

特约综述



本课题组长期致力于医学基础研究,从多个关键细胞信号通路入手,以动物模型为手段,试图揭示多种重大疾病的发病机制。目前研究集中在细胞内信号通路的时空调控对细胞功能和整体生理机能的影响,尤其是在肿瘤发生发展、糖脂代谢紊乱和早期发育过程中的生物学功能等方面。

http://www.nutrition.ac.cn/PI/PI_cheny.asp

衰老的分子机制与干预研究的最新进展

王福龙 王甄真 陈雁*

(中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所,营养与代谢重点实验室,上海 200031)

摘要 随着全球老龄化时代的到来,衰老和衰老相关疾病带来的健康问题日益突出。如何最大限度地维持老龄人口健康、干预衰老相关疾病并延缓衰老的发生对于医疗系统、科研机构乃至整个社会都是巨大的挑战。目前,对于衰老的分子机制研究已经有长足的进步,对于衰老进程的生物学和遗传学机制已有突破性的认识,对于衰老相关疾病的发病机制也有了深刻的理解。但这些研究成果还远远达不到能够延缓人类衰老并遏制衰老相关疾病的发生的要求。该文将从衰老的分子机制和干预手段这两个方面入手,综述衰老的理论研究和实际应用中的主要成果和最新进展。

关键词 衰老;长寿基因;卡路里限制;自由基;端粒;表观遗传

衰老(aging),又称老化,可分为自然的生理性衰老和异常的病理性衰老两种。生理性衰老是指生物体随着年龄的增长而自然发生的不可逆的退行性变化,它主要受遗传因素的影响,并且表现出渐进性的复杂的形态结构与生理功能变化。而病理性衰老则是指由于疾病或其他异常因素所导致的衰老加速现象。一般认为,没有其他因素干扰的自然衰老所能达到的最长寿命或称自然寿限(maximum life span)主要由遗传因素决定,而平均寿命则在很大程度上受到环境因素的影响。多年来,对于衰老的机制及其与多种衰老相关疾病的关系以及环境因素对衰老影响的探索一直没有革命性的进步。直到最近30年,衰老的研究才真正进入分子时代,得以系统性地研究衰老的内在机制和外对环境对衰老的影响,使得人类对延缓衰老、预防衰老相关疾病的发生、提高健康寿命(health span)和自然寿命(life span)的期望有了一线曙光。

随着老龄化社会的到来,衰老相关的疾病(aging-related diseases),包括阿尔茨海默病、帕金森氏症、痴呆、中风、外周神经病变、黄斑变性、白内障、老年性耳聋、2型糖尿病、骨质疏松、骨关节炎、动脉粥样硬化、前列腺增生和多种癌症等的重要性也越来越突出,因为这些疾病实际上包括了人类社会目前所面临的主要疾病类型。对这些疾病的研究也已经成为了国际上最近的热点方向^[1]。随着包括“长寿基因”、自由基理论、端粒酶理论及表观遗传学等领域研究的进展,科学家们在理解衰老的内在和外在的机制上已经有了长足的进步,一系列基于这些理论的干预措施也正在积极的研究之中。本综述将从内在的遗传因素和外界的环境因素对基

国家自然科学基金(No.30830037, No.81021002, No.81130077)资助项目

*通讯作者。Tel: 021-54920916, Fax: 021-54920291, E-mail: ychen3@sibs.ac.cn

因表达调控和衰老进程的影响等方面总结衰老机制的几个比较有影响的理论体系和一些最新的研究成果,并且探讨目前正在进行的延缓衰老的干预研究进展。

1 衰老的机制研究

1.1 “长寿基因”和“衰老基因”的发现

19世纪80年代早期, Michael Klass在对于线虫的研究中首先认识到单个基因的突变即可影响寿命^[2]。接着他的同事Tom Johnson成功地定位到了第一个“长寿基因”——age-1^[3]。接下来的一系列实验相继发现了该基因的上下游分子和它们作用的完整信号通路,其中最著名的是下游的一个转录因子daf16,它在其他物种中的同源物也被广泛地证明和寿命相关。例如,在果蝇和小鼠中都发现了与线虫daf16介导的信号通路同源的IGF-1/胰岛素信号通路与长寿的关系^[4-5]。这些研究为基因突变和人类长寿的联系提供了理论上的可能。其中最有力的证据来自关于FOXO3a的一个突变体的研究,而FOXO3a基因可以编码一个与daf16类似的转录因子,在不同背景的“长寿人群”的调查中已证实FOXO3a与长寿相关^[6]。因此,IGF-1/胰岛素信号通路成为第一个得以验证在不同物种中调控寿命的分子信号通路。

本质上来说,所有可以对改善健康状况、延缓衰老及相关疾病有贡献的基因,不管它们的作用机制是什么,都可以被称为“长寿基因”。所以自从第一个“长寿基因”出现,基于各种机制的“长寿基因”和“衰老基因”不断涌现,其中比较著名的包括Sirtuins、Cisd2、CETP、Clk、SOD、EF-1 α 、MTP、ApoE、IL10、IL6、MEFP等。发展到后来,它们往往是成批被发现,以至于有研究者乐观地认为,可以通过对人体部分基因的检测,大致(77%的准确率)预测一个人的自然寿命^[7]。尽管这篇论文引起了巨大争议并且后来不得不从《科学》杂志上撤销,但这种类似“基因决定论”的论调在近年的研究中一直很有市场。虽然人们常对“长寿基因”研究的准确性提出质疑,并且大多数这类研究只集中在少数物种中进行,它们在不同物种中的同源物能否起到同样的效果尚需进一步的研究证实。但是,“长寿基因”的研究无疑对人们更好地理解在生命过程中发挥重要作用的各类分子的机制并推动衰老研究的发展起到

