

环境与遗传因素交互作用对老龄健康的影响*

——相关前期研究综述

曾毅^{①②} 程令国^③ 阮荣平^④ 陈华帅^{②⑤} 李建新^⑥ 张风雨^⑦ 陶伟^⑧ 顾军^⑧ 田小利^⑨



摘要:综述了环境与遗传交互作用对老龄健康影响的文献和国际研究进展,概述三个相关前期研究案例:FOXO 基因类型与高龄老人 60 岁左右和当前喝茶的交互作用显著影响高龄老人健康,携带 FOXO 基因者喝茶对认知功能改善作用比不携带 FOXO 基因者显著要大;ADRB2-rs1042718 或 ADRB2-rs1042719 基因类型与经常锻炼和参加社会休闲活动的交互作用对高龄老人认知功能和自评健康有显著改善;APOE4 基因与生活重压交互作用会显著诱发老人自评健康差。根据研究分析结论,建议在保护个人隐私前提下,充分考虑环境因素与基因类型交互作用,实行有的放矢的健康干预方案,可能大大提高老龄健康干预效益。

关键词:老龄健康, 环境与遗传交互作用, 健康干预, 生活重压, 基因类型

中图分类号:R-05 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2014)09-0001-07

Effects of Interactions between Environmental and Genetic Factors on Health Aging: A Review on the Relevant Prior Research
ZENG Yi, CHENG Ling-guo, RUAN Rong-ping, et al. Center for Healthy Aging and Development Studies, National School of Development, Peking University, Beijing 100871, China

Abstract: This paper presents a summarized review of the literature and international research program progress about investigations of effects of interactions between environmental and genetic factors (GxE) on health aging. We also briefly review three of our prior researches in this field, including: Interactions between carrying the FOXO genotypes and tea drinking around age 60 or at present were significantly associated with lower risk of cognitive disability at advanced ages; Interactions between carrying the minor allele rs1042718 or rs1042719 of ADRB2 gene and regular exercise or social-leisure activities predicted significantly increased cognitive function and the likelihood of self-reporting good health at advanced ages; Interactions between carrying the APOE4 genotype and the life stress factors significantly increased the risk of poor self-rated health among older adults. Our review and analysis imply that health promotion and intervention programs considering individuals' genetic profiles as well as the GxE effects, with appropriate protection of privacy/confidentiality, would yield increased benefits and reduced costs to the programs and their participants.

Key Words: healthy aging, gene-environment interaction (GxE), personalized health intervention, life stress, genotype

有研究表明,我国 65 岁及以上老人将从 2010 年

1.19 亿(占总人口 8.9%)增加到 2050 年 3.6 亿(占总人口 25.6%),最需照料的 80 岁以上高龄老人将从 2010 年 2 000 万迅猛增加到 2050 年 1.2 亿。我国老年人口年均增速是西方大国的 2 倍以上^[1-2]。社会经济发展将使越来越多老人寿命延长。但是,如果老人健康水平得不到显著改善,必将导致个人家庭生活质量和国家社会负担上升。显然,深入研究外因(即社会经济、行为、营养、社区等社会经济与自然条件,以下简称“环境”)和内因(遗传),以及内、外因交互作用对老年健康的影响;并针对各种内因,提出有的放矢的外因干预措施,以改善老年健康,提高健康干预效益;这比单纯地被动治疗疾病更具深远意义,有利于百姓民生,也符合当前国家的重大需求^[3]。本文将围绕这一主题简要回顾现有文献和国际前沿进展,并以本研究团队的相关前期研究为例,进行综述分析讨论。

1 环境与遗传因素交互作用对老龄健康影响的跨学科研究综述

1.1 环境外因与遗传内因交互作用影响老龄健康

* 基金项目:国家自然科学基金重点项目“关于改善老龄健康保障机制和科学管理效益的研究”,项目编号:71233001;国家重点基础研究项目“血管衰老及相关疾病的生物学基础”,项目编号:2013CB530700;NIA/NIH “Determinants of Healthy Longevity in China”,项目编号:R01 AG023627

- ①北京大学国家发展研究院健康老龄与发展研究中心 北京 100871
②Center for the Study of Aging and Human Development, Medical School of Duke University Durham 27710
③上海财经大学高等研究院 上海 200083
④中国人民大学农业与农村发展学院 北京 100872
⑤湘潭大学商学院 湖南湘潭 411105
⑥北京大学社会学系 北京 100871
⑦Division of Clinical Sciences, Lieber Institute for Brain Development, Johns Hopkins University Baltimore 21205
⑧北京大学生命科学学院 北京 100871
⑨北京大学分子医学研究所人类群体遗传学研究室 北京 100871

