

老年

肿瘤学

主编 © 储大同



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

老年肿瘤学

主 编 储大同

副主编 王金万 石远凯

杨宇飞 吴世凯

编 者 (按姓氏拼音排序)

储大同 (中国医学科学院肿瘤医院)

龚继芳 (北京肿瘤医院)

郭 军 (北京肿瘤医院)

焦顺昌 (中国人民解放军总医院)

靖 彧 (中国人民解放军总医院)

李晔雄 (中国医学科学院肿瘤医院)

刘端祺 (北京军区总医院)

刘雨桃 (中国医学科学院肿瘤医院)

孟祥颖 (中国人民解放军第307医院)

任 军 (北京肿瘤医院)

沈 琳 (北京肿瘤医院)

石 燕 (中国人民解放军总医院)

石远凯 (中国医学科学院肿瘤医院)

唐丽丽 (北京肿瘤医院)

王金万 (中国医学科学院肿瘤医院)

王子平 (中国医学科学院肿瘤医院)

吴世凯 (中国人民解放军第307医院)

吴玉梅 (首都医科大学附属北京妇产医院)

许 云 (北京西苑医院)

杨宇飞 (北京西苑医院)

于 力 (中国人民解放军总医院)

张树才 (北京胸科医院)

赵 群 (首都医科大学附属北京妇产医院)

赵君慧 (青海大学附属医院)

赵零卿 (北京军区总医院)

支修益 (首都医科大学附属宣武医院)

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

老年肿瘤学/储大同主编. —北京: 人民卫生出版社,
2009. 3

ISBN 978-7-117-11303-8

I. 老… II. 储… III. 老年病学: 肿瘤学 IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 024662 号

老年肿瘤学

主 编: 储大同

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 13 插页: 1

字 数: 320 千字

版 次: 2009 年 3 月第 1 版 2009 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11303-8/R·11304

定 价: 34.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

序



三十年的改革开放,显著提高了我国人民的生活水平,城乡居民的寿命显著增长,我国已进入老年社会。老龄化时代的快速到来,引起了党和政府的极大关注,《中国老龄事业的发展》白皮书、卫生部《关于加强老年卫生工作的意见》清晰表述了我国政府对老年健康事业的高度重视。

恶性肿瘤作为影响人类健康的主要致死性疾病,已经成为我国城乡居民死亡的主要原因,其对老年人群健康的影响更为突出。为了积极响应党和政府关于加强老年健康事业的号召,经民政部批准,2006年11月在北京成立了中国老年学学会老年肿瘤专业委员会(CGOS),委员会集结了我国肿瘤领域中西医界的近千位学术精英,填补了我国在这一领域的空白,为我们赶超国际水平,全面提高我国老年人群肿瘤诊治水平,建立了必要的组织基础。短短三年时间,老年肿瘤专业委员会召开了两届专业学术年会、协助成立了两个省级学会、申请并获得了一百多项民政部“十一五”研究课题、试刊了《中国老年肿瘤学杂志》……,这些工作全面检阅了我国老年肿瘤防治的现状,调动了广大医务工作者参与的积极性,为逐步建立我国老年肿瘤综合评估体系和诊治规范,做出了积极的努力。

《老年肿瘤学》作为我国第一本老年肿瘤专业的学术著作,它的出版可谓应运而生,填补了该领域缺乏学术著作的空白。本书的作者们均为我国肿瘤防治领域的权威专家,著作中凝聚着他们对老年肿瘤学的深刻理解和丰富经验,也寄托了他们对我国肿瘤防治事业的忠诚和希望。著作的发行出版必将对广大医务工作者更好认知和重视老年肿瘤,逐步建立老年肿瘤诊治规范,从而提高我国老年肿瘤防治工作水平,起到积极的促进作用。

我作为从事老年事业的社会工作者,能够受邀为《老年肿瘤学》作序,很是高兴。希望大家一起参与到老年肿瘤的防治事业中去,为我国老年人的健康事业贡献我们的微薄之力。

李本公

前言



改革开放实现了中华民族的全面复兴,但老龄化社会的快速到来却让我们猝不及防。最新统计结果显示我国老龄人口已达 1.43 亿。老年肿瘤是影响老年健康的主要疾病,如何认知和防治老年肿瘤是摆在我们面前的现实问题,而事实上我国老年肿瘤学科几乎还处在空白阶段。虽然国际老年肿瘤学会(SIOG)早已成立,但老年肿瘤学也同样是业界较薄弱的领域,老年肿瘤学的专著和学术大会相对较少。近年,国际肿瘤界也认识到问题的严重性,美国临床肿瘤学大会连续多年开设了老年肿瘤的教育和讨论专题,还增设了老年肿瘤学 B.J.Kennedy 奖,以表彰在老年肿瘤领域作出突出贡献的肿瘤专家。

