

衰老的探索



《老年学杂志》编辑部

衰老的探索

吴振庚 荣永海 张雨林 编译

《老年学杂志》编辑部

一九八五年·长春

(148)
吉林省内部资料准印证第四二六二

衰老的探索

出版：老年学杂志编辑部

印刷：长春市第五印刷厂

日期：一九八五年四月

0.80

前 言

推迟和延缓衰老的到来，提高生命晚期的质量，延长有社会价值的寿命，是千百年来人类梦寐以求的希望。研究衰老机理，寻求抗衰老措施，已成为当今和未来世纪的热门课题。缘此，我们以伦敦 Birkbek 大学 Marion J. Lamb 所著《Biology of Ageing》为蓝本，编译成本书，旨在较全面地介绍有关衰老的现代理论，揭示衰老的本质，提供控制衰老的可能途径，奉献给国内读者一本有价值的参考书。

本书承蒙吉林大学分子生物学系张德安教授审阅部分章节；承蒙北京昌达联营企业公司，特别是该公司陈晋宝总经理，白求恩医科大学高凤桐讲师，吉林医学杂志编辑部田执中副主任及杨明信副主任等同志的大力协助。我们表示诚挚的感谢。

由于编译者水平有限，错谬之处恐在所难免，尚祈读者不吝赐教。

编译者

1985年1月

目 录

前 言

第一章 绪言

- 1-1 衰老的定义 (2)
- 1-2 衰老和寿命的关系 (3)
- 1-3 衰老变化的测量 (5)
- 1-4 衰老改变的微观研究 (7)
- 1-5 如何选择衰老研究的对象 (9)

第二章 个体衰老的表现

- 2-1 人的衰老变化 (11)
- 2-2 人类群体衰老速度的测量 (16)
- 2-3 实验动物的衰老变化 (17)
- 2-4 衰老与损伤和疾病的关系 (22)
- 2-5 对生存有益的一些年龄相关性变化 (24)
- 2-6 结论 (26)

第三章 群体的衰老

- 3-1 实验群体的寿命表 (32)
- 3-2 人类群体的寿命表 (36)
- 3-3 自然动物群体的寿命表 (39)
- 3-4 寿命表与衰老 (42)
- 3-5 衰老的进化 (45)

第四章 各类动物的寿命

- 4-1 哺乳动物的寿命 (50)

4-2	非哺乳脊椎动物的寿命	(57)
4-3	无脊椎动物的寿命	(62)
4-4	原生动物无性繁殖系的寿命	(65)
4-5	人类寿命的遗传	(69)
4-6	实验动物寿命的遗传	(75)
4-7	遗传型与衰老速度	(78)
4-8	性别与寿命	(79)
第五章 改变衰老速度和寿命长度		
5-1	变温动物的生命速度和衰老速度	(83)
5-2	生长、营养和衰老	(87)
5-3	辐射导致的寿命缩短与体细胞突变学说 ...	(92)
第六章 活体内细胞和组织的衰老		
6-1	细胞和组织的类型	(99)
6-2	可再生的组织的衰老	(102)
6-3	膨胀组织(肝脏)的衰老	(109)
6-4	不能再生的组织的衰老	(114)
6-5	移植实验	(117)
6-6	免疫系统的衰老	(121)
6-7	衰老的自家免疫学说	(128)
6-8	结缔组织的衰老	(130)
6-9	结论	(133)
第七章 离体细胞和组织的衰老		
7-1	细胞移植和供体的年龄	(136)
7-2	培养的细胞是否永生不死	(138)
7-3	细胞体外衰老和体内衰老之间的关系 ...	(145)
7-4	活体内细胞的增殖	(147)
7-5	细胞品系衰老的变化	(149)

7-6	离体研究的重要性	(152)
第八章 衰老的分子机理		
8-1	自由基学说	(155)
8-2	差错成灾学说	(157)
8-3	泛化差错学说	(166)
8-4	差错细胞的排除	(168)
8-5	有差错分子的修复和排除	(170)
8-6	寿命的种别差异的分子基础	(173)
8-7	发育、分化和程序化衰老	(177)
第九章 结论		
9-1	导致衰老的重要因素	(181)
9-2	环境因素对衰老和寿命的影响	(184)
9-3	遗传因素对衰老和寿命的影响	(185)
9-4	改变衰老和寿命的可能性	(189)

第一章 绪 言

同是哺乳动物，人的寿命可逾百岁，而鼠活不过四年，两者寿限相差何故如此之大？75岁的老年人已白发苍苍，皱纹满脸，耳背眼花，一派龙钟老态，而25岁的年轻人则满头黑发，面色红润，耳聪目明，周身充满活力。您能回答这50年间的衰老改变是怎样发生的吗？

衰老似乎是违背人们主观愿望的自然现象，不管您愿意与否，衰老总是要随着年龄的增长而由微渐著地到来。尽管如此，千百年来，人们还是孜孜以求地企图延缓或推迟衰老的到来，致力于延年益寿的探索。长寿的美妙愿望的实现多么令人神往！衰老能延缓或推迟吗？衰老发生后能逆转吗，也就是说能返老还童吗？人的寿命能延长吗？偶然的故事可使不到1%的25岁的人死亡，可是对于75岁的人，致死数竟高达1/10！这是什么缘故呢？疾病和衰老的关系又是什么呢？

凡上种种问题，既饶有兴味，又很难作答。这正是几千年来，特别是近百年来人们着力探索的课题。目前，对衰老的变化、衰老的原因以及衰老的本质所知仍不甚多，也不太深刻，但已不再象 Medawar 在约四十年前（1946）所认为的那样：“衰老和自然死亡问题几乎刚刚进入真正科学的探索阶段。”由于现代老年学研究的崛起，已使衰老和抗衰老问题从不同侧面和不同水平上得到了科学的探索，并且有

了令人鼓舞的进展。

本书旨在向读者奉献在探索衰老和提供可能的抗衰老途径方面取得的成就和展望。

1-1 衰老的定义

众所周知，表示衰老有 Ageing 和 Senescence 两个词。这两个词的含义有所不同，但常常混淆不清。老年学家如何恰当应用这两个词也并非一致。通常将 Senescence 一词用于动物生命晚期机能明显衰退时出现的变化，而 Ageing 一词则用于机能减退的过程，不管是生命早期还是晚期；另一些人用 Ageing 来单纯说明增龄或渐老。Ageing 变化意为与增龄有关的变化。因此，从青春期开始发生的变化称之为 Ageing 变化，而不称为 Senescence 变化。虽然在一般情况下采用 Ageing 可能比较好，但很难做到，因为在一般语言中，Ageing 含有比单单上着年纪还有更重要的意思。人们不讲“增龄的（或衰老的）儿童（Ageing child）”，而通常只讲“成长的儿童（Developing child）”。在英国，通常认为 Ageing 一词是进行性衰退的意思。大多数生物学家倾向于接受这种涵义，并认为 Ageing 是达到成熟后才发生的。但事实上，从下面所提出的一些定义可以看出，Ageing 和 Senescence 又常互相交替应用。

对于 Ageing 和 Senescence 曾有过多种定义。

Medawar (1952) 提出 Senescence 的定义为：“伴随增龄而有体力、感受性和能量的变化，而在这些变化的过程中很可能因随机发生的偶然原因而死亡。几乎没有一个人能完全尽其天年”。

Strehler (1962) 给 Senescence 下的定义为：“一

般发生在生殖后期并引起个体生存能力减少的变化”。

Maynard Smith (1962) 对 Ageing 过程下的定义是：“个体上了年纪时对种种内因或外因反应更为敏感，可以引致死亡的那些过程”。

Comfort (1960) 主张，Ageing 是“随年代年龄的增加，或随生命周期的推移，死亡倾向不断增加，或活力 (Vigour) 逐渐减少”。

值得强调的是，在这些定义中均包括有下列观点：第一，这些老化变化既包括动物自身的退行性变化的逐渐增加，也包括动物适应环境能力的减弱；第二，年龄相关性退行性变化的长年累积，最终导致死亡的结局，故老化过程包括死亡机率的进行性增加；第三，老化过程对所有动物来说是共有的，而且逐渐变老是一切动物不可避免的结局。也就是说，衰老是活体的基本的内在变化。

1-2 衰老与寿命的关系

图 1-1 将衰老表示为“生活力 (Vitality)” 随时间而衰退。“生活力”，是许多老年学学家，包括现代实验老年学创立者 Raymond Pearl 惯用的一个词，是指维持生命的能力或生存的能力。这种能力可因年龄增加而减弱。图中不画标度的目的，是想将一些悬而未决的问题留待以后去解决：衰老速度是增加呢？减少呢？或是维持不变呢？还是在某些时间间隔中有波动呢？平行于时间所标的一条直线是死亡阈 (Death Threshold)，当生活力下降到死亡阈时，便发生死亡。死亡阈水平的高低反映个体所经受的条件优劣程度。如果条件严酷，则死亡阈必然较高，因而寿命就较短，反之亦然。

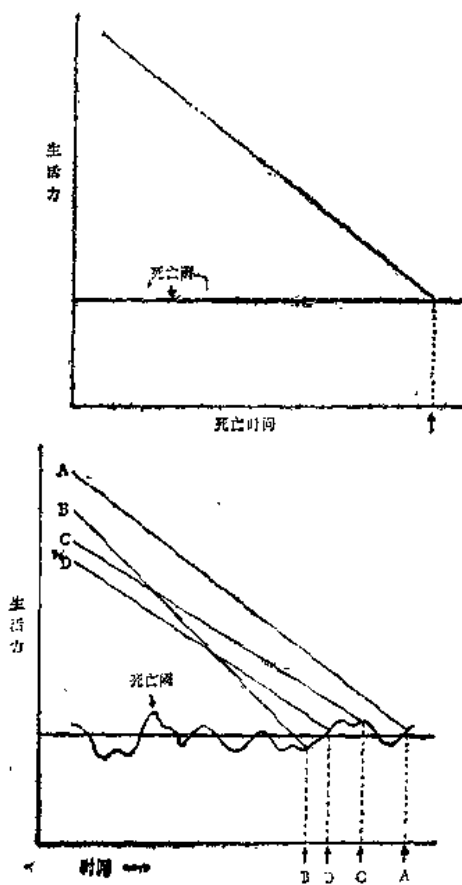


图1-1 衰老的图示

图中试图画出比较真实的衰老和寿命情况。图中表示4个个体的衰老情况和死亡时间。应该注意的是：第一，个体按生活力的强弱不同而生存；第二，生活力的减退速度或衰老速度对所有个体来说不尽相同，个体间的差异甚至可能很大。这两点已被证明是正确的。寿命受物种遗传型的影响。

在群体中，除了单卵孪生子外个体间是有遗传差异性的，无论是衰老速度的快慢，抑或是生活力水平的高低，在不同个体中是不同的。在图中，死亡阈显示有变化，但动物对付环境的挑战是不变的，因此，死亡阈表现为围绕一个平均值而波动。

图 1-1 中的图解有时会使人迷惑不解，尤其是利用它来观察像老化这样一个十分复杂的过程，可能更令人费解。乍看起来，似乎理解其中某些图形并不困难，例如，在图中，可以假设衰老速度与死亡阈之间没有关系。但这未必是真实的，其理由是，死亡阈水平增高的原因可能是某种流行病，那么谁敢肯定衰老速度不受这类因素的影响呢？对这一假设是否正确，尚无明确答案，因为我们还不晓得环境对衰老速度影响的程度。此图还提示，致死因素可能对所有个体来说都是同等重要的，但这也不完全切合。尽管此图解有这样那样的缺陷，但还是有一定的价值：它使人很容易看出衰老过程和死亡时间之间的关系是那么复杂。个体 A 比个体 C 更易衰老，可是 A 比 C 的寿命长。个体 D 比 B 的生存时间较长，但如果 D 与 B 都在生命初期就受到某种严酷的环境影响，那么本来寿命较短的 B 则会大大超过 D 的生存时间。因此，寿命的长短并不单单取决于衰老速度的快慢，还受到环境因素的性质及其程度的影响。只是迄今为止我们尚不清楚这种影响的确切程度。

