

老龄健康影响因素的跨学科研究国际动态

曾毅^{①②}

① 北京大学健康老龄与发展研究中心, 国家发展研究院, 北京 100871;

② Center for Study of Aging and Human Development and Geriatric Division of Medical School, Duke University, Durham, NC 27708, USA
E-mail: zengyi68@gmail.com

2011-09-22 收稿, 2011-11-11 接受

国家自然科学基金重点项目(70533010)

摘要 本文从四方面综述并讨论老龄健康跨学科研究的国际新动态与进展: (1) 发达国家高度重视和不断加强对老龄健康跨学科研究及其研究策略选择; (2) 老龄健康的社会行为和环境影响因素研究; (3) 老龄健康相关遗传基因研究; (4) 社会行为、环境、遗传因素的交互作用对老龄健康影响研究。同时阐述国际上关于老龄健康跨学科研究的若干案例以及我国关于老龄健康影响因素调查和健康长寿候选基因研究方面取得的一些可喜进展与仍然十分薄弱的现状。最后对今后如何开展老龄健康的跨自然与社会科学综合交叉研究提出思考与展望, 认为积极推进我国老龄健康跨学科研究势在必行, 而我国学者可望为人类应对人口老化严峻挑战做出突出贡献。

关键词

人口老化
老龄健康
健康长寿
跨学科研究
国际动态

1 人口快速老化和老龄健康发展趋势的理论假设

由于生育率的大幅下降和存活率的显著提高, 20 世纪下半叶以来, 世界各国老年人口, 无论是绝对数还是相对比例都呈现较大幅度增加的趋势。除发达国家外, 很多发展中国家也相继迈入老龄社会(按联合国标准定义, 一个国家 65 岁及以上老年人口占总人口比例达到 7%或以上, 即进入老龄社会)。21 世纪的人口老龄化趋势将更加迅猛。据联合国预测, 到 2050 年, 除非洲外, 全球其他各洲的 65 岁及以上老年人口的比例将超过或接近 20%, 欧洲将接近 30%。与人口老龄化相伴随的是老年人口高龄化。目前全球 80 岁及以上高龄老人达 1.05 亿左右。到 2050 年, 80 岁及以上高龄老人数将增至 3.95 亿^[1]。我国在本世纪初开始进入老龄社会, 2010 年 65 岁及以上老年人口为 1.19 亿, 占总人口的比例达到 8.87%, 最需照料的 80 岁及以上高龄老人达 1820 万。分别按保守的中死亡率方案和相对乐观(可能性亦较大)的低死亡

率方案进行预测, 到 2050 年, 我国 65 岁及以上老年人口将达到 3.4~4.0 亿, 占总人口的比例为 23.9%~26.9%; 80 岁及以上高龄老人达 1.14~1.50 亿左右, 2010~2050 年 40 年间我国 65 岁及以上老人和 80 岁及以上高龄老人每年年均增长率分别为 2.7%~3.3%和 4.7%~5.4%, 分别达到西方发达国家的两倍以上^[2]。

20 世纪以来, 由于公共卫生、营养、饮用水和医疗条件的进步和改善, 疫苗接种的普及, 抗菌素的应用, 以及慢性病治疗的进展等原因, 人类预期寿命大幅度增长。近 100 年内增加的预期寿命大于人类从青铜器时代到 19 世纪末 4000 年增加的总和。然而, 老年人口的增多和人类寿命的延长是否伴随着老年人群平均健康水平的提高或降低? 目前有 3 种理论假说: 第 1 种是 Fries 于 1980 年提出的“老年疾病残障期缩减”理论假说, 即随着存活率的改善和人们有益健康生活方式的推广, 残障患病率将降低, 从而导致老年残障期或患病期缩短^[3]。与此相反, 第 2 种被称为“老年疾病残障期扩增”的理论假说, 认为人类平均寿命延长主要是由于现代医疗使健康差的群体被

“救”而继续存活缘故,而那些健康差、被“救”而继续存活人群的残障率与患病率较高,因此将导致老年人口,尤其是高龄老人中残障和带病比例增加^[4].第3种“动态平衡”理论假说认为,由于医疗技术进步,从慢性病到严重残障的演变进程会放慢,因此严重残障比例会减少,但低度或中度残障的比例会增加;两者相互抵消,有可能达到某种动态平衡^[5].究竟哪一种理论假说更好地反映近期变化趋势而更加符合现实,尚无定论,还有待于进一步研究考证.至于未来的变化趋势,则显然取决于人类社会对于老龄健康影响因素的研究和“健康干预”实践的进展.

2 老龄健康跨学科研究的国际新动态与进展

根据世界卫生组织(WHO)给健康所下的定义,老龄健康是指“老年人在生理、心理及社会适应3个方面全部良好的一种状况,而不仅仅是指没有生病或者体质健壮”.本文强调的“跨学科研究”是指对老龄健康跨生物学、老年医学、地理环境和社会行为科学的综合交叉研究.

2.1 发达国家高度重视和不断加强对老龄健康跨学科研究及其研究策略选择

国际社会对老龄健康的跨学科研究备加重视.例如,美国国立卫生研究院(NIH)下属的国家老龄研究院(NIA)每年用于老龄健康的科研经费为10亿美元左右;包括NIA在内的NIH下属的所有资助和研究机构,每年与老年疾病和健康有关的科研经费近100亿美元,占NIH总经费的35%左右.主要职能为协调资助跨学科综合交叉研究老龄问题的NIA行为与社会研究部(DBSR/NIA)1982~2004年间科研经费增长了16倍,其资助的老龄健康相关跟踪调查由1个增至12个^[6].

英国政府在2007年12月宣布将投入13亿英镑对包括老龄健康在内的4大关键领域(其他3大领域分别为气候变化、能源和全球安全)进行研究.英国创新、大学和技能大臣John Denham在发言中更是将老龄健康研究列于4大关键研究领域之首.欧盟科研与技术开发计划“第七框架计划”新一轮项目征集公告于2011年7月19日发布.与往年不同的是,欧盟今年将老龄健康列为4大最主要优先领域之一,其他3个领域是能源安全、粮食安全与气候变化,并且明

确规定将4.6亿欧元用于关于“欧洲有活力和健康的老龄人口”研究,并首次提出2020年以前欧洲人口健康期望寿命提高2岁的奋斗目标.

NIA/NIH于2004年将其正在资助的新英格兰百岁老人研究、乔治亚州百岁老人研究、全国老人长期照料研究,以及欧洲相关项目等15个有关健康长寿与遗传的调查研究项目组合建成一个“长寿研究联盟(Longevity Consortium)”,以加强社会与自然学科之间的交叉合作与联合攻关,并充分利用现有资源,整合扩大样本量,提高统计分析力度(<http://www.longevityconsortium.org/>).欧盟2004年启动了包括12个国家的“欧洲老龄研究领域网络(European Research Area in Ageing; ERA-NET)”.欧盟几年前投入巨资启动欧洲11国联合攻关、以90岁及以上长寿老人和中年对照组为研究对象的“基因与健康老龄(Genetics and Healthy Aging, GEHA)”跨学科研究项目.日本于1995年成立“日本国立长寿科学研究所”.韩国政府近年投入大量资金对老人寿命延长后的健康进行研究.韩国科技部负责人表示,虽然这些投入不可能阻止人口老龄化,但可以使韩国社会变得更健康.

