

衰老的自由基学说1956年由Harman提出的，认为随着年龄增大的退行性变化是有自由基引起的组织随机毒害的结果。

正常情况下，机体内自由基的产生与清除处于动态平衡。当自由基产生增高或自由基清除减弱，过量的自由基对巨细胞的重要生物大分子化学结构产生破坏。

### ❖ 自由基的损伤作用

#### 1. 脂质过氧化和生物膜的损伤

自由基对细胞膜的损伤是作用于细胞膜及亚细胞器膜上的多聚不饱和脂肪酸，使其发生脂质过氧化反应，一方面自由基与膜上的酶或/和受体共价结合，改变膜成分的活性及其结构，另一方面膜上巯基被氧化，造成膜运动过程紊乱，导致膜流动性下降，膜脆性增加，细胞内外离子交换障碍。



## 2. 核酸的损伤

这是造成生理紊乱并加速衰老的一个重要因素。其中DNA的损伤占重要地位。最普通类型有：

- ✓无碱基位点：核苷酸尤其嘌呤上会发生N-核糖键断裂
- ✓碱基-核苷酸变更
- ✓嘧啶二聚体：双链DNA单股上相邻两个相同嘧啶碱基能形成二聚体。

## 3. 胶原蛋白的变化

胶原蛋白是结缔组织和细胞外间质的主要成分，它的溶解度随着年龄增加而降低，老年时胶原蛋白多肽链间共价交联（由赖氨酸氧化酶引起）程度增加，各种氧自由基水平升高易促使交联，进而导致结缔组织理化性质改变并影响其机能。

# 自由基老化學說

*Dr. Denham Harman,*  
*M.D., Ph.D.,*  
德翰哈門



1916年生，內布拉斯加大學醫學院教授，是一個教育者、生化學者和醫師。他思考人體生病及老化的問題，在1954年提出自由基老化學說，1995年被提名諾貝爾生理及醫學獎。

•1972年Harman又提出线粒体衰老概念



## ❖一、神经系统衰老与自由基损伤

研究发现:

❖**衰老人群的脑组织**中神经元细胞浆、星型胶质细胞中MDA的含量明显增高。MDA是脂质过氧化作用的代谢产物。

❖对**人类脑衰老模型犬**的脑组织测定结果显示，脑组织中反映蛋白质损伤的标记—羰基结构明显增加，额叶皮质中MDA的含量也增加，而谷氨酰胺合成酶及GSH则有降低。

## ❖二、循环系统衰老与自由基损伤

❖**雄性小鼠心肌**CuZn-SOD、GSHPx、CAT活性随增龄有下降趋势。

❖GSH、与心肌供能有关的柠檬酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶、乳酸脱氢酶及心肌蛋白含量呈年龄相关的降低。

❖**心肌匀浆液及线粒体**中MDA的含量在老年组小鼠中明显增加。

❖小鼠体内的氧化作用随年龄增加而增强。



### ❖ 三、生殖系统衰老与自由基损伤

❖ 对绝经妇女和未绝经妇女血清雌二醇、SOD、LPO、GSHPx的比较发现，未绝经妇女雌二醇、GSHPx水平较绝经妇女高，而LPO浓度较低。

❖ 血清雌二醇浓度和LPO水平呈负相关，和GSHPx水平呈正相关。

### ❖ 四、最高寿限（MLSP）与自由基

❖ 大量事实证明，最高寿限（MLSP）和衰老速率是物种的特征，是由基因决定的，不受外界环境因素（如致病源和营养等）的影响。

❖ 大多数被研究的哺乳动物物种，其基础代谢率（basal metabolic rate）的强度与衰老和MLSP密切相关，各种哺乳动物的总代谢能（又称寿限能life span energy potential, 缩写为LEP）是恒定的（即物种在整个生命过程中每克体重生成的总焦耳数）。说明氧的利用在一定程度上与衰老有关，物种LEP值的大小表示该物种抵抗氧的衰老效应的能力。

