

XIANDAI LAONIAN ZHONGLIUXUE

现代老年肿瘤学

● 盛立军 徐忠法 安玉姬 主编



 山东科学技术出版社
www.lkj.com.cn

现代老年肿瘤学

主编 盛立军

 山东科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

现代老年肿瘤学/盛立军,徐忠法,安玉姬主编. — 济南: 山东科学技术出版社, 2017.3

ISBN 978 - 7 - 5331 - 8284 - 7

I. ①现… II. ①盛… ②徐… ③安… III. ①老年病学—肿瘤学 IV. ①R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 128750 号

现代老年肿瘤学

盛立军 徐忠法 安玉姬 主编

主管单位: 山东出版传媒股份有限公司

出 版 者: 山东科学技术出版社

地址: 济南市玉函路 16 号

邮编: 250002 电话: (0531) 82098088

网址: www.lkj.com.cn

电子邮件: sdkj@sdpress.com.cn

发 行 者: 山东科学技术出版社

地址: 济南市玉函路 16 号

邮编: 250002 电话: (0531) 82098071

印 刷 者: 山东人民印刷厂泰安厂

地址: 泰安市灵山大街东首

邮编: 271000 电话: (0538) 6119320

开本: 787mm × 1092mm 1/16

印张: 19

字数: 380 千

册数: 1 - 800

版次: 2017 年 3 月第 1 版 2017 年 3 月第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 5331 - 8284 - 7

定价: 68.00 元

主 编 盛立军 徐忠法 安玉姬

副主编 孙亚红 任国华 何伟娜

编 者(按姓氏笔画为序)

牛茂盛 毛红艳 冯 斌 毕玉莉

刘继红 孙 伟 吕宝玉 吴孟孟

李慧颖 宋鹏远 张亚非 张卫华

张 振 庞 敏 侯玉晓 高继锋

盛 巍 盛 蕾 戚淑梅 常 静

程绍梅 鲁守堂

序

老年患者已成为肿瘤治疗不可忽视的群体。流行病学数据显示,60岁以上的人群中肿瘤的发病率已超过1%,60岁以上的肿瘤患者已占到肿瘤总患者的50%以上。近年来,肿瘤的各种治疗方法均取得了较大进展,在大幅度提高肿瘤治疗疗效的同时也延长了患者的生存时间。然而审视既往的临床试验,绝大多数研究将70岁及以上年龄人群列为排除标准,一是因为老年人合并疾病较多,器官功能降低,对治疗的耐受性差;二是认为这部分人群预计生存期短,治疗的风险性高。也就是说,我们临床常用治疗指南的制订依据中并没有涵盖这部分人群。因此,临床工作中存在不同程度的治疗不足或治疗过度现象。实际生活中,即使是同一年龄组的老年人,其机体功能也有很大的差异。

为了探索老年肿瘤患者的特点及诊治进展,盛立军、徐忠法、安玉姬几位同道主编了《现代老年肿瘤学》,组织多学科不同专业的医生们查阅了大量的文献,分析老年人的特殊功能状况与治疗的相关性,真正做到治疗有证可循,在保障生命延长的同时最大限度提高生活质量,体现生命的尊严。全书详细介绍了老年肿瘤学的现状和发展、衰老与肿瘤发生的关系、抗肿瘤药物在老年人群的代谢特点、老年肿瘤患者的综合评估和综合治疗方法,同时提出了老年人群的准确评估应成为老年肿瘤患者治疗的必要前提。老年肿瘤患者兼具老年人和肿瘤患者的双重特性,在肿瘤群体中身份特殊。首先,老年患者普遍存在进行性器官功能下降、多种慢性疾病共存、疾病隐匿不典型、药物耐受性及治疗反应性均较差等特殊特性。其次,作为肿瘤患者,体质及病情不同使得个体差异明显,如放化疗等治疗手段所致毒副作用、肿瘤所致恶病质、不易配合且心理波动大、焦虑抑郁等情况。老年肿瘤患者普遍预期寿命受限,以提升患者生活质量为核心的康复治疗不可或缺。部分预期寿命较短的老年肿瘤患者,如何缓解疼痛,并控制其他不适症状,解决患者精神、心理和社会适应力等方面的问题,提高其生活质量,比传统抗肿瘤治疗本身更为重要。

本书的出版为广大肿瘤临床工作者提供了深入认知老年肿瘤的参考,为更加合理地选择治疗策略提供了科学依据。但由于肿瘤学研究发展迅速,理论知识更新较快,不足或缺陷在所难免,恳请大家批评指正!

