

哺乳动物細胞的衰老

作者：G. H. Bourne 譯者：王煥葆

W. B. Yapp and G. H. Bourne (ed.) "The Biology of Ageing" Hafner Publishing Co. N. Y. 1957 p. 35—46.¹

哺乳动物細胞衰老的速度及方式在各种不同的器官及組織中有所不同。因此 Cowdry (1952) 根据衰老的观点将体内細胞分为下列几类：

1. 植物性分裂間期細胞 (vegetative intermitotics)：細胞的存在自有絲分裂开始至下一次有絲分裂为止。例如上皮的基細胞，原血細胞，和精原細胞等。这类細胞的寿命十分短促，以至无衰老現象。

2. 分化分裂細胞 (differentiating mitotics)：来自第一类細胞，然而較亲代細胞稍为分化。例如巨成紅血細胞发展为准成紅血細胞，然后变为成紅血細胞終至紅血細胞，在发展过程中血紅素逐渐聚积增多。又例如皮肤的各层細胞在移向皮肤上层时，角阮逐渐增加。

3. 可逆性分裂后細胞 (reverting post-mitotics)：这类細胞为了更有效地进行特殊功能而分化。細胞可能出现衰老現象和死亡。然而在受到創伤后，即使在很老的动物中，細胞亦可能恢复迅速的有絲分裂現象，产生一些未分化的細胞，补充該器官正常功能的細胞。肝、腎、甲状腺、唾液腺的細胞皆属于此类。

4. 固定分裂后細胞 (fixed post-mitotics)：这些是高度分化的細胞，已失去細胞分裂的能力。例如紅血細胞，橫紋肌和神經細胞。

能进行有絲分裂的細胞似乎无衰老現象；因此推論有絲分裂过程有更新的效用。細胞的合成作用，尤其有关蛋白質的合成，似乎与核酸有关。在有絲分裂时，新的去氧核糖核酸合成后再分到子細胞核內。Pelc 和 Howard (1953) 利用放射性磷已証实此論点。可能一个細胞达到一定大小时，其内部所含去氧核糖核酸

失去了合成更多蛋白質的能力，因此生长的机能亦达到了終点。而当去氧核糖核酸加倍时，新的生长則又开始。Comfort (1954) 指出根据細胞触媒用尽的理論可提出机械性衰老的学說。

虽然不同組織內的細胞衰老的方式和速度不同，但他們之間仍具有共同点。在老細胞內綫粒体常破碎，用年老动物取材，很难在細胞內染出綫状的綫粒体。現在尚不能肯定这种脆弱現象是由于机械处理的結果，或是由于固定液的关系，抑或是由于在生活細胞中即有此情况。而且在老的細胞內要显示綫粒体比較困难，因为在其細胞質內聚集了一些与綫粒体染色性質相同的物質，这些物質可能是磷脂类。Bateman 和 Papez (1951) 曾显示在老年神經組織內有脂肪聚集情况。細胞內的脂肪可能排出，浸潤到血管壁上，使之产生硬化斑块。

Payne 曾描述在老年雞的腦下垂体内，其嗜硷性細胞綫粒体的变化，最初膨大，然后形成空胞。有些空胞互相接連成一整体，此时細胞即死亡，而此綫粒体空胞則被排出至細胞間空隙內。在老年皮肤內，生长层細胞的綫粒体，数目显著地減少。在組織培养中，如經常換培养剂，細胞可繼續生长；分裂，經過十年达 2000 代細胞亦非鮮見。然而如不換培养剂，則退化現象和死亡必相繼产生。其中最突出的为綫粒体之变化。由綫状破裂为杆状或顆粒状或膨脹成小球。因而使全部綫粒体物質減少。在坏血症时，綫粒体有类似的变化，这可能具有一定的重要性。

