

综述与编译

脂肪代谢：联系生殖与衰老的纽带^{*}

湖南师范大学 生命科学学院 蛋白质化学与发育生物学教育部重点实验室 (410081)

颜 晗综述 李国林 印大中审校

摘 要 生殖能力与长寿之间是否存在一种平衡关系，一直存在争议，其重要原因之一就是缺少一个联系生殖能力与长寿的实质性纽带。研究者们在线虫上进行的实验发现：脂肪代谢不仅与胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路这一高度保守的衰老相关信号通路密切相关，而且受线虫生殖腺的信号调控，其生殖腺干细胞能产生一种促进脂肪储备的信号，进而加速衰老；而其生殖腺体细胞却能产生一种促进脂肪水解的信号，进而延长线虫寿命。这些结果表明，脂肪代谢是联系生殖与衰老的纽带。

关键词 限食；生殖；衰老

自从 Kirkwood^[1]基于 Weismann 的“种质”和“体质”的概念于 1977 年提出“弃置体衰老理论”后，生殖与衰老的关系就备受研究者的关注^[2]。虽然，对高等生物和人类而言，生殖与衰老是否直接相关^[3-4]，延缓衰老是否必然会导致生殖力下降^[5-6]，这些问题都还存在一定争议^[3-6]；但近年来，研究者们在线虫和果蝇等模型上发现了一个现象：在它们的生殖腺，生殖干细胞（一种存在于生殖腺，能更新且可以分化产生生殖细胞的干细胞）能产生一种加速衰老的信号，而体细胞却能产生一种延缓衰老的信号^[7-8]，这表明，生物进化过程中，“为了最大限度地扩大种群密度，则以放弃长寿为代价”^[1]。

而另一方面，限食（Dietary restriction）目前已成为延长寿命的一种重要的方法^[9]。现有研究^[10]表明，限食不仅与神经内分泌信号通路密切相关，而且，限食在延缓衰老的同时，也可能会导

致机体脂肪储备减少和生殖力下降^[11]。这似乎更进一步表明，在有限的自然资源条件下，机体的确在长寿和生殖之间存在一种平衡，限食可以促进机体燃烧脂肪，进而延缓衰老。换句话说，脂肪代谢相关的信号通路，可能就是联系限食、生殖和衰老的纽带。

1 生殖系统通过影响脂肪的储备而影响衰老

在果蝇和小鼠中，脂肪组织与生殖系统也能够对寿命起调节作用^[6,12-14]，但脂肪组织和生殖系统调控寿命的机制仍未明了。最近，Wang 等^[15]利用激光消融术和突变的方法耗竭生殖干细胞后，肠细胞中脂滴也随之减少（脂肪通常储存在肠细胞中）；而诱导生殖干细胞的过度增殖，可导致脂肪储备的增加。这表明生殖干细胞可能直接控制脂肪的储备。另一方面，通过 RNA 干扰阻断甘油三酯酶的表达，将逆转因生殖干细胞耗竭引起脂肪储备的减少，并将导致寿命缩短；而酯酶的过表达能减少脂肪储备，并延长寿命^[15]。以上研究表明，脂肪代谢是联系线虫生殖系统状态与寿命之间的纽带，生殖干细胞发出的信号会促进脂肪储备，进而加速衰老；而生殖干细胞耗竭后，生殖系统的体细

^{*}基金项目：国家科技计划 863 项目（2008AA02Z411）

国家自然科学基金（30800207）

湖南师范大学博士启动基金（53112-1392）

胞发出的信号会促进脂肪水解, 进而延长寿命。

进一步的研究^[15]揭示, 对正常个体而言, 失活 FOXO/DAF-16 既不能降低酯酶表达, 也不能增加脂肪储量, 但对生殖干细胞耗竭的个体而言, 失活 FOXO/DAF-16 却能恢复脂肪的储备, 肠细胞内存在生殖干细胞和生殖腺体细胞的信号靶分子。在生殖干细胞耗竭时, 主要是通过引起肠细胞 FOXO/DAF-16 的核定位, 进而实现导致线虫寿命延长^[16]。而且经遗传筛选鉴定发现, kri-1, daf-12 和 daf-16 3 种基因是必需基因^[16], 虽然在激活 FOXO/DAF-16 上, kri-1 和 daf-12 都很重要, 但只有 kri-1 是增强酯酶的表达和降低脂肪储备所必需的^[15]。这些发现表明: 生殖干细胞发出的信号能抑制 FOXO/DAF-16, 而生殖干细胞耗竭时, 生殖系统的体细胞发出的信号却能激活 FOXO/DAF-16; 生殖干细胞耗竭促进肠细胞脂肪代谢的过程是通过激活 KRI-1-DAF-16 实现, 而不是通过包含 DAF-12 的通路实现。

