Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng

Research
Next Ten Years: Create a Better Future—Perspective

促衰老代谢重编程——衰老机制的统一学说

王志国[a,b,*]，杨宝峰[c,*]

[a] *Guangdong Provincial Key Laboratory for Mechanistic and Translational Research on Bidirectional Complications among Chronic Conditions, Jinan University, Guangzhou 510630, China*
[b] *Central Laboratories, The First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 511436, China*
[c] *State Key Laboratory of Frigid Zone Cardiovascular Diseases (SKLFZCD), Research Center for Innovative Technology of Pharmaceutical Analysis, College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China*

ARTICLE INFO

Article history:
Received 28 July 2024
Revised 17 August 2024
Accepted 24 September 2024
Available online 26 September 2024

关键词
衰老
衰老学说
代谢
代谢重编程
促衰老底物
促衰老触发因子

摘要

近年来，人们对衰老生物学的了解取得了长足的进展，且提出了数量庞大的相关假说，但其中每一个假说都局限于揭示衰老过程的某一方面或层面，而缺乏一个能够全面解释衰老机制的统一学说，致使我们对衰老的认知仍然处于碎片化的阶段。衰老机制究竟是由基因程序性还是进化随机性所决定，目前仍存在诸多争议，虽两者皆有相应的科学证据支持，却皆无法完整揭示衰老过程。为此，我们提出了“促衰老代谢重编程”（PAMRP）学说，整合并统一了上述两大假说。我们认为，促衰老底物（PAS）的形成和衰老触发因子（PAT）的发生是启动衰老过程的两个先决条件，从而驱动内外环境随机性和遗传基因程序性共同制约的退行性代谢重编程（MRP）过程，进而通过诱导细胞和遗传重编程（CRP和GRP）而起到促衰老作用。

© 2024 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

1. 衰老与衰老标志

衰老通常被定义为一个在生育期结束后，机体随时间推移而逐渐退化，且伴随着发病率和死亡率呈指数增长的过程。这一过程涵盖了一系列代谢活动，涉及功能、结构和生化方面的改变，这些改变破坏了机体的稳态和有序性，最终导致高熵状态[1–2]。为了理解衰老过程及其相关健康衰退的潜在机制，“衰老标志”这一概念应运而生。该理论框架最早由López-Otín等[3]于2013年的一篇开创性论文中提出，其中归纳了九个衰老标志。随后，2023年，同一组作者对该框架进行了修订，新增了三个标志，使总数达到12个[4]。这12个标志包括：基因组不稳定性、端粒缩短、表观遗传改变、蛋白质稳态丧失、巨自噬功能失常、营养感知失调、线粒体功能障碍、细胞老化、干细胞耗竭、细胞间通信改变、慢性炎症以及肠道菌群失调[4]（图1）。这些标志是相互关联的生物过程，能够相互影响，形成驱动衰老的复杂网络。

虽然衰老本身并未被归类为一种疾病，但它是导致许多使人衰弱、危及生命的与年龄相关的疾病（尤其是非传染性慢性疾病，如心血管疾病、糖尿病、癌症和神经退行性疾病）的主要关键风险因素，这些疾病显著影响老年人的生活质量和自理能力[5]。然而，从临床角度来看，将衰老视为一种疾病或一系列有害状态，不仅激发了预防、

* Corresponding authors.
E-mail addresses: wzgmails@foxmail.com (Z. Wang), yangbf@ems.hrbmu.edu.cn (B. Yang).

2095-8099/© 2024 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
英文原文：Engineering 2025, 44(1): 37–43
引用本文：Zhiguo Wang, Baofeng Yang. Pro-Aging Metabolic Reprogramming: A Unified Theory of Aging. *Engineering*, https://doi.org/10.1016/j.eng.2024.09.010

