

R592
TG5a
51

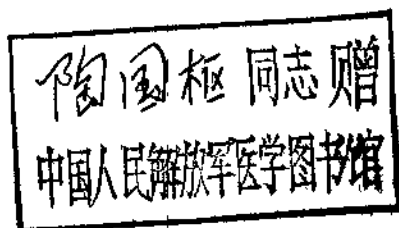
103177

中华医学会北京分会老年医学继续教育推荐教材

现代老年医学进展

陶国枢 主编

44-28



中国科学技术出版社

· 北 京 ·

C0191189



图书在版编目(CIP)数据

现代老年医学进展/陶国枢主编. —北京:中国科学技术出版社, 1997. 2

ISBN 7-5046-2352-0

I. 现… I. 陶… III. 老年医学-科学研究-进展 N.R
592

中国版本图书馆 CIP 数据核字(97)第 01997 号

EW99/3430

中国科学技术出版社出版

北京海淀区白石桥路 32 号 邮政编码: 100081

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

河北小学印刷厂印刷

*

开本: 787×1092 毫米 1/16 印张: 25 字数: 650 千字

1997 年 3 月第 1 版 1997 年 3 月第 1 次印刷

印数: 1—3000 册 定价: 35 元

目 录

序

前 言

第一章	衰老机理研究进展	北京医科大学	童坦君	张宗玉(1)
第二章	老年生理功能改变	北京医科大学	李秀梨	(11)
第三章	现代老年流行病学概述	解放军总医院	陶国枢	(16)
第四章	老年心绞痛	解放军总医院	牟善初	(24)
第五章	老年急性心肌梗死	解放军总医院	牟善初	(34)
第六章	老年心律失常	解放军总医院	牟善初	(42)
第七章	老年充血性心力衰竭	解放军总医院	郑秋甫	(60)
第八章	老年高血压病	解放军总医院	陶国枢	(68)
		北京医院	沈 瑾	(68)
第九章	老年肺炎	北京军区总医院	毛静琦	(92)
第十章	老年肺部感染及抗菌药物治疗	北京医院	缪竞智	(101)
第十一章	老年呼吸衰竭的机械通气治疗	解放军总医院	张进川	(108)
第十二章	老年肺结核	解放军总医院	刘长庭	(124)
		解放军 309 医院	李夫星	(124)
第十三章	老年肺癌	解放军总医院	查人俊	(138)
第十四章	老年消化系统疾病	北京医院	潘其英	(150)
第十五章	老年甲状腺病	北京医院	邱文升	(160)
第十六章	老年糖尿病	解放军总医院	陆菊明	(185)
第十七章	血脂代谢异常	北京医院	迟家敏	(192)
第十八章	老年血液病	解放军总医院	姚善谦	(202)
第十九章	老年慢性肾功能衰竭	北京医科大学三院	范敏华	(223)
第二十章	老年多器官衰竭	解放军总医院	王士雯	(231)
第二十一章	前列腺增生症	北京医院	邵鸿勳	(243)
第二十二章	前列腺癌	北京医院	邵鸿勳	(253)
第二十三章	缺血性卒中的治疗进展	北京宣武医院	魏岗之	(260)
第二十四章	老年期痴呆	北京医院	许贤豪	(267)
第二十五章	帕金森病	解放军总医院	罗 毅	(289)
第二十六章	老年抑郁症	北京安定医院	张继志	(302)
第二十七章	老年恶性肿瘤的内科治疗	北京医院	许佩珉	(307)
第二十八章	骨质疏松症	解放军总医院	陶国枢	(313)
第二十九章	老年人合理用药	解放军总医院	陶国枢	(325)
第三十章	老年心理学与老年心理	中国科学院心理研究所	吴振云	(344)
第三十一章	老年中医学概述	中国中医研究院西苑医院	李春生	(351)
		中华医学会北京分会	郭乡平	(351)
第三十二章	临床常用检验项目正常参考值及其 临床意义	铁道部北京铁路总医院	曲万云	(358)

第一章 衰老机理研究进展

北京医科大学生物化学与分子生物学系 童坦君 张宗玉

衰老又称老化,通常是指生物发育成熟后,在正常状况下机体随年龄增加,机能减退,内环境稳定能力下降,结构、组分逐步退行性变,趋向死亡(不可逆转)的现象。单细胞生物,如酵母等亦可出现衰老倾向。

疾病或异常因素可引起病理性衰老(Senility),使上述衰老现象提早出现。

联合国 1965 年制订的标准,65 岁以上为老人。以后考虑发展中国家的情况,以 60 岁为老人的划定界限(1982)。一般将 45 岁至 60 岁年龄段称为老年前期,超过 75 岁为老人中的老人。人类有据可查的最高寿命为 110~115 岁。女性平均寿命高于男性。

衰老过程在整体水平,组织、细胞水平及分子水平皆可有所体现。衰老过程中机体各器官组织敏感性、反应性及功能皆随年龄增加而逐步下降,但不同器官老化速度及老化方式有所不同。由于机体内环境的稳定有赖于神经、内分泌及免疫系统的功能水平,这些系统的老化又反过来影响机体,加速衰老。衰老时有功能的细胞数逐渐减少,蛋白酶活性降低,胶原、弹性蛋白,结缔组织充斥期间,互相交联,使器官功能下降。

衰老机理的研究一直是老年医学、生物学研究的前沿。国际上已从器官水平、整体水平研究多年,但成果寥寥;而且单细胞生物亦有衰老现象,难以用神经、激素、免疫的变化解释。因此目前已开始从细胞水平和分子水平进行基本原理的探讨。近年来又因引入分子生物学技术,使衰老医学生物学突飞猛进,飞跃进展。

衰老机理复杂,涉及面广,目前的探索成果有遗传基因说、体细胞突变说、差错积累说等多种学说,尚未形成共识。学说虽多,不外乎遗传与环境两个方面,不同学说各有侧重。然而从分子水平研究衰老期间基因及其调控变化,已成为衰老机理研究的主要倾向,不少研究还将此与老年病的研究结合起来。

在此仅就近年某些研究进展概述如下。

一、“衰老基因”、“长寿基因”及其本质

许多统计学资料表明:子女的寿命常与双亲的寿命有关,各种动物的平均寿命和最高寿命相当恒定。由此看来,物种的寿命主要决定于遗传物质。衰老过程可能与分化、发育相似,系由早已安排好的遗传程序控制,因而细胞中是否存在“长寿基因”或“衰老基因”是国际上近年不断探索的热点。有人认为,生物成年后,基因组内衰老基因开放,其表达产物或可特异地决定生物的寿命。近来,研究者已从多个物种找到了与衰老有关的基因,如在人的染色体及中华田鼠 X 染色体中发现衰老基因。

1. DNA 合成抑制因子

Wang 等发现,衰老细胞的细胞核中含有一种生长停滞蛋白(Statin)。该蛋白质可能以某种方式促使细胞从增殖状态进入非增殖状态,从而阻止 DNA 的合成以及阻止细胞由 G₁ 期进入 S 期。他们将衰老细胞中该蛋白质的 mRNA 提取出来,将其注入年轻细胞,发现年轻细胞合成 DNA 的能力受到明显的抑制。分析该细胞克隆的生长停滞蛋白基因,其 DNA 序列与蛋白质合成延长因子 1 α (EF-1 α)相似,但 EF-1 α 与细胞由增殖状态进入非增殖状态无直接关系。

