燕京医学通讯

1998

7·8

YANJING MEDICAL CORRESPONDENCE

（总第66期）

1998年8月15日出版

〔内部刊物〕

·北京·

燕京函授医学院《燕京医学通讯》编辑部编

·专著·

衰老的机理意义及治疗

福建省三明市尤溪县新阳镇下桥村(365118) 黄必录

摘要 动物整体的衰老是因组织中干细胞衰老所致。但人的心脏和脑组织的衰老还跟心肌细胞和神经元衰老有关。因此，免疫、内分泌、神经、体液等的老年性变化归根结底是因细胞衰老和细胞数目减少造成的。

细胞衰老是由细胞核染色体上具有间接控制普遍蛋白质(此外还控制DNA抑制剂的产生)合成速度的具有小片段核苷酸的多拷贝重复DNA的丢失(认为并称它是"细胞衰老钟")造成的，因此使细胞总蛋白质合成速度下降。这些重复DNA是在每次细胞分裂过程中丢失的，每次丢失的拷贝数跟DNA的合成活性有关，合成活性高，则丢失量少，反之则多。限食延寿主要是通过降低能抑制DNA合成的ATP、RNA、cAMP合成。食物营养、环境等因素也可间接或直接抑制DNA合成，从而影响寿限。在正常机体细胞中含有补充这些DNA的修复系统，但处于抑制状态时，只有在生殖细胞和癌细胞中才激活。

细胞衰老的作用是：1.启动细胞分化；2.决定细胞分裂；3.决定和启动细胞凋亡；4.改变各种基因表达速度；5.作为个体的发育程序装置和启动发育程序等。

激活癌基因可逆转"细胞衰老钟"，各种因素都可激活癌基因，如器官组织的损伤性再生，病毒的感染等。用不损伤DNA，而又能激活癌基因的药物对细胞特别是干细胞进行阶段性或一次性的适量的激活，可使人发生实质性的返老还童。此外，还简介了免疫更换术和治癌方法。

关键词 细胞衰老；重复DNA；细胞分化启动；癌基因；端粒；抗衰老

人生来去匆匆，衰老和死亡，一了百了，这不能不说是困扰人生的一大憾事。因此，征服衰

老是人类共同的愿望，是历来经久不衰的热门研究课题。

本文主要是从宏观到微观，以循序渐进性的方式评估和阐述了一些衰老学说及衰老原因和机理、衰老的生物学意义，以及与衰老有关的其它问题。最后认为，衰老不是不可逾越的“自然规律”。并设计出几种治疗“衰老症”的方案。

第一节 衰老的原因与机理

本节主要是从宏观到微观，从整体到细胞的各层次，对一些衰老学说作了评估，并探讨了衰老的原因与衰老的机理及与衰老有关的问题。

生物为什么会衰老？目前学者们已提出了300多种假说或学说，但大都带有个体或时间上的偶然性。事实证明衰老是有规律的，一切想用什么“体细胞突变”、“自由基”、“细胞中毒”等等带着个体或时间的偶然性理论都很难落住脚，因为这些现象不可无一遗漏地在所有个体的同一年龄结构同时发生。有的只能是衰老的一种伴生现象。例如自由基反应，如果机体不衰老，其反应也不会增强，已被自由基破坏的生物大分子和细胞也可自动修复和/或更新。交联的蛋白质也可更新。再说癌细胞和一些永生性的动物如变形虫也有较轻的自由基反应，但它损伤也不会积累而使它衰老。此外，生物在漫长的进化过程中已形成了一套比较完整的防御系统，只是随着年龄的增长，这套防御系统的功能会逐渐地减弱。当然，如果能使衰老的生物逆转到年轻的状态，这套已衰退的防御系统也会恢复到年轻的水平，从而衰老伴生现象问题也就不攻自破了。譬如，被认为细胞无法清除的脂褐质(LF)，现已发现细胞也有这种防御功能，对已堆积的LF的小鼠给药50天，结果LF含量显著下降，这并不是药物的直接作用，可能是增加降解或排泄速度。脑中线粒体mtDNA的损伤，5kb缺失，这类不发生在儿童。人横膈肌的mtDNA缺失，3.4kbmtDNA缺失随年龄增加，但30岁以下为零，这并不是30岁以下不会发生，而是修复与更新较强之故。

对于高等动物来说，许多因素都可看成衰老的起因，如神经系统、免疫系统、内分泌系统等。但是却很难找到它们本身发生不可逆的自然衰竭和变化的机理。

因此，很难认为这些系统衰老是衰老的始因，但可认为是衰老的一种辅助方式或衰老的伴生现象。这样可以认为，只有衰老才能导致免疫功能下降，内分泌功能下降或/和改变等等。

一、细胞衰老与蛋白质的合成速度

细胞衰老(cell senescence)主要是细胞中各种蛋白质合成变慢，并以此导致各种蛋白质的修饰和降解速度及各种mRNA转录速度的改变，最终导致生物的各种生命机能的衰退和改变。下面举几例某些蛋白质合成活性下降或改变与衰老的关系。

随着年龄的增长，毛发黑素酶合成变慢，就会导致白发；超氧化物歧化酶(SOD)合成下降，会加速自由基在体内猖獗为害；神经生长因子等合成下降，会使神经功能下降和紊乱，甚致神经元凋亡，由此会对整个机体的调节发生紊乱和失灵；肝脏中有解毒功能的酶类合成下降，会导致机体有毒物质的积累；胸腺激素合成下降，会导致免疫功能下降和紊乱；生长激素或其受体合成变慢和生长激素抑制激素(CHRIH)增多，会使各种蛋白质合成速度下降。上述有些蛋白质合成减少反过来又会促进衰老。细胞衰老到一定程度又会启动细胞凋亡(Apoptosis)。内分泌的细胞衰老或凋亡，就会使内分泌功能下降和调节失灵等等。

如果使衰老的细胞逆转年轻，各种蛋白质合成活性也会恢复年轻状态，依据如下：(1)甲胎蛋白(AFP)在胎肝等处合成，成年后一般很少或不合成，但在年轻人肝等生癌时又可再次合成AFP。(2)癌组织的代谢谱或者酶量的分布谱与胎儿组织相类似，所有的癌活性与增殖迅速、固有性低的胎儿组织的酶活性相一致。这是因为癌细胞是一种幼稚化或返幼的细胞。癌细胞返幼时不一定要脱分化。故脱分化与幼稚化不是一回事。

综上所述，笔者认为衰老是生命机能有序的退化、改变的过程，衰老是可抵抗和逆转的，衰老表现在细胞细胞水平上是各种蛋白质合成速度变慢和(或)改变。

二、干细胞(stemcell)与衰老

机体各层次衰老的关系是：器官衰老导致整体衰老，组织衰老导致器官衰老，组织衰老主要原因是组成该种组织的各种细胞数比例发生改变，以及组织细胞衰老，特别是组织的干细胞衰老。微观衰老与宏观衰老并不矛盾，组织细胞数比例的改变是由细胞衰老引起的，细胞衰老最终又引起整体衰老，再由机体衰老反过来又影响细胞衰老，如此反馈。因此机体的衰老归根结底是细胞特别是干细胞的衰老。细胞衰老不但是一种"固有的"有序生理，而且各种因素都可影响其衰老速度，下文对此作一讨论：

1、机体衰老与干细胞的关系

组成机体的各种组织(除心脑外)都含有一定比例的干细胞，组织衰老时干细胞也发生衰老和或减少，如果干细胞不衰老，分化或死亡的一部分干细胞是可以由干细胞来自我复制补充的。而干细胞以外的组织细胞(除心脑外)死亡是一种有用的更新生理，它死亡后可由干细胞分化来补充，这样，如果干细胞不衰老，人等运动也不易衰老。(个体)

2、干细胞衰老原因

使组织干细胞数变少的原因有：1.因干细胞自主衰老，由此并可导致干细胞分化增强，增殖减弱，以此使干细胞数量变少，依据是，造血干细胞可随多次有丝分裂，使自我更新能力逐渐减弱；2.干细胞衰老到一定程度会发生凋亡，如培养细胞的 Hayflick 界限；3.自身免疫(病毒也可引发自身免疫)，有依据表明切除胸腺的小鼠寿命明显缩短；4.基因变异等。

