

昔

SHOU MING XUE JI
LAO NIAN YI XUE

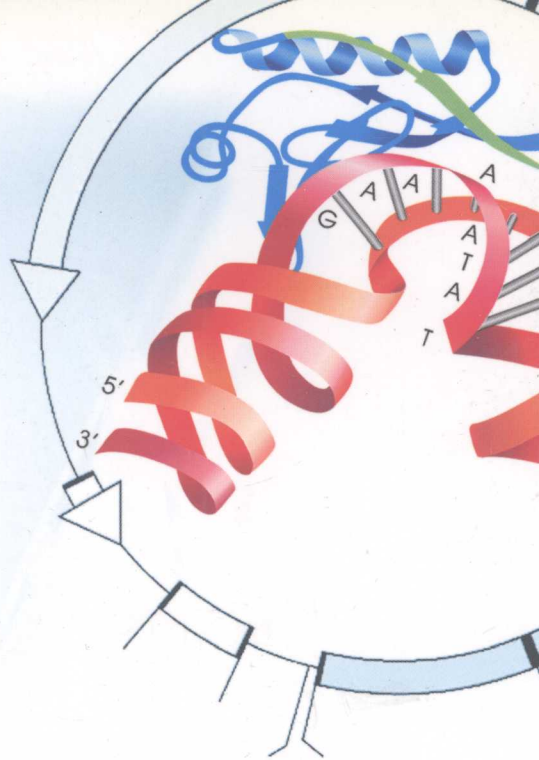
寿命学暨老年医学 论文集

LUN WEN JI

编著 李文彬



军事医学科学出版社



要 录 容 内

寿命学暨老年医学论文选

编 著 李文彬

要 录 (913) 目 录 附 录 并 图

著 录 附 录 并 图 附 录 并 图 附 录 并 图

军事医学科学出版社
· 北 京 ·

内 容 提 要

本论文集选录了李文彬教授从事科研工作以来发表的部分学术论文 39 篇,分 3 个主题编排:D-半乳糖衰老模型的研究;脑老化和阿尔茨海默型痴呆病因学研究;寿命研究与寿命学。李文彬教授提出寿命研究的成就已经形成了独立的学术体系,寿命学已经发展成熟,是生命科学中新生的分支学科,这一新兴学科是生物医学的划时代发展,文集的相关论文表述了寿命学的宗旨、研究内容和方法并且论述了生命活动的类型及其分子生物学基础。此外,文集还收录了李教授主持的衰老和衰老神经生物学领域的前沿和先导工作,对老年医学基础研究有重要的指导意义和参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

寿命学暨老年医学论文选/李文彬编著.

-北京:军事医学科学出版社,2005

ISBN 978-7-80121-724-0

I. 李… II. 李… III. ①李文彬-文集 ②老年医学-文集

IV. R592-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 089942 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)63801284

63800294

编辑部:(010)66884418,86702315,86702759

86703183,86702802

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmsp.cn>

印 装:廊坊市金盛源印务有限公司

发 行:新华书店

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:16.25(彩 0.375)

