

【綜 論】

限食、壽命與老化

黃青真¹ 謝明哲²

¹國立臺灣大學農業化學系

²私立臺北醫學院保健營養學系

(收到日期：3/1/1989；接受日期：3/31/1989)

摘 要

限制給食不但使傳統實驗老鼠活的更久，亦使無特定病原(Specific Pathogen Free, SPF)老鼠、正常小白鼠、具自體免疫傾向小白鼠(NZB/NZW)、遺傳性肥胖小白鼠以及自發性高血壓老鼠(Spontaneous Hypertensive Rat, SHR)等之平均壽命顯著地延長，其老年期的存活率亦大大的增高。在這些動物模式中，限食顯著地延遲伴隨老化而來的生理變化，如肌肉、骨骼生理功能之減低，脂肪細胞對激素之敏感度降低和免疫機能的低下等，且降低了諸如腎臟疾患之老年疾病的罹患率以及腫瘤的發生率等。限制給食對自體免疫傾向小白鼠更顯著抑制了免疫複合體的形成，使其對腎絲球體的傷害顯著減低。因此，限食顯然有延緩老化程序(aging process)之效應。即使在成年之後再開始進行限食，仍可有效地使壽命延長。

可以延長老鼠壽命的餵養方法，主要是能量攝取量比自由攝食少20%至60%，而其他營養素則充分供應，亦即非充分營養而無營養不良，限食程度愈嚴重，動物之平均壽命愈長。只限制蛋白質、礦物質或脂肪對延長壽命之效果有限。能量來源對壽命的影響亦甚小。

限食之可以延長壽命的機制應非降低生長速率或減少體脂肪的含量，亦非減少每克體重每日之攝食量或降低每單位瘦體質之代謝速率所致。目前仍需要更多研究方可確定降低游離基傷害、促進基因表現與蛋白質轉換，保留DNA修補能力等學說是否為限食之所以能延長壽命之主要機制。

前 言

我國有「飯吃八分飽，可保健康長壽」之古諺，教人於日常生活中對飲食稍加節制，對健康將多有助益。在食物供應情況不虞匱乏的此時此地，愈來愈常見的中老年期慢性疾病大多與飲食習慣有密切的關係。吾人更應深思此說之真諦。

每一種生物體雖然均有其遺傳上設定之最大存活期限，然生物體往往可能受到包括膳食營養因素在內的環境因素的影響，而無法活到其最大存活極限^(1,2)。例如，前述之老年期慢性疾病會導致死亡提升即為一例。今日的營養科學研究不再單純地以避免缺乏性疾病或達到最大生長及體型發展為目標，更重要的是避免疾病的發生，追求最佳的健康狀況，當然，更期望能實現多數人的願望，活到人類壽命的極限。

限食可以延長老鼠壽命的報告最早出現在半世紀之前。經過許多學者在不同情況及條件下一再重覆實驗研究，大多數均得到令人滿意的結果。近十多年來，更有很多研究者投入，有系統地探討限食對老化及壽命的影響，如 Masoro, Bertrand 及 Yu 等之研究羣採用無特定病原 (specific pathogen free, 簡稱 SPF) Fischer 344 老鼠，進行生理方面之系列探討 (詳見下文)；Good 與 Johnson 等探討自體免疫傾向短命小白鼠限食後自體免疫現象的變化 (詳見下文)；Weindruch 與 Walford 則以長命小白鼠為對象 (詳見下文)，研究免疫機能的改變情形，是為近年來報告較多的三組系列研究。

本文回顧了過去數十年來，有關限食、老化與壽命之研究報告。對本題有興趣的讀者亦可參看近年發表的幾篇簡明之綜論性論文^(3~7)。

下文中凡是提到限食 X% 即指限食組之飼料 (或能量) 攝取量為自由攝食組之 X%。平均壽命 (mean life span) 指同一組老鼠壽命之數學平均數。有些壽命的數據則是以壽命中量 (Median Life span) 或壽命最長百分之十老鼠之平均壽命 (Mean life span of 10th percentile) 表示。

早期之研究

早在本世紀初，營養學宗師 Osborne 與 Mendel 即已發現老鼠如長期受限食使其生長遲緩，至年齡甚大時仍具有生長與生殖能力^(8, 9)，他們以完全蛋白質飼料 (酪蛋白質或乳白蛋白)，或添加限制胺基酸之不完全蛋白質飼料 (玉米蛋白 Zein 加色胺酸) 餵飼老鼠，使其維持體重但不生長，使限制 550 天後始恢復自由攝食，結果此等老鼠在 27 至 33 個月齡間仍然充滿活力，而自由攝食之對照組則在 24 個月齡時已死了百分之九十。為了證實此一結果，McCay 等氏以充足飼料餵食對照組老鼠，而僅供應足以維持體重之飼料量餵予實驗組老鼠，若此組中有一老鼠顯示因營養缺乏而瀕臨死亡則供給所有實驗組老鼠更多飼料，至體重增加 10 克為止。在餵養 300、500、700 及 1,100 天後分別再使一部份限食老鼠自由攝食，結果顯示所有受過限食老鼠均較自由攝食組活得更為長久^(10~12)。

繼此等早期實驗研究報告之後，即不斷有更多報告顯示不足量餵食可延長動物壽命。不論是限制食物攝取量、限制能量攝取量或採間隔餵食法，均使老鼠生長遲滯而壽命得以延長^(13~20)。此外，更有以小白鼠 (Mice)、魚類、Daphnia、果蠅 (Drosophila)、輪蟲 (Rotifer) 等動物為實驗對象，亦得到類似之結果^(21~23)。這些動物實驗之結果均顯示餵食不足會影響某些基本的生物現象 (Biological phenomenon) 而導致預期壽命的延長。

如果將疾病的發生視為老化過程中的一部份，則限食應可延遲某些特定疾病的開始發生，並延長壽命。Berg 與 Simms⁽²⁰⁾曾指出，將飼料減少 46% 時，壽命可延長 25%。對照組

老鼠在 500 天後有 40% 罹患血管球性腎炎 (Glomerulonephritis)，而限食組老鼠則遲至 1,000 天始有 40% 罹患此病。此外，對照組老鼠在 900 天時有 74% 發生肌肉退化 (Muscular dystrophy)，而受限食老鼠則在 1,100 天時僅有 31% 發生此一症狀。

在以壽命為研究主題的報告中⁽¹⁹⁾，發現減少 33% 及 46% 攝食量之雄鼠，體長減少 6~13%，體重減小 25~40%，800 天後之存活率在對照組為 48%，限食組則高達 81~87%。又受限食之雌鼠受孕率高於自由攝食組雌鼠。

Ross^(17, 18)之研究顯示食用 8% 酪蛋白飼料的老鼠可活 840 天，食用含 25% 蛋白質之市售飼料的老鼠則僅活命 729 天。另以含 30% 酪蛋白與上述餵食 8% 酪蛋白飼料組行對飼育 (相當於減少 42% 給食量) 時則活了 903 天；使老鼠攝食與此組等量酪蛋白但更少醣類 (相當於餵養含 51% 酪蛋白飼料，並減少 68% 給食量) 時，老鼠活得更久，壽命達 925 天。此實驗中活得最久的實為另一組餵以 21% 酪蛋白飼料，減少 80% 攝食量的老鼠，但由於幾隻老鼠早期死於盲腸阻塞 (Cecum impaction)，故平均壽命成為 850 天，若經校正則約為 1,000 天。在此實驗中亦觀察到肝中 ATPase 活性在對照組中於 200 天時已達最高值，然限食組老鼠則延遲到 600 天才出現最高值。此外，Ross 與 Bras 及其共同研究者亦觀察限食與自由攝食老鼠之疾病與腫瘤發生率，發現限食確可減少與老化有關疾病——進行性血管球性腎炎 (progressive glomerulonephritis) 之發生率，且可降低腫瘤發生率並延遲腫瘤發生時間^(24~26)。在另一篇報告⁽²⁷⁾，Ross 使老鼠自由攝食市售飼料 300 天後再分成五組，分別餵飼蛋白質含量 8~50.9% 不等之飼料，攝食量控制在 40~100% 之間。計算死亡率指數 (mortality index) 時顯示最有利於老鼠存活率的餵飼條件為供以含 23% 蛋白質之市售飼料，60%~70% 之限食量，或採 52% 餵食量之含 21.6% 酪蛋白飼料。Ross 亦探討年齡、限食量對肝中 ATPase、鹼性磷酸酶 (Alkaline phosphatase)、Histidase 及觸酶 (Catalase) 等酵素活性的影響，發現諸酵素活性與體重有關⁽²⁸⁾。

在動物的快速生長期時對營養素的需要量大於成年時期。Miller 與 Payne⁽²⁹⁾ 使用含 12% 淨膳食蛋白質能量百分率 (Net dietary protein calories percent, NDpCals%) 的保存飼料，以澱粉稀釋成 6 及 4 NDpCal% 之飼料用以餵養雌鼠，結果顯示由離乳起自由攝食保存飼料 120 天後再改餵食 4 NDpCal% 稀釋飼料之雌鼠，其體內之脂肪堆積量較少，但壽命比終生攝食保存飼料之老鼠顯著超出 28% (980 天對 763 天)。

Nolen 設定老鼠之快速生長期為 12 週⁽³⁰⁾，餵飼飼料為含 23% 蛋白質及 18.5% 脂質，限食程度為自由攝食組之 80% 及 60%；除終生自由攝食之對照組外，六個實驗組包括二種限食程度之終生限食，12 週前及 12 週後之限食。結果顯示自離乳起終生限食以及 12 週後限食至死亡止之老鼠壽命均得以延長。在離乳後開始限食至 12 週齡止之老鼠壽命與終生自由攝食組相同；而限食至 60% 量比限食至 80% 量更有助於壽命之延長。然 Nolen 認為 80% 限食者雖體重較自由攝食組輕，但體脂肪所佔百分率降低，生理功能亦無受到顯著影響，兩年後之存活率為自由攝食的二倍，壽命亦延長 20%，故推介 80% 限食，可得較健康且較為長命之效果。