2. “长寿基因”

Shepherd(1989)报道,果蝇衰老时,其蛋白质生物合成的延长因子EF-1 α 的活性下降,如用EF-1 α 基因转化果蝇生殖细胞,使其所含EF-1 α 基因增多,可使培养所得的新品种比其他果蝇的寿命长40%。EF-1 α 基因是否具有“长寿基因”的效能,它与生长停滞蛋白有何关联,尚待进一步实验证明。

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,长寿种群常伴有丰富的超氧化物歧化酶和过氧化物酶。氧化还原酶类活性随增龄而降低的现象亦较为常见,氧自由基似有加速衰老的作用,消除自由基的酶类似与延缓衰老有关。

加州大学的Rose培养出了一种寿命几乎两倍于野生型的果蝇。此种果蝇体脂与糖原储存较多,含有活性很高的超氧化物歧化酶。从以上关于“长寿基因”的研究综合来看,氧自由基似确有加速衰老的作用,而消除氧自由基的酶类似有一定的延缓衰老作用。不过,至今尚未看到因抗氧化酶类基因转移,而使此种转基因动物延年益寿的报道。

3. “衰老基因”

90年代以来,纷纷报道人的1(1990)、4(1991)、7(1995)号染色体与X染色体(1991)各自存在着与衰老相关的基因。

人第4号染色体可使永生化的HeLa细胞发生衰老。Sugawara(1990)与Klein(1991)则分别报道人第1号染色体长臂与X染色体含有促进细胞衰老的基因。J. Smith(1992)发现人衰老成纤维细胞中一种分子量为21kD的DNA合成抑制蛋白(Senescent Cell-derived Inhibitor of DNA Synthesis, SDI)浓度较高,但此种蛋白质在低代龄的静止细胞中浓度亦较高。现知SDI即抑癌基因P53蛋白诱导产生的P21(1994)。

Wistrom(1992)从人二倍体成纤维细胞(MRE-5)筛选出了一种衰老协同基因(Senescence Associated Gene, SAG)。SAG在衰老细胞中的表达比年轻细胞高3倍,而且它的增高程度与细胞生长能力的降低密切相关。SAG在多种组织中存在,在永生细胞中的表达很低。这一基因似与衰老的相关性较高,或有可能是引起其细胞生长停滞的原因。

蛋白质和DNA等生物大分子可与葡萄糖缓慢非酶促结合而糖基化。这些糖基可逐渐氧化,进而使蛋白质、脂类与核酸广泛交联,形成脂褐质(老年斑)。胶原与弹性蛋白等交联,使结缔组织与心肌僵硬,含水量下降,皮肤、肌腱、血管失去弹性。

多年来已知限食可延长多种动物的寿命。限食动物的体重可比普通动物低1/4,限食动物显得较为年轻,表现为组织对激素敏感性较高,胶原交联的现象较少,肝与肌肉的蛋白酶活性较高。节食引起长寿的原因之一,可能因其使葡萄糖水平降低,延缓糖基化,减少氧自由基的产生。过多葡萄糖可引起生物大分子的非酶促葡萄糖基化。近年报道,给予褪黑素(Melatonin)可使小鼠寿命延长20%。褪黑素由松果体分泌,可抑制垂体分泌促性腺激素,并使黑色素细胞褪色,但对人的寿命似无影响。

总之,目前要确定长寿基因或衰老基因还为时尚早。但不妨认为消除氧自由基的某些酶类基因及与细胞生长调控有关的某些基因可能与此有关。

二、细胞生长停滞与凋亡现象

1. Hayflick 极限

细胞生长能力的减退是衰老的重要表现。细胞衰老时细胞体积增大,细胞不均一性增加,染色体畸变及溶酶体增多。生长停滞既是细胞衰老的突出表现,也是引起生物衰老的重要因素。L. Hayflick(1961)报道,正常人成纤维细胞在体外增殖次数有限。此界限称为Hayflick极

限,亦称为最大分裂次数。人胚成纤维细胞在体外培养可传 60~70 代。小鼠等短寿动物的相应细胞可传代数远少于于此。体外培养成纤维细胞的可传代数既与物种的最大寿限有关,又与供体年龄相关。供体年龄越大,可传代数越少。

2. 生长停滞的机理

细胞衰老不一定是器官死亡的直接原因。然而细胞衰老时增生能力的下降,可能是器官衰老的基本过程和根本原因之一。衰老时机体的多种组织出现退行性变;细胞生长缓慢,机能减退。细胞生长能力减退与组织、器官的衰老因果交替,是引起个体衰老诸因素中重要一环。

细胞衰老时对多种生长因子和生长激素的反应性下降。人成纤维细胞培养中对表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)的反应性随细胞代龄上升而下降的趋势甚为显著。故了解控制细胞生长的基因有助于了解衰老的机理。

北京医科大学科研人员以人胚肺成纤维细胞(2BS)为对象,观察到低代龄(20 代左右)细胞对 EGF 的反应性较强,随着代龄的增高反应性下降。高代龄(60 代左右)细胞对 EGF 反应性仅为低代龄细胞的 50% 左右。用 DNA-RNA 分子杂交术显示,低代龄细胞的表皮生长因子受体(EGFR)基因的表达远高于接近 Hayflick 极限的高代龄细胞。更有意思的是,发现与 EGFR 基因高度同源的 HER_2 (又称 c-erb B₂/neb) 原癌基因在衰老过程中的表达大为降低。EGF 可诱导低代龄细胞的 HER_2 基因,使其表达增强,但对衰老细胞此种作用减弱。该校最近的研究表明:EGF 对衰老 2BS 细胞中 c-fos 和 c-myc 转录的可诱导性亦有所降低。一种分子量为 91kD 的 DNA 结合蛋白(p91)可特异地与 c-fos 基因结合,在 EGF 持续作用下 p91 与 c-fos 基因的结合量明显增加。蛋白质在衰老细胞中对 EGF 的此种反应性低于年轻细胞。能特异地与 c-myc 基因片段结合的蛋白质有三种,在 EGF 持续作用下,分子量为 80kD 的蛋白质(p80)与 c-myc 基因的结合量明显增加。该结合蛋白在衰老细胞中对 EGF 的反性亦低于年轻细胞。由此看来,衰老细胞中上述两种原癌基因对于 EGF 可诱导性的下降,可能与有关转录因子的水平或结合活性下降有关。

原癌基因与抑癌基因是参与生长调控的基因。通过比较不同寿命动物及同种动物在增龄过程中基因表达,有助于弄清基因在衰老过程中所起的作用。SV40 大 T 抗原可使体外培养的成纤维细胞寿命延长 20 代,而大 T 抗原与抗癌基因 Rb 及 p53 的蛋白质产物皆可结合。如将反义 Rb 寡核苷酸与反义 p53 寡核苷酸联合使用,亦可使其寿命延长 20 代。由此可见,成纤维细胞的衰老及寿限或与 Rb 及 p53 蛋白有关。Sechadri 等发现,原癌基因 fos 的表达在衰老的人成纤维细胞中有降低现象。Stein 等则发现此种细胞丧失了使视网膜母细胞瘤易感基因在 Rb 的蛋白质产物磷酸化的能力,而该蛋白质的磷酸化可能是细胞从 G₁ 期进入 S 期所必需的。

