

● 主编 李立明

● 主审 李天霖 李秀荣

老年保健流行病学

Epidemiology of Health Care in Elderly Population



北京医科大学中国协和医科大学联合出版社



老年保健一代正

老年保健流行病学
Epidemiology of Health Care
in Elderly Population

主编 李立明
主审 李天霖 李秀琴

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

(京)新登字 147 号

图书在版编目(CIP)数据

老年保健流行病学/李立明主编. —北京:北京医科大学、
中国协和医科大学联合出版社,1996. 11
ISBN 7-81034-662-8

I. 老… II. 李… III. 老年病—流行病学 IV. R592.02

中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 19305 号

内容简介

《老年保健流行病学》由光华奖励基金资助出版,是国内第一本同类书籍,内容主要包括老年保健流行病学研究的基础理论、老年保健流行病学的研究方法和常见老年疾病的流行病学三部分。本书既可以作为从事老年医学、预防保健学和流行病学科研、教学与临床工作者的专业参考书,也可以作为研究生、本科生和医务工作者继续教育的教材。

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

(100083 北京学院路 38 号 北京医科大学院内)
泰山新华印刷厂莱芜厂印刷 新华书店经销

※ ※ ※

开本:787×1092 1/16 印张:14.75 字数:349 千字
1996 年 12 月第 1 版 1996 年 12 月山东第 1 次印刷 印数:1—4000 册
定价:20.70 元

《老年保健流行病学》参编人员名单

主 编:李立明

副主编:王滨燕

主 审:李天霖 李秀琴

编 委:(按姓氏笔划排序)

王滨燕 李天霖 李立明 李秀琴

张拓红 曹卫华 詹思延

秘 书:詹思延 李晓晖、

编 者:(按姓氏笔划排列)

王滨燕 王海军 王鸿颖 刘 兰 沙月琴

李立明 李 芃 李秀琴 李爱兰 李晓晖

李淑然 张拓红 徐福洁 曹卫华 童坦君

詹思延 雷秀芬 霍德政

本书由光华奖励基金资助出版

序

老龄化问题是当今世界重要的公共卫生问题。运用流行病学的理论和方法来探讨老年医学领域中的诸多问题,就是从预防医学和群体角度来研究老龄化问题,通过研究老年人中疾病的病因、分布、疾病与健康的关系,加强老年疾病的防治,从而达到促进老年人健康的目的。《老年保健流行病学》一书正是本着这一精神与读者见面的,它系统、全面地介绍了老年保健流行病学的概念、原理、方法,同时综合了国内外此方面研究的现况和进展。全书共 21 章,作者大多为中青年学者,他们将理论与工作实践相结合,查阅了大量国内外参考文献,通过归纳分析整理后写成本书。同时,还由多年从事老年保健、社会医学方面的教授把关,保证了该书的质量,这也是老教授积极扶持中青年骨干的又一贡献。全书各章节主题明确,思路清晰,内容丰富,在一定程度上概括了老年流行病学领域的理论和进展。因此,在理论性、实用性和可读性方面均有值得称道之处。最后,我由衷地祝贺本书的问世,为老年医学研究领域的发展和开拓作出贡献,并为此序之。

中华医学会老年医学学会主任委员 王新德

1996 年 1 月 26 日

前 言

人口老龄化已成为全球面临的重要公共卫生问题,发达国家和发展中国家都将面临这一挑战。全球现有老年人口 3.42 亿,且以每月净增 80 万人口的速度发展,这种增加主要发生在发展中国家。国际上以 65 岁及以上人口占全人口比例的 7%以上,定义为老龄化社会,老年人口比例从 7%到 14%(即老年人口翻一番),世界上老龄化水平最高的瑞典用了 85 年,法国用了 115 年,而中国仅需要 27 年。因此,中国人口老龄化的速度快,人口数量多,在未来的 30 年中我国老年人口比例将达到 14%。在资源有限,经济尚不十分发达的我国,老年保健及其服务将成为我国社会十分重要的任务。为了迎接这一挑战,我们有责任和义务为这一天的到来做好充分的准备。纵观国内老年医学界,老年医学方面的书籍已出版了不少,但从公共卫生学角度和老年保健学角度出发的书籍却凤毛麟角。为此,我们编写了这本《老年保健流行病学》。

