

《现代老年病学》编委会 编

现代老年病学

xiandailaonianbingxue



中国人口出版社

编委会

主 编：徐 东 聂廷松 吴爱凤 孔庆新 杨 君
刘艳华 刘兰芝

副主编：(按姓氏笔画排序)

王 慧	王 莹	王玉梅	许 英	任 莹
李建德	李海青	李 杰	张惠敏	张月霞
张照梦	张 敏	张善地	陈秀云	陈红军
苗绪学	范冰梅	赵福俊	赵化成	钟东霞
姚素梅	晋本荣	宿红星	韩 蕊	楚明瑾
魏福国	魏 霞			

编 委：(按姓氏笔画排序)

王 慧	王 莹	王玉梅	孔庆新	许 英
任 莹	刘艳华	刘兰芝	刘淑华	李建德
李海青	李 杰	陆晓霞	吴爱凤	张惠敏
张月霞	张照梦	张 敏	张善地	陈秀云
陈红军	杨 君	苗绪学	范冰梅	聂廷松
赵福俊	赵化成	钟东霞	姚素梅	晋本荣
徐 东	宿红星	韩 蕊	楚明瑾	魏福国
魏 霞				

前 言

随着人们生活水平的提高及社会的不断进步,世界人口趋于老龄化,我国的人口状况与世界同步,也正趋于老龄化。因为社会的进步,人们生活水平的提高,人们的健康意识不断提高,人均寿命逐渐延长,促使社会老龄化。步入老年,机体各脏器系统发生衰减,功能减退,应变能力降低,修复能力下降,因而老年疾病随之增加,并且临床表现复杂,病情变化快,康复缓慢,严重危害老年人的生命及生存质量。因而,应运而生的老年医学也正面临着前所未有的机遇和严峻考验。目前人们对衰老和老年病知之甚少,为了老年人的身体健康,提高老年人的生存质量,临床急需大量的老年病专科医师去关爱老年人。

人口老龄化促使了老年医学的迅速发展,人们不仅要做好老年人的医疗保健工作,还要从整个社会关心老年人,为此,我们根据老年人的生理特点和老年病的特点邀请了多位相关学科的临床专家学者,根据多年的科研、教学及医学临床经验,编写了《现代老年病学》一书。为老年人及医学工作者提供一本系统教材和实用性、通俗性较强的参考书。

此书围绕多个系统疾病,结合老年人的生理特点,力求反映老年病医学基本内容,突出老年病的特点,基本涵盖了老年内科及老年外科疾病,共20章,70多万字,分析阐述了老年人年龄的划分,人的寿命与人口老龄化、衰老、老年人主要系统功能的生理变化及老年病的特征,老年人用药的特点以及老年人感染、肿瘤、手术、营养及护理的特殊性。重点阐述了老年人呼吸系统、循环系统、消化系统及骨科、普通外科、胸外科的老年病的临床表现、诊断、治疗、用药及护理。还扼要阐述了老年人的精神和情感障碍的治疗及老年康复,此书是针对广大医务工作者实用性较强的参考书,可做为医学院校学生及老年大学的教材用书。此书对提高老年人身体素质和生存质量,构建和谐社会起着极其重要的作用。

此书具体编写情况如下:第一章:徐东、赵化成、张惠敏;第二章:宿红星、

赵福俊；第三章：张善地、聂廷松；第四章：吴爱凤、刘艳华、王莹、苗绪学；第五章：张惠敏；第六章：王莹、魏福国、李杰；第七章：孔庆新、梦明瑾、聂廷松；第八章、第九章：李海青、钟东霞、陈秀云、陈红军、张月霞、赵福俊、任莹；第十章：王慧、许英、张玉梅；第十一章：赵化成、陈红军、刘兰芝；第十二章：李建德、宿红星、徐东、吴爱凤、张照梦、张善地；第十三章：聂廷松、魏霞、任莹、韩蕊；第十四章：刘艳华、魏福国、李杰、魏霞、苗绪学；第十五章：韩蕊、刘兰芝、李海青、钟东霞、陆晓霞、刘淑华；第十六章：杨君、姚素梅、张敏、范冰梅、晋本荣；第十七章：张照梦、李建德；第十八章：孔庆新、李建德、张照梦；第十九章：吴爱凤、陈秀云、张月霞；第二十章：杨君、徐东、吴爱凤、王莹。

