

Tổng quan

INFLAMMAGING – MẢNH GHÉP CÒN THIẾU TRONG VIỆC LÝ GIẢI KHÁNG ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH ĐƯỜNG THỞ MẠN TÍNH

Nguyễn Văn Thành¹

¹Hội Phổi Việt Nam, Hội Hô hấp Việt Nam

Tóm tắt:

Bài tổng quan này đề xuất rằng viêm lão hóa (inflammaging) là một cơ chế trung tâm, nhưng chưa được khai thác đầy đủ, trong việc lý giải tình trạng kháng điều trị ở các bệnh đường thở mạn tính như hen và COPD. Trên nền lão hóa miễn dịch (immunosenescence), hệ miễn dịch trải qua những biến đổi sâu sắc về cấu trúc và chức năng, bao gồm suy giảm miễn dịch thích nghi, lệch dòng tạo máu theo hướng tủy, tích lũy tế bào miễn dịch biệt hóa muộn và rối loạn điều hòa viêm. Song song đó, sự tích tụ tế bào lão hóa và kiểu hình tiết SASP thúc đẩy một trạng thái viêm mạn tính mức độ thấp, kéo dài và tự khuếch đại.

Sự tương tác giữa immunosenescence và inflammaging tạo thành một vòng xoắn bệnh lý, làm suy giảm khả năng bảo vệ miễn dịch đồng thời duy trì tín hiệu viêm dai dẳng, từ đó góp phần định hình kiểu hình bệnh phức tạp và kém đáp ứng điều trị. Trong COPD và hen, các dấu ấn như tích lũy tế bào T CD28⁻, rút ngắn telomere và gia tăng cytokine tiền viêm phản ánh một trạng thái “lão hóa miễn dịch tăng tốc”, liên quan trực tiếp đến mức độ nặng và tiến triển bệnh.

Trên cơ sở đó, bài viết đề xuất một cách tiếp cận tích hợp, trong đó inflammaging được xem như “mảnh ghép còn thiếu” giúp kết nối lão hóa sinh học, rối loạn miễn dịch và kháng điều trị, mở ra hướng phân tầng bệnh và phát triển các chiến lược can thiệp nhắm vào cơ chế nền tảng của lão hóa.

Từ khóa: Viêm lão hóa, Lão hóa miễn dịch, Hen, Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), Kháng điều trị, Lão hóa tế bào.

Abstract: INFLAMMAGING - THE MISSING PIECE IN EXPLAINING TREATMENT RESISTANCE IN CHRONIC AIRWAY DISEASES

This review proposes that inflammaging represents a central yet underrecognized mechanism in explaining treatment resistance in chronic airway diseases such as asthma and COPD. Against the background of immunosenescence, the immune system undergoes profound structural and functional alterations, including impaired adaptive immunity, myeloid skewing of hematopoiesis, accumulation of terminally differentiated immune cells, and dysregulated inflammatory responses. In parallel, the accumulation of senescent cells and the development of the senescence-associated secretory phenotype (SASP) promote a state of persistent, low-grade, and self-amplifying inflammation.

The interplay between immunosenescence and inflammaging establishes a vicious cycle that not only compromises immune defense but also sustains chronic inflammatory signaling, thereby contributing to complex disease phenotypes and poor treatment responsiveness. In both

COPD and asthma, biomarkers such as expansion of CD28⁻ T cells, telomere shortening, and elevated pro-inflammatory cytokines reflect a state of “accelerated immune aging,” which is closely associated with disease severity and progression.

Based on this framework, the article advocates for an integrated perspective in which inflammaging serves as the “missing link” connecting biological aging, immune dysregulation, and treatment resistance, ultimately opening new avenues for patient stratification and mechanism-based therapeutic strategies.

Key words: *Inflammaging, Immunosenescence, Asthma, COPD, Treatment resistance, Cellular senescence*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các bệnh đường thở mạn tính, bao gồm hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), được đặc trưng bởi tình trạng viêm đường thở kéo dài với các kiểu hình miễn dịch không đồng nhất. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy COPD mang đặc điểm của một trạng thái lão hóa sớm, thông qua cơ chế suy giảm chức năng miễn dịch theo tuổi (immunosenescence) và viêm mạn tính mức độ thấp liên quan đến lão hóa (sẽ gọi tắt là viêm lão hóa, inflammaging). Các quá trình tương tự cũng được ghi nhận trong hen, đặc biệt hen ở người cao tuổi, nơi sự rối loạn điều hòa miễn dịch liên quan đến lão hóa góp phần làm thay đổi các kiểu hình viêm kinh điển, theo hướng phức tạp và kém đáp ứng điều trị hơn. Viêm lão hóa, đặc trưng bởi tình trạng viêm hệ thống kéo dài do rối loạn chức năng miễn dịch và lão hóa tế bào, gần đây đã nổi lên như một yếu tố quan trọng góp phần vào các bệnh phổi viêm mạn tính.

Mặc dù các liệu pháp kháng viêm đã có nhiều tiến bộ, một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân vẫn kiểm soát kém và không đáp ứng đầy đủ với điều trị chuẩn. Thực tế này gợi ý rằng các mô hình bệnh sinh hiện tại có thể chưa phản ánh đầy đủ tính phức tạp của bệnh. Trong bối cảnh đó, viêm lão hóa nổi lên như một cơ chế tiềm năng, có thể đóng vai trò như một cơ chế tích hợp chưa được công nhận đầy đủ trong việc lý giải tình trạng kháng điều trị ở bệnh đường thở mạn tính. Do đó, việc hiểu rõ viêm lão hóa có thể cung cấp một ý niệm nền tảng bệnh lý giúp lý giải mối liên hệ giữa lão hóa, rối loạn miễn dịch và tình trạng kháng điều trị trong các bệnh đường thở mạn tính.

2. CƠ CHẾ CỦA LÃO HÓA MIỄN DỊCH VÀ VIÊM LÃO HÓA TRONG RỐI LOẠN MIỄN DỊCH, TĂNG VIÊM VÀ SUY GIẢM CHỨC NĂNG PHỔI

2.1. Cơ chế của lão hóa miễn dịch

Lão hóa miễn dịch (immunosenescence) đề cập đến quá trình biến đổi dần dần của hệ miễn dịch theo tuổi, không chỉ bao gồm suy giảm chức năng mà còn sự thay đổi trong cách điều hòa và đáp ứng miễn dịch, ở cả nhánh bẩm sinh và nhánh thích nghi. Thay vì suy giảm đồng đều, quá trình này phản ánh một sự biến đổi có chọn lọc của hệ miễn dịch, trong đó một số chức năng bị mất đi, các cơ chế bù trừ xuất hiện, đồng thời các đáp ứng lệch lạc gia tăng, cuối cùng làm suy yếu khả năng bảo vệ của cơ thể và phá vỡ cân bằng nội môi miễn dịch [1].

Lão hóa của hệ tế bào gốc tạo máu (hematopoietic stem cell, HSC) là một cơ chế nền tảng thúc đẩy lão hóa miễn dịch. Quá trình này đặc trưng bởi suy giảm khả năng tự đổi mới, tích lũy tổn thương DNA, biến đổi biểu sinh và rối loạn chuyển hóa. Đồng thời, HSC xuất hiện hiện tượng lệch dòng theo hướng ưu tiên dòng tủy, làm giảm sinh lympho T và B non và gia tăng các tế bào nguồn gốc tủy. Sự tái cân bằng này góp phần vào cả lão hóa miễn dịch và viêm lão hóa, đồng thời tạo ra một “điểm khởi đầu mang tính then chốt” sớm, định hình các biến đổi miễn dịch về sau ở người cao tuổi. Lão hóa của hệ tế bào gốc tạo máu được xem là một cơ chế nền tảng, đóng vai trò khởi phát lão hóa miễn dịch [2].