字 数:396 千字

版 次:2008 年 1 月第 1 版

印 次:2008 年 1 月第 1 次

定 价:50.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,找本社发行部负责调换



李文彬研究员,博士生导师。解放军总医院老年医学研究所
原神经生物学研究室主任暨抗衰老研究室主任



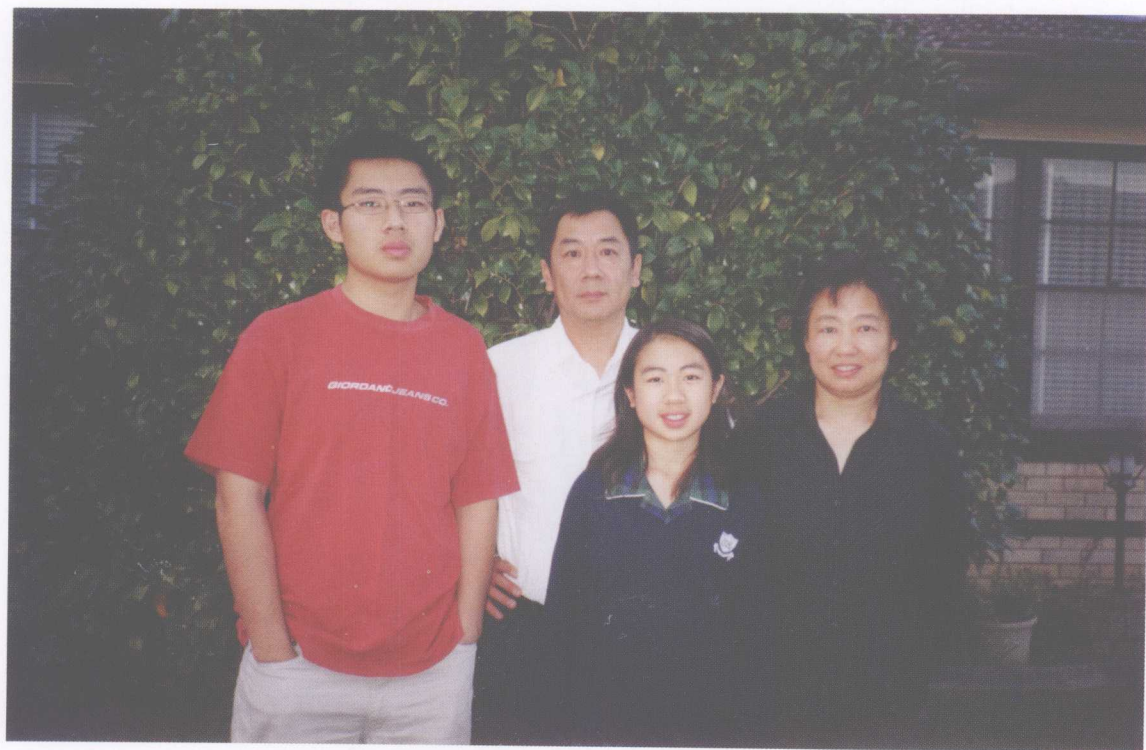
李文彬和夫人李凤珍 1959 年留影



李文彬暨夫人李凤珍



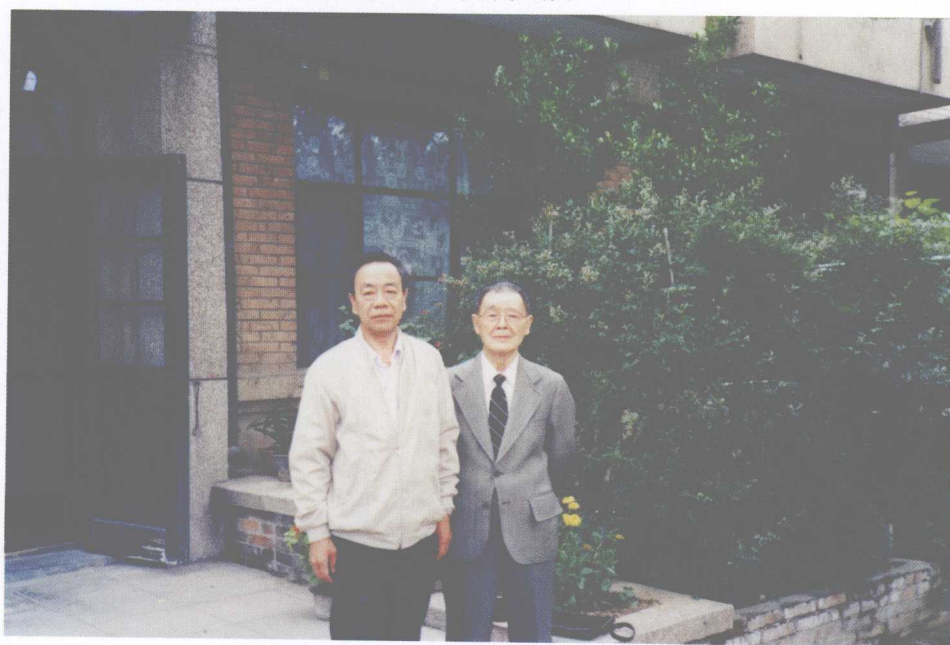
长子李晓达、沈翠芳夫妇 暨子李晗



次子李力泉、张小玲夫妇暨子李楠，女李若思



李文彬于 1978.3 ~ 1985.5 在蔡翘教授(学部委员、生理学会理事长、军事医学科学院副院长)担任神经生物学学科带头人



李文彬于 1956 ~ 1978 年在周教授(曾任中国药理学会理事长,军事医学科学院毒理药理研究所所长。)指导下从事神经药理与毒理学研究,这是 1991 年 5 月作者与恩师周金黄教授合影