❖ 在哺乳动物中人类具有最大LEP，拥有最长的寿限。

## ❖ (一) 自由基对细胞膜（脂类）的破坏

- ❖ 膜内不饱和脂肪酸减少；
- ❖ 膜结构遭到破坏，使其流动性、通透性、离子转运及屏障功能受损；
- ❖ 溶酶体酶释放，线粒体膨胀、酶失活等损伤；
- ❖ 红细胞膜破裂导致溶血；
- ❖ LOOH进一步分解产生醛类，尤其是丙二醛(MDA)可作为交联剂导致分子间的交联聚合。
- ❖ 胞膜的损害则会导致细胞代谢、功能和结构的改变，后者是许多疾病的病理基础，从而可引起许多病变。

## ❖ (二) 自由基对蛋白质和酶的损害

- ❖ 直接作用于蛋白质(Pr)，与最邻近的氨基酸(AA)发生Pr过氧化；
- ❖ 通过LOOH间接作用于Pr，使多肽链断裂或与个别AA发生氧化或使Pr交联，从而使Pr的结构发生变化，导致细胞功能紊乱。



### ❖ (三) 自由基对核酸和染色体的损害

- ❖ 使DNA链断裂或碱基破坏、缺失，使核酸分子的完整性和构型受到破坏，造成遗传信息改变；
- ❖ 辐射作用于核酸环境中的水分子，使其电解产生 $\cdot\text{OH}$ 和 $\text{O}_2$ ，辐射可使DNA主链断裂、碱基降解和氢键破坏；自由基对DNA的破坏可导致染色体变异；
- ❖ 电离辐射和化学物质使受损细胞的染色体断裂。
- ❖ 辐射可使DNA主链断裂、碱基降解和氢键破坏；

### ❖ (四) 自由基对糖分子的损害

- ❖ 使核糖、脱氧核糖形成脱氢自由基，从而造成DNA主链断裂或碱基破坏；
- ❖ 使细胞膜中的糖分子羟基化，破坏细胞膜上的多糖结构，影响细胞功能的发挥；
- ❖ 通过氧化降解使多糖破坏，影响组织功能。
- ❖ 脂类、蛋白质、核酸、糖类一旦受损，生命活动将受到威胁，导致细胞受损，机体患病，如动脉粥样硬化



## ❖ 抗衰老

### ❖ 1. 抗氧化能力与衰老和寿命关系

❖ 根据实验发现，不同的哺乳动物血清的过氧化物生成量随预期寿命的增大而降低；不经温育直接测量不同哺乳动物的血清的过氧化物含量，其量与预期寿命呈强负关系。

❖ 由此说明，不同物种其抗氧化能力越强则寿命越长。

## 2. 抗衰老

生物组织总抗氧化能力是一种可代偿的**稳态**，不受个别抗氧化剂的消长的影响。

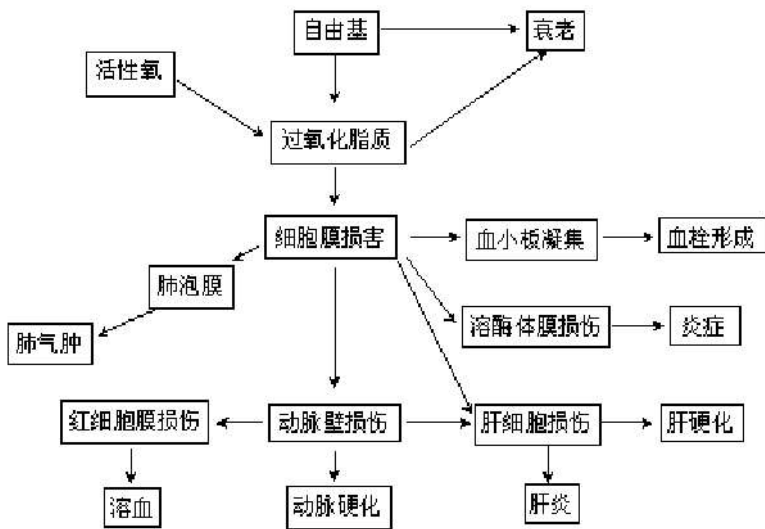
降低代谢能减缓衰老，延长寿命。

包括人类在内的许多动物总是雌性寿命较长。X染色体带有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因，该酶在生成NADPH中起关键作用。NADPH可使自由基清除剂GSH维持在还原型。



