

How much can human life span be extended?

人类寿命到底能延长多久?

何琪杨

中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所, 北京 100050

E-mail: qiyang_he@vip.163.com

2016-05-20 收稿, 2016-06-16 修回, 2016-06-17 接受, 2016-07-04 网络版发表

国家自然科学基金(31471150)资助

摘要 目前多数发达国家居民的平均预期寿命已经达到80多岁, 我国上海、北京的户籍居民也已经达到了82岁, 与发达国家一致。根据多种研究资料, 可以确认人体最高的个体寿命为120岁左右, 寿命延长仍然有较大的提升空间。本文从长寿基因、表观遗传因素、医疗科技、生活方式及环境因素等方面分析其对人类寿命的影响, 展望了这些研究对改善老年健康的意义。

关键词 人类寿命, 长寿, 最高个体寿命, 长寿基因

2005年, 美国 *Science* 杂志为了庆祝创刊125周年, 向全球的科学家征集了125个有待解答的问题, 其中的一个重要问题是“*How much can human life span be extended?*”^[1], 翻译为中文的意思为“人类寿命到底能延长多久?”. 这是一个不容易回答的问题, 最大的困难是人类无法进行寿命的严格对照实验。人类寿命的延长既涉及个体的遗传因素, 也与人类文明和医学科技发展密切相关。

1 人类寿命的延长趋势

就全球来说, 人类的寿命在快速延长。根据对188个国家1993~2013年的健康寿命和306种疾病分析结果, 全球的平均预期寿命延长了6.2年, 多数国家的疾病谱也发生了明显的变化, 慢性病增多, 健康寿命延长了5.4年^[2]。对发达国家的人口寿命预测: 大约到2050年, 平均预期寿命能达到95岁^[3]。我国的情况与其他发展中国家类似, 寿命也是快速延长。从1949年的平均预期寿命35岁, 到2010年人口普查时达到74.8岁; 而到2015年底, 达到了76.4岁(国家统计局公开资料)。另外, 我国各地的平均预期寿命也有

明显的不同, 上海、北京户籍居民的平均预期寿命已经达到了82岁, 与发达国家基本一致。

人类寿命延长的主要原因: (i) 医疗科技的发展和卫生条件的改善, 发明了抗生素、疫苗等抗病原微生物的药物, 避免了大规模暴发的传染病而导致的年轻人早逝; (ii) 全球性经济发展水平提高、营养条件改善, 使人类的健康水平明显提高; (iii) 人类处理社会争端的方式发生了变化, 更多地采用和平协商的方式, 减少了大规模战争而导致的人类数量急剧减少; (iv) 改变不健康的生活方式, 如戒烟、少酒, 增加体育运动等。在不断改善上述因素的情况下, 人类的寿命就能无限地延长吗? 这显然是不可能的, 这与人类作为生物物种的基本特性——最高个体寿命有关。

2 人类的最高个体寿命

人类的最高个体寿命(maximum individual lifespan)到底能达到多少岁? 这是一个饶有兴致、但也是目前没有十分明确结论的问题。由于人类的寿命长, 个体差异大, 无法像低等模式生物那样进行十

引用格式: 何琪杨. 人类寿命到底能延长多久? 科学通报, 2016, 61: 2331-2336

He Q Y. How much can human life span be extended? (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 2331-2336, doi: 10.1360/N972016-00619

分透彻、符合科学规范的寿命比较研究,导致目前争议较多,相关信息也十分混乱。根据人口资料记载和科学实验证据推算:人类的最高寿命为120岁左右^[4]。该结论来源于3个独立方面的资料,是目前最为科学、准确的数据。

(i) 全球公认的人类最高个体寿命记载资料^[1]。全球学术界公认的人类历史上最长寿的人,是法国人珍妮·路易·卡尔曼(Jeanne Louise Calment),享年122岁。她生于1875年,卒于1997年。有十分准确的出生资料,确认其年龄的真实性。目前,国内外均有大量报道,有不少年龄超过122岁的长寿老人,但没有被学术界认可,最大的问题是没有真实的出生记录。所谓出生年龄的确定,是依据本人的回忆,旁人证明或其他方法推断,而这些并不是十分可靠的科学数据。

(ii) 根据人胚胎细胞的寿命推算。美国著名的衰老研究专家Hayflick L,根据人胚胎肺成纤维细胞的寿命为50代,每一次分裂产生的新细胞,能存活2.4年,然后死亡,继续下一次分裂。把2个数字相乘,推算出人类的寿命为120岁。

