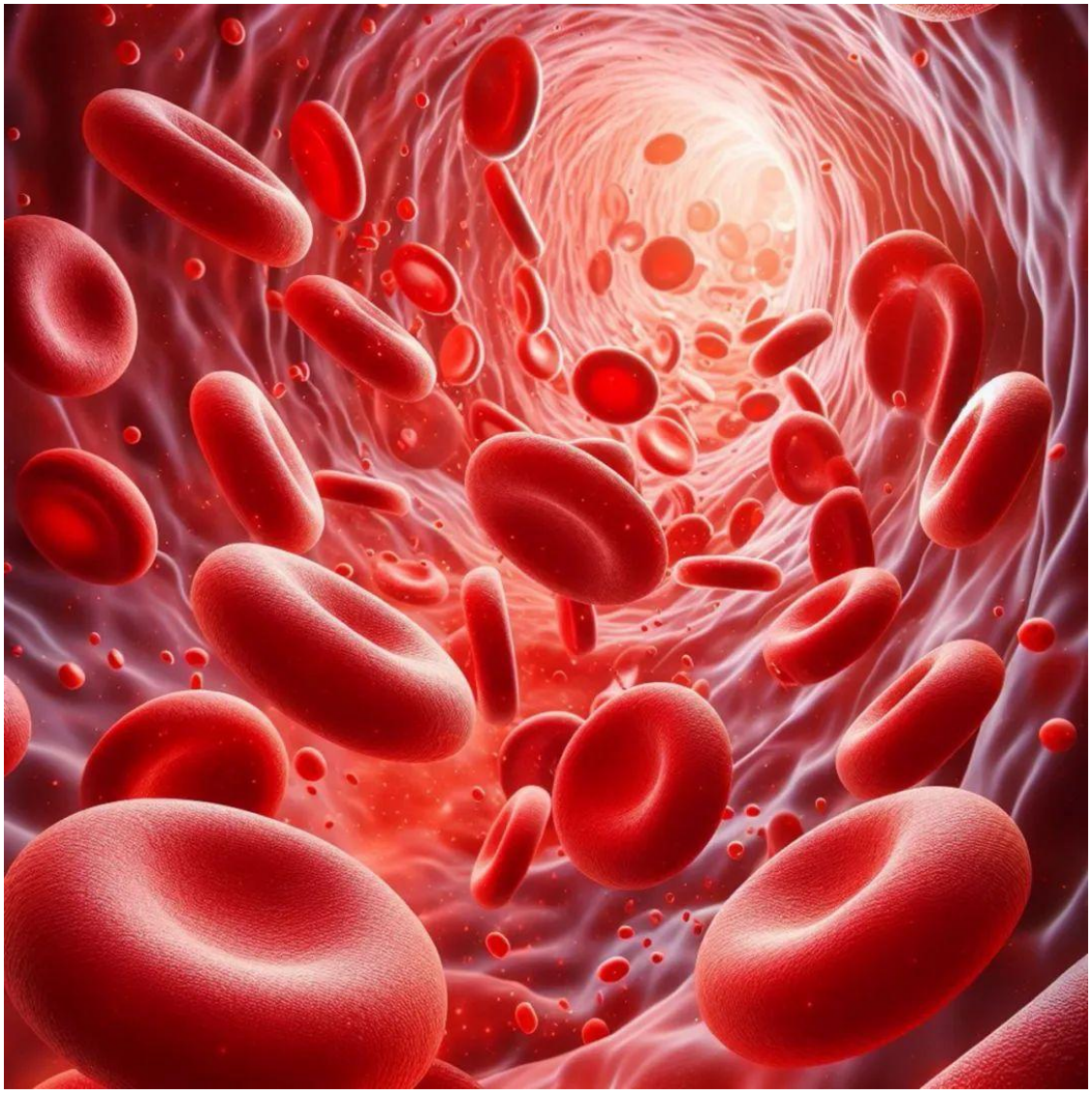
揭秘造血干细胞衰老：人体衰老的“幕后黑手”

