

· 综述 ·

## 延长健康期是一种抗衰老的新策略

张代义, 浦剑虹\*

(苏州大学附属第一医院健康管理中心, 江苏 苏州 215006)

**【摘要】** 人口老龄化是全世界共同面临的重大问题。由于生理功能随着年龄增长而下降, 预防年龄相关生理功能的损伤可以延长健康期。通过饮食限制、身体活动/体育锻炼、认知训练、药物等措施将生理功能障碍“压缩”到生命后期的较短时期, 即延长健康期, 压缩发病率, 有助于实现最佳寿命。

**【关键词】** 人口老龄化; 抗衰老; 健康期; 最佳寿命

**【中图分类号】** R592

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.09.148

## Extending healthspan: a new anti-aging strategy

ZHANG Dai-Yi, PU Jian-Hong\*

(Health Management Center, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China)

**【Abstract】** Aging of population is a major problem for all over the world. Since physiological functions are declining with aging, preventing age-related damage of physiological functions can increase healthspan. Physical dysfunctions can be “compressed” to a shorter period later in life through dietary restrictions, physical activity/physical exercise, cognitive training, drugs, etc. That is, prolonging healthspan and compressing morbidity are helpful in achieving optimal longevity.

**【Key words】** ageing of population; anti-aging; healthspan; optimal longevity

*This work was supported by the Cadre Health Care Project of Jiangsu Province (BJ2009).*

*Corresponding author: PU Jian-Hong, E-mail: pujianhong1970@sina.com*

人口老龄化是当今时代最重要的问题之一。到目前为止, 预期寿命的上升并没有伴随着健康状况的提升<sup>[1]</sup>。许多年龄相关的疾病 (age-related disease, ARD), 如糖尿病 (diabetes mellitus, DM)、心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD)、骨质疏松症、神经退行性疾病和癌症的患病率在很大程度上随着平均寿命的增加而上升。随着年龄增长, 这些慢性疾病通常一起发生。

由于老龄化加速, 可以想象未来世界将长期面临衰老带来的慢性病的流行。这些慢性病将对社会产生重大影响, 包括家庭更多的照顾和经济负担, 政府医疗保险计划和财政预算的压力增加, 医疗设施和人员所面临的压力增加以及劳动力的变化, 储蓄和消费, 住房和交通, 以及社会生活的许多其他方面<sup>[2]</sup>。

### 1 衰老定义

衰老本身不是一种疾病。与任何临床疾病不

同, 衰老是一种独特的、自然的生物学过程, 在生殖成熟后, 所有物种的多细胞动物都会发生<sup>[3]</sup>。衰老虽然不是疾病, 但增加了人们对疾病的易感性, 当衰老达到一定程度后, 就可能直接形成老年病<sup>[4]</sup>。

衰老在分子生物学上的标志是: 基因组不稳定、端粒磨损、表观遗传改变、蛋白质稳态丧失、营养感应失调、线粒体功能障碍、细胞衰老、干细胞衰竭和细胞间通讯改变<sup>[5]</sup>。人体的衰老主要表现是: 外部形态老化、生理功能减退、环境适应能力降低。其中认知功能、情绪、人格和行为不同于年轻人的迟缓、退变和不适应等被称为心理衰老<sup>[6]</sup>。

### 2 影响衰老的因素

衰老的异质性以及长寿的差异表明, 老化过程是基因和环境因素共同作用的结果。通常情况下, 人类的寿命 20%~30% 由遗传基因决定, 剩余大概 70% 由外界环境因素决定, 包括生活方式、社会因

收稿日期: 2020-09-11; 接受日期: 2020-11-25

基金项目: 江苏省干部保健课题 (BJ2009)

