

· 学术探讨 ·

老年性气虚证与自由基反应

北京中医学院 陈文为

老年性气虚证是机体老化过程中常见的虚证。简单地理解,人们随着年龄增长,伴有脏腑生理性机能衰退和病理性正气虚弱,两种因素又是互为因果地恶性循环变化,逐步地发展为老年性气虚综合征或老年疾病。正如《素问·阴阳应象大论》指出:“年四十而阴气自半也,起居衰矣;年五十,体重,耳不聪明矣;年六十,阴痿大衰,九窍不利,下虚上实,涕泣俱下矣。”古人对衰老的发展规律,早有认识,并强调人到中年已开始显露气虚征象,暮年则更明显。中医药学对延年益寿、防治老年疾患方面已积累了丰富的理论与经验,尤其以“肾为先天之本,脾为后天之本”为基本论点,指出肾气、脾气的虚衰是直接促进衰老的首要因素。多年临床实践也证实:按健脾益肾、调和气血(即扶正培本)治则应用于防治老年性气虚证或老年病确有良好的效果。

近代生物科学的发展也推动了关于衰老机理的研究,其中有关衰老与自由基的学说吸引了较多学者的兴趣,现已形成十分活泼的新领域。近年来,国内外对这方面的论述甚多。本文拟从老年性气虚证与体内自由基反应的关系进行扼要的讨论,以供参考。

一、体内自由基的来源与反应特点 生物体内的物质在需氧代谢过程中,常伴有自由基的生成。尤其线粒体和微粒体部位是消耗氧分子最集中的亚细胞器。当氧分子自代谢物接受电子产生能量过程中,氧的代谢产物包括超氧阴离子(O_2^-)、羟自由基($OH^\cdot$)和过氧化物等,完整的吞噬细胞进行吞噬作用,其细胞膜上 NADPH 氧化酶催化的脱氢反应或其它一些酶系统,如黄嘌呤氧化酶,二氢乳清酸脱氢酶和黄素蛋白脱氢酶等,在催化反应中均可以产生 $O_2^\cdot$ 自由基。此外,机体受外环境某些物理或化学因素(如电离辐射、紫外线照射和/或化学毒物的污染)都可诱导一些共价键化合物发生均裂反应,生成含单电子的产物(自由基)。正常情况下,体内自由基的来源与消失是处于动态平衡的,它们的生物活性是双重性的。(1)积极方面:可增强白细胞对细菌的吞噬和抑制增殖的功能(当发挥上述功能时,自身也产生 $O_2^\cdot$ 或 $OH^\cdot$ 自由基),也有控制或抑制肿瘤细胞恶性蔓延的功用。(2)

消极方面:由于机体的生理或病理原因,使得清除自由基能力出现慢性或急性减弱时,过剩的自由基对构成组织细胞的生物大分子化学结构发生破坏性反应,随着破坏层次的逐步扩展,而损伤正常组织形态和功能的完整性。当损伤程度超过修复或丧失其代偿能力时,则组织器官机能发生障碍。严重时,是引起疾病的重要因素之一。

