

衰老对冷引起体温调节功能影响的研究进展

杨永录 赖 雁 李博萍 (成都医学院 体温与炎症四川省高校重点实验室,四川 成都 610500)

〔关键词〕 衰老;体温调节;温度敏感性;散热;产热

〔中图分类号〕 R364.6 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9202(2015)08-2266-03;doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2015.08.126

体温调节不依赖于某一个器官或系统^[1-4]。临床和动物研究均证明,当机体在热中性温度区以下和热应激条件下,维持体温恒定几乎涉及全身所有系统^[1,3,4]。但随着年龄的增加,机体各系统的功能会自然衰退,包括体温调节功能^[1,5]。例如,骨骼肌的衰老不仅会出现力量和功能减退,也会出现战栗产热减少,可导致体温降低;外周动脉硬化不仅危害心脑血管功能,同时由于其收缩力降低可引起体内的热量散发过多而致体温降低;尤其是当体温低于 35℃ 时,患者意识模糊,思维反应迟钝,动作不协调,呼吸和心跳减慢,此时若不及时采取升温保暖等措施,极易造成心跳骤停而猝死^[6-9]。本文综述了衰老对冷引起正常体温调节功能的影响以及某些生理功能的变化。

1 衰老对皮肤温度敏感性的影响

1.1 衰老能降低皮肤温度敏感性 机体通过温度感受器感知体内温度的变化,温度感觉分子通道几乎都属于瞬时感受器电位 (TRP) 通道^[10,11]。准确感知环境温度对启动冷和热暴露引起的生理反应非常重要,特别是皮肤温度感觉能为维持体温的最佳恒定状态提供调节输入信号^[10]。但老年人的温度敏感性以及其他感觉系统功能随年龄增加而降低,尤其是热感觉比冷感觉降低的更明显^[1,12]。当老年人所处的环境温度降低到热中性温度区以下,并且允许将室内温度调节到自我感觉舒适的温度时,其反应所需要的时间比青年人长^[8]。正常情况下,青年人能够分辨 1℃ 左右的环境温变化,而老年人通常则不能分辨小于 4℃ 的环境温度变化,这样就不能及时将环境温度变化信号传入到体温调节中枢,因而也不能快速做出防御性体温调节反应^[1,12]。老年人温度敏感性和温度感知能力降低的特点是由躯体的远端逐渐发展到近端^[13]。

1.2 衰老降低皮肤温度敏感性的机制 衰老可导致皮肤功能降低达 50%~60%,包括对机体的保护、排泄、分泌、吸收、感觉和体温调节^[12]。研究^[1,12]证明,老年人温度敏感性和温度感知能力降低的原因,可能与皮肤老化而引起皮肤温度感应器的密度降低、皮肤的血流量减少、感觉神经纤维的损耗以及传导速度降低有关。

老年人皮肤的微血管密度明显低于青年人^[14,15]。在老年人非暴露部位皮肤观察到,每 3 mm² 横截面积的皮肤中,小血

管数量较青年人减少达 30%^[13]。在灵长类动物中观察到,冷感受器的功能活动高度依赖氧的供给^[12]。所以,当老年人皮肤微血管减少时,可引起皮肤血液供应量降低,使其供氧不足,而明显影响皮肤温度感受器的功能,最终可导致与年龄相关的温度敏感性降低。

在人体发现,神经纤维支配表皮下真皮乳头层的微血管,所以当皮肤微血管循环功能降低,就会直接影响温度敏感神经纤维的功能^[16]。目前认为外周神经纤维损伤以及传导速度降低也是老年人温度敏感性降低的两个主要因素^[1]。在老龄小鼠外周神经和背根神经节中发现,参与动作电位上升支 80% 内向电流形成的电压依赖性钠离子通道 Nav1.8 和参与体温调节的温度敏感性阳离子通道 TRPV1 均明显减少,而明显影响了膜通道蛋白对外周传入信号的转导作用,并且下肢神经 Nav1.8 和 TRPV1 减少的更明显,这与前面提到的老年人下肢远端的温度敏感性降低的临床特点一致^[13,17]。

