·综 述·

饮食限制延缓衰老的研究进展

徐嘉惠,王环愿,王 雯*
(首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系,代谢紊乱相关心血管疾病北京市重点实验室,北京 100069)

【摘 要】 目前随着经济发展及生活水平的不断提高,中国老龄化情况日益严重,各种衰老相关疾病的发病率也呈直线上升。因此,寻找有效的延缓衰老方法、预防老年病的发生越来越受到人们的关注。近几年研究表明,饮食限制(DR)可以有效地延长哺乳动物的寿命,同时延缓老年病的发生。在避免营养不良的前提下对饮食摄入进行限制,现今已成为抗衰老领域的一大热门方向。本文就DR在延缓衰老中的作用及其可能机制的研究进展作一综述。

【关键词】 饮食限制;延缓衰老;机制
【中图分类号】 R592 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.01.015

The possible role of dietary restriction in anti-aging: a review on research progress

XU Jia-Hui, WANG Huan-Yuan, WANG Wen*
(Department of Physiology and Pathophysiology, Beijing Key Laboratory of Metabolic Disorders Related Cardiovascular Diseases, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

【Abstract】 Nowadays, along with the development of economy and rising of the living standards, the status of population aging gets more and more severe in China. Since the incidence of age-related diseases straights up, more and more attention was paid to the search for effective anti-aging methods and prevention of geriatric diseases. In recent researches, dietary restriction (DR) is confirmed to prolong the lifespan in mammal effectively, and to prevent the age-related diseases. In the context of avoiding malnutrition, proper DR has been a hot topic in anti-aging research. This article reviewed the roles and possible mechanisms of DR in anti-aging.

【Key words】 dietary restriction; anti-aging; mechanism
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81370450).

Corresponding author: WANG Wen, E-mail: wangwen@ccmu.edu.cn

随着全球化经济的快速发展及人们生活水平的不断提高,人口老龄化日益严重,现已成为一种普遍现象。面对衰老相关疾病的高发和赡养老人的负担,迫切需要一种行之有效的方法和手段,减少老年病的发生和发展。大量的研究表明,机体衰老是导致老年人慢性病高发的根本原因,因此积极寻找延缓衰老的方法是减少老年病发生的有效手段。近几年,饮食限制(dietary restriction,DR)作为一种新型抗衰老的措施越来越受到人们的关注,已成为衰老领域的一大研究热点。本文就DR在延缓衰老中的作用及其可能机制的研究进展作以下综述。

1 饮食限制与衰老

目前衰老领域研究比较热门的“抗衰老”,即“延缓衰老”,是指人类通过各种方式,保护并维持组织器官正常的生理活动,进而延长寿命的过程。而人体的衰老受到许多因素影响,其中影响最大的就是饮食因素。

早在1935年,McCay等[1]研究发现减少食物的摄入能够显著延长大鼠的寿命,由此第一次提出了DR这一概念。此后多种生物模型如酵母、线虫、果蝇、小鼠等的研究都相继证明了DR的抗衰老作用,其中最高可以延长50%的寿命[1-4]。在哺乳动物模型中也证明DR可以延缓老年病的发生,包括心脑血管疾病、神经退行性病变以及糖尿病等[5]。短期DR还可降低人类发生冠心病和中风的危险[6],但是其具体的分子作用机制一直尚未研究清楚。

收稿日期:2016-09-12;修回日期:2016-10-04
基金项目:国家自然科学基金(81370450)
通信作者:王 雯,E-mail:wangwen@ccmu.edu.cn

DR是目前经过广泛科学实验验证、有效延缓衰老的途径之一，是最有望应用于临床及日常保健的一种方式。但是通过DR达到延缓衰老的目的是有条件限制的，其抗衰老的关键是减少热量摄入的同时，要求提供必需的蛋白质、维生素和微量元素，保证营养的供给[7]，避免营养不良的发生。所以如何将DR应用于转化医学，尚有待进一步探讨研究。

2 饮食限制的方式

虽然DR对衰老的延缓作用已经明确，但是如何进行DR，确定最合适的总体饮食摄入量与蛋白质、脂肪以及糖类的膳食比例，以达到延缓衰老的目的，目前来说还存在许多困难。而且膳食结构的组成和饮食节律对饮食摄入的影响也很大。关于DR发挥作用的起效时间，是从特定的年龄段开始还是在生命的早期就对寿命的延长有影响[6]，尚有许多疑问。