在衰老的腎、胰和肝脏內，在硬化血管的附近，綫

粒体有极显著的形态改变。然而在距此血管较远的区域，线粒体变化则不明显。Kurtz 和 Andrew (1951)曾描述老年动物唾液腺细胞内线粒体的变化。

线粒体的改变具有一定的重要性，因为约有 80% 负责克氏循环 (Kreb's cycle) 的酶位于线粒体内。这些酶负责细胞的需氧代谢，以供给氧化磷酸化作用时所需的能量。当线粒体的形态和数量发生了相当可观的变化时，对细胞的代谢作用肯定发生影响。

年老组织细胞和退化的组织培养物中，高尔基器的破裂也是一特征。例如 Sulkin 和 Kuntz (1952) 观察到年轻狗的神经节内，高尔基器由疏松网组成，位置或在近核部位，或伸展至周围细胞质内。在老年狗的神经节细胞内则不然。其细胞质内具高尔基器染色特性的物质很少，即使有一些，也不过是些零碎的颗粒。电子显微镜的研究，可能将有助于我们进一步了解高尔基器和线粒体的老年变化。

在组织培养中退化的核有特殊变化。核可能不经过有丝分裂而分为两个或更多部分。Andrew (1955) 在年老动物脑中发现了无丝分裂现象。核浆小球可能被挤到细胞质内。有些细胞内，核膜可能破裂而整个核液化。在老的神经细胞内，核可能固缩，而组织蛋白减少。有些学者认为这可能表示核内合成核酸的能力减低了。除了核固缩外，核浆可能聚集到核膜上呈逗号排列。核仁可能成蜂窝形。许多学者曾描述许多年老器官中有固缩的核。Meyer 和 Charipper (1956) 在老年田鼠肾上腺皮质细胞内曾观察到核内有空泡。

在老年狗的自主神经节细胞内，发现有周围染质溶解现象 (Sulkin 和 Kuntz, 1952)，细胞核固缩，移位，细胞萎缩，色素增加等变化。核与质的比例趋向核的方面。值得注意的是感觉神经节对年龄变化反应少，他们并不显出和自主神经节相似的衰老变化。

细胞膜渗透性的改变说明随年龄变化其构造上也有了改变。在哺乳动物细胞渗透性方面工作不多。Lansing (1947) 用水棉做材料研究老细胞的渗透作用。他发现渗透性的改变对不同物质反应并不一致。譬如老细胞对酒精渗透性增加而对尿素渗透性减少。酒精对老人胃黏膜作用亦然。早在 1917 年 Herzfeld 和 Klinger 即发现老细胞表面的蛋白质有增加，因此影响到细胞膜物质的自由交换。Lansing (1942) 认为老细胞的膜有钙质堆聚，并申述在除去钙质后，可能延长蠕虫的寿命。在人类一些组织内，如脑、巩膜、血管、弹性组织等，在年老时，钙质有所增加 (Simms 和 Stolman, 1935)。Lansing 等 (1949) 用放射性钙试验，发现老年肝组织对钙的亲合力比青年肝组织为强。他们认为可以看出细胞内的钙质是与胞膜附近的核蛋白相接合的。

Zondek 和 Karp (1955) 发现老年白鼠细胞内，铁质增加了 200%。在动物 1 岁半时铁质值最高，以后维持平衡到 3—4 岁。这种铁质含量的增高仅限于上皮组织，而不包括肌肉组织。作者讨论了这种现象是否具有重要意义抑或是由于动物生命过程中血液破坏的结果。他们认为这种铁质增加现象不是由含铁血黄素沉淀所引起，因为在所发生的器官内一般没有沉淀现象。青年动物含铁质低而年老动物含铁质高是恒定的。假使铁质的聚积是血液破坏的结果，则在整个生命过程中应连续不断的增加，而事实上并不如此。作者因此认为可以说明在 1 岁半以前铁质的增加，在功能上有一定的意义。他们并指出试验的恒定性；在不同年龄铁质有一定的增多，甚至可由所测的铁质数值来推测动物的年龄。他们相信细胞内多余堆集的铁质，可能形成与细胞原有物质不同的化合物。还值得注意的是老年哺乳动物红血球的血红素有变化 (Lemberg 和 Legg 1949)。一般认为红血球的衰老，是由于血红素的铁质已失去维持低价铁的能力。有人可能认为红血球的衰老是由于缺乏核的缘故；然而鸟类的红血球具有核，并且在循环期中可不断的制造血红素，但鸟类红血球寿命较之哺乳动物更短。