《老年保健流行病学》主要包括三部分内容,第一部分是老年保健流行病学的基础,共 6 章,主要包括衰老机理、老年人的生理学、心理学和社会学特征,以及老年临床特征与用药特征;第二部分是老年保健流行病学方法学,共 5 章,包括人口学方法、流行病学方法、社会学方法、老年保健管理研究方法和生活质量评价方法;第三部分是常见老年病的流行病学研究,共 10 章,包括老年人常见的心脑血管疾病、糖尿病、老年痴呆、骨质疏松、老年残疾及老年终末期研究等。从而使读者能够在掌握老年保健流行病学研究的概念、原理和方法的同时,又能了解国内外老年保健流行病学研究的现况与进展,进而推动我国老年保健流行病学研究。

本书是研究生课的教材,同时,也是为广大老年医疗、保健工作者提供的业务参考书,对学生、教师、科研工作者乃至管理人员,本书都有一定的参考价值。限于编者水平,本书难免有不尽如人意的地方和错误之处,敬请读者提出宝贵意见。

在本书的出版过程中,北京医科大学教务处、研究生院给予了积极的帮助,并使该书获得光华奖励基金的资助。北京医科大学李天霖教授、李秀棣教授在全书的编写过程中,从全书的框架设计到每篇文章的具体表述都提出了宝贵的意见,作为主审,他们为该书的出版花费了大量的心血。北京医科大学流行病学教研室詹思延、李晓晖同志参加了部分秘书工作,做了大量深入细致的工作。在市场经济大潮的冲击下,在出版界面临着各种挑战的今天,北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社为使本书在较短的时间内问世鼎力相助。在此一并表示衷心的感谢。

《老年保健流行病学》编委会

1995. 12

目 录

第一篇 老年保健流行病学基础

第一章 衰老机理	(3)
第一节 整体水平的理论.....	(3)
第二节 细胞水平的理论.....	(6)
第三节 分子生物学理论.....	(7)
第二章 老年的生理学特征	(11)
第一节 概 述	(11)
第二节 各系统生理功能的特点	(13)
第三章 老年的心理学特征	(20)
第一节 老年人的记忆	(20)
第二节 老年人的智力	(22)
第三节 老年人的思维	(23)
第四节 老年人的人格	(24)
第五节 老年人的心理卫生	(25)
第四章 老年疾病的临床特点	(27)
第一节 老年疾病的特点	(27)
第二节 心血管疾病	(29)
第三节 脑血管疾病	(31)
第四节 恶性肿瘤	(31)
第五节 呼吸系统疾病	(33)
第六节 糖尿病	(34)
第七节 老年精神病	(34)
第八节 前列腺肥大	(35)
第九节 骨质疏松症	(35)
第十节 增生性骨关节病	(36)
第十一节 慢性泌尿道感染	(36)
第十二节 老年性白内障	(36)
第五章 老年人的合理用药	(38)
第一节 影响药物作用的生理功能变化	(38)
第二节 老年人常用药物的不良反应	(40)
第三节 老年人用药原则	(46)
第六章 老年的社会学特征	(48)
第一节 老年的社会意义	(48)

第二节	老年期社会结构和社会关系的变化	(50)
第三节	老年角色及其理论	(54)

