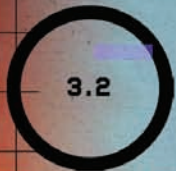
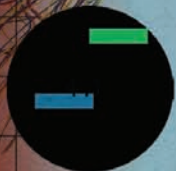




本刊取得美國麻省理工  
學院Technology Review  
期刊圖文授權  
Technology Review,  
Published by MIT.  
TECHNOLOGY REVIEW  
internet URL: www.  
technologyreview.com

**MIT  
Technology  
Review**



# 如果老化 是一種病……

這個觀念的爭議性十足，但如果被社會接受，有可能會大幅顛覆治療老化的方式。

撰文／亞當（David Adam）

插圖／布萊佛（Stuart Bradford）

翻譯／連育德

**翻**開希臘神話故事，獨眼巨人（Cyclop）曾經跟冥王黑帝斯（Hades）交易，拿自己的一顆眼睛換取預見未來的能力。怎料黑帝斯使詐，只讓他們看到將死之日。於是，獨眼巨人明明預知自己的下場，卻又無力改變，終其一生飽受折磨。

自古以來，社會向來只把老化視為是無法避免的自然現象，老人家過世是時間到了，即使是死於疾病也是如此。早在西元2世紀，醫學著作家蓋倫（Galen）就曾說過：老化是自然過程。

人老了就會死，至今仍舊是社會的主流觀點。我們認為，隨著年紀漸長，疾病也愈來愈多，像是癌症、失智症、身體虛弱等等，統稱就是老化。但這樣等於是說，人只能等著生老病死，沒有辦法改變。和獨眼巨人一樣，我們無法掌握自己的宿命。



1930

1935

1940

1945

1950

老化研究史的里程碑

壽命 遺傳學 療法  
■ ■ ■



1934

Clive McCay發現，老鼠如果食物攝取量有限，就能活得更久，進而發想出熱量限制的概念。

1952

動物學家暨解剖學家 Peter Medawar提出衰老的觀念（細胞衰老），認為老化與生殖能力有關，他稱這套理論為「早年健康」（Early-life Fitness）。

然而，現在有愈來愈多的科學家質疑這樣的老化觀念。要是能挑戰死亡、甚至避免死亡呢？要是伴隨老年而來的種種疾病不是病因、而是病徵呢？如果把老化歸類成一種疾病，社會又會產生何種變化？

哈佛醫學院遺傳學家辛克萊（David Sinclair）正是這股運動的先驅之一。他認為，醫界不應把老化看成是年紀漸長的自然結果，而是一種病狀。在他眼中，老年單純是一種病理，跟其他疾病一樣能夠治癒。如果能為老化貼上不一樣的標籤，就更有能力治療老化本身，而不是只治療伴隨老化而來的疾病。

「現在有許多重大疾病都是老化的結果，所以更應該找出老化的分子機制與治療方法，這是當務之急，」他說：「除非解決老化的根本原因，否則我們無法呈線性往上進步，追求更長壽的人生。」

心態的轉變雖小，卻有深遠的影響。諸如世界衛生組織（WHO）等公衛機構如何歸

類與看待疾病，有助於政府機關與握有資金的單位決定工作重點。包括美國食品藥物管理局（FDA）在內的主管機關，嚴格規範哪種藥物經核准可以治療哪種病症，決定了哪種藥物可以開立與販售。老化並不在這個名單上，但辛克萊不以為然，認為這樣就無法吸引大量心血投注，難以找出避免老化的方式。

「我們有機會研發出防治大多數重大疾病的藥物，但進展卻很緩慢，因為我們不肯把老化看成是一種病，」他說：「如果老化是可以治療的疾病，就會有資金流進來，用於研究、創新與藥品研發上。老化現在不是病，那藥廠或生技業者又有什麼施力點？」他說，這會是「最大的一塊市場」。

