

科技訊息

衰老、死亡與長生之望

自古以來，追求長生是人類最強烈的欲望之一，各主要宗教的吸引力都與他們宣示具有戰勝死亡的獨特法門有關。所以，很自然地，破解衰老之謎也同樣成為科學研究的焦點——因為衰老 (senescence) 正是人何以不能夠長生，至終必然要死亡的基本原因。

衰老的徵象十分明顯：人超過一定年齡 (譬如50歲)，便會逐漸出現活力減退、肌肉萎縮、骨質疏鬆、血管硬化、抵抗力下降、多種疾病發病率增加等現象。這些徵象可能會，但並不一定立刻導致意外、疾病與死亡。但無論如何，人的壽命期 (life span) 大約只有125歲，屆時的「老死」不可避免。而且，不但只人，幾乎所有複雜生命 (例如具有真核細胞者) 都一樣會衰老。甚至在培養液裏面的胚胎單細胞，或者酵母菌細胞，經過多個世代分裂以後，也都會「衰老」而不能繼續繁殖。唯一例外的，可能只有諸如亞米巴菌那樣的原始單細胞生物。所以，衰老是所有高等生物的共同命運，但它到底是怎樣一種過程？它的本質究竟是甚麼？這些問題至今未有定論。不過最近三十年間，對衰老過程的了解已經取得極大進展，對此我們在下面作一簡單介紹。

甲 「活氧類物」的危害

衰老機制中最廣泛也最重要的，首推生化反應鏈中所產生的各種氧化劑 (oxidant)，亦即所謂「活氧類物」(ROS)，諸如氫氧基 (OH)、過氧化氫 (H_2O_2) 等所造成的危害，特別是它對細胞內各種結構組織的破壞。這種危害的重要性可以從多方面看到。例如，細胞中的線粒體 (mitochondria) 是「能源工場」，但同時又是「活氧類物」的主要「產地」。從多種生物的長期研究可知，加速新陳代謝，亦即是大量耗氧以產生

能量 (因而連帶產生大量活氧類物)，會減短生物的壽命；反之，限制進食和熱量消耗，或者進入休眠狀態，則可以顯著延長壽命。同時，細胞中有一套清除「活氧類物」的防禦系統，包括「過氧化物歧化酶」等抗氧劑 (anti-oxidant)。在實驗中，倘若壓制產生抗氧劑的基因，會導致細胞提早衰老；而且，可以證明這是由於線粒體中的DNA分子結構受到活氧類物破壞而發生變化，功能受損而來。

乙 端粒收縮的問題

此外，染色體端粒的收縮也是衰老的普遍原因。長條狀染色體末端的「封頂蓋」稱為「端粒」(telomere)，它的作用有如文章中的句號，也就是防止不同染色體在末端有黏結 (fusion)，因為那會改變基因庫的結構與功能。然而，細胞每分裂繁殖一次，其染色體端粒便自然會縮短，因而必須通過端粒酶 (telomerase) 的作用來加以修補。但這修補並非十全十美，所以隨着一代一代的細胞分裂，端粒會不斷收縮，由是染色體的黏結和隨之而來的斷裂、易位等情況也不斷增加，從而造成整個基因庫的混亂、失序。現在已經有證據清楚顯示：端粒收縮是細胞衰老的特徵，由是而導致的基因庫之不穩定，則是產生癌症的重要原因 (圖1)。例如，對成人而言，在不斷分裂增生的表皮層 (epithelium) 部位，諸如乳房、前列腺、肺、大腸等

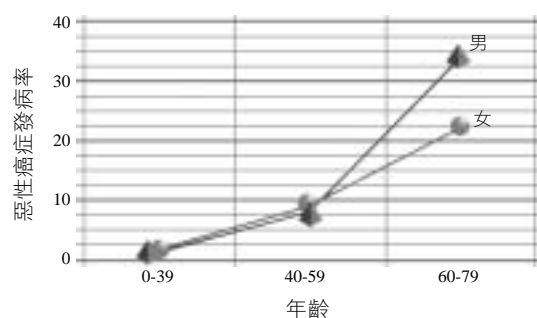


圖1 惡性癌症發病率在40-80歲呈指數上升，但在80歲以後則固定下來。

Reprinted with permission from *Nature* 408, 248.
Copyright © 2000 Macmillan Magazine Limited.
Courtesy of Ronald A. DePinho.

