

王双生 夏玉亭 刘新民 主编

老年医疗 保健学

沈阳出版社

老年医疗保健学

〔日〕福武 直/原泽道美著

王双生 夏玉亭 刘新民 主编译

沈阳出版社

1991年·沈阳

(辽)新登字12号

《实用医疗与保健》丛书

老年医疗保健学

[日]福武 直等著 王双生等编译

责任编辑：葛 君

封面设计：张君华

责任校对：申 林

插图绘制：林 延

沈阳出版社出版（沈阳市和平区13纬路19号）

辽宁省新华书店发行

沈 阳 市 第 六 印 刷 厂 印 刷

开 本：787×1092毫米1/16

1991年12月第 1 版

印 张：19.5

1992年4月第1次印刷

字 数：385 千字

印数：1—1100

ISBN 7—80556—747—6/R·40

平装定价：16.00元 精装定价：20.00元

内 容 提 要

本书分为老化与老化的控制、老年病的预防和对策以及老年人的保健与医疗三部分,系统地阐述了老年医疗与保健的有关问题。对老化的机理以及高血压、心脑血管疾病、糖尿病、骨质疏松、老年人肺炎等老年病,从基础理论、临床研究和流行病学等方面详尽地介绍了世界上有代表性的成果。本书是一部权威性著作,对如何开展老年人的医疗与保健事业可资借鉴,对老年医学、健康教育及其他医务工作者有非常宝贵的参考价值。

《老年医疗保健学》编译委员会

主 编 译 王双生 夏玉亭 刘新民

编译人员 (以姓氏笔划为序) :

于庆春 王双生 田庆生

刘永祥 刘新民 李荫山

吴风桐 夏玉亭 魏学忠

目 录

第一部 老化与老化的控制

第一章 遗传基因

一、分子生物学的中心法则·····	3
二、DNA 的构造·····	3
三、染色质的构造·····	5
四、DNA 的修复·····	7
五、DNA 的复制能力·····	9
六、Werner 综合征细胞的复制能力·····	12
七、DNA 的转录·····	14
八、RNA 的翻译·····	15
小结·····	18

第二章 环境因素

一、细胞老化与内环境·····	20
(一) 总论·····	20
(二) 激素与细胞老化·····	21
(三) 维生素·····	23
(四) 放射线·····	24
(五) 氧·····	24
(六) 生长因子·····	25
二、个体的老化与环境因素·····	26
(一) 总论·····	26
(二) 细胞老化与个体老化·····	27
(三) 个体老化·····	28
三、个体水平上的老化学说与环境因素参与的可能性·····	34
(一) 总论·····	34
(二) 免疫论·····	34
(三) 应激论·····	37
(四) 生活代谢率论·····	37
(五) 生物钟论·····	38
(六) 内分泌论·····	39
(七) 脑的老化·····	42
四、温度与老化·····	44
(一) 温度对老化的影响·····	44

(二) 老年人对寒暑应答的特征·····	51
----------------------	----

第三章 营养

一、日本国民营养的现状·····	64
(一) 营养素的摄取状况·····	64
(二) 营养素的食品构成及食品的摄取状况·····	69
(三) 盐的摄取状况·····	74
(四) 不同职业家庭的营养摄取状况·····	76
(五) 不同地区的营养素摄取状况·····	77
(六) 各种年龄的营养素摄取状况·····	78
二、老年人的营养、膳食·····	81
(一) 膳食的条件、意义·····	81
(二) 老年人的生理与膳食·····	81
(三) 膳食与环境·····	81
(四) 老年人的膳食内容·····	82
(五) 老年人的疾病和饮食疗法·····	84
三、长寿综合征·····	92
(一) 何谓长寿综合征·····	93
(二) 高龄人的血清脂蛋白水平·····	94
(三) 高龄人胆固醇耐受时的血清脂蛋白变化特征·····	94

第二部 老年病的预防和对策

第一章 心脏病

一、老年人高血压的病理改变与治疗·····	99
(一) 年龄与血压·····	99
(二) 老年人高血压的特征·····	100
(三) 老年人高血压及合并症·····	103
(四) 治疗对老年人高血压的有效性·····	107
(五) 老年人高血压的临床治疗·····	109
(六) 结语·····	113
二、老年人缺血性心脏病(急性心肌梗塞)的病理表现及预后·····	114
(一) 对象与方法·····	114
(二) 结果·····	116
(三) 考察·····	126
三、动脉硬化的机理·····	129
(一) 动脉内皮障碍, 平滑肌游走增殖·····	129
(二) 脂蛋白输送胆固醇, 高脂蛋白血症, 粥样硬化症·····	130
(三) 血小板与动脉硬化·····	135

