

主编 王亚平

干细胞衰老与疾病



科学出版社

www.sciencep.com

干细胞衰老与疾病

干细胞衰老与疾病

中国科学院上海生命科学研究院
细胞生物学研究所

干细胞衰老与疾病

主 编 王亚平
副主编 王建伟 吴 宏 汪维伟
徐 晨 王顺和 陈俊霞

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书介绍了干细胞生物学及干细胞衰老的理论知识和最新研究进展、干细胞衰老与相关疾病、干细胞衰老及延缓干细胞衰老的研究方法和临床应用,内容较为全面,资料翔实。全书包括 11 个章节,涉及干细胞衰老与疾病的研究现状及意义,衰老生物学,衰老的细胞与分子机制,胚胎干细胞、造血干细胞、神经干细胞、间充质干细胞、生殖干细胞、肿瘤干细胞与衰老,干细胞衰老和延缓衰老的研究方法,祖国医学对抗衰老和延缓干细胞衰老的研究等。

本书可供各高校、研究所从事干细胞研究、老年性疾病研究及医疗卫生领域的研究生、科技人员和管理人员学习与参考。

图书在版编目(CIP)数据

干细胞衰老与疾病 / 王亚平主编. —北京:科学出版社,2009

ISBN 978-7-03-024922-7

I. 干… II. 王… III. ①干细胞-衰老-研究 ②干细胞-关系-老年病-研究
IV. Q24 R592

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 111142 号

策划编辑:黄 敏 / 责任编辑:李 楠 / 责任校对:赵桂芬

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 7 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2009 年 7 月第一次印刷 印张:19 1/2

印数:1—2 000 字数:455 000

定价:78.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

主 编 简 介



王亚平,教授,博士生导师,1982年毕业于重庆医科大学,现任重庆医科大学干细胞与组织工程研究室主任。曾任重庆医科大学基础医学院院长,基础医学研究所所长,重庆市高校生物化学与分子药理学重点实验室主任。系国家教育部首批骨干教师,重庆市学术技术带头人,国家“863”科技项目和国家自然科学基金课题评审专家,重庆市科学技术与成果评审专家。兼任重庆市解剖学会副理事长,中国解剖学会组胚专业委员会委员,重庆市中西医结合学会常务理事,重庆市生物医学工程学会与生物技术学会理事,中华医学会基础医学教育研究会委员。担任《解剖学报》、《解剖科学进展》等10种学术刊物的副主编、专业副总审和常务编委。系重庆市政协常委,重庆市渝中区政协副主席,致公党重庆市委常委,致公党重庆市渝中区委主任委员。

从事基础医学教学、干细胞生物学和实验血液学研究26年。先后主持与主研国家自然科学基金课题9项,教育部、卫生部及省部级科研课题30余项,在国内外重要学术期刊上发表论文120余篇,多篇被SCI等收录,尤其在天然药物对造血干细胞增殖调控的研究领域内所取得的成果居国内外领先水平,并获省级人民政府科技进步奖和自然科学奖6项。主编和参编学术专著与教材10余部。培养博、硕士生40余名。

《干细胞衰老与疾病》编写人员

主 编	王亚平			
副 主 编	王建伟	吴 宏	汪维伟	徐 晨
	王顺和	陈俊霞		
编 委	(按姓氏笔画排序)			
	王 璐	王亚平	王顺和	王建伟
	刘永刚	杨 戎	吴 宏	李芳菲
	陈俊霞	汪维伟	周 玥	林雪梅
	姚 欣	徐 晨	彭 彦	廖晓岗

序 言

干细胞的研究及其应用是当今生命科学最为前沿、最为热门和最具活力的研究领域之一。衰老则是人们越来越重视的科学问题和实际问题。随着对干细胞研究的深入与进展,人们认识到干细胞衰老与机体衰老有密切的关系。因此,将干细胞、干细胞衰老与人体衰老密切结合,深入研究干细胞衰老和延缓干细胞衰老的现代生物学机制,对推动人体衰老问题的研究具有重要的科学意义和社会价值。

