

- 9 Golan-Gerstl R, Wallach-Dayana SB, Amir G, *et al*. Epithelial cell apoptosis by fas ligand-positive myofibroblasts in lung fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007; 36 (3): 270-5.
- 10 Wynes MW, Riches DW. Induction of macrophage insulin-like growth factor-I expression by the Th2 cytokines L-4 and L-13 [J]. *J Immunol*, 2003; 171 (7): 3550-9.
- 11 Delgado L, Parra ER, Capezotti VL. Apoptosis and extracellular matrix remodelling in human silicosis [J]. *Histopathology*, 2006; 49 (3): 283-9.
- 12 Dosreis GA, Borges VM, Zin WA. The central role of Fas-ligand cell signaling in inflammatory lung diseases [J]. *J Cell Mol Med*, 2004; 8 (3): 285-93.
- 13 Hamzaoui A, Ammar J, Grairi H, *et al*. Expression of Fas antigen and Fas ligand in bronch alveolar lavage from silicosis patients [J]. *Mediators Inflamm*, 2003; 12 (4): 209-14.
- 14 Otsuki T, Miura Y, Nishimura Y, *et al*. Alterations of Fas and Fas-related molecules in patients with silicosis [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2006; 231 (5): 522-33.
- 15 Szczeklik J, Trojan J, Kopinski P, *et al*. Apoptosis of bronchoalveolar lavage lymphocytes (L-BAL) in pneumoconiosis [J]. *Przegl Lek*, 2004; 61 (4): 235-40.
- 16 Hao Z, Hampel B, Yagita H, *et al*. T cell-specific ablation of Fas leads to Fas ligand-mediated lymphocyte depletion and inflammatory pulmonary fibrosis [J]. *J Exp Med*, 2004; 199 (10): 1355-65.
- 17 Petersen BL, Rengtved P, Bank ML, *et al*. High expression of markers of apoptosis in Langerhans cell histiocytosis [J]. *Histopathology*, 2003; 42 (2): 186-93.
- 18 Sanchez-Capelo A. Dual role for TGF-beta1 in apoptosis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005; 16 (1): 15-34.
- 19 Xu YD, Hua J, Mui A, *et al*. Release of biologically active TGF-beta1 by alveolar epithelial cells results in pulmonary fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003; 285 (3): 527-39.
- 20 Hagimoto N, Kuwano K, Inoshima I, *et al*. TGF-1 as an enhancer of fas-mediated apoptosis of lung epithelial cells [J]. *J Immunol*, 2002; 168 (12): 6470-8.
- 21 Peng YH, Gallagher SF, Haines K, *et al*. Nuclear Factor-kappaB mediates kupffer cell apoptosis through transcriptional activation of Fas/FasL [J]. *J Surg Res*, 2006; 130 (1): 58-65.
- 22 Philipa M, Donald A, Rowley B, *et al*. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction [J]. *Semin Cancer Biol*, 2004; 14 (6): 433-9.
- 23 王秀丽,尹金植,黄志卫,等. 特发性肺间质纤维化病人外周血单核细胞中 DcR3 基因表达的意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2004; 24 (12): 1129-31.
- 24 Worting MA, Foley JW, Larocque P, *et al*. Fas ligand-induced murine pulmonary inflammation is reduced by a stable decoy receptor 3 analogue [J]. *Immunology*, 2003; 110 (2): 225-33.

[2007-09-18收稿 2007-11-02修回]

(编辑 章 木)

近代衰老理论研究进展

李国林 印大中 (湖南师范大学生命科学学院衰老生化研究室, 湖南 长沙 410081)

【关键词】衰老理论; 程序性衰老; 自由基氧化; 非酶糖基化; 羰基应激

【中图分类号】Q945.48; R339.3+8 【文献标识码】A 【文章编号】1005-9202(2008)08-0824-04

近年来, 长寿和衰老引起了来自不同领域的研究者的广泛关注, 从诸多方面都取得了前所未有的进展^[1,2], 但不同领域的研究者对衰老的理解仍然存在较大的分歧^[3,4], 其中最大的分歧是, 衰老是主动过程, 还是被动过程? 衰老是程序控制过程, 还是随机损伤积累的过程? 由于衰老理论不断深入的历史过程从某种意义上代表着衰老机制揭示的方向, 因此, 本文将从衰老理论深入的历史过程重点阐述生物体衰老的被动性和随机性, 进而提炼一条探索衰老的研究思路。

