



食物宏量营养素组成调控哺乳动物寿命的研究进展

王斯凡, 魏芬芬, 吴紫云*

上海交通大学农业与生物学院, 上海 200240

* 联系人, E-mail: wuziyun@sjtu.edu.cn

2022-07-03 收稿, 2022-09-17 修回, 2022-09-20 接受, 2022-09-22 网络版发表

国家自然科学基金(82171550)和上海市浦江人才计划(20PJ1405400)资助

摘要 随着人们生活质量的提高和社会老龄化的加剧, 如何通过改善饮食结构来让人们活得健康长寿, 逐渐成为大众密切关注的话题, 这是生命科学研究领域最具挑战性的重大科学问题, 同时也是当前科学研究的热点前沿. 人类有史以来一直积极于探索长寿之法, 基于对不同物种衰老相关现象的观察和认识, 也逐步形成了多个衰老相关理论, 如程序性控制理论、氧化应激基理论、基因组不稳定等, 都有力地推动了衰老研究的进展. 但现代衰老生物学研究的快速发展主要得益于饮食限制延长大鼠寿命的重大发现, 目前饮食限制作为长寿研究中的黄金法则, 被证明可以延长众多生物的寿命, 包括灵长类恒河猴的寿命, 并能改善人类衰老相关生理生化指标. 在研究饮食限制延长不同物种的寿命及其相关分子机制的过程中, 人们逐渐发现, 食物营养的组成对生物寿命影响起到至关重要的作用. 哺乳动物实验模型在这一研究过程中发挥了关键作用, 尤其是大鼠和小鼠. 本文总结了自1935年以来, 以小鼠或大鼠作为实验模型, 通过调整食物中三大宏量营养素碳水化合物、蛋白质(氨基酸)和脂肪的比例影响动物寿命的相关研究, 并分析了其潜在的机制, 以期今后健康长寿相关研究提供理论参考.

关键词 碳水化合物, 蛋白质, 脂肪, 寿命, 长寿, 哺乳动物

20世纪30年代, 人们发现热量限制(calorie restriction, CR)能够延长实验室大鼠寿命. 此后, 研究发现, 饮食限制(dietary restriction, DR)可以延长众多真核生物的寿命, 包括灵长类动物猴子, 相关研究已有多篇综述文章总结^[1-3]. DR是指减少总的食物或某一/些营养素的摄入量, 但不会导致机体营养不良, 已成为长寿研究的黄金标准, 而CR属于DR的一种形式^[4,5]. 尽管最近的研究发现, DR对延缓人的衰老相关标志也起着积极的作用, 但长期的DR可能存在潜在的未知风险, 而且影响人们生活质量而难以实现^[6-8]. 越来越多的研究表明, 通过调整食物中营养物质, 主要是三大宏量营养素的组成, 可以在不减少饮食物量或者热量摄入的前提下, 延长实验室模式动物的寿命, 改善它们衰老相关的指标.

目前该研究方向已发展成为衰老研究领域比较重要的分支^[5].

现代衰老生物学研究始于1935年康奈尔大学动物营养实验室McCay等人^[9]首次发现DR可以显著延长大鼠寿命^[10]. DR的定义从提出到现在, 小鼠和大鼠作为寿命研究最常用的模式动物已有近90年历史^[11]. 在这期间, 动物饲料的组成、喂养方法、实验动物品系、寿命分析方法等都发生了很多变化, 人们还发现, 除了总食物/热量摄入量, 食物的营养组成也显著影响动物的寿命^[4,5]. 本文总结了自1935年以来, 以哺乳动物小鼠和大鼠为实验模型, 通过调整饲料中三大宏量营养素碳水化合物、蛋白质(氨基酸)、脂肪的组成改变动物寿命的相关研究, 汇总这些实验数据, 有利于我们更

引用格式: 王斯凡, 魏芬芬, 吴紫云. 食物宏量营养素组成调控哺乳动物寿命的研究进展. 科学通报, 2023, 68: 356–367

Wang S F, Wei F F, Wu Z Y. Effects of food macronutrient composition on lifespan in mammals (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 356–367, doi: 10.1360/TB-2022-0731

加清晰地理解这些营养素如何影响哺乳动物寿命,并且有助于我们将这些结果应用于人的长寿研究以及更加科学地展开衰老相关研究工作。

1 碳水化合物

哺乳动物饲料中的碳水化合物包括葡萄糖、果糖、蔗糖、糊精和淀粉等,在饮食中通常占比50%以上,是生物体最主要的供能物质,因此一直被认为是CR介导长寿的关键。碳水化合物的研究主要集中在早期的DR研究,研究人员往往通过食物中的碳水化合物来控制动物的生长、饮食和能量摄入。早在1935年,McCay等人^[9]通过保证蛋白质、矿物质和维生素充足的条件下,精准控制每只大鼠的热量摄入(主要是蔗糖和淀粉)来限制其生长和体重增加,发现限制生长的大鼠在1000 d后正常饮食仍能恢复生长,达到对照组大鼠的体重。此外,他们还发现,当随意饮食动物全部死亡时,限制进食组仍有较多动物还活着,表明热量限制可以延长其寿命^[9,12]。由于他们的实验中每只大鼠的热量摄入不相同,雌性大鼠为了获得与雄性一样的生长速度,其摄入的热量更多,而且CR的长寿效果并不明显,总之,其实验无法准确定量热量摄入与寿命的关系^[9,11]。为了进一步确定热量对大鼠寿命的影响,研究人员通过仅改变蔗糖含量设置了3组饲料,分别是仅能维持大鼠缓慢生长的低蔗糖(48%)、中蔗糖(64%)和高蔗糖组(72%)。结果显示,高蔗糖组大鼠早期的死亡率高于中蔗糖组,但与中蔗糖组最终存活大鼠数目相当,而终生摄入低蔗糖可大大降低早期和晚期死亡率,寿命最长^[13]。这表明,只有较多地降低蔗糖摄入才能显著延长大鼠寿命,较少地限制蔗糖摄入对寿命影响有限。为了研究DR(减少总的食物摄入量)、酪蛋白限制和蔗糖限制对寿命的影响关系,Ross^[14]发现,DR条件下,蔗糖比酪蛋白对寿命影响大,无论高(3 g/d)或低(0.8 g/d)酪蛋白摄入组,降低蔗糖摄入都能继续延长寿命,而酪蛋白限制对寿命影响不大;但随意饮食条件下,限制饲料中酪蛋白含量对长寿的效果高于蔗糖限制,吃低酪蛋白(8%)和高蔗糖(83%)饲料的大鼠寿命最长,等热量饲料高酪蛋白(30%)和高蔗糖(61%)的动物寿命最短,这也进一步揭示了蔗糖对寿命的影响取决于其他营养因素,如总饮食量和酪蛋白量。研究人员以酪蛋白(21%)糊精(43%)为对照饲料,40% DR可极大延长大鼠寿命,但当减少40%酪蛋白摄入而总热量摄入不变时,仅较少地延长寿命(表1),表明DR延长寿命的关键是与

