

UpToDate 临床顾问

Official reprint from UpToDate®

www.uptodate.com © 2021 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. 京 ICP 证 110182 号 | (京)-经营性-2020-0045



正常老化

Author: [George E Taffet, MD](#)

Section Editor: [Kenneth E Schmader, MD](#)

Deputy Editor: [Jane Givens, MD](#)

翻译: [胡予, 主任医师](#)

我们的所有专题都会依据新发表的证据和[同行评议过程](#)而更新。

文献评审有效期至: 2021-08. | 专题最后更新日期: 2021-02-11.

引言

许多生物学过程会随时间而发生改变。老化的特征是一般可预测的进行性改变,与多种疾病易感性增加有关。老化并不是一个同质过程,相反,同一个人不同器官的老化速率不同,受多种因素影响,包括基因组成、生活方式选择及环境暴露。例如,随着年龄增长,干细胞中会积累突变,但这些突变会因器官的不同而有所不同[1]。随着年龄增长,表观遗传DNA修饰也具有高度的组织特异性[2]。丹麦一项双胞胎研究发现,在双胞胎中,遗传对寿命差异的影响约占25%,环境因素约占50%[3]。然而,寿命越长(至90岁或100岁),遗传的影响越重要。

本文将概述正常老化。老化对免疫系统的影响及异常老化详见其他专题。(参见[“老年人的免疫功能”](#))

年龄相关生理变化

生理节律 — 老化会改变节律性生理过程。年龄会影响体温、血浆皮质醇和睡眠的昼夜节律模式,可导致失同步或“内部相位漂移(internal phase drift)”。相位前移可使老年人的一些节律性功能(如24小时体温低谷和入睡)提前1-2小时出现,并降低振幅。此外,年龄可能延迟将生理性节律重置到新光周期的能力。

促性腺激素、生长激素、促甲状腺素、褪黑激素和促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的脉冲式分泌也随年龄增长而减弱[4]。老年人中皮质醇分泌的昼夜节律保留,但振幅降低,升高延迟[5]。这种功能障碍的一个根源似乎是下丘脑视交叉上核的神经元丢失[6]。

复杂性丢失 — “复杂性”是一个源自非线性动力学领域的概念,复杂性丢失可能是所有老化系统的通用原理[7]。这种复杂性丢失可能降低心率变异性、血压变异性、脑电图频率、听觉频率反应及应激

反应。然而，年龄相关的复杂性丢失是可变的；例如，老年运动员的心率变异性大于久坐的年龄匹配对照者[8]。

稳态储备衰减 — 稳态储备衰减(homeostenosis)的概念是：从成熟到衰老，可用于应付稳态打击的生理储备逐渐减少。Walter Cannon在20世纪40年代首先提出此概念[9]。稳态储备衰减导致随着老化疾病易感性增加。

附图用图形显示了稳态储备衰减的传统认知([图 1](#))。这个过程的终点是虚弱，在终点处即便是最小的打击也可压垮可用储备，导致不幸发生。“险境(precipice)”的定义可能多种多样，包括死亡、心搏骤停、住院或出现意识模糊或失禁等症状。老化本身可通过生理储备的丧失而使个体接近“险境”。随着老化，老年人能够调用其储备使自身回到稳态的能力(区域)变得越来越弱(窄)。

该模型的证据充足。例如，用于预测重症监护患者预后的急性生理学和慢性健康状况评估(Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation, APACHE)疾病严重程度量表对年龄进行了校正。急性生理学评估是APACHE评分的一部分，指出了12个变量的稳态值偏离，包括生命征、氧合、pH值、电解质、血细胞比容、白细胞计数和肌酐。0分提示稳态，总分数越高，提示偏离稳态程度越大[10,11]。一项比较心搏骤停年轻患者和老年患者的研究显示，年轻组(平均年龄59岁)在心搏骤停前24小时的急性生理学评估分数显著高于老年组(平均年龄75岁)[12]。这些数据表明，老年人跨越临界阈值(心搏骤停)所需稳态偏离值更小。在实际情况中，APACHE量表的设计者认识到了这一点，并设定了“年龄分值”来均衡不同组别的总分。(参见[“ICU患者的预测评分系统”](#)、[关于‘APACHE’一节](#))

维持稳态是一个动态的活动性过程。当最大程度调用生理储备只为维持稳态，且最小的打击都会促使生理储备跨越一定阈值时，即为虚弱状态。随着正常老化，生理指标和功能指标更可能超出“正常范围”，超出正常范围的部分指标即构成虚弱指数[13]。虚弱指数随年龄增长而增加。病情加重和虚弱对患者结局有独立影响[14]。(参见[“衰弱症”](#))

“险境家族(family of precipices)”的概念有助于理解老年人疾病表现的变化([图 1](#))。例如，谵妄是老年人多种疾病的常见表现，是年老的大脑与环境之间不稳定休战的标志。一名老年人，泌尿道感染、胃肠道出血和心肌梗死可能有相同的表现(意识模糊)。这些不同疾病的全身反应可能相似，均涉及到儿茶酚胺和炎症介质。“抗意识模糊储备”耗竭，很容易跨过从稳态到此“险境”的距离。

总之，老年人生理储备的明显丢失使其不能耐受对稳态的打击。易损性增加的部分原因是年龄较大者在不断地消耗储备来代偿主要的年龄改变以及其他在较年轻个体中不存在或微乎其微的过程。因此，老年人虚弱和易损性增加，且体能下降。

造血系统

在没有其他打击情况下，造血系统在人的一生中可保持足够的功能[15]。红细胞寿命、铁更新及血容量不会随年龄增长发生改变。但随着年龄增长，骨髓量减少，骨髓脂肪含量增加[16,17]。骨髓脂肪增加并不均匀；股骨头比股骨干增加更多[18]。造血功能性储备随年龄增长而降低。因此，在决定是否适合做造血干细胞移植供者[19]或是否能耐受化疗时，高龄可能是一个重要考虑因素。

老年人对静脉采血、缺氧及其他打击的代偿性造血反应有延迟且不太活跃[20]，这是由于祖细胞群和骨髓环境基质都发生了变化[21]。例如，比较健康老年人和年轻人骨髓的研究发现，老年人中受刺激红系祖细胞[红系集落形成单位(colony forming unit-erythroid, CFU-E)]集落大小减小了35%[22]。另一项研究表明，造成老年人与年轻人骨髓功能差异的主要因素是老年人不能产生关键的刺激激素，即干细胞因子、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)和白细胞介素-3(interleukin-3, IL-3)[23]。

对老年人造血前体细胞的分析显示，遗传多样性急剧降低，可能与遗传漂变或环境变化有关[24]。在90岁以上的人群中，意义未明的克隆性造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)及相关突变的发生率达50%[25]。除了增加血液系统恶性肿瘤的发病风险(每年0.5%)外[26]，年龄相关CHIP还与多种原因导致的死亡率增加有关[24]。

健康老年人循环中的白细胞计数总数不随年龄增长而改变，但某些细胞类型的功能会降低。免疫系统的年龄相关改变详见其他专题。(参见下文“[免疫系统](#)”和“[老年人的免疫功能](#)”)

年龄是恶性肿瘤化疗方案所致骨髓毒性的一个显著危险因素[27]。但是，与许多其他改变一致，并非所有老年人都会出现化疗敏感性增高及骨髓恢复受损。(参见“[老年癌症患者的全身化疗](#)”)

尽管血小板数目不随年龄增长而发生改变，但血小板对多种血栓形成刺激物的反应性增加。一氧化氮可用性减少和氧化性损伤增加，与年龄相关血小板高反应性有关[28]。其结果是，随着年龄增加，出血时间存在小幅但一致的缩短。健康人中，纤维蛋白原、凝血因子V、凝血因子VII、凝血因子VIII、凝血因子IX、高分子量激肽原以及前激肽释放酶随着年龄的增长而增加，可能与正常老化中出现的低级别炎症相关[29]。无血栓形成证据的健康老年受试者中，纤维蛋白降解片段(D-二聚体)是年轻人的2倍，而住院老年人的这一值甚至可能更高，因此有人提出了一个纳入年龄的D-二聚体解读公式[30]。纤溶酶原激活物抑制因子1是纤维蛋白溶解的主要抑制剂，会随老化而显著增加[31-33]。因此，应将年老视为一种促凝状态，年龄是深静脉血栓形成的重要危险因素。

消化道

老化对消化系统的总体影响较小；老化本身并不会造成营养不良。然而，年龄相关的消化系统改变会影响老年人多种消化道问题的发病率和表现。

口咽 — 口腔黏膜上皮层随年龄增长而变薄。牙龈退缩，使牙骨质(更易衰退)暴露，从而使老年人更易出现牙根龋和咀嚼不完全[34]。相比于牙齿部分或全部保留的人，无牙齿患者发生营养摄入不足的风险更高[35]。

唾液腺会随年龄增长而发生轻度改变，包括腺泡细胞数量小幅减少和腮腺的最大唾液产量减少多达50%[36]。虽然副唾液腺的唾液产量没有发生改变，但这些腺体的脂肪浸润随年龄增长而增加[37]，因此，鉴别干燥综合征与年龄相关的口干时更依赖于纤维化程度，而不是脂肪[38]。多达50%的老年人有口干(可影响咀嚼和吞咽)的主观主诉。但部分这些主诉可能是药物副作用引起的，而不是老化本身所致[39]。

大部分老年患者中，食团向咽部的转移发生改变。食管肌肉顺应性丧失导致经过食管上括约肌的阻力增加[40]。电视透视检查显示，多达60%的无吞咽困难老年患者有向咽部的转移过程异常[41]。80岁的健康老年人舌头力量和协调能力受损[42]。咀嚼不充分以及清除咽部食物的能力减弱，使得老年人发生误吸的风险升高。此外，老年人中，口腔内注水刺激的咽保护性呼吸消化反射通常缺失[43]。

食管 — 食管的解剖改变包括上1/3段的骨骼肌肥大，协调蠕动的肌间神经节细胞减少，可能还包括平滑肌增厚[34]。蠕动时食管收缩幅度减小，但不影响食物运动。但使用先进的测压技术，可在40%的老年人中发现其将液体输送至胃的过程存在较细微的异常[44]。吞咽后异常蠕动以及非蠕动性重复收缩，曾被归因于高龄，并称为“老年性食管”，现在认为其是疾病过程所致。

继发性收缩有助于清除反流食物或反流酸。这些收缩减少加上食管下括约肌张力减弱，导致胃酸暴露增加[34]。食管扩张和将酸注入食管引起的继发性食管收缩似乎随年龄增长而大大减少[34,45]。远端食管对扩张及可能对组织损伤的感知，也随年龄增长而受损[46]。因此，很多内镜下发现重度反流性食管炎的老年患者其症状出乎意料地少。

胃 — 早期研究提示，随年龄增长，胃壁细胞数减少及间质白细胞数增加，胃酸生成显著减少[47]。随后的研究质疑了这些发现，并提示90%≥65岁的人在无刺激基础状态下能够酸化胃内容物[48,49]。幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染可能是早期和近期研究结果差异的原因[50]。超过50%的老年人存在幽门螺杆菌感染，随着年龄增长，患病率不断增加[51]。(参见“[幽门螺杆菌感染的细菌学和流行病学](#)”、[关于‘流行病学’一节](#))

老年人胃炎发生率增加以及对非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)或双膦酸盐类等胃刺激物的敏感性增加，可能与一些年龄相关生理改变有关：前列腺素合成减少、碳酸氢盐和非壁细胞液分泌减少、胃排空延迟，以及微循环受损[52]。除了对胃刺激的敏感性增加外，老年人还因为多种机制而出现愈合速率受损[53]。胃动力是由肠神经、平滑肌以及Cajal间质细胞的联合作用决定的。在没有胃动力主诉的正常人中，Cajal间质细胞体的数目及体积每10年减少10%以上[54]。老化大鼠模型显示，感觉神经功能减退，从而使对实验诱导的黏膜损伤识别延迟[34]。

胃也有重要的内分泌功能。健康老年人的血清食欲刺激素和胃泌素水平以及食欲刺激素信号传导均降低[55,56]。

小肠 — 小肠发生的解剖改变很轻，包括绒毛中度萎缩和黏膜粗化。一些微量营养素(如木糖、叶酸、维生素B12和铜)的吸收可能随年龄增长而减少，但仍足以维持稳态[57]。由于胃肠道中维生素D受体减少及循环25-羟维生素D水平降低，肠腔钙吸收效率下降。通常，75岁以上女性对某一给定剂量钙的吸收要比较年轻女性少25%，特别是存在胃酸分泌减少时[58]。铁吸收也可能不太好，但总体而言，老化对宏量营养素吸收的影响甚微[57]。

老年人摄入碳水化合物会导致氢排泄明显增多，这提示在老化肠道中存在吸收不良及随后的碳水化合物细菌代谢[59]。通过呼气氢试验评估，老年集合住宅中多达15%的居住者存在细菌过度生长的证据[60]。细菌过度生长及相关吸收不良可影响营养状态及微量营养素吸收。此外，小肠屏障功能可能受损，从而激活局部炎症[61]。

随着年龄增长,感觉神经元和肌间神经元的减少促发无痛性溃疡发生率增加[34,62]。值得关注的是,一些动物研究表明,热量限制可减少随年龄增长而发生的肌间神经元丢失[63]。小肠传输时间(用胶囊内镜测量)似乎不会随年龄改变而发生变化[64]。

大肠 — 大肠随老化出现的解剖改变包括黏膜萎缩、黏膜腺体细胞和结构异常、黏膜肌层肥厚以及外肌层萎缩。功能性改变包括收缩协调性改变以及对阿片类物质的敏感性增加,这可能使老年人易发生药物引起的便秘。

结肠动力改变相关研究的结果不一致,但普遍共识认为结肠推进动力随年龄增长而减退,大约1/4的65岁以上个体有慢性便秘[35]。促成动力减退的一个因素是肌间神经丛神经元的年龄相关性减少,以及与胃中所见类似的Cajal间质细胞减少。对物理化学改变作出反应的内在感觉神经元可能相比肠运动神经元不成比例地退化。局部反射通路的感觉输入丧失可能促使推进动力减退[65]。(参见[“成人慢性便秘的病因及评估”](#))

内在感觉神经元丧失也可能降低内脏反应,包括肠穿孔、扩张或缺血时对疼痛的感知降低[66]。例如,75岁以上患者在阑尾穿孔后不常见腹壁强直性急腹症,这可导致诊断延迟[67]。

老年女性比老年男性可能更易发生大便失禁,因为静息压和缩榨压随年龄增长而降低,导致肛门括约肌张力减退[68]。一项研究发现,70岁以上患者(无论男女)的括约肌压力比30岁以下对照者下降了30%-40%[69]。能控制大便的老年人,其肛门内括约肌增厚,可能是为了代偿肛管静息压和最大压随年龄增长的下降。然而,相比于年龄,外括约肌变薄与大便失禁的相关性更大[70]。

65岁以上西方人群常见憩室,患病率≥65%[71]。其他人群(可能有其他膳食习惯)中的憩室患病率较低,但仍有很强的年龄依赖性[72]。结肠憩室的形成归因于肌壁力量降低、肠壁顺应性降低以及排便所需腹内压增高[71]。大肠传输较慢以及节段性收缩增加(而不是推进性收缩)使水分重吸收增加,留下更硬的粪便并增加肠壁衰竭的可能性[34]。(参见[“结肠憩室病及憩室疾病:流行病学、危险因素和发病机制”](#))

结肠癌风险随年龄增长而增加。除了长时间暴露于潜在致癌物外,老化也与结肠黏膜的增殖增加及细胞凋亡减少有关[73]。这些改变的生物学是一个值得探索的广袤领域。(参见[“结直肠癌的流行病学、危险因素和保护因素”](#))

结肠上皮的屏障功能可能也受损,并且可能促进促炎状态“炎性衰老”(inflammaging)。从正常老化狒狒结肠分离的样本检查显示,结肠对潜在毒素的渗透性增加,紧密连接的关键结构成分减少,以及下游炎症反应增强[74]。相比之下,65-75岁的健康人群对[乳果糖](#)和蔗糖的屏障功能得以保留[75]。

肠道菌群随着健康老化和年龄相关疾病而变化。基于粪便分析,一些人提出了“健康特征”[76],而另一些人则认为,正是肠道菌群通过其代谢物和炎症的作用促进了健康老化[77]。

