

第5章

老年人体温调节与老年性低温症

机体保持相对恒定的体温是正常生命活动的必需条件。但健康老年男性和女性(65—95岁)的体温通常比健康中青年(20—64岁)低 $0.3\sim 0.4^{\circ}\text{C}$ 。虽然在统计学上有显著性差异,但在生理学上对机体没有影响。研究人员用无线遥测技术连续24h观察发现,老年大鼠24h体温昼夜节律变化与年轻大鼠昼夜节律变化是一致的,均为昼光期的低,暗光期的高。但老年大鼠在昼光期中,体温明显低于年轻大鼠,而在暗光期中,老年大鼠的体温与年轻大鼠相似(图5-1)。

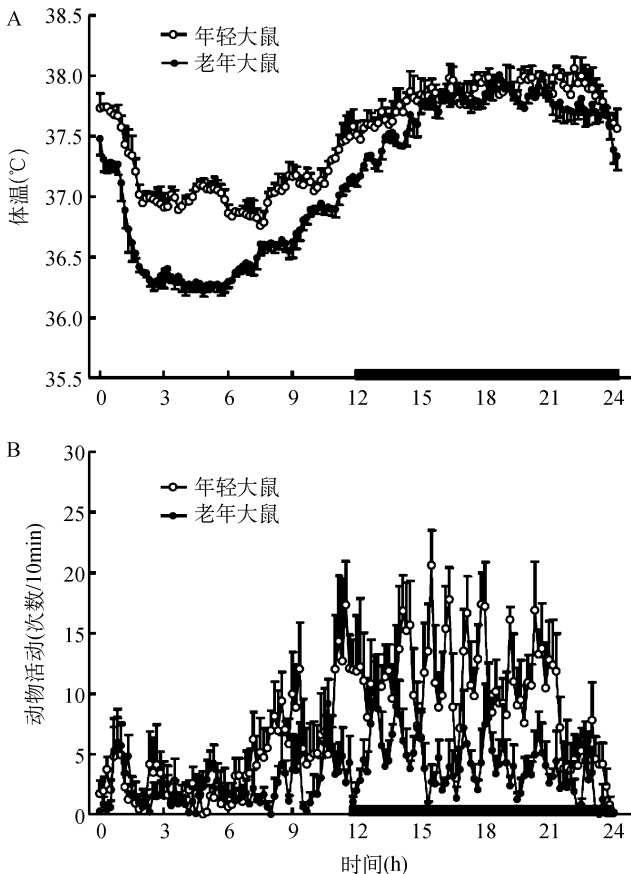


图5-1 用无线遥测技术连续24h记录老年和年轻大鼠正常体温和活动的比较

老年大鼠昼光期(白天)的体温明显低于年轻大鼠;夜间的活动略低于年轻大鼠

(引自:杨永录,等.成都医学院学报,2015.)

出现老年性低温的主要原因可能与体温调节功能降低,引起机体产热减少,散热增加有关。这里需要指出的是,体温调节与心血管系统和呼吸系统的调节不一样,机体没有一个独立的体温调节系统,即体温调节不依赖于某一个器官或系统。临床研究和动物实验均证明,当机体在热环境和冷环境中,维持体温恒定几乎涉及全身所有系统,即心血管、呼吸、内分泌、肾脏、骨骼肌和免疫系统的互相协同和整合。但随着年龄的增加这些系统的功能会自然衰退,并且全身会出现功能共鸣性(functions resonates)衰退,包括体温调节功能。例如,骨骼肌的衰老不仅会出现力量和功能减退,也会出现战栗产热减少,导致体温降低;外周动脉硬化不仅危害心脑血管功能,同时由于其收缩力降低可引起体内的热量散发过多而致体温降低;尤其是当体温低于 35°C 时,患者意识模糊,思维反应迟钝,动作不协调,呼吸和心搏减慢,此时若不及时采取升温保暖等措施,极易造成心搏骤停而猝死。为了便于讨论衰老与体温调节变化的关系,本章首先讨论衰老的研究概况,然后讨论老年人体温调节功能的变化、老年性低温症以及低温与阿尔茨海默病的关系。

第一节 衰老的概况

衰老通常指生物发育成熟后,在正常情况下随着年龄的增加,机体功能减退,内环境稳定性下降,结构中心组分退行性变化,趋向死亡的不可逆现象。由于衰老和死亡是不可抗拒的,因此找到延缓衰老、延年益寿的办法成为人类的强烈愿望。延缓衰老和延长寿命是两个紧密相连的概念,衰老一般指体力下降、行动不便、步履艰难、记忆减退、思维紊乱等表象而言;而寿命多指年龄、寿限。

一、有关衰老的概念

(一)衰老

人的一生要经历许多发育阶段,可以简单地划分为:生长期、成熟期、老年期(衰老期)。老年期是人生最后一个阶段,如用曲线表示人的一生,这是一段走下坡路的轨迹。虽然衰老现象随处可见,衰老的改变从很早期就伴随着人生旅程,但给衰老下定义却不容易。通常将“衰老”(aging)与“老化”(senescence)等同起来,但两者含义略有差别。前者含动态的意思,指个体发生衰老变化的时间历程。衰老的定义很多,可以概括为:“个体生长发育最后阶段老年期的改变,是有机体在成熟期后对环境适应能力的降低,也是对疾病的易感过程”。有的衰老生物学家提出:“衰老是导致有机体自然死亡的一系列恶化(deterioration)或退化过程”,并对衰老现象总结为4点共性:①普遍性(universality),只要是生物,从低等到高等、从哺乳动物到人类,在性成熟之后,或迟或早的必然要发生衰老;②内在性(intrinsically),衰老是生物内在的固有过程,是由本身遗传性所决定的;③进行性(progressive-

ness),衰老是渐进的不可逆转的;④有害性(deleteriousness),衰老会导致生理功能普遍下降,个体衰弱直到生病或死亡。

在生命历程的各阶段前三性都一样,只有④是衰老所特有的。作为最高级生物的人类,既有生物衰老的共性,又不仅限于生物属性,还有精神、心理的衰老及社会适应力的退化。精神衰老属心理学范畴,而中枢神经系统和感觉器官的衰老又是心理衰老的生物学基础。所以人体衰老的特性还应当强调一点,就是从生理到心理、从个体到社会以及与环境因素的相互作用,才是决定人衰老最重要的共性。衰老与长寿是两个问题,但两者从根本上都受同一原因,即遗传因素所制约。衰老是人生经历了生长期和成熟期之后,即完成了生育传代任务,最后一段走下坡路的过程。衰老变化是渐进的、不可逆的和不可抗拒的,既表现在外部形态的衰老,更深刻地在内部结构与生理功能方面“悄悄地”退行性改变,这些变化打破了人体内平衡,最终表现为对环境适应能力的下降,导致生病不治或死亡。

(二)衰老与长寿

衰老与长寿问题涉及两个概念,即预期寿命(life expectancy)与寿限(life span)。前者是指在特定的社会物质生活条件下,人类享有的平均寿命,而后者是每个物种的生命极限。古希腊人预期平均寿命是22年,到了工业社会,人寿至少增加了3倍。综观过去的200年间,平均预期寿命增长经过两次飞跃:第一次从18世纪人寿30岁到1900年45岁;第二次从45岁到20世纪末76岁。科学家预言,如果生命科学及医学在延缓衰老方面有所突破,则人均寿命当在百岁。虽然预期寿命在不断地增加,但并不是无限的。寿命极限称为“寿限”,是不同物种由其遗传因素所决定的最高寿命,这一极限很难超越。例如猫的寿限12年,比小鼠长5倍,小鼠比果蝇长25倍;蜉蝣是朝生暮死,而龟与鲸可长寿达百年或更长。根据理论推算,人类寿限应当是100~150年。为什么现在百岁老人逐年增加,而人类平均预期寿命与寿限相距甚远?这有许多原因留待以后分析。有的人类衰老学家认为:即使预防和治疗致命性老年病有方,绝大多数老人到85岁时,机体器官功能已全面衰竭,也难以避免“老死”的结局。只有衰老速度很慢的人才可能活到百岁高寿,而且不等于健康。所以研究长寿问题既要推迟衰老,又要采取措施拥有健康的老年。

(三)生理衰老与病理衰老

生理衰老与病理衰老两者既有区别又很难分开。生理衰老是自然衰老,人体组织结构和生理功能都发生退行性改变,从生理到心理再到社会参与方面出现衰退,但这不是病。而病理性衰老则是由于老年人对环境适应力的减弱,易感受各种老年病的袭击,如糖尿病、心脏病、癌症等非传染病和肺炎等传染病。人老不一定都患病,但衰老给疾病以可乘之机,而一旦患上老年病出现了病理衰老,反过来又会加速机体的衰老。有学者主张两者无根本区别,国外有的老年学者将衰老称作

“衰老综合征”，有一定道理。两者既会相互促进，又有共同内在原因，许多引起衰老的原因，如自由基损伤、代谢紊乱、免疫失调等也会导致老年病。因此延缓生理衰老，预防老年病两者都很重要。

二、人体衰老的特征和表现

(一) 人体衰老的表现

衰老是不知不觉长期积累的结果。但衰老速度因人而异，有的人 60 岁好似 45 岁的壮年，而另一种情况相反，刚 60 岁却似 80 岁老翁。为什么衰老速度因人而异？除遗传因素不同之外，还有个人经历不同：首先是个人的既往生活史，包括发育、营养、生育、劳动和疾病史；其次是生活环境，包括社会、家庭及经济状况；最后是进入老年期后的精神状态与生活条件。下面从外貌与内在变化说明衰老的表现。

1. 形体及外貌的改变 人在 40—50 岁后衰老变化逐渐表现出来。最明显的是须发由黑变灰白，皮肤由洁白光滑变暗淡松弛，出现老年斑，特别在面部和颈部。由于皮下脂肪减少，肌肉由丰满变萎缩；由于关节磨损，韧带失去弹性，行动变得迟缓，步履蹒跚。五官功能明显减退：由于晶体衰老硬化，40 岁后出现老花眼，多了一副老花镜；由于耳蜗神经退化，会发生耳鸣并听力减退，严重时配戴助听器；由于牙龈萎缩，牙齿脱落会使面部变形；由于味蕾减少使味觉迟钝，食之无味；嗅觉也失去敏感，入芝兰之室不闻其香；更有甚者，由于脊柱退行性改变使人驼背，身高也变矮了；由于骨质疏松、细胞液减少而体重减轻，等等。当然这些令人不愉快的变化是自然规律不可阻挡的，认识其必然性才有思想准备，此外医学也有许多办法克服困难，还有许多措施可使衰老变化推迟到来。

2. 内脏各系统器官功能的改变 由上可见，外貌的改变只是内部改变的反映，实际上许多脏器大大提前开始衰老了。据报道，在 20 岁开始衰老的有：肌肉、动脉、心脏、胸腺、大肠；在 30 岁开始衰老的有：食管、气管、肾脏、输尿管、膀胱等；40 岁开始衰老的是软骨、骨骼、静脉、毛发和耳鼓膜；50 岁肌腱、牙齿、红细胞和皮肤开始衰老；60 岁神经、角膜、巩膜衰老。实际上不仅器官组织衰老开始时间不同，而且衰老速度也不一样。早期的老年学家肖克(Shock)曾经跟踪测试一批 30 岁的男性，以 30 岁时器官功能为 100，比较各年龄段功能减退的幅度。他发现 80 岁老人机体某些功能下降幅度很大。如肺活量只剩 50%，标准血浆流量剩余 35%；基础代谢剩余 80%；神经传递速度是 30 岁时的 85%。

3. 人体重要系统的衰老变化 人体由几个大系统组成，系统又由器官、组织和细胞组成，分别执行不同的生理功能。衰老变化起始于细胞，最后表现在组织结构发生改变，器官的功能状态出现问题。以下分别说明各系统的衰老。

(1) 神经系统的改变：正常神经干细胞不仅能促进神经元的再生和脑组织的修

复,而且通过基因修饰还可用于神经系统疾病的基因治疗,表达外源性的神经递质、神经营养因子及代谢酶。神经元损伤后,神经干细胞能够增殖、迁移到受损部位并分化成新的神经细胞而取代受损脑组织细胞。衰老的神经细胞树突变短,神经网络减少,其上有色素沉积;同时脑动脉血管出现粥样硬化,血管壁萎缩,所以老年人经常脑供血不足;神经递质是由突触释放的传递信息物质,有200多种,这些递质共存说明信息传递的复杂性,由于递质间出现不平衡,引起神经系统功能衰老,传导速度下降。由于大量神经细胞死亡使大脑重量减轻,脑膜变厚、脑回变窄,大脑萎缩主要在额叶。70岁时脑重量是青壮年的95%,80岁时为80%。大脑皮质表面积减少10%,大脑皮质独特的生物电也发生改变,脑电波中 α -波出现的频率减少。大脑功能减退主要表现为记忆减退,近期的事易忘,注意力不集中,知觉迟钝,随意肌活动减慢,动作协调性差,生理性睡眠时间缩短等。此外,脊椎神经和周围神经也发生相应的改变。

(2)心血管系统的改变:最主要表现是供应心脏本身营养的冠状动脉硬化。心脏功能推动全身血液循环如同“血泵”,衰老时心肌收缩和舒张效力降低,搏出血量少,使主要内脏因缺氧和营养而受到损伤。随着增龄,心输出血量逐年减少,80岁是25岁的一半。血管衰老是引起高血压、心肌梗死及脑血管梗死等危险老年病的直接原因。

(3)呼吸系统的改变:衰老表现首先是肺组织弹性下降、体积萎缩,肺泡比例减少。20岁时占肺部60%~70%,60岁后只占50%,肺活量从24岁后随年龄增加而减低,65岁以上肺活量只有年轻时的80%。

(4)消化系统的改变:主要消化器官胃的结构与功能改变,胃黏膜萎缩,胃液分泌减少,消化功能下降。肝细胞再生能力差,肝细胞数减少导致肝脏萎缩,重量变轻,解毒功能下降,胆汁和胰液分泌减少。肠道的肌层萎缩,肠黏膜分泌减少,肠蠕动功能变弱,所以老年人消化吸收能力越来越差。

(5)泌尿系统的改变:肾脏的衰老比较明显,肾脏体积缩小、重量变轻,肾小球数目减少,肾血管硬化,肾功能降低。70岁时只有年轻时的1/2,所以肾功能明显减退。输尿管、膀胱和尿道也由于萎缩而容量减少,易发生尿频现象。男性前列腺肥大,引起排尿障碍。

(6)内分泌系统:人体有各种内分泌腺与神经系统共同调节生长、发育与衰老。内分泌腺衰老表现在:腺体萎缩、重量减轻、纤维化,内分泌激素减少。例如老年人垂体分泌促性腺激素的细胞萎缩,储存的激素下降,包括:生长素、催乳素、抗利尿激素和催产素等。肾上腺素在调节代谢、维持内环境稳定方面至关重要,甲状腺素调控人体的正常代谢。由于这些腺体的萎缩和退化,使体内的平衡与稳定被打破,对环境变化的应激能力下降,这些是衰老的关键问题。老年期激素水平普遍下降,特别明显的是睾丸、卵巢及有关的性器官萎缩。

(7)免疫系统的变化:免疫系统包括胸腺、脾脏及骨髓、淋巴结等。衰老使这些腺体萎缩,组织纤维化,重量减轻。老年人的外周血中淋巴细胞数目减少,主要是T细胞减少。自然杀伤细胞活力下降,所以老年人容易患感染性疾病。另一方面,老年人体内的自身免疫抗体增多,不仅易患自身免疫性疾病,而且肿瘤发生率也高。

(8)血液组成细胞的改变:骨髓是制造血细胞的场所,随着年龄增加,脂肪细胞增多,红骨髓减少,不能及时补充血液中损失的红细胞,所以老年人有贫血的倾向;由于血清中白蛋白减少,血沉加快,血液中总蛋白量减少,又由于血浆含水分减少,使血液黏稠度升高,这些都会引发心脑血管疾病。

