

· 综 述 ·

人体衰老评估方法的研究进展

高伟健^{1,2}, 王征旭^{2*}

(¹ 解放军总医院研究生院, 北京 100853; ² 解放军总医院第七医学中心原生物治疗中心, 北京 100700)

【摘 要】 随着人口老龄化加快, 与衰老相关疾病的经济负担不断加重, 有关衰老问题的研究受到了前所未有的重视。然而, 现有衰老评估的研究虽从分子生物学、临床医学、流行病学等方面取得了不少成果, 但由于评估形式繁杂、内容多样、标准各异, 缺乏敏感的生物标志物等问题, 仍面临很多困难。为此, 本文概述了衰老评估方法以及目前衰老评估常用和新兴生物标志物的研究进展。

【关键词】 衰老; 衰弱指数; 评估; 生物标志物

【中图分类号】 R592; R339. 3⁺8

【文献标志码】 A

【DOI】 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2020. 05. 093

Progress on assessment methods for aging

GAO Wei-Jian^{1,2}, WANG Zheng-Xu^{2*}

(¹ Graduate School of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ² Biotherapy Center, Seventh Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100700, China)

【Abstract】 With the acceleration of population aging and the increasing economic burden of aging related diseases, the research on aging has received unprecedented attention. However, although many achievements have been made in molecular biology, clinical medicine and epidemiology, there are still many difficulties in aging assessment due to the complex forms, various contents, different standards and lack of sensitive biological markers. Therefore, in this paper, we summarize the methods of aging assessment and the research progress of common and emerging biomarkers in the assessment.

【Key words】 aging; frailty index; evaluation; biomarkers

Corresponding author: WANG Zheng-Xu, E-mail: zhxuwan@ qq. com

世界卫生组织 2018 年“老龄化与健康报告”中提到 2050 年估计 ≥60 岁老龄人有 20 亿, 占总人口数的 22%, 将是 2015 年老龄人数的 2 倍, 中国约有 1. 2 亿^[1]。人口老龄化使得衰老相关疾病的经济负担不断加重, 各个国家都在为确保社会制度和医疗保健体系能够应对这一挑战而做准备, 有关衰老问题的研究受到前所未有的重视。然而目前研究人员虽然在衰老相关分子生物学、临床医学、流行病学等方面取得了不少成绩, 但衰老的评估形式却繁杂多样, 标准各异, 给实施干预措施带来了很大的困难, 为此本文综述了衰老评估方法以及常用标志物的研究进展。

1 衰老的评估方法

衰老的本质是退化, 表现为机体结构和功能衰

退, 适应性和抵抗力下降, 包括未出现明显临床病变的老年综合征和衰弱^[2]。

1. 1 实足年龄和生物学年龄

采用实足年龄判断人的衰老是约定俗成的做法, 但随着医疗技术进步, 人的生命质量不断改善和提高, 使得机体衰退并不完全与年龄同步, 60 岁个体有可能表现出 50 岁生命征象, 因此通过实足年龄判断衰老具有片面性和局限性。而生物学年龄 (biological age, BA) 是根据正常人体生理和解剖学发育状态所推算出来的年龄, 能够反映出人体组织结构和生理功能的实际衰老程度, 根据实际衰老程度早期实施抗衰老和主动健康干预等措施, 可延缓整体或者局部组织的衰老进程。目前研究人员构建了生物学年龄的不同预测模型评估衰老程度, 如 He 等^[3]通过赤字指数 (deficit index, DI) 网络模型

从分子、细胞、组织、器官以及机体层面综合评估衰老;Zhang等^[4]构建的公式模型则可反映汉族人群的衰老状况。但由于每个研究机构构建的生物学年齡预测模型存在差异,因此筛选指标也不相同,目前国内外仍缺乏公认的生物学年齡预测模型。

1.2 衰弱指数

衰弱可说明同年龄个体易出现不良健康结局^[5],因此作为衰老评估的一个重要内容反映人体衰老情况,而衰弱指数(frailty index, FI)是对人体衰弱状况的量化评估,通过建立模型对老年人的身体状况打分,最终生成数值并以此预测死亡风险。Mitnitski等^[6]通过分析“加拿大健康与衰老研究(Canadian Study of Health and Aging, CSHA)数据库”中2 913例老年人的数据,发现健康组和疾病组患者的FI不同。另一项meta分析也显示FI是老年(包括中青年)人死亡风险的有效预测指标,FI较高与死亡风险显著相关^[7]。Schoufour等^[8]研究表明FI与老年人(≥ 50 岁)失能相关。杨磊等^[9]通过分析中国老年人健康长寿影响因素的纵向调查数据,证实老年人FI越高死亡风险越大,且出生较晚队列相比出生早队列FI更高,老化程度更高。FI已得到越来越多国内外研究人员的认可,但FI由于在预测和识别个体从健康或衰弱初期进展到衰弱存在有效性有限等问题^[10],仍需进一步研究。