碳水化合物相关的热量限制,而不是蛋白限制^[15,16]。以上研究表明,较低地减少饲料中蛋白或者碳水化合物的含量,相比于整体食物的限制,对大鼠寿命影响有限。

为了研究不同浓度蔗糖摄入对寿命的影响,将不同浓度蔗糖(0.062~1.0 mol/L)加入饮用水中,在提供正常饲料外,大鼠每周4 d饮用不同浓度糖水,3 d饮用纯水,结果发现,摄入不同蔗糖对动物寿命影响无差异,这可能是因为糖水摄入同时影响了食物的摄入^[17]。为了研究摄入蔗糖和淀粉对寿命的影响,研究者设计了等热量但分别只含蔗糖和玉米淀粉的两种饲料,结果发现,随意饮食蔗糖饲料(平均寿命659 d)比淀粉饲料(720 d)的大鼠寿命短,60%热量摄入导致蔗糖组动物寿命显著延长(890 d),而淀粉组(726 d)变化不大^[18]。该研究表明,在等热量摄入时,碳水化合物种类对大鼠寿命产生不同影响。此外,通过用葡萄糖完全取代饲料中的淀粉,可提高线粒体功能紊乱模型小鼠的消化率,增加能量摄入,并通过改善糖酵解和三羧酸循环来增强葡萄糖代谢,挽救因线粒体功能缺陷造成的能量代谢失衡,最终将该早衰模型小鼠的寿命延长了20.5%^[19]。

总之,上述研究表明(表1),碳水化合物对寿命的影响首先取决于其摄入量和种类,如蔗糖、果糖和不同淀粉对寿命的影响差异较大。其次也取决于受试动物的遗传背景和身体状况,对野生型和未患先天性疾病的大、小鼠来说,减少碳水化合物的摄入有利于寿命延长;而对患有先天性疾病,如易得肿瘤、代谢异常及早衰的大、小鼠来说,增加碳水化合物可能为机体提供更多的能量以降低死亡率。

2 蛋白质和氨基酸

DR延长寿命主要是因为热量限制还是蛋白质限制一直没有明确结论,在昆虫、哺乳动物中可能会出现相反的结论^[20]。将蛋白质作为整体进行限制或限制某一/些氨基酸是DR的一种有效手段。高蛋白质摄入与寿命缩短、2型糖尿病和心血管疾病等密切相关^[21],因此从整体饮食的角度来说,大量摄入蛋白质是不利于长寿的。研究人员发现,饲料蛋白质从20%降低到5%时,对野生型小鼠的体重控制、肥胖、葡萄糖稳态、身体机能和代谢产生有益影响,减少虚弱并且延长小鼠寿命。另外,从中年小鼠开始蛋白质限制饮食,还能够改善高脂饮食(high fat diet, HFD)所致的肥胖^[22]。研究发现,在高脂饮食背景下,提高饲料中蛋白质含量能

表 1 改变饲料中碳水化合物对哺乳动物寿命的影响

Table 1 Effects of changing dietary carbohydrate on mammalian lifespan

动物模型	实验年龄	饲料变化	寿命变化	参考文献
大鼠white rat (正常)	断奶	饲料组成: 淀粉22%、纤维素2%、猪油10%、蔗糖10%、混合盐6%、干酵母5%、鱼肝油5%、酪蛋白40%; 实验组限制进食量	实验组大鼠寿命显著长于随意进食组大鼠寿命, 雄性大鼠的平均寿命显著延长, 而雌性大鼠平均寿命基本不变	[9]
大鼠white rat (正常)	断奶	热量限制组: 淀粉22%、纤维素2%、猪油10%、蔗糖10%、混合盐6%、棉籽油5%、酵母5%、酪蛋白40%; 对照组再额外添加: 蔗糖:熟淀粉:猪油=38:57:5	热量限制组寿命长于对照组, 且有些大鼠寿命超过1000 d	[12]
大鼠Sprague-Dawley(正常)	出生	低蔗糖组蔗糖含量为48%, 中蔗糖组为64%, 高蔗糖组为72%	低蔗糖组的大鼠前期死亡率最低, 晚期存活率最高, 且寿命最长; 高蔗糖组早期死亡率高于中蔗糖组	[13]
大鼠Charles River SD(正常)	21 d	限制进食组: A组高酪蛋白高蔗糖、B组高酪蛋白低蔗糖、C组低酪蛋白高蔗糖、D组低酪蛋白低蔗糖; 随意进食组: A、B、C、D组以及商业饲料不限量	随意进食: C组寿命最长; 限制进食: B组寿命更长; 所有8组比较: 限制进食的B组寿命最长	[14]
大鼠Fisher 344 (正常, 雄性)	6周	对照组: 酪蛋白(21%)糊精(43%); 限制组: 对照组进食量的60%; 低酪蛋白组: 减少40%酪蛋白但保持热量不变	限制组平均寿命延长377 d, 低酪蛋白组平均寿命延长120 d, 早期吃低酪蛋白饲料, 6个月后吃对照饲料并限制进食量平均寿命延长328 d	[15]
大鼠Fisher 344 (正常, 雄性)	4周	A: 对照饲料; B: 减少糊精4.1 g; C: 减少酪蛋白8.4 g, 增加糊精8.46 g	6周开始由随意吃A转为B并限制进食量为60%, 与随意吃A相比, 平均寿命延长356 d, 最大寿命延长355 d; 6周开始随意吃C, 与随意吃A相比, 平均寿命延长109 d, 最大寿命延长28 d	[16]
大鼠Fisher 344 (正常)	断奶	6组大鼠在吃正常饲料的同时分别给予1、0.5、0.25、0.125、0.0625 mol/L蔗糖水, 对照组给予水	6组大鼠的寿命无显著差异	[17]
大鼠Fisher 344 (正常, 雄性)	21 d	吃基本饲料(玉米淀粉66.7%、氢化油6.4%、酪蛋白17.5%)16周后分为4组: 蔗糖随意吃、蔗糖限制、玉米淀粉随意吃、玉米淀粉限制, 限制组的热量摄入为相应随意吃组的60%	蔗糖限制组比随意吃的大鼠平均寿命、最大寿命更长; 玉米淀粉限制组大鼠早期存活率比随意吃的大鼠低, 但晚期存活率高	[18]
早衰突变体(G3 mTerc ^{-/-}) (早衰型)	12~15月	饲料基本组成: 碳水61%(淀粉46.8%、糊精>10%)、蛋白质9%、脂肪30%; 高葡萄糖饲料: 葡萄糖完全取代淀粉, 占50%以上	G3 mTerc ^{-/-} (体重过早减轻时补充葡萄糖): 寿命延长20.5%; G3 mTerc ^{-/-} (体重未减轻时补充葡萄糖): 寿命显著延长	[19]

够降低小鼠体重增加和脂肪组织扩张, 且小鼠存活率与正常饮食小鼠无显著性差异, 但是该研究中蛋白增加34%的同时碳水也减少了34%^[23]. 蛋白质与碳水化合物的比例也是影响寿命的关键因素.