(9)肌肉骨骼系统的改变:人的一生都在经历着骨组织的生长、破坏、修复或重建的过程。35岁以后,与骨代谢有关的激素改变,钙的代谢不平衡,骨组织破坏大于形成,使骨密度降低,内部空隙加大,骨基质减少,骨骼变脆而薄,容易发生骨折。据统计,女性60岁以后骨质疏松占60%,而80岁以上老人百分之百骨质疏松。关节软骨退化从20—30岁开始,软骨变硬失去弹性,关节灵活性降低。骨骼肌的衰老表现在肌纤维萎缩,肌肉变硬失去弹性,使老年人活动受限,行动迟缓,甚至步履蹒跚,容易跌倒。

4. 衰老过程中主要代谢的改变 人到老年脂肪、蛋白质、糖、水分、钾及氧化代谢水平普遍下降,体内组织水分含量减少,动脉血液中氧分压降低,气体交换能力下降。钾含量在20岁时达到最高值,女性20岁、男性40岁后逐渐下降。

5. 细胞更替与人体衰老的关系 衰老在不同层次上的表现,根本在于发生在细胞中的深刻变化。人体由亿万细胞组成,人成年后细胞不断地死亡与更新。健康成年人的可再生细胞(上皮细胞、皮肤和肝细胞,血液组成细胞等)每分钟可死亡上亿个,又不断生长出新细胞替代。比如红细胞每分钟死亡10亿个,很快又补充上10亿个,但是到老年后这种更新能力大大降低。非再生细胞如神经细胞(神经元)、心肌细胞和骨骼肌细胞,死了不会补充,这是衰老的核心问题。

6. 细胞衰老的共同表现 ①细胞体积改变,胞核缩小,核仁大小和数目改变,细胞器萎缩、数量减少、形态改变;②RNA、蛋白质、空泡和溶酶体含量增加;③最重要的是DNA复制和修复能力下降,因而合成RNA和蛋白质的能力明显下降;④细胞膜在细胞内外之间的物质运输,能量转换和传递信息过程中起决定作用,但细胞衰老的膜有很大改变,主要是膜的流动性降低,功能退行性变化,导致细胞衰老;⑤在衰老细胞中普遍出现一种“脂褐素”,是由脂类和蛋白质氧化衍生而成的废弃物,它们沉着在细胞中的多少与年龄相关,如90岁老人的心肌细胞中7%被它们占据,故又称为“衰老色素”。

以上的种种退行性改变到了一个极限时,细胞便死亡。细胞死亡是生命中的普遍现象。

三、衰老的机制

一个人从迅速生长的幼年、朝气蓬勃的青年到建功立业的成年,达到生命的巅峰后,便出现上述一系列衰老变化。既有宏观的又有微观的改变,既是多环节多层次的,又是错综复杂的渐进的,直到生命的终点。衰老变化从什么时候开始?是什么原因引起的?又是怎样从局部发展到全身的?这是生命科学中最复杂难解的课题。但是随着生物科学的发展,新学科及其分支的相继出现,使衰老机制的研究得到了长足的进展,出现了许多有关衰老机制的学说,如氧自由基学说、DNA 损伤修复学说、线粒体 DNA 损伤学说、染色体突变学说、端粒假说、免疫学说、神经内分泌学说、分子交联学说、生物膜损伤学说以及遗传程序学说、基因学说、失衡中毒学说等。下面从环境伤害致衰老理论、遗传致衰老理论、干细胞衰老的机制和衰老引起老年病的机制作简要讨论。

(一) 环境伤害致衰老理论

1. 氧自由基学说 现代科学认为自由基反应异常是衰老过程中细胞损害的主要原因,机体内不仅时时刻刻产生活性氧基团(reactive oxygen species, ROS),同时又具有自由基清除体系,两者保持着动态平衡。但随着年龄增长,这种平衡被打破,造成自由基过剩,过量自由基可攻击细胞膜及生物大分子,能引起一系列反应,包括不饱和脂肪酸的脂质过氧化反应,核酸及蛋白质分子交联, DNA 基因突变及生物酶活力下降,这将导致细胞功能严重受损,从而产生衰老现象。细胞内脂褐素的沉积是细胞膜发生过氧化反应的产物,衰老的细胞内脂褐素明显增多,积聚到一定程度时将会影响细胞的代谢导致细胞死亡。目前已公认,脂褐素是细胞衰老过程中具有的特征性物质,神经元内脂褐素蓄积是神经系统衰老的标志之一。

2. 线粒体 DNA 损伤学说 线粒体 DNA(mitochondrial DNA)是细胞核外的重要物质,在能量代谢中作用显著。由于线粒体 DNA 自身修复能力有限,且裸露于线粒体内膜附近,不能得到有效的保护,在大量自由基环境中易遭受氧化破坏损伤,因此可使线粒体 DNA 发生大片段缺失、突变。由于线粒体 DNA 参与编码氧化呼吸链中的多个蛋白质亚单位,其损伤后可引起相关蛋白质的合成障碍,不能形成正常的呼吸链,进而影响 ATP 的合成,导致细胞所需的能量不足,从而出现一系列的衰老症状。

3. 神经内分泌功能减退学说 随年龄增加,激素及其活性物质的合成、分泌和调节功能等均发生不可逆的衰退性改变,而机体靶组织对这些物质的反应性也随之发生变化,这将促使机体内分泌系统功能发生紊乱和减退,从而加速衰老过程,其中神经内分泌系统的影响尤为突出。

4. 神经递质学说 在正常情况下,神经递质的分泌保持在一定水平,并且相互间比例协调,从而维持其功能的稳定,但在衰老过程中,会出现脑内肽和单胺类

神经递质代谢紊乱,并与一些老年性疾病如帕金森病、阿尔茨海默病及脑功能的减退有关。一氧化氮是一种特殊的神经递质,正常情况下神经细胞合成并释放适量一氧化氮,不产生毒性作用,但在谷氨酸过量时就会产生过多的一氧化氮,从而损伤周围神经细胞。随着年龄增长,各类型一氧化氮合酶表达水平会发生相应变化,表现为较高的一氧化氮合酶活性,一氧化氮生成也相应增多,同时脑组织中负责学习和记忆区域氧化损伤增多,脑功能衰退。

5. 免疫功能退化学说 衰老的免疫学说认为免疫系统是衰老过程的主要调节系统之一。在正常情况下,免疫系统不会与自身的组织成分发生免疫反应,但在许多因素影响下,机体免疫系统不能识别自身组织而发生免疫反应,破坏了正常的细胞、组织和器官,从而加速机体的衰老与死亡。随着年龄的增加,胸腺退化,免疫功能下降,而老年自身免疫增加,产生的抗体不分敌我,破坏自身的细胞,这也是衰老的原因之一。

6. 交联学说 交联学说认为体内甲醛、自由基等物质可引起生物大分子胶原纤维、弹性纤维的交联及蛋白质和 DNA 的交联,这些均可导致衰老的发生。胶原纤维间的交联可使纤维结缔组织过度交联,降低小分子物质的通透性, DNA 双链的交联可在 DNA 解链时形成“Y”形结构,使转录不能顺利进行,故这些交联可能引起各种不良后果而导致衰老。从非酶糖基化、脂质过氧化以及氨基酸的代谢和损伤性反应过程中产生的活性羰基化合物,与蛋白质氨基酸残基的羰-氨交联反应,是生物体内典型的和最重要的衰老过程,可造成脂褐素的聚积、血管硬化和组织交联衰老,这往往难于修复,不易逆转,并最终导致机体衰老。

7. 非酶糖基化衰老学说 非酶糖基化指体内蛋白质中氨基与还原糖的羰基在无酶条件下发生的反应,其高级阶段形成不溶性、不被酶降解的交联体,称晚期糖基化终产物(advanced glycation end products)。堆积在老年斑附近的晚期糖基化终产物可直接加速氧化应激,破坏谷胱甘肽还原状态,从而加速细胞损害导致衰老;晚期糖基化终产物还可通过信号转导机制作用于细胞受体来影响细胞功能、改变多种细胞因子的表达水平,产生一系列病理生理变化。

(二)遗传致衰老理论

1. 基因调节学说 基因调节学说解释衰老是由于若干特殊的基因在生物体分化生长过程中发生了有顺序的激活和阻遏,即负责分化生长期的基因产物刺激负责生殖期的基因,而生殖期的某些基因产物转而阻遏分化生长所需的某些基因,它们在一定限度内发生改变。这将出现某些因子耗尽引起该基因关闭,最终导致功能减退。近年发现某些 DNA 的去甲基化和异常甲基化可使某些特异基因的表达发生改变,从而引起衰老。

2. 端粒与端粒酶学说 端粒可作为正常细胞的“分裂钟”调节细胞生长,端粒酶是一种核糖核蛋白复合体。在连续的细胞分裂中端粒若没有端粒酶对其的活性

作用就会使其缩短,当缩短到一定的长度或其结构发生改变时,就会失去端粒结合蛋白的保护而激活衰老信号。

端粒缩短是导致复制性细胞衰老的主要原因,但其具体的机制最近才有明显的进展。2003年,通过对人染色体整体扫描研究发现,端粒缩短过程中引起DNA损伤反应,导致基因组不平衡而启动细胞衰老的过程。使用射线照射人正常二倍体成纤维细胞,引起端粒的损伤,可以观察到此类损伤不能修复,而持续地激活DNA损伤反应体系,从而导致细胞衰老。

3. 细胞凋亡学说 细胞凋亡学说认为,细胞凋亡(即程序化细胞死亡)是一个主动的和有控的过程,在调节机体细胞群数量上起着和有丝分裂互补作用的过程。近年来细胞凋亡的研究十分活跃,已发现和了解一些与凋亡有关的基因及其作用机制。研究表明,细胞的衰老死亡就是细胞凋亡,因此,细胞凋亡与衰老密切相关。

4. DNA损伤修复学说 内环境(如自由基)和外环境(如紫外线、化学物质等)易损伤DNA链致其断裂,以一条链断裂多见。DNA链断裂则遗传信息不能准确下传子代,但细胞具有修复DNA链断裂的酶系,因此遗传信息才能从亲代传至子代。该学说认为生物衰老是DNA损伤修复所引起的。

5. 核糖体假说 大细胞的衰老是由于核糖体DNA的变化引起的。当大细胞生长到一定时期,核糖体DNA即可进行环状复制,通过同源重组形成超级核糖体DNA,然后脱离核DNA的束缚进行复制、分离,由于核糖体DNA数目的增大,导致细胞核的膨大,甚至破裂,最终造成衰老的出现。

(三)干细胞衰老理论

人体内干细胞再生能力降低是导致衰老的原因之一,近年来,该领域的研究取得快速的进展。潘氏细胞(Paneth cells)是小肠干细胞巢区(niche)的关键部分。对小鼠实行热量限制后,潘氏细胞可增加干细胞的功能,检测发现mTORC1(mTORC1是由哺乳动物的西罗莫司靶点蛋白mTOR所组成的两种蛋白复合物之一,在调控细胞增殖过程中发挥核心作用)信号通路被抑制,西罗莫司可以模拟该抑制作用,表明TOR参与该调节过程。通过流式细胞术检测CR引起明显变化的401个基因的表达,证实骨基质抗原1(bone stromal antigen 1, Bst1)的表达升高介导潘氏细胞的作用。干细胞巢区影响干细胞的功能和再生能力。检测20个月龄的老年小鼠肌肉干细胞巢区的卫星细胞,明显表达成纤维细胞生长因子-2(Fgf2)抑制蛋白Sprouty 1。使用各种基因缺失小鼠的杂交实验和Fgf 2激动药处理,确认衰老时卫星细胞丧失静止性而引起干细胞再生能力的降低。

在果蝇的睾丸中,检测到衰老引起自我更新因子Unpaired(Upd)明显降低,导致生殖干细胞的丢失。受微小RNA Let-7调节的IGF-II信使RNA结合蛋白(Imp)通过内源性的机制稳定Upd的RNA。当缺乏Imp时,Upd失去保护作用,容易被降解。该研究进一步表明,衰老导致的局部微环境变化,能降低干细胞组织

稳定性和再生能力。

使用来源于具有 LRRK2 突变的帕金森病患者的诱导型多能干细胞,观察到突变细胞对蛋白酶体应激敏感性降低和核膜重组的缺陷,导入野生型的 LRRK2 基因能纠正上述缺陷。此外,在临床帕金森病患者的大脑组织中也检测到核膜的损伤,表明核膜功能是该病的病理基础之一。另外,利用来源于早老症(HGPS)患者的诱导型干细胞,重现早老症的表型以及血管衰老的特征。

(四)衰老的信号通路与长寿的机制

衰老包括细胞、器官以及整体衰老。就多细胞生物的衰老而言,细胞衰老是整体衰老的基础,这是因为细胞是组成生物体的基本结构和功能单位。研究衰老过程中的信号通路(signaling pathway)变化,无论对于认识衰老的进程,还是抗衰老(antiaging)干预实践均具有十分重要的意义。

衰老过程中 Wnt 信号通路(Wnt 信号通路是广泛存在于多细胞真核生物中的一条高度保守的信号通路,在胚胎发育过程中起重要作用,例如促进神经祖细胞的增殖,抑制其分化)持续活化,导致出现衰老的表型和老年病的发生。但具体的活化机制一直不清楚。通过与年轻的小鼠比较,无论是血清还是各种组织中,补体 Clq 的表达在老年小鼠中持续增加;而在 Clq 缺失的小鼠中并没有观察到 Wnt 信号通路的活化。通过转染实验证实补体 Clq 通过切割 LRP5/6 蛋白,引起与 Frizzled 受体结合而激活 Wnt 通路。损伤实验观察到补体 Clq 降低衰老相关的骨骼肌再生能力。该研究表明,补体 Clq 可能成为衰老的生物标志物。

近年来,SIRT1 去乙酰化酶是否为长寿蛋白存在极大的争议,SIRT 1 增加线虫和果蝇寿命的研究结果已经证明是假结果,但另一个成员 SIRT6 去乙酰化酶的研究结果却受到广泛的关注,该蛋白在基因组稳定性中起作用。把 sirt6 基因转移到 C57BL/6J 和 BALB/cOlaHsd 两种品系的小鼠中,使其高表达,发现 SIRT6 增加雌性小鼠的平均寿命分别为 14.8%、16.9%,但对雌性小鼠没有作用。使用基因芯片分析发现,转基因雄鼠的血清中类胰岛素 IGF-1 的含量明显下降,其受体的表达增加,而下游分子,如 FOXO1,FOXO3a 的磷酸化水平明显下降。

减弱胰岛素/类胰岛素样信号通路(IIS)明显增加多种模式生物的生命,其机制与增加应激抗性有关。在模式生物线虫,遗传学方法证明热激转录因子-1(HSF-1)与 IIS 的寿命调节有关。最新的研究发现 HSF-1 的调节因子 DDL-1/2 作用于 HSF-1 活化的早期阶段,当抑制 DDL-1/2 的活性时,明显延长线虫的寿命,也增强了热抗性,这种调节关系与 DDL-1 的磷酸化有关。研究表明:DDL-1/2 是 IIS 和 HSF-1 通路的连接因子。

寿命的延长可能与蛋白酶体信号通路有关。在线虫中,移除生殖细胞明显地延长寿命,该过程与 FOXO 同源蛋白 DAF-16 的激活有关。检测线虫 glp-1(e2141)长寿突变体发现其蛋白酶体的活性明显增加,其活性受 DAF-16 的调节;

进一步分析发现蛋白酶体 19S 的亚蛋白 RPN6 的表达明显升高,使用 RNA 干扰的方法证实 RPN6 能抵抗毒性蛋白的应激反应,从而增加线虫的寿命。

在寿命调节中,除了在基因表达和蛋白水平调节之外,微小 RNA(microRNA)也是一种重要的调节方式。研究发现,果蝇的 miR-34 能调节寿命和神经退行性。首先,在成年的果蝇中检测到 miR-34 表达的明显升高,到老年期表达更为明显。如果 miR-34 的表达缺陷,导致果蝇发生神经退行性疾病,寿命明显缩短。上述的这些效应需要成年期的翻译抑制因子 Eip74EF,这是涉及类固醇激素通路 ETS 的必需因子。这样 miR-34 与激素的调节功能联系在一起了。