上述各种使干细胞变少的重要原因是干细胞的自主衰老，因为如果干细胞不会发生自主衰老，其它各种使干细胞变少的因素都可由干细胞的自我复制而得到补充。机体为了保持组织一定的干细胞数，干细胞因各种原因减少后可由机体反馈地促进干细胞分裂增殖，以保持一定比例的干细胞数，依据是测得年幼小鼠和老年小鼠骨髓中的髓系干细胞(CFU—S)的总数基本是相同的，但这促进了干细胞分裂，而细胞分裂会导致细胞衰老，因此这也加速了干细胞的衰老。据此可推测肝炎病毒、酒精等使肝干细胞和非干细胞死亡可导致肝细胞和肝干细胞变衰老，并由此引起肝功能下降和肝硬化。

3、蛋白质合成速度与细胞衰老的关系

细胞衰老的表现是细胞功能退化和改变。退化原因是由各种蛋白质合成下降所致，但如果使蛋白质合成速度恢复，就能够使细胞返青，依据是 PHA(菜豆选择素)可使老年神经细胞返青，因为 PHA 可使蛋白质合成加快，功能改变是由于衰老导致的转录水平的差别、基因活动变化等而引起的各种蛋白质数量和活性的改变。细胞功能改变可导致分化与增殖等改变，最终影响组织各种细胞的比例，反过来也可影响细胞分化。从生物原理可能性看，干扰蛋白质合成的方式可从转录到翻译之间的各个环节。因此有必要对蛋白质合成下降原因作一探讨。

对细胞衰老过程蛋白质合成下降的原因探讨，包括 RNA 聚合酶等作了研究，发现衰老时蛋白质合成下降的原因主要是在染色质。发现染色质组蛋白与 DNA 结合的更牢，组蛋白 H_1 增多，组蛋白乙酰化降低，这样，细胞核染色质转录活性就下降。染色质转录活性下降可导致各种基因表达活性下降或改变，再由此可引起 hmRNA 加工和降解的改变(这也可能由决定衰老基因的主动控制)等。蛋白质合成下降可使非组蛋白、激素合成酶及激素受体等蛋白减少，这样又会进一步使某蛋白质合成下降，以此还可影响到转录和翻译。因此，必须对组蛋白与 DNA 结合更牢原因，组蛋白 H_1 增多原因，组蛋白乙酰化降低原因等作进一步探讨。

三、染色质组蛋白修饰与转录活性

染色质转录活性下降与组蛋白的修饰等有关，细胞衰老时与染色质修饰有关的酶活性下降。组蛋白 H_1 增多可能是其降解下降所致。这些变化可能是受遗传基因的直接或间接控制

PHA可激活生长因子(蛋白)系统，而生长因子可使蛋白乙酰化水平上升，故可使细胞返青。

的主动过程。

四、染色体上的 DNA 与细胞衰老

目前人们普遍认为，细胞衰老原发变化发生在基因组水平上，笔者认为，因衰老是有序的，而唯有染色体上整条 DNA 物质的可复制和稳定性(DNA 损伤会自动修复)才能有条件做为一个稳定而有序的消耗性的细胞衰老程序的分子基础，因为除染色体上的整条 DNA 外，蛋白质等物质都存在着半衰期，因此它必须要 DNA 转录来维持。

(一)细胞分裂与衰老

正常体细胞经过 50 次有丝分裂后，细胞开始停止分裂并凋亡，我们把它叫做“细胞衰老钟”。但细胞分裂次数与营养有关，加入维生素 E(VE 可防止与 DNA 合成等有关的酶等大分子物质的氧化)，或促进 DNA 合成的物质则可显著地提高细胞分裂次数，揭示细胞有丝分裂次数可在较大范围内波动，分裂次数与 DNA 合成的活性有关，活性高则分裂次数多，反之亦然。衰老的体细胞的细胞核上的 DNA 含量比幼稚的胚胎细胞或癌细胞少。成熟的植物叶片细胞中的核 DNA 含量比嫩的细胞少 10%。提示细胞有丝分裂会使染色体上的 DNA 丢失，由于细胞分裂次数较多和可在较大范围内波动，因此这种丢失的 DNA 是某种重复 DNA(repetitive DNA)，并且每次细胞分裂时可丢失一个或数个拷贝。由于细胞分裂次数与它的 DNA 合成活性有关，因此，每次细胞分裂时丢失的重复 DNA 的拷贝数与 DNA 合成活性有关，促进 DNA 合成可减少每次分裂时的丢失量，反之亦然。丢失机理是 DNA 合成不完全所致。由于正常二倍体细胞可分裂很多次，因此，这些重复 DNA 的拷贝数较多，不可能是含有较多核苷酸的结构基因，而可能是含核苷酸较少的小片段重复 DNA，并且它能调控(类增强子或衰减子一类的元件)与衰老表达有关的结构基因的转录活性。它的丢失重要的功能之一是使蛋白质合成速度下降。

上述与 smith 假说(1983)相近。只是这里所说的重复 DNA 不是结构基因，并且它可直接或间接地调节与染色体组蛋白修饰等与蛋白质或 DNA 合成抑制剂合成有关的基因的转录活性或酶的活性，以此来控制细胞衰老。

(二)端粒与衰老

现已发现，染色体的端粒(telomere)是小片段的重复 DNA，它可随细胞分裂而缩短。生殖细胞(衰老的体细胞核移入卵中可长出年幼的动物胚胎，因此，在生殖细胞中含有修复丢失的与衰老有关的 DNA 的修复系统)和癌细胞含有修复端粒的端聚酶(telomerase)，但目前还没发现端粒重复 DNA 有影响某些基因特别是与衰老有关的基因的转录活性的作用，况且鼠类的端粒随着细胞的衰老并不明显地缩短。(当然，端粒的缩短可使染色体失去原有的状态，缩短到一定程度可使染色体散架，这样即使细胞不衰老，也会因此而死亡，即不老也要死)。笔者推测，1、端粒重复 DNA 可间接地影响与衰老有关的基因的转录速度，如染色体结构等与基因表型有关。2、除端粒(目前已发现多种行为和端粒相似的重复 DNA)外，基因组另含有可调控与衰老有关的基因转录活性的重复 DNA，并且它可随细胞分裂而丢失。例如，细胞内不稳定的内含子与外显子的重复分别可影响基因转录速度和蛋白质的结构。

五、DNA 复制与重复 DNA 丢失

内含子是冈崎片段接头。内含子重复单元扩展与基因转录活性有关

细胞分裂前要进行 DNA 复制，染色体上 DNA 长链复制要分成很多段，叫冈崎片断(kazaki－fragments)。冈崎片断复制开始要在起始部位先合成一段引物 RNA，然后再复制 DNA，片断复制后在 DNA 聚合酶 I 的作用下，切除了 RNA 的引物，并再合成一些 DNA 片段，弥补去除 RNA 的空隙，然后在连接酶的催化下，使所合成的短链接成长链，即复制完毕。Alu 序列是一类短的重复 DNA，它可能与基因组复制起点有关，它可移动。综上推测，重复 DNA 的机理是这样的，DNA 复制时，某个特殊的冈崎片断在 DNA 聚合酶 I 切除引物 RNA，并合成一段

DNA 时，可能会因这段 DNA 合成不完全时就连接上，这样，母链上就有多余的单链 DNA 无法互补成双链而自动脱掉或被酶切掉，这样，就使冈崎片断接头的重复 DNA 丢失。当然还有其它机理使重复 DNA 丢失，也不一定是冈崎片断的接头。

六、终末细胞的衰老

不分裂的心脑细胞衰老死亡和干细胞衰老减少一样可致整体死亡，因此必须探讨它的衰老机理。

脑中各种神经递质有它的有序减少时间表提示，如果这不是受整体衰老调控（有人认为肝中有解毒功能的酶减少，会使神经元中含硫的化合物积累中毒）所致，神经细胞也会衰老。终末分化（terminal differentiation）细胞活一段时间后会发生凋亡；揭示不分裂的终末分化细胞也会衰老。它与衰老有关的重复 DNA 丢失机理可能是：1、终末细胞可能会合成一种类似重复 DNA 脱掉的限制性 DNA 内切酶；2、终末细胞的重复 DNA 可自动脱落，依据是已发现了基因可分裂的现象。组成基因小片段的复制子（replicon）接头可以是内含子，再说内含子重复单元数目改变可影响基因表达。当然这对衰老是否有关还不清楚。