除限食外，餐食 (meal-fed) 亦有益於壽命之延長⁽³¹⁾。如每日僅供應二小時食物之老鼠 (其每日攝食量約為自由攝食組的 75~80%)，其死亡率低於 24 小時全日供應組，且活得更為長久⁽³¹⁾。

在老鼠有機會自由選擇食物時，其壽命之長短與對食物之偏好有密切關係⁽³²⁻³⁵⁾。Ross 以及其共同研究者等以三種不同蛋白質含量之飼料（10%、22%及51%酪蛋白）供老鼠自由選擇攝食時，均發現嗜食多量食物老鼠似有較嗜少量食物之老鼠更為短命之現象，而生命前期之攝食習慣與壽命之相關性最大。

限食對延長壽命的效果，同樣顯現於不同的實驗動物上，以大白鼠、田鼠（Hamster）及小白鼠（Mice）分別進行限食實驗時，三種鼠類均有相同之傾向⁽³⁶⁾，即在生命的頭一年受50%限食，其後自由攝食之存活率最高，壽命亦最長，頭一年自由攝食其後限食50%者次之，終生限食50%組又次之，但皆高於終生自由攝食組。

Barrows 與 Kokkonen⁽³⁷⁾ 以 4%、8%、12%及24%蛋白質飼料餵養16個月大之雌性 Wistar 老鼠，其存活週數各為32、30、37及29.5，顯示12%蛋白質飼料最有利於長命。其後 Leto, Kokkonen 與 Barrows^(38,39) 又以雌性 C57BL/6J 小白鼠為實驗對象研究自30天起自由餵飼 4%及24%蛋白質之二種不同飼料對壽命及某些生理、生化測定值之影響。發現二組小白鼠之死亡率達一半時之時間，高蛋白質組為23.5個月，低蛋白質組為28個月，平均壽命各為685天及852天。肛門溫度以24%蛋白質組較高，但耗氧量則以低蛋白質組較高。

在生命的不同時期施以限食，亦會影響存活率⁽⁴⁰⁾，如在出生前及出生後一直受到限食之實驗組小白鼠在青年期（4~8個月齡）時之死亡率較對照組高，但到了老年期時其存活率則高於對照組。此實驗中實驗組之飼料供應量為自由攝食組攝取量之三分之二。若使老鼠只在出生前受限食（即母鼠懷孕時只給予對照組的 $\frac{2}{3}$ 飼料量），則在青年期時無影響，在8~18個月的中年期之存活率雖高於對照組，老年期時之存活率則反較對照組為低。

自體免疫傾向短命小白鼠之研究

一種同系（Inbred strain）育出之小白鼠（NZB/NZW）F₁（簡稱 B/W Mice）被發現具有自體免疫（Auto-immune prone）之傾向，在早年即因對自體 DNA 產生抗體，抗原抗體複合物逐漸沉積於腎臟，造成腎炎（Nephritis）而告夭折⁽⁴¹⁾。一般死亡時間多發生於8~15個月齡時，其壽命很少超過450天。此種短命品系小白鼠在醫學上常被用為人類自體免疫疾病——紅斑性狼瘡（Systemic lupus erythematosus）之研究模式的實驗動物。

Good 與其共同研究者以改變營養條件的方法，成功地延長了這種短命品系小白鼠的壽命。首先，他們發現限食50%（10 kcal/day）可使 B/W 小白鼠的平均壽命由371天（♂）及334天（♀）延長至674天（♂）及568天（♀）⁽⁴²⁾。這組研究者亦發現充份供應飼料的 B/W 小白鼠在10個月時其脾臟淋巴細胞對 T-細胞分裂促進劑（Mitogen）之增殖反應已呈顯著降低，對 Allogenic 腫瘤細胞產生 cytotoxic 細胞之能力以及對外來紅血球產生凝集反應之程度均呈顯著降低，而具有抑制凝集反應活性之自然抑制細胞（spontaneous suppressor cell）則有增加之傾向。然而 50%限食之 B/W 小白鼠至10個月齡時仍能保有如控制組小白鼠3個月齡大時之免疫反應力。此外，更重要的是，限食50%之小白鼠在9個月齡時，其血清對 DNA 之結合（binding）能力僅不及控制組的一半，且腎絲球體微血管中 γ -球蛋白沉積情形亦有顯著被抑制之現象⁽⁴³⁾。進一步以放射免疫分析法檢驗血清中免疫複合體（Circulating Immune Complex, 簡稱 CIC）時，發現二組之 B/W 小白鼠雖然都在九

個月齡時達最高峯，但限食組小白鼠在其後即持續降低到相當於年青時的程度；而充份供食組則維持在高值直至死亡為止⁽⁴⁴⁾。充份供食組在5個月齡時內因性 Interleukin-2 (IL-2) 之生成量顯著減少，且淋巴細胞對外來 IL-2 之反應顯著降低，但限食組則仍保有分泌及反應之能力。

具有自體免疫傾向 B/W 小白鼠之血清中，常發現有高量之 retroviral envelope glycoprotein (Gp 70)。年齡增加時，體內逐漸生成對於 Gp 70 之抗體，抗體抗原複合物堆積在受損的腎絲球體上，被認為也是導致其早期死亡的病理原因之一。同一組研究者又發現限食 50% 可明顯地降低 B/W 小白鼠血清中游離及被抗體結合之 Gp 70 量⁽⁴⁶⁾，此種抑制效果在限食 2 週後可立即被觀察到⁽⁴⁶⁾。B/W 小白鼠除了產生嚴重的血管性腎炎 (Glomerulonephritis) 及脈管炎 (Vasculitis) 外，在10個月齡時常會發生動脈炎 (Arteritis)，於其大動脈及其分支產生增生性及脂肪增生性損害 (proliferative and fatty-proliferative lesions)⁽⁴⁷⁾，以及腎臟發炎性病害。限食50%對此一血管組織病變則具有良好的抑制效果⁽⁴⁷⁾。

綜上所述，充分供食的 B/W 小白鼠在生命早期即發生胸腺萎縮，T-細胞失去功能，自然產生過多的抑制細胞 (Suppressor cell) 抑制了B細胞的功能，Interleukin-2 產量減少，並且發生自體免疫現象與腎疾以及血管組織病變。而限食50%不但可長期維持其免疫系統的平衡，減少循環系統中免疫複合體及 Gp 70 免疫複合體的量，因而降低免疫球蛋白及補體在腎絲球體之沉積，造成了壽命至少加倍延長的效果；於 4~5 個月齡才開始施行 50% 限食，至 9 個月時，血清中 DNA 束縛能力與離乳即開始限食的相同，祇有充份供食組的 42%，對腎中 CIC 沉積及腎炎也具有相同的保護效果，因此壽命亦得到延長⁽⁴⁸⁾。

一種基因缺陷的小白鼠品系 kd/kd，其於出生時完全正常，但生命早期即逐漸發生腎疾，於10週齡時出現蛋白尿及頻渴 (polydipsia)，於 7~9 個月齡時即告死亡。此品系小白鼠腎疾類似人類之 nephronophthisis。Good 這一組研究者同樣成功地以限食 50% (8 kcal/day) 抑制了 kd/kd 品系小白鼠腎疾之進行，且延長其壽命⁽⁴⁹⁾。同一組研究者也觀察另一種具有自體免疫傾向之小白鼠品系 MRL/Mp-lpr/lpr，實驗結果也發現限食對此種品系小白鼠有相同的有利影響^(50~52)。

在充份了解限食對這些短命品系小白鼠的益處之後，Good 的這組研究者開始對能量營養素來源及蛋白質的角色發生興趣。由於人類腎臟疾患與膳食蛋白質有密切的關係，因此，他們首先改變飼料中蛋白質含量，發現蛋白質含量對 B/W 小白鼠之壽命影響極小，但不論飼料中蛋白質含量高低，限制給食量均可延長小白鼠之壽命。雖然 50% 蛋白質限食 60% 後使壽命延長 1.9 倍，而 30% 蛋白質飼料限食 60% 後則延長了 2.9 倍⁽⁵³⁾。在改變飼料中能量營養素的來源之實驗方面，如以蔗糖或豬油供為非蛋白質能量來源，在充份供食且等能量飼養方式下 (16 kcal/天) 均於七個月齡開始陸續死亡，而限食 60% 組則至 12 個月齡時仍有 100% 存活率⁽⁵⁴⁾。充份供食小白鼠在 8 個月齡時均顯現有蛋白尿之現象，顯示其腎絲球疾患 (Glomerulonephropathy) 十分嚴重。而限食組在 12 個月齡時則仍無蛋白尿之現象⁽⁵⁴⁾，此外，限食亦顯著地降低其 CIC 及抗 DNA 抗體之生成，增加脾臟細胞經刺激後 Interleukin-2 之生成量，促進胸腺細胞對 IL-2 之刺激反應等，但能量來源則無影響⁽⁵⁴⁾。

與上述相同的實驗設計，長期觀察限食老鼠的死亡情形，發現18個月齡時，限食高豬油飼料的 B/W 小白鼠已有90%死亡，而限食高蔗糖飼料者則壽命超過23個月⁽⁵⁵⁾。充份供食高蔗糖及高豬油飼料之小白鼠的平均壽命分別為283天及261天，限食60%高糖及高油飼料者分別為860及524天。而限食60%高糖飼料在抑制蛋白尿，CIC 及抗雙股 DNA 抗體之生成等方面比限食高油飼料有效的多⁽⁵⁵⁾。為了更進一步確定蛋白質的角色，將實驗設計變更為使限食後每隻小白鼠每天所攝食蛋白質克數相同，觀察不同蛋白質攝食量下限制給食之效果⁽⁵⁶⁾，結果顯示以50%蛋白質飼料充份供食及限食60%組之平均壽命分別為9個月及18個月；以15%蛋白質飼料充份供食及限食60%組之平均壽命分別為9.8個月及16.73個月。此實驗結果確證了蛋白質攝取量之高低對 B/W 小白鼠自體免疫疾病及腎絲球病之進行沒有顯著的影響。此一研究羣的研究者也分析了充份供食組及60%限食組 B/W 小白鼠在6.5月齡時肝中 Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD)、6-phosphogluconate dehydrogenase (6 PGD)、Superoxide dismutase (SOD) 及 Catalase 等酵素之活性，結果並沒有觀察到小白鼠之壽命與 SOD 或 Catalase 活性間的相關性存在⁽⁵⁷⁾。

