# 肾上腺衰老：机制、临床后遗症与生物标志物评估

## I. 引言：作为衰老与体内平衡枢纽的肾上腺

肾上腺是人体内至关重要的内分泌器官，其独特的结构和功能使其成为调节生命活动和应对衰老过程的核心。每个肾上腺实际上由两个功能迥异的内分泌组织构成：源自中胚层的外层皮质和源自神经嵴的内层髓质 1。皮质本身又分为三个功能区：球状带（zona glomerulosa, zG）、束状带（zona fasciculata, zF）和网状带（zona reticularis, zR）。这三个区域分别负责生产盐皮质激素（如醛固酮）、糖皮质激素（如皮质醇）和肾上腺雄激素（如脱氢异雄酮，DHEA）1。髓质则产生儿茶酚胺（肾上腺素和去甲肾上腺素），是身体“战或逃”反应的关键 1。这种双重功能使肾上腺成为新陈代谢、电解质平衡、血压、免疫功能和应激反应的主调节器，其健康状态直接影响全身的稳态 1。

本报告旨在深入探讨肾上腺的衰老过程，其核心论点是：肾上腺的衰老并非一个简单的、均一的萎缩或功能衰竭过程，而是一个复杂的、充满矛盾的**失调**过程。这一过程的特点是某些激素轴（如DHEA、醛固酮）的功能显著下降，而其他激素轴（尤其是皮质醇）则表现出持续的过度活跃。这种失调伴随着深刻的结构重塑和局部免疫微环境的改变 5。因此，理解与年龄相关的多种疾病，不能仅仅归因于单一激素的缺乏，而应着眼于这种由肾上腺衰老驱动的、深刻的体内平衡失调 5。

肾上腺皮质不同区域的差异化衰老是理解肾上腺功能老化的核心组织原则。这一过程并非整体划一地发生，而是具有显著的区域特异性。首先，肾上腺皮质的三个功能区（zG、zF、zR）各司其职，分别生产不同的激素 1。衰老过程中最显著的激素变化之一是DHEA的急剧下降，而DHEA主要由zR产生 5。形态学研究证实，随着年龄增长，zR确实会发生明显的萎缩 5。与此形成鲜明对比的是，由zF产生的皮质醇水平在老年人中往往保持稳定甚至升高 6，相应的形态学数据显示zF的面积也随之增加 5。这清晰地表明，衰老过程对肾上腺皮质的影响并非均等。负责生产DHEA的zR似乎对年龄相关的细胞凋亡和功能衰退更为敏感和脆弱，而负责生产维持生命所必需的皮质醇的zF则被保留下来，甚至变得功能亢进。这种区域特异性的衰老是导致肾上腺衰老过程中激素失衡的根本驱动力。它完美地解释了核心悖论：为何同属肾上腺皮质激素，DHEA会大幅减少，而皮质醇却会升高。这不仅仅是器官的衰退，而是器官功能的重编程。

## II. 衰老的肾上腺：形态学与组织学视角

本节将详细阐述肾上腺随年龄增长所发生的物理变化，将结构上的改变与功能上的后果紧密联系起来。

### A. 肾上腺皮质的结构重塑

随着年龄的增长，肾上腺在宏观和微观层面都经历着深刻的重塑。这些变化不仅影响其大小和重量，更重要的是改变了其内部精细的功能分区，从而直接导致激素分泌的失调。

在宏观层面，最直观的变化是肾上腺整体重量和尺寸的减少。这一过程表现出显著的性别二态性，男性的下降速度比女性更快、更显著 5。这种趋势在多种哺乳动物模型和人类临床样本中都得到了证实。特别值得注意的是，这种性别差异在青春期开始显现，强烈暗示性激素在调控肾上腺结构衰老中扮演着重要角色 10。

在微观层面，组织学分析揭示了皮质内部更为复杂的重塑过程。最核心的变化是负责产生肾上腺雄激素的网状带（zR）的萎缩和退化，这与DHEA激素水平的下降直接相关 5。与此同时，负责生产皮质醇的束状带（zF）的相对面积常常会增加 5。在男性中，负责生产醛固酮的球状带（zG）也可能出现萎缩 5。此外，各功能区之间的边界变得模糊不清，尤其是在zF和zR之间，这表明皮质的精细结构完整性遭到了破坏 5。

在细胞和亚细胞层面，衰老同样留下了深刻的印记。细胞内“年龄色素”脂褐素的积累是衰老的普遍标志，在肾上腺内皮质尤为明显 5。动物模型研究进一步揭示了更多退行性变化，包括细胞发育异常、化生、细胞内脂肪堆积、纤维化（表现为I型胶原蛋白增加）以及凋亡细胞数量的增多 4。线粒体功能障碍是另一个关键特征，表明负责类固醇生成所需能量的细胞器功能下降，这直接影响了激素的合成能力 5。

### B. “炎性衰老”与肾上腺微环境

“炎性衰老”（Inflammaging），即一种慢性的、低度的炎症状态，是全身性衰老的标志性特征，在肾上腺中表现得尤为清晰 5。随着年龄增长，肾上腺的免疫微环境发生显著改变，从一个稳态维持系统转变为一个促进退化的环境。

这一过程的关键特征是髓系免疫细胞（包括巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞）在肾上腺皮质的浸润增加。这种浸润现象在男性中更为显著 5。这些免疫细胞在肾上腺内皮质形成大的、含色素的多核细胞团，并随着年龄的增长而逐渐累积 5。

