

衰老, 千古之谜的终结

印大中 (蛋白质化学与发育生物学教育部重点实验室, 湖南师范大学生命科学学院, 湖南 长沙 410081)

摘要 世界著名老年学科学家近来异口同声地指出“衰老不再是生物学的未解之谜”, 指出“熵增决定衰老, 基因决定寿命……”。这些观点恰与中国老年学科学家前一两年的开拓性贡献一脉相承。该文简要介绍了在解读千古之谜过程中发生在中国老年学学术领域的一些重要事件以及其中的重大突破和理论创新, 进而对解密衰老之后现代生物医学的进一步学术发展和重要切入点提出了展望。

关键词 衰老; 老年色素; 生化本质; 解密千古之谜

中图分类号 R592 **文献标识码** A **文章编号** 1005-9202(2008)03-0209-03

Aging: resolution of the thousand-year mystery

Y IN Da-Zhong.

Key Laboratory of Protein Chemistry and Developmental Biology of Ministry of Education, College of Life Sciences, Hunan Normal University, Changsha 410081, Hunan, China

【Abstract】 Objective A number of world famous gerontologists announced recently that “Biological aging is no longer an unsolved problem” and indicated “Entropy explains aging, genetics explains longevity...”. These concepts have a strong relationship with contributions of Chinese gerontologists achieved in a couple of earlier years. This paper introduces several important scientific events and breakthroughs during the unraveling process of aging, the thousand-year mystery, in the Chinese gerontology society, and directs further biomedical approaches and breaking points which can be expected on the base of the newly developed aging biochemistry.

【Key words】 Aging; Age pigments; Biological essence; Resolution of the thousand-year mystery

2006年5月澳大利亚著名衰老研究科学大师 Holliday 教授在纽约科学院院刊上发表了一篇令人触目惊心的文章:“衰老不再是生物学的未解之谜”^[1]。接着, 2007年, 以提出“细胞复制衰老”而享誉世界的美国加州大学教授 Hayflick 将他终于认清的关于解密衰老机制的几篇非常类似的文章在不同的场合频频发表, 向世界宣告“衰老已经不再是个谜”, “熵增决定衰老, 基因决定寿命……”^[2,3]。

衰老, 这个“昨天”还令生物医学科学界百思不得其解, 争论得天翻地覆的千古之谜怎么竟然在“一夜之间”得到了诸多科学大师的共同认可? 衰老这个千古之谜真的已经水落石出, 大白天下了? 该领域到底发生了什么, 改变了这个天下大乱的衰老科学世界?!

事情的原委应该追溯到 2005年前后发生在中国科学界的衰老研究事件及其引发的令人瞩目的进展。

2002年秋, 印大中教授《破解衰老之谜》^[4]出版, 在书中全面介绍了衰老研究在跨越了 20 世纪以后的研究状况, 首次向中国读者介绍了他在 1995 年提出的羰基毒化衰老学说^[5]。陈可冀院士亲自为该书作序, 对该书做了高度评价。

2003 年, 印大中教授在老年学研究领域首次一语道破天机地指出了熵增衰老的具体生化内涵, 即所谓生物体内的熵增就是与龄俱增的老年色素类不可逆熵增生化产物的累积, 例如晚期糖基化终产物 (AGEs) 和晚期脂质过氧化终产物 (ALEs) 的增龄性蓄集^[6]。

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (2007AA02Z433) 和湖南省科技厅重点项目 (06FJ3001)

作者简介: 印大中 (1956-), 男, 教授, 主要从事衰老生化机制研究。

2005 年 1 月, 印大中教授和陈可冀院士指出“衰老机制, 生化副反应损益的失修性累积”^[7], 将衰老机制的本质从千丝万缕的衰老基因的乱局中清理了出来, 提出了能量代谢生化过程造成的损伤是衰老的驱动因子, 而防御、更新、修复和代谢的基因网络对机体的维护集体决定了生物体的寿命。

2005 年 6 月, 印大中教授和陈可冀院士的英文综述: “(The essential mechanisms of aging……衰老机制的本质……) 被美国老年学学会的权威杂志《实验老年学》杂志作为标新立异论文发表在刊首^[8]”。

2005 年 12 月 28 日, 科学时报在第一版报道了我国历时 5 年的 ‘973 计划项目“衰老机制与老年疾病防治的基础研究”完成, 报道标题为“我科学家首先阐明能量代谢与器官衰老关系”。前述“衰老机制的本质”便是 ‘973 计划项目成果中的重要组成部分。

