



论文

抗衰老药物对线虫生存曲线影响的荟萃分析

梁亚茹^{①†}, 刘畅^{②†}, 王卓然^①, 董琮叶^②, 汪小我^{②*}, 王钊^{①*}

① 清华大学医学院, 蛋白质科学教育部重点实验室, 北京 100084;

② 清华大学自动化系, 清华信息科学与技术国家实验室(筹)生物信息学研究部合成与系统生物学研究中心, 生物信息学教育部重点实验室, 北京 100084

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: xwwang@tsinghua.edu.cn; zwang@tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2014-11-10; 接受日期: 2015-01-27

清华信息科学与技术国家实验室(筹)学科交叉基金、国家自然科学基金(批准号: 81471396, 81270425, 61322310, 31371341)和国家重点基础研究发展计划(批准号: 2013CB530802)资助

doi: 10.1360/N052014-00281

摘要 随着世界人口老龄化步伐的加快, 衰老机制及抗衰老药物的研究日益成为生物医学领域的热点前沿之一. 国内外已有大量研究报道抗衰老药物能够延长多种模式生物包括线虫、果蝇、小鼠、大鼠及灵长类等的寿命, 然而, 这些药物延缓衰老方式的差异仍缺乏系统研究. 因此, 本研究以衰老研究的热点模式生物线虫为对象, 搜集 1990 年以来国内外刊物上正式发表的有关抗衰老药物寿命试验的研究文献及其涉及的生存曲线, 利用荟萃分析比较了不同抗衰老药物与生存曲线变化类型间的关系, 并结合药物的药理作用探讨其延寿机制. 生存曲线特征聚类结果与药物生物学分类交叉分析结果表明, 药理作用类型与增益类型具有很强相关性, 提示这 2 种分类方法的结果是匹配的. 抗氧化剂类药物和控制血糖类药物对生存曲线的改善总体增益虽然不是最高, 但相对于正常组生存曲线其增益部分呈平移形, 表明该类药物可以通过改善年龄结构对整个群体产生显著增益, 且其衰老曲线的特征与自然衰老相似. 抗癫痫药物及胃肠道菌群相关药物总体增益较大, 其曲线增益形状呈梯形, 提示该类药物(尤其是胃肠道菌群相关药物)尽管显著延长了少数个体的最大寿命, 但是从整个群体来看, 大多数个体寿命延长程度并不明显, 受益的少数个体可能需要较长的外界资源支持方能保持较长时间的存活状态, 这种模式既不大众化也不经济. 综上所述, 清除自由基和控制血糖类药物对健康老年有着更为积极合理的作用与效应.

关键词衰老
抗衰老
生存曲线
线虫
药物
荟萃分析

生存曲线是以时间为横坐标、生存百分率为纵坐标记录种群生长状况的曲线, 反映了种群个体在各个年龄段存活数量的动态变化^[1]. 在与衰老规律及延缓衰老措施相关的动物寿命试验中, 生存曲线可以

直观表达同级生物的整体存活过程, 所以常用于观察药物、饮食、基因、锻炼等诸多因素对寿命的干预和影响. 线虫(*Caenorhabditis elegans*)因生命周期短且遗传背景清晰, 是国内外衰老研究中的热点模式

引用格式: 梁亚茹, 刘畅, 王卓然, 等. 抗衰老药物对线虫生存曲线影响的荟萃分析. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 479–487

Liang Y R, Liu C, Wang Z R, et al. Meta-analytic insights into the effects of different anti-aging drugs on survival curves of *Caenorhabditis elegans*. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 479–487, doi: 10.1360/N052014-00281

生物之一。已有研究报道^[2], 通过控制饮食干预线虫生长, 分析野生型、*daf-2* 突变型和 *daf-16* 突变型线虫的生存曲线发现, 热量限制组半数死亡时间、平均寿命和最大寿命较对照组线虫均有不同程度的提高, 生存曲线右移, 提示热量限制具有延缓衰老的作用。Onken 和 Driscoll^[3]及 Cabreiro 等人^[4]在探究临床常用药物二甲双胍对健康寿命作用时, 利用线虫进行大样本实验, 结果表明, 二甲双胍可以明显延长线虫的中值寿命和最大寿命。杨文旭等人^[5]相对完整地评价了香椿(*Toona sinensis*)叶总黄酮延缓线虫衰老的作用, 并对可能的作用机制进行了初步探索, 结果发现, 给药组线虫生存曲线右移, 提示该药物能显著延长线虫的平均寿命和最大寿命, 且其延缓衰老的作用不以损害线虫其他生理功能如生殖能力为代价, 提高线虫压力应激能力是其延缓衰老可能的机制之一。综上所述, 用统计和分析生存曲线及其变化的方法来探究不同抗衰老干预因素对寿命的影响是直接而可靠的。

然而, 尽管衰老的生物学研究已有一个多世纪, 很少有研究将不同实验室的生存数据进行整合分析。目前国内外已报道的研究大多是针对特定抗衰老因素对特定模式动物自然寿命及生存曲线的影响, 或集中于比较最大寿命和平均寿命等高度汇总的数据。限制该类研究的主要因素是原始生存数据难以获得, 且不同实验室寿命试验的环境条件没有规范化标准, 而环境因素会影响模式生物正常生存率及衰老干预措施对生存曲线的作用。基于本实验室前期研究成果及相关国内外研究报道, 利用荟萃分析(meta-analysis)^[6,7]比较不同药物对线虫生存的影响, 分析其可能的生物学机制, 为最终发现有效的抗衰老药物及制定健康合理的抗衰老策略奠定科学基础。