人们的健康状况在很大程度上由环境与遗传因素的交互作用决定。这里所说的“交互作用”，是指携带某一基因类型对健康的影响对处于不同环境的人显著不同，或指环境因素对健康的影响在携带或不携带某一基因类型的人群中显著不同^[4]。在同样的环境下，基因的多态性会使人中的个体产生不同的反应，从而造成健康状况的不同；在不同的环境条件下，由于表观遗传(epigenetics)的作用，很多基因的表达方式会发生变化，其作用被加强或被削弱，从而导致或抑制疾病，或影响人的免疫和其他生理功能，进而影响健康。例如，携带载脂蛋白 E(Apolipoprotein E, ApoE)4 基因且日常食用高脂肪、高胆固醇食物的人群患心血管疾病比例大大高于同样携带 ApoE4 基因但日常食用低脂肪、低胆固醇食物的人群^[5]。有的基因对老龄健康的影响因性别差异而不同，即基因与性别存在交互作用影响^[6]。Robitaille 等^[7]研究发现，当对 II 型糖尿病的风险人群采取节食与控制体重等干预措施 3 年以后，PPAR- γ 2 基因为 Ala 类型人群的患病风险相对 Pro 类型人群而言大幅下降，从而说明节食及控制体重对降低 Ala 类型老人患 II 型糖尿病的风险比对 Pro 类型老人更为有效。而 Lindi 等^[8]发现，这种“基因—营养”的交互作用受到是否参加体育锻炼的影响，如果能积极参加体育锻炼，节食与控制体重等环境干预措施对降低基因类型为 Ala 的老人患 II 型糖尿病风险的效果会显著提升。研究表明，如果携带 NAT2 基因类型的老人吸烟，患膀胱癌的风险会比不携带这一基因类型的吸烟人群患膀胱癌的风险显著增大。环境、行为(如饮食营养、吸烟饮酒)可影响基因表达，而这些影响难以用基因突变来解释。近年来，随着表观遗传学研究的逐渐深入，人们认识到社会行为、环境因素可通过 DNA 甲基化和组蛋白修饰(两种重要的表观遗传修饰方式)调控基因表达和功能^[9]。一个经典的例子是同卵双胞胎的基因构成非常相似，早期他(她)们的全基因 DNA 甲基化和组蛋白修饰图谱非常相似，但随着年龄的增长，在环境的作用下，这些图谱发生剧烈的变化，导致双胞胎所患疾病的类型和寿命有着很大的差别^[10]。改善生活方式和增加合理营养可调控基因的修复，还可对基因的表现遗传特征进行修饰，进而对老龄健康与寿命产生重要影响。

1.2 研究环境和遗传因素交互作用可有效提高老龄健康干预方案效益

上述文献研究表明，环境因素(如体育锻炼、饮食营养、吸烟饮酒)可影响基因表达及其功能，改善生活方式和营养结构可调控基因的修复和功能，进而对老龄健康与寿命产生重要影响。因此，必须跨学科深入分析评估环境与遗传因素的交互作用对老龄健康的影响。换言之，只有探讨如何通过环境外因来调动或抑制遗传内因的积极或消极作用，才能得出正确的结论，并提出有效

的老年疾病预防和健康保障社会经济、行为营养对策和方案^[3]。例如，本研究团队前期研究法论表明，生活重压在携带 APOE4 基因类型的人群中对老龄健康的负面影响比在不携带 APOE4 基因类型人群中的影响要大得多(下文将详述)。那么，对于携带 APOE4 基因类型的人群采取消除或缓解因生活重压所造成精神压力的特别措施，则可能显著提高健康干预方案的效益。

1.3 国际相关研究计划和项目的新进展

国际科学界已认识到对环境和遗传因素交互作用进行跨学科研究在提高健康干预效益方面有重大意义。因此，发达国家高度重视这一领域的研究。例如，美国科学院于 2004 年成立“社会行为和遗传因素交互作用对健康影响评估委员会”，2006 年正式发布报告，建议切实加强这一领域跨学科研究^[4]。美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)2006 年宣布投入 1.6 亿美元资助“基因与环境启动计划(2007—2010)”。NIH 2008 年在基础、应用和成果推广三大领域同时发布题为“环境和遗传因素交互作用对健康影响”研究项目招标公告。NIH 美国国立老龄化研究所(National Institution Aging, NIA)2011 年宣布投入巨资，对美国“健康与退休”跟踪调查 20 000 人样本进行全基因组扫描，组织开展关于社会行为与遗传因素交互作用影响老龄健康的研究。NIA 行为与社会研究部主任 Richard Suzman 博士在 NIH 网站和媒体宣称：“在跟踪调查数据库中增加基因数据，有可能引发行为与社会科学的革命。”欧盟科研和创新计划 2013 年 12 月发布题为“个体化健康与照料(personalized health and care)”研究方向招标，强调遗传与社会行为交互作用影响老龄健康途径和机制及个体化健康干预创新研究，资助总额为 3.03 亿欧元。

NIH 下属的国立人类基因组研究院设立了一个名为 PhenX Toolkit 的长期研究项目，在与人类健康有关的 21 个领域中，每一领域均选定 15 个在世界范围内经较多研究证实、广泛适用、得到普遍认可的健康和社会经济、行为、营养、环境等影响因素变量指标，将共计 315 个指标数据收集的调查问卷设计和相关论证，详细发布在可供免费阅读和下载的网站(www.phenxtoolkit.org)，以便所有从事与健康和社会经济、行为、营养等环境影响因素，以及人类遗传基因相关工作的研究人员应用，从而加强环境与遗传因素交互作用的跨学科研究的可比性和可行性。

国际上关于环境与遗传影响因素交互作用对老年健康影响的跨学科研究进展迅速，已经成为社会学、经济学、行为科学、管理学等学科快速发展的创新研究增长点。例如，最近几年研究环境与遗传因素交互作用对健康影响的文献不断涌现，越来越受到重视。Fletcher 和 Lehrer^[11]利用 DAT1、DRD2、DRD4 等基因作为健

康的工具变量,以解决健康经济计量分析中的内生性问题;该论文荣获“Victor R. Fuchs Award”学术奖,获奖理由是“该论文开辟了健康经济学及其政策研究的一个潜在的新领域”。