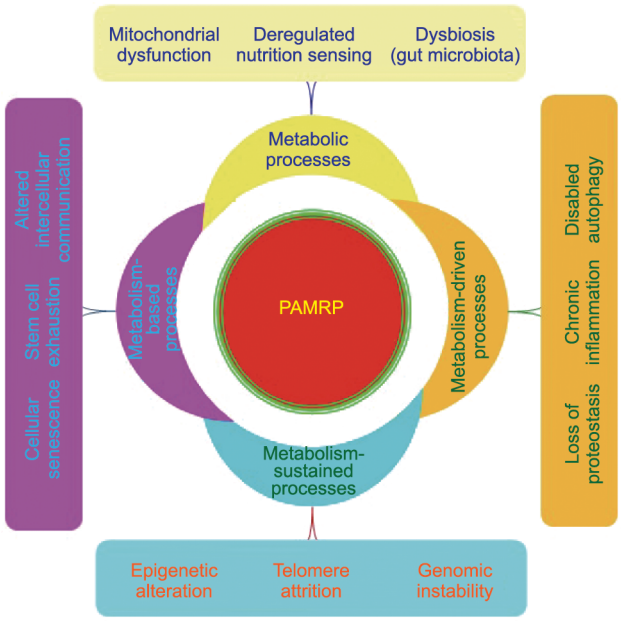

图1. 促衰老代谢重编程或代谢与衰老12个指标之间的关系[4]。

延缓、治疗，甚至逆转衰老过程的医学努力，并使其他干预措施具有合理性和合法性。

2. 促衰老代谢重编程（PAMRP）——衰老机制的统一学说

人类为什么会衰老以及如何衰老是长期以来一直令科学家们迷惑的两个交织问题。尽管我们在理解衰老生物学方面取得了长足的进展，但由于缺乏一个能够提供完整框架的中心假说来指导探索调控衰老的起始和进程的上游机制，我们的认识仍然处于碎片化的阶段。虽然研究者们已经提出了许多关于衰老的理论，并试图整合不同衰老相关表型和机制，以创建统一的理论[6–18]，但至今未有任何一个理论能够完整解密衰老过程。

关于衰老过程是程序性还是随机性的争论仍在继续：程序性理论认为衰老是指导早期生长发育的有序遗传程序的延续，而随机性假说则认为衰老是随机错误积累的后果。然而，这两种理论都无法独立解释衰老的复杂性。

2.1. PAMRP学说的解释

本文所提出的PAMRP学说认为，衰老由细胞代谢的退行性变化所决定，随着时间的推移逐渐发生。具体而言，衰老同时具有程序性和随机性，其起始需要两者的共同作用：通过退行性代谢改变而逐渐累积的促衰老底物（PAS）以及随机事件诱发的促衰老触发因子（PAT）。PAS和PAT两者的共同作用启动了代谢重编程（MRP），促使遗传程序发生相应的重塑，使机体发生细胞重编程（CRP）和基因重编程（GRP），最终导致衰老过程进入自我持续的过程。

人体的代谢是由基因预先编程的，但可以根据特定的情境通过表观遗传机制进行良性或不良重编程。随着机体的衰老，细胞内代谢途径发生显著变化，包括能量生成、营养物质利用和代谢物质管理过程的转变，并发展为一个相对固定的新的代谢模式，这就是代谢重编程。最初，这种MRP作为应对各种压力条件的适应性机制发挥作用。然而，这些适应过程伴随着分子损伤的累积，包括氧化应激诱导的DNA突变、蛋白质聚集和线粒体功能障碍，而这些损伤都是衰老的标志物和底物。随着时间的推移，这种MRP变得适应不良，进入自我维持的循环——维持异常代谢状态，并加剧基因表达和调控机制的退行性变化。最终，当达到一定阈值时，MRP触发遗传性衰老程序，影响细胞功能、组织稳态和机体整体健康（图2）。

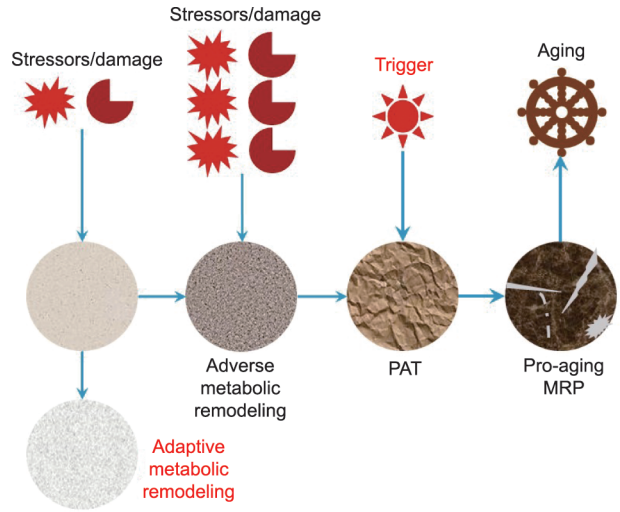

图2. 促衰老代谢重编程衰老学说示意图。

MRP可以在机体面临内源性和外源性细胞压力及代谢挑战时发生。最显著的MRP通常发生在以下四个阶段：

（1）从快速生长到生殖成熟的过渡阶段。这一阶段对应于机体发育过程的生成阶段，在此期间，细胞经历代谢的重大变化，以支持快速生长，并分化为特定的细胞类型而形成组织。MRP在为这些过程提供能量和构建材料方面起着至关重要的作用，因此我们将此阶段的MRP称为生成性MRP。

（2）从生育年龄的成年期到生育后年龄的过渡阶段。这一阶段对应于机体发育成熟后的组织维护和修复的再生期。因此，生成性MRP转换为再生性MRP（rMRP）。

（3）从生育后期到衰老过程的过渡阶段。这一阶段对应于个体生育后的快速退化期，在此期间，再生性MRP转换为退行性MRP（dMRP）。PAMRP学说适用于这一阶段。

（4）肿瘤发生过程中。这一阶段的特征是异常再生，正常细胞转化为癌细胞——这一过程涉及恶性转化，以不良代谢重编程（AdvMRP）引发的细胞失控生长为标志。

在生殖成熟后，MRP的主要目标是重新校准体内的代谢过程，以适应从快速生长向生殖以及体细胞维持和修复的总体过渡。这涉及能量代谢、营养利用、激素调节和代谢灵活性的调整，以支持维持而非生长，这从以下代谢转变中得以体现：