为什么欧美、日本和其他国家的许多老龄健康研究学者们不约而同地将长寿老人与具有基本相同遗传背景的中年及低龄老人进行对比分析?这一研究设计的理论和实证基础是什么?长寿老人(一般指90岁以上)大多数都比较健康,否则一般难以活到如此高寿;有的老人在90多岁还思维敏捷,甚至100多岁还健康快乐、享受良好的生活质量;健康长寿老人中多数无大病而寿终正寝,而其他很多老人却在60、70岁时重病缠身、痛苦连年而终.也就是说,健康与长寿密切相关,而且都具有可遗传性.例如,我们的中国老龄健康跟踪调查数据分析表明,在控制年龄、性别、教育、收入、社会交往、儿童和成年期社会经济状况、健康相关生活习俗等20个协变量后,百岁老人子女(也是60岁以上老人)在以生活自理能力、认知功能、负面情绪、患慢性病数、自评健康和自评生活满意度等指标测量的生理和心理健康的方方面面,都显著比近邻、无长寿家族史的同龄人群好.这些数据说明老龄健康与遗传以及家庭环境影响密切相关^[1].按照近期死亡水平的估算,中国50岁中年人活到100岁高寿的平均概率为0.3%.显然,与普通

群相比,经过健壮者存、病弱者亡,漫长岁月严格筛选的长寿老人有可能携带有利于抗病和保持健康的基因,他们的生活习惯、性格、心理素质、饮食、家庭及周围环境等也有可能更利于老龄健康或抑制疾病基因的负面作用。很多学者将健康长寿老人称为“成功老龄化”典范。因此,将大样本的健康长寿老人与中年、低龄老人进行对比分析,是寻找针对所有人群健康相关影响因素的科学合理途径,效率将比在普通人群中大海捞针似地寻找高很多倍。

传统经典的案例——对照(case-control)研究,要么将患某种病的病人(很可能携带致病基因或有不良生活习惯及环境)样本和相应正常人样本进行对比分析;要么将健康长寿者(很可能携带抗病防病基因或有健康生活方式环境)样本和相应正常人样本进行对比分析。如果我们将患某种病的病人、健康长寿者和相应正常人样本三者进行综合对比分析,很可能得到比两对-两对分析更多和更深层的发现。例如,病人-正常人对对比发现的致病基因或不良习俗环境在健康长寿老人中频率很低,或致病基因的生物功能已被抑制或关闭,则验证了病人-正常人对对比的新发现。同时,将病人与健康长寿者对比,可发现有利于防病抗病的基因多态性、表达和生物功能以及习俗环境。当然,因经费限制,单项研究不太可能同时检测病人、正常人和健康长寿者3个群体。但是,如果实现各种研究项目之间的数据资源共享,进行病人、健康长寿者和相应正常人3组人群的综合对比分析则非难事。显然,长寿只是经过长时间检验的健康老龄化的硬标志之一,将健康长寿老人与普通人对对比分析是为了找出什么因素促进老龄健康,进而实现全体人民疾病预防和健康改善的目标,而绝不是去追求少数人的长寿。

2.2 老龄健康的社会行为和环境影响因素研究

世界各国的研究均表明,人类不同个体和群体的健康和寿命差异是由社会行为、环境、遗传因素及其交互作用共同决定的。老龄健康与个人的社会经济特征、心理状况、生活方式与行为习惯等因素密切相关。例如,人们发现文化教育水平、收入与老人生

理与心理健康密切相关^[7]。合理的、均衡的饮食是老龄健康的重要因素之一。吸烟与过量饮酒有损健康与长寿^[8];老年人经常适度喝非烈性酒(红酒)可以改善健康与延长寿命^[9];经常吃蔬菜水果、豆制品、鱼类有利于老龄健康^[10]。胎内发育与儿童时期的营养、健康与家庭社会经济状况对中、老年的健康与死亡风险既有直接影响又有间接影响^[11,12]。

许多研究表明,在控制个人因素的前提下,环境质量是老龄健康重要的影响因素,其影响程度甚至可能超过经济收入。例如,空气污染使老人患病率与死亡率显著上升^[13]。生活在犯罪率高、交通拥挤、噪音大等城市环境下的老人健康比贫穷但生活在自然环境好的老人差2~3倍。显然,老人对环境质量的敏感度更高^[14]。人口快速老化以及伴随经济高速增长的生态环境恶化对老龄健康会有显著的负面影响^[15,16]。有的学者认为,由于老年人在承受环境影响方面的敏感性和脆弱性,分析他们的健康状况与社区环境的相关关系有助于识别对健康危害最大的环境因素,并采取适宜的弥补措施^[16,17]。因此,关于社区自然与社会经济环境因素对老龄健康和死亡影响的研究受到国际学界越来越多的关注。

2.3 老龄健康相关遗传基因(healthy aging related genes)研究

国际上相关领域多年研究表明,人类个体寿命的差异约有25%左右受遗传内因控制,而其他75%左右则取决于个人行为与环境等外因及其与遗传内因交互作用的影响^[18~20],而且遗传因素对健康长寿的影响随年龄增长而加强^[21]。遗传基因中有的对老人疾病预防和健康行使保护功能,并有利于寿命延长,而另一些遗传基因反而使老人易患疾病,损害健康,进而减少寿命。我们不妨将它们统称为“老龄健康相关遗传基因”。这些遗传基因是影响不同个体和群体健康与寿命的内在原因。

国际上关于筛选健康长寿和疾病相关基因的研究设计主要分为两大类:(1)关联研究(population association study),将人口群体中长寿组(或疾病患者)作为案例组,将无血缘关系的一般年轻人(或无病者)

1) Zeng Y, Chen H, Shi X, et al. Inheritance and its interactions with environmental factors may affect health at old ages: Comparative analysis between children of centenarians and neighborhood controls. Paper selected for presentation at the annual conference of Population Association of America, April 15~17, 2010, Dallas, Texas

