



全国高校教材学术著作出版审定委员会审定

# 抗衰老药物 药理学概论

KANGSHUAILAO YAOWU YAOLIXUE GAILUN

主 编 蒲秀瑛

 军事医学科学出版社

全国高校教材学术著作出版审定委员会审定

# 抗衰老药物药理学概论

主 编 蒲秀瑛

副主编 李永冰 马晓春

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

---

图书在版编目 ( CIP ) 数据

抗衰老药物药理学概论 / 蒲秀瑛主编.

—北京: 军事医学科学出版社, 2015

ISBN 978-7-5163-0645-1

I. ①抗… II. ①蒲… III. ①延缓衰老药—药理学

IV. ①R977.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 150858 号

---

出 版: 军事医学科学出版社

地 址: 北京市海淀区太平路 27 号

邮 编: 100850

联系电话: 发行部: (010) 66931051, 66931049, 81858195

编辑部: (010) 66931039

传 真: (010) 63801284

网 址: <http://www.mmssp.cn>

印 装: 北京长阳汇文印刷厂

发 行: 新华书店

---

开 本: 787mm × 1092mm 1/16

印 张: 12.5

字 数: 308 千字

版 次: 2015 年 10 月第 1 版

印 次: 2015 年 10 月第 1 次

定 价: 38.00 元

---

本社图书凡缺、损、倒、脱页者, 本社发行部负责调换

# 前 言

---

21世纪,随着社会经济的快速发展和人民生活水平的日益提高,人口老龄化的问题日渐突出,人类面临老龄化的严峻挑战,包括我国在内的许多国家已经进入老龄化社会。“人口老龄化”已是一个全球性的热点话题。与此同时,衰老以及由衰老引发的许多慢性老年性疾病已成为严重的医学和社会问题,如养老保障、医疗卫生等问题,也引发了社会越来越多的关注。

生、老、病、死本是人类的自然规律,从大量的统计资料看,人体衰老是导致老年人发生慢性病的根本原因,而积极有效的抗衰老方法,可以明显地延缓或减轻老年病的发生,降低老年人的经济负担,有效提高老年人晚年生活质量。因此,面对高发的老年性疾病和巨额的养老负担,在提高国家经济投入的同时,迫切需要新的有效手段,减少老年性疾病的发生,推迟老龄化进程,让人类最大限度地延长生命,让老年人都能健康地颐养天年。

截至目前止,有关衰老的理论学说颇多,且各有侧重,也促使各类抗衰老新药相继涌现,已逐步形成品种繁多的药物体系,但都局限于相应的衰老学说。

本书第一、二、三、四章从人类衰老和抗衰老的机制入手,对抗衰老的化学药物、天然药物以及中药复方制剂的药理作用和临床应用进行了系统的综述;第五、六章,从不同衰老学说角度,对抗衰老药物药理学的不同研究方法进行了全面的分析;并从分子水平、细胞水平以及动物整体水平详细地介绍了抗衰老药物药理学实验的新方法,对延缓衰老药物的药理作用及抗衰老实验技能的提高、思路的开拓起到指导性和示范性的作用,其可操作性、真实性及科学性都被相应的实验所验证。第七章,对具有延缓衰老作用的归芪多糖的药理作用进行了全面的归纳和总结。

本书适用于医学和药学类院校本科、研究生理论和实验教学,也可作为相关专业科

研人员的参考书籍。

本书由从事药物药理学教学和研究的—线教师蒲秀瑛（兰州理工大学生命科学与工程学院）、研究员李永冰（甘肃昊翰文化集团董事长）和临床医师马晓春（甘肃省陇西县中医院）结合自身的教学经验和实践经验编写完成。

由于编者水平有限，书中难免有不妥之处，敬请广大读者和同仁批评指正！

编 者

# 目 录

第一章 总论	1
第一节 人类衰老的机理学说	1
第二节 抗衰老理论	12
第三节 抗衰老药物	17
第四节 抗衰老药物的药理学研究	23
第二章 抗衰老化学药物药理	32
第一节 抗氧化剂	32
第二节 维生素类	41
第三节 免疫调节剂	50
第四节 预防大脑衰老制剂	53
第五节 激素类制剂	62
第六节 复方制剂	64
第三章 抗衰老天然药物药理作用及临床应用	66
第一节 抗衰老补益药	66
第二节 抗衰老祛病药	84
第三节 抗衰老食养药	99
第四章 抗衰老中药复方制剂药理	113
第一节 抗衰老保健补益复方制剂	113
第二节 抗衰老保健祛病复方制剂	124
第五章 抗衰老实验研究方法	134
第一节 抗衰老药物研究的实验设计	134

第二节	抗衰老药物研究的细胞模型·····	139
第三节	抗衰老药物研究的动物模型·····	145
<b>第六章</b>	<b>抗衰老药物药理学研究方法·····</b>	<b>157</b>
第一节	自由基研究方法·····	157
第二节	遗传学研究方法·····	159
第三节	免疫学研究方法·····	161
第四节	DNA 损伤的研究方法·····	163
第五节	端粒酶及端粒的研究方法·····	167
第六节	应激能力的研究方法·····	169
第七节	神经内分泌研究方法·····	171
<b>第七章</b>	<b>归芪多糖的药效学研究·····</b>	<b>174</b>
引言	·····	174
第一节	归芪多糖的体外抗氧化作用·····	174
第二节	归芪多糖延缓衰老小鼠的作用研究·····	178
第三节	归芪多糖保护肝损伤的作用研究·····	181
第四节	归芪多糖抗人肠道 EV71 病毒的作用研究·····	184
第五节	归芪多糖抗 H <sub>2</sub> 实体肿瘤的作用研究·····	189