（1）从合成代谢向分解代谢的转变。在这一转变中，MRP延续了遗传发育程序，旨在建立和维持新的代谢平衡和稳态。这包括减少对合成代谢的依赖，增强分解代谢活动，以促进生存、体细胞健康和适应能力（即应对环境压力或快速从多种挑战和损伤中恢复的能力），同时支持生殖能力。如果没有这种MRP来调节合成代谢，机体将容易发生肿瘤性病变，因为曾经正常的合成代谢在发育后会变得过度且有害。相反，合成代谢过程的过度衰退，表现为蛋白质和DNA等生物分子合成的减少，是衰老的常见特征。

（2）从熵减过程到低熵维持阶段的转变。在完成机体结构发育后，MRP的第二个目标是通过保持能量稳态，尽量减少并减缓熵增过程或维持机体的低熵状态。熵是一种与能量相关的热力学参数，衡量体内无法用于做功或支持生化活动的能量水平。从机制上看，熵也是衡量失序或复杂性丧失程度的指标，反映了生物物理和生理结构及功能的退化。这种退化可能表现为蛋白质、DNA和RNA等大分子的错误折叠或构形构象变化，或组织和器官的损伤[1–11]。熵越低，机体在分子到整个身体的各个层次上表现出的秩序性、复杂性和完整性就越高[1,5]。MRP与熵之间的关系反映了支配生物系统的热力学原理。在机体的早期发育过程中，特定的细胞和组织经历熵减过程，因为合成代谢过程造就了机体的秩序性和复杂性。随后，机体经历MRP，旨在合成代谢和分解代谢之间调定并维持动态平衡，以对抗熵增过程。随着衰老，环境压力、细胞损伤和细胞成分破坏的累积效应导致熵增。这种增加会导致生物过程效率下降，促进衰老相关的退化过程。

（3）从活跃代谢向低基础代谢率（BMR）的转变。基础代谢率在衰老中起着重要作用，因为它直接影响能量消耗、机体组成和整体代谢健康。随着衰老，最大氧化磷酸化率或氧化能力驱动的能量生成率下降。调低最大氧化磷酸化率是一种保护性代谢机制，可以最大限度减少可导致氧化应激的活性氧（ROS）和其他代谢副产物的产生和积累，防止随着时间的推移损伤细胞和组织。较低的基础代谢率还提供了其他健康益处，如节省能量用于维持和修复，并诱导适量压力（激励反应），增强机体应对压力的能力。

（4）从氧化磷酸化向糖酵解的生物能转变。生物能学在生命过程中呈现出U形变化。高水平的厌氧糖酵解活动支持早期生命阶段（胚胎期、胎儿期、新生儿期、儿童期和青春期）的快速生长和发育。在成年期，机体达到更稳定的代谢状态，更多依赖氧化磷酸化进行能量生产，并减少或维持糖酵解。晚年或衰老阶段，线粒体功能下降，导致代谢方式从氧化磷酸化向糖酵解转变，能量生成逐渐减少。随着年龄增长，衰老细胞常表现出重塑的代谢特征，包括糖酵解增加。这种MRP可能是由生殖高峰后细胞质磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶（PEPCK-C）逐渐下降以及丙酮酸激酶（PK）相对增加所驱动的[12]。PEPCK-C通过增加三磷酸腺苷（ATP）周转、激活一磷酸腺苷（AMP）激活的蛋白激酶（AMPK）、促进燃料氧化和食物摄入来促进身体活动[12]。PEPCK-C对衰老的许多影响（包括寿命延长）需要AMPK信号通路的激活和（或）雷帕霉素靶标（TOR）信号的抑制。

在细胞水平上，当发育生长完成后，细胞经历CRP以决定细胞的命运，并面临四种可能的路径：

（1）过渡到有丝分裂后状态。细胞成为终末分化的体细胞，同时保持其再生能力，这对于维护、修复和细胞生存至关重要。

（2）进入细胞周期停滞状态。这会导致细胞衰老，细胞停止分裂但仍保持代谢活性。

（3）启动程序性细胞死亡。包括凋亡等过程，这有助于清除受损或不必要的细胞。

（4）继续生长程序。这可能导致不良的再生，增加癌变的风险。

MRP为CRP提供了必要的能量、合成前体和调节代谢物，从而控制细胞命运。这些代谢信号通路可以汇聚到转录因子和基因调控元件上，以协调代谢适应来应对生理变化或压力源。这种整合确保了细胞过程得到严格调控，并与机体整体代谢状态和需求保持一致。

2.1.1. 适应性代谢重编程（AdaMRP）与AdvMRP

AdaMRP（adaptive MRP）是一种有益且可逆的细胞代谢调整，使细胞和机体在压力条件下能够生存和发挥功

能。相比之下，AdvMRP（adverse MRP）是指细胞代谢中适应不良且通常不可逆的变化，这些变化促进疾病进展和衰老。AdvMRP通常由长期营养过剩、癌症、慢性炎症、神经退行性疾病及其他与衰老相关的过程引发。

