

· 综 述 ·

抗 衰 老 药 物 研 究 的 进 展

上海中医学院药理教研室 王筠默

抗衰老药物的研究,为老年医学研究中一个重要领域,年来已取得较大进展。如何使人推迟衰老,青春常在,是令人很感兴趣的问题。大部分老年医学家认为,人类自然的或先天性的遗传年龄极限为120岁。个别人有的活到140岁以上。

当前对抗衰老药的研究,主要围绕两个方面:一方面研究衰老过程、基本生理现象及其影响因素;另一方面则研究如何延迟衰老和应用抗衰老药以防止早衰。中医学认为真气(元气)是生命的原动力;真气充沛,是健康长寿的遗传因素,脾胃是后天之本,功能衰减可影响营养物质的吸收和利用,直接关系健康活力,所以有人提出抗衰老的重点在补肾补脾^[1]。学术界对衰老的原因发表过多种学说^[2],中医也早已提出阴阳平衡失调、肾虚、脾虚、肺气虚、心气虚及老年血瘀等诸多方面。衰老的发生与发展,与细胞基因代谢障碍,分裂增殖能力减退有关。而免疫功能低下,神经—内分泌调节障碍、中毒与营养元素缺乏等都可导致细胞代谢障碍。

我国对抗衰老药物的研究,具有悠久的历史和丰富的经验,近年来又获得一些新的成就和发展。

一、历史的回顾及近年的药理研究

《神农本草经》记载的365种药物中,120种上品药基本上是轻身、延年、不老、长生、补五脏,耐寒暑的补益药。从《御药院方》到明、清皇宫的宫廷用方,也都以补药为主。张仲景对正气虚弱经不起祛邪的,主张先护正气。钱乙重视肾阴虚,创制六味

地黄丸以熟地补益肾阴。李东垣认为脾胃内伤百病由生,制定补中益气汤。朱丹溪主张养阴降火,常用养阴药配清热药。薛立斋治病以补益药调理为主。张景岳认为“真阴不足”,以左归丸补益真阴;右归丸温补肾阳。不论阴虚、阳虚、气虚、血虚,都可导致早衰,故抗衰老重要措施之一即用补益药以纠正虚证。姚氏分析了《本草纲目》中耐老、延寿中药177种,其中补肾药占较大比例;统计13部方书中126方,其中温补肾阳方87首,故认为抗衰老应以温肾阳、填精血为主^[3]。

补虚扶正,增强抗病能力,延迟衰老的药理,主要有以下几个方面^[4-8]:

1. 调节神经系统的功能紊乱:虚证患者的神经系统一般处于低落和紊乱状态。

2. 提高机体的应激能力,靠神经体液和免疫系统来调节,籍以恢复。如人参的抗应激和适应原样作用。

3. 调节环核苷酸系 CAMP/CGMP

如细胞癌变时,CAMP含量减少,CAMP/CGMP比值下降,给人参、黄芪、茯苓、大枣等可提高CAMP水平。

4. 改善机体的能量代谢

阴虚时核酸合成率下降,能量代谢降低,机体营养状况不良。助阳药可使阳虚动物肝、脾核酸含量上升;据报道淫羊藿,肉苁蓉合剂,可能含有激活核苷酸还原酶的活性成分最终促使DNA的生物合成^[10A·B]。滋阴药能使阴虚动物在肝脾核酸升高时使之下降;降低时使之升高。补气健脾药可促进骨髓细胞DNA、蛋白质合成。补益药所含各

种微量元素及营养成分，也对代谢过程发生重要影响。

5. 提高内分泌系统的调节功能

肾虚病人在下丘脑——垂体——肾上腺皮质轴、甲状腺轴、性腺轴上，都表现不同程度的功能紊乱，补益药有的通过神经系统调节内分泌功能；有的对内分泌系统直接作用；也有的补益药含有激素样作用的物质。

6. 增强或调节免疫功能

衰老或阴阳失调，可出现免疫功能的过高或偏低。抗衰老药可增强免疫功能，如人参可明显提高网状内皮系统的吞噬功能；IgA可因应用玉屏风散而升高；鳖甲、元参、麦冬可使抗体存在时间延长。