造血细胞衰老的表现与影响

造血干细胞按照人体所需产生各种不同类型的血细胞和免疫细胞，这些细胞的数量和比例被精确调控，从而维持造血细胞和免疫系统的正常功能。随着年龄增大，骨髓中的造血干细胞数量会增加，但是其功能却开始出现异常。

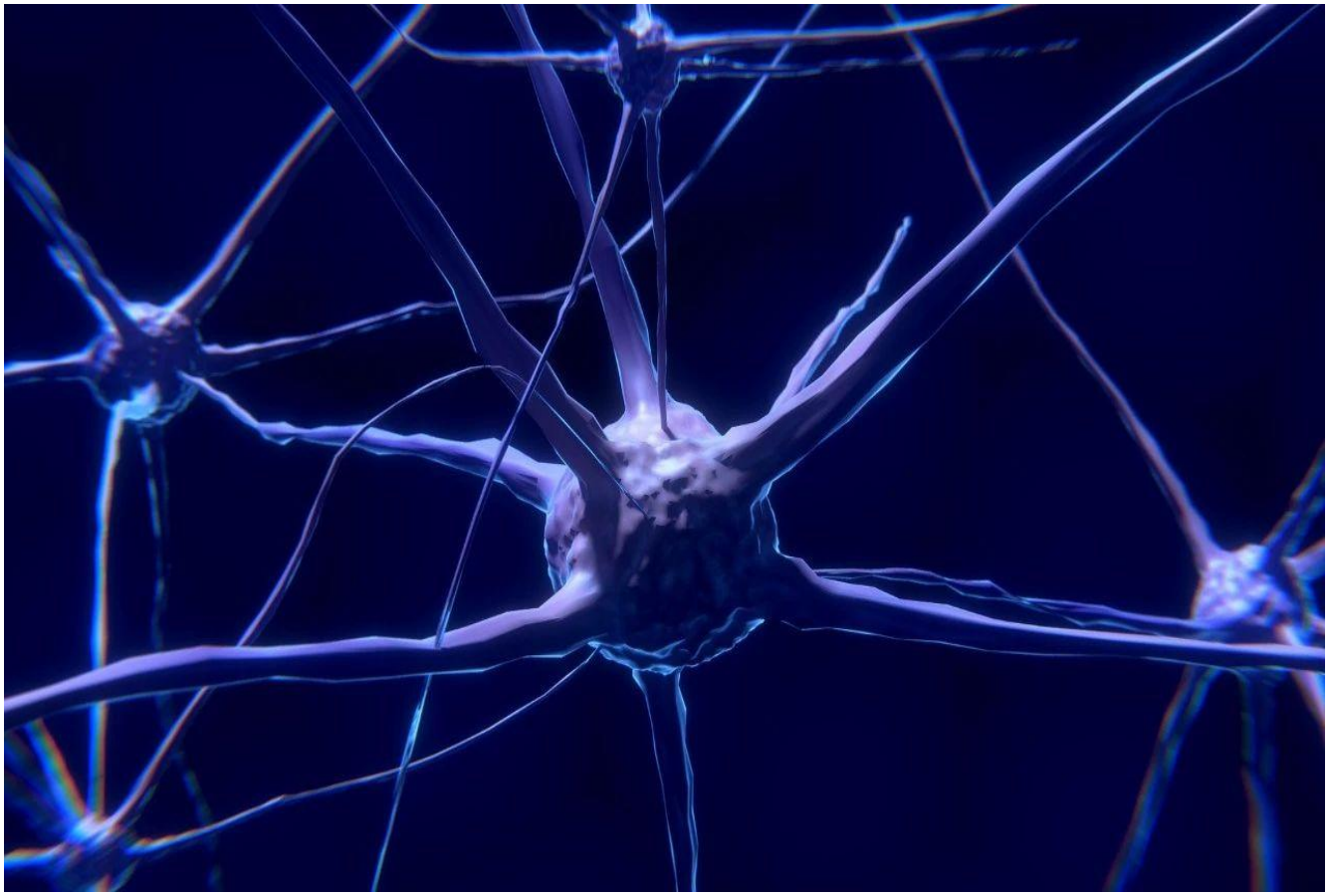


与年轻的造血干细胞相比，衰老的造血干细胞更倾向于分化成髓系细胞，其中就包括巨核细胞/血小板，虽然血小板对凝血至关重要，但是血小板过多或者反应性太强也会导致血栓性疾病的发生。最近的一项研究则揭示了这种现象发生的机制，该研究发现，除了通过正常分化产生血小板之外，一部分衰老的造血干细胞可以跳过中间步骤，直接分化成巨核细胞祖细胞，并进一步产生血小板，这种分化路径会随着年龄增加而增强，并且与经典的血小板相比，衰老血小板的反应性也更强，这也在一定程度上解释了，为什么老年人更容易发生过度凝血、中风和心血管疾病。



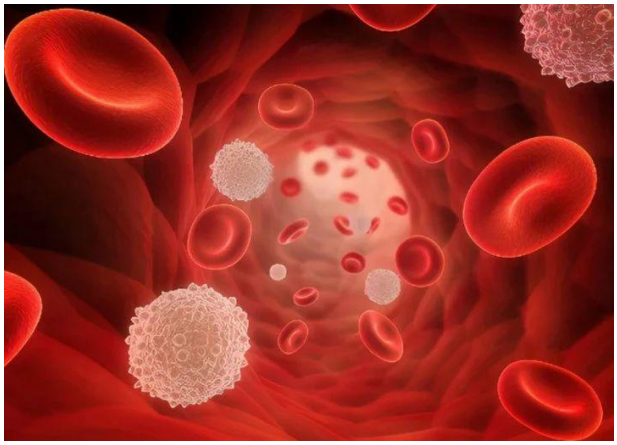
淋巴系细胞减少与免疫功能下降

衰老的造血干细胞分化产生的淋巴系细胞（包括 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞）会显著减少，并且免疫细胞对疫苗的反应也会降低，使得疫苗的保护作用减弱，这直接导致人体抗感染能力下降，因此老年人更容易受到感染性疾病如新冠的侵害。另一方面，当正常细胞发生恶性转化的时候，功能的免疫细胞可以识别并清除这些细胞，从而控制肿瘤的发生，但是随着造血干细胞的衰老，免疫系统对肿瘤的监视作用也会减弱，这也是老年人易患肿瘤的一个重要原因。



