

刍议衰老特征与老年人流感疫苗的反应

曾秀萍 甘丽华 陈蓉
(甘肃医学院,甘肃平凉 744099)

摘要:与年龄相关的免疫反应下降对人类对抗疾病构成了严重挑战。至今,流感感染仍然是老年人的一个重大负担,65岁以上的成年人更容易感染流感等传染病,并增加患重症的风险。据估计,在流感季节,44%的住院和68%的流感相关死亡发生在老年人中。此外,在流感感染后,老年人的日常生活活动也普遍减少,事实上,只有大约30%的人在流感相关住院出院1年后恢复到入院前的功能水平。尽管目前有专门为老年人设计的疫苗,但流感的负担仍然很高,流感疫苗在这一人群中的总体疗效仍然不足。事实上,对疫苗接种的反应是高度协调的,老年人的反应减弱可能不是由于单一的缺陷,而是与年龄相关的机体整体功能下降。与年龄相关的免疫系统衰退并不局限于一种细胞类型,而是影响先天和适应性免疫系统中的多个细胞,这些细胞是诱导最佳免疫保护所必需的。虽然评估疫苗反应的金标准通常是血清中和抗体滴度,但细胞介导的反应同样重要。事实上,评估T细胞对流感疫苗的反应可能是对老年人更合适的保护措施。因此,阐明老年人接种疫苗免疫保护不力的机制,可以更有针对性的进行干预以改善疫苗反应,预防感染,并减少与流感相关的功能下降。

关键词:衰老特征;老年人;流感疫苗

中图分类号:R339.3

文献标识码:B

文章编号:3006-0036(2024)03-0005-05

DOI: 10.62022/FMR.issn3006-0036.2024.03.002

Discussion on Aging Characteristics and the Response of Elderly Influenza Vaccines

Xiuping Zeng, Lihua Gan, Rong Chen
(Gansu Medical College, Pingliang, Gansu 744099)

Abstract: The age-related decline in immune response poses a serious challenge for humans to combat diseases. Until now, influenza infection remains a significant burden on the elderly, with adults over 65 years old being more susceptible to infectious diseases such as influenza and increasing the risk of severe illness. It is estimated that 44% of hospitalizations and 68% of flu related deaths occur in elderly people during the flu season. In addition, after being infected with influenza, the daily activities of elderly people generally decrease. In fact, only about 30% of people recover to their pre hospital functional level one year after being hospitalized and discharged due to influenza. Although there are currently vaccines specifically designed for the elderly, the burden of influenza is still high, and the overall efficacy of influenza vaccines in this population is still insufficient. In fact, the response to vaccination is highly coordinated, and the weakened response of the elderly may not be due to a single defect, but rather a decline in overall body function related to age. Age related immune system decline is not limited to a single cell type, but rather affects multiple cells in the innate and adaptive immune systems that are necessary to induce optimal immune protection. Although the gold standard for evaluating vaccine response is usually serum neutralizing antibody titers, cell-mediated responses are equally important. In fact, evaluating the response of T cells to influenza vaccines may be a more appropriate protective measure for the elderly. Therefore, elucidating the mechanism of inadequate immune protection in elderly people after vaccination can provide more targeted interventions to improve vaccine response, prevent infection, and reduce flu related functional decline.

Keywords: aging characteristics; elderly people; influenza vaccine

1 影响疫苗反应的先天免疫年龄相关失调

先天免疫细胞如树突状细胞(DC)、中性粒细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞(NK)的年龄相关变化会导