由于时间仓促，本书编写难免存在不足之处，敬请广大同仁、专家批评指正。

编者

2009年6月

目 录

第一章 老年人特征.....	1
老年人年龄的划分.....	1
人的寿命与人口老龄化.....	1
衰老.....	5
老年人主要系统的生理功能变化	12
老年病的特征	19
第二章 老年人临床药理及用药特点	22
老年期药代动力学	22
老年人用药的基本原则	25
第三章 老年外科的危险因素和围手术期处理的要点	36
老年人外科手术的危险性	36
手术后神志错乱危险性评定和处理	37
急症手术	38
年龄在评估病人预后中的意义	39
降低老年外科手术危险性的综合措施	43
老年急腹症	45
术前评估与对策	51
术后监护	56
第四章 老年精神和情感障碍	58
情感性精神障碍	58
神经症	66
偏执性精神障碍	71
第五章 感染	74
老年人感染的特点	74
第六章 肿瘤	78
老年肿瘤的特点	78
老年肿瘤的手术治疗	79
老年肿瘤的内科治疗	83
老年肿瘤的放射治疗	88
第七章 老年人呼吸系统疾病	96
呼吸系统老化的生物学改变	96
肺炎	97

哮喘·····	101
慢性阻塞性肺疾病·····	105
肺结核·····	110
肺癌·····	117
呼吸衰竭·····	123
急性呼吸窘迫综合征·····	127
肺栓塞·····	129
睡眠呼吸暂停综合征·····	136
第八章 老年人循环系统疾病·····	140
循环系统的增龄与老化·····	140
心力衰竭·····	142
心律失常·····	148
传导阻滞·····	154
病态窦房结综合征·····	157
人工心脏起搏·····	159
高血压病·····	163
冠心病·····	170
心肌缺血·····	171
心肌梗死·····	177
心肌病·····	182
心脏性猝死·····	187
动脉瘤·····	191
第九章 老年人消化系统疾病·····	194
消化系统老化的生物学变化·····	194
胃食管反流病·····	196
慢性胃炎·····	199
消化性溃疡·····	201
肝硬化·····	206
消化道出血·····	213
第十章 老年人血液系统疾病·····	221
血液系统老化的生物学变化·····	221
贫血·····	223
缺铁性贫血·····	223
巨幼细胞贫血·····	226
再生障碍性贫血·····	229
慢性病贫血·····	231
白血病·····	233

急性白血病·····	233
慢性粒细胞白血病·····	241
慢性淋巴细胞白血病·····	244
恶性淋巴瘤·····	246
多发性骨髓瘤·····	252
骨髓增生异常综合征·····	257
出凝血异常·····	262
第十一章 老年神经系统疾病·····	266
神经系统老化的生物学改变·····	266
感觉障碍·····	267
帕金森病·····	271
脑血管疾病·····	278
癫痫·····	293
第十二章 老年骨科疾病·····	300
老年人常见骨折·····	300
腰椎管狭窄症·····	312
颈椎病·····	313
肩关节周围炎·····	316
骨关节炎·····	317
老年骨质疏松·····	320
骨肿瘤·····	325
第十三章 老年胸外科疾病·····	329
原发性支气管肺癌·····	329
食管癌及贲门癌·····	338
返流性食管炎·····	349
第十四章 老年普通外科疾病·····	353
胃癌·····	353
老年小肠炎性疾病·····	359
急性小肠梗阻·····	361
大肠炎症性疾病·····	365
老年人急性阑尾炎·····	367
原发性肝癌·····	369
胆囊癌·····	381
急性胰腺炎·····	383
胰腺癌·····	392
甲状腺机能亢进·····	396
乳腺癌·····	399

第十五章 老年泌尿系统疾病	403
泌尿系统老化的生物学改变	403
排尿异常	405
泌尿系统感染	407
肾病综合征	410
急性肾功能衰竭	412
慢性肾功能衰竭	415
良性前列腺增生	419
肾及输尿管结石	424
肾癌	426
输尿管肿瘤	428
膀胱肿瘤	429
前列腺癌	433
第十六章 老年妇科疾病	437
妇科临床常见症状鉴别要点	437
外阴白色病变及其他皮肤病	444
女性生殖器炎症	451
围绝经期综合征	472
老年妇女生殖系统恶性肿瘤	477
第十七章 多器官功能衰竭	495
第十八章 老年人营养	501
老年人营养与疾病的关系	501
老年危重症时的营养支持	509
第十九章 老年疾病的护理	517
第二十章 老年康复	523
概述	523
老年康复评定	525
常用老年康复方法	527
常见老年病的康复治疗	529

第一章 老年人特征

随着社会经济和科学事业的发展心肌梗死,医学技术亦不断进步,人们的生活水平和健康意识不断提高,60 或 65 岁左右的人中有很多精力充沛,较过去同龄人强壮,人的平均寿命逐渐延长。1975 年世界卫生组织调查,人类平均寿命男性已超过 70 岁,女性亦超过了 75 岁。因此,“人生七十古来稀”的看法已成为历史,目前已是“人生七十不稀奇”了。

