

滴的水油系统可能与其他试剂盒的各种水相试剂不兼容,比如扩增酶中可能含有的金属离子,扩增缓冲液中不同浓度的盐离子等,导致生成的液滴不稳定,在扩增过程中发生融合。因此,在平台进行新检测的应用前,需要进行早期的兼容性测试和调整。

随着该技术的不断成熟,凭借其特有的优势,在传染病早期检测中甚至有可能取代 qPCR 成为检测金标准。在医学检验方面,在传染病快速检测、癌症的液体活检、无创产前检查和药物基因组学等领域具有较大临床应用潜力和优势,和 NGS 测序技术的优势互补也令人期待。该方案的初步建立,其应用范围有待于进一步扩大。该系统在整个扩增过程恒温,对环境和设备要求低、延展性强、免核酸提取的特性,可用于建立一体化可移动的 PCR 实验室,对流行病的传播监测的发展起到重要的推进作用。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 Gharizadeh B, Yue J, Yu M, et al. Navigating the pandemic response life cycle: Molecular diagnostics and immunoassays in the context of covid - 19 management [J]. IEEE Rev Biomed Eng, 2021, 14: 30 - 47
- 2 Fuchiwaki Y, Nagai H, Saito M, et al. Ultra - rapid flow - through polymerase chain reaction microfluidics using vapor pressure [J]. Biosens Bioelectron, 2011, 27(1): 88 - 94
- 3 Maltezos G, Johnston M, Taganov K, et al. Exploring the limits of ultrafast polymerase chain reaction using liquid for thermal heat exchange: a proof of principle [J]. Appl Phys Lett, 2010, 97: 26
- 4 Yin H, Wu ZH, Shi N, et al. Ultrafast multiplexed detection of sars - cov - 2 rna using a rapid droplet digital pcr system [J]. Biosensors & Bioelectronics, 2021, 188, doi: 10. 1016/j. bios. 2021. 113282
- 5 Wong YP, Othman S, Lau YL, et al. Loop - mediated isothermal amplification (lamp): a versatile technique for detection of micro - organisms [J]. J Appl Microbiol, 2018, 124(3): 626 - 643
- 6 Honsvall BK, Robertson LJ. From research lab to standard environmental analysis tool: will nasba make the leap? [J]. Water Res, 2017, 109: 389 - 397
- 7 Ochert AS, Boulter AW, Birnbaum W, et al. Inhibitory effect of salivary fluids on pcr: potency and removal [J]. PCR Methods Appl, 1994, 3(6): 365 - 368
- 8 Perkins G, Lu H, Garlan F, et al. Droplet - based digital pcr: application in cancer research [J]. Adv Clin Chem, 2017, 79: 43 - 91
- 9 Sundberg SO, Wittwer CT, Gao C, et al. Spinning disk platform for microfluidic digital polymerase chain reaction [J]. Anal Chem, 2010, 82(4): 1546 - 1550
- 10 Yao J, Luo Y, Zhang Z, et al. The development of real - time digital pcr technology using an improved data classification method [J]. Biosens Bioelectron, 2022, 199: 113873
- 11 Zhou S, Gou T, Hu J, et al. A highly integrated real - time digital pcr device for accurate DNA quantitative analysis [J]. Biosens Bioelectron, 2019, 128: 151 - 158
- 12 Tang YW, Lozano L, Chen X, et al. An isothermal, multiplex amplification assay for detection and genotyping of human papillomaviruses in formalin - fixed, paraffin - embedded tissues [J]. J Mol Diagn, 2020, 22(3): 419 - 428

(收稿日期: 2022-09-12)

(修回日期: 2023-02-01)

血清内脂素作为人体衰老生物学标志物的相关性研究

刘媛媛 王 瑶 霍 达 李雪飞 曾律滔 范国庆 张立群 庞 婧 张铁梅 蔡剑平 崔 菊

摘要 目的 探讨血清内脂素水平作为评估人体衰老程度的生物学标志物的潜力。**方法** 共招募 248 例年龄 25~90 岁的受试者,采用酶联免疫吸附试验测定血清内脂素水平,结合各项身体指标进行统计学分析。**结果** Spearman 相关性分析结果显示,血清内脂素水平与年龄呈负相关($r = -0.186, P = 0.003$)。将受试者按年龄分为 3 个区间,采用方差分析或秩和检验结果显示,年龄与血清内脂素水平、估算肾小球滤过率、胰岛素样生长因子 1、免疫球蛋白 M 呈负相关;与体重指数、腰臀比、全身脂肪质量、全身脂肪质量指数、D-3 羟基丁酸、游离脂肪酸、空腹血糖、胰岛素、胰岛素抵抗指数、胆碱酯酶、乳酸脱氢酶、谷丙转氨酶、