干细胞衰老与疾病的发生是生物医学领域内的新兴研究领域。目前研究认为:正常机体内环境的稳定间接由组织特异性的干细胞来维持与控制,而衰老机体在应激与损伤状态下保持稳态和恢复稳态能力均下降,这些实际上都与组织中干细胞数量的减少和功能衰退密切相关。生物体的衰老实际上是干细胞的衰老,所有衰老现象包括组织器官退变、功能衰减、易发肿瘤和感染等老年性疾病,都反映出机体干细胞衰老水平。干细胞是研究细胞衰老极其重要的模型,寻找重新激活干细胞的方法和调控其靶向分化,对防治老年性疾病和治疗退行性疾病具有不可估量的价值。因此,在开展再生医学和治疗衰老相关疾病上,应高度关注利用机体干细胞进行延缓衰老的研究。

王亚平教授从事干细胞生物学的基础和应用研究近30年,现由其主编了《干细胞衰老与疾病》这一专著,工作在干细胞研究第一线多位年轻科技人员参加了编写。编著者都有着该领域扎实的理论基础,并积累了丰富的研究经验,掌握了干细胞研究的最新发展动态。这一专著主要包括干细胞衰老的最新进展,干细胞衰老与疾病发生的关系,衰老机制的最新研究成果,干细胞衰老的现代研究方法,延缓干细胞衰老的途径等重要内容。本人对这部专著的出版致以衷心的祝贺,并相信它必将对干细胞的研究和相关疾病的防治起到积极的推动和促进作用。

中国工程院院士

经天民

2008年12月于重庆

前 言

干细胞研究及其应用是当今生命科学与医学科学内最为前沿、最有挑战性和最具活力的研究领域之一。近年来,由于发育生物学、细胞生物学、分子生物学、免疫学和外科移植学等学科的发展,以及计算机技术、基因工程技术、生物医学材料与组织体外培养等高新技术的突破和应用,使得从体内分离纯化干细胞、干细胞生物学特征、体外培养、诱导分化、诱导体细胞重新编程、组织构建等基础研究获得突破性进展。干细胞研究的成果使人们有理由相信人体器官、组织和细胞的复制已不是幻想,实际上部分干细胞技术已逐步用于临床难治性疾病的治疗,并展示了广阔而光明的应用前景。随着对干细胞研究的深入及所取得的成绩,人们认识到干细胞衰老与机体衰老有密切的关系,因此,深入研究干细胞衰老和延缓干细胞衰老的现代生物学机制,对推动人体衰老与抗衰老的研究有重要的科学意义和社会价值。

干细胞衰老与疾病的发生是生物医学领域内新兴的研究方向,干细胞的研究也使人们对人体衰老和抗衰老有了更加深刻的认识。细胞是生命活动的基本单位,可以认为细胞衰老是机体衰老的基础,也是细胞的一种重要生命现象,即衰老的根源在于细胞本身,是细胞内部因素决定了它的衰老。正常机体内环境的稳定,间接由组织特异性的干细胞来维持与控制,而衰老机体在应激与损伤状态下保持稳态能力和恢复稳态能力均下降,这些实际上都与组织中干细胞数量的减少和功能衰退密切相关。目前已公认生物体的衰老实际上是干细胞的衰老,所有衰老现象包括组织器官退变、功能丧失、肿瘤发生和反复感染等老年性疾病都反映出成体干细胞衰老水平。尽管衰老是不可抗拒的生命规律,但干预衰老过程,延缓衰老进程却是可能的。干细胞是研究细胞衰老极为重要的模型,寻找重新激活干细胞的方法和调控其靶向分化在防治老年性疾病与治疗退行性疾病中有不可估量的价值。因此,在开展再生医学和治疗衰老相关疾病上应高度关注利用成体干细胞进行延缓衰老的研究。

本专著分 11 个章节,介绍了干细胞衰老的研究进展、衰老生物学,衰老的细胞与分子生物学最新研究成果,机体重要干细胞衰老研究的最新进展,干细胞衰老与疾病发生的关系,干细胞衰老的现代研究方法,延缓干细胞衰老的途径等。本专著希望通过科学、全面、系统地介绍干细胞衰老的研究现状和研究方法,为探索延缓干细胞衰老途径和防治老年性疾病与退行性疾病提供思考,为从事相关领域研究、开发和应用的科技人员提供一份参考和进一步磋商的资料,也为医