1 材料与方法

1.1 数据获取

网上检索中国知网(CNKI)、万方、维普和 Pubmed 数据库, 结合文献追溯和 Google 搜索引擎网上检索等方法, 搜集 1990/01~2013/01 国内外正式刊物上公开发表的有关抗衰老药物寿命试验的研究文献 321 篇。其中, 中文检索词为“生存曲线、寿命、药物、线虫、衰老”等, 英文检索词为“survival curve, lifespan, drug, *C. elegans*, aging”。从原始文献中获取生存曲线

图, 曲线图应足够清晰并包含完整横纵坐标, 利用 Matlab 平台下 digitize2 软件包恢复生存曲线数据。

1.2 样本筛选与生存曲线特征提取

用 Gompertz 模型对原始生存曲线数据进行拟合, 以得到反映生存情况的光滑曲线, 并对曲线特征进行提取。在分析过程中, 必须保证所有对照组的生存曲线在一个相近范围内。如果不同实验间对照组本身差异偏大, 则不同因素对衰老干预的类型差异分析就会出现较大偏差。本研究对 Gompertz 模型的危险函数(hazard function) $h(t)=ae^{bt}$ 作对数变换, 得到线性函数 $\ln(h(t))=\ln(a)+bt$ 。进而, 对线性化后危险函数的斜率和截距进行 z -score 检验($z=(x-\mu)/\sigma$, 其中 μ 为均值, σ 为方差), 将斜率或截距的 z -score 取值大于 2 的数据集进行剔除, 从而保证获取的数据具有相似的对照组生存曲线。然后, 按照干预组和对照组的不同关系将生存曲线分类, 从生物学角度比较不同干预因素对曲线产生的特异性影响。首先从这些形象化的生存曲线中提取数字化特征, 然后运用模式识别非监督学习方法对曲线进行聚类。设定当生存率降至 80% 时, 种群开始衰老, 对应的时间点以 $t_{\text{存活率}=0.8}$ 表示; 而当生存率降到 20% 时, 只有较少个体仍然存活, 对应的时间点以 $t_{\text{存活率}=0.2}$ 表示。由此定义, 过渡时间 $t_{\text{过渡}}=t_{\text{存活率}=0.2}-t_{\text{存活率}=0.8}$, 过渡时间内生存曲线近似线性, 在此基础上依次提取特征。(1) 斜率特征。斜率比(slope ratio) $=t_{\text{过渡, 实验组}}/t_{\text{过渡, 对照组}}$, 用来衡量模式动物衰老速率的变化(图 1A); (2) 面积特征。存活时间增长率比(improvement) $=(S_{\text{实验组}}-S_{\text{对照组}})/S_{\text{对照组}}$, 用来衡量寿命总体改善程度(图 1B); (3) 延缓衰老类型特征: $\Delta=(t_{\text{实验组, 0.8}}-t_{\text{对照组, 0.8}})/(t_{\text{实验组, 0.2}}-t_{\text{对照组, 0.2}})$ 。若 $\Delta>1$, 干预组相对于正常组寿命曲线的增益部分呈倒梯形, 代表该干预措施对健康生存期的延长高于对老年期的延长; 若 $\Delta=1$, 其增益部分呈平移形, 代表该干预措施在整个生命周期中都具有相似增益效果(图 1C); 若 $\Delta<1$, 其增益部分呈(钝)梯形, 代表该干预措施对健康寿命延长不如老年期显著, 其中, 若 $\Delta\ll 1$, 则定义为锐梯形, 表明该干预措施对健康寿命基本没有任何延长。

1.3 K-means 聚类分析

采用模式识别常用的非监督学习方法对未知类别的样本进行划分, 以 K-means 聚类方法进行聚类,

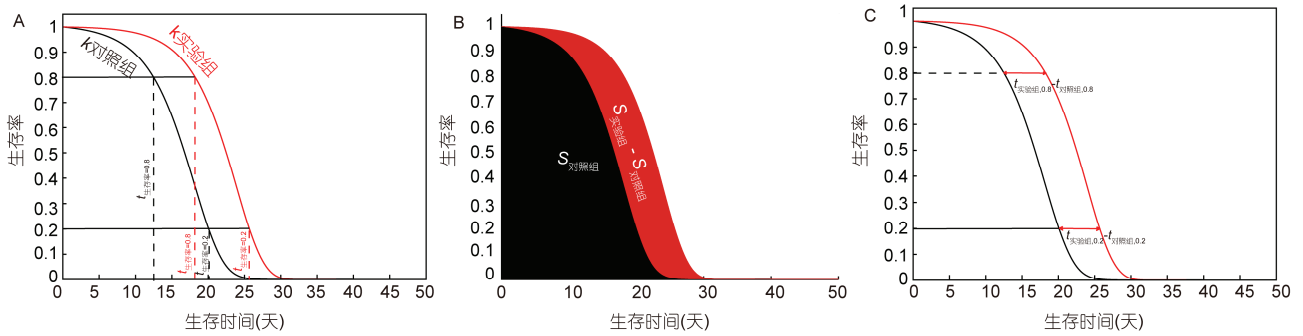


图 1 聚类特征示意图

A: 斜率特征; B: 面积特征; C: 延缓衰老类型特征. 正常对照组生存曲线以黑色线表示; 干预组生存曲线以红色线表示; 黑色阴影为对照组生存曲线下面积 $S_{\text{对照组}}$; 红色阴影为干预组生存曲线下面积与对照组生存曲线下面积的差值 $S_{\text{实验组}} - S_{\text{对照组}}$