此外实验证明:细胞衰老时 DNA 合成受到阻碍,产生一种抑制因子,抑制 DNA 合成的启动。其依据如下:①衰老细胞的生长停滞发生在细胞周期的 G₁ 期;②衰老细胞与年轻细胞核融合,可抑制年轻细胞 DNA 合成;③衰老细胞与永生化细胞核融合亦可抑制其 DNA 合成,而年轻细胞则无此作用。Lincoln 等发现,可抑制年轻细胞 DNA 合成的抑制因子存在于衰老细胞的细胞膜上。已知该抑制因子是一种蛋白质,其信使 RNA 在衰老细胞中含量较高。

Wang 等认为衰老细胞的胞核中存在一种生长停滞蛋白(Statin),可阻止 DNA 合成及细胞由 G₁ 期进入 S 期。但生长停滞蛋白并非衰老细胞所特有。近年 Wang 等人(1994)发现细胞中存在一类终末蛋白(Terminin Protein, Tp)。该蛋白质有三种分子形式:Tp90, Tp60 和 Tp30。Tp60 存在于衰老细胞中, Tp90 和 Tp30 分别存在于增殖细胞与凋亡细胞中。Smith (1992 等)从衰老细胞获得了一种称为 SDI-1 的 DNA 合成抑制蛋白的克隆。在衰老细胞中其

mRNA 水平比生长状态的年轻细胞高 10~20 倍。该蛋白质可抑制细胞周期的多种蛋白激酶。

3. 端粒缩短现象

染色体端粒(Telomere),又称端区。端粒消失可能是人类细胞丧失复制能力的原因之一。端粒是真核生物染色体末端的特殊结构。人类染色体末端普遍存在端粒结构,但各类细胞端粒长度各有差异,一般体细胞的端粒比生殖细胞短,人类染色体端粒由进化上高度保守的 DNA 重复序列 TTAGGG 组成,由端聚酶合成。端聚酶的存在使染色体末端得以完全复制。端粒可保护染色体,防止染色体的端间融合。体细胞的端粒随年龄增高而缩短,导致其染色体稳定性下降。

Harley 与 Allsopp 等(1991)发现人体内成纤维细胞端粒每年约缩短 14~18bp(碱基对)。而外周血淋巴细胞则每年缩短 33bp。正常人二倍体细胞在体外培养时随着代数的增加,细胞中的端粒以一定速率缩短,DNA 每复制一次,端粒就缩短一段。人体中血细胞与皮肤细胞端粒长度也随增殖而相应缩短。人体内成纤维细胞的端粒每年约缩短 14~18bp。笔者研究表明,国人外周血淋巴细胞每年平均缩短 35bp,与国外资料(33bp)相近,男女略有差别。男性端粒长度缩短略快于女性。人胚肺二倍体成纤维细胞,每增加一代龄,端粒长度减少约 49bp(国外资料 50bp)。人二倍体成纤维细胞端粒的 TTAGGG 重复顺序长约 4kb,每繁殖一代端粒平均缩短 50bp。衰老成纤维细胞的端粒长度可降至 2kb。这一端粒长度即是临界(Check Point)长度,细胞出现了传代培养 Hayflick 极限,不再分裂。因此人染色体端粒长度与细胞衰老之间有一定联系,有可能是决定细胞增殖能力的计时器。衰老细胞常有染色体畸变现象,端粒缩短可能是原因之一。

同龄个体衰老程度因人而异,所以除通常意义的年龄外,人或生物尚有更能反映其衰老程度的所谓“生物年龄(或生理学年龄)”。生物年龄由衰老的生物学指征(Biomarker)衡量。人类正常细胞的端粒(Telomere)长度,据认为即可作为此类指征。

精细胞和肿瘤细胞(如 HeLa 细胞)的端粒远较体细胞长,且很稳定,无随龄增加而缩短现象。端粒稳定性由端聚酶维持。精细胞和 HeLa 细胞含有较高的端聚酶活性,体细胞端聚酶活性极低,呈抑制状态。

Harley 于 1990 年提出细胞衰老的端粒假说,他认为由于端聚酶的存在,生殖精细胞的端粒相当稳定,不会衰老。高分化的体细胞由于端聚酶活性处于抑制状态,因此细胞分裂时 DNA 不完全复制而引起端粒 DNA 的少量丢失,不能靠端聚酶补偿。所以随着分裂次数的增加,端粒不断缩短,而缩短到一种程度(临界长度)时引发了 Hayflick 极限,细胞不再分裂。病毒癌基因的转化可使细胞越过此极限继续分裂(约 20 代)。分裂时端区继续丢失,直至危险长度,达到了临危点(Crisis)。此时细胞失去活力,濒临死亡。端粒消失,可诱发染色体畸变,使突变发生。少数细胞由于端聚酶被激活,端粒获得修复,反而越过临危点成为永生化细胞。这一假说从一个侧面阐明衰老机理和病毒致癌原理。而鼠类的端粒较人类的长 5~10 倍,但平均寿命比人类短得多。其端粒长度不因增龄而明显缩短。因而端粒缩短现象,仅在人的正常体细胞中有可能作为衰老的生物学指征。

4. 衰老细胞反而不易凋亡

细胞衰老时出现的生长停滞现象,亦可见于细胞凋亡过程。凋亡(Apoptosis)一词来自古希腊语,指秋叶凋落。凋亡亦称细胞程序性死亡(Programmed Cell Death),是机体维持正常状况所必需。它与坏死(Necrosis)不同,无结构解体、细胞溶解等现象。细胞结构保持完整,逐渐干缩,最终以凋亡体(Apoptotic Body)形式为其它细胞所吞噬。凋亡过程涉及基因调控,是一

主动过程,有赖于 mRNA 和蛋白质的新合成,对机体清除无功能细胞具有重要意义。细胞凋亡与细胞衰老在形态上有所不同,两者的关系还不清楚。神经生长因子等神经营养物质的缺乏引起神经元的凋亡,可能与神经系统的衰老有关。但衰老的人成纤维细胞反而不易凋亡。

三、DNA 损伤的累积与修复能力减退

有人认为生物衰老是因修复 DNA 损伤的能力下降,致使损伤的 DNA 积累,进而引起基因及其表达异常。目前人们对 DNA 损伤修复能力重要性的认识已与日俱增。Bohr 等认为,人体的免疫功能负责对机体实行整体水平的监管,而 DNA 修复功能则负责基因 DNA 水平的监管。因而促进或调节 DNA 修复能力,不仅关系到延缓衰老,而且将成为预防与治疗许多疾病的手段。

1. 动物最高寿限与 DNA 修复能力相关

Hart 及 Setlow 研究了动物的最高寿限与细胞的 DNA 修复能力的相关性,对 7 种哺乳类动物(象、牛、大鼠、小鼠、人等)的研究表明,其皮肤的成纤维细胞对紫外线诱导的 DNA 修复合成效率与动物最高寿限有着良好的线性关系。为了排除 DNA 修复合成能力的类族间差异,Hart 研究两种寿命相差 2.5 倍小鼠 DNA 修复合成能力,发现长寿小鼠(*Peromyscus leucopus*)的 DNA 修复合成能力较短寿家鼠(*Mus musculus*)高 2.2 倍。Mette 及 Kemp 分别测定了人上皮角化细胞及小鼠成纤维细胞的 DNA 修复合成能力,发现其修复能力随细胞供者年龄的增长而降低。北京医科大学南新升等观察到衰老过程中大白鼠脾细胞的 DNA 单链断裂有增高现象,重接能力(代表修复断裂 DNA 能力)降低。