基于社会老龄化的快速到来,我们党和政府非常关切和重视,国务院和卫生部都有相关文件作出重要指示。国家民政部已经批准于 2006 年 11 月在北京成立了中国老年学学会老年肿瘤专业委员会(CGOS),学会集结了我国肿瘤领域中西医界的近千位学术精英,填补了我国在这一领域的空白,为我们赶超国际水平,与国际大家庭接轨打下了框架结构,奠定了起步基石。

中国老年肿瘤专业委员会的成立,责无旁贷地承担了我国老年肿瘤防治的重任。已经召开的两届学术年会,检阅了我国老年肿瘤防治的现状,调动了学术界参与老年肿瘤防治工作的积极性。目前正在积极组织建立我国老年肿瘤综合评估体系和诊治规范,而《老年肿瘤学》的出版正是我国肿瘤界向老年肿瘤宣战的铮铮誓言。

《老年肿瘤学》是我国的第一本全面介绍老年肿瘤学的专业书籍。作者们多为国内肿瘤领域的资深专家,撰写过程中参考了大量国内外老年肿瘤领域的最新资料,并结合了自己的临床工作经验,最终汇集为这本难得的学术著作。本书内容丰富,涉及老年肿瘤的各个方面,包括老年肿瘤学现状、衰老与肿瘤发生的关系、抗肿瘤药物在老年人群的代谢特点、老年肿瘤患者的综合评估和综合治疗,并对老年常见肿瘤,如肺癌、胃癌、结直肠癌、乳腺癌、淋巴瘤、肾癌、恶性黑素瘤、妇科肿瘤、恶性血液病等进行了详述,还涉及老年肿瘤患者的癌痛管理和心理康复。希望此书的出版对老年肿瘤学科的发展能起到积极的推动作用。

由于目前老年肿瘤基础和临床研究资料相对较少,国内相关研究报道更为缺乏,著书过程中肯定存在一些缺陷,希望再版时能够完善。本书编写过程中得到牧人、刘宝印、孟祥颖、庞新、徐海燕的多方帮助,在此一并感谢。

储大同

2009 年 3 月

目 录



第一章 老年肿瘤学——一个随着人口老龄化而来的领域	1
第二章 肿瘤与衰老	5
第三章 老年肿瘤常用化疗药物代谢动力学	13
第四章 老年肿瘤外科治疗	28
第五章 老年肿瘤化疗	33
第六章 老年肿瘤放射治疗	39
第七章 老年肿瘤的综合评价	45
第八章 老年肿瘤的多学科治疗	54
第九章 老年肺癌	60
第十章 老年胃癌	81
第十一章 老年结直肠癌	95
第十二章 老年乳腺癌	101
第十三章 老年淋巴瘤	111
第十四章 老年肾癌	120
第十五章 老年恶性黑色素瘤	127
第十六章 老年子宫颈癌	142
第十七章 老年子宫内膜癌	148
第十八章 老年卵巢恶性肿瘤	153
第十九章 老年外阴癌	158
第二十章 老年急性髓系白血病	162
第二十一章 老年骨髓增生异常综合征	172
第二十二章 老年癌痛	177
第二十三章 老年肿瘤心理学	194



第一章

1

老年肿瘤学 ——一个随着人口老龄化而来的领域

随着国民经济几十年的蓬勃发展及和谐社会构建的日臻完善,我国社会不仅在生产、生活上取得了巨大的进步,在人口数量和质量方面也产生了结构性的变化,我国人口年龄构成在 20 世纪末已进入国际通行标准老龄化阶段。2005 年底中国 60 岁以上老年人口近 1.44 亿,占总人口的 11%。如何面对我们面前的老龄化现实,已成为国家和社会发展中面临的重大问题。为此,2006 年 12 月国务院发表《中国老龄事业的发展》白皮书,力求以老龄事业国家机制形式解决我们所面临的问题。

作为世界上最大的发展中国家,人口基数大的客观现实决定了我国老年事业任重道远。随着我国人口老龄化,老年人群中肿瘤发病率也呈逐年递增的趋势,60 岁以上老年肿瘤患病率已占到肿瘤总患病率的一半以上。根据卫生部信息中心和全国肿瘤防治办公室试点地区调查资料显示,我国肿瘤发病率和死亡率均在 55~60 岁段开始呈大跨度上升,65 岁年龄组比 55 岁年龄组翻 1 倍,70 岁年龄组比 55 岁年龄组翻 2 倍,80 岁年龄组是 55 岁年龄组的 3 倍。如何大力加强宣传教育和作好肿瘤的预防,如何根据老年人的生理特点、疾病特点和药代动力学特征,合理制订治疗方案,达到延长老年肿瘤患者生存期、改善生活质量的目的已成为医务工作者一个亟待解决的重要课题。