用 Silhouette value 衡量方法^[8]评价并改良聚类结果. 具体而言, 初始划分 k 个聚类, 设 N_i 为第 i 个聚类 Γ_i 中样本的个数, 而 m_i 为样本均值, 则 $m_i = \frac{1}{N} \sum_{y \in \Gamma_i} y$, 用该公式计算所有聚类的均值 $m_1, m_2, \dots, m_k$. 进而, 求每一聚类 Γ_i 各个样本与均值之间误差平方和并作累加得总误差平方和, 即 $J_e = \sum_{i=1}^k \sum_{y \in \Gamma_i} \|y - m_i\|^2$, 这是一个关

于样本集 Y 与类别集 Ω 的函数, 是 K 均值算法的核心准则. 均值类数 k 一般通过误差平方和曲线的肘点 (elbow point) 来确定, 很显然, J_e 值随类数的增加而减小, 但如果样本内部存在 k^* 个十分显著的聚类, 那么当聚类数从 1 增加至 k^* 时, J_e 会显著减小; 当超过 k^* 后继续增加聚类数, 此时聚类就是将本已很密集的聚类再强行细分, 尽管 J_e 仍会减小, 但减小速率显著变慢. 若绘制一条 J_e - K 曲线, 则其肘点位置的 k^* 将反映最合适的聚类数目^[9]. 然后进一步以 Silhouette value 对上述每个聚类对象的聚类效果进行衡量:

$$S(i) = \begin{cases} 1 - \frac{a(i)}{b(i)}, & \text{如果 } a(i) < b(i) \\ 0, & \text{如果 } a(i) = b(i) \\ \frac{b(i)}{a(i)} - 1, & \text{如果 } a(i) > b(i) \end{cases}, \quad (1)$$

其中, $a(i)$ 为类内平均距离, $b(i)$ 为最小平均类间距离, $S(i)$ 即上述对每个聚类对象的聚类效果衡量值, 范围为 $(-1, 1)$, 该值越接近 1, 表明该点或聚类对象与其他聚类簇距离越远, 也就是说这个点的聚类效果越好; 该值越接近 0, 表明该对象区分不是很好; 该值越接近 -1, 表示该对象很可能被分入错误的聚类簇.

1.4 交叉对照-Fisher 精确检验

Fisher 精确检验是统计学用于检验列联表显著性的一种方法, 常用于 2×2 列联表检验 2 种不同分类方法的相关性, 相关程度用 P 值衡量. 用该方法来检测生存曲线类型划分与不同药物类型划分间是否存在关联性及其关联的紧密程度.

2 结果与讨论

2.1 温度是影响线虫正常寿命的决定因素

采集的生存曲线来源于许多不同实验室已发表的数据. 在分析原文过程中发现, 以线虫为模式生物的衰老研究中, 各实验小组寿命试验实施条件有很大差异, 主要包括温度和培养基等因素. 这些因素使不同实验室线虫正常对照组本身即存在很大样本差异, 无法直接比较不同抗衰老干预因素的影响. 最初筛选得到的 40 篇文献^[3,5,10-47]中, 由总误差平方和 J_e 值可知 K-means 聚类将线虫正常生存曲线聚为 4 类 (图 2A), 而根据不同实验温度 (15°C 、 20°C 和 25°C) 或不同培养基 (标准线虫培养基 (NGM), NGM+5-氟尿嘧啶 (5-FU) 和其他) 可将生存曲线分为 3 类 (图 2B 和 C). 由 Fisher 检验结果可知, 温度是影响线虫正常生存的重要因素, 而培养基成分对其没有明显影响 (表 1). 因此, 之后的分析重点关注 20°C 条件下线虫的生存数据.

