



药理学新论丛书

抗衰老药理学新论

◎ 主编 张洪泉



人民卫生出版社



心血管药理学新论·呼吸药理学新论·神经药理学新论
抗衰老药理学新论·免疫药理学新论·中药药理学新论
临床药理学新论·数学药理学新论·肿瘤药理学新论

药 理 学 新 论 丛 书

- | | | |
|---|------|-----|
| ❶ | 策划编辑 | 宋秀全 |
| ❷ | 责任编辑 | 曹锦花 |
| ❸ | 封面设计 | 尹 岩 |
| ❹ | 版式设计 | 盖 伟 |
| ❺ | 责任校对 | 吴小翠 |

ISBN 7-117-06057-3



9 787117 060578 >

定 价：24.00 元



药 理 学 新 论 丛 书

抗衰老药理学新论

◎ 主 编 张洪泉



人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

抗衰老药理学新论/张洪泉主编. —北京:

人民卫生出版社, 2004. 4

(药理学新论丛书)

ISBN 7-117-06057-3

I. 抗… II. 张… III. 延缓衰老药 - 药理学
IV. R977.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 019936 号

药 理 学 新 论 丛 书

抗衰老药理学新论

主 编: 张 洪 泉

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: [pmph @ pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 14.625

字 数: 345 千字

版 次: 2004 年 5 月第 1 版 2004 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06057-3/R·6058

定 价: 24.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序

人口老龄化是人类社会进步的一种标志。远古时代人类寿命尚不足 20 岁，二十世纪中叶以来，平均年龄逐渐有所增加，现在，平均寿命则已达 70 岁。日后随着人们保健知识、预防疾病能力及生活质量的进一步提高，人类平均寿命可望超越 100 岁。由于随着老年性疾病的增多，医药保健的一个重点便是逐步关注到有关衰老和常见老年病的防治，于是衰老与延缓衰老的研究也成为医药科学的热门课题。

现代分子水平基础上的生物学知识正突飞猛进地发展，生物技术的更新迭创也令人振奋。人类的基因组学研究取得重大进展，行将使疾病的诊断和治疗面貌改变。与之相比较，生物体衰老的本质及其防治尚少突破性的进展，遗传物质、细胞端粒或生物钟等在衰老中起到什么作用，还缺乏充分令人信服的定论。

老年人的生存寿限是一回事，提高其生存质量则是更为重要的一回事。世界卫生组织指出：“健康，是人们享受生命最重要的前提，特别是他们衰老的时候。”这一看法是多么使人心悦诚服。面对老年这一脆弱的群体，医药科学家应当为他们安度晚年做出贡献，这理所当然地会受到全社会的关注和支持。

扬州大学医药研究所所长、药理教研室主任张洪泉教授组织全国基础和临床医药专家共同编撰了药理学新论丛书之一——《抗衰老药理学新论》，并得到了人民卫生出版社的

鼎力支持，内容涉及老年药理学的基础理论、衰老细胞相关信号传递系统、衰老与长寿的遗传机制、老年人临床合理用药的特点及老年性疾病药物治疗的研究进展等，较系统地反映了近年来衰老与抗衰老理论和临床治疗的最新进展，是一本值得从事老年学研究的工作者参考的著作。谨以此序祝贺本书的面市。

中国科学院院士 陈可冀

二〇〇四年元月于北京

目 录

第一章	张洪泉	1
抗衰老药理研究的基础概况		
第二章	李淑萍	22
细胞衰老相关信号传递系统		
第三章	刘汗生	45
衰老的病理生理研究进展		
第四章	宋淑霞	60
免疫衰老的细胞及分子机制		
第五章	杨 洋	87
老年医学遗传学及其研究进展		
第六章	赵维中	141
老年人合理用药的特点及评价		
第七章	梁中琴 张 丽 杨亚萍	171
老年人抗菌药物的合理应用		
第八章	刘 赛	191
老年人高血压及心律失常治疗药物的研究进展		