致疫苗反应不佳^[1]。强大的DC细胞反应对于抗原的有效摄取和向淋巴器官的运输至关重要,在淋巴器官中它们作为抗原呈递细胞(APC)发挥作用。DC将刺

作者简介:曾秀萍,硕士,研究方向为老年人衰老特征;甘丽华,硕士,研究方向为老年人衰老特征;陈蓉,硕士,研究方向为流感疫苗。

激信号提供到足够水平的能力会随着年龄的增长而降低,从而影响诱导强T细胞活化的能力。重要的是,已知包括DC和巨噬细胞在内的细胞类型中的toll样

受体(TLR)功能也会随着年龄的增长而下降^[2]。这些受体是触发IFN和促炎细胞因子表达的基本模式识别受体。

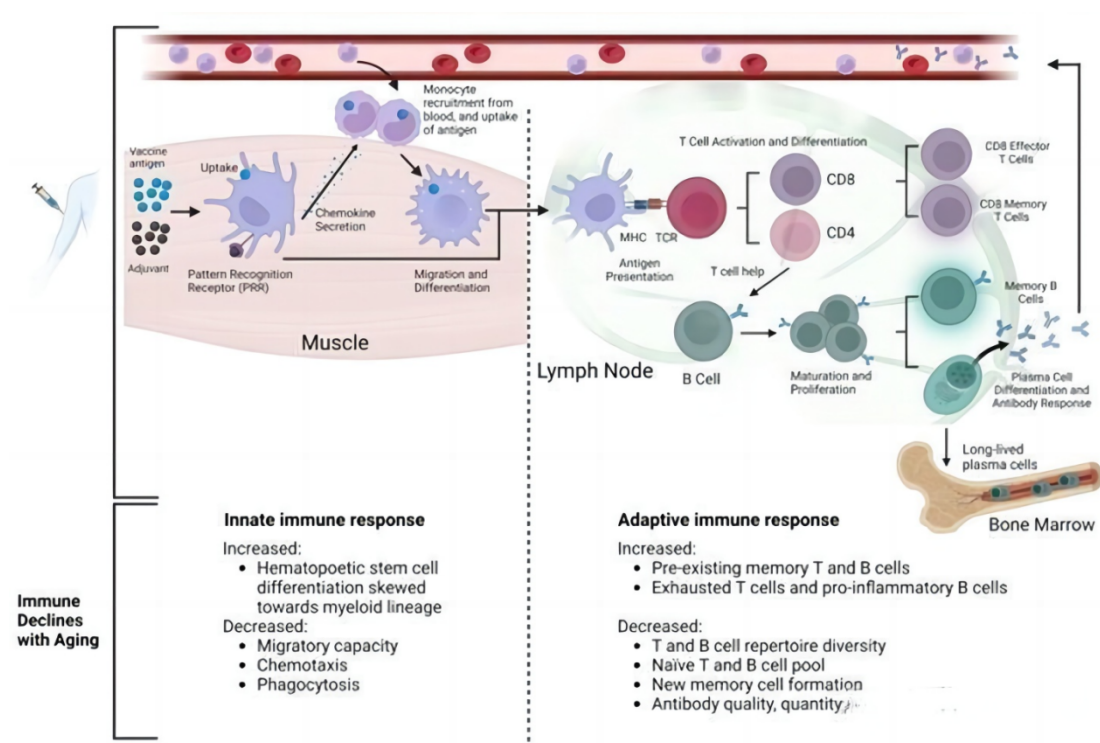


图1 免疫系统老化对疫苗反应的影响

中性粒细胞和巨噬细胞也会经历与年龄相关的变化,这些变化会影响它们与其他免疫细胞类型沟通的能力,并损害对疫苗接种的总体免疫反应。中性粒细胞的趋化性随着年龄的增长而降低,导致趋向刺激物的方向性较差,例如趋向疫苗接种的注射部位^[3]。这与中性粒细胞反应的延迟有关,包括脱颗粒、NET的形成过程(NETosis)和其他免疫细胞的募集。巨噬细胞功能也会出现与年龄相关的下降,包括吞噬能力差以及M1(促炎)和M2(抗炎)表型之间的转换失调。因此,随着年龄的增长,巨噬细胞功能受损会导致炎症消退能力差,进一步影响其他免疫细胞协调对抗感染的反应或对疫苗接种产生免疫保护的能力^[4]。

此外,随着年龄的增长,NK细胞的功能也下降,细胞毒性较差,细胞因子和趋化因子的分泌受损,影响其他免疫细胞类型。研究表明,随着年龄的增长,受刺激的NK细胞产生较少的IFN- γ ,这会进一步影响DC成熟和T细胞分化,这对疫苗反应都至关重要。

2 与年龄相关的疫苗细胞免疫功能障碍

由于先天免疫与年龄相关的变化,免疫系统的适应性免疫开始处于不利地位。适应性免疫细胞群体同样容易受到与年龄相关衰退的影响,并且随着年龄的增长功能受损。随着年龄的增长,胸腺退化导致幼稚CD4+和CD8+ T细胞的总量下降。此外,老化的CD4+和CD8+ T细胞存在分化功能失调,T细胞受体(TCR)多样性降低等缺陷。