# 第一章 总论

自古以来，健康与长寿一直是人类祈盼的美好愿望。两千多年前《黄帝内经》记载的“尽其天年，度百岁乃去”，清楚地表达了人们对健康长寿的向往，几乎是伴随着人类文明活动而开始的。秦始皇为求长生不老也曾派数千童男童女前往东海求取长生不老药，更有流传至今的长生不老之道的“活化石”。虽然人类为实现健康长寿进行着不懈的努力，但数千年来，真正能享有天年的百岁健康老人却少之又少，恰如凤毛麟角。随着科学技术的进步和社会的发展，目前人类的平均寿命已有很大的提高，从解放前人类35岁的平均寿命到2011年世界卫生组织统计报告显示的70岁的平均寿命，人类进化和历史的发展使人类生命向长寿延伸，已成为一种必然；同时，每个人都希望能生存得更加长久。然而，衰老是一切动物生命活动的自然规律，是渐进的、隐蔽的发展过程，人类自然也不例外。并且，随着衰老的发展，人体可同时伴有组织器官微观的或不同程度的结构变化，生理功能也随着时间的推移出现累积的和渐进性的衰减。主要表现为组织器官的储备力减少，适应能力降低，抵抗力减弱，反应迟钝，机体的不稳定性增加等，最终导致机体的衰老、死亡。

如何使人类的平均寿命不断延长，如何实现“福如东海，寿比南山”这一夙愿，是现代老年学与老年医学研究面临的一大课题，更是抗衰老药物研究人员面临的一项任重而道远的工作。

## 第一节 人类衰老的机理学说

### 一、人类个体的衰老

不同学者对衰老的定义有不同的理解：“衰老是机体在增龄过程中随之发生在体力、能量和感受性等方面的退行性变化”，“衰老是生物体自成熟期开始，随增龄发生的、渐进的、受遗传因素影响的、全身复杂的形态结构与生理功能不可逆的退行性变化”。英文称为Aging，含有“增龄”、“加龄”的意思。

从广义上讲衰老又称老化，是人类在生命过程中整个机体的形态、结构和功能逐渐衰退的总称。具体来说，就是指人体结构、功能、心理的一系列慢性、退行性衰老变化。衰老的生物学标志就是在衰老过程中所表现出的与年龄相关的形态、生理、生化等方面的特征，也就是这一年龄所特有的衰老变化。

衰老分为生理性衰老与病理性衰老。所谓生理性衰老是指生物在发育成熟后不断地退行性变化，是生物随着时间推移而必然出现的退变现象；而病理性衰老（senility）则



是由于各种疾病或异常因素引起的衰老变化，会使衰老现象提早出现。这两种衰老同时存在和互相影响，难以严格区分。

## 二、衰老与早衰

衰老是生命发展的一个阶段，这个阶段一般是指50岁以后。国外将40~60岁称为渐衰期，60~74岁为近老年期，75~89岁为老年期，90岁以上就是长寿者。当然，由于人的体质情况和平均寿命不同，单凭年龄对衰老进行分期，是不科学的，还应结合衰老的特征来划分衰老分期，这样才比较符合实际。事实上人体的衰老是一个逐渐发生的过程，不但不同的人衰老开始的年龄各不相同，而且同一个人各个器官结构和功能退化的年龄也不一致。一个人按出生后个体生存时间来计算的年龄称作“时序年龄”。其解剖结构和生理功能与一般人状况相当的年龄称作“生物年龄”。生物年龄又可再分为生理年龄与解剖学年龄。部分人的时序年龄与生物年龄之间存在的个体差异可以为5~10岁，甚至更大。也就是说，衰老可能提早，也可能推迟。起伏在时序年龄临界线上的生物年龄存在着极为普遍的个体差异。

## 三、人类衰老的机理学说

衰老过程是复杂、多向性的，影响人类衰老的因素也十分复杂。目前，对于人类衰老的原因和机理的研究（所谓人类衰老的奥秘），仍是老年医学的核心研究内容。虽然还处于探索阶段，但其进展却越来越受到医学界和广大民众的关注。但随着科学水平和医疗技术的不断进步，人们对衰老变化的认识也在不断地发展和深入，仅就衰老的理论而言已有三百余种学说。尽管到目前为止还没有哪一种理论能够单独阐明衰老的机理，但它们都从不同的角度和深度反映了衰老这一复杂现象的某一侧面或层次，都有助于我们理解衰老的过程。以下是几个有代表性的并被广泛接受的学说。

### 1. 衰老基因学说

生物体的平均寿命与环境相关，而最高寿限则与遗传相关。有人认为，细胞中存在衰老基因，其表达产物是一种可抑制DNA和蛋白质正常合成、促进衰老的抑制素。同时，细胞还存在一种阻遏基因，其产物可阻碍衰老基因的表达。阻遏基因有许多拷贝，但拷贝数会随着细胞分裂次数的增多而逐渐丢失。因此，年轻细胞中有足够阻遏基因的拷贝，可形成足够浓度的阻遏物质，抑制衰老基因的表达；随着细胞增殖次数增加，细胞中阻遏基因拷贝数减少，阻遏物浓度逐渐下降，以致不足以阻遏衰老基因的表达，于是细胞的DNA和蛋白质合成受阻，出现细胞衰老。其实，在细胞核内的染色体中存在着与寿命有关的各种基因，包括衰老基因和长寿基因。