由于亚专业的设置在西方国家较早且相对成熟,学术界曾有一个说法——“搞肿瘤的不是儿科肿瘤学家(pediatric oncologist)就是老年肿瘤学家(geriatric oncologist)”,可见它两头高发的特点。虽然对老龄的定义各国尚无最后的共识,但人们早已认识到肿瘤发展最危险的因素是人口的日益老龄化。加之流行病学的调查和转换,呈现老年癌症患者数量的明显增加。它的高死亡率和致残率严重影响社会生产力的发展和家庭社会的稳定,给国际社会造成极大的压力。在最早认识这一问题严重性的学者中有 Rosemary Yancik 教授等,他们在 1983 年组织了一次题为“老年肿瘤的预防及治疗展望”,这次会议由 NCI 全力支持并达成几点共识如下。

一、老年肿瘤控制普遍存在的问题

1. 生理年龄和时钟年龄的偏差。

2. 国家人口年龄结构的变化与老龄肿瘤的控制。
3. 医师和老龄患者各自在肿瘤预防和治疗中所起的作用。

二、从增加知识层面着手要做的事情

1. 对现存资料数据的分析。
2. 作前瞻性临床研究。
3. 作流行病学和纵向性研究。
4. 作老年肿瘤患者的药代动力学和药物敏感性研究。
5. 老龄生活质量问题。
6. 医师应履行的责任。

三、会议号召

1. 查出对于老龄患者个体癌症高发的独特因素。
2. 要有能够协助精确判断临床上肿瘤在老龄患者发生的基础数据。
3. 要有一支多学科的队伍一起工作而不是偶尔合作。

在 1988 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会的主席致辞中, BJ Kennedy 教授呼吁:“我们的学会并不需要分配任务去解决如何治疗这一弱势老年群体, 而是应该不懈地寻求预防方法和行之有效的手段来缩短今后长期存在的高发病率。即使相信预防的手段最终会取得胜利, 但现实是, 一个非常沉重的肿瘤负荷正在持续迈入 21 世纪。老龄化方面的知识在不断发展, 对老年人的关怀也应成为医学教育和肿瘤学教育的一部分。不懈地努力研究将帮助我们达到老龄患者希望的生活质量并日益下降发病率”。

对老年肿瘤患者研究的资料使临床信息日渐丰富, 内容包括各种并发症的程度与严重性以及它们在肿瘤治疗中的影响, 多重药物的影响, 老年肿瘤患者面临的各种社会和经济问题。在各种临床研究中老龄患者参加的相对或绝对不足, 在能治愈性患者或姑息性治疗中的用药不当而造成的不良反应, 甚至在有临床研究时由于医师担心毒副作用, 预期效果不佳甚至对老年人歧视而不与入组等。如总结 1993~1996 年美国西南肿瘤协作组(SWOG)的 164 项非小细胞肺癌研究, 参加的 16 396 名患者中 65 岁以上的仅占 39%。

可以坦率地说, 在老年肿瘤学领域, 欧洲的同事们是最先将老年人的实际需求带入医学领域予以真正关注的。总部在瑞士的国际老年肿瘤学会(International Society of Geriatric Oncology)组建了一系列的专业队伍来评价当代文献和推荐治疗方法。1991 年 EORTC 曾与 NCI 联合召开专题会议在老年肿瘤上取得合作并达成共识。其后, 他们又在肿瘤的各个领域做了大量的前瞻性临床研究, 为老年肿瘤的以循证医学为根据的治疗指南作出了重要贡献。仅以晚期非小细胞肺癌的治疗为例, 就有意大利的随机对照研究(ELVIS、SICOG、MILES)先后证明了在延长生存期和改善生活质量上单药长春瑞滨的治疗地位。1995 年美国的癌症和白血病工作组 B(The Cancer and Leukemia Group B, CALGB)组织了“癌症在老年人委员会”。为 CALGB 中对老年肿瘤感兴趣的成员提供了一个很好的场所来交换意见, 分享主意, 进而制订方案进行临床研究。这一举措推动了一系列老年肿瘤课题研究的完成并将成果出

版。其他著名临床研究协作组也都先后在组内组织了老年肿瘤的专门研究机构。ASCO 在 2000 年组织了临床实践论坛,2002 年出版了“老年肿瘤病人关怀”作为她的系列教材,每年的年会都有老年肿瘤学教育专场和专题报告。国家综合癌症网络(NCCN)出版了一系列老年肿瘤实践指南。老年肿瘤联合组织(Geriatric Oncology Consortium)的成立也为开展临床研究和做公益宣教活动奠定了基础。2006 年 10 月,在国务院发表的《中国老龄事业的发展》白皮书的鞭策和民政部具体指导下,我国也正式成立了“中国老年学会老年肿瘤专业委员会”。

