

刘梓荣 王新德 赵夷年 主编

# 老年医学



民 卫 生 出 版 社

R592.1  
LZR

011978

08559

# 老年医学

刘梓荣 王新德 赵夷年 主编

编译者

(以姓氏笔划为序)



011978 /R592.1LZR

沈言修	沈莉贞	张林	张惠	张蕙芬
武永吉	单渊东	周光裕	周尚珏	周佩蓉
郑宝发	郑剑晖	赵夷年	郦筱能	钱贻简
	蒋式时	蒋国彦	蒋景文	

审校者

(以姓氏笔划为序)

王新德	左克明	朱成	刘梓荣	何慧德
张蕙芬	姜泗长	侯虞华	赵增翰	赵夷年

人民卫生出版社

本书书名系由魏文伯同志题字

**老 年 医 学**

刘梓荣 王新德 赵夷年主编

人民卫生出版社出版  
(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷  
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 33 $\frac{1}{2}$ 印张 4插页 764千字

1981年5月第1版第1次印刷

印数：1—13,300

统一书号：14048·3949 定价：3.50元

## 编译者的话

近年来由于世界各国经济的发展,卫生条件的改善,医疗技术的进步等多方面因素,使得人类寿命在延长,老年人口明显增加。研究人类机体衰老、生理、病理等基础理论,老年病的流行病学、临床、预防、保健、康复和护理以及老年人社会医学等问题的老年医学逐步发展成为医学科学中的一个专门学科。它的目的不但是为了让老年人延长寿命,而且要让他们在有生的晚年身心健康,充满活力和生活得更有意义,能为社会作出应有贡献。

解放后我国由于社会制度的变革,人民生活水平的提高以及医疗卫生条件的改善,人民的寿命也在延长,老年人口逐年增加。老年医学的研究和应用,对我们现在以及今后会更为需要,极应重视。目前国内还缺少较系统介绍老年医学的书籍,为此北京医院对这门学科有兴趣的同志,组织了院内外有经验的医务工作者,编译了这本《老年医学》。本书是以英国老年医学教授 J. C. Brocklehurst 主编的《老年医学和老年学教科书》(1978年版)为基础,并收集英、美、日等国老年医学专著或论文,进行编译和综述写成的。首都医院血液病科、中国人民解放军总医院耳鼻喉科、南京军区总医院、北京军区后勤卫生部、305医院以及中国科学院动物研究所有关同志参加了编译和审校,特此致谢。

由于我们对老年医学的知识了解得肤浅,又受翻译水平的限制,缺点和错误在所难免,希望读者批评指正。

编译者

1980年于北京

# 目 录

## 基础部分

第一章	组织与细胞的衰老	2
第二章	衰老的代谢及结构变化	13
第三章	衰老的学说	28
第四章	人类衰老的生态学	46
第五章	动脉粥样硬化与衰老	56
第六章	老年人生理和病理的变化过程	75
第七章	老年神经病理学	80

## 临床部分

第八章	老年医学临床实践的要点	102
第九章	老年人X线检查的特点	108
第十章	老年人血液生化指标及其解释	111
第十一章	机体内环境与老年变化	117
第十二章	老年人感染性疾病	124
<b>神经系统</b>		132
第十三章	老年人神经系统检查	132
第十四章	老年人急性脑血管供血不足	133
第十五章	老年人慢性脑血管供血不足	140
第十六章	老年人脑瘤	147
第十七章	衰老与锥体外系统	150
第十八章	老年人植物神经系统疾病	155
第十九章	老年人的其他神经系统疾病	165
第二十章	老年人脑电图	174
第二十一章	计算机X线断层扫描检查脑血管障碍	186
<b>特殊感觉器官</b>		188
第二十二章	眼的衰老	188
第二十三章	听觉系统的老年变化	196
<b>心血管系统</b>		205
第二十四章	老年人心脏疾病	205
第二十五章	老年人高血压	231
第二十六章	老年人心脏的无创性检查	236
第二十七章	老年人心脏起搏器的应用	244