2.1.2. rMRP与dMRP

rMRP（regenerative MRP）支持组织修复、再生和功能维持，而dMRP（degenerative MRP）则导致功能下降、组织损伤和疾病发生发展。rMRP和dMRP代表了代谢适应的两个方面。rMRP通过利用高效的能量生产、平衡的氧化还原状态和增强的自噬功能，修复和恢复组织功能，从而促进自我更新、自我修复和自我组织。相比之下，dMRP通常由慢性压力、衰老或疾病引发，导致能量生产受损、氧化应激增加、营养感应失调和细胞维护功能减弱。

2.1.3. 不良再生性代谢重编程（adverse rMRP）

当代谢重编程变得适应不良或失调时，它会转化为不良再生性代谢重编程，导致诸如过量的ROS产生与积累、慢性炎症、纤维化、干细胞功能和存活受损以及癌变等不良后果。

癌症是不良再生性代谢重编程的典型例子，它展现了再生与退化过程的双重特征。虽然癌细胞利用代谢重编程来支持其不受控制的生长与增殖，类似于再生过程，但这种重编程最终促进了机体正常组织功能与结构的退化。癌细胞可以形成PASs和PATs，影响近端和远端的正常组织和细胞，详见下一节。

有趣的是，癌细胞和衰老细胞源于生殖后成熟期内不同的CRP。癌细胞是不良再生性代谢重编程的典范，衰老细胞则代表了dMRP。尽管这两种类型的细胞具有独特的特征，尤其在其代谢方面，但它们都通过不同的机制共同促进了衰老过程，如下所述：

（1）癌细胞通过代谢重编程支持快速生长与增殖，通常表现出异常增强的合成代谢用于生物合成。这以Warburg效应为特征，即癌细胞即使在有氧环境下也主要依赖糖酵解。相比之下，衰老细胞倾向于转向更具分解代谢的途径，表现出氧化磷酸化能力的下降，并较少依赖线粒体呼吸生成ATP。

（2）尽管癌细胞偏向糖酵解，它们在氧气更丰富的环境中仍会在一定程度上利用氧化磷酸化。虽然衰老细胞的糖酵解活动可能比癌细胞更少，但它们仍显示出一定程度的糖酵解。这一转变常被称为衰老相关分泌表型（SASP），代谢变化推动了细胞的分泌特性。衰老细胞由于线粒体功能障碍而积累氧化应激，这进一步削弱了它们的代谢过程。这种压力是它们对周围组织造成损害的部分原因。

（3）癌细胞经常产生各种代谢物，如乳酸和致癌代谢物（如2-羟基戊二酸），这些代谢物可以影响肿瘤微环境并促进癌症进展。衰老细胞通常具有受损的自噬功能，导致受损细胞器和蛋白质的积累。这种功能障碍可以进一步加剧它们的代谢异常。

2.2. PAS和PAT

PAMRP学说认为，先存的PAS和新出现的PAT合并是衰老过程开始和进展的先决条件。这里，PAS指的是经历代谢变化的基本生物分子和结构，这些变化促进了衰老过程，如大分子（如DNA、RNA、蛋白质和脂质）和细胞器（如线粒体）的表达变化、功能损伤和（或）结构破坏。另一方面，PAT包含各种因素和机制，启动并推动衰老过程，如氧化应激、炎症和端粒缩短。这些触发因素可以是内源性的，源于机体内部，也可以是外源性的，源于环境影响。内源性触发因素涉及内部生物过程，包括随着时间自然变化的遗传、细胞和分子机制。外源性触发因素包括外部影响，如生活方式因素（如饮食、运动）、毒素暴露和环境压力[如污染和紫外线（UV）辐射]。

PAS和PAT可以相互作用并相互转化，代谢过程是这些相互作用的核心因素。持续暴露于内源性和外源性压力源可能导致代谢紊乱，这些紊乱会随着时间在细胞内积累。如果这些紊乱未能得到充分解决或纠正，则会促进衰老底物的形成。在衰老底物的存在下，衰老触发因子的出现导致代谢失衡，从而启动PAMRP（图2）。本质上，衰老底物与衰老触发因子之间的相互作用围绕着代谢过程展开。

2.3. PAMRP学说与其他现有理论的区别

一般认为，遗传程序在生殖成熟之前优先考虑生存、适应性和生长的关键方面。之后，它可能会让生存和适应性的轨迹自行发展。这是主流观点，涉及遗传程序和选择力量对寿命的决定因素——这种信念产生了几种解释长寿的理论，如拮抗多效性理论[13]和一次性躯体理论[14]等。然而，长寿的许多方面挑战了这些理论，具体如下：