使用 SPF Fischer 344 老鼠之限食實驗及相關之生理研究

近年來使用 barrier facility 飼養之無特定病原 (SPF) Fischer 344 老鼠常被用為老化之研究模式。此品系老鼠因係同系育出 (highly inbred)，故遺傳背景十分均勻 (homogeneous)。使用 barrier facility 之飼養方式，避免了老鼠常見之傳染性疾病⁽⁵⁸⁾ 亦即維持所謂無特定病原狀態，可得到較多的健康老年老鼠。

Masoro、Bertrand 與 Yu 等學者使用 SPF Fischer 344 老鼠進行了兩個系列的限食與老化、壽命之生理研究。第一個系列之實驗設計分為兩組⁽⁵⁹⁾：自由攝食組 (A組)，餵食含21%酪蛋白之標準純化飼料；限食組 (R組)；自6週齡起給予A組平均攝食量60%之飼料量，但飼料中維生素含量增加，使兩組之維生素攝取量幾乎相同。將此兩組老鼠於其成年及老年期時分別測量其生長、體成份、血液成份、肌肉、骨骼、激素及脂肪組織等之生理狀況，並計算其存活率和壽命。

A組老鼠的血清膽固醇、磷脂質、三甘油酯及游離脂肪酸濃度均隨年齡增加而增加，達一最高點 (24, 18或12個月齡)，其後開始下降。R組老鼠雖有同樣隨年齡改變的趨勢，但達到最高點的年齡除三甘油酯外，其他各項血脂質成份均較A組延緩半年⁽⁶⁰⁾。值得一提的是在任何年齡，R組之各種血脂濃度均顯著地比A組低了很多。這個研究中A組及R組之壽命量分別為23.5及35個月⁽⁶⁰⁾。

當老鼠逐漸老化時，其平滑肌的功能會發生下列兩項改變：①當 β -接受器 (receptor) 受刺激時，平滑肌之放鬆能力 (relaxation) 逐漸降低。②於收縮促進劑 (contractile agonist) 作用下產生張力 (tension) 之能力顯著下降。A組老鼠大動脈平滑肌片於 Sub-maximal K^+ 濃度 (30mM) 下產生之張力，3個月齡為 0.51 kg wt/cm^2 ，27個月齡減少至 0.14 kg wt/cm^2 ；R組在3及6個月齡分別為 0.52 及 0.40 kg wt/cm^2 ，在30及36個月齡時仍保持與6個月齡時相同之張力。於 Supramaximal K^+ 濃度 (123mM) 產生之最大張

力，A組在3與27個月齡分別為0.59及0.38kg wt/cm²，R組在3與36個月齡時則分別為0.63及0.60kg wt/cm² (61)。顯示限食有效地抑制了平滑肌功能的老化。在骨骼肌方面，這羣研究者取出一塊使用率較頻繁的肌肉——肩胛舌骨肌 (lateral omohyoideus)，觀察該肌肉中肌纖維之數目，直徑及氧氣消耗量在老化及限食後之變化(62)。發現此塊肌肉之質量並未在老化時逐漸減少；老年期中，A組與R組之肌纖維數目與直徑均十分接近。肌肉之耗氧量隨年齡增加而逐漸降低，A組在18個月達最低點，R組則在24個月時方達最低；但R組之最低值仍比A組高出約1/5(62)。

A組老鼠之脂肪細胞數目隨年齡增加而增加(63)，R組之副睪脂肪恆比A組小約40%其腎周圍脂肪不但早期增加幅度甚小，於24個月後却反而減少。A組的脂肪細胞體積在18個月後有大幅度降低，R組之脂肪細胞體積隨年齡改變之幅度甚小，於18個月之前約僅及A組的1/2至1/3。以整個脂肪塊的質量而言，A組在18個月以前為直線增加，以後則為直線下降；R組的變化幅度則甚小且最高點係出現在30個月齡之時。由於兩組老鼠脂肪塊質量之最高點均係出現在其最長壽命 (maximum life span) 之約70%時期，故作者認為限食延長壽命可能與降低脂肪質量無關(63)。

將兩組老鼠的脂肪細胞分離出來，以一定數目的脂肪細胞 incubate 於 10⁻⁵M 腎上腺素溶液，測定60分鐘內釋出之甘油量以為脂解 (lipolysis) 之指標(64)。A組脂肪細胞反應腎上腺素發生脂解的能力隨年齡增加而顯著降低，於24個月齡時達最低點，約僅及6個月齡時的七分之一。R組脂肪細胞在任何年齡之脂解反應都比A組高出甚多。以18個月齡時為例，R組脂肪細胞對各種腎上腺素濃度所能反應之最大脂解能力約達 9.5 μmole 甘油/10⁶ 脂肪細胞 /hr，A組則僅約 2.5 μmole 左右(64)。此外，R組脂肪細胞之脂解反應隨年齡降低的趨勢不明顯，雖然在24月齡達最低值，然其後則又回升(64)。改用升血糖素 (glucagon) 來刺激脂肪細胞後測量脂解反應之結果亦十分類似(65)，R組老鼠脂肪細胞被升血糖素刺激後之脂解反應，無論在任何年齡都比A組高出許多(65)。顯示老鼠經限食後，脂肪細胞在激素刺激後之生化代謝反應反而更為活躍，即使在高齡時仍能保有此種對激素刺激之高敏感度。此外，Levin(66) 等氏採用隔日餵食的限食方式，探討年齡與限食對Wistar老鼠腦部紋狀膜 (striatal membrane) 上dopamine接受器量及其與dopamine結合之親和力 (affinity) 的影響，發現在充分供食老鼠中此接受器量在老化時顯著減少，24個月齡時約僅為3~6個月齡時之三分之二；而限食組在24個月齡時則仍比同齡之充分供食老鼠高出約50%。顯示限食可抑制中樞神經功能老化的現象。

A組115隻老鼠的平均壽命為701±10天，最長壽命為963天；R組115隻老鼠的平均壽命為986±25天，最長壽命為1,435天。顯示6週起施以60%限食的確可顯著地延長了老鼠的壽命(67)。兩組老鼠的瘦體質量 (lean body mass) 並沒有顯著差別。A組老鼠的腓腸肌 (Gastrocnemius) 質量在18個月後明顯地減少，R組老鼠則在24個月後才逐漸減少(67)。A組老鼠多數在老年期時有極為嚴重的慢性腎疾，而且大多死於此疾；R組老鼠則較不嚴重。限食亦可延緩或抑制其他老年期疾病的發生(67)。

在完成第一個系列的研究後，Masoro 與其共同研究者又進一步探討限食開始的時間以及只限制蛋白質攝取量之效應。在這第二系列的研究中大多包含了五組 SPF Fische 344老

鼠，第一、二組分別為終生自由攝食及終生限食60%者；第三組為前6個月齡限食，其後自由攝取者；第四組為前6個月自由攝食，其後則限食60%者，第五組則為自由攝食低蛋白質飼料（12.6%酪蛋白飼料）組。結果顯示第一、三、五組老鼠血清中膽固醇含量隨年齡之增加而升高，限食（第二、四組）則顯著抑制了此一現象⁽⁶⁸⁾，實驗結果與第一系列之結果⁽⁶⁰⁾類似。顯示6個月才開始限食對抑制血清脂質隨老化之改變仍然有效，只有限制蛋白質則效果並不明顯⁽⁶⁸⁾。無論在任何年齡下這五組老鼠，血清中酮體（ketone bodies）、葡萄糖、胰島素及升血糖素濃度均十分接近⁽⁶⁸⁾。

骨質流失是人類老年期十分普遍的現象。Kalu⁽⁶⁹⁾等氏觀察上述五組老鼠在不同年齡時股骨（femur）之構造，發現第一組老鼠之骨重、骨鈣、骨密度均於6個月齡達最高值，於24個月後開始明顯減少。脛骨（tibia）之生長板（growth plate）於18個月已經封閉。第二組老鼠之骨重、骨鈣及骨密度於6個月齡後仍緩慢持續增加，至老年期（30個月）時均未有顯現降低之現象。其脛骨生長板至24個月齡才封閉，第五組老鼠的結果與第一組類似。第四組脛骨生長板亦於18個月封閉但其骨質於老年期亦未有減少，與第二組終生限食者相同⁽⁶⁹⁾。第一、三、五組老鼠自12個月齡後血清中副甲狀腺素（PTH）濃度開始升高，24個月齡之後升高幅度極大，第一、三組老鼠在27個月齡約為24個月齡時之五倍。第二、四組老鼠至30個月齡均無血清PTH增高之現象⁽⁶⁹⁾。第一、三及五組老鼠血清及甲狀腺中降鈣素（Calcitonin）含量均隨年齡之增加而顯著地增升⁽⁷⁰⁾。第二組亦有增加，但增加幅度約只有前述三組的三分之一至六分之一；第四組老鼠到老年期時降鈣素則幾乎沒有顯著增加⁽⁷⁰⁾。

Amberecht 等氏⁽⁷¹⁾鑑於上述 Kalu 等氏^(69,70)的研究中限食組每隻鼠的鈣攝取量高於自由攝食組，難以斷定其結果是否直接與限食有關。乃以相同動物，同樣自6週起進行60%限食，但限食組飼料不再補充維生素、鈣、磷及鈉。老鼠血清中 $1.25(\text{OH})_2\text{D}$ 之含量隨年齡增加而降低，限食組恆顯著低於自由攝食組。自由攝食組血清中 PTH 濃度於12個月齡以後顯著增高，但限食組並沒有增高現象。因此，28個月齡時自由攝食組之血清 PTH 約為限食組之五倍。肯定了前述⁽⁶⁹⁾報告之結果。