(iii) 根据动物生长期推算。法国博物学家布丰根据对多种动物寿命的观察,总结出物种寿命是其生长期5~7倍的基本公式。如果人类的生长发育期以18岁计算,按照最高7倍推算,为126岁,与120岁接近。把人的生长期定为18岁,是因为达到该年龄,性功能已经完全发育成熟,能产生正常的后代。当然,该年龄心理上并不一定完全成熟。

另外,中国古代书籍《尚书·洪范篇》,曾有记载“以百二十岁为寿”;《黄帝内经》中也有对人寿命的描述:“尽终其天年,度百岁乃去”^[4],也提示人的最高寿命为120岁左右。

目前人类的平均预期寿命即使发达国家也只有82岁左右,与人类最高个体寿命120岁仍然有很大的距离。要缩短这段距离,研究影响寿命的各种因素,尤其是延长健康预期寿命的因素,是一个十分值得深入研究的课题。

3 决定人类寿命的因素

除了上述延长人类寿命的历史因素外,从发展的角度看,决定人类寿命主要有如下因素:长寿基因、表观遗传、医疗科技、生活状态和方式、心理状态、环境因素等。根据发达国家的人群观察结果,在

70岁之前生活或环境因素对寿命的影响明显;年龄越大,遗传因素对人类寿命的影响越来越起重要的作用^[5]。可以说,要活到百岁,长寿基因和表观遗传因素起决定性的作用。

3.1 长寿基因

长寿基因(longevity gene),严格的称呼应该为“长寿相关基因”,是指与延长寿命密切相关的基因。需要指出的是,生物体内并不存在专一性地负责长寿功能的基因。这些基因在人体内具有多种多样的生理功能,且在疾病中也起作用,也许正是这种“多能性”是长寿所必须的。目前,已经证实的这些基因有叉头转录因子(如Forkhead box O 3a, *FOXO3a*)、胆固醇酯转移蛋白(cholesteryl ester transfer protein, *CETP*)及Sirtuins等。

(i) *FOXO3a*。FOXO3a是一种转录因子,能启动多种抗氧化酶基因的表达,在细胞周期调节、抗氧化、代谢调节等方面起重要的作用。已经发现了其多个单核酸多态性位点的变化与百岁老人的长寿有关。南昌大学田小利课题组对汉族761位百岁老人分析表明:3个*FOXO3a*的SNP和2个*FOXO1a*的SNP与长寿明显相关^[6]。对1031位年龄在95岁至110岁的德国老人测定表明:多个*FOXO3a*的SNP与长寿相关^[7]。深入分析1613位90岁和百岁的德国老人和1088位90岁以上的丹麦老人,与年轻组相比较,吸烟与*FOXO3a*的长寿变异无关^[8],该结果可解释为什么少数吸烟的百岁老人仍然能活到百岁的原因。

(ii) *CETP*。*CETP*是一种与脂类调节相关的蛋白,对213位95岁以上的长寿老人及其216位后代的多态性分析,发现*CETP*基因的I450V位点与长寿明显相关^[9]。对超过70岁的608位美国社区老人测定表明:携带*CETP*基因V450纯合型的老人记忆力丧失慢,发生老年痴呆的风险也明显降低^[10]。

(iii) Sirtuins。Sirtuins是人类依赖NAD的Ⅲ型组蛋白去乙酰化酶的总称,目前共发现有7种蛋白,如SIRT1, SIRT6等。SIRT1是研究最为深入的蛋白,参与糖类代谢、细胞衰老、免疫调节等多种多样的功能,红葡萄酒中富含的白藜芦醇(resveratrol)具有特异地激活SIRT1的作用^[11]。虽然激活SIRT1的活性能明显地改善健康状态,但不能延长寿命,还不能完全算作长寿基因。高表达*SIRT6*基因能明显增加2种雄性小鼠的平均寿命,分别为14.8%和16.9%,但对雌

性小鼠没有作用。使用基因芯片分析转基因雄鼠的信号通路变化,发现血清中类胰岛素IGF-1的含量明显下降,IGF-1信号通路下游分子,如FOXO1,FOXO3a的磷酸化水平明显降低^[12]。

(iv) 其他长寿基因。对百岁老人的其他长寿基因也进行了很多研究,不过,由于长寿研究的复杂性,部分报道的结果没有被其他实验室独立证实。最近,以北京大学曾毅教授牵头的合作团队,利于GWAS技术分析了汉族百岁老人的长寿基因,发现了11个位点和信号通路。该研究基于中国南方1115位和北方1063位百岁老人的基因组数据,证实了糖类代谢、炎症、MAPK和钙信号通路与长寿的关系^[13]。

