

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.37.036 [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

唐玉成. 热量限制与寿命和运动[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(37): 7025-7030.

热量限制与寿命和运动☆

唐玉成

文章亮点: 运动与热量限制结合, 或者与其他热量限制模拟物结合, 将是未来对抗老龄化的一条重要途径。

关键词: 热量限制; 寿命; 运动; 模拟物; 比较

摘要

背景: 热量限制是目前为止最具可行性的可以增加多个物种寿命的干预手段之一。作为一种治疗疾病和延缓人类寿命的手段, 热量限制具有重要的应用价值。

目的: 针对热量限制的研究历程、实施方案, 热量限制的机制、热量限制模拟物以及热量限制与运动的比较做一综述, 以明确热量限制的增寿效果。

方法: 计算机检索中国期刊网全文数据库以及 PubMed 数据库 1980/2011 期间有关热量限制的文章。检索词分别为“热量限制, 寿命, 运动”和“Calorie restriction, life span, exercise”。初检得到 579 篇文献, 最终纳入文章 49 篇。

结果与结论: 热量限制能增加部分动物的最大寿命, 但能否增加人类的最大寿命还不确定。运动作为热量限制的模拟物, 能否增加人类的最大寿命, 以及怎样运动能更好的增加人类的平均寿命和最大寿命, 还有待于进一步研究。运动与热量限制结合, 或者与其他热量限制模拟物结合, 将是未来对抗老龄化的一条重要途径。

深圳大学师范学院体育系, 广东省深圳市 518060

唐玉成☆, 男, 1980 年生, 湖南省湘潭市人, 2009 年北京体育大学毕业, 博士, 主要从事力量训练与健康及衰老方面的研究。
tyc060@yahoo.com.cn

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号: 2095-4344
(2012)37-07025-06

收稿日期: 2012-03-08
修回日期: 2012-05-06
(20120308010/M·T)

Calorie restriction, life span and exercise

Tang Yu-cheng

Abstract

BACKGROUND: Calorie restriction is by far one of the most feasible means to increase life span of many species. As a means of treating diseases and increasing life span, calorie restriction has important application value.

OBJECTIVE: To review the history of calorie restriction, implementation plan of calorie restriction, calorie restriction mechanism, calorie restriction mimics and the comparison of calorie restriction and exercises, and to clear the effect of calorie restriction on increasing life span.

METHODS: A computer-based online research of CNKI and PubMed databases was performed to collect articles published between 1980 and 2011 with the key words of “calorie restriction, life span, exercise” in Chinese and English, respectively. There were 579 articles after the initial survey. A total of 49 articles were included according inclusion and exclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Calorie restriction can increase maximal life span of some animals. But whether calorie restriction can increase human being's maximal life span or not is unclear. It needs further study whether exercise, as one of calorie restriction mimetic, can increase human being's maximal life span, and what kind of exercise can better increase the average human life span and maximal life span. The combination of exercise with calorie restriction, or the combination of exercise with other calorie restriction mimetics would be an important method for fighting against aging in the future.

Tang YC. Calorie restriction, life span and exercise. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(37): 7025-7030.

Physical Education Department, Normal College of Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China

Tang Yu-cheng☆, Doctor, Physical Education Department, Normal College of Shenzhen University, Shenzhen 518060, Guangdong Province, China
tyc060@yahoo.com.cn