疗领域的科研管理人员提供了解该领域研究情况的学习与参考材料。我相信将这部专著奉献给广大科技工作者,必将对干细胞的研究和相关疾病的防治起到积极的推动和促进作用。

参加本专著编写的人员都是工作在干细胞研究第一线的年轻科技人员和博士生,他们有着该领域扎实的理论基础并积累了丰富的研究经验,掌握了干细胞研究的最新发展动态。尽管他们有高度的责任心和较高的研究水平,但毕竟他们在对新知识和新技术的系统性与准确性的把握上还存在不足,加之各章节是由不同编写者执笔,他们的知识背景和学术观点各异,难免有不准确甚至有错误的地方,故书中不妥之处,欢迎同行学者批评指正。

在本专著出版之际,我要特别感谢尊敬的、德高望重的程天民院士亲自为本专著作序,他的关怀与指导给了我极大的信心和勇气;我还要感谢与我共同工作的科技人员和博士生们,他们为本专著的出版付出了辛勤的劳动;同时感谢培养我的母校——重庆医科大学,没有母校的培养我不可能有所作为。本专著的出版还得到科学出版社的大力支持,在此深表谢意。

王亚平

2008年12月于重庆

目 录

第一章 干细胞衰老与疾病的研究现状及意义	(1)
第一节 机体衰老的现代生物学机制	(1)
第二节 干细胞与干细胞衰老	(6)
第三节 干细胞衰老与相关疾病	(13)
第四节 延缓干细胞衰老的策略	(16)
第二章 衰老生物学	(22)
第一节 人体各系统器官的衰老变化	(22)
第二节 人体衰老的结构代谢改变	(30)
第三节 有关细胞衰老的生物学标志	(31)
第三章 衰老的细胞与分子机制	(46)
第一节 衰老与细胞衰老	(46)
第二节 细胞衰老及其规律	(50)
第三节 衰老机制研究的新进展	(67)
第四章 胚胎干细胞衰老与凋亡	(73)
第一节 胚胎干细胞生物学特征及其应用前景	(73)
第二节 胚胎干细胞的衰老	(76)
第三节 胚胎干细胞抗衰老、凋亡机制	(80)
第四节 胚胎干细胞抗衰老治疗的策略	(86)
第五章 造血干细胞与衰老	(93)
第一节 造血干细胞的生物学特征	(93)
第二节 造血干细胞的来源、迁移及分布	(94)
第三节 造血干细胞的表面标志与分离纯化	(95)
第四节 造血干细胞的命运归宿——自我更新、增殖、分化、凋亡与衰老	(96)
第五节 造血干细胞衰老及其机制	(96)
第六章 神经干细胞与衰老	(107)
第一节 神经干细胞概述	(107)
第二节 神经干细胞的分类和来源	(111)
第三节 神经干细胞的诱导分化	(113)
第四节 神经干细胞的信号转导	(123)
第五节 神经干细胞体内迁移	(127)
第六节 神经干细胞衰老	(128)
第七章 间充质干细胞与衰老	(133)
第一节 间充质干细胞的研究简况	(133)

第二节	间充质干细胞的分离培养及鉴定	(135)
第三节	间充质干细胞的多向分化	(143)
第四节	间充质干细胞的免疫原性与免疫调控作用	(147)
第五节	间充质干细胞与组织工程和细胞移植治疗	(150)
第六节	间充质干细胞衰老与疾病	(158)
第八章	生殖干细胞与衰老	(170)
第一节	生殖干细胞的起源、迁移和生物学特征	(171)
第二节	生殖干细胞的增殖、分化及其调控	(181)
第三节	生殖干细胞研究的常用实验技术	(187)
第四节	生殖干细胞与衰老	(198)
第五节	生殖和发育与干细胞工程研究的应用	(206)
第九章	肿瘤干细胞、肿瘤与衰老	(214)
第一节	肿瘤干细胞与肿瘤	(214)
第二节	肿瘤干细胞的生物学特点	(222)
第三节	肿瘤干细胞的分离与鉴定	(225)
第四节	肿瘤干细胞自我更新调控的分子机制	(227)
第五节	肿瘤干细胞的临床应用	(230)
第六节	肿瘤与衰老	(233)
第十章	干细胞衰老和延缓衰老的研究方法	(242)
第一节	造血干细胞衰老模型的建立和评价	(242)
第二节	干细胞衰老及其机制的研究方法	(248)
第三节	延缓干细胞衰老的方法及研究手段	(270)
第十一章	祖国医学对抗衰老和延缓干细胞衰老的研究	(282)
第一节	祖国医学对衰老的认识与抗衰老的研究	(282)
第二节	祖国医学对干细胞的认识	(284)
第三节	干细胞在中医治疗学中的应用	(289)
第四节	祖国医学对延缓干细胞衰老的探索	(295)