中国老年学会老年肿瘤专业委员会成立两年来,迅速集结了我国肿瘤界的广大学术力量,努力促进我国老年肿瘤防治事业的发展。已经召开了两届学术年会,检阅了我国老年肿瘤防治工作的现状,制订了今后工作发展的步骤和方向。已经申请并获得的一百多项民政部“十一五”课题,目前正积极开展实施,将对提高我国老年肿瘤诊治水平,起到积极促进作用。老年肿瘤学会还加强了与国际老年肿瘤学会、美国 ASCO 学会的密切联系,进行了广泛的学术交流。

此外,在老年肿瘤学的领域中,我们要特别学会也必须做到与从事老年病工作的专家们结成联盟,因为他们很可能与我们以肿瘤专业为背景的人们有不同地看问题的角度和观点。只有大家互相学习,取长补短才能促进老年肿瘤病学的发展。

(储大同)

参 考 文 献

1. Yancik R, Carbone PP, National Cancer Institute, et al. Perspectives on Prevention and Treatment of Cancer in the Elderly. New York: Raven Press, 1983
2. Kennedy BJ. Aging and cancer. J Clin Oncol, 1988, 6: 1903-1911
3. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. N Engl J Med, 1999, 341: 2061-2067
4. Kemeny MM, Peterson BL, Kornblith AB, et al. Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer. J Clin Oncol, 2003, 21: 2268-2275
5. Ng R, Boer R, Green MD. Undertreatment of elderly patients with non-small cell lung cancer. Clin Lung Cancer, 2005, 7: 168-174
6. Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S, et al. Cancer in the elderly: Why so badly treated? Lancet, 1990, 355: 1020-1022
7. Monfardini S, Chabner B. Joint NCI-EORTC consensus meeting on neoplasia in the elderly. Eur J Cancer, 1991, 27: 653-654
8. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst, 1999, 91: 66-72
9. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study(MILES) phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2003, 95: 362-372
10. Kemeny MM, Peterson BL, Kornblith AB, et al. Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer. J Clin Oncol, 2003, 21: 2268-2275
11. Muss HB, Woolf S, Berry D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. JAMA, 2005, 293: 1073-1081
12. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood

- cell growth factors; An evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3187-3205
13. Gridelli C, Aapro M, Ardizzoni A, et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer in the elderly: Results of an international expert panel. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 3125-3137
14. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: Recommendation from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005, 55: 241-252
15. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 1582-1587
16. Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 1936-1944

第二章

2

肿瘤与衰老

一、诱发衰老的机制

很久以前, Richard Peto 曾经说过:癌症与衰老无关。尽管他提供了足够的证据来支持这一观点,但是今天新的研究以及新的发现架构起癌症与衰老之间联系的新机制则让我们有必要重新考虑这个问题。正如科学家所展示的一样,衰老的过程受到了环境和遗传易感性的影响,而且基因适应性能够随环境而变化,有时也会掩盖了环境的影响。作为衰老的原因而备受关注的一种机制,该机制同致癌通路之间有相互作用。在细胞水平,认为衰老是由于损伤的累积、对衰老的诱导以及复制能力缺失造成的。但是,衰老发生在不同的水平——细胞水平、特异器官水平以及机体的整体水平。随着老龄人口比例不断增加,衰老性疾病的死亡率正在逐渐下降,癌症患者的数量将会有所上升。中国医学科学院肿瘤医院 1999~2006 年收治住院的 60 岁以上老年患者中肺癌 5057 例,大肠癌 2265 例,胃癌 2223 例,食管癌 2294 例,乳腺癌 1214 例,各年龄段患者分布略有差异(彩图 2-1)。以肺癌和大肠癌为例,这 8 年间老年患者的病例数呈上升趋势(图 2-2,图 2-3)。由于衰老与癌症之间的分子通路错综复杂,并且癌症的

