

## 炎症导致老年人贫血的机制研究进展\*

李胜兰 阎 骅\*\*

上海交通大学医学院附属瑞金医院全科医学科, 上海 200025

**[摘要]** 贫血是一种常见的血液疾病, 其患病率随年龄增长而增加。炎症是贫血的重要机制之一, 会对红细胞产生不利影响, 包括铁缺乏、促红细胞生成素生成减少、红细胞生成减少以及巨噬细胞吞噬红细胞的能力增强。此外, 炎症还会因循环中的氧化应激导致红细胞结构改变, 进而导致红细胞凋亡增加。本文对炎症导致老年人贫血的主要机制作一综述, 以期更好地预防和诊治老年人贫血。

**[关键词]** 老年人; 贫血; 炎症; 红细胞生成; 氧化应激

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.05.016

### Advancements in research on anemia and inflammation in elderly populations

Li Shenglan, Yan Hua\*\*

Department of General Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025

\*\* Corresponding author; Yan Hua, email: yanhua\_candy@163.com

**[Abstract]** Anemia is a prevalent hematological condition, with its incidence rising with age. Inflammation is a crucial factor that contributes to anemia, adversely affecting red blood cells through iron deficit, diminished erythropoietin (EPO) synthesis, decreased erythropoiesis, and increased macrophage-mediated erythrophagocytosis. Furthermore, inflammation may induce structural changes in red blood cells due to oxidative stress in the bloodstream, leading to heightened erythrocyte death. This review delineates the primary processes via which inflammation induces anemia in the elderly, with the objective of enhancing its prevention and treatment.

**[Key words]** Elderly; Anemia; Inflammation; Erythropoiesis; Oxidative stress

世界人口老龄化形势日趋严峻, 老年 (指年龄 $\geq 65$ 岁) 群体中, 贫血的总体患病率为 25%, 29% 的住院患者和 54% 的疗养院居民患有贫血<sup>[1]</sup>。老年人贫血按照病因通常分为 4 种主要类型: 营养缺乏性贫血、肾性贫血、炎症性贫血及不明原因性贫血。约 1/3 的老年人贫血可归因于慢性疾病 (包括慢性炎症和慢性肾病), 1/3 是由于营养缺乏, 1/3 是不明原因性贫血<sup>[2]</sup>。随着老年人免疫系统的衰老, 有效应对和控制炎症的能力下降<sup>[3]</sup>。与年龄相关的慢性低度炎症在老年群体中普遍存在, 不仅是许多老年疾病的基础, 也是贫血发生的重要促进因素<sup>[4]</sup>。炎症因子通过多种途径影响铁代谢和红细胞生成, 最终导致贫血的发生。本文对老年人贫血及其与炎症的关系, 以及老年人炎症性贫血的潜在机制和促成因素作一综述。

#### 1 老年人炎症性贫血的发病机制

炎症性贫血的潜在发病机制包括: 铁在网状内皮细胞内滞留, 促红细胞生成素 (Erythropoietin, EPO) 的产生减少、活性不足和红细胞循环寿命缩短、红系祖细胞增殖与分化受损<sup>[5]</sup>。最新研究表明, 炎症性贫血发生的根本原因是炎症因子

的释放, 如白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子等, 以及其下游的铁调素水平异常升高导致功能性缺铁, 进而抑制红细胞的生成<sup>[6]</sup>。此外, 氧化应激及炎症因子导致红细胞清除增加也可导致炎症性贫血。