6個月齡開始限食的老鼠（第四組）與6週齡起限食（第二組）的老鼠一樣，脂肪細胞可以保持對升血糖素及腎上腺素刺激後高度脂解反應⁽⁷²⁾。6個月齡前限食，其後自由攝食之老鼠（第三組）其脂肪細胞與終生自由攝食組（第一組）相同，於6個月失去對升血糖素刺激產生脂解反應之能力，12個月齡喪失對腎上腺素刺激產生脂解之能力。對升血糖素刺激產生脂解反應之能力降低，可能與減少對升血糖素連結能力有關，此等能力與脂肪細胞大小成反比⁽⁷²⁾。但腎上腺素對脂肪細胞刺激產生脂解反應能力之降低則與其連接力及與脂肪細胞之大小無關⁽⁷²⁾。

第二系列實驗結束時，五組老鼠中各組壽命最長百分之十老鼠的平均壽別分別為 822天（第一組）、1,226天（第二組）、918天（第三組）、1,177天（第四組）及835天（第五組）⁽⁷³⁾。限食組（第二、四組）每天每克體重之能量攝入量與自由攝食組相同⁽⁷³⁾。第一、二組老鼠每隻老鼠終生總能量攝入量分別為 $36,285 \pm 1,189\text{Kcal}$ 及 $35,716 \pm 1,200\text{Kcal}$ ⁽⁷³⁾。限食組之自然運動活力（Spontaneous locomotive activity）至老年期均無降低之現象⁽⁷³⁾，恆高於自由攝食組。然兩組老鼠的血壓在老年期均上升，且兩組間之差異並不顯著⁽⁷³⁾。

。病理研究之結果⁽⁷⁴⁾與前一系列相似⁽⁶⁷⁾，6週齡或6個月齡時開始限食均可有效減緩慢性腎疾與心肌疾病之進行，且延遲腫瘤的發生⁽⁷⁴⁾，限蛋白質（第五組）雖亦可延緩前二種疾病的進行但不能延遲腫瘤的發生⁽⁷⁴⁾。

Sacher⁽⁷⁵⁾將 Ross^(17,18)的數據加以重新分析計算，發現老鼠無論經何種程度的限食或自由攝食，其每克體重「終生」（whole life span）攝入能量總值均趨近 102 Kcal。因此，他認為限食組實因降低了每克體重之能量利用「速率」，而造成壽命加長的結果。換句話說，每天每克體重食入之能量愈少，則達到 102 Kcal 所需日數愈長，壽命也就愈長。為探討此理論之真確性，Masoro⁽⁷⁶⁾等氏在從事此一系列研究時，計算了老鼠每克體重每日攝入能量，發現在任何年齡之下，限食組均未顯著低於自由攝食組⁽⁷⁶⁾。此外，他們⁽⁷⁷⁾也測定了老鼠在6個月齡時之瘦體質（lean body mass）及耗氧量，並據以計算代謝率，發現無論以單位體重，瘦體質、體重^{-0.67}或體重^{-0.75}計算代謝率，限食組均未較自由攝食組為低。因此，他們否認了「低攝食速率及低代謝率係造成限食老鼠較長命之主因」的說法。

這一組研究者亦對飼料中個別營養素之角色發生興趣。他們將飼料中蛋白質源換成黃豆蛋白⁽⁷⁸⁾，以與酪蛋白相比較，含量則仍維持21%，以自由攝食方式由6週齡開始餵養 SPF Fischer 344 老鼠。酪蛋白及黃豆蛋白組之平均壽命分別為844及730天⁽⁷⁸⁾。老鼠死亡時呈現慢性腎疾之比率，黃豆蛋白組約僅有酪蛋白組的六分之一⁽⁷⁸⁾。如將飼料中玉米油或礦物質混合物之含量降低至原來的60%⁽⁷⁹⁾，同樣以自由攝食方式餵養，發現減少這兩種飲食成份對老鼠之壽命均無影響。

長命小白鼠之研究

Walford, Weindruch 等研究者亦進行了一系列「營養不充份」（undernutrition）對免疫功能，壽命與疾病型式的研究。他們選用同系育出之長命小白鼠，C57BL/6J 以及雜交小白鼠 C3B10RF₁ 與 B10C3F₁（後兩者為 C57BC10. RIII/Sn 與 C3H·SW/Snch 交配之第一子代）等實驗動物。因為此等小白鼠之遺傳背景及免疫特性被了解的較清楚，更重要的是，他們認為這樣的小白鼠比前述具自體免疫傾向小白鼠有較正常之「老化」過程，更適於做為免疫老化之研究對象⁽⁸⁰⁾。

Weindruch 與 Walford 最引人注目的研究⁽⁸¹⁾是他們使 B10C3F₁ 及 C57BL/6J 小白鼠由12~13個月齡才開始由完全供食（160 Kcal/wk）逐漸轉移或限食（115 Kcal/wk 一個月後改成 90 Kcal/wk）。由於飼料中酪蛋白，維生素及礦物質含量均提高他們認為是一種「不充分營養」而非「營養不良」（malnutrition）。結果控制組 B10C3F₁ 小白鼠之平均存活時間為 33.0±0.7月，而限食組則延長為 36.9±0.7月；C57BL/6J 小白鼠控制組之平均存活時間為 24.9±0.9月，限食組為 29.9±1.4月⁽⁸¹⁾。限食也抑制了自然發生淋巴瘤（lymphoma）之產生率⁽⁸¹⁾。顯示成年後之限食亦可有效延長小白鼠的壽命。

C3B10RF₁ 小白鼠由離乳開始限食⁽⁸²⁾，平均壽命約40個月，自由攝食者為28個月⁽⁸²⁾。Weindruch 等使此系小白鼠由12、17或22個月齡起限食（90~100 Kcal/wk），餵給酪蛋

白，維生素及礦物質等營養素富化之飼料；完全供食組則每週餵食 155~165 Kcal。小白鼠脾臟細胞經 mitogen 刺激後之增生反應能力隨年齡增加而顯著降低。在20至28個月的老年期測定這些老鼠的免疫反應。發現以 PHA 刺激淋巴細胞後，限食組之增生反應顯著高於未限食組。限食組之脾臟較小，細胞數目少，但T細胞所佔比例較高⁽⁸²⁾。其他隨老化而降低之T—dependent 免疫反應（包括脾臟細胞對羊紅血球之 plaque-forming-cell 反應及 cell-mediated lymphocytotoxicity）亦因限食而顯著提高⁽⁸²⁾。此外，限食亦顯著地降低了淋巴腫瘤的發生率。

Weindruch 等氏⁽⁸³⁾使 C3B10RF₁ 小白鼠由離乳時開始限食（50 Kcal/wk）。對照組（85 Kcal/wk）之平均壽命約為33個月，限食組約達43個月。於2~3個月齡，14~15個月齡及30~33個月齡時分別測定這些小白鼠脾臟細胞之 Natural killer cell (NK)之活性，發現兩組小白鼠在未經刺激下對 YAC-1 腫瘤細胞之 NK 反應（基礎活性）均隨年齡老化而下降，限食組均低於自由攝食組⁽⁸³⁾。然若先經 NK 活性促進劑 poly I:C 之注射，則老年之限食小白鼠可呈現出與年輕小白鼠相當之 NK 活性，且顯著高於未曾限食之老年小白鼠⁽⁸³⁾。因此，作者認為限食可能使小白鼠在老年期具有較佳之 NK 系統而減少了淋巴腫瘤的發生⁽⁸³⁾。

同一組研究者將 B10C3F₁ 小白鼠於離乳或61週齡時改變餵食方式，分為 N/N, R/N, N/R, R/R, N/N/R, N/R/N 及 R/R/N 等七組。前四組僅在離乳時改變，後三組則於61週齡時再改變一次。N表正常餵食（105 Kcal/wk），R表限食（60 Kcal/wk）。結果七組之平均存活週齡各為 156.3, 159.9, 172.2, 186.6, 170.7, 178.7及175.6週，後五組之淋巴瘤發生率顯著低於前二組。但最後二組（N/R/N 及 R/R/N）之肝癌（hepatoma）發生率却顯著高於前五組⁽⁸⁴⁾。限食可延緩伴隨老化發生之 T-dependent 免疫功能衰退，並且使體溫有些微但統計上具顯著性的降低⁽⁸⁴⁾。

由於人與鼠類在老化時均可觀察到眼球中可溶性 gamma 型晶狀體球蛋白的減少。Leveille⁽⁸⁵⁾等氏將 C3B10RF₁ 小白鼠自離乳起限食（50 kcal/wk）或充分供食（85 kcal/wk），於2、11及30月齡時取出其眼之水晶體，以 HPLC 法及 SDS-PAGE 電泳分析其可溶性蛋白質含量。在2個月齡時，控制組之可溶性 gamma 型晶狀體球蛋白量減少到幾乎未能被測出，但限食組仍維持相當量，直到30月齡大時才有較大幅度的減少⁽⁸⁵⁾。顯示限食亦有效地延緩了晶狀體球蛋白之伴隨老化所發生的改變。

Weindruch⁽⁸⁶⁾等氏又以 C3B10RF₁ 小白鼠進行不同限食程度，限食時間及限蛋白質量等對壽命、免疫、腫瘤發生率等之影響研究。自由攝食 chow diet 終生（NP）者平均壽命為27.4月，離乳前後均限食者（R/R₅₀）為42.9月，離乳後限食 50kcal/wk 但飼料蛋白質含量逐漸降低（酪蛋白含量由 35% 4月→25% 12月→20% 24月→15%）（N/R₅₀ Iopro）者平均壽命為39.7月，離乳後僅餵食 40 kcal/wk（N/R₄₀）組為45.1月。顯示離乳前限食或限蛋白質對壽命延長均沒有幫助。限食程度愈嚴格，壽命延長愈多。N/R₄₀組小白鼠在T-細胞免疫力減弱及腫瘤發生率方面均呈現出最大的延緩效果⁽⁸⁶⁾。

