

民眾教育演講系列

老化的科學新知

日期：2010年8月14日

地點：台北國泰綜合醫院

主講人：曾嶽元教授

您記得去年一整年看過幾次門診嗎？根據美國的統計，65歲以上的病人，每年看診平均九次；但65歲以下的病人，每年看診平均才五次而已。為什麼病人的年齡影響看診次數？是因為老年人退休沒事作，可以多逛幾次門診？還是老年人體弱多病？我們再來看一個現象：美國65歲以上的病人，每次住院平均8.7天；但65歲以下的病人，每次住院平均才5.3天。老人只佔總人口的12%，但卻佔了美國全國總住院次數的34%，以及總住院天數的45%。為什麼？真的是因為老年人比較脆弱嗎？我們來比較相同程度的灼傷所造成的死亡率就知道答案了。一樣是20%體表面積的灼傷，60歲以下的人死亡率不到5%；但60到74歲的人死亡率為35%，而75到100歲的人死亡率為將近70%。顯然，老年人生命力是比較脆弱的，從內到外都是如此，這個現象就是老化。因此，老化不單單是皮膚皺紋變多而已，傷口也是復原得慢。那麼，光用保養品在皮膚上塗塗抹抹有什麼防老作用？

由於老得快，壽命就會短，老得慢，壽命就變長，因此，我們可以用自然的壽命當作一個指標：能延長壽命的機轉，也必定是延緩老化的機轉。然而，這裡指的「壽命」講的是「壽命最長極限（maximum lifespan potential; MLSP）」，也就是說某一族群或種族之成員中最長壽者。這個



曾嶽元教授為國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部主任、社團法人台灣分子醫學會理事長（彩圖詳見本刊網頁）

和「平均壽命」不同，因為影響「平均壽命」的主要因素是醫療及公衛的進步，而不是老化的速度。因此，「什麼因素影響老化的速度？」這個議題就可以換成另一個方式來問：「什麼因素影響壽命最長極限？」。

想想看，同樣是動物，為什麼人類的壽命是貓的五倍，貓又是老鼠的五倍。「壽命」顯然是有物種特異性的。一扯到物種差異，大家都會往演化方向思考，但「壽命變長」真的是演化的結果嗎？我們來看看猩猩這個例子好了。演化抉擇使得「有高量睪固酮（testosterone）的雄猩猩」在牠的族群中佔優勢，因為這種猩猩力氣大及具侵犯性，並可增加牠和異性間的配對。然而，高量的睪固酮卻會增加動脈粥樣硬化

(atherosclerosis) 而縮短其壽命。因此，演化上有利，不見得會延長其壽命。所以，「老化的快慢」和「物種的進化」兩者之間沒什麼關係。也就是說，人類不會因為進化而老得慢。我們不必期望靠演化而變得長壽。

那麼除了演化之外，我們還可以從不同物種間看到什麼端倪？想想看，經常活不到五年的鼠輩，幾乎沒有一刻鐘是安靜下來的；而老神在在，動都不動一下的烏龜，卻活得比誰都久。「慢吞吞」會不會和「長壽」有關？Max Rubner 是第一位研究壽命與代謝率 (metabolic rate) 的學者。他在1908年指出不論壽命長短，每種動物終其一生，每公克的組織所能消耗的卡路里 (calorie) 數是相近的。譬如，天竺鼠的壽命為六年，牠每公克的組織所消耗的卡路里是280大卡；馬的壽命為五十年，牠每公克的組織所消耗的卡路里也差不多，大約為260大卡。更仔細地說，所謂「代謝潛力 (metabolic potential)」即每公克身體組織終其一生所能消耗的能量。也就是說，雖然「非靈長類哺乳動物」的壽命最長極限相差可達五倍之多，但它們的「代謝潛力」卻是相近的。和這相反的就是所謂的「代謝率」了，此即氧氣的消耗速率；「代謝率」與「壽命最長極限」成反比。為了幫各位瞭解這些術語，讓我舉一個比喻好了：同一個人一餐能吃多少量大概差不多，就是這個人的胃所能容納的量；這個「胃納量」就相當於上述的「代謝潛力」。這個人若吃得快，很快就吃飽了；若吃得慢，那頓飯就會吃上個老半天才停。「吃飯速度」就相當於「代謝率」；「吃這頓飯的時間」就相當於「壽命最長極限」。因此，可想而知，想要「長