有些器官内细胞衰老表现于色素的堆积。Hadge (1894) 和 Conner (1928) 曾描述人类神经细胞内有黄色素的堆聚。这种色素最初出现于核冠部分，然后分布到细胞全部。在兔的神经节细胞内亦有此“衰老”色素 (Gatenby 和 Moussa, 1950)。有些作者认为这种衰老色素可能由于维生素 E 缺乏的缘故，因为在缺少维生素 E 时，细胞内也有色素出现。然而以后证明了这两种色素有所不同。许多作者广泛的应用了类蜡这名词来表明衰老色素和其他色素，现在借此机会阐明此问题。Lillie 等在 1942 年开始用类蜡 (ceroid) 来描述一类不溶于脂溶剂的黄色或金黄色素，这些色素在石蜡切片中仍能保持一些嗜苏丹染料的性质。继而证明这种色素有耐酸性 (Endicott 和 Lillie, 1944)，在紫外光长波时，反射成黄绿色。只有具备这些特性的色素才能称为类蜡色素。

在人类粥样硬化的血管，脂肪堆积的部分亦有这类色素的出现。Hartfort (1953) 认为是组织内的类脂质和红血球的膜作用的结果。在粥样硬化血管壁的斑块附近，如有少量出血时，必然产生这种色素。用红血球和未饱和脂肪酸在体外试验，亦可产生同样的色素。Casselmann (1951) 证实了此试验结果。在老年狗的自主神经节内，这种色素具有磷酸酶的反应。

一般推想在细胞衰老时，可能其所含的各种酶系统活动力减低。有些作者曾记载耗氧量的减少 (Shock

和 Yiangst, 1955)。然而也要提到 Lindop (1956) 的工作, 发现在 246 个大白鼠中, 年龄自一天到 47 周, 其甲状腺摄取放射性碘的能力并未改变, 甚至年龄更老时亦无变化。不过 Shock 和 Yiangst (1955) 发现人类基础热量的产生在衰老时显明的降低。

除此以外, 根据作者本人以青年和老年动物组织用组织化学方法检查的初步结果, 发现在老年组织内琥珀酸脱氢酶活动稍有增加, 说明除了氧化磷酸化作用外, 在克氏循环中能量也可转化为活动力。

进一步用青年和老年大白鼠的十七种器官研究六种不同的磷酸酶和一种简单酯酶的作用强度。初步观察说明在老年组织内, 这些水解酶不但没有减低反而有些增强。在大脑、小脑(尤其在蒲氏细胞内)、小肠的刷毛缘、精囊等器官, 作用尤为显著, 而在肝脏和肾脏内比较不显著。所用基质有甘油磷酸盐, 可以显示一般所称的硷性磷酸酶, 其实这种酶是一种无特殊性的单酯磷酸酶。其他基质包括磷酸雌酮、磷酸皮质素、磷酸吡哆醛、磷酸尿素、磷酸氨乙醇。可以使这几种基质起脱磷酸作用的酶虽然活动的最适宜的 pH 值都在 8—9 附近, 但与上述的不特殊的“硷性磷酸酶”是有所不同的, 其组织化学方法的应用亦不相同。