（1）进化视角。从进化的角度来看，生物体的基本目标是生存和繁殖，这两者同样重要。生存为成功繁殖奠定基础，确保父母生命延续到下一代，并扩大种群。

（2）长寿基因。长寿基因存在于不同进化程度的动物中（如线虫和人类），且其序列在不同物种中高度同源和保守。长寿基因在百岁老人和超级百岁老人生活中发挥关

键作用，反驳了遗传程序和选择力量在个体繁殖成功后就抛弃个体生存的观点。

（3）拮抗多效性。尽管拮抗多效性几乎无处不在，但大多数实际的拮抗多效性等位基因在自然种群中仍未被发现。此外，描述延长寿命的等位基因的实验室研究从未发现任何早期适应性影响。

（4）生育能力与长寿。虽然在不同物种之间观察到生育能力与长寿之间存在负相关，但在单一物种内并不存在这种关系。例如，身体健康和身体状况良好的人通常表现出更好的生育能力和更长的寿命。此外，性成熟持续时间与寿命或保持生育能力的成熟后寿命之间的正相关关系是普遍认可并得到证据支持的，这与一次性躯体理论相悖。此外，西方国家人群的平均寿命大约是达到生殖成熟所需时间的6.5倍，这一事实不能简单地用权衡理论解释。

（5）生育期与寿命。女性的生育期较短，绝经通常发生在51岁左右。然而，与可以在七八十岁时仍能自然怀孕的男性相比，女性通常享有更长的整体寿命或成熟后寿命。

（6）生育与长寿。生育两个到三个孩子的女性往往比不生育孩子或生育多个孩子的女性活得更久，强调了生育与生存是相互交织的观点，并且不需要将资源优先分配给生育而不是生存。

PAMRP学说认为，长寿是由个体的同一个遗传程序或遗传蓝图所决定的，该程序最初支配早期的发展和生长，随后转变为维持个体生存和活力的机制。该遗传程序在生殖成熟时发生重编程，使有机体能够适应生殖后生活。实质上，早期发展和生殖后生命周期的遗传程序是一个持续的流程图，但在个体生命周期的每一个重大转折点都会发生重编程。在哺乳动物中，遗传程序的建立旨在维持适应性和生存，同时支持繁殖，与维持不同物种的最大寿命相一致。

根据PAMRP学说，自然选择不断且持续地应对有机体的基本和原始目标：生存和繁殖。在任何情况下，自然选择都不会对生存产生负面影响或支持躯体适应性的下降。换句话说，进化在躯体维护和繁殖能力上给予同等的重视。这种平等源于一个事实：在个体达到生殖成熟时，并不保证他们会有后代延续家族血脉；个体可能在达到生殖成熟很久后，甚至在高龄时仍会有孩子。因此，维持躯体适应性或优先考虑生存对确保繁殖成功至关重要。

在这些方面，PAMRP衰老学说本质上与Hayflick提出的理论[5]一致。两种理论都基于进化生物学、分子生物学和热力学原理的视角。我们的学说与其他学说的不同之处在于：它着重强调MRP导致GRP，特别是MRP为更好的生存建立了一种新的代谢平衡状态，同时维持繁殖能力。这个MRP指导着代谢活动的转变，从优先考虑生长和发展（以实现生殖的性成熟）转向优先考虑生存和维护，以维持生育能力。本质上，这种由MRP诱导的GRP将代谢从形态发生转折至形态稳态。

3. PAMRP衰老学说的支持证据

代谢包含了生物体内维持生命的所有生物化学反应。其主要功能包括将食物中的能量转化为细胞活动过程可用的形式；从食物中合成蛋白质、脂质、核酸和某些碳水化合物的构建模块；修复和处理受损的大分子，如DNA和蛋白质；排除代谢废物和外源物质。这些酶催化的反应使生物体得以维持生存、适应性、生长和繁殖。

3.1. 代谢与衰老过程

代谢的一个显著特征是基础代谢途径在不同物种间的保守性[15]。例如，参与柠檬酸循环的羧酸普遍存在于从单细胞细菌（如大肠杆菌）到大型多细胞生物（如大象）等各种生物中[16]。这些途径的进化保守性表明它们因高效而早期出现并被保留。这种保守性类似于衰老过程，后者发生在每个达到生殖成熟固定体型的多细胞动物身上，并在所有物种成员达到生殖成熟后，跨越几乎所有物种的界限。代谢与衰老之间的联系在于，人类的长寿现象与胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路（IIS）及sirtuins中的单核苷酸多态性相关联。

3.2. 熵——热力学原理与生命

熵是不可用于做功的能量量度，也是系统中混乱度、无序度、随机性或不确定性的度量。根据热力学的普遍定律，不可逆或自发过程只能朝着熵增的方向发展。这一原理适用于无机和生命系统。在生命系统中，混乱状态标志着机体内实质结构的恶化，如大分子（如蛋白质、DNA和RNA）的错误折叠或变形，或组织和器官的破坏[1–2]。“失去做功能力”与熵生成的相关性指的是分子、细胞、组织或器官生理功能的下降或丧失。在生命系统中，熵与能量代谢相关，维持低熵状态或高做功能量（自由能）状态对于保持细胞、器官和生物体的年轻和健康至关重要[1–2,5]。因此，熵增导致身体的逐步退化，这在衰老过程中表现得尤为明显。