2.2 抗氧化剂类药物是延缓线虫衰老的最合理策略

(1) 按照所提取的不同特征聚类的结果. 对每

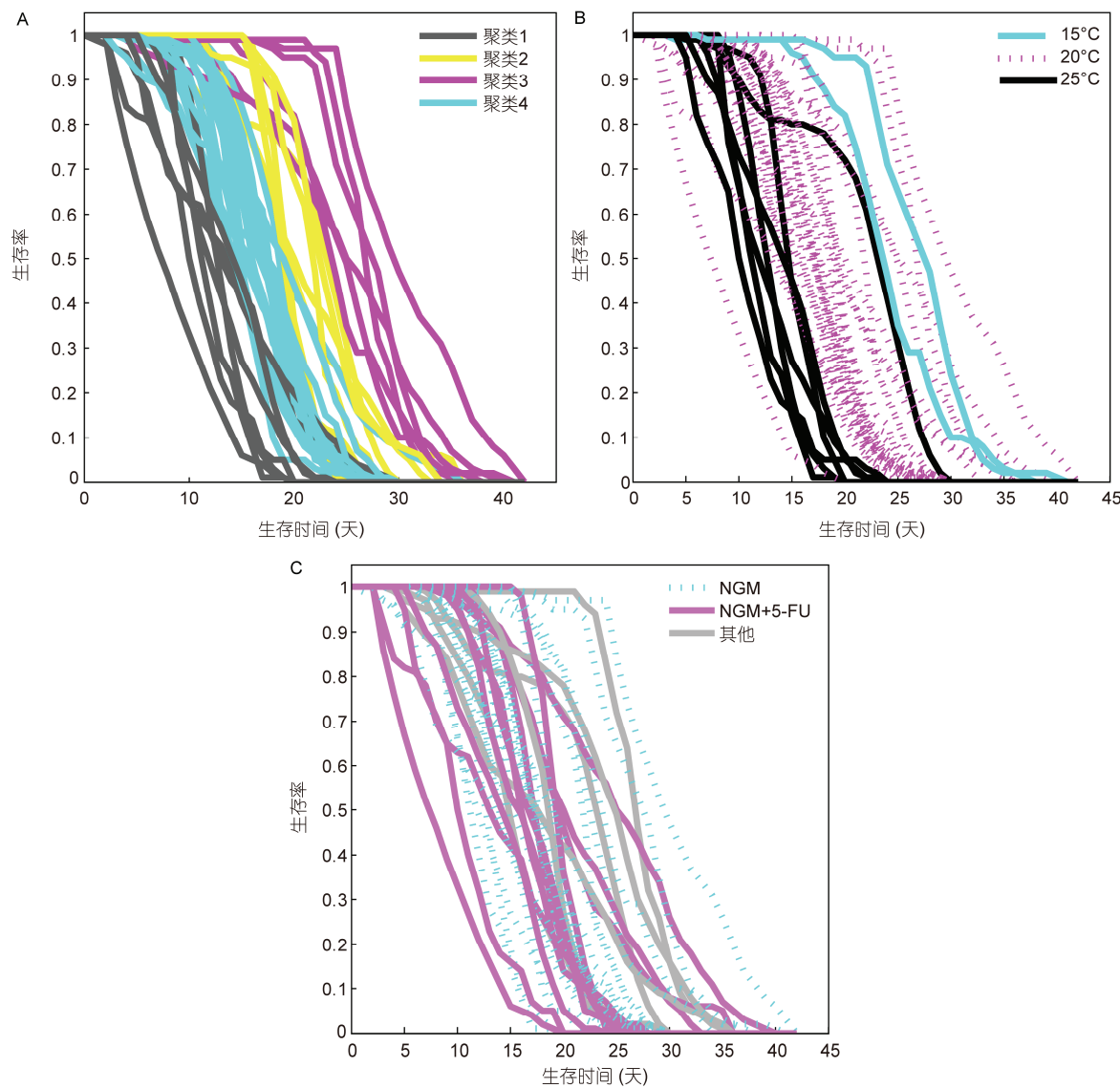


图2 线虫正常生存曲线聚类结果及按不同温度及培养基分类的结果

A: 线虫正常生存曲线聚类结果; B: 线虫正常生存曲线按不同温度分类结果; C: 线虫正常生存曲线按不同培养基分类结果

表1 Fisher 检验结果^{a)}

聚类		1	2	3	4
温度(°C)	15	1	1	0.448	0.019*
	20	0.015*	1	0.009**	0.629
	25	0.001**	1	0.095	0.567
培养基	NGM	1	0.679	0.359	1
	NGM+5-FU	0.318	1	1	0.215
	其他	0.211	0.409	0.310	0.648

a) *: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$

一组数据进行 Gompertz 模型拟合, 并对不同实验间对照组数据的一致性进行筛选, 最终保留了 14 组药

物相关的生存数据^[3,10-17]. 筛选后的生存曲线对照组都在置信区间之内, 从而排除了由于样本本身差异对不同药物干预生存曲线结果的影响. 为了便于比较, 按照不同特征进行了聚类, 包括斜率特征、面积增益特征和延缓衰老类型特征等. 如图 3A 和 B 所示, 按照延缓衰老类型和面积增益大小特征将生存曲线聚为 3 类: (i) 呈锐梯形, 增益较小; (ii) 呈平移形, 增益中等; (iii) 呈钝梯形, 增益最大. 各类药物如表 2 所示. 从图 3A 均值曲线来看, 上述分类特征比较显著, 聚类中第 (i) 类增益较小, 且更集中在晚期, 提

