

· 综述 ·

老年人身体弹性研究现况

芮冬^{1,2}, 赵力博³, 刘霖^{2,4*}

(中国人民解放军总医院:¹ 研究生院,² 第二医学中心呼吸与危重症医学科,³ 第二医学中心心血管内科,⁴ 国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853)

【摘要】 老年人的身体弹性(PR)是指老年人暴露在不良应激源后机体的抵抗或恢复能力,可反映其身体储备能力,是当前老年医学领域的研究热点。不同个体的PR水平存在较大差异,高PR者面对应激源打击时可产生理想的防御或恢复结局,有更低的失能、住院和全因死亡风险,从而获得更长的寿命。目前,影响PR水平的机制尚未明确。因此,本文通过在“Pubmed”数据库中以关键词“Physical Resilience”进行检索,对PR的评估工具、生理机制、影响因素以及血清标志物等方面进行阐述,以期帮助临床更加了解PR,促进健康老龄化。

【关键词】 老年人;身体弹性;虚弱;应激源;影响因素

【中图分类号】 R592

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.09.158

Status quo of research on physical resilience in the elderly

Rui Dong^{1,2}, Zhao Libo³, Liu Lin^{2,4*}

(¹Graduate School, ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Medical Center, ³Department of Cardiology, Second Medical Center, ⁴National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Physical resilience (PR) in the elderly refers to the physical ability to resist or recover after exposure to adverse stressors, reflecting the body's reserve capacity. It is currently a much sought topic in geriatrics. PR levels vary greatly among individuals, and high-level individuals have ideal defense or recovery outcomes when exposed to stressors, which leads to lower risks of disability, shorter hospitalization and lower all-cause mortality, and thereby longer lifespan. At present, the mechanisms affecting PR levels remain unclear. Therefore, this article elaborates on the evaluation tools, physiological mechanisms, influencing factors, and serum markers of PR by searching for the keyword "Physical Resilience" in the "Pubmed" database, in order to help clinicians better understand PR and enhance healthy aging.

【Key words】 aged; physical resilience; frailty; stressor; influencing factor

This work was supported by Special Scientific Research Project for Military Health Care (22BJZ52, 23BJZ27), Research Project of Military Equipment Construction Application (LB20211A010013), and Special Research Project of Military Experimental Animals (SYDW_KY[2021]04).

Corresponding author: Liu Lin, E-mail: liulin715@qq.com

老年人常面临多种年龄相关疾病,如心血管疾病、阿尔茨海默病及骨关节病等^[1]。随着老年人在罹患疾病后恢复能力的减弱,可能会出现器官功能衰退,甚至失能、死亡。据第四次中国城乡老年人生活状况抽样调查显示,全国失能、半失能老年人口约4063万人,占总体老年人口的18.3%^[2],给家庭及社会带来巨大负担。然而临床中发现,不同老年人遭受应激打击后的身体状态及恢复能力差异很大,这是由个体的身体弹性(physical resilience, PR)决定的。

1 PR的定义

弹性一词来自于拉丁文“salire”,意为“恢复”。PR是指机体抵抗应激源不利影响或从应激源不利影响中恢复的能力^[3]。换言之,机体储存着一部分平时不被动用的功能,构成老年人的PR。应激源可以是车祸、手术及亲人离世等短期内重大打击,也可以是冠心病、高血压及糖尿病等长期慢性疾病。面对不同应激源时,不同个体的反应能力存在差异。PR良好者遭受应激源打击可产生理想的防御或

收稿日期: 2023-11-05; 接受日期: 2023-12-07

基金项目: 军队保健专项科研课题(22BJZ52, 23BJZ27); 军队装备建设应用研究项目(LB20211A010013); 军队实验动物专项研究项目(SYDW_KY[2021]04)

通信作者: 刘霖, E-mail: liulin715@qq.com

恢复结局,有更低的失能、住院和全因死亡风险,从而获得更长的寿命。通常,随着年龄增长,机体对应激源的有效应答能力逐渐降低^[3],PR下降,不良预后风险升高,从而增加照护负担。如何保持甚至提高老年人的PR,以达到健康老龄化状态,减轻家庭与社会照护负担,促进社会长期稳定发展,逐渐成为我国甚至全球老龄化社会的热点问题之一。因此,PR在社会学、心理学、生物学和医学研究中均受到广泛关注,也是当前老年医学研究较为热门的领域。本文通过检索“Pubmed”数据库相关文献,总结及探讨PR的评估工具、病理生理机制、影响因素及血清标志物4个方面的研究进展。