通过一系列有关酵母、无脊椎动物和啮齿类动物模型的研究，现在已清楚地发现在DR中，特定营养物质的摄入减少，而非传统概念认为的减少热量摄入，对改善健康和延长寿命起着关键作用，所以现在多用“饮食限制”而不是“能量限制”。有研究证明，DR中限制蛋白质的摄入能够明显地起到延长寿命的作用，而限制糖类等则无此作用[8]。蛋白质是由众多氨基酸组成的生物大分子，在机体维持正常生理功能时发挥重要作用，因此减少特定氨基酸的摄入量或改变它们的比例都将影响机体的健康与寿命。已有研究表明，限制特定的氨基酸摄入量如天冬酰胺、谷氨酸、甲硫氨酸等可以显著地延长寿命，尤其是含硫氨基酸（甲硫氨酸和半胱氨酸）的作用最明显[9-11]。而含硫氨基酸在体内主要通过转硫途径代谢，有文献报道，DR导致寿命延长在一定程度上是因为体内转硫途径激活所致，其中转硫途径产生的硫化氢（hydrogen sulfide，H_2S）过多对机体起到重要的保护作用[12]。

目前，虽然限制氨基酸摄入在延缓衰老、控制机体氧化应激水平、预防老年病等方面的具体作用机制仍不是很清楚，但可以肯定的是限制蛋白质尤其是控制特定氨基酸的摄入对人类健康及寿命延长都有着十分重要的作用。通过改变饮食中氨基酸的比例来实现延缓衰老的目的，将使得DR应用于转化医学更为简单可行。

3 饮食限制延缓衰老的机制研究

人们普遍认为，DR对延缓衰老的作用主要是由于减少了代谢产物长时间积累导致的细胞损伤。但有研究表明DR能够快速地降低果蝇的死亡率，这说明DR对延缓衰老的作用并非以一种随时间缓慢累积的方式，而是以一种十分剧烈的方式阻碍了衰老的进程。自1990年以来，人们对DR的作用机制进行了更为广泛的研究，目前大部分研究者认为DR延长寿命的过程是一个神经体液、组织细胞以及蛋白大分子之间相互作用的复杂过程。

3.1 神经-体液调节

有研究表明只影响线虫和果蝇的感官直觉就可以影响其寿命长短。小鼠、果蝇和线虫对营养的感知并对营养改变做出反应这一过程是由相应的神经环路控制的，其中小鼠主要受下丘脑控制[13]。机体通过神经调节发挥作用的机制还有很多，主要包括代谢产物水平改变、营养敏感的胰岛素/胰岛素样生长因子（insulin/insulin-like growth factor 1，INS/IGF-1）信号通路、类固醇激素及生长激素等，其中INS/IGF-1信号通路是人们发现的第一个影响衰老的信号通路[14]。当机体营养状态改变时，整个机体代谢过程是通过激素信号调节的，同时跨器官组织协同调节衰老的内分泌信号也发挥着关键性作用。

3.2 细胞水平的调节

在细胞水平，DR影响衰老的效应过程包括增强基因组稳定性和染色体重塑、分子伴侣参与蛋白质在细胞内的稳态平衡及跨膜转运等[15]，其中细胞自噬在其中发挥着重要作用。自噬是真核细胞中普遍存在的一种降解再循环过程，清除机体内过量或损伤的细胞器和蛋白质，对维持机体内环境稳态以及蛋白质代谢平衡起到重要作用，对减少衰老损伤、延长寿命也具有积极作用。在DR过程中，细胞自噬通过再循环利用细胞组件，为细胞生命活动提供必需的营养物质。同时提高自噬水平，可以减少由衰老造成的线粒体损伤及DNA突变积累[16]。DR还可改善线粒体的呼吸链氧化水平，减少内质网应激，提高自噬清除细胞内损伤结构的水平[17]。

3.3 分子机制

目前发现，DR参与机体健康和寿命延长的分子主要有Forkhead（Fox）家族蛋白、sirtuins、AMP依赖的蛋白激酶（adenosine-5-monophosphate（AMP）-activated protein kinase，AMPK）、哺乳动物的雷帕霉素受体（mammalian target of rapamycinm，mTOR）、热休克转录因子（heat shock transcription factor，HSF）和核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid-2-related factor 2，NRF2）等[6]。研究发现，DR可以抑制AKT[即蛋白激酶B（protein kinase B，PKB），一种

丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶]进而激活 FOXO 及其下游通路。叉头转录因子 FOXO 作为一种"长寿通路"的转录因子,可以调节 DNA 修复、抗氧化活性、细胞自噬和增殖等过程[18]。沉默调节蛋白 Sirtuin 是一种高度保守的去乙酰化酶,人类的 Sirtuin 家族成员目前发现有 7 个:SIRT1-SIRT7,其中依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD^+)的 SIRT 1 作用最广泛,研究也最热。有研究表明,SIRT 1 作为一种中间调节蛋白参与 DR 延缓衰老的过程。激活 SIRT 1 可以增强基因组的稳定性,维持机体的代谢稳态[19]。SIRT 1 参与调节葡萄糖代谢,在胰腺 B 细胞中通过解偶联蛋白(uncoupling protein 2, UCP2)调节胰岛素分泌。此外,SIRT 1 能调节外周组织的胰岛素抵抗,抑制蛋白酪氨酸磷酸酶转录,增强外周组织细胞对胰岛素的敏感性。能量传感器 AMPK 可以在 AMP/ATP 比例升高时激活细胞的分解代谢,同时抑制合成代谢途径。有研究发现,过表达 AMPK 可以明显延长寿命[20]。综上,在 DR 延缓衰老的过程中,这些关键分子蛋白的激活或抑制可能起到关键作用。

mTOR 信号途径是目前研究较为热门的细胞信号调控通路。2009 年《Science》杂志评选的当年全球 10 大科学发现之一便是雷帕霉素作为 mTOR 的抑制剂,能够显著地延长不同遗传背景的小鼠寿命。mTOR 是细胞内一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,近年来已有大量研究表明,mTOR 在衰老、2 型糖尿病、癌症、神经退行性病变等多种常见老年病的发生发展过程中发挥着重要作用。而且抑制 mTOR 通路还可以提高机体内环境稳态、增强自噬水平以及干细胞功能[21]。已知细胞内 mTOR 存在 C1 和 C2 两种复合体,mTORC1 主要受氨基酸、能量代谢水平及生长因子影响,参与蛋白质和脂肪生成、能量代谢、自噬和溶酶体形成过程等;而 mTORC2 则可以影响肌动蛋白细胞骨架形成、细胞存活及代谢等过程。mTORC1 受多种外源因子如胰岛素及胰岛素样生长因子、氨基酸、葡萄糖等刺激而活化,通过抑制自噬相关激酶复合体 ULK1/Atg13/FIP200 的活性,促进死亡相关蛋白(death-assosiated protein 1, DAP1)表达,调控自噬小体形成,进而负调控自噬作用[22,23]。大量研究发现,能量摄入减少 10% ~50%,mTORC1 通路即可受到直接抑制,相应基因谱表达的改变与敲除通路下游效应蛋白 S6K1(ribosomal protein S6 kinase 1)的表达改变相似。另外 mTORC1 受到抑制后,自噬作用增强,清除代谢副产物的能力也随之增强,最终使得寿命延长[23]。

总之,DR 发挥延缓衰老的作用与改善机体代谢水平、增强外周组织对胰岛素的敏感性及抗氧化能力有关,其中营养能量传感通路(nutrient and energy sensing signalling pathways)在此过程中发挥着重要作用[24]。目前研究较为清楚的营养传感通路主要有:营养敏感的胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路、雷帕霉素受体 mTOR 信号途径[25]、腺苷酸环化酶/蛋白激酶 A(AC/PKA)途径[24]。另外,DR 过程中细胞自噬的高活性状态以及体内肠道菌群的代谢情况对延缓衰老也有着重要影响[6]。

4 展 望

DR 在延缓衰老及衰老相关疾病方面发挥着重要作用,这是一个涉及膳食结构、饮食节律、进食时间、微生物代谢以及神经系统、各组织器官和细胞因子之间相互作用的复杂过程,目前尚未有确切的机制可以具体说明这一过程,亟需进一步的科学研究。

虽然 DR 具有明显的抗衰老、降低老年病发生的作用与优势,但应用于临床与日常生活尚有很长的路要走。由于老年人的体质特殊,高龄住院患者有其独特的临床特征,老年病的发生机制十分复杂,给科学研究带来了挑战[26]。并且目前的研究大多为动物实验,人体实验尚未深入开展,所以还存在因动物与人类种属差异而延缓衰老机制不同的隐患。同时需要注意的是限制应该适度,过度的 DR 也有一定的副作用。通过 DR 延缓衰老,要充分考虑到个体基因表型的差异性以及老年人的特殊性,实行个体化治疗与精准医学,适当控制饮食的热量,科学合理地进行饮食方面的安排,才能达到健康延缓衰老的目的。相信面对老龄化越来越严重的现状,DR 影响衰老方面的研究会越来越受到大家的重视。

【参考文献】

[1] McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935[J]. Nutrition, 1989, 5(3): 155-172.

[2] Ables GP, Ouattara A, Hampton TG, *et al*. Dietary methionine restriction in mice elicits an adaptive cardiovascular response to hyperhomocysteinemia[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8886. DOI: 10.1038/srep08886.