#### 1.1 炎症因子诱导铁调素产生导致低铁血症

低铁血症是炎症性贫血的特征之一, 是指由炎症引起的铁代谢紊乱所导致的功能性缺铁。尽管体内铁储备可能正常或升高, 但铁的有效利用受阻, 进而导致铁限制性贫血。铁调素是一种由肝细胞分泌的小分子肽, 通过调节铁的吸收、储存和利用调节全身铁稳态<sup>[7]</sup>。老年人的炎症因子水平较高, 老年贫血个体具有更高的炎症标志物, 并且患有炎症性贫血的老年人铁调素水平高于未患贫血的老年人<sup>[8]</sup>。在生理状态下, 脾脏是清除红细胞的主要部位, 位于红髓中的特殊巨噬细胞 (Red pulp macrophages, RPMs) 通过吞噬作用和降解衰老或受损红细胞吸收大量的铁, 占红细胞生成每日铁需求量的 90% 以上, 在铁回收的过程中起着关键作用<sup>[9]</sup>。回收后的铁以铁蛋白的形式储存在巨噬细胞中, 也可以通过铁转运蛋白 (Ferro-

收稿日期: 2024-12-12 修回日期: 2025-01-26 录用日期: 2025-01-31

\* 国家自然科学基金 (82170195)

\*\* 通信作者: 阎 骅, 电子邮箱 yanhua\_candy@163.com

portin, FPN) 释放到血液。然而, 在发生感染或炎症时, 白细胞介素-6 (Interleukin 6, IL-6) 通过激活信号转导与转录激活因子 3 (Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路诱导肝细胞产生铁调素, 铁调素通过与细胞铁外排通道 FPN 结合, 引发 FPN 内化和降解<sup>[7]</sup>。抑制巨噬细胞将铁释放至血浆, 减少肠道内铁吸收, 降低体内血浆铁水平<sup>[5]</sup>。一方面限制病原体对铁の利用, 另一方面造成红细胞生成过程所需要的铁供应不足。随后, 红细胞生成和其他组织对铁的持续利用将细胞外铁消耗殆尽, 导致低铁血症, 进而引起贫血的发生。包括 IL-1 $\beta$  和激活素 B 在内的其他炎症因子, 也可刺激铁调素的产生, 但其具体作用机制尚不明确<sup>[10]</sup>。与此同时, 铁调素的合成还受到转铁蛋白饱和度和铁含量的调节<sup>[11]</sup>。

此外, 炎症也可通过转录直接抑制 FPN 的表达<sup>[5]</sup>。这一机制主要发生在巨噬细胞和肝细胞中, 且与促炎细胞因子和细菌组分相关。即使在铁调素未被激活的情况下, 炎症介导的 FPN 转录下调就足以引起低铁血症, 进而导致炎症性贫血。

### 1.2 炎症导致红细胞生成减少

炎症性贫血的第二个致病因素是红细胞生成减少, 部分原因是在炎症环境下 EPO 的生成减少和 (或) 活性降低。EPO 主要由肾脏产生, 通过与特异性膜受体 EpoR 相互作用刺激红细胞生成<sup>[12]</sup>。炎症因子可抑制肾脏 EPO 的产生, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ) 刺激肝脏分泌微 RNA122, 从而降低肾脏中的 EPO 基因表达<sup>[13]</sup>; IL-33 通过转录因子核因子- $\kappa$ B (Nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 通路抑制 EpoR 信号转导阻止红细胞生成<sup>[14]</sup>。炎症反应诱导细胞分泌转化生长因子- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ), 后者通过激活 NF- $\kappa$ B, 促使肾脏促红细胞生成素产生细胞 (Renal erythropoietin-producing cells, REPCs) 分化为肌成纤维细胞, 从而减少 EPO 的产生<sup>[15]</sup>。在健康个体中, EPO 水平随年龄增长而增加, 而贫血患者的 EPO 增长水平较低<sup>[16]</sup>。表明贫血可能与衰老过程中 EPO 水平无法正常代偿性上升有关。造血干细胞随年龄增长对 EPO 的敏感性逐渐降低, 可能是炎症因子、与年龄相关的并发症、肾功能下降等原因导致 EpoR 反应受损<sup>[17]</sup>。高迁移率族蛋白 B1 (High mobility group box 1, HMGB1) 作为一种炎症警报素, 在炎症环境下可与 EpoR 结合抑制 EPO 的信号转导, 直接抑制红细胞的生成<sup>[12]</sup>。