作为对照组,进行对比分析。(2) 连锁研究(linkage Study),以健康长寿人群(或疾病患者)与其有血缘关系的兄弟姐妹等近亲家庭成员为研究对象。一般将筛选健康长寿相关基因的研究设计称为“候选基因分析(candidate genes analysis)”,其主要思路是根据他人关于动物模型研究或其他与人类疾病和健康相关的生物学研究,假设某一个或几个基因为健康长寿相关的“候选基因”,通过关联研究对长寿组和中低龄对照组的候选基因频率分布的对比分析,或者通过连锁研究对兄弟姐妹的候选基因频率分布的分析,来筛选和验证健康长寿相关基因。越来越多研究表明,在相同统计精度要求和研究成本条件下,尤其是在并非针对某一特定疾病的老龄健康相关基因的筛选研究方面,关联研究的效率比连锁研究高^[22]。关联研究的样本选择必须尽最大可能减少“人口分层(population stratification)”所可能带来的误差。举例来说,如果发现汉族百岁老人与某少数民族中年对照组若干单核苷酸多态性(SNP)的频率分布差异很大,我们并不能据此推断这些 SNP 与健康长寿相关,因为他们也可能是不同民族遗传背景的“人口分层”差异所致。因此,长寿组和对照组不能分属不同民族,而应在同民族具有相同遗传背景的同人口“层”中选取。

鉴于人体细胞分子之间在功能上的相互依存,而老龄健康取决于各种器官众多细胞功能的协调平衡,老龄健康与单一疾病不同,不可能是单一基因变异的结果,而是多基因以及它们与多种社会行为环境因素的交互作用共同产生的复杂性状遗传表型反映。在研究基因与社会行为因素的交互作用对老龄健康的影响时,较多相关基因和较多社会行为因素的不同组合(即交叉单元格)将成倍扩大,而导致所需样本量大大增加^[23]。这一点已得到越来越多学者的认同。例如,美国医学遗传(神经遗传)学杂志(*American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*)在其投稿指南里明确规定,一般只考虑发表案例和对照组分别在 500 人以上的研究成果;对于小样本研究,必须在方法论部分对样本量进行特别论证,方可予以考虑。

近年来,随着全基因组扫描(genome-wide screening)技术的不断改进及其成本的不断降低,旨在全基因组范围寻找与健康长寿或疾病相关的多基因多位点的“全基因组扫描关联研究(Genome-Wide

Association Studies, GWAS)”应运而生。显然, GWAS 突破了“候选基因”研究设计只盯着几个可能对象的局限性。然而,尽管成本在不断降低, GWAS 的花费仍然远远高于“候选基因”研究设计。因此,专家们提出并实施老龄健康相关基因筛选“二阶段关联研究(the two-stage population association study)”^[24]。

第一阶段:全基因组扫描(GWAS)。对相对较少(例如,数百人或一、二千人)的长寿老人以及对等数量的无任何血缘关系、具有相同遗传背景的中年对照组,进行包括数十万、一百几十万乃至二百多万个单核苷酸多态性(SNP)的全基因组扫描,以寻找染色体上和老龄健康相关的大致区域及可能相关基因位点。

第二阶段:老龄健康相关的 SNP 和 SNP 单体型的基因分型分析。将第一阶段得到的与老龄健康相关的 SNP,以及第一阶段虽未被选入,但在文献中报道过的与老龄健康相关的 SNP,作为“候选基因 SNP”(估计可能有数百个甚至上千个候选 SNP)。对未参加第一阶段分析的较大样本的百岁老人和无任何血缘关系的中年对照组进行这些候选 SNP 的基因分型。

我们可以将第二阶段样本的候选 SNP 的基因分型数据与第一阶段样本的这些候选 SNP 的相应基因分型数据整合起来分析,从而筛选出统计力度强的老龄健康相关基因。最后,还应开展“复制(replication)”分析,即对最后筛选出的数量更少、统计上高度显著的老龄健康相关基因在不同区域(如中国南部、北部)长寿与中年对照组人群中进行基因分型,并进行对比分析,以进一步验证正确结果和剔除“假阳性”结果。

根据我们对国际学术期刊已发表的 75 篇相关文献的检索,目前报道过的老龄健康候选基因共有 44 个(有的基因包括多个 SNP),数量还在逐渐增加。例如,Newman 等人^[25]2010 年发表的论文,整合欧美 4 个关于健康长寿的研究,合计 1836 位 90 岁及以上长寿老人以及 1955 位 55 岁至 80 岁之间死亡者的 GWAS 研究数据,发现 273 个 SNP 与健康长寿在 $P < 0.0001$ 统计显著水平上相关。Walter 等人^[18]2011 年发表的论文整合欧美关于心脏病和老化的遗传流行病学研究联盟(Heart and Ageing Research in Genomic Epidemiology Consortium)9 个项目的 GWAS 数据,以及这些研究对象(55 岁及以上)的存活死亡和患主要慢性病数据,结果表明,在 $P < 0.00001$ 的统计水

平上, 14 个 SNP 与死亡风险显著相关, 8 个 SNP 与不患主要慢性病者的存活(即健康存活)显著相关。

迄今为止, 除了载脂蛋白 E (APOE) 和 FOXO3A 外, 其他候选基因及其多态性是否与老龄健康长寿有显著关联还存有很大异议, 尚未能得到普遍认可的证实, 不同研究得出的结论也很不一致。在国际国内已发表的 39 篇使用了百岁老人 DNA 样本的老龄健康遗传基因相关论文中, 百岁老人样本为少于 100 人、100~299 人、300~499 人和 500~1055 人的论文分别为 13、15、7 和 4 篇, 尚未见百岁老人样本超过 1055 人的健康长寿相关基因论文发表。显然, 不同的类似研究得出结论不一致的一个最重要原因是代表健康长寿成功范例的百岁老人样本数量偏小^[26]。

2.4 社会行为、环境影响因素与遗传基因的交互作用对老龄健康影响的跨学科研究

人的健康状况在很大程度上是由相关社会行为、环境与遗传因素的交互作用决定的^[27]。很多相关基因在遇到特定环境时, 其表达方式会发生变化, 其作用被启动或被加强或削弱, 从而导致或抑制疾病, 或影响人的免疫功能和精神心理状态, 进而影响健康。例如, 携带 APOE4 基因且日常食用高脂肪高胆固醇食物的人群患心血管疾病比例大大高于也携带 APOE4 基因但日常食用低脂肪低胆固醇食物的人群^[28]。对意大利百岁老人的研究发现, 与长寿相关的 mtDNAhapl-U, mtDNAstr-136, mtDNAstr-138 基因在不同地区出现的频度显著不同^[29]。载脂蛋白 E4 等位基因对长寿的影响在不同种族之间不同^[30]。有的基因对老龄健康的影响因性别差异而不同, 即基因与性别存在交互作用影响^[31]。对百岁老人及其亲属的人口学和分子基因研究表明, 当年龄越向人类寿命极限靠近时, 基因的作用就越重要^[21]。环境、行为(如饮食营养、吸烟饮酒)可影响基因表达, 而这些影响难以用基因突变来解释。近年来, 随着表观遗传学(Epigenetics)研究的逐渐深入, 人们认识到社会行为、环境因素可通过 DNA 甲基化和组蛋白修饰(两种重要的表观遗传修饰方式)调控基因表达^[32]; 改善生活方式和增加合理营养可调控基因的修复, 还可对基因的表观遗传特征进行修饰, 进而对老龄健康与寿命产生重要影响。表观遗传学也因此成为研究老龄健康的重要领域之一。