Received: 2012-03-08
Accepted: 2012-05-06

0 引言

热量限制指相对于随意饮食,生物在保证各项基本营养物质摄入,即不出现营养不良的条件下,通过减少能源物质的摄入,限制每日总热量的摄入,经典热量限制常采用约40%的热量摄入减少^[1]。大量实验证实,对多个物种从幼年到成年期间实施热量限制,不仅不会引起营养不良,而且可以帮助维持年轻的生理状态,预防增龄疾病,增加物种平均寿命和最大寿命^[2]。其中对鼠类的研究表明,与随意饮食相比,实施30%–50%的热量限制可让鼠类的最大寿命在原有基础上提高30%–50%^[3],相对鼠类,热量限制提高一些低等生物最大寿命的比例更大^[4]。对于多个物种,包括哺乳类动物而言,除了基因改变外,热量限制是目前唯一能有效延长平均寿命和最大寿命的干预手段^[5]。除了延长寿命外,热量限制还有助于增加机体对各种毒素或压力的抵抗力,减少各种增龄疾病,以及帮助衰老生物保持各项生理功能。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由作者检索 CNKI 数据库 (<http://www.chkd.cnki.net/1index.asp>) 和 Pubmed 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) 的相关文献。中文检索词为“热量限制, 寿命, 运动”; 英文检索词为“Calorie restriction, life span, exercise”。检索时间范围: 1980–01/2011–12。文献包括综述、临床研究和基础研究, 共检索到 579 篇文章。

1.2 入选标准

纳入标准: 与热量限制研究现状和发展密切相关: ①有关热量限制的具有原创性, 论据可靠的文章。②有关热量限制与寿命相关的文章。③寿命与运动相关的文章。④同一或相似内容选择近期发表或权威期刊发表的文章。

排除标准: 重复或类似的同一研究。

1.3 质量评估 共检索到相关文献 579 篇, 其中英文 566 篇, 中文 13 篇。阅读标题和摘要进行初筛, 排除与研究目的不符和重复性文章; 查阅全文, 判断与纳入标准一致的文章, 最后选择 49 篇符合标准的文献。

2 结果

2.1 热量限制的研究历程 1917 年, Osborne 等^[6]

发现, 减少小鼠饮食可以增加其寿命, 但当时并未引起较大反响。直到 1935 年, McCay 等^[7]再次发现饮食限制可以延长大鼠的寿命。随后 30 年, 关于热量限制的研究主要集中在对各种疾病, 尤其是癌症的防治方面。1982 年, Weindruch 等^[8]发现, 不仅对幼年小鼠实施热量限制可以增加寿命, 对中年小鼠实施热量限制, 也可以大幅增加其寿命, 但对晚年小鼠实施 40% 热量限制, 却没有发现最大寿命增加^[9], 反而会提高死亡率。20 世纪至今, 热量限制被广泛应用于鼠类之外的其他生物, 并证实能增加酵母、线虫、果蝇、蜘蛛、鱼、狗的最大寿命^[5]。

灵长目的热量限制研究起始于 1987 年, 由于其代表实验动物恒河猴的平均寿命为 27 岁, 最大寿命为 40 岁。因此, 目前一些研究还处于未完成阶段。2002 年, 基于对恒河猴的研究, Roth 等^[10]认为, 体温、空腹胰岛素、以及硫酸脱氢表雄酮是最能反映热量限制延长寿命效果的 3 项指标, 较低的体温和空腹胰岛素水平, 以及较高水平的硫酸脱氢表雄酮意味着更大的生存率和更低的死亡风险。2004 年, Roth 等^[11]再次发文分析了对恒河猴实施热量限制的效果, 认为热量限制对恒河猴各项生理指标的影响与鼠类十分相似, 见表 1。

表 1 热量限制对恒河猴部分生理指标的影响

指标	降低或减少	升高或增加	不变
体成分	体质量; 体脂和瘦体质量; 身高		
发育		达到性成熟的时间; 骨骼发育成熟的时间	
代谢	短期代谢率; 长期夜间代谢率; 体温; 三碘甲状腺原氨酸(T3); 瘦素		长期代谢率; 四碘甲状腺激素(T4); 促甲状腺激素(TSH)
内分泌	空腹血糖/胰岛素; 生长激素/胰岛素样生长因子1(GH/IGF-1)	胰岛素敏感性; 褪黑激素; 硫酸脱氢表雄酮	睾酮; 雌二醇
心血管	收缩压; 心率; 血清三酰甘油; 低密度脂蛋白与蛋白多糖; 脂蛋白a	血清高密度脂蛋白2b亚类(HDL2b)	
免疫	白细胞介素6; 白细胞介素10; 淋巴细胞数量	γ-干扰素	
氧化损伤		骨骼肌氧化损伤	
细胞层次	糖基产物	成纤维细胞的增殖能力	
机体功能		声反应	运动能力(或下降)