老年人年龄的划分

“老年”是一个人为划分的年龄阶段,不同的时代与不同的社会,年龄划分的标准也各不相同,如《灵枢·卫气失常篇》中认为“人年五十以上为老,二十以上为壮”。在西方发达国家,长期以来习惯于 65 岁为老年期的开始。1982 年联合国老龄问题世界大会上提出以 60 岁为老年期的开始年龄,这比较符合我国实际情况。因为大多数 60 岁以上的人表现出比较明显的衰老特征。55~60 岁年龄段的人患病率最高,慢性疾病也在增加,所以规定老年期始于 60 岁是适宜的,这也同我国民间以 60 年为一甲子的习惯很相符。

老年人年龄的划分国内外是有差异的,现阶段我国老年人的年龄分期标准为:45~59 岁:老年前期(中老年人);60~89 岁为老年期(老年人);90 岁以上为长寿期(长寿老人);100 岁以上为长寿期(百岁老人),已不稀奇。

世界卫生组织(WHO)最近提出的老年人年龄划分标准为:44 岁以下:青年人;45~59 岁:中年人;60~74 岁:年轻老人;75 岁以上:老年人;90 岁以上:长寿老人。WHO 标准将逐步取代我国和西方国家现阶段老年人年龄划分的通用标准。

人的寿命与人口老龄化

一、人的寿命

衡量人类寿命主要有两个指标:一是平均寿命或预期寿命,它代表一个国家或地区人口的平均存活年龄;二是最大寿命,即寿限,也就是在不受外因干扰条件下,从遗传上人可能存活的最大年龄。

“人生七十古来稀”,这在我国历史上好像是一个自然规律。解放前也确实是这样,天灾人祸频繁,我国人口的平均寿命只有 35 岁左右。解放后,我国人口平均寿命明显增加,但还未达到发达国家的水平。

21 世纪人类寿命大幅度增长的主要原因之一,就是控制了以感染和寄生虫病为主的流行性传染病,尤其是在儿童保健事业上做出了显著成绩。当前人类死亡原因已转向中老年人的心血管病、脑血管病、肿瘤和呼吸系统疾病。今后延长寿命的途径之一将是消除威胁中老年人的致死性疾病。但今后在某些发达国家平均寿命的增长将是缓慢的,其原因是在防治中老年

人的主要致死性疾病中,目前尚难以取得突破性进展,而老年性疾病又受到衰老过程的影响,再加上遗传因素的制约,人的寿命延长是有限的。

二、人口老龄化

随着社会文明和科学的发展,人类的寿命不断延长。20 世纪 70 年代,西方发达国家瑞典、丹麦、挪威、美国及亚洲的日本等国进入老龄化社会。至 2000 年,全球总人口约 60 亿,而老年人口已达 6 亿,约占总人口的 10%,宣告全球进入了老龄化社会。

(一)发展趋势

世界人口继续急剧地老龄化,甚至向高龄化发展。目前,老年人口的年增长率为 2.4%,预计到 2050 年,全球老年人口比例将由目前的 10% 增至 21%;经济发达的欧美国家,老年人口将由目前的 2.36 亿增加至 3.95 亿,老年人口比例从目前的 20% 增至 33%;经济欠发达的地区,老年人口的比例将从目前的 8% 增加至 19%。到 2050 年,亚洲老年人将由目前的 3.38 亿增加至 12.27 亿,老年人口比例从目前的 9% 增加至 23%;欧洲老年人口的比例将由目前的 20% 增加至 37%;拉丁美洲由 8% 增加至 22%;非洲由 5% 增加至 23%;大洋洲由 14% 增加至 23%。我国至 2050 年老龄化程度将达到高峰,老年人口将有 4 亿,即每 4 人中将有 1 位老年人,老年人口比例由 10% 增至 25%,将超过法国、德国、意大利、日本和英国的总和。甚至有专家认为此高峰还可能提前到来。如何应对这一挑战,将在一定程度上影响中国的快速发展。

(二)发展趋势的特点

1. 世界人口老龄化发展趋势的特点

(1) 国家之间人口的差异随着时间的变迁越来越小;

(2) 20 世纪 50 ~ 70 年代除前苏联外,男性平均寿命无明显变化(澳大利亚、新西兰、挪威、美国等国);

(3) 女性的平均寿命随社会的发展明显延长。

中国未来老年人口规模庞大,老年人口的快速增长具有显著的阶段性,主要集中于 21 世纪二三十年代。中国还处在社会主义初级阶段,在中国全面建设小康社会的过程中,老年人口问题不容忽视,中国老年人生活质量有待提高。中国老年人口在结构上存在性别、城乡与地域的差异,故老年妇女特别是高龄妇女,以及农村老年人更应受到家庭和社会的关注。

2. 不同年代老年人口比例的演变 不同年代各国 ≥60 岁人口的百分比(表 1-1)。

表 1-1 不同年代各国 ≥60 岁人口的百分比

国 家	≥60 岁人口的百分比(%)		
	1970 年	1995 年	2020 年
日 本	10.6	20.5	31.0
美 国	10.6	20.0	31.0
中 国	6.8	9.3	15.5
巴 西	5.3	7.7	13.5
印 度	5.9	7.2	11.0
津巴布韦	4.2	4.3	6.2