第二章 脑血管障碍

一、脑卒中的概念、分类、病因、症状及药物治疗	139
(一) 脑卒中的概念、定义	139
(二) 脑血管疾病的分类	139
(三) 脑血管障碍的病因	140
(四) 脑梗塞的病因	140
(五) 其他疾病和脑血管障碍	141
(六) 脑动脉硬化的地区差异、民族差异	143
(七) 脑血管障碍和健忘综合征	143
(八) 药物与康复对慢性期脑血管障碍的效果	145
二、脑血管障碍的危险因素	147
(一) 脂质代谢的异常	147
(二) 糖代谢的异常	151
(三) 红细胞压积的意义	152
(四) 高血压	153
三、脑血栓症的病因和预防	153
(一) 血栓形成和血液流变学	153
(二) 血液和血管壁的相互作用	154
(三) 血小板的病因作用	155
(四) 老年人的药物治疗问题	156
四、脑卒中和神经传递物质	157
(一) 乙酰胆碱	158
(二) 多巴胺	158
(三) 去甲肾上腺素	159
(四) 5-羟色胺	160
(五) γ -氨基酪酸	160
(六) 腺嘌呤核苷	161
五、脑卒中的医疗和福利	161
(一) 在家卧床不起老人的实际情况和问题	161
(二) 在家卧床不起老人的护理体制	164
第三章 老年人肺炎、骨质疏松症、糖尿病	
一、老年人肺炎	166
(一) 肺炎是老年人的大敌	166
(二) 呼吸系统出现的老化现象	166
(三) 老年人肺炎病理表现的特征	170
(四) 诊断老年人肺炎的注意事项	171
(五) 老年人肺炎在治疗上的注意事项	171
二、老年人骨质疏松症	175
(一) 什么是老年性骨质疏松症	175
(二) 症状	176

(三) 原因·····	176
(四) 诊断·····	177
(五) 预防·····	178
(六) 治疗·····	185
三、老年人糖尿病·····	186
(一) 加龄与糖耐量的关系·····	186
(二) 糖尿病的概念·····	186
(三) 老年人糖尿病发生率·····	187
(四) 老年人糖尿病的特征·····	187
(五) 老年人糖尿病的诊断·····	187
(六) 老年人糖尿病的代谢异常·····	187
(七) 老年人糖尿病并发症·····	188
(八) 老年人糖尿病的预后及死因·····	191
(九) 老年人糖尿病的预防和对策·····	191

第三部 老年人的保健与医疗

第一章 老年人的运动

一、高龄者的体力·····	196
二、高龄带来的体力变化·····	197
(一) 身体作业能力构成的要素·····	197
(二) 有氧作业能力·····	199
三、高龄者的医学检查及运动伤害·····	199
(一) 医学检查·····	199
(二) 高龄者的运动伤害·····	204
四、高龄者身体日常活动标准·····	205
(一) 一日的心搏数变化及其评价·····	206
(二) 一日消耗能量的推测·····	208
(三) 运动日与日常生活日身体运动量的比较·····	209
五、高龄者身体作业能力的训练效果·····	211
(一) 呼吸及循环机能·····	211
(二) 肌力·····	215
(三) 血液生化学·····	217
六、高龄者的运动处方·····	221
(一) 运动方式·····	221
(二) 运动强度、持续时间及次数·····	221
(三) 运动处方具体事例·····	222
(四) 安全性的检查与预防伤害·····	223
(五) 提高运动的自觉性·····	224