虽然大量的研究表明热量限制(caloric restriction)能明显延长低等动物和啮齿类的寿命,对灵长类动物的研究出现了明显不同的结果。2009年,美国威斯康星大学灵长类研究中心发布报告称,热量限制明显地降低恒河猴的老年病症状。而2012年美国衰老研究所得到的阴性的结果,与对照组相比较,热量限制不仅没有延长寿命的作用,对脂类代谢没有影响,而且糖尿病、肿瘤、心脑血管疾病的发生率也没有差异。从饲料和动物来源分析其原因,威斯康星大学的猴子饲料中糖类为51%~61%,脂肪为玉米油,蔗糖含量为28.5%;而衰老研究所的猴子饲料中糖类含量低,脂肪含量为8%~12%,富含 ω -3 不饱和脂肪酸(ω -3 不饱和脂肪酸系指从鱼油里提取所得的一些活性物质,其代表品种有 EPA、DHA 和 DPA 等),蔗糖的含量为3.9%。

(五) 衰老引起老年病的机制

1. 衰老是老年病发生的共同病理基础 大量的研究表明:衰老是老年病(age-related diseases)发生的共同病理基础。被称为“基因组卫士”的 p53 蛋白,在细胞周期阻滞、凋亡和衰老中均起重要的作用,能抑制肿瘤的发生。该蛋白的功能受磷酸化和乙酰化的调节,将 p53 蛋白的 3 个乙酰化位点突变的小鼠,丧失了周期阻滞、引起细胞凋亡和细胞衰老的功能;但与 p53 缺失小鼠自发胸腺淋巴瘤不同,这些突变小鼠并不出现肿瘤,小鼠仍然保持能量代谢和抗氧化的功能。这些结果证明,p53 蛋白的作用是分层次的,其基本功能是抑制肿瘤的发生。

急性髓样白血病具有正常的染色体核型,其基因组不稳定的原因一直以来未知。通过全基因组测序测定 24 名患者的突变率,发现他们的突变率随着年龄的增加而增加。培养来自健康人的造血干细胞的克隆,可以发现大量的突变在形成白血病前就已经存在,与年龄成正比。只有 1~2 个突变是属于形成白血病的突变。该研究再次表明,衰老引起的突变是该类白血病的原因。

分析 31 717 例癌症患者的基因组关联分析资料,与 26 136 个健康人比较,发现较大的染色体异常率达 0.89%。在健康人中检测到 50 岁以下的人群异常率为 0.23%,而 75—79 岁的老年人为 1.91%,说明克隆嵌合体(clonal mosaicism)与年龄相关。另一项由美国华盛顿大学进行的研究,从 5 万个人基因组关联分析的单

核苷酸微阵列数据库中,分析染色体的异常率,也可以观察到染色体的异常率随年龄而增加,外周血中克隆嵌合体的发生率在 50 岁以下的人群中低于 0.5%,而老年人中快速增加到 2%~3%。

HGPS 是由于核纤层蛋白 A 突变,在青少年就出现衰老病理症状的疾病。比较来源于人 HGPS 和小鼠疾病模型的成纤维细胞,可以明显地观察到核内膜 Sun1 蛋白的积累。降低 Sun1 蛋白的含量,可以纠正核膜缺陷,减少细胞衰老。该研究表明 Sun1 有可能成为干预早老症的新靶点。

2. 神经系统衰老与老年性阿尔茨海默病 自从出生后,人体中神经细胞(神经元)和心肌细胞一样进入分化状态,就不能再生,被称为后有丝分裂细胞。这些细胞如何保持长寿的机制,与机体衰老有何关系?这是一个饶有兴趣的科学问题。研究表明,在大鼠大脑中,极端长寿核孔蛋白(extremely long-lived nuclear pore proteins, ELLP)的功能损伤与神经细胞衰老有关。这些蛋白位于细胞核的核孔复合体中,在生物体的一生中没有变化,这些蛋白损伤后,核孔复合体排除毒物的功能降低,导致细胞核中的 DNA 损伤增加,这可能是衰老相关疾病的细胞核引发机制。

在阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)等神经退行性疾病中,认知功能的下降是主要的特征。英国《自然》杂志报道,脑中发生神经退行性病变引起认知功能下降的原因与 HDAC2 去乙酰化酶活化,表观遗传修饰功能阻断有关。该研究使用一种在前脑特异过度表达 c25 的 CK-p25 小鼠,当 c25 过度表达时激活 CDK5,小鼠表现出 AD 的症状,神经元丢失, β -淀粉蛋白沉积,反应性星型胶质细胞增生,突触密度降低。检测这些小鼠发现,HDAC2 去乙酰化酶高表达,而 HDAC1、HDAC3 的表达没有变化。通过对 HDAC2 启动子分析发现糖皮质激素受体的活化导致 HDAC2 表达升高。

在此把老年性 AD 与家族性 AD 分开来,是因为前者明显包含衰老的因素。通过全基因组测序的方法,研究 1 795 个冰岛人 APP 编码区的变异,发现 A673T 的突变能明显地降低老年人 AD 的发病率,该突变邻近天冬氨酸蛋白酶 β 位点。在体外条件下,该位点突变可以使淀粉样肽的沉积降低 40%。此外,该等位基因还能保护人群避免认知能力的降低。

ApoE4 是 AD 的主要遗传性危险因素,在普通的 ApoE4 携带者中常观测到神经血管功能的缺失。在小鼠中,ApoE4 基因增加血-脑屏障对损伤的敏感性。使用多种 ApoE 缺失小鼠品系和多光子显微镜等相关技术,证实亲环蛋白 A(cyclophilin A)参与该过程,通过活化周围细胞的 NF- κ B/基质金属蛋白酶-9 信号通路起作用,ApoE4 的表达导致神经毒性蛋白的吸收增加。该研究表明亲环蛋白 A 是关键信号位点。对携带人 APP 突变基因的转基因小鼠的脑电图研究表明,神经元之间的网络活性发生了改变,这种改变与抑制性小清蛋白(parvalbumin)细胞有关,

该细胞中电压依赖的钠通道亚单位 Nav1.1 的表达明显降低。把 Nav1.1 基因导入到 APP 小鼠中,增加抑制性突触活性,可以明显改善记忆能力,降低脑电波同步性过强和早期死亡率。

Tau 蛋白的磷酸化在 AD 的发病中起重要作用,其中顺式(cis)和反式(trans)的构象变化,其功能明显不同。不过,体内是否存在类似的构象变化,一直缺乏明确的实验证据。美国哈佛大学的研究人员通过肽化学方法,制备了相关抗体,证实顺式磷酸化 Tau 蛋白与 AD 的发病相关。他们的研究发现,顺式磷酸化 Tau 蛋白在中度认知损伤的人大脑中出现,在 AD 进展中,大量沉积在退行性的损伤神经元中并逐步向营养不良的轴突集中。不像反式磷酸化 Tau 蛋白,顺式磷酸化 Tau 蛋白不能促进微管的聚集,能抵抗去磷酸化和蛋白降解,从而引起蛋白的积聚。

显性遗传的(家族性)AD 从 30—40 岁就开始发病,能否实现早期检测是一个充满挑战的问题。通过问卷调查、影像分析和脑脊液、血液样品分析,从 128 个家族性 AD 患者中找到了检测的生物标志物。在发病 25 年前, $A\beta_{42}$ 的浓度就开始下降;15 年前通过正电子影像可以检测到 $A\beta$ 的沉积;发病 10 年前大脑代谢低下、间歇性的记忆损伤已经出现;5 年前通过微型智力检测分析和临床痴呆速率表,可以检测到明显的认知障碍。研究者称这些结果并不适用于散发性(老年性)AD 患者。

第二节 老年人体温调节

老年人体温调节是一项具有吸引力的研究,不仅有助于解释在冷环境和热环境中老年人体温调节功能的变化,而且也有助于探讨衰老的机制。以冷暴露为例,当机体暴露在冷环境中,皮肤、脊髓和大脑内的温度感受器,将温度信号上传到下丘脑进行整合,然后引起皮肤血管收缩保存热量,最大限度地减少皮肤的热交换能力;同时通过骨骼肌的战栗产热作用以及棕色脂肪组织(BAT)与各种外周组织的非战栗产热而导致机体产热增加,以维持体温的恒定。如果在冷环境中,产热不足和(或)储热能力降低,即会导致低温。

流行病学研究表明,老年人暴露在冷环境中,会引起体温调节功能降低现象。但只从老年人暴露于冷环境中引起体温降低反应,而得出老年人在冷环境中体温调节能力降低的结论可能不准确。因为从所报道的临床资料分析,在冷暴露前受试者的健康状况不清楚,观察到的低温现象是由于疾病原因所致,还是与衰老有关,从这些研究中不能得出明确的结论。为了确定衰老可能对冷引起体温调节功能的影响,将健康男性老年人暴露在 17℃ 环境中持续 30min 后,其直肠温度明显低于青年男性;让 60 岁以上的老年人饮冰水后,口腔温度恢复速度比 40—59 岁的人要慢 30%,说明老年人在冷环境中体温调节功能可能减弱了。在冷环境中,因

年龄因素引起直肠温度降低也与性别有关。将 20—30 岁青年女性和 51—72 岁的老年女性暴露在 10~20℃ 的环境中 2h 后,直肠温度没有明显变化,但老年男性的直肠温度明显低于老年女性、青年女性和青年男性。利用老年动物研究冷暴露引起体温调节功能的变化,主要局限于啮齿类动物。实验发现,大鼠在冷环境中体温调节功能随着年龄的增长而降低。另外,雌性老年大鼠暴露在冷环境中,其体温比雄性老年大鼠更容易维持恒定,这样的结果与人体研究的结果一致。

一、老年人皮肤温度敏感性的变化

(一)老年人皮肤温度敏感性较年轻人低

机体通过温度感受器感知体内外温度的变化,温度感觉分子通道几乎都属于瞬时感受器电位(TRP)通道。准确感知环境温度对启动冷和热暴露引起的生理反应非常重要,特别是皮肤温度感觉能为维持体温的最佳恒定状态提供调节输入信号。但老年人的温度敏感性以及其他感觉系统功能(如视觉、听觉和味觉)随年龄增加而降低,尤其是热感觉比冷感觉降低得更明显。当老年人所处的环境温度降低到热中性温度区以下,并且允许将室内温度调节到自我感觉舒适的温度时,其反应所需要的时间比青年人长。正常情况下,青年人能够分辨 1℃ 左右的环境温度变化,而老年人通常则不能分辨小于 4℃ 的环境温度变化,这样就不能及时将环境温度变化信号传入到体温调节中枢,因而也不能快速做出防御性体温调节反应。老年人温度敏感性和温度感知能力降低的特点是由躯体的远端逐渐发展到近端。例如,最早出现的是下肢远端的温度敏感性降低,然后是上肢远端部位和躯干部位的温度敏感性降低。

(二)老年人皮肤温度敏感性降低的机制

衰老可导致皮肤的功能降低达 50%~60%,包括对机体的保护、排泄、分泌、吸收、感觉和体温调节。许多研究证明,老年人温度敏感性和温度感知能力降低的原因,可能与皮肤衰老而引起皮肤温度感应器的密度降低、皮肤的血流量减少、感觉神经纤维的损耗以及传导速度降低有关。

老年人皮肤的微血管密度明显低于青年人。在老年人非暴露部位皮肤观察到,每 3 平方毫米横截面积的皮肤中,小血管数量较青年人减少达 30%。用荧光血管造影术观察发现,老年人皮肤微血管网减少,特别是真皮乳头层毛细血管襻减少更明显。在灵长类动物中观察到,冷感受器的功能活动高度依赖氧的供给。所以,当老年人皮肤微血管减少时,可引起皮肤血液供应量降低,使其供氧不足,从而明显影响皮肤温度感受器的功能,最终可导致与年龄相关的温度敏感性降低。

用共聚焦显微镜在人体发现,神经纤维支配表皮下真皮乳头层的微血管,所以当皮肤微血管循环功能降低,就会直接影响温度敏感神经纤维的功能。目前认为外周神经纤维损伤与传导速度降低也是老年人温度敏感性降低的两个主要因素。

实验发现,老年小鼠对温度敏感性降低(图 5-2),其原因是参与外周神经和背根神经节动作电位上升支形成的内向电流电压依赖性钠离子通道 Nav1.8 和温度敏感性阳离子通道 TRPV1 明显减少,从而影响了膜通道蛋白对外周传入信号的转导作用,并且下肢神经 Nav1.8 和 TRPV1 减少得更明显,这与前面提到的老年人下肢远端的温度敏感性降低的临床特点一致。

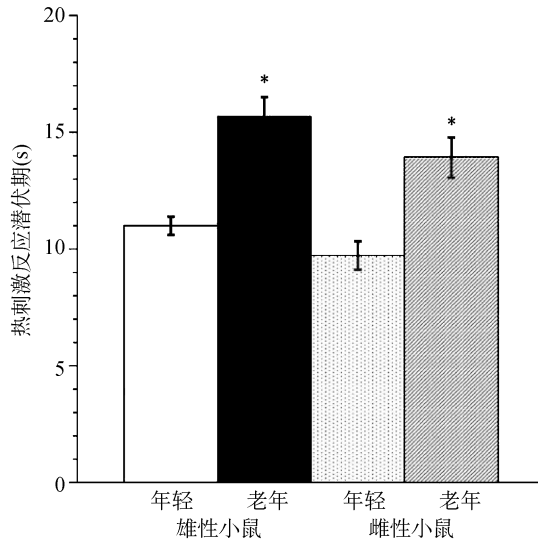


图 5-2 老年小鼠与年轻小鼠对热刺激敏感性的比较

老年雄性和雌性小鼠(24 月龄)对热刺激反应潜伏期明显大于年轻雄性和雌性小鼠(6—8 周龄)

二、老年人心血管系统变化对体温调节的影响

皮肤的血液循环在皮下形成一个快速变化的保温层(heat insulator),靠近皮肤表面血流量的多少决定了保温层的厚度。流经皮肤的血流量越多,血流中的热量传导到体表的距离就越短,有利于机体热量在热环境中散失。反之,流经皮肤的血流量越少,血液中热量传导到体表的距离就越大,有利于在冷环境中机体热量的储存。

(一)衰老对冷暴露皮肤血流量和散热的影响

皮肤血管的舒缩受交感神经活动的控制。青年人支配皮肤血管的交感神经放电频率增加,其末梢释放去甲肾上腺素和其共存递质(co-transmitter)神经肽 Y(NPY)与血管平滑肌上肾上腺素 α_1 和 α_2 受体以及 NPY Y_1 受体结合引起血管平滑肌收缩,使血管直径变小,从而减少皮肤血液流量,使皮肤温度降低到接近环境

温度,有利于减少机体热量在冷环境中散失。另一个交感神经共存递质三磷酸腺苷(ATP)及其受体 P2X 也参与平滑肌舒缩的调节。事实上这也是机体受到寒冷刺激时皮肤血管的反射性反应。皮肤血流量是由动静脉吻合通路的开放和关闭所控制,特别是肢体远端皮肤不仅动静脉吻合通路丰富,而且有丰富的交感神经支配。

老年人暴露于冷环境中,不仅能引起支配皮肤血管的交感神经的放电率明显降低,而且去甲肾上腺素合成和释放也减少。推测后者可能是由于随着年龄的增加,体内酪氨酸羟化酶的必需辅助因子(essential cofactor)生物效率降低,合成去甲肾上腺素减少有关。因为,酪氨酸是合成去甲肾上腺素的基本原料,在酪氨酸羟化酶的催化作用下合成多巴,再经多巴脱羧酶作用合成多巴胺,后者进入囊泡中,由多巴胺 β -羟化酶催化进一步合成去甲肾上腺素,并与 ATP 和嗜铬颗粒蛋白结合,贮存于囊泡中。老年人 NPY 和 ATP 的合成和释放基本上停止,事实是交感神经释放共存递质功能几乎完全丧失。因此,老年人皮肤血管收缩功能减弱,在寒冷环境中保持热量的能力降低,从而导致体温下降。所以,老年人在低温环境中是有风险的。

(二)衰老对热暴露皮肤血流量和散热的影响

正常人暴露于热环境中,会引起皮肤温度和体温上升,伴随着交感缩血管纤维紧张性降低使皮肤血管舒张;如果体温持续上升,支配皮肤的交感舒血管神经纤维兴奋释放乙酰胆碱与血管平滑肌细胞膜上 M 受体结合引起血管舒张,进一步提高皮肤血液流量,促进皮肤散热。同时乙酰胆碱与汗腺上 M 受体结合后引起出汗反应,增加蒸发散热。