衰老时不同基因的损伤修复能力,或许不完全一致。毛泽斌等研究表明,与细胞生命密切相关的 c-myc 基因(属于管家基因)在衰老的人成纤维细胞中的损伤修复与年轻的细胞相近。与细胞生命无关的奢侈基因(Luxurious Gene)是否如此,有待于进一步研究。真核细胞对细胞核内的 DNA 损伤修复能力很强,但对线粒体 DNA 的损伤几无修复能力。

2. 衰老时线粒体 DNA 片段缺失与龄并增

线粒体是细胞进行氧化磷酸化产生能量的主要场所(占 95%),是细胞的动力站。线粒体的耗氧量占机体耗氧量的 90%。线粒体摄取的氧,1%~4%转变为氧自由基,故是人体内氧自由基的主要来源,哺乳类动物线粒体 DNA 约占细胞总 DNA 量的 0.5%。线粒体 DNA 是裸露的,不像染色体 DNA 为蛋白质所包绕。所以易受损伤,损伤后又缺乏自我修复能力。其氧化损伤机率比细胞核 DNA 高 10 倍以上。因而线粒体 DNA 的突变率比细胞核内高 10~100 倍。人线粒体 DNA 是由 16,569 碱基对(16.5kb)组成,线粒体 DNA 损伤在成人神经细胞与肌肉细胞等不分裂细胞中较其它组织多。已发现人心肌、骨骼肌与胞线粒体,随增龄出现细胞色素氧化酶基因 DNA 片段低水平丢失现象。

3. 线粒体 DNA 片段丢失与某些老年病有关

Cortopassi 和 Arntem 用聚合酶链反应(PCR)法检查发现,成人心脏、肌肉和脑的线粒体有 DNA 片段低水平的丢失,胎脑和胎心则无此现象。目前,美、加、日等多个实验室相继报道,衰老期间人线粒体 DNA 出现异常,而且阿尔采默(Alzheimer)病脑组织线粒体中 DNA 损伤亦甚为多见。此外,老年糖尿病亦与线粒体 DNA 的损伤有关等。

人线粒体常见的 DNA 片段丢失为 5.0kb、7.4kb 及 3.6kb。线粒体 DNA 的片段丢失现象随增龄而增加,且男性高于女性。Cooper 等人测定 21 岁人骨骼肌线粒体基因组 5.0kb 片段(8470~13477 核苷酸之间)丢失率仅为 1/10 万,78 岁时则上升到 1/5000,此外还发现在正常老年人心、血管组织中存在 7.4kb 片段(8649~16084 核苷酸间)的丢失,其丢失频率随增龄而

增加。第三个与增龄有关的丢失片段是在1387~5447核苷酸间(已在人骨骼肌中检测出来)的3.6kb缺失。研究还发现1例69岁女性,其心、脑、骨骼肌中线粒体DNA出现10种不同片段缺失。以上缺失的侧翼多为顺向重复顺序,如5kb常见缺失的侧翼为13bp的5'ACCTCCCTCACCA重复顺序。

动物实验也证实线粒体DNA有随年龄增加丢失频率升高现象。动物(大鼠、小鼠、猴)实验证实,线粒体DNA片段随年龄增加丢失频率逐步增加。Ames(美国加州大学伯克莱分校)用动物实验证明,DNA的内源性氧化损伤可产生大量氧8dG(8-氧-7,8-二氢- α' -脱氧鸟苷,一种线粒体DNA脱氧鸟苷自由基加成物),大鼠肝线粒体DNA(mtDNA)的氧8dG的水平16倍于细胞核,且随增龄而增加。在衰老过程中线粒体DNA中氧8dG产生的速度增加了3倍。

最近曾昭惠等用Balb/c小鼠研究表明:老年鼠在明显线粒体DNA片段缺失现象,脑缺血可诱发小鼠脑组织线粒体的DNA片段缺失。脑缺血的此种效应,在老年鼠更为显著。线粒体DNA损伤缺失可影响细胞色素氧化酶,ATP合成酶及NADH还原酶等基因。损伤的基因失去作用,影响线粒体功能,影响能量(ATP)产生,进而影响细胞的能量供给。导致所在器官功能的衰退。阿尔采默病患者的脑细胞,由于线粒体DNA损伤可引起其细胞色素氧化酶(呼吸链中一重要成员)的缺陷,进而影响能量的供给。由此可知,线粒体DNA氧化损伤缺失与增龄关系的研究,从分子水平支持了衰老的自由基假说。

四、基因调控能力减退

衰老时基因调控能力减退,表现为基因对诱导因子的反应性降低。mRNA含量有所变动(表1,2),c-fos与c-erbB₂等原癌基因表达降低,染色质转录活性下降,活性基因减少等。

1. 衰老时 mRNA 含量变化

表 1-1 老年动物组织 mRNA 含量变化

减少	不变	增多
过氧化氢酶(小鼠肝)	白蛋白(大鼠肝)	铁传递蛋白
Cu-Zn 超氧化物歧化酶(小鼠肝)	3 磷酸甘油醛脱氢酶(大鼠肝、脑)	(transferrin)(小鼠肝)
细胞色素 p450(小鼠肝)	β 肌动蛋白(大鼠肝、脑)	雄激素可阻遏的鼠肝蛋白(SMP-2)(大鼠肝)
Qu 球蛋白(大鼠肝)	肌球蛋白重链(MHC)(大鼠)	(SMP-2)(大鼠肝)
酪氨酸转氨酶(大鼠肝)	子宫、心肌、骨骼肌	β 肌动蛋白(大鼠肝)
延长因子 1 α (大鼠肝)	钙调蛋白(大鼠小肠、肾)	维生素 D ₃ 调节的 9kD 钙
维生素 D ₂ 调节的 28kD 钙结合蛋白(大鼠肾)		结合蛋白(大鼠小肠)
α -肌动蛋白(大鼠骨骼肌及子宫)		

2. 转录活性下降及其机理

高等动物的遗传物质存在于染色质中,衰老时染色质转录活性明显下降,活性基因减少,表现为染色质对DNA酶I消化酶敏感性下降。DNA酶I能识别活性染色质的结构,它可优先水解活性基因。北京医科大学生物化学与分子生物学研究室的研究表明,鼠肝细胞核与体外培养的人成纤维细胞核染色质在衰老过程中,对DNA酶I敏感性都有下降的趋势。衰老时染色质活性出现显著变化,与染色质结合的RNA聚合酶活性随增龄明显下降。起基因表达调控作