Hệ thống miễn dịch bẩm sinh trải qua sự suy giảm chức năng đáng kể trong quá trình lão hóa. Bạch cầu trung tính biểu hiện giảm khả năng hóa hướng động, khả năng thực bào và giảm sản sinh các loại oxy phản ứng (ROS), dẫn đến giảm khả năng kháng khuẩn. Tế bào đuôi gai biểu hiện giảm khả năng hấp thụ và di chuyển kháng nguyên, điều này làm suy yếu khả năng kích hoạt tế bào T hiệu quả. Tế bào diệt tự nhiên trải qua những thay đổi về số lượng và chức năng, với sự gia tăng của phân nhóm tế bào gây độc tế bào (cytotoxic subset) CD56^{dim} trưởng thành nhưng giảm sản xuất cytokine và tiềm năng tăng sinh, do đó làm suy yếu khả năng giám sát miễn dịch chống lại nhiễm trùng và khối u. Tương tự, đại thực bào cũng biểu hiện hoạt động thực bào giảm, trình diện kháng nguyên bị suy yếu và sự phân cực bị thay đổi giữa trạng thái tiền viêm và chống viêm, điều này góp phần hình thành tình trạng viêm mạn tính ở mức độ thấp [3].

Những thay đổi trong hệ thống miễn dịch thích nghi thậm chí còn đáng chú ý hơn. Sự thoái hóa tuyến ức làm giảm đáng kể lượng tế bào T non dẫn đến sự thu hẹp tính đa dạng của phổ thụ thể tế bào T (T cell receptors, TCR) và khả năng phản ứng với các kháng nguyên mới bị giảm. Kết quả là sự cân bằng nội môi của tế bào T ngoại vi ngày càng phụ thuộc vào sự mở rộng dòng tế bào nhớ có sẵn (pre-existing memory cells). Điều này dẫn đến sự tích lũy các tế bào T biệt hóa muộn và giống như tế bào lão hóa, bao gồm tế bào T CD28⁻ và tế bào nhớ hiệu ứng CD45RA⁺ (TEMRA), chúng đặc trưng bởi tiềm năng tăng sinh giảm nhưng có đặc điểm tiền viêm mạnh. Sự biệt hóa tế bào T CD4⁺ bị lệch hướng, với biểu hiện phân cực Th17 tăng lên và hoạt động của lympho T hỗ trợ - nang (T follicular helper) giảm xuống, dẫn đến sự hỗ trợ tế bào B bị suy giảm và khả năng đáp ứng với vắc xin giảm. Hệ tế bào B cũng bị ảnh hưởng, với sự suy giảm trong việc tạo ra các tế bào B non và các khiếm khuyết trong quá trình chuyển đổi loại kháng thể (ví dụ từ IgM sang IgG/IgA/IgE), dẫn đến sự đa dạng và ái lực kháng thể thấp hơn. Đồng thời, việc tăng tích lũy các dòng tế bào B tự phản ứng chống lại kháng nguyên của cơ thể có thể góp phần vào tỷ lệ mắc bệnh tự miễn dịch cao hơn ở người cao tuổi [4-6].

Một số cơ chế phân tử và tế bào có tính nội sinh làm trầm trọng thêm những thay đổi liên quan đến tuổi tác. Sự hao mòn telomere làm hạn chế tiềm năng tăng sinh của tế bào lympho, đặc biệt là tế bào T, từ đó góp phần vào sự lão hóa sao chép. Sự biến đổi biểu sinh theo thời gian (epigenetic drift), liên quan đến những thay đổi trong quá trình methyl hóa DNA và sửa đổi histone, làm thay đổi chương trình biểu hiện gen của các tế

bào miễn dịch, qua đó ảnh hưởng đến quá trình biệt hóa và khả năng hoạt hóa của chúng.

Rối loạn chức năng ty thể làm trầm trọng thêm suy giảm miễn dịch thông qua việc làm suy giảm chuyển hóa năng lượng và tăng sản xuất các gốc oxy phản ứng (ROS), từ đó thúc đẩy cả quá trình lão hóa tế bào và trạng thái viêm mạn tính mức độ thấp của viêm lão hóa. Sự tích tụ các tế bào miễn dịch lão hóa, thường biểu hiện các thụ thể ức chế như PD-1 và KLRG1 và tiết ra các chất trung gian gây viêm thông qua kiểu hình tiết dịch liên quan đến lão hóa (Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP), tạo ra một vòng luẩn quẩn làm trầm trọng thêm rối loạn chức năng miễn dịch.

Sự phối hợp đồng thời của những thay đổi này dẫn đến giảm khả năng tạo ra các phản ứng bảo vệ, suy giảm trí nhớ miễn dịch và đồng thời gia tăng hoạt động gây viêm. Do đó, lão hóa miễn dịch không chỉ làm suy yếu khả năng miễn dịch bảo vệ mà còn tạo tiền đề cho tình trạng viêm mạn tính, hay viêm lão hóa (inflammaging) [1,7,8].

2.2. Cơ chế viêm lão hóa

Viêm lão hóa (Inflammaging) được định nghĩa là tình trạng viêm mạn tính, mức độ thấp, toàn thân, phát triển theo tuổi tác và đại diện cho một dấu hiệu trung tâm của lão hóa miễn dịch. Không giống như viêm cấp tính, là phản ứng được điều chỉnh chặt chẽ đối với nhiễm trùng hoặc tổn thương mô, viêm lão hóa kéo dài theo thời gian, ngay cả khi không có bệnh lý rõ ràng, và góp phần vào một loạt các bệnh liên quan đến tuổi tác, bao gồm bệnh tim mạch, tiểu đường type 2, thoái hóa thần kinh và ung thư.

Các tế bào lão hóa tích tụ trong nhiều mô theo tuổi tác và hình thành SASP, đặc trưng bởi sự tiết ra các cytokine gây viêm (ví dụ: IL-6, IL-1 β , TNF- α), chemokine, protease và các yếu tố tăng trưởng. Các chất trung gian này thúc đẩy tình trạng viêm cục bộ và toàn thân và có thể gây ra lão hóa ở các tế bào lân cận, tạo ra một vòng khuếch đại tự tăng cường, gây rối loạn chức năng mô. Trong hệ thống miễn dịch, sự tích tụ các tế bào T biệt hóa muộn và các tế bào biệt hóa thiên về dòng tủy từ HSC già cũng góp phần tạo ra một môi trường gây viêm vì các tế bào này sản xuất ra lượng cytokine gây viêm cao hơn và phản ứng bất thường với các kích thích.