但這也是某些人擔心的原因，認為如果市場掀起「抗老」藥品的熱潮，會導致社會本末倒置。

荷蘭萊登大學醫學中心（Leiden University Medical Center）研究老化的分子流行病學家

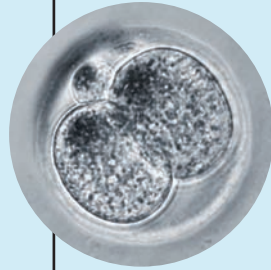
1955

1960

1965

1970

1975



1961

生物學家Leonard Hayflick與Paul Moorhead發現，由胚胎組織取得的人類細胞會有分裂次數的限制，稱為「海佛烈克極限」（Hayflick limit）。

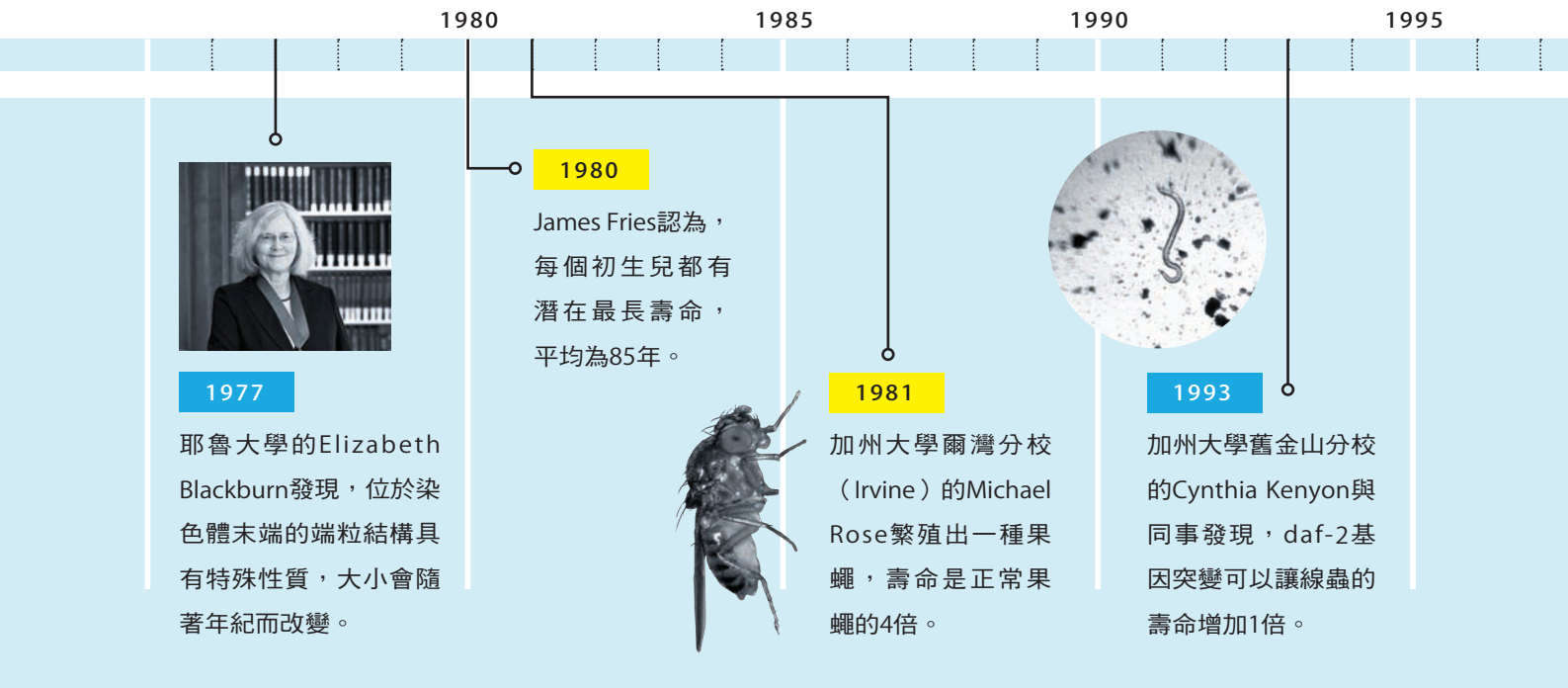
史拉本（Eline Slagboom）說，這樣會「使得科學議題淪為商業或政治議題」。他認為，單純把老化看成是可治療的疾病，等於削弱了健康生活的重要性，主政者與醫學專家應該加強防治老年慢性病的工作，鼓勵大家在青壯年就養成健康的生活方式，否則大家只會認為「什麼都不必做，只要等著民眾跨過一定年紀的門檻，突然生病了或老得很快，到時開藥給他們吃就好。」