了引领的作用。

1.2 复制性衰老(replicative senescence)理论与端粒生物学

端粒位于真核细胞内染色体末端,是由DNA和蛋白质构成的复合结构,对于维持染色体的稳定和完整发挥着重要作用。生物体在其发育过程中,体细胞中端粒的长度会发生变化。一般DNA每复制一次,端粒就会丢失一部分,当它缩短到一定程度时,细胞就会停止分裂而走向衰老和死亡。这种体细胞只能有限复制而限制其寿命的现象被称为复制性衰老^[8],也被叫做“Hayflick极限”。在1984年端粒酶被发现后,解决这种“生命的沙漏”似乎变为可能。端粒酶是一种由RNA和蛋白质组成的反转录酶,能以自身的RNA为模板合成端粒,修复被损伤的端粒。随着四年后,研究者在体细胞中成功地转染了端粒酶并使之“永生化”^[9],人们更加相信端粒的研究可能为人类战胜衰老提供武器。2009年的诺贝尔生理学或医学奖也因此颁发给了三位对端粒酶研究做出重要贡献的科学家。但是,人们很快确证了人类体细胞的有限寿命和肿瘤的发生是相互制约的关系,细胞分裂的“Hayflick极限”也被认为是一种进化上保守的抑制肿瘤的机制。随着细胞的衰老,大量聚集的衰老细胞会分泌大量细胞因子、分裂原和可以改变胞外基质的酶,增加肿瘤的形成^[10]。而越来越多的证据都表明衰老的非人灵长类体内的确会聚集大量的衰老细胞^[11]。

端粒研究一直面临着无法找到合适的模式生物的问题,由于小鼠中的端粒生物学和人类有很大不同,人们只有在其他模式生物中进行研究。针对Werner综合征的研究为端粒生物学提供了材料,在Werner综合征病人中,端粒的快速丢失被认为是早衰的重要机制^[12]。克隆羊多利出生以后,人们也注意到了其较短的端粒(与来源细胞的端粒长度一样)与其“早熟”症状和较短的寿命之间的关系,但其后在少数其他动物的研究中观察到了与此不一致的情况^[13]。所以,端粒长度和寿命的关系还需要进一步的研究,通过改变端粒长度延长寿命的科学性也有待进一步验证。

1.3 衰老的线粒体自由基理论

衰老的自由基学说是Denham Harman于1956年首先提出的^[14]。该学说认为,当机体衰老时,自由基的产生增多,而机体的清除能力减弱导致过多的自

由基在体内蓄积,当自由基对机体的损伤程度超过其修复代偿能力时,组织器官的机能就会逐步发生紊乱,导致衰老。支持和质疑这一理论的论文和综述很多^[15-18]。但是,这一理论的影响力已经远远超出了纯粹科研的范畴而进入了大众媒体的视野,其理论发展也迅速展开。一般认为,自由基的产生可以引起脂质的过氧化从而破坏生物膜的稳定性、产生褐脂素、损伤核内DNA和线粒体DNA,以及引起蛋白氧化损失和大分子交联,这些都与衰老紧密相关。

另一些研究更专注于自由基理论的理论基础,即自由基的产生。根据自由基理论,尽管线粒体中的电子传递链非常高效,但还是有约0.4%~4%的分子氧仅被部分还原,产生超氧阴离子(O₂⁻),随后产生羟基自由基等其他氧自由基。研究者们据此推测,适当抑制电子传递链可能会起到延长寿命的作用。在线虫中的研究发现,对自由基较敏感的突变株寿命较短,而不敏感的株系则寿命较长^[19]。一种反应性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)代谢酶突变的果蝇也出现了寿命显著减短及一系列相关表型,包括对氧化压力和离子辐射更加敏感、不育、翅膀和下腹畸形^[20]。但是,这种作用似乎只在氧自由基的产生超出正常水平时才会发生。而在小鼠中,尽管提高氧化损伤可以缩短小鼠的寿命,但是将氧化损伤降低到正常水平以下不会增加小鼠的平均或者最长寿命^[21]。

自由基理论的发展引起了以抗氧化剂和卡路里限制(calorie restriction, CR)作为衰老干预手段的广泛研究^[22-25],同时也引起了人们关于生活节奏、生理活动强度和寿命之间的关系^[26-27]的思考。但是,线粒体蛋白的稳定性在进化过程的优化过程中并没有得到改善。单纯的代谢速率和耗氧量的降低不仅不能减少ROS的产生,甚至有可能增加自由基的产生。一项研究就表明,辅酶Q在寿命上的作用可能要比代谢速率更重要^[28]。而线粒体异常似乎也在各种衰老相关神经退行性疾病中扮演着重要的角色^[29],进一步加速了衰老的进程。对于生命过程中必须要进行的代谢过程和随之而来无法避免的自由基产生,如何在不影响生命活动的同时减少自由基过多的可能危害,以及这种“优化”能在多大程度上有益人体健康、缓解衰老相关疾病还需要更多的探讨。

1.4 表观遗传、基因表达调控与衰老

近来,表观遗传机制因其可与多种营养因子等

外界环境因素相互作用影响基因表达谱、从而影响衰老过程而备受关注。表观遗传主要通过影响DNA甲基化和组蛋白修饰^[30],使衰老的调控脱离了单纯的“基因决定论”。更好地理解表观遗传机制与衰老之间的复杂相互作用将为衰老和相关疾病提供更加有效的干预手段。

1.4.1 DNA甲基化与衰老 生物体在衰老过程中,其稳态会逐渐被破坏,染色质完整性也会由于不正常基因的表达而丧失^[31]。这个过程中5-甲基胞嘧啶(DNA甲基化的产物)在基因组上的分布发生显著改变,主要表现为DNA甲基化的总体减少和局部增加。甲基化增加的位置主要在一些基因的启动子区域,造成相应基因如一些肿瘤/衰老相关基因(p16^{INK4a}、RUNX3和TIG1)的沉默^[32-34]。例如,p16^{INK4a}基因启动子E2F-1结合位点的DNA超甲基化阻碍了E2F-1与p16^{INK4a}启动子的结合,导致p16^{INK4a}的下调,延长了细胞寿命^[34]。

DNA甲基化酶(DNMTs)抑制剂如阿扎胞苷(Azacitidine)和地西他滨(Decitabine)已被广泛应用于包括实验研究和临床治疗的癌症治疗手段^[35]。一些具有DNMT抑制性质的生物活性成分如绿茶茶多酚和大豆木黄酮也已显示出通过减少关键致癌基因的DNA甲基化防治癌症的活性^[36]。这些发现意味着这些化合物具有防治人类癌症新策略、延缓衰老的潜能。