1 进化论衰老理论的提出与进展

1.1 程序性(主动)衰老理论 1881年, Weismann在他的小

基金项目: 湖南省科技计划重点项目(06FJ3001), 湖南师范大学博士启动基金(53112-1392), 湖南师范大学青年基金(53112-1184)

通讯作者: 印大中(1955-), 男, 博士, 教授, 主要从事老年色素及衰老生化方面的研究。

作者简介: 李国林(1977-), 男, 博士, 实验师, 主要从事衰老生化的研究。

册子《寿命》中, 首度用进化的观点解释衰老的现象, 提出“程序性死亡”思想, 从此衰老研究进入分子水平, 揭开了近代衰老研究的序幕, 标志着衰老研究进入真正意义的科学探索时期。Weismann最初的思想是: “机体存在一个特定的被自然选择设定的死亡机制, 用以除去衰老的、无用的个体。然而, 如果这个学说正确, 那么, 随龄死亡率应该在物种晚年的特定年龄有一个跳跃式的点, 或者说死亡程序起作用的转折点。但是, Gavrilov等通过对现有的不同物种(包括人类)的数百种死亡率表的分析研究却发现: 随龄死亡率是一条单调的平滑曲线, 根本没有出现爆发性的死亡^[5]。而且, 如果这一学说是正确的, 那么饲养状态和野生状态下的同一物种的寿命应该不会有太大的区别。然而, 在花鸡、田鼠乃至黑猩猩等多个物种得到的实际数据, 与程序性死亡理论预期的结论完全背道而驰: 饲养环境下的个体的寿命远远超出了野生状态下的个体的寿命^[5,6]。因此, 如果根据实验室情况的寿命估算程序性死亡发生的年龄, 得到的结论那将是, 要么就是根本没有所谓的“源于进化, 并在进化中得以保持的死亡程序”, 要么就是自然选择来

源的死亡程序在自然状态下从来都没来得及发生,个体就已经死亡。正因为如此,Weismann后来对其自身的科学观点进行了进一步完善和发展,并停止了关于老年人是“有害的”的写作,同时也改变了其进化论观点,开始认为老年个体对物种不是有害的,而是中性的。

1.2 进化论被动衰老理念的兴起与进展

1.2.1 突变累积衰老理论 当程序性死亡这一主动衰老理论走投无路以后,1952年,诺贝尔医学奖获得者 Medawar 提出了“突变累积衰老理论”^[7],他认为,衰老并不是自然选择为了杀死老年个体的主动过程,而是自然选择的副产物。根据该理论,衰老并不是对自然选择的适应,因为高龄个体对子代的进化已经基本上不起作用了,所以高龄个体应该是被自然选择忽视的部分。对衰老的这种解释近似于进化论对穴居动物视力退化甚至失眠的解释。如果某些功能对生殖优势没有什么作用,那么这些功能将不被选择力所保护,从而不会在后代中得到保留^[7]。突变累积理论给研究者提供了不少可检测的非凡的预言。但这一学说毕竟是在深受程序化进化衰老影响下提出,本身烙有深深的进化论烙印,按照这一理论,可以假设进化过程中,那些早期对生殖有利而晚期易突变的基因被遗传下来,而且每次都是晚期发病,因而这些基因不在自然选择的范围内,不能被淘汰,那么由于遗传的累积,最终导致的结果就是,物种寿命越来越短,最终趋向于繁殖期结束,生命也就随之终止。但这显然与事实不符。

1.2.2 “晚期效应”理论:互逆基因多效性衰老理论 互逆基因多效性理论^[8]是建立在以下两个假设的基础之上的。假设一个特定的基因不是仅仅对机体的某一特征起作用,而是对机体的多项特征都有作用,即基因多效性(pleiotropy)。假设这些多效性是通过以一种互逆的(antagonistic)方式来影响个体的适应的。该理论简单地说是:“某些基因,在年轻阶段表现出的效应对适应有利,而在老年阶段表现出的效应对适应有害;但由于其对年轻个体的生殖的积极效应,最终将在群体中得以维持。该理论的预言:“快速的个体发育将对应于快速的衰老”^[8]。但是,在黑腹果蝇的实验结果却与该预言相反,发育的速度与衰老之间并没有线性的联系^[9]。