通信作者: 浦剑虹, E-mail: pujianhong1970@sina.com

素、医疗状况等<sup>[7]</sup>。由于机体在衰老的过程中会逐渐发生功能、代谢方面的变化,比如机体的各种物质储备减少,使机体出现负氮平衡;机体对应激的反应能力下降,导致内稳态失调,因而对许多疾病的易感性增加。而长寿的生命个体不易患那些与年龄有关的疾病,如心脑血管疾病、DM、肿瘤等,表明基因遗传在其中发挥了很重要的作用。研究表明,长寿是多基因遗传相互作用的复杂过程。其中载脂蛋白(Apo)E基因是与长寿相关研究最多的基因之一,其等位基因 $\epsilon 4$ 与低密度脂蛋白胆固醇亲和力最低,会增加总胆固醇水平,与长寿呈负相关。携带 $\epsilon 4$ 等位基因不仅是患CVD和阿尔茨海默病的高危因素,也是患者暴露于高危环境后更易受其他疾病损坏的载体,比如 $\epsilon 4$ 携带者脑外伤后更易患慢性脑损伤,而DM外周动脉粥样硬化患者更易出现认知上的障碍<sup>[8]</sup>。*p53*基因是目前研究较清楚的一种抑癌基因,其控制的信号途径对衰老具有重要作用。研究表明*p53*基因与细胞周期调控、DNA修复、细胞分化和细胞凋亡等有关。抗衰老基因(*Klotho*)是一种新发现的与衰老相关的基因,通过影响多条信号通路,广泛参与体内的各种生物学过程。研究发现,*Klotho*及其表达的蛋白质能够有效抵抗衰老过程中的氧化应激,而*Klotho*基因的缺失与心血管系统、肾脏、神经系统等多种疾病密切相关<sup>[9]</sup>。

环境因素在健康生活中起着至关重要的作用。事实上,不健康的行为生活方式(如吸烟)、受教育程度低以及收入状况低等负面社会因素的影响,使得成年人随着年龄的增长往往会加速身体功能下降<sup>[10,11]</sup>。越来越多的证据表明,一个人的心理和情绪状态,包括负性生活事件和抑郁症状等,也会影响身体-认知功能,导致衰老以及慢性疾病增加的风险<sup>[12,13]</sup>。

目前观点认为,在影响健康的多种因素中医疗卫生服务约占8%~10%。而从公共卫生的视角,大多数学者认为,公共卫生支出是影响个人健康水平的重要方式,公共物品的消费数量与质量有助于健康水平的提高<sup>[14]</sup>。近年来,随着国民经济的发展,人口老龄化导致疾病谱发生重大改变,加剧了我国医疗卫生供需矛盾,传统医院已无法满足日益增长的医疗需求。医疗模式也从过去的“以治疗为主”逐渐转化为“以预防为主”。总的来说,加大医疗卫生服务的投入可以显著改善居民的健康状况,但需合理配置医疗卫生资源,提高医疗卫生设施使用的效率<sup>[15]</sup>。

### 3 促进健康的策略

延长健康期可以作为促进健康的策略。过去,抗衰老的主要策略是压缩发病率理论,是由詹姆斯·弗里斯于1980年提出的,即通过延缓年龄相关的慢性疾病和残疾的发生,将发病率限制在更接近生命自然终点的较短时期内,从而减少所发生疾病和残疾的总量。基于这个理论,有国外学者提出了健康期的概念。健康期是指没有重大慢性临床疾病和残疾的生命时期。他们认为生命周期大致可以分为2个阶段:相对健康的时期和与年龄相关的疾病和残疾期<sup>[16]</sup>。鉴于生理功能随着衰老而下降,因此预防年龄相关生理功能的损伤也是可以实现增加健康期的,并且应该是未来生物医学研究的主要目标。具体而言,随着年龄的增长维持生理功能会产生将慢性疾病和残疾延迟到发病年龄的效果,这会延长健康期,压缩发病率,增加平均预期寿命,并最终有助于实现最佳寿命。同样,如果一个人终身不发生严重疾病,延长健康期则可以将生理功能障碍(或至少是严重的功能障碍)压缩到生命后期的较短时期。