2006 年 9 月, 在北京召开的中国老年学学会成立 20 周年暨老年学学术高峰论坛上, 印大中教授的论文“论人类生理性衰老过程的生化本质”获得了大会的优秀论文一等奖。

2006 至 2007 年, 印大中教授比较系统地在网络上公布和介绍了古今中外关于衰老机制的诸多相关专业知识和研究进展 <http://vip.bokee.com/name/yindazhong>, 同时也将他本人关于衰老生化本质的原创思维以及他与国内外有关领域科学大师们的探讨情况初步公之于众。

2007 年 10 月, 陈可冀院士和印大中教授在第 8 届亚太老年学和老年医学大会双双获得中国老年学的最高奖——“杰出贡献奖”。

从上述事件发生的时间排列可以看出, 自从 2005 年美国《实验老年学》杂志上刊出了中国科学家关于“衰老本质”的论

文以来^[8],一批国际一流的老年学科学家们终于如梦初醒,逐渐想明白了衰老的本质到底是怎么回事,并且加速追赶了上来,以他们自己的语言优势开始大做文章。Hayflick教授文章中关于“熵增决定衰老”的关键理念便是中国学者2003和2005年文章中的主要内容^[6,8]。Hayflick教授在他的文章中列出了衰老的六项典型特征:(1)一般发生在所有多细胞生物性成熟以后;(2)跨越所有种系界限;(3)(略)与第一条类似;(4)在动物脱离野外环境并被人类保护和养殖后彰显;(5)在所有动物和非动物物质都会发生;(6)源自同样的分子起因,即热力学不稳定性。简言之,热力学第二定律——熵增,是物质老化以至生命衰老的共通根本。Hayflick教授进一步声称:没有哪种疾病拥有“真正衰老过程”的如此六项普适性特征^[1]。

如果说1905年是世界物理学“大地震”的一年,那么2005年则可以被认定为世界老年生物医学大突破的一年。中国老年学界2005年的画龙点睛之作,一语道破天机地揭示了衰老过程的生化本质,终而导致了文章开头介绍的2006和2007年国际老年学界知名学者们的“衰老不再是未解之谜”的突然认知大转变。这个“熵增决定衰老”的关于衰老本质认知的“脑筋急转弯”,如同著名的“斯芬克丝之谜”,一经点破,似乎真有些“简单得令人不知所措”。大道至简,衰老也不例外!

然而,认可并不难,点破却非简单。下面我们列举中国科学家在点破“熵增决定衰老”过程中的思维发展脉络,以及关于衰老机制本质的研究中开拓的主要创新点,供读者参考:

早先,中国学者全面地总结和揭示了各种生物大分子在老年色素形成机制中的生化作用,印大中教授关于老年色素形成机制的相关文章现在已成为该领域引用率最高的经典文献。印大中教授根据老年色素形成的生化本质提出了羰基毒化衰老学说,所谓“狭义衰老学说”^[5],为进一步提出“广义衰老学说”^[8],所谓衰老过程的核心驱动力为“生化副反应损益的失修性累积”打下了实验和理论的坚实基础。

中国学者还提出,在衰老研究中看基因突变不如看蛋白质聚变的观点:指出基因突变往往致病,造成病理性退化性变,如癌变和线粒体基因突变疾病等;蛋白质聚变则无所不在,潜移默化,可造成无临床症状的生理性老化衍变,如脂褐素积累,血管硬化,皮肤起皱等,导致所谓“真正衰老改变”。

中国学者创新性地提出了自由基损伤生物大分子,自由基是外因,属于衰老衍变的启动因子和加速因子;而各种生化分子结构中的“羟 羰 羧 胺 功能团的衍变,是生化大分子的共性氧化衍变,是生命物质本身的变化,是衰老改变的内在物质基础(内因)。这四大类生物分子功能团,加上氨(胺)基类和巯基类功能团在体内展开的分合兼并大混战导演了生化过程的波澜壮阔、千差万别的生命“大合唱”的“主旋律”。如前文所述的不可逆生化终产物AGEs和ALEs的逐步形成,便是熵增衰老的具体生化内涵^[6],也就是人类衰老过程的生化本质。

上述衰老学说突破了当前“从生物大分子(主要从基因和蛋白质)看生命奥秘”的思维局限,开拓性地提出了从生化反应的共性元素,“分子功能团”的水平,或所谓“亚分子水平”,看人类生理性衰老的共同分子机制的思想。在“亚分子功能团水平”,衰老以及老年退化性疾病的形形色色表演都可以得到器