2009 年, 威斯康辛大学历时 20 年对成年恒河猴的热量限制研究发现^[12], 在 2 组共 76 只恒河猴中, 对照组有 14 只(37%)已死于各种增龄疾病, 而热量限制组只有 5 只(13%), 初步证实热量限制可以延缓灵长目动物的衰老。

2.2 人类热量限制研究 实践经验以及细胞体外培养

都表明^[11], 人的最大寿命约为 120 岁。人类的寿命较长, 终身实施热量限制的情况较少, 但也不乏有长期实施热量限制的例子, 如日本冲绳地区人群每日摄入热量比美国低 40%, 比日本其他地区低 20%, 其死亡率也为世界最低, 而百岁老人比例则为世界最高^[13]。另一项对百岁老人的研究也证实, 低热量饮食对健康和长寿有益^[14]。

华盛顿大学研究团队发现, 与动物实验相似, 对人类实施 6 年热量限制能降低胰岛素样生长因子 1、总睾酮、三碘甲状腺原氨酸等的水平; 在预防一些增龄疾病如冠心病、糖尿病、癌症方面, 人类热量限制实验效果也与动物实验相似^[15-16]。Walford 等^[17]在沙漠基地中对 8 人进行 2 年 30% 热量限制的实验, 结果发现, 受试者各项指标的变化与鼠类以及恒河猴相似, 如体质量、血压、胰岛素、血糖、血脂等均大幅下降, 而且受试者在 2 年内都保持了极好的健康状态。

有研究认为, 热量限制只能对一些寿命较短的生物产生明显的增寿效果, 不可能同样程度的增加人类的寿命^[18]。对冲绳地区人群的研究也发现, 虽然长期热量限制降低了死亡率, 提高了百岁老人的比例, 但并没有延长最大寿命。此外, 对人类长期实施热量限制还会导致一些不良反应^[19], 如骨质疏松、生育能力降低、经期紊乱、低血压, 以及出现精神问题。

2.3 热量限制的实施方案 总体来看, 热量限制的实施方案还缺乏统一的标准, 操作起来差异性较大。虽然研究人员均认为应避免出现营养不良, 但对于热量限制的其他要素, 如幅度、起始时间、持续时间、膳食营养素结构等, 并没有达成统一认识, 见表 2。如在幅度方面, Weindruch 等^[8]通过鼠类实验发现, 65% 热量限制增加寿命和健康的效果好于 55% 热量限制, 后者又好于 25% 热量限制, 并认为在无营养不良的前提下, 热量限制幅度越大, 效果越好, 但这一结果并没有得到后续实验的证实。通常热量限制组的对照组为随意饮食组, 但随意饮食也是一个非常不确定的概念^[20], 高脂、低脂、高蛋白等不同类型的随意饮食和热量限制结构都会对研究对象的寿命产生一定影响。

表 2 热量限制的实施方案

幅度	时机	持续时间	饮食结构
通常为 40%; 其中模式生物多为 30%-50%; 人类通常少于 30%, 多为 8%、20%、25%	早期(断奶后或出生 1 个月后); 中期(最大寿命的一半); 晚期(生物老年期)	短期(6 周至半年); 长期(1 年及以上); 终身	高脂饮食、低脂饮食、高蛋白饮食、低脂低蛋白饮食等