一项研究发现, 从生命晚期开始增加饮食中的缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸和酪氨酸以及粗纤维的含量, 即给予小鼠低血糖生成指数(glycemic index, GI)饮食, 可以延长小鼠平均寿命, 改善糖耐量水平^[24]. 此外, 调整饲料中人的必需氨基酸(essential amino acids, EAA)与人的非必需氨基酸(non-essential amino acids, NEAA)比例发现, 饲料中含100% EAA会延长小鼠寿命; 饲料中含30% EAA和0% EAA(100% NEAA)时, 小鼠存活时间小于2个月, 游离氨基酸(模拟酪蛋白的氨基酸组成)比酪蛋白喂养的小鼠寿命长, 但低于由植物蛋白和鱼蛋白组成的标准饲料^[25]. 支链氨基酸(branched-chain

amino acids, BCAA)是3种EAA, 即亮氨酸、缬氨酸和异亮氨酸, 它们通过间接的方式影响其他EAA的比例, 特别是色氨酸和苏氨酸, 因此长期大量摄入BCAA不利于机体健康和自然衰老. 研究发现, 当AIN-93G标准小鼠饲料中BCAA含量增加一倍后, 小鼠平均寿命减少大约10%. 研究人员推测, 其主要原因可能是过量BCAA使色氨酸和苏氨酸摄入不足^[26], 而且通过补充这两种EAA可使小鼠摄食量恢复到正常水平, 防止因高BCAA饮食导致的肥胖, 延缓小鼠自然的衰老. 另一项对两种早衰模型小鼠的研究发现, BCAA限制能够显著延长这两种早衰小鼠寿命. 即便在中年开始进行BCAA限制, 也能够改善小鼠代谢健康, BCAA限制在肌肉转录组学结果中表现出显著的性别差异, 能够降低雄性小鼠mTORC1信号通路^[27].

虽然高比例EAAs在饮食中发挥重要作用, 但甲硫

氨酸(methionine, Met)却会影响机体的代谢和寿命。Met是合成肽链的第一个氨基酸,没有Met,蛋白质就无法从头合成。各种研究表明,甲硫氨酸限制(methionine restriction, MR)可以延长啮齿动物的寿命。给大鼠喂食大量Met时,会加速血管衰老,缩短其寿命^[28]。改变小鼠标准饲料AIN-93中Met的含量(0.86%),当其减少为0.43%和0.13%时,野生型和Ames dwarf小鼠的平均寿命、最大寿命都会显著延长^[29]。主要原因可能是Met的减少促使体内代谢改变,导致营养物质优先用于生存而不是生长发育,从而延长寿命。对于早衰模型小鼠,当饲料中Met的含量降低到0.12%时,平均寿命、最大寿命都延长至少20%^[30]。早衰小鼠的健康状况也得到改善,MR恢复了炎症和DNA损伤相关基因的表达,改善体内脂质谱、胆汁酸水平以及认知功能^[30]。此外,研究发现,在40% DR条件下补充EAA和NEAA,前者使小鼠寿命缩短,相当于自由进食组,而后的寿命则与40% DR相当;除了Met补充其他EAAs时,小鼠寿命与40% DR相当。这充分说明了Met在调控小鼠寿命中的关键作用,MR增加了肾脏中硫化氢的产生,同时减少了氧化应激,对肾脏产生了保护作用^[31]。甘氨酸在Met代谢中起着重要的作用,它是甘氨酸甲基转移酶(GNMT)的唯一甲基受体,GNMT是哺乳动物中唯一可以清除Met的代谢途径中的关键酶。补充甘氨酸可阻断Met毒性,Miller等人^[32]发现,补充甘氨酸可延长雌性和雄性小鼠寿命,虽然寿命仅延长了4%~6%,但差异是显著的。除Met外,限制饮食中色氨酸也通过延缓发育来延长寿命。色氨酸限制能够延长小鼠的最大寿命,提高幼龄小鼠的存活率,降低小鼠体重以及各器官重量(肝脏、肾脏、心脏、脾脏),减少体内肿瘤的数量,显著降低脑中5-羟色胺的水平,并进一步减轻对神经递质和激素系统的影响,改善小鼠的健康^[33]。

EAA对寿命的影响之大,并不意味着NEAA不值得我们关注。一项研究表明,在饮水中增加精氨酸而不改变正常饮食,可使因压力敏感而认知下降的小鼠平均存活率延长6.1个月,是对照组的1.58倍^[34]。分析发现,精氨酸可显著降低大脑损伤相关基因的表达,维持大脑中线粒体的正常功能,减轻压力和延缓衰老。

总之,蛋白质或氨基酸在延长哺乳动物寿命的过程中发挥了不可忽视的作用(表2)。蛋白质/氨基酸对寿命影响可能高于碳水化合物和脂肪,主要原因可能在于生命早期的生长发育更加依赖蛋白质的摄入,而机体成熟后对蛋白的需求减少,此时过多摄入蛋白会刺

激生长和分化,进而可能加速衰老。减少蛋白质的摄入通常会降低哺乳动物的体重,增强身体活动力,改善衰老相关指标,延长寿命。事实上,更多研究聚焦于氨基酸,EAA与NEAA的比例、必需氨基酸甲硫氨酸、甘氨酸、色氨酸、BCAA以及非必需氨基酸精氨酸,都以相似和不同的机制改变了哺乳动物的代谢和衰老,最终对寿命产生了影响。

3 脂肪

相比蛋白质和碳水化合物,相同质量的脂肪可以提供最多能量。由于脂肪与体重和脂肪组织密切相关,大量摄入不仅容易引起肥胖,增加心脏及心血管疾病的风险,还会增加其他衰老相关表型,造成寿命缩短。当饮食中脂肪由6%增加到36%时(碳水化合物减少35%),小鼠肺部炎症增加、线粒体功能下降、活性氧种类增加;若减少饮食中的脂肪,则会有效逆转这些不良影响^[35]。HFD使雄性Wistar白化大鼠寿命显著缩短,雌性适度缩短,这可能是因为HFD的食物利用率更高,因此生长更快,寿命也相应缩短^[36]。因携带淋巴增生基因而患先天免疫病的小鼠通常寿命为5~7个月,死亡时皆患有血管炎,通过去除胆固醇降低饮食中脂肪含量可使该小鼠的寿命延长至少15周,而摄入含有胆固醇的HFD小鼠寿命不超过20周且死亡时均患有动脉粥样硬化^[37]。研究发现,2年HFD小鼠存活率仅稍高于普通饲料组存活率的一半,虽然该研究未探究寿命缩短的具体机制,但推测过量的饱和脂肪酸使机体产生大量氧自由基,肥胖和高血糖症成为这些小鼠提前死亡的主要原因^[38]。

事实上,HFD致寿命缩短与许多因素有关。首先,早期的一项人类食谱研究发现,额外添加黄油,使雄性大鼠寿命缩短,解剖结果表明,这可能与急性肾小球肾炎有关^[39]。但额外添加葵花籽油不会缩短大鼠的寿命,因此脂肪种类是HFD影响寿命的一个重要因素。其次,BXD家族(C57BL/6J和DBA/2J的杂交后代)73个品系小鼠的HFD研究显示,虽然大部分品系小鼠寿命被缩短,但一些品系却变化不大,甚至显著增加^[40]。由此可知,HFD调控寿命同时也受遗传因素的影响,而且另一项研究证实了类似结论。C57雄性小鼠和DBA雄性小鼠从出生起给予HFD,C57雄性小鼠平均寿命缩短了144 d,50%死亡率提前了123 d,而DBA雄性小鼠的平均寿命只缩短了61 d,50%死亡率只提前了57 d,说明HFD对C57小鼠的寿命影响比DBA寿命更为显著。同