3.3. 线粒体与能量代谢

线粒体在能量代谢中起着核心作用，通过代谢葡萄

糖、脂肪酸和氨基酸等营养物质来生产ATP，为细胞过程提供动力并维持代谢稳态。此外，线粒体在能量生产、ROS管理、钙调节、细胞凋亡、营养物质利用和氧化还原平衡中也至关重要。线粒体功能的干扰会对细胞稳定性产生深远影响，并导致各种疾病和与年龄相关病症的发生。随着生物体的衰老，线粒体特别容易受到损伤和发生功能失调，这是ROS的主要来源，进而导致细胞损伤和衰老。线粒体功能障碍是衰老的标志，许多导致线粒体功能障碍的因素也会导致细胞衰老[17]。

3.4. 热量限制与整体代谢

热量限制或卡路里限制（CR）是一种饮食方案，通过减少卡路里摄入而不导致营养不良来实现。CR是已知的延长寿命和改善健康的最有效干预措施，适用于从酵母到非人类灵长类动物和人类等多个物种[18]。CR的概念得到了在酵母、果蝇、线虫、小鼠、大鼠、猴子甚至人类等生物体上的大量研究支持。研究表明，CR能够延长寿命并延缓与年龄相关疾病的发生[19]。具体而言，减少30%的热量摄入可以显著降低成年人糖尿病、心血管疾病和癌症的发生率，并减少猴子[20]和人类[21]的衰老标志物。

越来越多的实验和临床证据表明，CR通过调节细胞代谢的关键控制因子发挥作用。它提高了AMPK（一种能量状态感知器，维持细胞能量稳态）和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶（糖异生中的激酶调节酶）的活性[22]，并增强了动物的氧化代谢，同时促进了人类的线粒体生物合成[23]。与此同时，CR抑制了哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR，营养可用性的重要感知器）、丙酮酸激酶活性和糖酵解[22]。

CR引发代谢适应，旨在促进能量保存和稳态，提高代谢效率。这些适应包括降低能量消耗、改善线粒体功能、减少ROS产生和氧化压力、增强抗压能力，以及改变营养物质利用途径。此外，CR还增加了自噬（细胞清理过程）并减少细胞老化（细胞衰老）。

3.5. 热量限制模拟剂(CRM)与代谢

CRM是指在不改变饮食习惯的情况下，模拟长期CR的抗衰老效果的化合物或干预措施。这些模拟剂旨在激活与CR相关的途径和代谢过程，起到类似于传统CR的作用。研究者已发现或证实了多种CRMs或CRM候选物，包括以下几类：①肠道脂肪和碳水化合物代谢抑制剂；②细胞内糖酵解抑制剂；③AMPK途径刺激剂；④sirtuin激活剂；⑤mTOR途径抑制剂；⑥多胺；⑦磷酸烯醇丙酮酸羧激酶（足以延缓许多与衰老相关的关键代谢和生理变化，并延长寿命）[2,22]。

AMPK、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD^+）-sirtuins、mTOR和胰岛素样生长因子1（IGF-1）是不同动物物种中衰老的主要保守代谢控制因子。CR和CMRs主要激活AMPK和NAD^+-sirtuins通路，同时抑制mTOR和IGF-1信号通路。

能够维持线粒体功能的药物属于CRM的一个亚类。被称为“炎性衰老”的慢性低度炎症状态，与衰老及年龄相关疾病密切相关。部分CRM药物（包括二甲双胍、阿司匹林、小檗碱、姜黄素和白藜芦醇）具有抗炎特性，可通过减轻炎症反应和氧化应激来促进更健康的衰老进程。

3.6. 促寿命或限制寿命的基因与代谢

促寿命基因/蛋白质及其信号通路（如FOXOs、NRF2、APOE、SIRT1/3/6、PPAR-α、PGC1-α、AMPK、TFEB、SREBP、NF-κB等）以及限制寿命的基因（如mTOR、胰岛素、IGF-1、生长因子等）主要作用于代谢。前者促进代谢稳态，而后者则导致代谢失衡[2]。

3.7. 衰老的基因表达特征与代谢

多项研究通过全面的RNA测序或其他技术对衰老转录组进行分析，持续报道了与代谢广泛相关的差异表达基因。这些基因包括由于编码线粒体蛋白的基因下调所导致的线粒体功能障碍、由于蛋白质合成机制下调所导致的蛋白质稳态丧失，以及炎症水平升高相关基因[24–25]。

3.8 衰老与代谢的特征

如图1所示，代谢（更确切地说，PAMRP）是机体衰老12个特征的核心主题[4]。PAMRP作为这些特征的共同因素，其中一些是由不良代谢变化直接引起、驱动、维持或相关的后果[17,28]。

3.9. 代谢组学年龄与生物年龄

代谢组学年龄是生物衰老研究中的一个概念，它基于代谢特征而非实际年龄评估个体的生物年龄。代谢组学——对生物样本（如血液、尿液或组织）中存在的小分子（代谢物）的研究——是确定代谢组学年龄的主要方法。这些代谢物是细胞过程的最终产物，其水平可以反映生物系统的功能状态。