七、身体作业能力测定的标准化	225
(一) 需氧性作业能力的测定	225
(二) 不需氧作业能力的测定	227
八、高龄者的体育运动的动向和开发新的运动项目	229
(一) 高龄者体育运动的动向	229
(二) 开发新的运动项目	231
(三) 运动项目的分析	231
〔附〕有关高龄田径短距离选手的事例	233
第二章 老年期痴呆症的实际情况及其对策	
一、痴呆的概念及其诊断标准	237
(一) 何谓痴呆	237
(二) 痴呆的诊断标准	237
(三) 应与痴呆相鉴别的状态	238
(四) 对痴呆的原因疾病的诊断	239
二、关于痴呆的评价	240
(一) 智能的评价	240
(二) 用长谷川式等级表测试百岁老人的智力	243
三、老年期痴呆的流行病学研究	247
(一) 抽取样本的方法	247
(二) 推断方法	247
(三) 样本误差 (精确度)	248
(四) 调查对象与时间	248
(五) 调查方法	248
(六) 分类及诊断标准	249
(七) 结果	249
(八) 考察	255
四、老年期痴呆的预后	257
(一) 痴呆老人的死亡率	257
(二) 老化性痴呆的经过	258
(三) 不同诊断的死亡率	258
(四) 对不同诊断的生存组的评价	259
(五) 老年性痴呆不同诊断的预后	260
(六) 从生活功能状态看预后	261
(七) 便秘失禁的程度与预后	261
(八) 精神医学上的副症状与预后	262
(九) 关于死因	262
(十) 考察	262
五、老年期痴呆的对策	265
(一) 设立老人中心	265

(二) 痴呆老人的在家照护·····	265
(三) 痴呆老人的日间照护·····	265
(四) 痴呆老人在设施中的照护·····	265
〔附〕痴呆老人日间照护的尝试·····	266

第三章 医疗系统

一、日本人的疾病——死亡的特征·····	271
(一) 消化性溃疡·····	271
(二) 肾炎、肾病综合征及肾病变·····	271
二、根据群体现象分类·····	273
(一) 分类标准·····	273
(二) 分类结果·····	274
三、根据成人生命表推测21世纪初男女人口总死亡数及各主要死因的死亡数·····	275
四、患者数和就诊率及有病率·····	278
(一) 就诊率的变化·····	278
(二) 有病率的变化·····	280
(三) 死亡率、就诊率及有病率的相互关系·····	281
五、医疗机构和医务工作者·····	290
(一) 医疗机构·····	290
(二) 病床数·····	290
(三) 医务工作者·····	291
六、医疗费·····	296
七、21世纪的医疗系统·····	299
(一) 医疗保险制度和医疗保障·····	299
(二) 医疗·····	300

第一部 老化与老化的控制

第一章 遗传基因

人要老化，这是必然现象，尽管人与人在老化年龄及形式、种类上参差不齐。在探索一切生物共同的老化机理时，对迄今作为常识而接受的概念，应重新予以考察。

(1) 何种生物群体发生老化 并不是所有生物都一样老化、死亡。在生物界中有经历几千年的大树，也有20分钟分裂一代的细菌。虽然老化现象与许多生物现象同样可以直观地认识，但它的定义却是含糊的。这里首先以人为基准对老化下一个尽量确切的定义，作为以后讨论的立足点。

所谓老化，从现象上看是机体功能的不可逆性下降，以致个体达到死亡的过程。它不包括由医治而能恢复的暂时性疾病。从它和生物个体死亡的关系上看，可以将老化定义为死亡概率随年龄增长加速度上升的过程。

如按此老化的定义，像细菌那样的原核生物，除在生物进化中发生的具有真的细胞核的真核生物以外就没有老化，则难以考虑通常的生理老化与死亡。另外，同属真核生物的植物，既有一年生草木那样有一定寿命的，又有像树木那样的个体，概念含糊。因此，在这里对植物就不加以讨论。

草履虫是单核细胞的真核生物，细胞内有大小两个细胞核。大的是营养核，小的是生殖核。由于二者结合，产生新的个体，在营养核作用下反复进行无性分裂增殖，经过一定次数的分裂、性成熟获得结合能力。但在不能结合的培养条件下，分裂增殖的全部细胞团不久即死亡。这种现象称为克隆性老化，它是多细胞生物个体出现的体细胞老化的原型。

水蛭是由多细胞构成的真核生物，通常无雌雄区分，一部分细胞发芽从个体脱离，形成无性的新个体。在不发芽的条件下，生殖细胞分化的同时，亲本的个体出现老化与死亡。这样在产生生殖细胞与体细胞分化时，由体细胞形成的个体发生老化。

