



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.005

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.06.005>

· 综述与讲座 ·

炎症性衰老与增龄相关性脑小血管病

简邦豪 陆正齐

[关键词] 炎症性衰老; 脑小血管病; 发病机制; 增龄

炎症性衰老指个体生长发育成熟后,在年龄增长过程中固有免疫和获得性免疫功能改变,机体中的促炎症因子如白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等水平升高,引起机体的低度炎症状态^[1]。炎症性衰老与多种增龄相关性疾病有关,如慢性心血管疾病、阿尔兹海默病等。脑小血管病(CSVD)是一组由动脉硬化、遗传、感染、免疫介导、特发性或其他继发性病因引起的脑血管疾病。其中增龄相关性脑小血管病(ArCSVD)包括小动脉硬化性和脑血管淀粉样变,是导致老年人缺血性卒中、颅内出血、痴呆和死亡的主要原因^[2]。然而,其发病机制到目前仍不完全清楚。ArCSVD以小动脉硬化为特征,与年龄增长和高血压密切相关,又被称为动脉硬化性CSVD(aCSVD)。本文主要讨论aCSVD与衰老性炎症的关系,以揭示炎症性衰老的作用机制对ArCSVD干预的意义。

一、炎症性衰老中的免疫改变

炎症性衰老涉及衰老内皮、脂肪细胞等,这些衰老细胞和组织表现为衰老相关分泌表型(SASP),通过分泌促炎症因子、生长因子、趋化因子等,引起机体的慢性炎症和疾病发生^[3]。免疫系统为炎症性衰老最为重要的组成部分。免疫系统由固有免疫和获得性免疫两部分组成,两者都随着炎症性衰老发生较大变化。

1. 获得性免疫与炎症性衰老

获得性免疫是衰老中变化最大的部分之一。获得性免疫包括细胞免疫和体液免疫两部分,主要由不同亚型的T淋巴细胞和B淋巴细胞构成。

T淋巴细胞起源于骨髓,于胸腺完成分化和发育后进入循环并迁移至全身的免疫器官和组织。根据功能不同可分为辅助性T淋巴细胞、细胞毒性T淋巴细胞、调节性T淋巴细胞(Treg)和记忆T淋巴细胞。T淋

巴细胞具有病原识别、细胞因子分泌、免疫记忆、免疫杀伤和免疫调节作用,其在炎症性衰老过程中的作用也十分关键。随着年龄的增长,T淋巴细胞会出现衰老相关的表型变化,而衰老的T淋巴细胞可以引发炎症性衰老。DNA 慢性损伤启动核因子(NF)- κ B 信号通路引起促炎症介质的基因表达增加。衰老引起的CD28⁻Treg 细胞比例增多,导致炎症抑制机制减弱^[4]。胸腺萎缩及阴性选择的受损使自身抗原识别的T淋巴细胞增多,从而引起炎症^[5]。另一方面,由于T淋巴细胞受体(TCR)功能的降低使T淋巴细胞和骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs)之间的作用降低,引起炎症抑制机制受损^[6]。有研究表明, γ 干扰素诱导蛋白(IP)-10、IL-6、IL-8、IL-10等趋化因子和炎症因子水平随年龄的增长而升高,说明衰老引起的T淋巴细胞亚群变化也会造成炎症因子失衡^[7]。

B淋巴细胞的主要功能是产生抗体。与T淋巴细胞类似,B淋巴细胞也会出现衰老表型的变化。而且,暴露在长期慢性炎症刺激的B淋巴细胞也会产生促炎症因子和病理性抗体^[8]。目前通常认为B淋巴细胞改变是T淋巴细胞衰老的结果,对于炎症性衰老和B淋巴细胞的更多细节仍需要深入研究^[9]。

2. 固有免疫与炎症性衰老

固有免疫由物理屏障和固有免疫细胞如单核/巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)等组成。固有免疫在炎症性衰老中也发生显著变化。

单核/巨噬细胞、小胶质细胞、树突状细胞具有趋化、吞噬、分泌和抗原呈递功能,这些功能在衰老过程中逐渐减弱。有研究表明,在55岁以上的人群中,外周血单核细胞的趋化功能和吞噬功能受损^[10]。由于炎症因子通路下调,巨噬细胞对炎症刺激的反应下降^[11]。位于中枢神经系统的小胶质细胞来源于单核细胞,在维持神经系统的正常功能中起重要作用,衰老也导致了其迁移和吞噬功能受损^[12]。吞噬与趋化作