Alan A. Boulton Ph. D. ,D. S. C. ,F. R. S. C. ,为加拿大皇家科学院院士,曾任神经生化杂志主编,北美生化协会主席、萨省医学院神经精神研究所所长,他应邀于 1995 年访问神经生物学研究室期间与作者合影



作者应 Alan A Boulton Ph. D. ,D. S. C. ,F. R. S. C. 邀请,于 1997 年访问加拿大萨省医学院神经精神研究所期间与 Boulton 合影

笑迎百岁
无疾而终
人之大幸

何耀题

二〇七八年

自序

1955年,我毕业于中国医科大学42期(军医班),到今年恰好工作了50个春秋,其间曾任职于军事医学科学院药理毒理研究所和基础医学研究所,于1985年春调入解放军总医院老年医学研究所。

这本论文集收录了代表性著作共39篇,展示了我主持研究工作成绩的概况和学术观点,分3个专题编排。专题的产生背景及立题的宗旨分别是:

专题1: D-半乳糖衰老模型的研究

1985年步入老年医学研究领域之初,承担建立衰老模型课题,以此为切入点开展了衰老的机理与干预的研究。有幸受到徐骥本教授的亲自指点,我们实验室于1986年启动了D-半乳糖诱导的拟老化研究,在极困难的条件下,张熙同志于1990年在他的研究生论文课题研究中完成了衰老模型的奠基性工作。

专题2: 脑老化和 Alzheimer 型痴呆病因学研究

20世纪90年代初,调整研究方向和任务,目的是充分发挥专业优势,推动老年医学发展。我把注意力的焦点从泛指的老化转变到神经系统的新兴学科——衰老神经生物学,研究方向是脑老化与 Alzheimer 型痴呆的发生机理与干预,工作的重点侧重于淀粉样 β 蛋白和活性氧应激对神经元和递质受体的损伤与发病的机理,到1995年已经初步形成学术思路的框架,而后发展为 Alzheimer 痴呆发病机理——ABC学说,已付梓成专著。本文集第2专题收录了ABC学说相关的重要论文。

专题3: 寿命研究与寿命学

从20世纪90年代,我专心于脑老化的研究,受周金黄教授之邀,做为助手参加老年医学专著的编撰工作,承担的内容是人口老化与寿命。

在当时,国内老年医学界似乎形成了一种流行的看法,把寿命视为衰老的一种表现,常常当做一类指标陪衬或辅助衰老的研究。寿命没有成为研究的主体,这种轻视寿命研究的状况令人难以理解。但是,当把寿命做主题词,查阅文献时发现,寿命与社会发展进程平行,寿命也和物种进化的水平同步、展示了寿命问题的复杂性。这一点给我留下极深刻的印象。由于研究生带教任务繁重,尤其是为了筹集经费必须申请和完成多种类型研究基金课题带来的巨大压力,无法抽身把主要精力投入寿命的研究中去,这是萌生关注寿命问题的启蒙阶段面对的现实。

在ABC学说逐步深入发展与完善的过程中,让我从生物学本质上认识 Alzheimer 型痴呆:

- (1)痴呆是个体生命与死亡转换的过渡;
- (2)以大脑衰退为先导的机体各系统的全面崩溃的边缘;
- (3)Alzheimer 痴呆造成了百病丛生的温床,最薄弱的环节失控促成机体消亡;
- (4)Alzheimer 痴呆的研究与揭示寿命本质和消亡过程异曲同工。

上述认识激励我于1998年起退而不休,全身心地关注寿命问题,寿命学文章相继问世,体现了我耕耘在寿命学领域里的学术思想。

我本人才疏识浅,水平有限,不断地从同行学长那里汲取有益的见解和有力的支持,做了些工作,不足挂齿,其中许多问题有待深入探讨,特别是我清醒地认识到建立寿命学完整的学术体系要几代人的艰苦努力,本文集收录的文章编印成册,供学人参考并向关注这个领域的同行和学长请教。