老化是否遗传 真核生物种类不同，其最大寿命的差异也很大。由于存在小鼠2~3年、大鼠3~4年、松鼠15年、猩猩50年、人类120年最大寿命的差异，因此必须考虑不同种属的遗传因素。通常各种生物在性成熟以前的发生与分化过程，基因程序非常严密。许多生物的最大寿命也受到基因的影响。

图1—1是昭和初期第二次大战后和近年来各年龄组日本人一年间死亡率的对数曲线。不管哪个年代，40岁以后的曲线都是比较相似的直线。此曲线就是人们熟知的 Gompertz 曲线。现在已经明确了许多动物都有同一倾向。不管每一个体最终死因为何，性成熟后死亡概率呈指数关系增高。这就是规定生物寿命的 Gompertz 法则。此死亡概率的增加速度叫作老化速度，是各种生物所固有的数值。由此可以设想生物种属有特异性基因位点，但是否存在控制老化现象的特定的基因尚未确定，并且也难以证明它的存在。在人类有遗传性早老疾病群，可能受少数基因的支配。

细胞是否老化 对于具有个体和其组成细胞这样二重生命结构的多细胞生物个体的老

化,要以其构成细胞的变化为基础,从多细胞生物的老化现象的多样性来考虑。这样就必须考虑全部组成细胞发生某种形式老化的问题。有些老人出现秃头,有的出现白发,而有的人到90岁头发仍然很黑;有的人出现白内障、糖尿病、动脉硬化等各式各样的病症,其进展程度也因人而异。进而从细胞水平来看,多数细胞种属发生变化。但所观察到的细胞改变是诱发器官或个体老化的本质的细胞老化,还是受个体的某一部分细胞老化继发影响的结果,目前尚难判定。

例如:从调查的老化个体的血液发现,红细胞膜表面唾液酸含量减少,从而表面荷电降低。这是个体老化的原因还是结果,尚不明确。这仅是个例子,而作为多细胞生物个体的各种细胞的变化是很复杂的。

伴随个体老化的细胞变化,可分为两大类:一类是神经细胞、心肌细胞,生后几乎不再分裂与增殖,属于具有一定功能的分裂终止细胞群;另一类如消化道的纤毛上皮细胞、骨髓

的造血细胞、血管内皮细胞等,生后还能增殖,属于分裂细胞群。考虑到这种情况,前一类细胞的死亡和后一类细胞分裂寿命的有限性,是值得研究的。

在脑的特定区域神经细胞的数量可随个体的老化而减少。由于神经细胞生后不能再生增殖,因此一旦一部分细胞死亡就不能补缺。分裂细胞群增殖功能也会相应地降低。**Sacher**指出,各种哺乳类动物的脑重量和个体寿命之间,有明确的相关性。关于这种相关性有各种解释。若考虑脑的重量大小大致与脑的神经细胞数量成比例时,就等于强调分裂终止细胞对个体寿命的作用。但即使在现象上细胞数量随老化程度而减少,而对细胞死亡过程本身尚不了解。况且残存的细胞可呈现代偿的机能亢进,因而不能笼统讲分裂终止细胞的死亡就等于老化。

关于分裂细胞群增殖的有限性,可以用**Hayflick**开发的成纤维母细胞培养体系为模型进行详细分析。认为把从机体分离的正常组织构成细胞,用组织培养法使之在人工营养液中分裂增殖,发现在传代培养中增殖能力逐渐下降,不久即死亡。在计算上,假定从1个细胞出发按规则1次分裂2个,10次为 2^{10} 个(大约1000个),20次为 2^{20} (大约100万个)细胞。反之,从培养中增殖的细胞数计算,则可推测出分裂的次数。按此法计算出的次数称为细胞团倍增数(**Population doubling level**,以下简称**PDL**)。若把从不同年龄的人皮肤分离出的成纤维细胞的试管内寿命用**PDL**表示,则高龄者为20~30**PDL**,年轻人为40~50**PDL**(图1-2)。再有,胎儿期成纤维细胞在培养过程中,分裂时间增加(分裂加龄)者与高龄者细胞很相似,在此培养体系中继续分裂,随即出现非分裂细胞化的过程。作为细胞老化的一个侧面,即分裂加龄的模型,在此情况下试管内寿命为50~80**PDL**。

