.2004.14.853>。
27. Ros M., Carrascosa JM, 《当前的营养和药理学抗衰老干预措施》。Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – 疾病的分子基础第 1866 卷,第 3 期,2020 年 3 月 1 日,165612。
28. Schumacher M, Weill-Engerer S, Liere P, Robert F, Franklin RJ, Garcia-Segura LM, Lambert JJ, Mayo W, Melcangi RC, Parducz A, Suter U, Carelli C, Baulieu EE, Akwa Y. 类固醇激素和神经类固醇在神经系统正常和病理老化中的作用。Prog Neurobiol. 2003 年 9 月;71(1):3-29。 doi:10.1016/j.pneurobio.2003.09.004。
29. Seleit I., Bakry OA El Repey HS Ali R. 内在衰老与外在衰老 :组织病理学, 雌激素受体 β 和雄激素受体的形态学和免疫组织化学研究。皮肤药理学与生理学2016;29:178-189。
30. Smith PW. 为什么你减不掉体重。解决你的减肥难题的指南。 Squareone Publishers, 2011 年, 书籍, 第 243 页。
31. 内分泌学会 – 教育资源。www.yourhormones.info
32. Thomas E. 无临床、自身抗体或 甲状腺疾病的超声证据 :对亚临床甲状腺功能减退症诊断的意义。《临床内分泌代谢杂志》。2008 年 4 月;93(4):1224–1230。

第 4 部分。

个性化干预的方法和技术



第21章

健康老龄化中的营养、激素和兴奋效应

马里奥斯·基里亚齐斯、萨瓦斯·卡塔米斯
塞浦路斯 RNCP 国家老年医学中心

联系人:M. Kyriazis 博士,医学博士
电子邮件: drmarios@live.it

介绍

日常生活中最重要的是个人在生理、心理和社会文化挑战所施加的限制范围内生活和运作的的能力。然而,与年龄相关的慢性退化会导致疾病,进而影响我们的正常功能。我们的目标是管理并成功克服这些日常挑战。在这方面,我们将衰老过程定义为“与时间相关的功能障碍”(Kyriazis,2020 年)。这是一种依赖于时间流逝的功能丧失。导致这种功能丧失的生物学和病理生理过程相对研究得比较充分。我们的目标是让人们正常运作,不受重大限制,也不会严重丧失生活乐趣。

在营养框架内,激素兴奋和激素概念的结合为我们提供了急需的知识扩展,既涉及与年龄相关的机制和变化,也涉及临床意义上的良好功能(Rattan 和 Kyriazis,2019 年)。此外,我们应该记住,营养可以构建和促进我们的生物过程,我们应该始终对这一重要性表示适当的尊重。我们将提到几个与年龄相关的疾病的例子,其中适当的营养可以激活激素和修复机制,从而带来健康的日常生活。

在本讨论中可能有用的例子有肌肉减少症(和虚弱症)、痴呆症、骨关节炎、退行性眼病等。目的始终是解决问题

从实用的角度为想要预防或治疗与年龄相关的问题的临床专业人士提供简单的日常建议。

什么是兴奋效应?为什么它对衰老很重要?

兴奋效应是自然界中普遍存在的现象。它是一种剂量反应现象,这意味着任何给定的压力源 (或任何“挑战”) 的低剂量可能对生物体有益,而高剂量甚至不足的剂量可能会导致损害 (Calabrese 等人,2015 年) (图 1)。

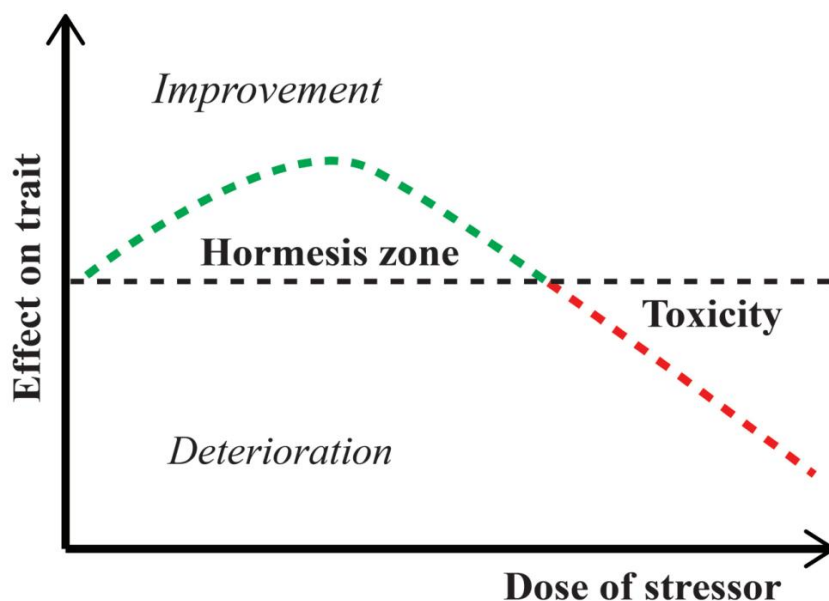


图 1.兴奋效应。随着应激源剂量的增加,其效应会停留在“有益窗口”内,然后逐渐减弱,并可能产生毒性。

实际情况是这样的:一个温和但有压力的挑战 (例如接触某种化学物质、营养事件或体力消耗大的运动) 会引发生物体的正常应激反应,从而上调损伤修复机制。在此修复过程中,任何与年龄相关的损伤也会得到解决,结果可能是多种生物机制得到全面改善,即减少与年龄相关的功能障碍。然而,仅仅让生物体暴露于压力事件是不够的。生物体必须将此事件视为挑战,迫使其激活适应机制,旨在吸收和应对挑战,从而变得更强大、功能更好 (表 1)。

因此,根据兴奋效应,无目的的轻微重复、规律性、刺激不足和挑战暴露不足不会导致适应或更好的临床功能 (Rattan 和 Kyriazis,2019)。

表 1.几种情况可能适合采用激素干预措施

衰老过程中的营养	Martel 等人,2019 年
感染	Weis 等人,2017 年
精神分裂症	Calabrese 等人,2017 年
总体老龄化	Kyriazis 2017,Calabrese 等,2015
肌肉减少症	Musci 等人,2019 年
失智	Montecinos-Oliva 等人,2020 年
帕金森病	Matus 等人,2012 年
端粒和应激反应	雅科姆·布尔巴诺和吉尔森,2021

地中海饮食可以作为激效营养干预的一个例子。
地中海饮食的特点包括 :全麦谷物、水果和蔬菜、豆类、鱼类、橄榄油、饱和脂肪酸和氢化油摄入量低、肉类和肉制品消费量一般较低、牛奶和乳制品消费量适中以及红酒消费量适中（Martucci 等人,2017 年）。其中许多成分被归类为激素。这意味着饮食中的成分（适量）会激活应激反应,只要这种饮食持续一生,这种激活就可能持续终生。

- 以下是典型的地中海饮食中发现的几种营养激素的例子以及它们特定的应激反应激活机制（Martucci 等人,2017）：
- 红酒中的白藜芦醇,可调节氧化；
 - 水果、绿叶蔬菜和草本植物中的维生素 E,可激活热休克机制并调节炎症；
 - 鱼或坚果中的多不饱和脂肪酸,可激活 Nrf2 通路并阻断炎症中的 NF-κB；
 - 来自豆类、绿叶蔬菜、水果、大蒜等的植物化学物质,可激活 sirtuins 并阻断核因子 κB (NF-κB)。

因此,总而言之,兴奋效应是“积极的压力”。适度接触特定刺激物会上调压力反应,从而产生积极的影响,而过度（或最小限度）接触则会导致不利影响。

激素类

基于兴奋效应的概念,有许多研究涉及化合物、补充剂、营养素或其他因素的作用,这些因素可能会产生有益的结果。这些被称为激素。其中一些可能模仿某些抗衰老策略的生物或生理效应,例如体育锻炼、大脑锻炼（益智功能）或卡路里限制。

几种激素调节维生素基因,这是一组基因,参与维持细胞和器官的良好功能,特别是在衰老过程中。这些维生素基因在压力事件后编码蛋白质,例如热休克蛋白 (HSP)。这表明压力 (积极压力或挑战)与生物反应之间存在直接关系。表 2 列出了一些激素,但该列表绝不是详尽无遗的,因为新化合物 (包括营养化合物)一直在被描述。

表 2.一些激素

水飞蓟素	水飞蓟 (Silybum marianum) 提取物可用于治疗肝病、胃肠道健康、作为抗氧化剂和一般的“抗衰老”补充剂。它具有激效作用并能调节应激反应。
姜黄素	二阿魏酰甲烷 (姜黄素,存在于姜黄香料中)会影响 HSP 和其他应激反应元素 (例如 Nrf2)的合成。有趣的是,低剂量时,它可以改善伤口愈合,而高剂量时,它会抑制伤口愈合。对姜黄素的研究非常广泛且前景光明。
阿魏酸	一种主要来自蔬菜和玉米的酚类化合物可以减少应激反应因子的过量产生,从而改善细胞信号传导、抗氧化过程和细胞凋亡反应。
乙酰左旋肉碱通过上调维生素	来调节应激反应,从而保护细胞并限制与年龄相关的损伤。乙酰左旋肉碱影响信号通路,从而消除癌细胞,增强正常细胞的修复。
香叶基-香叶基丙酮 (GGA)	这种天然草本化合物的低剂量对癌症和消化系统都有好处。它能调节接触后应激反应中涉及的 HSP (热应激蛋白)。然而,高剂量会产生毒性,这是所有具有激效作用的化合物都具有的特性。
肌肽	关于肌肽作用的研究正在蓬勃发展。这种多能二肽具有广泛的作用,是一种典型的激素。它是一种抗氧化剂和抗糖剂,是一种卡路里限制模拟物,可以改善应激反应。
柚皮素	这种生物类黄酮存在于西红柿和葡萄柚中,可以作为压力调节剂和抗炎剂,调节血脂和雌激素,并对癌症有影响。
青蒿素	这种中药的用途是属于热量限制模拟物类化合物。它是青蒿 (Artemisia annua) 的天然提取物。 青蒿素可以调节和替代两种具有激效作用的“毒物”,即一氧化氮和过氧化氢的作用。

值得一提的是,其中一种激素,即二肽肌肽,有更多细节值得一提。它通常从红肉中提取,但也有口服补充剂的形式。肌肽有多种作用,但特别令人感兴趣的是它对神经退行性疾病的益处 (Schön 等人,2019 年)。它具有穿过血脑屏障的能力,除了具有抗氧化和抗糖化作用外,它还能减少淀粉样蛋白 β 聚合,保护脑血管内皮细胞 (RBE4) 免受 β -淀粉样蛋白毒性的影响,调节脑源性神经营养因子 (BDNF) 和神经生长因子,并通过改善神经元的线粒体功能来优化能量代谢 (Banerjee 和 Poddar,2020 年)。

热量限制和间歇性禁食作为激素挑战

尽管卡路里限制 (CR) 的实际应用在现实生活中已被证明存在问题,但间歇性禁食的实践在实际意义上看起来更有前景。

过去几十年,实验室实验表明,限制热量饮食 (动物的进食量比正常自由饮食少 30% 或其他比例) 会产生一些积极 (和消极) 影响。无论饮食成分如何,只要限制总热量,就会产生这些影响和变化 (Brandhorst 和 Longo,2019 年)。

然而,普通人无法在日常生活中实施常规的卡路里限制饮食。这是因为与严重饥饿有关的问题,以及长期能量不足可能导致潜在生理失衡的连锁反应等。然而,可以采用一种方法,这种方法可能具有类似的代谢效果,而没有与 CR 相关的困难,那就是间歇性禁食 (IF)。短期禁食模拟饮食方法是一种周期性的、低热量和低蛋白质的饮食方法,它可以产生有益效果,而不会产生长期和持续的卡路里限制饮食的不利影响 (Crupi 等人,2020 年)。

此外,如果间歇性禁食与我们的自然昼夜节律相一致,那么它可能会发挥最大的作用。在哺乳动物中,昼夜节律系统由位于下丘脑内的视交叉上核 (SCN) 调节,它负责协调肝脏、胰腺、肌肉和脂肪组织中的身体外周时钟 (Mohawk 等人,2012)。SCN 充当主时钟,决定这些器官系统何时活跃或不活跃,从而决定进食和禁食周期 (Vieira 等人,2014)。这些时钟节律会随着年龄的增长而变化,并逐渐导致不和谐,从而导致退化和疾病。主时钟主要受外部光明和黑暗循环的调节。食物摄入和营养分配是外周时钟的主要信号 (Oike 等人,2011)。这意味着进食的时间很重要,因此,作为健康衰老的重要决定因素,我们的生物节律的和谐在很大程度上取决于我们的进食时间。

更有趣的是,葡萄糖代谢的效率已被证明取决于一天中的进餐时间。研究表明,餐后血糖水平在早上较低,在晚上较高 (Cauter 等人,1997 年)。这与基于 2 型糖尿病特征的全基因组关联研究 (GWAS) 的证据一致,该研究显示褪黑激素通过与 β 胰腺胰岛受体结合来发出抑制胰岛素产生的信号 (Mulder 等人,2009 年)。因此,将限时饮食与间歇性禁食相结合可能会加速这些益处。事实上,研究表明早期限时饮食可以促进各种健康益处,例如降低 24 小时血糖、降低晚间皮质醇、提高脑源性神经营养因子水平以及自噬相关基因水平和抗衰老基因 SIRT-1 的有利基因表达变化 (Jamshed 等人,2019 年)。在实践中,在间歇性禁食的背景下,这可能意味着减少一餐的分量或不吃晚餐

一顿饭。

除了饮食控制外,还值得考虑使用可以模拟 CR 本身的生物和生理效应的化合物。这样,可能 (至少在理论上)无需控制饮食即可体验 CR 的效果。这些是表 3 中的卡路里限制模拟物 (CRM)。值得注意的是,其中一些 CRM 剂具有经过验证的激效作用,因此也被归类为激效素。

尽管如此,已有多项临床试验研究了 CR 对人体的影响。在最近的一项研究 (Shen et al., 2021) 中,全身 MRI 用于评估两年 CR 对身体成分的影响。在这项研究中,43 名年龄在 25 至 50 岁之间的健康志愿者被随机分配遵循 CR 饮食 (热量比正常饮食少 25%)或正常的自由饮食。研究期为 2 年。随后使用全身 MRI 评估了几个参数,例如皮下、内脏和肌间区域的脂肪组织、骨骼肌、大脑、肝脏、脾脏和肾脏。研究发现,CR 组比对照组损失了更多的脂肪组织和瘦肉组织。

热量限制和间歇性断食均可增强癌症中涉及的自噬过程。热量限制和间歇性断食都可能影响癌症发展中也会遇到的基因或元素,例如胰岛素和 IGF、皮质醇和性激素、氧化、炎症以及与年龄相关的标志物,包括 FOXO、AMPK 和 Sirt-1 (Longo 和 Fontana,2010 年)。尽管该领域的研究有限,但人们已努力通过营养疗法干预自噬 (Cozzo 等人,2020 年)和癌症中的其他事件。值得记住的是,在自噬过程中,任何功能失调或不必要的细胞成分都会被细胞清除。对自噬作用的研究非常有前景,因为这一过程也涉及衰老的其他方面。

因此,总而言之,CR 动物表现出多种应激反应迹象,换句话说,一种激素反应。因此,CR 是一种激素营养干预。

表 3.热量限制模拟物及其潜在作用(Kyriazis, 2016)

热量限制模拟物	潜在行动
氨基胍和肌肽 4-苯基丁酸酯 (PBA)	抗糖化剂
	组蛋白去乙酰化酶抑制剂、化学伴侣
纳洛酮	阿片类拮抗剂
古古脂类	植物提取物
奥贝坦和利莫那班	抗肥胖药物
DPP-4 抑制剂	口服降糖药,如西他列汀
碘乙酸盐	肽酶抑制剂、激素类药物
肽PYY3-36	食欲调节剂
雷帕霉素及相关药物	mTOR 抑制剂
匙羹藤苷	三萜苷,抗肥胖前药
脂联素	脂肪酸和葡萄糖调节剂
Aldifen (2,4-二硝基苯酚)	激效代谢毒物
甘丙肽拮抗剂	神经调节剂
神经肽Y调节剂	可以减少食物消耗和食欲
艾塞那肽	抗糖尿病
羟基柠檬酸盐	脂质代谢调节剂

生酮饮食

这里还应该提到另一种重要的饮食方法。生酮饮食是近年来研究最深入的饮食方法之一,具有丰富的有益效果。

简单来说,就是将碳水化合物显著减少到一定水平,脂肪成为替代燃料,并被肝脏代谢成酮体。在正常的生理情况下,大脑主要依赖葡萄糖作为燃料。然而,在没有碳水化合物的情况下,大脑会转向消耗酮体作为替代燃料和生存机制。脂肪的氧化和转化为酮体提供的能量远远超过碳水化合物,因此许多人认为酮体是一种优越的燃料分子。

产生的两种主要酮是β-羟基丁酸 (BHB) 和乙酰乙酸 (AcAc)。

在我们的进化过程中,由于周期性的食物短缺,我们曾经经历过盛宴和饥荒。

在这些时期,我们的新陈代谢会转变为燃烧脂肪作为燃料,这为我们的祖先提供了更高的能量水平和头脑清晰度,帮助他们更有效地寻找食物、狩猎和采集。事实上,禁食就像生酮饮食一样,会增加我们血液中的酮体水平,酮体来自脂肪组织中储存的脂肪。更令人惊讶的是,酮体的好处绝不仅限于它们可以提供的更高能量水平。研究越多,好处就变得越明显。生酮饮食的概念始于 20 世纪;它旨在模仿禁食的代谢状态。

原因是酮类物质能够显著减少癫痫发作,因此可以为癫痫儿童的大脑提供能量。这仍然是儿童癫痫最有效的治疗方法之一 (Wheless, 2008 年)。迄今为止,生酮饮食已广受欢迎,主要是因为它在减肥和肥胖治疗方面很有效 (Dashti 等人, 2004 年)。值得注意的是,酮类物质具有抗分解代谢作用,因此可以防止骨骼和心肌组织分解为葡萄糖来获取能量 (Koutnik 等人, 2019 年)。

这在衰老过程中非常重要。此外,生酮饮食或服用酮酯或酮盐补充剂已被证明可有效治疗和/或预防各种与年龄相关的疾病,如神经退行性疾病、心血管疾病和癌症 (Han et al., 2020)。由于生酮饮食可能被视为一种不易遵守的限制性饮食方法,因此对于老龄化人口而言,服用外源性酮补充剂可被视为一种有效的替代方案 (Kovacs et al., 2021)。使用生酮饮食或外源性酮类来延长健康和寿命显然大有可为。

现在让我们来研究一下某些与年龄有关的慢性退行性疾病以及营养、激素和兴奋作用在其中的作用。很明显,尽管营养干预在某些与年龄有关的疾病中非常重要,但单调不变的营养模式也不太可能带来任何好处。重要的是结合不同的营养元素、实践和干预措施,以满足患者的特定需求,因为这些需求会随着时间的推移而改变。将营养与其他干预措施 (体育锻炼、大脑锻炼、适当的药物治疗等) 结合起来也很重要,以

最好的结果。

心血管疾病

在这方面,已经研究了大量的营养干预措施和营养补充剂。我们知道维生素 E 状态会影响心血管事件。特别是,维生素 E 缺乏与心血管疾病风险相关 (Ziegler 等人, 2020 年)。因此,在需要时补充这种维生素被认为是一种适当的措施。除了维生素 E,还应考虑补充 omega-3 脂肪酸。这些可能会降低冠状动脉风险 (Manson 等人, 2020 年)。

具体而言,二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸可减少细胞因子、白三烯和其他炎症标志物,并可调节富含甘油三酯的脂蛋白的功能 (Shibabaw, 2020)。此外,已发现补充 omega-3 多不饱和脂肪酸可直接对抗动脉粥样硬化。它可以减少冠状动脉粥样硬化斑块并降低总非钙化斑块形成 (Feuchtner et al., 2021)。总体而言,omega-3 脂肪酸在预防心血管事件方面的作用已得到充分证实。补充冷水多脂鱼 (如鲑鱼、鲭鱼、金枪鱼、鲱鱼和沙丁鱼)以及亚麻籽、亚麻籽或菜籽油和核桃 (这些都富含 omega-3 酸)是一种广为接受的饮食方法

干涉。

建立并维持适当的 Omega 6 与 Omega 3 比例至关重要。有数据表明,人类进化过程中的一致比例约为 1:1。

典型的西方饮食中, ω -6 脂肪酸 (如亚油酸)的比例为 10:1、20:1 甚至 25:1 (Simopoulos,2011 年)。这里最大的担忧是,西方人群中, ω -6 脂肪酸 (如亚油酸)并非来自大部分天然食物来源,而是来自加工/精炼且不稳定的植物籽油,这些油最初用作工业用油。多不饱和油 (如亚油酸)非常不稳定,在食用前后都会迅速氧化,因此会造成生理威胁。此外,当 ω -6 在体内胜过 ω -3 脂肪酸时,它们会通过增加环氧合酶 2 的表达来促进和刺激促炎通路 (di Nicolantonio 和 O'Keefe,2018 年)。

总之,避免食用植物籽油 (人造黄油中也有),摄入足量的生物可利用的预形成的 Omega 3 脂肪酸 (例如二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸)并从全食物饮食来源中获取合理量的亚油酸是预防氧化风险、过度炎症、心脏代谢并发症和促进更健康衰老的最合理方法。

年龄相关性黄斑变性

虽然慢性退行性眼病还包括青光眼和白内障,但在这里我们将集中讨论年龄相关性黄斑变性 (ARMD),它与上述两种疾病有共同点。白藜芦醇、维生素和其他营养因素在 ARMD 中的作用众所周知。这些因素包括维生素 C、维生素 E (适当剂量),以及类胡萝卜素叶黄素和玉米黄质、 ω -3 脂肪酸和矿物质,如锌和镁 (Walchuk and Suh, 2020)。关于脂肪酸,重要的不仅是血液中循环的量,还有 ω -6/ ω -3 之间的比例。这个比例为 1 是最理想的 (Mance et al., 2011),尽管在当代西方饮食中,这个比例可能是 15:1 甚至更高,如上所述 (Simopoulos, 2006)。这就是增加 ω -3 脂肪酸摄入量的理由。这种做法还可以降低其他慢性炎症的风险。

这里值得注意的是 NAD (烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)的作用 (Cimaglia 等人,2020 年)。它作为一种普遍的抗衰老因子而声名狼藉,可能对视网膜功能、线粒体自噬、氧化和视网膜整体稳态有益 (Wei 等人,2019 年)。NAD 还调节 sirtuins 的功能并减少感光细胞死亡,从而全面改善视力 (Lin 和 Apte,2018 年)。此外,虾青素是胡萝卜素家族中的另一种强力抗氧化剂,存在于某些海洋藻类和其他来源中。它能够穿过血眼屏障并促进眼内血管支持 (Goto 等人,2001 年)。

以下是 Valero-Vello 等人 (2021 年)发表的一篇论文的摘录,该论文给出了一般眼科营养总结:

“坚持健康饮食是一种有价值的干预措施,可以对抗全球日益增多的眼部疾病,例如干眼症、近视发展、白内障、青光眼、糖尿病视网膜病变或老年性黄斑变性。每天必须提供一定量的微量营养素,以保证视觉系统的正常运作,例如维生素、类胡萝卜素、微量金属和 omega-3 脂肪酸。在天然食品中,必须考虑以下食物来促进眼睛/视力健康:鱼、肉、蛋、坚果、豆类、柑橘类水果、坚果、绿叶蔬菜、橙色水果/蔬菜、橄榄-橄榄油和乳制品。营养补充剂作为管理慢性退行性眼部疾病的潜在工具而备受关注……首次附上了关于西兰花和虎果 (chufa de Valencia) 眼表功能障碍、黄斑变性、糖尿病视网膜病变和青光眼的原始研究。这些可以增加价值饮食、抵消营养缺陷,并在早期阶段以及眼科病变过程中提供帮助。本综述的主要目的是确定进一步研究饮食和营养对眼睛和视力的作用的方向,以及天然食品 (西兰花、藏红花、油莎豆和核桃)、地中海饮食和营养补充剂的潜在抗氧化、抗炎和神经保护作用,这些可能为有视力丧失风险的患者提供一个有希望且非常实惠的方案”。

骨关节炎

在骨关节炎病例中,我们再次发现与年龄相关的慢性炎症的存在。

我们知道炎症变化涉及细胞因子 IL-1 β 和 TNF、趋化因子和脂肪因子。

在这方面,人们越来越多地研究单克隆抗体 (mAb),以减少炎症、阻断负责持续维持炎症的分子、减少组织学变化和改善临床症状 (Zheng et al., 2016)。阿达木单抗是一种抗 TNF- α 药物,它可以减轻软骨病变的严重程度并改善软骨下骨的结构 (Ma et al., 2015)。有关此主题的更全面讨论,请参阅 Lana 和 Rodrigues (2019)。

普通患者可能难以获得这种使用单克隆抗体的专门疗法,因此找到营养方法来减轻影响至关重要

炎症。这将对临床症状和患者的整体生活质量产生积极影响。

儿茶素就是其中一种营养因子。儿茶素益处的研究目前已取得很大进展。研究表明,绿茶和口服补充剂中的儿茶素可以下调多种炎症标志物,同时上调合成代谢因子 (Reddy 等人,2020 年)。有证据表明,儿茶素还可以改善 miRNA 表达,从而随着时间的推移减少胶原蛋白损伤 (Luk 等人,2020 年)。儿茶素可被视为激素或兴奋剂,中等 (适当)剂量有益处,高剂量或低剂量则有负面影响。

白藜芦醇的健康益处已得到充分研究。它通过 TLR4/Akt/FoxO1 轴的功能有效调节炎症和氧化。白藜芦醇上调磷酸肌醇-3-激酶-Akt (PI3K/Akt) 磷酸化,使 FoxO1 失活并降低 Toll 样受体 4 (TLR4) 和炎症活动 (Xu et al., 2020)。还有一些其他营养因素可以对 OA 产生积极影响。这些在表 4 中列出,可以作为深入自学该主题的起点。

表 4. OA 中的营养素和补充剂

营养素和补充剂	效果	参考
藤黄果	抑制炎症标志物,如 IL-6、TNF-α、NF-κB、STAT3、COX-2	Chiu 等人,2020 年
维生素 D 和肠道	维生素 D 缺乏与微生物组改变之间的关联 肠道微生物群和 OA	Ramasamy 等人,2021 年
软骨素	可以对细胞活力、NF-κB 的调节、软骨寡聚基质蛋白产生积极影响 (COMP-2)、透明质酸合酶 (HAS-1)、五聚蛋白 (PTX-3)、IL-6 和 IL-8	Stellavato 等人,2021 年
维生素K	调节慢性炎症,不仅针对骨关节炎,还针对其他退行性疾病	Simes 等人,2020 年
姜	抑制前列腺素,具有抗氧化作用,并通过香草素减轻疼痛 伤害感受器	Rondanelli 等人,2020 年