第九章	徐济良	223
老年糖尿病药物治疗进展		
第十章	冯国清	248
老年骨质疏松症的药物治疗进展		
第十一章	毕黎琦 李 萍 郭嘉隆 刻 波	283
老年性风湿性疾病的临床表现与治疗		
第十二章	王 平	311
中医药延缓衰老的理论及其运用		
第十三章	张洪泉	348
老年性神经变性性疾病和药物治疗		
第十四章	谢强敏	378
老年性慢性阻塞性肺疾病的治疗进展		
第十五章	张恩户	409
抗衰老药物的应用现状及存在问题		
第十六章	李 玮 李 林	424
脑老化的发病机制及其对策		

第一章

抗衰老药理研究的基础概况

摘 要

抗衰老药理学是近年来随着老年学、老年医学、衰老生物学、衰老生物化学和分子药理学等学科深入发展而形成的一门新兴学科。在研究老年人合理用药规律和开发研究抗衰老药物时,必须探索和依据老年人衰退变化的过程与规律、老年人的生理病理特点、衰老与抗衰老机制及相关因素。其中产生衰老的原因很多,例如脏腑的虚损、机体自由基的增加、各种原因的中毒、饮食无节等,但它可以发生在整体水平、离体水平尤其在组织再生细胞的分化加速及细胞的凋亡。由此引发凋亡调控失衡引起的疾病,比如肿瘤自身免疫病、病毒性感染、神经退行性疾病等。因此在抗衰老药物的开发中应注重于细胞凋亡调控药物的开发和应用。

第一节 抗衰老药理学的性质与任务

一、抗衰老药理学的性质

抗衰老药理学(antiaging pharmacology)是一门根据老年机体生理生化和病理生理学特点,研究其药代动力学、药效学、药物相互作用、药物不良反应、老年人药物治疗学和用药

原则,以及研究衰老机制的药理学分支科学。

随着社会经济的发展,科学和医疗卫生事业的进步,人类寿命不断延长,老年人在人口总数中所占比例增加,目前全球老年人口已达 5.8 亿,到 2020 年将突破 10 亿大关,由此带来的老年病人亦随之增加。老年人常有多种疾病同时并存,用药机会增加,且多种药物合用,有时还会滥用滋补剂。由于老年人生理生化下降,老年人对药物的吸收、分布、代谢和排泄不同于青年人,药物易在体内蓄积,从而使老年人药物不良反应的发生率增高。预防和治疗老年病人因药物带来的不良反应,研究老年药理学显得格外重要。

抗衰老药理学是在近几十年来随老年学、老年医学、衰老生物学、衰老生物化学和分子药理学等学科深入发展中形成的一门边缘学科,是在世界人口加速老龄化、抗衰老研究蓬勃发展中迅速崛起的一门应用学科。它在探求老年人科学用药规律与合理、安全、有效用药,在开发研究抗衰老药物,促进老年人提高生命质量、调整机体功能、延缓机体衰老、延长健康寿命、实现健康老化的人类大业中具有重要的作用和意义。

二、抗衰老药理学的任务

抗衰老药理学的基本任务是研究老年人科学用药与医药保健及研究开发防治老年病的抗衰老药物。具体地讲,其主要任务包括以下四个方面。

(一) 研究抗衰老药理学的基础理论和学科技术

抗衰老药理学在研究老年期科学用药规律,特别是研究开发抗衰老药物的过程中,需要广泛应用衰老生物学、衰老生物化学、分子生物学、细胞生物学、时间生物学、生理物理学、遗传工程学、免疫学、老年学、老年医学、现代与传统医学等,诸多方面还处于探索和寻求规律性认识的发展阶段,学科基础理论和技术的研究尤其显得重要,是抗衰老药理学完善和

发展、急切和长远的重要任务。

(二) 研究老年期科学用药和医疗保健

老年人由于机体、组织、器官、细胞的衰变,生理功能的减退和身体内环境的改变,使药物的体内过程相应发生变化;由于老年人免疫功能减退或失调,往往同时患有多种疾病,服用多种药物,形成药物与药物、药物与机体大分子之间错综复杂的相互关系,增加了药物体内过程的复杂性;由于目前药物品种繁多,新药层出不穷,同时有些新药广告宣传,夸大功能疗效,回避毒副作用,给医生和老年人合理选用药物增加了难度。此外,随着医疗制度的改革和非处方药物扩大的趋势,老年人自选滥用药物日趋增多。这些情况导致老年人用药中的问题日益严重,药物不良反应居高不下,药源性疾病乃至药疗事故时有发生。所以研究揭示老年人用药的科学规律,总结临床合理用药经验,加强老年人合理用药的宣传指导,促进老年人用药的科学化和规范化,是老年药学的重要研究任务,并且具有重要的现实意义。