第一章 干细胞衰老与疾病的研究现状及意义

从 20 世纪 50 年代起世界各国人口老龄化进程开始加速,70 年代初只有欧美和日本等 40 个国家和地区的人口年龄结构进入老年型,2000 年全世界已有 70 多个国家人口年龄结构进入老年型,到了 2005 年全世界人口已经进入老年型,即每 10 个人中就有 1 个老年人。据预测,到 2050 年世界 60 岁以上老年人将达到 20 亿,是 2000 年的 3~4 倍,即每 5 个人中将有 1 个老年人,发达地区每 10 个人就有 3 个老年人。

中国不仅是世界上人口数量最多的国家,也是老年人口数量最多的国家。中国的老年人口占世界老年人口的 1/5,占亚洲老年人口的 1/2。自 20 世纪 80 年代以来,我国老年人口以每年 3.2% 的速度增长,迄今我国 65 岁以上人口已超过 1.3 亿人,60 岁以上的老年人已占总人口的 11.6%,某些发达地区如上海已超过 20%,天津已达到 16%。面临中国人口老化速度加快和人口寿命普遍提高的趋势,确保急剧增加的老年人口享有良好的健康和较高的生活质量,已经成为摆在全社会、家庭和老年人自身面前的一件大事。

生长、发育、衰老和死亡是生命的基本现象,也是生命不断更新、种族不断繁衍的生命自然规律。对于人类来说,衰老与死亡是每个人最不愿意面临、而又不得不面临的最终归宿。衰老(aging, senescence)又称老化,通常指当生物体发育成熟后在正常情况下随着年龄的增加,体内各种器官、组织和细胞将逐步地发生不可逆转的、全面的结构和功能衰退,此进程不断推移和发展使机体的死亡将不可避免发生。自然衰老并不是一种疾病,但它与许多老年性疾病紧密相连,如伴随着年龄增长,人体的造血系统、免疫系统和多种脏器的组织结构与生理功能逐渐衰退,因此,老年机体的抗病能力和修复损伤能力也随之下降,表现为心脑血管疾病、恶性肿瘤、糖尿病、自身免疫疾病、反复感染、创伤难以修复和老年痴呆等发病率大大提高。老年病是指与衰老相关的疾病,人们常把老年性疾病认为是衰老的必然结果,这不够准确,这里应该强调,生理性老化与病理性老化有着本质区别。生理性老化是一个缓慢过程,生理性老化者基本上都能够老而无疾、老而不衰,甚至老当益壮。病理性衰老一般是常年身体虚弱,百病缠身,疾病使机体加速老化,一般 50~60 年后因苍老而早亡。尽管衰老与死亡是不可避免的生命规律,但延缓衰老,尤其是努力避免病理性老化却是能够做到的,这也是我们的最终目标。随着人口老年化进程的加快和人口寿命的延长,加快推动衰老与抗衰老的研究有着重要的科学意义及社会价值。

第一节 机体衰老的现代生物学机制

人类对自身衰老的认识和抗衰老的探索是一个十分古老的课题。20 世纪以来,随着现代医学与生物学研究技术和近代临床医学的发展,人们对衰老科学的探索有了长足的进步。然而这些研究成果还远远不能达到人们对抗衰老与延年益寿的需要,由此可见衰老与抗衰老研究面临诸多新的问题和挑战。