骨质疏松症

骨质疏松症象征着衰老带来的不良影响。这是一种与时间相关的疾病,会导致功能障碍,从某种意义上说,它总体上是一种退化性疾病,可能导致多种临床事件,从而导致跌倒或身体虚弱、慢性疼痛、骨折导致长期住院、信心丧失和日常功能下降。无论如何,虽然骨质疏松症可以用药物和其他干预措施治疗,但营养疗法也有用武之地,这可能有助于减少这种疾病对日常生活的影响。

- 例如:膳食长链多不饱和脂肪 (Bao 等人,2020 年):这些脂肪 (包括海洋衍生脂肪)通过增加过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR γ) 表达发挥作用,它们还通过下调 PPAR γ 促进成骨细胞生成。Omega-3 脂肪酸通过降低软骨降解酶基质金属蛋白酶 13 (MMP-13) 的表达来调节软骨活力 (Abshirini 等人,2021 年)。
- 富含蛋白质的食物、纤维、绿色蔬菜、益生元 (Ilesanmi-Oyelere 和 Kruger,2020 年):关于蛋白质,研究表明,在钙摄入量充足的情况下,摄入量超过目前的每日推荐摄入量 0.8 克/公斤体重/天,与骨矿物质密度 (BMD) 增加、骨质流失速度减缓和髌部骨折风险降低相关 (Rizzoli 等人,2018 年)。这不符合激效概念,但可能是例外,证明了规则!
- 维生素 D (Catalano 等人,2021 年;Kalimeri 等人,2020 年):这里我们需要强调的是,大量证据表明维生素 D 具有激效作用,表现出双相剂量反应作用。例如,低剂量的维生素 D 会刺激表皮伤口愈合,而高剂量则会抑制表皮伤口愈合 (Stumpf,2006 年)。维生素 D 的这种双相剂量反应在前列腺癌方面也得到了证实。具体而言,血液中维生素 D 浓度极低或极高与前列腺癌风险较高有关 (Tuohimaa 等人,2004 年)。
- 矿物质 (钙、磷和镁):具体来说,关于镁,所有最近的研究都表明,镁在骨矿物质密度和骨折风险方面具有明显益处 (Rondanelli 等人,2021 年)。需要特别注意的是,维生素 D 的激活和失活都依赖于镁的存在 (Uwitonze 和 Razzaque,2018 年)。多份报告显示,现代人群摄入的膳食镁不足以满足其推荐每日摄入量 (RDA) (Rosanoff 等人,2012 年)。目前从饮食中摄入的镁可能刚好足以预防明显的缺乏症,但也不足以在衰老过程中引发健康并发症 (Di Nicolantonio 等人,2018 年)。

个人的钙摄入量令人担忧,由于现代加工营养偏好,人们很容易摄入不足的钙。人们实际上很可能没有达到他们对钙的平均需求 (Blumberg,2017)。此外,区分钙的不同食物来源也很重要,因为每种来源都有自己的生物利用度和吸收率评分,并且总钙含量也不同。例如,乳制品含有大量生物可利用的钙。乳制品也是蛋白质、维生素 B12、核黄素、磷、硒和锌的良好来源。十字花科蔬菜 (西兰花、卷心菜、白菜等)的钙生物利用度与牛奶相似,但每克重量所含的钙量较少。其他植物来源的钙,如菠菜、坚果、种子、豆类和谷物,由于其含有草酸和植酸,钙的生物利用度较低,已知草酸和植酸会螯合钙和其他矿物质,从而抑制它们的吸收 (Burckhardt,2015)。

关于钙补充剂,碳酸钙、苹果酸钙或柠檬酸钙具有同样良好的生物利用度 (Lamy 和 Burckhardt,2014 年)。然而,对于因衰老导致胃酸分泌减少的老年人来说,柠檬酸钙可能是首选的补充策略,因为它在低胃酸和高胃酸环境中溶解和吸收效果更好。最后,柠檬酸钙在与食物一起服用或单独服用时都具有良好的生物利用度 (Gomez 等人,2011 年)。

阿尔茨海默病

一般来说,痴呆症患者体质虚弱,可能患有肌肉减少症,并伴有其他慢性退行性疾病。在尝试为此类患者提供营养建议时,必须牢记这一点。

在阿尔茨海默氏症中,有明显的慢性炎症和退化的迹象。饮食在这里起着一定的作用,因为已知高脂肪摄入与 $\text{TNF}\alpha$ 的上调有关,而 $\text{TNF}\alpha$ 存在于炎症中 (Jackson 等人,2020) (评论:这项观察性研究由于参与者人数少而缺乏动力,并且在营养方面存在许多混杂因素。他们的问卷中的饮食是典型的西方饮食,富含加工种子油和低质量油炸食品。那些食用高脂肪油炸食品 (例如他们要求的那些)的人的膳食可能也在同一餐中伴随着加工或非加工碳水化合物,这是合理的。他们吃的所有食物都被认为是炎症性的。此外,脂肪摄入较少的人通常是注重健康的人,因此可能会坚持更健康的生活方式选择。在一项认知测试中,作者承认高脂肪组的得分更高)。

一些学者将阿尔茨海默病描述为“大脑糖尿病”,并称之为 3 型糖尿病 (T3DM),即大脑中的胰岛素抵抗。这是由于

胰岛素影响或调节各种神经分子功能的能力之间存在着强烈的机制关联。胰岛素信号传导的改变以及大脑中葡萄糖代谢的改变会干扰淀粉样蛋白前体 (APP) 的加工,并导致淀粉样蛋白- β ($A\beta$) 聚集体的积累、Tau 的过度磷酸化、氧化应激、神经炎症和神经元细胞死亡 (Nguyen et al., 2020)。因此,建议避免食用富含精制碳水化合物和单糖的饮食,有助于预防和治疗此类并发症。

此外,研究表明,AD 患者的大脑区域葡萄糖摄取受损,而大脑酮摄取没有显著变化 (Cunnane 等人,2016 年)。从这个意义上说,由于衰老导致的认知能力下降可以部分归因于大脑对葡萄糖的完全依赖以及缺乏使大脑能够消耗替代燃料 (如酮体)所必需的代谢“灵活性”。一份非常有趣的病例报告介绍了一位早发性 AD 患者的历程,他最终接受了酮单酯 (KME) 形式的酮补充剂治疗,导致他的认知和行为明显改善 (Newport 等人,2015 年)。当然,这并不是说生酮饮食或外源性酮补充剂是唯一可能的干预措施。

相反,最重要的是鼓励老年人养成食用完整、新鲜、健康食品的饮食习惯,这些食品富含必需的微量营养素,每克体重含有合理的热量,并尽量避免食用现代加工食品和精制食材。

白藜芦醇在阿尔茨海默氏痴呆症中发挥着作用。已知白藜芦醇与调节细胞凋亡、炎症和减少 $A\beta$ 寡聚体 (脑淀粉样蛋白- β)有关 (Broderick 等人,2020 年)。此外,白藜芦醇可以改善线粒体自噬过程,从而促进受损线粒体的消除过程。线粒体自噬也受到虾青素和亚精胺的影响,这两种物质都存在于地中海饮食中 (Vargese 等人,2020 年)。亚精胺在衰老中的作用越来越受到重视,因为它在多个方面发挥作用

流程。

这里有必要再次提及肠道微生物群的作用,因为肠道微生物群以多种方式影响大脑 (Zhu 等人,2020 年)。健康的肠道微生物群是所有阿尔茨海默病患者的必要先决条件 (Kowalski 和 Mulak,2019 年)。维生素 K 与肠道微生物群具有互惠关系,在这方面,饮食可能也有帮助 (图 2)。某些肠道细菌会产生维生素 K,从而间接影响炎症。我们知道,使用维生素 K 可以积极地限制炎症,这可能与所有与年龄相关的炎症疾病 (包括阿尔茨海默病痴呆症)有关。为了拥有健康的肠道微生物群,必须保持饮食

富含某些食物。

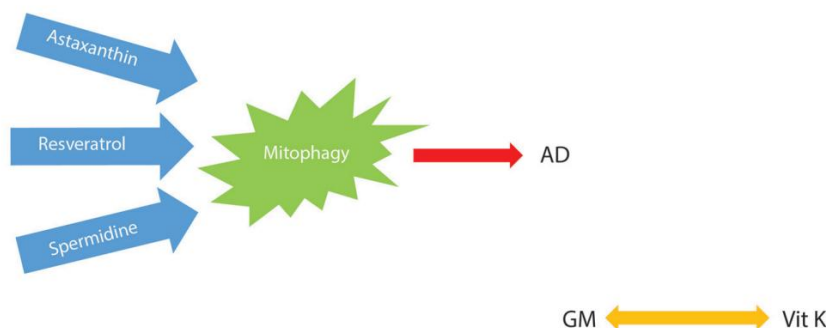


图 2。虾青素、白藜芦醇和亚精胺调节线粒体自噬,从而降低阿尔茨海默病 (AD) 的风险。维生素 K 影响肠道微生物群 (GM) 的健康,从而降低 AD 的风险。红色 = 风险降低。黄色 = 相互关系。

帕金森病

一些学者研究了帕金森病与饮食习惯之间的关系。例如,菌群失调 (肠道菌群失衡)可能与肠道通透性增加有关 (Lister 2020) ,这会增加帕金森病的总体风险。这里很好地总结了肠道菌群与帕金森病之间的联系 (Yang et al., 2019) 。

因此,适当的营养干预可能会对疾病症状产生影响。这些干预的重点可能是维生素 (特别是维生素 B 和维生素 D)、欧米茄脂肪酸、益生菌和辅酶 Q10。

此外,通过遵循以素食为主的饮食 (低蛋白质、富含蔬菜的饮食方式)可以改善线粒体自噬 (McCarty 和 Lerner, 2020 年) 。这意味着可以改善帕金森病中受损线粒体的消除,多巴胺能神经元的线粒体功能障碍也会得到改善。某些以低蛋白质和高蔬菜含量为基础的亚洲饮食可能对此有益,尽管另一方面,地中海饮食也可能有帮助。原因是这种饮食富含亚精胺,可以优化线粒体自噬,如上所述 (Mosberry 等人,2020 年;Yang 等人,2020 年) (图 2) 。

这突出表明,并非只有一两种单一的饮食成分能对某种特定病症有所帮助,而是需要精心挑选的因素与积极的生活方式以及必要时的处方药相结合。

肌肉减少症

最常见和最重要的与年龄相关的疾病之一是肌肉减少症。患有肌肉减少症的老年人肌肉质量下降,跌倒风险增加 (有髋部骨折的危险) ,虚弱和恶病质,胰岛素抵抗和持续低度炎症。肌肉减少症可能

最终导致住院和无法活动的风险增加,以及其他以慢性疾病为特征的情况(图3)。

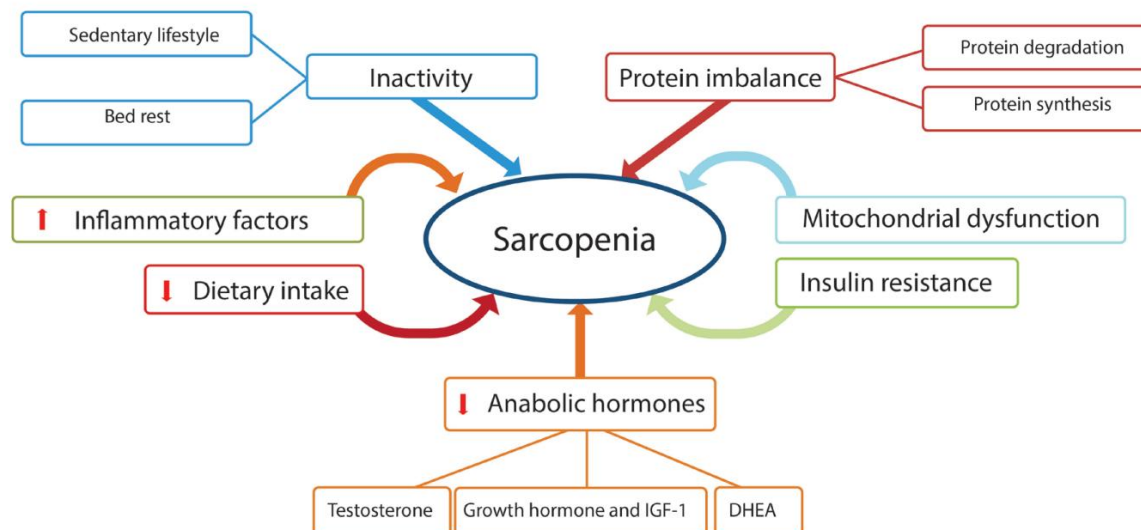


图 3.影响肌肉减少症的因素。来源:Farshidfar F,Shulgina V,Myrie S (2015 年)老年人肌肉减少症的营养补充剂和给药注意事项。营养与衰老 3(2-4):147 – 170。

毫无疑问,摄入足够的蛋白质至关重要。我们是由骨骼肌、软肌、心肌、骨组织、激素、神经化学物质、酶、调节元件和其他主要由蛋白质组成的信号分子组成的。mRNA 翻译后,氨基酸按特定顺序组装在一起形成肽。肽产生蛋白质。有九种必需氨基酸,人体无法合成,必须从饮食中获取。因此,饮食来源的蛋白质质量部分取决于食物的氨基酸组成/含量。例如,植物蛋白来源含有限制性氨基酸,如蛋氨酸或赖氨酸,必须从其他饮食来源中补偿这些氨基酸,才能完成必需氨基酸的拼图 (Hertzler 等人,2020 年)。此外,植物蛋白的亮氨酸含量较低,消化率较低。然而,动物蛋白源由于其氨基酸组成均衡、消化率更高、亮氨酸含量更高,是优质蛋白源 (Berrazaga 等人,2019 年)。此外,动物蛋白源富含有益的非必需氨基酸和其他营养素,如肌肽、肉碱、牛磺酸、砷和 4-羟脯氨酸,这些营养素对老年人非常有益 (Guoyao, 2020 年)。

最近,0.8 克/公斤/天的标准蛋白质推荐量受到批评,因为它是一个避免不足的边际值,最终可能导致长期不足,尤其是对于老年人,因为老年人的天然合成代谢阻力

衰老会随着年龄的增长而增加 (Landi 等人, 2016 年)。有研究表明, 老年人应注重将蛋白质摄入量增加到 1.1-1.2 克/千克/天 (Taylor 等人, 2018 年)。许多人担心蛋白质摄入量过高, 因为蛋白质 (特别是亮氨酸) 能够过度刺激 m-TOR, 从而导致衰老 (Papadopoli 等人, 2019 年)。然而, 缺乏强有力的证据证明这一点, 也没有在人体上进行过试验来检验以下假设: 较高的蛋白质摄入量会产生负面影响, 即加速衰老。相反, 许多数据表明, 老龄化人口可能实际上需要更高的蛋白质摄入量, 以维持更健康的瘦体重水平, 从而可以更健康地老龄化 (Franzke 等人, 2018 年)。我们不要忘记, 在足够的活动水平下, 蛋白质的摄入和利用才能达到最大潜力, 老年人可以更好地实现和维持肌肉合成代谢敏感性。

无论如何, 肌肉减少症是营养疗法的一个典型例子。增加蛋白质摄入量和体育锻炼很重要, 但营养补充剂也起着一定的作用。例如必需氨基酸、葡萄糖、白蛋白、维生素 D、矿物质、蜂王浆/蜂胶和其他增肌化合物 (Shirakawa 等人, 2020 年)。

这里, 氨基酸亮氨酸的代谢物 β -羟基 β -甲基丁酸 (HMB) 值得特别提及。这种化合物可改善蛋白质合成、稳定肌肉细胞膜并增强干细胞生成, 实际上是一种肌肉增强化合物。

它也可以被认为是一种运动模拟物, 因为它模拟了运动中有用的肌肉锻炼效果, 但不需要运动。因此, 它可以用于无法自行锻炼的卧床老年患者。

研究表明, HMB 可减缓肌肉萎缩 (例如癌症、人体热量限制和固定不动)。它可能被视为一种激素化合物, 适当的剂量会产生不同的效果 (它可能增强或抑制合成代谢和分解代谢途径)。只有 5% 的亮氨酸代谢为 HMB, 因此需要额外补充口服形式的 HMB, 通常是粉末。

现在我们要讨论一个非常重要且相关的问题, 它会影响年龄退化的多个方面。这是肠道微生物群的情况, 特别是在肌肉减少症和虚弱症以及总体健康方面。以下是相关论文的摘录 (Ticinesi 等人, 2019 年) :

“几项主要采用横断面设计的研究提示, 微生物群组成与虚弱之间存在关联, 这些关联大多根据缺陷累积模型进行评估。也就是说, 虚弱与微生物群生物多样性降低和丁酸产生菌的代表性降低有关。因此, 我们得出结论, 由于缺乏针对性研究, 以及大量协变量 (包括饮食、运动、多重疾病和多种药物) 对老年人的微生物群组成和身体功能都有影响, 因此微生物群与身体健康之间的因果关系仍然不确定。然而, 肠道微生物群与身体功能之间的关系仍然是未来非常有前景的研究领域。”

肠道微生物群与健康老龄化

随着年龄增长,微生物群的生物多样性会降低。此外,个体间差异也会增大,这意味着我们不能简单地向所有人提供关于如何改善肠道微生物群的通用建议。影响骨骼功能的细菌数量也会增加。

上文讨论中已经提到了肠道微生物群在某些疾病中的作用。然而,这一研究领域还涵盖许多其他疾病,特别是与年龄相关的退行性疾病,如脑部疾病 (Lubomski 等人,2019 年)。这为营养干预和健康老龄化之间提供了直接的桥梁。

我们知道肠道微生物群可以调节免疫力、炎症和认知,干扰导致肌肉减少症和全身退化的机制 (O Toole and Jeffery,2015)。

基于肠道微生物群与健康之间的有益关系,我们更应该注意我们的治疗方案可能对这种关系产生不利影响的情况。换句话说,我们应该更加谨慎地开抗生素处方,因为抗生素会影响肠道微生物的平衡。

尝试改善肠道微生物群时需要考虑的要点包括:

- 纤维 (饮食中含有水果、蔬菜、豆类、坚果和全谷物)或营养补充剂。
- 特级初榨橄榄油和其他含有多酚的食品。
- 益生菌包括双歧杆菌和乳酸杆菌 (“有益细菌”)。
- 口服补充剂形式的螺旋藻。
- 食用发酵食品,如泡菜 (由发酵的卷心菜制成)、德国酸菜、kombucha (加糖的发酵红茶)、开菲尔 (发酵乳制品)、味噌 (发酵大豆)、豆豉 (发酵大豆)、用未经巴氏消毒的牛奶制成的生奶酪和希腊酸奶。
- 老年人最好避免食用抗生素、加工食品和食品添加剂。

对坦桑尼亚哈扎狩猎采集者社区进行的研究揭示了有关祖先微生物组和人类健康的非常有趣的数据 (Segata,2015 年)。哈扎人是最后剩下的狩猎采集者群体之一,由于快速的文化变迁,他们的祖先生活方式正在慢慢消失。研究表明,与工业化人群相比,哈扎人的肠道微生物群更加多样化,并且遵循物种的周期性演替,这与季节变化有关 (Smits 等人,2017 年)。季节变化影响这些狩猎采集者的环境、营养和整体生活方式,从而导致其肠道微生物群的功能变化 (Fragiadakis 等人,2019 年)。此外,与西方化人群相比,哈扎人肠道微生物群更详细的宏基因组学和代谢组学数据分析表明,哈扎人肠道微生物群具有多种有益的

由于营养和环境方面的差异,哈扎人微生物群在健康方面的特点各不相同。

整体环境暴露。每个人,特别是老年人和老年患者,都应摄取新鲜、优质和有益健康的食物,每天接触阳光、洁净空气和自然景观。

营养与衰老 一般概念

由于现代肥胖症的流行以及我们对更美观的追求,现代营养和饮食干预已将重点缩小到常量营养素(脂肪、碳水化合物和蛋白质)的重要性和调整上。然而,当涉及到营养科学和人体生物学时,微量营养素(从饮食中获取的维生素和矿物质)是最佳代谢和体内平衡的关键和必要因素。微量营养素充当酶辅因子、辅酶、抗氧化剂等。在衰老过程中,由于功能衰退、食欲下降和许多时候护理方式不佳,微量营养素需求变得非常重要(Baranska 等人, 2020 年)。了解这一点非常重要,加工食品缺少大量微量营养素和纤维,同时富含简单精制的常量营养素,因此具有更高的热量密度和极少量的维生素、矿物质和

纤维。

布鲁斯·艾姆斯博士是一位美国生物化学家和遗传学家,他发明了用于检测化学诱变剂的艾姆斯测试,并提出了一项有趣的理论,称为“分流理论”。分流理论的基本假设是,在缺乏足够的微量营养素摄入的情况下,微量营养素会用于短期生存所必需的重要代谢功能,而牺牲其他短期内不必要的功能(艾姆斯,2006 年)。因此,长期来看,微量营养素的缺乏会损害其他代谢功能,从而导致线粒体衰退、DNA 损伤、细胞老化加速、癌症和衰老引起的退行性疾病(艾姆斯,2010 年)。此外,“蛋白质杠杆假说”进一步强调了摄入足够蛋白质的重要性。它表明人类和其他动物优先考虑蛋白质,但在缺乏大量膳食蛋白质的情况下,它们往往会过度摄入碳水化合物和脂肪,从而导致热量摄入过量和肥胖。反过来,肥胖的长期并发症及其对健康和寿命的潜在负面影响已经得到广泛的研究。

因此,最佳均衡的营养,富含各种营养素
富含营养、新鲜的全食,如水果、蔬菜、豆类、坚果和种子、红肉、家禽和鱼类,是一种合理且无害的预防方法,这也是大自然的旨意。

此外,有针对性的补充策略在衰老过程中非常重要,健康专家应该考虑适当的频率和剂量。

结论

在本章中,我们讨论了几种营养素、营养方法和干预措施,它们可能有助于改善与年龄相关的退行性疾病。其中许多元素以激效剂量反应的方式起作用,即在适当的剂量下,它们会激活应激反应,从而通过适应改善生物功能。值得一提的是,单一营养素或化合物不会产生影响。相反,对于每种要治疗或预防的疾病,适当的营养素组合才是关键。还必须考虑营养的持续时间、在必要时改变或修改我们的方法的必要性,以及每个人都是不同的,可能需要个性化的建议才能获得最佳效果。例如,建议亚洲人遵循地中海饮食是没有意义的,因为这种饮食可能与该人的文化、社会或生物构成不协调 (Moffat 和 Morell-Hart,2020 年)。

此外,每个人的生物学深处都存在着特定的营养需求,根据他们日常的环境刺激和独特的基因构成,以及代谢特征,每个人对营养的需求各不相同。此外,应该教育人们了解营养和生活方式作为延长寿命和健康寿命的预防工具的重要性。了解和理解我们生物功能的基本知识是每个人的权利,而医疗专业人员和科学家则有道德义务教育、告知和教导个人如何以最佳方式改善健康。营养方法并不是健康老龄化所需的唯一干预措施。其他干预措施应与营养结合使用,包括身体、心理、社会和医学方法。

我们才刚刚开始了解生物学的真正本质。对于那些在分子层面上欣赏该领域的人来说,他们知道它的复杂性超过了任何其他科学。无数的相互作用、关系、关联、动作和反应促成了我们生物学的动态复杂性。对于发现的每种机制,都有无数其他机制隐藏在周围。基因组学、蛋白质组学、代谢组学和计算机编程将打开新的大门,并让我们更多地了解我们的生物学是如何运作的。这个所谓的统一系统生物学领域将让我们了解我们是多么不同,但又是多么相同。

这反过来会引领精准和个性化营养和医疗的发展。

参考

1. Abshirini M, Ilesanmi-Oyelere BL, Kruger MC (2021) 长链多不饱和脂肪酸对骨细胞和软骨细胞代谢的潜在调节机制。
Prog Lipid Res. 83:101113. doi: 10.1016/j.plipres.2021.101113. 电子版提前印刷
2. Ali AM, Kunugi H (2020) 蜂疗治疗与年龄相关的骨骼肌功能障碍
(肌肉减少症) :蜂王浆、蜂胶和蜂花粉效果综述。食品 9,1362
3. Ames BN (2006) 低微量营养素摄入量可能会加速退行性疾病
通过分流分配稀缺微量营养素来延缓衰老。美国国家科学院院刊 103(47): 17589-17594
4. Ames BN (2010) 预防突变、癌症和其他与年龄相关的疾病
优化微量营养素摄入量。J Nucleic Acids 2010: 725071
5. Banerjee S, Poddar MK (2020) 肌肽与大脑衰老及
神经退行性疾病 :老年病学及其神经疾病的福音。《老年病学史》91:104239。doi:10.1016/j.archger.2020.104239
6. Bao M, Zhang K, Wei Y, Hua W, Gao Y, Li X, Ye L (2020) 脂肪酸在骨骼中的治疗潜力和调节机制。Cell Prolif
3(2):e12735
7. Baranska JK, Bogueszewska K, Karwowski BT (2020) 营养可帮助衰老过程中的 DNA 修复。营养素 12(11): 3364
8. Berrazaga I, Micard V, Gueugneau M, Warland S (2019 年) 植物性与动物性蛋白质来源的合成代谢特性在支持肌肉质量维
持中的作用 :评论。营养素 11(8): 1825
9. Blumberg JB, Frei BB, Fulgoni VL, Weaver CM, Zeisel SH (2017) 多种维生素/多种矿物质补充剂摄入频率对美国成年
人营养充足性和营养缺乏的影响。营养素 9(8): 849
10. Brandhorst S, Longo VD (2019) 饮食限制和营养在预防和治疗中的作用
心血管疾病的治疗。《循环研究》124:952-965
11. Broderick TL, Rasool S, Li R, Zhang Y, Anderson M, Al-Nakkash L, Plochocki JH, Geetha
T, Babu JR (2020) 慢性白藜芦醇治疗和运动训练对阿尔茨海默病 3xTg-AD 小鼠模型的神经保护作用。Int J Mol Sci
21(19):7337

12. Burckhardt P (2015) 钙再探,第三部分:膳食钙对 BMD 和骨折风险。Bonekey Rep. 4:708
13. Calabrese EJ,Dhawan G,Kapoor R,Iavicoli I 和 Calabrese V (2015) 什么是兴奋效应和它与健康老龄化和长寿有什么关系?生物老年学。16(6):693-707。doi: 10.1007/s10522-015-9601-0
14. Calabrese 等 (2017) 精神分裂症中的兴奋效应、细胞应激反应和神经炎症:早发与晚发状态。J Neurosci Res 95 (5) 1182-1193
15. Catalano A,Bellone F,Santoro D 等人。(2021) 维生素 D 增强阿仑膦酸钠尾部效应
对绝经后骨质疏松症妇女骨矿物质密度的影响。营养素 31;13(6):1878
16. Cauter EV,Polonsky KS,Scheen AJ (1997)昼夜节律和睡眠在人体葡萄糖调节中的作用。内分泌学评论 18(5): 716-38
17. Chiu YS, Wu JL, Yeh CT, Yadav VK, Huang HS, Wang LS (2020) 从芒果中分离的 γ -芒果素
藤黄果通过调节 miR- 124-3p/IL-6/NF- κ B 信号传导抑制炎症并缓解骨关节炎症状。衰老 (纽约州奥尔巴尼) 12(8):6630-6643
18. Cozzo AJ,Coleman MF,Pearce JB,Pfeil AJ,Etigunta SK,Hursting SD (2020) 膳食能量
调节和自噬:利用代谢弱点来饿死癌症。Front Cell
发育生物学 8:590192
19. Crupi AN,Haase J,Brandhorst S 和 Longo VD (2020 年)定期和间歇性禁食
糖尿病与心血管疾病。Curr Diab Rep 20(12):83
20. Cunnane SC,Courchesne-Loyer A,Vandenbergh C,St-Pierre V,Fortier M,Hennebelle
M,Croteau E,Bociti C,Fulop T,Castellano CA (2016) 酮类能否帮助挽救晚年大脑的燃料供应?对衰老过程中认知健康
和治疗的影响
阿尔茨海默病。Front Mol Neurosci.9: 53
21. Dashti HM,Mathew TC,Hussein T,Asfar SK,Behbahani A,Khoursheed MA,Al-Sayer HM,Bo-Abbas YY,Al-Zaid NS
(2004) 生酮饮食对肥胖患者的长期影响。
临床心脏杂志 9(3): 200- 205
22. DiNicolantonio J,O Keefe JH (2018) 维持低 Omega-6/Omega-3 水平的重要性
减少炎症的比例。Open Heart 5(2): e000946

23. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W (2018) 亚临床镁缺乏症 :心血管疾病和公共卫生危机的主要驱动因素。Open Heart 5(1): e000668
24. Gomez JMQ, Rubio JB, Curiel MD, Perez AD (2011) 柠檬酸钙和维生素 D 骨质疏松症的治疗。临床药物研究。31(5): 285-98
25. Goto S, Kogure K, Kimata Y, Kitahama K, Yamashita E, Terada H (2001) 磷脂膜表面和内部有效的自由基捕获是产生高效抗过氧化作用的原因
26. 吴国耀 (2020) 膳食牛磺酸、肌酸、肌肽、砷和 4-羟脯氨酸在人类营养和健康中的重要作用。氨基酸 52(3): 329-360 类胡萝卜素虾青素的活性。Biochim Biophys Acta。1512(2): 251-8
27. Feuchtnner G, Langer C, Barbieri F 等人 (2021) ω -3 脂肪酸对冠状动脉的影响 通过冠状动脉计算机断层扫描血管造影量化动脉粥样硬化。临床营养学 40(3):1123-1129
28. Fragiadakis G, Smits SA, Sonnenburg ED, Truere W, Reid G, Knight R, Manjurano A, Chagalucha J, Bello MGD, Leach J, Sonnenburg JL (2019) 环境、饮食和狩猎-采集者微生物组之间的联系。Gut Microbes 10(2): 216-227
29. Franzke B, Neubauer O, Smith DC 和 Wagner KH (2018) 膳食蛋白质、肌肉和身体 老年人体内的营养功能。营养素 10(7): 935
30. Han YM, Ramprasath T, Zou MH (2020) β -羟基丁酸及其对年龄相关病理的代谢影响。Exp Mol Med。52(4): 548-555
31. Hertzler SR, Boff JCL, Weiler M 和 Allgeier C (2020) 植物蛋白 :评估其 营养品质及其对健康和身体机能的影响。营养素 12(12): 3704
32. Ilesanmi-Oyelere BL, Kruger MC (2020 年) 营养和饮食模式与 绝经后骨质疏松症的发病机制-文献综述。《生活》(巴塞尔)10(10):220
33. Jacome Burbano MS, Gilson E (2021) 压力的力量 :端粒激效假说。 细胞。10(5):1156
34. Jamshed H, Beyl RA, Manna DLD, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM (2019) 早期 限制进食可改善 24 小时血糖水平,并影响人体昼夜节律、衰老和自噬的标志物。营养素 11(6): 1234

35. Kalimeri M, Leek F, Wang NX, Koh HR, Roy NC, Cameron-Smith D, Kruger MC, Henry CJ, Totman JJ (2020) 叶酸和维生素 B-12 状态与绝经后华裔新加坡女性的骨矿物质密度和腕部强度有关。JBMR Plus 4(10):e10399

36. Kovacs Z, Brunner B, D Agostino DP, Ari C (2021) 外源酮补充剂的年龄和性别依赖性调节 对 Wistar Albino Glaxo Rijswijk 大鼠血糖和酮体水平的影响。Front Neurosci.14:618422

37. Koutnik AP, D Agostino DP, Egan B (2019) 酮体在骨骼中的抗分解代谢作用 肌肉。内分泌代谢趋势。30(4): 227-229

38. Kowalski K, Mulak A (2019) 阿尔茨海默病中的脑-肠-微生物轴。J Neurogastroenterol Motil 25(1):48-60

39. Kyriazis M. (2016) 衰老科学前沿 :挑战衰老 抗衰老 兴奋效应、环境丰富和信息曝光。Bentham Science Publishers, 阿联酋

40. Kyriazis M (2020) 衰老是“与时间相关的功能障碍” :一种观点。《医学前沿》7,371。https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2020.00371

41. Lamy O, Burckhardt P (2014) 重温钙,第二部分 :钙补充剂及其 效果。Bonekey 代表 3:579

42. Landi F, Calvani R, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, Saveria G, D Angelo E, Sisto A, Marzetti E (2016) 老年蛋白质摄入量 和肌肉健康 :从生物学合理性到临床证据。营养素 8(5):295

43. Lin JB, Apte RS (2018) NAD+ 和 sirtuins 在视网膜退行性疾病中的作用 :未来展望 治疗。Prog Retin Eye Res. 67:118-129

44. Lister T (2020) 营养和生活方式干预对帕金森病的管理 : 叙事评论杂志运动障碍 13(2):97-104

45. Longo VD, Fontana L (2010 年) 热量限制与癌症预防 :代谢和 分子机制。《药理学趋势》31:89-98

46. Lubomski M, Tan AH, Lim SY, Holmes AJ, Davis RL, Sue CM. (2019) 帕金森病与胃肠道微生物群。J Neurol. doi: 10.1007/s00415-019-09320-1。[电子版先行出版]

47. Luk HY,Appell C,Chyu MC,Chen CH,Wang CY,Yang RS,Shen CL (2020) 绿色茶对关节和骨骼肌健康的影响:转化营养的前景。抗氧化剂 (巴塞尔)9(11):E1050
48. 马春华,吕倩,余永祥,张燕,孔丹,牛克荣等 (2015) 肿瘤保护作用
坏死因子- α 阿达木单抗对骨关节炎大鼠模型中的关节软骨和软骨下骨的阻断作用。《巴西医学和生物学研究杂志》48:863-870
49. Mance TC,Kovacević D,Alpeza-Dunato Z,Stroligo MN,Brumini G (2011)
omega6 与 omega3 的比例在年龄相关性黄斑变性的发展和进展中的作用。
Coll Antropol. 35 增刊 2:307-10
50. Manson JE,Bassuk SS,Cook NR,Lee IM,Mora S,Albert CM,Buring JE;重要研究
Group (2020) 维生素 D、海洋 n-3 脂肪酸和心血管疾病一级预防的最新证据。Circ Res 126(1):112-128
51. Martel J,Ojcius DM,Ko YF,Ke PY 等 (2019) 植物化学物质对健康和长寿的激素效应。《内分泌与代谢趋势》,30(6),
335-346
52. Martucci M,Ostan R,Biondi F 等 (2017) 地中海饮食与炎症
毒物兴奋效应范式。《营养启示录》75(6):442-455。doi:10.1093/nutrit/nux013
53. Matus S, Castillo K, Hetz C (2012) 兴奋效应:保护神经元免受细胞应激
帕金森病。自噬 8(6):997-1001。doi: 10.4161/auto.20748
54. McCarty MF, Lerner A (2020) 针对生成和氧化活性的营养保健品
过氧亚硝酸盐可能有助于预防和控制帕金森病。国际分子科学杂志 21(10):3624
55. Moffat T,Morell-Hart S (2020) 弘扬所有食物遗产的价值。麦克斯特大学人类学系。<https://anthropology.mcmaster.ca/news/dr-tina-moffat-and-dr-shanti-morell-hart-weigh-in-on-the-mediterranean-diet> (检索日期:2021 年 1 月 2 日)
56. Molsberry S, Bjornevik K, Hughes KC, Healy B, Schwarzschild M, Ascherio A (2020) 帕金森病的饮食模式和前驱特征。神经病学 95(15):e2095-e2108
57. Mohwak JA,Green CB,Takahashi JS (2012 年)
哺乳动物。神经科学年鉴 35:442-62

58. Montecinos-Oliva C, Arrázola MS, Jara C, Tapia-Rojas C 和 Inestrosa NC (2020) L-同型半胱氨酸对突触结构、功能和 A β 聚集的类似激效作用。制药 (巴塞尔) 13 (2) :24
59. Mulder H, Nagorny CLF, Lyssenko V, Groop L (2009 年) 胰腺胰岛中的褪黑激素受体:一种新型 2 型糖尿病基因的诞生。糖尿病学 52(7): 1240-9
60. Musci RV, Hamilton KL, Linden MA (2019) 运动诱发的线粒体兴奋作用 骨骼肌维护与健康寿命延长。体育 (巴塞尔) 。7(7)。pii:E170。doi:10.3390/sports7070170
61. Newport MT, VanItallie TB, Kashiwaya Y, King MT, Veech RL (2015 年) 产生高酮血症的新方法:酮酯在阿尔茨海默病病例中的应用。阿尔茨海默病痴呆症。11(1): 99-103
62. Nguyen TT, Hoai Ta QT, Nguyen TKO, Nguyen TTD, Giau VV (2015) 3 型糖尿病及其在阿尔茨海默病中的作用。Int J Mol Sci. 21(9): 3165
63. Oike H, Nagai K, Fukushima T, Ishida N, Kobori M (2011) 喂食提示和注射 营养素诱导小鼠肝脏中多种时钟基因的急性表达。PloS One 6(8): e23709
64. O Toole PW, Jeffery IB. (2015 年) 肠道微生物群与衰老。Science. 350(6265):1214-5。doi:10.1126/science.aac8469
65. Ramasamy B, Magne F, Tripathy SK 等人 (2021) 肠道微生物组与 膝骨关节炎患者的维生素 D 缺乏症:一项初步研究。营养素。13(4):1272
66. Papadopoulos D, Boulay K, Kazak L, Pollak M, Mallette FA, Topisirovic I, Hulea L (2019) mTOR 作为寿命和衰老的中心调节器。F100Res 8: 998
67. Rattan S, Kyriazis M (编辑)。《健康与长寿中的兴奋效应科学》(2019 年)。学术出版社, 马萨诸塞州剑桥, ISBN:9780128142530。
68. Reddy AT, Lakshmi SP, Maruthi Prasad E, Varadacharyulu NC, Kodihela LD (2020) 表没食子儿茶素没食子酸酯通过抑制 NF- κ B 来抑制人冠状动脉内皮细胞的炎症。生命科学 258:118136
69. Rizzoli R, Biver E, Bonjour JP, Coxam V, Goltzman D, Kanis JA, Lappe J, Rejnmark L, Sahni S, Weaver C, Weiler H, Reginster JY (2018 年) 膳食蛋白质对骨骼健康的益处和安全性 由欧洲骨质疏松症、骨关节炎和肌肉骨骼疾病临床和经济方面协会和国际骨质疏松症基金会认可的专家共识论文。Osteoporos Int. 29(9): 1933-1948

70. Rondanelli M, Fossari F, Vecchio V, Gasparri C, Peroni G, Spadaccini D, Riva A, Petrangolini G, Iannello G, Nichetti M, Infantino V, Perna S (2020) 生姜减轻疼痛作用的临床试验:叙述性评论。Phytother Res doi:10.1002/ptr.6730。电子版先于印刷版
71. Rondanelli M, Faliva MA, Tartara A, Gasparri C, Perna S, Infantino V, Riva A, Petrangolini G, Peroni G (2021) 镁和骨骼健康的最新进展。生物金属。doi:10.1007/s10534-021-00305-0。电子版先行印刷
72. Rosanoff A, Weaver CM, Rude RK (2012) 美国镁元素状况欠佳:其健康后果是否被低估?营养评论 70(3): 153-64
73. Shen W, Chen J, Zhou J 等 (2021) 2 年热量限制对器官和组织的影响
一项随机临床试验中,21 至 50 岁非肥胖成年人的体重:CALERIE 研究,
美国临床营养学杂志,nqab205
74. Schön M, Mousa A, Berk M, Chia WL, Ukropec J, Majid A, Ukropcová B 和 de Courten B (2019 年)
肌肽在脑相关疾病中的潜力:对当前证据的全面回顾。营养素 11(6):1196
75. Segata N (2015) 肠道微生物组:西化与肠道多样性的消失。Curr Biol 25(14): R611-3
76. Shibabaw T (2020) Omega-3 多不饱和脂肪酸:抗炎和抗
高甘油三酯血症在心血管疾病中的机制。Mol Cell Biochem。11 月 11 日。doi:10.1007/s11010-020-03965-7。电子
版提前印刷
77. Shirakawa T, Miyawaki A, Matsubara T, Okumura N, Okamoto H, Nakai N, Rojasawasthien T, Morikawa K, Inoue A, Goto A, Washio A, Tsujisawa T, Kawamoto T, Kokabu S (2020) 每日口服蛋白酶处理的蜂王浆可预防失
神经支配引起的骨骼肌萎缩。营养素 12(10):3089
78. Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, Marreiros C (2020 年) 维生素 K 作为膳食补充剂对人类健康的影响:与年龄相
关的疾病的最新证据。营养素 12(1):138
79. Simopoulos AP (2006) 饮食的进化方面、 ω -6/ ω -3 比例和遗传变异:营养对慢性疾病的影响。Biomed Pharmacother 60(9):502-7
80. Simopoulos AP (2011) 饮食的进化方面:Omega-6/Omega-3 比率和
脑。分子神经生物学。44 (2) :203-15
81. Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED, Gonzalez CJ, Lichtman JS, Reid G, Knight R, Manjurano A, Changalucha J, Elias JE, Bello MGD, Sonnenburg JL (2017) 坦桑尼亚哈扎狩猎采集者肠道微生物组的季节性循环。科学 357(6353):802-806

82. Stellavato A, Restaino OF, Vassallo V 等。(2021) 美国膳食中的硫酸软骨素
补充剂与药品级产品的比较:分析指纹和对人类骨关节炎软骨细胞和滑膜细胞的潜在抗炎作用。
药剂学 13(5):737
83. Stumpf WE (2006) 剂量决定药物。Drug Discov Today 11(11-12):550-5
84. Taylor DA, Gorissen SHM, Phillips SM (2018 年)观点:蛋白质需求和
衰老期间的最佳摄入量:我们是否准备好推荐超过每日推荐摄入量?Adv Nutr 9(3): 171-182
85. Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N 等人 (2019) 肠道微生物群、衰老过程中的肌肉质量和功能:重点关注身
体虚弱和肌肉减少症。营养素。11(7):1633
86. Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M 等人。(2004) 血液维生素水平高低
D 与前列腺癌风险较高有关:北欧国家的纵向嵌套病例对照研究。国际癌症杂志 108(1):104-8
87. Valero-Vello M, Peris-Martínez C, García-Medina JJ 等人。(2021) 寻找
天然食品和营养补充剂对地中海人群眼部健康的抗氧化、抗炎和神经保护潜力。食品。10(6):1231
88. Varghese N, Werner S, Grimm A, Eckert A (2020) 膳食线粒体自噬增强剂:健康大脑衰老的策略?抗氧化剂 (Basel)
9(10):E932
89. Vieira E, Burris TP, Quesada I (2014) 时钟基因、胰腺功能和糖尿病。趋势
分子医学 20(12): 685-93
90. Uwitonze AM, Razzaque MS (2018 年)镁在维生素 D 激活和
功能。J Am Osteopath Assoc. 118(3): 181-189
91. Walchuk C, Suh M (2020) 营养与视网膜老化:对营养素的全面回顾
营养素与其在老年性黄斑变性和视网膜疾病预防中的作用之间的关系。Adv Food Nutr Res. 93:293-332
92. Wei Q, Hu W, Lou Q, Yu J (2019) NAD⁺ 抑制 RPE 细胞的代谢重编程
通过上调线粒体自噬在早期 AMD 中发挥作用。Discov Med 27(149):189-196
93. Weis 等人 (2017 年)。《毒物兴奋效应与传染病防御》。《国际毒物学杂志》
分子科学卷 18,6 1273

94. Wheless JW (2008) 生酮饮食的历史。癫痫 8: 3-5
95. Xu X, Liu X, Yang Y, He J, Jiang M, Huang Y, Liu X, Liu L, Gu H (2020) 白藜芦醇锻炼通过 TLR4/Akt/ 抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路发挥抗骨关节炎作用 IL-1 β 刺激的 SW1353 细胞中的 FoxO1 轴。药物设计与开发治疗 14:2079-2090
96. 杨X,张明,戴Y,孙Y,阿曼Y,徐Y,于P,郑Y,杨J,朱X (2020) 亚精胺通过 PINK1-PDR1 依赖的线虫线粒体自噬途径抑制神经退化并延缓衰老。《衰老》(纽约州奥尔巴尼) 12(17):16852-16866
97. 郑胜, Hunter DJ, 徐建, 丁建 (2016) 单克隆抗体治疗骨关节炎。生物治疗专家意见。16 (12) :1529-1540
98. Zhu F, Li C, Chu F, Tian X, Zhu J (2020) 以肠道微生物失调为目标作为未来阿尔茨海默病的治疗手法。衰老神经科学前沿 12:544235
99. Ziegler M, Wallert M, Lorkowski S, Peter K (2020) 维生素 E 对心血管和代谢的保护作用:治疗策略问题?抗氧化剂 (巴塞尔) 9(10): 935
100. Lana JFSD, Rodrigues BL (2019) 骨关节炎是一种慢性炎症疾病:炎症标志物综述。H. Toumi 和 M. Mazar (Eds.), 《骨关节炎生物标志物和治疗》。IntechOpen。https://doi.org/10.5772/intechopen.82565
101. Yang D, Zhao D, Ali Shah SZ 等 (2019) 肠道菌群在发病机制中的作用 帕金森病。神经病学前沿;10:1155。

第22章

天然植物油是有效的抗氧化防御工具

帕维尔·巴本科

电子邮件: ppb@dekost.ru

介绍

人类延长活跃寿命的愿望刺激了对健康营养、均衡饮食产品的研究以及健康营养和积极老龄化科学的发展。人们正在根据研究制定饮食的定性和定量组成要求,以及饮食中最重要的成分(蛋白质、脂肪、碳水化合物、维生素以及微量和大量元素)的平衡要求。抗氧化物质及其产品最近受到了广泛关注。人体无法抵御氧化应激是导致过早衰老的原因。

衰老是所有生物的固有特征,死亡是享受生命所不可避免的代价。尽管每个人的最终状态都不太理想,但同一人群的生物预期寿命却差异很大。自文明史以来,人类一直对延长寿命和健康、充实的老年生活感兴趣。衰老的主要因素之一是大分子(蛋白质、脂质、核酸)的氧化损伤,如果特殊的细胞防御系统无法纠正这些缺陷。这种情况称为氧化应激或自由基氧化。它

组织中 ROS 过度积累会破坏细胞结构,从而引发细胞死亡。要了解如何延长生物寿命和提高生活质量,就必须了解 ROS 在细胞中积累的条件以及调节 ROS 水平的自然机制。

身体抗氧化防御

在地球生命诞生之初,大气中缺少氧气,一些生物不需要氧气来维持活动,而是通过所谓的厌氧氧化产生能量。氧气来自绿色植物的光合作用。随着这种氧化剂的积累,生物必须发展出一种机制来抵御其破坏作用。最有效的防御方法是将分子氧还原为水,将组织中的氧分压降低到安全水平。

然而,这需要消耗一些代谢能量。氧气的减少会释放能量,细胞已经学会利用这种能量来满足自身需求。这一功能由一种特殊的细胞器线粒体完成。线粒体降低氧气的分压,并通过合成 ATP 将释放的能量以生物形式储存起来。这些生物的代谢依赖于大气中的氧气;它们变成了有氧生物。中和过量的氧气现在成了一个问题。在水合成过程中,线粒体中会产生被称为活性氧物质 (即 ROS)的自由基中间体。它们是超氧化物阴离子O2-和羟基自由基 OH·,它们可以充当氧化剂,因为它们是电子源。

人体已形成一种特殊的抗氧化防御系统,以保护细胞元素免受氧化 (表 1) 。该系统是一组酶和非酶化合物

降低 ROS 的氧化作用。

表 1.组织抗氧化防御系统

抗氧化剂	要执行的功能
超氧化物歧化酶 (SOD) 一种将超氧化物转化为过氧化氢的酶,几乎没有氧化能力,容易穿透细胞膜并能离开细胞	
过氧化氢酶	将过氧化氢转化为水和分子氧的酶
谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 是一种酶,利用谷胱甘肽辅因子将过氧化氢转化为水,谷胱甘肽辅因子在此反应中被氧化	
谷胱甘肽还原酶	恢复在之前的反应中被氧化的谷胱甘肽的酶,以补充其细胞储存
乳铁蛋白、铜蓝蛋白、转铁蛋白、神经黑色素	低分子量蛋白质与可变价金属形成复合物,从而阻止其与氧相互作用并形成 ROS
抗坏血酸 (维生素C)、尿酸、肌肽、谷胱甘肽	低分子量亲水性 ROS 猝灭剂
生育酚 (维生素 E)、类胡萝卜素	ROS 与脂质相互作用产生的低分子量疏水性自由基猝灭剂

抗氧化剂是已知的多功能化合物。根据作用机制,抗氧化剂可分为:

- 自由基清除剂,清除体内所有自由基,通常是将自由基还原为稳定的非活性产物;自由基陷阱,即对特定自由基产物具有亲和力的抗氧化剂(单线态氧、羟基自由基等的陷阱)。陷阱通常用于自由基反应的合格机制;断链抗氧化剂是分子比其自由基更具反应性的物质。这些大多是酚类,它们可以通过将与其反应的自由基转化为分子产物而轻易放弃电子。在此过程中,它们会转变为弱的苯氧基自由基,不再能够参与
-

连锁反应的延续。

- 需氧生物的抗氧化防御系统包括酶和非酶抗氧化剂[8,48]。

· 组织的抗氧化系统代表为: · 酶抗氧化剂:超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶和还原谷胱甘肽;

- 大分子非酶成分:转铁蛋白(一种铁转运蛋白)和其他能够结合铁离子的血清蛋白,例如铜蓝蛋白、结合珠蛋白和血红素结合蛋白;

- 低分子量成分:雌性激素、甲状腺素、黄酮类化合物、类固醇激素、维生素 A、E、K、泛醌、低分子量 SH 化合物和

抗坏血酸。

酶促抗氧化剂包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽依赖性过氧化物酶和转移酶。大多数作者报告了 SOD、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)在保护膜免受自由基氧化方面的重要性[11, 16]。

已发现 GPx 是自由基病理正常和发展中的关键酶[17]。人体中抗氧化酶的含量是一个恒定值,在肿瘤发展的情况下会最大程度地降低[16, 49]。

体内的非酶抗氧化系统包括维生素(E、C、A、K、PP、B6)、黄酮类化合物、类胡萝卜素、泛醌、含SH的化合物以及可变价离子的螯合剂[8]。

维生素 E 由 α -、 β -、 γ - 和 δ -生育酚组成。其中, α -生育酚的含量最高抗氧化活性。维生素C是维生素E的活性增效剂。

含SH的氨基酸半胱氨酸、胱氨酸和蛋氨酸在抗氧化防御中起着重要作用。谷胱甘肽是由半胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸组成的三肽,在这些化合物中脱颖而出。谷胱甘肽是半胱氨酸的天然储备,参与细胞生命活动的主要过程(DNA合成、离子交换、免疫)[8, 18, 49]。

金属离子螯合剂在人体抗氧化防御中发挥着重要作用,它们可以防止自由基氧化的发生。这些螯合剂包括与铁离子结合的铁蛋白、转铁蛋白和含铁血黄素,以及与重金属离子结合的铜蓝蛋白和金属硫蛋白 [4]。

根据其形成来源和进入生物体的途径,抗氧化剂分为外源性 (来自食物)和内源性 (在生物体内合成)[6, 52]。

根据溶解性,抗氧化剂分为脂溶性 (α -生育酚、维生素A和K、甾醇、泛醌)和水溶性 (维生素C、B6、PP、含SH的化合物)[6]。

脂溶性抗氧化剂位于自由基 (FR) 攻击的主要底物中,即生物膜和血液脂蛋白中,其主要目标是多不饱和脂肪酸。脂溶性抗氧化剂中,抗氧化防御的主要作用是 α -生育酚,它与羟基自由基相互作用并阻断单线态氧 [10]。

在水溶性抗氧化剂中,谷胱甘肽系统在体内起着重要作用。抗坏血酸系统是抗氧化保护大脑神经元的主要因素。谷胱甘肽含有一个 SH 基团,属于硫醇化合物,在谷胱甘肽过氧化物酶反应中充当还原剂。谷胱甘肽主要用于将维生素 C 还原为活性形式。在体外条件下和氧化剂存在下,维生素 C 会在几分钟内被破坏。然而,即使是微量的抗坏血酸也能有效地防止细胞中的氧化,因为硫醇化合物总是存在的。

近年来人们发现,不仅生物体中抗氧化剂的含量,而且水溶性 (维生素 C)和脂溶性部分 (维生素 A、E)的比例也非常重要[15, 50, 53]。

对活细胞最大的危害是多不饱和脂肪酸的链式氧化,或脂质过氧化 (LPO)。LPO反应会产生大量脂质氢过氧化物,这些物质反应性极强,对细胞具有强大的破坏作用。

抗氧化系统的主要任务是保护身体免受疾病侵害。抗氧化剂可防止脂质过氧化,并防止自由基在体内积聚。然而,人体的天然抗氧化系统经常因自由基风暴而超负荷。这种情况称为氧化应激。氧化应激通常是由紫外线辐射引起的。它不仅会诱导自由基氧化,还会干扰皮肤中的酶抗氧化剂。抗氧化补充剂和化妆品可以预防氧化应激并减缓衰老过程。

高剂量的抗氧化剂往往具有积极作用。另一方面,已知该组中的大多数化合物具有双相作用,即当超过某个阈值时,抗氧化作用会转变为促氧化作用。需要高浓度的抗氧化剂是因为抗氧化剂分子会因与自由基反应而被破坏,从而失去活性。为了使抗氧化剂有效发挥作用,必须存在还原剂来转化

将其还原为活性状态。例如,维生素 C 会还原维生素 E,但在此过程中会被氧化。硫醇化合物 (含硫)会还原维生素 C,而生物类黄酮会还原维生素 E 和维生素 C。维生素 E 与类胡萝卜素之间以及维生素 E 与硒之间也存在同样的协同作用。众所周知, α -生育酚可以保护含硒和非血红素铁蛋白免受氧化,因此对于保持硒的生物活性至关重要。反过来,硒会降低对生育酚的需求并保持其在血液中的水平。