2 相关前期研究概述

作为相关前期研究案例简介,下面概述本研究团队(北京大学“中国老年健康影响因素研究”交叉学科研究团队)在环境与遗传因素交互作用对老龄健康影响分析所取得的一些进展(包括三个研究案例的文献背景、主要实证分析结果和讨论要点等)。

2.1 FOXO 基因与饮茶交互作用显著影响高龄老人认知功能

研究发现,FOXO3A 与夏威夷日裔美国人^[12]、意大利人^[13]、德籍犹太人、加利福尼亚人和新英格兰人^[14]以及德国人^[15]的长寿显著相关。本研究团队的前期研究表明,FOXO1A 和 FOXO3A 与中国汉族人群长寿显著相关^[16-17]。而饮茶可以改善健康,降低诸如中风^[18]和抑郁^[19]等疾病的发病率;饮茶可以改善认知功能^[20-22]。本研究团队近期发表的两篇文章表明,在中国 80 岁以上高龄老人中,饮茶与认知功能改善^[21]和死亡率^[23]降低有显著的相关关系。

基于老鼠模型实验,Belguise 等^[24]发现,摄取绿茶中的 EGCG 可以激活 FOXO3A 基因表达,这反过来诱发了雌激素受体 α (ER- α)表达,改变了乳腺癌细胞的侵袭性表型。有研究发现,绿茶中的 EGCG 可以模仿胰岛素对转录因子 FOXO1A 的作用而诱发细胞应答。Caeron 等^[25]识别出了三种红茶茶黄素和茶红素可以模仿作用于哺乳类动物体内的 FOXO1A 和 PEPCK 的胰岛素/IGF-1。除动物模型和人类细胞模型发现外,未见其他学者关于饮茶与 FOXO 基因交互作用影响人群健康的成果,而下面概述的本研究团队前期研究旨在探索携带 FOXO 基因与饮茶之间的交互作用对中国高龄老人认知功能是否有显著影响^[26]。

本研究团队的分析基于 1998 年“中国老龄健康影响因素跟踪调查”基线调查所访问的 822 位汉族 92 岁以上高龄老人基因型和表型数据^[27]。高龄老人认知功能测量使用国际标准并经国内学者引进与改进、反复验证的简易心理状态检测量表(Minimum Mental State Examination, MMSE)。FOXO 基因类型的测量,目前是否经常饮茶,60 岁左右是否经常饮茶,以及多元统计模型控制的其他协变量(包括性别、年龄、城乡居住地、受教育程度、婚姻状态、是否经常锻炼、吸烟和饮酒),以及统计分析模型等描述^[26]。为简化表述,将 FOXO1A 等位基因 rs17630266 简称为 FOXO1A-266,将 FOXO3A 等位基因 rs2253310 与 rs2802292 分别简称为 FOXO3A-310 与 FOXO3A-292。

本研究团队的分析表明,隐性模型携带 FOXO1A-266 基因类型与目前饮茶的交互项和高龄老人认知功能

障碍风险呈显著负相关(风险比=0.32; $P=0.04$),显性模型携带 FOXO1A-266 或 FOXO3A-310 或 FOXO3A-292 基因类型与 60 岁左右饮茶的交互项和高龄老人的认知功能障碍风险呈显著负相关(风险比=0.45~0.46; $P=0.02$)。 χ^2 检验排除了携带 FOXO 基因类型与饮茶行为之间存在相关性的可能性。因此,上述携带 FOXO 等位基因与饮茶交互项的估计值代表的是真正的遗传与行为交互作用影响。相比较而言,饮茶使 FOXO1A-266 携带者认知功能障碍风险下降 76.9%,而 FOXO1A-266 非携带者仅下降 27.5%;前者下降幅度远远超过后者。对于 FOXO3A-310, FOXO3A-292 或 FOXO1A-266 基因类型携带者而言,60 岁左右饮茶(相比较 60 岁左右不饮茶)使得认知功能障碍风险呈显著下降 35.9%~40.1%。相反,对于这些基因类型非携带者而言,60 岁左右饮茶对于高龄老人认知功能在统计上没有显著影响。

本研究团队的这一前期研究首次(据笔者所知)在人类群体中发现携带 FOXO1A-266 或 FOXO3A-310 或 FOXO3A-292 等基因类型与 60 岁左右或目前饮茶之间的交互作用显著影响高龄老人认知功能障碍风险。基于已有的使用动物或人类细胞模型研究得出的结论^[24-25],笔者认为,本研究结果表明茶相关化合物的摄入可能有助于激活 FOXO 基因,从而产生防止高龄老人认知功能下降的保护作用。

2.2 ADRB2 基因类型与锻炼、社会休闲活动、负面情绪的交互作用显著影响高龄老人健康

以往研究发现, β 肾上腺激素系统(β -adrenergic system)(包括 ADRB2 基因)与血管张力^[28]、细胞的成长与凋亡^[29]、脂类代谢^[30]、免疫应答^[31]等密切相关。近来一项利用老鼠实验的研究发现该系统与寿命以及抵抗外界压力的能力密切相关^[32]。最近的另一项研究则表明,ADRB2 基因与一系列老化相关的基因表型,如某些位点的癌症、心肌梗塞、间歇性跛行综合症以及长寿等密切相关^[33]。