衰老基因的存在以及长寿基因突变都会缩短个体生命，而长寿基因的存在以及衰老基因的变异则有助于延长生物体寿命。除此之外，染色体中还有一些调节基因，它们通过作用于衰老基因或长寿基因而影响衰老过程。总之，个体生命的长短取决于上述三种基因的相互作用。

（1）衰老基因：将正常细胞与永生仓鼠细胞或肿瘤细胞融合后，融合细胞表现出衰老现象，说明正常细胞中含有弥补衰老程序缺陷的成分。进一步研究发现，诱发细胞衰老的染色体似乎具有特异性。例如，将人1号染色体导入永生仓鼠细胞，后者表现出衰

老迹象。此外，人们发现，2、4、6、7、11、18号和X染色体上也可能存在与衰老过程有关的一些基因。

近年来，随着分子生物学技术的发展以及模式生物利用，人们发现了许多衰老基因，例如，Klotho基因是由Kuroo于1997年发现的与衰老相关的一个新基因，并以古希腊神话中纺织生命之线女神的名字Klotho来命名该基因。随后发现Klotho基因和人、大鼠体内存在的Kl基因具有较高的同源性。Klotho基因在人和小鼠均定位于第13号染色体（13q12），基因全长50bp，包含5个外显子，可产生2种蛋白：一种为膜型Klotho蛋白，另一种为分泌型Klotho蛋白。Klotho基因是哺乳动物体内第1个过表达延长生命、低表达加速衰老的长寿基因。Klotho基因的单核苷酸多态性与机体寿命、骨质疏松等相关，表明Klotho基因参与调节机体寿命以及衰老相关疾病的发生。Kurosu等研究证明，高表达Klotho基因组小鼠的寿命均显著长于野生型组，对Klotho基因剔除的衰老小鼠模型转入Klotho基因后，小鼠的衰老症状明显改善。研究还发现，Klotho基因缺失鼠的表型类似人类的衰老表现，包括寿命缩短、动脉硬化、皮肤肌肉萎缩、认知障碍、软组织钙化、不育症、听力下降和骨质疏松等。

另外， $H_2O_2$ 酶基因、daf基因家族与clk基因家族等可使人寿命缩短，其“衰老基因”daf-2、daf-23（即age-1）与clk-1的突变都有益寿作用。clk基因与daf-2基因双突变，可使线虫的寿命由9天增至49天，充分显示了基因在衰老进程中的重要性。

衰老基因的存在使得细胞不可能永生不灭，但是如果这些基因发生突变或被人为改造，则可能会延长机体寿命。例如，一种变异老鼠比正常老鼠寿命长1/3，原因在于这种老鼠体内有一种变异的基因p66shc，它能抵抗体内细胞和组织的氧化反应，因而能促使老鼠也同样包括人类长寿。研究发现，某种线虫平均寿命20天，其野生型没有基因突变，在25℃环境中寿命仅为9天；而age-1单基因突变后平均寿命可提高65%，最大寿命提高110%，这是因为age-1突变型具有较强的抗氧化酶活性，对 $H_2O_2$ 、农药、紫外线和高温的耐受性均高于野生型。另外，美国密歇根大学医学院老龄化中心的研究人员通过基因改造的方法，培养了一只名为“Yoda”的雄性侏儒老鼠，虽然它的体重比正常老鼠小1/3，而且对冷特别敏感，但它已经度过了4岁生日，成为同类中最长寿的一只老鼠，相当于人类的136岁，而实验室中老鼠的平均寿命一般仅为2年。该研究提示，对衰老相关基因进行适当修饰，可能有助于减缓衰老过程。

（2）长寿基因：遗传物质DNA上不仅含有衰老基因，还可能存在“长寿基因”（longevity genes）。目前研究表明，人类4号染色体上有100~500个基因群，可能存在一个或多个长寿基因。2002年冰岛生物技术公司的研究人员利用冰岛独有的出生和死亡记录，对许多90岁以上的长寿老人进行跟踪研究，结果发现了一种名为“玛土撒拉”的长寿基因。此外，长寿常与代谢、应激能力有关。生物遗传学家最近又发现了两个长寿基因，一个被称为蛋白质生物合成延长因子基因，另一个被称之为抗氧化酶类基因。这两个基因可使生物体内的代谢呈正氮平衡并防止自由基对人体组织的损伤，从而使人寿命延长。对真菌、昆虫、蠕虫等生物的研究表明，抗氧化酶类的缺乏可能是短寿的分子基础，氧化还原酶类活性随增龄而降低的现象亦较为常见，长寿种群常伴有丰富的超氧化物歧化酶（SOD）和过氧化氢酶。因此，这些酶类的基因也可以认为是长寿基因。