反對把老化看成是一種病的人，還有一個常見的理由：把老人家貼上生病的標籤，只會進一步加深老年的汙名化。「年齡歧視是目前全球最嚴重的歧視現象，」在紐約愛因斯坦醫學院（Albert Einstein College of Medicine）老化研究中心（Institute for Aging Research）擔任院長的巴茲萊（Nir Barzilai）說：「銀髮族是受害者，因為年紀的關係不是被開除，就是找不到工作。他們已經要面臨這麼多問題，現在還要說他們病了，這樣反而幫不了這群人。」

並非每個人覺得這是汙名化。「我很贊成把老化看成是疾病，」健康延壽學會（Healthy Life Extension Society）創辦人巴特里斯（Sven Bulterijs）說。該學會為位於布魯塞爾的非營利組織，認為老化是「普世的人類悲劇」，可以找出根本原因並加以挽救，讓人類活得更久。「面對癌症病患時，我們不會說癌症不是一種病，」他說。

儘管辛克萊說壽命可以「線性向上」，但人類究竟能活多久，仍舊是爭議焦點。最根本的問題在於：死，真的是必然嗎？如果能找到方法成功治療老化這種疾病，我們能夠活個幾百年、甚至幾千年嗎？還是壽命終究有極限？

以大自然為師，永生並非無法想像。生長於北美、被視為長生不老的刺果松或許是最好的例子。如果被人砍下或遭到雷擊，這種樹也會死，但如果生長過程不受干擾，通常不會因為老了就掉落。有些樹的樹齡據信已有5,000



年，並沒有因為老化而枯萎。刺果松的長壽原因依舊成謎。其他物種也有長生不老的跡象，包括一些海洋生物在內。

基於這樣的觀察，有些人認為只要有正確的干預措施，人也能大幅延年益壽。然而，根據2016年《自然》（Nature）期刊刊出的一份研究報告指出，人的壽命最多只有115年左右。這是根據全球人口數據得出的估計，數據指出，人類過了100歲後，存活率的改善空間逐漸降低，且最長壽命紀錄自1990年代起便沒有增加。則其他研究人員對這項研究的分析方法有異議。