7. 其他作用：抗衰老药可提高心血管系统的功能，强心、升压、改善微循环，纠正循环血量的不足；改善泌尿系功能，利尿，增加肾血流量；改善或促进造血功能；改善呼吸代偿功能，减轻痰、咳、喘症状；调节消化功能紊乱，消除或减轻消化器的器质性病变等。

二、纠正阴阳失调，防治肾虚以抗衰老

《素问·生气通天论》说：“阴平阳秘，精神乃治；阴阳离决，精气乃绝。”中医认为机体衰老与衰亡的根本原因是阴阳失调或“离决”。由外邪、内伤、六淫七情可致阴阳偏衰偏亢。肾阳虚时，下丘脑功能明显紊乱，老年人在内分泌轴上也普遍存在功能紊乱，老年人甲状腺轴和性腺轴功能紊乱，与肾阳虚证基本相似^[11]。抗衰老药中较常用的补肾阳药如鹿茸、巴戟天、肉苁蓉、仙茅、仙灵脾等，在很大程度上可纠正下丘脑——垂体及其靶腺轴上的功能紊乱。助阳药与滋阴药纠正阴阳失调防止衰老，可能通过以下机制：

1. 促进免疫增强抗病能力

温阳药(附子、肉桂、淫羊藿、肉苁蓉)煎剂对阳虚动物体液和细胞免疫功能，均有增强作用。淫羊藿黄酮、肉苁蓉提取物能使

阳虚小鼠低下的体液免疫功能趋于正常，还可促进阳虚小鼠淋巴细胞转化^[12]。肾气虚免疫功能降低，是导致衰老的重要原因。补肾药能提高或调节免疫功能，改善内分泌失调，故可抗老延寿。

补气药人参、黄芪、白术等增强网状内皮系统的吞噬功能，促进抗体生成及淋巴细胞转化；人参、灵芝等增加T细胞数量，提高细胞免疫力；黄芪提高体液免疫力；人参刺激豚鼠血经补体的生成。人参皂甙和人参多糖对小鼠的体液免疫和细胞免疫均有刺激作用，可使网状内皮系统吞噬功能增强，促进抗体生成，增加血清免疫球蛋白IgG、IgM、IgA的含量。人参可促进³H-TDR掺入被激活的淋巴细胞作用^[13-14]；黄芪注射液可提高慢支患者IgM、IgG、IgA，促进小鼠肺巨噬细胞的吞噬作用^[15]。

补血药可刺激淋巴细胞转化和抗体生成，使人体IgA增加，如首乌等能提高体液免疫。

滋阴药促进抗体生成及淋巴细胞转化，防治白细胞减少。

助阳药刺激网状内皮系统吞噬功能，促进抗体生成及淋巴细胞转化，并拮抗环磷酸胺所致小鼠白细胞降低。淫羊藿提高细胞免疫；肉桂、仙茅、菟丝子、淫羊藿等能使抗体形成时间延长。

研究指出：四君子汤及其组成药党参、白术、茯苓均有明显提高小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的作用，以党参为最^[16]。用四君子汤两周，对胸腺萎缩小鼠胸腺组织中核酸含量和外周血中T淋巴细胞百分比降低，均有所改善^[17]。有人用黄芪、女贞子水提液实验，证明在体外能明显增强植物血球凝素(PHA)、刀豆球蛋白A(Con A)和美州商陆有丝分裂原(PWM)引起的淋巴细胞增殖，还可显著增强异种淋巴细胞引起的大鼠局部移植物的抗宿主反应，并认为其所以增强免

疫功能,至少部分通过消除或减弱抑制性T细胞的凭用所致^[18]。此外,四物汤、四君子汤、六味地黄汤及参附汤,均能明显促进淋巴细胞转化、活性玫瑰花结形成,刺激细胞免疫及抗体生成。

2. 调节内分泌系统功能

① 对下丘脑——垂体——肾上腺皮质的作用。如人参^[19-20]、三七、附子、何首乌、巴戟肉等能明显兴奋肾上腺皮质功能。杜仲也能兴奋垂体——肾上腺皮质系统^[21]。