表 2 改变饲料中蛋白质/氨基酸对哺乳动物寿命的影响

Table 2 Effects of changing dietary protein/amino acid on mammalian lifespan

动物模型	实验年龄	饲料变化	寿命变化	参考文献
小鼠C57BL/6(正常, 雄性)	3月	饲料热量相等, 调整蛋白质和碳水的比例, 降低15%酪蛋白比例, 脂肪比例不变	延长野生型小鼠寿命	[22]
小鼠C57BL/6JBomTac (正常)	3周	在以玉米油为脂肪来源的高脂饲料的基础上, 提高酪蛋白比例为43%或提高蔗糖比例均为43%	高蔗糖饮食组小鼠存活率显著降低, 高蛋白质饮食组存活率无影响	[23]
小鼠Balb/c(正常, 雌性)	12周	在对照饮食基础上, 将粗纤维、Val、Ile、Tyr含量分别增加为6.4%、1.4%、1.4%、0.7%, 降低单不饱和脂肪酸、饱和脂肪酸比例为1.47%、0.45%	平均寿命延长11.7周(12%)	[24]
小鼠Balb/C(正常, 雄性)	7周	在蛋白质/氨基酸供能比例相同的条件下, 将EAA/NEAA比例分别设置为100/0、30/70、0/100	100% EAA小鼠最大寿命为25个月, 100% NEAA平均寿命仅为44.56 d	[25]
小鼠C57BL/6J(正常)	12周	将AIN-93G基础饲料中BCAA含量分别调整为之前的2、1/2、1/4倍	2倍浓度BCAA组小鼠平均寿命缩短10%	[26]
小鼠C57BL/6J(正常)	15月	在对照饲料蛋白质占比21%的基础上, 将BCAA含量减少2/3, 二者饲料蛋白质、脂肪、碳水供给能比均一样	在BCAA限制情况下, 雌性Lmna ^{-/-} 小鼠平均寿命延长86%; 雌性和雄性Lmna ^{G609G/G609G} 小鼠平均寿命分别延长59%和38%	[27]
小鼠Ames dwarf/BALB/c与C57BL/6J、C3H/J后代(正常)	8周	在AIN-93饮食基础上, Met含量分别设置为1.3%、0.16%、0.43%	野生型和Ames dwarf小鼠随Met减少寿命延长, 其中Met 0.16%寿命最长	[29]
小鼠C57BL/6N(正常)	7周	在对照组饲料的基础上, 将Met含量从0.86%降至0.12%	Lmna ^{G609G/G609G} : 0.12% Met组死亡率降低了20%, 平均寿命和最大寿命延长了20%; Zmpste24 ^{-/-} : 0.12% Met组平均寿命延长21%, 最大寿命延长28%	[30]
小鼠C57BL/6(正常)	8周	在以酪蛋白为蛋白质来源的基础上, 额外添加3.87% EAA和4.88% NEAA, 不含Met的3.65% EAA	DR: 显著延长; DR+EAA: 寿命缩短; DR+NEAAs: 显著延长; DR+无Met的EAA: 显著延长	[31]
小鼠(BALB/cByJ×C57BL/6J) F1与(C3H/HeJ×DBA/2J) F1后代(正常)	9月	以Purina 5LG6饲料为基础饮食, 实验组小鼠按体重8%剂量给予Gly补充	延长雌、雄性小鼠寿命, 晚年雄性小鼠有显著影响	[32]
小鼠Swiss albino (正常, 雄性)	4周	对照组饲料Try含量为0.47%, Try限制组为0.08%	Try限制提高小鼠存活率, 并延长其最大寿命	[33]
小鼠SAMP10/TaSlc (正常, 雄性)	4周	所有小鼠均给予基础饲料, 实验组小鼠在饮水中补充Arg, 剂量为3 mg/(kg d)	Arg补充能够显著提高SAMP10/TaSlc小鼠的平均存活率	[34]

时, 喂食HFD雌性小鼠的寿命没有受到影响, 表明性别也是HFD影响寿命的因素^[41]。此外, 做了卵巢切除术的小鼠, 降低饲料中脂肪的比例可显著延长其寿命, 该结果以另一种方式表明激素可能对HFD调控寿命产生影响, 尽管该研究发现高脂和低脂饮食的正常小鼠之间寿命几乎没有差异^[42]。最后, 当饲料中脂肪含量从14%增加到60%时, 小鼠寿命缩短34%, 如果高脂与低脂饲料循环喂养小鼠, 可减少衰老相关疾病的发生, 改善HFD导致的寿命缩短, 甚至几乎不影响寿命^[43], 该结果也表明, 脂肪的摄入方式是影响HFD调控寿命的另一个重要因素。

对一些先天性疾病的小鼠模型来说, 减少脂肪的

摄入, 可能不会延长寿命, 甚至对机体造成损伤, 提高死亡率。一种具有先天性运动缺陷的小鼠TDP-43^{A315T}, 含水量高的果冻型HFD可以显著降低其死亡率并延长平均寿命约45 d, 改善小鼠的运动神经元疾病表型^[44]。一种Hutchinson-Gilford早衰症综合征(Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS)模型的小鼠寿命一般为11周左右, 在生命末期更换为HFD, 可以延长小鼠平均寿命75%, 最大寿命为32周; 当增加饲料中胆固醇时, 小鼠寿命也有少量延长, 其原因可能是小鼠摄入了更高能量, 延迟了饥饿和疾病导致的死亡, 同时胆固醇也改善了萎缩的脂肪组织^[45]。基因Sirt6敲除的小鼠(代谢失衡), 葡萄糖摄取过量、糖酵解作用超出正常范围, 胰

岛素/胰岛素样生长因子-1(IGF-1)信号通路激活,从而过早衰老,平均寿命仅为4周左右。将标准饲料AIN-93G中脂肪含量从17%增加到65%,可有效缓解早衰带来的不良影响,显著延长寿命,其中雄性小鼠最大寿命延长到26周,增加了5.5倍,雌性小鼠最大寿命达到37周,增加了8倍^[46]。

总之,虽然HFD与多种疾病的发生和发展密切相关,但不能通过单纯地减少脂肪、胆固醇等物质的摄入,作为利于健康和长寿的方式。正如上文所述,HFD调控寿命受多种因素影响,包括脂肪种类、遗传背景、所处环境、性别、身体健康状况等(表3)。在健康

的机体中,适量摄入脂肪促进营养吸收和食物的利用率,有助于维持体重和脂肪组织的稳态。最后,对患有特定先天性疾病的人群来说,补充摄入脂肪可能是挽救生命和维持代谢稳态的关键。

4 营养物质配比

最近的研究发现,蛋白质与碳水化合物的比例(P:C)对长寿起重要作用,其通过调节肝脏和脂肪组织中的基因表达,影响机体中的代谢通路和炎症反应。长寿和最优生殖能力的最佳P:C是相反的,膳食中的低P:C可以延长寿命,在雌性小鼠中,当P:C=1:11时,寿命