从表 1-1 中可以看出,经济发达国家如日本、美国,在 20 世纪 70 年代已经进入了老龄社会;20 世纪 90 年代中期,中国老年人口的比例已接近 10%;到 2020 年,除经济欠发达的津巴布韦等非洲国家外,都进入了老龄化社会,而美国、日本等高度发达的国家老年人口的比例高达 31%。这必将会带来严峻复杂的综合社会问题。1995~2025 年,全世界老年人口比例增加速度最快的国家依次为印度尼西亚、哥伦比亚、肯尼亚、泰国、墨西哥、津巴布韦、巴西、印度、中国、美国、法国。

3. 不同年代人口出生率的演变 从表 1-2 中可以看出,20 世纪 70 年代,发达国家出生率的降低是其老龄化的原因,也是老龄化的结果;20 世纪 90 年代中期,由于社会的文明、进步和发展,出生率逐渐下降,世界各国之间出生率的差距在缩小;21 世纪 20 年代,全球老龄化日趋加快,各国的出生率差异不大。

表 1-2 世界人口出生率趋势

国 家	世界人口出生率(%)		
	1970 年	1995 年	2020 年
博茨瓦纳	6.6	4.5	2.5
菲 律 宾	5.5	3.5	2.1
中 国	4.7	1.9	2.1
法 国	2.3	1.5	2.0
日 本	2.1	1.5	1.7

4. 人口老龄化对社会支持率的影响 表 1-3 中显示了不同年代各国社会支持率的变化情况。

表 1-3 不同年代各国社会支持率

国 家	社会支持率(%)		
	1970 年	1995 年	2020 年
孟加拉国	7	7	9
津巴布韦	7	6	8
菲 津 宾	8	9	13
中 国	10	14	22
日 本	19	37	49

注:社会支持率指 100 个劳动力(20~64 岁)将要负担青少年(0~19 岁)与老年人(≥ 65 岁)的人数。

人口结构的变化将影响社会支持率。从表 1-3 中可以看出,随着人口的老龄化,如果不采取干预措施,日本在 2025 年每 100 位 20~64 岁的人将要负担 49 名年龄 ≥ 65 岁的老人,支持比例为 49%,而中国为 22%。这说明社会进一步的老龄化,青壮年的家庭社会负担将越来越沉重。我国必须采取积极的干预措施延缓老龄化进程,以确保社会继续健康、稳定地发展。澳大利亚现采取多种经济奖励政策,鼓励生育以对抗、延缓社会老龄化的进程。

(三) 创建健康老龄化社会

世界人口急剧老龄化早已引起了联合国、WHO 的深切关注和高度重视。WHO 强调,老化是生命周期发展的一个自然过程,决非是一种疾病。每个老年个体应追求的是健康和有活力的生活,即健康老龄化。

1982 年第 1 届世界老龄大会的主题为“关于老龄问题的国际行动计划”。1990 年 9 月,哥本哈根第 14 届老年医学会提出争创健康老龄化的目标。健康老龄化的涵义如下:①不仅仅是延长人类的生物年龄,更要延长人类的心理与社会年龄;②并非指老年人不生病,而是指老年人保持和独立生活的时间更长;③延长参与社会的年限,缩短与社会隔绝及受歧视的年限,使老年人能保持社会整体性、社会竞争力,以使老年群体健康,代际关系和谐、协调、团结,社会传统良好。健康老龄化的目标是使老年人在延长生命的同时,具有较高的生命质量,即能保持和维护良好的日常活动,保持正常生理功能,此即健康期望寿命(health of expectancy)。期望寿命的终点是死亡,而健康期望寿命的终点是日常生活活动及自理能力的丧失。1993 年 7 月,第 15 届老年医学会的主题是“科学要为健康的老龄化服务”(science for healthy aging)。1997 年 8 月澳大利亚阿德莱德举行的第 16 届国际老年医学会议发表的《阿德莱德宣言》指出,在日新月异的社会中,老龄化问题已经具有了普遍性和不断发展的内容。该次会议的主题为“面向 21 世纪的老龄化——同一个世界、同一个未来”,它表明了全球老龄化的普遍性,指出努力实现健康老龄化是永恒的主题。大会给世界各国领导者的一封信指出,当前老年人的健康和幸福面临着许多威胁与挑战,这些问题如果不能有效的解决,当代以及后代的人们将难以平安而有尊严地生活下去。虽然战争与环境灾难正威胁着整个人类,但最脆弱、最受苦的还是那些处于生命尾声的人们,人们应积极地迎接老龄化问题上的诸多挑战。紧接着,1998 年 10 月 1 日举行了 1999 年国际老年人年的启动仪式,联合国秘书长安南在会上作了讲话,他认为目前世界已进入了长寿时代,并郑重提出“我们正面临一场无声的革命”,它超出了人口的范畴,对经济、文化、心理和精神等方面有着重大的影响,这场革命对发展中国家的冲击更大,因为大多数老年人生活在发展中国家,且发展中国家人口老龄化的速度更快。他同时认为,国际老年人年使我们有机会朝着光明的方向前进,老龄时代有着巨大的潜力。安南秘书长的讲话总结了“联合国老年人原则”,意味深长,有着深刻的现实意义和深远的历史意义。