此外，象心脑的长寿细胞的衰老也可能不是 DNA 变化（不同年龄的人脑细胞 DNA 含量一样），而与 LF 积累有关。依据是某些神经元的 LF 含量可随年龄增长而恒定地增多，而且它的增多到一定水平时可使 RNA 含量减少，这样会使蛋白质合成减慢，结果和 DNA 变化的衰老大部分是等效的。

七、DNA 合成抑制与细胞凋亡

衰老细胞会产生抑制 DNA 合成的多种抑制物质。推测这可反馈地促进细胞衰老和凋亡。但如果只抑制 DNA 合成，而不抑制蛋白质合成，细胞是不会衰老和凋亡的，因为衰老是蛋白质合成下降所致，而 DNA 合成下降只能促进细胞衰老。笔者认为，DNA 合成的抑制还可促进细胞凋亡。

有人发现细胞凋亡酶 Cpp—32（apopain），该酶能分解另一种能修复 DNA 损伤的酶，称为 PARP，PARP 的分解可影响 DNA 修复，而促使细胞发生凋亡。据此笔者认为细胞衰老时产生的 DNA 合成抑制剂除了可促进细胞衰老外，还可协助 PARP 分解所致的 DNA 修复障碍及所致的细胞凋亡，这也许是启动细胞凋亡的因素之一。

第二节 衰老的意义

高等动植物为什么会衰老和死亡？进化生物学家认为，有限的寿命必然会大量繁殖后代，能大量繁殖后代的生物当然进化比长生不老的物种快，在漫长的时间里，也会渐渐地将寿命无限的物种淘汰掉。要科学地提出治疗衰老症的方案，最好首先要清楚衰老意义的生物物理学原理。

一、长生不老动物的原理设想

长生不老的动物在原理上是可行的，设想有一个受精卵含有几种决定子（determinant），其中有一种决定子控制分化成的细胞象双子叶植物的形成层细胞（cambium cell）一样，代号叫 A 细胞，单层地盖在个体表面，其它的几种决定子控制分化成内脏各组织细胞。内脏各组织的细胞会衰老，而 A 细胞不会衰老。

胚胎发育时，起初内脏细胞会放出一种抑素（chalone），抑制 A 细胞分化。随着发育，内脏细胞衰老了，停止合成这种抑素，这时 A 细胞开始向内分化成一种全能性的干母细胞，迁移入内部组织，继而再进一步分化成各种组织的干细胞；向外分化成一种具有保护作用的表皮组织细胞，但分化后的外细胞会衰老（因为衰老可作为生物各种发育程序的信号或生物发育时钟）。而表皮细胞向内外分化已有了“位置信息”（positional information）来引导，就无需衰老来作为

细胞分化等的启动信号了。如A细胞内外的非A细胞可作“位置信息”来引导A细胞向内外分成什么细胞。

这种生物的个体体积的恒定可用表面积与内脏体积比自动恒定在某一水平。其它自控的“参考信息”可由体积恒定来作为调定点出发和衍生。波动一点点也可因进化而适应。

以上设想虽然在原理上是行得通的，但自然却选择了有限的寿命，由于进化总是趋向简便和高效，生物还是巧妙地直接利用衰老来作为发育的各种程序启动信号或发育时钟。下文列出几种利用衰老作为发育程序启动信号或“发育时钟”的例子。

二、衰老与细胞分化和机体发育的调控

(一)细胞衰老与细胞分化的关系

不会衰老的癌细胞能无限地增殖而不发生分化，促癌剂也能阻止正常细胞衰老和分化。干细胞癌变是单克隆的，提示癌变后不会再分化了。不发生分化的单细胞生物也不会衰老。综上提示，细胞衰老与细胞分化有关，细胞衰老可能是作为细胞分化程序的一种启动信号。笔者认为细胞分化也和其它生理调控一样，不能无缘无故地自发，因此一个细胞在何时启动分化？就需要一个细胞时钟来预定。但启动细胞分化不能用基因突变等一些无规律的信号，也不能用细胞周期(cell cycle)来启动细胞分化，因为每个细胞一生都要分裂，如果细胞周期能启动细胞分化，所有细胞每分裂一次就要分化一次，这是不符实际的。

启动有序程序的生物钟装置只能用消耗某些稳定的物质贮备，而且这些贮备不能一边消耗一边补充，就象充足电的蓄电池，如果让它一边放电同时又充入等量的电，这样电量永远只能保持恒定，就成不了能启动有序程序的时钟了，也就是说没有差异的标志。据此可说明体细胞为什么不含TELOMERASE。此外细胞也无法用波动的形式来产生差异，因为细胞代谢是连续的线性的过程。所以，一些能够因长时间饥饿而发生逆向发育的返老还童的低等动物，它只能用饥饿这种阶段性或一次性的方法来调拔“细胞衰老钟”，以此使机体反向发育。这是因为在正常的生理活动时，机体组织的细胞要不停地分化成各种功能的体细胞，假如同时细胞也在返青，就会使细胞分化停滞，破坏了正常生理。据此认为高等动物和人的衰老症的治疗必须是阶段性的。

细胞衰老是怎样启动细胞分化的？在细胞水平上，限制点(restriction point)简称“R点”，是细胞周期中，由G_1期进入S期的控制点，决定着细胞是再行分裂还是分化，所有分裂后的子细胞都先进入G_1期的变动期，这时G_1期细胞内能够合成一种有触发作用的蛋白质，称之为U蛋白(unstable protein)，U蛋白在G_1期细胞中达到一定水平时，细胞可通过R点进入S期，细胞不分化。反之亦然。各种使细胞蛋白质下降的因素，蛋白质合成下降时，U蛋白往往首当其冲，很快下降，而细胞衰老主要是蛋白质合成下降。据此笔者认为，细胞衰老使细胞蛋白质合成下降可使U蛋白很快下降而产生一种启动细胞分化的信号。详细参看《细胞分化决定与分化过程》一文(黄必录，未发表)。但要注意，象缺乏营养或生长因子等因素使蛋白质合成下降时，只能同时使许多个细胞蛋白质合成下降，而不能使某个细胞蛋白质合成特异性地下降，因此，它只能促进许多个细胞分化，而不能使某个细胞特异性地启动分化或促进分化。

综上所述笔者认为，细胞衰老是细胞分化启动的必须条件。因此，不衰老的个体也要大多数体细胞衰老。还有，受精卵时已开始衰老了，也有人支持这一观点。

(二)细胞衰老与细胞分裂及凋亡

一群分化性状相同的细胞，或一个组织中多种分化性状相同的细胞均匀或梯度地分布，在生理下自然更新。是怎样决定哪个细胞先分裂或凋亡的呢？

笔者认为，许多分化相同的细胞必须存在着差异，否则，在相同条件下，要么所有细胞全部同时进入周期或凋亡，反之亦然。在细胞增殖因子的梯度浓度下，也只能改变周期的长短，而不能决定哪个细胞先分裂。

决定哪个细胞先分裂，是不能用一些无规律的基因突变等的信号。正常机体内的体细胞一般也不能用随机自发的细胞周期来决定，因为一群不衰老的癌细胞克隆，同时进入各个周期的细胞是大量的，如果体细胞象癌细胞一样几乎全部不停地进入周期，显然不符合实际。

笔者认为，决定哪个细胞先分裂，这是由细胞本身衰老来决定的，一般年轻的细胞易进入周期，因为年轻的细胞合成 U 蛋白较老的细胞更快。现实中，一群分化相同的细胞确实存在着年龄差异，例如多能造血干细胞(CFU—S)不是纯一的群体。但要注意 CFU—S_2 比 CFU—S_1 老是易进入周期，这不能认为衰老的细胞易进入周期，因为 CFU—S_2 和 CFU—S_1 不是相同的细胞克隆，依据是 CFU—S_2 含有脑 θ 抗原，而 CFU—S_1 却没有。其原因可能是转录水平的差别基因表达，当然也不能排除 DNA 水平的分化。