1.3 评估量表

国内研究人员刘星等^[11]从“生物-社会-心理”等方面进行了衰老评估方法的探索和量表研究,通过对南昌市1120例 >20 岁男性进行衰老量表评估,结果显示男性生理、心理、社会维度分值及总分随年龄增加而上升,且年龄55~60岁和60~65岁组变化更明显。国外研究人员多用临床衰弱量表-7(clinical frailty scale-7, CFS-7)和FRAIL量表(frail scale)评估老年人衰弱程度,并将量表评估结果作为衰老评估的重要指标。研究显示CFS-7可较好地预测高龄患者的1年死亡率^[12]。FRAIL量表分值是社区中老年人失能状况的重要预测指标,Kojima等^[13]研究发现,相比健康组(FRAIL量表得分0分),衰弱组(FRAIL量表得分3~5分)和衰弱初期组(FRAIL量表得分1~2分)日常生活活动(activities of daily living, ADL)和(或)工具性日常生活活动(instrumental activities of daily living, IADL)失能风险更高。尽管量表具有简便易行、人群接受性好等特点,但现有量表测评内容各有倚重,不够全面,部分指标的划分也模糊,因此目前没有研究人员一致认可的信效度高的衰老评估量表。

2 衰老评估的常用标志物

2.1 炎症因子

研究表明相比FI,评估衰老的标志物能更准确地预测老年人的不良结局^[12]。目前研究人员认为炎症与衰老相关,炎症反应是生命周期逐渐衰退的关键生理机制,这一假设推动了炎症标志物与衰老的研究,其中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)研究得较多。研究结果表明这些细胞因子水平升高与机体衰弱相关^[14]。IL-6和TNF- α 水平升高与肌肉量减少、握力下降、骨量减少等有关^[10]。血清CRP水平与人体衰弱呈正相关,Soysal等^[14]的研究表明相比健康组,衰弱和衰弱初期组血清IL-6和CRP水平显著升高。Koh等^[15]研究显示,骨量减少和骨质疏松绝经女性组血清超敏CRP(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)水平显著高于健康组。炎症标志物不仅与机体衰弱相关,而且与患者不良结局和合并症有关。Fontana等^[16]发现CRP与住院老年患者多维预后指数(multidimensional prognostic index, MPI)和死亡率显著相关,多因素Cox回归分析表明CRP可有效预测死亡风险($HR = 1.48$, 95% CI 1.32~1.65)。

2.2 激素

随着人体老化,激素水平也会随之变化,从而导致相关系统的生理功能退化。由于机体衰老的表型变化通常以肌肉骨骼为特征,因此许多研究都集中于对骨骼和肌肉系统具有特定作用的激素,包括睾酮及其前体脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)。

睾酮替代疗法已被证明对衰老机体有益,可增加肌肉和骨量。DHEA是睾酮和雌激素的前体,DHEA低水平与机体衰弱风险升高相关,补充DHEA可改善肌肉骨骼症状^[10]。PTH是老年护理机构中体弱男性和女性发生跌倒的独立预测因素^[17]。而对于极度虚弱的患者,PTH水平轻微升高也与全因死亡率相关^[18]。IGF-1是机体多种组织合成代谢中具有关键作用的一种激素,研究表明IGF-1低水平与衰弱发生相关^[19]。激素相比其他类型血清标志物在诊断和监测衰弱方面具有测试简单、使用广泛、参数正常和异常非常明确等优势,并且可针对部分检测结果进行相应治疗。

2.3 其他标志物

代谢失调正成为全球医疗人员日益关注的问题,最常见的是心血管和神经系统并发症,但越来越多研究已将机体衰弱确定为代谢性疾病的后遗症。研究显示糖化血红蛋白 A1c (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c) 可预测衰弱,其水平升高与衰弱发生增加有关^[20]。氧化指标如晚期糖基化终产物、蛋白质羰基化合物、氧化脂蛋白和抗氧化剂缺乏等与衰弱相关^[21]。

2.4 新兴标志物

研究人员在循环系统中发现了一组称为循环骨祖细胞 (circulating osteoprogenitor cells, COP) 的干细胞样群体,它们被认为是骨髓干细胞群的替代物^[22]。研究表明 COP 低水平与身体虚弱、失能和躯体表现差相关 ($OR = 2.65, 95\% CI\ 1.72 \sim 3.15$),并且相比 IL-6,它与 FI 及躯体表现和失能的相关性更强^[23]。核纤层蛋白 A 是核纤层的中间纤维,在细胞的生存、复制、分化和对细胞核的结构支持中起至关重要的作用,相比 COP,它与衰弱的相关性较强^[23]。