在感染和炎症情况下, 巨噬细胞和中性粒细胞通过激活细胞内的免疫传感器, 诱导炎症小体形成并激活半胱天冬氨酸蛋白酶 1 (Cysteine-aspartic acid protease 1, caspase 1), 从而促进 IL-1 $\beta$  的释放。IL-1 $\beta$  通过影响红细胞生成的多种机制导致贫血, 包括抑制肾脏细胞的 EPO 表达和直接抑制

红系祖细胞增殖<sup>[18]</sup>。此外, IL-1 $\beta$  还可通过促进髓系造血而损害红细胞生成, 影响造血前体细胞向红系或髓系细胞分化的平衡<sup>[19]</sup>。它通过 NF- $\kappa$ B 通路诱导髓系转录因子——脾集落形成病毒前病毒整合致癌基因 1 (Spleen focus forming virus proviral integration oncogene 1, SFPI-1) 表达增加, 使炎症期间的造血平衡由红细胞生成转向髓系生成<sup>[20]</sup>。另外, 炎症小体诱导的 caspase-1 活化同样可直接影响红细胞生成和髓系造血的平衡, 裂解 GATA 结合蛋白-1 (GATA binding protein-1, GATA-1)。GATA-1 可直接结合血红蛋白基因、红细胞膜蛋白基因, 并与协同蛋白形成复合物, 促进红细胞增殖、抑制凋亡; 同时抑制髓系相关基因 (如 SFPI-1) 的表达, 避免红系祖细胞向髓系偏移, 保证红细胞分化顺利进行。已有研究证明, 激活斑马鱼胚胎中的多种炎症小体成分会导致红细胞生成减少, 同时髓系细胞增加, 而抑制炎症小体会导致相反效果<sup>[21]</sup>。因此, 炎症小体通过抑制 GATA-1 以及通过成熟髓系细胞分泌 IL-1 间接抑制红细胞形成, 进而在感染和炎症性疾病中导致贫血。

### 1.3 炎症相关氧化应激及炎症因子导致红细胞清除增加

循环红细胞的重要作用是将氧气输送到组织, 持续暴露于氧自由基会导致红细胞膜损伤, 最终被巨噬细胞吞噬<sup>[22]</sup>。因此, 红细胞内的多种抗氧化酶可保护其免受氧自由基的侵害。炎症级联反应涉及活性氧和氮物质的产生, 氧化损伤导致红细胞裂解, 对红细胞的完整性产生多种影响, 特征是脂质过氧化和膜骨架蛋白的氧化<sup>[23]</sup>。磷脂酰丝氨酸易位到外层充当“吃我”信号, 与巨噬细胞受体结合, 导致红细胞被吞噬, 并在巨噬细胞内降解<sup>[24]</sup>。氧化应激还显著影响红细胞的生理特性, 导致红细胞渗透阻力和变形性降低, 其中红细胞变形能力下降是导致老化或受损红细胞从循环中消失的原因之一<sup>[25]</sup>。例如, 红细胞刚性增强导致其滞留在脾索中, 与 RPMs 相互作用时间延长, 进而被吞噬的可能性增加<sup>[26]</sup>。此外, 脾脏滤过功能增强也可能促进红细胞清除, 导致贫血<sup>[27]</sup>。

红细胞清除可能与红细胞表面标志物的变化有关。CD47 分子表达于红细胞上, 其与巨噬细胞表面抑制性受体—信号调节蛋白  $\alpha$  (Signal regulatory protein alpha, SIRP $\alpha$ ) 结合时可抑制吞噬作用, 从而保护健康的红细胞不被吞噬。氧化应激导致红细胞表面 CD47 构象改变, 随后血小板反应蛋白 (Thrombospondin-1, TSP-1) 与 CD47 结合, 并为 SIRP $\alpha$  创造一个新的结合位点。巨噬细胞将 CD47 识别为“吃我”信号, 进而增强对红细胞的清除作用<sup>[28]</sup>。