个体衰老可表现为整体、器官、组织、细胞、细胞器和生物大分子等不同层次的衰老。细

胞是生命活动的基本单位之一,可以认为细胞衰老是机体衰老和死亡的基础,而细胞衰老又主要由其内部因素决定。实际上机体的各种细胞无时无刻不在衰老、退变和死亡,同时细胞的再生也无时无刻地在进行。人体作为一个多细胞的生命有机体,一直存在着一个重要的内在矛盾,即整体寿命的长期性与功能细胞寿命的短期性的矛盾。那么细胞衰老退变与人体衰老、死亡有什么联系?这是一个难以破解的谜,迄今仍然没有一种理论能够全面地诠释。

为什么细胞会衰老?其衰老的机制是什么?多少年来世界各国科学家从不同的角度进行了大量的研究,据统计,提出的各种衰老学说不下 300 种。尤其是近几十年来,飞速发展的科学技术给衰老研究工作提供了大量的信息,几乎每个细胞生物学和分子生物学的重要发现都引发一个甚至一组衰老学说。这些学说有的是生命现象的经验总结,有的是实验结果的抽象引申。虽然还不能最后确定是哪种学说完全揭示了生命衰老的本质,但是这些学说都从某个侧面,在一定程度上揭示了机体衰老的原因。这些学说有的互相交叉重复,有的互相补充,有的学说甚至有明显的缺陷或不足,但是它们对我们认识衰老现象无疑有着重要的启发。目前对衰老机制的认识主要有以下学说:

一、整体层次衰老的学说

(一) 基础代谢率学说

该学说首先定义了各种动物的所谓单位体重能量代谢率,即各种动物单位体重、单位时间所消耗的能量值,简称为基础代谢率。用这一基础代谢率与各种动物的寿限进行比较,似乎找到了一个相对合理的规律:衰老的速率与能量的代谢率成正比,即所谓动物的能量代谢越激烈,动物老化越快。根据上述规律提出代谢衰老学说,认为动物个体一生中所拥有的总活力是基本恒定的,其消耗越快,衰老越快;消耗越慢,则寿命越长。结合人类大量的生活经验发现,种种不同类型的紧张都可能是加速衰老的重要原因。

(二) 生存紧张损伤衰老学说

该学说认为,各种形式的紧张损伤如抽烟、酗酒、超强度训练、精神紧张、劳累过度、恣情纵欲、常年疾病等都会对机体造成损伤而加速衰老。这些学说以环境因素对生物的潜移默化的伤害为基本思想,或从生理角度或从病理角度提出伤害与衰老的因果关系。生存紧张损伤衰老学说与代谢速率衰老学说遥相呼应,因为高的代谢率就意味着有高的紧张损伤,从而加速衰老的进程。

(三) 其他整体层次衰老学说

衰老的内分泌学说认为:内分泌系统通过激素调节机体的生长发育与衰老过程,随着年龄增加,机体内分泌激素合成、分泌和调节功能逐渐降低,表现为下丘脑和腺垂体对激素平衡失调反馈的敏感性下降;某些激素分泌减少;机体靶组织受体表达下降,对某些激素或活性物质反应性减低,这些因素导致整个内分泌系统功能紊乱,从而加速机体衰老。

衰老的免疫学说认为:机体免疫功能减退是衰老的重要原因,免疫功能衰退使老年机体

不能有效地识别消除异物、病原体和癌细胞等有害成分,最终导致机体对病原体的防御能力下降;对损伤的自身组织细胞或癌变细胞的监视功能下降;对正常自身细胞的自我稳定功能失调,从而出现自身免疫性疾病。随着年龄增长,免疫系统功能逐渐衰退,这在导致机体衰老过程中起着决定作用。

二、组织细胞层次的衰老学说

(一) 细胞分裂的海弗利克(Hayflick)极限学说

20 世纪 60 年代,有学者在体外培养人成纤维细胞时发现,当细胞分裂到第 50 代左右时,分裂繁殖就完全停顿,最终死亡,这被称为细胞分裂的海弗利克极限。这一现象给机体衰老一个明显的提示:细胞分裂的海弗利克极限可能是生物整体衰老和功能减退的重要机制。