在这本文集面世之际,我深切地感谢课题组的同事多年来的鼎力支持,这些文章,同样凝集着他们的心血与汗水,每篇文章注明了原始发表的出处及署名次序编排,记录了每位同志的贡献。

此外,在编撰过程中作者对原文欠修饰之处和讹误做了补充与订正,但顾及文章的主题与宗旨,个别文章的题目欠鲜明,故略有改动。

在此,我特别感谢301医院首长、部所领导以及职能部门的领导热情地支持和批准文集的出版,最后,作者对军事医学科学出版社承担了出版事宜,特别是孙宇主任的细心指导与帮助促进了文集的面世,表示诚挚的谢意,与此同时还要为本文集付出劳动与心血的出版社的诸位同志致谢。

趁本文集付梓之际我深深地感悟到科研征途无止境,学而知不足,终生做一名小学生是我的座右铭,只要一息尚存便笔耕不辍,宁坐十年板凳冷,不写文章一句空,按此要求自知差距甚远,但永远是我追求的目标。我深切地认识到寿命学发展为参天的大树指日可待,我愿为此尽绵帛之力。

最后,我还要特别感谢我的妻子李凤珍同志,在完成本职工作的同时,做为家中的栋梁不辞辛苦创造了安定的生活条件让我专心致志的工作,文集的出版她做出了不可替代的贡献,对此我向她表示衷心的感谢。

作者

2005.7 于北京

序

2005年对于大多数人来说是普通的一年,然而,对于李文彬教授却有着特殊的意义。今年是李文彬教授从事医学科学研究教学52周年,又恰逢他的学术论文集出版,这是有纪念意义并值得庆贺的一年。50年在人类历史长河中仅仅是短暂的瞬间,但在人的一生中却是弥足珍贵的时期。在此期间,一个人经历了从青年到老年的岁月;也同样经历了事业的起步,发展,鼎盛时期。对于老一辈的科技工作者而言,这一时期更意味着白手起家,艰苦创业,历经劫难,无怨无悔;为了奠定新中国的医学科学研究基础,并追赶着西方先进国家的步伐,他们对事业执着忠诚,呕心沥血,无私奉献,勇于创新。

李文彬教授1950年12月进入中国医科大学就读医学本科,1955年底毕业,荣获优秀毕业生奖励;1956年分配到军事医学科学院药理系(后更名毒理药理研究所)任实习研究员,1963年任助理研究员。1978年转入军事医学科学院基础医学研究所,在蔡翘教授的实验室担任神经生理课题组学科带头人,1983年晋升为副研究员并担任硕士研究生导师。1985年奉调解放军总医院老年医学研究所,先后担任抗衰老研究室及神经生物学研究室主任,研究员。1993年被国家教委批准担任博士研究生导师。李文彬教授多次担任国家基础研究重大项目,国家自然科学基金项目及军队重大科研项目负责人,在医学科研领域作出了突出贡献。作为科研分题负责人,获国家科技进步二等奖及军队科技进步一等奖一次,部级三等奖多次,荣立三等功两次,享受国务院特殊津贴。

我和李教授相识已有多年。他作为新中国培养的最早一批医学科学工作者,身上肩负了太多的使命,正是这种使命感,成就了他几十年来孜孜不倦的学习,探索与追求精神。为了加强我院临床基础研究水平,我多年从事老年神经病学的临床及专业基础研究工作,作为学生,经常向李教授请教相关领域的“学术”问题,得到李教授的有益指导。2000年,我奉命担任老年医学研究所所长,由于工作关系接触更为频繁。长时间的合作使我深深体会到,李教授作为老一辈的科学家,他将全部精力奉献给医学科学事业,具有实事求是的科学态度与百折不回的敬业精神。

为了探讨衰老及老年神经系统常见病的机理,李文彬教授在我所率先开展了D-半乳糖拟衰老模型,探讨氧化损伤致衰老机理。此项研究的方法及研究论文多次被国内外同行所引用,为神经系统老化模型的研究作出了贡献。其后,李文彬教授将研究重点放在 β -淀粉样蛋白(A β)对神经递质受体通道的影响上,以爪蟾卵母细胞为载体,表达递质受体,实现了受体移植。采用电压箝及膜片箝技术,研究神经递质受体通道的变化规律,为衰老与老年性痴呆的递质受体病变理论提供了大量的实验数据。