第二十八章 退行性动脉疾病的临床	245
<b>呼吸系统</b>	251
第二十九章 老年人呼吸道疾病	251
<b>消化系统</b>	260
第三十章 老年人胃肠道症状的解释	260
第三十一章 老年人常见的消化道疾病	267
<b>内分泌系统</b>	276
第三十二章 老年人糖尿病	276
第三十三章 老年人垂体肾上腺轴	286
第三十四章 老年人甲状腺疾病	294
<b>泌尿系统</b>	307
第三十五章 老年人肾脏疾病	307
<b>血液系统</b>	313
第三十六章 衰老引起的血液变化	313
第三十七章 老年人贫血	319
第三十八章 异型(球)蛋白血症	331
第三十九章 老年人出血及凝血疾病	334
<b>恶性病变</b>	344
第四十章 老年人的免疫及血液恶性疾病	344
第四十一章 老年人的肿瘤	352
<b>骨骼肌肉系统</b>	358
第四十二章 骨的老年变化及骨代谢疾病	358
第四十三章 关节软骨的老年变化	367
第四十四章 老年人关节疾病	369
第四十五章 老年人肌病	385
第四十六章 老年人截肢的处理	388
<b>老年人外科、妇科及麻醉</b>	391
第四十七章 老年人外科	391
第四十八章 老年人妇科	400
第四十九章 老年人麻醉	411

## 老年人的特殊问题

第五十章 老年人营养	420
第五十一章 老年人跌倒	431
第五十二章 老年人尿失禁	436
第五十三章 老年人便秘及大便失禁	442
第五十四章 老年人褥疮	446
第五十五章 老年人药物治疗问题	451
第五十六章 老年人抗菌素的应用	467

第五十七章 脑功能与药物治疗·····	471
第五十八章 老年病的预防医学·····	492
第五十九章 老年变化的研究·····	496
附 录 老年人生理功能及实验室检查参考值·····	503

# 基 础 部 分



# 第一章 组织与细胞的衰老

## 目 录

引 言	2
动物整体老年变化的概念	3
一、遗传方面的证据	3
二、调节机理	3
(一) 神经机理	3
(二) 内分泌因素	4
(三) 内环境稳定	4
(四) 免疫功能	5
器官与组织的衰老	5
细胞的衰老	6
一、引言	6
二、细胞衰老与检测方法	6
(一) 活体内细胞的老年变化	6
(二) 培养条件下细胞株的衰老	7
(三) 单细胞生物	7
(四) 哺乳动物细胞培养	7
三、细胞器的衰老	9
(一) 核的改变	9
(二) 线粒体	10
(三) 内质网与高尔基体	10
(四) 细胞内色素(脂褐质)	10
四、年龄与酶的改变	11
五、细胞衰老的分子基础	11

## 引 言

关于衰老的基本过程，目前还没有被普遍接受的学说，尤其是各家所采用的实验方法很不相同，就很难将范围广泛的研究结果综合起来。

衰老的最终表现是死亡，个体的死亡除了饥饿以外，几乎都是由于心血管或神经系统的功能障碍。具体的死亡现象则是随机因素的结果，也就是意外事件或疾病影响到性命攸关的部位。也许并不存在特异的老年性疾病，但是某些组织中特殊细胞的衰老可以增加老年人对疾病的易感性。因此，研究衰老可能涉及整个动物的老年变化及死亡，或者涉及器官、细胞与细胞器及其组成分子的特异性老年变化。二者将分别叙述，但每一

个题目不作详尽的讨论。仅指出必须进一步研究的主要领域及在可能情况下将提出有关的综述性文献。

## 动物整体老年变化的概念

**一、遗传方面的证据** 有人主张以正统的进化论说明老年变化的起因。家族长寿的现象是众所周知的事实，Korenchevsky 综述了这一问题，并讨论了研究同卵孪生的意义。人群处于某些环境影响下，一生中可出现不利的特性，Medawar 以 Huntington 舞蹈病这种迟发的致命性遗传病为例作了理论性探讨。Williams 主张某些多向基因在不同年龄或环境中可以对机体产生相反的效果。长寿至少在某种程度上与遗传有关，这点并无争议。有人指出由于自然选择的结果，即使互不相干的老年变化过程也趋向于同时发生。因此当某种动物到达它的寿限时，某一特定器官的功能衰竭并不一定是衰老的原发因素。Burnet 认为遗传选择过程关系到分子修复机理的效能。

疾病的预防与治疗可以延长哺乳动物的寿命，而并不一定影响其老年变化过程。有特殊病理的近亲繁殖动物可以缩短寿命，而选育长寿的品种则能避免。目前常用调理饮食的方法来控制预期寿命。对非纯系大鼠，可以根据它对食物的喜好与早期的生长反应来预测其寿命。目前以为放射性损伤引起寿命缩短并非准确的生物衰老模型。