3 生物标志物组合

尽管多种生物标志物与人体衰老的发生和发展相关,但是目前尚无公认的、敏感性和特异性强的标志物用于评估衰老。因此,有人提出通过组合标志物以提高评估衰老的准确性。Cardoso 等^[24]通过文献检索初步筛选了与衰老相关的 44 种生物标志物,然后根据各标志物与“衰老标志 (hallmarks of aging)”途径的相关性和组织分布等情况进行综合评分,选出得分较高 (≥ 12 分,满分 18 分) 的 19 种生物标志物构成核心组合。这些生物标志物包括 (1) 炎症途径中的 IL-6、C-X-C 基序趋化因子配体 10 (C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10) 和 C-X3-C 基序趋化因子配体 1 (C-X3-C motif chemokine ligand 1, CX3CL1); (2) 线粒体与细胞凋亡途径中的生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15)、纤维连接蛋白 III 型结构域 5 (fibronectin type III domain containing 5, FNDC5) 和波形蛋白 (vimentin, VIM); (3) 钙稳态途径中的钙网织蛋白; (4) 纤维变性途径中的血管紧张素原和尿激酶型纤溶酶原激活剂 (plasminogen activator, urokinase, PLAU); (5) 神经肌肉接头和神经元途径中的脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 和颗粒蛋白 (progranulin, PGRN); (6) 细胞骨架和激素途径中的成纤维细胞生长因

子-21 (fibroblast growth factor-21, FGF-21)、FGF-23 和瘦素; (7) 其他途径中的 miRNAs、腺苷高半胱氨酸酶 (adenosylhomocysteinase, AHCY) 和角蛋白 18 (keratin 18, KRT18)。这些生物标志物组合中, miRNAs 为研究较热的生物标志物,用于评估衰老的潜力巨大。Ipson 等^[25]发现,相比年轻和体健老年组,衰弱老年组 8 种 miRNA (miR-10a、miR-92a、miR-185、miR-194、miR-326、miR-532、miR-576 和 miR-760) 的表达均明显增加。Sanchis-Gomar 等^[26]通过病例对照研究发现趋化素、胎球蛋白 A、FGF-19 和 FGF-21 组合可较好地预测长寿和老年 ($AUC > 0.94, P < 0.001$)。目前生物标志物组合用于评估衰老的研究多是 meta 分析和小样本研究,未来还需大样本、多中心的临床研究证实它们在衰老评估中的作用及意义。

4 展望

总之,人体衰老过程具有复杂性、综合性、多因性等特点,早期进行衰老评估是预防失能和不良结局的关键,同时为抗衰老综合干预提供依据。现有的衰老评估指标虽具有部分合理性,但与衰老的生物学变化关联并不紧密,并且无法区分衰弱、衰弱前期和正常老年人,因此探索敏感、实用和可靠的生物标志物十分必要。基于计算机信息技术和医疗大数据、人工智能等研究进展,构建衰老相关评估系统及平台,运用衰老评估模型,综合生理、心理、社会、临床病理等各方面因素,将是未来衰老评估研究的重要方向^[10,27]。

【参考文献】

- [1] The World Health Organization. Ageing and health [EB/OL]. [2018-02-05]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
- [2] Sun XL, Hao QK, Tang RJ, *et al.* Frailty and rejuvenation with stem cells: therapeutic opportunities and clinical challenges [J]. *Rejuvenation Res*, 2019, 22(6): 484-497. DOI: 10.1089/rej.2017.2048.
- [3] He ZC, Sun C, Jiang WW. A model for comprehensive oral biological age score with oral and systemic clinical parameters [J]. *J Oral Pathol Med*, 2019, e1-e7. DOI: 10.1111/jop.12890.
- [4] Zhang W, Jia L, Cai G, *et al.* Model construction for biological age based on a cross-sectional study of a healthy Chinese Han population [J]. *J Nutr Health Aging*, 2017, 21(10): 1233-1239. DOI: 10.1007/s12603-017-0874-7.
- [5] Rockwood K, Howlett SE. Fifteen years of progress in understanding frailty and health in aging [J]. *BMC Med*, 2018, 16(1): 220. DOI: 10.1186/s12916-018-1223-3.