在多年从事衰老与抗衰老研究的基础上,结合人类基因组研究的划时代成就,李文彬教授首次提出应进行寿命学的研究,并发表论文《寿命学的历史使命》。从生物学,分子遗传学,社会学角度研究人类疾病,衰老与长寿的关系是寿命学研究的主要内容。李教授在他的论文集中详细阐述了这一研究体系与中心思想,具有科学价值与深远意义。

李文彬教授在教学领域成果斐然。他所培养的研究生,进修生遍布京内外医院与科研院所,很

多学生远赴美国、日本、德国等发达国家学习,他们所开展的研究领域继承了李教授的学术思想,凝聚着李教授的心血与希望。

李教授虽然已退出科研一线,但是他在科研领域的拼搏并没有停止,他仍然认真学习,深入思考,总结经验,著书立说。此论文集反映了他数十年的教学与研究成果,记录了他在科学的道路上崎岖前进,不畏艰险的创业历程,论文具有珍贵的学术价值。李文彬教授请我为他所撰写论文集作序,我感到非常荣幸,但因水平所限,恐难充分表述李教授几十年辛勤工作的全部,谨以此呈献后生晚辈对老一代科学家深深的敬意,让我们以严谨的科学精神,求实的工作作风,向耕耘一生的老一代的科学家学习,为医学科学的发展而努力工作。

王鲁宁

神经病学教授,博士生导师

解放军总医院老年医学研究所所长

2005年9月,北京

序 二

今年恰逢李文彬教授从事医学科学研究教学 50 周年暨李文彬教授学术论文集出版,可谓双喜临门,是值得庆贺的事情。我和李教授相识多年,李教授和我曾在我国近代生理学奠基人,中国科学院学部委员蔡翘教授指导下,共同开展神经生物学的基础研究。

李文彬教授 1978 年在军事医学科学院基础医学研究所主持神经生物学实验室神经生理组工作,那时“文革”刚刚结束,正值百端待举、百业俱兴之际。邓小平同志适时提出“科学技术是第一生产力”的著名论断,基础研究受到前所未有的重视。蔡翘教授纵览国内外神经科学发展趋势,以他的远见卓识,在军事医学科学院创建了基础医学研究所神经生物学实验室,此举促进了各学科知识的交叉与融合,将生物学、生理学、生物化学、组织化学等不同专业有机地结合在一起,提供了一个各学科研究人员的互动与协作的舞台。

作为神经生理课题组的学科带头人,李文彬教授也以蓬勃的热情投入科研工作。1980 年,我有幸成为蔡翘教授的研究生,在神经生物学实验室神经生理组进行论文课题研究。我在李教授的帮助下工作,也由此领会了他对当代神经生物学发展的学术思想。那时神经生理组配备了国内仅有的日本制造的光电型多导生理记录仪及附属设备,但是有很多配件需要自己制作。李教授带领科技人员自己动手,建立了一整套从宏观到微观电生理学的研究平台,先后开展了动物诱发电位、脊髓突触电位、神经细胞培养、细胞膜电位实验等国内领先水平的研究,缩短了与先进国家的差距,并逐步与国外研究接轨,形成了整体电生理学与细胞分子水平的微观研究密切结合的研究体系。

1985 年,李文彬教授奉调到解放军总医院老年医学研究所创建了抗衰老研究室(后改编为神经生物学研究室)。为了探讨衰老及老年神经系统常见病的机理,李文彬教授担任了由王士雯院士牵头的全军重大课题“老年多器官衰竭”研究分题负责人。他率领神经生物学研究室科技人员夜以继日地工作,通过三年的努力完成了课题,研究成果获得国家科技进步二等奖、军队科技进步一等奖。

为了探讨脑老化和痴呆机理,李文彬教授与本室科研人员共同研制了 D-半乳糖拟衰老模型,并应用生物化学、细胞生物学、分子生物学等多种方法研究氧化应激致衰老机理。此方法推动了神经系统老化的研究,对促进衰老神经生物学的学科发展作出了有益的贡献。研究成果广泛推广应用,成为衰老、脑老化和痴呆研究的重要内容。