基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC2000300);国家自然科学基金资助项目(82073264);深圳合成生物技术创新研究院科研基金资助项目(DWKF20210009);北京市东城区优秀人才培养资助项目(2022-dehrcpyzz-66)

作者单位:100730 北京医院、国家老年医学中心、国家卫生健康委北京老年医学研究所、国家卫生健康委北京老年医学重点实验室、中国医学科学院老年医学研究院(刘媛媛、王瑶、霍达、曾律滔、范国庆、张立群、庞婧、张铁梅、蔡剑平、崔菊);518055 中国科学院深圳先进技术研究院、深圳合成生物技术创新研究院、中国科学院定量工程生物学重点实验室(李雪飞)

通信作者:崔菊,电子信箱:cuiju4366@bjhmoh.cn

谷草转氨酶、谷氨酰转肽酶、血清肌酐、血尿素氮、胱抑素 C、血清同型半胱氨酸呈正相关。将受试者按血清内脂素水平分为 3 个区间,采用方差分析或秩和检验结果显示,血清内脂素水平与血清同型半胱氨酸($P = 0.001$)呈负相关,与 IgM ($P = 0.013$)呈正相关。**结论** 血清内脂素水平随年龄增加而降低,是一种潜在的衰老生物学标志物。

关键词 内脂素 衰老生物学标志物 细胞因子 酶联免疫吸附试验

中图分类号 R195

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.04.007

Correlation Study of Serum Visfatin as Human Aging Biomarker. LIU Yuanyuan, WANG Yao, HUO Da, et al. *The Key Laboratory of Geriatrics, Beijing Institute of Geriatrics, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Beijing Hospital/National Center of Gerontology of National Health Commission, Beijing 100730, China*

Abstract Objective To explore the potential of serum visfatin level as a biomarker for evaluating the degree of human aging.

Methods A total of 248 participants aged 25 ~ 90 years were recruited, and the serum visfatin levels were detected by enzyme linked immunosorbent assay, and statistical analysis was performed combined with physical and biochemical indexes. **Results** The results of Spearman correlation analysis showed that serum visfatin levels were negatively correlated with age ($r = -0.186$, $P = 0.003$). The participants were divided into three groups according to age. The results of ANOVA and rank - sum test showed that age was negatively correlated with serum visfatin levels, estimated glomerular filtration rate, insulin - like growth factor - 1, IgM; positively correlated with body mass index, waist - to - hip ratio, body fat mass, body fat mass index, D - 3hydroxybutyrate, free fatty acid, fasting blood glucose, insulin, HOMA - IR, cholinesterase, lactate dehydrogenase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glutamyl transpeptidase, serum creatinine, blood urea nitrogen, cystatin C and serum homocysteine. The participants were divided into three groups according to serum visfatin levels. The results of ANOVA and rank - sum test showed that serum visfatin levels were negatively correlated with serum homocysteine ($P = 0.001$), positively correlated with IgM ($P = 0.013$). **Conclusion** Serum visfatin levels decrease with age, which is a potential aging biomarker.

Key words Visfatin; Aging biomarker; Cytokine; Enzyme linked immunosorbent assay

人口老龄化正在以前所未有的速度发展,据估计,到 2050 年世界上将有 21 亿 60 岁以上的老人,其中 80 岁以上的老人将达到 4.26 亿^[1]。衰老生物学标志物的发现有助于人群健康监测和评估,从而促进健康老龄化的实现。近年来研究发现,调节血管内皮生长因子、中脑星形胶质细胞源性神经营养因子、糖基磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 D1 的血液水平,可以提供全面的抗衰老保护,缓解各种与年龄相关的疾病,包括肝脏脂肪变性、骨质疏松、炎症、认知功能下降、肿瘤等^[1~5]。此外,年轻小鼠的血液还可以逆转衰老和相关疾病的影响^[6,7]。