“联合国老年人原则”是世界各国,也是我国必须遵循而为之奋斗的总目标。我国也通过国际老年人年,大力宣传建立“不分年龄,人人共享的社会”的目标。这个目标的确切意义是什么呢?那就是我们不应把老年人看成只是患者和领取退休养老金的人。相反,在这社会里,老年人既是发展的参与者,也是发展的受益者。他们的传统地位应得尊重,其在社区的咨询作用应得到重视。同时,对助老事业的投资产业应得到同等重视。我们国家也提出了构建有中国特色的“共融、共建、共享的社会”,中央、国务院及地方政府正高度关注和重视,切实贯彻落实“联合国老年人原则”的措施,使我国老龄化社会健康发展。

社会老龄化必定促使新兴的、适应于老年人的老年学发展,它包括人口学、经济学、心理学、社会学、伦理学等,社会老龄化也必定会使新兴的、适应于老年患者特殊需求的、独立的老年医学得到发展。目前,老年医学尚处在萌芽新兴时期。由于生物衰老、老化机制的复杂性,由于老年人既受常规致病因素影响,又受“衰老、老化”因素的影响,由于老年人是最脆弱的群体,因此我们应积极迎接老年医学发展中诸多困难的挑战。老年医学研究必须强调多学科、多

层次、多方位的合作,把老年医学的发展、实现健康老龄化的议程全面推向 21 世纪。

衰 老

一、衰老的定义

衰老(senescence)是自然界中的一个普遍现象,人类在自身发展中,会不可避免地遇到这一问题。以前,人们不能理解其产生的原因,因此有神控制这一现象的理论。直到 20 世纪 40 年代,对衰老的研究才进入生理、生化机制阶段,对衰老原因诸方面有了较为系统的研究。但直到今天,这个问题也仍然没有完全被阐明。

首先,什么是衰老?人们曾经提出过多种多样的概念。至今,对衰老仍然没有一个非常明确的、被大家广泛接受的定义,衰老仍是一个在逐渐完善、逐渐发展的概念。近年来,人们总结、归纳衰老的特征,提出了所谓的“丘比特定义”。根据这个定义,衰老有以下 5 个特征。

1. 积累性(cumulative) 衰老是由一些轻度、微小的变化长期积累而形成的,一旦出现就不可逆转。

2. 普遍性(universal) 一切多细胞生物均有衰老的现象。衰老可以从机体的总体上表现出来,也可以从一个或多个组织、器官水平表现出来,还可以从细胞和亚细胞水平表现出衰老的迹象。其表现形式也是多种多样的,可以是结构上的改变,也可以是生理、生化反应上的改变,也可以是行为和心理上的改变。同种生物衰老出现的时间大致是相同的,不同种属的生物衰老出现的时间差别很大,这主要是由遗传特性决定的。

3. 渐进性(progressive) 衰老是一个随时间出现并逐渐发展的过程,但不同的个体、同一个体的不同组织器官和系统衰老的速度不同。

4. 内源性(intrinsic) 衰老是生物体内在发展的必然规律,是不可避免的。但这并不排除外界因素的影响,有时外界因素的作用可能是巨大的,所占的比重可能很高,这也是早衰或长寿的原因。

5. 有害性(deleterious) 衰老对生存不利,它使机体的储备和代偿能力下降,增加患病的概率,甚至导致死亡。

这 5 个特征的英文的第一个字母组合起来就是 CUPID,与希腊神话中爱神丘比特的英文是相同的,因而有人称之为“丘比特定义”。

衰老和老化(aging)是两个既有密切联系又不尽相同的概念。老化指的是机体发育成熟以后,随着年龄的增长,在形态和功能上表现出来的进行性衰退性变化。而衰老则是在生长期结束以后出现的一种持续的和不可逆的过程。随着衰老的发展,机体的适应能力逐渐减退,并产生危及身心健康的改变,有的甚至演变成疾病或者导致死亡。老化随年龄增长逐渐加重,而衰老未必随年龄增长成比例地加重,这也就是常见的日历年龄(chronologic age)和生理年龄常常不一致现象的原因。衰老是老化的结局,此时两者的含义是相同的。