阿耳茨海默病是严重危害老年人身心健康,给社会家庭带来沉重负担的疾病。国内外研究机构投入了大量的人力、物力,在致病机理的研究方面取得了很大进展,但是距离从根本上解决病因,取得有效的治疗方法尚有漫长的道路。李文彬教授系统复习了大量国内外文献,将研究重点放在阿耳茨海默病的主要致病因子—— β -淀粉样蛋白(A β)作用机理上。李教授发挥我室在离子通道研究方面的优势,采用电压钳及膜片钳技术,以爪蟾卵母细胞为载体,将不同来源的神经组织 mRNA 转录到爪蟾卵母细胞,使爪蟾卵母细胞稳定表达神经递质受体蛋白。通过这一系统,可以揭示中枢神经递质与受体的相互作用,研究 β -淀粉样蛋白及氧自由基等各种生物活性物质对离子通道功能的影响,为阐明衰老与老年性痴呆的递质受体变化理论提供了翔实的资料。神经递质受体的研究成就是 20 世纪神经科学划时代的发展,特别自 1980 年以来,受体通道电流的研究进展把这

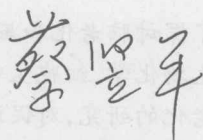
一领域推向高峰。李文彬教授不失时机地将这一理论成就和技术成果运用到 Alzheimer 病的研究,进行了老年痴呆基础研究创新性工作。在这一研究体系不断完善的过程中,形成了以衰老(Aging)- β -淀粉样蛋白生成(β -amyloid protein)-神经递质受体通路(Channel)损伤为轴心的学说(ABC 学说)。2005 年元月出版的学术专著《阿耳茨海默(Alzheimer)痴呆发病机理——ABC 学说》是这项研究的总结。

2000 年,李文彬教授与王鲁宁所长再次承担《国家重点基础研究发展规划》(973)课题“衰老机理与老年疾病防治的基础研究”,所属分题递质受体与环路失衡在脑衰老状态下加重缺血损伤的研究,并在整体、细胞与分子水平上加以验证,这是李教授长期以来形成的学术思想的延伸与发展。

健康长寿一直是人类孜孜以求的梦想,而疾病与衰老又是人生中无法避免的困扰。在多年从事衰老与抗衰老研究的基础上,李文彬教授提出,寿命学的研究成就已经发展为独立的学术体系,形成生命科学新的分支学科。寿命学研究的主要内容包括:从物种进化的观点阐述长寿的原理与可能,从基因与分子水平探讨人类疾病的演变规律,提倡培养良好的生活习惯,改善社会生活环境,积极防治疾病,促进全民健康。这是延长人类寿命实现长命百岁的浩繁而又可行的综合方案和系统工程,也是我们医学科研人员毕生追求的崇高目标,成为生物医学向新的阶段发展的里程碑。

近 30 年来,李文彬教授培养了很多学生。他们大多已成长为医学科研的骨干力量,很多人曾到发达国家学习深造,与美国、日本、德国、加拿大等国的实验室建立了科研合作与交流的渠道。他们在更广泛的领域,进行着更加深入的研究,并取得了前所未有的研究成果。新的研究领域包括:神经干细胞培养及胚胎发育期的影响因素;光学方法记录神经系统膜电位及信号环路研究;脑片培养及用膜片钳方法研究神经递质作用机理等。这些领域均位于国内外学科前沿,也是基础研究发展的方向。可以预见,以上研究领域的进展将有助于了解人类高级神经活动的物质基础及作用方式,深化人类对自身的认识。

今天的时代是一个信息爆炸的时代,知识正以前所未有的速度更新。让我们更加努力,严谨求实,为科学技术的进步作出贡献。



分子神经生物学 研究员
解放军总医院老年医学研究所
2005 年 8 月 北京

后 记

本文选的内容原于作者任职期间及退休后研究工作的论文,作为学科带头人和课题负责人主要完成的项目有:国家级自然科学基金、973 衰老基础研究()、国家计委“五”攻关课题、年队“十五”、“八五”研究基金、Sandoj 国际老年医学基金、研究生课题(含代培与委培)以及自选题或协作项目的课题,这些项目是 1985 年跨入老年医学领域的工作;此外,1955—1985 期间在年事医学科学院完成的指令性研究,因受当时环境及制度的限制,归属于保密资料归档保存,本文选 编入了极少篇幅衬托作者的学术背景并展示工作经历。