同樣使 C3B10RF₁ 小白鼠自離乳起限食（55 kcal/wk），於11~15個月齡及31~35月齡時對進行「行為測試」⁽⁸⁷⁾。測試期間均改採自由餵食。測試項目包括 psychomotor 及

learning function。前者包括 exploratory activity (EA)，rotorod performance (RP) 及 run wheel activity (RA)，後者則為 14-unit T-maze (TM)。四項測試中 EA 不受年齡及限食之影響；限食顯著增加小白鼠在轉輪奔跑 (RA) 的活動力，但年齡沒有顯著影響。控制組小白鼠老化後由旋轉棒上掉下次數 (RP) 及走迷宮 (TM) 時所犯錯誤次數均顯著增加，限食小白鼠在老年、成年時均與成年控制組差不多，顯示限食有益於老年期某些學習能力及運動功能的保持⁽⁸⁷⁾。

游離基反應被認為是促成老化的機制之一⁽⁸⁸⁾。離乳後餵食 95 kcal/wk 或限食 (55 kcal/wk) 之 C3B10RF₁ 小白鼠，於 12 及 24 月齡分別分析其肝中外來物代謝酵素及 Cytochrome P-450，抗氧化酵素以及 Xanthine oxidase 等之活性及脂質過氧化反應 (Thiobarbituric Acid Reactive Substance)⁽⁸⁹⁾。外來物代謝酵素中只有 η -ethoxycoumarin O-deethylase 於 24 個月的限食組顯著高於控制組，其餘均無顯著差異。抗氧化酵素中以 Catalase 活性無論在 12 個月或 24 個月齡，均呈現出限食組顯著高於控制組⁽⁸⁹⁾。限食組之脂質過氧化亦低於控制組，兩組間之差異以 12 個月齡時較大 (低 30%) ($P < 0.05$)。在 12 個月齡時以 β -naphthoflavone 注射，誘發肝中 Cytochrome P-450 及相關活性之能力在兩組小白鼠間均十分接近；但限食組注射後的 Catalase 活性比控制組顯著高出 40~44%，而脂質過氧化則低了 43~46%⁽⁸⁹⁾。作者們認為限食組之高 Catalase 活性可能具有較佳之保護作用，故脂質過氧化較為輕微⁽⁸⁹⁾。

動物成熟後胸腺萎縮可能是造成免疫機能衰退的原因之一。此時因分泌胸腺激素的細胞減少，血清中 Thymosin ($T\alpha_1$) 降低，可能亦造成動物體內 T-細胞分化能力的降低。前文已提到老化時小白鼠之 T-細胞免疫功能亦隨之降低。Weindruch⁽⁹⁰⁾ 等以改良之放射免疫分析法，於 3 週齡，2、7、19 或 26 月齡時定量限食 (55 kcal/wk) 及控制組 (95 kcal/wk) C3B10RF₁ 小白鼠血清中 $T\alpha_1$ 量。結果發現 3 週齡小白鼠具最高之 $T\alpha_1$ ，幾乎約為 2 或 19 月齡時的 3 倍。在 2 及 7 月齡時兩組小白鼠之血清 $T\alpha_1$ 量沒有顯著差異，但 19 個月齡時限食組反而低於控制組，雖然至 26 個月齡時兩組間又沒有顯著差異⁽⁹⁰⁾。此實驗結果顯示可延長壽命的限食並不能提高小白鼠血清中 $T\alpha_1$ 濃度。

其他品系鼠類之研究

Lloyd⁽⁹¹⁾ 使自發性高血壓鼠 (SHR, Spontaneous Hypertensive Rat) 及正常血壓鼠 (WKY, Wistar Kyoto Rat) 分別餵食 16g/天及 7g/天 (40%限食) 正常飼料，結果使正常血壓鼠之平均壽命增長 40% (約 26 個月延長至約 33 個月)，更使高血壓鼠之平均壽命增長 33~68% (約 19 個月延長至約 24~32 個月)。SHR 控制組老鼠多死於與高血壓有關之器官病變；相反地，SHR 限食組則多死於器官之一般性老化，很少死於特定之高血壓相關器官的病變。顯示限食可以使遺傳上會產生高血壓之老鼠，避免因高血壓造成器官病變而早死，使其壽命延長到與正常老鼠相若。在這個研究中，作者亦改變了食鹽攝取量，但對 SHR 及 WKY 老鼠之壽命均沒有顯著之影響效應。

Takeda 等氏⁽⁹²⁾ 發現 AKR 品系小白鼠子代自交後有幾胎後代呈現早衰之現象，如中重

度缺少活力，脫毛及缺乏光澤，皮膚粗糙，眼周圍病變，脊柱彎曲等，雖然胸腺淋巴瘤發生率相當低，壽命却短。他們將其育成一個次品系 (Substrain) 稱為 Senescence Accelerated Mouse (簡稱 SAM)。由生長及老化情形判定 SAM 係老化加速而非未成熟老化。其病理上最大特徵為伴隨老化組織中有澱粉樣沉澱 (Amyloidosis) 產生。同一組作者乃嘗試以限食方式飼養 SAM⁽⁹³⁾，飼料均為25%酪蛋白飼料。最長命之10% (10th percentile) 老鼠之平均壽命控制組為444.5天，80%限食組為572天，60%限食組增長為 737.5天。60%限食組之老化指標及組織中 Amyloid 蓄積情形均較控制組有顯著之改變，但80%限食組之改善情形則較不一致⁽⁹³⁾。顯示限食可以改善 SAM 小白鼠老化的情形。

遺傳性肥胖老鼠亦具有較為短命之傾向。Harrison 等氏⁽⁹⁴⁾由 inbred C57BL/6J (簡稱 B6) 小白鼠選出遺傳性肥胖 (ob/ob) 及正常 (+/+) 雌鼠，將 ob/ob 鼠限食使其體重維持與+/+自由攝食組相同，+/+限食組則給予與 ob/ob 限食組同量飼料。+/+控制組之平均壽命為 771天，ob/ob 控制組只有 526天；限食之+/+及 ob/ob 組壽命分別延長至810及823天，顯示 ob/ob 鼠確實較短命，但可由限食而有效地延長⁽⁹⁴⁾。限食 ob/ob 鼠體脂肪含量仍然很高，達48%，限食及控制組+/+鼠體脂肪含量只有 13 及22%，自由攝食 ob/ob 鼠則高達 67%。顯示體脂肪含量不是決定壽命之主要因素⁽⁹⁴⁾。Cleary 等氏⁽⁹⁵⁾亦使肥胖 Zucker 老鼠自離乳起進行70%限食約一年，結果發現限食雖降低了副睪脂肪塊的生長，對腹腔脂肪塊的生長並無影響。

Harrison 與 Archer⁽⁹⁶⁾比較 B6 (C57BL/6J) ob/ob, +/+ 及 B6CBA 雄性小白鼠進行%限食之結果，却發現限食之 B6-+/+ 鼠反有平均壽命縮短的現象。雖然其他兩種小白鼠在限食後正如預期，ob/ob 鼠之平均存活日數延長了327 天，B6CBA F₁ 雜交鼠之平均壽命延長了200 天以上。B6-+/+鼠之壽命雖短，然而於570~679天之老年期測試其生理生化功能，如創傷癒合速率，開啟空間之活動力 (測驗其自發性活動力)，尾髓變性速率 (測定膠原蛋白可溶性)，鐵絲附著時間 (測定其神經肌肉功能) 等，均顯示限食組優於自由攝食組⁽⁹⁶⁾。作者認為同樣限食的結果，會受遺傳性背景不同的影響。值得一提的是，在作者的前一篇報告中同一品系的 (B6 +/+) 雌鼠限食的結果却是壽命得到延長⁽⁹⁴⁾，而前述 Weindruch 同樣採用 C57 BL/6J 純系小白鼠進行限食，發現限食對雄鼠之壽命而言，亦無顯著之延長效果⁽⁸⁰⁾。

機制研究及前瞻性

上文簡述使用各種傳統及新發展出來的實驗動物模式所進行之限食與壽命的相關性之研究。除壽命以外，各研究者也觀察了動物老化及限食後之生理、免疫、生化、病理、疾病發生情況，甚至行為等各方面之相關性變化。然而，限食對生理及免疫方面老化現象的延緩，老年期疾病的防止等雖然成效甚佳，學者們咸認為這些都是屬於限食的次級 (Secondary) 效應，他們認為限食應該是影響了這些截然不同現象之下的一個共同基本現象，即初始機制 (Primary mechanism)，導致了這些老化現象之延緩，終使動物的壽命延長。

至於這個受限食影響的基本生物現象究竟是什麼？由各研究者之綜合探討中^(4~7,97)，可

歸納出下列幾種可能的機制。其中，前面三種較為古典的說法已為近年的證據所推翻；而後面五種可能機制則需要更進一步的研究，才能了解其是否正確。

一、降低生長速率：由於成年後再進行限食^(73,81) 仍有延長壽命的效果，故此說乃無法成立。

二、減少體脂肪：以遺傳性肥胖 ob/ob 鼠進行限食實驗⁽⁹⁴⁾，發現限食後體脂肪所佔比例仍比正常鼠高出一倍，而壽命亦有顯著延長。此外，SPF Fischer 344 老鼠之限食實驗⁽⁶³⁾亦觀察到體脂肪與壽命間並無相關性存在。此說乃無法被證實。

三、降低代謝速率或每克體重每日之能量攝取量：如上文所述，Masoro 等之報告^(76,77)亦未證實 Sachaer⁽⁷⁵⁾之說。

四、抑制免疫功能老化：根據前述 Weindruch 與 Walford 以及 Good 等研究者之結果，Weindruch⁽⁵⁾ 認為限食減緩基礎狀態下免疫細胞的增生，然於老年期却可維持其對刺激劑 (Mitogen, cancer cell 等) 之增生反應能力，使不致因老化而減弱。如此，可增強老年期免疫系統之防禦能力，避免老年疾病的發生而延長壽命。

五、影響內分泌神經調節系統：內分泌神經系統主司身體之生理、代謝及生化功能控制調節。近年來，有報告指出動物老化時，常伴隨有神經——內分泌系統失調的情形，故 Masoro⁽⁷⁾ 認為限食亦可能影響神經內分泌系統之功能而達延長壽命的結果，然此方面的研究仍付之闕如，是將來值得進一步探討的題目。