与此同时,也有研究发现,ADRB2 基因与个体的心理健康密切相关,该基因的携带者较少发生恐慌症^[34]、敌对^[35]、精神运动性躁动^[36]、紧张焦虑^[37]、抑郁^[38]、自闭症^[39]等心理病症。亦有研究表明,肾上腺素能受体的机能发挥与外界的各种社会/行为压力源(stressor)密切相关,因此两者可能对某些病理性表型存在交互作用。目前已有少数几项研究开始探讨 ADRB2 与社会/行为因素对某些病症患者存活率的交互作用^[40-41]影响。

本研究团队前期的一项研究表明,ADRB2 基因与中国汉族老人的长寿密切相关^[42]。在此基础上,本研究团队进一步考察了 ADRB2 基因与社会行为因素的交互作用对高龄老人健康的影响^[43]。笔者的分析基于

1998 年“中国老龄健康影响因素跟踪调查”基线调查所访问的 877 个汉族 90 岁以上高龄老人 ADRB2 基因型^[42]和表型数据^[27]。被解释变量为认知功能、自评健康。主要解释变量为是否携带 ADRB2 基因类型 rs1042718 和 rs1042719。其他控制变量包括性别、年龄、居住地(农村或城市)、是否文盲、婚姻状态、是否与子女一起或就近居住、经常锻炼、社会休闲活动以及负面情绪等^[43]。

笔者的分析表明,携带 rs1042718 基因类型与经常锻炼的交互项与高龄老人拥有良好的认知功能呈显著正相关(风险比=2.26; $P=0.026$),携带 rs1042718 或 rs1042719 基因类型与经常锻炼的交互项和高龄老人自评健康好呈显著正相关(风险比分别为 2.68 和 3.77; P 值分别为 0.013 和 0.002)。携带 rs1042719 基因类型与社会休闲活动的交互项与高龄老人自评健康好呈显著正相关(风险比=2.29; $P=0.034$)。同时, χ^2 检验排除了携带 ADRB2 基因类型与经常锻炼、社会休闲活动之间存在直接相关性的可能性。因此,上述发现的交互项估计值代表的是真正的交互作用影响。

由于携带 rs1042718 或 rs1042719 基因类型与老年人负面情绪之间呈显著负相关,常规回归分析得出的这两个基因类型与负面情绪之间交互项估计值就会受到由它们之间相关关系所导致的混淆效应(confounding effect)的影响。因此,必须通过结构方程分析来调整与控制这种混淆效应(confounding effect),以分离出真正的交互作用影响。基于结构方程分析调整控制混淆效应以后,笔者发现负面情绪与携带 rs1042718 或 rs1042719 基因类型的交互项与认知功能呈显著负相关(风险比分别为 0.47 和 0.46, P 值均小于 0.05)。

对于上述基因类型与社会行为因素交互作用的分析结果,可以更直观地理解或解释为:经常锻炼或社会休闲活动与认知功能或自评健康之间的正相关关系、负面情绪与认知功能之间的负相关关系,在携带 rs1042718 或 rs1042719 基因类型的高龄老人中比不携带这些基因类型的高龄老人显著得多。

2.3 APOE4 基因类型与生活重压的交互作用显著影响老人自评健康

研究表明,生活重压影响健康的可能方式是生活压力会激活下丘脑—垂体—肾上腺轴和交感神经系统,如果该刺激过大或者过久,就可能诱发高血压和心脏病等疾病;生活重压也可能通过改变免疫功能影响健康^[44]。

APOE 是被研究最多的人类基因之一。该基因与大量的慢性病相关。例如, APOE4 基因携带者患心血管病、老年痴呆症、帕金森氏病的风险更高^[45-49]。此外, APOE4 与许多健康状态恶化的现象密切相关,包括死亡、认知功能下降、生理功能状态下降^[50-51],以及老年痴呆症和帕金森氏病发病年龄的提前^[52]。最近,

APOE4 基因类型被发现与自评健康差密切相关^[53];在控制了人口因素、社会经济状况和健康行为之后,该相关关系在女性群体中比在男性群体中更为显著^[54]。这些发现表明, APOE4 可能在加剧与人体衰老相关的大量疾病的过程中扮演着多重角色。

基于动物的大量研究已经对生活压力水平和 APOE 的相互作用是如何影响糖皮质激素水平和认知能力这一问题进行了检验,然而仅有少量研究针对人体。一些人体研究发现,生活压力、APOE4 与慢性皮质醇升高都具有相关关系,这可能会导致记忆丧失^[55]。另一项研究则发现,在携带 APOE4 基因类型的女性照料提供者中,生活压力增加与抑郁症状显著相关;但在 APOE4 非携带者中没有发现这种显著相关关系^[56]。这一研究说明 APOE4 携带者与非携带者对心理压力的反应是不同的。尽管这些研究表明了生活重压因子与 APOE4 的交互作用影响健康可能具有理论基础,但他们都是基于少于 100 人的小样本,也没有控制诸如社会经济和行为因素等潜在的协同作用因素。本研究团队的前期研究^[57]旨在基于较大样本数据来研究生活重压因素和 APOE4 的交互作用对老年人自评健康的影响。