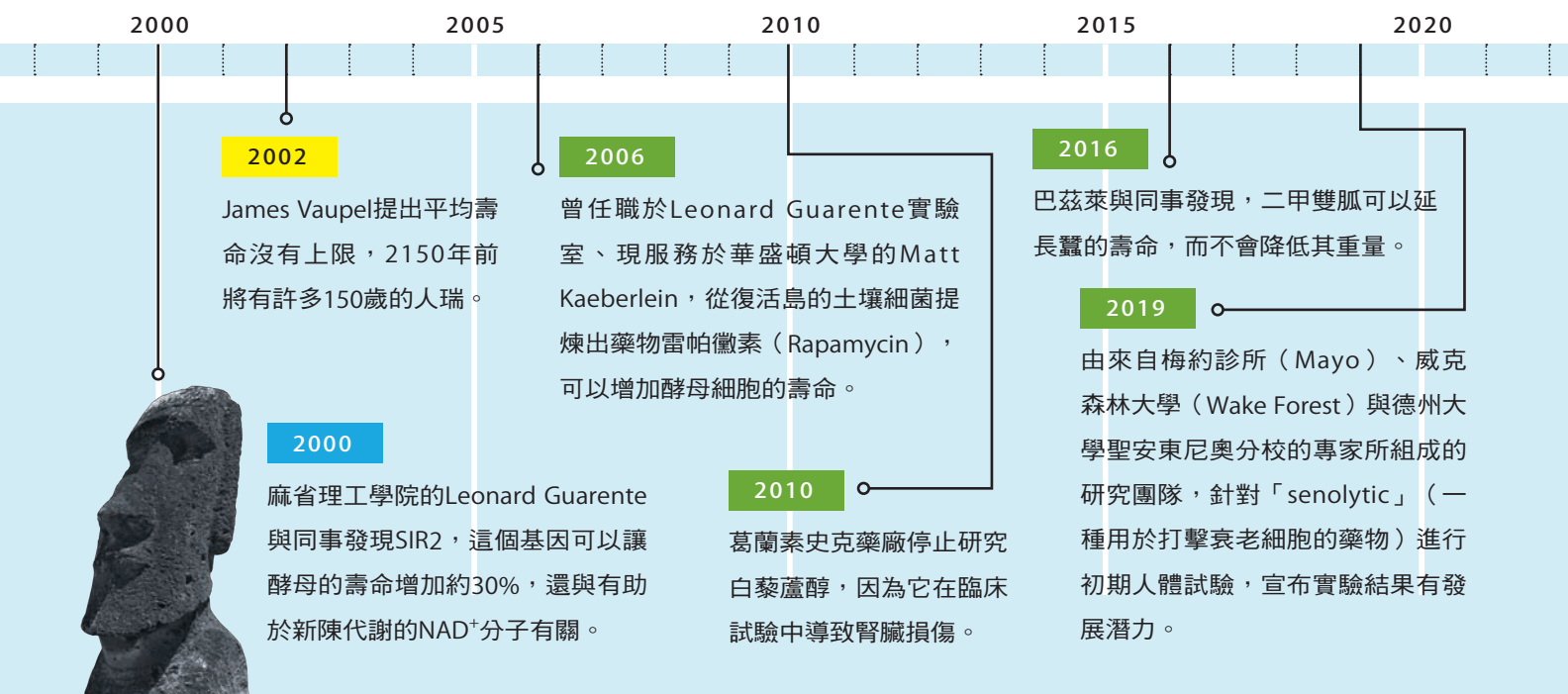
但無論如何，巴茲萊認為還是必須努力打擊老化。「大家可以爭是115年、122年，還是110年，」他說：「但現在大家通常活到80歲，等於還有35年的潛在壽命沒有實現，所以應該開始想辦法活好活滿，再來討論長生不老也不遲。」

不管認為老化是疾病，還是主張壽命有最

大值，多數專家一致認為，我們看待老化的觀念必須有所改變。「老年人口大幅成長，如果我們不加以因應，想辦法讓他們保持健康、正常生活，日後就會面對嚴重的生活品質問題與經濟考驗。」新加坡健康老化中心（Centre for Healthy Ageing）主任、同時也是新加坡國立大學生物化學與生物學教授的肯奈迪（Brian Kennedy）說：「我們必須研究出延緩老化的方法。」

肯奈迪表示，人口老齡化好比是「醫療保健領域的氣候變遷」。這個比喻並不為過。和全球暖化一樣，許多解決方法取決於大家改變行為，例如調整飲食與生活方式。但也跟全球暖化一樣，全世界似乎反而只寄託科技解決問題。或許，未來不但有地球工程，也有老年工程。

愈來愈多人呼籲將老化重新歸類為疾病，主因可能在於社會心態有所轉變。哥本哈根大學醫學史學家布羅（Morten Hillgaard Bülow）



說，「成功老化」的觀念在1980年代逐漸盛行，帶動趨勢變化，首先是美國麥克阿瑟基金會（MacArthur Foundation）籌辦與注資相關研究，老化專家開始反對蓋倫長達幾百年的說法，認為人不應該只是任憑凋零，科學界應該想辦法介入。美國政府意識到人口老化的健康影響，認同這樣的看法。再加上分子生物學的進展，老化再度成為研究人員的焦點，影響所及，研究資金湧入這塊領域，希望了解老化與它的原因。

史拉本正在荷蘭研發相關測試方法，希望找出誰的老化速度正常，誰的生理年齡又高於實際年齡。他認為抗氧化藥物是非不得已的做法，但認為，了解一個人的生理年齡有助於判斷如何治療老年相關病症。比方說，一個70歲的男子有輕微高血壓，如果他的循環系統跟80歲老人一樣，那麼高血壓可能幫血液送到大腦。但如果他的身體狀態是60歲，就可能需要治療。