（3）衰老调节基因：除衰老基因和长寿基因外，生物细胞核中的染色体还有一类

与衰老有关的调节基因。我国学者发现，P16基因在衰老的成纤维细胞、角质细胞、上皮细胞、T淋巴细胞、内皮细胞、黑色素细胞中表达增强，比年轻细胞高10~20倍。这是因为P16基因存在一个基因序列为GAAGGT的负调控元件，相当于P16基因的刹车装置。年轻细胞含有一个分子质量约24kD的蛋白质因子，可与负调控元件结合，抑制P16基因表达；而衰老细胞缺乏此因子，所以P16基因高表达。随着细胞衰老，P16基因的遏制机制越来越弱。进一步研究发现，抑制p16表达后，DNA修复能力提高，端粒缩短速度延缓，细胞衰老程度减轻，寿命延长；增加P16基因表达，细胞染色体中端粒长度显著缩短，细胞衰老速度加快，寿命缩短。因此，P16基因不仅是细胞衰老遗传控制程序中的主要环节，还可影响细胞寿命与端粒（细胞的生物钟）长度。P16基因促进衰老的分子机制在于它对Rb蛋白活性的调节，而非激活端粒酶。Rb蛋白是细胞周期G1/S期的调控因子，能与转录因子E<sub>2</sub>F结合，阻断DNA复制，抑制多种生命必需基因表达；但在磷酸化状态下，Rb蛋白活性丧失。P16基因表达抑制后，Rb发生磷酸化，从而失去抑制活性，导致转录因子E<sub>2</sub>F功能增强、多种基因表达，此时，端粒缩短较慢，细胞衰老延缓。

## 2. 自由基学说

对自由基的研究，已有较长的历史。不同时期，自由基的概念和定义也有所不同。自由基的概念，是18世纪末化学家们在研究化学反应时提出来的，那时猜测一些不稳定基因，如甲基（CH<sub>3</sub>）可能存在。到1900年，用银处理氯化三苯甲基制备六苯乙烷时，偶然发现了三苯甲基自由基。以后又积累了许多这类实验数据，到20世纪初，提出自由基具有奇数个电子，应当是顺磁性的，并且利用瞬时自由基的概念解释了一些化学反应，如聚合反应和链式反应的机理。

最早提出自由基导致衰老的人为哈尔曼（Harman），经过后人的发展，成为当今重要的衰老学说之一。其主要论点认为人体细胞不断受自由基攻击而造成永久性伤害，使组织细胞失去正常运作功能，因而开始出现老化，简单地说：自由基（free radicals）就是一个失去一个外围电子的氧分子，这种分子极不稳定，它随时都会抢夺另一个稳定的健康分子的外围电子，这就促成了更多的自由基反应，造成对身体细胞的损害，老化也就由此产生。

自由基学说是当今衰老问题研究人员一致公认的衰老学说中的一个重要学说。自由基学说是从伤害学说深入一步研究发展的结果，确有重要性，但不能说自由基伤害是生物衰老的唯一原因，因为还有很多其他因素，特别是放射性物质、病毒等同样都能引起DNA的伤害，从而导致衰老。

正常机体内自由基氧化作用与抗氧化防御作用处于动态平衡中。机体存在的防御系统可迅速清除体内产生的自由基。但在自由基产生过多或抗氧化防御系统作用减弱时，如随着年龄增大，体内自由基则不能被完全清除而积累，使老年人易患各种疾病，加速老化。自由基性质活泼极不稳定，平均寿命仅0.001秒，极易与其他物质如蛋白质、类脂、糖类，特别是与生物膜中的类脂及细胞的核酸发生反应形成新的自由基或氧化物，而且其反应往往呈连锁性。自由基的这种强氧化作用使其参与的反应直接或间接地造成细胞损伤，其作用机制包括损伤生物膜、损伤胞浆蛋白质及DNA。脂褐素即是脂质过氧化的产物，随着年龄增长在体内显著增多，而在脑、心、皮肤等部位中沉积，使其功

能衰退。血浆低密度脂蛋白（LDL）进入血管壁后被氧自由基氧化，氧化产物可促使巨噬细胞积聚，并被巨噬细胞吞噬而形成泡沫细胞。血管壁中的这种变化，被认为是导致动脉粥样硬化的重要机制之一。

哈特曼（Hartman, 1981年）提出：“老化大部分是由于自由基的损伤”。自由基可来自：①电离辐射细胞及其亚细胞结构；②非酶反应；③酶反应：常见于光合作用及氧还原为水时。近年实验证明，这种学说在衰老机理的研究中仍占重要位置。

生物体内的自由基具有杀菌作用，还可以参与前列腺素、胶原蛋白合成，调节细胞免疫和信号传导，这是其有利的一面；但另一方面，由于自由基化学性质极不稳定，容易使细胞成分如核酸、脂质、蛋白质等大分子物质发生变性和交联，并且触发连锁反应，生成大量的氧化物、过氧化物以及新的自由基，损伤DNA、生物膜、重要的结构蛋白和功能蛋白，从而引起细胞结构与功能损害，甚至导致生物体衰老与死亡。