显然, 如果仅从生物学单一的角度寻找影响老

龄健康的遗传因素, 即使分离鉴定出了统计上相关的基因及其生物功能, 也不能分析判断它在不同社会、行为、环境条件下对健康的作用方向和大小。因此, 必须由遗传生物学、地理环境科学、人口学和其他社会科学学者们合作, 深入分析评估社会、行为、环境、遗传交互作用对基因表达和作用强弱的调节作用。换句话说, 我们只有探讨如何通过外因(社会、行为与环境)来调动或抑制内因(遗传)的积极或消极作用, 才能得出正确的结论, 并提出有效的老年疾病预防和健康保障对策和方案。有的学者形象地将人体生理功能系统比喻为枪, 易感基因好比装在枪里但未射出的子弹, 而人的社会行为环境则是枪的扳机和勾动扳机的手指, 是否和如何勾动扳机决定子弹是否射出; 如射出, 是射向敌人还是自身。

跨自然和社会科学研究的重要性已得到国际上老龄健康相关领域越来越多学者们的认可。例如, *Nature* 杂志 2010 年 3 月 25 日发表了“洞察力: 老龄化(Insight: Aging)”专栏, 其中包括题为“老龄生物人口学(Biodemography of aging)”的综述^[33], 以及另一篇题为“老化的遗传(The genetics of aging)”的综述文章。后一篇综述包括了关于老龄健康长寿相关基因的多项最新研究成果, 比较乐观地展望了今后针对社会行为、环境、遗传特征及其交互作用对症下药的老年疾病预防和健康改善新药和其他综合干预途径^[34]。*Nature* 主编在该专栏编者按中强调: “全世界 60 岁及以上老人在高速增长。因此, 使老年人活得健康必须是重中之重(So keeping the elderly healthy has to be high on the list of priorities)”。

3 国际上关于老龄健康影响因素跨学科研究的若干案例

NIA/NIH 的行为与社会研究部自 1990 年起, 资助由著名人口学家 James W. Vaupel 负责的题为“高龄老人死亡率的人口模型和分析(Oldest Old Mortality: Demographic Models and Analysis)重大项目研究(NIH 称之为 P01 项目), 已持续 20 多年, 还在进行之中。该重大项目研究既有长寿老人和其他年龄对照组以及双胞胎老人的长期跟踪调查, 收集整理与分析欧美、日本等十几个国家高龄老人死亡率大型数据库等研究, 还有长寿老人和对照组基因分型与跨自然和社会科学综合交叉数据分析, 以及果蝇、线虫、*Plantago lanceolata* (一种车前草属植物)等动植物的

老化, 遗传与环境条件变化交互作用对寿命与健康影响的实验研究等(该重大研究项目网址 <http://fds.duke.edu/db/Sanford/pparc/staff/grant.manager/grants/4513>). 这是一项典型的跨学科综合交叉研究, 来自 4 个国家 8 所大学/研究所的社会与自然科学学者们每季度有一次学术研讨交流. 该项目已发表数百篇论文, 其中包括在 *Science* 和 *Nature* 这两种国际顶尖杂志上发表论文 15 篇.

国际科学界已认识到社会行为、环境、遗传因素及其交互作用对健康影响跨学科联合攻关的重大战略意义. 例如, 美国科学院于 2004 年底专门成立了由相关著名社会和自然科学家组成, 就社会、行为和遗传因素的交互作用对健康的影响进行评估的专门委员会, 2005 年一年内连续在华盛顿召开了 3 次相当规模的专题研讨会, 并于 2006 年由美国科学院医学研究院正式向学界、社会和国会发布了专题报告, 建议切实加强这一领域的跨社会和自然学科交叉研究^[27]. 于是, NIH 2006 年宣布为期 4 年(2007~2010), 合计 1.6 亿美元的“基因与环境启动计划(Genes and Environment Initiative, GEI; <http://www.gei.nih.gov/>). 该计划的目的是将基因与社会、行为、环境研究有机结合起来, 寻找改善人群健康的有效途径. NIH 于 2008 年初史无前例地同时在基础研究、应用研究和成果推广三个大领域发布了共同题为“关于社会、行为、遗传因素交互作用对健康影响研究的补充资助(NIH Supplement Grants for Studying Interactions among Social, Behavioral, and Genetic Factors in Health)”的招标公告, 号召相关项目主持人申请补充资助, 用以新增社会、行为、遗传因素交互作用对健康影响的研究内容.

NIA/NIH 于 2009 年 6 月 23~24 日在其总部举行了关于“遗传、个体化医疗和行为干预(Genetics, Personalized Medicine and Behavioral Intervention)”研讨会, 会上宣读的论文经匿名评审后由国际一流杂志 *Perspectives of Psychological Science* 以专刊形式发表, 该专刊 11 篇论文分别从不同领域和角度论述“遗传、个体化医疗和行为干预”的意义、已有成果基础、研究方法和发展前景^[35].

2010 年 9 月 23~24 日美国科学院在华盛顿召开关于“应用全基因组关联研究(GWAS)以及健康和退休调查数据探索老龄健康基本问题”的专家委员会会议(<http://www7.nationalacademies.org/cpop/HRSGWAS>

%20Agenda.pdf). 此次会议的主要目的在于, 大力推进欧美已全面启动、在已有老龄健康跟踪调查数据库中加入被访者老龄健康相关基因分型数据, 利用生命科学新技术成果, 解决社会科学、流行病和其他健康学领域长期视遗传异质性为不可观测的“黑箱”问题; 从而大大改进以前因缺乏遗传数据不得已而忽视被访者的相关基因类型的非科学处理方法, 以便深入研究内因(遗传类型)与外因交互作用如何影响老龄健康, 如何通过适当的外因干预调控, 来调动内因的正面作用或抑制其负面作用, 从而促进老龄健康研究的深化以及提高干预实践的效益. 在美国科学院这一专家委员会会议上, 耶鲁大学著名教授 Davis Reiss 宣称, 经典的社会理论将因在数据分析中增加遗传影响因素(即基因分型)信息跨学科研究而予以修改(The revision of social theories through genetically-informed Research). 作为这次专家会议的后续行动, 美国老龄研究院(NIA/NIH)于 2011 年 8 月 22 日发布公告, 宣布正在对美国全国“健康与退休”跟踪调查 20000 人样本进行全基因组扫描, 其中 13000 人的全基因组数据将于 2011 年秋季向学术界发布, 其余样本的全基因组数据将于 2012 年发布. 该公告号召学者们申请 NIA/NIH 项目研究经费资助, 利用这些将发布的全基因组数据和已发布的跟踪调查数据, 开展关于遗传、社会、行为、环境及其交互作用如何影响美国老龄健康和福祉的研究(<http://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PA-11-318.html>).