1.2.3 弃置体衰老理论 Kirkwood 于 1977 年提出的弃置体衰老理论^[3],该理论认为:“对于高等生物来说,选择性地牺牲掉一些维持体细胞精确性的能,充分保证加速发育和实现生殖的成功能,尽管其结果是导致个体的退化和死亡,但对整个物种来说是一个有益的过程。”机体必然会选择生殖成功,即使这会消耗维护体细胞的能量。在阐述弃置体理论时,Kirkwood 通过构建数学模型,根据自然选择的原理,以衰老基因本身的假设彻底推翻了衰老基因^[3]。但是从根本上说,弃置体理论虽然是一个新的理论名词,却只是将基因多效性理论在生殖成功方面的表述更加形象化,从内涵上是一个特别的、更狭义互逆基因多效性理论的变体^[10]。

1.3 进化论衰老理论的成就与局限 进化论衰老理论揭开了从分子水平研究衰老的序幕,并且在认识论上,进化论衰老理论成功地从主动衰老进化到了被动衰老,并提出了大量的预言,为研究者提供了广泛的研究和思维空间。但是,进化论衰

老始终只能将思维局限于遗传因素,不敢通过与随机因素结合追溯衰老的根源,从而直接导致了他们给衰老研究提供的大量预言,常常是证伪的证据比证实的证据更有说服力。

2 随机性衰老理念的兴起与进展

1956 年,Harman 正式向科学界提出了自由基衰老理论^[11],从分子水平揭开了随机性衰老理念的序幕,此后,该理论又进一步发展为氧化应激衰老理论^[12],该系列的理论很好地回答了需氧化副反应的随机伤害,并一跃成为最受关注的衰老理论。但是机体内还存在另一类不需氧的重要生化副反应——非酶糖基化,现已证明其与很多疾病以及衰老密切相关^[13],而考虑到自由基理论和氧化应激理论对此无法作出解释,有研究者提出了非酶糖基化衰老理论^[14]。

由于自由基氧化和非酶糖基化分别代表了机体内与能量代谢相关的需氧和不需氧的基本生化副反应,随机性衰老理念根基得到了很好的巩固,因此该理念受到了广泛的认可和深入的发展。

但是,怎样统一这两大生化副反应呢,前美国老年协会主席 Yu 教授建议把自由基氧化和非酶糖基化结合成一个理论^[15];但却苦于没找到恰当的结合点。20 世纪 90 年代,我国留学瑞典的印博士与其导师 Brunk 教授发现,多不饱和毒性羰基类物质是自由基氧化和非酶糖基化的共同中间产物^[16],并开拓性地提出了羰基毒害衰老学说^[17-19],将自由基氧化和非酶糖基化有机地结合起来。由于自由基氧化和非酶糖基化都已有了比较系统的综述,本文只谈困惑与出路。

2.1 自由基/氧化应激理论的困惑与出路 大体而言,氧化应激通常是 ROS 产生、ROS 去除或两者综合作用于组织而引起衰老。然而抗氧化剂虽然对各种衰老相关疾病具有保护作用,但却并不控制衰老的速率。下面是四方面的证据^[20-22]。和早期的假设相反,研究表明,组织中的内源性抗氧化剂水平在衰老过程中并不降低。与理论假设相反,大多数的研究结果表明,无论是抗氧化酶还是低分子抗氧化剂,在脑和其他的组织中的水平与长寿脊椎动物的最大寿命呈负相关。人为增加哺育动物脑和其他组织的抗氧化剂的水平,几乎所有结果显示,其最大寿命基本保持不变。最近在昆虫上的重新研究也表明,抗氧化剂引起的最大寿命增加也只存在于短命的品系中。

编码特定的抗氧化物的基因被敲除后,尽管实验动物表现出不同的病理学特征,但是他们的衰老速率似乎并不受影响。基于以上,氧化应激理论的创始人 Sohal 教授,也提出,有必要重新评估氧化应激在衰老中的作用^[23]。其实透过以上四个方面的困惑也可以看出,它们都是抗氧化剂的困惑,其实从事自由基研究的人员都知道,自由基从产生到作用中止的时间极短,要是抗氧化剂能消除其效应是不可能的。明白了这点,自由基/氧化应激出路也就出来了。一方面,是不是长寿物种单位耗氧量的自由基泄漏率较低?另一方面,考虑到自由基/氧化应激作用过程中的下游中间产物,尤其是毒性不饱和醛酮类物质,同样具有很强的生物反应活性(如图 1)^[19],而且这些产物的作用时间较长,那么对其下游毒性中间产物的研究是不是能得到什么启示?这两方面的疑问,将是未来自由基/氧化应激

