

A M E A N S T O A N E N D

◆ 复旦科普译丛

an End Means to

衰老问题探密

——衰老与死亡的生物学基础

[美] 威廉·R·克拉克 著
许宝孝 译

复旦大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

衰老问题探秘:衰老与死亡的生物学基础/(美)威廉·
R·克拉克(Clark, W. R.)著;许宝孝译. —上海:复旦大学
出版社, 2001. 6

(复旦科普译丛)

ISBN 7-309-02894-5

I. 衰… II. ①克…②许… III. 细胞-衰老-普及读物
IV. Q255-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 042369 号

@ Oxford University Press 1999

A Means to an End The Biological

Basis of Aging and Death

William R. Clark

本书经牛津大学出版社授权出版中文版

出版发行 复旦大学出版社

上海市国权路 579 号 200433

86-21-65118853(发行部) 86-21-65642892(编辑部)

fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

经销 新华书店上海发行所

印刷 江苏句容市排印厂

开本 850×1168 1/32

印张 7.875

字数 205 千

版次 2001 年 6 月第一版 2001 年 6 月第一次印刷

印数 1—3 000

定价 16.00 元

如有印装质量问题, 请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

内 容 提 要

我们为什么会衰老？衰老是不可避免的吗？医学知识的更新是否能让我们突破现在的寿命极限而活得更长？由于衰老长久以来一直是人类生存无法逾越的障碍，这些令人感兴趣的问题往往更多地出现于科幻小说而非科学事实中。但是，细胞生物学和分子遗传学领域的最新发现却使我们能够向人类无法控制自己寿命的假设提出认真的质疑。

著名的细胞生物学家威廉·R·克拉克在这些新发现的基础上，在本书中描述了在个体细胞水平上衰老如何开始，细胞复制又如何与生物整体的衰老相联系。他探讨了衰老的进化起源与功能、衰老与癌症间的细胞联系、衰老与早老性痴呆病间的相似性以及通过研究诸如沃纳氏综合征等体现衰老症状的遗传性疾病所获得的见解。克拉克还阐述了限制热量摄入何以有助于增加寿命、水果和蔬菜中的抗氧化剂何以能减少因氧化损伤而带来的破坏作用。最后他还讨论了寿命增长所带来的社会与经济方面的问题、基因治疗对防止衰老的意义以及有可能从克隆实验中了解到的情况。本书可读性很强，所探讨的正是我们在 21 世纪想了解的一些最具深远意义、最有争议的问题。

W. R. Clark

译 序

我们为什么衰老？衰老是不可避免的吗？人的寿命有没有办法延长？当今生物学和医学知识以及技术上的进展有没有可能使人的寿命延长超过现有的极限(110—120岁)呢？

年龄增长与衰老是任何一个人都不能回避的一个现实问题。但是，有没有办法使衰老来得晚一点呢？有没有办法使我们的晚年生活质量好一点呢？甚至改变对人的寿命无能为力的看法呢？细胞生物学、分子遗传学以及其他一些当代生物学领域中的新发现似乎对于上述一些问题的解决带来了一些希望。

本书的作者为美国加州大学洛杉矶分校的免疫学荣誉教授威廉·R·克拉克，他是一位国际上公认的细胞免疫反应方面的权威。他在本书中叙述了衰老是如何在个体细胞水平上开始的；细胞衰老通过什么方式与生物的整体衰老密切联系起来。他还探讨了衰老的进化起源与功能；衰老与癌症之间的细胞联系；衰老与阿尔茨海默氏病(早老性痴呆)之间的一些相似之处；通过对具有与衰老极其相像的症状的一些人类遗传病(如沃纳氏综合征)的研究所得的一些看法。克拉克还提出，减少热量摄入会有助于增加寿命，水果与蔬菜中的抗氧化剂可以减少因氧化损伤而带来的破坏作用。最后还讨论了人类寿命延长所带来的一些社会与经济方面的问题，以及基因治疗在防止衰老上的意义，甚至还提出了我们有可能从克隆实验中了解到一些有关衰老的情况。