1.4.2 蛋白重构与衰老 (1)乙酰化与去乙酰化:组蛋白修饰是一种重要的影响染色质结构从而调节基因活性的修饰手段,包括乙酰化、甲基化、泛素化和ADP核糖基化等。乙酰化和去乙酰化是最普遍的两种形式^[30]。它们可通过影响组蛋白赖氨酸残基带电性质改变染色质的紧密程度。去乙酰化可以导致染色质结构更加紧密,从而抑制转录,而乙酰化则可以激活基因的转录活性。

组蛋白乙酰化和去乙酰化过程分别由组蛋白乙酰化酶(HATs)和去乙酰化酶(HDAC)催化^[37]。除了去乙酰化的功能以外,HDAC还被认为可与几百种不同的转录因子相互作用而调控多种影响细胞功能的基因表达^[37]。如p16^{INK4a}和人端粒酶反转录酶(hTERT)基因的启动子区内HDAC1富集度的改变会导致这两个基因的表达变化,所以HDAC在衰老调控中的作用导致了应用HDAC抑制剂抑制肿瘤的广泛研究。已证明HDAC抑制剂可以通过引起组蛋白的乙酰化而激活包括p21^{WAF/CIP1}、p53、GATA-1和雌

激素受体 α 在内的抑癌基因表达^[38]。几种有较强抗肿瘤活性和较低毒性的HDAC抑制剂,如缩酚酸肽(depsipeptide)、苯基丁酸盐(phenylbutyrate)、丙戊酸(valproic acid)和伏立诺他(suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA),目前正在进行一期和二期临床试验。一些具有HDAC抑制活性的饮食成分,如绿茶茶多酚、西兰花芽和大豆染料木黄酮也已进入临床前试验。

组蛋白去乙酰化酶中最引人注目的是一种代谢相关、NAD⁺依赖的去乙酰化酶Sirtuins。SIRT1介导饮食限制下的寿命延长效应得到了不同的动物模型和细胞系统的支持^[34,39-44]。其可能的机制主要涉及两方面,一是SIRT1可以通过激活负调控促凋亡因子如p53和Foxo增加其对应激的抵抗能力^[45-46],二是SIRT1可调控机体能量代谢,通过关键的代谢相关基因如PGC-1 α 来抑制脂肪发生和增加胰岛 β 细胞的胰岛素分泌^[47],进而增加应激的抵抗能力并延长寿命。另外,尽管被划入HDAC,但SIRT1的底物范围要广泛得多^[48],所以推测它可能在沟通代谢和其他通路中起到了重要作用。然而最新一个设计更加严密的小鼠实验研究发现,SIRT1激活物白藜芦醇不能够延长寿命^[49],因此,有关Sirtuins对于寿命的影响还需进一步的深入。

(2)甲基化:除了乙酰化,甲基化是另一个重要的调控基因表达的组蛋白修饰^[50]。与乙酰化修饰中染色质状态和基因表达活性严格对应的情况不同,组蛋白甲基化是介导基因沉默还是激活要根据其具体形态和结合的特定蛋白来决定。

组蛋白残基的赖氨酸可以被单甲基化、二甲基化或三甲基化,依赖于特定的赖氨酸残基,基因可能被激活,也可能被抑制^[51]。已有实验表明,组蛋白甲基化修饰如组蛋白H3上赖氨酸3位或4位残基二甲基化或三甲基化可调控重要的衰老相关基因包括p16^{INK4a}和hTERT的表达,从而可使人细胞在卡路里限制时达到较长寿命^[34,39]。另一项研究发现,p16^{INK4a}表达可由H3K27三甲基化调控,而H3K27三甲基化的发生是由于细胞在衰老时招募了含BMI1的Polycomb转录抑制复合物^[52]。所以,卡路里限制时特定组蛋白的甲基化状态也可以通过与不同转录因子的相互作用调控衰老进程的相关基因表达。

2 衰老的干预手段研究

有关衰老的研究进行到今天,卡路里限制仍然

是其中最有效的干预手段。自从卡路里限制在一些实验中表现出明显的效果和极大的潜力,人们对其延长人类寿命的医疗潜能的兴趣就没有停止过。尽管关于卡路里限制能否在人体取得和其他动物模型中一样的效果还存在着争议,但至少在人类的近亲——非人灵长类动物的实验结果中,卡路里限制已被发现能在一定条件下改善老龄的质量。尽管很多人对卡路里限制的效果深信不疑并且已经在每天的生活中践行这一理论,但大部分人认为最好的方法仍然是发现卡路里限制的模拟物(calorie restriction mimetics, CRM)。

理想的卡路里限制模拟物是在不减少总能量摄入的情况下,单纯减少某些营养素的摄入或者采取一定的饮食模式来达到改善健康、防治衰老相关疾病、延缓衰老的目的。目前,这方面的研究主要集中在蛋白限制和氨基酸限制。尽管现在距离开发出确实有效并能长期使用的CRM还为时尚早,但这方面的研究无疑可以帮助人们进一步认识目前在部分动物中取得延缓寿命的效果是如何发挥作用的,而对其机制的研究也必将极大地促进对于衰老进程的认识。目前,候选的CRM已在啮齿类模型中进行了广泛研究并期望最终可以应用于人类。尤其让人振奋的是,已发现即使在生命后期使用卡路里限制,也可能达到延长寿命的作用,所以我们预测切实有效的CRM将为老年人口延缓衰老和预防疾病等产生重大的影响。

2.1 饮食控制

2.1.1 卡路里限制 卡路里限制因其能在多种生物(从酵母一直到哺乳动物)中取得延长寿命的效果而一直广受关注。在卡路里限制的研究中,研究者必须要做的是建立卡路里限制的程度和取得效果的关系。在果蝇中这种关系已经很好的建立了起来^[53]。啮齿类中的标准做法也已减少到了自由采食(*Ad libitum*)小鼠的40%,但直到最近才开始了针对不同基因型小鼠的系统研究。但这些不同品系小鼠对卡路里限制的反应不一:有寿命减短的,也有寿命延长的^[54]。比较一致的发现是,那些寿命延长品系的小鼠相比普通小鼠脂肪含量减少^[55]。一些进化生物学家认为饮食限制,除了能够降低肥胖,不太可能成为延长人类寿命的有效方法。尽管现在还没有灵长类饮食限制效果的完整结果,但一项关于恒河猴的研究将两组恒河猴分别进行自由采食和卡路里限制,

结果表明, 30%的饮食限制即可显著改善老龄恒河猴的健康状况^[56]。这项研究获得了广泛的关注, 也引起了较大的争议。争议的焦点在于卡路里限制之后虽然衰老致死的个体显著减少, 而且存活猴子的衰老表征也显著减弱, 但卡路里限制的恒河猴由其他原因(非衰老相关因素)产生的死亡率却更高, 导致两组恒河猴的死亡率大致相当。所以在考虑卡路里限制抑制衰老相关疾病以及衰老进程的同时, 也要考虑卡路里限制可能引起的其他生物学或病理学效应。值得注意的是, 近来一些实验表明, 单纯对食物的嗅觉感知就可能对饮食限制的反应及其寿命的调控发挥作用^[57-60], 如在果蝇中, 食物的味道及其嗅觉通路的改变可以影响个体的代谢和寿命^[59], 二氧化碳的感受通路也参与了对寿命的调控^[60]。

2.1.2 卡路里限制的替代方法 目前, 卡路里限制的研究通常做法是将实验生物每日的食物摄入量限制20%到40%。显然, 长期这样的极端饮食对人类来说是不现实的, 把卡路里限制的原则应用到更加可行的替代方法的研究上就成为了选择。

(1) 蛋白限制和氨基酸限制 卡路里限制对寿命的作用一般被归结为总的能量摄入减少而不是某一类营养素的减少。但后来据研究发现, 在总的能量摄入不变的前提下, 改变各种营养素的比例就可以对健康和寿命产生影响。这其中特别受到重视的一种方法是蛋白限制, 即蛋白提供的热量由脂类和糖类替代。这方面的实验结果很不一致, 尽管几个在啮齿类动物中进行的研究表明低蛋白饮食能延长寿命^[61-63], 但也有研究表明蛋白质限制只能在减缓生长、改善肾功能方面模拟卡路里限制的作用, 但无法延长寿命^[64]。甚至有大鼠成瘤实验表明低蛋白饮食会提高死亡率^[65]。

对于这些研究的批评有两个方面, 一是认为在进行蛋白限制的研究时, 小鼠的总卡路里摄入也会随之下降, 这样就混淆了蛋白限制和卡路里限制的区别; 二是认为在蛋白限制时, 特定氨基酸的缺乏会影响健康和寿命。例如, 饮食中缺乏色氨酸的大鼠性成熟迟缓, 肿瘤发生减少, 毛发生长和皮肤条件改善, 提高了最长寿命^[66-68]。但应该注意的是, 有研究发现未成熟大鼠的死亡率提高, 拉低了总的平均寿命^[69]; 而这种早期死亡在小鼠中没有发现, 巧合的是结果小鼠的平均和最长寿命都增加了^[70]。所以, 色氨酸对动物早期存活的影响还没有定论, 它对动物寿命和

健康的影响也因此需要进一步研究。另一个要考虑的问题是色氨酸耗竭(tryptophan depletion)在人体中的副作用, 因为色氨酸是神经递质5-羟色胺的前体, 所以去除5-羟色胺会导致心理波动, 增加自杀的风险^[71]。与此相比, 对提高潜在的寿命没有任何意义。

甲硫氨酸限制也被认为可以改善健康状况, 提高寿命。饮食限制甲硫氨酸的大鼠小鼠实验都能降低线粒体氧自由基、血糖、胰岛素和IGF1水平, 提高平均寿命和最长寿命^[72-73]。但是, 同卡路里限制一样, 饲喂低甲硫氨酸饮食的啮齿类动物个头更小, 进食也少^[72]。为了消除饮食减少对氨基酸限制实验结果的影响, 一些研究试图证明甲硫氨酸限制的效果是独立于卡路里限制的。一项研究表明, 甲硫氨酸限制在导致内脏脂肪减少的同时保留了胰岛素敏感性^[72]; 另一项研究通过使用一种能量致密饮食在控制组和实验组中取得了相同的能量摄入, 发现尽管能量摄入相同, 甲硫氨酸限制的小鼠体型更小^[74]。这些结果提示, 单独的甲硫氨酸摄入就可以破坏小鼠的生长, 但是否能影响寿命还需观察。

蛋白限制、色氨酸限制或甲硫氨酸限制对人类健康和寿命的影响还需要进一步评估, 在近期也还很难设计出限制特定氨基酸的长期饮食方案。这方面的研究还需要更多的集中在对动物、特别是人类健康的实际影响上来考虑。

(2) 间歇禁食(intermittent fasting, IF) 另一种替代方法调整了限制饮食的时间。在小鼠中, 在两到三周的时间内进行30%到50%的卡路里限制饮食, 再交替进行同样时间的自由采食, 就可以防止前列腺癌和乳腺癌模型中的肿瘤形成^[75-76]。一位超重者在进行了为期八周的IF研究(参与者隔天进行自由进食和80%的卡路里限制)之后不仅成功减肥, 还提高了肺功能、知觉能量和情绪等指标^[77]。近期的几个在非肥胖人群中的研究也取得了类似的效果, 可以提高胰岛素敏感性、上调SIRT1和下降脂含量^[78-79]。尽管间歇禁食短期改善健康的效果看起来比较明显, 但长期的效果尚不清楚。这方面的研究也需要慎重地考虑, 因为一些长期调查发现, 所谓的溜溜球节食(yo-yo dieting)与发病率和死亡率的增高有关联^[80]。

2.2 药物或食源性生物活性成分干预

一直以来, 在食物中发现的有益于健康的生物活性成分和与此功能相似的药物, 都是人们津津乐道的话题, 也往往是人们最迫切希望能够转化为实

际应用药物或者疗法的研究成果之一。在经历了从自由基理论带来的抗氧化剂的热烈吹捧之后, 人们对待新出现的药物和营养素的态度也更加审慎。科研工作者们也开始更加关注这些分子的分子机制和长期效果与副作用。表1所列的分子很多都是抗癌、抗衰老的“明星分子”(如: β -胡萝卜素、二甲双胍、维生素C和白藜芦醇), 也有一些是已经被证明副作用太大(如: 2-脱氧-D-葡萄糖和双胍类药物中的丁双

胍和苯乙双胍)或者只在部分生物中有作用而在人体内作用不甚明显。因此, 尚待研究出一些更有效的候选物质或营养成分。令人鼓舞的是, 现在已经有了一些几种成分联用的实验取得了较好的效果, 比如白藜芦醇和其他药物一起使用在不同动物模型的多种疾病治疗上都取得了研究进展(表1)。但是, 这方面的很多研究离真正的应用还有一段距离, 保健品市场上很多产品的疗效都有待商榷。

表1 用于干预衰老的药物和营养成分

Table 1 Drugs and dietary components under investigation for intervention of aging

代表成分	作用机制	研究进展
抗氧化剂		
β -胡萝卜素, 叶黄素, 玉米黄素, 番茄红素, 维生素A、C、E, 硒, 锌等	抑制自由基产生	长期运用的干预功效不显著 ^[81-82]
血糖、胰岛素稳定剂		
2-脱氧-D-葡萄糖	抑制糖酵解	线虫: 延长寿命 ^[83] 啮齿类: 短期产生类CR效应 ^[84] , 但长期饲喂大鼠产生心脏毒效应 ^[85]
双胍类药物	激活AMPK ^[86] , 抑制mTOR ^[87] , 减少肝糖异生 ^[88] , 增加胰岛素敏感性 ^[89]	有效治疗糖尿病和抑制肿瘤 ^[90] , 其中二甲双胍可诱导类CR效应 ^[91] , 降低肥胖和糖尿病患者死亡率 ^[92]
糖基化终产物(AGE)抑制剂		
氨基胍(匹马吉定)	抑制糖基化终产物形成, 抗氧化, 抑制二胺氧化酶和一氧化氮合成酶活性	啮齿类: 防止大鼠动脉硬化和心肌肥大 ^[93] 、阻断AGE对小鼠免疫系统的副作用 ^[94] , 但无法延长寿命 ^[95] ; 人类: 减少视网膜病变, 改善血脂谱, 但会有胃肠不适和自身免疫等副作用 ^[96]
吡哆胺	结合脂类过氧化中间物而防止脂类过氧化	可能减少小鼠衰老相关白内障 ^[97] , 但其他保护作用需进一步研究
mTOR信号通路抑制剂		
雷帕霉素	有效抑制mTOR通路, 抗菌、抗肿瘤和免疫抑制效应	食源性补充可延长衰老小鼠寿命 ^[98] , 在癌症临床研究中具有较好前景, 但在人衰老干预上是否安全有效还无法回答
Sirtuin激活剂		
白藜芦醇	去乙酰化酶激活剂	可延长酵母、线虫、果蝇 ^[31] 和非洲齿鲤寿命 ^[99-101] , 小鼠中有类CR效应 ^[102-103] , 但只能延长高能量摄入小鼠的最长寿命 ^[103] , 减缓神经炎症和年老小鼠工作记忆缺陷 ^[104] , 与槲皮素、儿茶酚联用可抑制乳腺肿瘤生长及转移 ^[105] , 服用一种相似葡萄多酚混合物可短期改善冠心病病人的内皮功能 ^[106] , 显著改善了一名患者的视觉和神经功能 ^[107] , 与4-ANI联用可部分逆转糖尿病性神经病变 ^[108]
合成去乙酰化酶激活剂	去乙酰化酶激活剂	减缓大鼠和小鼠中肥胖和高脂饮食的各种不良效应 ^[109] , 诱导小鼠转录谱的类CR转变, 改变代谢和炎症通路基因表达 ^[110]

3 展望

人们对于衰老机制的认识在过去的几十年里已经由一些直观的感受发展到了分子探索的层面, 对于衰老的生物学机制的理解有了巨大的突破, 但距离在人类实践中延缓衰老和阻遏衰老相关疾病尚有很长的路要走。根据目前衰老科学的最新认识, 我们还是只能从遗传因素和环境因素两个方面去探讨怎样才能延缓衰老的发生, 保持健康长寿。从遗

传背景上来说, 一些长寿人群的确拥有某些基因的“长寿突变”, 而且这些基因的协同功能在很大程度上是可以遗传的。这从早衰和早老病人的研究中得到证实。在还没有能力选择后代基因的今天, 切实可行的方案是对一些明显的缺陷基因进行深入研究, 以便在不远的将来能使用干预手段对其中一些基因的表达和作用进行干预。未来的发展方向将重点集中在开发能够有效调控衰老相关基因的表达、

降低其有害效应、提高其有益功能等方面。现在, 表观遗传学的发展已经让“基因决定论”不再牢不可破, 使用适当的手段就能对基因的表达进行干预, 从而“后天”地改善老龄健康, 这一令人鼓舞的观念将慢慢深入人心。尽管目前还没有可以大规模应用的“特效”疗法, 但提倡健康饮食、补充特定营养素的做法已经颇为流行。随着这些疗法和候选卡路里限制模拟物研究的进一步深入, 在阐明其机制和控制其在人体中副作用的前提下, 开发出广泛应用或者针对特定人群和特定疾病的衰老干预手段并不是那么遥不可及的。

致谢

感谢浙江省杭州市学军中学的王子楠同学对本综述的文字部分进行了润色。

参考文献 (References)

- Martin GM. The biology of aging: 1985-2010 and beyond. *FASEB J* 2011; 25(11): 3756-62.
- Klass MR. A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results. *Mech Ageing Dev* 1983; 22(3/4): 279-86.
- Friedman DB, Johnson TE. A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life and reduces hermaphrodite fertility. *Genetics* 1988; 118(1): 75-86.
- Clancy DJ, Gems D, Harshman LG, Oldham S, Stocker H, Hafen E, *et al.* Extension of life-span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein. *Science* 2001; 292(5514): 104-6.
- Tatar M, Kopelman A, Epstein D, Tu MP, Yin CM, Garofalo RS. A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science* 2001; 292(5514): 107-10.
- Willcox BJ, Donlon TA, He Q, Chen R, Grove JS, Yano K, *et al.* FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(37): 13987-92.
- Sebastiani P, Solovieff N, Puca A, Hartley SW, Melista E, Andersen S, *et al.* Genetic signatures of exceptional longevity in humans (Retracted publication). *Science* 2010; doi: 10.1126/science.1190532.
- Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; 25: 585-621.
- Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, *et al.* Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 1998; 279(5349): 349-52.
- Coppe JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 99-118.
- Herbig U, Ferreira M, Condel L, Carey D, Sedivy JM. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006; 311(5765): 1257.
- Gray MD, Shen JC, KamathLoeb AS, Blank A, Sopher BL, Martin GM, *et al.* The Werner syndrome protein is a DNA helicase. *Nat Genet* 1997; 17(1): 100-3.
- Davis T, Kipling D. Telomeres and telomerase biology in vertebrates: Progress towards a non-human model for replicative senescence and ageing. *Biogerontology* 2005; 6(6): 371-85.
- Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; 11(3): 298-300.
- Alexeyev MF. Is there more to aging than mitochondrial DNA and reactive oxygen species? *FEBS J* 2009; 276(20): 5768-87.
- Lapointe J, Hekimi S. When a theory of aging ages badly. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67(1): 1-8.
- Perez VI, Bokov A, van Remmen H, Mele J, Ran QT, Ikeno Y, *et al.* Is the oxidative stress theory of aging dead? *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790(10): 1005-14.
- Ristow M, Schmeisser S. Extending life span by increasing oxidative stress. *Free Radical Bio Med* 2011; 51(2): 327-36.
- Ishii N. Oxidative stress and aging in *Caenorhabditis elegans*. *Free Radic Res* 2000; 33(6): 857-64.
- Helfand SL, Rogina B. Genetics of aging in the fruit fly, *Drosophila melanogaster*. *Annu Rev Genet* 2003; 37: 329-48.
- de Magalhaes JP, Church GM. Cells discover fire: Employing reactive oxygen species in development and consequences for aging. *Exp Gerontol* 2006; 41(1): 1-10.
- Melov S, Ravenscroft J, Malik S, Gill MS, Walker DW, Clayton PE, *et al.* Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science* 2000; 289(5484): 1567-9.
- Fabrizio P, Liou LL, Moy VN, Diaspro A, Valentine JS, Gralla EB, *et al.* SOD2 functions downstream of Sch9 to extend longevity in yeast. *Genetics* 2003; 163(1): 35-46.
- Sun J, Molitor J, Tower J. Effects of simultaneous over-expression of Cu/ZnSOD and MnSOD on *Drosophila melanogaster* life span. *Mech Ageing Dev* 2004; 125(5): 341-9.
- Schriner SE, Linford NJ, Martin GM, Treuting P, Ogburn CE, Emond M, *et al.* Extension of murine life span by overexpression of catalase targeted to mitochondria. *Science* 2005; 308(5730): 1909-11.
- Dillin A, Hsu AL, Arantes-Oliveira N, Lehrer-Graiwer J, Hsin H, Fraser AG, *et al.* Rates of behavior and aging specified by mitochondrial function during development. *Science* 2002; 298(5602): 2398-401.
- Lee SS, Lee RY, Fraser AG, Kamath RS, Ahringer J, Ruvkun G. A systematic RNAi screen identifies a critical role for mitochondria in *C. elegans* longevity. *Nat Genet* 2003; 33(1): 40-8.
- Aguilaniu H, Durieux J, Dillin A. Metabolism, ubiquinone synthesis, and longevity. *Gene Dev* 2005; 19(20): 2399-406.
- Schon EA, Przedborski S. Mitochondria: the next (neurode)generation. *Neuron* 2011; 70(6): 1033-53.
- Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007; 128(4): 693-705.
- Knapowski J, Wiczerowska-Tobis K, Witowski J. Pathophysiology of ageing. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53(2): 135-46.
- Waki T, Tamura G, Sato M, Motoyama T. Age-related methylation of tumor suppressor and tumor-related genes: An analysis of autopsy samples. *Oncogene* 2003; 22(26): 4128-33.
- Kim TY, Lee HJ, Hwang KS, Lee M, Kim JW, Bang YJ, *et al.* Methylation of RUNX3 in various types of human cancers and premalignant stages of gastric carcinoma. *Lab Invest* 2004; 84(4): 479-84.