用的受损使这些细胞对衰老细胞的清除功能受损,导致 SASP 的持续存在而引起慢性炎症。另一方面,老年人群中单核细胞在向炎症表型转化,如 $CD14^+ CD16^+$ 、 $CD14^- CD16^{+ [13]}$ 。单核细胞的炎症基因过表达与微小 RNA (microRNA) 失调使 IL-6、IL-10、活性氧 (ROS) 等炎症因子和细胞毒性物质产生增加^[14]。树突状细胞也表现出炎症介质的分泌增加^[15]。在神经系统中,对其细胞毒性更强的 M1 表型小胶质细胞数量增多,同时炎症抑制轴的表达降低引起炎症因子生成过多^[16]。这些变化加重了机体的慢性炎症状态和组织损伤。

中性粒细胞在免疫防御中起重要作用,而衰老的中性粒细胞也表现出趋化性和吞噬性降低。但是,磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 通路的过度表达和衰老中性粒细胞的不准确迁移可引起正常组织的炎症损伤^[17]。此外,高水平 IL-6 和 IL-8 也增强了中性粒细胞的活动和病理性炎症反应^[18]。

NK 细胞由骨髓淋巴样细胞分化而来,对肿瘤细胞、病毒感染细胞起杀伤作用,也可分泌炎症因子和趋化因子。衰老过程中 NK 细胞中 $CD56^+$ 的细胞毒性细胞占主要部分。Toll 样受体的表型发生改变的 NK 细胞主要作为炎症性衰老的效应细胞引起局部炎症^[19]。

随着衰老细胞的积累、免疫调节的失调,机体的炎症因子水平上升并处于一种炎症状态,最终将造成机体损伤,从而引起一系列炎症性疾病。

二、炎症性衰老促进 ArCSVD 的发生发展

ArCSVD 的主要临床表现包括卒中、认知功能下降、步态异常、精神异常、尿失禁等^[20]。其最显著的危险因素为年龄和动脉高血压,其他危险因素包括吸烟、糖尿病、睡眠呼吸暂停综合征等^[21]。ArCSVD 主要累及大脑皮质和髓质的小血管,包括小动脉、微小动脉、毛细血管、微小静脉和小静脉。病理上,ArCSVD 的特征为小动脉硬化和脂肪透明样变性,以及因此引起的内皮增生、小血管壁增厚和动脉结构紊乱^[22]。这些病理改变与继发的影像学改变有关,包括腔隙性梗死、白质高信号、皮层下梗死、大脑微出血、血管周围间隙、颅内出血和脑萎缩^[23]。

1. ArCSVD 的发病机制

ArCSVD 的发病机制尚不完全清楚,目前比较认可的机制为内皮功能障碍和血脑屏障 (BBB) 功能障碍^[24]。

内皮是调节血管重构、血管张力、炎症平衡和凝血平衡的重要器官,有研究发现,ArCSVD 中内皮功能出现损伤。血管稀疏为高血压患者中常见的一种病理改

变,提示组织中的血管数量减少,ArCSVD 患者的大脑皮质中也可以发现这一改变^[25]。此外,在患高血压的老年患者大脑中可以观察到毛细血管密度降低、长度减少、血管外径降低、管腔减小和阻力上升。这些适应性改变表明存在血管调节功能的异常和内皮功能受损^[26]。内皮型一氧化氮合成酶 (eNOS) 合成的一氧化氮 (NO) 在调节血管张力、抑制血管平滑肌增生、抗凝中起重要作用^[27]。而由高血压、血管紧张素 II 和衰老引起的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶过度活跃会抑制 eNOS 的作用,从而引起 NO 生成减少。血管自我调节功能受损可引起管腔狭窄、血栓形成,最终导致大脑低灌注甚至缺血性卒中的发生。