肝胆系统 — 肝脏质量随年龄增长逐渐减少20%-40%,从20多岁到90多岁,肝脏灌注和血流量减少高达50%[78]。随年龄增长,脂褐素在肝细胞内蓄积,也在重度营养不良的年轻患者中蓄积,导致“褐色萎缩”样外观。老年人的肝脏有更多的巨型肝细胞(大细胞),且多倍性增加[79]。每个细胞的线粒体数量随年龄增长而增加[80]。老年肝脏对缺血的耐受性较差,这会增加使用老年肝脏进行移植的

风险[81]。然而，如果采用适当的筛选标准，80岁以上人群的供肝进行移植后也可获得很好的结局[82]。

老年人中的以下发现与肝功能相关：

- 尽管许多肝功能下降(红霉素去甲基化减少、半乳糖消除减少及咖啡因清除减少)，但年龄对标准“肝功能检查”(氨基转移酶和碱性磷酸酶)的影响甚小[34,83]。
- 关于老年肝脏白蛋白合成的发现存在矛盾；动物研究发现白蛋白合成减少与肝脏量丢失相一致[84]，但一项关于健康老人的研究并未证实该结果[85]。人类正常老化时，血清白蛋白水平轻微下降[86]。值得关注的是，研究显示疗养院居住者的死亡率与白蛋白水平相关，即使白蛋白在正常范围内亦如此[87]。
- 老年患者中，低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)胆固醇的代谢随LDL受体减少而下降[88]，这可能促成了老年人较高的血清LDL水平[84]。
- 细胞色素P450含量随年龄增长而减少，一项研究比较了70岁以上个体与20-29岁个体，发现老年人的细胞色素P450含量减少了32%[89]。这或许可解释老年人中许多药物的代谢清除率减慢了20%-40%的发现[90]。(参见“老年人的药物处方”)
- 老年人抗凝所需维生素K拮抗剂量较低，这与维生素K依赖性凝血因子的年龄相关性合成减少相一致[91]。
- 虽然老年人的胆囊解剖结构和功能保持完好，但胆汁成分的成石指数较高，使其易发生胆固醇结石[92]。

年龄较小者的肝脏对肝损伤显示出强大的再生反应，其特征为丝裂原活化蛋白激酶活性，随着年龄增长而降低[88]。肝再生受损的一个后果是，老年患者在重大肝切除术后需要更大的剩余肝脏[93]。

胰腺外分泌部 — 随着年龄增长，胰腺外分泌部仅发生轻度改变。轻微的萎缩和纤维化改变对胰腺外分泌功能基本无影响[59]。健康女性胰腺的脂肪含量随年龄增长而增加[94]。无创胰造影显示，随年龄增长，主胰管扩张，胰腺囊肿和胰管侧支发生率升高[95]，刺激后的胰液分泌减少[96]。年老动物在摄入高脂肪或高碳水化合物餐后，脂肪酶和淀粉酶分泌减少[34]。

肾脏系统

老化对肾脏系统有多重影响(表1)。肾脏量在30-80岁间减少25%-30%，50岁后减幅最大。此外，脂肪和纤维化取代了部分残余有功能的实质。肾脏量丢失主要发生在肾皮质，更易影响那些对最大尿浓缩最为重要的肾单位。随着年龄增长，供体肾皮质中衰老细胞更为常见[97]，表明抗衰老药物可能有助于改善年龄相关性肾功能减退[98]。

对18-29岁和70-75岁供者的肾脏进行比较，发现正常老化与功能性肾小球减少近50%有关[99]。肾单位萎缩和再吸收可能比肾小球弥漫性硬化更能引起年龄效应[100]。剩余肾小球的滤过功能受损，

但单肾单位研究显示,滤过率可保持到70岁[101]。肾内血管改变包括入球小动脉螺旋化、较大的动脉变窄、内膜纤维化[102],以及入球小动脉和出球小动脉间形成分流(使血流绕过肾小球)[103]。在18-29岁肾移植供者的肾中,发现有3%存在肾硬化症(肾小球全球硬化、间质纤维化及动脉硬化),而70-77岁供者中这一比例为73%[104]。健康个体尿液的蛋白质组学研究证实了年龄相关的肾重构[105]。

基线时,血压正常健康老年男性比年轻男性的肾血浆流量低40%;在刺激肾血管扩张时,这一差异增大[106]。研究表明,老年肾脏可能维持在血管扩张状态以代偿血管丢失[106,107]。正常老年人的扩血管性前列腺素在基线时增加[108],这使得老年人使用NSAIDs时肾损害风险增加(约增至2倍)[109,110]。

肌酐清除率随年龄增长而降低(每10年下降7.5-10mL/min),但对健康老年人的纵向研究观察到下降存在较大差异[111]。多达1/3的人肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)根本没有变化,1/3有轻度下降,另1/3有更显著的下降。肌酐的产生也随年龄增长而减少,而肾小管分泌肌酐增多,因此尽管GFR降低,但血清肌酐水平仍可能维持稳定[112]。肥大的代偿性肾单位通常对额外损害的耐受性差[113]。所有常用估计肌酐清除的公式都将年龄作为因素纳入公式中,但一些电子健康记录(electronic health records, EHRs)提供的估计肾小球滤过率(estimated GFR, eGFR)需要谨慎应用,特别是对90岁以上患者[114,115]。

当需要准确评估老年人的肾功能时,基于胱抑素C的肾功能估计可能有用[116]。健康人从40岁到80岁,胱抑素C水平约增加50%[117](参见“肌酐清除率的计算”)。在纵向研究中,胱抑素C增加与功能减退密切相关[118]。身体活动量较大的老年男性更能维持GFR[119]。

在没有打击的情况下,老年人可相对较好地维持液体和电解质稳态。但在应激状态下,最大程度稀释尿液和排出水负荷的能力受损并且损害容量调节。在脱水情况下,70岁以上者的最低尿流速率是40岁以下者的2倍,最高尿渗透压也随年龄增长而降低[120]。除了保留水和溶质的能力受损外,老年肾脏保留氨基酸和葡萄糖的能力也受损。

肾脏系统的其他功能改变有尿液酸化减少及酸负荷排出受损。老年肾脏更易发生药物、化疗或静脉造影剂相关的肾毒性[121,122]。此外,老年肾脏受损后不太可能从急性损害中恢复[123]。老年肾脏也更易发生缺血性损害,且缺血后发生细胞凋亡的细胞数多于年轻肾脏。在急性缺血损伤后,肾小管细胞完全重建肾小管的能力似乎降低,这可能是因为老年肾脏中衰老细胞的数量增加[98]。

肾脏的激素功能受到老化的影响,如维生素D羟基化作用降低[124,125]。在老年女性中,维生素D对甲状旁腺激素输注的反应减弱[126]。正常老年人和高血压老年人肾素-血管紧张素-醛固酮系统下调[127-129]。然而,血红蛋白引起的促红细胞生成素产生似乎不随年龄增长而改变[130]。最后,肾脏是klotho的主要来源,klotho是一种可能对老化有重要意义的蛋白质[131]。肾脏klotho产量随年龄增长而减少,而增加klotho水平的基因多态性与寿命延长有关[132]。

心血管系统

年龄增长会增加高血压和冠状动脉疾病的风险。男性60岁后、女性80岁后尸检发现冠状动脉疾病的患病率可能达到75%[\[133\]](#)。因此，为了从疾病相关改变中分离出年龄相关心血管改变，研究必须仔细选择没有基础心血管疾病的老年人。巴尔的摩纵向研究以高度筛选的老年人为研究对象，发现老化对静息心血管功能[如左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)]只有极小的影响[\[134\]](#)。这反映了老年心脏(及血管系统)采用的代偿策略足以抵抗细微、渐进性的、年龄相关生理、分子和生物化学改变。然而，老年人启用可用的代偿机制来维持静息功能，所以代偿后续打击的能力较小[\[135\]](#)。(参见上文[‘稳态储备衰减’](#))

很多老年人很少进行身体活动。因此，常见的年龄改变也可能反映的是生活方式和共存疾病相关因素的影响，可能难以确定单纯年龄的影响。运动可减轻某些年龄相关变化。

右心的解剖改变极小。右心房容积轻度增大；然而，上下腔静脉收缩期平均和峰值血流量均随年龄增长而减少[\[136\]](#)。相比之下，随着老化，左房增大，左室变僵硬。从20多岁到70多岁，经体型校正后，左房容积约增大50%[\[137\]](#)。左心室也随年龄增长而肥大，左心室壁厚度平均增加10%[\[138\]](#)。健康女性从20岁到80岁，左心室舒张末期容积减少10%-15%[\[139\]](#)。

主动脉瓣和二尖瓣环均增厚，并产生钙化沉积物[\[140\]](#)。二尖瓣环钙化可能使老年人易出现心脏传导问题。(参见[“老年人心脏瓣膜病”](#))

心室心肌细胞肥厚在某种程度上是应对大动脉硬化所致后负荷增加而产生的[\[141,142\]](#)。最大的心肌细胞也最易受到打击[\[142\]](#)。据报道，随年龄增长发生心肌细胞丢失的机制是细胞凋亡和坏死；健康人心脏的心肌细胞总数可能显著减少[\[141,143,144\]](#)。心肌细胞损失通过细胞肥大来补偿，心脏质量无净损失。同样，大量的细胞丢失发生在窦房结，而房室结的细胞丢失程度较轻。这可能是老年窦房结对钙通道阻滞剂敏感性增高的基础[\[145\]](#)。

年龄相关的静息心率减慢可忽略不计，但劳力或其他应激源引起的最大心率有显著减慢。固有心率(心脏无交感神经或副交感神经传入时的心率)每10年减慢5-6次/分。健康老年人对副交感神经拮抗剂([阿托品](#))及β-肾上腺素受体激动剂([异丙肾上腺素](#))的反应均减弱[\[146\]](#)。老年心脏的能量状态(磷酸肌酸/ATP比值)减弱，与舒张功能较差和峰值功率较低有关[\[147\]](#)。50岁以上人群心脏的大麻素受体(包括CB1和CB2)水平降低[\[148\]](#)，这可能减弱大麻类对老年人心血管的部分效应[\[148,149\]](#)。

心率反映的是交感及副交感张力的联合作用。目标最大心率计算公式为“220-年龄”。女性的心率下降可能更为缓慢，可采用0.85-0.90的校正因子来调整女性目标心率。运动训练并不会改变年龄相关最大心率减慢[\[150\]](#)。心率变异性也随年龄增长而减小，可能是由于副交感张力减弱及交感反应性降低[\[151\]](#)。

房性期前收缩也称房性早搏、室上性期前收缩或室上性早搏，其患病率随年龄增长而增加，但与心脏风险增加无关[\[152\]](#)。健康老年人也可见孤立性室性异位搏动增加[\[153\]](#)。

年龄相关心血管改变的极点是最大功减少，通过运动试验时的最大摄氧量(VO_{2max})来测得。久坐老年人通过运动训练可改善这个参数，但即使是非常健康的人，也会出现最大心率等参数随年龄增长而下降[\[150\]](#)。

健康老年人的静息LVEF不会改变，但运动时的LVEF出现较小幅度的增加[154]。最大用力时，年轻人的LVEF在80%以上，而到80岁时LVEF为70%[134]。老年心脏也存在早期左心室充盈受损，并且心房收缩的代偿性作用大于年轻心脏[155]。这种舒张功能损害反映了泵蛋白(SERCA 2a)改变所致肌质网钙摄取减少[156]、肌质网渗漏增加、能量减少[157]和心肌间质纤维化增加[158,159]等多种年龄相关变化。

这种舒张功能障碍和对心房收缩的依赖性增加可能在某种程度上解释了为何老年人的心房颤动更可能诱发心力衰竭。对于75岁以上窦性心律个体，体格检查发现房性奔马律(S4)是正常表现，这是左心房收缩对心室充盈贡献增加的表现。在健康人群中，脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平随年龄增长而增加，BNP可能是静息时充盈压升高的标志[160]。劳力时，老年人的肺毛细血管楔压增加得更多，提示依赖Starling定律增加心输出量[161]。

老年心脏易受损伤，比如，随年龄增长，心肌梗死后的死亡率和出现心力衰竭的概率显著增加。虽然心肌梗死并不是正常老化的一部分，但由于老化过程，机体对这一全身性打击的应对能力受损。同样，在65岁以上人群中，[多柔比星](#)相关心力衰竭发生率更高，且在较低累积剂量时即可发生[162]。

大动脉随年龄而发生改变。主动脉的直径增加，与20-40岁人群相比，60岁以上人群的主动脉直径正常上限增加约5mm[163]。从20岁到80岁，主动脉长度增加几厘米[164]。脉搏波速度测得的主动脉僵硬度增至2-3倍，表明主动脉瓣开放时产生的压力波在主动脉瓣关闭前就被反射回心脏，从而增加心脏负荷。在年轻人中，反射波在主动脉瓣关闭后返回心脏，这有助于冠状动脉血流灌注。尽管需要特殊设备才能检测脉搏波速度，但脉压(收缩压减去舒张压)也有相似的表现[165]。高血压等疾病的影响会使动脉硬化率翻倍[166]，而长期运动可减轻动脉硬化。老年人肱动脉在热负荷下扩张的能力相对保留，而下肢动脉在热负荷下扩张的能力则减弱[167]。

呼吸系统

在没有额外打击的情况下，老化不会引起缺氧和肺炎。然而，对于老年人，呼吸系统的年龄相关解剖和功能改变促使肺炎发生率增加、缺氧可能性增加及最大摄氧量降低。

肺发生一些解剖改变[168]。由于弹性组织减少和胶原纤维支撑网的改变，肺泡管增大，导致气体交换表面积减少。总的来说，在人的一生中，肺组织每单位容积的表面积约减少1/3，解剖死腔增多[169]。肺弹性组织的丢失使得弹性回缩力降低，并且使最大流量-容积环的呼气边界略下降。在最大强度运动时，这可能限制呼气气流，产生动态的肺过度充气[170]。表面活性物质成分也会随年龄增长而改变[171]，肺泡液中促炎蛋白含量增加，而抗炎物质减少[172]。肺血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)的表达随年龄增长而增加，ACE2是严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)的受体[173]。一氧化碳弥散研究发现，弥散量每10年下降约5%[174]，在非常健康的老年人中此数值可能较低[175]。

年龄加重了通气与血流灌注的不匹配，这是因为老年肺重力依赖部位(比其他部位的灌注更好)的气道在全部或部分呼吸周期中是关闭的。这是动脉氧分压(PO_2)随年龄增长而降低的一个关键因素。肺泡

氧分压(PO_2)并不随年龄改变, 但年龄会增加肺泡-动脉(alveolar-arterial, A-a)氧梯度。因为体位改变对胸部力学的影响, 通气-血流灌注不匹配的影响在仰卧位比坐位更明显[176]。动脉 PO_2 (PaO_2)下降可能不呈线性, 但似乎从30岁开始出现降低, 直至70岁或75岁, 此后基本保持不变。虽然在海平时, 年龄相关的改变不会导致缺氧, 但老年人在高海拔时可能更易发生缺氧[177]。女性 PaO_2 下降略大于男性[176,178]。老年人在重要的血红蛋白去饱和作用发生前可能几乎没有储备来应对肺功能的进一步降低。

随着年龄增长, PaO_2 降低, 肺泡-动脉氧梯度增加, 而二氧化碳的排出不会随年龄增长而受损; 动脉二氧化碳分压($PaCO_2$)改变是由疾病所致, 不应单纯归因于年龄[179]。

胸壁也会随年龄增长而改变; 胸壁僵硬度的增加超过肺实质顺应性的增加。总体而言, 胸壁顺应性从30岁到75岁会降低1/3[180]。老年人肋间肌收缩仅引起较小幅度的胸部扩张, 而腹部肌肉的作用相对更大。坐位(或仰卧位)时, 腹部肌肉对通气只起到部分作用。因此, 老年人仅在站立位时气道完全扩张。肺不张可导致肺泡-动脉氧梯度增加。

随着胸部随年龄发生重构, 膈变平, 作用变小。膈改变很可能促成了运动时呼吸功的增加, 呼吸功可增加30%[181]。以机械通气为模型的模拟显示, 老年人不得不用力呼吸, 这可能造成脱机困难[182]。