内脂素(visfatin)于 1994 年被发现,是一种 52 kDa 的分泌蛋白,由于具有与生长因子相似的作用,最初被命名为前 B 细胞集落增强因子(pre - B - cell colony - enhancing factor, PB EF),在调控细胞凋亡和增殖等生理过程中发挥着重要作用^[8]。在细胞外时,内脂素可结合并激活胰岛素受体,降低血糖,还可促进脂肪组织的分化与合成,是一种具有类胰岛素活性的脂肪细胞因子^[9]。在细胞内时,它是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)生物合成过程中的关键酶,所以也被称为烟酰胺磷酸核糖基转移酶(nicotinamide phosphoribosyl-

transferase, NAMPT)^[8]。内脂素主要由内脏脂肪细胞分泌,在骨骼肌、肝脏、心脏、脑、免疫细胞和成纤维细胞中也会分泌^[8]。有研究发现,细胞外囊泡中的内脂素水平在小鼠和人体中都随年龄的增长而下降,增加细胞外囊泡内脂素水平可促进 NAD⁺合成,延缓衰老,延长小鼠健康寿命,但研究只有 13 例人类受试者,并且未收集到详细临床信息,还需要进一步验证结果^[10]。

本研究收集详细的体检数据,入组人群为健康增龄队列,通过酶联免疫吸附法(enzyme - linked immunosorbent assay, ELISA),测定了较大队列的血清内脂素浓度,并结合相关身体指标进行统计分析,为了解血清内脂素水平与人体衰老的关系提供理论依据。

对象与方法

1. 研究对象:所有参与者均来自彭祖队列(中国健康老龄化纵向研究队列),旨在探索中国健康老龄化人群的特征。笔者从中随机选取了 248 例年龄在 25 ~ 90 岁之间的受试者(87 例男性和 161 例女性)。纳入标准:①血常规与尿常规检测正常;②心电图、肺部 CT 或胸部 X 线片检查正常;③各项血液生化指标正常。排除标准:①在测量的前 3 个月内接受急性内

科治疗或住院治疗;②存在严重疾病,包括急性心脏、肝脏、肾脏疾病和呼吸衰竭;③不能独立行走;④有酗酒、吸毒及精神障碍史。本研究经北京医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:2019BJYYEC-054-02),所有参与者均签署知情同意书。

2. 人体测量学指标及人体成分测量:人体测量学指标包括身高、体重、体重指数(body mass index, BMI)、腰臀比。采用数字秤测量研究对象的身高、体重。测量肚脐处的腰围和臀部最大伸展处的臀围,并计算腰臀比。采用生物电阻法人体成分分析仪(清华同方 BCA-2A,中国)测量全身脂肪质量。全身脂肪质量指数(total body fat mass index, FMI)=全身脂肪质量(kg)/身高²(m²)^[11]。

3. 血清样本制备和生物医学测量:受试者禁食过夜(约12h)后,护士于早晨穿刺受试者肘正中静脉采集血样。血液标本分别在普通血清管和K2 EDTA 抗凝管中采集。将血清管置于室温下20min,凝血后以1000×g离心10min,分离血清,并将血清保存在-80℃的冰箱中。将K2 EDTA管倒置至血液与添加剂完全混合,然后置于4℃冰箱中,用于进一步检测。

采用全自动生化分析仪(LABOSPECT 008 AS,日本日立公司)检测甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、D-3 羟基丁酸、游离脂肪酸、空腹血糖、总胆红素、胆碱酯酶、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转肽酶、血清肌酐、血尿素氮、胱抑素C、血清同型半胱氨酸、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)。胰岛素、胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)的浓度通过全自动化学发光免疫分析仪(Immulfite 2000系统,德国西门子公司)检测。采用ELISA试剂盒(Human PBEF/Visfatin, DY4335-05,美国R&D Systems公司)检测血清内脂素浓度。