用的核内蛋白质的磷酸化与甲基化也发生明显改变。高等生物的染色质由 DNA、组蛋白、非组蛋白及少量 RNA 组成。一般认为组蛋白仅非特异地抑制 DNA 的转录作用, 差错成灾学说至今未能证实。多年研究表明, 衰老动物的蛋白质氨基酸序列与年轻动物未见有何不同, 其氨基酸 tRNA 保成酶的翻译忠实性亦与年轻细胞无异。但衰老时翻译速率确有下降。例如, 合成 DNA 复制原料脱氧胸腺嘧啶核苷酸的酶, 胞苷激酶, 在衰老细胞中的活性较低。其原因不仅是其转录生成 mRNA 前体及 mRNA 成熟过程的速率有所下降, 而且其 mRNA 的翻译速率同时下降。衰老过程中翻译速率为何下降? 对果蝇及啮齿类动物的研究都表明, 蛋白质合成的延长阶段在老年动物的体内显著延长。进一步研究发现, 衰老的人成纤维细胞中延长因子 EFl α 含量及活性下降(分别下降 45% 与 35%)。其活性下降似与其赖氨酸残基的甲基化有关。

表 1-2 人衰老成纤维细胞的 mRNA 含量变化

减少	不变	增多
细胞周期蛋白 A	c-jun, Rb, c-myc, c-H-ras	生长停滞蛋白 [*] 细胞周
细胞周期蛋白 B, p53	胰岛素样生长因子(IGF)受体	纤维连接素 [*] Ⅲ型胶原
cfos [*] , cdc ² 激酶	鸟氨酸脱羧酶 [*]	β 淀粉样蛋白原
HER-2, TGF β_1	钙调蛋白 [*] , 肌动蛋白 Δ	SDI, SAG
EGFR(极度衰老才降低)	波形纤维蛋白(Vimentin) Δ	
β -myb, JunB	磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)	
核苷酸还原酶	泛素(ubiquitin) Δ	
增殖细胞核抗原(PCNA)		
二氢叶酸还原酶		
胞苷酸合成酶		
胞苷激酶, 组蛋白 1		
组蛋白 2A, 组蛋白 2B		
组蛋白 3, 组蛋白 4		
L7 核糖体蛋白		
热休克蛋白(70kD)		
I 型胶原		

注: * 蛋白质含量减少, Δ 蛋白质含量不变, $\circ$ 蛋白质含量增多。

3. 翻译后过程的衰老变化

近来发现衰老动物中, 某些蛋白质出现了质的变化。但蛋白质的这种质的变化并非翻译差错及氨基酸序列异常引起, 而是因为翻译后修饰或加工异常所致。

(1) 翻译后修饰与加工。肽链合成的结束, 并不一定意味着具有正常生理功能的蛋白质分子已经生成。已知很多蛋白质在肽链合成后还需经过一定的加工(Processing)或修饰; 由几条肽链构成的蛋白质和带有辅基的蛋白质, 其各个亚单位必须互相聚合才能成为完整的蛋白质分子。例如生长素、胰岛素、血浆白蛋白等多种蛋白质由其合成后的前体转变为有正常功能的蛋白质时, 尚需切去部分肽段。再如糖蛋白需带上糖苷链, 某些蛋白质需经磷酸化才能有生理功能。胶原蛋白前体需经羟化, 三股肽链聚合, 带上糖链, 切去部分肽段后才成为胶原纤维。

表 1-3 衰老过程中蛋白质翻译后变化

蛋白质	变 化	组织	动物
脲缩酶	天门冬酰胺脱氨基	肌肉	兔
醛缩酶	被水解为肽段	肝	小鼠
磷酸丙糖异构酶	天门冬酰胺脱氨基	淋巴细胞	人
红细胞带 3 蛋白	被水解为肽段, 氧化	红细胞	人
胶原	氧化, 非酶糖基化	肌腱	人
晶体蛋白	被水解为肽段, 天冬氨酸消旋, 氧化交联, 非酶糖基化	晶体	人
终末蛋白	被水解为肽段	成纤维细胞	人
		上皮细胞	大鼠
		动物整体	线虫
烯醇化酶	构象变化	肌肉	大鼠
磷酸甘油醛脱氢酶	构象变化	肾	大鼠
麦芽糖酶	构象变化		

(2) 衰老与翻译后过程。现知衰老时蛋白翻译后变化有氧化、脱氨基、水解、构象变化及糖基化等(表 1-3)。氧自由基可使氨基酸侧链发生变化。再如谷氨酰胺与天门冬酰胺的酰胺 N 可自发脱氨基, 无活性的磷酸丙糖异构酶在衰老细胞中的聚积, 即由此引起。脱氨基后该酶的蛋白质等电点向酸性偏移, 因而在电泳时可发现差别。有些蛋白质无明显的共价键变化, 但有立体结构(构象)改变。另一些蛋白质在衰老过程中易被水解为肽段(表 1-3)。老年细胞中, 鸟氨酸脱羧酶活性降低, 除其基因转录与翻译效率降低外, 酶蛋白易被降解也是原因之一。在衰老细胞中发现的终末蛋白(Terminin)即是细胞内某蛋白质的水解片段, 存在于溶酶体中。然而从总体看, 生物的蛋白质降解速度反而有随龄下降现象。这可能因为衰老细胞中蛋白酶活性有所降低。再者, 衰老时蛋白质有聚集与交联现象, 也是引起蛋白质降解速度下降的原因之一。如上所述, 衰老时蛋白质易于聚集交联。例如晶体蛋白的聚集可引起白内障, 弹性蛋白(Elastin)与胶原的交联造成僵化, 可引起心血管及肺的病变。现知, 衰老期间大分子的交联与葡萄糖缓慢结合而糖基化。大分子上的这些糖基又可因氧化而造成蛋白质、脂类与核酸之间的广泛交联, 由此形成脂褐质。葡萄糖所引起的胶原等蛋白质糖基化, 造成胶原蛋白分子间交联, 还可使结缔组织和心肌逐渐僵硬。

五、分子水平衰老生物学标志的探索

确定衰老生物学标志是老年医学生物学研究多年以来追求的目标。目的是使衰老研究标准化。同一种族不同个体衰老速度不同, 按日历年龄分组, 同组中不同个体老化程度并不相同。使用衰老生物学标志进行分组, 则可避免因实验动物老化程度不同造成的误差。在临床方面, 抗衰老药物的选择, 抗衰老疗法的评价均苦于缺少判断依据。

使用衰老生物学标志检测衰老程度, 不仅可以计算衰老速度, 而且可以研究各种因素(如药物、限食、锻炼、心理等)对衰老进程的影响。

生物学历龄比日历年龄更能体现衰老程度。有可能不必了解其日历年龄, 测其生物学历龄即可预计某一个体未来的健康状况, 估计其寿命。因而研究衰老生物学标志, 有助于退休制度的进一步完善, 解决按日历年龄规定的退休年龄无法解决的“未老先衰”和“老面不衰”等实际问题。美国阿利桑那大学的 Mooradian 氏曾把衰老生物学标志的标准概括为主要标准, 辅助标准及其他。

衰老生物学标志的主要标准如下:

- (1)该标志与年龄有定量关系,相关性愈密切,灵敏度愈高。
- (2)该标志不因疾病而改变。
- (3)该标志不因代谢或营养变化而变化。
- (4)能影响衰老过程的因素亦能影响该标志。
- (5)永生细胞中不存在该标志的有关变化。

随着分子生物学的迅速发展,衰老研究亦发展至分子水平并取得突破性进展。目前已发现某些细胞水平及分子水平的衰老生物学标志,但尚不能满足上述所有判断标准。这些标志如下。