(v) 抑制相关信号通路而延长寿命。经过多年研究,发现胰岛素/胰岛素样生长因子-1、雷帕霉素靶蛋白(Target of Rapamycin, TOR)信号通路与长寿密切相关,抑制这些信号通路具有延长寿命的作用。

胰岛素/胰岛素样生长因子-1(IGF-1)信号通路调节细胞的营养与代谢。该通路激活后引起PI3K-AKT的激活,抑制FOXO3a蛋白的活性,影响DNA的修复、细胞增殖和抗氧化应激等功能。DAF-2是线虫的胰岛素生长因子的受体,DAF-2基因发生突变后,线虫的生命期较野生型线虫增长了3倍,该机制主要是增加DAF-16(FOXO3a的同源物)表达所致。在小鼠中,也证实了抑制该信号通路可延长雌性小鼠的寿命^[14]。

TOR是高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,调节营养及代谢功能。抑制TOR信号通路具有延长寿命的作用^[15]。在线虫或果蝇中,下调TOR信号通路或者失活时,其寿命增加。S6K是TOR下游的调节分子,当在小鼠中敲除S6Ks基因时,小鼠的寿命明显延长。使用特异抑制TOR的雷帕霉素给年龄为600天的小鼠服用,明显地延长小鼠的寿命^[16]。

对美国1354位年龄为80~105岁的几乎无慢性病的健康老人全基因组测定表明:存在多个能抵抗疾病的分子及变异位点,这些分子与长寿的关系并不紧密^[17],说明通过干预相关的分子,实现健康老龄化(healthy aging)是有可能实现的。

3.2 表观遗传因素

表观遗传是指与编码基因的DNA序列无关的遗传现象。除了对当代的寿命具有影响外,表观遗传还可以跨世代遗传。线虫组蛋白H3L4的三甲基化复合

物的功能缺陷能延长其寿命大约20%,过了第3代,这种寿命跨代遗传的现象才消失^[18]。饥饿引起线虫的发育抑制,能通过特异的小分子RNA传递到后代,该性状在3代内均能保持,具有增加寿命的作用^[19]。给SD大鼠品系的雄性父代喂以高脂肪的饲料,导致体重增加,损伤了对葡萄糖的忍耐性和胰岛素的敏感性,在其雌性后代中也在幼年期表现相似的肥胖症状^[20]。根据多种模式生物的研究结果推测:人类的个体寿命也可能与上一代父母的表现遗传因素有关。

3.3 医疗科技的快速发展

随着生命科学及相关科技的快速进步,现代医学的发展趋势是用药精准化、手术微创化、诊断大数据化、护理智能化。总的来说,发生严重疾病和突发死亡的概率明显降低,相对地延长了人类的寿命,尤其是对老年患者更为明显。而用药精准化可以降低老年患者的严重药物不良反应,微创手术减少并发症和死亡率,智能化护理不仅减轻了护理人员的工作强度,也提高了患者的生活质量,这些因素均能延长人类的寿命。

3.4 生活状态和生活方式

生活方式不仅影响疾病发生和死亡率,还影响人类社会的可持续发展。在多数富裕的地区,包括中国的城市居民,肥胖率明显增加,这与营养过剩及运动量不足有关。而热量限制(Calorie restriction)又名饮食限制,是一种限制食物食用,但保持足量蛋白质和微量元素的方法,对多种生物均具有十分明显的延长寿命的作用,可延长小鼠的寿命达50%。其作用机制与降低氧化应激、增加胰岛素的敏感性、提高SIRT1蛋白的活性等多种因素有关^[21]。另外,食物因素与寿命也明显相关。北京大学李立明课题组对近50万中国人的资料分析发现:吃辣可明显地降低死亡率^[22]。辣椒中的主要活性成分是辣椒素,能激活小鼠的TRPV1离子通道,这是感受痛觉的受体。当把小鼠的TRPV1基因敲除后,突变小鼠的寿命明显延长^[23]。

在市场经济社会,收入水平的高低可部分反映个体的社会生存能力及有效地获得医疗支持和治疗的能力。分析2001~2014年1.4亿美国的高收入人群和低收入人群的预期寿命差异,最富的1%人群与最穷的1%人群,平均预期寿命差别达到14.6年,地区差别也十分明显^[24]。

3.5 心理状态

人体的健康和寿命还受到心理因素的明显影响,长寿人群与短寿人群的心理状态差别巨大. 2008年,美国国立衰老研究所发表了一项进行了50年的研究报告:从1958年开始观察“巴尔的摩衰老纵向研究模型”的2359位参与者,分析其性格特征与长寿的关系,情绪稳定、生活积极、有节制和规律的人寿命较长,死亡风险最高可降低27%^[25]. 分析3853位英国老年人情绪对生存率的影响,发现拥有快乐情绪老年人的死亡率明显低于自诉不快乐的老年人^[26]. 使用实验方法分析老年人和年轻人的后悔心理,发现成功老龄化的老年人明显地降低了后悔的心理反应^[27].