在流感疫苗接种中,卵泡辅助T细胞(Tfh)对生发中心(GC)的形成、B细胞的相互作用和强大的抗体诱导至关重要。在年轻人中,接种疫苗后循环的Tfh(cTfh)细胞与抗体滴度增加有关,但在老年人中,cTfh反应并不总是与抗体滴度一致。在年轻人中,cTfh上ICOS表达的增加与强烈的疫苗诱导的IgM和IgG反应相关。此外,无论表型如何,抗原刺激后,老化的CD4+ T细胞的IL-2产生减少,辅助B细胞的能力受损,导致体液免疫降低。因此,与年龄相关的CD4+ T

细胞功能变化直接导致疫苗反应受损。

CD8+ T细胞免疫的产生对于提供免受严重流感感染的保护是非常重要的。尽管目前流感疫苗对CD8+ T细胞的诱导有限,但CD8+ T细胞反应仍然是疫苗诱导免疫的重要参数。除了幼稚T细胞和TCR库多样性降低外,CD8+ T细胞还经历了与年龄相关的额外下降,包括抗原特异性CD8+ T淋巴细胞的启动、增殖和质量降低,以及整体功能受损。事实上,CD8+ T细胞反应受损会影响疫苗诱导的免疫力,并导致老年人流感感染的严重程度增加。

3 与年龄相关的疫苗体液免疫功能障碍

与年龄相关的适应性免疫反应下降不仅限于T细胞反应,还影响B细胞。与年龄相关的B细胞对疫苗接种反应的下降导致高质量保护性抗体的产生减少。与年龄相关的对流感感染的保护性抗体反应下降还表现在体细胞超突变的减少,而体细胞超突变对B细胞受体在淋巴结GC中进行选择的亲和力成熟至关重要。

GC的大小和数量随着年龄的增长而减少,这可能是由于Tfh-B细胞相互作用较差。除了体细胞超突变减少外,随着年龄的增长,重组转换也减少,这两种情况都可能主要是由于随着年龄的增长,活化诱导的胞苷脱氨酶(AID)表达减少。总的来说,这些变化导致了B细胞功能的各种与年龄相关的缺陷,包括抗体的数量和特异性降低,以及保护性免疫的持续时间缩短。

总之,老年人对疫苗接种的免疫反应下降是多方面的。先天免疫系统和适应性免疫系统的这些缺陷共同导致疫苗接种效果受损,使老年人更容易感染流感,并增加严重感染的风险。

4 加强老年人保护的当前疫苗接种策略

为了克服这些缺陷,已经开发了针对老年人的特定疫苗。目前,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了一种四价高剂量流感疫苗(Fluzone)和佐剂流感疫苗(FLUAD)用于老年人。高剂量疫苗所含抗原是标

准剂量疫苗的四倍。临床上,已经表明四价高剂量流感疫苗是安全的,老年人耐受性良好。重要的是,高剂量流感疫苗在接种后28天内显示出血清转化率的增加,这表明增加抗原剂量可以提高免疫原性和免疫保护。从机制上讲,研究表明,高剂量流感疫苗接种可诱导更有效的Tfh反应,这与老年人浆母细胞增加直接相关。此外,增加剂量可能会缓解老年免疫系统的某些缺陷,包括APC抗原呈递不良。

另一种FLUAD疫苗不是增加抗原的剂量,而是使用佐剂MF59。MF59通过局部趋化因子和白细胞介素的产生增强免疫细胞向注射部位的募集,CCR2和ICAM-1被认为是主要介质。它还促进免疫细胞活化、APC分化和抗原呈递,从而进一步增强CD4+ T细胞活化和GC反应,这些反应直接影响B细胞反应,增加了对疫苗接种的抗体反应的幅度和持久性。

FDA目前批准的这些改善老年人流感疫苗反应的策略针对特定缺陷,主要是改善抗原呈递、细胞运输到注射部位和改善抗体反应。然而不幸的是,尽管与标准剂量相比,接种高剂量或佐剂流感疫苗的老年人的疫苗反应有所改善,但有效率不足以防止老年人因流感住院和死亡。它们无法解决所有与年龄相关的免疫下降问题,老年人依然继续承受着流感感染带来的严重负担,包括57%的住院治疗和75%以上的流感相关死亡。