潜能不确定的克隆性造血与多种疾病

造血干细胞衰老的另一个典型特征是容易发生潜能不确定的克隆性造血（CHIP），一部分基因突变的造血干细胞获得增殖优势，从而产生大量携带突变的成熟血细胞。CHIP 被认为是血液系统恶性肿瘤（如白血病和多发性骨髓瘤等）发生的前兆，发生 CHIP 的患者以每年约 0.5% 至 1% 的速度发展为恶性肿瘤。除此之外，它还和多种非恶性疾病的发生发展密切相关，包括心血管疾病，骨质疏松，肺栓塞和慢性肝病等等。之前就有研究注意到，CHIP 与动脉粥样硬化的发生风险相关，但是二者之间的因果关系仍然存在争议，最近的一项研究发现，CHIP 相关的突变会增加会增加未来 6 年内动脉粥样硬化的发生风险，而动脉粥样硬化的发生或其严重程度则不会影响在此期间突变细胞的扩增，这表明，克隆造血作用单向促进动脉粥样硬化。急性肾损伤（AKI）是一种年龄相关的具有高死亡风险的危重症，除了已知的急性肾脏损伤的原因外，研究发现 CHIP 同样是 AKI 的风险因素，这表明，CHIP 不仅会促进多种慢性疾病的发生，在急性损伤中同样发挥了作用。



这些研究表明，造血干细胞的衰老可能是人体衰老的核心驱动因素之一，它不仅会导致造血系统和免疫系统功能失调，也会进一步加剧其它组织器官的衰老和损失，最终促进各种衰老相关疾病的发生和发展。因此，越来越多的研究尝试使衰老的造血干细胞重新恢复活力，造血干细胞有可能成为人类抵抗衰老治疗的重要靶点。