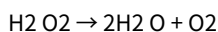
因此,抗氧化剂的功能协同作用使得能够以较低的抗氧化剂浓度实现最大的防御效果和配方的高稳定性。为了创造最佳的抗氧化剂组合物,人们正在深入研究不同抗氧化剂在体内的相互作用。可以预料,人类可能无法发明任何新东西来解决抗氧化剂问题,而将被迫接受大自然创造的独特组合物。因此,我们将首先关注天然抗氧化剂的特性,然后再介绍一下它们的结构类似物和合成抗氧化剂。

酶抗氧化剂

酶抗氧化剂催化反应,将活性氧和某些其他氧化剂还原为稳定无毒的产物。

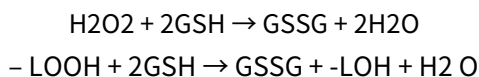
超氧化物歧化酶和过氧化氢酶是所有身体细胞抗氧化系统的重要组成部分。超氧化物歧化酶 (SOD) 催化超氧化物阴离子的分解反应: $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$

超氧化物歧化酶反应生成的氢过氧化物本身就是最强的氧化剂。然而,位于过氧化物酶体中的细胞内过氧化氢酶会阻止过氧化氢的积累:

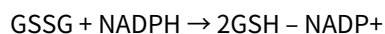


超氧化物歧化酶和过氧化氢酶对是一种非常强大的抗氧化系统,理论上可以排除皮肤中发生自由基反应的可能性。然而,许多环境因素 (其中紫外线辐射起着主要作用)可以显著降低抗氧化酶的活性。

谷胱甘肽过氧化物酶利用谷胱甘肽还原过氧化氢和脂质氢过氧化物为中性和低毒化合物。



氧化谷胱甘肽 (GSSG)被谷胱甘肽还原酶再次还原:



通过破坏脂质氢过氧化物,谷胱甘肽过氧化物酶可以调节花生四烯酸的产生并减少炎症。谷胱甘肽过氧化物酶需要硒,硒是

硒是酶活性中心的一部分,无法有效发挥作用。硒缺乏会损害谷胱甘肽过氧化物酶和其他含硒酶的活性。硒的来源是谷物、

从而积累土壤中的硒。

脂溶性抗氧化剂

脂溶性抗氧化剂 (α -生育酚和类胡萝卜素)在保护生物膜的主要结构成分 (如磷脂和脂质锚定蛋白)方面发挥着重要作用。

反过来,水溶性抗氧化剂 (硫醇化合物和抗坏血酸)通过灭活自由基,在水环境 (即细胞质或血浆)中发挥保护作用。

自由基。

生育酚于20世纪30年代被发现,被称为生育维生素和强抗氧化剂。
它们在植物中合成。生育酚及其类似物生育三烯酚属于维生素 E 类。生育酚和生育三烯酚的结构基于母育酚,母育酚是一种 6-氧色满,在 2 号位置被甲基和类异戊二烯侧链取代。生育酚异构体的区别在于母育酚 5、7 和 8 个碳原子上的甲基取代基的数量和位置,分别为 R1、R2 和 R3 (表 2)。

表 2.生育酚异构体

异构体	激进分子		
	R1	R2	R3
5,7,8-三甲基生育酚 (α -生育酚)	通道3	通道3	通道3
5,8-二甲基生育酚 (β -生育酚)	通道3	赫	通道3
7,8-二甲基生育酚 (γ -生育酚)	赫	通道3	通道3
5,7-二甲基生育酚 (ξ -生育酚)	通道3	通道3	赫
8-甲基生育酚 (δ -生育酚)	赫	赫	通道3
7-甲基生育酚 (η -生育酚)	赫	通道3	赫
5-甲基生育酚 (ϵ -生育酚)	通道3	赫	赫

生育三烯酚的异戊二烯侧链中含有三个规则交替的双键。
在室温下,生育酚是淡黄色、透明、粘稠的油状物。它们不溶于水,但可溶于有机溶剂 (乙醇、丙酮、氯仿、己烷等)和脂肪。当溶于植物油时,生育酚具有高度的热稳定性,在 200-

220°C。

生育酚是光学异构体。天然生育酚和生育三烯酚以 D 型合成。化学合成产生 DL-外消旋混合物,其活性低于天然 D-异构体。

维生素 E 的国际单位 (IU) 为 1 毫克 DL- α -生育酚乙酸酯。生育酚当量相当于 1 毫克生育酚,或 1.49 毫克生育酚乙酸酯。成人每日需要量为 10 毫克生育酚当量,或 14.9 毫克 DL- α -生育酚乙酸酯 (14.9 IU)。

表 3 显示合成 DL 异构体不具有抗氧化活性。这意味着只有含有植物生育酚的天然食用油才能为人体提供抗氧化防御。基本上,几乎所有合成产品都不具备天然成分所具有的全部特性。

表3.生育酚和生育三烯酚异构体的生物活性和抗氧化能力,%

异构体	生物活性	抗氧化能力
DL- α -生育酚 (合成)	100	-
D- α -生育酚 (天然)	112-232	100
DL- β -生育酚	二十五	-
D- β -生育酚	20-54	110-130
DL- γ -生育酚	7-19	-
D- γ -生育酚	11-22	140-200
DL- δ -生育酚	0.3	-
D- δ -生育酚	1-3	191-280
DL- α -生育三烯酚	10	-
D- α -生育三烯酚	23-29	105-125
D- β -生育三烯酚	5	-
丙基- β -生育三烯酚	-	120-280

最容易吸收的是溶解在脂肪中的生育酚。植物油是人类饮食中维生素 E 的主要来源。小麦胚芽油、沙棘油、玫瑰果油、大豆油、花生油和番茄籽油含有大量的生育酚。在葵花籽油、小麦胚芽油、玫瑰果油和南瓜籽油中观察到显著的 α -异构体浓度。在原油中,生育酚比在精炼油中更稳定。这是由于生育酚与在油净化过程中去除的其他天然脂肪氧化抑制剂具有协同作用。

α -生育酚 (维生素 E) 是一种脂溶性抗氧化剂, 位于细胞膜上。它存在于所有禾本科植物、发芽的小麦粒和冷榨植物油中。研究人员估计, 只有 20-40% 的膳食维生素 E 被人体吸收, 因此建议将维生素 E 作为膳食补充剂摄入。 α -生育酚含有一个具有共轭双键系统的苯酚环, 因此它很容易将电子交给自由基, 将其还原为稳定产物。在此过程中产生的苯氧基自由基足够稳定, 不参与链延续。在脂溶性抗氧化膜保护剂中, 维生素 E 起着最重要的作用。它能够提高天然脂质抗氧化剂的水平。

生育酚与羟基自由基 ($\cdot\text{OH}$) 相互作用; 对单线态氧有钝化作用; 可灭活超氧化物自由基, 抑制脂质自由基和氨基酸自由基; 通过阻断臭氧产生的自由基反应来防止臭氧的毒性作用。

在过量的生育酚中, 产生的自由基充当促氧化剂: 它们延长链条, 松弛膜, 并可能加剧辐射损伤。

其他抗氧化剂 (维生素 C、硒等) 的存在有助于降低生育酚并恢复其抗氧化活性。生育酚在人体中不能合成, 属于必需营养因子 [7]。目前尚无关于单独 E 型维生素缺乏症的明确临床表现 [8]。

类胡萝卜素是红色和橙色的植物色素。它们被归类为脂溶性抗氧化剂。最广为人知的是 β -胡萝卜素, 它是维生素 A 的前体。所有类胡萝卜素在某种程度上都是单线态氧陷阱。类胡萝卜素存在于红色和橙色水果和蔬菜中, 以及它们的油提取物和一些油中。类胡萝卜素分为两类: 胡萝卜素 (碳氢化合物) 和叶黄素 (胡萝卜素的衍生物, 具有含氧官能团: 羟基、甲氧基、环氧基、酮基、醛基和羧基)。叶黄素可以酯化和糖基化。类胡萝卜素最丰富的是沙棘油、玫瑰果油和棕榈油。

维生素 A (视黄醇、视黄醛、视黄酸) 及其维生素原 β -胡萝卜素和其他类胡萝卜素。维生素 A (视黄醇) 分子是带有羟基的 β -胡萝卜素分子的一半。 β -胡萝卜素在动物体内分解时可生成 2 个维生素 A 分子, 而 β -胡萝卜素分子中只能生成 1 个维生素 A 分子, 因此, 作为维生素 A 原的 β -胡萝卜素的活性比 β -胡萝卜素高出 2 倍 (β -胡萝卜素的维生素活性相当于 β 异构体的 53%)。

β -胡萝卜素 (27%)、隐黄质 (57%)、突花素和柠檬黄质中存在维生素原活性 [35, 48, 49, 52]。

类胡萝卜素具有不对称碳原子, 具有光学活性。存在多个双键表明存在多个顺式和反式异构体。自然界中, 大多数类胡萝卜素都是反式异构体, 但也有例外。顺式异构体在较短波长处具有最大吸收, 比吸收率低于反式异构体。

负责抗氧化活性的主要结构特征是碳原子之间存在共轭、交替的单键和双键系统。目前有 600 种

已知的类胡萝卜素中,不到 10% 具有 A 维生素活性,即能够转化为维生素 A [9]。在人类中,维生素 A 以 3 种形式存在(视黄醇、视黄醛、视黄酸),具体取决于碳原子 C15 的氧化程度。它以植物性食物中的类胡萝卜素或游离视黄醇及其酯的形式被摄入体内。进入人体后,游离视黄醇在肠道中被吸收。在血液中,视黄醇由视黄醇结合蛋白运输。然后,运输蛋白与细胞质细胞膜相互作用,之后游离视黄醇进入细胞,伴侣蛋白返回细胞外空间。

在细胞内,三种形式的维生素A也与蛋白质结合。例如,视黄酸和视蛋白形成视紫红质,后者参与光感知。视黄酸与一种特定的胞浆蛋白一起刺激细胞生长和增殖,但它在胚胎期发挥作用,并随着年龄的增长而消失。在确定人类对类胡萝卜素的需求时,维生素A的相应需求是主要考虑因素。根据EEC标准,这一需求是800微克视黄醇当量。1毫克 β -胡萝卜素的生物活性相当于1600 IU维生素A(考虑到其在体内不完全转化为视黄醇)。因此,纯 β -胡萝卜素的最低每日需求量为2毫克,而对于其他异构体占很大比例的类胡萝卜素复合物,则相应更高。通常类胡萝卜素的每日允许量估计为5-6毫克。

治疗用油含有高浓度的类胡萝卜素:番茄籽油 – 高达 1000,海沙棘油 高达 630,玫瑰果油 高达 390 mg/100 g (表 4)。

维生素A的抗氧化功能是保护所有生物膜免受ROS的损伤,类视黄酸的生理作用主要部位是生物膜、糖蛋白的合成与代谢以及细胞核染色质。

泛醌(辅酶Q)是一种苯酚。其化学结构与生育酚相似。它存在于线粒体中,参与呼吸链事件。泛醌具有很强的抗氧化活性,其有效性是维生素E的五倍。它对线粒体非常重要,因为线粒体的氧化过程活跃,自由氧形式不断产生。泛醌(辅酶Q)具有抗氧化活性,形成泛醇-泛醌氧化还原系统。它作为辅酶参与线粒体电子传递链,发挥关键的生物学作用。泛醌是一种苯并喹啉类化合物,具有较长的疏水侧链。细胞内泛醌的大部分存在于线粒体中。少量存在于细胞核、内质网、溶酶体和高尔基体中。

和生育酚一样,泛醌在代谢率较高的器官中含量最多,例如心脏、肝脏和肾脏。目前,可以认为已经证实,除了在线粒体中传递电子和质子外,泛醌还有另一项重要功能:其还原形式是一种强抗氧化剂。

表 4.植物油中维生素成分含量[24, 33, 53]

油类型	含量,毫克/100克		分数
	类胡萝卜素	生育酚	α -生育酚,% 总生育酚
花生油	-	195	35.5
大麻油	0.1-2.1	105-496	-
玉米油	-	100-142	12.2-17.1
原料亚麻籽油	-	65-113	25.0-28.6
沙棘油己烷萃取	320-630	260-300	-
油萃取（药典级）	180-220	100-160	-
未精制棕榈油	50-100	80	-
葵花籽油	0.5	60-70	80-100
小麦胚芽油	11.1-18.6	170-600	56-70
原料大豆油	-	83-250	10-15
压榨番茄籽油	最多 1000	112-150	-
压榨南瓜籽油	13.9	94	76
玫瑰果油二氢萘酮提取物	186-390	101-242	-

泛醌具有多种抗氧化功能。在脂质过氧化链的起始阶段,辅酶Q（泛醇）的还原形式与活性化合物发生竞争性反应,阻止烷基自由基的形成。它可以与过氧化物自由基发生反应,阻止新的烷基自由基形成,从而导致脂质过氧化链的断裂。在线粒体中,辅酶Q作为质子转运体,确保呼吸链复合物I,II,III的膜结合电子转运体之间的相互作用。在细胞膜中,还原辅酶Q有效保护膜脂质,蛋白质和DNA免受活性氧的破坏作用。辅酶Q通过与生育酚自由基相互作用还原维生素E。

泛醌是唯一一种脂溶性抗氧化剂,它在细胞中合成,并通过人体的酶系统不断从氧化形式中再生。泛醌作为呼吸链中最重要的电子转运体的作用预先决定了它作为促氧化剂-抗氧化剂稳态调节剂的作用及其在各种病症中的有效性:冠心病、动脉粥样硬化及其并发症、动脉高血压等;贫血

(刺激造血) ;免疫低下反应 (增加巨噬细胞的吞噬活性,增加骨髓和血浆中的粒细胞数量,增加免疫球蛋白的数量,支持胸腺的功能) ;预防和治疗虚弱综合征和慢性疲劳综合征 ;慢性中毒 (清除自由基和放射性核素) ;任何原因引起的缺氧条件。它用于复杂的减肥计划 (由于加速能量和代谢过程) 。

不饱和脂肪酸

饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸均具有生物活性。游离脂肪酸以及酰基甘油、磷脂和其他化合物中的脂肪酸均具有这种活性。

在评估油的脂肪酸组成时,特别关注 ω -3家族 (α -亚麻酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸)和 ω -6家族 (亚油酸、 γ -亚麻酸、花生四烯酸)的多不饱和脂肪酸 (PUFA) 。油中的 γ -亚麻酸很少见,含量很少。

亚油酸和 α -亚麻酸被归类为必需脂肪酸,因为它们不能在人体中合成。高级 PUFA 是由亚油酸和亚麻酸通过去饱和 (增加双键数量)和碳链延长反应合成的。高级 PUFA,特别是花生四烯酸 PUFA,是前列腺素和其他氧化代谢物的前体,这些代谢物被归类为氧化脂质。这些化合物具有很高的生物活性。膳食脂肪应包括约 50% 的油酸、20% 的顺式亚油酸和 30% 的饱和脂肪酸,其中中链和长链脂肪酸的比例应大致相等 (表 5) 。

表 5.植物油中亚油酸和亚麻酸的含量,占总脂肪酸的百分比[3, 24, 33, 50, 53]

油类型	亚油酸	α-亚麻酸
源自白色种子品种的葡萄籽油	74.72	0.32
红色品种	68.65	0.65
芥末油	8.8–30.4	4.3–16.5
沙棘果肉油	6.41–14.36	0.52–1.46
雪松木油	31–40	17–28
无大麻品种的大麻油	54.5–55.1	18.5–19.4
亚麻籽油	12.20–20.70	41.37–57.50
棕榈油	10.3	–
葵花籽油	27.48–69.43	0–0.53
小麦胚芽油	35.41	11.16
采用无芥酸品种制成的油菜籽	21.7–27.1	6.3–11.5
大豆油	50.2	5.9
南瓜籽油	57.0	0.9
由整颗玫瑰果制成的玫瑰果油	38.2–71.9	13.1–41.9

植物油中抗氧化剂含量的测定

最初用于测定植物油中抗氧化剂的装置可直接定量测量含有生物活性化合物的测试样品的抗氧化活性。该安培检测器可以三种模式运行:恒定电位、脉冲电位和全范围扫描电位。通过改变施加电位的极性和幅度,可以确定总抗氧化活性以及各类别生物化合物的活性。

表7显示了不同产品中抗氧化活性的结果。值得注意的是,苋菜油和小麦胚芽油混合物以及棕榈油的抗氧化剂含量很高。众所周知,棕榈油含有大量的γ-生育三烯酚,其抗氧化活性远高于α-生育酚。

表7.植物油的抗氧化活性（AOA）（以ionol为参考）

产品	迎角,毫克/克
苋菜油:小麦胚芽油混合物1:5（重量比）	1035
棕榈油	982
小麦胚芽油	792
水飞蓟油	616
玉米油	543
米油	260
亚麻籽油	251
油混合物（大豆油60%;红花油20%;核桃油15%;花生油5%）	245
南瓜籽油	221
Polyfit-M（新鲜植物发酵油混合物）	204
芥末油	173
橄榄油	124
西瓜籽油	80
葡萄籽油	40

表 7 中的数据显示了油的不同抗氧化活性。这些研究的结果可以根据对脂肪油成分的某些了解来解释这种差异。例如,葡萄籽油由于其生产过程而具有最低的活性。这种产自阿根廷的油是在葡萄籽榨汁后提取的,很可能含有最少的维生素。西瓜籽油是由西瓜籽冷榨而成,是所有葫芦科植物中维生素含量最低的。南瓜籽油的活性是西瓜籽油的 2.5 倍。值得注意的是,南瓜籽油实际上缺乏 α -生育酚,这是生育酚中最活跃的。增加生育酚的总含量,尤其是 α -生育酚,例如小麦胚芽油,可显著提高抗氧化活性。在油成分中添加 γ -生育三烯酚可进一步提高棕榈油的抗氧化活性。小麦胚芽油（生育酚的来源）和苋菜油（角鲨烯的来源）的混合物是我们研究的油中最活跃的。苋菜油的活性比橄榄油高出几倍

由于其高达 7.5% 的角鲨烯含量,苋菜油具有极高的抗氧化性能。与小麦胚芽油混合后,由于协同作用,抗氧化活性显著提高。表 7 显示,三种油具有最大的抗氧化活性:苋菜油和小麦胚芽油的混合物

胚芽油、红棕榈油和小麦胚芽油。红棕榈油的生育酚含量比小麦胚芽油和苋菜油少,但类胡萝卜素含量高。然而,这些油含有更多的多不饱和脂肪酸,这对于长期摄入油很重要,因为饱和酸会导致胆固醇的积累

在血液中。

结论

本研究揭示了氧化应激的机制以及酶、脂溶性和水溶性抗氧化剂在人体抗氧化防御中的作用和贡献。描述了主要的脂溶性抗氧化剂(生育酚、类胡萝卜素、角鲨烯、泛醌)及其特性和对人体健康的贡献。只有天然 D 异构体才具有抗氧化活性,因此只有天然油或其混合物才是抗氧化剂。抗氧化性能最强的油是苋菜油和小麦胚芽油。

参考

1. Anisimov VR, Solovyov MV Evolyuciya koncepcij v gerontologii [概念的演变老年学]。圣彼得堡, Eskulap 出版社, 1999 年。142 页。
2. Basiy NA, Martovshchuk VI, Martovshchuk EV 等人。作为植物油来源的葡萄籽的比较特性。伊兹夫。武佐夫。Pishchevaya tekhnologiya [高等教育机构论文集。食品技术], 2003 年, 第 1 期。 5-6, p. 23-24。
3. Boldyrev AA 氧化应激和大脑。 Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal [索罗斯教育期刊], 2001, 第 10 卷, 第 21-28 页。
4. Boldyrev AA Karnozin i zashchita tkanej ot okislitel'noy stressa [肌肽和针对氧化应激的组织保护]。莫斯科, Dialog-MSU 出版社, 1999 年。364 页。
5. Boldyrev AA, Yuneva MO, Sorokina EV, Kramarenko GG, Fedorova TN, Konovalova GG, Lankin VZ SAM (衰老加速小鼠) 组织中的抗氧化系统, 其特征是衰老过程加速。Biohimiya [生物化学], 2001 年, 第 66 卷, 第 1430 页 1437。
6. Bolotov VM, Cherepnin VS, Zherebcov NA, Kiseleva EV 对植物原料中的天然类胡萝卜素进行化学改性。伊兹夫。武佐夫。Pishchevaya tekhnologiya [高等教育机构论文集。食品技术], 1996 年, 第 1 期。 1 – 2, 第 14 页。 19-22。
7. Vishnyakov AB, Vlasov VN, Spesivtsev AS 等人。小麦综合加工胚芽。Pishchevaya promyshlennost' [食品工业], 1996 年, 第 14 页。 76-78。
8. 弗拉基米罗夫·于 A. 细胞内的自由基。普里罗达 [自然], 1997 年, 第 4 卷, 第 4 页。 47-54。
9. Gorlov IF, Karengina TV, 南瓜籽油的生产技术及其生物学价值。《农业原料的储存和加工》, 2003 年, 第 8 期, 第 111-114 页。
10. Grigorovskaya MV Karotinovyie tomaty [胡萝卜素番茄], Kishinev, Stiinza 出版社, 1981 年。72 页
11. Zenkov NK, Lankin VZ, Menshchikova EB Okislitel'nyj 应激[氧化应激]。莫斯科, MAIK "Nauka" 出版, 2001 年。344 页。
12. Kislukhina OV 小麦胚芽油生物技术。食物。Proizvodstvo produktov pitaniya [食品生产], 1993 年, 第 1 期。 1, p. 63。

13. Kislukhina OV Fermenty v proizvodstve pishchi i kormov [生产中的酶
食品和饲料]。莫斯科,DeLi Print Publ.,2002 年。336 页。
14. Kisluhina OV,Rumyancev V.Yu.,Malahov AE,Soboleva K.Yu.来自灌木果实的维生素油。 Hranenie i
pererabotka sel hozsyr ya [农业原料的储存和加工],2003 年,第 1 期。 5,p. 60-62。
15. Kogteva GS, Bezuglov VV 不饱和脂肪酸作为雄激素生物调节剂。Biohimiya
[生物化学],1998,第1期,第6-15页。
16. Kudritskaya SE,Zagorodskaya LM,Shishkina EE 沙棘品种 Chuyskaya 类胡萝卜素的化学性质。 Fiziologiya
i biohimiya kul turnyh rastenij [栽培植物的生理学和生物化学]。高尔基,1985,p. 97-106。
17. Lobanov VG,Shcherbin VV 食用植物油的最佳脂肪酸组成。Izv.
武佐夫。 Pishchevaya tekhnologiya [高等教育机构论文集。食品技术],2003年,第1期。 5-6,p. 28-30。
18. Lobanov VG,Shcherbin VV 食用植物油的最佳脂肪酸组成。Izv.
武佐夫。 Pishchevaya tekhnologiya [高等教育机构论文集。食品科技],2003年,第1期。 4,p. 21-23。
19. Loskutova GA,Bajkov VG,Starkov AV,Medvedev FA 水果Hyppophaë rhamnoides L. Rastitel nye resursy
的脂肪酸脂的组成[植物资源],1989 年,第 19 期。 1,p.
97-103。
20. Lamb M. Biologiya starenia [衰老生物学]。莫斯科,Nauka 出版社,1980 年。174 页。
21. 马丁森 EA, 朱可夫 NA 药物制剂生产方法的改进
“玫瑰果油”。 Rastitel nye resursy [植物资源],2003年,第1期。 3,第 3 页。 137-142。
22. Meerson FZ Adaptacionnaya medicina: mekhanizmy stressa i zashchitnaya Adaptaciya
[适应医学:压力和保护性适应的机制]。莫斯科,Rossija Publ.,1993 年。331 页。
23. Nadirov NK Tokoferoly i ih ispol zovanie v Medicine i sel skom hozyajstve [生育酚和
它们在医学和农业中的应用。莫斯科,Nauka Publ.,1991 年。336 页。
24. Olovnikov AM 线性 DNA 分子末端复制不足问题。Dokl. AN SSSR
[AS USSR 论文],1971 年,第 201 卷,第 1496-1498 页。

25. Pantzaris TN 棕榈油使用袖珍指南。
马来西亚出版,1995年,158页。
26. Petrov RV, Ataullakhanov RI Kletochnye membrany i immunitet [细胞膜和
免疫]。莫斯科,Vyssshaya shkola 出版社,1991 年。142 页。
27. Samofalova LA,Lisitsyn AN,Grigoryeva VN,《大麻油的品质和脂肪酸组成》。《石油和脂肪工业》,2002 年,第
1 期,第 24-26 页。
28. Selye G. Ot mechty k otkrytiyu [从梦想到发现]。莫斯科,进步出版社,1987 年。
368 页
29. Skulachev VP 生物体的衰老是一种特殊的生物功能,而不是衰老的结果
复杂生命系统崩溃的原因:魏斯曼假说的生化验证。《Biohimiya》[生物化学],1997 年,第 62 卷,第
1394-1399 页。
30. Khanturgaev AG,Badmatsyrenov BV,Shiretorova VG,Khantugareva GI 通过乙醇提取从西伯利亚松籽中提取雪
松油。伊兹夫。武佐夫。 Pishchevaya tekhnologiya [高等教育机构论文集。食品科技],2003年,第1期。 1,p。
34-37。
31. Shcherbakov VG Biohimiya i tovarovedenie maslichnogo syr ya [生物化学和商品农业油原料]。莫
斯科,Agropromizdat 出版社,1991 年。304 页。
32. Yarilin AA 皮肤和免疫系统。Kosmetika i medicina [化妆品和药物],2000 年,
第 2 卷,第 5-13 页。
33. Yashin A.Ya., Yashin Ya., Chernousova NI Pishchevaya promyshlennost [食品工业],
2006,第2期,第10页。
34. 亚辛,A.Ya.,亚辛,Ya.I. Pribory i avtomatizaciya [设备与自动化],2004 年,第 1 期。 11、
第 45 页。
35. Deiana M.,Rosa A.,Cao CF 等人。 J.阿格里克。食品化学。 2002 年,第 50 卷,第 17 页。 4342-4346。
36. Del Carlo M.,Sacchetti G.,Di Mattia C. 等人。 J.阿格里克。食品化学。 2004 年,第 52 卷,第 17 页。 4072-4079。
37. Hayflick L.《我们如何以及为何衰老》。纽约 Ballantine Books 出版社,第 30 页。
38. Manna C.,D´Angelo S.,Migliardi V. 等人。 J.阿格里克。食品化学。 2002 年,第 50 卷,第 17 页。 6521-6526。
39. Mannino S.,Buratti S.,Cosio MS,Pellegrini N. Analyst.,1999 年,第 24 卷,第 24 页。 1115。