笔者推测，在组织中因衰老等使细胞死亡一个后，留下了一个空穴，如何填补这个空穴？一是别处细胞迁移入，二是它的周围细胞分裂补充。因它周围至少有 4 个以上细胞，怎样决定哪一个先分裂呢？如果 4 个同时处于 G_0 期，当然最年轻的一个先分裂，填满空穴，产生接触抑制（contact inhibition），抑制其余细胞分裂。

细胞周期也可随机自发，如永生性癌细胞，由于它不会衰老，它的周期就不象正常机体中的体细胞一样会大部分停滞在 G_0 期或 G_1 期，而是全部处于周期中，仅极少数因突变和缺乏养分等处于 G_0 期。这样，即使周期长达 250 小时的食管癌细胞，过 10 来天也会增殖一倍。但实际机体中的一块肿瘤是不会这样快地长大，其主要原因是肿块中没有血管，使细胞因缺氧和养分及代谢废物的积累和突变等因素，以致使癌细胞死亡与增殖处于动态平衡的状态。因此癌细胞死亡与细胞衰老无关。

据上述，假如正常机体的组织细胞周期是随机自发的，细胞会很快大量的倍增，由于个体体积是要恒定在某一水平，因此要使细胞增殖与死亡处于动态平衡之中。但由于正常机体组织细胞的死亡是有选择有计划的，叫程序性死亡（programmed cell death），而不是因缺氧和养分及突变等无规律的随机性来主宰死亡。因此，一群分化状相同的体细胞，如何决定那个先凋亡？这必然是要以细胞衰老来决定，即哪个细胞最老而最先凋亡。因此，实际上正常的体细胞必然会衰老，因为细胞衰老可使细胞周期停滞和决定那个细胞先凋亡。这就是个体体细胞衰老的意义，是自然而可能难于逾越的生物学规律之一。

（三）细胞衰老与转录水平的差别基因表达

细胞衰老可使幼稚胚胎细胞存在的某种蛋白消失，原先很少的某种蛋白增多，如果这些细胞癌变，上述过程又会重演。提示，这与 DNA 水平调控无关，也不是脱分化与异分化，而与转录水平的调控机理有关，具体参阅《细胞分化表达差异的决定及分化调控机理过程》一文(黄必录写、未发表)。这是细胞时钟的具体形式之一，它可预定和启动细胞在何时分化？何时分裂？何时凋亡等等与个体生长发育有关的发育程序。

综上所述，细胞确实或必须存在着一种计时的“细胞时钟”机构。

（四）衰老与个体发育

组成个体的各组织和器官的衰老速度是不一致的，这样可影响到整体的发育，起到一种发育程序的启动和表达的装置。因此，可以把人从出生到老年看成一种不断发育的过程，也可以认为人的青春期发育或成熟是衰老的一个阶段或程度。

例如，松果体会抑制性腺活动，人到 10—14 岁，松果体功能减退了，而性腺却发育了起来。

某组织能产生生长因子，但它衰老较快，导致另一组织因缺乏它的滋养而凋亡。例如胰岛素样生长因子减少，可使胎肾一部分细胞凋亡，以此决定肾的大小和肾脏管道化。

竹子等植物长到一定时间后会进入生殖生长而开花。有些植物如果把未开花的幼苗移开进行无性繁殖，到时也一律同时开花，如绿竹等。提示这必定是消耗某种“固有的”程序物

质。但有的如木薯等将开花的枝再插扦进行无性繁殖，衰老可以逆转，开花停止。

（五）体细胞衰老与个体体积

衰老与生物个体的体积恒定也有一定作用，如终末分化的细胞衰老死亡，就可防止细胞过剩和异常的细胞积累。

下丘脑具有各种“调定点”作用，它合成的肽类激素可控制其它分泌腺分泌激素，如果不衰老，下丘脑或腺垂体生瘤时，会导致激素分泌过多，以致使个体体积失控。因此，体细胞衰老也有恒定个体体积作用，因为衰老的体细胞对激素不敏感。如生长激素（hGH）不会使老年人再长高。

第三节 衰老的治疗

综第一和第二节的论点，本文在衰老治疗方案提出之前要先对各种与衰老有关的问题作一解释，然后再设计延缓衰老和返老还童的两大治疗方案。

第一节认为，个体衰老主要是组成个体的体细胞特别是干细胞的衰老所致。而干细胞的衰老原因，是细胞核的功能主要是可控制蛋白合成速度的具有小片段核苷酸的多拷贝重复DNA因每次细胞分裂而丢失，并且每次丢失的拷贝数与DNA合成活性有关。下文就在此基础上解释衰老的各种有关问题。

一、能量与衰老

动物寿限与能量代谢系数的乘积几乎是常数，范围是450—850。这个常数叫寿限能级概数（LEP，Kcal/g），即生命期每克体重消耗的总能量。限食主要是限制能量摄入，Masoro等对大鼠作限食实验，大鼠出生6个月开始限食，平均寿命为1177d，远高于终身自由摄食组的平均寿命822d。这是目前唯一最有效的一种防老方法。

能量与衰老的联系为什么这么密切？笔者认为，因为缺乏食物会使动物的性欲和生殖能力下降，而当食物充足时，动物繁殖就快。如果能量与衰老无关，群体就会很快增多，致使群体密度过高，这样会跟后代竞争生存条件和减慢物种的进化速度。而当能量充足时可加快衰老的方式可解决这一问题。因此可认为，能量与衰老的联系是进化选择的结果。

要回答限食延缓老化进程的作用机理，有人认为限食可能是推迟了一种原发性的衰老进程，也有人认为限食减少自由基的生成。Weiendruch等认为，限食可增强老年期免疫系统的防御能力而延寿。Masoro认为限食亦可通过影响神经内分泌系统之功能而达到延寿的结果。也有人认为限食促进了蛋白质合成。此外，笔者认为还有下述几种重要的作用。

1、摄入能量越多，能量代谢也越快，产生的三磷酸腺苷（ATP）也越多，ATP能反馈性地抑制其它核苷酸的磷酸化，从而产生阻抑DNA的合成效应。

2、能量代谢越快，环腺苷酸（cAMP）同时也越多cAMP也有促进耗能作用。ATP也是合成cAMP的前物质。cAMP有抑制DNA合成和促进细胞分化作用。这样可使干细胞自我复制率下降。促进细胞分化的机理与U蛋白有关。而癌细胞cAMP较低，因此也易增殖和不易分化。此外，cAMP也能促进mRNA的转录和蛋白质的合成。

3、摄入能量越多，新陈代谢也越快，因此消耗蛋白质或酶（包括自由基代射增强而加大对蛋白质的破坏）也越多，它的更新与合成必然也快，而蛋白质的合成需要大量 合成前物质RNA，这样可争夺合成DNA的原料，从而抑制DNA的合成。此外，RNA的合成在时空上还可与DNA合成竞争，故也可抑制DNA合成。

4、RNA的合成、加工和翻译要消耗ATP，再说核内的ATP可能是由核本身提供的，因而很有限，而且核酸的合成与能量需要量几乎是成正比的。因此，合成RNA时还会与合成DNA竞争ATP。

综上所述可说明为什么吃的过饱时使胰岛B细胞大量合成胰岛素，会使胰岛B细胞提前衰竭。脑中与动脉硬化有关的生长因子也会因饱食而大量合成，引起动脉及脑早衰。目前已有人采用抑制RNA合成的办法使果蝇、小鼠寿命显著延长。糖皮质激素有促进细胞生长和推迟细胞死亡的作用，它也可降低细胞RNA的合成。这都支持了上述观点。

有人认为蛋白质合成过旺会促进细胞凋亡，笔者认为对较老的终末分化的细胞是有可能的，原因也是促进细胞衰老，再由此启动细胞凋亡。还有，达到细胞凋亡期，这个时期已有DNA合成抑制剂的协助，蛋白质合成可加快cpp—32的合成，从而促进细胞凋亡。而对较幼稚的干细胞蛋白质合成过旺是不会促进凋亡的，但还是会促进衰老、缩短细胞分裂周期。

有人发现，中年人早亡与体细胞突变和积累有关，而限食可使不正常的细胞易于饿死并能增强免疫来清除它。这虽是一种限食延寿的依据，但却不是限食延寿的重要始因。当然这对延寿是有益的，因为限食使不正常和老化的非干细胞（除神经元）死亡和细胞间的胶原等物质降解并减轻细胞间的缝隙连接，这样可减轻细胞间的接触抑制（因除能量摄入过多外，接触抑制也会提高cAMP）。这样可能会激活癌基因，从而使干细胞易于增殖和逆转“细胞衰老钟”，这对有些低等动物作用可能最明显。