六、保留DNA修補能力：DNA修補能力與老化可能有關係。動物老化時 DNA 修補能力可能減低⁽⁵⁾。限食是否可使動物於老年期時仍保有較高之 DNA 修補能力？亦有待更多實驗證據支持。

七、保護游離基損害：游離基導致老化的學說提出甚早。有學者認為限食係因代謝速率慢、氧氣消耗量較少，減少游離基生成及其對細胞的損害。由於限食老鼠單位代謝體質之耗氧量並未減低⁽⁷⁷⁾，此說並未獲證實。然 Chipalkatti⁽⁹⁸⁾ 等證實限食小白鼠在12個月齡時組織中確有較低之脂質過氧化反應及其產物。前述 Koizumi⁽⁹⁹⁾之報告亦顯示限食組小白鼠有較高之 Catalase 活性及較低之脂質過氧化反應產物。Laganier 與 Yu⁽⁹⁹⁾ 亦發現限食之 Fischer 344 老鼠肝細胞膜具有較低之脂質過氧化反應。Tolmasoff⁽¹⁰⁰⁾ 等研究者測定14種動物之 Superoxide dismutase (SOD) 之活性發現SOD比活性與組織代謝率之比值隨該品種動物之最大可能壽命之增長而增加。因此，Masoro⁽⁷⁾ 與 Walford 等⁽⁵⁾均認為限食對動物之游離基損害情形及防衛機制之影響頗值得進一步加以深入探討。

八、促進蛋白質轉換 (Protein turn over) 與基因表現：Barrows⁽¹⁰¹⁾ 最早提出限食可能因減少遺傳密碼的使用，減少蛋白質合成而使壽命延長的說法。由於生物老化時伴隨有 RNA 及蛋白質合成能力之降低，也就是基因表現逐漸降低。Lindell⁽¹⁰²⁾ 認為限食可能可以促進基因表現，使細胞可以長時期維持細胞內蛋白質代謝轉換的恆定。這些說法被提出後，最近幾年才漸漸出現幾篇有關限食在這方面的影響報告。Richardson 之研究羣⁽¹⁰³⁾於2.5至19月齡間分離出經60%限食 Fischer 344 老鼠的肝細胞，測定蛋白質合成，發現老鼠老化時蛋白質合成降低的現象可被限食有效地抑制。此外，他們⁽¹⁰⁴⁾也測了腦、腎、睪丸及脾臟淋巴細胞之蛋白質合成。除腦以外，其他三種組織之蛋白質合成在19個月齡時，限食組均

顯著地高於控制組。Ward⁽¹⁰⁵⁾改以灌流鼠肝 (Perufsed liver) 研究限食對 SPF Fischer 344 老鼠肝蛋白質合成的影響，發現限食老鼠無論在任何年齡時，其肝蛋白質合成率恆高於控制組。在基因表現方面，Good 之研究羣⁽¹⁰⁶⁾以 SDS-PAGE 及二度空間膠體電泳分析限食之 B/W 小白鼠小腸上皮細胞之基因表現，發現在控制組之微粒體部份有 2 至 4 個蛋白質帶 (band)，於限食組中表現較弱甚至沒有表現。他們也觀察到 B/W 小白鼠之腸胃上皮細胞於限食組之增殖較慢⁽¹⁰⁷⁾，且其中之鹼性磷酸酶活性隨老化而降低之情形可被限食所抑制⁽¹⁰⁸⁾。Richardson⁽¹⁰⁹⁾更以 α_{2u} -Globulin 之 cDNA 探針測定 Fischer 344 鼠老化及限食後肝細胞中此蛋白質之基因表現情形，發現自由攝食的老鼠其肝細胞核轉錄能力在半歲到 2 歲間降低了 80%，肝細胞中 α_{2u} -globulin mRNA 量及此蛋白質之合成亦均在老化時有極大程度的降低；經 60% 限食老鼠至 18 個月時之轉錄能力，mRNA 量及 α_{2u} -globulin 合成能力約比自由攝食組高出 1.8~3 倍之多，顯示老化或限食的影響係溯自轉錄階段即始，也就是說，老化或限食實影響了 α_{2u} -globulin 之基因表現！這些令人振奮的報告指出了將來研究的重要目標：蛋白質轉換及基因表現！

九、影響每日生理節奏 (Circadian rhythm)：由於限食情形下老鼠之每日攝食時間亦必受到改變，此舉同時亦可導致老鼠體內生理循環之改變。Nelson⁽¹¹⁰⁾ 討論了這個改變與限食導致壽命延長的可能關係。

結 語

「營養不充份」但沒有「營養不良」或者是說限制「能量」攝取量，幾乎可以被確定是一種可靠且再現性最高的延長實驗動物壽命的方法。有些學者認為，或許限食老鼠之存活情形才代表了老鼠真正該有的「壽命」。易言之，是自由攝食縮短了動物的壽命⁽⁷⁾。由於限食老鼠到了老年期不但存活率高，且健康少病，顯著地延緩了老化的過程，故可供為研究生物老化的良好模式。

在另一方面，這些研究結果對人類是否具有意義？Masoro⁽⁴⁾ 認為需待機制更為明瞭時，或許可設計人類實驗的飲食。但不可忘記，膳食改變是不可能使人類壽命延長到超過人類的 100~115 歲之已知壽命極限，至多祇是使更多的人能活到超過九十歲或一百歲罷了。

參 考 文 獻

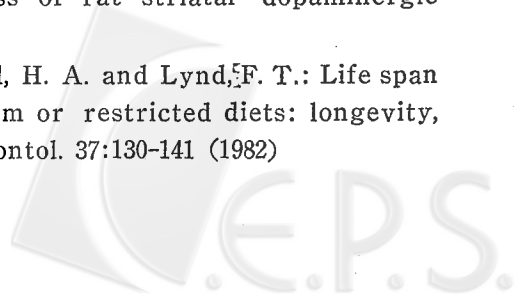
1. Young, V. R.: Diet as a modulator of aging and longevity. *Fed. Proc.* 38:1994-2000 (1979)
2. Harper, A. E.: Nutrition, aging and longevity. *Am. J. Clin. Nutr.* 36:737-749 (1982).
3. Weindruch, R.: Dietary restriction and the aging process. In: *Free Radicals in Molecular Biology, Aging and Disease.* (Armstrong, D., Sohal, R., Cutler, R. and Slater, T. F. eds.), New York, Raven (1984)

4. Masoro, E. J.: Nutrition and aging—a current assessment. *J. Nutr.* 115:842-848 (1985)
5. Walford, R. L., Harris, S. B. and Weindruch, R.: Dietary restriction and aging: Historical phases, mechanisms, and current directions. *J. Nutr.* 117: 1650-1654 (1987)
6. Good, R. A. and Lorenz, E.: Nutrition, immunity, aging and cancer. *Nutr. Rev.* 46:62-67 (1988)
7. Masoro, E. J.: Food restriction in Rodents: An evaluation of its role in the study of aging. *J. Gerontol.* 43:B59-64 (1988)
8. Osborne, T. B. and Mendel, L. B.: The resumption of growth after long continued failure to grow. *J. Biol. Chem.* 23:439-454 (1915)
9. Osborne, T. B., and Mendel, L. B.: Acceleration of growth after retardation. *Am. J. Physiol.* 40:16-20 (1916)
10. McCay, C. M., Crowell, M. F. and Maynard, L. A.: The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate bodysize. *J. Nutr.* 10:63-79 (1935)
11. McCay, C. M., Maynard, L. A., Sperling, G. and Barnes, L. L.: Retarded-growth, life span, ultimate body size and age changes in the albino rat after feeding diets restricted in calories. *J. Nutr.* 18:1-13 (1939)
12. McCay, C. M., Sperling, G. and Barnes, L. L.: Growth, aging, chronic diseases, and life span in rats. *Arch. Biochem.* 2:469-479 (1943)
13. Visscher, M. B., Ball, Z. B., Barnes, R. H. and Sivertsen, I.: The influence of caloric restriction upon the incidence of spontaneous mammary tumor in mice. *Surgery* 11:48-55 (1942)
14. Tannenbaum, A.: The genesis and growth of tumors. II. effects of caloric restriction per se. *Cancer Res.* 2:460-467 (1942)
15. Carlson, A. J. and Hoelzel, F.: Apparent prolongation of the life span of rats by intermittent fasting. *J. Nutr.* 31:363-375 (1946)
16. Riesen, W. H., Herbst, E. J., Walbker, C. and Elvehjem, C. A.: The effect of restricted caloric intake on the longevity of rats. *Am. J. Physiol.* 148: 614-617 (1947)
17. Ross, M. H.: Protein, calories and life expectancy. *Fed. Proc.* 18: 1190-1207 (1959)
18. Ross, M. H.: Length of life and nutrition in the rat. *J. Nutr.* 75: 197-210 (1961)
19. Berg, B. N.: Nutrition and longevity in the rat. I. Food intake in relation to size, health and fertility. *J. Nutr.* 71:242-254 (1960)
20. Berg, B. N., and Simms, H. S.: Nutrition and longevity in the rat. II. Longevity and onset of disease with different levels of food intake. *J. Nutr.* 71: 255-263 (1960)
21. Barrows, C. H. and Beauchene, R. E.: Aging and nutrition. In: *Newer Methods of Nutritional Biochemistry* (Albanese, A. A. ed.) Vol. IV., pp. 163-193,