命」就該「代謝率」低一些；這就好像是「一頓飯想吃久一點」就應「吃慢一點」一樣。大家從我這個比喻就可以瞭解Pearl在1928年所提出的觀念：「能量消耗的速率決定生命的長短」，他把此觀念稱為「生命的速率」。

雖然「非靈長類哺乳動物」的「代謝潛力」為200大卡左右，但並非所有的動物皆如此，因為不同綱目物種間的「代謝潛力」還是不同的，譬如蒼蠅的「代謝潛力」為25大卡、人類為800大卡、鳥類為1500大卡¹。從這當中我們來比比看鴿子和老鼠，這兩者的體重及代謝率都差不多一樣，但鴿子的「代謝潛力」為1500大卡，而老鼠的「代謝潛力」為200大卡，相差七至八倍；正好鴿子的壽命約三十年，而老鼠的壽命只有約四年，也是相差七至八倍。這是巧合，還是「生命的速率」使然？

既然「代謝率」與「壽命」成反比，那麼就可藉由降低前者來延長後者。由於「代謝率」與周遭環境的溫度、個體的活動量、和飲食中的熱量有關，研究人員就以這三種方法來試著延長壽命。情況可略述如下：

1. 降低環境的溫度或減少身體的活動。Miquel 於1976年發現，降低室溫可減低蟲蠅的代謝率，同時也可增長其壽命。Sohal於1996年發現，降低室溫10°C或不讓蒼蠅飛行，可使蒼蠅壽命增加2.5倍。不過，降低溫度及減少活動只適用於冷血動物 (poikilotherms; cold-blooded animals)。

2. 冬眠。研究觀察發現，土耳其天竺鼠若有冬眠的話，可以活得比較久²。科幻電影也常以此方法解決，人類在外太空旅行時所面對的時間問題。然而，目前除了個案報導外，人類尚無冬眠的能力。

3. 限制飲食的卡路里。觀察發現，限制飲食的卡路里，的確可使蜘蛛、水蚤、魚、老鼠增加壽命。研究指出，節食是因「限制卡路里」而非「限制某種營養成分」來延長壽命的³。Weindruch以及Yu分別於1982年和1985年發現，限制老鼠飲食中的熱量（但還不致於造成營養不良的話），可增長老鼠的壽命50%。相反地，不受限制隨意攝食（ad libitum-fed）的老鼠，則出現肥胖及老化的病理變化。然而，「限制卡路里的飲食」並非因為減少身體脂肪而延長壽命⁴。因為被限制卡路里飲食的老鼠群中，身體脂肪多的老鼠並不會比較短命。而且，「不受限制可隨意攝食」的老鼠中，也未看到「身體脂肪量」與「壽命的長短」有任何關聯。「限制卡路里的飲食」當然也不是因為造成生長發育遲滯而延長壽命⁵。Sacher認為「限制卡路里的飲食」是因為降低「代謝率」而延長壽命的。研究發現，限制六個月大的老鼠之飲食中的卡路里，可降低代謝率⁶，體溫也會降低約2°C⁷。體溫下降，當然耗氧量也跟著減少。此外，三碘甲狀腺素（triiodothyronine; T3）一增加代謝率的荷爾蒙一也會因為飲食的卡路里受限而顯著地下降。限制飲食的卡路里不止能減低死亡率，也能引發一連串的生理變化⁸。譬

如限制飲食的卡路里，五天之後即可看到血糖下降約20%；一個星期後，血中皮質酮（corticosterone）的量上升；三週後，胰島素下降約50%⁹。這一系列的良好反應正好印證了前人所提倡的「七分飽」觀念，不是嗎？

