

# 科学家解码又一抗衰老因子

《自然通讯》杂志发表了奥地利格拉茨大学 Frank Madoe 实验室的研究论文,研究者声称找到了一种具有抗衰老特性的天然化合物:4,4-二甲氧基查耳酮(以下简称DMC)。这让探索“长生”奥秘的芸芸众生又看到了一分曙光。

据 Frank Madoe 实验室报道,该黄酮类化合物 DMC 可以延长酵母、线虫、果蝇的寿命,减缓人类培养细胞的衰老以及保护小鼠免于长时间的心肌缺血——这的确是人类在抗衰老药物疗法开发进程中的又一个重要发现。

## 能激活一种“自噬”功能

发现有这种化合物 DMC 的植物是明日叶。它原产地在日本的著名“长寿之乡”八丈岛,属原生菜科多年生草本植物。因其生命力强、生长快,有“今日摘叶,明日又长新芽”之势,故称“明日叶”,是一种多年生大草本植物,依植株外形,又可分为青茎种、红茎种与混合种三品种。其嫩茎叶可作蔬菜食用,全草可供药用,因此被誉为“21 世纪的健康食品”,富含特有成分查尔酮和香豆素以及人体需要的多种矿物质、食物纤维、蛋白质、维生素、叶绿素、胡萝卜素和 16 种氨基酸。

明末药草名家李时珍的《本草纲目》中亦有相关记载。还有人说,明日叶就是秦始皇派人远渡重洋寻找的“长寿仙草”。因为无论是当野菜食用或药用,据说都有抗癌、防止细胞老化、调理慢性病之效。而现代研究报告中称,在它的叶柄和叶中,存在一种特定的 GATA 转录因子,可通过激活肌体神经“自噬”,从而达到延缓衰老的目的。

在 Frank Madoe 实验室这篇报道中,每 1000 克体重注射 100 毫克的 DMC 就可促进小鼠细胞“自噬”并防止心肌缺血(自噬其实是一种分解代谢过程,通过降解有缺陷的和坏死的细胞成分进行物质代谢和能量循环。它确保了体内能量水平的维持,同时也消除了损坏的细胞物质。自噬与衰老息息相关,许多已知的长寿通路最终都会激活自噬过程而延长寿命)。长时间服用 DMC,更能使得秀丽隐杆线虫和果蝇这两个生物模型的平均寿命提高 20%。

值得注意的是,DMC 既不影响实验对象的食物摄入量,也不影响其繁殖能力。

## 我们为什么会变老?

因为生殖干细胞能够维持配子(配子是精原、卵原细胞经过减数分裂后形成的生殖细胞,包括精子和卵子)产生,所以我们拥有某种意义上的“永生”。

但事实是,我们的体细胞在不断老化,这就是机体衰老的“原罪”。

在生命活动中,机体不断地受到损伤,超

氧化物、不可溶蛋白等有害物质在细胞中不断积累,而细胞修复活动的维持,需要巨大的能量。所以,随着年龄的增加,有些损伤不再被及时修复,逐渐产生了例如功能衰退、神经退行性疾病等衰老症状,最终导致死亡。生命体就像一台机器,即使不断地添加燃料,也改变不了它会锈迹斑斑的事实。

有些科学家认为,衰老并不是一件坏事。他们认为世代重组和死亡的压力,才使生物体能够适应不断变化的环境。这意味着衰老可能是一种返祖性、适应性和利他主义的程序。他们认为,个体的衰老和死亡对进化其实是有益的。

## 这些都是“不老神药”?

其实,DMC 并不是人类发现的第一个能通过激活“自噬”延长寿命的分子。细数一下,还有不少已经被证实与衰老有关联的“神药”。

### ①白藜芦醇

2003 年,科学家发现了白藜芦醇具有延长寿命的作用。

白藜芦醇是一种多酚,存在于葡萄酒和红酒中。它延长寿命的潜力最初是在酵母中被发现的。在相关的小鼠实验中,它被发现可以预防多种与衰老相关的疾病,包括小鼠体内的氧化应激、心脏老化、神经退行性疾病或糖尿病。每天每公斤体重 40 毫克剂量的白藜芦醇注射,可使有皮下神经母细胞瘤的小鼠的存活率从 0% 提高到 70%。但关于白藜芦醇使用剂量与范围,也让不少科学家提出过各种疑问。很多人对于它是否真的能延长寿命,或延长的幅度到底有多少,仍持怀疑态度。

### ②雷帕霉素

雷帕霉素也是一种很强的自噬诱导因子。它可以延长迄今为止所测试过的所有动物模型寿命,包括酵母、苍蝇、线虫和小鼠。

然而,有关雷帕霉素的免疫抑制作用的报道表明:如果按照现有的给药方式,这种药物可能不适合延长人类的寿命。

此外,长期服用雷帕霉素会引起患者多种不良反应,包括影响伤口愈合,出现贫血、蛋白尿、肺炎和高胆固醇血症等症状。

### ③亚精胺

亚精胺是一种天然存在的多胺,可触发“自噬”。研究发现,亚精胺可抑制多种神经病变,诱导神经元“自噬”,但长期服用亚精胺对“自噬”的影响机制以及对寿命的作用至今尚未被研究清楚。