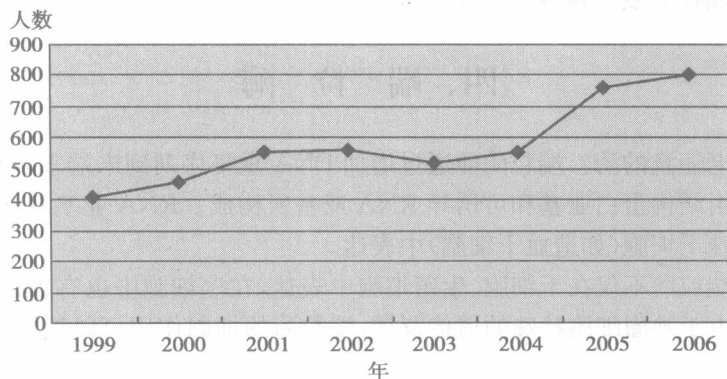


图 2-2 老年肺癌患者年度分布

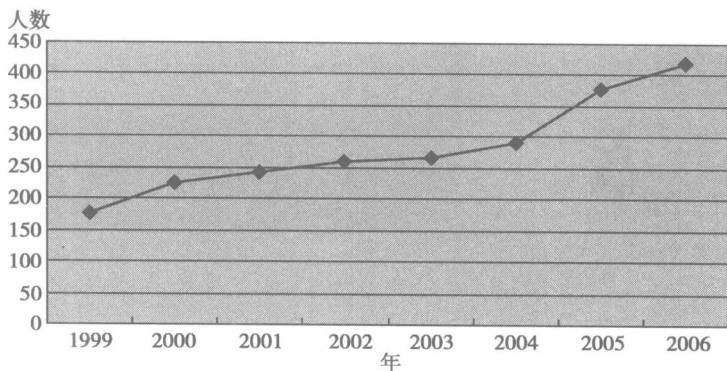


图 2-3 老年大肠癌患者年度分布

发生与衰老有着密不可分的联系,可以预计随着老龄人口的增长癌症将会成为一项巨大的挑战。本文将会概述有关衰老同癌症的发生和抑制有着相似的分子通路的证据。

二、端粒和端粒酶

端粒是染色体末端的必需元素,由非编码重复 DNA 序列(TTAAGGG)及端粒结合蛋白组成。端粒的这种结构保障了编码区域免受损伤并阻止了非正常的物质结合在染色体末端。由于 DNA 复制的保守性,染色体末端会保持单链,并且端粒在每个细胞周期逐渐缩短大约 200 个碱基对。

三、复制衰减受端粒长短控制

在体外能够建立起受端粒长短调节的少量细胞的分裂的模型。端粒的缩短导致了细胞周期停滞以及细胞衰老,这种现象称之为复制衰减。复制潜在性衰减与诱导细胞衰老和端粒缩短之间的联系能够在体外细胞建立,而且端粒长短逐渐缩小也能够体外进行演示。端粒缩短和减少是与 DNA 损伤相关联的。目前有证据支持端粒长度与癌症易感性之间存在一定的联系。在快速增殖的组织中,端粒的缩短是一种重要的癌症发生机制,特别是在上皮组织中。上皮组织来源的癌症多发生在老年人而儿童中少见。

四、端粒酶

一种能够返老还童的酶?端粒酶能通过增加 DNA 重复序列到末端来防止受到难以避免的损伤。端粒酶由结构蛋白亚基和可诱导 RNA 亚基所构成。RNA 亚基只在干细胞、生殖细胞和某些组织特殊干细胞(如造血干细胞)中表达。

但不幸的是端粒酶不仅在干细胞、生殖细胞中表达,在癌细胞中也有表达,能够表达端粒酶就可以永生。由于肿瘤细胞特殊的遗传背景,端粒酶的抑制作用可以被用来诱导生长停滞和癌症的治疗。

根据我们对端粒酶的了解可知染色体末端区域的衰减会导致严重的染色体缺失,因此端

粒长度的缩减是衰老的一种标记,或许也是细胞衰老的原因。

确实已有报道端粒缩短导致了细胞周期停滞和细胞衰老。因此端粒缩短也被认为是细胞衰老的一种机制。在衰老的过程中,在某一特定的器官中衰老细胞的增加和功能细胞的减少是随着衰老而进行的,同时也可能进一步促进了端粒的缩短和衰减。

五、远离衰老,直面癌症

克服端粒缩短导致的细胞周期停滞还会受到癌症细胞的影响。如果端粒酶有活性,端粒的长度是可以恢复的,就不会发生增殖的停滞。因此端粒酶活性也是恶性转化的一个步骤。因此端粒长度的调节和恢复机制,即端粒酶活性,是联系衰老与癌症之间的分子途径。

六、端粒和氧化应激

氧化应激在细胞生命的各个时期都会产生,它能够导致 DNA 损伤。与双链 DNA 损伤不同,单链 DNA 端粒损伤更容易修复。因此氧化应激也是端粒缩减的另外一种重要的原因。很多不同的非致死性的应激作用下,应激导致了过早发生衰老,比如 H_2O_2 或缺氧,而细胞复制过程中逐渐产生的衰老与应激诱导的过早衰老具有相同的特征。因此,端粒长度不仅反映了生物年龄,而且反映了处理应激的能力。