Nhiễm trùng mạn tính, điển hình là cytomegalovirus (CMV), là một yếu tố quan trọng thúc đẩy viêm lão hóa. Sự kích thích kháng nguyên virus kéo dài dẫn đến sự mở rộng của các dòng tế bào T nhớ và duy trì sản xuất cytokine mức độ thấp, qua đó góp phần kéo dài tình trạng viêm toàn thân. Tương tự, việc tiếp xúc suốt đời với các kháng nguyên từ môi trường sống cùng với tổn thương mô dưới mức biểu hiện lâm sàng gây ra sự hoạt hóa lặp đi lặp lại của hệ miễn dịch bẩm sinh, tạo ra các tín hiệu viêm dai dẳng và khó được kiểm soát hiệu quả ở người lớn tuổi. Trong bối cảnh bệnh lý đường thở mạn tính như hen và COPD, các cơ chế này có thể làm trầm trọng thêm tình trạng viêm đường thở thông qua việc duy trì hoạt hóa miễn dịch kéo dài và tăng sản xuất cytokine tiền viêm, từ đó góp phần vào hiện tượng kháng điều trị. Ngoài ra, sự thiên lệch đáp ứng miễn dịch theo hướng dòng tủy và suy giảm miễn dịch thích nghi liên quan đến lão hóa có thể làm thay đổi kiểu hình viêm, thúc đẩy các thể hen không điển hình và COPD tiến triển.

Hệ vi sinh vật lão hóa (aging microbiome) cũng đóng vai trò quan trọng. Rối loạn hệ vi sinh vật, thường được đặc trưng bởi sự giảm đa dạng vi sinh vật và mất các vi sinh vật cộng sinh có lợi, làm tổn hại tính toàn vẹn của hàng rào ruột, làm tăng tính thấm của ruột và cho phép các sản phẩm vi sinh vật như lipopolysaccharide di chuyển vào hệ tuần hoàn, từ đó kích hoạt tình trạng viêm toàn thân. Rối loạn chức năng chuyển hóa, bao gồm kháng insulin, sự mở rộng mô mỡ và tích tụ lipid lạc chỗ, càng làm trầm trọng thêm tình trạng viêm lão hóa thông qua việc sản xuất adipokine và kích hoạt các con đường truyền tín hiệu gây viêm như NF- κ B và NLRP3 inflammasome.

Cuối cùng, các yếu tố nội sinh của tế bào làm khuếch đại môi trường viêm. Sự tích tụ tổn thương DNA, rối loạn chức năng ty thể, sự suy giảm tự thực bào và stress oxy hóa ở cả tế bào miễn dịch và tế bào không miễn dịch thúc đẩy giải phóng DAMPs, kích hoạt các thụ thể miễn dịch bẩm sinh và duy trì sự tiết cytokine. Sự hội tụ của các con đường nội sinh và ngoại sinh như trên thiết lập một trạng thái tiền viêm dai dẳng, kết hợp với sự lão hóa miễn dịch, làm suy yếu khả năng miễn dịch, đồng thời thúc đẩy sự lão hóa mô và bệnh lý. Nhìn một cách khái quát, viêm do lão hóa vừa là hậu quả vừa là động lực của lão hóa miễn dịch mà trong đó các tế bào miễn dịch già cỗi và rối loạn chức năng lan truyền tình trạng viêm mạn tính, từ đó đẩy nhanh sự rối loạn chức năng mô và củng cố sự suy giảm miễn dịch. Hiểu được các cơ chế liên kết này rất quan trọng để phát triển các biện pháp can thiệp nhằm giảm viêm liên quan đến tuổi tác và cải thiện khả năng phục hồi miễn dịch ở người lớn tuổi [9,10].

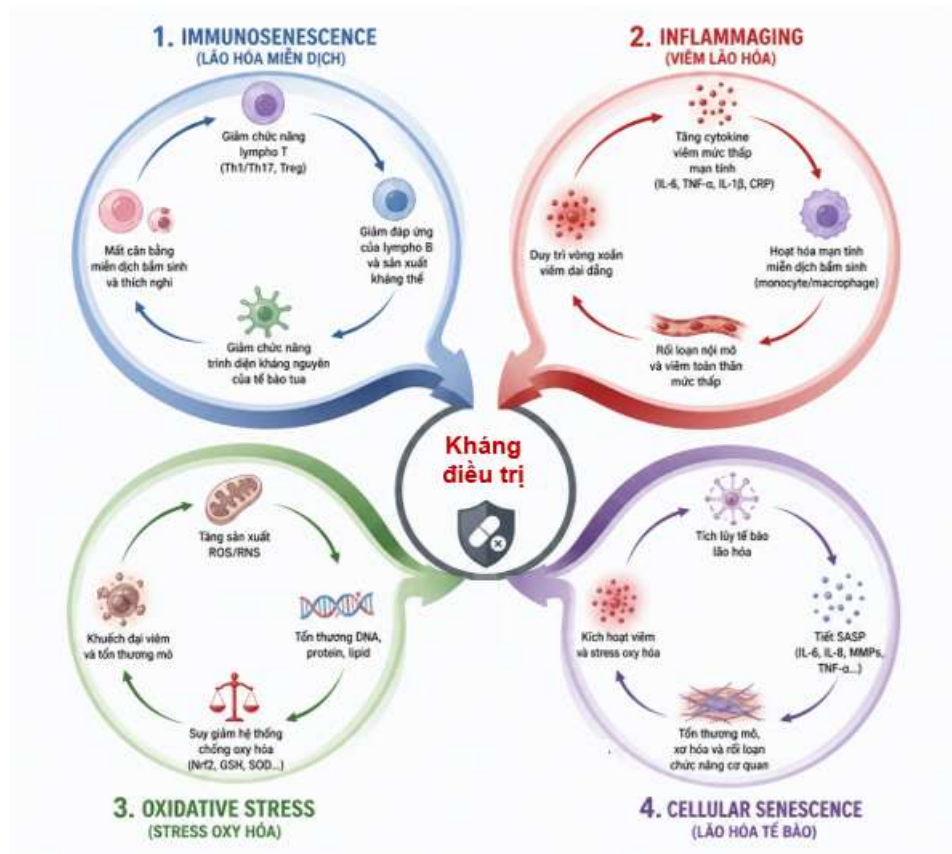
2.3. Sự tương tác giữa lão hóa miễn dịch và viêm lão hóa

Lão hóa miễn dịch và viêm lão hóa, như đã nói, là những quá trình liên kết chặt chẽ với nhau và củng cố lẫn nhau, tạo ra một vòng luẩn quẩn của rối loạn chức năng miễn dịch và viêm mạn tính mức độ thấp. Suy giảm chức năng của tế bào miễn dịch liên quan đến tuổi tác, bao gồm giảm khả năng nhận diện mầm bệnh, trình diện kháng nguyên khiếm khuyết và giảm phản ứng thích nghi, dẫn đến các tín hiệu vi khuẩn và căng thẳng (stress) tế bào dai dẳng. Những kích thích chưa được giải quyết này thúc đẩy sự hoạt hóa liên tục của các tế bào miễn dịch bẩm sinh, dẫn đến sản xuất liên tục các cytokine gây viêm như IL-6, TNF- α và IL-1 β , từ đó làm trầm trọng thêm tình trạng viêm toàn thân. Các tế bào miễn dịch và không miễn dịch bị lão hóa càng khuếch đại thêm vòng phản hồi này. Các tế bào đã trải qua quá trình lão hóa do sao chép hoặc do căng thẳng tiết ra SASP, bao gồm các cytokine gây viêm, chemokine và protease, thúc đẩy tình trạng viêm cục bộ và toàn thân [11].