根据全年龄谱(full age spectrum, FAS)公式计算估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR):2~40岁:FAS-eGFR=107.3/(Scr/QScr);≥40岁:FAS-eGFR=0.988^(年龄-40)×107.3/(Scr/QScr),其中Scr=血清肌酐, QScr=7mg/L(女性),9mg/L(男性)^[12]。采用稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR),公式为:空腹血清胰岛素(μU/ml)×空腹血糖(mmol/L)/22.5^[13]。

4. 统计学方法:应用SPSS 26.0统计学软件对

数据进行统计分析。符合正态分布的连续变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的连续变量以中位数(四分位数间距)[M(Q1, Q3)]表示。计数资料以例数(百分数)[n(%)]表示。采用单因素方差分析或秩和检验分析组间差异。采用Spearman系数进行秩相关分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 血清内脂素浓度与年龄的相关性分析:本研究通过Spearman相关分析研究血清内脂素浓度与年龄的相关性,结果显示血清内脂素水平随增龄呈显著降低,差异有统计学意义($r=-0.186$, $P=0.003$,图1)。

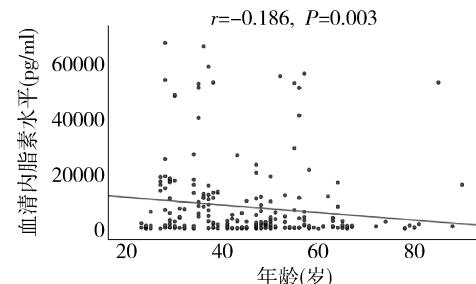


图1 血清内脂素水平随年龄变化趋势图

将受试者按照年龄分为青年组(23~37岁)、中年组(38~50岁)和年长组(51~90岁)3个区间,每组人数均等,使用方差分析或秩和检验,结合受试者的身体成分、血糖血脂、肝肾功能等指标,分析年龄与各项身体指标的相关性(表1)。结果显示,血清内脂素($P<0.001$),FAS-eGFR($P<0.001$),IGF-1($P<0.001$),IgM($P<0.001$)水平随年龄的增长逐渐下降,差异有统计学意义。年龄与BMI($P<0.001$)、腰臀比($P<0.001$)、全身脂肪质量($P<0.001$)、FMI($P<0.001$)、D-3 羟基丁酸($P<0.001$)、游离脂肪酸($P=0.001$)、空腹血糖($P=0.002$)、胰岛素($P=0.028$)、HOMA-IR($P=0.010$)、胆碱酯酶($P<0.001$)、乳酸脱氢酶($P<0.001$)、谷丙转氨酶($P=0.006$)、谷草转氨酶($P=0.002$)、谷氨酰转肽酶($P=0.029$)、血清肌酐($P=0.011$)、血尿素氮($P=0.045$)、血清胱抑素C($P<0.001$)、血清同型半胱氨酸($P=0.001$)呈正相关,差异有统计学意义。此外,甘油三酯($P=0.019$)、总胆红素($P=0.013$)、碱性磷酸酶($P<0.001$)在中年组水平最高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 不同年龄分组下各项指标的相关性分析 [n(%) , $\bar{x} \pm s$, M(Q1, Q3)]