上述几种解释是限食延长寿命原因的核心机理，从上述得出的结论是限食推迟和逆转了原发性的“细胞衰老钟”。至于限食与自由基、内分泌、免疫等等理论只能是上述理论的外延或伴生现象。

研究者们提出了评估衰老机理的十条标准，认为一个解释生物体生命老化原因和寿命变化的衰老学说应能完善地阐明下述基本规律：①寿命与遗传因素有关；②不同种属生物的寿命受性别差异影响，一般为雌性寿命比雄性长；③寿命与饮食因素有关；④变温动物寿命与环境温度呈负相关；⑤机体对外界刺激的应激功能随增龄而下降；⑥在老化过程中机体脏器功能的退化比细胞代谢变化更显著；⑦增龄老化时，各种脏器的退化程度不同；⑧机体内功能愈复杂的组织，老化程度愈明显；⑨射线可加速生物体老化和缩短寿命；⑩机体的生理功能随增龄而下降，死亡概率则随年龄增长而呈对数增加。上述评估标准并非理想。笔者用已知的观点对这10项简单解释如下。

①遗传可决定DNA合成各个环节的活性及预定“细胞时钟”的长短，以及个体的分化构造及生活方式等等来决定细胞分裂次数和细胞周期长短等来影响个体寿命。②雄性能量代射高于雌性。此外，雄性激素有促进蛋白质合成作用。③摄入食物中含能量多少及DNA合成的必须因子如维生素B_{12}、叶酸等，以及DNA合成的抑制因子的多少等等都可影响DNA合成活性及个体特殊代谢，导致寿命的波动。④环境温度升高可加快能量消耗。⑤蛋白质因增龄合成下降和改变，以及细胞死亡和有害物的积累，使之生化反应变慢和变质。如细胞表面因增龄而导致的某些受体数目下降，以致对激素等因素敏感性下降。⑥这是因为~~脏器老化使细胞及有~~组成脏器的各种细胞比例改变，以及脏器的构造改变和对体液的反应不平衡等。⑦与脏器的代谢强度和分化的差异有关，从而影响DNA合成活性等使之老化不同步。⑧这不一定，但功能复杂一般能量代谢也高，如大脑等。此外脑代谢率高和神经元不会再生等老化也明显。有些脏器易受到各种因素破坏和难于修复也易老化。⑨射线可使细胞产生自由基，这样可影响DNA合成的各种酶的活性。射线粒子也可直接击中染色体DNA分子。总之射线可抑制DNA合成和使基因突变等使细胞死亡，细胞死亡又反馈细胞分裂，而分裂快又可加速细胞衰老。有些动物如果蝇经45Gy照射寿命反而延长，小鼠也一样。延长细胞分裂周期可延长寿命，在细胞DNA损伤时，抑癌基因P_{53}转译水平可升高，抑制细胞分裂，为细胞赢得修复时间，防止突变积累，象果蝇的抗辐射较强。综上笔者认为，射线可使抗辐射较强的动物细胞周期延长而起到延长寿命的。⑩这是衰老的持续渐进性的结果，使蛋白质合成不断下降，细胞不断死亡，因此致抗病力下降，从而死亡也呈对数增加。

二、癌基因与“细胞衰老钟”

癌基因（oncogene）存在于正常细胞中，有些具有使细胞永生化的癌基因的激活可使细胞核上已丢失的具有控制衰老的重复 DNA 得以补充，使“细胞衰老钟”逆转。癌基因在体细胞中一般处于抑制状态，而在生殖细胞中会因减数分裂（meiosis）而被激活，如精子和卵子都含有 TELOMERASE，而在正常的体细胞中却没有或仅微量。这是因为精原细胞和卵原细胞变成精子和卵子过程要不断分裂和分化。因为分化的启动需要衰老，因此精子和卵子已很老。而受精卵发育成个体的分裂和分化也需要衰老作为分化发育程序的启动信号，这样精子和卵子必须要将已消耗掉的衰老程序物质（重复 DNA）补充上去，使核上的已衰老的“细胞衰老钟”逆转，以供受精卵再分化发育成个体过程中的消耗。这就是细胞为什么存在具有使细胞永生性的癌基因的原因和意义。

癌基因在体细胞中也会因各种原因而被激活，使它表达增高，从而导致 TELOMERASE 和癌症的产生。如果是核上 DNA 的永久变化，这种癌细胞一般较难逆转正常。有些物质如病毒等可在基因外进行调节，使癌基因高表达，而不损伤核 DNA。这种癌细胞一旦失去病毒等可恢复正常，如疱疹病毒诱发的蛙卢开历腺癌的核可克隆出正常的蝌蚪。良性肿瘤会分化衰老，传代也有限，也检测不出 TELOMERASE。在体内的癌细胞失去病毒等转化物质是否会停止无节制地增殖？还要看“细胞衰老钟”的逆转程度和癌变的细胞是干细胞还是非干细胞，如果逆转程度低，失去基因外调节的癌细胞可恢复正常，假如这种细胞能存活下来可使人寿命因此延长，不过这种细胞一般在体内很难存活，因为病毒等物质转化细胞时会产生特异的抗原，这样会受到免疫细胞的攻击而死亡。因此，自然因素很难使人或动物返老还童。但在人为治疗时，我们可用免疫抑制剂暂时抑制免疫细胞的攻击。此外，有些情况 P_{53} 抑癌基因会使转化的细胞发生自杀，这时也要用 P_{53} 反意义 RNA 或 HPV 病毒编码的 E6 蛋白等物质来抑制 P_{53} 作用。这样就可解决返老还童的障碍。这是本文衰老治疗方案中的必用方法。如果逆转程度高，要使它衰老到同宿主体细胞一样或增殖到能够被宿主控制的阶段，它必须要分裂几十次，这样如果是干细胞，它由于过度年轻可能会与宿主的发育阶段或年龄不相符，不分化和不断增殖而产生良性肿瘤。如果是非干细胞，由于过度年轻而无节制地增殖也会产生良性肿瘤或疣，使某非干细胞过多而破坏正常生理平衡。例如，细胞免疫低下的人，人乳瘤病毒感染的皮肤角质化细胞（非干细胞）无法清除掉，使之增殖而成为疣。

一般的癌细胞并没有脱分化，还保留着分化标志，但也有可能存在着脱分化和异分化的癌细胞，前者可能是细胞中脱分化因子的基因，因不明原因的激活所致，后者可能是基因变异。

癌基因的激活还可使 DNA 合成所需的各种酶活性增高，DNA 合成抑制剂减少，使 DNA 合成更容易。如肿瘤细胞与衰老的体细胞融合，可使衰老的细胞恢复合成 DNA，更重要的是可逆转“细胞衰老钟”。据上述笔者认为，特异地对细胞特别是干细胞的癌基因暂时和适量的剂量激活可使细胞变年轻而不致使细胞恶变。这是治疗衰老症的一条重要途径。

综上述笔者以为，许多能激活癌基因但不损伤 DNA 的基因外调节物质就是逆转“细胞衰老钟”的理想药物，如病毒的 $E_8E_7E_5$ 等蛋白质它可抑制 P_{53} 抑癌蛋白及干扰和模拟与细胞增殖和永生化有关的信号传导通路，使细胞增殖和癌变。各种抑癌基因的反意义 RNA，它可抑制抑癌基因产生抑癌蛋白，使癌基因活化而使细胞转化。本文治疗衰老症方案就是用具有上述功能的各种物质使细胞恢复青春的。下述几种现象可能与癌基因暂时和适量的激活有关。