美国 NIH 下属的国立人类基因组研究院(National Human Genome Research Institute)设立了一个名为 PhenX Toolkit 的研究项目, 旨在通过大量实证分析, 在与人类健康与疾病有关的社会经济、行为、环境等 21 个领域的每一领域, 选定 15 个经世界范围较多研究证实、广泛适用、得到普遍认可的健康和社会经济、行为、环境等影响因素变量指标, 将共计 315 个指标数据收集的调查问卷设计和论证, 详细发布在免费阅读和下载的网站(www.phenxtoolkit.org), 以便于所有从事与遗传、社会、行为、环境及其交互作用相关工作的研究人员应用, 从而加强不同研究项目数据之间的可比性和提高研究效益. 2010 年 10 月 8 日与 2011 年 1 月 21 日, NIH 国立人类基因组研究院和 NIH 行为与社会科学研究办公室两次联合发布“科研管理部门审定的补充资助(关于 Administrative Supplement Grant)”招标公告, 号召以人群为研究对

象(population-based)的现有基因相关研究项目申请补充资助,中标者在一年内增加至少 8~10 个 PhenX Toolkit 健康、社会经济、行为、环境指标变量,样本不少于 1000 人(<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-HG-11-001.html>).

为了达到科研资源共享、互相对比、相互验证、扩大样本量以提高研究效益和精度的目的,NIH 还规定所有受其资助的遗传、社会、行为、环境因素及其交互作用对健康影响的研究项目,在主要研究成果被杂志接受后必须及时将剔除可识别个人隐私信息后的被访者的基因分型和社会、行为、环境因素数据,通过由 NIH 资助并统一规范的、名为“基因类型和表型”(Database of genotypes and Phenotypes, dbGaP)的大型数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap>),向学术界公布,供大家申请共同分析使用.

4 我国关于老龄健康影响因素调查和健康长寿候选基因研究可喜进展与仍然十分薄弱现状¹⁾

我国学者在健康长寿跨学科研究方面取得了可喜进展.例如,隶属北京大学国家发展研究院的北京大学健康老龄和发展研究中心组织的“中国老龄健康影响因素跟踪调查”于 1998, 2000, 2002, 2005 和 2008~2009 年在 22 省市自治区成功进行,迄今已累计入户访问 80000 人次(其中包括 14376 人次百岁以上老人、18938 人次 90~99 岁老人、20823 人次 80~89 岁老人、14285 人次 65~79 岁老人和 10962 人次 35~64 岁中年人),收集了他们不随时间变化的基本特征以及随时间变化的健康状况、社会经济特征、生活习惯、饮食营养、心理、社区环境等数据;同时访问了近 18000 位 65~112 岁已死亡被访老人的家属,搜集了老人死亡日期、临终前的健康状况、住院或在家卧床不起天数、医疗与照料成本等信息.在进行入户访谈跟踪调查同时,于 1998 年收集了 4116 位 80 岁及以上高龄老人的指尖血样,2008~2009 年收集了约

14000 位 40~110 岁包括特大样本长寿老人和中年、低龄老人对照组的唾液 DNA 样本.北京大学与中国疾控中心合作,于 2009 年由医务人员对 7 个长寿地区 2029 位长寿老人和中年、低龄老人对照组进行健康体检并采集血样、尿样.这是迄今为止世界上健康长寿、高龄老人样本规模最大的关于老龄健康影响因素的研究调查.北京大学与中国疾控中心合作,2011~2012 年开展的第 6 次跟踪调查正在进行,2014~2015 年还将进行第 7 次跟踪调查.

“中国老龄健康影响因素跟踪调查”第 1~5 期调查数据已向广大学者与实际工作者们无偿提供.据截止 2011 年初的不完全统计,众多学者们使用该调查数据已发表成果包括专著 8 本、国际 SSCI 和 SCI 学术刊物英文论文 65 篇、国内核心学术期刊论文 156 篇、16 位博士和 24 位硕士利用该项目数据撰写学位论文并通过答辩.该项目关于遗传-社会行为环境交互作用对健康长寿影响的跨学科研究已发表或即将发表成果包括:

(1) *FOXO1A* 基因与女性寿命显著负面相关,*FOXO3A* 基因与男女寿命显著正面相关^[36]; *ADRB2* 基因与男性寿命显著相关²⁾.

(2) 在控制住年龄、性别、多种社会、经济、家庭等特征以及健康状况综合指标前提下,携带已被前期研究证明对健康长寿不利的 *FOXO1A-209* 基因^[36]与经常参加体育锻炼的交互作用影响,使高龄老人死亡率显著降低,降幅大约 31%~32%^[37].

(3) 关于 977 位百岁老人的 60 岁以上子女及其近邻无长寿家族史同龄对照组的研究结果表明,是否有长寿家族史遗传特征和老人儿童时期医疗可获得性、存活子女数、家庭经济状况等社会环境因素的交互作用显著影响老龄健康,而且这些社会环境因素在无长寿家族史的人群中对老龄健康的影响比在百岁老人 60 岁以上子女人群中的影响要大得多³⁾.

(4) 应用台湾省 2000 年老年调查以及基因分型数据的分析表明,*APOE4* 基因与 3 个反映精神压力较

1) 由于本文主题是国际发展趋势综述以及受篇幅限制,仅在此对国内关于“老龄健康影响因素调查和健康长寿候选基因研究可喜进展与仍然十分薄弱现状”进行简要地阐述,未能涉及老龄健康研究的其他方面

2) Zhao L, Yang F, Xu K, et al. “Common genetic variants of the β 2-adrenergic receptor affect its translational efficiency and are associated with human longevity” (Xiao-Li Tian and Yi Zeng are co-corresponding authors). 关于“老龄健康影响因素与保障机制的综合交叉研究”的香山科学会议第 402 次学术讨论会宣读论文, 2010

3) 见 2931 页脚注 1)

大的变量(大陆解放前夕被迫与家人分离迁往台湾的老兵,与 6 个或更多住户成员一起居住在拥挤家庭,住房在 1999 年大地震中被毁或严重受损)之中任一变量的交互作用分别对老人自评健康恶化有显著诱发加速作用.而且这 3 个精神压力因素在携带 *APOE4* 基因类型的人群中对老龄健康的影响比在不携带 *APOE4* 基因类型人群中的影响要大得多^[38].

北京大学国家发展研究院和中国社会科学调查中心开展的“中国健康与养老跟踪调查”于 2011 年在全国 28 省市开展基线调查,样本量为一万家庭户中的 17500 位 45 岁以上中老年人,今后将长期进行跟踪调查.

复旦大学金力教授领导的团队自 2007 年 11 月启动了江苏如皋地区“长寿人群健康跟踪调查”,已完成 95 岁以上长寿老人样本 463 例,以及 460 例 40~49 岁组、920 例 60~69 岁组 2 个对照人群的基线调查和 DNA 样本收集.在对长寿组进行全死因监测同时,对 2 个对照组进行每 3 年一次的持续随访;在 2006~2007 年对山东临沂市 8 个县 986 例 95 岁以上长寿老人和 978 例 50~80 岁对照组进行了问卷调查,采集了 DNA 标本.金力团队的研究发现, M9 和 N9 等线粒体基因单倍体同长寿相关^[39].