项目	青年组 (n = 82)	中年组 (n = 83)	年长组 (n = 83)	P
女性	60 (73.17)	58 (69.88)	43 (51.81)	
身体成分				
BMI(kg/m ²)	22.00(20.43, 24.23)	23.70(21.38, 25.73)	24.65(22.63, 27.40)	<0.001
腰臀比	0.85(0.82, 0.89)	0.88(0.84, 0.91)	0.91(0.86, 0.94)	<0.001
脂肪质量(kg)	15.40(12.28, 17.90)	16.60(13.80, 19.23)	19.40(15.23, 21.70)	<0.001
FMI(kg/m ²)	5.57(4.41, 6.92)	5.95(5.05, 6.87)	6.71(5.56, 8.11)	<0.001
血脂				
甘油三酯(mmol/L)	0.88(0.58, 1.24)	0.86(0.66, 1.85)	1.20(0.78, 1.50)	0.019
总胆固醇(mmol/L)	4.75 ± 0.81	4.94 ± 0.80	4.89 ± 0.96	0.412
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.46 ± 0.31	1.44 ± 0.36	1.42 ± 0.34	0.724
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.83 ± 0.81	3.07 ± 1.03	3.06 ± 0.91	0.212
D-3 羟基丁酸(mmol/L)	0.08(0.07, 0.11)	0.09(0.08, 0.12)	0.10(0.08, 0.13)	<0.001
游离脂肪酸(mmol/L)	0.38(0.27, 0.48)	0.41(0.27, 0.55)	0.50(0.31, 0.65)	0.001
血糖				
空腹血糖(mmol/L)	5.10(4.85, 5.40)	5.10(4.90, 5.60)	5.40(5.10, 6.00)	0.002
胰岛素(μU/ml)	6.40(5.05, 9.65)	6.70(5.45, 8.90)	7.70(5.48, 11.95)	0.028
胰岛素抵抗指数	1.47(1.15, 2.32)	1.55(1.13, 2.17)	1.99(1.26, 3.41)	0.010
肝功能				
总胆红素(μmol/L)	11.15(8.43, 13.70)	10.30(8.40, 14.00)	12.10(9.60, 16.60)	0.013
胆碱酯酶(U/L)	8.01(6.95, 9.40)	8.52(7.32, 9.44)	9.31(8.23, 10.29)	<0.001
碱性磷酸酶(U/L)	62.90(53.70, 77.10)	62.15(51.10, 75.83)	77.00(66.30, 89.20)	<0.001
乳酸脱氢酶(U/L)	153.90 ± 27.07	167.91 ± 32.22	181.18 ± 29.11	<0.001
谷丙转氨酶(U/L)	16(11.21)	18(12.27)	20(15.27)	0.006
谷草转氨酶(U/L)	17(15.21)	19(15.24)	21(17.25)	0.002
谷氨酰转肽酶(U/L)	14(11.26)	17(12.28)	20(13.33)	0.029
肾功能				
血清肌酐(μmol/L)	58(52, 71)	60(54, 72)	68(57, 80)	0.011
血尿素氮(mmol/L)	4.90(4.16, 5.98)	5.20(4.37, 5.98)	5.47(4.75, 6.45)	0.045
胱抑素 C(mg/L)	0.79(0.71, 0.88)	0.81(0.73, 0.95)	1.02(0.90, 1.18)	<0.001
估算肾小球滤过率[ml/(min · 1.73m ²)]	120.48(106.71, 127.69)	108.85(99.20, 121.55)	86.79(77.25, 103.82)	<0.001
其他指标				
血清同型半胱氨酸(μmol/L)	8.58(7.18, 11.13)	8.81(7.11, 10.50)	10.39(8.27, 13.07)	0.001
超氧化物歧化酶(U/L)	184.20(174.15, 193.35)	180.25(166.83, 190.45)	173.70(161.50, 181.70)	<0.001
IGF-1(ng/ml)	202.20(172.30, 231.03)	166.70(138.40, 197.55)	130.85(105.45, 164.95)	<0.001
IgM(mg/dl)	130.01(99.95, 164.58)	105.71(83.46, 142.20)	84.87(61.88, 111.10)	<0.001
血清内脂素(pg/ml)	6520.53(583.23, 16951.90)	1562.10(238.13, 3617.17)	1058.94(383.30, 4449.02)	<0.001

2. 血清内脂素浓度与各项身体指标的相关性分析:将受试者按照血清内脂素水平分为3组(低浓度组、中浓度组、高浓度组),结合各项身体指标,使用方差分析或秩和检验,分析不同血清内脂素水平组,各项身体指标的变化(表2)。本研究发现,血清内脂素水平除了与年龄显著相关,还与血清同型半胱氨酸($P=0.001$)呈负相关,与IgM($P=0.013$)呈正相关。此外,胱抑素C($P=0.027$)在中浓度组水平最高,总胆红素($P=0.040$)和IGF-1($P=0.012$)在中浓度组水平最低,各项结果比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。

讨 论

既往研究表明,一些脂肪细胞因子的浓度会随增

龄变化,比如脂联素,肿瘤坏死因子-α和白介素-6的水平随增龄升高,而瘦素的水平随增龄下降^[14~17]。本研究检测了增龄队列的血清内脂素水平,发现血清内脂素水平随年龄的增长呈显著下降趋势,具有成为衰老生物学标志物的潜力。