**二、调节机理** 老年变化现象是个体对环境的生理适应能力累进性减退，最终导致死亡。上节是从种族或个体的整体现象来探讨老年变化。下面将从细胞与分子生物学水平来探讨动物体内组织的衰老现象。并以此为根据提出许多描述或解释动物变老过程的假说。也提出了以某个重要器官的衰竭或几种器官的相互影响失灵来解释变老过程的各种假设。关键的是将病理性变化与自然的老年变化如何严格区别开来。

Korenchevsky 认为病理变化会受治疗的影响，而自然的老年变化却没有个体间的差异。他们的兴趣主要在于如何促进个体的健康的问题。他强调了“退行性变化的恶性循环”，即一个器官的功能往往随另一器官功能的衰竭而衰竭，这是老年病方面的特有现象。目前关于细胞功能机理的知识发展很快，有条件对细胞内各种功能的退化进行深入的探索，从而有希望延缓或终止这些过程。弄清楚这些退行性变化过程的生理部位在理论和实践中都有重要意义。在理论上它为阐明各种基本生理过程提供依据，在实践上它有可能为改善老年人的健康提供方法。

**(一) 神经机理** 中枢神经系统对各种动物的衰老都起着重要作用，一方面这是因为动物出生以后神经细胞不能再生，另一方面也是因为神经系统具有协调功能的基本特性。

一般承认有效神经元在一生中会不断损失，在高等动物中这一事实只是根据大脑某一部位细胞密度的测定。Rockstein 作了蜜蜂的总神经元数目测定，也指出它随年龄增长而减少。组织学观察说明神经元不能自我取代，因为从未见到过神经元的有丝分裂，放射自显影术也证实了这一概念。Still 在小鼠的整个妊娠期与哺乳期内用<sup>14</sup>C 甘氨酸饲养，然后测定其所生幼鼠的各器官中放射性强度，他发现所有细胞内的蛋白质都被标记上了，在 164 天时只有大脑仍有显著的放射性，在心、肺与骨骼肌中则较少。

过去研究认为，神经细胞变化随年龄的积累是为衰老过程中退行性变化的证据。特别认为神经节中脂褐质沉积是支持衰老的耗损学说的证据。但是，Henschen 指出，在不

活泼的细胞中所沉积的物质不宜一律都当作只是残渣，很有可能它们是代谢上有用的物质，由于细胞不活动而聚集起来。

老年动物中枢神经系统的功能减退，在智力上和生理的调节能力上都有表现。随着年龄增长而各种神经元数量递减，对此还有疑问。老年人的大脑往往比较小，但这几乎都是病理改变如动脉硬化的结果。Tomasch 等发现，人脑的许多部位细胞有所损失，但损失最快的时期是从出生后到成熟期之间，此后的损失则是轻微的。许多分歧可能来自从一个大器官中取样时在所难免的误差。人大脑皮层神经元的数量估计为  $2.6 \times 10^9$  至  $16.5 \times 10^9$  个 (Dayan)。Johnson 等将整个小鼠的脑组织固定后用超声打碎作神经元计数，幼年小鼠为  $5.5 \times 10^6$  个，在 24 个月以前无明显下降，此后迅速减少。动物达 29 个月时神经元计数减少至原来的  $\frac{1}{3}$ ，约  $2 \times 10^6$  个。实验小鼠存活到此年龄的少于 1%。神经元存活曲线与小鼠存活曲线的形态很相似。Johnson 等支持这样的结论：神经元不可逆的损失对衰老过程起重要作用，也影响总的预期寿命。这是个重要的现象，但很难证实。细胞的大量损失应当伴有相应的总脱氧核糖核酸 (DNA) 的减少，但是 Von Hahn 观察衰老过程的大鼠，在大脑的五个不同部位没有发现 DNA 的损失。本文作者发现不同年龄小鼠的脑中总 DNA 含量相当稳定，从 4 周至 3 年总 DNA 并无减少。这可能因为损失的神经元细胞被同等数量的其他细胞所取代，但是实验不能证实。用组织学方法观察上述的小鼠，未见神经细胞的破坏或被其他细胞所取代的现象。如果老年的神经细胞比较脆弱，那么 Johnson 等所发现的细胞的损失就可解释为制备细胞悬液时脆弱的细胞破坏较多所致，但这还缺乏证据。也许把注意力过于集中在神经细胞是错误的。有人认为衰老的改变可能是细胞外间隙或 DNA 结构改变的结果。最近有人研究指出，特定部位神经元或突触的选择性损失可能更为重要。