然而，这种免疫细胞的聚集并非一个有效的修复过程，而是一个功能失调、促进退化的病理过程。衰老导致肾上腺内细胞碎片和衰老细胞的积累 4。理论上，增加的免疫细胞，特别是巨噬细胞，应该负责清除这些损伤。但研究表明，在衰老背景下，负责清除碎片的吞噬作用变得效率低下且功能失调 5。一个关键的证据是，吞噬受体

*Trem2*的表达在老年小鼠的肾上腺中显著降低 5。此外，雄激素（男性性激素）似乎在此过程中扮演了负面角色，它能够增强免疫介导的组织退化 5。因此，大量存在的免疫细胞非但没有有效修复损伤，反而可能通过释放促炎细胞因子，加剧组织纤维化，并创造一个有利于肿瘤发展的微环境。这解释了为何肾上腺在充满免疫细胞的情况下仍在退化。

### C. 年龄相关的肿瘤形成：累积损伤的后果

衰老是肾上腺肿瘤（包括良性和恶性）发生的最重要风险因素 5。随着年龄增长，无功能的良性肿瘤（即“偶发瘤”）的患病率急剧上升。在一项对平均年龄为80岁的逝者进行的尸检系列研究中，超过半数的个体肾上腺中发现了皮质结节 5。

虽然肾上腺皮质癌（ACC）是一种罕见病，但它主要影响40岁以上的成年人，且其发病率随年龄增长而增加 5。这种肿瘤的发生是由多种因素共同驱动的：

1. **遗传突变的累积**：随着年龄增长，肾上腺细胞内体细胞突变的数量增加。在肾上腺肿瘤中，一些关键的信号通路经常出现功能失调，例如胰岛素样生长因子2（*IGF2*）通路、Wnt/β-catenin通路和*TP53*通路 12。此外，特定基因的突变，如  
   *CACNA1D*和*ATP1A1*，可导致醛固酮生成细胞簇（APCCs）的形成。这些细胞簇会随着年龄增长而累积，并可能成为产生醛固酮的腺瘤的前体病变 15。
2. **组织微环境的重塑**：如前所述，慢性炎症、纤维化和功能失调的免疫监视共同创造了一个允许甚至促进肿瘤生长的微环境 5。这个充满促炎因子的环境为具有突变的细胞提供了生存和增殖的优势，最终导致肿瘤的形成。

下表总结了衰老过程中肾上腺发生的主要形态学变化，为临床医生和研究人员提供了一个简洁的参考。

**表1：衰老肾上腺的关键形态学变化**

| 特征 | 变化描述 | 主要位置 | 关键相关性与性别二态性 |
| --- | --- | --- | --- |
| **腺体总尺寸/重量** | 随年龄显著减小 | 整个腺体 | 男性下降更显著、更迅速 5。 |
| **皮质分区** | 网状带（zR）萎缩，束状带（zF）扩张，边界模糊 | 肾上腺皮质 | 与DHEA下降和皮质醇增加相关。男性球状带（zG）也可能减小 5。 |
| **纤维化** | 胶原纤维（如I型）积聚增加 | 间质、包膜 | 表明组织瘢痕化和功能性实质的丧失 4。 |
| **免疫浸润** | 髓系细胞（巨噬细胞等）浸润增加，形成色素团 | 内层皮质（尤其是zR） | “炎性衰老”。在男性中更常见、更严重。吞噬功能失调 5。 |
| **脂褐素积累** | “年龄色素”颗粒积聚 | 内层皮质 | 细胞衰老和氧化应激的普遍标志 5。 |
| **线粒体功能障碍** | 线粒体功能受损 | 所有皮质细胞 | 降低类固醇生成能力和能量产生 5。 |
| **肿瘤形成** | 良性腺瘤（偶发瘤）和恶性癌（ACC）发病率增加 | 肾上腺皮质 | 肿瘤患病率在女性中更高。由遗传突变累积和微环境改变驱动 5。 |

## III. 衰老的激素级联反应：肾上腺功能暂停与HPA轴失调

本节将从结构转向功能，详细阐述肾上腺衰老的标志性激素变化。这些变化共同构成了一个复杂的失调网络，对全身健康产生深远影响。

### A. 肾上腺功能暂停（Adrenopause）：肾上腺雄激素的标志性下降

“肾上腺功能暂停”（Adrenopause）是描述肾上腺雄激素——脱氢异雄酮（DHEA）及其更稳定的硫酸化形式DHEAS——随年龄增长而逐渐、进行性下降的术语 9。这一过程始于青壮年时期（约25-30岁），到70-80岁时，血清DHEAS水平可能仅为峰值时期的10-20% 17。

这一现象的根本机制是肾上腺皮质网状带（zR）的形态学萎缩 5。值得注意的是，肾上腺功能暂停是一个独立于女性更年期的过程，在两性中以相似的年龄和速率发生，这突出其根源在于肾上腺本身的衰老，而非性腺功能的衰退 9。

从生物化学角度看，DHEA及其硫酸盐是人体内循环浓度最高的类固醇激素，它们是外周组织（如骨骼、脂肪、皮肤等）合成活性雄激素和雌激素的关键前体，这一过程被称为“内分泌学”（intracrinology）20。因此，DHEA(S)的下降代表了身体类固醇环境的重大转变，减少了下游活性激素的底物供应，对多个组织和系统产生广泛影响 17。

### B. 皮质醇悖论：分泌过多与节律紊乱

与DHEA的急剧下降形成鲜明对比，糖皮质激素的分泌在衰老过程中呈现出一种“悖论”现象。最显著的变化是每日血清皮质醇平均水平的普遍升高 6。这种慢性的、低度的皮质醇过多状态（hypercortisolemia）对全身健康具有深远的负面影响 6。