2 PR与虚弱

在检索过程中,我们发现大量文章引用了与PR紧密相关的一个概念——“虚弱”。虚弱是一组复杂的综合征,包括肌少症、骨质疏松、运动功能差、能量代谢受损、身体质量指数极端值、血压不稳定和易受感染等^[4]。PR是一个动态、连续的过程,而虚弱是PR下降的一种结局,出现在部分老年人中^[5]。虚弱是反映身体储备减少和易损性的一种状态,也可理解为稳态被破坏后出现的多系统失调和对应激源反应能力下降状态。

3 PR的评估

PR是一个复杂的概念,机体面对同一种应激源时,不同器官、系统会有不同水平的弹性,而不同的应激源更会产生不同的效应。因此,当前尚未有公认的PR评估方法,不同学者设计的PR评估量表及模型具有较强的异质性。Resnick等^[6]制定的PR量表,主要关注身体遭受急性事件或重大慢性疾病时的恢复情况,如关节炎、髌部骨折及中风等,由参与者自我评估并进行打分,分数越高表明PR越好。Colón-Emeric等^[7]设计的“恢复表型”和“预期恢复差异”模型,旨在量化老年人PR的检验方法,并运用基于髌关节手术、下呼吸道感染两个队列的试验数据进行验证。Sotos-Prieto等^[8]应用“52项健康缺陷累积指数”反映PR,以此来评估地中海饮食与PR之间的关系。Mchorney等^[9]制定了“36项短期健康调查”,从身体机能、身体角色、情感角色、机体疼痛、心理健康、社会功能、活力及一般健康概念8个角度评估受试者的多维健康概念和健康状态。由于PR的复杂性,临床中应根据研究及评估方向,设计或选取不同的试验模型。

4 PR的生理机制

调节PR的生理机制尚不完全明确,可能与以下5个领域有关:自主神经系统、下丘脑-垂体-肾

上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴、免疫系统、肾素-血管紧张素系统和胰岛素-生长激素-胰岛素样生长因子-1通路^[3],多数应激源的打击会涉及多种生理作用,一种生理系统的紊乱也可能导致其他生理系统的紊乱。其中,最主要的生理应激反应系统为HPA轴、自主神经系统及免疫系统^[10]。生理情况下,机体受到应激反应后,HPA轴被激活释放糖皮质激素,交感神经系统被激活释放肾上腺素与去甲肾上腺素,开始出现呼吸频率加快、血压升高、心率加快、心输出量增加及血糖升高等一系列反应,且随着糖皮质激素与肾上腺素水平的升高,白细胞等免疫细胞被动员,固有免疫被激活。而当糖皮质激素分泌过多时会通过负反馈作用抑制下丘脑室旁核,从而抑制HPA轴的分泌,并且激活免疫抑制系统,防止炎症过度调节。反复、间歇性地暴露于应激源,且经过充足的时间恢复后,可以增加机体对压力的耐受性。然而,长期暴露于应激源则会导致糖皮质激素水平持续升高,免疫功能被持续抑制,出现糖皮质激素抵抗^[11]。从分子水平上看,López-Otín等^[12]提出,基因组不稳定、细胞色素耗竭、表观遗传改变、蛋白质稳态丧失、营养传感失调、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞耗竭和细胞间通讯改变这些代表衰老的共同特征的9种机制,或许也会影响老年人的PR,但具体作用机制尚不明确。

5 PR的影响因素

5.1 内在能力

内在能力是指心理和身体能力的结合。Cesari等^[13]提出,内在能力包含5个领域,分别为运动、活力、认知、心理和感官,代表了人的整体水平。Chhetri等^[14]指出,内在能力作为PR的重要决定因素,可以决定一个人在暴露于健康逆境后的功能恢复能力。

5.2 生活方式

Silverman等^[10]认为,运动能够通过调节机体主要的应激反应系统、减少压力及抑制炎症反应来提高PR及心理弹性。适当增加体力活动,可以增加体内肌肉含量、减轻骨质疏松、调节糖脂代谢、改善心肺功能等。运动还能通过促进皮质醇及肾上腺素释放、减少内脏脂肪、抑制单核细胞和巨噬细胞浸润脂肪组织及toll样受体的表达,减轻组织炎症反应^[15]。此外,饮食也是PR的影响因素之一,除了通过限制总热量摄入避免肥胖来影响PR,某些食物本身也能改善PR。Sotos-Prieto等^[8]发现地中海饮食能够提高PR,这可能与其中的不饱和脂肪酸等成分可增加身体储备并减轻身体损伤有关。