Từ góc độ hệ thống, mạng lưới miễn dịch, chuyển hóa và hệ vi sinh vật tương tác năng động để điều chỉnh tình trạng viêm và khả năng miễn dịch. Những thay đổi chuyển hóa trong các tế bào miễn dịch, chẳng hạn như rối loạn chức năng ty thể hoặc suy giảm quá trình đường phân, làm tăng tín hiệu gây viêm và hạn chế phản ứng miễn dịch hiệu quả. Đồng thời, những thay đổi liên quan đến tuổi tác trong hệ vi sinh vật đường ruột làm tăng tính thấm của ruột và cho phép vận chuyển các sản phẩm vi khuẩn vào hệ tuần hoàn, điều này kích thích các thụ thể miễn dịch bẩm sinh và thúc đẩy tình trạng viêm toàn thân. Rối loạn chức năng mô mỡ ở người già góp phần tạo ra các tín hiệu gây viêm

bổ sung, liên kết rối loạn chuyển hóa trực tiếp với sự lão hóa miễn dịch và viêm do lão hóa [12].

Do đó, sự tương tác giữa rối loạn chức năng miễn dịch, các tế bào lão hóa và mạng lưới chuyển hóa-vi sinh vật tạo thành một hệ thống phức tạp, tự củng cố. Hiểu được những con đường liên kết này là điều cần thiết để thiết kế các biện pháp can thiệp nhằm phá vỡ chu kỳ này và khôi phục khả năng phục hồi miễn dịch ở người lớn tuổi.



Hình 1. Bốn vòng xoắn tương tác và khuếch đại lẫn nhau trong lão hóa tế bào và viêm lão hóa

3. LÃO HÓA MIỄN DỊCH VÀ VIÊM LÃO HÓA TRONG CƠ CHẾ KHÁNG ĐIỀU TRỊ Ở BỆNH ĐƯỜNG THỞ MẠN TÍNH

Mặc dù chưa có khuôn khổ nào tích hợp rõ ràng tình trạng lão hóa miễn dịch và viêm lão hóa như một cơ chế thống nhất gây kháng điều trị trong các bệnh đường hô hấp mạn tính, nhưng ngày càng có nhiều bằng chứng từ các tài liệu về COPD và hen cho thấy quá trình lão hóa miễn dịch nhanh tạo ra một môi trường viêm dai dẳng, rối loạn, có thể là nguyên nhân gây ra tình trạng kháng thuốc.

3.1. Trong COPD

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng các tế bào miễn dịch lão hóa có liên quan đến cytokine gây viêm ở bệnh nhân COPD khi so sánh với nhóm đối chứng, điều này có thể giải thích cho việc duy trì tình trạng viêm trong bệnh này. Giảm biểu hiện CD28 (là một thụ thể đồng kích thích trên tế bào T) trên tế bào T là một dấu ấn đặc trưng của lão hóa

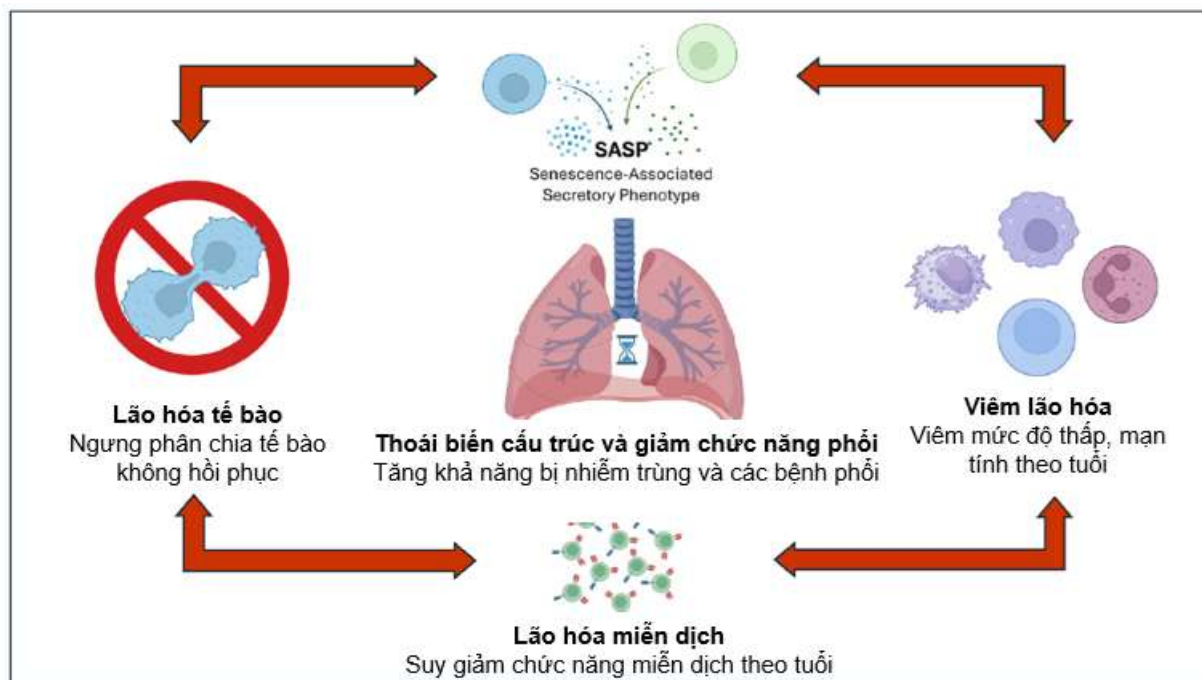
miễn dịch, phản ánh sự suy giảm khả năng đáp ứng miễn dịch thích ứng và sự tích tụ của các tế bào T già hóa có tính viêm cao. Ngoài ra, các cytokine gây viêm cũng có thể được coi là dấu hiệu của lão hóa miễn dịch vì tình trạng viêm nhẹ đã được mô tả trong quá trình lão hóa, ngay cả khi không có nhiễm trùng do tác nhân gây bệnh [13].

Trong các bệnh liên quan đến tuổi tác, IL-6 và IL-8 được xem là các thành phần điển hình của SASP, đồng thời cũng đóng vai trò quan trọng trong cơ chế viêm của COPD. Song song đó, chiều dài telomere của bạch cầu được xem như một dấu ấn của lão hóa sinh học và suy giảm miễn dịch, phản ánh tích lũy stress oxy hóa và viêm mạn tính. Đáng chú ý, sự rút ngắn telomere không chỉ là hậu quả của các quá trình này mà còn góp phần thúc đẩy trạng thái lão hóa tế bào, từ đó làm gia tăng hoạt động SASP và khuếch đại phản ứng viêm. Các cytokine gây viêm IL-6 và IL-8 gia tăng trong COPD, ngay cả ở tình trạng ổn định. IL-8 đóng vai trò quan trọng vì cytokine này cần thiết cho việc thu hút và kích hoạt bạch cầu trung tính. Trong COPD, các tế bào nội mô mạch máu phổi lão hóa tiết ra các cytokine gây viêm, bao gồm IL-6 và IL-8. Các tế bào lão hóa phế nang sản sinh ra lượng IL-6, IL-8 và TNF- α nhiều hơn các tế bào trước lão hóa, tạo điều kiện thuận lợi cho tình trạng viêm phổi mạn tính. Do đó, tình trạng viêm nhẹ được quan sát thấy trong quá trình lão hóa có thể làm trầm trọng thêm tình trạng viêm hiện có trong COPD từ đó góp phần làm suy giảm chức năng phổi cũng như các bệnh đồng mắc. Trong các đợt cấp COPD, các IL trên tăng rõ rệt của so với giai đoạn ổn định và điều này cho thấy phản ứng viêm đã vượt ra khỏi mức độ thấp đặc trưng để chuyển sang trạng thái viêm hoạt hóa mạnh.