2 胰岛素/胰岛素样生长因子信号通路 (insulin/insulin-like growth factor signaling pathway, IIS)

IIS 是一条高度保守的信号通路, 它与脂肪储备和衰老密切相关^[11]。胰岛素 (负责调节机体的新陈代谢) 和胰岛素样生长因子-I (参与生命体的生长) 是这条通路的 2 个重要激活因子, IIS 一旦被胰岛素和胰岛素样生长因子-I 激活, 将作用于下游的基因或蛋白, 调控脂肪等营养物质的代谢和贮存、胚胎的生长和发育以及出生后组织中细胞的增殖和凋亡^[17]。IIS 在进化上高度保守, 其重要组成部分既存在于酵母这样的低等生物, 也存在于包括人类在内的高等生物^[11]。

在线虫中, 如果 daf-2 基因 (编码胰岛素受体) 或 IIS 的其它基因发生突变后, 将导致 IIS 缺陷, 进而引起转录因子 FOXO/DAF-16 的核定位, 加速脂肪水解, 并导致寿命延长; 相反, 如果强化 IIS, 将阻止 FOXO/DAF-16 的核定位, 促进脂肪储备, 并导致寿命缩短^[7,18]。

由于 IIS 缺陷能引起多种细胞的 FOXO/DAF-16 的核定位, 而在生殖干细胞耗竭时, 主要引起肠细胞 FOXO/DAF-16 的核定位, 因此, 肠细胞至少是 IIS 和生殖干细胞信号的靶细胞之一。最新研究^[15]结果表明, IIS 缺陷能增加线虫肠细胞内酯酶的表达, 降低脂肪储备, 并延长寿命; 而反过来, 降低肠细胞酯酶表达亦能部分抑制 IIS 缺陷引

起的寿命延长。

最近, 另一研究^[19]结果表明, 如果通过遗传手段使 IIS 产生的信号减少到临界阈值以下, FOXO/DAF-16 的激活将不再需要来自生殖腺体细胞的信号。这说明生殖系统的信号只能在一定程度上影响 IIS, 而不能完全控制 IIS。

3 总结与展望

在线虫体内, IIS 和生殖干细胞的信号都能抑制肠细胞 FOXO/DAF-16 的核定位, 进而抑制脂肪代谢, 加速衰老进程; 而 IIS 缺陷和生殖腺体细胞的信号都能促进肠细胞 FOXO/DAF-16 的核定位, 进而促进脂肪代谢和延缓衰老进程; 而且, 来自生殖腺的信号对 IIS 也具有重要影响。这些研究结果表明, 脂肪代谢对衰老具有重要意义, 生殖系统产生的信号通过作用于脂肪代谢, 可进一步影响衰老进程。

现有的研究虽然已经确定了肠细胞 FOXO/DAF-16 为线虫 IIS 和生殖腺信号的靶分子之一, 但脂肪代谢、生殖和衰老三者之间相互作用的分子机制尚不清楚。果蝇生殖干细胞耗竭同样能够延长寿命^[8], 因此果蝇的生殖与衰老是否也是通过脂肪代谢联系起来的亦亟待解决。哺乳动物体内是否存在相似的机制至今仍无定论。这些问题的解决将证明脂肪代谢是调控增殖和衰老的保守环节, 它为进一步发现控制人体寿命的途径和寻找更好的治疗衰老相关疾病的方法奠定了基础。

参考文献

- 1 Kirkwood TBL. Evolution of aging. *Nature*, 1977; 270 (5635): 301 - 304
- 2 李国林, 印大中. 近代衰老理论研究进展. *中国老年学杂志*, 2008; 28 (8): 824 - 827
- 3 Gavrilov LA, Gavrilova NS. Evolutionary theories of aging and longevity. *Scientific World J*, 2002; 2 (4): 339 - 356
- 4 Westendorp RGJ, Kirkwood TBL. Human longevity at the cost of reproductive success. *Nature*, 1998; 396 (6713): 743 - 746
- 5 Partridge L, Gems D, Withers DJ. Sex and death: What is the connection? *Cell*, 2005; 120 (4): 461 - 472
- 6 Sgro CM, Partridge L. A delayed wave of death from reproduction in *drosophila*. *Science*, 1999; 286 (5449): 2521 - 2524
- 7 Arantes-Oliveira N, Apfeld J, Dillin A *et al.* Regulation