年龄对传统肺功能检查的影响如图所示(图 2)。随着年龄增长, 功能储备下降。非吸烟男性用力肺活量(forced vital capacity, FVC)每10年减少0.15-0.3L, 第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)每10年减少0.2-0.3L, 60-80岁间的下降幅度更大[183,184]。女性年龄相关的改变下降幅度较为缓和。绝经后FEV1下降速度加快[185], 长期激素替代治疗可减缓FEV1的下降[186]。肺总量(与身高成比例)并不随年龄显著改变; 但因为较高的闭合容积, 残气容积(完全呼气末时残留在肺中的气体)每10年增加多达10%。然而, 值得注意的是, 老年患者正确进行肺功能检测(和使用吸入器)的能力下降[187]。最后, 健康老年人肺量计检查与弥散参数之间的相关性较差, 表明肺老化不是一个均一过程[188]。

心血管健康研究(Cardiovascular Health Study)人群发生了年龄相关的最大吸气压(maximal inspiratory pressure, MIP)或最大吸气力降低以及最大呼气力参数较小幅降低[189]。MIP下降在65岁之前呈线性, 但随后似乎加速[190]。身体活动活跃的老年人的吸气力和呼气力明显大于久坐的老年人。活跃的老年组膈肌厚度也较大[191], 但膈肌力量的某些明显下降可能是由于上述胸壁改变导致的曲度丧失[192]。然而, 上述部分减退是由久坐生活方式所致。

老年人对低氧血症、高碳酸血症及机械负荷(如通过直径较小的气管导管呼吸)的反应降低[193]。呼吸肌的中枢驱动降低[194]。许多这些改变可通过运动降到最低; 这就意味着中枢或外周感受器的低反应性可能部分程度上是由去适应作用所致, 运动训练可诱导对年龄相关改变的代偿。

老年人的咳嗽不太有力, 这是因为年龄对呼吸肌肌力的影响, 以及其闭合容积较大, 阻碍了肺增加部分的清除[189]。黏液纤毛清除较慢且效果减弱[195], 损伤(通常是病毒感染)后黏液纤毛清除能力的恢复随年龄增长而减慢。除了大气道清除能力受损外, 清除小气道中吸入颗粒物的能力也随年龄增长而受损[196]。这可能导致肺部微生物组的改变, 中老年人肺部微生物多样性的丧失与较低的FEV1相关[197]。

随年龄增长, 健康老年人(特别是男性)的峰值有氧代谢能力下降速度并不是恒定的。巴尔的摩老化纵向研究发现, 30多岁时每10年峰值有氧代谢能力下降3%-6%, 70多岁及以后每10年下降超过20%[\[198\]](#)。FEV1随年龄的下降与峰值有氧代谢能力恶化强烈相关[\[199\]](#)。

泌尿生殖系统

泌尿生殖系统的老化改变增加了老年人发生尿失禁、泌尿道感染、阴茎勃起功能障碍和性交痛的风险。

膀胱 — 尿失禁的患病率随年龄增长而增加。80岁以前, 尿失禁在女性中比男性更常见, 但80岁后这种患病率的性别差异减小[\[200\]](#)。尿失禁与逼尿肌收缩力减弱、膀胱最大容量减小、最大流速减慢和憋尿能力减退有关, 也与排泄后残余尿量(postvoid residual, PVR)增加有关[\[201\]](#)。横断面数据显示, 健康老年女性逼尿肌力量降低30%; 男性的逼尿肌力量降幅较小[\[202\]](#)。这些功能性改变部分是因为支配逼尿肌的神经支配减少[\[203\]](#), 部分是因为脑部改变[\[204\]](#)。(参见[“男性尿失禁”](#)和[“女性尿失禁的评估”](#))

女性雌激素的撤退会导致尿道长度缩短及最大尿道闭合压降低。随着年龄增长, 尿道阻挡细菌污染的有效性降低, 特别是女性[\[205\]](#)。局部用雌激素, 尤其是联合盆底肌锻炼时, 可能使尿道功能恢复[\[206\]](#)。

越来越明显的是, 膀胱微生物群与肠道微生物群一样丰富。尿液并不是真正无菌的, 女性尿液微生物群的种类会随绝经而改变[\[207\]](#)。目前尚不清楚膀胱微生物群是否在年龄相关膀胱功能改变中起致病作用。

男性生殖系统 — 针对老年男性性行为的调查发现有性行为的比例差异很大。一项多国调查显示, 超过80%的60-69岁男性、70%的70-79岁男性表示有性行为[\[208\]](#)。相比之下, 美国的2个代表性样本发现39%的75-85岁男性称有性行为[\[209\]](#)。老年阴茎需要更大的刺激来达到勃起, 自发勃起较少见, 勃起时的硬度较低, 两次勃起(或射精)之间的不应期延长, 射精无力且精量较少。这些改变是年龄相关神经系统、血管及内分泌改变的综合结果[\[210\]](#)。(参见[“男性性功能障碍的流行病学和病因”](#))

男性生育能力随年龄增长而逐步下降。生殖细胞仍不断形成, 但精子产生减少。老年睾丸的精子染色体异常频率增加, 活力受损, 即便通过宫内人工受精其致育能力也减弱[\[211\]](#)。曲细精管也退化, 间质细胞数目减少。附睾和精囊改变的特点为: 色素颗粒沉积于上皮壁, 淀粉样蛋白沉积于精囊壁, 这可能与身体其他部位淀粉样蛋白沉积有关[\[212\]](#)。

前列腺随年龄增长而增大。前列腺增生详见其他专题。(参见[“良性前列腺增生的流行病学与发病机制”](#)和[“良性前列腺增生的临床表现和诊断性评估”](#))

女性生殖系统 — 女性近40岁时, 卵巢开始老化, 卵母细胞数减少, 在平均51岁时绝经(最后一次月经期后闭经12个月)。进行体外受精(in vitro fertilization, IVF)的高龄(此处定义为45岁后)女性, 胚胎植入、临床妊娠及活产率均降低[\[213\]](#)。与绝经和雌激素耗竭相关的改变详见其他专题。(参见[“绝经的临床表现和诊断”](#))

绝经后，可观察到更多逐步出现的年龄相关绝经后过程。阴道失去弹性。阴蒂，和老年阴茎一样，需要更大的刺激，并且变得不那么饱满[214]。盆腔皮下脂肪丢失。阴道干燥萎缩主要是雌激素依赖性，但原因也可能包括年龄相关阴道血供减少。宫颈阴道分泌物变得稀少，特别是在性兴奋时。阴道pH值升高，从而肠道微生物群定植。(参见[“女性性功能障碍的流行病学、危险因素、评估概述”](#))

肌肉骨骼系统

肌肉 — 虽然有很大差异性，但成年人肌肉量相对于体重减少30%-50%。这种减少并不是线性的，但会随年龄增长而加速。肌少症(年龄相关的肌肉量丢失和肌力减退)是指四肢肌肉量减少，比健康年轻成人平均值低2个标准差[215]。纵向研究显示，肌少症是死亡的独立危险因素[216]，见于多达50%的80岁以上人群，具体取决于所评估的人群[217]。

除了肌肉量丢失外，肌肉质量也下降，有脂肪和结缔组织浸入原来的肌肉中[218]。肌肉内和肌肉间存在脂肪时，称为“肌肉脂肪化(myosteatosis)”。AGES-雷克雅未克研究显示，大腿肌肉脂肪化会引起力量下降、步速减慢和生存降低[219,220]。另一项研究显示腓肠肌肌肉脂肪化与死亡无关[221]。特别重要的是，肌肉脂肪化需要结合具体情况来考虑，因为经过训练的个体获得肌肉脂肪作为一种储备能量供应[222]，这种情况下，肌肉脂肪增加可使老年人获得更好的表现和进行更好的运动训练[223]。

肌肉量丢失并不均匀；一般而言，腿部肌肉丢失多于手臂。I型慢肌纤维受年龄的影响小于快肌纤维。任何肌束都是肌原纤维大小减小，然后是肌原纤维数目减少。50岁以上男性的骨骼肌神经支配减少；任何特定肌肉的运动单位数目减少，伴运动单位代偿性增大。虽然这种突触重塑可发生于任何年龄，但“新的”神经肌肉神经支配是不稳定的[224]。无法精细调节刺激率可能导致肌肉力量的丧失[225]。部分人认为运动神经元改变是肌少症的主要原因[226]。肌肉丢失可促使年龄相关胰岛素抵抗、年龄相关身体成分改变及水溶性药物分布容积改变。

老年人肌肉横断面检查可见肌纤维萎缩或者部分或完全去神经支配。踝背屈时达到峰值张力的时间延长，达到肌肉松弛的时间也延长[227]。肌力随年龄增长也显著减弱，部分归因于肌肉量减少。通常一个人从30-80岁握力下降60%；但活动有重要的缓和作用。总的来说，下肢肌力减退的速率快于上肢；活动或许可减慢肌力减退速率，但不能完全阻止其发生[218]。最终结果是，力量损失大于肌肉量丢失，且力量损失可以更好地预测残疾和死亡[228]。老年肌肉也更易疲劳[229]。

老年肌肉损伤后的恢复缓慢，而且常常恢复不完全[230]，这可能与卫星细胞重新填充肌肉的能力缺陷有关[231]。这种卫星细胞缺陷在经过训练的老年人和久坐老年人中同样明显[232]。这种恢复障碍部分是受到局部调节，可能是通过神经再生，因为植入年轻动物体内的老年肌肉再生情况相当不错，而年轻动物的肌肉植入老年动物体内时并不能有效地恢复肌肉量和产生肌力[233]。此外，肌肉生长抑制素增加，这对减少肌肉蛋白质合成十分有效。75岁以上有近期跌倒史的虚弱者接受过抗肌肉生长抑制素的中和抗体[234]。尽管抗体增加了去脂体重，但对24周时的功能指标没有影响。

老年人的骨骼肌有能量学改变[235]。糖酵解酶的酶活性下降大于氧化酶。身体活动在这些酶活性的降低中具有重要作用。对于老年动物，一次急剧运动可使氧化活性最大的运动肌群相对灌注不足

[236]。

生长激素、雄激素及可能其他激素的年龄相关改变可能促发年龄相关肌肉量和功能的改变。联体共生(parabiosis)研究(将同系的年老和年轻小鼠连接在一起,使其共享循环系统)显示,循环因素可能恢复许多这些年龄相关的肌肉减退[237,238]。此外,促炎细胞因子随年龄增长而增多,并会刺激骨骼肌蛋白降解率[218]。刺激肌肉生长的因子,特别是胰岛素样生长因子1(insulin-like growth Factor 1, IGF-1)的作用,可能由神经肌肉效应介导,提示激素方法和神经元方法都可能有效预防肌少症[226]。

骨 — 老化会增加骨折概率,并且骨折后修复速度减慢。健康老年人的促炎症环境增加会促进骨丢失。解剖学上,负重的皮质骨从骨内膜表面丢失骨质。CT或MRI显示股骨髓腔变大、皮质变薄,脂肪填充了大部分骨髓腔。皮质骨(外周骨骼)和小梁骨(中轴骨骼)均可发生老化性矿物质丢失。健康衰老女性随着年龄增长,骨小梁数量减少,骨小梁之间的距离增加[239]。成骨细胞数量和活性会随年龄增长而进行性降低,但破骨细胞保持不变。30岁后,成骨细胞的前体细胞数量保持不变,但功能下降[240],这些前体细胞更倾向于成为脂肪细胞而不是成骨细胞[241]。尚不清楚其根本缺陷是骨髓微环境还是前体细胞本身[242]。

总的来说,健康老年人骨量每年减少约0.5%[243]。女性年龄相关骨量和骨功能改变还因绝经改变而加剧。维生素D缺乏在老年人中常见,进一步加速骨丢失。(参见“[骨质疏松的发病机制](#)”)

老年人负重训练通常会减少,促使负钙平衡及骨矿物质丢失[244]。增加负重时间或增加负重力可能增加骨矿物质,预防年龄相关骨丢失[245]。

老化时,骨折后修复机制受损。老年动物骨折后,局部血管形成较少,祖细胞的成骨分化较少,且需要年轻成年动物至少2倍的时间来恢复骨折前的生物力学特性(包括肌力)[246]。从老年骨中分离出的细胞对维生素D的反应性不及年轻骨。老年人的基质刺激骨形成可能少于年轻人。这提示老年人基质中可能缺乏生长因子(如IGF-1),或可能存在抑制因子。多个实验范式显示,补充血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、甲状旁腺激素、维生素D和钙、他汀类药物及一些骨形成蛋白有促进骨愈合的前景[247]。这不仅适用于临床上明显的骨折,也适用于随着年龄增长而急剧增加的微裂纹(矿物质或有机基质的显微破坏)。这种微损伤刺激了修复机制,并进一步加剧了骨沉积和骨吸收间的年龄相关失衡[248]。

中枢神经系统

解剖和生理学改变 — 65岁以后,人脑容积每年减少约7cm³,额叶和颞叶减少最多[249],并且认知正常老年人的白质丢失多于灰质[250]。脑血流量不同程度地减少5%-20%,血压波动时维持脑血流量的机制退化[251]。

年龄相关的神经元丢失以小脑和大脑皮层的最大神经元最突出。随着正常老化,下丘脑、脑桥[252]和延髓[253,254]有轻度神经元或容积丢失。年龄相关的神经元丢失很可能是由于细胞凋亡(即,程序性细胞死亡),而不是炎症、缺血或其他机制[255]。年龄也会影响存留的神经元,引起树突丢失、突起缩短,以及突触减少[256]。此类改变可能更多地导致年龄相关脑容积丢失而非神经元丢失。然

而，某些区域的树突连接可能增加，可能是由于为代偿细胞丢失而引发的脑重塑。神经元继续形成新的突触，并且一生中一直会形成新的神经元，但神经元的丢失速率大于新生速率[257]。

脑的某些区域会蓄积脂褐素，尤其是海马和额皮质，但脂褐素对功能的影响未知[258]。正常老化中，脑的某些区域会发生神经元纤维缠结和老年斑，但程度小于阿尔茨海默病。在85岁以上的认知正常个体中，超过50%有足够的斑块/缠结负担可做出阿尔茨海默病的病理诊断[259]。因此，对高龄者淀粉样蛋白图像上 β 淀粉样蛋白的解读存在一定困难[260]。tau蛋白图像解读可能有相似的问题[261]。

随着年龄增长，脑酶、受体和神经递质会发生多种异质性改变。由于胆碱能神经元和毒蕈碱神经元减少，以及乙酰胆碱的释放和合成减少，所以乙酰胆碱可用性降低[256,262]。同样，在正常老化中，纹状体和黑质的多巴胺及相应受体也可能减少[263]。值得注意的是，多巴胺可能促进情节记忆持续[264]，对正常老年脑提供多巴胺(L-DOPA)可改善某些认知任务的表现[265]。

FDG-PET功能性脑显像所见的年龄相关改变是异质性的[266]。PET扫描显示，对于许多任务，老年脑的工作似乎比年轻脑更努力，募集的神经元更多，能量消耗更高[267]。在进行简单的字母回忆测试时，老年脑中激活的容积更大。某特定任务时激活的脑容积，可用于了解随年龄增长该个体的认知储备、脑易患性，以及维持认知功能所做出的效率折衷。

功能性MRI评估的脑连接性会随正常老化而改变。默认模式网络会进行修改，使连接不太稳固，但仍高于阿尔茨海默病的变化[268]。在没有疾病时，默认模式连接的丧失与记忆下降有关[269]。网络内连接降低，而网络间连接增加，这可能导致效率降低[270]。

正常老化相关的认知和行为改变 — 认知测试中的某些记忆表现随年龄增长仍保存得很好，如程序性记忆、初级记忆和语义记忆[271]。在70岁前，超量学习、熟练和熟悉的技能、能力和知识(如词汇或一般知识)保持稳定或每10年改善至多0.2个标准差，但随着进一步老化这些过程也开始减退[272]。老年人可能比年轻人能更准确地判断距离[273]。辨认熟悉物体和面孔的能力以及维持对物体适当的视觉感知能力在一生中都保持稳定。

情节记忆、工作记忆及执行功能是最常受“正常”老化影响的特定认知领域[274]。这些是晚年的改变，发生于60岁后，随着进一步老化呈线性或加速下降[275]。信息处理速度也随年龄增长而降低，可对其他神经认知领域计时测试的表现产生全面影响[276]。这可能导致老年人言语生成较慢[277]。

执行功能在参与有目的的、独立性、自我保护行为中至关重要，是老年人成功管理自身医学问题所必不可少的。执行功能也会随年龄增长而下降，70岁后下降更为显著[278]。

老年人即使是进行简单的需要注意力集中的任务，其注意力持续时间也缩短[279]，特别是在繁忙环境中专注于某一任务的能力以及同时进行多个任务的能力下降[278]。例如，让老年人念出字母表或倒着数数会使其步态速度减慢10%-20%，并可能增加跌倒风险[280]。与信息处理速度相似，这些损害可能导致其他神经认知领域测试表现下降。