除了基础水平的升高，皮质醇的昼夜节律也发生紊乱。尽管基本的昼夜模式（晨高夜低）通常得以保留，但其特征发生了改变。老年人常常表现出更“平坦”的皮质醇昼夜节律斜率，即从早到晚的正常急剧下降趋势变得迟缓 24。另一个关键指标是皮质醇觉醒反应（Cortisol Awakening Response, CAR），即睡醒后30-45分钟内皮质醇的急剧升高。在老年人中，CAR可能表现为过度增强或减弱，这两种情况都表明下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴的反应性失调 24。

这种慢性的皮质醇水平升高和节律紊乱进一步损害了正常的应激反应系统。老年人从应激刺激中恢复的能力受损 6。通常负责关闭应激反应的负反馈机制效率降低，导致应激状态被延长，加剧了其对身体的生理损害。

### C. 其他关键肾上腺激素的改变

肾上腺衰老的影响并不仅限于DHEA和皮质醇，其他关键激素也发生着重要变化。

**醛固酮下降**：随着年龄增长，醛固酮的分泌量也呈现进行性下降的趋势 5。这一下降与球状带（zG）面积的减少及其关键合成酶CYP11B2表达的改变有关 5。由于醛固酮在调节水盐平衡和血压中起着核心作用，其水平的下降可能对老年人的血压调控和电解质稳态产生影响。

**儿茶酚胺动态变化**：肾上腺髓质的衰老模式也独具一格。老年人血浆中去甲肾上腺素的水平倾向于升高，但这主要不是因为其产生增多，而是因为其在血液中的清除率下降所致 6。相反，肾上腺髓质分泌和释放肾上腺素的能力在老年人中则有所下降，无论是在静息状态还是在应对应激时 6。这表明老年人的急性“战或逃”反应能力可能有所减弱。

### D. 皮质醇:DHEAS比值：一个更强大的衰老生物标志物

虽然单独测量皮质醇或DHEAS可以提供关于肾上腺衰老特定方面的信息，但将两者结合起来形成的皮质醇:DHEAS比值，正成为一个更强大、更具临床意义的生物标志物。这一比值不仅反映了单一激素的变化，更揭示了肾上腺内部功能的深刻失衡。

衰老过程的特点是肾上腺类固醇分泌的两个相反趋势：皮质醇水平升高或维持在高位，而DHEAS水平则急剧下降 6。这两种激素在生理上往往具有拮抗作用。例如，皮质醇是分解代谢和免疫抑制性的，而DHEA则被认为是合成代谢和免疫增强性的 22。因此，仅仅测量其中一种激素会得到一个不完整的画面。在DHEAS水平高的年轻人体内，高皮质醇的生理意义可能与在DHEAS水平低的老年人体内完全不同。

研究明确指出，皮质醇与DHEAS的摩尔比随年龄增长而增加，可能是评估糖皮质激素功能的一个重要标志 30。该比值在预测代谢综合征和全因死亡率等健康结局方面，优于单独使用任何一种激素 30。此外，“孕烯醇酮窃取”（或称“皮质醇窃取”）理论提出，在慢性应激下，共同的前体物质孕烯醇酮会优先被引导至皮质醇的合成途径，从而牺牲了DHEAS的生产 31。皮质醇:DHEAS比值恰好直接反映了这种代谢途径的转变。

综上所述，该比值捕捉了肾上腺发出的分解代谢与合成代谢信号之间的**平衡**状态。它是一个功能性指数，反映了“肾上腺应激状态”，并体现了肾上腺衰老的核心——失调。这使其成为评估生物学年龄和疾病风险的一个卓越生物标志物。

**表2：衰老过程中关键肾上腺激素的变化**

| 激素 | 主要肾上腺来源 | 典型年龄相关变化 | 主要生理后果 |
| --- | --- | --- | --- |
| **DHEA / DHEAS** | 网状带 (zR) | **显著下降** (“肾上腺功能暂停”) | 性激素前体减少，可能与免疫衰老、骨质疏松和心血管风险有关 5。 |
| **皮质醇** | 束状带 (zF) | 平均每日水平**普遍升高**；昼夜节律**趋于平坦** | 应激恢复能力受损、认知能力下降、内脏肥胖、胰岛素抵抗、高血压、免疫抑制 6。 |
| **醛固酮** | 球状带 (zG) | **轻度下降** | 可能影响电解质平衡和血压调节 5。 |
| **去甲肾上腺素** | 肾上腺髓质（及交感神经系统） | **血浆水平升高**（因清除率下降） | 导致交感神经张力升高，可能与高血压有关 6。 |
| **肾上腺素** | 肾上腺髓质 | **分泌减少**（静息和应激时） | 急性“战或逃”反应能力减弱 6。 |
| **皮质醇:DHEAS比值** | zF / zR 平衡 | **显著升高** | 肾上腺衰老、代谢综合征和死亡风险的强大综合标志物 30。 |

## IV. 肾上腺衰老的全身性影响

本节将肾上腺的激素变化与衰老过程中出现的临床综合征和病理状态联系起来，阐明肾上腺衰老如何系统性地影响全身健康。

### A. 代谢与心血管后果

肾上腺衰老所引发的激素变化与代谢综合征的发生发展密切相关。慢性的皮质醇过多状态是主要的驱动因素之一，它促进内脏脂肪堆积、升高血糖，从而导致胰岛素抵抗和2型糖尿病，并直接参与高血压的形成 6。