但老年人暴露于热环境中,不仅血管反射性舒张开始的时间延迟,而且血管最大舒张力也降低。用精氨酸酶抑制剂治疗能提高老年人在热环境中的血管舒张反应,这是由于血管内皮细胞内的一氧化氮具有舒张血管的功能。精氨酸是一氧化氮合酶的前体,精氨酸酶抑制剂降低了精氨酸的分解,使精氨酸维持在正常水平,有利于一氧化氮的合成。这可能与随着年龄的增加使一氧化氮合酶催化合成一氧化氮的功能降低,影响了血管平滑肌的舒张作用。

用热刺激正常成人局部皮肤使伤害性热觉瞬时感受器电位 V1 传入神经纤维兴奋,能引起局部血流突然而短暂的增加。这是由于热刺激引起一氧化氮的释放使血管平滑肌舒张所致;同时一氧化氮也能抑制去甲肾上腺素能神经纤维的活动,有利于血管舒张。然后,血管舒张反应会逐渐减弱,但目前不清楚这种血管舒张反应减弱是血管舒张功能的降低还是血管紧张性的恢复。

老年人对热刺激局部皮肤使伤害性热觉瞬时感受器电位 V1 传入神经纤维兴奋引起局部血管舒张反应降低,这种现象与老年人全身热暴露时皮肤血管舒张反应减弱是相似的。其原因一方面是由于老年人精氨酸生物利用率降低而使一氧化氮合成减少,另一方面是由于活性氧族的积聚引起一氧化氮降解增多有关。这样

降低了老年人在热环境中散热的能力,导致他们体温升高。

(三)衰老引起心血管系统变化对体温调节的影响

冷暴露或热暴露引起皮肤血流量的变化不是单一的皮肤血管反应,而是机体对内外环境温度变化引起心输出量重新分布和维持血压恒定的综合性心血管反应。如在热暴露中,通过支配心血管交感神经的调节作用,提高心输出量,减少内脏血液供给量,增加皮肤血液流量,促进皮肤散热。

但老年人暴露于热环境中,心输出量增加反应明显小于青年人,通常认为是老年人肾上腺素能受体敏感性降低所致;同样分布于心脏 β_1 -受体的敏感性也降低,影响了与交感神经末梢释放的去甲肾上腺素的结合,使心脏的每搏输出量减少。老年人在热环境中内脏血流量的增加多于皮肤血流量的增加,这可能与老年人内脏交感神经的紧张性放电减少引起内脏血管舒张有关。另外,老年人暴露于冷环境,心输出量只有少量的增加;但血压较青年人升高,特别是从热中性温度区突然转移到冷环境中血压升高更明显,这种结果与老年人大动脉硬化有关。另外,随着年龄的增长老年人皮肤逐渐衰老,真皮层萎缩变薄和皮下脂肪减少也是导致其在冷环境中皮肤温度降低的原因之一。

三、衰老对机体产热和散热的影响

(一)衰老对机体产热的影响

人体在冷环境中不断散热的情况下,要维持体温恒定必须依靠机体完善的产热功能,而骨骼肌的战栗产热和 BAT 的非战栗产热发挥了重要的作用。

1. 衰老对骨骼肌战栗产热的影响 骨骼肌战栗产热在维持体温恒定中有重要的作用。在冷环境中骨骼肌战栗的产热量大约占机体总热量的 1/3,但这种产热功能随着机体的衰老逐渐降低。老年人骨骼肌产热减少主要是由于在自然增龄过程中,多因素作用于神经-肌肉一个或多个环节引起骨骼肌质量减少、力量和功能减退,即使健康的老年人也不可避免地发生骨骼肌质量下降以及肌力降低。体育锻炼能够增加或保持中老年人的肌肉质量,可防止冷环境下产热量的降低。

肌肉对葡萄糖的摄取及其代谢对于冷环境中战栗产热有非常重要的作用,但老年人骨骼肌细胞对葡萄糖摄取降低、胰岛素抗性增加和葡萄糖耐受量降低,而降低骨骼肌战栗产热作用。

2. 衰老对冷环境中非战栗产热的影响 非战栗产热是恒温动物体内除骨骼肌以外,其他组织在代谢过程中所产生的热量。虽然机体所有组织器官都有代谢产热的功能,但 BAT 代谢产热量最大,约占机体非战栗产热总量的 70%。人和动物在冷环境中,BAT 产热量是基础条件下的 2 倍。但以往认为人类出生后不久 BAT 开始减少,成人体内 BAT 没有产热的功能。近年来应用正电子成像术 (PET) 探查发现,成年人颈部、胸部、腋下、肩胛间、肩胛下、肾脏周围、主动脉周围、

心脏以及脊柱等区域均存在高代谢的 BAT,这种组织在人体能量平衡和维持体温恒定中发挥重要作用。

在冷环境中,啮齿动物中体内 BAT 含量高的个体,维持体温稳定的能力较强。将啮齿类动物暴露在 10℃ 环境中 5~10d, BAT 及解偶联蛋白-1(uncoupling protein, UCP1)含量显著增加;在同样环境中,如果切断支配 BAT 的交感神经或应用肾上腺素能神经拮抗药, BAT 增生及 UCP1 增加的水平则大大降低。近年来发现,这一过程是通过交感神经释放去甲肾上腺素与 BAT 细胞膜 β_3 -肾上腺受体结合,激活细胞内腺苷酸环化酶,催化 ATP 生成 3',5'-环磷腺苷(cAMP),触发 BAT 胞内脂滴中三酰甘油水解为甘油和脂肪酸,并在线粒体中氧化。但在这种情况下, BAT 线粒体内分布的 UCP1 通过促进氧化呼吸链驱出的质子重新进入线粒体,而造成氧化磷酸化解偶联,使能量绕过 ATP 合成,而生成热量以增加体温。因此, BAT 是冷环境下非战栗产热的主要来源,在维持体内能量平衡和体温调节中起重要作用。

在啮齿类动物中发现,随着年龄的增加动物体内的 BAT 和 UCP1 的含量均减少,这些因素可能导致了老年大鼠维持体温的能力下降,而出现低温现象。去甲肾上腺素可增加 BAT 线粒体中 UCP1 的数量,说明 BAT 产热能力在很大程度上受交感神经活动的调节。那么衰老后 BAT 产热能力降低是否与交感神经活动减弱有关?实验发现,老年大鼠交感神经的活动不仅未减弱,而且出现活动增强的现象,说明交感神经传到 BAT 的信号增多,但其引起 BAT 产热作用却减弱。给大鼠注射去甲肾上腺素后,青年大鼠耗氧量大于老年大鼠,说明同样强度的刺激作用于老年大鼠和青年大鼠的交感神经,青年大鼠产热效应大于老年大鼠。所以,人们认为衰老后, BAT 非战栗产热减少的原因可能与 BAT 细胞的肾上腺素 β 受体有关。在 F344 大鼠中发现,随着年龄的增大, BAT 细胞的 β_1 和 β_2 受体密度均出现减少现象;与心血管、脑、肾、心肌等组织中 β 肾上腺素能的反应存在年龄依赖性降低是一致的。另外,衰老能引起 BAT 细胞萎缩, BAT 线粒体中 UCP1 的数量和 β 肾上腺受体减少是老年人在冷环境下产热减少的主要原因之一(图 5-3)。

(二)衰老对机体散热的影响

下丘脑体温调节中枢可通过调节皮肤的血管收缩而控制体内热量的散失。在冷环境中,外周血流量由皮肤向机体深部组织分流,使皮肤表面的热传导和对流散热量减少。机体散热量的减少很大程度上与皮肤血管的弹性和机体脂肪的绝热性变化有关,与年龄相关的脂肪和皮肤血管的变化能引起散热增加,导致在冷环境中体温降低。

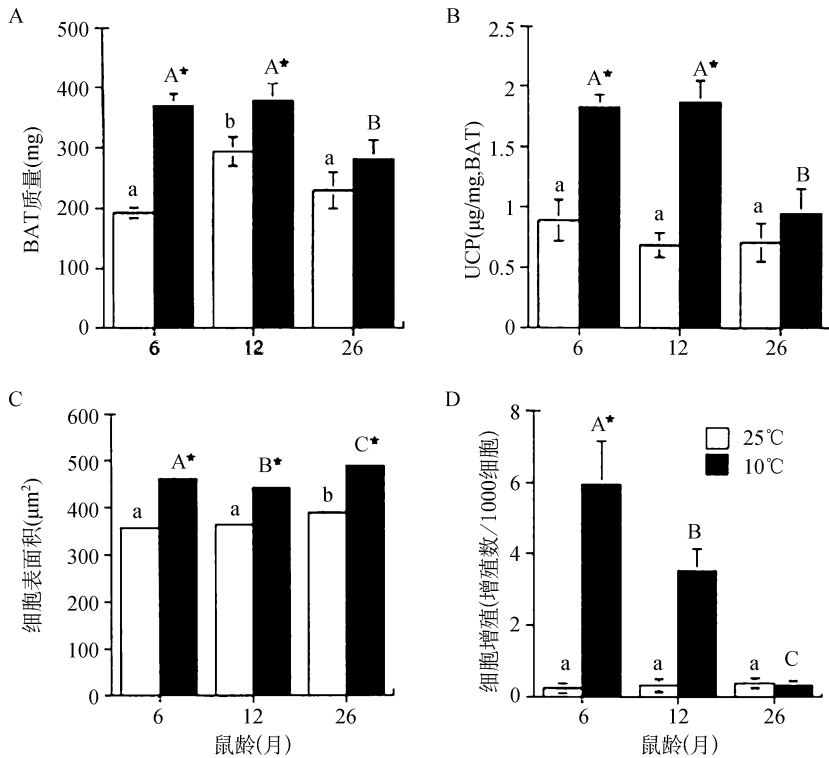


图 5-3 不同月龄组大鼠分别暴露于 10°C 和 25°C 环境中肩胛间区 BAT 和 UCP 变化的比较

A. 大鼠肩胛间区棕色脂肪组织(BAT)的质量;B. BAT 中解偶联蛋白(UCP)含量;C. BAT 细胞体积;D. BAT 细胞增殖。图中 a 表示在 25°C 中各组比较无差异, b 表示虽轻度升高也无差异;A 与 B 表示与 25°C 中的比较无差异, 标有 A*、B*、C* 表示与 25°C 中的比较有差异

1. 衰老引起皮肤血管收缩的变化以及对散热的影响 正常情况下,交感神经释放去甲肾上腺素及其共存递质神经肽 Y 与血管平滑肌细胞相关受体(肾上腺素 α_1 、 α_2 受体和神经肽 Y Y_1 受体)结合控制血管的舒缩。当机体受到冷刺激时,交感神经兴奋引起血管平滑肌收缩而限制皮肤血液灌流量,使皮肤温度降低到接近环境温度,减少皮肤与环境之间的温差,降低体热的散失,这样有利于在冷环境中体热的保存。皮肤血流量的变化是由动静脉吻合通路开放和关闭所控制的,特别是肢体远端无毛皮肤不仅动静脉吻合支丰富,而且有丰富的交感神经支配。

老年人由于皮肤血管硬化,使血管壁弹性和收缩力降低。因而在冷环境中,皮

肤散热量过多而导致体温降低。通常将研究手指皮肤血流作为评价冷暴露时血管收缩的指标。实验表明,老年人和青年人的血管收缩反应幅度是相似的,但老年人血管收缩反应慢,如要获得与青年人同等血管收缩效应,所用时间则是青年人的2倍。尽管在冷暴露的第1分钟内,老年人和青年人都会出现血管收缩反应,但老年人的血管对于冷反应持续的时间短,并且皮肤的血流量很快恢复到冷暴露前的水平。进一步研究发现,老年人不仅对冷引起皮肤血管交感神经的放电率明显降低,而且去甲肾上腺素合成和释放也明显减少。推测后者可能是随着年龄的增加,肾上腺素能神经末梢中一种催化酪氨酸合成去甲肾上腺素的酪氨酸羟化酶的生物效率降低,而导致去甲肾上腺素合成和释放减少有关。

2. 衰老对脂肪热绝缘性的影响 众所周知,体内脂肪组织是热的不良导体,有助于防御老年人过多热量的散失。流行病学研究证明,身体脂肪量会随着年龄的增大而增多,这样能提高机体的热绝缘性,有利于减少皮肤温度与环境温度之间的温度梯度(thermal gradient),减少冷暴露时热量的散失。在10~20℃的环境下,肥胖老年人的皮肤温度明显低于体格瘦小的青年人,但皮肤温度与环境温度之间的温差减少不能阻止冷环境中老年人直肠温度的降低。所以,在冷环境中老年人体温降低可能主要是与年龄增大有关。在动物实验中也发现,老年大鼠的脂肪比青年大鼠多,但暴露于冷环境中也能引起体温降低反应。由此可见,机体脂肪含量影响冷环境中热量保存的实验证据似乎还不充分,皮肤血管收缩力降低可能是冷环境中老年人散热增加的主要原因。

3. 衰老对出汗功能的影响 在热中性温度区,总散热量等于产热量。临床上曾采用称患者体重的方法计算每天的能量平衡,因为体重及其变化最能反映能量摄入和能量消耗之间的平衡关系。当环境温度高于皮肤的温度时,皮肤传导、对流和辐射散热减少甚至停止,这时机体主要是出汗散热。但老年人暴露于热环境中,全身和局部出汗反应减弱,这种减弱现象并不是在全身汗腺同时出现,而是随着年龄增大逐渐减弱的过程,其特点是首先出现下肢出汗减弱,然后逐渐发展到躯干与上肢,最后是前额。进一步研究发现,老年人不仅热刺激激活汗腺的数量减少,而且汗腺分泌汗液的功能降低更明显。这种现象是汗腺结构的变化(如,汗腺萎缩),还是汗腺对胆碱能纤维敏感性降低所导致出汗减少,目前还不清楚。

四、衰老对行为性体温调节的影响

人体体温相对恒定有赖于自主性体温调节和行为性体温调节的功能活动。在热中性温度区,体温的恒定主要依赖自主性体温调节。但在极端环境温度条件下,自主性体温调节则不能维持体温的恒定,而主要依赖于行为性体温调节。行为性体温调节反应通常出现在自主性调节之前,只要皮肤温度感

受器感受到环境温度的变化或眼睛看到以及耳朵听到温度变化的信息,就会增减衣服和打开保暖或降温设置。目前对于老年人行为性温度调节的研究比较少,但通常认为老年人行为性体温调节反应能力较青年人降低,主要是老年人温度敏感性的降低,延缓了对环境温度变化的感知,从而延迟了行为性调节活动。另外,中枢神经系统的调节功能减弱也可能是行为性体温调节的能力降低的原因之一。

动物研究发现,将鼠狐猴置于温度梯度仪中,老年鼠狐猴在昼光和暗光选择的环境温度均高于年轻动物(图 5-4 和图 5-5)。老年鼠狐猴选择较高环境温度的实验结果证明,老年动物在维持正常体温稳定过程中,主要通过行为性体温调节进行补偿自主性体温调节功能的不足。

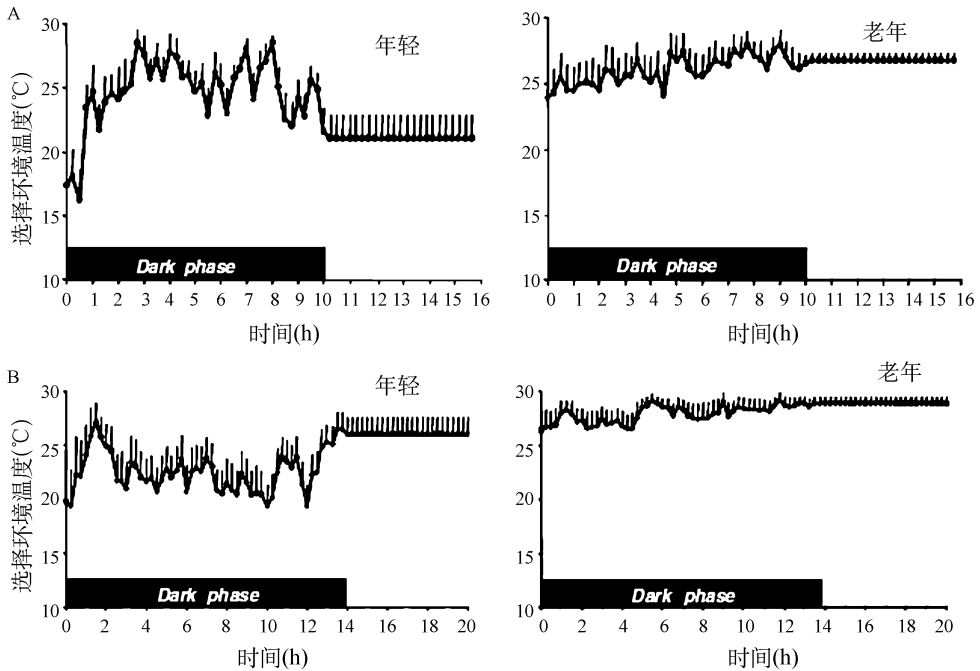


图 5-4 年轻鼠狐猴和老年鼠狐猴在温度梯度仪中选择环境温度的时间曲线

A. 动物暴露于长光照周期(明:暗=14:10h); B. 动物暴露于短光照周期(明:暗=10:14h);图下方黑色粗条表示为暗光期(Dark phase)

[引自:Terrien J, et al. *Physiol Behav*, 2010, 101(4): 469-473.]