在细胞内时,内脂素是NAD⁺生物合成的补救途径的限速酶^[8]。NAD⁺具有广泛的生物功能,可通过调节去乙酰化酶(sirtuins)参与组蛋白去乙酰化,还可以与多聚ADP核糖聚合酶-1(poly ADP-ribose polymerase-1, PARP-1)相互作用参与细胞死亡^[18]。sirtuins和PARP-1是NAD⁺依赖蛋白,因此进一步依赖于内脂素活性。sirtuins可延长模式生物的寿命,并且调控低热量饮食时的抗衰老作用;

表 2 血清内脂素浓度 3 分区间下各项指标的相关性分析 [n(%) , $\bar{x} \pm s$, M(Q1, Q3)]

项目	低浓度组 (n = 82)	中浓度组 (n = 83)	高浓度组 (n = 83)	P
血清内脂素 (pg/ml)	232.55(111.96,364.05)	1759.92(1057.17,2752.57)	13794.39(9668.46,25328.02)	-
女性	48(58.54)	51(61.45)	62(74.70)	0.068
年龄(岁)	47(37,55)	49(39,57)	37(30,48)	<0.001
身体成分				
BMI(kg/m ²)	24.05(21.30,26.55)	23.40(21.60,26.25)	22.70(21.03,24.40)	0.053
腰臀比	0.89(0.83,0.93)	0.87(0.84,0.91)	0.87(0.84,0.90)	0.267
脂肪质量(kg)	16.45(13.40,21.30)	17.20(14.50,19.78)	16.70(13.75,19.38)	0.655
FMI(kg/m ²)	5.74(4.90,7.85)	6.19(5.02,7.19)	5.94(5.03,7.32)	0.945
血脂				
甘油三酯(mmol/L)	1.01(0.67,1.52)	0.95(0.65,1.49)	1.06(0.69,1.62)	0.860
总胆固醇(mmol/L)	4.97 ± 0.92	4.83 ± 0.82	4.80 ± 0.85	0.438
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.49 ± 0.35	1.40 ± 0.34	1.42 ± 0.30	0.216
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.02 ± 0.91	2.91 ± 0.80	3.03 ± 1.05	0.676
D-3 羟基丁酸(mmol/L)	0.10(0.07,0.12)	0.09(0.08,0.11)	0.09(0.07,0.13)	0.822
游离脂肪酸(mmol/L)	0.44 ± 0.21	0.43 ± 0.17	0.43 ± 0.20	0.849
血糖				
空腹血糖(mmol/L)	5.10(4.90,5.70)	5.30(5.00,5.70)	5.10(4.90,5.50)	0.286
胰岛素(μU/ml)	7.00(5.15,10.05)	7.45(5.45,10.00)	6.60(4.60,10.40)	0.465
胰岛素抵抗指数	1.71(1.17,2.49)	1.84(1.29,2.77)	1.47(1.02,2.84)	0.315
肝功能				
总胆红素(μmol/L)	12.15(9.15,16.70)	10.20(8.40,13.55)	11.00(8.95,14.05)	0.040
胆碱酯酶(U/L)	8.78(7.81,9.84)	8.47(6.99,9.99)	8.42(7.48,9.51)	0.439
碱性磷酸酶(U/L)	68.90(58.25,81.50)	67.40(55.50,80.50)	67.10(55.03,83.40)	0.909
乳酸脱氢酶(U/L)	170.79 ± 33.75	169.31 ± 31.63	163.14 ± 28.66	0.259
谷丙转氨酶(U/L)	18(13,24)	18(14,29)	16(13,23)	0.429
谷草转氨酶(U/L)	19(16,22)	20(15,24)	19(15,23)	0.555
谷氨酰转肽酶(U/L)	18(12,31)	17(13,31)	16(12,26)	0.670
肾功能				
血清肌酐(μmol/L)	64.64 ± 14.50	65.49 ± 13.68	64.29 ± 13.59	0.858
血尿素氮(mmol/L)	5.07(4.23,6.25)	5.31(4.76,5.87)	5.45(4.39,6.44)	0.669
胱抑素 C(mg/L)	0.87(0.78,1.07)	0.90(0.74,1.00)	0.81(0.73,0.96)	0.027
估算肾小球滤过率[ml/(min · 1.73m ²)]	104.41 ± 23.23	103.46 ± 23.24	108.39 ± 24.89	0.398
其他指标				
血清同型半胱氨酸(μmol/L)	9.97(7.95,13.26)	9.10(7.35,12.14)	8.43(7.01,10.32)	0.001
超氧化物歧化酶(U/L)	177.60 ± 16.28	178.15 ± 14.93	181.56 ± 15.92	0.222
胰岛素样生长因子 1(ng/ml)	163.30(123.35,211.15)	158.10(122.45,195.50)	181.90(151.90,209.10)	0.012
免疫球蛋白 M(mg/dl)	95.50(66.65,139.70)	101.84(81.64,129.91)	120.49(85.23,162.11)	0.013