2.4 热量限制的增寿机制 关于热量限制增寿机制, 有多种假说: ①能量代谢降低假说, 由 Sacher 于 1977 年提出, 认为寿命的延长与代谢率降低有关, 但该学说受到 Masoro 等学者证实研究的质疑, 甚至有研究得出了相反的结论^[21]。②生长抑制假说, 源于 1935 年 McCay 的研究, 认为热量限制导致的生长发育抑制是增加寿命的主要原因。后续研究表明, 热量限制能够让老年生物的生理过程恢复年轻时的状态, 也被视为该假说的补充证据^[22]。③血糖-胰岛素改变假说^[23], 该学说认为, 热量限制导致血糖和胰岛素水平的长期下降是增加寿命的主要原因; 高血糖和高胰岛素与衰老造成的机体损伤有相似之处。④氧化应激假说^[24], 该学说与自由基衰老理论一脉相承, 认为热量限制能够减少线粒体中活性氧类的产生以及氧化损伤的累积, 从而增加寿命。⑤体脂降低假说, 始于 1960 年, 基于假设——体脂含量与人类提前死亡有关, 而热量限制可以降低鼠类和灵长类的体脂^[25], 并认为热量限制的增寿功能是通过沉默信息调节因子(Sirtuin)去乙酰化引发的脂肪存贮减少以及脂肪动员增加实现的。⑥改变生长激素/胰岛素样生长因子 1 轴假说, 始于 20 世纪 90 年代, 认为热量限制可以显著降低鼠类的生长激素和胰岛素样生长因子 1 水平^[26], 从而延长寿命。后续研究发现, 被敲除了胰岛素样生长因子 1 接受子的小鼠, 增加了最大寿命以及增强了对氧化应激的适应能力, 进一步佐证了该假说^[27]。⑦毒物兴奋假说^[28], 认为热量限制是一种类似于高温、感染和有毒物质的低强度生物应激源, 有助于增加体内血浆皮质醇等激素的水平, 从而延长寿命。

2.5 热量限制模拟物 考虑到热量限制干预的长期性, 以及现代人肥胖比例增加的实际情况, 热量限制很难作为一项干预手段长期实施。因此, 有必要找到热量限制模拟物, 替代热量限制增强健康和防治增龄疾病, 延长人类平均寿命或最大寿命。热量限制模拟物的概念 1998 年由 Lane 提出, 必须满足 4 个条件^[29]: ①可以模拟热量限制引起的代谢及其他生理效应。②不会长期显著减少饮食摄入。③能激活类似于热量限制的应激反应, 对抗各种应激源。④能产生增加寿命、减少增龄疾病、维持生理功能的效果。

热量限制模拟物可以是药品、营养品, 也可以是日常食物或者基因改造手段。热量限制模拟物候选物较多, 见表 3^[30-32], 因其主要影响途径不同, 可分为几类, 如糖代谢抑制剂、抗氧化剂、Sirtuin 调控剂、

脂调控剂、胰岛素增敏剂等。但这些热量限制模拟物候选物通常只能模拟热量限制某一方面或者几方面的影响途径，而不能做到全方面的模拟。因此，新的思路是同时混合实施多种候选热量限制模拟物。

表 3 主要候选热量限制模拟物及其影响途径

候选热量限制模拟物	主要影响途径
2-脱氧葡萄糖(2-DG); 阿卡波糖(acarbose); 碘醋酸盐(iodoacetate acid)	抑制糖代谢或糖吸收
L-肌肽(L-Carnosine); 氨基胍(aminoguanidine)	抑制 AGE 形成
类视黄醇; 大豆异黄酮; 黄酮类; 生长激素抑制素	抑制胰岛素样生长因子1通路
双胍类药物, 如二甲双胍(metformin), 苯乙双胍(phenformin)	减少肝糖原产生; 增加胰岛素敏感性
白藜芦醇(resveratrol); 漆黄素(fisetin); 紫柳花素(butein)等	调节 Sirtuin; 抗炎; 抗癌
雷帕霉素(rapamycin)	抑制细胞TOR信号通路; 抗癌
噻唑烷二酮类(thiazolidinediones), 如罗格列酮(rosiglitazone), 匹格列酮(pioglitazone)	抑制PPARs(过氧化物酶体增殖物激活受体); 增加胰岛素敏感性
辛伐他汀(simvastatin); 肉碱; 阿西莫司(acipimox)	调节脂代谢; 增强自噬
阿司匹林; 绿茶提取物(表没食子儿茶素没食子酸酯, EGCG); 辅酶Q ₁₀ ; ω-3不饱和脂肪酸	抗炎; 抗氧化
运动	增加胰岛素敏感性; 调节脂代谢; 抗炎; 抗氧化