② 补肾药的促性激素样作用刺激性机能,加速幼龄动物的性成熟。年老肾虚时的性功能减退得以改善。如人参、鹿茸、补骨脂、刺五加、淫羊藿等可促进性机能。补肾药(附子加熟地)能使切除肾上腺、甲状腺的大鼠卵巢重量减轻及卵巢内绒毛膜促性腺激素/黄体生成素(HCG/LH)受体功能降低,得以纠正^[22]。补肾方(附子、熟地、菟丝子、巴戟天、肉苁蓉、淫羊藿等),能使大鼠垂体前叶、卵巢、子宫重量,比对照组明显增加^[23]。淫羊藿、蛇床子、海龙、蛤蚧等兴奋性腺功能,蛤蚧有性激素样作用及抗应激及免疫增强作用^[24]。至宝三鞭丸即具有此种作用^[25]。

③ 对甲状腺:老年人的血清总 T_3 值显著降低, T_4 值显著低于正常青年人,说明老人的下丘脑——垂体——甲状腺轴功能明显减退。大剂量的人参可提高甲状腺功能。

3. 抑制老化相关酶,防止老年褐色质沉积

如续断、人参含维生素E类似物,可净化自由基及控制褐色质形成,有抗氧化作用以防止衰老。随着年龄的增长,人体抗氧化活性减低,清宫寿桃丸可降低血浆过氧化脂质,具有抗氧化活性^[26]。

在长期应用中中小剂量激素患者,后期出现的阳虚,以配合温肾阳药为好^[27];短程大剂量激素往往出现阴虚内热,同时服用滋肾阴药,尤以知母为好。知母菝葜皂甙元对

NA^+ 、 K^+ -ATP酶有抑制效应,这有助于对滋阴泻火的理解^[28]。

4. 延长寿命及强壮作用:

黄芪能使家蚕各期寿令及总寿令明显延长^[29],鹿茸精治疗肾虚泄泻而显示强壮作用^[30]。首乌,补骨脂、黄芪和延年益寿汤能增加机体活力,减少死亡,使动物自然寿命延长^[31],黄精,补骨脂、党参、玉竹、肉苁蓉等均有抗家蚕衰老作用^[32]。

三、调治脾虚以抗衰老

根据“肾为先天之本、脾为后天之本”的观点,前面已谈过补肾以抗衰老,此再讨论益气健脾以延天年。因为老年人的脾虚,往往是气阴并衰,多挟痰湿、血瘀或兼外感,故宜辩证论治。健脾益胃药有人参、党参、茯苓、白术、山药、扁豆等;复方有八珍糕、理脾糕、茯苓饼、茯苓散,养元散、资生丸、仙术汤等。西苑医院等按清代宫廷方制成“清宫八仙糕”(茯苓、莲子、芡实、薏仁等)以治疗老年脾虚,可改善脾虚症状,增强消化吸收功能,提高血清胡萝卜素含量,且有改善衰老作用^[20]。上海中医医院设计的健脾I号(党参、黄芪、白术、甘草等),经研究发现各单味药对肠管自发活动有明显的抑制作用,可拮抗乙酰胆碱和氯化钡引起的肠段痉挛,全方醇提取液对在体家兔肠管的抑制作用,与其对离体肠的作用相同。尚有减慢小鼠肠推进率趋势。与临床疗效联系,认为健脾I号对脾虚病人胆碱能神经亢进、消化道排空速度增快以及消化不良而引起的腹泻,有一定作用^[33]。由于脾虚病人小肠排空过快,影响食物的消化吸收、致使机体获得营养发生障碍,导致营养不良,补脾之后得以改善。

关于脾虚的本质,曾从几方面进行了研究。利用木糖排泄率测定,发现老年人脾虚时小肠吸收功能显著减弱^[34];反映胰外分泌功能的胰功肽试验,证明老年人胰脏分泌

消化酶的功能减退,从而显示整个消化系统功能衰减。又脾虚的发生与发展,也常与饮食失节、慢性腹泻有关。实验室曾用苦寒泻下药以伤及脾胃的方法,复制出脾虚模型。也有人根据饮食失节,饥饱无度、过食肥甘等损伤脾胃的理论进行造型。