与此同时，低DHEAS水平在心血管疾病（CVD）中的作用是一个活跃但存在争议的研究领域。一方面，大量流行病学研究显示，DHEAS水平与CVD的发病率、患病率和死亡率之间存在显著的负相关关系，尤其是在男性中 9。低DHEAS水平与动脉粥样硬化风险、内皮功能障碍和冠状动脉粥样硬化严重程度相关 9。一项荟萃分析发现，低DHEAS水平与全因死亡风险增加约46%、心血管死亡风险增加约49%相关 34。另一方面，也有一些大型研究，特别是在绝经后女性中，未能发现DHEAS水平与致死性CVD之间存在显著关联 36。

这种看似矛盾的结果可能源于DHEAS对心血管风险的预测价值具有性别依赖性，并且可能更多地是作为其他风险因素的标志物而非直接原因。首先，最强的关联性主要在男性中发现，而在绝经后女性中的研究则多为阴性结果，这表明存在显著的性别差异 9。在女性中，尤其是在卵巢停止分泌雌激素的绝经后，肾上腺来源的DHEA成为外周组织合成雌激素和雄激素的主要前体 20。相比之下，男性的睾酮主要由睾丸持续产生。因此，DHEAS水平在两性中的生理背景和意义不同。其次，即使是那些未发现直接关联的研究也注意到，低DHEAS水平与其他心血管风险因素（如高胆固醇和高血压）并存 36。更重要的是，皮质醇与DHEAS的比值被证明是代谢综合征更强的预测因子 30。综合来看，DHEAS的预测能力并非一成不变。在男性中，它可能更直接地反映了一种具有心血管保护作用的合成代谢/雄激素状态。而在女性中，尤其是在绝经后，其直接联系较弱。这些矛盾的发现表明，DHEAS可能不是一个直接的致病因素，而是一个更大风险网络中的一个生物标志物。其与皮质醇的相对平衡（即皮质醇:DHEAS比值）以及作为激素前体的作用，可能比其绝对值本身更重要。

### B. 神经认知与心理影响

大脑是肾上腺激素的主要靶器官之一，对激素水平的变化极为敏感。慢性的皮质醇过多对大脑的关键区域，如海马体、前额叶皮层和杏仁核，具有明确的损害作用 6。

这种损害会导致可测量的认知功能障碍，尤其是在记忆力（特别是情景记忆）、执行功能和信息处理速度方面 6。高皮质醇水平是未来认知能力下降和阿尔茨海默病（AD）发生的一个重要风险因素 32。其机制包括促进氧化应激和$\beta$-淀粉样蛋白的毒性，这两者都是AD的核心病理特征 32。

此外，肾上腺功能的失调也深刻影响心理健康和幸福感。皮质醇节律的紊乱直接导致睡眠周期障碍，而慢性的高皮质醇状态和应激反应系统的失调则与焦虑和抑郁症的发生密切相关，形成一个恶性循环 6。

### C. 肌肉骨骼系统的衰退

肌肉减少症（sarcopenia）和骨质疏松症（osteoporosis）是老年人常见的衰弱综合征，而肾上腺衰老在其中扮演了重要角色。高皮质醇的分解代谢效应和合成代谢激素DHEA的减少，共同导致了肌肉质量的流失和骨密度的下降 6。

具体而言，皮质醇能够抑制新骨的形成并诱导骨细胞凋亡。与此同时，多项研究表明，较低的DHEAS水平与更快的骨质流失和更高的骨折风险相关 23。这种合成代谢与分解代谢的失衡，是老年人肌肉骨骼系统脆弱性增加的一个关键内分泌因素。

### D. 免疫衰老（Immunosenescence）

免疫系统的老化，即“免疫衰老”，同样受到肾上腺激素变化的深刻影响。具有免疫抑制作用的高皮质醇与具有免疫增强作用的DHEA下降相结合，导致了免疫反应能力的全面受损 5。

这种失衡使老年人更容易受到感染性疾病的侵袭，疫苗反应性降低，并可能增加自身免疫性疾病的风险。皮质醇与炎症细胞因子（如白细胞介素-6, IL-6）之间的相互作用是这一过程的关键机制，高皮质醇会改变免疫系统对炎症信号的反应，从而加剧免疫功能的失调 40。

## V. 评估肾上腺衰老的综合生物标志物组合

本节是报告的实践核心，详细介绍了目前可用于测量和监测肾上腺衰老状态的临床工具，直接回应了用户对可检测生物标志物的具体需求。

### A. 基于血液的标志物（金标准）

血液检测是评估肾上腺功能的传统且最可靠的方法，提供了关于循环激素水平的直接信息。

* **血清DHEAS**：这是评估“肾上腺功能暂停”最重要的单一血液检测指标。DHEAS在一天中的水平相对稳定，使其成为一个方便且可靠的、反映网状带功能的标志物 9。
* **血清皮质醇**：早晨（上午8点）的皮质醇测量是评估HPA轴基础活性的标准方法。持续低水平可能提示肾上腺功能不全，而高水平则可能表明皮质醇过多症 33。然而，单次测量无法反映24小时的节律变化。
* **ACTH兴奋试验**：这是一种动态功能测试，用于评估肾上腺的储备能力。通过注射合成的ACTH（促肾上腺皮质激素），并测量皮质醇的反应。反应迟钝或不足表明存在原发性肾上腺功能不全（如艾迪生病），该测试评估的是肾上腺的最大分泌潜力 33。
* **皮质醇:DHEAS比值**：通过血清皮质醇和DHEAS的测量值计算得出，这个比值提供了一个关于肾上腺分解代谢与合成代谢输出之间平衡的综合指数。比值升高是应激和衰老的一个强有力标志 30。