由于衰老与每个人都有关系，而且书中涉及的许多问题可能就是21世纪中影响最为深远而且也最有争议的问题。我国由于国民经济的持续发展以及人们生活水平的不断提高，老龄化进程

也正在加快。所以,从我们如何以及为什么会衰老这一角度来看,本书是一本可读性很强的书。为此,特将此书译出供广大读者阅读。

限于译者的知识水平和能力,译文中不当甚至错误之处恐仍难免,望广大读者批评指正。

许宝孝
2000年9月于上海

引 子

根据古希腊神话,人生命的长短掌握在命运三女神(the Fates)手中。命运三女神是三姐妹,她们都是黑夜女神(the Goddess of the Night)的女儿,由她们确定每个人生命的开始、结束以及中间一段时间的长短。克劳索斯(Klothos)在纺出可以编成命运之线的纺线之前就把好的或者坏的、快乐的或者不幸的纤维编入到每条纺线中。拉基西斯(Lachesis)在人出生的时候就将这些量好的纺线分配给了每一个人,这样,就确定了每个人生命的长短。三姐妹中排行第三的阿托普奥斯(Atropos)是任何一个人躲不过的,她操控着令人惧怕的、用来剪断每一条纺线的剪刀,人死亡的时间就是由她所决定的。

传说在奥伊纽斯(Oineus)的儿子、伟大的英雄梅利格罗斯(Meleagros)诞生时就有了这三姐妹。克劳索斯为他的生命线纺出了最好的线。拉基西斯选出其中最好的线以确保他有人类中英雄的地位。但是,即使这样,他还是逃不过阿托普奥斯这一关。在他出生时用她的剪刀沿着这条生命线一量,便预言道,他最长也只能活到生死簿着火的时候。梅利格罗斯的母亲阿尔沙伊(Althaea)听她这样一宣布便从火中抢走了生死簿。几年后,她一怒之下又把生死簿扔回到了火中。这时,剪刀落下并将美丽的纺线剪断,而这纺线曾经那么美好地编成了生命……

致 谢

毫无疑问,本书的成书过程凝结了许多人的心血。牛津大学出版社的柯克·詹森要我就这一题目开创先河,并始终为我提供有益的指导。许多同事给我的建议和鼓励更使我获益匪浅,他们是: James Carey, Rita Effros, Edie Gralla, Caleb Finch, David Kirk, David Reznick, 以及 Joan Valentine 等等。

引 言

知道自己在渐渐衰老的,可能只有我们人类。其他一些动物,尤其是那些有些许认识功能的高等哺乳动物,或许也知道它们在很多方面正在衰退,不能跟上它们类群中的其他成员了,如寻找食物和捕捉猎物的能力不如以前,逃离危险或捕食者的速度也比较慢了。可是,我们对它们是否真正完全了解衰老过程的意义表示怀疑,而人类是真正了解衰老过程之意义的。只有我们迫切想知道拉基西斯是怎么量出她的纺线的;只有我们迫切想知道阿托普奥斯的剪刀究竟为何物。在栖居于地球这一行星上的动物物种中,只有我们是有意识的,能自我意识到我们从哪里来,要到哪里去。只有我们非常清楚地知道,衰老的终点就是死亡。这就使得我们不得不来关心衰老过程内部进行的情况,这在其他物种中是完全没有的。

对某些人而言,老年是安宁和享乐的时刻,是反思一生是否充实的时刻,是仔细考虑我们所能知道的惟一永生即我们子女和孙辈们生活的时刻。假如运气好且对饮食与运动注意一点的话,我们就能够在体力和脑力上保持参加适合于老年人生活的活动及朋友圈社交活动的的能力。但是,并不是我们所有的人都能这样做的。遗传性、事故、“碰巧的运气”,这些是我们大家在以后的岁月中都会碰到的。当遇到这些情况时,我们就丧失了充分和富有意义的参与我们周围世界的的能力。正因为任何一个人都会老,所以,当我们感觉到自己正在接近老年时,我们大家都会有这种恐惧心理。从某种程度上讲,即使在我们鸿运当头时,这种恐惧心理也从来不会真正消失,因为我们从观察其他人的生活中知道,我们的命运是