解决问题、推理研究不熟悉的事物、处理和学习新信息，以及处理和操控个体环境的能力在大约30岁达到高峰，之后稳步下降，每年下降约0.02个标准差。语言能力(言语流畅度和命名物体的能力)在

晚年会出现一些下降，尤其是70岁后。

尽管正常认知老化时认知功能测试能见到可测量的变化，但成功老化的95岁个体仍能维持其在社会、工作场所和/或家中的功能。现实中少数情况需要最大水平能力，尤其是在时间压力或获得知识方面。认知功能丧失的影响通常可以通过不会随年龄增长而下降的非认知因素来代偿[272]。

认知再训练 — 对于健康的年轻个体，新的神经打击会增加其他脑区域的神经募集，重复打击时，这些脑区域的募集减弱，技能特异性区域有募集活性[281-283]。老化脑中的神经募集是用于完成不太新的任务。这一过程称为“代偿性支持(compensatory scaffolding)”，可能是脑维持功能和认知的一种策略[284]。

通过参加社会、休闲和认知活动(学习新语言、追求更高的教育)反复使用“代偿性支持”，可能降低发生阿尔茨海默病的风险，或延迟其发生[285]，并减慢正常老化改变过程[286]。根据受试者的自我报告，相比于对照组，针对老年人特定设计的认知训练活动也能减缓其工具性日常生活能力的下降[287]。对于健康志愿者，认知训练可增加“锻炼”区域的灰质容积[288]。这些努力是否能改善神经系统过程的代偿或预防其年龄相关的减退，尚不确定。

皮肤

皮肤正常老化会导致萎缩、弹性降低、代谢和修复反应受损。这些改变不同于日照引起的改变(所谓的“光老化”)。

表皮变得更薄、真皮表皮连接处变平，导致皮肤对剪应力的易碎性增加[289]。从老年皮肤上去除黏性敷料可能会撕脱表皮，因为其真皮表皮连接不如皮肤与敷料间的结合牢靠。更常发生出血流入真皮和表皮间空隙。

真皮表皮连接的起伏丢失减少了可用于营养物质(包括角质层中的保护性脂类)转运的区域，这导致皮肤干燥(干燥病)及皮肤屏障功能受损[290]。由于角质形成细胞分裂减少以及从基底层到皮肤表面移行的时间延长，表皮更新减慢[291]。表皮细胞成分改变：黑素细胞减少、具有免疫活性的朗格汉斯细胞减少、甲生长总体减少50%，以及汗腺和皮脂腺活性降低[292]。

其他与年龄(而不是日光损害)有关的改变包括以下：

- 真皮变薄，血供减少及常驻成纤维细胞的生物合成能力减弱[293]。这些改变可使伤口愈合延迟。真皮胶原的数量可能随年龄增长而减少75%[294]，而余下的胶原则是碎片化、杂乱的。
- 40岁后随着弹性蛋白生物合成显著减少，弹性纤维网退化。真皮中糖胺聚糖大分子变化导致水合作用丧失以及皮肤弹性降低[295]。
- 传热到皮肤进行散热的能力受损，尤其是运动时[296]。随着表皮真皮连接处钉突减少及真皮毛细血管减少，供热量传到表皮的区域缩小。皮下脂肪丢失减少了隔热，以及降低了老年人的储热能力。许多老年人的张力性血管收缩，汗腺产生的汗液量减少，出汗前的核心温度较高，所有这些都会促使体温调节功能随年龄增长而受损[297,298]。

- 皮肤的感知觉减退，特别是下肢[299]。感觉减退包括Meissner小体减少引起的触觉减退[300]及Pacinian小体介导的低频振动觉减退[301]。
- 皮肤在维生素D合成过程中有至关重要的作用。紫外线能将表皮中的7-去氢胆固醇转化为维生素D3前体。7-去氢胆固醇水平随年龄增长而下降，因此会降低老年人合成维生素D的能力[302]。
- 衰老细胞会在老年人的皮肤中积聚[303]。
- 皮肤微生物群随年龄增长而变化，在较老的皮肤上，可见微生物群多样性的增加[294]。
- 皮下脂肪减少。这种支撑减少可引起皮肤皱纹形成和皮肤下垂，以及增加创伤易感性[304]。

局部用维A酸似乎可逆转日光照射不到处皮肤(大腿内侧)的许多年龄相关改变。每日局部用0.025%维A酸乳膏治疗9个月后，表皮增厚、表皮突延长、毛细血管重现、基质蛋白再沉积，胶原蛋白和弹性蛋白增多[305]。因此，这些年龄相关改变似乎是可变的。

光老化是长期日照和日光紫外线反复损伤的结果。光老化不是生理性老化，其造成了大多数影响美观的皮肤改变。细胞异型增生、非典型细胞、角质形成细胞的极性消失，以及显著的表皮结构破坏都是光老化的结果。在真皮中，光老化会导致弹性组织变性、无定型弹性纤维聚集、胶原蛋白含量降低、糖胺聚糖增多，以及血管周围区域轻度炎症浸润。光老化皮肤看上去有皱纹、松弛、泛黄、粗糙，且有时似皮革。光老化皮肤发生毛细血管扩张的倾向更大，且出现斑点状的色素沉着过度 and 色素减退。光老化改变也可通过局部维A酸治疗得到部分逆转。

感觉系统

眼 — 眼部结构随年龄增长会发生改变。眶周组织萎缩，眼睑变得更松弛。下眼睑松弛可能导致睑外翻(眼睑向外翻)或睑内翻(眼睑向内翻)。泪腺功能、泪液生成及杯状细胞功能均减退[306]。即使泪液生成减少，但组织萎缩导致泪点移位及泪液引流不佳，因此泪眼较常见。

结膜萎缩、变黄。角膜对触摸的敏感性下降50%。胆固醇酯类、胆固醇和中性脂肪沉积于角膜形成老年环，即角膜周边部的环状黄白色沉积。哥本哈根市心脏研究发现女性出现老年环与寿命缩短相关[307]。虹膜硬度增加，使瞳孔变得更小、反应更慢。晶状体变黄，部分原因是晶状体蛋白发生光氧化以及不溶性蛋白蓄积。晶状体黄化导致蓝光传播减少[308]。

房水生成减少，玻璃体萎缩。玻璃体液体和固体成分分离可能是由于胶原改变，表现为闪光感[309]。因为神经元丢失，视网膜变薄。

晶状体和虹膜的改变导致“老视”。聚焦近物所需距离增大，因为晶状体弹性下降以及(较小程度上)睫状肌无力和有效收缩角度消失[310]。老视在30-40岁时逐渐出现，静态视力(静止的物体)稳步退化，动态视力(即，运动的物体)减退更显著。(参见“成人视力损害：屈光异常和老视”)

老年眼睛对光照条件变化的适应更慢；瞳孔变硬，晶状体更为混浊。感光色素的合成速度随年龄增长而减慢，使得对低光照条件的适应变得更慢[311]。光感受器对光子的吸收也随年龄增长而减少

[312]。视网膜变薄，尤其是视网膜神经纤维层。相比之下，视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)随年龄增长而增厚[313]。晶状体改变增加了光散射，使老年人对眩光更敏感。在摘除晶状体后，眩光阈值变正常。

最后，对比敏感度下降，因此老年人需要增加颜色对比度来区分目标和背景。在设计居住环境时应考虑到该因素。

听力 — 听觉系统的年龄相关改变引起高频听力减退，且会损害噪声环境中的言语识别能力。听力缺失可能导致社会隔离，增加住院期间出现谵妄的风险。环境或职业噪音的累积效应会混淆对年龄效应的解读。(参见“[成年人听力损失的病因](#)”)

随着年龄增长，外耳道壁变薄。老年人的耳垢更干，黏着力更强，发生耳垢栓塞的风险增加。尽管听小骨关节随年龄增长而退化，但听小骨的声音传导功能保存完好。

内耳至少经历5种不同的变化(发生程度各异)：

- Corti器内毛细胞丢失，最先受累的是对最高频声音作出响应的耳蜗基底部毛细胞
- 支配耳蜗和大脑听觉中枢的神经元丢失
- 感觉器官下面的基底膜变硬，可能发生钙化
- 血管纹(内淋巴的来源)的毛细血管变厚
- 螺旋韧带退化

其中占主导的变化将决定年龄相关听力亚组。最终结果就是听力丧失[特别是高频听力(老年性聋)]，言语识别困难以及声源定位障碍[314,315]。

一些称自己听不见的老年人实际上是言语理解困难。许多辅音(t、k和ch)属于较高频率声音，患者在不能鉴别这些音时可能不能理解言语内容。策略上和实践上来讲，对老年人不能理解的问题重新措辞可能好于更大声的重述一遍问题，特别是因为音量提高时音调(音频)通常也会提高。此外，老年人可能难以辨别背景噪声与目标声音，这增加了其社会环境或嘈杂急诊科中的交流难度[316]。对于这些患者，单纯放大声音是没有效果的，因为目标声音和背景声音都会被放大。

味觉和嗅觉 — 随着年龄增长，味蕾有一些明显改变，但这些改变对味觉的影响很小。尽管舌乳头数随老化而减少，但单个舌乳头的神经生理反应改变极小，而且味觉敏感度与味蕾数目无关。

老年人的味觉缺失很大程度上是因为嗅觉减退而非味觉本身减退[34]。然而，味觉敏感性也会随年龄增长而减退，正如一项研究所示，老年患者尝出阿司帕坦人造甜味剂所需该物质浓度要高出30% [317,318]。

同样，老年人需要在番茄汤中加入更多的盐(2-3倍)后才能品尝出味道[319]。年龄对舌头的影响不一定一致，随着年龄增长，味觉缺损区域更多见。

嗅觉敏感度随年龄增长而显著减退。健康人到80岁时其察觉阈值提高了50%以上；同样，对熟悉气味的识别也下降，包括对变质食物及未关的煤气炉的识别。嗅觉减退的原因不清楚，但其感觉区域缩小、感觉神经元数目减少，以及老年人重新补足垂死嗅觉感受器神经元的能力减退[319]。

味觉及嗅觉减退可能导致对食物的享受降低，以及在混合性或组合性食物中分辨味道存在年龄相关困难。嗅觉维持食欲的作用至关重要；例如，一些嗅觉丧失者会忘记进食。

免疫系统

在所有随年龄增长而发生的改变中，免疫功能减退是最关键的改变之一，会增加感染、恶性肿瘤及自身免疫性疾病发生率。此处将简要提及这些改变，更详细的内容见其他专题。(参见[“老年人的免疫功能”](#))

免疫衰老或免疫系统老化，对所有免疫过程的影响并不均衡。受年龄影响最大的一些反应包括：以感染或疫苗接种的形式暴露于新抗原时，淋巴细胞(包括B细胞和T细胞)一起发挥作用产生有效免疫应答的能力。

免疫衰老的一个重要理念是炎症过程的精确调控缺失。老年人的细胞因子组成成分符合慢性低级别炎症状态，有时称为“炎性衰老”[320]。这种慢性低级别炎症状态促成了年龄相关的并发症和死亡，以及上述许多年龄相关变化。(参见[“老年人的免疫功能”](#))

老化的分子基础

年龄相关生理改变的分子基础目前是一个积极研究热点。自然选择过程(在这一过程中选入在早年或生殖年龄促进有利状态的基因，剔除与有害状态有关的基因)在生命后期并无重要作用。尽管缺乏对生命后期基因的选择，但一些在生命早期可能提供益处的进程在生命后期可能有害，称为拮抗基因多效性(antagonist pleiotropy)。

50多年来，增加生存和改变多数年龄相关变化最有力的方法是进行热量限制。有研究显示，实验室热量摄取减少20%-40%时，部分最常见的小鼠系和大鼠系中位及最大生存期增加20%-50%，但大约50%的受检小鼠系的生存期并未增加[321]。对非人灵长类动物的研究结果并不那么理想，尽管达到胆固醇水平更低、胰岛素敏感性更好等，但生存并没有增加[322,323]。

一些发现提示，端粒(染色体上的核蛋白末端帽状结构)缩短与老化细胞更易发生DNA损伤及调节异常有关[324-326]。端粒缩短及其他复制调节异常，可能导致受损或死亡的细胞不能被各自的前体细胞群充分替代。值得关注的是，许多这些静息前体细胞沿脂肪细胞样途径开始分化，而不是分化成其他组织类型[16]。

脂肪细胞、肝细胞、成纤维细胞和其他细胞亚群可能随老化而开始衰老，并出现衰老相关分泌表型(senescence associated secretory phenotype, SASP)[327]。SASP细胞可能释放促炎细胞因子和其他潜在有害的因子，以及改变局部正常细胞的活性[328]。SASP可能促成“炎性衰老”[329]。在动物模型中，针对衰老细胞的抗衰老药物可从各个方面改善衰老[330]。研究将T细胞改造成靶向并摧毁衰老细胞[331]。其他假设提示DNA损伤时会激活p53基因。这一基因激活可能介导一些影响细胞功能和活力的分子过程：正常细胞生长和分裂停止，并且迅速更新的细胞出现细胞凋亡；过氧化物酶

体增殖物活化受体 γ 共激活因子PGC $_{1-\alpha}$ 和PGC $_{1-\beta}$ 被抑制，并且导致肌肉线粒体丢失及自由基聚集伴抗氧化防御能力缺失[332]。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通道调节营养分布，在限制热量延长寿命的能力中发挥重要作用。已有研究显示雷帕霉素能延长小鼠寿命[333]。

寿命

寿命预测在医疗保健的很多方面都很重要。若生存期有限，开始药物治疗、进行操作或筛查试验的益处会受影响。关于特定干预(如，“是否应该对这名老年人给予双膦酸盐来预防骨质疏松？”)适当性的相关决策，需要同时认识到个体可能的生存时间及该干预措施要多长时间起效。

一项经典研究提供了美国人的生存数据，在65岁后以每5年为周期将生存期进行四分位数分层[334]。没有显著共存疾病或存在相应年龄较好的功能状态可识别出生存期可能长于平均寿命的老年人。相反，日常生活活动需功能性依赖和/或有显著共存疾病(如心力衰竭、终末期肾病、氧依赖性慢性阻塞性肺疾病)的个体，其期望寿命显著低于同年龄组的平均值。

对风险-效益关系的年龄相关性修正具有广泛适用性。除了有特定年龄期望寿命大致范围的资料外，还制定了一张表来权衡潜在利弊(表2)。

例如，一个典型的85岁有症状性腹股沟疝男性，很可能还将再忍受该病4.7年，因此可能需要进行手术修复相关讨论。需注意，表格是基于美国白种人群，可能并不适用于其他人群。而且，表格并未阐述特定年龄的生存质量。这两个问题都可能严重影响对表格数据的解读。这些概念被整合至“eprognosis”工具中，使数据对个体更有针对性[335]。

成功老化 — “成功老化”是指老年人没有慢性疾病且在老年时身体和认知功能仍较好。“基本上健康”是指老年人没有急性病、没有癌症近期史且慢性病控制良好。“非常健康”是指老年人不用药、没有慢性疾病、血压正常且体重正常。心理社会因素及遗传因素均有助于成功老化及长寿。

纵向心血管健康研究评估了躯体和认知领域高功能状态的预测因素，该研究对1677例参与者随访了14年(在研究终点时，这些参与者的中位年龄为85岁，范围为77-102岁)[336]。虽然所有参与者都逐渐出现功能衰退，但53%仍保持功能完好，该组基线健康水平更高、血管疾病风险更低。女性和体重更重者身体损害更大。心血管疾病和高血压是认知和身体损害的预测因素。

另一项针对近6000例英国公务员随访17年的纵向研究中，随访时发现12.8%的男性及14.6%的女性是成功老化[337]。成功老化的最强预测因素是中年时的社会经济地位。在调整社会经济因素后，不吸烟、膳食、锻炼、适度饮酒(女性)和工作支持(男性)预示着健康老化。

观察性研究及动物实验探索了遗传学对长寿和期望寿命的影响。如上所述，双胞胎研究显示寿命25%的因素是遗传[3]。然而，遗传对极长/极短寿命的重要性更大，并且对男性的影响可能大于女性。新英格兰百岁老人研究显示，百岁老人的兄弟活到100岁的可能性是同期出生人口队列的17倍，相比之下百岁老人的姐妹活到100岁的可能性是同期出生人口队列的8倍[338]。