官水平、细胞水平以至分子水平的科学诠释。

了解了以上这些学术进展及其时间背景,再来仔细地阅读Holliday教授和Hayflick教授的文章和著作^[1,2,9,10],我们便可清醒地看到这两位世界级科学大师在认识衰老本质问题上的薄弱之处。换言之,他们对于衰老本质地认识属于跟踪追逐,溪水捕虾之乐,属于“纸上得来终觉浅”的境界,而不是建立在衰老生化根基上的原创。他们连篇累牍地大唱衰老解密的凯旋曲,实在是沾了语言之光,并未涉及衰老生化的深层内容。上述几篇给衰老下定论的综述文章也是粗糙之作,其中主要的文献以自引为主,每篇仅很局限地引用了十几篇参考文献,将真正诠释熵增生化的中国学者的文章“忽略”了。是有意还是无意?或是还有其他原因?

也许问题并不在上述,英国剑桥大学的抗衰老著名学者de Grey近日在给印大中教授的私人信件中一针见血地指出了Hayflick教授关于生物体熵增生化概念的许多谬误表述。例如,不可修复性熵增衰老的主要生物化学事实在于AGEs和ALEs的增龄性蓄积,因为AGEs和ALEs的自由能较正常生物大分子低,体内对于这些老年色素类聚合物没有相应的酶解体系,因而在体内稳定地蓄积,从而造成皮肤起皱,血管硬化,组织纤维化等生理性老化性状;而Hayflick教授在文章中却喋喋不休地大谈,根据热力学定律则有:(1)防止化学键断裂以及其他结构变化是生命的至要(The prevention of chemical bond breakage, among other structural changes, is absolutely essential for life);(2)能量散失会导致生物失活及分子变性(The dispersal of energy may result in a biologically inactive or malfunctioning molecule);(3)甚至把生物的寿命与生命体细胞个数达到阿伏加德罗常数(6×10^{23})相“捆绑”(…the molecules present at the beginning of a biological lineage are unlikely to be present in that lineage when it reaches Avogadro's Number of about 6×10^{23} cells);非常简单幼稚地把热力学定律往衰老上“套”。如此种种对于生物体衰老生化的“外行”言辞,说明了Hayflick教授在生物物理化学领域的知识断层,尽管Hayflick作为一个老年学的领军科学家在鸟瞰衰老科学大世界时越来越清醒地知道了熵增生化一定包含着衰老过程的真谛,但是对于具体的熵增生化的解释却显得捉襟见肘。隔行如隔山!这里,中国文字的组词优势在极其庞大复杂的生命科学面前,在跨学科的综合研究领域终于显示出了非凡的优势!

另外,由于Holliday教授长期在动物比较学领域研究衰老,对于衰老生化也涉历不深,对于点破的衰老机制本质表示赞同也是属于一种高瞻远瞩和大家风范。最终,两位终生致力于千古之谜探索的科学大师都明智地指出,尽管衰老已不再是个谜,衰老研究和认知领域对于衰老机制和本质的解读的乱局还会持续一个较长的时段。

坦率地说,解密衰老,能领会其“生化精神”,已属进入了唱和“高山流水”之巅峰境界;然而解密衰老,更重要的在于能否以此“衰老生化本质理论”去举一反三,指导人类的生物医学研究和应用于人类健康的实践。上述衰老研究科学大师在这一点上终于显出了功力单薄的状态,尤其在对于衰老生化过程的理解以及如何开展进一步的生物医学应用方面显得有点鞭长

莫及。可喜的是关于这一点,中国科学家又已经大踏步地走在了时代的前面。例如建立在上述衰老生化理论的基础之上,印大中教授又进一步提出了“睡眠过程的抗衰老生化机制假说”^{〔11〕},进而还提出了关于在生化水平上的“老病同源”的学说,以及从衰老本质透视“亚健康本质”和“中医治本”的科学道理等等一批纲举目张、触类旁通的全新的科学理念^{〔12〕}。

我国生物医学科学家关于衰老本质的突破性研究成果标志着人类对于衰老千古之谜的生物化学以及生物物理化学解答的到来,也标志着人类对于生命本质认识的重要突破,甚而为中西医学的终极大统一打开了深锁千年的大门。