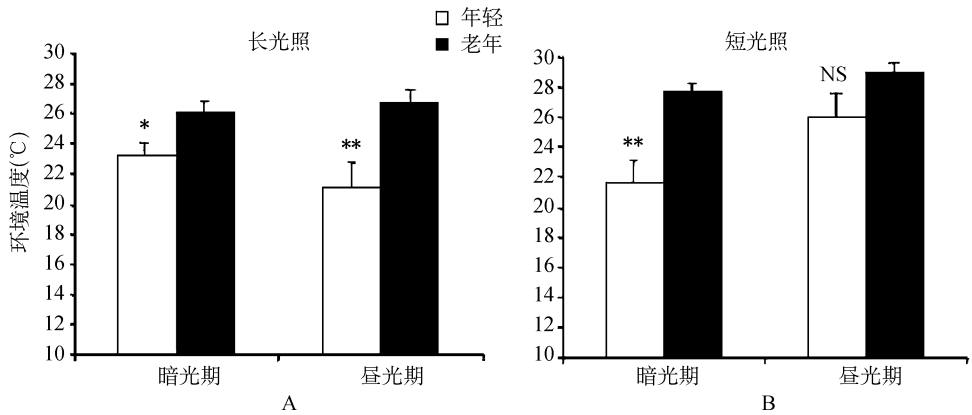


图 5-5 鼠狐猴在温度梯度仪内昼光期和暗光期选择环境温度的平均值

LP—动物暴露于长光照周期(明:暗=14:10h);SP—动物暴露于短光照周期(明:暗=10:14h);NS—无统计意义,* $P<0.05$,** $P<0.01$

五、寒冷引起的体温调节功能降低与衰老速率的变化

虽然有大量关于衰老对体温调节功能影响的实验依据,但对其生理机制还有待进一步研究,因为目前在阐明衰老对冷引起体温调节功能下降中,所提出的问题不能完全解释生物衰老与体温调节功能变化的关系。

通常大多数对衰老研究都是采用年龄时间(chronological time),而并非生物学时间(biological time)。采用年龄时间的缺点是会在某一特定的时间内可能会出现与动物年龄相关的信息丢失。由于不同的动物衰老速率不同,如通常用 24—26 个月龄的大鼠评价年龄对冷引起体温调节功能的影响,并且将这种月龄的动物视为衰老组,选择这样的年龄是因为大鼠的平均寿命为 24 个月龄。26 个月龄雄性老年大鼠暴露在冷环境中,平均体温较 6 个月和 12 个月的大鼠体温低,但老年大鼠对冷暴露的反应具有明显的异质性(heterogeneity),即有一部分大鼠暴露于冷环境中出现严重的低温反应(severe hypothermia),而另一部分大鼠的体温则未出现明显变化。

通过对衰老引起体温变化与体重相关性的分析发现,在实验前体重越轻的动物,在冷环境中体温降低越明显。在实验研究中通常要淘汰体重过轻的大鼠,这是因为研究者把这种动物视为“不健康”动物,不能代表正常的生物衰老过程。为了验证老年动物在冷环境中体温变化与体重的关系,有学者用 24 个月龄的大鼠,每隔 14d 将动物暴露于 6°C 冷环境中 4h,直至体重出现自发性快速降低,通常体重出现迅速降低的月龄是 24.5—29 个月。这种体重快速降低的大鼠暴露在冷环境中,

均出现明显的低温反应;但同月龄且体重恒定的大鼠暴露在冷环境中,体温则维持正常水平(图 5-6)。体重快速降低与体内脂肪和蛋白质的明显变化有关,其进食量减少 30%,BAT 中 UCP 水平也明显降低,而在体重恒定的动物中没有观测到进食量减少和 UCP 水平明显降低的现象。这些数据表明,老年大鼠对冷暴露引起体温调节功能降低的影响主要与体重降低有关,而并非完全与实际年龄(chronological age)有关。

目前将实际年龄基准(chronological benchmarks)作为衰老的预测标志不是一个理想的方法,并且可能导致实验数据出现异质性。相同月龄和相同遗传背景的大鼠可能因为不同的生理年龄而呈现出不同的生理状态。另外,有学者推测生命结束前体重减轻可能是由缓慢衰老向快速衰老发展的一个重要特征,但也有人认为将体重减轻作为衰老的一种生物标志(biomarker)的结论为时过早。此外,也有人提出将冷引起体温调节功能变化作为研究衰老的模型,因为从缓慢衰老向快速衰老发展的中枢调节可能位于下丘脑。例如,由冷引起体温调节和能量平衡的变化(即体重和食物摄入量)均由下丘脑调节,这两个系统大约同时出现快速衰老。

在下丘脑有一个信号通道,刺激或抑制该通道可以加速或延缓衰老,所以认为下丘脑在控制衰老过程和寿命(life span)中有重要的生理作用。众所周知,体温内源性昼夜节律受下丘脑视交叉上核的调控。当体重恒定时,大鼠体温昼夜节律和节律幅度没有明显变化。但衰老动物或衰老引起体重快速降低时,体温和节律幅度均降低,且昼夜节律周期也显著缩短。这些数据提示下丘脑可能在衰老速率中有重要的调节作用。

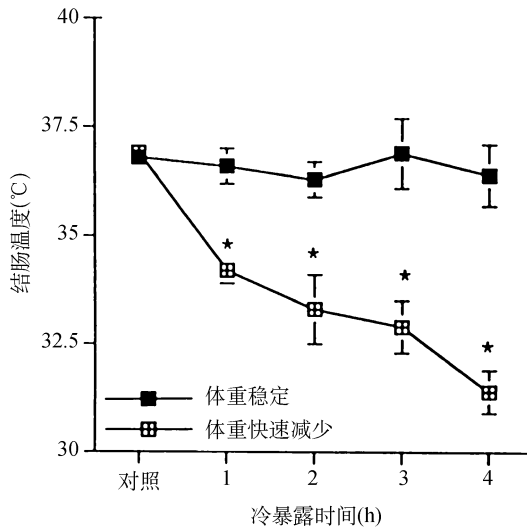


图 5-6 在热中性温度区和暴露于 6°C 环境 4h 的体重恒定老年大鼠与体重快速降低大鼠两者的结肠温度变化的比较

第三节 老年性低温症

正常情况下,人体体温会保持在 37°C 左右,但如果长时间处于寒冷的气温下,又没有做好防寒准备,或某些特殊的疾病导致体温调节功能障碍而使体温不断下降,当体温低于 35°C 以下,人就会开始变得意识不清、丧失判断能力、行动变得迟缓,严重时还会导致休克、昏迷等现象,这是低温症常见的症状。

老年人的体温持续在 35°C 以下,医学上便称作“老人低温症”。老年人容易罹患此病,是因为身体功能老化,体内产热减少,能够觉察到温度降低的身体功能敏感性较年轻人低。在与寒冷接触中,皮肤血管反应迟钝,不能很好地收缩,丢失的热量也比较多,因而不能使体温维持在一定的水平。老年人冬季低温症的形成一般需要数天时间。当老人体温降到 35°C 时,一般自己还能诉说寒冷,但有嗜睡、无精打采的症状。若体温低于 35°C ,就可能出现意识障碍,此时老人的皮肤出现苍白,摸上去有冰凉的感觉,有时还可出现紫癜或水疱,面部肿胀,肌肉僵硬,会出现呼吸和心率减慢,但很少有战栗反应。如不及时采取措施,可以发展到心搏骤停。

老年性低温症的形成可分为三阶段:第一阶段是战栗和畏寒,身体刚开始感觉到寒冷时,脸色不但会变得苍白,还会不断发抖;第二阶段是意识不清,当体温不断下降时,战栗反而可能会停止,这时肌肉就会变得僵硬,并且出现意识混浊的症状;第三阶段是昏迷与心搏缓慢或心脏停搏,若是情况不断严重下去,患者的血压会开始降低,心律失常,昏迷休克,甚至导致心脏停搏而死亡。

预防“老年性低温症”,首先要注意保暖,老人的居室温度最好保持在 20°C 左右,睡眠时床上要采取一些保暖措施,如使用电热毯、热水袋等。其次,要多参加一些活动,如散步、打太极拳、做广播操、种花、养鸟等。第三,老年人冬季应多进食一些高热量的食物,但不宜多饮酒。如果体温一直不能回升,应及时到医院治疗。

一、老年性低温症的流行病学

在20世纪50年代以前,低温症被认为是一种罕见病症,直到60年代,人们才认识到低温症常发生于老年人群中,且病死率很高,是老年人的一种较多见的预后不良的病理状况。1965年冬,英国皇家内科学会组织调查发现,在大不列颠住院病人中,低温症发病率为 0.68% ,其中65岁以上病人发病率为 1.2% 。1975年冬,即10年后的一次调查表明,65岁以上住院病人低温症发病率为 3.6% 。意外性低温症的病死率为 $0\sim 10\%$,主要为老年人和嗜酒者;但如果低温症继发于基础疾病者(基础疾病主要是三大类疾病,一是有基础代谢障碍,如内分泌失调、糖尿病;二是免疫功能低下,如艾滋病;三是有重大的慢性消耗性疾病,如肿瘤)则其死亡率明显增加,可达 $75\%\sim 90\%$ 。美国学者在分析1970—1977年低温症死亡人数时发

现,年龄 >75 岁较 <75 岁者病死率增加5倍,而且因低温症致死的老年病人中,有部分病人因诊断上的原因,将其死因归咎于其他疾病,所以实际死亡数字可能更大。

低温症分为人为因素和意外性低温症。后者通常表示非人为的机体深部温度降低,又分为原发性和继发性两类。凡伴有基础疾病,即处于轻微寒冷环境中引起的低温症称为继发性低温症,这种情况在老年人中占的比例较大,高龄者尤甚。许多基础疾病可以引起继发性低温症,如重症感染(败血症出现低温症是预后不良征兆)、内分泌疾病、中枢神经系统疾病(脑血管意外、帕金森病)、某些药物、大量饮酒、精神错乱和痴呆等。

意外性低温症的诊断包括病史、临床症状、查体和实验室检查等。老年低温病人常因独居以及有夜间下床跌倒暴露于寒冷环境中的病史。有下列症状者应考虑为该病:①面部浮肿、皮肤呈蜡样苍白;②肢体震颤;③心律失常、语言不清和呼吸变慢变浅;④低血压;⑤昏睡或陷入昏迷。需要注意的是通常普通水银体温计对最低体温只能测量到 35°C ,当口腔温度不能升至 35°C 以上时,就应测量老年人的直肠温度。

二、老年性低温症的病因

意外性低温症的病因有外源因素和内在因素,最主要是外源性因素。

(一)外源因素

常见的有暴露于寒冷环境或淹溺于冷水之中引起热量丢失,大风与气候潮湿可分别通过对流和蒸发增加体热丢失。另外,热量供给不足也是引起低温的原因之一。

(二)内在因素

内因对老年性低温症病人极为重要,可分为生理性和病理性原因,即体温调节的生理功能障碍和伴随的各种基础疾病及降低热能产生的药物都是老年人意外性低温症的重要病因。

1. 生理性原因 人体温度能够保持恒定,是通过生理调节使体内热量的产生和发散保持平衡。人体处于寒冷环境时,机体一方面通过下丘脑体温调节中枢使交感神经兴奋,心率加快,皮肤血管收缩,以保存体热;另一方面促使肌肉战栗(即发性反应),促进甲状腺和肾上腺的分泌功能(迟发性反应),以增加热量产生。在老年人上述自主性体温调节功能发生故障时,表现为皮肤对寒冷刺激引起血管收缩反应减退甚至无反应。皮肤温度敏感性降低,例如,年轻人手指能辨别的温差 $<1^{\circ}\text{C}$,而老年人手指只能辨别 $>2^{\circ}\text{C}$ 的温差,有的甚至不能分辨 4°C 以上的温差。这种体温调节的生理性障碍是导致老年人容易发生意外性低温症的原因。

2. 病理性原因 老年人虽可因处于寒冷环境和体温调节的生理性障碍引起

原发性意外性低温症,但更多见的则是病理性原因引起的继发性低温症,许多基础疾病可以继发低温症。

(1)重症感染:败血症可表现为低温症而无发热,而且是预后不良的征兆,故败血症不要等到发热才做血培养;支气管肺炎伴低温症时常是先由其他原因引起低温症后诱发支气管肺炎。

(2)内分泌疾病:黏液性水肿和垂体功能低下因热量产生不足而出现低温症时,其病死率明显增高。脂肪泻所致的低温症也可能与垂体功能低下有关。糖尿病致低温症的危险性比非糖尿病高6倍,这可能与自主神经、周围神经和血管等病变有关。50%低血糖病人可出现低温症,可以此作为重要诊断依据,以便迅速给予葡萄糖治疗。尿崩症和艾迪生病亦可引起体温过低。

(3)中枢神经和运动系统疾病:脑血管意外、蛛网膜下腔出血、硬脑膜下血肿、脑肿瘤、颅外伤和脊髓损伤等疾病均能扰乱下丘脑体温调节而致低温症,其中急性出血性脑灰质炎尤其值得注意,这是一种由于酒精中毒引起的维生素B缺乏症,特征是在第三脑室、延脑及乳头状体上有出血性病变,如果病人出现低温而未及时想到本病,就会失去应用维生素B₁治疗的机会,使本来容易治疗的疾病恶化。许多神经和运动系统疾病可因活动受限制、热量产生不足而致低温症。帕金森病则是由于自主功能紊乱引起低温症。跌倒也是引起本病的原因之一,老年人夜间上厕所跌倒时,可能因无力爬起而长时间躺在地板上,导致体热大量丧失引起体温过低。

(4)药物和乙醇:许多药物如镇静、苯二氮草类、抗抑郁药以及乙醇等均可影响中枢和外周的体温调节机制而引起低温。用药的人可以感到寒冷又无法使自己暖和起来,战栗也可能被抑制了。最可能引起体温过低的药物,包括吩噻嗪类抗精神病药、三环类抗抑郁药、苯二氮草类、巴比妥类镇静催眠药和麻醉剂等,如氯丙嗪能抑制发抖,是最熟悉的降温药。大量饮酒不仅抑制体温调节中枢,而且通过扩张周围血管导致体温过低。

(5)精神因素:精神错乱和痴呆可能缺乏对寒冷的警觉,常伴有体温调节功能障碍,加之应用精神病治疗药物以致诱发低温症,特别是丧失亲人后的抑郁是促使体温过低的一个常见原因,他们的生活勇气受到挫折,可能拒吃和拒取暖。此外,抗抑郁药常抑制战栗,并可能进一步加重体温过低。

(6)其他疾病:营养不良和恶病质也是老年人继发性低温症的重要原因。烧伤、剥脱性皮炎和Paget病等可因皮肤损伤、体表血管分布增多,使体热大量丢失而导致低温症。急性心肌梗死和肺栓塞等均可引起体温调节机制的急性紊乱。尿失禁也易促使体温过低,一则散热;二则当尿液与身体接触时,使身体变凉。