- [6] Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging [J]. *Scientific World J*, 2001, 1: 323–336. DOI: 10.1100/tsw.2001.58.
- [7] Kojima G, Iliffe S, Walters K. Frailty index as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Age Ageing*, 2018, 47(2): 193–200. DOI: 10.1093/ageing/afx162.
- [8] Schoufour JD, Mitnitski A, Rockwood K, *et al.* Predicting disabilities in daily functioning in older people with intellectual disabilities using a frailty index [J]. *Res Dev Disabil*, 2014, 35(10): 2267–2277. DOI: 10.1016/j.ridd.2014.05.022.
- [9] 杨磊, 王延涛. 中国老年人虚弱指数与死亡风险及队列差异[J]. *人口与经济*, 2016, 2: 48–57.
Yang L, Wang YT. Cohort differences in frailty index and mortality risk among Chinese elderly[J]. *Popul Econ*, 2016, 2: 48–57.
- [10] Saedi AA, Feehan J, Phu S, *et al.* Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 389–398. DOI: 10.2147/CIA.S168687.
- [11] 刘星, 曾妮, 叶兴, 等. 三维人体衰老量表检测城市社区男性衰老状态及其变化特点[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2018, 43(7): 784–789. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.014.
Liu X, Zeng N, Ye X, *et al.* Evaluation of the aging status and distribution characteristics for male population by three-dimensional human aging scale[J]. *J Cent South Univ (Med Sci)*, 2018, 43(7): 784–789. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.014.
- [12] Ritt M, Ritt JI, Sieber CC, *et al.* Comparing the predictive accuracy of frailty, comorbidity, and disability for mortality: a 1-year follow-up in patients hospitalized in geriatric wards [J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 293–304. DOI: 10.2147/CIA.S124342.
- [13] Kojima G. Quick and simple FRAIL scale predicts incident activities of daily living (ADL) and instrumental ADL (IADL) disabilities: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2018, 19(12): 1063–1068. DOI: 10.1016/j.jamda.2018.07.019.
- [14] Soysal P, Stubbs B, Lucato P, *et al.* Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 31: 1–8. DOI: 10.1016/j.arr.2016.08.006.
- [15] Koh JM, Khang YH, Jung CH, *et al.* Higher circulating hsCRP levels are associated with lower bone mineral density in healthy pre- and postmenopausal women: evidence for a link between systemic inflammation and osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(10): 1263–1271. DOI: 10.1007/s00198-005-1840-5.
- [16] Fontana L, Addante F, Copetti M, *et al.* Identification of a metabolic signature for multidimensional impairment and mortality risk in hospitalized older patients [J]. *Ageing Cell*, 2013, 12(3): 459–466. DOI: 10.1111/accel.12068.
- [17] Sambrook PN, Chen JS, March LM, *et al.* Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in a frail elderly population [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(4): 1572–1576. DOI: 10.1210/jc.2003-031782.
- [18] Bjorkman M, Sorva A, Tilvis R. Parathyroid hormone as a mortality predictor in frail aged inpatients[J]. *Gerontology*, 2009, 55(6): 601–606. DOI: 10.1159/000239757.
- [19] Mohamad MI, Khater MS. Evaluation of insulin like growth factor-1 (IGF-1) level and its impact on muscle and bone mineral density in frail elderly male[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2015, 60(1): 124–127. DOI: 10.1016/j.archger.2014.08.011.
- [20] Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, *et al.* Hypoglycemia in older people — a less well recognized risk factor for frailty[J]. *Aging Dis*, 2015, 6(2): 156–167. DOI: 10.14336/AD.2014.0330.
- [21] Soysal P, Isik AT, Carvalho AF, *et al.* Oxidative stress and frailty: a systematic review and synthesis of the best evidence[J]. *Maturitas*, 2017, 99: 66–72. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.01.006.
- [22] Feehan J, Nurgali K, Apostolopoulos V, *et al.* Circulating osteogenic precursor cells: building bone from blood[J]. *EBioMedicine*, 2019, 39: 603–611. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.11.051.
- [23] Gunawardene P, Bermeo S, Vidal C, *et al.* Association between circulating osteogenic progenitor cells and disability and frailty in older persons: the Nepean Osteoporosis and Frailty Study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016, 71(9): 1124–1130. DOI: 10.1093/gerona/glv190.
- [24] Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, *et al.* Towards frailty biomarkers: candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 47: 214–277. DOI: 10.1016/j.arr.2018.07.004.
- [25] Ipson BR, Fletcher MB, Espinoza SE, *et al.* Identifying exosome-derived microRNAs as candidate biomarkers of frailty[J]. *J Frailty Aging*, 2018, 7(2): 100–103. DOI: 10.14283/jfa.2017.45.
- [26] Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H, Santos-Lozano A, *et al.* A preliminary candidate approach identifies the combination of chemerin, fetuin-A, and fibroblast growth factors 19 and 21 as a potential biomarker panel of successful aging[J]. *Age (Dordr)*, 2015, 37(3): 42. DOI: 10.1007/s11357-015-9776-y.
- [27] Kane AE, Sinclair DA. Frailty biomarkers in humans and rodents: current approaches and future advances[J]. *Mech Ageing Dev*, 2019, 180: 117–128. DOI: 10.1016/j.mad.2019.03.007.

(编辑: 王彩霞)