第二篇 老年保健流行病学的原则和方法

第七章	老年保健的医学人口学研究方法	(59)
第一节	人口老龄化的指标与现状	(59)
第二节	平均期望寿命与健康期望寿命	(61)
第三节	老年人口的多样性	(63)
第八章	老年流行病学研究方法	(69)
第一节	描述性研究	(69)
第二节	分析性研究	(71)
第三节	实验性研究	(75)
第九章	老年社会学研究方法	(76)
第一节	老年社会学资料的特征	(76)
第二节	几个老年社会学概念的测量	(77)
第三节	常用的老年社会学研究方法	(81)
第十章	老年保健管理的研究方法	(84)
第一节	老年保健管理的原则	(84)
第二节	老年保健管理研究的发展	(86)
第三节	老年保健管理的研究方法	(90)
第十一章	老年人生活质量及其评价方法	(94)
第一节	生活质量评价产生的历史背景	(94)
第二节	生活质量的概念和特点	(95)
第三节	生活质量测定内容及指标	(96)
第四节	生活质量的测定工具	(98)
第五节	生活质量资料综合分析方法	(107)
第六节	生活质量研究中应注意的问题	(109)

第三篇 老年常见病的流行病学

第十二章	老年脑血管病的流行病学研究	(123)
第一节	脑卒中的分布	(123)
第二节	脑卒中的危险因素	(126)
第三节	脑卒中的预防	(129)
第十三章	老年高血压的流行病学研究	(132)
第一节	高血压的分布	(132)
第二节	老年高血压的危险因素研究	(135)
第三节	老年高血压的防治策略与措施	(138)
第十四章	老年冠心病的流行病学研究	(142)
第一节	概 述	(142)

第二节	老年冠心病的分布特征·····	(142)
第三节	老年冠心病的危险因素研究·····	(143)
第四节	老年冠心病的防治策略与措施·····	(147)
第十五章	老年糖尿病的流行病学研究·····	(150)
第一节	概 述·····	(150)
第二节	老年糖尿病的分布特征·····	(151)
第三节	老年糖尿病的危险因素研究·····	(155)
第四节	老年糖尿病的防治策略与措施·····	(159)
第十六章	老年期痴呆的流行病学研究·····	(162)
第一节	概 述·····	(162)
第二节	老年期痴呆的流行病学研究·····	(163)
第三节	阿尔采默病的危险因素研究·····	(164)
第四节	阿尔采默病的病因假说·····	(166)
第五节	老年期痴呆的预防·····	(167)
第十七章	老年骨质疏松的流行病学研究·····	(169)
第一节	概 述·····	(169)
第二节	老年骨质疏松的分布特征·····	(169)
第三节	老年骨质疏松的危险因素研究·····	(176)
第四节	老年骨质疏松的预防策略与措施·····	(181)
第十八章	老年肿瘤的流行病学研究·····	(185)
第一节	概 述·····	(185)
第二节	老年肿瘤常见类型及分布特征·····	(185)
第三节	老年肿瘤危险因素研究·····	(189)
第四节	老年肿瘤的预防策略和措施·····	(193)
第十九章	老年残疾的流行病学研究·····	(199)
第一节	概 述·····	(199)
第二节	老年残疾的分布特征·····	(201)
第三节	老年残疾致残因素研究·····	(203)
第四节	老年残疾的防治策略与措施·····	(205)
第二十章	老年生命终末期的流行病学研究·····	(209)
第一节	关于临终期的定义·····	(209)
第二节	关于研究设计·····	(209)
第三节	研究的主要结果·····	(210)
第二十一章	老年口腔保健的流行病学研究·····	(213)
第一节	口腔组织增龄性变化·····	(213)
第二节	老年龋病的流行病学·····	(214)
第三节	老年牙周疾病的流行病学·····	(217)
第四节	老年人口腔癌流行病学·····	(220)

第 一 篇

老年保健流行病学基础

第一章 衰老机理

关于衰老机理的学说,现在尚处于需继续研究阶段。对于推迟衰老及开展老年保健工作。研究衰老机理,具有理论及实际意义。

关于衰老机理的学说,根据现有资料可分为整体水平、细胞水平及分子水平三方面。

第一节 整体水平的理论

一、自由基学说

Hartman D 1981 年提出:“……老化大部分是由于自由基的损伤……”。自由基可来自:①电离辐射细胞及其亚细胞结构;②非酶反应;③酶反应:常见于光合作用及氧还原为水时。近年实验证明这种学说在衰老机理的研究中仍占重要位置。