卫生部老年医学所杨泽教授团队已在广西红水河流域(巴马、大花、东兰、都安 4 县)壮族地区对 286 名 90 岁及以上长寿老人以及 682 位 35~89 岁对照组进行了十几年跟踪调查,并收集了他们的 DNA 样本.研究发现, *ApoE* 基因多态性与广西巴马地区人长寿现象有关联,其中 *ApoEε3/ε3* 纯合子是最主要的长寿关联基因^[40].该团队基于广西红水河流域长寿老人的研究显示,长寿有明显的遗传倾向,表现出很强的家族聚集性;女性末次妊娠和生育子女数与长寿也有较强的相关性^[41];红水河流域长寿组与当地自然人群对照组相比有显著性阳性关联的为 *ApoE ε2/ε2*, *ε3/ε3* 基因型,其中 *ε3/ε3* 的影响最为显著^[42].杨泽团队最近研究发现,线粒体基因 F 单倍体与女性寿命显著相关^[43].

国内学者在广西巴马地区的研究发现, *ACE* 基因 I/D 多态性^[44]、*ApoB* 基因 *Xba I* 多态性^[45]、*FOXO3A*

基因 5 个 SNPs 及 2 个单体型^[46]、*HLA-A*11* 和 *HLA-A*26*^[47] 与长寿存在一定的相关性.在巴马人群中还发现, *TH01*, *CSF1PO*, *vWA*, *D19S433*, *D7S820*, *D5S818*, *D8S1179* 等位基因的置换或突变可能与长寿或衰老的进程相关^[48].还有研究指出,巴马地区长寿人群聚集与其 DNA 甲基化总体水平较高有一定的关系^[49];转化生长因子 *TGF-β1* 基因内带有-509CT 和+869TT 基因型的个体可能有利于长寿,而-509TT 基因型可能是长寿的不利因子^[50].控制年龄后的协方差分析发现,广西巴马长寿地区人群外周血白细胞端粒长度明显长于一般地区人群,提示长寿与端粒长度有关^[51].在巴马地区, *ACE* 基因 I/D 多态性以及 *ApoB* 基因 *Xba I* 多态性分别与长寿区和非长寿区地理环境因素表现出正的交互作用^[52,53]. *ApoEε4* 基因是老人认知功能障碍发病的危险因子,较低的 *ApoEε4* 等位基因频率可能是巴马地区长寿老人认知功能保持较好的原因之一^[54].研究显示, *ApoEε4* 等位基因与中国老年性痴呆的发病有着一定的相关性^[55,56].基于大连市老人数据的研究发现, STR 轨迹与长寿相关^[57].基于四川都江堰地区长寿组和控制组的数据分析发现,国外报道过的 *IGFI* 基因多态性与长寿的关系未能在中国汉族人群中得到证实^[58].基于云南数据研究没有证实以前报道过的 mtDNA 5178A 和长寿的相关性^[59].

毫无疑问,中国学者的上述相关研究¹⁾可喜进展为我国老龄健康跨学科研究奠定了必要基础.但是,这些文献的绝大多数仅从遗传基因单一角度研究健康长寿.国际上许多研究均证明,人类个体寿命的差异约有四分之一左右受遗传内因控制,而其他四分之三左右则取决于社会行为与环境等外因及其与遗传内因交互作用^[19,20];人的健康状况主要由相关社会行为、环境与遗传因素的交互作用决定^[27].然而,我国关于老龄健康的跨自然和社会科学研究仍然十分薄弱,尤其是关于社会、行为、环境和遗传因素的交互作用对老龄健康影响的跨学科研究还处于起步阶段,远远落后于国际先进水平.

为何我国跨自然和社会科学研究特别薄弱?从大环境来看,国家设有中国科学院和社会科学院、自

1) 国内外所有研究新疆高龄老人年龄申报可靠性的人口学论著都以数据实证分析证明,由于维吾尔族没有清楚记忆出生年月的文化传统习俗,新疆维吾尔族的“长寿老人”年龄申报不准确^[60].因此,虽然我们的文献综述还发现了 13 项关于利用新疆维吾尔族长寿老人和对照组数据的关于遗传因素与健康长寿关系的研究,我们未对这些文献在此进行评述

然科学基金委员会和社会科学基金委员会,人为将自然与社会科学划分两大系统;生物学家们埋头在实验室奋斗,无法顾及社会行为与遗传因素的交互作用;社会科学家则几乎被完全排除在国家科学技术攻关重大项目之外。由于受到自然与社会科学研究分离的管理体制局限,我国在这一可望较快见效的健康民生前沿跨学科研究领域发展受阻,与国家和社会重大需求极不适应。这一违背现代科学发展规律的现象十分不利于我国科技兴国、赶超世界先进水平战略目标的实现,必须尽快改变。另外,在国际学术杂志上发表的老龄健康跨学科研究论文中,绝大部分是关于发达国家的研究,较少有关于包括中国在内的发展中国家的研究,这种不合理现象亟需改变。

5 思考与展望

基于国家对研究老龄健康影响因素的急需,我国研究样本大及多态性强的独特优势,以及全国各地学者们的相关研究基础,我们认为,在国家支持下,全国相关学者们联合起来,深入研讨,积极开展老龄健康的跨自然、社会科学综合交叉研究,具有促进我国这一重要领域科学研究健康发展,提升我综合国力的重大战略意义,并可望为人类应对人口老化严峻挑战做出杰出贡献。

作为老龄健康跨学科研究思考与展望的结束语,在此引用关于“老龄健康影响因素与保障机制的综合交叉研究”的香山科学会议第 402 次学术讨论会与会专家们对今后如何开展老龄健康跨自然与社会科学研究所达成的以下基本共识(参阅《香山科学会议第 402 次学术讨论会综述》, <http://www.xssc.ac.cn/ReadBrief.aspx?ItemID=123>)。

(1) 筛选并验证我国人群与老龄健康显著相关的遗传基因多态性,厘清其生物功能和信息通道,并通过表观遗传研究揭示其发生作用的科学机理。

(2) 深入分析社会行为与遗传因素的交互作用对老龄健康的影响。将健康长寿老人和中年对照组,以及相同年龄健康和亚健康人群的性别、社会经济特征、生活习惯、饮食营养、心理、社区环境、存活死亡等数据与他们的相关基因类型的信息链接起来,交叉分类,深入开展多层次的跨学科综合交叉分析,搞清社会、行为、环境、遗传影响因素本身及其交互作用对老龄健康影响的方向、大小和作用机制,并对多层次跨学科分析结果进行科学合理解释。

(3) 深入研究老年人生理心理健康指标体系、保障机制和有效干预途径。研究发展针对不同人群的遗传(内因)和社会、行为、心理、营养、环境(外因)等特征,“对症下药”,通过调动/抑制外因与内因的积极/消极作用,探索提高老年防病抗病能力的个体化健康改善干预理论和实践途径,提出促进老龄健康的有效措施。