1．器官或组织、细胞移植和寿限

科学家发现，若将衰老的器官移植到年轻的机体上，这个器官会恢复生机。老年骨髓干细胞经过移植后仍有与年轻干细胞相等的增殖力。

激活癌基因一般无法使生物寿命延长，因为激活端粒酶时会引起66%的激活 TRF1，TRF1可

霍顿（Horton，1967）把32月龄的老龄小鼠的皮肤移植到3月龄宿主中，移植皮肤恢复了生机，在宿主中的移植中存活超过了4年，这远远超过小鼠的最高寿命。

哈多恩（Hadorn，1967）作过果蝇器官芽移植实验，连续移植长达9年，细胞不分化和分裂达1800次，这比果蝇实际寿命长了几百倍。笔者认为，除了年轻宿主的体液富有营养外，这主要与移植时激活癌基因有关。动物年轻的体液有益于这种激活过程，但富有营养并不能使衰老的组织细胞逆转年轻。这是因为人工培养基可以长期保持富有营养，但培养的细胞最终表现是Hayflick界限。而培养后期出现的永生细胞实际上已发生了转化，即核型和基因出了变化。

衰老的器官，组织和细胞移植到年轻的机体会恢复年轻的机理不样，但肯定与激活癌基因有关，依据是果蝇官芽在体内不会分化，这和癌变的细胞一样不会分化。这很重要，是以后重点探讨的问题。

2．组织再生与衰老

据报道，日本科学家用特种蛋白质使胰脏再生，他将患胰岛素依赖型的小鼠胰脏切去90%，并服用这种物质，服一个月的14只有12只再生，服两个月的8只全部再生，并恢复了健康，所再生的胰岛B细胞也恢复了分泌胰岛素。

许多低等动物如水螅，涡虫等身体切成小片可再生出完整的个体。人和大鼠的肝大部分切除也可再生完整的肝。人骨髓也可因大量失血等原因而红骨髓也可扩张代替黄骨髓。造血干细胞也含有TELOMERASE。

笔者认为，器官组织切除再生时会激活癌基因，否则，再生的器官组织生理功能不可能发生逆转，最多只能保持切除前的程度。依据是部分肝切除后肝细胞的C－ras癌基表达增高。以肝为例，肝大部分切除后，会抑制肝细胞增殖的因子活性下降，促进增殖的因子活性则增高。并由此导致肝细胞间的缝隙连接消失，解除了细胞间的接触抑制，启动了DNA的合成。这个现象可能是促肝细胞增殖的因子激活了癌基因，依据是有刺激肝细胞增殖作用的许多因子如血小板源生长因子（PDGF）、表皮生长因子（EGF）有促进癌基因表达作用。

但要注意，组织细胞生理性再生时癌基因的作用不强，不足以使细胞年龄发生逆转，这是因为第二节所述细胞衰老是细胞分化的启动信号，如果细胞分裂后不会衰老或逆转衰老，这样会使细胞停止分化，而机体正常的生理是要细胞分化的，因此，如果细胞生理性再生时不会衰老，细胞就不会分化，这样就会破坏机体正常的生理过程。所以，机体细胞的生理性再生时必须要衰老，这就是细胞生理性再生时会衰老的原因或生物学意义。

器官切除再生虽可逆转年轻，但遗憾的是人体可再生的组织器官太少了，而且再生的器官逆转年轻是局部性的，对整体返老还童是不可能的，但如人的肝切除可能会延缓整体老化作用和减少肝组织中的LF含量。依据是肝脏是最大的解毒器官和合成白蛋白参与免疫。还有嘧啶化合物主要在肝脏合成，其它如骨髓、脾脏等只能利用肝合成后分解来的嘌呤碱。因此，将人的肝切除再生使肝功能变旺盛可减轻全身细胞中毒和促进骨髓等组织细胞的DNA合成。中医补肝肾法抗衰老的机理之一也许与提高肝功能有关。用本文抗衰老药可能会使非生理性再生的细胞更加年轻。

3．病毒感染与癌基因

有人发现，糖尿病人如果感染上了淋巴性脉络丛脑膜炎病毒，糖尿病就会不治而愈。笔者认为，这可能是病毒的适量转化（transformation）作用。有的病毒的蛋白有基因外调节作用，使细胞抑癌基因或基因产物失活，或其它途径使细胞发生良性转化。转化后的细胞也能保持二倍体的核型，如Epstein－Barr病毒（EBV）能使原初B细胞永生化，并使产生的淋巴母细胞系（LCLs）克隆保持二倍体核型。再说有些转化并不损伤核DNA的病毒，一旦病毒在细胞中消失，细胞也会恢复正常。此外，病毒感染细胞也有特异性，这与细胞膜受体等

有关。据此认为淋巴性脉络丛脑膜炎病毒能特异和适当地良性转化胰岛 B 细胞或胰腺的干细胞，使之逆转年轻而恢复胰岛素的分泌。

4．生长因子与抗衰老

许多生长因子有促进癌基因的表达作用。各种组织细胞也有相应的特异生长因子刺激，估计有 100 种。

NK 细胞，T 细胞及嗜碱性粒细胞等，在体外适当条件刺激液的作用下都可建立持续生长的细胞克隆。T 细胞生长因子或称白细胞介素 2（IL－2）和抗原不断再刺激的方法可使 T 细胞在体外不断传代，提示其分裂次数不受 Hayflik 界限限制。激活蛋白激酶 C（PKC）也可使 T 细胞增殖，原因也是 PKC 促 IL－2 分泌作用。PDGF 也有激活 PKC 作用。综上提示有的生长因子可活化 PKC 而促生长因子分泌的作用。PKC 可参与细胞癌化的调控。二酰基甘油（DG）、佛波酯、十二癸豆寇（TPA）属单纯促癌剂（Promotor），即只有促癌而无诱癌作用。它也是激活 PKC 而促细胞增殖。

肌醇有抗衰老作用。肌醇也是肌醇磷脂（inositol phosphogycerides）第二信使（second messengers）系统中的一个成员，它可使该系统代谢增强，生成更多的 DG，这也许是肌醇的抗衰老机理之一。DG 与甘油也可来自脂肪类的代谢，肌醇也可提高脂肪代谢。民间有鸡油可乌发和猪油可滋补的说法，笔者的爸也常食猪板油，许多长寿老人也喜食肥猪肉，这也许是 DG 的作用。但这些长寿老人也不肥胖，说明他们对脂类代谢良好。如福建光泽县崇仁乡大洋坪村的丁后荣，现仍健在（1998）102 岁。笔者的爷爷 87 岁（死于骨折），本村黄永保 99 岁，都喜食肥猪肉，身体也不胖。当然，也许是这些老人本质的长寿，而不是油脂的作用。

三、低等动物的饥饿与返老还童

水母类、海鞘类、扁形动物、三肠类等低等动物经长时间饥饿后会出现逆向发育现象，本来动物生长发育是从幼到老状态，身体也是从小到大的，而逆向发育则恰恰相反。

笔者认为，反向发育机理除限食与寿限那篇已述外：1．这些低等动物的干细胞有专门响应饥饿的逆转“细胞衰老钟”的调节系统，这样非干细胞饥饿时照样继续分化和衰亡，这样可完成维持生命的生理过程。而高等动物和人等没有或不灵敏，也不是干细胞专有的。2．高等动物和人的结构与功能比低等动物复杂，如有免疫系统等。在逆向发育时，由于细胞逆转年轻，细胞分化会停滞，此时免疫细胞接触抗原时细胞不会分化，终末细胞如红细胞等有一定寿限，细胞停止分化时它照样死去，这样就会使红细胞等有减无增，而此时动物的新陈代谢却不能停止。此外，细胞在转化时的生化功能可能发生了变化，就无法执行正常的生理，这样对高等动物会破坏正常生理。这可能就是饥饿或其它方法都很难使高等动物逆向发育的原因。

饥饿还可使动物新陈代谢放慢，非干细胞的寿限也会延长，一些生命物质半衰期也会延长。某些生理要求也不太严格。

综上所述，笔者认为饥饿是治疗衰老症的一种必须的辅助方法。同时还要注意疗程的时间，逆转衰老药物的剂量，过高会使细胞无节制增殖，还有转化细胞年轻度在胎儿 10 周以下会表达胎儿免疫没识别过的胚性抗原，这样会引发免疫反应，据此，细胞年龄最佳是相当胚龄的 10 周以上，这样能和人体合伴。同样根据这种原理可用胚胎发育 10 周以下的特有胚胎抗原作恶性肿瘤的特效疫苗。此外，还要隔绝病原体。细胞逆转年轻程度的检测，这可用计算细胞的核质指数（nucleo－cytoplasmic index）或检测胚性抗原来推测细胞年龄。细胞转化时也可能产生胚性抗原而引起免疫反应。不会再生的组织细胞因各种原因死亡，少到一定程度会打破生理平衡，这样又有细胞移植或促再生问题。