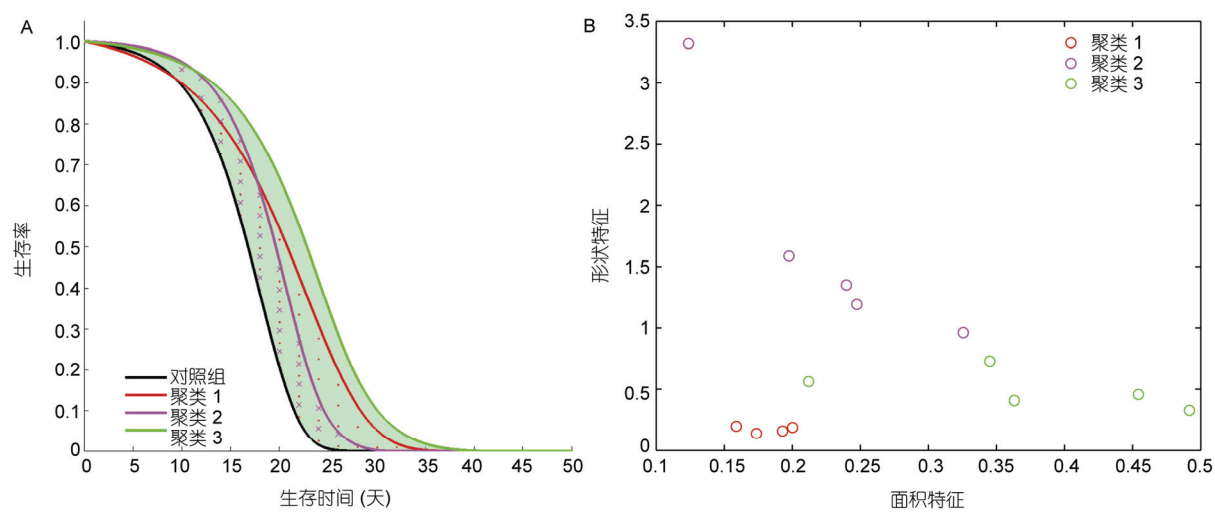


图 3 按照衰老类型与面积增益为特征的生存曲线聚类结果

A: 均值曲线; B: 聚类特征分布散点图. 点、叉和阴影的面积分别代表相应干预措施对线虫寿命的整体改善程度; 圆圈代表样本点

表 2 生存曲线聚类结果

聚类 1	聚类 2	聚类 3
Vili	DhHP-6	槲皮素
卡那霉素	阿司匹林	丙戊酸
丙戊酰胺	水杨酸	三甲双酮
抗惊厥药乙琥胺	二甲双胍	ETH
	生育三烯酚	Nano-Pt

示只有少数个体寿命明显延长, 不是理想的衰老干预措施; 而第(ii)类药物尽管总体寿命改善程度中等, 且所有个体寿命基本都延长, 即可整体性延缓衰老; 第(iii)类增益效果相对最好, 但是增益集中在后期少数个体, 这种类型的增益未必符合整体改善寿命与生活品质的社会期望.

(2) 按照药物不同药理作用和临床应用的分析结果. 对生存数据中涉及的药物干预措施按照不同方法进行分类(表 3). 按照不同药理作用可将其分为抗氧化剂类药物、胃肠道菌群相关药物、控制血糖类药物和抗癫痫药物; 按照临床应用将其分为作用于神经系统的药物、化学治疗药物、作用于分泌系统的药物和作用于心血管系统及血液系统药物; 按照药物作用的信号通路将其分为胰岛素信号通路、AMPK (adenosine monophosphate activated protein kinase)信号通路、神经元活性相关通路及其他未知信号通路.

(3) 交叉分析结果. 对比分析的结果提示, 药物分类结果与曲线形状特征聚类结果存在一定关联(图 4A). 尤其从药理作用来看(图 4B), 降低线虫体内

自由基的药物与控制血糖类药物能更好地改善线虫的生存状态. 相对于正常组生存曲线, 其增益部分呈平移形, 提示总体增益有所增加并且主要体现在青壮年时期(此类药物在生存曲线聚类 2 中显著富集, Fisher 检验 $P=0.02$). 换言之, 尽管总体增益没有其他方式那样显著, 延长寿命的程度不是最大, 但是整个群体有显著增益, 即大多数个体受益明显. 而胃肠道菌群相关药物虽然总体增益相对较大, 但曲线增益形状均呈锐梯形(此类药物在生存曲线聚类 1 中富集, Fisher 检验 $P=0.06$), 这种方式尽管某些个体最大寿命延长明显, 但就整个群体而言, 早期就有大批个体死亡, 受益的只是少数个体; 抗癫痫药物改善寿命的方式呈钝梯形, 即增益相对较大但群体受益不多. 综上所述, 降低自由基的药物及控制血糖类药物可以相对较好地改善种群年龄结构, 从而对社会群体健康起到积极的作用, 而胃肠道菌群相关药物及抗癫痫药物则可能较大幅度增加部分个体的寿命.

虽然衰老的机制尚未完全阐明, 但近代衰老学说中较为公认的有自由基学说、免疫功能下降学说和大脑衰老中心学说等. 本研究发现, 抗氧化剂类药物和控制血糖类药物能够明显改善线虫种群年龄结构并延缓群体衰老, 其作用机制是对细胞抗氧化成分的诱导^[48], 清除生物体内的自由基, 防止其对生物膜及细胞器的破坏; 模拟限食产生热量限制类似效应, 提示抗氧化能力增强和热量限制样作用是延长线虫