代谢组学年龄通常使用预测模型来确定，分析一整套代谢物，借识别代谢生物标志物来估计生物年龄。这些生物标志物包括与衰老过程相关的特定代谢物或代谢物

模式。

大量证据表明，代谢组学在理解衰老和寿命方面将发挥关键作用[28–30]。例如，Yu等[29]证明了人类血清代谢特征依赖于年龄，并反映某些衰老过程，强调了代谢与衰老之间的联系。

4. PAMRP学说对抗衰老干预的潜在影响

根据我们的PAMRP学说，衰老过程是可预防、可延迟的，理论上也是可逆的，因为PAMRP本身可以被预防、延迟和逆转。PAMRP源于代谢紊乱的累积，导致在身体、器官、组织、细胞和分子层面形成PAS，从表观遗传改变到基因程序重塑。这一过程是可以预防、延迟和逆转的。

如上所述，CR作为健康生活方式的一部分，是已知的延长寿命和改善健康的最有效和最成功的干预措施。CR示范了一种调节细胞代谢关键控制因子的干预方法，旨在于不需要药物的情况下预防、延迟和逆转PAMRP。或者，CRMs——模拟长期CR抗衰老效果的化合物或干预措施——可用于解决PAMRP。以下是一些著名的CRMs [2]：①脂肪和碳水化合物代谢的肠道抑制剂，如阿卡波糖、二甲双胍和其他包括钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂在内的抗糖尿病药物；②细胞内糖酵解抑制剂，如2-脱氧-*D*-葡萄糖、尿囊素，以及己糖激酶（HK）、磷酸果糖激酶（PFK）、PK、乳酸脱氢酶（LDH）和丙酮酸脱氢酶激酶（PDK）的抑制剂；③AMPK能量感知途径的刺激剂，如二甲双胍、黄连素和槲皮素；④ sirtuin激活剂，如白藜芦醇，以及NAD^+及其前体药物[如烟酰胺单核苷酸（NMN）和烟酰胺核苷]；⑤ mTOR途径的抑制剂，如雷帕霉素类似物；⑥多胺，如亚精胺和斯巴明（spamine）；⑦磷酸烯醇丙酮酸羧激酶激活剂。

已知上述化合物可以通过抑制促衰老因子和激活抗衰老因子来调节细胞代谢并维持代谢稳态。值得注意的是，这些化合物中的大多数（如果不是全部）作用于多个代谢调节分子和信号通路。这种多靶向效应构成了它们的抗衰老和延寿效能，反映了多药理学的原则："一剂多靶"范式[30]。例如，二甲双胍作为一种双胍类的口服抗糖尿病药物和胰岛素增敏剂，展现出多效模式：激活AMPK以增强细胞能量代谢，抑制mTOR途径以改善营养感知，抑制线粒体电子传递链的复合体I以降低氧化压力、抑制炎症、减轻脂肪细胞衰老、诱导自噬，并影响肠道微生物群的变化等。

理论上，所有12个衰老标志[4]都可能是抗衰老干预的目标。如图1所示，这些标志要么直接涉及代谢过程，要么是由代谢驱动、维持和基础的。CRMs在缓解PAMRP方面的验证效果源于它们多药理特性所赋予的调节多个衰老标志的能力[2,30]。

同样重要的是，目前没有能够完全逆转PAMRP的灵丹妙药或全能干预措施。然而，健康的生活方式对于预防、延迟甚至逆转衰老过程是至关重要的，CR可作为有效的饮食方案对抗PAMRP [30]。

5. 总结

PAMRP学说认为，衰老是由细胞代谢的退行性变化随时间推移所驱动的。衰老需要PAS的积累，这些PAS通过环境刺激引起的表观基因组改变、遗传易感性和（或）基因组损伤所导致的代谢变化累积而成。此外，随机内在和外在事件所产生的PAT的出现也是必要的。PAS与PAT合力启动了MRP，导致细胞发生CRP和GRP。这一过程最终引发衰老过程的由基因程序所主导的自我延续性进展。PAMRP学说统一并整合了基因程序和随机假说。

虽然我们的假说从代谢的角度提供了对衰老启动和进展机制的新见解，但未来研究需要更多坚实和结论性的证据。因此，未来值得重点关注的研究应聚焦于进一步验证PAMRP学说。此外，衰老生物学和抗衰老管理的未来研究方向应关注以下关键问题：

（1）尽管许多维持代谢的化合物（包括CRMs），已在动物模型中研究其抗衰老效果，但其在人体中的有效性亟待验证。需要进行大规模的临床试验，以确定其在人群中的有效性。

（2）需要阐明PAS和PAT的实质内容并确定其定量水平。准确测量这些因素将有助于开发更精确的针对PRMRP的抗衰老干预方法。

（3）探索管理生命过程中关键阶段的两个至关重要的代谢转变机制：首先，在生殖年龄向生殖后期转变时，保护从生成MRP到再生MRP的过渡，以防止过早衰老；其次，在个体进入衰老过程时，延迟从rMRP到dMRP的转变，以推迟"正常"衰老过程。