任職於波士頓布列根婦女醫院（Brigham and Women's Hospital）的葛來帝薛（Vadim Gladyshev）說，老化研究經常使用生物標記（Biomarker）判斷生理年齡，他把老化定義為人體累積各功能有害轉變的結果，包括腸道的細菌數轉變、DNA化學疤痕（亦即甲基化）的程度差異等等。這些都是可以追蹤的生物指標，因此亦可用於監測抗氧化藥物的效能。「我們一旦可以測量與量化老化的進展程度，就有方式評估壽命的介入措施，」他說。

老化研究至今20年，結果愈來愈明顯。從老鼠、蠕蟲等等模式生物（Model Organism）的研究已可看出細胞的老化現象，亦針對延長壽命提出不同的方法，有些方法甚至無所不用其極。

多數研究人員的目標相對親民，聚焦在改善所謂的健康年限（Health Span），也就是維持生活獨立與身心功能正常的時間。專家說研究已有進展，少數藥物正在醞釀當中。



其中一個有潛力的療法是二甲雙胍。這是一種常見的糖尿病藥物，在市場已有多年歷史，但動物相關研究顯示，它可能能夠預防身體虛弱、阿茲海默症與癌症。開這種藥給健康民眾也許有助於延緩老化，但在沒有官方指導下，醫生不願意開藥。

有一群研究人員想要改變現況，愛因斯坦醫學院的巴茲萊正是成員之一，他主持一項名為「TAME」（Targeting Aging with Metformin；以二甲雙胍鎖定老化）的人體試驗，計畫開二甲雙胍藥物給65到80歲的民眾，觀察是否能延緩相關疾病，例如癌症、失智症、中風、心臟病發作等等。這項試驗在籌資時遇到困難，原因之一在於二甲雙胍屬於學名藥，對藥廠來說潛在利潤降低，不過儘管如此，巴茲萊說他和研究同仁已做好準備，即將招募病患，今年將啟動試驗。

二甲雙胍隸屬於mTOR抑制劑類別中的藥物，這類抑制劑會干擾負責分裂與成長的細胞蛋白質。科學家認為，如果降低這種蛋白質的活動，就能模仿卡路里限制飲食的已知好處。低熱量飲食可以讓動物活得更久，據信缺乏食物時，身體會採取保護措施。初步人體測試顯示，這類藥物能夠提升銀髮族的免疫系統，避免得到傳染病。

其他研究人員則在研究「衰老」（Senescence）的原因，為何器官會隨著細胞老化而開始不靈光。有一類稱為「senolytics」的化合物，名列主要候選藥物當中，能夠在健康的組織裡，鎖定並移除衰老細胞。老化細胞受到senolytics的激勵，有選擇性地自我毀滅，透過免疫系統清出。研究顯示，老年老鼠用藥後，老化速度變得更慢。人類的許多疾病如動脈粥樣硬化、白內障、帕金森氏症、骨關節炎等等，肇因都出自衰老細胞。senolytics的小型人

體測試正在進行當中，但並非正式針對老化過程本身，而是鎖定已知疾病，一為骨關節炎，一為特發性肺纖維化（Idiopathic Pulmonary Fibrosis）。

這類藥物的相關研究突顯出老化的一個重要問題：人體組織轉而衰退，是否取決於一個共同機制？如果是，我們能否找到藥物鎖定這個機制，而不必像哈佛醫學院專家辛克萊所謂的「打地鼠」，哪裡生病了才一個一個治療。他認為答案是肯定的，也自認找到了逆轉老化時鐘的全新方法。

他的新書《壽命》（Lifespan；暫譯）即將出版，其中提到一項尚未公布的研究報告，文中指出，他的實驗室在這個領域的研究關鍵在於表觀遺傳學。這個遺傳學領域的進展快速，研究焦點在於基因表現的轉變會造成生理變化（如疾病），而非DNA本身的突變。人體自身的表觀遺傳機制有些會保護細胞，例如修護DNA損傷，但效果會隨著年紀而降低。辛克萊聲稱他透過基因治療，成功重新活絡老鼠體內的表觀遺傳機制，還說他能夠「讓受損的視神經細胞回春」，恢復老年盲眼老鼠的視力。