总之,导致老年低温症的原因是多方面的,大致可归纳为3大类:一是社会因素,孤独生活,大量饮酒和环境温度低;二是身体因素,内分泌疾病、神经系统疾病、

运动系统疾病、心血管疾病、呼吸系统疾病、胃肠道疾病、慢性消耗性疾病、医源性疾病、跌倒、重症感染和衰老；三是精神因素，抑郁症、精神错乱和痴呆。

三、老年性低温症的临床表现

无论是原发性或继发性低温症，身体所有系统和器官均会遭受不同程度的损害，但临床表现常是非特异性的。

(一) 外貌

由于面部出现苍白和发绀的混合表现，患者面色灰白，有时呈特异粉红色而疑为一氧化碳中毒。皮肤发凉、面部虚肿、讲话迟钝和声音嘶哑可误诊为黏液性水肿。当患者体温恢复正常时上述症状消失。

(二) 中枢神经系统

轻度低温症时出现寒战，中枢神经系统呈现共济失调、痴呆、发音障碍或出现幻觉等，常被误认为是“衰老”所致。体温 $<32^{\circ}\text{C}$ 时，战栗消失，反射迟钝，并出现谵妄和昏睡。体温 $<25^{\circ}\text{C}$ 时，病人呈昏迷，反射消失，两侧瞳孔大小不等，对光反应微弱。

(三) 呼吸系统

开始因呼吸中枢抑制不明显，症状很少。随着体温下降，呼吸变缓变浅，通气呈现不足。肺底出现的啰音不完全是由于感染，有可能是肺水肿。由于精神错乱、咳嗽反射减弱以及寒冷对支气管和肺脏的刺激，致使分泌增加，痰液排除困难，可导致吸入性肺炎、肺水肿、继发性感染和肺不张，后者可闻及捻发音。低温症时血红蛋白氧离曲线左移使组织水平的氧释放减少，出现无氧代谢增加和呼吸换气减少，从而导致严重呼吸性酸中毒，终致呼吸衰竭。

(四) 心血管系统

常见心排血量减少、低血压、心动过缓和心房颤动。如果出现心动过速应想到低血糖性低温症。心电图常呈不同程度的传导阻滞，并可出现室内传导延迟，亦可出现各种形式的心律失常，包括心房颤动、心房扑动、室性期前收缩和室性自主节律，更为常见的心电图改变是细小规则的基线摆动，这是由觉察不出战栗的肌张力增加所形成。体温 $<32^{\circ}\text{C}$ 时，1/3患者可在QRS波终末与ST段联结处出现特征性的曲折，“J”波(Osborn波)，以左心前导联上尤其明显，呈正性波，而右侧则呈负性，虽无预后意义，但它仅在低温症时出现。体温 $<28^{\circ}\text{C}$ 可出现心室颤动，最终可致心脏停搏。

(五) 泌尿系统

低温症患者由于缺血加上寒冷对肾脏的直接损害，可发生少尿和急性肾小管坏死。早期由于肾小管活动减退，也可出现“寒冷性多尿”，导致低血容量和肾前性氮质血症。

(六) 消化系统

常出现急性胰腺炎和腮腺炎,前者往往缺少体征,仅有血清淀粉酶升高,如用力压迫患者上腹部,出现畏缩者应疑及本病。胃肠道功能常发生障碍,蠕动减弱,出现麻痹性肠梗阻和消化道出血,腹气胀和肠鸣音减弱。肝功能受损时血液 pH 下降,肝脏解毒能力低下。

(七) 内分泌系统

由于胰岛素释放减少和效应减退使葡萄糖利用减少,可出现高血糖症。肾上腺皮质受损可误诊为艾迪生病,但当体温回升后症状消失。甲状腺和垂体功能均有不同程度损害。

(八) 并发症

最常见的并发症有胰腺炎、肺水肿、肺炎、代谢性酸中毒、肾衰竭及肢体坏疽。

四、老年性低温症的诊断

在临床上须有高度警惕性才能及时做出低温症的诊断,因为体温过低常常被误诊。由于医护人员往往警惕的是寻找和排除发热,而疏忽寻找和排除体温过低。意外性低温症的诊断包括病史、临床症状、体检和实验室检查等方面。

(一) 临床症状

有下列征象者应疑及本病:①面部虚肿、皮肤蜡样苍白,或呈特异粉红色;②一侧躯体上肢或下肢震颤;③心律失常、语言不清、呼吸变慢变浅且难以看清;④低血压;⑤昏睡或陷入昏迷、神志不清。关于体核温度的检查方法,已知口腔温度对测定深部体温很不可靠,容易使本病漏诊,且普通体温计对最低体温仅能测量到 35℃,故不适用于低温症患者。对于处于寒冷环境或身体着装正常而出现体表温度降低及伴有上述各种基础疾病的可疑老年患者,应采用低读数体温计,插入直肠内 5cm 测温 5min,这是测量体内温度的常用检查方法。值得注意的是,当口腔温度不能升至 35℃ 以上,不测量老年患者的直肠温度是不能原谅的。

(二) 鉴别诊断

判断引起低温症的各种原发疾病也很难,应高度警惕由于甲状腺功能减退症、糖尿病、心肌梗死、支气管肺炎以及中枢神经系统疾病合并继发性低温症。对无明显原因可查的低温症患者,特别是处于昏迷状态者应测定血浆和尿中是否有导致低温症的药物。

五、老年性低温症的检查

体温过低的多数实验室数据是非特异的,检查包括白细胞、血小板计数,凝血酶原时间、纤维蛋白原、血糖、血清淀粉酶、血尿素氮、血清谷草转氨酶、 α -羟基丁酸脱氢酶和肌酸磷酸激酶、肾功能以及动脉血气分析等。如发现血小板减少,血尿素

氮、血清淀粉酶和上述其他酶类水平增高应想到本病。此外,应用放射免疫法测定血清三碘甲腺原氨酸(T_3)、四碘甲腺原氨酸(T_4)以及促甲状腺素(TSH)水平,可以诊断为原发性黏液水肿所致低温症,本病血清 T_3 、 T_4 水平下降而 TSH 升高,非黏液性水肿所致的低温症则尚不能达到这一程度。另外,心电图常呈不同程度的传导阻滞并可出现室内传导延迟。

六、老年性低温症的治疗

(一)一般治疗

1. 吸氧及辅助呼吸 患者呼吸道应维持通畅,持续充分吸氧,必要时使用人工呼吸器。

2. 维持体液及电解质平衡 在控制中心静脉压条件下进行扩容,注意纠正电解质紊乱,特别是低血钾。低温症时低血钾心电图特征往往模糊不清,可能突然引起心室颤动,应立即纠治。

3. 抗生素 对于昏迷的低温症患者,往往已有隐性感染,故先给广谱抗生素治疗 72h,待血培养结果报告后再作适当调整。

4. 皮质激素及甲状腺素 目前许多学者已不主张常规使用皮质激素治疗。因低温症患者的血浆皮质醇水平升高,而且其利用减少。甲状腺素治疗也仅限于低温症来自黏液水肿者,且其用量宜小,剂量过大有诱发心肌梗死之虑。低温症患者的代谢异常,大多可随复温而恢复,而且某些药物如阿托品、碳酸氢钠、胰岛素等在体温降低时其效应亦降低,但当复温后这些药物可能引起并发症。

5. 心肺复苏 室性心律失常,如果不能对复温做出迅速反应者,宜用利多卡因治疗。洋地黄制剂仅在出现心力衰竭时应用。在低温时,电击和起搏效果均较差,复温中发生危险的心律失常应予相应的治疗,所有的静脉滴注均加温至正常或稍高于正常体温。死亡常是由于心脏停搏或心室颤动所致,每次出现心脏事件的体温是不一样的。但体温 $<29.4^{\circ}\text{C}$,死亡危险性很高,特别是原有心脏病的患者。低温症患者的搬动或过度刺激可激发心律失常,故操作时应特别小心。患者的体温显著过低时,复温中的复苏应积极、持久,直到体温上升到至少 35.8°C ,心肺复苏完全失败之前不要轻率地宣布患者已经死亡。此外,对于各种引起低温症的基础疾病应予积极治疗。

(二)复温方法

复温方法可分保守复温法和积极复温法。保守复温法是将患者由寒冷环境移至温室(25°C 左右),身体盖以棉被或毛毯。积极复温法分为体外部和体内部两种:①体外部通常是用电热毯或热水袋复温;②体内部常用的是温暖液体灌洗胃或结肠,吸入温湿空气,温暖液体透析腹腔或血液透析。

对低温症患者施以何种复温方法较好,仍有争论。健康年轻人因淹溺于冷水

中或暴露于寒冷环境中所致的原发性意外性低温症,可用快速体外复温法进行治疗,但这种方法不适应于老年患者,因其常能诱发心律失常、致死性低血压以及体内温度继续降低等危险。而且,目前认为积极的体内加温法亦有致体内温度继续降低之弊端。所以老年患者通常适用于保守复温法,即将患者移至室温 25℃ 左右的病房内,身体盖以清洁棉被或毛毯使其体温慢慢回升 0.5~0.81℃/h,用这种方法即使患者体内温度 < 28℃ 也常可奏效,如果达不到上述复温速度,则提示可能为继发性低温症。但是,如果患者处于寒冷环境的时间较长,这种保守的缓慢复温方法可能使机体组织发生不可逆性改变。所以,作为大多数意外性低温症患者的处理方法,可结合具体情况灵活实施。

七、老年性低温症的对策

(一) 添加保暖衣物

寒冬季节,即使是在家中,也有可能感到寒冷,尤其是气温骤降的深夜,因此随时适时添加衣物是很重要的。在衣物的选择方面,以舒适、轻便、透气性佳、保暖性高的质料为优,并且要合身,太过宽松或是紧绷的衣物,都会让保暖功能降低。除了身体之外,也别忘了头、颈、手、脚部位的保暖。有些人会在家中使用电暖器来保持室内温度,这确实是御寒的好方法,但应该确保室内的空气流通,并且远离易燃物品,以避免发生火灾或是灼伤的危险。

至于糖尿病与脊髓疾病患者,因为本身对于热能知觉较不敏锐,所以最好使用空调保持室内的温度,而不要使用电暖宝、电热毯等贴身暖物,以免造成烫伤而不自觉。

(二) 减少热量流失

穿着湿冷的衣物,或是长时间浸泡在水里,会让身体的热能迅速流失,因此即使是在运动过后,身体会产生大量的热能,但如果穿着被汗水浸湿的衣服,也有可能造成失热现象。

此外,游泳前一定要做好暖身运动后再下水,游泳过后也要立即擦干身体,换上干爽保暖的衣物,以免身体中的热能急速被消耗殆尽。

酒类饮品虽然会让人感觉温暖,但其实会使血管急速扩张,加快热量的发散,造成体温下降,所以千万别相信在寒冬中饮酒可以驱寒暖身的错误说法。

(三) 提高机体产热的功能

除了提高外在环境温度来保暖之外,提高自体体温才是最积极的方法,例如保持运动的习惯能够加强血液循环与新陈代谢功能;维持营养均衡,使身体有足够的能量来提供所需的热能,尤其是维生素 E、C 含量丰富的食物,如青背鱼(为冰冻水域的鱼类,如沙丁鱼、鲭鱼、鲣鱼、秋刀鱼、鲱鱼、鲱鱼等)、黄绿色蔬菜(主要是山药、玉米、洋葱、苏子叶、白菜、卷心菜、生菜、花椰菜、芹菜和胡萝卜等)、豆

类、柑橘、青椒、薯类等食物应多摄取。高热量易吸收的食物也能给身体补充热量,不过还是要避免高油脂、高胆固醇,以免过了一个寒冬,不但体重增加,健康风险也跟着增高了。

八、老年性低温症的自救方法

当机体出现严重热量丢失现象时,首先是送医急救。如果无法紧急就医,要采取自救方法。①保持冷静,这是首要条件。紧张不安的心理,能引起血液循环和心搏加速,因而失去更多热能。②让身体维持干爽。湿透的衣物会让散热速度加倍,须尽快更换干燥的衣物,或是想办法将身体弄干。③从身体躯干开始加温。虽然手脚最容易感到冰冷,但让体温上升最快的方式,应先温暖身体躯干部位。④缩小身体的散热范围。如果不幸遇上海难等情况,最好尽量将身体蜷曲起来,双手抱于胸前,以便减缓热能流失的速度。⑤饮用酒类之外的温饮品。在意识清醒的状态下,饮用温度适中的饮料可以迅速帮助身体加温,但由于低温症患者对于热能知觉反应较低,所以过烫的热饮可能很容易造成烫伤。

九、老年性低温症的预后与预防

(一) 预后

许多低温症患者经过合理复温抢救可在12~24h恢复正常体温,但预后取决于低温症的严重程度,持续时间以及基础疾病的性质。机体深部温度越低,病死率越高;受冻和低温持续的时间越长,代谢障碍就越严重,容易发生并发症;基础疾病对预后也有影响,特别是老年人常并存各种疾病,如果诱发低温症的疾病是可以恢复或是能够治疗的,则预后较好,反之则预后差。

(二) 预防

老年人应合理营养、科学膳食增加热量、注意保暖,有基础疾病应积极治疗和康复。冬季是个特殊的季节,日照短、气温低,老年人安全过冬,应采取相应的措施,以下“二不”“一防”是老年人冬季应该做到的。

1. 不恋床 老人睡眠不足,会影响健康,但睡眠时间过长,同样不利于健康。生理学家认为,60至70岁的老人每天睡眠6~7h为宜,70岁以上的老人每天睡眠一般6h为宜。这是由于老人睡眠时间越长,体能下降越多,进而加速身心老化。调查证实,凡每天睡眠时间超过9h的老人,不仅没有显出精力充沛,反而情绪低落、动作笨拙,出现反常心理,且可能变得愈睡愈懒。老人容易产生疲劳感,专家建议应尽量避免以消极的睡眠方式休息,而应采取散步、聊天、游玩、娱乐等较为积极的方式休息。这不仅会使身体很快得到放松和恢复,而且会使身体得到锻炼,延缓衰老。

2. 不抑郁 老年人冬季极易产生抑郁。造成冬季抑郁症的病因主要是冬季

阳光照射少,人体生物钟不适应日照时间缩短的变化,导致生理节律紊乱和内分泌失调。据有关资料表明,老人尤其是体质较差或极少参加体育锻炼的脑力劳动者,以及平时对寒冷较敏感者,比一般人更容易患冬季抑郁症。防治冬季抑郁症,首先要改善居室光照环境。拉开窗帘,墙壁涂上鲜明的色彩,安装较亮的灯泡等,可使情绪放松,如迁新居应选择光照好的房间。其次,要吃一些能提高情绪的食品,如粗粮、面包、牛肉、香蕉、柑橘、巧克力和咖啡等,使影响人们情绪、智能、行为的化学物质的含量增高。第三,多到户外去活动。通过户外锻炼可减轻抑郁情绪。早上散步 1h 可使抑郁情绪得到更大的缓解。

3. 防低温症

(1) 注意保暖:寒气逼人的严冬,低体温症对老年人是一个较大的威胁。调查表明,60 岁以上的老人在气候恶劣的冬季,死亡率要比气候正常的冬季高 60%。预防老人冬季低体温症,首先要注意保暖,准备充足的御寒衣被,居室温度最好保持在 20℃ 左右,晚上也应采取一些保暖措施,使用电热毯、热水袋等。

(2) 多运动:要鼓励老人冬季多参加一些体育活动。

(3) 多进高热量的食物:老人冬季在饮食方面应多进高热量的食物,如栗子、胡桃肉、鲢鱼、虾、羊肉、狗肉、猪肝、鸡肉、猪肚、火腿等,但不宜多饮酒。

(三) 中医药防寒养生

中医养生讲究“天人合一”,顺天守势,中医药自古就有许多简便易行的传统防寒养生方法,下面简要介绍利用中药的几种防寒养生抗病方法。

1. 防寒药茶 通常要辨体选药,以药代茶非常简单方便,以沸水冲泡加盖闷热,待温时频频饮服,再以沸水续泡,对增强抵御风寒能力有一定的效果。

(1) 痰湿体质:荆芥、陈皮、橘络、橘叶、苏叶,疏风温化寒痰。

(2) 血瘀体质:三七花、红花、降香、姜黄、玫瑰花,温阳疏通血络;