据已知的材料, 在体内新陈代谢过程中并不形成磷酸雌酮和磷酸皮质素, 因此在老年组织内这些化合物脱磷酸作用的增加可能只是因为体内组织一般磷酸化作用有所增加。其余三种化合物、磷酸吡哆醛和磷酸尿素是新陈代谢重要产物。而磷酸氨乙醇虽在体内分布很广, 作用尚不明确, 可能与磷脂代谢有关。磷酸吡哆醛可形成几种或全部氨基酸脱氢酶的弥补。磷酸尿素是体内尿素合成的重要中间产物, 他成为许多酶系统中氨基基供给的来源。在老年组织中, 这些物质比较容易脱磷酸, 这可能具有生理上重要意义, 因为表示在合成与水解的比例中, 水解的比重更大一些。当然有人可能认为这种组织化学的方法所造成的只是假象, 而与体内所真实产生的代谢过程并无关系。然而我们如果考虑到生化家的研究结果, 他们在习惯造成的假象产物—组织均质内, 也同样在老年动物组织中看到某些水解酶的增多, 例如 β -葡萄糖苷酸酶 (Byrbye 和 Kirk, 1956) 以及酸性磷酸酶 (Zorzoli, 1955) 的增多。

de Duve 和他的同事们在 1955 年发现, 鼠类肝脏内的水解酶多集中于一些类似微粒的物体上。水解酶包含有 β -葡萄糖苷酸酶、酸性磷酸酶、组织蛋白酶、核糖核酸酶、去氧核糖核酸酶, 他总称之为溶解酶 (lysosome)。1956 年 de Duve 在演说中通俗地称这综合体为“自杀囊”, 并认为死后组织解体, 是由于这些酶无限制的作

用的结果。在体内老年组织中, 或由于控制失灵或由于其他原因, 使这些酶的活动增加, 可能有助于解释衰老时, 组织为何变得效率低而且退化了。

由于溶解酶对细胞的作用, 可能是中枢神经系统神经元减少的主要原因。早在 1894 年 Hodge 就注意到 92 岁老人的小脑中蒲氏细胞数目较 47 岁人的减少 25%。Harris (1927) 发现在老年的猿类衰老组织内只有 6 个蒲氏细胞, 与年青组织的 41 个细胞相对应。Spiegel (1928) 发现在老年的豚鼠内蒲氏细胞减少 40%。Andrew (1955) 观察到在 80 岁老妇中只有 5 或 6 个细胞, 而少女有 20 个细胞。Ellis (1920) 将不同年龄人的小脑一定面积内的蒲氏细胞列出以下数值: 42 岁, 823 个; 65 岁, 691 个; 79 岁, 500 个; 94 岁, 462 个; 100 岁, 445 个。

Sulkin 和 Weatherford (1955) 用醋酸硝酸银方法, 在老年狗的自主神经结内发现维生素 C 减少。同时有高尔基体的破坏, 色素堆积, 和 PAS 阳性物质的出现。他们将豚鼠饲以缺少维生素 C 的食料, 发现亦可得到同样的结果。一般认为狗可制造自身所需的维生素 C, 而以上所述的变化, 可能由于年老时, 影响到制造维生素 C 的酶系统效率减低。同时联想到一个问题, 在人类长期部分缺少维生素 C 时, 是否也可能引起或加速组织的改变, 而这些改变历来都归咎于衰老过程所引起。

虽然提出了老年时水解酶的增多可能是衰老组织退化的基本因素, 我们还面临着如何控制这些过程的问题。在摘除某些内分泌器官后, 其他一些器官内的细胞发生退化, 同时这种手术可影响到酶在细胞中的分布和活动。例如 Bourne 和 Malaty (1953) 发现摘除肾上腺和性腺, 在肾脏、肝脏和心肌内, 琥珀酸脱氢酶的活动减低。Brandes 和 Bourne (1955) 观察到小鼠性腺摘除后, 其前列腺内高尔基体区域的酸性磷酸酶消失, 而注射睾酮以后酶又恢复。