四、衰老症治疗的战略方案

衰老是一种生理现象，但我们要把衰老当作一种疾病来给予治疗，下面是从植物到人的治疗方案。

1．植物衰老的治疗　果树等有价值的植物，如柿、桃等等衰老后要砍掉再植，这要花去很多时间和劳力。而且衰老期的产量也很低，如何使它不会衰老和长期保持盛果期呢？从第二节知道，双子叶植物的衰老主要是木质部的衰老，并由此引起整体死亡。但形成层细胞并没衰老。这种衰老是由非形成层细胞衰老和积累的结果。有些空心树寿命就很长，但它的根还是实心的，这样返老还童效果较差。此外衰老的植物在一定条件下可逆向发育，现已证明了这一点，如植物从种子萌发开始，要经过一段时间发育才能开花结果。笔者在自家成年柿砧上嫁接了从盛果期的柿树上采的接穗，当年接穗开花结果（是由于接穗采收前已有了花芽分化）了，第二年却没开花，而且植株也不小，营养也充足（1998）。据此原理，下面是治疗植物衰老的两种方案。①将衰老的植物如柿树干和树头及树根切去三分之二。或切一半，并再除去一部分的木质部。或用其它方法除去木质部。②在果树土层之下的砧木长出的小苗上嫁接优良品种，待成活长大后将旁边相连的大树从头锯断，这样锯断的头会慢慢烂掉或被白蚁吃掉，也可人工切除。而此时砧木上接的良种已盛果了。用一般方法桃树是不能更新复状的，用此法笔者已在自家的桃树实验成功（1995）。但这还要取决于桃树砧是否易蘖。其实在自然界中能够象这种方法的自动更新的植物也不少。上述两种方案比现有的修剪果树的枝和根的更新复壮方法效果更好，可使果树长期保持盛果期。

2．动物衰老症的治疗　动物类似人体，其结构和功较复杂，治疗难度较大。为了延缓衰老，最好不吸烟，因为除了烟有毒之外，据报道还会增加机体的能量消耗 10％。也要少喝酒和少吃香辣味，因为过多食用除有一定毒性外，也会增加机体的能量消耗。平时也不要吃的过饱或过量运动，这样能量代谢率会升高而缩短寿命。其依据是：据报道关在瓶子里的苍蝇比自由飞的寿命长 2．5 倍。好动的老鼠寿命较短，行动缓慢的乌龟寿命较长。也不要让身体在较冷的条件下受冷。这是因为人是恒温动物，在冷的时候会增加能量代谢来维持恒定的体温。如恒温动物的大鼠在 25℃ 下平均寿命为 700 天，在 9℃ 时平均寿命减少到 450 天。无病的时候也不要乱吃补药，因为有些补药如人参对雄性小鼠寿命并无延长作用，这是因为人参除了有增强体质而延长寿命外，还会增加能量消耗作用，两功互相抵消，对本来能量代谢较高的雄性动物延寿就不明显了。有些补药甚至会缩短动物的寿命，因为它只有单纯的提高能量代谢或甚至有毒。生活中不要过于紧张，发愁等，因为这样会使肾上腺素（Adr）过多分泌，致使心跳加快并增加能量消耗。

使用本方时要绝食，因绝食除可降低某些非干细胞和生命物质的半衰期外，还有其它有益的转化的作用。绝食期最好要补充一些含能量少但营养丰富的果汁等液体。由于使用本方，细胞已停止了分化，此时有的细胞或某些生命物质会有减无增，因此要及时适当补充。也必要用抗生素和隔绝病原体等。

本方使用是间断性的，当使用一个疗程后恢复正常生活一段时间，再使用本方和疗法。直至达到预期的发育阶段为止。疗程时间因具体而定。间断性的治疗作用是恢复正常生活一段时间可以恢复某些细胞数量和生命活性物质的数量，以及免疫力。

治疗时或治疗后如果会发生癌胚抗原的免疫反应要及时抑制，以免转化的细胞被免疫细胞清除掉。同时还要注意调整一些与个体发育程序及生物钟有关的组织如松果体，下丘脑，脑垂体等组织的年轻程度。

本方不能使不分裂的神经元再生，由于各种原因使神经元死亡，减少到一定程度可破坏生理平衡而使整体死亡，因此本方不能使人或动物长生不老。

3．组织器官分域疗法

用注射（脂质体或方案 5 的抗体—脂质体携药法作局部注射）或离子导入法将有逆转

“细胞衰老钟”和局部免疫抑制剂的药物送入动物个体所有各种组织，器官的一部分，使之年轻一部分，此后再注射或离子导入未送入药物的一部分，一直这样数次，直到个体所有组织器官全部变年轻。每次时间因具体而定。

本方案原理是，治疗一次只使个体所有组织或器官的任何一个功能相同或相近的组织或器官都同时使之部分细胞变年轻。这样可免除因个体所有细胞因分化停滞而带来难以解决的副作用。还有治疗一次时使部分变年轻的某种干细胞也可慢慢地迁移到它衰老的相同的附近组织。本方案中使用的免疫抑制剂是防止转化中的细胞被免疫细胞清除掉。

此种疗法无须绝食，但绝食会提高疗效，其它方面参考方案 2。

4．生长因子疗法

上述方案对干细胞和非干细胞的“细胞衰老钟”的逆转不太专一性，难免会产生一些难于解决的副作用，比如非干细胞变年轻到一定程度会过度增殖，对有些非干细胞来说这样可能会打破正常生理平衡。

机体中的各种干细胞可能都有针对自己专一性或较强的各种相应的生长因子。这样，将各种对各种干细胞有特异性的生长因子混合物注入机体，使它只去转化各种干细胞，而对非干细胞不起作用，这样非干细胞能照常分化和为个体服务。

本方案最好也要用少量方案 2 的药物辅助治疗，并绝食。本方案的关键是人体各种干细胞是否有针对自己可逆转“细胞衰老钟”的生长因子？尚有待于发现和证明。

5．单抗导向疗法

每种干细胞表面都有专一的或数目较多的细胞表面标志物或称抗原。用针对这些抗原的单克隆抗体携带逆转“细胞衰老钟”和局部免疫抑制剂的药物（包括 TELOMERASE）对某相应的干细胞定点施药。各种不同的干细胞可以同时用不同的抗体携带药物同时施药，也可分期对不同的干细胞施药。免疫抑制剂可用另一方法给药。

抗体携带药物的方法有抗体直接与药物分子相结合或交联，又可细分为单抗和双专一性单克隆抗体（Bispecific monoclonal Antibody）；抗体结合到脂质体（liposome）或微囊上，脂质体或微囊中包裹能逆转“细胞衰老钟”的药物。

本方案的优点是只要少量的逆转年轻的干细胞在组织中均匀分布，就可自动增殖和扩散地更均匀。由于只对干细胞专一性，因此无需绝食，且副作用少而轻。脂质体或微囊抗体的施药方法中，脂质体易穿过人体的各种组织屏障。包裹在脂质体泡中的药物能对抗酶等消化破坏。缺点是该方法对干细胞并非能绝对专一性。本方用免疫抑剂是防止抗体和转化时产生的抗原所引发的免疫排斥。

其它问题参看方案 2。

6．干细胞移植疗法

上述几个逆转衰老的方案对衰老的逆转效果可能不太好，而对于一些不会分裂的终末分化细胞，特别是脑神经元，即使使它“细胞衰老钟”逆转，也可因其它原因而渐渐死亡和减少，最终会打破机体平衡。当然也可使大部分神经元年轻到可分裂的程度，但此时也不能排除可能会对大脑的记忆和信息处理及意识等带来难于预测的破坏。但如果能均匀地使少数神经细胞年轻到可分裂程度，这些问题可能不会发生。这是因为大脑象全息照片一样，不会因每天死去大量的神经细胞而对信息记忆与处理带来永久的丧失或干扰。这种特点对于神经细胞的移植特别有利。