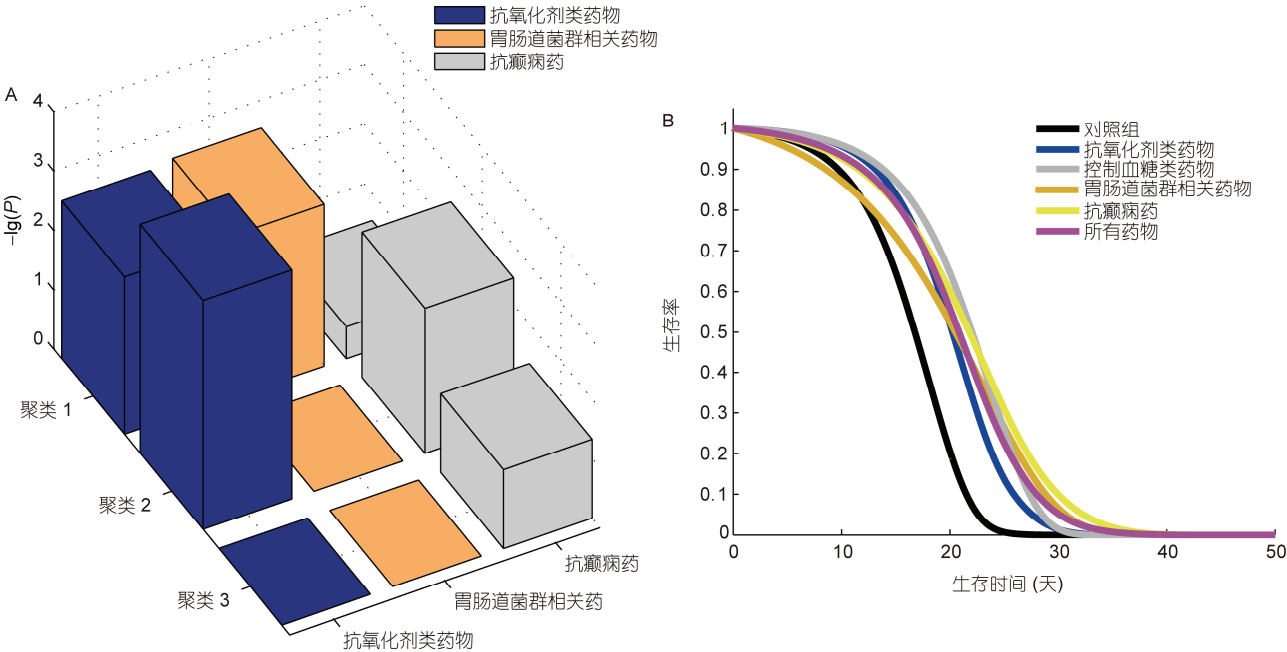


图 4 交叉分析结果图

A: 药物药理与面积形状聚类 Fisher 检验结果图; B: 各类药物均值曲线

表 3 从生物学角度对药物进行分类情况 ^{a)}

抗氧化剂类药物	按药理作用分类		
	控制血糖类药物	胃肠道菌群相关药物	抗癫痫药物
▲DhHP-6 ▲阿司匹林 ▲水杨酸 ●槲皮素 ●Nano-Pt ▲生育三烯酚	▲二甲双胍	■Viili ■卡那霉素	●丙戊酸 ■丙戊酰胺 ●三甲双酮 ●ETH ■抗惊厥药乙琥胺
作用于神经系统的药物	按临床应用分类		
	作用于分泌系统的药物	化学治疗药物	作用于心血管系统及血液系统的药物
▲DhHP-6 ▲阿司匹林 ▲水杨酸 ●丙戊酸 ■丙戊酰胺 ●三甲双酮 ●ETH ■抗惊厥药乙琥胺	▲二甲双胍	■卡那霉素 ●Nano-Pt	■Viili ●槲皮素 ▲生育三烯酚
胰岛素信号(DAF-16)	按信号通路分类		
	AMPK 信号(SKN-1)	神经元活性	其他信号
▲DhHP-6 ▲阿司匹林 ▲水杨酸 ●槲皮素 ●丙戊酸	▲二甲双胍	■丙戊酰胺 ●三甲双酮 ●ETH ■抗惊厥药乙琥胺	■Viili ■卡那霉素 ●Nano-Pt ▲生育三烯酚

a) ■: 聚类 1; ▲: 聚类 2; ●: 聚类 3

寿命的关键枢纽。

由于对生存数据整合的普遍担心, 很少有对从独立寿命实验中获得生存数据进行系统研究报道。本研究通过还原寿命试验中的生存数据, 利用显著性因素筛选样本, 使正常生存曲线控制在置信范围内, 保证了整合分析结果的可信度。针对不同药物对线虫生存曲线干预类型的研究结果表明, 胃肠道菌群相关药物和抗癫痫药物可以显著延长寿命, 但增益效果大部分出现在衰老阶段且只有少数个体受益, 而降低线虫体内自由基的药物虽然对寿命的增益程度没有上述药物那样显著, 但是可以相对较好地改善种群年龄结构, 是一种更加健康、合理的干预措施。本研究基于大数据基础上的数据还原和荟萃分析为生物生存与衰老的研究提供了新的思路及方法, 对

未来抗衰老药物和保健品研发、制定衰老社会应对策略、提高健康老年生活质量以及减轻社会和家庭医疗负担等均具有一定指导作用和应用价值。

3 结论

(1) 温度是影响线虫正常生存曲线的重要因素, 而培养基等条件影响不明显; (2) 胃肠道菌群相关药物及抗癫痫药物可以较大幅度增加寿命, 但只有少数个体受益; (3) 降低自由基及控制血糖类药物可以相对更好地改善种群年龄结构, 延长健康寿命; (4) 通过分析生存曲线变化模式来研究抗衰老效果的方法为衰老研究提供了新的思路, 对未来抗衰老药物开发及衰老社会的应对具有借鉴意义。