2.6 热量限制与运动的比较

2.6.1 影响寿命方面

1980年, Goodrick等^[33]对出生1.5个月的小鼠进行跑步训练发现小鼠的平均寿命和最大寿命均比安静对照组高出约3个月。在随后的实验中^[34], Goodrick对老年小鼠进行了跑步训练, 没有发现寿命增加现象。继Goodrick之后, Holloszy等^[35-36]进行了多次实验, 确认了运动对小鼠平均寿命的增加范围(约3个月), 但未能证明运动能增加小鼠的最大寿命。Holloszy将30%热量限制与相当于30%热量限制能耗的运动进行对比, 发现两组小鼠虽然都有生长延缓、体脂减少以及细胞增生所需能量减少等表现, 但只有热量限制组增加了最大寿命。Holloszy^[37]起初认为是运动引起自由基增多所致。在后续试验中, Holloszy给运动组补充了抗氧化物, 热量限制组方案不变, 结果仍未发现运动组能增加最大寿命。通过Hulbert所作的统计也可以发现^[38], 给鼠类补充各种抗氧化物对增加最大寿命的影响并不明显。运动与热量限制在影响鼠类寿命上的差异, 可能与能源物质代谢过程中产生的有害终产物有关, 自由基只是其中一部分, 其余还有AGE、脂褐素等。

目前, 还没有直接证据表明长期运动能增加人类的最大寿命, 或者改变衰老的速率。但长期以来有关运动与寿命的研究带来很多积极的信息。如Paffenbarger等^[39]进行了跨度为20年的跟踪研究,

发现死亡率降低与运动增加有关, 当热量消耗达到3500 kcal/W, 降低死亡率的效果最佳; 相对于热量消耗小于500 kcal/W的静坐者, 热量消耗至少2000 kcal/W的人平均寿命能增加2岁。在随后的研究中, lee等^[40]探讨了不同负荷的运动与死亡率的关系。结果表明, 相对中、低负荷的运动, 大负荷运动能显著降低死亡率, 这与Slatterly以及Pekkanen等^[41-42]的研究结论一致。

需要指出的是, 运动与热量限制一样, 也包含了许多变量。在多数动物实验中, 运动形式、持续时间、运动量和强度等都差异较大。如关于“长期运动”的界定, 范围从2周以上至终生都有; 跑步机运动、跑台运动、游泳、爬楼梯、甚至尾部悬吊都被定义为有氧运动; 而动物的无氧运动却难以模拟, 量和强度都不好控制。

2.6.2 其他方面

热量限制与运动对机体生理生化指标的影响有所差异, 如运动会升高生长激素以及胰岛素样生长因子1的水平, 但热量限制却相反; 在一些方面, 热量限制与运动可以互补, 如热量限制不能改变增龄引起的骨密度减少和肌肉质量下降, 但运动却可以增加骨密度及肌肉质量。