(3) 阳虚或气虚体质:人参、党参、黄芪、白术、防风叶,益气扶阳,固表防寒。

2. 五味药材足浴 足浴可使双脚血液温度提高,让血液回流得更畅通,有利于促进足部 60 多个穴位和起始足部 6 条经络的气血运行。

(1) 血瘀体质:红花、当归、川芎、泽兰、鸡血藤,温经活血化瘀通络。

(2) 阳虚体质:艾叶、杜仲叶、桂枝、狗脊、干姜,益阳温经驱寒暖足。通常煮 15min,待药液 35~42℃ 即可足浴,双脚入药汁踩踏药渣按摩足底半小时,每日临睡前 1 次。坚持一冬,除上述作用外,还能预防足部皲裂冻疮、软化足茧鸡眼、缓解疲劳、改善睡眠,并有一定的补益调养效果。

3. 五味药枕暖头颈 人体的经络都汇集于头部,中药枕是冬季睡眠时头颈部舒适保暖的良方。选用具有温通经络,气味清香淡雅,而且柔软蓬松的药材,自制药枕。

(1) 痰湿体质:灯心草、竹茹、橘叶、金沸草、扁豆衣。

(2)阳虚体质:灯心草、艾叶、五加叶、杜仲叶、防风叶。

(3)血瘀体质:灯心草、红花、泽兰、益母草、伸筋草。使用冬令药枕,可以防治头颈畏寒,头部冷痛、失眠等,有助于改善脑动脉硬化、脑梗死、颈椎病、偏头痛及睡眠障碍等症状。

4. 七种药膳扶阳驱寒 传统冬令食疗,其实就是依照“秋冬养阴”“寒则热之”的原则,根据体质辨识、地域气候环境等特点,选择药食两用的食材,荤素搭配烹制而成美味佳肴,使良药可口入味又暖胃健身。

(1)当归羊肉汤:当归、羊肉、生姜、冬笋、香菜、大枣。

(2)虫草老鸭煲:冬虫夏草、老鸭、山药、生姜、大枣。

(3)田七栗子乌鸡煲:田七、板栗、乌鸡、生姜、黄酒。

(4)黄芪炖乌龟:黄芪、乌龟、生姜、蒜头、黄酒。

(5)芝麻核桃糯米糕:芝麻、核桃仁、黑米、糯米、桂花。

(6)酒酿圆子蛋花羹:甜酒酿、小汤圆、陈皮末、鸡蛋、桂花。

(7)芡实小米桂枣粥:芡实、小米、桂圆肉、大枣、陈皮。

上述药膳都适宜阳气偏虚、畏寒易感冒者,有助于温通气机,调养气血,改善脏腑功能,增加御寒抗病能力。

5. 运动调理 据喻早介绍,长期进行耐寒锻炼,能够预防冬季严寒对人体健康的影响,有效提高人体各组织器官的免疫功能,增强耐寒能力,减少寒冷季节易发的疾病。选择性地进行一些有氧耐力锻炼,如散步、慢跑、太极拳、易筋经、跳舞、打羽毛球、游泳等,对增强体质有百利而无一弊。

第四节 低温与阿尔茨海默病

老年人处于冷环境中体温调节功能障碍时可引起原发性低温,但在临床上有许多病理性原因也能引起继发性低温,或者低温能引起和促进某些疾病的发生。动物实验和临床研究证明,低温能导致微管相关蛋白(Tau)过度磷酸化,引起和促进阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发生。本节主要讨论不同因素引起低温与AD发病的关系。

一、阿尔茨海默病发生机制的研究概况

AD是一种持续性神经功能障碍,1906年德国的一位精神科兼神经病理学家爱罗斯·阿尔茨海默(Alois Alzheimer)首先发现此疾病的神经病理特征,随后以他的名字命名的一种神经退行性综合症的病理特征,即AD,亦称老年痴呆。本病早期症状为健忘,通常表现为逐渐增加的短期记忆缺失,而长期记忆则相对不受病情的影响。随着病情的加重,病人的语言能力,空间辨别能力,认知能力会逐步衰

退。症状表现为逐渐严重的认知障碍(记忆障碍、认知障碍、学习障碍、注意障碍、空间认知和解决问题能力的障碍),逐渐不能适应社会。病理改变主要累及前脑基底部、海马和大脑皮质。有两个标志性病理改变,即老年斑和神经元内出现神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)。老年斑是细胞外 β 淀粉样蛋白沉积所致,而细胞内自我聚集的高磷酸化 Tau 蛋白则是形成神经细胞内神经原纤维缠结的结构基础。正常 Tau 蛋白可稳定神经元的细胞支架,然而,高磷酸化 Tau 蛋白则扰乱神经元微管,同时干扰神经元内的细胞器的转运,最终导致突触功能的紊乱,神经元功能削弱与衰退。

AD 分为早发型 AD 和迟发型 AD,早发型 AD 为发病年龄 <60 岁者,这类患者被认为有家族遗传性,常呈家族聚集性发病。迟发型 AD 为发病年龄 >65 岁者,现已发现迟发型 AD 与一系列易感基因、环境因素及感染等相关。

(一)细胞外淀粉样肽与 AD

AD 患者老年斑的核心成分细胞外 β -淀粉样肽($A\beta$)是淀粉样前体蛋白(APP)的一个肽段,由 APP 水解产生的。 $A\beta$ 在正常情况下产生和降解保持平衡。 $A\beta$ 是 APP 的正常代谢产物之一,APP 是一种最多含 770 个残基的跨膜糖蛋白,已知在体内主要有两条代谢途径:①非淀粉样蛋白途径(non-amyloidogenic pathway),由 α 分泌酶剪切 687 位后的肽键,生成 α -APPs 和 C83 片段,后者由 γ 分泌酶在 711/713 位后剪切肽键,生成 P3 肽;②淀粉样蛋白途径(amyloidogenic pathway),由 β 分泌酶剪切 671 位后的肽键,生成 β -APPs 和 C99 片断,后者由 γ 分泌酶在 711/713 位后剪切肽键,生成 $A\beta_{1-40}$ / $A\beta_{1-42}$ 肽。 $A\beta_{1-40}$ 是主要的 $A\beta$ 物种,占培养神经细胞所分泌 $A\beta$ 的 90%~95%,然而 $A\beta_{1-42}$ 更易发生淀粉样变性,是老年斑中 $A\beta$ 的主要形式。人们提出了老年斑形成的“成核/籽晶假说”(nucleation/seedling hypothesis),即由 $A\beta_{1-42}$ 形成了脑斑的初始“晶核”,随后可溶性 $A\beta_{1-40}$ 等沉积其上。 $A\beta$ 从可溶状态到不溶状态的转变是 AD 发病机制中的关键环节,这一过程涉及许多因素,主要与分子的疏水性、电荷数等特点有关,也受 pH、温度、金属离子等因素影响。 $A\beta$ 的分子构型、状态与 $A\beta$ 神经毒性关系密切, β 片层结构可促进 $A\beta$ 聚集成不溶性纤维,形成极难溶的沉淀,并由此生成老年斑,导致 AD 发生。

另外, β_2 -肾上腺素受体被激活后,能够促进 γ -分泌酶从细胞膜表面向细胞内部转运,增强 γ -分泌酶的活性,进而增加产生 $A\beta$,导致 AD。 β -肾上腺素受体是细胞膜上一种非常重要的蛋白质,承担着为细胞接受和传递信号的任务。日常生活和工作中,焦虑、紧张、抑郁等不良情绪会引起人体的应激反应,激活 β_2 -肾上腺素受体,增加产生 $A\beta$ 。这一研究也解释了为什么长期的应激反应有可能增加人们患老年痴呆症的风险。

瑞典哥德堡大学健康科学研究院的科学家发现,人体脊髓液中存在一种未知物质 $A\beta_{16}$ 蛋白。该蛋白作为一种新的生物标志,可用于诊断 AD(早老性痴呆

症)。在老年斑中, $A\beta_{42}$ 蛋白含量尤其多。瑞典哥德堡大学健康科学研究院的生物化学家埃里克·波提琉斯在研究中发现, 这些用于减少 $A\beta_{42}$ 蛋白的药物会增加 $A\beta_{16}$ 蛋白的水平。 $A\beta_{16}$ 蛋白和 $A\beta_{42}$ 蛋白具有相同的前体分子, 但酶催化过程不同, $A\beta_{16}$ 蛋白无害。研究表明, AD 患者脊髓液中 $A\beta_{16}$ 蛋白的含量较健康人高。而依靠目前的技术, 可对各类型的 $A\beta$ 进行精确分析以诊断 AD, 其准确性极高。

(二) 神经元内神经原纤维缠结的形成

神经元内出现神经原纤维缠结主要与 Tau 蛋白发生异常有关。在病理情况下, 某些蛋白激酶活性增强或者某些磷酸酶活性减弱, 使 AD 患者的 Tau 蛋白发生异常高度磷酸化, 自发凝聚成双股螺旋丝, 导致神经元内出现神经原纤维缠结形成, 同时微管的扭曲变性使其不能正常输送营养物质, 导致神经元末端的树突和轴突发生营养不良性萎缩。

(三) AD 与遗传

目前已发现有 3 种不同体染色体显性基因与少数家族性、早发性 AD 有关。这 3 种分别是: 早老因子 1(Presenilin 1), 早老因子 2(Presenilin 2), 淀粉样前蛋白(amyloid precursor protein)。晚发性 AD 只找到一个易感性基因: 载脂蛋白 $E\epsilon 4$ ($ApoE\epsilon 4$) 等位基因。早发性 AD 患者往往有阳性家族史并表现为常染色体显性遗传, 可能是由于 APP、早老因子 1, 早老因子 2 的变异所导致。载脂蛋白 $E\epsilon 4$ 等位基因是晚发性 AD 发病的危险因素, 但受种族、地域、年龄等因素的影响而各地表现不一。一般认为 AD 是多基因遗传病, 具有遗传异质性。在已发现的 4 个 AD 基因中, APP、早老因子 1、早老因子 2 的变异都导致 $A\beta$ 生成增多, 载脂蛋白 $E\epsilon 4$ 则影响 $A\beta$ 的沉积。在内质网内早老因子 1 与 APP 以非共价键形式相互作用, 早老因子 2 的过度表达导致 APP 分泌片段减少, 说明早老因子 2 对 APP 的运输及蛋白质水解有作用。绝大多数早老因子 1 和早老因子 2 存在于内质网内, 还有一部分存在于高尔基体内, APP 主要集中在高尔基体内, 这使早老因子与 APP 可能相互作用, 并使早老因子在细胞器内调节 APP 的加工过程。作为 AD 的风险基因之一, 载脂蛋白 $E\epsilon 4$ 诱导 $A\beta$ 过量积聚, 而且这种 $A\beta$ 的聚集作用早于 AD 临床症状的发生。

1. 载脂蛋白 E 与氧化应激 愈来愈多的尸检证据表明, 氧化应激参与了 AD 的病理变化。载脂蛋白 $E\epsilon 4$ 没有抗脂质过氧化毒性作用是由于分子结构中 112 和 158 位缺乏胱氨酸亚基。另一观点认为载脂蛋白 $E\epsilon 4$ 是一种对自由基毒性敏感分子, 3 种表型的敏感程度为 $E\epsilon 4 > E\epsilon 3 > E\epsilon 2$ 。上述两种观点虽不尽相同, 但都试图从氧化应激角度解释载脂蛋白 $E\epsilon 4$ 增加 AD 风险的原因。

2. 载脂蛋白 E 与乙酰胆碱系统 乙酰胆碱(ACh)是参与学习和记忆的关键神经介质, 载脂蛋白 E 与胆碱能系统功能障碍关系密切, 胆碱是 ACh 的前体, 合成胆碱需要膜磷脂为原料。载脂蛋白 $E\epsilon 4$ 携带者由于皮质中载脂蛋白 E 含量少, 导

致胆固醇和磷脂转运障碍, ACh 合成减少。另有报道, 携带载脂蛋白 E ϵ 4 的 AD 患者海马和皮质的胆碱乙酰转移酶活性降低, 且对胆碱酯酶抑制药他克林 (tacrine) 的反应差。

(四) AD 与其他

1. AD 与铁 AD 患者脑组织多种铁代谢相关蛋白的异常, 导致脑组织铁沉积, 进而促进自由基生成, 加重脑组织氧化应激损伤, 提示脑组织铁含量增高在 AD 发病中起重要作用。

2. AD 与钙 AD 病人的死亡是由于脑细胞中钙含量的急剧升高而导致的神经元死亡。过高的钙能使需钙蛋白酶激活而引起细胞结构区的破坏, 促进 Tau 蛋白高度磷酸化, 导致细胞进一步受损, 为 AD 神经变性病变提供了最后的共同通路。

二、低温是引起和促进 AD 发病的危险因素

正常人体温(下简称体温)在 36.5℃ 和 37.5℃ 之间, 体温低于正常水平称为低温。临床上一般将低温分为轻度低温(mild hypothermia)(33~35℃)、中度低温(moderate hypothermia)(28~32℃)、深度低温(profound hypothermia)(17~27℃)和超深低温(ultraprofound hypothermia)(2~16℃)。动物实验和临床研究表明, 低温能导致 Tau 蛋白过度磷酸化, 引起和促进 AD 的发生。因而, 目前认为低温是引起和促进 AD 发展的一个危险因素。

(一) 衰老引起低温与 AD

在热或冷的环境中, 老年人不能像年轻人那样有效地将体温维持在正常水平。许多因素能引起老年人体温降低, 其中包括基础代谢率降低和肌肉质量下降而引起战栗产热减少, 疾病引起的机体虚弱也能引起继发性低温。老年人在正常衰老过程中和患有慢性病状态下, 其体温调节功能降低, 特别是低温环境能严重影响老年人的体温恒定。所以, 继发性低温是老年人入院时最常见的症状。临床研究发现, 老年人在家里低温的发病率大约为 10%, 而住院病人中则高达 34%。衰老是引起 AD 发病的重要因素, 在衰老过程中低温的发生率明显升高, 这也是引起 AD 发病的一个危险因素。

(二) 糖尿病引起低温与 AD

糖尿病是老年人常见病之一, 表现为高血糖继发的蛋白和脂肪代谢异常的全身性疾病, 其中主要是糖耐量受损、胰岛素抵抗以及与衰老有关的胰岛素分泌相对降低。65 岁以上的老年人中约有 40% 患有糖耐量受损和胰岛素抵抗受损, 80 岁以上的老年人中有 50% 患有糖耐量和胰岛素抵抗受损。大脑中胰岛素信号通路与寿命和大脑老化有关。因为胰岛素的生物效应是通过一系列的蛋白激酶与磷酸酶的级联反应实现的, 其信号通路中任何环节异常均可导致胰岛素生物效应下降,

产生胰岛素抵抗,引发代谢综合征及糖尿病而严重危害老年人身体健康。越来越多的证据表明,AD与胰岛素信号通路发生障碍有关。AD大脑显示胰岛素和胰岛素受体水平出现异常,这些异常可能降低大脑局部葡萄糖的代谢。在人体研究发现,糖尿病患者的AD发病率较高,低温是糖尿病患者的常见症状,糖尿病患者伴有低温是促进AD发病的一个重要因素。

(三)麻醉引起低温与AD

在外科手术中,局部或全身麻醉能使患者出现轻度低温。低温也已经作为临床进行脑保护的一种治疗手段,因为低温不仅可通过减少能量消耗、调节脑血流、抑制兴奋性氨基酸与炎性因子以及减少钙离子内流等多方面保护神经系统,而且低温也能通过抑制神经元凋亡和炎性反应,改善细胞代谢和稳定微血管结构,促进创伤性脑损伤、中枢神经系统缺血和其他器官病理生理性伤害的恢复和改善患者的预后。

然而,老年患者全身麻醉术后,常出现认知及注意力障碍是术后危害性很严重的精神并发症之一,其特点是发病急,常在数小时或数日内突然发生情绪波动,产生幻觉与错觉,并且易激惹和躁动不安。这种变化称为术后认知障碍或术后谵妄的一种急性精神错乱,有些患者的症状会持续几个月或几年。>65岁的患者发生术后认知障碍是年轻人的2~10倍。虽然随着年龄的增长出现这些症状的风险增加,而中年患者术后也会出现持续几个月的术后认知功能障碍。因此,人们认为麻醉能促进长期认知紊乱和老年痴呆的发展。最近的一些临床前研究表明,吸入麻醉剂引起的低温能直接或间接地促进AD的发生和发展。

