

• 述 评 •

机体老化对创伤修复研究带来的思考

付小兵 程颢 刘宏伟

虽然衰老是人生的必然过程,但从古至今,人们对衰老与抗衰老的研究却未曾间断。一般认为皮肤出现皱纹是衰老的开始,但这并非全面。其实皮肤老化现象还包括暗淡无光、发灰、干燥,色素沉着、毛细血管扩张、弹性降低、松弛、下垂、出现皱纹等。且在出现这些变化之前,机体往往已有功能性的衰退。在现代老年医学研究中,对衰老机制的探索包括了对衰老机制的综合性探讨以及将衰老机制与老年性疾病研究有机地结合等方面。机体老化后出现的一系列病理生理变化对皮肤创伤后的修复与再生有重要的影响,这是衰老与抗衰老研究的重要问题之一。

中医理论认为,导致皮肤衰老的根本原因是人体内脏腑的功能活动紊乱。皮肤需要营养,而体内的营养物质又受内脏功能活动的调节。内脏功能失调必然导致营养物质的缺乏,使面部肌肤失去气血滋养而导致早衰,出现皱纹。另外,情志不调可以导致人体气血运行不畅,皮肤失去正常的血液滋养,导致衰老。祖国医学在抗衰老方面积累了丰富的经验,形成“阴阳失调说”、“脏腑虚衰说”、“精气神亏耗学说”等^[1]。但从西医的角度看,皮肤老化的机制和整个机体衰老一样是人体组织和器官发生发展过程中的一个阶段,涉及遗传、自由基、免疫、内分泌功能变化等多方面。归纳起来主要是神经、内分泌、免疫三大系统互为因果对衰老的调控和细胞生物膜遭受损伤引起的衰老^[2]。其实无论是中医还是西医,皮肤衰老包括内在因素和环境因素两方面。前者即细胞整体功能的降低,特别是再生能力衰退;后者则主要表现在应激、神经-内分泌-免疫系统的调节能力降低和紊乱导致的病理性结局。最近,随着对于细胞和神经-内分泌-免疫等方面研究的不断深入,对揭示机体衰老对组织修复和再生的影响有较大帮助,值得关注。

1 衰老与干细胞的关系

自1665年胡克用自制的显微镜发现“细胞”以来,细胞生物学得到了突飞猛进的发展,特别是近几十年来,围绕着细胞产生的现代遗传学、分子生物学、细胞生物学和分子免疫学的飞速发展,人们对衰老的机制有了深层次的认识。

组成器官和组织的细胞有两大类,即干细胞和非干细胞。人不像机器那样容易磨损和坏掉,正是由于具有自我成长和修复功能的干细胞在发挥作用。但人类的细胞并不能无限制地重复分裂,当细胞不再继续分裂,机体组织便呈现出衰老和机能低下的状态。伴随年龄的增长,皮肤发生衰老可能是由于角质形成细胞中干细胞的比例减少所致,这也可能是老年人角质形成细胞和反复培养的角质形成细胞培养困难的原因之一^[3]。衰老与年轻的干细胞有相似的基因和蛋白表达谱,但是在进入短暂扩充细胞后则会有差异。说明表皮干细胞所处的发育环境决定着其未来的发展趋势^[4]。越来越多的证据表明,人体衰老正是由细胞特别是干细胞衰老引起的。以成体间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)为例,在维持组织稳定性和再生方面MSCs有重要作用。但这些细胞往往要受到年龄(内在因素)或者说躯体环境的影响。有文献报道,MSCs在组织再生中的作用常常出现偏差,其中的原因之一就是它们的分化潜能受到衰老因素的影响^[5]。

虽然皮肤是一个复杂的器官,但它主要包含了两种完全不同的细胞成分,即不断更新表皮中的角质形成细胞,以及在富含基质的真皮中几乎静止的成纤维细胞。这两种成分间相互紧密作用并以旁分泌的形式影响表皮的生长、分化和组织稳定。人角质形成细胞的衰老受到克隆原细胞(clonogenic cells)和分裂细胞(dividing cells)以及克隆演变