### B. 唾液诊断（无创节律评估）

唾液检测为无创地评估HPA轴的动态节律提供了极大的便利，特别适用于需要多次采样的研究和临床评估。

* **唾液皮质醇昼夜节律**：通过在一天中的多个时间点（如睡醒时、醒后30分钟、中午、傍晚、睡前）采集唾液样本，可以绘制出24小时皮质醇分泌模式图，并评估几个关键参数 24：
  + **皮质醇觉醒反应（CAR）**：反映HPA轴对觉醒这一应激源的反应性。
  + **昼夜节律斜率**：从早到晚的下降速率，斜率变平是衰老和慢性应激的标志。
  + **曲线下面积（AUC）**：估算全天的皮质醇总输出量。老年人通常有更大的AUC 24。
* **唾液DHEA-S和$\alpha$-淀粉酶（sAA）**：唾液样本也可用于测量DHEA-S（反映肾上腺功能暂停）和唾液$\alpha$-淀粉酶（sAA），后者是交感神经系统（自主神经）活动的一个标志物。将这些指标结合起来，可以更全面地了解身体的应激系统状态 25。

### C. 尿液类固醇代谢组学（综合指纹图谱）

尿液分析，特别是通过先进的质谱技术，能够提供关于全身类固醇激素产生和代谢的全面信息。

* **技术**：利用气相色谱-质谱联用（GC-MS）或液相色谱-串联质谱联用（LC-MS/MS）技术，可以对24小时尿液样本中超过40种类固醇代谢物进行定量分析 14。
* **价值**：这种方法提供了身体整个类固醇生成和代谢途径的“指纹图谱”，能够反映所有肾上腺皮质功能区和相关代谢酶的活性。它不仅用于诊断复杂的类固醇生成障碍，还能揭示与年龄相关的微妙酶活性变化 2。
* **关键发现**：大型人群研究已经为这些代谢物建立了年龄和性别特异性的参考区间，清楚地显示了大多数雄激素代谢物随年龄下降，以及糖皮质激素代谢物的复杂变化 42。该方法也证实了肾上腺活动的昼夜节律，大多数源自肾上腺的代谢物在白天的排泄率更高 42。

### D. 新型生物流体标志物（监测的未来）

随着技术的发展，新的生物流体正被开发用于更便捷、更持续地监测肾上腺功能。

* **汗液**：这是无创、连续监测的前沿领域。基于电化学的可穿戴传感器正在被开发用于实时测量汗液中的皮质醇 44。这项技术有望将监测从单点或每日测量推进到对压力反应的连续、动态追踪。目前，研究人员正在建立动力学模型，以根据汗液皮质醇水平估算血液皮质醇水平，同时考虑到激素在汗腺中的转运和代谢（例如，被11$\beta$-HSD2酶转化为可的松）45。
* **粪便**：粪便皮质醇代谢物（FCMs）提供了一个在数小时内糖皮质激素输出的综合测量值，避免了血液水平的脉冲式波动 47。虽然目前主要用于野生动物和动物研究，但它代表了一种潜在的无创方法，可用于评估人类的慢性应激暴露。研究表明，从血液中激素水平飙升到粪便中检测到峰值，存在一个时间延迟（例如，在熊中约为10-27小时）47。

### E. 表观遗传时钟（生物学年龄的标志物）

表观遗传时钟并非直接测量肾上腺激素，而是评估肾上腺所经历的潜在生物学衰老过程。

* **概念**：基因组中特定位点的DNA甲基化（DNAm）模式会随着年龄的增长而发生可预测的变化。
* **应用**：先进的“表观遗传时钟”，如GrimAge和DunedinPACE，可以量化个体的生物学年龄，而慢性应激可以加速这一时钟的进程 49。高皮质醇水平与这些时钟测得的生物学年龄加速有关 52。这为HPA轴所经历的压力与整个身体的衰老之间提供了分子层面的联系。

**表3：肾上腺衰老的临床与研究生物标志物**

| 生物流体 | 分析物/标志物 | 典型年龄相关变化 | 临床/研究意义 |
| --- | --- | --- | --- |
| **血液（血清/血浆）** | DHEAS | **↓** 显著下降 | 诊断“肾上腺功能暂停”的金标准 33。 |
|  | 早晨皮质醇 | **↑** 或稳定 | HPA轴的基础评估；变异性大 33。 |
|  | 皮质醇:DHEAS比值 | **↑↑** 显著升高 | 肾上腺应激、代谢风险和生物学年龄的强大综合标志物 30。 |
|  | ACTH兴奋试验 | 反应迟钝 | 评估最大肾上腺储备；诊断肾上腺功能不全 41。 |
|  | 醛固酮 | **↓** 下降 | 反映zG功能；与血压/电解质平衡相关 6。 |
| **唾液** | 皮质醇昼夜节律（CAR、斜率、AUC） | **改变**（斜率变平，CAR可变，AUC增高） | 无创评估HPA轴动态和失调 24。 |
|  | 唾液DHEA-S | **↓** 下降 | 血清DHEAS的无创替代方法 25。 |
|  | 唾液$\alpha$-淀粉酶（sAA） | **↑** 输出增高，斜率减弱 | 交感神经系统（自主神经）活动的无创标志物 25。 |
| **尿液** | 类固醇代谢组（GC/LC-MS） | **复杂变化**（雄激素↓等） | 类固醇生成的全面“指纹图谱”；提供年龄/性别特异性参考数据 42。 |
| **汗液** | 皮质醇 | **与血液相关**（有时间延迟） | 通过可穿戴传感器进行无创、连续监测的新兴领域 44。 |
| **粪便** | 粪便皮质醇代谢物（FCMs） | **反映慢性输出** | 长期HPA轴活动的综合、无创测量（研究重点）47。 |
| **表观遗传** | DNAm时钟（如GrimAge） | **衰老加速** | 测量生物学年龄；受慢性应激和高皮质醇影响而加速 49。 |