研究显示,在阿什肯纳兹犹太人,胆固醇酯转移蛋白基因多态性与成功老化、寿命延长、认知功能保留、更少发生心血管疾病,以及较大尺寸HDL颗粒有关[339]。动物模型提示基因操作或许能延长寿命。例如,daf-16基因突变可使秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)的中位及最大生存期增加至3倍,该基因是该虫胰岛素/IGF样通路的一个关键调控因子[340]。

环境因素很可能与遗传因素相互作用。在意大利,百岁老人中女性与男性的比值变化相当大,从撒丁区的2:1到意大利北部的7:1不等,提示存在基因-环境相互作用[341]。日本冲绳是全球百岁老人密度最高的地区。在那里,长寿被归因于“最佳营养基础上的热量限制”膳食,该膳食与使大鼠和小鼠寿命增加50%的膳食相似[342]。基于冲绳百岁老人的家系研究显示,遗传因素也可能对长寿起到作用[343]。女性极长寿对遗传学的依赖程度不及男性,更多的是与较健康的生活方式和较有利的环境状况相关[341]。

患者教育

UpToDate提供两种类型的患者教育资料:“基础篇”和“高级篇”。基础篇通俗易懂,相当于5-6年级阅读水平(美国),可以解答关于某种疾病患者可能想了解的4-5个关键问题;基础篇更适合想了解疾病概况且喜欢阅读简短易读资料的患者。高级篇篇幅较长,内容更深入详尽;相当于10-12年级阅读水平(美国),适合想深入了解并且能接受一些医学术语的患者。

以下是与此专题相关的患者教育资料。我们建议您以打印或电子邮件的方式给予患者。(您也可以通过检索“患者教育”和关键词找到更多相关专题内容。)

- 基础篇(参见[“患者教育: 年长时的性生活\(基础篇\)”](#))

总结与推荐

- 老化的特征是与多种疾病易感性增加有关的进行性改变,受遗传因素、生活方式选择和环境暴露影响。老化有一些重要的生理原则:心率反应变异性降低所体现的复杂性丢失、昼夜节律模式改变,以及应对稳态打击所需的生理储备下降。(参见上文[“年龄相关生理变化”](#))
- 功能性骨髓储备减少,对失血或缺氧的反应延迟。白细胞功能受损,化疗所致骨髓毒性常增加。年龄增长会导致机体呈促凝血状态,伴血小板反应性增加和凝血因子水平升高。(参见上文[“造血系统”](#))
- 收缩力和括约肌张力改变所致反流性食管炎,随年龄增长而变得常见,可能会影响营养。幽门螺杆菌感染常见,对非甾体类抗炎药(NSAIDs)等胃刺激物的敏感性增加。结肠改变包括:动力改变导致便秘、对肠穿孔或缺血的内脏反应降低、结肠憩室,以及结肠癌风险增加。(参见上文[“消化道”](#))
- 肾脏量减少、功能减退,同时肌酐清除率下降、最大程度稀释尿液或排出酸负荷的能力减退。老年肾脏更易发生药物或静脉造影剂相关肾毒性。(参见上文[“肾脏系统”](#))

- 因为年龄增加了高血压、冠状动脉疾病以及更加久坐生活方式的风险，所以难以评价单纯年龄对心血管系统的影响。最大心率存在年龄相关降低，左室射血分数(LVEF)对运动的代偿性反应也存在年龄相关降低。主动脉瓣环和二尖瓣环均增厚，并产生瓣钙化沉积。(参见上文[‘心血管系统’](#))
- 人一生中，肺组织每单位容积的表面积约减少1/3，解剖死腔增加，功能储备下降。年龄会增加肺泡-动脉(A-a)氧梯度，仰卧位时比坐位更明显。老年人咳嗽不太有力，黏液纤毛清除更慢。(参见上文[‘呼吸系统’](#))
- 泌尿生殖系统的老化改变增加了老年人尿失禁、泌尿道感染、阴茎勃起功能障碍和性交痛的风险。(参见上文[‘泌尿生殖系统’](#))
- 随着老化，肌肉量相对于体重减少，导致活动和平衡受损、年龄相关的胰岛素抵抗增加以及水溶性药物分布容积改变。老化会增加骨折概率，且使骨折修复速度减慢。增加负重可能增加骨矿物质，并预防年龄相关骨丢失。(参见上文[‘肌肉骨骼系统’](#))
- 皮肤的正常老化会导致萎缩、弹性降低、代谢和修复反应受损。光老化(不是生理性老化)造成90%有损美观的皮肤改变。(参见上文[‘皮肤’](#))
- 老视是由晶状体和虹膜的年龄相关改变引起。听觉系统的年龄相关改变会引起高频听力减退以及噪声环境中言语识别能力受损。老年患者的味觉丧失很大程度上是因为嗅觉减退而非味觉本身。味觉和嗅觉减退可造成对食物的享受降低，引起营养缺乏。(参见上文[‘感觉系统’](#))
- 伴随老化出现的免疫功能下降是最关键的改变之一，可增加感染、恶性肿瘤及自身免疫性疾病的发生率。免疫衰老与炎症性过程的调节缺失有关。老年人的细胞因子组成符合慢性低级别炎症状态，有时称为“炎性衰老”。(参见[“老年人的免疫功能”](#))

致谢

我们感谢Nicolin Neal, MD对本专题章节内容所做的准备工作。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](#)。

参考文献

1. [Blokzijl F, de Ligt J, Jager M, et al. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. Nature 2016; 538:260.](#)
2. [Sliker RC, Relton CL, Gaunt TR, et al. Age-related DNA methylation changes are tissue-specific with ELOVL2 promoter methylation as exception. Epigenetics Chromatin 2018; 11:25.](#)
3. [vB Hjelmberg J, Iachine I, Skytthe A, et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. Hum Genet 2006; 119:312.](#)

4. [Veldhuis JD. Altered pulsatile and coordinate secretion of pituitary hormones in aging: evidence of feedback disruption. Aging \(Milano\) 1997; 9:19.](#)
5. [Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:2468.](#)
6. [Hofman MA, Swaab DF. Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. Ageing Res Rev 2006; 5:33.](#)
7. [Lipsitz LA, Goldberger AL. Loss of 'complexity' and aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. JAMA 1992; 267:1806.](#)
8. [Galetta F, Franzoni F, Femia FR, et al. Lifelong physical training prevents the age-related impairment of heart rate variability and exercise capacity in elderly people. J Sports Med Phys Fitness 2005; 45:217.](#)
9. Cowdry EV. Problems of ageing: biological and medical aspects, 2nd ed, Williams & Wilkins, Baltimore 1942.
10. [Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13:818.](#)
11. [Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. Chest 1991; 100:1619.](#)
12. [Beer RJ, Teasdale TA, Ghush HF, Taffet GE. Estimation of severity of illness with APACHE II: age-related implications in cardiac arrest outcomes. Resuscitation 1994; 27:189.](#)
13. [Rockwood K, Song X, Mitnitski A. Changes in relative fitness and frailty across the adult lifespan: evidence from the Canadian National Population Health Survey. CMAJ 2011; 183:E487.](#)
14. [Romero-Ortuno R, Wallis S, Biram R, Keevil V. Clinical frailty adds to acute illness severity in predicting mortality in hospitalized older adults: An observational study. Eur J Intern Med 2016; 35:24.](#)
15. [Sanson P, Cossarizza A, Brianti V, et al. Lymphocyte subsets and natural killer cell activity in healthy old people and centenarians. Blood 1993; 82:2767.](#)
16. [Kirkland JL, Tchkonian T, Pirtskhalava T, et al. Adipogenesis and aging: does aging make fat go MAD? Exp Gerontol 2002; 37:757.](#)
17. [French RA, Broussard SR, Meier WA, et al. Age-associated loss of bone marrow hematopoietic cells is reversed by GH and accompanies thymic reconstitution. Endocrinology 2002; 143:690.](#)
18. [Tuljapurkar SR, McGuire TR, Brusnahan SK, et al. Changes in human bone marrow fat content associated with changes in hematopoietic stem cell numbers and cytokine levels with aging. J Anat 2011; 219:574.](#)

19. [Artz AS. From biology to clinical practice: aging and hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18:S40.](#)
20. [Boggs DR, Patrene KD. Hematopoiesis and aging III: Anemia and a blunted erythropoietic response to hemorrhage in aged mice. Am J Hematol 1985; 19:327.](#)
21. [Albright JW, Makinodan T. Decline in the growth potential of spleen-colonizing bone marrow stem cells of long-lived aging mice. J Exp Med 1976; 144:1204.](#)
22. [Lipschitz DA, Udupa KB, Milton KY, Thompson CO. Effect of age on hematopoiesis in man. Blood 1984; 63:502.](#)
23. [Bagnara GP, Bonsi L, Strippoli P, et al. Hemopoiesis in healthy old people and centenarians: well-maintained responsiveness of CD34+ cells to hemopoietic growth factors and remodeling of cytokine network. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000; 55:B61.](#)
24. [Shlush LI. Age-related clonal hematopoiesis. Blood 2018; 131:496.](#)
25. [Buscarlet M, Provost S, Zada YE, et al. DNMT3A and TET2 dominate clonal hematopoiesis and demonstrate benign phenotypes and different genetic predispositions. Blood 2017; 130:753.](#)
26. [Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med 2014; 371:2488.](#)
27. [Pinto A, De Filippi R, Frigeri F, et al. Aging and the hemopoietic system. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 48:S3.](#)
28. [Fuentes E, Palomo I. Role of oxidative stress on platelet hyperreactivity during aging. Life Sci 2016; 148:17.](#)
29. [Franchini M. Hemostasis and aging. Crit Rev Oncol Hematol 2006; 60:144.](#)
30. [Isaia G, Greppi F, Ausiello L, et al. D-dimer plasma concentrations in an older hospitalized population. J Am Geriatr Soc 2011; 59:2385.](#)
31. [Mehta J, Mehta P, Lawson D, Saldeen T. Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease: correlation with age and serum triglyceride concentrations. J Am Coll Cardiol 1987; 9:263.](#)
32. [Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T, et al. Aging and plasminogen activator inhibitor-1 \(PAI-1\) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly. Cardiovasc Res 2005; 66:276.](#)
33. [Yamamoto K, Takeshita K, Shimokawa T, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major stress-regulated gene: implications for stress-induced thrombosis in aged individuals. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99:890.](#)
34. [Hall KE, Proctor DD, Fisher L, Rose S. American gastroenterological association future trends committee report: effects of aging of the population on gastroenterology practice, education, and research. Gastroenterology 2005; 129:1305.](#)

35. [Dunn-Walters DK, Howard WA, Bible JM. The Aeging Gut. Mech Ageing Dev 2004; 125:851.](#)
36. [Smith CH, Boland B, Daureeawoo Y, et al. Effect of aging on stimulated salivary flow in adults. J Am Geriatr Soc 2013; 61:805.](#)
37. [Leehan KM, Pezant NP, Rasmussen A, et al. Fatty infiltration of the minor salivary glands is a selective feature of aging but not Sjögren's syndrome. Autoimmunity 2017; 50:451.](#)
38. [Leehan KM, Pezant NP, Rasmussen A, et al. Minor salivary gland fibrosis in Sjögren's syndrome is elevated, associated with focus score and not solely a consequence of aging. Clin Exp Rheumatol 2018; 36 Suppl 112:80.](#)
39. [Nagler RM, HersHKovich O. Age-related changes in unstimulated salivary function and composition and its relations to medications and oral sensorial complaints. Aging Clin Exp Res 2005; 17:358.](#)
40. [Fulp SR, Dalton CB, Castell JA, Castell DO. Aging-related alterations in human upper esophageal sphincter function. Am J Gastroenterol 1990; 85:1569.](#)
41. [Frederick MG, Ott DJ, Grishaw EK, et al. Functional abnormalities of the pharynx: a prospective analysis of radiographic abnormalities relative to age and symptoms. AJR Am J Roentgenol 1996; 166:353.](#)
42. [Iyota K, Mizutani S, Oku S, et al. A Cross-Sectional Study of Age-Related Changes in Oral Function in Healthy Japanese Individuals. Int J Environ Res Public Health 2020; 17.](#)
43. [Dua KS, Surapaneni SN, Kuribayashi S, et al. Effect of aging on hypopharyngeal safe volume and the aerodigestive reflexes protecting the airways. Laryngoscope 2014; 124:1862.](#)
44. [Cock C, Besanko L, Kritas S, et al. Impaired bolus clearance in asymptomatic older adults during high-resolution impedance manometry. Neurogastroenterol Motil 2016; 28:1890.](#)
45. [Mei L, Dua A, Kern M, et al. Older Age Reduces Upper Esophageal Sphincter and Esophageal Body Responses to Simulated Slow and Ultraslow Reflux Events and Post-Reflux Residue. Gastroenterology 2018; 155:760.](#)
46. [Lasch H, Castell DO, Castell JA. Evidence for diminished visceral pain with aging: studies using graded intraesophageal balloon distension. Am J Physiol 1997; 272:G1.](#)
47. [Kekki M, Samloff IM, Ihamaäki T, et al. Age- and sex-related behaviour of gastric acid secretion at the population level. Scand J Gastroenterol 1982; 17:737.](#)
48. [Feldman M, Cryer B, McArthur KE, et al. Effects of aging and gastritis on gastric acid and pepsin secretion in humans: a prospective study. Gastroenterology 1996; 110:1043.](#)
49. [Hurwitz A, Brady DA, Schaal SE, et al. Gastric acidity in older adults. JAMA 1997; 278:659.](#)
50. [Haruma K, Kamada T, Kawaguchi H, et al. Effect of age and Helicobacter pylori infection on gastric acid secretion. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15:277.](#)
51. [Marshall BJ. Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 1994; 89:S116.](#)

52. [Guslandi M, Pellegrini A, Sorghi M. Gastric mucosal defences in the elderly. Gerontology 1999; 45:206.](#)
53. [Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK. Increased susceptibility of aging gastric mucosa to injury: the mechanisms and clinical implications. World J Gastroenterol 2014; 20:4467.](#)
54. [Gomez-Pinilla PJ, Gibbons SJ, Sarr MG, et al. Changes in interstitial cells of cajal with age in the human stomach and colon. Neurogastroenterol Motil 2011; 23:36.](#)
55. [Yin Y, Zhang W. The Role of Ghrelin in Senescence: A Mini-Review. Gerontology 2016; 62:155.](#)
56. [Goldschmiedt M, Barnett CC, Schwarz BE, et al. Effect of age on gastric acid secretion and serum gastrin concentrations in healthy men and women. Gastroenterology 1991; 101:977.](#)
57. [Saltzman JR, Russell RM. The aging gut. Nutritional issues. Gastroenterol Clin North Am 1998; 27:309.](#)
58. [Salles N. Basic mechanisms of the aging gastrointestinal tract. Dig Dis 2007; 25:112.](#)
59. [Drozdowski L, Thomson AB. Aging and the intestine. World J Gastroenterol 2006; 12:7578.](#)
60. [Parlesak A, Klein B, Schecher K, et al. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth and its association with nutrition intake in nonhospitalized older adults. J Am Geriatr Soc 2003; 51:768.](#)
61. [Man AL, Bertelli E, Rentini S, et al. Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine. Clin Sci \(Lond\) 2015; 129:515.](#)
62. [Hilton D, Iman N, Burke GJ, et al. Absence of abdominal pain in older persons with endoscopic ulcers: a prospective study. Am J Gastroenterol 2001; 96:380.](#)
63. [Cowen T, Johnson RJ, Soubeyre V, Santer RM. Restricted diet rescues rat enteric motor neurones from age related cell death. Gut 2000; 47:653.](#)
64. [Fischer M, Fadda HM. The Effect of Sex and Age on Small Intestinal Transit Times in Humans. J Pharm Sci 2016; 105:682.](#)
65. [Wade PR, Hornby PJ. Age-related neurodegenerative changes and how they affect the gut. Sci Aging Knowledge Environ 2005; 2005:pe8.](#)
66. [Lagier E, Delvaux M, Vellas B, et al. Influence of age on rectal tone and sensitivity to distension in healthy subjects. Neurogastroenterol Motil 1999; 11:101.](#)
67. [Lyon C, Clark DC. Diagnosis of acute abdominal pain in older patients. Am Fam Physician 2006; 74:1537.](#)
68. [Gundling F, Seidl H, Scalercio N, et al. Influence of gender and age on anorectal function: normal values from anorectal manometry in a large caucasian population. Digestion 2010; 81:207.](#)
69. [Bitar KN, Patil SB. Aging and gastrointestinal smooth muscle. Mech Ageing Dev 2004; 125:907.](#)