进一步研究发现,DNA 的两端有端粒结构,细胞每分裂复制一次,端粒便缩短一段。当复制到一定次数后,端粒便缩短到一定程度而不能再分裂复制,于是细胞便老化死亡,可见端粒是决定细胞衰老的“生物钟”。端粒酶是一种能够延长端粒末端的核糖蛋白酶,其中含有特异性引物识别位点,可以以自身 RNA 为模板,合成端粒重复序列并加到染色体末端,以补偿因“末端复制问题”而导致的端粒片段丢失,从而延长细胞寿命,甚至使其永生。端粒酶活性越高,端粒就越长,染色体的稳定性、完整性就越好,细胞分裂次数增多,寿命延长。但海弗利克极限也带来了更多的迷惑,实验证明细胞的端粒结构并不能决定衰老的程序,大鼠的端粒比人的长得多,但大鼠的细胞只分裂十几次,而人的细胞却能分裂五六十次。此外,啤酒酵母的端粒在繁殖过程中并不缩短,人为地缩短啤酒酵母的端区不仅没有使之短命,反而起了增寿作用。

根据海弗利克提出的人体成纤维细胞可分裂 50 次的结论来演算人的最高寿命,他们假定人的细胞每 2.4 年分裂一次,这样可算出人的最高寿命为 120 岁左右。如果这种假设是正确的,那么从受精卵到胎儿的形成恐怕就需要几十年,这显然是荒谬的。在人的一生中什么细胞分裂一次需 2.4 年呢?有的有分裂能力的细胞只需几小时、几十小时就分裂一次,而失去分裂能力的细胞终生不分裂,如占机体体重相当大一部分的骨骼肌细胞、心肌细胞和神经细胞,一旦胎儿出生前和出生后发育完成就终生不分裂。这些对人的生命最为重要的不分裂的细胞也会衰老,但怎样用海弗利克极限理论来解释呢?

(二) 脂褐素蓄积衰老学说

人类和动物老化的标致产物——脂褐素,俗称老年色素,与溶酶体有联系。脂褐素是生物代谢过程中的某些无法清除的废物在溶酶体内的聚集。尽管溶酶体有消化被吞噬的生物异物的能力,却不一定含所有的消化酶,这些生物异物在溶酶体中逐步堆积形成老化溶酶体,即脂褐素。随着年龄增长,这种老年性色素逐渐增多,主要分布于皮肤、神经系统、骨骼、肌肉、肝脏、脾脏、肺、肾脏、睾丸和心血管系统等。脂褐素的化学本质是蛋白质或 DNA 与脂类共价缩合形成的不可降解的巨交联物。脂褐素在细胞中蓄积并占据很大空间,可致正常细胞器受到排挤、引起结构蛋白交联、造成功能蛋白损伤、导致 RNA 持续减少等,以致不

能维持正常的代谢需要等。当脂褐素增加到一定数量,从而造成细胞衰老,功能下降,最终导致细胞死亡。

(三) 弃置体学说

弃置体学说认为:生物体的生殖细胞需要投入较多的维护资源,以使其无差错地复制,从而完成繁殖下一代的任务。而体细胞仅需投入较少的维护资源,因此在复制过程中会产生差错,其差错的积累会导致机体衰老。这个理论说明了为什么生殖细胞和体细胞有不同的受损伤衰老规律。由于在生殖细胞上投入了较多的维护资源,所以才使其有几乎为零的复制差错率,使其将可能受到的伤害得到完全的维护修复,从而保证了其无限的分裂繁殖能力。而为此付出的代价是体细胞,因为它们没有得到充分的维护资源,因而体细胞容易衰老死亡。

三、分子层次的衰老学说

(一) 氧自由基伤害衰老学说

该学说认为,机体通过生物氧化反应为组织细胞生命活动提供能量,同时在此过程中也会产生大量活性自由基,后者能够氧化生物膜中的脂类物质,尤其是不饱和脂肪酸,形成过氧化脂质,对细胞膜造成严重损伤。自由基能够使蛋白质出现交联、变性,引起多肽链断裂,产生某些异性蛋白,破坏细胞内的蛋白质结构。随着自由基对细胞膜及其蛋白质损伤的积累,细胞就逐渐衰老退变。因此氧自由基伤害是导致机体衰老的一个重要原因,自由基损伤衰老学说与代谢衰老学说也相互呼应,因为高的代谢率必然导致高的自由基伤害而加速衰老。