2 衰老对冷环境中机体产热的影响

人体在冷环境中不断散热的情况下,要维持体温恒定必须依靠机体完善的产热机能,而骨骼肌的战栗性产热和棕色脂肪组织 (BAT) 的非战栗性产热发挥了重要的作用。

2.1 衰老对冷环境中骨骼肌战栗产热的影响 骨骼肌战栗产热在维持体温恒定中有重要的作用。在冷环境中的产热量大约占机体总热量的 1/3^[18],但这种产热功能随着机体的衰老逐渐降低^[1,8]。老年人骨骼肌产热减少主要是由于在自然增龄过程中,多因素作用于神经-肌肉一个或多个环节引起骨骼肌质量减少、力量和功能减退^[1,19]。体育锻炼能够增加或保持中老年人的肌肉质量,可防止冷环境下产热量的降低^[8]。另外,肌肉对葡萄糖的摄取及其代谢对冷环境中战栗产热有非常重要的作用,但老年人骨骼肌细胞对葡萄糖摄取降低、胰岛素抗性增加和葡萄糖耐量降低,而降低骨骼肌战栗产热作用^[1,8]。

2.2 衰老对冷环境中非战栗产热的影响 非战栗产热是恒温动物体内除骨骼肌以外,其他组织在代谢过程中所产生的热量。虽然机体所有组织器官都有代谢产热的功能,但 BAT 代谢产热量最大,约占机体非战栗产热总量的 70%^[20,21]。人和动物在冷环境中,BAT 产热量是基础条件下的两倍^[1]。但以往认为人类出生后不久 BAT 开始减少,成人体内 BAT 没有产热的功能。近年来应用正电子发射体层摄影技术 (PET) 探查发现,成年人颈部、胸部、腋下、肩胛间、肩胛下、肾脏周围、主动脉周围、心脏以及脊柱等区域均存在高代谢的 BAT,这种组织在人体能量平衡和维持体温恒定中发挥重要作用^[20,21]。

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (No. 30870901);成都医学院学科建设项目专项经费资助 (No. CYXK2012003)

第一作者:杨永录 (1949-),男,教授,硕士生导师,主要从事体温调节和退热机制的研究。

在冷环境中,啮齿动物中体内 BAT 含量高的个体,维持体核温度稳定的能力较强。将啮齿类动物暴露在 10℃ 环境中 5~10 d, BAT 及解耦联蛋白(UCP)1 含量显著增加;在同样环境中,如果切断支配 BAT 的交感神经或应用肾上腺素能神经拮抗剂, BAT 增生及 UCP1 增加的水平则大大降低^[3]。近年来发现,这一过程是通过交感神经释放去甲肾上腺素与 BAT 细胞膜 β_3 -肾上腺受体结合,激活细胞内腺苷酸环化酶,催化 ATP 生成 3',5'-环磷酸腺苷(cAMP),触发 BAT 胞内脂滴中甘油三酯水解为甘油和脂肪酸,并在线粒体中氧化^[1]。但在这种情况下, BAT 线粒体内分布的 UCP1 通过促进氧化呼吸链驱出的质子重新进入线粒体,而造成氧化磷酸化解耦联,使能量绕过 ATP 合成,而生成热量以增加体温^[20,21]。因此, BAT 是冷环境下非战栗产热的主要来源,在维持体内能量平衡和体温调节中起重要作用。