### 3. 端粒学说

自从1907年Harison首创组织培养法，体外细胞培养很快被用于衰老研究。1961年Hayflick发现，连续培养的人胚成纤维细胞只能增殖60~70代，在经过一段旺盛繁殖期（一般不超过1年）后，即出现DNA合成减少，有丝分裂停止，增殖能力丧失，直至死亡。后来许多实验证明，其他类型的人类细胞分裂次数也存在一个“极限值”，亦称最大分裂次数，即“Hayflick极限”，如：表皮角质细胞、平滑肌细胞、晶状体上皮细胞、神经胶质细胞、内皮细胞、T淋巴细胞以及肾上腺皮质细胞，甚至其他种属来源的成纤维细胞也是如此。Hayflick将这种正常细胞分裂潜能受限的现象称为细胞衰老，或者更准确地说是复制衰老（replicative senescence）。该现象提示：复制衰老可能是生物体生命周期在细胞水平的重演，也就是说细胞培养中的复制衰老可以反映体内衰老的发生过程。这就是有关衰老和寿命的细胞有限分裂学说。复制衰老发生的基础是培养细胞群体倍增的次数，而不是培养时间。它是细胞分裂的结果，而与培养时间无关。发生这一现象的原因在于，细胞在分裂之前都要首先复制染色体，结果形成的两个子细胞各自都分配到一套完整染色体；但是由于DNA复制的特定方式，染色体顶端部分无法复制出来，因此每次分裂后复制品总比模板要略短一些；长此以往，当DNA缩短到一定程度危及染色体复制时，细胞被迫退出分裂周期。体外细胞复制衰老与体内衰老的一个共同特征是染色体端粒的逐渐缩短，细胞增殖次数（即细胞有限分裂）与端粒DNA长度有关。

（1）端粒：1938年Muler研究果蝇细胞染色体时提出了端粒的概念。端粒位于染色体末端，由许多富含G的核酸重复序列及相关蛋白质组成，包括Ku70、Ku80、依赖DNA的蛋白激酶和端粒重复序列结合因子2（TRF2）等，它像帽子一样罩在染色体长臂上，包裹着染色体头部，起着固定DNA双螺旋、防止DNA链被解开的作用，可以保护染色体结构基因，防止染色体末端发生融合、降解、丢失或重排，使染色体在细胞分裂时免受伤害，从而保护生物体基因不因年龄增长而破坏；另外，端粒的长度决定着细胞的寿命。

1973年前苏联科学家Olovnikov提出了衰老的端粒学说，他认为人体细胞不能改变其DNA复制染色体两端的缩短；细胞在每次分裂过程中都会由于DNA聚合酶功能障碍而不能完全复制它们的染色体，因此复制DNA序列可能会丢失，最终造成细胞衰老死亡；端粒的丢失很可能是因为某种与端粒相关的基因发生了致死性缺失。染色体复制的

特点决定了细胞分裂的次数是有限的，端粒的长度决定了细胞的寿命，故而衰老的端粒学说又被称为细胞有限分裂学说、复制性衰老学说。

1992年，Harley发现体细胞染色体的端粒DNA会随细胞分裂次数增加而不断缩短，体细胞每传代一次，端粒就缩短50~200bp，当端粒缩短到2000~4000bp时，正常人的双倍体细胞就不能再进行分裂，细胞开始衰老和死亡。Slagboom研究证实，老年成纤维细胞和外周血细胞中端粒平均长度比年轻人短，人类有丝分裂细胞中端粒长度与供体年龄成高度负相关。资料表明，人胚胎二倍体成纤维细胞每增加一代龄，端粒长度就会减少约49bp。每次细胞分裂成两个时，其端粒就缩短一点；当细胞分裂40~90次之后，端粒缩短到一定程度至Hayflick点，长度减少到数十个bp，此时若细胞进一步分裂，将会导致染色体磨损，细胞逐渐衰老直至死亡，因此端粒又被称为决定细胞衰老的“生物钟”。

此外，相同年龄组的成年男性端粒长度长于女性，但是随着年龄增长，端粒长度缩短速率却比女性快，每年差3bp，这从分子水平解释了为何女性寿命往往比男性长这一普遍的生命现象。在人类细胞中，研究者还发现，端粒缩短的速率与细胞抗氧化损伤的能力相关。容易遭受氧化损害的细胞，其端粒缩短更快；而那些能够抵抗这种损伤的细胞，端粒缩短得较慢。如果避免细胞损伤或激活端粒酶，则有助于控制人类的衰老进程。

(2) 端粒酶：端粒长度与端粒酶活性有关。端粒酶(telomerase)是一种能够延长端粒末端的核糖蛋白酶，主要成分是RNA和蛋白质，其中含有特异性引物识别位点，可以以自身RNA为模板，合成端粒重复序列并加到染色体末端，以补偿因“末端复制问题”而导致的端粒片段丢失，从而延长细胞寿命甚至使其永生。

在人体，端粒酶出现在大多数的胚胎组织、生殖细胞、炎性细胞、更新组织的增生细胞以及肿瘤细胞中。

20世纪60年代曾经有人认为，不具有编码功能的人染色体末端的端粒是静止而无变化的。其实端粒的顶端是动态结构，反复地缩短与伸长。端粒复制时，端粒酶在染色体的3'端结合而发生逆转录，并与端粒TTAGGG聚合，然后端粒酶易位，再次发生逆转录。端粒酶活性越高，端粒就越长，染色体的稳定性、完整性越好，细胞分裂次数增多，寿命延长。正常人体细胞的端粒都随衰老而缩短，体细胞分裂时都会失去一部分端粒片断。不同年龄个体的体细胞寿命明显不同，其端粒的长度也不一样。例如，新生儿细胞可传代培养90代，而70岁老人的体细胞仅能培养20~30代。这是因为正常体细胞中的端粒酶没有活性，因此细胞每次分裂后端粒长度不再加长而总在缩短，最终丧失了无限增殖的能力。但是胚胎组织、造血干细胞、生殖细胞的端粒却例外地不断地被其端粒酶所加长，而得以永久性地分裂增殖。这与它们中端粒酶活性较高有关，是生物进化中维持种系生存的需要。细胞分裂较快的组织，端粒酶活性较高；细胞分裂较慢的组织，端粒酶活性较低。