## VI. 干预策略与未来展望

本节将批判性地评估当前和未来用于减缓肾上腺衰老及其后果的方法，并对一些流行的误区进行澄清。

### A. 生活方式与营养干预

在应对肾上腺衰老方面，生活方式干预是基础且有效的第一道防线，其目标是支持HPA轴的健康，恢复其正常的节律和反应性。

* **压力管理**：正念、冥想和深呼吸等技术已被证明可以有效调节HPA轴，降低皮质醇水平，并改善对压力的心理和生理反应 53。
* **体育锻炼**：规律的体育活动是调节压力反应的有力工具。它不仅能通过释放内啡肽来改善情绪，还能降低静息皮质醇水平，使身体的各个系统在应对压力时更具弹性 55。中等强度的有氧运动和力量训练均有益处 56。
* **饮食调整**：均衡的饮食，富含全食物、蔬菜、瘦蛋白和健康脂肪，同时限制加工食品、糖和咖啡因的摄入，有助于稳定血糖，从而减少对肾上腺的刺激 53。富含植物性食物的饮食还能支持健康的肠道微生物组，后者通过肠-脑轴对皮质醇水平产生影响 55。
* **睡眠卫生**：保证持续、高质量的睡眠（每晚7-9小时）对于恢复正常的HPA轴节律至关重要。睡眠不足是HPA轴功能紊乱的一个主要驱动因素 53。

### B. 药物与补充剂方法

尽管生活方式干预至关重要，但药物和补充剂在特定情况下也被考虑，然而其中一些方法充满了争议。

**DHEA补充剂的争议**：鉴于DHEA随年龄急剧下降，补充DHEA被广泛宣传为一种“抗衰老”疗法 17。然而，科学证据并不支持其常规使用。一些小型研究表明，DHEA补充剂可能对改善皮肤健康、女性骨密度、情绪和幸福感有益 60。但许多规模更大、设计更严谨的研究未能发现其对延缓衰老、改善认知功能或增强肌肉力量有显著效果 60。其效果常常不一致且备受争议 21。更重要的是，作为一种激素前体，DHEA补充剂存在潜在风险，包括痤疮、脱发等副作用，以及更严重的，可能增加或恶化激素敏感性癌症（如前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌）的风险 60。此外，非处方补充剂的质量控制也是一个主要问题 62。因此，由于缺乏令人信服的证据和存在潜在风险，目前不推荐为健康老年人常规补充DHEA 21。

**区分“肾上腺疲劳”与肾上腺功能不全**：这是一个至关重要的区别。“肾上腺疲劳”是一个常用于描述一系列非特异性症状（如疲劳、压力感）的术语 64。然而，它

**不是一个公认的医学诊断**。内分泌学会明确指出，没有科学证据支持其作为一种真实存在的医疗状况 64。为其推广的检测方法未经科学验证，而所谓的治疗方法（通常是昂贵的补充剂）未经FDA批准，且可能有害 64。在不需要的情况下服用肾上腺激素补充剂会抑制身体自身的肾上腺功能，可能导致危险的“肾上腺危象” 64。相比之下，

**肾上腺功能不全**（如艾迪生病）是一种**真实、可诊断且危及生命的医疗状况**，指肾上腺无法产生足够的皮质醇 41。它通过经过验证的检测（如ACTH兴奋试验）进行诊断，并需要由医生指导进行激素替代治疗 41。

### C. 肾上腺衰老研究的未来

未来的研究正从简单的激素替代转向更精准、更根本的干预措施。

* **新型治疗靶点**：
  + **靶向遗传通路**：开发针对在肾上腺肿瘤中失调的信号通路的药物，如Wnt/β-catenin通路，可能为治疗与衰老相关的肾上腺疾病提供新策略 14。
  + **免疫调节与衰老细胞清除（Senolytics）**：使用药物清除衰老的“僵尸细胞”（即Senolytics疗法）或调节衰老肾上腺中功能失调的免疫反应，有可能逆转部分与年龄相关的损伤 5。
  + **CRF1受体拮抗剂**：像crinecerfont这类药物，通过在垂体水平阻断ACTH的刺激信号，正在被开发用于治疗先天性肾上腺皮质增生症（CAH）中的雄激素过量。这为更精确地调节肾上腺功能提供了一个模型 66。
* **先进的治疗递送系统**：对于遗传性肾上腺疾病，未来的治疗可能涉及基因疗法。除了腺相关病毒（AAV）载体，更有前景的是利用脂质纳米颗粒（LNP）将基于mRNA的基因编辑工具（如CRISPR-Cas9）直接递送到肾上腺细胞中，以实现对致病基因的精确修复 67。

## VII. 结论：综合理解肾上腺衰老的复杂性

本报告详细阐述了肾上腺在衰老过程中的演变，揭示了其远比简单的功能衰退更为复杂的叙事。核心结论是**异步、差异化衰老**的概念：肾上腺的不同组成部分和功能以不同的速率、甚至在不同的方向上老化。产生DHEA的网状带发生萎缩，而产生皮质醇的束状带则功能亢进且节律失调。这种根本性的失衡——通过不断上升的皮质醇:DHEAS比值得以有效捕捉——是许多衰老相关病理状态（从代谢综合征和心血管疾病到认知能力下降和免疫衰老）的核心内分泌驱动力之一。