70. [Lewicky-Gaupp C, Hamilton Q, Ashton-Miller J, et al. Anal sphincter structure and function relationships in aging and fecal incontinence. Am J Obstet Gynecol 2009; 200:559.e1.](#)
71. [Comparato G, Pilotto A, Franzè A, et al. Diverticular disease in the elderly. Dig Dis 2007; 25:151.](#)
72. [Commane DM, Arasaradnam RP, Mills S, et al. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. World J Gastroenterol 2009; 15:2479.](#)
73. [Xiao ZQ, Moragoda L, Jaszewski R, et al. Aging is associated with increased proliferation and decreased apoptosis in the colonic mucosa. Mech Ageing Dev 2001; 122:1849.](#)
74. [Tran L, Greenwood-Van Meerveld B. Age-associated remodeling of the intestinal epithelial barrier. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2013; 68:1045.](#)
75. [Wilms E, Troost FJ, Elizalde M, et al. Intestinal barrier function is maintained with aging - a comprehensive study in healthy subjects and irritable bowel syndrome patients. Sci Rep 2020; 10:475.](#)
76. [Kim S, Jazwinski SM. The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. Gerontology 2018; 64:513.](#)
77. [Ragonnaud E, Biragyn A. Gut microbiota as the key controllers of "healthy" aging of elderly people. Immun Ageing 2021; 18:2.](#)
78. [McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. Pharmacol Rev 2004; 56:163.](#)
79. [Schmucker DL. Aging and the liver: an update. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1998; 53:B315.](#)
80. [Wachsmuth M, Hübner A, Li M, et al. Age-Related and Heteroplasmy-Related Variation in Human mtDNA Copy Number. PLoS Genet 2016; 12:e1005939.](#)
81. [de Boer JD, Koopman JJ, Metselaar HJ, et al. Liver transplantation with geriatric liver allografts: the current situation in Eurotransplant. Transpl Int 2017; 30:432.](#)
82. [Jiménez-Romero C, Cambra F, Caso O, et al. Octogenarian liver grafts: Is their use for transplant currently justified? World J Gastroenterol 2017; 23:3099.](#)
83. [Rahmioglu N, Andrew T, Cherkas L, et al. Epidemiology and genetic epidemiology of the liver function test proteins. PLoS One 2009; 4:e4435.](#)
84. [Anantharaju A, Feller A, Chedid A. Aging Liver. A review. Gerontology 2002; 48:343.](#)
85. [Fu A, Nair KS. Age effect on fibrinogen and albumin synthesis in humans. Am J Physiol 1998; 275:E1023.](#)
86. [Tietz NW, Shuey DF, Wekstein DR. Laboratory values in fit aging individuals--sexagenarians through centenarians. Clin Chem 1992; 38:1167.](#)
87. [Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Relation of serum albumin concentration to death rate in nursing home men. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1987; 11:360.](#)

88. [Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease ? Exp Gerontol 2005; 40:650.](#)
89. [Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. Clin Pharmacol Ther 1997; 61:331.](#)
90. [Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. Exp Gerontol 2003; 38:843.](#)
91. [Froom P, Miron E, Barak M. Oral anticoagulants in the elderly. Br J Haematol 2003; 120:526.](#)
92. [Valdivieso V, Palma R, Wünkhaus R, et al. Effect of aging on biliary lipid composition and bile acid metabolism in normal Chilean women. Gastroenterology 1978; 74:871.](#)
93. [Watanabe Y, Kuboki S, Shimizu H, et al. A New Proposal of Criteria for the Future Remnant Liver Volume in Older Patients Undergoing Major Hepatectomy for Biliary Tract Cancer. Ann Surg 2018; 267:338.](#)
94. [Yang W, Xie Y, Song B, et al. Effects of aging and menopause on pancreatic fat fraction in healthy women population: A strobe-compliant article. Medicine \(Baltimore\) 2019; 98:e14451.](#)
95. [Löhr JM, Panic N, Vujasinovic M, Verbeke CS. The ageing pancreas: a systematic review of the evidence and analysis of the consequences. J Intern Med 2018; 283:446.](#)
96. [Bülow R, Simon P, Thiel R, et al. Anatomic variants of the pancreatic duct and their clinical relevance: an MR-guided study in the general population. Eur Radiol 2014; 24:3142.](#)
97. [Chkhotua AB, Gabusi E, Altimari A, et al. Increased expression of p16\(INK4a\) and p27\(Kip1\) cyclin-dependent kinase inhibitor genes in aging human kidney and chronic allograft nephropathy. Am J Kidney Dis 2003; 41:1303.](#)
98. [Sturmlechner I, Durik M, Sieben CJ, et al. Cellular senescence in renal ageing and disease. Nat Rev Nephrol 2017; 13:77.](#)
99. [Denic A, Lieske JC, Chakkera HA, et al. The Substantial Loss of Nephrons in Healthy Human Kidneys with Aging. J Am Soc Nephrol 2017; 28:313.](#)
100. [Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. Anat Rec 1992; 232:194.](#)
101. [Denic A, Mathew J, Lerman LO, et al. Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults. N Engl J Med 2017; 376:2349.](#)
102. [Tracy RE, Velez-Duran M, Heigle T, Oalman MC. Two variants of nephrosclerosis separately related to age and blood pressure. Am J Pathol 1988; 131:270.](#)
103. [Long DA, Mu W, Price KL, Johnson RJ. Blood vessels and the aging kidney. Nephron Exp Nephrol 2005; 101:e95.](#)
104. [Rule AD, Amer H, Cornell LD, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. Ann Intern Med 2010; 152:561.](#)

105. [Nkuipou-Kenfack E, Bhat A, Klein J, et al. Identification of ageing-associated naturally occurring peptides in human urine. Oncotarget 2015; 6:34106.](#)
106. [Fuiano G, Sund S, Mazza G, et al. Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. Kidney Int 2001; 59:1052.](#)
107. [Esposito C, Plati A, Mazzullo T, et al. Renal function and functional reserve in healthy elderly individuals. J Nephrol 2007; 20:617.](#)
108. [Ungar A, Cristofari C, Torrini M, et al. Changes in renal autacoids in aged human hypertensives. J Physiol Pharmacol 2000; 51:619.](#)
109. [Field TS, Gurwitz JH, Glynn RJ, et al. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in older people: findings from the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. J Am Geriatr Soc 1999; 47:507.](#)
110. [Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am J Med 1999; 106:13S.](#)
111. [Lindeman RD. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. Am J Kidney Dis 1990; 16:275.](#)
112. [Giannelli SV, Patel KV, Windham BG, et al. Magnitude of underascertainment of impaired kidney function in older adults with normal serum creatinine. J Am Geriatr Soc 2007; 55:816.](#)
113. [Schmitt R, Melk A. Molecular mechanisms of renal aging. Kidney Int 2017; 92:569.](#)
114. [Fliser D. Assessment of renal function in elderly patients. Curr Opin Nephrol Hypertens 2008; 17:604.](#)
115. [Lopes MB, Araújo LQ, Passos MT, et al. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. BMC Nephrol 2013; 14:265.](#)
116. [Christensson A, Elmståhl S. Estimation of the age-dependent decline of glomerular filtration rate from formulas based on creatinine and cystatin C in the general elderly population. Nephron Clin Pract 2011; 117:c40.](#)
117. [Odden MC, Tager IB, Gansevoort RT, et al. Age and cystatin C in healthy adults: a collaborative study. Nephrol Dial Transplant 2010; 25:463.](#)
118. [Newman AB, Sanders JL, Kizer JR, et al. Trajectories of function and biomarkers with age: the CHS All Stars Study. Int J Epidemiol 2016; 45:1135.](#)
119. [Parsons TJ, Sartini C, Ash S, et al. Objectively measured physical activity and kidney function in older men; a cross-sectional population-based study. Age Ageing 2017; 46:1010.](#)
120. [Sands JM. Urine concentrating and diluting ability during aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012; 67:1352.](#)
121. [Pucelikova T, Dangas G, Mehran R. Contrast-induced nephropathy. Catheter Cardiovasc Interv 2008; 71:62.](#)
122. [Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. Am J Med Sci 2007; 334:283.](#)

123. [Schmitt R, Cantley LG. The impact of aging on kidney repair. Am J Physiol Renal Physiol 2008; 294:F1265.](#)
124. [Ishida M, Bulos B, Takamoto S, Sacktor B. Hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 by renal mitochondria from rats of different ages. Endocrinology 1987; 121:443.](#)
125. [Tsai KS, Heath H 3rd, Kumar R, Riggs BL. Impaired vitamin D metabolism with aging in women. Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. J Clin Invest 1984; 73:1668.](#)
126. [Kinyamu HK, Gallagher JC, Petranick KM, Ryschon KL. Effect of parathyroid hormone \(hPTH\[1-34\]\) infusion on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in normal women. J Bone Miner Res 1996; 11:1400.](#)
127. [Noth RH, Lassman MN, Tan SY, et al. Age and the renin-aldosterone system. Arch Intern Med 1977; 137:1414.](#)
128. [Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, de Lima J. Effect on aging on plasma renin and aldosterone in normal man. Kidney Int 1975; 8:325.](#)
129. [Diz DI, Lewis K. Dahl memorial lecture: the renin-angiotensin system and aging. Hypertension 2008; 52:37.](#)
130. [Powers JS, Krantz SB, Collins JC, et al. Erythropoietin response to anemia as a function of age. J Am Geriatr Soc 1991; 39:30.](#)
131. [Drew DA, Katz R, Kritchevsky S, et al. Association between Soluble Klotho and Change in Kidney Function: The Health Aging and Body Composition Study. J Am Soc Nephrol 2017; 28:1859.](#)
132. [Arking DE, Krebsova A, Macek M Sr, et al. Association of human aging with a functional variant of klotho. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99:856.](#)
133. [White N. The relationship of the degree of coronary atherosclerosis with age in men. Circulation 1950; 1:645.](#)
134. [Fleg JL, O'Connor F, Gerstenblith G, et al. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. J Appl Physiol \(1985\) 1995; 78:890.](#)
135. Taffet GE, Lakatta EG. Aging of the Cardiovascular System. In: Principles of Geriatric Medicine and Gerontology, 5th ed, Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, et al (Eds), McGraw-Hill, New York 2003. p.403.
136. [Wehrum T, Lodemann T, Hagenlocher P, et al. Age-related changes of right atrial morphology and inflow pattern assessed using 4D flow cardiovascular magnetic resonance: results of a population-based study. J Cardiovasc Magn Reson 2018; 20:38.](#)
137. [Van de Veire NR, De Backer J, Ascoop AK, et al. Echocardiographically estimated left ventricular end-diastolic and right ventricular systolic pressure in normotensive healthy individuals. Int J Cardiovasc Imaging 2006; 22:633.](#)

138. [Gates PE, Tanaka H, Graves J, Seals DR. Left ventricular structure and diastolic function with human ageing. Relation to habitual exercise and arterial stiffness. Eur Heart J 2003; 24:2213.](#)
139. [Hagström L, Henein MY, Karp K, et al. Impact of age and sex on normal left heart structure and function. Clin Physiol Funct Imaging 2017; 37:759.](#)
140. [Kitzman DW, Scholz DG, Hagen PT, et al. Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II \(Maturity\): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. Mayo Clin Proc 1988; 63:137.](#)
141. [Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science 2009; 324:98.](#)
142. [Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. Circ Res 1991; 68:1560.](#)
143. [Zhang XP, Vatner SF, Shen YT, et al. Increased apoptosis and myocyte enlargement with decreased cardiac mass; distinctive features of the aging male, but not female, monkey heart. J Mol Cell Cardiol 2007; 43:487.](#)
144. [Kajstura J, Cheng W, Sarangarajan R, et al. Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rats. Am J Physiol 1996; 271:H1215.](#)
145. [Jones SA, Boyett MR, Lancaster MK. Declining into failure: the age-dependent loss of the L-type calcium channel within the sinoatrial node. Circulation 2007; 115:1183.](#)
146. [Stratton JR, Cerqueira MD, Schwartz RS, et al. Differences in cardiovascular responses to isoproterenol in relation to age and exercise training in healthy men. Circulation 1992; 86:504.](#)
147. [Nathania M, Hollingsworth KG, Bates M, et al. Impact of age on the association between cardiac high-energy phosphate metabolism and cardiac power in women. Heart 2018; 104:111.](#)
148. [Piotrowska Ż, Niezgodą M, Łebkowski W, et al. Sex differences in distribution of cannabinoid receptors \(CB1 and CB2\), S100A6 and CacyBP/SIP in human ageing hearts. Biol Sex Differ 2018; 9:50.](#)
149. [Pacher P, Steffens S, Haskó G, et al. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. Nat Rev Cardiol 2018; 15:151.](#)
150. [Ozemek C, Whaley MH, Finch WH, Kaminsky LA. High Cardiorespiratory Fitness Levels Slow the Decline in Peak Heart Rate with Age. Med Sci Sports Exerc 2016; 48:73.](#)
151. [Parati G, Di Rienzo M. Determinants of heart rate and heart rate variability. J Hypertens 2003; 21:477.](#)
152. [Fleg JL, Kennedy HL. Long-term prognostic significance of ambulatory electrocardiographic findings in apparently healthy subjects greater than or equal to 60 years of age. Am J Cardiol 1992; 70:748.](#)

153. [Busby MJ, Shefrin EA, Fleg JL. Prevalence and long-term significance of exercise-induced frequent or repetitive ventricular ectopic beats in apparently healthy volunteers. J Am Coll Cardiol 1989; 14:1659.](#)
154. [Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD, et al. Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. Circulation 1994; 89:1648.](#)
155. [Swinne CJ, Shapiro EP, Lima SD, Fleg JL. Age-associated changes in left ventricular diastolic performance during isometric exercise in normal subjects. Am J Cardiol 1992; 69:823.](#)
156. [Cain BS, Meldrum DR, Joo KS, et al. Human SERCA2a levels correlate inversely with age in senescent human myocardium. J Am Coll Cardiol 1998; 32:458.](#)
157. [Hollingsworth KG, Blamire AM, Keavney BD, Macgowan GA. Left ventricular torsion, energetics, and diastolic function in normal human aging. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2012; 302:H885.](#)
158. [Liu CY, Liu YC, Wu C, et al. Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA \(Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis\). J Am Coll Cardiol 2013; 62:1280.](#)
159. [Gazoti Debessa CR, Mesiano Maifrino LB, Rodrigues de Souza R. Age related changes of the collagen network of the human heart. Mech Ageing Dev 2001; 122:1049.](#)
160. [Hamada M, Shigematsu Y, Takezaki M, et al. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides in apparently healthy subjects: Effects of sex, age, and hemoglobin concentration. Int J Cardiol 2017; 228:599.](#)
161. [Wolsk E, Bakkestrøm R, Thomsen JH, et al. The Influence of Age on Hemodynamic Parameters During Rest and Exercise in Healthy Individuals. JACC Heart Fail 2017; 5:337.](#)
162. [Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer 2003; 97:2869.](#)
163. [Mao SS, Ahmadi N, Shah B, et al. Normal thoracic aorta diameter on cardiac computed tomography in healthy asymptomatic adults: impact of age and gender. Acad Radiol 2008; 15:827.](#)
164. [Adriaans BP, Heuts S, Gerretsen S, et al. Aortic elongation part I: the normal aortic ageing process. Heart 2018; 104:1772.](#)
165. [Avolio AP, Kuznetsova T, Heyndrickx GR, et al. Arterial Flow, Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity in Men and Women at Various Ages. Adv Exp Med Biol 2018; 1065:153.](#)
166. [Baldo MP, Cunha RS, Molina MDCB, et al. Carotid-femoral pulse wave velocity in a healthy adult sample: The ELSA-Brasil study. Int J Cardiol 2018; 251:90.](#)
167. [Que A, Asashima C, Oizumi R, et al. Age-related attenuation of conduit artery blood flow response to passive heating differs between the arm and leg. Eur J Appl Physiol 2018; 118:2307.](#)