- 34 Li YY, Tollefsbol TO. p16(INK4a) suppression by glucose restriction contributes to human cellular lifespan extension through SIRT1-mediated epigenetic and genetic mechanisms. *PLoS One* 2011; 6(2): e17421.
- 35 Gore SD. Combination therapy with DNA methyltransferase inhibitors in hematologic malignancies. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2 Suppl 1: S30-5.
- 36 Li Y, Tollefsbol TO. Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. *Curr Med Chem* 2010; 17(20): 2141-51.
- 37 de Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, Kemp S, van Kuilenburg AB. Histone deacetylases (HDACs): Characterization of the classical HDAC family. *Biochem J* 2003; 370(Pt 3): 737-49.
- 38 Richon VM, Sandhoff TW, Rifkind RA, Marks PA. Histone deacetylase inhibitor selectively induces p21WAF1 expression and gene-associated histone acetylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(18): 10014-9.
- 39 Li YY, Liu L, Tollefsbol TO. Glucose restriction can extend normal cell lifespan and impair precancerous cell growth through epigenetic control of hTERT and p16 expression. *FASEB J* 2010; 24(5): 1442-53.
- 40 Lin SJ, Defossez PA, Guarente L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* 2000; 289(5487): 2126-8.
- 41 Bordone L, Cohen D, Robinson A, Motta MC, van Veen E, Czopik A, *et al.* SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. *Aging Cell* 2007; 6(6): 759-67.
- 42 Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, *et al.* Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 305(5682): 390-2.
- 43 Kan Y, Peshti V, Gozlan YM, Rathaus M, Gil R, Cohen HY. Regulation of SIRT1 protein levels by nutrient availability. *FEBS Lett* 2008; 582(16): 2417-23.
- 44 Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins—emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Gene Dev* 2006; 20(21): 2913-21.
- 45 Luo JY, Nikolaev AY, Imai S, Chen DL, Su F, Shiloh A, *et al.* Negative control of p53 by Sir2 alpha promotes cell survival under stress. *Cell* 2001; 107(2): 137-48.
- 46 Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin YX, *et al.* Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 303(5666): 2011-5.
- 47 Schilling MM, Oeser JK, Boustead JN, Flemming BP, O'Brien RM. Gluconeogenesis: Re-evaluating the FOXO1-PGC-1alpha connection. *Nature* 2006; 443(7111): E10-1.
- 48 Guarente L, Picard F. Calorie restriction—the SIR2 connection. *Cell* 2005; 120(4): 473-82.
- 49 Miller RA, Harrison DE, Astle CM, Baur JA, Boyd AR, de Cabo R, *et al.* Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. *J Gerontol* 2011; 66(2): 191-201.
- 50 Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature* 2000; 403(6765): 41-5.
- 51 Fischle W, Wang Y, Allis CD. Histone and chromatin cross-talk. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15(2): 172-83.
- 52 Bracken AP, Kleine-Kohlbrecher D, Dietrich N, Pasini D, Gargiulo G, Beekman C, *et al.* The Polycomb group proteins bind throughout the INK4A-ARF locus and are disassociated in senescent cells. *Gene Dev* 2007; 21(5): 525-30.
- 53 Partridge L, Piper MD, Mair W. Dietary restriction in *Drosophila*. *Mech Ageing Dev* 2005; 126(9): 938-50.
- 54 Liao CY, Rikke BA, Johnson TE, Diaz V, Nelson JF. Genetic variation in the murine lifespan response to dietary restriction: From life extension to life shortening. *Aging Cell* 2010; 9(1): 92-5.
- 55 Liao CY, Rikke BA, Johnson TE, Gelfond JA, Diaz V, Nelson JF. Fat maintenance is a predictor of the murine lifespan response to dietary restriction. *Aging Cell* 2011; 10(4): 629-39.
- 56 Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, *et al.* Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 2009; 325(5937): 201-4.
- 57 Apfeld J, Kenyon C. Regulation of lifespan by sensory perception in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1999; 402(6763): 804-9.
- 58 Bishop NA, Guarente L. Two neurons mediate diet-restriction-induced longevity in *C. elegans*. *Nature* 2007; 447(7144): 545-9.
- 59 Libert S, Zwiener J, Chu X, Vanvoorthies W, Roman G, Pletcher SD. Regulation of *Drosophila* life span by olfaction and food-derived odors. *Science* 2007; 315 (5815): 1133-7.
- 60 Poon PC, Kuo TH, Linford NJ, Roman G, Pletcher SD. Carbon dioxide sensing modulates lifespan and physiology in *Drosophila*. *PLoS Biol* 2010; 8(4): e1000356.
- 61 Goodrick CL. Body weight increment and length of life: the effect of genetic constitution and dietary protein. *J Gerontol* 1978; 33(2): 184-90.
- 62 Min KJ, Tatar M. Restriction of amino acids extends lifespan in *Drosophila melanogaster*. *Mech Ageing Dev* 2006; 127(7): 643-6.
- 63 Maeda H, Gleiser CA, Masoro EJ, Murata I, McMahan CA, Yu BP. Nutritional influences on aging of Fischer 344 rats: II. Pathology. *J Gerontol* 1985; 40(6): 671-88.
- 64 Davis TA, Bales CW, Beauchene RE. Differential effects of dietary caloric and protein restriction in the aging rat. *Exp Gerontol* 1983; 18(6): 427-35.
- 65 Ross MH, Bras G. Influence of protein under- and overnutrition on spontaneous tumor prevalence in the rat. *J Nutr* 1973; 103(7): 944-63.
- 66 Segall PE, Timiras PS. Patho-physiologic findings after chronic tryptophan deficiency in rats: A model for delayed growth and aging. *Mech Ageing Dev* 1976; 5(2): 109-24.
- 67 Segall PE, Timiras PS, Walton JR. Low tryptophan diets delay reproductive aging. *Mech Ageing Dev* 1983; 23(3/4): 245-52.
- 68 Timiras PS, Hudson DB, Segall PE. Lifetime brain serotonin: Regional effects of age and precursor availability. *Neurobiol Aging* 1984; 5(3): 235-42.
- 69 Ooka H, Segall PE, Timiras PS. Histology and survival in age-delayed low-tryptophan-fed rats. *Mech Ageing Dev* 1988; 43(1): 79-98.
- 70 de Marte ML, Enesco HE. Influence of low tryptophan diet on survival and organ growth in mice. *Mech Ageing Dev* 1986; 36(2): 161-71.
- 71 Bondy B, Buettner A, Zill P. Genetics of suicide. *Mol Psychiatry* 2006; 11(4): 336-51.
- 72 Orentreich N, Matias JR, DeFelice A, Zimmerman JA. Low methionine ingestion by rats extends life span. *J Nutr* 1993; 123(2): 269-74.
- 73 Caro P, Gomez J, Lopez-Torres M, Sanchez I, Naudi A, Jove M,