随时都有可能发生变化的。

所以,从某种意义上来说,我们就是因为怕老才不得不去研究衰老,试图去弄清楚衰老究竟是怎么回事,引起衰老的究竟是哪些因素,阐明它们是如何起作用的,又是如何合在一起引起衰老的。有组织地尝试系统研究衰老开始得很晚:第一个致力于推动年龄增长与衰老(老年学,gerontology)基础研究的专门协会以及研究治疗老年疾病(老年病学,geriatrics)的专门医学机构一直到20世纪40年代才建立起来。如同任何新领域中的情况一样,早年的衰老研究充满着混乱与不确定性。衰老过程看上去非常复杂,它实际上涉及到在身体每一个不同细胞类型中所发生的复杂变化。白发、视力衰退、体力下降与智力衰退等衰老表现,每一个看上去都像是一个个独立的生理过程,每一个都受其自己的生物化学与遗传调节。

衰老研究与癌症研究有一些惊人的相似性,其中有些可能还很有启发性。从癌症临床史的大部分时间来看,癌症曾被认为有一千多种不同的种类,至少,身体中有多少种不同的细胞类型,就有多少种不同类型的癌,每一种癌会产生其自己的后果。但是,如今我们对癌症的看法就根本不一样了。我们现在的看法是,癌有惊人的相似性。几乎所有的癌都是与分布在身体所有细胞中的数目有限的基因有关。这种认识为癌的检测和治疗都提供了一个制定新策略的全新的基础,而且,人们已在设法将这些新策略应用到临床上去。我们从癌症研究中学到并可以应用到衰老研究中去的就是,要在衰老最基本的水平即从调节衰老的那些基因的水平上去了解衰老的生理过程。像人这样复杂的生物是由一个个细胞所组成的,衰老过程就是在这一个个细胞中开始进行的。任何生物的衰老都是其组成细胞衰老累积的反映。人体中有许许多多各种各样的细胞类型,每个细胞类型都有自己所特有的衰老特征或衰老“表型”,这种情况似乎有可能使我们在寻找共同的细胞衰老机

制时混淆不清。但是，正如可以将癌症的复杂性看成是所有细胞中数目有限的基因作用时发生错乱所致，同样也可以将衰老看成是这种情况所致。

对癌症与衰老的这些新观点是被称为分子医学这一人类医学新领域的要素，而它们本身又是整个 20 世纪中生物化学、遗传学以及分子生物学基础研究的成果。于 21 世纪初可以完成的人类基因组计划将最终使我们有可能鉴定出与人类衰老有关的每一个关键基因。到那个时候，我们将能在以前从未有过的水平上来分析研究年龄增长与衰老的问题。过去，我们研究衰老很像谚语中所说的瞎子摸象那样，根据外面的局部情况来描述衰老，试图猜测每个局部成分的意义和来源，但这样所得到的只是对较为主要的衰老想象的朦胧概况。

不过，这种情况即将改变；我们不久将根据新的观点从我们自己的 DNA 内部见到我们的生命线——以前揣测由命运三女神纺织和剪断的线。这种揣测将成为过去；这种观点将是惊人的。取得了这方面的信息之后，我们会做些什么？我们如何来利用这方面的信息？当我们在进入 21 世纪、进入下一个千年的时候，我们大家都一定要积极地参与分子医学的这一方面与其他每一个方面的讨论。衰老是一个极好的起点。在本书中，我们将密切关注分子医学及其基础学科，必定会告诉我们的关于衰老这一对人类而言最为神秘而且有很大吸引力的生物学过程的真实情况。