PARP-1 参与 DNA 修复、染色质复制、转录调控和细胞死亡,保护细胞免受基因毒性应激^[18]。

在细胞外时,内脂素具有细胞因子和脂肪因子的双重功能。作为细胞因子,内脂素具有免疫调节的作用,可调控约 50 种炎性基因,能够激活参与炎性反应的信号通路,如信号转导及转录激活蛋白 3、核因子-κB、丝裂原活化蛋白激酶相关通路^[8]。作为脂肪因子,即脂肪组织分泌的蛋白,内脂素在能量和血管稳态,以及免疫和炎症中起核心作用^[9]。有研究报道了代谢紊乱(代谢综合征、2 型糖尿病和肥胖)患者的高循环内脂素水平通常与高 BMI 相关^[8]。

内脂素既在胞内发挥酶促作用又可以作为脂肪

细胞因子在细胞外发挥调节功能,且都与免疫、代谢和应激反应有关。结合本研究检测出的内脂素浓度变化可以推断,随着年龄的增长,内脂素水平降低,抗凋亡,抗炎以及调节代谢作用减弱,因此衰老表型增多。

本研究的参与者均为健康成年人,因此各项身体指标整体均在正常范围内,且存在与年龄相关的变化,包括身体成分、激素水平、激素反应、血糖血脂以及器官组织的结构变化等,这些基线特征与既往研究结果一致^[19]。本研究中 IGF-1 水平($P < 0.001$)随着年龄的增长逐渐降低,这与以往的研究一致,作为一种稳态调节因子,IGF-1 参与代谢过程,并在生长、发育和衰老中发挥作用,成年后 IGF-1 的分泌持续下

降^[20]。上述结果均证实了本队列数据的有效性。

本研究发现,血清内脂素水平与血清同型半胱氨酸水平呈负相关。血清同型半胱氨酸是心脑血管疾病,糖尿病和肿瘤的危险因素^[21,22]。体内激素、代谢机制紊乱会引起血清同型半胱氨酸水平升高,此外,胰岛素抵抗时血糖、血脂升高也会导致氧化应激增强从而引起血清同型半胱氨酸水平增高^[22]。所以笔者推测,内脂素水平较高时,由于其代谢调节和类胰岛素活性的机体保护作用,血清同型半胱氨酸水平较低。

本研究结果显示,内脂素水平与 IgM 呈正相关,IgM 在体液免疫中最先被分泌,机体产生炎性反应时,IgM 水平升高,笔者推测内脂素水平因炎症刺激诱导升高,作为凋亡抑制剂来发挥作用^[8,23]。