(4) 深入开展县市级社会、经济、行为、环境等因素对老龄健康的影响及保障机制研究;深入开展老龄健康现状和趋势调查与预测,以及健康老龄友好型社会体系相关宏观政策和法规建设研究。

(5) 创建与发展全国一盘棋的健康老龄数据库与资源共享研究平台。

人口快速老化是我国最重要的国情之一,而健康老龄化是缓解人口老化压力的关键。老龄健康影响因素和保障机制研究特别需要自然科学与社会科学的联合攻关;深入研究生物遗传(内因)与社会行为环境因素(外因)及内、外因交互作用对老年人群健康的影响,可以提高老龄健康水平与防病抗病能力;对携带不同基因类型的人群实行适当的、有针对性的社会行为干预方案,以改善人群的健康,其成本效益将大大提高。这对于拥有世界最多老年人口而且“未富先老”的中国来说,意义尤为重大。因此,积极推进我国老龄健康跨学科研究势在必行;建议国家有关部门尽快采取适当措施,建立有效机制,切实加强对跨自然和社会科学交叉研究老龄健康的支持力度。

致谢

本文初稿系在关于“老龄健康影响因素与保障机制的综合交叉研究”的香山科学会议第 402 次学术讨论会上(2011 年 6 月 29 日~7 月 1 日在北京香山饭店召开)所做的主题报告。与会代表在会上的发言,尤其是自由讨论时的评议对作者会后修改本论文启发帮助很大,作者对此表示衷心感谢。感谢程令国、冯秋石、沈可、陈华帅、阮荣平、王伟进、纪洋对本文研究和文献检索的帮助。

参考文献

- 1 United Nations Population Division. World Population Prospects: The 2008 Revision. United Nations, 2009
- 2 Zeng Y, George L K. Population aging and old-age care in China. In: Dannefer D, Phillipson C, eds. Sage Handbook of Social Gerontology. London: SAGE publications Ltd, 2010
- 3 Fries J F. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med*, 1980, 303: 130–135
- 4 Olshansky S J, Rudberg M A, Carnes B A, et al. Trading off longer life for worsening health: The expansion of morbidity hypothesis. *J Aging Health*, 1991, 3: 194–216
- 5 Manton K G. Changing concepts of morbidity and mortality in the elderly population. *Milbank Q/Health Soc*, 1982, 60: 183–244
- 6 Suzman R. Epilogue: Research on population aging at NIA: Retrospect and prospect. *Popul Dev Rev*, 2004, 30: 239–264
- 7 Franks P, Gold M R, Fiscella K. Sociodemographics, self-rated health, and mortality in the US. *Soc Sci Med*, 2003, 56: 2505–2514
- 8 Liang J, Bennett J M, Sugisawa H, et al. Gender differences in old age mortality roles of health behavior and baseline health status. *J Clin Epidemiol*, 2003, 56: 572–582
- 9 Ebbert J O, Carol A J, Thomas A S, et al. The association of alcohol consumption with coronary heart disease mortality and cancer incidence varies by smoking history. *J Gen Intl Med*, 2005, 20: 14–20
- 10 Waijers P M, Ocké M C, van Rossum C T, et al. Dietary patterns and survival in older Dutch women. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83: 1170–1176
- 11 Zeng Y, Zhang Z X, Tao X, et al. Association of birth weight with health and long-term survival up to middle and old ages in China. *J Popul Ag*, 2011, 3: 143–159
- 12 Hayward M D, Gorman B K. The long arm of childhood: The influence of early-life social conditions on men's mortality. *Demography*, 2004, 41: 87–107
- 13 Lepeule J, Rondeau V, Filleul L, et al. Survival analysis to estimate association between short-term mortality and air pollution. *Environ Health Perspect*, 2006, 114: 242–247
- 14 Balfour J L, Kaplan G A. Neighborhood environment and loss of physical function in older adults: Evidence from the Alameda County Study. *Am J Epidemiol*, 2002, 156: 507–515
- 15 Nordstrom C K, Diez Roux A V, Jackson S A, et al. The association of personal and neighborhood socioeconomic indicators with subclinical cardiovascular disease in an elderly cohort: The cardiovascular health study. *Soc Sci Med*, 2004, 59: 2139–2147
- 16 Sandstrom T, Fre A J, Svartengren M, et al. The need for a focus on air pollution research in the elderly. *Eur Respir J*, 2003, 21(Suppl40): 92s–95s
- 17 Zeng Y, Gu D, Jama P, et al. Associations of environmental factors with elderly health and mortality in China. *Am J Public Health*, 2010, 100: 298–305
- 18 Walter S, Atzmon G, Demerath E W, et al. A genome-wide association study of aging. *Neurobiol Ag*, 2011, 32: 2109.e15–2109.e28
- 19 Herskind A M, McGue M, Holm N V, et al. The heritability of human longevity, a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900. *Hum Genet*, 1996, 97: 319–323
- 20 McGue M, Vaupel J W, Holm N, et al. Longevity is moderately heritable in a sample of Danish twins born 1870–1880. *J Gerontol*, 1993, 48: B237–B244
- 21 Perls T T, Wilmoth J, Levenson R, et al. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 8442–8447
- 22 Tan Q, Kruse T A, Christensen K, et al. Design and analysis in genetic studies of human ageing and longevity. *Ag Res Rev*, 2006, 5: 371–387
- 23 Gauderman J W. Sample size requirements for matched case-control studies of gene-environment interaction. *Statist Med*, 2002, 21: 35–50
- 24 Skol A D, Scott L J, Abecasis G R, et al. Optimal designs for two-stage genome-wide association studies. *Genet Epidemiol*, 2007, 31: 776–788
- 25 Newman A B, Walter S, Lunetta K L, et al. A meta-analysis of four genome-wide association studies of survival to age 90 years or older: The cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology consortium. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010, 65: 478–487
- 26 Hirschhorn J N, Lohmueller K, Byrne E, et al. A comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med*, 2002, 4: 45–61
- 27 Hernandez L M, Blazer D G. Genes, behavior, and the social environment: Moving beyond the nature/nurture debate. Washington D C: National Academia of Sciences, 2006
- 28 Minihane A M, Jofre-Monseny L, Olano-Martin E, et al. ApoE genotype, cardiovascular risk and responsiveness to dietary fat manipulation. *Proc Nutr Soc*, 2007, 66: 183–197
- 29 Tan Q, De Benedictis G, Yashin A I, et al. Measuring the genetic influence in modulating human lifespan: Gene-environment and gene-sex interactions. *Biogerontology*, 2001, 2: 141–153
- 30 Tang M X, Stern Y, Marder K, et al. The APOE-ε4 allele and the risk of Alzheimer disease among african americans, whites, and hispanics. *JAMA*, 1998, 279: 751–755