以上觀察到的現象支持「代謝率」和「壽命」之間的關係，也讓我們對「代謝潛力」這個理論感到好奇：為什麼每公克身體組織終其一生所能消耗的卡路里數是相近的？更精確地問，為什麼一個細胞終其一生所能消耗的能量是近乎固定的？這種問題和我們在日常生活中常碰到的其他問題倒是蠻像的，譬如「為什麼車子在報廢前能跑的哩程數都差不多？」。如果機械的耗損決定一輛車子的壽命，那麼是怎樣的耗損決定一個細胞的壽命？

以近代分子生物學的觀點來看，我們似乎可以合理地懷疑：代謝作用使細胞內重要的分子受到傷害，此傷害可累積到某種程度，而使生理機能下降，最後讓人呈現老化的現象。若如此的話，代謝作用是怎麼傷害細胞內的分子？Harman在1956年提出自由基理論¹⁰。他指出在有氧的情況下，代謝作用會產生超氧自由基，並引起一系列的攻擊，使細胞分子受到破壞，損傷的細胞產生更多的氧自由基，導致惡性循環。從生化的角度來看，氧分子在加入一個電子後會產生氧離子（oxygen ion; O₂⁻）、過氧化氫（hydrogen peroxide; H₂O₂）、及氫氧基（hydroxyl group; OH），隨後出現一系列的「反應氧代謝物（reactive oxygen metabolites; ROM）」，

並使蛋白質、脂肪、和核酸等生物巨分子遭受氧化傷害。蛋白質的氧化傷害包括出現羰基化 (carbonylation) 或失去硫氫基 (sulfhydryls)。蛋白質的羰基化發生於特定的氨基酸殘基 (residue)，這會導致酵素失去活性以及增加蛋白質水解 (proteolysis) 的可能性¹¹。DNA的氧化傷害則包括鹼基 (base) 的改變、單股的斷裂、DNA和蛋白質的交錯連結 (cross link)。

「氧自由基 (oxygen free radical)」是什麼地方產生的？我們知道粒線體 (mitochondria) 是細胞的能源場。粒線體進行「有氧呼吸 (aerobic respiration)」產生腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate; ATP) —細胞內的能源—以推動體內的新陳代謝與各器官功能的運轉。當ATP不再產生時，就是生命停止時。因此，粒線體進行「有氧呼吸」是維持生命所需的，然而在這過程中產生了「氧自由基」這個副產品。因此，細胞中絕大多數的「氧自由基」是由粒線體製造的。據估計大概2-3%有氧呼吸所消耗的氧氣，被用來製造 O_2^- 和 H_2O_2 ¹²。由此來看，我們就不難瞭解，為什麼不讓蒼蠅飛行，可使蒼蠅壽命增加2.5倍，因為蒼蠅在飛行的時候比不飛的時候多耗50到100倍的氧氣。產生的「氧自由基」不斷地攻擊生物巨分子，據估計DNA每天遭受10萬次ROM的攻擊¹³，而約10%的蛋白質出現羰基化的氧化傷害¹¹。因此，我們可以瞭解，生物巨分子持續地出現氧化傷害會引起功能的喪失，而不可逆的傷害累積最後造成老化^{10,11,13}。這就是著名的體突變理論 (somatic mutation theory)。

限制飲食的卡路里是否可減低氧化壓力

(oxidative stress)？是否可減少經歲月而累積的氧化傷害呢？實驗研究指出，限制飲食的卡路里的確可降低「急性氧化壓力」對「身體組織」所造成的傷害。身體各器官組織中，最易受到氧化傷害的就是腦部、心臟、和骨骼肌。這些器官絕大多數是由「有絲分裂 (mitosis) 後的細胞」所組成的。我們常常碰到「隨年齡而出現退化病變」的組織就是這些部位¹⁴。由先前的說明我們不難瞭解，研究者讓十五個月大的老鼠不受限制地隨意攝食，可造成老鼠體內蛋白質的氧化傷害。如果我們接下來限制老鼠的飲食卡路里，只需五週就可以看到老鼠腦部蛋白質的羰基含量減少。相反地，先限制老鼠飲食中的卡路里，再讓牠大吃大喝5個星期，我們就可以看到腦部蛋白質的羰基含量增加。顯然，「限制飲食的卡路里」能很快速地保護腦部不受氧化的傷害。相反地，此保護作用也可因「不限制飲食」而迅速地失去。為了證明抗氧化壓力能增長壽命，Migliaccio於1999年發現，p66shc突變的老鼠對氧化的壓力有較高的抗力，產生的自由基也較少，同時比一般的老鼠也多活了30%的壽命。我們先前提過一個例子，鴿子和老鼠兩者的體重及代謝率差不多一樣，但鴿子的壽命約三十年，而老鼠的壽命卻只有約四年而已。研究發現，鴿子的腦及心臟的粒線體的確產生較少的 O_2^- 及 H_2O_2 ^{15,16}。基於這個想法，如果減少粒線體內「氧自由基」的產生，應該可以延長壽命。因此，Larsen於1999年把食物中的輔酶Q10去掉，果然發現確實可使線蟲的壽命延長60%。