总之，端粒在正常体细胞内可随着有丝分裂而缩短，它是决定细胞衰老的“生物钟”。正常人体内唯有生殖细胞能使已缩短的端粒有效延长，各种内外因素通过调节端粒酶活性改变端粒缩短速度，从而影响人体寿命。

端粒学说可以解释衰老机制的某些方面，但是也存在一些问题。例如：角膜内皮细

胞端粒长度长期维持在一个较高水平，而端粒酶却不表达；另外，*Mus musculus*小鼠的端粒长度是人类的3倍，但其寿命并非人类的3倍，提示体细胞端粒长度与个体寿命及不同组织器官的预期寿命并非完全一致。生殖细胞端粒酶活性长期维持较高的水平，为何不会像肿瘤那样无限制分裂繁殖？生殖细胞端粒酶活性较高，为什么体细胞中没有较高的端粒酶活性？这些都是需要进一步探索的问题。

#### 4. 体细胞突变学说

动物细胞核中的染色体都有固定的数目和形状。人类体细胞中共有10万个基因，平均长度1~1.5kb，足以编码 $1.5 \times 10^6$ 个蛋白质，但实际上编码蛋白质的结构基因不过5万~10万个，仅占总基因组的2%~3%，这些基因分布在23对（46个）染色体上。所谓体细胞突变，主要是指这些染色体的形状或数量发生了改变。研究发现，随着生物体年龄增大，体细胞发生突变的比率也逐渐增加。因此，有些学者把衰老过程中的一些变化归结于体细胞突变。

突变（mutation）又称DNA损伤（DNA damage），是指个别脱氧核糖核苷酸甚至DNA片段自发性或在某些诱变剂的作用下，发生了构成、复制或表型功能上的可遗传性异常改变。携带突变基因的细胞或个体，称为突变体（mutant），没有发生基因突变的细胞或个体称为野生型（wild type）。自然条件下，突变频率较低，而且大多对生物有害。遗传物质的突变主要有两种类型，即基因位点内部核苷酸的变化，以及染色体数目和结构的变化，前者称为基因突变，后者称为染色体畸变。

（1）基因突变（gene mutation）：亦称点突变（point mutation），是指基因中核苷酸序列上的碱基在种类、数量或排列顺序等方面发生了改变，此时染色体损伤小于 $0.2\mu\text{m}$ ，染色体核型往往无异常，光镜下不能直接观察到遗传物质的改变，须依靠现代分子生物学技术对后代细胞生理、生化、结构等表型变化判断突变的发生；如果点突变发生在基因编码区，可导致氨基酸改变。基因突变可发生在个体发育的任何阶段，以及体细胞或生殖细胞周期的任何分期，如果发生在体细胞中，遗传物质的改变只能在体细胞中传递，而不能遗传给下一代生物体；而生殖细胞的基因突变则可直接遗传给子代个体。

（2）染色体畸变（chromosomal aberration）：是指细胞染色体结构或数目变化而使基因含量发生的改变，此时染色体损伤大于或等于 $0.2\mu\text{m}$ 的突变，因而可在光学显微镜下观察到细胞有丝分裂中期遗传物质的改变，对于精子细胞畸变须在减数分裂中期进行观察。

#### 5. DNA损伤学说

1967年Alexander首次提出DNA损伤可能是生物体衰老的重要原因之一。1968年Cleaver在研究着色性干皮病（xerodermapigmentosum, XP）时发现，患者皮肤的成纤维细胞修复因紫外线损伤DNA的能力有缺陷，即缺失识别DNA中嘧啶二聚体部位的内切核酸酶，且成纤维细胞中AP部位比正常人多10~30倍，患者多在20岁左右时便出现衰老和死亡，并称之为早衰（progeria）。此后，许多学者对mtDNA的损伤与衰老的关系进行了大量卓有成效的研究，取得了丰硕的成果。

（1）DNA损伤的增龄变化：前面已经提到，机体内的自由基是损伤DNA的主要物质，mtDNA更易受到自由基等的损伤。在正常情况下，体内经常不断地产生出氧自由

基等，它是机体代谢中氧化磷酸化过程的正常产物，人体摄取的氧有1%~4%转变为自由基。这些自由基可以迅即被机体抗氧化酶的作用而清除或淬灭。

然而，如果体内自由基产生过多，或是机体抗氧化机制出现障碍，抗氧化酶活性降低等，则体内自由基的数量就会增多。体内自由基的增多，必然会对DNA造成损伤，一旦DNA的损伤超过了DNA的修复能力，则可能形成DNA损伤的累积，进而影响蛋白质的合成和细胞的正常功能。这是DNA损伤累积致衰理论的主要依据。

(2) 衰老过程中DNA损伤的累积：在生命过程中，DNA的损伤是随着年龄的增长而增多的。到了成熟期后，机体逐渐出现老化现象，DNA损伤的累积也日趋加重，机体的抗氧化功能也逐渐降低，同时，机体的氧化应激功能也有所下降。

所谓氧化应激是指机体内活性氧的产生与清除失去平衡，或是外源性氧化剂的过量摄入，导致活性氧在机体内堆积而引起的DNA损伤和细胞毒性过程。目前，在衰老理论和实践研究中，日渐重视机体的氧化应激状态，因为氧化应激状态能够更全面地反映机体清除自由基和防止DNA损伤的能力。

### (3) 衰老过程中DNA修复能力的改变

A. 内切核酸酶等的活性下降：内切核酸酶的活性下降在着色性干皮病(XP)患者中已得到证实，由于患者缺失识别DNA中嘧啶二聚体部位的内切核酸酶，因而衰老便会提前到来。

B. DNA链断裂后的修复能力下降：北京医科大学的研究表明，用紫外线照射不同鼠龄脾细胞的DNA时，可发生脾细胞DNA单链的断裂，但不同鼠龄断链重接的时间有明显差异。断奶鼠和青年鼠在保温30分钟后便开始DNA链的重接，而老年鼠则到90分钟时才开始DNA链的重接。还有许多研究都证实了DNA损伤的修复能力是随增龄而下降的。

关于DNA损伤的修复与寿限之间的关系也曾做过许多研究。多数研究表明，DNA的修复合成能力与动物最高寿限之间存在着良好的线性关系。这也从另一个侧面说明，DNA损伤的修复能力与衰老是密切相关的。

人体细胞中的DNA链在内环境(如自由基)和外环境(如阳光中的紫外线、化学物质)等有害因素作用下受损发生断裂，一般以一条链断裂最为多见。DNA损伤后，遗传信息不能准确无误地进行转录、翻译，不过为了维持基因组的完整性以及机体的正常功能，细胞在进化过程中获得了某些DNA修复机制，从而得以保证遗传信息由亲代高保真地传至子代。细胞DNA的这种修复能力是生物体长期进化的结果，由遗传因素决定，可因机体所属的物种平均寿命不同而异。

DNA损伤时，不同基因甚至同一基因不同部位的修复过程并不均一：转录活跃基因被优先修复，而在同一基因中转录区被优先修复。在细胞分裂的DNA复制时期，基因修复比较彻底，这就是干细胞能永葆青春的根本原因。目前国际上已证实人类修复基因至少有30余种。实际上，细胞对DNA损伤的应答不仅仅是诱导修复基因表达，而且通过转换细胞周期调控点(checkpoint)的功能，特别是p53、p21系统，阻滞细胞周期，从而使受损DNA有时间完成修复。

## 6. 线粒体DNA损伤学说

线粒体是真核细胞胞浆中具有双层膜结构的细胞器，电镜下呈椭球形或球形，长

径 $0.5\sim 1\mu\text{m}$ ，由DNA、RNA、磷脂、蛋白质等组成，是细胞有氧呼吸的主要场所。线粒体外膜将线粒体与周围的细胞质分开，是各种粒子进出线粒体的屏障，相对分子质量 $10\times 10^3$ 以下的小分子物质可自由透过。线粒体内膜通透性较差，对许多物质具有选择性，向内折叠形成嵴，嵴上存在基粒。在线粒体的外膜、膜内空间、内膜、基粒和基质中，分布着一百多种与葡萄糖有氧氧化、氨基酸代谢、脂肪酸分解、DNA复制、RNA合成等过程有关的酶和辅酶，其主要功能是参加三羧酸循环中的氧化反应、电子传递和能量转换。

人体中糖、脂、蛋白三大物质的代谢都需要不断消耗从空气中吸收的氧，进入细胞内的氧90%被线粒体用于生物氧化，同时生成ATP。线粒体内膜是氧化磷酸化的场所，正常ATP生成过程中，有1%~5%的氧逸出呼吸链而转化为氧自由基，因此线粒体是氧自由基浓度最高的细胞器。

mtDNA裸露于线粒体基质中，缺乏组蛋白和DNA结合蛋白保护，容易遭受氧自由基损伤而导致体细胞突变。另一方面，催化mtDNA复制的 $\gamma$ -DNA聚合酶不具备碱基校对功能，复制错误率高，mtDNA损伤后缺乏一套完整的DNA修复系统，因此，mtDNA突变率高达 $10^{-5}\sim 10^{-8}$ ，而细胞核内遗传基因突变率为 $10^{-8}\sim 10^{-9}$ ，前者比后者高5~17倍。mtDNA突变使呼吸链功能受损，进一步引起自由基堆积，如此反复循环，造成mtDNA损伤，甚至导致细胞衰老与死亡。

细胞核染色体中不仅存在编码线粒体呼吸链酶复合体大部分亚基的基因，而且还有与线粒体损伤修复有关的DNA片断，因此，细胞核基因组对线粒体具有调控作用。线粒体正常功能有赖于细胞核DNA正常结构的维持，如果编码线粒体蛋白的细胞核DNA存在缺陷或发生突变，也会影响到线粒体。

总之，随着年龄增长，线粒体基因组氧自由基损伤、自发突变逐渐累积，或者细胞核内对线粒体结构、功能具有调节作用的相关基因损伤增多，致使线粒体氧化磷酸化功能下降，能量物质ATP供应减少，最终引起细胞代谢紊乱，出现衰老、死亡。

在生物体的生命过程中，线粒体DNA的损伤和突变可导致mtDNA损伤的累积，无活性的氧化磷酸化有关酶复合物的逐渐增多，呼吸链功能逐渐减退和丧失，线粒体数量逐渐减少，ATP产量下降，细胞能量供应不足进而导致组织器官的功能减退。这些变化既是机体衰老的重要原因之一，又是某些退行性疾病的重要发病因素。因此，在抗衰老和老年病防治中，应高度重视自由基和其他有害因子对mtDNA的损伤。

### 7. 脂褐素蓄积学说

随着年龄增大，人类体内的一些细胞中脂褐素蓄积量逐渐增加。1966年Whiteford和Gety发现，狗脑和猪脑中分布的脂褐素与衰老有关；1980年日本学者Yokota指出，老年人心脏、肝脏、肾上腺细胞中脂褐素增多。老年人神经细胞中的脂褐素聚集成团，同时嗜碱性Nissl小体不断减少；随着年龄增长，带有脂褐素的神经细胞数量以及胞浆中脂褐素分布面积均明显增加。一些学者根据上述观察研究推测，当脂褐素增加到一定数量时，细胞将会死亡，并由此提出了衰老的“脂褐素蓄积学说”，也称为“脂褐素累积学说”、“色素学说”、“代谢产物学说”、“代谢废物积累学说”和“有害物质积累学说”。

(1) 脂褐素(lipofuscin)：又称老年色素、衰老色素，是人体细胞胞质内的一种老年色素，在体内的含量与年龄增长呈正相关，它的出现是细胞衰老、功能减退的表现。



脂褐素的化学本质是蛋白质或DNA与脂类共价缩合形成的不可降解的巨交联物，超微结构及组化特征与晚期溶酶体颇为相似，在光镜下呈黄褐色的圆形或椭圆形颗粒，内含电子密度不等的各种变性蛋白质以及脂滴等。脂褐素广泛存在于动物体内，随年龄增长而逐渐增多，主要分布于皮肤、神经、骨骼、肌肉、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、睾丸、心脏以及血管的细胞中，皮肤细胞中的脂褐素俗称“老年斑”，可见于面部、手臂、小腿、足背等部位，出现率约占老年人的27%。

(2) 脂褐素对机体的影响：脂褐素在细胞内大量沉积，容易引起结构蛋白交联，造成功能蛋白损伤；还可导致RNA持续减少，不能维持代谢需要；此外，随着脂褐素逐渐增多，正常细胞器受到排挤、功能下降，影响细胞正常的物质交换以及泛素/蛋白酶小体信号传导通路，最终导致细胞衰老。研究发现，每隔10年心肌细胞中沉积的脂褐素约达人体心脏重量的0.3%，可能与老年人心脏病发病率较高有关。人体脑细胞中脂褐素含量增多，将会影响神经元的正常功能，导致细胞萎缩、死亡。

#### 8. 内分泌学说

衰老的内分泌学说，又称衰老的内分泌功能减退、内分泌失调学说、神经内分泌学说，认为内分泌功能降低是衰老发生的原因。

内分泌系统是由内分泌腺与分散存在于机体各处的内分泌细胞、组织组成的一个大系统，产生的高效能有机化学物质叫激素，被作用的器官（细胞）叫靶器官（细胞）。机体老化时，多数内分泌功能随着衰老而下降。同时，对生理的或药物的反应也减弱。虽然不同种类的激素与不同类型的受体相结合，但衰老时，各类受体的消失则是普遍的。

老年人的内分泌脏器的重量随年龄增加而减少，尤其在甲状腺、肾上腺和垂体三者中，甲状腺减轻明显。根据浴风会对1500例60~80岁的尸检资料统计，其重量按胰腺和甲状腺、睾丸、肾上腺的顺序减少，并且认为男性甲状腺、女性的胰腺重量明显减轻。

随着年龄的增加，其机能也随之降低。不过，究竟是因为机体组织细胞老化不需要激素而分泌减少，还是因先有激素分泌降低而促进了机体组织的老化，尚不清楚。是靶器官首先老化，还是间脑、视丘下部、垂体等先老化，也是存在许多的问题。但是许多研究证明，内分泌系统与整个机体的衰老有着密切的关系。下视丘-垂体部分的变化在衰老的神经激素调节机制改变中，具有特殊的意义。有人认为，垂体、甲状腺和性腺等在衰老中起主导作用。老年人的反馈机制迟缓，内分泌功能受刺激时，反应程度低，需要的时间也长，而且反应慢。

根据新近的研究指出，神经-内分泌功能降低与个体衰老密切相关。C.E.Finch等认为脑是内分泌引起衰老的中枢。神经内分泌系统，就是丘脑下部与垂体组成的体系，即丘脑体轴，它控制着全身内分泌的活动。丘脑产生类丘脑激素可以控制和促进脑垂体激素的分泌，垂体激素再控制其他内分泌腺体的分泌。内分泌功能减退，主要是胸腺的功能减退。

为了发挥一定的生理作用，血液中必须有一定量的激素存在，同时，激素对器官和组织也必须有一定的感受性。因此，若想了解由于增龄引起的内分泌功能变化，就有必要研究激素在血液中的浓度或分泌能力，同时，也要研究由于增龄引起靶器官感受性的变化。