◆ 复旦科普及译丛

(生命科学)

基因治疗——21世纪分子医学的希望和问题

神奇的分子——药物是如何起作用的

生命与脂肪

基因神话揭秘

衰老问题探秘——衰老与死亡的生物学基础

(宇宙学)

宇宙七大奇观

……

责任编辑 曹珍芬
封面设计 马晓霞

*A Means
to an End*

ISBN 7-309-02894-5



9 787309 028942 > 定价：16.00元

ISBN 7-309-02894-5/Q-64

试读结束：需要全本请在线购买：www.ertongbook.com

目 录

引 言	1
1. 年龄增长、衰老与寿命	1
2. 细胞衰老与死亡的性质	20
3. 衰老与死亡的进化	40
4. 胚胎、蠕虫以及耄耋老者:衰老与寿命的发育遗传学	57
5. 呈现衰老过程的人类遗传性疾病	72
6. 衰老周期	94
7. 复制无限性:癌症与衰老	116
8. 热量限制与最高寿命	132
9. 发生于每一次呼吸下的衰老	149
10. 衰老中的脑	168
11. 有条件的利益	189
参考书目	220
英汉译名对照表	233

1. 年龄增长、衰老与寿命

我们大家从很小的时候起就通过与年纪已经很大的家庭成员、邻居以及其他人的日常接触中知道,人的年龄是要一年一年增长的。或许正是因为衰老看上去就是这么一个显而易见的现象,因而,很晚它才成为一个正式研究的对象。除了巫术疗法和补剂之外,直到 20 世纪初期人们才开始对衰老进行认真的科学研究。在整个衰老的研究领域中,开始时的研究速度是缓慢的,原因是,在前几个世纪及 20 世纪初期,江湖医生用骗人的药和医术声称能增加人的寿命,这段令人不快的历史无疑阻碍了那些可敬的科学家与医生们对衰老的研究。

或许我们认为,我们并不需要有一批受过高级训练的专业人员来告诉我们自己正越来越老。因为当我们自己的身体开始出现衰老的一些征兆时,我们就知道自己正在变老——通常早于我们从观察他人所预计到的。上了年纪的人无论其外表还是行为,均不同于那些正处于生命初期和正当壮年的人们(表 1.1)。上了年纪的人变得又干又瘪,头发白了,对其周遭事物的反应无论在体力上还是在智力上都比较迟钝。他们的身体似乎也显得矮小了,实际上,骨骼与肌肉的量都减少了,而且,往往到了 50 岁之后尤为明显。甚至于连脑子也越来越小了,在女性中这种皱缩达 10%,而在男性中则还要稍为多一些。一些主要器官和生理系统的功能都随着年龄的增长而逐渐下降。但是,这些变化本身没有一个是衰老的原因,它们都是衰老过程的结果。

表 1.1 人类伴随衰老所发生的变化

参 数	变 化
身 材	在男性与女性中,身高与体重都减少,尤其是在 60 岁之后,这多半是因为肌肉和骨骼减小的缘故
代 谢	代谢速率在 30 岁之后就逐渐降低
皮肤与毛发	皮下脂肪减少;出现皱纹和色素沉着;所有身体部位的毛发都变白;头顶秃发;有些面毛可能会增多;指(趾)甲变厚
心脏与心血管功能	心肌有些增厚,但是,在没有心脏病的人中,心脏的泵功能没有明显的下降;休息时的心率没有改变;50 岁以后普遍发生心血管疾病;这是导致男性与女性死亡的主要原因
器官的生理机能	肾、肺与胰功能下降,骨骼肌系统萎缩;骨骼与关节出现问题
生殖功能	女性的生殖功能在绝经时结束;男性的生殖功能在大约 50 岁以后随着睾酮水平的下降而日渐衰弱
感觉功能	不论男性还是女性,视觉都在衰退,听觉、嗅觉与味觉也都受到影响,在男性中更加明显,但是触觉只受到有限的影响
免疫功能	T 细胞的反应逐渐降低;自身免疫性提高;癌症易感性增强
神经生物学	脑细胞减少;脑皱缩;身体对刺激的反应变得迟钝;学习以及记忆能力减退;70 岁以后常见有某种程度的老年性痴呆