(二) 内分泌因素 衰老学说与内分泌系统密切相关主要有两点理由。一是历史性的，随着各种内分泌作用的阐明及有活性的激素制剂的供应，揭示出许多老年现象可能与内分泌功能的不足有关，对此可采用上述制剂而产生疗效。另一理由是分化，青春期开始，女子绝经与生育力降低等生物变化机理都由内分泌控制。这种按年龄的发展变化是可以预测的，衰老也是沿着同样的时间表发生，因此必然是有关的现象。近来，关于激素的作用方式已在细胞内的生化水平上进行了详细的研究。内分泌研究还包括它在体内的一切调控机理，这种机理有赖于化学介质的释放、转运与接受及随之而发生受体组织内受体活力的变化。

如果以为衰老是由于某一特殊内分泌系统功能衰竭的结果，而用失去的化学介质作替代疗法以期逆转老化过程，这种概念过于简单。现在已认识到好几种激素作用于同一靶组织时的相互关系。特殊器官的激素活性，例如肾上腺性腺复合体的变化可见于成熟期与衰老期。如果一个器官(如肾上腺)取代了另一个器官(如卵巢)的分泌功能，则难以从不同年龄组的实验结果进行推论分析。这种随着时间的进展而改变激素间相互关系的过程，在胚胎发育中的诱导系统是众所周知的，但它在衰老过程中的重要性有待阐明。

(三) 内环境稳定 内分泌与神经系统都与衰老的内环境稳定学说有关，衰老时内环境稳定的控制失常。Simm 用放血法处死动物，使内分泌与神经控制机理都处于应激状态下。实验表明，一定失血量后的死亡率与年龄呈对数关系，而死亡率的对数随年龄增高，而不是失血量与年龄之间成对数关系。这说明动物的死亡是由于控制机理失效。也

有人认为，可能与正常反应系统的衰竭或能量贮备不足有关。Comfort 简述了衰老导致控制机理失效的原则。后来他又强调，当一个系统的功能掩盖了另一个处于衰竭中的系统时，怎样对结果作解释会产生问题。

Sacher 设想将个体的内环境稳定反应的衰竭与关于寿命的一些比较数据联系起来。在研究了种族寿命与体格大小的已发表的资料后，他发现寿命与体重之间有显著的关系，而在可以对比的大小各异的动物中把脑重及体重联系起来与寿命的关系更为显著。他以为机体内环境稳定依赖于有效的中枢神经系统，后者占体重的比例愈大，则愈能有效地防止有害性的波动。

(四) 免疫功能 Burnet 关于免疫功能的假说提供了整体动物中控制衰老过程速度的又一机理。Burch 根据与免疫系统性质相似的调控机理建立了一个衰老的数学模式，它在很大程度上与年龄特异性的疾病过程互相吻合。Walford 提出，衰老是由于细胞群中长期而轻度的组织不相容性反应所致。在所谓健康的老年人中，自家抗体的发生率有显著的增加。在 C<sub>3</sub>H 小鼠及联体生活的田鼠中，由于持续增加的低度组织不相容性反应而使寿命缩短。Walford 综述了他的学说的证据并讨论了可能的机理，但并不认为他的假说已经完全得到证实。

小鼠与人在发育成熟以后免疫力即开始下降是无疑的，但实验并不支持这种免疫力下降会显著地限制寿命。Peter 等观察了各种免疫抑制剂对小鼠发病率与平均寿命的影响。显著的寿命缩短主要由于肿瘤发生率增加，只见于生命的早期用 X 线照射过的小鼠。环磷酰胺治疗过的动物，只在 30 个月以后才见边缘性的寿命缩短。胸腺切除、脾切除与考的松治疗并不影响生存，但是增高了非肿瘤疾病的发病率。除考的松外，所有的免疫抑制剂处理均可使肿瘤发病率增高，但其效应变化不定，也不能预测。

## 器官与组织的衰老

老年组织形态学改变的调查结果表明，用常规的组织学技术观察不到什么，而电镜或组织化学方法的应用还很不够。在实际工作中，因为必须除外疾病所引起的变化，以致难于得到一致的图象。Mc Keown 曾研究过衰老的病理学大体的病理过程，包括糖尿病或淀粉样变，以及一般体液因素所致的变化，如内分泌功能不足所致的萎缩。显然多数器官的老年变化在早期是局灶性的，不一定同时波及所有的各类细胞。

光学显微镜下细胞的变化可以归纳如下。细胞核中可以有染色质的改变，染色性能的改变，内含物的出现及核膜的内陷等。在许多器官中可见胞核增大的细胞，据估计可能为超二倍体。核仁可以增多或增大。胞浆中可有色素或脂肪堆积，糖原消失，透明小滴或空泡的形成。也可能见到线粒体改变、高尔基体断裂及尼氏 (Nissl) 物质改变。