5 针对衰老特征改善老年人的疫苗反应

衰老的标志包含九个候选特征,这些特征包括线粒体功能障碍、细胞衰老、细胞内通讯改变和干细胞衰竭等。此外,2022年,衰老研究领域又提出了5个新的拟议特征,包括自噬受损、RNA剪接失调、炎症、细胞骨架完整性丧失和微生物组紊乱。因此,这些特征代表了不仅可以提高健康寿命,还可以提高老年人疫苗免疫保护的目标。

5.1 靶向衰老特征:炎症

炎症对通过激活各种信号通路产生免疫反应至关重要。许多研究表明,基础性全身炎症的增加会改

变免疫细胞的功能及其应对挑战的能力。事实上,通过口服小分子 p38 丝裂原活化蛋白(MAP)激酶抑制剂预处理抑制炎症细胞因子的产生,能够提高老年人皮下接种带状疱疹(VZV)疫苗后的效力。这些发现也可能转化为增强对流感疫苗的免疫反应。

5.2 靶向衰老特征:细胞衰老

细胞衰老是一种不可逆的增殖停滞状态,是对细胞应激的反应,包括DNA损伤和氧化应激。随着年龄的增长,这些细胞的数量会增加,并抵抗细胞凋亡,从而导致全身不良反应。抵抗清除的衰老细胞保持代谢活性,并促进炎症微环境,它们分泌高水平的炎性细胞因子、趋化因子和免疫调节剂,称为衰老相关分泌表型(SASP)。

衰老细胞疗法 senolytics 可以清除衰老细胞,是一类可以诱导衰老细胞凋亡的药物,对年龄相关的疾病有多种益处。迄今为止,在流感感染的情况下,senolytics 已被证明可以缓解衰老诱导的Th细胞亚群分化的变化,并降低老年小鼠的冠状病毒诱导的死亡率。目前,senolytics 对疫苗反应的影响尚未阐明。疫苗接种前使用可能是一种独特的提高老年人流感疫苗疗效的方法,不需要任何新的疫苗开发。未来的研究将进一步阐明 senolytics 在提高衰老免疫恢复力方面的潜力。

5.3 靶向衰老特征:线粒体功能障碍

线粒体功能障碍在衰老中很常见,对系统和细胞功能都有广泛影响。哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)和AMP活化蛋白激酶(AMPK)是代谢的主要调节因子。随着年龄的增长,组织和单个细胞内活性氧(ROS)的积累总体增加,线粒体活性下降。免疫细胞也会经历线粒体功能障碍,这可能导致不同年龄相关的免疫功能障碍。

mTOR 抑制剂是用于对抗与年龄相关的线粒体功能障碍的代谢靶点的前沿,包括雷帕霉素衍生物。事实上,与接受安慰剂治疗的老年人相比,在接种流感疫苗之前对老年人进行雷帕霉素衍生物治疗会导致流感抗体增加。二甲双胍是FDA批准的糖尿病药物,

可调节 AMPK/mTOR 途径和其他代谢靶点,也是一种候选的抗衰老药物。在体内,与服用其他口服低血糖药物的糖尿病患者相比,二甲双胍治疗的患者接种流感疫苗后的抗体滴度更高。

总的来说,雷帕霉素衍生物和二甲双胍是两种可能靶向衰老时线粒体功能障碍的候选药物。靶向衰老中的线粒体功能障碍可能会改善疫苗反应。

5.4 靶向衰老特征:微生物组紊乱

由于年龄、饮食、药物和体育活动等多种因素,肠道微生物组的组成会发生变化。此外,肠道渗漏或肠道屏障通透性增加会随着年龄的增长而增加,并使食物抗原和细菌等因素进入循环并引发免疫反应。随着这些机制和途径的不断揭示,针对微生物组紊乱来治疗衰老可能是改善老年人对疫苗接种免疫反应的最佳靶点。

最近的研究表明,使用益生菌,包括乳酸菌,可以成功降低肠道通透性。这种肠道屏障功能的改善将转化为减少肠道渗漏引起的炎症,并可能改善炎症引起的免疫反应下降。事实上,各种益生菌补充剂对老年人流感疫苗接种反应的影响已经进行了各种试验。有趣的是,三项较小的试验探索了补充不同的益生菌,包括瑞士乳杆菌 R0052、鼠李糖乳杆菌 R0011 和发酵乳制品饮料,所有这些都导致流感特异性抗体水平增加。因此,益生菌可能是一种安全可行的干预措施,可以通过改善微生物群和相应的全身炎症来改善衰老的多种特征。