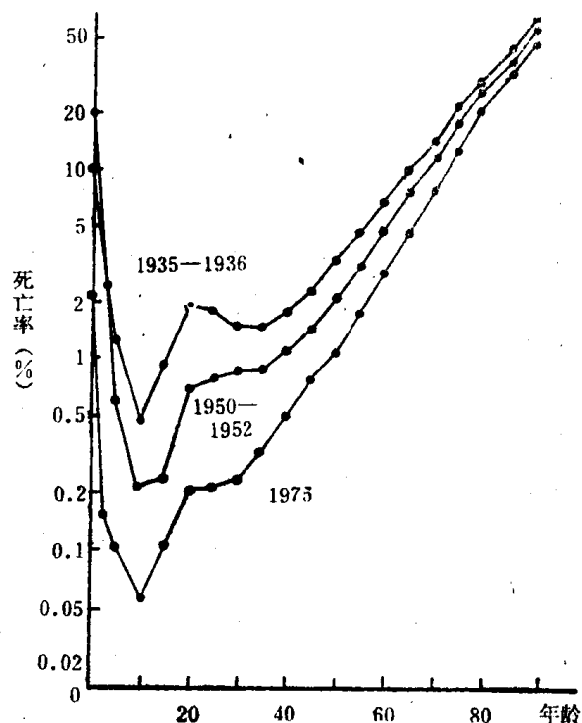


图1-1 日本人各年龄组死亡率的变化

以上把生物老化从现象上下了定义，并从个体水平及其构成细胞水平进行了研究，给老化描绘了一个大致的轮廓，同时叙述了多细胞生物的所有组成细胞的老化是随时间进展而进行的。

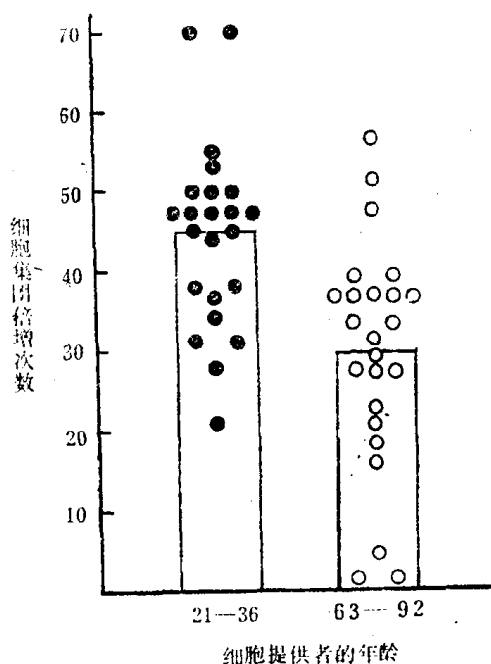


图1-2 细胞提供者年龄与试管内寿命的关系

双螺旋结构的DNA。DNA复制时，双螺旋链解开分别成为单链DNA，由碱基互补配列又复制完全一样的双螺旋结构的DNA。换句话说，DNA在各代复制中保留一半，同一的DNA遗传基因由细胞分裂，整齐地分为子细胞。

核糖核酸 (RNA) 合成时，与部分双链DNA复制时一样地分开，以露出一侧DNA碱基为铸型合成信使核糖核酸 (mRNA)、核糖体核糖核酸 (rRNA) 及转移核糖核酸 (tRNA)。这样，由DNA基因密码转录成mRNA。转录的mRNA每3个碱基构成1个氨基酸密码，按其密码在核糖体上借助tRNA翻译成蛋白质。这种由DNA复制DNA，再转录成RNA，RNA翻译成蛋白质的模型称为分子生物学中心法则。它完整地规定了作为基因的DNA构造和机能。后来，由于分子生物学的进步，对分子生物学中心命题的一些细节进行了修改。例如产生抗体的细胞伴随老化，抗体蛋白质基因DNA出现一部分丧失和再结合，而mRNA开始是从DNA转录出前mRNA，转录后一部分RNA丧失，再增加聚A，最终形成mRNA。

需要指出的是动物细胞里的DNA与细菌的DNA不同。前者不是赤裸裸地存在，而是经常在与组蛋白、非组蛋白等染色质蛋白结合的状态下存在于细胞核内，染色质的结构控制动物细胞的基因形质。