BBB 是大脑进行物质交换的重要屏障结构,由紧密连接的内皮细胞、基底膜、星形胶质细胞终足和周细胞组成。随着年龄增长、高血压病的发生可引起 BBB 功能障碍^[28]。BBB 功能受损的常见机制包括氧化应激、炎症和免疫细胞浸润^[29]。有研究表明,由缺血引起的 BBB 改变主要与内皮细胞炎症性改变有关^[30]。其他研究观察到在 IL-1 β 刺激下的周细胞出现通透性增加的情况,也说明炎症可引起 BBB 功能障碍。BBB 功能受损是 ArCSVD 的重要病因,研究表明,患者的白质高信号体积随着 BBB 受损程度增加而增加,也证实了这一观点^[31]。

2. 炎症性衰老与 ArCSVD 的相互作用

炎症性衰老与 ArCSVD 密切相关。随着内皮细胞的衰老,其编码炎症因子的相关基因表达上调,从而使其向炎症状态转变^[32]。TLR 信号通路激活使衰老的血管内皮细胞产生 IL-1 β 、IL-1 α 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、TNF- α 、干扰素 (INF)- γ 等一系列炎症因子,并因此具备募集免疫细胞的能力^[33]。炎症因子促使中性粒细胞、巨噬细胞、小胶质细胞的募集。在非衰老个体中,这些免疫细胞可以快速清除衰老细胞或细胞碎片从而消除这一炎症状态,而衰老的免疫细胞不能正确行使这一功能。衰老的内皮细胞持续存在可以通过旁分泌引起局部的衰老状态,从而使局部内皮细胞功能出现障碍^[34]。免疫细胞的趋化功能降低导致其在组织中停留时间延长,或进入正常的组织中,引起炎症。此外,炎症性衰老激活的小胶质细胞产生过多的炎症因子,从而引起神经元损伤^[35]。炎症性衰老而引起的高水平炎症介质及这些免疫细胞产生的 ROS 等细胞毒性物质增强了内皮细胞的氧化应激反应,导致 eNOS 的功能障碍,最终引起血管张力调节异常和血管重构^[36]。血流动力学的异常及炎症反应也可以引起内皮和周细胞的功能障碍,造成 BBB 渗漏,最终导致 CSVD 的发生和加重。以上研究结果提示内皮衰老和

炎症性衰老可能是潜在的 ArCSVD 的重要机制。

三、小结

炎症性衰老是机体衰老过程中一个不可避免的过程,但这种炎症反应可能过度,导致机体损伤而引起各种疾病。目前针对炎症性衰老与多种疾病发生发展关系的研究正在进行。本文综述炎症性衰老及 ArCSVD 的发病机制,并讨论了两者的相互作用,提出炎症性衰老可能是 ArCSVD 的发病机制之一。今后对于炎症性衰老和 CSVD 的关系有待更加深入的研究,以完善相关致病机制,为从炎症性衰老的角度干预 CSVD 提供理论基础。未来对炎症细胞和炎症因子的检测可能成为诊断 CSVD 的便捷手段,抗炎治疗和抗衰老治疗可能成为 CSVD 重要的治疗和预防手段。