(三) 研究老年病的防治药物

老年病主要是指 60 岁以上老年人的特发疾病及常见病。如老年性痴呆症、更年期综合征、白内障、心血管病、脑血管病、骨质疏松与增生、前列腺肥大、糖尿病、癌症等。由于老年人机体功能的衰退,抗病能力低下,所以各系统的常见病发病率也相对较高,目前,有的老年期特发疾病,如老年性痴呆症、更年期综合征等,至今还没有理想的有效药物,各国都在致力研究开发。许多疾病虽有不少药物,但缺乏适于老年人应用的特色,应根据老年人的特点,调整药物剂量、改进剂型、改善包装,使它具有特色,故需进行现有药物的再开发。总之,根据老年人的病理生理、发病规律、临床表现和用药的特殊情况,研究开发高效、低毒、便于应用的药物以及合理选用防治老年病药物,是老年药理学的重要领域和任务。

(四) 研究开发抗衰老药物和药物保健品

抗衰老药物是一类提高生命效率、改善人类体质、调理机体功能、调整机体内环境平衡、延缓机体生理衰老过程、增强抵御病邪和纠正病理性紊乱的能力、延长健康寿命的药物。

抗衰老药物的研究开发,是老年药学的重要学科领域和任务,也是近些年国内外开发研究的热门课题,进展较快。目前已进入机体、组织、细胞、分子、基因等全方位、多层次、多因素研究开发的新阶段,中药抗衰老药物的筛选和开发研究具有独特的优势,已引起世界各国的广泛关注,在当前“回归自然”的世界潮流中,天然中药更成为世界公认的重要研究开发领域,尤其在药物保健品中,中药更是独占鳌头,具有广阔前景。

第二节 抗衰老药理学 研究的基础理论

抗衰老药理学的工作除了注重于抗衰老药理学本身所具有的性质和所承担的任务外,在研究老年人合理用药规律的同时,目前的热点已转移到对衰老发生的病理生理过程(第三章中已详述)衰老发生的原因、衰老发生的水平及理论、衰老与细胞凋亡的关系及其抗衰老药物的开发和应用等。

一、机体衰老的主要原因

机体的衰老发生在整体水平,最近根据文献资料的综合报道,提出了“整体衰老假说”,认为机体“组织再生性细胞”减少是导致机体衰老的原因,而其“再生性细胞”的减少与蛋白质和脱氧核糖核酸(DNA)合成的“相对不平衡”以及由此造成“分化过速”有关。

组织再生细胞总是随着年龄的增加而在组织中的比例不

断减少的。组织再生性细胞的减少,不仅使组织外观上表现出逐渐衰老,而且也使组织代谢功能不断减弱,到了一定年龄阶段后,由于整个组织细胞生长更新的减弱而使组织发生萎缩。近年来发现,存在于骨髓中的造血细胞及来源于造血细胞的免疫细胞均有维持机体代谢的作用;原生殖细胞将是作为生命延续的种源细胞,具有全能的代谢与发育潜能,任何生物的生长、发育和衰老都与它的生殖活动有着密切的联系。中医理论及现代医学有关学说引起衰老的原因可以归纳为以下几个方面:

(一) 脏腑虚损致衰老

人衰老与脏腑功能强弱、盛衰相关,特别是肾脾。人类衰老约从45岁开始,其原因是“天癸竭……肾脏衰……”。肾气(包括元阳、元阴)虚损是衰老的重要原因。肾气在机体发育、生长与衰老过程中起主导作用。肾气充盛,人处于生机勃勃的青壮年时期;肾气虚衰,人则早衰和早老,在青壮年时期显出老态龙钟。人体衰老、衰老速度快慢及寿命长短等均与肾气强弱有关,因为肾是先天之本,五脏之根,生命之门。据有人对近千名老年人流行病学调查结果提出,机体各脏腑虚损及气滞、血瘀、痰浊等实证相互作用的结果,造成全身性功能减退,以至衰竭。