许多文献指出类固醇或其他激素与细胞形态和生化变化有密切关系。在老人或老年动物内皆可看出内分泌腺细胞的退化改变。Cooper (1925) 即看出人类内分泌腺的年龄变化。例如她指出在脑下垂体、肾上腺和甲状腺结缔组织增加; 脑下垂体嫌色细胞和嗜硷性细胞增加; 甲状腺胶液减少, 细胞缩小; 肾上腺内类脂色素堆积, 细胞有退化现象。许多作者在不同的动物中描述了这三种内分泌腺的变化 (Blumenthal 1955)。性腺的退化改变也是常见的。

因此, 体内组织的衰老变化, 可能受内分泌腺逐渐退化的影响。Korenchevsky 和他的同事们用多种激素制品试验, 可推迟或恢复一些器官的重量减轻现象。

然而有些情况下反而加重了衰老变化。

其他作者亦观察了老年组织对激素的反应。Shock (1956) 用氮、钙、磷、钾等元素的平衡来估计个体对类固醇激素反应的能力，认为老年与青年反应相同。Masters (1953) 用性激素治疗 60 岁以上而绝经期至少在十年以上的妇人，追踪观察这些病人一直到她们死后，并取得生殖系统的解剖材料。发现子宫和子宫颈恢复程度与 20 至 40 岁的妇人材料相似。阴道恢复到与功能最强时的形态相同。乳房的细胞也重新恢复。虽然显微切片看到卵巢内的血管恢复正常，但功能并未恢复。

Silberberg 和 Silberberg (1952) 研究骨与软骨间之关系及其受激素的影响。他们观察到骨骼软骨的生长能力随年龄增高而减少，以后完全停止。然而关节软骨则可以继续生长。因此不论在那个年龄阶段关节软骨在生理上而言都比骨骼软骨年青。而且后者有些变化是不可逆的。除此以外，似乎体内大多数细胞虽有年龄变化，但仍可对适当的刺激发生反应。这种情形在可逆性已分化的细胞中更为明显。例如肝脏，在损伤和部分切除时，即使在很老的动物内，亦有相当的再生能力。

用激素或其他刺激，或有可能扭转神经细胞的衰老变化，然而不会有一种激素可能恢复在衰老过程中脑内所失去的神经细胞的数目。

假如细胞的衰老变化是由于内分泌失调的原因，那人们一定要问为什么内分泌器官要退化呢？虽然可

以解释由于脑下垂体促激素的减少引起内分泌器官的退化，然而仍存在问题，即为何有脑下垂体促激素减少的现象。Korenchevsky 和 Paris (1951) 试验脑下垂体前叶激素对衰老雌鼠的影响。他们所用的前叶提取液内含有促性腺激素，也含有促进体细胞的激素，例如对包皮腺、肝脏、肾脏、脾脏、心脏以及其他内分泌腺等。结果使肝脏、脾脏、心脏等胀大，也就是说使衰老过程所发生的萎缩现象恢复了。假使用甲状腺素与脑下垂体前叶激素同时并用，对所有的器官，包括内分泌器官在内，都有好转现象。这种合併激素的应用方法，虽然使有些器官的衰老过程有所好转，但并不可能扭转体内所发生的一般基本的衰老变化。

由此可见，衰老时体内所有器官，包括内分泌器官在内，其细胞内部有一种基本的变化在进行。有些组织的衰老变化可能由于缺乏内分泌激素，用适量的激素处理，可能暂时改善衰老的现象，然而并不能阻止细胞内基本变化的继续进行。假如象前面所说的，衰老是由于细胞内水解酶逐渐增加的影响，那我们还要问，“什么是使水解酶增加的原因？”与水解酶增加现象相反的是三磷酸腺苷酶的减少。这种酶是细胞内部化学反应能量的主要来源。根据 Lansing (1952) 的说法，老年组织合成磷酸酯比年青动物组织的合成有更多困难。

对了解个体达到生命高峯然后逐渐松弛的机制，我们还差很大一段距离。然而我们可以看出，必须从细胞本身来寻求解答这个复杂疑难的问题。