5.3 睡眠情况

Guida等^[16]指出,保持良好、充足的睡眠能够提高生物体稳定性,提高机体对应激源的适应、抵抗及

恢复能力。虚弱的特征是对压力源事件的抵抗力降低,研究表明,日间嗜睡、睡眠时间过短或过长、睡眠潜伏期延长以及睡眠呼吸障碍等多种睡眠问题与虚弱相关^[17]。未来仍需开展研究进一步明确睡眠问题如何介导PR下降。

5.4 心理因素

心理状态与情绪也会影响PR。Duan-Porter等^[18]认为,良好的自我效能与较高水平的PR相关。Mossey等^[19]发现,髌部骨折中的抑郁症状对骨折后功能恢复有不良影响。Li等^[20]指出,PR的影响因素不是孤立的,而是心理、社会及生理等多种因素的协同效应和相加效应。

5.5 年龄

衰老通常会导致PR下降,年轻的生物体对稳态的损伤和挑战有强大的防御能力,但随着时间的延长,损伤逐渐积累,机体应对能力逐渐下降,随之会出现心血管疾病、恶性肿瘤、阿尔茨海默病等年龄相关的疾病。Kennedy等^[21]指出,衰老是发生大多数疾病和限制长寿的主要危险因素。在分子和细胞水平上,与衰老相关的损伤的积累也会导致PR降低。

5.6 药物

一些药物除对疾病有治疗作用外,还能改善器官功能,提高PR,延长寿命。

5.6.1 雷帕霉素 雷帕霉素是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的抑制剂,在动物试验中被证实对造血系统、免疫系统及心脏等器官功能具有保护作用。Chen等^[22]发现,与幼年小鼠相比,老年小鼠造血干细胞中的mTOR活性增加,导致造血干细胞功能受损。在给予连续6周的雷帕霉素治疗后,老年小鼠造血干细胞的再生和造血功能明显恢复,且延长了寿命。此外,在对小鼠腹腔注射流感病毒凝集素的模型中发现,经过雷帕霉素预处理的小鼠外周血中IgG水平升高了10倍,对流感病毒的抵抗力明显升高。Flynn等^[23]在老年C57BL/6J小鼠食物中持续加入雷帕霉素3个月,发现小鼠的粒细胞集落刺激因子、脂多糖诱导的CXC趋化因子、白细胞介素(interleukin, IL)-17等炎症因子减少,心肌组织无菌性炎症减轻,射血分数增加,可显著改善老年小鼠的心室功能、逆转心室肥厚。

5.6.2 二甲双胍 二甲双胍具有降低肝糖原异生、减少小肠吸收葡萄糖、增加外周组织对葡萄糖的摄取及利用、增加胰岛素敏感性等糖代谢相关作用。此外,二甲双胍还可减轻体内累积的氧化损伤和慢性炎症程度。Martin-Montalvo等^[24]研究发现,给中年雄性小鼠饮食中长期加入适当浓度的二甲双胍,可降低其胰岛素、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平和稳态模型评估的胰岛素抵抗指数,并延长寿命。

5.6.3 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸与去乙酰化酶 烟

酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)是一种介导氧化还原反应的经典辅酶,而去乙酰化酶是一类依赖于NAD⁺的去乙酰基酶,其通过消耗NAD⁺对蛋白质进行去乙酰化反应,从而改变蛋白质的活性。Imai等^[25]研究发现,随着年龄的增长,NAD⁺与去乙酰化酶的活性都会随之衰减,导致细胞核和线粒体功能衰退,出现许多与年龄相关的病理改变,补充NAD⁺前体(烟酰胺单核苷酸与烟酰胺核糖苷)来恢复NAD⁺可显著改善这些功能缺陷。

5.7 社会因素

大量研究表明,社会因素是影响PR的重要因素之一。Chhetri等^[14]指出,心理社会因素与年龄、健康行为及遗传因素等都是PR的决定性因素。Duan-Porter等^[18]对594例老年癌症幸存者的复原力进行评估,发现良好的PR与高水平的健康基线、身体功能、自我效能和社会支持有关。

5.8 其他因素

应激源类型、严重程度、持续时间和应激频率作为应激的外部因素^[26],对PR的影响各有不同。比如同样是肺部感染,病原体的毒力、是否为复合感染、是否为耐药菌感染等对感染的恢复有着不同的影响,且各个系统表现出的弹性变化十分复杂。甚至有学者提出,长期或既往曾暴露于低水平的应激源还会增强PR,这种现象被称为兴奋作用^[27]。