本研究团队的数据来自 2000 年台湾“老龄化的社会环境和生物标记物研究”,样本量为 1 023 人,年龄均高于 55 岁,是从《台湾健康和生活状况纵向调查》应答者中随机抽取的一个子样本^[58]。健康状况的测量指标是自评健康。APOE4 基于显性模型被划分为二元变量。生活重压测量指标包括六名以上成员共同居住在拥挤的家庭、家庭月生活消费支出难以为继、1999 年地震中房屋受损、1948 年~1949 年被迫从大陆移居台湾。分析中控制变量包括年龄、性别、婚姻状况、城市或者农村居民、受教育程度和职业等社会人口因素以及饮食、饮酒、吸烟、锻炼等健康行为。本研究团队使用的分析方法是多元随机效应 Logistic 模型。

分析结果表明,在控制人口、社会经济和行为因素之后,携带 APOE4 基因类型与 1948 年~1949 年被迫从大陆移居台湾的交互项($OR=3.73$; $P=0.014$)、与居住在拥挤家庭的交互项($OR=3.08$; $P=0.009$),与地震中房屋损坏的交互项($OR=3.45$; $P=0.018$),与经济困难的交互项($OR=2.57$; $P=0.011$)对自评健康均有显著的影响。 χ^2 检验排除了携带 APOE4 基因类型与这 4 个社会环境因素之间存在相关性的可能。也就是说,上述携带 APOE4 基因类型分别与这 4 个社会环境因素交互项的估计值代表的是真正的遗传与社会环境交互作用影响。

本研究团队的分析进一步表明,在 APOE4 携带者中,大陆移居台湾、居住在拥挤家庭、1999 年地震中房屋受损和家庭经济困难导致自评健康差的概率分别增

高 478%、531%、483% 和 347%。然而,在 APOE4 非携带者中,类似的经历这四个生活重压的经历却导致自评健康差的概率分别增高 55%、105%、69% 和 74%。简而言之,相对于 APOE4 非携带者,在 APOE4 携带者中生活重压事件对自评健康的不利影响强得多。

3 讨论与展望

本文通过文献综述、国际相关研究最新进展的回顾以及本研究团队三个相关前期研究案例概述,论证了深入研究环境和遗传因素交互作用对老龄健康的影响及其机制的重大科学和实践意义。虽然笔者的论证和前期研究只是探索性的,但如果能得到今后更多后续研究证实,这些科学发现则具有重要的实践价值:未来在制定健康干预方案时,如果在尊重和保护个人隐私前提下,能充分考虑个体的基因类型特征,特别是考虑环境因素与个体特定基因类型的交互作用,则有可能大大提高老龄健康干预方案实施效益和降低实施成本。例如,本研究团队的前期实证分析结果表明,FOXO 基因类型与高龄老人喝茶的交互作用显著影响老龄健康,携带这些基因类型的高龄老人喝茶对认知功能障碍降低的健康改善作用比不携带这些基因类型者大很多。也就是说,某种特定的营养干预(如饮茶)对健康的改善作用大小可能与个体的基因类型密切相关。如果这一探索性前期研究发现能够被其他关于人类群体的研究所验证,那么老年医护专家或许可以据此建议携带 FOXO 相关基因类型的老人长期多喝茶,以此预防认知功能障碍。与此同时,对于 FOXO 相关基因类型非携带者而言,多喝茶的建议也许不适用;可以转而建议他们多饮用其他被科学研究证明有助于改善他们健康的饮料。本研究团队还发现,经常锻炼与参加社会休闲活动在携带 ADRB2 基因的人群中对老年健康的正面影响,比在不携带 ADRB2 基因类型人群中的影响要大得多。生活重压在携带 APOE4 基因类型的人群中对老龄健康的负面影响比在不携带 APOE4 基因类型人群中的影响要大得多。这些发现对健康干预计划而言可能具有重要的启示意义:对 ADRB2 基因类型携带者鼓励他们经常参加体育锻炼和社会休闲活动,对 APOE4 基因类型携带者尽量避免生活重压事件或者对他们加强培训以提高应对生活压力的技能和心理素质,可以达到有效改善老龄健康的目的。

最后,需要强调的是,本文概述的本研究团队的前期研究属于探索性的统计实证分析,并没有探讨其背后的生物学因果机制,对其实证分析结果解释必须要谨慎;笔者也期待在未来有更多的研究来复制和证实这些发现。必须指出,目前国内老龄健康遗传相关研究大多仅从遗传基因单一角度研究,关于环境和遗传因素交互作用对老龄健康影响的跨社会科学与自然科学研究还处于起步阶段,远远落后于国际先进水平,亟需加强和