社会人口在老龄化,每个人都将步入老年,关爱老年人,关注老年肿瘤,义不容辞。
祝天下老年人幸福安康!



2016.8.1

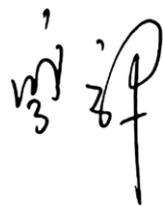
前 言

随着社会的发展,全球人口已经进入老龄化。恶性肿瘤是一组与年龄密切相关的疾病,80%的肿瘤死亡也发生于 ≥ 65 岁年龄组。伴随着世界人口老龄化的进程,预计老年肿瘤的发病率和死亡率会进一步提高。现代老年肿瘤学面临着巨大挑战。其关键问题是,生理年龄与器官功能之间的差异。老年人的恶性肿瘤在临床特点和治疗方面与其他人群有所不同,不仅更需要多学科共同参与的综合性治疗,还要根据自身疾病和生理功能程度制订个体化治疗方案;随着年龄的增加,参加临床研究的老年患者比例越来越低,缺乏老年肿瘤治疗的循证依据。临床经验告诉我们,不能单纯从年龄上限制老年患者使用有效的药物,但应避免应用明显影响生活质量且没有生存获益的治疗手段。

如何治疗老年肿瘤患者这一特殊人群是临床医务工作者面临的现实问题。首先,我们应了解老年肿瘤的发病特点及病理生理;其次,根据患者的功能状态、合并疾病及预期寿命对其进行充分评估,然后才能制订恰当的治疗策略。本书从肿瘤与衰老的关系入手,探讨了其发生机制,阐述了老年肿瘤学的现状和发展,老年肿瘤患者的生理、病理,药物代谢动力学特点及易发生的特殊临床现象,抗肿瘤药物在老年人群的代谢特点,老年肿瘤患者的综合评估和综合治疗,涉及老年肿瘤的化疗、放疗、微创治疗及老年肿瘤患者的营养学、癌痛管理及心理康复等内容。紧扣老年人的病理生理特点,详述了老年人群常见的肺癌、胃癌、食管癌、结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、淋巴瘤、肾癌、恶性黑素瘤、妇科肿瘤等疾病特点和临床表现、诊断方法、分期、标准诊疗、防治康复措施及新疗法的应用,以冀为老年肿瘤的治疗提供理论依据和临床指导。

老年肿瘤学相对其他学科,属于较年轻学科,起步较晚,还需大量临床研究的归纳总结。本书的编写组织了一批临床一线的专家学者,还有部分初出茅庐而又才华横溢的青年医生,虽然查阅了大量文献资料,但由于肿瘤诊治技术水平的快速发展,本书在理论观点及新进展方面难免存在疏漏和缺陷,恳请同道和广大读者对本书提出意见和建议,以便修改。

本书的出版得到了专注于老年肿瘤诊治各位同道的大力支持,尤其是于金明院士在百忙之中为本书作序,并提出了许多指导性建议,在此一并表示感谢。



2016.8.1

目 录

第一章 衰老与肿瘤	1
一、细胞衰老	1
二、端粒和端粒酶	2
三、氧化应激	3
四、热量限制	4
五、老年肿瘤的新挑战	5
第二章 老年肿瘤流行病学	6
一、老年患者的界定	7
二、老年肿瘤发病率及死亡率与年龄的关系变化	7
三、老年肿瘤发病率与性别的关系	8
四、老年肿瘤的发病与地域的关系	11
五、恶性肿瘤在其他方面的差异	13
六、肿瘤流行病学的其他研究方法	13
七、流行病学的研究对老年肿瘤防治的影响	14
八、结论	17
第三章 老年肿瘤综合评估	18
一、老年肿瘤综合评估的概念、历史沿革、现状	18
二、老年肿瘤综合评估的目的和意义	19
三、老年肿瘤综合评估的实施	20
第四章 化疗药物的药代动力学	37
一、总论	37
二、静脉化疗药	38
三、口服化疗药	42