6 PR的血清标志物

目前PR的评估工具多为量表的形式,存在一定的主观性。学者们一直在寻找能够预测PR水平的血清标志物,以期对PR下降进行早期预测并及时进行干预。

6.1 MCP-1

MCP-1作为CC类趋化因子家族成员,是调节单核-巨噬细胞迁移和浸润的关键趋化因子之一,除了参与免疫监测与免疫调节,还参与动脉粥样硬化、神经系统疾病及恶性肿瘤等多种疾病的发生发展^[28]。Schorr等^[29]发现MCP-1水平会随着年龄增长而增加,给予雷帕霉素延长小鼠的寿命,可以观察到老年小鼠的血清MCP-1水平显著降低。换句话说,MCP-1可反映小鼠延长健康衰老的弹性及反应力,甚至可测量哺乳动物的年龄,但其对人体的预测作用仍需进一步验证。

6.2 炎症因子

炎症过度表达可影响PR,而PR下降出现虚弱时,IL-6等炎症因子水平会随之升高。Leng等^[30]的研究以消瘦、疲劳、低水平的体力活动,以及握力和步行速度区分虚弱组与非虚弱组,在两组受试者未合并炎症疾病的情况下,观察到虚弱组受试者的血清IL-6水平更高。另一项试验对比了18名虚弱老

人与33名非虚弱老人的IL-6水平,在进行年龄匹配后,发现虚弱组老人IL-6水平较高^[31]。然而,是否在PR下降的更早期就出现其他炎症因子水平升高,仍需要进一步探究。

7 总结

PR是一个动态过程,PR下降会影响老年人的寿命,是健康衰老领域的研究热点之一。然而关于PR的研究仍在起步阶段,当前还有许多问题有待解决。首先,PR的机制十分复杂,需进一步探究其病理生理机制,如身体应激时发生的代谢、免疫通路变化,以及各器官和系统功能的改变情况。其次,目前,对于PR的评估标准尚不统一,如何拟定评估的金标准,评估模型中如何选择合适的压力源等问题尚未达成共识。此外,目前认为可改善PR的药物,其数据多来源于动物实验,未来仍需大量临床数据明确这些药物在人体中的有效性及安全性。综上,本文总结了近年来关于PR的评估工具,以及PR的机制、影响因素及血清标志物等方面的研究进展,为临床进一步深入了解PR、预防老年人PR降低提供了更广泛的思路,为健康老龄化提供了更多依据。

【参考文献】

- [1] Katzir I, Adler M, Karin O, *et al.* Senescent cells and the incidence of age-related diseases[J]. *Aging Cell*, 2021, 20(3): e13314. DOI: 10.1111/accel.13314.
- [2] 蔡红莲. 居家失能老年人未满足需求的研究进展[J]. *全科护理*, 2022, 20(12): 1621-1624. DOI: 10.12104/j.issn.1674-4748.2022.12.011.
- [3] Hadley EC, Kuchel GA, Newman AB, *et al.* Report: NIA Workshop on Measures of Physiologic Resiliencies in Human Aging[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(7): 980-990. DOI: 10.1093/gerona/ glx015.
- [4] Fried LP, Hadley EC, Walston JD, *et al.* From bedside to bench: research agenda for frailty[J]. *Sci Aging Knowledge Environ*, 2005, 54(6): 991-1001. DOI: 10.1126/sageke.2005.31.pe24.
- [5] Kim Y, Won CW, Kim SY, *et al.* Perceived recovery time from common cold as a possible indicator of physical resilience[J]. *Ann Geriatr Med Res*, 2021, 25(3): 204-209. DOI: 10.4235/agmr.21.0061.
- [6] Resnick B, Galik E, Dorsey S, *et al.* Reliability and validity testing of the physical resilience measure[J]. *Gerontologist*, 2011, 51(5): 643-652. DOI: 10.1093/geront/ gnr016.
- [7] Colón-Emeric C, Pieper CF, Schmader KE, *et al.* Two approaches to classifying and quantifying physical resilience in longitudinal data[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, 75(4): 731-738. DOI: 10.1093/gerona/ glz097.
- [8] Sotos-Prieto M, Ortolá R, López-García E, *et al.* Adherence to the mediterranean diet and physical resilience in older adults: the seniors-ENRICA cohort[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76(3): 505-512. DOI: 10.1093/gerona/ glaa277.
- [9] Mchorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs[J]. *Med Care*, 1993, 31(3): 247-263. DOI: 10.1097/00005650-199303000-00006.
- [10] Silverman MN, Deuster PA. Biological mechanisms underlying the role of physical fitness in health and resilience[J]. *Interface Focus*, 2014, 4(5): 20140040. DOI: 10.1098/rsfs.2014.0040.
- [11] Dhabhar FS. Enhancing *versus* suppressive effects of stress on immune function; implications for immunoprotection and immunopa-