[3] Orentreich N, Matias JR, Defelice A, *et al*. Low methionine ingestion by rats extends life span[J]. J Nutr, 1993, 123(2): 269-274.

[4] Richie JP Jr, Leutzinger Y, Parthasarathy S, *et al*. Methionine restriction increases blood glutathione and longevity in F344 rats[J]. FASEB J, 1994, 8(15): 1302-1307.

[5] Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans[J]. Cell, 2015, 161(1):

106－118. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.020.

[6] Mattson MP, Wan R. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems[J]. J Nutr Biochem, 2005, 16(3): 129－137.

[7] 陈冬青. 饮食限制抗衰老与实现健康老龄化[J]. 中国医药科学, 2011, 1(14): 50－51.
Chen DQ. Dietary restriction on anti-aging and healthy aging[J]. Chin Med Pharm, 2011, 1(14): 50－51.

[8] Mair W, Piper MD, Partridge L. Calories do not explain extension of life span by dietary restriction in Drosophila[J]. PLoS Biol, 2005, 3(7): e223.

[9] Dilova I, Easlon E, Lin SJ. Calorie restriction and the nutrient sensing signaling pathways[J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(6): 752－767.

[10] Wu Z, Liu SQ, Huang D. Dietary restriction depends on nutrient composition to extend chronological lifespan in budding yeast Saccharomyces cerevisiae[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64448. DOI: 10.1371/journal.pone.0064448.

[11] Ables GP, Brown-Borg HM, Buffenstein R, *et al*. The first international mini-symposium on methionine restriction and lifespan[J]. Front Genet, 2014, 5: 122. DOI: 10.3389/fgene.2014.00122.

[12] Hine C, Harputlugil E, Zhang Y, *et al*. Endogenous hydrogen sulfide production is essential for dietary restriction benefits[J]. Cell, 2015, 160(1－2): 132－144. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.048.

[13] Dacks PA, Moreno CL, Kim ES, *et al*. Role of the hypothalamus in mediating protective effects of dietary restriction during aging[J]. Front Neuroendocrinol, 2013, 34(2): 95－106. DOI: 10.1016/j.yfrne.2012.12.001.

[14] Kenyon CJ. The genetics of ageing[J]. Nature, 2010, 464(7288): 504－512. DOI: 10.1038/nature08980.

[15] Dang W, Sutphin GL, Dorsey JA, *et al*. Inactivation of yeast Isw2 chromatin remodeling enzyme mimics longevity effect of calorie restriction *via* induction of genotoxic stress response[J]. Cell Metab, 2014, 19(6): 952－966. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.04.004.

[16] Singh R, Cuervo AM. Autophagy in the cellular energetic balance[J]. Cell Metab, 2011, 13(5): 495－504. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.04.004.

[17] Kapahi P, Chen D, Rogers AN, *et al*. With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging[J]. Cell Metab, 2010, 11(6): 453－465. DOI: 10.1016/j.cmet.2010.05.001.

[18] Webb AE, Brunet A. FOXO transcription factors: key regulators of cellular quality control[J]. Trends Biochem Sci, 2014, 39(4): 159－169. DOI: 10.1016/j.tibs.2014.02.003.

[19] Mouchiroud L, Houtkooper RH, Auwerx J. NAD(+) metabolism: a therapeutic target for age-related metabolic disease[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2013, 48(4): 397－408. DOI: 10.3109/10409238.2013.789479.

[20] Wu Z, Puigserver P, Andersson U, *et al*. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1[J]. Cell, 1999, 98(1): 115－124.

[21] 贺洁宇, 刘 峰. mTOR信号通路与衰老及衰老相关重大疾病[J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(3): 257－265. DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00007.
He JY, Liu F. mTOR signaling pathways in aging and aging-associated diseases[J]. Prog Biochem Biophys, 2014, 41(3): 257－265. DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00007.

[22] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease[J]. Cell, 2012, 149(2): 274－293. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017.

[23] Cuervo AM. Autophagy and aging: keeping that old broom working[J]. Trends Genet, 2008, 24(12): 604－612. DOI: 10.1016/j.tig.2008.10.002.

[24] Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans[J]. Science, 2010, 328(5976): 321－326. DOI: 10.1126/science.1172539.

[25] Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease[J]. Nature, 2013, 493(7432): 338－345. DOI: 10.1038/nature11861.

[26] 杜 辉, 杨 洁, 刘桂峰. 90岁以上老年住院患者的临床特点及预后分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(4): 274－278. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.04.065.
Du H, Yang J, Liu GF. Clinical characteristics and prognosis of over-90-year-old inpatients[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(4): 274－278. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.04.065.

（编辑：周宇红）