自由基具有高活性,在细胞代谢中连续产生并发挥强氧化剂作用。可破坏细胞膜、蛋白质或 DNA,并可使大分子形成交联,导致功能障碍,最终使细胞死亡。生物体内常见的自由基有 $\cdot O_2^-$ 、 $H\cdot$ 、 $\cdot OH$ 、 $\cdot HO_2$ 、 $\cdot R$ (有机自由基)、 $RO\cdot$ (过氧基自由基)、 $ROO\cdot$ (有机过氧基自由基)、 $L\cdot$ 、 $L-O\cdot$ 、 $L-O-O\cdot$ 等(脂质自由基、氧化脂质自由基、过氧化脂质自由基)。细胞内的氧分为单线态氧(1O_2)及三线态氧(3O_2),前者活泼,后者较稳定,但 3O_2 易激活成为活性高的 1O_2 ,此时 1O_2 可在许多氧化还原反应中形成超氧离子自由基($\cdot O_2^-$)。体内某些氧化酶(黄嘌呤氧化酶等)可传递电子,使氧还原生成 $\cdot O_2^-$, $\cdot O_2^-$ 可氧化不饱和脂肪酸,产生各种脂质自由基,如 $L\cdot$ 、 $L-O\cdot$ 、 $L-O-O\cdot$ 等。

自由基易发生连锁反应,因自由基极不稳定,易与其他物质反应生成新的自由基,新生的自由基易与基质发生反应,大量基质被消耗,生成多种产物。

自由基对生物体的作用有三方面:脂质过氧化、核酸和蛋白质变性及其细胞外的可溶成分的降解。脂质过氧化时,自由基可使体内大量多种不饱和脂肪酸过氧化,形成过氧化脂质。过氧化脂质对生物膜有损伤作用。脂质过氧化产生的 $L\cdot$ 可使生物膜通透性增加,脆性增高,使生物膜的双层脂质结构断裂。并可使亚细胞结构的生物膜受损,丧失功能,对细胞产生严重危害,甚至细胞死亡。自由基作用于血清的脂质及血管壁脂质发生脂质过氧化,形成过氧化脂质,可使小动脉壁产生纤维化,促使发生小动脉硬化,从而易导致心肌血管或脑血管硬化,产生心血管或脑血管疾病。过氧化脂质分解所产生的醛类,如丙二醛等,可与磷脂、蛋白质等发生反应,形成脂褐质。此脂褐质的来源尚不完全清楚,可存在于有丝分裂后的细胞内,如神经元(neuron)、细胞(包括心肌及骨骼肌细胞)内,使细胞内亚细胞结构受挤,致细胞功能受损。因此可使脑细胞、脊髓及神经节细胞的功能发生障碍,并可导致心肌功能及骨骼肌功能出现异常。另外,自由基可使核酸及蛋白质变性,使 DNA 氧化破坏或发生交联,核酸变性。核酸变性可使 DNA 发生突变,对热失去稳定性及单键断裂等,影响信息传递、转承、复制,使蛋白质合成能力减低,或蛋白质合成出现差错。蛋白质合成减少,可使各种生物功能降低。蛋白质合成异常,可导致多种酶减少或失活,或对热的稳

定性出现变化。当 RNA 或控制信息的酶的合成异常,且逐渐累积,也可影响蛋白质的准确合成,或整个合成过程。自由基可导致细胞质可溶成分的降解,由于在细胞外 SOD 含量极少,因此使细胞外可溶性多糖高分子聚合物及其他可溶性成分发生氧化作用而破坏。另外,当吞噬细胞杀灭细菌时,可产生大量自由基,这些自由基释放至周围间质中时,如未能及时清除,可引起严重破坏作用。