除了细胞改变外，也有细胞外组织的改变：细胞外液增多，粘蛋白及软骨、胶原和弹性硬蛋白等的改变。原发性改变究竟在细胞内或在细胞外，还是一个尚未解决的主要问题。这些改变所产生的特异性效应也还没有搞清楚。

有人采用组织器官的移植或培养技术进行实验研究，这样可以使组织维持在受控制的环境中，以便于区分组织与体液因素。

在移植实验中，将一个衰老的器官移植到一个年轻的同系个体中，可以观察这器官在自然环境中的行为与存活情况，只是有手术引起的某些改变（如血管重建及移植时的

缺氧状态等)。移植技术的细节需视所研究的功能而定。研究卵巢与肾脏功能的老年改变时必须作正位移植,即移植在接受者的正确的解剖位置上。如研究激素的产生(如肾上腺、垂体前叶)及靶器官对激素的反应(如前列腺),可以采用异位移植。这些实验也可以用于证明某些组织的存活期可以超过该动物的寿限。已经研究过的组织有皮肤、前列腺、骨、小肠、子宫及乳腺。

器官培养实验是将切除的器官离体维持在大致完全控制的条件下,用于观察衰老组织对体液因素反应的改变(前列腺)。但是,器官培养技术还不能使器官在人工环境中长期存活。

器官衰老的生化研究将在以后讨论。

## 细胞的衰老

**一、引言** 同一个体内的细胞来源于同一受精卵,这意味着所有细胞的年龄是相同的,但是它们的生理年龄很不相同。不同器官的细胞以不同的速度、不同的时间和不同的方式衰老。肠绒毛的上皮细胞在整个生命过程中频繁地进行分裂,寿命约有二天。第二性征器官的细胞只有在青春期进入有丝分裂相。中枢神经系统的神经节细胞在新生期后可能完全不分裂。那么,是否可以认为生命期短的肠细胞都是年轻的,而神经节细胞都是年老的呢?真实情况可以相反。如果衰老变化影响干细胞,而只在后代的细胞中表现出来,则真正的衰老现象更易于所谓比较年轻的细胞。从分子水平看,情况更为复杂,不同的细胞成分的更新速率可以从数分钟到数年。细胞的年龄以其分子组成而论,与整个细胞的年龄是不相同的。

后生动物的细胞衰老的大多数研究受到技术上的阻碍,现有检查技术限制了动物种类与组织的选择。根据某一特殊系统所做的实验结论可能无普遍意义。另一个实际问题来自构成组织的实质,每一个器官除了有胶原、骨等支持组织及血管与神经外,均由好几种不同的细胞类型组成,它们都浸浴在组织液之中,所以实验分析方面确实还存在着许多问题。

细胞衰老而终于死亡时,细胞内发生什么变化?什么因素诱发这种变化?总的说来,有两类主要假说:其一涉及细胞本身;另一以为衰老影响细胞之间的相互关系,即细胞间或细胞与胞外环境之间的联系失调。这两种假说并不互相排斥,因为原发的细胞改变可以表现为联系失调;反之,联系失调可以引起继发的细胞衰竭。

有一种引人注意的学说,认为衰老是分化的结果,以为一切细胞都有内在的预定程序决定它的寿命,后者又因动物种系的生命期而异。外界因素可以使其在有限的范围内变动。在任何生物学系统中,这种变异范围足以说明已经观察到的衰老与死亡速率的差异。现代关于细胞衰老的老年学研究中涉及到这些特殊问题,主要是关于生长潜力及寿命方面。

## 二、细胞衰老与检测方法

(一) 活体内细胞的老年变化 Cowdry 提出成年人的大多数细胞根据其分化程度可以分为四类。第一类是相对未分化的细胞,主要产生同类子代,如上皮的基底细胞、原始血细胞、精原细胞。第二类细胞来源于第一类,有进一步的功能分化,但直至发育末期细胞才停止分裂。第三类是高度分化的细胞,存在于肝、肾、甲状腺及其他器官,

这些细胞大都很少分裂，但当需要时仍能分裂。第四类是已经定型的分裂后的细胞，即脑神经细胞，这类细胞是高度专一性的，正常情况下似无分裂能力。控制各类细胞寿命的因素各不相同。由于体内实验的困难，我们对衰老时的细胞寿命与生长动力学变化知道得还很少。