在啮齿类动物中发现,随着年龄的增加动物体内的 BAT 和 UCP1 的含量均减少,这些因素可能导致了老龄小鼠维持体核温度的能力下降,而出现低温现象^[22]。去甲肾上腺素可增加 BAT 线粒体中 UCP1 的数量,说明 BAT 产热能力在很大程度上受交感神经活动的调节^[23]。实验发现,老龄大鼠交感神经的活动不仅未减弱,而且出现活动增强的现象,说明交感神经传出到 BAT 的信号增多,但其引起 BAT 产热作用却减弱^[8]。给大鼠注射去甲肾上腺素后,青年大鼠耗氧量大于老龄鼠,说明同样强度的刺激作用于老龄鼠和青年大鼠的交感神经,青年大鼠产热效应大于老龄鼠^[8]。所以,衰老后 BAT 非战栗产热减少的原因可能与 BAT 细胞的肾上腺素 β 受体有关^[24]。另外,衰老能引起 BAT 细胞萎缩, BAT 线粒体中 UCP1 的数量和 β 肾上腺受体减少是老年人在冷环境下产热减少的主要原因之一。

3 衰老对冷环境中机体散热的影响

下丘脑体温调节中枢可通过调节皮肤的血管收缩而控制体内热量的散失^[25]。在冷环境中,外周血流量由皮肤向机体深部组织分流,使皮肤表面的热传导和对流散热量减少。

3.1 衰老引起皮肤血管收缩的变化以及对散热的影响 正常情况下,交感神经释放去甲肾上腺素及其共存递质神经肽 Y 与血管平滑肌细胞相关受体(肾上腺素 α_1 、 α_2 受体和神经肽 Y Y1 受体)结合控制血管的舒缩。当机体受到冷刺激时,交感神经兴奋引起血管平滑肌收缩而限制皮肤血液灌流量,使皮肤温度降低到接近环境温度,减少皮肤与环境之间的温差,降低体热的散失,这样有利于在冷环境中体热的保存^[1]。皮肤血流量的变化是由动静脉吻合通路开放和关闭所控制,特别是肢体远端无毛皮肤,不仅动静脉吻合丰富,而且有丰富的交感神经支配。

老年人由于皮肤血管硬化,使血管壁弹性和收缩力降低。因而,在冷环境中,皮肤散热量过多而导致体温降低^[1,2]。通常将研究手指皮肤血流作为评价冷暴露时血管收缩的指标。实验表明,老年人和青年人的血管收缩反应幅度是相似的,但老年人血管收缩反应慢,如要获得与青年人同等血管收缩效应,所用时间则是青年人的两倍^[8]。尽管在冷暴露的第 1 min 内,

老年人和青年人都会出现血管收缩反应,但老年人的血管对于冷反应持续的时间短,并且皮肤的血流量很快恢复到冷暴露前的水平。进一步研究发现,老年人不仅对冷引起皮肤血管交感神经的放电率明显降低,而且去甲肾上腺素合成和释放也明显减少^[25]。推测后者可能是随着年龄的增加,肾上腺素能神经末梢中一种催化酪氨酸合成去甲肾上腺素的酪氨酸羟化酶的生物效率降低,而导致甲肾上腺素合成和释放减少有关^[25]。

3.2 衰老对脂肪热绝缘性的影响 众所周知,体内脂肪组织是热的不良导体,有助于防御老年人过多热量的散热。流行病学研究证明,身体脂肪量会随着年龄的增大而增多,这样能提高机体的热绝缘性,有利于减少皮肤温度与环境温度之间的温度梯度,减少冷暴露时热量的散失。在 10℃~20℃ 的环境下,肥胖老年人的皮肤温度明显低于体格瘦小的青年人,但皮肤温度与环境温度之间的温差减少不能阻止冷环境中老年人直肠温度的降低^[8]。所以,在冷环境中老年人体温降低可能主要是与年龄增大有关。在动物实验中也发现,老龄大鼠脂肪比青年大鼠多,但暴露于冷环境中也能引起体核温度降低反应^[8]。由此可见,机体脂肪含量影响冷环境中热量保存的实验证据似乎还不充分,皮肤血管收缩力降低可能是冷环境中老年人散热增加的主要原因。