下文将根据分子生物学中心法则，说明DNA是怎样随着生物老化而发生变化的。

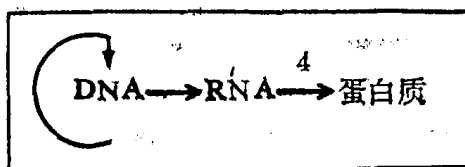
二、DNA的构造

由细胞构成的机体高分子物质之中，具有生理功能的基本物质是DNA基因。如果DNA出现障碍，则复制、转录(RNA的合成)以及翻译(蛋白质合成)等均受影响。研究DNA的损伤是解决老化原因最直接的手段。

以下我们从基因或细胞内分子来分析生物老化的机理。为了更好地理解下述多种多样的变化，首先用分子生物学的中心法则，对遗传基因的概念加以简单的解释。

一、分子生物学的中心法则

1953年Watson与Crick提出脱氧核糖核酸 (DNA) 为双螺旋结构模型以来，分子生物学中心命题取得了很大进展，如下图所示。



4种碱基 (A、C、G、T) 通过脱氧核糖与磷酸结合成为一条DNA链，2条DNA链按碱基互补原则 (A—T、G—C) 而形成

1971年Price、Modak以及Makinodan等通过实验证明, 老化动物的脑DNA存在 损害。将幼鼠和老化的 小鼠 大脑皮层组织作成切片, 并以此为模型, 在小牛胸腺DNA多聚酶作用下, 在显微镜下观察, 放射自显影显示的DNA合成程度见表1—1。其 结果, 老化小鼠脑切片中DNA合成度比幼鼠脑切片中合成度明显增高。

表1—1 在小牛胸腺DNA多聚酶作用下小鼠大脑皮质切片中的合成

组 织	核总数	标记核数 (%)	银 粒 子 总 数	每个标记核的银粒子数
幼鼠脑	210	156 (74.3)	1391	8.92
老化的小鼠脑	203	173 (85.2)	3828	22.13
X线照射的幼鼠脑	212	174 (82.1)	4271	24.56

从脑切片试管内DNA多聚酶反应来看, 与机体内DNA复制不同, 它只是从双链DNA切断的断端出现3'—OH继续修复合成, 而不是开始新的复制。如果解释为老化小鼠脑DNA受到损害, 其断端DNA比幼鼠脑DNA贮积增多, 那么DNA合成铸型活性应当高。实际上通过同时进行的实验证明, 以X线照射切断单链的幼鼠脑DNA为铸型时, 其DNA合成度比非照射组高。

Price等的资料表明, DNA切断端的合成增加。但作为证明DNA分子本身是否受到损害的方法, Chetsanga等提出用与双链DNA不起作用的只能特异地切断单链DNA的酶即S1核酸酶, 作用于从各脏器中提取的DNA上, 可以看到S1核酸酶感受部位(单链DNA)随年龄而增大。他们的资料表明, 单链DNA部分的百分率比在机体内预料的数字大得多。

在限定的反应条件下, S1核酸酶可特异地切断单链DNA, 如提高浓度或延长反应时间也能切断双链DNA。Cutler 等从小鼠肝DNA实验中得到了否定的结果, 森和后藤对其实验条件再次探讨, 严密地观察了S1核酸酶的作用, 其结果明确了至少小鼠脑的单链DNA随年龄增大而明显增加(图1—3), 而脑以外器官的单链DNA, 则没有年龄上的差异。

单链DNA部分的增加有许多原因, 其中之一是放射线等使切断的单链贮积。在生物存活期间可能不断地进行DNA切断, 对此存在着修复机构。关于DNA切断障碍的排除, 在DNA修复中专题叙述。这里从另一角度探索单链DNA切断的贮积。

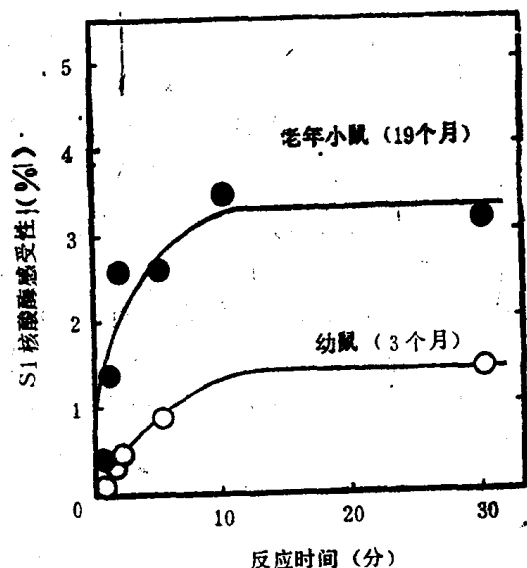


图1—3 S1核酸酶对小鼠脑DNA的作用曲线

Beaupain等在人二倍体成纤维细胞培养过程中, 以碱性蔗糖梯度密度离心法, 研究了经碱性处理而产生的单链DNA大小的变化。其结果是随着细胞培养的增殖度下降, 培养器内细胞饱和和密度下降, 出现低分子的单链DNA。用小鼠二倍体成纤维细胞也能得到同样结