日本学者对热量限制和运动进行了鼠类实验比较^[43], 发现热量限制结合运动在提高骨骼肌胰岛素敏感性方面效果更好, 而在调节血糖、胰岛素以及脂肪细胞因子方面, 运动组、热量限制结合运动组、热量限制组没有显著性差异。Kim等^[44]将大鼠分为随意饮食静止组、9%热量限制组、18%热量限制组、9%热量限制结合运动组(运动相当于9%热量限制能耗)以及运动组, 发现18%热量限制组血清胰岛素和胰岛素样生长因子1水平最低; 运动组热休克蛋白含量增加, 但没有增加氧化损伤。在对抗癌症方面^[45], 从抑制相关基因表达方面, 热量限制好于热量限制结合运动, 后者又好于运动, 与三者的降低体质量效果一致。

华盛顿大学热量限制研究团队比较了长期热量限制和有氧运动对人体温度的影响^[46], 参与实验的两组人群在瘦体质量方面没有差异, 但热量限制组体温明显偏低, 这与鼠类及猿猴实验得出的结果相似; 在防治心血管疾病的效果方面, 20%热量限制与相同能耗的运动相似。路易斯安那大学的热量限制研究团队将25%热量限制与热量限制结合运动(12.5%热量限制结合相同能耗的有氧运动)进行了比较^[47-48], 发现两者的降低体质量效果差异不大, 但与热量限制组相比, 热量限制结合运动组在增加VO_{2max}, 降低舒张

压, 增加胰岛素敏感性, 降低内脏脂肪, 总胆固醇等方面的效果较好。有研究认为, 相对于高幅度的热量限制, 轻度热量限制(8%)可以较好的保持运动欲望和能力, 并尝试将 8%热量限制与运动做比较, 认为轻度热量限制与热量限制结合运动在降低氧化损伤及炎症方面的效果相似^[49]。热量限制与运动对部分生理指标的影响比较见表 4。

表 4 热量限制与运动对人体部分生理指标的影响比较

指标	热量限制	运动
提高抗氧化酶活性	是	是
提高免疫能力	是	是
降低体脂	是	是
降低血糖及增加胰岛素敏感性	是	是
提高运动能力	否	是
肌肉丢失	是	否
降低骨密度	是	否
降低体温	是	否
提高平均寿命	是	是
提高最大寿命	不清楚	不清楚

3 讨论

热量限制能增加部分动物的最大寿命, 但能否增加人类的最大寿命还不确定。运动作为热量限制的模拟物, 能否增加人类的最大寿命, 以及怎样运动能更好的增加人类的平均寿命和最大寿命, 还有待于进一步研究。虽然早期研究表明运动不能增加鼠类的最大寿命, 但人类与鼠类毕竟不同。20 世纪初以来, 慢性退行性疾病逐渐取代传染性疾病, 成为人类死亡的最主要原因。现代人要增加平均寿命, 将依赖于找到抑制慢性退行性疾病的干预手段, 热量限制或运动无疑是最好的选择之一。对人类而言, 要终身实行热量限制很难, 要终身运动也不容易。运动与热量限制结合, 或者与其他热量限制模拟物结合, 将是未来对抗老龄化的一条重要手段。