Lamerton 评述了研究分裂间期细胞群体动力学的更直接的标记方法，但不同年龄的对比观察还做得很少。此外，他们检查所得少数结果也可能受局部病理变化的影响。Leshner 等记载了老年小鼠十二指肠隐窝细胞的周期时间延长了 50%，但这可能由于老年小鼠小肠中常见的淀粉样变的缘故。Hardy 报告了小鼠与大鼠的血液与骨髓随年龄发生的改变，不过只观察了出生后的 15 个月。进一步了解 Cowdry 分类的各类细胞在体内的周期长短和生长潜力将很有价值。相似的体外研究虽然易于进行，但不一定能与体内生长直接作比较。

(二) 培养条件下细胞株的衰老 培养中细胞的衰老曾用两类细胞研究过，两者虽然不能严格作比较，但有某些共同点。第一类研究的是单细胞且自主的生物，其细胞株集落的衰老现象可以从接合生殖开始观察。第二类是多细胞生物的细胞培养。在体外实验中必须给细胞提供各方面的正常环境。

(三) 单细胞生物 Weismann 指出，某些原生动物好象没有本体的死亡。以后的研究 (Comfort 评述) 发现可以选出“会死亡”与“不会死亡”的细胞株。一般说来，可以发生接合或核重组的可以无限期地存活。

Sonneborn 选出了几株草履虫，它们具有稳定的多核，寿命 4~5 月。Jennings 在大量研究原生袋形纤虫 (*Paramecium bursaria*) 时检定了细胞株的变老过程，分为生长期、生殖期与衰退期。接合 (Conjugation) 后细胞株的生活力从不能生活到无限期存活的都有。最弱的细胞株来自相近株或衰退期的株间接合。Siegel 总结了原生动物细胞株的老年变化现象，除了接合后有生活力的株减少以外，又观察到分裂率下降，营养性死亡 (Vegetative death) 增多，以及出现许多形态学的异常，包括小核数量改变与染色体不规则 (搭桥、凝聚及不均等分离)。Sonneborn 等指出细胞株的衰老依赖于核物质分成一个含有二倍染色体组的小核及一个多倍体巨核：细胞分裂时子细胞中各含有小核的一半，但巨核的分裂则是任意的。巨核好象是控制营养功能的，而小核则含有供结合的遗传物质。他们发现在衰老的细胞株中会突然出现有害性突变。Siegel 认为形态学上的异常与巨核的遗传改变有关，因此研究巨核对于研究与衰退期有联系的突变体是有用的。但是，衰老细胞浆的转递问题也应予以考虑。Muggleton 等指出了在阿米巴中情况的复杂性。它们在正常情况下是“不会死”的，但暂时的营养限制可使其成为开始老化的细胞株。核移植实验表明，这是核与胞浆两者的作用。然而将这种“老化”的细胞株胞浆注射给正常个体，有时候其子代也可发生“老化”现象，但不是必然的。这些发现与哺乳动物细胞老化的关系仍未肯定。

(四) 哺乳动物细胞培养 哺乳动物的细胞怎样受老年变化的影响是一个尚未解决的基本问题，研究方法之一是细胞培养。Hay 综述了这个领域的工作。组织取自动物，切碎或剪修合适后放入适当的培养基中，细胞在容器内生长到适当量以后可以转移到其他容器。用这种方法，Hayflick 指出来自人胚胎及成年肺的细胞的寿命均有一定限度，成人细胞的寿命短于来自胚胎组织的细胞。细胞株的生长型式相似。经过可以长达一年

的迅速繁殖期后，细胞的增殖减少，继以培养物的死亡。细胞分裂的平均次数在胚胎细胞为 48（从 35 至 63）次，成年细胞为 20（从 14 至 29）次，但是细胞供体的年龄与分裂能力之间没有确切关系。这一工作已被证实并有所发展。细胞株一直保持其正常的二倍体特征直到生命的后期，出现核与染色体异常时为止。另一些人指出，组织培养中能够分裂的细胞的比例随传代次数而减少，Macieira-Coelho 等指出，这种生长能力的降低及某些其他类似现象见于胚胎细胞多次传代后，也见于成人细胞的早期培养。遗传性代谢异常病人的组织培养，也有类似的体外寿命缩短。