随着年龄增长,人体肾气渐虚,肾虚使元气不足,无力推动血液运行,致使气虚而血瘀;肾阳不足,难以温养血脉,致使血寒而凝;肾阴不足,虚火炼液,致使血粘而滞;肾精不足,水不涵木,经脉失常,血管硬化,致使脉不通,血不流;血行不畅,不仅使脏腑得不到正常滋养,致使代谢废物堆积体内,阻碍细胞代谢与生命活动,毒害机体。瘀血加重,使血脉受堵,招致心痛、胸痹、脑卒中等老年病,损害机体健康,加快衰老速度。血瘀造成机体组织血液灌注不足,组织缺血引起缺氧,使细胞聚集,血流量减少,严重影响血管营养,造成血管

病变,成为衰老的病因。

阳明脉衰致衰老。中医“阳明脉衰”相当于西医脾胃、大小肠功能减弱,机体抵抗力削弱,外邪易乘虚致病,因病而衰,随年龄增加,食管与胃黏膜逐渐萎缩,胃的蠕动减弱,胃腺体微弱,分泌减少,食物停留时间延长而发酵、产气,致肠管充气与便秘。

肾气衰致衰老。中医“肾气衰”即肾精亏耗,是人体衰老的中心环节。现代医学证明肾气虚、肾精不足与下丘脑-垂体-性腺轴的老化有密切关系,胸腺的发育、衰退、萎缩与肾气的盛衰完全一致,填补肾精与调整下丘脑-垂体-性腺-胸腺轴各环节一致,起到调整机体神经-内分泌系统和免疫系统的作用,由此达到延缓衰老的目的。

腑气不通致衰老。中医腑气不通即脏腑功能失调。腑气不通所致便秘是老年人常见的病理症状。现代医学研究认为,便秘使多余的氮类物质停滞于机体内,又使粪便中分解代谢产物重吸收而发生自身中毒,促进衰老。老年人避免便秘可添寿。

(二) 机体内自由基增加致衰老

自由基是机体代谢过程产生的活泼基团或分子。生理状态下,自由基呈动态平衡,维持正常生命状态。黄嘌呤氧化酶与超氧化物歧化酶分子是自由基的生成酶与清除酶。一旦自由基生成过多或清除出现障碍,导致体内自由基含量增加,使核酸、蛋白质变性,细胞外可溶性成分降解,不饱和脂肪酸氧化,生成脂质过氧化物,损害生物膜、动脉与中枢神经系统;自由基还能引起DNA、RNA与蛋白质变性,遗传信息表明,肾虚老年人体内自由基与脂肪过氧化物含量高,而超氧化物歧化酶活性低。同样,随着年龄增长,人体内自由基形成与清除的动态平衡被破坏。活性氧自由基数量增多,而清除活性自由基的超氧化物歧化酶、过氧化氢酶活性降低,使细胞的正常

生理活动受损而导致衰老。

(三) 机体中毒致衰老

人体肠道内寄生的大肠杆菌,时刻产生诸如吲哚、吲哚乙酸等毒物。这些毒物一旦被吸收,机体就会慢性中毒。此外,细胞代谢过程产生的胺、酮体、二氧化碳等毒物积聚,同样可使机体中毒,加速衰老。

(四) 饮食无节致衰老

遇饭菜合胃口,暴饮暴食;反之,进食过少。这种饮食无节,或使胃肠负担骤然加重,饮食久滞胃肠,成痰成浊,导致诸病;或因机体无足够营养,代谢失调致病。

饮食久偏嗜,使脏腑之气紊乱,招致疾病。或因偏食,维持人体健康动态平衡所必需的多种微量元素,如锌、铜、锰、硒、硅、钒等摄取不足或缺乏,使人体生理代谢失去平衡,致体内酶代谢与免疫功能失调,引起过早衰老。

致衰老病因还可以举出很多。应该说,衰老是诸多因素综合作用的结果。

二、机体产生衰老的水平及理论

(一) 机体的衰老发生在整体水平

机体为什么会衰老呢?这要从不衰老单细胞的生物变形虫说起,它是以一种单细胞均等分裂的形式繁殖,没有性世代发生,它在适宜的条件下还可以无限生存下去。最主要的原因是它一生中并没有发生过细胞的分化。而高等动物和人体细胞则不然,在胚胎细胞的组织分化过程中,生命活动所必需的活性蛋白质及合成功能被分配到了不同的组织细胞中,使每种组织细胞均只保存部分的合成功能,不能单独完成其生命活动,组织细胞与组织细胞之间必须在代谢活动过程中互相交换物质和补偿。