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy tình trạng lão hóa miễn dịch tăng tốc trong COPD, đặc biệt ở quần thể tế bào T CD8⁺. Trong điều kiện sinh lý, tế bào T CD8⁺CD28⁻ là một quần thể biệt hóa muộn, hình thành sau kích thích kháng nguyên lặp lại, với đặc điểm giảm phụ thuộc đồng kích thích nhưng tăng chức năng hiệu ứng như sản xuất IFN- γ , TNF- α và hoạt tính gây độc tế bào. Nhờ đó, chúng đóng vai trò trong kiểm soát các tác nhân nội bào dai dẳng. Tuy nhiên, các tế bào này đồng thời giảm khả năng tăng sinh và kháng chết theo chương trình, dẫn đến tích lũy theo tuổi. Sự mất cân bằng này có thể góp phần thúc đẩy viêm mạn tính trong COPD. Ở đây, sự mở rộng của quần thể CD8⁺CD28⁻ phản ánh một dạng Immunosenescence tăng tốc, trong đó các tế bào T biệt hóa muộn chuyển từ vai trò bảo vệ sang nguồn duy trì viêm mạn tính [14].

Ở bệnh nhân COPD, sự gia tăng quá mức của CD8⁺CD28⁻ cho thấy một quá trình lão hóa miễn dịch tăng tốc, trong đó kích thích kháng nguyên kéo dài dẫn đến lão hóa sao chép của tế bào T (liên quan đến rút ngắn Telomere), làm hệ miễn dịch chuyển từ trạng thái linh hoạt (T naive) sang trạng thái biệt hóa muộn (T memory), qua đó làm giảm khả năng thích ứng và duy trì viêm mạn tính. Các tác nhân nhiễm trùng mạn tính, đặc biệt là cytomegalovirus, có thể góp phần thúc đẩy quá trình này thông qua việc làm giảm tế bào T chưa trưởng thành và tích lũy các quần thể tế bào lão hóa mang tính tiền viêm, từ đó duy trì tình trạng viêm hệ thống. Nhiều nghiên cứu, được xác nhận qua nhiều phân tích gộp, đều cho thấy hiện tượng rút ngắn telomere bạch cầu. Điều này cung cấp bằng chứng phân tử mạnh mẽ cho quá trình lão hóa sinh học tăng tốc trong COPD. Quan trọng hơn, các đặc điểm lão hóa miễn dịch này không chỉ là hiện tượng đi kèm: tỷ lệ cao

tế bào $CD8^+CD28^-$ có mối tương quan nghịch với chức năng phổi, từ đó liên kết trực tiếp với mức độ nặng của bệnh. Tuy nhiên, sự không đồng nhất trong động học telomere (sự không đồng nhất trong biến đổi chiều dài telomere) cho thấy có các cơ chế tăng sinh bù trừ đáp ứng với tổn thương mạn tính có thể điều hòa mối liên hệ này. Tổng thể, các dữ liệu đã công bố nhận định lão hóa miễn dịch như một cơ chế trung tâm, kết nối viêm mạn tính, suy giảm miễn dịch thích nghi và tiến triển lâm sàng trong COPD [15].



Hình 2. Các quá trình liên kết trong lão hóa phổi. Lão hóa phổi là một quá trình phức tạp bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố liên kết với nhau. Các tế bào lão hóa tích tụ trong phổi già, giải phóng nhiều phân tử gây viêm được gọi là kiểu hình tiết liên quan đến lão hóa (SASP). Tình trạng viêm mãn tính, mức độ nhẹ phát triển theo tuổi tác, được gọi là viêm do lão hóa, bị ảnh hưởng mạnh mẽ bởi SASP. Hơn nữa, lão hóa dẫn đến suy giảm chức năng miễn dịch, được gọi là suy giảm miễn dịch do lão hóa. Ba quá trình này có liên kết với nhau. SASP từ các tế bào lão hóa góp phần vào viêm do lão hóa, và tình trạng viêm mãn tính này, đến lượt nó, có thể thúc đẩy sự lão hóa tế bào hơn nữa và làm suy giảm chức năng tế bào miễn dịch, làm trầm trọng thêm suy giảm miễn dịch do lão hóa. Suy giảm miễn dịch do lão hóa cũng có thể ảnh hưởng đến sự lão hóa tế bào bằng cách làm giảm khả năng loại bỏ các tế bào lão hóa, dẫn đến sự tích tụ của chúng và góp phần gây viêm hơn nữa. Tình trạng viêm dai dẳng và rối loạn chức năng miễn dịch trong phổi dẫn đến suy giảm khả năng loại bỏ mầm bệnh và tăng khả năng dễ bị nhiễm trùng, đồng thời góp phần vào sự suy giảm cấu trúc và chức năng của hệ hô hấp (Nguồn trích dẫn: *M. Emília Juan et al. Natural senotherapeutics in respiratory health: Addressing cellular senescence, inflammaging, and immunosenescence in the aging lung. European Journal of Pharmacology 1016 (2026) 178620*)

3.2. Trong hen

Trong bối cảnh dân số già hóa toàn cầu, tỷ lệ mắc và tử vong do hen ở người cao tuổi ngày càng tăng, đặt ra nhu cầu cấp thiết phải hiểu rõ các biến đổi sinh học nền tảng chi phối bệnh lý này. Như đã nói, quá trình lão hóa sinh học không chỉ đơn thuần là sự suy giảm chức năng, mà là kết quả của hàng loạt biến đổi ở mức phân tử và tế bào, bao

gồm rối loạn ổn định bộ gen, rút ngắn telomere, thay đổi biểu sinh, rối loạn chức năng ty thể và đặc biệt là tích lũy tế bào lão hóa. Các tế bào này tiết ra các yếu tố tiền viêm (SASP), tạo nên một môi trường viêm mạn tính mức độ thấp kéo dài, tạo ra nền tảng của viêm lão hóa. Ở người già, các cơ chế lão hóa miễn dịch lộ diện rõ nhất, tạo thành một phenotype bệnh riêng, đồng thời giải thích được các vấn đề lâm sàng mà mô hình hen kinh điển không giải thích hết. Trong một bài viết tổng quan Tomoyuki Soma và cs [16] đã phân tích một cách toàn diện vai trò của lão hóa miễn dịch và viêm lão hóa trong sinh bệnh học của hen phế quản ở người cao tuổi, qua đó làm sáng tỏ những đặc điểm lâm sàng và cơ chế bệnh sinh riêng biệt của nhóm bệnh nhân này.

Ở hệ miễn dịch bẩm sinh, lão hóa dẫn đến một nghịch lý: giảm khả năng bảo vệ nhưng lại tăng khuynh hướng viêm. Các tế bào biểu mô đường thở suy giảm chức năng hàng rào và thanh thải nhầy, tạo điều kiện cho tác nhân gây bệnh xâm nhập. Đồng thời, các tế bào miễn dịch như đại thực bào, bạch cầu trung tính và tế bào đuôi gai (dendritic cells) bị suy giảm khả năng nhận diện và tiêu diệt tác nhân gây bệnh do rối loạn các thụ thể nhận diện mẫu (PRR) và tín hiệu TLR. Tuy nhiên, nghịch lý là các tế bào này vẫn duy trì và thậm chí tăng sản xuất các cytokine tiền viêm, góp phần duy trì tình trạng viêm mạn tính. Đặc biệt, đại thực bào phổi ở người già có biểu hiện rối loạn chức năng ty thể, tăng sản xuất ROS và giảm khả năng thực bào, từ đó vừa làm suy yếu khả năng loại bỏ vi sinh vật, vừa thúc đẩy tổn thương mô và viêm. Tương tự, bạch cầu trung tính giảm khả năng hóa ứng động và tiêu diệt vi khuẩn nhưng lại có xu hướng tồn tại lâu hơn và dễ được “môi hóa” (primed), dẫn đến phản ứng viêm kéo dài.