1. 成纤维细胞的体外增殖能力

1961年 Hayflick 发现,人体二倍体成纤维在体外培养的寿命有限,细胞增殖能力逐渐丧失,且成纤维细胞体外增殖能力与物种的最高寿命相关。目前,成纤维细胞体外增殖能力已作为衰老生物学标志,广泛应用于衰老研究,成为衰老研究的重要工具。二倍体成纤维细胞的年龄以细胞增殖的代数表示。

2. DNA 损伤修复能力与 DNA 解链速度

正常情况下,大多数细胞能通过各种修复机制修复 DNA 损伤,以维持 DNA 分子的完整性。未经修复的损伤 DNA 可影响 DNA 的复制和转录,最终导致衰老。实验表明,DNA 损伤修复能力随增龄而下降,其修复能力与各种动物的最长寿命正相关。DNA 解链速度是 DNA 修复过程中的一个环节,碱诱导的 DNA 解链速度随增龄而下降,且 DNA 解链速度与血糖和血红蛋白糖基化水平在无糖尿病时呈负相关。故 DNA 解链速度可能是很好的衰老生物学标志。

3. 其他标准

此外,前述的人类端粒长度、原癌基因和抑癌基因的可诱导性,“衰老基因”表达强度,DNA 甲基化程度,某些免疫分子水平以及胶原的糖基化水平,皆有可能入选为衰老的生物学标志。

在无酶参与的情况下,蛋白质可与糖发生反应。此种反应称为蛋白质的糖基化。蛋白质氨基酸的氨基与葡萄糖的醛基发生加成反应,逐渐脱水,变构生成一种不可逆反应的终产物。Pongor 等氏于 1984 年首先将此命名为高级糖基化终产物(AGE, Advanced Glycosylation End-product)。这些改变可使胶原蛋白难以被胶原酶水解,胶原蛋白更新率下降,并产生交联。

某些酶与酶的抑制物亦有可能作为标志物。例如过氧化物歧化酶(SOD)可清除体内自由基。红细胞的 SOD 的活性随增龄明显降低,而血浆过氧化脂质(LPO)随增龄而升高。SOD 活性曾作为衰老生物学标志用于抗衰老疗法及抗衰老药物的评定指标。我室曾报导过红细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATP}$ 酶活性随增龄而降低。王道亮、郑集等曾报导红细胞核糖核酸酶抑制因子(RNase Inhibitor, RI)在老年期有随增龄下降的倾向。

总之,衰老生物学标志的研究与衰老机理研究密切相关。衰老生物学标志可作为衰老机理研究的工具;反之,衰老机理的阐明将使衰老生物学标志不解自明。

结 语

不同物种,同一个体不同组织细胞,衰老速度有所不同。遗传与环境因素都影响衰老进程。孰主孰次,虽待阐明,但遗传控制起着关键作用,已显端倪。看来,衰老并非单一基因决定,而是一连串基因激活和阻抑及其通过各自产物相互作用的结果。DNA(特别是线粒体 DNA)并不

像原先设想的那样稳定,包括基因在内的遗传控制体系可受内、外环境,特别是氧自由基等损伤因素的影响,加速衰老过程。因而,在延缓衰老方面,人类大有可为。

参 考 文 献

- 1 童坦君,张宗玉主编. 医学老年学——衰老与长寿. 北京:人民卫生出版社,1995. 65~150
- 2 童坦君,卢静轩. 医学分子生物学面临的挑战与对策. 中华医学杂志,1992,72(11):643~646
- 3 张宗玉,童坦君. 衰老的分子机理. 中华老年医学杂志,1993,11(2):122~124
- 4 J H Li(李江红),Z Y Zhang(张宗玉),T J Tong(童坦君). The proliferative response and anti-oncogene expression in old 2BS cells after growth factor stimulation. Mech. Ageing Dev., 1995,80:25~34
- 5 Z Q Tang(唐左琴),Z Y Zhang(张宗玉),Y S Zheng(郑元盛),M J Corbley, T J Tong(童坦君). Cell ageing of human diploid fibroblasts is associated with changes in responsiveness to epidermal growth factor and changes in HER-2 expression, Mech. Ageing Dev., 1994,73(1):57~67
- 6 王道苑,许帼美,郑集. 核糖核酸酶抑制因子与衰老关系的研究. 生物化学杂志,1986,2(4):43
- 7 范新青,张宗玉,童坦君. 衰老生物学标志. 生命科学,1996,8(2):31~33
- 8 E Wang. Senescent human fibroblasts resist programmed cell death, and failure to suppress bcl2 is involved. Cancer Res., 1995,55:2284~2292
- 9 田清冰等. 蜂花粉降血脂、抗氧化和防衰老作用的研究. 老年学杂志,1991,11:357
- 10 樊艾,张宗玉. 衰老过程中鼠肝细胞核体外重组的转录活性. 生物化学杂志,1994年10(1):25~29
- 11 南新升,张宗玉. DNA的甲基化水平与衰老的关系. 中华老年医学杂志,1993,1:266~270
- 12 B P Keogh, M Tresini, V J Cristofalo, R G Allen. Effects of cellular aging on the induction of c-fos by antioxidant treatment. Mech. Ageing Dev., 1996,86(3):151~160
- 13 张宗玉,李东. 老年鼠肝细胞核活性基因的变化. 中华老年医学杂志,1994,13(2):111~113
- 14 S L Moder, C L Downing, J Amos-Londgraf. Age-related changes in G proteins in rat aorta. J. Gerontol., 1996,51A(2):B111~B116
- 15 C R Fiburn, W. Edris, M Tamatani. Mitochondrial electron transport chain activities and DNA deletions in regions of the rat brain. Mech. Ageing Dev., 1996,87(1):35~46

第二章 老年生理功能改变

北京医科大学 李秀荣

人至老年在生理功能、代谢及形态结构方面均发生老化的改变。研究老年生理功能改变的目的是为探讨老年病学、衰老机理、老年心理学、老年社会学以及老年用药奠定基础。

老年生理功能的改变的特点具有普遍性、进行性、消耗性及内源性。个体差异大，同一个体各器官老化不同步。复杂的生理功能较简单的生理功能老化速度快。

一、结构及生理功能的变化

结构变化表现较明显的为身高及体重，一般随年龄增加身高逐减。体重则因人而异，一般随年龄增长，体重逐减。但体重变化与老年人生活方式及营养安排有关。因此体重有的保持正常，有的甚至增加。

生理功能的变化趋势，一般从40岁开始有的生理功能开始减低，如神经传导速度、基础代谢率、心脏及肾功能、肺功能等。

二、代谢的改变

整体代谢速度减慢。具体变化如血清蛋白的白蛋白含量减低，总球蛋白增高。且蛋白质分子随年龄增加逐渐变大且活性差，导致细胞活性减低，分解代谢大于合成代谢，且合成过程易出现翻译错误。这种蛋白质聚集在细胞内，易导致细胞老化。这种差错可表现于DNA、RNA的复制及转录过程，而且老年人DNA修复系统也衰退，此对老化可视为关键的因素。糖代谢功能减低主要表现在细胞摄取葡萄糖、葡萄糖-6-磷酸化及糖原合成障碍。脂肪代谢主要为不饱和脂肪酸易形成脂质过氧化物且易聚积，继之产生自由基。血中脂质易随年龄增加。由于饱和脂肪酸积累，肝脏胆固醇酯化增加，导致血中胆固醇增高。血清卵磷脂、游离脂肪酸及甘油三酯均随年龄增加逐增，由于血清脂蛋白酯酶活性及量减低致 β -脂蛋白增多。