40. Mateos R., Dominguez MM, Espartero JL, Cert AJ Agric. Food Chem. 2003, 卷 51, 页。7170–7173。
41. Lavelli VJ Agric. 食品化学. 2002, 第 50 卷, 第 7754-7758 页。
42. 欧文 RW, 贾科萨 A., 赫尔 WE 等人。柳叶刀 Oncol。 2000 年, 10 月 1 日, 第 14 页。 107-112。
43. 佩莱格里尼 N., 维西奥利 F., 布拉蒂 S., 布里根蒂 FJAgric。食品化学。 2001 年, 第 49 卷, 第 49 页。 2532–2538。
44. 罗迪斯 PS, 卡拉萨诺斯 VT, 曼察维努 AJ 阿格里克。食品化学。 2002 年, 第 50 卷, 第 17 页。 596–601。
45. Simopoulos APJ Nutr。 2001 年, 第 131 卷, 第 14 页。 3065
46. Vissers MN, Zock PL, Katan MB 欧洲。 J. 克林. 营养。 2004 年, 第 58 卷, 第 17 页。 955-965。
47. Khasanov VV 抗氧化剂的研究方法。 Hasanov VV, Ryzhova GL, Mal'ceva EV Himiya rastitel'nogo syr'ya [植物原料化学], 2004 年, 第 1 期。 3, 第 3 页。 63–75。
48. Müller, L. 通过铁还原测量类胡萝卜素的比较抗氧化活性
抗氧化能力 (FRAP)、ABTS 漂白试验 (aTEAC)、DPPH 试验和过氧化物自由基清除试验 / L. Müller, K. Fröhlich、
V. Bühm // 食品化学。 –2011。 –V. 129, –P。
139–148。 63
49. Alam, MN 体内和体外抗氧化活性评价方法综述 / MN
Alam, NJ Bristi, M. Rafiquzzaman // 沙特制药公司。 –2013 年。 –V。 21、-P。 143–152。
50. Yashin A. Ya., Yashin Ya., Chernousova NI 等. 抗氧化剂的测定方法
食品和膳食补充剂的活性。《测量世界》, 2012 年, 第 1 期, 第 30-35 页。
51. Trineeva OV, Safonova EF, Slivkin AI , Safonova II 抗氧化活性测定
药理学中使用的植物油和油提取物。 Zavodskaya laboratoria. Diagnostika materialov [工厂实验室。材料诊断],
2013 年, 第 79 卷, 第 2 期, 第 26-27 页
52. Naumova NL 研究食品抗氧化活性问题的现代观点。
Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta [南乌拉尔国立大学公告], Seriya:
Pishchevye i biotekhnologii [系列: 食品和生物技术], 2014 年, 第 2 期。 1. 第 5-8 页。 88。
53. Smirnov VA, Smirnova VV, 测量生物物体抗氧化活性的现代方法。《现代计量学年鉴》, 2015 年, 第 2 期, 第 173 页。
248–279。

第 23 章

抗衰老和长寿的体育锻炼和健身范例

陈凯信¹, 德米特罗·克洛科尔²

¹德国巴登研发实验室有限公司

²欧洲健康国际集团, 马来西亚, 乌克兰

电子邮件: dr.dmytroklokolmd@gmail.com

介绍

衰老是一个自然的、多维的生理复杂过程, 受多种因素影响。

这些因素可分为内在因素 (与遗传因素有关) 和外在因素 (与社会心理和环境因素和/或疾病的影响有关)[1, 2]。

尽管人们或多或少了解了这种现象的生物学意义, 但其性质和相关机制仍不清楚。虽然目前还没有明确的干预措施

已证明可以延长寿命, 某些范例已被证明可以影响衰老过程: 体力活动 (PA)、健康饮食和心理健康。

衰老可分为三种类型 [3]: 正常衰老、病理衰老和成功衰老。这种划分有助于理解体育锻炼对长寿、寿命和健康寿命的影响。

正常衰老是指与基因相关的生理功能和过程的衰退。当身体的生理储备不再能适应环境挑战时, 衰老会导致虚弱。与此主题相关的最重要的生理过程包括心肺健康和骨骼肌功能的变化, 因为它们对生活质量、功能独立性和死亡率有重大影响。

病理性衰老是指由各种情况引起的加速衰老, 包括生命过程中发生的疾病或创伤: 心血管疾病、代谢

异常、癌症、痴呆、心理障碍、行动障碍和感觉障碍。这些情况通常与营养不足和营养不良有关,而营养不足和营养不良本身又与老年人预后较差有关 [4]。

成功老龄化是指在没有慢性疾病的情况下,保持身心健康和功能独立性,具有适应变化的能力,以及弥补局限性的能力。

成功老龄化的能力因人而异。欧洲 SHARE 研究表明,成功老龄化占 50 岁以上非机构化人口的 1.6-21% [5]。成功老龄化与进行体育锻炼的能力和身体健康密切相关。

未经训练的人每十年有氧适应能力会下降 5-10%。有氧能力下降的速度并不是线性的,而是随着年龄的增长而急剧加快。它涉及心血管系统携氧能力的变化 [6-10]。

肌肉减少症是指与年龄有关的肌肉质量和肌肉力量下降。其特征是收缩蛋白含量减少,并被细胞内和细胞外脂质和结构蛋白取代 [11]。肌肉减少症的特征是 II 型纤维 (快肌纤维) 优先减少,这会影响运动的力量和速度。肌肉组织数量和质量的下降可能在 40 岁之前开始发生,并在成年后期逐渐恶化。肌肉强度可能是肌肉功能障碍的更佳指标,因为它是衰老过程中可能发生的功能衰退的有力预测指标 [12-14]。

除了心血管和肌肉系统的变化外,骨骼对运动量会随着年龄增长而发生改变[15]。

如上所述,随着年龄增长,体力活动减少,同时伴随生理参数的变化,而生理参数决定着人体的体能。肌肉功能和心肺功能受到影响,体力活动减少,相互作用,形成恶性循环 (图 1)。

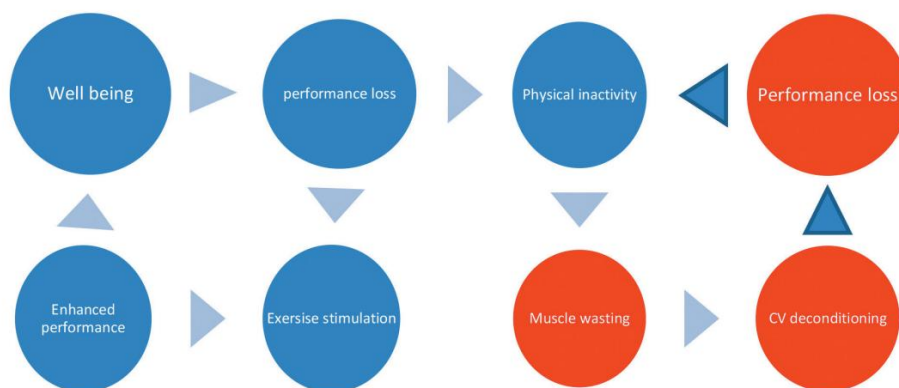


图 1.不活动的“恶性循环”和定期体育锻炼的积极影响 (摘自 Gremeaux V 等人,Maturitas,2012 年)。

体能训练的定义是“任何使用骨骼肌的情况,无论目的是什么,与静息状态相比,伴随着能量消耗的增加”[16]。体能训练包括日常生活活动、休闲时间和娱乐性体能训练以及体育运动。体育活动的定义是“体能训练的一个子集,以运动和/或比赛的形式进行,由体育组织推动,专门化和组织化”[16]。“运动”一词更具体地用于描述有计划、有条理和重复性的体能训练,其目的是维持或改善健康

和健身。

运动对衰老过程产生积极影响的机制

心脏保护和心肺机制

降低风险的最终途径主要是通过改善内皮功能,防止或减少斑块形成,从而降低缺血事件的风险,以及影响心血管功能的自主神经控制,从而降低突发

心脏死亡。

有氧适能,通过心肺运动测试客观测量并表达

作为最大全身耗氧量或VO2max,是老年人全因死亡率、心血管疾病、健康状况和功能能力的最强预测指标之一 [17]。因此, VO2max

随着衰老过程而下降,一般需要15-18 ml/kg/min才能维持日常生活活动能力[18]。

有报道称,接受耐力训练的老年受试者的最大摄氧量与久坐的年轻受试者的最大摄氧量相似,而定期锻炼可以部分抵消每十年5-10% 的最大摄氧量的下降[19, 20]。

耐力训练对提高老年人的最大摄氧量有益:身体健康、没有重大疾病或合并症且能够参加高强度耐力训练的参与者的最大摄氧量提高了约 15%,而基线最大摄氧量较低的老年受试者的最大摄氧量提高了更多

经过训练[21,22]。

随着老年人在总人口中的比例不断增加,近几十年来,中老年 (“大师级”)耐力运动员的数量也在增加[23]。大师级运动员是训练量极大的个体。在大师级运动员中,从小开始运动训练与从大龄开始 (即 40 岁以后)开始运动训练的影响尚不清楚。然而,一些老年人表现出一种非常独特的生理表型,被称为 “异常成功的老龄化”[24]。这些人可能会提高他们在年轻时取得的表现。大师级运动员的巅峰运动表现每年都在持续提高。因此,在过去三年中

几十年来,纽约马拉松优秀跑者的跑步时间(64岁以上的男性和44岁以上的女性)均显着减少。

对肌肉减少症的影响

阻力训练既能增加肌肉质量,又能在很大程度上增加肌肉群产生的力量[25-27]。研究表明,特定的干预措施也能提高肌肉力量,即在高速收缩时产生力量的能力;对于老年受试者而言,肌肉力量似乎比最大力量更重要,因为它能保持其功能独立性和生活质量[28, 29]。阻力训练与老年人上半身和下半身力量的改善之间存在密切关联[30]。由于力量下降与功能缺陷和疾病共病密切相关,因此力量的提高有助于维持独立性、健康和整体幸福感。与年轻人相比,老年人在力量训练中表现出的力量、等长力量和动态力量的相似增益[31]。这些改善似乎与肌肉质量、肌肉募集和结缔组织的改善有关,因为尽管老年人的蛋白质合成程度相似,但肌肉尺寸并没有显着增加[32-34]。

对骨量和矿物质密度的影响

人们已经彻底研究了通过运动对骨骼施加机械负荷,以积极改变骨骼结构(包括骨量)的可能性[35]。这些影响归因于应变,应变定义为骨骼尺寸在变化的负荷下发生的微小变化[36]。高应变率和异常应变分布与成骨反应呈正相关。机械刺激可以通过改变骨保护素(OPG)/核因子B受体激活剂配体(RANKL)比率来抑制破骨细胞的形成和活性,从而使OPG受益[37, 38]。已知OPG在人类中具有骨保护作用,通过充当诱饵受体并与RANKL结合来防止过度骨吸收,从而抑制破骨细胞中的核因子B,核因子B是免疫相关基因的转录因子,也是炎症和细胞分化的关键调节因子[39]。此外,骨矿物质密度(BMD)似乎只会在直接参与进行特定类型运动的骨骼中增加。Cochrane合作组织最近的系统回顾报告称,运动对BMD的影响在统计学上和临床上都相对较小。与对照组相比,改善股骨颈BMD最有效的运动类型是下肢非负重高强度阻力训练,而对脊柱BMD最有效的干预措施是由多种运动组成的组合运动计划[40]。

体力锻炼对端粒长度的影响

已知染色体端粒长度与预期寿命有关。随着年龄的增长,端粒酶的活性会降低,端粒会缩短。因此,端粒长度被视为青春的生物学指标。PA 有助于保持端粒长度 [41]。与经常锻炼的人相比,休闲时身体活动较少的人端粒长度较短。锻炼者和非锻炼者之间的平均长度差异为 200 个核苷酸,大约相当于 10 年。

体力锻炼对认知功能的影响

认知功能是老年人发病率和死亡率的独立预测因素 [42, 43]。体育锻炼和训练可以改善认知能力,无论是短期还是长期 [44, 45]。每周 3 次,每次 60 分钟的有氧运动,持续 6 周,就足以改善某些认知参数。

体力活动和体能是两种不同但又相互关联的衡量指标。体力活动是一种可选行为。体能是一种已达到的状态或表现和功能状态。虽然定期体力活动可以改善生理健康,但体能水平限制了体力活动量,并且也在很大程度上受遗传因素的影响。

这两个变量可能独立或同时影响寿命 (表1)。

表 1.体力锻炼与寿命关系的里程碑和标志性研究

研究描述	参考
从事剧烈运动的男性死亡率仅为不从事剧烈运动的男性的一半	英国公务员研究 (Morris JN, Everitt MG, Pollard R., Chave SPW, Semmence AM : 闲暇时剧烈运动 : 预防冠心病。柳叶刀 2 : 1207-1210, 1980 年。 Chave SPW, Morris JN, Moss S., Semmence AM : 闲暇时间剧烈运动与死亡率 : 针对男性公务员的研究。J. Epidemiol. 社区健康 32:239-243, 1978.)
随着体力活动的增加,死亡率下降,这种趋势甚至在 70-84 岁的男性中也能看到。在所有男性中,每周消耗热量超过 2,000 千卡的人估计平均比每周消耗热量不到 500 千卡的人多活 2 年。从不运动的生活方式转变为积极的生活方式对长寿有益,即使是老年男性也是如此。更剧烈的活动 (至少 4.5 MET) 似乎比强度较低的活动更有益。	哈佛校友健康研究 (Paffenbarger RS Jr., Hyde RT, Wing AL, Hsieh Cc. : 大学校友的体力活动和长寿。N. Engl. J. Med. 315:399-401, 1986。 Paffenbarger RS Jr., Hyde RT, Wing AL, Lee IM., Jung DL, Kampert JB : 男性体力活动水平和其他生活方式特征的变化与死亡率之间的关系。N. Engl. J. Med. 328:538-545, 1993 年。 Lee IM., Hsieh Cc., Paffenbarger RS Jr. : 男性运动强度与寿命 : 哈佛校友健康研究。JAMA 273:1179-1184, 1995 年。)
随着男性体力活动的增加,死亡率下降。剧烈活动 (而非非剧烈活动) 与较低的全因死亡率相关。	美国铁路研究 (Slattery ML, Jacobs DR Jr., Nichaman MZ : 休闲时间体力活动与冠心病死亡 : 美国铁路研究。循环 79:304-311, 1989 年。)
体力活动水平高的男性比体力活动水平低的男性死亡率低。这种益处随着寿命的延长而逐渐减弱 ; 因此, 研究人员推测体力活动可以避免过早死亡, 但不能延长寿命。	芬兰男性研究 (Pekkanen J., Marti B., Nissinen A., Tuomilehto J., Punsar S., Karvonen M. : 高强度体力活动可降低过早死亡率 : 对芬兰中年男性进行 20 年的跟踪调查。柳叶刀 1 : 1473-1477, 1987 年。)
不活动男性和女性的死亡率比活动男性和女性高出 50-290%。	芬兰男性和女性的研究 (Salonen JT, Puska P., Tuomilehto J. : 体力活动与心肌梗塞、脑卒中及死亡风险 : 芬兰东部的一项纵向研究。Am. J. Epidemiol. 115:526-537, 1982 年。)

中度活跃的男性比不活跃的男性死亡率低 27%。 最活跃的三分之一与不活跃的三分之一的死亡率并没有显著差异。	多重危险因素干预试验 (Leon AS,Connett J.,Jacobs DR Jr.,Rauramaa R.:休闲时间体力活动水平与冠心病及死亡风险:多重危险因素干预试验。JAMA 258: 2388-2395,1987。)
中度活跃的男性死亡率比不活跃的男性低 6-39%。 即使在 90 岁以下的老年男性中,也观察到了体力活动的好处。	基督复临安息日会研究 (Lindsted KD,Tonstad S.,Kuzma JW:基督复临安息日会男性的体力活动和死亡模式自我报告。J. Clin. Epidemiol. 44: 355-364, 1991.)
不活动男性和女性的死亡率比活动男性和女性高 27-48%。 即使在 70 岁以上的受试者中,也观察到了体力活动的好处。	阿拉米达县研究 (Kaplan GA,Seeman TE,Cohen RD,Knudsen LP,Guralnik J.:阿拉米达县研究中老年人的死亡率:行为和人口统计风险因素。Am. J. Public Health 77:307-312,1987)
65 岁以上高度活跃的男性和女性的死亡率比不活跃的男性和女性低 23-55%。中等活跃的男性和女性的死亡率与不活跃的男性和女性没有显著差异。	老年流行病学研究的既定人群 (Kaplan GA,Seeman TE,Cohen RD,Knudsen LP、Guralnik J.:阿拉米达县研究中老年人的死亡率:行为和人口统计风险因素。Am. J. Public Health 77:307-312,1987。)
体质最差的五分之一男性的死亡率比体质最强的五分之一男性高出 244%。在女性中,这一差异为 365%。从体质不佳变为体质健康的男性比体质不佳的男性死亡率低 44%,甚至在 60 岁以上的人群中也观察到了这种好处。	健美操中心纵向研究 (Blair SN,Kohl HW III,Paffenbarger RS Jr.,Clark DG,Cooper KH,Gibbons LW:身体健康和全因死亡率:对健康男性和女性的前瞻性研究。JAMA 262:2395-2401,1989 年。 Blair SN,Kohl HW III,Barlow CE,Paffenbarger RS Jr.,Gibbons LW 和 Macera CE:身体健康与全因死亡率的变化:对健康与不健康男性的前瞻性研究。JAMA 273:1093-1098,1995 年。)
随着男性身体素质的下降,死亡率上升。	美国铁路研究 (Slattery ML,Jacobs DR Jr.:身体健康与心血管疾病死亡率:美国铁路研究。Am. J. Epidemiol. 127:571-580, 1988.)
体质不健康的男性的死亡率比体质健康的男性高出 80-190%。	脂质研究诊所死亡率

迄今为止,规模最大的关于身体素质和健康结果的研究是有氧运动中心纵向研究。共有 10 244 名男性和 3 210 名女性,年龄在 20-60 岁以上,主要是白人,社会经济地位中上,在德克萨斯州达拉斯的库珀有氧运动研究所接受了预防性医学检查 [46]。作为评估身体素质的一种方法,男性和女性接受了最大跑步机运动测试。Blair 等人然后根据身体素质将受试者分为五组。对受试者平均进行了八年以上的随访。随着身体素质的提高,男性和女性的死亡率呈下降趋势。身体素质最差的 20% 的男性比身体素质最好的 20% 的男性死亡率高 244%。在女性中,相应的差异为 365%。身体素质最差的五分之一和身体素质第二差的五分之一之间的死亡率差异最大。

即使在进一步调整吸烟、收缩压、血清胆固醇、血糖、身体质量指数和父母冠心病病史后,这些观察到的差异仍然存在。

在行为和环境风险因素方面,身体健康与死亡率呈负相关。据估计,男性中通过保持身体健康可以避免的死亡比例为 9.0%,排在避免高血清胆固醇 (11.2%)和父母均未死于冠心病 (10.1%)之后,位居第三。对于女性来说,身体健康是最重要的特征,在随访期间可能避免 15.3% 的死亡。

毫无疑问,经常进行身体活动的受试者的预期寿命会延长 0.43 至 6.9 年 (平均标准差为男性 2.9 ± 1.3 年,女性 3.9 ± 1.8 年)[47-52]。

预期寿命估计中包含的身体活动最活跃的群体参与了处于中度至高度休闲时间或休闲时间和全天活动中[53-56]。

与不运动的人相比,经常进行闲暇时间和/或日常生活中的体育锻炼可使死亡率平均降低 35%。假设死亡率降低 40% 对应预期寿命增加 5 年,则经常进行体育锻炼应可使平均预期寿命增加约 $(31\% \text{ 至 } 35\%)/40\% \times 5$ 年或 3.9 至 4.4 年 [57]。其他高质量研究考虑了可能影响死亡率的混杂因素,报告称,与不运动的人相比,经常进行体育锻炼的人预期寿命增加 0.43 至 4.21 年 (表 1)。

闲暇时间的体育活动似乎比总体力活动更能有效地提高预期寿命:女性因总体活动可延长预期寿命 3.4 年,因闲暇时间活动可延长预期寿命 4.7 年,男性则分别因总体活动可延长预期寿命 1.9 年和 3.9 年。

另一项研究调查了体能变化对死亡率的影响,该研究调查了 9777 名年龄在 20-82 岁之间的男性,他们在 1970 年至 1989 年期间接受了两次预防性体检 [58]。该研究涉及 6819 名健康个体和 2958 名患有各种慢性疾病的不健康个体。

平均检查间隔为 4.9 年。使用最大跑步机运动测试评估身体健康状况。评估了各种死亡率预测指标有利变化所带来的益处大小。在调整年龄、健康状况、基线健康水平、吸烟、收缩压、血胆固醇、葡萄糖耐量、体重、冠心病家族史和检查间隔后,从不健康变为健康与死亡率风险降低约 60% 相关,而戒烟与死亡率风险降低约 50% 相关。

至于精英运动员的预期寿命,他们的平均预期寿命比非运动员低 5.0 年到高 8.0 年。有氧耐力运动平均可使预期寿命高 4.3 至 8.0 年,而团队运动则平均可使预期寿命低 5.0 年到高 5 年左右。力量运动的运动员预期寿命略高于正常体力活动者(表 2)。

所有研究都证明耐力运动员的预期寿命有所增加,增加的年数在 2.8 到 8.0 年之间。这一增长甚至高于队列研究中进行剧烈体育锻炼的人的预期寿命。在团队运动和其他体育项目中,预期寿命可能低于或高于对照组。但是,除了他们在活跃运动生涯中的体育锻炼之外,没有关于其他混杂因素(如吸烟、食物和酒精消费)的调整数据。

特别感兴趣的是估计混杂因素与身体活跃程度与预期寿命的关系[59-62]。

理想情况下,由于针对其他死亡风险因素(如动脉高血压、糖脂代谢受损、冠状动脉疾病、中风和恶性肿瘤)的协同作用,预期寿命的实际增长会更高(表 3)。不吸烟、体重正常且身体健康的男性比吸烟、超重和身体不健康的男性平均寿命长 12 年(95% 置信区间,8.6 至 14.6 年)[63]。不吸烟且遵循健康饮食的人是身体活跃且只适量饮酒的人,他们的平均预期寿命比不遵循这些健康生活行为的人长 11.1 年[64]。

表2.不同运动项目对个体平均寿命的影响

体育活动或运动类型	对寿命的影响 (+增加; - 减少)	来源
耐力运动 (来自 哈佛和耶鲁)	+6.3	普劳特 (1972)
耐力运动 (长跑、越野滑雪)	+5.7	Sarna 等人[1993]
耐力运动 (越野滑雪)	+2.8 至 +4.3	Karvonen[1974], Karvonen 等人[1977]
耐力运动 (环法自行车赛)+8.0		Sanchis-Gomar 等人[2011]
力量型运动 (投掷运动、摔跤、举重、拳击)	+1.6	Sarna 等人[1995], 莎娜与卡普里奥 [1994]
团队运动 (冰球、足球、篮球、其他户 外运动)	+4.0	Sarna 等人[1995], 莎娜与卡普里奥 [1994]
团队运动 (棒球)	5.0	阿贝尔和克鲁格[2005]
团队运动 (棒球)	+4 至 5	阿贝尔和克鲁格[2005]
团队运动 (德国国际足球运动员)	(+0.6 至 -3.2)	Kuss 等人[2011]

所有研究均由世界各地不同的研究人员进行,结果均表明,身体活跃、身体健康的个体过早死亡的可能性显著降低,而且更有可能享受长寿。

由于体力活动或体能与全因死亡率之间存在反比关系,因此体力活动引发的生理机制在预防慢性疾病发展方面发挥着重要作用,从而可以延长寿命并最终提高寿命。

PA 对死亡率的中间预测指标 (如体重、血压、血脂水平和葡萄糖耐量)有明显益处。此外,不爱运动的人如果养成积极的生活方式,也会受益,而那些有遗传倾向的长寿者则不是那些能够进行更高水平身体活动的人 [65-69]。

表 3.慢性退行性疾病对寿命的影响

风险因素	PA 对风险因素的影响	来源
2 型糖尿病	发病率降低28-59%	Adami Walker 等人（2010 年） ， Warburton 等人（2010 年）
肥胖	维持体重或可能减轻体重	Pedersen 和 Saltin (2006)
血脂异常	高密度脂蛋白 (HDL) 增加 11%	GAKelley 和 KSKelley (2014)
高血压	轻度至中度降低平均值	Pedersen 和 Saltin (2006)
中风	发病率降低27-40%	沃伯顿等人。 (2010),雷 默斯等人。 (2013)
结直肠癌	发病率降低30-40%	Adami 等人（2010 年） ， 哈勒和勋伯格（2009） ， Warburton 等人（2006 年,2010 年）
乳腺癌	发病率降低20-50%	阿达米等人。 （2010） ， Monninkhof 等人。 （2007） ， Warburton 等人（2006 年）

PA 有助于延缓和逆转与年龄相关的慢性疾病和退化性疾病,最终在很大程度上延长寿命,其益处在于降低代谢综合征（脂质和葡萄糖代谢）、肥胖、动脉粥样硬化疾病、高血压的发病率,改善身体成分。PA 与有氧运动（也称为有氧运动）一起,通过改善内皮功能、改善冠状动脉循环、刺激心肌血运重建、促进心肌自噬以及整体改善心脏代谢状态，对心肌有直接有益作用。

除了降低动脉粥样硬化、代谢和高血压疾病的发病率（表 4）之外,最近的研究表明,PA 还可以降低某些部位癌症的发病率,例如结肠癌,以及可能的女性和男性生殖系统癌症[70, 71]。

表4.运动训练对衰老过程产生积极影响的生理机制

受影响的系统	运动训练的保护机制
内皮组织	改善内皮功能和钝化动脉粥样硬化斑块
一般全身效应	减少全身炎症
心血管危险因素控制改善	高密度脂蛋白胆固醇浓度升高 降低甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇 降低血压 减少体内脂肪量 降低胰岛素抵抗并改善 葡萄糖代谢
心肌电传导性	对心血管功能自主神经调节的有益影响
血液凝固	潜在的抗血栓和抗血小板作用
心脏内在机制	缺血预处理可降低心肌 长期缺血造成的损伤 预防再灌注诱发的心室 心律失常
最大摄氧量(VO2max)提高	降低全因死亡率和心血管死亡率 提高功能能力、生活质量和日常生活能力 改善肺功能 改善中枢血液动力学（心输出量/每搏输出量） 改善骨骼肌代谢（肌肉血流量、 O2 利用率、线粒体功能）
改善骨骼肌功能（抵抗力 训练）	提高肌肉质量和肌肉群的力量 提高肌肉力量（高收缩速度下产生力量） 改善肌肉质量、肌肉募集和结缔组织 减少功能缺陷和疾病合并症 提高生活质量 (QoL) 和 IADL 表现
骨矿化	骨矿物质密度和超微结构的改善
改善染色体功能	提高端粒酶活性 端粒酶长度减少较少
中枢神经系统、认知	改善认知功能（有氧训练和阻力训练）

体力活动强度与健康影响之间的相关性

EPIC-Norfolk 研究是一项以人群为基础的队列研究,研究对象为 25,639 名年龄在 40 至 79 岁之间、居住在英国诺福克的男性和女性,这些研究对象于 1993 年至 1997 年间从社区全科医生那里招募而来,如前所述 [72]。总共观察、跟踪和分析了 14,599 名男性和女性,并重复测量了他们的身体活动 (至少是基线和最终的跟踪评估)。研究使用以下公式测量了 PA 能量消耗 (PAEE),包括职业和休闲时间的 PA:

$$\text{PAEE (kJ/kg/天)} = 0 \text{ (久坐或无工作)} + 5.61 \text{ (站立工作)} + 7.63 \text{ (体力工作)} + 0 \text{ (无LTPA)} + 3.59 \text{ (每周LTPA为0.1至3.5小时)} + 7.17 \text{ (每周LTPA为3.6至7小时)} + 11.26 \text{ (每周LTPA>7小时)}。$$