衰老与老年也不是等同的。不同个体衰老出现的时间和速度是不同的,因而没有一个确定的时间点作为衰老出现的标志。而老年则是指一个阶段,到了这一阶段机体开始出现衰老的迹象。因而老年的界定依据应是在这个年龄段大多数人开始出现明显的衰老表现。不同的历史时期生产力不同,人们的生活、健康状况也不同,老年人定义也在逐渐变化。1982 年联合

国老龄问题世界大会提出亚太地区以 60 岁为老年期的开始,其依据是统计分析显示大于 60 岁的人群开始出现明显的衰老迹象。20 余年后的今天,人们的生活水平和健康水平又得到了很大的提高,大多数 60 岁的人并非是老态龙钟,而是精力充沛,因而现在有学者提出要重新界定老年的定义,建议将 75 岁以上定义为老年。

二、衰老的生物学指标

衰老的生物学指标(biomarker of senescence)是评价衰老程度的可参照度,对评价和预防衰老、筛选延缓衰老药物有重要意义。如何确定某个指标才能更好地衡量衰老呢?

(一) Baker 标准

Baker 于 1988 年提出,一个良好的生物学指标应该满足以下 6 项标准。

1. 生物学指标的变化率应当是某些可测量的参数,能预测日历年龄后期的参数。如果这一参数在生命的早期就开始显示,并能够预测晚年的数值,说明这个指标有前瞻性,应是一个良好的指标。

2. 生物学指标应反应若干衰老的基本生物学过程,而不是仅仅说明容易感染某种疾病或容易发生代谢紊乱。

3. 在物种间、同种内,尤其是同族内,进行生理年龄与日历年龄比较时,有高度的可重复性。

4. 既独立于时间流程又能反映日历年龄的变化。

5. 在进行测定时,所引起的损伤是最小的。

6. 可重复观察和测定的时间间隔应是最小的。

(二) Mooradian 标准

美国的 Mooradian 于 1990 年提出了另外一种标准,分为一级标准、二级标准和其他附加标准,共有 3 个不同级别。

1. 一级标准

(1) 生物学指标与受试者年龄存在定量关系,或仅在达到该物种的 90% 寿命的受试者中观察到质的变化,相关性越密切,灵敏度越高。

(2) 生物学指标不随已知的疾病过程而变化,或疾病的变化与衰老的变化方向不同。

(3) 与年龄的相关变化不是继发于老化的代谢或营养的变化。

(4) 调控衰老速度的因素也相应地改变这一指标。

(5) 永生化的细胞系中不存在这一指标。

2. 二级标准

(1) 生物学指标能应用于有相似复制能力的各种组织。

(2) 该指标在种间有普遍性。

(3) 该指标能应用于早衰的疾病中。

3. 附加标准

(1) 实验不引起实验动物的死亡。

(2) 比受试对象的寿命短的时间内出现可靠的变化。

遗憾的是,到目前为止还没有发现一个与以上两个标准均非常符合的指标。一般的物理检查指标、各个器官功能的指标均在一定程度上反应了衰老的改变,但作用较小。

(三) 细胞水平和分子水平指标

在细胞水平和分子水平上,反映衰老的生物学指标主要有如下几项。

1. 成纤维细胞的体外增殖能力 1965年, Hayflick 发现人二倍体成纤维细胞在体外培养的生命有限,随体外培养所传代数的增加,细胞的增殖能力逐渐丧失,且发现胚胎的成纤维细胞增殖能力强于成人的成纤维细胞,由此提出了成纤维细胞体外增殖能力是估算衰老程度的可靠指标。此后, Martin 等取不同年龄人群皮肤成纤维细胞体外培养发现,细胞的复制寿限与供者的年龄呈负相关,供者年龄每增加1岁,其细胞的体外复制寿限降低0.2代,人二倍体成纤维细胞体外复制寿限约为60代,由此推算人类的最高寿限约为120岁左右,这与实际情况相符。1980年, Rohme 证明不同物种的二倍体成纤维细胞体外的复制寿限与物种的生命寿限正相关,而一些早老症如 Werner 综合征患者其成纤维细胞的体外复制寿限明显低于正常人二倍体成纤维细胞的体外复制寿限。目前,成纤维细胞体外增殖能力作为衰老生物学指标,广泛用于衰老研究,成为衰老研究的重要工具。

2. DNA 损伤修复能力 多种 DNA 损伤如染色体移位、DNA 单双链断裂、片段缺失,都随增龄积累。这一现象与 DNA 修复能力降低密切相关。研究发现,皮肤成纤维细胞对紫外线诱导的 DNA 修复合成效率与动物的最高寿限有良好的线性关系。故 DNA 损伤修复能力可作为衰老的生物学指标。

3. 线粒体 DNA 片段缺失 在停止分裂的细胞中,线粒体 DNA 的多种突变随增龄呈指数增加。线粒体 DNA 突变以片段缺失最普遍。帕金森病(Parkinson disease, PD)、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、阿尔茨海默病等老年常见病都与线粒体 DNA 片段缺失有关。迄今发现的线粒体 DNA 片段缺失种类已超过了100种,其中以4977bp片段缺失最常见,与老年性耳聋的发生相关。