Hayflick 的结果与早期的 Swim 等的一系列实验相似，只有在一个重要方面不同。Swim 等发现，人胚胎与成年组织的纤维母细胞株的寿命有限制，但是体外寿命与供体（donor tissue）年龄之间似无直接关系。细胞分裂次数在多数培养中难于计算，但有一例至少为 150 次。Hayflick 的成人细胞株实验中，来自最老的供给者（87 岁）的细胞分裂能力最大为 29 次。在这一实验中，Hayflick 也指出在平行的培养中，一组以 1:10 分养（Subculture），另一组再以 1:2 分养，在停止生长以前前者细胞分裂次数大于后者，但都在经过相同的时间后达到停止生长。这些实验指出，人类细胞在上述实验所采用的条件下有一定的寿命限度，唯一不变的特点是这些细胞在体外生活的大部分时间内保持二倍体状态。永久维持在培养中的细胞株几乎都有某些染色体异常，虽然很难于检测。例如 Puck 等所描述的兔细胞已经传了 500 代以上，有正常的染色体数目，但详细分析发现丢失一个染色体，而多了一个额外的染色体。所以少数已报导的具有正常染色体组型的“永久细胞株”可能有分子水平的染色体异常。更进一步分析染色体的改变和它的 DNA 合成及其控制，能对体外维持细胞生命的因素有更深刻的了解。

曾经试验过的各种哺乳动物细胞在体外的生长情况是相似的，但是不同时期发育速度及转变为永久性细胞株的发生频率则不相同。此外也有其他行为方面的差异。

虽然整个过程可能只反映来自某些种属的细胞适应组织培养条件的内在能力，但也可能与实验所提供的外界环境有关。解释细胞寿命有限的学说很多，但还缺乏可靠的证据去支持这一种或那一种学说。培养基有某种缺陷肯定是一个原因，因为用控制条件的培养基或加强的培养基可以延长细胞寿命。更重要的是细胞营养输送层（feeder layer）可能有相似作用。

所以细胞培养法可能有两个方面的缺陷。多年来已知胚胎细胞的正常发育必须有几类不同细胞的相互作用，Franks 等指出相似的关系也是某些成人器官的正常功能所必需的。最近已经证明，至少有一种器官即前列腺细胞培养中，如果将成熟的正常上皮细胞与其间质分离就不能存活，而器官培养及未分离的组织原始细胞培养可以在体外维持一段时期。正常二倍体细胞在培养中不能永久存活，可能由于缺少维持它生存所必需的其他细胞。

细胞培养的另一缺陷在建立细胞培养的过程中不同细胞有一定程度的选择性。早已知道大多数正常组织的细胞培养最后均为大量纤维母细胞所代替，但是这些细胞的确切性质还不清楚。这可以用研究年青与老年小鼠不同器官的细胞生长潜力的一系列实验来说明。Franks 等建立了小鼠各种器官的大量细胞培养，按年龄分三组：胚胎 18 天，3~10 天的幼年鼠及 28~35 月的老年鼠。主要目的是试验幼年鼠和老年鼠的肿瘤产生能力。事实上不论幼年的或老年的小鼠，其肿瘤发生潜力都相同。最有意义的是：不论来

自哪种器官，所有培养中的细胞及其所产生的肿瘤在结构上都很相似。特异的主质细胞均已死亡，而被可能来自血管的细胞所取代，有的象外皮细胞，有的象内皮细胞。人胚肺组织培养的细胞也有相似的结构，也可能来自同一类型的细胞。

因为只有一两种细胞存在，似乎不能根据这类实验作出细胞总寿命的一般性结论。主质细胞在体内可以存活相当长的时间，它们不能在体外存活必然是由于培养的环境有某些缺陷，这方面需要更多的研究。目前能作的唯一结论是还不能使分化了的细胞在溶液中维持一段时间。体外细胞生命的任何其它结论还缺少坚实的基础。

关于体外的细胞衰老已经做了一些形态学研究。Bobbins 等用人二倍体纤维母细胞，Brock 等用小鸡细胞培养，发现在体外生活的后期有溶酶体与溶酶体酶增加。Robbins 等则指出这些变化在细胞培养建立起来后即已见到。Franks 等发现，人二倍体细胞培养中早期与后期的传代细胞并无超微结构上的显著区别。溶酶体的增加似乎与接种间隔时间的长短有关。这种变化似乎在不分裂的细胞中更多见。在较晚期的传代中当分裂细胞数量增多时，由于细胞增多，这种变化也多见。