三、各系统生理功能老化

1. 循环系统

心脏功能减低表现为心搏出量及心脏指数每年均分别减低30%~40%及0.79%。血流分布呈不同程度的减少。脑及心脏血流分布减少较轻。心律不整，多见室上性早搏及房性心搏过速，室性早搏较少。

血压由于动脉硬化，血管弹性减弱，阻力增加，老年人因此易出现血压增高。另外血浆中去甲肾上腺素增高也是影响因素之一。

毛细血管的改变，数目增加，基底膜增厚，致使毛细血管腔狭窄，影响微循环。

静脉的变化，除动脉发生硬化，静脉也发生硬化。

心电图变化，不正常心电图可达50%~60%，多见ST-T异常及心律不整。

2. 神经系统

(1)感觉神经及感受器变化。视觉感受器老化导致调节功能降低，如老花眼、老年性白内障。由于角膜及晶体屈光能力变化，眼的远近调节能力降低。另外，暗适应能力减弱及视野变小也可见于年龄较长的老年人。听觉老化主要与内耳的耳蜗管萎缩、螺旋神经节萎缩、内淋巴畸变及底膜萎缩等改变，以及大脑皮质神经细胞，尤其听觉中枢的神经细胞退化有关。味觉老化多表现为盐味阈值增高，此与舌味蕾减少及鼓索神经和舌咽神经传导功能减低所致。

(2)脑的老化。脑细胞老化表现为不同部位老化不同,以额上回最明显,次为中央前回及视中枢纹状区,再次为中央后回。有报道,80岁老年人额上回脑细胞数可减少50%,神经细胞突触数减少。脑细胞内脂褐质增加。随年龄增加,脑萎缩逐渐明显。亚细胞结构出现神经细丝及神经微管聚集,粗面内质网老化。细胞核的DNA肽链断裂导致DNA损伤,而修复能力减低。突触前膜的囊泡内储存的递质,如Ach、NE、DA、5-HT及GABA均减少,且翻译出现障碍。突触后膜的受体数减少,影响信息传导。由于脑的老化影响神经系统的调控功能,尤以下丘脑为甚。由于调节应激反应的功能减低,促使生理功能老化,精神及情绪的改变。另外由于下丘脑与内分泌系统,尤其与垂体相关,促使内分泌功能老化。随年龄增加脑血流量递减,导致脑能量储备减少,直接影响脑功能,如智能,其中尤以学习及记忆功能,感觉功能及运动功能均减低。因此,老年人表现适应能力减低,易出现意外、突然虚脱等。

(3)脊髓老化。人至70岁左右脊髓神经细胞大都出现退行变性,由于后索及后根退行变性明显,致使感觉功能出现不同程度的传导速度降低。腱反射,尤以深部腱反射,如腹壁反射、跟腱反射均减弱,甚至消失。而病理反射反增加,如Rossolimo氏征、Hoffmann氏征、掌颌反射等。感觉神经方面触觉及温觉减低,且震动觉阈值也增高。脑脊液量较一般成人多,且脑脊液内蛋白质含量也增高,主要是球蛋白LDH及GOT均增加。

3. 呼吸系统

胸廓变形,随年龄增加,胸廓前后径增加。鼻道呈凸字形,致通气受阻,老人经常经口呼吸,致易发生口干,同时失去鼻的异样作用及上呼吸道的防御作用,并影响通气效应。

喉头上皮角化并可见间质水肿,致使喉头防御功能减低。声带萎缩,因此老年人发音变细变低。

气管粘膜可发生鳞状上皮复层化,粘膜固有层肉芽形成,纤维化发生透明性变。导致支气管壁萎缩,支气管腔狭窄。支气管原纤维细胞转化为杯状细胞,这种细胞可分泌大量粘稠的白色粘液,致使老年人痰量增加,且难咯出。支气管软骨发生钙化。肺泡管扩张,肺泡扩大,Kohn氏孔扩张,肺泡中隔萎缩,致使发生老年性肺气肿。肺组织弹性减低,原因为肺间质胶原纤维及弹性纤维增加,甚至肥厚、断裂,导致肺组织变硬,从而弹性减低。肺泡间隔、肺泡内皮细胞基底膜的凝缩,弹力板及胶原增加,致使肺组织变硬。生理死腔增大,致残气量增加,致肺功能减低,如肺活量可减少40%左右。呼吸节律方面,老年人常见短暂性呼吸中止及周期性深呼吸,因此耗氧量减少,且吸入氧在肺内分布不均,最大通气量仅为青少年的60%。原因为肺泡呼吸面积减少,气体交换的弥散功能减低,耗氧量减低,致使动脉血中氧分压(PaO_2)减低。

此外肺动脉硬化,肺静脉及细小静脉的内膜胶原细胞增加对肺功能减低有一定的影响。

肺表面活性物质的主要作用为降低肺泡表面张力,可减少呼吸气阻力、肺泡液生成及吸气肌作功,因此可稳定肺泡内压。老年人这种物质含量减少。肺表面活性物质主要为磷脂质(80%),胆固醇(8%),其它为磷脂酰乙醇胺及载体蛋白等。

4. 泌尿系统

肾功能的储备较高,成人仅需两侧肾的1/4功能,即可维持机体的需要。随年龄增加至80岁左右,肾单位可减少30%~40%,再合并肾动脉硬化易导致肾代偿能力、肾小球滤过率、有效肾血浆流量、排泻酸的负荷能力、肾小管的重吸收功能及对抗利尿激素的反应性等均降低,并导致肌酐清除率及尿比重减低,血中尿素氮升高, β_2 -微球蛋白增高。

膀胱肌萎缩,致使膀胱容积减少,老年易出现尿频、尿失禁。另外膀胱括约肌也可发生萎缩,致使功能减弱更促使出现尿频及尿失禁。

肾的内分泌功能,除排泄功能外肾尚有内分泌功能、肾素由肾小球的人球小动脉之球旁细胞分泌、少量由致密斑、球外系膜细胞及出球小动脉壁细胞分泌。肾素可促血管紧张素Ⅱ生成。随增殖肾素活性逐减,导致醛固酮减少,水和钠离子失衡,使血流量改变。促红细胞生成素产生于肾皮质入球小动脉的球旁细胞,是一种糖蛋白。随增龄至老年,这种物质生成减少,致使红细胞生成及成熟均减少,易发生贫血。肾激肽由肝的激肽原通过肾小球旁细胞分泌的激肽释放酶作用后转变而成。老年人肾激肽产生减少,易出现肾小动脉收缩,肾血流量减少,致使水及钠排泄障碍。前列腺素的分泌在全身分布较广,在肾间质细胞和集合管也可分泌前列腺素 PGA_2 、 PGE_2 和 PGE_{2a} 。老年人分泌减少,易导致血管收缩及血流量减少。