促进健康的内分泌衰老，其未来在于采取多模式的方法。这包括利用生活方式干预（饮食、锻炼、压力管理）来支持HPA轴的健康，并结合先进的、无创的生物标志物监测（如唾液节律、尿液代谢组学、可穿戴汗液传感器），为个体“肾上腺年龄”创建个性化的评估。这将使我们能够从“肾上腺疲劳”等未经证实的模糊概念，转向对肾上腺衰老的科学理解，并采取旨在恢复体内平衡而非简单替代单一激素的靶向干预措施。最终目标不仅是延长寿命，更是通过维护这一关键内分泌调节器的完整性来提高“健康寿命”（healthspan）。

#### 引用的著作

1. Adrenal gland - Wikipedia, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://en.wikipedia.org/wiki/Adrenal_gland>
2. Human steroid biosynthesis, metabolism and excretion are differentially reflected by serum and urine steroid metabolomes: A comprehensive review - PMC, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6857441/>
3. Inflammatory Signaling in Hypertension: Regulation of Adrenal Catecholamine Biosynthesis, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2018.00343/full>
4. Impact of Aging on the Morphology of the Adrenal Gland in Rats - ResearchGate, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/383480613_Impact_of_Aging_on_the_Morphology_of_the_Adrenal_Gland_in_Rats>
5. Age-related Changes in the Adrenal Cortex: Insights and Implications - PubMed Central, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10410302/>
6. Adrenal Aging and Its Implications on Stress ... - Frontiers, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00054/full>
7. Adrenal Aging and Its Implications on Stress Responsiveness in Humans - PMC, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6374303/>
8. Age-related Changes in the Adrenal Cortex: Insights and Implications | Journal of the Endocrine Society | Oxford Academic, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://academic.oup.com/jes/article-abstract/doi/10.1210/jendso/bvad097/7227256>
9. Adrenal Androgens and Aging - Endotext - NCBI Bookshelf, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279006/>
10. Age-related Changes in the Adrenal Cortex: Insights and Implications - Oxford Academic, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://academic.oup.com/jes/article-pdf/doi/10.1210/jendso/bvad097/51277584/bvad097.pdf>
11. Age-Related Changes in the Adrenal Cortex | Endocrine Society, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.endocrine.org/journals/journal-of-the-endocrine-society/age-related-changes-in-the-adrenal-cortex>
12. GENETICS AND EPIGENETICS OF ADRENOCORTICAL TUMORS - PMC - PubMed Central, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3943605/>
13. Adrenopause – does it really exist? - PMC - PubMed Central, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5509973/>
14. The human adrenal cortex: growth control and disorders | Clinics - Elsevier, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.elsevier.es/en-revista-clinics-22-articulo-the-human-adrenal-cortex-growth-S1807593222011231>
15. Aging and Adrenal Aldosterone Production | Hypertension, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10391>
16. Age-related Changes in the Adrenal Cortex: Insights and Implications - Oxford Academic, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://academic.oup.com/jes/article/7/9/bvad097/7227256>
17. Might DHEA be considered a beneficial replacement therapy in the elderly? - PubMed, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17362047/>
18. Introduction - Testosterone and Aging - NCBI Bookshelf, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK216164/>
19. ADRENOPAUSE Definition & Meaning | Merriam-Webster Medical, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.merriam-webster.com/medical/adrenopause>
20. 脱氢表雄酮在绝经后妇女中的作用 - 协和医学杂志, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://xhyxzz.pumch.cn/cn/article/doi/10.3969/j.issn.1674-9081.2013.01.013?viewType=HTML>
21. DHEA supplementation: The claims in perspective - Cleveland Clinic Journal of Medicine, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.ccjm.org/content/ccjom/72/11/965.full.pdf>
22. Dehydroepiandrosterone and Its Metabolite 5-Androstenediol: New Therapeutic Targets and Possibilities for Clinical Application - MDPI, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.mdpi.com/1424-8247/17/9/1186>
23. Adrenal aging and its effects on the stress response and immunosenescence - PMC, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10426230/>
24. Diurnal profiles of salivary cortisol and alpha-amylase change across the adult lifespan: Evidence from repeated daily life assessments, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3844069/>
25. Use of Saliva to Better Understand the Daily Experience of Adulthood and Aging - MIDUS, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://midus.wisc.edu/wp-content/uploads/2024/04/2094.pdf>
26. Ageing, depression, anxiety, social support and the diurnal rhythm and awakening response of salivary cortisol - ResearchGate, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/45507510_Ageing_depression_anxiety_social_support_and_the_diurnal_rhythm_and_awakening_response_of_salivary_cortisol>
27. Aging, Health Behaviors, and the Diurnal Rhythm and Awakening Response of Salivary Cortisol - ResearchGate, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.researchgate.net/publication/224864288_Aging_Health_Behaviors_and_the_Diurnal_Rhythm_and_Awakening_Response_of_Salivary_Cortisol>
28. Everyday Salivary Cortisol as a Biomarker Method in Lifespan Developmental Methodology | Oxford Research Encyclopedia of Psychology, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://oxfordre.com/psychology/display/10.1093/acrefore/9780190236557.001.0001/acrefore-9780190236557-e-353?p=emailAWAcJgViVD82I&d=/10.1093/acrefore/9780190236557.001.0001/acrefore-9780190236557-e-353>
29. Sex- and age-related changes in catecholamine metabolism and release of rat adrenal gland - PubMed, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2812194/>
30. Prognostic Value of Dehydroepiandrosterone Sulfate for Patients ..., 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.004896>
31. 压力山大，你的性激素失衡了吗？ - 新闻中心-迪安诊断技术集团股份有限公司, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.dazd.cn/home/news/detail.html?id=1637>
32. High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2019.00043/full>
33. Biomarkers of Adrenal Fatigue - OptimalDX, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.optimaldx.com/research-blog/biomarkers-of-adrenal-fatigue>
34. Circulating dehydroepiandrosterone sulfate level and cardiovascular or all-cause mortality in the elderly population: a meta-analysis - Annals of Palliative Medicine, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://apm.amegroups.org/article/view/51203/html>