随着年龄增长,老年期防御自由基产生的功能减低,致自由基产生增多。因此使各种生理功能易出现逐渐降低的趋势,并使老年人易发生各种疾病,加速老化。

生物体对自由基的防御功能有抗氧化剂及抗氧化酶两类。抗氧剂类有 Vit E、Vit C、硒化合物和谷胱甘肽、半胱氨酸等,这些抗氧化剂可参与还原反应,并消除自由基。关于这方面的资料多为动物实验,外推到人尚需进一步研究。抗氧化酶有超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶、过氧化物酶和谷胱甘肽过氧化物酶等。近年关于 SOD 的资料较多, SOD 可被毒性最强的 $\cdot O_2$ 歧化为 O_2 及 H_2O_2 , H_2O_2 再通过过氧化氢酶分解为 H_2O , 使 $\cdot O_2$ 解毒。谷胱甘肽氧化酶含硒,可使各种过氧化物还原为无毒的羟基和水,使过氧化物解毒。

二、免疫学说

Makinodan(1980)及 Weksland(1981)提出。免疫学说有两种主要根据:①免疫出现量和质的变化;②自身免疫功能加强。

(一)免疫功能量及质的变化

随着年龄增加,免疫器官胸腺及周围免疫器官脾和淋巴结均出现较明显的变化。胸腺皮质只遗留少量淋巴细胞,并杂以充满类脂质颗粒的巨噬细胞。皮质及髓内可见大量浆细胞及肥大细胞。大部分胸腺组织被结缔组织替代。电镜下可见胸腺皮质变薄,细胞显著减少,髓质上皮细胞破裂成多数小巢,其内聚集大量巨噬细胞、浆细胞、淋巴细胞及成纤维细胞等。动物实验证明,残存的胸腺组织,仍存在一定的功能。将老龄动物残存的胸腺植入幼龄小鼠体内,可获得生命力,而将幼龄小鼠胸腺植入老龄动物体内,并不能改善它的免疫功能,说明老年鼠体内存在抑制胸腺的因子。提示胸腺、骨髓、激素为影响机体免疫活性三个关键因素,胸腺为决定性因素,因此有称胸腺及骨髓为中枢免疫器官。周围免疫器官脾组织中有活力的 T 细胞、B 细胞随年龄增长基本稳定不变,但小鼠的 T 细胞常随着年龄的增加而降低。至老年期淋巴结变化较明显,主要所见为生发中心数减少,网状结构、浆细胞呈不同程度的增加。

(二)细胞免疫

细胞免疫功能约 10% 受环境的影响,20% 受细胞内在因素的影响。体外实验证明,老年陈旧和新生受体反应能力有显著差别,但其本质尚不明,认为老年人体内可能存在对淋巴细胞有害的因子,或丢失了维持淋巴细胞功能的重要物质。近年研究提示细胞免疫功能降低是由于自身免疫功能增高,使免疫细胞受损或死亡,致免疫活性细胞减少;或体内细胞突变。在骨髓中干细胞数量无变化,但是细胞生成分化和成熟的体液因子的活性降低。

巨噬细胞:动物实验证明,巨噬细胞的数量及吞噬效率随年龄增加而增加。但巨噬细胞处理和分解抗原的能力产生变化,阻碍抗原与该抗原特异的淋巴细胞结合,致使免疫功能降低。但有的报道与此不完全相同。提示巨噬细胞的数量及功能较稳定,且对抗体应答

的调节能力及对 T 细胞和 B 细胞的活化作用无改变。但对抗体的识别能力降低,而巨噬细胞的水解活性随年龄增加而增加。

(三)体液免疫

除细胞免疫随年龄增加出现某些变化,体液免疫也产生变化,由于 Ts 细胞功能减低,B 细胞功能加强,产生抗体能力改变,致 IgG、IgA 增加,IgM、IgD 较稳定或稍降低,IgE 明显减少。有人报道老年人各种特异性抗体较青年人低,而异型球蛋白如 M 蛋白增多,此种蛋白由单克隆 B 细胞产生,可使老年人罹患免疫增殖性疾病。