收稿日期:2007-03-27

作者单位:100853北京市,解放军总医院基础医学研究所(付小兵);510010广州市,解放军广州军区总医院整形外科(程颢);510630广州市,

暨南大学华侨医院整形外科(刘宏伟)。E-mail: fuxb@cgw.net.cn, Tel:010-66867396

作者简介:付小兵,男,1960年8月生,四川资阳人,医学博士,研究员,解放军总医院基础医学研究所所长。Tel:010-66939569

(clonal evolution)的影响,如在从表皮干细胞到短暂扩增细胞(transient amplifying cells)和有丝分裂后细胞(postmitotic cells)的转变过程中,p16INK4a作为周期素依赖性蛋白激酶4A抑制剂(inhibitor of cyclin-dependent kinases 4A)的表达逐步增加便与角质形成细胞的克隆演变密切相关,是近来该领域研究的重点^[6-10]。表皮是几个很少能表达端粒酶的再生组织,有关端粒及端粒酶在皮肤老化中的研究成为另一个热点问题^[11]。因为器官自身稳定主要是靠干细胞脱离了壁龛后的迅速增殖、定向分化的过程来完成。有研究显示,端粒酶的逆转录酶(telomerase reverse-transcriptase, TERT)是决定表皮干细胞运动的重要成分。端粒酶缩短将抑制干细胞脱离壁龛后的运动,导致毛发的生长受损,干细胞的增殖能力被抑制。相反,TERT过量表达则发生相反的作用^[12]。

既然壁龛是决定于细胞生物特性的微环境,那么必然会受到应激-神经-内分泌-免疫系统的调节。因此,另一个研究重点就是神经-内分泌-免疫系统构成的网络调控机制。

2 衰老中的应激-神经-内分泌-免疫系统

应激-神经-内分泌-免疫系统在衰老过程中的作用,是老年期创面难愈研究的重点,也是动态研究衰老本质和创面愈合机制的关键问题。许多学者已经注意到这方面的研究^[13-15]。

神经-内分泌-免疫系统在体内的分布广泛,神经系统有以突触为中介的结构连续性,其分支末梢支配着各类组织和器官。以皮肤为例,表皮角质形成细胞所受神经支配存在差异。除了角质形成细胞,表皮中具有特殊功效的树突状细胞、朗格罕细胞、黑色素细胞、Merkel细胞和真皮中的成纤维细胞与神经纤维均有密切的关系^[16]。广义上讲,内分泌、免疫系统可视为神经系统反射弧的传出环节。而应激可直接或间接地影响三大系统的功能状态。该系统间的作用方式,既有直接和间接之分,亦有同时和先后之别;系统间交互作用的性质可为增强、减弱、修饰、允许或协同,借变频、变时和变力等方式体现;系统间作用的属性,则有生理和病理性之分,是质和量的互变过程。神经-免疫-内分泌网络较贴切地包涵三大系统间的交互作用和多重联系,它其实还涵盖了精神神经免疫学(psychoneuroimmunology)及行为神经免疫心理学(behavioural neuroim-

munology)等多门学科。神经-内分泌-免疫引用了神经科学、免疫学和内分泌学的相关概念和理论,其研究方法应是跨学科的。总之,对衰老后机体变化以及衰老后创面愈合能力改变的研究,应从多方面入手。在不同层面上全面而完整地反映机体的真实生理过程。

随着年龄的继续增长,老年人的内环境可能处于相对“失衡”状态或“失衡”的边缘,表现为应激能力下降、神经系统紊乱、激素水平降低,免疫功能低下,机体修复和维持自身稳定的能力也随之降低。如何调整机体神经系统、激素分泌水平和免疫能力恢复到年轻人的状态,使细胞(特别是成体干细胞)代谢重新旺盛,以逆转或推迟衰老的进程,已成为当前老年医学研究的重点和热点,这也必将对临床老年性创面难愈的研究起到巨大的推动作用。