从历史上看,医学的主要任务集中在临床疾病的诊断和治疗上,由于老龄化加速以及人们生活方式和生活环境的改变,导致慢性非传染性疾病成为威胁人类健康的主要疾病。按照历史的方法,对于此类慢性病,一般为针对特定疾病进行相应的预防和治疗,而目前许多成年人可能会发生多种慢性疾病。事实上许多慢性疾病之间存在共同的发病机制,临床上单一治疗某种疾病有可能会对另一种疾病产生影响,加大了治疗难度。研究发现,预防特定的慢性疾病(例如癌症)将对平均预期寿命仅产生轻微的影响,因为另一种合并症(例如CVD)将简单地“回填”由预防目标疾病引起的死亡风险的降低。因此,预防个别的慢性疾病不会明显增加健康寿命,仍然需要通过抑制衰老的基本机制,将所有这些疾病作为一组临床表现延迟<sup>[16]</sup>。

### 4 抗衰老的策略

#### 4.1 饮食限制

通过动物实验得到了广泛的饮食限制(dietary restriction, DR)具有抗衰老作用的证据,主要是限制总能量的摄入,常用的实施方法为间断禁食。近期的研究详细评价了能量摄入减少对长寿和生理功能的影响<sup>[17,18]</sup>。大部分的研究报道来自啮齿类动物

慢性热量限制(涉及均衡高质量的饮食,在没有营养不良的情况下将卡路里摄入减少20%~40%)的研究。终身卡路里限制可以减少或预防啮齿类动物衰老引起的多种生理功能衰退,包括血管内皮功能障碍、大弹性动脉硬化、收缩压升高、心脏舒张功能障碍、胰岛素抵抗和脂质代谢失调、神经肌肉功能障碍和损伤。在人类中,长期的DR能够调节人体代谢,延缓生理性老化进程,并降低2型DM、高血压、CVD、肿瘤、痴呆等ARD的发病率。

研究发现<sup>[119]</sup>,限制蛋白质或某些氨基酸的摄入也可起到同DR一样的抗衰老作用,如限制果蝇蛋氨酸的摄入会延长其寿命,缺乏丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸的酵母菌培养液会使酵母菌TOR信号通路下调并延长其存活时间。越来越多的证据表明,经常食用水果和蔬菜,全谷类,鱼类,坚果以及植物油含量高的饮食,具有抗衰老的作用。这些食物具有抗衰老的功能和人体整体健康状况相关,包括更好地维持心脏、血管、认知、肾和免疫功能<sup>[20,21]</sup>。另外,足量饮水对抗衰老具有非常重要的作用,体内足够的水分不但可以保持细胞内外液体平衡,还可以加速细胞代谢及有害物质的排出,同时能保持皮肤的光泽和弹性。

尽管DR的效果较为显著,但目前尚无统一的实施标准,并且对于本身存在代谢性疾病的人群,比如老年人,DR存在一定的风险,且产生的效果受到个体遗传因素的影响,因此要充分考虑个体差异,保障DR的安全性和有效性。

#### 4.2 身体活动/体育锻炼

一般而言,无论是日常生活中的身体活动,包括职业活动、交通往来以及家务劳动等,还是高质量的系统性体育锻炼,都能较好地保持机体的生理功能<sup>[22]</sup>。在各种不同的抗衰老研究模型中,身体活动对健康的影响是一致的,包括在啮齿动物中进行的临床前期研究,体力活动与久坐的成年人的横断面分析,身体活动水平与生理功能下降关系的纵向观察研究,以及对中老年受试者进行的前瞻性运动干预试验等。这些研究表明,定期身体活动能够减轻或防止随着年龄增长的生理功能衰退,并且增加身体活动作为老年人晚年生活干预的一种方式,有助于改善老年人的生理功能,提高生活质量。随着年龄而下降的许多生理功能,例如心肺功能,葡萄糖-胰岛素调节功能,神经肌肉、血管和认知功能等,在长期坚持体育活动的成年人的任何年龄段都比久坐的同龄人保持在更高水平<sup>[23]</sup>。大量的实验表明,

定期身体活动对认知功能、脑细胞修复和衰老引起的神经退行性疾病有很好的效果<sup>[24]</sup>。流行病学分析表明,仅中等水平的身体活动对预期寿命也有显著影响<sup>[25]</sup>。