(四)自身免疫功能加强

Walford 认为衰老是因体内产生轻度组织不相容反应,即机体自身组织与自身免疫系统出现免疫反应。免疫系统的遗传控制为主要组织相容复合物(main histocompatibility complex, MHC),MHC 可能为基因系统之一,可控制衰老。认为此基因可调节 SOD、混合功能氧化酶,以预防自由基损伤所致的老化改变。环核苷酸涉及细胞分化及增殖,提示所有这些因素的基因链均位于人的第 6 对染色体,小鼠的 17 号染色体上。MHC 有关的这些染色体,成为衰老改变的焦点。人至老年期自身免疫反应出现,常见于病毒感染、化学毒物或药物、电离辐射等因素作用于机体后,免疫系统将机体自身某些组织作为抗原,产生免疫反应。近年已证明老年人体内可提出各种抗体(见第二章)。另外已知人类组织相容性抗原(HLA)与衰老有密切关系,如 HLA—A,B,C,D 及 Dr 五个位点组成了人类第 6 对染色体上控制组织相容性抗原的基因位点,每个位点有多数等位基因与衰老有关。许多老年性疾病可涉及免疫系统功能减低,如癌症、老年糖尿病、老年性痴呆及某些心血管疾病。曾有报道 HLA 抗原 B₇、Cw3 在老年性痴呆(Alzheimer 型)可增加 2 倍。

但有人认为免疫系统为衰老机理的主要基本理论,尚不够全面。

三、神经—内分泌调节障碍学说

该学说认为神经细胞及激素起主要调节作用。这种作用随年龄增加发生改变。下丘脑及垂体功能变化,影响各内分泌器官的靶细胞功能。因此认为随年龄的变化均伴随激素及神经因素的影响,如因性激素的分泌减少,可出现更年期综合征,或导致骨质疏松症。Frolk 认为随年龄增加下丘脑结构出现变化,致其功能减低。Finch 与 Everitt 等认为下丘脑是植物神经系统的中枢。Frank 及 Finch 等认为丘脑—垂体轴功能降低可能是机体内环境失调的重要原因。认为此轴对体内环境各环节,如神经递质、各种激素释放、促激素或靶组织等的调节失控,均可加速衰老的过程。垂体通过各种促激素控制其他内分泌腺的活动,也可直接通过垂体本身分泌的激素作用于靶组织。

下丘脑是接受内外信息的枢纽。随年龄增加,神经递质单胺类含量及代谢均发生改变,多巴胺(DA)调节功能紊乱,必然影响植物神经系统功能及其他方面的功能及代谢,因此认为下丘脑有促使老化的作用。

激素与靶细胞特异受体结合以发挥其作用。随年龄增加,靶细胞数逐渐减少,使这种结合减少,致细胞的反应性降低,如老年动物对糖皮质激素的特异性受体较成年动物少,且细胞大分子与皮质醇结合能力也低于成年动物。

神经—内分泌调节酶合成随年龄增加而减少。Adelman 等实验证明,给予大鼠葡萄糖,这种刺激可诱发大鼠肝的葡萄糖激酶(GK)活性增强,而老年大鼠这种诱发 GK 活性增强出现时间明显延缓,说明老年期神经—内分泌调节酶合成的功能减退。

神经—内分泌学说也存在不足之处,因为不是所有有机体均存在神经—内分泌系统,因此上述改变是“因果”规律的“果”而不是“因”。

第二节 细胞水平的理论

一、体细胞突变说

体细胞突变说早已提出,认为足够的体细胞突变的累积,可导致生理功能衰老。当时对显性突变还是隐性突变问题尚有争议。后又提出双套染色体(diploid)生物体较单套染色体(haploid)生物体生存时间长。但有人证明膜翅虫,如蜜蜂、黄蜂等,单套染色体及双套染色体雄性膜翅虫,生存时间同样长,对辐射敏感性单套染色体比双套染色体膜翅虫敏感,而辐射对生存时间影响,双套染色体比单套染色体膜翅虫明显缩短,也有相反报道提出辐射后反而使生存时间延长。Curtis(1971)根据观察老年小鼠肝细胞的染色体,提示寿命短的品系小鼠的细胞出现异常的频率比寿命长的品系小鼠者高,并在豚鼠及狗见到同样结果。但是杂种动物则否。以中子辐射正在分裂的细胞,90%的细胞出现染色体畸变,但未影响细胞的寿命。染色体中DNA携带遗传信息,DNA受损伤未能修复,必然影响细胞正常功能。一般以电离辐射或致突变物进行致突变试验,可缩短细胞寿命,或出现染色体畸变。但也存在不易解释的事实,有些寿命长的生物对辐射损伤有强的抵抗力。生命较短的像果蝇和草履虫对辐射也有强的抵抗力。而人的生命时间较长,但对电离辐射很敏感。

