

高等医药院校老年医学教材

老年神经病学

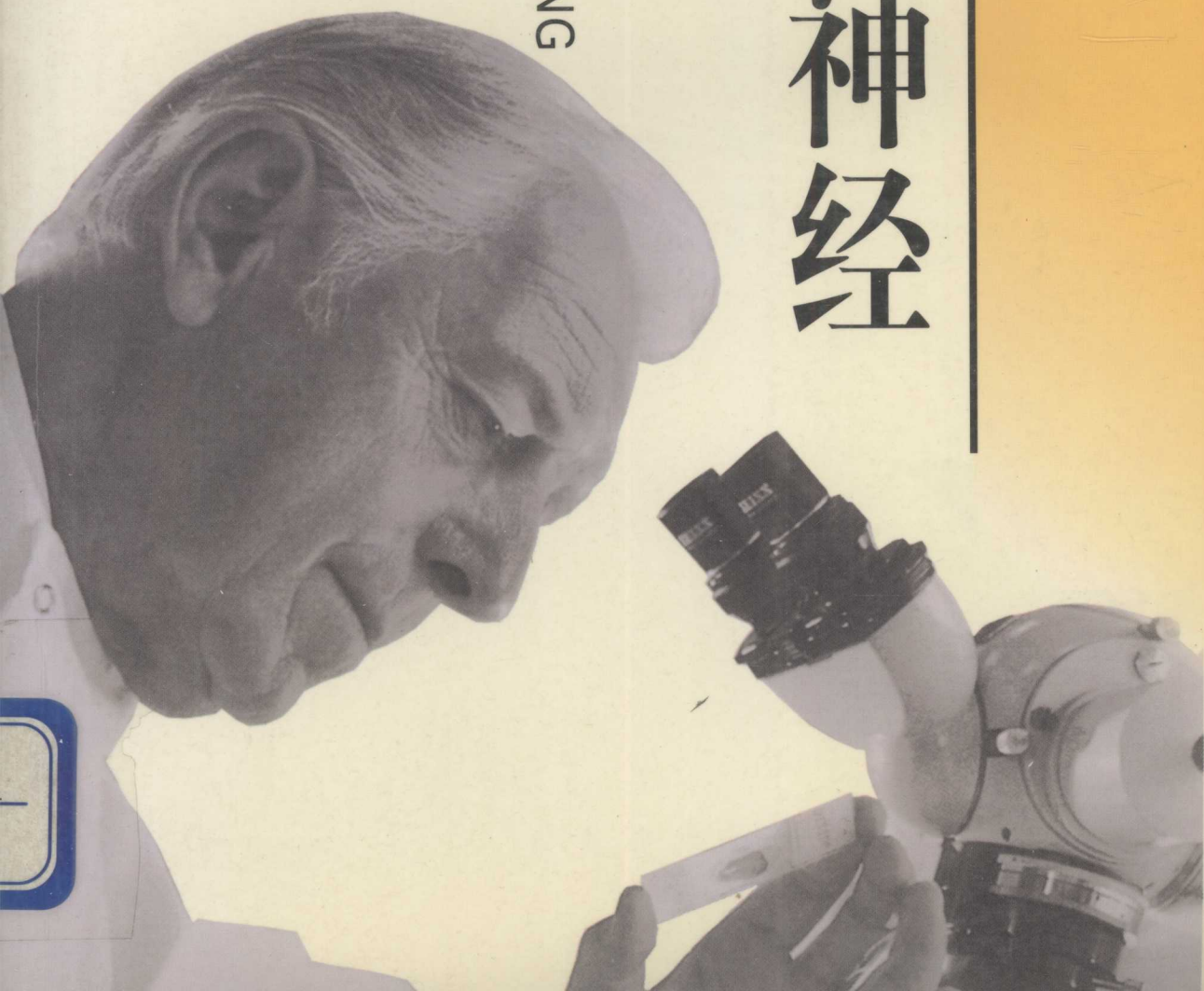
LAONIANSHENJING
BINGXUE

吴正治

主编

张梅奎

学苑出版社



高等医药院校老年医学教材

老年神经病学

主 编 吴正治 张梅奎

副主编 刘志龙 郑 一 张金涛 贾秀琴

编 委 宋含平 王立恒 钟 琪 张永锋
朱 炎 杜 侃 李 明 李耀芳
张 蓉 陈春富 金香兰

编 者 王华东 邓 悦 孙永宁 李 平
赵振华 胡世颀 黄乃艳 董昌武

学苑出版社

内 容 提 要

神经科学是当代自然科学最富有挑战性的领域,也是现代生命科学和生物医学研究的前沿热点之一。老年神经病学是老年医学和神经科学相结合的产物。按照高等医药院校老年医学系列教材的要求,本书以科学性、先进性和临床实用性为编写原则,涉及病种以老年神经系统常见病、多发病为重点,兼顾疑难病、罕见病;内容上尽可能体现国内外老年神经病学领域研究的新成果、新进展。