参考文献

- [1] 于凌. 五脏与皮肤衰老的机制探源. 中医药学刊, 2002, 20: 779-780.
- [2] 曾尔亢, 杨蕊敏, 王红, 等. 衰老机制研究的新时代. 中国社会医学杂志, 2006, 23: 74-77.
- [3] Youn SW, Kim DS, Cho HJ, et al. Cellular senescence induced loss of stem cell proportion in the skin *in vitro*. J Dermatol Sci, 2004, 35: 113-123.
- [4] Liang L, Chinnathambi S, Stern M, et al. As epidermal stem cells age, they do not substantially change their characteristics. J Invest Dermatol Symp Proc, 2004, 9: 229-237.
- [5] Sethe S, Scutt A, Stolzing A. Aging of mesenchymal stem cells. Ageing Res Rev, 2006, 5: 91-116.
- [6] Maurelli R, Zambruno G, Guerra L, et al. Inactivation of p16INK4a (inhibitor of cyclin-dependent kinase 4A) immortalizes primary human keratinocytes by maintaining cells in the stem cell compartment. FASEB J, 2006, 20: 1516-1518.
- [7] Krishnamurthy J, Ramsey MR, Ligon KL, et al. p16INK4a induces an age-dependent decline in islet regenerative potential. Nature, 2006, 443: 453-457.
- [8] Molofsky AV, Slutsky SG, Joseph NM, et al. Increasing p16INK4a expression decreases forebrain progenitors and neurogenesis during ageing. Nature, 2006, 443: 448-452.
- [9] Ressler S, Bartkova J, Niederegger H, et al. p16INK4a is a robust *in vivo* biomarker of cellular ageing in human skin. Aging Cell, 2006, 5: 379-389.

用对肝脏的损害,使肝脏衰竭在晚期出现较多。肺脏损伤早但进展慢可能与早期人为干预有关,如吸氧、应用呼吸机等。文献关于老年肿瘤合并 MOF 的器官衰竭与时间关系的报道不多,但有报道^[11]老年 MOF 器官损害的频率顺序为心、肺、脑、肾、胃、肠等,时间顺序为肺、心、脑、肾、肝、胃、肠等,此结果与本文存在一定差异,可能与本研究对象仅限于老年恶性肿瘤患者有关,但是否因恶性肿瘤引起的 MOF 和其他疾病引起 MOF 在器官衰竭的时间和频率上确实存在较大差距,尚待进一步研究。

恶性肿瘤已成为老年人死亡的主要原因之一,因此应定期进行体格检查,纠正不良生活习惯,减少环境污染,争取做到早发现、早治疗,积极控制感染,有重点地保护各脏器功能,延长恶性肿瘤患者生存期,提高生存质量。

参 考 文 献

[1] Vincent JL, De Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units; results of a multicentric, prospective study. *Crit Care Med*, 1998, 26;1793-1800.
 [2] Fereira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill

patients. *JAMA*, 2001, 286;1754-1758.

[3] 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准. *中国危重病急救医学*, 1995, 7; 346-347.
 [4] 潘天朋, 石津生, 主编. 现代系统老年医学. 北京: 北京科学出版社, 1998. 84-85.
 [5] Ranceschi S, La Vecchia C. Cancer epidemiology in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2001, 39; 219-226.
 [6] 孙喜文, 吴树灵, 刘巍, 等. 哈尔滨市南岗区 10 年恶性肿瘤死亡变化趋势分析及预测. *中国慢性病预防与控制*, 2003, 11;257-274.
 [7] 何慧. 哈尔滨市南岗区 1992-2004 年恶性肿瘤死亡分析. *实用肿瘤学杂志*, 2005, 19;348-349.
 [8] 刘达伟, 许红, 曹佳. 重庆城市妇女主要恶性肿瘤发病年龄特征分析. *现代预防医学*, 2007, 34; 3218-3220.
 [9] 张可杰. 恶性肿瘤患者医院感染相关因素分析. *中华医院感染学杂志*, 2001, 11;352-353.
 [10] Marshall JC. Inflammation, coagulopathy and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*, 2001, 29;99-106.
 [11] 刘汴生, 张思雄. 实用临床老年病学. 北京: 中国医药科技出版社, 2000. 692-693.

(上接第 357 页)

[10] Janzen V, Forkert R, Fleming HE, et al. Stem-cell ageing modified by the cyclin-dependent kinase inhibitor p16INK4a. *Nature*, 2006, 443; 421-426.
 [11] Boukamp P. Skin aging: a role for telomerase and telomere dynamics? *Curr Mol Med*, 2005, 5; 171-177.
 [12] Flores I, Cayuela ML, Blasco MA. Effects of telomerase and telomere length on epidermal stem cell behavior. *Science*, 2005, 309; 1253-1256.
 [13] Worley CA. Aging skin and wound healing. *Dermatol Nurs*, 2006, 18; 265-266.

[14] Gilliver SC, Ashworth JJ, Ashcroft GS. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clin Dermatol*, 2007, 25; 56-62.
 [15] Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, et al. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res*, 2007, 39; 85-95.
 [16] 程飏, 付小兵, 盛志勇. 神经支配与创面愈合. *中国危重病急救医学杂志*, 2004, 16;313-317.