- 31 Seripa D, Franceschi M, Matera M G, et al. Sex differences in the association of apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms with healthy aging and longevity: A population-based study from Southern Italy. *J Gerontol Biol Sci*, 2006, 61A: 919–923
- 32 Wilson V L, Jones P A. DNA methylation decreases in aging but not in immortal cells. *Science*, 1983, 220: 1055–1057
- 33 Vaupel J W. Biodemography of human ageing. *Nature*, 2010, 464: 536–542
- 34 Kenyon C J. The genetics of aging. *Nature*, 2010, 464: 504–512
- 35 Reiss D. Genetics, personalized medicine, and behavioral intervention—Can this combination improve patient care? *Perspect Psychol Sci*, 2010, 5: 499–501
- 36 Li Y, Wang W, Cao H, et al. Genetic association of FOXO1A and FOXO3A with longevity trait in Han Chinese populations. *Hum Mol Genet*, 2009, 18: 4897–4904
- 37 Zeng Y, Cheng L, Chen H, et al. Effects of FOXO genotypes on longevity: A bio-demographic analysis. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*, 2010, 65A: 1285–1299
- 38 Zeng Y, Hughes C, Lewis M, et al. Interactions between life stress factors and carrying the APOE4 allele adversely impact self-reported health in old adults. *J Gerontol Ser A Biol Med Sci*, 2011, doi: 10.1093/gerona/glr106
- 39 Cai X Y, Wang X F, Li S L, et al. Association of mitochondrial DNA haplogroups with exceptional longevity in a Chinese population. *PLoS ONE*, 2009, 4: e6423
- 40 郑陈光, 杨泽, 胡才友, 等. 广西巴马地区长寿老人 *ApoE* 基因多态性分析. *广西医科大学学报*, 2005, 22: 5–8
- 41 杨泽, 郑陈光, 吕泽平, 等. 广西红水河流域长寿老人遗传特征分析. *中国老年保健医学*, 2003, 1: 30–34
- 42 杨泽, 郑陈光, 吕泽平, 等. 广西红水河流域长寿老人相关基因研究. *中国老年保健医学*, 2004, 2: 7–11
- 43 Feng J, Zhang J, Liu M, et al. Association of mtDNA haplogroup F with healthy longevity in the female Chuang population, China? *Exp Gerontol*, 2011, doi: 10.1016/j.exger.2011.09.001
- 44 张文富, 凌江红, 王爱坚, 等. *ACE* 基因多态性与巴马壮族人长寿的相关性. *广东医学*, 2009, 30: 1823–1825
- 45 黎湘娟, 张志勇, 容敏华, 等. *ApoB* 基因多态性与环境因素的交互作用与广西巴马县长寿的相关性研究. *环境与健康杂志*, 2011, 28: 202–205
- 46 黎湘娟, 张志勇, 覃健, 等. *FOXO3A* 基因多态性与广西巴马县长寿现象的相关性研究. *环境与健康杂志*, 2010, 27: 54–56
- 47 潘尚领, 刘承武, 黄龄瑾, 等. 巴马长寿地区 *HLA-A* 基因与长寿的相关性研究. *中国老年学杂志*, 2006, 26: 1456–1457
- 48 张志勇, 容敏华, 臧宁, 等. *STR* 基因多态性与巴马地区老人长寿的关系. *中国老年学杂志*, 2011, 4: 551–554
- 49 张志勇, 李春宏, 仇小强, 等. 广西长寿地区人群白细胞 DNA 总体甲基化水平研究. *中国老年学杂志*, 2009, 12: 1513–1516
- 50 刘承武, 罗晓秋, 林伟雄, 等. 广西巴马地区壮族长寿人群转化生长因子- $\beta 1$ 基因的多态性. *中国老年学杂志*, 2010, 30: 1929–1932
- 51 农清清、陈雪冬, 何敏, 等. 广西巴马长寿人群外周血白细胞端粒长度检测. *中国公共卫生*, 2010, 26: 973–974
- 52 覃健, 何敏, 张志勇, 等. 广西巴马长寿人群 *ACE* 基因多态性与环境因素的交互作用. *中国老年学杂志*, 2011, 31: 2163–2166
- 53 黎湘娟, 张志勇, 容敏华, 等. *ApoB* 基因多态性与环境因素的交互作用与广西巴马县长寿的相关性研究. *环境与健康杂志*, 2011, 28: 202–205
- 54 胡才友, 杨泽, 郑陈光, 等. 广西巴马地区长寿老人 *ApoE* 基因多态性与认知功能的关系. *中国心理卫生杂志*, 2005, 19: 383–386
- 55 刘静波, 俞顺章, 张幼辰, 等. 老年痴呆与 *ApoE* 基因多态性分布的研究. *中国公共卫生*, 1999, 15: 13–14
- 56 王磊, 叶玲, 吴多斌, 等. 老年性痴呆部分相关基因多态性的研究. *中华老年医学杂志*, 2004, 23: 460–463
- 57 Liu H, Yu W, Deng X L, et al. Variations in short tandem repeats deduced on the basis of the number of repeats and the relationship of these variations with longevity. *Age (Dordr)*, 2011, 33: 63–68
- 58 Xie L, Gong Y Y, Lian S G, et al. A microsatellite polymorphism in IGF1 gene promoter and longevity in a Han Chinese population. *BMC Res Notes*, 2010, 3: 55
- 59 Yao Y G, Kong Q P, Zhang Y P. Mitochondrial DNA 5178A polymorphism and longevity. *Hum Genet*, 2002, 111: 462–463
- 60 Coale A J, Li S. The effect of age misreporting in China on the calculation of mortality rates at very high ages. *Demography*, 1991, 28: 293–301

A review on international trends in interdisciplinary research of factors affecting healthy aging

ZENG Yi^{1,2}

¹ Center for Healthy Aging and Development, National School of Development, Peking University, Beijing 100871, China;

² Center for Study of Aging and Human Development and Geriatric Division of Medical School, Duke University, Durham, NC 27708, USA

This review first summarizes the background of the rapid population aging. The second part of this article reviews the international dynamic progress and trends of interdisciplinary research on healthy aging: (1) The developed countries continuously strengthen interdisciplinary research on healthy aging; the theoretical and empirical bases for the strategies of international studies on determinants of healthy longevity; (2) Research on social, behavioral and environmental factors affecting healthy aging; (3) Genetic factors related to healthy aging; (4) Effects of interactions among social, behavioral, environmental, and genetic factors on healthy aging. The third part briefly summarizes and discusses some international cases of interdisciplinary studies on healthy aging. In the fourth part, the progress of longitudinal surveys on determinants of healthy aging and the healthy longevity related candidate genes studies, as well as the currently weak status of the interdisciplinary research in this field in China were briefly reviewed and discussed. Finally, the article discusses the importance and perspectives of research crossover natural and social sciences on healthy aging in China. The review concludes that it is necessary and imperative that China strengthens interdisciplinary research on healthy aging, and Chinese scholars may make useful contributions for human beings to face the serious challenges of population aging worldwide.

Population aging, healthy aging, healthy longevity, interdisciplinary research, international trends

doi: 10.1360/972011-1891