4 冷引起的体温调节功能降低与衰老速率的变化

虽然有大量的关于衰老对体温调节功能影响的实验依据,但对其生理机制还有待进一步研究。

通常对衰老研究都是采用年龄时间,而并非生物学时间,采用年龄时间的缺点是会在某一特定的时间内对动物可能会出现与年龄相关信息的丢失。由于不同的动物衰老速率不同,通常用 24~26 月龄的大鼠进行评价年龄对冷引起体温调节功能的影响,因为大鼠的平均寿命为 24 月龄。26 个月龄雄性老龄大鼠暴露在冷环境中,平均体核温度较 6 个月和 12 个月的动物体核温度低,但老龄大鼠对冷暴露的反应具有明显的异质性,即一部分大鼠在冷环境中出现严重的体温反应,而另一部分的体温则无明显变化^[26]。

通过对衰老引起体温变化与体重相关性的分析发现,在实验前体重越轻的动物,在冷环境中体温降低越明显。在实验研究中通常要淘汰体重过轻的大鼠,这是因为研究者把这种动物视为“不健康”动物,不能代表正常的生物衰老过程。为了验证老龄动物在冷环境中体核温度变化与体重的关系,有学者用 24 月龄的大鼠,每隔 14 d 将动物暴露于 6℃ 冷环境中 4 h,直至体重出现自发性快速降低,通常体重出现迅速降低的月龄是 24.5~29 个月。这种体重快速降低的大鼠暴露在冷环境中,均出现明显的低温反应;但同月龄且体重恒定的大鼠暴露在冷环境中,体核温度则维持正常水平^[26]。体重快速降低与体内脂肪和蛋白质的明显变化有关,其进食量减少 30%, BAT 中 UCP 水平也明显降低,而在体重恒定的动物中没有观测到进食量减少和 UCP 水平明显降低的现象^[8]。这些数据表明,老龄大鼠对冷暴露引起体温调节功能降低的影响主要与体重降低有关,而并非完全与实际年龄有关。此外,相同月龄和相同遗传背景的大鼠可能因为不同的生理年龄而呈现出不同的生理状态。

但是,有学者仍然推测生命结束前体重减轻可能是由缓慢衰老向快速衰老发展的一个重要特征。有人也提出将冷引起体温调节功能变化作为研究衰老的模型,因为从缓慢衰老向快速衰老发展的调节中枢可能位于下丘脑。例如,由冷引起体温调节和能量平衡的变化(即体重和食物摄入量)均由下丘脑调节,这两个系统大约同时出现快速衰老^[8]。

最近的研究发现,在下丘脑有一个信号通道,刺激或抑制该通道可以加速或延缓衰老,所以认为下丘脑在控制衰老过程和寿命中有重要的生理作用^[27]。众所周知,体温内源性昼夜节律受下丘脑视交叉上核的调控。当体重恒定时,大鼠体温昼夜节律和节律幅度没有明显变化。但衰老动物或衰老引起体重快速降低时,体温节律和节律幅度均降低,且昼夜节律周期也显著缩短。这些数据提示下丘脑可能在衰老速率中有重要的调节作用^[27,28]。

5 小 结

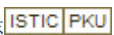
总之,近年来衰老对冷暴露引起体温调节功能降低的主要研究进展可归纳如下:(1)老龄期对周围环境温度变化的感知能力降低,冷暴露引起皮肤血管收缩和皮肤血流量的变化较青年人明显延迟。(2)老龄期动脉管壁硬化和弹性降低以及对神经和激素的作用减弱,均能导致散热增加。(3)老龄期冷暴露时战栗产热能力减弱与衰老伴随骨骼肌质量、血流量、代谢底物的吸收和利用降低有关。(4)老龄期 BAT 非战栗产热能力减弱与 BAT 质量和(或)UCP 水平降低有关,BAT 质量减少可能与细胞增殖能力减弱有关。总之,衰老可导致机体在冷环境中散热增加和产热功能减弱而导致体温降低。