- thology[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2009, 16(5): 300-317. DOI: 10.1159/000216188.
- [12] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, *et al.* The hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194-1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
- [13] Cesari M, Araujo de Carvalho I, Amuthavalli Thiagarajan J, *et al.* Evidence for the domains supporting the construct of intrinsic capacity[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, 73(12): 1653-1660. DOI: 10.1093/gerona/ gly011.
- [14] Chhetri JK, Xue QL, Ma L, *et al.* Intrinsic capacity as a determinant of physical resilience in older adults[J]. *J Nutr Health Aging*, 2021, 25(8): 1006-1011. DOI: 10.1007/s12603-021-1629-z.
- [15] Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, *et al.* The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(9): 607-615. DOI: 10.1038/nri3041.
- [16] Guida JL, Alfini A, Lee KC, *et al.* Integrating sleep health into resilience research[J]. *Stress Health*, 2023, 39(S1): 22-27. DOI: 10.1002/smi.3244.
- [17] Sun R, Xie Y, Jiang W, *et al.* Effects of different sleep disorders on frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Sleep Breath*, 27(1): 91-101. DOI: 10.1007/s11325-022-02610-5.
- [18] Duan-Porter W, Cohen HJ, Demark-Wahnefried W, *et al.* Physical resilience of older cancer survivors: an emerging concept[J]. *J Geriatr Oncol*, 2016, 7(6): 471-478. DOI: 10.1016/j.jgo.2016.07.009.
- [19] Mossey JM, Knott K, Craik R. The effects of persistent depressive symptoms on hip fracture recover[J]. *J Gerontol*, 1990, 45(5): M163-M168. DOI: 10.1093/geronj/45.5. m163.
- [20] Li J, Chhetri JK, Ma L. Physical resilience in older adults: potential use in promoting healthy aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 81: 101701. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101701.
- [21] Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, *et al.* Geroscience: linking aging to chronic disease[J]. *Cell*, 2014, 159(4): 709-713. DOI: 10.1016/j.cell.2014.10.039.
- [22] Chen C, Liu Y, Liu Y, *et al.* mTOR regulation and therapeutic rejuvenation of aging hematopoietic stem cells[J]. *Sci Signal*, 2009, 2(98): ra75. DOI: 10.1126/scisignal.2000559.
- [23] Flynn JM, O'Leary MN, Zambataro CA, *et al.* Late-life rapamycin treatment reverses age-related heart dysfunction[J]. *Aging Cell*, 2013, 12(5): 851-862. DOI: 10.1111/accel.12109.
- [24] Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, *et al.* Metformin improves healthspan and lifespan in mice[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2192. DOI: 10.1038/ncomms3192.
- [25] Imai S, Guarente L. NAD⁺ and sirtuins in aging and disease[J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(8): 464-471. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.04.002.
- [26] Lei H, Huffman DM, Salmon AB, *et al.* Resilience to aging is a heterogeneous characteristic defined by physical stressors[J]. *Aging Pathobiol Ther*, 2022, 4(1): 19-22. DOI: 10.31491/apt.2022.03.076.
- [27] Whitson HE, Duan-Porter W, Schmader KE, *et al.* Physical resilience in older adults: systematic review and development of an emerging construct[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016, 71(4): 489-95. DOI: 10.1093/gerona/ glv202.
- [28] Deshmane SL, Kremlev S, Amini S. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2009, 29(6): 313-326. DOI: 10.1089/jir.2008.0027.
- [29] Schorr A, Carter C, Ladiges W. The potential use of physical resilience to predict healthy aging[J]. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*, 2017, 8(1): 1403844. DOI: 10.1080/20010001.2017.1403844.
- [30] Leng S, Chaves P, Koenig K. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50(7): 1268-1271. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50315.x.
- [31] Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, *et al.* Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2004, 16(2): 153-157. DOI: 10.1007/BF03324545.