这项前瞻性队列研究发现,无论过去的体能水平如何,增加体能轨迹与预防各种原因导致的死亡、心血管疾病和癌症之间存在保护性关联 (图 2)。这些关联也与几个已知风险因素的水平和变化无关,例如总体饮食质量、体重指数、病史、血压和血脂状况。

生命中任何时候较高的 PA 水平都可以预防死亡。将 PAEE 提高 1 kJ/每年增加 10 千焦/千克/天的体力活动 (相当于基线时不活动,然后在 5 年和 10 年后分别将体力活动增加到 5 千焦/千克/天和 10 千焦/千克/天)可使全因死亡风险降低 24%。随着时间推移,体力活动增加可使寿命延长,例如,每天增加 10 千焦/千克可使死亡风险降低 30%。

作为参考,5 kJ/kg/天对应于世界卫生组织每周 150 分钟中等强度体力活动的最低体力活动指南,10 kJ/kg/天对应于

世卫组织建议每周进行 300 分钟中等强度的体力活动,以增强健康好处。

已经达到最低体力活动建议 (每周 150 分钟中等体力活动)的成年人通过维持或进一步增加体力活动水平,可获得显著的长寿益处。体力活动维持水平中等和维持水平较高的人的死亡风险分别降低了 28% 和 33%,而这两个基线组中体力活动增加的人的死亡风险又降低了约 10%。

已经达到世界卫生组织更高体能水平 (每周 300 分钟中等体能水平)的成年人,如果将体能水平提高到每天 14 kJ/kg 以上,则可进一步延长寿命。这一能量消耗相当于建议最低体能水平 (每周 450 分钟中等体能水平)的大约三倍。

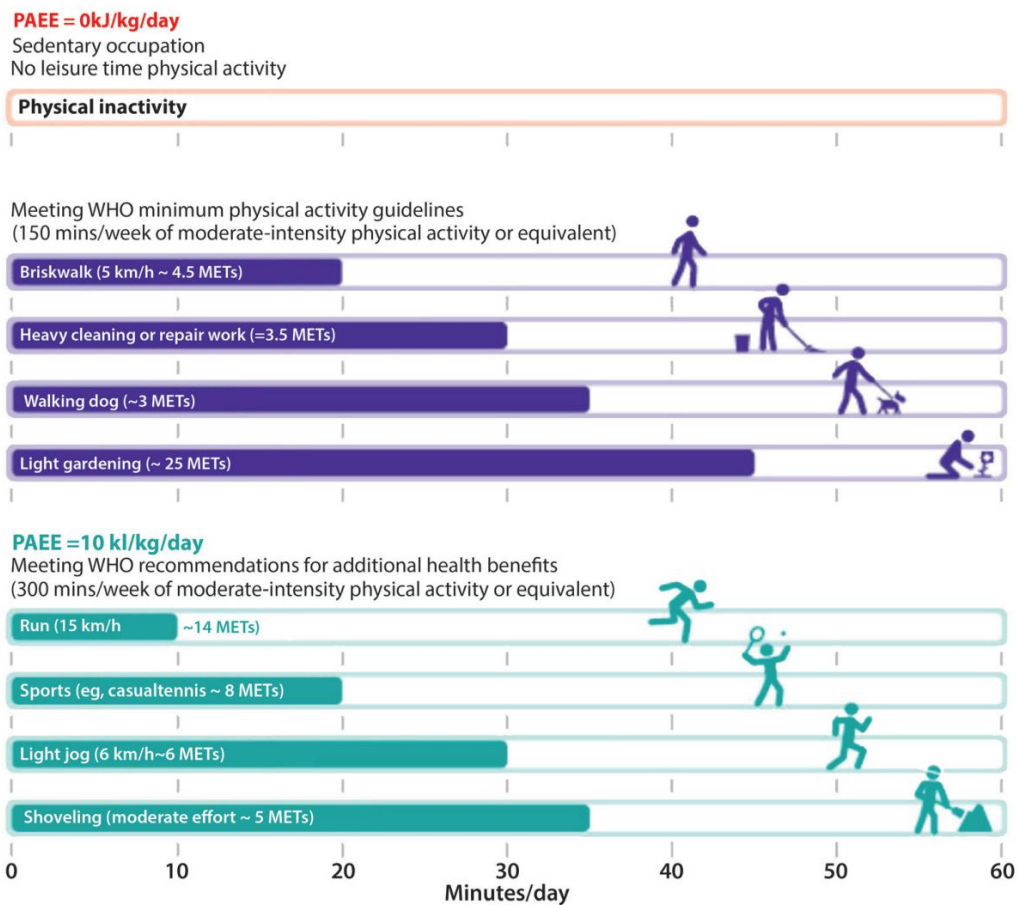


图 2.休闲时间和工作期间进行的常见活动的体力活动能量消耗 (PAEE)。MET =任务代谢当量。

WHO=世界卫生组织（来自 Mok A 等人,BMJ,2019 年）。

当以前活跃的人减少活动量时,体力活动量带来的长寿益处会有所降低。与长期不活跃的人相比,体力活动量减少程度中等和高度减少的人的死亡风险分别降低了 10% 和 20%。

对于中度维持者和高度维持者来说,死亡风险分别降低了 28% 和 33%。低度增加者的死亡风险也略低于高度减少者（分别比持续不活动的参考组低 24% 和 20%）,但两者的死亡风险都高于中度维持者（风险低 28%）。这些发现支持对各种生物和生理机制的研究:血管功能 [73]、新型脂质 [74]、自主神经系统活动 [75]。

前瞻性城市农村流行病学 (PURE) 研究中对高收入国家的数据进行的汇总分析显示,中等基线体力活动（每周 150 至 750 分钟的中等强度体力活动)与死亡风险降低 31% 相关。

体力活动**和**体力活动强
度与体力活动和体力活动程度密切相关。医学上用“体力活动”一词来描述老年人中一个群体,他们看起来比同龄人更虚弱、更脆弱,尽管他们有相似的合并症、人口统计学、性别和年龄 (表 5)[76,77]。

表 5.与虚弱相关的变化

肌肉和骨骼变化： ↑ 肥胖 ↓ 肌肉量 ↓ 握力 ↓ 骨密度 ↓ 步速 ↓ 体重 血清标志物： ↓ 血红蛋白 ↓ 抗氧化剂 ↑ 白蛋白 ↑ 氧化产物 代谢标志物： ↑糖化血红蛋白 ↓ 肾小球滤过率	荷尔蒙变化： ↓脱氢表雄酮 ↓ 睾酮 ↓ 维生素 D3 水平 ↓胰岛素样生长因子-1 ↑甲状旁腺激素 炎症标志物： ↑ CRP ↑ IL6 ↑肿瘤坏死因子α 干细胞变化： ↓ % 循环骨祖细胞 (COP) ↓ COP 层蛋白 A

虚弱综合征的治疗矫正方法

运动处方建议

虽然虚弱症无法治愈,但运动被认为是改善虚弱成年人生活质量和功能的最有效干预措施。肌肉力量和活动能力的改善是报告的最成功的变化之一 [78, 79]。

提高老年人以及其他年龄段人群肌肉力量的最简单、最有效的方法是阻力训练 [80-82]。高强度阻力训练可提高肌肉力量、步行速度和爬楼梯能力,而营养补充并不能减轻肌肉无力或身体虚弱 [83]。

至于通过定期 PA 来减少虚弱所需的明显变化的平均持续时间,大多数观察是在 12 个月的随访中进行的 [84]。

2007 年,美国运动医学会 (ACSM) 和美国心脏协会发布了第一份旨在改善和保持老年人健康的体育锻炼建议 [85]。此后,其他机构和组织也发布了类似的建议 [86]。

现行指南建议每周至少进行 5 天 30 分钟中等强度有氧运动,或每周 3 天 20 分钟高强度有氧运动。此外,肌肉力量训练应每周进行 2 天以上,柔韧性训练应每周进行 2 天以上,每次至少 10 分钟,此外还应进行平衡训练,尤其是对于跌倒风险较高的人群。

重要的是,尽管建议每周大多数日子至少进行 30 分钟的中等强度活动,但即使是少量的休闲时间身体活动 (每天 15 分钟,每周 6 天)也能降低总死亡率、心血管疾病死亡率和癌症死亡率 [87]。这些数据应该鼓励更多人将少量身体活动纳入体弱者的日常生活中 [88]。

每日跑步或步行与心血管死亡风险逐渐降低相关,但达到一定程度后,运动对心血管 (CV) 寿命的益处就会消失 (呈反 J 曲线模式)。在每周跑步少于 50 公里或每周步行少于 75 公里的人群中,心血管死亡率显著降低,最高可达 65% [89]。

因此,缺乏运动的人出现不良健康结果的风险最高。最活跃的人,即每天进行剧烈体力活动的人,与适度活跃的人相比,心血管死亡风险更高。

与适度运动组相比,最久坐不动的组心肌梗塞或中风的风险增加 2 倍,死亡风险增加 4 倍。然而,每天进行剧烈运动的人死亡的可能性也大约是前者的两倍

与中等活动量的人相比,中等运动量的人心肌梗死或卒中的风险更低 [90]。与缺乏身体活动量相比,中等运动量可显著降低心血管和全因死亡风险。然而,在更极端的长期耐力运动水平 (通常是高里程跑步) 下,益处可能会停滞甚至下降,肌肉骨骼和心血管并发症的风险也会增加。在中等里程和中等速度以及每周锻炼频率少于 6 天时,益处最大。

另一方面,长期高强度有氧运动与房颤 (AF) 风险增加之间存在很强的相关性 (图 3)。习惯性运动对房颤风险的影响 (如死亡风险) 似乎是非线性的。与久坐不动的人相比,中度活跃的人房颤发生率较低,而长期进行大量剧烈高强度运动的人房颤发生率较高 [91]。

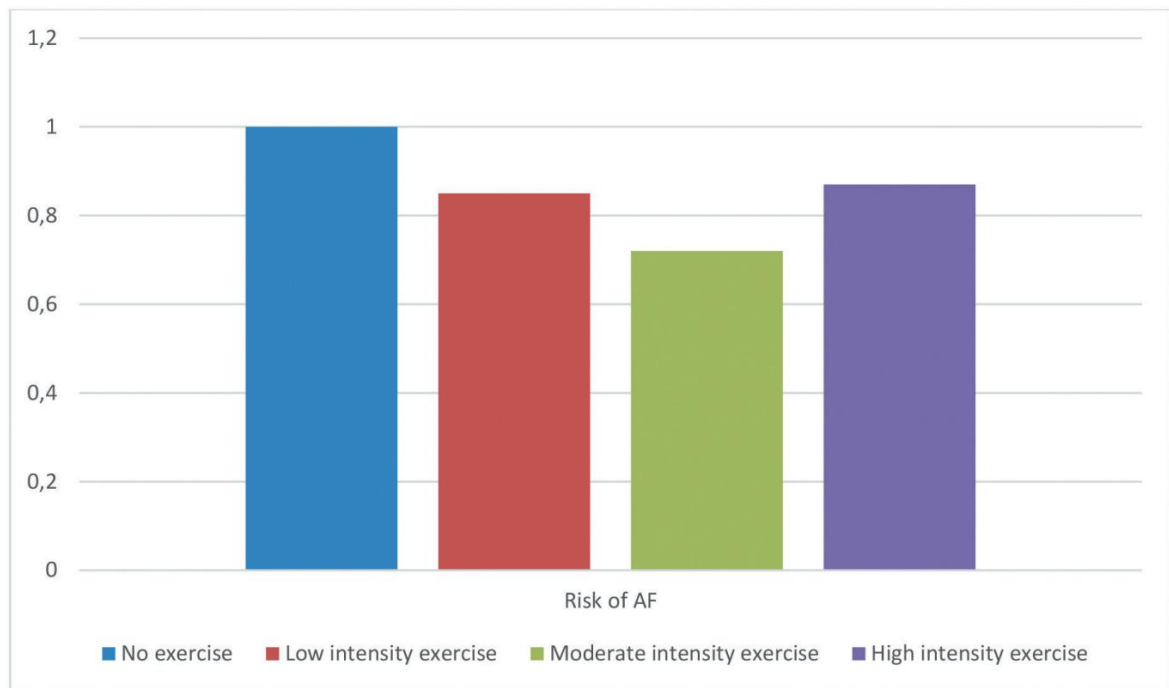


图 3. 65 岁以上成年人患 AF 的风险与运动强度的关系 (Mayo Clinic Proceedings, 2014;89(9))。

30 岁时每周进行超过 5 小时的剧烈运动可能会增加晚年患 AF 的风险。中年时进行中等强度的 PA (例如散步或骑自行车)可降低 AF 风险。中等强度的 PA (例如散步)可将 AF 风险降低约

三分之一。对瑞典每年参加 90 公里越野滑雪比赛的长距离越野滑雪运动员的分析发现,在完成越野滑雪比赛次数最多和完成时间最快的男性和女性运动员中,包括房颤在内的心律失常的发生率更高[91, 92]。

从长寿、预防和抗衰老医学的角度来看,建议的最低临床相关体力活动是每周 5 天进行 30 分钟中等强度有氧运动,或每周 3 天进行 20 分钟高强度有氧运动。此外,肌肉力量训练应每周进行 ≥ 2 天,柔韧性训练应每周进行 ≥ 2 天,每次至少 10 分钟,此外还要进行平衡训练,尤其是对于跌倒风险较高的人。

虽然建议每周大多数日子至少进行 30 分钟的中等强度活动,但即使是少量的休闲时间体力活动(每天 15 分钟,6 天/

一周内,研究人员降低了总死亡率、心血管疾病死亡率和癌症死亡率。

这些数据应该会鼓励更多的人将少量的体育锻炼纳入日常生活。针对心肺健康的有氧运动可能包括步行、骑自行车或游泳,或任何需要大量肌肉、可以持续维持且保持在有氧范围内的动态活动。然而,相当一部分老年人体质虚弱,患有合并症,包括认知障碍、营养不良、功能障碍(如关节炎、脊椎炎)或不良的社会心理状况,这使得体力活动变得困难或不可能。在这种情况下,体育锻炼的主要目的是通过渐进的耐力和阻力训练、柔韧性锻炼和平衡训练来提高肌肉力量、预防和/或逆转残疾并保持独立的日常生活活动。对于体质虚弱的患者,有氧间歇训练也可能是改善身体健康的有用辅助手段。

营养补充

维持身体健康和延缓和/或预防虚弱的治疗和预防方法的第二个方向是使用营养补充剂。

有必要从宏量营养素开始,增加蛋白质和热量的每日摄入量。在主要蛋白质膳食之外补充富含亮氨酸的必需氨基酸非常重要。这有助于通过刺激雷帕霉素靶点(mTOR)信号通路来改善肌肉中的蛋白质吸收和合成[93]。患有肌肉减少症的老年人的最佳蛋白质摄入量为每天每公斤体重 1.0-1.2 克,而正在锻炼的人则需要更高的蛋白质摄入量,每天每公斤体重 >1.2 克[94]。

以蛋白质补充剂的形式摄入更多蛋白质有助于显著增加肌肉质量并提高老年人的椅子站立能力。

对于年长的健康人群(>65 岁),富含亮氨酸和维生素 D 的蛋白质补充剂可预防肌肉减少症的发展并降低致残风险[95]。维生素 D 在虚弱的发病机制和管理以及身体机能的保持中起着重要作用

健身 [96, 97]。维生素 D 主要有两种类型,维生素 D2 和维生素 D3。它们以血清维生素 D、25-羟基维生素 D 或 25(OH)D 血清的形式影响体内可用的维生素 D 量。血清水平是维生素 D 状态的最佳指标,可以作为骨质疏松症 (骨质脆弱)和佝偻病 (骨畸形)的重要指标。

每日服用 ≥ 800 IU维生素D对平衡和肌肉力量有益[98]。或者,单次大剂量服用维生素D也可以改善血清水平[99]。虽然单独补充维生素D不能预防老年人骨折,但补充维生素D与钙结合可以预防致残性腕部骨折[100]。

活性 7-脱氢胆固醇和甲萘醌-7 的组合可实现最佳维生素协同作用,以维持和改善骨密度,以及为心血管系统提供结构和功能支持。活性 7-脱氢胆固醇和甲萘醌-7 共同优化体内钙的代谢和分布。此外,这种组合可实现化合物的最大生物利用度。

研究发现,活性 7-脱氢胆固醇在增加体内血清维生素 D 方面更为有效。

维生素 K 也有两种主要类型:维生素 K1 和维生素 K2。与 K1 相比,K2 (即甲萘醌-7)在循环中停留的时间更长,不会滞留在肝脏中,因此可以重新分布到其他组织 (如骨骼和血管)中,参与多种细胞

流程。

在维生素 K2 亚型中,甲萘醌-7 是特别为本补充剂选择的,因为它是最有益的形式。甲萘醌-7 的吸收效率最高,生物利用度和生物分布最高。



图 4.ImmuneVit MFIII

(由 SBI/SBR 提供,<http://mf3swiss.com/es/immunevit/>)。

ImmuneVit (MF3™, SBI/SBR) (图 4)以活性 7-脱氢胆固醇和甲萘醌-7 的形式产生的协同作用不仅限于优化体内钙的利用率,因为它们还具有抗菌和抗炎特性,可支持免疫系统。K2 还参与调节正常的血液凝固。活性 7-脱氢胆固醇增强了巨噬细胞和单核细胞的抗菌作用,它们是对抗病原体的重要效应细胞。低活性 7-脱氢胆固醇浓度与上呼吸道感染有关,包括流感、慢性阻塞性肺病和过敏性哮喘。

甲萘醌-7 具有多种健康益处,如组织矿化、神经保护、能量代谢和抗炎。研究支持其在心血管疾病、骨关节炎和炎症等慢性衰老疾病中发挥保护作用。

激素生物再生疗法

在评估和调整饮食和运动后,下一步应考虑激素优化计划。睾酮替代疗法 (TRT) 加高热量补充剂 (2108-2416 kJ/天) 表明,与低热量摄入相比,6 个月或 12 个月的随访中虚弱评分没有显著差异 [101]。TRT 可提高肌肉力量并促进葡萄糖和脂质代谢正常化。在女性中,雌激素替代疗法,即使与孕激素联合使用,在绝经后女性中也会增加 5.6 年或 7.1 年的随访后患乳腺癌的风险 [102, 103]。

与此类似,对于没有 PA 的虚弱患者,补充脱氢表雄酮硫酸盐 (DHEA-S) 没有任何益处。接受 DHEA 治疗 2 年的老年受试者没有表现出对身体成分、身体机能或生活质量的有益影响 [104]。

同样,接受胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 治疗 1 年,未改变绝经后女性的骨矿物质密度、脂肪量、肌肉强度、血脂参数和餐后葡萄糖处理指标 [105]。然而,运动员接受短期 IGF-1 治疗 (4-5 周)可促进肌肉质量增加并加速脂肪减少。

干细胞治疗

肌肉质量下降、体能下降和虚弱症发展是一个多因素过程,由遗传和环境因素决定。如前所述,虚弱症与增殖稳态丧失、神经退化、DNA/线粒体突变、自由基积累、促炎标志物升高和免疫衰老增加有直接关系。干细胞耗竭是导致虚弱症及其表观遗传失调的关键机制 [106-108]。

因此,补充干细胞是治疗这种多因素失调的一种有吸引力的方法,也是主要的治疗候选方法。间充质干细胞 (MSC) 是一种多能、自我更新的体细胞干细胞类型,在一定程度上表现出免疫特权特性 [109, 110]。MSC 的优势之一是相对容易获得,易于收集 (骨髓采集)、分离和扩增 [111, 112]。

其他新型治疗选择包括前体 (祖细胞) 干细胞 (PSC)、冷冻有机低温技术 (FOC) 和器官特异性细胞提取物,无论是纳米化的 纳米有机肽 (NOP) 还是线粒体 (MO)。

目前,胎儿前体干细胞疗法已被证实可用于治疗帕金森病、亨廷顿病、癫痫、阿尔茨海默病、唐氏综合症、脑瘫、慢性肝病、内分泌失调、心肌病等疾病。它有可能改善慢性肾病、慢性肺病、软骨退行性疾病、免疫抑制等患者的病情 [113, 114]。PSC 是直接植入的,而不是注射到血液中。注射的细胞需要大约 1 到 2 周的时间才能建立血管网络,表现出成体细胞功能并发挥治疗特性,其中包括激活驻留干细胞、抑制炎症和细胞凋亡、增加细胞分裂率以及成功缓冲氧化应激。安全性和长期有利结果已被记录在案,异种移植已被证明可以完全避免超急性和急性移植血管排斥 [113-116]。

代谢综合征伴有胰岛素抵抗和糖尿病也是 PSC 移植的主要指征之一。在接受细胞治疗后,这些患者体内可检测到长达两年的 C 肽生成,在某些情况下甚至可产生临床相关的胰岛素。移植细胞存活的证据是通过对肾包膜下移植胰岛的患者进行活检获得的 [117]。

当预期的临床方案涉及使用胎儿组织时,使用组织特异性 PSC (图 5) 的优势变得尤为突出。使用异种细胞疗法可避免与人类胎儿组织相关的问题,包括伦理问题和对捐赠者、细胞采集时间和所获组织的质量控制缺乏控制。异种细胞疗法,尤其是胎儿 PSC,可在受控条件下获得,从而可获得具有一致质量和活力的可重复细胞制剂。



图 5.前体干细胞移植

(由 FCTI Inc. 提供, <https://fctiinc.com/>)。

PSC 疗法是一种有效的治疗方式,足以终生矫正目标缺陷并支持身体健康,维持甚至提高身体活动能力。即使无法实现终生效果,也可以相对容易地显著改善患者的状况并提高生活质量,即使需要多次植入 [113-115]。

胎儿前体心肌细胞或成肌细胞可能为治疗心肌病提供一种有价值的新疗法。在这种情况下,由于心肌细胞无法再生,心肌损伤基本上是不可逆的。胎儿前体心肌细胞有可能被移植到缺血性损伤区域和未来有损伤风险的邻近区域,作为心脏修复的手段 [118]。这一概念在生物再生医学、抗衰老和长寿研究中有着广泛的临床应用 [119]。考虑到由于人类心脏中心肌细胞的年细胞更新率低于每年 0.5%,大多数心肌细胞的年龄与人的年龄相对应,从病理学上证实了用器官特异性细胞疗法对心肺系统的治疗支持 [120, 121]。

同样,只要解决根本问题,肥胖引起的心肌病是可以逆转的 [122, 123]。心肌细胞前体干细胞和肺前体细胞的移植可提高心肺循环的准备度和功能能力,改善血液氧合,增强心脏功能。

因此,在植入胎儿前体干细胞后,射血分数 (EF) 在第一个月内确实会略有增加。在接下来的 2-3 个月内,通常会观察到左心室 EF 逐渐增加,分别增加 10.5% 和 20.9%。植入胎儿干细胞后临床改善

植入后,无论是客观的还是主观的,在所有患者中都普遍存在显著的变化。在细胞治疗六个月后,EF 显著增加 20.9%,左心室收缩末期容积减少超过 20% [124]。

器官特异性细胞提取物 MitoOrganelles “心脏”和“肺”也具有类似但略微不显著的效果(图 6)。与PSC不同,组织特异性细胞提取物疗法需要长期一致的治疗方案,治疗持续时间应至少为 4 个月,并且每年重复两次才能达到最佳效果。



图6. MitoOrganelles™器官特异性肽疗法

(由 MF+ 提供,<http://sbi-europe.com/mf/> 和 www.mf-plus.com)

虽然心肺系统的状况对于身体表现和进行身体活动的能力无疑至关重要,但我们不应忘记预防和逆转肌肉减少症和与年龄相关的肌营养不良症(MD) [125]。早期涉及成肌细胞移植的人体研究表明,肌营养不良症在逆转方面有一定前景,但多项人体临床试验的结果令人失望。正在进行的研究旨在确定理想的干细胞群,以促进有效的肌肉再生,从而治疗与年龄相关的 MD。理论上,用于治疗 MD 的干细胞需要满足某些标准。

这些包括体外扩增而不失去成肌潜力的能力。需要一种有效且高效的输送方式来实现宿主肌肉内的增殖和迁移;干细胞替换或修复受损的肌肉纤维。最后,新的肌肉纤维必须能够表达各种生长因子和旁分泌因子,从而提高肌肉强度。已经检查了各种多能细胞群,以找到具有最大

成肌潜能。已研究的干细胞群来自身体不同部位的不同发育阶段。这些包括胚胎干细胞、卫星细胞、肌肉干细胞、骨髓干细胞、中胚层成血管细胞、血液和肌肉干细胞 CD133+ 干细胞、脂肪干细胞和周细胞 [126]。患者特异性多能干细胞 (iPS) 具有体外增殖能力,可在体内和体外分化为多种细胞谱系,因此已显示出作为自体细胞移植治疗来源的潜力,然而,iPSC 距离临床应用还很遥远 [127]。

此前,曾对虚弱的肌肉减少症患者和 MD 患者进行过同种异体干细胞移植,即将培养扩增的成肌细胞通过肌肉注射移植给 MD 患者。根据 Law 等人 (1992) 的研究,一项成肌细胞移植临床试验表明,43% 的患者与治疗前相比,肌力有所增加。其余 38% 和 19% 的患者分别没有变化和肌肉容量减少。然而,这项临床试验表明,该程序没有与给药相关的不良影响。

我们治疗虚弱引起的肌肉减少症和与年龄相关的 MD 的方法基于该疾病的四个致病方面。主要治疗部分是植入健康的功能性骨骼肌细胞前体、心肌细胞前体以及促进骨骼肌组织进一步增殖和发育的细胞 间充质细胞、胎盘细胞、垂体细胞、肾上腺皮质细胞和其他类型的细胞 (视具体情况而定)。

内源性生长因子,如胰岛素样生长因子 I (IGF-1) 和转化生长因子- β (TGF- β) 超家族成员,已被证明在调节肌肉再生和营养不良肌肉纤维化发展中发挥重要作用。IGF-1 促进新肌纤维的形成并修复受损肌纤维。肌肉组织中 IGF-1 表达的升高似乎可以有效增加肌肉强度并预防

肌肉坏死。

MD 新治疗模式的下一个要素是使用来自异种来源的健康肌细胞的 MitoOrganelles 细胞提取物,这些细胞携带的蛋白质在结构上与人类骨骼肌细胞相似且功能上相同。

肌生长抑制素是肌肉质量的负调节剂。肌生长抑制素又称生长分化因子 8 (GDF-8),属于转化生长因子- β 蛋白超家族,可抑制肌肉分化和生长。肌生长抑制素主要在骨骼肌纤维中表达。

肌生长抑制素阻断剂 Myopep LabRMS 可抑制或阻断内源性肌生长抑制素,从而为许多类型的肌营养不良症中常见的严重肌肉萎缩提供了一种潜在补偿方法。使用 Myopep LabRMS 阻断肌生长抑制素活性可增加肌肉再生、减少肌肉纤维化并增加力量。除此之外,Myopep 对脂肪细胞分化和成熟具有下调作用,从而对脂肪组织产生抑制作用,同时刺激瘦肌肉组织肥大。I 期/