干细胞移植也不会影响正常机体的生理活动。而且对于返老还童也是一种可行的办法。依据是目前已有人将人年轻时的细胞冻存，待人衰老时输回体内，能部分地恢复年轻。也有人将年轻的小鼠骨髓造血细胞移植给老的小鼠，后者的寿命也因此延长。移植肾上腺球状带细胞能够再生出整个皮质。

有人将一只老麻雀与幼麻雀的腹腔缝合，让两者体液交流一段时间后，幼麻雀迅速衰老了，这是因为老麻雀已“老化”的体液冲淡了幼麻雀容量比例小得多的体液。有人把3月龄的小鼠的乳房移植到26月龄的小鼠宿主中，长得就不好。这当然还有免疫的排斥。但对于短期内的组织干细胞衰老在DNA水平上是不会衰老的，只是衰老的体液长期可加速细胞衰老。这可说明为什么年轻的干细胞移植给年老的宿主也会使宿主寿命延长。

干细胞移植时要注意调整与生物个体发育生物钟有关的组织如松果体等。对于有互相关系的组织也要一同恢复年轻，否则对于整体来说返老还童效果就不理想，依据是骨髓网状结缔组织由于先天缺陷或受到损害，骨髓虽有正常的造血干细胞，亦同样会发生血细胞再生障碍。有人认为只有年轻胸腺和年轻骨髓细胞同时存在时才能恢复免疫功能。

此外，还要注意研究细胞迁移的机理，以便应用于使干细胞易于在组织中扩散，这样可减少移植精度和难度。年龄较幼稚的（其机理可能和幼稚的癌细胞一样，癌细胞就是会浸润和全身转移）干细胞较易移动，而且增殖代数较多，因此只要移植少量就可显出较高的疗效。使细胞移动因素很多，如c—myc癌基因可诱导丝氨酸—苏氨酸蛋白激酶p34cdc2产生使细胞迁移。

T细胞也会衰老，使老年免疫功能下降，因此老年同种组织移植存活率较高。因此，任何一种返老还童的方法都必须要使免疫耐受性（tolerance）及T细胞恢复年轻。否则会因该种细胞衰老和数量减少，而导致应该选择并杀死的自身免疫细胞的清除效率下降。

人脑神经细胞的移植可用胚胎神经细胞或直接用神经上皮细胞，也称脑原细胞或脑神经干细胞。据报道，加拿大科学家已用脑原细胞成功地直接在动物脑室中培育出三种神经细胞。有人发现迁移到异常部位的神经元易于死亡，这样也可降低神经细胞移植的精确度。

干细胞移植的干细胞来源可分为胚胎和患者两种。

（1）克隆人胚胎干细胞。用患者的体细胞克隆出的克隆人胚胎，并从几百克时的胚胎中分离出各种干细胞，包括免疫细胞，并移植入衰老的患者体内。本方案优点是胚胎细胞的遗传结构与宿主相同，因此不存在免疫排斥问题。但目前克隆人在技术上还无法实现。

（2）一般胚胎干细胞。用一般普通人的胚胎分离出的干细胞，由于与宿主遗传有差异，因此存在着免疫排斥问题。而且因遗传不相同，有可能会改变宿主的各种生理和心理。对于免疫排斥问题可以用免疫更换术来解决，免疫更换术对于免疫不健全的人有恢复免疫的作用。因此可用本方法治疗多种与免疫有关的疾病。方法如下：

将欲治疗者的不含自体细胞之外的异物抗原的全身细胞抗原（除眼、甲状腺、睾丸等在胚胎发育时不被免疫识别过的细胞抗原）注入发育到10－17周之间的胚胎中，使其T细胞识别并产生耐受性，然后将它分离出并移植到欲治疗者体内，可防免疫排斥症（GVH）。清除患者T细胞的方法可用抗T细胞抗体的嵌合毒素。本方案的缺点是清除患者细胞抗原中的异物抗原难度大。

（3）自体干细胞

取出患者体内已衰老的各种干细胞，在体外用药物使它恢复年轻后再移植回患者体内，此法不会产生免疫排斥，对人的生理没有影响，只要移植少量干细胞就可在组织中复制而增多。下面是几种使体外干细胞的“细胞衰老钟”的逆转方案。

1．脂质体注入（liposome injection）等方法是将逆转“细胞衰老钟”的药物送入离体的干细胞。当然也可用本法将淋巴T细胞和脑细胞变年轻，用于移植回供者体内。

2．永生性癌细胞的胞质体（Cytoplast）与干细胞的核体（karyoplast）并合，使干细胞恢复年轻。原理是癌细胞的胞质含有逆转“细胞衰老钟”的酶等活性物质。此外，决定细胞衰老的部位是细胞核。注意，并合用的癌细胞最好起源于相近分化的细胞，如淋巴T细胞与骨髓瘤细胞，这样的成功率较高。癌细胞核DNA必须与干细胞核DNA不相同，这样可

防移植干细胞时带来污染而使宿主生癌。此法也可使脑细胞和淋巴 T 细胞变年轻。

3．直接向干细胞、脑细胞和淋巴 T 细胞输入 TELOMERASE。据报道美国科学家已成功地这样做，使皮肤、视网膜及动脉内层细胞的端粒再生出来，使细胞恢复分裂。

笔者认为端粒可能与衰老有关，否则为什么生殖细胞中含有 TELOMERASE，而正常体细胞中却没有？证明方法是：第一节所述细胞水平衰老的表现是细胞中的各种蛋白质合成速度下降，并由此引起各种差别基因在转录水平上表达速度发生改变。据此，用 TELOMERASE 处理成人的皮肤、肝等细胞，使其端粒再长出来，然后检测皮肤的胶原酶酶原或肝的 AFP 是否恢复合成。如果能恢复合成，就可证明端粒的衰老假说是对的。这是因为皮肤和肝的细胞在胎儿时会大量合成胶原酶酶原和 AFP 等物质，而到了成年时就不合成了，但它一旦癌变就会恢复合成已消失的胶原酶酶原和 AFP。即使端粒与衰老无关，体细胞端粒缩短后，在生殖细胞中也必须补充，否则这个过程会因生育与死亡一代一代的循环而积累，最终端粒会短到零，使细胞失去原样性。因此，使细胞返老还童时端粒必须要同时伴随修复补充。此外还有一个原因是因为端粒是正常细胞中染色体的不可缺少的组成部分。

上述转化法如果使细胞过度幼稚，植入体内会无节制地增殖。这可用传代法使干细胞变老。过于幼稚的非干细胞要一点不能污染干细胞，否则会在体内无节制地增殖。清除它可用抗体的嵌合毒素等方法。

转化后的干细胞等细胞要培养一段时间以消除转化时产生的特异抗原，然后再移回体内，以减免免疫排斥。转化后的一部分干细胞可冻存留作下次再用。这样，第二次就无需再抽提宿主的干细胞等细胞。

细胞移植方法的战略方案：①用脂体包住核质体注入机体组织，这是因脂质体易穿过组织屏障，使干细胞易于扩散均匀。核质体过一段时间会再生出胞质部分。②能够在组织中移动的细胞如白细胞的胞质体与要移植的细胞核质体组合后马上注入组织，使之移动，这也可扩散均匀，之后细胞质会变成核质体那样的分化性状。依据是核基因是主宰细胞性状的，如大鼠 L_6 成肌细胞的核体与小鼠 A_9 细胞的胞质体形成的重组细胞，形成肌细胞的程序与供核的肌细胞的程序一致。

征服衰老就可百分之百地征服癌症。年轻人一般不会生癌，少数会生癌的一般是因免疫缺陷造成的。对于没有免疫缺陷的年轻人，年老后由于免疫系统也跟着老化，就易生癌，而且比年轻时高几千倍。老年人由于免疫功能低下，一旦患了癌症就很难治愈。有人认为这是由癌细胞放出的免疫抑制物质的结果，笔者也支持这一观点，因为胚胎有抗母体的免疫作用，而癌细胞的生化和行为都与胚胎细胞相似。因此，人们建议将肿瘤切除，然后施入能抑制癌细胞放出的免疫抑制物质的药物。但此法对于本身免疫已衰退的老年人并不能使癌症绝对痊愈。假如能使老年人恢复青春，免疫功能也会同时恢复到青年时的水平，对癌症就可不攻自破。总之，衰老是可征服的，但目前对此还有许多问题尚待人们去研究和解决。

参考文献（从略）