由于机体细胞在代谢上的互补性,就造成了机体各种组

织细胞“一损俱损”的互相依存现象,任何组织出现功能衰退,都会直接影响到机体各种组织,因此衰老对动物来说,均是在整体水平发生的。

(二) 衰老发生于组织再生性细胞的分化加速水平

高等动物机体是由很多生理代谢功能不同的组织细胞所组成,如原生殖细胞、肌肉细胞、骨细胞、骨髓细胞、神经细胞和肠、胃、肺、心、脾、肾、血管等组织细胞,还有各种淋巴细胞、各种内分泌腺组织细胞等,这些组织通过“体液”交换物质。因此,机体本身就是由各种组织细胞组成的“细胞社会”,体液既是各种组织细胞交换物质的“商场”,又是各种组织共同合成的、供它们自己生长需要的“培养基”。

这里指的体液,主要指血清和组织外液(如淋巴液)。体液中所含有的水分、各种微量元素、糖类、部分氨基酸、维生素等主要来自于食物。但是一些对生命活动起重要作用的物质,如各种激素、多肽、五碳糖、辅酶、核苷酸、脱氧核糖、核苷等则分别产生于各种组织细胞。

普通组织细胞其分化程度可分为三种,一是有分裂能力的干母细胞(或称再生性细胞);二是有代谢活性但失去分裂能力的半分化状态的细胞;三是极端分化型细胞,一般已失去代谢活性。

动物机体的代谢合成,除神经组织细胞外,主要集中在生长旺盛的“组织再生细胞”,组织再生性细胞总是随着年龄的增加而在组织中的比例不断减少。组织再生性细胞的减少,不仅使组织外观表现出逐渐衰老而且也使组织代谢功能不断减弱,到了一定年龄阶段后,由于整个组织细胞的生长更新减弱而使组织发生萎缩。再生性细胞之所以在组织中的比例减少,原因是分化速率大于分裂速率之故。

各种组织中再生性细胞的减少,使组织的代谢合成功能降低,从而使体液中所含的有效成分随之减少,反过来又影响

组织再生性细胞的合成速率,使分化加速,使机体进入进行性的衰老状态。

(三) 衰老发生在组织和器官水平

在机体整体水平衰老的基础上,可以发现机体的组织和器官水平亦发生很大的变化。表现为细胞数量减少;细胞核染色体凝聚皱缩、破裂及溶解,核体增大,核膜内陷,核内出现包涵体等;细胞中的线粒体体积下降,线粒体嵴减少;溶酶体膜受损伤,从而引起多种酶类的释放,进一步加剧组织的损伤;细胞内脂褐质积聚,影响了细胞的功能;细胞间质中水分减少,黏度加大,妨碍了细胞的正常营养与代谢作用。与此同时,老年人随着年龄增长机体的各个系统和器官都发生功能的下降及萎缩。

(四) 衰老发生在细胞和分子水平

以 1961 年 Haylick 的人胚肺二倍体成纤维细胞体外有限增殖实验模型为起端,三十多年的细胞衰老调研研究资料表明,衰老细胞与青龄繁殖细胞的比较显示出各方面的差异。随着分析方法和技术的提高,许多衰老细胞基因表达的变化被阐明,大部分是伴随细胞衰老而发生的变化而不是引起细胞衰老的原因。由此产生了目前盛行的遗传程序假说,认为细胞程序对衰老起主动作用并引起特征形态学改变及衰老性生长停滞。细胞的衰老还可能受到了遗传基因的调控。

衰老与青龄细胞融合实验显示后者 DNA 合成抑制,衰老细胞核也不能合成 DNA。进一步研究揭示青龄细胞 DNA 合成的抑制发生在 G_1 早中期,衰老细胞中加入血清促细胞分裂剂不诱导 DNA 的复制,但诱导青龄细胞 G_1 期进程有关基因的表达,故认为衰老细胞停滞在 G_1 期。总之,大多数融合杂种显示衰老是显性作用,可保护细胞不引起不适当增殖。将不同的遗传变异,其缺陷在杂种中被补充。而将相似遗传变异细胞系分在同一组,则引起这些细胞逃避衰老而无限繁