果。特别有趣的是作为细胞株的建立，在可能长期传代培养细胞形质转变系（癌化系）的情况下，低分子DNA部分减少或消失。另外，给建成继续增殖细胞株之前的培养细胞加入复制后DNA修复的阻断剂咖啡因后，细胞很快死亡，因此推测DNA单链切断和DNA修复的减弱，与低分子DNA的发生有关。一旦建立起细胞株，则不受咖啡因的影响。

其次，DNA有种种的修饰，为此作为基因的功能可能下降。在修饰中，DNA甲基化，CpG碱基配列中的C成为mC。对X染色体不活化和基因形质出现的抑制等有着各种观点。Wilson与Jones等研究了在各种培养细胞体系下DNA甲基化的程度，其结果建立的细胞株常有3~4%的胞嘧啶变成mC，而人、小鼠、仓鼠的正常二倍体细胞，则随着传代培养增殖下降，mC含量减少。

Goldstein等从特异的限制性内切酶Hpa III和Msp消化得到的DNA片断的大小，详细观察培养人二倍体细胞系的DNA甲基化情况，发现其因细胞株而异。Razin等根据畸形小鼠的培养传代中虽有DNA脱甲基化，但在机体内的发生过程中体细胞DNA甲基化上升，推测DNA甲基化参与了细胞的分化。

如此看来，在培养二倍体细胞中，DNA的甲基化尚不清楚，考虑它以某种形式参与机体内X染色体的灭活和细胞分化，那么培养细胞的老化问题尚须进一步研究。不是要研究全DNA甲基化的量，而应研究特定的基因或基因上方部位的甲基化等。

最近，染色体外的环状DNA引人注目。1980年Shmookler Reis和Goldstein指出，在人二倍体成纤维细胞传代培养中，具有高度或中等度的反复排列的小DNA从染色体DNA中逐渐消失。Calabretta等指出，把在人DNA中反复存在的Alu排列间的“中间Alu”配列克隆化，并用探测器进行观测，结果明确了各种淋巴细胞、白血病细胞间的中间Alu/Alu反复排列数很不一致，主要是由于染色体外的环状DNA分子数量变化所致。

Goldstein等用这个探测器在人二倍体成纤维细胞传代培养过程中的试管老化系统和从各年龄人末梢血所得淋巴细胞而进行的体内老化系统，研究了染色体外环状DNA存在的情况。结果，无论试管内细胞的寿命和机体内细胞的寿命，染色体外环状DNA量随着年龄的增长而增加。不过在培养细胞中，环状DNA的大小不一致，而机体内的淋巴细胞尤其是B淋巴细胞，则可见一定程度大小的环状DNA数量在增加。尽管有这种差别，在细胞和个体的不同水平的老化系统中，都存在染色体外环状DNA的增量，表明染色体基因的不稳定性。这是老化所致功能丧失的原因还是继发的现象尚不清楚，有待进一步探讨。

国贞等用电子显微镜技术直接观察少量细胞，并研究了与染色体独立存在的环状DNA。其结果，用试管内老化细胞以及从各年龄组个体分离培养的淋巴细胞，发现年轻者的环状DNA多在1nm以下，随年龄的增长则出现1nm以上到数μm大的环状DNA。有趣的是，取自短寿命遗传性疾病的Wernner综合征患者皮肤的成纤维细胞，也较早地出现相同的变化。

三、染色质的构造

以往，对真核细胞而不是细菌（原核细胞），从染色质结构水平上进行伴随老化而发生变化的研究相当少。与生物的进化一起出现核构造的同时，染色质也已形成。DNA不是孤立地存在，它有4种组蛋白（H2A、H2B、H3、H4），并以每2个分子形成8量体的核糖体小体为基础，DNA围绕它成螺旋状，以染色质形式存在于细胞核内。H1组蛋白与核糖体小体外侧的1个分子衔接部DNA及小体粒质结合，而保持染色质的高级结构。