粒線體除了產生ATP之外，也能產生熱量以保持我們的體溫。至於要產生多少ATP和多少熱

量，就靠一種稱為去耦合（uncoupling）的機轉來控制了。去耦合愈低則ATP產生愈多，去耦合愈高則熱量產生愈多。由於自由基是ATP產生的副產品，因此去耦合愈高，則自由基產生的就會愈少。Speakman於2004年發現，較長命的老鼠如果代謝率高的話，其去耦合也愈高，指出去耦合與壽命的關係。因此，可想而知，當周遭溫度降低時，身體須產生較多的熱量來保溫，所以去耦合的程度要提高，那麼自由基就會產生的少，蛋白質、脂肪、和核酸等生物巨分子的氧化傷害也會跟著變少。顯然，這會使細胞老化得慢，而壽命也跟著變長。

我們都知道細胞核裡有DNA，但很多人沒注意到粒線體中也有DNA。這兩組DNA在包裝上有很大的差別：細胞核的DNA外面有蛋白質包著，好像是穿著外套一般；粒線體的DNA則無蛋白質包著，好像是打赤膊一般。因此，前者受保護，比較不易受「氧自由基」的傷害；而後者比較易受「氧自由基」的傷害。既然「氧自由基」每天可攻擊DNA多達十萬次，那麼可想而知粒線體DNA必然傷痕累累。更糟的是，「氧自由基」的主要來源還是粒線體呢。許多學者認為「氧自由基」使粒線體的DNA突變。這使得生物能量漸減，而終於老化和死亡。Melov於1997年指出，限制卡路里的攝入果然能使老鼠減少「因年齡所致之粒線體DNA的突變」。2005年Schriener更進一步將觸酶（catalase）導入老鼠的粒線體以減少自由基。果然發現可以減少粒線體DNA的傷害，並增加粒線體DNA對抗外來氧自由基的破壞，同時亦可增長老鼠的壽命。顯然，在氧自由基的存在下「粒線體DNA的突變」與「老化」必然有密

切的關係。後兩者的關聯由Trifunovic等人於2004年證明¹⁷。他們發現將老鼠的DNA多聚合酶伽瑪（DNA polymerase γ ）破壞而使粒線體DNA在複製時出錯，可製造出具有粒線體DNA嚴重突變的老鼠。這種老鼠出生後，很快地就出現禿頭、駝背、骨質疏鬆等等老化的現象。這個實驗證明粒線體DNA的突變會加速老化的過程。此外，令人感到有趣的觀察是，這種老鼠並沒有氧自由基引起的壓力反應。顯然，粒線體突變在導致老化的過程中，可以不必假借「氧自由基」的參與。顯然，「粒線體DNA的突變」根本就直接與「老化」有關。

西方〈聖經〉和中國古籍〈養生經〉都一致地說，人的壽命極限為120歲。但醫學史上已有記錄，到目前為止已經有人壽命長達122歲，這位女士Jeanne Calment於1997年死於法國。那麼人類的壽命到底極限為何？Ozawa於1997年指出，隨著年齡增長，粒線體的DNA會逐漸增加突變。如果用外插法推估，當一個人的年齡高達129歲時，100%的粒線體的DNA會有突變。這是不是表示人類壽命的極限是129歲？如果我們有辦法延緩或阻止粒線體的DNA出現突變，人類的壽命可以更長嗎？我們可以老得更慢嗎？果真如此的話，「高齡」就要重新定義了。當今各國都面臨人口老化時，顯然，粒線體醫學的研究是刻不容緩的。謝謝聆聽，祝大家長命百歲！