1-3 衰老变化的测量

衰老变化表现为两个方面：第一，衰老能导致个体死亡的机会随时间而增加；第二，衰老是指个体抵抗导致死亡或生活力丧失的那些因素的能力的衰退。死亡时间及机能和结

构的年龄相关性变化可用来证明衰老变化的发生，在某种程度上，还可以用来测量衰老的速度。于是，现代老年学的一个分支——衰老计量学便应运而生了。

死亡是所有个体不能逃脱的结局。但偶然发生的死亡不可能告诉人们与个体衰老有何关系。如果是对一大群相似的个体来说，则死亡时间的分布可能表明衰老过程是否在发生。如果衰老过程没有发生，那么在任何时间间隔，如在一或一年中，动物死亡的机会与动物的年龄没有关系；如果衰老过程在发生，那么，在某一时间间隔中出现的死亡机会可随动物年龄的增加而增加。值得再强调的是，个体的寿命和群体的平均寿命不仅取决于衰老速度，而且还取决于遭受环境影响的大小和性质。

在许多情况下，如果我们欲了解衰老的性质和测量其发生的速度的话，那么研究个体生存期内年龄依赖性变化应该比研究死亡的确切时间更有意义。我们须要知道什么是生活力，什么原因导致生活力的衰退，用什么方法来测量其衰退速度。然而，回答这些问题尚为时过早，因为目前还难以判定个体那一项生理或生化的变化才是测量衰老的适宜项目。业已发现许多生理和生化机能的年龄相关性变化，但是究竟测定其中哪种变化才是重要的，以及如何把它们相互联系起来，并非易事。

在衰老机理的研究中遇到的一个问题是，究竟应该在生存期的什么时候开始研究才合适。虽然 Ageing 和 Senescence，二词通常理解与生命晚期出现的退行性变化有关，但衰老研究仅限于生命晚期是不明智的，因为衰老过程对机体的某些严重影响可能直到生命的晚期也未被发现，但这些过程本身可能很早就已经开始了。尽管可将哺乳动物的生存

期分成不同阶段，如出生前期，新生儿期，婴儿期，童年期，青年期，成熟期和衰老期，但这些阶段并非相互无关的。例如，在全变态的昆虫(即昆虫的生命全过程中有卵期、幼虫期、蛹期和成虫期的全部变化)中，其生存期各阶段的界限划分十分清楚，但许多组织早在发育期就形成了，而且在整个晚期显然维持不变。因此，不仅难以将发育过程和衰老过程截然分开，而且也不希望这样做。必须记住，虽然在特定时间中，如在哺乳动物的出生期或成熟期或昆虫的羽化期中，开始研究衰老变化可能是适宜的，但是到晚年还表现不出来的那些变化，可能在它们变得明显以前很久就已经开始了。

1-4 衰老改变的微观研究

有两种研究方法可以证明衰老过程在进行，即或者研究一群相似个体的死亡时间，或者研究动物生理功能的时间依赖性衰退。但为了了解衰老，除了进行群体和个体的衰老研究外，还有必要研究器官、组织、细胞、细胞器和分子的退行性变化，因为这些不同层次的退行性变往往都是随时间而增强的。

通常，一个活的机体的部分组织受到侵害或耗损时，往往能自行修复或更新。例如，哺乳动物的表皮细胞脱落后，会被较低层的细胞所代替，后者系来自能迅速有丝分裂的基底细胞。类似的情况如哺乳动物的红细胞，在继续不断地损毁又继续不断地被新生细胞所取代。已知许多酶分子周转(即它们被降解而被新的所替换)得很迅速，而且某些酶还能修复不能周转的脱氧核糖核酸(DNA)的某些损伤。尽管机体有这种修复和更新的能力，但在上了年纪的有机体的细

胞和组织中还可以看到退行性变化。如果获知这些退行性变化与动物的整体衰老之间的关系，例如能了解到像肠细胞这样一类生存时间特别短的细胞类型的衰老原因，那么，就可能为整体动物提供一个衰老模型。