Ở miễn dịch thích nghi, những thay đổi còn rõ rệt hơn. Sự thoái hóa tuyến ức làm giảm sản xuất tế bào T non, dẫn đến thu hẹp đa dạng thụ thể TCR và suy giảm khả năng đáp ứng với kháng nguyên mới. Đồng thời, sự tích lũy của các tế bào T nhớ và tế bào T biệt hóa muộng, bao gồm các quần thể như TEMRA và tế bào T mang kiểu hình nhớ nhưng chưa từng tiếp xúc kháng nguyên đặc hiệu (virtual memory T cells), tạo nên một hệ miễn dịch thiên về trạng thái “đã kích hoạt” nhưng kém linh hoạt. Các tế bào T này thường mang đặc điểm của lão hóa tế bào, bao gồm ngừng chu kỳ tế bào, rút ngắn telomere, giảm hoạt tính telomerase và tăng đề kháng với chết theo chương trình. Đồng thời, chúng có khả năng tiết ra các cytokine tiền viêm như IFN- γ , IL-17 và các thành phần của SASP, góp phần trực tiếp vào viêm lão hóa.

SASP có vai trò trung tâm như cầu nối giữa lão hóa tế bào và viêm mạn tính. SASP không chỉ khuếch đại phản ứng viêm mà còn thúc đẩy tái cấu trúc mô, tăng nhạy cảm với nhiễm trùng và làm rối loạn quá trình sửa chữa mô. Ngoài ra, các yếu tố như stress oxy hóa, DAMPs và rối loạn chức năng ty thể tạo thành một vòng xoắn bệnh lý tự duy trì, trong đó tổn thương tế bào dẫn đến viêm và viêm lại thúc đẩy lão hóa tế bào.

Trong bối cảnh hen ở người cao tuổi, những biến đổi này tạo nên một kiểu viêm “lai” đặc trưng, trong đó miễn dịch type 1 và type 2 cùng tồn tại và tương tác. Sự gia tăng của các cytokine như IL-17, IL-6 và TGF- β thúc đẩy hoạt hóa trực Th17, trong khi các cytokine type 2 như IL-4, IL-5, IL-13 vẫn đóng vai trò trong viêm dị ứng. Sự phối hợp này dẫn đến các kiểu hình viêm hỗn hợp, đặc trưng bởi sự hiện diện đồng thời của bạch cầu ái toan và trung tính. Đáng chú ý, bạch cầu trung tính lão hóa có thể trải qua hiện tượng

di chuyển ngược qua nội mô, tái xâm nhập mô và trở nên hoạt hóa mạnh hơn, góp phần khuếch đại viêm tại phổi. Đồng thời, sự mất cân bằng hệ vi sinh (dysbiosis) và tích lũy các tín hiệu viêm từ môi trường cũng đóng vai trò trong việc duy trì trạng thái viêm mạn tính.

Hen ở người cao tuổi không chỉ là sự kéo dài của bệnh lý ở người trẻ, mà là một thực thể bệnh lý riêng biệt, được định hình bởi sự tương tác phức tạp giữa lão hóa miễn dịch, viêm lão hóa và các yếu tố môi trường. Những thay đổi này không chỉ ảnh hưởng đến cơ chế bệnh sinh mà còn góp phần giải thích tính kháng điều trị và khó kiểm soát bệnh ở nhóm bệnh nhân này. Việc hiểu rõ các cơ chế này sẽ mở ra hướng tiếp cận điều trị mới, đặc biệt là các chiến lược nhắm vào lão hóa tế bào, SASP và điều hòa miễn dịch, từ đó hướng tới y học cá thể hóa trong quản lý hen ở người cao tuổi.

Tóm lại, một cách nhìn mang tính tích hợp cho thấy hen ở người cao tuổi, COPD và hen kháng trị không phải là các thực thể rời rạc mà nằm trên một phổ bệnh học chung được điều khiển bởi lão hóa miễn dịch và viêm lão hóa. Ở người cao tuổi, hen biểu hiện rõ các dấu ấn của lão hóa miễn dịch - tích lũy tế bào T biệt hóa muộ (như $CD8^+CD28^-$), gia tăng SASP và rút ngắn telomere từ đó dẫn đến một kiểu viêm hỗn hợp, kém đáp ứng với corticosteroid. COPD đại diện cho cực điển hình của phổ này, nơi phơi nhiễm mạn tính (khói thuốc, ô nhiễm) thúc đẩy lão hóa miễn dịch tăng tốc và duy trì viêm mạn tính hệ thống, củng cố thêm vòng xoắn tổn thương – viêm - lão hóa. Đáng chú ý, nhiều bệnh nhân hen kháng trị, kể cả ở độ tuổi trẻ hơn, lại biểu hiện những đặc điểm tương tự của “lão hóa sớm”, bao gồm ưu thế neutrophil, tăng các cytokine như IL-6/IL-17 và giảm đáp ứng glucocorticoid. Như vậy, thay vì phân loại cứng theo chẩn đoán truyền thống, có thể tiếp cận các bệnh đường thở mạn tính theo trục sinh học của viêm lão hóa, trong đó mức độ lão hóa miễn dịch quyết định kiểu hình viêm, khả năng đáp ứng điều trị và tiến triển lâm sàng. Quan điểm này mở ra khả năng tái phân tầng bệnh nhân và phát triển các chiến lược điều trị nhắm đích vào các cơ chế nền tảng của lão hóa miễn dịch.

4. ỨNG CHẾ VIÊM ĐỀ KÉO DÀI TUỔI THỌ

Việc nhận diện viêm lão hóa như một trục bệnh sinh không chỉ giúp giải thích những hạn chế của các mô hình tiếp cận chẩn đoán và điều trị hiện tại mà còn mở ra hướng tiếp cận mới trong phân tầng và quản lý bệnh. Trong tương lai, việc tích hợp các yếu tố lão hóa miễn dịch vào thực hành lâm sàng có thể đóng vai trò then chốt trong việc cá thể hóa điều trị và cải thiện kết cục ở bệnh nhân bệnh đường thở mạn tính.

Trong bối cảnh bệnh phổi mạn tính, đặc biệt là COPD và hen kháng trị, “inflammaging” không chỉ là một hiện tượng sinh học của lão hóa mà còn là một đích điều trị có thể can thiệp được. Các bằng chứng gần đây cho thấy việc ức chế viêm mạn mức độ thấp không đơn thuần giúp kiểm soát triệu chứng mà còn có tiềm năng kéo dài “healthspan” (thời gian sống khỏe mạnh) thông qua điều hòa lại trục miễn dịch - chuyển hóa - tế bào [18]. Chúng ta cùng điểm qua một số hướng can thiệp đã được đề cập tới trong y văn.