细胞衰老是在细胞经过了一系列改变后的一个过程,这些改变包括复制的终止(也称为复制衰减)、抵御凋亡以及细胞功能的改变。衰老是一种阻止细胞无序分裂的机制,即肿瘤抑制机制。但是也有观点认为细胞衰老能够解释整个机体的衰老过程。某种程度上可以说衰老细胞隐藏的损伤分子能够慢慢的破坏健康组织的功能。有很多机制导致了细胞衰老,包括端粒衰减或氧化应激,或者是抑癌基因 TP53 或 RB 的活化。因此,端粒衰减可能仅仅是多细胞有机体衰老机制的一部分。

七、氧化应激和线粒体

(一) 氧化应激

衰老的一种基本机制就是活性氧簇(ROS)和自由基的产生。ROS 和自由基能够由环境产生,或者具有固有细胞起源,即细胞呼吸的产物,总称为氧化应激。ROS 能够激活与炎症或其他疾病相关的基因转录,或者能够对 DNA 或蛋白质产生损伤。因此预防氧化应激对于减慢衰老的进程有着重要意义。对 C 线虫(*C. elegans*)的研究显示,具有 age-1 基因突变型比野生型存活期显著延长。这些基因突变导致抗氧化酶的活性增加,如铜-锌过氧化物歧化酶和过氧化氢酶。看起来似乎增强了抗氧化作用就能够延长生命。与此类似,选择性果蝇属生存期延长也同以下因素密切相关的,包括抗氧化防御系统基因在 mRNA 水平上表达的改变;至少有一种抗氧化防御系统基因在蛋白质水平表达的改变;相应的抗氧化防御系统酶的活性水平;以及机体抵御氧化应激造成的生物损伤的能力。

更令人惊讶的是,我们发现氧化甚至影响了细胞的复制能力。人体细胞如果在低氧环境

(2%~3%,而正常是在 20%)下能够复制的更加完整。

(二) 线粒体

线粒体是一种细胞器,它通过氧化磷酸化来产生能量。这种生化过程通过能量的基本物质葡萄糖及其新陈代谢产生了主要的细胞能量来源——三磷酸苷。在 O_2 向 CO_2 转化的过程中,中间步骤在线粒体膜产生了氧自由基,但能够被一些特殊的酶所中和。

线粒体能够独立地进行细胞复制,并且随机分配进入子代细胞。线粒体能够为一些细胞元件保留 DNA 编码,而其中一部分对氧化磷酸化有着重要的影响。他们的无序化或是缺陷表达将会增加不完善的细胞成分和进行氧化磷酸化的 ROS 的产物。

ROS 产物能够通过线粒体被最小化,但却不能被清除,并能够在细胞的线粒体 DNA 中产生突变。细胞 DNA 修复机制通常能够抵御致突变损伤,但这种修复机制在线粒体中却很少。线粒体突变随着年龄而增加,而由于线粒体 DNA 损伤的累积,线粒体氧化磷酸化产生的能量物质也会随着年龄而有所减少。尽管我们目前并不知道是否需要以及如何来防止线粒体损伤,但是我们认为线粒体的功能状态是随着年龄而减退的,它的功能状态和突变率可以作为一种生物年龄的标记。

对这一观点强有力的支持来自对短寿命物种,例如果蝇和鼠或是 *C elegans* 的遗传实验。在所有研究中,改变了物种生命谱或个体寿命的基因已经确认是与中和 ROS 相关的基因。这些发现有力地证明了氧化损伤是衰老过程中的重要因素。

因为氧化损伤发生在细胞蛋白质、细胞膜以及 DNA,因此它的致癌作用就显而易见了。但是,由于致癌作用像衰老一样,会不时地受到一些影响,故其发生的可能性也会随着年龄的增加而增加。因此用来进行基因筛选的短寿命物种可能并不是研究内在氧化损伤和癌症之间关系的适当的实验模型。

八、凋 亡

凋亡作为程序性细胞死亡是组织更新的一种重要机制,可以由多种信号所引发。这些信号可以是对基因组损伤、端粒损伤、启动或组织调控信号等的一种反应。

凋亡信号对所有的增殖组织都是很重要的,可以通过组织特殊干细胞更新功能细胞来进行平衡⁵⁴。凋亡可能由胞外的信号、激活受体、或是胞内信号激活特殊酶所引发。诱导凋亡的关键是抑癌基因 P53 TP53。P53 蛋白的稳定是通过不同位点应激反应激酶的磷酸化来实现的。P53 的几个磷酸化位点是与其稳定性和寡聚化作用相关的,也与 P53 信号诱导凋亡相关。正常生长状态下,P53 极少被察觉,主要是由于 mdm2 基因对其快速周转的调控。