迎头赶上^[3]。

参考文献

- [1] United Nations Population Division. World Population Prospects; the 2008 Revision[R]. New York:United Nations,2009.
- [2] Zeng Y,George L K. Population Aging and Old-Age Insurance in China[M]//Dale Dannefer D,Phillipson C. Sage Handbook of Social Gerontology. London:Sage Publisher,2010:420-428.
- [3] 曾 毅. 老龄健康影响因素跨学科研究国际动态综述[J]. 科学通报,2011,56(35):2929-2940.
- [4] IOM (Institute of Medicine,Academy of Sciences) Committee. Genes, behavior,and the social environment;Moving beyond the nature/nurture debate[M]// Hernandez L M,Blazer D G. Committee on Assessing Interactions Among Social, Behavioral, and Genetic Factors in Health. Washington D C:National Academies Press,2006:1-347.
- [5] Minihane A M,Jofre-Monseny L,Olano-Martin E, et al. ApoE genotype, cardiovascular risk and responsiveness to dietary fat manipulation[J]. Proc Nutr Soc,2007,66(2):183-197.
- [6] Tan Q,De Benedictis G,Yashin A I,et al. Measuring the genetic influence in modulating human lifespan:gene-environment and gene-sex interactions[J]. Biogerontology,2001,2(3):141-153.
- [7] Robitaille J,Despres J P,Perusse L, et al. The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome:results from the Quebec Family Study[J]. Clin Genet,2003,63:109-116.
- [8] Lindi V I,Uusitupa M I,Lindstrom J,et al. Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and bodyweight change in the Finnish Diabetes Prevention Study[J]. Diabetes,2002,51(8):2581-2586.
- [9] Wilson V L,Jones P A. DNA methylation decreases in aging but not in immortal cells[J]. Science,1983,220:1055-1057.
- [10] Fraga M F,Ballestar E,Paz M F, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2005,102(30):10604-10609.
- [11] Fletcher J M,Lehrer S F. The effects of adolescent health on educational outcomes: causal evidence using genetic lotteries between siblings[J]. FHEP,2009,12(2):1-33.
- [12] Willcox B J,Donlon T A,He Q, et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity[J]. PNAS,2008,105:13987-13992.
- [13] Anselmi C V,Malovini A,Roncarati R, et al. Association of the FOXO3A locus with extreme longevity in a southern italian centenarian study[J]. Rejuvenation Res,2009,12(2):95-104.
- [14] Pawlikowska L,Hu D,Huntsman S, et al. Association of common genetic variation in the insulin/IGF1 signaling pathway with human longevity[J]. Aging Cell,2009,8(4):460-472.
- [15] Flachsbarth F,Caliebe A,Kleindorp R, et al. Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians[J]. PNAS,2009,106:2700-2705.
- [16] Li Y,Wang W J,Cao H, et al. Genetic association of FOXO1A and FOXO3A with longevity trait in Han Chinese populations[J]. Hum Mol Genet,2009,18(24):4897-4904.
- [17] Zeng Y,Cheng L,Chen H, et al. Effects of FOXO Genotypes on Longevity:A Bio-demographic Analysis[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci,2010,65(12):1285-1299.
- [18] Arab L,Liu W,Elashoff D. Green and black tea consumption and risk of stroke:A meta-analysis[J]. Stroke,2009,40(5):1786-1792.
- [19] Feng L,Yan Z,Sun B, et al. Tea Consumption and Depressive Symptoms