全书共分十四章,依次包括绪论、脑老化的机制与防治、老年神经系统检查、神经系统病变的定位定性诊断、老年常见神经症状、老年神经系统疾病的合理用药、老年脑血管疾病、老年神经系统变性性疾病、老年性癫痫、感染性脑病、理化因子损害、老年人神经系统并发症、老年神经症、老年期抑郁障碍及附篇。每一种疾病包括概述、病因病理、诊断和鉴别诊断、治疗与预防等内容。其中附篇包括当代老年神经病学重大课题:老年痴呆症的中西医结合诊疗概况与展望;并附有老年神经心理学评估常用量表,以便研习使用。

本书为高等医药院校老年医学教材,亦可供广大医务工作者、科研人员、研究生及进修生等学习参考。

图书在版编目(CIP)数据

老年神经病学/吴正治,张梅奎 主编. —北京:学苑出版社,2004.9

(高等医药院校老年医学教材)

ISBN 7-5077-2386-0

I. 老… II. ①吴…②张… III. 老年医学—神经病学 IV. R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 088989 号

责任编辑:陈 辉

责任审校:曹建中

封面设计:李 戎 张致民

出版发行:学苑出版社

社 址:北京市丰台区南方庄2号院世纪星1号楼

邮政编码:100078

网 址:www.book001.com

电子信箱:xueyuan@public.bta.net.cn

销售电话:010-67675512、67602949、67678944

经 销:新华书店

印 刷 厂:北京市广内印刷厂

开本尺寸:787×1092 1/16

印 张:19.875

字 数:498千字

版 次:2004年9月北京第1版

印 次:2004年9月北京第1次印刷

定 价:35.00元

培养从事老年医学人才
提高老年医学科学水平

题赠老年医学高等医药教材丛书

一九九九年九月二十二日

吴阶平



高等医药院校老年医学教材总编辑委员会

主任委员 曹建中 狄勋元 汤成华

副主任委员 (以姓氏笔画为序)

马杰	马学真	于恺	王兵	王耶	王心支
王中易	毛宾尧	方辉	尹建奇	宁勇强	邓列华
伍骥	刘旭	刘宝英	刘国平	肖世坤	孙材江
任龙喜	任维娜	李风云	李庆涛	杜靖远	张寿
张大勇	张铁刚	余传隆	宋争放	吴正治	吴葆莹
陈文一	陈辉	陈延武	陈耿生	陈敏如	单云官
赵晓威	邵斌	姚吉龙	殷成荣	夏云阶	高勇义
常虹	谢寿桥	谭新华	魏焕萍		

委员 (以姓氏笔画为序)

丁宗文	于永林	马瑞莲	王军	王大明	王云惠
王笑歌	王觉英	王高善	王欣霜	王胎佩	王维佳
文明雄	付建明	龙彬	庄永清	史凤琴	许晶
任凤荣	邓桂芳	吕维善	曲魁遵(新加坡)		刘成文
刘汴生	刘国安	刘望彭	刘秉义	何玉香	何亚勋
肉孜达吾提		朱建防	朱赵十	李杰	李有秋
李保印	李永洪	李文武	李利克	李国恩	李廷富
李佛保	李继泽(美国)		李荫太	汪宁	员文锁
苏华振	何小俊	单世光	张昆照	张雪松	张双林
张学仁	张挽时	张韬玉	陆冰	陆云发	陈荣
陈湘鄂	陈泽群	陈显慧	陈逸三	陈佩坚	陈晶晶
金耀林	杨万章	杨业清	杨连顺	杨庆铭	杨庭华
杨淑禹	周健	周书望	周立群	俞腾飞	侯晓文
侯寿林	郑怀美	邢丽芳	胡荣分	胡豫(美国)	
赵光明	赵阳立	高社光	徐玉渊	徐宏宝	殷汉贤
桑根娣	柏玉静	姚贵申	傅春梅	骆书信	梁军
湛剑飞	莫通	袁肾玉	屈国衡	储凤梧	鲁志强
曹宏	曹雁翔	敬开瑜	贾党珠	彭中全	韩炳生
喻争鸣	詹汉章	熊明辉	熊雪顺	魏秀峰	蔡凤梅
谢大志	薛广成	戴晓煌			

前 言

随着社会的进步和人类平均寿命的提高，老年人比例日益增加，人口老龄化已成为全世界面临的重大社会和医学问题。据统计，我国老年人口到 2000 年已达 1.3 亿人，占我国总人口的 12% 左右，我国已进入老年型国家。预计 2040 年，我国老年人口达 3.5 亿~4.5 亿人。世界卫生组织（WHO）早在 1982 年就把该年作为世界卫生日的主题。因此，博采世界医学精华，发展现代老年医学是历史赋予当代医药学工作者的重任。

近年来，我国的医疗卫生事业发展很快，老年医学也得到了较快的发展。然而由于我国人口基数大，老龄人口绝对数量较多，而医疗机构，特别是老年病的特别是老年病的医疗机构和专业人员相对较少，使得老年人疾病的防治和保健成为较突出的问题。因此，提高我国老年医学科学技术水平和老年病医疗服务水平，是我国医学界面向 21 世纪的挑战。重视和发展老年医学各学科领域的科学研究和医学教育，有计划地培养从事老年医学的高级专业技术人才，对于解决人口老龄化而带来的诸如老年病防治的一系列社会问题具有重要意义。

老年医学是一门系统的医学科学。老年人由于生理上的老化，身体机能衰退，应变能力降低，修复能力下降，慢性损伤及后遗症也随之增多。因此，如何在全面了解这些特点的基础上，认真研究和总结老年人的生理病理规律，发展老年疾病的预防和治疗手段，最大限度地提高老年病的诊疗和康复水平，是老年医学研究的根本宗旨，也是老年医学发展的客观要求。

人才乃事业之本。人才培养离不开教材，目前我国尚缺乏老年医学的系列专业教材。根据老年医学人才培养和事业发展的迫切需要，我们组织全国 31 个省、市、自治区的部分有关专家、教授及学者，历时 3 年编著了《高等医药院校老年医学教材》。该系列教材共三十八册，约 1500 多万字，2000 幅插图，是目前国内论述老年医学各学科领域较全面的大型系列丛书，由学苑出版社作为国家“十五”规划重点出版。这是我国医学教育史上首次出版发行老年医学大型系列教材，它将填补我国高等教育老年医学教材的空白。

《高等医药院校老年医学教材》的编写参考了近年来国内外大量的有关文献和资料。总结了老年医学各学科研究的最新学术动态和成果，全面系统地阐述了老年人的生理、病理、病因、症状、防治等特点，适合于老年医学、康复医学及相关学科的同道参考学习。《高等医药院校老年医学教材》由于涉及面广，专业性

强，参加编写人员众多，内容难免有错漏之处，欢迎同道指正，以便修订再版。

《高等医药院校老年医学教材》的编著出版，得到了全国人大常委副委员长吴阶平的亲切关怀，得到了国家卫生部、中国老年保健协会、学苑出版社等部门领导的大力支持，也离不开北京医科大学、北京兴华大学、北京积水潭医院、空军总医院、哈尔滨医科大学、黑龙江中医药大学、大连医科大学、中国中医研究院、山西医科大学、河北省人民医院、河南医科大学、湖南医科大学、湖南中医学院、湖北医科大学、同济医科大学、上海医科大学、山东医科大学、青岛医学院、南京铁道医学院、浙江医科大学、南京医科大学、西安医科大学、上海医科大学、第一军医大学、广东医学院、广州中医药大学、广西医科大学等编写单位有关领导和专家教授的大力支持，在此一并致谢。

高等医药院校老年医学教材总编辑委员会

2001年7月1日

目 录

第一章 绪 论	(1)
第二章 脑老化的机制与防治	(6)
第一节 脑衰老机理的几种假说	(6)
第二节 脑衰老的延缓方法	(18)
第三章 老年神经系统检查	(24)
第一节 老年神经系统疾病的病史采集	(24)
第二节 神经系统一般检查	(27)
第三节 颅神经检查	(28)
第四节 运动系统检查	(31)
第五节 感觉系统检查	(34)
第六节 神经反射检查	(35)
第七节 脑膜刺激征	(38)
第八节 自主神经功能检查	(39)
第九节 意识障碍检查	(40)
第十节 言语障碍检查	(43)
第十一节 神经系统辅助检查	(46)
第四章 神经系统病变的定位定性诊断	(55)
第一节 定位诊断	(55)
第二节 定性诊断	(78)
第五章 老年常见神经症状	(80)
第一节 老年头痛	(80)
第二节 老年眩晕	(84)
第三节 老年晕厥	(86)
第四节 睡眠障碍	(88)
第五节 老年耳鸣	(89)
第六节 言语障碍	(90)
第七节 震 颤	(92)
第八节 老年抽搐	(93)
第九节 肌肉无力	(94)

第十节 肢体麻木	(96)
第六章 老年神经系统疾病的合理用药	(98)
第一节 老年人的药代动力学特点	(98)
第二节 老年人的用药原则	(100)
第三节 老年人用药不良反应的预防	(101)
第七章 老年脑血管疾病	(103)
第一节 短暂性脑缺血发作	(103)
第二节 脑血栓形成	(106)
第三节 腔隙性脑梗塞	(114)
第四节 脑血管性痴呆	(118)
第五节 脑栓塞	(122)
第六节 脑出血	(124)
第七节 蛛网膜下腔出血	(131)
第八章 老年神经系统变性性疾病	(137)
第一节 阿尔茨海默病	(137)
第二节 帕金森病	(146)
第三节 路易体痴呆	(154)
第四节 运动神经元病	(157)
第五节 多系统萎缩	(161)
第六节 进行性核上性麻痹	(169)
第七节 pick 病	(172)
第九章 老年性癫痫	(175)
第十章 感染性脑病	(182)
第一节 慢病毒脑炎	(182)
第二节 脑囊虫病	(187)
第三节 弓形虫病	(191)
第十一章 理化因子损害	(195)
第一节 酒精中毒	(195)
第二节 药物中毒	(196)
第三节 一氧化碳中毒	(198)
第四节 放射性神经系统损害	(199)
第十二章 老年人神经系统并发症	(201)
第一节 肺性脑病	(201)
第二节 肝性脑病	(204)

第三节 肾性脑病 (210)
 第四节 癌肿性神经病 (212)
 第五节 糖尿病性神经系统病变 (214)
 第十三章 老年神经症 (217)
 第一节 概述 (217)
 第二节 老年恐惧性神经症 (230)
 第三节 老年焦虑性神经症 (232)
 第四节 老年强迫症 (233)
 第五节 老年疑病性神经症 (235)
 第六节 神经衰弱 (236)
 第十四章 老年期抑郁障碍 (240)
 附篇一 老年痴呆症的中西医结合诊疗概况与展望 (247)
 附篇二 老年神经心理学评估常用量表 (293)
 参考文献 (302)

第一章 绪 论

人口老化已经成为全人类共同面临的重大社会问题。随着各国人口的老龄化,老年医学的研究日益受到社会和医学界的关注和重视;脑科学更是当代自然科学研究的前沿领域。老年神经病学是老年医学、脑科学和神经病学有机结合产生的新兴交叉学科,是研究老年人这一特定人群范畴的神经病学。我国 1999 年就成为老年型国家,是世界上老年人口最多、增长最快的国家之一,因此学习和研究老年神经病学十分必要。学习和研究老年神经病学的目的在于进一步提高老年人生活质量,提高预防、诊断、治疗老年神经病的方法和效果。

一、老年神经病学的范畴

老年神经病学是研究脑衰老的机制与防治、老年神经系统疾病的发生发展及其预防、诊疗、康复方法与规律的一个专门学科。广义的老年神经病学的范畴包括老年基础神经科学、老年流行神经病学、老年临床神经病学以及相关预防医学、康复医学、社会医学等内容。老年神经病学又是神经科学(neuroscience)的一部分,它的发展与诸多神经科学基础学科的进步息息相关,它们之间互相渗透,互为推动。这些基础学科包括神经解剖学、神经生理学、神经化学、神经病理学、神经遗传学、神经免疫学、神经影像学、神经药理学、神经心理学、神经内分泌学、神经生物学及分子生物学等。

老年神经病学的主要内容有:脑老化的机制及脑衰老的延缓,神经系统检查、神经系统疾病的定位和定性诊断、老年人的合理用药、老年脑血管疾病、老年神经系统变性疾病、老年感染性脑病、理化因子损害、老年神经系统并发症及老年神经症。

本教材以老年神经系统常见病、多发病为重点,兼顾疑难病、罕见病,在内容上尽可能体现国内外老年神经精神病学领域研究的新成果。

二、神经细胞的老化机制

许多学者分别从分子、细胞水平,器官、整体反应以及社会、环境对个体的影响等不同角度提出了有关老化机制的种种假说,如 DNA 转录错误,染色质复合物交联,自由基损害,内环境稳态和免疫功能失调等等,就神经细胞老化而言,质膜变化和基因调控最为人瞩目。

1. 质膜老化说 神经细胞的质膜具有十分重要的生理功能。改变脂质的流动性可影响神经细胞的结构和功能。质膜的自由基损害是神经细胞老化的重要因素。

神经细胞的质膜等神经组织富含的多聚不饱和脂肪酸对过氧化反应极为敏感,在自由基作用下产生双键脂基,它再与分子氧加成产生脂质过氧化基,在分离出一个质子和电子后,最终产生过氧化脂质。脂质过氧化能产生醛,如丙二醛,它引起-SH 氧化,使酶失活,并可与蛋白质、核酸及脂类交联,破坏质膜的结构和功能。丙二醛与蛋白、核酸及磷脂的胺可形成席夫碱(Schiff base),它不被溶酶体内的水解酶消化,并随增龄而不断在细胞中积累,这就形成了老化细胞中特有的内含物—脂褐素。由于成熟的神经细胞不再分裂、增殖,在神经细胞的整个生命过程中,自由基反应和脂类过氧化又持续发生,累积性效应加剧了质膜的损害和神经细胞的老化。真核细胞中有超氧化歧化酶(SOD),可减弱或防止超氧化离子的毒性效应。但老年脑的 SOD 活性也降

低,因而老化神经细胞质膜的抗过氧化能力变小。由于质膜的老化因自由基损害而加速,一些学者设想脂质过氧化是老化的基本因素并根据质膜的重要功能提出了老化的质膜假说。

2. 基因调控说 分子生物学与分子遗传学研究表明:基因调控与细胞老化关系密切。有学者提出老化是由基因决定的,细胞内存在有起生物钟作用基因的设想。遗传因素或基因作用的研究主要有3个方面:基因对老化过程的调控;DNA转录、转译和转录后修饰在老化过程中的变异以及老化关联基因的分析等。

近年来已证实神经系统中有生长抑制因子的存在。研究认为生长抑制因子与老化直接相关,因而命名为老化关联基因(Senescence-associated gene, SAG-1)。表明老化机制的研究已从现象的描述,进入到基因水平。

立觉基因/早反应基因(Immediate-early Response Gene)如c-fos, c-jun, c-myc等,在细胞的增殖和老化中有重要作用。阻断立觉蛋白的表达则限制细胞增殖,而c-fos的表达程度与细胞的老化成反相关。立觉基因可能通过上述方式保证神经细胞在生命期间的正常、有效活动,从而有利于它的存活和延缓老化。

目前认为:老化可能是基因表达的时空程序改变的结果,亦即一些基因可按从发育到老化的时间过程进行选择性的有序表达,从而实现对发育、成熟和老化的调控;老化主要取决于可能是各种动物共有的某种寿命基因簇。在成熟期以前它们的表达被抑制,成熟以后由于各种内外因素的累积性作用,触发这些特殊基因表达而导致老化。

三、神经系统老化的生理改变

(一)神经细胞老化的生理变异

虽然老化的共同基础是细胞退变,代谢低下,功能丧失,但神经细胞老化过程的结构和功能变异有明显特异性。

1. 神经细胞的退变和代偿 老化既破坏神经细胞结构的稳定性也触发结构可塑性的变化。发生退变的部位树突的长度或面积减小,突触密度降低。同时,老化过程中存活细胞对其邻近存活神经元可发生代偿性树突增生。

但老化退变引起的代偿性增生虽可维持功能,也可导致细胞和分子一系列的不适当连锁反应,最终使神经细胞进一步受损,功能丧失。

研究表明:成年和老年轴突中的微管和神经丝管密度分别是青年的2.8倍和2.2倍,到老年仍维持在高水平。细胞骨架的密度取决于细胞骨架蛋白合成的基因调节和细胞骨架蛋白聚合调节因子这2个调控因素,提示对结构稳定性和可塑性的平衡,机体很可能存在一种代偿性调节机制,要延缓老化最好从成年期开始。

2. 神经活性物质的老化变异 老化过程中内源性神经活性物质在合成、转运、利用、释放、降解等环节上变化的综合表现为不成比例的代谢下降和内环境稳态平衡的失调。如老化变化最明显的部位纹状体,其嘴侧的去甲状腺素降低最多,尾侧则多巴胺、乙酰胆碱减少最明显;下丘脑内啡肽含量降低而脑啡肽不变,含量降低可能主要由于合成酶的活性下降,如儿茶酚胺系统的酪氨酸羟化酶和多巴脱羧酶。

内环境稳态平衡涉及神经-内分泌-免疫系统网络,老化过程中神经活性物质的不同变化可相互影响而产生综合效应。老化造成的神经细胞的退变和代偿,神经活性物质的代谢紊乱还包括神经营养因子、生长因子等各种有关细胞因子在内的微环境变异,使结构稳定性和可塑性之间的平衡失调,内环境稳态平衡消失,最终导致机体的结构和功能衰退,走向死亡。

（二）神经系统的老化改变

神经系统在机体适应内外环境中起主导作用，了解老年人神经系统的变化对学好老年神经病学十分重要。神经系统老年性变化总体上呈现出运动、感觉、自主神经和高级神经活动的功能均有所下降，具体表现在形态学变化、生化变化、生理功能变化、感觉功能变化和脑循环变化等方面。

1. 形态学改变 主要有脑重量减少、脑膜增厚、脑回缩小及脑室扩大。脑重量减少，60 岁以上脑重量约减少 10% 左右，女性比男性明显。老年脑时可有脑膜增厚呈不透明的乳白色膜，脑回萎缩，脑沟增宽，及脑室明显扩大，脑皮质变薄和脑脊液量增多。组织学上可见老年性大脑神经元减少或消失，但仅限于脑部的某些部位，并为胶质细胞所代替，以补偿其神经细胞丢失。在神经细胞内外沉积一些无活性的物质如嗜银性老年斑、脂褐素和淀粉样蛋白等。嗜银性老年斑多分布于大脑皮质、特别是额叶和颞叶，也可发生于深部灰质的杏仁核、纹状核等部位，但不在白质内出现。

2. 生化改变 可表现为脑水分含量随着年龄增长而减少，脑内蛋白质的含量也随着年龄的增长而减少，神经细胞内的脂核蛋白的前体，即戊糖核酸也随着年龄的增长而减少。脑部无机盐类也随着增龄而变化，如钾随着年龄增长而减少，钠和钙则随着年龄的增长而增加。

3. 生理功能变化 有以下三方面特点，运动系统：表现出精细动作缓慢、步态不稳、运动速度减慢，同时易引起跌倒。认知功能：记忆和学习功能的减退，特别是近记忆力的减退的变化。脑电活动：老年人 α 波节律随增龄而减慢，脑电图的快活动有增加的趋势，另外老年人脑电图的慢波比年轻人增多，还可出现局灶性慢波活动。

4. 感觉功能变化 有嗅觉和味觉的减退，咸味减退最为明显，甜味减退则较轻。听力减退以高音频率为主，低音频率也受影响。老年人可见浅部辨别觉减退。两点辨别觉先是手和足，然后是面部减退。两足部的感觉减退比手部严重。随着年龄的增长逐渐出现四肢远端、以后在近端也出现振动觉及关节位置觉的减退，特别是两下肢更为明显，老年人中约有 1/3 出现下肢振动觉减退或消失。关节位置觉的减退比振动觉出现晚，同时减退的范围也比振动觉要小。

5. 脑循环变化 脑供血减少，脑耗氧量减少，而脑循环阻力增加。

四、老年神经系统疾病的临床特点

根据其发病机制不同，神经系统疾病的症状可分为功能缺损症状、神经刺激症状、释放症状和休克症状四类。由于老年人神经系统具有明显的生理病理特点，其神经系统疾病也表现出自身的临床特点。

1. 症状和体征不典型 老年人神经系统和全身反应迟钝以及疼痛的阈值升高，所以患病初期常常缺乏典型的症状和体征，即使病情很重，往往表现不出来，甚至没有明显的症状，这种不典型或不确切的症状和体征会延误老年人早期就医，加之采集病史相对困难，所以常常会给临床医生早期诊断和及时、正确的治疗带来困难。

2. 多脏器病变 这是老年病的特点，老年神经病也不例外。老年人随着增龄各重要脏器如脑、心脏以及肝脏和肾脏等都会出现生理病理改变，表现为各脏器的功能有所减退，常常处于临界状态，也就是说在正常情况下，各脏器的功能维持得比较好，但当某一脏器发病，就会触发其他脏器功能的改变。直接后果是出现病程长、病情重、康复难、预后差的情况。

3. 致残率和死亡率高 老年人体质衰弱，机体功能减退，恢复能力差，因此伤残率高。由于多种器官老化或病损，一旦发病，常引起多系统或多脏器衰竭而易致死亡。

五、老年神经系统疾病的诊疗特点

由于科学技术的长足进步,很多先进的检查手段和仪器为老年神经病的诊断和治疗提供了帮助和便利,如电子计算机断层扫描(CT)、磁共振(MRI)、数字减影血管造影(DSA)、脑电图(EEG)、经颅多普勒(TCD)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)、正电子发射断层扫描(PET)等,此外还有基因诊断技术,如DNA测序、聚合酶链反应(PCR)、核酸分子杂交等,但这些先进的技术手段只能为临床诊疗提供参考,并不能取代基本的临床检查、诊断方法和思路。相对于中青年而言,老年人并发症常见,个体差异大,同时由于机体适应性低,临床症状常不典型,因此,老年神经系统疾病的诊断必须细致检查、全面分析、综合判断。

老年人由于各重要器官功能逐渐衰退,对药物的吸收、排泄、代谢、分布及作用与青壮年迥然不同;同时老年人又往往一人多病,用药种类较多,药物不良反应较青壮年多2~3倍。老年人病情复杂,肝、肾、心、肺、脑等重要器官代偿功能显著减退,个体差异增大,一旦出现药物不良反应,往往促使病情急转直下,造成无可挽救的结局。在使用扩容药物、降颅内压药物和镇静、抗癫痫等药物时要特别注意其副作用,如扩容药物在老年人心功能不全时易出现心力衰竭。因此,老年人合理用药已成为现代老年医学中的一个重要组成部分。老年神经病用药要注意严格掌握用药指征,合理选择药物,同时掌握好最佳的用药剂量和用药的最佳时间。

六、老年神经病学研究概况与发展前景

老年医学是医学领域中一门发展较晚的专业学科。如以1942年世界上第一个“老年医学会”在美国的成立,和《老年医学杂志》(Journal of Gerontology)专刊的出刊为现代老年医学的问世,那么老年医学的历史仅是近半个世纪的事。得益于作为21世纪自然科学研究前沿的神经科学的飞速发展,老年神经病学是老年医学中发展最快的领域之一。

1. 脑衰老与抗衰老研究 目前主要的研究成果和进展有:脑老化中细胞结构、神经状态和内分泌变化的研究;自由基对生物膜和DNA损害作用的研究;遗传程序控制衰老的研究;脑衰老机制的动物模型和生物标志的研究;以及脑衰老与免疫关系的研究等等。不少学者研究延缓脑衰老的方法,研究发现维生素E可抑制脂褐质形成,低剂量紫外线可增强DNA聚合酶活性,以及可的松和氢化可的松可稳定溶酶体等;中医药和中西医结合抗脑衰老研究颇受关注,银杏叶、西洋参、人参、鹿茸、五味子等中药的作用和潜力受到了广泛的重视。

2. 与年龄有关的退行性神经系统疾病的研究 老年性痴呆和帕金森病等退行性神经系疾病的分子遗传学等基础研究取得了重大进展,如相关致病基因的研究、转基因动物模型的研究、基因疫苗的研究等等,其流行病学研究、诊断和治疗研究亦有进展,如电子发射断层扫描(PET)及基因诊断等高新技术的应用,帕金森病手术治疗研究、干细胞移植治疗帕金森病的研究等。

3. 其他疾病的研究 脑血管病特别是脑卒中的病理生理、治疗和预防的研究取得了显著进展。如脑卒中的诊断和治疗研究;对脑卒中患者通过语言功能障碍的不同表现进行病变的定位、治疗和判别预后的研究;应用脑干听觉诱发电位(BAEP)检测对早期诊断椎基底动脉缺血性疾病的研究等。其他如老年神经症、老年抑郁症、睡眠障碍等的研究也颇受关注。

技术方法的革新常常带来相关学科的突破。老年神经病学的发展亦是如此。例如,由英国科学家、诺贝尔医学奖得主 Hounsfield 发明的电子计算机 X 线断层扫描(CT)仪,使颅脑疾病的诊断完全面貌一新;获得 2000 年诺贝尔医学奖的瑞典科学家 Carlsson 因发现多巴胺的信号转导功能及大脑特定部位多巴胺缺乏可引起帕金森病,为有效治疗药物左旋多巴的成功开发提供

了宝贵的思路 and 基础;PCR 技术的发明和应用为分子生物学开辟了一片崭新的天地。神经科学已经成为当代自然科学的前沿;随着人类社会的老龄化,老年医学亦已引起各国政府和医学界的广泛重视和关注。

随着科学技术的进步特别是分子神经生物学、基因组学、蛋白质组学、生物信息学等学科快速发展,以神经科学和老年医学为基础的老年神经病学必将得到更快的发展,其研究领域和发展前景无疑是十分广阔的。

第二章 脑老化的机制与防治

脑的发育、成熟和脑的老化,是神经生物学中非常重要的课题,也是当前研究十分活跃的重要领域。随着科学技术和经济的迅速发展,人们生活和健康水平的提高,老人在总人口中所占的比例越来越大,保证老年人的健康长寿,提高他们的生存质量,防止脑的老化,成为日益引起重视的研究课题。

在这一领域中,有许多值得研究的问题:脑老化是怎样一个过程?脑老化在生物系统发展和生物个体发育过程中起什么作用?哪些因素影响脑的老化过程、如何影响?脑老化过程中出现哪些变化?这些变化相互之间如何起作用?如何防止或延缓脑的老化过程?脑(神经系统)的退行性变(neurodegeneration)及其导致的 Alzheimer 型老年痴呆(Senile Dementia of Alzheimer Type)等各种病理改变,与脑老化过程是什么关系?如何区别“脑老化”和“神经退行性变”?怎样干预脑老化过程?用什么方法可以防治或减慢神经退行性变的发生?这些都是脑老化神经生物学中的重要研究内容。

第一节 脑衰老机理的几种假说

近年神经科学研究中越来越清楚的一个共识,也是近年研究的一个重要进展,就是明确“老化”(aging)和“衰老”(senescence)不是同义语,两者包含有不同的含意。“脑老化”(aging of the brain)是属于生理活动范畴,同在脑结构和功能上出现的疾病类型的“脑衰老”(senescence of the brain)是两个不同的概念;研究脑老化和老年病,首先必须将这两个概念区分开来。一般认为,脑老化是指脑生长、发育、成熟到衰亡过程中的后一阶段,它包括一系列生理的、心理的、形态结构和功能的变化,其表现以功能降低、减弱和消失为特征,是一种正常的健全的生理现象,即生物老化现象。脑衰老,是指脑结构和功能,发生以急骤下降为主要特征的病理变化,或在生物个体的认知和心理社会行为方面,在较大范围内发生疾病的变化,属于疾病范畴。换言之,脑老化,是正常的生命过程,在生物学上是不可避免的发展规律,它直接由遗传规律的生命周期所决定,同病理性的衰老有明显的不同。脑衰老,即是脑的疾病变化,是一种由于内部或外在因素,加速和加剧了老化过程或生命崩溃过程。前者不可抗拒,后者却是可能避免或减缓发生的。不言而喻,我们研究和阐明脑老化过程的根本目的,正是在于尽可能地掌握其中规律,以便延迟脑老化过程,干预和避免衰老的发生,为人类健康长寿做出贡献。

不难看出,研究脑老化过程,如同研究整个生物机体老化过程一样,对于所研究的老化现象,必须首先排除属于“疾病”部分的病理变化,完全地或尽可能完全地使研究的过程,局限在一个“纯生理的”老化过程。然而,在方法学上这是十分困难的。因为,第一,脑老化过程和脑疾病两者变化,一般都是交互在一起,而且相互影响,要完全分开两者很不容易,乃至有时根本不可能;第二,在生物医学科学的发展过程中,即使在很久之后,都仍有许多未认识的或/和认识不完全的脑部“秘密”。因此,要寻求和完全分清纯粹脑老化过程以进行研究,其难度之大可想而知。因此,在进行“脑老化”和/或“衰老”研究的实际工作中,虽然我们应尽可能地排除或建立因“疾病”所致的各种变化,但是,更多的情况还是难免两者夹杂在一起。明确这一观点,恰当地处理这一关系,在脑老化和老年病实验研究中十分重要。因为只有保持这种出发点,才能使研究工作逐步

深入,逐步分清“脑老化”与“疾病”的泾渭之别;反之,在科学技术受当前水平限制之时,如果过分地、不适当地、或过早地强求分清两者,不仅会妨碍研究,有时甚至使研究无法进行。

一、脑衰老机理的几种假说

1. 脑衰老机理的几种假说 关于衰老的研究虽然由来已久,但到 20 世纪 40 年代才进入从生理、生化及形态诸方面系统地研究衰老的时期。虽然理论研究有极大的进展,人们也希望随着研究的深入,这个领域能有一个系统、全面、明确的学说,然而事实上,学说确实提出不少,但未能形成同一的理论,更深入、更本质的研究仍待发现。在此只能就一些近代提出的、有一定实验或理论根据的学说简单介绍如下。

(1) 程序衰老学说 此学说认为衰老同发育、生长及成熟相似,都是由某种遗传程序规定,按时表达出来的生命现象。例如鸡胚发育到第 4 天后与体壁相连的翅芽后方出现了细胞坏死带,由此才发育出能伸展的翅膀。人胚手指、足趾的发育也有类似情况,约在 55 天指(趾)蹼才坏死,使各指(趾)分开,出生后各器官的生长发育、恒齿对乳齿的替换、胸腺的发育和萎缩、月经的初潮与闭经等等也都是按一定程序表现出来的。换言之似乎有个“生物钟”支配着这些生命现象循序展开。实验证明这个“生物钟”在细胞核内,亦即核内 DNA 控制着个体的衰老程序,因此这一学说属内因论,但 DNA 如何控制衰老目前有各种猜测,主要是:①有专门的“衰老基因”按时活跃地表达。有些实验证明在人的第 1 号染色体上似有引起衰老的基因。随着分子生物学的发展研究者已在一些物种找到了与衰老有关的基因,只是对其具体功能还了解甚少;②基因密码受到限制从而使细胞失去转译遗传信息的能力。在这方面有人对携带氨基酸的转移核糖核酸(tRNA)在衰老中的变化做过研究,也有人把老年细胞内组蛋白与染色质结合比年轻细胞紧密作为密码受限的证据;③重复基因耗损。基因组里的 DNA 核苷酸顺序颇多重复,这有利于遗传信息的表达。当基因遭受随机性损伤时,重复基因可以补偿损失,但随年龄增长这种重复基因逐渐消耗,终于导致衰老。遗憾的是这种见解还缺少有力的证据,但有人证明寿限长的哺乳动物为 mRNA 编码的基因比寿限短者多;④DNA 修复功能下降。自然条件下基因的损伤是难免的,但细胞有修复损伤的能力,当此能力下降时则受损的 DNA 在细胞内积累,导致表达异常,因而衰老。这方面实验工作较多,例如发现老年不易清除受损的核苷酸,姊妹染色体交换增多,长寿动物的 DNA 修复系统比短寿的种类完善等等,都支持了这种见解,但是以“程序外 DNA 合成”作为指标的实验却不易取得一致的结果,因此关于修复功能下降的设想也需进一步研究。

除上述四个方面外,近来又有实验证明衰老细胞的细胞膜上存在某种 DNA 抑制因子,可抑制年轻细胞的 DNA 合成。总之,遗传控制衰老的分子机理正在引起研究者越来越大的兴趣。

(2) 体细胞突变学说 此学说认为机体的体细胞可产生突变,使功能下降,从而导致衰老死亡。遗传学把在一定内外因素影响下使遗传物质基因发生变化并引起基因型及/或表型的改变,称为“突变”(mutation)。广义上讲,突变包括染色体畸变和基因突变两层涵义。基因突变是基因组 DNA 分子在结构上发生核苷酸序列或数目的改变,有基因组 DNA 的点突变、缺失、插入或重排等,亦即基因的损伤。基因突变(gene mutation)用来描述植物突然的遗传变化。人类和其他物种生物细胞的基因都能保持相对的稳定性,且能一代一代精确复制和遗传。然而代代相传的基因并非是完全固定不变的。没有遗传物质的突变,就没有生物的进化。因而基因突变是生物界中普遍存在的现象,也是生物进化的源泉。但在某些情况下,基因突变可导致基因结构和功能的改变,也可导致某些遗传性疾病,或与衰老发生有关联。突变(亦即基因的损伤)可能由于环境本身的辐射作用引起,二次大战及放射生物学研究的发展引起人们对此说的极大兴趣,支持此