文选的文章涉及 28 位作者,他们在不同的时期,从不同的侧面,以饱满的热情完成了各自承担的任务,由于这些日志的努力才会有今天的结果。他们是(以姓氏笔划为序)马何晨、王鲁宁、尹岭、王海薇、韦丰、彬、刘献霜、张京立、孙存普、陈丰、李玉珍、李培峰、吕国蔚、李文彬、张炳烈、周常文、周岩、桂兰润、张洁、范明、张熙、房征宁、杨卫平、韩志涛、崔旭、黄福南、蔡竖平、魏文。这些同事和同道对本文选的形成做出了不可替代的作用,时值文选付 之际,本人再次向各位给予真诚合作及热情支持的诸位学友表示衷心的感谢。

最后,我要提出的是,文选中接近一半的篇幅谈及寿邻研究与寿命学的问题。我充分地预料到“寿命学”三个字会有不同的看法甚至完全相反的意见。提出寿命学已经形成一个完整的学术体系,是一个独立的学科的论断并非是我一时的冲动,其实,早在上世纪 0 年代末的工作中就感悟到科学的发展向我们提出了新的挑战,原因有四:第一,人类寿命与时俱进并且有客观地发展规律,对此,我们仍处于懵懂状态;揭示规律是科学发展的必然;第二,中华民族有良好的遗传资源,对此,外国人垂涎欲滴,我们自己麻木不仁;发掘这份遗产和资源责无旁贷;第三,以治疗为主体的医疗模式发展的潜力有限,人类谋求健康长寿有赖于新的理论体系;第四,我本身的工作看出脑衰,命终,拯救大有光辉的 寿前景。凡此种种,催人奋进。现在的 10 多篇寿命的文章只是这一领域的类类滴滴的见解,今后有更长的路要走下去,我将在有生之年,一息尚存,笔耕不辍,为寿命学的发展尽绵帛之力,压力和阻力是无价宝,战胜它始终是事业成败的关键因素。

跋

本论文集的前 18 篇文章论述了寿命研究的现状和进展。命比天大或命大如天都表现了人的生命至高无尚的价值和无可比拟的重要意义;谋求长寿是人生最高的追求和莫大的幸福。这一重大命题的研究始终是古今中外永恒的课题,但是寿命研究存在着许多值得商榷的问题,笔者认为最主要的问题是寿命研究在相当的时期内,或在很大的范围内湮没在衰老与老化的范畴,没有成为研究的主体,近年来略有改善,但其深度和广度与其重要性比较相差甚远,甚至在某种程度上寿命仅仅是衰老的一项生物学指标,处于边缘地带,丧失了应有的主体地位。生命科学界在寿命研究的认识和运作上以及寿命本质的界定都保留着很大的空间让人们去探讨和思索;另一方面也应该看到寿命研究在一定的范围内已经引起了学术界相当程度的重视,取得了可喜的成就,但是从寿命学的角度,远远达不到分子生物学家认定的学科发展的今天已经揭示了生命的奥密的论断,我们只能说分子生物学的理论和技术在寿命研究中必然发挥不可替代的作用。任重而道远作者在文集中多次的强调寿命学已经成为生命科学大系中一个独立的科学分支,寿命学已经和正在形成独有的学术阵地与科学体系,而且这一态势还朝着更深、更广和更高的水平发展。笔者倡导寿命学最根本的宗旨是揭示生命本质的基础上阐明带有共性的寿命决定因子,这一论点是寿命学最根本的特征,实质上寿命学的独立学术领域脱离了临床医学以疾病为主体的研究对象,而寿命学是在更深的层次上从本质上阐明生与死转换的基本规律与原理,科学的发展也应该和必然地朝着这个方向迈进;退一步讲,用纯医学的观点衡量寿命学的科学地位,不难发现揭示生命的本质和共性的寿命决定因子标志着医学划时代发展的新起点和科学基础,人类做自己寿命的主人取决于寿命学的理论导向和运作模式。寿命是生命质量的函数,许多因素影响生活状态改变生命质量。寿命的基本属性决定了寿命研究的科学体系的宗旨,即带共性的寿命决定因子是多学科的交融与互动揭示生命信息的运作原理与法则,提供长命百岁的原理与行动准则,作者借编撰本文集的机会表述以上观点目的是向前辈讨教并盼望有志于寿命研究的共道共勉,让这姗姗来迟的学科奋步向前。

作者

2005.10