本研究表明,血清内脂素是评估人体衰老程度的极有潜力的生物学标志物,但相关分子机制有待于进一步研究。本研究也有一些局限性,统计结果显示,胱抑素 C,总胆红素以及 IGF - 1 与内脂素水平也具有显著相关,然而由于每个亚组的受试者数量较少,无法判断其差异是否为线性关系,同时也限制了研究结果的普遍性,需进一步扩大队列。衰老过程和衰老相关疾病是非常复杂的表型,由多种蛋白质高度互联的网络介导,还受遗传和环境因素影响^[24]。因此,需要开展进一步研究来充分阐明内脂素在衰老中的机制与功能。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, et al. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing [J]. Maturitas, 2020, 139: 6 – 11
- 2 Emilsson V, Gudnason V, Jennings LL. Predicting health and life span with the deep plasma proteome [J]. Nat Med, 2019, 25(12): 1815 – 1816
- 3 Grunewald M, Kumar S, Sharife H, et al. Counteracting age – related VEGF signaling insufficiency promotes healthy aging and extends life span [J]. Science, 2021, 373(6554): eabc8479
- 4 Sousa – Victor P, Neves J, Cedron – Craft W, et al. MANF regulates metabolic and immune homeostasis in ageing and protects against liver damage [J]. Nature Metabolism, 2019, 1(2): 276 – 290
- 5 Horowitz AM, Fan X, Bieri G, et al. Blood factors transfer beneficial effects of exercise on neurogenesis and cognition to the aged brain [J]. Science, 2020, 369(6500): 167 – 173
- 6 Jin M, Cai SQ. Mechanisms underlying brain aging under normal and pathological conditions [J]. Neurosci Bull, 2023, 39(2): 303 – 314
- 7 Brunet A, Goodell MA, Rando TA. Ageing and rejuvenation of tissue stem cells and their niches [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24 (1): 45 – 62
- 8 Dakroub A, S AN, Younis N, et al. Visfatin: a possible role in cardiovascular – metabolic disorders [J]. Cells, 2020, 9(11): 2444
- 9 Abdalla MMI. Role of visfatin in obesity – induced insulin resistance [J]. World J Clin Cases, 2022, 10(30): 10840 – 10851
- 10 Yoshida M, Satoh A, Lin JB, et al. Extracellular vesicle – contained eNAMPT delays aging and extends lifespan in mice [J]. Cell Metab, 2019, 30(2): 329 – 342, e325
- 11 Srikanthan P, Horwitz TB, Calfon Press M, et al. Sex differences in the association of body composition and cardiovascular mortality [J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(5): e017511
- 12 Nateghi Haredasht F, Viaene L, Vens C, et al. Comparison between cystatin C – and creatinine – based estimated glomerular filtration rate in the follow – up of patients recovering from a stage – 3 AKI in ICU [J]. J Clin Med, 2022, 11(24): 7264
- 13 González – González JG, Violante – Cumpa JR, Zambrano – Lucio M, et al. HOMA – IR as a predictor of health outcomes in patients with metabolic risk factors: a systematic review and Meta – analysis [J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2022, 29(6): 547 – 564
- 14 Pavel – Tanasa M, Constantinescu D, Cianga CM, et al. Adipokines, and not vitamin D, associate with antibody immune responses following dual BNT162b2 vaccination within individuals younger than 60 years [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1000006
- 15 Jimenez J, Lavine KJ. The dynamic role of cardiac macrophages in aging and disease [J]. Curr Cardiol Rep, 2022, 24(8): 925 – 933
- 16 Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL – 6 [J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(1): 58 – 68
- 17 Kwiatkowska K, Rhone P, Wrzeszcz K, et al. High post – treatment leptin concentration as a prognostic biomarker of the high risk of luminal breast cancer relapse: a six – year comprehensive study [J]. Life (Basel), 2022, 12(12): 2063
- 18 Chanvillard L, Tammaro A, Sorrentino V. NAD(+) metabolism and interventions in premature renal aging and chronic kidney disease [J]. Cells, 2022, 12(1): 21
- 19 Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing [J]. Nature, 2018, 561(7721): 45 – 56
- 20 Frater J, Lie D, Bartlett P, et al. Insulin – like growth factor 1 (IGF – 1) as a marker of cognitive decline in normal ageing: a review [J]. Ageing Res Rev, 2018, 42: 14 – 27
- 21 Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova MK, et al. Homocysteine and mitochondria in cardiovascular and cerebrovascular systems [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7698
- 22 Muzurovic' E, Kraljevic' I, Solak M, et al. Homocysteine and diabetes: role in macrovascular and microvascular complications [J]. J Diabetes Complications, 2021, 35(3): 107834
- 23 Jones K, Savulescu AF, Brombacher F, et al. Immunoglobulin M in health and diseases: how far have we come and what next? [J]. Front Immunol, 2020, 11: 595535
- 24 Emilsson V, Ilkov M, Lamb JR, et al. Co – regulatory networks of human serum proteins link genetics to disease [J]. Science, 2018, 361(6404): 769 – 773

(收稿日期: 2023 – 02 – 25)

(修回日期: 2023 – 05 – 07)