虽然有些随年龄增大而发生的变化在心理上是令人苦恼的,可是,它们并没有什么可临床诊断的影响;皮肤变性便是一个不错的例子。皮肤变化是衰老外观上一个最为明显和无可辩驳的征兆。随着年龄的增长,皮肤变得越来越厚,这主要是由于皮下脂肪越来越少的缘故。胶原是所有结缔组织中的一种主要蛋白质,皮肤因胶原发生了变化而失去弹性,此外,皮肤还因胶原的变化以及一种叫做弹性蛋白的蛋白质数量的增加而皱缩了起来。黑色素的不均匀分布会造成所谓“老年斑”的出现,随着汗腺和油腺功能的逐渐丧失,皮肤还会变得越来越干燥。所有这些随着正常衰老过程而来的变化会因日光的照射而大大加快,例如,对上了年纪的人

的臀部皮肤与其面部或手臂皮肤的肌理加以比较就可以明显地看到这一点。但是,除了相对无害且容易治疗的那些偶发性皮肤癌(致命的恶性黑素瘤除外)之外,从生物学的角度讲,老年人的皮肤几乎与年轻人的皮肤一样有效,对健康也不会构成威胁。

当然,“临床影响”未必总能对随着衰老而来的这些变化所带来的巨大心理影响作出充分的描述。思维的混乱以及对简单问题反应上的迟钝并不意味着浑然不知道自己智力的衰退,实际上他们对自己智力的衰退感到痛苦不安。身体越来越虚弱以及容易跌倒不仅会使老年人在运动时有危险,而且还会使很多上了年纪的人因害怕自找麻烦而变得越来越不爱活动。年老带来的所有冲击中,最为羞辱的要算是小便失禁了。在美国,大约有1500万的老人有小便失禁的情况。这种情况是造成许多上了年纪的人强使自己与社会隔绝的一个主要因素。在他人面前控制自身形象能力的完全丧失可能是逐渐衰老所带来的最具毁灭性的变化之一,它与惧怕死亡本身同属衰老所造成的一种心理创伤。

按照人的发病率与死亡率来看,随衰老而来的心血管系统中的衰退变化可能是最关键的,其原因是显而易见的。这是因为身体中的其他所有细胞都必须靠血液来不断地提供其所需要的食物与氧。在严重心脏病发作的几分钟之内就会发生下列情况:先是数量相对较少的脑细胞由于缺氧而死亡,接着,大脑就不再能对身体其余部分的生理活动进行协调,最后导致整个生物的死亡。在美国以及工业化世界的大多数国家中,心血管疾病是造成50岁以上的人死亡的第一原因。这在某种程度上反映了这样一个事实:即引起死亡的其他一些原因已经得到了控制;每当死亡的一个原因减少时,就会有另一个死亡原因来取而代之。

在身体其他部分的动脉中也会发生导致冠状动脉疾病的血管变化,结果引起各种各样的其他严重并发症,例如中风或坏疽等。这些变化主要是由于(动脉)粥样硬化的缘故,动脉发生粥样硬化

时,整个身体中输送血液的动脉的内衬变得越来越厚,柔韧性越来越差,而且,动脉腔中本身也塞满了包括胆固醇在内的氧化脂肪沉积物。结果,流到身体所有部位中去的血液减少了。然而有趣的是,在没有心血管疾病的情况下,心肌本身的泵功能并不随着年龄的增长而有明显的减退。