表 3 改变脂类物质对哺乳动物寿命的影响

Table 3 Effects of changing dietary fat on mammalian lifespan

动物模型	实验年龄	饲料变化	寿命变化	参考文献
小鼠CBA/Ca×C57BL6J(正常)	8~12 周/ 12月	在对照饲料的基础上,增加了15.88%的牛油、14%的玉米油,形成高脂饲料	无论是年轻小鼠还是老年小鼠,高脂饮食都会导致小鼠体重过快增长、肺炎炎症增加、线粒体功能下降,而降低脂肪摄入后,可以逆转这些不良影响	[35]
大鼠Wistar(正常)	22 d	在标准饮食中加入20%玉米油形成高脂饮食	高脂饮食小鼠与对照组相比,雄性平均寿命显著缩短,雌性稍微缩短,无显著性差异	[36]
小鼠MRL/L, MRL/n(正常, 雄性)	5~6月	饮食中脂肪比例由5%提高到20%,高脂来源为玉米油再额外添加1%胆固醇	高脂组(13只)开始实验11周后,仅3只存活,最大寿命不超过开始实验的20周;低脂组(12只)实验35周,存活8只,实验54周存活5只。	[37]
小鼠C57BL/6(正常, 雄性)	21 d	高脂饮食中脂肪供能占比为60%(45%来自猪油, 15%来自大豆油),对照饮食脂肪占比为15%来自大豆油	高脂饮食小鼠存活率为40%,对照饮食存活率为75%	[38]
大鼠Wistar(正常, 雄性)	23 d	在对照饲料基础上,分别添加不同来源脂肪形成不同高脂饲料:添加9%黄油形成黄油高脂组,添加9.6%葵花籽油形成葵花籽油高脂组	黄油高脂饲料使平均寿命缩短48 d, 葵花籽油高脂饲料使平均寿命增加4 d	[39]
小鼠C57BL/6J×DBA/2J F1: D2B6F1, BXD(正常)	120 d	对照饮食脂肪、蛋白质、碳水供能比分别为17%、25%、58%;高脂饮食中脂肪、蛋白质、碳水供能比分别为60.3%、18.4%、21.3%	DBA/2J: 几乎无变化; C57BL/6J: 平均缩短76 d; BXD: 大部分品系的平均寿命缩短,但BXD8增加208 d, BXD172增加146 d	[40]
小鼠C57, DBA(正常)	出生	在对照饮食基础上,额外添加24%猪油,脂肪占比变为29%,形成高脂饮食	雄性C57和DBA小鼠平均寿命均缩短144 d,死亡率达50%的时间提前123 d	[41]
大鼠Sprague Dawley(正常, 雌性)	3周	对照饮食脂肪、蛋白质、碳水供能比分别为18.2%、25.5%、61.6%;高脂饮食中脂肪、蛋白质、碳水供能比分别为62.2%、18.2%、19.6%	切除卵巢的大鼠食用高脂饲料使寿命缩短,正常大鼠食用低脂或高脂饲料的寿命差异不显著	[42]
小鼠C57BL/6J(正常, 雄性)	4周	将饲料中脂肪含量由14%增加到60%	平均寿命显著降低,约34%(284 d)	[43]
小鼠TDP-43 ^{A315T} (运动缺陷疾病模型)	30~35 d	将饲料中脂肪含量由18%增加到37.8%,或减少到1.5%,并通过增加饲料水分制成果冻形态	高脂组平均寿命延长45 d,低脂组缩短31 d	[44]
小鼠Lmna ^{G609G/G609G} (早衰型)	出生	高脂饲料: 脂肪含量由13.1%增加到60%;高胆固醇饲料: 添加胆固醇使脂肪含量增加到42%	高脂饲料: 小鼠平均寿命延长了193 d(75%),最大寿命延长229 d(1倍);高胆固醇饲料: 小鼠平均寿命延长69 d	[45]
小鼠SIRT6 ^{tm1.1Cxd} (129Sv)(早衰型)	3周	AIN-93G饲料中脂肪从17%增加到65%	雄性: 最大寿命26周,增加5.5倍;雌性: 最大寿命37周,增加8倍	[46]

最长,在雄性小鼠中这个比例则为1:13,而雌性最佳生殖能力则需要高P:C(3:1)^[47]。关于饮食中P:C对寿命的影响,有一部分研究结论与现在公认的观点相反。在最初探讨蔗糖与酪蛋白比例的实验中,研究人员发现,在前700 d中,高酪蛋白低蔗糖饮食组的大鼠死亡率最低,但在之后的700 d中,低酪蛋白低蔗糖饮食的大鼠死亡率最低,即随着年龄的增加,需要摄入蛋白质的量应减少,因而低酪蛋白高蔗糖组的平均寿命最长^[14]。对小鼠来说,高蛋白和高脂肪与寿命缩短相关,这主要是会引起中年之前的高死亡率^[48]。小鼠饮食早期喜好/选择的饲料(P:C:F=22:47:31),早期死亡率低,但晚期死亡率最高。当脂肪含量固定时(31%),85周前,P:C=1:2时,死亡率最低;85周后,P:C=1.25:1时,死亡率最低^[48]。显然,这一结论与先前的大鼠研究不一致,其主要原因可能是饲料中的脂肪含量不一样。

P:C影响寿命的机制在于低P:C可以抑制肝脏中mTOR通路的活性,同时降低体内BCAA循环,有利于降低糖尿病、心血管病和肥胖的风险,达到延缓衰老的目的^[49,50]。研究发现,从6周开始进行低P:C饮食,增加大鼠平均寿命109 d,增加最大寿命28 d,而在中年和中晚期开始进行低P:C饮食,都不如在早期开始低P:C饮食大鼠的寿命长^[16]。虽然尽早开始低P:C饮食更有利于长寿,但应在成年之后,否则会影响早期的生长和发育。此外,当随意饮食时,低酪蛋白高蔗糖的大鼠平均寿命最长,饮食量和体重也最低;而限制进食时,低酪蛋白高蔗糖组大鼠的寿命最短^[14],即食物中P:C值与饮食量都会影响寿命。

虽然低P:C有利于长寿,但该膳食模式往往会增加总食物量、热量及脂肪的摄入,因为哺乳动物的食欲主要受摄入的蛋白量控制^[51]。如果以蔗糖为主要碳水化合物来源,则这种高糖高脂饮食容易造成肥胖及相关疾病,如高血糖、高胆固醇血症^[51]。此外,相比于仅增加膳食中的蔗糖,同时增加脂肪摄入更不利于健康和长寿。大量研究表明,高糖高脂饮食会增加氧化应激和内毒素血症,扩大脂肪组织,从而缩短寿命^[52]。研究发现,野生型和骨骼肌线粒体解耦联增加的转基因小鼠(代谢增高)在3种宏量营养素比例不同的饮食中寿命差异显著,其中高碳水低脂肪的饮食促进两类小鼠长寿;而高脂肪条件下,减少食物中的碳水化合物更有利于长寿。其原因可能在于,宏量营养素比例对肥胖的发生与葡萄糖代谢的稳态有着深刻的影响,当能量来源处于不平衡的状态时,胰岛素抵抗增加,最终可能致使

寿命缩短^[53]。相反,一项以白化大鼠为模型的研究发现,高蛋白低蔗糖饮食的WKY品系大鼠寿命最长,高蔗糖低脂肪饮食寿命最短,但两者差异仅16 d。而另一品系的白化大鼠WAM则无论进行哪种饮食(除上述两种外还包括低蔗糖高脂肪、高蔗糖高脂肪和对照饲料),寿命几乎没有变化^[54]。

在最近十几年的饮食研究中,一种营养物质配比特别的饮食方式出现—生酮饮食(ketogenic diet, KD),它通过降低食物中碳水化合物和蛋白质的量,增加大量脂肪,延长了小鼠的平均寿命。KD同时有益于寿命和健康寿命的机制可能是它促进了一些关键蛋白质的乙酰化,同时抑制了mTORC1信号的传导^[55]。对于患有先天性癫痫的小鼠来说,从产后30天开始KD可延长其寿命20天左右,且尽早开始KD延长寿命的效果更佳^[56]。另一项先天性癫痫小鼠为模型的研究也得出了相同的结论^[57]。此外,自发性乳腺癌小鼠给予KD,可降低其血糖和血清胰岛素水平,抑制乳腺肿瘤和肺部转移瘤的生长,平均存活率增加了20%^[58]。然而,另一个研究表明,正常小鼠KD虽可以降低早中期的死亡率,但不会对寿命产生积极影响^[59]。