4 参考文献

- [1] Michalow AE. Enhancing longevity: novel caloric restriction mimetics. *Rejuvenation Res.* 2008;11(2):473-477.
- [2] Kennedy BK, Steffen KK, Kaeberlein M. Ruminations on dietary restriction and aging. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64(11):1323-1328.
- [3] Valle A, Sastre-Serra J, Roca P, et al. Modulation of white adipose tissue proteome by aging and calorie restriction. *Aging Cell.* 2010;9(5):882-894.
- [4] Skinner C, Lin SJ. Effects of calorie restriction on life span of microorganisms. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010;88(4):817-828.
- [5] Fontana L. The scientific basis of caloric restriction leading to longer life. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25(2):144-150.
- [6] Osborne TB, Mendel LB, Ferry EL. The effect of retardation of growth upon the breeding period and duration of life of rats. *Science.* 1917;45(1160):294-295.
- [7] McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition.* 1989;5(3):155-171.
- [8] Weindruch R, Walford RL. Dietary restriction in mice beginning at 1 year of age: effect on life-span and spontaneous cancer incidence. *Science.* 1982;215(4538):1415-1418.
- [9] Lipman RD, Smith DE, Bronson RT, et al. Is late-life caloric restriction beneficial? *Aging (Milano).* 1995;7(2):136-139.
- [10] Roth GS, Lane MA, Ingram DK, et al. Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans. *Science.* 2002;297(5582):811.
- [11] Roth GS, Mattison JA, Ottinger MA, et al. Aging in rhesus monkeys: relevance to human health interventions. *Science.* 2004;305(5689):1423-1426.
- [12] Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science.* 2009;325(5937):201-204.
- [13] Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, et al. Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawans. *Biogerontology.* 2006;7(3):173-177.
- [14] Suzuki M, Wilcox BJ, Wilcox CD. Implications from and for food cultures for cardiovascular disease: longevity. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2001;10(2):165-171.
- [15] Fontana L, Meyer TE, Klein S, et al. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(17):6659-6663.
- [16] Fontana L, Klein S, Holloszy JO. Effects of long-term calorie restriction and endurance exercise on glucose tolerance, insulin action, and adipokine production. *Age (Dordr).* 2010;32(1):97-108.
- [17] Walford RL, Mock D, Verdery R, et al. Calorie restriction in biosphere 2: alterations in physiologic, hematologic, hormonal, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(6):B211-224.
- [18] Shanley DP, Kirkwood TB. Caloric restriction does not enhance longevity in all species and is unlikely to do so in humans. *Biogerontology.* 2006;7(3):165-168.
- [19] Dirks AJ, Leeuwenburgh C. Caloric restriction in humans: potential pitfalls and health concerns. *Mech Ageing Dev.* 2006;127(1):1-7.
- [20] Turturro A, Blank K, Murasko D, et al. Mechanisms of caloric restriction affecting aging and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;719:159-170.
- [21] Speakman JR, Talbot DA, Selman C, et al. Uncoupled and surviving: individual mice with high metabolism have greater mitochondrial uncoupling and live longer. *Aging Cell.* 2004;3(3):87-95.
- [22] Masoro EJ. Caloric restriction: a key to understanding and modulating aging. Elsevier, Amsterdam, 2002.
- [23] Masoro EJ. Possible mechanisms underlying the antiaging actions of caloric restriction. *Toxicol Pathol.* 1996;24(6):738-741.
- [24] Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science.* 1996;273(5271):59-63.