- Academic Press, New York (1970)
22. Barrows, C. H. and Kokkonen G. C.: Relationship between nutrition and aging. In: *Advances in Nutritional Research* (Draper, H. H. ed.) Vol. I. pp. 258-298, Plenum Press, New York (1977)
 23. Barrows, C. H. and Roeder, L. M.: Nutrition. In: *Handbook of the Biology of Aging* (Finch, C. E. and Hayflick, L. eds.) pp. 561-581, Van Nostrand Reinhold Company, New York (1977)
 24. Ross, M. H. and Bras, G.: Tumor incidence patterns and nutrition in the rat. *J. Nutr.* 87:245-260 (1965)
 25. Ross, M. H., Bras, G. and Ragbeer, M. S.: Influence of protein and caloric intake upon spontaneous tumor incidence of the anterior pituitary gland of the rat. *J. Nutr.* 100:177-189 (1970)
 26. Ross, M. H. and Bras, G.: Influence of protein under and overnutrition on spontaneous tumor prevalence in the rat. *J. Nutr.* 103:944-963 (1973)
 27. Ross, M. H.: Life expectancy modification by change in dietary regimen of the mature rat. In: *Proceedings of the Seventh International Congress of Nutrition*. 5. pp. 35-38 (1967)
 28. Ross, M. H.: Aging, nutrition and hepatic enzyme activity patterns in the rat. *J. Nutr.* 97:563-602 (1969)
 29. Miller, D. S. and Payne, P. R.: Longevity and protein intake. *Exp. Gerontol.* 3:231-234 (1968)
 30. Nolen, G. A.: Effect of various restricted dietary regimens on the growth, health and longevity of albino rats. *J. Nutr.* 102:1477-1494 (1972)
 31. Leveille, G. A.: The long-term effects of meal-eating on lipogenesis enzyme activity and longevity in the rat. *J. Nutr.* 102:549-556 (1972)
 32. Ross, M. H., and Bras, G.: Food preference and length of life. *Science* 190:165-167 (1975)
 33. Ross, M. H.: Dietary behavior and longevity. *Nutr. Rev.* 35:327-265 (1977)
 34. Ross, M. H., Lustbader, E., and Bras, G.: Dietary practices and growth response as predictors of longevity. *Nature* 262:548-553 (1976)
 35. Ross, M. H.: Nutrition and longevity in experimental animals. In: *Nutrition and Aging* (Winick, M. ed.), pp. 43-57, John Wiley & Sons, New York (1976)
 36. Stuchlikova, E., Juricova-Horakova, M. and Deyl, Z.: New aspects of the dietary effect of life prolongation in rodents. What is the role of the obesity in aging. *Exp. Gerontol.* 10:141-144 (1975)
 37. Barrows, C. H., and Kokkonen, G. C.: Protein synthesis, development, growth and life span. *Growth* 39: 525-533
 38. Leto, S., Kokkonen, G. C., and Barrows, C. H.: Dietary protein, life span, and biochemical variables in female mice. *J. Gerontol.* 31: 144-148 (1976)
 39. Leto, S., Kokkonen, G. C., and Barrows, C. H.: Dietary protein, life span, and biochemical variables in female mice. *J. Gerontol.* 31:144-148 (1976)

40. Zamenhof, S., and Marthens, E. V.: Effects of prenatal and chronic undernutrition on aging and survival in rats. *J. Nutr.* 112:972-977 (1982)
41. Lambert, P. H. and Dixon, F. J.: Pathogenesis of the glomerulonephritis of NZB/W mice. *J. Exp. Med.* 127:507 (1968)
42. Fernandes, G., Yunis, E. J., and Good, R. A.: Influence of diet on survival of mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73:1279-1283 (1976)
43. Fernandes, G., Friend, P., Yunis, E. J., and Good, R. A.: Influence of dietary restriction on immunologic function and renal disease in (NZB x NZW) F1 mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75: 1500-1504 (1978)
44. Safai-Kutti, S., Fernandes, G., Wang, Y., Safai, B. and Good, R. A.: Reduction of circulating immune complexes by calorie restriction in (NZB x NZW) F1 Mice. *Clin Immunol. Immunopathol.* 15:293-300 (1980)
45. Jung, L. K. L., Palladino, M. A., and Fernandes, G.: Effect of calorie restriction on the production and responsiveness to interleukin 2 in (NZB/NZW) F1 Mice. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 25: 295-301 (1982)
46. Izui, S., Fernandes, G., Hara, I., McConahey, P. J., Jensen, F. C., Dixon, F. J., and Good, R.A.: Low-calorie diet selectively reduces expression of retroviral envelope glycoprotein gp 70 in sera of NZB X NZW F1 hybrid mice. *J. Exp. Med.* 154: 1116-1124 (1981)
47. Fernandss, G., Alonso, D. R., Tanaka, T., Thaler, H. T., Yunis, E. J. and Good, R. A.: Influence of diet on vascular lesions in autoimmune-prone B/W mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 874-877 (1983)
48. Friend, P. S., Fernandes, G., Good, R. A., Michael, A. F. and Yunis, E. J.: Dietary restrictions early and late effects on the nephropathy of the NZB x NZW Mouse. *Lab. Invest.* 38: 629-632 (1978)
49. Fernandes, G., Yunis, E. J., Miranda, M., Smith, J. and Good, R. A.: Nutritional inhibition of genetically determined renal disease and autoimmunity with prolongation of life in kd/kd mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75: 2888-2892 (1978)
50. Kubo, C., Day, N. K. and Good, R. A.: Influence of early or late dietary restriction on life span and immunological parameters [in MRL/Mp-lpr/lpr mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 5831-5835 (1984)
51. Fernandes, G. and Good, R. A.: Inhibition by restricted-calorie diet of lymphoproliferative disease and renal damage in MRL/lpr mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6144-9148 (1984)
52. Mark, D. A., Alonso, D. R., Quimby, F., Thaler, H. T., Kim, Y. T., Fernandes, G., Good, R. A. and Weksler, M. E.: Effects of nutrition on disease and life span. I. Immune responses, cardiovascular pathology, and life span in MRL mice. *Am. J. Pathol.* 117: 110-124 (1984)
53. Johnson, B. C., Gajjar, A., Kubo, C. and Good, R. A.: Calories versus protein in onset of renal disease in NZB x NZW mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*

- 83: 5659-5662 (1986)
54. Kubo, C., Johnson, B. C., Day, N. K. and Good, R. A.: Calorie source, calorie restriction, immunity and aging of (N/ZB/NZW) F1 mice. *J. Nutr.* 114: 1884-1899 (1984)
 55. Kubo, C., Johnson, B. C., Gajjar, A. and Good, R. A.: Crucial dietary factors in maximizing life span and longevity in autoimmune-prone mice. *J. Nutr.* 117: 1129-1135 (1987)
 56. Gajjar, A., Kubo, C., Johnson, B. C. and Good, R. A.: Influence of extremes of protein and energy intake on survival of B/W mice. *J. Nutr.* 117: 1136-1140 (1987)
 57. Kubo, C., Johnson, B. C., Misra, H. P., Dao, M. L. and Good, R. A.: Nutrition, longevity and hepatic enzyme activities in mice. *Nutr. Rep. Int.* 35: 1185-1194 (1987)
 58. Weisbroth, S. H.: Pathogen-free substrates for gerontologic research: Review, sources and comparison of barrier-sustained v.s. conventional laboratory rats. *Exp. Gerontol.* 1:417-426 (1972)
 59. Masoro, E. J., Bertrand, H., Liepa, G. and Yu, B. P.: Analysis and exploration of age-related changes in mammalian structure and function. *Fed. Proc.* 38: 1956-1961 (1979)
 60. Liepa, G. U., Masoro, E. J., Bertrand, H. A. and Yu, B. P.: Food restriction as a modulator of age-related changes in serum lipids. *Am. J. Physiol.* 238: E253-257 (1980)
 61. Herlihy, J. T. and Yu, B. P.: Dietary manipulation of age-related decline in vascular smooth muscle function. *Am. J. Physiol.* 38: H652-H655 (1980)
 62. McCarter, R. J. M., Masoro, E. J. and Yu, B. P.: Rat muscle structure and metabolism in relation to age and food intake. *Am. J. Physiol.* 242: R89-R93 (1982)
 63. Bertrand, H. A., Lynd, F. T., Masoro, E. J. and Yu, B. P.: Changes in adipose mass and cellularity through the adult life of rats ad libitum or a life-prolonging restricted diet. *J. Gerontol.* 35: 827-835 (1980)
 64. Yu, B. P., Bertrand, H. A. and Masoro, E. J.: Nutrition-aging influence of catecholamine-promoted lipolysis. *Metabolism* 29: 438-444 (1980)
 65. Bertrand, H. A., Masoro, E. J. and Yu, B. P.: Maintenance of glucagon-promoted lipolysis in adipocytes by food restriction. *Endocrinology* 107: 591-595 (1980)
 66. Levin, P., Janda, J. K., Joseph, J. A., Ingram, D. K. and Roth, G. S.: Dietary restriction retards the age-associated loss of rat striatal dopaminergic receptors. *Science* 214: 561-562 (1981)
 67. Yu, B. P., Masoro, E. J., Murata, I., Bertrand, H. A. and Lynd, F. T.: Life span study of Fischer 344 male rats fed ad libitum or restricted diets: longevity, growth, lean body mass and disease. *J. Gerontol.* 37:130-141 (1982)