在炎症状态下, 炎症因子水平增高可导致 Ca<sup>2+</sup> 通道过度激活, Ca<sup>2+</sup> 内流增加和红细胞膜损伤, 进而导致红细胞凋亡<sup>[29]</sup>。在小鼠模型中也证明干扰

素- $\gamma$  (Interferon gamma, IFN- $\gamma$ ) 和 IL-4 等多种炎症因子与巨噬细胞活化吞噬红细胞有关<sup>[18]</sup>。此外, IFN- $\gamma$  还可降低红细胞中 EpoR 的表达, 并通过刺激 SFPI-1 表达抑制其红细胞前体分化, 进而缩短红细胞寿命<sup>[29]</sup>。

## 2 展望

虽然大部分老年人贫血程度较轻, 但既往大量关于老年人贫血的研究揭示了其可能导致的不良后果, 包括虚弱、行动不便、痴呆、生活质量下降, 甚至死亡率增加。并且随着人口老龄化问题日趋严峻, 老年人贫血已成为全球性的一个健康负担。因此在临床工作中应重视老年人贫血的诊治与管理。

一个关键问题是重新校准老年人血液学参数 (如血红蛋白、血细胞比容) 的参考值, 以适应与衰老相关的生理变化。目前最常用于诊断老年人贫血的 WHO 标准制定于 1968 年, 也有一些研究提出新的定义, 建议根据与最佳健康结果相关的血红蛋白范围来定义贫血。但究竟应该使用哪个血红蛋白阈值来定义老年人贫血, 尚存争议。除常规指标外, 还应特别关注铁调素、炎症相关标志物 (如 C 反应蛋白) 以及细胞因子, 以便明确贫血的根本原因, 根据具体情况予以个体化治疗。

还有研究建议按年龄段分组进行老年人贫血的诊断。50 岁以后, 贫血患病率随年龄增长而上升, 65 岁以上的社区居民贫血患病率为 12%, 85 岁以上的受试者中, 贫血患病率更是高达 20%。并且, 高龄患者以及住院患者更可能患贫血相关并发症, 进而导致不良后果。因此, 确定高危人群有助于对其进行针对性更强、更频繁的筛查, 及时发现并尽早开始治疗。

确定导致老年人炎症性贫血的可能原因并不简单, 因为该年龄组受到多种疾病及服用伴随药物的影响, 并且炎症因子水平随年龄增长而升高。铁代谢紊乱是诊断的“基石”。但是炎症性贫血常与其他原因导致的贫血共同存在, 尤其是缺铁性贫血, 很难仅根据铁代谢指标的结果来区分炎症性贫血和炎症性贫血合并缺铁性贫血。因此, 为了精准诊断常需联合多指标或诊断性治疗进行鉴别。

近年来, 针对老年人贫血的新型生物标志物研究取得重要进展, 如血清铁调素水平被证实与炎症性贫血显著相关, 可作为诊断和治疗反应的潜在指标。氧化应激标志物如活性氧、抗氧化酶水平也为评估贫血程度提供了新思路。同时, 靶向炎症的治疗取得初步成效, 抗 IL-6 单克隆抗体等药物可有效降低炎症水平, 并提高血红蛋白浓度。EPO 类似物结合抗炎治疗被证明可有效促进红细胞生成, 为老年贫血患者提供了新的策略。

尽管现有研究在一定程度上揭示了炎症因子和铁调素在炎症性贫血中的作用, 但铁调素的非

炎症性调控机制及其与其他信号通路的相互作用尚不明确, 氧化应激引起红细胞衰老和吞噬的分子机制尚未阐明。CD47-SIRP $\alpha$  相互作用调节巨噬细胞吞噬功能的机制转换有待确定。因此, 未来应深入研究老年人炎症性贫血的发生机制, 结合炎症程度和伴随疾病进行探讨, 进一步揭示老年人贫血的潜在靶点, 探索有效的干预方法改善老年贫血患者的健康状况, 提高生活质量。