综上(表4),低P:C饮食延长寿命仍是目前的主流结论,尽管早期和近年的一些研究发现高P:C饮食可能也有利于长寿。P:C影响寿命与饮食量有关,而在成年后尽早进行低P:C饮食,可使寿命的增加最大化。低P:C饮食可能使食物和脂肪的摄入增加,由此可能演化为高糖高脂饮食,对身体造成危害。近些年兴起的KD饮食方式逐渐进入大众的视野,它的出现颠覆了此前人们对于大量脂肪不利于健康的认知。目前对于KD是否能够延长寿命并未得出一致的结论,只是发现这种饮食方式更有利于一些特定疾病群体。因此,未来KD相关研究可能要更多地探索对正常机体代谢及寿命的影响。

5 总结和展望

DR对哺乳动物寿命的影响研究,从最初以大鼠为模型的寿命研究逐步转向了小鼠寿命研究,从最初热量和饮食量的限制,到单一营养物质的限制,再到现在宏量营养素及其配比的研究,经历了近90年的探索。从以上研究可以看出,我们很难通过调整饲料中单一营养物质的含量,再观察其对动物寿命的影响,从而来解释该营养物质与寿命的关系。因为动物在摄入过多该物质的同时,必然导致其他营养物质摄入的比例发生

表 4 改变营养物质对比对哺乳动物寿命的影响

Table 4 Effects of changing macronutrient ratios on mammalian lifespan

动物模型	实验年龄	饲料变化	寿命变化	参考文献
小鼠C57BL/6(正常)	3周	根据能量不同, 分高、中、低3组, 再设置碳水化合物、蛋白质、脂肪不同比例共30种饮食(其中5种中断使用)	低P:C饮食的小鼠平均寿命最长, 其中雄性为1:13, 雌性为1:11	[47]
大鼠Charles River SD(正常)	21 d	限制进食组: A组高酪蛋白高蔗糖, B组高酪蛋白低蔗糖, C组低酪蛋白高蔗糖, D组低酪蛋白低蔗糖和随意进食商业饲料组; 随意进食组: A、B、C、D不限量	限制进食时: 前700 d高酪蛋白低蔗糖组大鼠死亡率最低, 后700 d低酪蛋白低蔗糖组死亡率最低; 不限制进食时: 低酪蛋白高蔗糖组平均寿命最长	[14]
小鼠C57BL/6(正常)	3周	根据能量不同, 分高、中、低3组, 再设置碳水化合物、蛋白质、脂肪不同比例共30种饮食(其中5种中断使用), 但小鼠自己选择了1种碳水化合物47%、蛋白质22%和脂肪31%的饮食	P:C增加降低早期死亡率, 但提高晚期死亡率, 当P:C>1时, 晚期(85周后)死亡率降低, 但早中期(85周前)死亡率升高	[48]
小鼠C57BL/6(正常)	3周	根据能量不同, 分高、中、低3组, 再设置碳水化合物、蛋白质、脂肪不同比例共30种饮食(其中5种中断使用)	高碳水低蛋白质的饮食平均寿命最长, 自由进食的动物虽限制食物的能量, 但并不会延长寿命	[49]
大鼠Fisher 344(正常, 雄性)	3周	P:C=0.48转变为P:C=0.24	存活率上升, 平均寿命增加109 d, 最大寿命增加28 d	[16]
小鼠C57BL/6Rj(正常, 雄性)	8~12周	用猪油代替标准饲料中的玉米淀粉和麦芽糊精	高糖高脂饲料组小鼠平均寿命缩短215 d	[52]
小鼠C57BL/6及高代谢突变体(TG)(疾病模型)	12周	高碳水低脂(high-carbohydrate/low-fat, HCLF)、高脂高碳水(high-carbohydrate/high-fat, HCHF)、高脂低碳水(low-carbohydrate/high-fat, LCHF)	WT: HCLF组平均寿命最长, HF饲料使小鼠寿命缩短(HCHF 33%, LCHF 17%); TG: HCHF和HCLF之间的差异最明显(13%)	[53]
大鼠Wistar(雄性)的2种品系: WKY和WAM(正常)	3月	标准、高蔗糖-低蛋白(HS-LP)、高蔗糖-低脂肪(HS-LF)、低蔗糖-高蛋白(LS-HP)、低蔗糖-高脂肪(LS-HF)	WKY: 低蔗糖-高蛋白组寿命最长, 高蔗糖-低脂肪组寿命最短, 但两者间差值仅为16 d; WAM: 无显著差异	[54]
小鼠C57BL/6(正常, 雄性)	12周	碳水化合物含量减少到<1%, 蛋白质减少8%, 脂肪增加72%	小鼠平均寿命延长13.6%	[55]
小鼠epileptic Kcna1-null (KO)先天性癫痫(疾病模型)	18~21 d	(标准饮食)脂肪:碳水化合物:蛋白质=17:63:18; (生酮饮食)脂肪:碳水化合物:蛋白质=6:3:1	延长先天性癫痫小鼠模型寿命约20 d, 雌性寿命长于雄性, 提前10 d开始生酮饮食的小鼠寿命更长	[56]
小鼠Kcna1-null(疾病模型)	断奶后21 d	生酮饮食 F:C=6.3:1	小鼠寿命延长近47%, 平均寿命增加了16.5 d	[57]
小鼠FVB/N-Tg(自发性乳腺癌)(疾病模型, 雌性)	6周	生酮饮食 F:C=899	小鼠平均存活时间从65 d增加到78 d, 增加了20%	[58]
小鼠C57BL/6 NIA (正常, 雄性)	12月	标准饮食: 碳水化合物77%、蛋白质10%、脂肪13%; 生酮饮食: 蛋白质10%、脂肪90%	降低早中期死亡率, 对最终寿命无显著影响	[59]

改变, 而且营养物质和不同饲料影响动物的食欲, 从而影响结果的分析。特别是饲料中比例较大的碳水化合物和蛋白质, 其配比的改变必然导致其他占比较小的营养物质在总摄入食物中的比例发生较大变化。相反, 占比较小营养物质摄入量的改变可能对碳水化合物和蛋白质摄入比例影响不大。尽管如此, 根据过去大量的精心实验设计, 我们仍能发现三大宏量营养素对哺乳动物寿命起到了重要调节作用, 未来有可能取代DR, 成为人类长寿膳食指南的关键。

因此, 未来食品营养与长寿研究可重点聚焦以下几个方面: 首先, 由于饮食结构中各营养成分之间相互影响, 单因素实验难实现的特点, 未来可结合响应面等实验设计方法, 进一步系统全面分析三大宏量营养素(包括其不同类型)以及膳食纤维对典型哺乳动物模型寿命的影响, 以确定其影响寿命的规律; 其次, 由于衰老对机体影响是多方面和全组织的, 未来可结合组学技术和大数据分析方法, 从机体各个组织层面深入分析不同饮食组成对代谢、慢性炎症和衰老相关标志的

影响, 发掘衰老的新分子标记; 再次, 哺乳动物长寿研究周期较长, 而衰老是众多物种共有的现象, 被认为受一些保守的分子机制调控, 因此未来可以继续利用模式生物酵母、线虫和果蝇等研究营养调控其寿命的分子机制, 以期发现新的调控长寿的分子信号通路; 最后,