4. DNA 甲基化水平 20世纪80年代初, Willson 等测定了体外培养的人、田鼠及小鼠成纤维细胞 DNA 的52甲基胞嘧啶含量,发现它随细胞分裂次数的增加而降低,而永生化细胞(imortal cell)系的52甲基胞嘧啶含量则保持相对稳定。因此, DNA 甲基化水平可以作为细胞分裂的“计时器”。体内实验同样发现基因组整体甲基化水平有随增龄降低的趋势,在基因组整体甲基化水平降低的同时,衰老过程中也伴有个别基因甲基化水平增高的现象。最早证明与年龄相关的启动子 Cp G 岛的甲基化是人结肠组织雌激素受体(estrogen receptor, ER)基因,年轻个体中几乎检测不到 ER 基因的甲基化,以后随增龄而逐渐升高。另外,胰岛素样生长因子-2(insulin 2 like growth factor, IGF-2)、肌原调节蛋白 MYOD-1、体觉诱发电位组分 N33 基因启动子 Cp G 岛的甲基化水平,在正常的结肠组织中同样随年龄的增长而升高。也许,这些特定基因的甲基化是更好的衰老生物学指标。

5. 基因表达谱 以基因的变化作为衰老细胞的生物学指标,理论上是最有说服力的。应用基因芯片技术对衰老与非衰老个体进行对比,分析其基因表达谱,发现有明显的表达差异,这使得这种设想已经成为可能。

上述几种衰老的生物学指标互有联系,但各有其局限性。目前,多数的学者倾向于应用多种方法联合检测以提高其准确率。

三、衰老机制学说

自1882年 Weismann 开创进化论衰老学说到现在,曾经出现过众多的理论。1990年英国

老年病专家 Medvedev 将 100 年来关于衰老的各种学说进行了系统的研究,发现关于衰老的学说已经不下 300 余种。归纳起来,影响较为深远的学说有以下几种。

(一) 遗传程序学说

该学说认为衰老同发育、生长及成熟相似,都是由某种遗传程序规定、按时表达出来的生命现象,好像有个生物钟支配着生命现象循序展开,核内 DNA 控制着个体的衰老程序,遗传是衰老的最主要的控制因素,因此,在基本相同生存环境条件下,不同种属的生物有着不同的自然寿命期限,如人的寿命约为 120 年,兔则约为 10 年。

基因是如何控制衰老的? 目前还远没有了解其确切机制。

1. 密码子限制机制 Strehler 提出该学说,认为控制蛋白质合成的一个重要途径是各种基因编码氨基酸所用的密码子是不同的,这些密码子在发育的某个阶段就不能再合成了,所以,引起了机体的衰老。

2. DNA 损伤机制 Alexander 于 1967 年提出 DNA 损伤是生物衰老的主要原因。DNA 随增龄而发生单链断裂积累的现象,由此推断 DNA 损伤的积累参与了衰老的形成。

3. 基因修饰机制 Medawar 提出了基因修饰机制,认为在没有达到性成熟前,体内的修饰基因可以抑制有害物质对染色体的损害,到一定年龄后,修饰基因的抑制作用逐渐丧失,机体因此出现衰老。Painter 及 Cleaver 则首次证实 DNA 的修复能力与寿命呈负相关关系。

4. 永生细胞 由于细胞衰老与细胞永生性 (immortality) 是细胞生命历程中既相互对立又相互联系的两个方面,因此,研究人员常将永生细胞作为工具细胞来筛选、鉴别衰老相关基因。到目前为止,共发现了 60 余个与衰老相关的基因。我国童坦君教授最近首次发现 P16 是人类细胞衰老遗传控制程序中的主要环节。对小鼠进行的研究发现,主要组织相容性复合体 (MHC) 基因的 H2 位点同小鼠寿命有关。人类的白细胞抗原 (HLA) 基因的某些位点与长寿有关。王静等通过对汉族的人类 MHC 基因的多态性检测发现, C3 基因可能是衰老基因。位于人的 1 号染色体上的 bcl 22 基因被认为与死亡有着密切的关系,许多在不同刺激下必然死亡的哺乳动物都能被 bcl 22 基因的表达所挽救,它能阻止缺乏线粒体 DNA 的细胞凋亡,而且它抗细胞凋亡的效应不依赖呼吸链。检测人体各组细胞中 bcl 22 发现,它的表达与细胞寿命呈正相关,如长寿命的神经元 bcl 22 基因的表达明显高于其他类型的细胞。

随着分子生物学技术的不断进步,衰老的遗传程序学说在广度和深度上均有了很大的提高。遗传控制是衰老的关键因素已经逐渐被大家认可。但衰老并非由单一的基因调控,而是一连串基因激活、阻制及各自产物相互作用的结果。至于具体是什么在起作用、如何起作用,还需要进一步研究。