根据各种资料提示细胞突变说有许多矛盾问题难以解释,必须以现代的分子生物学方法进一步研究。

二、交联说

这种学说集中讨论存在于细胞内外的大分子改变,包括DNA及RNA。细胞外部分很重要,占体重23%。

交联说由Kohn(1978)及Bjorksten(1974)提出。其主要内容为:随着年龄增加,两个或更多大分子发生等价交联或通过氢的联合,这种交联是可复的,可逐渐累积致DNA受损,导致细胞突变或死亡。细胞外部分大分子发生交联,可增加粘稠度,影响营养物质及代谢产物进入细胞及从细胞的排出,影响细胞的功能。胶原纤维为结缔组织中最多的纤维,由成纤维细胞产生,聚集成束。随着年龄增加,成熟的胶原纤维增多,数个胶原纤维交联增加,可形成胶原纤维多聚体。胶原纤维还与其所含的葡萄糖和甘露醇的糖蛋白分子发生交联。结缔组织的纤维分子间过多的交联,使结缔组织对激素、营养物质及代谢产物等通透性等多种重要功能降低,这也是促使衰老的重要因素。

交联说尚存在某些争论,认为未能提供直接说明生物学衰老的依据。另外,未能阐明动物寿命的长短不一,分子交联速率是如何被控制的。如同类分子交联的发生速率为何小鼠比人快30倍。

三、代谢产物聚积说

Sohal(1981)提出,多数衰老的有机体体细胞色素含量增加,这些色素称为脂褐素。这种脂褐素主要存在于有丝分裂后细胞,如脑细胞、心肌细胞内。

脂褐素为细胞内一种不规则颗粒包涵体。脂褐素含有蛋白、糖脂质和伴随溶酶体及氧

化代谢的各种酶。脂褐素来源有许多推测,多数认为来源于细胞内,主要涉及的亚细胞结构为线粒体、内质网、溶酶体,目前较多数人认为脂褐素为伴随细胞内的自体消耗(autophagy)产生的物质。尸解证实,老年人的脑组织的神经元中充满脂褐素,致 RNA 减少,使细胞功能障碍。

根据这些资料,提示衰老改变的原因之一可能是由于细胞内聚积代谢产物,且认为可能是继发原因,其根据为:①Vit E 缺乏可使细胞内脂褐素增加,未见其他老年改变加速;②用 Vit E 后并不能延长寿命,或减少脂褐素聚积。因此考虑细胞内代谢产物聚集对衰老作用的可能性很小。

第三节 分子生物学理论

健康与长寿是生命科学永恒的主题。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却相当稳定,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、发育过程相似,由早已安排好的遗传程序控制,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。随着分子生物学的发展,研究者已从多个物种找到了与衰老有关的基因,但有关衰老基因产物的功能还了解甚少。

一、“衰老基因、长度基因”及其本质

有人发现中华田鼠 X 染色体中可能存在一到几个衰老基因,该基因的丢失或失活可引起细胞恶性转化。也有人发现,人的 1 号染色体长臂与 X 染色体都携有一种与细胞正常衰老有关的基因。但也有人认为至少存在 4 种衰老基因。