体内自由基反应的特点,可概括为三方面:(1)对靶组织反应没有特异性,即凡是需氧化代谢的组织细胞,都可以产生超氧阴离子自由基和羟自由基,如脑、心、肝、肾、肺和肌肉等组织。因此,机体各部位都普遍地存在自由基反应而衰老现象组织间差异很大。(2)对反应底物不具有特异性。组织细胞是由多糖、蛋白质、核酸和脂类等生物大分子构成的,自由基通过单电子的氧化—还原反应,对这类物质发生解聚、交联、裂解、加成和过氧化反应,改变上述分子化学结构的完整性和规律性,而影响细胞的正常功能。(3)自由基反应包括三个步骤:①启动反应:通常情况下, $O_2^\cdot$ 和 $OH^\cdot$ 是反应的启动者,首先将电子转移至底物分子,这步反应包含着能量的变化,生成新的自由基;②蔓延反应:接受电子新自由基底物,在异常的条件时,对其它底物分子引起伸展的链锁反应,使得更多的底物分子破坏;③终止反应:当链锁反应伸展到一定程度时,受到体内一些氧化—还原酶类和/或抗氧化物质的限制可终止其反应。例如酸性粘多糖是布满周身结缔组织中一种多糖,其中透明质酸在骨关节和皮肤部位含量较多,在增龄过程中,经自由基长期降解反应,缓慢生成失去与水分子结合能力的寡聚糖,使骨关节润滑机能受损,行动迟钝和皮肤显出皱折。经交联的免疫蛋白失去免疫功能。交联的酶蛋白降低催化活性,核酸受到裂解和加成反应,引起遗传信息失误,是肿瘤疾病的诱因之一。生物膜脂层结构中脂酸分子遭受脂质过氧化反应,首先破坏膜的完整性和通透性,其产物是醛类(丙二醛)和烷烃类(乙烷和戊烷),丙二醛与磷脂酰乙醇胺和胞浆内蛋白质或肽类缩合,形成难以排出的脂溶性较大的分子复合物——脂褐素(称老年色素)。

小分子烷烃气随呼吸排出体外。受到过氧化反应的膜脂,是衰老和疾病开始受损伤的部位。以上简单介绍机体自由基反应及其促进衰老过程。各组织老化发展程度是受多种因素控制的,所以人群中衰老现象个体差异极大。

二、老年性气虚证与自由基反应的关系 中医书中,关于“气”的论述含义甚为广泛,概括起来包含两个方面:一是构成人体和维持人体生命活动的精微物质,如水谷之气,呼吸之气等;二是指脏腑的生理功能,如脏腑之气,经脉之气等。两者是相互联系的,前者是后者的物质基础,后者又为前者的功能表现。现代生物能学关于能量生成与功能的论述认为三磷酸腺苷(ATP)是体内生理活动的重要能源,也是维持生命活动的重要物质。这两个关于维持生命活动的物质基础的论点极为相似。

ATP是在细胞内线粒体部位生成的,该化合物含有较多的负性电荷,难以渗出细胞膜外。正常循环的血液中含有ATP,各组织细胞合成ATP的起始物、酶系统和途径是相同的,所合成的ATP仅供其组织自身生理功能的需要。由于各组织器官结构各异(效应器),ATP所转化的功能形式也是多种多样的。如心脏合成的ATP,供心肌搏动;肾脏合成的ATP供回吸收和排尿;肝脏、脾脏和肌肉等各组织的能源都是由ATP转化的。上述现象,符合中医各脏腑之气的论述,如心气、肺气、脾气和肝气等,它们是相互依存、相互协调的。

为什么说老年性气虚证与自由基反应关系密切呢?各组织细胞含有数量不等的线粒体,其内外膜的结构与其它生物膜一样是由不同磷脂相互排列构成脂膜双层。在磷脂分子中含有多种不饱和脂肪酸。由于线粒体在合成能量过程中,氧分子是连续不断地消耗,同时 O_2^- 、 OH^- 和 H_2O_2 毒性产物也是不断地、较为集中在亚细胞器内生成。当机体出现清除自由基活性减低的情况时,积累过剩的自由基,首先对线粒体内外膜脂酸发生脂质过氧化反应,破坏膜脂层的形态结构,表现膜脂层排列松散,内膜嵴减少,其合成ATP的效率降低,这种受自由基反应诱发的结构与功能交替的损伤,是逐层次的向高级组织扩展,以致维持正常生命活动的能源(气力)不能满足需要,出现年老体弱现象。联系到中医老年性气虚证,开始也是由各脏腑先后出现生理性功能衰弱,如心气虚为脉弱歇止,心慌心悸;肺气虚为呼吸短促,咳嗽息微;肾气虚为机能活动减弱,神疲,腰膝酸软无力;脾气虚为纳少便溏,营养不良等等。由于脏腑之间或脏腑与各