一旦 P53 比较稳定并被活化就会发挥抑癌基因的功能,它会作为转录因子激活 P21 的转录,来诱导细胞周期停滞,诱导凋亡。调节这两种通路的因子并不完全清楚,可能包括了受数量控制的机制或者是包括了其他后翻译调节,如乙酰化。

九、热 量 限 制

通常在我们的印象中照片中的老年人,瘦弱的要比强壮的多。这种现象部分的反映了这

样的观点,热量限制能够在某种程度上延长生命。也可能有人认为没有热量限制的人是由于增加了超重的健康风险。

但是,对鸟类和鼠类的研究显示影响寿命的最常见的突变是基因的氧化应激反应或基因衰减。

十、热量限制——胰岛素通路

有趣的是,与葡萄糖代谢关系更为密切的胰岛素信号通路影响了生长和寿命。另外一个有趣的现象是 P53 能够影响调节酵母寿命的通路。

因此,调节葡萄糖代谢、生长和衰老的分子途径之间有着密切的联系,并且相互交叉的特征可能会对结果产生重要的影响。

有关寿命的基因分析只在哺乳动物、无脊椎动物比如秀丽隐杆线虫和果蝇以及酵母中展开。由于代谢率与寿命密切相关,因此在有关衰老的基因分析中生理学研究方法也可以采用。从鼠类到蠕虫、从鸟类到酵母,能够影响寿命的遗传性变异也可以调节代谢。这可能与热量限制能够调节哺乳动物寿命的发现有关,也许是通过类胰岛素信号通路来实现的。对果蝇的类胰岛素和胰岛素受体类似物的突变研究中发现胰岛素信号通路控制了生长和寿命。

对类胰岛素激素的动物研究提示,生物寿命的长短,可能受一些激素释放状态的影响,激素分泌的时间波动调控生物的生存和死亡,当然机体对这些激素的反应,同样也影响生命的存在状态。人类衰老的系谱分析可以显示在胰岛素通路和调节无脊椎动物衰老的双通路之间存在差异。

目前发现主要的抑癌基因 P53 与胰岛素通路有关联,而且如果热量限制、衰老和癌症之间存在关联,那么 P53 的突变就能够导致衰老的加速。

十一、早老综合征

几个遗传性和自发突变性基因已经证实是有关寿命和衰老现象演变的基因,这也支持了衰老过程是基因遗传调节的假说。

有一种大家所熟悉的过早衰老的疾病叫 Werner 综合征。影响该病的是一种 DNA 脱氧核糖核酸解螺旋酶。Werner 综合征表型和这种 DNA 脱氧核糖核酸解螺旋酶的功能之间的直接联系并不完全清楚。Werner 综合征的患者不仅会出现过早衰老,还有端粒缩短、染色体重排以及癌症。Werner 综合征细胞发现有缩短的端粒,并经常出现端粒融合。一种可能的解释是 Werner 综合征蛋白与端粒密切相关。有趣的是从人类到酵母 Werner 综合征蛋白是保守的,提示具有保守的功能。事实上 SGS1 是 Werner 综合征患者突变基因的酵母同系物质。关于这种衰老表型的分子机制是核仁环状 DNA 的蓄积。另外一种 SGS1 的同系物是 Bloom 综合征的缺陷基因;那些患者有多发癌症,并且存在与 Werner 综合征相似的细胞表型。

Werner 综合征和 Bloom 综合征能够编码 DNA 解旋酶,推测该酶与 DNA 修复功能有关,这样在 DNA 修复和衰老之间建立了一种联系。

除了 Werner 综合征以外,还有几种人类疾病是由于基因突变影响了有 DNA 修复功能的解旋酶或其他酶类的编码。所有这些综合征都有过早衰老的特征,其中一些癌症的发生率较高。

十二、遗传标记影响寿命、抵御癌症

寿命是受基因、环境和生活方式多种因素影响的。研究显示,寿命受到遗传的影响大约占 33%。而目前认为寿命的遗传影响因素是比较复杂的。对于大多数人来说,影响寿命的遗传差异可能是由于多态共同作用的结果。主要问题是要确定基因中哪一部分显著影响了寿命。

免疫系统能够防御感染但其功能失调就会引起疾病和死亡的增加,由此考虑到 HLA 系统可能也是影响寿命的遗传因素之一。

其他因素可能还包括抑癌蛋白,比如 P53,其调节途径包括细胞周期停滞或凋亡。而且, P53 能够发现细胞进入了复制衰老阶段。目前一项新的研究发现过多的 P53 会导致小鼠的早衰。我们也很想知道这些调节基因其他部分的多态性是否也参与了对寿命的调节。