随着人年龄的越来越大,我们也更易受到来自外界的攻击。免疫系统击退微生物病原侵入的能力越来越弱,甚至于还会开始慢慢地攻击起自己的身体来,从而会发生被通称为自身免疫病的这样一类疾病。胸腺在一种与疾病作斗争的重要白细胞——T细胞——的形成过程中起着关键性作用(之所以称它为T细胞,就是因为它是胸腺产生的细胞),胸腺大约在性成熟的时候开始萎缩;这种免疫“主器官”的萎缩无疑削弱了T细胞从此以后在身体中的功能。T细胞除了在防御传染病中起着直接的作用外,还在调节免疫系统中其他组分时起作用。而且已经有大量资料证明,T细胞功能随着年龄的增长而日渐下降。因此,这可能就是免疫系统防御疾病能力削弱的一个主要原因。自身免疫疾病的发病率随着年龄的增长而提高,这一点可能与T细胞功能的逐渐丧失有关,也可能是由于年龄的增大而产生了已发生改变的“自身”分子的缘故,结果,免疫系统将这些改变了的“自身”分子当作外来分子。

在大多数物种中,生殖能力随着年龄的增长而发生显著变化。生殖能力主要受脑垂体中产生的激素所控制,这些激素的合成与释放方式随年龄的变化而变化。实际上在每一个物种中,随年龄增长而发生的衰退变化在性成熟之前是明显受到抑制的。哺乳动物中随着年龄增长所发生的生殖能力上的变化,一般来说在雌性中要比在雄性中更为明显。在人类中,发生在绝经期女性身上的一些突然的变化便是生殖与衰老之间有密切联系的显明例子。不过在人类中,男性也同样经历着生殖能力随着年龄增长而下降的过程。在所有生物系统中,因年龄的增大而导致的机能的衰退都迟至性成熟后

才发生,这种必然性是我们弄清楚衰老的基础生物学问题的关键。

就发生的衰老变化可以遍及多个器官与组织这一点而言,衰老过程是复杂的。不仅如此,不同的人,衰老开始的时间似乎也不同,而且是以不同的速度进行的。我们都知道,有的人看上去要比他们的实际年龄老,而有的人看上去却要比他们的实际年龄小 10 岁,甚至 20 岁。有些人的头发在 30 岁时就已经白了,而另外一些人到 80 岁去世时仍是满头深色的头发。不同的人,皱纹出现的时间也不同。有些人虽然到了 90 岁,但头发却掉得很少,智力也没有什么丧失(注意,这两个性状是没有联系的),而有的人到 50 岁就已记不起朋友的名字了,或者记不得自己为什么要进房间。这究竟反映了衰老程序本身就有差异呢,还是反映了自然衰老机制与不断变化的环境因素之间相互作用上的差异呢?这是那些研究衰老的人经常论述的一个最基本的问题。

虽然随着年龄增长而发生的一些变化在人类中是非常明显的,但在野生动物种群中却很难观察到衰老过程在起作用,这是因为在(包括前近代人在内的)大多数物种中偶然性死亡的数量很高的缘故。偶然性死亡将是我们在考虑个体生物的衰老与寿命时的一个重要概念。虽然我们在下面将会根据与偶然性死亡有关的一些细胞事件来更加详细地探讨偶然性死亡,但是在这里,还是让我们从生物的水平给偶然性死亡下一个定义:偶然性死亡就是由个体生物的外在原因所引起的生物死亡——例如:被捕食者吃掉、饥饿和传染病以及那些致命的自然事故等事件都会造成偶然性死亡。我们得把偶然性死亡与我们所称的自然死亡区分开来;由于没有更好的术语,那些由于纯粹的内部原因——遗传病、心脏病、癌症以及其他与老龄有关的都被称为自然死亡。

与年老时身体和行为上的外部表现不同,我们在谈及年老的生物学基础时,通常都会谈到衰老(senescence)。衰老在这里被定义为个体的死亡可能性随年龄的增长而增加。从某种程度上讲,