四、结论	44
第五章 老年肿瘤与营养	46
一、老年肿瘤患者的营养概况	46
二、老年肿瘤患者营养不良的原因	46
三、肿瘤患者的营养风险筛查及评定	48
四、肿瘤患者的营养治疗	49
五、营养支持治疗方法	52
第六章 老年肿瘤学外科治疗	57
一、肿瘤手术治疗的原则	57
二、肿瘤手术治疗的适应证与禁忌证	58
三、老年肿瘤患者外科治疗及手术风险评估	59
四、展望	61
第七章 老年肿瘤化疗	63
一、老年肿瘤的临床特点	63
二、老年期机体主要病理生理特点	64
三、老年人药物代谢动力学	64
四、老年肿瘤患者的临床特点与化疗相关性	64
五、老年人化疗的适应证	65
六、化疗耐受性评估	65
七、化疗方案选择及监控	66
八、老年人化疗的用药特点	67
九、老年患者常见化疗药物的毒性	68
第八章 老年肿瘤放射治疗	70
一、放射治疗在肿瘤临床的应用	70
二、老年肿瘤的特点及并发症防治	75
第九章 老年肿瘤的微创治疗	78
一、恶性肿瘤的治疗现状	78
二、微创治疗的概况	78
三、主要微创治疗技术	80
四、微创治疗的发展趋势	85

五、存在问题	88
六、展望	88
第十章 老年肿瘤靶向治疗	90
一、抗表皮生长因子受体(EGFR)为靶点的分子靶向药物	91
二、抗肿瘤血管生成成为靶点的分子靶向药物	94
三、多靶点靶向药物	95
四、其他靶向药物	97
五、展望	98
第十一章 生物免疫治疗	100
一、概论	100
二、肿瘤生物治疗技术	100
第十二章 老年肿瘤的中医药治疗	109
一、老年人的中医生理特点	109
二、老年人的中医病理特点	109
三、老年恶性肿瘤的病因病机	110
四、老年恶性肿瘤的治疗原则	110
五、老年恶性肿瘤的中医中药治疗	111
第十三章 老年肿瘤的多学科综合诊疗	115
一、多学科综合诊疗概述	115
二、多学科综合诊疗的组成及工作模式	116
三、老年肿瘤的多学科综合诊疗	118
第十四章 老年癌痛	120
一、老年癌痛的诊治现状	120
二、老年癌痛的特点	121
三、老年患者止痛药物药代动力学的主要特点	122
四、老年癌痛的评估	123
五、老年癌痛的止痛治疗	125
第十五章 老年肿瘤心理学	129
一、老年癌症患者常见的心理问题及干预	129

二、老年癌症患者常见的精神障碍及治疗	131
第十六章 老年肿瘤患者护理	135
一、心理护理	135
二、饮食护理	136
三、睡眠的护理	136
四、安全护理	136
五、化疗患者护理	136
六、放疗患者的护理	137
七、老年人血管保护	137
八、用药指导	138
九、疼痛的护理	139
第十七章 老年肺癌	140
一、流行病学	140
二、病理生理特点及病因学	140
三、临床表现	144
四、诊断与鉴别诊断	146
五、肺癌的治疗	149
六、预后	159
七、预防、普查与随访	159
第十八章 老年胃癌	162
一、流行病学	162
二、病理生理特点及病因学	162
三、临床表现	162
四、诊断与鉴别诊断	163
五、治疗	163
六、预后	173
七、预防、普查及随访	173
第十九章 老年结直肠癌	176
一、流行病学	176
二、病理生理特点及病因学	176
三、临床表现	177

四、诊断和鉴别诊断	177
五、治疗	178
六、预后	186
七、预防、普查及随访	187
第二十章 老年食管癌	189
一、流行病学	189
二、病因学及病理生理特点	189
三、临床表现	190
四、诊断与鉴别诊断	191
五、治疗	192
六、预后	194
七、预防、普查及随访	194
第二十一章 老年乳腺癌	196
一、流行病学	196
二、病理生理特点及病因学	197
三、临床表现	199
四、诊断与鉴别诊断	201
五、老年乳腺癌的治疗	202
六、预后	209
七、预防、普查及随访	209
第二十二章 老年淋巴瘤	212
一、流行病学	212
二、病理类型	212
三、临床特点、分期及预后风险评估	213
四、治疗	213
五、不同类型淋巴瘤的治疗	214
第二十三章 老年肾癌	217
一、流行病学	217
二、病理	217
三、分期	218
四、临床表现	219