通过许多生物已逐渐明确上述构成染色质的5种组蛋白的氨基酸一次排列,已知4种小体组蛋白,尤其是H3、H4组蛋白在真核生物中几乎不发生变化。组蛋白属于碱性蛋白,它与DNA结合能抑制DNA的功能,所以被用来模拟对微生物的基因有特异性作用的抑制蛋白质,但不能查到每个基因的特异性,故应作为结构的单位来考虑。

真核生物尤其是多细胞构成的真核生物,由于细胞种类不同其功能也各异,但每个细胞只有其特有的全基因的百分之几在工作。染色质,换句话说核糖体是由于其保持高级结构而抑制全基因的机能。

作为每个细胞功能性染色质,即转录活性高的染色质结构,虽然核糖体结构无变化,但该处DNA基因对DNA酶感受性高,特别是高感受性部分位于基因的上流。在活性染色质发生组蛋白尤其是H3和H4组蛋白的甲基化时,作为组蛋白以外的染色质,部分非组蛋白的量增加。另外,DNA复制和细胞分裂时,H1组蛋白必须磷酸化,组蛋白蛋白质受到合成后的修饰而激活(解除抑制)。因此,每个基因的活性化是由于增殖、分化因子的作用,染色质结构是处于被动地位的。

与细胞分化相关联的H5组蛋白是属于组蛋白分子种属的变化。鸡红细胞成熟时,核浓缩形成异染色质,H1组蛋白脱落并由与H1相似的H5组蛋白替换。H1组蛋白参与染色质高级结构,根据高级结构的变化即异染色质化,能抑制DNA功能,观察试管内细胞老化时,H1组蛋白量发生变化。

培养人二倍体成纤维细胞随着传代,其增殖能力下降,在一定的寿命即50~60集团倍增次数后死亡。这种细胞增殖能力下降引起的变化有:①DNA复制系统的各功能都下降;②转录活性低下及其控制机构的异常;③细胞内出现异常蛋白质分子;④增殖停止后细胞结构成分继续合成及细胞容积增大;⑤细胞分化机能低下;⑥各种分解酶活性上升;⑦出现染色质异常细胞,尤其是多倍体细胞。

这些变化中作为试管内细胞老化的特征是核容积增大。这主要是因为非组蛋白的增量所致。即在二次电泳中伴随老化而全面增量,电泳图上的峰值几乎是一致的。但就一部分峰来看,有的随老化而消失,有的又出现,还有的由于分子修饰而有小的移动,须对这些分子给予认定。

组蛋白成分几乎不变化,但在传代过程中或维持不变,或略有减少的趋势。电泳中蛋白量的变化是,形成核糖体小体的4种组蛋白大致恒定,只有H1组蛋白的量在传代中减少(图1-4)。此变化是否只是试管内细胞老化的现象,也应在机体内研究,还必须研究有无H5或H1°那样的其他组蛋白分子的置换。Wagner等研究了老和小的大鼠肝脏组蛋白分子种类,指出H1群整体无变化,只是H1°随年龄增长而增加(图1-5)。H1°组蛋白存在时,微球核糖酶分解染色质不良,可保护衔接部DNA部分,为此染色质的机能低下。

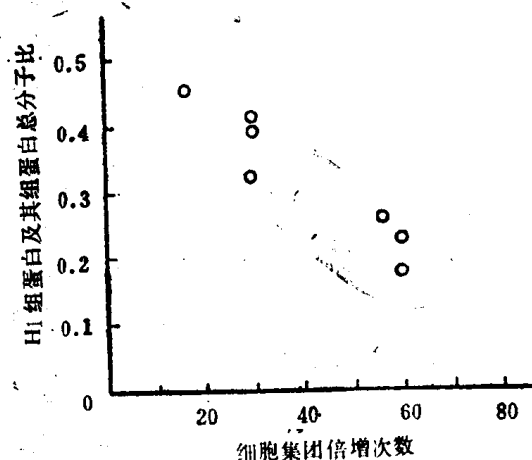


图1-4 H1组蛋白及核组蛋白的克分子随人二倍体细胞传代的变化