6 参考文献

- Blatteis CM. Age-dependent changes in temperature regulation—a mini review[J]. *Gerontology*, 2012;58(4):289-95.
- Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007;292(1):R37-46.
- Van Someren EJ. Thermoregulation and aging[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007;292(1):R99-102.
- Terrien J, Ambid L, Nibbelink ME, *et al.* Non-shivering thermogenesis activation and maintenance in the aging gray mouse lemur (*Microcebus murinus*) [J]. *Exp Gerontol*, 2010;45(6):442-8.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, *et al.* The hallmarks of aging [J]. *Cell*, 2013;153(6):1194-217.
- Lu SH, Lessure AR, Dai YT. A systematic review of body temperature variations in older people[J]. *J Clin Nurs*, 2010;19(1-2):4-16.
- Waaen J, Buxbaum JN. Is older colder or colder older? The association of age with body temperature in 18,630 individuals[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2011;66(5):487-92.
- Florez-Duquet M, McDonald RB. Cold-induced thermoregulation and biological aging[J]. *Physiol Rev*, 1998;78(2):339-58.
- Gabaldón AM, Florez-Duquet ML, Hamilton JS, *et al.* Effects of age and gender on brown fat and skeletal muscle metabolic responses to cold in F344 rats[J]. *Am J Physiol*, 1995;268(4 Pt 2):R931-41.
- Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin[J]. *Nature*, 2007;445(7130):858-65.
- Schepers RJ, Ringkamp M. Thermoreceptors and thermosensitive afferents[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009;33(3):205-12.
- Guergova S, Dufour A. Thermal sensitivity in the elderly: a review [J]. *Ageing Res Rev*, 2011;10(1):80-92.
- Inoue Y, Kuwahara T, Araki T. Maturation and aging-related changes in heat loss effector function [J]. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*, 2004;23(6):289-94.
- Faragel MA, Millerl KW, Elsner P, *et al.* Functional and physiological characteristics of the aging skin[J]. *Ageing Clin Exp Res*, 2008;20(3):195-200.
- Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach (I): blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity[J]. *Skin Res Technol*, 2005;11(4):221-35.
- Besne I, Descombes C, Breton L. Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis[J]. *Arch Dermatol*, 2002;138(11):1445-50.
- Wang S, Davis BM, Zwick M, *et al.* Reduced thermal sensitivity and Nav 1.8 and TRPV1 channel expression in sensory neurons in aged mice [J]. *Neurobiol Aging*, 2006;27(6):895-903.
- Haman F, Blondin DP, Imbeault MA, *et al.* Metabolic requirements of shivering humans[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2010;2:1155-68.
- 李丽辉, 邹 军. 运动影响机体衰老进程研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2012;32(15):3364-7.
- Silva EJ. Physiological importance and control of non-shivering facultative thermogenesis[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2011;3:352-71.
- Richard D, Picard F. Brown fat biology and thermogenesis [J]. *Front Biosci*, 2011;16:1233-60.
- Ueno N, Oh-ishi S, Segawa M, *et al.* Effect of age on brown adipose tissue activity in the obese (ob/ob) mouse [J]. *Mech Ageing Dev*, 1998;100(1):67-76.
- Schulman SP. Cardiovascular consequences of the aging process [J]. *Cardiol Clin*, 1999;17(1):35-49.
- Scarpace PJ. Beta3-adrenergic regulation of leptin, food intake and adiposity is impaired with age[J]. *Pflugers Arch*, 1999;438(5):681-8.
- Holowatz LA, Thompson-Torgerson C, Kenney WL. Aging and the control of human skin blood flow [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2010;15:718-39.
- McDonald RB, Florez-Duquet M, Murtagh-Mark C, *et al.* Relationship between cold-induced thermoregulation and spontaneous rapid body weight loss of aging F344 rats[J]. *Am J Physiol*, 1996;271(5 Pt 2):R1115-22.
- Zhang G, Li J, Purkayastha S, *et al.* Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- β , NF- κ B and GnRH [J]. *Nature*, 2013;497(7448):211-6.
- Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging [J]. *Cell*, 2013;153(7):1448-60.