168. [Gillooly M, Lamb D. Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex. Thorax 1993; 48:39.](#)
169. [Janssens JP. Aging of the respiratory system: impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. Clin Chest Med 2005; 26:469.](#)
170. [Taylor BJ, Johnson BD. The pulmonary circulation and exercise responses in the elderly. Semin Respir Crit Care Med 2010; 31:528.](#)
171. [Tagaram HR, Wang G, Umstead TM, et al. Characterization of a human surfactant protein A1 \(SP-A1\) gene-specific antibody; SP-A1 content variation among individuals of varying age and pulmonary health. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 292:L1052.](#)
172. [Moliva JI, Rajaram MV, Sidiki S, et al. Molecular composition of the alveolar lining fluid in the aging lung. Age \(Dordr\) 2014; 36:933.](#)
173. [Santesmasses D, Castro JP, Zenin AA, et al. COVID-19 is an emergent disease of aging. Aging Cell 2020; 19:e13230.](#)
174. [Stam H, Hrachovina V, Stijnen T, Versprille A. Diffusing capacity dependent on lung volume and age in normal subjects. J Appl Physiol \(1985\) 1994; 76:2356.](#)
175. [Update on Blue Cross and Blue Shield of Maryland. Md Med J 1993; 42:487.](#)
176. [Hardie JA, Mørkve O, Ellingsen I. Effect of body position on arterial oxygen tension in the elderly. Respiration 2002; 69:123.](#)
177. [Crapo RO, Jensen RL, Hegewald M, Tashkin DP. Arterial blood gas reference values for sea level and an altitude of 1,400 meters. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1525.](#)
178. [Cerveri I, Zoia MC, Fanfulla F, et al. Reference values of arterial oxygen tension in the middle-aged and elderly. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:934.](#)
179. [Hardie JA, Vollmer WM, Buist AS, et al. Reference values for arterial blood gases in the elderly. Chest 2004; 125:2053.](#)
180. [Estenne M, Yernault JC, De Troyer A. Rib cage and diaphragm-abdomen compliance in humans: effects of age and posture. J Appl Physiol \(1985\) 1985; 59:1842.](#)
181. [Polkey MI, Harris ML, Hughes PD, et al. The contractile properties of the elderly human diaphragm. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1560.](#)
182. [Aghasafari P, Heise RL, Reynolds A, Pidaparti RM. Aging Effects on Alveolar Sacs Under Mechanical Ventilation. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2019; 74:139.](#)
183. [Kuster SP, Kuster D, Schindler C, et al. Reference equations for lung function screening of healthy never-smoking adults aged 18-80 years. Eur Respir J 2008; 31:860.](#)
184. [Xu X, Laird N, Dockery DW, et al. Age, period, and cohort effects on pulmonary function in a 24-year longitudinal study. Am J Epidemiol 1995; 141:554.](#)
185. [Triebner K, Matulonga B, Johannessen A, et al. Menopause Is Associated with Accelerated Lung Function Decline. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195:1058.](#)

186. [Triebner K, Accordini S, Calciano L, et al. Exogenous female sex steroids may reduce lung ageing after menopause: A 20-year follow-up study of a general population sample \(ECRHS\). Maturitas 2019; 120:29.](#)
187. [Taffet GE, Donohue JF, Altman PR. Considerations for managing chronic obstructive pulmonary disease in the elderly. Clin Interv Aging 2014; 9:23.](#)
188. [Karrasch S, Behr J, Huber RM, et al. Heterogeneous pattern of differences in respiratory parameters between elderly with either good or poor FEV1. BMC Pulm Med 2018; 18:27.](#)
189. [Enright PL, Kronmal RA, Manolio TA, et al. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:430.](#)
190. [Enright PL, Adams AB, Boyle PJ, Sherrill DL. Spirometry and maximal respiratory pressure references from healthy Minnesota 65- to 85-year-old women and men. Chest 1995; 108:663.](#)
191. [Summerhill EM, Angov N, Garber C, McCool FD. Respiratory muscle strength in the physically active elderly. Lung 2007; 185:315.](#)
192. [Skloot GS. The Effects of Aging on Lung Structure and Function. Clin Geriatr Med 2017; 33:447.](#)
193. [Kronenberg RS, Drage CW. Attenuation of the ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia with aging in normal men. J Clin Invest 1973; 52:1812.](#)
194. [Pack AI, Millman RP. Changes in control of ventilation, awake and asleep, in the elderly. J Am Geriatr Soc 1986; 34:533.](#)
195. [Ho JC, Chan KN, Hu WH, et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:983.](#)
196. [Svartengren M, Falk R, Philipson K. Long-term clearance from small airways decreases with age. Eur Respir J 2005; 26:609.](#)
197. [Lee SY, Mac Aogáin M, Fam KD, et al. Airway microbiome composition correlates with lung function and arterial stiffness in an age-dependent manner. PLoS One 2019; 14:e0225636.](#)
198. [Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, et al. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. Circulation 2005; 112:674.](#)
199. [Hollenberg M, Yang J, Haight TJ, Tager IB. Longitudinal changes in aerobic capacity: implications for concepts of aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006; 61:851.](#)
200. [Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, et al. Costs of urinary incontinence and overactive bladder in the United States: a comparative study. Urology 2004; 63:461.](#)
201. [Elbadawi A, Diokno AC, Millard RJ. The aging bladder: morphology and urodynamics. World J Urol 1998; 16 Suppl 1:S10.](#)
202. [Rosier PFWM, Ten Donkelaar CS, de Kort LMO. Clinical Epidemiology: Detrusor Voiding Contraction Maximum Power, Related to Ageing. Urology 2019; 124:72.](#)

203. [Gilpin SA, Gilpin CJ, Dixon JS, et al. The effect of age on the autonomic innervation of the urinary bladder. Br J Urol 1986; 58:378.](#)
204. [Tadic SD, Griffiths D, Schaefer W, et al. Brain activity underlying impaired continence control in older women with overactive bladder. Neurourol Urodyn 2012; 31:652.](#)
205. [Dubeau CE. The aging lower urinary tract. J Urol 2006; 175:S11.](#)
206. [Capobianco G, Donolo E, Borghero G, et al. Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. Arch Gynecol Obstet 2012; 285:397.](#)
207. [Curtiss N, Balachandran A, Krska L, et al. Age, menopausal status and the bladder microbiome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018; 228:126.](#)
208. [Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male \(MSAM-7\). Eur Urol 2003; 44:637.](#)
209. [Lindau ST, Gavriloa N. Sex, health, and years of sexually active life gained due to good health: evidence from two US population based cross sectional surveys of ageing. BMJ 2010; 340:c810.](#)
210. [Seftel AD. From aspiration to achievement: assessment and noninvasive treatment of erectile dysfunction in aging men. J Am Geriatr Soc 2005; 53:119.](#)
211. [Harris ID, Fronczak C, Roth L, Meacham RB. Fertility and the aging male. Rev Urol 2011; 13:e184.](#)
212. [Hermann M, Untergasser G, Rumpold H, Berger P. Aging of the male reproductive system. Exp Gerontol 2000; 35:1267.](#)
213. [Tarlitzis BC, Zepiridis L. Perimenopausal conception. Ann N Y Acad Sci 2003; 997:93.](#)
214. [Kingsberg SA. The impact of aging on sexual function in women and their partners. Arch Sex Behav 2002; 31:431.](#)
215. [Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, et al. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. Mech Ageing Dev 1999; 107:123.](#)
216. [Pasco JA, Mohebbi M, Holloway KL, et al. Musculoskeletal decline and mortality: prospective data from the Geelong Osteoporosis Study. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2016.](#)
217. [Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol 1998; 147:755.](#)
218. [Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. Biogerontology 2008; 9:213.](#)
219. [Reinders I, Murphy RA, Brouwer IA, et al. Muscle Quality and Myosteatosis: Novel Associations With Mortality Risk: The Age, Gene/Environment Susceptibility \(AGES\)-Reykjavik Study. Am J Epidemiol 2016; 183:53.](#)

220. [Reinders I, Murphy RA, Koster A, et al. Muscle Quality and Muscle Fat Infiltration in Relation to Incident Mobility Disability and Gait Speed Decline: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2015; 70:1030.](#)
221. [Cesari M, Pahor M, Lauretani F, et al. Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2009; 64:377.](#)
222. [Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5755.](#)
223. [Pruchnic R, Katsiaras A, He J, et al. Exercise training increases intramyocellular lipid and oxidative capacity in older adults. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 287:E857.](#)
224. [Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks SV. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007; 34:1091.](#)
225. [Watanabe K, Holobar A, Kouzaki M, et al. Age-related changes in motor unit firing pattern of vastus lateralis muscle during low-moderate contraction. Age \(Dordr\) 2016; 38:48.](#)
226. [Delbono O. Neural control of aging skeletal muscle. Aging Cell 2003; 2:21.](#)
227. [Brooks SV, Faulkner JA. Contractile properties of skeletal muscles from young, adult and aged mice. J Physiol 1988; 404:71.](#)
228. [Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006; 61:72.](#)
229. [Degens H. Age-related skeletal muscle dysfunction: causes and mechanisms. J Musculoskelet Neuronal Interact 2007; 7:246.](#)
230. [Snijders T, Verdijk LB, Smeets JS, et al. The skeletal muscle satellite cell response to a single bout of resistance-type exercise is delayed with aging in men. Age \(Dordr\) 2014; 36:9699.](#)
231. [Bechshøft CJL, Jensen SM, Schjerling P, et al. Age and prior exercise in vivo determine the subsequent in vitro molecular profile of myoblasts and nonmyogenic cells derived from human skeletal muscle. Am J Physiol Cell Physiol 2019; 316:C898.](#)
232. [Balan E, De Groote E, Bouillon M, et al. No effect of the endurance training status on senescence despite reduced inflammation in skeletal muscle of older individuals. Am J Physiol Endocrinol Metab 2020; 319:E447.](#)
233. [Carlson BM, Faulkner JA. Muscle transplantation between young and old rats: age of host determines recovery. Am J Physiol 1989; 256:C1262.](#)
234. [Becker C, Lord SR, Studenski SA, et al. Myostatin antibody \(LY2495655\) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2015; 3:948.](#)

235. [Johnson ML, Robinson MM, Nair KS. Skeletal muscle aging and the mitochondrion. Trends Endocrinol Metab 2013; 24:247.](#)
236. [Musch TI, Eklund KE, Hageman KS, Poole DC. Altered regional blood flow responses to submaximal exercise in older rats. J Appl Physiol \(1985\) 2004; 96:81.](#)
237. [Sinha M, Jang YC, Oh J, et al. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. Science 2014; 344:649.](#)
238. [Brun CE, Rudnicki MA. GDF11 and the Mythical Fountain of Youth. Cell Metab 2015; 22:54.](#)
239. [Yokota K, Chiba K, Okazaki N, et al. Deterioration of bone microstructure by aging and menopause in Japanese healthy women: analysis by HR-pQCT. J Bone Miner Metab 2020; 38:826.](#)
240. [Ganguly P, El-Jawhari JJ, Giannoudis PV, et al. Age-related Changes in Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells: A Potential Impact on Osteoporosis and Osteoarthritis Development. Cell Transplant 2017; 26:1520.](#)
241. [Stolzing A, Jones E, McGonagle D, Scutt A. Age-related changes in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells: consequences for cell therapies. Mech Ageing Dev 2008; 129:163.](#)
242. [Kassem M, Marie PJ. Senescence-associated intrinsic mechanisms of osteoblast dysfunctions. Aging Cell 2011; 10:191.](#)
243. [Chan GK, Duque G. Age-related bone loss: old bone, new facts. Gerontology 2002; 48:62.](#)
244. [Giangregorio L, Blimkie CJ. Skeletal adaptations to alterations in weight-bearing activity: a comparison of models of disuse osteoporosis. Sports Med 2002; 32:459.](#)
245. [Schwab P, Klein RF. Nonpharmacological approaches to improve bone health and reduce osteoporosis. Curr Opin Rheumatol 2008; 20:213.](#)
246. [Meyer RA Jr, Desai BR, Heiner DE, et al. Young, adult, and old rats have similar changes in mRNA expression of many skeletal genes after fracture despite delayed healing with age. J Orthop Res 2006; 24:1933.](#)
247. [Gruber R, Koch H, Doll BA, et al. Fracture healing in the elderly patient. Exp Gerontol 2006; 41:1080.](#)
248. [Boros K, Freemont T. Physiology of ageing of the musculoskeletal system. Best Pract Res Clin Rheumatol 2017; 31:203.](#)
249. [Driscoll I, Davatzikos C, An Y, et al. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. Neurology 2009; 72:1906.](#)
250. [Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS. Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. Arch Neurol 1999; 56:338.](#)
251. [Wagner M, Jurcoane A, Volz S, et al. Age-related changes of cerebral autoregulation: new insights with quantitative T2'-mapping and pulsed arterial spin-labeling MR imaging. AJNR](#)

- [Am J Neuroradiol 2012; 33:2081.](#)
252. [Moreno-Torres A, Pujol J, Soriano-Mas C, et al. Age-related metabolic changes in the upper brainstem tegmentum by MR spectroscopy. Neurobiol Aging 2005; 26:1051.](#)
253. [Walhovd KB, Westlye LT, Amlie I, et al. Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. Neurobiol Aging 2011; 32:916.](#)
254. [Lee NJ, Park IS, Koh I, et al. No volume difference of medulla oblongata between young and old Korean people. Brain Res 2009; 1276:77.](#)
255. [Sastry PS, Rao KS. Apoptosis and the nervous system. J Neurochem 2000; 74:1.](#)
256. [Dorszewska J. Cell biology of normal brain aging: synaptic plasticity-cell death. Aging Clin Exp Res 2013; 25:25.](#)
257. [van der Zee EA. Synapses, spines and kinases in mammalian learning and memory, and the impact of aging. Neurosci Biobehav Rev 2015; 50:77.](#)
258. [Terman A, Brunk UT. Lipofuscin: mechanisms of formation and increase with age. APMIS 1998; 106:265.](#)
259. [Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. A population-based clinicopathological study in the oldest-old: the 90+ study. Curr Alzheimer Res 2012; 9:709.](#)
260. [Mountz JM, Laymon CM, Cohen AD, et al. Comparison of qualitative and quantitative imaging characteristics of \[11C\]PiB and \[18F\]flutemetamol in normal control and Alzheimer's subjects. Neuroimage Clin 2015; 9:592.](#)
261. [Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR, et al. PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. Neuron 2016; 89:971.](#)
262. [Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. Behav Brain Res 2011; 221:555.](#)
263. [Anglade P, Vyas S, Javoy-Agid F, et al. Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. Histol Histopathol 1997; 12:25.](#)
264. [Klostermann EC, Braskie MN, Landau SM, et al. Dopamine and frontostriatal networks in cognitive aging. Neurobiol Aging 2012; 33:623.e15.](#)
265. [Chowdhury R, Guitart-Masip M, Lambert C, et al. Dopamine restores reward prediction errors in old age. Nat Neurosci 2013; 16:648.](#)
266. [Fjell AM, McEvoy L, Holland D, et al. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. Prog Neurobiol 2014; 117:20.](#)
267. [Reuter-Lorenz PA, Jonides J, Smith EE, et al. Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. J Cogn Neurosci 2000; 12:174.](#)
268. [Dennis EL, Thompson PM. Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. Neuropsychol Rev 2014; 24:49.](#)

269. [Bernard C, Dilharreguy B, Helmer C, et al. PCC characteristics at rest in 10-year memory decliners. Neurobiol Aging 2015; 36:2812.](#)
270. [Damoiseaux JS. Effects of aging on functional and structural brain connectivity. Neuroimage 2017; 160:32.](#)
271. [Wilson RS, Beckett LA, Barnes LL, et al. Individual differences in rates of change in cognitive abilities of older persons. Psychol Aging 2002; 17:179.](#)
272. [Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines. Annu Rev Psychol 2012; 63:201.](#)
273. [Bian Z, Andersen GJ. Aging and the perception of egocentric distance. Psychol Aging 2013; 28:813.](#)
274. Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging, Cabeza R, Nyberg L, Park D (Eds), Oxford University Press, New York 2004.
275. [Draganski B, Lutti A, Kherif F. Impact of brain aging and neurodegeneration on cognition: evidence from MRI. Curr Opin Neurol 2013; 26:640.](#)
276. [Tam HM, Lam CL, Huang H, et al. Age-related difference in relationships between cognitive processing speed and general cognitive status. Appl Neuropsychol Adult 2015; 22:94.](#)
277. [Tremblay P, Poulin J, Martel-Sauvageau V, Denis C. Age-related deficits in speech production: From phonological planning to motor implementation. Exp Gerontol 2019; 126:110695.](#)
278. [Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. Clin Geriatr Med 2013; 29:737.](#)
279. [Yang AC, Huang CC, Yeh HL, et al. Complexity of spontaneous BOLD activity in default mode network is correlated with cognitive function in normal male elderly: a multiscale entropy analysis. Neurobiol Aging 2013; 34:428.](#)
280. [Smith E, Cusack T, Blake C. The effect of a dual task on gait speed in community dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. Gait Posture 2016; 44:250.](#)
281. [Petersen SE, van Mier H, Fiez JA, Raichle ME. The effects of practice on the functional anatomy of task performance. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95:853.](#)
282. [Reuter-Lorenz PA, Lustig C. Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind. Curr Opin Neurobiol 2005; 15:245.](#)
283. [Reuter-Lorenz PA, Cappell KA. Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. Curr Dir Psychol Sci 2008; 17:177.](#)
284. [Reuter-Lorenz PA, Park DC. How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. Neuropsychol Rev 2014; 24:355.](#)
285. [Amieva H, Stoykova R, Matharan F, et al. What aspects of social network are protective for dementia? Not the quantity but the quality of social interactions is protective up to 15 years](#)