组织之间是有机的联系,从整体观出发,一脏一腑的虚损,必然涉及周身的变化。但各脏腑之间的虚损有轻重之分。中医学认为其根本还是在于脾肾,所以健脾补肾有助于改善老年性气虚证。

无论是“气”或“高能物质”(ATP)的来源受到障碍,都可出现心慌气短、体弱、乏力、记忆减退和组织萎缩等现象。这可反映气虚与能量供应障碍表现症状是相同的。

三、防治老年气虚证与清除自由基 我室在探讨气血实质的课题中,曾考虑到老年性气虚证与自由基反应之间的关系。从观察延年益寿方(清宫寿桃丸)和治疗肿瘤方(补肾益脾冲剂)的作用原理时,先后发现两方及其组成的单味药都有不同程度的清除 O_2^- 和 OH^- 自由基和抑制脂质过氧化的作用。如前方对73例老年人,有改善衰老征象、增强体质的作用。后方可缓解由于化疗或放疗引起的毒副反应,患者存活率明显提高。尽管以上两方临床治疗对象不同,按中医治则都是以“补肾以滋先天,补脾以壮后天,令脾胃强健,气血丰盈,庶可寿永”。两复方中单味药多是补益脾肾、滋阴、调和气血。如枸杞子、益智仁、红人参、当归、酸枣仁、党参、白术、菟丝子、补骨脂和女贞子等。

此外,又观察灵芝注射液、没食子酸丙酯(赤芍成分——没食子酸的衍生物,亦称赤芍801)和去甲乌药碱(附子中生物碱)有清除自由基和抑制脂质过氧化反应等作用,发现它们无论在体内或体外都有较强的抗氧化能力。如将灵芝液注射到家兔腹腔内,经吸收代谢后,可增强血浆清除羟自由基的活性,这种作用对延年益寿、增强体质和治疗一些慢性疾病都是有益的。又如赤芍801的整体实验证明:对乙醇诱导大鼠急性肝脏中毒模型,可抑制脂质过氧化反应和减少肝组织中还原型谷胱甘肽(GSH)的消耗,并保持鼠肝线粒体的氧化磷酸化(ATP合成反应)的功能;超微结构也证实该化合物有保护线粒体形态免受自由基损伤的作用。在另一实验中,发现该药物有抑制由醋酸诱导小鼠腹腔毛细血管的渗透性和阻止氧自由基引起透明质酸的解聚作用。去甲乌药碱与赤芍801的清除自由基和抗炎生物活性极为类似,尽管这两种化合物分子结构差异较大,在它们分子中都含有还原性的邻羟基,推测这是两者药理作用的共同基础,赤芍和附子是常用于治疗风寒湿痹症的中药,上述作用是符合中医学治则的。

中药复方或单味药的成分复杂,它们和天然植物药一样含有植物甾醇类、黄酮类、鞣质类、酚类、醌类

和维生素类等,各成分的结构不同,含量不等,所以抗氧化活力悬殊很大。长期来,一直沿用砂锅或瓦罐煎煮中药,用蜡壳封存蜜丸药,这种传统经验是有科学性的,可防止抗氧化成分被金属离子或空气中氧分子破坏。常由于复方或单味药受着剂型或剂量的限制,不能与纯化的抗氧化剂药物(如维生素E和C,谷胱甘肽等)比较临床疗效强度。中药含有还原性物质种类繁多,为适应机体内环境的生理特性要求,药物成分必须是吻合体内自由基的氧化—还原电位动势,才能发挥其清除自由基的作用。因此,进一步了解补益脾肾中药成分的氧化还原性能,对阐明防治老年气虚证和自由基反应可提供有意义的资料。