衰老研究可能出路,同时也是不容回避、应该攻克的难题。

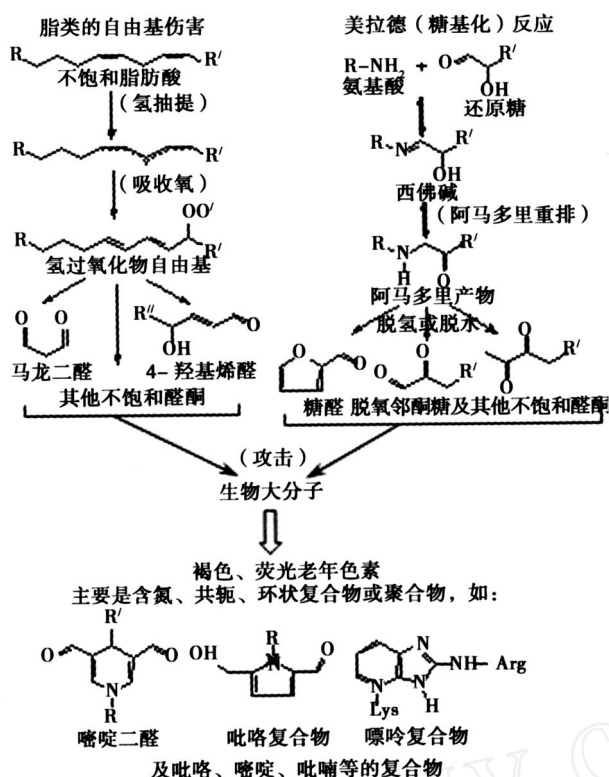


图 1 自由基氧化 非酶糖基化攻击生物分子产生交联的过程

2.2 非酶糖基化衰老理论的困惑与出路 非酶糖基化衰老学说对糖尿病患者的提前老化作出了出色的解释,将动物体能量过程的另外一个重要成分——碳水化合物,与衰老过程连接了起来。然而,细察非酶糖基化衰老学说,也可以发现不少问题和一些难以解释的现象^[18,22]。实验表明,许多哺乳动物,例如鼠类和人类的血浆葡萄糖水平差别并不是很大,但是寿命相差却有几倍,甚至几十倍。有些鸟类血糖水平高于人类两倍以上,却竟然也能活几十年,如猫头鹰和鹦鹉分别能活 30 年和 60 年。糖基化反应本身的速度相当慢,事实上,糖基化的许多实验是在有氧气的条件下完成的,实验证明,与氧自由基相关的氧化过程确实起了加速和促进糖基化反应的作用。基于非酶糖基化衰老学说以上困惑,同时考虑到糖基化伤害的具体过程(图 1),有学者认为,有必要对其过去定义为晚期糖基化产物的毒性羰基类物质作进一步的研究,也许糖基化产生的交联等病理改变并不是直接和糖相关,而是通过其下游的中间产物——毒性羰基类物质介导的^[18,22],那么毒性羰基类物质自然也就成为了该衰老学说的出路之一。

3 未来展望

随着衰老研究的深入,研究者们对衰老的认识经历了由主动衰老 被动衰老,由程序性死亡 随机损伤积累的过程。也正是因为认识论的发展,目前随机性损伤累积的杰出代表——自由基 氧化应激衰老理论已成为最受关注的衰老理论。而随着研究的深入,需氧参与的自由基氧化和不需氧参与的非酶糖

基化,这两大最重要的能量代谢相关生化副反应,都被证实与许多疾病的病理机制以及衰老密切相关,但也都发现了许多不能解释的现象,都需要从新的研究角度来获得证实。而细察其两者的作用过程,发现他们均产生具有很强生物反应活性的毒性羰基类物质,考虑到毒性羰基类物质本身的特点及其与生物大分子(蛋白质、核酸和脂类)的作用方式,毒性羰基类物质对机体的作用是否是自由基氧化和非酶糖基化的全新出路之一,这已成为自由基氧化和非酶糖基化急需回答的问题,同时羰基应激怎样导致的机体内因的改变,也必将是未来数年从随机因素和遗传因素相结合的角度进行衰老研究的热点。