五、辅助检查	219
六、鉴别诊断	221
七、治疗	221
八、预后及预后影响因素	223
九、随诊	224
第二十四章 老年前列腺癌	227
一、流行病学及病因学	227
二、病理生理特点	228
三、临床表现	229
四、诊断与鉴别诊断	229
五、前列腺癌治疗	232
六、前列腺癌预防、普查	236
七、前列腺癌随访	237
第二十五章 老年恶性黑色素瘤	241
一、流行病学	241
二、病因学	242
三、病理学特征与生物学行为	243
四、临床表现	244
五、诊断	245
六、治疗	245
七、预后	248
八、预防	249
九、小结	249
第二十六章 老年宫颈上皮内瘤变及宫颈癌	251
一、宫颈上皮内瘤变	251
二、子宫浸润癌	253
三、宫颈癌的治疗	256
第二十七章 老年卵巢癌	261
一、诊断	261
二、卵巢肿瘤组织学分类	263
三、卵巢恶性肿瘤分期	263

四、卵巢恶性肿瘤的处理原则	264
五、随访与监测	267
六、卵巢交界性肿瘤或低度潜在恶性肿瘤的处理	267
七、早期卵巢上皮性癌的处理	268
八、晚期卵巢上皮癌的处理	268
九、复发卵巢上皮癌的诊治与治疗	269
十、卵巢性索间质肿瘤的处理	271
第二十八章 老年皮肤癌	272
一、流行病学	272
二、病因学	273
三、病理分型	273
四、临床表现	274
五、诊断	275
六、治疗	276
七、预后	277
八、小结	278
第二十九章 老年膀胱癌	279
一、流行病学	279
二、危险因素与病因学	279
三、组织病理学	280
四、诊断	281
五、治疗	284
六、预后与随访	286

衰老与肿瘤

健康与长寿是生命科学永恒的主题,衰老是复杂生命过程的一个重要组成部分,是一切生物体必然发生的现象。许多研究发现衰老与许多疾病的发病机制有关,如糖尿病、动脉粥样硬化、肌肉萎缩退化、阿尔茨海默病以及肿瘤等,尤其是肿瘤,它是一类与衰老密切相关的疾病,其死亡率随年龄增加而升高,尤其在发达国家,60%以上的肿瘤患者为65岁以上的老年人,老年人发生肿瘤的危险是中青年人的11倍。由于老年人特殊的生理特性以及环境污染等原因,老年人患恶性肿瘤的发病率逐年上升,平均以每年3%~5%的速度增加。2007年我国每10万人口中约有276人新发恶性肿瘤,其中60岁以上老年人约占新发病例的60%。我国是世界人口最多的国家,第六次全国人口普查数据显示我国人口总数约13.6亿,其中60岁以上老年人口已超过2亿,约占全国人口总数的14.9%,我国已步入老龄化社会。因此,研究衰老对肿瘤发生、发展以及诊治的影响,为更好地认识肿瘤本质,进而为高龄患者选择最佳治疗方案具有极为重要的意义。

一、细胞衰老

随着研究的不断深入,分子生物学的不断发展,衰老的研究也从整体水平、器官水平逐渐走向细胞水平、分子水平和基因水平。细胞衰老是细胞在外在微环境变化及内在基因表达失调作用下脱离细胞周期后的一种相对稳定的状态,具有不可逆性,衰老的细胞虽然不能增殖,但仍具备代谢活性。众所周知,细胞衰老是机体衰老的基本单位,也是人类老年相关疾病发病的基础,如肿瘤的发生与细胞衰老密切相关,细胞衰老、DNA修复、细胞凋亡并称为抵抗肿瘤发生的三道防线。