這樣的情景以前也有過。許多科學家曾有一度認為，從動物研究中已經找到青春之泉，結果進行人體試驗後，才發現效果不佳。但辛克萊相信找到突破點，他說不久將在科學期刊發表研究結果，接受其他研究人員檢驗。

由於老化並非正式疾病，因此多數相關藥物的研究處於灰色地帶，無法也不能用於直接治療老化。以巴茲萊的二甲雙胍計畫為例，儘管它是全球目前最接近抗老藥物的臨床試驗，但目標在於避免伴隨老化而來的疾病，而非老化本身。senolytics的相關實驗也是如此。「吃這些藥的副作用之一是，可能活得更久，」他說。

巴茲萊不至於說應該把老化重新歸類成疾病，但他認為，這樣有可能加速研究過程。TAME這類研究必須開藥給病患，然後等上好幾年，才能看到藥物是否能預防老年疾病。此外，在效果可能相對較小的情況下，需要有大量受測者才能證實效果存在。反之，如果把老化當成一種疾病，測試就能聚焦在驗證起來速度更快、成本更低的地方，例如某藥物能否延緩老化從這一階段進到下一階段。

健康延壽學會所屬的組織去年向世界衛生組織（WHO）提出請求，將老化列入最新版的國際疾病分類修訂案，結果遭到拒絕，但WHO仍將「老化相關」列為可用於描述某疾病的擴充病碼，說明患病機率會因年紀而增加。

為了從更科學的角度，將老化研究落實到治療，有另一組科學家準備向WHO重新討論此議題。曾在位於加州、推廣老化研究的森斯研究基金會（SENS Research Foundation）擔任顧問的卡林波（Stuart Calimport），是這項提案的統籌人，《麻省理工科技評論》已取得議案細節，內容顯示：應該針對受到老化的影響程度，幫人體的每個組織、器官與腺體打分數（比如說1到5）。這樣的分期過程已有助於研發癌症療法，理論上如果沿用到老化療法，藥物證實能制止或延緩人體某部位的細胞老化後，亦能取得核准。

把老化重新歸類成疾病，可能還有一大好處。倫敦大學學院（University College London）老化生物學教授簡斯（David Gems）說，這麼做有助於打擊不實的抗衰老產品。「等於保護銀髮族，避免他們成為抗老

化生意的冤大頭。由於老化不是明文規定的疾病，所以業者可以聲稱有各式各樣的療效，」簡斯說。

舉例而言，有一種抗老化療程在患者身上注入年輕人的血液，號稱換血回春，要價數千美元，在全球各地愈來愈受歡迎。對此，美國食品藥物管理局只好在2月時向消費者示警，這種療程並沒有臨床療效。但該局卻不能完全禁止注射，因為業者稱之為抗老化療程，得以規避嚴格監管，不像聲稱治療特定疾病的藥物。

正如獨眼巨人一樣，新加坡也能一瞥自己的未來，但政府官員卻看得心驚膽跳。新加坡在人口高齡化的浪潮中首當其衝，如果目前的人口趨勢維持到2030年，屆時每1個退休人口，只能靠2個工作人口扶持。反觀美國每1個65歲以上的民眾，有3個工作人口扶持。因此新加坡正在嘗試改寫未來劇本，希望找到更幸福、更健康的老年社會。

在志願者的協助下，新加坡健康老化中心主任肯奈迪（Brian Kennedy）針對抗老化療法，正在籌備首批範圍廣泛的人體試驗。他說，他的目標是將50幾歲的志願者分成幾個小組，測試10到15種干預措施（他現階段還不願意透露細節），「我在想，可能開3、4種藥，配合幾種補充品，對照只有調整生活作息的人。」

為了因應老年人口，新加坡政府已訂出重點策略，肯奈迪希望為這類人體實驗打造出「測試台」。「我們在動物實驗已經很有進展，」他補充說：「必須開始進行人體實驗。」■

---

亞當（David Adam）是自由撰稿人與編輯，著有《停不住的人》（The Man Who Couldn't Stop；暫譯）。

Copyright©2020, Technology Review. All Rights Reserved.