4 参考文献

- 1 Holliday R. Aging is no longer an unsolved problem in biology [J]. Ann NY Acad Sci, 2006; 1067 (1): 1-9.
- 2 Hayflick L. Biological aging is no longer an unsolved problem [J]. Ann NY Acad Sci, 2007; 1100 (1): 1-13.
- 3 Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both [J]. PLoS Genetics, 2007; 3 (12): e220.
- 4 印大中·破解衰老之谜 [M]. 北京:科学出版社, 2002: 1-107.
- 5 Yin DZ, Brunk UF. Carbonyl toxification hypothesis of biological aging. In: Macieira-Coelho A. ed. Molecular Basis of Aging [M]. New York: CRC Press Inc, 1995; 421-36.
- 6 印大中·衰老:生命与熵增之战 [J]. 中国老年学杂志, 2003; 23 (9): 555-9.
- 7 印大中·衰老机制:生化副反应损伤的失修性累积 [J]. 中国老年学杂志, 2005; 25 (1): 1-6.
- 8 Yin DZ, Chen K. The essential mechanisms of aging: irreparable damage accumulation of biochemical side-reactions [J]. Exp Gerontol, 2005; 40 (6): 455-65.
- 9 Holliday R. Understanding Aging [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1995: 2-298.
- 10 Hayflick L. Why we age [M]. New York: Ballantine Books, 1996: 1-186.
- 11 Yin DZ. Is carbonyl detoxification an important anti-aging process during sleep [J]? Med Hypoth, 2000; 54 (4): 519-22.
- 12 印大中·以现代科学解读中医治本 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007; 27 (7): 581-3.

[2007-07-12收稿 2008-01-05修回]

(编辑 胡国义)

编后语

本文作者印大中教授是衰老“生化副反应失修性累积”学说的首创者,所著《破解衰老之谜》(2002)已较全面论述了该学说内容,而后又以英文发表在《Exp Gerontol》(2005)上。

这是一篇檄文式述评。文锋所指要害是国外几位世界著名学者著文是否引用了(或“是否回避了”)中国学者首创学说的内容,换言之,本文核心内容是世界衰老研究史须如实确认中国学者提出的衰老“终结”性学说的原创性贡献。

世人想知道的是确认事实的真相。我们所关注的,是衰老科学史上不容轻视的浓浓一笔。正是:

华印采立学林间,光大老理开生面,切中机要启人眼,妙解玄微非等闲。

破谜揭底首功在,雅论谑语嘉言添,几 O 浑成阿 Q 事,雄 K 中国崭露颜。

欢迎订阅《中国老年学杂志》

《中国老年学杂志》(ISSN1005-9202, CN22-1241/R)为中国老年学学会会刊,是中国创刊较早,唯一囊括老年医学、老年生物学、老年心理学和老年社会学的老年学综合性学术期刊。主要刊载老年医药学(基础与临床医学研究、流行病学、药理学、中西医结合、护理等)方面的最新成果,并兼顾老年社会学(人口老化、健康老龄化、老年教育、养老及社区服务、老年保健等)、老年心理学、衰老生物学及抗衰老研究等方面的文章。辟有述评、基础研究、临床研究、理论探讨、调查研究、经验交流、病例报告、康复护理、综述及学术动态等栏目。被中国自然科学核心期刊研究课题组列为中国自然科学核心期刊、北大图书馆·北京高校图书馆期刊工作研究会列为中文核心期刊,并被中国科学引文数据库、中国生物学文献数据库、中国期刊全文数据库、中国学术期刊综合评价数据库、中文科技期刊数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、解放军医学图书馆数据库及中国数字图书馆示范工程超星数字图书馆收录及列为统计源期刊。并被《中国医学文摘·老年学分册》、《中国生物学文摘》、《中文科技资料目录(医药卫生)》和《中草药》等检索性期刊摘录。并被评为第二届北方优秀期刊。面向老年学及相关学科的科研、教学和医疗的科研人员、医务工作者及广大师生。

本刊自 2007 年始,改为半月刊,国际大 16 开,每月 10 日及 25 日出版,定价 7.00 元,全年定价 168.00 元,邮发代号 12-74,全国邮局均可订阅。同时以印刷版、光盘版及网络版发行,信息容量大且报道时效性强。并竭诚欢迎医药、医疗器械等相关厂家刊登广告。为减轻自费读者负担,对自费个人实行八折优惠,每本 5.6 元(含邮费),如错过订阅时间可直接汇款至《中国老年学杂志》编辑部,请注明所购卷期、册数及“自费”字样。

地址:长春市建设路 971 号 《中国老年学杂志》编辑部 邮编:130061

电话:0431-88923384 传真:0431-88940685 Email: okgood911@126.com http://ZLXZ.chinajournal.net.cn