- in Older People in Rural China[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(11): 1943—1947.
- [20] Feng L, Gwee X, Kua E H, et al. Cognitive function and tea consumption in community dwelling older Chinese in Singapore[J]. *J Nutr Health Aging*, 2010, 14: 433—438.
- [21] Feng L, Li J, Ng T P, et al. Tea drinking and cognitive function in oldest-old Chinese[J]. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16: 754—758.
- [22] Park S K, Jung I C, Lee W K, et al. A combination of green tea extract and L-theanine improves memory and attention in subjects with mild cognitive impairment; a double-blind placebo-controlled study[J]. *J Med Food*, 2011, 14(4): 334—343.
- [23] Ruan R, Feng L, Li J, et al. Tea Consumption and Mortality among Oldest-Old Chinese[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(11): 1937—1942.
- [24] Belguise K, Guo S, Sonenshein G E. Activation of FOXO3a by the Green Tea Polyphenol Epigallocatechin-3-Gallate Induces Estrogen Receptor A Expression Reversing Invasive Phenotype of Breast Cancer Cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(12): 5763—5770.
- [25] Caeron A R, Anton S, Melville L, et al. Black tea polyphenols mimic insulin/insulin-like growth factor-1 signalling to the longevity factor FOXO1a[J]. *Aging Cell*, 2008, 7(1): 69—77.
- [26] Zeng Y, Chen H, Ni T, et al. GxG Interactions between FOXO Genotypes and Tea Drinking Are Significantly Associated with Cognitive Disability at Advanced Ages in China[J/OL]. *J Gerontol A Biol Med Sci*. (2014—06—03)[2014—06—03]. DOI: 10.1093/gerona/glu060.
- [27] Gu D. General data assessment of the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey in 2002[M]// Zeng Y, Poston D L, Vlosky D A, et al. Healthy longevity in China: Demographic, socioeconomic, and psychological dimensions. Netherlands: Springer Publisher, 2008: 39—59.
- [28] Chang L, Villacorta L, Zhang J, et al. Vascular Smooth Muscle Cell-Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Deletion Leads to Hypotension[J]. *Circulation*, 2009, 119(16): 2161—2169.
- [29] Singh M, Roginskaya M, Dalal S, et al. Extracellular ubiquitin inhibits beta-AR-stimulated apoptosis in cardiac myocytes: role of GSK-3 β and mitochondrial pathways[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(1): 20—28.
- [30] Zee R Y, Cook N R, Cheng S, et al. Polymorphism in the beta2-adrenergic receptor and lipoprotein lipase genes as risk determinants for idiopathic venous thromboembolism: a multilocus, population-based, prospective genetic analysis[J]. *Circulation*, 2006, 113(18): 2193—2200.
- [31] Woszczek G, Borowiec M, Ptasinska A, et al. β 2-ADR haplotypes/polymorphisms associate with bronchodilator response and total IgE in grass allergy[J]. *Allergy*, 2005, 60(11): 1412—1417.
- [32] Yan L, Vatner D E, O'Connor J P, et al. Type 5 adenylyl cyclase disruption increases longevity and protects against stress[J]. *Cell*, 2007, 130(2): 247—258.
- [33] Kulminski A M, Culminskaya I, Ukraintseva S V, et al. Beta2-adrenergic receptor gene polymorphisms as systemic determinants of healthy aging in an evolutionary context[J]. *Mech Ageing Dev*, 2010, 131(5): 338—345.
- [34] Maddock R J, Carter C S, Magliozzi J R, et al. Evidence that decreased function of lymphocyte beta adrenoreceptors reflects regulatory and adaptive processes in panic disorder with agoraphobia[J]. *Am J psychiatry*, 1993, 150(8): 1219.
- [35] Suarez E C, Shiller A D, Kuhn C M, et al. The relationship between hostility and beta-adrenergic receptor physiology in health young males[J]. *Psychosom Med*, 1997, 59(5): 481—487.
- [36] Mann J J, Brown R P, Halper J P, et al. Reduced sensitivity of lymphocyte beta-adrenergic receptors in patients with endogenous depression and psychomotor agitation[J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(12): 715—720.
- [37] Yu B H, Dimsdale J E, Mills P J. Psychological states and lymphocyte β -adrenergic receptor responsiveness[J]. *Neuropsychopharmacology*, 1999, 21(1): 147—152.
- [38] Magliozzi J R, Gietzen D, Maddock R J, et al. Lymphocyte beta-adrenoreceptor density in patients with unipolar depression and normal controls[J]. *Biol psychiatry*, 1989, 26(1): 15—25.
- [39] Connors S L, Crowell D E, Eberhart C G, et al. β 2-Adrenergic receptor activation and genetic polymorphisms in autism: data from dizygotic twins[J]. *J Child Neurol*, 2005, 20(11): 876—884.
- [40] Dimsdale J E, Mills P, Patterson T, et al. Effects of chronic stress on beta-adrenergic receptors in the homeless[J]. *Psychosomatic Medicine*, 1994, 56(4): 290—295.
- [41] Diatchenko L, Anderson A D, Slade G D, et al. Three major haplotypes of the β 2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2006, 141(5): 449—462.
- [42] Zhao L, Yang F, Xu K, et al. Common genetic variants of the β 2-adrenergic receptor affect its translational efficiency and are associated with human longevity[J]. *Aging Cell*, 2012, 11(6): 1094—1101.
- [43] Zeng Y, Cheng L, Zhao L, et al. Interactions between Social/behavioral factors and ADRB2 genotypes may be associated with health at advanced ages in China[J]. *BMC Geriatrics*, 2013, 13(1): 1—13.
- [44] McGregor B A, Antoni M H, Boyers B A, et al. Cognitive-behavioral stress management increases benefit finding and immune function among women with early-stage breast cancer[J]. *J Psychosom Res*, 2004, 56(1): 1—8.
- [45] Menzel H J, Kladetzky R G, Assmann G. Apolipoprotein E polymorphism and coronary artery disease[J]. *Arteriosclerosis*, 1983, 3(4): 310—315.
- [46] Corder E H, Saunders A M, Strittmatter W J, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families[J]. *Science*, 1993, 261(5123): 921—923.
- [47] Stengard J H, Zerba K E, Pekkanen J, et al. Apolipoprotein E polymorphism predicts death from coronary heart disease in a longitudinal study of elderly Finnish men[J]. *Circulation*, 1995, 91(2): 265—269.
- [48] Harhangi B S, de Rijk M C, van Duijn C M, et al. APOE and the risk of PD with or without dementia in a population-based study[J]. *Neurology*, 2000, 54(6): 1272—1276.
- [49] Albert S M, Gurland B, Maestre G, et al. APOE genotype influences functional status among elderly without dementia[J]. *Am J Med Genet*, 1995, 60(6): 583—587.
- [50] Blazer D G, Fillenbaum G, Burchett B. The APOE-E4 allele and the risk of functional decline in a community sample of African American and white older adults[J]. *J Gerontol A Med Sci*, 2001, 56(12): M785—M789.
- [51] Ghebremedhin E, Del Tredici K, Vuksic M, et al. Relationship of apolipoprotein E and age at onset of Parkinson disease neuropathology[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, 65(2): 116—123.
- [52] Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 23(1): 60—66.
- [53] Romeis J C, Scherrer J F, Xian H, et al. Heritability of self-reported health[J]. *Health Serv Res*, 2000, 35(5 Pt 1): 995—1010.
- [54] Zhang F, Lewis M, Yang G, et al. Apolipoprotein E polymorphism, life stress, and self-reported health among older adults[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2008, 62(4): e3.
- [55] Sauro M D, Jorgensen R S, Pillow C T. Stress, glucocorticoids, and memory: a meta-analytic review[J]. *Stress*, 2003, 6(4): 235—245.