十三、致癌机制

尽管有关衰老的研究已经显示衰老的过程与癌症的发生有关,但起初我们发现的与癌症发生有关的重要分子通路与衰老之间的相关联系也已经建立。

十四、癌症与衰老的后生变化

在正常发育过程中,基因启动子的活化具有严格的控制。其开/关状态通过几种机制进行控制:通过甲基化调节启动子、染色质趋近性、浓聚、或组蛋白甲基化、乙酰化以及磷酸化。很多修复基因或抑癌基因通过启动子甲基化导致基因沉默。

甲基化或组蛋白修饰这些后天修饰在癌症发生过程中是可逆的并且可以成为癌症治疗的靶点。在很多其他随着时间发生的累积变化中,后天变化可以影响衰老和疾病的发生。特别是 DNA 甲基化能够导致基因组广泛的分子改变而引发基因表达的停滞。后天差异与衰老、生活方式和遗传因素有关。随着年龄增长,甲基化能够在几种组织中发生。随年龄产生过高/过低的甲基化能够分别通过使抑癌基因和(或)修复基因沉默或使癌基因激活来致癌。

十五、修复基因

DNA 的改变是恶性转化的主要原因。几种修复基因也已明确与癌症易感性有关,比如大肠癌的 APC、MLH、MSH 基因,乳腺癌和卵巢癌的 BRCA1、BRCA2、BARD1。

另外一个由于核苷酸切除修复基因改变导致的最突出最受关注的是着色性干皮综合征。

但是,这个基因的突变能够对癌症遗传缺陷和过早衰老具有不同的影响,可以最终导致较高癌症发生率(着色性干皮病),也可以导致没有癌症遗传缺陷的早老性病变(科凯恩

综合征和毛发低硫营养障碍症)。因此这种基因在癌症与衰老的分子机制上是重要的联系通路,它导致了着色性干皮病、Cockayne 综合征和毛发低硫营养障碍症。着色性干皮病是由于同一基因两个不同的突变所导致。突变导致的着色性干皮病在皮肤癌的发生过程中扮演着重要角色。通过对双突变株不同修复基因的突变和这些突变组合的分析来看,有证据表明基因影响了修复,但是可以通过凋亡去除带有修复缺陷的细胞来避免基因功能异常的影响。

十六、有丝分裂检查点

目前认为癌症是由于具有遗传信息的基因突变所导致的。关卡基因能够使突变的细胞继续繁殖。然而危险因素是缺失或突变的关卡基因不仅能使突变细胞继续繁殖,而且还能导致遗传的不稳定性。

通常这些影响因素在控制染色体分离的结构机制方面起到调节作用。大多数影响因素是健康的细胞有丝分裂所必需的。一旦受到损伤或是失控,恶性细胞就会由于缺乏特殊蛋白的抑制而脱离出来建立选择性通路。这通常是由于遗传不稳定性敞开了逃逸机制的大门。另一方面,这些蛋白的缺失本身也会导致遗传不稳定性。之后一些影响因素会继续促成细胞的恶变。

十七、癌症干细胞,干细胞癌

组织干细胞对于补充和保持细胞总数从而维持器官功能发挥着重要作用。他们进行细胞不对称分裂,一个子代细胞仍为干细胞,而另外一个子代细胞成为转换细胞,从而分裂成为子代细胞。完全分化细胞的寿命是有限的。组织可以通过不同的机制来维持功能。干细胞常常分裂而分化细胞常常死亡(快速周转)。相反,干细胞也能够不经常分裂而分化细胞也能够存活得更长(慢速周转)。

基因改变和突变能够通过很多方式影响组织体内平衡。突变能够诱发衰老和凋亡,也能够导致影响组织寿命的功能细胞的数量减少。另一方面,突变能够导致细胞癌变和肿瘤发生。而且,突变还能够使分化细胞获得类干细胞的功能。

目前认为随着年龄的增长,损伤的干细胞可以削弱干细胞池功能,导致器官再生潜力减退从而影响器官的寿命。

大约 150 年前有人提出癌症是起源于带有干细胞性质的细胞群。支持癌症干细胞假说的证据源自形成无性系的分析,显示肿瘤细胞亚群具有不断增强的增殖能力。在人类肿瘤细胞的异种移植动物模型中,肿瘤的形成必须有大量的细胞,这支持了肿瘤干细胞假说。

在日本接受过辐射的妇女 30 年后发生乳腺癌的事实与干细胞能够长期生存的特性是有关系的。正常癌细胞与干细胞具有几种相同的特性,包括自我更新的能力、分化的能力、活化的端粒酶、细胞凋亡通路的活化以及移行和转移的能力。事实上不依赖于贴壁生长是变异细胞的特点,也是健康组织干细胞的特征。

在正常发育和内环境稳定的情况下,干细胞自身更新是通过周围干细胞发出的信号有规律地进行的。而这一过程的反常可以导致干细胞扩增,这可能是癌症发生的一个重要