35. Dehydroepiandrosterone on metabolism and the cardiovascular system in the postmenopausal period - PubMed, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31713639/>
36. Dehydroepiandrosterone Sulfate Does Not Predict Cardiovascular Death in Postmenopausal Women | Circulation, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.91.6.1757>
37. The Cortisol-Aging Connection: Can Lowering Stress Hormones Slow Aging? - Rupa Health, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.rupahealth.com/post/the-cortisol-aging-connection-can-lowering-stress-hormones-slow-aging>
38. "Stress Hormone" Cortisol Linked to Early Toll on Thinking Ability - Reddit, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.reddit.com/r/science/comments/9s6t9j/stress_hormone_cortisol_linked_to_early_toll_on/>
39. Endocrinology and Aging: Hormonal Changes and Healthy Aging - Upstate Medical University Department of Medicine, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.upstatemedicine.com/2023/12/21/endocrinology-and-aging-hormonal-changes-and-healthy-aging/>
40. Immune Function, Cortisol, and Cognitive Decline & Dementia in an Aging Latino Population, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8600484/>
41. Primary Adrenal Insufficiency Guideline Resources - Endocrine Society, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines/primary-adrenal-insufficiency>
42. Reference intervals for the urinary steroid metabolome: The impact ..., 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6440635/>
43. Reference intervals for the urinary steroid metabolome: The impact of sex, age, day and night time on human adult steroidogenesi - Research journals - PLOS, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0214549&type=printable>
44. Quantification of cortisol in human eccrine sweat by liquid chromatography – tandem mass spectrometry - Analyst (RSC Publishing) DOI:10.1039/C5AN02387D, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2016/an/c5an02387d>
45. Non-Invasive Blood Cortisol Estimation from Sweat Analysis by Kinetic Modeling of Cortisol Transport Dynamics - MDPI, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.mdpi.com/1424-8220/25/15/4551>
46. A Wearable Molecularly Imprinted Electrochemical Sensor for Cortisol Stable Monitoring in Sweat - MDPI, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.mdpi.com/2079-6374/15/3/194>
47. Blood cortisol and faecal cortisol metabolite concentrations following an ACTH challenge in unanaesthetized brown bears (Ursus arctos) | Conservation Physiology | Oxford Academic, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://academic.oup.com/conphys/article/doi/10.1093/conphys/coae093/7954247?rss=1>
48. Moving beyond the mean: an analysis of faecal corticosterone metabolites shows substantial variability both within and across white-tailed deer populations | Conservation Physiology | Oxford Academic, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://academic.oup.com/conphys/article/12/1/coae062/7750654>
49. Negative Social Ties as Emerging Risk Factors for Accelerated Aging, Inflammation, and Multimorbidity | medRxiv, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.05.23.25328261v2.full-text>
50. Epigenetic Mechanisms in Aging: Extrinsic Factors and Gut Microbiome - PMC, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11675900/>
51. New Insights into the Genetics and Epigenetics of Aging Plasticity - MDPI, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.mdpi.com/2073-4425/14/2/329>
52. Does stress determine how quickly we age? - Center for Healthy Aging, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.research.colostate.edu/healthyagingcenter/2025/03/24/does-stress-determine-how-quickly-we-age/>
53. Adrenal Fatigue Treatment | Adrenal Gland Disorder Help - Nore Womens Health, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://norehealth.com/adrenal-fatigue-treatment/>
54. Stress and Health • The Nutrition Source, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://nutritionsource.hsph.harvard.edu/stress-and-health/>
55. 6 Science-Backed Ways To Lower Cortisol Levels - ZOE, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://zoe.com/learn/how-to-lower-cortisol-levels>
56. Exercise and stress: Get moving to manage stress - Mayo Clinic, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.mayoclinic.org/healthy-lifestyle/stress-management/in-depth/exercise-and-stress/art-20044469>
57. The Adrenal Fatigue (AF) Diet - Healthline, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.healthline.com/health/adrenal-fatigue-diet>
58. [Replacement therapy in adrenopause. Dehydroepiandrosterone and aging] - PubMed, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11260976/>
59. A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: is treatment beneficial? - PubMed, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23647054/>
60. DHEA: Overview, Uses, Side Effects, Precautions, Interactions, Dosing and Reviews, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-331/dhea>
61. DHEA - Mayo Clinic, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements-dhea/art-20364199>
62. DHEA Supplements-A Review of the Science to Find the Truth Behind the Hype, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.todaysdietitian.com/newarchives/1115p18.shtml>
63. DHEA Supplements: Uses and Side Effects - WebMD, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.webmd.com/diet/dhea-supplements>
64. Adrenal Fatigue - Endocrine Society, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.endocrine.org/patient-engagement/endocrine-library/adrenal-fatigue>
65. Update on Biology and Genomics of Adrenocortical Carcinomas: Rationale for Emerging Therapies | Endocrine Reviews | Oxford Academic, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://academic.oup.com/edrv/article/43/6/1051/6585478>
66. Future Directions in the Management of Classic Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency - CARES Foundation, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://caresfoundation.org/wp-content/uploads/2025/02/Future-Directions-in-the-Management-of-Classic-CAH-Dr.-Auchus-Jan.-2025.pdf>
67. Genome editing in the adrenal gland: a novel strategy for treating congenital adrenal hyperplasia - Open Exploration Publishing, 访问时间为 八月 1, 2025， <https://www.explorationpub.com/Journals/eemd/Article/101411>