目前要弄清这些问题还不太容易。但是有必要强调下列三点：

第一，分子、细胞器和细胞的周转（即它们的死亡或被降解和被新的所替换）未必都含有表现衰老的意思。按照Lamb的定义，认为只有当分子、细胞器和细胞的老化变化达到有可能被降解的程度，衰老过程才开始进行，也就是说，只有当它们表现出年龄相关性退变时，才算衰老。另一方面，如果说细胞和亚细胞成份的降解是为了调节它们的数量或浓度的一种方法的话，那么它们的被破坏可能与其年龄绝对无关，全然不是一种衰老过程而是一种随机过程。虽然研究亚细胞成份和分子的寿命长短是困难的，但当前的研究认为，许多酶分子的毁坏，有时与它们的年龄无关，因而并不能认为是衰老的证据。

第二，应该考究细胞寿命长短的实质是什么。许多细胞结束它们的一生，并不是靠死亡和降解，而是靠分裂。这类细胞可以认为是永远不死的呢？还是认为有衰老变化的呢？最近人们对这类细胞的衰老问题颇感兴趣。对于能分裂的细胞，感兴趣的中心并没有放在个别细胞的寿命和衰老上，而是放在细胞谱系（Cell Lineage）上。换言之，无性繁殖系的衰老，与其说是单细胞的衰老，不如说是起因于反复有丝分裂的整个谱系的寿命和衰老。对于某些原生动物来说，通常宁可认为衰老是无性繁殖系的特征，而不是个体的特征。

第三，难于将动物各部份的衰老从整体动物的衰老中分

开。如果在衰老动物的一个特殊类型的细胞或组织中观察到一种变化的话，那么这种变化的发生是由于这类细胞或组织本身的衰老过程，而与身体别处发生的衰老变化无关呢？还是这种变化仅仅是动物其它部分退变的继发性结果呢？人们总是希望寻找到解决这一问题的方法。这是一个难于解决的，但却是一个很重要的问题。

虽然组织、细胞和亚细胞水平的衰老研究涉及许多技术上和解释上的困难，但是这些研究是必需的，因为整体动物的衰老毕竟是由其细胞和分子的变化所引起的。当细胞和分子能够广泛更新时，我们应探知所形成的新细胞和新分子是否能像所取代的那些细胞和分子。当细胞和分子在动物生存过程中不能被更新时，我们也应探知细胞和分子的受损情况和能被修复的程度。只有在细胞和分子水平上研究衰老，才能了解到整体动物的年龄相关性退行性变的性质和原因。

1-5 如何选择衰老研究的对象

绝大多数活着的有机体的机能都有年龄相关性衰退，因此，可用多种多样的动物和植物来研究衰老。曾用相对短寿的哺乳动物，尤其用大鼠和小鼠做了许多研究。这些动物衰老的原因和表现可能与人类相似。此外，还曾用鱼、昆虫、线虫等动物，甚至用单细胞体来研究衰老的变化。其结果表明，在许多方面彼此不同，且有别于哺乳动物。所研究的这些有机体的衰老过程的原因和性质是否相同，我们能否从一种机体的情况来推测另一种机体的情况，都需我们加以明确。

目前，没有理由来假定所有机体的衰老过程是相同的，恰恰相反，不同机体的衰老原因和表现可能不同。然而，为

阐明衰老而发展起来的许多假说，认为对所有机体来说，衰老的基本机理是相同的。如果这种推测被证明是正确的话，那么，用低等动物研究衰老比用哺乳动物更容易，提供的情报也很有价值。许多无脊椎动物不仅比哺乳动物的寿命短，还能大量饲养，而且非常便宜。除经济上的考虑外，某些非哺乳动物还有非常适于衰老研究的某些有利点。例如，须观察代谢率的变化如何影响衰老变化，则利用变温动物比利用恒温动物更有利；如果须观察不分裂的细胞所发生的变化，那么，以细胞分裂稀少的线虫或成年昆虫来研究比用大部份细胞能分裂的脊椎动物来作研究更容易些。为了了解人的衰老过程的本质和原因，虽然用非哺乳动物的研究不可能代表人或其它哺乳动物的研究，但至少可以用来考察所提出的动物界衰老的许多单因素学说。