除了三大宏量营养素, 其他营养因子, 如一些维生素和矿物质元素等, 也可能对长寿起重要促进作用, 尽管目前相关研究主要集中于一些天然小分子化合物, 未来可结合目前已经建立的寿命相关高通量筛选技术, 利用低等模式生物发掘新的长寿营养因子。

参考文献

- Fontana L, Partridge L, Longo V D. Extending healthy life span—From yeast to humans. *Science*, 2010, 328: 321–326
- Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: From model organisms to humans. *Cell*, 2015, 161: 106–118
- Green C L, Lamming D W, Fontana L. Molecular mechanisms of dietary restriction promoting health and longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23: 56–73
- Longo V D, Anderson R M. Nutrition, longevity and disease: From molecular mechanisms to interventions. *Cell*, 2022, 185: 1455–1470
- Lee M B, Hill C M, Bitto A, et al. Antiaging diets: Separating fact from fiction. *Science*, 2021, 374: eabe7365
- López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, 153: 1194–1217
- Spadaro O, Youm Y, Shchukina I, et al. Caloric restriction in humans reveals immunometabolic regulators of health span. *Science*, 2022, 375: 671–677
- Dorling J L, van Vliet S, Huffman K M, et al. Effects of caloric restriction on human physiological, psychological, and behavioral outcomes: Highlights from CALERIE phase 2. *Nutr Rev*, 2021, 79: 98–113
- McCay C M, Crowell M F, Maynard L A. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr*, 1935, 10: 63–79
- Mair W, Dillin A. Aging and survival: The genetics of life span extension by dietary restriction. *Annu Rev Biochem*, 2008, 77: 727–754
- McDonald R B, Ramsey J J. Honoring Clive McCay and 75 years of calorie restriction research. *J Nutr*, 2010, 140: 1205–1210
- McCay C M, Maynard L A, Sperling G, et al. Retarded growth, life span, ultimate body size and age changes in the Albino rat after feeding diets restricted in calories. *J Nutr*, 1939, 18: 241–243
- Riesen W H, Herbst E J, Walliker C, et al. The effect of restricted caloric intake on the longevity of rats. *Am J Physiol-Leg Content*, 1946, 148: 614–617
- Ross M H. Length of life and nutrition in the rat. *J Nutr*, 1961, 75: 197–210
- Horáková M, Deyl Z, Hausmann J, et al. The effect of low protein-high dextrin diet and subsequent food restriction upon life prolongation in Fisher 344 male rats. *Mech Ageing Dev*, 1988, 45: 1–7
- Yu B P, Masoro E J, McMahan C A. Nutritional influences on aging of Fischer 344 rats: I. Physical, metabolic, and longevity characteristics. *J Gerontol*, 1985, 40: 657–670
- Smith J C, Wilson L S. Study of a lifetime of sucrose intake by the Fischer-344 rat. *Ann NY Acad Sci*, 1989, 561: 291–306
- Murtagh-Mark C M, Reiser K M, Harris R, et al. Source of dietary carbohydrate affects life span of Fischer 344 rats independent of caloric restriction. *J Gerontol Ser A-Biol Sci Med Sci*, 1995, 50A: B148–B154
- Missios P, Zhou Y, Guachalla L M, et al. Glucose substitution prolongs maintenance of energy homeostasis and lifespan of telomere dysfunctional mice. *Nat Commun*, 2014, 5: 4924
- Speakman J R, Mitchell S E, Mazidi M. Calories or protein? The effect of dietary restriction on lifespan in rodents is explained by calories alone. *Exp Gerontol*, 2016, 86: 28–38
- Simpson S J, Le Couteur D G, Raubenheimer D, et al. Dietary protein, aging and nutritional geometry. *Ageing Res Rev*, 2017, 39: 78–86
- Hill C M, Albarado D C, Coco L G, et al. FGF21 is required for protein restriction to extend lifespan and improve metabolic health in male mice. *Nat Commun*, 2022, 13: 1897
- Kiilerich P, Myrmet L S, Fjære E, et al. Effect of a long-term high-protein diet on survival, obesity development, and gut microbiota in mice. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*, 2016, 310: E886–E899
- Nankervis S A, Mitchell J M, Charchar F J, et al. Consumption of a low glycaemic index diet in late life extends lifespan of Balb/c mice with differential effects on DNA damage. *Longev Healthspan*, 2013, 2: 4
- Romano C, Corsetti G, Flati V, et al. Influence of diets with varying essential/nonessential amino acid ratios on mouse lifespan. *Nutrients*, 2019, 11: 1367
- Solon-Biet S M, Cogger V C, Pulpitel T, et al. Branched-chain amino acids impact health and lifespan indirectly via amino acid balance and