3.6 环境因素

环境污染导致疾病增加,寿命缩短已经成为人类的共识. 但即使是在污染少的地区,人类的寿命

还受到环境因素的明显影响,出现“区域长寿”的现象,如百岁老人很多的地区:意大利萨丁岛、韩国济州岛、日本冲绳岛、中国海南岛. 而中国百岁老人较多的地区位于南方,沿江河分布,均具有植被茂密、土壤中微量元素硒含量高、环境良好的生态环境. 对我国398位百岁老人血液中的微量元素测定表明:硒含量明显高于同地区的低年龄对照组^[28]. 由于硒具有抗氧化、抗肿瘤、抗心脑血管疾病的多种作用^[29],很显然,硒是一种有利于长寿、保护健康的有益元素.

4 展望

随着医疗科技的快速发展和精准医学的深入推进,人类的寿命还将继续延长,对长寿的分子机制也将得到更为透彻的了解. 无疑,这些研究成果可用于指导健康老龄化、干预老年病的有效实践,破解全球性的老龄化难题.

参考文献

- 1 Couzin J. How much can human life span be extended? *Science*, 2005, 309: 83
- 2 Murray C J, Barber R M, Foreman K J, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet*, 2015, 386: 2145–2191
- 3 Scully T. Demography: To the limit. *Nature*, 2012, 492: S2–S3
- 4 Chen K. Thinking about several important questions of gerontology in China (in Chinese). *Chin J Gerontol*, 2004, 24: 1–3 [陈可冀. 我国老年学研究中的若干重大问题和思考. *中国老年学杂志*, 2004, 24: 1–3]
- 5 Sahin E, DePinho R A. Axis of ageing: Telomeres, p53 and mitochondria. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13: 397–404
- 6 Li Y, Wang W J, Cao H, et al. Genetic association of FOXO1A and FOXO3A with longevity trait in Han Chinese populations. *Hum Mol Genet*, 2009, 18: 4897–4904
- 7 Flachsbarth F, Caliebe A, Kleindorp R, et al. Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 2700–2705
- 8 Daumer C, Flachsbarth F, Caliebe A, et al. Adjustment for smoking does not alter the FOXO3A association with longevity. *Age (Dordr)*, 2014, 36: 911–921
- 9 Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA*, 2003, 290: 2030–2040
- 10 Sanders A E, Wang C, Katz M, et al. Association of a functional polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene with memory decline and incidence of dementia. *JAMA*, 2010, 303: 150–158
- 11 de Cabo R, Carmona-Gutierrez D, Bernier M, et al. The search for antiaging interventions: From elixirs to fasting regimens. *Cell*, 2014, 157: 1515–1526
- 12 Kanfi Y, Naiman S, Amir G, et al. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature*, 2012, 483: 218–221
- 13 Zeng Y, Nie C, Min J, et al. Novel loci and pathways significantly associated with longevity. *Sci Rep*, 2016, 6: 21243
- 14 Ziv E, Hu D. Genetic variation in insulin/IGF-1 signaling pathways and longevity. *Ageing Res Rev*, 2011, 10: 201–204
- 15 Johnson S C, Rabinovitch P S, Kaeblerlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*, 2013, 493: 338–345
- 16 Harrison D E, Strong R, Sharp Z D, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, 2009, 460: 392–395