等，癌症發病率最高，佔全部癌症84%左右；但對尚未經歷多代細胞分裂的兒童而言，則恰好相反，表皮層癌只佔9%。此外，由於肝細胞大量毀滅與更新所引起的肝硬化，往往令端粒縮短到臨界長度以下，而同時也會導致肝癌。

丙 影響壽命的特殊基因

藉着對可以快速繁殖的「模型生物」，諸如美麗新桿蟲 (*C. elegans*)、酵母菌、果蠅、老鼠等等的詳細研究，上述兩類衰老原因的運作機制已逐步得到闡明，其極度的複雜性亦開始顯示出來。同時，我們發現，除以上兩種基本原因之外，還有許多其他意想不到的影響壽命的機制。例如美麗新桿蟲的嗅覺神經細胞所產生的特殊訊號分子會加速衰老：缺乏嗅覺的桿蟲變種 (mutant) 不但可以「正常生活」(但顯然缺乏在自然環境覓食或避害的能力)，而且壽命顯著延長。又例如，生殖荷爾蒙也會加速衰老：桿蟲去掉生殖細胞後，壽命會延長四倍之多；遲產卵的果蠅變種特別長壽，早產卵的則短壽，等等。在果蠅和老鼠中，還有某些具特殊功能的個別基因會加速衰老，因為部分喪失此特殊功能的變種，壽命會顯著延長。但這些特殊基因到底如何引致衰老，卻還不很清楚。

丁 生命為何會衰老

從以上討論，我們可以見到生物的衰老有共同基本原因，即氧化劑的危害與端粒的收縮，這可謂是「與生俱來」，亦即根源於高等生物最基本功能(新陳代謝與細胞分裂)的問題。在漫長進化過程中，高等生物雖然已經發展出克服這些問題的機制，即抗氧劑系統以及端粒酶的修補作用，然而，它們並非完美。所以，衰老的繼續存在，反映了通過進化而出現的高等生物，還未能完全解決其結構上的基本缺陷。至於個別生物的特殊衰老機制，基本上亦

是同類現象，只不過其所反映的缺陷是特有而非普遍的罷了。從這個觀點看來，生物之必然衰老，和汽車、飛機最終免不了由於損耗、磨蝕、金屬疲勞而報廢，是十分相似的。

但兩者也有基本分別。首先，生物複雜得多，所以衰老機制也繁複得多。因此個別生物體的壽命期有相當大的隨機分布：人的壽命期的平均數是125年，個人壽命期則從百餘歲到140歲都有。其次，進化過程所產生的「選擇壓力」傾向於保存物種，而非個別生物。所以生物個體結構與功能並不一定朝着克服衰老的方向發展。許多生物的衰老信號是由其生殖活動觸發的，有些生物(例如某些蜘蛛)在交媾後迅速死亡，所反映的正是特殊物種延續策略。

況且，生物的實際死亡，絕大部分是由於環境惡劣、意外、弱肉強食等外在原因，而並非由於衰老，所以預期壽命 (life expectancy) 遠低於壽命期。人的壽命期在過去十萬年大體未曾變更，預期壽命則從古代的20-30歲增加到目前在發展地區的75-80歲。所以，在人類出現之後的絕大部分時間，自然進化對克服衰老機制的改進助力是不大的。另一方面，在深海中某些有漫長歷史而又沒有顯著天敵的生物，例如深海巨魚和北美洲龍蝦，則沒有顯著衰老現象，這可能是上述現象的反面，即當自然選擇的確對衰老問題發生作用時，壽命期會大大延長。

所以，現代科技縱使能克服諸如癌症及其他衰退性老年病，也只能把人類壽命期提高到它的自然限度，而對衰老則仍然無能為力。當然，人和人體不必等同：也許在未來，人體器官替換會變得像汽車更換部件一樣方便，從而使人類逃過衰老大限。然而，真正的長生很可能意味社會的停滯，乃至進化之終止，那到底是否人類之福，恐怕還是個大問題吧？

參考資料

本文資料大部分取材於下列特輯的六篇文章：“Insight Section on Ageing”, *Nature* 408, 233-69 (9 November 2000)。