限食是延长寿命最有效的手段之一。

在保证营养下，从幼年起即减少2/3左右的食量，可明显延长哺乳动物寿命，使体重和代谢下降，肝、肾细胞体积变小，单位重量细胞数增多，每个细胞耗氧量减少，故而活性氧也变少，线粒体少受到活性氧攻击，生物膜过氧化反应减弱。



登高必自卑，行远必自迩

自由基还与不少疾病有关，比如：老年性白内障、自身免疫性疾病、缺血-重灌注损伤、精神病等有关。

## (一) 自由基与糖尿病

❖ 正常情况下，胰脏中的 $\beta$ 细胞会分泌胰岛素，帮助血液中的葡萄糖进入细胞中，转换成组织运作所需要的能量，或将多余的糖分储藏在肝，肌肉或脂肪细胞中。

❖ 一旦 $\beta$ 细胞被自由基氧化，并受自由基攻击积累到一定量时， $\beta$ 细胞即失去分泌胰岛素的能力形成糖尿病。同时，自由基能促进四氧嘧啶诱发胰岛素依赖型糖尿病。

## (二) 自由基与肺气肿

❖ 肺气肿的特点是细支气管和肺泡管被破坏、肺泡间隔面积缩小以及血液与肺之间气体交换量减少等，这些病变起因于肺巨噬细胞受到自由基侵袭，释放了蛋白水解酶类(如弹性蛋白酶)而导致对肺组织的损伤破坏。

吸烟很容易引起肺气肿，原因在于香烟烟雾诱导肺部巨噬细胞的集聚与激活，吸烟者肺支气管肺泡洗出液中的嗜中性白细胞内水解蛋白酶活性高于不吸烟者。



### ❖ (三) 自由基与眼病

❖ 老年性眼睛衰老(特别是白内障)与自由基反应有关。研究表明,老年人由于全身机体的衰老使得**眼球晶状体中自由基清除剂的含量与活性降低**,导致对自由基侵害的抵御能力下降。事实表明,白内障的起因和发展与自由基对**视网膜的损伤**导致晶状体组织的破坏有关。

角膜受自由基侵袭引起**内皮细胞破裂,细胞通透性功能出现障碍**,引起角膜水肿。自由基会对眼晶状体产生直接的损伤破坏。

### ❖ (四) 自由基与炎症

❖ 关于机体发炎的机理,有人认为局部氧量过少或某些外来物质(包括病原菌和能量)引起溶酶体酶的释放而造成细胞死亡,这些白细胞由于特殊代谢刺激物的作用而激活。自由基**一方面破坏病原菌和病变细胞**,另一方面又**进攻白细胞本身造成其大量死亡**,结果**引起溶酶体酶的大量释放**而进一步杀伤或杀死组织细胞,造成骨、软骨的破坏而导致炎症和关节炎。

有科学家认为自由基诱发关节炎的原因在于导致了**透明质酸的降解**,因为透明质酸是高粘度关节润滑液的主要成分。



## ❖ (五) 自由基与若干疾病

❖ 自由基攻击动脉血管壁和血清中的不饱和脂肪酸使之发生氧化反应而生成过氧化脂质：后者能刺激动脉壁增加粥样硬化的趋势。动脉硬化的程度与硬化斑中脂质过氧化程度呈正相关。粥样硬化症随年龄增大而增多，与老年人动脉壁不饱和脂肪酸含量高、血清中 $Fe^{2+}$ 和 $Cu^{2+}$ 含量高有直接的关系。过氧化物丙二醛促使弹性蛋白发生交联，破坏了其正常的结构与功能，其应有的弹性与水结合能力丧失，最终产生了动脉硬化症，并进一步诱发冠心病等其他心血管疾病。



❖ 大骨节病和克山病是两种分布在我国东北到西南地区的呈断带状的低硒地带的地方性疾病。前者表现为骨髓损伤、短脚畸形、身体矮小和丧夫劳动力等症状，后者表现为心肌坏死、心功能出现障碍等症状。两种疾病与体内自由基反应有密切关系。

❖ 自由基破坏脑部细胞，使和运动有关的神经传导物质多巴胺缺乏，从而造成手部不自主颤抖，肌肉麻痹、动作迟缓等临床症状。（帕金森病）