也有一些体外细胞老年变化的生化研究，但与体内的变化不同。Smith 等指出这一问题的复杂性，当“年轻的”二倍体纤维母细胞纯化繁殖时，细胞分裂能力有极大的差异。关于 DNA 代谢与修复 (Christofalo 等) 及 RNA 合成 (Macieira-Coelho) 的变化也有综述。大多数工作用标准化的细胞系，如 WI 38 进行，但其他报告 (Hill) 采用别的细胞系所得结果不同。Holliday 等报告细胞在体外老化时不耐热的 (异常) 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶增加，Goldstein 等发现，人皮肤纤维母细胞随培养时间增加有三种酶的不耐热部分出现。这些作者以为不正常蛋白质的出现由于编码错误，并支持了 Orgel 的差错学说 (error hypothesis)。其他作者采用其他细胞系未观察到可资比较的变化。Gershon 等的综述中评价了差错灾难学说 (error catastrophe theory, 意为由于编码差错造成灾难性后果)，以为事实并不支持原来的观点，对这些观点 Orgel 也已作了实质性的修改。

**三、细胞器的衰老** 以上讨论过细胞改变是亚细胞结构改变的反映。细胞的组成部分不可能在细胞外正常生存。为了研究目的所分离的大量细胞器是脱离了它们的正常环境的，它们在细胞功能上的真实地位可能受到了掩盖。所以必须充分考虑到研究亚细胞器所用的方法，才能从实验结果作出正确的生物学结论。此外，细胞内细胞器的动力状态使得确定它们的衰老改变问题更为复杂。

细胞内的细胞器可分为下列各组：

——核

——特化的细胞质膜系统，包括内质网，高尔基体，质膜，各种空泡与液泡及核膜 (所有这些有时是相互连通的)

——线粒体

——中心粒及微管

——微丝

衰老组织的形态学观察，可以明确哪些细胞器可能有改变和它们见于哪些组织与器官。用光学显微镜观察细胞的衰老改变的结果摘要列于表 1-1。

(一) 核的改变 表 1-1 所列核改变的意义尚未明确。一般认为在许多器官中，如肝、肾、胰、心及前列腺等均有超二倍体细胞随年龄而增加。Hollander 作了仔细的定量



表 1-1 老年性细胞改变一览表  
(根据 Bakerman, 1969, 稍作修改)

成 分	改 变
核	染色质: 凝聚, 皱缩, 碎裂及溶解 染色增加 核内包涵物 核增大 染色体改变 核膜内陷 核仁: 体积增大, 数目增多
胞浆	色素积聚 脂肪积聚 糖原减少 透明小滴 空泡形成 线粒体: 数目与形状改变 高尔基体: 碎裂 尼氏物质丧失

研究, 发现大鼠肝内大四倍体核比例随年龄而增加, 直至 12 个月, 然后维持不变。超二倍体细胞的命运不明, 它们在移植的老年组织中可以持续存在。

Curtis 描述了再生老年肝的染色体异常。他也发现近交系小鼠随年龄而增多的染色体异常的发生率与该系动物的寿命有密切关系。与年龄有关的染色体改变也见于正常人群。他们发现在血细胞培养中非整倍体细胞的比例随年龄而增高, 男女都有, 但在女性发生得较早且更显著。

(二) 线粒体 曾经描写过多种线粒体改变, 但无一致的型式。大小形状, 嵴的型式及基质密度等改变都有所描述。小鼠肝小叶不同部位中每个细胞的线粒体的数目随年龄明显减少, 但体积随年龄而加大。Kment 等的报告显示问题的复杂性, 他们指出, 老年大鼠每个细胞中的线粒体数目较多而其体积较小, 虽然根据他们的估计线粒体的总体积不变。已知线粒体结构受营养与内分泌的影响, 因此必须始终控制这些因素。Wilson 等叙述了老年小鼠肝细胞线粒体的结构与代谢改变, 也指出了常常忽视的技术问题, 用作生化检查的线粒体在分离制备时使已经改变了的线粒体有大量损失。

(三) 内质网与高尔基体 曾经叙述过这些结构的多种变化, 但无一致的型式。许多种变化与细胞的活动程度有关。小鼠前列腺中这些成分随年龄的改变几乎肯定是由于雄性激素缺乏所致, 而不是细胞的衰老改变。

(四) 细胞内色素(脂褐质) 严格地说脂褐质不是细胞器, 而是性质已明的细胞内物质的积聚。在固定的分裂后细胞中这种物质的进行性积聚, 是提出衰老的“渣滓”学说的原因。细胞功能退化是由于细胞内惰性物质的堆积, 它的来源及意义曾经争论过, 但是鉴于在年轻动物中用实验方法造成脂褐质沉积的报告, 这就不能再认为主要是衰老问