## 参考文献

- [1] Mohammadi A, Kazemini M, Chogan A, et al. Prevalence of anemia in older adults; a systematic and meta-analysis study [J]. *Int J Afr Nurs Sci*, 2024 (20): 100739.
- [2] Guralnik J, Ershler W, Artz A, et al. Unexplained anemia of aging: etiology, health consequences, and diagnostic criteria [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2022, 70(3): 891-899.
- [3] Zhao Y, Simon M, Seluanov A, et al. DNA damage and repair in age-related inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(2): 75-89.
- [4] Teissier T, Boulanger E, Cox L S. Interconnections between inflammaging and immunosenescence during ageing [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 359.
- [5] Marques O, Weiss G, Muckenthaler M U. The role of iron in chronic inflammatory diseases: from mechanisms to treatment options in anemia of inflammation [J]. *Blood*, 2022, 140(19): 2011-2023.
- [6] 王一浩, 付蓉, 邵宗鸿. 炎症性贫血诊治新进展 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(24): 1946-1948.  
Wang Y H, Fu R, Shao Z H. New progress in diagnosis and treatment of inflammatory anemia [J]. *Nat Med J China*, 2021, 101(24): 1946-1948.
- [7] Nemeth E, Ganz T. Hepcidin and iron in health and disease [J]. *Annu Rev Med*, 2023, 74(1): 261-277.
- [8] Wacka E, Wawrzyniak-Gramacka E, Tylutka A, et al. The role of inflammation in age-associated changes in red blood system [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8944.
- [9] Yang Y, Wang Y, Guo L, et al. Interaction between macrophages and ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 355.
- [10] Canali S, Core A B, Zumbrennen-Bullough K B, et al. Activin B induces noncanonical SMAD1/5/8 signaling via BMP type I receptors in hepatocytes: evidence for a role in hepcidin induction by inflammation in male mice [J]. *Endocrinology*. 2016, 157(3): 1146-1162.
- [11] Xu Y, Alfaro-Magallanes V M, Babitt J L. Physiological and pathophysiological mechanisms of hepcidin regulation: clinical implications for iron disorders [J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(5): 882-893.
- [12] Dulmovits B M, Tang Y, Papoin J, et al. HMGB1-mediated restriction of EPO signaling contributes to anemia of inflammation [J]. *Blood*, 2022, 139(21): 3181-3193.
- [13] Katsumi A, Abe A, Tamura S, et al. Anemia in older adults as a geriatric syndrome: a review [J]. *Geriatr Ger-*