4 参考文献

- 1 Sawyer SL, Malik HS. Eukaryotic transposable elements and genome evolution special feature: positive selection of yeast nonhomologous end-joining genes and a retrotransposon conflict hypothesis [J]. Proc Natl Acad Sci, 2006; 103: 17614-19.
- 2 Sonneboom JS. The myth and reality of reversal of aging by homesis [J]. Ann N Y Acad Sci, 2005; 1057: 165-76.
- 3 Mueller LD. A demographic view of limits on life-span [J]. Science, 2003; 301: 1185.
- 4 Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging [J]. Cell, 2005; 120: 437-47.
- 5 Gavrilov LA, Gavrilova NS. Evolutionary theories of aging and longevity [J]. Scientific World J, 2002; 2: 339-56.
- 6 Hill K, Boesch C, Goodall J, et al. Mortality rates among wild chimpanzees [J]. J Hum Evol, 2001; 40: 437-50.
- 7 Vijg J. Somatic mutations and aging: a re-evaluation [J]. Mutat Res, 2000; 447: 117-35.
- 8 Williams GC. Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence [J]. Evolution, 1957; 11: 398-411.
- 9 Economos AC, Lints FA. Developmental temperature and life span in *Drosophila melanogaster*. Constant developmental temperature: evidence for physiological adaptation in a wide temperature range [J]. Gerontology, 1986; 32: 18-27.
- 10 Le Bourg ÉA mini-review of the evolutionary theories of aging. Is it the time to accept them [J]? Demogr Res, 2001; 4: 1-28.
- 11 Haman D. Free radical theory of aging: an update: increasing the functional life span [J]. Ann N Y Acad Sci, 2006; 1067: 10-21.
- 12 Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging [J]. Science, 1996; 273: 59-63.
- 13 Sell DR, Biemel KM, Reihl O, et al. Glucosepane is a major protein cross-link of the senescent human extracellular matrix. Relationship with diabetes [J]. J Biol Chem, 2005; 280: 12310-15.
- 14 Cerami A. Hypothesis: glucose as a mediator of aging [J]. J Am Geriatr Soc, 1985; 33: 626-34.
- 15 Kristal BS, Yu BP. An emerging hypothesis: synergistic induction of aging by free radicals and Maillard reactions [J]. J Gerontol, 1992; 47: 107-14.
- 16 Yin D. Lipofuscin-like fluorophores can result from reactions between oxidized ascorbic acid and glutamine. Carbonyl-protein cross-linking may represent a common reaction in oxygen radical and glycosylation-related ageing processes [J]. Mech Ageing Dev, 1992; 62: 35-45.

- 17 Yin D. Studies of age pigments evolving into a new theory of biological aging [J]. *Gerontology*, 1995; 41: 159-72.
- 18 Yin D, Brunk UT. Carbonyl toxification hypothesis of biological aging. In: Macieira-coelho A. Molecular basis of aging [M]. London: CRC Press, 1995: 421-36.
- 19 Yin D. Biochemical basis of lipofuscin, ceroid, and age pigment-like fluorophores [J]. *Free Radic Biol Med*, 1996; 21: 871-88.
- 20 Barja G. Free radicals and aging [J]. *Trends Neurosci*, 2004; 27: 595-600.
- 21 Parker JD, Parker KM, Sohal BH, *et al*. Decreased expression of Cu-Zn superoxide dismutase 1 in ants with extreme lifespan [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2004; 101: 3486-9.
- 22 Yin D, Chen K. The essential mechanisms of aging: irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions [J]. *Exp Gerontol*, 2005; 40: 455-65.
- 23 Sohal RS, Mockett RJ, Orr WC. Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2002; 33: 575-86.