5. 消化系统

牙齿。随增龄齿龈及齿根萎缩,导致齿易脱落。老年易发生口干,此与唾液腺分泌唾液减少有关。另外由于鼻道凸形变,呼吸不畅,易开口呼吸也易导致口干。高年老人可出现吞咽时间及食物通过食道的时间均延长,此与食管上段及下段肌收缩力减弱,食道蠕动减慢有关。

食物消化及吸收功能均减低,如胃游离盐酸及总酸度均减低,各种消化酶、如唾液中淀粉酶、胃蛋白酶、胰淀粉酶、胰蛋白酶、胰脂肪酶等分泌均减少导致食物的消化及吸收不良。另外与肠管动脉粥样硬化及对含硫氨基酸,如蛋氨酸吸收增加也有关。人至老年胃粘膜可出现肠粘膜上皮化生,导致萎缩性胃炎。

6. 肝胆系统及胰

肝血流量减少可达 40%~45%,原因尚有争论。有的认为与心搏出量减少有关,另外认为主要由于肝容量随增龄减少,与心搏出量无关。肝合成白蛋白的功能减低,致使血清中白蛋白减少。肝的解毒功能降低,药物代谢速度减慢,药物灭活与排出减慢,因此老年用药应慎重考虑药用量。肝受损后,肝代偿功能差。

胆囊及胆管壁变厚,弹性降低。但有的老年人胆囊壁薄而大,壁厚者则胆囊容积小。胆汁量少而稠,含胆固醇多,因此易形成胆石。

Oddi 氏括约肌易发生腺瘤样变化,致使胆汁排出受阻。

胰腺的外分泌功能的腺细胞减少,弥漫性纤维化增生、微脂肪粒沉着、酶原颗粒减少、胰腺管周围组织增生,压迫胰腺管等随龄的改变,导致胰液分泌减少。胰岛素原分泌增加,可能由于在未合成胰岛素前,胰岛素原即被释放至血中,老年人血中胰岛素浓度并不低。

7. 内分泌系统

垂体随增龄发生质及量的改变,体积减少约 30%,激素合成及代谢出现随增龄的变化。下丘脑周围各核内的肽能性神经元有多巴胺神经元,分泌多巴胺(DA),随年龄增加。某些脑区,DA 丧失,单胺代谢酶类活性减低,因此 DA 改变最明显,导致下丘脑 DA 减少。

胸腺素由胸腺分泌,调控免疫系统发育及功能。人至老年胸腺萎缩,致使胸腺素分泌减少。前列腺素,人至老年 PG_1 减少,促使动脉硬化。

性腺随增龄功能逐减,功能减退致使分泌雌激素及睾丸酮均减少,导致男女性老年人更年期综合征,但男性至高龄尚保留精子生成功能。

甲状腺各种激素由于合成及分泌减少,导致血中 T_3 、 T_4 促甲状腺激素均减少。但由于 T_4 脱碘作用随增龄而增加,因此血中 T_3 减少并不明显。促甲状腺激素减少与其它因素共同促使老化加速。近年报道甲状腺对脑的高级神经活动,如学习、记忆等智能相关密切,因此,老年人脑的老化与甲状腺素分泌减少相关。

心脏内分泌系统包括心钠素、肾素血管紧张素系统、神经肽酪氨酸、降钙素基因相关肽等

心脏神经递质,内皮舒张因子和收缩因子等内皮激素,随增龄心钠素逐渐减低。心源性肽类激素分泌功能减退。动物实验证明大鼠至老年期局部血管紧张度逐渐减低。

8. 血液系统

随增龄红细胞对血红蛋白的合成、转运及保存的功能均减弱,导致血红蛋白的含量减少,而血球容积则增高。红细胞脆性随增龄逐增,铁蛋白也增加。骨髓部分红髓被黄髓代替,红细胞摄取铁的能力减低,且参与红细胞酵解代谢的2,3-二磷酸甘油酸支路减少。白细胞与淋巴细胞的总数随增龄无明显变化。而粒细胞及单核细胞的变化则不恒定。淋巴细胞的亚群随增龄可见某些变化,如T细胞之辅助T细胞功能减退,因此抗体生成减少。由于T细胞的物理及化学性质出现明显变化,影响T细胞功能,T细胞膜的受体减少,表面抗原的密度减低,常出现异常抗原;淋巴因子生成减少,如IL-2(白细胞介素2)、IL-3、生长因子、 γ -干扰素等的生成均减少。B细胞变化不明显,但各种免疫球蛋白分布出现改变,如IgG、IgA均增高,IgM则减低。主要表现为T细胞减少并伴随自身抗体生成增加。因此,易发生自身免疫性疾病。

9. 运动系统——肌肉及骨关节

肌细胞内水分随增龄而减少,肌细胞间水分增加,导致肌细胞萎缩及肌肉弹性降低,表现为肌肉功能减弱。由于老化,肌组织间纤维组织增生及肌腱韧带萎缩加重肌肉功能减弱。

骨的生成和吸收之间呈负平衡,导致骨质疏松,表现为骨皮质变薄,骨小梁减少且细、骨小梁的钙沉着也减少,这种骨质易发生骨折。

骨关节由于骨质疏松,关节周围肌腱韧带萎缩,致使骨关节活动范围受限,灵活性差,有的老人可见关节腔(如膝关节)内出现碎骨小片,因膝关节活动易发生疼痛,影响老年人下肢运动的灵活性。

10. 免疫功能

免疫功能老化主要涉及骨髓及胸腺的老化。老化最初表现为胸腺皮质的淋巴细胞及胸腺的上皮细胞丢失,使T细胞致活成熟的微环境丢失,影响T细胞的成熟。未成熟的免疫细胞T细胞及B细胞在胸腺及外周血内增加。

巨噬细胞最先接触抗原,若巨噬细胞出现缺陷,虽然T细胞及B细胞功能正常,仍可使免疫功能出现缺陷,原因为巨噬细胞参与淋巴细胞增殖、抗体生成及吞噬微生物。

T细胞亚群之间比例无明显变化,但亚群的分布出现异常,如Ts(抑制T细胞)增加、Th(辅助T细胞)减少,不成熟的T细胞增加,但也有报道与此不同,即Ts减少、Th增加,可能由于动物种属不同,反应不同。

T细胞的酶系统随增龄cAMP增加,cGMP减低,提示腺苷酸环化酶及鸟苷酸环化酶活性增加及降低,异-5'-核苷酸酶活性降低。老年大鼠可见脾细胞的嘌呤核苷酸酶活性降低,致使DNA修复酶活性降低。

以上总的提示,老年人的细胞免疫功能减低。

体液免疫,免疫球蛋白总量无变化,但免疫球蛋白分布随增龄IgA及IgG增加,IgM则减少,天然抗体减少。自身抗体如甲状腺球蛋白抗体、抗自身核酸抗体、平滑肌抗体、线粒体抗体、淋巴细胞抗体及胃壁细胞抗体随增龄逐渐增加。另外,单株细胞系统免疫球蛋白也增加。提示B细胞免疫功能调节发生紊乱,此与Th增加,Ts减少也相关。

淋巴因子,如生长因子、IL-2、IL-3均随增龄逐减。

微量元素与免疫功能、锌(Zn)在体内减低时可使T细胞活性减弱,IgG减少。因锌可增加胸腺素的活性。锰(Mn)为抗体生成的必需物质,可增强白细胞及巨噬细胞的活性。铜(Cu)可