(二) 限控制基因衰老学说

不同的动物寿限差别很大,而同种动物却有大体相同的寿限,这是动物体内某些“生命时钟”控制下的过程,是遗传基因控制下的程序化过程。细胞分裂的海弗利克极限发现后,人们似乎找到了这种程序化衰老机制,而 DNA 端粒在复制时的缩短似乎就是这种程序的“时钟”。

体内的一些抗氧化物质,如各种抗氧化剂和抗氧化酶类抵抗和防御着这些氧化伤害,控制这些氧化酶类产生和表达的基因则对防御氧化伤害起到举足轻重的作用,这些基因就是长寿基因。不同的动物有自己不同的自卫方式和防御方法,那些具有有效的自卫、防御和修复伤害能力的动物将有高的寿限。

细胞中存在衰老基因,其表达产物是一种可抑制 DNA 和蛋白质正常合成、促进衰老的抑制素。同时,细胞还存在一种阻遏基因,其产物可阻碍衰老基因的表达。阻遏基因有许多拷贝,但拷贝数会随细胞分裂次数的增多而逐渐丢失。迄今人们已发现了不下 10 多个与衰老和长寿有关的基因,如超氧化物歧化酶基因、 H_2O_2 酶基因、daf 基因家族、clk 基因家族、klotho 基因、sirt1 基因、p16 基因、p53 基因等。它们与抗氧化酶类的表达有关,有的与抗各种氧化紧张有关,有的与机体的能量转化和输送有关,有的与修复受损伤的蛋白有关。

(三) 大分子交联衰老学说

机体中脂质、蛋白质、核酸等大分子物质在代谢过程中受交联因子作用后,同种分子间或不同种分子间发生交联反应,形成难以降解的聚合物。随着年龄增长,这些聚合物不断增加,它堆积在细胞内,干扰细胞正常的生理功能,从而引起衰老。

人体的蛋白质可分为结构蛋白和功能蛋白,他们过度交联的结果:结构蛋白和胶原蛋白过度交联,对小分子物质通透性降低,可以阻塞营养补给和废物排泄的通道,影响细胞的生存;功能蛋白的交联可破坏酶活性所必需的脂质微环境,氧化酶活性中心的巯基,在酶蛋白之间形成多聚复合物,攻击酶活性中心部位的氨基酸,从而损伤酶的结构和功能,使各组织器官功能大大消减。

膜脂是构成生物膜脂质双层的重要结构及功能成分之一,富含不饱和脂肪酸。膜脂与膜蛋白之间发生交联后,多价不饱和脂肪酸减少,生物膜不饱和脂肪酸/蛋白质比例失常,膜的液态性、流动性降低,通透性增强;此外,膜受体、蛋白酶和离子通道的脂质微环境改变,从而进一步影响受体变构、离子传递和酶活性。

核酸分子既能与自身发生交联,也能与蛋白质共价结合。交联后的 DNA 解链时易形成“Y”结构,影响遗传物质的正常复制、转录与翻译。DNA、RNA 与细胞内蛋白质交联时,可能形成细胞内巨分子,其既不能排出、又不能分解,严重危及细胞正常的代谢和功能。

(四) 糖基化反应衰老学说

在生理条件下,葡萄糖能与多种氨基酸、多肽和蛋白质中的氨基发生反应(糖基化反应),生成薛夫碱(Schiff),再经过一系列的降解、脱氨、水解等反应,最终生成奇形怪状、发黄褐变的生物垃圾及荧光色素,统称为糖基化终端产物。由于糖基反应造成蛋白质的交联损伤,从而产生结构蛋白硬化,功能蛋白酶损伤,抗氧化酶纯化,修复酶滞缓代谢功能降低等老化过程。血糖高和长期受氧化应激伤害的人,其糖基化反应速度会大大加快,糖基化造成蛋白质的交联硬化,而且这种糖基化反应的加速发生在机体所有细胞和组织器官,从而使各组织器官都加速衰败老化。

(五) 其他分子层次衰老学说

1. 体细胞突变衰老学说认为 细胞中的遗传物质具有自我复制及指导蛋白质合成的能力。如果体细胞中的某些遗传物质发生自发突变,或者在物理、化学、生物因素的作用下出现诱发突变,引起染色体或基因损伤,DNA 自我复制过程产生误差,致使蛋白质合成障碍,当突变积累到一定程度,导致其后代细胞形态改变、功能失调,从而表现出细胞衰老。