对于细胞衰老的相关机制,众说纷纭,目前最为广泛接受的是两种相互交叉的信号传导途径:即p19ARF-p53和p16INK4a-Rb通路。

p19ARF-p53途径:p53是最常见的抑癌基因,其编码产物p53蛋白是关键性的肿瘤抑制因子,同时在诱导衰老方面起着决定性作用。在正常情况下,p53蛋白在人体细胞中含量很低,因其半衰期短,所以很难被监测,但在生长增殖细胞中,其含量可升高5~100倍以上。p53蛋白的主要功能是监控基因完整性,当细胞DNA遭到损害时,p53蛋白可活化p21基因转录,使细胞停滞于G₁期,同时抑制解链酶活性,与复制因子相互作用,参与

DNA 修复。如果修复失败, p53 蛋白则启动凋亡过程诱导细胞自杀, 防止有癌变倾向细胞形成, 从而防止细胞癌变。p53 蛋白在维持细胞生长及抑制恶性增殖中起重要作用, 因而被冠以“基因卫士”称号。

p16INK4a/pRb 途径: INK4a/ARF 基因位于人染色体 9p21, 是人类肿瘤常见基因失活位点, 该基因通过基因重叠编码两种抑癌蛋白: p16INK4a 和 p14ARF。Rb 基因是最早发现的肿瘤抑制基因, 其编码产物是 Rb 蛋白。研究发现, 在生长停滞期的细胞中, 仅表达高水平的非磷酸化的 Rb; 但在分裂增殖的细胞中, 却只含有磷酸化型的 Rb 蛋白。因此, Rb 蛋白的磷酸化修饰作用对细胞生长、分化起着非常重要的调节作用。p16 对 pRb 具有正向调节作用, 可以通过特殊的信号通路发挥肿瘤抑制剂的作用, 并且 p16 也能阻断由 p53 失活导致衰老逆转, 此外, p16 还参与 Ras 相关细胞衰老的调节。总之, p16INK4a 基因不仅启动细胞衰老过程, 更重要的是作为关键调节基因, 通过 Rb 的参与, 诱导细胞周期停顿而发挥其重要功能。尽管上述研究表明体内的细胞衰老是一种重要的抗肿瘤防卫机制, 但是由于衰老细胞仍有基本代谢存在, 可以产生各种活性蛋白、细胞炎性因子以及上皮生长因子, 这些物质不断积累可能破坏组织微环境, 直接或者间接对组织细胞造成损害, 可能对肿瘤发生产生促进作用, 甚至诱导细胞恶性增殖。

随着肿瘤与衰老相关研究的不断深入, 两者的相互关系日趋明朗。肿瘤的发生、发展和衰老关系密切, Rb、p53 等抑癌基因是细胞衰老和肿瘤发生的关键效应物, 也是细胞衰老遗传控制程序中的主要环节, 因此, 对衰老细胞中 Rb、p53 等抑癌基因进行活性检测将有助于对肿瘤和细胞衰老的筛查和诊断, 为我们及时有效的预防癌症、治疗癌症、对抗衰老带来新的希望。此外, 肿瘤细胞虽然具有无限增殖的永生能力, 但在一定条件下(如遗传学操作、化疗药物作用、电离辐射等) 肿瘤细胞可被诱导而进入衰老状态, 所以恢复肿瘤细胞的衰老通路也已成为目前肿瘤治疗研究的热点。

二、端粒和端粒酶

近年来, 端粒和端粒酶(Telomerase) 的发现, 使有关衰老和肿瘤的研究有了长足的进展, 研究显示人类端粒酶与恶性肿瘤的发生和人的衰老之间具有非常密切的关系。

端粒是真核细胞染色体末端的串联重复 DNA 序列和端粒蛋白的复合体, 具有独特的帽状结构, 能保持染色体结构的完整性, 同时也是细胞生存期限的关键调控因子。端粒的主要作用在于防止染色体重组、融合、降解等变化, 从而维持染色体的完整性、稳定性。所有以上功能的实现主要依赖于端粒的结构完整与长度维持。端粒是线性 DNA, 由于 DNA 酶不能复制线性 DNA 的末端, 因此它的末端会伴随周期性的复制过程而逐渐变短。基于以上末端复制特点, 端粒会随着细胞分裂逐渐缩短, 每分裂 1 次缩短 50 ~ 100 hp, 端粒缩短到其临界长度时, 就会导致细胞衰老甚至死亡, 因此, 端粒缩短是细胞衰老的标志, 正常真核细胞的端粒可被称作“生命之钟”。