在动物除出现脾气虚的症状外,尚可见明显的阳虚。使用健脾益气、温中助阳的药物,如黄芪、人参、白术、茯苓、陈皮、附子、甘草等,疗效显著^[36]。四君子汤可使气虚模型胸腺恢复增殖,免疫功能提高和核酸含量增加^[36-37]。茯苓汤对脾虚患者体外淋巴细胞转换及免疫功能提高^[38]。

老年脾虚病人物质代谢功能明显降低,从而加速了衰老进程。中药能促进物质代谢,调节蛋白质、糖类和脂质代谢失常,改善人体代谢具有明显作用的,将会直接或间接地从不同渠道发挥抗衰老作用。

1. 促进核酸与蛋白质合成代谢

机体衰老时,蛋白质合成能力降低,脱氧核糖核酸(DNA)修复率下降。实验证明:人参及人参皂甙可促进RNA、DNA及蛋白质的合成;灵芝多糖D₀促进肝脏和骨髓细胞蛋白质的合成;三七及其皂甙也对正常及肝损伤小鼠的肝DNA、肝及血清中蛋白质合成显示促进作用。五味子、白术、黄芪、枸杞子、刺五加等也有类似作用。冬虫夏草可增加脾脏重量及加速脾脏RNA和蛋白质更新的速度^[41]。黄芪、大枣可使营养不良病人血浆蛋白回升。黄芪还能使³H亮氨酸,掺入肝脏和血清蛋白的速率增加^[39],再生肝的DNA含量明显增多^[40]。

2. 调整糖代谢的紊乱

人参、地黄、枸杞、山萸肉、玉泉丸、六味地黄丸、八味丸、人参加白虎汤等均能影响糖的代谢,减轻糖尿病症状。

3. 调节脂质代谢

人参、黄精、何首乌等能明显降低血清

胆固醇。人参还可降低甘油三酯、促进磷脂合成及脂肪分解代谢。灵芝可延缓动脉粥样硬化斑块的形成。

四、防治心气虚与抗衰老

心气虚患者,多见心悸、气短、胸闷,脉结代,舌质淡等,常用人参、黄芪、茯苓、灸草、心阳不足除见上述症状外,兼有冷汗、浮肿、脉微细、四肢不温等,常用附子、肉桂、仙灵脾等。心血不足者多呈健忘、失眠、多梦、精神不宁、脉濡细数等,常用酸枣仁、柏子仁、当归、桂圆肉等。心阴不足者除有心血不足症状外,尚有烦躁易怒;手足心热,舌质红等,则治以生地、元参、麦冬、西洋参等。心窍不通或痰迷心窍,常见精神恍惚,思维迟钝、痴呆等,常用茯神、远志、菖蒲、郁金、陈皮、半夏等^[17]。由上所述,可见心气虚包括了中枢神经系统、心血管系统和造血系统等有关疾病。

1. 调节中枢神经系统兴奋和抑制过程的

平衡:使兴奋过程灵活,抑制过程趋于集中,分化更加完全,消除疲劳,提高劳动效率和生命活力,如人参、五味子、刺五加等可调节神经系统功能。又老人记忆随年龄增长而衰退,听力、短时图形记忆力和近视力,愈老愈差,手颤也愈明显^[4],平衡功能减退^[6],故需要调整中枢神经功能,延缓神经细胞的衰老。老年人大脑功能减退,记忆力差,反应迟钝,集中紊乱及衰老性激动等,都可因服用人参得以改善。人参用后记忆力增强,体力增加,食欲改善,CAMP增高。实验结果也显示改善生物衰老现象^[42]。

老人智力减退与精神障碍,往往与脑局部血流减少和脑摄氧量减弱有关。由于脑缺血而影响大脑功能,且因脑神经细胞老年色素脂褐质的逐年加多而沉积,也促使智力衰退。一种含有人参、北芪、灵芝、维生素E而组成的复方,据报可增强记忆、体力、耐