(下转第 25 页)

成不变的。在医学 2 500 多年的发展中技术与美德是分离的,因为技术是独立于人的意志之外独立发展的,而美德则是对技术的补充。由此推知,美德并不是精湛医术的必要条件,因为美德本身并不能直接治病,尤其是治疗身体上的疾病,甚至道德上的缺陷并不妨害成为著名的医学家受到后人的敬仰。然而,随着科学技术的飞速发展和快速进入生命科学,现代医学科学技术通过改变人与自然的关系和人在生产过程中的作用以及人本身(包括人的创新能力和需要等),使人们的生存质量、生活方式发生了巨大的变化,形成了新的人类生活条件,从而对伦理道德产生影响。同时,辅助生殖技术使生命的孕育和出生变为可操作过程,生命维持技术使死亡由事件变成过程,器官移植技术使人们有可能组装生命,克隆技术使人们可能复制生命,细胞融合技术可以从根本上改变人的性状,等等,这一切都使其超出生命科学技术本身而具有了道德伦理属性。加上旧有的医患关系、医商关系,当代医学技术与美德之间已经形成一个互相影响与互相制约的复杂的问题域,这也反映出传统的医学人道主义观念与当代生命伦理学之间质的联系。

传统的观念不断受到冲击,新技术引发的道德观念的变革则悄然地进行着。一方面技术的发展呼唤传统伦理观念的回归,另一方面日益紧张激烈的医患矛盾和冲突需要传统伦理的调节。在新生命科学技术的视界中,技术已经不再单纯是治病救人的手段,它更多地负载着对人的本质的认识、对生命本质的认识、对医学本质与目的的重新审视,这一切都离不开传统的医学人道观。当代生命伦理学是一门有极强生命力的学科,但这种生命力并不能掩盖传统医学人道主义思想的生命力与现代价值。我们在关注新的思想和新的意识的同时,绝不能忽略传统思想的现代价值,因为我们生活在高技术的现代,同时我们也会永远生活在传统之中。

综上所述,现代生命伦理学的构建或重构不是否定历史上一切文化遗产的另起炉灶,而是在充分发扬优秀历史传统基础上的再提高。医学人道主义是涉及到医学如何看待人和如何对待人的问题,从本体上讲,涉及

到人是什么,而从价值上讲则涉及如何对待人的问题。因此,医学人道主义事实上包括技术发展和美德提升两个层面,而不仅仅是生命伦理学所关注的技术问题。生命伦理学没有从解决技术与美德二分问题上着眼和着手,因此也不能触及人道主义的灵魂。

参考文献

- [1] Duncan P. Values, Ethics and Health Care[M]. Los Angeles: SAGE, 2010: 9.
 - [2] The Hastings Center. About Us[EB/OL]. [2014-05-01]. <http://www.thehastingscenter.org/About/Default.aspx?id=5009>.
 - [3] Robert F C. Critically Thinking about Medical Ethics [M]. New Jersey: Pearson Prentice Hall, 2004: 5-28.
 - [4] 龚群. 当代西方道义论与功利主义研究[M]. 北京: 中国人民大学出版社, 2002: 118.
 - [5] 沈铭贤. 生命伦理学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2003: 12.
 - [6] Gert B, Culer C M, Clouser K D. Bioethics: A Systematic Approach [M]. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2006: 99.
 - [7] 邱仁宗. 生命伦理学[M]. 北京: 中国人民大学出版社, 2010.
 - [8] 李振良, 李肖峰, 史宝林. 身心合一: 试述当代医学人道主义原则的构建[J]. 医学与哲学, 2012, 33(7A): 20-22.
 - [9] 香农. 生命伦理学导论[M]. 肖巍, 译. 哈尔滨: 黑龙江人民出版社, 2004: 5-6.
 - [10] 恩格尔哈特. 生命伦理学的基础[M]. 范瑞平, 译. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1996: 3.
 - [11] 郭照江. 试论医院伦理委员会的组织与运行[J]. 中国医学伦理学, 2006, 19(4): 5-10.
 - [12] 沈铭贤. 好的伦理评审: 人文关怀加上吹毛求疵[J]. 中国医学伦理学, 2007, 20(4): 3-5.
 - [13] 翁新愚. 英国伦理委员会的现状与分析[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(19): 1724-1727.
 - [14] 浓沼信夫. 医科大学伦理委员会及其面临的课题[J]. 王励, 译. 医学与哲学, 1997, 18(5): 279-280.
 - [15] 涂玲, 卢光琇. ART 伦理委员会构建与作用的探讨[J]. 医学与哲学: 人文社会医学版, 2007, 28(9): 16-18.
 - [16] 罗伯特 H. 疾病与治疗: 人类学怎么看[M]. 禾木, 译. 上海: 东方出版中心, 2010: 277.
- 作者简介: 李振良(1968-), 男, 河北河间人, 博士, 教授, 研究方向: 医学哲学、科学文化。
收稿日期: 2014-06-06
修回日期: 2014-07-29 (责任编辑: 杨阳)

(上接第 6 页)

- [56] Gallagher-Thompson D, O'Hara R, Simmons A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele affects the relationship between stress and depression in caregivers of patients with Alzheimer's disease[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2001, 14(3): 115-119.
- [57] Zeng Y, Hughes C, Lewis M, et al. Interactions between Life Stress Factors and Carrying the APOE4 Allele Adversely Impact Self-Reported Health in Old Adults[J]. J Gerontol A Biol Med Sci, 2011, 66(10): 1054-1061.

- [58] Weinstein M, Goldman N, Cheng Mingcheng, et al. Social Environment and Biomarkers of Aging Study (SEBAS) in Taiwan, 2000 and 2006 (ICPSR 3792)[R/OL]. [2014-07-24]. <http://www.icpsr.umich.edu/icpsrweb/ICPSR/studies/3792#>.
- 作者简介: 曾毅(1952-), 男, 江西南昌人, 博士, 教授, 研究方向: 健康老龄、人口经济学、家庭人口动态和人口经济社会均衡发展政策分析。
收稿日期: 2014-06-14
修回日期: 2014-07-24 (责任编辑: 孔祥金)