68. Masoro, E. J., Compton, C., Yu, B. P. and Bertrand, H. A.: Temporal and compositional dietary restrictions modulate age-related changes in serum lipids. *J. Nutr.* 113:880-892 (1983)
69. Kalu, D. N., Hardin, R. H., Cockerham, R. and Yu, B. P.: Aging and dietary modulation of rat skeleton and parathyroid hormone. *Endocrinology* 115: 1239-1247 (1984)
70. Kalu, D. N., Cockerham, R., Yu, B. P. and Roos, B. A.: Lifelong dietary modulation of calcitonin levels in Rats. *Endocrinology* 113: 2010-2016 (1983)
71. Armbrecht, H. J., Strong, R., Boltz, M., Rocco, D., Wood, W. G. and Richardson, A.: Modulation of age-related changes in serum 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone by dietary restriction of Fischer 344 rats. *J. Nutr.* 118: 1360-1365 (1988)
72. Bertr nd, H. A., Anderson, W. R., Masoro, E. J. and Yu, B. P.: Action of food restriction on age-related changes in adipocyte lipolysis. *J. Gerontol.* 42: 666-673 (1987)
73. Yu, B. P., Masoro, E. J. and McMahan, C. A.: Nutritional influence on aging of Fischer 344 rats: I. Physical, metabolic, and longevity characteristics. *J. Gerontol.* 40: 657-670 (1985)
74. Maeda, H., Gleiser, C. A., Masoro, E. J., Murata, I., McMahan, C. A. and Yu, B. P.: Nutritional influence on aging of Fischer 344 rats: II. Pathology. *J. Gerontol.* 40: 671-688 (1985)
75. Sacher, G.A.: Life table modification and life prolongation. In: *Handbook of the Biology of Aging*(Finch, C.E. & Hayflick, L. eds.),pp. 582-683, Van Nostrand Reinhold, New York (1977)
76. Masoro, E. J. Yu, B. P., and Bertrand, H. A.: Action of food restriction in delaying the aging process. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 4239-4241 (1982)
77. McCarter, R., Masoro, E. J. and Yu, B. P.: Does food restriction retard aging by reducing the metabolic rate? *Am. J. Physiol.* 248: E488-490 (1985)
78. Iwasaki, K., Gleiser, C. A., Masoro, E. J., McMahan, C. A., Seo, E. and Yu, B. P.: The influence of dietary protein source on longevity and age-related disease processes of Fischer rats. *J. Gerontol.* 43: B5-12 (1988)
79. Iwasaki, K., Gleiser, C. A., Masoro, E. J., McMahan, C. A., Seo, E. and Yu, B. P.: Influence of the restriction of individual dietary components on longevity and age-related disease of Fischer rats: The fat component and the mineral component. *J. Gerontol.* 43: B13-21 (1988)
80. Cheney, K. E., Liu, R. K., Smith, G. S., Leung, R. E., Mickey, M. R. and Walford, R. L.: Survival and disease patterns in C57BL/6J mice subjected to undernutrition. *Exp. Gerontol.* 15: 237-258 (1980)
81. Weindruch, R. and Walford, R. L.: Dietary restriction in mice at 1 Year of age: Effect on life-span and spontaneous cancer incidence. *Science* 215: 1415-1418 (1982)

82. Weindruch, R., Gottesman, S. R. S. and Walford, R. L.: Modification of age-related immune decline in mice Dietarily restricted from or after midadulthood. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79: 898-902 (1982)
83. Weindruch, R., Devens, B. H., Raff, H. V. and Walford, R. L.: Influence of dietary restriction and aging on natural killer cell activity in mice. *J. Immunol.* 130: 993-996 (1983)
84. Cheney, K. E., Liu, R. K., Smith, G. S., Meredith, P. J., Mickey, M. R. and Walford, R. L.: The effect of dietary restriction of varying duration on survival, tumor patterns, immune function, and body temperature in B10C3F1 female mice. *J. Gerontol.* 3: 420-430 (1983)
85. Leveille, P. J., Weindruch, R., Walford, R. L., Bok, D. and Horwitz, J.: Dietary restriction retards age-related loss of gamma crystallins in mouse lens. *Science* 15: 1247-1249 (1984)
86. Weindruch, R., Walford, R. L., Fligiel, S. and Guthrie, D.: The retardation of aging in mice by dietary restriction: Longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J. Nutr.* 116: 641-654 (1986)
87. Ingram, D. K., Weindruch, R., Spangler, E. L., Freeman, J. R., and Walford, R. L.: Dietary restriction benefits learning and motor performance of aged mice. *J. Gerontol.* 42: 78-81 (1987)
88. Harnon, D.: The aging process. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:7124-7128 (1981)
89. Koizumi, A., Weindruch, R. and Walford, R. L.: Influence of dietary restriction and age on liver enzyme activities and lipid peroxidation in mice. *J. Nutr.* 117: 361-367 (1987)
90. Weindruch, R. Naylor, P. H., Goldstein, A. L. and Walford, R. L.: Influence of aging and dietary restriction on serum thymosin levels in mice. *J. Gerontol.* 43: B40-42 (1988)
91. Lloyd, T.: Food restriction increase life span of hypertension animals. *Life Sci.* 34: 401-407 (1984)
92. Takeda, T., Hosokawa, M., Takeshita, S., Irino, M., Higushi, K., Matsushita, T., Tomita, Y., Yasuhira, K., Hamamoto, H., Shimizu, K., Ishii, M. and Yamamuro, T.: A new murine model of accelerated senescence. *Mech. Aging Dev.* 17:183-194 (1981)
93. Kohno, A., Yonezu, T., Matsushita, M., Irino, M., Higuchi, K., Higuchi, K., Takeshita, S., Hosokawa, M., and Takeda, T.: Chronic Food restriction modulates the advance of senescence in the senescence accelerated mouse(SAM). *J. Nutr.* 115: 1259-1266 (1985)
94. Harrison, D. E., Archer, J. R. and Astle, C. M.: Effects of food restriction on aging: Separation of food intake and adiposity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 1835-1838 (1984)
95. Cleary, M. P., Muller, S. and Lanza-Jacoby, S.: Effects of long-term moderate food restriction on growth, serum factors, lipogenic enzymes and adipocyte

- glucose metabolism in lean and obese Zucker rats. *J. Nutr.* 117: 355-360 (1987)
96. Harrison, D. E. and Archer, J. R.: Genetic differences in effects of food restriction on aging in mice. *J. Nutr.* 117: 376-382 (1987)
 97. Masoro, E. J.: Nutrition as a modulator of the aging process. *Physiologist* 27: 98-101 (1984)
 98. Chipalkatti, S., De, A. K. and Aiyar, A. S.: Effects of diet restriction on some biochemical parameters related to aging in mice. *J. Nutr.* 113: 944-950 (1983)
 99. Laganriere, S. and Yu, B. P.: Anti-lipoperoxidation action of food restriction. *Biochem. Biophys. Res. Comms.* 145: 1185-1191 (1987)
 100. Tolmasoff, J. M., Ono, T. and Cutler, R. G.: Superoxide dismutase: Correlation with life-span and specific metabolic rate in primate species. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 2777-2781 (1980)
 101. Barrows, C. H.: Nutrition, aging, and genetic program. *Am. J. Clin. Nutr.* 25: 829-833 (1972)
 102. Lindell, T. J.: Molecular aspects of dietary modulation of transcription and enhanced longevity. *Life Sci.* 31: 625-635 (1982)
 103. Birchenall-Sparks, M. C., Roberts, M. S., Staecker, J., Hardwick, J. P. and Richardson, A.: Effect of dietary restriction on liver protein synthesis in rats. *J. Nutr.* 115: 944-950 (1985)
 104. Sparks, M. B., Ricketts, W. G., Rehwaldt, C. A., Cheung, H. T. and Richardson, A.: Effect of dietary restriction on gene expression. *Fed. Proc.* 42: 1307 (1983)
 105. Ward, W. F.: Enhancement by food restriction of liver protein synthesis in the aging Fischer 344 rat. *J. Gerontol.* 43:B50-53 (1988)
 106. Risley, J., Shao, R., Dao, M. L., Johnson, B. C. and Good, R. A.: Dietary regulation of gene expression. *Fed. Proc.* 46:567 (1987)
 107. Ogura, H., Ogura, M., Pahwa, R., Johnson, B. C. and Good, R. A.: Decrease by chronic energy intake restriction (CEIR) of proliferation of epithelial cells of the gut in (NZB x NZW) F1 mice. *Fed. Proc.* 46:1514 (1987)
 108. Shao, R., Risley, J., Johnson, B. C. and Good, R. A.: Regulation of intestinal alkaline phosphatase by dietary restriction. *Fed. Proc.* 46:435 (1987)
 109. Richardson, A., Butler, J. A., Rutherford, M. S., Gu, M., Fernandes, G. and Chiang, W.: Effect of age and dietary restriction on expression of $\alpha_2\mu$ -Globulin. *J. Biol. Chem.* 262: 12821-12825 (1987)
 110. Nelson, W.: Food restriction, circadian disorder and longevity of rats and mice. *J. Nutr.* 118: 284-289 (1988)



【Review】

Diet Restriction, Longevity and Aging

Ching-Jang Huang¹ and Ming-Jer Hsieh²

¹Department of Agricultural Chemistry
National Taiwan University

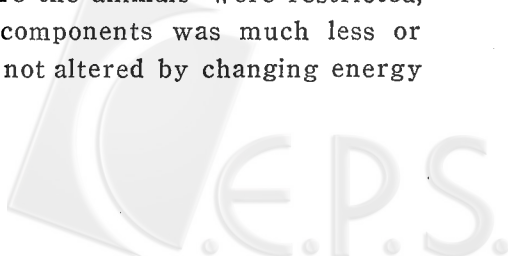
²School of Nutrition and Health Science,
Taipei Medical College

(Received on: 3/1/1989; Accepted on: 3/31/1989)

ABSTRACT

During the past fifty years, it has been repeatedly reported that diet restriction markedly increased longevity and survival rate at old age. This phenomenon were observed in various rodent models including: conventionally raised rats, SPF (Specific Pathogen Free) Fischer 344 rats, long-lived mice of inbred and hybrid strains, autoimmune-prone short-lived mice, genetically obese mice and SHR (Spontaneous Hypertensive Rat) rats, etc. In these animal models, diet restriction retarded age-related decline in physiological and immunological functions, delayed the occurrence of most age-associated diseases or slowed their progression, as well as decreased age-related tumor incidence. In autoimmune-prone short-lived mice, the onset of progressive immunologically based renal disease, vascular disease, lymphoproliferative disease, and even certain malignancies can be delayed or eliminated completely by calorie intake restriction. These evidences suggested that diet restriction effectively retarded the aging processes. Even restriction starting from adulthood can also prolong life span and slow the aging processes.

The life-prolonging diet restriction regimen required feeding animals with energy intake 20% to 60% less than those of the ad libitum fed animals. All the other nutrients must be supplied in adequate amounts, thus resulting in "undernutrition without malnutrition". The more severe the animals were restricted, the longer they lived. Restriction of other diet components was much less or not effective in life prolongation. Longevity was not altered by changing energy sources.



Evidences indicated that diet restriction prolongs life span of animals probably not by retarding growth or decreasing adiposity, nor by reducing energy intake per gram body weight or lowering metabolic energy per unit lean body mass. Further studies will be needed to characterize other possible mechanisms underlying the life-prolonging effects of diet restriction, such as decreasing the free radical damages, enhancing gene expression and protein turn over, and retaining DNA repair capacity, etc.

Key words: diet restriction, aging process, life span.