关于定期体育活动对衰老生理功能影响的细胞和分子机制尚未完全了解,但可能涉及减缓或逆转一种或多种基本衰老机制<sup>[23,26]</sup>。研究表明<sup>[27]</sup>,定期运动通过预防或控制随年龄增加的多种来源的超氧化物(包括NADPH氧化酶、功能失调的线粒体和未偶联的内皮NO合酶)产生而抑制氧化应激。长期运动中降低的超氧化物浓度反过来减少了与NO的超氧化物反应,从而增加了NO的生物利用度。运动还通过刺激抗氧化酶来防御和减轻与年龄相关的氧化应激,并通过抑制主要促炎转录因子——核因子 $\kappa$ B的激活来抑制炎症反应<sup>[23,28,29]</sup>。

#### 4.3 心理-认知训练

研究发现,衰老大脑中胆碱类物质分泌增高,而大脑背侧前扣带回的功能和人体多个关键的认知能力有关。认知训练可以影响大脑神经化学物质分泌水平,减少两侧海马体胆碱水平,增加大脑背侧前扣带回质量,延缓衰老,改善认知功能。比如单一模式训练通过大声朗读和简单算术或简单游戏如拼图、图片识别、词组联想配对、连连看、猜谜语、健康知识问答、拾豆子、阅读比赛等,可以有效改善患者的总体认知功能、记忆力、注意力和空间定向能力<sup>[30]</sup>。多模式训练通过模拟购物训练,能调动患者积极性,在练习中,患者需进行语言沟通、物品识别、计算找零、交换货物等,从而锻炼了患者的注意力、记忆力、计算能力及执行力等。另外,计算机辅助认知训练通过图片、声音以及动画、视频等形式对患者实施干预,在训练内容上更丰富,更便于调整,而且在训练强度和持续时间的控制上也更有优势。

#### 4.4 药物

目前临床上使用的一些药物,包括他汀类,肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂,新一代 $\beta$ -肾上腺素能受体抑制剂,噻唑烷二酮类,二甲双胍和抗炎类药物等,通常用于治疗慢性疾病患者,已经显示许多药剂在患有慢性疾病的中老年患者中具有增强或保护生理功能的作用<sup>[31]</sup>。例如,临床上将辅酶Q10用于治疗老年慢性心血管疾病,可以提高老年人的生命质量。研究发现,白藜芦醇主要通过控制血小板凝聚与调节血脂来发挥对心血管疾病的预防作用。

雷帕霉素可以经过不同的细胞因子来阻断受体信号的传导,通过中断 T 淋巴细胞及其他细胞由 G1~S 期的进程,进而发挥免疫抑制的作用,延缓机体衰老<sup>[32]</sup>。维生素 D 可以通过调控细胞生长诱导分化、调控免疫等方式,对骨质疏松、心脑血管疾病、DM、肿瘤等年龄依赖性疾病的发生发展产生影响<sup>[33]</sup>。二甲双胍已被 FDA 批准用于降低非糖尿病患者衰老相关疾病(包括 CVD,认知障碍和癌症)风险的临床试验,以确定这种治疗是否能有效预防或延缓年龄相关疾病的发生<sup>[34]</sup>。

营养保健品通常具有超出其基本营养价值的潜在健康益处。但是与药物一样,人们怀疑任何营养保健品是否能产生与运动或其他健康行为生活方式相同的广泛生理学益处<sup>[35]</sup>。

传统中医认为衰老主要是由于人体肾气虚弱所致,肾为先天之本,对人的生长、发育、衰老起着决定性的作用。许多补肾中药可以改善肾气,延长寿命。大量有关补肾中药抗衰老的证据主要包括两个方面:(1)提高抗氧化能力,减少自由基的产生;(2)对细胞凋亡的影响。许多中药如杜仲、肉苁蓉、枸杞子和熟地黄等均具有补肾抗衰老作用。中医养生学也提倡饮食有节、起居有常、修养精神、适量运动等方式延缓衰老。

## 5 小 结

随着人们对衰老机制研究的不断深入,延缓衰老、延长寿命已成为可及的事实,但是如何在增加寿命的同时实现延长健康期是一个亟待解决的问题。抗衰老作为一种广泛的增加健康的策略值得提倡。其重点应该从饮食、运动、生活方式上改善以达到延缓衰老,并且越早开始效果越好。中医养生方法也值得提倡。抗衰老药物方面还有待进一步的研究。

### 【参考文献】

[1] Hung WW, Ross JS, Boockvar KS, *et al.* Recent trends in chronic disease, impairment and disability among older adults in the United States[J]. *BMC Geriatrics*, 2011, 11(1): 47. DOI: 10.1186/1471-2318-11-47.