端粒酶是一种由 RNA 和蛋白质构成的特殊的反转录酶, 它通过在染色体末端添加端粒序列, 从而使端粒能够固定在某个特定长度, 由此可见, 端粒酶在端粒长度的调控中起到了关键作用。绝大多数正常体细胞端粒酶呈阴性且端粒较长, 但在某些细胞(如外

周血单核细胞、成纤维细胞、干细胞及恶性肿瘤细胞等)中,细胞生长增殖快,故其端粒缩短也快,直到临界长度时,为维持染色体末端的端粒稳定,此时会伴随端粒酶的激活,发挥端粒的延长作用,使端粒固定一定长度,不再缩短,因此,这些细胞成为不死细胞,或者叫做永生化细胞。相关研究表明,端粒酶的激活可能是体细胞向肿瘤转变的关键步骤,是细胞癌的早期事件。80%以上的恶性肿瘤和大多数永生化细胞中端粒酶异常激活,且在 这些细胞中存在稳定的端粒。这样的研究结果在乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌等肿瘤中得到证实。并且研究人员发现,15%以上的癌前病变也可以检测到端粒酶活性。端粒稳定和端粒酶激活是肿瘤细胞逐渐演变的必需条件,所以端粒酶作为广谱的肿瘤分子标记物的观点已经被人们普遍接受。端粒和端粒酶在肿瘤干细胞中的生物表达是治疗肿瘤的理想靶,端粒酶成为靶向治疗的目标也就是很自然的事情了,已有科学家证明 siRNA (shurinterfering RNA) 能够有效抑制肿瘤细胞中的端粒活性。针对于此可实现肿瘤的提早明确诊断和及时合理诊治。

随着社会与科技的发展,端粒、端粒酶的发现及相关研究的深入,将人类对衰老、肿瘤的认识带入了一个崭新的时代。端粒及端粒酶也将在防治衰老、延长寿命以及肿瘤诊断和治疗等方面做出巨大的贡献。

三、氧化应激

1937年,M. S. Kharasch 第一次发现了自由基的过氧化效应之后,自由基在生物学和医学中的理论研究及临床应用等方面的作用就受到人们的普遍关注。自由基(Free radical)是指含有一个或一个以上不成对电子的任何分子或离子,主要由化合物中共价键的断裂所致,是人体生命活动中多种生化反应的中间代谢产物。线粒体是机体生成能量主要场所,同时也是产生自由基的主要场所,故自由基是生物氧化的副产品。常见的自由基有氧离子自由基(O_2^-)、过氧化羟基自由基(OH)等。1973年 Tappel 提出:自由基的产生可以引起自由基的连锁反应,导致膜损伤及生物分子交联,引起酶活性降低、核酸代谢异常、膜功能障碍、脂褐素堆积,从而引起细胞整合性下降,最终导致机体的衰老和死亡。

虽然机体内每时每刻产生着自由基,但是同时存在着清除自由基的抗氧化平衡体系。在通常的情况下,一个人在25岁以前,其体内产生自由基的促氧化剂和清除自由基的抗氧化剂是处在一种动态平衡之中。但是在内外环境等有害因素、疾病和衰老状态的影响下,体内活性氧自由基会不断产生而清除能力明显下降,由此而产生活性氧物质对细胞蛋白质、糖类和脂质造成损害,引起细胞大分子的氧化损伤,最终导致机体的氧化与抗氧化功能失衡,就产生了氧化应激。首先,自由基对蛋白质的损伤是对机体造成的最重要的危害,因为自由基可直接使蛋白质氧化引起蛋白质交联变性,这是衰老形成的重要原因之一。产生的后果主要有:①可使酶蛋白失活成为另一种催化错误反应的酶;②出现某些具有异质性的蛋白质,从而引起自身免疫反应的靶子;③自由基可使结缔组织结构蛋白发生广泛交联,使其物理、化学性质发生改变,导致血液和组织间的交换减少,使其中的器官组织加速衰老、退化,同时这些变性使结缔组织原有的功能也部分甚至全部丧失了。其次,自由基通过氧化使核糖、脱氧核糖形成脱氢自由基,导致DNA主链