II 项多中心临床试验使用 MYO-029 (一种肌生长抑制素阻断抗体)治疗患有贝克尔型肌营养不良症的成年患者,证明了这种治疗方式的安全性。使用卵泡抑素和其他肌生长抑制素抑制剂 (包括 PF-06252616 (NCT02310764)和 BMS-986089 (NCT02515669))的临床试验表明,它们在预防和减少肌营养不良症和肌肉减少症方面具有显著益处 [128]。

此外,胰岛素生长因子 (NCT01207908) 作为正调节剂的治疗潜力
肌肉发育和再生在 MD 中得到证实,尤其是与器官特异性细胞提取物结合时。由于其再生增强机制,这种组合方法可能对其他肌营养不良症具有普遍适用性 [127]。

除了支持心肺系统和预防和逆转肌肉减少症外,通过刺激持续软骨再生来支持和护理关节对于维持身体健康同样重要。异种软骨是修复因创伤或与年龄相关的退化而导致的关节损伤的首选来源。在人类中使用胎儿异种软骨细胞可以实现替换,而无需在每次治疗时进行活检和培养扩增细胞。

早期骨关节炎可通过关节周围注射纳米软骨细胞提取物 软骨纳米有机肽 (NOP) 成功治疗 (图 7)。哥伦比亚大学内外科医学院医学博士 John F. Pruden 教授进行的一系列临床试验证明了牛软骨制剂具有抗炎和促进伤口愈合的特性 [129]。通过提供可用于再合成的生化成分,可以很好地重建受损的软骨,并且抗炎作用对由已知机制之一引起的滑膜炎引起的骨关节炎急性加重期有益。



图 7.纳米有机肽 “软骨”细胞提取物

(由 MF+ 提供,<http://sbi-europe.com/mf/> 和 www.mf-plus.com) 。

根据 2017 年至 2020 年期间未发表的数据,纳米化软骨组织提取物 (称为 NOP “软骨”)被用于治疗 79 名患有各种骨关节炎的患者。NOP “软骨”通过关节周围注射给药,注射部位为治疗的关节区域。对于脊柱炎患者,NOP “软骨”注射在治疗解剖区域附近的椎旁点 (图 8)。

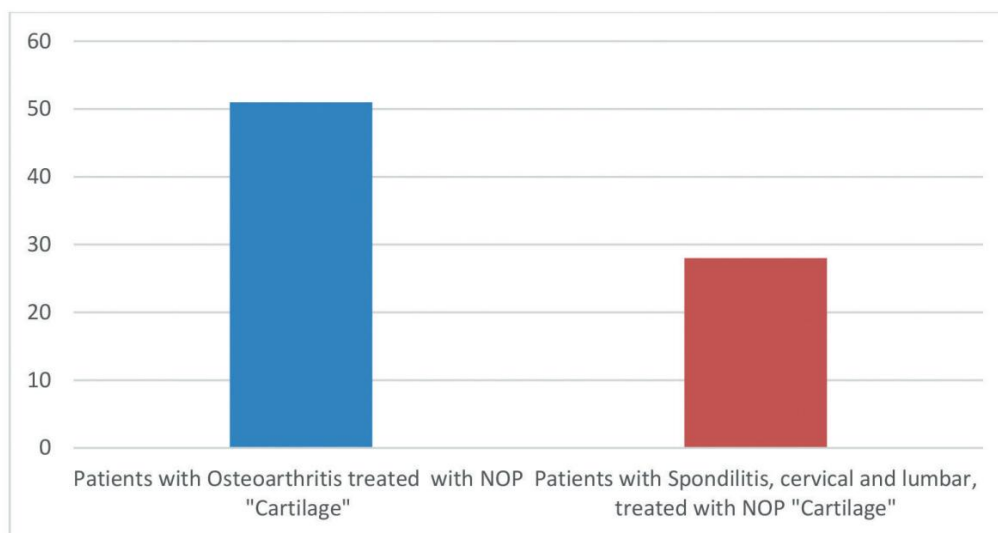


图8. NOP “软骨”的临床应用 (接受治疗的患者人数)。

使用研究性药物后观察到的临床改善和有益结果

产品 NOP “软骨”包括:

- 疼痛减轻或完全消失,
- 增加或恢复运动范围,
- 降低刚度,
- 减少早晨关节或脊柱的僵硬,
- 增加无痛步行距离,
- 提高执行日常活动的 ability。

79 名患者中有 67 名出现改善,改善率为 85%。

在身体健康维护方面,使用细胞和肽疗法的生物激素优化方案具有高度相关性和帮助性。生物激素振兴方案的核心成分是 MitoOrganelles™ (MO) 类型的器官特异性细胞提取物和重组 HCG。根据性别,规定的 MO 是男性或女性生育组合。上述器官特异性肽组合含有从以下组织中提取的天然生物活性化合物:下丘脑、

垂体、肾上腺皮质、性腺（睾丸或卵巢提取物）和肝脏。临床同时应用 rHCG 和 MO 男性或女性生育器官特异性肽组合，已证明可有效逆转育龄男性和女性以及晚发型性腺功能低下的老年个体的过早绝经和男性更年期 [130]。

随着激素优化，细胞提取物和器官特异性肽疗法也已被发现能有效改善心脏和肺功能[115, 131]。

结论

运动有助于延年益寿，最重要的是，运动可以部分抵消衰老对生理功能的影响，保存老年人的功能储备，从而延长寿命。

大量研究表明，保持最低限度的运动量和质量可降低心血管死亡风险、预防某些癌症的发展、降低骨质疏松症风险并延长寿命。训练计划应包括有氧运动和阻力运动，以改善心肺健康和肌肉功能，以及针对灵活性和平衡性的运动。虽然益处似乎与训练量和强度的概念直接相关，但仍需明确运动处方，以便科学界制定更精确的建议，同时牢记主要目的是促进这一不断增长的人口长期坚持体育锻炼。

References

1. Glatt SJ, Chayavichitsilp P, Depp C, et al. Successful aging: from phenotype to genotype. *Biological Psychiatry* 2007;62(4):282–93.
2. Lupien S, Wan N. Successful aging: from cell to self. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences* 2004; 359:1413–26.
3. Rowe J, Kahn R. Successful Aging. *Aging* 1998;10:142–4.
4. Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clinical Interventions in Aging* 2010;5:207–16.
5. Hank K. How “successful” do older Europeans age? Findings from SHARE. *The Journals of Gerontology Series B, Psychological Sciences and Social Sciences* 2011; 66(2):230–6.
6. Fleg J, Morrell CH, Bos AG, et al. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation* 2005;112(5):674–82.
7. Janssen I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the cardiovascular health study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2006;54(1):56–62.
8. Sui X, Lamonte MJ, Laditka JN, et al. Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2007;298.:2507–16.
9. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American college of sports medicine and the American heart association. *Circulation* 2007;116(9):1094–105.
10. Charles M, Charifi N, Verney J, et al. Effect of endurance training on muscle microvascular filtration capacity and vascular bed morphometry in the elderly. *Acta Physiologica (Oxford, England)* 2006;187(3):399–406.
11. Kent-Braun JA, Ng AV, Young K. Skeletal muscle contractile and noncontractile components in young and older women and men. *Journal of Applied Physiology* 2000;88(2):662–8.
12. Lexell J. Ageing and human muscle: observations from Sweden. *Canadian Journal of Applied Physiology* 1993; 18(1):2–18.
13. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1999; 281(6):558–60.

14. Rantanen T, Guralnik JM, Sakari-Rantala R, et al. Disability, physical activity, and muscle strength in older women: the women's health and aging study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 1999; 80(2):130–5.
15. Lanyon L, Skerry T. Postmenopausal osteoporosis as a failure of bone's adaptation to functional loading: a hypothesis. *Journal of Bone and Mineral Research* 2001;16(11):1937–47.
16. INSERM. *Activité physique: contextes et effets sur la santé. Expertise collective*. Paris: Les Éditions Inserm; Paris, 2008.
17. Stathokostas L, Jacob-Johnson S, Petrella RJ, et al. Longitudinal changes in aerobic power in older men and women. *Journal of Applied Physiology* 2004;97(2):781–9.
18. Vogel T, Brechat PH, Leprêtre PM, et al. Health benefits of physical activity in older patients: a review. *International Journal of Clinical Practice* 2009;63(2):303–20.
19. Wilson TM, Tanaka H. Meta-analysis of the age-associated decline in maximal aerobic capacity in men: relation to training status. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* 2000; 278(3):H829–34.
20. Mazzeo RS, Tanaka H. Exercise prescription for the elderly: current recommendations. *Sports Medicine* 2001; 31(11):809–18.
21. Vogel T, Brechat PH, Leprêtre PM, et al. Health benefits of physical activity in older patients: a review. *International Journal of Clinical Practice* 2009; 63(2):303–20.
22. Vaitkevicius PV, Ebersold C, Shah MS, et al. Effects of aerobic exercise training in community-based subjects aged 80 and older: a pilot study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2002; 50(12):2009–13.
23. Lepers R, Cattagni T. Do older athletes reach limits in their performance during marathon running? *Age (Dordrecht)* 2012;34(3):773–81.
24. Tanaka H, Seals DR. Endurance exercise performance in masters athletes: age-associated changes and underlying physiological mechanisms. *Journal of Physiology* 2008;586(1):55–63.
25. Hagerman FC, Walsh SJ, Staron RS, et al. Effects of high-intensity resistance training on untrained older men I. Strength, cardiovascular, and metabolic responses. *Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2000;55(7):B336–46.

26. Harris C, DeBeliso MA, Spitzer-Gibson TA, et al. The effect of resistance-training intensity on strength-gain response in the older adult. *Journal of Strength and Conditioning Research* 2004;18(4):833–8.
27. Narici MV, Reeves ND, Morse CI, et al. Muscular adaptations to resistance exercise in the elderly. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions* 2004;4(2):161–4.
28. Mitzko TA, Cress ME, Slade JM, et al. Effect of strength and power training on physical function in community-dwelling older adults. *Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2003;58(2):171–5.
29. Porter MM. Power training for older adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 2006;31(2):87–94.
30. Peterson MD, Rhea MR, Sen A, et al. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Research Reviews* 2010;9(3):226–37.
31. Paterson D, Jones G, Rice C. Aging and physical activity data on which to base recommendations for exercise in older adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 2007; 32(Suppl. 2F):S75–171.
32. Porter MM. The effects of strength training on sarcopenia. *Canadian Journal of Applied Physiology* 2001; 26(1):123–41.
33. Grabiner MD, Enoka RM. Changes in movement capabilities with aging. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 1995; 23:65–104.
34. Yarasheski KE. Exercise, aging, and muscle protein metabolism. *Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2003; 58(10):M918–22.
35. Bailey CA, Brooke-Wavell K. Exercise for optimising peak bone mass in women. *Proceedings of the Nutrition Society* 2008;67(1):9–18.3.
36. Kohrt WM, Bloomfield SA, Little KD, et al. American college of sports medicine position stand: physical activity and bone health. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2004;36(11):1985–96.
37. Rubin J, Murphy TC, Zhu L, et al. Mechanical strain differentially regulates endothelial nitric-oxide synthase and receptor activator of nuclear kappa B ligand expression via ERK1/2 MAPK. *Journal of Biological Chemistry* 2003;278(36):34018–25.

38. Saunders MM, Taylor AF, Du C, et al. Mechanical stimulation effects on functional end effectors in osteoblastic MG-63 cells. *Journal of Biomechanics* 2006;39(8):1419–27.
39. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2008; 473(2):139–46.
40. Hamilton CJ, Swan VJ, Jamal SA. The effects of exercise and physical activity participation on bone mass and geometry in postmenopausal women: a systematic review of pQCT studies. *Osteoporosis International* 2010;21(1): 11–23.
41. Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, et al. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Archives of Internal Medicine* 2008; 168(2):154–8.
42. Ownby RL. Medication adherence and cognition medical, personal and economic factors influence level of adherence in older adults. *Geriatrics* 2006;61(2):30–5.
43. Strandberg TE, Pitkala KH, Tilvis RS. Predictors of mortality in home-dwelling patients with cardiovascular disease aged 75 and older. *Journal of the American Geriatrics Society* 2009;57(2):279–84.
44. Chang YK, Labban JD, Gapin JJ, et al. The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain Research* 2012;1453:87–101.
45. Tseng CN, Gau BS, Lou MF. The effectiveness of exercise on improving cognitive function in older people: a systematic review. *Journal of Nursing Research* 2011;19(2):119–31.
46. Blair S.N., Kohl H.W. III, Paffenbarger R.S. Jr., Clark D.G., Cooper K.H., Gibbons L.W.: Physical fitness and all-cause mortality: A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 262: 2395-2401, 1989.
47. L. Byberg, H.Melhus, R. Gedeberg et al., “Total mortality after changes in leisure time physical activity in 50 year old men: 35 Year follow-up of population based cohort,” *British Journal of Sports Medicine*, vol. 43, no. 7, article 482, 2009.
48. G. E. Fraser and D. J. Shavlik, “Ten years of life is it a matter of choice?” *Archives of Internal Medicine*, vol. 161, no. 13, pp. 1645–1652, 2001.
49. J. T. Jonker, C. De Laet, O. H. Franco, A. Peeters, J. Mackenbach, and W. J. Nusselder, “Physical activity and life expectancy with and without diabetes: life table analysis of the Framingham Heart Study,” *Diabetes Care*, vol. 29, no. 1, pp. 38–43, 2006.

50. W. J. Nusselder, O. H. Franco, A. Peeters, and J. P. MacKenbach, "Living healthier for longer: comparative effects of three heart-healthy behaviors on life expectancy with and without cardiovascular disease," *BMC Public Health*, vol. 9, article 487, 2009.
51. A. Menotti, M. Lanti, G. Maiani, and D. Kromhout, "Determinants of longevity and all-cause mortality among middle-aged men. Role of 48 personal characteristics in a 40-year follow-up of Italian Rural Areas in the Seven Countries Study," *Aging*, vol. 18, no. 5, pp. 394–406, 2006.
52. C. P. Wen, J. P. M. Wai, M. K. Tsai et al., "Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study," *The Lancet*, vol. 378, no. 9798, pp. 1244–1253, 2011.
53. A. B'elanger, L. Martel, J. M. Berthelot, and R. Wilkins, "Gender differences in disability-free life expectancy for selected risk factors and chronic conditions in Canada," *Journal of Women and Aging*, vol. 14, no. 1-2, pp. 61–83, 2002.
54. L. Ferrucci, G. Izmirlian, S. Leveille et al., "Smoking, physical activity, and active life expectancy," *American Journal of Epidemiology*, vol. 149, no. 7, pp. 645–653, 1999.
55. G. Samitz, M. Egger, and M. Zwahlen, "Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies," *International Journal of Epidemiology*, vol. 40, no. 5, Article ID dyr112, pp. 1382–1400, 2011.
56. D. E. R. Warburton, S. Charlesworth, A. Ivey, L. Nettlefold, and S. S. D. Bredin, "A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults," *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, vol. 7, article 39, 2010.
57. B. Farahmand, G. Broman, U. De Faire, D. Vagerö, and A. Ahlbom, "Golf: a game of life and death—reduced mortality in Swedish golf players," *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, vol. 19, no. 3, pp. 419–424, 2009.
58. Blair S.N., Kohl H.W. III, Barlow C.E., Paffenbarger R.S. Jr., Gibbons L.W., Macera C.E.: Changes in physical fitness and all-cause mortality: A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 273: 1093-1098, 1995.
59. L. Byberg, H. Melhus, R. Gedeberg et al., "Total mortality after changes in leisure time physical activity in 50 year old men: 35 Year follow-up of population based cohort," *British Journal of Sports Medicine*, vol. 43, no. 7, article 482, 2009.

60. J. T. Jonker, C. De Laet, O. H. Franco, A. Peeters, J. Mackenbach, and W. J. Nusselder, "Physical activity and life expectancy with and without diabetes: life table analysis of the Framingham Heart Study," *Diabetes Care*, vol. 29, no. 1, pp. 38–43, 2006.
61. W. J. Nusselder, O. H. Franco, A. Peeters, and J. P. MacKenbach, "Living healthier for longer: comparative effects of three heart-healthy behaviors on life expectancy with and without cardiovascular disease," *BMC Public Health*, vol. 9, article 487, 2009.
62. C. P. Wen, J. P. M. Wai, M. K. Tsai et al., "Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study," *The Lancet*, vol. 378, no. 9798, pp. 1244–1253, 2011.
63. C. D. Lee, X. Sui, S. P. Hooker, J. R. Hébert, and S. N. Blair, "Combined impact of lifestyle on cancer mortality in men," *Annals of Epidemiology*, vol. 21, no. 10, pp. 749–754, 2011.
64. E. S. Ford, G. Zhao, J. Tsai, and C. Li, "Low-Risk lifestyle behaviors and all-cause mortality: findings from the national health and nutrition examination survey III mortality study," *American Journal of Public Health*, vol. 101, no. 10, pp. 1922– 1929, 2011.
65. Bouchard C., Shephard R.J., Stephens T., (Eds.): *Physical activity, fitness, and health: International proceedings and consensus statement*. Human Kinetics Publishers, Champaign, IL, 1994.
66. US Department of Health and Human Services: *Physical activity and health: A report of the Surgeon General*. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Atlanta, GA, 1996.
67. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 326: 242-250, 310-318, 1992.
68. Kestin A.S., Ellis P.A., Barnard M.R., Errichetti A., Rosner B.A., Michelson A.D.: Effect of strenuous exercise on platelet activation state and reactivity. *Circulation* 88: 1502-1511, 1993.
69. Schulman S.P., Fleg J.L., Goldberg A.P., Busby-Whitehead J., Hagberg J.M., O'Connor F.C., Gerstenblith G., Becker L.C., Katzel L.I., Lakatta L.E., Lakatta E.G.: Continuum of cardiovascular performance across a broad range of fitness levels in healthy older men. *Circulation* 94: 359-367, 1996.

70. Bouchard C., Shephard R.J., Stephens T., (Eds.): Physical activity, fitness, and health: International proceedings and consensus statement. Human Kinetics Publishers, Champaign, IL, 1994.
71. US Department of Health and Human Services: Physical activity and health: A report of the Surgeon General. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Atlanta, GA, 1996.
72. Day N, Oakes S, Luben R, et al. EPIC-Norfolk: study design and characteristics of the cohort. European Prospective Investigation of Cancer. Br J Cancer 1999;80(Suppl 1):95-103.
73. Hawkins M, Gabriel KP, Cooper J, Storti KL, Sutton-Tyrrell K, Kriska A. The impact of change in physical activity on change in arterial stiffness in overweight or obese sedentary young adults. Vasc Med 2014; 19:257-63. doi:10.1177/1358863X14536630.
74. Li S, Guo Y-L, Zhao X, et al. Novel and traditional lipid-related biomarkers and their combinations in predicting coronary severity. Sci Rep 2017;7:360. doi:10.1038/s41598-017-00499-9.
75. Barthelemy J-C, Pichot V, Dauphinot V, et al. Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the 'SYNAPSE' Study. Neuroepidemiology 2007; 29:18-28. doi:10.1159/000108914.
76. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm – issues and controversies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007; 62(7):731–737.
77. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56(3):M146–M157.
78. Clegg AP, Barber SE, Young JB, Forster A, Iliffe SJ. Do home-based exercise interventions improve outcomes for frail older people? Findings from a systematic review. Reviews in Clinical Gerontology. 2012; 22(1):68-78. DOI: 10.1017/S0959259811000165.
79. Theou O, Stathokostas L, Roland KP, Jakobi JM, Patterson C, Vandervoort AA, Jones GR. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: A systematic review. Journal of Aging Research. 2011; 2011:569194. DOI: 10.4061/2011/569194.

80. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(25):1769-1775. DOI: 10.1056/NEJM199406233302501.
81. Tieland M, Dirks ML, van der Zwaluw N, Verdijk LB, van de Rest O, de Groot LC, van Loon LJ. Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2012; 13(8):713-719. DOI: 10.1016/j.jamda.2012.05.020.
82. Churchward-Venne TA, Tieland M, Verdijk LB, Leenders M, Dirks ML, de Groot LC, van Loon LJ. There are no nonresponders to resistance-type exercise training in older men and women. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015; 16(5):400-411. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.01.071.
83. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, Roberts SB, Kehayias JJ, Lipsitz LA, Evans WJ. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *New England Journal of Medicine*. 1994; 330(25):1769-1775. DOI: 10.1056/NEJM199406233302501.
84. Cesari M, Vellas B, Hsu FC, Newman AB, Doss H, King AC, Manini TM, Church T, Gill TM, Miller ME, Pahor M, Group LS. A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons-results from the LIFE-P study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2015; 70(2):216-222. DOI: 10.1093/gerona/glu099.
85. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American college of sports medicine and the American heart association. *Circulation* 2007;116(9):1094–105.
86. INSERM. *Activité physique: contextes et effets sur la santé. Expertise collective*. Paris: Les Éditions Inserm; Paris, 2008.
87. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 2011; 378(9798):1244–53.
88. Nigam A, Juneau M. Survival benefit associated with low-level physical activity. *Lancet* 2011; 378(9798):1202–3.

89. Williams P, Thompson P. Increased cardiovascular disease mortality from excessive exercise in heart attack survivors. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(9):1187-1194.
90. Mons U, Hahmann H, Brenner H. A reverse J-shaped association of leisure time physical activity with prognosis in patients with stable coronary heart disease: evidence from a large cohort with repeated measurements. *Heart.* 2014; 100(13):1043-1049.
91. Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, Larsson SC. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart.* 2014;100(13):1037-1042
92. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, et al. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J.* 2013; 34(47):3624-3631.
93. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: A systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2013; 14(1):10-17. DOI: 10.1016/j.jamda.2012.08.001
94. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, Phillips S, Sieber C, Stehle P, Teta D, Visvanathan R, Volpi E, Boirie Y. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: A position paper from the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2013;14(8):542-559. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.021
95. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, McMurdo ME, Mets T, Seal C, Wijers SL, Ceda GP, De Vito G, Donders G, Drey M, Greig C, Holmback U, Narici M, McPhee J, Poggiogalle E, Power D, Scafoglieri A, Schultz R, Sieber CC, Cederholm T. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2015; 16(9):740-747. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.05.021
96. Wong YY, Flicker L. Hypovitaminosis D and frailty: Epiphenomenon or causal? *Maturitas.* 2015; 82(4):328-335. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.07.027
97. Artaza-Artabe I, Saez-Lopez P, Sanchez-Hernandez N, Fernandez-Gutierrez N, Malafarina V. The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. *Maturitas.* 2016; 93:89-99. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.04.009

98. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(12):2291-2300. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03733.x
99. Dhesi JK, Jackson SH, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, Allain TJ. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and Ageing*. 2004;33(6):589-595. DOI: 10.1093/ageing/afh209
100. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(4):CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub4
101. Theou O, Chapman I, Wijeyaratne L, Piantadosi C, Lange K, Naganathan V, Hunter P, Cameron ID, Rockwood K, Visvanathan R. Can an intervention with testosterone and nutritional supplement improve the frailty level of under-nourished older people? *The Journal of Frailty & Aging*. 2016;5(4):247-252. DOI: 10.14283/jfa.2016.108
102. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group for the Women's Health Initiative I. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 288(3):321-333.
103. Prentice RL, Manson JE, Langer RD, Anderson GL, Pettinger M, Jackson RD, Johnson KC, Kuller LH, Lane DS, Wactawski-Wende J, Brzyski R, Allison M, Ockene J, Sarto G, Rossouw JE. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *American Journal of Epidemiology*. 2009; 170(1):12-23. DOI: 10.1093/aje/kwp115
104. Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, Dhatariya K, Short KR, Nehra A, Vittone JL, Klee GG, Basu A, Basu R, Cobelli C, Toffolo G, Dalla Man C, Tindall DJ, Melton 3rd LJ, Smith GE, Khosla S, Jensen MD. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355(16):1647-1659. DOI: 10.1056/NEJMoa054629
105. Friedlander AL, Butterfield GE, Moynihan S, Grillo J, Pollack M, Holloway L, Friedman L, Yesavage J, Matthias D, Lee S, Marcus R, Hoffman AR. One year of insulin-like growth factor I treatment does not affect bone density, body composition, or psychological measures in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(4):1496-1503. DOI: 10.1210/jcem.86.4.7377

106. Peffers MJ, Collins J, Loughlin J, Proctor C, Clegg PD. A proteomic analysis of chondrogenic, osteogenic and tenogenic constructs from ageing mesenchymal stem cells. *Stem Cell Research & Therapy*. 2016;7(1):133. DOI: 10.1186/s13287-016-0384-2.
107. Sethe S, Scutt A, Stolzing A. Aging of mesenchymal stem cells. *Ageing Research Reviews*. 2006; 5(1):91-116. DOI: 10.1016/j.arr.2005.10.001
108. Stolzing A, Jones E, McGonagle D, Scutt A. Age-related changes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells: Consequences for cell therapies. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2008; 129(3):163-173. DOI: 10.1016/j.mad.2007.12.002
109. Chapel A, Bertho JM, Bensidhoum M, Fouillard L, Young RG, Frick J, Demarquay C, Cuvelier F, Mathieu E, Trompier F, Dudoignon N, Germain C, Mazurier C, Aigueperse J, Borneman J, Gorin NC, Gourmelon P, Thierry D. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome. *The Journal of Gene Medicine* 2003;5(12):1028-1038. DOI: 10.1002/jgm.452
110. Augello A, Tasso R, Negrini SM, Amateis A, Indiveri F, Cancedda R, Pennesi G. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *European Journal of Immunology*. 2005;35(5):1482-1490. DOI: 10.1002/eji.200425405
111. Sanina C, Hare JM. Mesenchymal stem cells as a biological drug for heart disease: Where are we with cardiac cell-Based Therapy? *Circulation Research*. 2005;117(3):229-233. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.306306
112. Golpanian S, DiFede DL, Khan A, et al. Allogeneic Human Mesenchymal Stem Cell Infusions for Aging Frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. DOI: 10.1093/gerona/glx056.
113. Klokol D, Chan MKS. *Stem Cells in regenerative medicine: Carpe diem, carpe vitum*. UK, Troubador. 2019.
114. Klokol D, Lingeswran Nallenthiran, Mike KS Chan, et al. Cell therapy as the main stratagem of anti-aging and regenerative medicine. *Europ Journ Pharm Med Res*. 2019; 6: 295-299.
115. Klokol D, Nallenthiran L, Michelle B F Wong, et al. Live cell therapy: historical aspects, mechanisms of action, safety and success stories. *J Stem Cell Res Ther*. 2019; 5: 38-42.
116. Chan M, Wong M, Klokol D. et al. Efficacy of renal precursor stem cells in management of chronic kidney disease: a cohort study. *J Sci Res Stud*. 2016;3(6):119–125.