[2013-07-18 修回]

(编辑 滕欣航)

作者: 杨永录, 赖雁, 李博萍
作者单位: 成都医学院体温与炎症四川省高校重点实验室, 四川成都, 610500
刊名: 中国老年学杂志 
英文刊名: Chinese Journal of Gerontology
年, 卷(期): 2015(8)

参考文献(28条)

1. [Blatteis CM](#) Age-dependent changes in temperature regulation-a mini re-view 2012(4)
2. [Romanovsky AA](#) Thermoregulation:some concepts have changed.Functional architecture of the thermoregulatory system 2007(1)
3. [Van Someren EJ](#) Thermoregulation and aging 2007(1)
4. [Terrien J;Ambid L;Nibbelink ME](#) Non-shivering thermogenesis activation and maintenance in the aging gray mouse lemur (Microcebus murinus) 2010(6)
5. [López-Otín C;Blasco MA;Partridge L](#) The hallmarks of aging 2013(6)
6. [Lu SH;Lessure AR;Dai YT](#) A systematic review of body temperature variations in older people 2010(1-2)
7. [Waalén J;Buxbaum JN](#) Is older colder or colder older?The association of age with body temperature in 18,630 individuals 2011(5)
8. [Florez-Duquet M;McDonald RB](#) Cold-induced thermoregulation and biological aging 1998(2)
9. [Gabaldón AM;Florez-Duquet ML;Hamilton JS](#) Effects of age and gender on brown fat and skeletal muscle metabolic responses to cold in F344 rats 1995(4 Pt 2)
10. [Lumpkin EA;Caterina MJ](#) Mechanisms of sensory transduction in the skin 2007(7130)
11. [Schepers RJ;Ringkamp M](#) Thermoreceptors and thermosensitive afferents 2009(3)
12. [Guergova S;Dufour A](#) Thermal sensitivity in the elderly:a review 2011(1)
13. [Inoue Y;Kuwahara T;Araki T](#) Maturation and aging-related changes in heat loss effector function 2004(6)
14. [Faragel MA;Millerl KW;Elsner P](#) Functional and physiological characteristics of the aging skin 2008(3)
15. [Waller JM;Maibach HI](#) Age and skin structure and function,a quantitative approach(I):blood flow,pH,thickness,and ultrasound echogenicity 2005(4)
16. [Besne I;Descombes C;Breton L](#) Effect of age and anatomical site on density of sensory innervation in human epidermis 2002(11)
17. [Wang S;Davis BM;Zwick M](#) Reduced thermal sensitivity and Nav 1.8 and TRPV1 channel expression in sensory neurons in aged mice 2006(6)
18. [Haman F;Blondin DP;Imbeault MA](#) Metabolic requirements of shivering humans 2010
19. [李丽辉;邹军](#) 运动影响机体衰老进程研究进展 2012(15)
20. [Silva EJ](#) Physiological importance and control of non-shivering facultative thermogenesis 2011
21. [Richard D;Picard F](#) Brown fat biology and thermogenesis 2011
22. [Ueno N;Ohishi S;Segawa M](#) Effect of age on brown adipose tissue activity in the obese(ob/ob) mouse 1998(1)
23. [Schulman SP](#) Cardiovascular consequences of the aging process 1999(1)
24. [Scarpace PJ](#) Beta3-adrenergic regulation of leptin,food intake and adiposity is impaired with age 1999(5)

25. Holowatz LA;Thompson-Torgerson C;Kenney WL Aging and the control of human skin blood flow 2010
26. McDonald RB;Flores-Duquet M;Murtagh-Mark C Relationship between cold-induced thermoregulation and spontaneous rapid body weight loss of aging F344 rats 1996(5 Pt 2)
27. Zhang G;Li J;Purkayastha S Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- β , NF- κ B and GnRH 2013(7448)
28. Chang HC;Guarente L SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging 2013(7)

引用本文格式: 杨永录. 赖雁. 李博萍 衰老对冷引起体温调节功能影响的研究进展[期刊论文]-中国老年学杂志 2015(8)