5.5 靶向衰老特征:其他潜在靶标

最常被忽视的是改善多种年龄相关缺陷的干预措施,即体育活动和锻炼,也已被证明对免疫反应有深远影响。具体而言,有规律的运动已被证明可以改善对疫苗接种和感染的整体免疫功能,同时降低患各种与年龄相关的疾病的风险。

在老年人中,适度运动可以提高流感疫苗的抗体滴度。接种疫苗后立即锻炼也有助于通过肌细胞因子(主要是IL-6)改善疫苗反应,改善CD4+T细胞和B细胞反应,并增加I型IFN,从而改善DC激活和整体抗

体反应。

除了体育运动之外,衰老的其他特征也可能影响与年龄相关的免疫缺陷,并代表潜在的靶点。然而,到目前为止,这些过程与疫苗接种反应下降的直接联系尚未明确显示。例如,干细胞耗竭是直接影响免疫系统的标志。众所周知,随着年龄的增长,干细胞更新和分化为其他细胞类型的能力会受到影响。理论上,恢复干细胞更新的能力将减少造血干细胞向骨髓细胞倾斜,并改善整体免疫反应。其他特征,如蛋白稳定的丧失和自噬的减少,也可能对免疫系统产生独特的影响,需要进一步探索。

6 结论

尽管有流感疫苗可以更好地保护老年人,但老年人仍然面临严重感染、流感相关残疾和死亡的风险。目前,接种疫苗仍然是预防流感和降低感染严重程度的最有效方法。将衰老作为一个整体,而不是特定的与年龄相关的缺陷,可能更适合改善对疫苗接种的高度协调反应,并提高老年人的整体免疫恢复力。总的来说,流感疫苗的效力对于保护老年人免受住院和死亡是不可或缺的。更好地解决衰老生理问题的替代疫苗接种策略和疫苗接种前干预措施可能会提高高危老年人的免疫恢复力和整体保护能力。

参考文献:

[1]张克兴,周玉静,毛雯倩,等. 60岁及以上老年人流感疫苗犹豫量表编制与评估[J]. 现代预防医学,2024,51(05):865-870.

[2]向泽林,胡洁,何奔,等. 嘉兴市≥60岁老年人流感疫苗

和23价肺炎球菌多糖疫苗联合接种对呼吸系统感染疾病的保护效果和成本效益分析[J]. 中国疫苗和免疫,2024,30(01):6-11.

[3]张超,罗小福,刘艳,等. 湖州市老年人接种流感灭活疫苗疑似预防接种异常反应监测结果[J]. 预防医学,2023,35(08):701-704.

[4]戴正悦,张恩铭,王小龙,等. 上海市社区老年人流感疫苗犹豫现状及其心理学前因分析[J]. 现代预防医学,2023,50(11):2009-2014.

[5]杨来宝,扶雪莲,肖绍坦,等. 上海市浦东新区60岁以上老年人接种流感疫苗与23价肺炎球菌多糖疫苗效果评估[J]. 中国生物制品学杂志,2022,35(12):1471-1476.

[6]王婧,吴强松,高强. 中国老年人流感疫苗和肺炎疫苗接种率的meta分析[J]. 职业与健康,2022,38(14):1982-1987.

[7]许明香,任淑华. ≥60岁老年人免费接种流感疫苗的影响因素分析[J]. 中国实用乡村医生杂志,2022,29(04):18-21.

[8]刘光奇,庞元捷,吴疆,等. 2013—2019年流感季北京市住院老年人流感疫苗接种趋势分析[J]. 北京大学学报(医学版),2022,54(03):505-510.

[9]颜洁,刘亚东,王志勇. 2022年长沙市开福区老年人流感疫苗免费接种意愿及影响因素分析[J]. 实用预防医学,2024,31(01):49-52.

[10]范皎,曾静,史镜琪,等. 老年人接种甲型流感疫苗前后在不同衰弱状态下基因表达变化[J]. 中华保健医学杂志,2023,25(05):526-530.

[11]叶娜,郑灵媚. 2021年仁寿县65岁及以上老年人流感疫苗接种意愿及影响因素调查分析[J]. 寄生虫病与感染性疾病,2023,21(03):152-157.

[12]丁睿尧,阿克忠,马艳梅,等. 2019-2021年青海省≥60岁老年人流感疫苗接种率和影响因素调查[J]. 中国疫苗和免疫,2023,29(04):432-435.