对真菌、昆虫、蠕虫等低等生物的研究表明:抗氧化酶类的缺乏可能是造成短寿的分子基础,而长寿种群常伴有丰富的超氧化物歧化酶和过氧化物酶。看来,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与延缓衰老有关。然而 Shepherd(1989)报道,用蛋白质生物合成中的一种延长因子($EF_{1\alpha}$)基因转化果蝇生殖细胞,可使培育所得的新品种比其他果蝇的寿命长 40%。

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、细胞生长停滞现象

Wong 等人认为,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 G_1 期进入 S 期。生长停滞蛋白的克隆化 DNA 序列分析表明,它与前述 $EF_{1\alpha}$ 相似。但 $EF_{1\alpha}$ 与细胞从增殖状态进入非增殖状态并无直接的联系。生长停滞蛋白并非衰老细胞所特有。近年 Wang 等(1994)发现细胞中存在一类终止蛋白(termin 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 与 Tp30 分别存在于增殖细胞与凋亡细胞中。

细胞衰老时 DNA 合成受阻,似乎存在 DNA 合成的抑制因子。Drescher-Lincoln 等人(1983)曾认为此抑制因子是一种位于细胞膜上的蛋白质。细胞衰老的生长停滞现象可能是器官衰老的根本原因之一。细胞衰老时对多种生长因子和生长激素的反应性下降。人成纤维细胞在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。

细胞生长能力的减退是衰老的重要表现。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,是引起生物衰老诸因素中极为重要的一环。

染色体端区(telomere)消失可能是人类细胞丧失复制能力的原因之一。端区是真核生物染色体末端的特殊结构。人类染色体端区由 DNA 重复序列 TTAGGG 组成,由端聚酶(telomierase)合成。端区可保护染色体,防止染色体的端间融合。体细胞的端区随年龄增高而缩短,导致其染色体稳定性下降。人体内成纤维细胞的端区每个约缩短 14~18bp。我国学者研究表明,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。男性端区长度缩短略快于女性。人胚肺二倍体成纤维细胞,每增一代龄,端区长度减少约 49bp(国外资料为 50bp)。

三、DNA 损伤的累积与修复能力减退

亦有人认为生物衰老是因 DNA 损伤的修复能力下降,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与日俱增。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。Hart 及 Setlow 研究了动物的最高寿限与其细胞的 DNA 修复能力相关性,对 7 种哺乳类动物(如象、牛、大小鼠、人等)的研究表明,其皮肤的成纤维细胞对紫外诱导的 DNA 修复合成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 研究了两种寿命相差 2.5 倍小鼠的 DNA 修复合成能力,发现长寿小鼠(peromyscues leucopus)的 DNA 修复合成能力较短寿家鼠(mus musculeus)高 2.2 倍。Nette 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。许多研究者也得到了相似结果。

线粒体是体内产生氧自由基的重要场所,其 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。已发现人心肌、骨骼肌与脑线粒体有随增龄的 DNA 片段低水平丢失现象。

人线粒体 DNA 总长度为 16.5kb、7.4kb 及 3.8kb,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。动物实验还证实,DNA 的内源性氧化损伤可产生大量 8-氧-7,8-二氢- α' -脱氧鸟苷(O8dG)。O8dG 是线粒体 DNA 脱氧鸟苷与氧自由基的加成物,可作为线粒体 DNA 氧化损伤的指标。大鼠线粒体 DNA 的 O8dG 水平 16 倍于细胞核 DNA,且随增龄而增加。在衰老过程中线粒体 DNA 中 O8dG 产生的速度增加了 3 倍。线粒体 DNA 的损伤可以影响能量(ATP)产生,进而影响细胞的能量供给,导致该器官功能的减退。老年期多种退行性疾病与线粒体 DNA 损伤有关。线粒体 DNA 的异常可引起呼吸链功能减退,使心、脑细胞遭受损害。阿尔采默(Alzheimer)病、老年性糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病有关组织中皆曾发现其线粒体 DNA 片段丢失现象。

四、基因调控能力减退

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。衰老时染色质活性出现显著变化,起基因表达调控作用的核内蛋白质的磷酸化与 DNA 甲基化也发生明显改变。高等动物的染色质由 DNA、组蛋白、非组