从实验结果仅说明,防治老年气虚证和清除自由基是有关系的。至于临床药理学研究是否也符合上述规律,目前尚未见到有关的文献报道。临床应用清除自由基药物验证防治老年性疾病和延缓衰老的效果,需要经过长期服药观察,短期内难以从生化指标或改善症状获得准确的结果。机体自身也含有清除和抑制自由基反应的能力,包括抗氧化酶类(如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶和过氧化物酶等)和抗氧化物质(如维生素E、维生素C、辅酶Q、含巯基的谷胱甘肽和半胱氨酸等)。它们具

有不同程度和不同方式清除自由基的作用。长期从食物或药品补充抗氧化物质,对氧代谢产物有解毒作用,并减少生物大分子物质的破坏,对保护机体正常机能和延缓老化等都是有益的。

四、小 结 补肾益脾扶正培本治则已应用于治疗多种疾病,即异病同治。因为许多疾病都是与自由基反应有关系的。在药理实验中,需要选择不同化学药品塑造病理模型。如四氧嘧啶诱发糖尿病;乙酰苯肼诱发溶血性贫血;四氯化碳诱发脂肪肝;苯并芘类或电离辐射诱发肿瘤动物等等。尽管这些诱导药物和方式不同,损伤的靶组织不同,病理模型不同,但它们的病因都是通过自由基反应诱发上述病理模型。按近代医学观点居多是对症治疗,而中医则从整体观出发,强调脏腑的内在联系,辨证论治,探求病机共性以补肾生精、益元强壮进行治疗。

综上所述,体内自由基反应可引起衰老和一些老年性气虚疾病。中医理论认为肾虚脾弱是促进衰老气虚证的首要因素。临床实践中补脾益肾、扶正培本治则对延缓衰老、治疗虚弱疾病都是有效的。本文从中药生化药理学的理论与实践,尝试讨论老年性气虚证与自由基反应的关系。其中一些内容必然存在着片面和牵强的观点,希望读者指正。

气功对老年人红细胞 酵解活力的影响

福建省中医药研究所 廖承济 林顺英 许秀敏

1984年我们挑选了44例老年人,按气功锻炼时间分两组,同时设中青年健康组,以红细胞代谢葡萄糖的活力为指标,检测红细胞物质代谢水平,观察气功对老年人的细胞物质代谢的影响。

一般资料 健康组20例,男12例,女8例,年龄19~45岁。44名老年人,作气功不足3个月者28例,男10例,女18例,年龄51~74岁,为老年组;作气功3个月以上者16例,男11例,女5例,年龄58~70岁,为气功组。

练功方法 先采用马春的贯气法,后用马礼堂的六字诀,按顺序全套进行。训练共12周,头2周讲课为主,自练为辅,每日练1次,每次90分钟。后10周

集中训练,每日上下午各1次,每次60~90分钟。

检测方法 红细胞酵解活力测定均于上午空腹取血,快速分离洗净红细胞,以pH7.4磷酸缓冲葡萄糖为代谢物,在37℃绝氧条件下,反应60分钟,最后检测反应液中乳酸生成量为酵解强度。

结 果 健康组红细胞酵解活力为 1.131 ± 0.147 mg/gHb/h(M $\pm$ SD,下同),44例老年人为 1.024 ± 0.230 ,老年组明显低于健康组($t=2.243$, $P<0.05$)。气功组练功前酵解活力为 1.060 ± 0.250 ,练功3个月后为 1.257 ± 0.232 ,平均上升0.193, $t=2.169$, $P<0.05$,差异显著;经临床观察食欲、睡眠、腰腿痠软、舌象、脉象均有不同程度的好转。

讨 论 老年人红细胞代谢活力比中青年健康人低,通过气功锻炼、意念导引,疏通经络、调和气血,达到补不足、泻有余,调整阴阳平衡,从而提高了红细胞糖酵解强度,提示应用气功作为一项老年保健措施是有其科学基础的。

更正:本刊1987年第3期139页《传统活血化瘀药物范围》一文中,破血类药物中的土鳖虫与虻虫应为同一种药物。