断裂或碱基破坏,还可使细胞膜寡聚糖链中糖分子羟基氧化生成不饱和的羰基或聚合成双聚物,从而破坏细胞膜上的多糖结构,影响细胞功能的发挥,如影响脑脊液中的多糖,从而影响大脑的正常功能。再者,脂质中的多不饱和脂肪酸含有多个双键,化学性质最易受自由基的破坏发生氧化反应。其中磷脂富含多不饱和脂肪酸又是构成生物膜的重要部分,受自由基破坏后严重影响膜的各种生理功能,引起细胞功能的极大紊乱。此外,自由基尚可引起 DNA 螺旋的分离、断裂及碱基对变形,氧自由基还可直接诱导细胞凋亡。细胞的氧化应激失衡会产生过量的自由基,自由基的积累不仅能够损伤 DNA、蛋白质及脂质等,并可能诱发癌变,此外,自由基还可以作为细胞分裂的激动剂,促进细胞核 DNA 的突变及细胞的分裂,使细胞过度生长分化则亦可以引起癌症的发生。

除了末端复制问题造成的端粒缩短外,氧化应激也加速端粒缩短,其机制是端粒 DNA 的碱基 G 被氧化,引起端粒在非复制条件下断裂缩短;并且机体修复端粒的能力比修复基因能力差很多,其时间也较长。端粒损伤修复能力差的原因,可能是端粒 t 环结构妨碍了修复蛋白质接近端粒单链损伤处,使其难以发挥修复作用。氧化应激可以加速端粒缩短,从而加快细胞衰老与死亡,抗氧化剂则减少端粒缩短,延缓细胞衰老进程。因此研究氧化应激对端粒和端粒酶的影响、作用机制是揭示细胞衰老过程的一个重要方面,对延缓细胞衰老和抑制肿瘤发生有一定的意义。

四、热量限制

自 1935 年 McCay 等发现适度限食可以延长大鼠寿限(life span) 以来,热量限制延缓衰老的研究已有近 80 年的历史,至今仍是老年学和老年医学研究的热点。

许多实验不断证实,啮齿类动物从幼年开始,每天限制正常摄食量的 30% ~ 50%, 不但 not 引起营养不良,还可以比正常摄食组延长 30% ~ 50% 的平均和最高寿命;同时发现热量限制(caloric restriction) 不仅能延缓衰老,维持许多年轻时的生理状态,并且延缓和预防一些与年龄相关疾病发生发展。减少膳食中热量摄入而产生的这些现象被统称为热量限制延缓衰老作用。随着对热量限制与能量代谢关系研究的不断深入,从生物化学角度进一步提出了能量代谢途径改变可能是热量限制延缓衰老作用基础的观点。在长期热量限制生活期间,热量限制大鼠平均 24 小时血糖水平比正常摄食组减少 13 ~ 21 mg/dl; 血浆胰岛素水平明显低于正常摄食组,其变化的范围依每天不同时间和不同年龄是正常摄食组的 22% ~ 63%, 但每单位非脂肪体质葡萄糖的利用率却和正常摄食组相同。这些结果表明,热量限制可以增高胰岛素的敏感性(insulin sensitivity) 和/或葡萄糖利用的有效性(glucose effectiveness)。由此, Masoro 提出了能量代谢途径的改变可能是热量限制延缓衰老作用基础的理论,该观点在热量限制酵母模型中亦得到证实。较低的葡萄糖含量(0.1% ~ 1.0%), 可以延长酵母的平均和最高寿限,而且发现在低葡萄糖水平生长的酵母比正常葡萄糖含量(2.0%) 组具有较高水平的代谢活力。热量限制延缓衰老原理是通过限制饮食中的能量摄入,可降低血糖、胰岛素及重组人胰岛素样生长因子(IGF₁) 水平,使非酶糖基化减弱,对胰岛素敏感性增强,降低大分子物质的氧化损伤,减少氧自由基的产生,增强免疫及氧化应激能力,最终达到防病抗衰老之目的。