（4）鉴于衰老是一个多因素的过程，其中涉及PAS和PAT，仅针对一个因素或信号通路不足以预防、延迟或逆转衰老。因此，强烈建议研究针对抗衰老治疗的多靶点药理学策略[2,30]，重点关注PAMRP的决定因素。探索结合药物与生活方式改变（如饮食和日常锻炼）的"多重干预"方法也是非常有价值的。

Compliance with ethics guidelines

Zhiguo Wang and Baofeng Yang declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

References

[1] Wang Z. The entropy perspective of human illness and aging. Engineering 2022;9:22–6.
[2] Wang Z. Anti-aging polypharmacology. Cambridge: Cambridge Scholars Publishing; 2024.
[3] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell 2013;153(6):1194–217.
[4] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: an expanding universe. Cell 2023;186(2):243–78.
[5] Hayflick L. Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both. PLoS Genet 2007;3(12):e220.
[6] Barja G. Towards a unified mechanistic theory of aging. Exp Gerontol 2019; 124:110627.
[7] Lemaître JF, Moorad J, Gaillard JM, Maklakov AA, Nussey DH. A unified framework for evolutionary genetic and physiological theories of aging. PLoS Biol 2024;22(2):e3002513.
[8] Kelly DP. Cell biology: ageing theories unified. Nature 2011;470(7334):342–3.
[9] SohalRS, AllenRG. Relationship between metabolic rate, free radicals, differentiation and aging: a unified theory. Basic Life Sci 1985;35:75–104.
[10] Papaconstantinou J. Unifying model of the programmed (intrinsic) and stochastic (extrinsic) theories of aging. The stress response genes, signal transduction-redox pathways and aging. Ann N Y Acad Sci 1994;719 (1):195–211.
[11] Wand AJ, Sharp KA. Measuring entropy in molecular recognition by proteins. Annu Rev Biophys 2018;47:41–61.
[12] Feng Z, Hanson RW, Berger NA, Trubitsyn A. Reprogramming of energy metabolism as a driver of aging. Oncotarget 2016;7(13):15410–20.
[13] Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. Evolution 1957;11(4):398–411.
[14] Kirkwood TB. Evolution of ageing. Nature 1977;270(5635):301–4.
[15] Pace NR. The universal nature of biochemistry. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(3):805–8.
[16] Smith E, Morowitz HJ. Universality in intermediary metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(36):13168–73.
[17] Wiley CD, Campisi J. The metabolic roots of senescence: mechanisms and opportunities for intervention. Nat Metab 2021;3(10):1290–301.
[18] Waziry R, Ryan CP, Corcoran DL, Huffman KM, Kobor MS, Kothari M, et al. Effect of long-term caloric restriction on DNA methylation measures of biological aging in healthy adults from the CALERIE trial. Nat Aging 2023; 3(3):248–57.
[19] Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. Science 2010;328(5976):321–6.
[20] Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. Science 2009;325(5937):201–4.
[21] Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. Calorie restriction in humans: an update. Ageing Res Rev 2017;39:36–45.
[22] Yuan Y, Hakimi P, Kao C, Kao A, Liu R, Janocha A, et al. Reciprocal changes in phosphoenolpyruvate carboxykinase and pyruvate kinase with age are a determinant of aging in caenorhabditis elegans. J Biol Chem 2016;291(3):1307–19.
[23] Burgess SC, He T, Yan Z, Lindner J, Sherry AD, Malloy CR, et al. Cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase does not solely control the rate of hepatic gluconeogenesis in the intact mouse liver. Cell Metab 2007;5 (4):313–20.
[24] Schaum N, Lehallier B, Hahn O, Pálovics R, Hosseinzadeh S, Lee SE, et al. Ageing hallmarks exhibit organ-specific temporal signatures. Nature 2020; 583(7817):596–602.
[25] Frenk S, Houseley J. Gene expression hallmarks of cellular ageing. Biogerontology 2018;19(6):547–66.
[26] López-Otín C, Galluzzi L, Freije JMP, Madeo F, Kroemer G. Metabolic control of longevity. Cell 2016;166(4):802–21.
[27] Hertel J, Friedrich N, Wittfeld K, Pietzner M, Budde K, Van der Auwera S, et al. Measuring biological age via metabonomics: the metabolic age score. J Proteome Res 2016;15(2):400–10.
[28] Menni C, Kastenmüller G, Petersen AK, Bell JT, Psatha M, Tsai PC, et al. Metabolomic markers reveal novel pathways of ageing and early development in human populations. Int J Epidemiol 2013;42(4):1111–9.
[29] Yu Z, Zhai G, Singmann P, He Y, Xu T, Prehn C, et al. Human serum metabolic profiles are age dependent. Aging Cell 2012;11(6):960–7.
[30] Wang Z, Yang B. Polypharmacology: principles and methodologies. Gewerbesrasse: Springer Nature (Switzerland AG); 2022.