117. Klokot D et al. Holistic Regenerative Medicine and Cell Therapy in Treatment of Diabetes Mellitus: State of the Art Medicine and a Game Changer. *Stem Cells Regen Med.* 2020; 4(2): 1-9.
118. Ghostine S, Carrion C, Souza LC, et al. Long-term efficacy of myoblast transplantation on regional structure and function after myocardial infarction. *Circulation.* 2002; 106:I131–I136.
119. Jain M, DerSimonian H, Brenner DA, et al. Cell therapy attenuates deleterious ventricular remodeling and improves cardiac performance after myocardial infarction. *Circulation.* 2001; 103:1920–1927.
120. Leri A, Kajstura J, Anversa P, Frishman WH. Myocardial regeneration and stem cell repair. *Curr Probl Cardiol.* 2008; 33:91–153.
121. Li RK, Jia ZQ, Weisel RD, Mickle DA, Zhang J, Mohabeer MK, et al. Cardiomyocyte transplantation improves heart function. *Ann Thorac Surg.* 1996; 62:654–660.
122. Reigle J. Heart failure, obesity and bariatric surgery. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2009; 24:36.
123. Ristow B, Rabkin J, Haeusslein E. Improvement in dilated cardiomyopathy after bariatric surgery. *J Cardiac Fail.* 2008; 14:198.
124. Shepler SA and Patel AN. Cardiac cell therapy: a treatment option for cardiomyopathy. *Crit Care Nurs Q.* 2007; 30(1):74–80.
125. Chelly J, Desguerre I. Chapter 141: Progressive muscular dystrophies. *Handbook of Clinical Neurology.* 2013; 113:1343–1366.
126. Pichavant C, Aartsma-Rus A, Clemens PR, Davies KE, Dickson G, Takeda S, Wilton SD, Wolff JA, Wooddell CI, Xiao X, Tremblay JP. Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. *The American Society of Gene & Cell Therapy.* 2011; 19(5):830–840.
127. Sienkiewicz D, Kulak W, Okurowska-Zawada B, Paszko-Patej G, Kawnik K. Duchenne muscular dystrophy: current cell therapies. *The Adv Neurol Disord.* 8(4):166–177.
128. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchene and Becker muscular dystrophy. *Neuromusc Disord.* 2014; 24(6):482–91.

129. Pruden JF, Balassa LL. The biological activity of bovine cartilage preparations. Clinical demonstration of their potent anti-inflammatory capacity with supplementary notes on certain relevant fundamental supportive studies. *From Seminars in arthritis and rheumatism*. 1974, III (4). 287-321.
130. Klokol D, Lingeswran Nallenthiran, Michelle BF Wong, et al. Biohormonal revitalization therapy from the perspective of biological regenerative medicine: the evaluation of premature menopause and andropause treatment outcomes in longitudinal cohort study. *Obstet Gynecol Int J*. 2019; 10: 236-241.
131. Klokol D. Mitochondrial specific peptides in anti-aging and therapeutic rejuvenation: An innovative fusion of mitochondrial medicine and cellular therapy. *Aesthet Dermatol and Surg*. 2016; 5: 35-36.

CHAPTER 24

Drugs available for clinical prescription with probable anti-aging effects

Manuel J. Castillo

Professor of Medical Physiology. Faculty of Medicine. University of Granada, Granada, Spain.

*Scientific President of the Spanish Society of Anti-aging and Longevity Medicine
e-mail: mcgarzon@ugr.es*

Introduction

Aging is a biological, progressive, generalized and minimally reversible process that gradually leads to the loss of normal organ functions and finally ends in death. Aging is frequently complicated with age-associated degenerative diseases that produce suffering and an important social and economic burden. Although aging is not yet considered a disease, it does have most of its characteristics: it is a chronic, degenerative, and ultimately fatal process affecting multiple body structures and functions that can be complicated with diverse comorbidities and affections of variable entity (from very mild to very serious), many of them requiring attention and treatment. The more serious ones include neurodegenerative diseases, atherosclerosis, cardio-metabolic diseases, organ failures, sarcopenia, osteoporosis, frailty, or cancer. As a disease, aging as a whole could be the object of pharmacological treatment either with drugs specifically designed to tackle the aging process or by repurposing drugs commonly used to treat other disorders (Castillo, 2019; Vaiserman et al., 2020).

Slowing the rate of aging is probably more efficient in preventing or delaying the occurrence of age-related chronic diseases than treating them one by one when they clinically appear, which is the common approach in today's medicine. Aging affects every tissue, organ and system of the body. The rates of aging differ among individuals and, within each individual, among tissues, organs

and systems. The rate of perturbation depends first on the intrinsic (constitutional) characteristics and, second, on the external factors to which the persons (or their tissues, organs and systems) have been exposed along their life (extrinsic aging). Intrinsic processes are primarily genetically conditioned and explain why some people age better, and more slowly, while the opposite occurs in others. Examples of external factors that accelerate (extrinsic) aging are diseases (age-related or not), exposure to damaging circumstances and unhealthy lifestyles, particularly inadequate nutrition, lack of physical activity and overwhelming stress. The differentiation between intrinsic and extrinsic aging is not clear-cut (Sharrow et al., 2016). Between intrinsic and extrinsic aging is epigenetic aging, which represents the variations in gene expression induced by the circumstances to which the individual (before or after birth) and his/her closed progenitors (parents, grandparents, grand-grandparents...) have been exposed along their lives. These epigenetic changes influence the rate at which an individual will age (Morris et al., 2019)]

Although aging cannot be halted or significantly reversed, it is possible to delay the aging process and/or to limit its damage, mainly by influencing extrinsic aging. Similarly, by favoring positive epigenetic changes, the rate of aging can be, in the long term, slowed. In both cases, we can speak of anti-aging interventions, which aim to delay or slow the aging process, or at least to limit its negative consequences (Ros and Carrascosa, 2020). The sooner these anti-aging interventions start the more effective they will be. Anti-aging strategies may include lifestyle changes and the use of therapeutic substances with probable anti-aging properties based on empiric and scientific evidence (de Cabo et al., 2014). This chapter will focus on non-experimental drugs that are readily available for prescription with probable anti-aging effects. Since enhanced autophagy is a common mechanism of action of reputed anti-aging lifestyle and drug interventions, we will start by briefing describing this interesting process.

Autophagy as an anti-aging target

Autophagy is a cellular mechanism, by which intracellular molecules (proteins, lipids, nucleic acids...) and organelles (mitochondria, nucleus, endoplasmic reticulum, cell membranes, lipids, proteins) enter specific lysosomes for degradation and recycling (Aman et al., 2021). It is an evolutionarily conserved pathway for cell protection and survival under stress conditions such as lack of nutrients or growth factors. Autophagy is positively regulated by the AMPK and negatively by the mTOR pathways. In situations of limited nutrients availability and low growth factors signaling (Insulin and Insulin-like Growth Factor I, in particular), AMPK is stimulated and mTOR inhibited. Activated autophagy promotes cell adaptation and survival. This preserves tissues, organ and system functionality, and prevents age-associated functional decline. By contrast, in response to elevated nutrient availability and high growth factors signaling, mTOR is activated and AMPK inhibited, autophagy is suppressed leading to enhanced cell renewal ending in cell loss (Wong et al., 2020).

Aging is accompanied by a progressive decline of cellularity, particularly in conditions of high stress either physical, psychological or metabolic (i.e. dietary excess). Activation of autophagy may have an anti-aging effect due to its protective effect on cell survival. Dysfunctional autophagy also plays a significant role in the development of some disease processes, such as neurodegenerative diseases, inflammation or cancer. Enhancement of adequate autophagy has been suggested to be useful for treating a variety of conditions, including metabolic disorders, neurodegenerative diseases, cancers and infectious diseases (Klionsky et al., 2021). A large number of experimental and epidemiological evidence show that interventions that promote autophagy, such as caloric restriction, intermittent fasting or moderate to vigorous physical exercise, lead to an increase in life-span and also, and more important, in health-span (Aman et al., 2021; Wong et al., 2020). This increase in the number of years lived free of age-associated disease, and enjoying an independent and active life, is the ultimate goal of true anti-aging medicine.

In order to facilitate successful aging and increased longevity, autophagy enhancing interventions should commence in early or middle adulthood well before aging consequences clearly manifest. Physical exercise and nutrition directly influence the autophagy process. Caloric restriction or intermittent fasting increased autophagy and have been proven to be an effective anti-aging intervention, as shown by multiple epidemiological and experimental studies (Chung and Chung, 2019). Physical exercise and improving physical fitness are also effective means of staying young and preserve functionality, showing positive effects not only in the musculoskeletal system but also in the cardiovascular system and improving neuro-cognition and favoring socialization (Castillo et al., 2006). A restrictive diet and moderate-vigorous physical exercise stimulate autophagy and prevent aging (Escobar et al., 2019) but they also have complications and side effects that must be taken into account. In addition, the long-term adherence to these highly demanding lifestyle modifications are frequently limited. Only the enhancement of autophagy may not be sufficient to combat aging. The clinician must implement disease prevention strategies, techniques to cope or avoid negative mental and physical stress, and effective advice to minimize exposure to noxious substances or circumstances such as environmental toxins, alcohol, tobacco, or drugs.

Some dietary supplements with beneficial effects on the cardiovascular, gastrointestinal, nervous or immune systems also stimulate autophagy and may also have immunomodulatory or antioxidant effects. Among these substances are vitamin D, curcumin, resveratrol, and spermidine (Catana et al., 2018). These are consumed as nutritional supplements and since they do not have the consideration of drugs they will not be covered in this chapter. Drugs currently available for prescription with known anti-aging properties and able to influence significant aging-related processes, such as autophagy, will only be considered. Among them are metformin and rapamycin. These drugs are the focus of this review. Other drugs effective in some aging related processes or diseases such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (influencing inflammation),

statins (influencing atherosclerosis and cardiovascular disease), antioxidants, senolytics or some hormones lack of sufficient evidence as anti-aging drugs, present serious draw-back or they are experimental. For a recent and comprehensive review on the topic see Vaiserman et al., 2020.

Approved drugs with probable anti-aging effects

Metformin

Metformin is a well-known oral hypoglycemic agent commonly prescribed for type 2 diabetes and declared essential drug by the WHO (Li et al., 2021). Metformin derives from galegine a natural compound extracted from the plant French lilac (*Galega officinalis*) and used in herbal medicine for centuries (Rena and Person, 2017). The cardiovascular benefits of metformin were clearly established in the UK Prospective Diabetes Study (Turner, 1998). Several observational studies in diabetic and nondiabetic individuals have shown the multiple positive health effects of this drug, including lower incidence and prevention of cardio-metabolic diseases, neurodegenerative disorders and cancers (Barzilai et al., 2016). In addition, the life-extending potential of metformin has been repeatedly demonstrated in diverse animal models (Piskovatska et al., 2019).

Metformin may act by several mechanisms, one of which is activation of AMPK pathway. As previously said, this is an evolutionarily conserved energy-sensing metabolic pathway that activates autophagy (Garcia and Shaw, 2017). Metformin also inhibits autophagy inhibitors such as mTOR and insulin/IGF-1 signaling (Howell et al, 2017). AMPK is also activated by physical exercise and caloric restriction (Richter and Ruderman, 2009) while it is inhibited by nutritional overload and a sedentary lifestyle (Steimberg and Kemp, 2009). In addition to autophagy activation, AMPK modulates gluconeogenesis, lipid oxidation, mitophagy and protein synthesis through mTOR regulation (Garcia and Shaw, 2017). AMPK is directly linked to aging since it controls not only autophagy, but also cellular senescence (Mihaylova and Shaw, 2011), stress of the endoplasmic reticulum (Dong et al., 2010), oxidative stress (Li et al., 2009) and inflammation (Salminen, 2011). Finally, the ability of AMPK to be activated following certain stimuli declines with age and this decline is related to several age-associated diseases (Oiang et al., 2007).

In addition to the direct effect of metformin on autophagy, the anti-aging effect of metformin can also be consequence of panoply of effects including hypoglycemic action, healthier metabolic profile, genome stability and transcription, epigenome marking, regulation of protein function, inhibition of pro-inflammatory proteases and activation of anti-apoptotic pathways (Saisho, 2015).

Metformin attenuates inflammasome activation and reduces of endoplasmic reticulum stress (Markowicz-Piasecka et al., 2020). It exerts positive effects on endothelium, influencing key steps of atherosclerosis (Zilov et al., 2019). The advantageous effects of metformin may also be indirectly mediated by its effects on the gut microbiota (McNeil et al., 2020). Indeed, metformin

was shown to be able to modulate the microbiome composition via promoting the expansion of beneficial bacterial communities and counteracting the growth of harmful bacterial species in the gut (Prattichizzo et al., 2018). Such an action can positively shift the balance between pro- and anti-inflammatory mediators, thereby enhancing healthspan

In plasma, metformin decreases proinflammatory cytokines involved in age-related cellular and tissue dysfunction and reduces the neutrophil/lymphocyte ratio, an inflammation marker linked to increased mortality (Cameron et al., 2016). Similarly, it reduces C-reactive protein levels, a well-known marker of systemic inflammation. Metformin also prevents cognitive dysfunction and determines neuroprotective effects by activating hippocampal neurogenesis-differentiation and by inhibiting neuro-inflammation (Tanokashira et al., 2018).

Therapy with metformin was shown to exert beneficial effects on all-cause mortality and incidence of aging-associated disorders, such as cardiovascular diseases and cancers, in Type 2 diabetes patients compared with diabetics receiving other therapies, and (quite unexpectedly) to nondiabetic populations (Campbell et al., 2017). These findings suggest a geroprotective potential of this drug. To verify this hypothesis, a multicenter, placebo controlled, trial in approximately 3000 persons aged 65–79 years has been recently designed (Barzilai et al., 2016). The purpose of this study was to investigate whether metformin could be repurposed to target the aging process per se and whether its use may reduce the risk for aging-associated diseases and to enhance healthspan (Konopka and Miller, 2019).

Side-effects of metformin include gastrointestinal discomfort (Glossman and Lutz, 2019). Importantly, long-term treatment with metformin may cause vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia, and vascular complications as have been described describe in Type-2 diabetic patients (Shoshan-Barmatz et al., 2021). This effect may be associated with cognitive dysfunction in older adults (Porter et al., 2019). Such side effects of metformin therapy should be considered when used as an anti-aging prescription.

The multiple beneficial effects of metformin in key biochemical pathways and physiological functions, together with its well-known pharmacokinetic profile and wide clinical experience, points to this molecule as a first line elective drug for anti-aging treatments (Mohammed et al., 2021). A dose, about half or even fourth, of the dose commonly used to treat diabetic patients, that is 400 or 850 mg, particularly the days of copious meals and ingested with the main meal, may be sufficient.

Rapamycin and rapalogs

Rapamycin was initially described as an antifungal molecule isolated from the bacteria *Streptomyces hygroscopicus*, but it was soon revealed as an effective immunosuppressive agent being used in recipients of kidneys transplants; it also has regulatory effects on cellular growth and proliferation

(Selvarany et al., 2021). Its positive action in lifespan has been repeatedly observed in clinical and experimental conditions (Ehninger and Kie, 2014). Its mechanism of action is, precisely, the inhibition of its target (mTOR, mechanistic target of rapamycin), a key regulator of autophagy, as repeatedly mentioned above (Blenis, 2017). Given these effects, rapamycin and its analogues, named rapalogs, are candidates for pharmacological interventions on aging and age-related diseases. Finally, there is strong evidence showing that rapamycin increases the lifespan and healthspan in experimental animals (Johnson and Kaeberlein, 2016).

Rapamycin presents potent anti-inflammatory and immunosuppressive effects (Johnson et al., 2013) in several age-related diseases with an important inflammatory component such as atherosclerosis, cardiovascular diseases, osteoporosis, rheumatoid arthritis, cancer and neurodegeneration (Selvarany et al., 2021). In several forms of cancer, there is an up-regulation of mTOR signaling, consequently its blockade with these drugs is of interest. In neurodegenerative diseases, rapamycin may induce neuroprotection and vasculoprotection (Van Skike and Galvan, 2018). In fact, mTOR inhibition prevents angiotensin II mediated endothelial vascular dysfunction (Kim et al., 2012).

The clinical experience with rapamycin is much more limited than with metformin. In 40-75% of patients treated with rapamycin or rapalogs, side effects such as hyperglycemia or dyslipidaemia have been observed (Kurdi et al., 2018). It increases LDL cholesterol levels, and activates lipolysis via an unknown mechanism (Kurdi et al., 2018). In spite of that, rapamycin has been proved to be effective to treat atherosclerosis. Kurdi et al. (2016) used the combination of rapamycin or rapalogs with stents to be effective. The impaired insulin sensitivity, decreased insulin secretion and impaired glucose tolerance determined by rapamycin is similar to that observed in caloric restriction, fasting regimes or anorexia nervosa (Castillo et al., 1985), underlining that this effect may be an adaptive metabolic strategy to prevent glucose saving in conditions of limited energy supply (Scheen et al., 1988). In fact, this so called “benevolent glucose intolerance” does not seem to be detrimental as is typical diabetes and, in fact, it does not cause the well-known diabetic complications. Even more, some experimental studies have shown that this insulin-resistant state is associated with improved health status and life extension (Blagosklonny, 2019a). Something that could be explained by autophagy activation through partial blockade of insulin and insulin-like growth factor I signaling. A safe dose even in elderly is 1 mg/day for several weeks, and was not associated with side effects (Kaeberlein, 2014). Several analogues of rapamycin intended to have less side effects are under study. An interesting alternative is the combination of rapamycin with metformin, an idea that has received experimental and clinical support (Blagosklonny, 2019b). This treatment modality could serve as a practical and operative anti-aging pharmacological intervention.

Conclusion

In conclusion, available for medical prescription are approved and commonly consumed drugs that have been demonstrated to have anti-aging effects and that are to be consumed in top of an appropriate anti-aging lifestyle. A common mechanism of action of these drugs and lifestyle interventions is the activation of autophagy. Autophagy is a cellular preservation mechanism extending health-span and functionality. Lifestyle interventions that promote autophagy and have a clear anti-aging effect are caloric restriction and physical exercise. Drugs such as metformin and rapamycin, or its analogues, that are available for prescription promote autophagy and therefore can be used as therapeutic anti-aging interventions.

References

1. Aman, Y., Schmauck-Medina, T., Hansen, M. et al. (2021). Autophagy in healthy aging and disease. *Nature Aging*. 1, 634–650.
2. Barzilai N, C.J., Kritchevsky SB, Espeland MA (2016). Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metabolism*. 23, 1060-1065.
3. Blagosklonny MV. (2019a). Fasting and rapamycin: diabetes versus benevolent glucose intolerance. *Cell Death Diseases*. 10:607.
4. Blagosklonny, M.V. (2019b). Rapamycin for longevity: opinion article. *Aging-us*. 11, 8048-8067.
5. Blenis, J. (2017). TOR, the Gateway to Cellular Metabolism, Cell Growth, and Disease. *Cell* 171, 10-13.
6. Campbell, J.M., Bellman, S.M., Stephenson, M.D., Lisy, K. (2017). Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 40, 31-44.
7. Cameron A.R., Morrison, V.L., Levin, D. et al. (2016). Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circulation Res*. 119, 652-665.
8. Castillo M.J. (2019). Anti-aging drugs available for clinical prescription. *Approaches Aging Control*. 23, 52-60.
9. Castillo M.J., Ruiz, J.R., Ortega, F.B., Gutiérrez, A. (2006). Anti-aging therapy through fitness enhancement. *Clinical Interventions Aging*. 1, 213–220.
10. Castillo, M., Scheen, A., Lefebvre, P.J., Luycks, A.S. (1985). Insulin-stimulated glucose disposal is not increased in Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 60: 311314.
11. Catana, C.S., Atanasov, A.G., Berindan-Neagoe, I. (2018). Natural products with anti-aging potential: Affected targets and molecular mechanisms. *Biotech Adv*. 36, 1649-1656.
12. Chung KW, Chung HY. (2019). The Effects of Calorie Restriction on Autophagy: Role on Aging Intervention. *Nutrients*. 11, 2923.
13. de Cabo, R., Carmona-Gutierrez, D., Bernier, M., Hall, M. N., Madeo, F. (2014). The search for anti-aging interventions: from elixirs to fasting regimens. *Cell*. 157, 1515–1526.

14. Dong, Y., Zhang, M., Liang, B., et al. (2010). Reduction of AMP-activated protein kinase α 2 increases endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis in vivo. *Circulation*. 121, 792-803.
15. Ehninger, D., Neff, F., and Xie, K. (2014). Longevity, aging and rapamycin. *Cell Mol Life Sci*. 71, 4325-4346.
16. Escobar, K.A., Cole, N.H., Mermier, C.M., VanDusseldorp, T.A. (2019). Autophagy and aging: Maintaining the proteome through exercise and caloric restriction. *Aging Cell*. 18, e12876.
17. Garcia, D., Shaw, R.J. (2017). AMPK: Mechanisms of Cellular Energy Sensing and Restoration of Metabolic Balance. *Molecular Cell*. 66, 789-800.
18. Glossmann HH, Lutz OMD. (2019). Metformin and aging: a review. *Gerontology*. 65, 581-590.
19. Howell, J.J., Hellberg, K., Turner, M. et al. (2017). Metformin Inhibits Hepatic mTORC1 Signaling via Dose-Dependent Mechanisms Involving AMPK and the TSC Complex. *Cell Metabolism*. 25, 463-471.
20. Johnson, S.C., Kaeberlein, M. (2016). Rapamycin in aging and disease: maximizing efficacy while minimizing side effects. *Oncotarget*. 7, 44876-44878.
21. Johnson, S.C., Rabinovitch, P.S., Kaeberlein, M. (2013). mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*. 493, 338-345.
22. Kaeberlein, M. (2014). Rapamycin and aging: When, for how long, and how much? *J Genet Genomics*. 41, 459-463.
23. Kim, J.A., Jang, H.J., Martinez-Lemus, L.A., Sowers, J.R. (2012). Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin-stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 302, E201-208.
24. Konopka, A.R., Miller, B.F. (2019) Taming expectations of metformin as a treatment to extend healthspan. *GeroScience*. 41,101-108.
25. Kurdi, A., De Meyer, G.R.Y., Martinet, W. (2016). Potential therapeutic effects of mTOR inhibition in atherosclerosis. *British J Clin Pharmacol*. 82, 1267-1279.
26. Kurdi, A., Martinet, W., De Meyer, G.R.Y. (2018). mTOR Inhibition and Cardiovascular Diseases: Dyslipidemia and Atherosclerosis. *Transplantation*. 102, S44-s46.

27. Li, X., Celotto, S., Pizzol, D. et al. (2021). Metformin and health outcomes: An umbrella review of systematic reviews with meta-analyses. *Eur J Clin Invest.* 51:e13536.
28. Li, X.N., Song, J., Zhang, L., LeMaire, S.A., et al. (2009). Activation of the AMPK-FOXO3 pathway reduces fatty acid-induced increase in intracellular reactive oxygen species by upregulating thioredoxin. *Diabetes.* 58, 2246-2257.
29. MacNeil, L.T., Schertzer, J.D., Steinberg, G.R. (2020). Bacteria transmit metformin-associated lifespan extension. *Nature Rev Endocrinol.* 16, 9-10.
30. Markowicz-Piasecka, M., Sadkowska, A., Huttunen, K.M. et al. (2020). An investigation into the pleiotropic activity of metformin: a glimpse of haemostasis. *Eur J Pharmacol.* 872, 172984.
31. Mihaylova, M.M., Shaw, R.J. (2011). The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nature Cell Biol.* 13, 1016-1023.
32. Mohammed, I., Hollenberg, M. D., Ding, H., Triggle, C. R. (2021). A critical review of the evidence that metformin Is a putative anti-aging drug that enhances healthspan and extends lifespan. *Frontiers Endocrinol.* 12, 718942.
33. Morris, B.J., Willcox, B.J., Donlon, T.A. (2019). Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 1865, 1718–1744
34. Piskovatska V, Stefanyshyn N, Storey KB, Vaiserman AM, Lushchak O. (2019). Metformin as a geroprotector: experimental and clinical evidence. *Biogerontology.* 20, 33-48.
35. Porter KM, Ward M, Hughes CF et al. (2019). Hyperglycemia and metformin use are associated with B vitamin deficiency and cognitive dysfunction in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 104, 4837-4847.
36. Prattichizzo, F., Giuliani, A., Mensà, E. et al. (2018). Pleiotropic effects of metformin: Shaping the microbiome to manage type 2 diabetes and postpone ageing. *Ageing Res Rev.* 48, 87-98.
37. Qiang, W., Weiqiang, K., Qing, Z., Pengju, Z., Yi, L. (2007). Aging impairs insulin-stimulated glucose uptake in rat skeletal muscle via suppressing AMPKalpha. *Experimental Mol Med* 39, 535-543.
38. Rena G, H.D., Pearson, E.R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 60, 1577-1585.

39. Richter, E.A., Ruderman, N.B. (2009). AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. *Biochemical J.* 418, 261-275.
40. Ros, M., Carrascosa, J.M. (2020). Current nutritional and pharmacological anti-aging interventions. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 1866, 165612, 1-10.
41. Saisho, Y. (2015). Metformin and inflammation: its potential beyond glucose-lowering effect. *Drug Targets.* 15, 196–205.
42. Salminen, A., Hyttinen, J.M., and Kaarniranta, K. (2011). AMP-activated protein kinase inhibits NF-kappa B signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan. *J Mol Med.* 89, 667-676.
43. Scheen, A.J., Castillo, M., Lefebvre, P.J. (1988). Insulin sensitivity in anorexia nervosa: A mirror image of obesity? *Diabetes/Metab Reviews* 4, 681-690.
44. Selvarani, R., Mohammed, S., Richardson, A. (2021). Effect of rapamycin on aging and age-related diseases – past and future. *GeroScience.* 43, 1135–1158
45. Sharrow, D.J., Anderson, J.J. (2016). Quantifying Intrinsic and Extrinsic Contributions to Human Longevity: Application of a Two-Process Vitality Model to the Human Mortality Database. *Demography.* 53, 2105–2119.
46. Shoshan-Barmatz, V., Anand, U., Nahon-Crystal, E., Di Carlo, M., Shteinifer-Kuzmine, A. (2021) Adverse Effects of Metformin From Diabetes to COVID-19, Cancer, Neurodegenerative Diseases, and Aging: Is VDAC1 a Common Target? *Front Physiol.* 12, 730048.
47. Klionsky, D.J., Petroni, G., Amaravadi, R.K. et al. (2021) Autophagy in major human diseases. *EMBO J.* 40, e108863
48. Steinberg, G.R., and Kemp, B.E. (2009). AMPK in Health and Disease. *Physiological Reviews.* 89, 1025-1078.
49. Tanokashira D, K.E., Fukuokaya W, Kawabe K et al. (2018). Metformin treatment ameliorates diabetes-associated decline in hippocampal neurogenesis and memory via phosphorylation of insulin receptor substrate 1. *FEBS Open Bio* 8, 1104-1118.
50. Turner, R.C. (1998). The UK prospective diabetes study: a review. *Diabetes Care.* 21(Suppl 3), C35-C38.

51. Van Skike, C.E., Galvan, V. (2018). A Perfect sTORM: The Role of the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) in Cerebrovascular Dysfunction of Alzheimer's Disease: A Mini-Review. *Gerontology* 64, 205-211.
52. Vaiserman, A., Joliada, A, Lushchak, O., Castillo, M.J. (2020). Repurposing drugs to fight aging: The difficult path from bench to bedside. *Med Res Rev.* 41, 1676–1700.
53. Wong, S.Q., Kumar, A.V., Mills, J., Lapierre, L.R. (2020). Autophagy in aging and longevity. *Hum Genet.* 139, 277–290.
54. Zilov AV, Abdelaziz SI, AlShammary A, et al. (2019) Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection. *Diabetes Metab Res Rev.* 35, e3173.