参 考 文 献

- [1] Pangrazzi L, Meryk A, Naismith E, et al. "Inflamm-aging" influences immune cell survival factors in human bone marrow[J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(3):481-492.
- [2] Rensma SP, van Sloten TT, Launer LJ, et al. Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90:164-173.
- [3] Denking MD, Leins H, Schirmbeck R, et al. HSC Aging and Senescent Immune Remodeling[J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(12):815-824.
- [4] Fessler J, Raicht A, Husic R, et al. Novel Senescent Regulatory T-Cell Subset with Impaired Suppressive Function in Rheumatoid Arthritis [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:300.
- [5] Thomas R, Wang W, Su DM. Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammaging[J]. *Immun Ageing*, 2020, 17:2.
- [6] Alves AS, Bueno V. Immunosenescence: participation of T lymphocytes and myeloid-derived suppressor cells in aging-related immune response changes[J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2019, 17(2):B4733.
- [7] Hu WT, Howell JC, Ozturk T, et al. CSF Cytokines in Aging, Multiple Sclerosis, and Dementia[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:480.
- [8] Palma P, Rinaldi S, Cotugno N, et al. Premature B-cell senescence as a consequence of chronic immune activation[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(7):2083-2088.
- [9] Bulati M, Caruso C, Colonna-Romano G. From lymphopoiesis to plasma cells differentiation, the age-related modifications of B cell compartment are influenced by "inflamm-aging" [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 36:125-136.
- [10] Mahbub S, Deburghgraeve CR, Kovacs EJ. Advanced age impairs macrophage polarization[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2012, 32(1):18-26.
- [11] Della BS, Bierti L, Presicce P, et al. Peripheral blood dendritic cells and monocytes are differently regulated in the elderly [J]. *Clin Immunol*, 2007, 122(2):220-228.
- [12] Plaza-Zabala A, Sierra-Torre V, Sierra A. Autophagy and Microglia: Novel Partners in Neurodegeneration and Aging [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3):598.
- [13] Seidler S, Zimmermann HW, Bartneck M, et al. Age-dependent alterations of monocyte subsets and monocyte-related chemokine pathways in healthy adults [J]. *BMC Immunol*, 2010, 11:30.
- [14] Jacinto TA, Meireles GS, Dias AT, et al. Increased ROS production and DNA damage in monocytes are biomarkers of aging and atherosclerosis [J]. *Biol Res*, 2018, 51(1):33.
- [15] Splunter MV, Perdijk O, Fick-Brinkhof H, et al. Plasmacytoid dendritic cell and myeloid dendritic cell function in ageing: A comparison between elderly and young adult women [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12):e225825.
- [16] Yao K, Zhao YF. Aging modulates microglia phenotypes in neuroinflammation of MPTP-PD mice [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 111:86-93.
- [17] Sapey E, Greenwood H, Walton G, et al. Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil accuracy in the elderly: toward targeted treatments for immunosenescence [J]. *Blood*, 2014, 123(2):239-248.
- [18] Salminen A, Kaamiranta K, Kauppinen A. The role of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in the inflammaging process [J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 48:1-10.
- [19] Camous X, Pera A, Solana R, et al. NK cells in healthy aging and age-associated diseases [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012:195956.
- [20] Hilal S, Mok V, Youn YC, et al. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(8):669-674.
- [21] Han F, Zhai FF, Wang Q, et al. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease in a Chinese Population-Based Sample [J]. *J Stroke*, 2018, 20(2):239-246.
- [22] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7):689-701.
- [23] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8):822-838.
- [24] Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, et al. Advances in Understanding the Pathophysiology of Lacunar Stroke: A Review [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(10):1273-1281.
- [25] Hunziker O, Abdel' Al S, Frey H, et al. Quantitative studies in the cerebral cortex of aging humans [J]. *Gerontology*, 1978, 24(1):27-31.
- [26] Folkow B, Hallback M, Lundgren Y, et al. Importance of adaptive changes in vascular design for establishment of primary hypertension, studied in man and in spontaneously hypertensive rats [J]. *Circ Res*, 1973, 32 Suppl 1:2-16.
- [27] Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease [J]. *J Pathol*, 2000, 190(3):244-254.
- [28] Zhang CE, Wong SM, Uiterwijk R, et al. Blood-brain barrier leakage in relation to white matter hyperintensity volume and cognition in small vessel disease and normal aging [J]. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13(2):389-395.
- [29] Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier [J]. *Nat Med*, 2013, 19(12):1584-1596.
- [30] Hu X, De Silva TM, Chen J, et al. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke [J]. *Circ Res*, 2017, 120(3):449-471.
- [31] Wong SM, Jansen J, Zhang CE, et al. Blood-brain barrier impairment and hypoperfusion are linked in cerebral small vessel disease [J]. *Neurology*, 2019, 92(15):e1669-e1677.
- [32] Ventura MT, Casciaro M, Gangemi S, et al. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation [J]. *Clin Mol Allergy*, 2017, 15:21.
- [33] Mun GI, Boo YC. Identification of CD44 as a senescence-induced cell adhesion gene responsible for the enhanced monocyte recruitment to senescent endothelial cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(6):H2102-H2111.
- [34] Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, et al. Mechanisms of Vascular Aging [J]. *Circ Res*, 2018, 123(7):849-867.
- [35] Ronaldson PT, Davis TP. Blood-brain barrier integrity and glial support: mechanisms that can be targeted for novel therapeutic approaches in stroke [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(25):3624-3644.
- [36] De Silva TM, Miller AA. Cerebral Small Vessel Disease: Targeting Oxidative Stress as a Novel Therapeutic Strategy? [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7:61.

(收稿日期:2020-05-10)

(本文编辑:张一冰)