寒力及减少家绳脑中脂褐质的形成, 临床可见脑电图改善等^[43]。

2. 影响心血管系统的功能

(1) 强心、改善心衰

老年人左心室射血时间缩短, 可能与心搏出量减少有关。动脉壁硬化, 外周阻力增大, 主动脉搏动减弱, 左室后壁活动幅度减弱, 心搏出量减少, 可能象征着“心气始衰”。温里药附子可增强心肌收缩, 增加动脉血流量、降低血管阻力而表现强心作用^[44]、中药强心升压药还有铃兰、福寿草、蟾酥、生脉散及人参四逆汤等。参芪合用对缺氧老龄小鼠的心脏有保护作用, 可调节磷酸化酶活性, 适应环境改变^[46]。

(2) 抗心律不齐药: 有苦参、灵芝、常山、槲寄生、炙甘草汤、益气温阳活血方等。

(3) 抗高血压中药: 有杜仲、臭梧桐、野菊花、猪毛菜、夏枯草、罗布麻等。

(4) 升血压抗休克药: 有枳实、青皮、参附汤、生脉液及参麦注射液等。

(5) 改善微循环的中药, 单用益气药(党参、黄芪、黄精等量)即有作用; 如合并活血药(丹参、赤芍、郁金等量), 作用更好; 可纠正实验性微循环障碍^[46]。

3. 刺激骨髓造血功能

人参、党参、黄芪、当归、阿胶、地黄、首乌、芍药、鹿茸、红枣、山萸肉、女贞子等可改善或促进造血功能。菟丝子饮及十四味建中汤治疗再障, 其中白术、茯苓、女贞子可促进红系造血祖细胞生长^[47]。人参能增加红细胞 2, 3-二磷酸甘油浓度, 降低血红蛋白对氧的亲合力^[48], 也能促进骨髓细胞有丝分裂^[48-50]。

五、活血化瘀药的抗衰老作用

胸痹、心痛、脱疽、瘀痕积聚等血瘀症, 是老年人的多发病、常见病。一般存在循环减退、需进行甲皱微循环检查, 定期观察血液粘度及血小板活血和聚集性^[4]。临床

上采用活血化瘀治则以治疗冠心病、心绞痛、脑血栓形成、血栓闭塞性脉管炎、硬皮病、癍痕痞痞等。活血化瘀药能扩张血管, 解除血管痉挛, 增加血流量; 改善微循环; 调节内脏及平滑肌的兴奋性; 营养并改善神经系统的功能; 促进增生或变性的结缔组织复原; 消散炎症浸润等, 从而改善血流动力学及血液流变学, 并能抗血栓形成。

抗冠心病心绞痛药, 有丹参、川芎、赤芍、红花、桑寄生、益母草及冠心苏合丸、冠心Ⅱ号方、苏冰滴丸、复方丹参注射液、益心丸、环心丹、麝香保心丸等。又如活血Ⅱ号方治疗老年性脑血栓形成; 活血化瘀治疗老年中风, 软坚通脉饮治疗下肢血栓闭塞, 宫外孕Ⅱ号治疗宫外孕等, 均有一定疗效。

六、扶正固本与抗衰老药

扶正固本药可通过增强机体非特异性免疫功能, 改善机体应激状态, 纠正内环境紊乱, 调整各个系统的动态平衡, 加强对外在理化因素及生物学因素损害的适应及拮抗性, 以发挥抗衰老作用。扶正固本方药应具备药性平和、无毒、能调整人体多种生理功能, 治疗多种虚证的作用, 有扶助正气、调整阴阳、却病延年之效, 古方有长生不老丹、七宝美髯酒、延龄固本丸、八仙长寿丸等。新方有扶正培本丸、青春宝等。

扶正固本方除具有补益作用外, 还可加强机体对毒物的分解和解毒, 如人参、刺五加适当剂量, 可刺激肝脏乙醛脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶的活性。人参可降低 CCl_4 引起的 SGPT 升高, 对肝微粒体 P-450 具诱导作用, 以增强肝脏解毒功能。灵芝、五味子、枸杞、云芝、冬虫夏草等也有保肝作用。

七、结束语

中医的抗衰老理论是协调阴阳、保肾藏精、补脾益胃、养正祛邪。根据上述理论, 从

六个方面阐述抗衰老药近年来研究的概况和进展。内容从增加免疫功能,调整内分泌活动,调节神经功能,增强肌力,改善体质,防止老年褐色质沉积,防止脑细胞退化性变,改善大脑智力活动,防治心血管系疾病,促进消化吸收、物质代谢及造血功能等诸多方面,介绍中药研究的成就。最后还要说明:药补药疗只是抗衰老措施的一个部分。最重要的还要饮食有节,生活规律,劳逸适度,身心愉快,经常进行适合各人情况的体育锻炼,保持精神卫生,选择良好的居住环境,注意有益健康的气象条件,采取综合措施,以达到预防衰老、推迟衰老、延年益寿的愿望。

参 考 文 献

- [1] 李兴民:浙江中医杂志(5):204,1982
- [2] 庄有才:药学通报(7):35,1983
- [3] 姚培发等:上海中医药杂志(6):2,1982
- [4] 周文泉等:全国抗衰老药物研究会议资料,1983
- [5] 杨志仁:全国抗衰老药物研究会议资料,1983
- [6] 翁维良等:中西医结合杂志(4):229,1983
- [7] 翁维良:全国抗衰老药物研究会议资料,1983
- [8] 朱志明:新中医(1):55,1983
- [9] 陈泉生:中成药研究(7):1,1983
- [10] A、刘春生等:中医杂志26(2):65,1985B、杨恒昌等:中草药3(2):26,1984
- [11] 沈自尹:北京中医学院学报(4):35,1984
- [12] 耿排力等:中医杂志(3):61,1983
- [13] 宫斌等:中草药15(1):23,1984
- [14] 鲍涛:中西医结合杂志4(3):172,1984
- [15] 山西医学院气管炎研究室:山西医药杂志9(4):5,1980
- [16] 胡祖光等:中西医结合杂志(6):363,1984
- [17] 李秋莲:中西医结合杂志(6):366,1984
- [18] 孙燕等:中华微生物和免疫学杂志(4):211,1983
- [19] 余敏:中成药研究(2):27,1984
- [20] 程秀娟等:中国药理学报7(1):6,1986
- [21] 徐诗伦等:中草药13(6):24,1982,14(8):27,1983
- [22] 李炳如等:中西医结合杂志(4):227,1984
- [23] 李炳如等:中医杂志(7):63,1984
- [24] 陈一等:中草药16(5):33,1985
- [25] 上海内分泌研究所:烟台中药厂至宝三鞭丸鉴定会资料,1983
- [26] 陈可冀等:传统老年医学研究论文集第二辑P1,1984
- [27] 沈自尹等:中西医结合杂志(4):199,1983
- [28] 陈锐群等:中西医结合杂志(4):235,1983
- [29] 余敏:中药通报10(6):41,1985
- [30] 张桂宝:广东医学(2):22,1985
- [31] 曾育生等:老年医学杂志2(1):1,1982
- [32] 项平:辽宁中医杂志(3):44,1982
- [33] 王筠默等:中成药研究(5):19,1983
- [34] 张文高等:中西医结合杂志(4):231,1983
- [35] 黄炳山等:中西医结合杂志(5):295,1983
- [36] 周梦圣等:辽宁中医杂志8(3):36,1984
- [37] 杨秋莲等:中西医结合杂志4(6):366,1984
- [38] 许昌照等:南京中医学院学报(2):133,1985
- [39] 刘杰等:中草药12(6):5,1981
- [40] 张银娣等:药理学报19(8):619,1984
- [41] 戴其中等:中草药(5):29,1983
- [42] 霍玉书等:中华老年医学杂志(2):107,1983
- [43] 翁明翰:老年学杂志(2):9,1983
- [44] 周云鹏等:中草药(6):29,1983
- [45] 孙承琳等:北京中医学院学报(4):38,1981
- [46] 齐鸣等:中医杂志(12):65,1984
- [47] 谢仁敷等:中药通报(6):35,1983
- [48] 高崇顺等:中药通报8(1):32,1983
- [49] 温淑荣等:北京中医学院学报15(1):12,1983
- [50] 徐萃华等:中药通报10(5):40,1985