[2] Beard JR, Bloom DE. Towards a comprehensive public health response to population ageing[J]. *Lancet*, 2015, 385(9968): 658-661. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61461-6.

[3] Hayflick L. Biological aging is no longer an unsolved problem[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2007, 1100: 1-13. DOI: 10.1196/annals.1395.001.

[4] 沈千. 我国老年医学近年临床研究的热点[J]. *中国临床保健杂志*, 2016, 19(1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2016.01.001.

Shen Q. Clinical research hotspots of Chinese geriatrics in recent years[J]. *Chin J Clin Healthcare*, 2016, 19(1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2016.01.001.

[5] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, *et al.* The hallmarks of aging[J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1194-1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.

[6] 龙耀, 艾美玲, 邓鹏飞, 等. 人体心理衰老主要特征和测评方法研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(2): 478-481. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.02.109.

Long Y, Ai ML, Deng PF, *et al.* Research progress in the main characteristics and evaluation methods of human psychological aging[J]. *Chin J Gerontol*, 2016, 36(2): 478-481. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.02.109.

[7] Shadyab AH, LaCroix AZ. Genetic factors associated with longevity: a review of recent findings[J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 19: 1-7. DOI: 10.1016/j.arr.2014.10.005.

[8] Christensen K, Johnson TE, Vaupel JW. The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights[J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(6): 436-448. DOI: 10.1038/nrg1871.

[9] 贾政, 魏玲. Klotho 基因及表达产物与人类衰老相关疾病关系的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(4): 440-441. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2014.04.031.

Jia Z, Wei L. Research progress on the relationship between Klotho gene and its expression products and human aging-related diseases[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2014, 16(4): 440-441. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2014.04.031.

[10] Turrell G, Lynch JW, Leite C, *et al.* Socioeconomic disadvantage in childhood and across the life course and all-cause mortality and physical function in adulthood: evidence from the Alameda County Study[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2007, 61(8): 723-730. DOI: 10.1136/jech.2006.050609.

[11] Sabia S, Marmot M, Dufouil C, *et al.* Smoking history and cognitive function in middle age from the Whitehall II study[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(11): 1165-1173. DOI: 10.1001/archinte.168.11.1165.

[12] Steptoe A, Wright C, Kunz-Ebrecht SR, *et al.* Dispositional optimism and health behaviour in community-dwelling older people: associations with healthy ageing[J]. *Br J Health Psychol*, 2006, 11, 71-84. DOI: 10.1348/135910705X42850.

[13] Lamond AJ, Depp C, Allison M, *et al.* Measurement and predictors of resilience among community-dwelling older women[J]. *J Psychiatr Res*, 2008, 43(2): 148-154. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.007.

[14] 黄小平, 颜丽芳, 刘珊. 健康人力资本对经济增长影响的区域差异研究[J]. *卫生经济研究*, 2013, 30(2): 22-27. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7778.2013.02.007.

Huang XP, Yan LF, Liu S. Study on the regional difference of the influence of health human capital on economic growth[J]. *Health Econ Res*, 2013, 30(2): 22-27. DOI: 10.3969/j.issn.1004-