- et al.* Forty percent and eighty percent methionine restriction decrease mitochondrial ROS generation and oxidative stress in rat liver. *Biogerontology* 2008; 9(3): 183-96.
- 74 Malloy VL, Krajcik RA, Bailey SJ, Hristopoulos G, Plummer JD, Orentreich N. Methionine restriction decreases visceral fat mass and preserves insulin action in aging male Fischer 344 rats independent of energy restriction. *Aging Cell* 2006; 5(4): 305-14.
- 75 Cleary MP, Hu X, Grossmann ME, Juneja SC, Dogan S, Grande JP, *et al.* Prevention of mammary tumorigenesis by intermittent caloric restriction: Does caloric intake during refeeding modulate the response? *Exp Biol Med* 2007; 232(1): 70-80.
- 76 Bonorden MJ, Rogozina OP, Kluczny CM, Grossmann ME, Grambsch PL, Grande JP, *et al.* Intermittent calorie restriction delays prostate tumor detection and increases survival time in TRAMP mice. *Nutr Cancer* 2009; 61(2): 265-75.
- 77 Johnson JB, Sumner W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, *et al.* Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med* 2007; 42(5): 665-74.
- 78 Halberg N, Henriksen M, Soderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P, *et al.* Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol* 2005; 99(6): 2128-36.
- 79 Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: Effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(1): 69-73.
- 80 Brownell KD, Rodin J. Medical, metabolic, and psychological effects of weight cycling. *Arch Intern Med* 1994; 154(12): 1325-30.
- 81 Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297(8): 842-57.
- 82 Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, Guymer RH. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335(7623): 755.
- 83 Schulz TJ, Zarse K, Voigt A, Urban N, Birringer M, Ristow M. Glucose restriction extends *Caenorhabditis elegans* life span by inducing mitochondrial respiration and increasing oxidative stress. *Cell Metab* 2007; 6(4): 280-93.
- 84 Ingram DK, Zhu M, Mamczarz J, Zou S, Lane MA, Roth GS, *et al.* Calorie restriction mimetics: An emerging research field. *Aging Cell* 2006; 5(2): 97-108.
- 85 Minor RK, Smith DL Jr, Sossong AM, Kaushik S, Poosala S, Spangler EL, *et al.* Chronic ingestion of 2-deoxy-D-glucose induces cardiac vacuolization and increases mortality in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 243(3): 332-9.
- 86 Scarpello JH, Howlett HC. Metformin therapy and clinical uses. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5(3): 157-67.
- 87 Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67(22): 10804-12.
- 88 Johnson AB, Webster JM, Sum CF, Heseltine L, Argyraki M, Cooper BG, *et al.* The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type II diabetic patients. *Metabolism* 1993; 42(9): 1217-22.
- 89 Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metab* 2003; 29(4 Pt 2): 6S28-35.
- 90 Anisimov VN, Semenchenko AV, Yashin AI. Insulin and longevity: Antidiabetic biguanides as geroprotectors. *Biogerontology* 2003; 4(5): 297-307.
- 91 Dhahbi JM, Mote PL, Fahy GM, Spindler SR. Identification of potential caloric restriction mimetics by microarray profiling. *Physiol Genomics* 2005; 23(3): 343-50.
- 92 Ibanez L, Lopez-Bermejo A, de Zegher F. Pubertal adiposity after fetal growth restraint: Toward a calorie restriction mimetic approach. *Metabolism* 2008; 57(5): 672-5.
- 93 Corman B, Duriez M, Poitevin P, Heudes D, Bruneval P, Tedgui A, *et al.* Aminoguanidine prevents age-related arterial stiffening and cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(3): 1301-6.
- 94 Deng HB, Cheng CL, Cui DP, Li DD, Cui L, Cai NS. Structural and functional changes of immune system in aging mouse induced by D-galactose. *Biomed Environ Sci* 2006; 19(6): 432-8.
- 95 Spindler SR, Mote PL. Screening candidate longevity therapeutics using gene-expression arrays. *Gerontology* 2007; 53(5): 306-21.
- 96 Bolton WK, Catran DC, Williams ME, Adler SG, Appel GB, Cartwright K, *et al.* Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 2004; 24(1): 32-40.
- 97 Fan X, Monnier VM. Inhibition of crystallin ascorbylation by nucleophilic compounds in the hSVCT2 mouse model of lenticular aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(11): 4945-52.
- 98 Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, *et al.* Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 2009; 460(7253): 392-5.
- 99 Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, *et al.* Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425(6954): 191-6.
- 100 Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, *et al.* Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* 2004; 430(7000): 686-9.
- 101 Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, Cattaneo A, Domenici L, Cellierino A. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol* 2006; 16(3): 296-300.
- 102 Barger JL, Kayo T, Vann JM, Arias EB, Wang J, Hacker TA, *et al.* A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice. *PLoS One* 2008; 3(6): e2264.
- 103 Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, Peshkin L, Price NL, Labinskyy N, *et al.* Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab* 2008; 8(2): 157-68.
- 104 Abraham J, Johnson RW. Consuming a diet supplemented with resveratrol reduced infection-related neuroinflammation and deficits in working memory in aged mice. *Rejuvenation Res* 2009; 12(6): 445-53.

- 105 Castillo-Pichardo L, Martinez-Montemayor MM, Martinez JE, Wall KM, Cubano LA, Dharmawardhane S. Inhibition of mammary tumor growth and metastases to bone and liver by dietary grape polyphenols. *Clin Exp Metastasis* 2009; 26(6): 505-16.
- 106 Lekakis J, Rallidis LS, Andreadou I, Vamvakou G, Kazantzoglou G, Magiatis P, *et al.* Polyphenolic compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12(6): 596-600.
- 107 Richer S, Stiles W, Thomas C. Molecular medicine in ophthalmic care. *Optometry* 2009; 80(12): 695-701.
- 108 Sharma SS, Kumar A, Arora M, Kaundal RK. Neuroprotective potential of combination of resveratrol and 4-amino 1,8 naphthalimide in experimental diabetic neuropathy: Focus on functional, sensorimotor and biochemical changes. *Free Radic Res* 2009; 43(4): 400-8.
- 109 Milne JC, Lambert PD, Schenk S, Carney DP, Smith JJ, Gagne DJ, *et al.* Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature* 2007; 450(7170): 712-6.
- 110 Smith JJ, Kenney RD, Gagne DJ, Frushour BP, Ladd W, Galonek HL, *et al.* Small molecule activators of SIRT1 replicate signaling pathways triggered by calorie restriction *in vivo*. *BMC Syst Biol* 2009; 3: 31.

Advances in the Research of the Mechanism and Intervention of Aging

Wang Fulong, Wang Zhenzhen, Chen Yan*

(Key Laboratory of Nutrition and Metabolism, Institute for Nutritional Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract The world has heralded the coming of an aging era and the health issues of aging and aging-related diseases have become inevitable challenges to all countries. The key challenges to the health system, research institutions and the society are how to maintain healthy aging, how to intervene the development of aging-related diseases and how to slow down the aging process. In the past few decades, there have been tremendous advances in comprehending the molecular mechanism of aging, the biology and genetics of aging and the pathogenesis of aging-related diseases. However, these research advances have not attained to the ultimate goal in slowing down aging process in humans and curing aging-related diseases. This review will summarize most recent advances in the research of aging with a focus on the molecular mechanism and intervention strategies.

Key words aging; longevity gene; calorie restriction; free radical; telomere; epigenetics

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30830037, No.81021002, No.81130077)

*Corresponding author. Tel: 86-21-54920916, Fax: 86-21-54920291, E-mail: ychen3@sibs.ac.cn