- [25] Colman RJ, Ramsey JJ, Roecker EB, et al. Body fat distribution with long-term dietary restriction in adult male rhesus macaques. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999; 54(7):B283-290.
- [26] Sonntag WE, Lenham JE, Ingram RL. Effects of aging and dietary restriction on tissue protein synthesis: relationship to plasma insulin-like growth factor-1. *J Gerontol*. 1992;47(5): B159-163.
- [27] Bartke A, Brown-Borg H. Life extension in the dwarf mouse. *Curr Top Dev Biol*. 2004;63:189-225.
- [28] Masoro EJ. Hormesis and the antiaging action of dietary restriction. *Exp Gerontol*. 1998;33(1-2):61-66.
- [29] Ingram DK, Zhu M, Mamczarz J, et al. Calorie restriction mimetics: an emerging research field. *Aging Cell*. 2006; 5(2):97-108.
- [30] Nadon NL, Strong R, Miller RA, et al. Design of aging intervention studies: the NIA interventions testing program. *Age (Dordr)*. 2008;30(4):187-199.
- [31] Strong R, Miller RA, Astle CM, et al. Nordihydroguaiaretic acid and aspirin increase lifespan of genetically heterogeneous male mice. *Aging Cell*. 2008;7(5):641-650.
- [32] Kaeberlein M. Resveratrol and rapamycin: are they anti-aging drugs. *Bioessays*. 2010;32(2):96-99.
- [33] Goodrick CL. Effects of long-term voluntary wheel exercise on male and female Wistar rats. I. Longevity, body weight, and metabolic rate. *Gerontology*. 1980;26(1):22-33.
- [34] Goodrick CL, Ingram DK, Reynolds MA, et al. Differential effects of intermittent feeding and voluntary exercise on body weight and lifespan in adult rats. *J Gerontol*. 1983;38(1): 36-45.
- [35] Holloszy JO, Smith EK, Vining M, et al. Effect of voluntary exercise on longevity of rats. *J Appl Physiol*. 1985;59(3): 826-831.
- [36] Holloszy JO. Exercise increases average longevity of female rats despite increased food intake and no growth retardation. *J Gerontol*. 1993;48(3):B97-100.
- [37] Holloszy JO. Longevity of exercising male rats: effect of an antioxidant supplemented diet. *Mech Ageing Dev*. 1998; 100(3): 211-219.
- [38] Hulbert AJ, Pamplona R, Buffenstein R, et al. Life and death: metabolic rate, membrane composition, and life span of animals. *Physiol Rev*. 2007;87(4):1175-1213.
- [39] Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, et al. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med*. 1986;314(10):605-613.
- [40] Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS Jr. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. *JAMA*. 1995;273(15):1179-1184.
- [41] Slattery ML, Jacobs DR Jr, Nichaman MZ. Leisure time physical activity and coronary heart disease death. The US Railroad Study. *Circulation*. 1989;79(2):304-311.
- [42] Pekkanen J, Marti B, Nissinen A, et al. Reduction of premature mortality by high physical activity: a 20-year follow-up of middle-aged Finnish men. *Lancet*. 1987;1(8548):1473-1477.
- [43] Jiang HY, Koike T, Li P, et al. Combined effects of short-term calorie restriction and exercise on insulin action in normal rats. *Horm Metab Res*. 2010;42(13):950-954.
- [44] Kim JH, Kwak HB, Leeuwenburgh C, et al. Lifelong exercise and mild (8%) caloric restriction attenuate age-induced alterations in plantaris muscle morphology, oxidative stress and IGF-1 in the Fischer-344 rat. *Exp Gerontol*. 2008;43(4): 317-329.
- [45] Lu J, Xie L, Sylvester J, et al. Different gene expression of skin tissues between mice with weight controlled by either calorie restriction or physical exercise. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007;232(4):473-480.
- [46] Soare A, Cangemi R, Omodei D, et al. Long-term calorie restriction, but not endurance exercise, lowers core body temperature in humans. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(4):374-37.
- [47] Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(13):1539-1548.
- [48] Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Heilbronn LK, et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(6):1355-1362.
- [49] Seo AY, Hofer T, Sung B, et al. Hepatic oxidative stress during aging: effects of 8% long-term calorie restriction and lifelong exercise. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(3-4):529-538.

来自本文课题的更多信息—

作者贡献: 作者构思并设计本综述, 同时收集和解析相关材料, 经过6次修改, 作者对本文负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 热量限制有悠久的历史和研究历史, 但对热量限制能否增入人类寿命一直存在异议。热量限制的具体实施方案也存在较大差异。热量限制模拟物是一个较新的概念, 然而对于各种模拟物的实际防病和增寿效果与机制, 也一直存在争议。

本综述增加的新信息: 对热量限制增加不同物种的平均寿命与最大寿命的效果进行详细分析。对热量限制的实施方案进行剖析, 进而分析其机制。比较各种热量限制模拟物的效果与作用机制, 特别是对热量限制与运动的增寿效果进行比较和分析。

临床应用的意义: 对热量限制及其模拟物的作用机制和效果进行深入了解, 指出其中存在的问题, 有助于优化热量限制的实施方案, 更好的将热量限制及其模拟物应用于治疗衰老相关疾病以及延缓衰老。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。