- appetite control. *Nat Metab*, 2019, 1: 532–545
- 27 Richardson N E, Konon E N, Schuster H S, et al. Lifelong restriction of dietary branched-chain amino acids has sex-specific benefits for frailty and life span in mice. *Nat Aging*, 2021, 1: 73–86
 - 28 Fau D, Peret J, Hadjiisky P. Effects of ingestion of high protein or excess methionine diets by rats for two years. *J Nutr*, 1988, 118: 128–133
 - 29 Brown-Borg H M, Rakoczy S G, Wonderlich J A, et al. Growth hormone signaling is necessary for lifespan extension by dietary methionine. *Aging Cell*, 2014, 13: 1019–1027
 - 30 Bárcena C, Quirós P M, Durand S, et al. Methionine restriction extends lifespan in progeroid mice and alters lipid and bile acid metabolism. *Cell Rep*, 2018, 24: 2392–2403
 - 31 Yoshida S, Yamahara K, Kume S, et al. Role of dietary amino acid balance in diet restriction-mediated lifespan extension, renoprotection, and muscle weakness in aged mice. *Aging Cell*, 2018, 17: e12796
 - 32 Miller R A, Harrison D E, Astle C M, et al. Glycine supplementation extends lifespan of male and female mice. *Aging Cell*, 2019, 18: e12953
 - 33 de Marte M L, Enesco H E. Influence of low tryptophan diet on survival and organ growth in mice. *Mech Ageing Dev*, 1986, 36: 161–171
 - 34 Pervin M, Unno K, Konishi T, et al. L-arginine exerts excellent anti-stress effects on stress-induced shortened lifespan, cognitive decline and depression. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 508
 - 35 Hegab A E, Ozaki M, Meligy F Y, et al. High fat diet activates adult mouse lung stem cells and accelerates several aging-induced effects. *Stem Cell Res*, 2018, 33: 25–35
 - 36 French C E, Ingram R H, Uram J A, et al. The influence of dietary fat and carbohydrate on growth and longevity in rats. *J Nutr*, 1953, 51: 329–339
 - 37 Mark D A, Alonso D R, Quimby F, et al. Effects of nutrition on disease and life span. I. Immune responses, cardiovascular pathology, and life span in MRL mice. *Am J Pathol*, 1984, 117: 110–124
 - 38 Muller A P, de Oliveira Dietrich M, Martimbianco de Assis A, et al. High saturated fat and low carbohydrate diet decreases lifespan independent of body weight in mice. *Longev Healthspan*, 2013, 2: 10
 - 39 Dalderup L M, Visser W. Influence of extra sucrose, fats, protein and of cyclamate in the daily food on the life-span of rats. *Experientia*, 1971, 27: 519–521
 - 40 Roy S, Sleiman M B, Jha P, et al. Gene-by-environment modulation of lifespan and weight gain in the murine BXD family. *Nat Metab*, 2021, 3: 1217–1227
 - 41 Silberberg M, Silberberg R. Factors modifying the lifespan of mice. *Am J Physiol-Leg Content*, 1954, 177: 23–26
 - 42 Iwasa T, Matsuzaki T, Yano K, et al. The effects of ovariectomy and lifelong high-fat diet consumption on body weight, appetite, and lifespan in female rats. *Horm Behav*, 2018, 97: 25–30
 - 43 List E O, Berryman D E, Wright-Piekarski J, et al. The effects of weight cycling on lifespan in male C57BL/6J mice. *Int J Obes*, 2013, 37: 1088–1094
 - 44 Coughlan K S, Halang L, Woods I, et al. A high-fat jelly diet restores bioenergetic balance and extends lifespan in the presence of motor dysfunction and lumbar spinal cord motor neuron loss in TDP-43A315T mutant C57BL/6J mice. *Dis Model Mech*, 2016, 9: 1029–1037
 - 45 Kreienkamp R, Billon C, Bedia-Diaz G, et al. Doubled lifespan and patient-like pathologies in progeria mice fed high-fat diet. *Aging Cell*, 2019, 18: e12852
 - 46 Li Z, Xu K, Guo Y, et al. A high-fat diet reverses metabolic disorders and premature aging by modulating insulin and IGF1 signaling in SIRT6 knockout mice. *Aging Cell*, 2020, 19: e13104
 - 47 Solon-Biet S M, Walters K A, Simanainen U K, et al. Macronutrient balance, reproductive function, and lifespan in aging mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 3481–3486
 - 48 Senior A M, Solon-Biet S M, Cogger V C, et al. Dietary macronutrient content, age-specific mortality and lifespan. *Proc Biol Sci*, 2019, 286: e13104
 - 49 Solon-Biet S M, McMahon A C, Ballard J W O, et al. The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. *Cell Metab*, 2014, 19: 418–430
 - 50 Solon-Biet S M, Mitchell S J, de Cabo R, et al. Macronutrients and caloric intake in health and longevity. *J Endocrinol*, 2015, 226: R17–R28
 - 51 Yamashita M, Kumazoe M, Nakamura Y, et al. The combination of green tea extract and eriodictyol inhibited high-fat/high-sucrose diet-induced cholesterol upregulation is accompanied by suppression of cholesterol synthesis enzymes. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2016, 62: 249–256
 - 52 Aires V, Labbé J, Deckert V, et al. Healthy adiposity and extended lifespan in obese mice fed a diet supplemented with a polyphenol-rich plant extract. *Sci Rep*, 2019, 9: 9134
 - 53 Keipert S, Voigt A, Klaus S. Dietary effects on body composition, glucose metabolism, and longevity are modulated by skeletal muscle mitochondrial uncoupling in mice. *Aging Cell*, 2011, 10: 122–136
 - 54 Preuss H G. Effects of diets containing different proportions of macronutrients on longevity of normotensive Wistar rats. *Geriatr Nephrol Urol*, 1997, 7: 81–86

- 55 Roberts M N, Wallace M A, Tomilov A A, et al. A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice. [Cell Metab](#), 2017, 26: 539–546.e5
- 56 Chun K C, Ma S C, Oh H, et al. Ketogenic diet-induced extension of longevity in epileptic *Kcna1*-null mice is influenced by gender and age at treatment onset. [Epilepsy Res](#), 2018, 140: 53–55
- 57 Simeone K A, Matthews S A, Rho J M, et al. Ketogenic diet treatment increases longevity in *Kcna1*-null mice, a model of sudden unexpected death in epilepsy. [Epilepsia](#), 2016, 57: e178–e182
- 58 Zou Y, Fineberg S, Pearlman A, et al. The effect of a ketogenic diet and synergy with rapamycin in a mouse model of breast cancer. [PLoS One](#), 2020, 15: e0233662
- 59 Newman J C, Covarrubias A J, Zhao M, et al. Ketogenic diet reduces midlife mortality and improves memory in aging mice. [Cell Metab](#), 2017, 26: 547–557.e8

Summary for “食物宏量营养素组成调控哺乳动物寿命的研究进展”

Effects of food macronutrient composition on lifespan in mammals

Sifan Wang, Fenfen Wei & Ziyun Wu*

School of Agriculture and Biology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

* Corresponding author, E-mail: wuziyun@sjtu.edu.cn

The aging population is one of the world's most momentous challenges and causes prodigious economic burdens to individuals, families, and a country. As the average lifespan has dramatically increased globally, more people are paying particularly close attention to what/how dietary composition has the potential to extend a healthy lifespan. People have been interested in looking for the elixir of youth, yet studies on molecular mechanisms of aging are relatively new and are far from being understood. Recent work has shown that nutrients, small molecules, genetic modifications, and other factors can substantially extend the lifespan of multispecies, ranging from yeast to mammals. Among these longevity factors, nutrient balance has emerged as an important factor in extending lifespan. Yet, the effect of many nutrient factors on longevity is not well investigated. Most anti-aging studies focus on dietary restriction (DR) or calorie restriction (CR), the mere reduction of food intake without malnutrition, which has become a gold standard in biological aging studies. DR was found to extend the average and maximum lifespan from yeast to primates. It also protects against age-related pathologies, such as diabetes, cancer, and cardiovascular disease in humans. However, studies have shown that changing the dietary components could eliminate lifespan extension by DR, suggesting that nutrient balance other than DR plays a pivotal role in regulating longevity. Notably, mammalian models, mainly rats and mice, have been influential in advancing aging research.

Here, we reviewed studies published since 1935 that demonstrated that changing the composition of food macronutrients (carbohydrate, protein or amino acids, and fat) altered lifespan in mouse and rat models. Carbohydrate research has primarily focused on early DR studies, in which researchers used carbohydrates in food to control animal growth and energy intake. Protein/amino acids may significantly impact lifespan more than carbohydrates and fats because growth and development depend more on protein intake in the early stages of life. However, protein requirement decreases in mature animals, and excessive protein consumption stimulates growth and differentiation, which may accelerate aging. In mammals, reducing protein intake reduces body weight, increases physical activity, and prolongs lifespan.

On the other hand, studies primarily focused on essential amino acids such as methionine, glycine, tryptophan, BCAA, and the non-essential amino acid arginine that alter mammalian metabolism and aging through various mechanisms that influence lifespan. The type of fat, the sexual activities, genetics, environment, and health status of the study subjects all influence whether and how changes in dietary fat content affect lifespan. Recently, dietary supplementation of P:C has become an emerging research topic, with most studies concluding that a diet low in P:C benefits longevity. Likewise, the ketogenic diet (KD) is a brand-new diet that has only recently emerged and is frequently used as an alternative for treating epilepsy and other diseases. Although it may increase patient survival time, it has not been known to extend life expectancy in healthy populations effectively.

Moreover, the effect of these nutrients on lifespan may be generally influenced by the subjects' age and health status. In conclusion, the three macronutrients significantly impact mammalian longevity and may eventually replace DR as the key to dietary recommendations for human longevity. Therefore, a key focus of future research on longevity is needed to thoroughly and meticulously reveal the molecular mechanisms by which macronutrients affect lifespan. These dietary composition-related longevity interventions and the associated tools could provide new insights into studying healthy longevity.

carbohydrate, protein, fat, lifespan, longevity, mammals

doi: [10.1360/TB-2022-0731](https://doi.org/10.1360/TB-2022-0731)