参考文献

- 1 孙振球, 徐勇勇. 医学统计学. 北京: 人民卫生出版社, 2010. 299
- 2 Bishop N A, Guarente L. Two neurons mediate diet-restriction-induced longevity in *C. elegans*. *Nature*, 2007, 447: 545–549
- 3 Onken B, Driscoll M. Metformin induces a dietary restriction-like state and the oxidative stress response to extend *C. elegans* healthspan via AMPK, LKB1, and SKN-1. *PLoS One*, 2010, 5: e8758
- 4 Cabreiro F, Au C, Leung K Y, et al. Metformin retards aging in *C. elegans* by altering microbial folate and methionine metabolism. *Cell*, 2013, 153: 228–239
- 5 杨文旭, 王昌禄, 崔桂友, 等. 香椿叶总黄酮对延缓秀丽线虫衰老影响的初步研究. *现代食品科技*, 2010, 26: 931–933
- 6 Hedges L V, Olkin I. *Statistical Methods for Meta-analysis*. New York: Academic Press, 1985
- 7 Stuhlmacher A F, Gillespie T L. Managing conflict in the literature: meta-analysis as a research method. *Int Negot*, 2005, 10: 67–68
- 8 Rousseeuw P J. Silhouettes: a graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *J Comput Appl Math*, 1987, 20: 53–65
- 9 张学工. 模式识别. 第 3 版. 北京: 清华大学出版社, 2010. 192–195
- 10 王丽萍, 金鑫, 黄磊, 等. DhHP-6 延长秀丽线虫寿命的作用机制. *吉林大学学报(理学版)*, 2012, 50: 1045–1048
- 11 Ayyadevara S, Bharill P, Dandapat A, et al. Aspirin inhibits oxidant stress, reduces age-associated functional declines, and extends lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18: 481–490
- 12 王昌禄, 韩晓梅, 陈勉华, 等. Viili 中胞外多糖的分离纯化及对秀丽线虫寿命的影响. *氨基酸和生物资源*, 2011, 33: 64–67
- 13 韩洪杰, 王昌禄, 陈勉华, 等. 槲皮素对线虫抗衰老的影响及其机制的初步研究. *氨基酸和生物资源*, 2011, 33: 35–38
- 14 Evason K, Collins J J, Huang C, et al. Valproic acid extends *Caenorhabditis elegans* lifespan. *Aging Cell*, 2008, 7: 305–317
- 15 Kim J, Takahashi M, Shimizu T, et al. Effects of a potent antioxidant, platinum nanoparticle, on the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Mech Ageing Dev*, 2008, 129: 322–331
- 16 Evason K, Huang C, Yamben I, et al. Anticonvulsant medications extend worm life-span. *Science*, 2005, 307: 258–262
- 17 Adachi H, Ishii N. Effects of tocotrienols on life span and protein carbonylation in *Caenorhabditis elegans*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2000, 55: B280–B285
- 18 Hunt P R, Son T G, Wilson M A, et al. Extension of lifespan in *C. elegans* by naphthoquinones that act through stress hormesis mechanisms. *PLoS One*, 2011, 6: e21922
- 19 Honda Y, Fujita Y, Maruyama H, et al. Lifespan-extending effects of royal jelly and its related substances on the nematode *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One*, 2011, 6: e23527
- 20 汪晓燕, 王香明, 王丹巧, 等. 川芎提取物对线虫寿命的影响及分子机制研究. *中国中药杂志*, 2010, 35: 1042–1045
- 21 Wang X M, Wang X Y, Li L D, et al. Lifespan extension in *Caenorhabditis elegans* by DMSO is dependent on sir-2.1 and daf-16. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400: 613–618
- 22 蔡外娇, 张新民, 黄建华, 等. 淫羊藿总黄酮延缓秀丽隐杆线虫衰老的实验研究. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28: 522–525
- 23 Petrascheck M, Ye X L, Buck L B. An antidepressant that extends lifespan in adult *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2007, 450: 553–556