- of life - span by germ - line stem cells in caenorhabditis elegans. Science, 2002; 295 (5554): 502 - 505
- 8 Flatt T, Min KJ, D'Alterio C *et al.* Drosophila, germ - line modulation of insulin signaling and lifespan. Proc Natl Acad Sci USA, 2008; 105 (17): 6368 - 6373
- 9 Piper MDW, Bartke A. Diet and aging. Cell Metabolism, 2008; 8 (2): 99 - 104
- 10 李国林, 印大中. 限食延缓衰老最新研究进展. 国外医学老年医学分册, 2008; 29 (1): 1 - 3
- 11 Longo VD, Finch CE. Evolutionary medicine: From dwarf model systems to healthy centenarians? Science, 2003; 299 (5611): 1342 - 1346
- 12 Hwangbo DS, Gersham B, Tu MP *et al.* Drosophila dfoxo controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body. Nature, 2004; 429 (6991): 562 - 566
- 13 Blüher M, Kahn BB, Kahn CR. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. Science, 2003; 299 (5606): 572 - 574
- 14 Giannakou ME, Goss M, Junger MA *et al.* Long - lived drosophila with overexpressed dfoxo in adult fat body. Science, 2004; 305 (5682): 361
- 15 Wang MC, O'Rourke EJ, Ruvkun G. Fat metabolism links germline stem cells and longevity in *C. elegans*. Science, 2008; 322 (5903): 957 - 960
- 16 Berman JR, Kenyon C. Germ - cell loss extends *C. elegans* life span through regulation of daf - 16 by kri - 1 and lipophilic - hormone signaling. Cell, 2006; 124 (5): 1055 - 1068
- 17 Vijg J, Campisi J. Puzzles, promises and a cure for ageing. Nature, 2008; 454 (7208): 1065 - 1071
- 18 Ackermann M, Bijlsma R, James AC *et al.* Effects of assay conditions in life history experiments with drosophila melanogaster. J Evol Biol, 2001; 14 (2): 199 - 209
- 19 Yamawaki TM, Arantes - Oliveira N, Berman JR *et al.* Distinct activities of the germline and somatic reproductive tissues in the regulation of caenorhabditis elegans' longevity. Genetics, 2008; 178 (1): 513 - 526

(2009 - 02 - 24 收稿)

慢性阻塞性肺疾病预后评价指标的研究进展^{*}

河南中医学院附属第一临床医学院

河南中医学院老年医学研究所 (450008)

河南中医学院附属第一临床学院呼吸科 (450000)

李彬综述

李建生

审校

余学庆

摘 要 慢性阻塞性肺疾病有很高的发病率和死亡率。近年来,有关慢性阻塞性肺疾病的预后和死亡预测因子的众多指标成为目前国内外研究的热点。本文通过查阅国内外文献,对反映慢性阻塞性肺疾病预后的指标作一简要综述。

关键词 慢性阻塞性肺疾病; 疾病预后; 评价指标

慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种具有气流受限特征的肺部疾病, 气流受限不完全可逆, 呈进行性发展。COPD 有很高的发病率和死亡率, 其影响因素较多。近年来, 有关评价 COPD 结局指标方面的研究已取得一定进展, 尤其在生物学指标、生理学指

标、相关量表、营养学指标及综合指标方面。查阅近 10 年来国内外相关文献, 现综述如下。

1 生物学指标

COPD 是呼吸系统常见病, 近年研究发现多种细胞因子和炎症介质与该病病情程度、预后密切相关。

1.1 C 反应蛋白 (C - reactive protein, CRP)

Dahl 等^[1] 为确定血清 CRP 升高能否预测 COPD 入院治疗以及死亡的发生, 开展了一项队列研究, 对 1302 例气道阻塞患者平均随访 8 年, 匹

^{*} 国家十一五科技支撑计划项目 (2006BA D4A13)

国家中医药管理局中医药行业科研专项 (2007070182007) 资助