(二) 自由基学说

1956 年,英国的 Harman 提出自由基学说 (theory on free radicals)。从此,该学说一直被广泛关注,不断得到完善和发展,至今仍是众多衰老学说中最为活跃的。其主要观点为:生物体随着年龄增长,产生的自由基不断增多,自身的抗氧化能力下降,使得自由基对机体各组织细胞产生损伤效应。

自由基是带有 1 个以上的不成对电子的化学基团或原子基团的总称。如在基态氧分子上加入 1 个电子,就可以得到超氧自由基;1 个过氧化氢分子一分为二的均裂,可以产生 2 个羟基自由基。自由基的特性是活性高,但极不稳定,因而,既有极高的氧化性又极易被激发而与

其他物质反应生成新的自由基,新的自由基又可以再与基质发生反应,从而导致基质的大量消耗,在此过程中又可以产生多种其他的产物。体内自由基的生成部位有线粒体、微粒体、内质网、胞质、微体、吞噬细胞等,大气污染、电离辐射、药物中毒等均可以形成自由基。

自由基对生物体的损伤表现在多个层面上。

1. 自由基对生物膜的氧化损伤 生物膜是包括细胞膜、核膜及线粒体和溶酶体等细胞器膜的总称。生物膜中含有较多的不饱和脂肪酸,超氧自由基可以使不饱和脂肪酸上的两个双链之间的亚甲基上的氢原子被夺取,从而触发脂质过氧化反应,生成过氧化脂质。脂质过氧化反应一旦触发,常呈链式反应,可产生多种活跃的脂质自由基。过氧化反应使膜的不饱和脂肪酸减少,导致膜的流动性下降、通透性加大,饱和脂肪酸的增多则可使膜的脆性加大,进而使双层结构发生断裂,膜的完整性被破坏。

2. 自由基对机体 DNA 和 RNA 的损伤 自由基对核酸的损伤主要是通过碱基修饰和断链效应来实现的。自由基的损伤也可以通过脂质过氧化作用产生的丙二醛使 DNA 发生交联反应,使 DNA 的功能丧失。目前,氧自由基对动物体内 DNA 的伤害程度主要是靠测定体液中的 8-羟基鸟嘌呤(8-OH₂ Guanine)来定量的。部分研究结果证实了衰老与 DNA 氧化损伤的相关性。

3. 自由基对机体蛋白质的损害 自由基可以使蛋白质分子脱氢,引起蛋白变性、聚合或肽链断裂,使蛋白质的功能丧失,也可以通过作用于脂质产生丙二醛使蛋白质发生交联,成为变性的高聚化合物。另一方面,自由基与蛋白质的游离氨基起反应,由醛亚胺键使蛋白质交联成更大的高分子,损害蛋白质的功能。人的各类细胞中被氧化的蛋白质在细胞内积累,其数量随着增龄呈指数增加,这种增加与机体对氧化蛋白的降解能力减弱有关。

4. 自由基对脂类的损伤 自由基一般作用于不饱和脂肪酸的 α 亚甲基酸,使之脱去烯丙基氢而形成自由基,如果有氧,则可形成氢氧化物,在金属离子尤其是硒的作用下,更容易分解成两个自由基,由此形成一个连锁反应。

5. 自由基对糖类的损伤 自由基主要作用于细胞膜寡糖链中的羟基碳,氧化成为不饱和羟基或二聚体,这样可以引起细胞膜的多糖链的破坏,进而影响细胞膜的稳定性。

自由基对机体的损伤是多方面的,也是多层次的,是对机体损伤积累的综合表现。在不断的积累过程中,机体本身也在不断地清除自由基,不断地修复已经受损的核酸。自由基主要通过自由基清除剂来清除,其作用机制是直接提供电子使自由基还原,增强抗氧化酶的活性,从而迅速消灭自由基。根据自由基清除剂的作用对象不同,可以把自由基清除剂分为活性氧自由基清除剂和脂自由基清除剂。前者主要通过抗氧化效应,后者主要通过脂溶性效应发挥清除作用。其中,抗氧化效应是主要的。这提示我们衰老可能是机体抗氧化能力不足以抵消自由基的氧化能力而引起的。

自由基损伤学说,部分解释了自由基氧化与衰老之间的关系,但远远没有探明内在的机制。尤其是在临床上抗自由基药物并没有像人们期待的那样表现出明显的抗衰老作用,也没有明显地延长人们的寿命。这提示人们应对衰老机制进行新的思考。

(三) 细胞凋亡学说

死亡是生命过程的一个组成部分,机体死亡归根结底是细胞的死亡,而细胞的死亡有两种不同的方式,即坏死(necrosis)和凋亡(apoptosis)。细胞凋亡即程序化细胞死亡(programmed-