- 24 Broue F, Liere P, Kenyon C, et al. A steroid hormone that extends the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*, 2007, 6: 87–94
- 25 Ved R, Saha S, Westlund B, et al. Similar patterns of mitochondrial vulnerability and rescue induced by genetic modification of -Synuclein, Parkin and DJ-1 in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem*, 2005, 280: 42655–42668
- 26 Yen K, Mobbs C V. Dietary restriction and cold temperature both acutely reduce senescence in *C. elegans*. *Open Longev Sci*, 2007, 1: 8–13
- 27 Carrano A C, Liu Z, Dillin A, et al. A conserved ubiquitination pathway determines longevity in response to diet restriction. *Nature*, 2009, 460: 396–400
- 28 Chen D, Thomas E L, Kapahi P. HIF-1 modulates dietary restriction-mediated lifespan extension via IRE-1 in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet*, 2009, 5: e1000486
- 29 Suda H, Sato K, Yanase S. Timing mechanism and effective activation energy concerned with aging and lifespan in the long-lived and thermosensory mutants of *Caenorhabditis elegans*. *Mech Ageing Dev*, 2012, 133: 600–610
- 30 Schiavi A, Torgovnick A, Kell A, et al. Autophagy induction extends lifespan and reduces lipids content in response to frataxin silencing in *C. elegans*. *Exp Gerontol*, 2013, 48: 191–201
- 31 Fierro-Gonzalez J C, Gonzalez-Barrios M, Miranda-Vizuete A, et al. The thioredoxin TRX-1 regulates adult lifespan extension induced by dietary restriction in *Caenorhabditis elegans*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406: 478–482
- 32 Cabreiro F, Ackerman D, Doonan R, et al. Increased life span from overexpression of superoxide dismutase in *Caenorhabditis elegans* is not caused by decreased oxidative damage. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51: 1575–1582
- 33 Okuyama T, Inoue H, Ookuma S, et al. The ERK-MAPK pathway regulates longevity through SKN-1 and insulin-like signaling in *Caenorhabditis elegans*. *J Biol Chem*, 2010, 285: 30274–30281
- 34 Iwasa H, Yu S, Xue J, et al. Novel EGF pathway regulators modulate *C. elegans* healthspan and lifespan via EGF receptor, PLC- γ , and IP3R activation. *Aging Cell*, 2010, 9: 490–505
- 35 Zhang Y, Shao Z Y, Zhai Z W, et al. The HIF-1 hypoxia-inducible factor modulates lifespan in *C. elegans*. *PLoS One*, 2009, 4: e6348
- 36 Van Raamsdonk J M, Hekimi S. Deletion of the mitochondrial superoxide dismutase *sod-2* extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet*, 2009, 5: e1000361
- 37 Yang W, Hekimi S. Two modes of mitochondrial dysfunction lead independently to lifespan extension in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*, 2010, 9: 433–447
- 38 Morcos M, Du X L, Pfisterer F, et al. Glyoxalase-1 prevents mitochondrial protein modification and enhances lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*, 2008, 7: 260–269
- 39 Ghazi A, Henis-Korenblit S, Kenyon C. Regulation of *Caenorhabditis elegans* lifespan by a proteasomal E3 ligase complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 5947–5952
- 40 Oh S W, Mukhopadhyay A, Svrzikapa N, et al. JNK regulates lifespan in *Caenorhabditis elegans* by modulating nuclear translocation of forkhead transcription factor/DAF-16. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 4494–4499
- 41 Kayser E B, Sedensky M M, Morgan P G, et al. The effects of complex I function and oxidative damage on lifespan and anesthetic sensity in *Caenorhabditis elegans*. *Mach Ageing and Dev*, 2004, 125: 455–464
- 42 Apfeld J, O'Connor G, Mcdonagh T, et al. The AMP-activated protein kinase AAK-2 links energy levels and insulin-like signals to lifespan in *C. elegans*. *Genes Dev*, 2004, 18: 3004–3009
- 43 Libina N, Berman J R, Kenyon C, et al. Tissue-specific activities of *C. elegans* DAF-16 in the regulation of lifespan. *Cell*, 2003, 115: 489–502
- 44 Melendez A, Tallozy Z, Seaman M, et al. Autophagy genes are essential for dauer development and life-span extension in *C. elegans*. *Science*, 2003, 301: 1387–1391
- 45 Hirose T, Nakano Y, Nagamatsu Y, et al. Cyclic GMP-dependent protein kinase EGL-4 controls body size and lifespan in *C. elegans*. *Development*, 2003, 130: 1089–1099
- 46 Tissenbaum H A, Guarente L. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2001, 410: 227–230
- 47 Melov S, Ravenscroft J, Malik S, et al. Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science*, 2000, 289: 1567–1569
- 48 De Haes W, Frooninckx L, Van Assche R, et al. Metformin promotes lifespan through mitohormesis via the peroxiredoxin PRDX-2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: e2501–e2509

Meta-analytic Insights into the Effects of Different Anti-aging Drugs on Survival Curves of *Caenorhabditis elegans*

LIANG YaRu¹, LIU Chang², WANG ZhuoRan¹, DONG QiongYe², WANG XiaoWo² & WANG Zhao¹

¹ Ministry of Education Key Laboratory of Protein Sciences, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

² Ministry of Education Key Laboratory of Bioinformatics, Bioinformatics Division and Center for Synthetic and Systems Biology, TNLIST/Department of Automation, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Survival records of longevity experiments remain the most indispensable method in aging-related research in spite of the development of technology. A variety of interventions have been shown to extend the lifespan of *C. elegans*, including drugs, genetic controls, dietary restriction and so on. However, surprisingly there have been very few cross-study analyses to determine the pattern differences of these anti-aging strategies in survival curves. Here, we address this question by conducting a comprehensive and comparative meta-analysis on a wealth of published studies. Overall, the culture temperature plays a key role in the lifespan determination of normal *C. elegans*. We further analyse the variations in survival within drugs, and the cross-study results indicate that antioxidant and hypoglycemic agents show their advantages in improving the population though they only moderately increase overall lifespan. Drugs that improve gastrointestinal flora state extend maximum lifespan but many individual deaths occur in early time of the lifespan. Overall, antioxidant and hypoglycemic agents tend to be more reasonable and healthy in extending lifespan and anti-aging. Our work provides a new perspective and methodology to investigate lifespan- and aging-related diseases.

aging, anti-aging, survival curve, *C. elegans*, drug, meta-analysis

doi: 10.1360/N052014-00281