-
- 17 Erikson G A, Bodian D L, Rueda M, et al. Whole-genome sequencing of a healthy aging cohort. *Cell*, 2016, 165: 1002–1011
 - 18 Greer E L, Maures T J, Ucar D, et al. Transgenerational epigenetic inheritance of longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2011, 479: 365–371
 - 19 Rechavi O, Hourli-Ze'evi L, Anava S, et al. Starvation-induced transgenerational inheritance of small RNAs in *C. elegans*. *Cell*, 2014, 158: 277–287
 - 20 Ng S F, Lin R C, Laybutt D R, et al. Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature*, 2010, 467: 963–966
 - 21 Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: From model organisms to humans. *Cell*, 2015, 161: 106–118
 - 22 Lv J, Qi L, Yu C, et al. Consumption of spicy foods and total and cause specific mortality: Population based cohort study. *Br Med J*, 2015, 351: h3942
 - 23 Riera C E, Huising M O, Follett P, et al. TRPV1 pain receptors regulate longevity and metabolism by neuropeptide signaling. *Cell*, 2014, 157: 1023–1036
 - 24 Chetty R, Stepner M, Abraham S, et al. The association between income and life expectancy in the United States, 2001–2014. *JAMA*, 2016, 315: 1750–1766
 - 25 Terracciano A, Lockenhoff C E, Zonderman A B, et al. Personality predictors of longevity: Activity, emotional stability, and conscientiousness. *Psychosom Med*, 2008, 70: 621–627
 - 26 Steptoe A, Wardle J. Positive affect measured using ecological momentary assessment and survival in older men and women. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 18244–18248
 - 27 Brassen S, Gamer M, Peters J, et al. Don't look back in anger! Responsiveness to missed chances in successful and unsuccessful aging. *Science*, 2012, 336: 612–614
 - 28 Shi X, Yin Z, Qian H, et al. A study on chronic diseases and other related health indicators of centenarians in longevity areas in China (in Chinese). *Chin J Prev Med*, 2010, 44: 101–107 [施小明, 殷召雪, 钱汉竹, 等. 我国长寿地区百岁老人慢性病及有关健康指标研究. *中华预防医学杂志*, 2010, 44: 101–107]
 - 29 Rayman M P. Selenium and human health. *Lancet*, 2012, 379: 1256–1268



何琪扬

博士、教授、研究室主任。中国老年学和老年医学学会抗衰老分会主任委员、中国药理学会抗衰老与老年痴呆专业委员会委员、中国抗癌协会抗癌药物专业委员会委员、《老年医学与保健》杂志副主编。研究方向为老年基础医学。主持和参加过 NIH, “973”, 重大新药创制专项和国家自然科学基金等多个项目的研究, 发表论文 90 多篇, 获专利证书 4 项。研究结果发表在 *Science*, *Genes Dev*, *Proc Natl Acad Sci USA*, *EMBO J* 等重要杂志上。首次在国内外证实 WC-1 为光受体, 多种药物引起细胞衰老的机制。

How much can human life span be extended?

HE QiYang

Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

The question about extending human lifespan put forward by the famous journal *Science* is reviewed in this paper. In the present, average life expectancy of the residents in most developed countries is over 80 years old. It reaches 82 in Shanghai and Beijing cities of China, consistent with that in the developed countries. According to accumulating documents, maximum individual lifespan of human being is about 120 years old, suggesting that average life expectancy can be obviously improved in the future. In addition, the lifespan-affected factors, such as longevity genes, epigenetic factors, technology of biomedicine, life style, personality traits and environmental factors are discussed.

So far, several longevity genes, such as *FOXO3a* (Forkhead box O 3a), *CETP* (cholesteryl ester transfer protein) and *Sirtuins*, have been identified. *SIRT1*, one member of *Sirtuins* has a lot of physiological functions, such as antitumor, regulation of glucose metabolism, anti-inflammation and neuron function. It can be activated by resveratrol, a main compound in red wine.Suppressions of insulin/insulin-like growth factor-1 signaling pathway and mammalian TOR (target of rapamycin) signaling pathway have been greatly extended lifespan from single cell organism yeast to mammalian animal mice. Human lifespan has also been affected by epigenetic factors, which play a role for trans-generations. In a word, it is suggested that if you want to be a centenarian, you should have best genetic background of longevity.

The trend of modern medicine is precisely taking drugs, minimally invasive surgery, diagnosis and treatment based on big data and intelligence nursing. It will reduce the mortality and extend human lifespan, especially for elderly. Life style is also an important factor for human lifespan. Over-weight and obesity become popular in the globe due to sufficient food supply. Healthy eating and taking regular exercise are best ways to keep healthy state. Calorie restriction, a way of food supply with lower calorie and rich trace elements and protein, greatly extended lifespan in various kinds of model organisms. It shows beneficial to human health. Psychological factors play a very important role in health. According to the data from Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) for five decades, personality traits for longevity are activity, emotional stability and conscientiousness. Several longevity areas, such as Sardinia in Italy, Jeju in South Korea, Okinawa in Japan, are well-known. In China, these distribute along with river and are keeping in good ecological condition. Trace element selenium is rich in the soils. It shows a lot of functions, such as antioxidant, antiviral and antitumor actions.

In conclusion, the trend of extending human lifespan will be kept in the near future. Novel type of research and effective health education are valuable for improving public health.

lifespan of human being, longevity, maximum individual lifespan, longevity gene

doi: 10.1360/N972016-00619