- later. [Psychosom Med 2010; 72:905.](#)
286. [Middleton LE, Yaffe K. Promising strategies for the prevention of dementia. Arch Neurol 2009; 66:1210.](#)
287. [Ball K, Edwards JD, Ross LA. The impact of speed of processing training on cognitive and everyday functions. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 2007; 62 Spec No 1:19.](#)
288. [Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, et al. Effects of cognitive training on gray matter volumes in memory clinic patients with subjective memory impairment. J Alzheimers Dis 2014; 41:779.](#)
289. [Moragas A, Castells C, Sans M. Mathematical morphologic analysis of aging-related epidermal changes. Anal Quant Cytol Histol 1993; 15:75.](#)
290. [Montagna W, Carlisle K. Structural changes in ageing skin. Br J Dermatol 1990; 122 Suppl 35:61.](#)
291. [Ashcroft GS, Mills SJ, Ashworth JJ. Ageing and wound healing. Biogerontology 2002; 3:337.](#)
292. [Yaar M, Gilchrest BA. Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. Clin Geriatr Med 2001; 17:617.](#)
293. [Varani J, Dame MK, Rittie L, et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. Am J Pathol 2006; 168:1861.](#)
294. [Russell-Goldman E, Murphy GF. The Pathobiology of Skin Aging: New Insights into an Old Dilemma. Am J Pathol 2020; 190:1356.](#)
295. [Uitto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. J Drugs Dermatol 2008; 7:s12.](#)
296. [McGinn R, Poirier MP, Louie JC, et al. Increasing age is a major risk factor for susceptibility to heat stress during physical activity. Appl Physiol Nutr Metab 2017; 42:1232.](#)
297. [Anderson RK, Kenney WL. Effect of age on heat-activated sweat gland density and flow during exercise in dry heat. J Appl Physiol \(1985\) 1987; 63:1089.](#)
298. [Inbar O, Morris N, Epstein Y, Gass G. Comparison of thermoregulatory responses to exercise in dry heat among prepubertal boys, young adults and older males. Exp Physiol 2004; 89:691.](#)
299. [Perry SD. Evaluation of age-related plantar-surface insensitivity and onset age of advanced insensitivity in older adults using vibratory and touch sensation tests. Neurosci Lett 2006; 392:62.](#)
300. [Matsuoka S, Suzuki H, Morioka S, et al. Quantitative and qualitative studies of Meissner's corpuscles in human skin, with special reference to alterations caused by aging. J Dermatol 1983; 10:205.](#)
301. [Gescheider GA, Bolanowski SJ, Hall KL, et al. The effects of aging on information-processing channels in the sense of touch: I. Absolute sensitivity. Somatosens Mot Res 1994; 11:345.](#)

302. [Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. Lancet 1989; 2:1104.](#)
303. [Ressler S, Bartkova J, Niederegger H, et al. p16INK4A is a robust in vivo biomarker of cellular aging in human skin. Aging Cell 2006; 5:379.](#)
304. [McCullough JL, Kelly KM. Prevention and treatment of skin aging. Ann N Y Acad Sci 2006; 1067:323.](#)
305. [Griffiths CE. The role of retinoids in the prevention and repair of aged and photoaged skin. Clin Exp Dermatol 2001; 26:613.](#)
306. [Van Haeringen NJ. Aging and the lacrimal system. Br J Ophthalmol 1997; 81:824.](#)
307. [Schnohr P, Nyboe J, Lange P, Jensen G. Longevity and gray hair, baldness, facial wrinkles, and arcus senilis in 13,000 men and women: the Copenhagen City Heart Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1998; 53:M347.](#)
308. [Salvi SM, Akhtar S, Currie Z. Ageing changes in the eye. Postgrad Med J 2006; 82:581.](#)
309. [Bishop PN, Holmes DF, Kadler KE, et al. Age-related changes on the surface of vitreous collagen fibrils. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004; 45:1041.](#)
310. [Strenk SA, Strenk LM, Koretz JF. The mechanism of presbyopia. Prog Retin Eye Res 2005; 24:379.](#)
311. [Liem AT, Keunen JE, van Norren D, van de Kraats J. Rod densitometry in the aging human eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991; 32:2676.](#)
312. [Silvestre D, Arleo A, Allard R. Healthy Aging Impairs Photon Absorption Efficiency of Cones. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019; 60:544.](#)
313. [McKendrick AM, Chan YM, Nguyen BN. Spatial vision in older adults: perceptual changes and neural bases. Ophthalmic Physiol Opt 2018; 38:363.](#)
314. [Gates GA, Mills JH. Presbycusis. Lancet 2005; 366:1111.](#)
315. [Howarth A, Shone GR. Ageing and the auditory system. Postgrad Med J 2006; 82:166.](#)
316. [Martin JS, Jerger JF. Some effects of aging on central auditory processing. J Rehabil Res Dev 2005; 42:25.](#)
317. [Mojet J, Christ-Hazelhof E, Heidema J. Taste perception with age: generic or specific losses in threshold sensitivity to the five basic tastes? Chem Senses 2001; 26:845.](#)
318. [Gudziol H, Hummel T. Normative values for the assessment of gustatory function using liquid tastants. Acta Otolaryngol 2007; 127:658.](#)
319. [Boyce JM, Shone GR. Effects of ageing on smell and taste. Postgrad Med J 2006; 82:239.](#)
320. [Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? Nutr Rev 2007; 65:S173.](#)

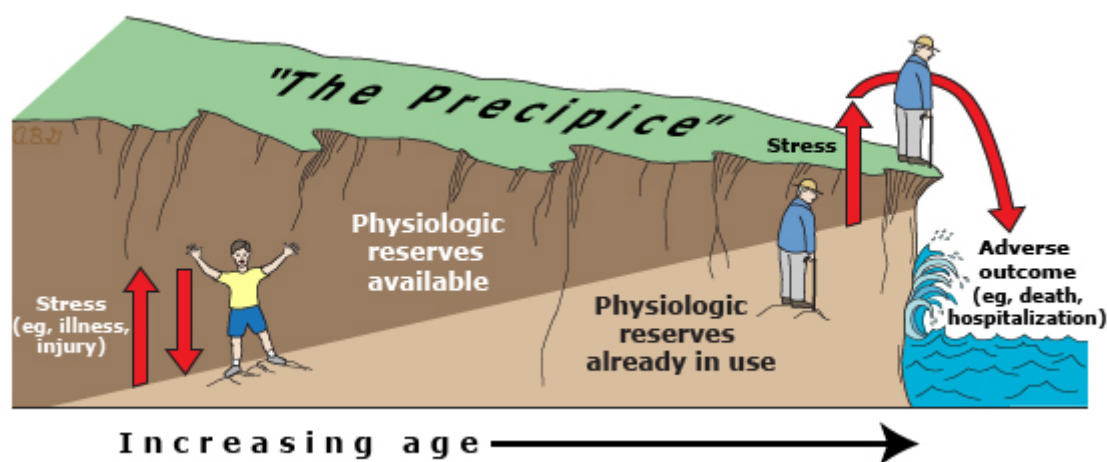
321. [Liao CY, Rikke BA, Johnson TE, et al. Genetic variation in the murine lifespan response to dietary restriction: from life extension to life shortening. Aging Cell 2010; 9:92.](#)
322. [Mattison JA, Roth GS, Beasley TM, et al. Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. Nature 2012; 489:318.](#)
323. [Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. Science 2009; 325:201.](#)
324. [Lee HW, Blasco MA, Gottlieb GJ, et al. Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs. Nature 1998; 392:569.](#)
325. [Rudolph KL, Chang S, Lee HW, et al. Longevity, stress response, and cancer in aging telomerase-deficient mice. Cell 1999; 96:701.](#)
326. [Salpea KD, Humphries SE. Telomere length in atherosclerosis and diabetes. Atherosclerosis 2010; 209:35.](#)
327. [Zhu Y, Armstrong JL, Tchkonja T, Kirkland JL. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype in age-related chronic diseases. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2014; 17:324.](#)
328. [Hoare M, Narita M. Transmitting senescence to the cell neighbourhood. Nat Cell Biol 2013; 15:887.](#)
329. [Schafer MJ, Haak AJ, Tschumperlin DJ, LeBrasseur NK. Targeting Senescent Cells in Fibrosis: Pathology, Paradox, and Practical Considerations. Curr Rheumatol Rep 2018; 20:3.](#)
330. [Amaya-Montoya M, Pérez-Londoño A, Guatibonza-García V, et al. Cellular Senescence as a Therapeutic Target for Age-Related Diseases: A Review. Adv Ther 2020; 37:1407.](#)
331. [Amor C, Feucht J, Leibold J, et al. Senolytic CAR T cells reverse senescence-associated pathologies. Nature 2020; 583:127.](#)
332. [Sahin E, Colla S, Liesa M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise. Nature 2011; 470:359.](#)
333. [Miller RA, Harrison DE, Astle CM, et al. Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2011; 66:191.](#)
334. [Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. JAMA 2001; 285:2750.](#)
335. [Glaser R, Marinopoulos S, Dimitrakakis C. Breast cancer treatment in women over the age of 80: A tailored approach. Maturitas 2018; 110:29.](#)
336. [Newman AB, Arnold AM, Sachs MC, et al. Long-term function in an older cohort--the cardiovascular health study all stars study. J Am Geriatr Soc 2009; 57:432.](#)
337. [Britton A, Shipley M, Singh-Manoux A, Marmot MG. Successful aging: the contribution of early-life and midlife risk factors. J Am Geriatr Soc 2008; 56:1098.](#)

- 338. [Perls TT, Wilmoth J, Levenson R, et al. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99:8442.](#)
- 339. [Atzmon G, Rincon M, Rabizadeh P, Barzilai N. Biological evidence for inheritance of exceptional longevity. Mech Ageing Dev 2005; 126:341.](#)
- 340. [Libina N, Berman JR, Kenyon C. Tissue-specific activities of C. elegans DAF-16 in the regulation of lifespan. Cell 2003; 115:489.](#)
- 341. [Franceschi C, Motta L, Valensin S, et al. Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? Italian Multicenter Study on Centenarians \(IMUSCE\). Aging \(Milano\) 2000; 12:77.](#)
- 342. [Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, et al. Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawans? Biogerontology 2006; 7:173.](#)
- 343. [Willcox BJ, Willcox DC, He Q, et al. Siblings of Okinawan centenarians share lifelong mortality advantages. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006; 61:345.](#)

专题 14605 版本 31.0.zh-Hans.1.0

图表

Homeostenosis



Based on information from: Taffet GE. Physiology of aging. In: Cassel CK, Leipzig RM, Cohen HJ, et al [eds]. Geriatric Medicine: An Evidence-Based Approach, 4th ed. New York, Springer, 2003.

Graphic 58907 Version 9.0

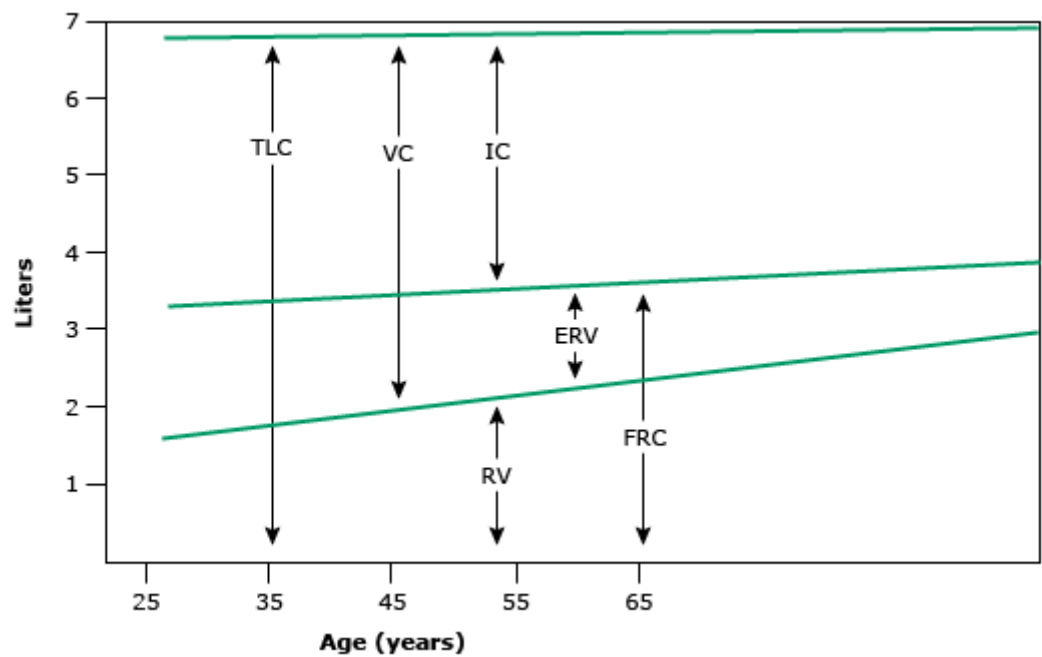
Renal changes with aging

Anatomic
Decrease in renal mass, mostly from cortex
Increased renal fat and fibrosis
Sclerosis of cortical nephrons with longest loops of Henle
Functional
Decreased renal blood flow
Impaired vasodilation in response to dopamine
Decreased creatinine clearance
Impaired sodium excretion and conservation
Decreased potassium excretion and conservation
Decreased concentrating and diluting capacity
Impaired excretion of acid loads
Decreased serum renin and aldosterone
Altered intrarenal nitric oxide actions
Increased dependence on renal prostaglandins to maintain intrarenal perfusion
Decreased vitamin D activation
Increased vulnerability to dye, ischemia, or other insults
Impaired recovery after insults

Data from: Taffet GE. Physiology of aging. In: Geriatric Medicine: An Evidence-Based Approach, Cassel CK, Leipzig RM, Cohen HJ, et al (Eds), 4th ed, Springer, New York 2003.

Graphic 68244 Version 1.0

Pulmonary function with age



TLC: total lung capacity; VC: vital capacity; IC: inspiratory capacity; ERV: expiratory reserve volume; RV: residual volume; FRC: functional residual capacity.

Modified and reproduced with permission from: Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. Eur Respir J 1999; 13:197. Copyright © 1999 European Respiratory Society. All rights reserved.

Graphic 67608 Version 6.0

Life expectancy by age

	Ages in years					
	70	75	80	85	90	95
Women - Years of expected life						
Top 25 th percentile	21.3	17	13	9.6	6.8	4.8
50 th percentile	15.7	11.9	8.6	5.9	3.9	2.7
Lowest 25 th percentile	9.5	6.8	4.6	2.9	1.8	1.1
Men - Years of expected life						
Top 25 th percentile	18	14.2	10.8	7.9	5.8	4.3
50 th percentile	12.4	9.3	6.7	4.7	3.2	2.3
Lowest 25 th percentile	6.7	4.9	3.3	2.2	1.5	1

Data from: Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. JAMA 2001; 285:2750.

Graphic 53094 Version 3.0

Contributor Disclosures

George E Taffet, MD Grant/Research/Clinical Trial Support: Indus Instruments [activity and cardiac function]; Kiromics, Inc [atherosclerosis]. **Kenneth E Schmader, MD** Nothing to disclose **Jane Givens, MD** Nothing to disclose

编辑组会认真审核作者的声明。之间的利益冲突将会通过编辑组对文章以及参考文献的多级审评来解决。所有的作者都必须提供与文章相关的文献，文章以及文献须严格依循UpToDate 的相关的标准。

利益矛盾的解决方案