### ④二甲双胍

被称为“抗衰老神药”的二甲双胍,是治疗 II 型糖尿病最常用的处方药。但二甲双胍促进



明日叶的叶与花(资料图片)

长寿的机制仍然未被完全解读。传说中二甲双胍还有抗癌作用,但也没有特别明确的实验证据证明。

## “不老神药”的漫长探寻之路

当今社会,“不老神药”的抗衰老作用已被过分解读。事实往往过于残酷——要知道,想要红酒中的白藜芦醇发挥作用,我们每天至少得要喝一大缸红酒。而且尚未有一种药物在人类身上完成相关的科学验证。因此这些药物是否真的能对长寿发挥作用,以及在人身上如何给药、给药合适量以及药效评估等问题,都亟待进一步的研究探索。

目前,我们对衰老的探索还是停留在基础阶段,大多数“不老神药”都没能经受得住时间的检验。

衰老研究进程缓慢的原因,从其内在的复杂性到潜在的构成衰老的因素繁多,实在是一而足。由于衰老是一个长期的过程,实验结果的重现性相对较低;长时间的实验难以控制诸多变量,因此增加了实验差异的可能性。但人类对生命探索的脚步一直在前进,相信总有一天我们可以解读自然的奥秘。

## 真正的秘诀是“锻炼+少食”?

目前还没有“不老神药”。但我们可否通过其他途径去提高机体抗衰老的能力呢?这是可能的。

啮齿类动物和人类一样,经常锻炼可以降低发病率和死亡率。考虑到心血管疾病与人类的衰老密切相关,锻炼对人类健康的影响可能比对那些实验中的动物的影响更大。

事实上,老年人有氧运动的增加与血压、血脂、葡萄糖耐量、骨密度等健康指标都有关。

运动是目前已知的唯一能够预防甚至逆转肌肉减少症的治疗方法。

除了以上所说的增加“排量”,另一方面的减少“进量”也很关键。在没有营养不良的情况下,减少卡路里的摄入,被定义为“热量限制”(CR)。实验表明,大约 15% 的 CR 可极大地减缓衰老速度。CR 也可减少生长激素、胰岛素和胰岛素样生长因子 1(IGF1)等生长因子的释放。这些生长因子已被证明可加速许多生物体的衰老并增加其死亡率。

虽然几乎所有的肥胖者都知道,健康地减肥可以降低他们患代谢疾病的风险,提高他们的生命健康程度,但大多数人还是“又馋又懒”。这可能是由于,对舒适的强烈满足,大大超过了生活方式改变带来的潜在好处。这更加促进了长寿药物的产生,这就是所谓的“懒惰促进科技进步”。

我们研究衰老的目的,是为了避免或者延缓时间加诸于机体的损伤,改善人类的健康水平和延长人类的寿命,一直都是我们的梦想。上个世纪以来,由于医疗进步和公共卫生系统的改善,以及社会经济实力的提升,人类已实现了预期寿命的显著增长。但是“健康寿命”的增长速度与实际寿命的增长速度并不同步。衰老带来的功能衰退、神经退行性疾病、心血管疾病、糖尿病综合征等年龄相关性疾病并没有得到改善。

在未来的科研中,科学家们对寿命的探索也不再局限于单纯的“长寿通路”的研究,而会更多地致力于健康表型的机制探究。

我们追求长寿,但更加期望的是“健康地老去”。(张晓娜 沈义栋)

# 技术难关未克、健康风险难除 该给“人造肉”降降温了

在纪录片《为食物辩护》里,著名饮食作家迈克尔·波伦谈到:为预防心脏病,美国心脏病协会(AHA)的部分专家一度鼓励大家多吃“人造奶油”,上世纪 50 年代“人造奶油”食品工业快速发展,但几十年后,研究证实“人造奶油”中含有反式脂肪酸,长期大量食用会增加心脑血管患病风险。

人们走了一圈,又回到原点。

“很难说,干细胞‘人造肉’不会走这样的老路。”广州医科大学附属第二医院营养科主任医师邓宇虹并不看好这实验室长出来的肉。

广东省动物科学研究所生态养殖与环境控制研究室主任马现永表示,通过细胞培养的人造肉仍然存在一定的健康风险,要真正走上我们的餐桌,还有一段技术壁垒需破除。

相比狂热的市场,研究学者们希望给“人造肉”概念降降温。

## 植物蛋白肉先行一步

近几年,国际上掀起一股食品科技浪潮。《科学美国人》评选 2018 十大新兴技术,人造肉入选;2019 年《麻省理工科技评论》全球十大突破性技术榜单,人造肉汉堡上榜。著名《科学》杂志报道,实验室培育的肉类产品,俗称“人造肉”,很快就会出现在美国人的餐桌上。