2. DNA 修复能力下降学说认为 随着年龄增加,细胞在受到损伤时,DNA 的修复能力下降,基因表达发生异常,错误遗传信息不断积累,细胞功能逐渐减退,最终导致细胞衰老乃至死亡。

3. 线粒体 DNA 损伤学说认为 线粒体是真核细胞胞浆中与能量代谢有关的细胞器。随着年龄增加,线粒体基因组氧自由基损伤,自发突变逐渐累积,或细胞核内对线粒体结构、功能具有调节作用的相关基因损伤增多,致线粒体氧化磷酸化功能下降,能量物质 ATP 供应减少,最终导致细胞代谢紊乱,从而出现衰老和死亡。

四、后天因素对衰老的巨大作用

基因是由遗传得来,人出生后就不能再改变,它决定了我们的寿限范围,但这个范围可塑性是非常大的,后天的因素对衰老和寿命的影响是很大的,有时甚至是有决定性意义的。科学家对 200 对单卵孪生子和 400 对双卵孪生子的寿命进行调查统计,结果发现 200 对单卵孪生子的平均寿命差为 14.5 年,而 400 对双卵孪生子的平均寿命差为 18.7 年。单卵孪生子的基因是完全一样的,说明后天因素对寿命的影响是很大的。有学者认为,环境因子对寿命的影响大大超过遗传因子的影响,前者超过 60%,而后者仅为 30%多。

复制差错和随机损伤学说强调后天因素对衰老的影响。氧自由基对细胞的攻击伤害和糖基化反应使蛋白质交联硬化,使器官组织老化和功能下降,是伤害积累衰老学说的两个主要因素。氧气和作为机体主要能源的糖,是使生命得以生存的两种最基本、最主要的物质,但同时又是使机体受伤害,使其衰老退化、直致死亡的两种最主要的物质。任何事物都有其两面性,在这里表现得很明显。

总结上述各种学说,把程序化衰老学说和随机伤害学说相结合,基本上可以得出一个统一的衰老理论。但衰老是一个非常复杂的过程,我们的遗传基因,我们的生活方式,我们整个人生过程中遇到的各种刺激因素、各种环境因素、各种随机伤害都在影响着衰老过程,因此我们的寿命是有很大的可塑性。了解了衰老机制,就可以采取各种方法,调节生活方式,从而调控我们自己的基因表达,改善各器官组织的性能,使其处于最佳的生理代谢状态,使各种伤害降至最低,使各种复制差错和随机损伤得到有效修复,从而大幅延缓衰老的进程。

第二节 干细胞与干细胞衰老

一、干细胞研究的现状

干细胞(stem cell)并非是一个新的概念,关于干细胞的最早描述始于 1774 年,当时人们认识到在一个不断增殖分化和衰老的细胞群体中必然有一种作为“种子”的细胞,通过它们的增殖、分化来不断补充衰老死亡的细胞群,这种细胞就是干细胞。例如血细胞在执行生理功能的同时自身会逐渐衰老、破坏和死亡,尽管如此周围血中的血细胞数量和质量都保持着相对恒定,这种恒定的维持正是由于造血干细胞的不断增殖分化,使得血细胞的生成、释放、存活、死亡保持动态平衡的结果。由于当时没有专门研究干细胞的学科,并受各相关学科整体研究水平落后的限制,干细胞只是一个抽象的理论概念,并无任何直接或间接的实验依据予以证实,但这种“神秘的细胞”却由此引发了生命科学界旷日持久长达两个世纪的不懈探索。直至 20 世纪 60 年代初,加拿大学者 Till 和 Mc Culloch 发明了著名的脾集落生成单位(colony forming unite-spleen, CFU-S)实验才确证了造血干细胞的存在,竖立了干细胞研究的里程碑。

生命科学是 20 世纪末和 21 世纪初自然科学中发展最为迅猛的学科,干细胞研究又是生命科学中最受关注的领域之一。近年来,随着发育生物学、实验血液学、神经生物学、细胞生物学、分子生物学、免疫学和外科移植学等学科的飞速发展,以及计算机技术、纳米技术、