(四)其他因素引起低温与AD

低温分为原发性和继发性低温。虽然原发性低温其体温调节功能正常,但在冷环境中仍能出现低温(如将机体浸入冷水中引起的低温反应)。继发性低温是由于体温调节功能出现故障,当环境温度稍微降低就能引起低温反应,这种现象在老年人中占的比例较大,高龄者尤甚。许多疾病都可以引起继发性低温症,如重度感染(败血症引起低温症是预后不良的征兆)、心血管疾病、神经或内分泌疾病、精神疾病和营养不良;许多药物可影响体温调节功能,如麻醉药、安眠药、抗焦虑药、抗抑郁药;另外,心肌梗死、卒中、半身不遂、帕金森病、甲状腺功能减退和垂体功能减退也能引起继发性低温,这些原因引起的继发性低温能加速AD的发生和发展。

三、低温促进AD发病的机制

(一)低温与APP的代谢

随着对AD的深入研究,关于AD发生的 β -淀粉样蛋白假说得到了进一步的发展,越来越多的证据显示 β -淀粉样蛋白可能是AD发生的原发性病理因子。 β -淀粉样蛋白是APP的分解产物,APP是一种分泌型糖蛋白。在AD中,APP代谢

受到 A β 和羧基端片段水平变化的影响。

Planel 等用水合氯醛麻醉小鼠引起的低温中,虽然过磷酸化 Tau 蛋白的水平明显增加,但 APP 水平或 APP 羧基端片段不仅没有改变,而且在麻醉过程中内源性 A β_{1-40} 和 A β_{1-42} 的水平也没有改变。然而,Bianchi 等用异氟烷或氟烷麻醉基因突变型 APP 小鼠发现,脑淀粉样蛋白沉积增多。在控制小鼠体温以防止出现低温时,证明麻醉对淀粉样蛋白生成作用是由于麻醉本身所引起。所以认为,急性低温对淀粉样蛋白通路没有影响。

(二)低温对 Tau 蛋白过磷酸化的影响

Tau 蛋白是微管相关蛋白家族的成员之一,在神经系统的发育和维持微管功能等方面具有重要作用。Tau 蛋白主要分布在大脑的额叶、颞叶、海马和内嗅区神经元以及外周神经的轴突内,其轴突的结合力比胞体或树突的结合力强。胞核内的 Tau 蛋白主要定位于核仁,而胞质中 Tau 蛋白的分布则比较分散。正常情况下磷酸化的 Tau 蛋白分布在神经元突起,而非磷酸化的 Tau 蛋白分布在胞体。正常成熟脑中 Tau 蛋白分子含 2~3 个磷酸基,这些磷酸基可分布于 Tau 蛋白的不同位点。正常脑中 Tau 蛋白的细胞功能是与微管蛋白结合促进其聚合形成微管,维持微管稳定性。

AD 患者脑中 Tau 蛋白则异常过度磷酸化,每分子 Tau 蛋白可含 5~9 个磷酸基,并丧失正常生物功能。大脑 Tau 蛋白过度磷酸化后与微管蛋白的结合力仅是正常 Tau 蛋白的 1/10,也失去其促进微管装配形成的生物学功能,并丧失维持微管稳定作用。所有磷酸化的位点都是丝氨酸残基和苏氨酸残基。在体和离体实验发现,低温能明显引起 Tau 蛋白过度磷酸化反应。

1. 低温孵育离体小鼠脑片引起 Tau 蛋白过度磷酸化 在 37℃ 中孵育小鼠脑片时,Tau 蛋白磷酸化保持正常水平。然而,在 23℃ 中孵育 5min 后,Tau 蛋白迅速发生过度磷酸化,较 37℃ 对照组提高 200%,在 30min 和 1h 后,分别较对照组提高达 500% 和 1 000%。进一步研究发现,将孵育小鼠脑片的温度从 37℃ 迅速降低到 20~30℃ 时,Tau 蛋白过度磷酸化发生在 pS199、AT8、pT2-31 和 pS422 位点。在 15℃ 中孵育小鼠脑片,Tau 蛋白磷酸化仍然高于在 37℃ 孵育的;但在 1℃ 中孵育,所有酶活性都停止时,Tau 蛋白不出现过度磷酸化。在 30℃ 中培育神经母细胞瘤细胞和神经元细胞原代培养,也出现 Tau 蛋白过度磷酸化现象。

2. 冷水游泳引起低温导致 Tau 蛋白过度磷酸化 啮齿动物冷水游泳能引起体温快速降低反应,同时导致脑内 Tau 蛋白过度磷酸化,主要部位是 pS199、AT8、pS262 和苏氨酸 231/丝氨酸 235 位点。在温水中游泳则不引起 Tau 蛋白磷酸化,因而有人提出这种现象可能与冷水游泳引起的应激刺激有关。但 Korneyev 等人证明,在切除肾上腺后,冷水游泳也能引起 Tau 蛋白过度磷酸化,所以,认为是低温引起 Tau 蛋白过度磷酸化,而并非应激所致。

3. 糖代谢变化引起低温导致 Tau 蛋白过度磷酸化 饥饿、胰岛素过量或脱氧葡萄糖均能降低糖代谢和引起低温,导致 Tau 蛋白过度磷酸化。如小鼠在饥饿状态下血糖降低,伴有低温和 Tau 蛋白过度磷酸化。禁食引起饥饿不仅减少了热量,而且由于禁食引起血糖降低使胰岛素分泌过量,促进糖原合成,抑制糖原分解和糖异生,进一步降低血糖,导致低温引起 Tau 蛋白 pS199、AT8、AT100、pT231、pS262、pS396、pS404 和 pS422 位点过度磷酸化。2-脱氧-D-葡萄糖是一种葡萄糖类似物,它能抑制糖酵解和氧化代谢。有趣的是脱氧葡萄糖也能引起小鼠体温降低和 Tau 蛋白 pS199、AT8、pT231、pS262、pS396、pS404、pS422 位点过度磷酸化。因此,糖代谢降低可引起低温反应,而导致 Tau 蛋白过度磷酸化。

4. 糖尿病引起低温导致 Tau 蛋白过度磷酸化 低温是糖尿病患者严重低血糖的常见症状。糖尿病导致低温的危险性比非糖尿病高 6 倍,这可能与自主神经、周围神经和血管等病变有关。低血糖患者 50% 出现低温症状,所以低温可作为诊断低血糖的重要指标,以便迅速给予葡萄糖治疗。在实验性糖尿病中发现,其低温与产热异常有关,如非战栗产热减少和缺乏战栗产热活动。在啮齿动物中,1 型和 2 型糖尿病均能引起 Tau 蛋白过度磷酸化。糖尿病患者大脑中 Tau 蛋白磷酸化也升高。为了探讨 1 型糖尿病的 Tau 蛋白过度磷酸化的机制,Tjalve 给小鼠注射链佐星引起实验性糖尿病证明,可通过两种机制导致 Tau 蛋白 pS199、AT8、AT180 (pS231)、pS262、pS356、PHF-1 (pS396/404)、pS400 和 pS422 位点过度磷酸化。其一,是链佐星能直接进入胰岛 β 细胞广泛破坏 β 细胞,使其核内形态改变和染色体凝集,而影响了糖(能量)代谢引起低温;其二,是链佐星能抑制丝氨酸/苏氨酸磷酸酶活性,可导致 Tau 蛋白或神经细丝过度磷酸化并向胞体聚集。

5. 麻醉引起低温导致 Tau 蛋白过度磷酸化 通常麻醉剂均能显著影响自主性体温调节功能。吸入和静脉注射麻醉剂和阿片类药物均能显著降低血管收缩和战栗产热的阈值而导致低温。在临床手术麻醉过程中,由于麻醉剂能抑制体温调节功能,患者暴露于中性环境温度的手术室中可引起体温降低。老年人皮下组织较少,通过血管收缩和战栗产热调节体温的能力也较年轻人降低,因而在手术中更容易出现低温反应。采用免疫印迹、ELISA 和免疫组织化学法分析证明,水合氯醛、戊巴比妥钠或异氟烷麻醉小鼠能引起 Tau 蛋白 pS199、AT8、TG3 (pT231)、MC6 (pS235)、pS262 和 pS422 位点过度磷酸化,当其体温恢复到正常水平后,Tau 蛋白过度磷酸化也恢复到正常水平,证明 Tau 过度磷酸化不是麻醉药所致,而是低温所致。Tau 蛋白磷酸化对温度降低非常敏感,小鼠体温低于 37℃ 时,体温每降低 1℃,Tau 蛋白磷酸化增加 80%。目前有人将麻醉引起的低温也作为体内 Tau 蛋白过度磷酸化的动物实验模型。

蛋白磷酸化由蛋白激酶和蛋白磷酸酶的平衡来调节,这种平衡破坏则导致 Tau 蛋白过磷酸化及进一步的病理作用。因为蛋白激酶是一类催化蛋白质磷酸化

反应的酶,而蛋白磷酸酶是一类促进已经磷酸化的蛋白质分子发生去磷酸化反应的酶,两者共同构成了磷酸化和去磷酸化这一重要的蛋白质活性的开关系统。Tau 蛋白通过蛋白磷酸酶-2A (protein phosphatase 2A, PP-2A) 去磷酸化,部分也可被 PP-1、PP-2B 和 PP-5 去磷酸化。磷酸酶活性下调,特别是 PP-2A 活性下调,可导致 Tau 蛋白过度磷酸化。低温时 Tau 蛋白过度磷酸化主要是由于低温直接抑制了 PP-2A 所致,动物冬眠期伴随的低温对 PP-2A 也有抑制作用。

(三) 研究低温引起 Tau 蛋白磷酸化的意义

许多因素引起低温能导致 Tau 蛋白过度磷酸化。所以,研究不同因素引起的低温与 Tau 蛋白过度磷酸化的关系有重要的意义。例如,脂多糖引起的炎症能促进 Tau 蛋白磷酸化和 AD 转基因模型,因为脂多糖也能引起低温。热激可导致大鼠 Tau 蛋白去磷酸化,随后出现过度磷酸化,而且通常热激后也能出现低温反应。另外,不仅束缚应激引起的低温也可导致 Tau 过度磷酸化,而且 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(一种能够破坏大脑黑质中多巴胺能神经细胞,引起类似于帕金森病的神经毒素)也有类似的作用。列举这些例子不仅说明低温是引起 Tau 过度磷酸化的主要原因,是引起和促进 AD 发生的重要因素,而且也说明低温是一种常见的现象,应该引起人们的重视。因此,在分析 Tau 蛋白磷酸化时,应该同时分析体温变化的情况,以排除因实验操作或者实验环境因素引起的 Tau 蛋白磷酸化变化。同样,在神经细胞培养过程中,应采取措施以防止实验环境温度低于实验所要求的温度而影响实验结果。

总之,自从 Holtzman 和 Simon 首次提出低体温是 AD 发病的风险因素以来,许多研究都支持这种假说,包括老年人耐受寒冷能力降低(例如,夏季穿毛衣,冬季需要温暖的室温环境)。机体在长期低温状态下,甚至微小的温度变化都能给 AD 患者带来危险,而且 AD 也能引起低温和加速病理变化。但在临床研究中,低温也没有被作为变量进行统计分析。如上所述,低温能促进 Tau 蛋白过度磷酸化的文献都是来自于实验动物的研究结果。由于 Tau 蛋白病理与正常衰老、认知障碍、AD 和记忆丧失有密切的相关性。所以,需要在人体进一步的临床研究,来证明低温对人体 AD 的发生及发展的影响。

(杨永录 唐平 罗蓉 李茂全 李博萍)

参 考 文 献

- [1] 何琪杨. 2012年国外衰老与抗衰老研究的重要进展[J]. 老年医学与保健, 2012, 18(6): 321-325.
- [2] 李超, 张丹参, 宋金燕, 等. 衰老机制的研究进展[J]. 空军医学杂志, 2011, 27(2): 99-101.
- [3] 李丽辉, 邹军. 运动影响机体衰老进程研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2012, 23(15): 3364-3367.
- [4] 刘超, 闵苏. Tau蛋白的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(5): 517-519.
- [5] 梅慧生. 人体衰老与延缓衰老研究进展——人体老化的特征和表现[J]. 解放军保健医学杂志, 2003, 5(1): 49-51.
- [6] 杨永录, 卜舒. 低温在阿尔茨海默病发病中作用的研究现状[J]. 实用老年医学, 2014, 28(8): 681-684.
- [7] 赵丽波, 付宏娟, 张健莉等. 阿尔茨海默病发生机制的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2011, 13(24): 4997-4998.
- [8] Blatteis CM. Age-Dependent Changes in temperature regulation—a mini review[J]. Gerontology, 2012, 58(4): 289-295.
- [9] Chang HC, Guarente L. SIRT1 Mediates Central Circadian Control in the SCN by a Mechanism that Decays with Aging[J]. Cell, 2013, 153(7): 1448-1460.
- [10] Faragel MA, Millerl KW, Elsner P, et al. Functional and physiological characteristics of the aging skin[J]. Aging Clin Exp Res, 2008, 20(3): 195-200.
- [11] Feng Q, Cheng B, Yang R, et al. Dynamic changes of phosphorylated tau in mouse hippocampus after cold water stress[J]. Neurosci Lett, 2005, 388(1): 13-16.
- [12] Guergova S, Dufour A. Thermal sensitivity in the elderly: A review[J]. Ageing Res Rev, 2011, 10(1): 80-92.
- [13] Haman F, Blondin DP, Imbeault MA, et al. Metabolic requirements of shivering humans[J]. Front Biosci, 2010, S2: 1155-1168.
- [14] Holowatz LA, Thompson-Torgerson C, Kenney WL. Aging and the control of human skin blood flow[J]. Front Biosci, 2010, 15: 718-739.
- [15] Inoue Y, Kuwahara T, Araki T. Maturation and aging-related changes in heat loss effector function[J]. J Physiol Anthropol Appl Human Sci, 2004, 23(6): 289-294.
- [16] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging[J]. Cell, 2013, 153(6): 1194-1217.
- [17] Lu SH, Lessure AR, Dai YT. A systematic review of body temperature variations in older people[J]. J Clin Nurs, 2010, 19(1-2): 4-16.
- [18] Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin[J]. Nature, 2007, 445(7130): 858-865.
- [19] Planel E, Miyasaka T, Launey T, et al. Alterations in glucose metabolism induce hypo-

- thermia leading to Tau hyperphosphorylation through differential inhibition of kinase and phosphatase activities; implications for Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(10): 2401-2411.
- [20] Richard D, Picard F. Brown fat biology and thermogenesis[J]. *Front Biosci*, 2011, 16: 1233-1260.
- [21] Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292(1): R37-R46.
- [22] Schepers RJ, Ringkamp M. Thermoreceptors and thermosensitive afferents[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33(3): 205-212.
- [23] Silva EJ. Physiological importance and control of non-shivering facultative thermogenesis [J]. *Front Biosci*, 2011, S3: 352-371.
- [24] Terrien J, Ambid L, Nibbelink M E, et al. Non-shivering thermogenesis activation and maintenance in the aging gray mouse lemur(*Microcebus murinus*)[J]. *Exp Gerontol*, 2010, 45(6): 442-448.
- [25] Terrien J, Perret M, Aujard F. Gender markedly modulates behavioral thermoregulation in a non-human primate species, the mouse lemur(*Microcebus murinus*)[J]. *Physiol Behav*, 2010, 101(4): 469-473.
- [26] Van Someren EJW. Thermoregulation and aging[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292(1): R99-R102.
- [27] Waalen J, Buxbaum JN. Is older colder or colder older? The association of age with body temperature in 18630 individuals[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2011, 66(5): 487-492.
- [28] Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach(I): blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity[J]. *Skin Res Technol*, 2005, 11(4): 221-235.
- [29] Wang S, Davis BM, Zwick M, et al. Reduced thermal sensitivity and Nav 1. 8 and TRPV1 channel expression in sensory neurons in aged mice[J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(6): 895-903.
- [30] Whittington RA, Papon MA, Chouinard F, et al. Hypothermia and Alzheimer's Disease Neuropathogenic Pathways[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2010, 7(8):717-725.
- [31] Zhang G, Li J, Purkayastha S, et al. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- β , NF- κ B and GnRH[J]. *Nature*, 2013, 497(7448): 211-216.