一场餐桌革命蓄势待发。在世界范围内,不少快餐连锁、超市已在尝试售卖含人造肉产品。麦当劳、肯德基相继在欧洲市场推出人

造肉汉堡、“无肉鸡肉”。而必胜客和雀巢也宣布,相关产品即将面市。

相比这些品牌巨头,新兴初创企业也正在快速行动,今年 5 月,人造肉第一股 Beyond Meat 诞生,并宣布明年投产欧洲在荷兰建立新厂。Beyond Meat 的人造肉产品目前已在美主流超市及多家餐厅销售,而且 Beyond Meat 的多个投资者中,微软公司创始人比尔·盖茨、著名影星莱昂纳多·迪卡普里奥以及麦当劳前任首席执行官唐·汤普森等均位列其中。

从 Beyond Meat 公司官网可见,人造肉产品都由豆类植物蛋白制成,包括大豆、豌豆等。邓宇虹说,目前,开始量产、市场上销售的人造肉产品成分也以植物蛋白为主,“本质上与我们中餐的素鸡、素丸子、素肉是一回事”。

“企业打造的人造肉概念,其实分为两种,一种是植物来源,一种是动物来源。”马现永解释,两者共同的特点都是非自然生产的物质,需要经过物理或生物加工的方式获得。植物来源的人造肉主要靠大豆蛋白制成,加上一些调味剂,使其具有肉的味道。因为其含大量的蛋白质和少量的脂肪,所以植物人造肉相对是一种健康的食品。

植物蛋白制作的人造肉不能算真正的肉,国际上,一些国家地区正在讨论立法禁止这些公司将自己的产品称作“肉”。

## 实验室里长出的肉

相比于植物来源,动物来源的人造肉是通过干细胞培养或者肌肉组织培养获得。根据培养基的营养成分的不同,培养出来的肉的营养成分或风味有可能不同。但是肌肉细胞生长也有最基本的营养需求,不能认为进行大幅度调整。

今年 3 月,日本东京大学和日清食品公司宣布,首次成功利用牛肌肉细胞培养出块状的“人造牛排”。东京大学生产技术研究部和日清食品公司的研究小组表示,目前世界各地研究出的“人造肉”大部分是“碎肉”,而他们的目标是人工培养出块状的肌肉组织,并让“人造牛排”具有牛肉本身的口感。

“碎肉来自干细胞技术。”马现永介绍。据了解,第一个“能吃”的人造肉出现在 2000 年,美国杜鲁大学支持的生物科学研究联合体用金鱼细胞培养出了人造鱼肉。

2013 年,荷兰马斯特里赫特大学的科学家马克·波斯特博士第一次向社会展示干细胞人造肉汉堡,当时这份汉堡的造价是 33 万美元。人造肉终于从科幻小说中走入现实。

谈到技术原理,马现永解释,干细胞做人造肉的原理就是,将干细胞从肌肉中分离出来,从体内生长分化转变到体外生长分化,利用培养基模拟体内的生理环境,在无菌、适温和丰富的营养条件下,使离体细胞不断增殖分化,生长并维持肌肉的结构和功能。培养环境要求更高,培养难度更大,技术要求更高一些。而且,“在目前的技术条件下,干细胞造肉的成本大约是动物自然生长获得的肉的成本的 1000 倍甚至更高”。

“相比于干细胞肉,日本科学家的肌肉细胞技术难度更低,成本也较低。”干细胞培养

要经过干细胞分离的过程,而块状肌肉组织直接放进培养基培养,操作更简便,差别也不仅是一个碎肉一个块状肉那么简单了。马现永说,这也是技术的一个进步。

## 人造肉未必是“清洁肉”

相比植物蛋白人造肉,专家们对实验室里长出来的人造肉有更多担忧。上海组织工程研究与开发中心的周广东教授表示,科研人员正在实验中发现,正常的细胞在体外培养超过 15 代以后,细胞发生变异转化成肿瘤的可能性非常大,但肌肉细胞本身的增殖能力有限,因此在培育的过程中就要用到晚期的细胞,而使用这种细胞只能产生两种结果,一种就是已经老化的细胞死去,另一种就是细胞发生癌变。

“的确,细胞培养人造肉技术非常先进,解决传统养殖生产面临的问题,如环境问题、动物保护问题、疫病防控问题。”马现永担忧地表示,但通过细胞培养的人造肉仍然存在健康风险,天然动物的肌肉细胞生长是一个系统协调工程,有神经有血液,还有肌肉运动,而且体内含有复杂的神经、免疫调节系统等,这些都是体外培育的细胞无法企及的。

干细胞培养,首先获得干细胞的数量少,脱离动物个体体外生长,本身就是处于一种非生理条件下生长,生长的环境非常单一苛刻,绝对无菌条件。原代细胞的培养也要经过清洗、分离、培养等过程,这个过程对细胞本身也是有损害的,而且也不可避免会用到抗生素等防止污染。

细胞对外界的反馈调节差,肌肉细胞本身的增殖能力有限,一般原代细胞培养 10—20 代,细胞发生变异转化成肿瘤的可能性非常大,从这方面讲,还是存在健康风险的,除非技术上有一些突破。 本报综合消息