[2007-07-11 收稿 2007-12-10 修回]

(编辑 张 铭)

血管性痴呆研究进展

李 瑾 张如富 何迎春 (杭州市中医院, 浙江 杭州 310006)

[关键词] 血管性痴呆; 影像; 诊断

[中图分类号] R743 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9202(2008)08-0827-03

血管性痴呆 (VD) 是由一系列脑血管因素 (缺血或出血或慢性缺氧性脑血管病等) 导致脑组织损害引起的以认知功能障碍为特征的综合征, 是老年性痴呆 (AD) 的主要类型之一。本文就 VD 的临床诊断及现代神经影像学表现进行综述。

1 流行病学

1.1 患病率 研究发现痴呆的发生与年龄有关, 脑卒中是引起 VD 的主要因素。在 >65 岁的脑卒中患者中, 约 1/3 (25% ~ 41%) 在 3 个月内发展为 VD^[1]。美国流行病学多中心研究显示, 60 岁以上缺血性脑血管病存活患者中, 约 26.3% 并发 VD^[2]。中国流行病学调查显示^[3], 65 岁人群中 VD 患病率, 男性为 1.4%, 女性 1.2%, 总患病率 1.3%。

1.2 危险因素 目前普遍认为 VD 的致病因素与脑血管疾病有关, 但尚无统一意见。根据流行病学报告, 高血压、高血脂、肥胖、糖尿病、代谢综合征、心脏病、动脉粥样硬化、高纤维蛋白原血症、高同型半胱氨酸血症、高血黏度、长期吸烟酗酒等被认为是 VD 相关的危险因素^[4-6]。

1.3 遗传因素 此外还需考虑遗传因素的影响, 例如 ApoE 4 等位基因可以增加随后发生痴呆的危险性^[7], 细胞内黏附分子 (ICAM-1) 参与缺血性心脑血管疾病的病理过程。Pola 等^[8]通过对 VD 和老年对照研究发现 ICAM-1 基因 (E/K) 多态性与 VD 有关, 对其发生发展起重要作用。分子遗传学研究发现 19 号染色体编码跨膜受体的 Notch3 基因突变与常染色体显性遗传脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病 (CADASIL) 有关。Zurnu 等^[9]检测了 Notch3 基因外显子 4 的第 583 位核苷酸的置换, 这种突变只存在于 CADASIL 患者中。

基金项目: 浙江省医药卫生科学研究基金资助项目 (2006A102)

作者简介: 李 瑾 (1972-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事老年疾病的研究。

2 诊断

2.1 诊断标准 曾报道过 10 余个 VD 临床标准, 当前应用较多的主要有以下几种: 美国国立神经疾病与脑卒中研究所制定的诊断标准 (NINDS-AIREN, 1993)^[10]; Calif-1 病诊断和治疗中心提出的有关 VD 的诊断标准 (ADDC, 1992)^[11]; 世界卫生组织编制的精神与行为障碍分类与诊断标准 (第 10 版) 有关 VD 的诊断标准 (ICD, 1993); 美国精神医学会编制的精神障碍诊断与统计手册 (第 4 版) 中有关 VD 的诊断标准 (DSM, 1994); Hachinski 缺血指数 (Hachinski ischemic scale, HIS)。2006 年 9 月, NINDS 与加拿大脑卒中网联合颁布了血管性认知障碍的统一标准^[12]。简易精神状态检查 (MMSE) 是最常用的筛选工具, 操作简便, 特异性较高。Hachinski 缺血指数量表是目前使用较多的 VD 简易检查量表, 该评分标准把临床体征与脑血管病的危险因素结合起来, 用于 VD 和 AD 病的鉴别, 具有较好的特异性。中华医学会神经病学分会参照以上标准, 经过多次讨论, 制定了我国关于 VD 诊断标准 (草案)^[13]。诊断标准分为临床很可能 VD、可能为 VD、确诊 VD 和排除性诊断等几点。

2.2 分类 VD 的特点: 起病突然, 病情呈阶梯性恶化, 早期功能缺陷呈斑片状分布, 有局灶性神经症状和体征。根据 Erkinjuntti^[14]的描述, 可将 VD 分为以下临床亚型: Binswanger 病; 腔隙状态; 系统性低灌注; 多发性卒中。但大多数学者将 VD 分为以下几种病理类型^[15, 16]:

2.2.1 多发性梗死性痴呆 (multi-infarct dementia, MID) MID 是 VD 最主要类型。是大脑双侧多发性梗死的结果, 常有一次或多次卒中病史, 表现为有局灶神经症状、体征 (如偏瘫、失语、偏盲)、假性球麻痹、可能伴有语言障碍、小步态、强哭强笑、巴彬斯基征阳性、自制力丧失, CT 发现大脑的双侧低密度的阴影, 伴一定程度的脑皮质萎缩, 但不常见脑室扩大。

2.2.2 单发性梗死性痴呆 为脑动脉主干闭塞, 一次发病即