Trước hết, về điều trị bằng thuốc (pharmacological interventions), chiến lược hiện đại không còn dừng ở việc ức chế viêm không đặc hiệu như các thuốc kháng viêm không

steroid (NSAIDs) cổ điển, bởi các thuốc này khi dùng kéo dài có nguy cơ biến chứng nghiêm trọng và không nhắm trúng cơ chế nền của viêm lão hóa. Thay vào đó, y văn gần đây nhấn mạnh khái niệm “dược lý học bảo vệ lão hóa” (geroprotective pharmacology), tức các thuốc tác động vào cơ chế lão hóa và viêm nền. Các nhóm thuốc đáng chú ý gồm: (1) metformin – thông qua hoạt hóa AMPK và cải thiện chuyển hóa, làm giảm stress oxy hóa và cytokine viêm; (2) rapamycin và các mTOR inhibitors – điều hòa quá trình tự thực (autophagy) và giảm tín hiệu viêm liên quan đến lão hóa; (3) statins – ngoài tác dụng hạ lipid còn có đặc tính chống viêm hệ thống; (4) senolytics – loại bỏ tế bào già (senescent cells), vốn là nguồn chính của SASP gây viêm mạn [18]. Ở mức phân tử, các thuốc này không chỉ làm giảm IL-6, TNF- α hay CRP mà còn “tái lập cân bằng miễn dịch”, từ đó có thể cải thiện đáp ứng điều trị trong bệnh phổi mạn tính, nơi mà kháng điều trị thường liên quan đến nền viêm dai dẳng. Tuy nhiên, cần nhấn mạnh rằng bằng chứng lâm sàng vẫn đang phát triển và xu hướng hiện nay là cá thể hóa điều trị, dựa trên biomarker viêm và đặc điểm kiểu hình bệnh nhân.

Song song với thuốc, can thiệp dinh dưỡng (nutritional modulation) được xem là trụ cột nền tảng và có tính bền vững cao. Viêm lão hóa chịu ảnh hưởng mạnh bởi chế độ ăn, đặc biệt là sự mất cân bằng giữa các yếu tố tiền viêm (pro-inflammatory) và kháng viêm (anti-inflammatory). Một loạt nghiên cứu cho thấy chế độ ăn giàu rau xanh, trái cây, ngũ cốc nguyên hạt, cá và chất béo không bão hòa có thể làm giảm đáng kể tình trạng viêm hệ thống. Cơ chế bao gồm: (1) Cung cấp chất chống oxy hóa giúp trung hòa ROS – một yếu tố kích hoạt viêm; (2) Tăng chất xơ, từ đó cải thiện hệ vi sinh đường ruột và tạo ra các axit béo chuỗi ngắn có tác dụng chống viêm; (3) Bổ sung polyphenols và flavonoids (như curcumin, resveratrol) có khả năng ức chế các lộ trình (pathway) viêm như NF- κ B [19]. Một số mô hình dinh dưỡng đặc biệt cũng được quan tâm. Chế độ ăn kiểu Địa Trung Hải (Mediterranean diet) đã được chứng minh liên quan với giảm marker viêm và nguy cơ bệnh mạn tính. Ngoài ra, chế độ ăn hạn chế năng lượng và nhịn ăn gián đoạn (caloric restriction và intermittent fasting) có thể làm giảm tín hiệu viêm thông qua cải thiện chuyển hóa và giảm stress tế bào, dù bằng chứng về kéo dài tuổi thọ ở người vẫn còn chưa đồng nhất. Các vi chất như omega-3, vitamin D, vitamin E, kẽm cũng đóng vai trò điều hòa miễn dịch và giảm cytokine viêm, đặc biệt trong quần thể lớn tuổi. Nhìn chung, dinh dưỡng không chỉ là yếu tố hỗ trợ mà thực sự là công cụ điều chỉnh biểu sinh gen (epigenetic) và miễn dịch, có thể “lập trình lại” trạng thái inflammaging.

Cuối cùng, và có lẽ quan trọng nhất, là can thiệp lối sống (lifestyle interventions), yếu tố được xem là quyết định bản chất của inflammaging. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy viêm mạn tính không đơn thuần là hệ quả của tuổi tác mà chủ yếu phản ánh lối sống hiện đại: ít vận động, chế độ ăn chế biến sẵn, stress kéo dài và rối loạn giấc ngủ. Hoạt động thể lực đều đặn có thể làm giảm CRP và cải thiện chức năng miễn dịch, đồng thời tăng khả năng chống oxy hóa nội sinh. Tập luyện còn giúp giảm khối mỡ nội tạng, một nguồn sản xuất cytokine viêm quan trọng trong cơ thể.

Bên cạnh đó, các can thiệp về tâm lý – thần kinh như chánh niệm (mindfulness, là khả năng duy trì sự chú ý có chủ đích vào trải nghiệm hiện tại, đồng thời quan sát các suy nghĩ, cảm xúc và cảm giác cơ thể với thái độ không phán xét và chấp nhận) và thiền

định (meditation) cũng cho thấy hiệu quả rõ rệt trên các biomarker inflammaging, với khả năng giảm IL-6, TNF- α và CRP trong các thử nghiệm lâm sàng. Điều này gợi ý rằng trục não - miễn dịch đóng vai trò không nhỏ trong duy trì viêm mạn. Giấc ngủ đầy đủ và chất lượng cao cũng là yếu tố thiết yếu, vì thiếu ngủ có thể kích hoạt phản ứng viêm và rối loạn điều hòa miễn dịch. Các thực hành như chánh niệm và thiền định có thể được xem là những can thiệp hành vi đơn giản nhưng có ý nghĩa sinh học sâu sắc. Bằng cách điều hòa trục trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận và tái cân bằng hệ thần kinh tự chủ, các phương pháp này góp phần làm giảm tải stress sinh lý kéo dài, từ đó hạn chế hoạt hóa các đường viêm mạn tính. Sự suy giảm tín hiệu viêm mức độ thấp và cải thiện khả năng thích nghi sinh học gợi ý rằng những can thiệp này có thể đóng vai trò hỗ trợ trong việc làm chậm tiến trình inflammaging và cải thiện tính đáp ứng điều trị ở các bệnh mạn tính. Nhận định này được củng cố bởi một tổng quan hệ thống của Hernando Vargas-Uricoechea và cs (2024), cho thấy các can thiệp dựa trên chánh niệm có khả năng điều hòa trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận [20].

Tổng hợp lại, ức chế inflammaging không thể đạt được bằng một can thiệp đơn lẻ mà cần một chiến lược tích hợp đa tầng: thuốc nhắm trúng cơ chế lão hóa/viêm, dinh dưỡng điều hòa chuyển hóa và microbiome, cùng với lối sống tối ưu hóa hệ miễn dịch và giảm stress nội sinh. Trong bệnh phổi mạn tính, cách tiếp cận này đặc biệt có ý nghĩa, bởi nó không chỉ làm giảm viêm đường thở mà còn giải quyết “nền viêm hệ thống” – yếu tố âm thầm thúc đẩy tiến triển bệnh và kháng điều trị. Do đó, kiểm soát viêm không còn là mục tiêu triệu chứng học, mà trở thành một chiến lược tái lập cân bằng sinh học và kéo dài tuổi thọ chức năng [18,21].

5. KẾT LUẬN

Tóm lại, những bằng chứng hiện có cho thấy lão hóa hệ miễn dịch (immunosenescence) và tình trạng viêm mạn tính mức độ thấp liên quan đến lão hóa (inflammaging) không chỉ góp phần định hình bệnh sinh của các bệnh đường thở mạn tính mà còn có thể tham gia vào cơ chế kháng điều trị. Trong bối cảnh đó, inflammaging có thể được xem như một “mảnh ghép còn thiếu”, giúp kết nối các yếu tố lão hóa, rối loạn miễn dịch và đáp ứng điều trị, qua đó làm sáng tỏ sự không tương xứng giữa kiểu hình viêm và hiệu quả điều trị ở một bộ phận bệnh nhân.