7778. 2013. 02. 007.
- [15] 赵秋晓. 我国医疗卫生投入对居民健康状况的影响——基于宏观健康生产函数的研究[J]. 经济研究参考, 2018, 43(25): 74-80.
- Zhao QX. Influence of medical and health investment on residents' health status in China — Research based on macro health production function[J]. Rev Econ Res, 2018, 43(25): 74-80.
- [16] Seals DR, Melov S. Translational geroscience; emphasizing function to achieve optimal longevity[J]. Aging (Albany NY), 2014, 6(9): 718-730. DOI: 10.18632/aging.100694.
- [17] Vermeij WP, Dollé ME, Reiling E, *et al.* Restricted diet delays accelerated ageing and genomic stress in DNA-repair-deficient mice[J]. Nature, 2016, 537(Sep. 15 TN. 7620):427-431.
- [18] Hahn O, Drews LF, Nguyen A, *et al.* A nutritional memory effect counteracts the benefits of dietary restriction in old mice[J]. Nat Metab, 2019, 1(1): 1059-1073. DOI: 10.1038/s42255-019-0121-0.
- [19] Longo VD, Antebi A, Bartke A, *et al.* Interventions to slow aging in humans; are we ready? [J]. Aging Cell, 2015, 14(4): 497-510. DOI: 10.1111/acel.12338.
- [20] Gopinath B, Harris DC, Flood VM, *et al.* A better diet quality is associated with a reduced likelihood of CKD in older adults[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013, 23(10): 937-943. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.07.003.
- [21] Seals DR, Kaplon RE, Gioscia-Ryan RA, *et al.* You're only as old as your arteries; translational strategies for preserving vascular endothelial function with aging [J]. Physiology (Bethesda), 2014, 29(4): 250-264. DOI: 10.1152/physiol.00059.2013.
- [22] Booth FW, Laye MJ, Roberts MD. Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging [J]. J Appl Physiol (1985), 2011, 111(5): 1497-1504. DOI: 10.1152/jappphysiol.00420.2011.
- [23] Seals DR. Edward F. Adolph distinguished lecture; the remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries [J]. J Appl Physiol (1985), 2014, 117(5): 425-439. DOI: 10.1152/jappphysiol.00362.2014.
- [24] Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, *et al.* Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study[J]. Arch Neurol, 2010, 67(1): 80-86. DOI: 10.1001/archneurol.2009.297.
- [25] Moore SC, Patel AV, Matthews CE, *et al.* Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis[J]. PLoS Med, 2012, 9(11): e1001335. DOI: 10.1371/journal.
- [26] Fiuzza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, *et al.* Exercise is the real polypill [J]. Physiology (Bethesda), 2013, 28(5): 330-358. DOI: 10.1152/physiol.00019.
- [27] Seals DR. Edward F. Adolph distinguished lecture; the remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries[J]. J Appl Physiol, 2014, 117(5): 425-39. DOI: 10.1152/jappphysiol.00362.2014.
- [28] Seals DR, Santos-Parker J, LaRocca TJ. Translational physiology in practice[J]. Physiology News, 2014, 96: 38-42.
- [29] Walker AE, Kaplon RE, Pierce GL, *et al.* Prevention of age-related endothelial dysfunction by habitual aerobic exercise in healthy humans; possible role of nuclear factor  $\kappa$ B[J]. Clin Sci (Lond), 2014, 127(11): 645-654. DOI: 10.1042/CS20140030.
- [30] Yang H, Leaver AM, Siddarth P, *et al.* Neurochemical and neuro-anatomical plasticity following memory training and yoga interventions in older adults with mild cognitive impairment [J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8: 277. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00277.
- [31] Seals DR, Kaplon RE, Gioscia-Ryan RA, *et al.* You're only as old as your arteries; translational strategies for preserving vascular endothelial function with aging [J]. Physiology (Bethesda), 2014, 29(4): 250-264. DOI: 10.1152/physiol.00059.2013.
- [32] Lamming DW. Inhibition of the mechanistic target of rapamycin (mTOR) — Rapamycin and beyond [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2016, 6(5): a025924. DOI: 10.1101/cshperspect.a025924.
- [33] 江巍, 高凤荣. 维生素 D 缺乏相关性疾病研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(3): 331-337. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2014.03.026.
- Jiang W, Gao FR. Research progress on vitamin D deficiency related diseases[J]. Chin J Osteoporosis, 2014, 20(3): 331-337. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2014.03.026.
- [34] Barzilai N, Crandall J, Kritchevsky S, *et al.* Metformin as a tool to target aging[J]. Cell Metab, 2016, 23(6): 1060-1065. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.011.
- [35] Bamman MM, Cooper DM, Booth FW, *et al.* Exercise biology and medicine: innovative research to improve global health[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(2): 148-153. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.013.

(编辑: 徐巍)