- ontol Int, 2021, 21(7): 549–554.
- [14] Swann J W, Koneva L A, Regan-Komito D, et al. IL-33 promotes anemia during chronic inflammation by inhibiting differentiation of erythroid progenitors [J]. J Exp Med, 2020, 217(9): e20200164.
- [15] 乔琳, 金艳, 郭兆安. NLRP3 炎症小体参与糖尿病肾病肾间质纤维化机制的研究进展[J]. 国际老年医学杂志, 2024, 45(4): 490–494.  
Qiao L, Jin Y, Guo Z A. Elucidating the role of the NLRP3 inflammasome in renal interstitial fibrosis development within diabetic nephropathy contexts. [J]. Int J Geriatr, 2024, 45(4): 490–494.
- [16] Fathima O V, Shastri M, Kotru M, et al. Erythropoietin levels in geriatric anemia[J]. J Family Med Prim Care, 2024, 13(10): 4347–4353.
- [17] Yuan M, Chen X, Ou R, et al. Renal anemia: from relative insufficiency of EPO to imbalance of erythropoiesis and eryptosis[J]. Int Urol Nephrol, 2024, 56(11): 3559–3568.
- [18] Canny S P, Orozco S L, Thulin N K, et al. Immune mechanisms in inflammatory anemia[J]. Annu Rev Immunol, 2023, 41: 405–429.
- [19] Caiado F, Pietras E M, Manz M G. Inflammation as a regulator of hematopoietic stem cell function in disease, aging, and clonal selection [J]. J Exp Med, 2021, 218(7): e20201541.
- [20] Orozco S L, Canny S P, Hamerman J A. Signals governing monocyte differentiation during inflammation [J]. Curr Opin Immunol, 2021, 73: 16–24.
- [21] Tyrkalska S D, Pérez-Oliva A B, Rodríguez-Ruiz L, et al. Inflammasome regulates hematopoiesis through cleavage of the master erythroid transcription factor GATA1 [J]. Immunity, 2019, 51(1): 50–63. e5.
- [22] Arias C F, Valente-Leal N, Bertocchini F, et al. A new role for erythropoietin in the homeostasis of red blood cells[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 58.
- [23] Orrico F, Laurance S, Lopez A C, et al. Oxidative stress in healthy and pathological red blood cells[J]. Biomolecules, 2023, 13(8): 1262.
- [24] Clementi A, Virzi G M, Milan Manani S, et al. Eryptosis in patients with chronic kidney disease: a possible relationship with oxidative stress and inflammatory markers [J]. J Clin Med, 2022, 11(23): 7167.
- [25] Kassa T, Jana S, Baek J H, et al. Impact of cold storage on the oxygenation and oxidation reactions of red blood cells[J]. Front Physiol, 2024, 15: 1427094.
- [26] Neri S, Swinkels D W, Matlung H L, et al. Novel concepts in red blood cell clearance [J]. Curr Opin Hematol, 2021, 28(6): 438–444.
- [27] Henry B, Volle G, Akpovi H, et al. Splenic clearance of rigid erythrocytes as an inherited mechanism for splenomegaly and natural resistance to malaria [J]. EBioMedicine, 2022, 82.
- [28] Eldakhakhny B, Al Sadoun H, Taleb N B, et al. Evaluation of the role of CD47 in sickle cell disease [J]. J Hematopathol, 2021, 14: 31–39.
- [29] Wang J, Erlacher M, Fernandez-Orth J. The role of inflammation in hematopoiesis and bone marrow failure: What can we learn from mouse models? [J]. Front Immunol, 2022, 13: 951937.

## 片语健康

### 久坐加零食

久坐加零食是当代职场工作和家居生活的常见组合。这种生活方式已成为糖尿病发生的危险因素。久坐降低肌肉摄取葡萄糖的能力，不利于降血糖。零食多含高糖、高脂，引起血糖升高<sup>[1]</sup>。久坐加零食的结果是血糖更高。

零食引起“餐间高血糖”。餐间高血糖是指两顿正餐之间（如早餐后到午餐前、午餐后到晚餐前或晚饭后到早餐前）的血糖升高。频发的餐间高血糖使胰腺的β细胞为产生胰岛素而“疲于奔命”。若把胰腺的β细胞比作生产胰岛素的工厂，每当血糖升高，工厂就接到订单，然后加班加点生产胰岛素。而零食就是不断给工厂下达紧急订单。起初，工厂还能应付这些订单，但长期超负荷运转会使其不堪重负，致使生产能力下降或丧失。当胰腺的β细胞不能产生足够的胰岛素时，糖尿病就发生了<sup>[2]</sup>。

因此，零食引起“餐间高血糖”，频繁的“餐间高血糖”诱发糖尿病。

#### 参考文献

- [1] Meessen E, Warmbrunn M V, Nieuwdorp M, et al. Human postprandial nutrient metabolism and low-grade inflammation: a narrative review [J]. Nutrients, 2019, 11(12): 3000.
- [2] Bozzetto L, Annuzzi G, Costabile G, et al. A CHO/fibre diet reduces and a MUFA diet increases postprandial lipaemia in type 2 diabetes: no supplementary effects of low-volume physical training [J]. Acta Diabetol, 2014, 51(3): 385–393.

(作者:于永利)