Ở góc độ khái niệm, inflammaging đại diện cho một lớp cơ chế bệnh sinh chưa được khai thác đầy đủ, bổ sung cho các mô hình phân loại viêm kinh điển và góp phần hoàn thiện cách tiếp cận bệnh đường thở mạn tính theo hướng toàn diện hơn. Dù cần thêm nhiều nghiên cứu để làm rõ vai trò nhân quả và các dấu ấn sinh học đặc hiệu, việc nhận diện inflammaging như một trục bệnh sinh tiềm năng mở ra triển vọng tích hợp các yếu tố lão hóa miễn dịch vào phân tầng bệnh nhân.

Mặc dù có nhiều bằng chứng ngày càng tăng, nhưng vẫn còn một số hạn chế trong việc xác định vai trò của quá trình lão hóa do viêm trong các bệnh đường hô hấp mạn tính. Hầu hết các dữ liệu hiện có đều mang tính kết hợp, khiến việc thiết lập mối quan hệ nhân quả rõ ràng giữa viêm lão hóa và tình trạng kháng điều trị trở nên khó khăn. Ngoài ra, còn thiếu các dấu ấn sinh học được chuẩn hóa và có thể áp dụng lâm sàng để

định lượng lão hóa do viêm một cách đáng tin cậy ở từng bệnh nhân. Sự khác biệt về quá trình lão hóa giữa các quần thể càng làm phức tạp thêm việc giải thích. Hơn nữa, các nghiên cứu can thiệp nhắm vào lão hóa do viêm vẫn còn hạn chế, và lợi ích lâm sàng của chúng trong bệnh hen và COPD vẫn chưa chắc chắn. Nghiên cứu trong tương lai nên tập trung vào các nghiên cứu theo chiều dọc và các thử nghiệm dựa trên cơ chế để làm rõ những vấn đề chưa được giải quyết này. Trong tương lai, cách tiếp cận này có thể góp phần định hình các chiến lược quản lý cá thể hóa, đặc biệt ở những bệnh nhân kháng điều trị, qua đó cải thiện kết cục lâm sàng và tối ưu hóa hiệu quả điều trị trong bệnh đường thở mạn tính.

Tài liệu tham khảo

1. Müller L and Di Benedetto S (2025) Immunosenescence and inflammaging: Mechanisms and modulation through diet and lifestyle. *Front. Immunol.* 16:1708280. doi: 10.3389/fimmu.2025.1708280
2. Wang J, Geiger H, Rudolph KL. Immunoaging induced by hematopoietic stem cell aging. *Curr Opin Immunol.* (2011) 23:532–6. doi: 10.1016/j.coi.2011.05.004
3. Mahbub S, Brubaker AL, Kovacs EJ. Aging of the innate immune system: an update. *Curr Immunol Rev.* (2011) 7:104–15. doi: 10.2174/157339511794474181
4. Palmer DB. The effect of age on thymic function. *Front Immunol.* (2013) 4:316. doi: 10.3389/fimmu.2013.00316
5. Goronzy JJ, Weyand CM. Mechanisms underlying T cell ageing. *Nat Rev Immunol.* (2019) 19:573–83. doi: 10.1038/s41577-019-0180-1
6. Frasca D. Senescent B cells in aging and age-related diseases: Their role in the regulation of antibody responses. *Exp Gerontol.* (2018) 107:55–8. doi: 10.1016/j.exger.2017.07.002
7. Phan AT, Goldrath AW, Glass CK. Metabolic and epigenetic coordination of T cell and macrophage immunity. *Immunity.* (2017) 46:714–29. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.016
8. Mantle D, Hargreaves IP. Mitochondrial dysfunction and neurodegenerative disorders: role of nutritional supplementation. *Int J Mol Sci.* (2022) 23. doi: 10.3390/ijms232012603
9. Di Benedetto S, Derhovanessian E, Steinhagen-Thiessen E, Goldeck D, Müller L, Pawelec G. Impact of age, sex and CMV-infection on peripheral T cell phenotypes: results from the Berlin BASE-II Study. *Biogerontology.* (2015) 16:631–43. doi: 10.1007/s10522-015-9563-2
10. Müller L, Di Benedetto S. Immunosenescence and cytomegalovirus: exploring their connection in the context of aging, health, and disease. *Int J Mol Sci.* (2024) 25. doi: 10.3390/ijms25020753
11. Coppe JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol.* (2010) 5:99–118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144
12. Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, Naidoo A, Szamosi JC, Verschoor CP, et al. Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. *Cell Host Microbe.* (2018) 23:570. doi: 10.1016/j.chom.2018.03.006

13. Xu, W.; Wong, G.; Hwang, Y.Y.; Larbi, A. The Untwining of Immunosenescence and Aging. *Semin. Immunopathol.* 2020, 42, 559–572
14. Ramos Jesus, F.; Correia Passos, F.; Miranda Lopes Falc.o, M.; Vincenzo Sarno Filho, M.; Neves da Silva, I.L.; Santiago Moraes, A.C.; Lima Costa Neves, M.C.; Baccan, G.C. Immunosenescence and Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 3449. <https://doi.org/10.3390/jcm13123449>
15. M. Emília Juan et al. Natural senotherapeutics in respiratory health: Addressing cellular senescence, inflammaging, and immunosenescence in the aging lung. *European Journal of Pharmacology* 1016 (2026) 178620
16. Soma, T.; Nagata, M. Immunosenescence, Inflammaging, and Lung Senescence in Asthma in the Elderly. *Biomolecules* 2022, 12, 1456. <https://doi.org/10.3390/biom12101456>
17. Thi Quynh Trang Nguyen and Kyung A Cho. Targeting immunosenescence and inflammaging: advancing longevity research. *Experimental & Molecular Medicine* (2025) 57:1881–1892; <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01527-9>
18. Ben Dugan, Jessica Conway, Niharika A. Duggal. Inflammaging as a target for healthy ageing. *Age and Ageing* 2023; 52: 1–15 <https://doi.org/10.1093/ageing/afac328>
19. The role of nutrition in inflammaging Author: Paolo Di Giosia, Cosimo Andrea Stameria, Paolo Giorgini, Tannaz Jamialahamdi, Alexandra E. Butler, Amirhossein Sahebkar Publication: *Ageing Research Reviews* Publisher: Elsevier Date: May 2022
20. Vargas-Uricoechea, H.; Castellanos-Pinedo, A.; UrregoNoguera, K.; Vargas-Sierra, H.D.; Pinzón-Fernández, M.V.; Barceló Martínez, E.; Ramírez-Giraldo, A.F. Mindfulness-Based Interventions and the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis: A Systematic Review. *Neurol. Int.* 2024, 16, 1552–1584. <https://doi.org/10.3390/neurolint16060115>
21. Silvia Caristia et al. Is Caloric Restriction Associated with Better Healthy Aging Outcomes? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2020, 12, 2290; doi:10.3390/nu12082290

Mình bạch: Tác giả không có mâu thuẫn lợi ích có liên quan tới bài viết cần khai báo.

Địa chỉ tác giả liên hệ: drthanhbk@gmail.com