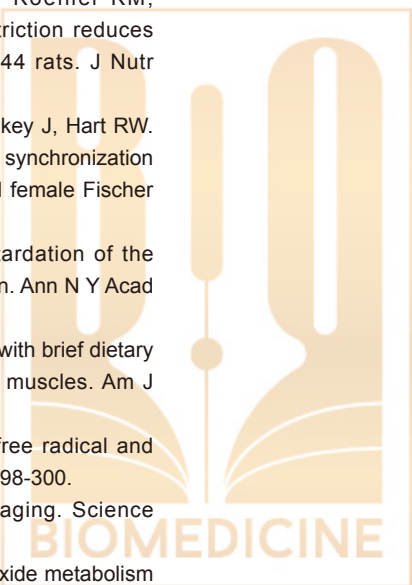
引用文獻

1. Sohal RS. The free radical hypothesis of aging: an appraisal of the current status. *Aging (Milano)* 1993;5:3-17.
2. Lyman CP, O'Brien RC, Greene GC, Papafrangos ED. Hibernation and longevity in the Turkish hamster

Mesocricetus brandti. Science 1981;212:668-670.

polymerase. Nature 2004;429:417-423.

3. Masoro EJ, Shimokawa I, Yu BP. Retardation of the aging processes in rats by food restriction. Ann N Y Acad Sci 1991;621:337-352.
4. Bertrand HA, Lynd FT, Masoro EJ, Yu BP. Changes in adipose mass and cellularity through the adult life of rats fed ad libitum or a life-prolonging restricted diet. J Gerontol 1980;35:827-835.
5. Weindruch R, Walford RL. Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: effect on life-span and spontaneous cancer incidence. Science 1982;215:1415-1418.
6. Gonzales-Pacheco DM, Buss WC, Koehler KM, Woodside WF, Alpert SS. Energy restriction reduces metabolic rate in adult male Fisher-344 rats. J Nutr 1993;123:90-97.
7. Duffy PH, Feuers R, Nakamura KD, Leakey J, Hart RW. Effect of chronic caloric restriction on the synchronization of various physiological measures in old female Fischer 344 rats. Chronobiol Int 1990;7:113-124.
8. Masoro EJ, Shimokawa I, Yu BP. Retardation of the aging processes in rats by food restriction. Ann N Y Acad Sci 1991;621:337-352.
9. Cartee GD, Dean DJ. Glucose transport with brief dietary restriction: heterogenous responses in muscles. Am J Physiol 1994;266:E946-E952.
10. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol 1956;11:298-300.
11. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. Science 1992;257:1220-1224.
12. Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. Physiol Rev 1979;59:527-605.
13. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. Proc Natl Acad Sci U S A 1993;90:7915-7922.
14. Makrides M, Simmer K, Neumann M, Gibson R. Changes in the polyunsaturated fatty acids of breast milk from mothers of full-term infants over 30 wk of lactation. Am J Clin Nutr 1995;61:1231-1233.
15. Ku HH, Sohal RS. Comparison of mitochondrial pro-oxidant generation and anti-oxidant defenses between rat and pigeon: possible basis of variation in longevity and metabolic potential. Mech Ageing Dev 1993;72:67-76.
16. Barja G, Cadenas S, Rojas C, Pérez-Campo R, López-Torres M. Low mitochondrial free radical production per unit O₂ consumption can explain the simultaneous presence of high longevity and high aerobic metabolic rate in birds. Free Radic Res 1994;21:317-327.
17. Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, Spelbrink JN, Rovio AT, Bruder CE, Bohlooly-Y M, Gidlöf S, Oldfors A, Wibom R, Törnell J, Jacobs HT, Larsson NG. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL